

# SİTOLOGİYA

**E.K.QASIMOV**

Tibb elmləri doktoru, professor



Azərbaycan Respublikası Təhsil Nazirliyinin  
732 sayılı 25.10.2005-ci il tarixli əmrinə əsasən  
dərslük kimi təsdiq edilmişdir

Bakı - Oskar - 2009

**UDK: 576.3**

Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi tərəfindən bəyənilmişdir  
(Elmi-tibbi Şuranın 06.10.2005-ci il tarixli 97 sayılı iclasının protokolu)

***Rəyçilər:***

Azərbaycan Tibb Universitetinin Tibbi biologiya və genetika kafedrasının müdiri, b.e.d., professor **Ə.Ə.MEHRƏLİYEV**

Azərbaycan Tibb Universitetinin Histologiya, embriologiya və sitologiya kafedrasının professoru, t.e.d. **H.K.MURADOV**.

***Elmi redaktorlar:*** dos. **M.R.QULİYEV**;  
t.e.n. **M.T.ORUCOV**.

Qasımov E.K. Sitologiya. Dərslik. Bakı, Oskar, 2009. 277 səh.

Üçüncü nəşr

Dərslik tibb universitetinin tədris proqramı və 2004-cü ildə qəbul olunmuş son Histoloji Nomenklatura əsasında tərtib edilmişdir.

İkinci nəşr yenidən redaktə edilmiş, buraxılmış səhvlər düzəldilmiş və hüceyrə kateqoriyalarına aid tam yeni məlumatlar verilmişdir. Dərslikdən tibb universitetinin tələbələri ilə yanaşı, universitetlərin biologiya fakültəsinin tələbələri, aspirantlar, sitoloqlar və həkimlər də istifadə edə bilərlər.

**İSBN**

**Qrifli nəşr**

© E.K.Qasımov, 2009

*BU KİTAB KEÇMİŞ,  
İNDİKİ VƏ  
GƏLƏCƏK TƏLƏBƏLƏRİMƏ  
İTHAF OLUNUR.*

**Müəllif**

## ÖN SÖZ

Azərbaycan dilində sitologiyaya aid materiallar prof. M.S.Abdullayev və dos. H.S.Abiyevin müəllifliyi ilə 1975-ci ildə nəşr olunmuş "Ümumi histologiya" dərsliyində verilmişdir. Göstərilən dərsliyin müqəddiməsinin ilk cümlələrinə istinad etməklə ön sözə davam etməyi məqsəduyğun sayıram. Müəlliflər qeyd edirlər: "*Son illər histologiyanın, xüsusilə onun bölmələrindən biri olan sitologiyanın coşğun inkişafı bu sahədə çoxlu yeniliklər aşkar etmişdir. Bu yenilikləri tələbələrə çatdırmaq müvafiq dərsliklər olmadan mümkün deyildir. Sito- və histoloji kəşflər o qədər sürətlə gedir ki, son on ildə çıxan dərsliklər artıq köhnəlmiş hesab edilir....*".

Ancaq heç bir mübalığəsiz qeyd etmək olar ki, son 30 illik dövr ərzində fiziklər, riyaziyyatçılar, bioloqlar və tibb sahəsində çalışan alimlərin birgə səyləri nəticəsində sitologiyanın metodoloji əsasları tamamilə yenidən qurulmuş və texniki imkanları çox yüksək səviyyəyə qalxmışdır. Əldə olunan yeniliklər ümumiyyətlə sitologiyanın bir elm kimi formalaşdığı dövrdən indiyə qədər hüceyrənin təşkilində iştirak edən törəmələr haqqındakı məlumatların hədsiz dərəcədə çoxalmasına gətirib çıxarmışdır. Bunun nəticəsində ölkəmizdən xaricdə hüceyrə biologiyasına (sitologiyanı indi çox vaxt belə adlandırırlar) həsr olunmuş geniş həcmli dərsliklər çap edilmişdir. Heç təsadüfi deyildir ki, son Histoloji nomenklaturanın sitologiya şöbəsi əvvəlki nomenklaturaya nisbətən xeyli genişləndirilmişdir.

Sizə təqdim olunan dərslikdə hüceyrə zarının kimyəvi tərkibi, fiziki xüsusiyyətləri, seçici keçiriciliyi, xüsusilə hüceyrə zarının reseptorlarının endo- və ekzositozun təmin olunmasında iştirak edən molekullarla, həmçinin müxtəlif funksiyaların yerinə yetirilməsi üçün ixtisaslaşmış zülalların (kanallar, daşıyıcılar, reseptorlar) kortikal sitoskelet elementləri ilə qarşılıqlı əlaqələri haqqında ən yeni məlumatlar öz əksini tapmışdır. Dərsliyə klassik qəbul edilmiş hüceyrə orqanellərinin (nüvə, sentrosom, ribosom, mitoxondri, endoplazmatik şəbəkə, lizosom, peroksisom, Holci kompleksi) quruluşu və fəaliyyət mexanizmləri ilə birgə, əvvəllər məlum olmayan orqanellər (proteasom və endosom) haqqındakı məlumatlar da daxil edilmişdir.

XX əsrdə edilmiş kəşflər içərisində insan genomunun açılması xüsusi yer tutur. Bunu nəzərə alaraq dərsliyin tərtibi zamanı insan genomu layihəsini həyata keçirmiş beynəlxalq komitələrin fəaliyyətinə və əldə etdikləri nailiyyətləri əks etdirən müvafiq materiallara yer ayrılmışdır.

Dərsliyin tərtibi zamanı monoqrafiya və dərsliklərlə yanaşı, dövrü elmi ədəbiyyatda nəşr edilmiş məqalə və icmallardan geniş istifadə olunmuşdur. Bütün istifadə olunmuş və əlavə oxu materialı kimi tövsiyyə edilən ədəbiyyatların siyahısı hər fəslin sonunda verilmişdir. Dərslikdə transmission və əksetdirici elektron-mikroskopik şəkillərlə yanaşı, hüceyrədaxili strukturların quruluşunu və hüceyrədə baş verən müxtəlif sitofizioloji proseslərin gedişini ətraflı izah edən üçölçülü sxematik şəkillərdən, həmçinin cədvəllərdən istifadə edilmişdir.

Verilmiş məlumatların əksəriyyəti, həmçinin yeni nomenklaturanın tətbiqi ilə əlaqədar istifadə edilmiş terminlər yeni olduğu üçün dərsliyin müəyyən qüsur və nöqsanlardan xali olduğu istisna edilmir. Bu səbəbdən oxucuların irəli sürəcəkləri bütün əsaslandırılmış irad və təkliflər səmimi qəbul ediləcək və onlar dərsliyin sonrakı nəşrlərində nəzərə alınacaqdır.

**Müəllif**

# MÜNDƏRİCAT

<b>FƏSİL 1. HÜCEYRƏ HAQQINDA ÜMUMİ MƏLUMAT</b> .....	1
<b>FƏSİL 2. HÜCEYRƏ ZARI - PLAZMOLEMA</b> .....	15
Hüceyrə zarının quruluşu haqqında ümumi məlumat.....	15
Hüceyrə zarının kimyəvi tərkibi.....	18
Hüceyrə zarı lipidləri.....	18
Hüceyrə zarı zülalları.....	22
Hüceyrə zarı karbohidratları.....	25
Hüceyrə zarının vəzifələri.....	26
<b>Seçici keçiricilik</b> .....	26
<b>Nasoslar</b> .....	28
P-tipli ATF-azalar.....	29
F-tipli ATF-azalar.....	31
V-tipli ATF-azalar.....	32
ABK-tipli ATF-azalar.....	32
<b>Kanallar</b> .....	33
Qapılı ion kanalları.....	34
Açıq ion kanalları.....	39
<b>Daşıyıcı zülallar</b> .....	42
Yalnız keçiricilik.....	42
Bir (simport) və əks istiqamətli müştərək keçiriciliklər.....	44
<b>Endositoz</b> .....	46
Faqositoz.....	47
Makropinositoz.....	49
Mikropinositoz.....	49
Adi (örtüksüz) pinositoz.....	49
Kaveolalar.....	50
Reseptor vasitəli endositoz - klatrin örtüklü pinositoz.....	50
<b>Ekzositoz</b> .....	53
<b>Qıcıqların qəbulu (reseptor funksiya)</b> .....	56
Yeddi spirallı reseptorlar.....	61
Ferment əlaqəli reseptorlar.....	61
Hüceyrə adheziyası reseptorları.....	63
Nüvə reseptorları.....	64
<b>İkinci vasitəçilər</b> .....	65
G-zülal.....	66
Tsiklik nukleotidlər.....	67
Kalsium ionları.....	68
Fosfolipid törəmələri.....	69
Azot oksidi.....	69
<b>FƏSİL 3. SİTOPLAZMA</b> .....	76
<b>Ektoplazma - kortikal sitoplazma</b> .....	76
<b>Endoplazma</b> .....	83
<b>Sitoskelet</b> .....	84
Nazik filamentlər.....	84
Ara filamentlər.....	89
Mikroborucuqlar.....	93
Mikroborucuqlarla əlaqəli zülallar.....	96
Xemomexaniki çeviricilər.....	97
<b>Qamçı və kirpiklər</b> .....	103
<b>Hüceyrənin hərəkəti</b> .....	107
<b>FƏSİL 4. ORQANELLƏR VƏ SİTOPLAZMATİK ƏLAVƏLƏR</b> .....	112
Hüceyrə mərkəzi - sentrosom.....	112
Mitoxondri.....	118

Ribosom.....	127
Endoplazmatik şəbəkə.....	132
Hamar endoplazmatik şəbəkə.....	132
Dənəli endoplazmatik şəbəkə.....	135
Holci kompleksi.....	136
Endosom.....	146
Hüceyrə biopolimerlərinin dövriyyəsi və həzmi.....	149
Lizosom.....	149
Proteasom.....	155
Peroksisom.....	158
Sitoplazmatik əlavələr.....	159
<b>FƏSİL 5. NÜVƏ.....</b>	<b>169</b>
<b>Nüvə örtüyü.....</b>	<b>170</b>
Xarici nüvə zarı.....	170
Daxili nüvə zarı.....	170
Nüvə dəliyi.....	173
<b>Nukleoplazma.....</b>	<b>179</b>
<b>Xromatin.....</b>	<b>179</b>
Dezoksiribonuklein turşusu (DNT) .....	180
Heteroxromatin.....	185
Euxromatin.....	186
<b>Nüvəcik.....</b>	<b>186</b>
<b>Genlər və onların ekspressiyası.....</b>	<b>187</b>
RNT-lər.....	194
<b>Genom.....</b>	<b>195</b>
Mitoxondrial genom.....	201
<b>Metafaza xromosomunun quruluşu.....</b>	<b>201</b>
Xromosom özəyi.....	202
Metafaza xromosomunun xromatin örtüyü.....	206
<b>FƏSİL 6. HÜCEYRƏ TSİKLİ.....</b>	<b>222</b>
<b>İnterfaza.....</b>	<b>222</b>
G <sub>1</sub> faza.....	227
S faza.....	228
G <sub>2</sub> faza.....	232
<b>Hüceyrələrin bölünmə tipləri.....</b>	<b>232</b>
<b>Amitoz.....</b>	<b>232</b>
<b>Mitoz.....</b>	<b>232</b>
Profaza.....	234
Metafaza.....	237
Anafaza.....	238
Telofaza.....	240
<b>Meyoz.....</b>	<b>241</b>
<b>I meyoz (redüksion bölünmə) .....</b>	<b>242</b>
I profaza.....	242
I metafaza.....	246
I anafaza.....	246
I telofaza.....	247
<b>II meyoz (ekvasion bölünmə).....</b>	<b>247</b>
<b>Poliploidik və xromosomal pozğunluqlar .....</b>	<b>248</b>
<b>Hüceyrələrin differensiasiyası, qocalması və ölümü.....</b>	<b>250</b>
<b>Dərslərin tərtibi zamanı istifadə olunmuş əsas dərslik və monoqrafiyalar.....</b>	<b>256</b>
<b>GÖSTƏRİCİ.....</b>	<b>258</b>

