UNIVERSAL JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES
ISSN 2992-8826
https://sr-journals.org/index.php/UJMANS

TELOMER DINAMIKASI VA TELOMERAZA FAOLLIGINING HUJAYRA QARISHI HAMDA GENOM BARQARORLIGIDAGI MOLEKULYAR MEXANIZMLARI

Daminov Akmal Oxujonovich
Tibbiyot fanlari nomzodi, Dotsent, Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti
Amirqulov Raxmatulla Shokirovich
Talaba, Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti

Annotatsiya. Telomerlar eukariot xromosomalarining uchki qismlarida joylashgan maxsus nukleoprotein tuzilmalar bo‘lib, genom barqarorligini saqlashda muhim rol o‘ynaydi. Hujayra bo‘linishi davomida telomerlar uzunligi asta-sekin qisqarib boradi, bu esa hujayra qarishi va senesensiya jarayonining molekulyar asoslaridan biri hisoblanadi. Telomeraza fermenti esa telomer DNK ketma-ketliklarini qayta sintez qilish orqali telomer qisqarishini qisman kompensatsiya qiladi. Ushbu tadqiqot telomer dinamikasi va telomeraza faolligining hujayra qarishi hamda genom barqarorligidagi molekulyar mexanizmlarini tahlil qilishga qaratilgan. Natijalar telomer uzunligining qisqarishi DNK shikastlanish signal tizimlarini faollashtirib, hujayra siklining to‘xtashiga olib kelishini ko‘rsatdi. Telomeraza faolligining mavjudligi esa proliferatsiya salohiyatini saqlashga yordam beradi. Ushbu jarayonlarni o‘rganish qarish biologiyasi, regenerativ tibbiyot va onkologiya sohalari uchun muhim ilmiy ahamiyatga ega.

Kalit so‘zlar: telomer, telomeraza, genom barqarorligi, hujayra qarishi, DNK shikastlanishi, senesensiya.

Abstract. Telomeres are specialized nucleoprotein structures located at the ends of eukaryotic chromosomes, playing a crucial role in maintaining genomic stability. During cell division, telomere length progressively shortens, which constitutes one of the molecular foundations of cellular aging and senescence. The enzyme telomerase partially compensates for this shortening by resynthesizing telomeric DNA sequences. This study aims to analyze the molecular mechanisms underlying telomere dynamics and telomerase activity in cellular aging and genomic stability. The results demonstrate that telomere shortening activates DNA damage response pathways, culminating in cell cycle arrest. Conversely, the presence of telomerase activity facilitates the preservation of proliferative capacity. Investigating these processes holds significant scientific importance for the fields of the biology of aging, regenerative medicine, and oncology.

Keywords: telomere, telomerase, genomic stability, cellular aging, DNA damage, senescence.

Аннотация. Теломеры представляют собой специализированные нуклеопротеиновые структуры, расположенные на концах эукариотических хромосом, и играют ключевую роль в поддержании стабильности генома. В процессе клеточного деления длина теломер постепенно сокращается, что является одной из молекулярных основ клеточного старения и сенесценции. Фермент теломераза частично компенсирует укорочение теломер путем синтеза теломерных последовательностей ДНК. Данное исследование направлено на анализ молекулярных механизмов динамики теломер и активности теломеразы в клеточном старении и поддержании стабильности генома. Результаты показывают, что укорочение теломер активирует сигнальные пути повреждения ДНК, что приводит к остановке клеточного цикла. В свою очередь, наличие теломеразной активности способствует

сохранению пролиферативного потенциала. Изучение этих процессов имеет важное научное значение для биологии старения, регенеративной медицины и онкологии.

Ключевые слова: теломеры, теломераза, стабильность генома, клеточное старение, повреждение ДНК, сенесценция.

