

11-mavzu. Nuklein kislotalar biosintezi

Reja:

1.Nuklein kislotalar biosintezining fermentlari.

2.DNK – polimeraza, RNK bog‘langan DNK-polimeraza, DNK bog‘langan

3.RNK-polimeraza.

4.DNK fragmentlarining kimëviy-fermentativ sintezi.

DNK biosintezi – genlar replikatsiyasi ya’ni organizmni belgilarini yuzaga chiqarishidir. Geteropolimer bo‘lgan information makro molekulalar genetik informatsiyani o‘zlarining birlamchi strukturalarida saqlaydilar va tashiydilar. DNK molekulasida nukleotidlarni birin-ketin kelishishi matritsa vazifasini bajaradi. DNK va RNK da mononuleotidlar tarkibida joylashgan bu informatsiya replikatsiya ham transkripsiyada amalga oshadi. Genetik informatsiyaning realizatsiya qilinishi DNK molekulasida nukleotidlar tartibi shaklida yozilgan buyruq (ko‘rsatma)ni oqsil molekulasida sintezida aminokislotalar tartibiga aylantirishdan iborat. Axborot oqimi quyidagi yo‘nalishda kechadi .

DNK →RNK→Oqsil →Hujayra →organizm.

Hozirgi zamon biologiyasining asosiy pastulati DNK, RNKni yaratadi, RNK oqsilni, DNKning o‘zi axborot xazinasini, u oqsil sintezida bevosita ishtirok etmaydi. DNK faqat hujayra siklida bola hujayralari paydo bo‘lishidagina ikki zanjirga ajraladi va bunda har xil zanjirga muvofiq yetishmagan komplementar zanjiri sintezlanib bir DNK molekulasidan ikkita molekula ajratiladi. Bu fundamental jarayon hujayralarining bo‘linishi, nasliy belgilarni ajdodlarga o‘zgarmay uzatishini asosi bo‘lib, replikatsiya, nusxa olish deb ataladi. Nasliy axborotning realizatsiya qilinishi ikkinchi bosqishi oqsil sintezini boshqaradigan uch xil RNK molekulalarini sintez qilinishidir [3-8]. Bujarayon transkripsiya (ko‘chirib yozish) deyiladi. Genetik axborotni amalga oshishida uchinchi bosqich nuklein kislotalarda yozilgan axborotni oqsillar sintezida aminokislotalar tartibiga o‘tkazishdir. Bu translyatsiya deb ataladi. Molekulyar biologiyaning “markaziy dogma”si prinsipiga binoan axborot oqsilga $DNK \leftrightarrow DNK \leftrightarrow RNK \rightarrow Oqsil$ o‘tar ekan ,uning orqaga qaytmasligi qayd qilinadi. Ko‘p asrlar davomida qorong‘u bo‘lib kelgan organizmning nasliy belgilarini avloddan avlodga o‘tish muammosi DNK molekulasining ikki zanjirli tuzilishi va bu zanjirlarning bir-birga komplementar ekanligi kashf etilgandan so‘ng, tez sur‘atlar bilan ishlanib qisqa vaqt ichida hal bo‘ldi. Uotson va Krik gepotezasiga binoan DNK qo‘sh spiralinig har bitta zanjiri

komplimentar bola zajirlar replikatsiyasi uchun matritsa sifatida xizmat qiladi. Shuni eslatib o'tish kerakki, makromolekulalarni qaytadan aniq yaratilish va nasliy axborotni uzatish g'oyasi, birinchi bo'lib rus olimi N.K.Kal'sov tomoni-dan ishlab chiqarilgan edi. 1927-yilda N.K.Kal'sov hujayralar ko'payishida xromosomalar (nasl molekulalari) matritsa sosida o'z-o'zidan ko'payadi degan gipotezani e'lon qildi. Lekin u yillarda, hali oqsillarning funksional ahamiyati haqida ma'lumot yetarli bo'lmagan, bu xususiyat DNKga emas, oqsil molekula-siga taalluqli deb faraz etilgan edi.

Shunday bo'lsa ham makro molekulalar avtokatalitik yo'l bilan yangidan paydo bo'lishi haqidagi fikrni o'zi shubhasiz bashoratdir.

