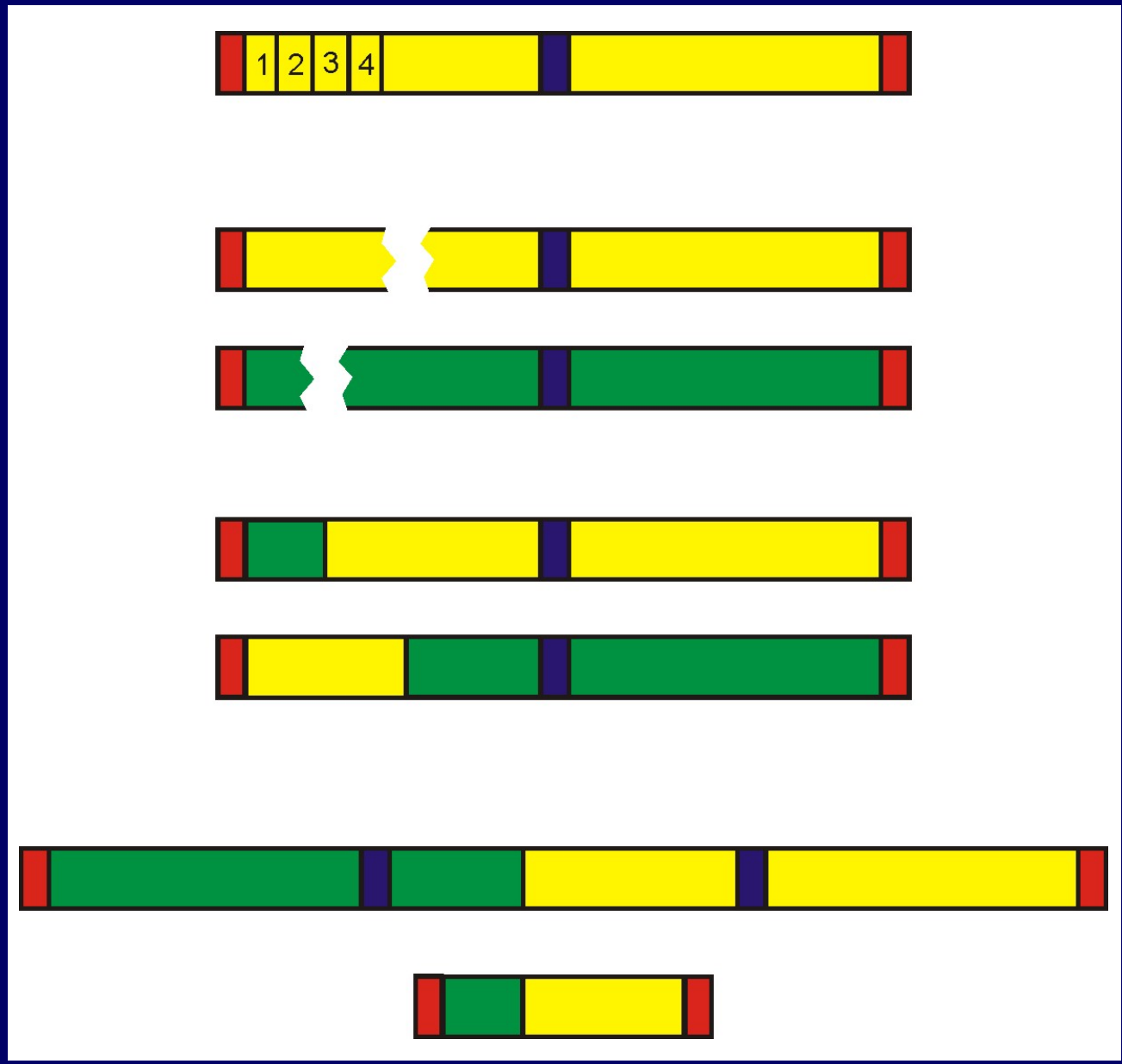
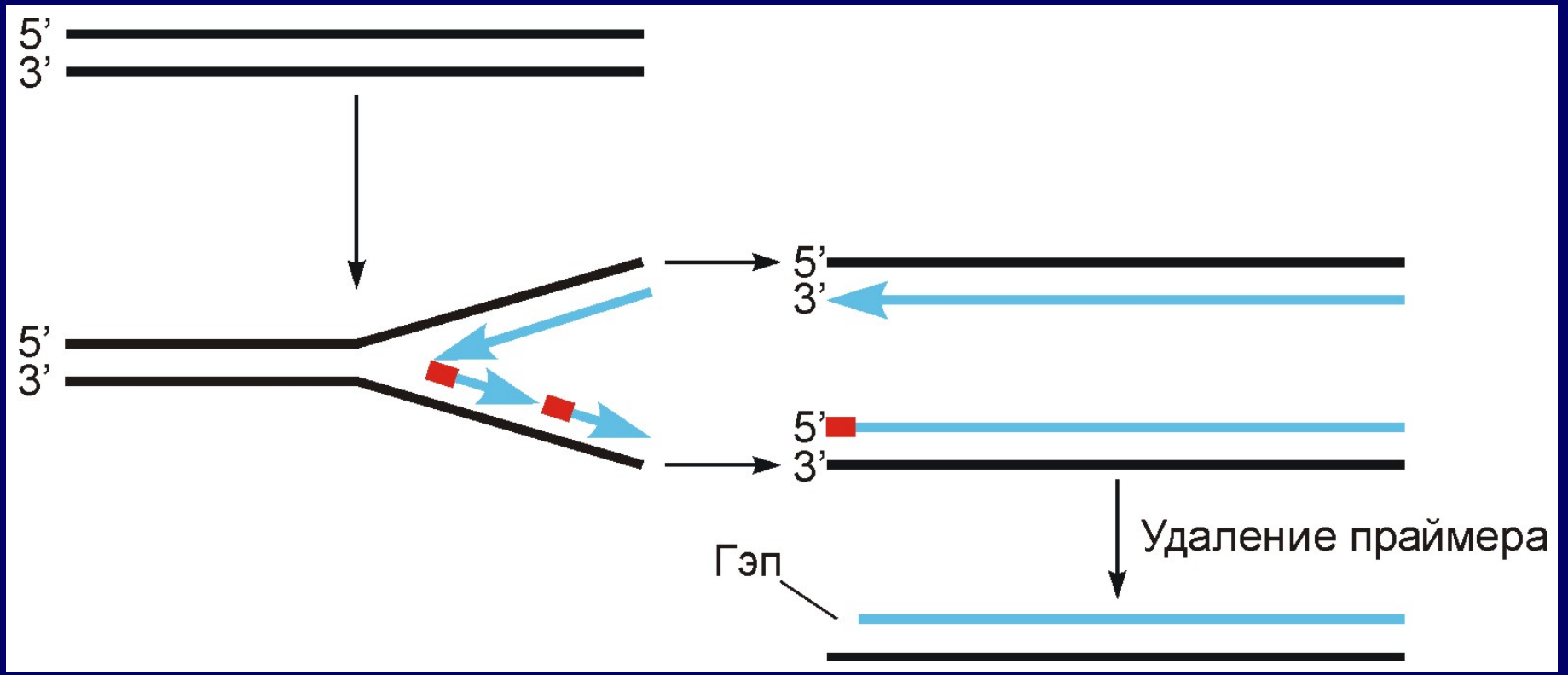
Теломера

