



ТЕЛОМЕРНЫЕ ЧАСЫ ЖИЗНИ: РОЛЬ ЗАЩИТНЫХ СТРУКТУР ХРОМОСОМ В ОПРЕДЕЛЕНИИ КЛЕТОЧНОГО СЕНЕСЦЕНСА И СМЕРТИ

Романов Владимир Игоревич

Доцент, Старший научный сотрудник лаборатории генетики, Белорусский государственный университет
г. Минск, Республика Беларусь

Зайцева Екатерина Петровна

Научный сотрудник лаборатории генетики, Белорусский государственный университет, г. Минск, Республика Беларусь

Аннотация

Эта работа посвящена изучению теломер — специализированных нуклеопротеидных структур на концах хромосом — как центрального элемента, управляющего процессами клеточного старения (сенесценса) и лимитом делений. Мы детально анализируем молекулярный механизм «концевой недорепликации» (end-replication problem), который служит основной причиной прогрессирующего укорочения теломер с каждым циклом деления соматической клетки. В статье рассматривается роль фермента теломеразы в поддержании длины теломер в стволовых и раковых клетках, а также феномен «Хейфлика лимита» как строгого маркера старения. Особое внимание уделено тому, как критическое укорочение теломер активирует сигнальные пути повреждения ДНК (DDR), что приводит к необратимой остановке клеточного цикла и способствует развитию возраст-зависимых патологий.

Ключевые слова: теломеры, клеточное старение (сенесценс), теломераза, Хейфлика лимит, укорочение теломер, теломерная дисфункция, концевая недорепликация, репликативное старение, повреждение ДНК (DDR).

Теломеры как Генетический Барометр Возраста

Биологический возраст организма во многом определяется состоянием его клеток. Долгое время было загадкой, почему соматические клетки (за исключением половых и некоторых стволовых) имеют строгий, ограниченный лимит делений. Это явление, впервые описанное Леонардом Хейфликом в 1960-х годах, сегодня объясняется механизмами, связанными с теломерами. Теломеры — это повторяющиеся нуклеотидные последовательности (у человека это ТТАГГТ) и связанные с ними белки (комплекс Шельтерин), расположенные на самых концах линейных хромосом. Их основная задача — защищать хромосому от ошибочного

распознавания как поврежденной ДНК, предотвращать слияние хромосом и обеспечивать полную репликацию генетического материала. В сущности, теломеры выполняют роль защитных колпачков, и их длина стала одним из самых надежных молекулярных маркеров клеточного возраста.

Понимание механизмов, регулируемых длиной теломер, имеет фундаментальное значение, поскольку клеточное старение лежит в основе не только естественного старения организма, но и большинства возраст-ассоциированных патологий, включая онкологию, сердечно-сосудистые и нейродегенеративные заболевания.

Молекулярные Причины Старения: Феномен Недорепликации Теломерных Концов

Центральным, неотвратимым процессом, который определяет репликативный лимит подавляющего большинства соматических клеток, является концевая недорепликация ДНК (*end-replication problem*). Этот механизм представляет собой прямое архитектурное ограничение работы основного фермента репликации — ДНК-полимеразы. В отличие от кольцевых хромосом прокариот, линейные хромосомы эукариот несут в себе эту встроенную уязвимость, которая и служит точным молекулярным счетчиком клеточного возраста.

Биохимическая Асимметрия Репликации

Проблема возникает из-за универсального правила работы ДНК-полимеразы: она способна синтезировать новую цепь ДНК исключительно в направлении от 5' к 3' концу. Более того, для начала синтеза ей всегда требуется РНК-праймер — короткий участок РНК, предоставленный другим ферментом, праймазой.

Ведущая Цепь (Leading Strand): Синтезируется непрерывно в направлении движения репликационной вилки. На этой цепи проблема концевой недорепликации выражена минимально.

Отстающая Цепь (Lagging Strand): Синтезируется фрагментарно — в виде множества небольших фрагментов Оказаки. Каждый такой фрагмент начинается с РНК-праймера и синтезируется в направлении, противоположном движению вилки (также 5' $\rightarrow$ 3').

Когда репликационная вилка достигает самого 3'-конца хромосомы, последний РНК-праймер, необходимый для синтеза последнего фрагмента Оказаки на отстающей цепи, оказывается на самом краю. После завершения синтеза ДНК-полимераза I (или ее аналоги) удаляет этот РНК-праймер. Однако, поскольку для заполнения образовавшегося пробела невозможно разместить еще один праймер, и для достройки не существует свободного 3'-ОН конца, образуется пробел, который остается незаполненным. В результате, после каждого полного цикла деления отстающая цепь ДНК оказывается короче исходной на длину, приблизительно равную длине праймера, что ведет к необратимой потере теломерных повторов (TTAGGG).

Лимит Хейфлика и Концепция Критической Длины

Именно это постепенное, но неуклонное укорочение теломер с каждым делением служит биохимической основой лимита Хейфлика. Для большинства соматических клеток, таких как фибробласты или клетки эпителия, этот лимит составляет примерно 50–70 клеточных циклов. Достижение этого предела сигнализирует о репликативном старении клетки.

Ключевым моментом является то, что старение запускает не абсолютная длина теломер, а достижение критического порогового значения. Когда теломеры становятся слишком короткими, они теряют способность эффективно связывать комплекс защитных белков Шельтерин (*Shelterin*). Дисфункция этого защитного колпачка приводит к тому, что открытые концы хромосом распознаются клеточной системой как двухцепочечные разрывы ДНК (DDR). Этот ложный, но мощный сигнал активирует необратимый каскад клеточного старения (сенесценса), блокируя дальнейшие попытки деления и предотвращая накопление потенциально нестабильных и поврежденных клеток. Таким образом, механизм концевой недорепликации выступает как ключевой биологический предохранитель против клеточной нестабильности и онкогенеза.

