



THE IMPORTANCE OF THE HAYFLICK LIMIT, TELOMERES AND TELOMERASE IN THE DEVELOPMENT OF AGING AND PATHOLOGY (REVIEW)

Xaydarova Dilorom Safoyevna¹

Samarkand State Medical University

KEYWORDS

Hayflick limit, telomeres, telomerase, telomere theory of aging, telomere length

ABSTRACT

The Hayflick limit, telomeres and telomerase are the subject of many studies and researchers are looking for ways to modulate their function in order to treat cancer, slow aging and increase longevity. They play a critical role in cellular aging and the development of pathologies. Understanding the mechanisms underlying these processes can provide insight into diseases associated with aging and potential interventions to slow aging and improve overall health.

2181-2675/© 2024 in XALQARO TADQIQOT LLC.

DOI: **10.5281/zenodo.10821779**

This is an open access article under the Attribution 4.0 International(CC BY 4.0) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru>)

¹ Associate Professor, Department of Pathophysiology, Samarkand State Medical University, Samarkand, Republic of Uzbekistan

QARISH VA PATOLOGIYANING RIVOJLANISHIDA XEYFLIK LIMITI, TELOMERALAR VA TELOMERAZANING AHAMIYATI (SHARH)

KALIT SO'ZLAR/ КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

Keyflik limiti, telomeralar,
telomeraza, qarishning
telomerik nazariyasi, telomer
uzunligi

ANNOTATSIYA/ АННОТАЦИЯ

Keyflik limiti, telomeralar va telomeraza ko'plab tadqiqotlar mavzusidir va tadqiqotchilar saraton kasalligini davolash, qarishni sekinlashtirish va umr ko'rish davomiyligini oshirish uchun o'z funksiyalarini modulyasiya qilish usullarini qidirmoqdalar. Ular hujayra qarishi va patologiyalarning rivojlanishida hal qiluvchi rol o'ynaydi. Ushbu jarayonlar asosidagi mexanizmlarni tushunish qarish bilan bog'liq kasalliklar va qarishni sekinlashtirish va umumiy salomatlikni yaxshilash bo'yicha potensial choralar haqida tushuncha berishi mumkin.

Kirish.

Keyflik limiti - bu "hujayra umrining davomiyligi" deb nomlanuvchi hujayralarning bo'linish qobiliyatining cheklanganligi bilan bog'liq bo'lgan nazariy tushuncha. U 1961 yilda amerikalik olim Leonard Xeyflik tomonidan ilgari surilgan va hayot davomida inson organizmining somatik hujayralari faqat ma'lum bir marta bo'linishi mumkinligini tushuntiradi, odatda 40 dan 60 gacha (50 ± 10) marta [19; 15]

Keyflik hujayralarning yoshi vaqtga emas, balki DNK replikatsiya sikllari soniga bog'liqligini isbotladi. Kriogen muzlatishga duchor bo'lgan to'qima hujayralari muzdan eritilgandan keyin ham bir xil miqdordagi bo'linishlarni bajarishi mumkin [20]. Avstraliyalik Nobel mukofoti laureati Frank Makfarleyn Burnett bu hodisani "Xeyflik limiti" deb atadi va uning mavjudligi hujayra bo'linishining to'xtashi ba'zi ichki omillarga bog'liqligini isbotladi [35].

Keyflik ishi Aleksis Karrelning tajribalari tufayli 20-asr boshidan beri fanda mavjud bo'lgan fikrni rad etdi. Avgust Vaysman 1889 yilda hujayra bo'linishlari soni cheklangan deb faraz qilgan bo'lsa-da, Karrelning tovuq yuragi bilan tajribasi olimlarni bu haqda unutishga majbur qildi. Keyingi tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, Karrelning tajribasi soxtalashtirilgan va uning o'zi bu haqda bilgan [16]. Har safar u muhitga ozuqa moddalarini qo'shganda, ular bilan yangi embrion hujayralar paydo bo'ldi. Go'yoki abadiy tovuq to'qimasi bu yangi hujayralar bilan doimiy ravishda yangilanib turardi va bir necha oydan so'ng u Karrel tajribasini boshlagan hujayralarga ega emas edi. Ammo endi "Xeyflik limiti" umume'tirof etilganidan so'ng, tadqiqotchilar nima uchun bu chegara umuman mavjud degan savolga duch kelishmoqda. Bunga javob hujayralar va shuning uchun odamlarning qarishi sababini ko'rsatishi mumkin.

Oddiy inson hujayralarida yigirma uch juft xromosoma mavjud; erkak va urg'ochi jinsiy hujayralar yigirma uchta xromosomaning har birining bitta nusxasini o'z ichiga oladi

va urug'lantirish paytida to'liq to'plamni hosil qiladi. Xeyflik kashfiyotidan so'ng, hujayra qarish mexanizmlari bo'yicha tadqiqotlar boshlandi. Ushbu muammoga bag'ishlangan birinchi maqolalardan boshlab asosiy e'tibor xromosomalarning uchlariga qaratildi.