# HÜCEYRƏ HAQQINDA ÜMUMİ MƏLUMAT

# 1

Sitologiyanın [yunanca (*Y.*): *kytos* - *hüceyrə*, *logos* - *elm*] inkişafında əsas mərhələlərdən biri hüceyrə nəzəriyyəsinin formalaşması olmuşdur. XVII əsrin əvvəllərində italyan alimi Q.Qaliley icad etdiyi ikilinzalı silindrik boru (teleskop) vasitəsilə səma cisimlərinin vəziyyətini araşdırmaqla yanaşı, həşəratların da quruluşunu öyrənməyə çalışmış və sonralar onların kiçik ölçülü göz almalarının strukturunu heyrətamiz dərəcədə dəqiqliklə təsvir etmişdir. Ancaq onun canlı orqanizmlərin öyrənilməsi sahəsində əldə etdiyi uğurlar astronomiya elminə gətirdiyi yeniliklərlə müqayisədə az olmuşdur.

XVII əsrin ikinci yarısında fiziklər arasında işığın hansı xüsusiyyətə (dalğa və ya korpuskulyar) malik olması haqqında davam edən mübahisələr mikroskopun kəşfinə səbəb oldu. Beləliklə, canlı orqanizmlərin incə quruluşunu öyrənmək üçün geniş imkanlar yarandı.

Hüceyrə haqqında ilkin məlumatlar ingilis fiziki Robert Huka məxsusdur. O, özünün düzəltdiyi mikroskopda ağac qabığının nazik kəsiyini tədqiq edərkən onun bir-birindən arakəsmələr (divarlar) vasitəsilə ayrılmış hissəciklərdən ibarət olduğunu aşkar edərək şəklini çəkmiş (şək. 1.1) və bu hissəcikləri "*cellulae*" adlandırmışdır. Latınca (L.) "*cellula*" kiçik otaq, hücrə mənasında işlədilir. Ha-

zırda istifadə etdiyimiz "*hüceyrə*" termini belə yaranmışdır.

R.Hukun kəşfi onun bir çox tərəfdarları (M.Malpigi, A.Levenhuk, N.Qryu, F.Fantana və b.) tərəfindən təsdiq olunsa da canlı orqanizmlərin hüceyrələrdən təşkil olunduğu hələ də aydınlaşmamış qalırdı.

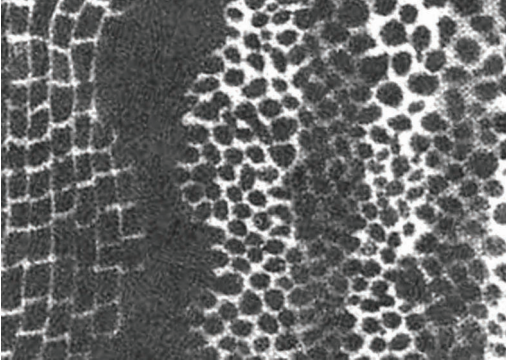
XIX əsrin əvvəllərindən mikroskopik texnikanın sürətli inkişafı hüceyrələrin quruluşu haqqında tam yeni məlumatların əldə olunması ilə nəticələndi. Yan Purkinye (1830) müəyyən etdi ki, hüceyrənin fəaliyyəti üçün mühüm olan elementlər onun divarında yox, protoplazmasında yerləşirlər. Bundan cəmi bir il sonra Robert Broun bitki hüceyrələrinin protoplazmasında "kürəvi struktur" - nüvənin olduğunu göstərdi.

Teodor Şvann (1839) heyvan və Matias Şlayden isə bitki hüceyrələrinin tədqiqi zamanı əldə etdikləri məlumatları yekunlaşdıraraq **hüceyrə nəzəriyyəsinin** ilk iki müddəasını irəli sürdülər:

**1. Bütün orqanizmlər bir və ya çox hüceyrədən ibarətdirlər.**

**2. Hüceyrə bütün orqanizmlərin təşkilində iştirak edən ilk canlı vahiddir.**

Əldə olunan yeniliklərə baxmayaraq hüceyrənin necə yaranması sual altında qalırdı. M.Şlayden hesab edirdi ki, hüceyrələr öz tərkiblərində olan dənəvər substratdan yenidən ya-



Şəkil. 1.1. R.Huk tərəfindən 1662-ci ildə çəkilmiş mikroqrafiyanın fraqmenti. Ж.К. Ролан и др. "Атлас по биологии клетки". М.: Мир, 1978 kitabından götürülmüşdür.

ranırlar (*sitoblastema nəzəriyyəsi*). Öz-özünə törəmənin qəti əleyhinə olan alman alimi Rudolf Virxoff hüceyrələrin böyümə və bölünməsinə həsr olunmuş işlərini yekunlaşdıraraq 1858-ci ildə "Hüceyrə patologiyası" əsərində hüceyrə nəzəriyyəsinin üçüncü müddəası kimi qəbul olunmuş aşağıdakı nəticəyə gəlmişdir:

### 3. Bütün hüceyrələr özündən əvvəlki hüceyrədən törənirlər.

Son olaraq onu qeyd etmək lazımdır ki, hüceyrə nəzəriyyəsi sitologiya, embriologiya, histologiya və fiziologiyanın fundamental əsaslar üzərində inkişafına başlanğıc vermişdir.

Hal-hazırda əsasən iki növ: prokariot və eukariot hüceyrə tipi ayırd edilir. Prokariot (*Y.: pro-ön, + karyon-nüvə*) hüceyrələrə ancaq bakteriyalarda təsadüf edilir. Bu hüceyrələr kiçik ölçüyə (1 mkm) və sadə quruluşa malikdirlər. Prokariot hüceyrənin əsas fərqləndirici xüsusiyyəti genetik materialı özündə saxlayan de-zoksiribonuklein turşusunu (DNT-ni) sitoplazmadan ayıran nüvə

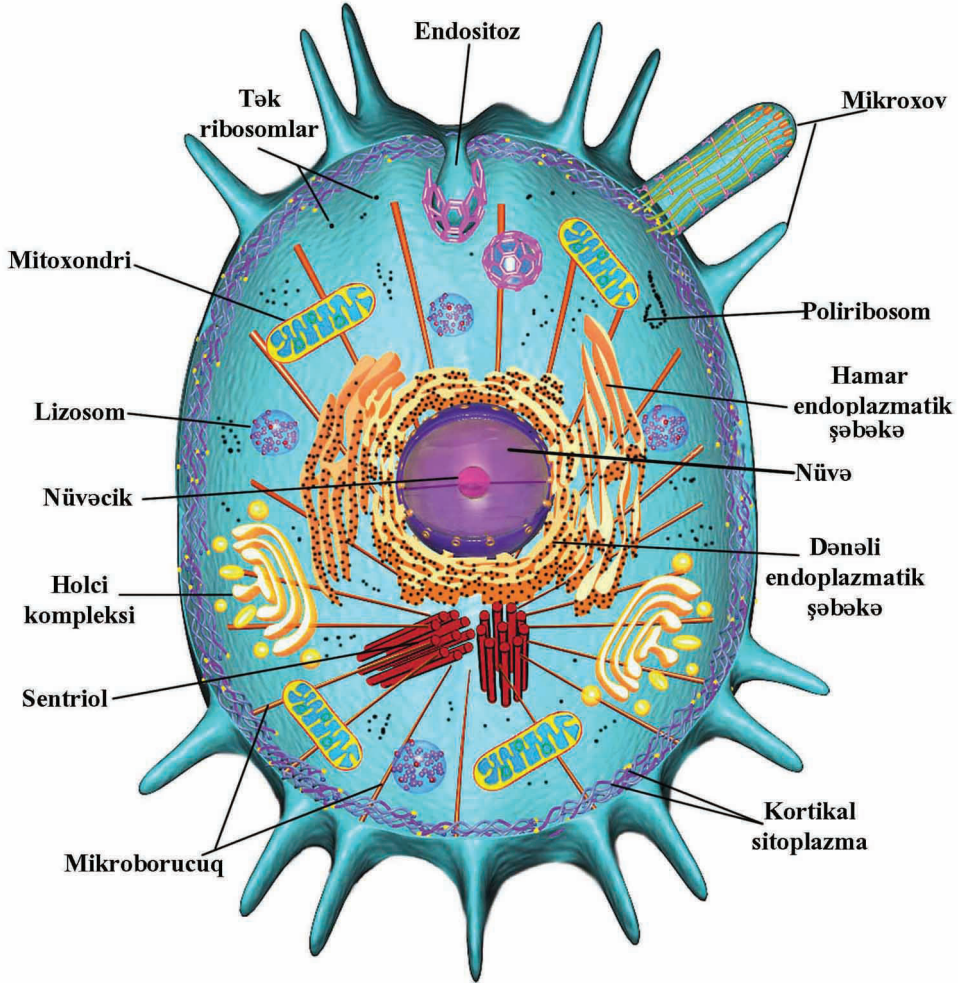
örtüyünə malik olmamasıdır. Bununla yanaşı, bu hüceyrələrin sitoplazmasında orqanellərə və sitoskelet elementlərinə də təsadüf edilmir.

Eukariot (*Y.: eu-yaxşı, +karyon*) hüceyrələr daha böyük ölçüyə (böyük əksəriyyəti 5-50 mkm) və genetik materialı sitoplazmadan ayıran nüvə örtüyünə malikdirlər. Bu hüceyrələrin tərkibində müxtəlif funksiyaların yerinə yetirilməsi üçün ixtisaslaşmış orqanellər, sitoskelet elementləri və genetik materialla əlaqəli histonlar vardır.