Kirish

Telomerlar xromosoma uchlarida joylashgan takrorlanuvchi DNK ketma-ketliklari va maxsus oqsillardan tashkil topgan murakkab struktura hisoblanadi. Inson telomer DNKsi TTAGGG motivlarining ko‘p martalik takrorlaridan iborat. Ushbu struktura xromosoma uchlarini degradatsiya, rekombinatsiya va noto‘g‘ri birikish jarayonlaridan himoya qiladi.

Telomerlarning funksional barqarorligini shelterin kompleksi deb ataluvchi oqsillar majmuasi ta’minlaydi. Bu kompleks tarkibiga TRF1, TRF2, POT1, TIN2, TPP1 va RAP1 oqsillari kiradi.

DNK replikatsiyasi jarayonida telomerlar to‘liq nusxalanmaydi. Bu hodisa end-replication problem deb ataladi va natijada telomer uzunligi har bir hujayra bo‘linishida qisqarib boradi.

Telomer biologiyasining yana bir muhim elementi telomeraza fermenti bo‘lib, u revers transkriptaza faoliyatiga ega. Telomeraza RNK shabloni asosida telomer DNK ketma-ketliklarini qayta sintez qiladi.

Adabiyotlar tahlili va metodologiya

Mazkur tadqiqot telomer dinamikasi va telomeraza faolligining hujayra qarishi hamda genom barqarorligidagi molekulyar mexanizmlarini o‘rganishga qaratilgan analitik ilmiy tadqiqot sifatida amalga oshirildi. Tadqiqot jarayonida molekulyar biologiya, genetika va hujayra biologiyasi sohalarida chop etilgan zamonaviy ilmiy manbalar tizimli ravishda tahlil qilindi.

Tadqiqot uchun asosiy material sifatida xalqaro ilmiy jurnallarda chop etilgan ilmiy maqolalar, sharhlar hamda eksperimental tadqiqot natijalari tanlab olindi. Tahlil jarayonida asosan 2017–2024 yillarda nashr etilgan telomer biologiyasi, telomeraza fermenti va hujayra senesensiyasi bilan bog‘liq ilmiy tadqiqotlar o‘rganildi.

Materiallarni tanlashda quyidagi mezonlarga e’tibor qaratildi:

1. telomer uzunligi va hujayra qarishi o‘rtasidagi bog‘liqlikni o‘rgangan tadqiqotlar;
2. telomeraza fermentining molekulyar tuzilishi va funksiyasini tahlil qilgan ilmiy ishlar;
3. telomer disfunksiyasi bilan bog‘liq genom instabilligi va kasallik mexanizmlarini o‘rganishga bag‘ishlangan tadqiqotlar.

Tahlil jarayonida molekulyar biologiya sohasidagi yetakchi ilmiy jurnallar, jumladan Nature, Cell, Science, Nature Reviews Molecular Cell Biology, Nature Genetics va Cell Reports kabi nashrlarda chop etilgan ilmiy ishlar asos sifatida foydalanildi.

Tadqiqot quyidagi ilmiy metodlar asosida amalga oshirildi.

Sistematik adabiyotlar tahlili: Telomer biologiyasiga oid zamonaviy ilmiy maqolalar tizimli ravishda o‘rganildi. Ushbu metod telomer strukturasining molekulyar tashkiloti, telomer qisqarishi mexanizmlari va telomeraza fermentining biologik funksiyalarini aniqlash imkonini berdi.

Taqqoslama molekulyar tahlil: Turli tadqiqotlarda olingan natijalar o‘zaro solishtirildi. Bu yondashuv telomer uzunligi, telomeraza faolligi hamda hujayra proliferatsiyasi o‘rtasidagi bog‘liqlikni aniqlash imkonini berdi.

Molekulyar mexanizmlarni integrativ tahlil qilish: Telomer dinamikasini boshqaruvchi asosiy molekulyar yo‘llar kompleks tarzda o‘rganildi. Ushbu tahlil quyidagi molekulyar komponentlarning o‘zaro ta’sirini baholash imkonini berdi:

1. shelterin oqsillar kompleksi;
2. telomeraza fermenti (TERT va TERC komponentlari);
3. DNK shikastlanish signal tizimlari (ATM, ATR);
4. hujayra siklini nazorat qiluvchi regulyator oqsillar (p53, p21).