Olimlarning ta'kidlashicha, xromosomalarning markaziy qismlarida bir xil turdagi barcha hujayralar uchun o'xshash va muhim hujayra tarkibiy qismlarining sintezini boshqarish uchun muhim bo'lgan noyob DNK ketma-ketligi mavjud bo'lsa-da, xromosomalarning uchlaridagi ketma-ketliklar butunlay boshqacha edi. Birinchidan, replikatsiya paytida hujayra DNKning so'nggi qismlarining to'liq nusxasini yarata olmadi [41]. Ikkinchidan, bu bo'limlarning uzunligi turli hujayralarda turlicha edi, bu genom tuzilishining yuqori darajadagi barqarorligini hisobga olgan holda g'ayrioddiy edi.

1932 yilda genetiklar Barbara Mak-Klintok (*Barbara McClintock*) va German Meller (Hermann Joseph Muller) xromosomalarning parchalanishi va qo'shimcha uchlarining paydo bo'lishi xromosomalarning qayta tuzilishiga va xromosomalarning degradatsiyasiga olib kelishini mustaqil ravishda aniqladilar. Faqat xromosomalarning tabiiy uchlariga tutashgan qismlari saqlanib qoladi. Xromosomalarning tabiiy uchlarini Hermann Muller telomeralar (yunon tilidan «telos» - oxiri va «meros» - qismi) nomlanishni taklif qilgan. Terminal telomerallarni yo'qotgan xromosomalar katta chastota bilan birlasha boshlaydi, bu esa og'ir genetik anomalliyalarning shakllanishiga olib keladi. Olimlar xromosomalarning tabiiy uchlari shu maxsus tuzilmalar bilan himoyalangan degan xulosaga kelishdi. O'sha vaqtdan beri ko'plab olimlar telomeralar va telomeraza fermentining hujayra siklidagi rolini o'rganmoqdalar, bu ularga ushbu masala bo'yicha katta miqdordagi bilimlarni to'plashga imkon berdi

Telomeralar xromosomalarning so'nggi qismlari bo'lib, ularni hujayra bo'linishi paytida shikastlanish va ma'lumot yo'qotishdan himoya qiladi. Ular ko'pgina yuqori organizmlarda TTAGGG kabi nukleotidlarning takrorlanuvchi ketma-ketliklaridan iborat. Hujayra bo'linishlari sonining cheklanishi ko'pincha telomerallarning qisqarishi bilan izohlanadi.

Organizm ulg'ayishi bilan telomeralar har bir hujayra bo'linishida qisqaradi va kritik uzunlikka etganda hujayra bo'linishni to'xtatadi va apoptoz holatiga (dasturlashtirilgan hujayra o'limi) yoki qarish holatiga o'tadi [18; 35].

Xeyflik nazariyasi biologiya va tibbiyotning turli sohalariga sezilarli ta'sir ko'rsatdi, bu esa tananing rivojlanishi va har xil hujayra turlarining shakllanishi jarayonlarini yaxshiroq tushunishga imkon berdi. Ushbu nazariya amaliy qo'llanmalarga ega, shu jumladan embrion o'zak hujayralarining rivojlanishini o'rganish va regenerativ tibbiyot sohasida ishlash.

Qarishning telomer nazariyasi

Qarishning telomer nazariyasi 1971 yilda sovet biokimyogari va genetik Aleksey Olovnikov tomonidan taklif qilingan [4; 33]. Ushbu nazariya qarish jarayoni telomeralar - xromosomalarning uchlarida himoya qopqoqlarining qisqarishi bilan bog'liqligini ko'rsatadi. Telomeralar har bir hujayra bo'linishi bilan qisqarganligi sababli, oxir-oqibat