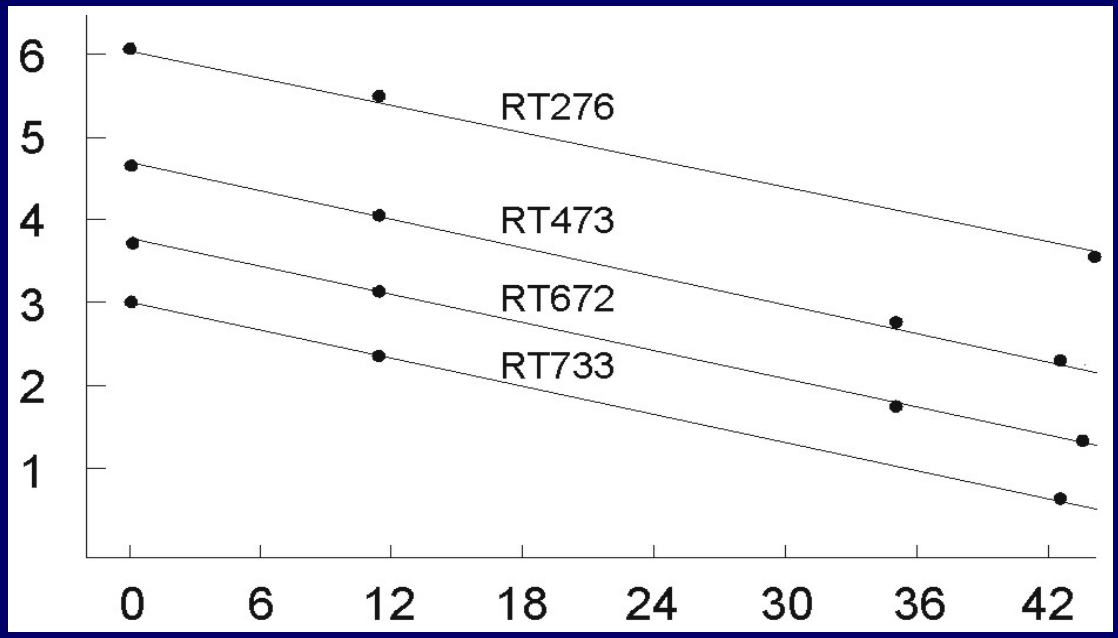
Г. Меллер Б. МакКлинток



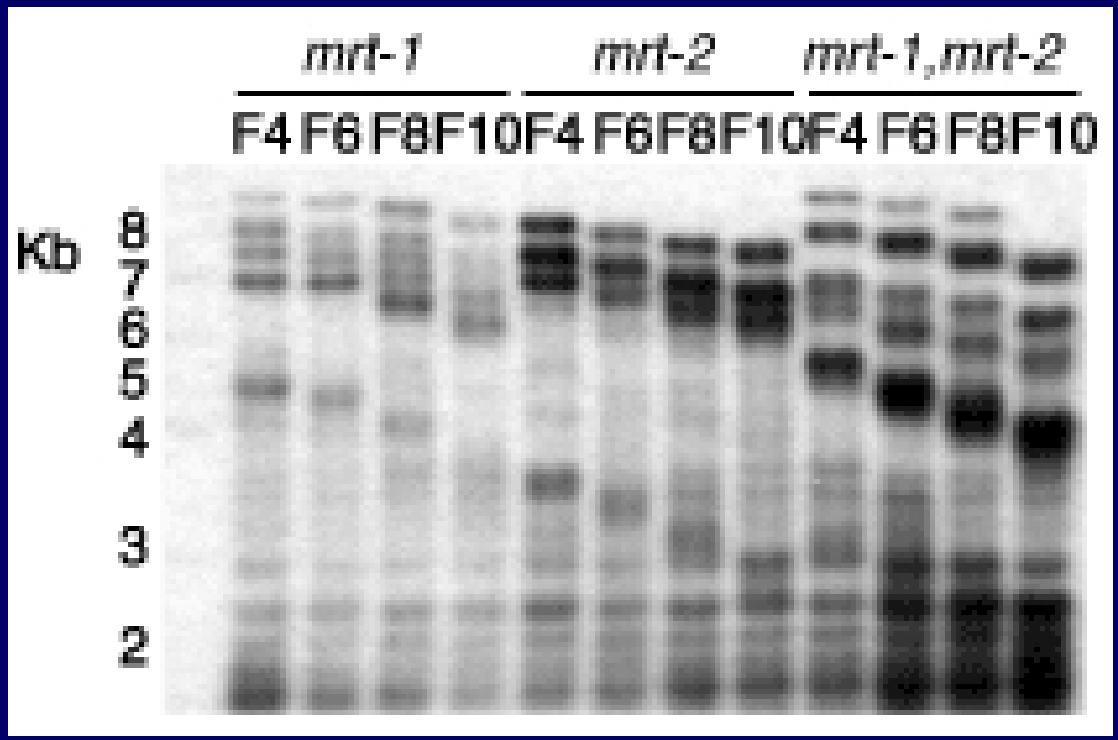
А. Оловников



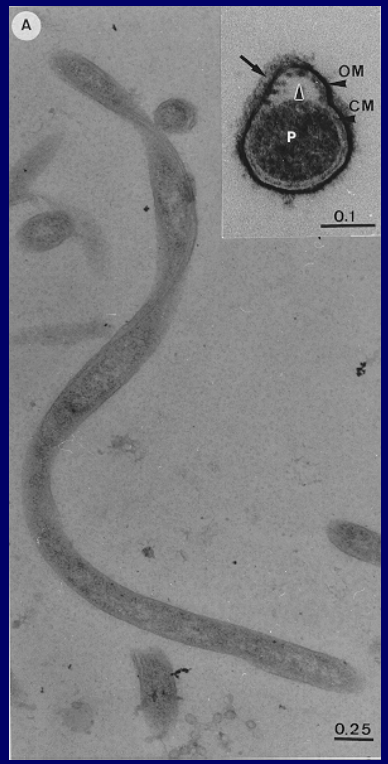
D. melanogaster

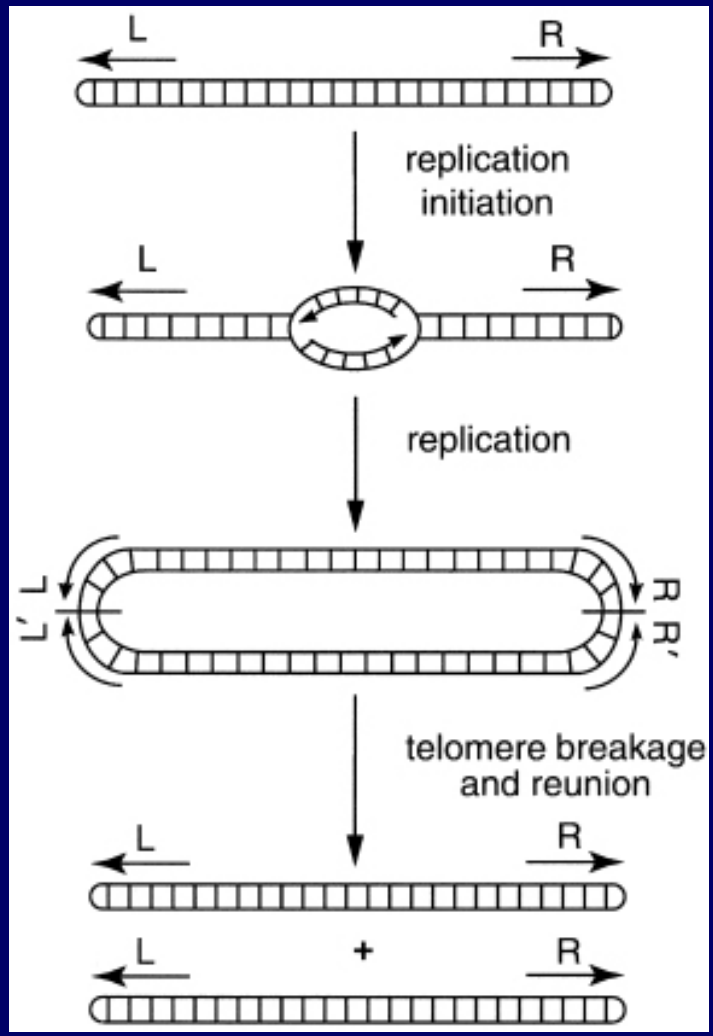


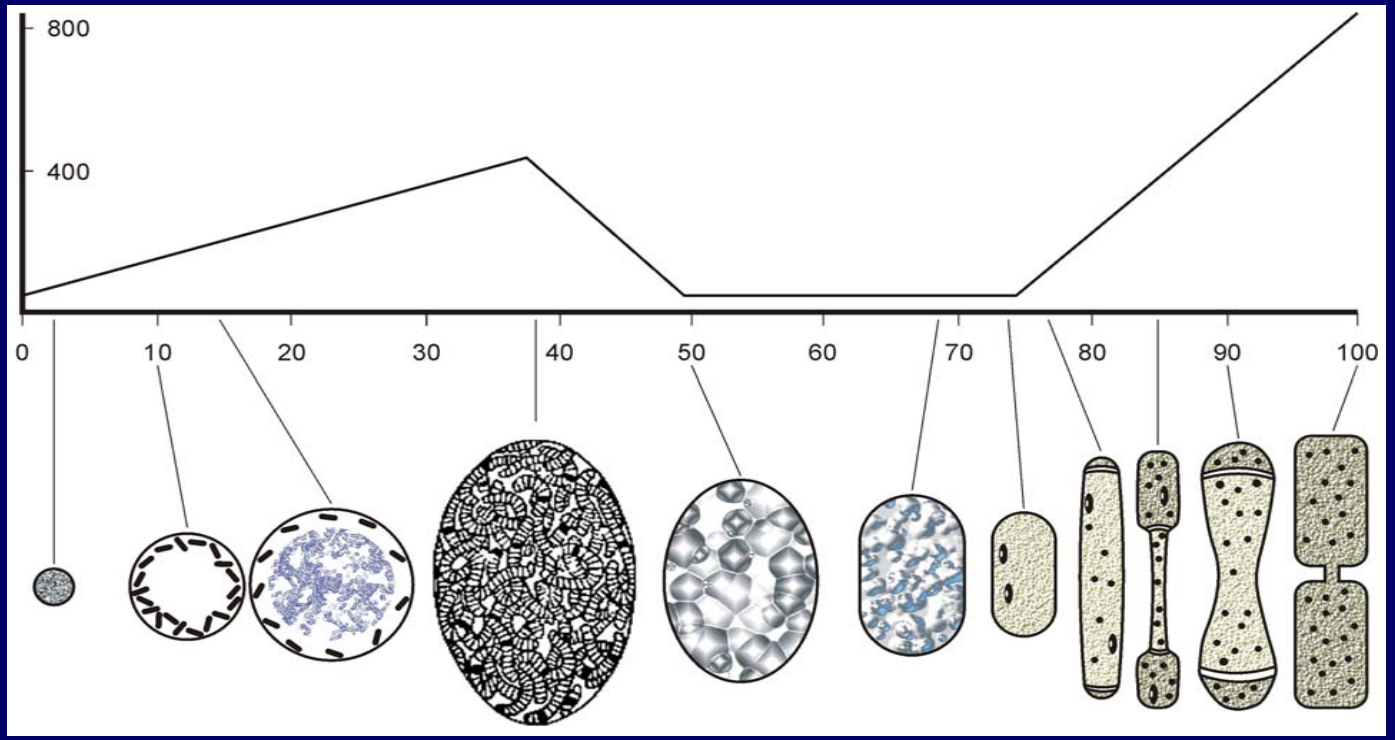
C. elegans

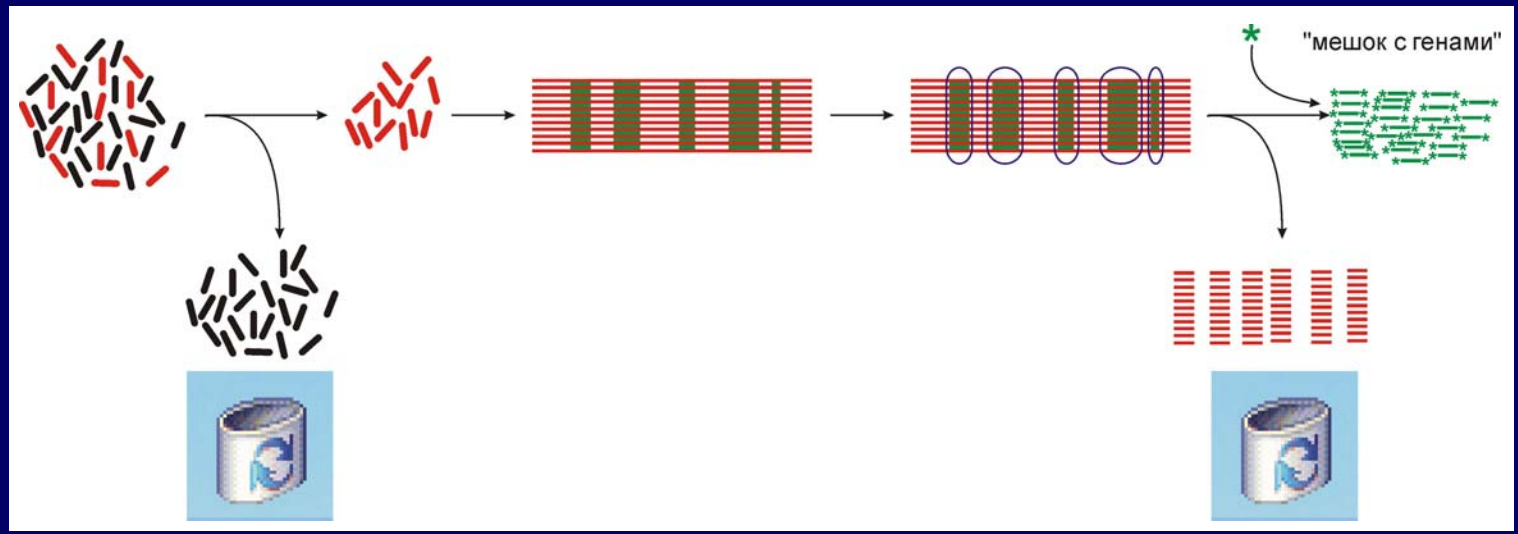


Borrellia burgdorferi






800
400
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100

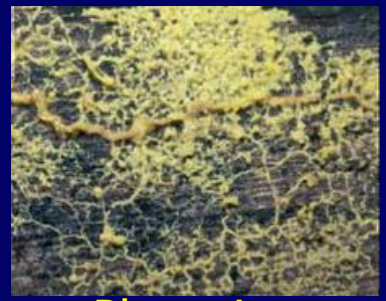

*
"мешок с генами"

Xenopus laevis

TTAGGG

Arabidopsis thaliana

TTTAGGG



Physarium

TTAGGG

Caenorhabditis elegans

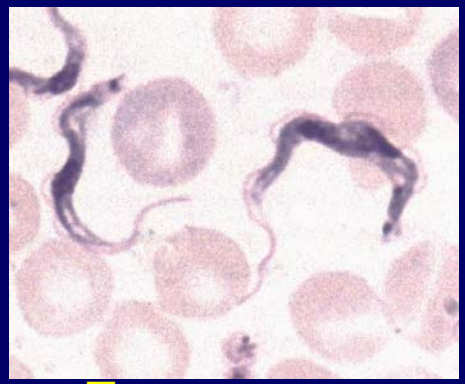
TTAGGC

Chlamydomonas

TTTTAGGG

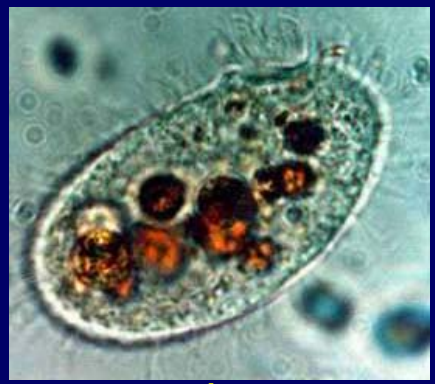
Bombix mori

TTAGG



Trypanosoma

TTAGGG



Tetrachymena

TTGGGG

Neurospora crassa

TTAGGG

Arabidopsis thaliana
TTTAGGG

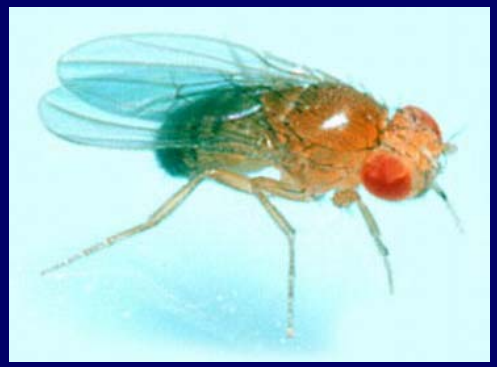
Aloe

Asparagus

TTAGGG

Allium
Сателлиты,
гены рРНК

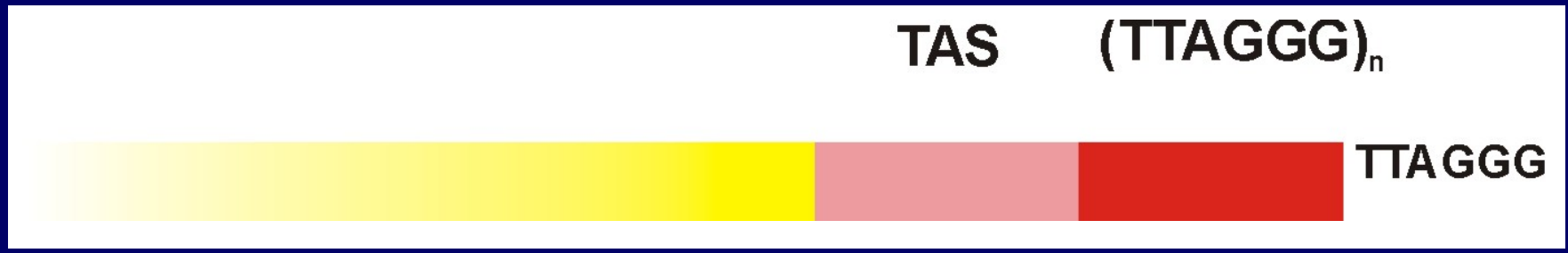
Saccharomyces cerevisiae	$G_{2-3}(TG)_{1-6}T$
Candida guillermondii	**GGTGTAC**
Candida glabrata	**GGGGTCTGGGTGCTG**
Candida pseudotropicalis	**GGTGTACGGATTTGATTAGTTATGT**



