

# ПЕРВОПРИЧИНА СТАРЕНИЯ ЗАКЛЮЧЕНА В УКОРОЧЕНИИ РЕДУМЕР – ПЕРИХРОМОСОМНЫХ ЛИНЕЙНЫХ МОЛЕКУЛ ДНК, А ВО ВСЕ НЕ ТЕЛОМЕР – "ЛИНЕЕК" БИОЛОГИЧЕСКОГО ВРЕМЕНИ\*

Алексей М.Оловников

*Институт Биохимической физики РАН, [olovnikov@dol.ru](mailto:olovnikov@dol.ru)*

Рассмотрены некоторые детали редумерной теории старения. Генов старения не существует, но есть программа контроля над течением эндогенного времени организма и его старения. Она основана на закономерной потере редумерами их концевых генов. Редумеры – это небольшие молекулы ДНК, являющиеся "перихромосомными", то есть расположенными на теле хромосомы, копиями определенных и почти все время молчащих хромосомных сегментов. Хромосомные гены остаются в клетках организма сохранными, а вот гены редумер закономерно и последовательно утрачиваются. Регуляция этого процесса позволит медицине будущего взять под контроль темп и само существование процесса старения.

*Ключевые слова: теломера, редумера, морфогенез, старение*

## 1. ВВЕДЕНИЕ

Геронтология, даже еще и не получив от Мечникова этого своего названия, давно искала пути, позволяющие избежать старения, но до сих пор проблема не решена, и общепринятая теория старения отсутствует. Недавно я предложил новое решение этого вопроса (Оловников, 2003а; б). Обе журнальные публикации свободно доступны на вебсайтах: [http://www.chronos.msu.ru/Public/olovnikov\\_redusomnaya.html](http://www.chronos.msu.ru/Public/olovnikov_redusomnaya.html); <http://www.medline.ru/thorough/oglav/tom95alx.shtml>.

Здесь я перескажу основу гипотезы сравнительно кратко и более детально остановлюсь на новых аспектах теории. Но вначале немного о состоянии дел в литературе.

Хотя в повторяющихся друг друга руководствах по старению привычно говорится о мифических трехстах теориях старения, реально сейчас конкурируют между собой две – предложенная Харманом свободно-радикальная гипотеза и теломерная, от которой я теперь отказываюсь, хотя и сохраняю из своего прежнего подхода идею укорочения линейных молекул ДНК.

Постоянно производимые в норме свободные радикалы в конце концов выводят клеточные структуры из строя, становясь первопричиной старения организма, – так гласит свободно-радикальная гипотеза. Косвенный довод в пользу такой точки зрения некоторые исследователи видят в существовании обратной зависимости между эффективностью систем, репарирующих ДНК, и производством в митохондриях перекиси водорода, с одной стороны, и

---

\* Работа поддержана грантом РФФИ № 07-04-00960а

*А.М.Оловников: Первопричина старения заключена в укорочении редумер–перихромосомных линейных молекул ДНК...*

средней продолжительностью жизни (ПЖ) вида, с другой стороны. Наиболее современный вариант такой позиции – это митохондриальная гипотеза клеточного старения. В текущих публикациях можно найти историю и критику вопроса (Анисимов, 2003; Sastre et al., 2000; Kasapoglu and Ozben, 2001; Skulachev, 2004; Meissner et al., 2001; Fossel, 2003).

Наиболее наглядно некорректность идеи о неизбежности изнашивания клеток вытекает из следующего факта (не объясняемого адептами этих гипотез): вегетативно размножающиеся организмы не стареют; не стареет и линия половых клеток, передающаяся тысячелетиями от родителей к детям (Fossel, 2002; Оловников, 2003а). Рекомбинация хромосом и выбраковка неудачных вариантов в ходе полового размножения ничего не меняют в сути вопроса – ведь удачные варианты несут с небольшими вариациями, по сути, копию все той же ДНК, которая существовала тысячи лет назад и не приобрела опасных мутаций. Ректификация генома от летальных мутаций в ходе полового размножения имеет место, но она в целом отнюдь не исправляет гены, и если бы действительно в норме шло накопление повреждений из-за свободных радикалов, то давно в половом геноме не осталось бы ни одного полноценного гена. Между тем старения клеток зародышевой линии клеток не происходит, иначе, например, род человеческий уже давно бы пресекался.

Но есть и еще более очевидный пример. Полового размножения и кроссинговера у вегетативно размножающихся растений, допустим, у бегонии или у еще более известного картофеля нет. Сорт может и выродиться, но от вирусов, а вегетативные потомки – это копии предкового организма (то есть клоны), и они отнюдь не стареют, хотя исправно производят свободные радикалы, необходимые для их нормальных биохимических процессов. Конечно, такое возможно только потому, что у нестареющих клонов антиоксиданты, перехватывающие паразитарные свободные радикалы, работают во всех их клетках с неизменной эффективностью, невзирая на бег времени. Но парадигмы сильнее фактов, по крайней мере, для авторов парадигм. Альтернативой идеи случайных повреждений клеток является давно обсуждаемая в литературе идея о существовании некоей программы старения. Но вот как она может быть устроена – этот вопрос, являясь предметом длительных дебатов, до сих пор не ясен. В настоящем сообщении рассматривается, в виде гипотезы, возможное решение этой старой проблемы (Оловников, 2003а; б). Постулируемый механизм является альтернативой предложенной ранее теломерной модели старения (Оловников, 1971; Оловников, 1972; Оловников, 1973). В его основе лежит представление о существовании новых ядерных органелл. Они представляют собой сравнительно небольшие молекулы ДНК (так называемые "редумеры") (Оловников, 2003а; б), и именно их неслучайное укорочение является основой работы программы старения.

*А.М.Оловников: Первопричина старения заключена в укорочении редумер–перихромосомных линейных молекул ДНК...*

На разных хромосомах одной и той же клетки располагаются разные редумеры. Редумера – это вынесенная за пределы хромосомы (но не экстрахромосомная, а так сказать "перихромосомная" ДНК, имеющая с хромосомой физический контакт). Хромосомный оригинал каждой редумеры, то есть проторедумера, транскрипционно активен только в момент создания редумеры, а затем на протяжении всей жизни клетки и организма остается в норме молчащим. Набор генов в разных редумерах неодинаков, и некоторые из генов повторяются даже в пределах одной редумеры.

Редумеры, как будет рассмотрено подробнее ниже, представлены в организме двумя видами – хрономерами и принтомерами. Хрономеры следят за развитием и старением организма во времени (темпоральные события). Принтомеры используются в контроле за морфогенезом (пространственные события). Таким образом, хрономеры и принтомеры имеют общее родовое имя – редумеры. Редусомная (или, что то же самое, редумерная) модель старения объясняет его как на клеточном, так и на организменном уровне закономерной и последовательной утратой концевых генов редумер. Организм человека стареет прежде всего, по всей видимости, из-за старения мозга, хотя интеллектуальные способности могут сохраняться до конца жизни. Предполагается, что за старение мозга ответственно именно укорочение хрономер; в этой связи вполне можно было бы говорить о хрономерной теории старения организма как целого.

Каждая редумера содержит по несколько небольших генов, кодирующих малые ядерные РНК, участвующие в регуляции клетки, и в совокупности редумеры находятся на вершине регуляторной пирамиды эукариотического генома. Они вовлечены в модуляцию активности структурных хромосомных генов и, в частности, в регуляцию конфигурации хроматина. Предполагается, что именно укорочение редумер в ходе жизнедеятельности клеток оказывает на них решающее влияние в отношении клеточного старения, тогда как укорочение теломер, происходящее параллельно с укорочением редумер, играет в индивидуальном развитии, хотя и важную, но не первостепенную роль. Но обо всем по порядку.

