



ӘЛ-ФАРАБИ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ УНИВЕРСИТЕТІ
БИОЛОГИЯ ЖӘНЕ БИОТЕХНОЛОГИЯ ФАКУЛЬТЕТІ
МОЛЕКУЛАЛЫҚ БИОЛОГИЯ ЖӘНЕ ГЕНЕТИКА
КАФЕДРАСЫ



Дәріс 7.

**Геннің құрылысы және транскрипцияның молекулалық
механизмі. Транскрипция процесінің ферментативтік
аппараты.**

Лектор: к.б.н., Алтыбаева Н.А.

Дәрістің мақсаты:

Ген құрылымының ұйымдасуын, транскрипция процесінің ферментативтік және реттеуші сатыларын терең талдау, РНҚ синтезінің дәлдігін түсіндіру.

Қарастырылатын сұрақтар:

1. Геннің құрылымдық элементтері: промотор, экзон, интрон.
2. РНҚ-полимераза­лардың түрлері мен функциялары.
3. Транскрипция сатылары: инициация, элонгация, терминация.
4. Транскрипцияны реттейтін факторлар.
5. Транскрипция мен репликацияның салыстырмалы талдауы.

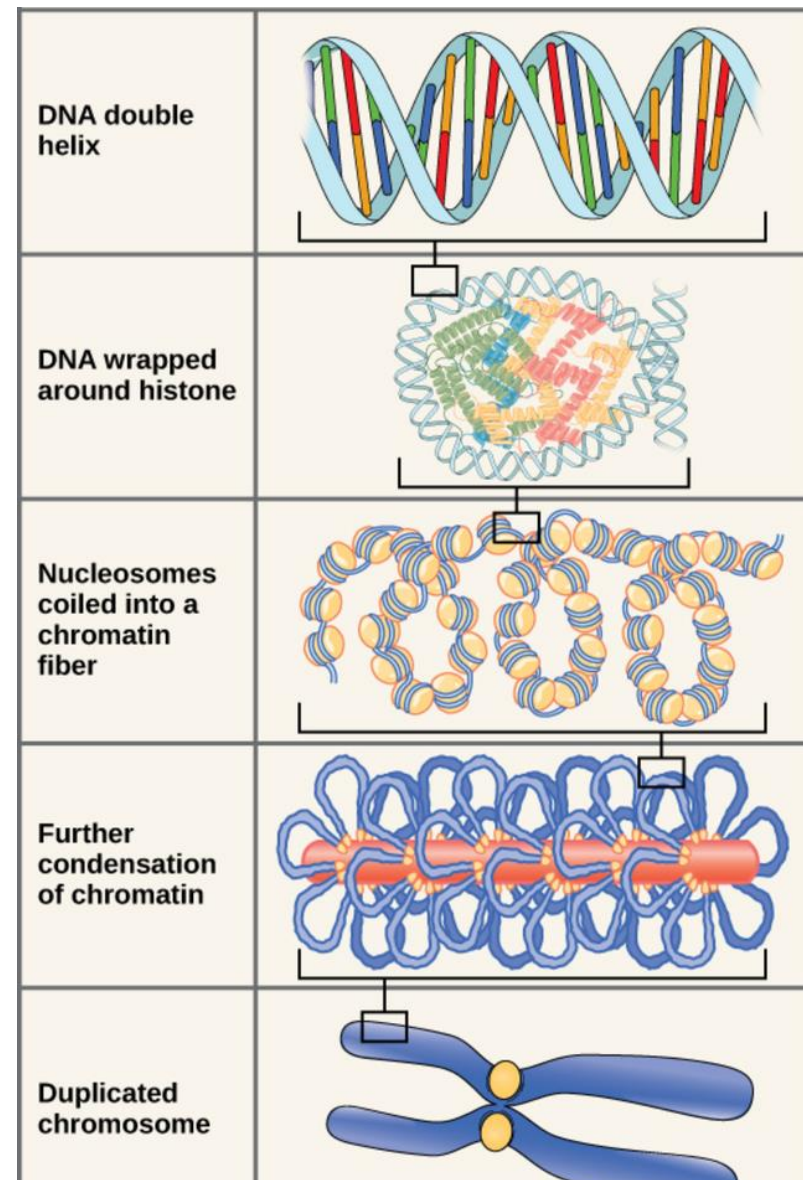
Қазіргі заманғы молекулалық биологияның маңызды салаларының бірі – геннің құрылысы мен транскрипция процесін зерттеу. Генетикалық ақпараттың берілуі мен жүзеге асуы тірі организмдердің тіршілігі үшін шешуші рөл атқарады. Әрбір жасуша өз қызметін ДНҚ-да сақталған нұсқауларға сүйене отырып орындайды. Осы нұсқаулардың РНҚ түріне көшірілуі транскрипция процесі деп аталады және ол жасушаның генетикалық бағдарламасын жүзеге асырудың алғашқы әрі негізгі кезеңі болып табылады.

Транскрипция - ДНҚ тізбегіндегі нуклеотидтік ақпараттың комплементарлы РНҚ тізбегіне көшіру процесі. Бұл процесс арнайы ферменттер, атап айтқанда РНҚ-полимераза, транскрипциялық факторлар және энергия көздері (АТФ, ГТФ) арқылы жүзеге асады. Ген құрылымының ұйымдасу ерекшелігі мен транскрипцияның тиімділігі жасушаның қызметін, метаболизмін және онтогенездегі дамуын анықтайды.

Ген құрылымын зерттеу XX ғасырдың екінші жартысынан бастап молекулалық биологияның негізгі бағыттарының біріне айналды. **1953 жылы Джеймс Уотсон мен Френсис Крик ДНҚ-ның қос тізбекті спираль құрылымын ашқаннан кейін** ғалымдар транскрипцияның молекулалық механизмін түсіндіруге мүмкіндік алды. Қазіргі таңда ген экспрессиясын реттеу, транскрипция факторларының өзара әрекеттесуі және эпигенетикалық бақылау жүйелері биотехнология, медицина және гендік инженерия салаларында кеңінен қолданылады.

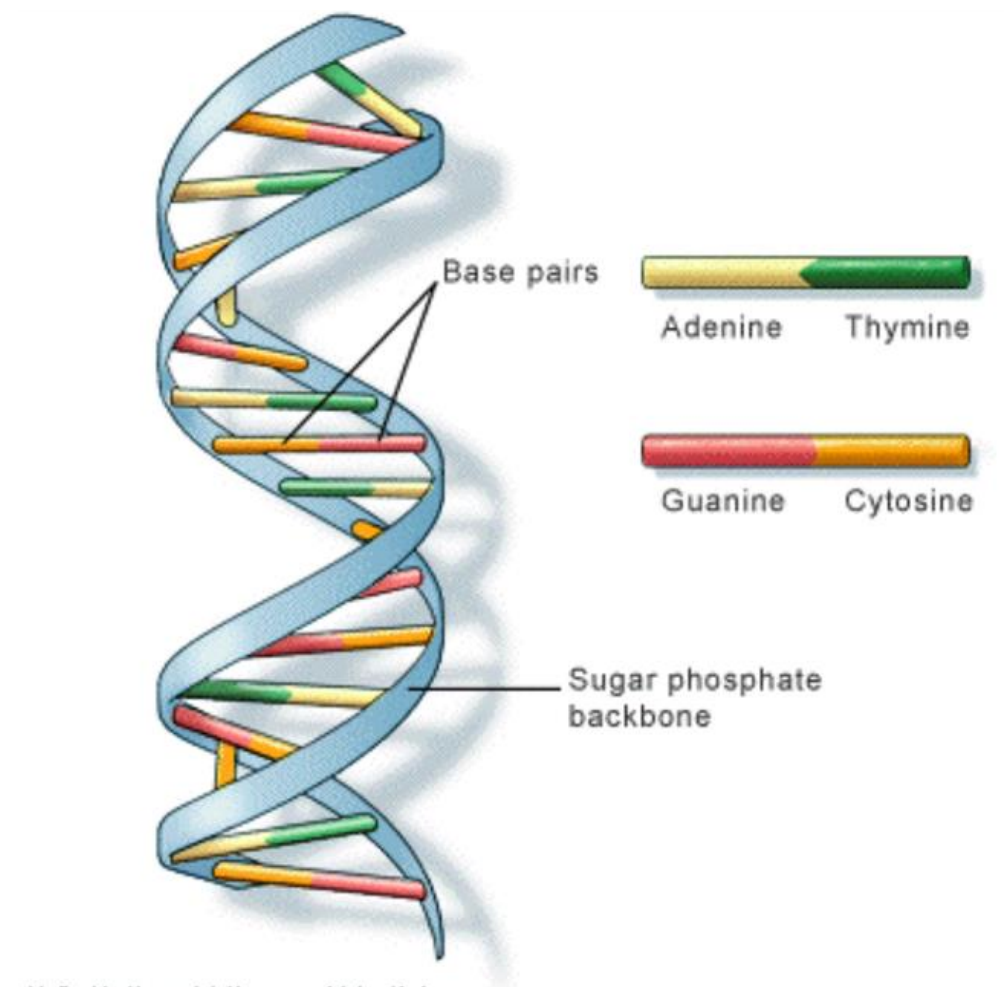
Транскрипция процесінің бұзылуы тұқым қуалайтын аурулардың, қатерлі ісіктердің және жасушалық мутациялардың басты себебі болуы мүмкін. Сондықтан геннің құрылымын және транскрипция механизмін терең түсіну - биомедицинадағы диагностика мен терапияның негізі.