hujayralar bo'linolmaydigan darajaga etib boradi va bu to'qima va organlar faoliyatining pasayishiga olib keladi. Ushbu nazariyaga ko'ra, telomerlar juda qisqa bo'lganda, hujayra bo'linishni to'xtatadi va oxir-oqibat o'ladi. SHunday qilib, hujayralardagi telomerlar darajasi ularning yoshini aniqlash uchun ishlatilishi mumkin. SHuningdek, u ushbu ta'sirni oldini olish uchun maxsus biologik mexanizm bo'lishi kerakligini taklif qildi. SHuningdek, ushbu mexanizm jinsiy hujayralarda, hamda saraton hujayralarida va vegetativ ravishda ko'payadigan organizmlar hujayralarida ishlaydi va boshqa ko'p hollarda, xususan, bizning ko'plab somatik hujayralarimizda ishlamaydi deb taxmin qilingan. Keyinchalik, Olovnikov tomonidan bashorat qilingan, DNKning qisqarishini qoplaydigan ferment haqiqatan ham yuqorida sanab o'tilgan barcha hujayra turlarida topilgan va telomeraza deb nomlangan. Telomeraza fermenti yadro DNKning uchlarida takrorlanadigan geksanukleotidni (odamlarda TTAGGG) qurish bilan shug'ullanadi va telomerlar hosil qiladi. Natijada, chiziqli DNKning qisqarishi faqat xromosomaning telomerik qismining transkripsiyalanmagan matniga ta'sir qiladi, lekin irsiy ma'lumotlarning yo'qolishiga olib kelmaydi va uni o'qish mexanizmini buzmaydi. Erta embriogenezga to'g'ri keladigan rivojlanishning ma'lum bir bosqichida inson somatik hujayralarining aksariyati telomerazani kodlovchi genni o'chiradi. SHunday qilib, genom qisqarish xavfidan himoyasizdir. Asta-sekin, lekin shubhasiz, telomer qisqaradi, bu xromosomal faoliyatining yomonlashishiga olib keladi. Bu buzilish butun telomer yo'qolishidan va semantik DNK bo'limlarining degradatsiyasi boshlanishidan ancha oldin sodir bo'ladi. Haqiqat shundaki, telomer replikatsiya paytida genetik materialni yo'qotishdan himoya qilishdan tashqari, xromosomalarning yadro ichida joylashishi va ularning to'g'ri ishlashida qandaydir noaniq tarkibiy rol o'ynaydi.

Olovnikovning telomer nazariyasi keng tan olingan va bu sohadagi tadqiqotlar hali ham davom etmoqda. U hayotni uzaytirish va qarish bilan kurashish uchun tadqiqot usullari va mumkin bo'lgan yondashuvlarni yaratishga undadi.

Zamonaviy tadqiqotchilar qarishning telomer nazariyasini o'rganishni davom ettirmoqdalar. Telomer nazariyani o'z tadqiqotlarida birinchi bo'lib qo'llagan mashhur olimlar orasida Elizabet Blekbern ham bor edi. 1978 yilda Yel universitetida, u sodda bir hujayrali organizmlar xromosomalarning oxirlarida olingan birinchi ma'lumotlarni chop etdi [9]. E.Blekbern juda qiziq narsani kashf etdi: oqsil sintezini boshqaradigan va boshqa muhim funksiyalarni bajara oladigan tasodifiy nukleotidlar ketma-ketligidan iborat qolgan xromosomalardan farqli o'laroq, oxirgi bo'limlar bir xil ketma-ketliklarning takrorlanishi bo'lib, ular turli xil turlar uchun bir xil va o'ziga xos kodlangan tarkibga ega emas. Bunday takrorlashlar soni hujayradan hujayraga o'zgaradi [17] va xuddi shu narsa inson organizmining hujayralarida kuzatiladi [32].

Keyingi tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, telomerlar deb ataladigan bu so'nggi bo'limlarning uzunligi nafaqat hujayradan hujayraga farq qiladi, balki eng muhimi, ular har bir yangi bo'linish bilan qisqaradi [18]. Ushbu kuzatishlar telomerlarning Xeyflik limitining mavjudligi uchun javobgar ekanligiga ishonish uchun jiddiy asoslar berdi, chunki ular

butunlay qisqartirilgan paytda hujayra holati nostabil bo'lib qoladi va apoptoz jarayoni boshlanadi.

Telomeraza

1985 yilda E.Blekbern va uning Kerol Greyder ismli shogirdlaridan biri telomeraning sintezi va cho'zilishi uchun mas'ul bo'lgan telomeraza fermentini topdilar [26]. E. Blekbern va K. Greyder telomer DNK hosil bo'lishida ilgari noma'lum ferment ishtirok etganligini aniqlash uchun tadqiqot o'tkazdilar. 1984 yil Rojdestvo kuni K. Greyder hujayra ekstraktida fermentativ faollik belgilarini topdi. Kashf etilgan ferment E. Blekbern va K. Greyder tomonidan telomeraza deb nomlangan. Izolyasiya va tozalashdan so'ng, olimlar uning nafaqat oqsildan, balki telomer bilan bir xil ketma-ketlikni o'z ichiga olgan RNKdan ham iborat ekanligini aniqladilar. SHunday qilib, RNK telomerlarni qurish uchun shablon bo'lib xizmat qiladi, fermentning oqsil komponenti esa to'g'ridan-to'g'ri fermentativ faollik uchun zarurdir. Telomeraza telomerning DNKsini kengaytirib, o'z navbatida DNK polimerazalariga xromosomani genetik ma'lumotni yo'qotmasdan butun uzunligi bo'ylab nusxalashga imkon beradigan platformani taqdim etadi. SHunday qilib, nusxa ko'chirish paytida xromosoma qisqartirilmaydi.

