

ТРАНСКРИПЦИОННЫЙ ФАКТОР NRF2 КАК РЕГУЛЯТОР СТАРЕНИЯ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Кондратенко Н.Д.^{1,2}, Зиновкин Р.А.^{1,2*}

¹ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

² НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского, МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Актуальность работы. Исследование процессов старения является фундаментальной задачей современной науки. Геронтологи всего мира давно обращают внимание на транскрипционный фактор Nrf2, который зачастую называют ключевым фактором старения.

Цель исследования заключается в анализе данных о роли Nrf2 в старении человека и других млекопитающих.

Материалы и методы. Анализ доступной информации из базы данных PubMed без ограничения по времени публикаций.

Результаты и выводы исследования. Многие исследования продемонстрировали непосредственное участие Nrf2 в старении клеток и организмов. Транскрипционный фактор Nrf2 управляет экспрессией генов, участвующих в антиоксидантном ответе, редокс-гомеостазе, детоксификации токсичных соединений, биогенезе митохондрий и многих других процессах. Активация этих генов защищает клетки от окислительного стресса и развития воспаления. При активации Nrf2 повышается экспрессия гемоксигеназы (HO-1), ответственной за деградацию провоспалительных свободных гемов и образование противовоспалительных соединений, таких как СО и билирубин; НАД(Ф)Н: хинон оксидоредуктазы (NQO1), обладающей антиоксидантными активностями; цитоплазматической формы антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы-1 (SOD-1), а также ключевых ферментов биосинтеза глутатиона (Gclc, Gclm), который является основным клеточным антиоксидантом. Отсутствие Nrf2 у нокаутных мышей вызывает неконтролируемый воспалительный ответ: активацию клеток врожденного иммунитета, высокую продукцию цитокинов, хемокинов и активных форм кислорода — все эти факторы способствуют повреждению клеток и тканей [1–4].

При старении организмов происходит снижение активности Nrf2, постепенно накапливаются окислительные повреждения биомолекул, что сопровождается продукцией цитокинов воспаления и субхроническим воспалением. Активация транскрипционного фактора Nrf2 может снизить уровень окислительного стресса и воспаления модельных животных, таких как дрозофилы и нематоды, тем самым замедлив развитие старческих изменений. При этом имеется очень мало данных о действии активаторов Nrf2 на старение человека и млекопитающих. Можно ожидать, что стимулирование Nrf2 также приведет к увеличению их продолжительности жизни. Косвенным доказательством этого предположения является повышенный уровень активации Nrf2 у долгоживущих животных, таких как голый землекоп. Важным направлением исследований должно стать проведение экспериментальных работ о возрастной динамике изменения активности Nrf2

у животных и человека, а также о действии длительного приема индукторов транскрипционного фактора Nrf2 на продолжительность жизни и признаки старения. При этом существует вероятность, что длительная фармакологическая активация Nrf2 может привести к развитию серьезных побочных эффектов, потому что долгоживущие организмы тонко приспособлены к последствиям такой активации, а человек и множество других млекопитающих не имеют таких приспособлений [4].

Тезис о ключевой роли Nrf2 в процессах старения является крайне спорным. Nrf2 регулирует экспрессию нескольких сотен генов, несущих в своих промоторах специфические последовательности, называемые antioxidant response element, ARE. Но при старении происходят сложные разнонаправленные изменения экспрессии, которые являются уникальными для разных тканей и видов. Эти изменения лишь в небольшой степени соответствуют паттерну генов, контролируемых Nrf2. Таким образом, в настоящий момент нельзя сделать вывод, что Nrf2 является «главным регулятором процесса старения» [4–5].

Ключевые слова: транскрипционный фактор Nrf2; старение; воспаление; окислительный стресс; теории старения; возрастные изменения.

Для цитирования: Кондратенко Н.Д., Зиновкин Р.А. Транскрипционный фактор Nrf2 как регулятор старения млекопитающих. *Проблемы геронауки*. 2023; 4: 219–222.

TRANSCRIPTION FACTOR NRF2 AS A REGULATOR OF MAMMALIAN AGING

Kondratenko N.D.^{1,2}, Zinovkin R.A.^{1,2*}

¹ Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Relevance. The study of aging processes is a fundamental task of modern science. Gerontologists all over the world have long been paying attention to the transcription factor Nrf2, which is often called the master regulator of aging.

Aim. To analyze data pertaining to the impact of Nrf2 on aging in human and non-human mammals.

