

Алматинский Технологический Университет

«Теломеры. Теломеразная активность»

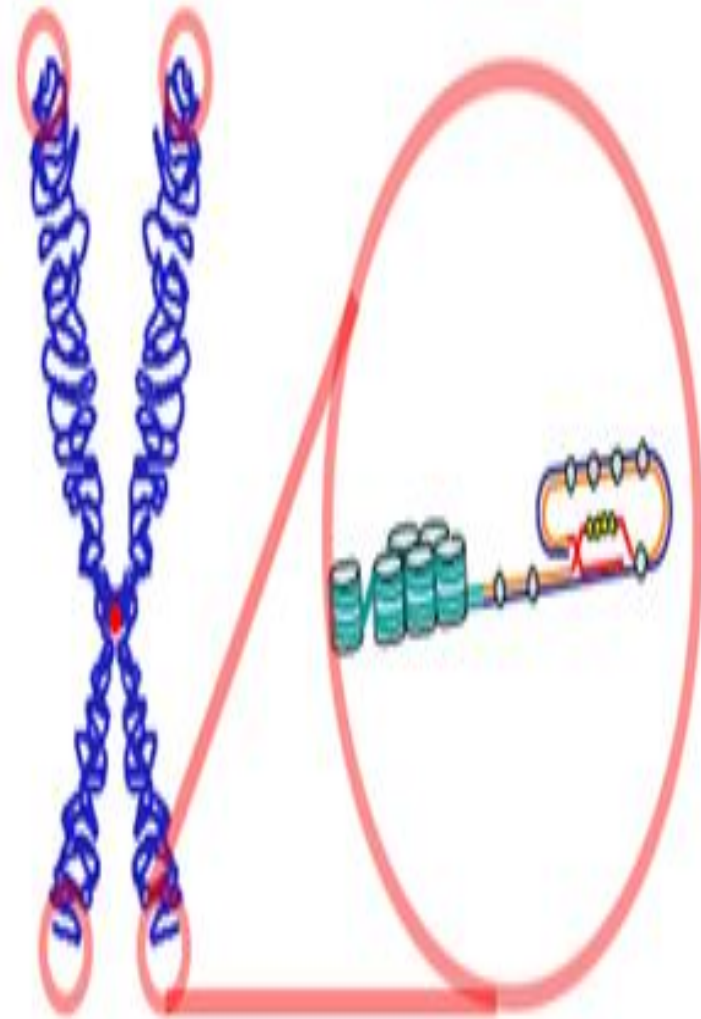
Выполнила: Салихова Я.

Проверила: Нугманова Н. И.

Алматы – 2015г.

