

**С.Ж.АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ
ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА
УНИВЕРСИТЕТІ**



**КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА**

БИОЛОГИЯЛЫҚ ХИМИЯ ЖӘНЕ ХИМИЯ КАФЕДРАСЫ

СӨЖ

**ТАҚЫРЫБЫ: ТЕЛОМЕРАЗЛАРДЫҢ
ГЕНДЕРІНІҢ
ПОЛИМОРФИЗМІ**

ОРЫНДАҒАН: БИСЕН Б.Б.

ҚАБЫЛДАҒАН:

ДОСЫМБЕКОВА Р.С.

ФАКУЛЬТЕТ: ЖАЛПЫ

МЕДИЦИНА

Жоспар

- Теломеразалар.
- Құрылысы.
- Механизмі
- Теломеразалар гендерінің полиморфизмі

1985ж Грейдер мен Блэкберн ерекше фермент **теломераза** арқылы жүретін хромосоманың теломерлік учаскелерінің элонгация (ұзару) процесінің табиғи жүру механизмін ашты.

Ең алғаш рет теломераза тең кірпікшелі инфузорида 1985ж табылған. Кейінірек ашытқыда, өсімдіктерде, жануарларда, сонымен қатар, адам жұмыртқа жасушасы мен HeLa атты рак жасушаларында табылған.

ТЕЛОМЕРАЗА - хромасомадағы сызықтық ДНҚ-ның 3' ұшын қысқа (6-8 нуклеотид) қайталану жүйелерімен толықтыратын ДНҚ полимераза болып табылады. Ол тағы да нуклеотидилэкзотрансфераза немесе теломерлі терминалды трансфераза деп те аталады. Теломераза ДНҚ-ны ұзартатын қайталама нуклеотидтер үшін матрица болатын РНҚ белоктарынан тұрады. Теломеразды РНҚ ұзындығы 150-1400 нуклеотидтерден тұрады. Адамдарда оның ұзындығы – 450 нуклеотидке тең.

Өз кезегінде теломеразды РНҚ-лар ДНҚ-дан синтезделетін болған соң, оны кері транскриптаза ферменті ретінде есептеуге жол береді.