## **2. ДЛЯ ЧЕГО СУЩЕСТВУЮТ РЕДУМЕРЫ?**

Почему необходимы редумеры, по меньшей мере, для объяснения процесса старения? Ответ в следующем. Предсказанная и подтвердившаяся недорепликация теломерной ДНК действительно имеет место, но сама по себе длина теломер или ее уменьшение не генерируют сигналов старения, которые могла бы понять клетка. Например, дикие и чистолинейные мыши имеют, соответственно, небольшую и гигантскую (в десятков раз больше, чем у человека!) длину теломер, но все мыши имеют примерно одинаковую ПЖ. Поэтому сами теломеры не могут,

*А.М.Оловников: Первопричина старения заключена в укорочении редумер–перихромосомных линейных молекул ДНК...*

например, работать в качестве митотического счетчика. Но поскольку все же величина укорочения теломер, как и предсказывалось (Оловников, 1971; Оловников, 1972; Olovnikov, 1973), действительно коррелирует с числом выполненных клетками удвоений (и актов репликации ДНК), то, значит, в клетке должен существовать такой, еще не идентифицированный, механизм, который при клеточных удвоениях сам ведет счет митозов и запоминает, сколько пройдено и сколько осталось до остановки пролиферативной активности в соответствии с лимитом Хейфлика. Поскольку на такое способна только ДНК, то остается предположить, что за обсуждаемый механизм ответственна особая ДНК, не относящаяся к теломерам. Она обязана иметь свободные концы, подвергающиеся концевой недорепликации, но в хромосоме нет свободных концов ДНК, кроме теломерных. Следовательно, остается предположить, что в ядре есть еще одна линейная ДНК, концевое укорочение которой как раз и отвечает за счет клетками митозов, существование лимита Хейфлика, да и за сам процесс клеточного старения как следствие потери слишком большой фракции этой нехромосомной ДНК. На ее роль как раз и предлагаются редумеры, или, иначе выражаясь, молекулы редусомной ДНК. Такова интерпретация наблюдаемой феноменологии.

Но что заставило саму природу пойти именно по такому пути? Причина того, почему природа непременно должна была изобрести редумеры в следующем – они нужны в контроле за развитием организма как во времени, так и в пространстве, и об этом подробнее ниже.

Казалось бы, к чему представления о новых структурах в связи со старением, если основные предсказания теломерной модели в основном подтвердились (Оловников, 1971; Оловников, 1972; Olovnikov, 1973). Среди них: 1) концевая недорепликация линейных молекул ДНК, или маргинотомия; 2) утверждение, что многие прокариотические геномы являются кольцевыми именно для того, чтобы избежать проблемы концевой недорепликации ДНК; 3) предсказание самого факта существования особой формы ДНК-полимеразы, компенсирующей укорочение концов реплицируемой ДНК (то есть, в сегодняшней терминологии, фермента теломеразы); 4) предсказание присутствия теломеразы в строго определенных типах клеток – в герминативных, раковых и стабильно трансформированных клетках, неограниченно долго способных культивироваться *in vitro*; во всех этих случаях теломераза ответственна за иммортабельность соответствующих клеточных линий; 5) предсказание и объяснение положительной корреляции между величиной укорочения теломер и числом удвоений, сделанных соматическими клетками, которые делятся и стареют *in vitro* (объяснение эффекта Хейфлика). И все же, несмотря на все эти оправдавшиеся предсказания, я утверждаю теперь, что теломерная модель клеточного старения должна быть отвергнута, так как теломерозависимый сигнал клеточного старения не обнаруживается, и, по-видимому, он

*А.М.Оловников: Первопричина старения заключена в укорочении редумер–перихромосомных линейных молекул ДНК...*

вообще не существует. За процесс старения может отвечать идущее одновременно с укорочением теломер убывание длины редумер, которые как раз потенциально способны генерировать сигнал старения благодаря снижению дозы своих генов, теряемых с концов редумеры.

Редумеры, маскированные белками, то есть редусомы, являются так сказать "перихромосомными" частицами, которые локализованы бок о бок с теми хромосомными сегментами ДНК, которые послужили матрицами для их создания. Обычно редумеры располагаются в субтеломерных регионах хромосом, но могут быть найдены и в перичентромерных районах. Редумеры постепенно уменьшаются в размерах вследствие укорочения их ДНК, происходящего в ходе клеточных удвоений и при других событиях. Отсюда и сам термин. Хромосомные оригиналы редумер, то есть проторедумеры, используются клеткой только для создания редумер, а в остальное время находятся в высококомпактизованном и поэтому неактивном состоянии. Каждая редумера имеет свой собственный *ori* для репликации и промотор для транскрипции, причем этот промотор является общим для всех генов, транскрибируемых в редумере (в этом одно из отличий редумерных генов от обычных хромосомных). Концевые, играющие буферную роль, участки редумеры обозначены как акромеры (во избежание их путаницы с концами хромосом – теломерами). Акромеры выполняют защитную функцию наподобие хромосомных теломер, но размеры акромер значительно меньше, чем теломер. Редумеры не имеют собственной центромеры, и поэтому судьба постулируемых перихромосомных органелл (редусом) целиком и полностью зависит в митозах от судьбы самих хромосом, служащих для редусом своеобразным носителем. Редусома "путешествует" в митозах на теле хромосом, подобно тому, как рыба-прилипало путешествует на акуле, хотя, разумеется, безмозглая редусома лишена рыбьей "свободы воли". Транскрипты, производимые на редумерах, иначе говоря на редусомной ДНК, относятся к малым ядерным РНК (мяРНК). В настоящее время, как известно, только начинает проясняться важная регуляторная роль многочисленных и разнообразных клеточных мяРНК, участвующих, к примеру, в РНК-интерференции и других важных событиях. К сонму мяРНК относится и фракция транскриптов, кодируемых редумерами, то есть предполагается, что редумерные РНК работают на вершине регуляторной пирамиды генома эукариот.

### **3. ПРИНТОМЕРЫ КАК ОСНОВА РЕГУЛЯТОРНОГО МОРФОГЕНЕЗА**

Принтомеры, то есть один из двух вариантов редумер (хрономер и принтомер), функционируют в делящихся клетках, и они особенно важны в эмбриональном органогенезе, помогая конвертировать линейно записанную в геноме информацию в трехмерные структуры

*А.М.Оловников: Первопричина старения заключена в укорочении редумер–перихромосомных линейных молекул ДНК...*

развивающего организма (принтомерный механизм интерпретации позиционной информации). Позиционная информация – это информация, которую клетки получают неким, все еще экспериментально не установленным образом о своем положении относительно целого (то есть, например, относительно источника, поставляющего индуктор дифференцировки) (Wolpert, 1996; Wolpert, 2002a; b). Участие принтомер в этой интерпретации, включая клеточную детерминацию и дифференцировку, достигается благодаря распаковке строго определенных хромосомных сегментов (протопринтомер), что протекает под прямым или опосредованным действием морфогенетического индуктора. Его концентрация на противоположных полюсах морфогенетического поля клеток, которым предстоит принять решение, "оппозитна", то есть концентрация высока вблизи источника индуктора и низка на противоположном конце морфогенетического поля. Само поле обычно невелико, примерно сотня практически идентичных клеток, компетентных к восприятию действия индуктора. Благодаря этому клетки могут принимать, как предполагается, решение на основе бинарного выбора. Суть осуществляемого клетками бинарного выбора состоит в следующем. Клетка может распаковывать одну либо обе из двух имеющихся в хромосоме протопринтомер (протопринтомера, или в общем виде – проторедумера, есть хромосомный предшественник принтомеры). Распаковка сразу обоих протопринтомер происходит только вблизи источника морфогена (или индуктора дифференцировки). Наоборот, распаковка только одной из двух протопринтомер происходит при низкой концентрации индуктора около данной клетки. Подобное принятие бинарного решения может осуществляться одновременно разными хромосомами клетки, имеющими по две "компетентных" протопринтомеры, специфичных в отношении именно данной дифференцировки. То же самое верно и в отношении клеточных детерминаций, которые являются не чем иным, как латентными, не проявляющими себя сразу, клеточными дифференцировками. Каждая распакованная хромосомная протопринтомера, оставаясь сегментом хромосомной ДНК, служит матрицей, используемой в ходе создания соответствующей перихромосомной принтомеры. Принтомерный механизм предлагает решение давно существующей в биологии и до сих пор не решенной проблемы эквивалентности эмбрионального развития, старейшей проблемы биологии развития. Клетки, занимающие разные позиции на оси морфогенетического градиента, будут принимать противоположные из двух возможных, т.е. оппозитные состояния дифференцировки. Как именно осуществляется выбор адекватных протопринтомер в этом процессе? Обозначим условно две хромосомные протопринтомеры как резистентную (R) и нерезистентную, то есть сенситивную (S). Суть дела не меняется, находятся ли эти R и S на одной или на разных хромосомах клетки. Протопринтомеры компактизованы с участием белковых "печатей",

