

Kaczanowski, Andrzej

Sprawozdanie z działalności Towarzystwa w 1998 r. : Sprawozdanie z działalności Wydziałów Towarzystwa : Wydział IV Nauk Biologicznych : Referaty i streszczenia : Starzenie się organizmu i starzenie się komórek

Rocznik Towarzystwa Naukowego Warszawskiego 61, 92-101

1998

Artykuł został zdigitalizowany i opracowany do udostępnienia w internecie przez Muzeum Historii Polski w ramach prac podejmowanych na rzecz zapewnienia otwartego, powszechnego i trwałego dostępu do polskiego dorobku naukowego i kulturalnego. Artykuł jest umieszczony w kolekcji cyfrowej bazhum.muzhp.pl, gromadzącej zawartość polskich czasopism humanistycznych i społecznych oraz w kolekcji mazowieckich czasopism regionalnych mazowsze.hist.pl.

Tekst jest udostępniony do wykorzystania w ramach dozwolonego użytku.

16.VI – Rozpatrzenie kandydatury Andrzeja Kaczanowskiego na członka korespondenta TNW.

20.X – Rozpatrzenie kandydatury Jacka A. Modlińskiego na członka korespondenta TNW.

Referaty i streszczenia:

Andrzej Kaczanowski

STARZENIE SIĘ ORGANIZMU I STARZENIE SIĘ KOMÓREK

1. STARZENIE SIĘ I DŁUGOŚĆ ŻYCIA ORGANIZMU

Starzeniem się organizmu nazywamy szereg zmian jakie zachodzą w nim po uzyskaniu dojrzałości a w szczególności postępujące z wiekiem zmniejszanie się odporności na stropy środowiska, ogólnej sprawności fizjologicznej, zwiększanie się ryzyka zachorowalności na choroby związane z wiekiem i wreszcie zwiększające się prawdopodobieństwo śmierci.

Wiedza i obserwacja potoczna pozwalają, odróżnić człowieka starego i młodego, a także zwierzęta domowe stare i młode, chociaż żyją one jedynie kilkanaście lat pomimo naszej troski i opieki. A więc długość życia jest cechą charakterystyczna dla danego gatunku. Czy jest ona genetycznie zaprogramowana?. W ścisłym tego słowa znaczeniu z pewnością nie. W przyrodzie dzięki nie spotykamy zwierząt „starych” ponieważ giną one, lub umierają zanim osiągną stan obniżonej sprawności i wygląd „starego” organizmu. Dlatego dobór naturalny nie faworyzuje kosztownych mechanizmów, które mogłyby powodować przedłużenie życia, ponieważ nie faworyzuje on (lub faworyzuje bardzo słabo) przeżywanie poza ten okres czasu, który jest wyznaczony przez bardzo duże prawdopodobieństwo śmierci zwierzęcia z przyczyn czysto losowych. Dlatego można oczekiwać, że presja selekcyjna w stosunku do tych mutacji, które upośledzają funkcje organizmu w późnym okresie życia jest bardzo niewielka, albo nawet zerowa. Wówczas mutacje te będą miały charakter mutacji neutralnych lub prawie neutralnych. Istnieje jednak’ również inna możliwość: dobór naturalny będzie faworyzował takie mutacje lub kombinacje genów które powodują wczesne rozmnażanie lub zwiększone mioty kosztem przyspieszonego starzenia się organizmu i skrócenia

długości jego życia. Istnienie takiej zależności wykazano u *Drosophila melanogaster* [11, 23, 25]. Selekcja much, które zdolne były do składania jaj w późnym okresie życia okazała się zarazem selekcją much o przedłużonym okresie życia w hodowli. Selekcja przeciwna, to jest much przystępujących wcześniej do rozrodu była jednocześnie selekcją much o mniejszej średniej długości życia. Zjawisko to nosi nazwę antagonistycznej pleiotropii. Powstaje więc pytanie, czy szkodliwe mutacje, których efekt ujawnia się w późnym okresie życia są całkowicie niezależnymi mutacjami, czy też istnieje pewien wspólny mechanizm metaboliczny, który sprzyja wczesnemu przystępowaniu do rozrodu kosztem zmniejszonej długości życia i odwrotnie. Odpowiedź na to pytanie jest bardzo istotna dla edukacji i strategii prozdrowotnej.

