© К. Н. Чичинадзе, Дж. В. Ткемаладзе, 2008
Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 3. С. 367–371
УДК 577.71

К. Н. Чичинадзе[1, 2], Дж. В. Ткемаладзе[1]

ЦЕНТРОСОМНАЯ ГИПОТЕЗА КЛЕТОЧНОГО СТАРЕНИЯ И ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ

[1] Институт физиологии И. Бериташвили, Грузия, 0160 Тбилиси, ул. Готуа, 14; [2] Тбилисский государственный университет, Грузия, 0128 Тбилиси, пр. Чавчавадзе, 1; e-mail: chichinadze@biphysiol.ge

Статья посвящена анализу центросомной гипотезы старения клеток в свете новых данных об обнаружении центросомной РНК, а также данных о роли материнской и дочерних центросом в процессах асимметрического деления стволовых клеток. Предполагается, что эти данные подтверждают функцию центросомы как центральной структуры, определяющей наступление возрастных изменений и дифференциации клеток. Приведены дополнительные аргументы о принципиальной непротиворечивости теломерной и центросомной гипотез старения клеток.

Ключевые слова: центросома, старение клеток, дифференциация, РНК

В настоящее время известно более 300 разновидностей теории старения, но ни одна из них не дает полного понимания процессов старения на клеточном и субклеточном уровнях [25]. Возможно, и не стоило к такому огромному количеству теорий добавлять еще одну, если бы не уверенность в ее необходимости. Предложенная нами ранее гипотеза связывает регуляцию процессов репликативного старения и дифференциации клеток с центросомой [21, 55]. После выхода этих публикаций в литературе накопилось определенное количество новых данных. Эти результаты, вместе с новыми деталями, мы и представляем в статье.

Старение — сложное явление [1]. Когда о нем говорят, могут подразумевать старение либо целого организма, либо отдельных клеток [54]. В свою очередь, старение делящихся клеток — это одно (так называемое репликативное), а старение практически неделящихся клеток (так называемое постмитотическое) — совсем другое явление. Старение клеток может быть вызвано как влиянием внешних факторов и внутренних причин — например мутаций (так называемое ускоренное старение), так и чисто внутренними механизмами (нормальное старение) [40]. Возможно, из-за такой гетерогенности феномена старения и не удается создать единую теорию?

Старение, о котором мы будем вести речь ниже, представляет собой опосредованное внутриклеточными механизмами нормальное, репликативное старение клеток, преимущественно *in vitro*. Почему же *in vitro*, а не *in vivo*? Возможно, системные эффекты целого организма и его отдельных компонентов изменяют внутриклеточные часы — по крайней мере ускоряя их ход. Поэтому мы и хотим рассмотреть механизмы внутриклеточного старения как бы в чистом виде.

Как известно, основное количество теорий связывают с ДНК инициацию процессов дифференциации и старения. Конечно, процессы, протекающие в клетке, невозможно представить без участия ДНК, но, вместе с тем, накоплено большое количество фактов о важной роли в данных процессах эпигенетических, цитоплазматических факторов (см. их обзор в [21]). В частности, ясно, что если бы «факторы старения» находились в ядре, то феномена клонирования не существовало бы, поскольку возраст клеток клонированного организма был бы равен возрасту клетки-донора ядра. Существование явления репрограммирования ядра доказывает существование структуры, которая как бы заново заводит внутриклеточные часы, а также участвует в инициации процессов клеточной дифференциации.

До появления теломерной гипотезы в моделях клеточного старения фактически игнорировались процессы, участвующие в клеточном делении. А ведь сам факт существования ограниченного *репликативного* потенциала клетки (так называемый лимит Хейфлика) может быть объяснен только непосредственным участием факторов деления клетки. То есть счетчиком числа клеточных делений (а через них и фактором, опосредующим репликативное старение клетки) **должна** являться структура, которая играет центральную роль в делении клетки. Кроме этого, для того, чтобы объяснить явление репрограммирования ядра при клонировании (как уже указывалось выше), она должна быть расположена в цитоплазме.

