

**O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI
OLIIY VA O‘RTA MAXSUS TA‘LIM VAZIRLIGI**

**MIRZO ULUG‘BEK NOMIDAGI
O‘ZBEKISTON MILLIY UNIVERSITETI**

**NIZOMIY NOMIDAGI TOSHKENT DAVLAT PEDAGOGIKA
UNIVERSITETI**

**M.N.Valixonov, S.N.Dolimova,
G.B.Umarova, P.Mirhamidova**

**BIOLOGIK KIMYO
VA MOLEKULAR BIOLOGIYA
(2-QISM. MOLEKULAR
BIOLOGIYA)**

**“NAVRO‘Z” nashriyoti
TOSHKENT – 2015**

KBK 84.12.(5 O'zb) 2
M 45
UO'K: 168 (68+4) 12.4

ISBN 978-9943-381-05-6

M.N.Valixonov, S.N.Dolimova, G.B.Umarova, P.Mirhamidova.
Biologik kimyo va molekulyar biologiya (2-qism):

Darslik. M.N.Valixonov, S.N.Dolimova, G.B.Umarova, P.Mirhamidova.
Biologik kimyo va molekulyar biologiya (2-qism): / O'zbekiston
Respublikasi Oliy va o'rta maxsus ta'lim vazirligi. - T.: "NAVRO'Z"
nashriyoti 2015, 204-bet.

Darslik oliy o'quv yurtlarining 5140400-Biologiya va 5110400-Biologiya o'qitish metodikasi bakalavriyat ta'lim yo'nalishlari talabalari uchun mo'ljallangan bo'lib, DTS va biologiya fani dasturiga muvofiq yozilgan.

Darslikda oqsillar, DNK va RNK ning strukturaviy tashkillanish tamoyillari, replikatsiya, transkripsiya, translyatsiya jarayonlarining mexanizmi ko'rib chiqilgan. Darslikda hujayralarning strukturaviy tashkillanishining va hayot faolyatining molekulyar asoslari, oqsil biositezining boshqarilishi, gen muhandisligi, molekulyar patologiya muammosining zamonaviy holati yoritilgan.

Taqrizchilar:

X.Mavlanov - Abdulla Qodiriy nomidagi Jizzax davlat pedagogika instituti "Umumiy biologiya va uni o'qitish metodikasi" kafedrası professori, b.f.d.

D.S.To'ychiyeva - Andijon davlat universiteti "Zoologiya va biokimyo" kafedrası mudiri, dotsent, b.f.n.

D.A.Mamatqulov - Nizomiy nomidagi Toshkent davlat pedagogika universiteti "Zoologiya, anatomiya va fiziologiya" kafedrası mudiri, dotsent, b.f.n.

O'zbekiston Respublikasi Oliy va o'rta maxsus ta'lim vazirligi
tamonidan oliy o'quv yurti talabalari uchun darslik sifatida tavsiya
etilgan. Guvoohnoma raqami -220-077

© "NAVRO'Z" nashriyoti 2015
© M.N.Valixonov, S.N.Dolimova,
G.B.Umarova, P.Mirhamidova

KIRISH

Fan tarixida shunday buyuk inqilobiy-paradigmali o'zgarishlar yuz berganki, ular dunyoni, tabiatni bilishda, talqin qilishda bir-birini inkor qiladigan qator yangi sohalarning shakllanishi, ekzistensial muammolarning hal qilinishiga olib kelgan. Bunday o'zgarishlar sirasiga Ptolomeyning geotsentrizm, Kopernik geliosentrik va Eynshteynning nisbiylik nazariyalarini kiritish mumkin.

Tabiiy fanlar tarixida ham ulkan ixtirolar qilib, o'z sohasini bir necha pog'ona ko'targan buyuk olimlarni ko'rsatish mumkin. Jumladan, I.Nyuton tomonidan kashf qilingan mexanik qonunlar, D.I.Mendeleyevning kimyoviy elementlar davriy sistemasi, shved olimi K.Linneyning biologiya sohasidagi binar nomenklaturasi mazkur ilmiy sohalarda inqilobiy o'zgarishlarga sabab bo'ldi.

Fanlarning rivojlanishida miqdoriy o'zgarishlar sifat o'zgarishlariga sabab bo'lgan tarixiy voqealarni eslash kifoya. Masalan, XIX asr oxiri XX asr boshlarida fizika fanida, makrofizikadan mikrofizika sohasining rivojlanishini fizika fanida ko'rinishidan bir-biridan uzoq bo'lgan mexanika, termodinamika, elektrodinamika yo'nalishlarining bir butun ekanligini isbotladi. Mikrofizika makrofizikadagi yutuqlarni atom- molekulyar mexanizm asosida mushohada qilishga chorlab, fizika fanida yangi yo'nalishlar ochilishiga sabab bo'ldi.

Xuddi shunday inqilobiy o'zgarishlar biologiya fanida XX asrning o'rtalarida sodir bo'lib, hayotiy jarayonlarni atom-molekulyar asosda tadqiq qilish bilan boshlandi.

An'anaviy-klassik biologiya murakkab, bir butun organizmlarning tarkibiy qismlari va funksiyalarini aniqlab, hujayra strukturasi ochib berdi. Ma'lumki, hujayra aslida atom va molekulalardan tashkil topgan. Biologik jarayonlarning ko'pchiligi bir butun organizm yoki hujayra asosida sodir bo'ladi. Bunday biologik hodisalarni atom yoki molekula asosida tahlil qilish har doim ham to'g'ri bo'lmaydi.

Molekulyar biologiya fanining biokimyo fanidan ajralib, alohida fan sifatida rivojlanishidagi omillar nimalardan iborat bo'ldi? Bu, avvalo, biologiya fanida buyuk ixtirolar va yangi g'oyalar. Oxirgi 20-30 yil ichida biopolimerlardan oqsil va nuklein kislota strukturasi va funksiyalarini tadqiq qilish sabab bo'lib, organizmdagi vazifalari

alohida makromolekula asosida amalga oshirilishi sabab ularni molekulyar jarayon deb qarash tavsiya etildi.

Molekulyar biologiyaning ahamiyati hayotiy jarayonlarning asosini tashkil qiluvchi irsiyat, o'z-o'zini yaratish, oqsillar biosintezi, qo'zg'aluvchanlik, o'sish va rivojlanish, axborotni saqlash va uzatish, energiya almashinuvi, harakatlanish va boshqalarning asosida biopolimernlardan oqsil va nuklein kislotalarning faoliyati asosida namoyon bo'ladi.

Molekulyar biologiyaning boshqa sohalardan farqi shundaki, u makromolekulalarning biologik vazifasini uning strukturasi va fazoviy konfiguratsiyasiga bog'liq ekanligi asosida tadqiq qiladi. Demak, biror biologik funksiyaning namoyon bo'lishi molekulalarning fizik-kimyoviy o'zgarishga bog'liqligi asosida kelib chiqadi. Hayotiy jarayonlar fizik-kimyoviy qonuniyatlardan ustun bo'lsa ham, biologik hodisalarni tadqiq qilishda molekulyar biologiyaning asosiy metodologiyasi fizik-kimyoviy g'oyalarga asoslandi.

Ma'lumki, tirik organizm o'lik molekulalardan tashkil topgan. Shunday molekulalarni hujayra, to'qima va a'zoldan ajratib tadqiq qilinsa, ular fizik-kimyoviy qonunlarga muvofiq noorganik tabiatdagi kabi shunday faoliyat ko'rsatadi. Ayrim molekulalar hujayraning organoidlarida murakkab, fazoviy strukturaga aylanib, tiriklik belgisiga ega bo'ladi. Umuman, tiriklik tarkibidagi makromolekulalar o'ziga xos, o'ta murakkab, fazoviy strukturaga ega bo'lishi bilan noorganik dunyodan farq qiladi.

Hozirgi kunda molekulyar biologiya eng sodda va murakkab organizmlar tarkibida bo'lgan hujayra yadrosi, mitoxondriya, ribosoma, xromosoma, hujayra membranalarini alohida ajratib, ularning faoliyatini atom va molekulyar nuqtai nazardan o'rganmoqda. Bir vaqtda ham jonli, ham jonsiz viruslar va bakteriyafaglarning hayotiy jarayonlarini belgilovchi nuklein kislotalar va oqsillar ham molekulyar asosda har tomonlama tadqiq qilinmoqda.

Molekulyar biologiya fanining poydevorini genetika, biokimyó, fiziologiya va boshqa biologik jarayonlar tashkil etadi. Molekulyar biologiyaning rivojlanishi molekulyar genetika bilan chambarchas bog'liq bo'lsa ham, mazkur fan alohida, mustaqil soha sifatida faoliyat ko'rsatmoqda. Molekulyar biologiyaning biokimyodan farqi shuki, biokimyó asosiy e'tiborni kimyoviy moddalarning muayyan biologik jarayonlardagi roli, ularning modda almashinuvidagi tutgan o'rini

texnologiya, rekombinativ DNKlarni sintezlash yo'llari ochildi. Mazkur yutuqlar biologiyada inqilobiy gen injenerligi shakllanishiga turtki bo'ldi.

O'tgan asrning 70- va 80-yillari molekulyar biologiyaning jadal rivojlanish davri sanaladi. Shu vaqtda RNK splaysingi, RNK-ribozimlar va autosplaysing, genetik rekombinatsiya mexanizmi, genetik elementlarning harakatchanligi aniqlandi. Aynan shu davrlarda yuqori organizmlar, jumladan, odam genomini aniqlash boshlanadi. Gen injenerligiga asoslangan biotexnologiya, katalitik faol antitelalar (g'ayritanalar) (abzimlar) sintezlanishi va oqsillar injeneriyasining taraqqiyot davri yuqorida ko'rsatilgan yillarga to'g'ri keladi. Asta-sekin molekulyar biologiya zamonaviy fizik-kimyoviy biologiyaning markaziy o'rnini egallay boshladi.

Molekulyar biologiyaning taraqqiyoti 80- va 90-yillarda biologiya fanida bioinformatika yo'nalishi (hisoblash biologiyasi, kompyuter genetikasi) informatika va molekulyar biologiya asosida shakllandi. Biologiyada bunday yangi sohaning paydo bo'lishiga sabab DNK molekulasining nukleotid qatorini aniq va tez usullar orqali (sekvinirlash) aniqlash va shu asnoda ayrim organizmlarning DNK nukleotid qatori jamlangan bank deb atalmish markazlar paydo bo'la boshladi. Xuddi shunday usul asosida achitqi, ayrim nematodalar, drozofill va odam genomi aniqlandi. Aynan biologiyada shunday ilmiy-tadqiqot izlanishlar genomika (genlarning bir organizmdagi majmuasi va bir butunligi) fanini keyinchalik bu soha proteomika (organizmdagi hamma oqsillar to'plami, o'sish va rivojlanish davrida oqsillarning funksiyalari) nomli yangi yo'nalishlar shakllanishiga sabab bo'ldi.

O'zbekiston Respublikasida ham molekulyar biologiya fanining taraqqiyoti o'tgan asrning 80-yillariga to'g'ri keladi. Fanlar Akademiyasining kimyo va biologiya institutlarida bu davrda turli tadqiqotlar tashkil qilina boshladi. Mazkur sohaga bosh bo'lgan olimlar – akademiklar Y.X.To'raqulov va B.O.Toshmuxamedovlarning xizmatlarini alohida tilga olish mumkin.

Molekulyar biologiya faniga oid ilmiy va ilmiy-ommabop maqolalarni o'zbek tilida birinchi bo'lib chop ettirgan olim biologiya va kimyo fanlarini chuqur o'rganadigan maktab, litsey va kollejlar uchun «Molekulyar biologiya» o'quv qo'llanmaning muallifi Y.X.To'raqulovdir.

Olimning ilmiy izlanishlari tsiklik nukleotidlar, organizmda yod yetishmasligi hamda buqoq paydo bo'lishining molekulyar mexanizmlari va qandli diabetda glyukozaning hujayra ichiga o'tmaslik sabablari, molekulyar asoslarini tadqiq qilishga bag'ishlangan.

Akademik B.O.Toshmuxamedov boshchiligidagi izlanishlar modda, ionlarning faol transporti, membrana funksiyalarining gormonal regulyatsiyasi, membrana faol birikmalarining ta'sir mexanizmini aniqlashga bag'ishlangan.

Akademik A.Abdukarimov boshchiligidagi g'o'za, mosh, bodring kabilarning transgen o'simliklari olindi.

G'o'za genomi tuzilmasi, funksional faolligi, g'o'zaning har xil navlaridan ajratilgan DNK gibridlari asosida yangi navlar yaratishga oid ilmiy izlanishlarni marhum akademik A.P.Ibroximov boshlab bergan.

Hozirgi kunda Respublikada klonlash, transgen organizmlarni yaratish borasida jiddiy ilmiy ishlar amalga oshirilmoqda. Molekulyar biologiya fanining yutuqlari tufayli galofitlardagi tuzli muhitga moslashtiruvchi genlarni ajratib, ularni tuzga chidamsiz o'simlik genomiga joylashtirish ustida ilmiy ishlar olib borilmoqda.

Ma'lumki, XX asr fizika asri bo'lsa, XXI asr biologiya, jumladan, molekulyar biologiya asri hisoblanib, uning oldida quyidagi asosiy masalalarni yechish vazifasi qo'yilgan:

- har xil organizmlardagi genlarni aniqlashni davom ettirib, xalqaro genlar majmuasi (bankini) tuzish;
- daktiloskopik genomikani tashkil qilish;
- hujayralarni molekulyar asosdagi differensiatsiyalash, biologik xilma-xilligini saqlash, o'sish va rivojlanish, kanserogenez, immunitet hodisalarining molekulyar mexanizmlarini aniqlash;
- genetik kasalliklarni tashxis qilish va davolash usullarini ishlab chiqish;
- biotexnologik usullar bilan oziq-ovqat mahsulotlarini ishlab chiqarishni yo'lga qo'yish;
- biologik faol maddalar (gormon, antigormon, relizing omillar va boshqalar)ni biotexnologik usullar orqali sintezlash;
- insoniyat oldida turgan biologik xavf-xatarning oldini olish, inson umrini uzaytirish choralarini genlar asosida ishlab chiqish.

Shunday qilib, XXI asrda molekulyar biologiya insoniyatni irsiy kasalliklardan forig' qilish, oziq-ovqat masalalarini transgen va klonlash

usullari orqali hal qilishda faol ishtirok etishi zarur. Hozirgi kunda molekulyar biologiya fanining yutuqlari asosida insoniyat uchun dorivor moddalar, vaksinalarning yangi avlodi, samarali diagnostik usullar ishlab chiqilmoqda. Molekulyar biologiya ijtimoiy-gumanitar fanlar: tarix, etnografiya, arxeologiya va kriminalistika sohalariga ham kirib kelmoqda.

Xulosa qilib aytganda, kelgusida molekulyar biologiya fani insoniyat uchun hayotiy zarur sohaga aylanishiga shubha yo'q.

I BOB. MOLEKULAR BIOLOGIYA METODOLOGIYASI

Molekulyar biologiya fanining asosiy ilmiy izlanishlari aksariyat hollarda tajriba-sinov (eksperiment) asosida olib borilgani uchun unda qo'llanadigan asosiy metodika fizik-kimyoviy o'lchamlar asosiga quriladi. Mazkur sohada ko'proq molekularlar tilga olinganligi sababli, avvalo, fanda qabul qilingan molekularlarning o'lchamlari (masofa, hajm, molekulyar massa) haqida ayrim ma'lumotlarni eslatamiz.

Atomning o'lchami 10^{-8} sm, yadroniki esa 10^{-13} sm ga teng. Molekularning uzunligi, odatda, angstromda (Å) o'lchanadi. Bir angstrom 10^{-10} metr (m), bir millimetrning o'n millionidan bir ulushiga teng, 0,1 nanometr (nm) deb ham belgilanadi. Masalan, S-S o'rtasidagi kimyoviy bog'ning masofasi 1,54 Å ga teng. Biomolekulalardan qandlar yoki aminokislotalar o'lchami yuqoridagi ko'rsatkichdan bir necha barobar ortiq. Oqsillar o'lchami makromolekulalardan bir necha o'n marta katta ekani aniqlangan. Eritrotsitlardagi kislorod tashuvchi oqsil – gemoglobinning diametri 65Å. Viruslarning o'lchami 100Å (10nm) dan 1000Å (100nm) gacha bo'ladi. Hujayralarning o'lchami molekularlarga nisbatan bir necha yuz barobar ko'p bo'lib, mikrometrlarda (bir mikron millimetrning mingdan biriga teng) ko'rsatiladi. Masalan, eng uzun eritrotsitlarning o'lchami 7 mikrometr (mkm) yoki $7 \cdot 10^4$ Å ga teng. Biologik strukturalarning aksariyat qismi kattaligi 1Å (0,1nm) - 10^4 Å (1mkm) atrofida ekani kuzatilgan.

Molekulyar massa daltonlarda ifodalaniib, uning birligi vodorod atomining massasiga ($1,67 \times 10^{-24}$ g) yoki uglerod izotopining (^{12}C) 1/12 ulushiga (massasiga) teng, deb qabul qilingan. Mazkur birlik atom, molekula, modda, hujayra va uning tarkibiy (xromosoma, ribosoma, mitoxondriya, xloroplast va boshqalar) qismlarining massalarini ifodalashda qo'llanadi. 1000 Da 1kDa (kilodalton) ga teng.

Tirik organizmlarning tarkibidagi molekularlarni fermentlar ma'lum muddat ichida muayyan mahsulotlarga aylantirib turadi. Fermentlar substratni mahsulotga parchalash yoki sintezlash vaqti millisekundlar (ms, $10^{-3}\text{s}=0,001\text{sek.}$) orasida sodir bo'ladi. Ayrim fermentlarning ish vaqti yanada samarador bo'lib, reaksiya tezligi mikrosekund (mks, 10^{-6}s) ichida amalga oshadi. Makromolekulalarning konformatsion o'zgarishi ham juda tez sodir bo'ladi. Misol uchun, DNK molekulasiining replikasiyasi va ekpressiyasi, ikkilamchi strukturani

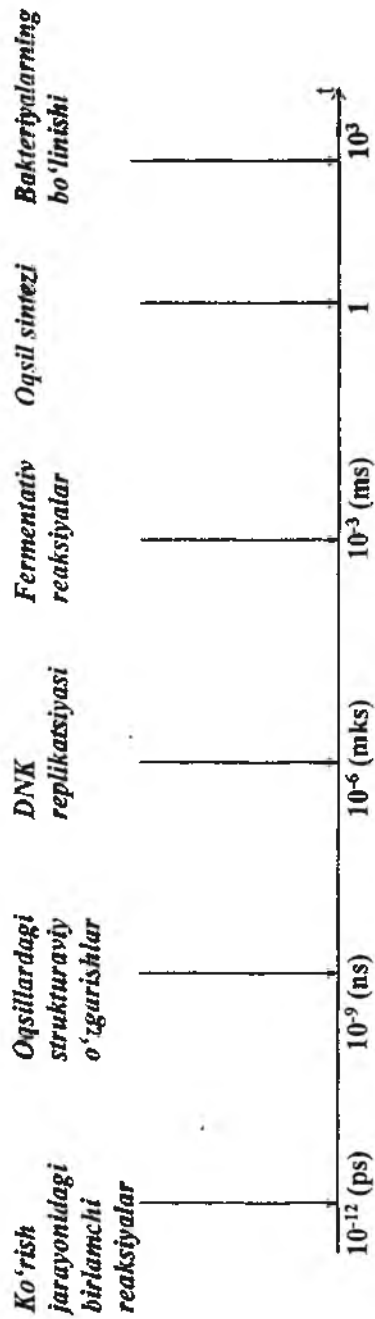
ikkiga ajralish vaqti mikrosekundlarda sodir bo'ladi. Oqsillardagi bir domenning ikkinchisiga nisbatan o'z holatini o'zgartirish vaqti nanosekund (ns, 10^{-9} s) ichida sodir bo'ladi. Makromolekulardagi nokovalent bog'larning hosil bo'lishi yoki uzilishi uchun nanosekund kerak bo'ladi. Bundan tez sodir bo'ladigan jarayonlarga lazer qurilmalarida hosil bo'ladigan qisqa yorug'lik impulslarini misol qilib keltirish mumkin. Yorug'likning fotonlar tariqasida ko'z orqali qabul qilinishi, undagi yuz beradigan fizik-kimyoviy jarayonlar va nerv orqali uzatish pikosekund ichida yuz beradi (ps, 10^{-12} s). Demak, organizmda biologik jarayonlarning sodir bo'lish muddatlari har xil vaqt davomida sodir bo'ladi. Biologik tizimlarda sodir bo'ladigan reaksiyalar tezligini quyidagi 1-chizmada ko'rish mumkin (vaqt sekundlarda belgilangan).

Mikroskop yordamida biologiya fanida inqilobiy o'zgarish bo'lib o'tgan. Tirik organizm hujayralardan tashkil topganligi va uning tarkibida organoidlar borligi, mikrobiologiya va virusologiya fanlarining shakllanishi, mikroskopning kashf qilinishi bilan boshlanadi. Mazkur asbobning taraqqiyoti oddiy mikroskopdan, keyinchalik (1930) interferension (1932), so'ng fazoviy-kontrast va oxiri (1939) elektron mikroskoplarning dunyoga kelishi bilan xarakterlanadi. Elektron mikroskopda elektronlar oqimiga uchragan atom va molekullar to'qnashib o'z yo'lidan og'ishmasligi uchun vakuum bo'lishi kerak, elektron oqimining yo'nalishini kuchli elektr yoki magnit maydonlari yordamida kuzatish obyektiga qarab o'zgartirish mumkin. Elektron mikroskopda yorug'lik mikroskopiga o'xshash ikki nuqta orasidagi masofani kattalashtiradigan linzalar – obyektiv, okulyar, nurlarni yig'uvchi kondensator bor, mazkur mikroskopda yorug'lik linzalari o'rniga magnit linzalar qo'llanadi. Ular yordamida tezlashtirilgan elektronlar oqimi kondensator orqali to'qima yoki hujayraning maxsus tayyorlangan yupqa kesmasiga to'g'irlanib, fokuslanadi.

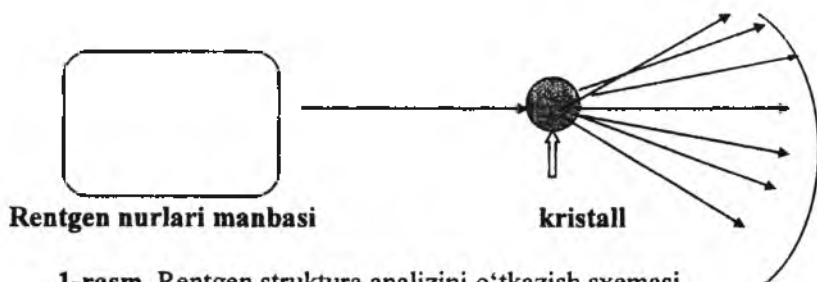
Elektron mikroskopda qo'llanadigan elektronlar oqimining to'lqin uzunligi juda qisqa bo'ladi, hozirgi kunda uning ko'rish quvvati 2\AA ($0,0002\text{ mkm}$)ga teng. Elektron mikroskopning kattalashtira olishi optik mikroskoplarnikidan bir necha yuz barobar yuqori. Shu sababdan, elektron mikroskop yordamida virus, bakteriofaglarining strukturasi, hujayra organoidlari, nukleoprotein komplekslari (xromatin, ribosomalar, informosomalar) va alohida oqsillarning makromolekulalari o'rganilgan. Mazkur metodikaning yangi yo'nalishlaridan biri – krioelektron mikroskop yordamida

ribosomalarning nozik strukturasi tadqiq qilishdan iborat. Hujayra strukturasi uch o'lchamli (hajmli) tasvirini olishda, skanirlovchi elektron mikroskoplar ilmiy-tadqiqot izlanishlarda tadbiq qilinishi hozirgi kunda ommalashgan.

Molekulyar biologiya fanida keng qo'llanadigan fizikaviy asboblardan biri rentgenostruktur analizi hisoblanadi (1-rasm). Biror makromolekula orqali rentgen nurlari (elektromagnit nurlanishning to'liq uzunligi 10^{-10}m) o'tganda ularni bir qismi atomlar atrofida elektronlar tomonidan qaytariladi yoki tarqatiladi (diffraksiya) va ekranga yoki rentgen plyonkaga tushib molekula kristallini diffraktogrammasini beradi. Bu sur'atda minglab turli tig'izlikda nuqtali chiziqlar (reflekslar) ko'riladi. Ularni elektron hisoblash mashinalarida maxsus rejalar bo'yicha hisoblanib olingan informatsiya asosida molekularning fazodagi uch o'lchamli tasviri chiziladi. Aynan shu usul orqali DNK va RNK larning asosiy strukturaviy ma'lumotlari olingan. Hozirgi kunda rentgenostruktur analizi kompyuter texnologiyasi bilan birgalikda biomolekularning uch o'lchamli, fazoviy strukturalari tadqiqot qilinmoqda.



1-chizma. Biologik tizimlarda sodir bo'ladigan reaksiyalar tezligi.



1-rasm. Rentgen struktura analizini o'tkazish sxemasi.

Molekulyar biologiya fanining metodologiyasida radioaktiv izotoplar ham yetakchi o'rinlarni egallaydi. Ushbu metodika orqali nuklein kislotalar, oqsillar, uglevodlar va bo'lak makromolekulalarning kimyoviy strukturasi va almashinuvi o'rganilgan va hozir ham o'rganilmoqda. Radioizotoplar stabil (barqaror) atom bo'lmay, balki o'z-o'zidan yadrosi parchalanib, zaryadlangan zarrachalar – elektronlar yoki gamma – nurlanishlar paydo bo'ladi. Ularning yarim parchalanish davri qisqa muddatdan uzoq yillargacha davom etadi. Masalan, fosfor P^{32} 14 kunga, uglerod atomi esa C^{14} 5570 yilga to'g'ri keladi. Elektronlarni aniqlash stinsillyatsion yoki Geyger hisoblagich moslamalarida gazlarning ionlanishi bo'yicha yoki radioavtografiya orqali (sezgir fotoemulsion qatlamlardagi kumushga ta'siri asosida) aniqlanadi.

Izotoplar bir kimyoviy elementning har xil atom massasi bilan farqlanadi. Izotoplar atomlari yadrosidagi neytronlar soni har xil, protonlar soni bir xil bo'ladi. Davriy sistemada ular bir o'rinda turadi.

Radiaktiv molekulalar har xil kimyoviy jarayonlarda: modda almashinuvida, metabolitlardan molekulalar sintezida, hujayrada moddalarning joylanishida ishtirok etadi. Agar hujayrani RNK uchun zarur bo'lgan (3H - uridin) nishonlangan nukleozid orqali inkubatsiya qilinsa, RNK ning yadroda sintezlanishi, so'ng sitoplazmaga ko'chirilishini kuzatish mumkin. O'rganilayotgan molekulaga radioaktivlikni ferment orqali ham kiritish mumkin. Masalan, fosfotransferaza va nukleotidiltransferazalar orqali nishonlangan atomlarni oqsil, uglevod va nuklein kislotalarga yuborish mumkin. Mazkur jarayonlarda har xil shakldagi radiaktiv ATF lardan (ATF ^{14}C , ATF – 2,8, 3H , ATF γ – ^{32}P) foydalaniladi.

Modda almashinuvida molekulalarning sedimentatsiya analizi va ularning massalarini aniqlashda ultrasentrifugalash molekulyar biolgiyada keng qo'llanadi. Mazkur metod 1926-yilda shved olimi T.Svedberg tomonidan kashf qilingan.

Ultrasentrifugalarning aylanish tezligi minutiga 75000 martagachaga yetadi. Bu qiymatni markazdan qochish kuchiga solishtirsak, rotorda aylanayotgan molekulaning yerga tortish kuchi (g) 400000 ga teng bo'ladi. Mana shunday katta kuch ta'sirida molekula yoki zarrachaning cho'kishiga sedimentatsiya deyiladi. Hujayra komponentlarini, zarracha yoki molekulalarni ultrasentrifugalashda cho'kish tezligi sedimentatsiya koeffitsenti deb atalib, u modda yoki molekulalarning muhim tavsifi va markazdan qochish kuchining muayyan birligiga nisbatan ifodalanadi. Bu birlik Svedberg deb atalib, S harfi bilan yoziladi. 1S juda kichik o'lcham bo'lib, u vaqt o'lchovida (sekundlarda) belgilanadi, ya'ni $1 \cdot 10^{-13}$ s ga teng. Unga to'g'ri keladigan markazdan qochish kuchi:

$$\frac{dx}{dt} = \frac{1}{w^2x}$$

bo'lib, bunda w – rotor aylanishining burchak tezligi, x – rotor markazidan eritma solingan probirkalarning o'rtasigacha bo'lgan masofa. Gemoglobin molekulasining sedimentatsiya koeffitsenti - 4,5S, t-RNK molekulasi - 4S, lizosomaniki esa 9400S ga teng. Tekshirilayotgan molekula, subhujayra komponenti qancha zich va og'ir bo'lsa, uning sedimentatsiya koeffitsenti ham shuncha katta bo'ladi.

Har xil zichlikdagi xlorli seziy ishtirokida ultrasentrifugalash uslubi yordamida DNKning yarimkonservativ yo'li orqali replikatsiyasi aniqlangan. Ultrasentrifugalash orqali makromolekulalar, hujayra organiodlarini ajratish, molekulyar massalari va sedimentatsiya koeffitsentlari aniqlanadi.

Xromatografik usul eritmadagi modda va molekulalarni ikkita: biri harakatsiz (turg'un), ikkinchisi shu statsionar qavat orqali filtrlanib o'tadigan harakatchan oqim (elyuent) shaklidagi fazalar bo'yicha bo'linishi asosida ajratadigan fizik-kimyoviy usuldir. Bu usul 1906-yilda rus olimi M.Svet tomonidan kashf etilgan. U birinchi bo'lib, turli birikmalarni adsorbillovchi material – bo'r kukuni to'ldirilgan ustun (kolonka) da turlicha yutilishi asosida xlorofil va boshqa o'simlik pigmentlarini ajratishga muvaffaq bo'lgan. Tekshirilayotgan moddalar

kolonkada rangli halqalar shaklida ajralgandan M.Svet bu usulni xromatografiya (yunoncha, xromo – bo‘yoq, grafo – yozaman) deb atagan.

Hozirgi kunda xromatografiyaning bir necha variantlari mavjud bo‘lib, molekula yoki makromolekulalarning zaryadlariga qarab matrikslarning (tashuvchi) har xil turlari ishlatiladi, ularni ion almashuvchi xromatografiya, molekulalarning o‘lchamiga asoslangan gel-xromatografiyasi yoki gel-filtratsiya deb ataluvchi xillari mavjud. Xromatografiya usullari ichida samaradorligi yuqori bo‘lgan affn xromatografiya (tekshirilayotgan modda yoki molekulaning turg‘un tutuvchi ligandlar bilan o‘zaro munosabatlariga asoslangan) hisoblanadi. Misol uchun, bog‘langan ferment – substrat kompleksini maxsus ligandlar solingan kolonka orqali o‘tkazilsa ferment ligand bilan bog‘lanib, ballast moddalar yuvilib, ligandda faqat kimyoviy bog‘lanib qolgan gomogen ferment – oqsilni maxsus eritmalar orqali elyuirash mumkin. Aynan shu usul orqali maxsus antitelalarni xromosomadagi DNK bo‘lakchalariga bog‘lab toza holda ajratish mumkin. Keng qo‘llanadigan usullardan yana biri suyuqlik xromatografiya hisoblanadi. Xromatografiya kolonkasi kremniy organik tabiatli smola solinib, muhit gomogen mikrosferali bo‘lib, ular bosim ostida analiz qilinuvchi molekulalar tez va toza holda fraksiyalarga ajraladi.

Molekulyar biologiyada qo‘llanadigan fizikaviy usullardan yana biri elektroforez hisoblanadi. Elektroforez usuli bilan oqsillarni ajratish oqsil zarrachalarining elektr maydonidagi harakatchanligini belgilashga asoslangan. Oqsillar molekulasida ko‘p – NH^{3+} va COO^- guruhlar mavjud bo‘lganidan ular manfiy va musbat zarrachalar bo‘lib, elektr maydonida siljish tezligi molekulalarning zaryadiga, shakli va o‘lchamiga bog‘liq. Elektroforezni suvli (buferli) muhitda g‘ovakli polimer tutuvchi: kraxmalli, agarli yoki poliakrilamid gelida sellyulozali va nitrotsellyulozali plastinkalarda olib boriladi. Odam gemoglobinini tripsin oqsili bilan parchalangan fragmentlarni sellyulozali plastinkalarda elektroforez qilinib peptidli xaritalar – «fingerprintlar» (barmoq izlari) tuzilgan. Xuddi shu usulda yarimo‘roqsimon anemiya kasalligida gemoglobinning β – zanjirida bitta aminokislotaning o‘rni almashib qolishi aniqlangan.

Keyingi yillarda oqsillarni poliakrilamid geli (PAAG) da elektroforez qilib olib borish keng qo‘llanmoqda. Bu usulda oqsillarni tekshirish uchun bufer bilan ho‘llangan lenta ko‘rinishidagi filtr

qog'oziga yoki gel chetiga nuqta yoki chiziq holida bir nechta tomchi oqsil eritmasi tomizilib, qog'ozning uchlari elektrodlar o'rnatilgan bufer eritmaga botirib qo'yiladi. Elektrodlar orqali turg'un elektr oqimi yuborilganda paydo bo'lgan elektr maydoni kuchi ta'sirida tomizilgan oqsillar zaryadining miqdori va belgisiga qarab anod yoki katod tomoniga bir necha santimetr siljiydi. Bufer bilan namlangan filtr qog'ozida yoki gellarda shunday elektroforetik muhit paydo bo'ladi, ularda oqsillarning zaryadi hamda molekulaning hajmi bo'yicha harakat qiladi, jumladan, gellar molekulyar elak sifatida ham xizmat qiladi.

Elektroforetik usullar qatoriga izotoksoforez va izoelektrofokushlash ham taaluqlidir. Izotoksoforezda ionlar avval o'zlarining zaryadlari va harakatchanligiga qarab taqsimlanadi. Izelektrofokushlash usuli oqsillarni bir vaqtda kuchlanish gradiyenti hamda pH ga qarab ajratish imkonini beradi.

Hujayrani alohida o'stirish usuli ham biologiyada, jumladan, molekulyar biologiyada keng qo'llanmoqda. Bu usuldan foydalanish 1885-yildan boshlangan bo'lib, tovuq embrionining hujayralari tuzli eritmalarda uzoq muddat davomida tirik holatda bo'lishi aniqlangan. 1907-yildan esa, to'qimalarning ma'lum qismlarining ilmiy-tadqiqot ishlarida foydalanila boshlagan. Hozirgi kunda dissotsirlanib o'stirilgan hujayradan ko'p miqdorda bir xil hujayralarni ko'paytirish mumkin. Ba'zi paytlarda o'stirilayotgan hujayralardan mutantlar ham paydo bo'ladi, ular to'xtovsiz ko'payish xususiyatiga egadir. Ular rak hujayralariga o'xshash to'xtovsiz bo'linishga, ular yana bir predmetning ustida yaxshi o'sish xususiyatiga ega. Bir xildagi o'stirilgan hujayralarni uzoq muddat -70°C haroratda saqlansa, ular proliferatsiya (yangidan bo'linish, ko'payish) xususiyatlarini yo'qotmaydi. Kalamushlar va olmaxonlarni fibroblastli va odamning epitelial hujayralari laboratoriya sharoitida ko'paytirilib ilmiy ishlarda foydalaniladi.

Bir xil hujayralarni laboratoriya sharoitida o'stirishda klonlash usulidan ham keng foydalaniladi. Boshlanishi bitta hujayradan bo'linib, ko'paygan hujayralarning populyatsiyasiga klon deyiladi. Klonlash usuli orqali mutatsiyaga uchragan muayyan genlarning hujayralari ayrim oqsillar uchun defect (nuqson)li bo'ladi. Aynan shu uslub asosida oqsillarning normal hujayralardagi rolini aniqlash mumkin.

Ikki xil hujayralarni qo'shib, ikki yadroli geterokarion hujayrani olish mumkin. Mitotik bo'linishdan so'ng, geterokarion gibrid hujayraga aylanib, hamma xromosomalar yadroga birlashadi. Bunday

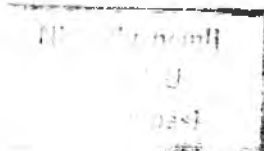
gibridli hujayralar orqali xromosomalarning alohida funksiyalari, hujayra tarkibidagi organoidlarning o'zaro ta'sirlarini, normal hujayra bilan qiyosiy ravishda tadqiqot ishlari olib boriladi. Ma'lumki, gibridli hujayralar turg'un bo'lmaydi. Jumladan, gibridli hujayra odam-sichqon ma'lum vaqtdan so'ng insoniy xromosomaning faoliyati yo'qoladi. Shu asnoda xromosomalarning ayrim funksiyalari aniqlanib, aynan shu metodologiya asosida genetik kartalarni tuzish mumkin.

Molekulyar jarayonlarni o'rganishda hujayrasiz tizimlar (sistemalar) alohida o'rin egallaydi. Bu tizim qo'shimcha reaksiyalardan holi bo'ladi. O'tgan asrning o'rtalarida (1954) P.Zamechnik oqsil sintezining traslyatsiyasida hujayrasiz sistemadan birinchi bo'lib foydalangan. Oqsil sintezining transkripsiya, translyatsiya jarayonlarining ayrim detallarini o'rganishda rus olimi akademik A.S.Spirin samarali foydalangan. Hujayra ekstraktidan oqsil sintezlovchi komponentlarni (i-RNK, ribosomal, t-RNK va boshqalar) ajratib, so'ngra ularni alohida-alohida sistemaga kirgizib, funksiyalarini oldinma-кетин aniqlaganlar. Hujayrasiz sistema tufayli genetik kod dunyoga ma'lum bo'ldi. Bu jarayonda i-RNK o'rnida tarkibi ma'lum bo'lgan sintetik oligo- va polinukleotidlardan foydalanilgan. Hujayrasiz sistema tufayli DNK ning replikasiya va transkripsiyasi, RNK ning splyasingsi fanga ma'lum bo'ldi.

Molekulyar biologiyada hozirgi kunda keng qo'llanayotgan uslublardan yana biri monoklonal antitela bo'lib, ular murakkab eritmalarda molekullarni aniqlashda (identifikatsiya qilishda) nozik va sezgir biokimyoviy metodologiya hisoblanadi. Umuman olganda antitanalar umurtqali hayvonlarda begona birikmalarga (antigenlarga) qarshi kurashadigan oqsillardir (immunoglobulinlar). Umurtqali hayvonlarning hujayralari har xil shakllardagi ko'p miqdorda antitanalar ishlab chiqarishga qodir bo'lib, ular o'ta saralanib har qanday begona molekullarni izlab topish, unga ta'sir qilish xususiyatiga ega. 1976-yilda B-limfositlarni klonlash orqali, faqat maxsus bir xildagi antitanalarni ko'p miqdorda sintezlash usuli ishlab chiqilgan. Lekin B-limfositlarni hayotchanligi uzoq bo'lmaganligi uchun bunday hujayralarni tez bo'linib ko'payadigan rakli hujayralarga qo'shiladi, mazkur sistema gibridoma deb yoritiladi.

XXI asrda molekulyar biologiya fani oldida turgan muammolardan eng asosiysi hujayra komponentlarining o'zaro

925107



munosabatini, dinamik faoliyatini makon va zamon asosida tadqiq va tahlil qilishdan iborat.

Oxirigi yillarda hujayraning dinamik holatini aniqlaydigan DNK – mikrochip usullari biologiya faniga kirib kela boshladi. DNK – mikrochip bu katta bo'lmagan kvadrat, qattiq tekis material (oyna) bo'lib, nuqta-nuqta shaklidagi yacheykalarga DNK fragmentlari tomchi holda tomiziladi. Transkripsiya jarayonida yoki sun'iy sintezlangan i-RNKlar fluorissentli bo'yoq bilan belgilanadi. Ajratib belgilangan i-RNK yacheykalaridagi DNK – mikrochiplarga qo'shiladi. Agar i-RNK genomga mos kelib qo'shilsa fluorissentli bo'ladi, mos kelmasa fluorissentli bo'lmaydi. Mazkur usullar har xil biologik turlardan olingan i-RNKlarni genomidagi ekspressiyani kuzatish imkoniyatini beradi.

Nazorat savollari

1. Atom va molekularning umumiy o'lchamlari.
2. Biokimyoviy reaksiyalarning ta'sir vaqti.
3. Elektron mikroskopning oddiy mikroskopdan farqi nimada?
4. Rentgenostruktur va radioizotoplarning biologiyada qo'llanish usullari.
5. Ultrasentrifugalarning ishlash tizimi, Svedberg birligi.
6. Xromatografik va elektroforez usullarining asoslari va ishlatish tamoyillari.
7. Hujayrani alohida o'stirish, gibrid va gibridoma hujayralari.
8. Hujayrasiz ekstraktlarni biokimyoviy tadqiqotlarda qo'llanishi.
9. Klonlash va transgen usullarining asoslari.
10. Monoklonal antitanalarni olinishi va ishlatilish tamoyillari.
11. Nanotexnologiyaning molekulyar biologiya fanidagi roli.
12. DNK-mikrochiplarining biologiyadagi tutgan o'rni.

I BOB YUZASIDAN TESTLAR

1. Molekularning o'lcham birliklari:
 - a) angstrom, nanometr, molekulyar massasi va strukturalari;*
 - b) metr, santimetr, kilogramm, grammlarda;
 - c) minut, sekund, yorug'lik yillarida;
 - d) nanosekund, gramm, kilometr, minut.
2. Elektron mikroskopning oddiy mikroskopdan farqi?

- a) elektron mikroskopda elektronlar oqimi, linzalar o'rniga magnit linzalari bilan farq qiladi;
- b) elektron mikroskop yordamida to'qima, a'zo, hujayralarni kuzatish mumkin;
- c) elektron mikroskop yordamida molekulaning ikki o'lchamli strukturasi kuzatish mumkin;
- d) elektron mikroskopning oddiy mikroskopdan farqi faqat tashqi ko'rinishida.

3. Molekulyar biologiyada qo'llanadigan ayrim fizikaviy asboblari:

- a) retgenostruktur analiz, radioaktiv ultrasentrifugalash, elektroforez va boshqalar;
- b) xromatografiya, kuzatish va sintez, solishtirish;
- c) elektroforez, qog'oz xromatografiyasi, radioizotoplar;
- d) induksiya, deduksiya, buferlar va bo'lak metodologiya.

4. Molekulyar biologiyada ishlatiladigan ayrim kimyoviy usullari:

- a) qog'oz xromatografiyasi, spirt, kislotalar orqali fraksiyalarga ajratish, ion almashinuvchi xromatografiyasi va boshqalar;*
- b) elektroforez, ultrasentrifugalash, izoelektrofokussirlash;
- c) poliakrilamid geli, buferga o'rnatilgan elektrodlar;
- d) barmoq izlarini tuzish, elektroforez, molekulyar elak orqali qo'llash usullari.

5. Molekulyar biologiyaning biologik metodologiyasi

- a) spirt, kislota, ishqor orqali ajratish;
- b) elektroforez, xromatografiya, ultrasentrifugalash;
- c) hujayrani alohida o'stirish, klonlash, transgenlash, hujayrasiz sistemalardan foydalanish, gibrid va gibridomali hujayralarni o'stirish, ko'paytirish;*
- d) ultrasentrifugalash, elektroforez, xromatografiya, molekulyar elak usullaridan foydalanish.

6. Nanotexnologiyalarning o'lchamlari...

- a) elektron mikroskopda o'lchanadi;
- b) santimetr, metrlarda o'lchanadi;
- c) metrni milliarddan bir ulushi tushuniladi;*
- d) oddiy mikroskopda o'lchanadi.

II BOB. OQSILLAR

Oqsillar biopolimerlar (polipeptidlar) bo'lib, o'zaro peptid bog'lari orqali bog'langan aminokislotalar qoldig'idan iborat. Proteinlar tirik tabiatda keng tarqalgan bo'lib, organizmlarning quruq vazniga nisbatan 50-70% ni tashkil qiladi. Ular boshqa organik birikmalarga nisbatan eng ko'p funksiyani bajaruvchi va rang-barang strukturaga ega bo'lgan moddalardir. Oqsillar tufayli har qanday organizmning fenotipi – tashqi qiyofasi shakllanadi. Ularning tarkibi va molekulyar konfiguratsiyasini maxsus genlardagi nukleotidlar qatori rejalashtirib turadi. Nuklein kislotalarga nisbatan oqsillarning funksiyasi ko'proq va ular har xil variabillik xususiyatiga ega. Oqsillarning bunday rang-barang vazifalarining bajarilishiga sabab, uning tarkibidagi aminokislotalar soni nukleotidlarga nisbatan to'rt marta ko'p bo'lganligidir. Oqsillardagi "alifbo" 20 ta aminokislotalardan, nuklein kislotalarda esa bor-yo'g'i to'rttadan iborat.

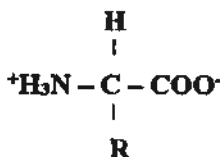
Oqsillar deyarli hamma molekulyar-biologik jarayonlarning bevosita ishtirokchisi va sababchisi hamdir. Ulardan eng muhimlari: fermentlik, genlarning ekspressiyasida, strukturali, himoya, transport va gormonli funksiyalari hisoblanadi. Ular yana membranalarda kanallik vazifasini bajarib, tashqi axborotlarni qabul qilish, ularni o'zgartirish, ya'ni transformatsiyasida retseptorlikni bajaradi. Har qanday siljishlar bakteriyalarning xivchinlaridan tortib, dutorchining barmoqlarini harakatlantiruvchi kuchlar "oqsilli motorlar" bo'lib, ular qisqaruvchi oqsillar deb ataladi. Oqsillarning bunday funksiyalari va fazoviy strukturasi ularning molekularida rejalashtirilgan. Bunga sabab? Birinchidan, oqsil molekulasidagi aminokislotalarning ketma-ket joylanishidagi har xil usullar bo'lsa, ikkinchidan, polipeptid zanjirlaridagi bir necha yuz aminokislotalarning qoldiqlaridan hosil bo'ladigan konformatsiyadir.

2.1. Oqsillarning aminokislota tarkibi

Oqsil molekulasidagi aminokislotalarning umumiy formulasi quyidagicha:

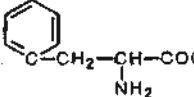


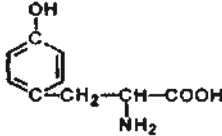
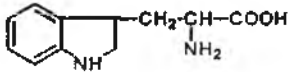
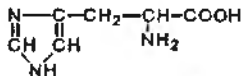
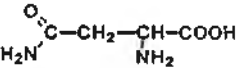
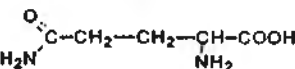
Barcha aminokislotalar bir-biridan faqat tarkibidagi radikali - R bilan farqlanadi, karboksil va amino guruhleri esa hamma aminokislotalarda bir xil.



Oqsil molekularining aminokislota tarkibi yozilganda, ularning nomidagi birinchi uchta harfdan tuzilgan qisqartmalaridan foydalaniladi. Masalan, Alanin – Ala, A. Valin - Val, V. R – ning tabiati, unda qo‘shimcha amino-, karboksil – va boshqa funksional qismlarning mavjud bo‘lishiga qarab, aminokislotalar quyidagi guruhlarga (1-jadval) bo‘linadi:

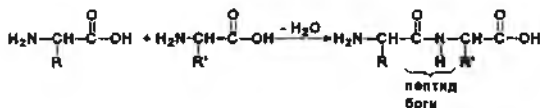
Protenogenli aminokislotalar va ularning amidlari
1-jadval

Aminokislota	R – radikallari	Qisqartirilgan ifodasi
Alifatiklari		
Glitsin	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	<i>Gli</i>
Alanin	$\text{H}_3\text{C}-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{COOH}$	<i>Ala</i>
Valin	$\text{H}_3\text{C}-\underset{\text{H}_3\text{C}}{\text{CH}}-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{COOH}$	<i>Val</i>
Leysin	$\text{H}_3\text{C}-\underset{\text{H}_3\text{C}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{COOH}$	<i>Ley</i>
Izoleysin	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{COOH}$	<i>Ile</i>
Aromatiklari		
Fenilalanin		<i>Fen</i>

Tirozin		<i>Tir</i>
Triptofan		<i>Tri</i>
Asosililar (o'zlarida musbat zaryadni tutuvchilari)		
Lizin	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{CH}-\text{COOH}$	<i>Liz</i>
Arginin	$\text{HN}=\text{C}(\text{H}_2\text{N})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{CH}-\text{COOH}$	<i>Arg</i>
Gistidin		<i>Gis</i>
Dikarbonlilar (manfiy zaryad tutuvchilar)		
Asparagin kislota	$\text{HOOC}-\text{CH}_2-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{CH}-\text{COOH}$	<i>Asp</i>
Glutamin kislota	$\text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{CH}-\text{COOH}$	<i>Glu</i>
Dikarbon aminokislotalarning amidi		
Asparagin		<i>Asn</i>
Glutamin		<i>Gln</i>
Oltitugurt tutuvchilar		
Sistein	$\text{HS}-\text{CH}_2-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{CH}-\text{COOH}$	<i>TSis</i>
Metionin	$\text{H}_3\text{C}-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{CH}-\text{COOH}$	<i>Met</i>
Gidroksil guruhini tutuvchilar (aminokislota spirtlar)		
Serin	$\text{OH}-\text{CH}_2-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{CH}-\text{COOH}$	<i>Ser</i>

Treonin	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{NH}_2 \end{array}$	Tre
Prolin	$\begin{array}{c} \text{HN}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \quad \\ \text{H}_2\text{C} \quad \text{CH}_2 \\ \quad \quad \\ \quad \quad \text{CH}_2 \end{array}$	Pro

Oqsil molekularida doim uchraydigan ikki xil kimyoviy guruhlar amino (-NH₂) va karboksillar (-COOH) o'zaro bir-biri bilan bog'lanib, peptid bog'larini hosil qiladi:



dipeptidagi peptid bog'i

Suv muhitida reaksiya muvozanati erkin aminokislota hosil bo'lishiga qaratilgan bo'lib, oddiy holatda suv ajralib chiqavermaydi. Bu murakkab jarayon energiya talab qilib, maxsus organoidlarda (ribosoma) sodir bo'ladi.

Erkin aminokislota guruhini tutmaydigan aminokislota prolin, uning hosilasi oksiprolin oqsil molekulasidagi shu aminokislota tutgan joylar burilib, o'ziga xos struktura hosil bo'lishiga xizmat qiladi. Ular iminokislotalar deb ataladi.

Aminokislotalardan tashkil topgan polipeptid zanjirining molekulyar massasi 57 dan 186 Da atrofida bo'lib, oqsilniki o'rtacha 110 Dalton. Molekulyar massa 44000 Da bo'lsa, tarkibda 400ta aminokislota qoldig'i bo'ladi. Peptid bog'ini hosil qilmaydigan kimyoviy guruhlar radikallar deb ataladi. Ularning kimyoviy tabiati har xil bo'lib, nokovalent bog'larni hosil qilishida, oqsillarning fazoviy strukturasini shakllantirishda ishtirok etadi.

Oqsillar tarkibidagi aminokislotalar karbon kislotalarning hosilasi bo'lib, ular α – uglerod atomiga amino guruhi bog'langanligi uchun α – aminokislotalar deyiladi. Tabiatda β – aminokislotalar ham bo'lib, ular oqsillar tarkibida uchramaydi.

Aminokislotalar uchun optik izomerlanish xususiyati xos, L-aminokislotalar, α-konfiguratsiyaga ega. D – shakldagi aminokislotalar juda kam uchraydi, jumladan, sibir kuydirgisini tarqatadigan bakteriya qobig'ida (D – Glu), Janubiy Amerikada yashovchi baqaning terisida D – alanin aniqlangan.

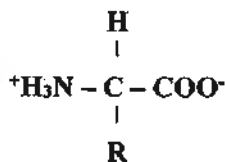
Oqsil tarkibida uchraydigan aminokislotalardan glitsin optik faollikka ega emas. Mazkur aminokislota radikal bo'lmaganligi uchun, u oqsil molekulasini harakatchanligini, turg'un holatini, ma'lum bir shaklini hosil qilishda ishtirok etadi.

Radikallari alkil bo'lgan aminokislotalarga alanin, valin, leysin va izoleysin kirib, oxirgi aminokislota ikkita xiral markazi bo'lganligi uchun to'rtta optik izomerlidir. Alanin tabiatda keng tarqalib, oqsil molekulasida jumladan, fermentlar tarkibida ko'p uchraydi. Valin, leysin va izoleysin aminokislotalari oqsil molekulasiga gidrofob xususiyatini berishda ishtirok etadi.

Aromatik aminokislotalarga fenilalanin, tirozin va triptofanlar kiradi. Fenilalanin va triptofan aminokislotalarida xuddi valin, izoleysin, prolinlarga o'xshash qutblanmagan qoldiqlari bo'lganligi uchun aksariyat, ular oqsillarning ichki qismida uchraydi. Tirozin esa faol funksional guruh – OH tutib, u yengil holatda dissotsirlanib, hosil bo'lgan proton vodorod bog'ini hosil qilishda ishtirok etadi. Shuning uchun tirozin zaryadsiz aminokislota (bularga serin, treonin, glutamin, asparagin va sisteinlar ham kiradi) bo'lganligi uchun ko'p miqdorda vodorod bog'larini hosil qilishda, makromolekulyar konfiguratsiyalarni shakllantirishda ishtirok etadi. tarkibida gidroksil guruhi bo'lgan serin va treoninlar fosforli efirlarni hosil qiladi. Serin va tirozin fermentlarning faol markazlarida bo'lib, gidroksil guruhlariga uglevodlar bog'lanishi (glikozillanishida) va murakkab oqsillar – glikoproteinlarni shakllanishida qatnashadi.

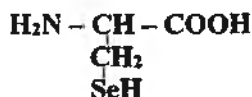
Aminokislotalardan sistein va metioninlar oltingugurt tutvchilar bo'lib, kislorodli muhitda oksidlanib «ikkilik» aminokislota sistinni hosil qiladi. Ular oqsil molekulalarida polipeptid zanjirlarining o'rtasida ko'ndalang disulfid bog'larini shakllantiradi. Sistein molekulalarda ko'p miqdorda bo'lib, og'ir metall atomlarini bog'lashda ishtirok etadi.

Ma'lumki, hujayralardagi suv muhitida aminokislotalar bipolyar (ko'p qutbli) ionlar (svitterionlar) dir:



Shu sababli ko'pchilik aminokislotalar, jumladan, monoaminomonokarbon kislotalar zaryadlari bir tomonlama kuchli bo'lmay neytral holatga yaqin bo'ladi. Zaryadli aminokislotalarning yonbosh guruhlari (radikali) qo'shimcha zaryadlarga ega. Kislotali aminokislotalarga asparagin va glutaminlar kirib, karboksil guruhlari tufayli manfiy zaryadlarga ega. Musbat zaryadli aminokislotalarga lizin, arginin va gistidin kiradi, ularning zaryadli guruhlari xromatin, DNK molekulasidagi fosfor kislotalarining qoldiqlari bilan bog'lanadi. Gistidin tarkibida geterosiklik (imidazol) guruhi mavjud, ma'lum fiziologik muhitda (pH) protonlar akseptori bo'lib, fermentlarning faol markazida bo'lganligi uchun aynan shu aminokislota «protonli pompa» vazifasini o'taydi.

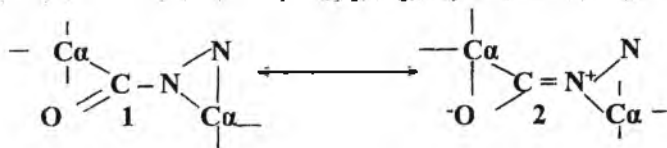
Hozirga kelib, oqsillar tarkibida yuqorida ko'rsatilgan 20 xil aminokislotalardan tashqari yana qo'shimcha aminokislotalar borligi aniqlangan. Shunday aminokislotalardan biri selenosistein bo'lib, tarkibida selen atomini tutadi:



Selenosistein har xil organizmlarda: bakteriyadan tortib, odam tarkibidagi katalitik faol oqsillar tarkibida (gliksin-reduktaza, glutation-peroksidaza va bosh.) bo'lib, proteinlardagi 21-aminokislota hisoblanadi. Mazkur aminokislota kodlovchi tripletlar ham yaqinda aniqlangan.

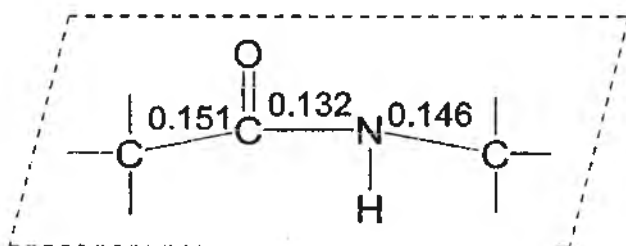
2.2. Peptidlar

Yuqorida ko'rsatilganidek, oqsil tarkibidagi aminokislota qoldiqlari o'zaro bir-birlari bilan peptid bog'lari orqali bog'lanadi. Peptid bog'ining masofasi 0,1325 nm bo'lib, birlamchi C - N o'rtasidagi (0,146 nm) va ikkilamchi C - N orasidagi bog'larning (0,127 nm) o'rtacha ko'rsatkichi sifatida qabul qilingan.



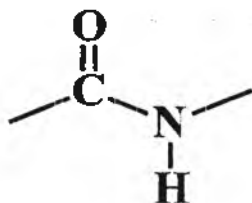
Ya'ni, peptid bog'ining birlamchisi oddiy bog'dan qisqaroq, ikkilamchi bog' esa oddiyidan uzunroq. Uning bunday holati makromolekulalarning struktura va konfiguratsiyasiga ta'sir qiladi. Peptid bog'lari qat'iy, mustahkam, planar strukturaga ega bo'lib, uning tarkibidagi atomlar bir tekislikda joylashgan.

Peptid bog'idagi birinchi (1) holati oqsil molekulasida 60% ni va qisman qo'sh bog'ni (2) 40% uchratish mumkin. Peptid guruhidagi kislorod va vodorod atomlari peptid bog'iga (C - N) nisbatan trans holatda bo'ladi.

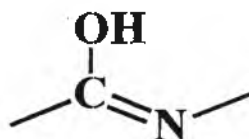


Bog' uzunligi, nm

Peptid guruhlari ikki xil rezonans (keto- va enol) shaklida bo'ladi.



Keto - shakli



Enol - shakli

Oqsil molekularida aksariyat, trans-peptid bog'lari ko'proq uchrab har xil shaklga aylanishi chegaralangan. Rasmda ko'rsatilganidek oltita atom (C, O, N, H, C₁ va C₂) bir tekislikda zanjir shaklida joylashadi. Sis - peptid bog'i oqsil molekulasida kam uchrab, molekulada aminokislota - prolin bo'lsa, azot atomini sis-holatga keltiradi.

Sis - bog'larini ko'proq tabiiy siklik peptidlarda uchratish mumkin. Har qanday peptidning bir tomonida erkin -NH₂ guruh, ikkinchi tomonida esa karboksil (-COOH) bo'ladi, ayrim paytlarda

mazkur erkin guruhlar o'zaro bog'lanib siklik peptidlarni hosil qiladi. Tabiiy siklik peptidlarga antibiotiklardan gramitsidin S va siklosporinni keltirish mumkin. Mazkur siklopeptidlar va boshqalari mikroorganizmlarda matritsasiz multienzim tizimi asosida sintezlanadi. Ularning tarkibida oddiy oqsillar tarkibida uchramaydigan N-metillangan aminokislota qoldiqlari, D-izomerli va boshqa aminokislotalar uchraydi. D-alanin bir chiziqli opioidli peptidlar bo'lgan dermorfin tarkibida aniqlangan. Peptidlar tarkibidagi aminokislotalar qoldiqlarining soniga qarab, dipeptid, tripeptid, tetrapeptid deb ataladi. Odatda oqsil tarkibida aminokislotalar soni 50 dan oshsa polipeptidlarga aylanadi.

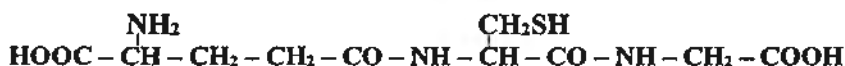
Tabiiy peptidlarning ko'pchiligi fermentlar ta'sirida chegaralangan proteoliz yordamida polipeptidlardan fiziologik faol peptidlar hosil bo'ladi. Masalan, endorfin peptidini shakllanishidagi oqsildan analgetik enkefalin peptidlari ajralib, ular opioidli peptidlardir.