Od dawna wiadomo było, że w mitochondriach w wyniku spalania kwasów tłuszczowych powstają rodniki ponadtlenkowe O_2 i inne reaktywne formy tlenu. Są to bardzo reaktywne cząsteczki, i jeżeli nie są one zneutralizowane to mogą uszkadzać cząsteczki białek i DNA. Powstaje pytanie czy gromadzenie się tych uszkodzeń powoduje starzenie się całego organizmu? Od dawna wiadomo też, że reaktywne formy tlenu usuwane są przez enzymy które „zmiatają” wolne rodniki tlenowe, do których należą między innymi dysmutaza ponadtlenkowa i katalaza. Oksydaza katalizuje syntezę nadtlenu wodoru usuwając rodnik O_2 a z kolei katalaza rozkłada nadtlenek wodoru na wodę i wodór usuwając rodnik OH. Opisaną wyżej selekcja much długo i krótko żyjących wiązała się ze zmianą frekwencji alleli, które kodują dwie różne izoformy dysmutazy ponadtlenkowej i które znajdowały się w populacji wyjściowej co mogłoby oznaczać zarazem zmianę sprawności mechanizmu zmiatania wolnych rodników tlenowych. W innych doświadczeniach wprowadzono dodatkowe kopie genów kodujących dysmutazę i katalazę, do genomu muchy przy pomocy wektorów, którymi są ruchome elementy P. Okazało się, że wzmożona ekspresja dysmutazy i katalazy powodowała przedłużenie średniej i maksymalnej długości życia much w hodowli o około 1/3 [11, 23, 25].

Innym organizmem modelowym, na którym badano długość życia jest nicień *Caenorabditis elegans*. Nicień ten żyje krótko, przechodząc cykl rozwojowy, w którym występują trzy stadia larwalne + stadium dojrzałości. Jednakże w warunkach niesprzyjających, którymi są brak pokarmu i podwyższona temperatura wytwarza on długo żyjącą, mało aktywną i nie rozwijającą się dalej larwę *dauer*. Larwa ta w przypadku zmiany warunków na lepsze powraca na ścieżkę rozwoju i rozrodu. Mutanty *age-1* i konstytutywne mutanty *dauer 16* wytwarzają larwy typu *dauer* nawet w normalnych warunkach.