Telomeraza - RNKga bog'liq DNK polimeraza (yoki teskari transkriptaza). Ushbu fermentning asosiy maqsadi telomer DNK zanjirini tashkil etuvchi tandemni takrorlaydigan DNK segmentlarini sintez qilishdir. Organizm asosan oddiy (somatik) hujayralardan tashkil topgan, ularda telomeraza "ishlamaydi", shuning uchun telomeralar har bir hujayra bo'linishi bilan qisqaradi, bu oxir-oqibat uning "hibsga olinishi" holatiga olib keladi (cell senescence - qarish, hujayraning eskirishi), qachonki hujayrada bo'linish uchun imqoniyat qolmaydi.

Embrional va polipotent ustun hujayralarida telomeraza ekspressiyasi tufayli telomeralar uzunligining doimiyliги saqlanadi. Telomeraza bu hujayralarda sezilarli darajada ifodalanadi. Bundan tashqari, telomerazaning yuqori darajasi gemopoetik ustun hujayralarda, faollashtirilgan T-limfotsitlarda va ko'pchilik inson o'smalarida uchraydi [11].

Elizabet Blekbern, Jek Shostak va Kerol Greyder bilan birgalikda xromosomalarning telomeralar va telomeraza fermenti bilan qanday himoyalanganligini aniqlagani uchun 2009 yilda fiziologiya va tibbiyot bo'yicha Nobel mukofotiga sazovor bo'lgan.

Xromosoma DNKsini tartibga solinadigan qayta tiklanishi nukleaza faolligi va to'liq bo'lmagan terminal DNK replikatsiyasi natijasida yuzaga keladigan qisqarishni qoplash uchun zarurdir. Ko'p komponentli "telomer gomeostaz" tizimi, bir tomondan, ortiqcha telomer cho'zilishini va boshqa tomondan, DNK sinishi va genomning nostabilligiga olib kelishi mumkin bo'lgan kritik qisqarishni oldini oladi. Telomeraza har bir hujayra siklida telomer uzunligini tiklash jarayonlarida ishtirok etishiga qaramay, somatik hujayralarda tiklanish, embrional ustun hujayralaridan farqli o'laroq, to'liq emas va ko'pchilik somatik hujayralar har bir replikatsiya sikli bilan telomeralar bo'limlarini yo'qotadi.

Telomeraza faolligi qon tomir endotelial hujayralar, silliq mushak hujayralari va kardiomiotsitlarda etarli emas. Ushbu hujayralarda telomeraza oqsil komponentining

ekspressiyasi sun'iy ravishda qo'zg'atilganda telomeraza faolligini tiklashga va qarish jarayonini to'xtatishga olib keladi. Olimlarning ta'kidlashicha, telomeralar qanchalik qisqa bo'lsa, hujayra yoshi shunchalik katta bo'ladi. Va aksincha: agar telomerallarni to'ldiradigan telomeraza faolligi yuqori bo'lsa va telomer uzunligi bir xil doimiy ravishda saqlanib tursa, hujayra qarimaydi. YUrak etishmovchiligi, arterial gipertenziya (AG), ateroskleroz kabi yoshga bog'liq kasalliklarning mavjudligi qisqaroq telomerallarni aniqlashni oldindan belgilab qo'ydi, ammo buning sababi va oqibati nima ekanligini hali aniqlab bo'lmayapti. Ushbu tadqiqotlarda asoslanib, telomer uzunligi qarish va yoshga bog'liq kasalliklarning biomarkeri bo'lishi mumkinligi taxmin qilingan. SHuningdek, telomeraza disfunktsiyasi telomerallarning og'ir shikastlanishining rivojlanishi uchun etarli ekanligi aniqlandi, ularning qisqarishi bilan bog'lik emas, balki to'qimalarning erta degeneratsiyasiga, neoplaziya o'choqlarining shakllanishiga va hujayra o'limiga olib keladi. Telomerallarning yo'qolishi yurakning qarish jarayoniga ta'sir qilganligi sababli, asosiy tadqiqot hozirgi vaqtda DNK va ayniqsa uning telomeralar bo'limlarining yaxlitligini saqlashga qaratilgan. SHunday qilib, telomer nazariya ko'plab zamonaviy tadqiqotlar, qarish jarayonini sekinlashtirish va bir qator kasalliklar haqidagi g'oyalarni amalga oshirish mavzusiga aylandi. Biroq, ko'plab noaniq muammolarni hal qilish uchun qo'shimcha tadqiqotlar talab etiladi.

