

1. Что такое фенотоз? По аналогии с каким биологическим явлением предложен этот термин? Приведите примеры фенотоза из живой природы. Существуют ли примеры фенотоза с доказанным механизмом?

Фенотоз — запрограммированная смерть организма. По аналогии с апоптозом — запрограммированной смертью клетки. Организмы, которые размножаются один раз в жизни, быстро умирают после размножения — соя, резушка Таля, бамбук, агава, гигантская мадагаскарская пальма, из животных — шмелевидные двупятнистые осьминоги, поденка, богомолы, австралийская сумчатая мышь. Если удалять цветonoсные побеги/размножать вегетативно/ослепить осьминожку/семена организм проживет существенно дольше.

2. Сформулируйте два главных подхода к объяснению причин старения. Есть ли, по вашему мнению, биологический смысл у старения, и если есть, то в чем он заключается?

Старение — накопление случайных поломок в сложной системе «организм».

Старение — этап развития организма, запрограммированный в геноме

Очевидно, есть. Но ответить зачем - сложно. К тому же может наступить перенаселение ареала, что не особо полезно, т.к. Все просто не смогут прокормиться и в определенный момент популяция может просто вымереть. С другой стороны, есть же животные, которые живут практически вечно (бесконечно?), но, наверное, они редко размножаются.

В презентации еще нашла:

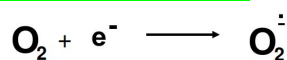
1) усиливает давление естественного отбора и ускоряет смену поколений

3. Исходя из предположения о генетической запрограммированности старения, какие возможны подходы к замедлению или остановке этого процесса? Вкратце опишите перспективы применения этих подходов и возможные ограничения.

Генетическая модификация. (Конкретнее, наверняка система CRISP/Cas9 (из самого крутого сейчас) для редактирования геномов эукариот, при том на ранних стадиях онтогенеза, то бишь на относительно неразвитых эмбрионах. Ну, понимаешь - эта система для клеток, а сразу во всем организме отредактировать клетки сложно)

Не совсем понимаю про перспективы (ну будут люди жить, так ведь первыми это получат сильные мира сего, а от этого миру только хуже будет), но ограничения - точно этические и это очень важно. И скорее всего денежные + возрастные, т.к. Перенаселение планеты никто не отменял.

4. Свободнорадикальная теория старения. Предполагаемое место митохондрий в современном варианте этой теории.



Супероксид - радикал

Во время дыхания образуются свободные радикалы, и все портят. Повреждения накапливаются.

Повреждение ЭТЦ и/или временная нехватка кислорода приводит к длительному

«зависанию» переносчиков электронов в восстановленном состоянии.



5. Принцип действия «ионов Скулачева» как способа адресной доставки веществ в митохондрии. Отличие соединений класса SkQ от традиционных антиоксидантов.

Обычные антиоксиданты: 1) неадресованные; 2) одноразовые; 3) радикальные формы оксидантов не менее опасны, чем супер-оксид радикал.

Проникающие ионы: жирные и заряженные: митохондрия - единственное отрицательно заряженное место в клетке => адресованные, Антиоксидант линкер ион Скулачева.

Приходит в митохондрию, забирает ион, возвращается в первоначальную форму => еще и многократный. SkQ предотвращает окисление митохондриального кардиолипина посредством АФК

6. Как бы Вы могли объяснить широту спектра действия соединений ряда SkQ? В чем причина эффективности на большом наборе моделей заболеваний? Митохондрии сильно влияют на старение(или наоборот), а болезни чаще нападают на организм в старости. SkQ действует адресно на митохондрии, поэтому и работает.

7. Почему первым лекарственным препаратом, содержащим митохондриально-адресованный антиоксидант, стали именно глазные капли? Ткани глаза особенно уязвимы для окисления, поскольку: Кванты света способны превращать кислород в свободные радикалы. Глаз, наряду с легкими, самое насыщенное кислородом место в организме, а кислород - главный враг, с которым мы боремся. Важнейшие ткани глаза относятся к нервной системе, клетки которой легко гибнут при даже незначительном окислительном повреждении

8. Какие Вы видите преимущества и недостатки у лекарств (существующих и находящихся в стадии разработки) на основе SkQ? Лекарство, наличие в котором действующего вещества можно определить только масс-спектрометром подозрительно похоже на плацебо. Алсо они почему-то не работают на почках, как нам поведал товарищ Плотников.