Okazało się, że produktem genu *dauer 16* jest białko występujące w zewnętrznej błonie komórkowej przypominające receptory insuliny i insulino podobnego czynnika wzrostowego, natomiast produktem genu *age 1* jest białko, które przypomina kinazę trójfosfoinozytolu (PI-3 kinazę), która występuje w komórkach ssaków w ścieżce transdukcji sygnałów insuliny i insulino podobnego czynnika wzrostowego [24]. Najistotniejszym jest jednak to, że przyspieszenie rozwoju związane z występowaniem normalnego białka AGE-1, które jest produktem allelu typu dzikiego pociąga za sobą zmniejszenie aktywności dysmutazy ponadtlenkowej i katalazy. Znaczenie tych enzymów w przeciwdziałaniu procesom starzenia się nie ogranicza się jednak do zwierząt niższych. Porównując gryzonie, wykazano bowiem, że zwierzęta o podobnej masie ciała i należące do spokrewnionych ze sobą gatunków mogą wykazywać znaczne różnice długości życia skorelowane z mniejszą, lub większą aktywnością enzymów zmiatających wolne rodniki tlenowe [23]. Następnie porównano gołębia pocztowego ze szczurem wędrownym, ponieważ są to zwierzęta stałocieplne, które mają podobną masę ciała, chociaż nie są gatunkami pokrewnymi. Okazało się, że długo żyjący gołąb (około 30 lat) ma stosunkowo wysoką aktywność enzymów zmiatających wolne rodniki tlenowe (i wodorotlenowe) w porównaniu ze szczurem wędrownym, który żyje krótko (około 4 lat) [23]. Jednakże jedynym skutecznym sposobem przedłużenia życia ssaków jest ograniczenie ilości (kaloryczności) przyjmowanych pokarmów. Okazało się, że myszy karmione *ad libitum* miały dwukrotnie większą masę ciała, niż myszy którym podawano o połowę mniejszą ilość pokarmu. Myszy częściowo głodzone żyły znacznie dłużej od tych, które były intensywnie karmione [23]. Pesymistyczne wnioski jakie płyną dla nas ludzi z tych doświadczeń narzucają się same, skoro jadamy zwykle tyle ile mamy ochotę. Znaczną pocięchę stanowi jednak fakt że w większości przypadków nadwaga jaka występuje u dobrze odżywiających się ludzi w wieku średnim wynosi nie więcej niż 10–20% w stosunku do pożądanej masy ciała. Reasumując wydaje się, że zarówno zwiększona jak i wcześniejsza płodność oraz krótsza długość życia związane są ze zwiększoną przemianą materii i mniejszą aktywnością enzymów zmiatających wolne rodniki tlenowe u tak odległych zwierząt jakimi są *Coenorabditis*, *Drosophila* i ssaki. Należy więc oczekiwać, że obecność w naszej diecie związków, które mogły, pełnić funkcję zmiataczy wolnych rodników tlenowych powinna mieć dobroczynny wpływ na nasz organizm.

Długość życia ludzkiego we współczesnym świecie określa tak zwana krzywa Gomperta [7]. Ludzie dożywają wieku 70–80 lat i w nielicznych

przypadkach mogą żyć dłużej [5,14]. Przez większą część tego czasu prawdopodobieństwo zgonu jest bardzo niewielkie i dopiero zbliżając się do średniej i maksymalnej długości życia staje się ono wysokie. Na taki stan rzeczy składa się postęp medycyny oraz warunki ogólnego dobrobytu. Dalsze wydłużanie życia poza pewną granicę, staje się jednak bardzo trudne, nawet przy zastosowaniu wszystkich zdobyczy współczesnej medycyny. Zbliżony do idealnego przebieg krzywej Gompertza oznacza, że większość ludzi w danym kraju dożywa stosunkowo późnego wieku i długo zachowuje stosunkowo dobre zdrowie fizyczne. A więc krzywa Gompertza stanowi ocenę naszych możliwości biologicznych, jak i warunków w których żyjemy. Przykładowo spis ludności w USA w roku 1960 wykazał, że w roku 1960 79000 ludzi na 100000 przeżywało dłużej niż 60 lat, ale tylko 183 ludzi dożywało do 100 lat i 111 do 102 lat. Bardzo ograniczone dane historyczne dotyczące Cesarstwa Rzymskiego pochodzące z napisów nagrobnych wykazały, że spośród ludzi którzy przeżywali do 20 roku życia jedynie 50% przeżywało dłużej niż 40 lat i że prawdopodobieństwo zgonu w kolejnych okresach 5 letnich było podobne [5]. (Rzymianie nie stawiali nagrobków dzieciom). Badania dotyczące Europy (wykonane na podstawie ksiąg parafialnych) wykazały, że w wiekach XVI–XVIII następowała systematyczna poprawa przeżywalności, ale wciąż, była ona dużo niższa od obecnej [5].