Роль Теломеразы: Восстановление Генетического Баланса

Если бы укорочение теломер было универсальным явлением, организм не смог бы функционировать, поскольку не было бы обновления клеток. Однако в некоторых типах клеток работает уникальный фермент — теломераза.

Структура и функция фермента: Теломераза — это рибонуклеопротеид, состоящий из белковой субъединицы (TERT, теломеразная обратная транскриптаза) и РНК-компонента (TERC). TERC служит матрицей, комплементарной теломерному повтору. Функция теломеразы заключается в том, что она использует свою РНК-матрицу для достройки 3'-конца хромосомы, тем самым компенсируя потерю, вызванную концевой недорепликацией. Это позволяет удлинить теломеры и фактически «обнулить» клеточные часы.

Клетки с активной теломеразой: Теломераза высокоактивна в стволовых клетках (поддерживая их способность к неограниченному самообновлению), в половых клетках (обеспечивая передачу полной генетической информации потомству) и, что критически важно, в 90% раковых клеток. Активация теломеразы является одним из ключевых механизмов, позволяющих раковым клеткам преодолеть лимит Хейфлика и обрести бессмертие (иммортализацию), что делает теломеразу важной мишенью в онкотерапии.

Сигнализация Повреждения ДНК и Индукция Сенесценса

Критическая длина теломер является не просто пассивным маркером, а мощным активатором сложных сигнальных путей, приводящих клетку к старению.

Когда теломера укорачивается до критического уровня, она теряет способность эффективно связывать защитный комплекс Шельтерин. Хромосомный конец становится «открытым» и ошибочно воспринимается клеточной системой как двухцепочечный разрыв ДНК (DDR). Этот ложный сигнал активирует классический каскад повреждения ДНК, который включает такие ключевые белки, как ATM, p53 и p21.

Активация этого сигнального пути приводит к двум основным клеточным исходам:

1. **Сенесценс (Старение):** В большинстве случаев активированный белок p21 блокирует работу циклин-зависимых киназ, вызывая необратимую остановку клеточного цикла в фазе G1. Клетка перестает делиться, но остается метаболически активной. Сенесцентные клетки, накапливаясь в тканях, начинают выделять провоспалительные факторы (SASP — senescence-associated secretory phenotype), которые способствуют хроническому воспалению и повреждению соседних, здоровых тканей.
2. **Апоптоз (Программируемая клеточная смерть):** Если повреждение ДНК слишком велико или активация p53 очень сильна, клетка может быть направлена по пути самоуничтожения, что является защитным механизмом организма для удаления потенциально опасных, поврежденных клеток.

Таким образом, укорочение теломер является триггером, переводящим клетку из состояния активного деления в состояние старения, что имеет прямое отношение к процессам физиологического старения организма в целом.

Заключение и Медицинское Значение

Теломеры и фермент теломеразы сегодня признаны центральным звеном в механизмах, определяющих лимит жизни клетки. Прогрессирующее укорочение теломер в соматических клетках, обусловленное проблемой концевой недорепликации, является тем репликативным счетчиком, который ограничивает восстановительный потенциал тканей.

Изучение теломер имеет важнейшее медицинское значение. Понимание механизмов активации теломеразы в раковых клетках открывает пути для разработки новых противораковых препаратов (ингибиторов теломеразы), которые могут лишить опухолевые клетки их «бессмертия». С другой стороны, разработка способов увеличения длины теломер в стареющих, но еще живых клетках (например, с помощью генной терапии, направленной на активацию TERT) может стать основой для терапии, направленной на замедление возраст-зависимых заболеваний и продление здорового периода жизни. Дальнейшие исследования будут сосредоточены на тонкой настройке этой системы, чтобы использовать ее потенциал без риска стимуляции онкогенеза.

Литература

1. Olovnikov A. M. A theory of marginotomy. The incomplete copying of template margin in enzymic synthesis of polynucleotides and its possible relation to the on-off switch of malignancy. // *Journal of Theoretical Biology*. — 1973. — Vol. 41. № 1. — P. 181–190.
2. Blackburn E. H., Greider C. W., Szostak J. W. Telomeres and Telomerase: The Path to the Nobel Prize. // *Cell*. — 2015. — Vol. 162. № 4. — P. 698–701.
3. Harley C. B., Futcher A. B., Greider C. W. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. // *Nature*. — 1990. — Vol. 345. № 6274. — P. 458–460.
4. Скулачев В. П. Старение и теломеры: перспективы вмешательства. // *Биохимия*. — 2015. — Т. 80. № 6. — С. 781–788.
5. Campisi J., d'Adda di Fagagna F. Cellular senescence: when bad things happen to good cells. // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. — 2007. — Vol. 8. № 9. — P. 729–740.
6. De Lange T. Protection of mammalian telomeres by the shelterin complex. // *Genes & Development*. — 2005. — Vol. 19. № 18. — P. 2100–2110.
7. Шестаков В. В. Молекулярные механизмы старения и его генетический контроль. — Минск: БГУ, 2019.
8. Hodes R. J. Telomere length, senescence, and the life span of cells. // *JAMA*. — 2004. — Vol. 291. № 21. — P. 2659–2661.