

TELOMERES AND TELOMERASE

A. A. BOGDANOV

Telomeres are DNA-protein structures that cap the end of eukaryotic chromosomes. Telomeric DNA typically consists of numerous tandemly repeated sequences which are synthesized by unusual RNA-containing enzyme, telomerase. The consequences of alterations in the telomere length and the telomerase activity for cell aging and tumour growth are discussed in this paper.

На концах линейных хромосом эукариот находятся специализированные ДНК-белковые структуры – теломеры. У большинства организмов теломерная ДНК представлена многочисленными короткими повторами. Их синтез осуществляется необычным РНК-содержащим ферментом теломеразой. В статье обсуждаются связь длины теломерных районов хромосом и активности теломеразы с процессами старения и злокачественного роста.

ТЕЛОМЕРЫ И ТЕЛОМЕРАЗА

А. А. БОГДАНОВ

Московский государственный университет
им. М.В. Ломоносова

Читатели “Соросовского Образовательного Журнала”, конечно, согласятся с утверждением, что одним из важнейших достижений экспериментальной биологии нашего века стало создание методов культивирования клеток животных и растений *in vitro*. С помощью этого метода клетки самых разнообразных тканей человека можно выращивать на специально подобранных питательных средах, подобно бактериям или другим одноклеточным организмам. Множество клеточных культур человека изначально получено из клеток раковых опухолей. Эти клетки могут делиться в культуре неограниченное число раз (поэтому их называют бессмертными, или иммортализованными). Биологи долгое время пребывали в уверенности, что в оптимальных условиях бесконечно долго могут делиться и нормальные клетки человека и животных (как в культуре, так и в организме).

Однако в начале 1960-х годов Леонард Хейфлик установил, что в клеточных культурах нормальные диплоидные (соматические) клетки человека способны делиться лишь ограниченное число раз. При этом предельное число делений (называемое также “лимитом Хейфлика”) сильно зависит от возраста индивидуума, которому эти клетки изначально принадлежали. Так, клетки, которые брали у новорожденных, делились в культуре 80–90 раз, а у 70-летнего человека – только 20–30 раз. Достигнув “лимита Хейфлика”, клетки переходят в состояние одряхления (которое в англоязычной, а теперь зачастую и в русской литературе называется сенесенсом, *senescence*), которое характеризуется резким изменением метаболизма, и в первую очередь нарушением репликации ДНК. Вслед за этим состоянием обычно следует гибель клеток.

В январе 1998 года средства массовой информации во всем мире буквально взорвались сообщениями о том, что группе американских ученых удалось заставить нормальные клетки человека преодолеть “лимит Хейфлика” почти вдвое. Вместо того чтобы состариться и умереть, клетки продолжали делиться и выглядели юными. При этом превращения их в раковые клетки (то есть злокачественной трансформации) не происходило: по всем признакам клетки, потерявшие способность стариться, были нормальными. В газетах немедленно появились статьи с заголовками вроде “Генетики уткнулись в бессмертие”, “Лекарства от старения будут доступны, как аспирин”, “Таблетки от старости становятся реальностью” и т.п.

Что же произошло на самом деле? Ученые из лабораторий Джерри Шейя, Вудринга Райта, работающие

под патронажем фирмы “Джерон корпорейшн” (“Geron Corporation”), с помощью изящных генетических манипуляций заставили в нормальных клетках человека работать фермент теломеразу, активность которой до этого была нулевой. Теломераза участвует в образовании теломер-специальных структур, расположенных на концах линейных хромосом эукариот. Таким образом, обновление теломер и стало причиной спасения клеток от одряхления.

Мы еще вернемся к этой замечательной работе. А вначале более подробно расскажем о том, что такое теломеры и теломераза.

ТЕЛОМЕРЫ

Во многих современных учебниках теломерами называют специализированные концевые районы линейной хромосомной ДНК, состоящие из многократно повторяющихся коротких нуклеотидных последовательностей. Это определение неполное. В состав теломер входят также многие белки, специфически связывающиеся с теломерными ДНК-повторами. Таким образом, теломеры (так же, как и все другие районы хромосомы эукариот) построены из дезоксирибонуклеопротеидов (ДНП), то есть комплексов ДНК с белками.