2. STARZENIE SIĘ I OGRANICZENIE DŁUGOŚCI ŻYCIA KOMÓREK (LIMIT HAYFLICKA)

Jeżeli jednak uda się nam usprawnić proces zmiatania wolnych rodników w naszym organizmie, to możemy oczekiwać znacznego wydłużenia zarówno średniej jak i maksymalnej długości naszego życia. Wtedy (teoretycznie około 130 roku życia) pojawiłaby się następna bariera: ograniczenie liczby podziałów jakim podlegają komórki tkanek odnawialnych. Wbrew początkowym oczekiwaniom, na początku lat 60-ych okazało się, że komórki ludzkie a także pochodzące od innych zwierząt nie są bynajmniej nieśmiertelne i że po pewnej liczbie pokoleń coraz wolniej się dzielą następnie całkowicie przestają się dzielić i obumierają [10]. Tę liczbę pokoleń nazwano liczbą, albo limitem Hayflicka od nazwiska odkrywcy tego zjawiska. Teoretycznie limit ± 70 podziałów, do jakich są zdolne komórki tkanek odnawialnych (np. fibroblasty, nabłonki i inne) pozwoliłby na osiągnięcie wieku około 130 lat, ponieważ komórki ukształtowanego organizmu dzielą się w bardzo nieznacznym stopniu. Limit Hayflicka nie dotyczy jednak komórek nowotworowych, które są nieśmiertelne, a najczęściej hodowane linie tych

komórek już dawno przeżyły swoich dawców. Następnie okazało się, że limit Hayflicka związany jest ze skracaniem się telomerów, które stanowią zakończenia chromosomów i składają się z krótkich wielokrotnych powtórzeń par nukleotydów. Już w latach 1939–40 dwoje genetyków amerykańskich (późniejszych noblistów) Hermann Muller i Barbara McClintock zauważyło, że chromosomy z uszkodzonymi końcami podlegają, dalszym uszkodzeniom w trakcie kolejnych mitoz, ale że z drugiej strony istnieją mechanizmy naprawy uszkodzonych końców, które zaczęto nazywać telomerami [15, 16]. Obecnie wiadomo, że telomery zabezpieczają końce chromosomów przed sklejeniem się i umożliwiają podczepianie polimerazy DNA, zależnej od DNA, która jest niezbędna do replikacji DNA. Ponieważ polimeraza ta wymaga „primerowego” odcinka DNA do którego się przyczepia i od którego rozpoczyna się replikacja, więc replikowana nić w każdym cyklu komórkowym musi ulec skróceniu o ten właśnie końcowy fragment [2,3]. Odbudowywanie skracających się końców chromosomalnych zależy od enzymu telomerazy, która jest rodzajem odwrotnej transkryptazy. Enzym ten tworzy kompleksy z krótkim łańcuchem RNA, który stanowi matrycę dla powtórzeń końcowych nukleotydów (telomer stanowi więc odwrotny transkrypt tej matrycy) [2,8]. Okazało się, że u ssaków, w tym u ludzi, aktywna telomeraza występuje jedynie w komórkach pasma płciowego i na bardzo wczesnych stadiach zarodkowych, a potem w komórkach somatycznych gen kodujący telomerazę nie jest już transkrybowany i wobec tego komórki te nie mają już telomerazy. Transkrypcja ta jest jednak uruchamiana powtórnie w komórkach nowotworów złośliwych [9, 26]. Wszystko wskazuje więc na to, że przyczyną starzenia się i śmierci komórek ludzkich w hodowli jest stopniowe skracanie się telomerów.

W ostatnim roku uzyskano bezpośrednie dowody na potwierdzenie tej hipotezy.

Udało się bowiem wprowadzić do linii ludzkich komórek, pochodzących z trzech różnych tkanek, dodatkowe kopie genu kodującego ludzką telomerazę. Były to konstrukty wyposażone w silne promotory (pochodzące z genu kodującego aktynę). Zgodnie z oczekiwaniami transkrypcja tego konstruktu nie podlegała „wyciszeniu”, w przeciwieństwie do własnego genu komórki biorcy. Komórki wyposażone w dodatkowy gen kodujący ludzką telomerazę posiadały dłuższe telomery i przeżyły 50 podziałów bez oznak starzenia się, podczas gdy komórki kontrolne obumierały po około 30 podziałach [4]. Wydaje się więc, że przyczyną starzenia się komórek („limitu Hayflicka”) jest skracanie się końców chromosomów, co jak wiemy może prowadzić do