Oqsillarning shakllanishida bitta makromolekulalardan bir nechta strukturasi va fiziologik funksiyasi har xil bo'lgan faol peptidlar ajralishi mumkin. Masalan, β -endorfin tarkibida bir necha peptidlar majmuasi uchrab, ularni propiomelanokorpin (POMK) deb ataladi. Bu yig'indining tarkibida enkefalindan tashqari proteinazalar tasirida hosil bo'lgan uch xil peptidli gormonlar shakllanadi: melanositstimulovchi gormon (MST); adrenokortikotrop gormon (AKTG) va lipotropin. Shunday qilib, bitta oqsil molekulasidan stress holatda, modda almashinuvida modifisirlovchi funksiyani bajaruvchi bir nechta faol biologik moddalar hosil bo'ladi. Ko'pchilik tabiiy peptidlar polimodal funksiyaga ega, ya'ni bitta peptid organizmning bir nechta faoliyatiga ta'sir qilishi mumkin. Masalan, tetrapeptid tafsini bir vaqtda immunostimulyator va psixostimulyator hamdir; ma'lumki, tripeptid glutation gemoglobin oqsilida temir atomining qaytarilgan holatini (Fe^{2+}) va membranadan aminokislotalarni transportida ishtirok etadi. Qator peptidlar miyada sintezlanib, psixotrop xususiyatiga ega.

Tabiiy peptidlarni kimyoviy strukturasi o'rganish asosida, kuchli fiziologik xususiyatga ega bo'lgan sun'iy analoglari sintezlanmoqda. Masalan, adrenokortikotrop gormoni 39 ta aminokislota qoldig'idan tashkil topgan bo'lib, gipofizda sintezlanadi. Mazkur gormon o'zining tarkibidagi muayyan peptid fragmenti (- Met - Glu - His - Fen - Arg - Tre - Glu) bilan xarakterlanadi. Xuddi shunga o'xshash sintetik gormon sintezlanib, tarkibiga prolinni kirgizilganda, u xotirani yaxshilashda,

insult kasalligi, miya jarohatlanganda, odam yuzidagi uchlamchi nevrar shamollaganda samarali dori vositasi sifatida ishlatilmoqda.

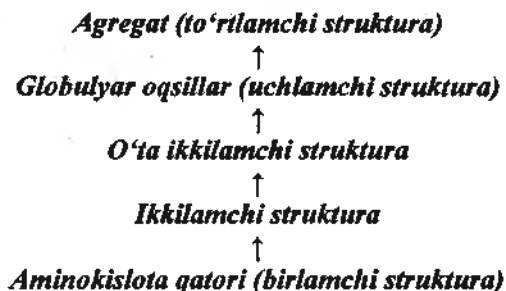
Peptidlarning polifunksional xususiyatlari ularning hujayra membranasidagi har xil retseptorlar bilan bog'lana olishi yoki retseptorlarga struktura bo'yicha o'xshashligidir. Peptidlarning oqsillardan farqi, tarkibida kichik qismini tashkil qiluvchi aminokislota qoldiqlari bilan xarakterlanadi. Peptidlardan glutation har xil organizmlarda uchrab, uchta aminokislotalarning: glutamin kislota, sistein va glitsinni qoldiqlaridan hosil bo'lgan tripeptiddir.



Glutation ko'pchilik o'simliklarda, ayniqsa bug'doy donida va achitqi zamburug'larida uchrab, oksidlanish – qaytarilish reaksiyalarida ishtirok etadi. Xulosa qilganda, peptidlar moddalar almashinuvida muhim ahamiyat kasb etadi. Masalan, gormonlar, kuchli zaharlar (ilon, qurbaqa, hasharot, ayrim zamburug'lar, mikroblar tarkibidagi aminokislota qoldiqlari va kuchli antibiotiklar) peptidlardan iborat. Ular rilizing omillari bo'lib, gormonlarning sintezi va ajralishida, hujayra bo'linishida, membranalardan ionlarni tashilishida, insonning ruhiy holatini va xotirasini yaxshilashda ishtirok etadi.

2.3. Oqsil molekulasining strukturaviy tuzilishi

1959-yilda daniyalik olim K.Linderstrem–Lang oqsil molekulasining to'rt xil struktura darajalari mavjud ekanligini taklif qilgan. Ularga birlamchi, ikkilamchi, uchlamchi va to'rtlamchi struktura darajalari kiritilgan. Oqsilning bunday struktura darajalarini ulardagi aminokislota qatori, polipeptid zanjirining muayyan tartib asosida har xil shakllari, ularning uchlamchi o'chamlari va nihoyat oqsil agregatlarining struktura bo'yicha shakllanishini belgilaydi. Oqsillarning bunday sinflanishi o'tgan asrning oxirigacha davom etadi. Bu davr ichida polipeptid zanjirining struktura tuzilishi to'g'risida juda ko'p yangi ilmiy ma'lumot asosida avvalgi oqsillarning sinflanishiga yana qo'shimcha ikki darajali: o'ta ikkilamchi strukturali va domen tushunchalari qo'shiladi. Natijada olti darajali oqsil molekulasining strukturasi quyidagicha ifodalanishi fanga kiritildi:



Chizmadan ma'lumki, oqsillarning struktura tuzilishi irsiyatda belgilanadigan aminokislotalar qatori asosida uning keyingi yuqori darajali makromolekulyar konfiguratsiyasi shakllanadi.

2.4. Oqsil molekulasining birlamchi strukturasi

Oqsil molekulasida aminokislotalarning birin – ketin kelish tartibi uning birlamchi strukturasi deyiladi. Bu qat'iy tartib irsiyat orqali belgilanib, o'zgarimchan holda nasldan – naslga beriladi. Mazkur strukturani genlarning asosi bo'lgan DNK tarkibidagi nukleotidlar belgilab, keyinchalik bu ma'lumot DNK orqali i-RNKga ko'chiriladi (transkribirlanadi). i-RNK esa oqsil sintezida qolip sifatida (translyatsiya) xizmat qilib, aminokislotalar qatori, ya'ni polipeptid zanjiri hosil bo'ladi. Shakllangan oqsilning birlamchi strukturasi i-RNK tarkibidagi nukleotid qatoriga har vaqt ham mos kelavermaydi. Oqsilning ribosomadagi translyatsiyada va posttraslyatsiya modifikatsiyasida polipeptid zanjirining birlamchi strukturasi ayrim o'zgarishlar bo'lishi mumkin.

Oqsil tarkibidagi aminokislotalar soni nihoyatda ko'p – bir necha minglab bo'lganligi uchun (tiroglobulin tarkibida 2750 ta, transmembrana tarkibidagi oqsil-retseptorlar 5000 ta aminokislota qoldig'idan iborat) ularning birlamchi strukturasi aniqlash ancha murakkab hisoblanadi. Oqsillarning birlamchi strukturasi ya'ni, ularning aminokislotalar qatori ketma-ketligini aniqlaydigan metodologiyani qo'llanishligi molekulyar biologiya fanining rivojlanishiga sababchi bo'lgan omillardandir. Hozirgi kunda mingdan ortiq oqsillarning birlamchi strukturasi aniqlangan. Birinchi marta 1953 yilda ingliz olimi F.Sanger insulin gormonidagi aminokislota qatorini

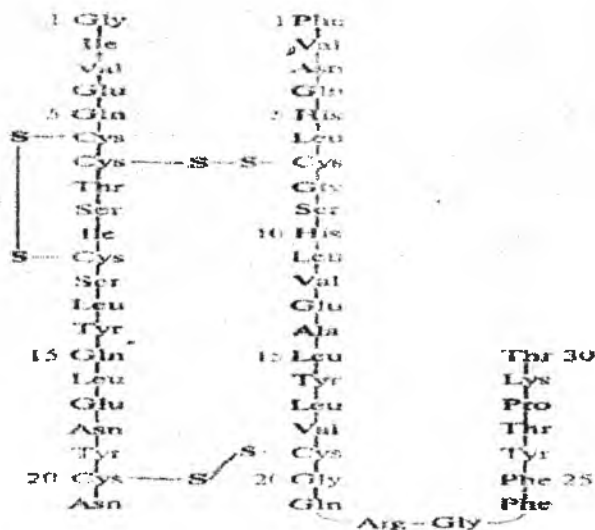
dinitroftorbenzol (DNF - uslub) orqali aniqlagan(2-rasm). Mazkur gormon ikkita polipeptid zanjiridan (A – 21 aminokislota va B – 30 aminokislota qoldig'idan iborat) iborat bo'lib, ikki joyida kovalent bo'lgan disulfid bog'lari orqali bog'langanligi aniqlangan. Aynan shu uslub orqali aspartataminotransferaza fermentining birlamchi strukturasi ham aniqlangan.

Peptid zanjirining N – uchidagi aminokislota ni belgilash uchun:

- a) 2,4 -- dinitroftorbenzol;
- b) 5 – dimetilaminonaftalin sulfoxlorid;
- c) fenilizotioatsianatin amino guruhi bilan beradigan reaksiyalaridan foydalaniladi.

Hosil bo'lgan mahsulotni xromatografiya yordamida ajratib, rangidan, UB – nurlarni yutishdan aminokislotalar identifikatsiya qilinadi.

Hosil bo'lgan rangli mahsulot 440 nm da spektrofotometrda aniqlanadi.



Insulinning birlamchi strukturasi

2-rasm. Ikkita N-uchli polipeptid zanjirida aminokislota qoldiqlari, hamda disulfid bog'larni joylashishi.

Hujayra, to'qima va a'zolardan ajratilib, tozalangan oqsil gidrolizlanadi va hosil bo'lgan aminokislotalarni yuqorida keltirilgan

usullardan tashqari yana qog'oz xromatografiyasi, yuqori voltli elektroforez, gaz-suyuqli xromatografiya, Daueks smolasi bilan to'ldirilgan kolonkadan o'tkazish usullaridan foydalanib ajratiladi va miqdori belgilanadi.

Misol tariqasida keltirilgan usullarni "qo'l orqali sekvinirlash" (sequence – inglizcha so'z bo'lib, ketma – ketlik degani) deb ataladi.

Oqsilni tanlangan joyidan bo'laklarga bo'linishida proteolitik fermentlar (tripsin, ximotripsin va boshqalar) yordamida erishiladi. Oqsillarni parchalaydigan bu fermentlar alohida aminokislotalar hosil qilgan peptid bog'larni tanlab uzish qobiliyatiga ega.

Birlamchi strukturani o'rganishdagi bosqichlarni akademik Y.X. To'raqulov quyidagicha ta'riflagan:

1. Polipeptid zanjirini ma'lum joylaridan gidroliz qilib kaltaroq bo'lakchalar (fragmentlar)ga parchalash.

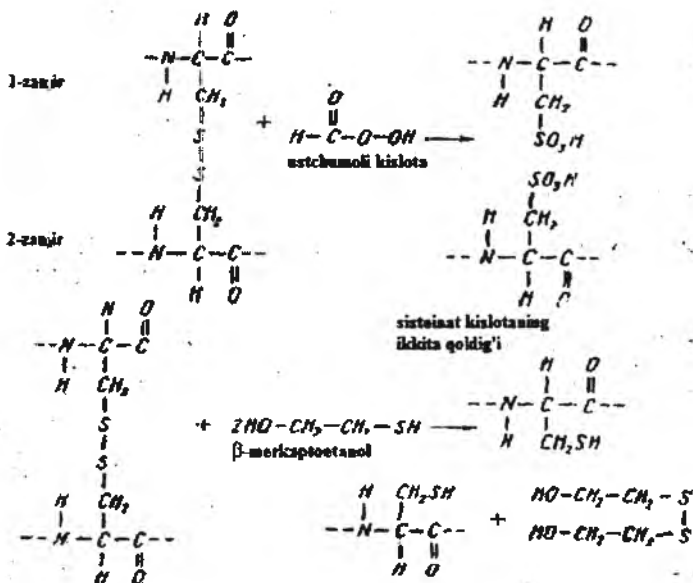
2. Olingan bo'lakchalarda aminokislotalar tartibini aniqlash.

3. Aminokislotalar tartibi aniqlangan peptid fragmentlarining umumiy zanjiridagi o'rmini belgilash.

Polipeptid zanjirining fragmentlarga parchalashdan oldin uning tarkibidagi disulfid bog'lar uzilishi kerak. Buning uchun sistinning

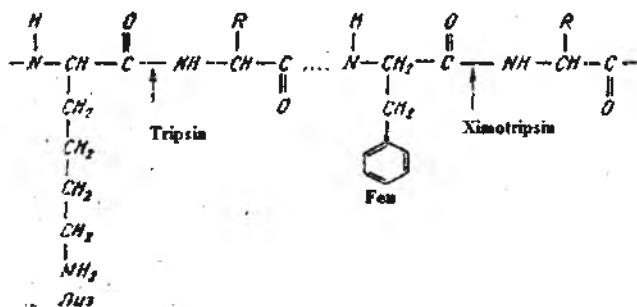
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{H}-\text{C}-\text{O}-\text{OH} \end{array}$$

–S– S– bog'i uchchumoli kislota bilan oksidlanib, –SO₂OH guruhlariga o'tkaziladi yoki qaytarish yo'li bilan HS guruhlariga aylantiriladi:



Oqsilni tanlangan joyidan fragmentlarga bo'lishda proteolitik fermentlar (tripsin, ximotripsin va boshqalar) yordamida erishiladi. Oqsillarni parchalaydigan bu fermentlar alohida aminokislotalar hosil qilgan peptid bog'larni tanlab uzish qobiliyatiga ega.

Tripsin, lizin va arginin, ximotripsin esa aromatik aminokislotalar (tirozin, fenilalanin, triptofan)ning karboksil guruhlari hosil qilgan peptid bog'larini uzadilar:

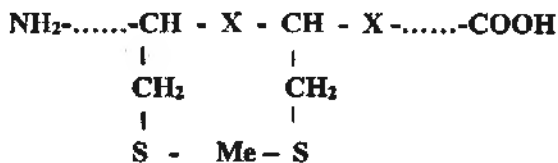


Oqsilni birlamchi strukturasi aniqlashda polipeptidning tozaligi va yetarli miqdorda ajratish ancha qiyin bo'lib ko'p vaqtni talab etadi. Shuning uchun oqsilni birlamchi strukturasi aniqlashda gen injenerligi asosida k-DNKning nukleotid qatoriga mos keladigan polipeptid zanjiri tarkibini aniqlash samarali hisoblanadi. k-DNK asosida yoki i-RNKning nukleotid qatori va unga mos keladigan genetik kod asosida aminokislotalar qatorini avvaldan aniqlash imkonini berishi mumkin. Mazkur uslub oqsilning posttranslyatsion modifikatsiyasi haqida axborot bermaydi. Ajratilgan oqsillarni to'g'ridan-to'g'ri sekvinirlash uslubi ilmiy va amaliy jihatdan hozir ham o'z ahamiyatini yo'qotgan emas.

Oqsillarning aminokislotalar qatorini aniqlash irsiy kasalliklarning sababini ochishga sababchi bo'ladi. Jumladan, normal gemoglobin (574 ta aminokislota qoldig'idan iborat) oqsillarning Pro - Glu - Glu - Liz tarkibida joylashgan aminokislotalari Pro - Val - Glu - Liz tarzida o'zgarishi irsiy kasallik hisoblangan o'roqsimon kamqonlikni keltirib chiqaradi. Mazkur holatda gemoglobinning β - zanjirida bitta aminokislota o'rin almashinuvi uni S-shakliga keltirib, kislorod bilan bog'lay olmaydigan holatga keltirib, to'qimalarni kislorod bilan to'liq ta'minlamay qoladi.

Bir xil oqsillarning birlamchi strukturasi har xil organizmlarda o'rganilishi molekulyar evolyutsiyaning asosini aniqlashga asos bo'ladi. Hozirgi kunda yuz mingdan ortiq oqsillarning birlamchi strukturasi aniqlangan. Ularning aminokislotalar qatori kuzatilganda evolyutsion o'zgarishi har xil tezlikda bo'lganligini sezish mumkin. Xromatin tarkibidagi DNKning muayyan tartibda joylanishini va uni o'rab turuvchi oqsil-giston makromolekulalari o'zgarmaydigan konservativ ekanligini sodda va murakkab organizmlarda kuzatish mumkin. Million yillar davomida "tez o'zgaradigan oqsillar"ga sitoxromlar, hayvon globulinlarini ko'rsatish mumkin. Ularning o'zgarishiga sababchi bo'lgan birlamchi strukturalari keyinchalik evolyutsiyada oqsillarning to'rtlamchi strukturasi aylanagan. Evolyutsiyada tez o'zgargan oqsillarga RNK tutuvchi viruslarni ko'rsatish mumkin.

Ayrim oqsillarning funksional holati ularning birlamchi strukturasi bog'liqligi aniqlangan. Masalan, tabiatda keng tarqalgan metalloproteinlarning birlamchi strukturasi davriy ravishda qaytariladigan sistein aminokislotasining qoldig'iga boy bo'lgan polipeptidlar misol bo'ladi:



X – har qanday aminokislota qoldig‘i

Mazkur oqsillar og‘ir metallarni (Cd, Cu, Fe va boshqalar) ko‘p miqdorda bog‘lash xususiyatiga ega. Metalloproteinlarga misol tariqasida ot buyragidan ajratilgan molekulyar massasi katta bo‘lmagan, 61 ta aminokislota qoldig‘idan 20 tasi sisteindan iborat oqsil mukammal tadqiq qilingan. Aynan shu sistein kadmий atomini bog‘lashda ishtirok etishi aniqlangan.

Oqsillarning birlamchi strukturasi gen asosida sintezlanib, keyinchalik aynan shu poydevor asosida ularning yanada yuqori pog‘onali, murakkab makromolekulyar konfiguratsiyalari shakllanadi.

2.5. Oqsillarning ikkilamchi strukturasi

Oqsillarning ikkilamchi strukturasi deganda, ma‘lum tekislikdagi molekulaning fazodagi shakli, uning egilgan holati tushuniladi. Polipeptid zanjirining barcha qismlari bir xilda spirallangan bo‘lmay, balki ayrim joylari to‘g‘ri bo‘lib, bir tekislikda yotishi mumkin. Oqsilning bunday konfiguratsiyasi uning birlamchi strukturasiidan kelib chiqadi va undagi kovalent – disulfid va qo‘shimcha kuchsiz vodorod bog‘lari orqali mustahkamlanadi.

Polipeptid zanjirining fazodagi davriy ravishda egilgan holati uning ikkilamchi strukturasiini belgilaydi. Peptid bog‘ining o‘lchamlari o‘tgan asrning 50-yillarida rentgenostruktura analizi usuli yordamida olimlar L.Poling va K.Korilar tomonidan aniqlangan.

Rentgenostruktura va boshqa mulohazalar asosida oqsil molekulasini ayrim qismlarida buralgan (spiral) shaklida ekanligi tasdiqlanib, unga α -spiral nomi berilgan. Polipeptid zanjirining α -spiralini xuddi davriy ravishda temirga o‘yilgan vint o‘ramiga o‘xshatish mumkin. Polipeptid zanjirining α -spirallanishida har bir aylanma o‘ramiga 3,6 ta aminokislota qoldig‘i to‘g‘ri keladi. Spiral qismining to‘liq davriy takrorlanishi 5 va 18 ta aminokislota qoldig‘idan

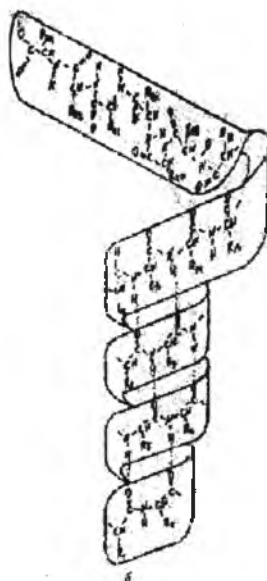
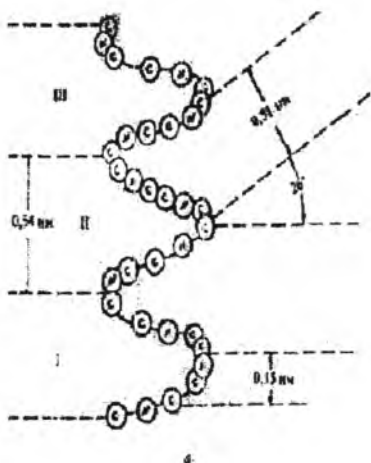
iborat. Ularning masofasi 0,54 nm va 2,7 nm atrofida bo'ladi. Har bir aminokislota qoldig'iga to'g'ri keladigan masofa 0,15 nmga teng. Tabiiy aminokislota L – qatoriga mansub bo'lganligi uchun o'ng tomonga o'ralgan α -spiraldan iborat.

Oqsil zanjiridagi aminokislotalar qoldig'idagi peptid guruhleri o'rtasida α -spiral konfiguratsiyasini shakllantirishda vodorod bog'lari ishtirok etadi. Vodorod bog'lari labil, kuchsiz, lekin ularning bir qanchasi bir to'plam bo'lib birlashsa, energetik samaradorlikka ega bo'ladi va α -spiralni mustahkamlaydi. Alfa-spiral hosil qilish jarayonida vodorod bog'larining yonboshidagi aminokislotalar bir-birlari bilan gidrofob va gidrofil majmuaga ega bo'lgan kompaktili saytlarni hosil qiladilar. Shunday holatdagi polipeptid zanjirining ichki kanali vodorod bog'lari bilan to'yingan bo'lib, hatto suv molekulasini ham u yerdan o'ta olmaydi. Alfa-spiralning masofasi oqsillarda har xil: globulyar polipeptidlarda 15 ta aminokislotalar qoldig'idagi uzunlik bo'lib (3-4 ta o'ramdan iborat), fibrillyar oqsillarda esa bukilgan qismlar ancha uzun bo'lib, prolin bor yerlarda molekula keskin burmalar hosil qiladi, sababi u yerda vodorod bog'lari hosil bo'lmaydi. Mioglobini oqsilida α -spirallanish darajasi 70%, ribonukleazada - 50%, pepsinda - 28%, ximotripsinda spirallanish kuzatilmaydi.

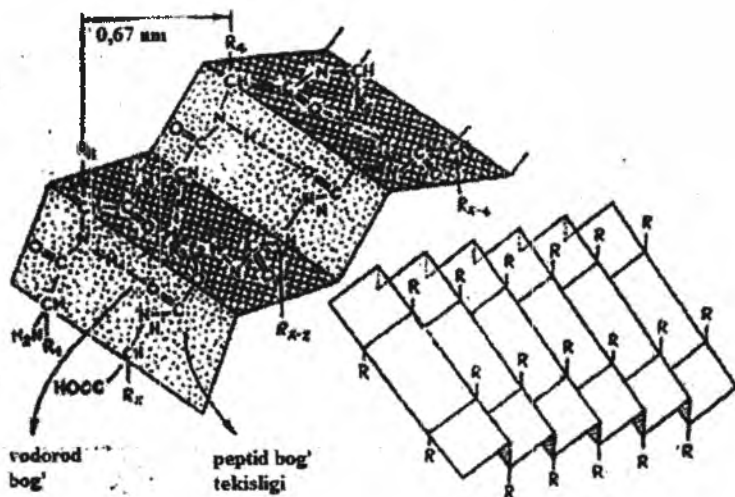
O'ziga xos spirallanishni sutemizuvchi hayvonlarda uchraydigan kollagen oqsilida kuzatiladi. Undagi oqsil spirali o'ngga buralgan uchta o'zaro parallel joylashgan superspiralni hosil qiladi. Kollagen zanjiridagi molekulani asosini tashkil qiluvchi uchta aminokislota qoldig'i – triplet tashkil qiladi. Uning umumiy formulasi Glu-X-U bo'lib, X – prolin, U – oksiprolin qoldig'idan iborat. Kollagenning 33% ni glitsin, prolin va oksiprolinlar esa 21% ni tashkil qiladi.

Ikkilamchi strukturali oqsillarda karbonil (- CO), imin (- NH) guruhleri o'rtasidagi hosil bo'ladigan vodorod bog'lari tufayli α -spiral va β -qatlamli darajalarni hosil qiladi.

Oqsil molekulasida bu xildagi ikkilamchi strukturalar ko'p uchraydi. Polipeptid zanjirlari yonma-yon qolganda β -struktura hosil bo'ladi. Bunda vodorod bog'lari parallel yoki antiparallel holda zanjirning peptid bog'lari o'rtasida shakllanadi. Natijada polipeptid zanjirlar davriy ravishda takrorlanib, qatlam-qatlam bo'lib joylashadi. Beta-strukturali polipeptid zanjiri uzun spirallanmagan bo'lib, zigzagsimon shakliga ega (3-rasm).



α – Strukturalar



3-rasm. Polipeptid zanjirining β -strukturasi

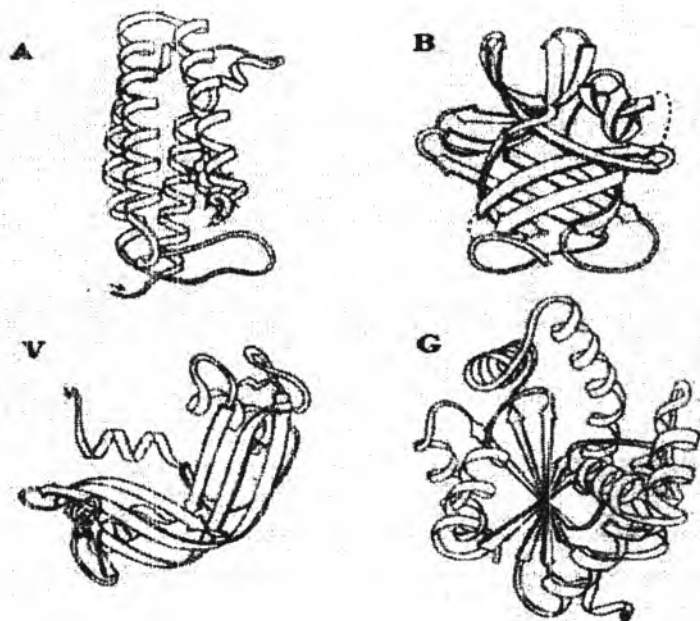
Fibrilla shaklidagi oqsillardan ipak fibrioni davriy ravishda qaytariladigan (Glu-Ser-Glu-Ala-Glu-Ala) polipeptid zanjiridan iborat. Vodorod bog'lari parallel joylashgan polipeptid zanjirlararo hosil bo'lib, bu qatlam-qatlam shaklida bo'ladi. Ko'pchilik β -strukturali oqsillarda polipeptid zanjirlar soni oltita atrofida bo'lib, masofasi taxminan 2 nm ni tashkil qiladi.

Oqsillardagi α -spiral va β -strukturalari bo'yicha ularni strukturaviy sinflash qabul qilingan. Demak α -spiral, β -strukturali oqsillar va yana $\alpha+\beta$ va α/β nisbatdagi polipeptid zanjirlari kuzatilgan.

$\alpha + \beta$ shaklidagi oqsillar bir-birlaridan ajralgan holda bo'lib, α/β polipeptidlar esa murakkab strukturada shakllanib, xuddi qatlama ko'rinishida bo'ladi. Yaxshi o'rganilgan β -strukturali oqsillarga soch keratini, teri va paylardagi kollagen, gripp viruslaridagi polipeptidlar kiradi. $\alpha+\beta$ shaklidagi oqsillarga ribonukleaza, tuxum tarkibidagi lizotsim, α/β ko'rinishidagi peptidlarga karboksipeptidaza, triozafosfatizomerazalar misol bo'ladi. Rasmda ikkilamchi struktura oqsilarning har xil ko'rinishlari ko'rsatilgan.

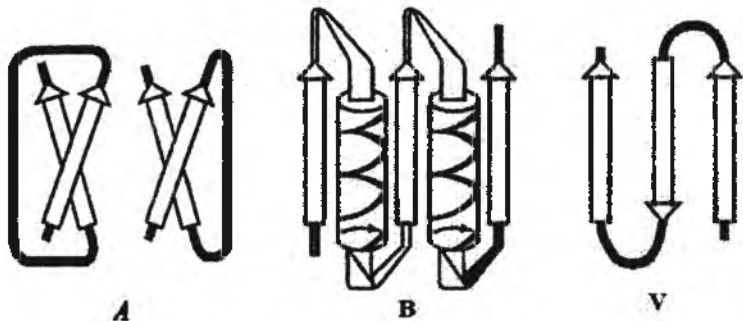
Oqsil molekulalarida α -spiral, β -qatlam ko'rinishlaridan tashqari β -buralma va tugunchalardan tashkil topgan ikkilamchi strukturalar ham mavjud. Oqsillarning bunday ko'rinishi polipeptid zanjirini 180° ga burilishidan hosil bo'lib, vodorod bog'lari birinchi va to'rtinchi aminokislotalar o'rtasida shakllanadi.

Ikkilamchi strukturadagi aminokislotalarning joylanishi va peptid zanjirining fazoviy strukturasi genom orqali belgilansa ham, lekin ikkilamchi struktura shakllanishida ayrim strukturaviy va funksional o'zgarishlar bo'lishi mumkin. Bunday o'zgarishlar ko'proq α -strukturada, kamroq esa β -strukturada kuzatish mumkin. Jumladan, mollarda kasal tarqatuvchi oqsil -- prionlarda aniqlangan. Mazkur oqsilning boshlang'ich davrida β -struktura faqat uning to'rt foizini tashkil qilsa, avtokatalitik o'zgarishidan so'ng, ya'ni kasallik tarqatuvchi shakliga kelganda uning molekulasida β -strukturalar ko'payib ketishi aniqlangan(4-rasm).



4-rasm. Har xil shakldagi ikkilamchi oqsillar
A – sitoxram S (α -guruhli); **B** - dukkakli o‘simliklardagi
 tripsin ingibitori (β -guruhli); **V** – ribonukleaza ($\alpha+\beta$ guruhli); **G** –
 adenilatkinaza (α/β - guruhli)

Oqsil strukturasi yuqorida ko‘rsatilgan α -spiral va β -qatlam bo‘lishidan tashqari yana u o‘ta ikkilamchi struktura bo‘lishi mumkin. Oqsilning bunday o‘ta ikkilamchi holati energetik nuqtai nazardan qulay shakli hisoblanadi. Polipeptidning fazoviy shakllanishi jarayonida o‘ta ikkilamchi holati uning turg‘un konfiguratsiyasini ega bo‘lishini ta‘minlaydi. Oqsillarning bunday ko‘rinishi fibrillar va globulyar polipeptidlarga xosdir. Fibrillali oqsillarda ikkita α -spiral zanjirlari bir-birlari bilan o‘zaro o‘ralib chap tomonli superspiralni hosil qiladi, mazkur to‘plamda tarkibi bir xil qismlarni davriy takrorlanish masofasi 14 nm ni tashkil qiladi. Bunday spirallar α -keratin va tropomiozinda kuzatilib, mazkur holatlar ularning funksiyalarini: turg‘unlik, elastik, qisqaruvchanlik va boshqa vazifalarini bajarishga qaratilgan. Globulyar oqsillarda o‘ta ikkilamchi strukturalar β -qatlamlar tarkibida bo‘lib, ular orasida α -spirallar ham joylanishi mumkin (5-rasm).



5-rasm. O‘ta ikkilamchi strukturali oqsillar.

A – β ϵ β – bo‘lim; B - β α β li bir-birlari bilan bog‘langan ikkitali qism;

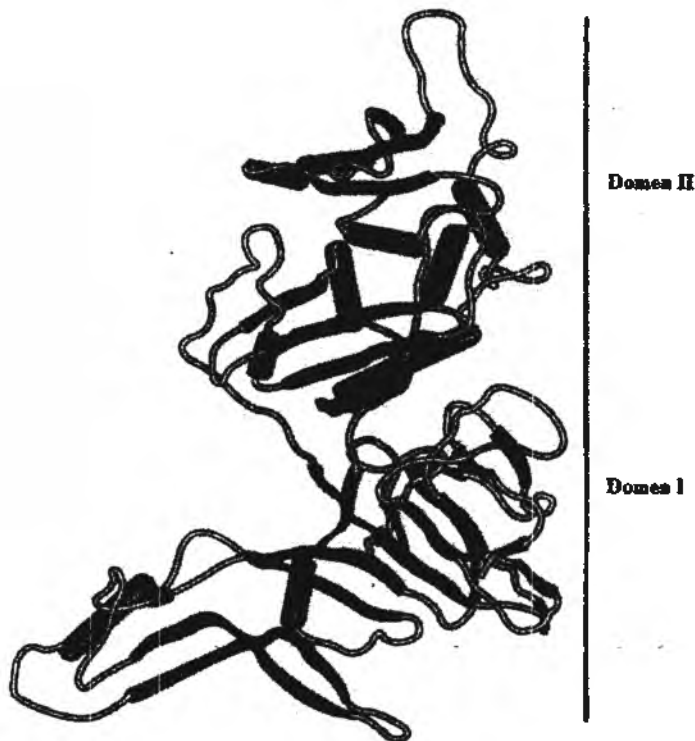
V – zigzagli antiparallel, uch zanjirli β -struktura.

Ayrim hollarda o‘ta ikkilamchi strukturali oqsillar o‘z tarkibida metall atomlarini tutadi. Metall atomlari o‘ta ikkilamchi strukturali polipeptidlarni qo‘shimcha stabil-turg‘unligini ta‘minlaydi. Bunday oqsillar DNK molekulasi bilan o‘zaro bog‘lanishini qulaylashtiradi. Ko‘p oqsillardagi o‘ta ikkilamchi strukturalar polipeptidlarda strukturali blok tizimini shakllantirishga xizmat qildi. Bunday blokli tizimlar sistemasi domenlar tushunchasini oqsillarda paydo bo‘lishiga sababchi bo‘ldi.

2.6. Domenlar

Oqsillarning ikkilamchi strukturasi globulyar qismini tashkil qiluvchi alohida biologik funksiyani bajaruvchi avtonom strukturaviy domenlar tashkil qiladi. Ularning molekulyar massasi 20 kDa atrofida. Oqsil molekulasida joylashgan bir necha domenlar bir-birlari bilan o‘zaro qisqa polipeptid zanjirlari orqali bog‘lanadilar. Xuddi shu qisqa polipeptid zanjiri domenlarning harakat doirasini kengaytirish uchun u aylanuvchi, “oshiq-moshiq” (sharnir)li vazifani bajaradi. Bir necha domenlarning to‘plami oqsilning funksional holatini belgilaydi. Jumladan, fermentativ reaksiyalarda biror moddani bog‘lovchi (koferment) yoki immunoglobulinlardagi (antigen) domenlar misol bo‘ladi. Koferment bog‘lovchi domenlar ko‘pchilik fermentlarda uchraydi.

Domenlar faqat murakkab oqsillarda bo'lmagan, proteinlarda ham bo'lib, fermentlarning katalitik funksiyalari har xilligidan darak beradi. Bir necha funksiyani bajaruvchi fermentlarga endonukleaza misol bo'ladi. Endonukleaza fermentining molekulyar massasi katta bo'lgan oqsillardan avtokatalitli proteoliz (ferment shakllanishida katta molekuladan bir qism polipeptid zanjiri uziladi) natijasida hosil bo'ladi. Mazkur ferment ikkilamchi katalitik funksiyani bajaradi: DNK dagi polinukleotidlarni bir-biridan ajratadi (bu jarayon keyinchalik xromosomalarda genlarning integratsiyasi uchun zarur). Mazkur fermentlarning ikkinchi funksiyasi polipeptid zanjirini chegaralangan proteoliz qilish qobiliyatiga ega. Fermentning ikkilamchi funksiyasini bajarishiga sabab, bir-biridan struktura bo'yicha farq qiluvchi domenlarning bo'lishidir: domen I - oqsilni proteoliz qiladi, domen II esa endonukleazalik faolikka ega (6-rasm).



6-rasm. Endonukleazalar tarkibidagi strukturali domenlar.

Rasmdagi ikkita domenlar DNK molekulasida bilan bog'lanadilar. Ayrim oqsillarda jumladan, immunoglobulin yoki serinli proteazalarda bir necha strukturali domenlar birlamchi strukturalari bo'yicha bir-biriga o'xshash bo'ladi. Bu esa ularning sintezlovchi genlarning dublikatsiya mexanizmidan darak beradi. Gemoglobin tarkibidagi domenlar esa bir-birlariga o'xshamaydi. Bo'g'ma kasalini tarqatuvchi difteriya mikroorganizmlarda ikki xil domen bo'lib, hujayrani kasallantirishda birinchi domen hujayra membranasidagi retseptor bilan bog'lanib, ikkinchi domen esa hujayraga kasallik toksinini olib kiradi.

Fermentlarning strukturali – funksional faoliyati kuzatilganda ularda yana bir xil – subdomenlar mavjud ekanligi aniqlangan. Bunday murakkab subdomenli strukturalar sutemizuvchi hayvonlarda yuqori molekulyar yog' kislotalarini sintezida ishtirok etishi aniqlangan. Mazkur fermentda ikkita polipeptid zanjiri bo'lib, har bir zanjirda uchtdan domen borligi aniqlangan. Ikkita domen tarkibida bir necha subdomenlar mavjud bo'lib, ular alohida-alohida funksiyalarni bajaradilar. Ular tarkibidagi domen palmitin va stearin yog' kislotalarini sintezida ishtirok etadi.

Polifunksional domenli oqsillarga sut tarkibidagi laktoferrin kirib, u glikoproteinlar sinfidagi transferrinlar oilasiga mansub bo'lib, temir ionlarini (Fe^{3+}) tashilishida xizmat qiladi. Laktoferrin DNK, RNK, polisaxaridlar bilan bog'lanib, kompleks holda har xil funksiyalarni bajaradi: ribonukleaza fermenti sifatida RNKni parchalaydi, transkripsiyada omil sifatida xizmat qiladi, prostaglandinlarni sintezida ingibitor sifatida, immun tizimni faollashtirishda ishtirok etadi. Mazkur oqsil 673 ta aminokislota qoldig'idan iborat bo'lib, molekulyar massa 80 kDa. To'liq laktoferrin oqsilida ikkita bir-biriga o'xshash temir ionlarini bog'lovchi domenlar borligi aniqlangan. Domenlar temir ionlarini bog'lagandan so'ng laktoferrin turg'un, mustahkam fazoviy makromolekulyar konfiguratsiyaga aylanadi. Shu oqsil molekulasida ATF bog'lovchi domen va yana polianionlarni bog'lovchi domenlar ham borligi aniqlangan. Ular nuklein kislotalar bilan bog'lanib, ribonukleaza vazifasini bajaradi. Demak, oqsildagi ko'p sonli domenlar polipeptid zanjirini murakkab fazoviy uchlamchi strukturaga aylanishiga sababchi bo'ladi.

2.7. Oqsilning uchlamchi strukturasi

Oqsilning uchlamchi strukturasi deyilganda, polipeptid zanjirining fazoda ixcham, yig'iq joylashish konformatsiyasi tushuniladi. Oqsillar molekulasining hajmiy shaklini, ya'ni ularning fazoviy konfiguratsiyasini belgilovchi uch o'lchamli (bo'yi, eni, balandligi) strukturalar, ularning uchlamchi strukturasi belgilaydi.

Oqsillarning biologik faolligi aksariyat, polipeptid zanjirining fazoviy strukturasi bog'liq bo'lib, bunday struktura tabiiy holatda bo'lsa, ularni nativ oqsillar deyiladi. Oqsillarning uchlamchi strukturasi mustahkamlashda polipeptid zanjirining yon tomonida joylashgan aminokislota qoldiqlarining radikallari o'rtasida hosil bo'ladigan kimyoviy bog'lar asosiy rolni o'ynaydi. Bunday bog'lar ikki xil bo'lib, stabil va labil turlariga bo'linadi. Mustahkam, stabil bog'larga disulfid ko'prigi kirib, bular hal qiluvchi rol o'ynaydi. Lekin polipeptid zanjirlarini bir-biriga yaqinlashishiga sababchi bo'ladigan radikallararo labil (ion, vodorod va boshqa) bog'larning ahamiyati ham muhimdir. Mazkur bunday kuchlar gidrofob va gidrofil guruhlarning o'zaro ta'siri natijasida hosil bo'ladi.

Odatda, oqsillarning uchlamchi strukturasi deyilganda, globulyarli polipeptidlarning fazoviy strukturasi va ularga bog'liq bo'lgan har xil biologik vazifalarni bajaruvchi proteinlarning makromolekulyar konfiguratsiyasi tushuniladi.

Ma'lumki, oqsillardagi birlamchi, ikkilamchi struktura genetik axborot asosida hosil bo'ladi. Polipeptid zanjirining uchlamchi holda fazoda shakllanishi ham genom tomonidan belgilanadi. Tirik hujayrada oqsillarning uchlamchi strukturasi tabiiy eritma (suv) unda erigan makro- va mikromolekulalar (boshqa oqsil, peptidlar, metallarning tuzlari va boshqalar) kuchli ta'sir qiladi.

Oqsillarda tashqi muhitni o'zgarishi (pH, ionli kuchlar, harorat va boshqalar) ularni denaturatsiya yoki nativ holdagi uchlamchi strukturaning buzilishiga sababchi bo'ladi. Mazkur jarayonda globulali oqsil molekulasida fazoviy strukturani shakllantiruvchi davriy ravishda uchraydigan ichki molekularning o'zaro bog'laridagi o'zgarishlar sababchi bo'ladi. Bu holatda birinchi navbatda vodorodli va ionli bog'lar uziladi. Shunday sharoitda kovalent bog'lar (peptid va disulfid) o'zgarmasa ham, oqsil biologik funksiyasini yo'qotadi. Demak, oqsillardagi fazoviy struktura katta ahamiyat kasb etishini ko'rsatadi.

Ma'lum sharoitda oqsillar qaytadan renaturlanishi va yana faol holatiga qaytishi mumkin. Renaturatsiya jarayonida, birinchi navbatda oqsillarda ikkilamchi struktura tiklanadi (α -spiral, β -qatlam va burilmalar), keyinchalik labil bog'lar tufayli fazoda domenlar shakllanib oqsillar globula shakliga aylanadi. Oqsillardagi domenlarning o'zaro bog'lanishi va oriyentatsiyasi tiklangandan so'ng, polipeptid zanjirining uchlamchi strukturasi tiklanadi.

Oqsillardagi qayta renaturatsiya ya'ni polipeptid zanjirlarining fazoda dastlabki o'rinlarini topa olishi, vodorod va ion bog'larini tiklanishi, birlamchi strukturani o'zgarmasdan uchlamchi strukturaga qaytishi tabiatda genetik kodga o'xshash stereokimyoviy kod mavjudligiga nazariy asos bo'ldi. Bu nazariya amaliyotda tasdiqlangan bo'lmasa ham nazariy asoslari ishlab chiqilgan. Umuman olganda, oqsillarning uchlamchi strukturasi aminokislota qoldiqlarining stereokomplementarlik tizimiga asoslangan. Mazkur jarayonda vodorod bog'larining hosil bo'lishi aminokislotalarning yon tomonlaridagi qutbli radikallar donorli, akseptorli vazifasini esa qutbsiz aminokislota radikallari bajaradi. Aminokislotalarning o'zaro komplementarlik tizimi quyidagicha bo'ladi: $Gis \rightarrow Met$, $Asr \rightarrow Val$, $Asr \rightarrow Ile$ va hakazo.

Oqsillarning uchlamchi strukturalarini shakllanish darajasini nazariy bilgan holda, hozirgi kunda laboratoriya sharoitida kichik molekulyar polipeptidlarni birlamchi strukturalarini sintezlab, uni uchlamchi strukturaga aylantirilmoqda. Bunday oqsillar α -spiral va β -strukturadan tashkil topadi. Mazkur oqsillar sintetik i-RNK va maxsus genlar (k-DNK) asosida faqat laboratoriya sharoitida bakteriyaga joylab klonlash usuli orqali ma'lum miqdorda sintezlanadi. Keyinchalik oqsillarni bunday sintezlash usuli oqsillar injenerligiga asos bo'ldi. Oqsil injenerligiga asosan sun'iy ravishda katalitik faol antitelalar sintezlash istiqbolli fan yo'nalishi bo'lib, mazkur usullar bilan sintezlangan oqsillarni "abzimlar" deb ataladi.

Ma'lumki, fermentlardagi faollik markazi polipeptid zanjiridagi bir-biridan uzoqda joylashgan aminokislota radikallari o'rtasidagi labil bog'larning hisobiga shakllanib, polipeptid zanjirining uchlamchi strukturasi hosil bo'ladi. Faol markaz substrat bilan bog'lanishida – indutsirlanishi asosida fermentlar konformatsion o'zgarib, substrat va faol markaz o'rtasida mustahkam bog' hosil bo'ladi. Enzimologiya fanida bunday katalitik jarayonini o'tkinchi bosqich deb ataladi. Ferment-substrat kompleksining bu bosqichida substrat va ferment

o'rtasida oriyentatsiyasi optimal bo'lib, xuddi kalit qulfga tushganday holatga keladi.

Hozirgi kunda laboratoriya sharoitida faol katalitik antitelalar – jumladan, abzimlarni sintezlash istiqbolli ekanligi ko'rsatilmoqda. Sun'iy abzimlar kimyoviy reaksiyalarni 10^6 - 10^7 marta, tabiiy enzimlar esa 10^9 - 10^{12} tezlikda reaksiyani tezlashtiradi. Olingan abzimlar parchalanishi emas, balki sintezlash reaksiyalarida ham ishtirok etishi aniqlangan.

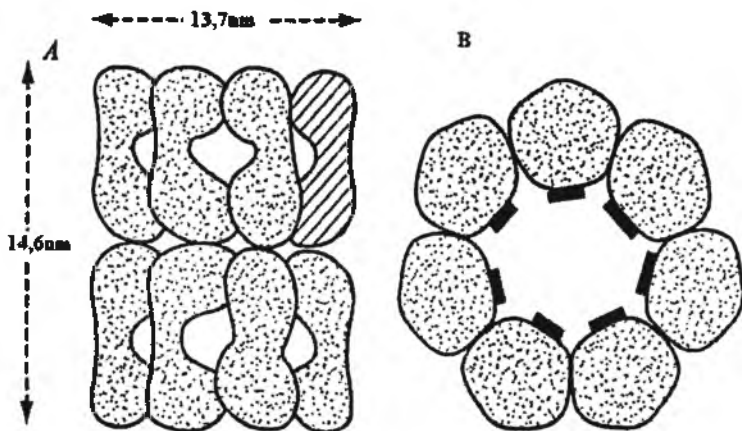
Sog'lom odamlarda faol katalitik antitelalar miqdori juda kam bo'ladi. Lekin, autoimmunli bemorlar, leykoz, nurlangan va boshqa kasalliklarga chalingan odamlarda faol antitelalar borligi qayd qilingan.

Inson sutida faol katalitik antitelalar borligi diqqatga sazovordir. Bunday antitelalar proteinkinazali faollikka ega bo'lib, kazein va boshqa oqsillarni fosforlaydi, uning bir qismi esa DNK va RNKni gidrolizlab, qolgan bo'lagi amilolitik xususiyatiga ega ekanligi aniqlangan. Sut tarkibidagi abzimlar yosh bolalarni virus va bakteriya infeksiyalaridan himoya qiladi.

Kelgusida jonli tabiatda uchramaydigan abzimlar maqsadli biokatalizatorlar sifatida va umuman biotexnologiyada o'z o'rnini topishi mumkin. Ularni organizmda uchraydigan har xil optik izomerli moddalarni bir-biridan ajratishda ham ular qo'l kelishi mumkin.

Yangi sintezlanayotgan oqsillarning hujayrada fazoviy, makromolekulyar konfiguratsiyasi shakllanishi ancha murakkab jarayon bo'lib, hujayradagi bor oqsillar genetik belgilangan oqsilning uchlamchi strukturasi ta'sir qilishi mumkin. Hujayrada oqsillarning uchlamchi strukturasi shakllanishida unga yordamchi oqsillar ham bevosita ishtirok etadi. Umuman olganda oqsillarning ma'lum fazoviy strukturaga ega bo'lish jarayonini folding deb ataladi. Foldingda polipeptid zanjirida muayyan taxlamlar, burilmalar hosil bo'lish jarayoni tushuniladi. Folding jarayonini hosil qilishda qatnashuvchi oqsillarni molekulyar shaperonlar deb ataladi. "Shaperonlar" atamasi uch guruh oqsillar uchun qo'llanadi: nukleoplazminlar (nukleosomalarni bir-biriga bog'lovchi yadroli oqsillar); issiqlik shokiga qarshi oqsillar (Hsp 70-Bip-Heat Shok proteini); uchinchi turdagi bevosita oqsil-shaperonlar, ular bevosita polipeptid zanjirini burama, nativ holatga keltiruvchi oqsillar. Oxirgi guruh shaperon-oqsillarni shaperonlar deb ham ataladi. Shaperonlar bir guruh oqsil komplekslari bo'lib, ular eukariot hujayra sitoplazmasida, mitoxondriya va xloroplastlarning

matrikslarida uchraydi. Ular uchlamchi globula oqsillarni har xil agregatsiyadan saqlaydi. Yaxshi o'rganilgan shaperonlarga E.colida uchraydigan GroEL kirib, u 14 ta subbirlikdan (protomerlar) iborat bo'lib, har birining molekulyar massasi 57 kDa ga teng. Har bir shaperonning protomeri uch xil domendan: ekvatorial, apikal va o'rtachalardan iborat. Ularning chizmasi quyidagi 7-rasmda keltirilgan:



7-rasm. Shaperon kompleksining (GroEL) strukturasi:
A- ikkita halqadan iborat GroEL silindriining yonidan ko'rinishi; **B-** yuqoridan ko'rinishi. Polipeptidning birikish joylari qora to'rtburchaklar bilan ajratilgan.

2.8. Oqsillarning to'rtlamchi strukturasi

Oqsillarning molekulyar massasi 100 kDa dan ortiq bo'lsa, u bir nechta polipeptid zanjirlaridan iborat bo'ladi. Oqsillardagi har bir polipeptid zanjiri protomer (kichik birlik) molekularining birgalikdagi holati multimer yoki epimolekula deb ataladi. Shunday kichik birliklardan tashkil topgan oqsil molekularining fazoviy konfiguratsiyasi uning to'rtlamchi strukturasi deyiladi. To'rtlamchi strukturani tashkil qilishda qatnashayotgan protomer (subbirlik)lar alohida ajratilsa ularning biologik faolligi yo'qoladi.

To'rtlamchi strukturali oqsil molekulasini mustahkam, stabil holatga keltirishda polipeptid zanjiridagi qutblangan aminokislota

qoldiqlarining radikallari o'rtasida hosil bo'lgan kuchlar ishtirok etadi. Ular subbirlklarning tashqi qismida shakllanib, protomerlarni kompleks holda mustahkamlaydi. Subbirlklarni bir-birlari bilan bog'lanadigan qismlarini kontaktli maydonchalar deyiladi. Kontaktli maydonchalar tufayli bog'lanadigan subbirlklarning shakllanishida gidrofob radikalli aminokislotalarning qoldiqlari asosiy o'rinni egallaydi. Oqsillardagi to'rtlamchi strukturani shakllanishida aminokislota qoldiqlari tarkibidagi har xil zaryadli radikallar o'rtasida hosil bo'ladigan elektrostatik kuchlar ham ishtirok etadi.

To'rtlamchi strukturali oqsillar tarkibidagi aksariyat juft sondagi subbirlklilar uchrab ular dimer, tetramer, geksamer, oktamer va boshqa holatda bo'ladilar. Oqsillar tarkibida dimer va tetramerlilar ko'proq uchraydi. Subbirlklarning oqsil tarkibida juft holda uchrashi tirik tabiatdagi simmetriya tizimiga dalolat bo'la oladi. Toq sondagi subbirlikli oqsillar organizmda kam uchrasa ham, ularning ayrimlari juda muhim vazifani bajaradilar. Masalan, GTF (GTF) – bog'lovchi oqsillar trimerli bo'lib, ular hujayrada signallarni uzatuvchi va boshqa funksiyalarni (oqsil sintezida va energetik jarayonlarda ishtirok etadi) bajaradi. Ular G – oqsillar deb, GTF ni GDF va fosfat kislotasiga gidrolizlab faol holatdan (kompleks G –oqsil-GTF) nofaol shaklga (G–oqsil-GDF) o'tadi. G – oqsillar GTF-azali faollikka ega bo'lib, GTF dagi makroergli energiyani ajratib, signallar tashilishida ishlatiladi.

G – oqsillarga ko'z to'ri tarkibidagi transdutsin kirib, u yorug'lik signalini qabul qilib, uzatishda va ko'paytirishda ishtirok etadigan kompleks oqsillardan (transdutsin-rodopsin-siklik nukleotidlarning fosfodiesterazasidan) iborat bo'lib, yorug' signalini ko'p marta ($5 \cdot 10^5$ marta) ko'paytirib beradi. Transdutsin molekulasida uch xil subbirlklardan ($T\alpha$, $T\beta$, $T\gamma$) tashkil topib, GTF-azali faollikka faqat $T\alpha$ subbirlikli ega. Shunga o'xshash subbirlikli oqsillarga adenilatsiklazaga tizimidagi fermentlarni ko'rsatish mumkin. Bu fermentlar gormonlar signalini hujayra ichidagi nishonga yetkazishda ishtirok etadi. Bunday oqsillar gormon retseptoridan signalni ferment-adenilatsiklazaga uzatib, natijada sAMF ikkilamchi messenjer (vositachi) sintezlanadi. Siklik AMF esa hujayra ichidagi bir qator fermentlarning faolligini oshirib, biokimyoviy jarayonlarga ta'sir qiladi.

Oqsil tarkibidagi juft sondagi subbirlklilar bir xil yoki har xil strukturali bo'lishi mumkin. Masalan, quyon skelet mushaklaridan ajratilgan ferment aldolaza to'rtta bir xilli, sutemizuvchilardagi

gemoglobin (tetramerli struktura) esa tarkibida ikki juft har xil subbirliklar tutadi. Bulardan ikkita subbirliklar α - va ikkita juft subbirliklari β -holatda bo'ladi. Shunga asosan gemoglobinning quyidagi formulaga javob beradi: $2\alpha \times 2\beta$. Yuqorida ko'rsatilgan ikkala holatda ham tetramerli oqsillardagi protomerlarning fazoviy joylanishi tetraedrlarning strukturasi bilan ham murakkab bo'ladi. Katalitik faol oqsillardagi to'rtlamchi strukturani fermentlarning struktura va funksiyalari bir-biriga bog'liq holda bo'lganliklarini yaqqol kuzatish mumkin.

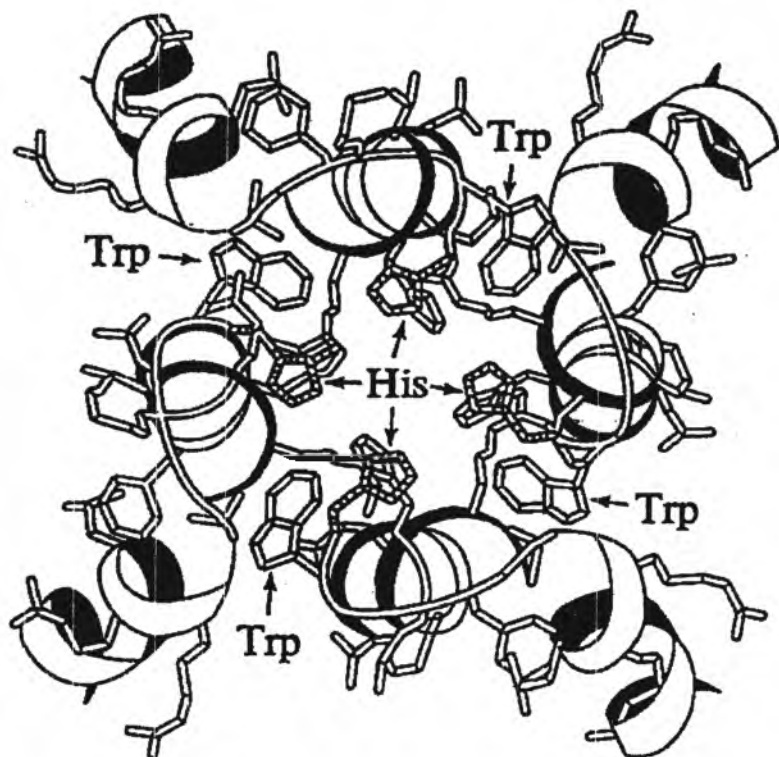
Bir xil subbirlikli dimerlarga: (gomodimerlar) endonukleaza (restriktaza)larni keltirish mumkin. Ular B-shakldagi DNK bilan bog'lanadilar. Mazkur ferment DNK bilan bog'langandan so'ng o'zi qator konformatsion o'zgarishlarga yuz tutadi. Natijada polipeptid zanjiridagi subbirliklar o'ziga xos DNK bilan bog'lanadigan "qo'lchalarga" aylanadi. Subbirlikdagi bir "qo'lchasi" DNKdagi kichik jo'yak bilan boshqa subbirlikning shunday "qo'lchasi" ikkilamchi spiralni orqa tomonidagi dezoksiriboza-fosfatli qism bilan bog'lanadi. Ferment yordamida DNK zanjirining bir-biridan ajralishi katta jo'yakdan boshlanadi.

DNK molekulasini bilan bog'lanadigan toroidal (doira) strukturali oqsillar diqqatga sazovor. Ularni yopiq (doira, naycha yoki sferikli epimolekulalar) holatga keltirib, to'rtlamchi strukturaga shakllanishida protomerlarni o'zaro qo'shimcha bog'lanishi asosiy rol o'ynaydi. Shunday oqsillar harakatchan makromolekulani N- va C- tomonlari bir-biri bilan bog'lanib doira shakliga keladi. Masalan, E.coli bakteriyasida aniqlangan doira shaklidagi oqsillar kompleksi bo'lib, DNK replikatsiyasini amalga oshiradi. DNK molekulasini replikatsiya jarayonida ikkiga ajratuvchi fermentni xelikaza deb ataladi. Mazkur ferment doiraviy strukturaga ega bo'lib, geksamer holatda bo'ladi. Multimerli toroidal oqsillarda subbirliklar soni ko'p miqdorda (6-7 dan 12-15 tagacha) bo'lishi mumkin.

O'simlik va hayvonlarda aniqlangan molekulyar massasi katta bo'lgan to'rtlamchi oqsillarga ferritinlar kiradi. Bunday oqsillar temir ionlarni o'zlariga ko'p miqdorda to'playdilar. Masalan, hayvon organizmida bo'ladigan epimolekulali ferritin sferik molekula bo'lib, tarkibida 24 ta subbirlikdan iborat. Subbirliklar o'zaro joylanishida o'rtada bo'shliq paydo qiladi. Shunday bo'shliq va ariqchalar temir oksidlari uchun to'planadigan joy hisoblanadi. Bir molekula oqsil –

multimer ferritinning markaziy bo'shliq qismida 3500 ta temir atomi to'planadi. Shunday ferritin kanalchalari o'simliklarda ham aniqlangan (8- rasm).

Mazkur molekula to'rtta subbirlikdan iborat. Subbirliklarga tegishli gistidin va argininlarning gidrofil qoldiqlari markaziy bo'shliq-kanalchalarni temir ionlari kirishi uchun hosil qiladi. Subbirliklarning bir-birlaridan ajralgan chegaralarida triptofan aminokislotalari joylashganligi rasmda ko'rsatilgan.



8-rasm. No'xat urug'idagi apoferritin molekulasining kompyuter chizmasi.

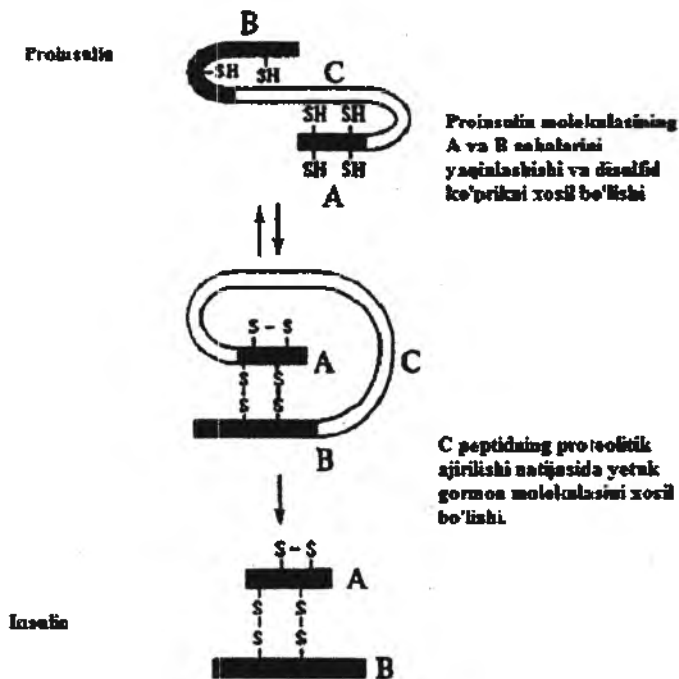
Fermentlar orasida subbirliklari har xil strukturali va funksiyalari bir xil bo'lmagan oqsillar uchraydi. Jumladan, proteinkinaza

(oqsillardagi ayrim aminokislotalarni fosforlaydi) geterodimerli bo'lib, bitta subbirligi katalitik faollikka (S-guruhidagi subbirlilik), ikkinchisi esa regulyatorlik (R) xususiyatiga ega. Oxirgi subbirlilik sAMF bilan bog'lanib, molekulani faol holatga keltiradi. RNK – polimeraza fermenti ham shunday geteromultimerli holatdagi har xil subbirliklardan tashkil topgan. Demak, to'rtlamchi strukturali oqsil molekulasidagi har xil shakldagi subbirliliklar modda almashinuvida regulyatorlik va funksional faollikni hujayraning har xil kompartmentlarida, a'zo, to'qima va organizmlarda bajaradi.