Materials and Methods. Analysis of available information from PubMed database with no publication time limit.

Results and conclusions. Many studies have demonstrated the direct involvement of Nrf2 in cellular and organismal aging. The transcription factor Nrf2 controls the expression of genes involved in antioxidant response, redox homeostasis, detoxification of toxic compounds, mitochondrial biogenesis and many other processes. Activation of these genes protects cells from oxidative stress and the development of inflammation. Nrf2 activation increases the expression of hemoxygenase (HO-1), responsible for the degradation of pro-inflammatory

free heme and the formation of anti-inflammatory compounds such as CO and bilirubin; NAD(P)H: quinone oxidoreductase (NQO1), which has antioxidant activities; the cytoplasmic form of the antioxidant enzyme superoxide dismutase-1 (SOD-1); and key enzymes of glutathione biosynthesis (Gclc, Gclm), which is a major cellular antioxidant. The absence of Nrf2 in knockout mice causes an uncontrolled inflammatory response: activation of innate immune cells, high production of cytokines, chemokines and reactive oxygen species - all these factors contribute to cell and tissue damage [1-4].

In aging organisms, Nrf2 activity decreases, and oxidative damage to biomolecules gradually accumulates, accompanied by the production of inflammatory cytokines and subchronic inflammation. Activation of the transcription factor Nrf2 can reduce oxidative stress and inflammation in animal models such as *Drosophila* and nematodes, thereby retarding the development of senescent changes. That said, there are very few data on the effects of Nrf2 activators on human and mammalian aging. It might be expected that stimulation of Nrf2 would also lead to an increase in their lifespan. Indirect evidence for this assumption is the increased level of Nrf2 activation in long-lived animals such as the naked mole rat. Experimental work on the age-related dynamics of changes in Nrf2 activity in animals and humans, as well as on the effect of long-term administration of inducers of the transcription factor Nrf2 on longevity and signs of aging should become an important area of research. At the same time, there is a possibility that long-term pharmacological activation of Nrf2 may lead to the development of serious side effects, because long-lived organisms are finely adapted to the consequences of such activation, while humans and many other mammals do not have such adaptations [4].

The thesis about the key role of Nrf2 in aging processes is extremely controversial. Nrf2 regulates the expression of several hundreds of genes carrying specific sequences in their promoters, called antioxidant response element, ARE. But aging produces complex multidirectional expression changes that are unique to different tissues and species. These changes only correspond to a small extent to the pattern of genes controlled by Nrf2. Thus, it cannot be concluded at this time that Nrf2 is a "master regulator of the aging process" [4-5].

Keywords: Nrf2 transcription factor; aging; inflammation; oxidative stress; theories of aging; age-related changes.

For citation: Kondratenko N.D., Zinovkin R.A. Transcription factor Nrf2 as a regulator of mammalian aging. *Problems of Geroscience*. 2023; 4: 219–222.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. George M, Tharakan M, Culbertson J, Reddy AP, Reddy PH. Role of Nrf2 in aging, Alzheimer's and other neurodegenerative diseases. *Ageing Res Rev*. 2022;82:101756. doi: 10.1016/j.arr.2022.101756.
2. Schmidlin CJ, Dodson MB, Madhavan L, Zhang DD. Redox regulation by NRF2 in aging and disease. *Free Radic Biol Med*. 2019;134: 702-707. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.016.
3. Zhou L, Zhang H, Davies KJA, Forman HJ. Aging-related decline in the induction of Nrf2-regulated antioxidant genes in human bronchial epithelial cells. *Redox Biol*. 2018 Apr;14: 35-40. doi: 10.1016/j.redox.2017.08.014.
4. Zinovkin RA, Kondratenko ND, Zinovkina LA. Does Nrf2 Play a Role of a Master Regulator of Mammalian Aging? *Biochemistry (Mosc)*. 2022;87(12): 1465-1476. doi: 10.1134/S0006297922120045.

5. Vargas-Mendoza N, Morales-González Á, Madrigal-Santillán EO, Madrigal-Bujaidar E, Álvarez-González I, García-Melo LF, Anguiano-Robledo L, Fregoso-Aguilar T,

Morales-Gonzalez JA. Antioxidant and Adaptative Response Mediated by Nrf2 during Physical Exercise. *Antioxidants* (Basel). 2019 25;8(6): 196. doi: 10.3390/antiox8060196.

***Автор, ответственный за переписку:** Зиновкин Роман Алексеевич.
E-mail: roman.zinovkin@gmail.com