

Филоненко Е.В., Долгов А.А.

Преждевременное старение и его генетически обусловленные формы

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра общей биологии, фармакогнозии и ботаники

Научный руководитель: д.б.н. Дурнова Н.А.

Резюме

Генетически обусловленные формы преждевременного старения (прогерии) характеризуются многократным ускорением процессов старения, но их развитие обусловлено, преимущественно, мутациями конкретных генов. При синдроме Хатчинсона-Гилфорда вследствие мутации гена LNMA происходит нарушение структуры ядерной ламины, при синдроме Вернера мутация гена WRN приводит к сбою репликации и репарации ДНК, при синдроме Луи-Бар мутация гена ATM приводит к нарушению передачи сигнала о повреждении ДНК. Комплексное изучение молекулярно-генетических механизмов прогерий разных форм имеет большое значение для понимания биологического старения в целом и для возможного создания в будущем "лекарств от старения".

Ключевые слова: преждевременное старение, механизмы старения

Введение

Старость – неизбежный период жизни человека, характеризующийся снижением компенсаторных возможностей организма. Старость является результатом биологического процесса – старения, длительного детерминированного процесса возрастных изменений организма, которые протекают под действием различных механизмов на клеточном, субклеточном и молекулярно-генетическом уровнях [1].

Цель: краткий обзор основных механизмов биологического старения и анализ особенностей генетически обусловленных форм преждевременного старения.

Среди многочисленных потенциальных факторов, влияющих на продолжительность жизни, одним из наиболее известных на сегодняшний день является скорость укорочения концевых участков эукариотических хромосом – теломер [2,3,4,6]. В 1973 г. А.М. Оловников пришел к выводу, что при каждом делении клетки теломерные районы ДНК укорачиваются, тем самым выполняя своеобразную буферную функцию, предохраняя более значимые информационные области ДНК от концевой недорепликации [5]. Исходя из «теломерной» теории старения, общее число делений клеток ограничено неким пределом – лимитом Хейфлика [7], а уменьшение пролиферативного потенциала клеток, в свою очередь, обуславливает появление заболеваний, ассоциируемых со старением [8]. Тем не менее, четкой корреляции между длиной теломерных участков и возрастом доноров обнаружено не было, так как значения длин теломер для людей даже одинакового возраста имеют достаточно широкий разброс. Существует мнение, что длина теломер является скорее индивидуальной характеристикой, чем маркером биологического возраста, и зависит от множества факторов, в том числе и от психосоциального состояния человека [9,10]. Определенную роль в биологическом старении клеток играют эпигенетические механизмы, такие как метилирование ДНК, посттранскрипционные модификации коровых гистонов и динамические преобразования хроматина [11]. Доказано, что уровень метилирования ДНК в стареющих клетках существенно снижается; возможными причинами этого могут быть пассивное деметилирование гетерохроматина, а также потеря эффективности ДНК-метилтрансферазы (DNMT1) [12]. Различные модификации коровых гистонов (H2A, H2B, H3 и H4), которые не только обеспечивают укладку ДНК в ядре, но и активно участвуют в регуляции транскрипции, являются важным механизмом эпигенетической регуляции структуры и функций хроматина. При изучении «гистонового кода старения» было, например, установлено, что в клеточных культурах, полученных от престарелых доноров, интенсивность, с которой снижается количество клеток, содержащих триметилированные модификации H3-гистона, прямо пропорционально зависела от возраста [13]. Еще одним важным компонентом регуляции гетерохроматина является белок HP1, уровень экспрессии и локализацию которого также можно рассматривать в качестве эпигенетического маркера [14]. HP1 принимает участие в одном из важнейших механизмов инактивации генов – упаковке замалчиваемых генов в репрессивные гетерохроматиновые домены. Показано, что уменьшение уровня HP1 в клетке вызывает дефекты кинетохора, или aberrantную хромосомную сегрегацию [15]. Существуют неопровержимые доказательства, что клеточные механизмы и сигнальные пути, регулирующие старение, контролируются mTOR и опухолевым супрессором p53. Хотя функции mTOR полностью не изучены, но известно, что киназа mTOR интегрирует многочисленные вне- и внутриклеточные сигналы, являясь регулятором пролиферации. Белок p53 активируется после генотоксического стресса и блокирует клеточный цикл, тем самым предотвращая размножение генетически дефектных клеток, т.е. выступает как хранитель геномной стабильности. Но в определенных случаях, при наличии блока клеточного цикла, вызванного влиянием p53, и одновременно высокой активности mTOR, происходит стимуляция гипертрофического роста клеток, который является одним из маркеров клеточного старения [16].

