

СНИЖЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕПАРАЦИИ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ СПОСОБСТВУЕТ НАКОПЛЕНИЮ ПОВРЕЖДЕНИЙ ДНК ПРИ СТАРЕНИИ КЛЕТОК

© 2021 г. П. И. Дерябин¹, А. В. Бородкина¹, *

¹Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, 194064 Россия

*E-mail: borodkina618@gmail.com

Поступила в редакцию 22.03.2021 г.

После доработки 30.03.2021 г.

Принята к публикации 01.04.2021 г.

Накопление стареющих клеток в организме положительно коррелирует с возрастом и рассматривается как один из факторов риска возраст-зависимого увеличения частоты опухолевых заболеваний. Во многом опухоль-промотирующую роль стареющих клеток связывают с паракринным влиянием на клетки микроокружения ассоциированного со старением секреторного фенотипа. Однако согласно недавним исследованиям, неопластическая трансформация также может быть обусловлена геномной нестабильностью стареющих клеток, возникающей вследствие накапливающихся повреждений ДНК. Настоящая работа посвящена исследованию молекулярных механизмов, которые могут обуславливать возникновение и накопление повреждений ДНК при старении клеток. В качестве моделей клеточного старения мы использовали репликативное и стресс-индуцированное старение эндометриальных стромальных клеток человека (эСК). Мы показали, что для обоих типов старения эСК характерно образование персистирующих фокусов повреждения ДНК. Используя генетически-кодируемый биосенсор НуРег, мы выявили снижение эффективности антиоксидантной защиты в стареющих эСК. Одновременно с этим в таких клетках существенно увеличивался уровень эндогенных активных форм кислорода (АФК), что в совокупности может приводить к возникновению фокусов повреждения ДНК в стареющих клетках. В свою очередь, накопление фокусов повреждения ДНК может быть опосредовано снижением эффективности работы систем репарации при старении эСК, о чем свидетельствуют как данные транскриптомного анализа, так и результаты оценки динамики репарации повреждений, вызванных окислительным стрессом или ионизирующим излучением. Таким образом, накопление повреждений ДНК в стареющих эСК связано, с одной стороны, с неэффективной антиоксидантной защитой и повышенным уровнем АФК, а с другой стороны, с низкой эффективностью репарации повреждений.

Ключевые слова: клеточное старение, геномная нестабильность, повреждения ДНК, репарация, активные формы кислорода, НуРег, эндометриальные стромальные клетки человека

DOI: 10.31857/S0041377121040027

Старение принято рассматривать как односторонний и необратимый процесс ухудшения работы организма на молекулярном, клеточном, тканевом и органном уровнях (Hayflick, 2002). Помимо общего снижения функциональной активности всех систем организма, с возрастом существенно повышается риск развития рака, остеопороза, сердечно-

сосудистых заболеваний, деменций и множества других патологий самой разной этиологии (Kirkwood, 2005). Сегодня для оценки реального биологического возраста человека и поиска корреляций с риском развития тех или иных патологий и (или) смертности проводят комплексный анализ, комбинируя самые разнообразные показатели, начиная от самых общих, таких как индекс массы тела, качество слуха и зрения, двигательная активность, признаки старческой астении, уровень кровяного давления, гемоглобина, глюкозы, холестерина, аполиппротеина В, до более специфических — таких как, длина теломер и статус метилирования ДНК, измеренный при помощи эпигенетических часов Horvath/Hannum/GrimAge/PhenoAge (Levine, 2013; Li et al., 2020).

Отдельное место в ряду маркеров биологического возраста занимает клеточное старение. Во-первых,

Принятые сокращения: АФК — активные формы кислорода; эСК — эндометриальные стромальные клетки человека; BER — эксцизионная репарация оснований (base excision repair); CAT — каталаза; DSBs — двуцепочечные разрывы ДНК (double-strand breaks); GPX1 — глутатионпероксидаза 1; HR — гомологичная рекомбинация (homologous recombination); MMR — репарация ошибочно спаренных нуклеотидов (mismatch repair); NER — эксцизионная репарация нуклеотидов (nucleotide excision repair); NHEJ — негомологичное соединение концов (non-homologous end joining); SA-β-Gal — ассоциированная со старением бета-галактозидаза; SOD1 — супероксиддисмутаза.