

МЕХАНИЗМ СТАРЕНИЯ И МЕТОДЫ РЕГУЛЯЦИИ РАБОТЫ КЛЕТОК ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ

THE MECHANISM OF AGING AND METHODS OF CELL REGULATING FOR THE PREVENTION OF AGE-RELATED CHANGES

*M. Orlina
A. Froyan*

Summary. This article discusses the role of mitochondria in aging processes. The relevance is the analysis of aging mechanisms and the search for solutions to age-related changes by selecting studies on the topic and analyzing the literature used. The purpose of the work is to find prospects for treating premature age-related changes. A review of the literature and an analysis of the pronounced problems of aging in order to reduce premature tissue degeneration were conducted. The objective of the work is to study the work of mitochondria, their influence on the mechanism of premature aging. Search for prospects for solving this issue, thanks to the study of the Sirtuin protein. The results achieved — an analysis of scientific articles was carried out, which described the mechanisms of aging and identified the causes of age-related changes. Promising solutions to the problems of aging associated with the effect of mitochondria on body tissues were found due to the maintenance of their work by replenishing the Sirtuin protein with nicotinamide riboside (NR). The effect of the Sirtuin protein on aging processes is discussed in the works of the authors presented in this article. As a result of the discussions, a hypothesis was put forward that mitochondria are involved in such processes as metabolism, autophagy and stem cell function. Their role in the mechanisms of aging is very high. If mitochondria do not work properly, oxidative stress, protein folding stress and mtDNA mutations can occur, which is the cause of premature tissue aging. Therefore, it is necessary to maintain the correct functioning of mitochondria, which can be done by a class of enzymes — Sirtuin (mitochondrial diacetylase). But the question still remains open. Therefore, the need to study Sirtuin is an important component for the prevention of age-related changes. This article discusses its great influence on the mechanisms of age-related changes.

Keywords: mitochondria, stem cells, sirtuin, autophagy, oxidative stress, protein folding stress.

Орлина Маргарита Анатольевна

Кандидат биологических наук, доцент,
Медицинский университет «Реавиз», г. Москва
m-orlina@yandex.ru

Фроян Алина Рубеновна

Медицинский университет «Реавиз», г. Москва
A.f_87@mail.ru

Аннотация. В данной статье рассматривается роль работы митохондрий в процессах старения. Актуальностью служит анализ механизмов старения и поиск решения проблем возрастных изменений путем подбора исследований по теме и анализа использованной литературы. Целью работы является поиск перспектив лечения преждевременных возрастных изменений. Проведен обзор литературы и анализ ярко выраженных проблем старения для того, чтобы уменьшить преждевременную дегенерацию тканей. Задачей работы является исследование работы митохондрий, их влияния на механизм преждевременного старения. Поиск перспектив решения данного вопроса, благодаря исследованию белка Сиртуин. Достигнутые результаты — проведен анализ научных статей, в которых описаны механизмы старения и выявлены причин возрастных изменений. Найдены перспективные решения проблем старения, связанного с влиянием митохондрий на ткани организма, благодаря поддержанию их работы, путем восполнения белка Сиртуин (SIRT) никотиномид рибозидом (NR). Влияние белка Сиртуина на процессы старения обсуждаются в работах авторов, представленных в данной статье. В результате обсуждений выдвинута гипотеза, которая гласит — что митохондрии участвуют таких процессах как — метаболизм, аутофагия и работа стволовых клеток. Их роль в механизмах старения очень высока. При неправильной работе митохондрий может происходить окислительный стресс, стресс сворачивания белка и мутации мДНК, что является причиной преждевременного старения тканей. Поэтому необходимо поддерживать правильную работу митохондрий, что может сделать класс ферментов — Сиртуин (диацетилаза митохондрий). Но вопрос до сих пор остается открытым. Поэтому необходимость исследования Сиртуина является важным компонентом для профилактики возрастных изменений. В данной статье рассмотрено его большое влияние на механизмы возрастных изменений.

Ключевые слова: митохондрии, стволовые клетки, сиртуин, аутофагия, окислительный стресс, стресс сворачивания белка.

