



Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького  
Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies named after S.Z. Gzhytskyj

doi:10.15421/nvlvet7125

ISSN 2413–5550 print  
ISSN 2518–1327 online

<http://nvlvet.com.ua/>

УДК 574.6:575

## Теломерна теорія старіння клітини

О. Стахів, Н.П. Шемедюк  
olya.stakhiv@gmail.com, natshem@bigmir.net

*Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького,  
вул. Пекарська, 50, м. Львів, 79010, Україна*

*Серед ряду теорій, що пояснюють явище старіння, велика увага сучасного наукового світу звернена у бік теломерної теорії. З цієї точки зору, старіння – це результат пошкодження генетичного апарату. Процес запрограмований і пов'язаний з експресією генів «старості» на певному етапі онтогенезу, які є причиною незворотних деструктивних змін у клітині. Підтверджує цю теорію наявність ліміту Хейфліка і теломерного лічильника поділу клітин. Ключовим моментом у теломерній теорії старіння є дослідження взаємозв'язку між типом клітин, наявністю у них функціонально активної теломерази і зупинкою клітинного циклу. Механізм дії теломерази – добування нуклеотидних послідовностей у теломерних ділянках ДНК, які втрачаються з кожним поділом клітин. На даний час питання пошуку активаторів теломерази є актуальним, про це свідчать наукові розробки, кількість яких збільшується з кожним роком.*

**Ключові слова:** старіння, теломерна теорія, теломери, теломераза, проліферація клітин, клітинний цикл, ДНК, реплікація ДНК, недореplікація.

## Теломерная теория старения клетки

О. Стахив, Н.П. Шемедюк  
olya.stakhiv@gmail.com, natshem@bigmir.net

*Львовский национальный университет ветеринарной медицины и биотехнологий имени С.З. Гжицкого,  
ул. Пекарская, 50, г. Львов, 79010, Украина*

*Среди ряда теорий, объясняющих явление старения, большое внимание современного научного мира обращено в сторону теломерной теории. С этой точки зрения, старение – это результат повреждения генетического аппарата, накопления ошибок в системе генетической информации. Процесс запрограммирован и связан с экспрессией генов «старости» на определенном этапе онтогенеза, которые являются причиной деградирования клетки. Подтверждает эту теорию наличие лимита Хейфлика и теломерного счетчика деления клеток. Ключевым моментом в теломерной теории старения является исследование взаимосвязи между типом клеток, наличием в них функционально активной теломеразы и остановкой клеточного цикла. Механизм действия теломеразы – вставка нуклеотидных последовательностей в теломерные участки ДНК, которые теряются с каждым делением клетки. В настоящее время вопрос поиска активаторов теломеразы является актуальным, об этом свидетельствуют научные разработки, количество которых увеличивается с каждым годом.*

**Ключевые слова:** старение, теломерная теория, теломеры, теломераза, пролиферация клетки, клеточный цикл, ДНК, репликация ДНК, недореplікація.

## Telomer theory of aging of cell

O. Stakhiv, N. Shemediuk  
olya.stakhiv@gmail.com, natshem@bigmir.net

*Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies named after S.Z. Gzhytskyj,*

**Citation:**

Stakhiv, O., Shemediuk, N. (2016). Telomer theory of aging of cell. *Scientific Messenger LNUVMBT named after S.Z. Gzhytskyj*, 18, 3(71), 109–111.

Among the row of theories that explain the phenomenon of aging, the large attention of the modern scientific world is turned to a side of telomere theory. From this point of view, aging is a result of damage to the genetic apparatus. A process is programmed and related to expression of genes of old «age» on the certain stage of ontogenesis, that are reason destructive changes in a cell. The presence Heynlick's limit and telomere meter of division of cell sustains this theory. The telomere theory of aging has research of intercommunication of a key moments between the type of cells, presence in a functionally active telomerase and by stopping of cellular cycle. The telomerase mechanism of action is building of sequences of nucleotide in the areas of DNA, that is lost with every division of cells. Disruption of the body is a result of the telomere shortening after every cycle of DNA replication. It doesn't depend on time, but from the amount of replication of DNA and it can be replicometer, that determines the amount of cell divisions. After the achievement critical length of telomeric DNA segments a cellular cycle is stopped in  $G_1$  or  $G_2/M$  phases. Enzyme contains TERT (telomerase reverse transcriptase), TER (telomerase RNA). An important catalytic domain which inherent reverse transcriptases, domain of joining TER, DNA-substrate, are part of TERT. On this time question of searching activators of telomerase is actual, scientists are interested in it so that number of advanced studies are increase every year.

**Key words:** aging, telomere theory, telomers, telomerase, proliferation of cell, cellular cycle, DNA, replication of DNA, underreplication

### Вступ

Організм – жива відкрита система, яка обмінюється із середовищем масою та енергією, функціонування його обґрунтовується законами термодинаміки. Здавалося б можна створити умови для вічного існування живого, та з часом така система характеризується збільшенням ентропії, наростає молекулярний хаос на фоні послаблення репаративних процесів – організм старіє. Уникнути зростання ентропії не можливо. Старіння не можна вкласти лише у рамки фізичних законів, пояснення цьому явищу необхідно шукати у механізмах еволюції, молекулярно-генетичних засадах.