Центральную роль в процессах клеточного деления играет центросома [32], и она расположена в цитоплазме. Поэтому с ней мы и связали процессы наступления возрастных изменений и дифференци-

ации делящихся клеток многоклеточных животных [21, 55].

Рассмотрим вкратце несколько аргументов в пользу нашей гипотезы. Более детально они были проанализированы в обзоре [21].

Факты, подтверждающие важную роль центросомы во многих клеточных процессах, условно можно разделить на две группы: 1) данные о непосредственном участии центросомы, и 2) данные об участии цитоскелета. Поскольку центросома представляет собой центр организации микротрубочек, а именно микротрубочки регулируют образование различных структур из актиновых микрофиламентов, детерминируя места полимеризации актина и расположение пучков микрофиламентов, получается, что именно микротрубочки определяют динамическую архитектуру цитоскелета и всей клетки [3, 7, 50].

Несмотря на использование в отношении центросомы таких терминов, как «клеточный концертмейстер» [22] и «командный центр клеточного контроля» [32], идея о центральной роли центросомы в процессах дифференциации и репликативного старения все же не была сформулирована, хотя в литературе накоплено определенное количество таких (пусть и косвенных) данных. В частности, было показано, что изменение структуры центросомы служит ранним маркером дифференциации клеток. Оказалось, что в энтероцитах ворсинки у мышей инволюция центросомы начинается тогда, когда уровень синтеза РНК и белка еще не начал изменяться [13]. Сначала изменяется центросома, а потом происходят изменения в синтезе нуклеиновых кислот [14].

И при терминальной дифференциации большинства клеток происходит утрата свойств центросомы [17]. Возможно, достижение центросомой определенного статуса и есть причина необратимой дифференциации клеток.

Даже факт вхождения клетки в митоз при удалении центросомы/центриолей не является опровержением важной роли центросомы, поскольку, по мнению многих авторов, остающийся в безцентриолярной клетке перицентриолярный материал способен взять на себя данную функцию [32].

Известно также, что центросома задает последовательность прохождения клеткой всех фаз клеточного цикла [4, 16, 39]. Хотя авторы указанных исследований писали о влиянии центросомы на один-единственный клеточный цикл, но регулятор одного-единственного цикла, в принципе, может регулировать и все остальные.

Что касается цитоскелета, то здесь много данных, говорящих о важнейшей роли этой структуры. В частности, именно цитоскелет, как некий процессор команд, координирует клеточный метаболизм [11], характер дробления [49] и объединения клеток в ткань [3, 38]. Цитоскелет проводит в клеточное ядро как внешние сигналы, так и эндогенные влияния [9, 18, 19], причем эта система функционирует независимо от одновременной активности генома [10]. А изменения в структуре цитоскелета могут модулировать конфигурацию хроматина и экспрессию генов [8, 35]. Недавние исследования также подчеркивают ключевую роль цитоскелета в высвобождении активных форм кислорода из митохондрий, что служит основой запуска апоптоза и процессов старения [36].

Исходя из этих данных, ясно, что центросома, как непосредственно, так и через цитоскелетные структуры, может регулировать вышеуказанные процессы.

Хотя фактов, говорящих о правоте нашей гипотезы (или, по крайней мере, о праве на существование такой гипотезы), довольно много, но здесь мы не собираемся приводить всю аргументацию за и против, — она рассмотрена в обзоре [21]. Мы всего лишь собираемся подкрепить новыми фактическими данными некоторые выводы гипотезы.

Центросомная гипотеза и асимметричность деления клеток. Одной из фундаментальных проблем клеточной биологии и биологии развития является объяснение механизмов асимметрического деления клеток. Особенно это касается деления стволовых клеток. Известно, что для сохранения определенного баланса между дифференцированными и стволовыми клетками у последних есть способность делиться асимметрично, продуцируя одну стволовую и одну дифференцирующуюся клетку [43]. До сих пор механизмы этого процесса оставались труднообъяснимыми. То же самое можно сказать и об асимметричности деления зиготы.

