Junior researchers

ახალგაზრდა მკვლევარები

Vol. 1 Issue 1, 2023

https://doi.org/10.52340/2023.01.01.17

ცენტრიოლარული რნმ- ის სტრუქტურა და შესაძლო ფუნქციები დიფერენციაციის და რეპლიკაციური დაბერების ცენტრიოლარული ჰიპოთეზის ჭრილში

ჯაბა ტყემალაძე[1]

[1]დღეგრძელობის კლინიკა, ადამიანის გაახალგაზრდავების ტექნოლოგიის შექმნის განყოფილების ხელმძღვანელი

orcid: 0000-0001-8651-7243

აბსტრაქტი

21 საუკუნის დასაწყისში მოლუსკ Spisula solidissima- ს კვერცხუჯრედის ცენტროსომებში აღმოჩენილ იქნა ახალი რნმ (RNA)- ს ჯგუფი და მათ სახელად დაერქვათ ცენტროსომული რნმ-ები (cnRNA). ერთ-ერთი ამ ახალი, cnRNA11- ას, სეკვენირებისას აღმოჩნდა, რომ მის სტრუქტურაში არის კონსერვატიული უკუ-ტრანსკრიპტაზის დომენი. უკუტრანსკრიპტაზის მეშვეობით ხდება DNA- ს ცვლილებები და ამიტომ cnRNA, რომლებიც მის დომენს შეიცავენ ხდის მათ ინფორმაციის შენახვის და აღდგენის ადგილად. ამიტომაც cnRNA ჰარმონიულად ეწერება დიფერენციაციის და რეპლიკატიური დაბერების ცენტრიოლარულ ჰიპოტეზაში როგორც ციტოგენეტიკური სტატუსის ცვლილების პოტენციური ინდუქტორი მოლეკულა.

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

შესავალი

სომატური ცხოველური უჯრედები, რომლებიც მოთავსებულია მკვებავ გარემოში, განიცდიან დაყოფის მკაცრად განსაზღვრულ რაოდენობას - მათი შთამომავლობის რაოდენობა შეზღუდულები ჰეიფლიკის ლიმიტით. ჰეიფლიკის ლიმიტისაკენ დაპროგრამირებული სწრაფვისას ხდება ასევე დაპროგრამირებულად დიფერენციაცია აბა თუ იმ ურედოვან შტამომავლობაში საბოლოო დიფერენციაციამდე (საბოლოო ციტოგენეტიკურ სტატუსამდე) გარკვეულ თაობაში. ამ ბოლო ტაობას აღარ შეუძლია გამრავლება. გაყოფის დაპროგრამებული უუნარობის გარდა, იგივე შედეგი შეიძლება დადგეს არაპროგრამულადაც - სხვადასხვა გარე მიზეზების გამო, უჯრედები გამოდიან რეპლიკაციური ციკლიდან, ხდებიან სენესცენტურები (Jaba T., 2022; Tkemaladze et al., 2019). რაც შეეხება ორგანიზმს, მისი დაბერება მრავალ

ფაქტორიანი პროცესია [Lezhava et al., 2011]. მტავარ მიზეზად შეიძლება დასახელდეს სტოქასტიური პროცესი, რომელიც ეფუძნება დაპროგრამირებულ პროცესს- ღეროვანი უჯრედების ასიმეტრიული გაყოფებისას ხდება შერჩევითად უძველესი ცენტრიოლების დაგროვება იმ შთამომავალ უჯრედში, რომელშიც არ იცვლება ღეროვანი წინაპარის ციტოგენეტიკური სტატუსი (Tkemladze, J., 2023). ასეთი პარადოქსალური მოვლენა (ორგანიზმი ყველა, გარდა ამ შემთხვევისა მუდმივად ანახლებს ტავის სტრუქტურებს რეგენერაციის და რეპარაციის მეშვეობით) აიხსენება იმით, რომ 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; Tkemaladze et al., 2012; Chichinadze et al., 2008; Чичинадзе et al., 2008]. უძველესი ცენტრიოლი სავარაუდოდ არარ შეიცავს ინდუქტორებს, რომლებსაც შეუძლია შეცვალონ ციტოგენეტიკური ფაქტორი- ამიტომაც ის შტამომავალი, რომელიც მას შეიცავს, ინარჩუნებს წინაპარი უჯრედის ციტოგენეტიკურ სტატუსს (ღეროვანი უჯრედის შემთხვევაში ღეროვანი უჯრედის ციტოგენეტიკურ სტატუსს). ასეთი ინფორმაციის დამახსოვრების და რეალიზაციის ყველაზე ცოტა ორი სავარაუდო მექანიზმია შესაძლებელი- ციტოჩონჩხზე და RNA- ზე დამოკიდებული [Chichinadze et al., 2012a; Chichinadze et al., 2012b; Chichinadze et al., 2012c; Chichinadze et al., 2013; Чичинадзе et al., 2012]. cnRNA-ს ან მსგავსი RNA შესაძლოა იყოს ციტოგენეტიკური სტატუსის შეცვლის სავარუდო ინდუქტორი.

ცენტრიოლებში/ ცენტროსომაში ნუკლეინის მჟავების ძიების ისტორია

ვარაუდი, რომ ცენტრიოლებში/ ცენტროსომაში უნდა იყოს DNA ან RNA წარმოიქმნა მაშინ, როცა მეოცე საუკუნის დასაწყისში დადგინდა, რომ ცხოველურ უჯრედიში ვითრეპლიცირებადი სამიორგანოიდიდან აისინი ერთ-ერთია (Alliegro M., 2008). პირველი მონაცემები ცენტროსომაში ნუკლეინის მჟავების არსებობის შესახებ წარმოდგენილი იყო მეოცე საუკუნის შუა წლებში. 1970 წლისათვის დადგინდა, რომ მათში არ არის DNA (Wheatley, 1982). ამავე დროს ბევრი კვლევა ამტკიცებდა, რომ ცენტროსომებში ან ცენტროსომასთან არის RNA (Hiedemannet et al., 1977), მაგრამ ცენტროსომური RNA- ის არსებობის მტკიცებულება იმ პერიოდში იყო მეთოდების დაბალი მგრძნობელობის გამო არასაკმარისად სანდო.

1983 წელს აღმოაჩინეს, რომ mRNA- ის ლოკალიზაცია მნიშვნელოვან როლს თამაშობს უჯრედულ ფუნქციებში (Lecuyer et al., 2007). ასევე დადგინდა, რომ ციტოჩონჩხის სხვადასხვა სტრუქტურას აქვს გადამწყვეტი როლი mRNA-ს დამაგრებაში (Tekotte et al., 2002). ციტოჩონჩხის ფორმირებაში ძირითადი ფუნქციები აქვთ მიკროტუბულებს (Manneville, 2004) და რეგულირდებიან ცენტროსომის მიერ, რომელიც მოქმედებს როგორც მიკროტუბულების ორგანიზების ცენტრი (Debec et al., 2010).