Метою дослідження є аналіз літературних даних щодо теломерної теорії старіння. У зв'язку з цим завданням статті є коротка характеристика теломер, теломерного комплексу і їх участь у процесі старіння.

Явище старіння виникло у ході еволюції живих організмів як фактор, що забезпечує генетичну мінливість популяції і виду. Також його можна розглядати як фізіологічний процес, що зменшує пристосувальні можливості організму, збільшує ймовірність виникнення вік-асоційованих захворювань та смерті. Основна теорія, яка пояснює явище старіння – теломерна теорія (Olovnikov, 1973; Harley et al., 2011).

У XIX ст. Л. Хейфлік довів: нормальні ембріональні клітини в сприятливих умовах старіють, а після близько 50–ти поділів гинуть. Вивчення теломер бере початок у 1971 р., коли О.М. Оловников дослідив, що ДНК-полімерази за кожного поділу клітини не здатні повністю відновлювати кінці хромосом у результаті чого утворюються недорепліковані ДНК. Вкорочення теломер – кінцевих гетерохроматинових ділянок хромосом, після кожного циклу реплікації ДНК призводить до порушення функцій організму (Danilevskaia et al., 1999). Воно залежить не від часу, а від кількості реплікацій ДНК і може бути реплікометром, який визначає кількість поділів клітини. З кожним циклом соматичні клітини втрачають від 50–ти до 200 нуклеотидів. Недореплікованим залишається 5'–кінець ДНК.

Після досягнення критичної довжини теломерної ділянки ДНК клітинний цикл зупиняється у фазах  $G_1$

або  $G_2/M$ . Вкорочення теломер сприймається білками ATM та p53 як сигнал про пошкодження ДНК, соматичні клітини переходять у стан проліферативного старіння і гинуть (Atadja et al., 1995; Karlseder et al., 1999; Pardue et al., 2005). Механізм кінцевої недореплікації пояснюється відсутністю в соматичних клітинах ферменту теломерази, яка функціонує в стовбурових і статевих клітинах.

Довгі теломери молодих клітин знаходяться у ділянці гетерохроматину, а ген-супресор програми клітинного старіння, локалізований в субтеломерній ділянці. З вкороченням теломер субтеломерна ділянка ДНК переміщується у гетерохроматинову. Поява у гетерохроматиновій ДНК гена-супресора призводить до його інактивації і запуску механізму клітинного старіння. Однак, причини, що запускають механізм вкорочення теломер ще вивчаються. Механізм недореплікації, можливо, є захисною реакцією організму, яка виникає у ході еволюції і є попередженням онкологічної трансформації старіючих клітин (Berestjanaja and Grodzinskij, 2012).

Теломери – нуклеопротейдні структури, розміщені на кінцях лінійних хромосом. Вони складаються із тисячі високо консервативних тандемних повторів TTAGGG. Теломери перешкоджають «злипанням» різних хромосом і забезпечують прикріплення кінців хромосом до ядерної мембрани. Теломери не містять кодуючих послідовностей, виконуючи функцію буфера, який захищає гени від втрати при кожному циклі реплікації ДНК. Також теломери беруть участь в стабілізації лінійних еукаріотичних хромосом шляхом елонгації і кепування (Rockmill and Roeder, 1998; Dynek and Smith, 2004).

Хромосоми без теломер можуть «злипатись» у наслідок чого виникають дицентричні, кільцеві хромосоми, транслокації, делеції. Частота появи дицентричних хромосом корелює із розміром теломер (Jager and Philippsen, 1989). Мutowані хромосоми здатні до деградації під час мітозу, їх пошкодження активує білок p53, який запускає каскад реакцій, що спричиняють суперекспресію білка p21. Даний білок зупиняє клітинний цикл у фазі  $G_1$ . Згадані білки можуть нейтралізувати мітогенну активність факторів росту (пояснення відсутності чутливості старіючих клітин до факторів росту). Суперекспресія p16 також може

призводить до зупинки клітинного циклу у  $G_1$ . Сукупність наведених механізмів ініціює процес старіння, а вкорочення теломер – один з його першочинників (Karlseder et al., 1999; Baur et al., 2001).

У 2009 році Елізабет Блекберн, Керол Грейдер, Джек Шостак отримали Нобелівську премію з фізіології та медицини «за відкриття механізмів захисту теломер хромосом і ферменту теломераз» (Berestjanaja and Grodzinskij, 2012).