To'rtlamchi strukturani agregatli oqsillardan ajratish lozim. Ko'p oqsillardagi molekulalarning har xil holati o'zgarsa ham, biologik funksiyalari o'zgarmaydi. Masalan, ho'kizdan ajratilgan zardobli albumin faqat monomer holatda bo'lmay balki, dimer, trimer va tetramerli bo'lsalar ham mazkur oqsilning funksiyasi o'zgarmaydi. Oqsillarning cheklangan proteolizidan hosil bo'lgan propolipeptidlar ham to'rtlamchi struktura bo'la olmaydilar. Jumladan, ximotripsin proximotripsindan hosil bo'lib, oqsilni o'zi bir-birlari bilan disulfid bog'lari orqali bog'lagan uchta polipeptid zanjiridan iborat. Shunga o'xshash strukturani insulin molekulasida ham kuzatish mumkin. Ma'lumki, insulin ikkita polipeptid zanjiridan A va B qismlardan tashkil topgan. A-bo'lagi 21 ta va B-zanjiri 30 ta aminokislotalar qoldig'idan iborat bo'lib, ular disulfid bog'lari bilan bog'lanadilar. Insulinni haqiqiy gormon bo'lib shakllanishi proinsulindan C peptidni ajralishi hisobiga bo'ladi. A- va B-qism proinsulin molekulasini yaqinlashishi va disulfid ko'priklari hosil bo'lsa, molekuladagi C-peptidni proteolitik ajralishi va haqiqiy faol gormonga aylanadi(9-rasm).

Molekulyar massasi juda yuqori va kompleks fermentlar – multienzim (polifermentlar) komplekslari va metabolonlar ham to'rtlamchi oqsillarga kirmaydi.

Tirik hujayralarda modda almashinuvining tez va samarali bo'lishi uchun polifermentli komplekslarni bo'lishi zarur. Modda almashinuvining asosiy omili shundan iboratki, organizmda yangilanish (sintez) va uning parchalanish jarayonidan yuqori tezlikda bo'lishi lozim.



9-rasm. Proinsulindan C-peptidni ajralishi va faol insulinga shakllanish jarayoni.

Organizmida bir qator ketma-ket reaksiyalarni amalga oshirishda multienzimli fermentlar ishtirok etadi. Polifermentli komplekslarni ikki guruhga ajratish mumkin. Ular adsorbsion va integral tizimli fermentlardir. Adsorbsion ansamblli fermentlardagi makromolekulalar kovalent bo'lmagan bog'lar hisobiga hosil bo'lib, ular membrananing tashqi qismida faoliyat ko'rsatadi. Integral polifermentlar membrananing ichki qismida bo'lib, jumladan, oksidlanish-qaytarilish (sitoxromlar) enzimlari mitoxondriyada bo'ladi. Bunday fermentlar elektronlarni oksidlanayotgan substratdan kislorodga berilishida juda tez muddatda amalga oshadi. Bunday jarayonlarning samarasi ATF sintezi bilan yakunlanadi. Yakkajayrada bir va ikki minutda metabolitik jarayon uchun (10^7 ta molekula) yetarli darajada ATF sintezlanadi. Odam organizmi minutiga bir gramm ATF sintezlaydi. Bu juda katta ko'rsatkich hisoblanadi.

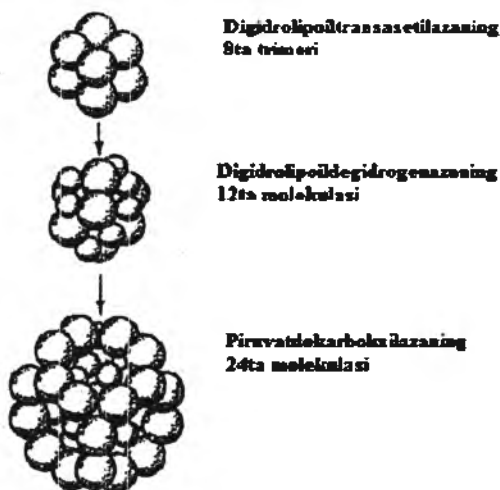
Adsorbtsion kompleksli polifermentlarga pirouzum kislotasini oksidlanishli dekorboksillanishini ta'minlovchi ferment kirib, u uchta ferment qo'shilishidan iborat bo'lib, har biri bir necha molekuladan tashkil topgan. Mazkur ferment multienzimli kompleks bo'lib, pirouzum kislotasining eng asosiy metaboliti bo'lgan atsetil-CoA ga parchalaydi (10-rasm).

Eng yirik adsorbtsion kompleksli polifermentlarni metabolonlar deb ataladi. Ular hujayrada asosiy metabolik yo'llarni tashkil qiluvchi glikoliz va Krebs halqalarini amalga oshiruvchi o'n xil fermentlar kirib, ular substratni "estafeta" orqali bir – birlariga uzatib turadilar.

Mazkur kompleks pirouzum kislotasini atsetil-CoA ga katalizlaydi. Polifermentli komplekslarga yana proteasomalar kiradi. Ular hujayraning ichki qismida bo'lib, yirik kompleksli, muayyan tuzilishga ega holda uchrab, ularga aksariyat proteolitik fermentlar misol bo'ladi.

Proteasomalar har xil organizmlarda (arxibakteriyalardan tortib odamgacha) uchrab ATFga bog'liq proteoliz reaksiyasini amalga oshiruvchi fermentlarning asosiy komponenti hisoblanadi. Ular hujayralarda mutatsiyada yoki oqsil sintezida anomal proteinlar hosil bo'lgan bo'lsa, ular tez muddatda parchalab tashlaydilar.

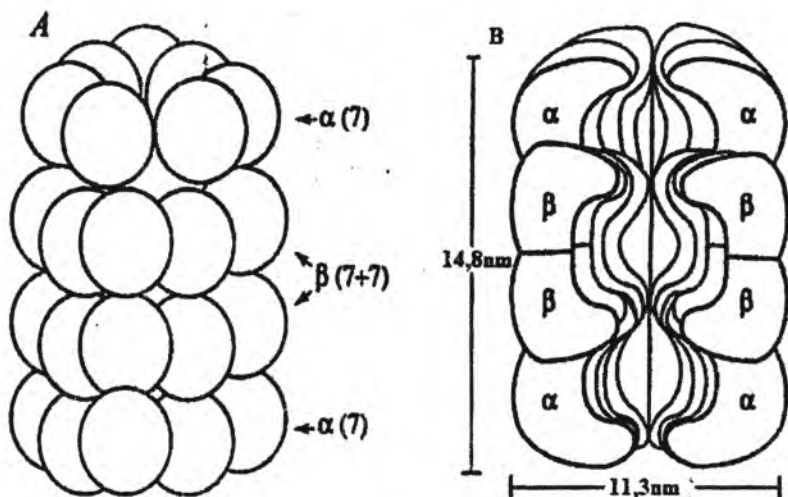
Ularning molekulyar massasi 200 kDa (26S-proteasomalar) atrofida bo'lib, har xil organizmlardan ajratilganlari bir – biriga o'xshash bo'ladi.



10-rasm. Pirouzum kislotasini oksidlanishli fosforlanish reaksiyasini amalga oshiruvchi multienzim kompleksni tuzilishi.

Ayrim proteasomalar tarkibida 80 nukleotidli RNK ham borligi aniqlangan. Ular sitoplazma, yadro, endoplazmatik retikulumda uchraydilar. Ayniqsa proteasomalar sitoplazmatik matriksda (50% dan ortiq) ko'p ekanligi aniqlangan.

Proteasoma 28 ta protomerlar (alohida globulyar oqsillar) taxlangan holda bo'lib, to'rtta doira shaklidagi har biri 7 ta protomerlardan tashkil topgan (11-rasm) naychadan iborat. Doiraning ichki qismida oqsillarning destruksiyasi sodir bo'ladi. Doiralarning tashqi qismi α -subbiriiklardan bo'lib, ular regulyatorlik vazifasini, ichki qismi esa β -subbiriiklardan tashkil topgan holda proteolitik faollikka ega. Protomerlarning molekulyar masasi 22 dan 35 kDa atrofida bo'ladi.



11-rasm. Proteasomaning chizma shaklidagi tuzilishi.
 A – 20S – proteasomaning umumiy ko‘rinishi; B – 20S – proteasomaning kesma shaklidagi holati. Tashqi doiralalar 7 ta α -subbirliklardan tashkil topgan.

Proteasomalar tarkibida tripsinga va ximotripsinga o‘xshash proteinazalar mavjud. Oqsillarning proteasomalar yordamida parchalanishiga sabab, hujayra ichidagi oqsil ubikvitinga bog‘liq. Mazkur oqsil ATF va uch xil maxsus fermentlar bilan bog‘lanib hosil bo‘lgan poliubikvitinli kompleks proteasomalar bilan birlashib, oqsillarni kichik peptidlarga destruktrilaydi.

Xulosa o‘rnida shuni aytish kerakki, oqsillarning to‘rtlamchi strukturasi deyilganda, ularning agregatsiyasi bo‘lmay balki protomerlarning o‘zaro mutanosibligi, gormoniya ansambli tushuniladi.

Oqsillar strukturasi tahlilini nihoyasida ularni strukturaviy funksional evolyutsiyasi ham diqqatga sazovordir. Organizm soddadan murakkablashgan sari ulardagi oqsillarning strukturasi o‘zgarib borishini kuzatish mumkin. Hozirgi zamon oqsillari bir necha yuzta aminokislotalar qoldig‘idan iborat bo‘lib, lekin tirik tabiatda kichik molekular biologik faol peptidlar uchraydi. Murakkab makromolekulali oqsillarning paydo bo‘lishi kichik hajmdagi genlarning o‘zaro qo‘shilishidan deb taxmin qilish mumkin. Polipeptid zanjirlarining

vaqtlar o'tishi bilan uzayishi ularda har xil taxlam, burilma, tugunlar va alohida foldinglarni shakllanishiga sababchi bo'lgan. Shunday jarayonlar minglab yillar davomida oqsillarda ikkilamchi, o'ta ikkilamchi, globulyar strukturali oqsillarda domenlarni paydo bo'lishiga sababchi bo'lgan. Boshqa tomondan genlarning qo'shilishi yoki begona (virusli) genlarning genomi ta'siri natijasida organizmda to'satdan oqsillarning strukturasi yanada murakkablashib ularda oqsilni konyugatlar va polifunksionallik xususiyatlari paydo bo'lgan. Mutatsiya natijasida genlarning allel variantlari asosidagi rekombinatsiyalari natijasida bir-biriga o'xshamagan oqsil strukturalarini shakllanishiga sababchi bo'lgan bo'lishi mumkin.

OQSILLARNING BIRLAMCHI STRUKTURASIGA OID NAZORAT SAVOLLARI

1. Oqsillarning asosiy funksiyalari nimalardan iborat?
2. Polipeptidlarning polifuksiyali bo'lish sabablari.
3. Oqsillarning aminokislota tarkibi.
4. Aminokislotalardagi radikalarning kimyoviy ahamiyati.
5. Gidrofob va gidrofil aminokislotalar.
6. Oqsil molekulasida aminokislotalarning bog'lanish usullari.
7. Peptidlarning hosil bo'lishi va kimyoviy tabiati.
8. Peptidlardan hosil bo'ladigan biologik faol moddalar.
9. Oqsillarning birlamchi strukturasi.
10. Birlamchi strukturani aniqlaydigan usullar.
11. Oqsillardagi birlamchi strukturaning biologik ahamiyati.

OQSILLARNING IKKILAMCHI STRUKTURASIGA OID NAZORAT SAVOLLARI

1. Oqsillarning ikkilamchi strukturasi ta'rif bering.
2. Ikkilamchi strukturaning ijodkorlari va uni mustahkamlovchi kimyoviy bog'lar.
3. Ikkilamchi strukturaning davriyligi, α -spiral deyilishiga sabab.
4. Ikkilamchi strukturaning biologik ahamiyati.
5. Oqsil molekulasidagi β -strukturalar yoki qatlarnlar.
6. Oqsillardagi α -spiral va β -strukturalar bo'yicha sinflash.
7. O'ta ikkilamchi strukturaga ta'rif bering.

8. Domenlarning tuzilishi, faoliyati va ahamiyati.
9. Domenlarning polifunksionalligi va uning ahamiyati.
10. Oqsillardagi superspirallanishning ahamiyati.

OQSILLARNING UCHLAMCHI STRUKTURASIGA OID NAZORAT SAVOLLARI

1. Oqsillarning uchlamchi strukturasi o'Ichamlari, nativ holatini belgilaydigan kimyoviy bog'lar?
2. Uchlamchi struktura joylashgan gidrofil va gidrofob aminokislotalar va ularning ahamiyati?
3. Uchlamchi struktura ta'sir qiluvchi omillar. Uchlamchi strukturaning denaturatsiyasi va renaturatsiyasi.
4. Uchlamchi strukturadagi stereokimyoviy kodning ta'rifi?
5. Qanday oqsillarni abzimlar deb ataladi?
6. Uchlamchi struktura ega bo'lgan katalitik antitelalarning metabolizmdagi ahamiyati?
7. Oqsillarning foldingi va molekulyar shaperonlar?

OQSILLARNING TO'RTLAMCHI STRUKTURASIGA OID NAZORAT SAVOLLARI

1. Oqsillarning to'rtlamchi strukturasi ta'rif.
2. To'rtlamchi strukturani shakllantiruvchi omillar.
3. To'rtlamchi struktura tarkibidagi juft va toq holatlari, ularni biologik ahamiyati.
4. Ko'z to'ri tarkibidagi transdutsin oqsilining tuzilishi va ahamiyati.
5. Oqsil tarkibidagi subbirlklarning strukturasi.
6. Doira shaklidagi (toroidal) to'rtlamchi strukturali oqsillar.
7. To'rtlamchi strukturali ferritin oqsillariga ta'rif bering.
8. Subbirlklari har xil katalitik va regulyatorlik funksiyali to'rtlamchi strukturali oqsillar.
9. To'rtlamchi strukturali oqsillarni agregat holatidagi proteinlardan farqi.
10. Multienzimli (polifermentlar) molekulyar massasi yuqori va kompleksli oqsillar.
11. Proteasoma oqsillariga ta'rif bering.

TEST SAVOLLARI

1. Oqsillarning rang-barang funksiyalarni bajarish sababi –

- a) aminokislotalar sonining nukleotidlarga nisbatan ko'p bo'lishi, oqsillarning variabilligi, strukturalarning har xilligidir;
- b) genomlarning asosini tashkil qilishi;
- c) hujayraning asosiy energetik manbai bo'lganligi;
- d) genetik ma'lumotni o'zida saqlaganligi.

2. Peptid bog'ini hosil qilmaydigan guruhlarni nima deb ataladi?

- a) kovalent bog'lar;
- b) disulfid bog'lar;
- c) radikallar;*
- d) alkillar.

3. Hidrofob aminokislotalar – bu...

- a) valin, leysin, izoleysin;*
- b) prolin, oksiprolin, asparagin;
- c) glutamin, triptofan, glitsin;
- d) tirozin, treonin, serin.

4. Hidrofil aminokislotalar – bu... *

- a) tirozin, serin, treonin, glutamin, asparagin, sistein;*
- b) prolin, leysin, izoleysin;
- c) valin, leysin, prolin;
- d) izoleysin, prolin, valin.

5. Peptidlar qanday funksiyalarni bajaradi?

- a) antibiotiklar, biologik faol modda kuchli zaxarlar va gormonlarning rilizing omilidir;*
- b) ular oqsillar bo'lib, rang-barang funksiyalarga ega;
- c) hujayrada energetik manbaa sifatida xizmat qiladi;
- d) organizmda irsiy funksiyani bajaradi.

6. Oqsillarning birlamchi strukturasi qanday tizimga asoslangan?

- a) radikallar qatoriga;

- b) peptidlar qatoriga;
- c) aminokislotalar qatoriga;*
- d) kimyoviy bog'lar qatoriga.

7. Oqsillardagi aminokislotalarning o'zni o'zgarishining oqibati nima bo'ladi?

- a) oqsillar cho'kmaga tushadi;
- b) irsiy kasallikka sababchi bo'ladi;
- c) oqsilning funksiyasi o'zgarmaydi;
- d) oqsildagi kimyoviy bog'lar o'zgaradi.

8. Oqsillarning ikkilamchi strukturasi shakllantiruvchi kimyoviy bog'lar – bu...

- a) disulfid, vodorod, ion bog'lari;*
- b) antigidrid, peptid bog'lari;
- c) fosfoamid, pirofosfat bog'lari;
- d) peptid, makroerg bog'lari.

9. Oqsillarning ikkilamchi strukturasi hosil qiluvchi kimyoviy bog'lar – bu...

- a) peptid bog'i;
- b) disulfid bog'i;
- c) vodorod bog'i;*
- d) hech qanday bog'lar qatnashmaydi.

10. Oqsillarning super ikkilamchi strukturasi hosil qiluvchi omillar?

- a) oqsil zanjirida o'ngga buralgan uchta o'zaro parallel joylashgan polipeptid;*
- b) oqsil molekulasidagi davriy spirallar;
- c) oqsil molekulasidagi domenlar;
- d) oqsil molekulasining β -qatlam shaklidagi ko'rinishi.

11. Oqsillarning strukturaviy sinflashi qanday tizimga asoslangan?

- a) oqsil molekulasidagi α -spiral va β -qatlam bo'yicha strukturaviy sinflash qabul qilingan;*
- b) oqsildagi protomerlar bo'yicha sinflash qabul qilingan;

- c) oqsillarni multimolekula bo'yicha sinflash qabul qilingan;
- d) bunday sinflash fanda yo'q.

12. Oqsil molekulasida domenlar qanday funksiyani bajaradi?

- a) ular avtonom holda har xil biologik funksiyani bajaradilar;*
- b) ular oqsillarning yonbosh radikallari hisoblanadi;
- c) bir necha spirallar bir joyga to'planib oqsil molekulasini stabil holiga keltiradi;
- d) domenlar irsiy belgilarni saqlaydilar.

13. Qanday holda domenlarni subdomenlar deb ataladi?

- a) bir necha domenlarning jumlasini bo'lib, ular polifunksional xususiyatga ega;
- b) bitta domen strukturasi o'zgarib supdomenga aylanadi;
- c) oqsillarning agregatsiyasi;
- d) supdomen tushunchasi fanda noma'lum.

14. Oqsillarning uchlamchi strukturasi dagi gidrofob yadroni shakllantirishdagi kimyoviy bog'lar – bu...

- a) ion, vander-vals va vodorod bog'lari;*
- b) disulfid bog'lari;
- c) peptid bog'lari;
- d) pirofosfat bog'lari.

15. Oqsillarning uchlamchi strukturasi dagi stereokimyoviy kodning mavjudligiga sababchi bo'lgan omillar...

- a) genetik kodning mavjudligi;
- b) aminokislotalarning radikallari donor va akseptor vazifalari bajarilishi sababchi bo'ladi;*
- c) bunday kod mavjud emas;
- d) oqsillarning izoelektrik nuqtasi sababchi bo'ladi.

16. Oqsillarning uchlamchi strukturasi da fermentativ faol markazni shakllantiruvchi omillar?

- a) oqsillarning strukturaviy o'zgarishi;
- b) oqsil molekulasida bir-biridan uzoqda joylashgan aminokislota radikallari o'rtasidagi hosil bo'ladigan labil bog'lar;*

- c) oqsillardagi subbirliklarning o'zgarishi;
- d) fermentativ faol markaz o'z-o'zidan shakllanadi.

17. Oqsillarning uchlamchi strukturasi shakllanish jarayoni nima deb ataladi?

- a) folding;*
- b) genetik kod;
- c) stereokimyoviy kod;
- d) bunday atama fanda noma'lum.

18. Oqsil molekulasini sitoplazmasida shakllantiruvchi oqsillar...

- a) folding;
- b) stereokimyoviy kod;
- c) molekulyar shaperonlar;*
- d) ribosoma tarkibidagi oqsillar.

19. To'rtlamchi strukturali oqsillardan protomerlari ajratilishi faolligi yo'qoladimi?

- a) yo'qolmaydi;
- b) yo'qoladi;*
- c) faolligi pasayadi;
- d) faolligi kuchayadi.

20. Oqsil tarkibidagi subbirliklar ...

- a) bir xil bo'ladi;
- b) har xil bo'ladi;
- c) bir xil yoki har xil bo'ladi;*
- d) protomer holda bo'ladi.

21. Temir atomlarini to'plovchi qanday to'rtlamchi strukturali oqsillarni bilasiz?

- a) ferritin oqsillari;*
- b) gemoglobin oqsillari;
- c) sitoxrom oqsillari;
- d) sitoplazmatik oqsillar.

22. Agregatsiyali oqsillar qanday xususiyatlari bilan to'rtlamchi strukturali oqsillardan farq qiladi?

- a) farq qilmaydi;
- b) agregatsiyali oqsillarning birliklari o'zgarsa ham ularning funksiyalari o'zgarmaydi;*
- c) agregatsiyali oqsillarining birliklari o'zgarsa funksiyasi o'zgaradi;
- d) agregatsiyali va to'rtlamchi strukturali oqsillar bir xil.

23. Oqsillar "evolyutsiyasida" qanday jarayonlar yuz bergan?

- a) molekular kattalashib borgan;
- b) aminokislotalar o'rnini almashgan;
- c) ikkilamchi, uchlamchi, to'rtlamchi strukturalar, domenlar paydo bo'lgan;
- d) oqsillar evolyutsiyaga uchragan emas.

III BOB. NUKLEIN KISLOTALAR

Nuklein kislotalar yuqori molekularli biopolimerlar bo'lib, molekulyar massasi 250 dan $1,2 \times 10^5$ kDa atrofida bo'ladi. Ular tirik organizmda irsiy belgilarni saqlab, ularni avlodidan-avlodga o'tkazishda bevosita ishtirok etib, kibernetik vazifani bajaradilar. 1869 yilda shvetsariyalik olim F.Misher tomonidan hujayra yadrosida nuklein kislotalar aniqlanganligi uchun nukleus (lotincha nucleus-yadro) deb atalgan. Tarkibidagi uglevodga qarab ular dezoksiribonuklein (DNK) va ribonuklein (RNK) kislotalariga bo'linadi.

Nuklein kislotalar organizmlarda hujayralarning deyarli hamma organoidlari tarkibida uchraydi. Yadroda DNK oqsil bilan birgalikda dezoksinukleoproteid (DNP) shaklida (umumiy massaning ~1% ni tashkil qiladi). Ularning mitoxondriyalarda, xloroplastlarda ham borligi aniqlangan. Yadroviy DNK organizmning tur spetsifikligini belgilovchi genlarning asosini tashkil qilib, hujayra suyuqligida esa irsiy belgilarni ko'chiruvchi RNKlarni uchratish mumkin. Biologiya tarixida nuklein kislotalarning tadqiq qilinishi mazkur fanni tavsifiy sohadan eksperimental yo'nalishga aylantirishda benihoya katta xizmat qildi. Nuklein kislotalarni tuzilishi va vazifalarini aniqlashda katta xizmat qilgan Nobel mukofotiga sazovor bo'lgan olimlardan D.J.Uotson, F.Krik va M.Uilkins, hujayra tashqarisida DNK sintezini aniqlagan A.Kornberg, S.Ochao va genetik kodni ochgan M.Nirenberg, R.Xoli va X.Koranalarni ko'rsatish mumkin. Informatsion RNKni va oqsil sintezini ribosomada aniqlashda xizmat qilgan rus olimlaridan akademiklar A.N.Belozerskiy va A.S.Spirinlardir.

Nuklein kislotalarning jahon miqyosida muntazam ravishda ilmiy jihatdan tadqiq qilinishi natijasida hozirgi kunda biologiya fanida molekulyar biologiya, gen muhandisligi va biotexnologiya sohalari shakllanib, bu yo'nalishlar asosida daktiloskopiya, transgen o'simlik, hayvonlar va klonlash usullari paydo bo'ldi. Mazkur yo'nalishlar faqat nazariy bo'lmasdan, balki tibbiyotda, qishloq xo'jaligida insonni ajablantiruvchi ilmiy ishlar qilinmoqda. Nuklein kislotalar tufayli biologiya fani kriminalistika va ijtimoiy-gumanitar fanlariga kirib, dastlabki yutuqlarga ega.

Nuklein kislotalarni fenol yordamida to'qimalardan ajratib olish usuli keng qo'llanadi. Bu usul oqsillarni denaturatsiyaga uchratuvchi moddalar ishtirokida (dodetsilsulfat natriy ta'sirida yoki yuqori harorat)

olib boriladi. Bunda denatruitsiyaga uchragan oqsil fenol qismga, nuklein kislota esa suvga o'tadi. Keyin nuklein kislota etil spirti yordamida cho'kmaga tushiriladi.

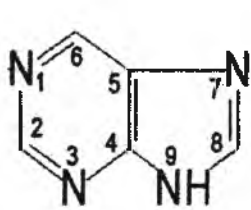
3.1 Nuklein kislotalarning kimyoviy tarkibi

Nuklein kislotalar fermentlar, kislota, ishqor va boshqa kimyoviy birikmalar ta'sirida bir necha bo'laklarga parchalanadi. Mazkur struktura birikmalariga azot asoslaridan purin va pirimidin, uglevod komponentlaridan riboza va dezoksiriboza hamda fosfat kislota kiradi.

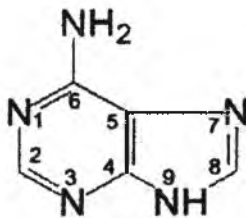
Purin asoslari

Nuklein kislotalar (DNK, RNK) tarkibida asosan ikki xil purin asoslari adenin (A) va guanin (G) uchraydi. Bu birikmalar molekulasi pirimidin va imidazol halqasidan tashkil topgan purinning hosilatlari hisoblanadi. Ko'rsatilgan purin azot asoslaridan tashqari, hujayrada gipoksantin (6-oksopurin) va ksantinlar (2,6-dioksopurin) bo'lib, ular adenin, guaninlarning dezaminirlanishidan hosil bo'lib, nuklein kislotalar almashinuvida ishtirok etadilar.

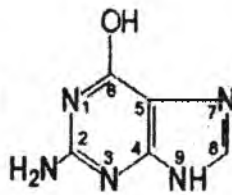
Pirimidin asoslaridan nuklein kislotalar DNK va RNK tarkibida sitozin, uratsil (RNK tarkibida) va timin (DNK tarkibida) kiradi.



Purin

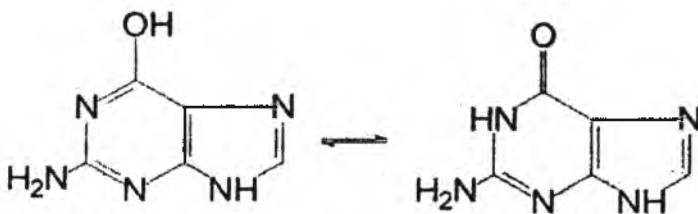


Adenin (A)
(6-aminopurina)



Guanin (G)
(2-amino-6-oksipurina)

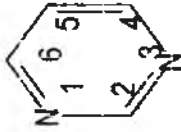
Purin asoslari har xil tautomer shakllarida uchraydi:



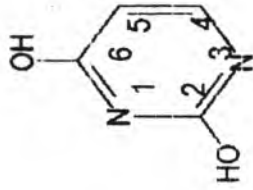
Enol shakli

Keton shakli

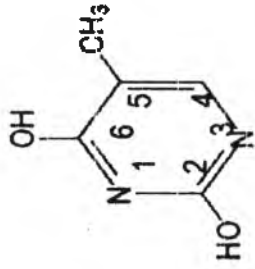
Nuklein kislotalar tarkibida ko'rsatilgan azot asoslaridan tashqari yana minor komponentlari uchraydi ular t-RNK tarkibida: digidrouratsil, psevdouridin, ksantin, gipoksantin, atsetilsitozin va orot kislotalar uchraydi. DNK tarkibida qisman 5-metilsitozin va 6-metiladeninlar bor. Metillanish asosan, DNKning replikasiyasidan so'ng hosil bo'ladi. Metillangan asoslar DNKni "o'zini" DNKaza fermentidan saqlaydi. Notabiiy asoslardan 7-metilguanozin, 1-metil-2-amino-6-oksopurin, 6-dimetilaminopurinlar i-RNK va nukleozidlar tarkibida borligi aniqlangan.



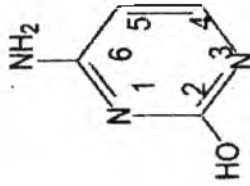
Pyrimidin



Urasil (U)
(2,6-dioxypyrimidin)

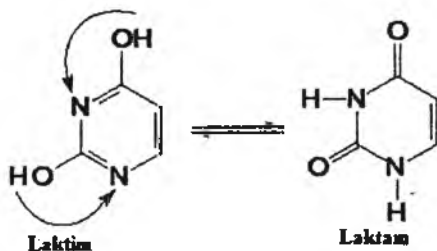


Timin (T)
(2,4-dioxy-6-methylpyrimidin)



Sitozin (S) (2-oxi-6-aminopyrimidin)

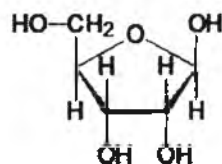
Yuqorida keltirilgan purin va pirimidin asoslarida qo'sh bog'lar va $-OH$, $-NH_2$ guruhleri bo'lib, ular asoslarni har xil tautimer holatiga: oksihosilalari laktam-laktim va aminohosilalari esa amin-imin ko'rinishga sababchi bo'lishlari mumkin. Jumladan, uratsil quyidagicha tautomerlanishi mumkin:



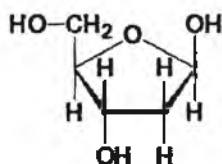
Tabiiy nuklein kislotalar tarkibida azotli asoslar laktam va amin shaklida bo'lib, bu holat ularga sintezlanishini to'g'ri yo'nalishiga sababchi bo'ladi. Lekin, nuklein kislotalarga tashqi omillar, jumladan, nurlanish va shu asosda tautomerlarni hosil bo'lishi mutagenezning asosini tashkil qiladi.

Azot asoslari ultrabinafsha nurini 260 nm spektrida to'liq yutadi. Xuddi shu asosda ularni miqdoriy jihatdan aniqlanadi.

Uglevod qismlardan RNK tarkibida riboza va DNKda esa dezoksiribozalar uchraydi. Nuklein kislotalar tarkibidagi pentozalar β -D-furanoza shaklida bo'ladi:



β -D-ribofuranosa
(riboza)



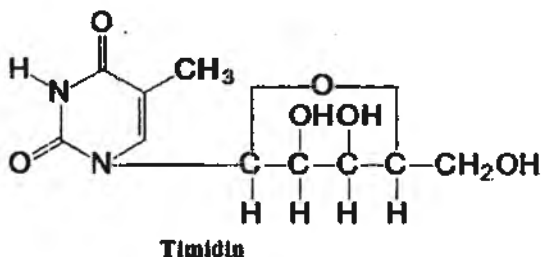
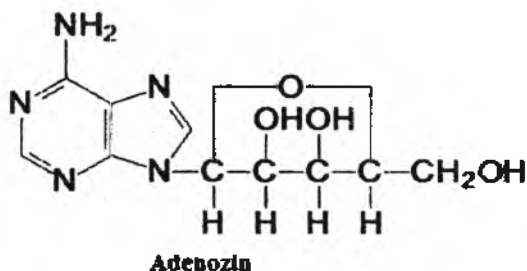
β -2-dezoksi-D-ribofuranosa
(dezoksiriboza)

Uglerod atomlari, nukleotid tarkibidagi pentozalarda tartib raqamiga "shtrix" belgisi azot asoslaridan farq qilish uchun qo'yiladi.

Dezoksiribozadagi C-2' guruhidagi OH ni protonlanishi C-2' va C-3' bog'larini yanada mustahkamlab, DNK molekulasining fazoviy strukturasi kompakt, ixcham holatga keltirishda yordam beradi.

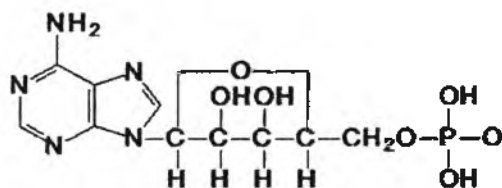
3.2 Nukleozid va nukleotidlar

Azot asoslarining pentozalar bilan hosil qilgan birikmasini nukleozidlar deyiladi. Nuklein kislotalardan ajratilgan nukleozidlar N-glikozidlardir. Nukleozid tarkibida D-riboza bo'lsa ribonukleozidlar, agar dezoksiriboza uchrasa, dezoksiribonukleozidlar deb ataladi. Nukleozidlar purindagi N₉, pirimidindagi N₁ atomlariga pentozalar β-konfiguratsiyali glikozid bog'lari orqali bog'lanadi. Ularning nomlanishi tarkibidagi getrosiklik azotli asoslardan kelib chiqadi. Misol tariqasida, ikki xil nomdagi nukleozidni keltiramiz:



Nukleotidlar nukleozidlarning monofosforli efilaridir. Ular nuklein kislotalarning monomeri hisoblanadi. Ularning tarkibida azotli asoslar (purin va pirimidin) uglevod komponentlari (riboza va dezoksiriboza) va fosfor kislotalari bo'ladi.

Ribonukleotidlarda fosfor kislotasi ribozaning 2', 3' va 5' atomlariga bog'lanishi mumkin.



AMF (adenozin-5-monofosfat)

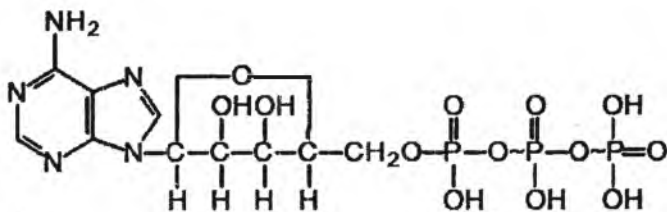
Dezoksiribonukleotidlarda fosfor kislotasining qoldig'i dezoksiribozaning 3' va 5' uglerod atomlari orqali bog'lanadilar.

Nuklein kislotalarning qoldiqlari mononukleotidlar bo'lib, ular ikki xil bo'lishlari mumkin. RNKning mononukleotidlari: adenozin-3' - va 5' - fosfatlar (adenil kislota), guanozin-3' - va 5' - fosfatlar (guanil kislota), sitidin-3' va 5' - fosfatlar (sitidil kislota), uridin -3' - va 5' fosfatlar (uridil kislota).

DNKning mononukleotidlari: 2' dezoksiadenozin-3' va 5' fosfatlar (dezoksiadenil kislota), 2' dezoksiguanozin-3' -5' - fosfatlar (dezoksiguanyl kislota), 2' dezoksitimidin -3' va 5' fosfatlar (dezoksitimidil kislota), 2' dezoksisitidin-3' va 5' fosfatlar (dezoksisitidil kislota).

Monofosfatlarda fosfat atomi uglerodning 5' atomiga bog'langan bo'lsa, ularni AMF, GMF, dAMF lar deb ataladi.

Nukleozidmonofosfatlardan tashqari, tirik organizmlarda nukleoziddifosfat va nukleozidtrifosfatlar uchraydi:



AMF (adenozin-5-monofosfat)

ADF (adenozin-5-difosfat)

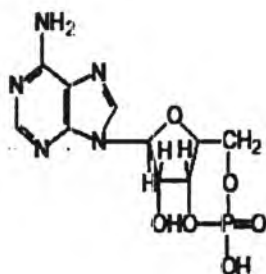
ATF (adenozin-5-trifosfat)

Nukleoziddifosfat va nukleotidtrifosfat tarkibidagi fosfat kislotalari bir-birlari bilan yuqori potensial energiyaga ega bo'lgan anhidrid bog'lari orqali bog'lanib, ularni makroerglar deb ataladi. Makroergli ribonukleotidtrifosfatlar RNK va DNKlarning biosintezida dastlabki substrat hisoblanadi.

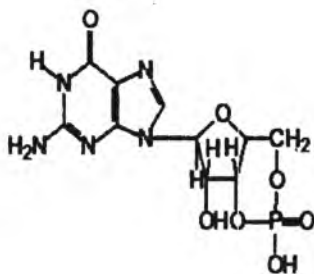
Hujayra metabolizmida ATF markaziy o'rin egallab oksidlanishi, substratli va fotosintetik fosforlanish reaksiyalarining mahsuli bo'lib, organizmda akkumulyatorlik vazifasini o'taydi. Har qanday biologik jarayonlarda energiya manbai sifatida ATF xizmat qiladi. ATFDan tashqari bo'lgan trifosfatlar ham muayyan biologik vazifalarni bajaradilar. Jumladan, GTF oqsilning translyatsiyasida, UTF uglevodlar sintezida va STF esa glitserofosfolipidlar biosintezida ishtirok etadilar.

Nukleotidlarning molekulyar og'irligi 330 ga teng. Bakteriofag nuklein kislotasining molekulyar massasi $1,9 \cdot 10^6$ Da. Demak, tarkibida 5760 nukleotid qoldig'i bor (900000:330).

Hujayrada oddiy nukleotidlardan tashqari yana siklik -3',5'-adenil va siklik 3',5' guanil kislotalar ham uchraydi:



Siklik-3'-5'-adenozinmonofosfat
(s-3',5'-AMF)



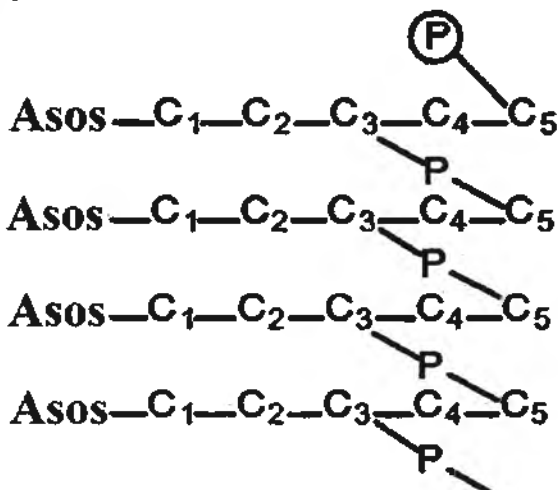
Siklik-3'-5'-guanozinmonofosfat
(s-3',5'-GMF)

Siklik nukleotidlar biologik faol moddalar bo'lib, hujayraga tashqaridan keladigan xabarlar (gormon, neyromediator va boshqalar) uchun vositachilik rolini bajaradilar. Ular siklaza fermentlari yordamida sintezlanib, faolliklari esa har xil effektorlar, jumladan, gormonlar orqali boshqariladi.

3.3 Nuklein kislotalarning tuzilishi

Nuklein kislota molekulari nukleotidlarning polimerlanishi natijasida hosil bo'lgan polinukleotidlar zanjiridan iborat. Nukleotidlar

qoldig'i bir-biri bilan fosfat kislota yordamida birikadi. Fosfat kislota har doim bir nukleotid tarkibidagi riboza (dezoksiriboza)ning uchinchi C-atomi bilan, ikkinchi nukleotid tarkibidagi riboza (dezoksiriboza)ning beshinchi C-atomi bilan murakkab efir bog'larini orqali bog'lanadilar. Buni quyidagi chizmada ko'rish mumkin:



Yuqoridagi polinukleotidlarning o'zaro bog'lanish tizimiga asosan ular qutblangan bo'lib, bir tomoni 5'-O-Fn guruhi bo'lsa, ikkinchi tomoni esa 3'-OH guruhi bo'ladi.

3.4. Nuklein kislotalardagi nukleotidlar qatorini aniqlash

Nativ DNK molekulasini restriktaza fermenti yordamida bir nechta bo'lak - fragmentlarga bo'linadi. Fragmentlarning nukleotid qatori aniqlangandan so'ng, DNKning birlamchi strukturasi shakllantirish mumkin.

DNKning birlamchi strukturasi aniqlashda bir nechta usullar qo'llanadi. Jumladan, tozalangan (nativ) DNK kimyoviy reaksiyalar orqali birlamchi strukturasi aniqlanadi. Boshqacha usul esa, ferment yordamida sintezlangan DNK-nusha asosida birlamchi strukturasi shakllanadi. Ikkala usullar to'liq avtomatlashtirilgan. Sanger metodi nuklein kislotalarni sekvinirlash to'rtta nukleotidlarni har xil agentli fluoressentli usuli va ularni spektral tahlili asosida, kompyuter yordamida DNK yoki RNKlarning birlamchi strukturalari aniqlanadi.

Ayrim RNKlarning nukleotid qatorini spetsifik RNKazalar yordamida (Maksima – Gilbert usuli) sekvinirlash mumkin.

Hozirgi kunda nukleotidlar qatori uzun bo'lgan RNKni (masalan, i-RNK) aniqlab, DNK molekulasida xuddi shu RNK sintezlanadigan genni sekvinirlash mumkin. Buning uchun RNK ajratilib, teskari transkriptaza fermenti orqali kDNK sintezlanadi va tadqiqot izlanishlarida ishlatiladi.

Nuklein kislotalarning nukleotid qatori va o'ziga xos strukturalarni samaradorligi yuqori bo'lgan kompyuter dasturlari orqali ham aniqlanadi. Maxsus dastur yordamida DNK va RNKlarni nukleotid qatori, purin va pirimidinlarga boy bo'lgan qismlari, har xil dinukleotidlar zanjirida takrorlanish darajasini aniqlash mumkin. DNK molekulasining birlamchi strukturasi belgilovchi omillardan biri ikkita azot asoslarini joylanishidagi takrorlanishini o'ziga xosligi bilan xarakterlanadi. Jumladan, 5' – TSG – 3' va 5' – GTS – 3' takrorlanish darajasi prokariotlarda bir xil bo'lib, shunday holatlarni dinukleotidlar 5' – GA – 3' va 5' – AG – 3' ni joylanishida kuzatish mumkin. Lekin, virus, hayvon va o'simlik DNKlarida 5' – TSG – 3' va 5' – GTS – 3' takrorlanish darajasi $\frac{1}{2}$ dan $\frac{1}{5}$ gacha tashkil qiladi. Ta'kidlash lozimki, 5' – TSG – 3' qatoriga mansub bo'lgan joylanish eukariot DNKlarida kamroq uchraydi. Chunki, mazkur dinukleotid metillanish jarayonida nishon vazifasini bajarib, bir vaqtda yana u genlarning ekspressiyasida ishtirok etishi bilan xarakterlanadi. Mazkur xususiyatlarni hisobiga olingan kompyuterli dasturlar DNK yoki RNK nukleotid qatoridagi restriktirlovchi endonukleazalar ta'siri asosida spetsifik subnukleotidli segmentlarni aniqlash imkonini beradi. Aynan shu metodologiya asosida birlamchi strukturadagi gomologik qatorlarni, jumladan, genlarning oilaviy yaqin yoki uzoqligini ko'rsatuvchi omil hamdir.

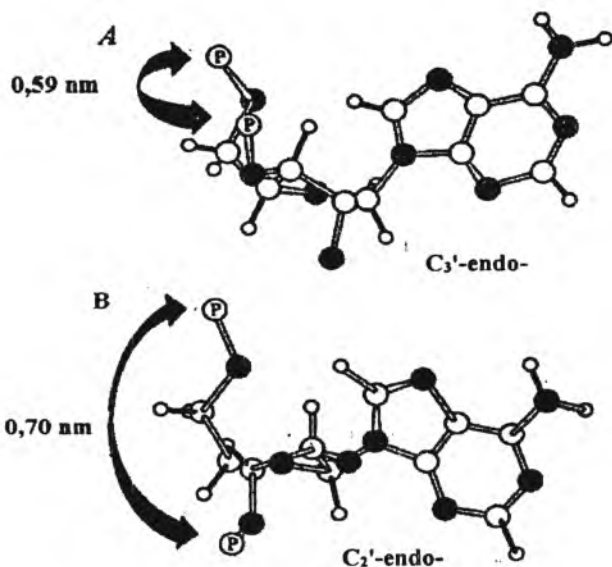
Kompyuter dasturlari orqali nukleotid qatori orqali aminokislota tiliga – genetik kod axborotiga o'tish mumkin. Xuddi shu usul orqali genomdagi har xil qismlarni, jumladan, gen-operator yoki promotorli nukleotidlar aniqlanadi.

3.5. Nuklein kislotalardagi komponentlarning konformatsiyalari

Nuklein kislotalar tarkibiga kiruvchi besh xil geterosiklik azot asoslari tekis konformatsiyaga ega. Mazkur molekulalarda joylashgan riboza bilan dezoksiribozalarning bir tekislikdagi konformatsiyalari

energetik nuqtai nazardan makromolekula uchun turg'un holat hisoblanmaydi.

Odatda polinukleotid zanjiri bir tekis holatda bo'lib, ularning shakli ko'proq anti - konformatsiyaga ega bo'ladi. Poliribonukleotidlarda uglevod 3' - endo- shaklida bo'lib, polidezoksiribonukleotidlarda esa u 3' - endo- va 2' - endokonformatsiya holatida uchraydi. Uning shunday holati RNKga nisbatan konformatsiya soni ko'p bo'lishini ko'rsatadi(12-rasm).



12-Rasm. Nukleotidlardagi konformatsiya xillari:
A- C₃' - endokonformatsiyasi; B - C₂' endokonformatsiya

DNKning makromolekulyar strukturasi

Oqsillarga o'xshash DNK ham birlamchi, ikkilamchi va uchlamchi strukturaga ega.

3.6. DNKning birlamchi strukturasi

Dezoksiribonuklein kislota barcha tirik organizmlarda va ayrim viruslarda mavjud. U genetik (irsiy) axborotlarni o'zida saqlab, uni avlodan-avlodga uzatishda bevosita ishtirok etadi. DNK

molekulasining birlamchi strukturasi irsiy belgilar rejalashtirilgan, ular birin-ketin joylashgan dezoksiribonukleotidlar qatoridan iborat. DNK tarkibida to'rt xil dezoksiribonukleotid bo'lib, oqsildagi aminokislotalar sonidan kam bo'lsa ham ularning ketma-ket qator soni oqsildan uzun bo'ladi.

Bakteriofaglar DNKsining nukleotid qatori unikal, ya'ni bir marta uchraydi, boshqa qaytarilmaydi. Ayrim organizmlarda DNKdagi nukleotidlarning ketma-ketligi unikal bo'lsa ham, ayrim qismlarida qaytariladigan nukleotid qatori bir necha marta uchraydi (t-RNK va i-RNKlarning kodlovchi qismlari) jumladan, bateriyalarda. Eukariot genomlarda DNKning 60%ni strukturali, ya'ni oqsil sintezini belgilovchi qismlar tashkil qiladi. Hayvon DNKsining 10-25%ini tashkil qiluvchi bo'limlar qaytariladigan nukleotid qatoridan iborat bo'lib, ular ribosoma, t-RNK, gistonlar, immunoglobulinlarning genlaridan iborat. Ular DNK molekulasi bir gen ikkinchisi bilan ketma-ket joylashib, ularni qaytariluvchi tandemlar deyiladi. Ya'ni bir gen ikkinchi gendan speyzer (inglizcha spacer-oraliq) orqali ajraladilar.

Qaytariladigan nukleotid qatorlari, ularni satelit (kichik-sayyor) qismlaridir, bular xromosomaning sentromer qismida joylashib, uning bo'linishida va o'zaro bog'lanishida ishtirok etadi.

Tabiiy manbalardan ajratib olingan DNKlarning nukleotid tartibini o'rganish natijasida AQSh olimi Chargaff va rus akademigi A.N.Belozerskiylar qator miqdoriy qonuniyatlarni aniqladilar. Bu qonuniyatlar quyidagicha ifodalanadi:

1. DNK molekulasidagi purin asoslari - adenin va guanin molyar konsentratsiyasining yig'indisi pirimidin asoslari - sitozin va timinning molyar konsentratsiyasi yig'indisiga teng:

$$\text{Pur} = \text{Pir} \text{ yoki } \frac{A+G}{S+T} = 1$$

2. Adenin molyar konsentratsiyasi timinnikiga, guaninniki esa sitoziniga teng:

$$A=T, G=S \text{ yoki } \frac{A}{T} = 1, \frac{G}{S} = 1$$

3. DNK zanjiridagi 6-aminoguruhli asoslar miqdori 6-ketoguruhli asoslar miqdoriga teng, ya'ni adenin va sitozin molyar konsentratsiyalarining yig'indisi guanin va timin molyar konsentratsiyalari yig'indisiga teng:

$$A+S=G+T \text{ yoki } \frac{A+G}{S+T} = 1$$

4. Guanin bilan sitozin molyar konsentratsiyalari yig'indisining adenin bilan timinning (DNK molekulasida yoki uratsil RNKda) molyar konsentratsiyalari yig'indisining nisbati turli manbalardagi nuklein kislotalarda turlicha bo'ladi. Bu spetsifiklik koeffitsenti deb ataladi va

$$\frac{G+S}{A+T(U)} \text{ shaklida ifodalanadi.}$$

Agar, $\frac{G+S}{A+T}$ ning qiymati birdan kam bo'lsa, bunday DNK AT tipga, agar uning qiymati birdan katta bo'lsa, GS tipga kiritiladi.

Yuksak o'simliklar va hayvonlar DNKsi AT tipga mansub, zamburug'lar, suvo'tlar va bakteriyalarning DNKsi ko'pincha GS tipga mansub. Bu ko'rsatkichlarni o'simlik, hayvon va mikroorganizmlarning taksonomik qatorini aniqlashda foydalanish mumkin.

1953 yili D.Uotson va F.Kriklar quyidagi ilmiy ma'lumotlarga asosan DNKning modelini taklif qilishgan:

1. DNK 3'-5' - fosfodiefir bog'lari orqali bog'langan nukleotidlarning biopolimeridir.

2. DNK tarkibidagi nukleotidlar Chargaff qoidasiga bo'ysunadilar.

3. DNK molekulasi spiral shaklidagi struktura bo'lib, birdan ortiq polinukleotid zanjiridan iborat bo'lishi mumkin.

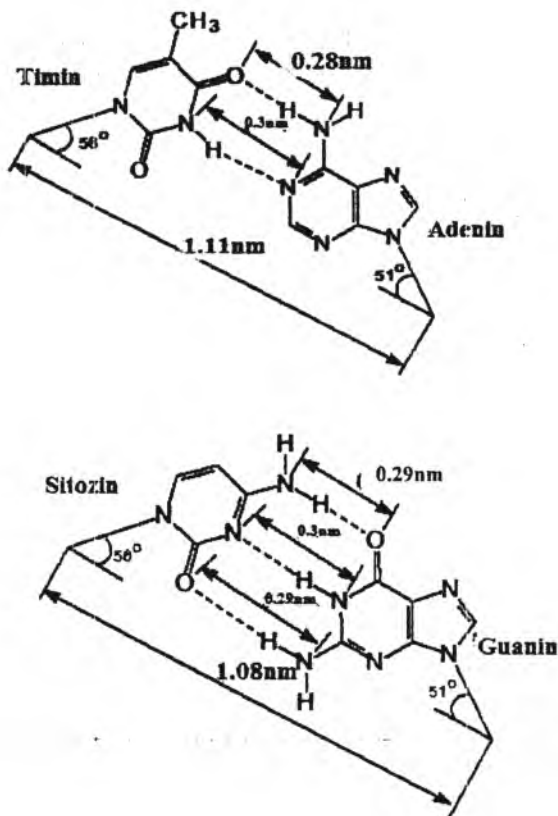
4. DNK molekulasining strukturasi vodorod bog'lari orqali stabil mustahkam holatda bo'ladi.

3.7 DNKning ikkilamchi strukturasi

DNKning nukleotid tarkibi to'g'risidagi analitik ma'lumotlar asosida Uotson bilan Krik 1953 yilda DNK molekulasining qo'sh spirallarini bir-biriga o'ralgan tuzilishi to'g'risidagi g'oyani taklif etdi. Keyinchalik bu nazariya eksperimental tasdiqlandi. DNKning ikkilamchi strukturasi, muvofiqlashtiradigan asosiy omillar quyidagicha: A va T o'rtalaridagi vodorod bog'lari bo'lib, bu juftlikda ikkita bo'ladi. G va S juftligida esa vodorod bog'lari uchta. Azot asoslarini komplementar (bir-birini to'ldiruvchi) deyiladi.

Komplementar juft azot asoslari A-T va G-S lar faqat katta-kichik o'lchami bir xil bo'lishi bilan birgalikda, ularning shakli ham bir xilda bo'ladi.

Qo'sh spiralli strukturaning o'zagi fosfat va dezoksiriboza guruhidan tashkil topgan. U fazoviy o'qqa nisbatan o'ngga buralish xususiyatiga ega. Spiralning ichki qismiga azot asoslari u fazoviy o'qqa nisbatan perpendikulyar joylashgan. Qo'sh spiraldagi har bir zanjir o'zaro antiparalel, ya'ni uning kimyoviy tuzilishi bir-biriga qarama-qarshi holda shakllanadi. Bir zanjirdagi bog' 5'-3' shaklida bo'lsa, ikkinchisida, aksincha 3'-5' fosfat ko'rinishda (13-rasm) bo'ladi.



13-rasm. DNKning komplementar asoslari

(A-T, G-S asoslar o'rtasidagi vodorod bog'lari)



14-rasm. DNKning modeli va chizmasi

DNK modeliga (14-rasm) asosan uning molekulasini qo'sh spiral hosil qiluvchi ikkita polinukleotid zanjirdan tashkil topgan. Har ikkala zanjir bitta umumiy o'qqa ega bo'lib, diametri 0,2 nm ga teng. Nukleotidlar qoldig'i bir-biriga nisbatan 36° burchak hosil qilib joylashgan. Spiralning bir aylanasi 360° yoki o'rami 10 nukleotid qoldig'idan tashkil topgan. Spiralning bir o'rami orasidagi masofa 0,34 nm ga teng bo'lib, har bir nukleotid 0,34 nmni egallaydi (15-rasm).

DNK zanjirlarining pentoza fosfat guruhlari spiralning tashqi tomonida, azot asoslari esa ichki tomonida joylashgan. DNK molekulasining boshqa (A, B, C, Z va boshqa) shakllari ham kashf etilgan.

Keyinchalik tadqiqot izlanishlari ko'rsatdiki, DNKning Uotson-Krik modeli qo'sh spiralning B – shakli ekanligi isbotlangan. Mazkur DNKning shu shakli hujayrada ko'proq uchrashi olimlar tomonidan ko'rsatilgan.

3.8 Nuklein kislotalar tarkibidagi geterosiklik azot asoslarining o'zaro ta'siri

Makromolekulyar strukturali DNK tarkibidagi geterosiklik azot asoslari o'rtasidagi bog'lanishlar quyidagi usullar orqali amalga oshadi:

1. Komplementar azot asoslari o'rtasidagi kimyoviy bog'lar;
2. Vertikal holatidagi bir tekislikda joylashgan geterosiklik asoslarning o'zaro bir-birlariga ta'sir kuchlari (bunday ko'rinishdagi bog'lanishlarini steking deb ataladi).

DNK molekulasidagi A – T va G – S juftliklar bir-birlariga hajm va shakl nuqtai nazaridan o'xshashdirlar. Mazkur juftliklar o'rtasidagi vodorod bog'lari energetik nuqtai nazardan makromolekula uchun mos bo'lib, bunday holatni elektronli komplementarlik deb ataladi. A – T ga nisbatan G – S juftlik mustahkam stabil holatda bo'ladi.

Nuklein kislotalaridagi azot asoslari gidrofob bo'lib, suvli muhitda o'zaro bir-birlariga yaqinlashib, suv molekularidan uzoqlashadilar. Geterosiklik azot asoslarning to'plam holatiga kelishida (steking – ta'sir kuchlar) Van-der-vals bog'lari asosiy rolni o'ynaydi.

Steking – ta'sir kuchlari dubleksning (qo'sh spiralli DNKda) komplementar juftliklarning tarkibiga va nukleotid qatoriga bog'liq. DNKning gipo- va giperxrom effektlari polinukleotid tarkibida steking holatidagi bog'lanishlar borligini ko'rsatadi.

Makromolekuladagi vodorod bog'larini buzuvchi omillar (harorat 80°C dan ortiq bo'lsa, pHning o'zgarishi, ion ko'rsatkichlari, mochevina ta'siri va boshqalar) DNK molekulasining denaturatsiyasiga sabab bo'ladi. Mazkur jarayonda qo'sh spirallarning fazoviy joylanishi o'zgarsa ham kovalent bog'lar o'zgarmaydi. Qo'sh spiralli DNK molekulasi denaturatsiyaga uchraganda tarkibidagi zanjirlar bir-birlaridan to'liq yoki qisman ajraladi. Molekulasida o'zgarishlar bo'lgan-denaturatsiyalangan DNK ultrabinafsha nurlarni yutish qobiliyati juda baland bo'ladi. Bu jarayonga sabab, erkin purin va pirimidin azot asoslarining UB nurlarini yutish darajasi yuqori bo'lganligidir. DNKning bunday holatiga giperxromli effekt deb ataladi. Giperxromli DNKning yopishqoqlik darajasi nativ molekulaga nisbatan pasayib ketadi. DNK molekulasi nativ holatiga, ya'ni renaturatsiyaga kelganda azot asoslari "ekranlanishi" natijasida UB-nurlarni 260 nm da yutish qobiliyati past bo'ladi, bunday DNK holatiga gipoxromli effekt deb ataladi.

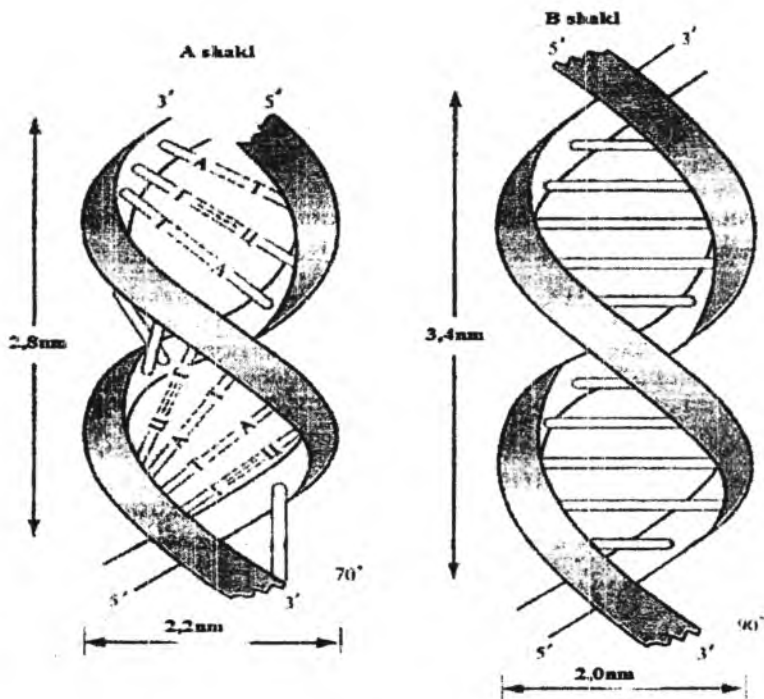
DNK molekulasini ikkita zanjirga ajratishi muayyan harorat darajasida sodir bo'ladi. Mazkur jarayonning o'rtachasini DNK molekulasining erish nuqtasi deb ataladi. Haroratga bog'liq DNK erishi standart sharoitlarga (pHning har xilligi, ion kuchlarga azot asoslarining o'zaro munosabatlariga) bog'liq. DNK molekulasida G-S juftligi ko'p bo'lsa, erish harorati yuqori bo'ladi. A-T juftida esa, vodorod bog'lari kam bo'lganligi uchun, erish temperaturasi past bo'ladi.

3.9 DNK molekulasining polimorfizmi

Hozirgi kunda DNK molekulasining besh xil konformatsion holati (shakli) (A, B, S, D va Z-shakllari) aniqlangan.

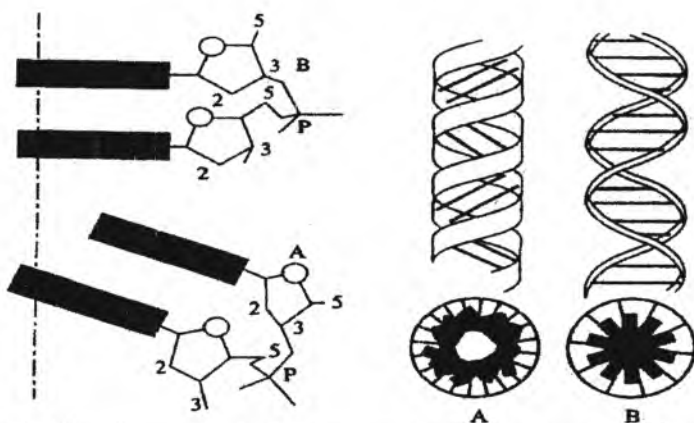
O'ng tomonga buralgan DNK zanjiri ikki xil ko'rinishda (pentozaning konformatsiya holati C_{3'}-endo- bo'lsa) A-va (dezoksiribozaning konformatsiya holati C_{2'}-endo- bo'lsa) B shakllarda namoyon bo'ladi. Bularning shunday har xil shakllarda bo'lishlari eritmadagi tuzlarning konsentratsiyasiga, haroratga, DNKning har o'ramiga to'g'ri keladigan nukleotid qoldiqlarining soniga va makromolekulaning o'rtasidagi hayoliy o'tgan o'qiga nisbatan azot asoslarini joylanishlari va burchaklariga bog'liqdir.