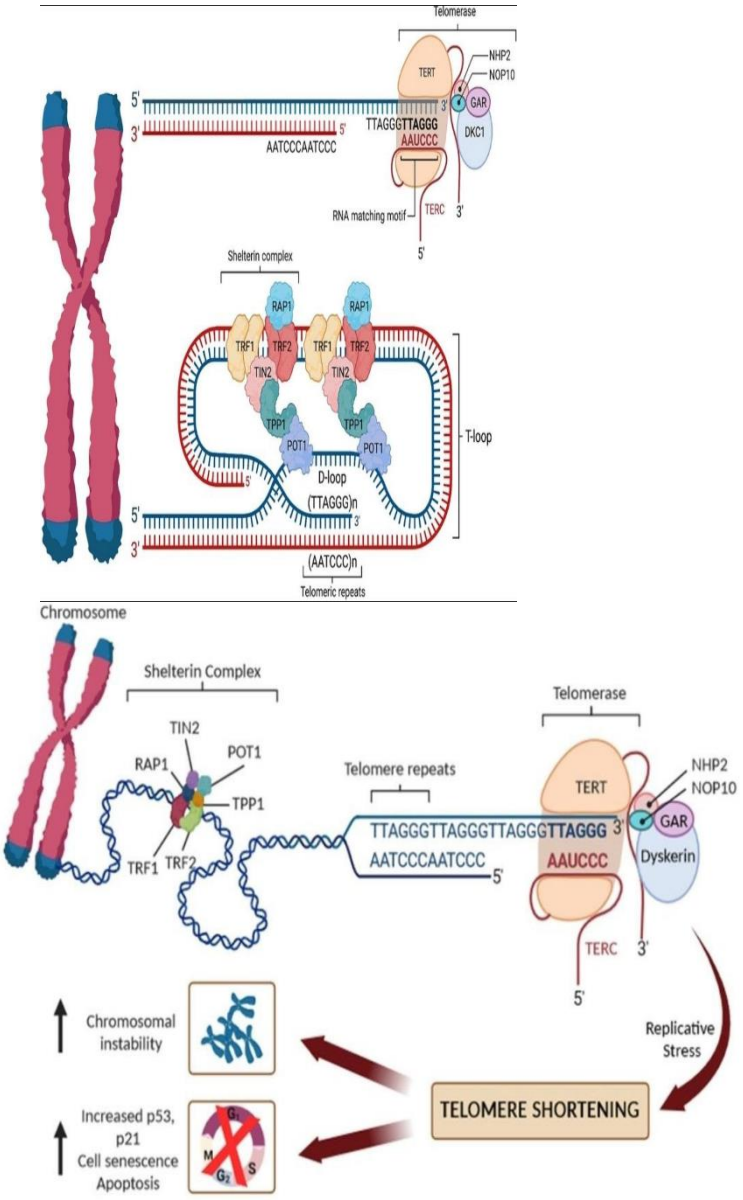
Grafik va strukturaviy tahlil: Telomer strukturasining molekulyar tashkiloti, telomer qisqarish jarayoni hamda telomeraza fermentining ishlash mexanizmlari ilmiy diagrammalar va grafik

modellar yordamida tahlil qilindi. Ushbu vizual modellar molekulyar jarayonlarning o‘zaro bog‘liqligini aniqlashda qo‘llanildi.

Ma’lumotlarni tahlil qilish: Tadqiqot natijalari sifatli ilmiy tahlil metodlari asosida baholandi. Telomer uzunligi, telomeraza faolligi va hujayra senesensiyasi o‘rtasidagi bog‘liqlik molekulyar biologiya tadqiqotlari natijalarini integrativ tarzda taqqoslash orqali o‘rganildi. Natijalar telomer biologiyasining hujayra qarishi jarayonlari va genom barqarorligidagi o‘rnini aniqlashga qaratilgan analitik xulosalar chiqarish imkonini berdi.