Теломеразалар құрылысы

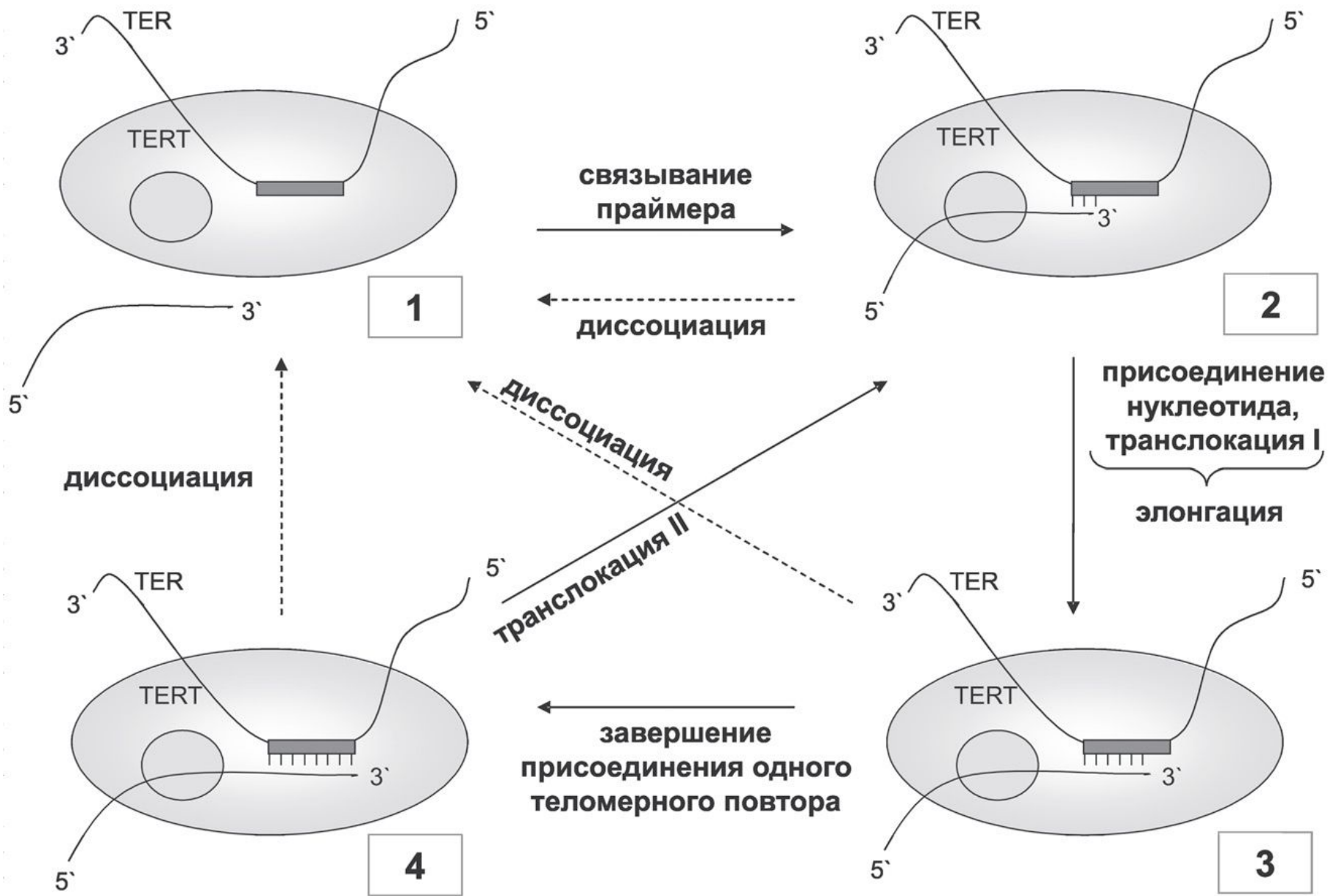
Адамдағы теломеразалар құрылысын австралиялық балалар медицинасының Зерттеу институтында Скот Коэн мен оның зерттеушілер тобы анықтаған болатын. Теломераза Теломеразды кері транскриптазадан (TERT), теломеразды РНҚ-дан(hTR или TERC) және дискериннен (әр қайсысының екі молекуласынан). Ферменттің екі суббірлігі екі түрлі гендермен кодталады. TERT-ті кодтайтын аймақ ұзындығы 3396жұп, осыған сәйкес TERT құрамында 1131 амин қышқылы бар. Бұл белок РНҚ болып қалып трансляцияланбайтын TERC-ті(ұзындығы 451 нуклеотид орап айналады). TERT пішіні қолбаққа ұқсас, бұл оған хромосомаға жабысып, бір тізбекті теломерлі аймақтарды қосуға мүмкіндік береді.

TERT — бұл кері транскриптаза, яғни, бір тізбекті РНҚ шаблон арқасында бір тізбекті ДНҚ түзе алатын фермент. Бұндай ферменттер (әсіресе вирустардан алынған үлгілер)кері транскриптазаның полимеразды тізбекті реакциясының (RT-PCR), лабораторлық процесінде зерттеушілер қолданады.

Теломераза механизмі

TERC, TERT арқылы 5'-TTAGGG қайталанатын нуклеотидтерді 3'-ұшты хромосома тізбегіне жалғайды. Көрсетілген кезек омыртқалыларда қолданылады. Ағзалардың басқа класында өзгеше кезек сақталады. Осы қайталанған TTAGGG қатары мен олардың белоктары теломера деп аталады.

TERC-тің шаблонды участкесінде 3'-AAUCCC-5' қатарлы тізбегі бар. Теломераза шаблонның бастапқы бірнеше нуклеотиді мен хромасоманың соңғы теломерлі қатарын байланыстырады жаңа қайталанатын (5'-TTAGGG-3') аймақ қосып, аймақ бөлініп, теломераның жаңа 3'-ұшын шаблонмен байланыстырып, үрдіс жаңаша қайтадан қайталады.



