

РОЛЬ КАРНОЗИНА В ПОДДЕРЖАНИИ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ КЛЕТОК

Обзор © 2000г. Р. Холлидей*, Г.А. МакФарланл

CSIRO Division of Molecular Science, North Rvde,
Sydney, N.S. W. 2113, Australia; fax: 61 2 9490 5010.

Дипептид L-карнозин оказывает благоприятное воздействие на культивируемые фибробласты человека. Добавление физиологических концентраций карнозина к стандартным средам увеличивает продолжительность жизни этих клеток *in vitro* и замедляет процессы физиологического старения в них. Перенос длительно пассируемых на обычных средах клеток в среду, содержащую карнозин, оказывал на них омолаживающий эффект; удаление карнозина способствовало физиологическому старению клеток. В отсутствие пиру-вата карнозин оказывал цитотоксическое действие на опухолевые и трансформированные клетки человека и грызунов. Его оптический изомер - D-карнозин - не обладал ни одним из описанных выше эффектов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: карнозин, старение, фибробласты человека, трансформация.

Впервые показано, что физиологические концентрации L-карнозина (β -аланил-L-гистидина) оказывают влияние на нормальные диплоидные клетки человека, выращенные в культуре. Для демонстрации эффектов карнозина мы использовали систему, разработанную Хейфликом и Мурхедом, которые показали, что длительный рост фибробластов человека сопровождается появлением признаков их физиологического старения. По нашим данным длительный рост этих клеток на среде с карнозином не только увеличивает продолжительность их жизни, но и может обращать признаки физиологического старения. Кроме того, мы показали, что карнозин оказывает цитотоксический эффект на опухолевые клетки в культуре в условиях, при которых эти клетки обычно выживают и пролиферируют.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ СТАРЕНИЕ ДИПЛОИДНЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА

Хейфлик [2] наглядно продемонстрировал, что фибробласты человека растут с постоянной скоростью, давая примерно одинаковое число клеток в культуральном флаконе в процессе многих популяционных удвоений (ПУ), число которых обычно варьирует от 50 до 70. Однако хорошо известно, что при раннем пассировании потенциал роста одной и той же линии клеток характеризуется определенной вариабельностью. В конце экспоненциального роста выход клеток (на флакон) снижается, поскольку увеличивается время, необходимое для удвоения популяции клеток: культура достигает периода физиологического старения. Хейфлик предположил, что это проявление клеточного старения *in vitro*; такие клетки представляют собой превосходный материал для изучения старения человека на клеточном уровне. Данная модель была принята во многих лабораториях, и за тридцать с лишним лет опубликовано множество работ, посвященных изучению процессов клеточного старения фибробластов и (в меньшей степени) других типов клеток, которые также претерпевают физиологическое старение *in vitro*.

В свете столь многочисленных исследований на фибробластах вызывает удивление тот факт, что до сих пор нет единой точки зрения на общие характеристики физиологического старения этих клеток *in vitro*. Образовались две школы, и для понимания влияния карнозина на процессы физиологического старения диплоидных клеток человека необходимо рассмотреть два различных пути старения, описанных в литературе. Оригинальные исследования Хейфлика и Мурхеда показали, что, если стареющие клетки разделены на стадии конфлуентной (сливающейся) культуры, их выход (на 1 флакон) снижается до той точки, где они не достигают слияния. Такие клетки аномальны; их форма и размер варьируют, они содержат избыточный гранулярный материал и вакуоли. Некоторые из этих клеток не могут прикрепиться или открепляются, образуя в среде осадок, а остальные, если и прикрепляются, то никогда не делятся вновь. На ранней стадии старения, когда клетки еще могут достичь слияния, они уже теряют способность выстраиваться в параллельные ряды, характерные для популяций молодых фибробластов,

и характеризуются наличием зернистости или гранулярного материала. За более чем 30-летний период исследований, проведенных главным образом на диплоидной линии MRC-5, неизменно наблюдались все эти признаки клеточного старения. Однако, согласно представлениям другой школы, первичным дефектом стареющих клеток человека является подавление клеточного деления. Как часто отмечалось, конфлуентные стареющие клетки человека могут выживать в течение длительного периода при условии еженедельной смены культуральной среды. Хотя эти клетки не делятся (или делятся лишь время от времени, они активно синтезируют РНК и белок. Очевидно, эти два крайних состояния, наблюдаемые разными группами исследователей, определяются условиями работы с клетками. Если клетки постоянно разделять до достижения слияния, это приведет к появлению описанных выше аномальных клеток. Если же клетки держать в состоянии конфлуенции и не разделять, они будут жить в течение длительного периода времени.