ამის გამო გაჩნდა ინტერესი mRNA-ს მიმაგრების ადგილმდებარეობის მიმართ მიკროტუბულურ სტრუქტურებში და ცენტროსომაში. Ilyanassa obsoleta- ს ემბრიოგენეზის შესწავლისას დადგინდა, რომ ციტოპლაზმური ფაქტორების გადანაწილება უჯრედების

გაყოფისას ხდება ასიმეტრიულად. ეს ციტოპლაზმური ფაქტორები მოიცავს განვითარების გენების ტრანსკრიპტებს, მაგალითად Even-skipped (Eve), Decapentaplegic, Tolloid. ინტერფაზის დროს, ეს ტრანსკრიპტები გადაადგილდება ცენტროსომებში მიკროტუბულებით, რაც უზრუნველყოფს ასიმეტრიას მათ გადანაწილებაში შთამომავალ ბლასტომერებში და საბოლოოდ იწვევს მათში სხვადასხვა გენური ქსელების აქტივობას (Lambert et al., 2002). Kingsley et al. (2007) გააგრძელეს ეს კვლევა და აღმოაჩინეს, რომ Ilyanassa obsoleta- ს ემბრიონებში გავრცელებული მოვლენაა ცენტროსომები გამოიყენებულ იქნას როგორც სპეციფიური „სადგურები". ცენტროსომასთან დაკავშირებული მრავალი ტრანსკრიპტი არის უნიკალური და არ იყო შეტანილი მონაცემთა ბაზებში. ამ ავტორებმა დაასკვნეს, რომ უჯრედების ცენტროსომებში ლოკალიზებური mRNA განაპირობებს შტამომავალი უჯრედების ბედს.

Lecuyer et al. (2007) გამოავლინეს ექვსი RNA, რომლებიც ცენტროსომასთან ლოკალიზებულია დროზოფილას ემბრიონულ უჯრედებში. მათ გამოთქვეს ვარაუდი, რომ ისინი მონაწილეობდნენ ცენტროსომის შეკრებაში. Blower et al. (2007) აღნიშნეს, რომ mRNA- ათა კონსერვატიული ჯგუფი დაკავშირებულია Xenopus laevis უჯრედების მიკროტუბულურ სტრუქტურებთან. ადრე Blower et al. (2005) ვარაუდობდნენ კავშირის აუცილებლობას mRNA- ს და მიტოზური თითისტარის შორის, რადგან ასეთი კავშირი იძლევა შემდეგ საშუალებებს: (1) მიტოზური რეგულატორების ლოკალური ტრანსლაცია; (2) უჯრედოვანი შთამომავლობის ასიმეტრია; (3) mRNA- ს ფაქტობრივ ჩართულობას მიტოზური თითისტარის ჩამოყალიბებაში. აქედან გამომდინარე მართებულია დასკვნა, რომ ცილის სინთეზის ლოკალური შეზღუდვა mRNA ლოკალიზაციის საშუალებით არის წამყვანი მექანიზმი ციტოპლაზმური ფაქტორების ასიმეტრიულ გადანაწილებაში (Kloc et al. 2002; López de Heredia and Jansen 2004; Palacios and St Johnston 2001). თუმცა, არც ერთ ზემოხსენებულ ავტორს არ აქვს მტკიცება, რომ აღმოაჩინა RNA- ს უნიკალური ტიპი, რომელიც დაკავშირებულია მიკროტუბულებთან/ მიტოზურ თითისტარსთან/ ცენტროსომასთან. ეს მოახერხეს Kingsley et al. (2007) - მათ მიერ აღმოჩენილი ზოგიერთი mRNA იყო უნიკალური და ზოგი ექსკლუზიურად, ზოგი თითქმის ექსკლიუზიურად დაკავშირებული იყვნენ ცენტროსომებთან.

Spisula solidissima-ში კვერცხუჯრედების ცენტროსომების გამოკვლევამ გამოავლინა RNA- ს სპეციფიკური ტიპი, რომელსაც შემდგომ ეწოდა cnRNA (Alliegro et al. 2006). ეს აღმოაჩინა შესაძლებელი გახდა ამ მოლუსკის კვერცხუჯრედების ცენტროსომების იზოლაციის მეთოდის შექმნის გამო (Palazzo and Vogel 1999). გარდა ამისა, ამას ხელი შეუწყო ცენტროსომის განვითარების მექნიზმების ზუსტმა ცოდნამ - კერძოდ, ცენტროსომების არ არსებობის ფაქტი გაუნაყოფიერებელ კვერცხუჯრედებში და მათი ჩამოყალიბების დაწყება კვერცუჯრედის აქტივაციის მეოთხე წუთიდან (Chapman and Alliegro 2007). მკვლევარებმა გამოყვეს RNA უშუალოდ გაწმენდილი ცენტროსომის პრეპარატებიდან, მოახდინეს RNA- ს ამპლიფიკაცია RT-PCR მეთოდით და შემდეგ მოახდინეს კლონირება cnRNA ბიბლიოთეკის შესაქმნელად. პირველ კვლევაში მათ აღწერეს ხუთი განსხვავებული RNA (cnRNA: 11, 102, 113, 170 და 184), რომელთა ზომები იყო 638 - 869 წყვილ ნუკლეოტიდების ფარგლებში. ეს RNA- ები გამოირჩეოდნენ უნიკალბით და ექსკლუზიურად იყვნენ დაკავშირებული ცენტროსომასთან.

ასეთი cnRNA- ები უჯრედში მწირი რაოდენობითაა წარმოდგენილი, განსხვავებით განვითარების გენების ტრანსკრიპტებისაგან (Eve, DPP, TlD). cnRNA- ების აღმოჩენა შეუძლებელია მთლიანი უჯრედის RNA- თა northern blot ანალიზით, მაშინაც კი, როდესაც ხდება RT PCR- ით გაძლიერება. ამრიგად, ციტოპლაზმაში ამ RNA- ს რაოდენობა უნდა იყოს მხოლოდ უმცირესი, ინდუციბელური თვისებების მქონე ნივთიერებათა რაოდენობის ტოლი ან ნაკლები. ამ ხუთი cnRNA- ს ანალიზმა აჩვენა, რომ მათგან ოთხს არ ჰქონდა სანდო კორელაციები DNA- თა ან ცილათა მონაცემთა ბაზებში (Alliegro et al. 2006).

მკვლევარებმა განაგრძეს ცენტროსომიდან cnRNA- ის იზოლაცია და იდენტიფიკაცია და შექმნეს მათი სრული ბიბლიოთეკა (Alliegro and Alliegro 2008). მათ აღწერეს 120 განსხვავებული RNA ცენტროსომიდან. მესამედი აქედან იყო მონაცემთა ბაზებში. მკვლევარები ეძებდნენ DNA- ს, რომელიც შეესაბამება cnRNA- ს კვერცხუჯრედებში, სპერმატოზოიდებში და იზოლირებულ ჩანასახოვან ვეზიკულებში. PCR ანალიზმა აჩვენა, რომ ამ სტრუქტურებიდან მიღებული DNA- ში არსებობს cnRNA- თა თანმიმდევრობები, რაც გარკვეულწილად ეწინააღმდეგება მონაცემებს წინანდელ სტატიიდან. ასევე საინტერესოა, რომ მსგავსად ვირუსების და ბაქტერიების DNA- ასა და არა Metazoa- თა DNA- ას მსგავსად, ეს DNA- ები თითქმის არ შეიცავდა ინტრონებს (Alliegro 2008).

