

Теломеразная активность и её влияние на процессы старения.

Демьяненко И.А., Василенко С.А., Марченко В. В.

Медицинская Академия им. С.И.Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И.Вернадского», г. Симферополь, e-mail: innademianenko@mail.ru, sweta_181171@rambler.ru, viktoriyamarchenko2001@mail.ru.

Аннотация

Старение является свойственным нашей жизни процессом. Согласно генно-регуляторной гипотезе, старение коррелирует с укорочением теломер хромосом в результате митоза. Достраивание теломерных повторов ДНК обеспечивается ферментом теломеразой. Мутации основных компонентов теломеразы приводят к возникновению врожденных и приобретенных заболеваний. В настоящее время активно исследуются способы контролирования длины теломер при помощи индукции теломеразной активности. Обнаружено, что активирующими теломеразу свойствами обладают некоторые природные соединения. Интеграция терапевтических методов лечения возрастных изменений и клеточного омоложения способствует повышению эффективности лечения заболеваний, связанных со старением.

Ключевые слова: старение, теломераза, растительные индукторы теломеразы.

Telomerase activity and its influence on aging processes

Demianenko I.A., Vasilenko S.A., Marchenko V.V.

Medical academy named after S. I. Georgievskiy, Federal Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education «KFU named after V.I. Vernadskiy»

Annotation

Aging is an integral process of our lives. According to the gene regulatory hypothesis, aging correlates with telomere shortening as a result of mitosis. The completion of telomeric DNA repeats is provided by the telomerase enzyme. Mutations of the main components of telomerase lead to the occurrence of congenital and acquired diseases. Methods of controlling telomere length by inducing telomerase activity are actively investigated. It was found that some natural compounds possess telomerase activating properties. The integration of therapeutic treatments for age-related changes and cell rejuvenation can be used in the future for the treatment of diseases associated with aging.

Key words: aging, telomerase, plant telomerase inducers.

Введение

По данным Росстата на 2019 год в РФ насчитывается 36,6 млн. пенсионеров по старости, что составляет более четверти населения. Только за последние 5 лет численность пожилого населения выросла на 8,1%, а к 2036 г., согласно прогнозам, доля пенсионеров по возрасту может вырасти до 30,1% [1, с.1]. Продолжительность жизни населения является показателем социально-экономического развития страны, однако на первый план сегодня выходит не рост продолжительности жизни как таковой, а повышение качества жизни населения, сохранение активного долголетия, снижение заболеваемости, связанной с возрастом. В связи с этим процессы старения и

сопровождаящие его морфологические и функциональные изменения клеток всё больше привлекают внимание учёных.

Цель исследования: изучение литературных данных о теломерной теории старения, зависящих от теломеразы заболеваний и возможности активации теломеразной активности.

Материалы и методы исследования: контент-анализ литературных источников, доступных в научных и наукометрических базах NCBI (National Center for Biotechnology Information) и E-Library.

Результаты исследования:

На протяжении столетия геронтологами разработано множество гипотез: от молекулярно-генетической и нейроэндокринной до единой адаптационно-регуляторной теории, которая рассматривает старение, как комплексный и противоречивый процесс, определённый комбинацией экологических и генетических аспектов. Изучение процесса старения на клеточном и субклеточном уровнях отражает теломерная теория, основоположниками которой являются Владимир Чистяков и Алексей Оловников. Генетическая информация, определяющая жизнедеятельность и старение организма, находится в хромосомах, на конце которых были обнаружены ДНК-белковые участки, называемые теломерами. В процессе митоза не обеспечивается полная репликация концов хромосом, теломеры укорачиваются, что приводит к их ломкости, деградации и слипанию, в результате чего клетка перестает делиться, становится сенесцентной, либо подвергается апоптозу. Как известно, предел, достигнув который, клетка прекращает деление, получил название в честь Леонарда Хейфлика [3, с. 3,4]. Важной составляющей «здоровья» теломер являются не только их длина, но и структура, и форма. Теломеры, не требующие восстановления, выглядят как петли в форме скрепки, конец которых спрятан. Когда же теломера обнажает свой конец, она сигнализирует о срочной потребности репарировать ДНК. Деление клетки в таком случае останавливается, она становится более не способной реагировать на агрессивные факторы извне, что сопровождается постепенным ухудшением функционирования клетки, ее старением и смертью. В таком аспекте теломеры играют важнейшую роль в предотвращении неконтролируемого деления и иммортализации клеток. Однако, с другой стороны, укорочение теломер коррелирует со старением клеток, а длинные и правильно сформированные теломеры являются ключом к долголетию без процесса старения [3, с. 5].