Введение

Митохондрии — это внутриклеточный органоид, в котором происходит производство питательных веществ и энергии в процессе окисления, а так же осуществляется дыхание и обмен веществ для поддержания питания клеток и тканей. Основной функцией работы митохондрий служит создание молекул АТФ, являющихся основным источником энергетическо-

го потенциала клетки. Митохондрии имеют собственный генетический материал. Поддержание здоровья митохондрий и защита их от повреждений играют важную роль в процессах профилактики преждевременного старения тканей организма.

В матриксе митохондрий происходит цикл Кребса. Этот цикл состоит из последовательных реакций, в которых происходит окисление молекулы ацетил-КоА. Сама

молекула ацетил-КоА образуется в результате окисления глюкозы, она заходит в цикл Кребса, реагирует с оксалоацетатом для образования цитрата. Этот цикл приводит к образованию таких метаболитов как-цитрат, изоцитрат, а-кетоглутарат, сукцинат, фумарат, оксалоацетат.

В результате всего цикла этих реакций появляются молекулы ФАДН и НАДН. В свою очередь молекулы ФАДН и НАДН переносят электроны из цикла Кребса на мембрану митохондрий для дальнейшей реакции, в которой образуется энергия АТФ. Таким образом, цикл Кребса может оказывать прямое влияние на здоровье, внешний вид и структуру кожи.

А именно на:

- синтез эластина и коллагена
- выработка энергии
- детоксикация

При неправильной работе митохондрий, происходят патологические реакции, которые могут приводить к преждевременному старению и нанести вред организму.

Патологические изменения в работе митохондрий

Окислительный стресс-митохондрии являются важным источником продукции активных форм кислорода (перекись водорода и супероксид). Эти формы кислорода могут повреждать клетки, а также ДНК, вызывать окисление липидов, дисфункцию митохондрий и индукцию апоптоза [1].

Стресс сворачивания белка — правильное сворачивание белка играет важную роль в процессе жизнедеятельности клетки. Митохондрии содержат механизмы, участвующие в сворачивании белков. Если нарушается работа этого механизма, то это может способствовать накоплению неправильно свернутых белков и вызывать ответную реакцию на этот стресс — реакция развернутого белка, которая индуцирует гибель клеток и нейротоксичность. Поэтому реакция развернутого белка отмечается при многих заболеваниях. С возрастом повреждения митохондрий накапливаются и увеличивается окислительный стресс. Таким образом, можно сказать, что процессы старения напрямую связаны со способностью управлять окислительным стрессом и многими механизмами, влияющими на состояние тканей и организма.

Влияние стволовых клеток на процесс старения

Процесс дифференцировки и способности сохранять неизменный фенотип (самообновление) стволовых клеток, а также регуляции апоптоза требует большого количества энергии, поэтому большую роль здесь тоже играют митохондрии, вырабатывая энергию, нужную для жизнеспособности стволовых клеток таким обра-

зом, осуществляется поддержание общего метаболизма. Термин «стволовая клетка» был введен А.А. Максимовым в 1908 году. Стволовая клетка — это группа клеток, которые обладают способностью к пролиферации, дифференцировке и самообновлению. С возрастом снижаются функции стволовых клеток, что приводит к дисфункции регенеративных тканей организма. По этой причине биологическая роль стволовых клеток имеет большое значение для поддержания здоровья тканей [4]. Группы стволовых клеток находятся в пулах, это место, где хранятся недифференцированные стволовые клетки, имеющие возможность к пролиферации и дифференцировке в различные виды клеток. Это делает их необходимыми для ресурса всего организма. Пул стволовых клеток в зависимости от потребностей организма может находиться в двух стадиях — в стадии покоя, которая актуальна при отсутствии потребности к регенерации. И в активной стадии, в ней стволовые клетки обновляются и увеличивается регенерация.

В работе [2] были описаны стадии активности и покоя работы стволовых клеток и показано большое влияние на процессы регенерации и омоложения, а также влияние Сиртуина на возрастные изменения.