Существование специальных структур на концах хромосом было постулировано в 1938 году классиками генетики, лауреатами Нобелевской премии Барбарой Мак-Клинтон и Германом Мёллером. Независимо друг от друга они обнаружили, что фрагментация хромосом (под действием рентгеновского облучения) и появление у них дополнительных концов ведут к хромосомным перестройкам и деградации хромосом. В сохранности оставались лишь области хромосом, прилегающие к их естественным концам. Лишенные концевых теломер, хромосомы начинают сливаться с большой частотой, что ведет к тяжелым генетическим аномалиям. Следовательно, заключили они, естественные концы линейных хромосом защищены специальными структурами. Г. Мёллер предложил называть их теломерами (от греч. телос — конец и мерос — часть).

В последующие годы выяснилось, что теломеры не только предотвращают деградацию и слияние хромосом (и тем самым поддерживают целостность генома хозяйской клетки), но и, по-видимому, ответственны за прикрепление хромосом к специальной внутриядерной структуре (своеобразному скелету клеточного ядра), называемой ядерным матриксом (рис. 1). Таким образом, теломеры играют важную роль в создании специфической архитектуры и внутренней упорядоченности клеточного ядра. Более того, мы покажем, что наличие на концах хромосом специальной теломерной ДНК позволяет решить так называемую проблему концевой недорепликации ДНК.

Теломерная ДНК попала в поле зрения молекулярных биологов сравнительно недавно, когда были разработаны эффективные методы определения

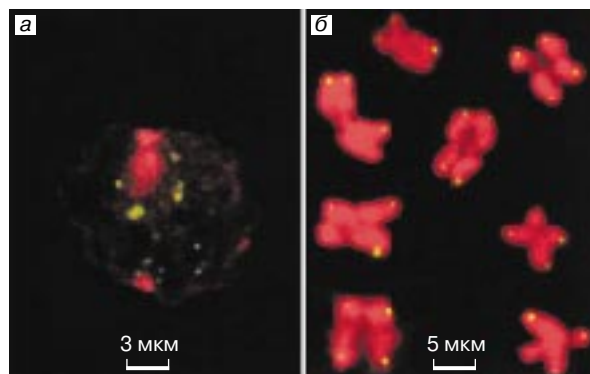


Рис. 1. Локализация теломер в клеточном ядре и на митотических хромосомах человека. Изображения получены с помощью флуоресцентной микроскопии. Флуоресцентную метку желто-зеленого цвета несут специфические белки теломер; ДНК в хромосомах окрашена в красный цвет: а – интерфазное ядро, из которого обработкой нуклеазами удалена основная часть ДНК. Светящиеся точки теломерных белков расположены там, где находится ядерный матрикс; б – митотические хромосомы. Хорошо видно расположение теломер на их концах

последовательности нуклеотидов в нуклеиновых кислотах. Первыми объектами исследования были одноклеточные простейшие (ресничная инфузория тетрахимена, в частности), поскольку из-за особенностей строения ядерного и хромосомного аппарата они содержат несколько десятков тысяч очень мелких хромосом и, следовательно, множество теломер в одной клетке (для сравнения: у высших эукариот на клетку приходится менее ста теломер).

Многократно повторяющиеся блоки в теломерной ДНК простейших состоят всего лишь из шести–восьми нуклеотидных остатков. При этом одна цепь ДНК сильно обогащена остатками гуаниловой кислоты (G-богатая цепь; у тетрахимены она построена из блоков TTGGGG), а комплементарная ей цепь ДНК соответственно обогащена остатками цитидиловой кислоты (C-богатая цепь).

У дрожжей повторяющиеся блоки в теломерной ДНК заметно длиннее, чем у простейших, и зачастую не столь регулярные. Каково же было удивление ученых, когда оказалось, что теломерная ДНК человека построена из TTAGGG-блоков, то есть отличается от простейших всего лишь одной буквой в повторе. Более того, из TTAGGG-блоков построены теломерные ДНК (вернее, их G-богатые цепи) всех млекопитающих, рептилий, амфибий, птиц и рыб. Столь же универсален теломерный ДНК-повтор у растений: не только у всех наземных растений, но даже у их весьма отдаленных родственников — морских водорослей он представлен последовательностью TTTAGGG. Впрочем, удивляться здесь особенно нечему, так как в теломерной ДНК не закодировано никаких белков (она не содержит генов), а у