9. Зачем нужна запрограммированная смерть одноклеточным эукариотам?

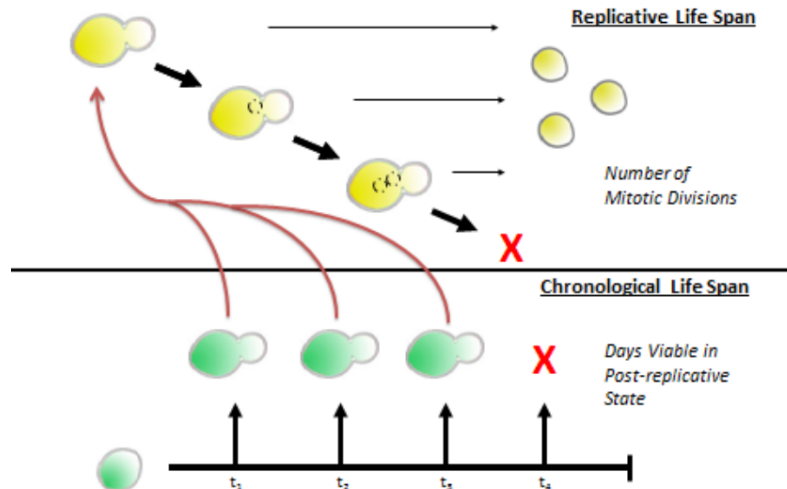
Одной из основных функций апоптоза у одноклеточных эукариот является уничтожение мутантных или инфицированных клеток. Механизмы программируемой клеточной гибели могут быть сопряжены с процессами дифференцировки. Примерами чему служат избирательная гибель ядра у конъюгирующих инфузорий или массовая гибель эпимастигот с появлением трипомастигот (сложные слова, которые ворд подчеркивает - это названия стадий в цикле развития) в процессе жизненного цикла паразитического жгутиконосца *Trypanosoma cruzi* Апоптоз также участвует в процессах морфогенеза при образовании плодовых тел у миксобактерий и слизевиков. В дрожжевых популяциях стареющие и повреждённые клетки погибают путём апоптоза в условиях недостатка питательного субстрата с целью обеспечения питания молодых и здоровых особей

Нашла в презентации:

при истощении питания часть клеток умирает, их содержимым питаются остальные.

Запрограммированная смерть *Chlamydomonas reinhardtii* полезна для выживших, простой лизис - нет важно для паразитов: чтоб не убить хозяина слишком рано (малярия), либо чтобы снизить силу иммунного ответа (*Leishmania major*) чтобы поддержать симбионта: суточный ритм смертей системы *Dunaliella*–*Halobacterium* (Great Salt Lake). Автосинхронизация смертей. очистка популяции от «заразных» - альтруистическая смерть одноклеточного организма, зараженного вирусом (бактериофагом).

10. Назовите две модели старения дрожжей *S. cerevisiae*. Какая из них наиболее пригодна для моделирования старения человека? Хронологическое и репликативное.



Репликативное старение дрожжей — закономерное замедление и последующая остановка клеточных делений дрожжей в результате митоза, считая с момента отпочковывания молодой клетки от более крупной клетки дрожжей.

Известно, что в старой клетке накапливаются экстрахромосомные кольцевые рибосомальные ДНК, поврежденные белки и белковые агрегаты, неспособные к протеолизу. По-видимому, эти факторы негативно влияют на старую клетку, их накопление в одной клетке и её дальнейшая гибель предотвращает распространение поломанной ДНК и другого мусора в популяции.