ასევე აღმოჩნდა, რომ cnRNA11- ის ტრანსკრიპტი შეიცავდა კონსერვატიულ სტრუქტურას - უკუ-ტრანსკრიპტაზას დომენს (Alliegro et al. 2006). მოხდა ორი სხვა ცენტროსომური cnRNA (cnRNA15 და cnRNA194) სეკვენაცია (Alliegro and Alliegro 2008). BLAST ანალიზმა აჩვენა რომ cnRNA15 ასევე შეიცავდა უკუ-ტრანსკრიპტაზას დომენს, რომელიც ჰგავდა Strongylocentrotus purpuratus- ის ენდონუკლეაზას/უკუ-ტრანსკრიპტაზას. cnRNA15 და cnRNA194 ტრანსლაციის ზუსტი მექანიზმი სამწუხაროდ ჯერ კიდევ უცნობია.

ცენტროსომაში cnRNA- ას არსებობის ოთხი შესაძლო ახსნა არსებობს: (1) არტეფაქტი, რომელიც დაკავშირებულია ციტოპლაზმური ტრანსკრიპტების ცენტროსომასთან ადჰეზიასთან უჯრედის ფრაქცინაციის დროს; (2) დაბინძურებასთან დაკავშირებული არტეფაქტი იზოლირებული ცენტროსომის გამოყოფის დროს; (3) არტეფაქტი კვერცხუჯრედის ვირუსით ინფექციის შედეგად; (4) cnRNA წარმოადგენს ცენტროსომასთან დაკავშირებულ კლასს (Alliegro and Alliegro 2008). პირველი სამი მოსაზრება უარყო დეტალურმა in situ ჰიბრიდიზაციამ და BLAST ანალიზმა. დარჩა მხოლოდ მეოთხე მოსაზრება: cnRNA- ა მოლეკულები ნადმვილად წარმოადგენენ განცალკევებულ კლასს ან ოჯახს, რომელიც დაკავშირებულია ცენტროსომასთან (Alliegro and Alliegro 2008).

პირველი გამოძახილი Alliegro et al. (2006) მოხსენებაზე იყო Pederson (2006) სტატია, რომელშიც ნათლად იყო ხაზგასმული cnRNA- ს აღმოჩენის მნიშვნელობა. წარმოჩინდა რამოდენიმე საკითხი, რომლებიც გადაუჭრელი დარჩა. ერთ-ერთი მათგანი იყო ის ფაქტი, რომ Alliegro et al. (2006) არ გააკეთეს cnRNA- ას შესაძლო მონაწილეობა სხვადასხვა უჯრედულ პროცესებში და de novo ცენტროსომას ფორმირებაში.

(1) ცენტრიოლები გვხვდება დივერგენტულ ეუკარიოტებში; (2) ცენტრიოლების შექმნის ულტრასტრუქტურული საფეხურები, როგორც ჩანს, ძირითადად კონსერვატიულია; (3) ამ კვლევებში გამოვლენილი პროტეინებიდან ბევრი ასევე კონსერვატიულია. გამოითქვა კარგად მხარდაჭერილი ვარაუდი მათი საერთო წინაპრების შესახებ (Azimzadeh and Marshhall 2010).

Satir et al. (2008) და Alliegro and Satir (2009) შემოგვთავაზეს ცენტროსომების ვირუსული წარმოშობის იდეა. მათ მიაჩნიათ, რომ ცენტროსომების სიმბიოზური წარმოშობა დასტურდება შემდეგი ფაქტებით: (1) cnRNA- ებს აქვთ მსგავსება ნუკლეინის მჟავებისა და ცილების მონაცემთა ბაზებში მცირე რაოდენობით; (2) ციტოპლაზმური mRNA- ას ძალიან შეზღუდული რაოდენობის არსებობა ცენტროსომასთან დაკავშირებულ რიბონუკლეომჟავებთან; (3) ინტრონების უკიდურესად დაბალი შემცველობა cnRNA- სთან დაკავშირებული ბირთვის გენებში; (4) cnRNA- ების უმრავლესობას აქვთ უკუ-ტრასნსკრიპტაზის მსგავსი სტრუქტურები.

Alliegro and Satir (2009) გაანალიზეს კავშირი cnRNA- ბის ძლიერი ცენტროსომული ლოკალიზაცია და ცენტროსომური ცილების კავშირი ვირუსების მოლეკულებთან. ამ სტრუქტურებს შორის დამთხვევების შესაფასებლად მათ გამოიყენეს მკაცრი E-value (e^{-5} დან e^{-64}). გამოაშკარავდა, რომ ბევრ უნიკალურ ცენტროსომურ და ცენტრიოლარულ ცილას გააჩნია დამთხვევის მაღალი დონე ვირუსულ ცილებთან. რვიდან ხუთს აქვს მსგავსება ვირუსულ ნუკლეოიმჟავების მონაცემთა ბაზებში E მნიშვნელობებით $\leq 1^{e-5}$. ამ ფაქტებზე დაყრდნობით, Alliegro and Satir (2009) ვარაუდობდნენ, რომ უჯრედებში ცენტროსომის გამოჩენა გამოწვეულია ხანგრძლივი ვირუსული სიმბიოგენეზით. აღსანიშნავია, რომ ციტოჩონჩხის ანალიზი აჩვენებს, რომ ცენტროსომისაგან განსხვავებით ის არ უნდა იყოს ვირუსული წარმოშობის (Alliegro and Satir 2009; Wickstead და Gull 2011).

რეპლიკაციური დაბერების ცენტრიოლარული ჰიპოთეზა და cnRNA

რეპლიკაციური დაბერების ცენტრიოლარული ჰიპოთეზის (Tkemaladze and Chichinadze 2005a) გამოქვეყნებიდან ცოტა ხანში cnRNA- ების აღმოჩენამ შესძინა ამ ჰიპოთეზას დამატებითი ღირებულება. იმის გამო, რომ ამ ტიპის დაბერება განისაზღვრება უჯრედის მიერ განხორციელებული გაყოფის რაოდენობით, სავარაუდოა, რომ უჯრედში უნდა იყოს გაყოფების მთვლელი სტრუქტურა. ასევე ეს სტრუქტურა უნდა მონაწილეობდეს დიფერენციაციის პროცესებში. ცნობილია, რომ რეპლიკაციური დაბერების შედეგად უჯრედების სიკვდილი აპოპტოზის ერთ-ერთი ფორმაა (Shen and Tower 2009; Weinberg 1997). შესაბამისად, უჯრედების გაყოფების თვლის სტრუტურა ჰეიფლიკის ლიმიტის გამო აპოპტოზის ჩართვაშიც უნდა მონაწიულეობდეს (Shen and Tower 2009; Weinberg 1997).

ცენტრიოლები/ცენტროსომა და ციტოჩონჩხი - ჩამოყალიბებული ცენტროსომის მონაწილეობით - არის სავარაუდო სტრუქტურები, რომლებიც განსაზღვრავენ პროგენიტორული უჯრედის უჯრედოვანი შთამომავლობის დიფერენციაციას და ციტოგენეტიკური სტატუსის ცვლილებას (Tkemaladze and Chichinadze, 2005b).