ich fizycznych uszkodzeń. Jednakże pomimo tego, że w czasie kolejnych podziałów telomery komórek ssaków ulegają skróceniu, to komórki to przestają się dzielić (osiągają „limit Hayflicka”) zanim następuje ich pełna strata. Z drugiej strony dzielące się komórki nowotworowe często posiadają relatywnie krótkie telomery. A więc to nie całkowity brak telomerów (i możliwe uszkodzenia fizyczne chromosomów) stanowią przyczynę śmierci hodowanych komórek.

Inne badania wykazały, że w ludzkich komórkach nowotworowych, bardzo często występują zmutowane kopie genu *ras*, które są onkogenami. Gen *ras* koduje białko, które jest GTP-azą błonową w łańcuchu transdukcji sygnałów, w którym występują następnie kinazy serynowo-treoninowe aktywujące mitozę tzw. MAP kinazy, a niektóre mutacje punktowe w tym genie powodują nieregulowaną stałą aktywność tej GTP-azy. Okazało się, że mutacje w genie *ras* indukują transformację nowotworową, jeżeli zmutowane kopie tego genu są wprowadzane do komórek z wydeletowanymi, lub zmutowanymi genami *p53* i *p16*. Jednakże, nieoczekiwanie, transfekcja komórek samym genem *ras* powodowała przedwczesne starzenie się komórek z bardzo nielicznymi wyjątkami, czemu towarzyszyła podwyższona aktywność białek P 53 i P 16. To starzenie się polegało na stopniowym spowolnieniu, a następnie zatrzymaniu podziałów komórek, po czym one obumierały tak, jak to zwykle obserwuje się po wyczerpaniu „limitu Hayflicka” [21]. Przedwczesna śmierć komórek stanowiła więc jeden z mechanizmów obrony organizmu przed nowotworem. Komórki te posiadały jednak jeszcze stosunkowo długie telomery.

Jak więc wytłumaczyć pozornie sprzeczne wyniki doświadczeń dotyczących starzenia się komórek? Najbardziej prawdopodobna wydaje się hipoteza, która mówi, że skracanie się telomeru poniżej pewnej krytycznej długości jest „wyczuwane” przez komórkę, jako rodzaj uszkodzenia i powoduje aktywację tych genów, które inhibują podziały komórkowe. Takimi genami są właśnie geny, *p16* i *p53*, które inhibują wejście komórek w fazę replikacji DNA w cyklu komórkowym (inhibując aktywację cykliny D). Możliwe są jednak inne ścieżki włączania tych samych genów i wyczuwania przez komórkę tych stanów, które mogą prowadzić do transformacji nowotworowej. Wówczas powstanie nowotworów wymagałoby, co najmniej dwóch kolejnych zdarzeń: mutacji, która bezpośrednio prowadzi do transformacji nowotworowej i mutacji która unieśmiertelnia komórki.

Łatwo zauważyć, że oba zdarzenia mają charakter stochastyczny i że powstanie linii komórek przeżywających większą liczbę podziałów, a następnie

komórek nieśmiertelnych zwiększa szansę na powstanie mutacji nowotworowej i na odwrót, że tylko te komórki z mutacją nowotworową mają szansę na jej ekspresję, które przełamują limit Hayflicka. Ten ostatni wniosek nie napawa optymizmem. Wprowadzenie do komórek ludzkich genów, które przedłużałyby ich żywotność, zwiększałoby bardzo znaczne prawdopodobieństwo chorób nowotworowych. Trudno więc oczekiwać aby w ten sposób można było wydłużyć życie ludzkie, wbrew temu co pisał na początku tego roku popularny tygodnik „Wprost”, inspirowany przez sensacyjny artykuł w „Science” z dnia 16 stycznia 1988 r [4]. Z drugiej strony metoda uniemożliwienia komórkom mogłaby ułatwić namnażanie zdrowych komórek pobranych od pacjenta w celu wykonania autoprzeszczepów .