Поскольку проблема асимметричности деления, как зиготы, так и стволовых клеток, фактически является частью более общей проблемы дифференциации клеток, а, согласно нашей гипотезе, именно центросома определяет направленность данного процесса, то объяснение этой асимметричности должно быть найдено в рамках центросомной гипотезы.

Известно, что наличие структурных компонентов хвоста спермия в цитоплазме яйца влияет на дальнейшую судьбу этого района. Полагают, что бластомер, получивший этот участок цитоплазмы яйца, быстрее вступает во второе деление дробления, чем сестринский бластомер [20]. Возможно, именно этот механизм и лежит в основе того, что зародышевые клетки, содержащие исходно оди-

наковое количество генетического материала, впоследствии принимают столь несхожие обличия. Ядерные структуры не могут напрямую влиять на данный процесс, поскольку геном одноклеточного зародыша транскрипционно неактивен [5].

Данный феномен мы объяснили наличием (пусть даже в дезинтегрированном виде) в этом районе центриолярных структур спермия [21], поскольку двигательная основа жгутика хвоста — аксонема берет начало от дистальной центриоли [6].

Исходя из этих соображений, логично было предположить, что и асимметричность деления стволовых клеток (как часть общего процесса дифференциации) тоже связана с центросомой.

Исследования, проведенные на герминативных клетках самцов *Drosophila melanogaster*, показали, что те дочерние клетки стволовых клеток, которые идут по пути дифференциации, содержат дочернюю центросому, а те дочерние клетки, которые не теряют своих стволовых свойств, содержат материнскую центросому [53, 56]. Парадоксальность полученных результатов заставила исследователей поставить важный вопрос: является ли разная центросомная наследственность тем секретом функционирования стволовых клеток, которую так долго искали [53]? И хотя авторы проявляют осторожность, отвечая на данный вопрос, все же результаты этих экспериментов фактически не допускают других интерпретаций. Тем не менее, сами авторы связывают данный эффект с цитоскелетом, но поскольку в формировании цитоскелета основное участие принимают микротрубочковые структуры и центросома [23, 51], получается, что даже это объяснение в конечном счете приводит к центросоме.

Но для того, чтобы объяснить асимметричность деления клеток, центросомы должны различаться. В литературе есть много данных, указывающих на то, что на биохимическом уровне существует определенная разница между материнской и дочерней центросомой. В частности, материнские центросомы содержат структуры и белки, которые отсутствуют у дочерних центросом [33, 45, 53]. И это превосходный аргумент в пользу идеи определения центросомой статуса клетки. Ясно, что если центросомы сами были бы идентичными, тогда встал бы вопрос о том, как идентичные структуры могут определять *разную* судьбу дочерних клеток. Следовательно, по крайней мере чисто теоретически, центросома способна определять судьбу клетки.

Центросомная гипотеза и некоторые виды РНК. Важнейшее место в нашей концепции занимают центросомно/цитоскелетные механизмы хранения и воспроизведения информации. Нами были приведены данные о нескольких таких возможных механизмах [21] и высказана гипотеза об участии коротких интерферирующих РНК (*siRNA*) и микроРНК (*microRNA*) в этом процессе. Известно, что первые данные о содержании в центросоме нуклеиновых кислот появились в 50–60-е гг. XX в. Правда, тогда не удалось достоверно показать существование нуклеиновых кислот в центросоме. Хотя данная идея не теряла привлекательности в свете теории Л. Маргулис о происхождении центросомы от предков спирохеты [50], нуклеиновые кислоты продолжали искать и в 1970–80-е гг. Тогда же удалось показать, что ДНК не содержится в центросоме, но об РНК все еще не было достоверных данных, пока, наконец, в 2006 г. группе исследователей не удалось выделить пять разных РНК из центросомы ооцитов моллюска *Spisula solidissima*, которую они обозначили как *cnRNA* (centrosomal *RNA*). Всесторонний анализ показал, что *cnRNA* не является частью ядерного генома и информации о ней не содержится в известных базах данных. Их размер колеблется в диапазоне 600–900 пар оснований [24, 46]. Их маленькая длина может указывать на принадлежность к малым РНК. Как известно, короткие интерферирующие РНК способны строго избирательно инактивировать экспрессию генов на посттранскрипционном уровне в клетках различных организмов, включая млекопитающих [2, 34, 41]. МикроРНК также играют незаменимую роль в регуляции экспрессии важнейших генов у беспозвоночных [28] и позвоночных [29, 42]. У дрозофилы они участвуют в регуляции клеточного цикла и апоптоза [37], у человека — в процессах пролиферации [12, 44].