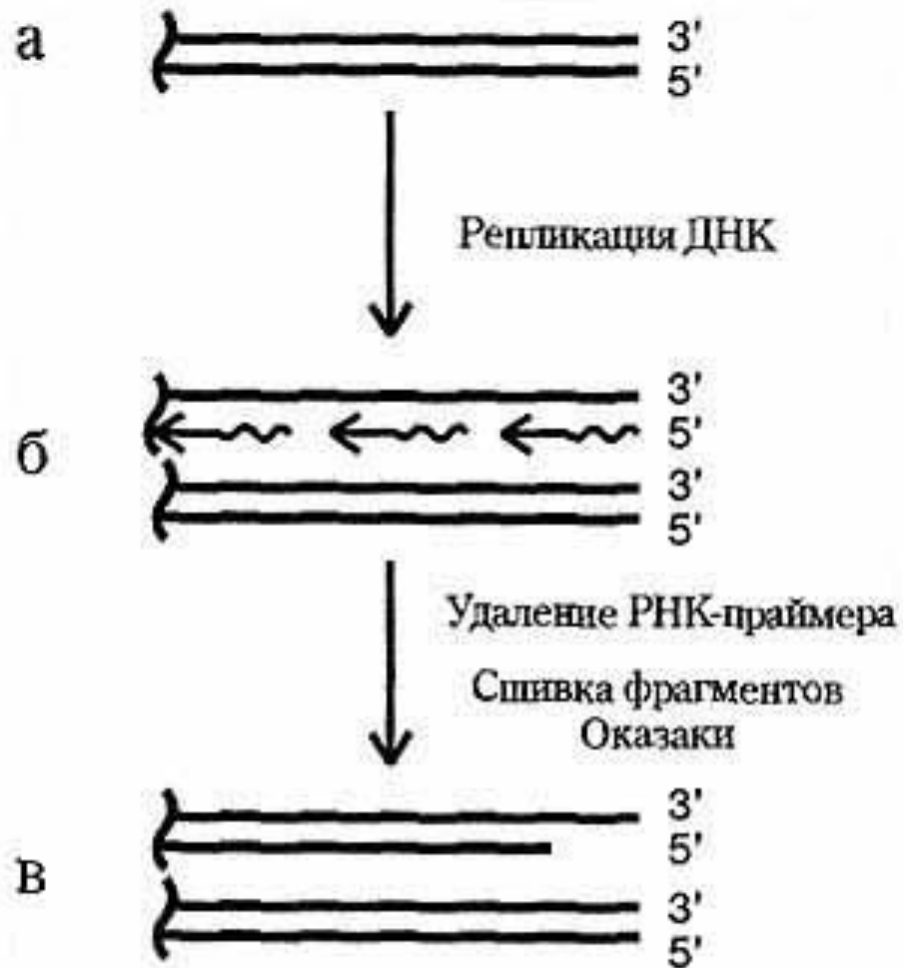


Рис. 1 Схема недорепликации конечной части молекулы ДНК (на рисунке обращен вправо)