ცენტრიოლარული ჰიპოთეზა აკავშირებს რეპლიკაციურ დაბერებას ცენტრიოლებთან/ ცენტროსომასთან, რადგან უჯრედების რეპლიკაციის და რეპლიკაციური დაბერებისას

პროცესებში ცენტროსომას როლი პირველადია (Doxsey, 2005), ასევე მნიშვნელოვნად არის მასზე დამოკიდებული აპოპტოზიც (Gourlay and Ayscough, 2005). ცენტრიოლარული ჰიპოთეზიდან გამომდინარე: თუ უჯრედს (ა) არ გააჩნია ცენტრიოლები/ ცენტროსომები (ბ) აქვთ ნულოვანი ციტოგენეტიკური სტატუსის ცენტრიოლები/ცენტროსომები, მაშინ ასეთ უჯრედებში არაა რეპლიკაციური დაბერების მექანიზმები ჩართული და ასევე დიფერენციაციის პოტენციალი არაა შეზღუდული. ასეთი არიან მცენარეული უჯრედები - უცენტრიოლო და ტოტიპოტენტური (Chan et al. 2005), ასევე მრავალუჯრედიანი ცხოველების ადრეული ბლასტომერები (Mitalipov and Wolf 2009; Schatten and Sun 2011b, c; Sun and Schatten 2007).

თუ დიფერენციაციის და ციტოგენეტიკური პოტენციალის მნიშვნელოვანი ფუნქციები დაკავშირებულია ცენტრიოლებთან/ცენტროსომასთან, მათ ასევე უნდა ჰქონდეთ ინფორმაციის დამახსოვრების, შენახვის, კოპირების და ტრანსლაციის მექანიზმები. ჰიპოთეზაში ასეთი ერთ-ერთი სავარაუდო მექნიზმი იყო „RNA-დამოკიდებული მექანიზმი“. ის აერთიანებდა ორ განსხვავებულ მექანიზმს - "ციტოჩონჩხი/ცენტროსომა- mRNA"და „ცენტროსომა- მცირე RNA (siRNA)“ მექანიზმებს.

ციტოჩონჩხი/ცენტროსომა - mRNA

mRNA- ის ასიმეტრიული მდებარეობის გამო ცილების სინტეზის შეზღუდვები გადამწყვეტი და ეფექტური მექანიზმია ციტოპლაზმური ფაქტორების არათანაბარი გდაანაწილებისათვის სხვადასხვა ტიპის ეუკარიოტულ უჯრედებში (Kloc et al. 2001, 2002; Palacios and St.Johnston 2001). ეს პროცესი მნიშვნელოვანია უჯრედში პოლარობის ჩამოყალიბებასა და მისი შენარჩუნებისათვის როგორც სომატურ, ასევე ემბრიონალურ უჯრედებში ასიმეტრიულ დეტერმინანტტა გამოყოფისთვის (de Heredia and Jansen 2004). მრავალ ცხოველში ნორმალური განვითარება დამოკიდებულია კვერცხუჯრედში დეტერმინანტების ასიმეტრიულ განაწილებაზე, სხვადასხვა RNA- ების ჩათვლით (Kloc and Etkin 2005). ცხოველურ უჯრედებში mRNA დაკავშირებულია ციტოჩონჩხთან (Jansen 1999; Ruzanov et al. 1999). ეს აჩვენა აღმოჩენამ, რომ mRNA- ის ტრანსლაცია იწყება მხოლოდ მას შემდეგ, რაც დასრულდება mRNA- ს გადაადგილება უჯრედის შიგნით და ის გარკვეულ ადგილს მიაღწევს (Antic and Keene 1998; de Heredia and Jansen 2004).

ცნობილია, რომ ციტოჩონჩხს გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვს უჯრედის პასუხებში შიდა თუ გარე სიგნალებზე (Gourlay and Ayscough 2005). ციტოჩონჩხის ფორმირებაში მთავარ როლს ასრულებს ცენტროსომა (Etienne-Manneville 2004) და შესაბამისად ცენტროსომა არეგულირებს უჯრედის განვითარებას ციტოჩონჩხის მეშვეობით. ასევე ნაჩვენებია ცენტროსომის პირდაპირი მონაწილეობა RNA- ის ლოკალიზაციაში. ეს აღმოჩენა პირველად მოხდა იმ დაკვირვებით, რომ ციკლინი B1 mRNA კონცენტრირებულია ცენტროსომებთან და მეტაფაზურ თითისტართან Xenopus- ის ცენტროსომაში, როცა კვერცხუჯრედი იყოფა (Groisman et al., 2000). ცენტროსომები მონაწილეობენ ასევე RNA- ს დახარისხებაშის, როგორც ეს აღწერილია I. obsoleta-ს ემბრიონში. mRNA- ები, რომლებიც აკოდირებენ ემბრიონის განვითარების პატერნების ცილებს, ასოცირდებიან ცენტროსომებთან და შემდგომ

ასიმეტრიულად ნაწილდებიან უჯრედოვან შთამომავლობაში (Lambert and Nagy, 2002). Ilyanassa- ში აღმოჩენილი ცენტროსომაზე დამოკიდებული RNA- ს ლოკალიზაცია შეიძლება იყოს მსგავსი mRNA- ს ლოკალიზაციაში Balbiani- ის სხეულში (Lambert, 2009). X. laevis, D. melanogaster, and D. rerio, RNA- ები და სხვა ნივთიერებები ლოკალიზებულია ოოციტის ამ ორგანელაში სანამ მოხდება მათი ტრანსპორტი შესაბამის ლოკალიზაციებზე ისევე, როგორც ცენტროსომული RNA- ა Ilyanassa- ს შემთხვევაში (Cox and Spradling 2003; Heinrich and Deshler 2009; Kloc et al. 2004b; Marlow and Mullins 2008).

ბაყაყებში ნაჩვენებია, რომ Balbiani - ის სხეული კვერცხუჯრედში განვიტარებას ცენტროსომიდან იწყებს ((Kloc et al. 2004a; Rabinowitz and Lambert 2010). ასევე გაირკვა, რომ ცენტრიოლები გადამწყვეტ როლს თამაშობენ თაგვებში ბალბიანის სხეულების ფორმირებაში (Kloc et al. 2008). Rabinowitz and Lambert (2010) ტავის კვლევაში აღნიშნავენ, რომ სპირალურ ემბრიონებში ხდება ცენტროსომის შუამავლობით RNA სეგრეგაცია მიკრომერული კვარტეტების პატტერნებში. ამის მსგავსად, რამდენიმე mRNA ნაჩვენებია ლოკოკა Crepidula fornicata- ში, რომლები ლოკალიზებულია ცენტროსომებზე და შემდეგ ხდება მათი ასიმეტრიული სეგრეგაცია (Henry et al. 2010).

