Junior researchers

ახალგაზრდა მკვლევარები

Vol. 1 Issue 1, 2023

https://doi.org/10.52340/2023.01.15

დიფერენციაციის და რეპლიკაციური დაბერების ცენტრიოლარული ჰიპოთეზა

ჯაბა ტყემალაძე*

*დღეგრძელობის კლინიკა, ადამიანის გაახალგაზრდავების ტექნოლოგიის შექმნის განყოფილების ხელმძღვანელი

orcid: 0000-0001-8651-7243

აბსტრაქტი

ადამიანისა და უმაღლესი ცხოველების სომატური უჯრედების რეპლიკაციური დაბერება დადგინა მრავალი ათეული წლის წინ, მაგრამ მისი მოლეკულური მექანიზმი დღემდე საკამათოა. დასადგენია სტრუქტურა, რომელიც ითვლის უჯრედების გაყოფას. რაც შეეხება დიფერენციაციის მექნიზმებს, ისინი საერთოდ გამოუკვლევია. სპეციალისტებსაც კი უჭირთ განასხვაონ მოდულაციად წოდებული შექცევადი ცვლილება შეუქცევად ცვლილებისაგან - დიფერენციისაგან. ცენტროსომა და ციტოჩონჩხი არის სტრუქტურები, რომლებიც, სავარაუდოდ, განსაზღვრავენ უჯრედოვანი შთამომავლობის დიფერენციაციას და რეპლიკაციურ დაბერებას. მოვლენების ასეთი პროგრამირების მექანიზმი, როგორც ჩანს, მოიცავს ციტოჩონჩხთან და ცენტროსომასთან დაკავშირებულ მცირე (siRNA) და ცენტრიოლურ (cnRNA) რნმ-ებზე ზემოქმედებას.

საკვანძო სიტყვები: *დიფერენციაცია, რეპლიკაციური დაბერება, ცენტრიოლი, ცენტროსომა*

შესავალი

სომატური ცხოველური უჯრედები, რომლებიც მოთავსებულია მკვებავ ბულიონზე, განიცდიან დაყოფის მკაცრად განსაზღვრულ რაოდენობას - არიან ჰეიფლიკის ლიმიტით შეზღუდულები [Hayflick, 1997]. რეპლიკაციური დაბერება, არის უჯრედების თაობების წარმოქმნის პროცესში ციტოგენეტიკური სტატუსის თანმიმდევრული ცვლა, ჰეიფლიკის ლიმიტისაკენ დაპროგრამირებული სწრაფვა. საბოლოო დიფერენციაცია (საბოლოო ციტოგენეტიკური სტატუსი) წარმოქმნის თაობას, რომელსაც არ შეუძლია გამრავლება. დაპროგრამებული გაყოფის უუნარობის გარდა, იგივე შეიძლება დადგეს არაპროგრამულადაც - სხვადასხვა გარე მიზეზების გამო, უჯრედები გამოდიან რეპლიკაციური ციკლიდან, ხდებიან სენესცენტურები (Jaba, 2022; Tkemaladze et al., 2019). მრავალუჯრედიანი ცხოველების

ორგანიზმის ქსოვილებში კანისა და სისხლმბადი სისტემის დაბერება ძირითადად დაკავშირებულია დაპროგრამებულ მექანიზმთან, ხოლო მეორე მექანიზმი (სენესცენცია) - არის უფრო ღეროვანი უჯრედების, ასევე ნერვული და კუნთოვანი უჯრედების დაბერების გზა. რაც შეეხება ორგანიზმს, მისი დაბერება მრავალ ფაქტორიანი პროცესია [Lezhava et al., 2011]. მთავარი მიზეზები, სავარაუდოდ, არის ღეროვან უჯრედებში ქრონოლოგიურად უძველესი ცენტრიოლების (დაბერების სტოქასტური კომპონენტი) შერჩევითი დაგროვება. ამ ფენომენის რეალიზაცია ხდება ღეროვანი უჯრედების ასიმეტრიული გაყოფის დროს (დაბერების პროგრამული კომპონენტი). (Tkemladze, 2022).

ტელომერები, რომლებიც უმაღლესი ცხოველების სომატურ უჯრედებში ყოველი გაყოფის შედეგად მოკლდებიან (ღეროვანი უჯრედების გარდა), დღემდე ითვლება სიცოცხლის ხანგრძლივობის და უჯრედების გაყოფების თვლის სტრუქტურად. სამწუხაროდ, ეს ვარაუდი არ მტკიცდება და მეტიც, ვერ უძლებს ვერანაირ კრიტიკას. თუ ტელომერის სიგრძეზეა დამოკიდებული სიცოცხლის ხანგრძლივობა, მაშინ მამაკაცები, რომლებსაც ქალებზე გრძელი ტელომერები აქვთ, ქალებზე უფრო დიდხანს უნდა ცხოვრობდნენ - რაც საპირისპიროდაა [Harris et al., 2012]. ტელომერი ასევე ვერ იქნება უჯრედის გაყოფის მთვლელი სტრუქტურაც.

მუტანტი თაგვები, რომელთაც გენეტიკურად აქვთ დაქვეითებული ტელომერაზას აქტივობა, არა მხოლოდ სიცოცხლისუნარიანები არიან, არამედ მათ შეუძლიათ გამრავლება მეექვსე თაობამდე, მიუხედავად ტელომერების შემცირებისა ყოველ მომდევნო თაობაში. ტელომერების დამოკლება რომ მათი უჯრედების რეპლიკაციული დაბერების მიზეზი იყოს, შთამომავლობა ვერ განვითარდებოდა და მითუმეტეს ვერ გამრავლდებოდა. მხოლოდ მეექვსე თაობის თაგვებს აღენიშნებოდათ დარღვევები, რომლებიც დაკავშირებულია ტელომერების კრიტიკულ შემცირებასთან - რაც ქრომოსომების სტაბილობის დაკარგვას იწვევს [Blasco et al., 1997].

ზრდასრული ადამიანის სომატური უჯრედების უმრავლესობაში ტელომერაზას აქტივობა უკიდურესად იშვიათი და დაბალია, მაგრამ თაგვების სომატურ უჯრედებში ტელომერაზას აქტივობა იზომება პოსტნატალურადაც [Chadeneau et al., 1995]. მათი ტელომერები 5-10-ჯერ გრძელია, ვიდრე ადამიანის ტელომერები. ტელომერაზას პოსტნატალური აქტივობა ხელს უშლის ტელომერის შემცირებას კრიტიკულ ზომამდე [Todriya et al., 2004]. შესაბამისად, ტელომერების დამოკლება არ ხდება, და რა თქმა უნდა არ შეიძლება თაგვებში უჯრედების რეპლიკაციურ დაბერებაზე იყოს პასუხისმგებელი, ისევე როგორც გაყოფების თვლაზე.

ტელომერაზას გენის ექსპრესია არასაკმარისია ადამიანის სარძევე ჯირკვლის ნორმალური ფიბრობლასტებისა და ენდოთელური უჯრედების "უკვდავებისთვის" - მათი შთამომავლები აღწევენ ჰეიფლიკის ლიმიტს [O'Hare et al., 2001]. მსგავსი შედეგები იქნა მიღებული, როდესაც თაგვის ტელომერაზას კატალიზური კომპონენტის გენი (mTERT) ჩანერგილ იქნა თაგვის ემბრიონულ ფიბრობლასტებში. ამ უჯრედებს უფრო გრძელი ტელომერები ჰქონდათ, ვიდრე საკონტროლოში, მაგრამ ამან მაინც ვერ შეძლო მათი უკვდავება [Artandi et al., 2002].

კლონირებულ ცხვრებში ტელომერები უფრო მოკლეა, ვიდრე ჩვეულებრივ ასაკის შესატყვის ცხვრებში [Sheils et al., 1999]. მიუხედავად ამისა, მათში ნაადრევი დაბერების ნიშნები არ შეინიშნება. კლონირების ფაქტებმა - დიფერენცირებული უჯრედის ბირთვის გადანერგვა ტოტიპოტენტურ კვერცხუჯრედში 60- იანი წლებიდან მოყოლებული უარყო დიფერენციაციისა და გაყოფების თვლის სტრუქტურის მდებარეობა უჯრედის ბირთვში. ციტოპლაზმური ფაქტორები დიფერენციალურად ააქტიურებენ გენებს და ეს საფუძვლად უდევს უჯრედოვანი შთამომავლების დიფერენციაციას [Chastant et al., 1996]. კერძოდ, რეციპიენტის ციტოპლაზმის მონაწილეობა ბირთვის რეპროგრამირებაში ნაჩვენები იყო ტრანსგენურ თაგვებში (HSB 70.1 გენის ექსპრესია ფლუორესცენტური მარკერით).

უჯრედის სივრცითი ორგანიზაციის, მისი მოძრაობის სისტემისა და მიკროტუბულარული პოლიმერების დინამიკური თვისებების მემკვიდრეობის შესახებ უჯრედის რეპროდუქციის დროს უშედეგოდ ხდის ბირთვი → ციტოპლაზმა, ან ციტოპლაზმა → ბირთვის მიზეზ-შედეგობრივ თანმიმდევრობის განხილვას. ამ კითხვების გადასაწყვეტად, უნდა დავუბრუნდეთ სიცოცხლის უჯრედული ფორმების წარმოშობას. ამჟამად, ამ კითხვას გამოსავალი არ აქვს. რა თქმა უნდა, ცილების შესახებ ინფორმაცია გენომშია კოდირებული, მაგრამ ამავდროულად ამ ცილებიდან ბევრი განსაზღვრავს მაკრომოლეკულების სივრცით გადანაწილებას, რაც ყველაზე მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ონტოგენეზის დროს. გენები კი ამას ვერ ახერხებენ. მოლეკულური შემადგენლობის ცოდნა არასაკმარისია ფორმის დასადგენად და ორგანიზმების მორფოლოგია ვერ ხსნის გენების გავლენას [Goodwin et al., 1994].