*А.М.Оловников: Первопричина старения заключена в укорочении редумер–перихромосомных линейных молекул ДНК...*

которые распечатываются под воздействием сигнальных факторов, инициируемых индуктором дифференцировки. Одним из таких факторов, очевидно, может быть относительно долго живущий (несколько секунд) свободный радикал NO. Окись азота в физиологических концентрациях обратимо подавляет клеточную подвижность (Lin et al., 2003; Valercia et al., 2004), и это свойство NO в данном случае весьма полезно, поскольку таким путем NO предотвращает несвоевременные миграции клеток в пределах морфогенетического поля. В противном случае, не вовремя перемещаясь, клетки оказались бы неспособными получать адекватную позиционную информацию о своем расположении относительно индуктора дифференцировки. Кроме того, NO легко распространяется по ткани и является фактором, влияющий на морфогенез (Enikolopov et al., 1999). Известно, что под действием NO активируется гуанилатциклаза (Schaap, 2005), синтезирующая cGMP, а этот вторичный мессенджер мог бы запускать каскад реакций, ведущих к распечатыванию протопринтомер. Кроме того, окись азота, как известно, может регулировать экспрессию генов путем прямой модификации редокс-чувствительных остатков некоторых ядерных белков. Так, NO снижает способность конститутивно активного гетеродимерного транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B связываться с ДНК, и это сопровождается подавлением деацетилазами активности, например, промотора гена c-мус (Park, Wei, 2003). Транскрипционные факторы семейства NF- $\kappa$ B вовлечены в сложную сеть ингибирования и активации различных сегментов генома (Natoli et al., 2005). Существование подобных сетей взаимодействий белковых факторов, инициируемых NO, могло бы, вероятно, использоваться как для активации протопринтомер, так и для компактизации, при участии деацетилаз, тех сегментов хроматина, которые надо отключить при приобретении клеткой очередной дифференцировки. Упомянутая выше протопринтомера S должна распаковываться при более низкой концентрации сигнала, чем протопринтомера R. Процесс распаковок специфических компетентных протопринтомер, которые ранее были плотно компактизованы (и потому транскрипционно неактивны) идет последовательно. К приходу клетки в состояние компетентности очередной сегмент гетерохроматина меняет свою конфигурацию, подготавливаясь к возможному акту распаковки. На соответствующие протопринтомеры могли бы аналогичным путем воздействовать не только NO, но и другие легко распространяющиеся по ткани индукторы дифференцировки (например, ретиноевая кислота и т.п.).

Вблизи источника морфогена, где его концентрация особенно высока, клетки распакут обе протопринтомеры, то есть R и S. Поэтому в таких клетках будут изготовлены с участием декомпактизованных протопринтомер как R, так и S принтомеры. Однако, на дальнем, противоположном полюсе того же самого морфогенетического поля клетки смогут распаковать

*А.М.Оловников: Первопричина старения заключена в укорочении редумер–перихромосомных линейных молекул ДНК...*

только одну протопринтмеру S, поскольку она чувствительна даже к низким концентрациям распаковывающего сигнала. Подобный выбор по бинарному принципу делается разными хромосомами одной и той же клетки. В итоге клетки, как вблизи источника морфогенетического градиента, так и на противоположном краю морфогенетического поля, исходно состоящем из идентичных клеток, обретут совершенно различные цитофенотипы, сформировав благодаря этому одну структуру вблизи источника морфогенетического индуктора и вторую, отличающуюся структуру вдали от него.

Редумерные РНК могли бы направлять морфогенез, учитывая с несомненностью доказанную в нем, например, роль НОХ-генов и других важных факторов, образуя с ними межмолекулярные комплексы и этим стимулируя их сборку и активацию. Кроме того, некоторые из редумерных РНК могли бы управлять работой предполагаемой ионо-фонтанной системы регуляции эукариотического генома (Оловников, 2001).

Рассматриваемый редумерный механизм регуляции морфогенеза и создаваемых в нем цитодифференцировок, должен иметь место в различных морфогенетических полях и осуществляться под воздействием самых разных морфогенов, а также при различных ориентациях осей морфогенетических градиентов. Повторяющиеся циклы создания и экспрессии новых наборов принтомер являются основой любых регуляторных морфогенезов, способных создавать самые причудливые формы живого. Предложенный механизм является ключевым для образования трехмерных мультиклеточных органов, создаваемых за счет изложенного редумерозависимого способа перевода линейно закодированной в геноме информации в трехмерную геометрическую форму органов и всего организма.

Суть рассуждений остается прежней и в том случае, если в морфогенетическом поле не создается устойчивый концентрационный градиент индуктора, а просто два сегмента исходно идентичной клеточной популяции этого поля вступают, соответственно, либо в длительный, либо в кратковременный контакт с индуктором в ходе, например, формирования конечности позвоночных животных – излюбленного объекта исследователей морфогенеза (Wolpert, 2002b). При длительном контакте окажутся распечатанными все те же протопринтомеры R и S, тогда как короткая экспозиция обеспечит активацию только протопринтомеры S.

Следует подчеркнуть, что предлагаемый редумерный механизм интерпретации позиционной информации, представлением о которой перевалило за сотню лет (Wolpert, 1996; Wolpert, 2002a; b), приложим и в тех случаях, когда компетентные клетки морфогенетического поля искусственным либо естественным путем перемешиваются (перед воздействием на них индуктора). Используя проторедумеры и воспринимая воздействие индукторов, клетки в подобных случаях способны оценить свои новые позиции в морфогенетическом поле и



*А.М.Оловников: Первопричина старения заключена в укорочении редумер–перихромосомных линейных молекул ДНК...*

адекватно их интерпретировать. Именно эта активность лежит в основе способности организмов к эквивинальному развитию, то есть к развитию, дающему одинаковый конечный результат, несмотря на принудительное перемещение клеточных популяций в новые позиции за некоторое время до начала воздействия на них морфогенетического индуктора, способного инициировать их новую специализацию. Предложенный редумерозависимый механизм морфогенеза дает ответ на вопрос, поставленный в свое время классиком эмбриологии Дришем – почему в индивидуальном развитии часть является функцией целого? Ответ состоит в том, что целое, то есть формирующийся эмбрион, посылает своим частям сигналы о их положении, и сигналы эти могут быть восприняты и запомнены клетками только с помощью создаваемых *de novo* редумер и их последующего соматического наследования.