Генетикалық ақпарат және оның сақталуы



Генетикалық ақпарат – бұл тірі организмдердің тұқым қуалау белгілерін анықтайтын және ұрпақтан ұрпаққа берілетін молекулалық деңгейдегі ақпарат жиынтығы. Бұл ақпараттың негізгі тасымалдаушысы – дезоксирибонуклеин қышқылы (ДНҚ) болып табылады. Әрбір тірі жасуша өзіндегі ДНҚ-ның құрылымы арқылы барлық биологиялық процестерді реттейді, ал осы ақпараттың дәл сақталуы эволюция мен тұрақтылықтың негізін қалайды.

ДНҚ молекуласы қос тізбекті спираль түрінде орналасқан және нуклеотидтерден тұрады. Нуклеотидтердің төрт түрі бар: аденин (А), тимин (Т), гуанин (G), және цитозин (C). Бұл нуклеотидтер өзара комплементарлы принцип бойынша байланысып, **ақпараттың тұрақтылығын қамтамасыз етеді (А-Т, G-C).** Дәл осы байланыстардың арқасында ДНҚ өз құрылымын мутациялар мен сыртқы әсерлерге төзімді күйде сақтай алады.

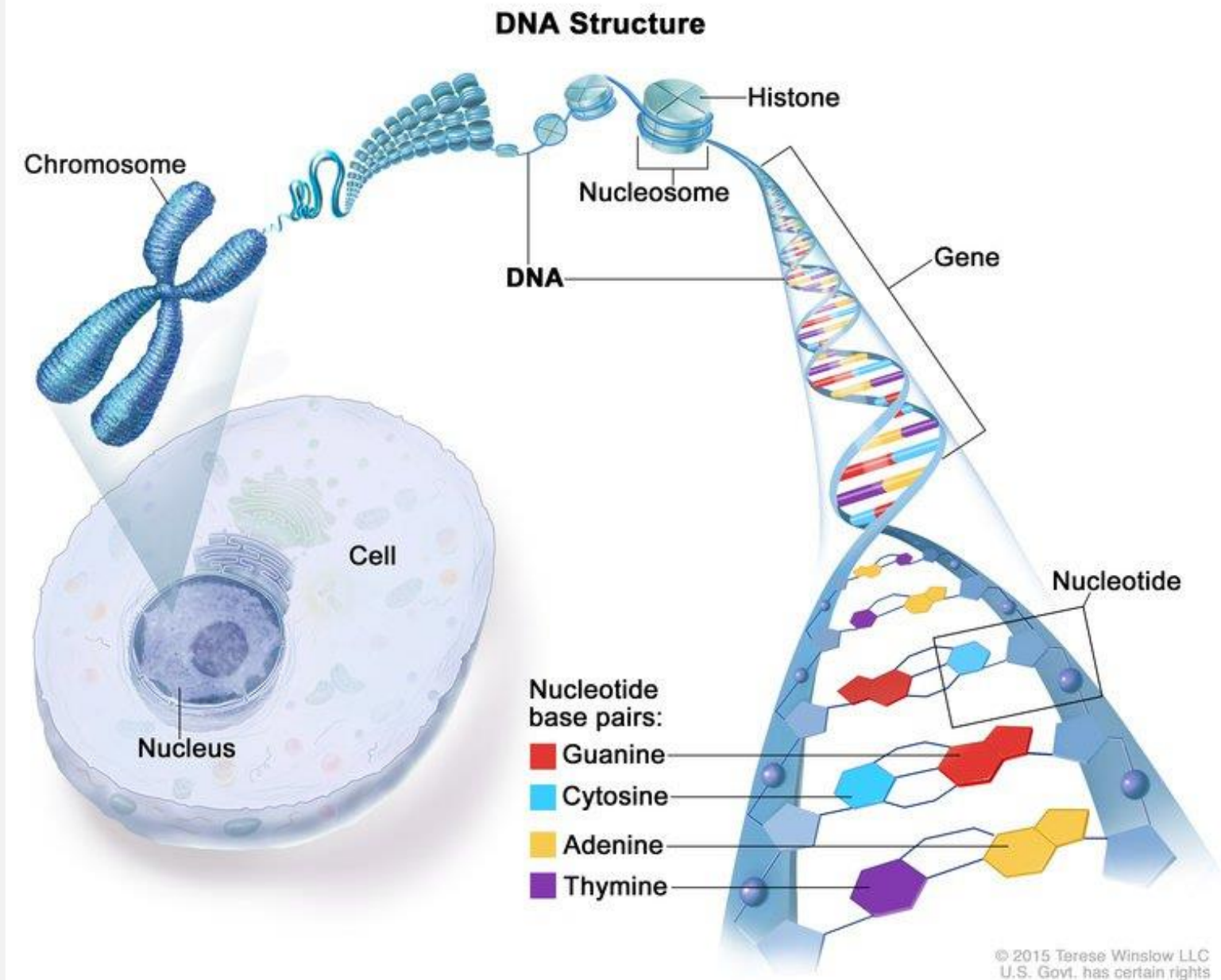


Генетикалық ақпараттың сақталуы мен берілуін қамтамасыз ететін басты процестер – **репликация, транскрипция, және трансляция.** Репликация кезінде ДНҚ молекуласы өз көшірмесін жасайды, яғни генетикалық материалдың ұрпаққа дәл берілуіне мүмкіндік туады. Сонымен қатар, генетикалық ақпараттың сақталуына репарация жүйелері зор үлес қосады. Бұл жүйелер ДНҚ молекуласындағы кездейсоқ зақымданулар мен мутацияларды түзетіп отырады. Қазіргі таңда ғалымдар генетикалық ақпараттың сақталу тетіктерін зерттей отырып, жасанды **ДНҚ синтезі мен гендік инженерия бағыттарын қарқынды дамытып келеді.**

Геннің анықтамасы және негізгі ұғымдар

Ген — тұқым қуалаушылықтың негізгі құрылымдық және қызметтік бірлігі. Ол ДНҚ молекуласындағы белгілі бір нуклеотидтер тізбегінен тұрады және ақуыздың немесе РНҚ молекуласының синтезін басқарады. Ген — организмнің даму, өсу және тіршілік процестерін бақылайтын биологиялық нұсқаулық іспетті. Әрбір ген белгілі бір фенотиптік белгінің (мысалы, көз түсі, қан тобы, фермент белсенділігі) қалыптасуына жауап береді. Гендердің ұзындығы мен құрылымы әртүрлі. **Адам геномында шамамен 20–25 мың** ген бар, олардың көпшілігі ДНҚ-ның кодталмайтын аймақтарымен кезектесіп орналасқан. **Гендердің жұмыс істеуі** транскрипция және трансляция процестері арқылы жүзеге асады.