DNK va irsiyat. DNK biosintezi (replikatsiya)

DNKning qurilishi , biosintezi va vazifalarini o'rganish tarixi umumbiologik jihatdan muhim bo'lgan irsiyat muammosini yuzaga kelishi va uni hal etish bilan bog'liqdir.

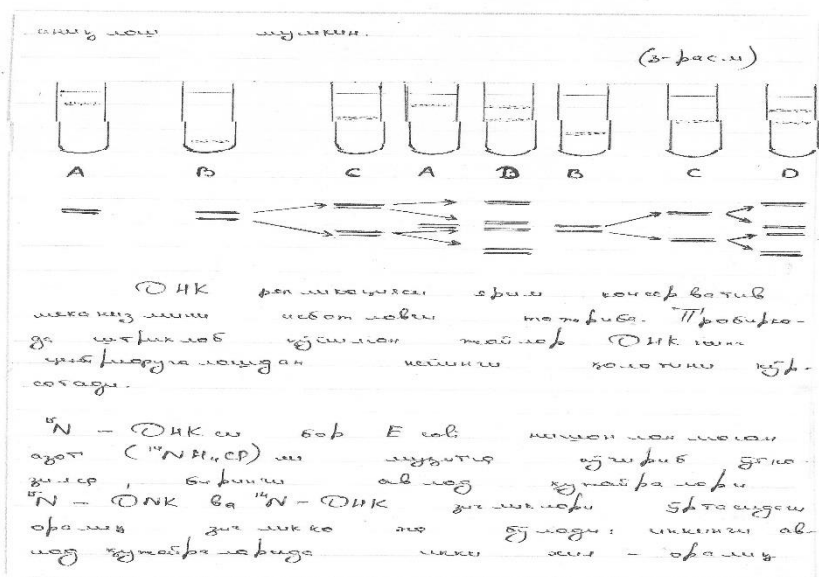
XIX asrning oxiri XX-asrning boshlaridagi geneti hamda sitologik tadqiqotlar belgilarning nasldan – naslga o'tib borish xromosomalarga bog'liqdir degan xulosaga olib keldi. Belgilarning nasldan-naslga o'tib borishida xromosomalarning ma'lum bir qismi-gen bilan o'tadigan biror irsiy belgini ajratsa bo'ladi. Organizm barcha belgilarining to'plamiga barcha xromosomalar genlarining to'plami – genotip to'g'ri keladi. Belgilarning nasldan –naslga o'tib borish mexanizmining izohi genotip o'z-o'zini paydo qilib turadi degan tushunchani ham qamrab oladi. O'z-o'zini paydo qilishi natijasida hujayra genotipi ikki barobar ortadi va keyingi bo'linishga qiz hujayralarning har biri to'la genlar to'plamini oladi. Bu tushuncha mitoz jarayonda xromosomlarning ikki barobar ortib, tarqalib borish manzarasiga asoslanadi [14-16].

Xromosomalar tarkibida oqsil va DNK bo'lganligi uchun irsiy belgilarning nasldan-naslga o'tib borishida shu moddalarning qaysi biri ishtirok etadi, degan savol yuzaga keldi. XX asrning 40-50-yillarida irsiy axborot DNK molekulasidan tomonidan nasldan-naslga o'tib boradi degan ko'pgina tajriba ma'lumotlari paydo bo'ldi. Bakteriyalarda parazitlik qilib yashovchi viruslar-bakteriofaglarining ko'payishini o'rganish ana shuning yorqin dalillaridan biri bo'lib xizmat qildi. Ichak tayoqchasida ko'payadigan 14 bakteriofag morfologiyasi ancha murakkab bo'lgan DNK va oqsil pardasidan tuzilgan. Fagning ikosaedrik shakldagi boshchasi oqsil pardasidan tuzilgan, ichi g'ovak silindrga o'xshash dumi