Красивыми экспериментами установлено, что в регуляторном морфогенезе большую роль играют поля механических натяжений (Belousov et al., 1990; 1994; 1995; 2000), участвующие в координации миграций по развивающемуся эмбриону клеток и клеточных пластов. Можно предположить здесь, что естественные и искусственные модификации этих полей натяжений в раннем развитии выполняют две весьма важные, хотя и совершенно различные, чисто механические функции.

Первая механическая функция – это перемещение клеток ради достижения оптимальной ориентации той клеточной группы, которая синтезирует необходимый индуктор, и той группы клеток, которая его должна рецептировать, то есть представляющей собой, собственно, само морфогенетическое поле.

Вторая механическая функция, состоит в модификации механических напряжений цитоскелета и ядерного матрикса внутри самих клеток морфогенетического поля, а через это, по крайней мере, в некоторых случаях, в модификации паттерна экспрессии ядерных генов этих клеток (то есть в качественном изменении спектра активных генов), а также и в его модуляции (то есть в количественном изменении продуктивности уже активных генов).

В связи с рассмотрением этой второй механической функции следует подчеркнуть, что речь идет о модификациях и модуляциях, осуществляемых в уже дифференцированной клетке, то есть только в пределах того набора потенциально активных генов, который строго предопределен специфичностью соответствующей цитодифференцировки. Показано, в частности, что искусственное растяжение эластичной подложки клеточного монослоя *in vitro* может вызывать строго определенные изменения паттерна экспрессии генов. Другими словами, механическая нагрузка на клетку способна непосредственно регулировать транскрипцию генов (Komuro et al., 1991). Это означает, по-видимому, что растяжение интерфазных хромосом (то есть усиление декомпактизации их определенных регионов), как и сжатие других регионов,

*А.М.Оловников: Первопричина старения заключена в укорочении редумер–перихромосомных линейных молекул ДНК...*

могло бы менять в определенных пределах интенсивность экспрессии тех генов, активность которых, однако, и без того уже разрешена для данной цитодифференцировки. Известно, что, например, фибробласты распознают механическую деформацию своего экстраклеточного матрикса. Это осуществляется с участием интегринов, которые через клеточную поверхность в ответ на механический стресс активируют MAPK- и NF-κB-сигнальные пути. Обнаружены также энхансерные последовательности, которые в ответ на статическое растяжение фибробластов меняют промоторную активность генов тенасцина-С и коллагена XII (Chiquet et al., 2003). Хотя полностью механизм механотрансдукции, то есть передачи механического воздействия от внешней среды на гены, еще не расшифрован (Skerry, Suva, 2003), тем не менее Павалко и др. полагают, что эта форма трансдукции использует диффузию особых "механосом", которые формируются в цитоплазме в ответ на механическое воздействие на клетку и затем поступают в ядро, где связываются с 5'-регуляторной последовательностью кандидатных генов, меняя их активность. Павалко и соавторы идентифицировали группу белков, претендующую на роль механосом (Pavalko et al., 2003); как они выразились в связи с механической регуляцией роста костей, то, что гнет кость, в конечном счете "сгибает" ген.

Способность хромосом отвечать, в определенных пределах, на механические воздействия на клетку, можно было бы, вероятно, распространить и на протопринтомеры, но в следующем, не совсем тривиальном аспекте. Вряд ли растяжение клетки повлияет на активность уже декомпактизированной зрелой редумеры, работающей в ее хромосомном гнезде. Вряд ли также механическое растяжение может принудительно разорвать (не повредив целостность хромосомной ДНК) те "печати", которыми до поры, до времени запечатаны в ядре многочисленные посторонние проторедумеры, не имеющие никакого отношения к данной компетенции клетки. Совсем иначе может обстоять дело, однако, с "компетентными проторедумерами", то есть с теми из проторедумер, которые "ждут" прихода индукторного сигнала, чтобы помочь клетке интерпретировать (узнать и запомнить) ее расположение относительно источника морфогенетического сигнала. Вполне допустимо, что изменение механического растяжения компетентных клеток морфогенетического поля, при прочих равных условиях, действует как фактор, облегчающий неслучайную декомпактизацию, то есть преимущественное распечатывание именно компетентных протопринтомер, а именно тех, которые в ходе идущих в развитии последовательных реконфигураций гетерохроматина уже подготовились к распечатыванию их белковых "печатей" для последующей транскрипции раскрывшихся протопринтомерных хроматиновых доменов.

В этом случае вышеупомянутая протопринтомера S окажется более чувствительной (по сравнению с более плотно и прочно упакованной протопринтомерой R) не только к

*А.М.Оловников: Первопричина старения заключена в укорочении редумер–перихромосомных линейных молекул ДНК...*

химическому влиянию морфогенетического сигнала, но и к чисто механическому действию на клетку, на ее цитоскелет и ядерный матрикс. Возможно, что в реальных биологических морфогенезах при специфическом распечатывании соответствующих R и S проторедумер на них согласованно действуют как химические факторы, так и чисто механические влияния (растяжение и сжатие взаимодействующих клеточных пластов). Именно этим, по всей вероятности, если исходить из предлагаемой модели, могли бы объясняться наблюдения Белоусова и сотрудников, согласно которым искусственные рассечения тканей раннего эмбриона амфибии, способные радикально менять механические поля натяжений, меняют и паттерн формирующихся *in vitro* эмбриональных структур (Belousov et al., 1990). Иначе говоря, искусственно созданные механические натяжения и релаксации могли бы чисто физически провоцировать декомпактизацию и, как следствие, активацию и экспрессию протопринтомер в аномальных сегментах тела эмбриона, лишь подготавливающего в норме в это время свои протопринтомеры к очередным распаковкам, но вынужденного теперь (в ответ на резкое внешнее механическое принуждение) форсировать процесс распаковки протопринтомер в неправильное время и в неправильном месте.

Митотически делящиеся дифференцированные клетки, такие, например, как фибробласты, с каждым удвоением получают все более укороченные принтомеры вследствие их концевой недорепликации, происходящей параллельно с укорочением теломер в тех же клетках. Поэтому принтомеры могут играть руководящую роль не только в чтении и запоминании клетками их позиционной информации и в механизме клеточной дифференцировки, но еще и выполнять функцию митотического счетчика делений. Как справедливо отметил Эндрюс, все еще мало известно о ключевых механизмах, контролирующих дифференцировку стволовых клеток, причем текущие концепции относительно этой процедуры неадекватны (Andrews, 2002). Представление о механизме дифференцировки, использующем редусомы (а принтомеры, покрытые белками, – это принтосомы или, более широко, редусомы), как можно надеяться, способно восполнить этот пробел. Интерпретируя свою позиционную информацию, клетки с помощью принтомер запечатлевают в своей клеточной памяти информацию о своих прежних позициях, и делать они это способны как при начальной специализации стволовых клеток, так и при всех последующих дифференцировках, вплоть до терминальных. Для того, чтобы потомки соматических клеток различались по своим дифференцировкам, не достаточно иметь только те редусомозависимые РНК, которые количественно модифицируют экспрессию генов. Некоторые из принтомерных (и вообще редумерных) генов могли бы кодировать также и те мРНК, которые транслируются в

*А.М.Оловников: Первопричина старения заключена в укорочении редумер–перихромосомных линейных молекул ДНК...*

соответствующие белки, хотя большинство генов рассматриваемых перихромосомных органелл кодируют, вероятно, именно нетранслируемые регуляторные РНК.

Итак, предложенное решение может стать ответом на самую давнюю загадку эмбриологии – каким путем в ходе индивидуального развития линейно записанная информация переводится в 3D-формы. Биологи развития прямо признают, что сам механизм возникновения многообразных форм в ходе индивидуального развития все еще остается не понятным (Rudel, Sommer, 2003). Приняв предлагаемую прынтомерную модель морфогенеза, можно далее предсказать здесь, что изменения в ходе эволюции свойств именно проторедумерных сегментов (то есть изменение состава и числа входящих в них генов) являются основой создания того великого морфологического разнообразия животных и растений, которое мы все еще наблюдаем на нашей планете.