всех организмов теломеры выполняют универсальные функции, речь о которых шла выше. Правда, как это часто бывает в живой природе, из этого общего правила есть редкие, но важные исключения. Наиболее известное из них — теломерная ДНК плодовой мухи дрозофилы. Она представлена не короткими повторами, а ретротранспозонами — подвижными генетическими элементами (подробнее о подвижных генетических элементах и роли ретротранспозонов в образовании теломер см. в статьях В.М. Глазера “Гомологичная генетическая рекомбинация” и “Генетическая рекомбинация без гомологии: процессы, ведущие к перестройкам в геноме” и В.А. Гвоздева “Подвижная ДНК эукариот. Ч. 1–2” в “Соросовском Образовательном Журнале” (1998. № 7, 8).

Очень важная характеристика теломерных ДНК — их длина. У человека она колеблется от 2 до 20 тыс. пар оснований (т.п.о.), а у некоторых видов мышей может достигать сотен т.п.о.

Было замечено, что у многих видов двуспиральная теломерная ДНК на самом конце содержит однотяжевой “хвост”. Этот однотяжевой район теломерной ДНК представлен ее G-богатой цепью и заканчивается свободной 3'-гидроксильной группой. Соответственно белки теломер принято подразделять на две группы: белки, которые связаны с однотяжевой теломерной ДНК, и белки, связанные с двутяжевой ДНК теломеры. Эти белки изучаются весьма интенсивно, но знаем мы о них еще мало. Нет сомнений в том, что теломерные белки участвуют во всех функциях теломер, поддерживая их структуру и регулируя длину теломерной ДНК (как мы увидим ниже, длина теломер — чрезвычайно важный параметр). Установлено, что некоторые из белков, ассоциированных с двуспиральной теломерной ДНК, регулируют активность определенных генов, повышая или подавляя их экспрессию. В качестве примера можно привести дрожжевой белок Rap1p. Этот ДНК-связывающий белок, несомненно, принимает участие в регуляции длины теломерной ДНК. В то же время, даже будучи в составе теломеры, он участвует в активации и репрессии транскрипции. Это означает, что изменения или нарушения в структуре теломер могут затрагивать не только их собственные функции, но и экспрессию жизненно важных генов, находящихся в других районах хромосом. Кроме того, важные для поддержания общей структуры хромосом белки располагаются на ДНК, непосредственно примыкающей к теломерной (иногда ее называют субтеломерной ДНК).

ТЕЛОМЕРЫ, А. ОЛОВНИКОВ И ПРОБЛЕМА “КОНЦЕВОЙ НЕДОРЕПЛИКАЦИИ ДНК”

Известно, что ДНК-полимеразы, синтезируя дочернюю цепь ДНК, прочитывают родительскую цепь в направлении от ее 3'-конца к 5'-концу. Соответственно дочерняя цепь синтезируется в направ-

лении 5' → 3'. В противоположном направлении синтез цепи ДНК фермент катализировать не может (рис. 2). Кроме того, ДНК-полимераза начинает синтез только со специального РНК-праймера — короткой РНК-затравки, комплементарной ДНК. После окончания синтеза ДНК РНК-праймеры удаляются, а пропуски в одной из дочерних цепей ДНК заполняются ДНК-полимеразой. Однако на 3'-конце ДНК такой пропуск заполнить быть не может, и поэтому 3'-концевые участки ДНК остаются однотяжевыми, а их 5'-концевые участки — недореплицированными. Отсюда ясно, что каждый раунд репликации хромосом будет приводить к их укорочению. Понятно, что прежде всего должна сокращаться длина теломерной ДНК.

Первым на проблему “концевой недорепликации ДНК” обратил внимание А.М. Оловников в 1971 году. Он высказал гипотезу о том, что потеря концевых последовательностей ДНК вследствие их недорепликации ведет к старению клетки. Иными словами, предполагалось, что процесс укорочения теломер и есть тот часовый механизм, который определяет репликативный потенциал “смертной” клетки, и когда длина теломер становится угрожающе короткой, этот механизм предотвращает дальнейшее деление клетки. А.М. Оловников предположил также, что в нестареющих клетках (а к ним кроме раковых относятся зародышевые, стволовые и другие генеративные клетки) должна существовать специализированная ферментативная система,