Основным механизмом поддержания длины теломер является достраивание теломерных повторов ДНК при помощи фермента теломеразы. Теломераза представляет собой мультиединичный рибонуклеопротеиновый комплекс, основными компонентами которого являются теломеразная субъединица TER, содержащая матричный участок обратной транскрипции, и теломеразная обратная транскриптаза TERT, осуществляющая координацию связывания и селекции во время репликации. Обнаружен ряд ассоциированных белков DSC (дискератин) и других вспомогательных компонентов, обеспечивающих функционирование теломеразы (посадку теломеразы на теломеру в определенный момент клеточного цикла, регуляцию ее активности, созревание теломеразного комплекса, а также деградацию его компонентов) [3, с. 5].

Мутации основных компонентов теломеразы сопровождаются сокращением длины теломер и являются причиной многих заболеваний. Первым генетическим заболеванием, причина которого была идентифицирована, как нарушение поддержания элонгации теломер, является врожденный дискератоз. Клинически это заболевание проявляется избыточным ороговением эпидермиса, дистрофией ногтей, гиперпигментацией, лейкоплакией слизистых оболочек, явлениями прогрессирующей костномозговой недостаточности. X-связанная форма дискератоза вызвана мутациями в гене, кодирующем дискерин. Предполагается, что дискератоз может быть вызван дефектом процессинга р - РНК. Аутомно-доминантная форма дискератоза тесно связана с мутациями в TERC. Обнаружено, что фибробласты и лимфоциты у мужчин с дискератозом имеют более низкий уровень РНК-теломеразы, экспрессируют более низкий уровень теломеразной активности и имеют более короткие теломеры. Позднее мутации теломеразы были обнаружены при апластической анемии, идиопатическом легочном фиброзе, синдроме атаксии-телеангиоэктазии [2, 3; с.2,3 с. 5,6].

В последнее время заболевания сердечно-сосудистой системы стали рассматривать в связи с вторичными нарушениями теломер-организующих систем. Так, сокращение длины теломер обнаружено в эндотелиальных клетках коронарных артерий у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца, риском развития сахарного диабета (при нормальных показателях АД длина теломер составляет около $6,07 \pm 0,040$ кб, у больных АГ - $5,93 \pm 0,042$ кб, $p \leq 0,025$) [4, с. 3]. Установлена обратная корреляция между длиной теломер лейкоцитов и риском развития сахарного диабета, степенью повышения уровня глюкозы крови, повышения АД, увеличения толщины интима-медиа сонных артерий, уровнем интерлейкина-6. Митохондриальная дисфункция, вызванная повышением содержания активных кислородных соединений, названа главной детерминантой зависимого от теломер старения на уровне одиночных

клеток. Отмечено, что каждое сокращение теломер на 1 000 нуклеотидов (1 килобаза, кб) ассоциируется с тройным увеличением риска инфаркта миокарда. Предполагается, что более короткая длина теломер, отмечаемая при АГ, повышенной резистентности к инсулину и окислительном стрессе, является причиной деструкции базальных мембран эндотелия. При этом отмечается их гофрированность, расположение эндотелиальных клеток в виде частокола, плазматическое пропитывание стенок артериол, фибриноидный некроз стенки, сопровождающийся тромбозом. За счёт этого развиваются инфаркты и кровоизлияния [2, с. 2, 3].

Укорочение теломер обнаружено также у больных келоидными заболеваниями. Стареющие клетки, переходящие в состояние сенесцентности, имеют свойство секретировать провоспалительные цитокины. Накапливаясь с возрастом, они сводят возможность пролиферации клеток к нулю, истощают пул стволовых клеток, препятствуя регенерации, приводят к развитию дегенеративных процессов. Средняя длина теломер у пациентов с келоидными поражениями кожи ($4,12 \pm 0,2$ кб) достоверно короче, чем в контрольной группе ($6,070 \pm 0,6$ кб, $p \leq 0,05$) [4, с. 4,5]. Сенесцентные клетки накапливаются во многих тканях человека, присутствуют в атеросклеротических бляшках, в язвах кожи, в пораженных артритом суставах, а также в доброкачественных и пренеопластических гиперпролиферативных поражениях простаты и печени.