Na przykład w przypadkach białaczek mieloblastycznych, zdrowe komórki pacjenta mogłyby być rozdzielane od komórek nowotworowych i hodowane *in vitro* w celu ich ponownego wprowadzenia do szpiku kostnego, z którego usunięto by poprzednie komórki krwiotwórcze gospodarza. Jak się wydaje „limit Hayflicka” stanowi istotne ograniczenie dla zastosowania takiego podejścia .

3. KONIUGACYJNE STARZENIE SIĘ U ORZĘSKA *TETRAHYMENA THERMOPHILA*

W komórkach *T. thermophila* nie obserwuje się takiego starzenia jakie występuje w komórkach organizmów wyższych. W sensie somatycznym są one nieśmiertelne , co najwyżej może wystąpić nieznaczne obniżenie tempa podziałów komórkowych. U *Tetrahymena* zachodzi jednak starzenie się komórek, które polega na stopniowej utracie zdolności do przekazywania swoich genów w czasie procesu płciowego-koniugacji. Utrata ta zachodzi po upływie 200–300 pokoleń komórkowych [17, 18, 22]. Jaki jest więc mechanizm koniugacyjno-zależnego starzenia się komórek u *Tetrahymena* ? Komórki wszystkich orzęsków zawierają dwa rodzaje jąder: diploidalne, mitotyczne mikronukleusy oraz makronukleusy, które dzielą się amitotycznie i zawierają wiele autonomicznie replikujących się fragmentów [12]. Fragmenty te nie posiadają centromerów i dlatego nie są chromosomami, chociaż posiadają telomery. Makronukleusy powstają z jąder postzygotycznych, w których zachodzi procesowanie DNA, a więc jego fragmentacja, usuwanie pewnych sekwencji, dodawanie telomerów [2,3,8]. Następnie wyprocesowany genom makronuklearny podlega amplifikacji. Dzięki ogromnej liczbie telomerów, które są dodawane w czasie procesowania genomu *Tetrahymena* stała się pierwszym organizmem, u którego poznano sekwencje

telomerowe a następnie odkryto telomerazę [2,3,8]. Mikronukleusy są transkrypcyjnie milczące, a transkrypcja genów a więc ich ekspresja zachodzi jedynie w makronukleusie. Dzięki temu dobór naturalny „nie widzi” tych mutacji, które powstają w genach mikronuklearnych, oraz uszkodzeń chromosomalnych. Uszkodzenia te, w tym rozległe aneuploidie powstają spontanicznie i gromadzą się w mikronukleusach „starzejących” się tetrahymen. Wszystkie te defekty są więc mutacjami neutralnymi i mogą podlegać utrwaleniu na drodze dryfu genetycznego, czemu sprzyjają niewielkie ino-cula podczas kolejnych przeszczepień komórek *Tetrahymena* z jednej próbki hodowlanej do drugiej. Dlatego nieuchronne „psucie” się mikronukleusa, który jest depozytem materiału genetycznego mogłoby spowodować silne obniżenie żywotności a nawet letalność komórek, które przechodzą proces koniugacji, jeżeli proces ten nie zachodzi dostatecznie często. Można by bowiem oczekiwać, że w wyniku takiego procesu powstaną nowe makronukleusy, w których zmutowane geny w tym geny źle rearanżowane będą ulegać ekspresji. Dobór naturalny doprowadził jednak do powstania u *T. thermophila* zabezpieczenia przed takim biegiem wypadków, którym jest mechanizm wykluczenia mikronukleusa z uszkodzonym genomem. Wszystkie 4 jądra postmejotyczne zawierające uszkodzony genom mogą być resorbowane w cytoplazmie [1, 13, 20]. Natomiast „dobry” mikronukleus wytwarza 4 jądra postmejotyczne, z których jedno przechodzi 3ci podział prezygotyczny wytwarzając dwa funkcjonalne przedjądrza a tylko 3 pozostałe podlegają resorpcji. Podczas koniugacji dwóch linii płodnych zachodzi wymiana przedjądrzy wędrujących, wytworzenie synkarionów i po jego dwóch podziałach rozwój nowych makronukleusów w każdym z partnerów. Jednocześnie stary makronukleus podlega resorpcji [20]. Jeżeli jednak komórka z uszkodzonym mikronukleusem, w której zachodzi eliminacja 4 jąder postmejotycznych koniuguje z komórką płodną, to staje się ona biorcą pronukleusa od „dobrego” partnera. W wyniku tego jednostronnego transferu pronukleranego, każda z dwóch komórek biorących udział w procesie koniugacji poronnej posiada jedno haploidalne przedjądrze. Następnie przedjądrze to podlega diploidyzacji, a stary makronukleus (w przeciwieństwie do pełnej koniugacji) nie jest resorbowany. W ten sposób obie komórki biorące udział w tak zwanej koniugacji poronnej dają żywotne klony somatyczne zachowując poprzednie genomy makronuklearne. Co więcej klony te są zdolne do całkowicie prawidłowej koniugacji następnej rundy [1, 13, 20].