Drosophila
HeT-A
TART
TAHRE

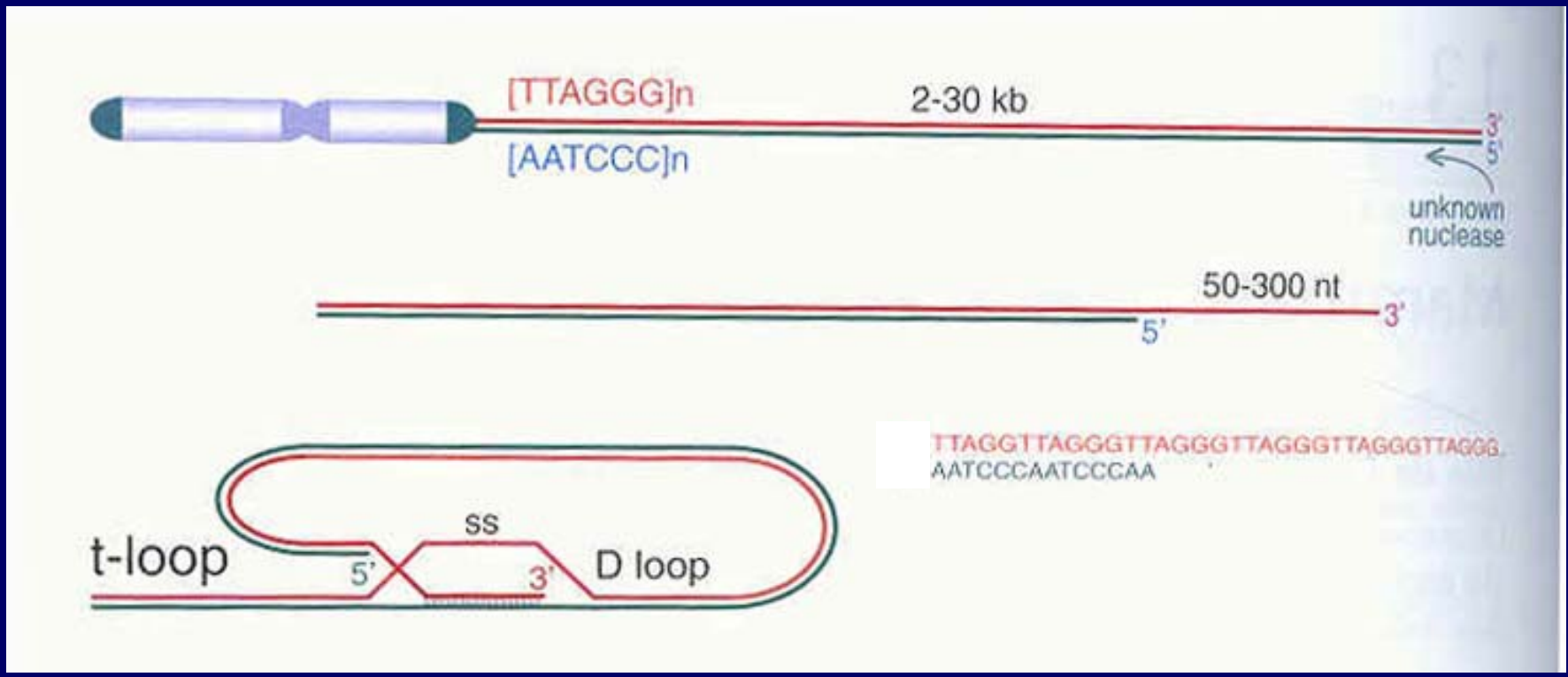
Chironomus
Anopheles
TA

Теломеры
в хромосомах человека

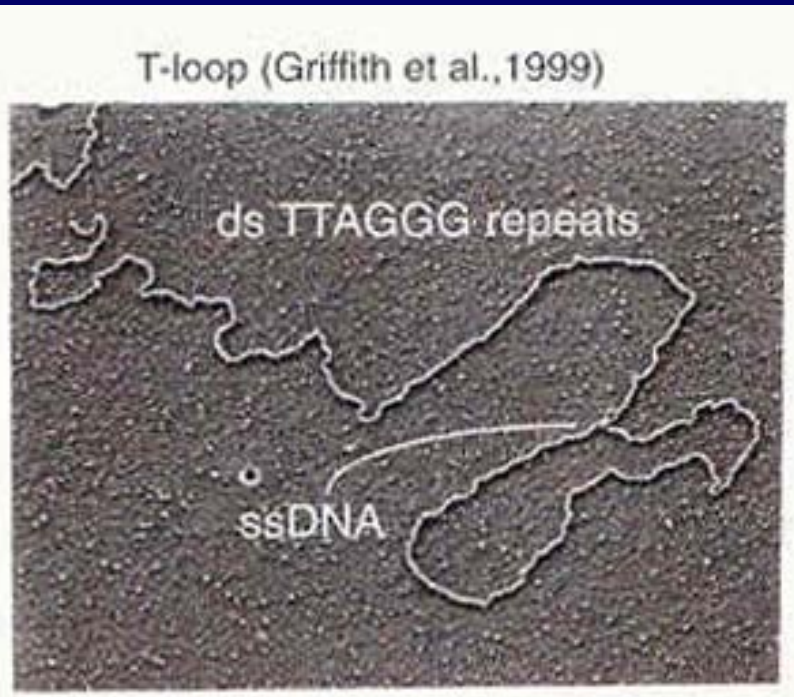


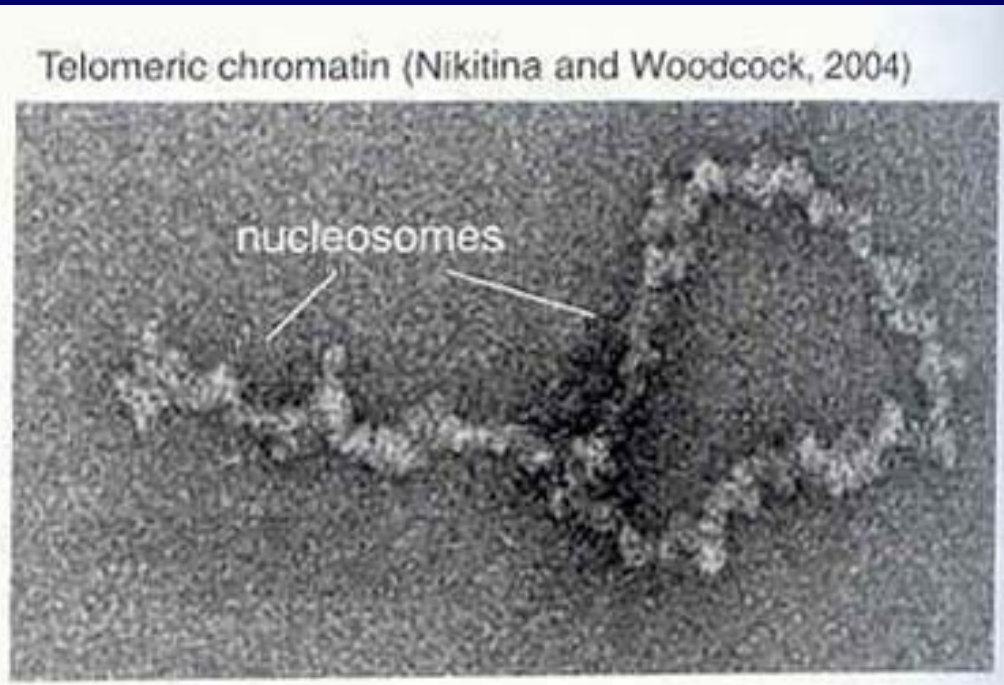
Двунитевая цепь (TTAGGG)
Человек - ~10 т.п.н.
Мышь - ~40 т.п.н.

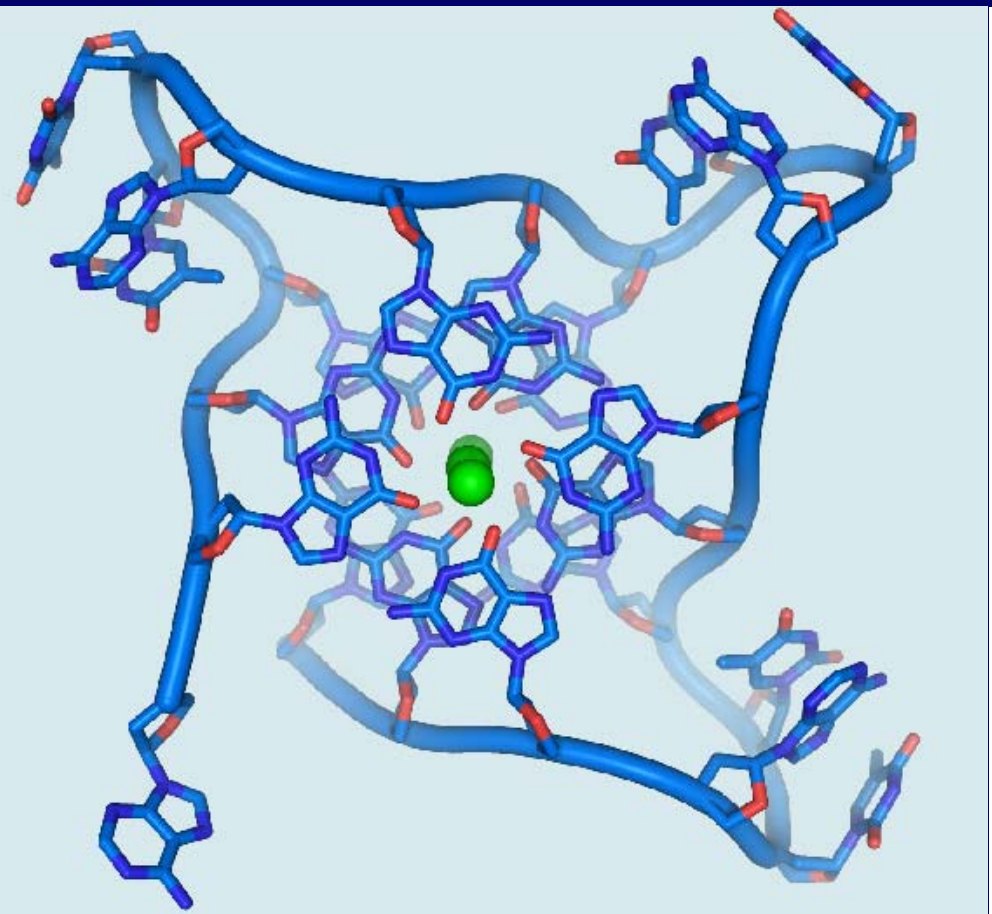
Однонитевая цепь - 150-200 н.

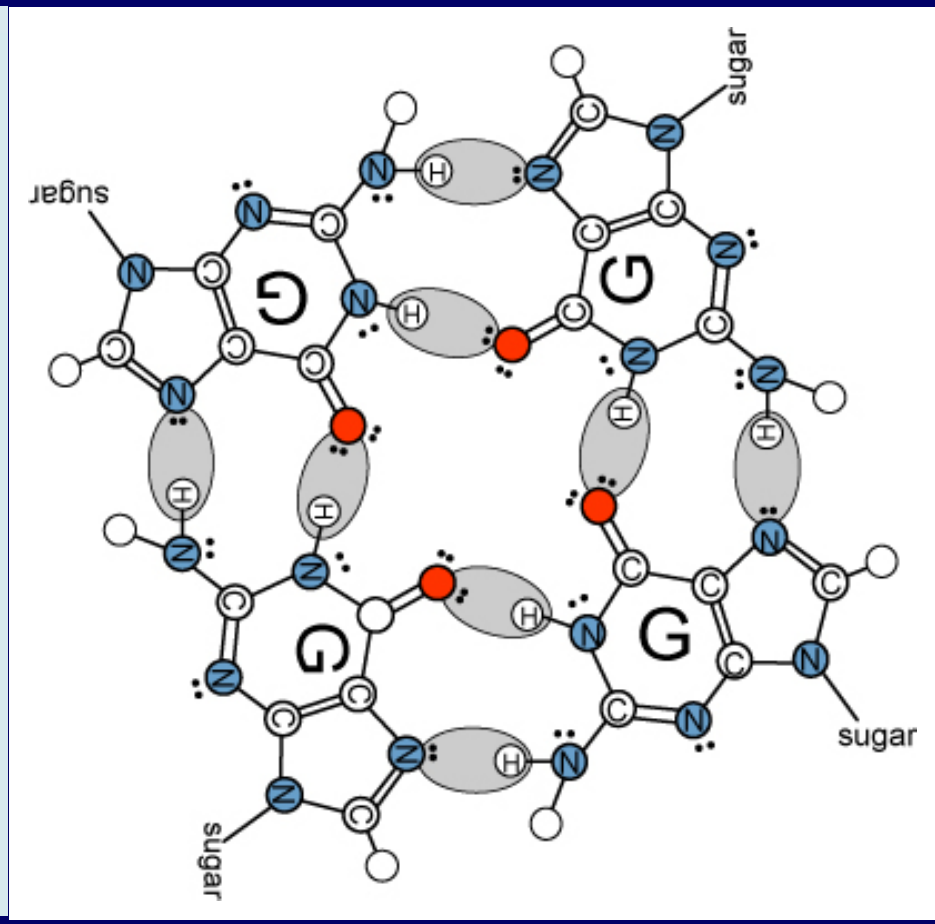

[TTAGGG]n
2-30 kb
[AATCCC]n
3'
5'
unknown nuclease
50-300 nt
3'
5'
TTAGGTTAGGGTTAGGGTTAGGGTTAGGGTTAGGG
AATCCCAATCCCAA
t-loop
ss
5'
3'
D loop

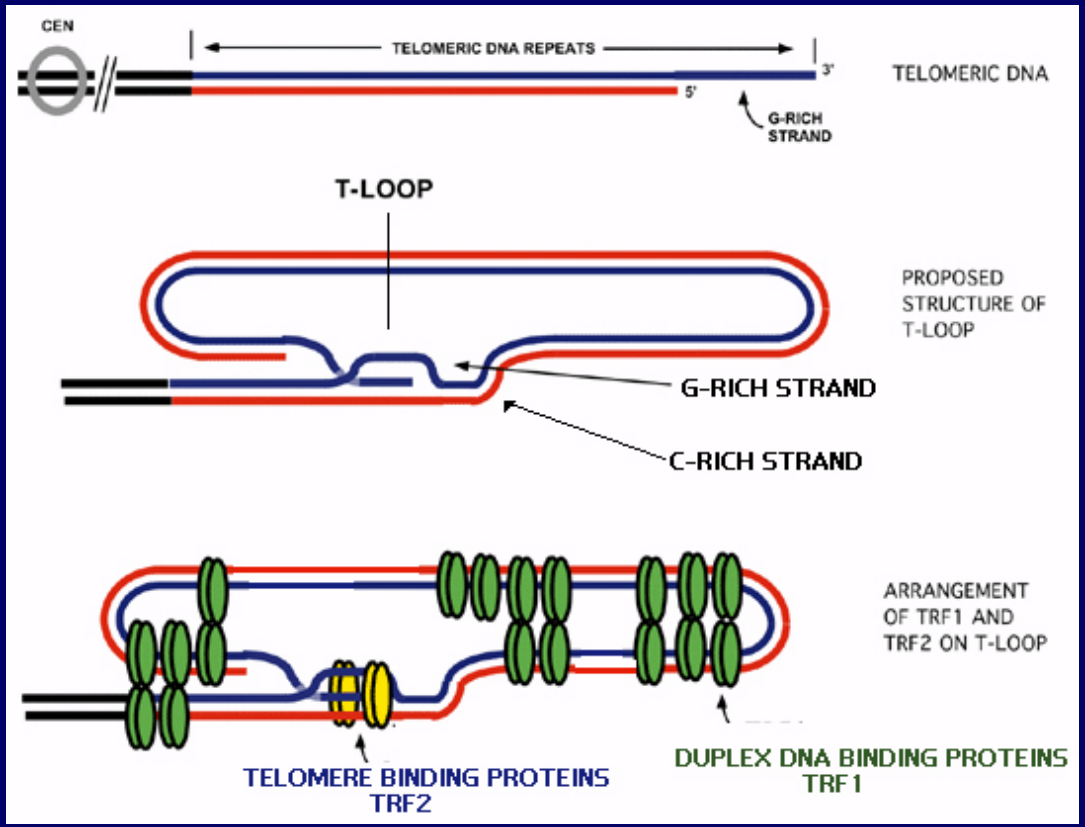
T-петля из хромосомы клеток человека HeLa