#### **4. ПРОБЛЕМА ГАПЛОИДНОСТИ РЕДУСОМ. "РЕДУМЕРНЫЙ ИМПРИНТИНГ" КАК ЦЕНТРАЛЬНАЯ ПРИЧИНА СУЩЕСТВОВАНИЯ ФЕНОМЕНА ГЕНОМНОГО ИМПРИНТИНГА В ЖИВОЙ ПРИРОДЕ**

Под прямым и опосредованным влиянием редумерных РНК, в индивидуальном развитии создаются не только чисто морфологические, но также цитофизиологические и биохимические особенности дифференцирующихся клеток и слагающихся из них мультিকлеточных структур. В этой связи возникает следующий важный вопрос: создаются ли одновременно обе гомологичные редумеры (одна, например, редумера R, на отцовской аутосоме и другая, той же специфичности редумера R, на гомологичной материнской аутосоме)? Или же редумеры создаются на альтернативной основе, то есть при определенной цитодифференцировке редумера возникает только на хромосоме, унаследованной от одного из родителей? Этот второй вариант хорошо согласовывался бы с видимой комбинацией родительских морфологических признаков у детей, когда что-то больше похоже на свойства, переданные матерью, а что-то – отцом. В целом, этот важный вопрос связан с диплоидностью генома соматических клеток, типичной для животных. Вообще хорошо известно, что большинство семейных синдромов наследуются как аутосомные доминантные признаки; представляется оправданным предположить, что например, морфологические их проявления будут выглядеть как доминантные именно в том случае, если соответствующие комплексы морфофизиологических признаков проявляют себя в соме индивидуума как унаследованные только от одного, а не от обоих родителей. Это было бы возможно в том случае, если гомологичные проторедумеры активировались для создания редусомы именно на альтернативной основе.

*А.М.Оловников: Первопричина старения заключена в укорочении редудер–перихромосомных линейных молекул ДНК...*

Возможно ли такое, и есть ли, пусть отдаленные, примеры? Для генов иммуноглобулинов, например, хорошо известно явление аллельного исключения (для кодирования будущего иммуноглобулина используется лишь один из аллельных сегментов хромосомной ДНК), чем обеспечивается формирование в клетке только одного типа иммуноглобулина; процесс аллельного исключения необходим для того, чтобы избежать в одном лимфоците нежелательной сборки антитела из иммуноглобулиновых цепей разной специфичности. В случае проторедудер, как ни странно, ситуация отчасти сходна по функциональной сути, хотя и не по механизму реализации. Следует принять во внимание то обстоятельство, что в каждой из двух родительских аутосом есть своя гомологичная проторедудера, и значит, у клетки с её каждыми двумя гомологичными родительскими аутосомами имеется по две R и по две S проторедудеры. При биологическом полиморфизме всего и вся более, чем вероятно, что реальная величина резистентности (речь идет о резистентности к сигналу, распечатывающему упакованную проторедудеру) проторедудеры R (от одного из родителей) может оказаться близкой к резистентности проторедудеры S, имеющейся в той же клетке, но на аутосоме от другого родителя. Если такая ситуация будет иметь место, то это поведет к нечеткой прорисовке структур, возникающих на основе бинарного выбора в ходе интерпретации клетками позиционной информации. В итоге формирующиеся структуры окажутся буквально размазанными в пространстве морфогенетического поля, что совершенно несовместимо с нормальным развитием. Для исключения этой неприемлемой ситуации у клетки есть две основных возможности. Одна из них – эксцизия определенных сегментов ДНК (то есть, как, в лимфоците при аллельном исключении или, например, у циклопов при диминуции хроматина). Однако, опыты по клонированию и животных, и растений с использованием соматических ядер, однозначно указывают на сохранение полноценности генетической информации при развитии сомы. Поэтому следует остановиться на другой возможности – способна экспрессироваться только одна из двух аллельных (то есть принадлежащих разным родителям) проторедудер, и поэтому создается только одна из двух аллельных редудер. Наиболее очевидный путь достижения такой цели – это геномный, или родительский, импринтинг, а в данном случае он может и должен осуществляться через стадию "протопринтомерного импринтинга". Импринтинг определенных сегментов хромосом (привилегированная экспрессия аллеля, унаследованного от одного из родителей), как известно, реализуется с помощью гиперметилирования ДНК (у млекопитающих) и путем локальной компактизации хроматина (у дрозофил). Импринтированный сегмент неактивен. Благодаря этому, проблема с опасностью разнобоя в действии парных проторедудер отпадает.

*А.М.Оловников: Первопричина старения заключена в укорочении редумер–перихромосомных линейных молекул ДНК...*

В этом контексте уместно привести важные наблюдениями новосибирских генетиков – Чадова с сотрудниками, изучающих, как наследуются морфологические уродства у дрозофил (Чадов и соавт., 2004; Чадов, 2002). Чадов и др. исследовали у *Drosophila melanogaster* доминантные летальные (но при этом факультативные) мутации. В некоторых генотипах летали не проявлялись, что и позволяло поддерживать линии мух и изучать их. Мутации обнаруживались в виде уродств, или морфозов (в основном асимметрия морфологии крыльев, ног и других частей тела). В ходе культивирования, то есть поддержания линий, возникали отдельные мухи с ненаследовавшимися морфозами. В последовательных поколениях друг за другом следовали волны уродств, появлявшихся, а затем исчезающих у потомков (Чадов и соавт., 2004; Чадов, 2002). В формировании морфозов Чадов отметил материнские и отцовские эффекты и заключил, что в его опытах проявляет себя некая программа развития, которая представлена повторяющимися генами (цис-аллелями). Предположение о повторяемости генов в программе выведено им из факта относительной устойчивости программы к ионизирующему излучению. И что особенно интересно, программа, контролирующая возникавшие морфозы, вела себя в диплоидной соме мух вовсе не как диплоидная, а как гаплоидная программа морфологического развития. Гаплоидность программы следует из зависимости экспрессии признаков от пола родителя, несущего донорскую мутацию: только один из двух гомологичных наборов генов (предположительно регуляторных), локализованный на одном из пары гомологов, находится в активном состоянии (Чадов и соавт., 2004; Чадов, 2002). Я полагаю, что это могло быть связано со сдвигами в паттерне импринтинга, касающегося проторедумер, или для краткости "редумерного импринтинга".

Этот вид импринтинга мог бы обеспечить реализацию гаплоидной редумерной программы наследования морфологических свойств соматических органов. Все эти факты, полученные при анализе внешнего вида мух, удачно вписываются в развиваемое представление о роли редусом в морфогенезе. Не менее важен в аспекте редумерной регуляции эукариотического генома, так сказать, метаболический аспект. Регулировать важно, ведь, не только форму, но и обмен веществ. Подобно тому, как правильная форма создается только при условии четкого чтения клетками их позиционной информации, так и активация структурных генов в дифференцирующейся клетке должна строго соответствовать той позиции, которую клетка занимает, иначе наступит метаболический и регуляторный хаос. Чтобы его избежать, соответствующие обязанности могут быть возложены на другие редумеры той же клетки, локализованные на других ее хромосомах.

В ходе эволюции новые гены могли бы проходить проверку в пределах одного из полов, и известна точка зрения о разделении эволюционных ролей полов – поиск новшеств и

*А.М.Оловников: Первопричина старения заключена в укорочении редумер–перихромосомных линейных молекул ДНК...*

консервация оправдавших себя адаптаций (Геодакян, 1998). Использование редумерного импринтинга могло бы быть полезно и в этом отношении. Сказанное позволяет также предложить объяснение тому, зачем вообще существует геномный импринтинг, проявляющий себя прежде всего именно в ходе раннего развития и, как я полагаю, как раз в связи с функционированием редумер.