A-shakldagi DNKda C_{3'}- endokonformatsiya fosfatli guruhlarining o'rtasidagi masofani qisqartiradi, natijada makromolekuladagi juft nukleotidlar orasidagi masofa torayib, egatchalar orasida nukleotidlar soni ko'payadi. DNKning bir o'ramiga 11 nukleotid qoldig'i to'g'ri keladi. A-shakldagi DNKda juft azot asoslari umumiy o'qqa nisbatan perpendikulyar bo'lmay, balki og'ishgan 20° atrofida bo'lib, asoslar B-shaklga nisbatan uzoqroq joylashgan bo'ladi, go'yo tepadan kuzatilsa nayga o'xshash ko'rinadi. DNKning A – ko'rinishida stekingli bog'lanishlar azot asoslari o'rtasida faqat bir zanjirdagilar o'rtasida bo'lmay har xil zanjirdagi asoslar o'rtasida ham sodir bo'ladi. Bunday jarayon geterosiklik asoslarning



15-rasm Uotson va Krik bo'yicha DNK modeli

DNKdagi umumiy o'qiga nisbatan har xil qiymatga ega bo'lgan burchaklar hosil qilishidan kelib chiqadi. Noqulay sharoitda ayrim bakteriyalar sporalarga aylanib, uzoq muddat davomida faol bo'lmagan holda bo'ladilar. Faol holda bo'lmagan bakteriyalardagi DNK alohida A – shakldagi spirali oqsillar bilan o'ralgan bo'ladi. Noqulay sharoitda spirali oqsillar DNKni B – shakldan A – ko'rinishga o'tkazib, ultrabinafsha nurlarining ta'siridan saqlaydi (16-rasm).



16-rasm. A- va B-shakldagi DNK molekulasida tarkibidagi polinukletid zanjirlarining fazoviy strukturasi. Chap vertikal umumiy o'q spirali, azot asoslar

DNK molekulasining B, S, D shakllari bir-birlariga o'ta oladilar. DNKning A-ko'rinishi transkripsiyada, genetik axborotni DNKdan RNKga berilishida (DNK – RNKli gibrid molekula hosil bo'lishida), B-shakli esa replikatsiyada ishtirok etadi. Genetik axborotni xromatin tarkibida saqlanishi DNKning S-ko'rinishiga tegishlidir. Eritmada tuzlarning (NaCl, MgCl₂) konsentratsiyasi ko'payib ketsa DNK Z-shaklga aylanadi. Mazkur shaklda nukleozidlarni bog'lovchi fosfor atomlari zigzag shaklda bo'lganligi uchun DNK Z-ko'rinishni olgan. DNKning Z-shakli makromolekulaning o'ta spiral holatiga o'tishida va genomning ekspressiyasida regulyatorlik vazifasi o'tashini olimlar taxmin qilmoqdalar.

Har xil shakldagi DNK molekulari kichik va katta egatchalarga ega. DNK molekulasida bu egatcha (kichkina tarnov) har xil komplekslar hosil qilishda ishtirok etadi. DNKdagi shunday kichkina joylar suv molekulari va metall ionlarini bog'laydigan qismlar bo'lib, molekulani stabilishtiruvchi va steking bog'lanishlarni kuchaytiruvchi omil hisoblanadi.

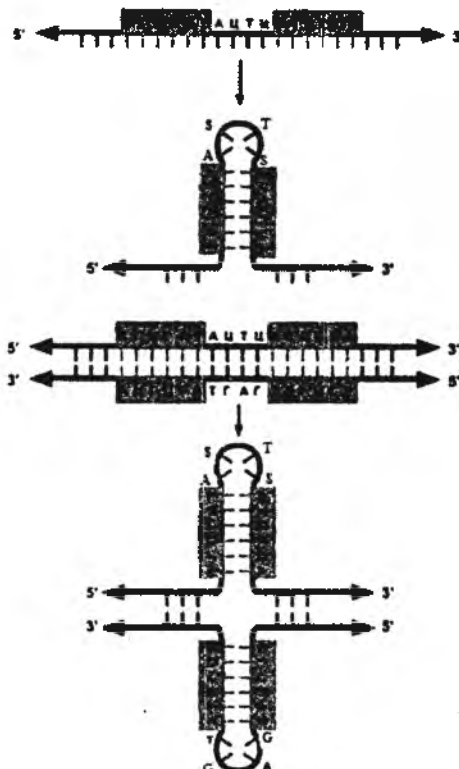
DNKning gidratatsiyasi, uning A-shaklidan B-ga o'tishida va teskari yo'nalishini ham yengillashdiradi. Makromolekuladagi kichik egatchadagi dezoksipentozalar kationlarni bog'lashda qatnashadilar.

Mazkur omillar DNKning har xil konformatsiya ko‘rinishlari va uning dinamik holatini belgilashda asosiy rol o‘ynaydi.

Polidezoksiribonukleotid qatorining ayrim qismlarida bispiral strukturalar uchraydi. Mazkur strukturadagi nukleotidlar qatori invertirlangan yoki palindromli zanjir bo‘lib, tarkibida bir necha ming asoslar bo‘lishi mumkin.

Palindromli (palin – yunoncha – teskari, drome - yugurish) harflarning joylanishi va ularni chapdan o‘ngga yoki o‘ngdan chapga o‘qiganingizda ma’no o‘zgarmaydi. Masalan, “non” yoki “rotator”. Bu so‘z qo‘sh spiralli DNKning ichki qismidagi ikkilamchi qaytarilma segmentlarida shakllangan nukleotid zanjiridan iborat. Ichki zanjirda bunday qaytarmali nukleotid qatori o‘zaro komplementar strukturani yoki shpilka va but shakllarni hosil qilish mumkin.

DNKning palindromli strukturalari nuklein kislota bilan oqsil o‘rtasidagi munosabatlarda ishtirok etishi aniqlangan(17-rasm).



17-rasm. Nukleotidlarning shpilkali va but shaklidagi palindromlari.

3.10 DNK strukturasi xillari

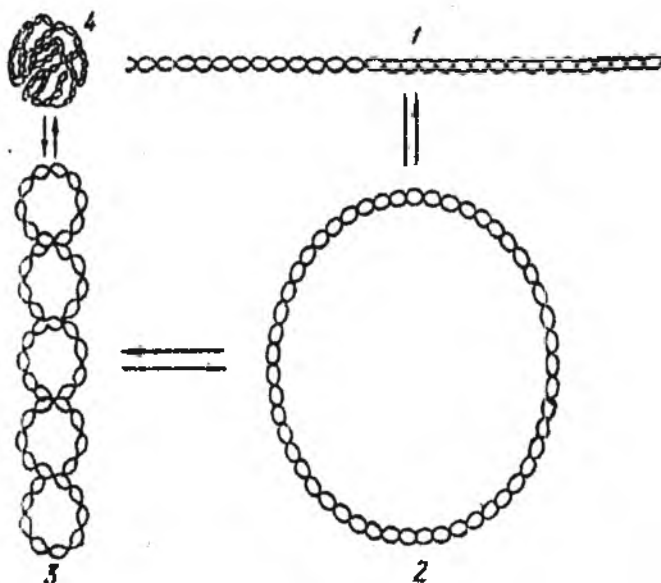
DNK molekulasini bir tekis-ipsimon yoki halqa-g'ildirak shakllarda bo'lishi mumkin. Bakteriya tarkibidagi plazmada, mitoxondriya, xloroplastlardagi DNK va sutemizuvchilardagi viruslarning genomi kovalentli bog' bilan bog'langan halqali dubleks shakldagi makromolekuladan iborat.

Hujayrada DNK har vaqt qo'sh zanjirli bo'lmaydi. Bakteriya, o'simlik va hayvonlarning ko'pchilik viruslari bir zanjirli kovalentli ulangan halqali DNK shakliga ega. Lekin, har qanday virus DNKsi replikasi jarayonida bir zanjirdan tashkil topgan halqali DNK qo'sh

zanjirga shakllanib, yana qaytadan bir zanjirli halqali virus avlodiga aylanadi. Ta'kidlash lozimki, mazkur genlarning ekspressiya jarayoni har vaqt DNK qo'sh zanjir bo'lganda amalga oshadi. Xuddi shu shakldagi DNK, RNK uchun transkripsiyada substrat bo'lib xizmat qiladi. DNKning uchlamchi strukturasi bir tekis va halqali DNKning spiral va super (o'ta) spirallanishi bilan xarakterlanadi.

Tirik organizmlarda DNK molekulasini aksariyat qo'sh zanjirli bir tekisli uzun yoki halqa-g'ildirak shaklda bo'ladi (18-rasm). Shunga asosan irsiy axborotni uzatilishida topologiyali muammolar paydo bo'ladi. Mazkur jarayonda ijobiy yoki salbiy o'ta spirallashgan va har xil halqali DNK molekulari sintezlanadi.

Mazkur tizimga DNKning replikatsiyasi misol bo'ladi. Replikativ ayrining harakati DNK molekulasining yangi zanjirining hosil bo'lishi bilan xarakterlanadi. Sintezlangan DNK molekulasini uzun bo'lganligi uchun replikativ qo'sh spiralning markaziy o'qi orqali aylanish harakatiga to'sqinlik qilar ekan. Shunday jarayonda ona DNK zanjirida har xil shakldagi o'ta spirallanish sodir bo'ladi.



18-rasm. Qo'sh spiralli DNK shakllari.
1-chiziqli struktura; 2-aylana shakldagi DNK; 3-halqali superspiral; 4-ixcham o'ralgan struktura.

Natijada DNK molekulasiidagi o'ramlar masofasi qisqarib, ulardagi dezoksinukleotidlar soni ko'payadi. Replikativ ayrining harakati oxirlashganda DNK molekulasiida har xil shakldagi tugunchalar paydo bo'ladi. DNKning o'ta spirallanishi transkripsiya jarayonida ham sodir bo'lishi mumkin. O'ta spirallashgan DNK molekulasiida qo'zg'algan elektrnlarni ko'p bo'lganligi uchun energiyaga boy bo'ladi. Mazkur molekula relaksir (oddiy-tinch) holatga o'tishida, uning har xil shakldagilari (B-holatdan Z-shaklga) yordam beradi. Ayrim o'ta spirallashgan molekulalar oqsillar bilan bog'lanishda va DNK molekulasiini replikatsiyasini jadallashtirishda ishtirok etishi aniqlangan.

Ko'rsatilgan har xil topologik muammolarni DNK-topoizomeraza fermentlari ijobiy hal qiladi. O'ta spirallashgan DNK molekulasiini topoizomerazalar relaksiv holatiga keltirib, ichki qo'zg'algan energiyani tarqatib yuboradi. Bu jarayonda har xil o'ta spirallashgan DNK molekulasiini ferment ayrim joylardan kesib, yana bog'lab (ligirlab) ularni bir yoki qo'sh zanjirli holatiga keltiradi. Ikki xil topoizomeraza (I va II) hujayralarda faoliyat ko'rsatadi.

DNK-topoizomeraza I monomerli oqsillar bo'lib, DNKni relaksir holatga energiya sarflamay bir tekisli ipsimon dezoksinukleotid zanjirining ayrim qismlarida kesmalar hosil qiladi. Topoizomeraza II dimer (eukariotlarda) va tetramer (prokariotlarda) holatda ATF ishtirokida faoliyat ko'rsatadi. Mazkur ferment nukleotid zanjirida kesilgan qismlarni (ligirlash) bir-biriga bog'laydi. Topoizomeraza II – DNK zanjirida ayrim nukleotid qoldiqlarini bir nuqtadan ikkinchi joyga ko'chirish quvvatiga ham ega. Mazkur ferment DNK molekulasiidagi har xil tugunchalarni hosil qilishda va yana o'z holiga keltirishda ishtirok etadi. Ko'rsatilgan fermentlar DNKning replikatsiya, elongatsiya va terminatsiya jarayonlarida ham ishtirok etadi.

DNK – topoizomeraza II eukariot organizmlar uchun juda zarur bo'lib, xromatin va xromosomalarning shakllanishi va faoliyatida ishtirok etishi aniqlangan.

3.11 RNK molekulasiining struktura va funksiyalari

Har qanday hujayrada RNK miqdori DNKga nisbatan 5-10 marta ko'p uchraydi. RNKning asosiy funksiyasi translyatsiya jarayonida genetik axborotni oqsil tiliga aylantirishda, ayrim holatlarda endonukleazalik vazifani va har xil bosqichlarda genlarning

ekspressiyasida ishtirok etadi. Ayrim viruslarning (retrovirus, ko'pchilik hayvon, o'simlik va hasharot viruslari) genomi bir yoki qo'sh zanjirli RNK molekulasidan iborat.

RNKning turlari. Har xil hujayralarda quyidagi RNK xillari uchraydi: ribosoma (rRNK), transport (tRNK) va informatsion (iRNK). Ko'pchilik hujayralarda yana kichik yoki sitoplazmatik RNK (ksRNK), eukariotlarda kichik yadroviy RNK (kyRNK) (2-jadval) mavjud.

Hamma RNKning 80-85% ni rRNK, 10%ni 100 xil tRNK, xabar beruvchi RNK – 5% ni, kichik yadroviy, sitoplazmatik va hali vazifasi noma'lum bo'lgan RNKlar 2% ni tashkil qiladi. Hozirgi kunda ko'pchilik RNK, jumladan, tRNK, rRNK, iRNK va kyRNKning birlamchi strukturalari, ulardagi asosiy qonuniyatlar har xil organizmlarda aniqlangan.

Tabiiy RNKlarning aksariyatlari birlamchi strukturali, bir qator poliribonukleotid zanjiridan iborat. Bir qatorli RNK zanjirining ayrim qismlarida xuddi oqsillarga o'xshash ikkilamchi strukturalar hosil qilishi mumkin. Poliribonukleotid qo'sh zanjirlar qatoridagi o'zaro antiparallel Uotson-Krik juftliklari (AU va GS) asosida shakllanadi. Qo'sh zanjirli RNK molekulasida GU juftliklari ham tez-tez uchrab turadi. RNK molekulasining qo'sh zanjirli qismlari komplementar va bir tekislikdagi kimyoviy bog'lar orqali stabil holatga keladi. RNKning ayrim qismlari azot asoslari o'rtasidagi hosil bo'ladigan kuchli steking bog'lanishlar asosida spirallashgan konformatsiyaga ega bo'ladi.

ASOSIY RNK TURLARI

2-jadval

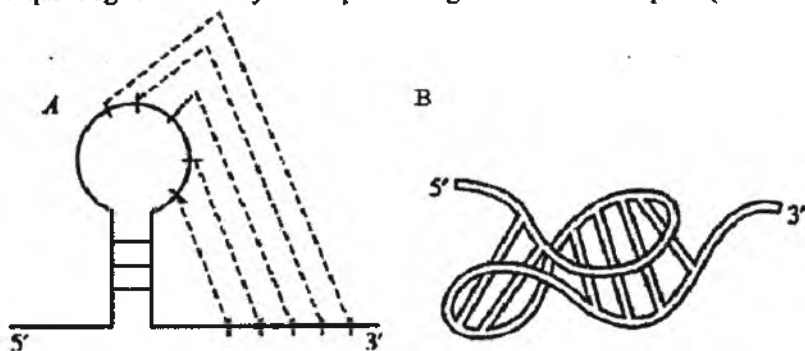
№	RNK turlari	Hujayradagi o'rtacha miqdori	Nukleotid-larning o'rtacha soni	Tarqalishi
1	Transport RNK (tRNK)	80-100	75-90	P.E.
2	Ribosom 5 S RNK (rRNK)	1-2	120	P.E.
3	Ribosom 5,8 S RNK (rRNK)	1	158	E.
4	Ribosom 16S RNK (rRNK)	1	1600	P.
5	Ribosom 23S RNK (rRNK)	1	3200	P.
6	Ribosom 18S RNK (rRNK)	1	1900	E.

7	Ribosom 28S RNK (rRNK)	1	5000	E.
8	Informatsiya RNK (iRNK)	Ming atrofida	O'zgarib turadi	P.E.
9	Geterogenli yadroviy RNK (gy RNK)	Ming atrofida	O'zgarib turadi	E.
10	Kichik sitoplazmatik RNK (ks RNK)	Bir necha o'n atrofida	90-330	P.E.
11	Kichik yadroviy RNK (ky RNK)	Bir necha o'n atrofida	58-220	E.

* P – prokariotlar, E - eukariotlar
S – Svedberg birligi (sedimentativ konstantasi)

Bir zanjirli makromolekulyar RNK fiziologik sharoitlarda ikkilamchi strukturalar bir-birlariga o'ralgan, ixcham shakldagi uchlamchi strukturaga shakllanadi.

Virus va ribosom RNKlarning ikkilamchi strukturalari tahlil qilinganda bir zanjirli polipeptid qismini tepasidagi tugunchalar qo'sh spiralli komplekslar hosil qilib, ularning o'zaro bir zanjirli segmentlari orqali bog'lanishi natijasida "pseudotugunchalar" hosil qiladi (19-rasm).

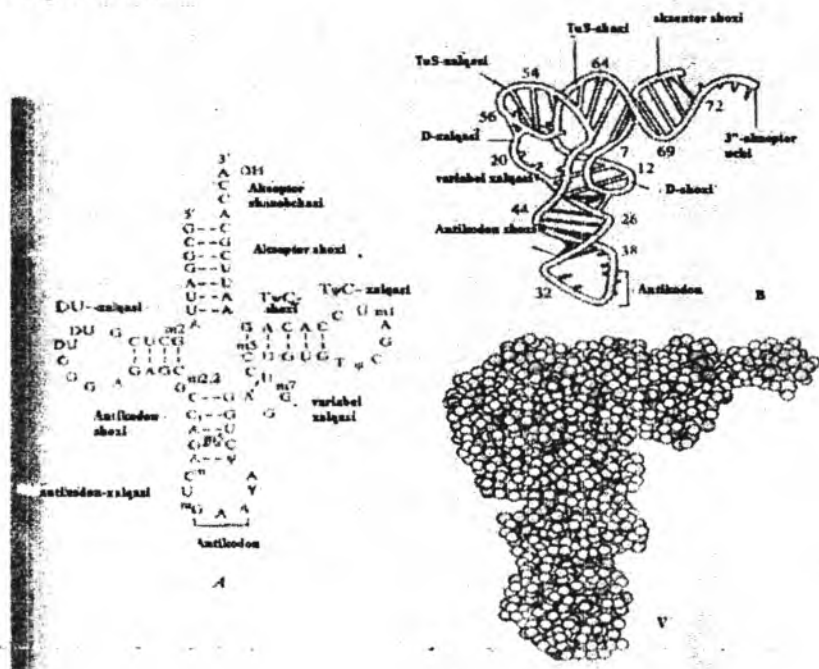


19- rasm. "Pseudotugunchalar" (A) RNK molekulasining bosh qismida joylashgan tugunchaning komplementar qismlarining bog'langan ko'rinishi. Bir zanjirli RNKda "pseudotugunchalarning" fazoda ko'rinish modeli (B).

RNKning uchlamchi strukturasi ikki valentli ionlarning fosfatli guruhlari va azot asoslari bilan bog'lanishi molekularni mustahkam stabil holatga kelitiradi.

3.12 Transport RNK

Transport RNKning asosiy vazifasi aminokislotalarning faollanishida, ularni ribosomalarga tashilishida ishtirok etishidir. t-RNK teskari transkripsiyada tomizg'i-zatravka (praymer) sifatida ham xizmat qiladi. t-RNK tarkibida 70-90 nukleotid qoldig'i bo'lib, molekulyar massasi 25000 atrofida. Mazkur RNK asosan hujayra suyuqligida uchraydi, uning ikkilamchi strukturasi "beda bargi"ni eslatadi (20-rasm). Hujayrada har bir aminokislota uchun bir, ikki yoki ko'proq t-RNK to'g'ri keladi.



20-rasm. T- RNK molekulasining tuzilishi.

t-RNKlar qanday aminokislotalarni tashilishiga qarab t-RNK^{val}, t-RNK^{ley} va hokazo shaklida yoziladi. Ko'pchilik t-RNKlarning oxirgi

5'-tomoni guanin, ikkinchi akseptori 3'- uchi esa trinukleotid TSTSA bilan yakunlanadi.

Transport RNKning ikkilamchi strukturasi to'rt yoki beshta qo'sh zanjirli shaxobcha va bir necha tugunchalardan iborat. t-RNK tarkibida akseptor, antikodon, digidrouridil (D), psevdouridil (TΨS) qismlari va yana qo'shimcha shaxobchalarni tutadi. Ma'lumki, t-RNK akseptor qismi TSTSA nukleotid qoldiqlaridan iborat bo'lib, adenindagi ribozaning gidrosil guruhiga aminokislota bog'lanadi. Transport RNK bilan aminokislotaning bog'langan birikmasini aminoatsil – t-RNK (aatRNK) deb ataladi. Ular oqsil sintezida adaptorlik funksiyani bajarib, uch harfli kodonni 20 harfli (aminokislotali) polipeptid zanjiriga aylantiradi.

Transport RNKning antikodonli tugunchasi o'ziga xos uchta nukleotiddan tashkil topgan triplet bo'lib, u i-RNKdagi kodon bilan bog'lanishida ishtirok etadi. Psevdouridinli tuguncha (TΨS) t-RNKda yettita nukleotiddan tuzilgan bo'lib, tarkibida psevdouridin azot asosini tutadi. t-RNKning mazkur qismi ribosoma bilan bog'lanishida qatnashadi.

Transport RNK 12 ta nukleotid qoldig'idan tashkil topgan, digidrouridinli (D) qism ham mavjud. Ushbu tuguncha aminoatsil-tRNK-sintetaza fermenti bilan bog'lanadi. Transport RNK tarkibida qo'shimcha tugunchalar ham mavjud. Ular ko'proq t-RNKlarni guruhlarga ajratishda belgi sifatida xizmat qiladi. Transport RNKlarning 75% birinchi guruhlarga kirib, ulardagi qo'shimcha tugunchalar 3-5 juft asoslaridan iborat. Ikkinchi guruhdagi t-RNKlar 13-21 ta juft azot asoslarini tutib, ulardagi tugunchalar aksariyat bir-birlari bilan bog'lanmaydilar.

Transport RNKning fazoviy shakli tirsaksimon-bukilgan uchlamchi strukturaga ega. Azot asoslarining 60% metillangan holda bo'ladi.

3.13 Ribosom RNK

Yuqori molekulari ribosom RNK ribonukleotid zarrachalarining asosiy strukturasi bo'lib, ribosomalardagi 30-40S va 50-60S subbirliklarning shakllanishida bevosita ishtirok etadi. Ribosom RNK translyatsiya jarayonida i-RNK va aminoatsil-tRNK bilan bevosita aloqada bo'ladi.

Ribosom RNKning molekulyar massasi katta bo'lib (35000 – 1000000), tarkibida 100-3100 ta nukleotid qoldig'idan iborat. Mazkur RNKning ikkilamchi strukturasi deyilganda, polinukleotid zanjirning bukilgan spiralli qismlari tushuniladi. Ribosom RNKning uchlamchi strukturasi tayoqcha yoki dumaloq-doira shaklida bo'lib, tashqi tomoni oqsillar bilan o'ralgan.

Kichik molekulyar 5S r-RNK oqsillar bilan birgalikda ribosomaning subbirligi bo'lib, peptidiltransferazali markaz bilan oqsil tabiatli (EF-G) domenlar o'rtasida vositachi bo'lib xizmat qiladi. Ribosom RNKning tarkibida azot asoslaridan guanin va sitozinlar oddiy nukleotidlarga nisbatan ko'p miqdorda bo'ladi. Yuqori molekulyar RNKning ikkilamchi strukturasi qo'sh zanjirli qismlar va tugunchalar uchraydi. Hamma ribosom RNKlar 5S-RNKdan tashqari hujayraning yadrochasida shakllanadi. Yadrochada yuqori molekulyar RNK va oqsillar ishtirokida ribosoma hosil bo'ladi. Ribosomadagi oqsillar gistonlarga o'xshash asosli xususiyatga ega bo'lib, strukturali va fermentativ funksiyani bajaradi.

* Ribosomalar endoplazmatik to'ring ustki qismi, sitoplazma, yadrocha, mitoxondriya, xloroplastlarda uchraydi. Ular ikkita subbirliklardan tashkil topgan. Hajmi va molekulyar massasi bo'yicha ribosomalar uch guruhga bo'linadi:

1. 70S ribosom prokariotlarga tegishli bo'lib, 30S va 50S subbirliklardan tashkil topgan.
2. 80S ribosom eukariotlarga xos bo'lib, 40S va 60S birliklardan iborat.
3. Mitoxondriya va xloroplastlarda bo'ladigan ribosomalar bo'lib, ular 70Sni tashkil qiladi.

80S ribosomning kichik birligi bir molekulyar RNK (18S) va 33 xil oqsil molekulasidan tashkil topgan. Katta birlikda esa, uch xil RNK (5S, 8S, 28S) va 50 ga yaqin oqsil molekulasidan iborat. Ribosoma oqsillari ribosomaning strukturasi mustahkamlashda va fermentativ vazifani bajarishda ishtirok etadilar. Ribosomada kichik va katta birliklar o'zaro magniy ionlari orqali bog'lanadilar. Ribosomada ikkita jo'yak (ariqcha) bo'lib, biri m-RNK ni bog'lashda, ikkinchisi esa polipeptid zanjirini uzaytirishda xizmat qiladi. Bularidan tashqari, ribosomada ikkita markaz joylashgan. Birini aminoatsil (A-markaz), ikkinchisi peptidil (P-markaz) bo'lib, ular oqsil sintezini amalga oshirishda xizmat qiladi.

RNK ning uchinchi turi informatsion RNK (i-RNK) yoki vositachi m-RNK (mesenjer) deb ataladi. RNK ning bu turi umumiy RNK ning 5% ini tashkil etadi. U ham sitoplazmada va yadroda uchrab, nukleotid tarkibi bo'yicha DNK molekulasiining muayyan bir qism nukleotidlarining nusxasi hisoblanadi. Bu RNK DNK molekulasiidagi axborotni oqsil sintezlaydigan orgonoid-ribosomalarga olib boradi. i-RNKning molekulyar massasi bir millionga yaqin bo'lib, ularning nukleotid tarkibi sintezlanayotgan oqsilning molekulyar og'irligiga qarab har xil bo'ladi. i-RNKning sintezlanishi yadroda boshlanib, so'ng sitoplazmaga o'tib ribosomaga o'rnashadi va oqsil sintezida qolip (matritsa) rolini bajaradi.

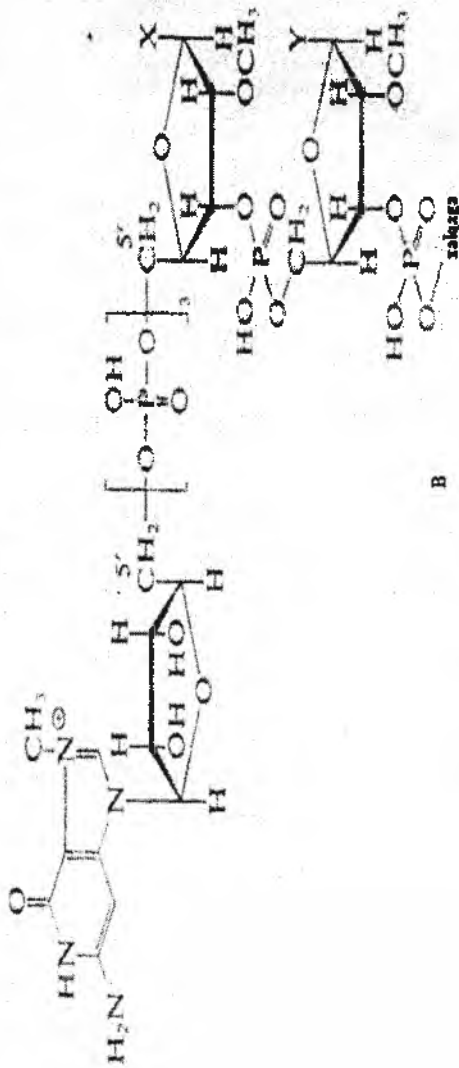
Informatsion RNK bir necha qismlardan tashkil topib, uning informativ qismi oqsil sintezida matritsa vazifasini bajaradi. Informativ bo'lmagan qismi poliadenin fragmentlaridan tashkil topgan (50-400 nukleotid qoldig'idan iborat). i-RNK molekulasiidagi poli A yonida 30 nukleotiddan tashkil topgan akseptor qismi bo'lib, u ribosoma bilan bog'lanishda ishtirok etadi. Molekulaning 5' oxirida alohida struktura bo'lib, uni KEP (inglizcha cap-qalpoq) deb ataladi(21-rasm). U 7-metil guanozintrifosfat bo'lib, RNKni ferment ta'siridan saqlab, translyatsiyada ishtirok etadi. i-RNK molekulasiidagi noinformativ qismi, molekulani bir me'yorda turishini ta'minlaydi. Informatsion RNKning sintezi yadrodan boshlanib, sitoplazmada yakunlanishiga RNK ning yetilish jarayoni deyiladi.

Viruslar RNKsi alohida guruhni tashkil etadi. U birinchi navbatda vazifasi jihatidan hujayralar RNKsidan farq qiladi. Ularni genetik RNK deb ham ataladi. Uning molekulyar massasi katta bo'lib, 10^6-10^7 atrofida bo'ladi.

Ribonuklein kislotalar (RNK) ning kimyoviy tuzilishi DNK ga o'xshash, faqat RNK tarkibida timin o'rnida uratsil va dezoksiriboza o'rnida riboza uchraydi. Ular asosan UMF, SMF, AMF va GMFlardan tashkil topgan. RNK ham nukleotidlarning bog'lanishi xuddi DNK ga o'xshash, ya'ni nukleotidlar o'zaro fosfodiefir bog'lari orqali birikadilar. RNK molekula tarkibida oz miqdorda bo'lsa-da, 5-metilsitozin, 1-metilguanin va psevdouratsillar uchraydi.

RNK molekulasi bitta polenukleotid zanjiridan tashkil topgan bo'lib, uning fazoviy konfiguratsiyasi beqaror bo'ladi. RNK ning ayrim qismlari bir-biriga yaqin kelib, o'zaro vodород bog'lari bilan birikadi va spiral struktura hosil qiladi. Bunday strukturalar RNK xillariga qarab

har xil shaklda bo'ladi. RNKlarning molekulasida spirallashtirilgan qismlar bilan bir qatorda spiral bo'lmagan joylar ham uchraydi. Akademik A.S.Spirinning ko'rsatishicha, eritmaning ion kuchi, harorati va boshqa omillarga qarab, RNK ning makromolekulalari har xil strukturaga ega bo'lishi mumkin.



21-rasm. Eukariot i-RNK umumlashgan strukturasi.
 A-rasmda NTB-notranslyatsiya bo'limi; AUG-qismi esa inistirlovchi kodon.
 B-rasmda i-RNK molekulasini bir bo'lagi.

Hujayra tarkibida boshqa xildagi RNKlar ham uchraydi. Ularga quyidagilar kiradi:

1. Yadroviy geterojenli RNK (yg RNK), ular yadroda ko'p genlarning aralashmasidan iborat. Ularning ayrimlari birlamchi transkriptlar, yana bir xillari esa qisman shakllangan bo'lib, intronlar ularda bo'lmaydi.

2. Kichik yadroviy RNK (ky RNK) – yadroda qisqa molekulari bo'lib, tarkibida 63 tadan 220 tagacha nukleotid qoldig'i bo'ladi. Ushbu RNKlar o'z molekulasida ko'p miqdorda uratsil tutib, ularni U-RNK ham deb ataladi. U-RNKning asosiy vazifasi i-RNK splaysingida ishtirok etishidir.

3. Hujayra suyuqligida kichik sitoplazmatik RNKlar bo'lib, tarkibida 90 dan 330 gacha nukleotid qoldig'idan iborat. Ular endoplazmatik to'rning lipid qatlamidan oqsillarni tashilishini ta'minlaydi.

3.14. “RNKli dunyoning” konsepsiyasi

DNK va RNK funksiyalarini solishtirma asosida tahlil qilinsa, RNK molekularining metabolizmida funksiyasi DNKga nisbatan juda ko'p ekanligiga ishonch hosil qilish mumkin. Ma'lumki, uzoq yillardan beri fanda quyidagi biologik dogma hukmron bo'lib kelmoqda (DNK→RNK→oqsil) edi. Teskari transkripsiya jarayonining ixtiro qilinishi yuqoridagi tizimda genotipning fenotipga aylanishidagi RNKning roli juda keng ekanligini ayon qildi. RNK tutuvchi viruslar RNKning sintezida o'zlarining RNKlari qolip (matritsa) vazifasini bajaradi. Xuddi shunday jarayon yuqori organizmlarda DNK sintezida ham RNK qolip vazifasini o'tishi mumkinligi aniqlangan. Demak, genetik axborot RNKdan bir tomonga bo'lmay – oqsil va teskari DNK yo'nalishiga ham, ya'ni ikki tomonlama tarqalishi mumkin ekan.

Replikatsiya, transkripsiya va translyatsiya jarayonlarining molekulyar-genetik mexanizmlarni tahlil qilsak, RNK molekularini nihoyatda keng polifunksional xususiyatga ega ekanligiga shohid bo'lamiz. Hayotiy jarayonlarda RNK molekularining qanday vazifalar bajarishini quyidagi ilmiy dalillar asosida isbot qilinadi:

Uzoq yillardan ma'lumki, RNK irsiy belgilarni DNKdan ribosomaga tashishda vositachilik (i-RNK) vazifasini bajaradi. Ribosoma strukturasi shakllanishida RNK (r-RNK) ishtirok etadi.

Transport RNK lar esa aminokislotalar uchun spetsifik akseptor va ularni ribosomaga tashilishida xizmat qiladi.

DNK replikatsiyasida RNK tomizg'i (zatravka) rolini bajarib, dezoksiribonukleotid zanjirini komplementar molekularini initsiatsiyasida RNK praymer vazifasini o'taydi. Maxsus RNK (RNK I) DNK replikatsiyasining initsiatsiyasidagi boshlang'ich nuqtalarida regulyatorlik vazifasini bajarib, bir vaqtda yana praymer bilan bog'lanishi natijasida DNKning biosintezini to'xtalishiga sababchi bo'ladi.

RNK qolip sifatda DNK molekulasidagi telomerlarning uzayishida ishtirok etadi. Demak, RNK-matritsa ferment telomerazalarning muhim komponenti hisoblanadi. RNK molekulari o'zlarining yetilish-protsessingida faol qatnashadi. Sodda organizlarda RNK autosplaysing xususiyatigi ega bo'lib, fermentlarsiz RNK molekulasidagi ma'nosiz intronlarni qirqib ma'noli qismlar bo'lgan ekzonlarni bir-biriga ulaydilar. Autosplaysing xususiyatini yo'qotgan organizmlarda protsessing jarayoni kichik yadroviy RNKlar (ky RNK) bajaradilar.

Oqsil biosintezida (translyatsiya) RNK molekulari asosiy rol o'ynaydi. Ular ribosoma subbirlklarini va poliribosomalarning shakllanishida qatnashadi. Ribosoma i-RNKni qabul qilgandan so'ng, u passiv ribosomadan faol holatga o'tadi. Ribosomada i-RNK bilan t-RNKlarning o'zaro munosabatlari asosida nukleotid tilidagi genetik axborot oqsil tiliga – fenotipga aylanadi. Peptid bog'ining hosil bo'lishi (transpeptidlanish) ribosomaning i-RNK bo'ylab harakatida (translokatsiya) asosiy omil sifatida r-RNK ishtirok etadi. Informatsion RNKning fazoviy strukturasi translyatsiyaning tezligiga, regulyatorli oqsillarning RNK bilan bog'lanishiga va ularning faolligiga ta'sir qiladi.

Sintezlangan oqsillarning posttranslyatsiya modifikatsiyasida ham shakllanayotgan polipeptidlarga RNK bog'lanib, RNK-tutuvchi fermentlar (RNK-aza, telomeraza) hosil bo'ladi.

Yana shuni ta'kidlash lozimki, biokimyoviy jaranlarda bevosita ishtirok etuvchi fermentlarning kofermentlari ribonukleotidlardir (NAD, FAD, ATF va boshqalar).

RNK molekulari autosplaysing xususiyatiga ega bo'lib, ular oqsil-fermentlarga o'xshash katalitik faoliyatni bajaradilar. Ribozimlarni (RNK-ferment) ixtiro qilinishi tirik tabiatdagi RNKlarning roli katta ekanligi aniq bo'ldi.

Ilmiy dalillarga asosan birlamchi hayotning shakllanishida RNK yetakchi rol o'ynagan deyish mumkin. Mazkur nazariya quyidagi ilmiy omillarga asoslanadi:

Ma'lumki, RNK genetik axborotlarni o'zida saqlab, uni uzatishda ishtirok etadi. Jumladan, hozirgi kunda faoliyat ko'rsatib kelayotgan RNK-tutuvchi viruslar yuqoridagi fikrga misol bo'ladi. Virusli RNKlar rekombinatsiya xususiyatiga ega bo'lib, mazkur jarayonda virus va begona hujayra RNKlari ishtirok etadi.

Hayotiy jarayonlarning boshlanishida noorganik polifosfatlar ham metabolizmida bevosita qatnashgan degan taxminlar mavjud. Noorganik polifosfatlarning ta'sirida nukleotidlar bir-birlari bilan bog'lanib biopolimerlarni hosil qilgan bo'lib, ular o'z navbatida "qolip" vazifasini bajarib, komplementar nusxali molekulalar paydo bo'lgan bo'lishi mumkin. Evolyutsiya jarayonining keyingi bosqichlarida faol RNKlar saralanib, o'zida genotip va fenotip xususiyatlarni tutgan, fermentativ funksiyani bajaradigan, rekombinatsiyali mustaqil shakllangan molekulalarga aylangan. Biokimyoviy reaksiyalarning evolyutsiyasida, ayniqsa hujayra paydo bo'lgandan so'ng, RNKning ma'lum funksiyalari DNK va oqsillarga o'tgan.

Hozirgi mavjud RNKlar ham hayotiy jarayonlarda muhim biologik funksiyalarni (fenotip) bajarishda DNK va oqsillardan farq qiladi. RNKlarning aksariyat fraksiyalari o'zlarini muhofaza qilish va saqlashga qaratilgan. Metabolizmning ko'p tizimlarida DNK va oqsillarga nisbatan RNKlar ko'proq hayotiy funksiyalarni bajaradilar.

NAZORAT SAVOLARI

1. Nuklein kislotalarning biologik ahamiyati va kimyoviy tarkibi.
2. Purin va pirimidin azot asoslari va ularning hosilalari.
3. Minor azot asoslari va ularning ahamiyati.
4. Azot asoslarining tautomer holatlarini yozib, mohiyatini ayting.
5. Nuklein kislotalardagi "shtrix" belgisi nimani anglatadi?
6. Nukleozid va nukleotidlarni ta'riflab misollar yozing.
7. Nukleozid trifosfatlardan misollar keltirib, formulalarini yozing.
8. Siklik nukleotidlarga misollar keltiring va formulalarini yozing.
9. Nukleotidlarning o'zaro bog'lanishi qanday tizimga asoslangan?
10. Nukleotid qatorlarini aniqlash usullari.
11. Nukleotid tarkibidagi komponentlarning konformatsiyasi.

12. Nukleotidlardagi geterosiklik azot asoslari o'rtasidagi o'zaro ta'sir kuchlari.
13. DNKning tarkibi, makromolekula konfiguratsiyasi.
14. DNKning birlamchi va ikkilamchi strukturalari.
15. Chargaff qonunini yozing.
16. DNKning uchlamchi strukturasi, superspirallanishning biologik ahamiyati.
17. RNKning DNKdan farqlari.
18. RNK xillari, ularning kimyoviy tarkibi.
19. RNK xillarining biologik vazifalari.
20. Ribosomalarning xillari va kimyoviy tarkibi.
21. "RNKli dunyoning" konsepsiyasi.
22. Nuklein kislotalarning kimyoviy tarkibi.
23. Nukleotid qatorlarini aniqlash usullari.
24. Nuklein kislotalardagi komponentlarning konformatsiyalari.
25. Nukleotidlar tarkibidagi geterosiklik azot asoslarining o'zaro ta'siri.
26. DNK molekulasiining polimorfizmi.
27. DNK-polimeraza fermentining strukturasi va funksiyalari.
28. RNK molekulasiining xillari va ularning konformatsiyasi.
29. Ribosomaning tarkibiy qismlari va har xil turlari.
30. DNKning eukariot va prokariot organizmlardagi replikatsiyasi.
31. Telomeraning tuzilishi va funksiyasi.
32. RNK molekulasiining protsessingi va splaysingi.
33. RNKning qanday turlari katalitik xususiyatga ega.
34. Teskari transkripsiya jarayoni va uning biologik ahamiyati.
35. Prokariot genlarning tuzilishi.
36. Eukariot genlarining strukturasi.

Nuklein kislotalar bo'yicha testlar

1. Nuklein kislotalarning monomerlari:

a) nukleozidlar; b) peptidlar; c) oligosaxaridlar; d) nukleotidlar.

2. Nukleotid tarkibi:

a) uglevod, yog', aminokislotalar; b) azot asoslari, uglevod, fosfor kislotalari; c) nukleozidlar; d) aminokisiota va yog'lar.

3. Nukleotidlar o'zaro qanday bog'langan?

a) pirofosfat bog'i; b) fosfoamin bog'i; c) fosfoangidrid bog'i; d) peptid bog'i.

4. Chargaff qoidasi bo'yicha asoslar o'rtasidagi bog'lar:

a) adenin, timin, guanin, sitozin; b) adenin, guanin, uratsil; c) sitozin, uratsil; d) guanin, uratsil, adenin.

5. DNK molekulasining bir o'ramiga nechta nukleotid to'g'ri keladi?

a) 10; b) 3,8; c) 5; d) 4.

6. DNK zanjirlarini bog'lovchi kuchlar:

a) koordinatsion bog'lar; b) vodorod bog'lar; c) ion bog'lar; d) gidrofob bog'lar.

7. DNKning uchlamchi strukturasi shakllantiruvchi oqsillar:

a) protaminlar; b) gistonlar; c) glyutelinlar; d) albuminlar

8. t-RNK ning ikkilamchi strukturasi shakli:

a) chiziqli; b) daraxt shakli; c) beda bargi; d) olma bargi.

9. t-RNK ning spetsifikligini belgilovchilar:

a) akseptor qismi; b) psevdouridil bog'i; c) antikodon bog'i; d) digidroudil bog'i.

10. Nuklein kislotalarning parchalanishidan hosil bo'lmaydigan moddalar:

a) azot asoslari; b) pentozalar; c) gektozalar; d) fosfor kislotalari.

11. Nuklein kislotalarning 260 nm optik zichlikdagi to'liq yutilishiga sababchilar:

a) vodorod bog'lari; b) pentozalar; c) azot asoslari; d) fosfor kislotalari.

12. Nukleotidlarni parchalovchi fermentlar:

a) nukleazalar; b) nukleotiddazalar; c) fosfatazalar; d) nukleozidfosforilazalar.

13. Adenozintrifosfat-bu:

a) monofosfat; b) difosfat; c) nukleozid; d) nukleotid.

14. Ribosoma nechta subbirlikdan iborat?

a) 2; b) 3; c) 4; d) 5.

15. Ribosomada qanday markazlar bor:

a) aminoatsil va peptidil; b) kodonli markaz; c) qolipli markaz; d) triplet markaz.

16. Ribosomaning tarkibida qanday biopolimerlar uchraydi?

a) RNK, oqsil b) yog', ulevodlar c) DNK va RNK d) ulevod, oqsillar

17. Nuklein kislotalardagi komponentlarning konformatsiyalari qanday omillarga bog'liq?

a) nukleotidlardagi azot asoslariga
b) nukleotidlardagi ulevodlarga
c) nukleotidlardagi fosfor kislotalarga
d) nukleotidlarning siklik holatiga

18. Nukleotidlar o'zaro qanday bog' orqali bog'lanadi?

a) pirofosfat bog'i;
b) fosfoamid bog'i;
*c) fosfoangidrid bog'i;
d) peptid bog'i;

19. Nuklein kislotalardagi komponentlarning konformatsiyalari qanday omillarga bog'liq?

- a) Nukleotidlardagi azot asoslariga;
- *b) Nukleotidlardagi uglevodlarga;
- c) Nukleotidlardagi fosfor kislotalariga;
- d) Nukleotidlarning siklik holatiga;

20. DNK molekulasida sodir bo'ladigan topologik muammolarni hal qiluvchi omillar?

- a) RNK-polimeraza;
- b) DNK-polimeraza;
- c) DNK-ligaza;
- *d) DNK-topoizomeraza;

21. Ribosomaning tarkibida qanday biopolimerlar uchraydi?

- *a) RNK, oqsil;
- b) yog' va uglevodlar;
- c) DNK va RNK;
- d) Uglevod va oqsillar;

22. Biologik evolyutsiyada qaysi makromolekulalar birinchi bo'lib paydo bo'lgan?

- a) Oqsillar;
- b) DNK;
- *c) RNK;
- d) Yog'lar;

23. DNK replikatsiyasida zatrovka sifatida qanday molekula ishtirok etadi?

- a) Oqsillar;
- b) Nativ DNK;
- *c) Ribonukleotidlar;
- d) DNK-xelikaza;

24. Xromosomaning qaysi qismida telomerlar bo'lib, ular qanday funksiyani bajaradi?

- a) Xromosomaning o'rta qismida joylashib, membranada retseptorlik vazifasini bajaradi;

- b) Xromosomaning boshlanishida joylashib, fermentlik vazifasini o'taydi;
- *c) Xromosomaning oxirida bo'lib, hujayra hayotini belgilovchi omillardir;
- d) Telomerlar xromosomada bo'lmay, fermentlik xususiyatiga ega;

25. Hujayraning qaysi organiodida protsessing va splaytinglar amalga oshiriladi?

- a) Lizosomada;
- b) Membranada;
- *c) Yadroda;
- d) Sitoplazmada;

26. Alternativli splayting deb nimaga aytiladi?

- *a) RNK dagi ekzonlar vaziyatga qarab intronli vazifani bajarishiga aytiladi;
- b) Intronlarning kesilishi, ekzonlarni choklanishiga aytiladi;
- c) RNKni to'g'ridan-to'g'ri ribosomaga borishiga aytiladi;
- d) RNKni kichik molekulalardan shakllanishiga aytiladi;

27. Teskari transkripsiyada qanday modda sintezlanadi?

- a) RNK;
- *b) DNK;
- c) Oqsil;
- d) Uglevod;

28. Prokariot genlarida i-RNK splayting va protsessing jarayonlari bo'ladimi?

- *a) Bakteriyalarda i-RNK splayting va protsessingga uchramaydi;
- b) Prokariotlarda i-RNK splaytingga uchrab, protsesing jarayoni bo'lmaydi;
- c) Prokariotlarda i-RNK pre-i-RNKdan shakllanadi;
- d) Bakteriyalarda i-RNK oqsillar orqali shakllanadi;

29. Prokariotlarning genlari necha qismdan iborat?

- a) Intron va ekzonlardan iborat;
- *b) Ikki qismdan – kodlovchi va regulyatorli bo'limlardan iborat;
- c) Prokariot genlar faqat intronlardan tashkil topgan;
- d) Bakteriya genlari bir butun bo'lakdan iborat;

30. Eukariot organizmlarda genlar soni prokariotlarga nisbatan ko'p yoki kam bo'ladimi?

- *a) Genlar soni ko'p bo'ladi;
- b) Genlar soni prokariot va eukariotlarda bir xil bo'ladi;
- c) Genlar soni eukariotlarda kam bo'ladi;
- d) Eukariotlarda genlar soni o'zgarib turadi;

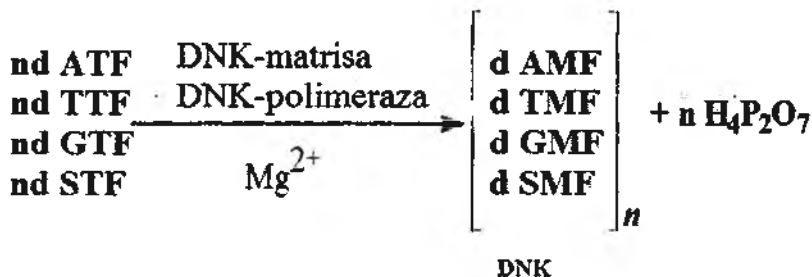
31. Eukariotlarning i-RNK sintezida o'zgarishga yuz tutadimi?

- a) Sintezlangan i-RNK to'g'ri ribosomaga boradi;
- b) i-RNK sintezi o'zgarmaydi;
- *c) i-RNK protsessing va splaysing jarayonlaridan o'tadi;
- d) i-RNK faqat bitta molekula sifatida sintezlanadi;

IV BOB. DNK REPLIKATSIYASI

Hujayrali organizmlarning genetik rejasi DNK molekulasida nukleotid qatori sifatida yozilgan bo'lib, uning nasidan-naslga bexato o'tishini mazkur molekula o'z-o'zidan ko'payishini ta'minlaydi. DNK-qolipida (matritsasida) ushbu molekulaning ikki martadan ko'payish jarayonini replikasiya deb ataladi. DNK molekulasidagi irsiy belgilar hujayradan hujayraga va keyingi avlodlarga berilishida uning o'zi xatosiz ko'payishi lozim. Jumladan, ichak tayoqchasining to'liq genomini xatosiz ta'minlanishi uchun $4 \cdot 10^6$ nukleotid qatoridan iborat bo'lgan genom duplitsirlanishi lozim. Odamning somatik hujayrasidagi genom o'z-o'zidan nusxa olishida 6 mlrd. nukleotid qatori qatnashadi.

Biologik makromolekulalarning matritsali sinteziga DNK replikasiyasi misol bo'ladi. DNK replikasiyasi azot asoslarining (purin, pirimidin) komplementar tizimi asosida sodir bo'ladi. Replikasiya reaksiyasining ketishi uchun bir zanjirli DNK-matritsa, dezoksinukleozidtrifosfatlar, fermentlar, magniy ionlari, oqsil omillari bo'lishi zarur. DNK biosintezining quyidagi ko'rinishida ko'rsatish mumkin.



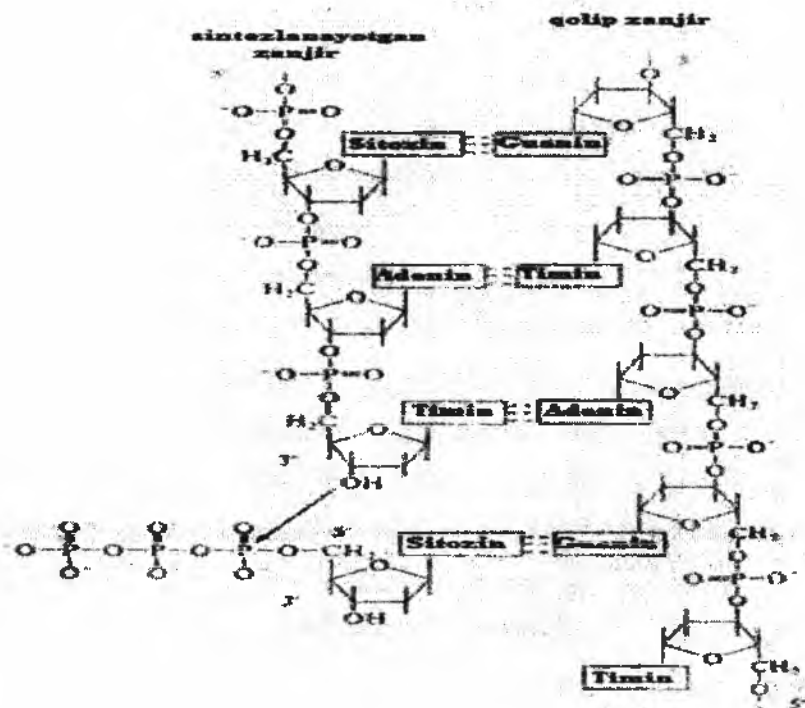
DNK replikasiyasi yarim konservativ xarakterga ega, ya'ni yangidan hosil bo'lgan DNK molekulasidagi polipeptid zanjirining faqat bittasi sintezlanadi, ikkinchisi esa tayyor holda dastlabki, ona DNKdan o'tadi. Yangi sintezlanayotgan DNK tarkibidagi nukleotidlarning ketma-ket joylanishi - qolip sifatida bajarayotgan DNK tomonidan belgilanadi.

DNK replikasiyasida polimerizatsiya dezoksiribozaning 3'-tomonidan o'sib boradi. Dezoksitriofosfat DNK-matritsasining oxirgi monofosfatli dezoksinukleotidga bog'lanishida DNK-polimeraza amalga oshirib, pirofosfat ajraladi. Muhitdagi ferment pirofosfataza

pirofosfatni monofosfatlargacha ajratib yuborganligi uchun mazkur reaksiya qaytar bo'lmaydi (22-rasm). DNK replikasiyasining oxirida bir zanjirli molekuladan ikki-bizanjirli molekula davriy ravishda sintezlanadi. Reaksiyaning xarakterli tomoni shundan iboratki, sintezlanayotgan molekula ona DNK zanjirining aynan o'zidir.

DNKning replikasiyasida ko'p miqdorda oqsil-fermentlar ishtirok etganliklari uchun mazkur tizim murakkab, samarali replikativ harakatdagi jarayon hisoblanadi. DNKning replikasiyasi 5'→3' tomoniga matritsa asosida DNK polimeraza fermenti ishtirokida sodir bo'ladi. DNKning sintezlovchi ferment har soniyada 50 ta nukleotid eukariotlarda, bakteriyalarda esa 500 dezoksinukleotidlarni polimerlash xususiyatiga ega.

Hujayralarning bo'linishida DNK-matritsadan nusxa olish o'ta aniqlikni talab qiladi. Mazkur jarayonni korreksiya qilish DNK-polimeraza nukleotidlarni komplementarlik tizimi asosida amalga oshiradi. Mobodo, polimerizatsiya jarayonida xatolik yuz bergan bo'lsa replikasiya to'xtatiladi. DNK zanjiriga komplementarlikka mos kelmagan nukleotid ulangan bo'lsa ferment orqali darhol polimerdan ajratiladi. DNK replikasiyasidagi xatolik yo'q darajada bo'lib, masalan, ichak tayoqchasidagi DNKning o'z-o'zidan ko'payish davomidagi xatolik 10^{-9} – 10^{-10} darajasiga teng. DNK – molekulasi uchun ferment DNK-polimeraza va albatta zatrovka (tomizg'i) yoki praymer (inglizcha zatrovka) zarur ekanligi isbotlangan.



22 - rasm. DNK replikasiyasida molekulaning ikkiga ko'payishi.

Replikatsiyaning initsiatsiyasida ribonukleozidtrifosfatlardan tashkil topgan qisqa molekulali RNK-zatravka zarur bo'lib, bu omilni DNK-praymaza fermenti sintezlaydi. Praymaza fermenti hujayralardagi har xil RNKlarning sintezida ishtirok etadi. RNK-praymer sintezlangandan so'ng, DNK-polimeraza replikasiyani davom ettiradi. Yangi sintezlangan DNK zanjirining oxiri 5'-tomonida ribonukleotidlarni tutadi. Keyinchalik qisqa praymerlar o'rnini DNKning segmentlari egallaydi.

DNK molekulasi antiparallel bo'lganligi uchun polimeraza fermenti polinukleotid zanjirini faqat bir tomonga 5'→3'ga uzaytirib boradi. Replikativ ayrining harakati davomida polimeraza 5'→3' va 3'→5' tomonlariga bir vaqtda sintez reaksiyasini olib borolmaydi. Demak, DNK molekulasining faqat bitta zanjiri to'liq sintezlanib

boradi. Qarama-qarshi tomondagi DNK zanjirida kichik fragmentli (1000-2000 nukleotid qoldiqlari prokariotlarda va 100-200 nukleotid qoldiqlar eukariotlarda) nukleotidlar, ya'ni Okazaki fragmentlari sintezlanadi.

Sintezlanayotgan DNK molekulasining to'liq qismini yetakchi, ikkinchisi esa Okazaki fragmentlaridan tashkil topgan zanjirni "orqada qoluvchi" deb ataladi. Bunday qisqa fragmentlarning sintezi RNK-zatravka ishtirokida davom etadi. Mazkur DNK sintezini uzilgan yoki yarim uzilgan replikatsiya deb ataladi. Ma'lum vaqtdan so'ng, RNK-zatravkalar (praymerlar) ajraladi. Bo'sh qismlar DNK-polimeraza fermentlari orqali nukleotidlar bilan to'ldiriladi, kichik fragmentlar esa, DNK ligaza fermentlari orqali "orqada qoluvchi" zanjirlar o'zaro choklanadi. Shunday qilib, nukleotidlar orasidagi fosfodiefir bog'lari DNK ligaza fermentlari orqali shakllanadi.

Nativ DNK bispiral holatda bo'ladi. Komplementar holatda o'z-o'zidan ko'payish uchun qo'sh spiral ikkiga ajralishi lozim. DNKning ikki zanjirga yechilishi muayyan qismlardan boshlanadi. Qo'sh zanjirni bir-biridan ajratishda ferment xelikaza - DNKga bog'liq ATF-aza bajaradi. Energiyani esa, ATFni gidroliz qilinishidan foydalanadi. Xelikaza fermenti doira shaklidagi oltita subbirlikdan tashkil topgan struktura. Mazkur ferment harakatda bo'lib, ATF ishtirokida DNKni replikativ ayriga ajratib boradi.

Bir zanjirli DNK molekulasi uzunasi bo'ylab SSB-oqsillari (Single Strend Proteins) bilan bog'langan holda bo'ladi. E.colining SSB-oqsili tetramerli (molekula massasi 88000 Da), yuqori darajadagi asimmetrik molekulalar bo'lib, tarkibida dikarbon aminokislotalari ko'p uchraydi. Oqsil bir zanjirli DNK molekulasi bilan kooperativ holda bog'lanadi. Xelikaza fermenti orqali qo'sh zanjirli DNKdan bir zanjirli molekulalarni hosil bo'lishida SSB-oqsillari polinukleotid zanjirlarni stabilashtirib, molekulada hosil bo'lishi mumkin bo'lgan DNKning ikkilamchi strukturasi shakllanishiga yo'l qo'ymaydi. SSB-oqsillari DNK-polimeraza fermentini faollantirib, uning ish faoliyatini aniqlashtiradi. Eukariotlarda bunday oqsillarga yadrodagi replikativ xususiyatli proteinlar kirib, ularni A (RrA) belgi bilan belgilanadi.

DNK molekulasida avtonomli replikatsiya xususiyatiga ega bo'lgan qismlar bo'lib, bu bo'lakni replikon deb ataladi. Replikon DNKning o'z-o'zidan ko'payishi uchun kerakli genlarni tutib,

regulyatorlik xususiyatiga ham ega. DNKdagi replikon qismdan replikatsiya boshlansa shu joyni replikator deb ataladi.

Eukariot hujayralarda replikatsiyaning boshlanishi DNKning ko'p nuqtalarida bo'lib, ularning masofasi taxminan 20 ming nukleotid qoldig'idan iborat. Eukariot xromosomalar polireplikonli tuzilishga ega. Replikatsiyaning initsiatsiyasi ma'lum nuqtadan ikki tomonlama harakat qilib, qo'shni replikativ ayrilar bir-birlari bilan qo'shilguncha davom etadi. To'liq shakllangan xromosoma kichik sintezlangan DNK zanjirlarining o'zaro qo'shilishidan shakllanadi.

4.1. Prokariot organizmlardagi replikatsiya

Mazkur jarayon ichak tayoqchalarida o'rganilgan. DNK replikatsiyasida oqsillar - fermentlar va ularning funksiyalari yaxshi tadqiq qilingan. Bu jarayonda uch xil DNK polimeraza - I, -II va -III ishtirok etishi aniqlangan.

DNK-polimeraza I 1958 yilda Artur Kornberg tomonidan aniqlangan, bir zanjirli polipeptid bo'lib, multifunksional faollikka ega bo'lgan ferment. U bir zanjirli DNK molekulasini bilan bog'lanib, bir vaqtda bispiralli zanjirning fosfodiefir bog'i uzilgan joyga ham ta'sir qilish qobiliyatiga ega. Mazkur ferment DNKning sintezi va fosfodiefir bog'larini gidroliz qila oladi.