Теломераза является молекулярной мишенью с момента её открытия. Наряду с направленным индуцированием клеточного старения, которое стало стратегией в лечении онкологических больных, все больше исследований направлено на поиск методов, усиливающих теломеразную активность. В экспериментах показано, что генная терапия теломеразой у взрослых и старых мышей замедляет старение и увеличивает продолжительность жизни. TERT проявляет нейропротекторные эффекты в экспериментальных моделях нейродегенеративных заболеваний, что позволяет предположить, что индукция теломеразной активности в нейронах может защитить от возрастной нейродегенерации и болезни Альцгеймера [5, с. 2].

Обнаружено, что активирующими теломеразу свойствами обладают некоторые природные молекулы. В одном из исследований испытуемые соединения включали экстракт центеллы азиатской (08AGTLF), экстракт астрагала (Nutrient 4), экстракт астрагала перепончатого (TA-65), олеаноловую кислоту (OA), а также комплексные препараты, содержащие вышеперечисленные экстракты в различных концентрациях. Средние значения активности теломеразы, измеренные в мононуклеарных клетках после их обработки вышеупомянутыми составами, были значительно выше по сравнению со значениями для необработанных клеток. 08AGTLF достиг самых высоких уровней

активности теломеразы (в 8,8 раза по сравнению с необработанными клетками), в то время как питательные вещества 4 и ОА также были сильными активаторами (увеличение в 4,3 и 5,9 раза соответственно) [6, с. 3]. В целом, это исследование показало, что активация теломеразы при помощи синергического эффекта природных соединений может активно использоваться в будущем для лечения заболеваний, связанных со старением.

Заключение

На клеточном уровне старение коррелирует с укорочением длины теломер, что приводит к ломкости, деградации и слипанию хромосом. В результате клетка перестает делиться, становится сенесцентной или подвергается апоптозу. Достаивание теломерных повторов ДНК осуществляется при помощи фермента теломеразы. Ассоциированные с теломеразой генные мутации приводят к возникновению заболеваний, связанных со старением. В настоящее время проводится активный поиск соединений, усиливающих теломеразную активность, что может стать стратегией для лечения возрастных изменений и клеточного омоложения.

Список литературы

1. Федеральная служба государственной статистики // [Электронный ресурс]. URL: <https://gks.ru/> (дата обращения: 11.03.2020)
2. Драпкина О.М., Гегенава Б.Б. Диабет и сердце – поражение миокарда при диабетической кардиомиопатии. [Электронный ресурс] // URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/diabet-i-serdtse-porazhenie-miokarda-pri-diabeticheskoy-kardiomiopatii/viewer> (дата обращения: 27.03.2020)
3. Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Теломеры и теломеразный комплекс. Основные клинические проявления генетического сбоя // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015. №1. [Электронный ресурс]. URL: <https://rucont.ru/efd/295965> (дата обращения: 09.04.2020)
4. Ogami M., Ikura Y., Ohsawa M., Matsuo T., Kayo S., Yoshimi N., Hai E., Shirai N., Ehara S., Komatsu R., Naruko M., Ueda M. Telomere Shortening in Human Coronary Artery Diseases // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2004. vol.24. no 3. P. 546-550. DOI: 10.1161/01.ATV.0000117200.46938.e7. // URL: www.ahajournals.org (data of application: 17.04.2020)

5. De Feli B., Wilson R.R., Nacca M. Telomere shortening may be associated with human keloids. BMC Medical Genetics. 2009. no 10. P. 110. DOI: 10.1186/1471-2350-10-110. // URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2350/10/110> (data of application: 29.04.2020)

6. Tsoukalas D., Fragkiadaki P., Docea A. O., Alegakis A. K., Sarandi E., Thanasoula M., Spandidos D. A., Tsatsakis A., Razgonova M., Calina D. Discovery of potent telomerase activators: Unfolding new therapeutic and anti-aging perspectives. *Mol Med Rep.* // 2019 // DOI: [10.3892/mmr.2019.10614](https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10614) // URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6755196/> (data of application: 02.05.2020)

7. Ayse Gul Mutlu. Telomerase Inhibitors and Activators: Pharmaceutical Importance. 2016. DOI: 10.5772/65933. [Electronic resoutse]. URL: <https://www.intechopen.com/books/enzyme-inhibitors-and-activators/telomerase-inhibitors-and-activators-pharmaceutical-importance> (data of application: 15.05.2020)