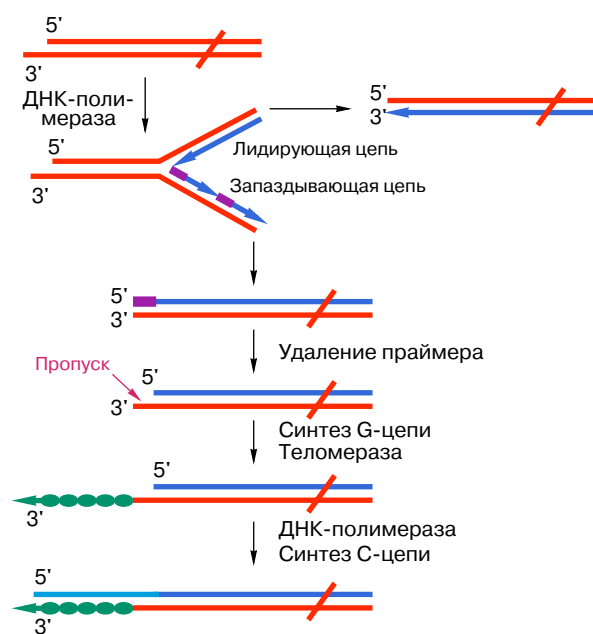


Рис. 2. Схема, иллюстрирующая возникновение недореплицированного 5'-конца линейной хромосомы и синтез на этом концевом участке теломерной ДНК с помощью теломеразы

которая контролирует и поддерживает длину теломерной ДНК.

Гипотеза А.М. Оловникова нашла убедительное подтверждение в последующие годы. Во-первых, было установлено, что теломеры нормальных (то есть обреченных на старение) клеток действительно укорачиваются на 50–60 нуклеотидных звеньев при каждом клеточном делении. Во-вторых, в 1984 году Э. Блэкберн и Э. Грайдер выделили фермент, который с помощью механизма, отличного от механизма реакций, лежащих в основе репликации ДНК, синтезирует теломерную ДНК. Этот фермент был назван теломеразой.

КАК РАБОТАЕТ ТЕЛОМЕРАЗА

Итак, основное назначение теломеразы — синтезировать тандемно повторяющиеся сегменты ДНК, из которых состоит G-цепь теломерной ДНК. Таким образом, она относится к классу ДНК-полимераз, причем оказалось, что теломераза — это РНК-зависимая ДНК-полимераза или обратная транскриптаза. Ферменты этого класса, синтезирующие ДНК на РНК-матрицах, очень хорошо известны молекулярным биологам. Они закодированы и содержатся в ретровирусах (например, в вирусе иммунодефицита человека, вызывающем заболевание СПИДом) и служат для синтеза ДНК-копий их геномов, который в ретровирусе представлен РНК. В клеточном геноме обратные транскриптазы закодированы в ретротранспозонах.

РНК, используемая теломеразой для синтеза теломерной ДНК в качестве матрицы, входит в состав этого фермента. В этом уникальность теломеразы: на сегодня это единственная известная РНК-содержащая обратная транскриптаза. Теломеразные РНК у разных организмов сильно различаются по длине и структуре. Теломеразы простейших содержат РНК длиной в 150–200 нуклеотидных остатков (н.о.), длина теломеразной РНК человека — 450 н.о., в то время как теломераза дрожжей содержит аномально длинную РНК (около 1300 н.о.). Как и любая другая РНК клетки, теломеразная РНК обладает специфической вторичной и третичной структурой. Вторичная структура изолированной теломеразной РНК достоверно установлена только для теломераз простейших. Пространственная структура теломеразной РНК в составе ферментативного комплекса пока еще неизвестна.

Матричный участок представлен в теломеразной РНК только один раз. Его длина не превышает длину двух повторов в теломерной ДНК, которые он кодирует и которым он, разумеется, комплементарен.

Так как теломераза синтезирует сегменты ДНК, повторяющиеся много раз, используя только один сегмент своей РНК, она должна обладать способностью периодически (после завершения синтеза каждого повтора) перемещать (транслоцировать) матричный участок в район 3'-конца синтезируе-

мой теломерной ДНК. Источником энергии для такого перемещения, по-видимому, служит сама реакция синтеза цепи теломерной ДНК, поскольку дезоксинуклеозидтрифосфаты — субстраты этой реакции — высокоэнергетические вещества.