А.М.Оловников: Первопричина старения заключена в укорочении редумер–перихромосомных линейных молекул ДНК...

## 5. ОТ МОРФОГЕНЕЗА К ЭНДОГЕННОМУ ВРЕМЕНИ И СТАРЕНИЮ. ПОЧЕМУ ТЕЛОМЕРАЗА МОЖЕТ ИММОРТАЛИЗОВАТЬ КЛЕТКИ?

Что-нибудь изобретая, природа нередко применяет это для решения других задач, иногда далеких от первоначальной. Я полагаю, что в ходе эволюции организмы сначала использовали редумеры для контроля за развитием в пространстве, а позже стали их применять и для контроля за развитием во времени. Обладание редумерами позволяет клеткам считать число пройденных делений *in vitro*, чем и объясняется знаменитый эффект Хейфлика (Hayflick, 1965; Hayflick, 1997; Hayflick 1998). Чем меньше редумерных генов остается в редумерах клетки, тем ближе она к лимиту Хейфлика. Старение клеток и постепенное замедление их пролиферативной активности по мере приближения к этому лимиту обусловлено растущим дефицитом тех РНК, которые транскрибируются с генов, численность которых в редумерах убывает. Сама эта убыль может быть обусловлена несколькими механизмами. Самый очевидный из них – это концевая недорепликация ДНК, такая же, как это ранее было предсказано для теломер (Оловников, 1971; Оловников, 1972; Olovnikov, 1973). Я полагаю, что именно поэтому клетки и умеют считать число выполненных митозов, а вовсе не в результате того, что их теломеры становятся все более короткими. В теломерах нет генов, и потому их укорочение не может генерировать какой-либо сигнал старения. По сути, укорочение теломер, происходящее в делящихся клетках, как *in vitro*, так и *in vivo*, идет синхронно с укорочением прынтомер, являясь просто невинным свидетелем старения, а вовсе не причиной этого пагубного процесса. В неделящихся клетках, например, в постмитотических нейронах, редумеры (там они обозначаются как хрономеры за предполагаемую способность измерять эндогенное время организма) укорачиваются уже по другому механизму – это так называемый скраптинг, или процесс транскрипционно-зависимого укорочения заякоренного 3'-оверхенга линейной хрономерной молекулы ДНК, подвергающейся сверхскоростной транскрипции (Оловников, 2003а; б).

Итак, поскольку теломерная ДНК не содержит никаких генов, она не может, подобно редумерам, сигнализировать клетке о факте своего укорочения уровнем каких-либо генопродуктов, и значит, теломера в принципе не способна модулировать клеточную активность в ходе старения (по крайней мере, до тех пор, пока теломера не получила повреждений, ведущих к появлению свободных двунитевых разрывов или накопления в клетке фрагментов теломерной ДНК). Почему же в таком случае введение теломеразной активности, например, в фибробласты человека, успешно иммортализует их (Bodnar et al., 1998; Vaziri, Benchimol, 1998)? Этот эффект возможен, как я полагаю, только в том случае, если теломераза распознает не только привычную ей теломерную последовательность, но и концы редумер,



*А.М.Оловников: Первопричина старения заключена в укорочении редумер–перихромосомных линейных молекул ДНК...*

именуемые акромерами (они названы так во избежание терминологической путаницы с концами хромосом). Успех в иммортализации фибробластов человека свидетельствует об идентичности акромерных и теломерных повторов в этих клетках. Известно, что теломеры млекопитающих построены из повторяющихся гексануклеотидов (TTAGGG)<sub>n</sub>. Из этой идентичности, однако, вовсе не следует, что акромеры всех млекопитающих тоже содержат аналогичный повтор. Например, фибробласты мыши содержат и длинные теломеры, и теломеразу и, несмотря на это, располагают сравнительно небольшим лимитом Хейфлика. Это объяснимо только тем, что теломераза не может опознать акромеры в фибробластах мышей и не удлиняет их. Именно поэтому присутствие теломеразы не мешает существованию смертных (способных стареть) мышечных фибробластов. Таким образом, можно предполагать, что укорочение именно редумер, а отнюдь не теломер служит тем митотическим счетчиком, который сигнализирует делящимся клеткам о том, сколько удвоений они уже выполнили. Другими словами, длина теломер (и число генов в них) лежит в основе способности клеток подчиняться лимиту Хейфлика (Hayflick, 1965), причем это верно как для событий *in vitro*, так и *in vivo*. Длина же теломер укорачивается просто одновременно и независимо от теломер делящихся клеток. Можно утверждать, что укорочение теломер является только свидетелем процесса старения, побочным продуктом репликативной активности, но никак не истинным виновником старения. Подлинной его причиной служит укорочение редумер, а именно теломер в делящихся клетках и хрономер в клетках мозга.

Интересно отметить, что утрата некоторых генов редумерами могла бы усиливать, а не ослаблять активность отдельных хромосомных генов. Такое возможно, если соответствующий редумерный ген контролирует активность определенных супрессоров. Потеря редумерной супрессорной активности приведет к активации тех хромосомных генов, которые ранее были ингибированы благодаря действию супрессора. Тот же результат будет получен, если определенный редумерный ген сам по себе исполняет роль супрессора, и тогда его элиминация из редумеры приведет к активации соответствующих структурных генов хромосомы. Хотя большинство редумерных генов кодирует нетранслируемые РНК, ответственные лишь за регуляторные события в ядре, это не исключает возможности присутствия в некоторых редумерах белок-кодирующих генов. Важной особенностью возможных белок-кодирующих редумерных генов является то, что хромосомные оригиналы этих генов в норме надежно заглушены и входят в состав гетерохроматина.

Изменения в нейроэндокринной активности клеток мозга, будучи вызваны укорочением хрономер, управляют возрастными сдвигами уровней соответствующих нейтральных рецепторов, гормонов, нейромедиаторов и других факторов в гипоталамусе и прочих центрах

*А.М.Оловников: Первопричина старения заключена в укорочении редумер–перихромосомных линейных молекул ДНК...*

мозга. В свою очередь, эти сдвиги, происходящие по мере течения эндогенного (а не астрономического!) времени, служат ключевой движущей силой постепенного созревания развивающегося организма. Однако после того, как созревание уже достигнуто, укорочение хрономер не прекращается (геронтологи сказали бы – увы). Вот та точка, где требовалось бы искусственное вмешательство в продолжительность жизни. Дальнейшая (уже после достижения полного физиологического созревания организма) убыль длины хрономер и их генов, в норме неотвратимо длящаяся, инициирует, пусть и неодновременно, старение различных систем организма. Причиной их старения является ослабление активности одних генов и усиление активности некоторых других, сдерживавшихся ранее благодаря хрономерному контролю, и, как итог этого, возникновение дисбалансов в метаболических и регуляторных цепях, а также потеря клетками их нормальных гомеостатических возможностей противостоять разнообразным внешним неблагоприятным воздействиям, включая чрезмерную физическую нагрузку и т.п. Дисбаланс ведет в свою очередь, в частности, к усиленной выработке паразитарных свободных радикалов, служащих не для нормального осуществления биохимических процессов, а просто повреждающих клеточные структуры. Можно предположить, что чрезмерное укорочение редумер, как в клетках мозга, так и на периферии, может, среди прочего, вести к снижению эффективности антиоксидантных систем, защищающих организм от паразитарных свободных радикалов. Здесь уместно пояснить следующее. Свободнорадикальная гипотеза старения утверждает, как уже упомянуто выше, что свободные радикалы постепенно разрушают структуры организма, в том числе и ДНК. В действительности, если утверждения рассматриваемой редумерной теории старения справедливы, то можно утверждать, что свободнорадикальная модель ставит телегу впереди лошади. Вначале редумеры должны укоротиться, ухудшить метаболизм клеток, и только после этого появятся те самые паразитарные свободные радикалы, к которым апеллируют адепты свободнорадикальной модели. Свободные радикалы, кросс-сшивающие агенты и т.п. играют на самом деле лишь вторичную, подчиненную роль в процессе клеточного и организменного старения.