Göstərilən fərqlərin olmasına baxmayaraq canlı materiyaya xas olan əlamətlərin (genetik informasiyanın DNT-də yerləşməsi, hüceyrə zarı ilə əhatə olunması, enerji metabolizminin uyğun mexanizmlərə əsaslanması) molekulyar əsasları prokariot və eukariot hüceyrələrdə, demək olar ki, eynidir. Bu xüsusiyyət hər iki tip hüceyrələrin ümumi mənşəyə malik olduğunu göstərməklə yanaşı, bir hüceyrə tipində müəyyən olunmuş qanunauyğunluqları digər hüceyrə tipinə də şamil etməyə əsas verir. Bu dərlikdə verilən məlumatlar əsasən eukariot hüceyrələrə aiddir.

İnsan orqanizmində 200-dən çox differensiasiya etmiş hüceyrə tipi olduğu müəyyən edilmişdir. Onların hər birinin müəyyən həddə daxilində dəyişə bilən forması, ölçüsü, daxili quruluşu və funksiyaları vardır. Hər bir hüceyrə tipinə xas olan xüsusiyyətlərin formalaşmasında qazların diffuziyası, qidalı maddələrin və mübadilə məhsullarının nəqli üçün optimal şəraitin yaradılması ilə yana-





**Şəkil 1.2.** Somatik hüceyrələrin tərkib elementlərinin elektron-mikroskopik şəkilləri əsasında tərtib olunmuş üçölçülü fəza quruluşu.

şı, onları əhatə edən mühitin tərkibi xüsusi rol oynayır. Hüceyrələrin formalaşması zamanı gözlənilən ən mühüm prinsiplərdən biri kiçik həcmdə mümkün qədər geniş mübadilə səthinə malik strukturların yaranmasıdır. Misal üçün göstərmək olar ki, əgər orta hesabla 5 m uzunluğu olan nazik bağırsaqların divarını örtən epitel hüceyrələrinin bağırsaq boşluğuna baxan səthlərindəki xov və mikroxovları əhatə edən hüceyrə zərflərini düz xətt boyunca düzsək, 1 km

uzunluğunda boru alınar.

Hüceyrələrin adlandırılmasında ümumi bir prinsipə riayət olunmur. Bu zaman müxtəlif meyarlardan istifadə olunur. Hüceyrələr:

- mənsub olduqları toxuma və orqanlara görə (epiteliosit, mezenximosit, limfosit, xondrosit, osteosit, kardiomyosit, neyrosit, hepatosit, pulmonosit, enterosit və s.);

- xarici görünüşləri müəyyən həndəsi fiqurlara (silindrəbənzər, kuba-bənzər, piramidəbənzər, çoxbucaqlı,

diskosit, kürəvi və s.) və ya əşyalara [çöpcük, kolbacıq, sütunşəkili, iyəbənzer, ulduzabənzer, armudabənzer, yumurtayabənzer (ovoid), ağacabənzer (dendritik) və s.] oxşadıqlarına görə;

- ölçülərinə görə (kiçik, orta, böyük, nəhəng);

- formalarına görə (yastı, tosqun, kirpikli, tikanlı və s.);

- boyanma xüsusiyyətlərinə görə (neytrofil, bazofil, asidofil və ya eozinofil, xromaffin, argirofil və s.);

- funksiyalarına görə (makrofaq, fibroblast, osteoblast, osteoklast, endokrinosit, qonadotroposit və s.);

- yerləşmə xüsusiyyətlərinə görə (interstisial, yukstavaskulyar, mezangial, endotel, mezotel, horizontal və s.);

- onları kəşf etmiş alimlərin şərəfinə (Şvann, Kupfer, Xofbauer, Langerhans, Purkinje, Bets, Leydiq, Sertoli) və s. adlandırılır.

Canlı materiya - *protoplazma* iki hissədən: **sitoplazma** (*Y.: plazma - əmələ gətirmək*) və **nüvədən** (*Y.: nux - findıq ləpəsi, dənəsi*) təşkil olunmuşdur. Birinci - hüceyrə zarı, ikinci isə - nüvə örtüyü ilə hüdudlanır, yəni sitoplazmaya hüceyrə zarı ilə nüvə örtüyü arasında yerləşən törəmələr aid edilir (şək. 1.2).

Sitoplazma daxilində bioloji zar ilə əhatə olunan hissələr **vakuoloplazma** adlanır. Bunlara lizosomlar, mitoxondriyələr, peroksisomlar, endosomlar, sekretor və nəqliyyat qovucuqları, endoplazmatik şəbəkə, Holci kompleksidir. Bu törəmələrin hər birini əhatə edən bioloji zarın seçici ke-

çiricilik qabiliyyəti onlara xas olan funksiyaların yerinə yetirilməsi üçün lazımı mühit yaradır.

Sitoplazmanın vakuoloplazmaya aid edilən törəmələr arasında qalan hissəsini göstərmək üçün "*sitozol*" və ya "*hialoplazma*" terminlərindən istifadə olunur. Qeyd etmək lazımdır ki, "sitozol" termini ilkin olaraq biokimyəvi termin kimi **sentrifugaladırmadan** sonra hüceyrənin orqanel və hissəciklərinin üzərində qalan maye hissəni göstərmək üçün işlədilmişdir. Morfoloji işlərdə "**sitozol**" termini elektron-mikroskopik olaraq hüceyrənin amorf maddəsi və ya matriksi mənasında işlədilir. Onun tərkibinə suda həll olmuş və ya suspenziya halında yerləşən üzvi və qeyri-üzvi maddələr, ribosomlar, sitoskeletonin tərkibinə daxil olan filamentlər, filamentar quruluşa malik olan orqanellər (sentrionlar) daxil edilir (şək. 1.2). Hialoplazma və sitozol terminləri sinonim kimi işlədilmir və ancaq işıq mikroskopu vasitəsilə aparılan tədqiqatlarda istifadə olunur. Hüceyrə daxilində işıq mikroskopu ilə görünən hissəciklərin (nüvə və orqanellərin) arasında qalan sitoplazma **hialoplazma** adlanır.

Hüceyrə daxilində ən böyük orqanel sitoplazmadan nüvə örtüyü ilə ayrılmış **nüvədir** (şək. 1.2). O, hüceyrənin genetik materialı yerləşən **xromatindən**, ribosomal RNT-nin sintez mərkəzi olan **nüvəcikdən**, nüvə matriksi və nüvə hissəciklərindən təşkil olunmuş **nukleoplazmadan** ibarətdir.

Əksər somatik hüceyrələr **təknüvəli** hüceyrələrdir. Ancaq, bəzən sitop-

lazma daxilində çoxlu miqdarda nüvə olduğu müəyyən olunur. **Çoxnüvəli** hüceyrələr əsasən iki üsulla əmələ gəlir: 1) bir çox təknüvəli hüceyrənin bir-biri ilə birləşməsi nəticəsində (**sinsitium**); 2) nüvənin sayının artması sitoplazmanın bölünməsi ilə müşahidə olunmadıqda (**plazmodium**). Birinci növ çoxnüvəli hüceyrələr osteoklastların, eninəzolaqlı əzələ liflərinin və ciftin sinsititrofolblast qatının əmələ gəlməsində müşahidə olunur. İkinci növ çoxnüvəli hüceyrələrə bəzən epitel hüceyrələri, ələlxüsüs qaraciyər hüceyrələrinin arasında təsadüf edilir.

Göstərilənlərin əksinə olaraq, bəzi hüceyrələr differensiasiya prosesində terminal səviyyəyə qalxaraq öz nüvələrini itirirlər. **Nüvəsiz hüceyrələrə** qanın qırmızı cisimciklərini və epidermisin buynuz qatında yerləşən keratinositləri misal göstərmək olar.

Hüceyrələrin differensiasiya səviyyəsinin və şişlərin bədləşmə dərəcəsinin müəyyən olunmasında mühüm əhəmiyyət kəsb edən göstəricilərdən biri **nüvə-sitoplazma** nisbətinin müəyyən olunmasıdır. Bunun üçün tədqiq olunan hüceyrələrin hər birində nüvənin həcmnin sitoplazmanın həcmnin neçə hissəsinə bərabər olduğu hesablanır.

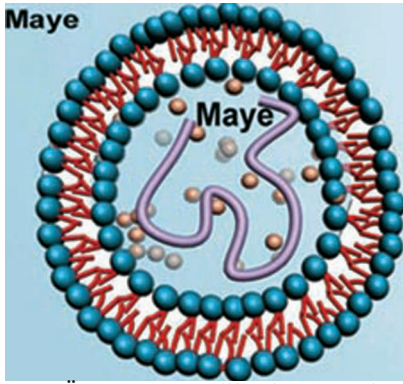
Orqanizm özünəməxsus forması, quruluşu və vəzifəsi olan orqanlardan təşkil olunduğu kimi, hüceyrələrin daxilində də xüsusi ixtisaslaşmış funksiya yerinə yetirən metabolik aktiv hissələr - **orqanellər** (*L.: kiçik orqanlar*) vardır. Onlar həm vakuoloplazmanın (zarlı orqanellər), həm də sito-

zolun (zarsız orqanellər) tərkibində yerləşirlər. Zarlı orqanellərə endoplazmatik şəbəkə, mitoxondrilər, Holci kompleksi, lizosomlar, endosomlar, peroksisomlar, zarsız orqanellərə isə ribosomlar, sentrosomlar və proteasomlar aiddirlər. Orqanellərin böyük əksəriyyətinin işıq mikroskopunun köməkliyi ilə aşkar edilməsinə baxmayaraq, onların kimyəvi tərkibi, struktur-metabolik proseslərinin mexanizmi haqqında müasir biliklər elektron-mikroskopik, biokimyəvi, histokimyəvi, immunhistokimyəvi və s. tədqiqat metodlarından istifadə olunması nəticəsində mümkün olmuşdur.

Sitozolun tərkibinə hüceyrəyə müəyyən forma verilməsində, onun hərəkətində və hüceyrədaxili nəqliyyatda mühüm rol oynayan mikroböyük və filamentlərdən təşkil olunmuş **sitoskelet** elementləri də daxildir (şək. 1.2).

Hüceyrələrin daxilində sayılanlarla yanaşı, metabolizmin varlığı məcburi olmayan kənar məhsullarının, ehtiyat qida maddələrinin, pigment və kristalların toplantılarına - **əlavələrə** də təsadüf olunur.

Dərslidə verilmiş məlumatlara keçməmişdən əvvəl bir məsələyə aydınlıq gətirmək lazımdır. Bir çox dərslidlərdə hüceyrə zarı (plazmolemma) zarlı orqanellər qrupuna daxil edilərək onlarla birlikdə təsvir olunur. Ancaq digər qrup müəlliflər hüceyrənin əsas **üç kompartimentdən**: hüceyrə zarı, sitoplazma və nüvədən təşkil olunduğunu qeyd edərək, birincini ayrılıqda təsvir edirlər.