Caenorhabditis elegans- ის ემბრიონში, PIE-1 ცილა ლოკალიზებულია ბლასტომერებში და ადრეულ განვითარების განმავლობაში უნარჩუნებს მათ ტოტიპოტენციას სომატური მდგომარეობის დათრგუნვით. PIE-1 თავდაპირველად ასოცირდება მიტოზური თითისტარის ორივე ცენტროსომა (Mello et al. 1996). სათითურის ბრუნვის შემდეგ სწრაფად ქრება ცენტროსომიდან, რომელიც განკუთვნილია სომატურ შთამომავალ უჯრედისათვის და ნარჩუნდება იმ ცენტროსომაში, რომელიც განკუთვნილია ბლასტომერულ შთამომავალ უჯრედში. მსგავსი ცენტროსომაზე დაფუძნებული ასიმეტრიული დეგრადაცია დაფიქსირდა ადამიანის ემბრიონალური უჯრედების თითისტარებში, რომლებშიც Smad1 ტრანსკრიფციის ფაქტორით სიგნალის ხანგრძლივობა წყდება პროტეასომური დეგრადაციით (Fuentealba et al. 2008). ცენტროსომაზე დაფუძნებული ასიმეტრიული გაყოფა ფართოდ გავრცელებულია ქსოვილის პოლარიზებული მორფოგენეზის შესანარჩუნებლად (Gonzalez et al. 2008) და განსაკუთრებით კარგად შესწავლილია განვიტარებად ნეოკორტექსში (Bornens 2012; Wang et al. 2009).

ამრიგად, უჯრედის ბედის განსაზღვრაში ცენტრიოლარული ფაქტორების მნიშვნელობა ნაჩვენებია მრავალ კვლევაში და სხვა და სხვა ცხოველებში და ადამიანში. Kloc et al. (2008) მივიდნენ დასკვნამდე, რომ ცენტროსომებით განპირობებული პოლარობა ადრეულ კვერცხუჯრედებში, არის ფუნდამენტური და შთამომავლობითი თვისება ცხოველთა სამეფოში.

De Heredia and Jansen (2004) მიხედვით, „ჯერ-ჯერობით უცნობი მექანიზმით, ცენტროსომებს შორის შინაგანი განსხვავებები სომატურ უჯრედში გამოიყენება ლოკალიზებული mRNA-ების მიერ, რაც უზრუნველყოფს ასიმეტრიულ დახარისხებას". უჯრედების გაყოფის დროს ისინი იშლებიან ცენტროსომიდან და გადაადგილებიან აქტინის ძაფებით ნეოკორტექსის შესაბამის შთამომავალ უჯრედში. ცენტროსომასთან ასოციაციის დარღვევა არღვევს

ლოკალიზაციის შემდგომ საფეხურების დარღვევას, რაც ვარაუდობს, რომ ცენტროსომა შეიძლება იყოს mRNA- ების შექმნის ადგილი ასიმეტრიული გადანაწილებისათვის".

არსებობს მრავალი პუბლიკაცია, რომელიც აანალიზებს ცენტროსომების როლს ემბრიონის განვითარებაში (Lin 2008; Schatten and Sun 2011a; Yamashita et al. 2007, 2010). ღეროვანი უჯრედის ასმიმეტრიული გაყოფისასა ორიდან მხოლოდ ერთი შთამომავალი უჯრედი ინარჩუნებს ღეროვანი უჯრედის ციტოგენეტიკურ სტატუსს - წინაპარი ღეროვანინ უჯრედის პოტენციალს. საინტერესოა, რომ ის შთამაომავალი უჯრედი, რომელიც ინარჩუნებს წინაპარი უჯრედის პოტენციალს, შეჩევითად შტამომავლობით ღებულობს დედობრივ (ძველ) ცენტრიოლს. გამოდის, რომ ღეროვანი უჯრედები შიცავენ ცენტრიოლებს, რომლებიც შეიქმნა ემბრიოგენეზის დროს და არიან უძველესი სტრუქტურები ორგანიზმში. შეიძლება გაკეთდეს ვარაუდი, რომ ან ისინი შეიცავენ ფაქტორებს, რომელიც არ არის ახალ ცენტრიოლში, რომელიც შთამომავლობით ერგო იმ შთამომავალ უჯრედს, რომელიც ადგება დიფერენციაციის გზას; ან ასეთი უძველესი ცენტრიოლები ინაქტივირებულია (Tkemaladze, 2023).

ცენტრიოლების ასეთი გადანაწილება კარგად შეისწავლეს Yamasita et al. (2007) - ძველი (მშობელი) ცენტრიოლი რჩება ადგილზე იმ უჯრედ-შთამომავალს, რომელსაც არ ეცვლება ციტოგენეტიური სტატუსი. და ახალი (შთამომავალი) ცენტრიოლი კი გადაადგილდება დედობრივ (ძველ) ცენტრიოლიდან იმ უჯრედ-შთამომავალში, რომელსაც ციტოგენეტიური სტატუსი ეცვლება. უჯრედი, რომელიც შიცავს ახალ ცენტრიოლს, აგრძელებს სვლას დიფერენციაციის გზაზე და იძლევა უფრო და უფრო შეზღუდული ციტოგენეტიური პოტენციალის შთამომავლებს. უჯრედი, რომელსაც შთამომავლობით ერგო ძველი ცენტრიოლი, რჩება ღეროვან უჯრედად იგივე ციტოგენეტიკური სტატუსისით, როგორიც ჰქონდა წინაპარ ღეროვან უჯრედს უჯრედს. ეს შტამბეჭდავი პროცესი, რომლის ბიოლოგიურ მიზეზებს მხოლოდ რეპლიკაციური დაბერების და დიფერენციაციის ცენტრიოლარული ჰიპოთეზა ხსნის (Tkemaladze, 2005), გახდა "უკვდავი ცენტროსომა"- ს ჰიპოტეზის წარმოქმნის მიზეზი (Koledova et al. 2010; Morrison and Spradling 2008; Nigg and Raff 2009). ცენტროსომული ჰიპოთეზა, რომელიც რამოდენიმე წელიწადში არის გაოქვეყნებული ცენტრიოლარული ჰიპოთეზის შემდეგ, ძალიან ახლოს არის მასთან. მტავარი განსხვავება იმაშია, რომ ცენტროსომული ჰიპოთეზა არ აკონკრეტებს ცენტრიოლების აუცილებლობას ცენტრიომაში, როცა იწყება დიფერენციაცია.

აღსანიშნავია, რომ უჯრედში, რომელიც „მძინარე" მდგომარეობაშია, შერჩევითად და მხოლოდ ძველი (მშობელი) ცენტრიოლი შეიძლება გარდაიქმნას ბაზალურ სხეულად (Bornens 2012). ეს ადასტურებს იმ ფაქტს, რომ ძველი (მშობელი) და ახალი 9შთამომავალი) ცენტრიოლები განსხვავებულია.

ცენტრიოლი/ცენტროსომა - siRNA

რეპლიკაციური დაბერების და დიფერენციაციის ჰიპოთეზა (Tkemaladze and Chichinadze 2005a) გულისხმობს, რომ სომატური უჯრედის ცენტრიოლების შიდა ღრუში ან ცენტრიოლის

გარეთ მიმაგრებულია RNA- ს მოლეკულები, რომლებსაც შეუძლიათ უჯრედების ციტოგენეტიური სტატუსის შეცვლა - ანუ შიცავენ ინდუციბელურ ნივთიერებებს, რომლებსაც შეუძლიათ გათიშონ ერთი გენური ქსელი და ჩართონ სხვა გენური ქსელი. ამ მოლეკულებს შეუძლიათ გააქტიურონ გენის ექსპრესია პოსტტრანსლაციურ დონეზე, როგორიცა მცირე ინტერფერენციული RNA (siRNA), მიკრო RNA (miRNA) და Piwi- ინტერაქციული RNA (piRNA). ასეთი სავარაუდო მექანიზმიტ შესაძლებელია განისაზღვროს დიფერენციაციის ცვლილებები შთამომავალ უჯრედებში და მათი რეპლიკაციური დაბერება ყოველ ახალ ციტოგენეტიკურ სტატუსის ცვლილებაზე, სწრაფვა ჰეიფლიკის ლიმიტისაკენ. შეუძლია განსაზღვროს დასაწყისიასაკთან დაკავშირებული ცვლილებები და უჯრედების დიფერენციაციის პროცესები. ცენტრიოლარული RNA- ემების (cnRNA) აღმოჩენამ ცხადჰყო, რომ ცენტროსომები შეიძლება შეიცავდეს RNA- ს და არა მხოლოდ აკავშირებს mRNA- ს.