mavjud. Boshchasida bitta RNK molekulasi zich bo'lib joylashgan , dumining uchidan 6 ta ingichka ip chiqib keladi. Dumi qo'sh devorli bo'lib , kattaroq diametrdagi naycha ichiga kiritib qoyilgan naychaga o'xshaydi. Bakteriyaga fag yuqish jarayoni molekulalar ishtiroki bilan birma-bir davom etib boradigan murakkab hodisadir. Fag bakteriya yuziga dumidagi iplari yordamida birikib oladi. Shunda dumning uchi bakteriya pardasida mahkam o'rnashib qoladi. Fagning bakteriyaga birikishi dumidagi iplari va dumi uchidagi oqsillarning bakteriya devoridagi moddalar bilan komplementar tarzda o'zaro ta'sir qilishiga asoslangan. Keyin dumining tashqi nayi qisqarib ichki nayi bakteriya pardasi orqali o'tadi va boshqasidan shu parda orqali bakteriya ichiga fag DNKsi "otilib tushadi", ayni vaqtda fagning oqsilli pardasi bakteriya yuzida qoladi. Bir muncha vaqtdan keyin o'nlab daqiqalar bilan o'lchanadigan bakteriyada endi oqsilli pardani ham, uning ichida joylashgan DNK si ham bo'ladigan necha yuzlab fag zarralari topiladi. Bu jarayondan fagning tuzilishi to'g'risidagi axborotning hammasi uning DNKsida bo'lar ekan degan xulosa kelib chiqadi [7].

Replikatsiya –genetik axborotni o'tkazish usuli

Uotson va Krikning gipotezasiga asosan DNK qo'sh spiralining har bir zanjiri komplementar qiz zanjirlar hosil qilishda qolip (matritsa) vazifasini o'taydi. Bunda ona DNK gacha o'xshash 2 ta 2 zanjirli qiz DNK molekulasi hosil bo'ladi, har bir molekulasi 1 ta o'zgarmagan ona DNK zanjirini saqlaydi. Uotson –Krik gipotezasi Met Mezelson va Franklin Stal tomonidan 1957-yilda bajarilgan tajribalar bilan tasdiqlangan.



5 - rasm. Replikatsiya –genetik axborotni o'tkazish usuli

Tekshirish natijalari shuni ko'rsatadiki, Uotson va Krik gipotezasiga to'la rioya qilgan holda har bir qiz DNK duplexi hujayraning 2 ta ko'payish siklidan keyin bitta ona zanjir, bitta yangi hosil bo'lgan DNK qiz zanjirini saqlar ekan. Replikatsiyaning bunday mexanizmini konservativ replikatsiya deb ataladi, chunki har bir qiz DNK da faqat bitta ona zanjir saqlangan. DNK replikatsiyasini yarim konservativ mexanizmi ichak tayoqchalari ustida olib borilgan tajribalarda tasdiqlandi. E coli kulturasida avlodlari bir-biridan azot manbai $^{15}\text{N}^{15}\text{NH}_4\text{Cl}$ li muhitda o'stiriladi. Natijada E coli hujayralari tarkibiga kiradigan barcha azot saqlovchi moddalar odatdagi ^{14}N saqlaydigan DNK tarkibida ^{15}N saqlaydigan DNK ga nisbatan katta zichlikka ega bo'ladi va uni saqlaydigan DNK ga nisbatan katta zichlikka ega bo'lib, bu jarayonni sentrifugalash yo'li bilan aniqlash mumkin. DNK replikatsiyasi yarim konservativ mexanizmini isbotlovchi tajriba. Probirkada shtrixlab qoyilgan joylar DNK ning sentrifugalashdan keyingi holatini ko'rsatadi. ^{15}N –DNK si bor. E coli nishonlanamgan azot ($^{14}\text{NH}_4\text{Cl}$)li muhitga ko'chirib o'tkazilsa, birinchi avlod hujayralari ^{15}N -DNK va ^{14}N -DNK zichliklari o'rtasidagi oraliq zichlikka ega bo'ladi: ikkinchi avlod hujayralarida ikki xil –oraliq zichlikda va yengil boladigan DNK (^{14}N -DNK) topiladi. Olingan natijalar bitta qiz DNK da oltita ta ona zanjir, ikkinchi DNKda ikkita yangi sintezlangan zanjirlar bo'lishi kerak deb hisoblangan replikatsiyaning konservativ usuli inkor qildi. M. mezelson va F. Stal tajribalari replikatsiyaning dispers usuli tasodifan bog'langan qiz DNK da qisqa ona zanjir DNK, yangi zanjir DNK bo'lishini ham inkor qilishga imkon berdi [10-12] .