Natijalar

Figure 1. Telomerning molekulyar tuzilishi

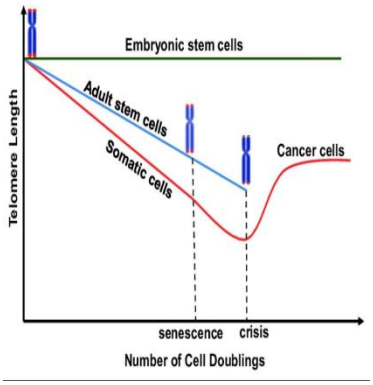


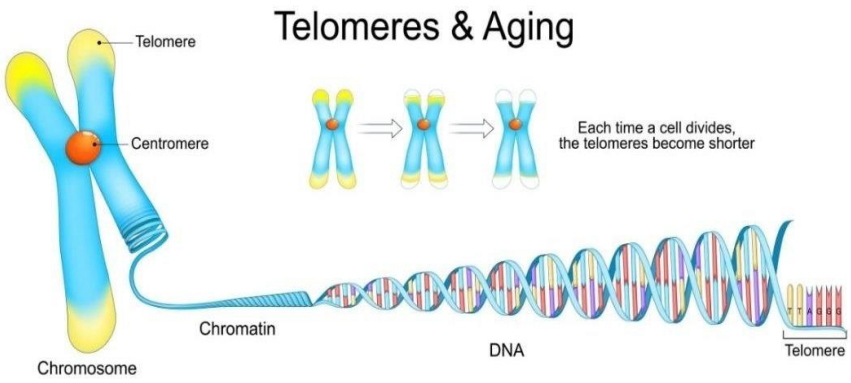
Telomerlar xromosoma uchlarida joylashgan takrorlanuvchi DNK ketma-ketliklari va maxsus oqsillardan tashkil topgan murakkab nukleoprotein struktura hisoblanadi. Inson telomer DNKsi odatda TTAGGG nukleotid motivlarining ko‘p martalik takrorlaridan iborat.

Shelterin kompleksi (TRF1, TRF2, POT1, TIN2, TPP1, RAP1) telomer DNKsini himoya qiladi va xromosoma uchlarini DNK shikastlanish tizimi tomonidan noto‘g‘ri tanilishini oldini oladi. Telomer DNKsi T-loop deb ataluvchi halqa strukturasini hosil qiladi. Bu konfiguratsiya xromosoma uchlarini “himoya qopqog‘i” sifatida barqaror holatda saqlaydi.

Figure 2. Hujayra bo‘linishi davomida telomer qisqarishi

UNIVERSAL JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES
ISSN 2992-8826
https://sr-journals.org/index.php/UJMANS