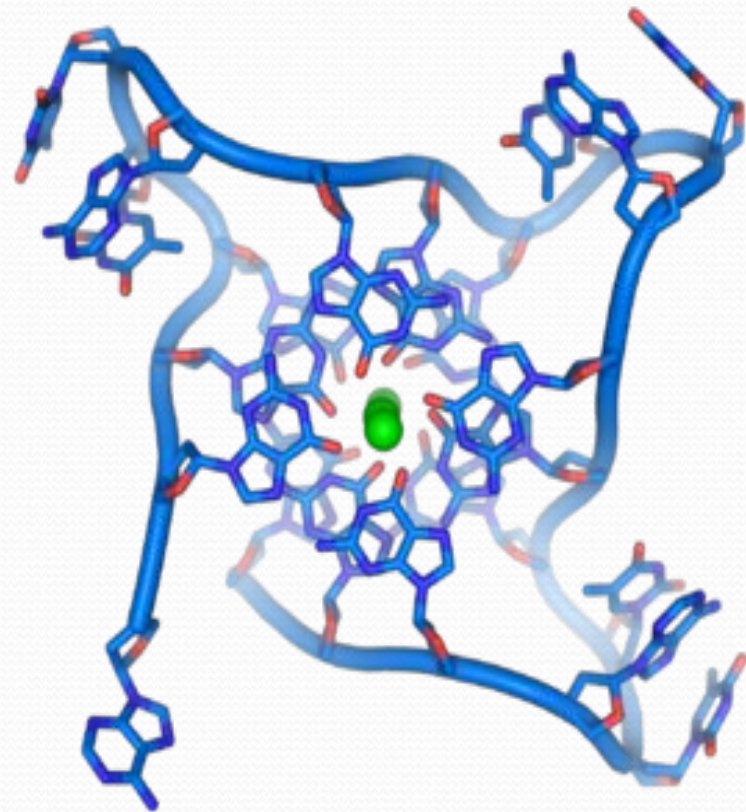
ТЕЛОМЕРЫ

- Существование специальных структур на концах хромосом было постулировано в 1938 году классиками генетики, лауреатами Нобелевской премии **Барбарой Мак-Клинток** и **Германом Мёллером**. Независимо друг от друга они обнаружили, что фрагментация хромосом (под действием рентгеновского облучения) появление у них дополнительных концов ведут к хромосомным перестройкам и дегенерации хромосом.
- В сохранности оставались лишь области хромосом, прилегающие к их естественным концам. Лишенные концевых теломер, хромосомы начинают сливаться с большой частотой, что ведет к тяжелым генетическим аномалиям. Следовательно, заключили они, естественные концы линейных хромосом защищены специальными структурами.
- В **1932 Г. Мюллер** предложил называть их теломерами (от греч. телос - конец и мерос - часть).
- Хромосома имеет две теломеры.
- У человека теломеры содержат единственный повтор GGGTTA.



Строение теломер

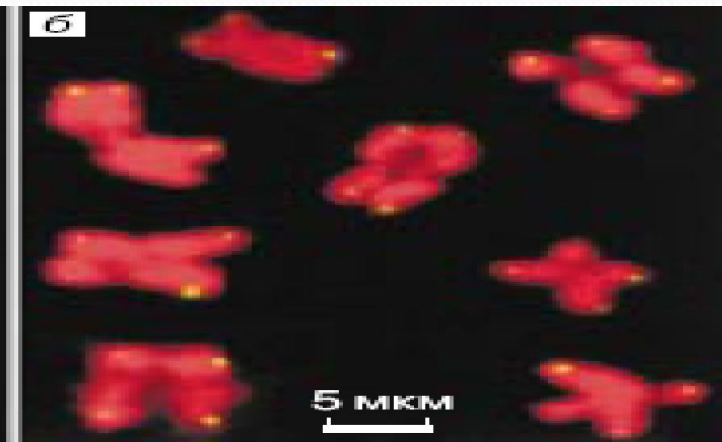
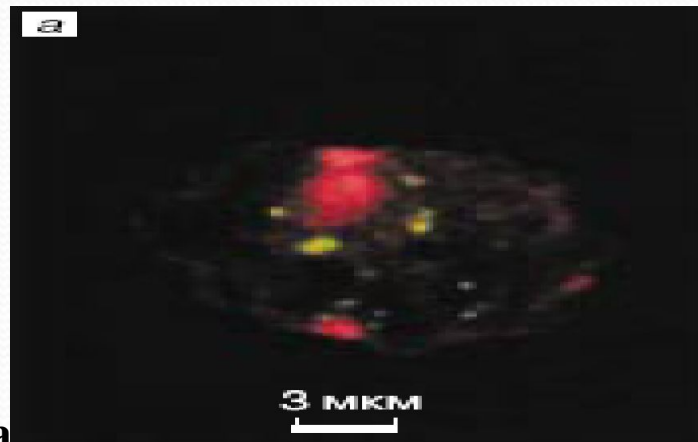
- В клетках человека теломеры обычно представлены *одноцепочечной ДНК* и состоят из несколько тысяч повторяющихся единиц *последовательности ТТАГГТ*. Эти последовательности с высоким содержанием *гуанина* стабилизируют концы хромосом, формируя очень необычные структуры, называемые
- *G-квадруплексами* и состоящие из четырёх, а не двух взаимодействующих оснований. Четыре гуаниновых основания, все атомы которых находятся в одной плоскости, образуют пластинку, стабилизированную водородными связями между основаниями и хелатированием в центре неё иона металла (чаще всего калия). Эти пластинки располагаются стопкой друг над другом



Структура теломер. Зелёным цветом показан ион металла, хелатированный в центре структуры

Функции

- Основная функция этих участков — поддержание целостности концов хромосом;
- Теломера содержит специальные последовательности ДНК, обеспечивающие точную репликацию хромосом;
- Кроме своей роли в репликации и кэпировании хромосом теломеры, участвуют в мейотическом спаривании хромосом, мейотической и митотической сегрегации хромосом и в организации ядра;
- Ответственны за прикрепление хромосом к ядерным матриксом;



- Теломеры также за предотвращают активацию системы репарации.

