

Біогенез ізопреноїдів – стабілізатор теломеразної активності та біоенергетики організму

Чернівецький державний університет імені Ю. Федьковича, Науково-виробниче підприємство “Геронтолог”

Біогенез ізопреноїдів – стабілізатор теломеразної активності та біоенергетики організму – Недавно було проведено ряд оригінальних досліджень, які внесли корективи та ясність у першопричини розвитку ранніх стадій метаболічних захворювань. Проаналізувавши результати проведених досліджень, зроблено висновок про домінуючу роль енергетичних зрушень та втрати біоенергетичного потенціалу клітинами тканин в розвитку патологічних процесів.

Биогенез изопреноидов – стабилизатор теломеразной активности и биоэнергетики организма – Недавно был проведен ряд оригинальных исследований, которые внесли коррективы и ясность у первопричины развития ранних стадий метаболических заболеваний. Проанализировав результаты проведенных исследований сделано заключение о доминирующей роли энергетических сдвигов и потери биоэнергетического потенциала клетками тканей в развитии патологических процессов.

biogenesis of isoprenoids – stabilizer of telomeric activity and organism bioenergetics – Lately we have carried out a couple of researches which made clear primary causes of metabolic diseases development at early stages. Having made conclusions on the results of carried out researches we concluded about prevailing role of energetic changes and losses of bioenergetic potential by tissue cells during pathological processes.

Ключові слова: ізопрени, теломераза, доліхолфосфати, глікозилювання.

Ключевые слова: изопрены, теломераза, долихолфосфаты, гликозилирование.

Key words: isoprene, telomerase, dolicholphosphates, glycosylation.

Проблеми метаболізму стали настільки актуальними, що настав час формувати метаболічну політику. Необхідно розробляти реальні цільові програми з профілактики розвитку метаболічних захворювань та їх діагностики на ранніх стадіях розвитку. Але щоб досягти цієї мети, необхідно знати реальний молекулярний механізм розвитку ранніх стадій метаболічних захворювань. Необхідно визнати, що проведена на даний час науково-дослідна робота з проблеми метаболізму здійснювалась в основному у площині функціонально-енергетичного параметра [3] і фіксувала тільки наслідок патологічного процесу. А сама причина і ранні стадії метаболічних захворювань залишались від нас прихованими, так як вони знаходяться в залежності від патології, в площині регуляторної, інформаційної та координаційної біоенергетичної системи.

Схема основних біоенергетичних систем

Координаційна біоенергетична система

Інформаційна Регуляторна

біоенергетична система біоенергетична система

(в т. ч. енергетика генотипу) (в т. ч. енергетика фенотипу)

Функціональна біоенергетична система

Сам процес біогенезу ізопреноїдів, який домінує в нашій роботі, є складовою частиною не функціональної, а паралельної їй координаційної біоенергетичної системи. Нами сформульовані дві ізопреноїдні концепції розвитку атеросклерозу [3,4] та злоякісних захворювань [3,5].

В даній статті ми коротко постараємось проаналізувати аргументи проведених дослідів, які свідчать про вирішальну роль біогенезу ізопреноїдів в стабілізації роботи інформаційної біоенергетичної системи, молекулярний механізм якої нами розшифрований.

Відомо, що в тканинах нормальної печінки та деяких інших існує зворотний механізм регуляції утворення мевалованої кислоти посередництвом її метаболіту холестерину. Завдяки існуванню цього зворотного зв'язку екзогенний холестерин пригнічує синтез ендogenous холестерину. Як було показано на прикладах, при злоякісній трансформації клітин даний механізм зворотної регуляції порушується. Виявилось, що підвищення активності ОМГ-КоА=редуктази при злоякісній трансформації, а також порушення здатності клітин до нормальної регуляції проліферації і експресія теломеразної активності [1,12], характерні для пухлинних клітин, є взаємозв'язаними процесами. Показано, що дане відхилення в роботі ферменту проявляється на стадії передракових змін метаболізму, які проходять в нормальних клітинах в результаті дії канцерогенів.