DNK polimeraza-I ekzonukleazali xususiyatga ega bo'lib, xromosomadagi DNKning replikatsiya va reparatsiyasida katta rol o'ynaydi. Ushbu fermentning sintezi genomda mutatsiya yoki bir kimyoviy omil orqali to'xtatilgan bo'lsa, genomning replikatsiyasida asoslarning o'rnini almashib qolishi aniqlangan. Sintezlanayotgan DNKning shakllanishida DNK-polimeraza-I asosiy o'rinni egallaydi.

DNK-polimeraza-II bir zanjirli polipeptid bo'lib, polimerazalik xususiyatiga ega. Mazkur ferment bir zanjirli DNK bilan bog'lanmay, ko'proq qo'sh zanjirli dezoksiribonukleotid (DNK) molekulari orasidagi bo'shliqlarni to'ldirib turadi. DNK-polimeraza-II DNK molekulasini reparatsiyasida ham ishtirok etadi.

DNK-polimeraza-III bakteriyalarning replikatsiyasida asosiy rol o'ynaydi. DNK-polimeraza-III multiferment kompleksining asosiy omili bo'lib, replikativ ayrining elongatsiyasi, RNK-praymerlarining uzayishi va Okazaki fragmentlarining sintezida bevosita ishtirok etadi.

DNK-polimeraza-III o'ndan ortiq subbirliklardan (α , β , γ , δ va h.k.) tashkil topgan. Replikatsiyani enzim to'liq xoloferment holatida amalga oshiradi. Elongatsiyaning orqada qoluvchi zanjirini to'ldirishda mazkur ferment DNK-polimeraza-I bilan birgalikda faoliyat ko'rsatadi.

DNK-polimeraza-III elongatsiyada yetakchi zanjirni 50 000 nukleotidgacha sintezlaydi. Mazkur ferment har soniyada 500 nukleotidni zanjir holatiga keltiradi. Bu jarayon DNK-matritsa asosida sodir bo'ladi.

E.coli DNKsining replikatsiyasi 245 juft azot asosli zanjirning ori C qismidan boshlanadi. Mazkur bo'limlarning bir qismi 13 juft, ikkinchisi esa 9 juft qaytariladigan azot asoslaridan iborat (23 -rasm).

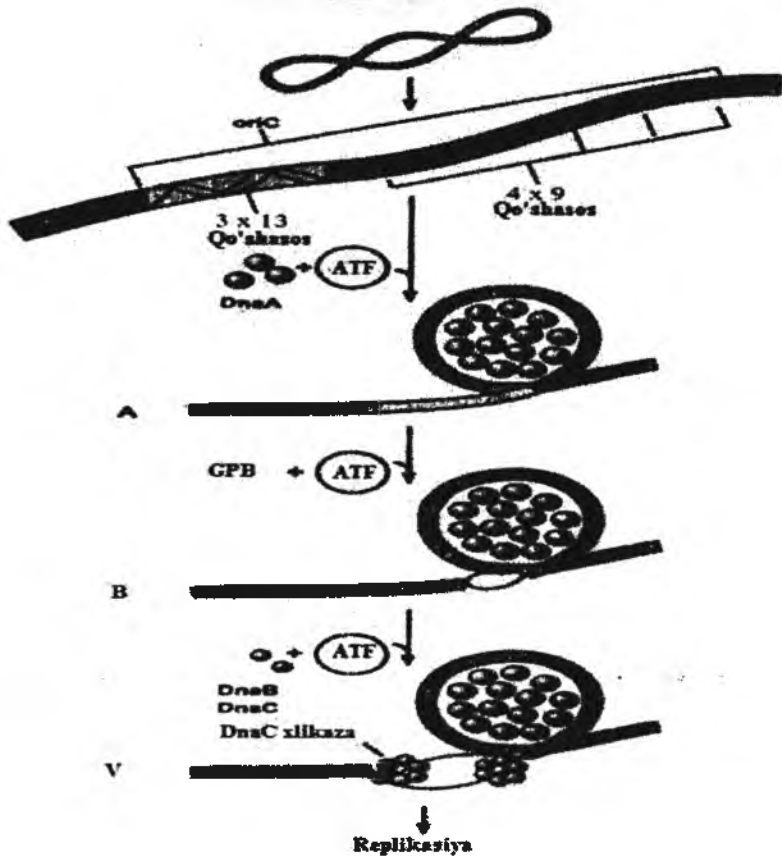
Initsiatsiya jarayonida uchraydigan asosiy polipeptid Dna - A oqsili deb ataladi. Dna - A oqsili bir nechta molekuladan tashkil topgan. Ushbu oqsil DNKning nukleotidlari qaytariladigan va A-T juftlarga boy qismlardan DNKning replikatsiyasini boshlaydi. Mazkur initsiatsiyada ATF va gistonli oqsillar ham ishtirok etadi.

Ikkita geksamerli Dna V-oqsillari DNK zanjiriga bog'lanib, ularni yechilishida xelikaza (helix - spiral) sifatida xizmat qiladi. Bir juft azot asoslarini bir-biridan ajratish uchun ikki molekula ATF sarflanadi.

DNKning bir-biridan ajralgan zanjirlariga bir necha molekula SSB oqsillari mustahkam bog'lanib, qaytadan komplementar juftlar hosil qilishga yo'l bermaydi.

Initsiatsiyada plazmatik membrana ishtirokida DNK molekulasi metilaza yordamida metillanadi. Aksariyat metillanish joylari DNKni ori C qismlarida kuzatiladi. E.colining DNKsida ko'p miqdorda GATTS nukleotid qatorlari ko'p joylarda qaytariladi. DNKdagi replikativ ayrining boshlanishi bilan qisqa vaqt ichida zanjirlarning metillanishi boshlanadi. Ona zanjiridagi ori C qismi metillanib, yangi sintezlangan DNK molekulasi metillanmaydi. DNKning metillangan qismi plazmatik membrana bilan bog'lanib, yangi sintezlangan zanjir esa bog'lanmaydi. DNK ning ori C qismi plazmatik membranadan ajralishi bilan yangi sintezlangan zanjirlar ham metilaza yordamida metillanib, replikatsiyaning initsiatsiyasini qaytarilishi uchun Dna A-oqsili bilan bog'lanadi.

Superspiralangan DNK



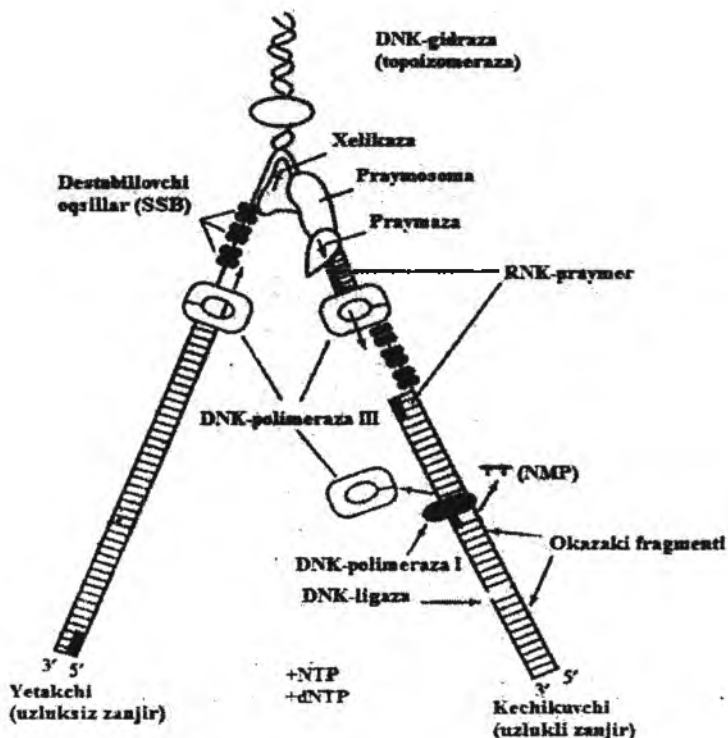
23-rasm. E.coli replikasiyasining initsiatsiyasi.
G-giston oqsili (D. Nelson bo'yicha).

Prokariotlarda xelikazaga ferment DNK-giraza (topoizomeraza oilasidan) yordam beradi. Giraza initsiatsiyada bir vaqtda ikkita vazifani (sharnirlik) bajaradi. Birinchidan giraza DNKning bir zanjirida bir-biridan ajralgan bo'laklar hosil qilsa, ikkinchidan bu ferment burama harakatning bir necha bosqichida navbatdagi zanjirni to'liq shakllantiradi. Mazkur ferment faqat DNKning doira shaklidagi harakatini ta'minlab qolmasdan, balki, uning yo'nalishini ham belgilaydi. Fermentning bu xususiyati xuddi shu jarayonlar tufayli

ikkiga ajralib - yechilgan DNK molekulasida replikatsiyali pufakcha hosil bo'lib, u esa o'z navbatida ikkita replikativ ayriga shakllanadi. DNKning replikatsiyasi ikkala replikativ ayrialarda sodir bo'lib, ularning harakati qarama-qarshi tomonga bo'linganligi uchun ikkita molekulani antiparallellik tizimini ta'minlaydi (24-rasm).

DNKning yangi sintezlanayotgan zanjiri 5'→3' tomoni bo'ylab harakat qiladi. Initsiatsiya praymerning sintezlanishi bilan yakunlanadi (praymer qisqa 10-60 ribonukleotidlardan tashkil topib, DNK molekulasida komplementar asosda sintezlanadi). Praymerning shakllanishi DNKga bog'liq RNK-polimeraza yoki praymaza orqali sintezlanadi. Praymer esa DNK-polimeraza-III uchun zarur bo'lib, ribonukleotidning oxirgi 3'-OH guruhi DNK sintezida zatrovka sifatida xizmat qiladi.

DNK replikatsiyasining elongatsiyasi ATFGa bog'liq xelikaza fermenti qo'sh zanjirli DNKni ikkiga ajratishdan boshlanadi. Hosil bo'lgan bir zanjirli DNK molekulasi SSB-oqsillari bilan kooperativ holda bog'lanadi. DNK-polimeraza III replikativ ayriining yetakchi zanjirini sintezlab boradi. Ona zanjirning ikkinchisida praymasoma sintez tomon harakatda bo'ladi. Vaqti-vaqti bilan praymasoma tarkibidagi praymaza (oqsil Dna G) RNK-zatrovkani orqada qoluvchi zanjir uchun sintezlaydi. Xoloferment DNK-polimeraza-III RNK-zatrovka yordamida Okazaki fragmentlarini (1-2 ming nukleotid) sintezlab boradi.



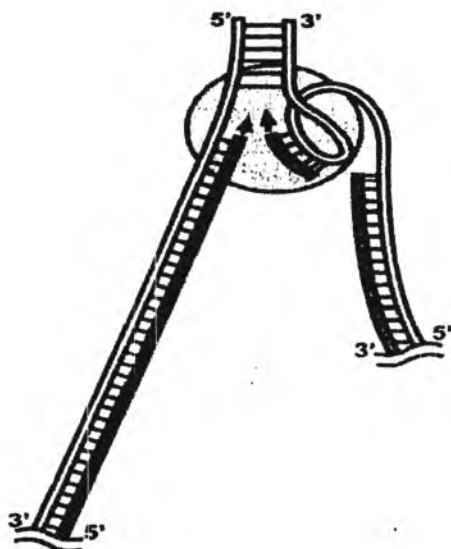
24- rasm. Prokariot organizmlarda DNK sintezining chizmasi.

Okazaki fragmentlaridagi RNK segmentlarini 5'-oxiridan DNK-polimeraza I qirqib, o'rtadagi Okazaki fragmentlaridagi bo'shliqni ham DNK-polimeraza-I to'ldirib turadi. Zanjirdan RNK ajralgandan so'ng, dezoksinukleotid oralarini DNK-ligaza kimyoviy bog'laydi.

DNK-polimeraza-III xoloferment bo'lganligi uchun, qo'shimcha oqsil ishtirokida dimer hosil qiladi. Shuning hisobiga DNK dagi boshlovchi va orqada qoluvchi zanjirlarning replikasiyasi bir vaqtda sodir bo'ladi. Yetakchi zanjirdagi antiparallellik xalaqit bermaslik uchun "orqada qoluvchi" DNK zanjirida o'ziga xos tuguncha shakllanadi. Aynan shu tuguncha tufayli orqada qoluvchi qo'sh zanjirli DNKga aylanadi(25-rasm).

DNK sintezining terminatsiyasi matritsani nukleotidlar orqali to'ldirilishi bilan yakunlanadi. E.colining xromosomasidagi ikkita

replikativ ayrilarda terminatsiyali qismlar borligi aniqlangan. Ular taxminan 20 juft nukleotidlardan tashkil topib, shu qismlarni Ter (terminus) deb ataladi. Mazkur nuqtalarda replikasiyalı pufakchalar birlashadi. Sintezlangan DNK zanjirlari ligaza fermentlari ishtirokida har qaysi matrısaga bog‘lanib, DNK shakllanadi.



25-rasm. Yetakchi va kechikuvchi DNK zanjirlarining koordinatsiyali sintezi. Orqada qoluvchi zanjirda tugunchalarning hosil bo‘lishi DNK-polimeraza-III fermentiga bir vaqtda ikki zanjirli DNKni sintezlashga imkon beradi (kechikuvchi zanjirda praymerning sintezidan so‘ng). (Kornberg bo‘yicha).

4.2. Eukariotlardagi replikasiya

Eukariot organizmlardagi DNKning replikasiyasi prokariotlardagi jarayonga o‘xshashdir. Eukariotlarda ham prokariotlarga o‘xshash replikasiya bir vaqtda qo‘sh zanjirda davom etadi. Eukariotlardagi replikasiya birligini replikon deb atalib, uning o‘lchami 50-120 mkm atrofida bo‘ladi. Sutemizuvchilarning hujayralarida 10 000 dan 100 000 gacha replikonlar uchraydi.

Eukariotli hujayralarda bir necha xildagi DNK-polimerazalar faoliyat ko‘rsatadi. Yadrodagi xromosomaning replikasiyasida DNK-

polimeraza- α va DNK-polimeraza- δ (delta) ishtirok etadi. DNK-polimeraza tarkibi bir nechta bir xil subbirliklardan iborat. DNK-polimeraza α -3'-5'-ekzonukleazalik xususiyatiga ega bo'lmaganligi uchun replikasiyani aniq nazorat qila olmaydi. Taxminlarga qaraganda, DNK-polimeraza- α "kechikuvchi" zanjirlardagi Okazaki fragmentlari uchun praymerlarni sintezlaydi.

Eukariotlardagi DNK sintezining asosiy fermenti DNK-polimeraza-delta hisoblanadi. Mazkur fermentning stimulyatori (rag'batlantiruvchisi) proliferativli yadroviiy antigen oqsilidir. Ushbu oqsil hujayralarda ma'lum miqdorda borligi aniqlangan. DNK-polimeraza delta 3'-5'-ekzonukleazalik faolligiga ega bo'lib qo'sh zanjirlar bo'lmish "yetakchi" va "kechikuvchi" makromolekulalarni sintezlashda ishtirok etadi.

Eukariotlarda polimerazalardan yana DNK-polimeraza- β bo'lib, u DNK-polimeraza-deltani o'rini bosa oladi. Jumladan, reparatsiyada DNK-polimeraza replikasiyali ayrini xuddi DNK-polimeraza-Iga o'xshash "kechikuvchi" zanjirda Okazaki fragmentlaridagi praymerning uzilishida ishtirok etadi. Hujayrada polimerazalardan yana bir turi DNK-polimeraza- γ (gamma) bo'lib, u mitoxondriyalarda nukleotidlarning polimerizatsiyasini amalga oshiradi.

Inson genomining replikasiyasi uchun sakkiz soat vaqt kerak bo'ladi. E.coli ning replikasiya tezligi bir sekundda mingta nukleotid polimerizatsiya uchrasa, eukariotlarda bu jarayon o'n marta sekin ketadi. Ya'ni bir sekundda 100 juft azot asoslari polikondensatsiyalanadi. Har bir replikon bir soatda sintezlanadi. Eukariot organizmlarda replikasiya tezligining sekin bo'lishi oqsil ishtirokida nukleosomalarning shakllanishi bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Prokariot organizmlardagi DNK-polimerazalar eukariotlarga nisbatan bir necha barobar faol ekanligi aniqlangan.

4.3. Telomeralar

Xromosomalarning oxirgi qismini telomerazalar (yunoncha "telos" – oxirgi, "meros" - qism) deb atalib, genetik axborotni o'zida tutmaydigan dezoksiribonukleotidlar mavjud. Xromosomaning bu bo'lagi replikasiyaning to'g'ri ketishini va DNKni endonukleaza fermentlaridan muhofaza qiladi. Xromosomaning mazkur molekulasidagi nukleotidlar tandemli (ketma-ket qatorlari) ko'p marta

qaytariladigan bo'limlardan iborat. Ketma-ket qatori qaytariladigan nukleotidlarning soni aksariyat oltitadan iborat bo'lib, xromosomaning bu qismi 20 tadan 70 gacha qaytarilishi mumkin. Telomerlarning strukturasi stabil holda saqlab turishda maxsus oqsillar ishtirok etadi. Qaytariluvchi telomerlardagi nukleotidlar qatori turg'un-konservativ bo'lib, umurtqalilarda TTAGGG, hamma hasharotlarning xromosoma yakuni TTAGG, ko'pchilik o'simliklarning telomerlari TTAGGG ketama-ketlik bilan tamomlanadi. Telomerlar turg'un bo'lganligi uchun xromosomani oxirgi qismi boshqa DNK bo'laklari bilan bog'lanmaydi.

DNKning o'z-o'zidan ko'payishida yetakchi zanjir 5'-oxiri to'liq replikatsiyaga uchraydi, orqada qoluvchi molekulaning so'nggi 3'-qismida Okazaki fragmentini hosil qiluvchi RNK-praymer joylashganligi uchun mazkur bo'lim replikatsiyaga uchramaydi. Shu qismdan RNK-praymer ajralgandan so'ng, DNK molekulasining ko'rsatilgan bo'limi navbatdagi replikatsiyada o'z-o'zidan ko'paymaydi. Demak, sintezlanayotgan zanjirning oxirgi 5' tomonidan qisqarib boradi.

Ma'lumki, DNK sintezini RNK-praymer ishtirokida DNK-polimeraza fermenti amalga oshiradi. RNK-praymer o'lchami 10-30 ta nukleotiddan iborat bo'lgan oxirgi bo'lim har replikatsiyasida qisqarib borishi kerak. Xromosomaning replikatsiyasidagi bu jarayon ya'ni sintezlanayotgan molekulaning oxiridan qisqarib borishi genetik axborotning yo'qolishiga yoki buzilishiga sababchi bo'lishi mumkin. Ayrim vaqtlarda hujayra faoliyatida mazkur jarayonni kuzatish mumkin. Bunday patologiyani oldini olishda hujayrada maxsus fermentlar bo'lib, ularni telomerazalar deb ataladi. Ular replikatsiya jarayonida telomerning oxiri 3' tomoniga ketma-ket nukleotidlarni ulab, to'ldirib turadi. Telomeraza fermentlarining o'ziga xos xususiyatlari bo'lib, ular DNK-matritsa asosida teskari transkriptaza tizimi bo'yicha sintezlangan RNK dan foydalanadi. RNK-matritsa telomeraza tarkibiga kirib DNK telomerining oxirgi bo'lagi bilan gibridlanib uni navbatma-navbat nukleotid fragmentlari bilan to'ldirib turadi.

Shunday qilib, telomeraza xromosomaning oxirgi qismi bo'lgan telomerlarni qaytariladigan nukleotidlarni sintezlash asosida o'lchamini ta'minlab, yakuniy replikatsiyani amalga oshirib turadi. Telomeraza faolligining pasayishi yoki yo'qolishi hujayra bo'linishida telomerlarni navbatma-navbat qisqarishiga olib keladi. Ma'lum vaqtda bu jarayon telomerli kompleksni buzilishiga sababchi bo'lib, bu o'z

navbatida rejalashtirilgan hujayra o'limiga olib keladi. Demak, telomeraning o'lchami hujayra hayotini belgilaydigan hisoblovchi omil desa bo'ladi.

Har xil hujayralarning hayotiy davomligi har xil bo'ladi. Embrional o'zak hujayralarida telomera faolligi yuqori bo'lganligi sababli telomerning uzunligi bir xil holatda bo'lganligi uchun, ular doim ko'payish va to'xtovsiz bo'linish xususiyatiga ega. Oddiy hujayralarda telomera hujayralarda mazkur fermentning faolligi yo'q bo'lganligi uchun har hujayra bo'linganda telomeralar qisqarishi ya'ni hujayralarni senesens (qarib qolishi) holatiga aylanadi.

Organizmدا hujayralarning ko'payishi 20-90 bo'linishdan o'tmaydi. Hujayra muayyan bo'linishdan so'ng ommaviy hayotiy faoliyatini to'xtatadi. Tirik qolgan ayrim hujayralarda telomerazaning faollanishi natijasida oddiy hujayralar transformatsiyaga uchrab rakli to'qimalarga aylanadi. Bunday hujayralarda telomera faol bo'lib, to'liq telomeralarini shakllantirgani uchun rakli hujayralar cheksiz ravishda bo'linib ko'payaveradi.

4.4 DNK reparatsiyasi

Ehtimol evolyutsiyaning dastlabki bosqichlarida genetik axborot tashuvchisi sifatida DNK RNKga almashtirilgan. Olimlarning fikricha, bunday gipotetik hodisa ro'y berishiga sabab – DNKning RNKga nisbatan ko'proq kimyoviy chidamligida. Bu chidamlilik ribozaning dezoksiribozaga almashinishi, hamda DNKning qator reaksiyaga kirishimli guruhlarning “berkituvchi” qo'sh zanjirli tuzilishi bilan bog'liq. Ammo shu “afzalliklarga” qaramasdan DNK doimiy ravishda turli kimyoviy o'zgarishlarga duchor bo'ladi. Ular tasodifiy (spontan) sodir bo'lishi hamda hujayra metabolitlar va mutagenlar tomonidan indutsirlanishi mumkin. DNKning jarohatlanish sabablaridan yana biri – radiatsiya va ultrabinafsha nurlanish ta'siri. DNK molekulasidagi paydo bo'ladigan ko'pgina o'zgarishlar zararli mutatsiyaga yoki DNK replikatsiyasining to'xtab qolishiga va bu hujayraning halokatiga olib keladi. Shuning uchun barcha hujayralarda DNKda sodir bo'lgan buzilishlarning tuzatuvchi maxsus tizimi mavjud. Bu tizim – DNKning reparatsiya tizimi. Reparatsiya tizimining buzilishi og'ir oqibatlariga olib keladi. Masalan, pigmentli kseroderma kasalligi bilan og'rikan bemorlarda ultrabinafsha nurlarga qarshi reparatsiya tizimi buziladi.

Bunday bemorlar oftob nurlarida tura olmaydilar va balog'at yoshiga yetmasdan turli onkologik xastaliklardan halok bo'ladilar.

Har xil organizmlarda DNK reparatsiya tizimlari o'xshash bo'lgani uchun, reparatsiyaning asosiy tamoyillari mukammal o'rganilgan *e.colida* ko'rib chiqamiz.

DNKda paydo bo'ladigan buzilishlar

DNKda deyarli ko'p va spontan ravishda asoslarning **dezaminlanishi va apurinizatsiyasi** sodir bo'ladi. Apurinizatsiyaning masshtabini, odam organizmi har bir hujayrasi kuniga 5000 ga yaqin purin asoslarini yo'qotishidan baholash mumkin. Apurinizatsiya natijasi AP-sayt bo'lib, u asosdan ajralgan dezoksiriboza.

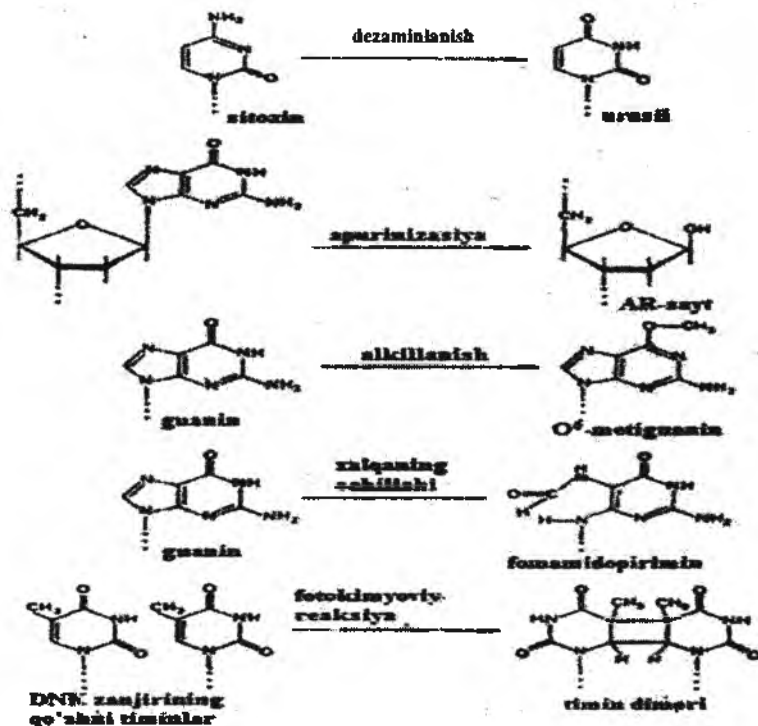
Dezaminlanish jarayonida sitozin – uratsilga, guanin esa ksantinga aylanadi. Sitozin va adenin dezaminlanishi nihoyatda zararli bo'lib, natijada replikatsiyadan so'ng mutatsiyalar sodir bo'ladi. Barcha azot asoslari ichida eng ko'p dezaminlanish reaksiyasiga sitozin kirishadi. Inson hujayrasi DNKsida bir kunda 100 marotaba sitozin dezaminirlaydi. Azot asoslari dezaminlanishi DNKga xos bo'lmagan asoslar paydo bo'lishini ta'minlaydi. Bu holat hujayraning reparativ tizimiga dezaminlash mahsulotini tanib, uni yo'qotish imkonini yaratadi.

Aynan shuning uchun DNKda, RNKdan farqli o'laroq, uratsil o'rniga timin turadi: uratsil sitozinni spontan dezaminlanish mahsulotiga o'xshaydi.

Ko'pgina kanserogenlar DNK asoslarini **metillaydilar**. Bunday reaksiyalarning ko'p uchraydigan mahsulotlari – O⁶-metilguanin, 7-metilguanin va 3-metiladenin. Bu birikmalarning birinchisi mutatsiya chaqiruvchi, qolgan ikkalasi –asos va uglevod o'rtasidagi glikozid bog'ini yanada ham bo'shashtiradi, ya'ni apurinizatsiya o'tishiga imkon yaratadi.

Ba'zida **purin halqasining ochilishi** sodir bo'lishi mumkin, natijada hosil bo'lgan mahsulot formamidopirimidin bo'lib, u replikatsiyani qiyinlashtiradi.

Ultrabinafsha nurlar ta'sirida DNKning qo'sh zanjiridagi qo'shni timinlarning qo'sh bog'lari to'yinishi va pirimidin dimerlar hosil bo'lishi kuzatiladi (26- rasm).



26- rasm. DNK jarohatlanishining ba'zi turlari

DNK jarohatlarining bevosita reaktivatsiya

DNK jarohatlari bir qatorini hujayra bevosita reaktivatsiya yo'li bilan bartaraf etadi. Masalan, bakteriyalarda metiltransferaza fermenti mavjud bo'lib, u metillangan asosdan metil guruhini o'zining sistein qoldiqlariga o'tkazadi. Natijada metillangan oqsil o'z geni yoki boshqa genlarni boshqarishi mumkin.

Ko'pgina organizmlarda pirimidin dimerlarning tiklovchi, fotoreaktivirlovchi ferment (PRE, photoreactivating enzyme), yoki fotoliaza borligi aniqlangan. *E.colidan* ajratib olingan fotoliaza – molekulyar massasi 35 kDga teng polipeptid bo'lib, u fermentning faollanishi uchun zarur bo'lgan RNK kichik molekulasi (10–15 nukleotidlardan iborat) bilan mustahkam bog'langan. Ferment timin dimerlarini topib, ularga qattiq bog'lanadi. Hosil bo'lgan kompleks

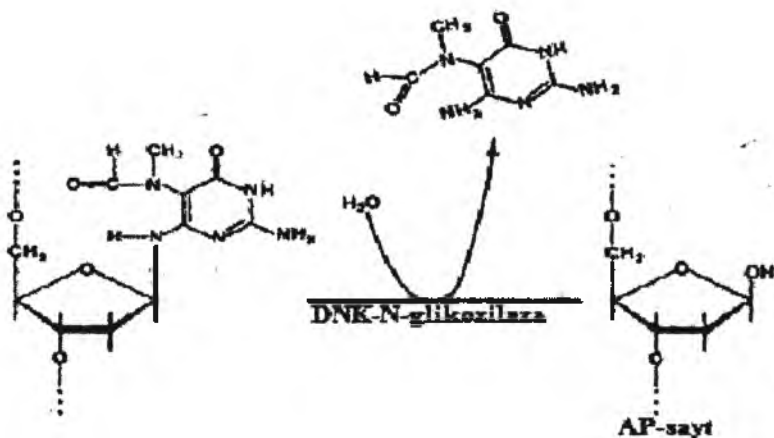
ko'rinadigan nurlar (300–600nm) ta'sirida fotokimyoviy reaksiya natijasida timin dimeri asl holga qaytadi. DNKning normal strukturasi tiklangandan so'ng, fotoliaza unga bo'lgan moyilligini yo'qotadi.

Ekssizion reparatsiya

Agar bevosita reaktivatsiya amalga oshirilishining imkoni bo'lmasa, DNKdan buzilgan uchastkalarini yo'qotadigan **ekssizion reparatsiya** mexanizmlari ishlaydilar. DNKda paydo bo'ladigan deyarli har bir anomal asosga o'zini DNK-N-glikozilaza fermenti mavjud. Bu ferment yuqori spetsifiklik bilan DNKdagi ma'lum anomal asos, masalan formamidopirimidinni tanib uni N-glikozid bog'larini uzib tashlaydi(27-rasm). *E.colida* 20 ta turli DNK-N-glikozilaza fermentlari mavjudligi aniqlangan. Reparatsiyadagi bu fermentlarning roli *E.coli* mutantlarini tadqiq etishda aniqlangan.

DNK-N-glikozilaza ta'siridan so'ng, AP–sayt qoladi. AP–sayt reparatsiyasi ikki yo'l bilan borishi mumkin. Eukariotlarda DNK–insertaza borligi aniqlangan, u dezoksiribozaga DNKning komplementar zanjiriga moslab asosni ulash mumkin. Hozircha faqat purin insertazalar mavjudligi tasdiqlangan, buning sababi pirimidinlarning yo'qotilishiga nisbatan purin asosi yo'qotilishi ko'proq uchrashi bilan bog'liq bo'lishi mumkin.

Reparatsiyaning ikkinchi yo'li barcha organizmlarda mavjud bo'lgan **AP–endonukleazalarning** faoliyati bilan bog'liq. AP–endonukleazalar DNKdagi AP–saytda qandofosfat guruhlarini uzadi. Bunday fermentlarning ikki turi mavjud: ba'zilari AP–sayt oldidagi fosfodiefir bog'ni 3'–uchidan, boshqalari 5'–uchidan uzadi.



27 - rasm. DNK-N-glikozilaza katalizlaydigan reaksiyalar.

AP-endonukleaza ta'sirida uzilgan DNK zanjiri jarohatlangan uchastkani yo'qotadigan ekzonukleazalar ta'siriga duchkor bo'ladi. Ba'zi holatlarda bu reaksiyani DNK-polimeraza Ining 5'-ekzonukleaza faolligi amalga oshiradi, fermentning polimerlovchi faolligi esa hosil bo'lgan bo'shliqni to'ldiradi. Agar boshqa ekzonukleazalar ishlasa ham bo'shliqni DNK-polimeraza I amalga oshiradi. Qolgan DNKdagi uzilishlarni DNK-ligaza biriktiradi.

DNK molekulasida bilinarli darajada hosil bo'ladigan jarohatlarnig reparatsiyasi boshqacha yo'l bilan amalga oshiriladi. Masalan, ultrabinafsha nurlari ta'sirida hosil bo'lgan timin dimerlarini maxsus ferment -- endonukleaza UvrABC (qorong'uda fotoliaza ishlamaganda yoki DNKda jarohatlar juda ko'p bo'lganda) yo'qotadi. Bu nukleaza jarohatlangan uchastkalarining 5'-,3'- uchlaridagi fosfodiefir bog'larini uzadi. Hosil bo'lgan bo'shliqni DNK-polimeraza I to'ldiradi.

Shunday qilib, ekssizion reparatsiyada doimo bir xil tamoyildan foydalaniladi. DNKning jarohatlangan uchastkasi yo'qotiladi, keyin esa DNKni jarohatlanmagan komplementar zanjiri matritsasi asosida bo'shliq tiklanadi. Boshqacha qilib aytilganda, ekssizion reparatsiya DNKdagi ikkita o'zaro komplementar zanjirlar mavjudligiga asoslangan.

4.5 DNK rekombinatsiyasi

Rekombinatsiya deganda, DNK molekulasida uzilishlar va qayta ulanishlar evaziga paydo bo'ladigan yangi ketma-ketliklarning paydo bo'lishi ko'zda tutiladi.

Gomologik rekombinatsiya

Umumiy yoki **gomologik** rekombinatsiya barcha tirik organizmlarga (viruslardan to ko'p hujayrali eukariotlarga) xos. Gomologik rekombinatsiyada DNKni gomologik, ya'ni juda o'xshash uchastkalari almashadi. Masalan, eukariotlarda meyoza gomologik xromosomalarning almashinishi, bakteriofag T4 DNKsi replikatsiyasining initsiatsiyasi gomologik rekombinatsiyaga oid hodisalar. Gomologik rekombinatsiya natijasida tamoyilial yangi ketma-ketliklar yaratilmaydi, faqat ma'lum bo'lgan o'xshash ketma-ketliklar variantlari aralashtirilib olinadi. Boshqacha aytganda, umumiy rekombinatsiyada rekombinirlovchi molekulalarining o'xshash ketma-ketliklari o'zaro tanishilishi ta'minlanadi. Agar gomologiya mavjud bo'lmasa umumiy rekombinatsiya sodir bo'lmaydi.

DNKning rekombinatsiyalanuvchi molekulalari orasida gomologiya izlash qanday ta'minlanadi. Tabiiy taxmin qilish mumkinki, bu jarayonda turli rekombinatsiyalanuvchi duplekslarga oid bo'lgan DNK zanjirlari o'rtasidagi komplementar birikish amalga oshadi. Darhaqiqat, bu taxmin eksperimental ravishda tasdiqlandi, hozirgi vaqtda odatda, gomologik rekombinatsiya oraliq birikma-**Xolidey strukturasi** (poluxiazm) hosil bo'lish orqali kechadi. Poluxiazmda turli ota-onalarga tegishli bo'lgan bir zanjirli DNK molekulasining uchastkalari o'rtasida komplementar birikish sodir bo'ladi. Natijada poluxiazmda geterodupleks rayonlar mavjud bo'ladi. Bu va shunga o'xshash umumiy rekombinatsiyani ko'pgina xususiyatlari achitqi va boshqa askomitsetlarda o'tkazilgan genetik tajribalarda aniqlangan. Bu organizmlar bilan ishlash jarayonida individual rekombinatsion hodisa mahsulotlarini kuzatish mumkin.

Xolidey strukturasi gomologik rekombinatsiyaning oraliq bosqichida elektron mikroskop yordamida kuzatish mumkin. Darhaqiqat, agar poluxiazmni 180° aylantirsa, geteroduplekslarda gomologik uchastkalar almashingani ko'rinadi.

Gomologik rekombinatsiyaning asosiy vazifasi - oldingi bo'limda so'z yuritilgan reparativ tizimlar eplay olmagan jarohatlarning reparatsiyasidan iborat. Bunday jarohatlar masalan, replikativ ayri DNKning jarohatlangan uchastkasini reparativ tizim bartaraf qilishi oldidan o'tganda paydo bo'lishi mumkin. Bu holda DNKning bir zanjiri jarohatlangan bo'ladi (masalan u yerda timin dimeri yoki AP sayt mavjud), jarohat qarshisidagi komplementar zanjirda bo'shliq hosil bo'ladi. Bu jarohatning bexato reparatsiyasining yagona yo'li replikatsiya natijasida hosil bo'lgan DNKni ikkinchi dupleksini etalon sifatida ishlatish, ya'ni rekombinatsiyaning jarohatni tiklash uchun qo'llash. *E.coli* da bu vazifani maxsus RecA-oqsil reparatsiya fermentlari bilan bajaradi. Bu oqsil uchun qo'sh zanjirli DNK molekulasini jarohat bo'lgan bir zanjirli uchastkasi "sevimli" bo'lib, RecA-oqsil shu uchastka bilan bog'lanadi va gomologik jarohatlanmagan dupleks bilan rekombinatsion muloqotga kirishib ketadi.

V BOB. DNK TRANSKRIPSIYASI

DNK-matritsa zanjiri asosida RNKning sintezlanishiga transkripsiya deb ataladi. RNKning nukleotidi DNKdagi bitta zanjirning dezoksiribonukleotid qatoriga komplementar bo'ladi. Juft zanjirli DNK molekulasining bittasida RNKning transkripsiya ketadi. Mazkur zanjiri kodlovchi deb, ikkinchisini esa kodlamaydigan genlar deb ataladi.

Transkripsiya birliklarni operon (prokariotlarda) yoki transkripton (eukariotlarda) qismlari bo'lib, aynan shu bo'limlarda yana regulyator va strukturali vazifasini bajaruvchi nukleotidlar ham joylashadi.

Promotor deyilganda transkripsiyaning initsiatsiyasida RNK-polimeraza fermentining DNKga bog'lanadigan joyi hisoblanadi. Jumladan, *e.colini*ning $4 \times 8 \cdot 10^6$ darajali nukleotidlarga ikki ming promotor to'g'ri keladi.

Gen-operator (eukariotlarda faollanadigan bo'lim) deb ataluvchi qismlarga regulyatorli oqsillar – repressorlar bog'lanadigan DNKning bo'lagidir.

Strukturali genlar o'z ichiga ma'noli qismlar – ekzonlarni va ma'nosiz bo'limlar – intronlarni qamraydi.

Terminator DNKning shunday nukleotid qatoriki, transkripsiyani to'xtatadigan bo'lim hisoblanadi.

Transkripsiyaning boshlanishi uchun RNK-polimeraza DNK molekulasidagi promotorni topib u bilan bog'langandan so'ng, mazkur jarayon boshlanadi. Prokariot va eukariotlardagi promotorlarning funksional nukleotid qatorlari aniqlangan. Bakteriyalardagi promotorda ikkita nukleotid bloki funksional vazifani bajaradi. Birinchisini Pribanov (TATAAT nukleotid qatorli) bloki bo'lib, u 5'-tomonining oxirida joylashgan. Ikkinchi blok (TTGATSA qatoridan iborat) promotorning o'rtalarida bo'ladi.

Eukariotlardagi promotorlarda ham bir juft funksional bloklar bo'lib, birinchisi Xognes (TATAAA) qatori RNK sinteziga yaqinroq joyda, ikkinchi blok (TSAAT) promotorning o'rta qismida joylashgan. Transkripsiya eukariotlarda DNKning enxanserli deb ataluvchi maxsus qismlari orqali boshqarilib turadi. Bu jarayonda o'ziga xos oqsillar sintezlanib, ular transkripsiyani jadallashtiradi. Promotorlarning

samaradorligi ularning nukleotid qatoriga va DNK bilan bog'lanuvchi regulyatorli oqsillarga bog'liq.

RNK sintezining terminatsiyasi DNK molekulasidagi uzun AT-qatorli nukleotidlar belgilaydi. Ularni DNKdagi terminator yoki stop-belgisi deyiladi. Prokariotlarda r-omilli oqsillar terminatsiyada RNK molekulasini DNK – matritsasi bilan ajratadi.

Transkripsiya omillari quyidagicha:

1. DNK-matritsa (qolip) bo'lishi kerak. DNK-matritsa uchun DNK o'zi qisman denaturatsiyaga uchragan, qo'sh zanjir bo'lmagan holda bo'lishi lozim. Transkripsiya replikatsiyadan farqli o'laroq, DNKning fragmentlarida sodir bo'ladi.
2. Substratlar zarur. Ular to'rt xil ribonukleozidtrifosfatlar (ATF, GTF, STF, UTF) bo'lib, makroerg bog'larning uzilish hisobiga transkripsiya amalga oshadi.

Transkripsiya jarayoni DNKga bog'liq RNK-polimeraza fermenti ishtirokida sodir bo'ladi. RNKning sintezlanishi uchun ikki zanjirli DNK yechilib, uning bitta makromolekulasida qisqa masofali transkripsiyani boshlovchi "pufakcha" shakllanadi(28-rasm).

Prokariotlarda transkripsiya DNKning taxminan 17 juft nukleotidlar masofasidagi qismida sodir bo'ladi. DNK molekulasi qo'sh zanjirli bo'lganligi uchun transkripsiyani amalga oshiruvchi "pufakcha" harakatining oldingi qismida musbatli supero'ram orqasida esa manfiylik supero'ramlar hosil bo'ladi(29-rasm).

Transkripsiya pufagi

Transkripsiyaga uchramaydigan zanzir

RNK-polimeraza

DNKni ajralishi

Spirallanish

Transkripsiyanuvchi zanjir

DNK-RNK gibrid

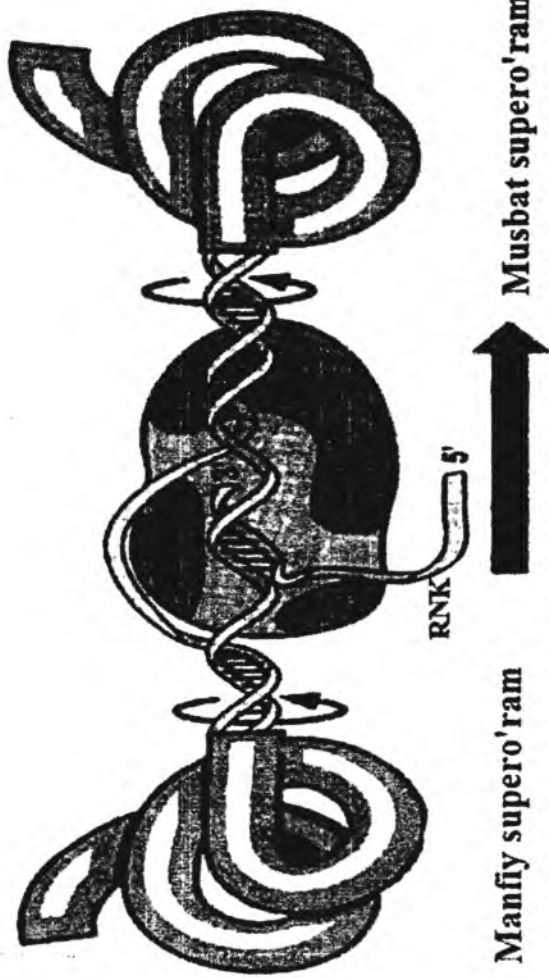
Faol sayt

5'

3'

Transkripsiya yo'nalishi

28-rasm. Prokariotlardagi transkripsiya (D.Neison bo'yicha)



Transkripsiya yo'nalishi

29-rasm. Transkripsiya jarayonida DNK molekulasida superspirallanishning hosil bo'lishi (D.Nieson bo'yicha)

Prokariotlarda i-RNK, t-RNK va r-RNKlarning sintezi bir xil RNK-polimeraza fermentlari orqali amalga oshadi. Mazkur fermentlarning molekula soni E.coli hujayrasida yetti mingtagacha boradi. Bakteriyalar orasida yaxshi o'rganilgan RNK polimeraza E.colining fermenti hisoblanadi. Transkripsiya jarayoni va unda qatnashadigan fermentlar prokariotlarda yetarlicha tadqiq qilingan. E.coli hujayralaridagi RNK-polimeraza murakkab oqsil bo'lib, bir necha subbirliklardan tashkil topgan. Mazkur ferment tarkibida ikkita alfa zanjir, bitta beta- va bitta beta-shtrix zanjirlar va sigma – molekullarni tutadi. Hammasi bo'lib besh xil subbirliklardan tashkil topgan. Xoloferment RNK-polimeraza bakteriya operonining promotor qismini topib, transkripsiyadagi initsiatsiyani boshlashda bevosita uning subbirliklari ishtirok etadi.

Eukariot hujayralarda uch xil yadroviy RNK-polimeraza-I, -II, -III turlari tadqiq qilingan. RNK-polimeraza-I yadrochada bo'lib r-RNKni sintezida, RNK-polimeraza-II i-RNK hosil bo'lishida, RNK-polimeraza-III esa t-RNK va 5S-r-RNK biosintezini amalga oshiradi.

RNKning sintezi uch bosqichdan (initsiatsiya, elongatsiya va terminatsiya) iborat. RNK transkripsiyasining initsiatsiyasi RNK-polimerazaning sigma subbirligi orqali DNKdagi promotor qismini topib, u bilan bog'lanadi. DNK molekulasida sintezlanayotgan RNKning nukleotid qatori taxminan sakkiztaga yetganda fermentdagi sigma subbirlik xolofermentdan ajralib, navbatdagi RNK-polimeraza bilan bog'lanadi. Yangi sintezlanayotgan RNK molekulasining oxiri 5'- va 3'- tomonlari bilan yakunlanadi.

Transkripsiyaning initsiatsiyasida fermentning DNKdagi promotorni topa bilishi katta ahamiyat kasb etadi. Chunki promotor RNK sintezi uchun DNKning matritsa bo'ladigan joyi aniqlanadi. RNK-polimeraza DNKdagi 5'- TATATT - 3'- bo'lgan qismni Pribanov boksi deb atalib, xuddi shu joydan promotor boshlanadi. DNKning aynan shu qismlarida A-T xildagi mustahkam bo'lmagan vodorod bog'lari bo'lganligi uchun qo'sh zanjirning ochilishi oson kechadi. Zanjirning qisqa ochilgan joyidan RNKning sintezi komplementar asosda (A-U, G-S) boshlanadi.

Transkripsiya bosqichining elongatsiyasida RNK-polimeraza RNK zanjirini 5' - 3'- yo'nalishi bo'yicha DNK-matritsa asosida sintezlanadi. Elongatsiyaning tezligi sekundiga 50 nukleotidlarni bog'lashdan iborat.

Transkripsiyada nukleotidlarning joylanishida xatoliklar ham sodir bo'ladi.¹⁰ juft nukleotidlarga bitta xatolik ehtimolligi mavjud. Aksariyat xatolik kodonning uchinchi nukleotidga to'g'ri keladi, kodlanishning "aslidan chekinish" xususiyati bo'lganligi uchun, mazkur xatolikning biologik ahamiyati jiddiy bo'lmaydi.

RNK molekulasining elongatsiyasi RNK-polimeraza fermentining DNK matritsadagi terminirlovchi nukleotid qatoriga borguncha davom etadi. Xuddi shu joyda RNK molekulasining uzayishi to'xtab, transkript va RNK-polimeraza DNK-matritsadan ajraladi. Terminatsiya jarayonida vodorod bog'lari bilan bog'langan vaqtinchalik juftlik -DNK-RNK gibridlar bir-birlaridan ajraladilar.

DNK molekulasidagi transkripsiyani to'xtatuvchi zanjirli terminator deyiladi. U yer o'ziga xos nukleotid qatorini tutib-stop-belgilovchi joy deb nomlangan. Prokariot terminatorlarida qo'sh zanjirli palindrom deb ataluvchi qismlar mavjud. Palindromli nukleotid qatorlari ikkita qarama-qarshi tomonli nukleotidlar bir xil joylashadi.

5' – GGTATSTS – 3'

3' – TTSATGG – 5'

Shunday qaytariladigan nukleotidlar qatori RNK sintezida "shpilkalarni" yoki DNKda esa o'zaro kesishgan ikki chiziqdan iborat – xochlarning shakllanishiga sababchi bo'ladi. Bunday shpilkalar terminatorlik vazifasini o'tab, ular tarkibida G-S juftlari ko'p uchraydi. DNK molekulasidagi promotordan terminatorgacha bo'lgan masofani transkriptonlar deb ataladi. Ta'kidlash lozimki, DNK molekulasining hammasi transkripsiyada ishtirok etmay, balki, ma'lum qismlari qatnashadi.

Informatsion RNKning transkripsiyasi boshqa RNKlarning sintezidan o'ziga xosligi bilan farqlanadi. Birinchidan, eukariotlarda i-RNKning 5'- tomoni "kep" (qalpoqcha) shakllanib, RNK – polimeraza-II ishtirokida 7-metil guanozinni bog'laydi. Informatsiya RNKning bunday modifikatsiyasi ekzonukleaza fermentlarining ta'siridan siqlanishga qaratilgan bo'lsa, qo'shimcha yana i-RNKni sitoplazmagacha ko'chirilishiga va ribosoma bilan bog'lanishiga yordam beradi. Ikkinchidan ferment poli-A-polimeraza i-RNKning ikkinchi 3'-tomonini poliadenirlaydi. Informatsiya RNKning poli A qismi yangi sintezlangan transkriptonlarni stabil holatiga keltirib, translyatsiyada o'ziga xos vazifani bajaradi.

Transkripsiya jarayonida bitta emas, bir nechta RNK-polimeraza fermentlari ishtirok etadi. Ular DNK molekulasi bo'ylab ketma-ket harakat qiladilar. Mazkur fermentlar orasidagi masofa taxminan 300-500 nukleotid qatoriga teng. Shu sababdan transkripsiya konveyr asosida ishlab, bir vaqtda bir nechta xil to'liq shakllanmagan RNKlar (pre-RNK) hosil bo'ladi.

Eukariot organizmlarda transkripsiya jarayoni to'liq shakllanmagan i-RNK, r-RNK va t-RNKlarni sintezlaydi.

Shakllanmagan (pre-i-RNK) RNKning uzunligi shakllangan i-RNKga nisbatan bir necha marta ko'p bo'ladi. Bunday to'liq bo'lmagan RNKning molekula tarkibi besh-o'ntadan 20 mingga yaqin nukleotid bo'lib, bunday zanjirlar variabellik xususiyatiga ega bo'ladi. Mazkur molekularning tarkibida har xil transkriptlar, jumladan, speyserlar-kodlanishda qatnashmaydigan nukleotid qatorlari bo'lib, ular strukturali va regulyatorlik vazifalarini o'taydilar.

Shakllanmagan RNKning kodlovchi qismlari kodlamaydigan – intronlari bilan bog'lanib, ular o'zlariga xos "shpilka"larni tashkil qiladi.

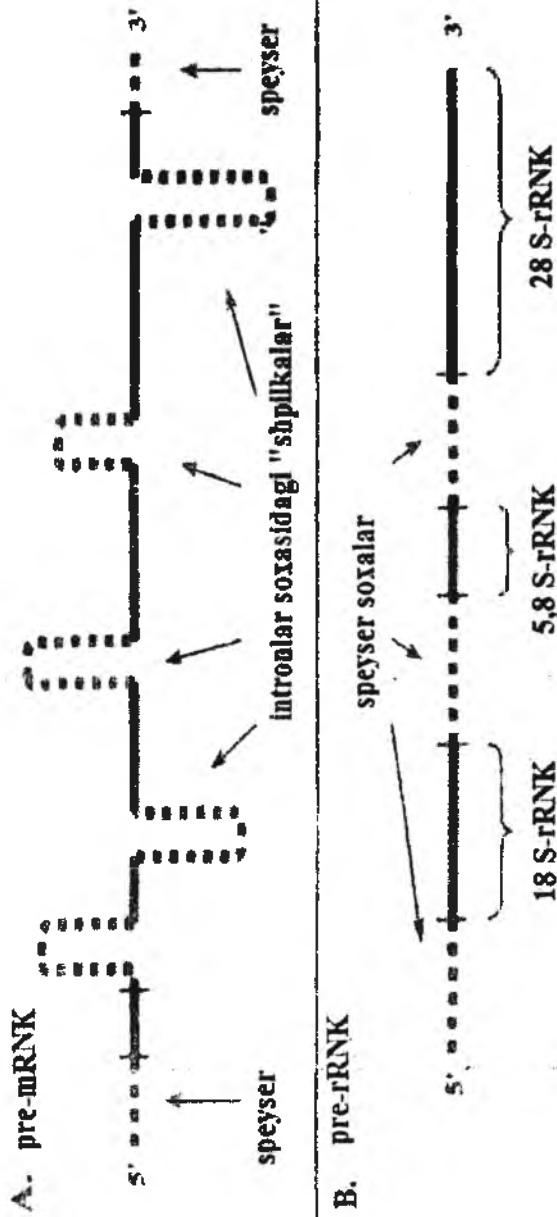
To'liq bo'lmagan transkriptlarning 5'- tomonida "kep" – (qalpoqcha) va 3' – oxirida esa poli A-fragmentlari bo'lmaydi. Aksariyat, hamma eukariotli pre-i-RNKlar to'liq shakllanganda bir molekula bo'lib, faqat bitta polipeptid zanjirni sintezi haqida axborot saqlaydi. Mazkur qoidadan istisno tariqasida gistonli pre-i-RNKni keltirish mumkin.

Eukariot organizmlarda gistonli genlar uzun, bitta molekula pre-i-RNK sintezlanib, tarkibida beshta giston oqsilini tutuvchi axborot saqlanadi. Mazkur pre-i-RNK to'liq shakllanganda ular beshta alohida gistonli i-RNKga ajraladi. Takidlash lozimki, hamma shakllangan i-RNKlar eukariotlarda monosistronli bo'lib, tarkibida faqat bitta polipeptid zanjiri va uning strukturasi haqida ma'lumot uzatadi.

Shakllanmagan 45 S RNK keyinchalik uch xil r-RNK-18S-, 5,8S- va 28S- r-RNK ajraladi. Mazkur uch turli r-RNKlar klasteri DNKdan bir butun zanjir sifatida transkribirlanadi (30-rasm B). Ular keyinchalik speyser orqali ajralib, intron qismlari bo'lmaydi.

Transport RNKning shakllanmagan molekulasi bir zanjirdan iborat bo'lib, birlamchi transkripti "beda bargi" sifatida hosil bo'ladi. Shunday holatdagi molekulada akseptorli tugunchasi (TSTA) va antikodon qismi shakllanmaydi. Transkripsiya jarayonida hosil bo'lib,

shakllanmagan RNK molekulari funksional holatga aylanishi uchun ular prosessing va splicing orqali yetilishlari zarur bo'ladi.



30-rasm. Transkripsiya mahsulotlari- pre-i-RNK, pre-r-RNK va pre-t-RNK. "Ortiqcha" nukleotidlar qatori nuqtalar orqali qolgan qismlari esa yaxit chiziqlar orqali ko'rsatilgan (Mushkambarov, Kuznetsov bo'yicha, 2003)

Genetik mahsulotning o'zi va har xil RNKlarning shakllanishida metillanishi, atsetillanishi, fosforlanishi va differensial splaysingi bo'lishi aniqlangan. Metilaza fermenti orqali DNK molekulasidagi sitozin 5-metilsitozinga aylanadi. Genomdagi DNKning metillanishi uning konformatsiyasini o'zgarishiga sababchi bo'lib, o'z navbatida transkripsiya jarayoniga ta'sir qiladi.

Transkripsiya jarayonini boshqaruvchi omillardan yana biri genomdagi giston oqsillarining atsetillanishidir. Mazkur reaksiya gistonatsetiltransferaza (NATS) orqali amalga oshadi. Atsetil-koenzim A dan atsetil qoldig'ini ferment gistondagi lizin aminokislota ta'rifiga uzatadi, natijada ulardagi musbat zaryadlar keskin kamayib, transkripsiya jarayonini boshlanishi yengillashadi. Agar giston atsetillanmasa transkripsiya kuzatilmaydi. Atsetillanish jarayoni DNK bilan giston orasidagi bog'larni bo'shashtirib, genlarga ta'sir qiluvchi transkripsiyani boshqaruvchi oqsillar ishini yengillashtiradi. Aksincha, deatsetillanish xromatin strukturasi mustahkamlab, transkripsiya faoliyatini to'xtatadi. Atsetillanish jarayoni qaytalama bo'lib, giston oqsillaridagi lizin qoldiqlariga bog'liq, ular esa oqsillar domenidagi amino guruhlarini tutgan molekulalarda joylashgan.

Transkripsiya jarayonini faollantirish omillaridan yana biri genomning fosforlanishidir. ATFga bog'liq fosforlanish gistonlardagi serin aminokislota radikali orqali amalga oshadi. Hosil bo'lgan fosfoserin muhitda manfiy zaryadlarni ko'paytirish hisobiga DNK bilan giston o'rtasidagi bog'lar mustahkam bog'lar bo'lmaydi. Natijada nukleosomalar tarkibidagi zich joylashgan DNK molekulalari orasidagi masofalar kengayib, transkripsiya jarayonining initsiatsiyasi va elongatsiyasi uchun sharoit paydo bo'ladi.

5.1 RNK molekulasining prosessingi va splaysingi

Transkripsiya jarayonida uch turdagi "birlamchi transkriptlar" yoki ularni shakllanmagan (pre-RNK) deb ataluvchi RNKlar hosil bo'ladi. Ularga shakllanmagan i-RNK-geterogenli yadroviy RNK (pre-i-RNK yoki gyRNK), eukariotlarda yetilmagan r-RNK (pre-r-RNK) bo'lib, uning tarkibida 5,8S- RNK, 18S- RNK va 28S- RNK, prokariotlarda esa 5S-, 16S- hamda 23S- RNK tutuvchi ribonuklein kislotalar kiradi. Shakllanmagan RNKlardan yana biri pre-t-RNK sintezlanadi. Ko'rsatilgan pre-RNKlar operonning nusxalari bo'lib, tarkibida ma'navli (informativ) va ma'nosiz (noinformativ) qismlardan

iborat. Transkripsiyaning yakunlovchi jarayonida funksional faol shakllangan RNKlarni hosil bo'lish tizimini protsessing deb ataladi.

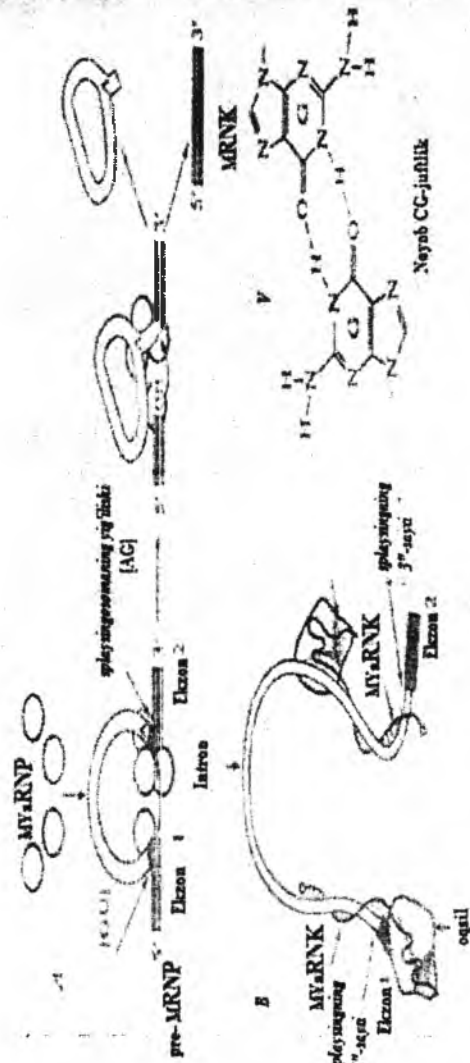
RNKlarning protsessing faoliyatida ma'nosiz yoki noinformativ qismlarni kesilishi, informativ bo'lgan nukleotidlarni bir-birlariga ulanish jarayonini splayning deb ataladi. Ribonuklein kislotalarning splayningi ulardagi 5'- va 3'- tomonlari orqali amalga oshadi.

Pre-i-RNKdagi noinformativ qismlarini ajratishda ribonukleaza yoki ribozimlar ishtirok etadi. RNKdagi intron yoki ma'nosiz qismlarni kesilishida kichik yadroviy (kyRNK)larning ahamiyati katta ekanligi aniqlangan. Splayning jarayonida kichik yadroviy RNK birlamchi transkriptlarga DNKdagi zanjrlarga o'xshash komplementar bog'lanadi. Mazkur reaksiyalarda birlamchi transkriptlar o'ziga xos burilib tugunchalar hosil qiladi. Tugunchalarning o'zaro ferment yordamida yaqinlashuvi natijasida intron qismlar kesilib ekzonli nukleotidlar bir-birlari bilan ligaza fermentlari orqali bog'lanadilar. Ta'kidlash lozimki, kichik yadroviy RNKlar ekzonlarni bir-birlariga yaqinlashtirishda vaqtinchalik matritsalik vazifasini bajarib splayningni muayyan joyda bexato bajarilishini ta'minlaydilar. Ma'lumki, birlamchi RNK-transkriptlar (jumladan, kyaRNK) oqsillarga o'xshash katalitik xususiyatga ega bo'lib, ularni ribozimlar deb atalgan. Ularning katalitik xususiyatlari oqsillar bilan birikib, ribonukleoproteinli kompleks hosil qiladilar. Ularni splayosomalar deb ataladi.