На рис. 3 изображена общепринятая схема механизма синтеза теломерных повторов, катализируемого теломеразой. На первой стадии теломераза находит 3'-конец теломерной ДНК, с которым часть матричного участка теломеразной РНК образует комплементарный комплекс. При этом теломераза использует 3'-конец хромосомной ДНК в качестве праймера. Далее наступает очередь РНК-зависимой ДНК-полимеразной активности теломеразы. Она обеспечивается специальной субъединицей теломеразы, которая по устройству своего каталитического центра во многом сходна с обратными транскриптазами ретровирусов и ретротранспозонов. Когда синтез ДНК-повтора заканчивается, происходит транслокация, то есть перемещение матрицы и белковых субъединиц фермента на заново синтезированный конец теломерной ДНК, и весь цикл повторяется вновь.

Знакомство даже с весьма схематичным описанием механизма теломеразной реакции (см. рис. 3) приводит к заключению, что двумя компонентами — обратной транскриптазой и теломеразной РНК — для ее осуществления обойтись нельзя. Нет сомнений в том, что в его составе должны быть субъединица, отвечающая за поиск и связывание 3'-конца хромосомы (и выполняющая таким образом своеобразную якорную функцию); субъединица, ответственная за транслокацию; субъединицы, связывающие продукт реакции (однотяжевую ДНК). В составе теломеразы обычно обнаруживается и белковая субъединица с нуклеазной активностью, которая,

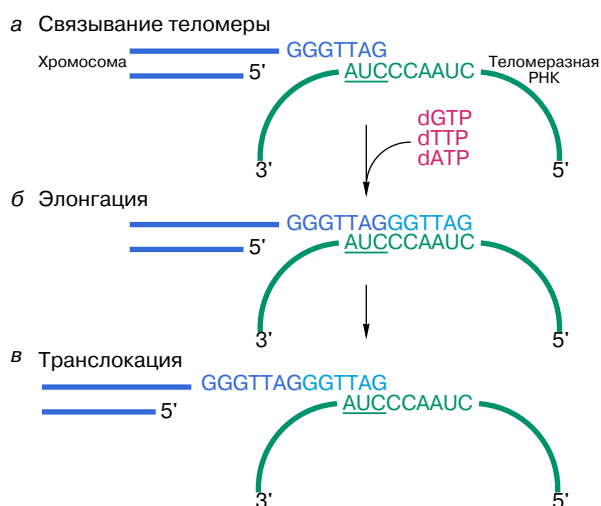


Рис. 3. Основные этапы синтеза одного теломерного ДНК-повтора теломеразой

по-видимому, отщепляет от 3'-конца теломерной ДНК один за другим несколько нуклеотидов до тех пор, пока на этом конце не окажется последовательность, комплементарная нужному участку матричного сегмента теломеразной РНК. Эти субъединицы теломеразы, выполняющие разнообразные функции в ходе синтеза G-цепи теломерной ДНК, изображены на рис. 4, на котором приведена гипотетическая структура теломеразы дрожжей. Нужно еще раз подчеркнуть, что полный белковый состав фермента не известен до сих пор ни в одном случае. Поэтому в табл. 1 приведены характеристики только хорошо изученных белковых субъединиц нескольких теломераз.

Широкое распространение теломераз среди эукариот говорит о том, что механизм синтеза теломерной ДНК, который мы наблюдаем у современных организмов, возник очень давно. Более того, эволюционно-генетический сравнительный анализ нуклеотидных последовательностей генов катали-

тических субъединиц теломераз и других обратных транскриптаз показывает, что этот механизм мог существовать еще до появления первых эукариотических клеток.

C-цепь теломерной ДНК синтезируется с помощью обычной ДНК-полимеразы (см. рис. 2). Поэтому 3'-концевой участок G-цепи, на котором, по-видимому, первоначально была РНК-затравка, в конечном итоге остается в однотяжевом состоянии (то есть в принципе он готов к тому, чтобы теломераза нарастила на нем новый повтор).

ТЕЛОМЕРАЗА, РАК И СТАРЕНИЕ

Рассмотрим данные о длине теломерной ДНК и активности теломеразы в различных клетках человека, приведенные в табл. 2.