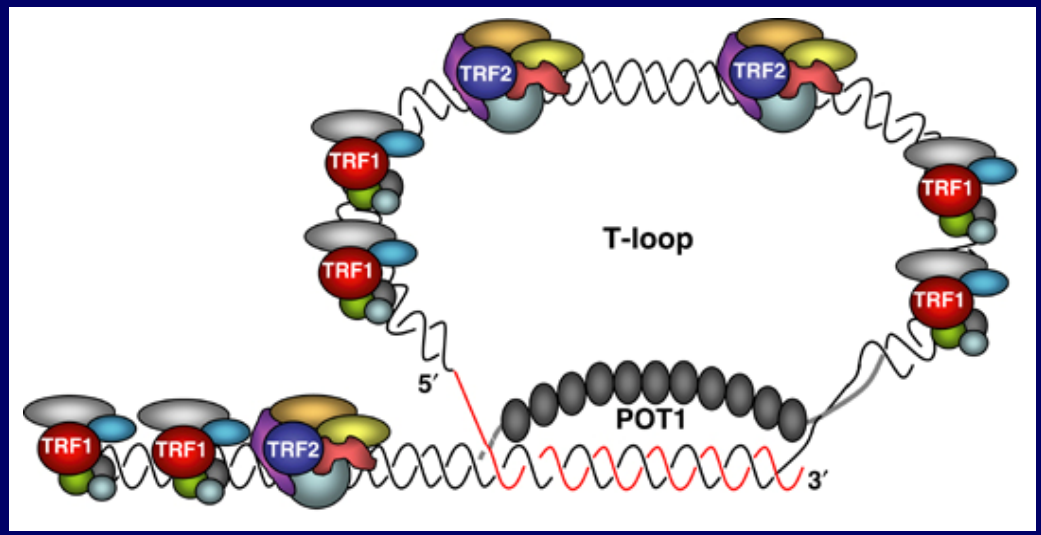


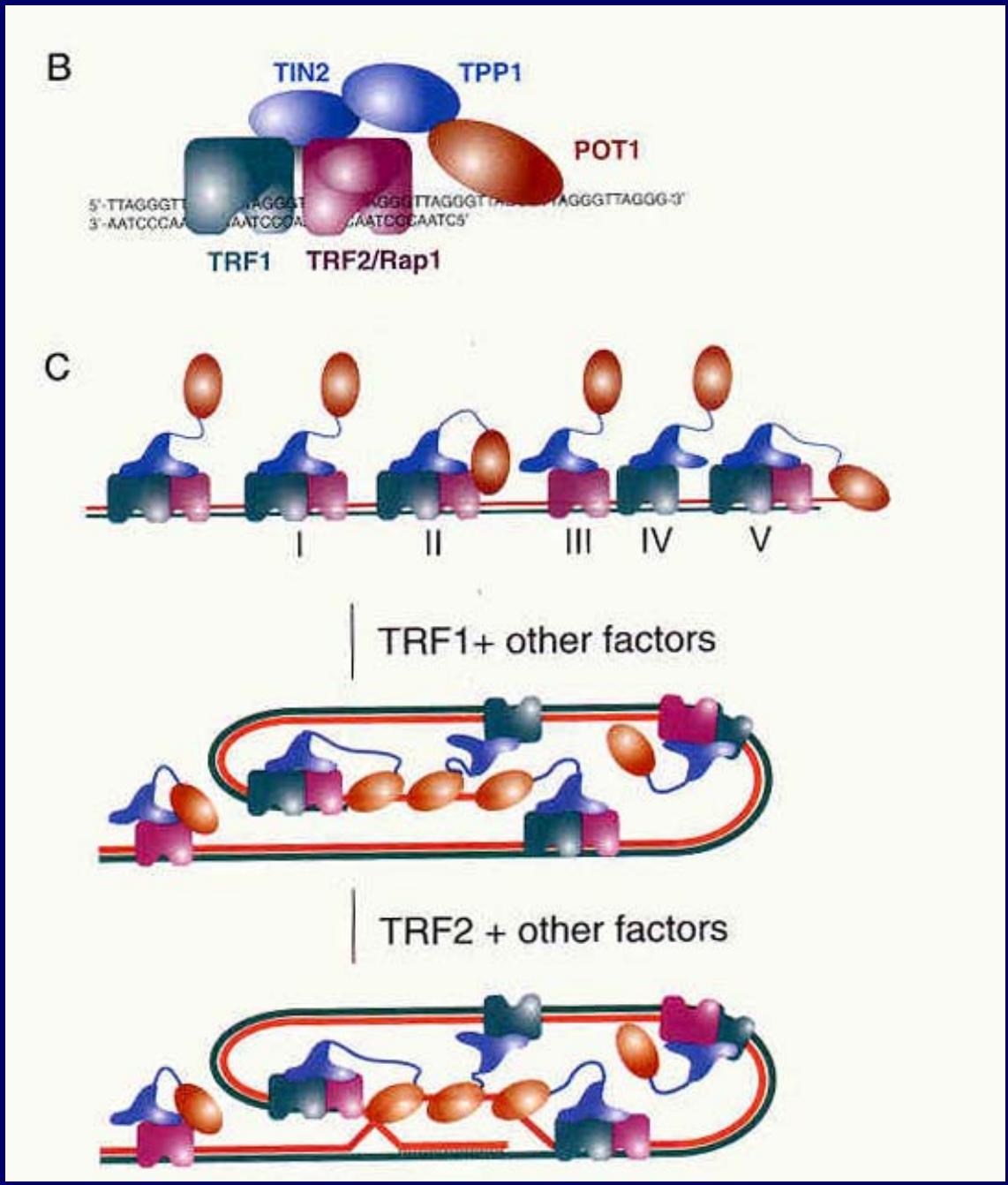





sugar
sugar
sugar
G
G
G


CEN
TELOMERIC DNA REPEATS
3'
5'
G-RICH STRAND
TELOMERIC DNA
T-LOOP
PROPOSED STRUCTURE OF T-LOOP
G-RICH STRAND
C-RICH STRAND
ARRANGEMENT OF TRF1 AND TRF2 ON T-LOOP
TELOMERE BINDING PROTEINS
TRF2
DUPLEX DNA BINDING PROTEINS
TRF1


TRF2
TRF2
TRF1
TRF1
TRF1
TRF1
T-loop
5′
POT1
3′
TRF1
TRF1
TRF2


B
TIN2
TPP1
POT1
TRF1
TRF2/Rap1
C
I
II
III
IV
V
TRF1+ other factors
TRF2 + other factors

Теломерные белки

Telomere proteins	
TERF1 (TRF1)	Telomeric-repeat-binding factor (NIMA-interacting) 1
TERF2 (TRF2)	Telomeric-repeat-binding factor 2
TNKS (tankyrase)	Tankyrase, TRF1-interacting ankyrin-related (ADP-ribose)polymerase
TNKS2 (TANK2)	Tankyrase, TRF1-interacting ankyrin-related (ADP-ribose)polymerase 2
TINF2 (TIN2)	TERF1 (TRF1)-interacting nuclear factor 2
RAP1	TRF2-interacting telomeric RAP1 protein
POT1	*Homo sapiens* cDNA FLJ11073, putative telomere-end-binding protein
WRN	Werner syndrome (control of genomic stability)
ADPRT (PARP)	ADP-ribosyltransferase [NAD^+; poly (ADP-ribose) polymerase]

Специфицески связывается с TTAGGG, ингибирует теломеразу

Специфицески связывается с TTAGGG, Ьнгибирует вилки репликации, слияние теломер и удлинение теломер, защита G-цепи от разрушения

Связывается с однонитчатым повтором TTAGGG

Теломераза

РНК-содержащая РНК-зависимая ДНК-полимераза

Telomerase components[a]	Description
TERT (hTERT)	Telomerase reverse transcriptase
TERC (hTR)	Telomerase RNA component
HSPCA (HSP90)	Heat shock 90 kDa protein 1, alpha
P23	Telomerase-binding protein, p23
TEP1 (TP1)	Telomerase-associated protein 1
SSB (La)	Sjogren syndrome antigen B (autoantigen La)
RPL22 (L22)	Ribosomal protein L22
STAU	Staufen (*Drosophila* RNA-binding protein)
DKC1	Dyskeratosis congenita 1, dyskerin
NOLA1 (GAR1)	Nucleolar protein family A, member 1 (H/ACA small nucleolar ribonucleoproteins)