Негізгі генетикалық ұғымдарға аллель, генотип, фенотип, доминантты және рецессивті гендер жатады. Аллельдер — бір геннің әртүрлі нұсқалары; олар белгінің көрінісін анықтайды. Егер доминантты аллель басым болса, ол рецессивті аллельдің әсерін жояды.



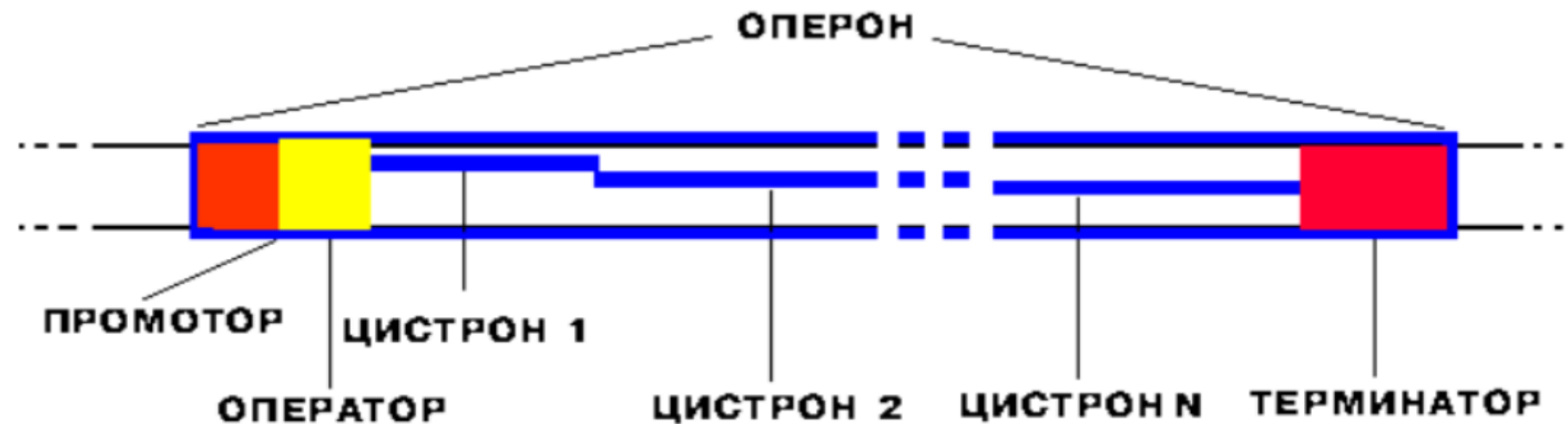
ГЕННІҢ ҚҰРЫЛЫМЫ МЕН ҚЫЗМЕТІ:

1.Промотор аймағы — РНҚ-полимераза ферменті байланысатын, транскрипция басталатын орын.

2.Кодтайтын бөлік — ақуыз аминқышқылдарының ретін анықтайтын нақты нуклеотид тізбегі.

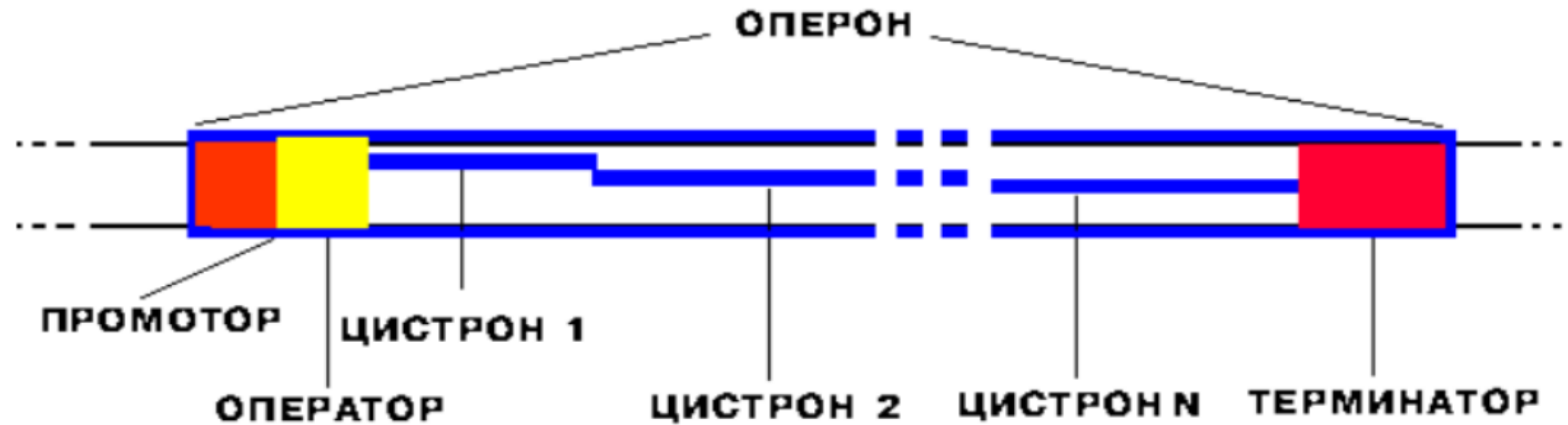
3.Терминатор аймағы — транскрипция аяқталатын нүкте.

Бұл құрылым геннің дұрыс жұмыс істеуін және генетикалық ақпараттың дәл сақталуын қамтамасыз етеді.



Прокариоттық геннің құрылымдық аймағы (транскрипция бірлігі) **цистрон** деп аталатын бір кодтау аймағынан немесе бірнеше кодтау аймақтарынан (полицистрондық транскрипция бірлігі) тұруы мүмкін. «**Цистрон**» терминін 1957 жылы американдық генетик С.Бензер ұсынған. Бұндай жіктелу негізінен цистрондары оперондарға біріктіріліп, ДНҚ-да бір-бірінің артынан жүретін бактерияларға қатысты. **Оперон** - прокариоттардағы геномның функционалдық бірлігі, оның құрамына бірге немесе кезекті түрде жұмыс істейтін және бір (немесе бірнеше) промоторлардың бақылауында біріккен белоктарды кодтайтын цистрондар (гендер, транскрипция бірліктері) кіреді. Бұндай функционалдық ұйымдасу осы гендердің транскрипциясын тиімдірек реттеуге мүмкіндік береді.

Прокариоттық гендердің *реттеуші элементтеріне* геннің жұмысын бақылайтын аймақтар жатады:



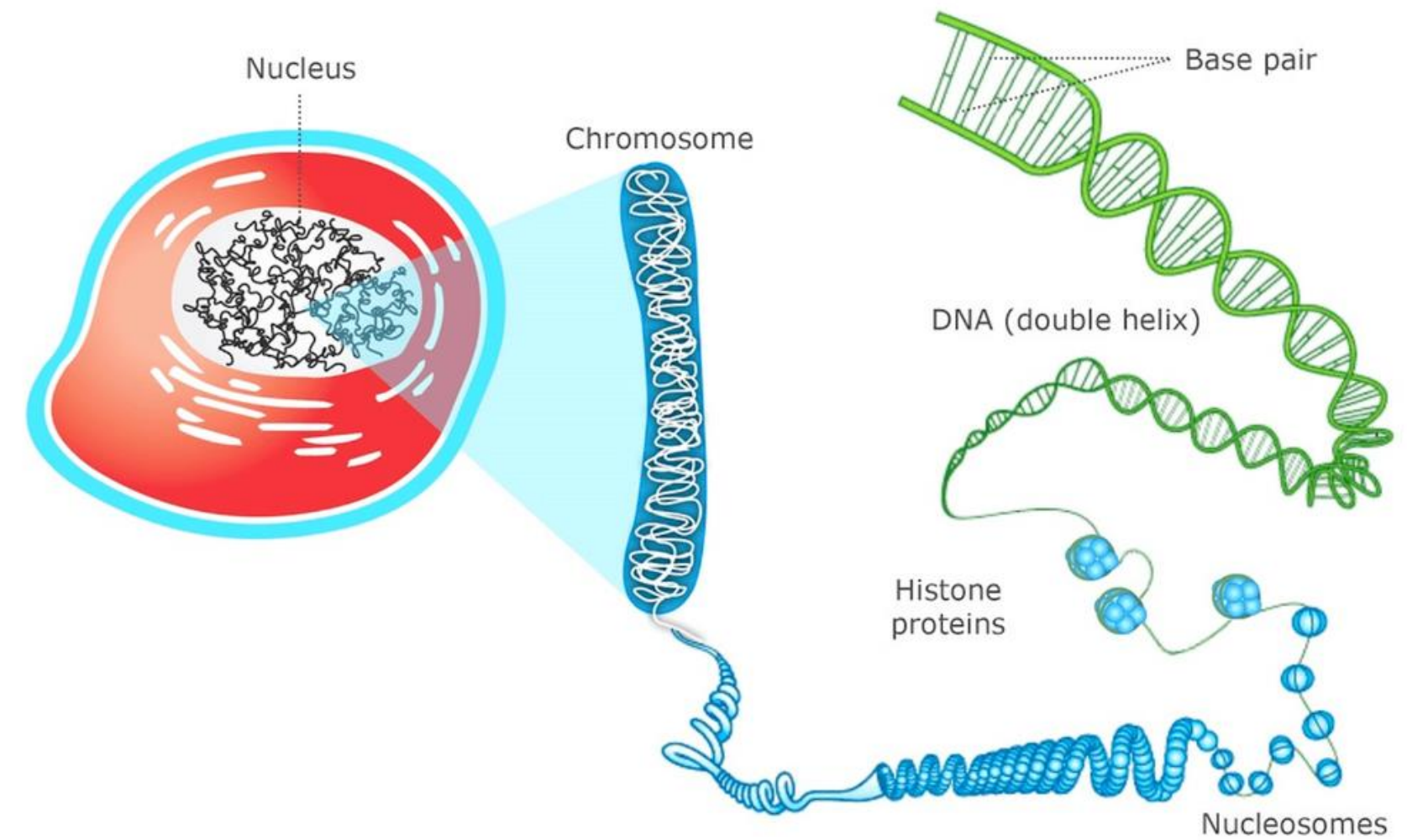
Промотор- ол ДНҚ молекуласының РНҚ полимеразасымен ген ақпаратының көшіріліп жазылуының (транскрипциясының) басталатын нүктесі ретінде танылып байланысатын орны..

Терминатор — геннің немесе оперонның транскрипциясы аяқталатын ДНҚ-ның нуклеотидтер тізбегі.

Оператор — ақуыз-репрессормен әрекеттесетін ДНҚ нуклеотидтерінің белгілі бір тізбегі болып табылады. Оператордың диспетчерлік функциясы бар - ол РНҚ синтезіне рұқсат береді немесе тыйым салады.

ДНҚ құрылымы мен геннің байланысы

Дезоксирибонуклеин қышқылы (ДНҚ) — тірі ағзалардағы генетикалық ақпараттың негізгі тасымалдаушысы. Оның қос спираль түріндегі құрылымы 1953 жылы Дж. Уотсон мен Ф. Крик тарапынан анықталған. ДНҚ нуклеотидтерден тұрады, әр нуклеотид үш компоненттен: фосфат тобынан, дезоксирибоза қантынан және азоттық негізден (аденин, тимин, гуанин, цитозин) құралады. Нуклеотидтердің белгілі бір тізбегі геннің құрылымын анықтайды және ақуыз синтезі кезінде қажетті ақпаратты кодтайды. Ген мен ДНҚ тығыз байланысты: **ген** — ДНҚ молекуласындағы нақты ақпараттық бөлік. Яғни, ДНҚ гендердің жиынтығынан тұрады, ал гендер — тұқым қуалау белгілерінің материалдық негізін құрайды.



Транскрипция — ДНҚ-дағы ақпаратты мРНҚ-ға көшіру процесі. Бұл процесс жасушада ақуыз синтезін басқарудың негізгі кезеңі болғандықтан, өте дәл және көп деңгейде реттеледі. Транскрипцияның реттелуі бірнеше негізгі механизмдер арқылы жүзеге асады:

1. Гендік деңгейдегі реттеу

- **Промоторлар** — транскрипция басталатын ДНҚ аймақтары. Күшті промоторлар транскрипцияны жоғары деңгейде жүргізеді, ал әлсіз промоторлар экспрессияны төмендетеді.
- **Транскрипциялық факторлар** — ақуыздар, олар промоторға немесе энхансер аймақтарына байланысып, РНҚ полимеразаының ДНҚ-ға орналасуын ынталандырады немесе тежейді. Мысалы, активаторлар транскрипцияны күшейтсе, репрессорлар оны тежейді.

2. Эпигенетикалық реттеу

- **ДНҚ метилденуі** — геннің промоторында цитозин нуклеотидінің метилденуі транскрипцияны төмендетеді.
- **Гистон модификациялары** — ацетилдеу, метилдеу сияқты өзгерістер хроматин құрылымын өзгертеді, геннің ашық немесе жабық күйде болуына әсер етеді.

3. Посттранскрипциялық деңгейдегі реттеу

- **Сплайсинг** — интрондарды алып тастап, экзондарды біріктіру.
- **Кэптеу** — мРНҚ тұрақтылығын арттырып, рибосомаларға бағыттайды.

4. Сигналдық жолдар арқылы реттеу

Жасуша сыртқы стимулдарды қабылдап, транскрипцияны жылдам өзгерте алады. Мысалы, гормондар немесе стресс факторлары арнайы транскрипциялық факторларды белсендіріп, ген экспрессиясын өзгертеді.

Геннің құрылымдық элементтері: экзон, интрон, промотор

Ген құрылымы күрделі және бірнеше функционалды аймақтардан тұрады. Геннің ең маңызды бөліктерінің бірі — **промотор**, ол РНҚ-полимераза ферментінің байланысу орнын қамтамасыз етеді және транскрипция процесінің басталуын реттейді. Промотор геннің экспрессия деңгейін анықтай отырып, қай геннің, қашан және қандай жағдайда жұмыс істейтінін бақылайды.