ცენტრიოლარული ჰიპოთეზის ჭრილში უნიკალური ტიპის cnRNA- თა აღმოჩენამ გააჩინა ამ ჰიპოთეზის არაპირდამირი დადასტურება. უნდა არსებობდეს გარკვეული მექანიზმები, რომლებიც პასუხისმგებელნი არიან ცენტრიოლების/ცენტროსომის ფუნქციების განხორციელებაზე. დაბალი მოლეკულური წონის cnRNA საუკეთესო კანდიდატია როგორც ინდუციბეულური მოლეკულა, რომელსაც შეუძლია შეცვალოს ციტოგენეტიური სტატუსი შთამოავლ უჯრედებში ასიმეტრიული გაყოფის შემდეგ.

გენომის აქტივობის რეგულაციის ჰიპოტეტური შესაძლებლობა უჯრედის RNA- ის მოლეკულებით დასტურდება მცირე RNA- ების რამდენიმე კლასის არსებობის: siRNA, miRNAs და piRNAs. ცნობილია, რომ siRNA და miRNA შერჩევითად ახდენენ გენების ექსპრესიის ინაქტივაციას პოსტრანსკრიფციულ დონეზე (McManus and Sharp 2002). მცირე RNA- ები მონაწილეობენ უჯრედში თითქმის ყველა პროცესში, მათ შორის პროლიფერაციის, დიფერენციაციის და აპოპტოზის (Kim et al. 2009).

cnRNA შეიძლება მიეკუთვნო მცირე RNA- ების კლასებს, თუმცა cnRNA-ს ზომები აღემატება siRNA- ს, miRNA- ს და piRNA- ს ზომებს. მაგრამ არაკანონიკური RNA- ტა ზომებიდან გასმომდინარე, ინგრევა საზღვრების ცნება ზომის და მიხედვით და ამიტომ cnRNA თამამად შეიძლება მიაკუთვნო მცირე RNA- ებს (Kim et al. 2009). cnRNA ჰიპოტეტური მარეგულირებელი ფუნქცია ჰიპოთეზა შესაძლებელია, იმის გათვალისწინებით, რომ უმეტესობა cnRNA-ები შეიცავენ უკუ-ტრანსკრიპტაზის სტრუქტურას.

კიდევ ერთი თვისება, რომელიც აახლოვებს და ამსგავსებს cnRNA-ს მცირე RNA- ს არის ის, რომ miRNA თანმიმდევრობები საკმაოდ კონსერვატიულია მონათესავე ორგანიზმებში (Bartel and Chen 2004). Alliegro et al. (2006) გამოთქვეს ვარაუდი cnRNA სტრუქტურის კონსერვატიულობაზე. კარგად ცნობილია, რომ ყველა ცენტრიოლარული სტრუქტურა ასევე საკმაოდ კონსერვატიულია (Quarmby and Parker 2005).

დისკუსია

ცენტრიოლები არ არის საჭირო in vivo მიტოზური/მეიოტური თითისტარის ასაწყობად (Basto et al. 2006; Debec et al. 2010; Gadde and Heald 2004; Hatch and Stearns 2011). მაიმუნის

თირკმელების უჯრედის კულტურაში ცენტროსომის ლაზერული აბლაცია იწვევს უჯრედების გაყოფის გაჩერებას და G1–S გადასვლას (Hinchcliffe et al. 2001). HeLa- ს კულტურაში აცენტრიოლარულ უჯრედებში ცენტრიოლები ჩნდებიან de novo, რაც მათ საშუალებას აძლევს გააგრძელონ გაყოფა (La Terra et al. 2005). ცენტროსომინზე მუტანტური დროზოფილები ნორმალურად ვიტარდებიან, თუმცა სტერილურები არიან (Megraw et al. 2001). ეს აღმოჩენა იმდენად მოულოდნელი იყო, რომ გარკვეული ეჭვები გააჩინა ცენტროსომინისგან დაცლილი ცენტროსომების უფუნქციო სტატუსი, ვინაიდან მათში ცენტრიოლები იყო (Debec et al. 2010).

ზემოაღნიშნული კვლევები იწვევს ვარაუდს, რომ ცენტრიოლები უფრო მნიშვნელოვანია დიფერენციაციის, მორფოგენეზის უზრუნველყოფილისათვის, რაც ცენტრიოლარულ ჰიპოტეზაში ადრე იყო "ნაწინასწარმეტყველი" (Badano and Katsanis 2006). თუმცა Basto et al. (2006) აჩვენეს, რომ დროზოფილაში ეს მთლად ასე არ არის. მათ აღმოაჩნეს, რომ ბუზებში DSas-4 მჭიდროდ არის დაკავშირებული ცენტრიოლებთან და საჭიროა მათი რეპლიკაციისთვის. ცენტრიოლები თანდათანობით იკარგება როგორც ბუზის იმ ემბრიონებში, რომლებშიც შეიყვანეს DSas-4- დმი ანტისხეულები, ასევე DSas-4 S2214 მუტანტ ემბრიონებში იმის შემდეგ, რაც ცილის მარაგი ამოიწურება. ავტორები აჩვენებენ, რომ DSas-4 S2214 მუტანტ ემბრიონებს არ აქვთ ცენტრიოლები უჯრედების 90%- ში განვითარების 1-2 დღის შემდეგ. მიუხედავად უჯრედებში ცენტრიოლების არარსებობისა, მუტანტი ბუზები გადაიან განვიტარების გზას ზრდასრულ ორგანიზმამდე (Badano and Katsanis 2006), მაგრამ იღუპებიან ზრდასრულობის დადგომიდან მალევე, რადგან I ტიპის სენსორულ ნეირონებში არ უნვითარდებათ ცილიარული (წამწამისებრი) წანაზარდი.