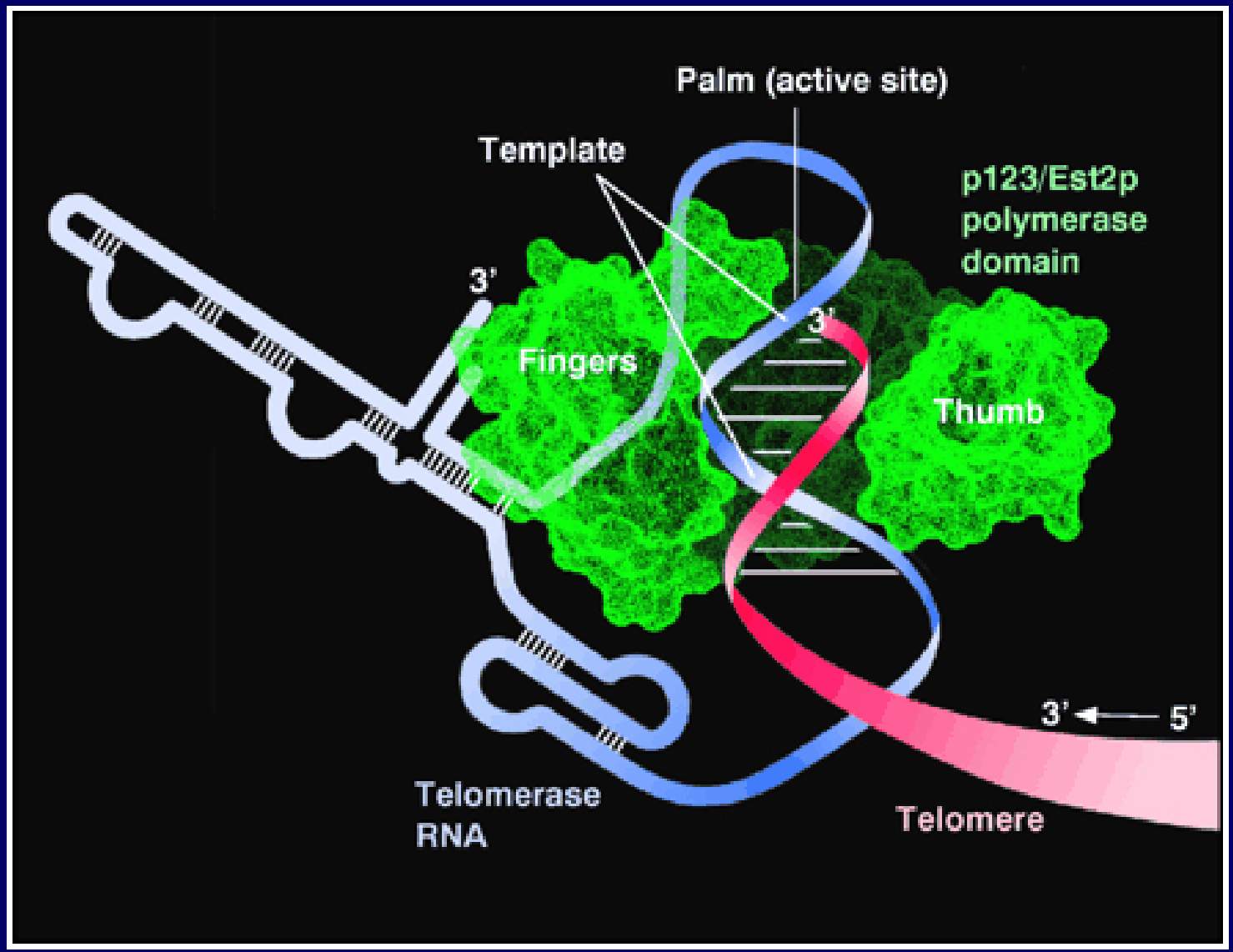
Обратная трансткриптаза

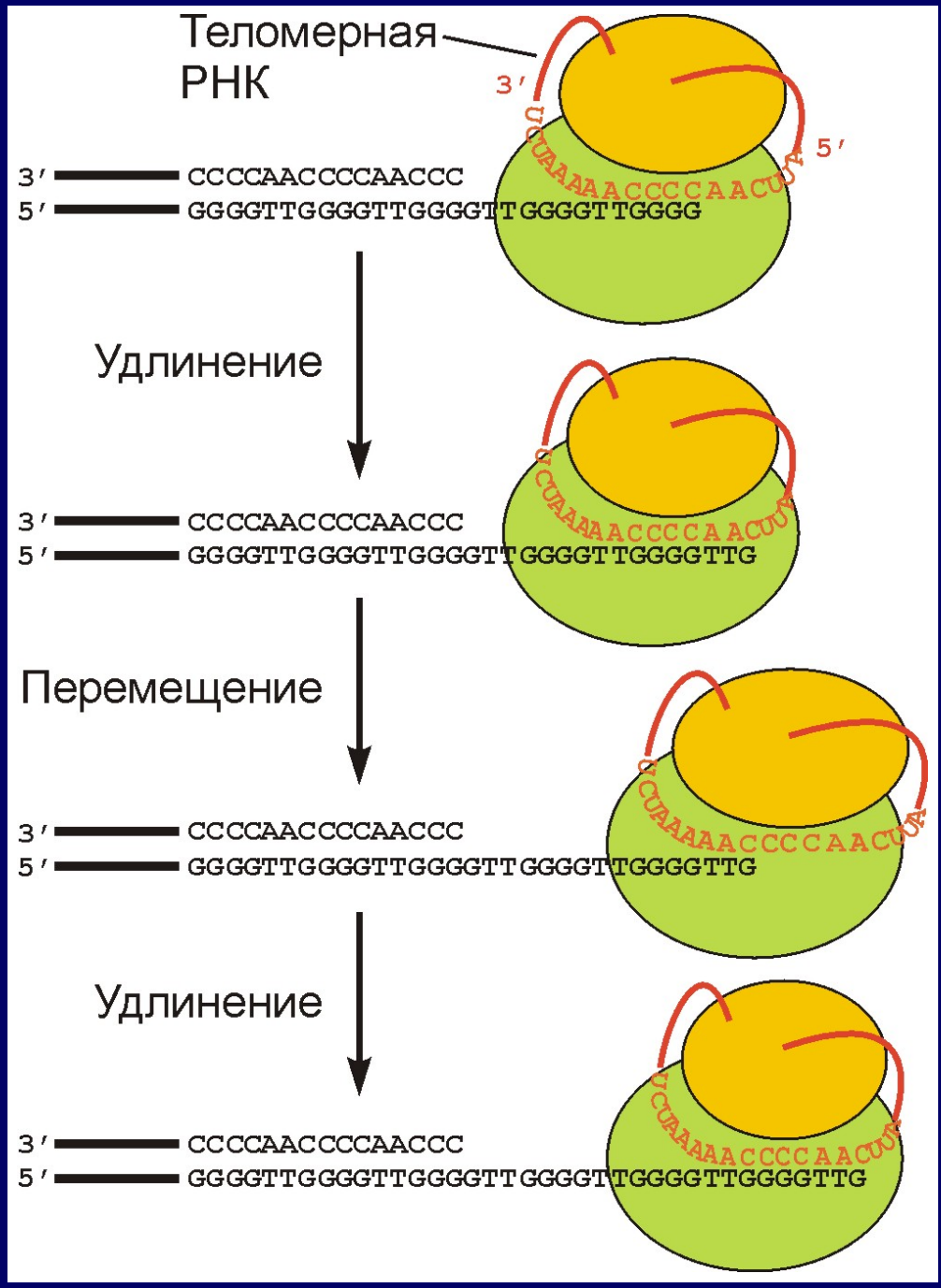
РНК-матрица

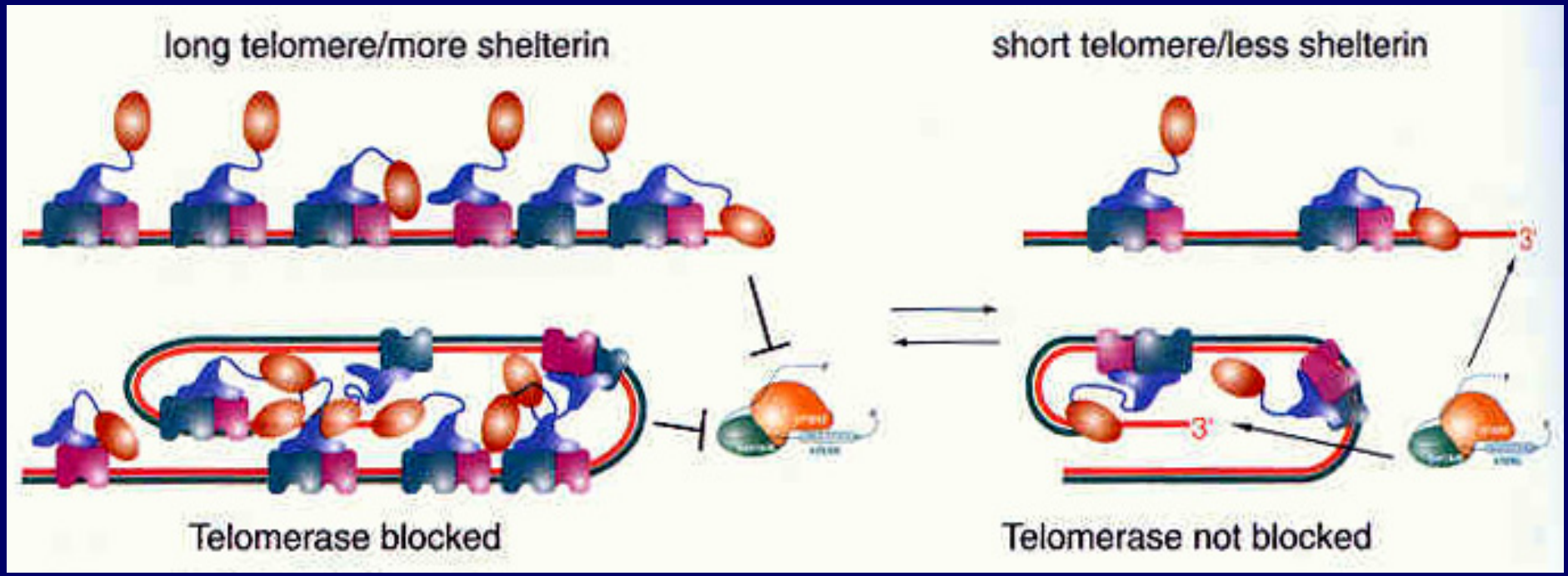
Белок теплового шока Hsp90

Шаперон

Компонент псевдоуридин синтетазы


Palm (active site)
Template
p123/Est2p
polymerase
domain
3'
3'
Fingers
Thumb
3'
5'
Telomerase
RNA
Telomere


Теломерная РНК
3′
5′
3′ CCCCAACCCCAACCC
5′ GGGGTTGGGGTTGGGGTTGGGGTTGGGG
Удлинение
3′ CCCCAACCCCAACCC
5′ GGGGTTGGGGTTGGGGTTGGGGTTGGGGTTG
Перемещение
3′ CCCCAACCCCAACCC
5′ GGGGTTGGGGTTGGGGTTGGGGTTGGGGTTG
Удлинение
3′ CCCCAACCCCAACCC
5′ GGGGTTGGGGTTGGGGTTGGGGTTGGGGTTG

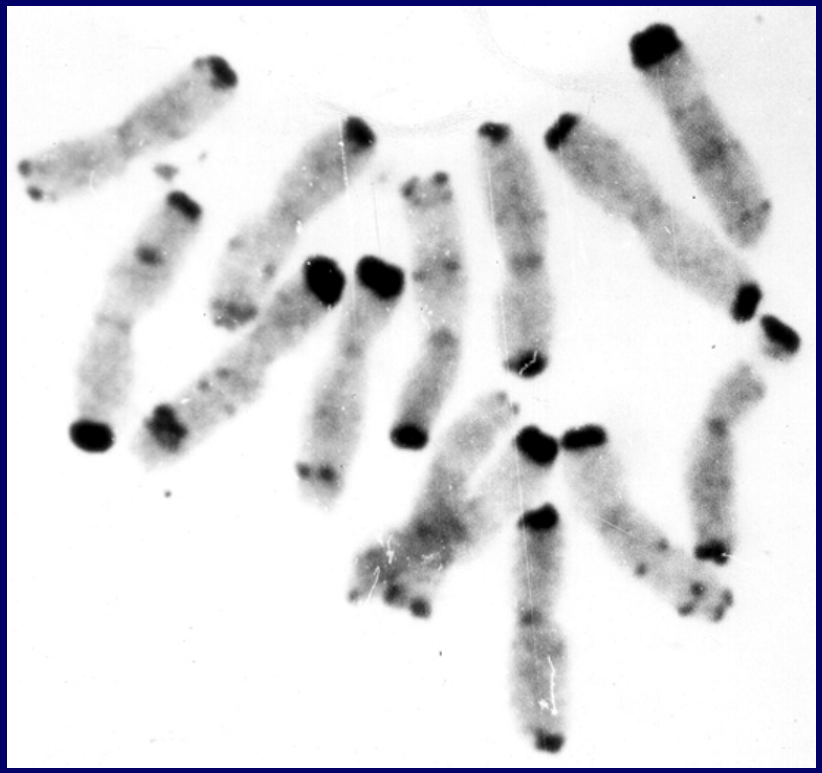


Пока теломера достаточно длинная для формирования Т-петли, белковые комплексы блокируют теломеразную активность на данной теломере.

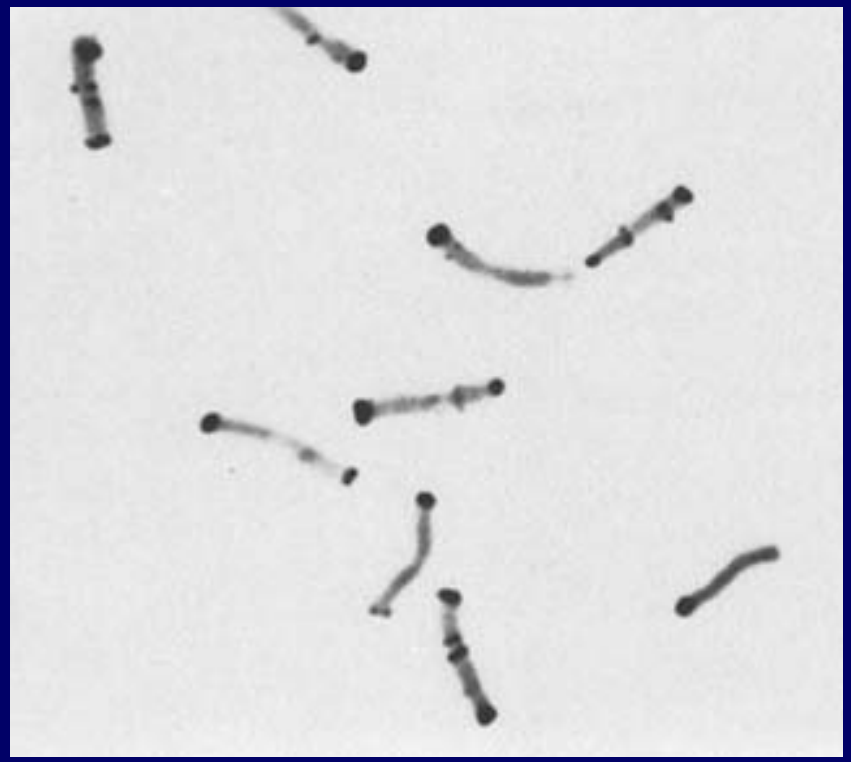
Блоки прителомерного гетерохроматина у растений

