

Костюченко Е. В.
АПОПТОЗ СТАРЕЮЩИХ КЛЕТОК. ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ
ТЕОРИЯ СТАРЕНИЯ

Научный руководитель ассист. Рудюк Т. Я.

Кафедра гистологии и эмбриологии

*Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца,
г. Киев, Украина*

В настоящее время известно, что соматические полностью дифференцировавшиеся клетки способны к ограниченному числу делений, то есть подчиняются лимиту Хейфлика. Это объясняется тем, что хромосомы таких клеток имеют на своих концах теломеры (одноцепочечную ДНК), которая с каждым делением укорачивается на 300-400 нуклеотидов. Так как теломеры играют решающую роль в стабилизации хромосом во время репликации, их отсутствие останавливает митоз. Исключением являются половые клетки, стволовые тотипотентные клетки, а также клетки злокачественных опухолей, способные делиться неограниченное число раз. Это явление получило объяснение экспериментами Гридера и Блэкбэрна, которые в 1985 году выделили из таких клеток теломеразу, способную компенсировать укорочение хромосом, достраивая в них нуклеотиды (теломеры). Теломераза – рибонуклеопротеиновый комплекс, содержащий матрицу для синтеза теломерных повторов ДНК. Иначе говоря, теломераза является обратной транскриптазой.

Остановка клеточного деления – это тревожный сигнал для генетических программ клеточной безопасности. В клетке, получившей определенное повреждение, активируются гены (p21, p53), которые блокируют митоз в G₁ и G₂. Остановка митоза в клетках, достигших лимита Хейфлика, по принципу обратной связи вызывает активацию гена p53 и выработку белка p53, индуцирующего апоптоз. Все клетки со временем медленно теряют маркеры репрессированного хроматина, что может быть связано с дифференцировкой клеток в организме. Утрата маркеров репрессии рано или поздно должна приводить к дерепрессии дремлющих транспозонов, соответственно, к росту количества вызванных ими повреждений ДНК с последующей активацией клеточных системы репарации ДНК. Последние, помимо участия в восстановлении ДНК, вызывают и несанкционированные рекомбинации в теломерах. В результате протяженные участки теломерной ДНК преобразуются в кольца и теряются, а теломеры укорачиваются на длину утраченной кольцевой ДНК. Данный процесс ускоряет утрату теломерной ДНК в десятки раз, а последующий апоптоз большинства клеток и предопределяет старение как биологическое явление.

Предложенная теория является альтернативой гипотезе о генетически запрограммированном старении и гипотезе о старении как следствии накопления ошибок и повреждений, объясняет механизм ускорения утраты теломер в случае окислительного стресса и повреждений ДНК, а также взаимосвязь старения и возникновения опухолей.