Временное или хронологическое старение дрожжей основывается на изучении выживания клеток в стационарной дрожжевой культуре во времени. Оно не зависит от делений клеток, а характеризуется лишь временем и процентом выживающих клеток в данный момент времени. Изучение механизма хронологического старения дрожжей привело к неожиданному выводу, что смерть клеток в стационарной культуре наступает в результате отравления их собственными метаболитами, в частности уксусной кислотой. Тем не менее это не останавливает многих ученых в изучении хронологического старения дрожжей

А это было в презентации

Хронологическое старение: клетки в жидкой культуре растут до стационарной плотности, живут 2 – 3 недели, потом умирают. - Хронологическое старение - модель старения высших организмов?

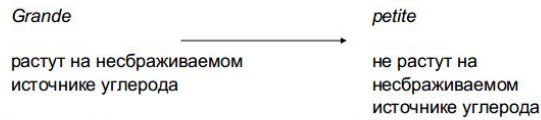
много работ типа: ограничение по калориям, усиление антиоксидантной защиты, мутации по гомологам-ортологам апоптозных генов млекопитающих продлевали жизнь в этой модели но: в воде живут годами в среде со стабилизированным pH –тоже. все дело – в отравлении уксусной кислотой!

11. В чем различия энергетики дрожжей дикого типа и дрожжей без митохондриальной ДНК?

Я ничего не знаю по этому поводу, но нашла это:

Немного на тему митоптоза (не путать с апоптозом)

Клетки *S. cerevisiae* часто мутируют или теряют митохондриальную ДНК



Клетки *petite* растут медленно, но устойчивы к стрессам.
Устойчивость к митохондриальным ядам; активация
retrograde response и, как следствие, экспрессия MDR.

57

12. Назовите наиболее распространенные почечные заболевания и когда они возникают

Острая почечная недостаточность, нефропатия



13. Какие механизмы повреждения являются общими для большинства почечных патологий

повреждающие факторы -> дисфункция митохондрии, окислительный стресс -> повреждение и гибель клеток -> дисфункция органа

14. В чем заключается защитный механизм preconditionирования почки?

Стратегия защиты путем подготовки органа



15. Какие вещества тестируются в мире и в России как нефропротекторы? Соли лития?

16. Почему клетки многоклеточных организмов живы (до поры до времени), хотя они и содержат в себе все компоненты программы клеточной смерти?

Для того, чтобы клетка вступила в апоптоз, нужен сигнал.

Апоптотические сигналы внешние: «рецепторы смерти», эффекторные каспазы, повреждения ДНК, различные стрессы

Антиапоптотические сигналы внутренние: факторы роста; интегрины, межклеточные контакты и др.

Митохондрии выполняют роль «контрольно-пропускного пункта» апоптотического сигнала.

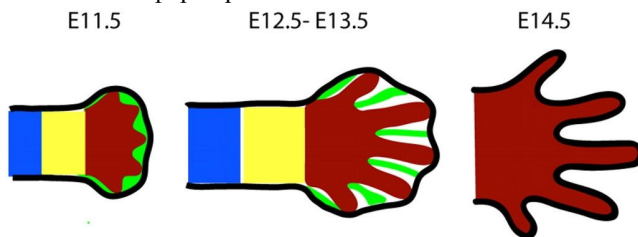


17. Для чего нужна запрограммированная клеточная смерть животным? Приведите примеры

В организме можно выделить четыре функции, которые выполняет апоптоз:

- 1) формирование органов в эмбриогенезе
- 2) ликвидация ненужных органов в эмбриогенезе
- 3) контроль числа клеток в организме
- 4) уничтожение дефектных и вредных клеток

В качестве примера выполнения первой функции можно назвать формирование конечности у высших позвоночных. Клетки эмбриона, расположенные между зачатками пальцев, отмирают путем апоптоза, обеспечивая формирование пятипалой конечности.



В качестве примера выполнения второй функции можно привести исчезновение целого ряда органов в ходе эмбриогенеза человека. Так, в процессе онтогенеза у нас в качестве органа выделения сперва закладывается пронефрос, который затем исчезает. В ходе внутриутробного развития у мальчиков исчезают Мюллеровы каналы, а у девочек – Вольфовы, что обеспечивает нормальное развитие половых органов.