Теломераза – рибонуклеопротеїдний комплекс, що подовжує теломеру хромосоми особливими TTAGGG послідовностями, тоді як комплементарний ланцюг добудовується ДНК–полімеразами. Коровий фермент містить теломеразну зворотню транскриптазу (TERT – *telomerase reverse transcriptase*), теломеразну РНК (TER – *telomerase RNA*). До складу TERT входить важливий каталітичний домен, властивий зворотнім транскриптазам, та домени, характерні лише їй: зв'язування TER, ДНК–субстрату, функціональної активності теломераз. Від інших РНК–залежних–ДНК–полімераз теломеразу відрізняє те, що вона використовує фіксовану ділянку спеціальної теломеразної РНК як матрицю для подовження теломери (Zvereva et al., 2010; Berestjanaja and Grodzinskij, 2012). Допоміжні компоненти теломеразного комплексу забезпечують функціонування теломераз *in vivo*. Деякі з них необхідні для взаємодії теломераз та теломери у певний момент клітинного циклу, інші регулюють її активність (Danilevskaia et al., 1999; Zvereva et al., 2010; Berestjanaja and Grodzinskij, 2012).

Відомо, що теломераза активна у 85% злоякісних пухлин, але її активність не спостерігається у соматичних клітинах. Тому даний фермент вважають універсальною мішенню, яку можна використовувати при розробці протипухлинної терапії (Zvereva et al., 2010; Berestjanaja and Grodzinskij, 2012).

Отже, згідно теломерної теорії процес старіння залежить від довжини теломер та експресії ферменту теломераз. На основі сучасних даних розробляються фармакологічні препарати, наприклад, каліфорнійською компанією *Geron* було розроблено активатор теломераз *TA-65*. В основі препарату лежить речовина виділена з рослини Астрагал подібний (*Astragalus propinquus*), яка ефективно впливає на активацію теломераз (Zvereva et al., 2010; Berestjanaja and Grodzinskij, 2012).

### Висновки

Неможливо однозначно пов'язати причини вік–асоційованих захворювань з тією чи іншою теорією старіння. Позаяк найбільш ґрунтовне експериментальне підтвердження отримала теломерна теорія. Варто брати до уваги й інші деструктивні зміни генетичного апарату, кількість яких з віком лише збільшується (структурні дефекти, зменшення кількості 5–метилцитозину, зниження активності ферментів репарації), і враховувати їхнє значення у досліджуваному питанні, адже старіння клітини є багатостадійним,

комплексним процесом, який супроводжується деградацією на молекулярному і біохімічному рівнях.

*Перспективи подальших досліджень.* На сьогоднішній день існує цілий напрям, що займається дослідженням природи старіння, в основі якого теломерна теорія. Учені намагаються зупинити вкорочення теломер шляхом безпечної активації теломераз у клітинах, де її активність вкрай низька чи відсутня. Це дасть можливість подовжити термін життя клітини зокрема і організму в цілому. Інше питання: які ж наслідки матиме втручання людини у природний хід розвитку живого. Важливим є пошук, дослідження інгібіторів та активаторів теломераз для протипухлинної терапії та ряду дегенеративних захворювань людини.

### Бібліографічні посилання

- Atadja, P., Wong, H., Garkavtsev, I. (1995). Increased activity of p53 in senescing fibroblasts. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 92(18), 8348–8352.
- Baur, J.A., Zou, Y., Shay, J.W. (2001). Telomere position effect in human cells. *Science.* 292, 2075–2077.
- Danilevskaia, O.N., Traverse, K.L., Hogan, N.C. (1999). The two *Drosophila* telomeric transposable elements have very different patterns of transcription. *Mol. Cell. Biol.* 19, 873–881.
- Dyrek, J.N., Smith, S. (2004). Resolution of sister telomere association is required for progression through mitosis. *Science.* 304, 97–100.
- Harley, C., Liu, W., Blasco, M. (2011). A natural Product Telomerase Activator As Part of a Health Maintenance Program. *Rejuvenation Research.* 14(1), 45–56.
- Jager, D., Philippsen, P. (1989). Stabilization of dicentric chromosomes in *Saccharomyces cerevisiae* by telomere addition to broken ends or by centromere deletion. *EMBO J.* 8, 247–254.
- Karlseder, J., Broccoli, D., Dai, Y., Hardy, S. (1999). p53– and ATM–dependent apoptosis induced by telomeres lacking TRF2. *Science.* 283, 1321–1325.
- Olovnikov, A.I. (1973). A theory of marginotomy: the incomplete copying of template margin in enzymatic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon. *J. Theor. Biol.* 41, 181–1903.
- Pardue, M.L., Rashkova, S., Casacuberta, E. (2005). Two retrotransposons maintain telomeres in *Drosophila*. *Chromosome Res.* 13, 443–453.
- Rockmill, B., Roeder, G.S. (1998). Telomere–mediated chromosome pairing during meiosis in budding yeast. *Genes Develop.* 12, 2574–2586.
- Zvereva, M.Je., Shherbakova, D.M., Doncova, O.A. (2010). Telomera: struktura, funkcii i puti reguljacii aktivnosti. *Uspehi biologicheskoi himii.* 50, 155–202 (in Russian).
- Berestjanaja, A.N., Grodzinskij, D.M. (2012). Rol' telomer v processe kletocznego starenija. *Nauk. Visnik Uzhgorod. un–tu. (Ser. Biol.).* 33, 5–16 (in Russian).

Стаття надійшла до редакції 25.09.2016