

УДК: 575.2.084

ВЗАИМОСВЯЗЬ СТАРЕНИЯ И МУТАЦИЙ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК

Виктория Дмитриевна Георгиева¹, Александра Андреевна Буркицова², Ольга Алексеевна Сатонкина³

¹⁻³ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

¹georgiyevav@bk.ru

Аннотация

Введение. Митохондрии являются основным источником энергии, используемой для поддержания клеточного гомеостаза. Этот аспект биологии митохондрий лежит в основе их предполагаемой роли в возрастной дисфункции тканей. Приобретение соматических мутаций, нарушающих функцию цепи переноса электронов (ЭТЦ), уже давно связывают со старением и распространенными заболеваниями пожилых людей. **Цель исследования** – сравнить особенности митохондрий обычных дрожжей и дрожжей, подвергнувшихся мутации. **Материалы и методы.** Тип исследования: эксперимент. Участники исследования: пекарские дрожжи. Методика проведения измерений: анализ экспериментальных данных. В ходе эксперимента этические принципы не были нарушены, ведь проведение эксперимента на простейших является альтернативой эксперимента над животными и людьми. **Результаты.** Дрожжи-мутанты живут в пять раз дольше нормальных аналогов, потому что их митохондрии потребляют больше кислорода и производят больше энергии, чем обычные дрожжи. Долгожители устойчивы к окислительным повреждениям, что является еще одним процессом, который вызывает старение. Это подтверждает, что литохоловая кислота, которая встречается в окружающей среде, может задерживать старение дрожжей. **Обсуждение.** Использование дрожжей-долгожителей поможет проверить теории двух типов старения: Теория запрограммированного старения утверждает, что организм генетически запрограммирован на короткий срок жизни. Теория незапрограммированного старения утверждает, что старение не имеет эволюционные цели. **Выводы.** Механизм, основной целью которого является старение и ограничение продолжительность жизни, просто не может существовать. Более того, не запрограммированная теория старения показывает, что долговечные организмы должны расти медленнее и размножаться менее эффективно, чем организмы, чья продолжительность жизни ограничена в определенном возрасте. Исследователи доказали, что долгожители растут и размножаются так же эффективно, как и не-долгожители — тем самым подтверждая запрограммированную теорию старения.

Ключевые слова: митохондрия, соматические мутации, старение, мтДНК.

THE CORRELATION BETWEEN AGING AND MITOCHONDRIAL DNA MUTATIONS

Victoria D. Georgieva¹, Alexandra A. Burkitsova², Olga A. Satonkina³

¹⁻³Ural state medical university, Yekaterinburg, Russia

¹georgiyevav@bk.ru

Adctract

Introduction. Mitochondria are the main source of energy used to maintain cellular homeostasis. This aspect of mitochondrial biology underlies their proposed role in age-related tissue dysfunction. The acquisition of somatic mutations that impair the function of the electron transport chain (ETC) has long been associated with aging and common diseases in the elderly. **The aim of the study** – to compare the features of the mitochondria of ordinary yeast and yeast that have undergone mutation.

Materials and methods. Research type: experiment. Study participants: baker's yeast. Measurement technique: analysis of experimental data. Ethical principles: during the experiment, ethical principles were not violated, because conducting an experiment on protozoa is an alternative to experimenting on animals and people.

Ways of presenting data: article. Data processing method: analysis. **Results.** Mutant yeast live five times longer than normal yeast because their mitochondria take in more oxygen and produce more energy than normal yeast. Centenarians are resistant to oxidative damage, which is another process that causes aging. This confirms that lithocholic acid, which is found in the environment, can delay the aging of yeast.

Discussion. The use of long-lived yeast will help test the theories of two types of aging: The theory of programmed aging states that the body is genetically programmed for a short lifespan. The unprogrammed aging theory states that aging has no evolutionary purpose. **Conclusions.** A mechanism whose main purpose is aging and limiting life expectancy simply cannot exist. Moreover, the unprogrammed theory of aging shows that long-lived organisms must grow more slowly and reproduce less efficiently than organisms whose lifespan is limited at a certain age. Researchers have proven that centenarians grow and reproduce just as efficiently as non-centenarians - thus confirming the programmed theory of aging.

Keywords: mitochondria, somatic mutations, aging, mtDNA.

ВВЕДЕНИЕ

Митохондрии являются основным источником энергии, используемой для поддержания клеточного гомеостаза. Этот аспект биологии митохондрий лежит в основе их предполагаемой роли в возрастной дисфункции тканей. Надлежащее функционирование цепи переноса электронов (ЭТЦ), которая частично кодируется внеядерным митохондриальным геномом (мтДНК), является ключом к поддержанию этого производства энергии. Приобретение соматических мутаций, нарушающих функцию ЭТЦ, уже давно связывают со старением и распространенными заболеваниями пожилых людей [1]. В этой статье мы обращаемся к современному пониманию соматических мутаций мтДНК с акцентом на то, когда, где и как эти мутации возникают во время старения. Кроме того, мы подчеркиваем существующие ограничения в наших знаниях и критически оцениваем разногласия, возникающие из-за этих ограничений.