დღემდე დნმ-ს არ აქვს ნაჩვენები გენების ექსპრესიის ცვლილებების ავტონომიური პროგრამები (გარდა ზოგიერთი იშვიათი და კონკრეტული შემთხვევისა). გენომის სტრუქტურული გადაწყობა განვითარების დროს არის - არა გენეტიკური მემკვიდრეობის, არამედ ეპიგენეტიკური კონტროლის. ბირთვის დნმ- ის გენებში უჯრედის ყველა თვისება არ არის კოდირებული. გენომი აკოდირებს მოლეკულებს და აყალიბებს მათში ურთიერთქმედების შესაძლებლობას. მოგვიანებით ისინი იქცევიან როგორც თვითსწავლების სისტემები და ხდებიან ავტონომიურნი, თუმცა აქვთ უკუკავშირები გენომთან. რა თქმა უნდა გენომი განსაზღვრავს ორგანიზაციის ყველა დონეს, მაგრამ მაკრომოლეკულების სივრცითი გადანაწილება და გენის ექსპრესიის ცვლილებების პარამეტრები ციტოპლაზმური ფაქტორების ფუნქციებია. შესაბამისად, უჯრედების ფენოტიპური მრავალფეროვნება არის ეპიგენეტიკური მექანიზმების ფუნქცია [Latham et al., 1999], რომელიც კონკრეტული გენების რეპრესიის/დერეპრესიის გზით იწვევენ უჯრედების დიფერენციაციასა და რეპლიკაციურ დაბერებას [Wolffe et al., 1994)].

ბირთვის გენები რომ უჯრედის ფუნქციური და მემკვიდრეობითი ინფორმაციის საკმარისი იყოს, უჯრედების ორგანელების შექმნა შესაძლებელი იქნებოდა სრულიად - de novo ქრომოსომებისა და ბიოსინთეზური აპარატის პირობებში. მაგრამ ციტოჩონჩხის სტრუქტურების მხოლოდ ფრაგმენტების არარსებობის შემთხვევაშიც კი de novo სინთეზი

შეუძლებელია. ეს ორგანელები იშლებიან უჯრედის გაყოფამდე და შემდეგ ახლიდან იკრიბებიან ფრაგმენტებიდან [Albertset al., 1994)].

დიფერენცირებული უჯრედებიდან ამოღებული ბირთვების შეყვანამ_ სხვა ტიპის ბირთვამოღებული უჯრედების ციტოპლაზმაში აჩვენა, რომ გენების ექსპრესია იცვლება მასპინძლის ციტოპლაზმის მიხედვით. თირკმლის კარცინომასგან გამოყოფილი ბირთვი შეიყვანეს ენუკლეირებულ კვერცხუჯრედში და ეს ბირთვი განაგრძობდა ნორმალურ განვითარებას ახალ გარემოში, რის შედეგადაც წარმოიქმნა ნორმალური ბაყაყი [Hardeman al., 1986]. არსებობებენ უჯრედები, რომლებიც ჩვეულებრივ არ განიცდიან ბირთვულ გავლენას, მაგრამ არ კარგავენ დიფერენციაციის უნარს, მაგალითად, ადამინის ერითროციტები და თვალის ბროლის უჯრედები. ასევე ცნობილია ბირთვზე ციტოპლაზმური ზემოქმედება ემბრიონის უჯრედებში მიტოზის რიტმის დასადგენად [Aizenshtadt al., 1984].

ზრდასრული უჯრედის ბირთვის იმპლანტაციამ ემბრიონულ ღეროვან უჯრედებში (ESC) ვერ დააკარგინა მას სასურველი ტიპის ღეროვანი უჯრედების წარმოქმნა - მხოლოდ ციტოპლაზმური ფაქტორები ინარჩუნებენ ESC- ს ღეროვან თვისებებს.

ბევრი შეუსაბამობაა რეპლიკაციური დაბერების ტელომერულ "თეორიაში", თუმცა ადამიანის ტელომერაზას კატალიზური კომპონენტის გენის (hTERT) ჩანერგვა ადამიანის უჯრედებს ბირთვის გენომში მას "უკვდავს" ხდის. თუ რეპლიკაციური დაბერება ციტოპლაზმური ფენომენია, როგორ შეიძლება აიხსნას ამ ექსპერიმენტის შედეგი?

ზოგიერთ კლონირებულ ორგანიზმში ჩაირთო ტელომერაზას აქტივობა ემბრიონის ადრეულ ეტაპზე და ამან გადანერგილი ბირთვის ქრომოსომებში (დამოკლებული ტელომერებით) ქრომოსომის ბოლოები აღადგინა ნორმალურ სიგრძემდე [Betts et al., 2001]. ტელომერაზას გამოხატულება სომატურ უჯრედებში დაბალია და ეს ხელს უშლის ტელომერის სიგრძის აღდგენას მიტოზის შემდეგ. ამის საპირისპიროდ, სასქესო უჯრედების ხაზში, ტელომერაზას კატალიზური კომპონენტის გენის ექსპრესია მაღალია [Meeker et al., 1997], მაგრამ კლონირებისთვის გამოყენებული ოოციტები იყო დენუკლეირებული. შესაბამისად, ტელომერის სიგრძისა და ტელომერაზის აქტივობა შეიძლება აიხსნას მხოლოდ რეკონსტრუირებული უჯრედის გენომის გააქტიურებით კვერცხუჯრედის ციტოპლაზმისური ფაქტორების გავლენის ქვეშ.

ემბრიონის მომწიფება დაკავშირებულია ტელომერაზას მაკოდირებელი გენის (გენების) გამორთვასთან. მაგრამ გენების დიფერენცირებული აქტივობა, რომელიც იწვევს უჯრედების ტიპების ფენოტიპურ მრავალფეროვნებას, უზრუნველყოფილია ეპიგენეტიკური მექანიზმებით. შესაბამისად, სწორედ ციტოპლაზმური ფაქტორები რთავს (აგრეთვე გამორთავს) მექანიზმებს, რომელთა ჩართვის შემთხვევაშიც შესაძლებელია უჯრედის რეპლიკაციური უკვდავება. ამრიგად, უჯრედის სავარაუდო გზა დამოკიდებულია ამ ექსტრაბირთვულ ფაქტორებზე.

უჯრედების შთამომავლებიყალიბდებიან გარკვეულ ქსოვილად (ქსოვილებად), დიფერენციაციის უნარი, გენების რეპრესიისა და დერეპრესიის შესაძლებლობის

შემზღუდველი/უზრუნველმყოფელი შინაგანი ფაქტორი განსაზღვრავს უჯრედის ინდივიდუალურ ჰისტოლოგიურ მდგომარეობას, მის ციტოგენეტიკურ სტატუსს. უჯრედის ციტოგენეტიკური სტატუსის ცვლილება ნიშნავს შეუქცევად ცვლილებას ქსოვილების სპექტრში, რომლებშიც მის შთამომავლობას შეუძლია დიფერენციაცია. ემბრიოგენეზის დროს ეს პროცესი უმეტეს შემთხვევაში მიმართულია ამ სპექტრის შემცირებისკენ (ტოტიპოტენცია →...→პოტენციის არარსებობა), სანამ უჯრედები არ გახდება მაღალ სპეციალიზებული. ციტოგენეტიკურად განსხვავებული უჯრედების თაობების წარმოქმნა, ციტოგენეტიკური პოტენციის შეზღუდვა გრძელდება „საბოლოო“ ციტოგენეტიკური სტატუსის მქონე უჯრედის თაობის გამოჩენამდე. ამ მომენტიდან უჯრედები განწირულნი არიან დაბერებისა და სიკვდილისთვის. გამონაკლისს წარმოადგენს სასქესო უჯრედისკენ მიმავალი დიფერენციაციის ვექტორი, რომლისთვისაც „საბოლოო“ ციტოგენეტიკური სტატუსი სრულდება მეიოზით და არა სიკვდილით. მეიოზის შემდეგ უჯრედი ხელახლა იძენს ნულოვან ციტოგენეტიკურ სტატუსს - თითქოს ხელახლა „იმუხტება“. ასეთი უჯრედი ტოტიპოტენტურია.

უნდა აღინიშნოს, რომ უჯრედის შთამომავლების ციტოგენეტიკური სტატუსი არ შეიძლება შეიცვალოს მისი გაყოფის გარეშე. გაყოფას, დიფერენციაციასა და დაპროგრამებულ სიკვდილს შორის არსებული მჭიდრო კავშირი აიძულებს მკვლევარს იფიქროს, რომ ეს პროცესები რეგულირდება ერთი და იგივე სტრუქტურით. ეჭვგარეშეა, სტრუქტურას, რომელიც ამგვარ ინფორმაციას ატარებს, უნდა ჰქონდეს თვითრეპროდუცირების უნარი ან, სულ მცირე, იყოს „თვითრეგულირებადი ავტონომიური ორგანელა ან ორგანოიდი“. ადამინისა და მრავალუჯრედიანი ცხოველების სომატურ უჯრედებს აქვთ სამი ასეთი ორგანოიდი: ქრომოსომები, ცენტრიოლები და მიტოქონდრიები. ბირთვში უჯრედების გაყოფების თვლის და დიფერენციაციის სტრუქტურა არ არის როგორც ექსპერიმენტები გვარწმუნებენ. ასევე არაა ასეთი სტრუქტურა მიტოქონდრიებშიც - მათი ტრანსპლანტაცია, მსგავსად ბირთვის ტრანსპლანტაციაისა არ მოქმედებს უჯრედის რეპლიკაციურ დაბერებაზე და ასევე არ ცვლის მის ციტოგენეტიკურ სტატუსს. რჩება ცენტრიოლები, რომლებიც მოთავსებულია ცენტროსომაში. ცენტროსომა ქმნის ციტოჩონჩხს, რომელიც წარმოიქმნება ცენტრიოლების მონაწილეობით. ჯერ-ჯერობით ცენტრიოლების ტრანსპლანტაცია არ მომხდარა.