Eukariotik DNK replikatsiyasi bir vaqtda juda ko'p nuqralarda juda birdaniga boshlanadi (ularning soni mingdan ortiq bo'lishi mumkin). Har bir shunday nuqtalardan qarama-qarshi tomonlarda birdaniga ikki replikativ ayri harakatlanadi, buning natijasida eukariotik xromosomaning replikatsiyasi bakte-rioxromosomaga nisbatan juda tez sodir bo'ladi. Replikatsiyada 1956-yilda Artur Kornberg tomonidan ochilgan ferment DNK – polimeraza I ishtirok etadi. U DNK zanjiri oxiriga dezoksiribonukleotid qoldiqlarini ketma-ket biriktirilishini katalizlaydi, bir vaqtda neorganik pirofosfat ajraklib chiqadi. DNK ning sintezi 4 ta dezoksiribonukleotid- trifosfatlar bo'lgan taqdirdagina amalga oshiriladi, agarda ulardan bittasi bo'lmasa ham sintez sodir bo'lmaydi. Ferment 4 ta dezoksiribonukleozid 5¹- difosfat yoki 5-monofosfatlarga almashtirilgan vaqtda ta'sir etmaydi. Shuningdek, ribonukleozid 5¹- trifosfatlar bilan ham reaksiya ketmaydi. Mg^{2+} ionlarining bo'lishi shart. DNK polimeraza yangi dezoksiribonukleotidlarning kovalent bog'lanishini

katalizlaydi, u α -fosfat guruhning erkin $3'$ gidroksil oxiriga birikishi orqali amalgam oshiriladi: demak DNK zanjiri sintezi $5' \rightarrow 3'$ yo'nalishida amalga oshiriladi. DNK polimeraza ta'siri uchun qolip, tomizg'i DNK bo'lishi shart. DNK polimeraza yangi DNK sintezini tomizg'i DNK siz amalga oshira olmaydi. U majud zanjirni uzaytirishi mumkin va faqat matritsa bo'lgan taqdirdagina o'z vazifasini bajardi. Nukleotidlar tomizg'i zanjirga qolip zanjirdagi nukleotidlar ketma-ketliklar Uotson –Krikning komplementarlik qoidasiga rioya qilgan tartibda birikadilar. Qolip zanjirning qaysi qismida timin joylashan bo'lsa, qiz zanjirida adenin birikadi va aksincha, xuddi shu yo'l bilan qolip zanjirda guanin qoldig'i bo'lsa, uning to'g'risiga qiz zanjirda sitozin birikadi va aksincha. Lekin hozirgi kungacha replikatsiya jarayoni haqida to'liq aniq ma'lumotlar yo'q. Replikatsiya jarayoning barcha bosqichlari juda tez va o'ta aniqlik bilan kechadi. 20 ta replikativ ferment va omillardan iborat bo'lgan kompleksni DNK yoki replikaza sistemasi yoki replisoma deb ataladi. 3 xil DNK – polimeraza-I, II, III mavzu DNK zanjiri elongatsiyasiga asosan DNK polimeraza 3 javobgardir [5-8].

DNK polimeraza I va DNK polimeraza III uch xil fermentativ faollikka qodirlar. Polimeraz faollikdan tashqari ular $5' \rightarrow 3'$ va $3' \rightarrow 5'$ ekzonukleaz faollikka egadirlar, ya'ni ular DNK oxiridan nukleotidlarni uzib tashlashlari mumkin. DNK polimerazi II ning vazifasi hali ma'lum emas. Replikatsiy davrida hosil bo'lgan DNK ning ko'p qismi bo'lakchalar holatida bo'ladi. Bu bo'lakchalar okazaki fragmentlari deb yuritildi va 1000-2000 nukleotid qoldiqlarini o'zida saqlaydi. Bu fragmentlar uzlukli replikatsiya natijasida hosil bo'lib keyinchalik bir-birlari bilan bog'lanadilar. DNK ning bitta zanjiri uzluksiz $5' \rightarrow 3'$ yo'nalishida replikatsiya qilinadi, ya'ni replikativ ayri yo'nalishi bo'yicha, bu zanjir boshlovchi zanjir deb ataladi. Boshqa zanjir uzlikli, qisqa fragmentlar hosil qilib sintezlanadi, yani momerlarning $3'$ oxiriga biriktiradi, yani replikativ ayri yo'nalishga qarama – qarshi keyin okazaki fragmentlari bir-birlari bilan topoizomeraza fermenti yordamida tikiladi va ortda qoluvchi zanjirni hosil qiladi.