Высокая теломеразная активность наблюдается в половых клетках человека в течение всей его жизни. Соответственно их теломеры состоят из наибольшего числа ДНК-повторов и содержат все необходимые

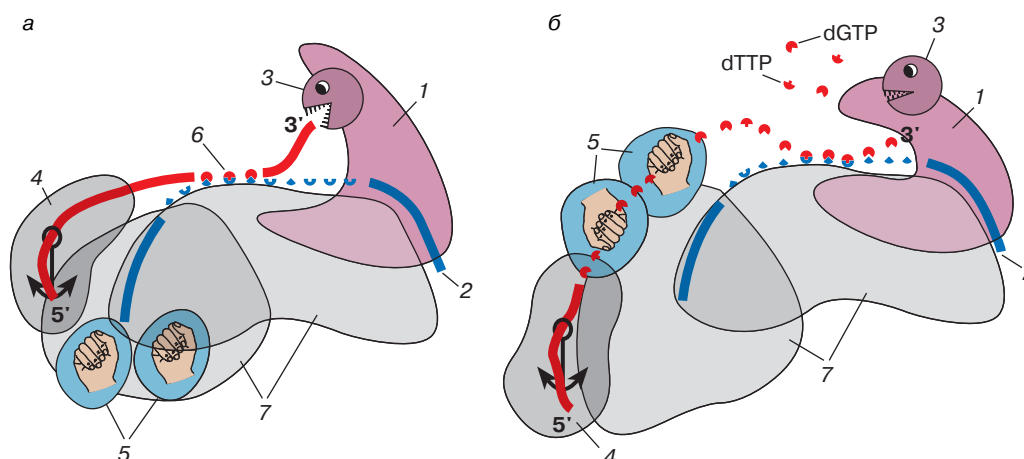


Рис. 4. Гипотетическая структура теломеразы дрожжей по А.В. Петрову: а – нуклеазная субъединица (3) теломеразы «объедает» 3'-конец хромосомной ДНК, тем самым превращает его в праймер для ДНК-полимеразной реакции; б – синтез ДНК-повтора на РНК-матрице. 1 – обратная транскриптаза, 2 – теломеразная РНК, 3 – нуклеаза, 4 – «якорная» субъединица, 5 – субъединица, связывающая вновь синтезированную однотяжевую ДНК, 6 – комплементарный РНК-ДНК-комплекс, 7 – другие субъединицы теломеразы

Таблица 1. Характеристики некоторых белковых субъединиц теломераз различных организмов

Организм	Белок	Длина, а.к.	Масса, kDa	Функция
Инфузория <i>Tetrahymena thermophila</i>	Tt-TERM	1117	133	Обратная транскриптаза
	p80	807	80	Взаимодействует с p95 и теломеразной РНК
	p95	943	95	Взаимодействует с одноцепочечной теломерной ДНК
Инфузория <i>Euplotes aediculatus</i>	p123	1031	123	Обратная транскриптаза
Дрожжи <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	EST2	885	103	Обратная транскриптаза
Мышь <i>Mus musculus</i>	MTERT	~1090	130	Обратная транскриптаза
	TP1	2652	240	Аналог p80
	HTERT	~1060	127	Обратная транскриптаза
Человек <i>Homo sapiens</i>	TP1	2627	260	Аналог p80 (возможно, предохраняет теломеразную РНК от деградации в соматических клетках)

Таблица 2. Длина теломерной ДНК и активность теломеразы в клетках человека

Тип клеток	Теломеры, т.п.н.	Теломеразная активность
Половые	15–20	Высокая
Соматические	10–12 при рождении, уменьшаются с возрастом	Отсутствует
Раковые	4–6, 10–15	Присутствует в 80% случаев

белки для нормальной пролиферации клеток. Аналогичная ситуация наблюдается и для стволовых клеток. Напомним, что стволовые клетки делятся неограниченно долго. Однако у стволовой клетки всегда есть возможность дать две дочерние клетки, одна из которых останется стволовой (“бессмертной”), а другая вступит в процесс дифференцировки. Благодаря этому стволовые клетки служат постоянным источником разнообразных клеток организма. Например, стволовые клетки костного мозга дают начало гемопоэзу — процессу образования клеток крови, а из базальных клеток эпидермиса происходят разнообразные клетки кожного покрова. Как только потомки половых или стволовых клеток начинают дифференцироваться, активность теломеразы падает и их теломеры начинают укорачиваться. В клетках, дифференцировка которых завершена, активность теломеразы падает до нуля, и, как мы уже отмечали, с каждым клеточным делением они с неизбежностью приближаются к состоянию сенесенса (перестают делиться). Вслед за этим наступает кризис, и большинство клеток погибают (рис. 5). Эта картина характерна для подавляющего большинства известных культур клеток эукариот. Однако и здесь есть редкие, но важные исключения: теломеразная активность обнаруживается в таких “смертных” клетках, как макрофаги и лейкоциты.