**Şəkil 1.3.** Öz-özünü replikasiya etmək qabiliyyətinə malik RNT-nin iki fosfolipid qatı ilə əhatə olunması nəticəsində yaranmış ilk canlı orqanizmin sxematik quruluşu.

Keçən əsrin 80-ci illərində ribonuklein turşuları (RNT) molekullarının təkcə genetik materialın daşıyıcısı kimi yox, həm də biokatalizator kimi fəaliyyət göstərməsi haqqında məlumatlar dərc olunmağa başlamışdır. O müddətə qədər ümumi qəbul olunmuşdu ki, biokatalizator rolunu ancaq xüsusi qrup zülallar - fermentlər yerinə yetirirlər. Bu məlumatların nə qədər gözlənilməz və o dövrdəki dərsliklərdə verilən qəbul olunmuş məlumatların tam əksinə olmasına baxmayaraq, sonrakı tədqiqatlar nəticəsində təsdiq olundu ki, istər prokariot, istərsə də eukariot hüceyrələrdə fermentativ aktivliyə malik olan xüsusi RNT molekulları - *ribozimlər* vardır. Həmçinin dəqiqləşdirilmişdir ki, Yer kürəsində yaranmış ilk orqanizmlər ikiqat fosfolipid qatı ilə əhatə olunmuş, öz-özünü replikasiya etmək qabiliyyətinə malik RNT molekullarından təşkil olunmuşlar (şək. 1.3). O dövürü *RNT-lər dünyası* da adlandırırlar. Təqdim olunmuş materialın əldə olunmasında xüsusi rol oynamış

amerikan alimləri T.R.Çex və S.Altman 1989-cu ildə kimya üzrə Nobel mükafatına layiq görülmüşlər.

Beləliklə, filogenezi prosesində ilk hüceyrənin öz-özünə replikasiya olunan RNT molekulunun ikiqat fosfolipid zarı ilə əhatə edilməsi nəticəsində əmələ gəldiyini nəzərə alsaq, plazmolemmmanın canlı orqanizmlərin təşkilindəki xüsusi rolu aydın görünür (şək. 1.3).

Hər bir insan orqanizminin fərdi inkişafı (ontogenezi) bir ədəd kişi və bir ədəd qadın cinsi hüceyrəsinin birləşməsindən əmələ gələn **ziqotanın** formalaşdığı dövrdən başlayır.

Beynəlxalq Anatomiya Cəmiyyətləri Federasiyasının 2004-cü ildə Yaponiyanın Kioto şəhərində keçirilmiş konfransında qəbul olunmuş axırıncı "Histoloji Nomenklatura" da embrional inkişafın başlanğıc mərhələsində meydana çıxan hüceyrə tiplərinin yeni təsnifatı verilmişdir. Bu təsnifata əsasən prenatal inkişafın qeyd olunan dövüründə ardıcıl olaraq aşağıdakı hüceyrə tipləri formalaşır:

**1. İlk hüceyrələr** (*L.: cellulae primordialis*)- bunlara **ziqotanın** özünü və onun bölünməsi nəticəsində meydana çıxan ilk hüceyrələri aid edirlər;

**2. Əcdad hüceyrələr** (*L.: cellulae fundatoria*) - bu hüceyrələr bütün toxumaları formalaşdırmaq qabiliyyətinə malik olmaqla bir və ya bir neçə hüceyrə tipinə başlanğıc verirlər;

**3. Kötükönü hüceyrələr** (*L.: cellulae proprecursoria*)- bu hüceyrələrdən bir və ya bir neçə kötük (gövdə) hüceyrə törənə bilər;

**4. Kötük (gövdə) hüceyrələr** (*L.: cellulæ precursoria*) - ixtisaslaşmaya uğramadan müəyyən sayda tamamilə özünəbənzər hüceyrələr (koloniya törədən hüceyrə) əmələ gətirirlər. Bundan sonra onlar öz saylarını sabit saxlamaq şərti ilə müxtəlif ixtisaslaşmış hüceyrə tiplərini törətmək qabiliyyətinə malik olurlar;

**5. Sələf hüceyrələr** (*L.: cellulæ progenetrix*) kötük hüceyrələrin törəmələri olub öz saylarını sabit saxlamaq qabiliyyətinə malik olurlar. Bu hüceyrələr ancaq bir ixtisaslaşmış hüceyrə tipinə çevrilə bilirlər.

Fərdi inkişafda (ontogenezdə) kötük hüceyrələr öz növbəsində rast gəldikləri dövrlərə uyğun olaraq bir neçə qrupa bölünürlər:

1. embrionun (embrional) kötük hüceyrələri;
2. dölün (fetal) kötük hüceyrələri;
3. yenidoğulmuşun (neonatal) kötük hüceyrələri;
4. yaşlıların (yetkin) kötük hüceyrələri.

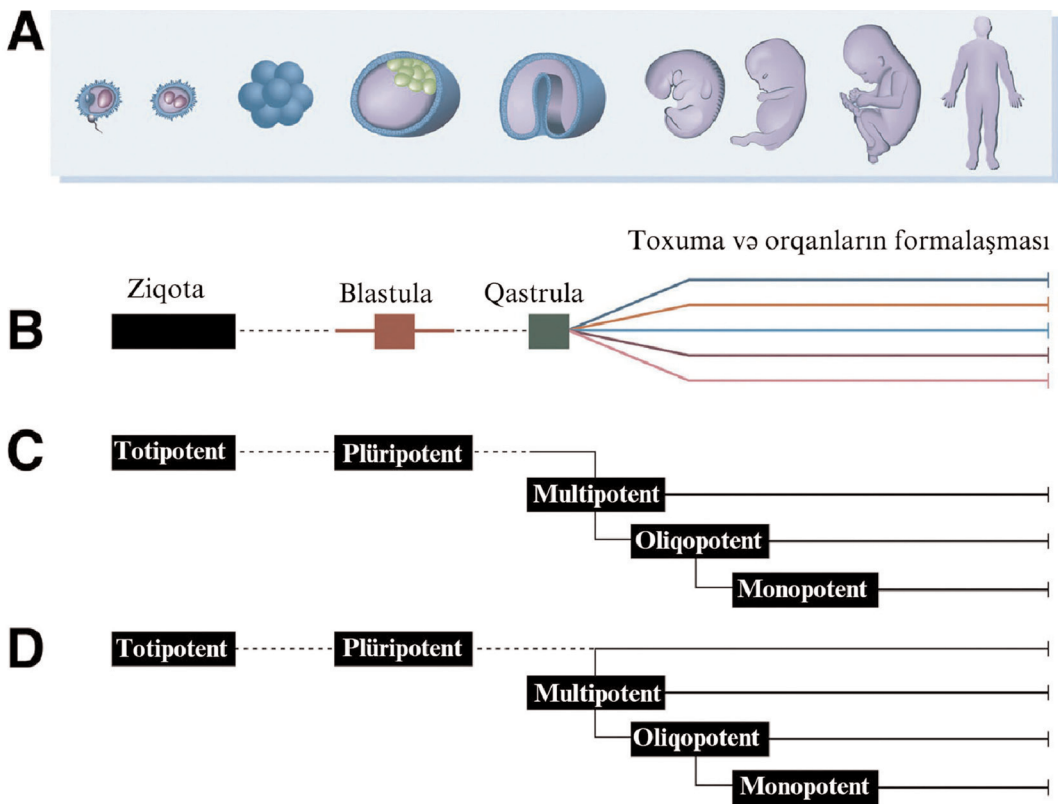
Kötük hüceyrələr haqqında ətraflı məlumat verməzdən qabaq ontogenezin başlanğıc mərhələsində formalaşan hüceyrələrin potensial imkanları haqqındakı məlumatlarla tanışlıq çox vacibdir. Bu proses kötük hüceyrələrə həsr olunmuş, özü də gündən-günə kosmik sürətlə artan müasir elmi yenilikləri və onların praktik əhəmiyyətlərini lazımi dərəcədə qiymətləndirmək imkanı yaratmalıdır. Müzakirə olunan məsələ haqqındakı məlumatlar D.Zipori (2005) tərəfindən tərtib

edilmiş sxemdə öz əksini tapmışdır (səh. 1.3).

Sxemdən göründüyü kimi, **totipotentlik** ancaq mayalanma nəticəsində formalaşan ziqotaya və onun bölünməsi zamanı yaranan ilk blastomərlərə xasdır (səh. 1.4 C və D). Bu hüceyrələrdən embrion və dölün özləri ilə yanası, onları əhatə edən törəmələr (amnion qişası, göbək ciyəsi, cift) əmələ gəlirlər. Yəni, lazımi şəraitdə totipotent hüceyrələrin hər birindən tam orqanizm inkişaf edir. Məsəl üçün embrional inkişafın ilk dövrlərində bir ziqotadan törənmiş totipotent hüceyrələrin ayrılıqda inkişaf etmələri nəticəsində bir yumurta əkilərinin formalaşmasını göstərmək olar.

Öz potensial imkanlarına görə totipotent hüceyrələrə yaxın olanı **plüripotent hüceyrələrdir**. Bu hüceyrələrdən ancaq embrion və dölün özlərinin təşkilində iştirak edən hüceyrə tipləri törənilir. Qeyd etmək lazımdır ki, plüripotent hüceyrələrə embrional inkişafın blastula və qastrulyasiya mərhələlərində rast gəldiyi qeyd olunurdu (səh. 1.4 C). Lakin son zamanlar bu sahədə aparılan elmi tədqiqatların nəticələri göstərir ki, yaşlı orqanizmlərdə də plüripotent hüceyrələr mövcuddur (*bax sonraya*).

Embrional inkişaf dövründə plüripotent hüceyrələrə blastosistin qütblərinin birində toplanan **daxili hüceyrə kütləsinin** hüceyrələri (səh. 1.4 A-da yaşıl rənglə göstərilmişdir), **epiblastların** hüceyrələri (bunları primitiv ektoderma da adlandırırlar),



Şəkil 1.4. Ontogenezin müxtəlif mərhələlərində (A və B) hüceyrələrin potensial imkanları haqqında (C və D) olan elmi məlumatların sxematik təsviri.

**teratoma** (embrional şiş) hüceyrələri və **ilkinci cinsi hüceyrələr** aid edilir. Plüripotent hüceyrələr götürülmə mənbələrinin müxtəlif olmasına baxmayaraq ümumi morfo-funksional xüsusiyyətlərə malikdirlər.