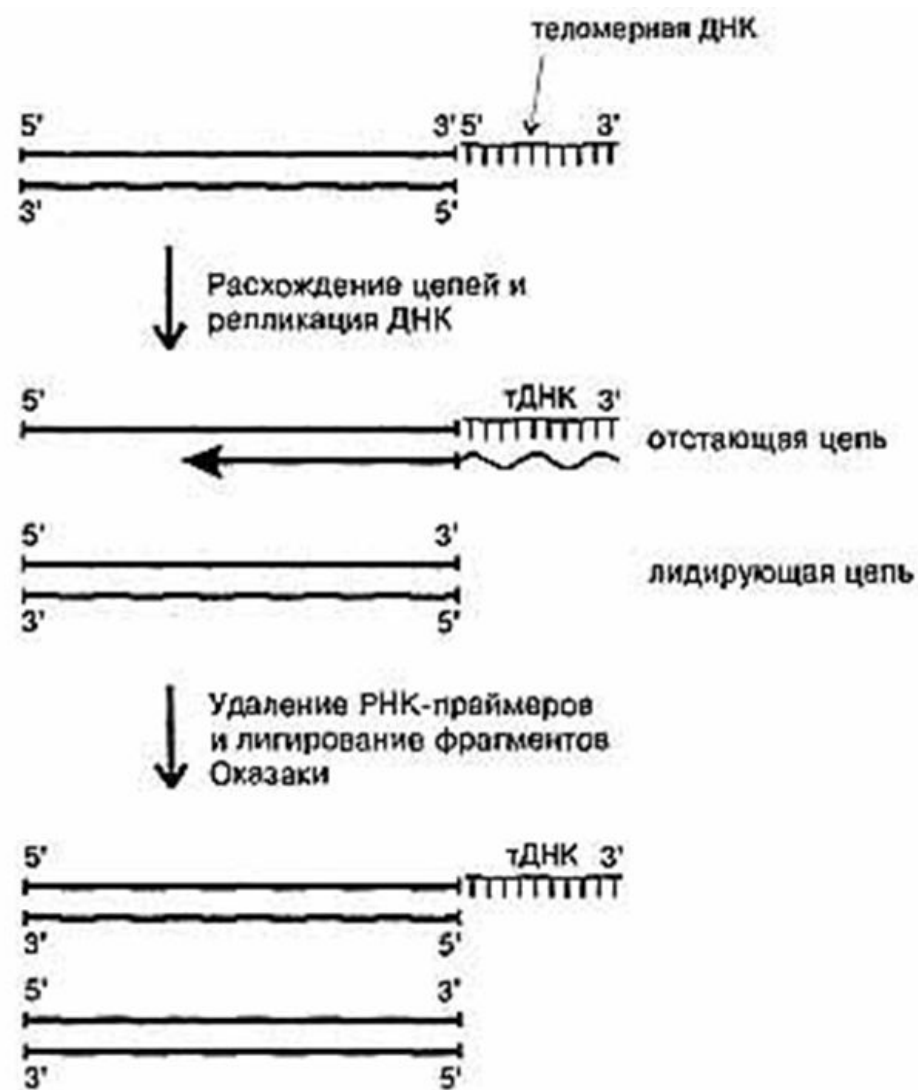
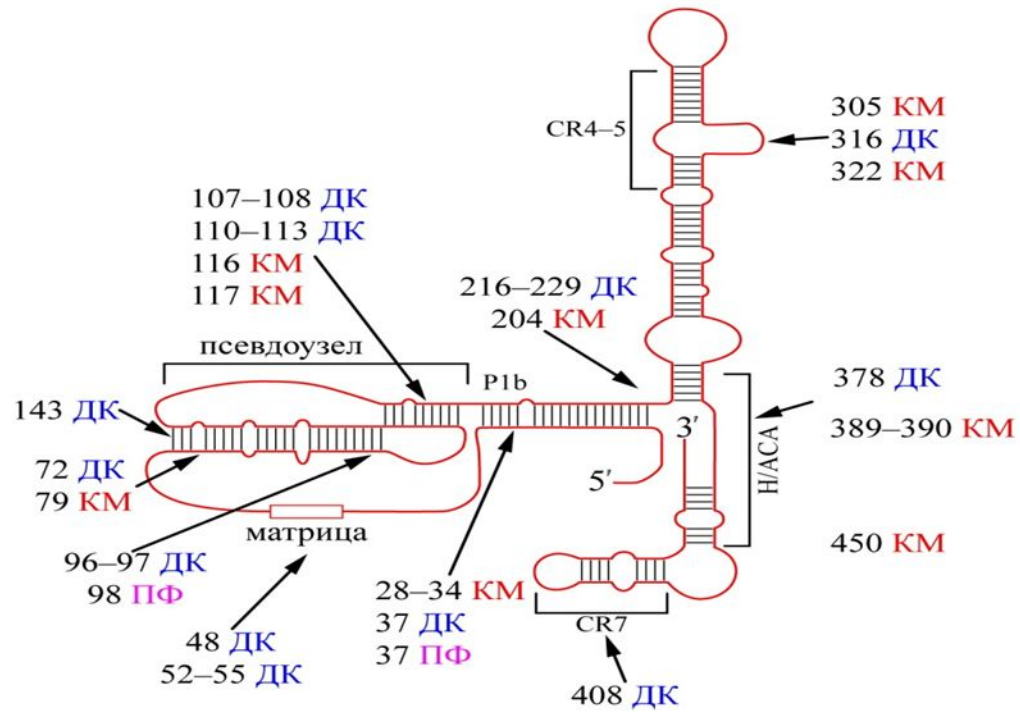
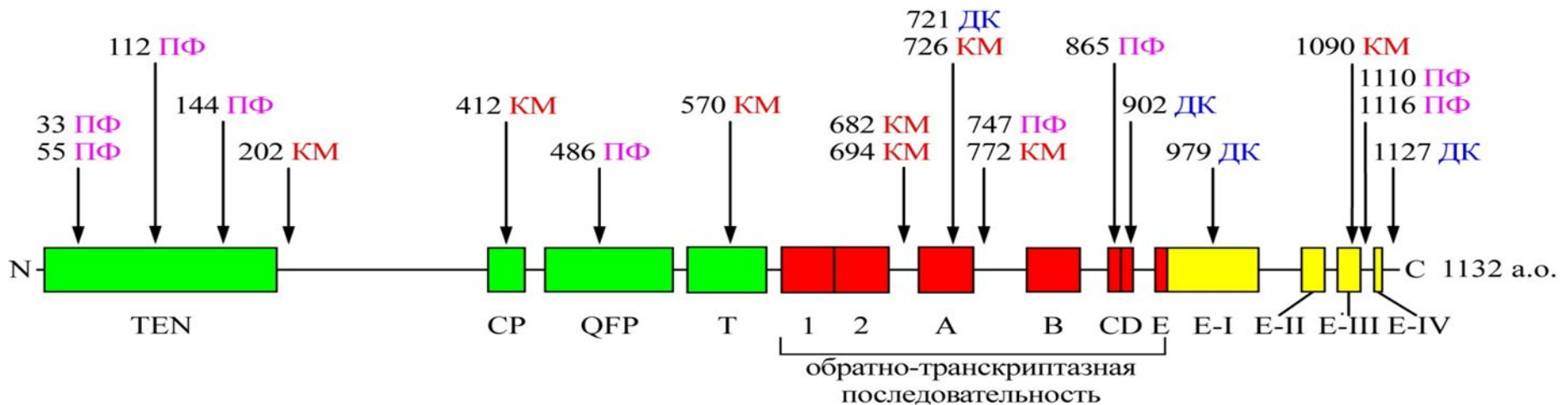