Недавно было установлено, что нормальные соматические клетки потому лишены теломеразной активности, что в них полностью подавлена экспрессия гена ее каталитической субъединицы (обратной транскриптазы). Другие же составляющие теломеразы, включая теломеразную РНК, образу-

ются в этих клетках, хотя и в меньших количествах, чем в их “бессмертных” прародителях, но постоянно (или, как говорят, конститутивно). Открытие этого важного факта Дж. Шеер, В. Райтом и их сотрудниками и стало основой для той сенсационной работы по преодолению “лимита Хейфлика”. Действительно, все остальное было уже делом техники (хотя и очень непростой).

В нормальные соматические клетки были внесены гены теломеразной обратной транскриптазы с помощью специальных векторов, сконструированных из вирусных ДНК. Уровень экспрессии гена в эукариотической клетке зависит от многих факторов, в том числе от белков — факторов транскрипции, связывающихся со специализированными участками ДНК, расположенными в хромосоме по соседству с этим геном. Геномы вирусов, которым нужно быстро размножиться в клетке-хозяине, несут в себе участки ДНК, способные во много раз усилить экспрессию того или иного гена. Исследователи позаботились о том, чтобы в их конструкциях ген теломеразной обратной транскриптазы человека оказался в окружении именно таких участков вирусной ДНК. Результаты их экспериментов можно суммировать кратко: клетки, в которых теломераза поддерживала длину теломер на уровне, характерном для молодых клеток, продолжали делиться и тогда, когда контрольные клетки (без теломеразы) дряхлели и умирали.

В этой и аналогичной ей работах особенно тщательно контролируется отсутствие в культуре клеток раковых клеток¹. Известно, что клетки большинства исследованных на сегодня раковых опухолей характеризуются достаточно высокой активностью теломеразы, которая поддерживает длину теломер на постоянном уровне (см. табл. 2). Этот уровень заметно ниже, чем, например, у эмбриональных клеток, но он достаточен, чтобы обеспечить безграничное деление раковых клеток в культуре. Существует

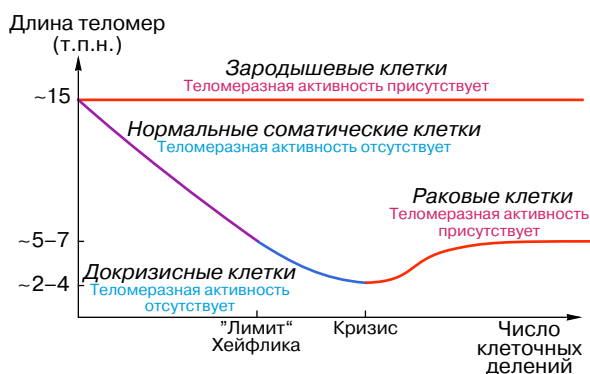


Рис. 5. Схема, иллюстрирующая связь длины теломерной ДНК и активности теломеразы с особенностями клеточного деления различных типов клеток

¹ В процессе подготовки настоящей статьи к печати в научной литературе появилось несколько статей, в которых скептически оценивались результаты сенсационной работы по преодолению “лимита Хейфлика”. Авторы критиковали главным образом за то, что они не привели убедительных доказательств отсутствия ракового перерождения клеток с “ожившей” теломеразой. В начале 1999 года те же авторы опубликовали подробную статью, в которой они приводят такие доказательства. Они сообщили также, что нормальные клетки с активной теломеразой вместо 50–60 прошли более 220 циклов деления. Более того, они активировали теломеразу в клетках живых мышей, и ни у одной из них не возникло злокачественных опухолей.

гипотеза, у которой немало сторонников, предполагающая, что потеря теломеразной активности соматическими клетками современных организмов есть благоприобретенное в процессе эволюции свойство, уберегающее их от злокачественного перерождения.