Если *cnRNA* относится к малым интерферирующим РНК, то, возможно, такая регулирующая функция может быть и у нее. Данный тезис может быть косвенным подтверждением справедливости нашей гипотезы. В еще большей мере это касается *miRNAs*. Дело в том, что последовательности *miRNA* достаточно консервативны у родственных организмов [26], тем более что ученые высказали предположение о консервативности структуры *cnRNA* [24]. С другой стороны, хорошо известно и о консервативности всех центриолярных структур [47].

Видимо, открытие *cnRNA*, а в будущем идентификация их свойств, может послужить хорошей иллюстрацией правоты нашей гипотезы.

Центросомная и теломерная теории старения: существует ли между ними связь? Данный вопрос очень важен, поскольку механизмы репликативного старения клеток детально изучены. Установлено довольно четко, что старение клеток *in vitro* связано с теломерами. Не противоречит ли тогда наша гипотеза теломерной теории старения?

Мы довольно детально рассмотрели этот вопрос и в предыдущей статье [21], но в связи с некоторыми данными, не учтенными тогда, хотим вернуться к нему.

Как известно, белок танкираза участвует в контроле теломер [15], а она сама подвергается активации MAP-киназой [30]. Регуляция активности MAP-киназы осуществляется через *Ras*-MAPK путь [15]. С другой стороны, известно, что с концов микротрубочек выделяется *Rac* [48], участвующий в реализации эффектов *Ras*. Более того, установлено, что одной из важнейших клеточных структур, с которыми связывается танкираза во время митоза, является центросома [52]. Важность такого связывания танкиразы подчеркивает следующий факт. Известно, что в течение клеточного цикла наблюдаются серьезные изменения во внутриклеточной локализации танкиразы, в то время как ее уровень остается неизменным [52]. Получается, что важен не общий уровень танкиразы (который регулируется величиной генной экспрессии), а характер его распределения внутри клетки, что является функцией центросомы и других субклеточных структур, с которыми она связывается. Авторов указанной статьи очень удивил факт наличия белка, который связан как с теломерами, так и с центросомой. По их данным, это единственная статья, где указывается на существование связи между теломерами и центросомой во время митоза. Ведь в норме не теломеры, а центромеры связаны с митотическими центросомами. По мнению авторов, очень трудно найти объяснение этому феномену [52]. Согласно же нашей гипотезе, существование связи между теломерами и центросомой, вероятно, является тем механизмом, с помощью которого центросома участвует в регуляции уровня теломер и, тем самым, процессов репликативного старения. Хотя причина существования связи между центросомой и теломерами во время митоза остается непонятной, но и функция такой связи и при мейозе тоже малопонятна [52]. Как известно, в клетках млекопитающих в профазе мейоза I теломеры образуют структуру «букета». В данной структуре образуются связи между центросомой и теломерами [27, 51]. Определяющим фактором в «букете» клеток животных является именно эта связь [31, 57]. Причем и здесь авторы отмечают, что функция связи между центросомой и теломерами в «букете» остается неясной [31]. Существование связей между центросомой и теломерами, необъяснимое с позиций современных концепций, довольно логично выглядит в рамках нашей гипотезы — как некое доказательство существования модифицирующего влияния центросомы на теломерные структуры.