Рис. 2 Схема репликации концевой участка отстающей цепи ДНК при наличии теломерного повтора на 3'-конце ДНК

hTR



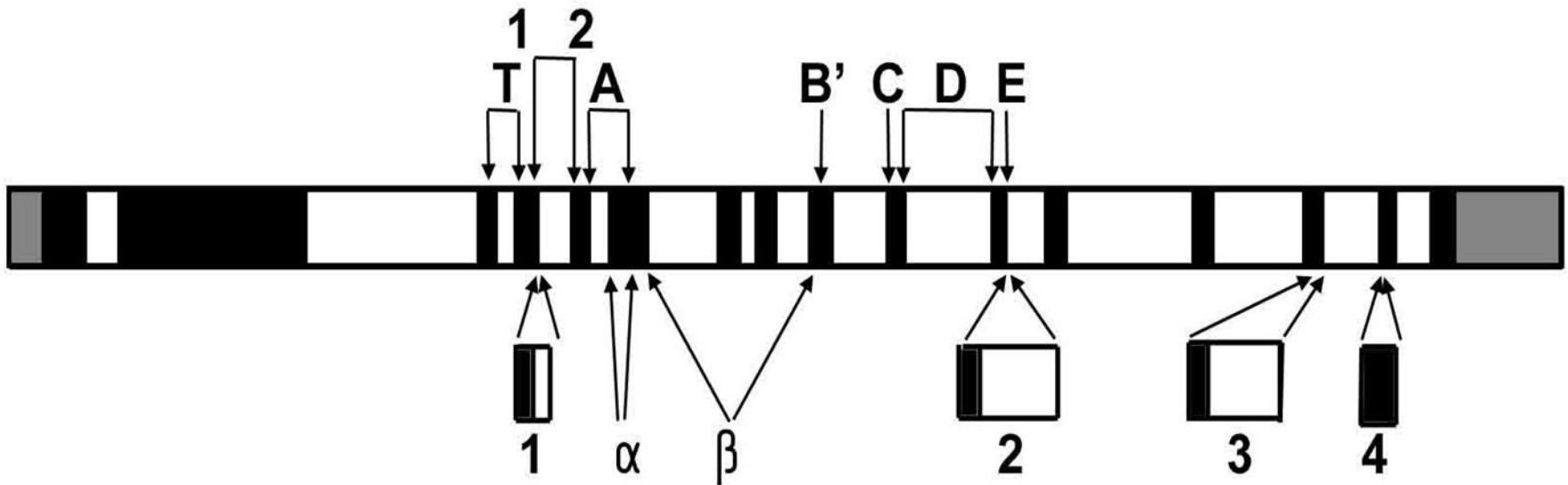
hTERT



hTERT генінің құрылысы.

Қара түспен экзондар, сұрмен – трансляцияланбайтын аймақтар.

T – теломеразды мотив, 1, 2, A, B', C, D, E - кері транскриптаза мотивтері. 1, α , β , 2,3,4 - альтернативті сплайсинг сайттары.