С-окраска

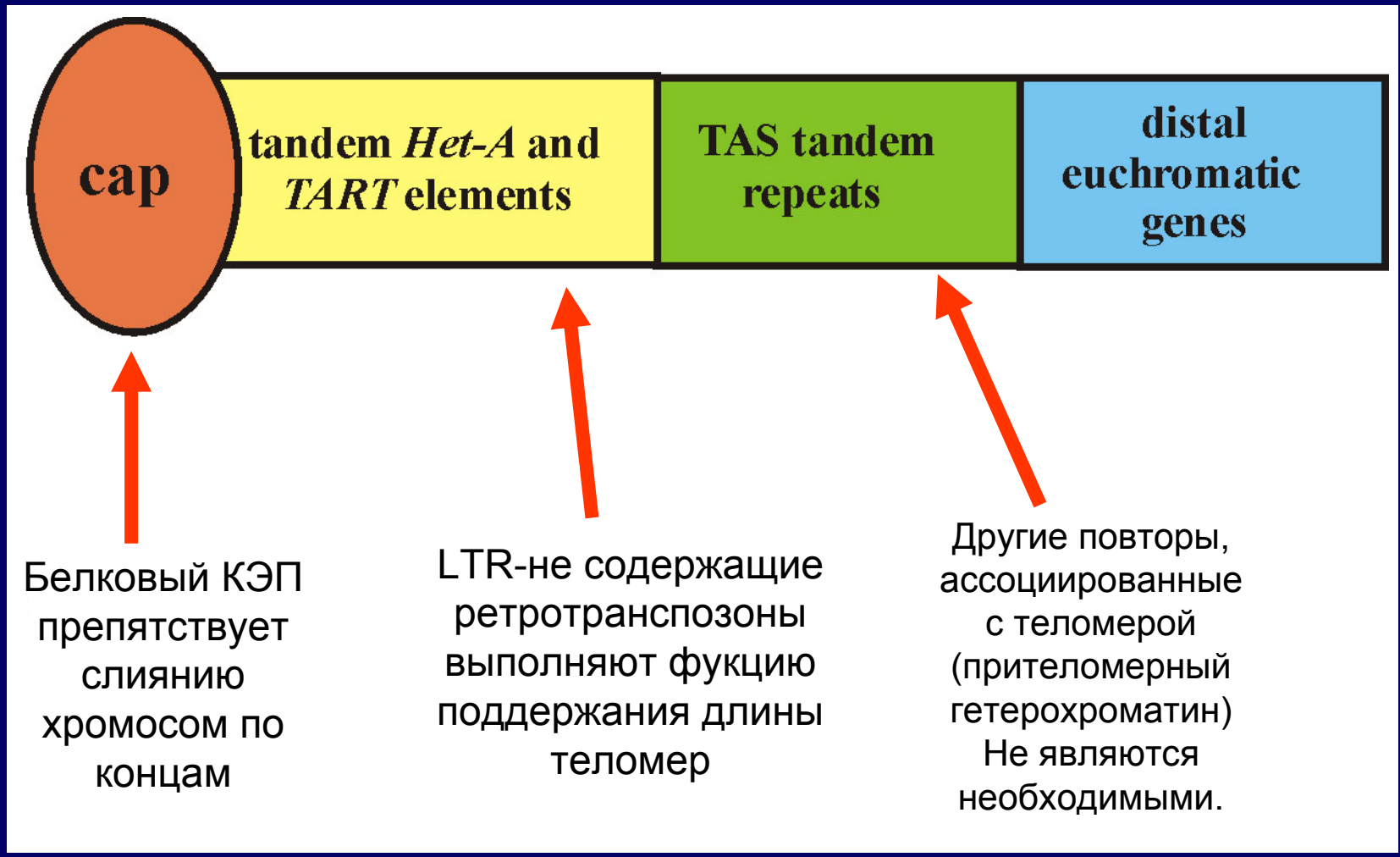
Secale

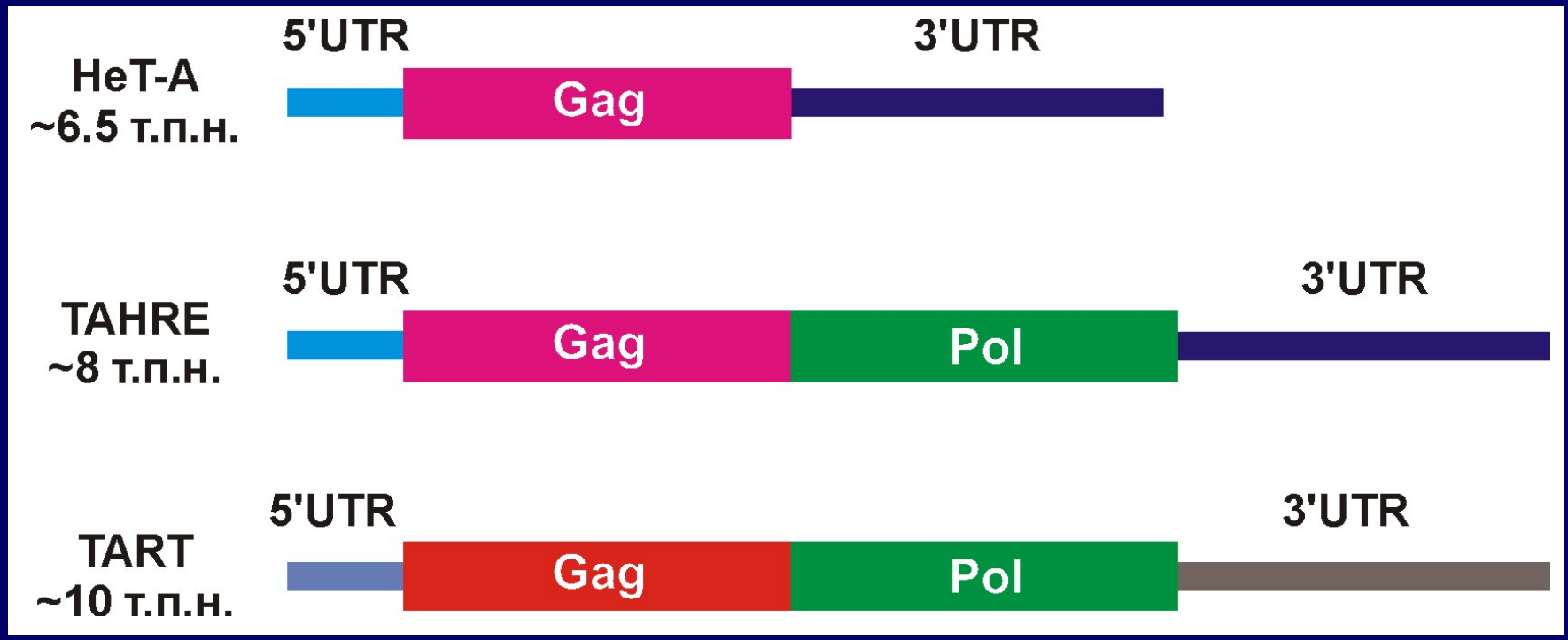


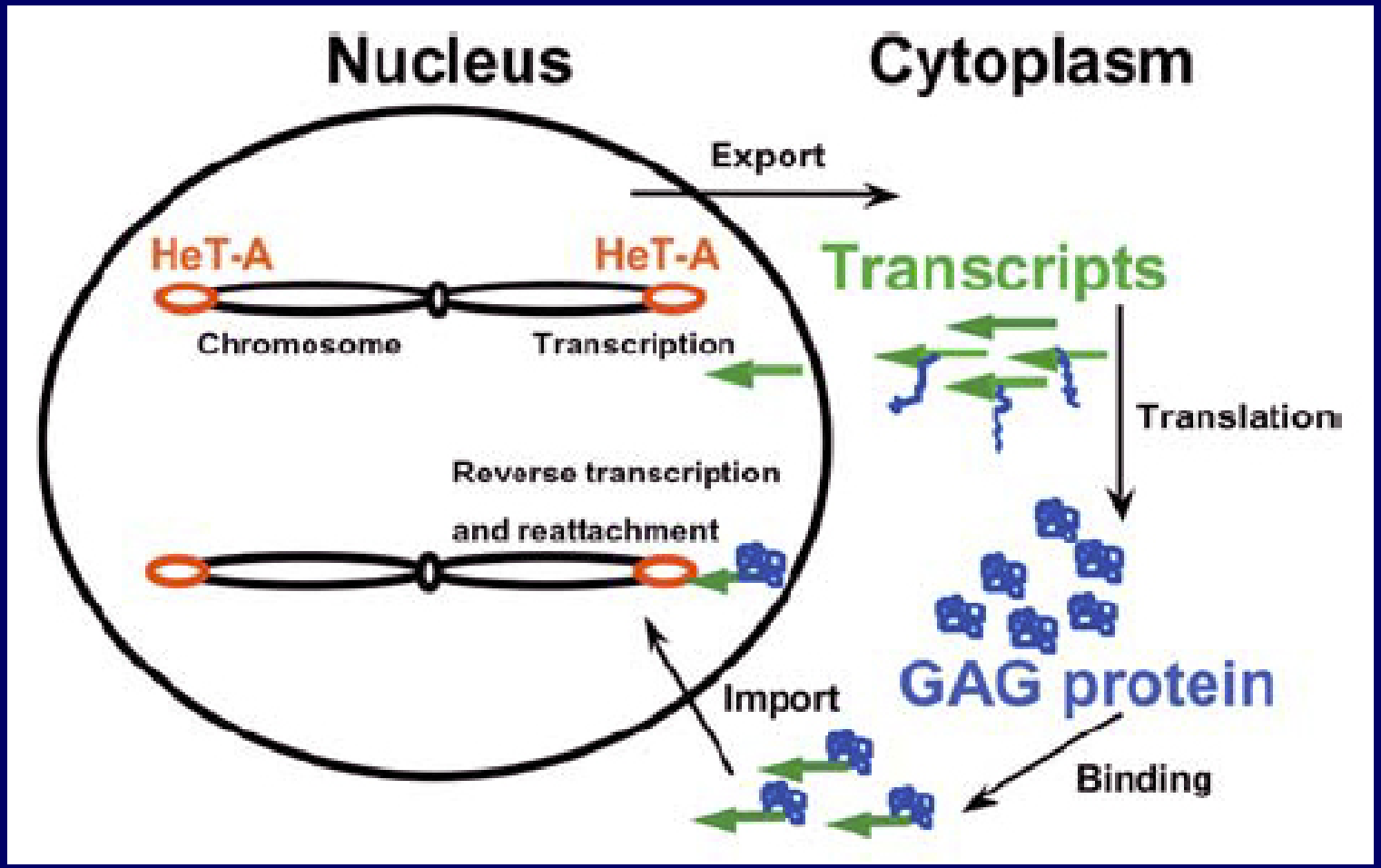
Hordeum

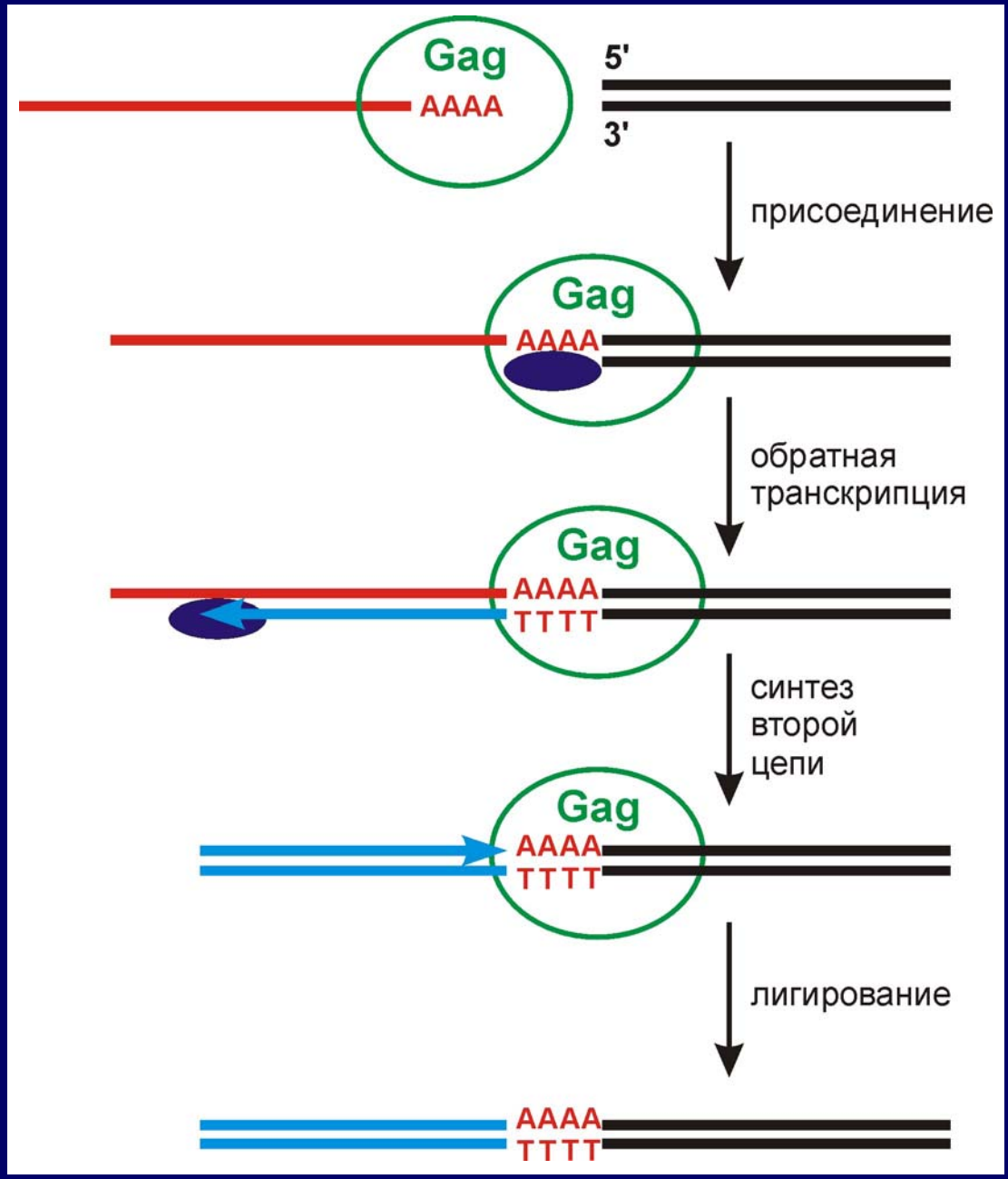


Теломеры в хромосомах дрозофилы




HeT-A
~6.5 т.п.н.
5'UTR
Gag
3'UTR
TAHRE
~8 т.п.н.
5'UTR
Gag
Pol
3'UTR
TART
~10 т.п.н.
5'UTR
Gag
Pol
3'UTR


Nucleus
Cytoplasm
Export
HeT-A
HeT-A
Chromosome
Transcription
Transcripts
Translation
Reverse transcription
and reattachment
Import
GAG protein
Binding


Gag
AAAA
5'
3'
присоединение
Gag
AAAA
обратная
транскрипция
Gag
AAAA
TTTT
синтез
второй
цепи
Gag
AAAA
TTTT
лигирование
AAAA
TTTT