Telomer uzunligi yoshga qarab kamayadi. Odamlarda telomer uzunligining eng intensiv qisqarishi hayotning birinchi yillarida (organizmning o'sish ehtiyojlari tufayli) va 60 yildan keyin (telomerallarni qayta tiklash mexanizmining buzilishi tufayli) sodir bo'ladi [28;38]. V-limfotsitlar ushbu qoidadan istisno hisoblanadi. Ularda telomerallarning uzayishi bu hujayralarning keng bo'linishi zarurligini aks ettiradi (ularning funksiyalarining o'ziga xos xususiyatlari — klonal sekretsiya, shuningdek antiternalarning sintezi va ishlab chiqarilishi tufayli). Telomeraza faollashuvi telomeralar uzunligining qisqarishiga javoban teskari aloqa orqali boshlanadi. Biroq, bu mexanizm barcha hujayralarda chegaraga ega, vaqt o'tishi bilan telomeraza faolligining pasayishi va natijada telomerallarning o'rtacha uzunligining kamayishi, shuningdek, uni tiklash imkoniyatining pasayishi kuzatiladi. Shunday qilib, o'sma hujayralarining degeneratsiyasi uchun to'siq yaratiladi [28].

Qo'shimcha takrorlashlarni qo'shish orqali telomeraza hujayralardagi telomerallarning uzunligini oshirishi mumkin. Olimlarning tajribalari shuni ko'rsatdiki, telomeraza genini aks holda normal hujayralarga kiritish ularning umr ko'rish davomiyligini sezilarli darajada oshirishi mumkin [14]. Bundan tashqari, sichqon hujayralarida dastlab telomeraza faoliyati pasaytirilib, ularni vaqtdan oldin qarishga olib kelgan bo'lsa ham, uning qayta faollashtirilishi keksalik belgilarini yo'qolishiga olib keladi, deb ma'lum bo'ldi [27]. 1930-yillarda xromosomalar o'rtasida genetik material almashinuvida ishtirok etmaydigan hujayralarning uchlari birinchi marta olimlarning e'tiborini tortgan. Hozirgi kunda ular hujayra hayoti va o'limi o'rtasidagi muvozanatni saqlashning kaliti hisoblanadi.

Telomeralar, daraxtlarning yillik halqalari singari, organizmning xayot uchun doimiy

kurashining tasavvurini yaratadi. Ular juda qisqa bo'lganda, hujayralar muhim genetik materialni yo'qotmasdan bo'linmaydi. Natijada rivojlanuvchi nostabil holat hujayraning shikastlanishi va oxir-oqibat hujayra o'limi uchun sharoit yaratadi. DNK tarkibiy buzilishlari hujayralarning qarish jarayonining o'ziga xos xususiyati bo'lib, telomeralarning qisqarishidan tashqari, bunga hissa qo'shadigan yana bir qancha mexanizmlar mavjud. Mitoxondriyalar (hujayra eleyektr stansiyalari)ning shikastlanishi apoptozning boshlanishini yaqinlashtiradigan toksik moddalarning chiqarilishiga olib keladi.

Hozirgi vaqtda o'rtacha va muvozanatli ovqatlanish uzoq umr ko'rishga hissa qo'shishi ham ma'lum [30]. Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, ovqatlanish, jismoniy mashqlar va stress kabi turmush tarzi omillari telomer uzunligi va telomeraza faolligiga ta'sir qilishi mumkin. Masalan, muntazam jismoniy mashqlar va muvozanatli ovqatlanish kabi sog'lom turmush tarzi odatlari uzunroq telomeralar va telomerazaning yuqori faolligi bilan bog'liq.

Inson va boshqa ko'plab organizmlarning o'sishi uchun mas'ul bo'lgan o'sish gormoni va insulinga o'xshash o'sish omili IGF1 yosh o'tishi bilan o'z faolligini pasaytiradi. SHunga qaramay, oziq-ovqat iste'molini 20-40% ga kamaytirish ularning sintezini maqsadli ravishda pasaytiradi va organizmni omon qolish rejimiga o'tkazadi. Oziq moddalar bilan ta'minlash cheklanganligini payqab, hujayra o'sish, metabolizm va bo'linish jarayonlarini sekinlashtiradi va shu bilan xatolar ehtimolini kamaytiradi. Bu umr ko'rish davomiyligining oshishiga olib keladi. Bundan tashqari, yoshimiz o'tishi bilan organizm o'zak hujayralari soni va sifatining pasayishidan aziyat cheka boshlaydi, aks holda bu turli to'qimalarning doimiy yangilanishini ta'minlashi mumkin.