Итак, мы попытались показать совместимость нашей гипотезы об определяющей роли центросомы в важных клеточных процессах с новыми данными, малопонятными вне этой гипотезы. Вероятно, центросома и на самом деле участвует в наступлении возрастных изменений и дифференциации клеток.

***

Выражаем благодарность А. В. Халявкину за внимательное прочтение нашей статьи и за высказанные им замечания.

Литература

1. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2003.

2. Аравин А. А., Вагин В. В., Наумова Н. М. и др. Явление РНК-интерференции и развитие организма // Онтогенез. 2002. Т. 33. № 5. С. 349–360.

3. Васильев Ю. М. Опухолевые морфологические трансформации и их нормальные аналоги // Вестн. РАМН. 2001. № 9. С. 74–77.

4. Воробьев И. А., Драчев В. А., Ченцов Ю. С. Инактивация центросом в митозе лазерным микрооблучением // Биополимеры и клетка. 1988. Т. 4. № 6. С. 313–321.

5. Воронина А. С. Трансляционная регуляция в раннем развитии // Успехи биол. химии. 2002. Т. 42. С. 139–160.

6. Гилберт С. Биология развития (пер. с англ.). Т. 1. М.: Мир, 1993.

7. Домнина Л. В., Иванова О. Ю., Васильев Ю. М. Влияние микротрубочек на морфологию монослоя фибробластов и его внеклеточного матрикса // Цитология. 1996. Т. 38. № 3. С. 300–304.

8. Егорова А. Б., Успенская Ю. А., Михуткина С. В., Ставицкая Е. Ю. Повреждение цитоскелета и клеточных мембран при апоптозе // Успехи соврем. биол. 2001. Т. 121. № 5. С. 502–510.

9. Запара Г. А., Симонова О. Г., Жарких А. А., Ретушняк А. С. Влияние динамического состояния цитоскелета на нейрональную пластичность // Рос. физиол. журн. 1999. Т. 85. № 1. С. 128–138.

10. Исаева В. В. Эпигенетическая память цитоплазмы: яйцо, бластомеры, соматические клетки // В кн.: Аналитические аспекты дифференцировки / Под ред. Д. А. Воронова, О. Т. Демкина и др. М.: Наука, 1991.

11. Исаева В. В., Преснов Е. В. Топологическое строение морфогенетических полей. М.: Наука, 1990.

12. Катохин А. В., Кузнецова Т. Н., Омельянчук Н. А. миРНК — новые регуляторы активности генов у эукариот // Вестн. ВОГиС. 2006. Т. 10. № 2. С. 241–272.

13. Комарова Ю. А., Воробьев И. А. Ультраструктура клеточного центра в энтероцитах у эмбрионов и новорожденных мышей // Онтогенез. 1994. Т. 25. № 2. С. 76–88.

14. Комарова Ю. А., Воробьев И. А. Строение центросомы в энтероцитах в гистогенезе кишки мыши // Онтогенез. 1995. Т. 26. № 5. С. 390–399.

15. Куимов А. Н. Белковые компоненты теломерного нуклеопротеидного комплекса (обзор) // Биохимия. 2004. Т. 69. № 2. С. 149–163.

16. Неверова А. Л., Узбеков Р. Э., Вотчал М. С., Воробьев И. А. Влияние ультрафиолетового микрооблучения центросомы на поведение клеток. IV. Синтетическая активность, распластывание и рост клеток с инактивированной центросомой // Цитология. 1996. Т. 38. № 2. С. 145–154.

17. Онищенко Г. Е. Преобразования клеточного центра при дифференцировке клеток // Онтогенез. 2000. Т. 31. № 6. С. 445–456.

18. Репин В. С. Эмбриональная стволовая клетка: от фундаментальных исследований — в клинику // Пат. физиол. 2001. № 2. С. 3–8.

19. Свердлов Е. Д. Некоторые принципы организации сигнальных систем клетки: геном — инструктор или исполнитель? // Вестн. РАМН. 2001. № 10. С. 8–18.