ეს მონაცემები გარკვეულწილად ამცირებს ცენტრიოლების მნიშვნელობას უჯრედისთვის. თუმცა აღსანიშნავია, ცენტრიოლარულ ჰიპოთეზაში ცენტრიოლი განიხილება როგორც გადამტანი კონტეინერი ციტოგენეტიური სტატუს ინდუციბელური ნივთიერებებისათვის. აღსანშნავია, რომ ასეთი მონაცემები მიღებულ იქნა მხოლოდ დროზოფილაში - სახეობაში, რომელის ცენტრიოლარული სტრუქტურები პრინციპულად განსხვავდება სხვა სახეობების ცენტრიოლებისაგან (Beisson and Wright 2003; Hodges et al. 2010; Hoyer-Fender 2010). ამით შეიძლება აიხსნას Basto et al.- ის მიღებული შედეგები. ბუზებში გამონაკლისი ასევე შეიძლება ახსნის კიდევ ერთი შესაძლებლობით: მუტანტებში ცენტრიოლების რეპლიკაცია, ცენტრიოლარული RNAs და ცილების სინთეზის აუცილებლობა დგება მხოლოდ განვითარების გვიან სტადიაში, როცა ემბრიონალური ღეროვანი უჯრედები არარ არის ორგანიზმში, განვითარება დასრულდა და დადგა რეგენერაციის ფაზა ზრდასრული ღეროვანი უჯრედების მეშვეობით. ბუზის კვერცხუჯრედი სავსეა mRNA და ცილებით, რომლებიც აუცილებელია განვიტარების ციკლების ჩასატარებლად. ეს წინდაწინ გამ ზადებული ნივთიერებები თანმიმდევრულად და დაპროგრამებულად გადანაწილდება ემბრიონალურ უჯრედებში. ასეთი წვლილი წინაპარი უჯრედებიდან სავარაუდოდ საშუალებას მისცემს ემბრიოგენეზის დასრულებას, მატ შორის მსგავს მუტანტურ ბუზებში. DSas-4 მუტანტების ემბრიოგენეზის მე-16 სტადიაში - უჯრედებში უკვე აღარ იყო კვერცხუჯრედიდან მოწოდებული DSas-4 (Gogendeau and Basto 2010). თუმცა, ეს მონაცემები ვერ ამტკიცებს, რომ

კვერცხუჯრედიდან მიწოდებული სხვა mRNA- ები და მორფოგენები ასევე დამტავრდნენ და არარ მონაწილეობენ ემბრიონის უჯრედოვანი შთამომავლობის განვიტარებაში.

ცნობილია, რომ ზოგიერთ ინტერფაზულ უჯრედებში, რომლიდანაც ამოიღეს ცენტროსომები, შეიძლება აღადგეს შედარებით ნორმალური პოლარიზებული მიკროტუბულური მასივები, ცენტროსომების არარსებობის და მიუხედავად (Wadsworth and Khodjakov 2004). მიკროტუბულების მოწყობა ჯერ კიდევ შესასწავლია, მაგრამ როგორც ჩანს, PCM- ის გარკვეულ კომპონენტები შეუძლიათ მოცილდნენ ცენტრიოლებს. ცენტრიოლები და ცენტროსომა არაა შემოიფარგლული მემბრანებით, მათი შიგთავსი თავისუფლად ერწყმის ციტოპლაზმას (Mahen and Venkitaraman 2012) და კონცენტრირდება სხვადასხვა მაორგანიზებელ ცენტრებში, როგორიცაა პლაზმური მემბრანა ან ბირთვის მემბრანა. მატულობს მეცნიერტა რაოდენობა, რომელთაც მიაჩნიათ, რომ ცენტრიოლებს/ ცენტროსომას აქვს ფუნქციები, რომლებიც დამოუკიდებელია მათი სხვა უნარისაგან - მიკროტუბულების ორგანიზაციისაგან. მაგალითად, ბირთვის მემბრანის ეფექტური C. elegans ემბრიონების უჯრედებში მოითხოვს ცენტროსომასთან ასოცირებული Aurora-A- ს აქტივობას და ეს არაა დამოკიდებული დამოუკიდებელი მიკროტუბულების ორგანიზაციის უნართან (Hachet et al. 2007; Portier et al. 2007). ასევე დადგენილია, რომ PCM კომპონენტებს აქვთ თვითშეკრების თვისებები (Brito et al., 2012).

დასკვნა

რეპლიკატიური დაბერების და დიფერენციაციის ცენტრიოლარული ჰიპოტეზის 2005 წელს გამოქვეყნების შემდეგ იზრდება იმ მეცნიერთა რაოდენობა, რომლებიც იზიარებს მსგავს აზრს. ცენტრიოლარულ/ ცენტროსომურ ფუნქციებსა და მრავალუჯრედოვან გენეზისის, დიფერენციაციის შორის მჭიდრო კავშირის შესახებ Bornens (2012) აცხადებს: „სავარაუდოა, რომ ცხოველთა ხაზში მრავალუჯრედიანობაზე გადასვლამ შეინარჩუნა უჯრედის პოლარობა და უჯრედის ინდივიდუალიზაცია ერთუჯრედიანი წანაპარის კორტიკალური მიკროტუბულური ქსელის ინტერნალიზაციის ხარჯზე ქოანოფლაგელატების მსგავსად“. დადგა დრო სპეციალისტებმა გაავლონმკაფიო საზღვარი მრავალუჯრედიან ცხოველბისა და ადამიანის სომატური უჯრედების რეპლიკაციურ დაბერებასა და ორგანიზმის დაბერებას შორის.

წყაროები:

1. Alliegro MC (2008) RNA Biol 5(4):198–200
2. Alliegro et al., (2008) Centrosomal RNA correlates with intron-poor nuclear
3. Alliegro et al., (2009) Methods Cell Biol 94:53–64
4. Alliegro et al., (2006) Proc Natl Acad Sci USA 103 (24):9034–9038
5. Azimzadeh et al., (2010) Building the centriole.
6. Badano et al., (2006) Life without centrioles: cilia in the spotlight.
7. Bartel et al., (2004) Nat Rev Genet 5:396–400
8. Basto et al., (2006) Cell 125:1375–1386

9. Beisson et al., (2003) Basal body/centriole assembly and continuity.
10. Blower et al., (2007) J Cell Biol 179(7):1365–1373
11. Bornens et al., (2012) Sci 335 (6067):422–426
12. Brito et al., (2012) Curr Opin Cell Biol 24 (1):4–13
13. Chan et al., (2005) The Plant Cell 17:1737–1748
14. Chapman et al., (2007) Symbiosis 44:23–32
15. 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
16. 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
17. 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
18. 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
19. 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
20. 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
21. Cox et al., (2003) Dev 130:1579–1590
22. Debec et al., (2010) Cell Mol Life Sci 67 (13):2173–2194
23. Doxsey et al., (2005) Ann Rev Cell and Dev Biol 21:411–434
24. Etienne-Manneville S (2004) Traffic 5(7):470–477
25. Forgács et al., (2005) Cambridge University Press, Cambridge, pp 24–50
26. Fuentealba et al., (2008) Proc Natl Acad Sci USA 105(22):7732–7737
27. Gadde et al., (2004) Curr Biol 14:797–805
28. Gogendeau et al., (2010) Semin Cell Dev Biol 21(2):163–173
29. Gonzalez C (2008) Curr Opin Cell Biol 20:694–698
30. Gourlay et al., (2005) Nat Rev Mol Cell Biol 6 (7):583–589
31. Groisman et al., (2000) Cell
32. Hachet et al., (2007) Dev Cell 12:531–541
33. Hatch et al., (2011) Quantitative Biology. Vol. LXXV. pp. 425-431
34. Heinrich et al., (2009) RNA 15:524–536
35. Henry et al., (2010) Int Comp Biol 50:720–733
36. Hiedemann et al., (1977) Cell 10:337–350
37. Hinchcliffe et al., (2001) Sci 291:1547–1550