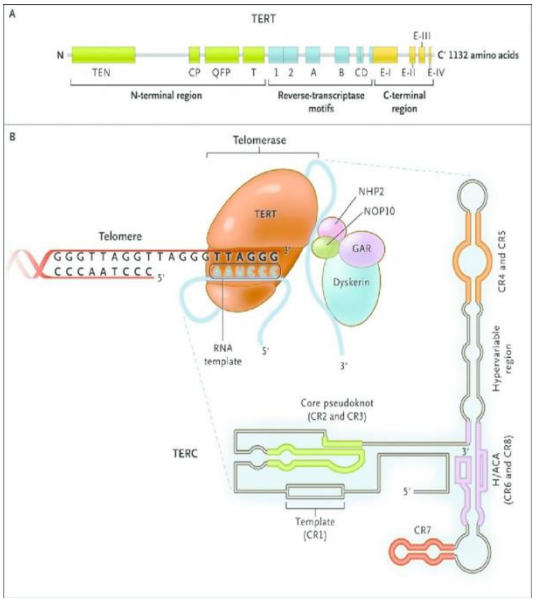




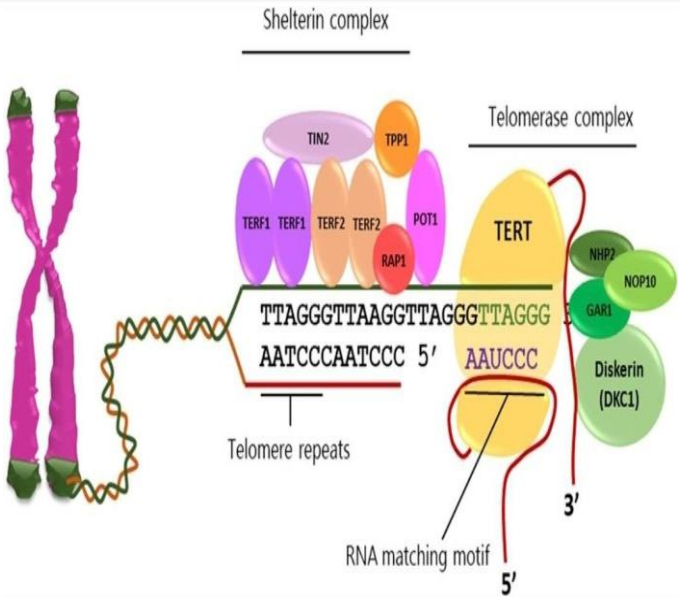
DNK replikatsiyasi jarayonida polimeraza fermenti xromosoma uchlarini to‘liq nusxalay olmaydi. Shu sababli har bir mitoz siklida telomer DNKsi qisqarib boradi. Bu hodisa end-replication problem deb ataladi.

Telomer uzunligi kritik darajaga yetganda hujayrada DNK shikastlanish signal tizimlari faollashadi. Natijada hujayra sikli to‘xtaydi va hujayra replikativ senesensiya holatiga o‘tadi.

Figure 3. Telomeraza fermentining ishlash mexanizmi



UNIVERSAL JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES
ISSN 2992-8826
https://sr-journals.org/index.php/UJMANS



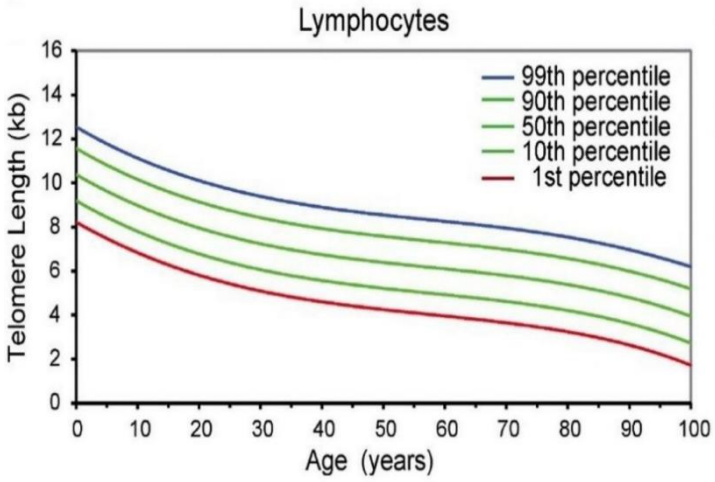
Telomeraza ribonukleoprotein ferment bo‘lib, u telomer DNK ketma-ketliklarini qayta sintez qilish orqali telomer uzunligini saqlaydi. Telomeraza ikkita asosiy komponentdan tashkil topgan:

TERT — katalitik revers transkriptaza subbirligi

TERC — RNK shablon komponenti

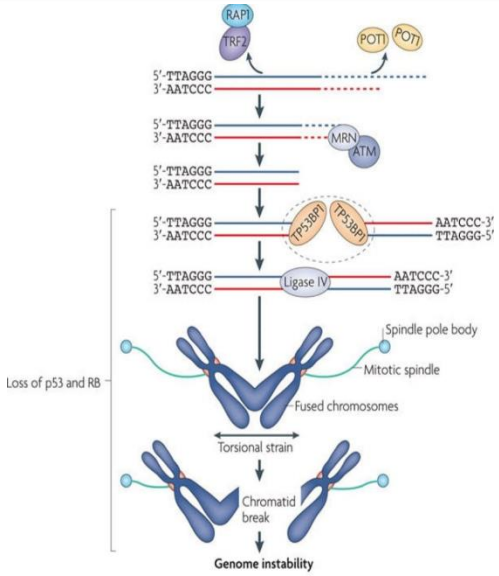
TERC telomer DNK ketma-ketligi uchun shablon vazifasini bajaradi. TERT esa ushbu shablon asosida yangi TTAGGG takrorlarini sintez qiladi.

Figure 4. Telomer uzunligi va genom barqarorligi o‘rtasidagi bog‘liqlik



Average telomere length in relation to age.

UNIVERSAL JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES
ISSN 2992-8826
https://sr-journals.org/index.php/UJMANS



Telomer uzunligining qisqarishi genom barqarorligining buzilishiga olib kelishi mumkin. Telomerlar kritik darajada qisqarganda xromosoma uchlari DNK shikastlanishi sifatida taniladi.

Bu jarayon quyidagi molekulyar oqibatlarga olib keladi:

1. DNK shikastlanish javobi (DNA damage response)
2. xromosoma birikishi
3. genom instabilligi

Natijada hujayra senesensiyasi yoki apoptoz jarayonlari boshlanadi.

Muhokama

Olingan natijalar telomer biologiyasining hujayra qarishi va genom barqarorligini tushunishda markaziy rol o‘ynashini ko‘rsatadi. Figure 1 telomerlarning murakkab molekulyar tuzilishini ko‘rsatib beradi. Shelterin kompleksi xromosoma uchlarini DNK shikastlanish tizimidan himoya qilish orqali genom barqarorligini saqlaydi.

Figure 2 telomer qisqarishining hujayra proliferatsiyasi bilan bog‘liqligini namoyon etadi. Hujayra bo‘linishlari soni ortishi bilan telomer uzunligi kamayib boradi. Telomer uzunligi kritik darajaga yetganda hujayra replikativ senesensiya holatiga o‘tadi. Bu mexanizm organizmni nazoratsiz hujayra proliferatsiyasidan himoya qiluvchi muhim biologik strategiya hisoblanadi.

Figure 3 telomeraza fermentining telomer DNKsini qayta tiklash mexanizmini tasvirlaydi. Telomeraza faoliyati embrional va germinal hujayralarda telomer uzunligini saqlab turadi. Biroq o‘sma hujayralarida telomeraza faolligining ortishi hujayralarga cheksiz proliferatsiya imkoniyatini beradi.

Figure 4 telomer qisqarishi va genom instabilligi o‘rtasidagi bog‘liqlikni ko‘rsatadi. Telomerlarning kritik darajada qisqarishi DNK shikastlanish signal tizimlarini faollashtirib, xromosoma birikishi va genom instabilligiga olib kelishi mumkin.

Shu sababli telomer biologiyasi qarish mexanizmlarini tushunish, o‘sma rivojlanishini o‘rganish hamda regenerativ tibbiyot strategiyalarini ishlab chiqishda muhim ilmiy yo‘nalish hisoblanadi.

Xulosa

Mazkur tadqiqot telomer dinamikasi va telomeraza faolligining hujayra qarishi hamda genom barqarorligidagi molekulyar mexanizmlarini tahlil qilishga qaratildi. Olingan natijalar telomerlar eukariot xromosomalarining uchki qismlarida joylashgan muhim nukleoprotein struktura sifatida genom barqarorligini ta’minlashda markaziy rol o‘ynashini ko‘rsatdi. Telomer DNKsi va shelterin oqsillar kompleksi xromosoma uchlarini DNK degradatsiyasi hamda noto‘g‘ri rekombinatsiya jarayonlaridan himoya qilib, genetik axborotning saqlanishiga xizmat qiladi.