ციტოჩონჩხი აერთიანებს და კოორდინაციას უწევს უჯრედულ მეტაბოლიზმს, გაყოფის ტიპს [Mathon et al., 2001]. უჯრედების ქსოვილში ინტეგრაციაც განისაზღვრება ციტოჩონჩხის მიერ [Satoh et al., 1987]. ციტოჩონჩხის მიკროტუბულარული კომპონენტები განსაზღვრავენ პრაქტიკულად ყველა უჯრედშიდა კომპონენტის გადაადგილების მიმართულებებს [Hollenbeck 1996]. ისინი ასევე (აქტინის ძაფებთან ერთად) მონაწილეობენ ციტოკინეზში, მიტოზური ღერძის აწყობაში და მოძრაობებში [Baum et al., 2001]. ციტოჩონჩხი უჯრედის ბირთვში დნმ- ს გადასცემს, როგორც ეგზოგენურ სიგნალებს, ასევე ენდოგენურად ზემოქმედებს მათზე [Zapara et al., 1999].

უჯრედიდან ცენტროსომის მიკროქირურგიული მოცილება ხელს უშლოს უჯრედული ციკლის G 2-ფაზას, ანუ უჯრედი არ იწყებს მიტოზისთვის მომზადებას, თუმცა მასში დნმ-ის

სინთეზი არ ითრგუნება [Trevor et al., 1995]. რეპლიკაციური დაბერება (ჰეიფლიკის ზღვარი) განისაზღვრება არა დროით, არამედ უჯრედების გაყოფების რაოდენობით. უჯრედის გაყოფა კი პირდაპირ კავშირშია ცენტროსომურ სტრუქტურებთან. შეიძლება დავასკვნათ, რომ ცენტროსომა დაკავშირებული უნდა იყოს უჯრედის რეპლიკაციურ დაბერებასთან. უჯრედების გაყოფების დათვლის მექანიზმი, როგორც ჩანს, კონცენტრირებულია ამ ორგანელაში, რომლის ცენტრში მდებარეობს წყვილი ორგანოიდი ცენტრიოლი.

ადამიანისა და მრავალუჯრედიანი ცხოველების თითქმის ყველა სომატურ უჯრედს აქვს წყვილი ცენტრიოლი, მაგრამ არის გამონაკლისები, როგორიცაა თაგვის, ზღვის ზღარბის, დროზოფილასა და ზოგიერთი მოლუსკის კვერცხუჯრედები; მღრღნელების სპერმატოზოიდები; Diptera - თა სანერწყვე ჯირკვლების ბალბიანი- ს უჯრედები; ზოგიერთი სახეობის ფოლიკულური უჯრედები; ადამინის ერითროციტები; ძუძუმწოვრების მიოციტები და ზოგიერთი სხვა. ცენტრიოლის არმქონე უჯრედებს შეუძლიათ გაყოფა, მაგალითად ზიგოტის საწყისი გაყოფები ადამინებსა და თაგვებში, მიტოზი დროზოფილას კულტივირებულ ცენტრიოლისგან თავისუფალ უჯრედებში, დაყოფა პართენოგენეზისას Diptera Sciara- ს მაგალითზე. პრაქტიკულად ყველა ამ მაგალითს ახასიათებს ერთი და იგივე მნიშვნელოვანი მახასიათებელი: თითქმის ყველა ინტერფაზური ცენტრიოლური უჯრედი წარმოადგენს დიფერენციაციის საბოლოო ფორმას (ფოლიკულური უჯრედები, დიპტერების სანერწყვე ჯირკვლების სეკრეტორული უჯრედები და ა.შ.); ამგვარად, ასეთი უჯრედების სასიცოცხლო ციკლი შეიძლება შეწყდეს მხოლოდ სიკვდილით. სხვა დანარჩენ შემთხვევებში ცენტრიოლების არარსებობა მიუთითებს მეიოტურ გაყოფებზე.

სხვა მონაცემები [Zhang et al., 1996] ვარაუდობენ, რომ ყველაზე მნიშვნელოვან როლს გაყოფაში ასრულებენ ცენტროსომები და არა ბირთვი. ლიტერატურაში არსებული მონაცემები არსებითად ასახავს ცენტრიოლარული ციკლის დამოუკიდებლობას ბირთვის ციკლისაგან, თუმცა ეს არ ნიშნავს, რომ ბირთვული ციკლიც დამოუკიდებელია ცენტრიოლარული ციკლისგან.

კავშირს "ნულოვან" ციტოგენეტიკურ სტატუს ცენტრიოლებში და მათგან გამომდინარე უჯრედში ადასტურებს ცენტრიოლების არარსებობა ქრომოსომების პრელეპტოტენური კონდენსაციის სტადიაზე თაგვებში. „ციტოგენეტიკური მოლეკულარული საათი“ ამ მომენტში თითქოს დგება საწყის „ნულოვან“ მდგომარეობაში.

დაპროგრამირებული აპოპტოზის ცენტრიოლარული/ციტოჩონჩხის მექანიზმები

ბევრი ავტორი აღიქვამს უჯრედების რეპლიკატიური დაბერების პროცესს, როგორც აპოპტოზის მსგავს პროგრამას [Weinberg et al., 1997], თუმცა ზოგიერთი მიიჩნევს, რომ აპოპტოზი არის უჯრედის სიკვდილის განსაკუთრებული ტიპი [Paus et al., 1995]. ორივე შემთხვევაში შესაძლოა აღმოჩნდეს კავშირი ცენტრიოლარული გავლენებსა და აპოპტოზს შორის.

აპოპტოზის დროს შიდა და გარე ფაქტორები ააქტიურებენ შესაბამის გენეტიკურ პროგრამას, რომელსაც მიჰყავს უჯრედი სიკვდილამდე [Majno et al., 1995]. მკვლევარები ძირითად ყურადღებას აქცევენ აპოპტოზის გამომწვევ გარე ფაქტორებს, როგორიცაა ქიმიური და ფიზიკური აგენტები და ასევე სპეციფიკური გარეგანი სტიმულები, როგორიცაა TNF, FAS და ა.შ., რომლებიც ააქტიურებენ აპოპტოზის მექანიზმებს [Ross et al., 1997]. შესაბამისად, უმეტეს შემთხვევაში აპოპტოზის თავიდან აცილება შესაძლებელია აპოპტოზის ინდუქტორებისგან უჯრედის იზოლირებით. იზოლირებული უჯრედი შეძლებს ნორმალურად განვითარებასა და გაყოფას. მაგრამ რეპლიკატიური დაბერის გამო სიკვდილის თავიდან აცილება შეუძლებელია იზოლაციით, რადგან სიგნალი აპოპტოზის დასაწყებად არის უჯრედის შიგნით მდებარე „შინაგანი“ პროგრამის გამოვლინება.

ითვლება, რომ აპოპტოზს აქვს შემდეგი მიზეზები: დნმ-ის დაზიანება, სპეციფიკური მკვლელი ლიგანდების რეცეპტორებთან შეკავშირება, ზრდის ფაქტორების დეფიციტი, ციტოჩონჩხის განადგურება, უჯრედგარე მატრიქსისგან განცალკევება, ჰიპოქსია და ა.შ. ყველა უჯრედგარე სიგნალს, რომელსაც შეუძლია აპოპტოზის მექანიზმის გააქტიურება, უნდა შეეძლოს გააძლიეროს ეფექტი ციტოჩონჩხის მეშვეობით. ისეთი ფენომენები, როგორიცაა უჯრედების გამოყოფა სუბსტრატიდან და სიგნალების არარსებობა ინტეგრინის რეცეპტორებიდან, ასევე მიკროტუბულების განადგურება, ააქტიურებს p53 და, შედეგად, თრგუნავს პროლიფერაციას და იწვევს აპოპტოზს. p53, გარდა ციტოდიფერენციაციის რეგულირებისა, გენომის სტაბილურობისა და უჯრედულ ციკლზე გავლენებისა, ასევე აკონტროლებს უჯრედის არქიტექტურას, ადჰეზიასა და მიგრაციას, ანუ ციტოჩონჩხთან ასოცირებულ ფუნქციებს.

ასევე შემოთავაზებულია, [Koumenis et al., 2001] რომ ჰიპოქსიისა და, შესაძლოა, სხვა სტრესული ზემოქმედების პირობებში, პროტეინის p53-ის შემცველობის სტაბილიზაციამ და ზრდამ უნდა გამოიწვიოს მისი პირველადი ურთიერთქმედება ტრანსკრიპციულ კომპრესორებთან, რომლებიც იწვევენ აპოპტოზს. განხილული პროცესი რეალიზდება ალფა- და ბეტა -ტუბულინების მეშვეობით. ამ პუბლიკაციაში ნაჩვენებია p53-სა და ტუბულინის სტრუქტურებს შორის (მიკროტუბულები და ციტოჩონჩხი) ურთიერთობა და უჯრედის აპოპტოზის ინდუქციის შესაძლებლობა. თუ ამ მონაცემებს დავამატებთ მოხსენებებს უჯრედების დიფერენციაციის შესახებ p53 გავლენის ქვეშ [Mazurik et al., 2003], ასეთმა შეჯამებულმა ექსპოზიციამ (აპოპტოზი + დიფერენციაცია) შეიძლება გამოიწვიოს საბოლოო დიფერენციაცია და სიკვდილი.