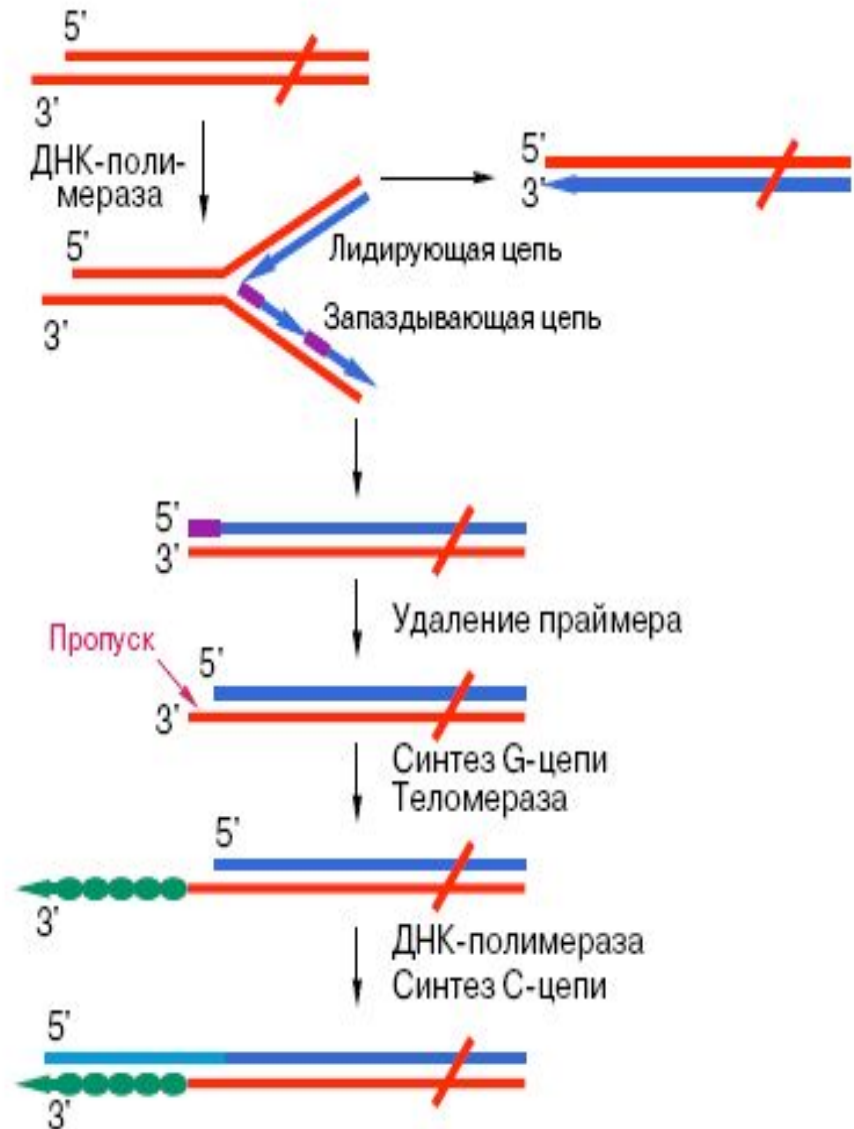
ДНК-полимеразы, синтезируя дочернюю цепь ДНК, прочитывают родительскую цепь в направлении от ее 3'-конца к 5'-концу. Соответственно дочерняя цепь синтезируется в направлении 5' 3'. В противоположном направлении синтез цепи ДНК фермент катализировать не может.

ДНК-полимераза начинает синтез только со специального РНК-праймера - короткой РНК-затравки, комплементарной ДНК.

После окончания синтеза ДНК РНК-праймеры удаляются, а пропуски в одной из дочерних цепей ДНК заполняются ДНК-полимеразой. Однако на 3'-конце ДНК такой пропуск заполнить быть не может, и поэтому 3'-концевые участки ДНК остаются односторонними, а их 5'-концевые участки - недореплицированными.