Одним из наиболее широко известных механизмов биологического старения является воздействие на клетку свободных радикалов, под влиянием которых происходит поражение митохондрий, накопление мутаций, деструкция клеточных мембран и другие патологические процессы. Противовоздействию влиянию свободных радикалов способствует поступление в организм антиоксидантов, отдающих радикалам свои электроны, и способствующих прекращению негативных процессов разрушения клеток [17]. Старение организма, безусловно, происходит под влиянием не одного определенного механизма, а многих взаимосвязанных между собой процессов. Ускоренное, или преждевременное старение может наступить, например, под воздействием на организм различных окружающих факторов и/или неправильного образа жизни. Но существуют генетически обусловленные формы

преждевременного старения (прогерии), при которых скорость патологических изменений, характерных для старения, ускорена во много раз.

Изучение прогерий было начато еще на рубеже XIX—XX вв.: О. Вернер клинически описал фенотипа больного прогерией взрослых, а Д. Хатчинсон и Г. Гилфорд описали случай прогерии детей. Позднее эти синдромы, получившие свои названия по именам впервые описавших их врачей, а также другие прогерии (в том числе атаксия-телеангиэктазия, или синдром Луи-Бар), были объединены под общим названием «синдромы преждевременного старения» [18]. При синдроме Хатчинсона-Гилфорда (Hutchinson-Gilford progeria syndrome – HGPS), проявляющемся в детском возрасте, происходит нарушение структуры ядерной ламина, причиной которого является или мутация гена LNMA (1q21.2), кодирующего ламин А/С, или гена FACE-1/ZMPSTE24 (1p34), кодирующего металлотрипептидазу, принимающую участие в посттрансляционных модификациях ламина А/С [19], которая приводит к делеции 50 аминокислот в предшественнике белка ламина А преламине А. Белок преламин А (прогерин) вмещает СААХ мотив, запускающий 3 последовательные ферментативные реакции, но делеция 50 аминокислот предотвращает его последующий процессинг в зрелый ламин А, что приводит к накоплению прогерина в нуклеоплазме ядра. Это обуславливает нестабильность ядерной оболочки – происходит образование инвагинаций или блеб-структур. В результате этого гетерохроматин теряет сцепление с ядерной оболочкой и «спутывается», что нарушает его взаимодействия с РНК-полимеразой II, факторами сплайсинга РНК, факторами транскрипции, приводя в беспорядок экспрессию генов [20,21,22,23]. У людей с детской прогерией теломеры оказались резко укороченными от рождения, лимит Хейфлика понижен. А эффект ламинопатии приводит к снижению эпигенетической регуляции, и, как следствие, в клетке наблюдается нарушение репарационных механизмов, в данном случае происходит не снижение активности фермента репарации ДНК, а снижается доступность для ферментов этих повреждений ДНК в составе хроматина клеток [24].

Синдром Вернера проявляется в подростковом или взрослом возрасте и относится к группе прогерий с генетическими дефектами репарационных факторов, так как в его основе лежат мутации в гене WRN (8p12-p11.2), кодирующем геликазу из семейства RECQ. Нарушение функций ДНК-геликазы вызывает сбой репликации и репарации ДНК, нарушение экспрессии генов, ускоренное укорочение теломер и повышенную чувствительность клеток к апоптозу. В клетках, полученных от доноров с синдромом взрослой прогерии, теломеры оказались укороченными от рождения [24]. В третью группу прогерий были выделены те патологические состояния, при которых нарушена передача сигнала о повреждении ДНК, как это происходит при атаксии-телеангиэктазии (синдроме Луи-Бар), причиной которой являются мутации в гене ATM (11q.23.1). Атаксия-телеангиэктазия (АТ) характеризуется рядом неврологических нарушений в сочетании с симметричными телеангиэктазиями, иммунодефицитом и повышенной частотой злокачественных новообразований. Клетки больных с АТ имеют характерные признаки преждевременного старения – ограниченную пролиферативную способность и наличие резко укороченных теломер от рождения [25].

Старение – стохастический регулируемый процесс, который происходит под влиянием многих взаимосвязанных между собой факторов, но в норме оно является строго детерминированным и регулируется через определенные внутриклеточные сигнальные пути. Процессы, протекающие в организме больных с генетически обусловленными формами преждевременного старения, являются, по сути, ускоренными во много раз процессами, характерными для старения здорового человека. В связи с этим, комплексное изучение молекулярно-генетических механизмов прогерий разных форм имеет большое значение для понимания биологического старения в целом и для возможного создания в будущем "лекарств от старения".