Теломеры, старение и рак

Барьер Хейфлика

Leonard Hayflick

Нормальные клетки новорожденных - 80-90 делений

Нормальные клетки 70-летнего человека - 20-30 делений

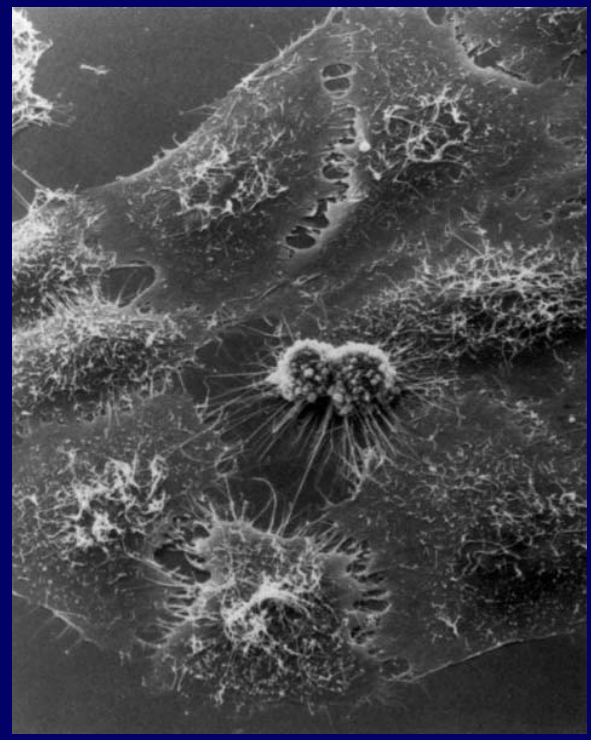
Раковые клетки способны делиться бесконечно

Зародышевые клетки способны делиться бесконечно

Стволовые клетки способны делиться бесконечно

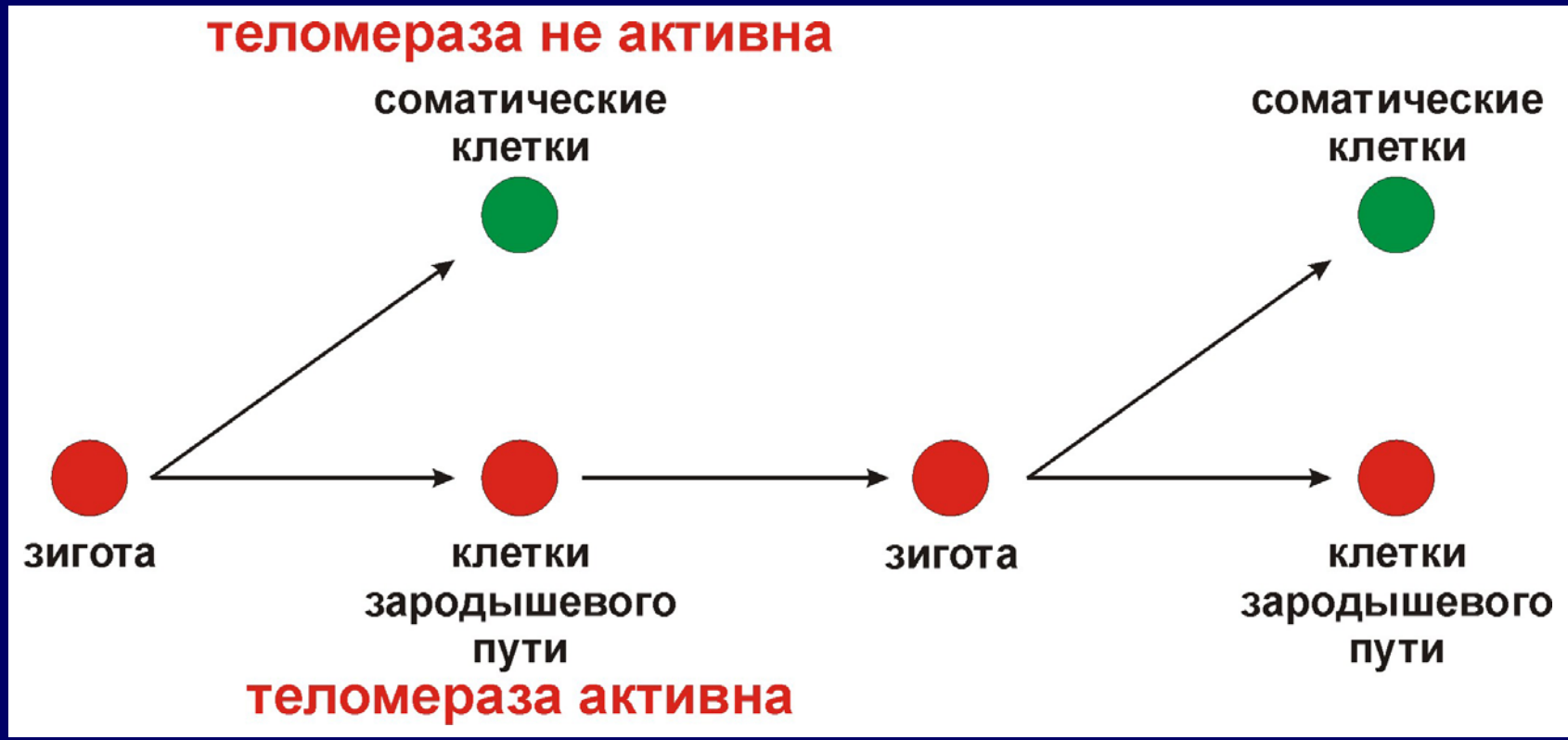
Henrietta Lacks
(1920-1951)

George Otto Gey
(1899-1970)



Клетки HeLa

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

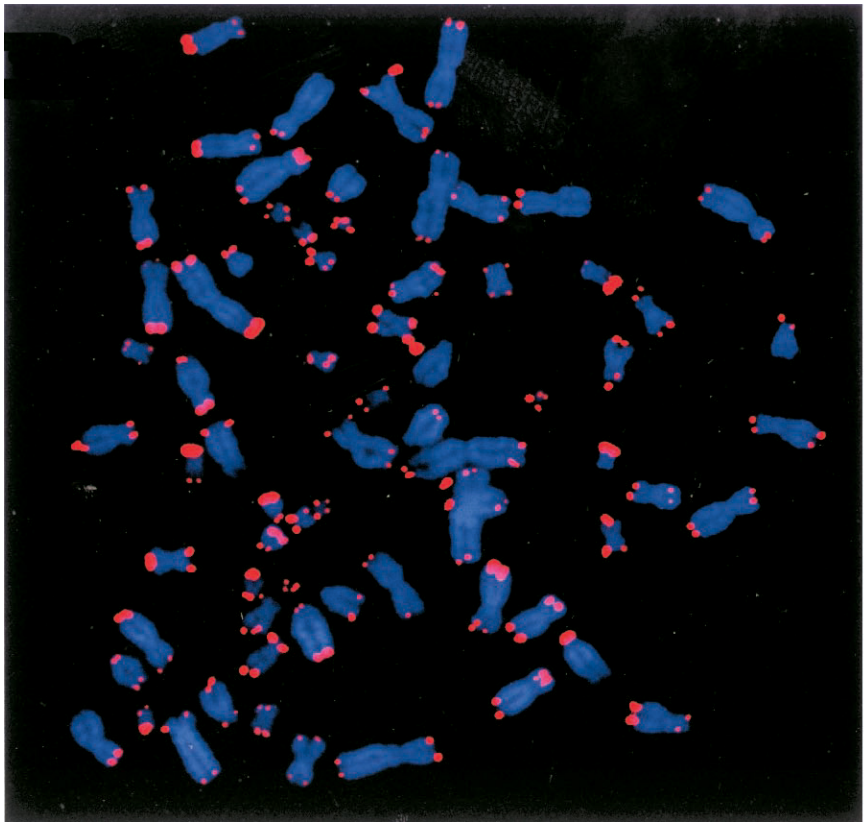


Alternative Lengthening of Telomeres (ALT)

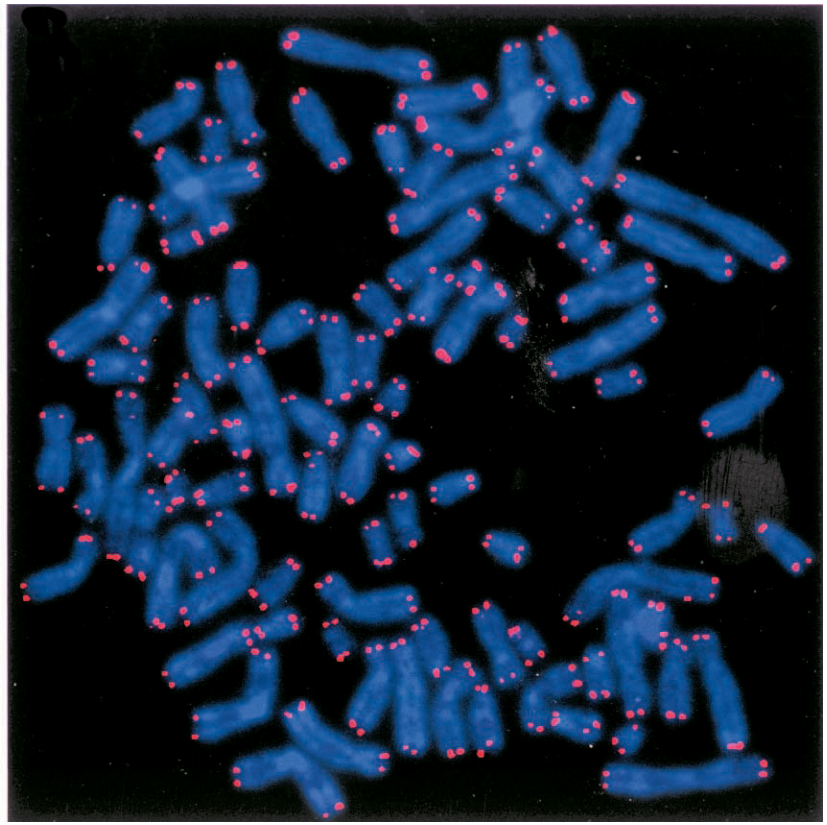
Тип клеток	Теломеры, т.п.н.	Теломеразная активность
Половые	15–20	Высокая
Соматические	10–12 при рождении, уменьшаются с возрастом	Отсутствует
Раковые	4–6, 10–15	Присутствует в 80% случаев

Длина теломер

ALT-клетки

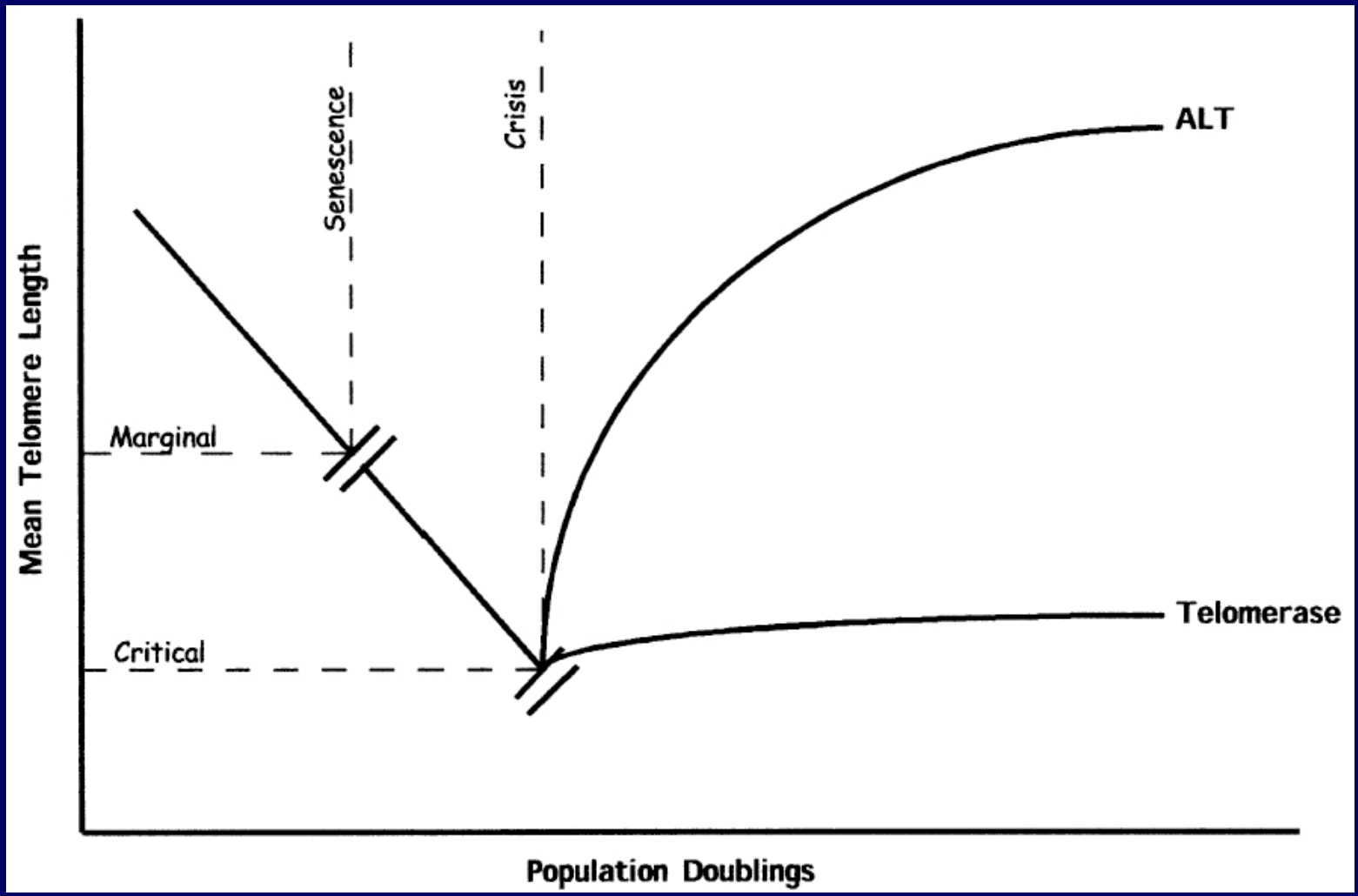


клетки с теломеразой



Длина теломер:

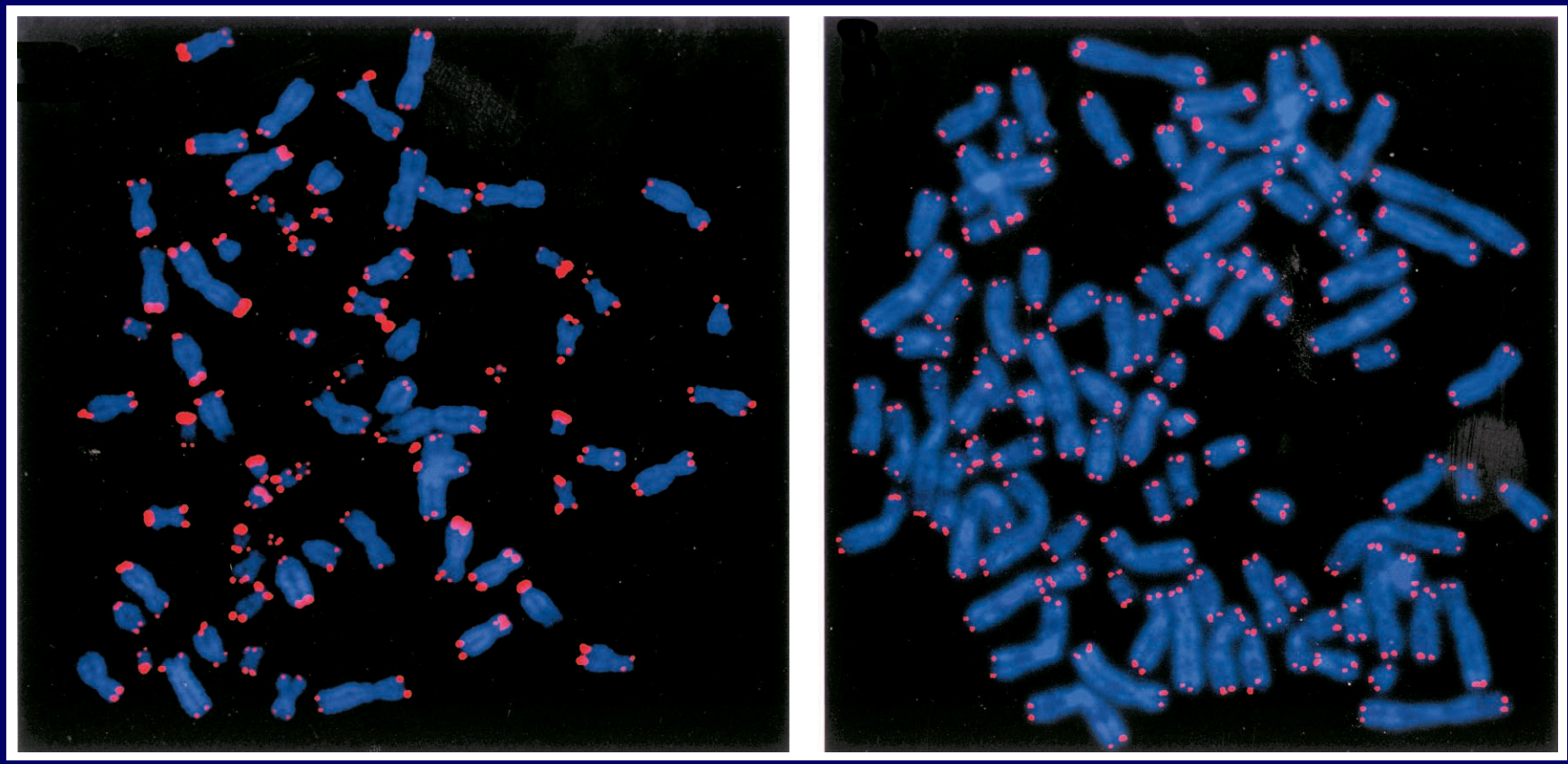
в норме - ~10 т.п.н.
в раковых клетках с теломеразой - <10 т.п.н.
в раковых клетках без теломеразы - в среднем 20 т.п.н. (3-50)



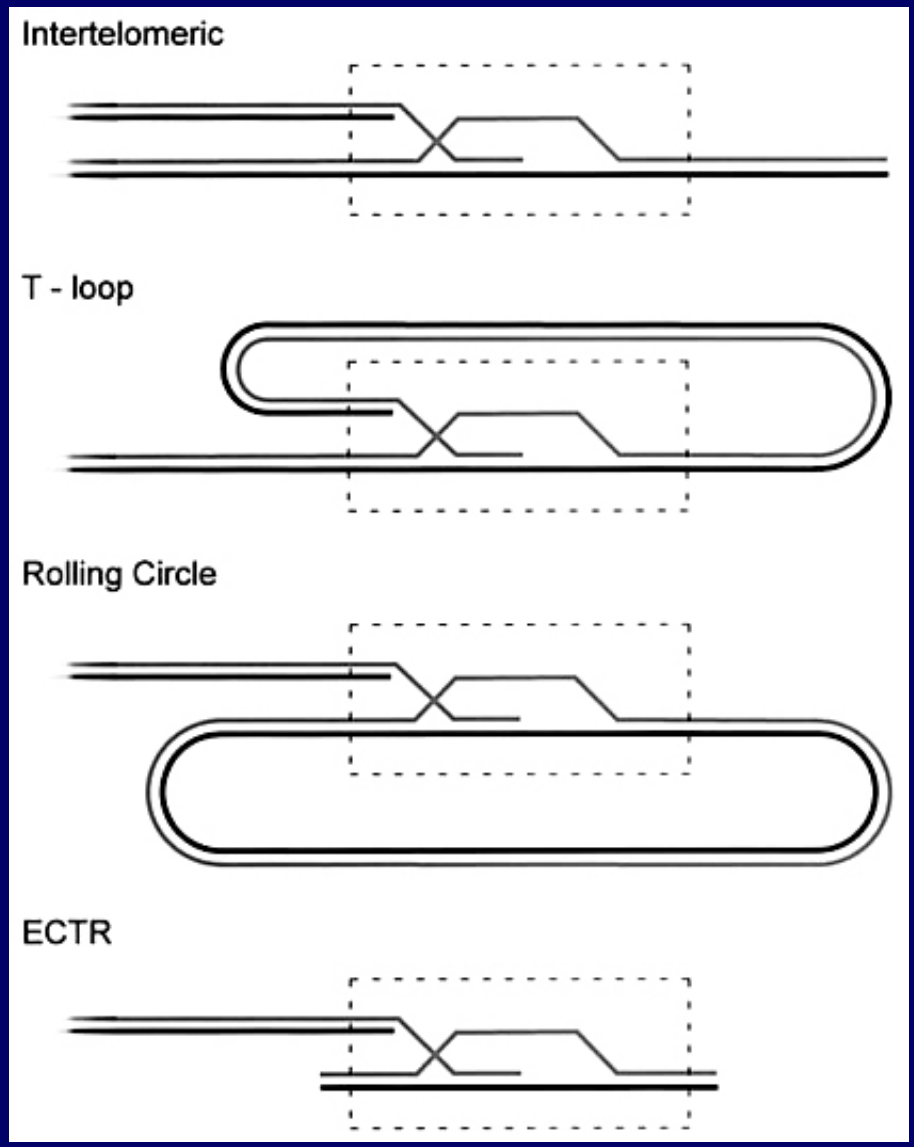
Длина теломер

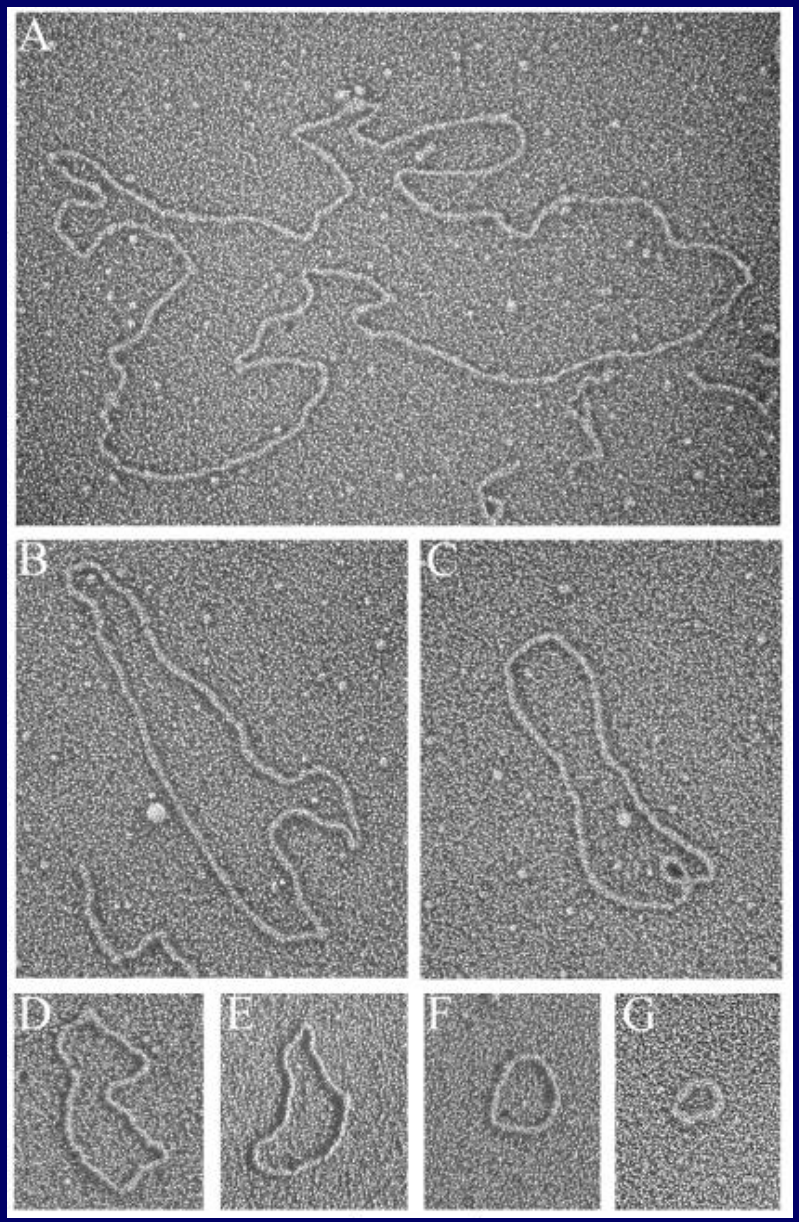
ALT-клетки

клетки с теломеразой



Возможные механизмы альтернативного удлиннения теломер в раковых клетках человека





Индукция теломеразы вызывает преодоление барьера Хейфлика

Science 16 January 1998:
Vol. 279. no. 5349, pp. 349 - 352

Extension of Life-Span by Introduction of Telomerase into Normal Human Cells

Andrea G. Bodnar, * Michel Ouellette, * Maria Frolkis, Shawn E. Holt, Choy-Pik Chiu, Gregg B. Morin, Calvin B. Harley, Jerry W. Shay, Serge Lichtsteiner, † Woodring E. Wright †

Normal human cells undergo a finite number of cell divisions and ultimately enter a nondividing state called replicative senescence. It has been proposed that telomere shortening is the molecular clock that triggers senescence. To test this hypothesis, two telomerase-negative normal human cell types, retinal pigment epithelial cells and foreskin fibroblasts, were transfected with vectors encoding the human telomerase catalytic subunit. In contrast to telomerase-negative control clones, which exhibited te… telomerase-expressing clones ha… showed reduced staining for β-ga… Notably, the telomerase-expressi… already exceeded their normal life… establishing a causal relationship… cellular senescence. The ability to maintain normal human cells in a phenotypically youthful state could have important applications in research and medicine.

Scientists find clue to secret of eternal life

By Aisling Irwin, Science Correspondent

…stop dividing. The discovery means that one day clumps of cells could be taken from a person, rejuvenated and returned to them.

"This research raises the possibility that we could take a patient's own cells, rejuvenate them, then modify the cells as needed and give them back to the patient to treat a variety of genetic and other diseases," said Dr Woodring Wright, of the University of Texas in Dallas, one of the researchers.

"The potential long-term applications are simply staggering."

Normal human cells have a limited ability to proliferate. After a certain number of cell divisions, time on the biological clock runs out and the cells age and stop dividing.

It has been known for a while that the time remaining in a cell's life can be measured by the length of its telomeres, protective coverings on the tips of chromosomes.

In normal cells, telomeres shorten with each cell division. But it was not known whether the shortening was the cause of the ageing or just a sign of it.

The new research, to be published in Friday's issue of *Science*, shows that the shortening of the telomeres…

При нарушении функции теломеры у человека возникает синдром Diskeratosis congenita

5 % - аутосомные де ново возникающие мутации в гене TERC (РНК-компонент теломеразы)

35% сцепленная с Х-хромосомой рецессивная мутауция в гене diskerin
60% - аутосомные рецессивные мутации

Синдром Хатчинсона–Гилфорда

или детская прогерия

~1 случай на 1 000 000

Sam, 7 лет, John, 15 лет

Синдромом Вернера

или прогерия взрослых

в Японии 1 случай на 40 000

48 лет

Атеросклероз, диабет, инфаркт, инсульт,

облысение, потеря зубов

Синдром Хатчинсона–Гилфорда - теломеры укорочены,
т.е. раньше времени достигается барьер Хейфлика
и запускается механизм старения и апоптоза

Синдромом Вернера - теломеры нормальной длины,
т.е. точка барьера Хейфлика на теломере гораздо ближе
к концу хромосомы, чем у других людей