



Telomeres

ДНК – ның теломерлік бөлімдерінің репликациялануы

- *Жаңадан синтезделген әрбір тізбектер бір – бірімен тығыз жанасқан көптеген фрагменттерден тұрады.*
- *Көршілес фрагменттердің бір біріне жалғануы ДНК – лигаза (Л) ферменттері арқылы жүзеге асады.*

- ДНК – полимераза ферменттері сияқты ДНК – лигазаларда нуклеотидтерді фосфодиэфирлік байланыс арқылы байланыстырады. Осылайша ДНК молекуласының негізгі бөлігі репликацияланады, ал оның ұштары, яғни теломералық учаскілер, ерекше жолмен репликацияланады. Бұл үдеріске ерекше фрагменттер **теломеразалар** қатынасады.
- **Теломераза** жасушаның әрбір бөлінуінде аздықөпті қысқарған хромосома ұштарын қалпына келтіруші фермент.
- **Теломер** хромосомалардың ұшы.

*ДНК молекуласының толық
репликацияланбайтындығын, алғаш рет
1971 жылы А. М. Оловников айтқан
болатын.*

- Мұның мәні мынада ; жоғарыда сипатталған ДНК полимеразалық жүйе аналық ДНК молекуласының жіпшелерінің 3` ушын толық репликацияламайды, яғни жаңадан синтездеген ДНК тізбектері 5` ұшы жағынан қысқа болады. Себебі әрбір жаңа ДНК тізбегі қысқа «РНҚ ұйытқыдан» басталады. Кейін ол ерекше нуклеазалар арқылы алынып тасталады, бірақ босаған учаске дезоксинуклеотидтермен толтырыла алмайды, себебі ДНК полимеразалар өз бетінше «РНҚ — ұйытқысыз» ДНК синтезін бастай алмайды. Ол тек полинуклеотидті 3` ұшынан ұзартады. Бұл жерде ондай учаске жоқ, сондықтан жаңа тізбек матрицадан қысқа болады.*

- ДНК молекуласының мұндай ұшын (бір тізбегі ұзын, екіншісі қысқа) үшкір ұшы немесе **оверхенга** деп аталады.
- ДНК-ның үшкір ұшы тұрақсыз болады, себебі экзонуклеазалар ұзын ұшындағы артық нуклеотидтерді бір – бірлеп алып тастап ДНК ұштарын тұйықтайды.
- Қалай болғанда да, жасушаның әрбір бөлінуінен кейін хромосома қысқарып отырады.
- Әрбір репликациядан кейін ДНК молекуласы РНК – ұйымтқы ұзындығына сәйкес 10-15 нуклеотидке қысқаруы тиіс болғанымен, шындығында 50-65 нуклеотид жұбына қысқарады. Бұл ДНК полимеразалық кешенінің қасиетіне байланысты болады.

- *Адамның ядролық ДНК – ның 1 молекуласының орташа ұзындығы 120 миллион нуклеотид жұптарына тең десек, жасушаның әрбір бөлінуінде теломераза белсендігінсіз ДНК молекуласы 0,00005% ға қысқарады екен. Бұл әрине өте аз. Бірақ, табиғатта теломера ұзындығын қалпына келтіріп отыратын тетіктер болмаса түбінде хромасомалар жойылып кеткен болар еді. Тек сондықтан ған хромосомалар теломерлерінің толық репликацияланбау проблемасының биологиялық маңызы орасан зор. Сонымен қатар, бұл құбылыс ағзалардың қартаю, канцерогенез проблемаларымен де тығыз байланысты.*

- *Ғылыми деректер бойынша хромосома ұштарында генетикалық ақпарат болмайтын көптеген арнайы гексонуклеотид (6 нуклеотидтен тұратын) бірізділіктер қайталанып орналасқан.*
- *ДНК – ның теломерлік бөлімдерінде осындай мыңдаған гексонуклеотидтер қайталанатын. Олардың жалпы ұзындығы адам эмбрионы жасушаларында 10-15 мың нуклеотид жұптарына тең. Сонымен, хромосоманың екі теломерлік ұшы, адамның ядролық ДНК молекуласының ұзындығының 0,02% құрайды.*

- *Теломерлік қайталанулардан ешқандай генетикалық ақпарат болмайды, сондықтан да теломерасыз олардың біршама бөлігі түсіп қалған күннің өзінде де геном бірқалыпты қызмет ете береді. Теломердің негізгі қызметінің өзі де осы болса керек, яғни олар геномның маңызды бөлімін толық репликациялаудан қорғап, буферлік қызмет атқарады.*
- *Әйтсе де, теломеразадан біржөла бас тартуға болмайды, себебі жасушаның бөліну үдерісінде күндердің күнінде ДНК – ның теломерлік участкілері қысқарып жойылуы мүмкін. Сонымен қатар теломерлік участкілер ереше, арнайы қызметтер де атқарады. Сондықтан ол белгілі бір шекке дейін ғана қысқарады.*

Теломералар төмендегідей қызметтер атқарады:

- **1. Механикалық қызметі:**
- *a) Теломералар хромосомаларды ядро матриксіне бекіндіреді.*
- *b) Теломералар хромосома хроматидаларының ұштарын бір – бірімен тіркестіреді.*