Plüripotent hüceyrələr arasında tibbi baxımdan xüsusi əhəmiyyət kəsb edən insanın embrional kömək hüceyrəsidir (*ingiliscə (ing.): human Embryonal Stem cells - hESCs*). Bu hüceyrələri ilk dəfə 1998-ci ildə J.A.Tomson və əməkdaşları, digər məməlilərdə olduğu kimi, blastosistin daxili hüceyrə kütləsindən ayırmağa nail olmuşlar. Onlar bu hüceyrələrdən bir çox xəstəliklərin (şəkərli diabet, sinir sistemində degenerativ

dəyişikliklərlə müşahidə olunan Parkinson və Alshaymer xəstəlikləri, onurğa beyninin zədələnmələri və s.) müalicəsində istifadə olunacağı fikrini irəli sürmüşlər. Göstərilən istiqamətlərdə əsaslı yeniliklər əldə olunması ilə yanaşı həllini gözləyən problemlər qalmaqda davam edir.

Plüripotent hüceyrələr aşağıda sadalanan xarakter xüsusiyyətlərə malikdirlər:

- totipotent hüceyrələrdən törənirlər;
- onlarda toxuma spesifikliyi olmayan qələvi fosfataza və telomeraza fermentlərinin yüksək aktivliyi aşkar edilir;
- plazmolemmalarının tərkibində

qlikolipid antigenlərinə aid olan **SSEA-3**, **SSEA-4** və keratansulfat proteoqlikanlarından olan **Tra 1-60**, **Tra 1-81 səthi nişanları** (*ing.: maker*) vardır;

- **Oct-4** və **NANOG** transkripsiya faktorlarının (*bax səh. 190-192*) vasitəsi ilə differensiasiyaya uğramadan yüksək proliferativ aktivliyi təmin edən 1000-ə qədər gen ekspresiya olunur. Plüripotent hüceyrələrdə differensiasiya başlandığı dövrdən xüsusi repressorların vasitəsi ilə yuxarıda göstərilən transkripsiya faktorlarının aktivliyi azalmağa başlayır;

- ölməz hüceyrələr olub, xüsusi mühitdə "daimi olaraq" ixtisaslaşmaya (differensiasiyaya) uğramadan saylarını artırmaqla (proliferasiya etməklə) koloniya yaratmaq qabiliyyətinə malikdirlər. Altı ay ərzində daxili hüceyrə kütləsindən ayrılmış 30 hüceyrədən 1 milyondan çox plüripotent hESCs yaranır. Bu xüsusiyyət demək olar ki, əksər müəlliflər tərəfindən öz-özünü bərpa etmək və ya öz-özünü təzələmək (*ing.: self-renewal*) qabiliyyəti kimi təsvir edilir;

- immun çatışmazlığı olan digər orqanizmə daxil edildikdə (*in vivo*) müxtəlif rüşeymi vərəqələrin törəmələrinə aid edilən hüceyrələrdən təşkil olunmuş şişlər - teratomalar (*bax yuxarıya*) əmələ gətirirlər;

- qidalı mühitdə (*in vitro*) rüşeymi vərəqələrin hər üçünün (ektoderma, mezoderma və entoderma) iştirakı ilə formalaşan bütün differensiasiya etmiş hüceyrə tiplərinin inkişafına başlanğıc verən multipotent və

oligopotent kötük hüceyrələri, sonunculardan isə monopotent sələf (blast) hüceyrələri (səh. 1.4 C və D) əmələ gətirirlər və s.

Qeyd etmək lazımdır ki, kötük hüceyrələr haqqındakı məlumatların böyük əksəriyyəti əsasən qanın formalı elementlərinin inkişafını təmin edən **hematopoetik kötük hüceyrələrin** (*ing.: hematopoietik stem cells - HSCs*) tədqiqi zamanı əldə olunmuşdur. İngilis dilində çap olunmuş elmi məlumatların demək olar ki, hamısında HSCs-in keçən əsrin 60-cı illərində kəşf olunduğu fikri irəli sürülür. Ancaq həqiqət xatirinə bilinməlidir ki, müzakirə olunan hüceyrələr haqqında öz dövrünə görə ətraflı məlumatlar hələ XIX əsrin axırlarında Peterburq Hərbi Tibb Akademiyasının professoru A.A. Maksimov və onunla əməkdaşlıq edən bir qrup alman alimi (Weidenreich, Dominici, Ferrata) tərəfindən verilmisdir. A.A. Maksimov 1914-cü ildə çap etdirdiyi "Histologiyanın əsasları" kitabında qeyd edir ki, embrional inkişafın başlanğıc mərhələsində iki tip qan hüceyrəsi formalaşır. Birinci tip hüceyrələr **primitiv eritroblastlar olub** qısa müddət ərzində fəaliyyət göstərdikdən sonra izsiz olaraq qan dövrənindən kənarlaşdırılırlar. İkinci tipə aid etdiyi **limfositlər** isə birincilərin əksinə olaraq hədsiz inkişaf və müxtəlif istiqamətli progressiv differensiasiya imkanlarına malikdirlər. Onlar sürətlə çoxalaraq ontogenezin bütün dövrlərində qanın formalı elementlərinin hamısını əmələ gətirə bilən *əcdad hüceyrələrə* çevrilirlər

(qanyaranmanın unitar nəzəriyyəsi). Əcdad sözünü kötük sözü ilə əvəz etsək, onda göstərilən əlamətlərin HSCs-ə aid olduğu aydın görünür.

Yeni histoloji nomenklaturada (*bax yuxarıya*) uşaqlıq illərindən başlamış ahıl yaşlarına qədər orqanizmdə olan kötük hüceyrələr ümumi olaraq **yetkin kötük hüceyrələr** termini ilə göstərilmişdir. Bu hüceyrələri bəzi müəlliflər **somatik kötük hüceyrələr** adlandırırlar.

1960-cı ildən başlayaraq yetkin kötük hüceyrələrin o dövr üçün müasir sayılan metodların köməkliyi ilə ətraflı tədqiqi nəticəsində qırmızı sümük iliyinin tərkibində qanın bütün formalı elementlərini əmələ gətirən HSCs ilə yanaşı, **mezenximal kötük hüceyrələrin** (*ing.: mesenchymal stem cells - MSCs*) də olduğu askar edildi. Sonunculardan sümük, qığırdaq, bağ, vətər, piy və s. birləşdirici toxuma elementləri törəndiyindən onları *qırmızı sümük iliyinin stromal hüceyrələri* də adlandırırlar. Hal-hazırda dəridə, sinir sistemində, ürəkdə, bağırsaqların epitel qişasında, qaraciyərdə, göz almasının buynuz və tor qişalarında, prostat vəzidə və s. yetkin kötük hüceyrələrin olduğu təsdiq olunmuşdur.

Yetkin kötük hüceyrələr bölünmə sayları məhdud olduğu üçün ölməz hüceyrələr qrupuna aid edilmirlər. Bu hüceyrələr differensiasiyaya uğramadan proliferasiya etməklə (koloniya yaratmaq) yanaşı, bir və ya bir necə differensiasiya etmiş hüceyrə tipinə çevrilə bilirlər.

Yetkin kötük hüceyrə ikidən artıq differensiasiya etmiş hüceyrəyə başlanğıc verərsə, ona **multipotent hüceyrə** deyilir. Son zamanlara qədər yetkin kötük hüceyrələrin ancaq müəyyən orqan və ya toxumanın tərkibində yerləşən hüceyrə tiplərinə başlanğıc verdiyi vurğulanırdı. Məsələn olaraq HSCs-dən qanın formalı elementlərinin, MSCs-dən birləşdirici toxumaya aid edilən hüceyrələrin (fibrositlərin, osteositlərin, xondrositlərin və s.), **nevrал kötük hüceyrələrdən** isə neyronlarla yanaşı, iki tip qliya hüceyrəsinin - astro-sitlərin və oliqodendrositlərin törəndiklərini göstərmək olar.

Eksperimental olaraq təsdiq edilmişdir ki, bəzi yetkin kötük hüceyrələr müxtəlif quruluş və mənşəyə malik hüceyrələrə də başlanğıc verməklə plüripotent imkana malikdirlər. Belə ki, HSCs-dən qanın formalı elementləri ilə yanaşı sinir və qliya hüceyrələri, eninəzolaqlı əzələ lifləri, kardiomyositlər və hepatositlər yarana bilirlər. Təsvir olunan xüsusiyyətə yetkin kötük hüceyrələrin *plastikliyi və ya transdifferensiasiyası* deyilir.

Əgər yetkin kötük hüceyrədən bir və ya maksimum iki differensiasiya etmiş hüceyrə törənsə, onları **oligopotent hüceyrələrə** aid edirlər. Məsələn üçün tək follikullarında ancaq piqment hüceyrələrinə, qaraciyərdə hepatositlərlə yanaşı endoteliositlərə çevrilə bilən kötük hüceyrələri göstərmək olar.



İstər multipotent, istərsə də oliqopotent kötük hüceyrələrdən lazımi faktorların təsiri nəticəsində müəyyən funksiyaların yerinə yetirilməsi üçün ixtisaslaşmış (differensiasiya etmiş) hüceyrələrə çevrilən **monopotent sələf hüceyrələr** formalaşır.

Embrional və ya yetkin kötük hüceyrələrin müxtəlif xəstəliklərin müalicəsində istifadəsi üçün qarşıya çıxan ən mühüm maneə donorla resipiyent arasındakı immunoloji uyğunsuzluqdur. Bu zaman resipiyentdə *transplantantın qopma reaksiyası* bas verir. Resipiyentin köçürülmüş kötük hüceyrələri qəbul etməsi üçün immunsupressorlardan, yəni immun sistemin fəaliyyətini azaldan dərmanlardan istifadə olunmalıdır. Göstərilən qrup dərman maddələrinin istifadəsi zamanı müxtəlif dərəcəli fəsadların bas verməsi onların tətbiqini xeyli çətinləşdirir, bəzi hallarda isə qeyri-mümkün edir.

Yuxarıda təsvir olunan problemin həlli üçün son on il ərzində molekulyar biologiyanın müasir metodlarının köməkliyi ilə (*bax ədəbiyyat siyahısına*) külli miqdarda müxtəlif istiqamətli axtarışlar aparılmışdır. Bu metodlar içərisində retroviral transduksiya (lazımi genlərin retrovirusların vasitəsi ilə hüceyrələrin nüvəsinə daxil edilməsi) üsulu xüsusi yer tutur. Bir qrup yapon alimi (K.Takahashi, S.Yamanaka, 2006; K.Takahashi et al, 2007, 2007a) göstərilən metodun köməkliyi ilə orta yaşlı siçan və insan-

ların əsil dərisindən (dermasından) götürülmüş fibroblastların nüvəsi daxilinə **Oct3/4, Sox2, Klf4** və **c-Myc** transkripsiya faktorlarının genlərini yeridərək plüripotent kötük hüceyrələrini almağa nail olmuşlar. Sadə şəkildə ifadə etsək, bu üsulla resipiyentin öz dərisindən götürülmüş fibroblastlardan plüripotent kötük hüceyrələr əldə etmək imkanı yaranmışdır. Müəlliflər sonuncuları **törədilmiş plüripotent kötük hüceyrələr** [*ing.: induced pluripotent stem - (iPS) cells*] adlandırdığı təklif etmişlər.

iPS hüceyrələrinin əldə olunmasının iki mühüm elmi-praktik əhəmiyyəti vardır. *Birinci* - insanın differensiasiya etmiş somatik hüceyrələrini differensiasiya etməmiş plüripotent kötük hüceyrələrə çevirmək üçün lazım olan transkripsiya faktorları dəqiqləşdirilmişdir. *İkinci* isə iPS hüceyrələrin resipiyentə köçürülməsi zamanı transplantantın qopma reaksiyasının baş verməməsidir. Təsadüfi deyildir ki, dünyanın məhşur informasiya mərkəzlərinin apardıqları sorğularda yapon alimlərinin əldə etdikləri nəticələr 2007-ci ilin ən mühüm elmi yenilikləri sırasına daxil edilmişdir.