სიმსივნური ტრანსფორმაციის ცენტრიოლარული/ციტოჩონჩხის მექანიზმები

რაც შეეხება უჯრედების სიმსივნურ ტრანსფორმაციას - პირველ რიგში, ეპიგენეტიკური მექანიზმების შედეგია. “უკვდავ” და ტრანსფორმირებულ უჯრედებში ნაჩვენები იყო დნმ- ის CpG-კუნძულების [Costello et al., 2001] აბერანტული ჰიპერმეთილაცია, გენომის ერთდროულად დემეთილაციასთან ერთად [Baylin et al., 1998]. აღწერილია სიმსივნის ზრდის მრავალი გენის სუპრესორი, რომლებიც ინაქტივირებულია სხვადასხვა სიმსივნეებში მათ

მარეგულირებელ რეგიონებში მდებარე CpG-კუნძულების ჰიპერმეთილაციით. ამ სუპრესორებს მიეკუთვნება გენები Rb1 , p53 და მრავალი სხვა [Hanahan et al., 2000]. მეთილაცია არსებითად არის ეპიგენეტიკური მოვლენა და იწვევს მსგავს ინაქტივაციასა და გენების მსგავს ფენოტიპურ გამოვლინებას, როგორც შესაბამისი მუტაცია [Likhtenstein et al., 2003]. ბევრ კვლევაში ნაჩვენებია, რომ ეპიგენეტიკური ზემოქმედება უფრო წინ უსწრებს ავთვისებიანობას და არ არის მისი შედეგი [Nuovo et al., 1999].

რა თქმა უნდა არ უნდა უარვყოთ, რომ სიმსივნური ტრანსფორმაცია დაკავშირებულია დნმ-ის მუტაციებთანაც, თუმცა სიმსივნური უჯრედები შეიცავენ მნიშველოვნად მეტ ეპიგენეტიკური გავლენით გამოწვეულ გენების ექსპრესიის ცვლილებებს, ვიდრე გენების სტრუქტურის ცვლილებებს (ანუ მუტაციებს). ლიტერატურის მიხედვით, p53 არის უჯრედის დაბერების განმსაზღვრელი ერთ-ერთი წამყვანი ფაქტორი. კერძოდ, ძველი უჯრედების პროლიფერაციის შეუქცევად შეწყვეტას თან ახლავს p53-ზე დამოკიდებული p53 სამიზნე გენების ტრანსკრიპციული აქტივაცია [Atadja et al., 1995]. p33/ING1 პროტეინისა და შესაბამისი mRNA მნიშვნელოვნად გაზრდილია ხანდაზმული ადამიანის ფიბრობლასტებში, რაც მიუთითებს ING1 გენის გავლენაზე უჯრედების დაბერებაში [Garkavtsev et al., 1997]. ING1 და p53 გენების პროდუქტების ფუნქციები მსგავსია [Gottlieb et al. 1996]; ამიტომ, ვარაუდობენ, რომ ისინი მიეკუთვნებიან იმავე სასიგნალო გზას. p53- ის ჩართვა ნაადრევ დაბერებაში ნაჩვენებია უშუალოდ ვერნერის სინდრომში და ატაქსია-ტელანგიექტაზიაში [Van Brabant et al., 2000]. ეს დასკვნები საინტერესოა ცენტროსომაში p53 ცილის ადგილმდებარეობის შესახებ მოხსენებების გამო [Brown et al., 1994]. წამყვანი Ras- ონკოგენები დაკავშირებულია ციტოჩონჩხის, ციტოკინეზის და უჯრედის მორფოგენეზის პროცესებსა [Campbell et al., 1998] და Ras-ის ჰიპერექსპრესიაში.

ანტიონკოგენების ნორმალურ ექსპრესიასთან ერთად მათ შეიძლება გამოიწვიონ აპოპტოზი [Serrano et al., 1997]. მიკროტუბულების ბოლოებიდან გამოიყოფა ფაქტორი, რომელიც ააქტიურებს Ras-ს და ასევე მონაწილეობს Ras ეფექტების რეალიზაციაში. ონკოგენის ინექცია იწვევს უჯრედის ადრეული დაბერების სინდრომს და ვარაუდობენ, რომ უჯრედების დაპროგრამებული სიკვდილი დაბერების გამო შეიძლება იყოს Ras და ზოგიერთი სხვა ონკოგენის ექსპრესიის შედეგი, რომელიც რეგულირდება ცენტროსომიდან.

ჯერ კიდევ 1971 წელს ჰარისმა მოახსენა ცენტრიოლების გარკვეულ როლზე უჯრედების სიმსივნური თვისებების მემკვიდრეობაში. ცენტროსომის გაორმაგების ციკლის დარღვევა იწვევს ძუძუმწოვრების უჯრედების არასტაბილურობას [Mailand et al., 2002]. მსგავსი ფენომენები, როგორიცაა დარღვევები ცენტროსომების დაყოფასა და ანეუპლოიდიაში, შეინიშნება კულტივირებულ უჯრედებში, ასევე ცენტროსომებში მდებარე Aurora-A კინაზების გავლენის ქვეშ. სიმსივნეების უმეტესობაში გვხვდება ქრომოსომების გადანაწილება და ანეუპლოიდია, ცენტრიოლების და ქრომოსომების რაოდენობრივი შეფარდების დარღვევა. როგორც ჩანს , ცენტროსომური ამპლიფიკაციის ხარისხი იზრდება სიმსივნის პროგრესირებასთან ერთად [Skyldberg et al., 2001].

ინფორმაციის შენახვის და ტრანსლაციის ცენტრიოლარული მექანიზმები
ცენტრიოლს/ცენტროსომას შესაძლოა ჰქონდეს მექანიზმი, რომელიც უზრუნველყოფს ინფორმაციის დამახსოვრებას, შენახვასა და ტრანსლაციას, რის შედეგადაც ხდება უჯრედების ასიმეტრიული გაყოფების დათვლა და ციტოგენეტიური სტატუსის ცვლილებები უჯრედოვან შთამომავლობაში ჰეიფლიკის ლიმიტამდე. [Tkemaladze et al., 2005a; Tkemaladze et al., 2005b.; Tkemaladze et al., 2010; Chichinadze et al., 2008; Ткемаладзе et al., 2005; Чичинадзе et al., 2008]. უჯრედში რეპროდუქციულ დაბერებაზე და დიფერენციაზე ინფორმაციის დამახსოვრების და რეალიზაციის ყველაზე ცოტა ორი სავარაუდო მექანიზმია შესაძლებელი- ციტოჩონჩხზე და რნმ-ზე დამოკიდებული [Chichinadze et al., 2012a; Chichinadze et al., 2012b; Chichinadze et al., 2012c; Chichinadze et al., 2013; Чичинадзе et al., 2012]. ეს ორი მექნიზმი არ გამორიცხავს ერთმანეთს და შესაძლოა ერთი ფენომენის კომპონენტები იყოს. ცენტრიოლებში დნმ არ იყო აღმოჩენილი. თუმცა, კონფორმაციის ერთგვარი შაბლონური რეპროდუქცია ხდება ციტოჩონჩხის ფორმირებისას, აქტინისა და ტუბულინის ძაფების ზრდისას, და ასევე ბირთვული მემბრანის რეპროდუქციისას. იგივე მექანიზმები უდევს საფუძვლად ეპიგენეტიკურ მემკვიდრეობას [Inge-Vechtomov, 2000].

ციტოჩონჩხზე დამოკიდებული სავარაუდო მექანიზმიდან აღსანიშნავია ის, რომ მაკრომოლეკულურ დონეზე ინფორმაციის გადაცემა დნმ-ის ჩართვის გარეშე ყველაზე მკაფიოდ ასოცირდება პრიონის ფენომენთან [Bradley, 1997]. როგორც ჩანს, SUP35 გენის მუტაციები, რომელიც აკოდირებს შეწყვეტის ფაქტორს, უჯრედს ზემგრძნობიარედ ხდის ბენომილის მიმართ. ეს აგენტი მიზნობრივად ანადგურებს ციტოჩონჩხის მიკროტუბულებს, რომლებიც წარმოქმნიან გაყოფის ღერძს. SUP35 ჰომოლოგის ინაქტივაცია Drosophila melanogaster- ში იწვევს მსგავს ეფექტს მეიოზის დროს [Basu et al., 1998]. ვარაუდობდნენ, რომ პრიონები იყვნენ უჯრედში ციტოჩონჩხის ელემენტების კონფორმაციული კოპირების ერთგვარი ქვეპროდუქტები. რადგან პრიონები წარმოადგენენ ციტოჩონჩხის ელემენტების კონფორმაციული კოპირების ქვეპროდუქტებს, როგორც ჩანს, არაპროლიფერირებადი ტვინის უჯრედების დაბერება არ შეიძლება მოხდეს ციტოჩონჩხის სტრუქტურების გავლენის გარეშე. მეორე, PrPc, , რომელიც არის პრიონული ცილის ნორმალური ფიჭური ფორმა, როგორც ჩანს, არეგულირებს ცირკადულ რითმებს უჯრედში და მთლიან ორგანიზმში.