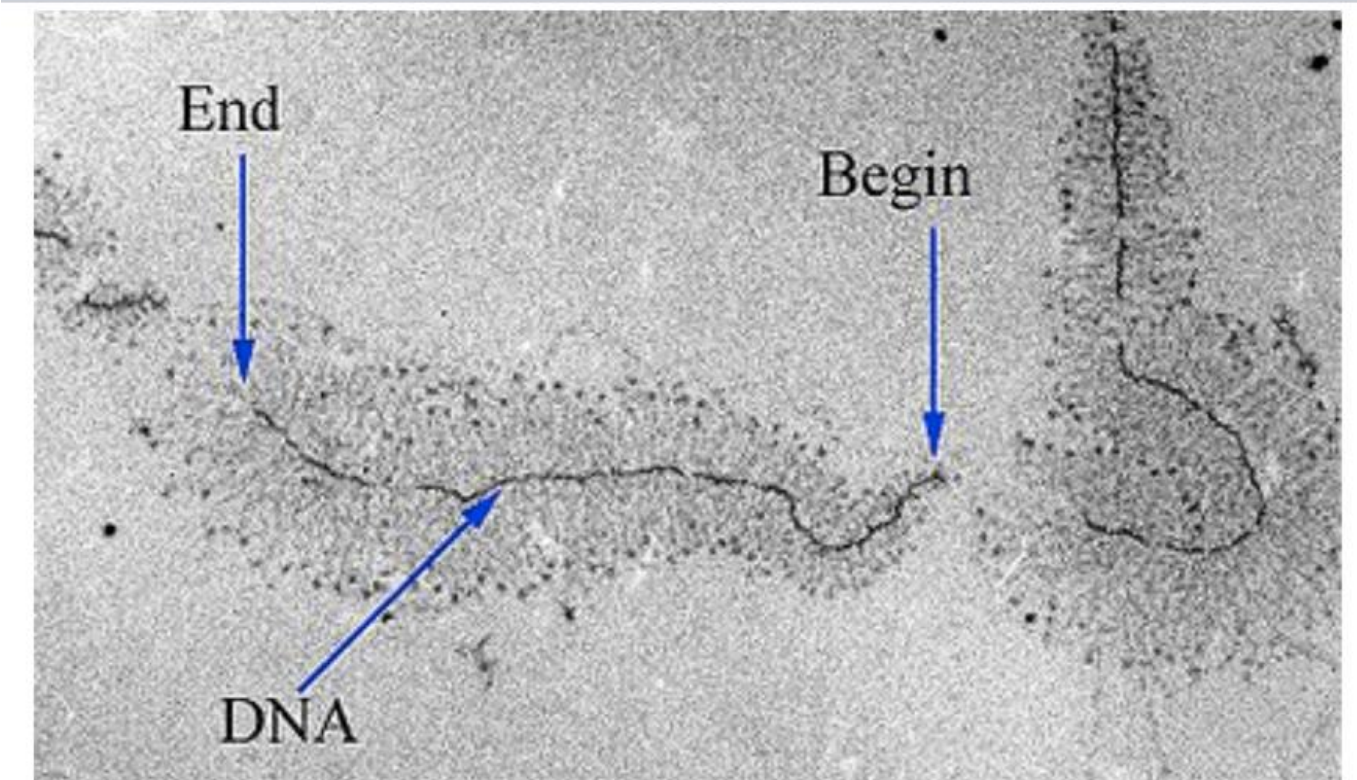
Геннің кодталатын аймақтары **экзондар** деп аталады. Олар тікелей мРНҚ құрамына еніп, кейіннен ақуыз синтезіне қатысатын ақпаратты алып жүреді. Ал **интрондар** — кодталмайтын тізбектер, яғни олар транскрипция кезінде мРНҚ-ға жазылады, бірақ кейін сплайсинг процесінде кесіліп тасталады. Экзондар мен интрондардың үйлесімді жұмысы ақуыздың дұрыс синтезделуіне және генетикалық ақпараттың дәл берілуіне ықпал етеді.



Промотор және транскрипцияның басталуы

Промотор — ДНҚ молекуласындағы геннің алдында орналасқан ерекше нуклеотидтер тізбегі. Ол транскрипцияның басталу нүктесін белгілеп, РНҚ-полимераза ферментінің байланысуын қамтамасыз етеді. Промотор аймағының басты қызметі — геннің экспрессиясын уақыт пен кеңістік бойынша реттеу, яғни қай геннің белсенді болатынын және қашан іске қосылатынын анықтау.

Транскрипцияның басталуы кезінде ДНҚ-ның қос тізбегі транскрипциялық көпір (transcription bubble) түзеді. Осы аймақта ДНҚ тізбегінің бір бөлігі ашылып, оның бір жіпшесі матрицалық (template) жіпше ретінде қызмет атқарады. РНҚ-полимераза дәл осы жіпше бойымен жүреді және комплементарлы нуклеотидтерді қосу арқылы РНҚ тізбегін синтездей бастайды. Бұл кезең — ген экспрессиясының негізгі және ең маңызды сатысы болып табылады, себебі дәл осы сәтте генетикалық ақпарат ДНҚ-дан РНҚ-ға көшіріледі.



Транскрипция кезеңдері

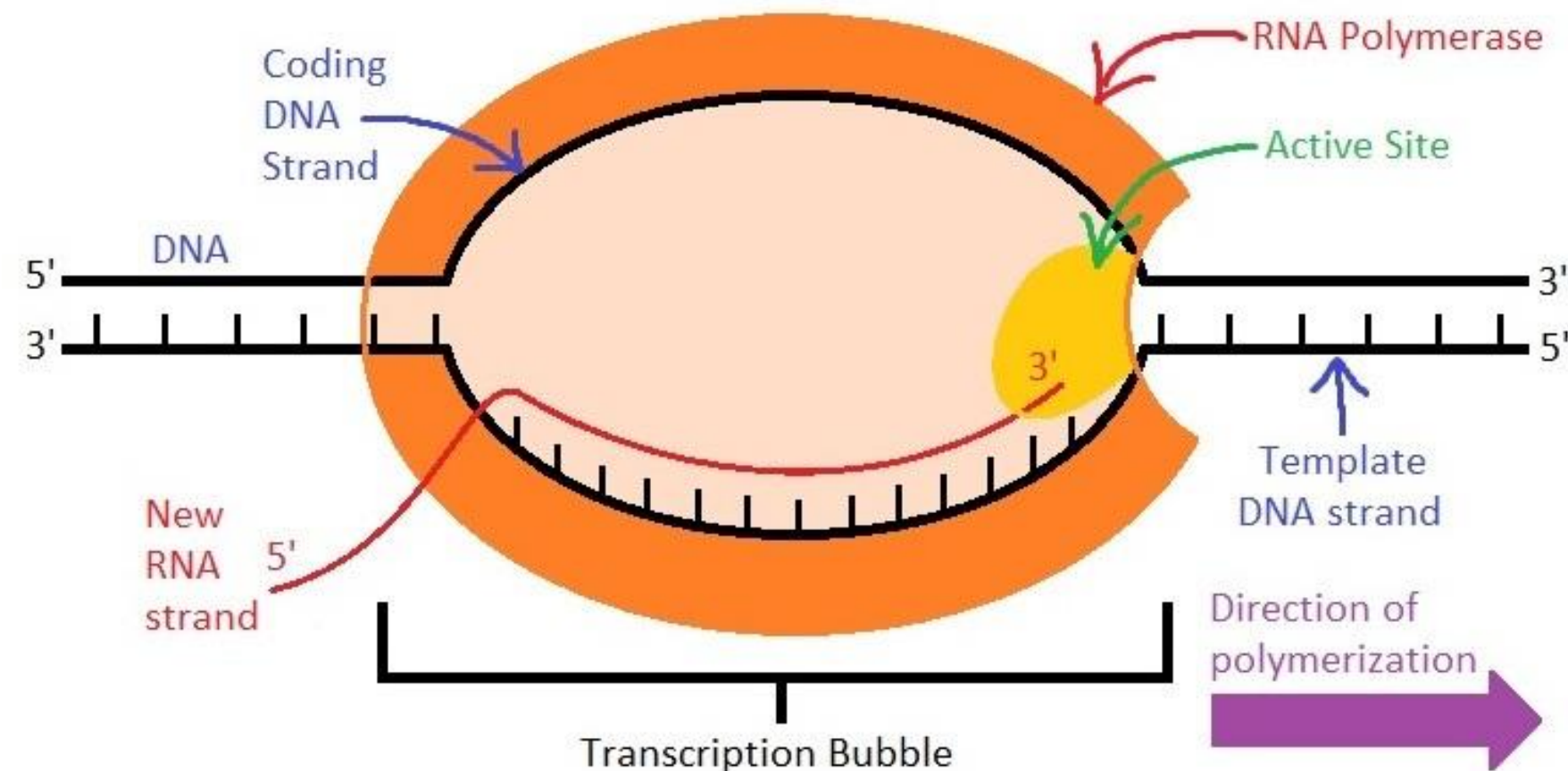
Транскрипция — ДНҚ молекуласындағы генетикалық ақпараттың РНҚ тізбегіне көшіру процесі. Транскрипция үш негізгі кезеңнен тұрады: инициация, элонгация және терминация.

1. Инициация (Initiation)

Бұл кезеңде РНҚ-полимераза ферменті промотор деп аталатын ДНҚ аймағына байланысады. Промотор аймағында арнайы нуклеотидтік тізбек бар, ол ферментке ДНҚ-ның қай жерінен транскрипцияны бастау керек екенін көрсетеді. ДНҚ екі тізбегінің бірі (матрицалық немесе мағыналы тізбек) ашылып, транскрипциялық көпіршік түзіледі.