Ehtimol, hujayra qarishi hujayra hayotining boshqa jihatlari kabi ehtiyotkorlik bilan tartibga solinadi. Demak, keksalikka erishiladi va u shunchaki sodir bo'lmasligi aniq. Hujayralarning qarishi va keyin yangilariga almashtirilishining sababi, har doimgidek mikroskopik hujayra dunyosida yashashni davom ettirish zarurati. Garchi hujayralar, o'zimiz kabi, muammolarni bartaraf etishning kuchli mexanizmlari bilan, qarish bilan kurashsa-da, ular to'plangan zarar darajasi tanqidiy nuqtaga yetganini ham aniqlay oladi. Aynan shu vaqtda to'qimalar butun organizmni nazoratsiz o'lim va nekrozdan himoya qilish uchun allaqachon qarigan hujayralardan xalos qiladi. Telomeralarning kritik qisqarishidan hujayra o'limigacha bo'lgan davr bir necha oy yoki hatto yillar davom etishi mumkin. Hujayra bo'linish qobiliyatini yo'qotadi, ammo metabolik faollikni saqlab turishi mumkin. Kritik telomer uzunligi bo'lgan somatik hujayrada telomerazaning faollashishi bu hujayraning o'sma hujayrasiga aylanishiga olib keladi.

Hujayralarning cheksiz bo'linishiga imkon beruvchi telomeraza bizning zamonamizning haqiqiy faylasuf toshidek tuyulishi mumkin bo'lsa-da, uning ishi achinarli va noaniq oqibatlarga olib keladi. Hayot manbai sifatida emas, balki o'limning xabarchisi sifatida xizmat qilib, u saratonning deyarli barcha turlarining paydo bo'lishida ishtirok etadi [29]. Saraton hujayralari doimiy ravishda bo'linish qobiliyatiga ega bo'lish uchun telomerazadan foydalanadilar: ular doimiy ravishda xromosomalarining uchlari uzunligini oshirib, o'limni kechiktiradilar va ularning sonini cheksiz ko'paytiradilar (ya'ni ular

o'lmaslikka – abadiylikka ega bo'ladilar)

Onkologiya sharoitida Xeyflik limitini buzish yoki chetlab o'tish saraton rivojlanishining asosiy mexanizmi hisoblanadi. Saraton hujayralari ko'pincha telomeraza kabi telomeralarni saqlash mexanizmlarini faollashtirish orqali bu chegarani chetlab o'tadi, bu ularga nazoratsiz bo'linish va o'smalar hosil qilish imkonini beradi. SHunday qilib, Xeyflik limiti genetik materialning yaxlitligini saqlashda va saraton rivojlanishining asosiy nuqtasi bo'lgan hujayralarning cheksiz o'sishini oldini olishda muhim rol o'ynaydi.

Hujayra darajasida o'lmaslikning ham nomi, ham yuzi bor: u saraton deb ataladi va ayniqsa chiroyli ko'rinmaydi. Telomeraza paradoksi, bu ferment organizmning umrini uzaytirish uchun ham, saraton hujayralarining ko'payishi uchun ham zarur ekanligidan iborat bo'lib, hujayra o'limining oldini olishga qaratilgan boshqa ko'plab urinishlar bilan bog'liq holda takrorlanadi. Insonning umr ko'rish davomiyligini oshirishga urinishlarimiz ham hujayra darajasida sodir bo'layotgan voqealarga o'xshaydi va ekologiya va o'limning zamonaviy sharoitlarining o'zgarishiga olib keladi. Qarish, kasallik va o'limga qarshi davom etayotgan kurashimiz chuqur ijtimoiy va iqtisodiy o'zgarishlarga olib keladi.

Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, telomeralarni saqlash uchun mas'ul bo'lgan telomeraza fermenti ko'pchilik saraton hujayralarida ko'payib, ularni doimiy ravishda bo'linish va hujayralar o'limidan qochish imkonini beradi. SHu munosabat bilan, saraton kasalligini davolash uchun potensial vosita sifatida telomeraza ta'siriga qiziqish paydo bo'ldi.

So'nggi tadqiqotlar telomeralar va telomerazaning qarish va o'zak hujayralarning yangilanishidagi rolini o'rganadi. O'zak hujayralarida telomeralarni saqlanishi qanday tartibga solinishini tushunish regenerativ tibbiyot va qarish bilan bog'liq kasalliklar uchun muhim ta'sir ko'rsatishi mumkin.

Tadqiqotlar qarish va yoshga bog'liq kasalliklarning biomarkeri sifatida telomeralar uzunligidan foydalanishni o'rganib chiqdi. Qisqa telomeralar yurak-qon tomir kasalliklari, diabet va demensiya kabi yoshga bog'liq turli xil kasalliklarni rivojlanish xavfining oshishi bilan bog'liq [6].

Telomeralarni o'rganish tadqiqotlaridagi yutuqlar shaxsiylashtirilgan tibbiyot yondashuvlarini rivojlantirishga ham hissa qo'shmoqda, chunki telomeralar uzunligi va telomeraza faolligi kasallik xavfini bashorat qilish va shaxslar uchun optimal davolash strategiyasini aniqlash uchun marker sifatida ishlatilishi mumkin.