Третья из перечисленных функций также встречается в онтогенезе. В ходе эмбрионального развития у человека образуется примерно двукратный избыток нейронов. Эти клетки вступают в острую конкуренцию друг с другом за ростовые факторы и за доступ к ткани, которую надо иннервировать. Проигравшие в конкуренции нейроны погибают путем апоптоза.

Примеры четвертой функции апоптоза многочисленны и разнообразны. В частности, они связаны с деятельностью иммунной системы. В процессе дифференцировки в тимусе образуются Т-лимфоциты, несущие особые рецепторы, способные распознавать чужеродные антигены - Т-рецепторы. Некоторые из этих рецепторов узнают в качестве чужеродных собственные молекулы организма – клетки с такими рецепторами могут причинить организму большой вред. Они могут атаковать собственные клетки как чужие, убить их и вызвать развитие аутоиммунных заболеваний. Другие рецепторы не узнают никаких молекул - клетки, несущие их, будут совершенно бесполезны. И те, и другие лимфоциты не покидают тимуса, а уничтожаются в нем путем апоптоза.

18. Регуляция активности протеолитических ферментов, осуществляющих запрограммированную клеточную смерть у животных.

Вот тут я снова не понимаю, что они хотят. У вас как-то либо слишком сложно, либо слишком легко. Я не понимаю, что от меня тут хотят - все каскады и сигнальные механизмы или две строчки каких-то общих слов. Но насколько я поняла, это регуляция “Рецептора смерти” (см.

- DISC собирается на внутриклеточном DD домене «рецепторов смерти»
- Сборка DISC и передача сигнала апоптоза регулируется за счет:
 - связывания рецептора с лигандом,
 - ингибирования активации каспазы-8 белками IAP и FLIP
 - эндоцитоза рецептора, связанного с лигандом

след вопрос),

А вот включать ли сюда то, что связано с митохондриями? Я просто сама впервые про такое слышу. Мои познания про каспазы заканчиваются на том, что нам в 10 классе рассказывали, а в презентации он как-то не очень поясняет.

19. **Что такое каспазы? Принцип активации и передачи сигнала каспазами. Две основных сигнальных платформы активации каспаз у млекопитающих.**

Было обнаружено, что при апоптоза всегда наблюдается активация особых протеаз – т. н. каспаз.

У червя *Caenorhabditis elegans* имеется всего одна каспаза, закодированная в гене *ced-3*, тогда как у человека обнаружено 12 различных каспаз, сходных по структуре, но различающихся по субстратной специфичности. Значение этих каспаз для организма неодинаково. Так, мышь, у которой генно-инженерным путем убрали ген каспазы 1, рождается без существенных нарушений развития, в то время как при отсутствии каспазы 3 эмбрион погибает.

Каспазы делятся на две группы: эффекторные и инициаторные. Когда клетка получает сигнал «умри», инициаторные каспазы активируются первыми. Они, в свою очередь, активируют эффекторные каспазы, которые и запускают непосредственно процесс апоптоза. У человека эффекторными каспазами являются каспазы 3, 6 и 7.

Установлены ещё не все субстраты, которые расщепляются эффекторными каспазами в процессе апоптоза. Среди уже идентифицированных субстратов – ламин (белок ядерной оболочки), актин (белок цитоскелета), ингибитор одной из ДНКаз (ферментов, расщепляющих ДНК; при расщеплении каспазой этого ингибитора ДНКазы освобождается и режет ДНК погибающей клетки).

В качестве примера активации сигнального каскада, запускающего процесс апоптоза, рассмотрим механизм действия белка Fas. Когда этот белок связывается с Fas-лигандом, вся его конформация меняется: три молекулы белка Fas объединяются в тример, и он переходит из неактивной в активную форму. Следует обратить внимание, что хотя Fas-лиганд связывается с наружной стороны клетки (он ведь сам расположен на поверхности другой клетки), меняется конформация всех участков белка Fas – и снаружи, и внутри клетки.