2. Элонгация (Elongation)

РНҚ-полимераза матрицалық тізбек бойымен қозғалып, комплементарлы РНҚ тізбегін синтездейді. Мысалы, егер ДНҚ-да аденин болса, РНҚ-да оған қарсы урацил (U) қосылады. Бұл кезде ДНҚ қайтадан жабылады, ал жаңа түзілген РНҚ тізбегі **ұзарта береді**.



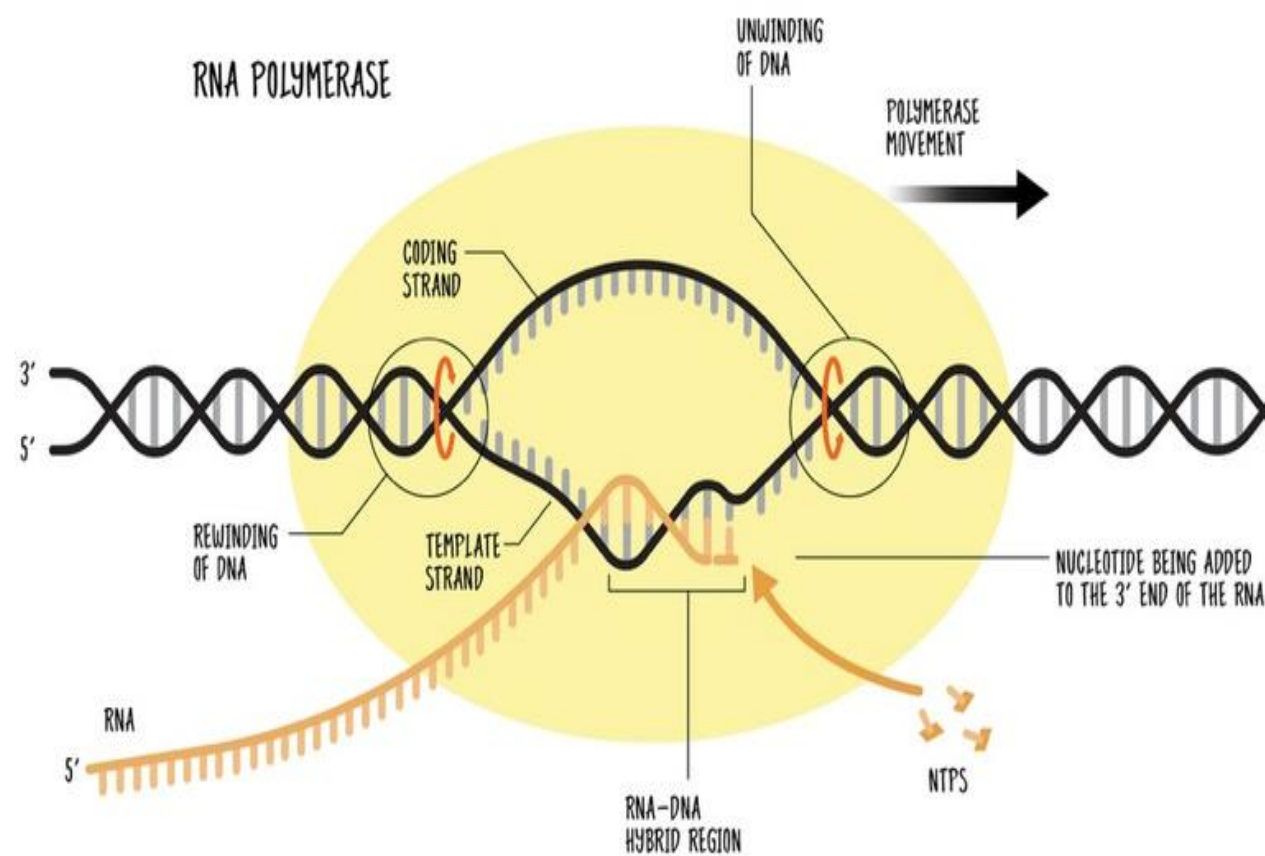
3. Терминация (Termination)

РНҚ-полимераза арнайы терминатор аймағына жеткенде синтез тоқтайды. Содан кейін жаңа түзілген РНҚ молекуласы (мРНҚ, тРНҚ немесе рРНҚ) ферменттен бөлініп, ядродан цитоплазмаға өтеді.

Транскрипция нәтижесінде жасуша ақуыз синтезіне қажетті ақпаратты тасымалдайтын мРНҚ алады. Бұл мРНҚ кейін трансляция процесіне қатысады.

РНҚ полимераза және оның қызметі

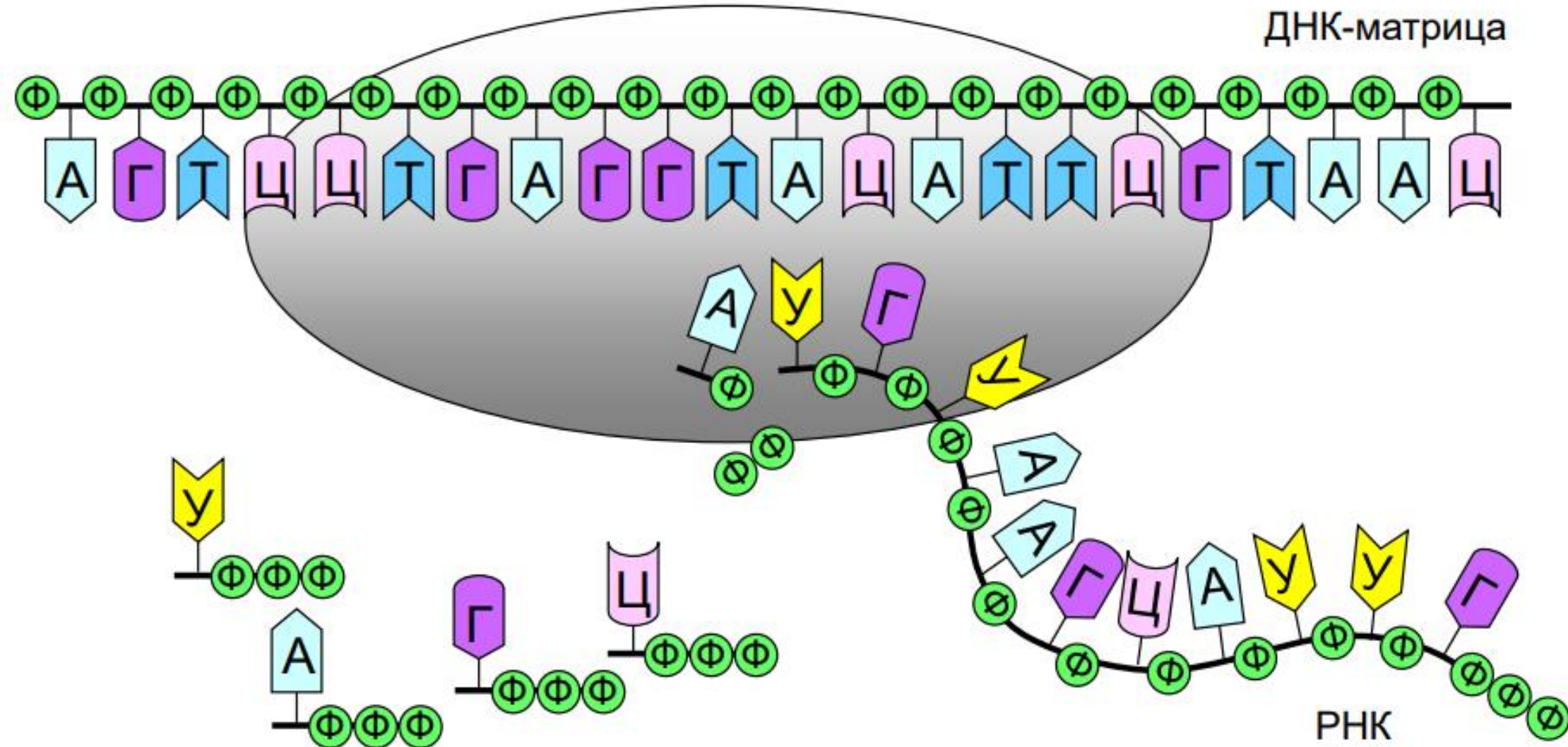
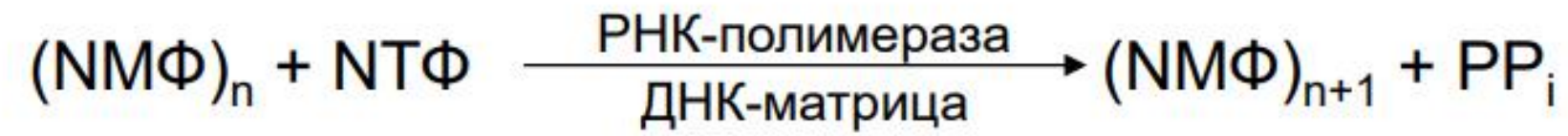
РНҚ полимераза — ДНҚ үлгісі бойынша РНҚ молекуласын синтездейтін күрделі фермент. Ол транскрипция процесінің негізгі қозғаушы күші болып табылады және генетикалық ақпараттың ДНҚ-дан РНҚ-ға көшуін қамтамасыз етеді. Бұл ферменттің рөлі жасушадағы ақуыз синтезі мен ген экспрессиясының дәлдігі үшін аса маңызды.