სავარაუდოდ არსებობს რნმ-დამოკიდებული მექანიზმის ორი ვარიანტი, რომლებიც ერთდროულად ფუნქციონირებს. ციტოჩონჩხი/ცენტროსომა - მატრიცული რნმ- ის (mRNA) მექნიზმი ციტოპლაზმური ფაქტორების ეფექტური ასიმეტრიული განაწილების შესაქმნელად გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვს mRNA მეშვეობით ცილის სინთეზის ლოკალურ შეზღუდვას და ის გამოვლენილია სხვადასხვა ეუკარიოტულ უჯრედებში [Palacios et al., 2001] . ეს პროცესი მნიშვნელოვანია როგორც სომატურ, ისე ემბრიონალურ უჯრედებში პოლარობის დადგენისა და შენარჩუნებაში, ასევე განვითარების დროს დეტერმინანტების ასიმეტრიული სეგრეგაციისთვის [De et al., 2004]. mRNA- ს მნიშვნელოვანი ნაწილი ცხოველურ უჯრედებში დაკავშირებულია ციტოჩონჩხთან [Jansen, 1999].

მიუხედავად იმისა, რომ ამ ასოციაციის ფუნქციური მნიშვნელობა გაურკვეველი რჩება, ყველაფერი თავის ადგილზე დგება ცენტრიოლარული კონცეპციის ფარგლებში. მხოლოდ ცენტროსომა არეგულირებს ციტოჩონჩხის მეშვეობით განვითარებას და ეს მტკიცდება mRNA ტრანსლაციის დაწყებით ან შეწყვეტით[Lewine, 1987]. მართლაც, mRNA ძირითადად ტრანსპორტირდება მიკროტუბულებისა და ნაწილობრივ აქტინის ძაფების გასწვრივ [Brendza et al., 2000] და „დამაგრებულია“ აქტინის ძაფებზე [Antic et al., 1998] - ციტოჩონჩხის სტრუქტურებზე. მიკროტუბულები არიან ძირითადი მონაწილეები mRNA ს მდებარეობის განსაზღვრაში ზოგიერთ სტრუქტურაში, მათ შორის Xenopus-ისა და Drosophila- ს კვერცხუჯრედებსა და ემბრიონებში [Tekotte, 2002].

საერთო ჯამში, mRNA- ს აქტიური ტრანსპორტი ციტოჩონჩხის ძაფების გასწვრივ არის მათი მდებარეობის განსაზღვრის მთავარი მექანიზმი უჯრედების უმრავლესობაში [Jansen, 2001]. mRNA- ს მდებარეობა არა მხოლოდ ააქტიურებს ტრანსლაციას და ხელს უშლის mRNA- ს დეგრადაციას [Lipshitz et al., 2000], არამედ იწვევს გარკვეული ცილის სინთეზს შესაბამის ადგილას, რაც უკიდურესად აუცილებელია და გადამწყვეტია ოოგენეზისა და ემბრიოგენეზისას. ასევე ნაჩვენებია ცენტროსომის პირდაპირი ჩართვა რნმ-ის მდებარეობის განსაზღვრაში. ციკლინ B1 mRNA-ს კონცენტრაცია აღმოაჩინეს Xenopus-ის გაყოფად კვერცხუჯრედებში მიტოზურ ღერძსა და ცენტროსომებზე [Groisman et al., 2000]. რნმ-ის დახარისხება ცენტროსომების მონაწილეობით ასევე აღწერილი იყო მოლუსკის Ilyanassa obsoleta [Lambert et al., 2002] ემბრიონებში. ავტორების აზრით, ცენტროსომებს შორის თანდაყოლილი განსხვავებები გამოიყენება განლაგებული mRNA-ების მიერ და უზრუნველყოფს ასიმეტრიულ სეგრეგაციას, ხოლო ცენტროსომური ასოციაციის არარსებობა გავლენას ახდენს ადგილმდებარეობის შემდგომ საფეხურებზე.

სომატური უჯრედის ცენტრიოლების შიდა ღრუ ან პერიცენტრიოლარული მიდამო, როგორც ჩანს, შეიცავს სხვა და სხვა cnRNA მოლეკულებს. ყოველი ასიმეტრიული გაყოფა დაკავშირებულია ციტოპლაზმაში ასეთი cnRNA მოლეკულების გარკვეული რაოდენობის გამონთავისუფლებასთან - სავარაუდოდ ეს ხდება სინთესურ ფაზაში და შვილ უჯრედებში გამოიყოფა იმ სახეობის cnRNA, რომელიც დედა უჯრედმა “დაუმზადა” ცენტრიოლარულ სივრცეში იმ ასიმეტრიულ გაყოფამდე, რომლის შედეგადაც ისინი წარმოიქმნენ. შესაბამისად ასეთი cnRNA მოლეკულების რაოდენობა შთამომავალ უჯრედების ცენტრიოლებში/ცენტრიოლებზე გარკვეულწილად ნაკლებია, ვიდრე დედა უჯრედის ცენტრიოლებში- მათში ასეთი მოლეკულების რაოდენობა მცირდება ყოველი ასიმეტრიული გაყოფისას. ბოლო cnRNA მოლეკულა მიუთითებს უჯრედის "საბოლოო" ციტოგენეტიკურ სტატუსზე. ამრიგად, ასეთი cnRNA მოლეკულების რაოდენობა უნდა შეესაბამებოდეს ასიმეტრიული მიტოზების რაოდენობას, დაწყებული უჯრედის „ნულოვანი“ ციტოგენეტიკური სტატუსით და დამთავრებული შთამომავლობით, რომელსაც „საბოლოო“ ციტოგენეტიკური სტატუსი აქვს (მიაღწია ჰეიფლიკის ლიმიტს).

სავარაუდოდ cnRNA- ს მოლეკულების სრული კომპლექტი გადაიწერება de novo ცენტრიოლების წარმოქმნისას ბირთვული/მიტოქონდრიის დნმ- დან. შემდეგ კოპიო

გადაიწერება უშუალოდ ცენტრიოლში/ ცენტრიოლზე მდებარე cnRNA მოლეკულებიდან ყოველი მიტოზისას (როგორც სიმეტრიული, ასევე ასიმეტრიულ) შვილ ცენტრიოლზე. cnRNA- ს კლება ხდება მათი ერთი სახეობის გამოყოფის გამო ასიმეტრიული მიტოზის დროს. და ეს მოლეკულები განსაზღვრავენ ბირთვული დნმ-ის გენური ქსელების ექსპრესიის ცვლილებებს. ამ სავარაუდო პროცესის არსი შეიძლება წარმოვიდგინათ ასე: თითქოს ბირთვული დნმ ცენტრიოლებში „ათავსებს" ინფორმაციას შთამომავალ უჯრედებში გენური ქსელების გამორთვის და ჩართვის თანმიმდევრობის შესახებ.

ასეთი ჰიპოთეტური მექანიზმს ირიბად დასტურდება მცირე რნმ-ების ახალი კლასების თვისებების აღმოჩენებით: მცირე (siRNA), მიკრო (miRNA) და ცენტრიოლარული (cnRNA)რნმ-ების ჩარევა მარეგულირებელ აქტივობებში. RNA ჩარევა პასუხისმგებელია გენის ექსპრესიის მკაცრად შერჩევით ინაქტივაციაზე პოსტტრანსლაციურ დონეზე სხვადასხვა ორგანიზმის უჯრედებში [McManus et al., 2002], ძუძუმწოვრების ჩათვლით [Wianny et al., 2000]. გენის ექსპრესია ითრგუნება mRNA დეგრადაციის შედეგად [Fire et al., 1998].

mRNA- ს აქვს გენის აქტივობის რეგულირების ფართო ფუნქცია განვითარებისა და უჯრედების დიფერენციაციის დროს უმაღლეს ცხოველებში. კერძოდ, აღწერილია RNA- ის ინტერფერენციული გენების ჩართვის მექანიზმები Caenorhabditis elegans-ის განვითარებისთვის საჭირო გენების ექსპრესიის რეგულირებაში [Ketting et al., 2001]. ნაჩვენებია, რომ ეს მოლეკულები პირდაპირ მონაწილეობენ უჯრედების გაყოფაში [Lagos-Quintana et al., 2001]. უფრო მეტიც, აღმოჩნდა, რომ siRNA- ს ეფექტი არ შემოიფარგლება RNA-ის დონეზე გენების გარდამავალი გამორთვით. მცენარეებში siRNA- ს შეუძლია შეცვალოს ქრომატინის სტრუქტურა (ანუ იმოქმედოს ტრანსკრიპციულ დონეზე) და ხელი შეუწყოს ზოგიერთის გენის ხანგრძლივ დათრგუნვას და სხვა გენების ხანგრძლივ გააქტიურებას [Zilberman et al., 2003]. გარდა ტრანსკრიპციული და პოსტტრანსკრიპციულ ჰომოლოგიაზე დამოკიდებული გენის ექსპრესიის დათრგუნვისა, დნმ/ქრომატინის სტრუქტურასა და რნმ-ს შორის ურთიერთქმედება ვლინდება მრავალი ფენომენით. მაგალითად, დოზის კომპენსაცია დროზოფილაში და X-ქრომოსომის ინაქტივაცია ძუძუმწოვრებში [Stuckenholz et al., 1999].

როგორც ჩანს, RNA-ს ჩარევა განსაკუთრებულ როლს თამაშობს Drosophila melanogaster-ის ტელომერების სიგრძის შენარჩუნებაში. თუმცა, ეუკარიოტების უმრავლესობისგან განსხვავებით, დროზოფილას ტელომერები აგებულია სხვა პრინციპზე; მიუხედავად ამისა, ტელომერების სიგრძის შენარჩუნებაში ჩართვა ასევე რნმ-ის ჩარევის ფუნქციაა. დიდი ალბათობით კავშირი ცენტრიოლი → ცენტროსომა → ციტოჩონჩხი → RNA ჩარევა → უჯრედების რეპლიკატიური დაბერება_ ნამდვილად არსებობს.