Отсюда ясно, что каждый раунд репликации хромосом будет приводить к их укорочению.

Понятно, что прежде всего должна сокращаться длина теломерной ДНК.



Гипотеза А.М. Оловникова

- Первым на проблему "концевой недорепликации ДНК" обратил внимание А. М. Оловников в 1971 году.
- Он высказал гипотезу о том, что потеря концевых последовательностей ДНК вследствие их недорепликации ведет к старению клетки.
- Иными словами, предполагалось, что процесс укорочения теломер и есть тот часовой механизм, который определяет репликативный потенциал "смертной" клетки, и когда длина теломер становится угрожающе короткой, этот механизм предотвращает дальнейшее деление клетки.
- А.М. Оловников предположил также, что в нестареющих клетках (а к ним кроме раковых относятся зародышевые, стволовые и другие генеративные клетки) должна существовать специализированная ферментативная система, которая контролирует и поддерживает длину теломерной ДНК.

Теломераза

Гипотеза А.М. Оловникова нашла убедительное подтверждение в последующие годы.

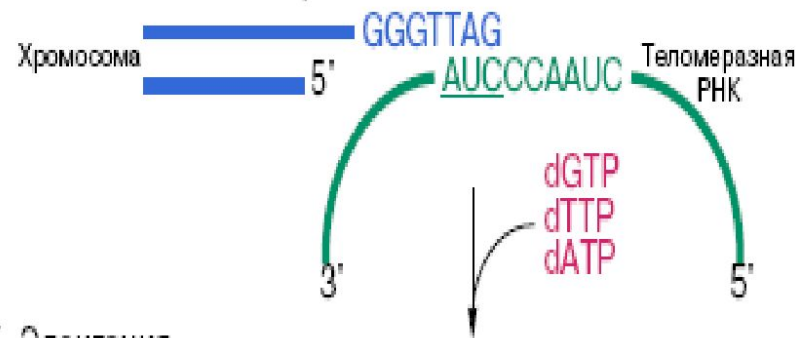
- Во-первых, было установлено, что теломеры нормальных (то есть обреченных на старение) клеток действительно укорачиваются на 50-60 нуклеотидных звеньев при каждом клеточном делении.
- Во-вторых, в 1984 году Э. Блэкберн и Э. Грайдер выделили фермент, который с помощью механизма, отличного от механизма реакций, лежащих в основе репликации ДНК, синтезирует теломерную ДНК. Этот фермент был назван *теломеразой*

Теломеразы являются рибонуклеиновыми ферментами. РНК-компонент теломераз содержит короткий район (матрицу), комплементарный одному повтору G-богатой цепи теломерной ДНК.

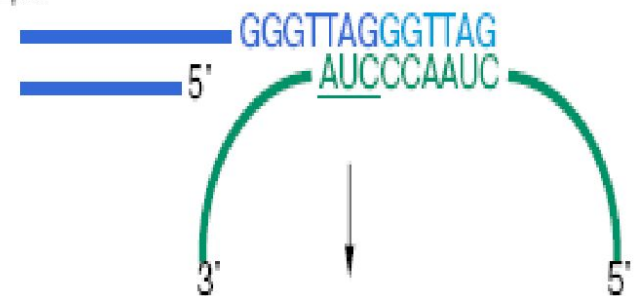
Механизм действия теломераз

- Повторное копирование матрицы, включающее этап элонгации, когда дезоксирибонуклеотиды последовательно добавляются к 3'-концу G-богатой цепи теломеры,
- и этап транслокации фермента на конец новообразованной цепи.
- В результате действия теломеразы образуется достаточно длинный 3'-конец, по которому затем достраивается комплементарная цепь. В итоге теломера становится длиннее.