**Ədəbiyyat və əlavə oxu materialı****Ümumi məlumatlar**

Cech TR. A model for the RNA-catalyzed replication of RNA. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1986; 83(12):4360-3.

Cech TR. Nobel Lecture. Self-splicing and enzymatic activity of an intervening sequence RNA from Tetrahymena. Biosci. Rep., 1990; 10(3):239-61.

Deolittle WF. Phylogenetic Classification and the universal tree. Science, 1999; 284:2124-2128.

Gilbert W. The RNA world. Nature, 1986; 319: 618-627.

Lawrence NP, Richman A, Amini R, Altman S. Heterologous enzyme function in Escherichia coli and the selection of genes encoding the catalytic RNA subunit of Rnase P. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1987; 84(19):6825-9.

Orgel LE. The origin of life A review of facts and speculations. Trends Biochem. Sci., 1998; 23:491-494.

Pace NR, March TL. RNA catalysis and origin of life. Orig. Life Evol. Biosph., 1985; 16(2):97-116.

Preffer FI et al. Lineage-negative side-population (SR) cells with restricted hematopoietic capacity circulate in normal human adult blood: immunophenotypic and functional characterization. Stem Cells, 2002; 20:417-427.

Reed RE, Altman S. Repeated sequences and open reading frames in the 3' flanking region of the gene for the RNA subunit of Escherichia coli ribonuclease P. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1983; 80(17):5359-63.

Sela M, White FH. Jr, Arfinsen CB. Reductive cleavage of disulfide bridges in ribonuclease. Science, 1957; 125:691-692.

Steidl U et al. Gene expression profil-

ing identifies significant differences between the molecular phenotypes of bone marrow-derived and circulating human CD34+ hematopoietic stem cells. Blood, 2002; 99:2037-2044.

Steidl U, Kronenwett R, Martin S, Haas R. Molecular biology of hematopoietic stem cells. Vitam. Horm., 2003; 66:1-28.

**Hüceyrə kateqoriyaları**

Aflatoonian B, Harry Moore H. Germ cells from mouse and human embryonic stem cells. Reproduction, 2006; 132:699-707.

Aflatoonian B, Moore H. Human primordial germ cells and embryonic germ cells, and their use in cell therapy. Current Opinion in Biotechnology, 2005; 16:530-535.

Alberio R, Johnson AD, Stick R, Campbell KH. Differential nuclear remodeling of mammalian somatic cells by Xenopus laevis oocyte and egg cytoplasm. Experimental Cell Research, 2005; 307:131-141.

Alberio R, Keith H, Campbell KH and Johnson AD. Reprogramming somatic cells into stem cells. Reproduction, 2006; 132:709-720.

Armstrong L, Lako M, Dean W, Stojkovic M. Epigenetic modification is central to genome reprogramming in somatic cell nuclear transfer. Stem Cells, 2006; 24(4):805-814.

Blelloch R, Wang Z, Meissner A et al. Reprogramming efficiency following somatic cell nuclear transfer is influenced by the differentiation and methylation state of the donor nucleus. Stem Cells, 2006; 24:2007-2013.

Blelloch R, Wang Z, Meissner A et al. Reprogramming efficiency following somatic cell nuclear transfer is influenced by the differentiation and methylation

state of the donor nucleus. *Stem Cells*, 2006; 24:2007-2013.

Boiani M, Eckardt S, Scholer HR et al. Oct4 distribution and level in mouse clones: consequences for pluripotency. *Genes and Development*, 2002; 16:1209-1219.

Bruno L, Hoffmann R, McBlane F et al. Molecular signatures of self-renewal, differentiation, and lineage choice in multipotential hemopoietic progenitor cells in vitro. *Mol. Cell Biol.*, 2004; 24(2):741-756.

Campbell KHS, Alberio R. Reprogramming the genome: role of the cell cycle. *Reproduction Supplement*, 2003; 61:477-494.

Chamberlain G, Fox J, Ashton B, Middleton J. Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing. *Stem Cells*, 2007; 25(11):2739-2749.

Chambers I, Colby D, Robertson M et al. Functional expression cloning of Nanog, a pluripotency sustaining factor in embryonic stem cells. *Cell*, 2003; 113:pp. 643-655.

Clark AT, Bodnar MS, Fox M, Rodriguez RT, Abeyta MJ, Firpo MT, Pera RA. Spontaneous differentiation of germ cells from human embryonic stem cells in vitro. *Human Molecular Genetics*, 2004; 13:727-739.

Clark AT, Reijo Pera RA. Modeling human germ cell development with embryonic stem cells. *Regenerative Medicine*, 2006; 1:85-93.

Collas P, Taranger CK. Epigenetic reprogramming of nuclei using cell extracts. *Stem Cell Rev.*, 2006; 2(4):309-317.

Collas P. Dedifferentiation of cells: new approaches. *Cytherapy*, 2007;9(3):236-44.

David PJ, Hunt DPJ, Morris PM, Sterling J et al. A highly enriched niche of precursor cells with neuronal and glial potential within the hair follicle dermal papilla of adult skin. *Stem Cells*, 2008; 1:163-172.

De Paiva CS, Pflugfelder SC, Li DQ. Cell size correlates with phenotype and proliferative capacity in human corneal epithelial cells. *Stem Cells*, 2006; 24(2):368-375.

Do JT, Scholer HR. Cell-cell fusion as a means to establish pluripotency. *Ernst Schering Research Found Workshop*, 2006; (60):35-45.

Draper JS, Moore HD, Ruban LN, Gokhale PJ, Andrews PW. Culture and characterization of human embryonic stem cells. *Stem Cells and Development*, 2004; 13:325-336.

Elwood NJ, Zogos H, Pereira DS et al. Enhanced megakaryocyte and erythroid development from normal human CD34+ cells: consequence of enforced expression of SCL. *Blood*, 1998; 91(10):3756-3765.

Evans MJ, Kaufman MH. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature*, 1981; 292:154-156.

Guan K, Nayernia K, Maier MS, Wagner S, Dressel R, Lee JH, Nolte J, Wolf F, Li M, Engel W, Hasenfuss G. Pluripotency of spermatogonial stem cells from adult mouse testis. *Nature*, 2006; 440:1199-1203.

Ke Y, Chi L, Xu R, Luo C, Gozal D, Liu R. Early response of endogenous adult neural progenitor cells to acute spinal cord injury in mice. *Stem Cells*, 2006; 24(4):1011-1019.

Li WL, Su J, Yao YC, Tao XR, Yan YB, Yu HY, Wang XM, Li JX, Yang YJ, Lau JT, Hu YP. Isolation and characterization of bipotent liver progenitor

- cells from adult mouse. *Stem Cells*, 2006; 22:322-32.
- Malaterre J, Mantamadiotis T, Dworkin S et al. c-Myb is required for neural progenitor cell proliferation and maintenance of the neural stem cell niche in adult brain. *Stem Cells*, 2008; 26(1):173-181.
- Martin GR. Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells. *PNAS*, 1981; 78:7634-7638.
- Matsui Y, Zsebo K, Hogan BL. Derivation of pluripotential embryonic stem cells from murine primordial germ cells in culture. *Cell*, 1992; 70:841-847.
- Metcalf D. Concise review: hematopoietic stem cells and tissue stem cells: current concepts and unanswered questions. *Stem Cells*, 2007; 25(10):2390-2395.
- Nakamura Y, Muguruma Y, Yahata T, Miyatake H, Sakai D, Mochida J, Hotta T, Ando K. Expression of CD90 on keratinocyte stem/progenitor cells. *Br. J. Dermatol.*, 2006; 154(6):1062-70.
- Owen M, Friedenstein AJ. Stromal stem cells: marrow-derived osteogenic precursors. *Ciba Found Symp.*, 1988;136:42-60.
- Renard JP, Maruotti J, JounEAU A, Vignon X. Nuclear reprogramming and pluripotency of embryonic cells: Application to the isolation of embryonic stem cells in farm animals. *Theriogenology*, 2007; 68(1) : 196-205.
- Stem Cell Basics. <http://stemcells.nih.gov/info/basics/basics1.asp>
- Takahashi K, Okita K, Nakagawa M, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from fibroblast cultures. *Nat. Protoc.*, 2007; 2(12):3081-3089.
- Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*, 2007; 131(5):861-872.
- Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*, 2006; 126(4):663-676.
- Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*, 1998; 282:1145-1147.
- Wang F, Kou Z, Zhang Y, Gao S. Dynamic reprogramming of histone acetylation and methylation in the first cell cycle of cloned mouse embryos. *Biol. Reprod.*, 2007; 77(6):1007-16.
- Weissman IL. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. *Cell*, 2000; 100:157-168.
- Xin L, Lukacs RU, Lawson DA, Cheng D, Witte ON. Self-renewal and multilineage differentiation in vitro from murine prostate stem cells. *Stem Cells*, 2007; 25(11):2760-2769.
- Zipori D. The Stem state: plasticity is essential, whereas self-renewal and hierarchy are optional. *Stem Cells*, 2005; 23(6):719-726.
- Zwaka TP, Thomson JA. A germ cell origin of embryonic stem cells? *Development*, 2005; 132:227-233.

Plazmolemma ikiqat fosfolipidlərdən, zülal və karbohidratlardan təşkil olunaraq sitoplazma ilə hüceyrətrafı mühit arasında seçici keçiriciliyə malik sərhəd rolunu oynayır. Burada həll olan maddələrin əksəriyyəti fosfolipid qatından keçə bilmədiyindən həyat üçün vacib olan ion və bioloji aktiv maddələrin sitoplazmaya və ya əksinə hərəkəti xüsusi zülal molekullarının köməkliliyi ilə həyata keçirilir. Bununla birlikdə, xarici mühitdən qəbul olunmuş siqnallar plazmolemmaın tərkibində yerləşən digər qrup zülallar (reseptorlar) vasitəsilə hər bir hüceyrənin daxilində lazımı istiqamətdə ötürülməklə yanaşı, çoxhüceyrəli orqanizmin digər hüceyrələrinə də çatdırılırlar. Beləliklə, seçici keçiriciliyə malik olan hüceyrə zarı hər bir hüceyrənin onu əhatə edən mühitlə və digər qonşu hüceyrələrlə qarşılıqlı əlaqələrinin yaranmasına şərait yaradır.