Несколькими примерами можно еще проиллюстрировать относительную разобщенность процесса клеточного старения и состояния теломер. Нормальные диплоидные эмбриональные клетки золотистого хомячка экспрессируют теломеразу, способную защищать теломеры, но, тем не менее, клетки подвергаются старению после 20-30 популяционных удвоений, выполнив которые они прекращают пролиферацию, увеличиваются в размере, обнаруживают ассоциированную со старением бета-галактозидазную активность, неспособность фосфорилировать RB-белок и входить в S-фазу в ответ на стимуляцию сывороткой. И все это –

*А.М.Оловников: Первопричина старения заключена в укорочении редумер–перихромосомных линейных молекул ДНК...*

несмотря на высокую активность теломеразы и на то, что средняя длина теломер не убывает, оставаясь в среднем равной 23 тысячам пар нуклеотидов (Carman et al., 1998). Оказалось, что клеточное старение можно вызвать даже в иммортальной стабильной линии клеток HeLa (Goodwin, DiMaio, 2001). Это удается, несмотря на высокий уровень теломеразы и на фоне сильно удлиненных теломер, если только искусственно подавить (бычьим транскрипционным регуляторным белком) в клетках HeLa активные в них гены человеческого папилломавируса, реактивируя при этом туморосупрессорные пути p53 и Rb. Подобные данные, кстати, иллюстрируют то обстоятельство, что пролиферативную активность можно остановить разнообразными вмешательствами, а не только нехваткой предполагаемых редумерных РНК. В любом случае упомянутое наблюдение противоречит предположению, что укорочение теломер всегда должно быть сопряжено с клеточным старением. Известно, что клетки, подвергнутые сублетальным дозам стрессирующих повреждений (ультрафиолет, гамма-облучение, перекись водорода), входят в состояние, близко напоминающее репликативное старение. Стресс-индуцированное преждевременное старение можно вызвать как в трансформированных клеточных линиях, так и в hTERT-иммортализованных фибробластах человека, то есть в клетках, несущих высокую теломеразную активность, не говоря уж об обычных нормальных человеческих фибробластах (Gorbunova et al., 2002; de Magalhaes et al., 2002; Yegorov, Zelenin, 2003).

Почему экспрессия человеческой теломеразы не предотвращает старение сублетально стрессированных клеток? По-видимому, разрывы ДНК, возникающие в условиях сильных клеточных стрессов, приводят к аномальной релаксации хромосомной ДНК и потерям крупных блоков ДНК, которые обнаружили в теломерах фон Зглиници и соавторы (von Zglinicki et al., 2000). Потеря части ДНК из-за ее разрывов, обнаруженная в теломерах, вполне возможно, могла бы воспроизводиться и в редусомной ДНК, провоцируя ускоренное клеточное старения. Кроме того, в условиях стресса, гомеостатически стремясь противостоять ему, клетка может, вероятно, форсировать даже *in vitro* усиленную транскрипцию редумер, что в свою очередь могло бы приводить к скраптингу принтомер в культивируемых клетках, напоминающему по своим последствиям для клетки тот скраптинг, который в норме происходит *in vivo* в хрономерах нейронов. Но и этим дело может не ограничиваться. Чрезмерная релаксация вследствие возникновения одонитевых разрывов в хромосомной ДНК могла бы приводить, в частности, к утрате нормальными хромосомными гнездами их обычной конфигурации. В результате лежащая в релаксированном гнезде органелла может легко выпасть из гнезда в ходе клеточных митозов. Потеряв редусому со всеми ее генами, клетка вынуждена немедленно прекратить пролиферацию и постареть.

*А.М.Оловников: Первопричина старения заключена в укорочении редумер–перихромосомных линейных молекул ДНК...*

Горбунова и другие наблюдали, что популяция hTERT-иммортизированных нормальных человеческих фибробластов содержит от 3 до 20 процентов клеток с выраженной морфологией старения. В этой субпопуляции повышен уровень p21 и гипофосфорилированного RB, тогда как длина теломер аналогична длине теломер успешно иммортизированных клеток той же культуры. Более того, теломеразная активность в клетках с фенотипом старения оказалась, к удивлению самих авторов, повышенной по сравнению даже с успешно иммортизированными клетками изучавшейся популяции. Они предположили, что опасной для клеток может быть и чрезмерная теломеразная активность (Gorbunova et al., 2003). Наблюдавшийся Горбуновой и другими эффект может иметь, конечно, разные объяснения. Одно из них – это аномально высокое связывание соответствующих белков на чрезмерно удлиненных теломерах. Однако возможно и иное, так сказать редумерное объяснение. Если теломераза создаст в человеческих фибробластах, акромеры которых она, по всей видимости, распознает, чрезмерно длинные защитные акромеры на торцах редусомной ДНК, то возникает следующая парадоксальная ситуация. Слишком длинная редусома окажется несовместимой со своим хромосомным прокрустовым ложем: редусомное гнездо хромосомы теперь станет слишком маленьким для аномально выросшей органеллы, которая именно из-за своего гигантского размера будет потеряна клеткой, а клетки без этих своих жизненно важных органелл не способны поддерживать молодое состояние. Следует со всей определенностью подчеркнуть, что подобное обстоятельство следует принимать во внимание при разработке методов защиты редусом как средства геропротективной медицины, но, зная подводные камни, их легче обойти.

Итак, здесь рассмотрены некоторые ключевые особенности редумерной теории старения клеток и организма. Старение оказывается неразрывно связанным с, казалось бы, совершенно далеким от геронтологии вопросом – с особенностями регуляционного морфогенеза, в котором клетки интерпретируют собственную позиционную информацию с помощью выносимых за пределы хромосомной ДНК копий ее небольших сегментов, или редумер. Эти линейные двуспиральные молекулы ДНК с неизбежностью должны укорачиваться с течением времени, а их укорочение служит, в свою очередь, механизмом, неумолимо заставляющим нормальную клетку стареть. Понимание этого обстоятельства открывает возможности искусственного управления процессом биологического старения.