Қызметі:

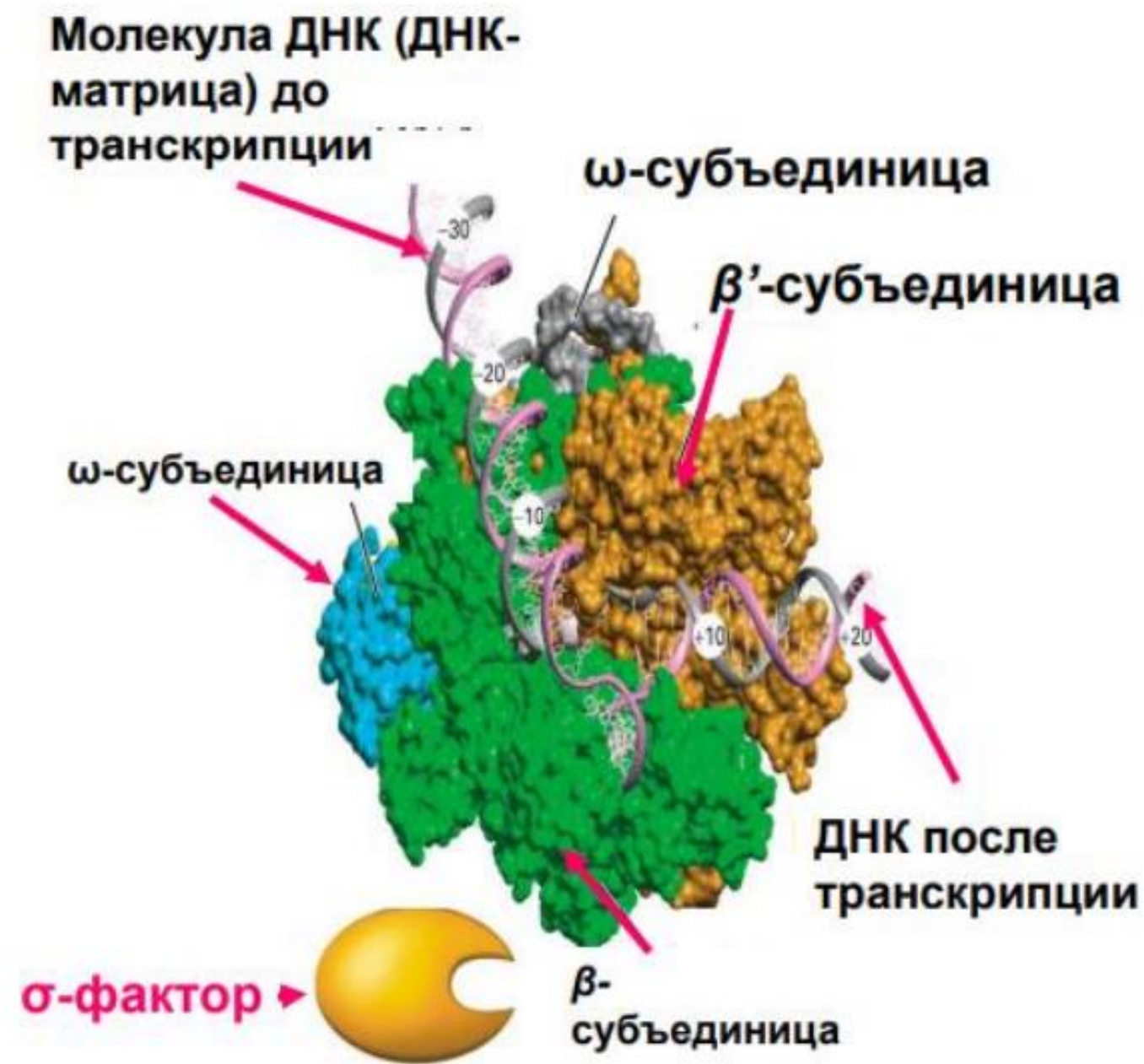
- 1.Промоторды тану және байланысу.
- 2.Фермент σ -фактор арқылы промотор аймағын анықтап, транскрипция басталатын жерге бекінеді.
- 3.РНҚ тізбегін синтездеу.
- 4.РНҚ полимераза ДНҚ-ның бір тізбегін үлгі ретінде пайдаланып, нуклеотидтерді бір-бірімен фосфодиэфирлік байланыс арқылы қосады.
- 5.Қате түзету және бақылау.
- 6.Фермент кейде қателескен нуклеотидтерді анықтап, оларды алып тастап, дұрыс нуклеотидпен алмастыра алады.
- 7.Транскрипцияны тоқтату.
- 8.Терминация аймағына жеткенде фермент РНҚ молекуласын босатып, ДНҚ-дан ажырайды.

РНК-полимераза



Жылдамдығы – шамамен 30-40 нуклеотид/сек

Қателік жиілігі— РНҚ полимераза­ларында қателерді түзету үшін тәуелсіз 3' → 5' экзонуклеазалық белсенділігі жоқ, сондықтан қателік жиілігі жоғары, әрбір енгізілген 10⁴ - 10⁵ нуклеотидтерге 1 қате.



Прокариоттық РНҚ полимераза

E. coli РНҚ полимеразасы M_w - 480 kDa болатын күрделі ақуыз кешені 5 ақуыз суббірліктерінен тұрады: екі α , β , β' , ω және σ -факторлар.

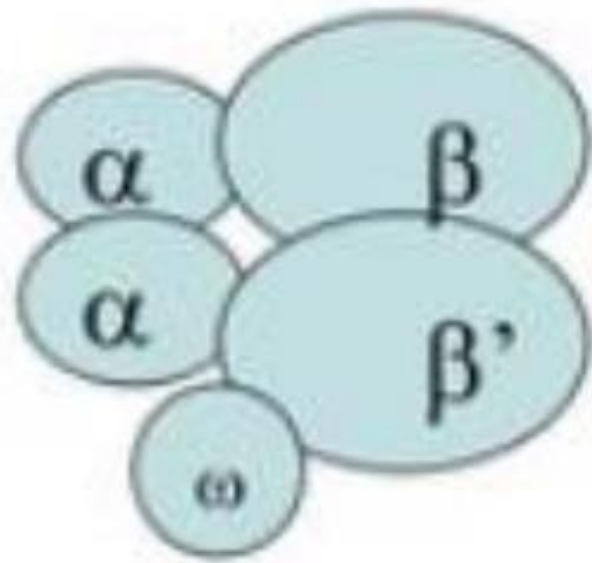
α -суббірлік (36,5 кДа) – реттеуші факторларды таниды және ферменттің қалған бөлігін байланыстырады. Суббірлік екі доменнен тұрады: α STD (С-терминалды домен) промотордың бірінші элементін байланыстырады, ал α NTD (N-терминал домені) полимеразаның қалған компонент-терімен байланысады.