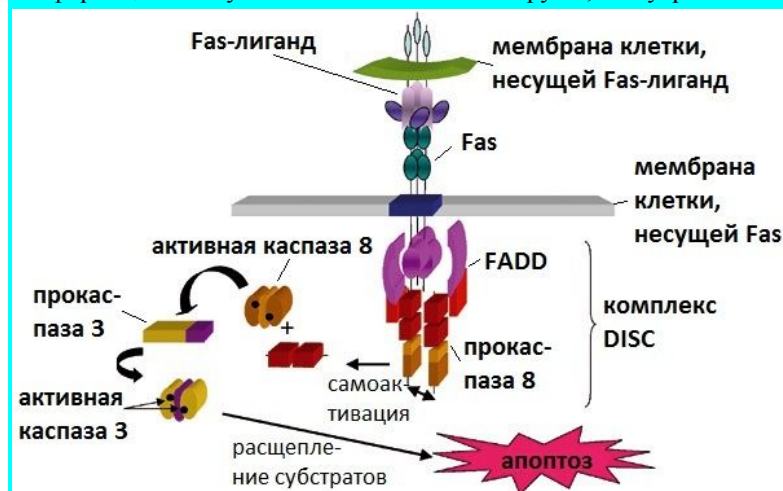


Рис. 5.9. Механизм действия белка Fas. Фиолетовым показаны «домены смерти», красным – «эффекторные домены смерти»

С таким активированным белком Fas с цитозольной стороны связывается другой белок – FADD (от англ. Fas-associated protein with death domain – связанный с Fas белок с доменом смерти). Белок Fas имеет с цитозольной стороны особые участки – «домены смерти» (death domain). У

белка FADD тоже есть похожие участки, и после активации Fas`а он связывается с ним именно этими участками.

После того, как FADD связался с Fas, его конформация тоже меняется. В его пространственной структуре обнажаются участки ещё одного типа – «эффекторные домены смерти» (death effector domain). Вот с этими доменами и связывается прокаспаза 8. Это «удлиненный вариант» каспазы 8 – т. е. прокаспаза, кроме аминокислотной последовательности каспазы 8, содержит ещё дополнительные аминокислотные остатки. Этот «довесок» блокирует её активность – прокаспаза 8 не расщепляет белков и не вызывает апоптоз клетки. Прокаспаза 8, как и FADD, содержит «эффекторные домены смерти», и связывается с ним этими участками. После связывания с FADD прокаспаза 8 активируется. Она сама отщепляет от себя «довесок» и переходит в активную форму – превращается в каспазу 8. Каспаза 8 относится к инициаторным каспазам. Она активирует прокаспазу 3. Это тоже неактивный «удлиненный вариант» каспазы – в данном случае каспазы 3. После того, как каспаза 8 отщепит от прокаспазы 3 лишний «довесок», прокаспаза 3 превратится в активную каспазу 3. Это эффекторная каспаза, она запустит в клетке механизмы апоптоза.

20. Что такое старение? Существуют ли нестареющие организмы? Если да, приведите 2-3 примера.

Старение — постепенное и ослабление жизненных функций организма с возрастом, повышающее вероятность смерти. Голые землекопы, гидра обыкновенная, гренландский кит, болотная американская черепаха, сосна долговечная

21. Как можно количественно оценить скорость старения?

Время удвоение смертности: $MRDT = \ln 2 / b$ - хорошо характеризует скорость старения. У человека MRDT составляет 8-15 лет, и не менялась сколь либо заметно за исторический период.

22. Можно ли заметно увеличить продолжительность жизни животных с помощью методов генной инженерии? age-1 СПЖ + 70%, МПЖ + 105%, mth + 30%, Indy +70% - все на дрозофилах

23. Что такое предел Хейфлика? В чем может заключаться его биологическое значение?