## **ЛИТЕРАТУРА**

- А.М.Оловников: Первопричина старения заключена в укорочении редумер–перихромосомных линейных молекул ДНК...*  
АНИСИМОВ В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2003. 468с.
- ГЕОДАКЯН В.А. Эволюционная роль половых хромосом (новая концепция) // Генетика. 1998. Т.34. С.1171-1184.
- ОЛОВНИКОВ А.М. Принцип маргинотомии в матричном синтезе полинуклеотидов // Докл. АН СССР. 1971. Т.201. № 6. С.1496-1499.
- ОЛОВНИКОВ А.М. Иммунный ответ и процесс маргинотомии в лимфоидных клетках // Вестник АМН СССР. 1972. № 12. С.85-87.
- ОЛОВНИКОВ А.М. Внутрядерные ионные фонтаны как регуляторы работы генома: фонтанная гипотеза доминантности и некоторых эпигенетических эффектов // Молекулярная биология. 2001. Т.35. С.163-176.
- ОЛОВНИКОВ А.М. Редусомная гипотеза старения и контроля биологического времени в индивидуальном развитии // Биохимия. 2003а. Т.68 (1). С.7-41.
- ОЛОВНИКОВ А.М. Редусомное старение: комментарии // Успехи геронтологии (СПб). 2003б. Т.12. С.28-45.
- ЧАДОВ Б.Ф. "Образ" регуляторного гена в опытах на дрозофиле // Генетика. 2002. Т.38. С.725-734.
- ЧАДОВ Б.Ф. и соавт. От генетики внутривидовых отличий к генетике внутривидового сходства // Генетика. 2004. Т.40. С.1-16.
- ANDREWS P.W. From teratocarcinomas to embryonic stem cells // Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 2002. V.357. P. 405-17.
- BALERCIA G., MORETTI S., VIGNINI A., MAGAGNINI M., MANTERO F., BOSCARO M., RICCIARDO-LAMONICA G., MAZZANTI L. Role of nitric oxide concentrations on human sperm motility // J. Androl. 2004. V.25. P.245-249.
- BELOUSSOV L.V., LAKIREV A.V., NAUMIDI I.I., NOVOSELOV V.V. Effects of relaxation of mechanical tensions upon the early morphogenesis of *Xenopus laevis* embryos // Int. J. Dev. Biol. 1990. V.34. P.409-419.
- BELOUSSOV L.V., SAVELIEV S.V., NAUMIDI I.I., NOVOSELOV V.V. Mechanical stresses in embryonic tissues: patterns, morphogenetic role, and involvement in regulatory feedback // Int. Rev. Cytol. 1994. V.150. P.1-34.
- BELOUSSOV L.V., LUCHINSKAIA N.N. Biomechanical feedback in morphogenesis, as exemplified by stretch responses of amphibian embryonic tissues // Biochem. Cell Biol. 1995. V.73. P.555-563.
- BELOUSSOV L.V., LOUCHINSKAIA N.N., STEIN A.A. Tension-dependent collective cell movements in the early gastrula ectoderm of *Xenopus laevis* embryos // Dev. Genes Evol. 2000. V.210. P.92-104.

- А.М.Оловников: Первопричина старения заключена в укорочении редумер–перихромосомных линейных молекул ДНК...*
- BODNAR A.G. et al. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells // Science. 1998. V.279. P.349-352.
- CARMAN T.A., AFSHARI C.A., BARRETT J.C. Cellular senescence in telomerase-expressing Syrian hamster embryo cells // Exp. Cell Res. 1998. V.244. P.33-42.
- CHIQUET M., RENEDO A.S., HUBER F., FLUCK M. How do fibroblasts translate mechanical signals into changes in extracellular matrix production? // Matrix Biol. 2003. V.22. P.73-80.
- de MAGALHAES J.P., CHAINIAUX F., REMACLE J., TOUSSAINT O. Stress-induced premature senescence in BJ and hTERT-BJ1 human foreskin fibroblasts // FEBS Lett. 2002. V.523. P.157-162.
- ENIKOLOPOV G., BANERJI J., KUZIN B.. Nitric oxide and Drosophila development. Cell Death Differ. 1999. V.6. P.956-963.
- FOSEL M. Cell senescence in human aging and disease // Ann. NY Acad. Sci. 2002. V.959. P.14-23.
- FOSEL M. Cells, Aging, and Human Disease. Oxford: Oxford University Press. 2003.
- GOODWIN E.C., DiMAIO D. Induced senescence in HeLa cervical carcinoma cells containing elevated telomerase activity and extended telomeres // Cell Growth Differ. 2001. V.12. P.525-534.
- GORBUNOVA V., SELUANOV A., PEREIRA-SMITH O.M. Expression of human telomerase (hTERT) does not prevent stress-induced senescence in normal human fibroblasts but protects the cells from stress-induced apoptosis and necrosis // J. Biol. Chem. 2002.V.277. P.38540-38549.
- GORBUNOVA V., SELUANOV A., PEREIRA-SMITH O.M. Evidence that high telomerase activity may induce a senescent-like growth arrest in human fibroblasts // J. Biol. Chem. 2003. V.278. P.7692-7698.
- HAYFLICK L. The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains // Exp. Cell Res. 1965. V.37. P.614-636.
- HAYFLICK L. Mortality and immortality at the cellular level // Biochemistry (Mosc). 1997. V.62. P.1180-1190.
- HAYFLICK L. How and why we age // Exp. Gerontol. 1998. V.33. P.639-653.
- KASAPOGLU M., OZBEN T. Alterations of antioxidant enzymes and oxidative stress markers in aging // Exp. Gerontol. 2001. V.36. P.209-220.
- KOMURO I. et al. Mechanical loading stimulates cell hypertrophy and specific gene expression in cultured rat cardiac myocytes. Possible role of protein kinase C activation // J. Biol. Chem. 1991. V.266. P.1265-1268.
- LIN Y., CEACAREANU A.C., HASSID A.. Nitric oxide-induced inhibition of aortic smooth muscle cell motility: role of PTP-PEST and adaptor proteins p130cas and Crk // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2003. V.285. P.H710-H721.

*А.М.Оловников: Первопричина старения заключена в укорочении редумер–перихромосомных линейных молекул ДНК...*

MEISSNER C., MOHAMED S.A., VON WURMB N., OEHMICHEN M. The mitochondrial genome and aging // *Z. Gerontol. Geriatr.* 2001. V.34. P.447-451.

NATOLI G., SACCANI S., BOSISIO D., MARAZZI I. Interactions of NF-kappaB with chromatin: the art of being at the right place at the right time // *Nat Immunol.* 2005. V.6. P.439-445.

OLOVNIKOV A.M. A theory of marginotomy: The incomplete copying of template margin in enzymic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon // *J. Theor. Biol.* 1973. V.41. P.181-190.

PARK S.W., WEI L.N. Regulation of c-myc gene by nitric oxide via inactivating NF-kappa B complex in P19 mouse embryonal carcinoma cells // *J. Biol. Chem.* 2003. V.278. P.29776-29782.

PAVALKO F.M. et al. A model for mechanotransduction in bone cells: the load-bearing mechanosomes // *J. Cell Biochem.* 2003. V.88. P.104-112.

RUDEL D., SOMMER R.J. The evolution of developmental mechanisms // *Dev. Biol.* 2003. V.264. P.15-37.

SASTRE J., PALLARDO F.V., VINA J. Mitochondrial oxidative stress plays a key role in aging and apoptosis // *IUBMB Life.* 2000. V.49. P.427-435.

SCHAAP P. Guanylyl cyclases across the tree of life // *Front. Biosci.* 2005. V.10. P.1485-1498.

SKERRY T.M., SUVA L.J. Investigation of the regulation of bone mass by mechanical loading: from quantitative cytochemistry to gene array // *Cell Biochem. Funct.* 2003. V.21. P.223-229.

SKULACHEV V.P. Mitochondria, reactive oxygen species and longevity: some lessons from the Barja group // *Aging Cell.* 2004. V.3. P.17-19.

VAZIRI H., BENCHIMOL S. Reconstitution of telomerase activity in normal human cells leads to elongation of telomeres and extended replicative life span // *Curr. Biol.* 1998. V.8. P.279-282.

von ZGLINICKI T., PILGER R., SITTE N. Accumulation of single-strand breaks is the major cause of telomere shortening in human fibroblasts // *Free Radic. Biol. Med.* 2000. V.28. P.64-74.

WOLPERT L. One hundred years of positional information // *Trends Genet.* 1996. V.12. P.359-364.

WOLPERT L. Positional information in vertebrate limb development; an interview with Lewis Wolpert by Cheryll Tickle // *Int. J. Dev. Biol.* 2002. V.46. P.863-867.

WOLPERT L. The progress zone model for specifying positional information // *Int. J. Dev. Biol.* 2002. V.46. P.869-870.

YEGOROV Y.E., ZELENIN A.V. Duration of senescent cell survival in vitro as a characteristic of organism longevity, an additional to the proliferative potential of fibroblasts // *FEBS Lett.* 2003. V.541. P.6-10.