Розуміння механізму роботи і регуляції ферментів ОМГ-КоА=редуктази та теломерази дозволило б нам відповідно проникнути в суть процесів проблем метаболізму, в тому числі проблеми старіння, іморталізації, атеросклерозу, інсулін-незалежного цукрового діабету і раку. Тривалість життя клітин знаходиться в прямій залежності від функціональної активності хромосом. А погіршення роботи хромосомного апарату залежить від довжини теломер. Саме процес вкорочення теломер призводить до втрати енергетичного потенціалу та погіршення функціонування хромосом. Значне вкорочення теломерної ДНК є причиною зупинки клітинного циклу. Якщо б клітина регулярно відновлялась, не втрачаючи свій енергетичний збалансований потенціал, то вона не втрачала би свою функціональну активність та здатність до самовідновлення. Це призвело б до того, що така біоенергетична система могла б функціонувати невизначено довго.

Важливим питанням сьогодення залишається молекулярний механізм регуляції теломеразної активності. Цікаво, що введення в клітини HeLa антисенсової конструкції проти РНК-компонента теломерази призводить до вкорочення теломер з наступною загибеллю клітин, що вказує на те, що тут інші механізми не задіяні [10]. Порівняння рівнів теломеразного РНК-компонента з активністю ферменту в основному говорить про те, що рівні РНК не є лімітуючим фактором в регуляції ензиматичної активності [10]. Тонка регуляція теломеразної активності може здійснюватися шляхом регуляції білків, асоційованих з теломеразою, і генів матричних РНК [8]. В склад антикодонів тРНК входить ізопентеніл-аденозин, що в

процесі трансляції призводить до спарювання з кодонами мРНК, які починаються з уридину [7].

Здатність ізопреноїдів і доліхолів порушувати регулярну упаковку мембранного бішару сприяє тРНК проникати через мембрану у вигляді глікозилізованих білкових комплексів. Однак цей процес лімітується рівнем доліхолфосфатів, тобто залежить від стану координаційної біоенергетичної системи [3]. Процес глікозилування захищає тРНК від протеолізу в процесі транспорту до місця функціонування.

Зниження кількості доліхолфосфату, який бере участь у переносі олігосахаридних ланцюгів на білки, порушує утворення N-глікозидних зв'язків в глікопротеїнах. Це призводить до зміни енергетичних зарядів на зовнішній ділянці поліпептидів та мембрані взагалі [3, 4, 5]. Недавно була клонована каталітична субодиниця теломерази людини, ген якої розміщений на п'ятій хромосомі, і перші результати підтвердили гіпотезу, що активність регулюється на рівні білка [9, 10]

При злоякісній трансформації клітин збільшується кількість доліхолів і зменшується кількість їх фосфорних ефірів. Важливим регулятором глікозилування в клітині є пірофосфатаза доліхолфосфатів, а швидкість процесів глікозилування лімітує рівень доліхолфосфатів [3]. Зроблено висновок про те, що фосфорилування ізопреноїдів, активність теломерази та глікозилування рецепторних комплексів є взаємопов'язаними процесами.

Спостереження за соматичними та мейотичними клітинами свідчить про те, що положення теломер в середині ядра високоспецифічне і залежить від взаємодії теломер з ядерною оболонкою [2, 6]. Заякорювання теломерних кластерів на ядерній структурі, яке проходить при участі ізопренільованих білків, надає білкам нових властивостей. Вони стають вмонтованими, як елементи ядерної архітектури та не доступні до дії нуклеаз, що дає можливість створювати фізично-міцний каркас. Значить взаємодія між теломерою і ядерною оболонкою підтримує впорядковану структуру ядра при допомозі функціональноактивних ізопренільованих тригер-білків, які виконують роль енергетичних стабілізаторів в координаційній біоенергетичній системі білків.

Новий підхід до проблеми біоенергетики метаболізму дає можливість змінити погляд на проблему СНІДу. Недавно проведені дослідження показали, що зворотна транскриптаза СНІДу може бути перетворена у фермент, який працює за типом теломерази, простим заміщенням іону Mn^{2+} на іон Mg^{2+} . При цих умовах зворотна транскриптаза залишається в стабільному комплексі зі своєю РНК-матрицею і багаторазово копіює невелику ділянку її послідовності [8,11].