Полиморфизм

ДНҚ-полиморфизмдер – бұл ДНҚ тізбегіндегі түрленген аймақтар, ол популяцияда 1% кем емес жиілікте кездеседі. Көбінесе нейтралды әсер етеді.

Полиморфизмнің функционалдық ерекшелігіне олардың ДНҚ-ның кодтаушы (экзондар, микроРНК гендері, микроРНК гендері бар кейбір интрондар) және реттеуші (промотор, энхансер, инсулятор) бөлімінде орналасуымен байланысты.

Теломераза гендерінің мутациясы

- TERT белогының мутациясы науқастарда апластикалық анемияға – сүйек тінінде қан түзілудің бұзылуына бейімделушілік тудырады.
- [Мысық айкайы синдромы](#) (CdCS) — 5 хромасоманың дисталды учаскесінің жоғалтуынан болатын бұзылыс. TERT белогының гені осы жоғалған фрагментте орналасқан. Геннің осы копиясының жоғалуы осы аурудың себебі болмаса да, пайда болуына шарт жасайды.
- [Туа біткен дискератоз](#) (ТБД) — жілік майының ауруы. Теломеразаның TERC-суббірлігінің мутациясынан пайда болады. Бұл аурудың тек 5% жағдайда ғана себебі болады.

Дискератоз



Авторы двух одновременно опубликованных работ показали, что и при семейной, и спорадической меланоме мутации часто наблюдаются в промоторной области гена TERT и активируют его экспрессию



Пайдаланылган әдебиет тізімі

- Greider, C.W. & Blackburn, E.H. (1985) «Identification of a specific telomere terminal transferase activity in Tetrahymena extracts.» *Cell* v.43, (2 Pt. 1) pp. 405—413.
- [Сайт Нобелевской премии.](#)
- Cohen S, Graham M, Lovrecz G, Bache N, Robinson P, Reddel R (2007). «Protein composition of catalytically active human telomerase from immortal cells». *Science* **315** (5820): 1850-3. [PMID 17395830](#).
- [Ученые докопались до механизма клеточного бессмертия](#)
- Hoffmeyer K. , A. Raggioli, S. Rudloff, R. Anton, A. Hierholzer, I. Del Valle, K. Hein, R. Vogt, R. Kemler. Wnt/ β -Catenin Signaling Regulates Telomerase in Stem Cells and Cancer Cells. *Science*, 2012; 336 (6088): 1549—1554 DOI: 10.1126/science.1218370
- Blasco MA. Telomeres and human disease: ageing, cancer and beyond. [Nat Rev Genet](#) 2005 Aug;6(8):611-22. [PMID 16136653](#)
- Yamaguchi H, Calado RT, Ly H, Kajigaya S, Baerlocher GM, Chanock SJ, Lansdorp PM, Young NS. Mutations in TERT, the gene for telomerase reverse transcriptase, in aplastic anemia. *N Engl J Med*. 2005 Apr 7;352(14):1413-24. [PMID 15814878](#) [Free text after registration](#)
- Zhang A, Zheng C, Hou M, Lindvall C, Li KJ, Erlandsson F, Bjorkholm M, Gruber A, Blennow E, Xu D. Deletion of the telomerase reverse transcriptase gene and haploinsufficiency of telomere maintenance in Cri du chat syndrome. *Am J Hum Genet*. 2003 Apr;72(4):940-8. Epub 2003 Mar 10. [PMID 12629597](#)
- Marrone A, Walne A, Dokal I. Dyskeratosis congenita: telomerase, telomeres and anticipation. *Curr Opin Genet Dev*. 2005 Jun;15(3):249-57. [PMID 15917199](#)
- Armanios M, Chen JL, Chang YP, Brodsky RA, Hawkins A, Griffin CA, Eshleman JR, Cohen AR, Chakravarti A, Hamosh A, Greider CW. Haploinsufficiency of telomerase reverse transcriptase leads to anticipation in autosomal dominant dyskeratosis congenita. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Nov 1;102(44):15960-4. [PMID 16247010](#)
- Bryan TM, Englezou A, Gupta J, Bacchetti S, Reddel RR. Telomere elongation in immortal human cells without detectable telomerase activity. *EMBO J*. 1995 Sep 1;14(17):4240-8. [PMID 7556065](#)
- 10. Guenther Witzany (2007). Telomeres in Evolution and Development from Biosemiotic Perspective. *Nature Precedings*: doi:10.1038/npre.2007.932.1