Максимальное количество делений клетки. В настоящее время главенствует точка зрения, связывающая лимит Хейфлика с проявлением механизма подавления опухолеобразования, возникшего у многоклеточных организмов. Другими словами, опухолесупрессорные механизмы, такие как репликативное старение и апоптоз, бесспорно полезны в раннем онтогенезе и зрелости, но побочно являются причиной старения— ограничивают продолжительность жизни в результате накопления дисфункциональных стареющих клеток или избыточной гибели функциональных

24. Какие способы продления жизни у животных Вы знаете?

Ограничение питания — ломается, если давать животным нюхать еду. Серьезная мышечная нагрузка, сильное охлаждение, отравление ядом

25. Согласно теории накопления мутаций, старение вызвано мутациями, не влияющими на жизнеспособность в молодости, но оказывающими свое вредное влияние в позднем возрасте. Почему такие поздно проявляющиеся мутации плохо отсеиваются естественным отбором?

Сила отбора падает после возраста репродуктивной активности. Потому что старые(в смысле возраста) особи вносят меньший вклад в общее потомство.

26. Согласно теории антагонистической плейотропии, старение вызвано мутациями, дающими преимущество в молодости, но оказывающими вредное влияние в позднем возрасте. Почему такие мутации закрепляются естественным отбором? Если мутация увеличивает возможность размножения ценой убийства носителя, она не будет отсечена отбором (единица эволюции - ген)

27. Известно, что такие различные факторы, как окислительный стресс, УФ-излучение, повышенная температура, мутагены, радиоактивное излучение, запускают программу клеточной гибели. В чем заключается биологический смысл этого феномена? Клетку проще убить, чем чинить: если повреждений много и включить систему репарации, она может

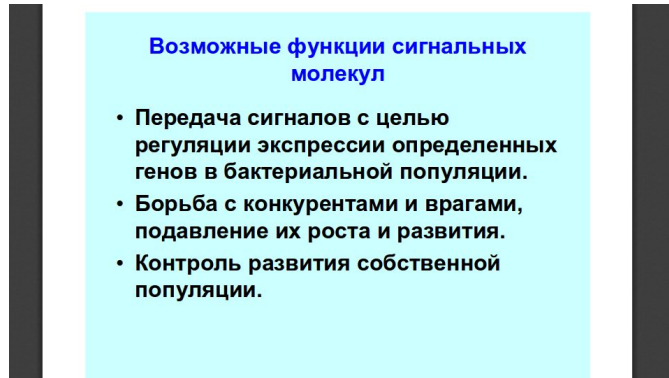
наделать ошибок, да и в принципе клетка уже увечная. Так что она будет передавать ошибки дочерним клеткам, а это плохо.

28. **Почему вероятность раковых заболеваний растет с возрастом?** С каждым новым делением клеток внутри организма повышается вероятность того, что в какой-то из них окажутся все раковые мутации одновременно + иммунная система стареет

29. **От чего зависит мощность противораковой защиты организма?** От системы контроля качества(имунной) и системы репарации(исправления повреждений ДНК).

30. **Примеры бактериальных популяций. Как может проявляться взаимопомощь у бактерий в популяции?**

Биопленки, обрастание судов и памятников архитектуры. Чувство кворума — способность бактерий общаться и координировать своё поведение за счёт секретируемых молекулярных сигналов.



31. **Биологическое значение апоптоза у бактерий**

Биологическое значение апоптоза у бактерий

- При гибели бактериальных клеток высвобождаются соединения, обеспечивающие жизнь оставшейся части популяции
- Автолиз части популяции бактерий, зараженных вирусом, может ограничить распространение вирусной инфекции
- Уничтожение клеток с поврежденной ДНК будет способствовать поддержанию низкого уровня мутаций
- ПКС может способствовать обмену генетической информацией в популяции бактерий при высвобождении ДНК в результате лизиса клеток.
- Способность к «горизонтальному переносу генов», который происходит, в частности, при лизисе отдельных клеток, является важным фактором эволюции бактерий.
- Ферменты, участвующие в апоптозе клеток, играют роль в клеточной дифференцировке бактерий.

Удачи завтра и сорян, если я где-то накосячила.