

## **ПРОГЕРИЯ - КЛЮЧ К БЕССМЕРТИЮ?**

**Афанасьев Эр-Хан Юрьевич**

студент, ФГАОУ ВО Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова, РФ, г. Якутск

**Конникова Эдилия Эдуардовна**

научный руководитель, канд. мед. наук, доцент кафедры «Неврология и психиатрия» МИ СВФУ, ФГАОУ ВО Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова, РФ, г. Якутск

## **IS PROGERIA THE KEY TO IMMORTALITY?**

***Er-Khan Afanasyev***

*Student, FGAOU VO North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, Russia, Yakutsk*

***Edilia Konnikova***

*Scientific director, Cand. honey. sciences, Associate Professor of the Department of Neurology and Psychiatry, MI NEFU, FGAOU VO North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, Russia, Yakutsk*

**Аннотация.** Всё в мире имеет свой срок существования. Человеческий организм рассчитан на определённый срок жизни, различный для каждого индивидуума. И. И. Мечников считал смерть раньше 150 лет «насильственной». При некоторых заболеваниях этот срок значительно укорачивается. Комплексное изучение молекулярно-генетических механизмов прогерий разных форм имеет большое значение для понимания биологического старения в целом и для возможного создания в будущем «лекарства от старения». На 31 декабря 2020 г. верифицировано 188 детей в 52 странах с прогерией и прогероидной ламинопатией, из них 131 ребёнок/подросток имеет синдром Хатчинсона-Гилфорда, а 57 – прогероидную ламинопатию [1].

**Abstract.** Everything in the world has its own period of existence. The human body is designed for a certain life span, which is different for each individual. I. I. Mechnikov considered death earlier than 150 years "violent". In some diseases, this period is significantly shortened. A comprehensive study of the molecular genetics mechanisms of progeria of various forms is of great importance for understanding biological aging in general and for the possible creation of a "cure for aging" in the future. As of December 31st, 2020, 188 children in 52 countries with progeria and progeroid laminopathy were verified, of which 131 children/adolescents have Hutchinson-Guildford syndrome, and 57 have progeroid laminopathy [1].

**Ключевые слова:** прогерия, прогероидная ламинопатия, биологическое старение, «лекарство от старения».

**Keywords:** progeria, progeroid laminopathy, biological aging, “cure for aging”.

Цель:

- 1) Краткий обзор основных механизмов биологического старения и анализ особенностей генетически обусловленных форм преждевременного старения;
- 2) Ответ на вопрос: «Возможно ли воздействовать на механизмы патогенеза прогерии для удлинения срока жизни человека?»

Самым известным на данный момент фактором, влияющим на продолжительность жизни, является скорость укорочения концевых участков эукариотических хромосом – теломер. Чем короче теломера, тем меньше шансов на то, что клетка вступит в пресинтетическую фазу митоза, а значит, перестанет делиться. Соответственно, клетки погибают, не поделившись [6]. Также определённую роль в старении клеток играют эпигенетические механизмы, к примеру, процессы метилирования ДНК, посттранскрипционные преобразования сердцевинных гистонов и модифицирование хроматина [5]. В особенности белок HP1, участвующий в упаковке «молчаливых» генов в репрессивные гетерохроматиновые домены. При снижении его трансляции в клетке наблюдаются повреждения кинетохора. Есть доказательства контроля биологического старения mTOR и опухолевым супрессором p53 [2]. Киназа mTOR является регулятором пролиферации. Белок p53 активируется после генотоксического стресса и блокирует клеточный цикл. Когда происходит одновременно блок клеточного цикла и высокая активность mTOR, происходит активизация гипертрофического роста клеток. И, наконец, несравненна роль воздействия свободных радикалов на клетку, в результате чего происходит поражение митохондрий, накопление мутация и т.д.

Старение, как становится ясно, зависит от множества факторов. Но существуют генетически детерминированные формы преждевременного старения, при которых скорость старения ускорена во много раз.

Рассмотрим патогенез этих заболеваний. При синдроме Хатчинсона-Гилфорда отмечается дефект структуры нуклеарной ламины, причиной которого является или мутация гена ламины – LMNA (1q21.2), кодирующего ламину A/C, или гена FACE-1/ZMPSTE24 (1p34), кодирующего металлопротеазу, участвующую в посттрансляционных модификациях ламины A/C, которая приводит к делеции 50 аминокислот в предшественнике белка ламина A преламине A. Белок преламин A (прогерин) включает в себя СААХ мотив, запускающий 3 последовательные энзимные реакции, но делеция 50 аминокислот ликвидирует его последующий процессинг в зрелый ламин A, приводящий к конденсации прогерина в нуклеоплазме ядра. Это обуславливает неустойчивость кариоплазмы – происходит образование внедрений или блеб-структур. В результате этого гетерохроматин теряет адгезию с кариоплазмой и «спутывается», что нарушает его взаимодействия с РНК-полимеразой II, факторами сплайсинга РНК, факторами транскрипции, приводя в беспорядок экспрессию генов [7].

Синдром Вернера относится к группе прогерий с генетическими дефектами репарационных механизмов, так как в его основе лежат изменения в гене WRN (8p12-p11.2), шифрующем геликазу из семейства RECQ. Его дисфункция вызывает нарушение репликации и репарации ДНК, сбой экспрессии генов, акцелерацию укорочения теломер и гиперчувствительность клеток к апоптозу [4].

При атаксии-телеангиэктазии (синдроме Луи-Бар), причиной которой являются нарушения в гене ATM (11q.23.1), нарушается передача сигнала о дефекте в ДНК [3].

В заключение, процессы, протекающие в организме больных с генетически обусловленными формами преждевременного старения, являются ускоренными во много раз процессами, характерными для старения здорового человека. Если науке удастся найти специфическую микроРНК, ингибирующую синтез этих патологических белков, то будет найдено «лекарство от старения».

## Список литературы:

1. <https://www.progeriaresearch.org/prfprp/>
2. 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
3. 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.
4. Смирнова Н.В., Спивак И.М., Плескач Н.М., Михельсон В.М. Атипичный случай синдрома Вернера: эффект ламинопатии. Цитология. 2008. Том 50. №9. С. 780-788.
5. Jenuwein T, Allis C.D. 2001. Translating the histone code // Science. №293. P. 1074-1080.
6. 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.
7. 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.