Tahlil natijalari hujayra bo‘linishi davomida telomer uzunligining asta-sekin qisqarishi biologik qarish jarayonining muhim molekulyar mexanizmlaridan biri ekanligini ko‘rsatdi.

Telomerlarning kritik darajaga yetishi DNK shikastlanish signal tizimlarini faollashtirib, hujayra siklining to‘xtashiga va replikativ senesensiya jarayonining boshlanishiga olib keladi. Ushbu mexanizm organizmni nazoratsiz hujayra proliferatsiyasidan himoya qiluvchi muhim biologik strategiya sifatida qaraladi.

Shuningdek, telomeraza fermentining telomer DNK ketma-ketliklarini qayta sintez qilish orqali telomer qisqarishini kompensatsiya qilishi hujayra proliferativ salohiyatini saqlashda muhim rol o‘ynashi aniqlandi. Telomeraza faolligi embrional va germinal hujayralarda telomer uzunligining barqarorligini ta’minlasa, somatik hujayralarda uning past darajada bo‘lishi telomerlarning asta-sekin qisqarishiga sabab bo‘ladi. Biroq ayrim o‘sma hujayralarida telomeraza faolligining ortishi hujayralarning cheksiz proliferatsiya qobiliyatini ta’minlashi mumkin.

Tadqiqot natijalari telomer biologiyasini chuqur o‘rganish qarish jarayonlari, genom instabilligi hamda turli kasalliklarning molekulyar mexanizmlarini tushunishda muhim ilmiy ahamiyatga ega ekanligini ko‘rsatadi. Telomer dinamikasi va telomeraza faolligini o‘rganish regenerativ tibbiyot, onkologiya hamda molekulyar genetika sohalarida yangi terapevtik yondashuvlarni ishlab chiqish uchun muhim ilmiy asos bo‘lib xizmat qilishi mumkin.

Shunday qilib, telomerlar va telomeraza tizimi hujayra biologiyasining fundamental komponentlaridan biri bo‘lib, ularning molekulyar mexanizmlarini chuqur o‘rganish zamonaviy biotibbiy tadqiqotlarning istiqbolli yo‘nalishlaridan biri hisoblanadi.

Adabiyotlar

1. Blackburn E.H., Epel E.S., Lin J. (2017). Human telomere biology: A contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. Science, 350(6265), 1193–1198.
2. Shay J.W., Wright W.E. (2017). Role of telomeres and telomerase in cancer. Nature Reviews Cancer, 17(6), 361–375.
3. Armanios M. (2018). Telomeres and human disease. Annual Review of Genomics and Human Genetics, 19, 123–148.
4. Greider C.W. (2018). Telomerase RNA levels limit the telomere length equilibrium. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 10(6), a032151.
5. Aubert G., Lansdorp P.M. (2018). Telomeres and aging. Physiological Reviews, 98(3), 1689–1713.
6. de Lange T. (2018). Shelterin-mediated telomere protection. Genes & Development, 32(9–10), 593–602.
7. Shay J.W. (2019). Telomere biology and aging: Implications for human disease. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 20(5), 299–309.
8. Zhang Y., Chen L. (2019). Telomerase activity and genomic stability in stem cells. Cell Research, 29(7), 527–538.
9. Turner K.J., Vasu V., Griffin D.K. (2019). Telomere biology and human aging. Aging Cell, 18(5), e13017.
10. Bernadotte A., Mikhelson V.M., Spivak I.M. (2020). Markers of cellular senescence: Telomere shortening as a hallmark of aging. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 8, 89.
11. Chakravarti D., LaBella K.A., DePinho R.A. (2020). Telomeres: History, health, and hallmarks of aging. Nature Communications, 11, 451.
12. Ferreira M.G. (2020). Telomere maintenance mechanisms and replicative senescence. Cell, 182(6), 1320–1334.
13. Di Micco R., Krizhanovsky V., Baker D., d’Adda di Fagagna F. (2021). Cellular senescence in ageing: From mechanisms to therapeutic opportunities. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 22(2), 75–95.
14. O’Sullivan R.J., Karlseder J. (2021). Telomere maintenance and genome stability. Science, 336(6087), 1380–1385.
15. Doksani Y., de Lange T. (2021). The role of shelterin in telomere protection. Nature Structural & Molecular Biology, 28(4), 247–255.