## HÜCEYRƏ ZARININ QURULUŞU HAQQINDA ÜMUMİ MƏLUMAT

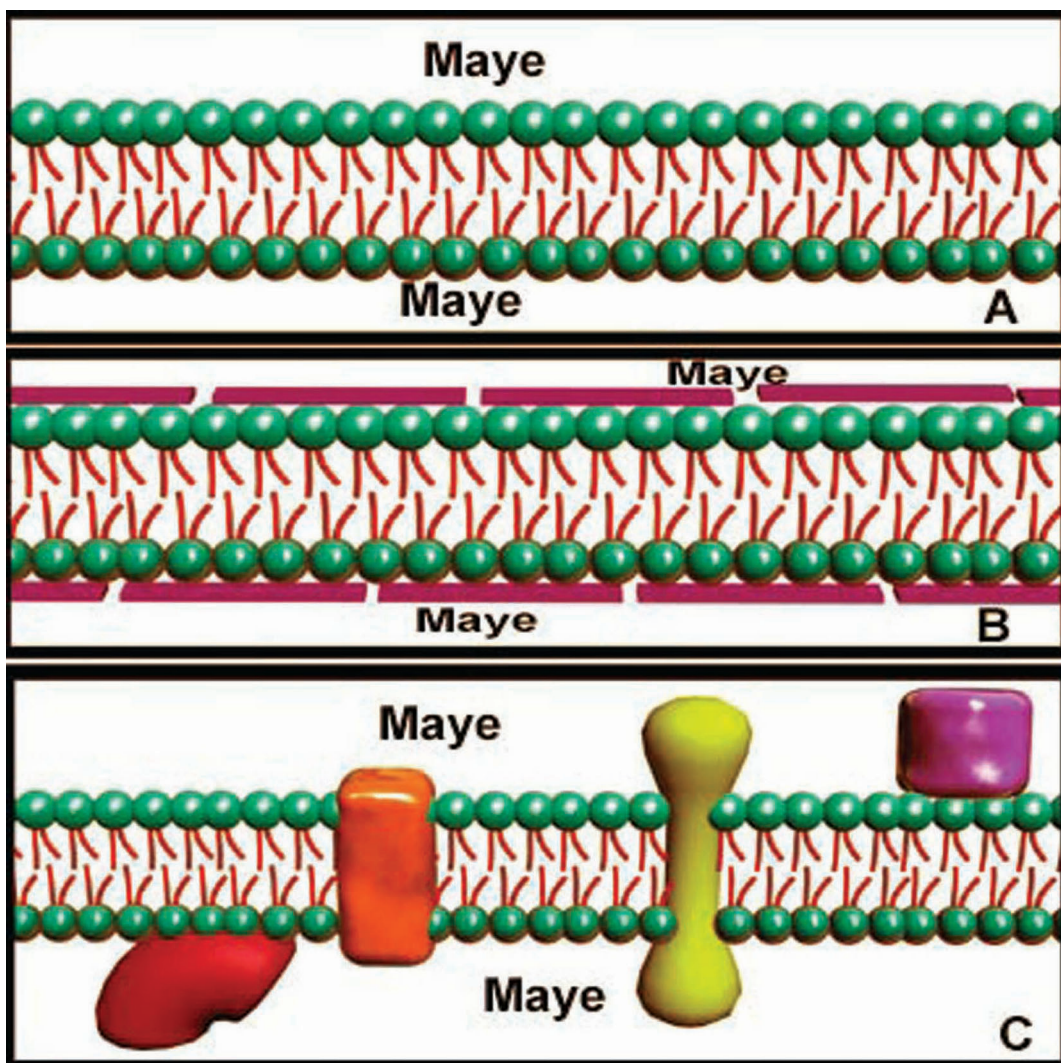
Hüceyrə zarının quruluşu haqqında müasir təsəvvürlər, əsasən məməlilərin eritrositlərinin üzərində aparılan tədqiqatlar nəticəsində əldə edilmişdir. Bu hüceyrələrin nüvələrinin və hüceyrədaxili membranlarının olmaması onların plazmolemmalarının ay-

rılıqda biokimyəvi tədqiqini xeyli asanlaşdırır.

1925-ci ildə Hollandiya alimləri E.Qorter və K.Qrendel eritrositlərin sahəsi məlum olan hissəsindən ekstraksiya olunmuş lipid molekullarının su üzərində iki dəfə artıq sahəyə yayılmasını nəzərə alaraq, plazmolemmaın **ikiqat lipid** molekullarından təşkil olunduğu fikrini irəli sürdülər (şək. 2.1 A). Bu müəlliflərin ən böyük xidməti ondan ibarət idi ki, onlar lipid molekullarının hidrofob uclarının plazmolemmaın daxilinə, hidrofil uclarının isə onun xaricinə yönəldiyini göstərdilər. Qeyd etmək lazımdır ki, ancaq bu şəraitdə lipid molekulları sitoplazmada yerləşən törəmələri hər tərəfdən əhatə edərək sərhəd əmələ gətirə bilirlər (şək. 1.2).

Sonrakı tədqiqatlar nəticəsində sübut olundu ki, ancaq ikiqat lipidlərdən təşkil olunan plazmolemma mexaniki olaraq hüceyrənin tamlığını saxlaya bilməzdi. Plazmolemmaın tərkibində zülali elementlər aşkar edildikdən sonra C.F.Danielli və H.Davson (1935) **zülal-lipid buterbrodu nəzəriyyəsinə** təklif etdilər. Bu nəzəriyyəyə görə lipid molekulları hər iki tərəfdən bir qat zülal molekulları ilə əhatə olunurlar (şək. 2.1 B).

Plazmolemmaın elektron mikroskopunda iki tünd (xarici və daxili) və bir açıq qat şəklində görünməsi zülal-lipid buterbrodu nəzəriyyəsinin mor-



Şəkil 2.1. Hüceyrə zarının quruluşu haqqında mövcud fikirlərin sxemi:

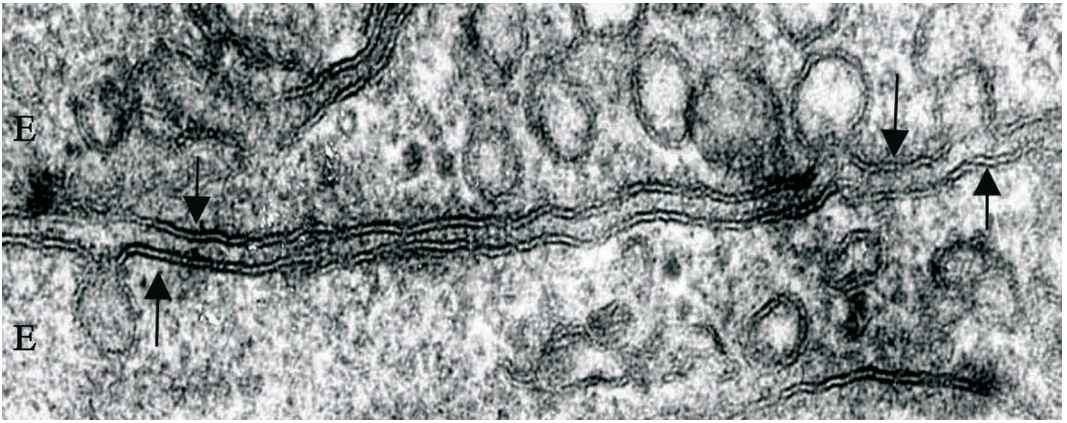
A - ikiqat lipid nəzəriyyəsi (E.Qorter, K.Qrendel, 1925);

B - zülal-lipid buterburodu nəzəriyyəsi (C.F.Danielli, H.Davson, 1935);

C - mozaik - maye nəzəriyyəsi (C.Singer, Q.Nikolson, 1972).

foloji təsdiqi kimi qəbul olunurdu (şək. 2.2). Ancaq dondurub-sındırma (kriofraktoqrafiya) texnikasının köməkliyi ilə hazırlanmış replikaların (surətlərin) elektron-mikroskopik tədqiqi göstərdi ki, zülal və lipid molekulları ayrı-ayrı qat şəklində yox, qarışıq halda yerləşirlər (şək. 2.1 C). Bu tədqiqatların müəllifləri Conatan Singer və Qart Nikolson 1972-ci ildə

hüceyrə zarının **mozaik-maye nəzəriyyəsi**nə irəli sürdülər. Bu nəzəriyyəyə görə zülal molekulları lipid okeanında üzən aysberqləri xatırladaraq, ya hər iki fosfolipid qatı ilə (**inteqral zülallar**), ya da onlardan biri ilə (**periferik zülallar**) əlaqədə olurlar (şək. 2.3). İnteqral zülalların çox qisminin hüceyrənin xaricində və daxilində yerləşən törəmələrlə birləşən



**Şəkil 2.2.** Qonşu endotel hüceyrələrinin plazmolemmalarının elektron-mikroskopik şəkli. Hər iki plazmolemmmanın əksər hissələrinin iki tünd və bir açıq qatdan təşkil olunduğu görünür. E - endotel hüceyrələri; ↑ - hüceyrə zarı.

hissələri olduqlarına görə, onları **transmembran zülallar** adlandırırlar.

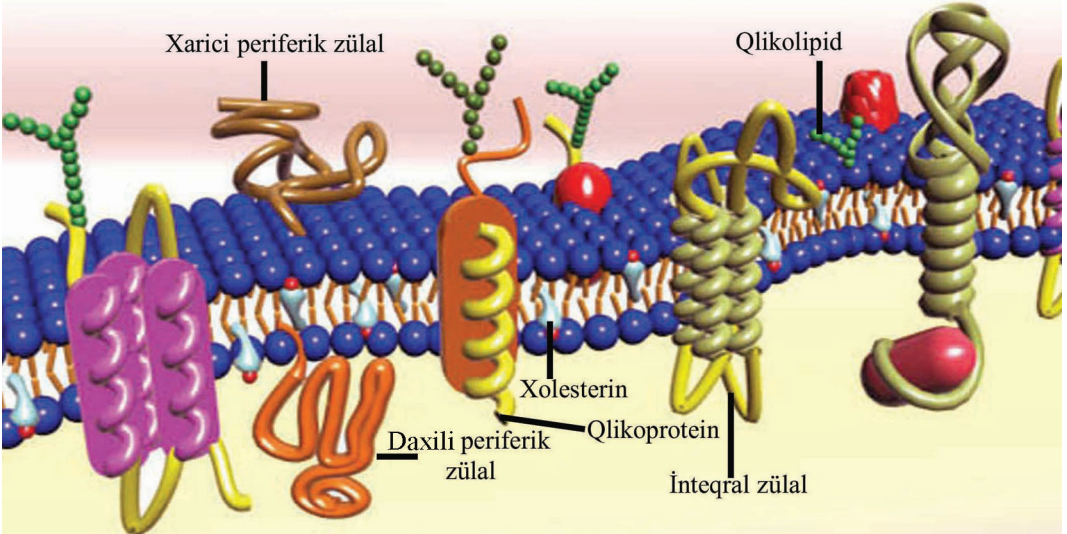
Kriofraktoqramlarda fosfolipidlərin hamar səthi fonunda zülal molekulları **zardaxili hissəciklər** şəklində görünürlər (şək. 2.4).