РОСТ ДИПЛОИДНЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА В СРЕДЕ С КАРНОЗИНОМ

В первоначальных экспериментах, выполненных на любезно предоставленных Р. Риддел (Детский медицинский исследовательский институт, госпиталь Вестмид, Сидней) линиях клеток легких плода MRC-5 и крайней плоти человека HFF-1, использовали карнозин в концентрации 20 мМ. Эта концентрация дипептида характерна для мышечных клеток человека. Обе линии клеток росли с нормальной скоростью в среде MEM (Minimal Essential Medium), содержащей 0,1%-ную глюкозу без пирувата, или DMEM (Dulbecco's Modification of Minimal Essential Medium), содержащую 0,45%-ную глюкозу или 1мМ пируват натрия. Однако при более высоких концентрациях карнозина (30 мМ) клетки росли лучше в среде DMEM. Это различие обусловлено добавками глюкозы и пирувата. При концентрации карнозина 50 мМ, составляющей ~1,25% (вес/объем), только клетки HFF-1 могли расти в среде DMEM. Как показано в табл. 1, такой медленный рост продолжался в течение довольно длительного периода времени. В отличие от клеток, выращенных (вплоть до последнего пассажа) на среде DMEM без добавок, клетки, культивированные с карнозином, внешне не отличаются от нормальных: в них нет гранул или вакуолей, не обнаруживается осадка в среде, а размер и форма этих клеток варьируют незначительно (рисунок). В другом эксперименте клетки HFF-1 выращивали в среде MEM с 20 мМ карнозином или без него. В этом случае обе группы клеток росли с одинаковой скоростью до 44 ПУ. Клетки, культивируемые с карнозином, продолжали расти до 400 дней (последнее деление - при 56,8 ПУ). Контрольные клетки прекращали рост к 310 дню (последнее деление двух культур было при 47,4 и 49,4 ПУ).

Клетки MRC-5, выращенные в обычной среде DMEM до 55,1 ПУ, переносили в среду DMEM, содержащую 30 мМ карнозин. В отличие от двух контрольных популяций, прекративших рост на 126 и 139 день, клетки, культивируемые в присутствии карнозина, продолжали медленный рост до 413 дней (время последнего деления). По неизвестным причинам другие эксперименты, в которых поздний пассаж клеток переносили из обычной в карнозин-содержащую среду, не дали того же удивительного результата. Можно предположить существование некоего «критического» периода роста позднего пассажа клеток, перед наступлением которого карнозин оказывает сильный эффект, а после него - нет. Данное предположение нуждается в экспериментальной проверке.

Таблица 1. Влияние карнозина на увеличение периода роста линий HFF-1 и MRC-5 до окончательного прекращения деления клеток (все эксперименты проведены в среде DMEM)

Линия	Добавки к среде	Рост линий до окончательного разделения, сутки
HFF-1	без добавок	391 (52,0), 432 (57,2)
HFF-1	30 мМ карнозин	522 (60,2), 564 (63,5), 649 (61,5)
HFF-1	50 мМ карнозин	716 (48,7)
MRC-5	без добавок	120-150*
MRC-5	20 мМ карнозин	315(71,2)
MRC-5	30 мМ карнозин	321 (67)

Примечание. Характеристический диапазон продолжительности жизни (сутки) для разделения клеток MRC-5 обычно при 1 : 8, затем 1 : 4 и, наконец, 1 : 2 на поздних пассажах. В скобках - достигнутый уровень популяционного удвоения.

* В показанном эксперименте единичный контроль достигал 59,8 ПУ.

УВЕЛИЧЕНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ КЛЕТОК, ВЫРАЩЕННЫХ В СРЕДЕ С КАРНОЗИНОМ

Добавление 20 или 30мМ карнозина к обычной среде увеличивает продолжительность жизни клеток MRC-5 и HFF-1 в популяционных удвоениях. В этих экспериментах карнозин присутствовал в среде, начиная с раннего пассажа и до полного прекращения роста клеток. Контрольные клетки MRC-5 и клетки той же линии в среде DMEM, содержащей 20 или 30 мМ карнозин, культивировали до уровня-45 ПУ. После этого рост контрольных популяций клеток замедлялся и достигал 56,7 и 60,6 ПУ. В среде с 20мМ карнозином клетки достигали 69,7 и 70,7, а с 30мМ карнозином - 64,7 и 64,3 ПУ. В экспериментах с клетками HFF-1, выращенными в среде DMEM, 30мМ карнозин увеличивал продолжительность жизни на ~7,1 ПУ, а в среде MEM 20мМ карнозин увеличивал продолжительность жизни на 8,4 ПУ. В этом эксперименте одну культуру постоянно выращивали в 20 мМ карнозине и она незначительно отличалась от контроля. Следует отметить, что увеличение продолжительности жизни клеток на 7 ПУ отвечает увеличению клеточной массы в 128 раз, а увеличение на 10 ПУ - в ~1000 раз. В другом эксперименте с клетками MRC-5 контрольная популяция достигала 79,2 и 76,2 ПУ. Это довольно необычное явление позволяет предположить, что в данных популяциях могут быть редкие клоны долгоживущих клеток, которые «маскируют» вызываемый карнозином эффект увеличения продолжительности жизни.

В процессе пассирования клеток человека ряд конфлуентных клеток подсчитывали после трипсинизации (используя электронный счетчик Коултера). Часть этих клеток (обычно 1/2, 1/4 или 1/8 от 1, 2 и 3 пассажей соответственно) засеивали в новую среду в свежих флаконах. Когда эти клетки становились конфлуентными, их вновь подсчитывали и по прибавке роста вычисляли точное увеличение популяционных удвоений, исходя из допущения, что 100% посеянных клеток прикрепилась к субстрату. Вполне возможно, что карнозин влиял на прикрепление, вызывая изменение расчетных величин популяционных удвоений по сравнению с контролем. Затем были проведены эксперименты, в которых измеряли соотношение клеток, прикрепившихся в каждом пассаже в отсутствие и в присутствии карнозина. Карнозин не влиял на прикрепление клеток, но вновь (как и в других экспериментах) увеличивал продолжительность их жизни. В двух экспериментах в средах MEM и DMEM с 20 мМ карнозином продолжительность жизни клеток MRC-5 увеличивалась на 10,8 и 11,4 ПУ соответственно. Данные по влиянию карнозина на продолжительность жизни клеток суммированы в табл. 2.

Таблица 2.

№ опыта (экспериментатор)	Линия клеток	Среда	Добавки	Конечный уровень, ПУ	Увеличение, ПУ
1 (GAM)	HFF-1 HFF-1	DMEM DMEM	без добавок 30 мМ L-карнозин	57,2, 52,0 60,2,63,5,61,5	7,1
2(RH)	HFF-1 HFF-1 HFF-1	MEM MEM MEM	без добавок 20 мМ L-карнозин 20 мМ D-карнозин	49,4, 47,4 56,8 50,8	8,4 2,4
3 (GAM)	MRC-5 MRC-5 MRC-5	DMEM DMEM DMEM	без добавок 20 мМ L-карнозин 30 мМ L-карнозин	56,7, 60,6, 70,7, 69,7 64,7, 64,3	11,8 6,1
4 (GAM)	MRC-5 MRC-5 MRC-5	DMEM DMEM DMEM	без добавок 20 мМ L-карнозин 30 мМ L-карнозин	59,8 71,2 67,0	11,4 7,2
5(RH)	MRC-5 MRC-5	MEM MEM	без добавок 20 мМ L-карнозин	65,3 76,3	10,8

ВЛИЯНИЕ КАРНОЗИНА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОСЕВА КЛЕТОК MRC-5

Если фибробласты MRC-5 засеивать с довольно высокой плотностью (как при разделении 1 : 2, 1 :4 или 1 : 8), они начинают делиться через -18 ч. Однако при более низкой плотности клетки двигаются по поверхности и не делятся до тех пор, пока не образуется небольшой кластер клеток. Посев 10^3 клеток раннего пассажа в стандартную чашку (9 см) обычно дает -20 колоний, что составляет только 2% «эффективности посева». Если добавить питающий подслей (фидер) неделящихся облученных или обработанных митомицином С клеток, то эффективность посева оказывается намного выше. При посеве молодых клеток MRC-5 в среду DMEM, содержащую 20мМ карнозин, эффективность посева статистически значимо увеличивалась до -10%. При посеве 10^3 клеток позднего пассажа в такую же чашку (9см) образование колоний не ожидалось, потому что клетки практически достигли предела продолжительности жизни. Однако при посеве клеток, достигших уровня 56 ПУ, в среду DMEM с 20мМ карнозином отмечалось образование ряда колоний,