არსებობს წინააღმდეგობრივი , მაგრამ გარკვეული მონაცემები RNA- ს არსებობის შესახებ ცენტროსომის შიგნით ან ცენტროსომასთან შეკრულ მდგომარეობაში [Heath, 1980; Peterson et

al., 1978] . ზომის გამო (20-300 ნუკლეოტიდი) მცირე რნმ-ები, როგორც ჩანს, იდეალური კანდიდატებია ცენტროსომის შიგნით მდებარეობისთვის.

ეს და სხვა დასკვნები მიუთითებს, რომ ცენტრიოლარული/ციტოჩონჩხის სტრუქტურები დიდი ალბათობით შეიძლება შეიცავდეს ინფორმაციას, რომელსაც შეუძლია უჯრედში დაპროგრამებული ცვლილებების გამოწვევა, მათ შორის დიფერენციაცია და რეპლიკაციური დაბერება.

21- ე საუკუნის დასაწყისში შემოთავაზებული იქნა „უჯრედის სიცოცხლის ხანგრძლივობის“ და მისი „გამრავლების პოტენციალის“ ცნებების განცალკევება. ითვლება, რომ უჯრედის სიცოცხლის ხანგრძლივობა დაკავშირებულია დაბერებასთან სენესცენტური გაგებით, ხოლო რეპლიკაციური პოტენციალი დაკავშირებულია პროლიფერაციასთან, დიფერენციაციასთან და აპოპტოზთან. ამრიგად, ტელომერების ჰიპოთეზა, როგორც ჩანს, ცუდად არის დაკავშირებული დაბერების არსთან. როგორც სჩანს ყველა მექანიზმი, რეალიზაციის სხვადასხვა გზების მიუხედავად, კონტროლდება ერთი და იგივე ცენტრიდან - ცენტრიოლიდან/ ცენტროსომიდან.

ონტოგენეზისას მხოლოდ ციტოპლაზმური ფაქტორები რთავს/გამორთავს ტელომერაზის აქტივობას, რადგან ნაჩვენებია, რომ გენების დიფერენციალური აქტივობა შენარჩუნებულია ეპიგენეტიკური მექანიზმებით. ცენტრიოლარული ჰიპოთეზის მიხედვით, ისინი შეიძლება დაკავშირებული იყოს ცენტროსომასთან. რა არის ტელომერების სიგრძისა და ტელომერაზას აქტივობის ცენტროსომული კონტროლის შესაძლო ჰიპოთეტური მექანიზმები?

არსებობს გარკვეული (და საკმაოდ მჭიდრო) კავშირები ტელომერებს, ტელომერაზასა და უჯრედის ბირთვის ნუკლეოლების შორის. ამრიგად, ადამიანის ტელომერაზას RNA შეიცავს ბირთვში ტრანსპორტირებაზე პასუხისმგებელ თანმიმდევრობებს [Narayanan et al., 1999]. აღწერილია სინდრომი, როდესაც ცილა დისკერინს (ნორმალური ნუკლეოლარული კომპონენტი) მუტაცია იწვევს ტელომერაზის აქტივობის მკვეთრ შემცირებას. შესაძლოა ეს ხდება დისკერინის ტელომერაზას RNA-თან [Mitchell et al., 1999] გაძლიერებული ურთიერთქმედების ხარჯზე. არსებობს ჰიპოთეზები, რომლებიც აკავშირებს უჯრედის დაბერებასა და ნუკლეოლებს: ნუკლეოლები შეიძლება იყოს ტელომერების დამაკავშირებელი ცილების დაგროვების ადგილი [Guarente, 1997]. ასევე ცნობილია, რომ ფაქტორები, რომლებიც უშუალოდ მოქმედებენ ნუკლეოლების შექმნაზე, განლაგებულია ცენტროსომაში მიტოზის დროს. კერძოდ, ანაფაზაში ცენტროსომის დაზიანებამ გამოიწვია ნუკლეოლების ფორმირების დარღვევა უჯრედის ინტერფაზაში შესვლის შემდეგ. ცენტროსომის ეს ფუნქცია არ იყო დაკავშირებული მიკროტუბულების ორგანიზების ფუნქციასთან.

აღმოჩნდა , რომ ტელომერაზა (ან hTERT გენი) კონტროლდება უჯრედული ფერმენტების მიერ, როგორიცაა ცილები p53, myc და ა.შ.), მათ შეუძლიათ გააძლიერონ ან დათრგუნონ ტელომერაზას სინთეზი/აქტივობა [Altshuler et al., 2003]. ეს ფაქტები საინტერესოა, ზემოთ წარმოდგენილი მონაცემებთან მიმართებით, ცენტროსომაში ცილა p53-ის ადგილმდებარეობის შესახებ და კავშირი myc მიკროტუბულებთან.

ტელომერების კონტროლი შესაძლებელია პროტეინის ტანკირაზას მიერ. თავად ტანკირაზა გააქტიურებულია MAP კინაზით [Chi et al., 2000]. MAP კინაზას აქტივობა რეგულირდება სასიგნალო გზის Ras-MAPK (მიტოგენ-აქტივირებული პროტეინ კინაზები) მეშვეობით. მიკროტუბულების ბოლოებიდან გამოიყოფა ფაქტორი, რომელიც ააქტიურებს Rac ცილებს, რომლებიც მიეკუთვნებიან GTP- აზებს და ასევე მონაწილეობენ Ras-ის ეფექტების განხორციელებაში.

შესაბამისად, როგორც თავად ტელომერები, ასევე ტელომერაზა დიდი ალბათობით კონტროლდება ცენტრიოლარული მექანიზმების მეშვეობით.

დისკუსია

უჯრედების უმრავლესობის დიფერენციაციას თან ახლავს ცენტროსომის გარკვეული მახასიათებლების დაკარგვა ან მათი ჰიპერტროფია. ტერმინალურ დიფერენციაციისას, რომელსაც თან ახლავს უჯრედის პროლიფერაციული პოტენციალის შეუქცევადი დაკარგვა, რეალიზდება ოთხი განსხვავებული ვარიანტი: (1) მთლიანად ქრება ცენტრიოლები (ჩონჩხის კუნთების მიოგენეზის დროს); (2) ცენტრიოლი ხდება ბაზალური სხეული და წარმოქმნის ცილიუმს (ნეირონებში); (3) ცენტროსომა არსებობს, მაგრამ მისი გარკვეული კომპონენტები ნაწილობრივ გათიშულია; (4) ცენტროსომა ფუნქციონირებს ნორმალურად და მოქმედებს როგორც მიკროტუბულების ორგანიზების ცენტრი, მაგრამ, როგორც ჩანს, ის ასევე გარდაქმნილია ამ უჯრედებში ნორმალური გაყოფის უუნარობის გამო. ამრიგად, ყველა ამ უჯრედში ცენტროსომა აღწევს "საბოლოო" სტატუსს, რამაც გამოიწვია უჯრედების შეუქცევადი “საბოლოო” დიფერენციაცია. მხოლოდ შექცევადად ინაქტივირებული ცენტროსომის მქონე უჯრედებს შეუძლიათ (მაგალითად ზრდასრული ცხოველების უცვლელი ღვიძლის ჰეპატოციტები) დაუბრუნდნენ გაყოფის გზას.

თუ დიფერენციაციის დაწყება და დაპროგრამირებული ასაკობრივი ცვლილებები ნამდვილად ასოცირდება ცენტრიოლებთან: (1) ცენტრიოლების ან ციტოჩონჩხის თავდაპირველ არარსებობისას, ან (2) ცენტრიოლების de novo წარმოქმნასთან - ასეთი უჯრედი იქნება ტოტიპოტენტური და „უკვდავი“ - მას არ ექნება რეპლიკაციური დაბერება სანამ ცენტრიოლი არ გააჩნია ან სანამ არ მოხდება ასიმეტრიული გაყოფა. ასიმეტრიული გაყოფების არარსებობა, ასიმეტრიული გაყოფების თვლის სტრუქტურის არარსებობა (ანუ

ციტოგენეტიკური სტატუსის უცვლელობა) ნიშნავს შეუქცევადი დიფერენციაციის არარსებობას. ასეთი უჯრედები ტოტიპოტენტურები და „უკვდავები“ არიან. ეს ცენტრიოლარული ჰიპოთეზის პირველი დასკვნაა.

ცენტრიოლების დაკარგვა უმაღლესი ცხოველების რამდენიმე წარმომადგენლის ზოგიერთ უჯრედებში ონტოგენეზის დროს [Szollosi et al., 1986], ისევე როგორც მათი ექსპერიმენტული მოცილება, არასოდეს აქცევს უჯრედებს “უკვდავად” და ტოტიპოტენტურად. პირველ შემთხვევაში, ეს დანაკარგი ყოველთვის ასოცირდება უჯრედის დიფერენციაციის საბოლოო სტადიის მიღწევასთან, ხოლო მეორე შემთხვევაში ასეთი მნიშვნელოვანი ორგანოს მოცილება უჯრედებს გაყოფისადმი უუნაროს ხდის. ცენტრიოლარული ჰიპოთეზიდან მეორე დასკვნა ასეთია: ცენტრიოლების/ცენტეროსომის/ციტოჩონჩხის გარკვეულმა დაზიანებამ უნდა გამოიწვიოს უჯრედის რეპლიკაციური დაბერების გაუქმება, რადგან ცენტრიოლს შეუძლია დათრგუნოს რეპლიკატიური დაბერების მექანიზმის მუშაობა.