Opisywany proces zależy wyłącznie od pewnej nieznannej jeszcze właściwości mikronukleusa, ponieważ wystarczy wymienić „zły” mikronukleus

na „dobry” aby przywrócić poprzednią sprawność koniugacyjną komórki pochodzącej ze starzejącego się klonu *Tetrahymena*. Powstaje więc pytanie co decyduje o zdolności lub niezdolności danego mikronukleusa do wytwarzania funkcyjnych przedjądrzy? W każdym przypadku warunkiem ich powstawania jest rekrutacja jednego z 4ch jąder postmejotycznych do 3ciego podziału prezygotycznego. Rekrutacja ta zależy od cytoszkieletu łączącego dane jądra postmejotyczne ze strefą kontaktu koniugujących komórek [6, 19]. Wydaje się, że zdolność ta zależy od nieznanych właściwości otoczki jądrowej prawidłowych produktów mejozy danego mikronukleusa.

Z drugiej strony ekstensywne badania wielu klonów i subklonów *T. thermophila*, które wykazują syndrom koniugacyjnego starzenia się, wskazują na wielogenowy charakter dziedziczenia zdolności do wytwarzania funkcyjnych przedjądrzy (nie opublikowane badania własne autora). Można więc przypuszczać, że w genomie *T. thermophila* występuje wiele genów, które z łatwością mutują przyczyniając się do postępującej niepłodności danego klonu. Omawiana niepłodność polega na wykluczaniu (resorpcji) wszystkich 4 produktów mejozy „złego” mikronukleusa. Wykluczenie to jest kompensowane przez jednostronny transfer przedjądrza od „dobrego” partnera a następnie przez zdolność do diploidyzacji przedjądrzy w obu komórkach. Te skomplikowane „manewry cytologiczne” stanowią mechanizm, który ratuje genomy komórek płodnych, koniugujących z komórkami o uszkodzonym mikronukleusie przed dziedziczeniem niekorzystnych mutacji, które podlegałyby ekspresji w jego potomstwie.

LITERATURA:

1. Allen S.L. 1967. *Cytogenetics of genomic exclusion in Tetrahymena*. „Genetics” 55:97–102.
2. Blackburn E.H. 1991. *Structure and function of telomeres*. „Nature” 350:569–573.
3. Blackburn E.H., Budarf P.B., Cahlloner J.M., Cherry E.A., Howard E.A., Katzen A.L., Pan W.C i Ryan T. 1983. *DNA termini in Ciliate Macronuclei*. „Cold Spring Harbor Symposia on quantitative biology” 67:1195–1207.
4. Bodnar A.G., Quelette M., Frolkis M., Holt S.E., Chiu C.P., Morin G.B., Harley C.B., Shay J.W., Lichtsteiner S., Wright W. E. 1998. *Extention of life span by introduction of telomerase into normal human cells*. „Science” 279:349–352.
5. Cook, S.F. 1972. *Aging of and in populations in Developmental physiology and aging* ed. P.S. Timiras McMillan, New York pp 581–606.
6. Gaertig J. i Fleury A. 1992. *Spatiotemporal reorganization of intracytoplasmic microtubules is associated with nuclear selection and differentiation during the developmental process in the ciliate Tetrahymena thermophila*. „Protoplasma” 167:74–87.