Xulosa

Shunday qilib, yuqorida aytilganlarni sarhisob qilsak, telomeralarning biologik funksiyasi xromosomalarning uchlarini degradatsiyadan himoya qilishdan tashqariga chiqadi va hujayraning qarish jarayonida katta ahamiyatga ega.

Turli kasalliklarda telomeraza faolligi va telomer uzunligini keyingi o'rganish ularni davolash va kuzatishda zamonaviy yondashuvlarni ishlab chiqish imkonini beradi. Telomeralarning holatiga ko'ra, shifokor kasallikning rivojlanish xavfini, kasallikning borishi va natijasining prognozini baholashi va davolash samaradorligini baholashi mumkin. Bundan tashqari, ekzogen omillar ta'sirida yuzaga keladigan telomeraza va

telomeralarning genetik kasalliklarini o'rganish, kasalliklarning xavf omillariga ta'sir qilish va ularning rivojlanishining oldini olish choralarini ishlab chiqish, shuningdek xavf guruhlarini aniqlash imkonini beradi. Telomeralar va telomeraza faoliyatining mexanizmlarini o'rganish yangi dori vositalarini ishlab chiqishning istiqbolli yo'nalishi hisoblanadi. SHunday qilib, telomer nazariya ko'plab zamonaviy tadqiqotlar, qarish jarayonini sekinlashtirish va bir qator kasalliklar haqidagi g'oyalarni amaliy amalga oshirish mavzusiga aylandi. Biroq, ko'plab noaniq muammolarni hal qilish uchun qo'shimcha tadqiqotlar talab etiladi.

Adabiyot:

1. Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Современные представления о роли теломер и теломеразы в патогенезе гипертонической болезни. - LECTURE. - 2013.- Т. 19, № 4.- С.291-298
2. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В. Теломеры и артериальная гипертония: патофизиология и клинические перспективы. - Российский кардиологический журнал. - 2014; 6 (110): 77-84
3. Михеев Р. К., Андреева Е. Н., Григорян О. Р., Шереметьева Е. В., Абсатарова Ю. С., Одарченко А. С., Оплетаева О. Н. Молекулярные и клеточные механизмы старения: современные представления. - Проблемы эндокринологии. - 2023; 69(5): 45-54.
4. Оловников А.М. Принцип маргинотомии в матричном синтезе полинуклеотидов. - Докл. акад. наук СССР. - 1971; **201**, 1496-1499
5. Стахив О., Шемедюк Н.П. Теломерная теория старения клетки. - Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. -2016.- Т.18.- №3 (71) – С. 109-111
6. Хлюпина Ю. И. Теломерная теория старения // Царскосельские чтения. 2012.- № XVI. - С.239-243 URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/telomernaya-teoriya-stareniya>
7. Artandi SE, Attardi LD. Pathways connecting telomeres and p53 in senescence, apoptosis, and cancer Biochem Biophys Res Commun. - 2005; 331: 881-890.
8. Barragán R., Ortega-Azorín C., Sorlí J.V., Asensio E.M., Coltell O., St-Onge M.-P., Portolés O., Corella D. Effect of Physical Activity, Smoking, and Sleep on Telomere Length: A Systematic Review of Observational and Intervention Studies. *J. Clin. Med. Res.* 2021;11:76. doi: 10.3390/jcm11010076
9. Blackburn E.H., Gall J.G. A tandemly repeated sequence at the termini of the extrachromosomal ribosomal RNA genes in Tetrahymena. *J. Mol Biol.* - 1978; 120 (1): 33-53
10. Blackburn E.H. Switching and signaling at the telomere. *Cell.* - 2001; 106: 661-73.
11. Blackburn E.H. Telomeres and telomerase: their mechanisms of action and the effects of altering their functions // *FEBS Letters.* — 2005. — Vol. 579, № 4. — P. 859-862