შევადაროთ ცენტრიოლარული კონცეფციის ეს ორი დასკვნა ფაქტებს: 1. ცნობილია, რომ ცენტრიოლები თავდაპირველად არ არის უმაღლეს მცენარეების უჯრედებში[Sluiman, 1985] და ზოგიერთი ცხოველის ზიგოტისა და ადრეული ბლასტომერების უჯრედებში [Calarco-Gillam et al., 1983]. ციტოჩონჩხი არ არის ცხოველთა ემბრიონის ღეროვან უჯრედებში. შედეგად, ისინი არიან უკვდავები (in vivo და/ან in vitro) და ტოტიპოტენტური (სულ მცირე პლურიპოტენტური) და ეს მხარს უჭერს ცენტრიოლარულ ჰიპოთეზას.

ცენტრიოლები de novo ჩნდება ზიგოტასა და ზოგიერთ ცხოველურ ადრეული ემბრიონების უჯრედებში [Maro et al., 1991] და ისინი ასევე არიან ტოტიპოტენტური და უკვდავი-ასიმეტრიულ გაყოფამდე. სასქესო უჯრედების და ადრეული ემბრიონების უჯრედების რეპლიკაციური დაბერების არარსებობა იძლევა მათგან ჩანასახოვანი გზის უჯრედების უწყვეტი ხაზის მიღების შესაძლებლობას.

ციტოჩონჩხის სტრუქტურაში დრამატული ცვლილებები შეინიშნება კიბოს და ტრანსფორმირებულ უჯრედებში. კერძოდ, ამ უჯრედებში აქტინის შეკვრა მნიშვნელოვნად შემცირებულია ან არ არსებობს, აქტინის კიდეების სიგრძე და აქტიური მიკროფილამენტების ლამელოპლაზმის ფართობი შემცირებულია, ხოლო მიკროფილამენტების ენდოპლაზმური პლასტი დარღვეულია. მიუხედავად იმისა, რომ ტრანსფორმირებულ უჯრედებში ცენტრიოლების სტრუქტურა მორფოლოგიურად ნორმალური ჩანს, ცენტროსომის → ციტოჩონჩხის კავშირი დარღვეულია ციტოჩონჩხის სტრუქტურაში ცვლილებების გამო. უფრო მეტიც, ტრანსფორმირებულ უჯრედში დარღვეულია ცენტრიოლების ორიენტაცია. არა და ცენტრიოლების არა შემთხვევითი ორიენტაცია, როგორც ჩანს, ნორმალური უჯრედის ერთ-ერთი ყველაზე მნიშვნელოვანი, თუმცა ჯერ კიდევ იდუმალი მახასიათებელია [Kalnins,

1992]. მიუხედავად იმისა, რომ ფიბრილარული მასალის ნორმალურ ორგანიზაციაში დარღვევები ხელს არ უშლის მიტოზს, მიტოზური ფიგურები თვალსაჩინოდ პათოლოგიურია.

სიმსივნური და ტრანსფორმირებული უჯრედები უკვდავია და ეს ცენტრიოლარული ჰიპოთეზის მეორე დასკვნის ფარგლებშია. თუმცა, ეს უჯრედები არ არის ტოტიპოტენტური და ამას ახსნა სჭირდება. ტოტიპოტენცია დაკავშირებულია უჯრედის „ნულოვან“ ციტოგენეტიკურ სტატუსთან, ხოლო სიმსივნური და ტრანსფორმირებული უჯრედების სტატუსი არ არის „ნულოვანი“, რადგან ტრანსფორმაციამდე მათ უკვე გავლილი ჰქონდათ გარკვეული რაოდენობის ასიმეტრიული მიტოზები. ტრანსფორმირებულ უჯრედში „იყინება“ წინამორბედი უჯრედის დიფერენციაციის მიმართულება და დონე. შესაბამისად, სომატური უჯრედებიდან წარმოშობილი ასეთი “უკვდავი” უჯრედები არ შეიძლება იყოს ტოტიპოტენტური.

ბუნებაში არსებული მრავალუჯრედიანი ორგანიზმების ყველა უკვდავი/ტოტიპოტენტური უჯრედის „ქცევა“ სრულად შეესაბამება ცენტრიოლარულ კონცეფციას. ეწინააღმდეგება თუ არა ცენტრიოლების და უკვდავების ერთდროული არსებობა მრავალ უჯრედიან ორგანიზმში ცენტრიოლარულ ჰიპოტეზას? ცენტრიოლი ფუნქციონირებს მხოლოდ როგორც ბაზალური სხეული ეუკარიოტების ადრეული ფილოგენეტიკური სტადიების დროს. მხოლოდ გარკვეული ევოლუციის შემდეგ, ცენტრიოლი შეიძლება იყოს ჩართული არა მხოლოდ ფლაგელისა და ცილიის ფორმირებაში, არამედ უჯრედშიდა კარკასის შექმნაში. როგორც ჩანს, ეს არის საწყისი წერტილი გაყოფის დათვლის სტრუქტურის წარმოქმნისთვის და მოგვიანებით იწვევს რეპლიკაციური დაბერების გამოჩენასაც. ცენტრიოლების აშკარა „აყვავება“ ხდება მხოლოდ მრავალუჯრედიანობის გამოჩენის შემდეგ [Denus et al., 1993].

არსებობს კიდევ მესამე დასკვნა ცენტრიოლარული ჰიპოტეზიდან - ცენტრიოლის გადანერგვა უცენტრიოლო უჯრედში უნდა იწვევდეს რეპლიკატიური დაბერების და ციტოგენეტიური სტატუტსის ცვლილებებს. სამწუხაროდ ასეთი ექსპერიმენტები ჯერ არ ჩატარებულა.

დასკვნა

ჰარმანმა მიტოქონდრიებს დაარქვა უჯრედის „მოლეკულური საათი“. წარმოდგენილი მონაცემები საშუალებას გვაძლევს ეს ჰარმანიესული წოდება მიტოქონდრიას ჩამოვართვათ და მივანიჭოთ ცენტრიოლს. სასურველია შეიქმნას რეპლიკაციური დაბერების მათემატიკური მოდელი, რომელიც დაფუძნებული იქნება თვითგანვითარებად ხელოვნურ ინტელექტზე აქტუალიზაციის და პროგნოზის ფუნქციებით [Ткемаладзе et al., 2001]. მათემატიკური

მოდელირების შემდეგ აუცილებელია შესრულდეს ცენტრიოლარული ჰიპოთეზის მთავარი დამადასტურებელი ექსპერიმენტი - სხვადასხვა რეპლიკაციური ასაკისა და ციტოგენეტიკური ფაქტორის მქონე ცენტრიოლების გადანერგვა უცენტრიოლო უჯრედებში.

წყაროები:

1. Aizenshtadt, T. B. (1984) Cytology of Oogenesis [in Russian], Nauka, Moscow.
2. Alberts et al. (1994) Molecular Biology of the Cell, Garland Publishing Inc., N. Y.
3. Altshuler et al. (2003) Biochemistry (Moscow), 68, 1275-1283.
4. Antic, D., and Keene, J. D. (1998) J. Cell. Sci., 111, 183-197.
5. 5. Artandi et al. (2002) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 99, 8191-8196.
6. Atadja et al. (1995) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92, 8348-8352.
7. Basu et al. (1998) Cell Motility & Cytoskeleton, 39, 286-302.
8. Baum, B., and Perrimon, N. (2001) Nat. Cell Biol., 3, 883-890.
9. Baylin et al. (1998) Adv. Cancer Res., 72, 141-196.
10. Betts et al. (2001) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 98, 1077-1084.
11. Bradley, R. (1997) in Prion Diseases. Oxford, pp. 89-129.
12. Brendza et al. (2000) Science, 289, 2120-2122.
13. Brown et al. (1994) J. Cell. Physiol., 160, 47-60.
14. Blasco et al. (1997) Cell, 91, 25-34.
15. Calarco-Gillam et al. (1983) Cell, 35 (Pt. 2), 621-629.
16. Campbell et al. (1998) Oncogene, 17, 1395-1413.
17. Chadeneau et al. (1995) Oncogene, 11, 893-898.
18. Chastant et al. (1996) Mol. Reprod. Devel., 44, 423-432.
19. Chi, N-W., and Lodish, H. F. (2000) J. Biol. Chem., 275, 38437-38444.
20. Chichinadze, K. N., & Tkemaladze, D. V. (2008). Centrosomal hypothesis of cellular aging and differentiation. Advances in Gerontology= Uspekhi Gerontologii, 21(3), 367-371. PMID: 19432168
21. Chichinadze, K., Tkemaladze, D., & Lazarashvili, A. (2012a). New class of RNA and centrosomal hypothesis of cell aging. Advances in Gerontology= Uspekhi Gerontologii, 25(1), 23-28. PMID: 22708440
22. Chichinadze, K., Tkemaladze, J., & Lazarashvili, A. (2012b). Discovery of centrosomal RNA and centrosomal hypothesis of cellular ageing and differentiation. Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids, 31(3), 172-183. doi: 10.1080/15257770.2011.648362. PMID: 22356233
23. Chichinadze, K., Tkemaladze, J., & Lazarashvili, A. (2012c). A new class of RNAs and the centrosomal hypothesis of cell aging. Advances in Gerontology, 2(4), 287-291.
24. Chichinadze, K., Lazarashvili, A., & Tkemaladze, J. (2013). RNA in centrosomes: structure and possible functions. Protoplasma, 250(1), 397-405. doi: 10.1007/s00709-012-0422-6. Epub 2012 Jun 10. PMID: 22684578