- **2. Тұрақтандырушы қызмет:**
- *a) Жасушада теломераза болған жағдайда, теломералар ДНК – ның кодтаушы бөлімін толық репликацияланбаудан сақтайды.*
- *b) Егер жасушада теломераза болмаса, онда ол үзілген хромосома ұштарын қалпына келтіріп тұрақтандырады.*

- *3. Гендердің экспрессиялануына әсер етуі.*
- *Теломераға жақын орналасқан гендер экспрессиясы төмен болады (репрессияланған). Мұны транскрипциялық үнсіздік немесе сайлингсинг деп атайды. Теломердің айтарлықтай қысқаруы оларға жақын орналасқан гендерді активтендіреді, мысалы Rap 1 не TFR 1 гендерінің активтенуі.*

- **4. «Есептеу» қызметі.**
- ДНК – ның теломерлік бөлімдері теломерасыз жасушаның бөлінуін есептеп отыратын репликометр болып табылады. Жасуша үшін оның қанша рет бөлінгеніне қарағанда, теломера ұзындығының сындарлы деңгейіне жеткенге дейін қанша рет бөлінуінің қалғаны маңыздырақ. Сондықтан да теломера жасушаның теломерасыз қанша рет бөліне алатынын есептейтін құрылым болып табылады.

- *Теломера ұзындығы сындарлы деңгейге жеткенде ол өзінің жоғарыда аталған қызметтерін атқара алмайды. Нәтижеде жасуша циклы бұзылып, жасуша өледі.*
- *Сондықтан да, барлық жасушаларда немесе тек эмбриональдық жасушаларда, ДНК — ның толық репликацияланбаған учаскілері қалпына келуі қажет. Бұл қызметті ерекше фермент теломераза атқарады.*

Эукариоттардағы ДНҚ репликациясының ерекшеліктері:

1. Репликация жартылай консервативті әдіспен жүреді. Ескі ДНҚ-ның әр тізбегін қалып ретінде пайдаланып, ДНҚ-полимераза ферменті комплементарлық принцип бойынша бос нуклеотидтерден екінші тізбекті түзеді. Ол үшін тізбектер арасындағы сутектік байланыстар үзіліп, ДНҚ-ның екі тізбегі бір бірінен ажырап, босаңсып, “репликация айырын” түзеді.

2. ДНҚ молекуласының аса ұзын болуына байланысты репликация бірден бірнеше жерден басталып (полирепликонды түрде), екі бағытта келесі “репликативтік айырмен” кездескенше жүреді. Репликацияның басталатын нүктелері нуклеотидердің арнайы ретімен анықталып “инициация нүктесі” деп аталады. Олардың саны әр хромосоманың ДНҚ-да нақты белгілі болады. Репликацияның басталу нүктесінен келесі “репликация айырымен” кездесетін жерге дейінгі ДНҚ-ның бөлігі репликон деп аталады - бұл репликация бірлігі. Прокариоттар мен органоидтардағы (митохондриялар мен пластидтер) ДНҚ молекуласының хромосомалық ДНҚ-нан айырмашылығы - оларда тек бір “инициация нүктесі” болады, сондықтан олар бір репликон деп саналады.

- 3. Жасушадағы ДНҚ-ның репликациясы жасушалық циклдың S-кезеңінде жүреді. Бірақ, репликалардың репликациясы біркелкі емес, асинхронды түрде жүреді. Мысалы, рРНҚ туралы ақпараты бар ДНҚ бөліктері S-кезеңінің басында екі еселенеді де, басқа бөліктері кейін еселенеді. Митохондриялық ДНҚ-ның репликациясы көбінесе жасушаның әрбір бөлінуі алдында, G_2 -кезеңінде, болып кетеді. Ал бөлінбейтін жасушаларда (мысалы бауыр жасушалары) митохондриялық ДНҚ-ның репликациясы физиологиялық ескіруге байланысты митоздық циклдың фазаларына тәуелсіз жүреді.

-

4. РНҚ синтезі тек 5' -3' бағытта жүретін, ал ДНҚ тізбектерінің қарама қарсы (антипаралельді) болғандықтан, ДНҚ-ның бір тізбегі үздіксіз түзіліп, лидерлік деп, екіншісі соңынан бір тізбекке жалғанатын кішірек үзінділер (Оказаки фрагменттері) түрінде синтезделіп, ілесуші тізбек деп аталады.

- *Жалпы ДНК репликациясы про - және эукариоттарда ұқсас, бірақ эукариоттарда синтез жылдамдығы бірқатар төмен (1 сек - 100-300 нуклеотид шамасында) болады, прокариоттарда (1 сек 1000-3000 нуклеотид шамасында) жылдамырақ жүреді. Себебі, эукариоттың ДНК-сы ақуызбен берік байланысқан, ол оның деспиральдануын тежейді, репликациясын баяулатады.*

- Репликация, транскрипция және трансляция - прокариоттар мен эукариоттардың барлық жасушаларында жүретін ақпарат ағымының негізгі жолдары. Бұл процесстердің негізгі принциптерін Ф.Крик ашып “молекулалық биологияның орталық догмасы” ретінде келесі түрде ұсынған (1958 ж.).



- Кейінірек, тұқым қуалау ақпаратының басқа да (қосымша) жолдармен берілетіні ашылған. Соған байланысты, қазіргі кезде бұл схема өзгеріп, мынадай түрде көрсетіледі.