Работа стадии покоя и активности стволовых клеток — это механизм, который работает во всех тканях и обеспечивает их тканевой гомеостаз и регенерацию. Дело в том, что для обеспечения защиты от истощения депо стволовых клеток и преждевременного их апоптоза, у человека в основном стволовые клетки находятся в стадии покоя [5]. Для активации пролиферации стволовых клеток необходима более активная работа митохондрий, и активная стадия пула стволовых клеток, что всегда сопровождается усилением окислительного стресса. И помимо окислительного стресса, ещё и стресс сворачивания белка. Это может приводить к преждевременной гибели клеток и нарушению механизмов экспрессии белка, а также его деградации. Целостность мДНК необходима для потомства стволовых клеток, так как мутации мДНК с возрастом в стволовых клетках могут накапливаться, что приводит к нарушению окислительного дыхания митохондрий у потомства [8]. Таким образом, окислительный стресс митохондрий и накопление мутаций мДНК может оказывать критическое влияние на развитие и дифференцировку стволовых клеток, поэтому необходимо контролировать качество самих митохондрий. При делении стволовых клеток генерируются две дочерние клетки с разными клеточными судьбами [6]. Дочерняя клетка может унаследовать поврежденные окислительным стрессом митохондрии, в результате чего она плохо сохраняет свою стволовость [7].

Важность аутофагии в процессе старения

Так как аутофагия снижена в старых стволовых клетках, это приводит к потере ими стадии покоя, что тоже

будет запускать окислительный стресс митохондрий. Аутофагия необходима для дифференцировки и самообновления стволовых клеток. Это процесс, в результате которого клетки перерабатывают свои собственные для устранения поврежденных или старых белков и его органелл [3].

Мутации митохондрий как причина преждевременного старения

Целостность митохондриальной ДНК (мДНК) необходима для правильной работы митохондрий. Дело в том, что окислительный стресс митохондрий приводит к мутациям мДНК и нарушению их целостности. Из-за накопления мутаций ДНК в стволовых клетках с возрастом могут нарушаться процессы клеточного дыхания митохондрий, что отражается на последующих их поколениях. В работе [2] описано, что накопление мутаций ДНК является также причиной дисфункции стволовых клеток, что приводило к преждевременному старению, анемии и лимфопении.

Важность Сиртуина в процессе старения

Потеря Сиртуина как причина преждевременно старения: Сиртуин — это белок, играющий большую роль в регуляции окислительного стресса, так как он способен улучшить работу митохондрий, и как следствие улучшить выработку энергии в этих органеллах. Его работа может быть использована для сдерживания процессов преждевременного старения.

Экспрессия Сиртуина-7 и Сиртуина-3 с возрастом может снижаться и способствовать преждевременному старению. Сиртуин-7 (гистондиацетилаза митохондрий), участвует в регуляции митохондриального развернутого белка и стресса свертывания это белка тем, что подавляет пролиферацию митохондриальных рибосомальных белков [10].

Уменьшение Сиртуина-7 приводит к потере стадии покоя стволовых клеток, что может вести к окислительному стрессу, а также к неправильной дифференцировке стволовых клеток с последующим миелоидным смещением, а это уже грозит развитием патологий.

Сиртуин-3 (митохондриальная диацетилаза) участвует в модификации супероксиддисмутазы (митохондриальный антиоксидант), которая снижает окислительный стресс, и способность к функционированию и самообновлению стволовых клеток. Сиртуин-2 ингибирует активацию инфламмосомы. Инфламмосома — это белки, являющиеся важными клетками врожденного иммунитета, они могут активироваться при воздействии активных форм кислорода в результате окислительного стресса митохондрий. Активная работа инфламмосомы вызывает выработку капсазы-1 (фермент, который играет важную роль в процессе апоптоза), усиленная работа капсазы-1 может приводить к преждевременной гибели здоровых клеток. Дело в том, что наличие Сиртуина-2 меньше в старых пулах гемопоэтических стволовых клетках что приводит к накоплению окислительного стресса и последующей преждевременной гибели клеток, а также к нарушению их пролиферации и деформациям.

Работа Сиртуина улучшает целостность митохондрий, уменьшает количество накопленных мутаций, что приводит к правильной работе дочерних стволовых клеток [9]. Кофактором белков семейства Сиртуиновых служит NAD, он катализирует деацетилирование белков. С помощью предшественника NAD— никотинамидрибозид NR можно восполнить уровень NAD, и в результате повысить активность Сиртуина, что в итоге уменьшает митохондриальный стресс, и увеличивает регенеративную способность стволовых клеток. Лечение NR вызывало уменьшение старения мышц и смягчало их деградацию у мышей пожилого возраста [11]. Так же восполнение NAD омолаживало стволовые клетки кишечника у пожилых мышей.