20. Серов О. Л. Генетика развития. Новосибирск: Изд-во НГУ, 1998.

21. Ткемаладзе Дж. В., Чичинадзе К. Н. Центриолярные механизмы дифференцировки и репликативного старения клеток высших животных // Биохимия. 2005. № 11. С. 1566–1584.

22. Узбеков Р. Э., Алиева И. Б. Центросома — клеточный концертмейстер // Природа. 2007. № 5. С. 3–12.

23. Alberts B., Johnson A., Lewis J. et al. Molecular biology of the cell. New York: Garland Science, 2002.

24. Alliegro M. C., Alliegro M. A., Palazzo R. E. Centrosome-associated RNA in surf clam oocytes // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2006. Vol. 103. № 24. P. 9034–9038.

25. Ashok B. T., Ali R. The aging paradox: free radical theory of aging // ExP. Geront. 1999. Vol. 34. № 3. P. 293–303.

26. Bartel D., Chen C. Micromanagers of gene expression: the potentially widespread influence of metazoan microRNAs // Nat. Rev. Genet. 2004. № 5. P. 396–400.

27. Bass H. W., Marshall W. F., Sedat J. W. et al. Telomeres cluster de novo before the initiation of synapses: a three-dimensional spatial analysis of telomere positions before and during meiotic prophase // J. Cell Biol. 1998. Vol. 137. P. 5–18.

28. Chang S., Johnston R., Frekjaer-Jensen C. et al. MicroRNAs act sequentially and asymmetrically to control chemosensory laterality in the nematode // Nature. 2004. Vol. 430. P. 785–789.

29. Chen C., Li L., Lodish H., Bartel D. MicroRNAs modulate hematopoietic lineange differentiation // Science. 2004. Vol. 303. P. 83–86.

30. Chi N.-W., Lodish H. F. Tankyrase is a golgi-associated mitogen-activated protein kinase substrate that interacts with IRAP in GLUT4 vesicles // J. biol. Chem. 2000. Vol. 275. № 49. P. 38437–38444.

31. Cowan C. R., Carlton P. M., Cande W. Z. The polar arrangement of telomeres in interphase and meiosis. Rabl organization and the bouquet // Plant Physiology. 2001. Vol. 125. P. 532–538.

32. Doxsey S., McCollum D., Theurkauf W. Centrosomes in cellular regulation // Ann. Rev. Cell and Dev. Biol. 2005. Vol. 21. P. 411–434.

33. Feldman J. L., Geimer S., Marshall W. F. The mother centriole plays an instructive role in defining cell geometry // PLoS Biology. 2007. Vol. 5. № 6. P. 1284–1297.

34. Fire A., Xu S., Montgomery M. K. et al. Potent and specific genetic interference by double/stranded RNA in Caenorhabditis elegans // Nature. 1998. Vol. 391. P. 806–811.

35. Fulton A. The cytoskeleton. Cellular architecture and choreography. London: Chapman and Hall Ltd., 1984.

36. Gourlay C. W., Ayscough K. R. The actin cytoskeleton: a key regulator of apoptosis and aging? // Nat. Rev. Molec. Cell Biol. 2005. Vol. 6. № 7. P. 583–589.

37. Hwang H. W., Mendell J. T. MicroRNAs in cell proliferation, cell death, and tumorigenesis // Brit. J. Cancer. 2006. Vol. 94. P. 776–780.

38. Krendel M., Gloushankova N. A., Bonder E. M. et al. Myosin-dependent contractile activity of the actin cytoskeleton modulates the spatial organization of cell-cell contacts in cultured epitheliocytes // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 1999. Vol. 96. № 7. P. 9666–9670.

39. Maniotis A., Schliva M. Microsurgical removal of centrosomes block cell reproduction and centriole generation in BSC-1 cells // Cell. 1991. Vol. 67. P. 495–504.

40. Mathon N. F., Lloyd A. C. Cell senescence and cancer // Nat. Rev. Cancer. 2001. № 1. P. 203–213.

41. McManus M. T., Sharp P. A. Gene silencing in mammals by small interfering RNAs // Nat. Rev. Genet. 2002. № 3. P. 737–747.