Литература

1. <http://gabiya.ru/gerontologiya-kak-nauka-biologiya-stareniya-problemyi-d...>
2. Смирнова Т.Ю., Рунов А.Л., Бонский М.С., Спивак Д.Л., Захарчук А.Г. Длина теломер в группе долгожителей северо-западного региона России // Цитология. 2012. Том 54. №12. С. 439-446.
3. Blackburn, E.H. Switching and Signaling at the Telomere // Cell. 2001. №106. P. 661-673.
4. Mirsi S., Pandita S., Kumar R., Pandita T. K. Telomeres, histone code, and DNA damage response // Cytogenet. Genome Res. 2008. №122 V. 3-4. P. 297-307.
5. Оловников А.М. Принцип маргинотомии в матричном синтезе полинуклеотидов // ДАН СССР. 1971. Том 201. №6. С. 1496-1499.
6. Грач А.А. Особенности структурной организации теломер у различных видов организмов // Цитология. 2009. Том 51. №11. С. 869-879.
7. Hayflick L., Moorhead P.S. The serial cultivation of human diploid cell strains // Exp. Cell Res. 1961. V. 253, P. 585-621.
8. Mikhelson V. M., Gamaley I. A. 2008. Telomere shortening is a sole mechanism of aging in mammals // Open Longevity. V. 2. №1. P. 23-28.
9. Albert G., Lansdorp P. M. Telomeres and aging // Physiol Rev. 2008. №88. P.557-579.
10. French R.W Jr., Blackburn E. H., Shannon K. M. The rate of telomere sequence loss in human leukocytes varies with age // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1998. №95. P. 5607-5610.
11. Jenuwein T, Allis C.D. 2001. Translating the histone code // Science. №293. P. 1074-1080.
12. So K., Tamura G., Honda T., Homma N., Waki T., Togawa N., Nishizuka S., Motoyama T. Multiple tumor suppressor genes are increasingly methylated with age in non-neoplastic gastric epithelia // Cancer Sci. 2006. №97. P. 1155-1158.
13. Scaffidi P., Misteli T. Lamin A-dependent nuclear defects in human aging // Science. 2006. №312. P. 1059-1063.
14. Li Y, Kirschmann D. A., Wallrath L. L. Does heterochromatin protein 1 always follow code? // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 2002. №99. P. 16462-16469.
15. Ekwall K., Javerzat J. P., Lorentz A., Schmidt H., Cranston G., Allshire R. The chromodomain protein Swi6: a key component at fission yeast centromeres // Science. 1995. №269. P. 1429-1431.
16. Зубова С. Г., Шитикова Ж. В., Поспелова Т. В. TOR-центрическая концепция регуляции митогенных, метаболических и энергетических сигнальных путей в клетке. 2012. Цитология. Том 54. №8. С. 589-602.
17. http://www.ayzdorov.ru/ttermini_svobodnie_radikali.php
18. Михельсон В. М. 1996. Наследственное преждевременное старение человека // Клин. геронтол. №4. С. 410.
19. Shackleton S., Smallwood D. T., Clayton P., Wilson L. C., Agarwal A. K, Gard A., Trembath R. C. Compound heterozygous ZMPSTE24 mutations reduce prelamin A processing and result in a severe progeroid phenotype. J. Med. Genet. 2005. №42. e36.
20. Scaffidi P., Misteli T. Reversal of the cellular phenotype in the premature aging disease Hutchinson—Gilford progeria syndrome // Nature Med. 2005. №1. P. 440—445.
21. Reddel C. J., Weiss A. S. Lamin A expression levels are unperturbed at the normal and mutant alleles but display partial splice site selection in Hutchinson-Gilford progeria syndrome // J. Med. Genet. 2004. №41. P. 715-717.

22. Goldman R. D., Shumaker D. K., Erdos M. R., Eriksson M, Goldman A. E., Gordon Y., Gruenbaum L. B., Khuon S, Mendez M, Varga R., Collins F. S. Accumulation of mutant lamin A causes progressive changes in nuclear architecture in Hutchinson—Gilford progeria syndrome // PNAS. 2004. №101. P. 8963-8968.
23. Csoka A. B., English S. B., Simkevich C. P., Ginzinger D. G., Butte A. J., Schatten G. P., Rothman F. G., Sedivy J. M. Genome-scale expression profiling of Hutchinson-Gilford progeria syndrome reveals widespread transcriptional misregulation leading to mesodermal/mesenchymal defects and accelerated atherosclerosis // Aging Cell. 2004. №4. P. 235-243.
24. Смирнова Н.В., Спивак И.М., Плескай Н.М., Михельсон В.М. Атипичский случай синдрома Вернера: эффект ламинопатии. Цитология. 2008. Том 50. №9. С. 780-788.
25. Полуботко Е.А., Смирнова Н.В., Плескач Н.М., Михельсон В.М., Спивак И.М. Особенности преждевременного старения при атаксии-телеангиэктазии // Цитология. 2009. Том 50. №8. С. 712-718.