12. Blasco M.A. Telomeres and human disease: ageing, cancer and beyond. - *Nat Rev Genet*, 2005; 6: 611-622.
13. Boccardi et al. Telomeres Increasingly Develop Aberrant Structures in Aging Humans. - *The Journals of Gerontology: Series A*, Volume 75, Issue 2, February 2020, P. 230–235, <https://doi.org/10.1093/gerona/gly257>
14. Bodnar A.G., Ouellette M., Frolkis M., Holt S.E., Chiu C.P., Morin G.B. et al. Extension of life span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science*. - 1998; 279 (5349): 349-352.
15. Caplan, A.I. Why the Hayflick Limit does not mean that aging is a programmed event: comments on the work of Hayflick and its implications. *Experimental Gerontology*, 1997; 32(4-5), 405-411
16. Carrel A. *Man, the Unknown*. – New York. - Halcyon House; 1938. - 346 p
17. Cooke H.J., Smith B.A. Variability at the telomeres of the human X/Y pseudoautosomal region. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. - 1986; 51: 213-19.
18. Harley, C.B., Futcher, A.B., & Greider, C.W. Telomeres Shorten During Aging of Human Fibroblasts. *Nature*, 1990; 345(6274), 458-460.
19. Hayflick, L. and Moorhead, P.S. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Experimental Cell Research*, 1961; 25(3): 585-621
20. Hayflick L. The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. *Exp Cell Research*. - 1965; 37: 614-636
21. Hiyama K., Hirai Y., Kyoizumi S. et al. Activation of telomerase in human lymphocytes and hematopoietic progenitor cells. *J. Immunol*, 1995; 155: 3711-3715
22. Hiyama E., Hiyama K. Telomere and Telomerase in Stem Cells. *Br. J. Cancer*. 2007; 96:1020–1024. doi: 10.1038/sj.bjc.6603671
23. Fuster JJ, Andres V. Telomere biology and cardiovascular disease. *Circ Research*. - 2006; 99: 1167-1180.
24. Fuster JJ, Diez J., Andres V. Telomere dysfunction in hypertension. *Journal of Hypertension*. - 2007, 25: 2185-92.
25. Gorenjak V., Akbar S., Stathopoulou M.G., Visvikis-Siest S. The Future of Telomere Length in Personalized Medicine. *Front. Biosci*. 2018;23:1628–1654
26. Greider CW, Blackburn EH. Identification of a specific telomere terminal transferase activity in Tetrahymena extracts. *Cell*. - 1985; 43 (2 Pt 1): 405-413.
27. Jaskelioff M, Muller FL, Paik JH, Thomas E, Jiang S, Adams AC, et al. Telomerase reactivation reverses tissue degeneration in aged telomerase-deficient mice. *Nature*. - 2011; 469 (7328): 102-106.
28. Jiang H., Schiffer E., Song Z. et al. Proteins induced by telomere dysfunction and DNA damage represent biomarkers of human aging and disease // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2008. — Vol. 105, № 32. — P. 11299-11304.

29. Kim N.W., Piatyszek M.A., Prowse K.R., Harley C.B., West M.D., Ho P.L. et al. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science*. - 1994; 266 (5193): 2011-15
30. Lopez-Otin C, Blasco M.A., Partridge L., Serrano M., Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. - 2013; 153 (6): 1194-217
31. Lansdorp P.M. Telomeres, Aging, and Cancer: The Big Picture. *Blood*. 2022;139:813–821. doi: 10.1182/blood.2021014299.
32. Moyzis R.K., Buckingham J.M., Cram L.S., Dani M., Deaven L.L., Jones M.D. et al. A highly conserved repetitive DNA sequence, (TTAGGG)_n, present at the telomeres of human chromosomes. - *Proc Natl Acad Sci USA*. - 1988; 85 (18): 6622-6626
33. Olovnikov, A.M. "A theory of marginotomy. The incomplete copying of template margin in enzymic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon." *Journal of Theoretical Biology*. - 1973; 41:181–190
34. Samani NJ, Boulton R, Butler R, et al. Telomere shortening in atherosclerosis. *Lancet* 2001; 358: 472-473.
35. Shay, J.W., & Wright, W.E. Hayflick, his limit, and cellular ageing. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2000; 1(1): 72-76.
36. Shay J.W., Wright W.E. Telomeres and Telomerase: Three Decades of Progress. *Nat. Rev. Genet.* 2019; 20: 299–309. doi: 10.1038/s41576-019-0099-1
37. Son N., Cui Y., Xi W. Association Between Telomere Length and Skin Cancer and Aging: A Mendelian Randomization Analysis. *Front. Genet.* 2022;13:931785. doi: 10.3389/fgene.2022.931785.
38. Stewart S.A., Weinberg R.A. Telomeres: cancer to human aging // *Annu Rev. Cell. Dev. Biol.* — 2006. — Vol. 22. — P. 531-557
39. Trybek T., Kowalik A., Gózdź S., Kowalska A. Telomeres and Telomerase in Oncogenesis (Review) *Oncol. Lett.* 2020;20:1015–1027. doi: 10.3892/ol.2020.11659.
40. Verma A.K., Singh P., Al-Saeed F.A., Ahmed A.E., Kumar S., Kumar A., Dev K., Dohare R. Unravelling the Role of Telomere Shortening with Ageing and Their Potential Association with Diabetes, Cancer, and Related Lifestyle Factors. *Tissue Cell.* 2022;79:101925. doi: 10.1016/j.tice.2022.101925
41. Watson J.D. Origin of concatemeric T7 DNA. *Nat New Biol.* - 1972; 239 (94): 197–201