25. Costello, J. F., and Plass, C. (2001) J. Med. Genet., 38, 285-303.
26. De Heredia, M. L., and Jansen, R. P. (2004) Curr. Opin. Cell Biol., 16, 80-85.
27. .Denus, H., and Lavroix, J. C. (1993) Trends Genet., 9, 7-11.
28. Fire et al. (1998) Nature, 391, 806-811.
29. Garkavtsev, I., and Riabowol, K. (1997) Mol. Cell. Biol., 17, 2014-2019.
30. Goodwin, B. (1994) How the Leopard Changes Its Spots
31. Groisman et al. (2000) Cell, 103, 435-447.
32. Gottlieb, T. M., and Oren, M. (1996) Biochim. Biophys. Acta, 1287, 77-102.
33. Guarente, L. (1997) Genes Dev., 11, 2449-2455.
34. Hanahan, D., and Weinberg, R. A. (2000) Cell, 100, 57-70.
35. Hardeman, E. C., Chiu, C. P., Minty, A., and Blau, H. M. (1986) Cell, 47, 123-130
36. .Harris et al. (2012) Neurobiol Aging. PMID: 21194798.
37. .Hayflick, L. (1997) Biochemistry (Moscow), 62, 1180-1190.
38. Heath, J. B. (1980) Int. Rev. Cytol., 64, 1-80.
39. Hollenbeck, P. J. (1996) Front. Biosci., 1, D91-D102.
40. Inge-Vechtomov, S. G. (2000) Vestn. Ros. Akad. Nauk, 70, 299-306.
41. Jaba, T. (2022). Dasatinib and quercetin: short-term simultaneous administration yields senolytic effect in humans. Issues and Developments in Medicine and Medical Research Vol. 2, 22-31. https://doi.org/10.9734/bpi/idmmr/v2/15155D
42. Jansen, R. P. (1999) FASEB J., 13, 455-466.
43. Jansen, R. P. (2001) Nat. Rev. Mol. Cell. Biol., 2, 247-256.
44. Kalnins, V. I. (ed.) (1992) The Centrosome, Academic Press, San Diego.
45. Ketting et al. (2001) Genes Dev., 15, 2654-2659.
46. Koumenis et al. (2001) Mol. Cell. Biol., 21, 1297-1310.
47. Lagos-Quintana et al. (2001) Science, 294, 853-858.
48. Lambert, J. D., and Nagy, L. M. (2002) Nature, 420, 682-686.
49. Latham, K. E. (1999) Int. Rev. Cytol., 193, 71-124.
50. Lewine, B. (1987) Genes [Russian translation], Mir, Moscow.
51. Lezhava, T., Monaselidze, J., Jokhadze, T., Kakauridze, N., Khodeli, N., Rogava, M., Tkemaladze J., ... & Gaiozishvili, M. (2011). Gerontology research in Georgia. Biogerontology, 12, 87-91. doi: 10.1007/s10522-010-9283-6. Epub 2010 May 18. PMID: 20480236; PMCID: PMC3063552
52. Likhtenstein, A. V., and Potapova, G. I. (2003) Mol. Biol. (Moscow), 37, 181-193.
53. Lipshitz et al. (2000) Curr. Opin. Genet. Dev., 10, 476-488.
54. Majno, G., and Joris, I. (1995) Am. J. Pathol., 146, 3-15.
55. Mailand et al. (2002) Nat. Cell. Biol., 4, 318-322.
56. Maro et al. (1991) Development. Supplement, 1, 17-25.
57. Mathon, N. F., and Lloyd, A. C. (2001) Nat. Rev. Cancer, 1, 203-213.
58. Mazurik, V. K., and Moroz, B. B. (2003) Pat. Fiziol. Eksp. Terap., 1, 11-18.
59. McManus, M. T., and Sharp, P. A. (2002) Nat. Rev. Genet., 3, 737-747.
60. Meeker, A. K., and Coffey, D. S. (1997) Biochemistry (Moscow), 62, 1323-1331

61. Mitchell, J. R. Wood, E., and Collins, K. (1999) Nature, 402, 551-555.
62. Narayanan et al. (1999) EMBO J., 18, 5120-5130.
63. Nuovo et al. (1999) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96, 12754-12759.
64. O'Hare et al. (2001) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 98, 646-651.
65. Palacios et al. (2001) Ann. Rev. Cell. Dev. Biol., 17, 569-614.
66. Paus, R., Menrad, A., and Czameizki, B. (1995) Hautarzt., 46, 285-303.
67. Peterson, S. P., and Berns, M. W. (1978) J. Cell. Sci., 34, 289-301.
68. Ross, M. E., and Caligiuri, M. A. (1997) Blood, 89, 910-918.
69. Satoh, N. (1987) BioEssays, 7, 51-56.
70. Serrano et al. (1997) Cell, 88, 593-602.
71. Sheils et al. (1999) Nature, 399, 316-317.
72. Stuckenholz et al. (1999) Trends Genet., 15, 454-458.
73. Skyldberg et al. (2001) Mod. Pathol., 14, 279-284.
74. Sluiman, H. J. (1985) Plant. Syst. Evol., 149, 217-232.
75. Szollosi et al. (1986) Eur. J. Cell Biol., 40, 100-104.
76. Tekotte, H., and Davis, I. (2002) Trends Genet., 18, 636-642.
77. Tkemaladze, J., & Chichinadze, K. (2005a). Potential role of centrioles in determining the morphogenetic status of animal somatic cells. Cell biology international, 29(5), 370-374. doi: 10.1016/j.cellbi.2005.03.003. PMID: 15886028
78. Tkemaladze, J. V., & Chichinadze, K. N. (2005b). Centriolar mechanisms of differentiation and replicative aging of higher animal cells. Biochemistry (Moscow), 70, 1288-1303. doi: 10.1007/s10541-005-0261-6. PMID: 16336191
79. Tkemaladze, J., & Chichinadze, K. (2010). Centriole, differentiation, and senescence. Rejuvenation research, 13(2-3), 339-342. doi: 10.1089/rej.2009.0904. PMID: 20426623
80. Tkemaladze, J., & Apkhazava, D. (2019). Dasatinib and quercetin: short-term simultaneous administration improves physical capacity in human. J Biomedical Sci, 8(3), 3. https://www.researchgate.net/publication/343961213_Dasatinib_and_Quercetin_Short-Term_Simultaneous_Administration_Improves_Physical_Capacity_In_Hum an
81. Tkemaladze, J. (2023). Reduction, proliferation, and differentiation defects of stem cells over time: a consequence of selective accumulation of old centrioles in the stem cells?. Molecular Biology Reports, 50(3), 2751-2761.doi: 10.1007/s11033-022-08203-5. Epub 2022 Dec 30. PMID: 36583780
82. Todriya, T. V., and Tsander, A. (2004) Byull. Eksp. Biol. Med., 138, 567-569.
83. Trevor et al. (1995) J. Cell Sci., 108 (Pt. 1), 343-356.
84. Van Brabant et al. (2000) Ann. Rev. Genom. Hum. Genet., 1, 409-459.
85. Weinberg, R. A. (1997) Cell, 88, 573-575.
86. Wianny, F., and Zernicka-Goetz, M. (2000) Nat. Cell Biol., 2, 70-75.
87. Wolffe, A. P., and Matzke, M. A. (1999) Science, 286, 481-486.
88. Zapara et al. (1999) Ros. Fiziol. Zh., 1, 128-138.
89. Zhang, D., and Nicklas, E. B. (1996) Nature, 382, 466-468.

90. Zilberman, D., Cao, X., and Jacobsen, S. E. (2003) Science, 299, 716-719.
91. Ткемаладзе Д. , Цомаиа Г ., Жоржолиани И. (2001). Создание искусственных самоадаптирующихся систем на основе Теории Прогноза. Искусственный интеллект. УДК 004.89. https://www.ipai.net.ua/uk/arch-2001-3#
92. Ткемаладзе, Д. В., & Чичинадзе, К. Н. (2005). Центриолярные механизмы дифференцировки и репликативного старения клеток высших животных. Биохимия, 70(11), 1566-1584. https://biochemistrymoscow.com/ru/archive/2005/70-11-1566/
93. Чичинадзе, К. Н., & Ткемаладзе, Д. В. (2008). Центросомная гипотеза клеточного старения и дифференциации. Успехи геронтологии, 21(3), 367-371.https://www.researchgate.net/publication/341626264_CENTROSOMNAA_GIPOTEZA_KLETOCNOGO_STARENIA_I_DIFFERENCIACII
94. Чичинадзе, К., Ткемаладзе, Д., & Лазарашвили, А. (2012). НОВЫЙ КЛАСС РНК И ЦЕНТРОСОМНАЯ ГИПОТЕЗА СТАРЕНИЯ КЛЕТОК. Успехи геронтологии, 25(1), 23-28. https://www.researchgate.net/publication/341626536_Novyj_klasc_RNK_i_centrosomnaa_gipoteza_starenia_kletok

The centriolar hypothesis of differentiation and replicative senescence

Jaba Tkemaladze*

*Head of Human Rejuvenation Technology Development, Longevity Clinic Georgia Inc

orcid: 0000-0001-8651-7243

Abstract

Replicative senescence of human and higher animal somatic cells was established many decades ago, but its molecular mechanism is still controversial. A structure that calculates cell division has to be determined. As for the mechanisms of differentiation, they have not been studied at all. Even specialists find it difficult to distinguish the reversible change called modulation from the irreversible change - differentiation. The centrosome and cytoskeleton are structures thought to determine cell lineage differentiation and replicative senescence. The mechanism of such programming of events appears to involve effects on small (siRNA) and centriole (cnRNA) RNAs associated with the cytoskeleton and centrosome.

Keywords: Differentiation, Cell ageing, Hayflick limit, Centriole, Centrosome