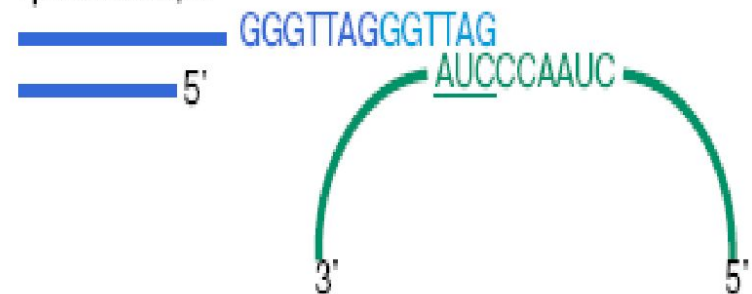
а Связывание теломеры



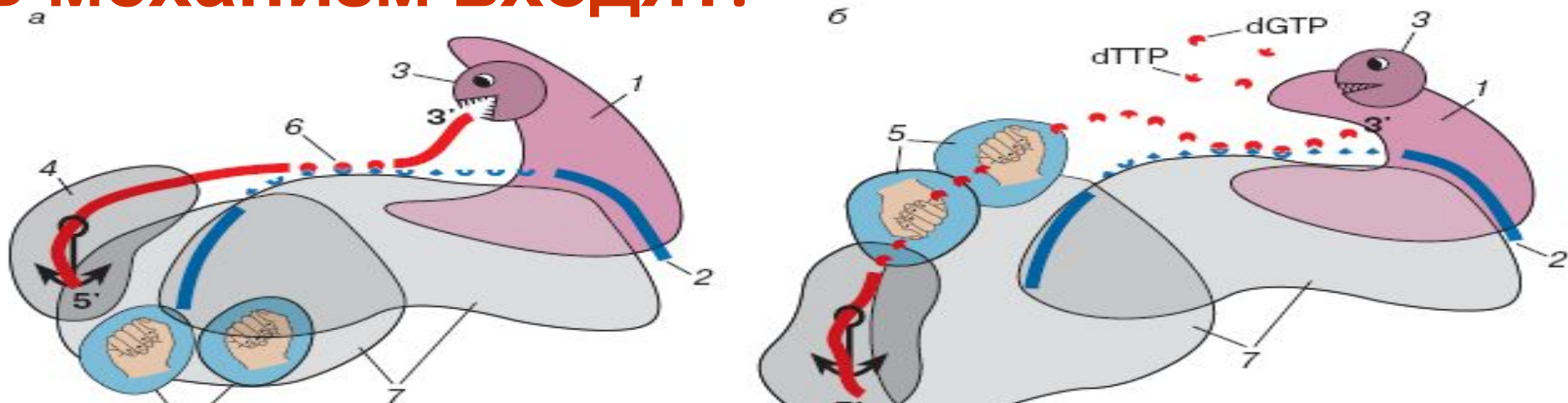
б Элонгация



в Транслокация



В механизм входят:



а-Нуклеазная субъединица (3) теломеразы «объедает» 3'-конец ДНК, превращая его в праймер для ДНК-полимеразной реакции; б- синтез ДНК-повтора на РНК-матрице.

- (1) обратная транскриптаза;
- (2) теломеразная РНК;
- (3) нуклеаза, отщепляет от 3'-конца теломерной ДНК один за другим несколько нуклеотидов до тех пор, пока на этом конце не окажется последовательность, комплементарная нужному участку матричного сегмента теломеразной РНК;
- субъединица(4), отвечающая за поиск и связывание 3'-конца хромосомы (выполняющая якорную функцию);
- субъединицы(5), связывающие продукт реакции (однотяжевую ДНК);
- (6) комплементарный РНК-ДНК комплекс.

Не обходимо отметить, что теломераза синтезирует лишь небольшой участок теломеры, утрачиваемый вследствие концевой репликации.

Основная же часть теломерной ДНК реплицируется путем обычного синтеза ведущей и отстающей цепей с помощью ДНК-полимеразы.

Теломеразная активность

- Теломераза добавляет особые повторяющиеся последовательности ДНК к 3'-концу цепи ДНК на участках теломер.
- Длина теломерных участков хромосом увеличивается или сохраняется на постоянном уровне, компенсируя таким образом концевую недорепликацию и позволяя клетке делиться неограниченно долго.
- РНК-компонент экспрессируется на постоянном уровне практически во всех клетках, и для индуцирования теломеразной активности необходима экспрессия белкового компонента, названного поэтому *каталитическим компонентом теломеразы*.
- Искусственно индуцированная экспрессия гена каталитического компонента теломеразы, делает клеточную культуру *иммортальной* (бессмертной), т.е. способной делиться неограниченно долго, отменяя тем самым для культуры предел Хейфлика.
- Теломераза экспрессируется в *стволовых, половых* и некоторых других типах клеток организма, которым необходимо постоянно делиться для функционирования определённых тканей.
- Клетки 85 % *раковых опухолей* обладают теломеразной активностью.

