

№2 1998 год

ТЕЛОМЕРА И РЕПРОДУКТИВНОЕ СТАРЕНИЕ КЛЕТКИ

Новые методические подходы, разработанные в биологии к концу XX века, привели к существенному прогрессу в ряде областей знаний, связанных с медициной. С некоторых пор средства массовой информации стали уделять внимание исследованиям такого рода. Так, очередной всплеск общественного интереса вызвало сообщение о том, что активность теломеразы в дифференцированных тканях продлевает срок их жизни в культуре клеток. В данной статье представлен краткий обзор работ, в которых изучалась связь структуры и функции теломеры со старением клеток.

Теломера — элемент эукариотической хромосомы, расположенный на ее конце и необходимый, как полагают, для стабильности хромосомы в митотическом цикле. История открытия теломеры, структура составляющих ее последовательностей, ферменты, обеспечивающие удвоение теломеры, описаны в обзоре И.Ф.Жимулева (1997).

Мысль о том, что длина теломеры хромосом может служить в качестве «молекулярных часов», отсчитывающих время жизни клетки, была высказана нашим соотечественником А.М.Оловниковым из Института Гамалеи в Москве (Olovnikov, 1973). Об этом косвенно свидетельствовал факт об ограниченном потенциале пролиферации животных клеток в культуре. Однако каких-либо экспериментальных свидетельств в пользу этой точки зрения не было, и эта догадка не получила развития.

Идея о том, что укорочение теломеры играет важную роль в процессе репродуктивного старения клеток была высказана Куком и Смиттом (Cooke, Smith, 1986) исходя из наблюдения, что в соматических тканях теломеры более короткие, чем в клетках зародышевого пути (половых клетках). По времени эта работа практически совпала с открытием теломеразы у простейших — фермента, способного достраивать теломерный конец хромосомы (Greider, Blackburn, 1985), что послужило толчком для серии работ, посвященных связи структуры теломеры с процессом старения клеток. Наблюдение об укороченных теломерах в соматических клетках по сравнению с клетками зародышевого пути было подтверждено в независимом исследовании (Allshire et al., 1988). Были найдены мутанты дрожжей, которые блокировали удлинение теломеры и приводили к увеличению частоты потерь хромосом в митотических делениях и снижению пролиферативного потенциала культур дрожжевых клеток (Lundblad, Szostak, 1989).

Было показано, что пролиферативный потенциал клеток коррелирует, с одной стороны, с длиной теломер (Allsopp et al., 1992), а с другой стороны, с отсутствием теломеразной активности в соматических тканях (Kim et al., 1994).

Существенные аргументы в пользу гипотезы о теломере как «молекулярных часах», определяющих время жизни клеток, были получены в работе (Vodnar et al., 1998). ДНК гена теломеразы человека путем трансфекции была введена в культуру соматических клеток роговицы глаза и эпителия, которые в норме могут делиться ограниченное число раз (50 поколений для клеток роговицы). Продолжительность жизни этих клеток в культуре увеличилась на 20 поколений. Именно эта работа вызвала сенсацию.

В то же время существует ряд работ, данные которых противоречат рассматриваемой гипотезе. Так, у *Drosophila melanogaster* (плодовая мушка — наиболее изученный в генетическом отношении представитель эукариот, имеющий онтогенез) были получены особи, имеющие делеции теломерного конца третьей хромосомы. Было показано, что хромосома теряет ДНК теломеры со скоростью 50-100 нуклеотидов за поколение. При этом не наблюдалось снижения жизнеспособности особей на протяжении нескольких поколений (Levis, 1989). Поскольку в данном эксперименте была делетирована только одна из 8 теломер дрозофилы, можно предположить, что время репродуктивной жизни клетки зависит не от длины отдельной теломеры, а от общего количества теломерной ДНК в клетке. Однако такая интерпретация также сталкивается с трудностями. В работе (Biasco et al., 1997) были получены мыши, половые клетки которых не содержали РНК-субъединицы теломеразы. От таких мышей было получено 6 поколений потомков. Клетки, не имеющие теломеразной активности, при трансформации вирусными онкогенами демонстрировали опухолевый рост. Теломеры клеток укорачивались со скоростью 4.8-2.4 тысяч пар оснований на генерацию.

Таким образом, полученные к настоящему времени данные не позволяют однозначно судить о том, существует ли единый механизм репродуктивного старения эукариотических клеток, действующий у всех видов и во всех тканях. Скорее всего результаты работы (Vodnar et al., 1998) вскрыли лишь небольшой фрагмент механизма клеточного старения.

Литература

1. Жимулев И.Ф. Соросовский образовательный журнал. 1997. № 1. (в печати)
2. Olovnikov A.M. J. Theor. Biol. 1973. V. 73. P. 181.
3. Cooke H.J., Smith B.A. Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 1986. V. 61. P. 213.
4. Greider C.W., Blackburn E.H. Cell. 1985. V. 43. P. 40
5. Allshire et al. Nature. 1988. 332. P. 656.
6. Allsopp R.A. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1992. V. 88. P. 10114.
7. Kim N.W. et al. Science. 1994. V. 266. P. 2011.

8. Lundblad V., Szostak J.W. Cell. 1989. V. 57. P. 633.

9. Bodnar A.G. et al. Science. 1998. V. 279. P. 349.

10. Levis R.W. Cell. 1989. V. 58. P. 791.

11. Biasco M.A. Cell. 1997. V. 91. P. 25.

Л.В.Омельяничук, с.н.с., к.б.н.

Зав. сектором генетики клеточного цикла