видимых после окрашивания по методу Гимзе (в контрольной чашке образования колоний обнаружено не было). Эти колонии обеспечивают 15 дополнительных ПУ. Результаты данного и ряда других экспериментов с клетками позднего пассажа свидетельствуют об «омолаживающем» эффекте карнозина.

ОБРАЩЕНИЕ КАРНОЗИНОМ СТАРЧЕСКОГО ФЕНОТИПА

По нашим наблюдениям вид клеток позднего пассажа, выращенных в присутствии карнозина (в отличие от соответствующего контроля), приближался к нормальному. Обработанные карнозином клетки выстраивались параллельными рядами, образуя «завитки», свойственные молодым нормальным фибробластам. В этих клетках отсутствовал свойственный стареющим клеткам гранулярный материал и в среде было мало осадка. В многочисленных экспериментах мы исследовали влияние переноса этих клеток позднего пассажа со среды, содержащей карнозин, в обычную среду и обратно. В ряде случаев удалось успешно осуществить несколько таких переключений в течение длительного периода времени. Результаты этих экспериментов, представленные на рисунках в работах, можно суммировать следующим образом. 1). При удалении карнозина морфология клеток позднего пассажа, культивированных в среде с этим дипептидом, за 7-10 дней возвращалась к старческому фенотипу. В некоторых случаях старческий фенотип становился более видимым при разделении клеток. 2). При добавлении высокой концентрации карнозина к обычной среде происходило «омолаживание» старческого фенотипа клеток позднего пассажа до нормального, свойственного молодым клеткам. Этот эффект был более демонстративен после культивирования клеток в присутствии карнозина. 3). Последовательный поочередный перенос клеток позднего пассажа из обычной среды в среду с карнозином всегда сопровождался переключением морфологии клеток от старческой к нормальной и наоборот. 4). Описанные эффекты были более наглядны в случае позднего пассажа клеток HFF-1 при использовании среды DMEM в присутствии и в отсутствие 30 или 50 мМ карнозина. На рисунке представлены конfluентные клетки HFF-1 последнего пассажа в присутствии 50 мМ карнозина и эффект переключения таких клеток на среду без карнозина.

КАРНОЗИН УБИВАЕТ ТРАНСФОРМИРОВАННЫЕ ИЛИ ОПУХОЛЕВЫЕ КЛЕТКИ

В ранних экспериментах мы использовали культуру клеток крайней плоти человека, загрязненную трансформированными клетками ЗТЗ. Последние быстро догнали рост клеток человека. Однако, добавив в некоторые флаконы 30 или 50 мМ карнозин, мы обнаружили в них только клетки крайней плоти и не было даже признаков присутствия клеток ЗТЗ. Позднее мы продолжили наблюдение в серии экспериментов с трансформированными или опухолевыми клетками человека и грызунов. По нашим данным в среде MEM (но не в DMEM) карнозин оказывал цитотоксическое действие на эти клетки. Различие обусловлено присутствием 1 мМ пирувата в среде DMEM, хотя более низкое содержание глюкозы в MEM, по-видимому, способствует проявлению токсического действия карнозина. Для семи линий трансформированных или опухолевых клеток человека и двух линий клеток грызунов мы подобрали карнозин-содержащие среды, убивающие клетки. В большинстве случаев цитотоксичность проявлялась в виде округления и открепления клеток, однако при посеве обработанных карнозином клеток HeLa и CHO в обычную среду было отмечено снижение их выживания. Исследование влияния всех использованных вариантов карнозин-содержащих сред на нормальные клетки человека показало, что в одних случаях клетки росли хорошо, но в других среда оказалась цитотоксичной. При этом клетки оставались прикрепленными к субстрату и имели нормальную морфологию. При удалении карнозина (путем смены среды) фиб-робласты возобновляли свой рост. Хорошо известно, что