Теломеразная активность

соматических клеток

- В подавляющем большинстве соматических клеток человека на стадии раннего эмбриогенеза происходит **выключение гена** ее каталитической субъединицы (обратной транскриптазы), кодирующего теломеразу.
- Тем самым инициируется процесс прогрессивного укорочения теломер, или так называемого "**репликативного**" старения.
- Другие же составляющие теломеразы, включая теломеразную РНК, образуются в этих клетках, хотя и в меньших количествах, чем в их "**бессмертных**" прародителях, но постоянно (или, как говорят, **конститутивно**).



Теломеразная активность раковых клеток

- Клетки большинства раковых опухолей характеризуются достаточно высокой активностью теломеразы, которая поддерживает длину теломер на постоянном уровне.
- Этот уровень заметно ниже, чем, например, у эмбриональных клеток, но он достаточен, чтобы обеспечить безграничное деление раковых клеток в культуре.
- Сравнительно небольшая длина теломер у большинства раковых клеток наводит на мысль о том, что они происходят из нормальных клеток, достигших предкризисного состояния.
- Это состояние характеризуется нарушением регуляции многих биохимических реакций. В таких клетках происходят многочисленные хромосомные перестройки, которые в том числе ведут и к злокачественной трансформации.
- Большинство этих клеток погибают, но в части из них в результате случайных мутаций может активироваться постоянная экспрессия генов теломеразы, которая будет поддерживать длину теломер на уровне, необходимом и достаточном для их функционирования.

Вывод

- Какие же практические выводы следуют из того, что на сегодняшний день удалось узнать о связи между активностью теломеразы, раковым ростом и старением клеток.
- Казалось бы, они лежат на поверхности: не хочешь стареть - активируй теломеразу; хочешь убить раковую опухоль - убей в ней сначала теломеразу.
- Процесс старения не только организма, но и клетки - это исключительно сложный комплекс изменений во множестве биохимических реакций, и его вряд ли можно повернуть вспять, воздействуя только на какую-то одну из них.
- В то же время существуют вполне реальные планы активировать теломеразу в клетках кожи, которую пересаживают пациентам с сильными ожогами, и тем самым активировать их рост.
- Что же касается разработки методов избирательного подавления теломеразной активности в раковых опухолях, то сейчас это важное направление в поиске новых средств борьбы со злокачественными заболеваниями. Пока большинство работ связано с испытанием ингибиторов обратных транскриптаз (каталитических субъединиц теломераз).
- Изучение тонкой структуры теломер и механизма действия теломераз находится еще только в начальной стадии. Однако они привлекают к себе огромный интерес исследователей, работающих в самых разных областях биологии и медицины, и здесь уже в ближайшее время можно ждать новых интересных открытий.

Список использованной литературы

- 1. Альбертс Б., Брей Б., Льюис Дж. и др. Молекулярная биология клетки. М.: Мир, 1999. Т. 1-3.
- 2. Теломера, теломераза, рак и старение // Биохимия. 2003. Т. 62.
- 3. <http://www.pereplet.ru/obrazovanie/stsoros/678.html>
Егоров Е.Е., Дашинимаев Э.Б., Молдавер М.В., Вишнякова Х.С., Терехов С. М., Чеглаков И.Б., Ярыгин К.Н., Антонова Г.А., Корочкин Л.И., Зеленин А.В. Иммуортализация различных клеток человека с помощью введения гена каталитического компонента теломеразы // Всероссийская конференция «Перспективы фундаментальной геронтологии». Санкт-Петербург, 2006. Тезисы докладов. С. 38-39.
- 4. Дашинимаев Э.Б., Егоров Е.Е., Сабурин И.Н., Вишнякова Х.С. Иммуортализация эмбриональных нейральных стволовых клеток человека с помощью введения гена каталитического компонента теломеразы // 50-ая научная конференция МФТИ «Современные проблемы фундаментальных и прикладных наук». Москва-Долгопрудный, 2007. Тезисы докладов. С. 56 -57.