β -суббірлік (150 кДа) – ферменттің каталитикалық бөлігі (полимеразалық белсенділікке ие).

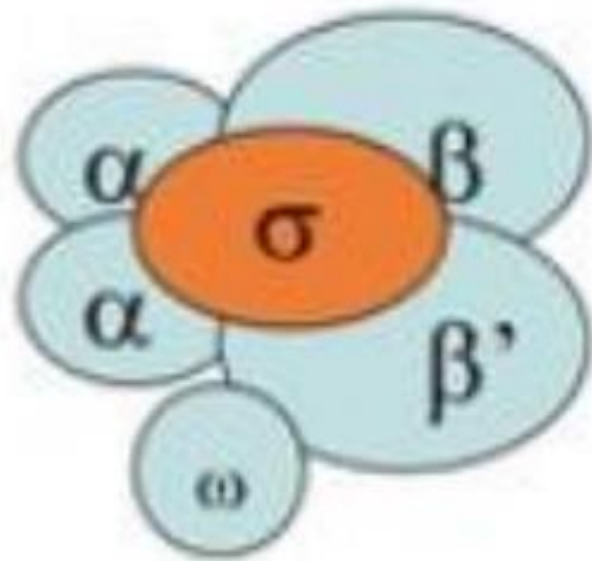
β' -суббірлік (155 кДа) – ДНК матрицамен спецификалық емес байланысады;
 ω -суббірлік (11 кДа) – денатуратталған РНҚ-полимеразаны *in vitro* жағдайында өміршең формасына қайтарады. Сондай-ақ оның *Mycobacterium smegmatis*-те құрамындағы β' -суббірлігіне қорғаныс/шаперон әсері бар екені анықталды.

Транскрипциялық факторлар

Транскрипциялық факторлар — бұл ДНҚ-ға байланысып, геннің транскрипция процесін реттейтін ақуыздар. Олар промотор немесе энхансер аймақтарына байланысып, РНҚ полимеразаның ДНҚ-ға орналасуын жеңілдетеді немесе тежейді. Транскрипциялық факторлар екі негізгі топқа бөлінеді: жалпы факторлар (барлық гендердің транскрипциясына қажет) және арнайы факторлар (тек белгілі гендердің экспрессиясын бақылайды). Олардың құрылымы ДНҚ-ны танытын домендер, транскрипцияны ынталандыратын немесе тежейтін домендерден тұрады. Транскрипциялық факторлардың дұрыс жұмыс істеуі жасуша функциясы мен даму процесі үшін өте маңызды.



Core enzyme



Holoenzyme

ДНҚ-ның промоторлық аймақтарымен байланысу үшін негізгі ферментке тағы бір суббірлік – сигма (σ) қажет.

σ -Фактор (85кДа) РНҚ-полимеразаның ДНҚ-ның спецификалық емес аймақтарына жақындығын айтарлықтай төмендетеді және сонымен бірге оның құрылымына байланысты белгілі бір промоторларға сезімталдығын арттырады. Оның көмегімен транскрипция ДНҚ-ның қажетті бөлімінен басталады.

толық **холофермент** σ -суббірліктен тұрады: $\alpha_2\beta\beta'\sigma\omega$ (~480 кДа)

σ -Фактордан айрылған $\alpha_2, \beta, \beta', \omega$ суббірліктерінің кешені **core-фермент** (ағылшын. Core-жүрек) немесе минимальді фермент деп аталады

Транскрипциядағы қателер мен мутациялар

Транскрипция кезінде ДНҚ-дағы ақпарат мРНҚ-ға көшіріледі. Бұл процесс жоғары дәлдікпен жүреді, бірақ кейде қателер пайда болуы мүмкін. Мұндай қателер мРНҚ құрамын өзгертіп, ақуыз синтезінің бұзылуына әкеледі.

Транскрипциялық қателер — рибонуклеотидтердің дұрыс жұпталмауы немесе кодонның өзгеруі нәтижесінде пайда болады. Мысалы, дұрыс емес нуклеотидтің енгізілуі миссенс немесе нонсенс қателігіне әкелуі мүмкін. Миссенс қателігі аминқышқылдың өзгеруіне, нонсенс қателігі ақуыз синтезінің уақытша тоқтауына себеп болады. Көп жағдайда транскрипциялық қателерді жасуша механизмі түзетеді, бірақ кейде тұрақты өзгерістер сақталуы мүмкін. Мутациялар — ДНҚ деңгейінде тұрақты өзгерістер, олар транскрипция кезінде мРНҚ құрамына әсер етеді. Мысалы:

- Субституция — бір нуклеотидтің өзгеруі.
- Делеция немесе инсерция — нуклеотидтердің жойылуы немесе қосылуы.

Бұл мутациялар ақуыз құрылымын, функциясын бұзып, түрлі ауруларға әкелуі мүмкін: қатерлі ісік, тұқым қуалайтын аурулар, фермент тапшылығы. Сонымен қатар, кейбір мутациялар бейтарап болып, жасуша өміріне әсер етпеуі де мүмкін.

ДНҚ тізбегі: 5'-A T G C C A T G A-3'

РНҚ полимераза: [—] → ДНҚ үстінде қозғалады

мРНҚ көшірмесі: 5'-A U G C C A U G A-3'

Қателер мен мутациялар:

1. Миссенс қателік (Missense)
 - мРНҚ: 5'-A U G C U A U G A-3'
 - Бір нуклеотид өзгерді (C → U)
 - Әсері: бір аминқышқыл өзгереді
 - Белгіленуі: Қызыл түс / "M" белгісі
2. Нонсенс қателік (Nonsense)
 - мРНҚ: 5'-A U G U A U U G A-3'
 - Кодон стоп-кодонға айналды
 - Әсері: ақуыз синтезі тоқтайды
 - Белгіленуі: Сары түс / "STOP"
3. Делекция (Deletion)
 - Бір немесе бірнеше нуклеотид жойылды
 - мРНҚ: 5'-A U G C A U G A-3'
 - Әсері: рамка ауысуы, ақуыз құрылымы өзгереді
 - Белгіленуі: Көк түс / "-" белгісі
4. Инсерция (Insertion)
 - Бір немесе бірнеше нуклеотид қосылды
 - мРНҚ: 5'-A U G C C A U G G A-3'
 - Әсері: рамка ауысуы, жаңа аминқышқылдар пайда
 - Белгіленуі: Күлгін түс / "+" белгісі

Стрелкалар арқылы:

- ДНҚ → РНҚ полимераза → мРНҚ
- Әр қателіктің мРНҚ-ға және ақуызға әсерін көрсету

Қысқаша түсіндірме:

- **Миссенс:** аминқышқыл өзгерді
- **Нонсенс:** синтез тоқтады
- **Делекция/Инсерция:** рамка ауысуы → ақуыз бұзыл

Бақылау сұрақтары:

1. Ген құрылымының негізгі бөлімдерін атаңыз.
2. Транскрипцияның негізгі сатылары қандай?
3. РНҚ-полимеразаның рөлі неде?
4. Транскрипция мен репликацияның ұқсастығы мен айырмашылығы қандай?
5. Ген экспрессиясы қалай реттеледі?

Қолданылған әдебиеттер

1. Әбілаев С.А. *Молекулалық биология және генетика* — Шымкент: Асқаралы, 2008.
2. Иванищев В.В. *Молекулярная биология* — Москва: РИОР, 2020.
3. Bruce Alberts et al. *Molecular Biology of the Cell* — Garland Science, 2017.
4. Нұрғазы Қ.Ш., Бисенов У.К. *Молекулалық биология* — Алматы: ЭВЕРО, 2015.
5. Zlatanova J., van Holde K. *Molecular Biology: Structure and Dynamics of Genomes and Proteomes* — Academic Press, 2016.