Hujayra yadrosida i-RNKning 5'- va 3'- tomonlari muayyan modifikatsiyaga uchraydi. Informatsiya RNKning oxiridagi 5'- tomoniga oligonukleotid bog'lanadi. Xabar beruvchi RNKning mazkur bo'lagini yuqorida ko'rsatilganidek "kep" (cap) yoki qalpoqcha deb ataladi. Ushbu qism ikki-uch metillangan nukleotidlardan, qalpoqchaning so'nggi azot asoslari esa 7-metilguanozindan iborat bo'ladi. Informatsiya RNKning "qalpoqchasi" makromolekulani mustahkamlashda, fosfataza, nukleaza fermentlaridan himoya qilishda va yana i-RNKni ribosoma bilan bog'lanishda, bevosita ishtirok etadi.

Informatsiya RNK 3'-tomoni esa har doim poli-A-polimeraza fermenti ta'sirida poliadenilli nukleotidlar qatori shakllanadi. Mazkur qator 50-200 nukleotidlardan iborat bo'ladi. Poliadenilli "dum" ning i-RNKdagi funksiyasi aniq emas. Taxmin qilinishicha, bu qism ham i-RNKni fermentlar ta'siridan himoya qiladi. Shakllangan i-RNK oqsil bilan birik informofer shaklida sitoplazmadagi ribosomaga transport

qilinadi. Yuqoridagi fikrlarni quyidagi chizmada yanada aniqroq ifoda qilish mumkin (31-rasm).



31- rasm. Informatiya RNK ning shakllanishi

A-splaysosoma ishtirokida splayings bosqichlari; doira shaklida kichik yadroviy (myRNK) RNK ko'rsatilgan. GU va AG intronlarning konsensusli juft nukleotidlari, ular splayingsidagi 5' va 3' saytlarida joylashgan;

B-intron chegaralarida kichik yadroviy RNK tarkibidagi kyRNKlarning komplementar joylanishi; V-intronlarning o'zaro munosabatida ularni yaqinlashtiruvchi noyob G-G juftliklarning shakli.

Splaysingni biologik ahamiyati keng ma'noda bo'lib, ekzonlar soni RNK molekulasida bir nechta bo'lsa, ular har xil variant-kombinatsiyalarda bir-biri bilan bog'lanishi mumkin. Yana shuni ta'kidlash kerakki, RNKdagi ekzonlar muayyan vaziyatlarda intron vazifasini o'tash mumkin. Shunday kombinatsiya asosida i-RNKning shakllanishini "alternativli splaysing" deb ataladi. Demak, shunday xulosa qilish mumkinki, i-RNKdagi intron, ekzon qismlarining biror bo'laklari ortiqcha bo'lmay har xil oqsil sintezida informatsion RNKlar xillarini ko'paytirmay bir molekulani bir nechta variantda foydalanish imkonini beradi.

Eukariot organizmlarning genlari intronlar tufayli uzlukli bo'lib, prokariotlar esa ular uzluqsiz, tekis holda bo'ladi. Intronlarning tarkibi turg'un bo'lib, ularning boshlang'ich azot asoslari G-S bo'lib, A-U orqali yakunlanadi.

Prokariot va eukariot hujayralarda ribosom RNKning sintezi umumiy birlamchi transkript (pre-r-RNK) sifatida hosil bo'ladi. Ribosom RNKning proessingi yadrochada kechadi. Bakteriyalarda 30S- shakllanmagan RNKdan 16S, 23S va 5S RNKlar, eukariotlarda esa 45S pre-r-RNK dan 18S, 28S, 5,8S RNKlar hosil bo'ladi. Sintezlangan 45S RNK fermentlar ta'sirida modifikatsiyaga uchrab, shakllangan 18S, 5,8S va 28S – r-RNKga aylanadi. Boshlanishda 100 ta nukleotidlar 2'-gidroksil orqali metillanadilar. Uridin azot asoslaridan 100 qoldig'i izomerlanib psevdouridinga o'tadi. Yadrochadagi metillanish asosidagi proessingda 5,8S –r-RNK va 28S –r-RNKlar ribosom oqsili bilan bog'lanib katta subbirlkdagi 60S-r-RNK shakllanadi. Oqsillar bilan bog'langan 18S-r-RNK esa kichik ribosom subbirligiga aylanadi. 5S RNK esa alohida sintezlanadi. Transport RNK boshlanishida katta molekula sifatida shakllanmagan holda sintezlanadi. Transport RNK ham bir nechta kichik molekulalardan hosil bo'ladi. Spetsifik ribonukleaza fermentlari tufayli t-RNK molekulasining nukleotid qatorida proessing jarayoni kuzatiladi. Keyinchalik t-RNK molekulasidagi nukleotidlar alkillanib o'ziga TSTSA tripletini 3'-tomoniga bog'laydi. Mazkur qism keyinchalik, aminokislotalar bog'lovchi akseptorlik nukleotid qatoriga shakllanadi. Shakllanmagan t-RNK ning metillanishi yadroda, TSTSA-tripletini bog'lanishi esa sitoplazmada amalga oshadi.

5.2 Teskari transkripsiya

Hayvonlarni kasallantiruvchi ayrim viruslar tarkibida RNK tutib, ularni retroviruslar deb ataladi. Mazkur viruslar tarkibida Zn^{2+} atomini tutuvchi RNKga bog'liq DNK-polmeraza fermentiga egadirlar. Bunday fermentlarni teskari transkriptaza yoki revertazalar deb ataladi. Bunday fermentlar uch turdagi katalitik faollikni o'zlarida tutadilar:

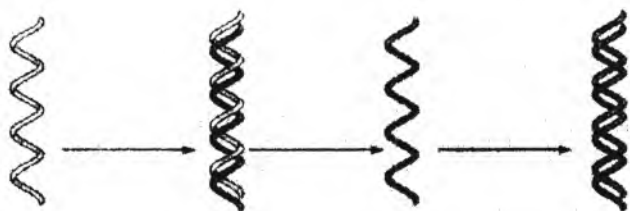
1. RNKga bog'liq DNK-polimerazalik (ya'ni RNK molekulasida DNK zanjirini sintezlaydi) xususiyati;

2. Ribonukleazalik sifatiga ega (RNK-molekulasini nukleotidlarga ajratadi);

3. DNKga bog'liq DNK-polimerazalik funksiyasi bor (DNK-matritsada komplementar ikkinchi zanjir DNKni sintezlaydi) (32-rasm)

Chizmada ko'rsatilganidek, retrovirus genomidagi RNK teskari transkriptaza ta'sirida uch bosqichidan so'ng DNK molekulasiga aylanadi. Mazkur virus hayvon hujayrasiga kirganida ko'rsatilgan ferment virus RNKsi asosida komplementar DNK (kDNK) sintezlaydi.

DNK sintezi uchun virus RNKsi matritsa vazifasini o'taydi, DNK sintezi uchun praymer bo'lishi zarur. Kasallikning boshlang'ich bosqichida virus tarkibida t-RNK sintezlanib, virusdagi RNKning 3'-tomoniga komplementar vodorod bog'lari orqali bog'lanadi. DNKning sintezi 5'-3'-yo'nalishi bo'yicha polimerazalik reaksiya asosida sodir bo'ladi.



**Virus RNKsi RNK-DNK
gibridi virusli RNK
bo'yicha DNK-
transkripti Qo'sh spiralli
DNK**

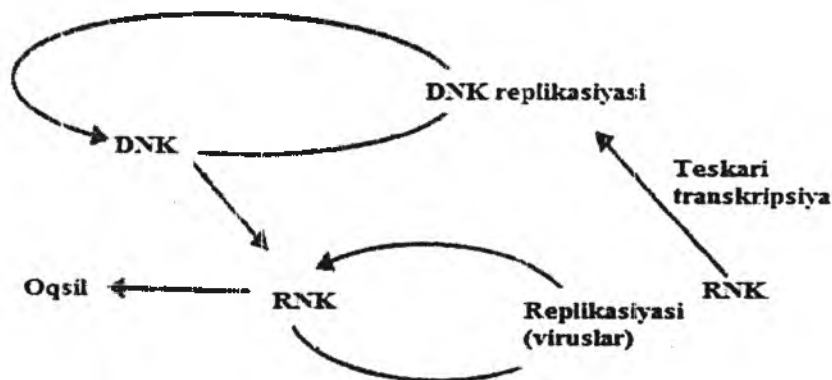
32-rasm. Hujayra genomiga retrovirusning ta'siri. Retrovirus genomidagi RNK uch bosqichli faollikka ega bo'lgan teskari transkriptazalar ta'sirida DNK molekulasiga joylanadi.

Teskari transkriptaza fermenti 3'→5'- yo'nalishidagi ekzonukleaza faolligiga ega emas. Shuning uchun DNK sintezidagi nukleotidlar joylanishi qatoridagi xatolik juda kam bo'lib, 20000 nukleotidan birga teng. Viruslardagi RNK asosida DNKning sintezlanish tizimini amalga o'ta aniqlik bilan amalga oshiruvchi fermentlar retrovirus genomiga xos xususiyatdir.

Virus orqali kasallangan hujayrada birinchi navbatda RNK-DNK kompleksli molekula, keyingi bosqichda esa teskari transkriptaza ta'sirida gibriddli molekuladan RNK ajratilib nukleotidlargacha parchalanadi. So'nggi bosqichli reaksiyada hosil bo'lgan DNK matritsada komplementar asosida qo'sh zanjirli DNK sintezlanadi. Natijada genomda hosil bo'lgan DNK onkogen sifatida faoliyat ko'rsatadi. Mazkur DNKning bir qismi eukariot hujayraning genomiga bog'lanib, uzoq vaqt, hatto bir necha avlodlarda tinch, ekspressiyaga uchramagan holda bo'lishi mumkin. Lekin, ma'lum sharoitda, fiziologik, kimyoviy, fizikaviy omillar, ta'sirida virusdagi genlar (onkogenlar) faol holatga o'tib replikatsiyaga uchraydilar. Ayrim holatlarda esa ko'rsatilgan viruslar oddiy hujayralarni rakli to'qimalarga aylantirishlari ham mumkin.

Yuqoridagi bayon qilingan fikrlar asosida molekulyar biologiyaning zamonaviy tahliliga suyangan holda quyidagi postulatlarini xulosa sifatida qabul qilish mumkin:

DNK→RNK→Oqsil, irsiy axborot oqimi DNK matritsasiida DNK sintezlanadi (replikatsiya), DNK matritsasiida RNK sintezlanadi (transkripsiya), RNK molekulasiida oqsilning sintezlanishi (translyatsiya), RNK matritsasiida ayrim viruslarda RNK replikasiyasi sodir bo'lib, va nihoyat RNK matritsasiida DNKning sintezi teskari transkripsiya (retroviruslar) jarayonlarini tirik hujayrada kuzatish mumkin. Mazkur postulatlarini (isbotsiz qabul qilinadigan qoida, faraz) chizma asosida ham ko'rsatish mumkin (33-rasm).



33-rasm. Molekulyar biologiyaning asosiy postulati

VI BOB. PROKARIOT VA EUKARIOT GENLARINING STRUKTURASI

Gen deyilganda, DNK, viruslaridagi RNKlarning bir molekula oqsilni kodlovchi muayyan qismi hisoblanadi. Mazkur murakkab jarayonda i-RNK, t-RNK va r-RNKlarning tarkibiy bo'laklari ham gen vazifasini o'taydilar. Prokariot va eukariot organizmlardagi genlarning tuzilishi va tarkibida umumiy o'xshashliklar bo'lsa ham, lekin jiddiy farqlar borligi aniqlangan.

RNK molekulasining yuqorida ta'kidlanganidek alternativ splaysing hodisasi aniqlangandan so'ng, gen tushunchasi yanada keng ma'noga ega bo'ldi. Ayrim mualliflar gen deyilganda, uning strukturali tuzilishi, boshqalar esa genlarning organizmdagi funksiyasi, yana bir xil ilmiy xodimlar transkripsiyaning bir qismi, so'nggi paytda esa olimlarning ayrimlari gen deyilganda transkripsiya jarayonida bitta gendan bir nechta variant i-RNKlarning sintezlanish tizimini qabul qilishni tavsiya qilmoqdalar. Ushbu jarayonda genomning bir joyidan transkripsiyaning har xil variantda boshlanishi, alternativ splaysing va bitta genlari bir nechta promotorlar birqancha funktsiyali i-RNKlarning sintezlanadi. Shunday qilib, gen tushunchasi hozirgi kunda aniq ta'rifga ega emas. Lekin shunday gen haqidagi har xil tushunchalardan qat'iy nazir, genom deyilganda, hujayraning genetik moddiy asoslari xromosomalardagi DNKda, yadroda, mitoxondriyalarda, xloroplastlarda, bakteriyalarda va viruslarda ham mavjudligi tushuniladi. Organizm hujayralaridagi barcha genlarning yig'indisi genom deb ataladi.

PROKARIOT GENLARNING STRUKTURASI

Prokariot organizmlar tarkibidagi nukleotidlarda ikki-uch ming bir-birini qoplamaydigan genlar tutishi aniqlangan. Hozirgi zamon fanlarining ma'lumotlariga asosan prokariotli genlar quyidagi elementlardan tashkil topgan:

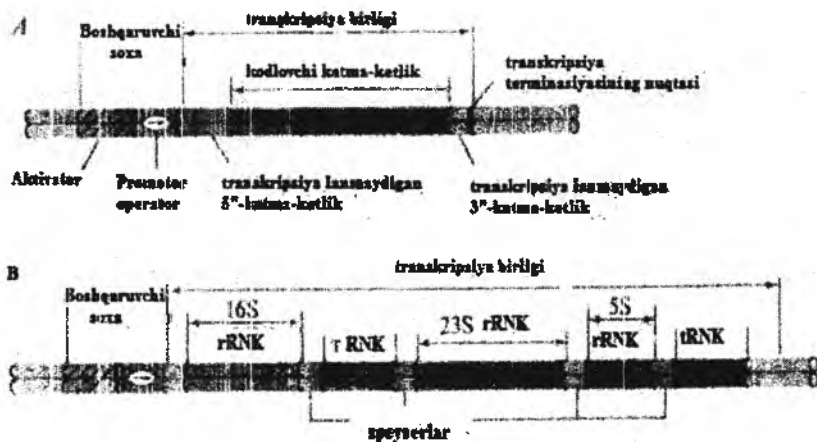
1. E.coli bakteriyasi ikki qismdan iborat. Birinchi kodlovchi elementlari yoki uning transkripsiya birligi bo'lib, tarkibida ketma-ket joylashgan polipeptid t-RNK va r-RNKlar kodlovchi bo'limlar joylashgan.
2. Bakteriya genining ikkinchi elementi regulyatorlik qismi bo'lib, genlardagi irsiy axborotlarni birlamchi uzatilishida ishtirok etadi.

Genlarning strukturali qismida intronli bo'limlar kam bo'lib, ularning asosiy qismini ekzonli-ma'noli elementlardan tashkil topgan. Prokariotli genlarning 5'-tomonidagi regulyatorli qismi o'ziga xos strukturaga ega bo'lib, transkripsiyaning initsiatsiyasini boshlang'ich nuqtasidan 50-70 juft nukleotidli masofada promotor deb atalgan gen joylashgan. Mazkur qism genlarning transkripsiyasida ishtirok etib, aynan shu bo'lim RNK sifatida transkripsiyaga uchramaydi, genlarning 3'- tomoni esa terminator qismi bo'lib, transkripsiyani to'xtatilishida ishtirok etadi. Bu bo'lim ham transkripsiyada RNKga aylanmay turg'un holatda bo'ladi. Genlarning transkripsiyasi startli nuqtadan (+3) boshlanadi.

Promotorli genlarning tarkibida ikkita ketma-ket joylashgan konservativ (turg'un) qismlar mavjud bo'lib, birinchisi olti-yetti juftli asoslardan iborat. Mazkur qism start nuqtadan taxminan o'n azot asosli masofada joylashgan bo'lib, – 10 deb belgilanadi. Bu bo'limni birinchi bo'lib aniqlagan Pribanov degan olim aniqlagani uchun uni Pribanov boksi deb ham ataladi. Promotordagi ikkinchi qism masofasi to'qqizta nukleotid qatoridan iborat bo'lib, initsiatsiya saytidan keyin joylashgan (34-rasm). Pribanov boksida RNK-polimeraza zanjirini muayyan o'z joyidan spiral holatiga keltirib, RNK sintezini initsiatsiyasi uchun sharoit yaratadi.

Genning 3'-tomonida transkripsiyani nihoyasiga yetkazadigan terminator joylashib, ularning tarkibida G-S juftlarni tutgan "shpilka" bo'ladi. Demak, "shpilkalar"ni hosil bo'lishi bilan transkripsiya to'xtaydi.

Prokariotlarda bitta molekula oqsilni sintezlovchi monosistronli genlar aniqlangan. Sistron deyilganda, bir molekula oqsilni kodlaydigan DNKning muayyan qismi tushuniladi. Bunday genlarda regulyatorli qismlar bo'lib, ekspressiyaning boshqarilishida ishtirok etadilar. Prokariot organizmlarda monosistronli genlar bilan bir qatorda polisistronlilar ham bo'lib, oqsil – kodlaydigan genlarning joylanishi bir-biriga yaqin bo'lib, funksiyalari ham o'xshash bo'lishi mumkin (35-rasm).



35-rasm. Prokariot genlarning strukturasi (Singer, Berg 1998)

A – bir molekula oqsilni kodlovchi gen;

B – ribosom RNK va t-RNK larni kodlovchi genlar

Polisistronidagi kodlovchi birliklar, regulyatorli elementlar bilan birgalikda mutanosib holda faoliyat ko'rsatadilar. Ekspressiyasi (muvofiqlashgan) koordinlashgan genlar guruhini operon deb ataladi. Bir necha polipeptidlarni kodlovchi i-RNK modifikatsiyaga uchramay shakllangan holda translyatsiyada ishtirok etadi. Boshqa xildagi RNKlar spetsifik sharoitda processingga uchrab yetilgan, stabil RNKlarga aylanadi. Fransiyalik olimlar F. Jakob va J. Monolar alohida ajratilgan operonlar faol holda bo'lmashligini ko'rsatganlar. Operonlar bir-birlari bilan uzviy bog'langan holda bo'lib, ularning bunday faoliyatini genetik "trigger" deb ataladi.

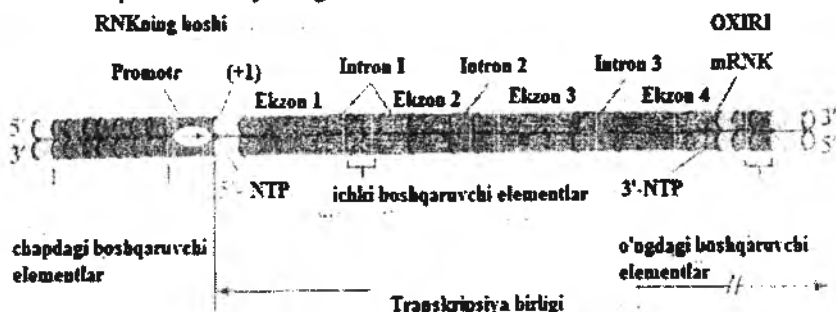
6.1. Eukariot genlarning strukturasi

Eukariot organizmlar genomidagi genlar soni prokariotlarga nisbatan ko'p bo'ladi. Genlarning joylashish tartibi va tarkibi yuqori organizmlarda murakkabdir. Eukariot genlarda transkripsiyaning birliklari mozaik holda joylashib, kodlovchi ekzonlar bilan kodlanmaydigan intronlar ketma-ket qismli nukleotidli bo'limlardan iborat. Eukariot genlarining o'zlariga xos xususiyatlari bo'lib, ularning

genomida joylanishi bir necha marta qaytarilgan holda kuzatiladi. Eukariot genlari quyidagi elementlardan iborat (36-rasm).

Genlardagi transkripsiya birliklari, ya'ni kodlovchi qismlari, chap va o'ng tomonda, kodlanmaydigan nukleotidlar o'rtasida joylashgan. Kodlovchi transkriptlar eukariot genlarida ekzon-intronli strukturaga ega. Istisno tariqasida besh xil gistonlar, α va β interferonlarning genlarida intronli nukleotidlar bo'lmaydi. Ekzonlar genlarda intronlar bilan ketma-ket joylashadi. Ekzon va intronlarning soni, masofasi har bir i-RNK uchun alohida – individual shakllanadi. Kodlovchi nukleotidlar soni oshgan sari gendagi intronlar proporsional holda ko'payib boradi. Genlardagi intronlarning masofasi ekzonlarga nisbatan 2 dan 10 tagacha uzun bo'ladi. Masalan, inson genomidagi oqsil kodlovchi gen tarkibi taxminan to'qqiz ming azot asoslaridan iborat bo'lsa, undagi intronlar tarkibidagi nukleotidlar miqdori 27 ming azot asoslaridan tashkil topgan.

Bir necha yillar ilgari intronlar genlarning kerak bo'lmagan – axlat qismi deb qaralar edi. Keyinchalik alternativ splyasing ya'ni bitta gendan bir nechta xil i-RNK sintezlanishi aniqlangandan so'ng, transkripsiyada intronlar ishtirok etishi aniqlandi. Hozirgi kunda ma'lumki, ekzon va intronlarning o'zaro har xil kombinatsiyalari tufayli i-RNKning turli xillari transkribirlanadi. Ayrim hollarda intronlar ekzon sifatida, ekzonlar esa intron bo'lib faoliyat ko'rsatadilar. Shu narsa aniqlandiki, intronlar tarkibida transkripsiyaning promotorlari, bitta intronda qo'shimcha yana gen bo'lishi mumkin.



36-rasm. Eukariot genlarining strukturasi (Singer, Berg 1998)
 1- transkripsiya initsiatsiyasining boshlang'ich nuqtasi;
 5'- notp va 3'-notp – 5'-3' notranskripsiyalı qatorlar

Eukariot genlaridagi transkripsiya birliklaridan tashqari, ularda yana regulyatorlik qismlari bo'lib, ular transkripsiyaning initsiatsiyasida (promotor) va uning yakunlanishida (terminator) bevosita ishtirok etadilar. Eukariotlardagi promotorli elementlarning o'lchami 100-200 nukleotid qoldiqlaridan iborat.

Transkripsiya faolligini kuchaytiruvchi yoki pasaytiruvchi (enxanserlar va splaysenlar) DNK segmentlarining ichki qismlarida yoki ulardan ancha uzoq masofada joylashadi.

Ribosom RNK, transport RNK va gistonlarning genlari o'zlariga xos struktura va funksiyaga egalar.

Tirik hujayralarda ko'p sondagi oqsillarni sintezlash uchun miqdori ko'p bo'lgan ribosomalar kerak. Ularning sintezida esa har xil fraksiyali RNK ishtirok etadi. Ular haqida yuqorida ma'lumot berilgan. To'rt xil rRNK bir-birlari bilan sedimentatsiya konstantalari bilan farqlanadilar: 5S-rRNK, 5,8S-rRNK, 18S-rRNK, 28S-rRNK.

Mazkur rRNKlarning genlari xromosomalarda bo'lib, ularning qismlari yadrochalar bilan assotsiirlangan holda bo'ladilar. Uch xil rRNKlarning genlari klaster bir tekislikda ketma-ket umumlashgan holda bo'lib, faqat 5S-rRNKning joylanishi alohida ekanligi aniqlangan. Ribosom RNK genlarining joylanish tartibi, tuzilishi giston-oqsillarnikiga juda o'xshaydi.

Ko'rsatilgan genlarning nusxalari genomda ko'p sonida bo'lib jumladan, baqalarda 100, odamda esa 300 atrofida ekanligi amaliyotda ko'rsatilgan. Baqalarning yetilgan ootsitlarida rRNK genlarining amplifikatsiyasi natijasida, yadroda ularning soni 2mln nusxada bo'lishi mumkin.

Ribosoma genlarida intronlar deyarlik bo'lmaydi, DNKga nisbatan ularda G-S juftliklar soni ancha yuqori ekanligi aniqlangan. Uch xil rRNK genlarining klaster o'lchami sakkiz ming nukleotid qoldig'idan iborat bo'lib, ular bir-birlari bilan spayserlar orqali ajraladilar. Qo'shni klasterlar ham o'zaro bir-birlaridan yuqorida ko'rsatilgan usullar orqali ajralgan holda joylashadilar.

Klasterlarning har biri transkripsiyada alohida bir butun pre-rRNK sifatida sintezlanib, keyinchalik endonukleaza ta'sirida uch hil rRNK (5,8S, 18S va 28S) shakllanadi.

Eukariot genomlarida ko'p miqdorda t-RNKning genlari bo'ladi. Masalan, drozofillada – 850 ta, odamda esa 1300 ta bo'lishi aniqlangan. Ular ham xromosomalarning har xil qismlarida klasterlar sifatida

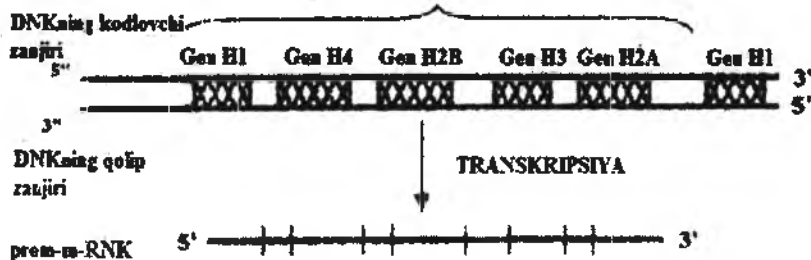
guruhlashgan holda joylashadilar. Eukariot hujayralarda 40-60 turdagi t-RNK bo'lib, ularning har biri 10-20 xil nusxada bo'ladi. Promotorlar eukariotlarda ajralgan holda bo'lib, genlarning ichki qismida joylashadi. Ularning bitta bloki inistirlovchi kodonlarning chap tomonida 8-30 nukleotidli qatorda, ikkinchisi esa o'ng tomonda +51 nukleotid masofada joylashadi. Transport RNK genining promotorda A-va V-bokslari borligi ko'rsatilgan. Eukariotning mitoxondriyalaridagi t-RNK genlari strukturali genlar bilan ketma-ket holda joylashgan.

Yuqorida ta'kidlanganidek, gistonlarning genlarini tuzilishi RNK genlariga o'xshashdir (37-rasm). Gistonlar ishqoriy, globulyar oqsillari bo'lib, DNK bilan birgalikda xromatinda nukleosomali strukturalarni tashkil qiladi. Xromosomani 60-80% ni aminokislotalardan arginin va lizinlarga boy bo'lgan oqsillardan iborat. Gistonlar besh xil oqsillarning (H1, H2A, H3 va N4) majmuasidan tashkil topgan (40-rasm). Besh xil oqsillarning genlari klasterlarga birlashib, ularning hajmi 6900 azotli asosga teng. Ular bir-birlari bilan spayserlar orqali ajraladilar. Gistonlarning genlarida intronlar bo'lmaydi va ularning tarkibida G-S juftlari ko'p uchraydi.

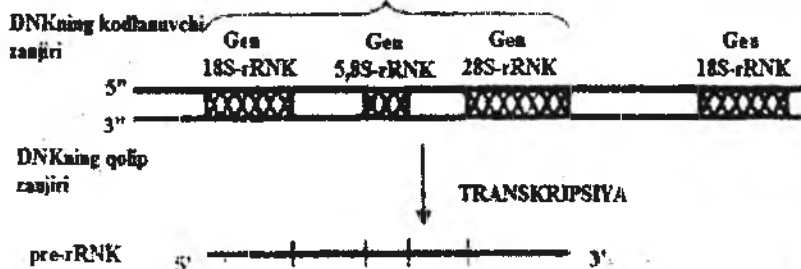
Ko'pchilik eukariotlarda, jumladan odamlarda ham besh turdagi gistonlarni DNKdagi bir xil zanjiri kodlaydi. Transkripsiya jarayonida gistonli genlarning klasterlari bir butun molekula pre-i-RNKni shakllantiradi. Pre-i-RNKning yetilishida ulardan besh xil gistonli i-RNKlar sintezlanadi.

Gistonli genlarning klasteri

Giston genlar klasteri



rRNKning klaster genlari



37-rasm. Gistonli va r-RNKlarning genli klasterlari:

A -- gistonli genlarining klasteri, B – r-RNK genlarining klasteri

Hozirgi kunda genlarni bir necha xil guruhlariga bo'lib tadqiq qilinadi. Birinchi sinf genlarini matritsali yoki nomatritsali biokimyoviy jarayonlarni amalga oshiruvchilar bo'lib, ularga quyidagilar kiradi:

- Oqsil sintezini belgilovchi genlar bo'lib, ular matritsali replikatsiyani, transkripsiya va translyatsiyalarni amalga oshiradi;
- Ribosom va transport RNK larni sintezlovchi genlar;
- Strukturali oqsillarni, aminokislotalarni, azotli asoslarni va uglevodlarni sintezlovchi genlar;

Genlarning ikkinchi sinfiga quyidagilar kiradi:

- RNK-polimeraza I ishtirokida ribosom RNKlarni (18S, 5,8S, 28S) transkriptlovchi genlar;

- RNK-polimeraza II ferment yordamida oqsillarni kodlovchi genlarning transkripsiyasi;
- 5S-r-RNK, t-RNK va kichik yadroviiy (ky) RNKlarni RNK-polimeraza III yordamida transkriptlovchi genlar.

Funksional vazifasiga qarab ham genlar ikki guruhga bo'linadilar: bir turdagi genlar hujayralardagi xususiy oqsillarni sintezlovchi bo'lsalar, ikkinchi xildagilar esa har xil fraksiyali RNKlar sintezini boshqaradilar. Genlarning ekspressiyasi bo'yicha ham ular birbirlaridan farq qiladilar, jumladan:

- "Xo'jalik" (housekeeping genes) genlari bo'lib, ularning mahsulotlari har qanday hujayralarni hayotiy faoliyati uchun zarur hisoblanadi;
- To'qima spetsifikligini belgilovchi genlar maxsus funksiyali hujayralarda bo'lib, ularning funksional faolligi ayrim to'qimalarda ontogeneznig muayyan bosqichlarida namoyon bo'ladi. Ilmiy ma'lumotlarga qaraganda, sutemizuvchilar va odamlarning to'qimalarida hamma genlarning 2-3% faoliyat ko'rsatadi. Jigar hujayralarida ~5%, miyada esa 9-10 % faollikda ishlaydi.

Eukariot organizmlarda boshqa genlardan yana onkogenlar uchraydi. Ular hujayralarning bo'linishi orqali ko'payishi va ularning transformatsiyasini boshqaruvchi normal genlarning faoliyatiga to'sqinlik qilib ingibirlaydi. Salbiy genlardan yana bir xillari protoonkogenlar bo'lib, ular sutemizuvchilarning normal hujayralaridagi DNKning bir qismi hisoblanib tuzilishi bo'yicha virus RNKlariga o'xshaydi. Bunday genlarning oilasi hujayralarning proliferatsiyasi va differensirlanishida asosiy rol o'ynaydilar. Lekin ular mutatsiyaga uchrasalar protoonkogenlar transformatsiya asosida hujayralarda onkogenli genlarga aylanadi.

Genlarning yana bir xillarini gomeozistik (gomitotik) genlar deb atalib, ular organizm rivojlanishida regulyatorlik vazifasini bajaradilar. Gomeozistik genlarning funksiyasi normal hujayrani alohida rivojlanish tizimini belgilab, har xil genlarning ekspressiyalarini faoliyati natijasida organizmning oxirgi mahsuloti bo'lmish ko'z, qanot, oyoqlar va boshqa a'zolarining shakllanishi bilan yakunlanadi. Gomeyotik genlar umurtqali, umurtqasiz hayvonlarda aniqlanib, ularning miqdori sutemizuvchi va ayniqsa, odamlarda juda ko'pligi aniqlangan. Bunday genlar to'rtta klasterga yig'ilib, har biri bir necha xilli genlarning o'zaro birikishidan shaklanadi. Bunday genlarning miqdori sutemizuvchilar va

odamlarda 39 ta ekanligi va ular to'rtta xromosomalarda joylanganligi aniqlangan. Gomeyotik genlarning mahsulotlaridan oqsil gomeodomenlar bo'lib, ular ayrim genlarning ekspressiyasini faollashtirsa, boshqalarni esa ingibirleydi. Gomeyotik genlarning ekzonlari gomeodomen oqsillarini kodlovchi qismlarini gomeobokslar deyiladi. Gomeodomen polipeptidi 60 xil aminokislotalardan tashkil topgan. Bunday genlarning gomeodomenlari bir-birlariga 80-90% atrofida gomologik bo'ladi.

Genlar mitoxondriya genomida ham uchraydilar. Hayvon mitoxondriyalariga nisbatan o'simlik tarkibidagi mitoxondriyalarda genlarning soni 150 marta ko'p bo'ladi. O'simlik mitoxondriyalaridagi (mt DNK) genlarida intronlar bo'lib, hayvonlarda esa bo'lmaydi.

Inson hujayrasida bir necha yuz mitoxondriyalar bo'lib, ularning har birida katta bo'lmagan o'ntadan DNK molekulalarini tutadi. Hozirgi kunda mt DNK to'liq sekinirlangan. Qo'sh ipsimon doira shaklidagi mtDNK 16569 ta nukleotidlardan tashkil topib, tarkibida ikkita gen r-RNK uchun 22 genlar t-RNKga tegishli bo'lib, 13 dona genlar esa polipeptidlarni belgilovchilar borligi aniqlangan. MtDNK molekulasida hammasi bo'lib, 37 ta genlar joylashgan. Mitoxondriyadagi mingdan ortiq oqsillarni kodlovchi genlar yadroda bo'ladilar. Ular yadroda transkribirlanib, sitoplazmada translyatsiyaga uchrab, mitoxondriyalarga importirlanadi. Odamda uchraydigan mitoxondriyalari patologiyaning sababi - yadrovii va mtDNK o'rtasidagi genlarning o'zaro munosabatlarini buzilishidan kelib chiqadi. Mitoxondriyalarning nasldan-naslga uzatalishi ona tomonidan bo'lib, zigotadagi sitoplazmada mitoxondriyalarning shakllanishi ayol tomonidan belgilanadi.

Hujayrada mtDNK molekulasining miqdori bir necha ming bo'lishi mumkin. Hamma hujayra va to'qimalarda har xil turdagi normal mtDNK bo'lib, mazkur holatni gomoplazmiya deb ataladi. Agar genlarda mutatsiya sodir bo'lib, mutantli klonlar amplifikatsiya asosida hujayrada ko'paysa, bunday muhitni geteroplazmiya atamasi orqali belgilanadi. Shunday hujayra, to'qimalar normal va mutantli mtDNKlarning populyatsiyasidan tashkil topadi.

O'simlik to'qima va hujayralarida plastidning (xloroplastlar) DNK genlari (x1DNK) faoliyat ko'rsatadi. Xloroplastlarda fotosintez jarayonini ta'minlaydigan fermentlarni saqlaydi. Mazkur strukturalar haqiqati irsiy axborotlar yadrovii va xloroplast genlarida saqlanadi.

Ma'lumki, xloroplastlar faqat fotosintezni amalga oshiruvchi o'simliklarda bo'ladi. Hujayrada xloroplastlarning soni bir necha 100 bo'lib, suv o'simligi xlamidomonadada (bir hujayrali) bitta xloroplastdan iborat, yuqori o'simliklarning mezofillasida faqat 30 dona xloroplastlar borligi aniqlangan.

Xloroplastlarning DNKsi doira shaklidagi strukturaga ega. Ayrim o'simliklardagi xloroplastlarning genomi sekviniqlangan. Xloroplast genomining o'lchami 120-160 t.j.n.ga teng (1 kilobaza yoki 1 kb=1 t.j.n. barobar bo'lib, tarkibi 1000 juft nukleotidan iborat). Ko'pchilik xloroplast genlarining joylanish tartibi ham aniqlangan. Plastidlarning faoliyat ko'rsatishlarida 120 ta gen ishtirok etadi. Xloroplastlarning xIDNKsida 28 xil genlar, fotosintez jarayonini kodlashda qatnashadilar. Xloroplast DNKsidagi genlar to'rtta RNK-polimerazadagi subbirliklarni, to'rt xil rRNKni, 32 turdagi t-RNKni va yana xloroplastli ribosomalardagi oqsillarni uchdan birini kodlaydilar. Plastidalar fotosintezdan tashqari, boshqa funksiyalarni ham bajaradilar, ularni kodlovchi genlar yadroga joylashgan.

Xulosa qilib shuni ta'kidlash mumkinki, oxirgi 20 yil ichida gen haqidagi molekulyar konsepsiya yangi eksperimental ma'lumotlar bilan sezilarli darajada boyigan. Ulardan ayrimlarini keltiramiz:

- Eukariot genlarining tarkibi kodlovchi segmentlar (ekzonlar) va kodlamaydigan (intronlar)dan tashkil topgan;
- Prokariot va eukariot genlarida harakatchan – mobil genetik elementlar borligi aniqlangan;
- Ayrim sistronlar boshqa sistronlarning ichki qismida yoki intronlarda joylashgan;
- Infeksiyani tarqatuvchi agentlardan oqsil tabiatli prionlar tarkibida genlar yo'qligi aniqlangan;
- Genlarning "gorizontalli ko'chirilishini" tashuvchilar (virus, plazmida, mobil elementlar) turlararo to'siqlarni yenga oladilar.

Yuqoridagi ilmiy ma'lumotlar gen muhandisligi metodikai (sekviniqlash, vektor orqali genlarni ko'chirish, genomli banklar yaratish) va bioinformatika yutuqlari asosida (genomikali va proteomikali kompyuterlar yordamida, genetik matnlarni taqqoslash) fizik-kimyoviy tajribalar yordamida qo'lga kiritilgan.

VII BOB. OQSILLAR BIOSINTEZI (TRANSLYATSIYA)

Zamonaviy tabiatshunoslik fanining ikkita muhim muammolaridan biri-tirik hujayrada oqsillar biosintezidir. Ikkinchisi esa noorganik tabiatda insoniyat uchun kelgusida energiya ajratish elementar zarralarning fizikaviy tadqiqoti asosida amalga oshishi mumkin. Tirik tabiatda hayotiy jarayonlarni boshqarish oqsillarni o'rganish asnosida sodir bo'ladi.

Organizmrning tiriklik belgisi muayyan oqsil yoki oqsillar kompleksi orqali namoyon bo'ladi. Jonzotlarning biologik belgilari quyidagi generatsiya asosida amalga oshadi:



Ma'lumki, sochimiz va terimizning rangi melonin degan pigmentga bog'liq bo'lib, albinoslarda u bo'lmaydi. Melonin sintezi oqsil – ferment tirozinazaga bog'liq. Mazkur oqsilning mutatsiyasi yoki inaktivatsiyasi albinoslarning paydo bo'lishiga sababchi bo'ladi. Oqsillarga bog'liq bunday jarayonlarni organizmda juda ko'p kuzatish mumkin.

Oqsillar biosintezini to'liq aniqlash irsiyat qonunlarini tadqiq qilish, organizmlarni o'sish va rivojlanishini boshqarish, turli xil irsiy kasalliklar sabablarini aniqlash, davolash va boshqa bir qator muammolarni hal qilishga imkon yaratadi.

Oqsillar sintezi organizmda intensiv ravishda amalga oshadi. Odan jigarida 10 kun davomida oqsillarning yarmi yangilanadi. Qon zardobida 20-30 kunda oqsillar almashinadi. Har kun inson tanasida 100 g oqsil sintezlanishi lozim. Bir kunda odam qonida 8 g gemoglobin, 23 g jigar oqsili va 32 g mushak oqsillari sintezlanib turadi.

Hujayrada oqsillarning sintezi xuddi nuklein kislotalardek, matritsa (qolip) asosida amalga oshadi. Mazkur jarayon murakkab va bir necha bosqichlardan iborat. Oqsillarning biosintezi oqsil sintezlovchi muayyan tizim bo'lib, uning tarkibiga quyidagi strukturalar kiradi:

- ribosomalar-nukleoprotein zarralari bo'lib, tarkibida 60% ribosom RNK va 40% oqsil mavjud. Uzunligi 160Å, diametri 250Å, molekulyar massasi 4 mln. Bir qancha ribosomlar to'plami poliribosoma yoki polisomalar deb ataladi;
- matritsa RNK;

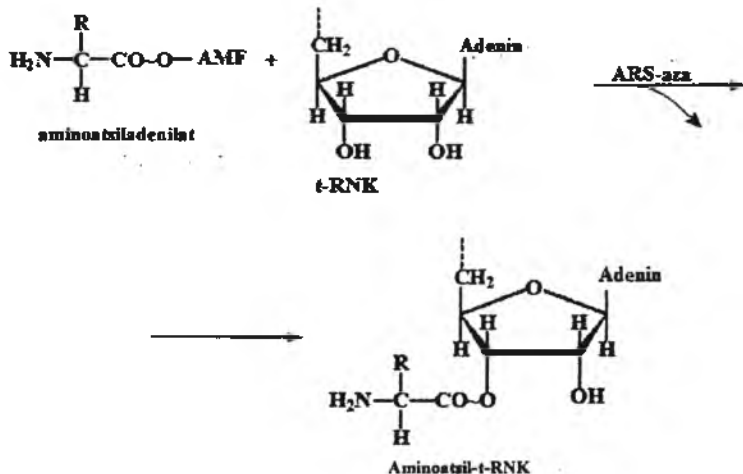
- transport RNK;
- oqsil sintezidagi bosqichlar bo'lmish initsiatsiya, elongatsiya, terminatsiya va translyatsiya jarayonlarini amalga oshiruvchi oqsillar va fermentlar;
- proteinogenli aminokislotalar;
- aminoatsil-t-RNKlarni hosil qiluvchi aminoatsil-t-RNK-sintetaza fermentlari;
- makroergli nukleozidtrifosfatlar ATF va GTF;
- Mg^{2+} , Ca^{2+} , K^+ , NH_4^+ ionlari.

Oqsil biosintezida 200 dan ortiq makromolekulalar ishtirok etadi. Bular oqsillar va nuklein kislotalari bo'lib, faqat aminokislotalarni faollashtirish va tashilishi uchun 100 ta makromolekulalar zarurligi aniqlangan. Ribosoma 60 xil makromolekuladan tashkil topib, translyatsiyada 10 dan ortiq oqsil turlari ishtirok etadi.

Aynan ribosomalarda jonsiz molekula bo'lgan nuklein kislota jonli oqsillarga aylanadi. Demak, ribosomalarda kimyo biologiyaga shakllanadi.

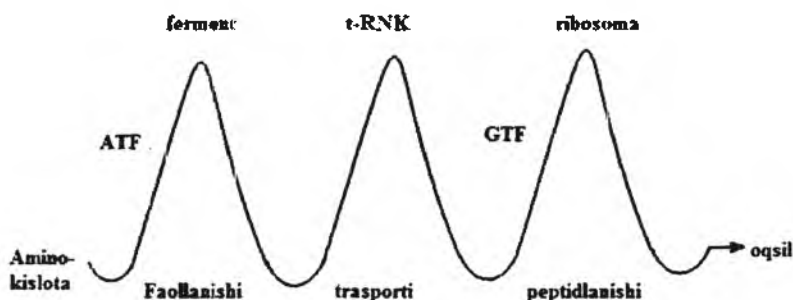
7.1. Aminokislotalarning faollashuvi va rekognitsiyasi

Hujayra sitoplazmasida aminokislotalar puli erkin holatda bo'lmay, balki aminoatsil-t-RNK ko'rinishida bo'ladi. Aminokislotalarning bu holati ularni metabolitik jarayonlardan saqlanishini va oqsil sintezini boshlab berishga qaratilgan. Aminokislota-t-RNK kompleksi aminokislotalarni faollantirishga va uni maxsus t-RNK ni topib, birlashishini (rekognitsiya) ta'minlaydi. Mazkur jarayon aminoatsil-t-RNK-sintetaza (ARS-aza) fermenti ishtirokida sodir bo'ladi. Bu fermentlarda ikkita faol markaz bo'lib, biri maxsus t-RNK uchun bo'lsa, ikkinchisi esa muayyan aminokislotaga mo'ljallangan bo'ladi. Shunday qilib, hujayrada 20 dan kam bo'lmagan ARS-azalar borligi aniqlangan. Aminokislotalar ribosomaga borib, peptidlar hosil qilguncha bir necha bosqichlardan o'tishi zarur:



Uzoq vaqtlar davomida aminoatsil guruhi faqat adenindagi ribozaning 3^l-uglerod atomiga bog‘lanadi, deb kelar edik. Keyinchalik ma‘lum bo‘lishicha, shunday vazifani ribozadagi 2^l-uglerod atomi ham bajarishi mumkin ekanligi aniqlandi. Jumladan, fenilalanin, leysin va izoleysinlar qoldiqlari ribozaning 2^l-uglerod atomidagi gidroksil guruhiga ARS-aza orqali bog‘lanadi. Serin va treonin aminokislotalari ribozaning 3^l-uglerod atomiga bog‘lanadilar. Tirozin va sisteinlar esa ribozaning 2^l-va 3^l-uglerod atomidagi gidroksilga ulanadilar. Aminoatsil-t-RNK ribozaning 2^l-uglerod atomidan 3^l-uglerod atomiga va teskari tomonga ko‘chirilishi mumkin.

Hosil bo‘lgan aminoatsil-t-RNK o‘z aminokislotasini ribosomaga yetkazib, u yerda peptidlanish jarayoni ketadi. Hujayrada oqsilning sitoplazmatik sintezi aminokislolaning faollashishi, transport RNK bilan bog‘lanishi va ribosomaga ko‘chirilishidan iborat(38-rasm):



38-rasmi. Aminokislotaning oqsil tarkibiga kirguncha bosib o'tishi.

Oqsillarning biosintezi oqsil sintezlovchi mikrofabrika bo'lmish ribosomalarda sodir bo'ladi. Ribosomalar - ko'p komponentli oqsil sintezlovchi tizimni o'zida qamrab, genetik informatsiyani to'liq o'qilishi va realizatsiyasini bexato amalga oshiradi. Ribosomalar katalitik xususiyatga ega bo'lib, peptid bog'larini hosil qilib, peptidil-t-RNKni mexanik ravishda ko'chirilishini ham ta'minlaydi. Ular o'zlarining asosiy vazifalari oqsillarni sintezlashdan tashqari, ribosomalar xususiy biogenezlarini ham amalga oshiradi.

Hujayrada oddiy holatda ribosomalar faol bo'lmay, subbirliklari birga assotsiatsiya holatida bo'lmay, ajralgan ko'rinishda bo'ladi. Transkripsiya jarayonida hosil bo'lgan i-RNK ribosomaga bog'langandan so'ng u faol holatiga o'tadi. Ribosomalar faol holatda oqsillarni genetik kod asosida sintezlaydi.

7.2. Genetik kod

Sintezlanadigan oqsil molekulasidagi aminokislotalarning joylanish tartibi to'g'risidagi informatsiya DNK molekulasidagi 4 xil mononukleotidlar yordamida ifodalanishiga genetik kod deb ataladi.

DNK molekulasidagi nukleotidlar soni faqat 4 ta bo'lganligi uchun bitta nukleotid yagona aminokislotani ifoda eta olmasligi ma'lum. Xuddi shunga o'xshash, ikkita nukleotiddan tashkil topgan juft to'plemi ham (dupletii) 20 ta aminokislotani ifodalash uchun kifoya qilmaydi. Shuning uchun G.Gamov (AQSh) genetik kod 3 ta nukleotid to'plamidan (tripletli koddan) tashkil topgan bo'lishi kerak degan g'oyani ilgari suradi. Ingliz olimi F.Krik kod hosil bo'lishida 3 ta

nukleotid qatnashishi mumkinligini nazariy hisoblab, triplet kodini kodon deb atashni taklif etgan. 1961 yilda M.Nirenberg o'z shogirdlari bilan birgalikda sintetik polinukleotid matritsa-poliuridin kislotadan foydalanib, triplet kodini tasdiqlagan. Bunday matritsa E.coli hujayra shirasi yordamida faqat polifenilalaninni sintezlashi kuzatilgan. Polisitidil esa poliprolinni, poliadenil esa polilizinni sintezlar ekan. Shu sababli UUU tripleti fenilalaninni, SSS prolinni, AAA lizinni kodlashini aniqlangan.

Tajribalar tufayli, oqsil tarkibida uchraydigan barcha aminokislotalarni ifodalovchi tripletlar aniqlandi. Keyinchalik F.Krik ularni juftlab, shu asosda genetik kod lug'atini tuzdi (3-jadval). Jadvalda keltirilgan 64 ta tripletlar oqsil sintezini boshlovchi va tugallanishini ta'minlovchi tripletlar borligi aniqlandi. Bir aminokislotani ifodalovchi tripletlar bir-biriga o'xshash bo'ladi. Masalan, valin aminokislotasini ifodalovchi tripletlarning barchasi GU dupleti bilan boshlangan. Bunday hollarda kod tripletlar yordamida ifodalansa ham, lekin aminokislotalarning ifodalovchi informatsiya faqat boshlang'ich ikkita nukleotidda mujassamlashtirilgan bo'ladi.

Kodon bilan antikodon bog'lanishining diqqatga sazovor tomonlari borligi aniqlangan. Jumladan, kodondagi birinchi va ikkinchi azot asoslari antikodondagi nukleotidlar bilan komplementar azot asoslari o'rtasida mustahkam bog'lar orqali bog'lanadi. Kodondagi uchinchi azot asoslari esa antikodondagi azot asoslari o'rtasida bog' mustahkam bo'lmaydi va ularning o'zaro komplementar bo'lishi ham shart emasligi aniqlangan. Shunday jarayonni ma'noga ega bo'lmagan moslashuv mexanizmi yoki azot asoslari o'rtasidagi tebranish fenomeni deyiladi. Shunday yuritmaga asosan, antikodondagi uratsil kodondagi faqat adenin bilan bog'lanmasdan, guanin orqali ham kimyoviy bog'lanadi. Antikodondagi guanin kodondagi sitozin va uratsil bilan ham bog'lanishi mumkin. Bunday hodisa shuni ko'rsatadiki, bir necha kodonlar bitta aminokislotani ifodalashni bildiradi. 4-jadvaldan bilish mumkinki, bir necha aminokislotalar ikkita va undan ko'proq antikodonlar bilan ifodalanishi mumkin. Faqat ikkita aminokislotametionin va triptofanlar bitta kodonlar orqali kodlanadi. Qolgan aminokislotalar uchun kodonlar soni ikkita (arginin va sistein uchun) oltitagacha (leysin va serin uchun) bo'lishi mumkin.

Bitta aminokislotaning bir necha triplet yordamida ifodalanishini genetik kodning "aslidan chekinishi, ayniganligi" (вырожденность)

hodisasi deb ataladi. Mazkur hodisaning biologik ma'nosi shundan iboratki, oqsil sintezini yengillashtirishda t-RNKni i-RNKdan tez ajralishini va mutatsiyaning zarar yetkazuvchi ta'siriga turg'unlikni oshirishni ta'minlaydi.

Genetik kod jadvali

3-jadval

Aminokislotalar	Kodlovchi tripletlar-kodonlar
Alanin	GSU GSS GSA GSG
Arginin	SGU SGS SGA SGG AGA AGG
Asparagin	AAU AAS
Asparagin kislota	GAU GAS
Valin	GUU GUS GUA GUG
Gistidin	SAU SAS
Glitsin	GGU GGS GGA GGG
Glyutamin	SAA SAG
Glyutamin kislota	GAA GAG
Izoleysin	AUU AUS AUA
Leysin	SUU SUS SUA SUG UUA UUG
Lizin	AAA AAG
Metionin	AUG
Prolin	SSU SSS SSA SSG
Serin	USU USS USA USG AGU AGS
Tirozin	UAG UAS
Treonin	ASU ASS ASA ASG
Triptofan	UGG
Fenilalanin	UUU UUS
Sistin	UGU UGS
Tinish belgilari	UGA UAG UAA

Jadvalda keltirilgan 64 ta tripletdan 61 tasi 20 xil aminokislota kodlaydi, qolganlari esa oqsil sintezining initsiatsiyasi va terminatsiyalarida tinish belgilari sifatida xizmat qiladilar.

Ma'lum bo'lishicha, barcha tirik organizmlarda mikroorganizmlardan tortib, odamlargacha genetik kodning faoliyati bir xil, universal ekanligi aniqlangan. Yuqoridagi ma'lumotlarga asosan genetik kodning asosiy xususiyatlarini quyidagicha ifodalash mumkin:

- genetik kod triplet bo'lib, bitta aminokislota uchta nukleotid kodlaydi;
- triplet kodlari faqat bitta aminokislota ifodalaydigan o'ziga xos, spetsifik xususiyatga ega;
- bitta aminokislota bir nechta tripletlar orqali kodlanadigan "asldan chekinish" xususiyatiga ega;
- genetik kod barcha tirik organizmlar uchun bir xil - universaldir.
- barcha organizmlarda kod chiziqli, bir tomonlama va bir-birini qoplamaydi. Genetik informatsiyaning boshlanishi va oxirgi nuqtalariga ega;
- genetik kodning asosiy qismi tinish belgilariga ega emas. Triplet kodlar o'rtasida ularni bir-biridan ajratuvchi nuqta, vergul, tirelar bo'lmaydi.

7.3. Translyatsiyaning initsiatsiyasi

Oqsil sintezlovchi mikrofabrika bo'lmish ribosomlar DNKdan genetik axborot i-RNK (kod) va oqsil sifatidagi omillarni qabul qilgandan so'ng, murakkab jarayon bo'lgan oqsil sintezini boshlang'ich bosqichi boshlanadi.

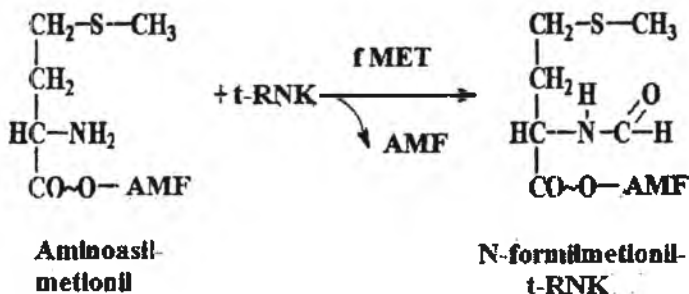
To'liq ribosoma hosil bo'lganda uning tarkibida ikkita translyatsiya markazlari-donorli (peptidil, P-markaz) va akseptorli (aminoatsil, A-markaz) markaz shakllanadi (39-rasm).

Oqsil sintezining initsiatsiyasi kichik inistirlovchi komplekslarning hosil bo'lishidan boshlanadi. Shakllangan kichik kompleks katta inistirlovchi kompleks bilan bog'lanadi. Ularning tarkibi quyidagicha: ribosomlar, i-RNK, aminoatsil-t-RNK, inistirlovchi oqsil omillari (IF_1 , IF_2 , IF_3) va GTF lardan iborat.

Eukariot hujayralarda inistirlovchi aminokislota metionin bo'lib, u t-RNK bilan bog'langan bo'ladi. Prokariotlarda bunday vazifani formilmetionin bajarib, u fMet-t-RNK^{fMet} kompleks holatida bo'ladi.

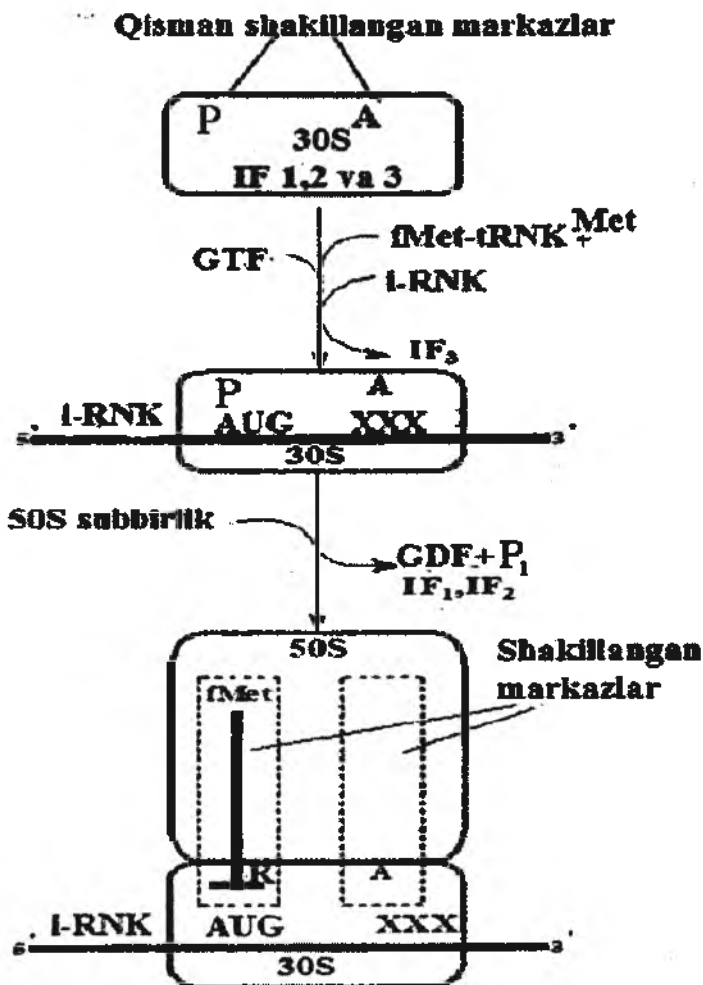
Shuningdek, i-RNK molekulasida maxsus inistirlovchi kodonlar borligi aniqlangan.

Prokariotlarda inistirlovchi kodonlar sifatida AUG, GUG, ayrim vaqtlarda UUG lar bo'lib, ular translyatsiyaning initsiatsiyasida t-RNK dagi 3'-UATS antikodon bilan bog'lanadi.



Translyatsiyaning initsiatsiyasi oqsil sintezining asosiy yo'nalishi bo'lib, aminokislotalarni birin-ketin bog'lanishlari i-RNKdagi reja asosida sodir bo'ladi. Prokariotlarda inistirlash kompleksini hosil bo'lishi quyidagi navbat bo'yicha ketadi:

- 30S ribosoma IF₃ bilan bog'lanadi;
- 30S-IF₃ kompleksiga initsiatsiya faktori IF₁ bog'lanib, kichik initsiatsiya kompleksi shakllanadi;
- bir vaqtning o'zida fMet-t-RNK^{fMet}, GTF va IF₂ lar bilan assotsiatsiya hosil qilishi, ikkinchi kichik initsiatsiya kompleksining shakllanishiga sababchi bo'ladi;
- 30S-IF₁-IF₃ kompleksi i-RNK ning 5' tomonidagi initsiatsiya kodoni bilan bog'lanadi. Hosil bo'lgan 30S-IF₁-IF₃-i-RNK kompleksi keyinchalik P-markazga aylanadi.
- ikkita kichik inistirlovchi komplekslarning o'zaro qo'shilishidan quyidagi katta struktura shakllanadi: 30S-IF₁-IF₂-IF₃-i-RNK-fMet-RNK^{fMet}-GTF. Mazkur kompleks 50S ribosom bilan bog'lanib, faol oqsil sintezlovchi tizimni shakllantiradi. Ribosoma tarkibiga kiruvchi 30S va 50S subbirliklar o'zaro bog'langandan so'ng, peptidil va aminoatsil markazlar to'liq shakllanadi. Shunday holatda P-markazda i-RNK ning inistirlovchi kodonida komplementar bog'langan fMet-t-RNK^{fMet} bo'lib, aminoatsil markazda esa navbatdagi aminokislotalarning kodoni to'g'ri keladi.



39-rasm. To'liq ribosoma va translyatsiya initsiatsiyasining tarkibi.

Polipeptid zanjirining initsiatsiyasi
Kerakli tarkibiy qismlar:

1. i-RNK;
2. inistirlovchi aminoatsil – t-RNK (N-formilmetionil – t-RNK);
3. inistirlovchi kodon i-RNK (AUG);
4. 30S va 50S ribosom subbirlklari;

5. GTF;
6. Mg^{2+} ;
7. inistirlovchi oqsilli omillar (IF,IF-2,IF-3).

Initsiatsiya bosqichida i-RNKning oxiri 5'-tomon bilan ribosomaga joylashib, inistirlovchi kodoni formilmietionin – t-RNKning antikodoni bilan bog'lanishi lozim. Mazkur jarayon bir necha xil reaksiyalarni o'z ichiga oladi:

Ribosomaning 30S subbirligi initsiatsiya omillari IF-1 va IF-3 bog'lanadilar. Oqsilli omil IF-3 30S va 50S subbirliklarining birlashishiga to'sqinlik qiladi. Ribosomaning kichik subbirligiga i-RNK bog'lanadi (39-rasm).