Цель исследования – проанализировать взаимосвязи между старением и мутациями мтДНК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В эксперименте бы задействованы пекарские дрожжи.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования мы проанализировали взаимосвязь между старением, болезнью и мутациями мтДНК. А также изучили клональную экспансию.

I. Митохондрия

В результате эндосимбиотического события ~ 2 миллиарда лет назад, которое привело к возникновению митохондрий, эти органеллы сохранили небольшой рудиментарный геном, который у животных состоит из кольцевой двухцепочечной молекулы ДНК, присутствующей в десятках или тысячах копий на клетку. Относительно небольшой геном (около 16,5 т.п.н. у человека) чрезвычайно компактен и кодирует в общей сложности 37 генов: 22 тРНК, две митохондриальные рибосомные РНК и 13 пептидов, которые составляют основные компоненты ЭТЦ [2].

Таким образом, правильное сохранение генетической информации необходимо для производства энергии и, следовательно, для поддержания клеточного гомеостаза. Одна из давних гипотез в исследованиях старения состоит в том, что потеря генетической информации, закодированной в мтДНК, является важной движущей силой старения

II. Взаимосвязи между старением, болезнью и мутациями мтДНК

Мутации молекулы мтДНК возникают со скоростью в 16 раз больше, чем в ядерной ДНК. Дефекты мтДНК активируют изменения в ее структуре и в функциях, следовательно, начинают прогрессировать болезни и процесс старения.

Доказательства того, что соматические мутации мтДНК представляют собой нечто большее, чем просто эпифеномен старения, основаны на наблюдениях, что эти мутации часто еще более усиливаются при распространенных заболеваниях старения и оказывают явное влияние на функцию ЭТЦ в клетках, несущих эти мутации. Например, нейронные ткани исключительно чувствительны к митохондриальной дисфункции и мутациям мтДНК, которые усиливаются с возрастом. Распространенные нейродегенеративные заболевания часто демонстрируют повышенное бремя соматических мутаций мтДНК с ассоциированной митохондриальной дисфункцией. В исследованиях отмечают сильно повышенные уровни активных форм кислорода (АФК) и поврежденных оснований мтДНК в мозге при болезни Альцгеймера (БА) [3].

Таким образом, исследования предоставляют доказательства того, что накопление соматических мутаций мтДНК является фенотипом старения и потенциальным причинным процессом при некоторых возрастных заболеваниях, но все еще остаются вопросы об истинной распространенности соматических мутаций мтДНК в контексте нормального старения.

III. Клональная экспансия

Важным аспектом при написании работы о мутациях мтДНК и старении является роль клональной экспансии, также называемой клональным

мозаицизмом (многократное деление клетки, отобранной антигеном). Это явление относится к генетической гетерогенности, возникающей в результате постзиготических мутаций, которые распространяются в тканях с течением времени из-за деления клеток и ремоделирования тканей. Хотя биология, лежащая в основе этого явления, плохо изучена, часто наблюдается накопление специфических мутаций до высоких уровней в отдельных клетках и тканях, что часто связано с дефектами окислительного фосфорилирования. Эти мозаичные поля наблюдались во многих различных типах тканей как при старении, так и при заболеваниях. Например, эпителий толстой кишки показал, что нормальное старение связано с увеличением клональных полей, лишенных активности окислительного фосфорилирования, которые являются результатом мутаций мтДНК.

Таким образом, клональная экспансия мутаций, приводящая к потере активности окислительного фосфорилирования, является основным аспектом старения.

ВЫВОДЫ

Старение в широком смысле определяется как прогрессирующая потеря физиологического гомеостаза с течением времени и характеризуется значительными изменениями как на молекулярном, так и на клеточном уровнях, которые связаны с постоянно возрастающей вероятностью патологии и смерти.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Empirical Validation of a Hypothesis of the Hormetic Selective Forces Driving the Evolution of Longevity Regulation Mechanisms / Gomez-Perez A. et al. //Frontiers in Genetics. – 2016; 7 (1): 157-162.
2. Гринев В.В. Генетика человека: курс лекций – Мн.: БГУ, 2006. – 131 с.
3. Mitochondrial DNA mutations in human colonic crypt stem cells / Robert W. Taylor, Martin J. Barron, Gillian M. Borthwick et al. // J Clin Invest. 2003; 112(9): 1351-1360.

Сведения об авторах

В.Д. Георгиева – студентка

А.А. Буркицова – студентка

О.А. Сатонкина – кандидат биологических наук (к.б.н), доцент

Information about the authors

V.D. Georgieva - student

A.A. Burkitsova - student

O.A. Satonkina – Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor

УДК: 612.8; 615.0; 616

ОСОБЕННОСТИ ПОВЕДЕНЧЕСКОГО ПАТТЕРНА КРЫС С ИЗМЕНЕННОЙ НА РАННИХ СРОКАХ ПОСТНАТАЛЬНОГО