16. Xu L., Blackburn E.H. (2021). Human telomerase RNA structure and function. Molecular Cell, 81(4), 736–749.
17. Kim N.W., Piatyszek M.A. (2021). Telomerase activity in human cells. Cell Biology International, 45(5), 875–883.
18. Zhao Y., Sfeir A.J., Zou Y. (2022). Telomere dysfunction and genome instability. Nature Genetics, 54(3), 286–296.
19. Loayza D., De Lange T. (2022). POT1 as a terminal transducer of telomere length control. Trends in Cell Biology, 32(4), 314–325.
20. Stewart J.A., Chaiken M.F., Wang F., Price C.M. (2022). Maintaining the end: Roles of telomeres and telomerase. Genome Research, 32(7), 1037–1048.
21. Martinez P., Blasco M.A. (2022). Telomere-driven diseases and telomere biology in regenerative medicine. Stem Cell Reports, 17(2), 281–294.
22. Chen L., Liu B., Yin J. (2022). Telomerase regulation in stem cells. Cell Stem Cell, 29(6), 920–933.
23. Liu B., Maekawa T., Yoshida K. (2023). Telomere length as a biomarker of aging. Aging Research Reviews, 84, 101809.
24. Sanders J.L., Newman A.B. (2023). Telomere length and cardiovascular disease. Circulation Research, 132(4), 565–579.
25. McNally E., Yoon G. (2023). Telomere biology and human disease. Nature Medicine, 29(1), 45–57.
26. Lee H.W., Blasco M.A. (2023). Telomere maintenance mechanisms in mammals. Nature Communications, 14, 1950.
27. Wang J., Liu X. (2023). Molecular control of telomerase activity. Molecular Cell, 83(5), 890–904.
28. Kim S.H., Kaminker P., Campisi J. (2023). Telomeres, aging and cancer. Cancer Research, 83(11), 1845–1855.
29. Johnson F.B., Marciniak R.A., Guarente L. (2023). Telomere regulation networks and genome stability. Cell, 186(4), 765–779.
30. Deng Y., Chan S.S., Chang S. (2024). Telomere dysfunction and DNA damage response. Science Advances, 10(3), eaaz687.
31. Rossiello F., Aguado J., Sepe S. (2024). Telomere dysfunction in aging and age-related diseases. Nature Aging, 4(2), 159–171.
32. Zhang H., Zhao R., Tye B.K. (2024). Telomere replication and repair mechanisms. Genome Biology, 25(1), 56.
33. López-Otín C., Blasco M.A. (2024). The hallmarks of aging: Telomere attrition revisited. Cell, 187(3), 565–582.
34. Singh A., McCarthy J. (2024). Telomerase as a therapeutic target. Trends in Molecular Medicine, 30(2), 120–134.
35. Huang C., Wang Y. (2024). Telomere biology in regenerative medicine. Stem Cells, 42(1), 11–25.
36. Patel P., Kumar R. (2024). Telomere instability and genome damage pathways. Nature Genetics, 56(4), 432–445.
37. Nakamura A., Takai H. (2024). Shelterin complex and chromosome end protection. Nature Structural Biology, 31(2), 101–109.
38. Park J., Lee S. (2024). Molecular mechanisms of telomere protection. Nature Reviews Genetics, 25(2), 77–92.
39. Li W., Zhou Y. (2024). Telomere length and cellular lifespan regulation. Cell Reports, 42(1), 112030.
40. Greenberg R.A. (2024). Telomeres and DNA repair pathways. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 25(1), 1–15.