Inistirlovchi kodonni (5'-) AUG i-RNKdagi maxsus nukleotidlar belgilaydi. Bunday nukleotid qatori purin azot asoslaridan iborat bo'lib, inistirlovchi kodondan 8-13 nukleotid masofada joylashadi. Mazkur nukleotidlar pirimidin azot asoslari bilan komplementar vodorod bog'larini hosil qilib, 30S subbirlikdagi ribosomaning 16S r-RNKning 3'-tomonidan shakllanadi. Ribosom RNK bilan i-RNKning o'zaro joylanish tartibi i-RNKdagi inistirlovchi kodoni bilgilaydi. Ribosomning 30S subbirlikdagi kopleksi IF-3, i-RNK qismlari GTF- IF-2 va inistirlovchi N-formilmietionil – t-RNK bilan bog'lanadi. Inistirlovchi kodon bilan t-RNKdagi antikodon o'rtasida vodorod bog'leri hosil bo'ladi. Shakllangan kompleks 50S subbirlik bilan magniy ionlari orqali birlashadi.

Eukariotlardagi oqsillarning translyatsiyasi bakteriyalarnikiga o'xshasa ham, asosiy farq ularning initsiatsiya jarayonida ko'zga tashlanadi. Eukariotlarning informatsiya RNKlari maxsus fermentlar bilan bog'langan kompleks holda ribosomalar bilan birlashadilar. Ayrim i-RNK ribosoma bilan 3'- yoki 5'- oxiridagi tomonlari bilan bog'lanadilar. Informatsiya RNKning so'nggi tomonidagi 3'- uchi poli A-bog'lovchi oqsil (poli (A) binding protein, PAB) bilan birlashadi. Eukariot hujayralarda to'qqiz xildan kam bo'lmagan inistirlovchi oqsil omillari bor ekanligi aniqlangan. Oqsilli eF4F, kompleksi tarkibida eF4E, eF4G va eF4Alardan iborat bo'lib, eIF4E vositachiligida i-RNKning 5'-tomonidagi "kep" qismi bilan bog'lanadilar. Oqsil eF4G ikki xil eF4E va RAV omillari bilan birlashadi (40-rasm).

Eukariotlardagi inistirlovchi omillar va ularning roli

Omillar	Funksiyalari
eF2	Initsirlovchi formilmetionin-t-RNKni ribosomaning kichik subbirligiga bog'lanishda ishtirok etadi.
eF2, eF3	Birinchi omillar bo'lib, 40S subbirlikka birikib, keyingi jarayonlarda ham ijobiy rol o'ynaydilar.
eF4A	RNK-xelikaza faollikka ega bo'lib, i-RNKda ikkilamchi strukturani buzib, kichik subbirluk bilan informatsiya RNKni bog'lanishida qatnashadi va o'zi esa eF4E oqsilining tarkibiga kiradi
eF-4V	I-RNK bilan bog'lanib, AUG kodonini aniqlashda ishtirok etadi.
eF4E	Informatsion RNKning 5'- "kep" qismi bilan bog'lanadi. eF4F oqsil kompleksni tarkibida uchraydi.
eF4G	eF4E va poli-A-bilan bog'lanuvchi oqsillar bilan birlashadi. Oqsilni o'zi eF4F kompleksini bir qismi
eF5	40S ribosomning tarkibida bo'lgan inistirlovchi omillarni dissotsiatsiyasida qatnashib, to'liq ribosomaning shakllanishini yengillashtiradi.
eF6	Faol bo'lmagan 80S ribosomani 40S va 60S subbirliklarga dissotsiatsiya qiladi.

Eslatma: Oldi qo'shimchadagi "e" eukariotli omillar degan ma'noni bildiradi.

7.4. Polipeptid zanjirining elongatsiyasi

Elongatsiya uchun zarur bo'lgan tarkibiy qismlar:

1. Initsiator bo'lgan kompleks, avvalgi bosqichda hosil bo'lgan majmua;
2. Bor bo'lgan aminoatsil-t-RNKlarning to'plami;
3. Mg^{2+} ;
4. Elongatsiya uchun zarur bo'lgan oqsilli omillar (EF-Tu, YeF-Ts va YeF-G bakteriyalar uchun);
5. Ferment peptidiltransferaza;
6. GTF.

Elongatsiya jarayoni uchta bosqichni o'z ichiga oladi:

1. aminoatsil-t-RNKning bog'lanishi;
2. peptid bog'ini hosil bo'lishi;
3. translokatsiya.

Birinchi bosqich – aminoatsil-t-RNK bog'lanishi (41-rasm). Elongatsiya omili bo'lgan eF-Tu GTF bilan kompleks hosil qilib sitoplazmada aminoatsil-t-RNKni o'ziga bog'laydi. Uch qismdan iborat bo'lgan kompleks-aminoatsil-t-RNK-eF-Tu-GTFdagi antikodon bilan i-RNKdagi kodon A-markazda komplementarlik tizimi asosida ulanadilar. Elongatsiya omili bo'lgan eF-Tu GTF-aza faolligiga ega bo'lganligi uchun GTFni gidrolizlaydi. To'liq ribosomadan eF-Tu-GDF chetlatilib A-markazda aminoatsil-t-RNK qoladi. Keyinchalik eF-Tu-GDF, eF-Ts va GTF orqali qayta tiklanadi.

Ikkinchi bosqich – peptid bog'ining hosil bo'lishi (42-rasm). Ribosomaning A- va P-markazlarida t-RNKlardagi aminokislotalar o'rtasida peptid bog'i hosil bo'ladi. A-markazda aminokislotalarning amino guruhi tomoniga inistirlovchi N-formilmethionining karboksil qismi orqali bog'lanib, boshlang'ich dipeptil-t-RNK hosil bo'ladi. Deatsilirlangan t-RNK P-markazda qoladi.

Inisirovchi kompleks (70S)

30 S

5' AUGGUA 3'

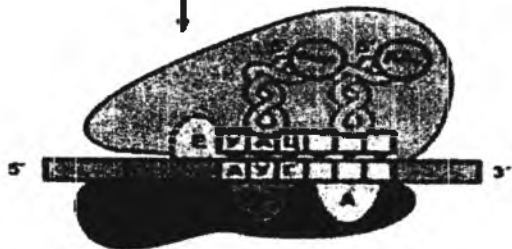
Inisirovchi kodon

Keyingi kodon

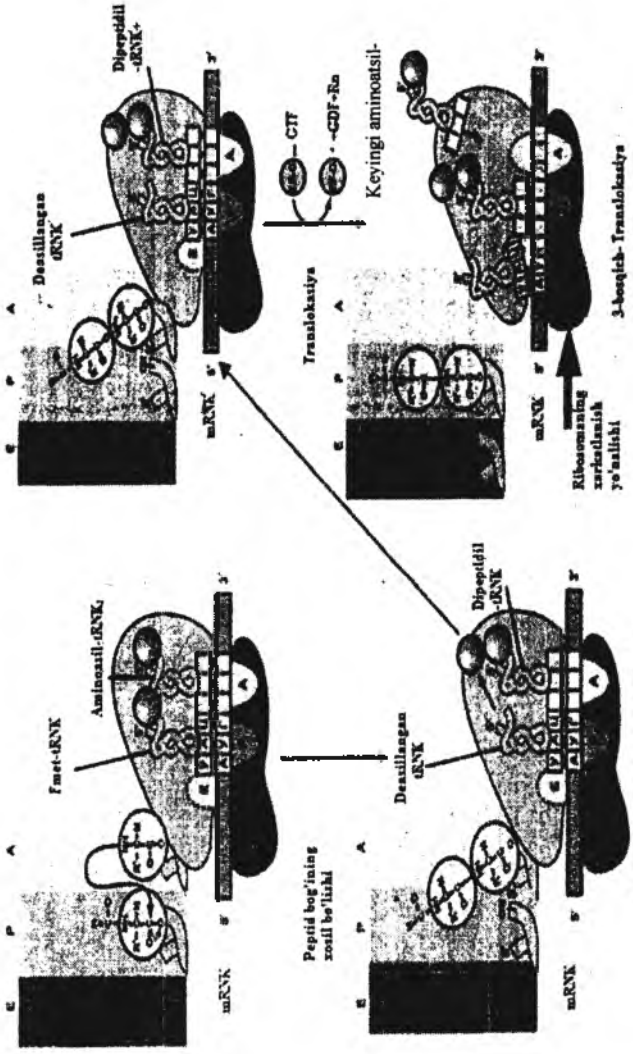
30 S

Aminoasil-RNK

Aminoasil (RNKning bog'lanishi)



41-*r*asm. Elongatsiyaning birinchi bosqichi (bakteriyalarda) ikkinchi aminoatsil-t-RNK ning ribosoma bog'lanishi (Nelson, Kox, Chirkin)



2-bosqich peptid bog'usi xosil bo'lishi

42-rasm. Peptid bog'ining hosil bo'lishi (ikkinchi bosqich) va translokatsiya (uchinchi bosqich) (Nelson, Kox, Chirkin)

Peptid bog'ining hosil bo'lishi ferment peptidiltransferaza ishtirokida amalga oshadi. Mazkur ferment ribosomadagi 50S subbirlikning tarkibiy qismidir.

Uchinchi bosqich—translokatsiya. Oqsilli omil bo'lgan EF-G (translokaza) va GTFdan ajralgan energiya hisobiga translokatsiya jarayoni bo'ladi. Mazkur tizimda ribosoma i-RNKdagi 5'→3'-yo'nalishi bo'yicha bitta kodonga siljiydi. A-markazdagi peptidil-t-RNK P-markazga ko'chiriladi. P-markazdagi t-RNK esa E-markazga o'tkazilib, keyinchalik sitozolga chiqariladi. Translokatsiya tufayli A-markazga i-RNKning navbatdagi kodoni keladi. Aynan shu kodonga komplementarlik tizimi asosida yangi aminoatsil-t-RNK bog'lanadi. P-markazdagi dipeptid bilan A-markazdagi aminokislota o'rtasida navbatdagi peptid bog'i hosil bo'ladi. Shakllangan tripeptid A-markazdan P-markazga translotsirlanadi. Bo'sh qolgan A-markazga i-RNKning navbatdagi kodoni keladi. Mazkur jarayon davriy ravishda qaytarilib, P-markazga terminirlovchi kodon kelsa peptidlanish to'xtaydi.

Eukariotlardagi elongatsiya prokariotlarga o'xshaydi. Eukariotlardagi elongatsiya omillari eEF1 α , eEF1 β y va eEF2 prokariotlardagi EF-Tu, EF-Ts, EF-Glarga o'xshash funksiyalarni bajaradilar. Eukariot ribosomalarda E-markaz bo'lmaydi. Aminokislota bo'lmagan t-RNK P-markazdan to'g'ridan-to'g'ri chetlatiladi. Ribosomalarda oqsilning to'g'ri sintezlanishi, oqsil omili EF-Tu ning bakteriya hujayrasidagi elongatsiyaning birinchi bosqichida GTF-aza faolligi biosintetik jarayonning tezligi va aniqligini belgilaydi. Komplekslar bo'lmish EF-Tu-GTF va EF-Tu-GDFning turg'unligi va dissotsiatsiyasi bir necha millisekundlar orasida bo'ladi. Elongatsiyaning ikkita bosqichi kodon-antikodonlarning o'zaro bog'lanishi uchun zarurdir. Agar aminoatsil-t-RNK noto'g'ri bo'lsa A-markazda tezda dissotsirlanadi.

Oqsillarning ribosomada sintezi maqsadga muvofiq, tezligi yuqori darajada, xatosiz aniq sodir bo'ladi.

Terminatsiya

Terminatsiya uchun zarur bo'lgan moddalar:

1. ATF;
2. Terminirlovchi (nonsens) kodon;
3. Terminatsiyada qatnashuvchi oqsilli omillar (relizin-omillar)—RF₁, RF₂, RF₃;
4. Ferment peptidiltransferaza.

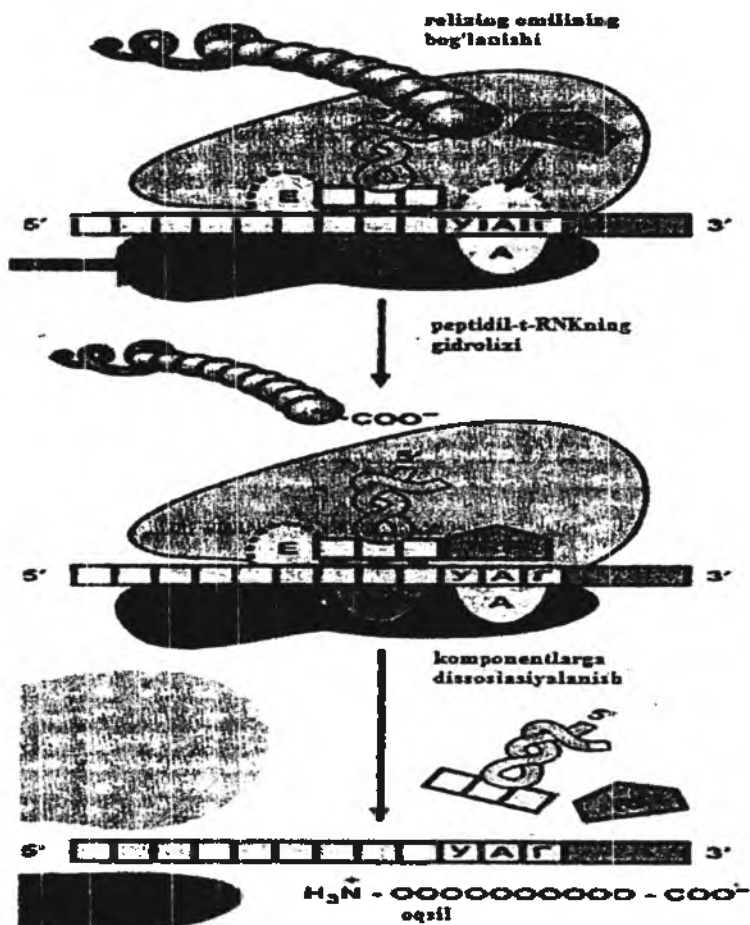
Elongatsiyaning bir nechta davriy qaytarilishida oqsillarning polipeptid zanjiri hosil bo'ladi. Ma'lum vaqtdan so'ng, A-markazda terminirlovchi yoki nonsens kodon (UAA, UAG, UGA) kirib kelishi bilan oqsil sintezi to'xtaydi (43-rasm).

1. Oddiy holda nonsens kodonlarni biluvchi t-RNKlar bo'lmaydi. Terminatsiya omillaridan RF, UAA, UAG kodonlarini, RF₂ esa UAA va UGA kodonlarini biladi.

2. A-markazda terminirlovchi kodonga relizing-omilni bog'lanishi bilan peptidil transferaza fermentining faolligi oshib, P-markazdagi polipeptid bilan t-RNK o'rtasidagi bog' gidrolizlanadi. Gidroliz natijasida sintezlangan polipeptid va t-RNKlar ribosomadan ajraladi. Ribosoma o'zi esa dissotsirlanib, kichik va katta subbirlıklar hosil bo'ladi.

Oqsilli omil RF₃ning funksiyasi aniq bo'lmasa ham, taxminlarga qaraganda mazkur oqsil ribosomalarning dissotsiatsiyasida qatnashadi.

Eukariotlarda faqat bitta oqsil eRF omili uchta kodonning terminatsiyasida ishtirok etishi aniqlangan. Terminirlovchi kodonlarning ketidan purinli nukleotidlar ketma-ket bo'lsa translyatsiyani nihoyasi tez va samarador bo'ladi.



43-rasm. Bakteriyalarda oqsil sintezining terminatsiyasi (Nelson, Kox, Chirkin)

7.5 Oqsil sintezi uchun sarflanadigan energiya miqdori

1. Har bir aminoatsil-t-RNKning hosil bo'lishi uchun ikkita makroergli fosforli birikma zarur.

2. Bir aminokislota noto'g'ri faollansa, uni aminoatsil-t-RNK sintetaza gidroliz qilishi uchun ATF sarflanadi.
3. Elongatsiyaning birinchi bosqichida va translokatsiyada GTF ishtirok etadi.

Shunday qilib, har bitta peptid bog'i uchun to'rtta makroergli fosforli birikma sarf bo'ladi.

Prokariot va eukariotlardagi oqsil sintezining umumiyliigi va ular o'rtasidagi farqlar

Eukariot organizmlardagi oqsillarning biosintezi prokariotlardagi jarayonlarga o'xshasa ham lekin, ayrim farqlar mavjudligi aniqlangan. Ular quyidagilardan iborat:

1. Ribosomalar. Eukariotlarning ribosomalari (80S) prokariotlarga (70S) nisbatan katta. Eukariot ribosomalarning molekula massasi 4200 kDa bo'lsa, prokariotlarniki esa 2700 kDa ga teng.
2. Initsirlovchi aa-tRNK. Eukariot hujayralarda t-RNK bilan birinchi bog'lanuvchi initsirlovchi aminokislota metionin bo'lib, prokariotlarda esa formilmetionin t-RNK hisoblanadi.
3. Initsiatsiya. Eukariot organizmlarning tarkibidagi i-RNK ning kodoni har vaqt AUG bo'lib keladi. Eukariotlar prokariotlardan farqli, ular i-RNK molekulasidagi purinlar bilan boyitilgan qismlardagi AUG kodonlaridan foydalanmaydilar. Lekin shunday i-RNK bo'limlaridan eukariotlarda translyatsiya boshlanadi. Ribosomaning kichik birligi (40S) i-RNKdagi 5' oxiridagi KEP bilan bog'lanib AUG kodon tomonga harakatda bo'ladi. Mazkur jarayon eukariot hujayralarda ATF ishtirokida (xelikaza) katalizlanadi. Aksariyat, eukariot i-RNK molekulalarida faqat bitta start nuqtalaridan yagona polipeptid zanjiri shakllanadi. Prokariot i-RNK zanjirining bir nechta nuqtalaridan oqsil sintezi boshlanadi. Initsiatsiya jarayonida eukariot hujayralarda prokariotlarga nisbatan oqsil omillari ko'p miqdorda qatnashadi. Eukariot va prokariot hujayralardagi oqsil sintezidagi asosiy farqlardan yana biri initsiatsiyadagi i-RNKning protsessingidir. Prokariotlarda transkripsiyada sintezlanadigan i-RNK to'g'ridan-to'g'ri ribosoma bilan bog'lanib translyatsiya boshlanadi. Eukariotlarda esa sintezlanayotgan i-RNK bir nechta bosqichli shakllanish jarayonlaridan jumladan, splaysing, KEP va poli-A larning hosil bo'lganidan so'ng sitozolga transport qilinadi.

4. Elongatsiya va terminatsiya. Eukariotlardagi oqsil omillari $EF1\alpha$ va $EF1\beta$ prokariotlardagi EFTu, EF-Ts larga o'xshashdir. Eukariotlardagi GTF- $EF1\alpha$ kompleksi ribosomadagi A markazga aa-t-RNK ni yetkazilishida ishtirok etadi. $EF1\beta$ oqsil omili esa GTFni GDFgacha gidroliz qiladi. Eukariotik omil EF2 va prokariotlardagi EF-G oqsillari GTF bog'liq translokatsiyada ishtirok etadilar. Eukariotlardagi terminatsiyani RFI omili bajaradi, prokariotlarda ikkita oqsil bajaradi. Eukariotlardagi oqsil eIF3 prokariotlardagi omil IF3lar ribosomalardagi subbirliklarning oqsil sintezidan so'ng, qaytadan reassotsiatsiyasiga to'sqinlik qiladilar.

Oqsillarning prosessingi va transporti

Ribosomada qimmatli oqsillar hamma vaqt ham to'liq sintezlanmay, nativ strukturaga ega bo'lmaydi. Ribosomadan ajralgan oqsillar shakllanib, to'liq qimmatli bo'lish jarayonini ularning yetilishi yoki prosessingi deb ataladi.

Oqsillar ribosomani o'zida qisman ikkilamchi strukturaga aylana boshlaydi. Oqsillar tarkibida aminokislotalar soni 25-30 ga yetganda polipeptid ribosomaning N-tarafidan ajralib, uning zanjir shakliga o'ralishi sitoplazmada davom etadi. Polipeptid zanjirining o'ralishi, turli xil strukturaga aylanishida hujayra suyuqligidagi maxsus oqsillar-shapironlar ishtirok etadi. Membrana va sekretor oqsillari sintezlanganda polipeptidning N-tomonida 10-30 aminokislotali qoldiq signalli qator bo'lib, ular gidrofob aminokislotalardan tashkil topgan.

Hujayrada erkin va membrana bilan bog'langan ribosomalar bo'lib, ularning endoplazmatik retikulum (ER) bilan bog'lanishi polipeptidning signal qatori orqali amalga oshadi. ER membranasida ikkita glikoprotein kompleksi bo'lib, ularni riboforinlar deyiladi. Ular polipeptidning signalli qatori bilan bog'langan holda bo'ladilar. Sitoplazmada signalni aniqlovchi strukturalar mavjud bo'lib, u 11S ribonukleoproteindan tashkil topgan. Ular polipeptidning signal qatori bilan bog'langanida elongatsiya vaqtincha to'xtaydi. Sintezlanayotgan polipeptid signal aniqlovchi struktura bilan ER membranasidagi riboforinlar bilan bog'langanida mazkur kompleks asosida membranada kanal hosil bo'lib, uni translokon deb ataladi. Shu vaqtdan boshlab elongatsiya yana qaytadan takrorlanib, sintezlanayotgan polipeptid ER membranasidan ajraladi. Ferment proteaza (signalaza) ta'sirida polipeptid zanjiri sintezlangandan so'ng, signalli qator undan uziladi,

yangi sintezlangan oqsil esa postranslyatsiyali modifikatsiyaga yoki proessing jarayoniga uchraydi. Yangi sintezlangan sekretor va membranali oqsillar proessingga hujayraning muayyan kompartmentlariga transport qilinadi.

Polipeptid zanjirining hosil bo'lishida yoki sintez tugashida qandaydir vaziyatda oqsil uning aminokislotalar tarkibini belgilaydigan nativ konformatsiyaga ega bo'ladi, ya'ni matritsa RNKdagi bir o'lchamli genetik axborot yangi sintezlangan polipeptidning o'ziga xos uch o'lchamli strukturaga aylantiradi. Turli xil oqsillarda bu jarayon bir xil ketmasa ham, ulardagi umumiylikni quyidagicha ta'riflash mumkin:

- polipeptid zanjirining turli xil yerlardagi sistein qoldiqlari orasidagi disulfid bog'larining hosil bo'lishi;
- sintezlangan polipeptid zanjiridagi maxsus peptid bog'larining uzilishi natijasida ulardan bir qismi parchalanib, qolgan bo'lagi esa haqiqiy oqsilga aylanadi;
- sintezlangan oqsilga prostetik guruhlarining (uglevodlar, lipidlar, kofermentlar va boshqalar) bog'lanishi natijasida murakkab oqsillar va fermentlar hosil bo'ladi;
- oqsillarning ayrim qismlaridagi aminokislotalarning radikallari kimyoviy modifikatsiyaga uchraydi (fosforlanish, metillanish, gidroksillanish, karboksillanish, yodlanish va boshqalar);
- oqsillarning to'rtlamchi strukturasi hosil qilish uchun polipeptid subbirliklari o'zaro assotsiatsiyalanishi lozim;
- Golji apparati to'liq qimmatli va deffektli oqsillarni bir-birlaridan sarafovchi depo hisoblanadi. Deffektli oqsillar lizosomalarga ko'chirilib, u yerda aminokislotalargacha gidrolizlanadi. Normal oqsillar sekretor granularlarga tushib, Golji apparatidan ajralib, sitoplazmatik membranaga diffundirlanadi. Ekzositos usuli orqali oqsillar hujayraaro bo'shliqlarga ham yetkaziladi;
- yangi sintezlangan oqsillar aksariyat, muayyan manzilli bo'ladi. Ayrımlari sitoplazmada, yana bir xillari membranalarga, hujayraaro suyuqliklarga va bo'lak kompartmentlarga ko'chiriladi.

7.6 Folding va polipeptid zanjirining buzilishi

Oqsil sintezini umumiy tavsifini ichak tayoqchasida (*E.coli*) kuzatish mumkin. Hujayralarning ikki marta ko'payishi uchun 40 minutda taxminan 1000 dona polipeptid zarur bo'lib, har sekunda

molekulyar massasi 40 kDa oqsil sintezlanadi. Ko'rsatilgan polipeptidlar sitoplazmaning juda kichik hajmini (1 mkm³ dan ham kichik) tashkil qiladi. E.coli hujayrasida makromolekulalarning konsentratsiyasi 340 g/l to'g'ri keladi. (Odam qonining zardobida esa oqsilning miqdori 85 g/l dan oshmaydi). Hujayra proteolitik fermentlar bor sharoitda oqsillar va bo'lak makromolekulalar bilan to'yingan holatga keladi. Shunday sharoitda polipeptidlar uch xil negativ holatga duch kelishi mumkin:

1. Proteolitik ferment ta'sirida parchalanishi;
2. Oqsillar eruvchanligining pasayishi bilan bo'ladigan presipitatsiya reaksiyalari;
3. Oqsil molekulasini noto'g'ri taxlanishi va shakllanishi mumkin. Shunday muhitda oqsillarni to'g'ri shakllantirish quyidagi mexanizmlar ishga tushadi:

1. Uchlamchi strukturali (nativ) oqsillarni to'g'ri shakllantirish;
2. Noto'g'ri konformatsiyali polipeptidlarni gidrolizlash.

Shunday mexanizmlarni amalga oshirishda issiqlik shokiga kiruvchi (hsp 60, hsp 70, hsp 90, hsp 100) oqsillar bo'lmish shaperonlardan foydalaniladi. Bunday oqsillarning shaperonlar deb atalishiga sabab harorat ko'tarilganda va noqulay muhitda ularning sintezi faollashadi. Shaperonlar bir vaqtda yana oqsillarni denaturatsiyadan himoya qiladi. Umuman ular uch xil jarayonda ishtirok etadilar: 1. hsp 60, hsp 70, hsp 90 shaperon oqsillari ATF ishtirokida polipeptid zanjirini uchlamchi strukturaga shakllantirishda, 2. hsp 70, hsp 100 shaperonlar oqsillarni agregatsiya – dezagregatsiya jarayonlarida qatnashadi, 3. hsp 70 oqsili proteasomalarda noto'g'ri shakllangan oqsillarni parchalaydi.

Oqsillarning parchalanishi hujayrada aminokislotalar fondini bir me'yorda ushlab turishda asosiy rol o'ynaydi. Eukariot oqsillarining yarim parchalanish davri 30 sekunddan bir necha kunlargacha boradi. Ko'pchilik oqsillar hujayralarning hayot davrida tez suratlarda yangilanib-sintezlanib turadi. Tezda parchalanadigan oqsillarga defektlilik, noto'g'ri shakllangan, katalitik ta'siri yo'qolgan polipeptidlar kiradi. Ularning parchalanishi hujayradagi ATF ga bog'liq sitozolli oqsillar bajaradi.

Lizosomalarning yana bir funksiyasi shundan iboratki, ular membranalaridagi va hujayra tashqarisidagi oqsillar uchun aminokislotalar yetkazib turadi.

Eukariotik hujayralarda oqsillarning parchalanishi ubikvitin oqsillarning ishtirokida davom etadi. Eukariotlardagi ATF-bogʻliq proteolitik tizim katta kompleks (mol.mass $1 \cdot 10^6$ Da) boʻlib, proteasoma deb ataladi.

7.7 Oqsil sintezining boshqarilishi

Tirik hujayralarda har qanday oqsil sintezining boshqarilishi rejalashtirilgan boʻlib, metabolizmning qaysi bosqichida ancha miqdorda oqsil zarurligi, qanday maqsadlarda ishlatilishi, qaysi makon va zamonda toʻxtatilishi oʻliy darajada amalga oshiriladi.

Hujayrada oqsil sintezining miqdori va uning boshqarilishi yettita jarayon orqali regulatsiya qilinadi:

1. Birlamchi RNK transkriptining sintezi;
2. Posttranskripsiyali processing;
3. Informatsion RNKning parchalanishi;
4. Oqsil sintezi (translyatsiya);
5. Oqsilning posttranslyatsiyali modifikatsiyasi;
6. Oqsillarning parchalanishi;
7. Oqsillarning transporti.

Oqsil sintezining asosiy boshqarilishi transkripsiyaning initsiatsiyasi hisoblanadi.

Organizmida har doim kerak boʻladigan oqsillarning genlari hujayralarda bir maqomda, toʻxtovsiz ekspressiyasi davom etadi. Asosiy metabolitik jarayonlarni (jumladan, ikki-uch karbon kislotalar sikli) amalga oshiruvchi fermentlarning sintezi yuqoridagi jarayonlarga misol boʻlib, ularni konstitutivli genlar deb ataladi. Genlarning toʻxtovsiz ekspressiyasi jarayonini ularning konstitutivli ekspressiyaga misol boʻladi. Hujayra ichida ayrim oqsillarning miqdori biror taʼsir natijasida koʻpayadi yoki kamayishi mumkin. Oqsilning miqdori hujayrada koʻpaysa indusibellik deb, genlarning ekspressiyasi yuqori boʻlsa unday holatni induksiya atamasi bilan nomlanadi. Misol uchun, DNK molekulasi jarohatga uchrasa reparatsiya qiluvchi fermentlarning genlari indusirlanadi. Oqsilning miqdori hujayrada biror omil taʼsirida kamaysa, repressibelli jarayon boʻlib, genlarning faoliyatini pasayishiga ularning repressiyasi deb ataladi. Hujayrada triptofanning miqdori koʻp boʻlsa, mazkur aminokislotani sintezlovchi fermentning geni repressiyaga

uchraydi. Oqsillarning sintezlanish miqdori va tezligi aminokislotalarning soniga ham bog'liq.

Genlarning ekspressiyasiga ta'sir qiluvchi omilardan yana biri RNK-polimeraza fermentining promotor bilan bog'lanishidir. Ularning o'zaro ta'siriga promotorning nukleotid qatori rol o'ynaydi. Agar hujayrada regulyatorli oqsillar bo'lmasa ikkita promotorning nukleotid qatori har xil bo'lsa, genlarning ekspressiyasi bir necha yuz barobar o'zgaradi. Jumladan, e.coli ning promotori qat'iy nukleotid qatoriga ega. Promotordan keyingi qatordagi genlarning mutatsiyasi promotor faoliyatini pasaytiradi.

Transkripsiyaning initsiatsiyasida qatnashuvchi konstitutivli genlar faoliyatini regulyatorli oqsillar orqali nazorat qiladi. Mazkur oqsillar RNK-polimeraza bilan promotor o'rtasidagi o'zaro bog'liqni kuchaytiradi yoki pasaytiradi. Eukariotlardagi promotorning nukleotid qatori prokariotlarga nisbatan variabellik xususiyatiga ega. Eukariot va prokariotlardagi promotorning nukleotid qatori RNK-polimerazaning funksiyasiga va transkripsiya jarayonining omillariga bevosita ta'sir qilishi aniqlangan. Transkripsiyaning initsiatsiyasi uch turdagi oqsillar orqali boshqariladi:

1. Promotor bilan bog'lanadigan RNK-polimerazani o'ziga xosligini o'zgartiruvchi oqsilli omillar;
2. RNK-polimerazani promotor bilan bog'lanishga to'sqinlik qiluvchi repressor oqsillar;
3. RNK-polimerazani promotor bilan bog'lanishni mustahkamlovchi oqsil aktivatorlar.

RNK-polimerazaning (E.coli) maxsus 6-subbirligi ta'sirida ferment promotorni topishi va u bilan bog'lanishni ta'minlaydi. RNK-polimerazani nukleotid qatori har xil bo'lgan promotorga bog'lanishi bilan genlarning ekspressiyasi boshqarilib turadi. Eukariotlarda shunday maxsus omillarga TATA-bog'lovchi oqsillar misol bo'ladi.

F.Jakob va J.Monolarning nazariyalariga asosan, bakteriyalardagi oqsillarning sintezida boshqaruvchi omillar sifatida strukturali genlar, gen-operator, gen-regulyatorlar ishtirok etadilar. Oqsillarning birlamchi strukturalarini strukturali genlar belgilaydi. Strukturali genlarning faoliyatini gen-operator orqali nazorat qilinadi. Transkripsiya jarayoni promotordan boshlanadi. Operonlarning faoliyatini DNK molekulasining boshqa qismida joylashgan gen-regulyator orqali boshqariladi. Strukturali genlar va gen-regulyator

maxsus oqsil repressor bilan bog'lanadi. Repressorning sintezi ribosomada i-RNK matritsa asosida amalga oshiriladi. Repressor gen-operator bilan ikki tomonlama kompleks holda bog'lanadi. Agar repressor gen-operator bilan bog'langan bo'lsa, RNK-polimeraza fermentining promotor bilan munosabati va uning DNK bo'ylab harakati to'xtaydi. Natijada i-RNK ning sintezi va oqsilning hosil bo'lishiga imkoniyat bo'lmaydi. Agar gen-operator bog'langan bo'lmasa, transkripsiya davom etib strukturali genlardan oqsil sintezida foydalanish davom etaveradi. Transkripsiyaning oqsilli repressorlar orqali boshqarilish jarayoniga salbiy regulyatsiya deb ataladi.

Repressorlarning gen-operatorlaridan ozod bo'lishi ularni maxsus kichik molekulyar induktor yoki effektor deb ataluvchi moddalarni bog'lashi bilan amalga oshadi. Induktor sifatida reaksiyalarning substratlari xizmat qiladi.

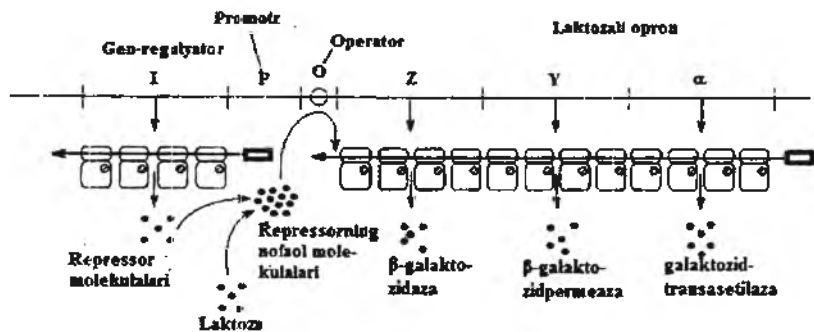
Oqsil sintezini boshqarishning navbatdagi usuli - oqsil biosintezining to'xtatilishi oxirgi mahsulot ishtirokida amalga oshiriladi. Mazkur jarayonda oxirgi mahsulot kompressor sifatida repressor bilan birlashmasdan ingibitor sifatida to'g'ridan-to'g'ri oqsil sintezining dastlabki bosqichlarida qatnashuvchi birinchi ferment bilan bog'lanib, uning faolligini yo'qotadi, natijada keyingi fermentlar ham ishlamasdan keyingi reaksiyalar bir zumda to'xtaydi. Oxirgi mahsulot ferment bilan bog'langandan keyin ferment faolligini yo'qotadi va boshlang'ich mahsulot hisoblangan (A) ni uning keyingi holati (B) ga aylantira olmaydi. Oqsil sintezida qatnashuvchi dastlabki enzimlarning faolligini oxirgi mahsulot bilan susaytirish juda tez amalga oshadi va keyingi bosqich mahsulotlari hosil bo'lmaydi.

Faollantiruvchi - aktivatorlar repressorlarga nisbatan aksincha ta'sir qilib, ular DNK bilan bog'lanib, RNK-polimeraza fermentining ta'sir kuchini tezlashtiradilar. Mazkur jarayon ijobiy boshqarilish-regulyatsiyasi deb ataladi. Ta'kidlash lozimki, oqsil biosintezining induksiya bo'yicha boshqarilishida repressorlarning o'zi operon bilan bog'lanib sintez jarayonini to'xtatadi. Repressiya bilan biosintez boshqarilishida esa repressor oxirgi mahsulot bilan birlashib, keyingi operonga bog'lanadi.

Oqsil sintezining boshqarilishi eukariotlarda prokariotlarga nisbatan murakkab hisoblanadi. Substratli oqsil sintezini boshqarilishi eukariotlarga xos emas. Eukariotlardagi operonlarning (transkriptonlar) boshqarilishi bitta bo'lmasdan butun genom bo'yicha tarqalgan holda

bo'lishi mumkin. Strukturali genlar eukariotlarda genomning bir necha qismlarida joylashadi. Differensirlangan hujayralarning yadrolarida ko'pchilik genlar repressiyalangan holda bo'ladi. Eukariot hujayralardagi aktivatorlar promotordan ma'lum masofada joylashgan DNKdagi saytlari bilan bog'lanadilar. Ayrim faollantiruvchilar oddiy sharoitda DNK bilan bog'lanib, transkripsiyani tezlashtiradi. Mazkur jarayon hujayralardagi signalli (xabarli) molekular DNK dagi bog'langan aktivatorni ajratishi bilan to'xtaydi. Aksariyat hollarda signalli molekular aktivatorlarnigina tabiatiga qarab, transkripsiyani faollantirishi yoki mazkur jarayonni pasaytirishi mumkin. Eukariot organizmlarda oqsil sintezining boshqarilishi chuqur tadqiq qilinmagan. Chunki, sitoplazmada alohida yadroning bo'lishi, xromosomaning murakkab tuzilganligi, hujayra turining har xilligi va ularning shakllanishida gormonlarning ishtiroki va hokazolar gen orqali boshqarilishini o'rganishda hozircha ayrim noqulayliklarga duch kelinmoqda.

Yuqoridagi fikrlarni qisman quyidagi rasmda ifodalash mumkin:



44-rasm. Lac. Operonning tuzilishi.

VIII BOB. HUYAYRAVIY VA MOLEKULYAR BIOMUHANDISLIKNING ASOSLARI

Tirik hujayra organoidlarini muayyan usullar orqali maqsadga muvofiq kerakli mahsulotlar sintezlashga qaratishni biologik ahamiyati benihoya kattadir. Hozirgi kunda hayvon va o'simlik hujayralarini maxsus ozuqa muhitiga o'tkazib, ilmiy model sifatida fundamental tadqiqot ishlari olib borilmoqda. Biologiya fanida hujayra asosidagi tadqiqot ishlarini olib borish, hujayra muhandisligi yoki injenerligi deb nomlanib, mazkur soha biologiya fanining dolzarb zamonaviy yo'nalishi hisoblanadi.

HAYVON HUYAYRALARI MUHANDISLIGI

Hayvon hujayrasidan maqsadli mahsulotlarni olishning samarali usuli - gibrid hujayralarni hosil qilishga asoslangandir. Bunga misol tariqasida gibridom hujayralarni keltirish mumkin. Mazkur usulda B-limfosit hujayra va rak hujayralari o'zaro umumlashtiriladi. Aynan, shu metodologiya asosida taloq hujayrasi bilan mieloma (qon sistemasi kasalligi - leykozlarining bir turi, kasallik ko'mikning genetik o'zgargan plazmatik mieloma hujayralarini ko'payib ketishi, suyak, qon yaratish, siydik ajratish tizimlari izdan chiqadigan og'ir kasallik). Hujayralari birlashtirilib, gibridom hujayralar yaratilgan. Hosil bo'lgan gibridomlar taloqda antitela yoki antitana sintezlaydigan, mielomlardan esa to'xtovsiz o'sish va bo'linish xususiyatlarini qabul qilgan. Mazkur usul asosida hozirgi kunda tibbiyotda va biologiya fanida keng qo'llanadigan monoklonal antitelalar (mk AT) olinishi yo'lga qo'yilgan.

Hozirgi kunda monoklonal antitelalar olinish usuli yaratilgan bo'lib, immunokomplement hujayralar va shu bilan birga mielom hujayralar asosida gibrid hujayra olish orqali amalga oshiriladi. Monoklonal antitelalar aynan bir antigen spetsifikligi bilan xarakterlanadi. Shu sababli, ushbu jarayonda, sichqonlarga ma'lum bir antigen yuborilib, antitanalar olinadi. Antitanalarni sichqon organizmida B-plazmatik, B-limfotsitlar polietilenglikol ishtirokida mielom hujayralar ishlab chiqaradi. Shu sababli B-limfotsit ajratilib, mielom hujayra bilan o'zaro qo'shiladilar. Tajribaning shartlaridan biri shu bo'lishi kerakki, 40-50% polietilenglikol yoki 7,5% dimetilsulfoksid ta'sirida hujayralar o'zaro birlashadi. Natijada gibrid hujayralar hosil bo'ladi. Yuqorida qayd etilgan moddalar ta'sirida gibrid hujayralar soni ortadi. Hosil bo'lgan

gibrid hujayralarni, boshqa gibridlanmagan hujayralar tarkibidan ajratib olish uchun ushbu hujayralar NAT- ozuqa muhitida seleksiya qilinadi. NAT-ozuqa muhiti tarkibida gipoksantin, aminopterin va timidin kabi moddalar mavjuddir. Bu o'rinda shuni aytib o'tish kerakki, aminopterin taloq hujayralarida (boshqa hujayralarda ham) bo'linadigan, va DNK sintezida ishtirok etadigan gipoksantin fosforiboziltransferaza fermentini ingibirlash xususiyatiga egadir.

Shu sababli gibrid hujayralar olish jarayonida taloq hujayralariga, (ular NAT-ozuqa muhitida halok bo'lmashligi uchun) ular noqulay sharoitda faoliyat ko'rsatishlari uchun yuqorida aytib o'tilgan ferment geni kiritiladi.

NAT-ozuqa muhitida mielom va boshqa hujayralar halok bo'ladi. Ushbu muhitda faqat gibrid hujayralar faoliyat ko'rsatadilar. Hosil bo'lgan gibrid klonlar monoklonal antitelalarni ishlab chiqaradi.

MONOKLONAL ANTITELALARNING AHAMIYATI

Oxirgi 20 yil ichida mkAT ning har xil sohalarda qo'llanishi keng ko'lamda olib borilmoqda. Ular ilmiy tadqiqot izlanishlarida har xil kimyoviy strukturalarni laboratoriya amaliyotidagi tahlillarda keng qo'llanmoqda. Masalan, hujayra retseptorlarni monoklonal antitelalar bilan analiz qilish ijobiy natijalar bermoqda. Mazkur usul asosida bir qator gormon va neyropeptidlarning ta'sir qilish mexanizmlari aniqlangan. Monoklonal antitelalar farmasevtika sohasida dorivor moddalarning ta'siri va samaradorligini aniqlashda mutaxassislar uchun qulay obyekt sifatida xizmat qilmoqda.

Ma'lumki, hujayra membranasida uning differensirovkasida ishtirok etadigan oqsil-determenantlari joylashgan. Ularni identifikatsiyasi mkAT yordamida amalga oshirilmoqda. Ko'rsatilga usul orqali inson hujayrasining differensirovkasi, jumladan, fibroblastlar va asab to'qimalarining shakllanishi aniqlangan.

Monoklonal antitelalar biotexnologiyaning affn xromatografiyasida ligand sifatida foydalaniladi. Interferonga nisbatan olingan mkAT asosida inson organizmidan 500 marta tozalangan interferon olish usuli ishlab chiqilgan. Monoklonal antitelalar yordamida oqsil, toksin, gormon va boshqa moddalarning gomogen preparatlarini olish mumkin.

Tibbiyotda monoklonal antitelalar ko'pgina kasalliklarni tashxis qilishda ishlatilmoqda. Turli bakteriyalar keltirib chiqaruvchi kasalliklarni, kokklarni, parazitli infeksiyalarni an'anaviy usullarga nisbatan mkAT orqali aniqlash yuqori natija berishi hozirda hammaga ma'lum.

Monoklonal antitelalar virusologiyada viruslarni antigen-determinant qismlarini tahlil qilishda, poliklonal antitelalarga nisbatan samarali va ko'p ma'lumot olishga sababchi bo'ldi. Ushbu metodika orqali DNK- va RNK-tutuvchi viruslardagi antigenli determinantlar va ularning o'zgaruvchanligi haqida, fan va amaliyot uchun qimmatli ma'lumotlar olindi. Masalan, gripp, poliomielit, gepatit A va boshqa kasalliklarni keltirib chiqaruvchi viruslarning antigenli determinantlari aniqlandi.

Onkologiyada mkATdan samarali foydalanilmoqda. Rak kasalliklarining diagnostikasida gibridomli klonlardan foydalanib, ular rakli hujayralar bilan bog'lanishi kuzatilgan. Hozirgi kunda gibridomli texnologiya asosida yo'g'on ichak, bo'qoq bezlari va bo'lak rakli shishlarning diagnostikasi yo'lga qo'yilgan. Monoklonal antitelalar yordamida rak embrional antigenining xususiyati o'rganilmoqda. Jumladan, insondagi melanomli hujayrada bo'ladigan antigen, shoxlangan glikozidli glikoprotein ekanligi monoklon asosida aniqlangan. Bundan tashqari, monoklonal antitelalar yordamida organizmda kechadigan ko'pgina tajribalarning molekulyar mexanizmlarini aniqlash ham mumkin. Bir qancha onkogen kodlaydigan oqsillar mkAT yordamida ajratilib, kimyo va biologik xususiyatlari bayon qilinmoqda. Hozirgi kunda rak hujayralarini to'xtovsiz, boshqarib bo'lmaydigan bo'linishiga sababchi bo'ladigan oqsillar mkAT yordamida ajratilgan.

Monoklonal antitelalar individual yoki komplekslari terapiyada ham foydalanilmoqda. Izotop moddalar bilan nishonlangan mkAT selektiv ravishda rak hujayralarining retseptorlari bilan bog'lanib, to'qimalarning ko'payishini sekinlashtiradi yoki to'xtatadi. Monoklonal antitelalar xavfli shish kasalliklariga qarshi ishlatiladigan sitotoksik moddalar bilan bog'lab, ularni rakli hujayralarga yo'naltirishi mumkin. Ayrim tabiiy toksinlarni modifikatsiya qilish orqali, spetsifik immunotoksinlarga aylantirish ijobiy natija bermoqda. Masalan, kanakunjut urug'ida uchraydigan ritsin degan toksin ikkita polipeptid zanjiridan iborat. Polipeptidning A-zanjiri toksik xususiyatga ega, uning

ikkinchi B-zanjiri galaktoza ishtirokida hujayra membranasiga bog'lanadi. Natijada A-zanjir dissotsialanib, hujayraga kirib, oqsil sintezini to'xtatadi. Polipeptidning B-zanjirini mkAT bilan almashtirib, hosil bo'lgan immunotoksinni xavfli rak kasalligini davolashda ishlatish mumkin. Hozirgi kunda monoklonal antitelalarni AQSh va Yevropaning, Rossiya farmasevtik firmalari ishlab chiqarmoqdalar. Ular kasalliklarga tashxis qo'yishda laboratoriya amaliyotlarida va ilmiy tadqiqot izlanishlarida keng qo'llanmoqda.

O'SIMLIK HUYAYRALARI

O'simlik hujayrasi orqali in vitro sharoitida yaratilgan biologik tizim, shakllangan o'simlikning ayrim belgilarini o'zida saqlaydi. Bunday sun'iy biologik tizimning ikki xili mavjud: biri kallus ko'rinishida bo'lib, ikkinchisi esa hujayralarning suspenziya holatidadir. Kallus geterogenli bo'lib, differensiyalanmagan hujayralarning yig'indisidir. Mazkur massa, to'liq o'simlikka o'xshash ayrim metabolitlarning sintezlash faoliyatiga ega.

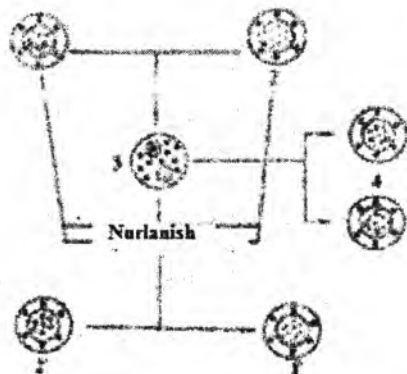
Hujayralarning suspenziyasi kallusga nisbatan gomogen bo'lganligi uchun tezroq o'sish va muhitga moslashish qobiliyati yuqori bo'ladi. Hujayraning alohida o'simlikka aylanishi u uchun juda kuchli stress omili desa bo'ladi. Bu jarayonda hujayra metabolizmining ko'p tomonlari o'zgarishga yuz tutadi. Birinchi navbatda mazkur tizim genomning funksional qirralari o'zgaradi. Yashashga moslashuvchi genlar faollansa, hujayralarning differensirovkasi uchun javob beradigan genlar repressiyalanadi.

Hujayralar majmuasining bunday holati mikroob hujayrasiga nisbatan metabolitlarni ko'proq sintezlaydi. O'simlik hujayralarining kallus holati genetik va biokimyoviy tadqiqot izlanishlari uchun ajoyib modeldir. Masalan, to'liq o'simliklarda individual oqsillarning sintezi va ularning stabiligini kuzatish juda murakkab bo'lib, hujayra ekmasida bunday ilmiy ishlarni osonlik bilan bajarish mumkin. Hujayralarning to'plami bo'lgan ekmada ilmiy-amaliy ishlar olib boriladi.

Protoplastlarning qo'shilishidan hosil bo'ladigan o'simlik regenerantlarini tayyorlash mumkin. O'simlik hujayra qobig'ini ferment yordamida gidrolizlab, "kiyimsiz" hujayra yoki protoplastlari ajratiladi. "Tashqi qobig'i" yo'q hujayralarni bir-birlari bilan qo'shilishini, o'simlik hujayralarining bunday qo'shilishi hayvon hujayralarining

qo‘shilishiga o‘xshasa ham, biroq jiddiy farqlar mavjuddir. Hayvon hujayralari qo‘shilsa, yangi hujayra hosil bo‘ladi, o‘simlik protoplastlari qo‘shilishidan ham gibrid hujayra hosil bo‘lib, so‘ng o‘simlik shakllanadi. Paraseksual gibridlanish asosida filogenetik bir-biridan uzoq, jinsiy yo‘l bilan chatishtirib bo‘lmaydigan, o‘simlik turlarini gibridlash mumkin. Mazkur usul orqali gibridlanayotgan ikki tur o‘simliklaridagi genlarni har xil variantlarda o‘zgartirish mumkin.

Ikki xil protoplastlarni qo‘shilishini ta‘minlaydigan induktor polietilenglikol yoki o‘zgaruvchan elektr maydoni bo‘lishi kerak. Aralashma oynaga tomizilib, 15-20 daqiqadan keyin qo‘shilgan aralashma ajratilib, maxsus oзуqali muhitda o‘stiriladi. Ma‘lum vaqtdan so‘ng, hujayra qobig‘i regeneratsiyaga uchrab, u gibridga aylanadi. Shunday somatik gibridlardan birlamchi va ikkilamchi metabolitlarni ajratish mumkin. Birlamchi metabolitlardan amaliyot uchun o‘simlik fermentlari katta ahamiyatga ega (45-rasm).



45-rasm. O‘simlik protoplastlarining qo‘shilishi

O‘simlik fermentlarining ba‘zilari mikroorganizm fermentlariga nisbatan kam toksik xususiyatga ega bo‘lib, toza holda bo‘lmasa ham sanoat va tibbiyotda ishlatish mumkin. O‘simlik hujayralari turli metabolitlarni sintezlaydi. O‘simlik hujayralari sintezlaydigan ikkilamchi metabolitlarni ko‘pchiligini laboratoriya sharoitida sintezlab bo‘lmaydi. Shunday qilib, o‘simlik hujayralari tomonidan sintezlanadigan juda ko‘p metabolitlar sanoat va tibbiyotda keng ishlatiladi. O‘simlik hujayralarini klonlash, maqsadga muvofiq mutatsiyaga uchatish orqali gen muhandisligi asosida arzon, sifatli,

miqdori ko'p bo'lgan metabolitlar olinib, har xil maqsadlarda ishlatilmoqda.

Ikkilamchi modda almashinuvi asosida hosil bo'ladigan ko'pchilik mahsulotlar, hozirgi kunda, o'simlik hujayrasi ishtirokida laboratoriya va sanoat miqyosida ajratib olinmoqda. Jumladan, yurak glikozidlari, steroid, alkaloid va boshqa qimmatli dori-darmon yuqorida ko'rsatilgan usul asosida, o'simlik hujayralaridan ajratish yo'lga qo'yilgan. Mazkur sohaning muammolaridan biri shuki, genetik turg'un o'simlik hujayralarini yaratishdir. Ma'lumki, metabolitlar hujayra shirasida yoki vakuolalarda to'planadi. Bu o'rinda shuni aytib o'tish joizki, hozirgi kunda gen muhandisligi ushbu metabolitlarni ajratish, tozalash o'ziga xos qiyinchiliklarga ega ekanligi bilan ancha muammo tug'dirmoqda. O'simlik hujayralarini genetik transformatsiya qilish yaxshi natijalar bermoqda. Transformatsiyaning mohiyati shundan iboratki, protoplastlarga maqsadli genetik axborot kirgizilib, keyingi bosqichda klonlash va regeneratsiya asosida to'liq o'simlik hujayrasi hosil qilinadi (gen muhandislik texnikasi keyingi bobda yozilgan).

GEN MUHANDISLIGI

Har qanday tirik hujayrada uning metabolizmini belgilovchi va nazorat qiluvchi genetik dastur joylashgan. Gen muhandisligining asosiy vazifasi, ana shu dastur asosida genlarni ajratish, konstruktsiya qilish, klonlash, shuningdek gen bankini yaratishdan iboratdir. Gen muhandisligi vektorli molekulalarni konstruktsiyalash orqali rekombinant DNK molekulasini hosil qilishi muhim jarayon hisoblanadi.

1973 yilda amerikalik olimlar Stenli Koen va Gerbert Boyer bir organizmdan ajratib olingan genni boshqa organizmga ko'chirib o'tish strategiyasini ishlab chiqdilar. O'shanda rekombinant DNK texnologiyasini istiqbolli porloq va imkoniyatlari cheksiz ekanday tuyulgan edi. Ammo olim ahlining bu kashfiyotga bo'lgan dastlabki javobi - bir qator, ma'lum darajada xavfli hisoblangan, biotexnologik tajribalarga marotoriy e'lon qilinishi bo'ldi. Jumladan S. Koen va G.Boyer boshchiligida faoliyat ko'rsatadigan molekulyar biologlar guruhi o'z ilmiy tadqiqotlarini tadqiqlab qo'ydilar. Olimlarning bunday qarorga kelishining sababi: ikki xil organizmning genlarini birlashtirilishi natijasida, tasodifan ravishda, keraksiz va xavfli xususiyatlarga ega

bo'lgan yangi organizmning yaratilish imkoniyati borligida edi. Keyingi yillarda tadqiqotchilar yangi texnologiya bilan ishlash jarayonida ancha tajriba orttirdilar, gen injenerligi sohasiga taaluqli ilmiy izlanishlarning xavfsizligini ta'minlovchi instruksiyalar (qoidalar) ishlab chiqildi. Rekombinant DNKlar bilan bog'liq bo'lgan ilmiy projeklarning ustida ish olib borilishini vaqtinchalik to'xtatilishi gen injenerlarning tashabbuslarini pasaytirmadi va hozirgi paytda bu sohaga nafaqat olimlar, balki jamoatchilik tomonidan katta qiziqish bildirilmoqda.

Ko'pgina tadqiqotchilar gen injenerligi afzalliklarini yuqori baholab, mazkur yo'nalishda bir qancha metodikalar yaratishdi. Bu metodikalar yordamida sodda hamda yuqori samaradorlik bilan turli manbalardan ba'zi genlarning ajratib olib, ularni identifikatsiyalab, tavsiflab, ulardan foydalanish yo'llari ishlab chiqildi.

Rekombinant DNKlar texnologiyasi yoki gen muhandisligi (molekulyar klonirlash) - genetik materialni (DNK) bir organizmdan boshqa organizmga ko'chirish bo'yicha olib boriladigan eksperimental muolajalar majmuasidir.

Bu sohada yagona, universal uslublar yig'indisi mavjud bo'lmasada, ko'pincha rekombinant DNK bilan bog'liq bo'lgan tajribalar quyidagi bosqichlarda olib boriladi (46- rasm):

1. Kerakli genlar mavjud bo'lgan organizmdan (donordan) nativ DNK ajratib olinadi. Bu DNKni "klonirlanadigan DNK"deb atashadi. Ana shu DNK fermentativ yo'l bilan parchalanadi (kesiladi) va boshqa DNKga (vektor-DNK) birlashtiriladi. Natijada yangi rekombinant molekula hosil bo'ladi, unga ko'pincha "donor DNK-vektor DNK" konstruksiyasi deb nom berishadi.

2. Yangi hosil bo'lgan rekombinant molekula xo'jayin-hujayrasiga (retsipiyent) kiritiladi, bu yerda u replikatsiyalanadi va keyingi avlodga o'tadi. Bu jarayonning nomi - transformatsiya.

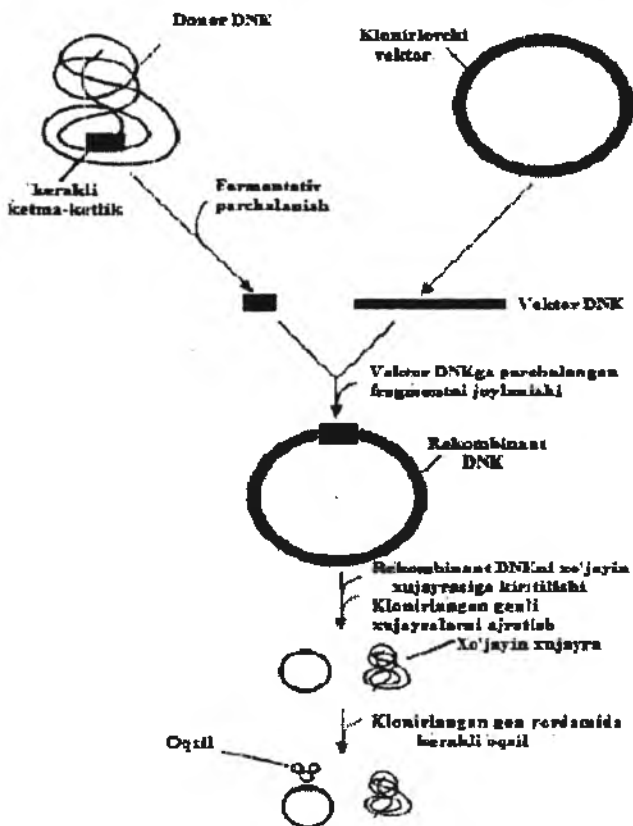
3. Rekombinant DNK mavjud, ya'ni transformatsiyalangan hujayralar identifikatsiyalanib ajratib olinadi.

4. Kerakli genning klonirlanganligini tasdiqlovchi xo'jayin-hujayralarda sintezlangan oqsil mahsuloti ajratib olinadi.

Rekombinant DNK texnologiyalarini yaratilishida molekulyar biologiya, nuklein kislotalar enzimologiyasi, bakterial viruslar molekulyar genetikasi sohalaridagi ko'pgina kashfiyotlar katta rol o'ynaydi. Rekombinant molekularlarning yaratilishi bir qator fermentlar

yordamida kechadi. Ular bu murakkab jarayonning deyarli barcha bosqichlarida qatnashib muhim ahamiyat kasb etadilar. Ayniqsa, rekombinant DNKning yaratilishida maxsus fermentlar – restriktazalarning o‘mi kattadir.

REKOMBINANT DNKNI KLONIRLANISHI



46-rasm.

Restriktazalar. Bakteriyalar o‘rtasida DNK almashinishi keng tarqaganligi, ushbu bakteriyalar oldiga o‘z genomini saqlash vazifasini yuklaydi. Har doimo hujayra ichiga kirgan begona DNK foydali bo‘lavermaydi. Bundan tashqari, begona genetik material hujayraga

zarar yetkazishi mumkin, ayniqsa u bakterial virus yoki bakteriofagga tegishli bo'lsa. Begona DNK bilan kurashish maqsadida bakteriyalar o'z DNKlarini ajrata bilishlari kerak. Bunga maxsus modifitsirlovchi ferment yordamida o'z DNK larini "nishonlash" yo'li bilan erishiladi. Deyarli barcha turdagi bakteriyalarda adenin yoki sitozinni ma'lum, faqatgina mazkur turga xos bo'lgan ketma-ketlikni modifitsirlovchi metilazalar mavjud. Bakteriyalardagi boshqa maxsus ferment - restriksiya endonukleazalari (restriktazalar) ana shu ketma-ketlikni parchalaydilar (kesadilar). Shu yo'l bilan bakteriyalar ularga begona genetik material o'tish imkoniyatini chegaralaydilar.

Molekulyar klonirlashda donor va vektor DNKlarning parchalanishi maxsus uchastkalarda (saytlarda) o'tishi kerak, natijada ma'lum fragmentlar yig'indisi hosil bo'lishi lozim. Agar xromosoma DNKsini, ninasi kichik diametrlil shpritsdan o'tkazilsa yoki ana shu DNKga ultratovush bilan ishlov berilsa, natijada 0,3 - 5m.j.n. fragmentlari hosil bo'ladi. Afsuski, ana shu oddiy muolajalar natijasida ikki zanjirli DNK molekulasini tasodifiy yo'l bilan parchalanadi va har bir ishlov berilgandan so'ng, butunlay yangi DNK fragmentlarining yig'indisi hosil bo'ladi. Ikki zanjirli DNK molekulasidagi asoslarning maxsus ketma-ketliklarni tanib, o'sha yerdan ikkala zanjirni kesadigan yuqori spetsifik restriktazalarni ajratib olinishi yo'lga qo'yilgandan keyingina molekulyar klonirlashni o'tkazish imkoniyati yaratildi.