Заключение

Эти данные говорят о том, что стадия активности и покоя стволовых клеток участвует в клеточном метаболизме и находится во всех тканях организма. Это каждый механизм правильной работы тканевого дыхания и гомеостаза. Поддержание целостности мДНК и восполнение NAD являются основным моментом для профилактики старения и заболеваний тканей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тодоров, И.Н. Стресс, старение и их биологическая коррекция: монография / И.Н. Тодоров Г.И. Тодоров; под ред. С.М. Алдошина. — Москва: Наука, 2003. — 479 с. — ISBN 5-02-002827-4 (в пер.). — Текст: непосредственный. <https://textarchive.ru/c-2006677-pall.html>
2. Mu W.-C., Ohkubo R., Widjaja A., Chen D. The mitochondrial metabolic checkpoint in stem cell aging and rejuvenation // *Mech. Ageing Dev.* — 2020. — Vol. 188. doi: 10.1016/j.mad.2020.111254 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32343979/>
3. Wolf A. M. The tumor suppression theory of aging // *Mech. Ageing Dev.* — 2021. doi: 10.1016/j.mad.2021.111583 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34637937/>
4. Li S., Zhang L., Zhang G. et al. A nonautophagic role of ATG5 in regulating cell growth by targeting c-Myc for proteasome-mediated degradation // *iScience.* — 2021. — Vol. 24. doi: 10.1016/j.isci.2021.103296 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34755101/>
5. Cheung T.H., Rando T.F. Molecular regulation of stem cell quiescence // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* — 2013. — Vol. 14. — P. 329–340. doi: 10.1038/nrm3591 <https://www.nature.com/articles/nrm3591>

6. Morrison S.J., Kimble J. Asymmetric and symmetric stem-cell divisions in development and cancer // *Nature*. — 2006. — Vol. 441. 1068–1074. doi: 10.1038/nature04956
7. *Journal of Biomedical Science and Engineering*, Vol.6 No.2, February 27, 2013. <https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=727278>
8. Teitell M.A. Adult stem-like cells exclude «older» mitochondria // *Cell. Metab.* — 2015. — Vol. 21. — P. 658–659. doi: 10.1016/j.cmet.2015.04.023
9. Jang Y., Ahn M., Bang H., Kang B. et al. Effects of *Kudoa septempunctata* genotype ST3 isolate from Korea on ddY suckling mice // *Parasite*. — 2016. doi: 10.1051/parasite/2016020. PMID 27067108. ISSN 1776-1042. https://commons.wikimedia.org/wiki/Category:Media_from_Kang_et_al_2016_-_10.1051/parasite/2016021
10. Mouchiroud L., Houtkooper R. H., Moullan N. et al. The NAD⁺/Sirtuin Pathway Modulates Longevity through Activation of Mitochondrial UPR and FOXO Signaling // *Cell*. — 2013. — Vol. 154. — P. 430–441. doi: 10.1016/j.cell.2013.06.016 [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(13\)00755-1?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867413007551%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(13)00755-1?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867413007551%3Fshowall%3Dtrue)
11. Bi S., Liu Z., Wu Z. et al. SIRT7 antagonizes human stem cell aging as a heterochromatin stabilizer // *Protein Cell*. — 2020. — Vol. 11. — P. 483–504. doi: 10.1007/s13238-020-00728-4 <https://academic.oup.com/proteincell/article/11/7/483/6746831>
12. Zhang Z., English B.P., Grimm J.B. et al. Rapid dynamics of general transcription factor TFIIIB binding during preinitiation complex assembly revealed by single-molecule analysis // *Genes Dev.* — 2016. — Vol. 30. — P. 2106–2118. doi: 10.1101/gad.285395.116 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27798851/>

© Орлина Маргарита Анатольевна (m-orlina@yandex.ru); Фроян Алина Рубеновна (A.f_87@mail.ru)
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»