примесь клеток HeLa быстро приводит к потере контактного торможения в любой популяции клеток из-за избыточного роста клеток HeLa. Мы разработали процедуру, позволяющую удалить клетки HeLa из культуры MRC-5. При добавлении Ю³ клеток HeLa к популяции MRC-5 через 5 дней они образовывали отдельные колонии, видимые на фоне конфлуентных клеток MRC-5. В этот момент начинали обработку карнозином, используя для этого среду MEM с 10%-ной диализованной сывороткой и 20 мМ карнозином. В этой среде клетки разделяли трижды (со сменой среды). Через 27 дней клетки HeLa не обнаруживались, а клетки MRC-5 переносили в обычную среду MEM. Эти клетки росли до их обычного позднего пассажа старения без признаков повторного появления клеток HeLa. Аналогичный опыт был успешно проведен и в других экспериментах.

Мы также сопоставили влияние карнозина на эмбриональные стволовые клетки мыши (ЭС-клетки) и клетки эмбриональной терато-карциномы мыши (ЭК-клетки). Обе линии клеток относятся к иммортальным плюрипотентным линиям, но ЭС-клетки характеризуются нормальным плюрипотентным фенотипом. Как и в случае диплоидных соматических и трансформированных клеток, мы обнаружили, что в отсутствие пирувата карнозин препятствует росту ЭК-клеток, в то время как в тех же условиях ЭС-клетки росли хорошо. Таким образом, и эти эксперименты показали, что неопластический фенотип ассоциирован с наличием чувствительности к карнозину.

Помимо пирувата мы также проверили влияние метаболитов цикла трикарбоновых кислот на снижение цитотоксического эффекта карнозина. По нашим данным эффекты 1мМ оксало-ацетата и α -кетоглутарата были сопоставимы с эффектом пирувата, в то время как цитрат, изоцитрат, сукцинат, фумарат и малат не влияли на цитотоксическое действие карнозина. В среде MEM без пирувата D-карнозин не оказывал токсического влияния на клетки HeLa. Среди остальных исследованных нами соединений (гомокарнозин, анзерин, β -аланин, L-гистидин) только анзерин оказывал карнозиноподобное цитотоксическое действие (в отсутствие пирувата), а 20мМ гистидин был токсичен для клеток HeLa независимо от присутствия или отсутствия пирувата [5].

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Для такой маленькой молекулы карнозин обладает удивительным множеством свойств. Он и антиоксидант, и хелатор токсических ионов металлов, а также буфер и ингибитор неферментативного гликирования белков. Все свойства составляют предмет отдельного обсуждения в данном выпуске журнала. Высокая концентрация карнозина в мышцах позволяет предположить, что он может участвовать в нейтрализации накопления молочной кислоты, которое происходит в тех случаях, когда мышцы используют для выработки энергии гликолиз вместо дыхания. Однако, вызывает удивление тот факт, что в мышцах человека концентрация карнозина составляет 20 мМ, а в мышцах мыши - только 1 мМ. Это позволяет предположить, что карнозин может играть более фундаментальную роль в поддержании жизнедеятельности клеток, поскольку хорошо известно, что эффективность выживания млекопитающих коррелирует с продолжительностью их жизни. Предполагаемая функция поддержания жизнеобеспечения могла бы включать антиокислительную активность, хелатирование токсических металлов, ингибирование неферментативного гликирования белков и накопления так называемых «AGE-продуктов» (Advanced Glycation Products). Эти высокомолекулярные агрегаты, обнаруженные в ряде тканей стареющих животных, очевидно, накапливаются быстрее у короткоживущих, чем у долгоживущих животных. Влияние карнозина на обращение симптомов нормального старения клеток и увеличение потенциала роста может отражать функции поддержания жизнедеятельности. Широкое распространение получило представление о том, что прекращение деления клеток после продолжительного роста диплоидных соматических клеток обусловлено блокированием деления клеток. Белок p53 играет главную роль в защите генома: при повреждении ДНК деление клеток блокируется путем p53-