7. Gompertz B. 1825. *On the nature and function expressive of the law of human mortality and on a new mode determining life contingencies.* „Phil. Trans. R. Soc. Lond.” 115:513–585.
8. Greider C.W. i Blackburn E. 1985. *Identification of a specific telomere terminal transferase activity in Tetrahymena extracts* „Cell” 43:405–413.
9. Greider C.W. i Blackburn E. 1996. *Telomeres, Telomerase and Cancer.* „Scientific American”. February 1996:80–85.
10. Hayflick, L. i Moorhead, P.S. 1961. *The serial cultivation of human diploid cell strains.* „Exp. Cell Res” 25:585–621.
11. Jazwinski, M.S., 1996. *Longevity, genes and aging.* „Science” 273:54–59.
12. Karrer K.M., 1986. *The nuclear DNAs of holotrichous ciliates in „The Molecular Biology of Ciliated Protozoa”* ed. J.G. Gall Academic Press N.Y. pp 85–105.
13. Kaczanowski A., Gomicka I. i Cleffmann G., 1989. *Arrest of micronuclear DNA replication during genomic exclusion in Tetrahymena produces haploid strains.* „Genetics” 121:37–45.
14. Kirkwood T.B., 1996 *Human senescence* „Bioassays” 12:1009–1016.
15. McClintock B., 1941. *The stability of broken ends of chromosomes in Zea mays.* „Genetics” 26: 234–282.
16. Muller H. J., 1938. *The remaking of chromosomes* „The Collecting Net Woods” Hole 13:181–198.
17. Nannney, D.L., 1959. *Vegetative mutants and clonal senility in Tetrahymena.* „J. Protozool.” 6:171–177.
18. Nannney, D.L., 1974. *Ageing and long term temporal regulation in ciliated Protozoa.* „A critical review. Mech. Ageing Dev.” 3:81–105.
19. Numata O, Sugai T. i Watanabe Y., 1985. *Control of gem cell nuclear behavior at fertilization by Tetrahymena intermediate filament protein.* „Nature” 314:192–194.
20. Orias E., 1986. *Ciliate Conjugation w* „*The Molecular Biology of Ciliated Protozoa*” ed. J.G. Gall Academic Press N.Y. pp 45–80.
21. Serrano M., Lin A.W., Mc Currach M., Beach D i Lowe S.W., 1977. *Oncogenic ras provokes premature cell senescence associated with accumulation of p53 i p16.* „Cell” 66:593–602.
22. Simon E. i Nannney, D.L., 1979. *Germinal aging in Tetrahymena thermophila* „Mech Ageing Dev.” 11:253–268.
23. Sohal, R.S. i Waindruch R., 1996. *Oxidative stress, caloric restriction and aging,* „Science” 273, 59–63.
24. Thomas, J.H. i Inoue T., 1998. *Methusaleh meets diabetes.* „Bioassays” 20:113–115.
25. Tower J., 1996. *Aging mechanisms in fruit flies.* „Bioassays” 18:799–807.
26. Wright W. E, i Shay J.W., 1995. *Times telomeres and tumours: is cellular senescence more than an anticancer mechanism?* „Trends in Cell Biol.” 5:293–297.

WYDZIAŁ V NAUK LEKARSKICH

Przewodniczący: Jan Ryżewski

Sekretarz: Marek Kowalczyk