Eng birinchi restriktazalar *Esherichia coli* bakteriyasidan ajratib olinib, unga *EcoRII* deb nom berildi. Bu ferment DNK molekulasidagi olti juft asoslar palindrom ketma-ketligini tanib, har bir zanjirning adenin va guanin oralaridagi bog'ni uzadi.

Hozirgi vaqtda *EcoRII* dan boshqa bakterial hujayralardan yuzlab 11- tipdagi restriktazalar ajratib olindi va ular genlarni klonirlashda muhim ahamiyatga egadirlar.

DNKni ma'lum restriktaza yordamida parchalash natijasida har doim bir xil DNK fragmentlarining yig'indisi hosil bo'ladi. Agarda restriksiyaning bir nechta fermentlaridan foydalanilsa va avval har bir restriktaza bilan alohida, keyin esa ularning kombinatsiyalari bilan DNKga ishlov berilsa, mazkur DNKning kartasini tuzish, ya'ni DNK molekulasidagi restriksiya saytlari ketma-ketlik tartibini aniqlash mumkin. Olingan fragmentlarining gel-elektroforez yordamida o'lchamini aniqlab, restriksion saytlarni joylashishini aniqlash ham mumkin.

Plazmidalar. Molekulyar klonirlashda restriktazalardan tashqari, vektor molekulalari ham ishtirok etadilar, asosan bu vazifani plazmidalar bajaradi.

Transformatsiya va ajratish. Endi rekombinant DNKni xo'jayin-hujayrasiga kiritish kerak. Erkin DNKni bakterial hujayraga kirgizish jarayonini transformatsiya deb ataladi. Xo'jayin-hujayra sifatida *E.coli* ko'pgina rekombinant DNKlar bilan ishlashda qo'llanadi. Plazmida DNKsi *E.coli* ichiga kirishini ta'minlash uchun ularga yaxlit CaCl_2 eritmasi bilan ishlov beriladi va keyin 42°C 1,5 minut saqlaydilar. Bunday muolaja natijasida hujayra devorining lokal buzilishi sodir bo'ladi. Mazkur usul yordamida transformatsiya maksimal darajada o'tadi, chastotasi 10 teng (har bir 1000 hujayradan 1 tasi transformirlangan bo'ladi). Transformatsiya chastotasi hech qachon 100% teng bo'lmaydi, ammo bu kamchilik transformatsiyaga uchragan hujayralarni tez ajratadigan uslublarni qo'llanishi bilan to'ldiriladi.

Transformatsiya jarayoni tugagandan keyin, rekombinant DNK tutadigan hujayralarni ajratib olish-identifikatsiyalash jarayoni boshlanadi. Identifikatsiya uslublari imkoni boricha soddarroq bo'lishi kerak, chunki juda ko'p miqdordagi hujayralar tekshiruvdan o'tishi kerak.

Tirik hujayra organoidlarini muayyan usullar orqali maqsadga muvofiq kerakli mahsulotlarni sintezlashga qaratishni biologik ahamiyati benihoya kattadir. Hozirgi kunda hayvon va o'simlik hujayralarini maxsus oziqa muhitiga o'tkazib, ilmiy model sifatida fundamental tadqiqot ishlari olib borilmoqda. Biologiya fanida hujayra asosidagi tadqiqot ishlarini olib borish, hujayra muhandisligi yoki injenerligi deb nomlanib, mazkur soha biologiya fanining dolzarb zamonaviy yo'nalishi hisoblanadi.

PLAZMIDLAR

Bular bakteriya hujayralaridagi halqasimon DNK bo'lib, genetik materiallarning bir qismini tashkil qilsalar ham, biologik ahamiyati kattadir. Ular bakteriyalarning har xil toksik moddalarga rezistentligini, jumladan, antibiotiklarga chidamli yoki chidamsizligini, ozuqa moddalarni o'zlashtirish qobiliyatini ham belgilaydi. Bakteriya hujayralaridagi plazmidlar soni bittadan yuztagacha bo'lib, ularning replikatsiyasi xromosomalarga bog'liq bo'lmay, avtonom holda

kechadi. Plazmidlar xromosomalarga nisbatan turg'un bo'lmay, genetik axborotlarni mobil (yengil, tez o'tkazuvchi, tashuvchi) holda saqlovchidir. Hujayralarda genlarning konyugatsiyasi faqat plazmidlar orqali amalga oshadi.

Ular deyarli barcha bakteriyalarda mavjuddirlar. Plazmidalarning ba'zilari o'zlarining boshqa hujayraga o'tkazilishi haqidagi axborotni saqlaydilar (F-plazmidalar), boshqalarida antibiotiklarga chidamli genlar (R-plazmidalar) yoki g'alati metabolitlarning utillanishiga ma'sul genlar yig'indisi joylashgandir (degradatsiya plazmidalari). Ma'lum funksiyalarni bajaradigan genlar tutuvchi aniqlanmagan plazmidalar (kritik plazmidalar) ham borligi ko'rsatilgan. Plazmidalarning kattaligi 1 ming juft nukleotidlardan kamroq 500 ming juft nukleotidlardan ko'proq oraliq'idadir. Har bir plazmidada replikatsiya boshlanilish sayti joylashgan (ori), bu saytsiz plazmida xo'jayin hujayrasida replikatsiyaga kirishmaydi. Hujayrada ba'zi plazmidalar 10-100 nushalar bilan ifodalangan. Kam nushali (1-4) plazmidalar ham hujayralarda uchrab turadi. Plazmida DNKsi odatda umumiy hujayra DNKsini 0,1-5,0% tashkil etadi.

Avtonom ravishda replikatsiyalanuvchi genetik elementlar sifatida plazmidalar klonirlangan DNKni o'tkazishga mo'ljallangan asosiy xususiyatlarga egalar. Ammo, ko'pincha tabiiy, (modifikatsiyalanmagan) plazmidalar "yuqori sifatli" vektorlarga xos bo'lgan ba'zi xususiyatlardan mahrumlar. Bunday muhim xususiyatlarga quydagilar kiradi:

1. Plazmidani kichik hajmi. Ekzogen DNKni *E.coliga* o'tishining samaradorligi, plazmidani kattaligi 15 m.j.n.dan. ko'p bo'lsa pasayadi.
2. Plazmidada unikal restriksiya sayti mavjud bo'lishi kerak, unga donor DNKsini o'tkazish mumkin.
3. Rekombinant DNK tutuvchi retsiyent hujayralarning identifikatsiyalash uchun plazmidada bir va undan ortiq selektiv genetik markerlar mavjud bo'lishi kerak.

Yuqorida keltirilgan xususiyatlarga ega bo'lgan plazmida vektorlari gen injenerligi yo'li bilan yaratiladi.

Plazmidalarning molekularlari ma'lum modifikatsiya qilingandan, so'ng, vektor sifatida foydalaniladi. Avval uni halqa holatiga to'g'ri yo'naltirilgan restriktazalar orqali keltiriladi. Hosil bo'lgan DNKning oxiri to'mtoq holda bo'ladi. Tekis plazmidali DNK to'mtoq tomoni oxirida maxsus oligonukleotidlar hosil qilinadi, ularni linkyorlar yoki

adapter deb, ular endi yopishqoq tomonlar bo'lib xizmat qiladi. Yopishqoq tomonli linkyorlarga fermentlar yordamida kDNK bog'lanadi.

Hosil qilingan vektor va unga bog'langan kDNK hujayra genomiga kirgiziladi. Kirgizilgan begona DNK hujayra genomini o'zgartirib, transformirlangan holatga keltiradi. Bu hujayralar maqsadga asosan seleksiyalanishi yoki klonlanishi mumkin. Hozirgi kunda vektorlarning ikki xili ma'lum bo'lib, ular oddiy va maxsus turlarga bo'linadi. Oddiy vektorlar klonlanganda ko'p miqdordagi genlardir, maqsadlilarini ajratib, genlar "kutubxonasi" ni yaratish mumkin.

Maxsus vektorlar esa genlarning ekspressiyasiga aloqador bo'ladi. Oddiy vektorlar har xil hujayralardagi genlarni ajratish va ularni o'rganish uchun ishlatilsa, maxsus vektorlar biotexnologiya maqsadlarda, genlarning ekspressiyasini va maqsadli mahsulotlarni ko'p miqdorda sintezlashda qo'llanadi. Aynan shu maqsadda maqsadli oqsilni sintezlovchi genni hujayra xromosomasiga joylab, promotor bilan bog'lanadi.

MIKROORGANIZM HUYAYRALARINING TRANSFORMATSIYASI

Xalq xo'jaligi va tibbiyotda zarur bo'lgan o'simlik, hayvon mahsulotlarini gen muhandisligi asosida mikroorganizm hujayralarida ko'piab sintezlash mumkin. Mazkur usul orqali sintezlangan muhim moddalardan biri insulindir. Bu gormon dunyoda tarqalishi bo'yicha uchinchi o'rinda turadigan, diabet (qand) kasalligiga qarshi qo'llanadigan vositadir.

Yuqorida aytilgandek, insulinni o'tgan asrning 80-yillarida muhandisligi usuli asosida, E.coli hujayrasida sintezlash yo'li orqali olish yo'lga qo'yilgan edi. Insulin sintezlaydigan genni β -galaktozidaza oqsil-fermentni kodlaydigan genga bog'lab, plazmida asosidagi vektorga joylab, E.coli hujayrasida metionin orqali β -galaktozidazaga bog'langan A va B-zanjirli insulin gormoni sintezlana boshlagan. Oqsilni spetsifik parchalaydigan bromsian, insulindagi metioninni parchalab, shu usul orqali individual insulinni ajratib olingan. Ajratilgan insulin zanjirlari o'zaro bog'langandan so'ng, u faol gormonga aylanadi. Biroq, bunday usul bilan insulin gormonini ajratish samaradorligi jihatidan juda past hisoblangan. Shuning uchun ko'rsatilgan usullar

takomillashtirilib, mikroorganizm asosida sintezlangan proinsulin in vitro sharoitida haqiqiy insulinga aylantirish usuli ishlab chiqilgan. Hozirgi kunda rekombinant hujayrada sintezlanadigan proinsulin in vitro yo'li bilan faol insulinga aylantirish tibbiyot amaliyotida keng qo'llanadi(47-rasm).



47-rasm. Gen muhandislik usuli orqali odam insulinini ajratib olish (V.Efimov bo'yicha).

Inson organizmida muhim rol o'ynaydigan faol moddalardan yana biri bu somatotropindir. Ushbu gormon organizmning o'sishiga uglevod, lipid va mineral moddalarning almashinuvida bevosita ishtirok etuvchi gormon hisoblanadi. Mazkur gormon yaqin vaqtgacha o'lik organizmlardan ajratib olinardi. Bu usul bilan bemorlarni davolash og'ir kasalliklarga ham sababchi bo'lganligi fanga ma'lumdir. Gen muhandisligi usuli bilan somatotrop gormonini ishlab chiqarish tibbiyotda katta voqealardan biri bo'ldi desak mubolag'a bo'lmaydi.

Bunda avvalo somatotrop gormonining geni ajratiladi (ma'lumki, prosomatotropin bakteriya hujayrasida processing jarayoniga uchramaydi). Gormonning 23 ta aminokislotasini kodlaydigan DNK fragmenti kimyoviy-fermentativ yo'li bilan sintezlanadi. Somatotropning qolgan qismini kodlovchi oligonukleotidlarni i-RNK molekulasida teskari transkriptaza fermenti ishtirokida kDNK sintezlanadi. Ikkita fragment bitta plazmidaga birlashtirilib, E.coliga kiritiladi. Hosil bo'lgan mahsulot gipofiz gormon faolligiga ega bo'lgan somatotropin hisoblanadi.

Ma'lumki, interferonlar-kichik molekulari oqsillar bo'lib, viruslarga qarshi vositalardir. Bulardan tashqari interferonlar gepatit, skleroz va ayrim shish kasalliklariga qarshi dori sifatida ham keng ishlatiladi. Odam va hayvon a'zolarida sintezlanish joyiga qarab interferonlar uch sinfga bo'linadi:

Leykositlardagi α -interferon, fibroblastlardan olinadigan β -interferon va timus tarkibidagi γ -interferon. α -interferon oddiy oqsil hisoblanadi, β - va γ - oqsillari glikolizlangan bo'ladi. Interferonlar virusli infeksiyani davolashda eng yaxshi dori hisoblanadi. Mazkur oqsil tur spetsifikligiga ega bo'lib, faqat odam hujayrasidan olinadi. Interferonni hujayradan ajratish qiyin va juda kam miqdorda ajraladi. Shuning uchun ushbu moddani gen muhandisligi orqali olish samarali hisoblanadi.

Birinchi marta bundan 20 yil ilgari interferon geni bakteriya hujayrasi E.coli hujayrasidan quyidagi usul orqali olinadi. Interferon geni kimyoviy va fermentiv usullar orqali ajratiladi. Bakteriyada interferon to'liq qimmatli sintezlanmay, balki prointerferon holda, ortiqcha aminokislotalar qoldiqlari bilan birgalikda hosil bo'ladi. Bakteriyada proteinaza fermenti bo'lmaganligi uchun prointerferonni interferonga aylantira olmaydi. Shu sababli to'liq qimmatli interferon geni E.coli hujayra genomiga joylashtiriladi. Rekombinant shtamm biologik faollikka ega bo'lgandan so'ng, ko'p miqdorda interferon sintezlay boshlanadi. Keyinchalik interferon genini achitqi hujayralariga ham joylashtirish ham yaxshi samara beradi. Interferonni kodlaydigan teskari transkriptaza fermenti ishtirokida i-RNK yordamida olingan. α -interferon hosil qiladigan DNKga achitqidagi alkogoldegidrogenazani kodlaydigan gen ulanib, plazmida tariqasida achitqi hujayrasiga kirgiziladi. Inson genidagi interferon promotorni achitqidagi alkogoldegidrogenaza geniga joylashtirish interferon genni ekspressiyaga samarali ta'sir qilgan. Bakteriya hujayra genomini achitqiga kirgizish texnikasi interferon olishni samarali usuli ekanini ko'rsatdi. Interferonlar glikozilirlangan bo'lishi kerak, bakteriya hujayrasida bu amalga oshmay, achitqilarda esa bu jarayonni amalga oshiruvchi fermentlar mavjud.

Hozirgi kunda inson va hayvon tanalariga tushgan antigenlarga qarshi antitelalar hosil qilishini an'anaviy vaksina qilishdan tashqari, yana gen muhandislik usullari ham ishlab chiqilgan. An'anaviy vaksinatсия har doim ijobiy natija beravermaydi. Ayrim hollarda tirik vaksinalar zaharlanishni qo'zg'atib, immun tizimini keskin pastga tushirib yuborishi mumkin. Viruslarning antigenlik xususiyati ulardagi oqsillarning tarkibiga bog'liq. Shuning uchun, viruslardagi oqsillarni individual ajratib, vaksinalar tayyorlash yuqorida ko'rsatilgan kamchiliklardan holi qilishi mumkin.

Virus oqsillarini gen injenerlik usullari orqali bakteriya va achitqilardan olish mumkin. Lekin bakteriya va achitqilarda faqat virus oqsillarining fragmentlari sintezlanadi. Virus oqsillarini olishda samarali usul eukariot hujayralari deb topilgan. Virus oqsillarining konformatsion antigenli determinantlari asosida sintetik vaksinlar tayyorlanadi. Kuzatishlarga qaraganda, qator sintetik peptidlar antitelalar bilan bog'lanib, virus zarrachalariga qarshi kurashda qo'l kelmoqda. Sintetik vaksinalar tayyorlash samarali usul hisoblanmoqda.

O'SIMLIK HUYAYRALARINING TRANSFORMATSIYASI

O'simlik hujayralarida tabiiy holda ham genetik transformatsiyani kuzatish mumkin. Masalan, o'simliklarda uchraydigan shish kasalliklarini ayrimlarining paydo bo'lishi *Agrobacterium tumefaciens* bakteriyasidagi halqali DNK T₁-plazmidada shaklidagi omil sababchi bo'lishi aniqlangan. T₁-plazmidada o'simlik hujayrasini genetik transformatsiyaga uchrashini ta'minlaydigan tDNK sayti borligi aniqlangan. tDNK xromosoma tarkibiga kirib, hujayra metabolizmini ko'p qirralarini o'zgartirishi mumkin. Rakli hujayralar ozuqa muhitida kamchilik bo'lganda, fitogormonlar yetishmaganda boshqarib bo'lmaydigan holda ko'payadi.

O'simlik tabiiy holda uchraydigan genetik transformatsiyaga ildizlarida bo'ladigan kasallikni ham keltirish mumkin. Kasallikning sababi, *Agrobacterium rhizogenes* deb nomlanadigan bakteriyadagi Ri-plazmidaning hujayraga joylashishi bo'ladi. Mazkur plazmidada DNKning fragmentlari bo'lib, transpozonga o'xshab o'simlik hujayrasi xromosomasiga birikadi. Shunday tabiatda uchraydigan usullar mikroba va o'simlik hujayralarida foydali mahsulotlar beradigan genomlarni yaratish samara bermadi. Ushbu jarayonlarni tabiiy sharoitda amalga oshirish mumkin. Ushbu tabiiy jarayonlardan ilmiy-tadqiqot izlanishlarda foydalanish istiqbolli ekanligini ko'rsatdi. Mazkur maqsadni amalga oshirishda hayotchan protoplast olinib, uni transformirlangan hujayraga so'ng, o'simlik-regenerantiga aylantiriladi. Buning uchun quyidagi shartlar bajarilishi lozim:

- Seleksiyalangan protoplastlar regeneratsiya xususiyatiga ega bo'lishi kerak, bunday o'simliklar kam bo'lsa ham, lekin ularning soni har yili oshib bormoqda;

- Genetik materialni konstruktsiya holiga keltirib, vektor sifatida o'simlik hujayra xromosoma tarkibiga kirgizib bo'ladi. Buning uchun tabiatda tayyor holda uchraydigan Ti- va Ri-plazmidalar o'z-o'zidan o'simlik hujayrasiga kiritish mumkinligidan foydalaniladi. Bulardan tashqari yana o'simlik viruslari va ximerli strukturalardan, jumladan, bakteriya plazmidasiga mitoxondriya yoki xloroplast DNKlarni bog'lab, hujayra genomi tarkibiga kiritishdan foydalanish mumkin.

- Hujayraga vektor tariqasida kirgizilgan omilni endonukleaza ta'siridan saqlaydigan choralar ko'rish zarur.

Hozirgi kunda o'simlik hujayrasiga vektor tizimini kirgazish liposomalar yordamida amalga oshirib ijobiy natijalar bermoqda. Odatda o'simlik protoplastiga joylashtiriladigan liposomalar fosfotidilserin va xolesterinlardan iborat.

O'simlik hujayra transformatsiyasi ustidagi metodikalar Agrobacterium turidagi mikroorganizmlar ishtirokida jadal suratlar bilan olib borilmoqda. Masalan, o'simlik hujayrasini ko'paytirish davomida begona genetik materialni kiritish hujayraga yoki to'liq o'simlikka DNKni inyeksiya qilish usuli orqali amalga oshirilishi aniqlangan. Mazkur uslub asosida genom muayyan maqsad uchun foydalanish mumkin bo'lgan qishloq xo'jalik o'simliklari yaratilgan.

Bundan tashqari, bakteriya va achitqilardagi gerbitsidlarga chidamli bo'lgan genlarni, ajratib, o'simlikka kiritiladi. Bu gerbitsidlardan foydalanishda yangi usul bo'lib, qishloq-xo'jalik ekinlarini begona o'tlardan saqlash mumkin bo'ladi. Yuqorida qayd etilgan usullar asosida genomi o'zgartirilgan o'simliklar transgen o'simliklar deb ataladi.

HAYVON HUYAYRASINING GENETIK TRANSFORMATSIYASI

Tabiiy sharoitda viruslar hayvon hujayrasiga kirib, uni genetik transformatsiyaga uchratishini har doim kuzatish mumkin. Hayvon hujayralaridagi genomni o'zgartirish va bu o'zgarish nasldan-naslga uzatilish jarayoni o'tgan asrning 70-yillarida AQShda sichqon genomida kuzatilgan. Hayvon hujayralarida gen muhandisligi mikroorganizm va o'simliklarnikiga o'xshasa ham, o'ziga xos farqlari mavjud. Hayvon genlarini klonlash uchun vektor sifatida viruslar DNKsidan foydalaniladi. Virus genomining bir qismi ajratilib, o'rniga maqsadli genni joylab, hayvon hujayrasiga kiritiladi.

Begona genetik materialni tutgan vektorni hayvon hujayrasi yadrosiga mikroinyeksiya orqali yuborilishi, yaxshi natijalar bermoqda. Mikrokapillyar pipetka orqali mikroskop nazoratida hujayra yadrosiga 10^{-10} - 10^{-12} l transformirlovchi DNK eritmasi yuboriladi.

Genetik transformatsiya usuli orqali hayvon hujayralaridan genomi o'zgartirilgan hayvonlarni yaratish mumkin. Klonlangan genlarni hayvon hujayrasi yadrosiga joylash ancha murakkab jarayon hisoblanib (55-rasm), bu jarayon quyidagi bosqichlardan iborat:

- Otolantirilgan ikkita pronukleus holdagi tuxum hujayra ajratiladi;
- Erkak pronukleus tarkibiga 10^{-12} l begona DNK eritmasi qo'shilgan birikmani ajratilgan tuxum hujayrasiga kiritiladi;
- Transformirlangan tuxum hujayrasi urg'ochi organizm bachadoniga implantatsiya qilinadi. Otolantirilgan tuxumni urg'ochi organizm qabul qilishi uchun jinsiy jihatdan organizm gormonal yetilgan bo'lishi kerak;
- Hosil bo'lgan hayvonlarni ichidan transgen seleksiya qilinadi.

MOLEKULAR PATOLOGIYA

XXI asr molekulyar biologiyasining oldida turgan asosiy vazifalardan biri – zamonaviy kasalliklar (yurak ishemiyasi, yurak-tomir xastaliklari, diabet, metabolik sindrom, onkologik kasalliklar)ning tarqalishini oldini olishdan iboratdir. Bu ulkan vazifaning ijobiy hal qilinishi uchun birinchi navbatda o'z vaqtida jiddiy kasalliklarni rivojlanishiga moyil gen ketma-ketligini aniqlash lozim. Mazkur yo'nalishda bir qator yutuqlar qo'lga kiritilgan. Hozirda ma'lum bo'lishicha ko'pgina jiddiy xastaliklar mutatsiyalar natijasida rivojlanishi isbotlangan.

1. Genetik axborot o'tkazilishidagi buzilishlar

Genetik kodning o'zgarishi. Hujayralardagi DNK dasturining o'zgarishlari *mutatsiya* deb ataladi. Xromosoma (xromosomalarni sonini o'zgarishi, xromosoma aberratsiyalari) va gen mutatsiyalarini ajratishadi. Gen mutatsiyalarini quyidagi variantlari mavjud:

1. Tranzitsiya, ya'ni juft azot asoslarning o'rin almashishi.
2. Deletsiya, ya'ni bir juft yoki juft azot asoslarning bir guruhini tushib qolishi.

3. Bir juft yoki bir guruh azot asoslarining kiritilishi
4. DNKning ba'zi uchastkalarining o'zgarishi.

Gen mutatsiyalari transkriptonlar funksiyasi hamda nukleotidlarning ketma-ketlik tartibini buzib, genetik kodni o'zgarishiga olib keladilar. Struktura genlardagi o'zgarishlar yaroqsiz, o'z funksiyalarini qisman, yoki to'laligicha bajara olmaydigan oqsil hosil bo'lishiga olib keladi. RNKning struktura genlaridagi o'zgarishlar natijasida yaroqsiz t-RNK, r-RNKlar paydo bo'ladi, bu esa ushbu nuklein kislotalarning bajaradigan vazifalarida aksini topadi. Transkriptonlarning promotor qismidagi mutatsiyalari RNK-polimeraza bilan bog'lanishga ta'sir etadilar va natijada normal oqsilni kam miqdorda hosil bo'lishiga yoki umuman oqsil biosintezini to'xtalishiga olib keladi. Transkriptonning akseptor qismidagi mutatsiyalar natijasida esa oqsil sintezini boshqarilish jarayoni buziladi.

Mutatsiyalar spontan (tasodifiy) ravishda yoki turli omillar ta'sirida paydo bo'ladilar. Spontan xatoliklar nihoyatda kam uchraydi, masalan, replikatsiya jarayonida 10^{-6} – 10^{-9} ta nukleotidlar ichida bitta xato (noto'g'ri) nukleotid paydo bulishi mumkin. Transkripsiya jarayonida esa bunday xatolik 10^{-5} – 10^{-4} , translyatsiyada – 10^{-4} ta nukleotidlarda uchraydi. Mutatsiyalarni chaqiruvchi omillarni *mutagen* deb atashadi. Tabiiy mutagenlar spontan mutatsiyalar chastotasini oshiradi, bular jumlasiga peroksid birikmalar, aldegidlar, erkin radikallar kiradi. *Begona* mutagenlarni turli kimyoviy moddalar (alkillovchi birikmalar, azotli kislota, gidroksilamin va boshq.), fizik (nurlanish) va biologik (DNK molekulasini jarohatlovchi fermentlarni hujayrada hosil bo'lishini chaqiruvchi viruslar) faktorlar tashkil etadi.

2. Genetik buzilishlar va atrof-muhit

Atrof-muhitdagi mutagenlar nihoyatda ko'p bo'lib, bu keyingi avlodlarda irsiy kasalliklarni paydo bo'lishiga olib keladi. Ma'lumki, radioaktiv nurlanish yuqori mutagen faollikka ega. Atrof-muhitning fon radiatsiyasi doimiy ravishda ko'tarilib, oxirgi 30 yilda 10% oshganligi kuzatilgan, bu esa odamlar ichida mutatsiya chastotasining oshishiga olib kelgan. Yadro qurolini atmosferada sinovlari natijasida har yili dunyoda 15 000 ta genetik defektli bolalar dunyoga kelmoqda.

Atrof-muhitni ifloslantiradigan, sanoat korxonalarining turli kimyoviy chiqindilari, qishloq xo'jaligida qo'llanadigan, o'simliklarni

muhofaza qiluvchi kimyoviy birikmalar barcha tirik organizmlarning genetik dasturiga salbiy ta'sir ko'rsatadi. Ba'zi oziq-ovqat tarkibiga kiradigan qo'shimchalar (konservantlar, maza beradigan moddalar va hokazo) mutagen ekanligi aniqlandi, shuning uchun hozirgi paytda, ularning mutagen faolliklari o'rganilmoqda.

Ko'pgina dori vositalari ham yaqqol namoyon bo'ladigan mutagen faollikka egaligi ma'lum, shuning uchun ularni dastlabki genetik sinovlardan o'tkazish lozim. Ba'zi davlatlarda bunday preparatlarning har tomonlama tekshiruvdan o'tkazilmaganligi, ularni teratogen xususiyatlari o'rganilmaganligi katta fojeaga aylandi.

3. Molekulyar kasalliklar

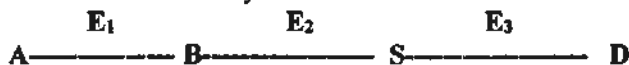
“Molekulyar patologiya” yoki “molekulyar kasalliklar” tushunchasi 1949-yilda L.Poling tomonidan kiritilgan. Bu tushunchaning paydo bo'lishi molekulyar biologiya muvaffaqiyatlari, xususan “o'roqsimon anemiya” xastaligi sababini aniqlash bilan bog'liq bo'lgan. Molekulyar xastaliklarning asosiy sababi irsiyat bilan bog'liq bo'lgan oqsillar funksiyasining buzilishidadir. Boshqacha aytganda, defekt oqsil (butunlay yoki qisman o'z funksiyasini yo'qotgan) hosil bo'lishi yoki normal oqsilning juda kam miqdorda sintezlanishi va shu sababdan o'z funksiyasini bajara olmasligi natijasida molekulyar kasallik rivojlanishi kuzatiladi. Ko'pincha “molekulyar kasalliklarni” *proteinopatiyalar* ya'ni “spetsifik oqsillar kasalliklari” deb atashadi.

Proteinopatiyalar ikki katta guruhga bo'linadilar: fermentopatiyalar va nofermentopatiyalar. Birinchi guruh kasalliklari ferment vazifasini bajaruvchi oqsillarning buzilishlari bilan bog'liq bo'lib, natijada hujayra metabolizmining ma'lum pog'onasi jarohatlanadi. Ikkinchi guruh kasalliklari ferment vazifasini bajarmaydigan, ammo boshqa masalan transport, retseptor, immun funksiyalarni bajaruvchi oqsillarning defektlari bilan bog'liq. Bu holatda aynan shu noferment oqsilga bog'liq bo'lgan jarayonlarning buzilishi kuzatiladi. Ba'zida aralash proteinopatiyalar ham uchraydi.

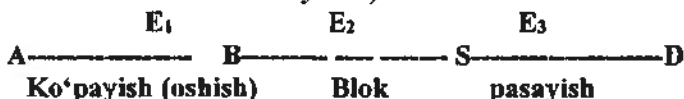
Proteinopatiyalarning tashqi ko'rinishi, ya'ni *manifest belgilari* avvalo oqsilning funksional xususiyatlari qay darajada buzilganligi va ana shu oqsil bajarayotgan vazifa organizmning hujayra faoliyatida qanchalik muhim ahamiyat kasb etishiga bog'liq. Oqsil funksiyasi buzilishining ikkilamchi ko'rinishi hujayra metabolizmini, to'qima,

a'zolarning o'zgarishiga olib keladi va organizmda kasallikka xos bo'lgan simptomlarning va kasal holatning shakllanishiga olib keladi (48-rasm).

Fermentopatiyalarning muhim belgilaridan biri, ferment nosozligi tufayli moddalar o'zgarish zanjirida blok paydo bo'lishidir. Masalan, hujayrada A substratining D moddaga aylanishi zanjirini E_1 , E_2 va E_3 fermentlari ta'minlaydi:



E_2 fermentining nosozligi ana shu o'zgarishlar zanjirini blokirlaydi (to'xtatadi), bu esa blokigacha bo'lgan moddalarning miqdorini oshiradi, blokdan keyingi moddalar miqdorini kamaytiradi (yoki ular umuman hosil bo'lmaydilar):

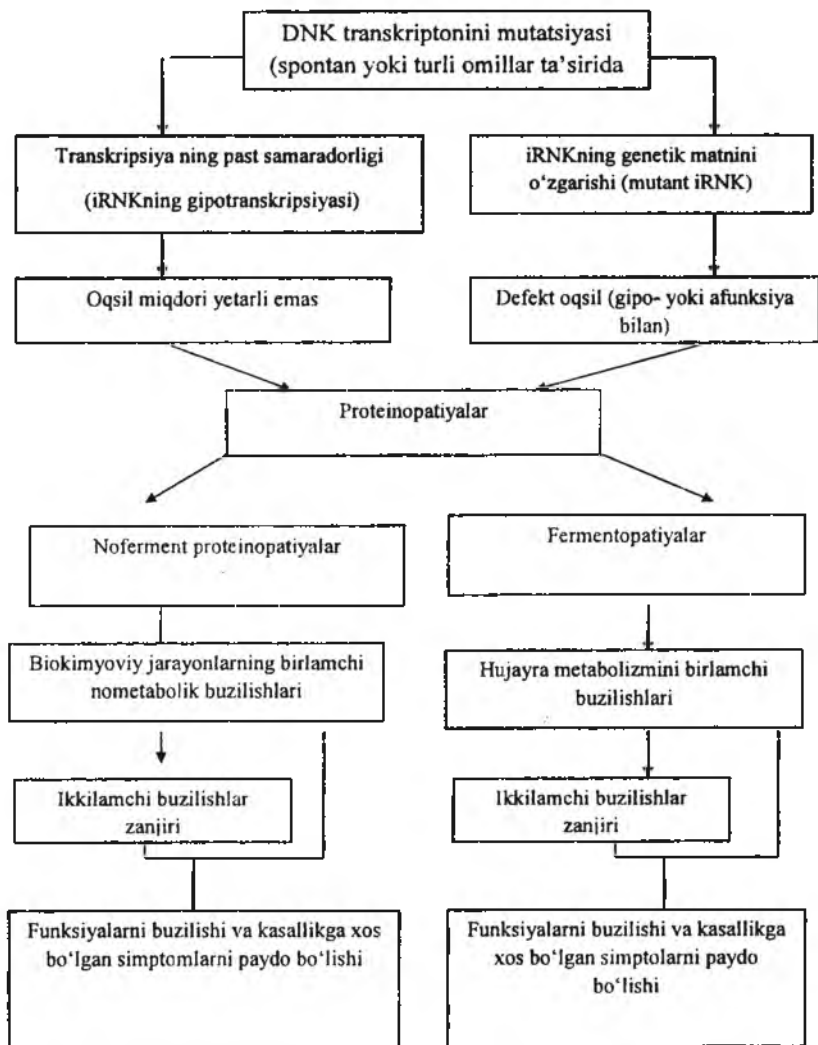


Molekulyar kasallik quyidagi holatlarda rivojlanishi mumkin:

1. Agar E_2 blokadasi natijasida yig'ilgan B modda hujayra uchun zaharli bo'lsa, yoki uning yig'ilib qolgan miqdori shunchalik ko'p bo'lib, hujayraning spetsifik funksiyalarini bajarishiga xalaqit bersa.
2. Agar E_2 fermentining blokadasi natijasida hosil bo'la olmagan S va D moddalar, hujayra faoliyatida nihoyatda muhim ahamiyatga ega bo'lib, boshqa yo'l bilan sintezlana olmaydi.

Boshqa holatlarda yig'ilib qolgan metabolitlar zaharsiz bo'lsa; kimyoviy yo'l bilan moddaning hosil bo'lishi to'xtab qolsa-da, ammo uning defitsiti boshqa yo'llar bilan to'ldirilsa, mazkur fermentopatiya molekulyar kasallikni rivojlanishiga olib kelmaydi va u simptomsiz kechadi, faqatgina tasodifiy tekshiruvda aniqlanishi mumkin.

Endi konkret fermentlarning defekti bilan bog'liq bo'lgan ba'zi molekulyar kasalliklarni ko'rib chiqamiz.



48-rasm. Molekulyar kasalliklarning rivojlanishi

Aminokislotalar almashinuvi fermentopatiyalari

Fenilalanin va tirozin almashinuvi buzilishlari ushbu aminokislotalar almashinuvi bilan bog'liq bo'lgan to'rt xil molekulyar

kasalliklar tez-tez uchrab turadi. Bu kasalliklarning rivojlanish sabablari aminokislotalar almashinuvining turli etaplarida bloklar hosil bo'lishi.

Fenilketonuriya, yoki *fenilpirovinograd oligofreniyasi*, molekulyar kasallik fenilalanin gidroksilaza fermentini defekti bilan bog'liq. Bu kasallikda fenilalaninni tirozinga o'tish reaksiyasi to'xtab qolgan (blokirlangan). Natijada fenilalanin va uning o'zgarish mahsulotlari – fenilpiruvat, fenilaktat va fenilatsetat yig'ilib qoladilar. Bu moddalarning miqdori qonda ko'payadi va siydik bilan ajralib chiqadi. Odatda, kasallik qonda fenilalanin va siydikda fenilpirozum kislotaning ko'payishidan aniqlanadi.

Taxmin qilinishicha, fenilpirozum kislotaning o'zi miya hujayralarini zaharlaydi yoki yig'ilib, nerv tizimining faoliyatida muhim rol o'ynaydigan boshqa birikmalarga (masalan, serotoninga, uning miqdori bu kasallikda kamayadi) ta'sir ko'rsatadi. Natijada shu xastalikka duchor bo'lgan bolalarda og'ir shaklda miya zaifligi (esi pastlik), tutqanoqlar kuzatiladi.

Albinizm bu molekulyar kasallik tirozinaza fermentining defekti bilan bog'liq. Bu fermentopatiyada dioksisfenilalaninni (DOFA) DOFA-xinonga va keyinchalik melanin (qora rang pigmenti) o'tish reaksiyasi buziladi. Melanin teri, soch, ko'z qorachig'ida joylashib, ularning rangini belgilaydi. Albinizmning xarakter belgisi terining kuchsiz pigmentatsiyasi, oq sochlar, qizil rangli ko'z qorachig'i (kapillyarlarning ko'rinib turishidan) kabilardir. Bu holatdagi insonlar oftob nurida kamroq bo'lishlari kerak.

Tirozinemiya – n-gidroksifenilpiruvat oksidaza fermentining defekti bilan bog'liq bo'lgan kasallik. Bu kasallikda gomogentizin kislotaning oldbirikmalardan hosil bo'lmaydi, shu sababli tirozanni va n-gidroksifenilpirozum kislotaning miqdori qonda va siydikda oshadi. Bu fermentopatiyasi bor bolalarda rivojlanishi sekinlashadi.

Alkaptonuriya gomogentizina toksidaza fermentining defekti bilan bog'liq bo'lgan kasallik. Bunda gomogentizin kislotaning to'qimalarda oksidlanish reaksiyasi buziladi, natijada organizm suyuqliklarida uning miqdori oshadi va siydik bilan ajralib chiqishi ham ko'payadi. Kislorod mavjudligida gomogentizin kislota polimerlanib, qora pigment – alkapton hosil bo'ladi va bunday bemorlarning siydigi havoda qorayadi (bolalarning tagligi qora rangga bo'yaladi). Alkapton biologik suyuqliklarda ham hosil bo'lib, to'qimalarda, terida, paylarda,

burun, quloqlar tog'ayida hamda bo'g'imlarda cho'kib ularning faoliyatini buzadi.

Yana bir qator aminokislotalar almashinuvi buzilishi natijasida shakllanadigan fermentopatiyalar mavjud bo'lib, gomosisitonuriya, gistidinemiya, shohlangan aminokislotalar ketonuriyasi kasalliklar shular jumlasidandir. Bundan tashqari, uglevodlar almashinuvi, lipidlar almashinuvi fermentopatiyalari ham uchraydi.

Nofermentli proteinopatiyalar qatoriga *gemoglobinopatiyalar* kiradi. Bunda gemoglobin subbirliklarida genetik defektlar mavjud bo'lgan nofermentli proteinopatiyalarning klassik misoli bo'la oladi. Bunday xastaliklarning ichida keng tarqalgani - "o'roqsimon anemiya". Bu kasallikda gemoglobin (HbS), normal gemoglobin (HbA)dan farqlanadi. Bu farq quyidagilardan iborat: "o'roqsimon anemiya"ga duchor bo'lgan bemorlar gemoglobinidagi β - subbirlik polipeptid zanjirning N-oxiridan oltinchi aminokislota valin joylashgan. Normal gemoglobinda (HbA) shu o'rinda glutamin kislota turadi. Demak, "o'roqsimon anemiya" li bemorlarning β - subbirlikni kodirlovchi strukturaviy genining oltinchi kodogenida tranzitsiyadan iborat bo'lgan mutatsiya yuzaga kelgan. Tranzitsiya timinni adeninga almashinishidan iborat:

	Normada	O'roqsimon anemiya
DNKni 6-kodogeni	-STT-	-SAT-
m-RNKning 6-kodoni	-GAA-	-GUA-

β -subbirlikni N-tomonidan 6-aminokislota glutamin k-ta valin

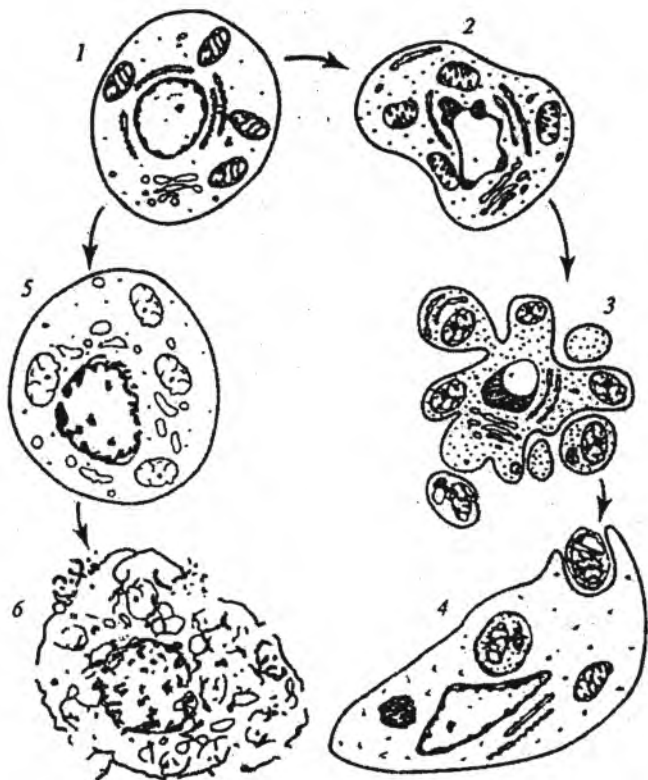
Polipeptid zanjirda aminokislotalar o'rining almashishi gemoglobinning xususiyatlariga ta'sir etadi. Valin nopolyar aminokislota bo'lib, dezoksigemoglobinning eruvchanligini pasaytiradi, shu sabab u kristallsimon struktura hosil qiladi va eritrotsitlar o'roq shakliga o'xshab, mo'rt bo'ladi. Ular kislorod transporti bo'yicha o'z vazifalarini to'laligicha bajara olmaydilar. Bu holat anemiya (kamqonlik)ni rivojlanishiga olib keladi. Oksigemoglobin kislorodini beruvchi kapillyarlarda eritrotsitlar tiqilib qoladi.

X BOB. REJALASHTIRILGAN HUYAYRA O'LIMI (APOPTOZ)

Ko'p hujayrali organizmlarda jumladan, odamlarda ham o'lim rejalashtirilgan. Mazkur jarayon ichki va tashqi omillar ta'sirida (viruslar, toksin, hujayra onkogenlari, DNK-molekulasining jarohatlovchi agentlar va boshqalar) hujayra o'limiga sababchi bo'lsa, apoptoz yoki rejalashtirilgan hujayra o'limi deb ataladi. Misol tariqasida kuzda daraxtlardan barglarni to'kilishini keltirish mumkin. Apoptoz bu zaruriy umumbiologik hodisa bo'lib, o'ganizmni qarigan yoki mutatsiya natijasida hosil bo'lgan zararli hujayralardan xalos bo'lish jarayonidir. Bu tizim hujayralarni proliferatsiyasi va o'limini muvozanat holda ushlab turish, ikkinchidan esa mutatsiyali hujayralarning keyingi avlodni irsiyatiga uzatmasligi uchun zarur bo'lgan biologik faoliyatdir. Hujayra o'limi ikki tomonlama vazifaga ega:

1. Differensirolovchi hujayralarni doimiy miqdorda saqlab turuvchi gomeostli usul bo'lsa;

2. Keyingi avlodni irsiy kasalliklardan saqlovchi vositalardir. Apoptoz organizmning dastlabki differensirlanishi va rivojlanishida namoyon bo'la boshlaydi. A'zolarning embriogenezida jumladan, hujayra va to'qimalarning yangilanishi va almashinuvida, a'zolarning vaqtinchalik rezorbsiyasida rejalashtirilgan hujayra o'limini kuzatish mumkin. Shakllangan organizmlarda va katta yoshdagilarda apoptoz mitozga komplementar holda faoliyat ko'rsatadi. Rejalashtirilgan o'lim hujayraning populyatsiyasida regulyatorlik vazifani bajaradi. Jumladan, kasallangan limfositlar apoptoz tufayli yo'qotiladi. Bir vaqtning o'zida mazkur jarayon genetik kasallanib, rakli hujayralarni ham zararsizlantirib turadi. Hujayra o'limiga viruslar ham sababchi bo'lishi mumkin. Ayrim viruslarning genlari antiapoptoz oqsillarning sinteziga va ularning faolligiga ta'sir qiladi. Shunday qilib, apoptoz jarayoni onkogenez va viruslarning patogeneziga bevosita aloqador ekanligi aniqlangan.



49-rasm. Nekrozidagi hujayraning strukturaviy (chapda) va apoptoz (o'ngda) jarayonidagi o'zgarishlar (V. Samuilov, 2000).

1-intaktli hujayra; 2–yadrodagi xromatinning agregatsiyasi; 3–yadroning fragmentatsiyasi va apoptozli zarrachalarning fagositosi; 5–xromatinning kondensatsiyasi va sitoplazmatik strukturalarning degradatsiyasi; 6–membrananing buzilishi va hujayra o'limi.

Sitologik apoptoz hujayra nekrozidan keskin farq qiladi. Hujayra nekroziga sabab bo'lgan omillar fizikaviy yoki kimyoviy (terilarning kuyganligi, muzlab qolishi, zaharlanish, gipoksiya va boshqalar) bo'lishi mumkin. Nekrozda hujayra shishib, sitoplazmatik va ichki membranalarning strukturalari o'zgaradi. Mazkur patologiyada

lizosomadagi fermentlar suyuqlikka chiqib, hujayralarni lizisiga – o‘limiga sababchi bo‘ladi (49-rasm). Nekroz aksariyat, organizmlarning shamollashidan bo‘lib, bunday omillar apoptozga sababchi bo‘lmaydi.

Nekrozdan farqli o‘laroq, apoptozda xromatin destruktiviyaga uchrab, hujayra hajmi qisqarib, yadrosi esa fragmentlarga bo‘linib ketadi. Apoptozda hujayra har xil fragmentlarga ajralib apoptozli zarrachalar hosil bo‘ladi. Hosil bo‘lgan zarrachalarni makrofaglar tezda buzib tashlaydi. Apoptozda nukleosomalaridagi DNK fragmentlarini parchalanishi natijasida hujayra membranasining buzilishiga sababchi bo‘ladi. Apoptoz molekulyar nuqtai nazardan, ko‘p bosqichli (kaskadli) jarayon bo‘lib, boshlanishda maxsus signalni qabul qilib, hujayra molekularini litik fermentlar (proteaza, nukleaza va boshqalar) ta‘sirida destruktiviyasi bilan yakunlanadi. Maxsus retseptorlar orqali signal qabul qilinib, vositachi (adapter, messenjerlar) molekular yordamida yadroga yetkazilgandan so‘ng, genlarning ekspressiyasi tufayli apoptoz boshlanadi.

Hozirgi kunda apoptoz jarayonida faol qatnashuvchi to‘rt xil oqsil guruhlari aniqlanib, ular ko‘p funksiyali hisoblanadi: a) alohidagi proteolitik fermentlar (kaspazalar); b) kaspazalar faoliyatini nazorat qiluvchi adapterli osillar; v) nekroza shishlarni retseptorida joylashgan superoilali oqsillar (TNF); g) Bcl-2 oilasiga mansub oqsillar.

Hayvon va odam hujayrasida apoptozning boshlanishi kaspazalarning faollanishiga bog‘liq. Sutemizuvchi hayvonlarda 14 xil kaspazalar aniqlangan. Kaspazalar sintezlanish jarayonida prosessing bosqichlaridan o‘tib faol, effektorli kaspazalarga aylanadi. Faollangan kaspaza normal hujayrani qaytarilmaydigan apoptoz holatiga sababchi bo‘ladi. Kaspazalar ayniqsa, effektorlilari hujayradagi hayotiy muhim oqsillarni parchalab faolligini yo‘qotadi. Jumladan, DNK reparatsiyada ishtirok etuvchi fermentlar ham ingibirlanadi. Kaspazalarni ta‘sir qiluvchi mishenlaridan (nishonlaridan) biri poli-(ADF-ribozo)-polimeraza fermenti bo‘lib, bu enzim DNKning transkripsiyasi va reparatsiyasida qatnashadi. Normal hujayrada DNK-aza CAD (caspase – actived DNA-ase) ingibitor DFF (DNA trag – mentation factor) birgalikda nofaol holatda bo‘ladi. Apoptoz jarayonida kaspaza ta‘sirida DFF parchalanishi natijasida faol endonuleazali CAD ozod bo‘ladi. Mazkur ferment ta‘sirida nukleosomalaridagi DNK ning linkorli qismlarida uzilishlar bo‘lib, DNK fragmentlari yoki nukleosimli zarrachalar hosil bo‘ladi.

Hujayrada apoptoz xabarini qabul qiluvchi retseptorlar bo'lib, ular maxsus ligandlardan (induktorlardan) iborat. Jumladan, retseptor Fas alohidagi ligand (ligand FasI – transmembranali ligand bo'lib, sitotoksik hujayra T-killerlar) bilan bog'langandan so'ng, hujayra o'limi faollashib ketadi. Bu jarayon viruslarning ta'siridan so'ng namoyon bo'ladi. Omil bo'lmish FasI ligandalar oilasiga mansub bo'lib, nekrozli shishlarni TNF (tumor necrosis factor) sababchisidir.

Transmembranali oqsillar TNF ning retseptorlari bo'lib, ular o'zlarining domenlari orqali apoptozning induktorlari bo'lmish trimerli ligandlar bilan bog'lanadilar. Mazkur kompleksning sitoplazmatik bo'limlari apoptozga sababchi kaskadlar bilan birlashadi.

Fas retseptorni SD-95 (cell death – hujayra o'limi) deb ham ataladi, bunday oqsillarning domenlari adaptorli molekulalar bilan o'zaro munosabatda bo'ladilar. Bular o'z navbatida kaspaza fermentlarining effektorlari hamdir. Kaspazalarning faollanishida bir necha qismli agregatlar hosil bo'lib, ularni apoptosomalar yoki apoptozli shaperonlar deyiladi.

Yuqoridan ko'rinib turibdiki, apoptoz jarayonida bir nechta genlar ishtirok etadi. Apoptoz jarayonining bir necha marta nematodlarda kuzatilgan. Ularning rivojlanishida 1090 somatik hujayralardan tabiiy holatda 131 tasi halok bo'lgan. Bunday jarayonlar yuqori organizmlarda ham sodir bo'ladi.

Apoptoz jarayoni mitoxondriyalarning jiddiy strukturali o'zgarishigacha ham sababchi bo'ladi. Ularning ichki membranalarida teshiklar paydo bo'lib, matrikslarning shishib ketishi tashqi membranalarining buzilishiga olib keladi. Faol bo'lgan kislorod molekulalari (O_2 , OH lar) kuchli apoptozning induktorlari hisoblanadi. Mitoxondriyalarning tashqi membranasini buzilgandan so'ng, bir qator apoptogenli omillar tashqariga chiqadi. Jumladan, ularga sitoxrom C, flavonoprotein AIF (apoptosis inducing factor) va bir qator prokaspazalar kiradi. Akademik V.P.Skulachyovning fikricha, «Mitoxondriyalar hujayraning «termoyadroviy stantsiyalari» bo'lib, faqat energiya bilan ta'minlash bilan bir qatorda ma'lum sharoitlarda o'limga ham sababchi bo'ladi».

Apoptoz jarayoni ko'p hollarda ikkita tizim orqali amalga oshadi. Birinchidan, plazmatik membranalarining retseptorlari bo'lsa, ikkinchidan mitoxondriyal apoptogenlar bilan birgalikdagi faoliyatlari hujayraning o'limiga sababchi bo'ladi.

DNK molekulasida jarohatlangan, hujayrada maxsus oqsil p-53 miqdori ko'payib, bu jarayon hujayra bo'linishining to'xtatilishiga yoki apoptozga sababchi bo'ladi. Ushbu oqsil sutemizuvchilarda har qanday shishga kurashuvchi antionkogenli oqsil hisoblanadi. Aksariyat, rakli hujayralarning 50% da p-53 oqsilning geni inaktivlangan holda bo'ladi. Demak, DNK molekulasini mutatsiyaga sabab bo'luvchi omillar ta'sir qilinsa hujayrada p-53 oqsilga bog'liq genlarning induksiyasi tezlashib, p-53 oqsilni to'planishiga sababchi bo'ladi. Shunday qilib, oqsil p-53 DNK reparatsiyasini tezlashtirib, organizmni mutatsiyadan himoya qiladi. Ta'kidlash lozimki, oqsil p-53 transkripsiya omili va bir qator genlarning faollanishida ishtirok etishi aniqlangan.

Taxmin qilinishicha, genom o'rtacha zararlangan bo'lsa p-53 oqsilning ishtirokida hujayraning bo'linishi to'xtatiladi. Shunday holatda DNKning reparatsiyasi bo'lib, hujayra navbatdagi replikatsiyasi va mitoz bo'linishi davom etishi mumkin. A'zoning genomi to'liq, har tomonlama zararlangan bo'lib, DNK reparatsiyasi samara bermasa, u holda kaspaza kaskadlari faollanib hujayra o'limga mahkum bo'ladi.

Oqsil p-53 ning hujayrada normal faoliyatini davom ettirishda unga salbiy ta'sir qiluvchi omillardan biri, bu onkogenli viruslar ekanligi aniqlangan. Onkogenli viruslar ta'sirida apoptoz tizimi buzilib, hujayra bo'linishining boshqarilishi ham ishdan chiqib, u to'xtovsiz bo'lina boshlaydi.

NAZORAT SAVOLLARI

1. Apoptozning biologik ahamiyati.
2. Hujayra o'limiga sababchi bo'lgan omillar.
3. Apoptozning hujayra nekrozidan farqlari.
4. Apoptozni boshlovchi kaskadli omillar.
5. Kaspaza fermentlarini faollantiruvchi omillar.
6. Apoptoz jarayonida mitoxondriyalarda qanday o'zgarishlar bo'ladi.
7. Hujayrada apoptozga qarshi kurashuvchi oqsillar.
8. Apoptik hujayrani rak hujayralariga aylanish sabablari.

TEST SAVOLLARI

1. Hujayra o'limi tabiiy holmi yoki tasodifan bo'ladimi?

- A. Tasodifan paydo bo'ladi;
- B. Rejalashtirilgan, tabiiy hol;*
- S. Hujayra o'lmaydi to'xtovsiz bo'linaveradi;
- D. RNK shakllansa hujayra o'ladi.

2. Apoptoz hujayra uchun...

- A. Foydali;*
- B. Zararli;
- S. ahamiyatsiz;
- D. Hujayra nekroziga yordam beradi.

3. Apoptoz va hujayra nekrozi bir xilmi?

- A. Ikkala jarayon bir xil;
- B. Apoptoz nekrozdan farq qiladi;*
- S. Apoptik va rakli hujayra bir xil;
- D. Ikkala hujayra anomaliyasida rak paydo bo'ladi.

4. Apoptoz mitoxondriya strukturasi ta'sir etadimi?

- A. Apoptoz mitoxondriyaga ta'sir qilmaydi;
- B. Apoptoz mitoxondriyaning strukturasi buzib yuboradi;*
- S. Apoptoz mitoxondriyani hujayra tashqarisiga chiqaradi;
- D. Apoptoz mitoxondriyadagi oksidlanishli-fosforlanishni qisman pasaytiradi.

5. Hujayra o'limiga mitoxondriya sababchi bo'ladimi?

- A. Sababchi bo'lmaydi;
- B. Mitoxondriya faqat energiya ishlab chiqaradi;
- S. Mitoxondriya hujayra o'limiga ham sababchi bo'lishi mumkin;*
- D. Mitoxondriya DNK si jarohatlanmaydi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR:

1. То'рақулов Ҳ.Х. Биохимиya, –Т.: О'zbekiston, 1996.
2. Valixanov M.N. Biokimyo. –Т.: Universitet, 2008.
3. Колман Я., Рём К.Г. Наглядная биохимия. –М.: Мир, 2000.
4. Ленинджер А. Основы биохимии. –М.: Мир, 1985. Т.1.
5. Ленинджер А. Основы биохимии. –М.: Мир, 1985. Т.2.
6. Ленинджер А. Основы биохимии. –М.: Мир, 1985. Т.3.
7. Филиппович Й.Б. Основы биохимии. –М.: Аграр, 1999.
8. Берёзов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия. 1998.
9. Мецлер Д. Биохимия. Том 1. –М.: Мир, 1980.
10. Мецлер Д. Биохимия. Том 2. –М.: Мир, 1980.
11. Мецлер Д. Биохимия. Том 3. –М.: Мир, 1980.
12. Кнорре Д.Г., Мизина С.Д. Биологическая химия. –М.: Высшая школа, 2000.
13. Комов В.П., Шведова В.Н. Биохимия. –М.: Дрофа, 2008.
14. Конищев А.С. Молекулярная биология. –М.: АСАДЭМА, 2005.
15. Северин Е.С.. Биохимия. –М.: ГЭОТАР-МЭД, 2004.
16. Спириин А.С. Молекулярная биология: Структура и биосинтез нуклеиновых кислот. –М.: Высшая школа, 1990.
17. Спириин А.С. Молекулярная биология: Структура и биосинтез белка. –М.: Высшая школа, 1986.
18. Алберц Б., Брей Д. и др. Молекулярная биология клетки. –М.: Мир, 1994.
19. Проскурина И.К. Биохимия, –М.: ВЛАДОС ПРЕСС, 2001.
20. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. –М.: Наука, 2003.
21. Мушхамбаров Н.Н., Кузнецов С.Л. Молекулярная биология. –М.: ГЭОТАР-МЭД, 2007.

MUNDARIJA

	Kirish	3
I BOB	MOLEKULAR BIOLOGIYANING METODOLOGIYASI	9
II BOB	OQSILLAR	20
2.1	Oqsillarning aminokislota tarkibi	20
2.2	Peptidlar	25
2.3	Oqsil molekulasining strukturaviy tuzilishi	28
2.4	Oqsil molekulasining birlamchi strukturasi	29
2.5	Oqsillarning ikkilamchi strukturasi	34
2.6	Domenlar	39
2.7	Oqsillarning uchlamchi strukturasi	42
2.8	Oqsillarning to'rtlamchi strukturasi	45
III BOB	NUKLEIN KISLOTALAR	61
3.1	Nuklein kislotalarning kimyoviy tarkibi	62
3.2	Nukleozid va nukleotidlar	66
3.3	Nuklein kislotalarning tuzilishi	68
3.4	Nuklein kislotalardagi nukleotidlar qatorini aniqlash	69
3.5	Nuklein kislotalardagi komponentlarning konformatsiyalari	70
3.6	DNKning birlamchi strukturasi	71
3.7	DNKning ikkilamchi strukturasi	73
3.8	Nuklein kislotalar tarkibidagi geterosiklik azot asoslarining o'zaro ta'siri	75
3.9	DNK molekulasining polimorfizmi	77
3.10	DNK strukturasi xillari	81
3.11	RNK molekulasining struktura va funksiyalari	83
3.12	Transport RNK	86
3.13	Ribosom RNK	87
3.14	"RNK li dunyoning" konsepsiyasi	92
IV BOB	DNK REPLIKATSIYASI	101
4.1	Prokariot organizmlardagi replikasiya	105
4.2	Eukariotlardagi replikasiya	110
4.3	Telomeralar	111
4.4	DNK reparatsiyasi	113

4.5	DNK rekombinatsiyasi	118
V BOB	DNK TRANSKRIPSIYASI	120
5.1	RNK molekulasi ning proessing i va splaying i	128
5.2	Teskari transkripsiya	132
VI BOB	PROKARIOT VA EUKARIOT GENLARINING STRUKTURASI	135
6.1	Eukariot genlarning strukturasi	138
VII BOB	OQSILLAR BIOSINTEZI (TRANSLYATSIYA)	146
7.1	Aminokislotalarning faollashuvi va rekognitsiyasi . .	147
7.2	Genetik kod	150
7.3	Translyatsiyaning initsiatsiyasi	153
7.4	Polipeptid zanjirining elongatsiyasi	158
7.5	Oqsil sintezi uchun sarflanadigan energiya miqdori .	164
7.6	Folding va polipeptid zanjirining buzilishi	167
7.7	Oqsil sintezining boshqarilishi	169
VIII BOB	HUJAYRAVIY VA MOLEKULAR BIOMUHANDISLIKNING ASOSLARI	173
IX BOB	REJALASHTIRILGAN HUJAYRA O'LIMI (APOPTOZ)	196
	Foydalanilgan adabiyotlar	202

KBK 84.12.(5 O'zb) 2
M 45
UO'K: 168 (68+4) 12.4

ISBN 978-9943-381-05-6

**M.N.VALIXANOV, S.N.DOLIMOVA, G.UMAROVA,
P.MIRXAMIDOVA**

BIOLOGIK KIMYO VA MOLEKULAR BIOLOGIYA
(2-QISM. MOLEKULAR BIOLOGIYA)

“NAVRO‘Z” nashriyoti
Nashriyot litsenziyasi № AI 170. 23.12.2009 y.
Toshkent sh. A.Temur 19.

Adadi 100 nusxa. Hajmi 12,75 b/t.
“Times New Roman” garniturasida. Format 60x84 ¹/₁₆
Nizomiy nomidagi TDPU bosmaxonasida nashr qilindi.
Toshkent sh., Yusuf Xos Hojib 103.