опосредуемого торможения синтеза ДНК. Среди различных типов повреждений ДНК большое внимание уделяется последовательному укорочению теломерной ДНК, в результате которого включается ответный механизм, блокирующий деление клеток. Поскольку в случае такого укорачивания поврежденной ДНК последняя не восполняется, и клетки никогда не будут делиться вновь. Вполне возможно, что и другие изменения в ДНК, например накопление дефектов в структуре или утрата метилирования ДНК, оказывают аналогичное влияние на деление клеток. Карнозин мог бы действовать одним из двух способов. Во-первых, он мог бы уменьшать степень или выраженность воздействий, которые приводят к включению механизмов, блокирующих клеточный цикл. Например, он мог бы способствовать уменьшению длины теряемых фрагментов теломерной ДНК или замедлять снижение метилирования ДНК. Во-вторых, карнозин мог бы ослаблять физиологические эффекты, обусловленные изменениями в ДНК, что способствовало бы отдалению момента окончательного прекращения деления клеток. Сам по себе такой эффект проявлялся бы в виде феномена омолаживания клеточного фенотипа, который действительно наблюдается при выращивании или переносе стареющих клеток в среду с карнозином. Удаление же карнозина будет обращать нормальный фенотип клетки в отчетливо аномальную стареющую клетку. Очевидно, что доступные в настоящее время подходы могли бы обеспечить экспериментальную проверку двух этих возможностей. Эффекты карнозина на нормальные клетки и их трансформированные производные поразительно различаются. Возможно, что *in vivo* карнозин обладает противоопухолевой активностью. Поскольку в ряде клеток человека, например в скелетной мышце, концентрация карнозина в 20 раз выше, чем в аналогичных клетках мыши, такой эффект этого дипептида мог бы хорошо согласовываться с известным фактом более низкой «трансформируемости» клеток человека по сравнению с клетками грызунов.

Много лет назад Варбург обнаружил, что активность гликолиза в раковых клетках намного выше, чем в нормальных. Он считал (хотя и ошибочно), что в раковых клетках дыхание нарушено. Тем не менее, не вызывает сомнения тот факт, что при генерации АТФ соотношение гликолиз : дыхание намного выше в раковых клетках по сравнению с нормальными соматическими клетками. Другими словами, в трансформированных или неопластических клетках нормальная регуляция гликолиза и дыхания оказывается разобщенной. Карнозин, как известно, реагирует с альдегидными или кето-группами в реакции Амадори. Этот дипептид особенно реакционноспособен по отношению к фосфорилированным триозам, образующимся в гликолитическом пути. Отсюда следует немедленное предположение, что карнозин ингибирует гликолиз, а следовательно, и образование АТФ в раковых клетках. Это действие полностью обращается пируватом (и еще по меньшей мере двумя интермедиатами цикла Кребса). Такой эффект карнозина мог бы стимулировать дыхание для синтеза АТФ, способствуя нормальному росту клеток. В этой связи важно отметить, что тенилсетам - другой химический агент, реагирующий с сахарами, - также тормозит рост клеток HeLa в отсутствие, но не в присутствии пирувата. Чрезвычайно важными представляются наши данные о дифференцированности эффектов карнозина на клетки ЭС (эмбриональные стволовые) и ЭК (тератокарцинома). Оба типа клеток представляют собой иммортальные клеточные линии, обе плюрипотентны в их способности к дифференцировке во многие типы клеток и тканей. При этом карнозин в отсутствие пирувата ингибирует только ЭК-клетки.

В намного более позднем исследовании молекулярной биологии клеточной трансформации полностью игнорируются фундаментальные различия в физиологии и биохимии нормальных и раковых клеток. Помимо гликолиза и дыхания давно известны глубокие различия в активности многих важных метаболических ферментов нормальных и раковых клеток. Описаны многочисленные мутации в онкогенах и опухолевых супрессорах, которые предрасполагают или вызывают малигнизацию нормальных клеток. Не стоит забывать, что переключение нормальной ЭС- в аномальную ЭК-клетку не зависит от мутаций в генах. Для появления терато-карцином вполне достаточно поместить

мышинный эмбрион в аномальную окружающую среду (такую, как под капсулой взрослой почки). Это наследуемое эпигенетическое событие, оказывающее фундаментальные воздействия на регуляцию клеточного метаболизма. Карнозин может быть очень полезным инструментом для дальнейшего исследования не только физиологических различий между нормальными и опухолевыми клетками, но и для поддержания жизнедеятельности клетки, направленного на замедление старения или на защиту клеток от онкогенной трансформации.