Сравнительно небольшая длина теломер у большинства раковых клеток наводит на мысль о том, что они происходят из нормальных клеток, достигших предкризисного состояния. Как мы уже отмечали, это состояние характеризуется нарушением регуляции многих биохимических реакций. В таких клетках происходят многочисленные хромосомные перестройки, которые в том числе ведут и к злокачественной трансформации (более подробно о происхождении злокачественных опухолей см. в статье Г.И. Абелева “Что такое опухоль”: Соросовский Образовательный Журнал. 1997. № 10). Большинство этих клеток погибают, но в части из них в результате случайных мутаций может активироваться постоянная экспрессия генов теломеразы, которая будет поддерживать длину теломер на уровне, необходимом и достаточном для их функционирования (см. рис. 5).

Некоторое время вызывал недоумение тот факт, что примерно пятая часть проанализированных раковых опухолей и клеток вообще не содержала активной теломеразы. Оказалось, однако, что длина теломер в них поддерживается на должном уровне. Таким образом, в этих клетках действует другой (не теломеразный, а скорее рекомбинационный) механизм образования теломерной ДНК (см. статью В.М. Глазера “Гомологичная генетическая рекомбинация”: Соросовский Образовательный Журнал. 1998. № 7). Иными словами, такие клетки находятся в том же ряду исключений из правила, что и дрожжи.

ВМЕСТО ЗАКЛЮЧЕНИЯ

Какие же практические выводы следуют из того, что на сегодняшний день удалось узнать о связи между активностью теломеразы, раковым ростом и старением клеток. Казалось бы, они лежат на поверхности: не хочешь стареть — активируй теломеразу; хочешь убить раковую опухоль — убей в ней сначала теломеразу.

Легковесность первого вывода (а именно его подхватили средства массовой информации) очевидна: между культурой клеток и клеточной тканью, а тем более организмом дистанция огромного размера. Еще не пришло время всерьез обсуждать проблему получения трансгенных органов человека для пересадки их больным людям (хотя теоретически это, конечно, возможно). А главное, процесс старения не только организма, но и клетки — это исключительно сложный комплекс изменений во множестве биохимических реакций, и его вряд ли можно повернуть вспять, воздействуя только на какую-то одну из них. В то же время существуют вполне

реальные планы активировать теломеразу в клетках кожи, которую пересаживают пациентам с сильными ожогами, и тем самым активировать их рост. Или попытаться тем же путем “омолодить” клетки сетчатки глаза, взяв их у пациента, страдающего помутнением сетчатки (а это широко распространенное заболевание у пожилых людей, ведущее к слепоте), и затем вернуть назад.

Что же касается разработки методов избирательного подавления теломеразной активности в раковых опухолях, то сейчас это важное направление в поиске новых средств борьбы со злокачественными заболеваниями. Пока большинство работ связано с испытанием ингибиторов обратных транскриптаз (каталитических субъединиц теломераз). Опыт борьбы со СПИДом, где пытаются решить аналогичную задачу, говорит о том, что определенные надежды найти такое лекарство есть. Главная трудность заключается в том, что каталитическая субъединица теломеразы — это одна из ДНК-полимераз и искомый ингибитор должен быть направлен именно на теломеразную ДНК-синтезирующую активность. В противном случае он будет токсичен для нормальных клеток.

Более перспективными кажутся недавно появившиеся работы, в которых описано избирательное подавление теломеразной РНК, вызывающее гибель раковых клеток в культуре. В нормальных клетках, как это мы отмечали выше, теломеразная РНК синтезируется, но эти клетки лишены теломеразной активности и, скорее всего, теломеразная РНК им не нужна.

Изучение тонкой структуры теломер и механизма действия теломераз находится еще только в начальной стадии. Однако они привлекают к себе огромный интерес исследователей, работающих в самых разных областях биологии и медицины, и здесь уже в ближайшее время можно ждать новых интересных открытий.

Автор выражает благодарность А.В. Петрову за помощь в подготовке рисунков к этой статье.

РЕКОМЕНДОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Альбертс Б., Брей Б., Льюис Дж. и др. Молекулярная биология клетки. М.: Мир, 1994. Т. 1—3.
2. Теломера, теломераза, рак и старение // Биохимия. 1997. Т. 62, № 11.

* * *

Алексей Алексеевич Богданов, доктор химических наук, профессор, действительный член РАН, зав. отделом Института физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ, зав. кафедрой химии природных соединений химического факультета МГУ. Область научных интересов — ДНК- и РНК-белковые комплексы и их участие в экспрессии генетической информации. Автор и соавтор около 170 научных статей, четырех учебников и двух монографий.