Okazaki fragmentlarining sintezi uchun tomizg'I sifatida qolip DNK ga komplementar bo'lgan RNK ning kichik bo'laklari zarur. Bu RNK $5' \rightarrow 3'$ yo'nalishida ATF, GTF, STF, ITF lardan praymoza fermenti yordamida hosil bo'ladi. Odatda RNK -tomizg'i bir necha ribonukleotid qoldiqlaridan iborat bo'ladi. Keyin ularga DNK polimeraza III 1000-2000 dezoksiribonukleotid qoldiqlarini ulaydi va okazaki fragmentini hosil qiladi, RNK tomizg'i DNK polimeraza I - ning $5' \rightarrow 3'$ ekzonukleaza faolligi asosida uzib tashlanadi

Okazaki fragmenti ortda qoluvchi DNK zanjiriga DNK ligaza fermenti yordamida

birikadi, reaksiya ATF ni sarflash bilan boradi, ya'ni DNK -ligaza Okozaki fragmentlarini qolib DNK ga komplementar ravishda bog'laydi. Qo'sh spiralning qayta aylantirilishi va ikkala zanjirning bir-biri bilan qayta bog'lanib olmasligi uchun ma'lum masofada ushlab turilishi bir necha maxsus oqsillar yordamida amalga oshiriladi.

Xelikaza (helix - spiral)fermenti DNK ning replikativ ayri yaqinidagi qisqa bo'laklarini yechib beradi. Buning uchun 2ATF gidrolizidan hosil bo'ladigan energiya kerak. Har bir ajralgan zanjirga bir malekula DNK ni bog'lovchi oqsil birikadi, u komplementar juftlar hosil bo'lishi va qayta zanjirlarning birikishiga to'sqinlik qiladi. Qisqa ajralish ajralish va birikishlar DNK gipaza fermenti yordamida sodir bo'ladi u xelikoza replikasiya uchun DNK ni qayta aylantirishga yordam beradi .

RNK	matritsasi	DNK	sintezi
------------	-------------------	------------	----------------

Nuklien kislotalar biokimyosida onkovirus tarkibida RNK matritsiyasida DNK malekulasini biosintezini katalizlovchi qayta transkriptaza yoki revertaza RNK ga bog'liq DNK polimeraza fermenti ochilishi erishilgan yutuqlaridan biri hisoblanadi. Bu ferment prokariot va eukariotlarni ko'p hujayralari, xususan leykoz hujayralar, poliferatsiyalovchi embrional to'qimalardan topilgan. Onko-viruslar revertazasi Zn ionlarini saqlaydi va Mn hamda Mg kationlari bilan faollanadi. Taxminlar bo'yicha RNK matritsiyasida DNK sintez mexanizmi 3- bosqichini o'z ichiga oladi. Birinchi bosqichda revertaza fermenti virus RNK matritsiyasida komplementar DNK zanjirini sintezlaydi. Natijada gidrid molekula shakllanadi. Ikkinchi bosqichda gidrid molekula kompleksidagi birlamchi virus RNK si RNK za fermenti tasirida parchalanadi. Nihoyat uchinchi bosqichda DNK zanjiri matritsasi komplementar yangi DNK zanjirlari sintezlanadi. DNK polilirazalar ham revertaza faolligiga ega.

Masalan: E soli fermenti 2 RNK matritsiyasida DNK ni sintezlash xususiyatiga o'xshash [4-14]. Qayta transkriptazani ochilishi moliginizatsiya jarayonlarini qonuniyatlarini ochishda ahamiyatga ega bo'lib qolmasdan balki barcha tirik organizmlar haqidagi fanlar uchun ahamiyatga ega. Negaki RNK dan DNK ga biologiyaning asosiy qonuniyatiga bo'ysunmagan holda irsiy axborotlarni o'tkazish mumkinligini ko'rsatadi .

DNK -> RNK - oqsil hozirgi vaqtda tirik hujayralarda geneti axborot o'tkazishning

bu asosiy sxemasining yanada to'liq ifoda etish mumkin.

DNK va RNK atrofidagi strelkalar tirik sistemalarda tegishli fermentlar ishtirokida molekulalar o'zining nusxasini hosil qilish mumkinligini ko'rsatadi.