42. Miska E., Alvarez-Saavedra E., Townsend M. et al. Microarray analysis of microRNA expression in the developing mammalian brain. // Genome Biol. 2004. Vol. 5. P. R68.

43. Morrison S. J., Kimble J. Asymmetric and symmetric stem-cell divisions in development and cancer // Nature. 2006. № 441. P. 1068–1074.

44. O'Donnell K. A., Wentzel E. A., Zeller K. I. et al. c-Myc-regulated microRNAs modulate E2F1 expression // Nature. 2005. Vol. 435. P. 839–843.

45. Paintrand M., Moudjou M., Delacroix H., Bornens M. Centrosome organization and centriole architecture: their sensitivity to divalent cations // J. Struct. Biol. 1992. Vol. 108. P. 107–128.

46. Pederson T. The centrosome: built on an mRNA? // Nat. Cell Biol. 2006. Vol. 8. № 7. P. 652–654.

47. Quarmby L. M., Parker J. D. K. Cilia and the cell cycle? // J. Cell Biol. 2005. Vol. 169. № 5. P. 707–710.

48. Rios R. M., Bornens M. The Golgi apparatus at the cell center // Curr. Opinion in Cell Biol. 2003. Vol. 15. P. 60–66.

49. Satoh N. Towards a molecular understanding of differentiation mechanisms in Ascidian embryos // Bioessays. 1987. Vol. 7. P. 51–56.

50. Schatten G. The centrosome and its mode of inheritance: the reduction of the centrosome during gametogenesis and its restoration during fertilization // Dev. Biol. 1994. Vol. 165. P. 299–335.

51. Scherthan H., Weich S., Schwegler H. et al. Centromere and telomere movements during early meiotic prophase of mouse and man are associated with the onset of chromosome pairing // J. Cell Biol. 1996. Vol. 134. P. 1109–1125.

52. Smith S., De Lange T. Cell cycle dependent localization of the telomeric PARP, tankyrase, to nuclear pore complexes and centrosomes // J. Cell Sci. 1999. Vol. 112. P. 3649–3656.

53. Spradling A. C., Zheng Y. The mother of all stem cells? // Science. 2007. Vol. 315. P. 469–470.

54. Takahashi Y., Kuroo M., Ishikawa F. Aging mechanisms // PNAS. 2000. Vol. 97. № 23. P. 12407–12408.

55. *Tkemaladze D., Chichinadze K.* Potential role of centrioles in determining the morphogenetic status of animal somatic cells // Cell Biol. Int. 2005. № 5. P. 370–374.

56. Yamashita Y. M., Mahowald A. P., Perlin J. R., Fuller M. T. Asymmetric inheritance of mother versus daughter centrosome in stem cell division // Science. 2007. Vol. 315. P. 518–521.

57. Zickler D., Kleckner N. The leptotene-zygotene transition of meiosis // Ann. Rev. Genetics. 1998. Vol. 32. P. 619–697.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 3. P. 367–371

K.N. Chichinadze[1, 2], J.V. Tkemaladze[1]

CENTROSOMAL HYPOTHESIS OF CELLULAR AGING AND DIFFERENTIATION

[1] Beritashvili Institute of Physiology, 14 ul. Gotua, Tbilisi 0160, Georgia; [2] Tbilisi State University, 1 pr. Chavchavadze, Tbilisi 0128, Georgia; e-mail: chichinadze@biphysiol.ge

The article is dedicated to analysis of centrosomal hypothesis of cellular aging in the light of new data concerning existence of centrosomal RNA, and also in the light of the role of maternal and daughter centrosomes in processes of asymmetric division of stem cells. It is supposed that these data confirm the central role of centrosomes in aging and cellular differentiation. Additional arguments concerning conceptual consistency of telomeric and centrosomal hypothesis of cellular aging are presented.

Key words: *centrosome, aging of cells, differentiation, RNA*