Функціонально теломераза є зворотною транскриптазою [13] і для правильного її функціонування необхідні строгоспецифічні взаємодії між компонентами РНК та білками, асоційованими в теломерний комплекс, функціонально залежними від біогенезу ізопреноїдів.

Шляхом корекції енергетичного потоку в біосистемах є можливість значно продовжити активний біологічний вік організму. Введення такого показника, як енергетично-інформаційний індекс біосистеми, допоможе спростити загальну методику стандартизації біологічного віку людини, так як цей показник є більш інформативний та універсальний. Зроблено висновок про те, що старіння – це

набуття популяцією нормальних клітин змінених біоенергетичних характеристик, а наслідок є результатом взаємодії між клітинами тканин чи органів із імунокомпетентними клітинами організму.

Результати проведених досліджень свідчать про те, що біогенез ізопреноїдів, як стабілізатор координаційної біоенергетичної системи, бере безпосередню участь у функціонуванні та регуляції проліферації клітин. При порівняльному аналізі відтворених нами метаболічних моделей регуляторних і функціональних процесів в біологічних клітинах зроблено висновок про те, що причиною розвитку ранніх стадій таких захворювань, як атеросклероз та злоякісні захворювання є порушення біогенезу ізопреноїдів, які є стабілізаторами теломеразної активності та біоенергетики організму. Якщо ми досконало зрозуміємо механізми перетворення речовин, енергії та інформації в клітинах та регуляції цих процесів – це буде мати не тільки теоретичне, але й виключно важливе практичне значення.

Координований механізм паралельного функціонування енергетичних біосистем допоможе зрозуміти окремі проблеми енергетики всесвіту та біосфери, а також проллє світло на можливі варіанти пошуку нетрадиційних джерел енергетики, проблему в якій ми в даний час відчуваємо. Новий підхід до проблеми метаболізму дає можливість змінити стратегію щодо молекулярного механізму розвитку і діагностики ранніх стадій метаболічних захворювань та до проблем геронтології, проводити ефективну профілактичну роботу, виготовляти медикаменти нового класу та цілонаправлено впливати на захворювання, а також об'єднати спільні точки дотику між традиційною і нетрадиційною медициною.

1. Chiu, C., and Harley, C. B. [1997] *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 94, 99-106.
2. Dernburg, A. F., Sedat, J. W., Zacheus Cande, W., and Bass H. W. [1995] in *Telomeres* [Blackburn, E. H., and Greider, C. W., eds], Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, pp. 295-338.
3. Fedoriv, A. M., Fedoriv, I. W., Fedoriv, S. I. [1999] *Вісник наукових досліджень* 3 с.
4. Fedoriv, A. M., Fedoriv, I. W., [1997] *Вісник наукових досліджень* 6-7 с. 11-14.
5. Fedoriv, A. M., Fedoriv, I. W., [1998] *Вісник наукових досліджень* 1-2 с. 58-59.
6. Gilson, E., Laroche, T., and Gasser, S.M. [1993] *Trends Cell Biol.*, 3, 128-134.
7. Harley, C.A., Futcher, A.B., and Greider, C.W.[1990] *Nature*, 345, 458-460.
8. Ishikawa, F. [1997] *Biochemistry*, 62, 11, 1558-1565.
9. Meyerson M., Counter, C.M., Eaton, E.N., Ellisen, L.W., Steiner, P., Caddle, S.D., Ziaugra, L., Beijersbergen, R.L., Davidoff, M.J., Liu, Q., Bacchetti, S., Haber, D.A., and Weinberg R.A. [1997] *Cell*, 90, 785-795.
10. Nakamura, T.M., Morin, G.B., Chapman, K.B., Weinrich S.L., Andrews, W.H., Linger, J., Harley, C.B., and Cech, T.R. [1997] *Science*, 277, 955-958.

11. Ricchetti, M., and Buc, H. [1996] *Biochemistry*, 35, 14970-14983.
12. Wright, W.E., Piatszek, M.A., Reiney, W.E., Byrd, W., and Shay, J.W. [1996] *Dev. Genet.*, 18, 173-179.
13. Yu, G.L., Brandley, J.D., Attardi, L.D., and Blackburn, E.H. [1990] *Nature*, 344, 126-132.