

Задача 12. Нанороботы для вечной молодости. (сложная, 9 баллов).

В 2102 году секретная правительственная организация провела серию опытов по усовершенствованию человеческого организма путем увеличения продолжительности жизни его тканей. Эксперимент был направлен на замедление темпов дегенерации хрящевой ткани, старения сердечной мышцы, иммунной и нервной систем. С помощью наноботов была осуществлена модификация соматических клеток тела взрослых добровольцев, вследствие которой замедлился процесс клеточного старения и смерти.

Перечислите, на какие клеточные процессы могли бы воздействовать нанороботы, чтобы замедлился процесс клеточного старения. Какие изменения в структуре и/или свойствах клеточных молекул должны были вызвать нанороботы для получения нужного эффекта?

(Максимальное количество баллов 9)

Ответ.

1) Активация гена теломеразы, который отвечает за продукцию одноименного фермента (активен у стволовых и половых клеток), осуществляющего повторяющееся кодирование с помощью РНК-матрицы (в составе фермента) новых нуклеиновых последовательностей теломеры, т.е. восстановление ее исходной длины. Теломера – участок хромосомы, содержащий специфические нуклеотидные последовательности, обеспечивающие точную репликацию хромосом.

а) удлинение повторяющихся последовательностей TTAGGG в комплексе со специфическими белками на концах хромосом, что защитит кодирующую часть ДНК от действия экзонуклеаз, предотвратит неправильную рекомбинацию хромосом и позволит им прикрепляться к ядерной оболочке, тем самым увеличив предел Хейфлика.

б) использование дополнительных блокаторов/ингибиторов для ряда генов, которые активируются при укорочении теломеры (т.к. p53)

2) Уменьшение числа разрывов в цепи ДНК, снижение ошибок при мРНК-сплайсинге, репликации и репарации ДНК, путем повышения активности соответствующих ферментов. В частности, поли-АДФ-рибоза-полимеразы-1 (участвует в посттрансляционной модификации белков); ДНК-полимеразы δ и ϵ (присоединение и вырезание из цепи ДНК последнего некомплементарного материнской цепи нуклеотида, которое должно осуществляться до метелирования адениновых остатков дочерней цепи), экзонуклеазы, ДНК-полимеразы β , ДНК-лигазы (устранение ошибок репликации); ДНК-инсертазы (присоединение к дезоксирибозе комплементарного основания – устранение депуринизации); ДНК-N-гликозилаза, АП-эндо- и экзонуклеазы, ДНК-полимераза- α (устранение дезаминирования).

3) Поддержание баланса между окислительными процессами и антиоксидантной системой в клетке. Уменьшение внутриклеточной концентрации АФК, т.к. они являются причиной появления и накопления соматических мутаций и повреждений ДНК, являются высокореактивными соединениями, окисляющими белки (SH-группы), липиды, активируют апоптотические ферменты – протеазы и эндонуклеазы. Снижение уровня свободных радикалов достигается за счет активации антиоксидантной системы клетки, в частности повышение концентрации восстановленного глутатиона (поступление из вне витамина Е). Повышение активности СОД и каталазы, осуществляющих своевременное устранение образующихся супероксид-аниона в процессе транспорта электронов по ЭТЦ митохондрий, ксантиноксидазной реакции; перекиси водорода при действии моноаминоксидазной системы на внешней мембране

митохондрий, отвечающей за метаболизм биогенных аминов.

4) Поддержание нормального кругооборота протеинов, для которого критично появление поврежденных/избыточных белков (т.к. известно, что денатурация протеина ответственна за определенные виды клеточной смерти). За счет нормализации и стабилизации молекулярного состава и конформации протеасом клетки, участвующих в процессинге предшественников с образованием зрелых, активных белков; за счет повторного направления и разрезания протеазами до полипептидной цепи измененного белка в ЭПР, где они впоследствии правильным образом обрезаются и сворачиваются. Таким образом, линейные последовательности аминокислот получают после транслокации в эндоплазматический ретикулум необходимую трёхмерную структуру, после чего повторно перемещаются в цитозоль.

5) Поддержание баланса в соотношении белков – регуляторов апоптоза (bcl-2 = bax), или усиление продукции белка bcl-2/ингибирование гена p53 для замедления апоптоза клетки и возвращения ее в состояние физиологического равновесия.

6) Поддержание нормальной формы клетки за счет ингибирования/понижения активности транскляминазы, вызывающей прогрессивное образование перекрестных связей в цитоплазматических белках (в т.ч. рецепторах); замедление перехода фосфатидилсерина из внутреннего монослоя цитоплазматической мембраны в наружный; синтез минимально активных предшественников каспаз (CED3), действие которых направлено на разрезание ключевых белков мембраны и разборку клетки.

7) Поддержание необходимого уровня ионов кальция в клетке (за счет открытия/закрытия/встраивания ионных каналов, увеличения концентрации Ca в депо ЭПР), т.к. расщепление яДНК на фрагменты осуществляется под действием кальций-чувствительных нелизосомальных эндонуклеаз; к семейству цитозольных Ca-активируемых цистеиновых протеаз относятся кальпаины, являющиеся эффекторами апоптоза; при нарушении гомеостаза ионов кальция происходит активация локализованной в ЭПР прокаспазы-12 (участвует в апоптозе).

Отключить синтез ферментов можно, вызвав мутацию в гене, который отвечает за этот белок.

8) Поддержание нормальной внутриклеточной концентрации NAD* и АТФ (за счет усиления процесса гликолиза и окислительного фосфорилирования на мембране митохондрий)

9) Поддержание целостной оболочки митохондрий. Т.к. при разрыве мембраны или открытии высокопроницаемых каналов на внешней стороне мембраны наблюдается высвобождение апоптотических белков в цитоплазму клетки, снижение продукции АТФ, необходимой для нормальной жизнедеятельности клетки, избыточная продукция свободных радикалов. Раскрытие пор, ведущее за собой разрыв мембраны митохондрий, стимулируется неорганическим фосфором, активацией каспаз, SH-реактантами, уменьшением концентрации восстановленного глутатиона, увеличением содержания Ca²⁺. При этом в цитоплазму высвобождаются цитохром c, прокаспазы, фактор иницирующий апоптоз. Остановить выход цитохрома c из митохондрий можно увеличением синтеза белка bcl-2, который формирует каналы, не выпускающий его из митохондрий (ингибировать ген bax, снизив синтез соответствующего белка). К ингибиторам каспаз относятся белки семейства API и белок FLIP.