38. Hodges et al., (2010) J Cell Sci 123(Pt 9):1407–1413
39. Hoyer-Fender S (2010) Semin Cell Dev Biol 21(2):142–147
40. 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. doi: https://doi.org/10.9734/bpi/idmmr/v2/15155D
41. Jansen RP (1999) FASEB J 13:455–466
42. Kim et al., (2009) Mol Cell Biol 10(2):126–139
43. Kingsley et al., (2007) Evol Dev 9(6):527–539
44. Kloc et al., (2005) J Cell Sci 118:269–282
45. Kloc et al., (2001) Int Rev Cytol 203:63–91
46. Kloc et al., (2002) Cell 108:533–544
47. Kloc et al., (2004) Dev Biol 266:43–61
48. Kloc et al., (2008) Exp Cell Res 314 (17):3245–3254
49. Koledova et al., (2010) Stem Cells Dev 19:1663–1678
50. Lambert JD (2009) Curr Top Dev Biol 86:107–133
51. Lambert et al., (2002 Nat 420 (6916):682–686
52. La Terra et al., (2005) J Cell Biol 168(5):713–722
53. Lécuyer et al., (2007) Cell 131(1):174–187
54. 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
55. Lin H (2008) J Cell Biol 180:257–260
56. Mahen et al., (2012) Pattern formation in centrosome assembly.
57. Marlow et al., (2008) Bucky ball functions in Balbiani body assembly and animal-vegetal polarity in the oocyte and follicle cell layer in zebrafish.
58. Matsaberidze, M., Prangishvili, A., Gasitashvili, Z., Chichinadze, K., & Tkemaladze, J. (2017). To topology of anti-terrorist and anti-criminal technology for educational programs. International Journal of Terrorism & Political Hot Spots, 12.
59. McManus et al., (2002) Nat Rev Genet 3:737–747
60. Megraw et al., (2001) Zygotic development without functional mitotic centrosomes.
61. Mello et al., (1996) The PIE-1 protein and germline specification in C. elegans embryos.
62. Mitalipov et al., (2009) Totipotency, pluripotency and nuclear reprogramming.
63. Morrison et al., (2008) Cell 132:598–611
64. Nigg et al., (2009) Cell 139:663–678
65. Palazzo et al., (1999) Methods Cell Biol 61:35–56
66. Pederson T (2006) Nat Cell Biol 8:652–654
67. Portier et al., (2007) Dev Cell 12:515–529
68. Prangishvili, A., Gasitashvili, Z., Matsaberidze, M., Chkhartishvili, L., Chichinadze, K., Tkemaladze, J., & Azmaiparashvili, Z. (2019). System components of health and innovation for

the organization of nano-biomedic ecosystem technological platform. Current Politics and Economics of Russia, Eastern and Central Europe, 34(2/3), 299-305.
69. Quarmby et al., (2005) J Cell Biol 169(5):707–710
70. Rabinowitz et al., (2010) Dev 137:4039–4049
71. Ruzanov et al., (1999) J Cell Sci 112(Pt. 20):3487–3496
72. Satir et al., (2008) Curr Top Dev Biol 85:63–82
73. Schatten et al., (2011) Microsc Microanal 17:506–512
74. Shen et al., (2009) Discov Med 8(43):223–226
75. Sun et al., (2007) Adv Exp Med Biol 591:58–71
76. Tekotte et al., (2002) Trends Genet 18(12):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., Tavartkiladze, A., & Chichinadze, K. (2012). Programming and Implementation of Age-Related Changes. In Senescence. IntechOpen. DOI: 10.5772/33420
81. Tkemaladze, J., & Apkhazava, D. (2019). Dasatinib and quercetin: short-term simultaneous administration improves physical capacity in human. J Biomedical Sci, 8(3), 3.
82. Tkemaladze, J. (2022). 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
83. Tkemaladze, J. (2023). The centriolar hypothesis of differentiation and replicative senescence. Junior Researchers, 1(1). doi: https://doi.org/10.52340/2023.01.01.15
84. Wadsworth et al., (2004) Trends Cell Biol 14:413–419
85. Wang et al., (2009) Nat 461(7266):947–955
86. Weinberg RA (1997) Cell 88(5):573–575
87. Wheatley DN (1982) The centriole: a central enigma of cell biology.
88. Wickstead et al., (2011) J Cell Biol 194:513–525
89. Yamashita et al., (2007) Sci 315:518–521
90. Yamashita et al., (2010) Cold Spring Harb Perspect Biol 2:a001313
91. Matsaberidze, M., Prangishvili, A., Gasitashvili, Z., Chichinadze, K., & Tkemaladze, J. (2017). To topology of anti-terrorist and anti-criminal technology for educational programs. International Journal of Terrorism & Political Hot Spots, 12.
92. Прангишвили, А. И., Гаситашвили, З. А., Мацаберидзе, М. И., Чичинадзе, К. Н., Ткемаладзе, Д. В., & Азмайпарашвили, З. А. (2017a). К топологии антитеррористических и

антикриминальных технологии для образовательных программ. In Управление развитием крупномасштабных систем MLSD'2017 (pp. 284-287).
93. Прангишвили, А. И., Гаситашвили, З. А., Мацаберидзе, М. И., Чхартишвили, Л. С., Чичинадзе, К. Н., Ткемаладзе, Д. В., & Азмайпарашвили, З. А. (2017b). Системные составляющие здравоохранения и инноваций для организации европейской нано-биомедицинской екосистемной технологической платформы. In Управление развитием крупномасштабных систем MLSD'2017 (pp. 365-368).
94. Ткемаладзе Д., Цомаиа Г., Жоржолиани И. (2001). Создание искусственных самоадаптирующихся систем на основе Теории Прогноза. Искусственный интеллект. УДК 004.89. Искусственный интеллект. УДК 004.89. https://www.ipai.net.ua/uk/arch-2001-3#
95. Ткемаладзе, Д. В., & Чичинадзе, К. Н. (2005). Центриолярные механизмы дифференцировки и репликативного старения клеток высших животных. Биохимия, 70(11), 1566-1584.
96. Чичинадзе, К., Ткемаладзе, Д., & Лазарашвили, А. (2012). Новый класс рнк и центросомная гипотеза старения клеток. Успехи геронтологии, 25(1), 23-28.
97. Чичинадзе, К. Н., & Ткемаладзе, Д. В. (2008). Центросомная гипотеза клеточного старения и дифференциации. Успехи геронтологии, 21(3), 367-371.

Structure and possible functions of centriolar RNA with reference to the centriolar hypothesis of differentiation and replicative senescence

Jaba Tkemaladze[1]

[1]Head of Human Rejuvenation Technology Development, Longevity Clinic Georgia Inc

orcid: 0000-0001-8651-7243

Abstract

At the beginning of the 21st century, a new group of RNAs was discovered in the centrosomes of the mollusc Spisula solidissima eggs. These RNAs were named centrosomal RNAs (cnRNAs). Subsequent sequencing of cnRNA11 revealed the presence of a conserved reverse transcriptase domain in its structure. The discovery of this reverse transcriptase domain in cnRNA11 indicates that centrosomes may play a role in information storage and retrieval. Furthermore, the reverse transcriptase enzyme has the potential to impact nuclear DNA, which adds to the significance of cnRNAs. This is why cnRNA is written harmoniously in the centriolar hypothesis of differentiation and replicative senescence.

Keywords: centriole, centrosome, replicative senescence, differentiation, cnRNA