Dondurulmuş obyektlərin sındırılması zamanı zülal molekulları fosfolipidlərin hansı qatı üzərində qalırsa **zardaxili hissəcik hündürlüyü**, hansı qatdan qopub ayrılırsa, orada müvafiq

olaraq **zardaxili hissəcik çökəkliyi** əmələ gəlir (şək. 2.5).

Hüceyrə zarının *P-səthində* (protoplazmaya baxan səth) hündürlüklərin, *E-səthində* (ekzoplazmatik səth) isə çökəkliklərin sayı nisbətən çox olur (şək. 2.4). Bu transmembran zülalların çox qisminin hüceyrənin sitoskelet elementləri ilə daha sıx əlaqədə olduqlarını göstərir.

Ümumi məlumatları yekunlaşdıraraq



**Şəkil 2.3.** Hüceyrə zarının mozaik - maye modelinin üçölçülü fəza quruluşunun sxematik şəkli.



Şəkil 2.4. Hüceyrə zarının kriofraktoqramı.

raq qeyd etmək lazımdır ki, hüceyrə zarına tam perpendikulyar keçmiş ultranazik kəsiklərə elektron mikroskopunda baxılması zamanı 9-10 nm qalınlığında olan plazmolemmmanın **xarici tünd, ara açıq və daxili tünd qatlardan** təşkil olunduğu aydın görünür (şək. 2.2). Xarici və daxili qatların tünd görünməsinin səbəbi fiksasiya zamanı plazmolemmmanın təşkilində iştirak edən törəmələrin hidrofilyar hissələrinin üzərinə reduksiya olunmuş osmium metalı molekullarının çökməsidir.

## HÜCEYRƏ ZARININ KİMYƏVİ TƏRKİBİ

Kimyəvi tərkibcə hüceyrə zarı lipidlərdən, periferik və inteqral zülallardan və karbohidratlardan təşkil olunmuşdur.

## HÜCEYRƏ ZARI LİPIDLƏRİ

Plazmolemmmanın təşkilində iştirak edən lipidlərin əksəriyyəti fosfolipidlərdən (fosfatidilxolin, fosfatidiletanolamin, fosfatidilserin, sfinqomielin və s.), xolesterindən və az miqdarda (2%) qlikolipidlərdən təşkil olunmuşdur.

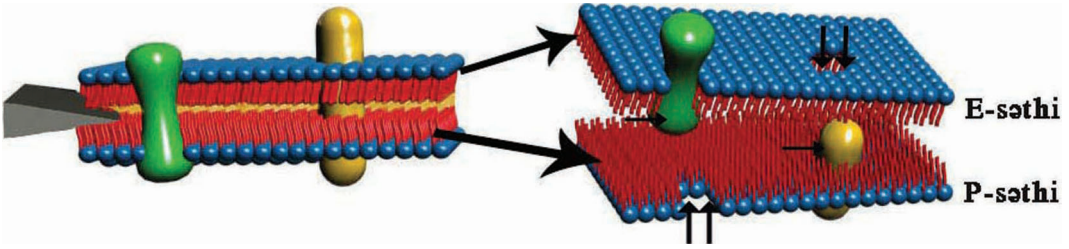
Lipid molekullarının əsas iki xüsusiyyəti hüceyrə zarının təşkilində mühüm rol oynayır. *Birinci* - onların molekullarının sudan qorxmayan (hidrofil) başı və sudan qorxan (hidrofob) quyruğunun, *ikinci* xüsusiyyət isə - onların bərk yox, diffuziya koeffisiyenti  $10^{-8} \text{ sm}^2/\text{s}^{-1}$ -ə bərabər olan özlü maye olmasıdır.

Birinci xüsusiyyətin hesabına lipid molekulları maye mühitində quyruq-quyruğa dayanaraq hüceyrə zarının iki qatlı karkasını əmələ gətirirlər (şək. 1.3, 2.1).

İkinci xüsusiyyət isə nəinki lipid molekullarının plazmolemmanın bir çox funksiyalarının yerinə yetirilməsi üçün vacib olan hərəkətinə (1 mkm/san), həmçinin onun tərkibinə daxil olmuş zülal molekullarının da hərəkətli olmalarına şərait yaradır (şək. 2.5).

**Fosfolipidlərin** qütblü (hidrofil) başı müxtəlif spirtlərdən, fosfat turşusundan və qliserin qalıqından təşkil olunmuşdur. Qütbsüz (hidrofob) quyruğu isə qliserinlə kovalent rabitə vasitəsilə birləşmiş yağ turşuları zəncirlərindən əmələ gəlmişdir (şək. 2.6). Yağ turşusu zəncirlərindən birində bir və ya bir neçə yerdə ikiqat rabitə-

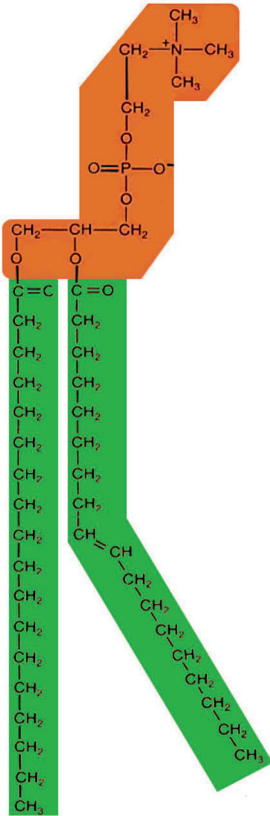




**Şəkil 2.5.** Bioloji nümunələr aşağı temperaturlu (-150<sup>0</sup> S-dən aşağı) freon məhlulunda sürətlə dondurulan zaman hüceyrə zarının tərkibində olan fosfolipidlərin hidrofob hissələri arasında cazibə qüvvəsi azalır. Ona görə həmin obyektlər soyuq (-100<sup>0</sup> S-dən az olmayaraq) sındırılan zaman plazmolemmaın xarici və daxili qatları bir-birindən aralanırlar. Əlavə məlumat mətn-də verilmişdir.

→ - zardaxili hissəcik hündürlükləri;

⇨ - zardaxili hissəcik çökəklikləri.

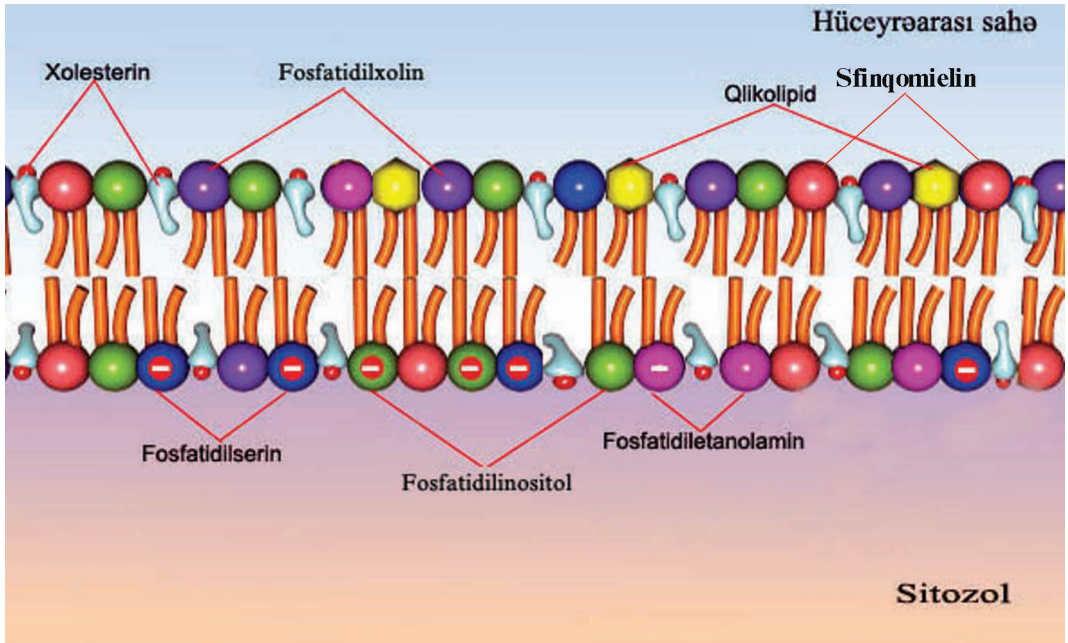


**Fosfolipid**

**Şəkil 2.6.** Hüceyrə zarı tərkibində ən çox rast gəlinən fosfolipid molekulunun quruluş sxemi. Fosfolipidin baş hissəsi palıdı, quyruq hissəsi isə yaşıl rəngdə göstərilmişdir. Yağ turşusu zəncirində ikiqat rabitə yerləşən yerdə ayrilik meydana çıxır.

lər (doymamış yağ turşuları) olur. Bu rabitələrin yerləşdiyi yerdə ayrilik və qıvrılmaların əmələ gəlməsi bir tərəfdən qonşu fosfolipid molekulalarının bir-birinə yaxın yerləşməsinə mane olur, digər tərəfdən isə həmin yağ turşusu zəncirinin qısalmasına gətirib çıxarır. Doymamış yağ turşusu zəncirləri qısaldığından, doymuş yağ turşularından əmələ gələn uzun zəncir plazmolemmaın daxilində sərbəst yerdəyişmə imkanı əldə edir. Göstərilən əlamətlər hüceyrə zarının axınlı maye şəklində olması ilə yanaşı, onun plastikliyini də təmin edir.

Müxtəlif hüceyrələrdəki və ya eyni bir hüceyrənin müxtəlif səthlərindəki lipidlərin molekulyar tərkibində nəzərəcərpacaq fərqlərin olmasından başqa, onların plazmolemmaın qonşu qatlarında da asimmetrik yerləşdiyi müəyyən olunmuşdur. Məsələn, plazmolemmaın xarici qatında sfinqomielin və qlikolipid molekulaları üstünlük təşkil etdiyi halda, daxili qatda ən çox fosfatidilserin və fosfatidilinozitol molekulalarına rast gəlinir (şəkl. 2.7). Sonuncular mənfi yük daşıdığından plazmolemmaın qatları



**Şəkil 2.7.** Hüceyrə zarının təşkilində iştirak edən müxtəlif yüklü lipid molekullarının yerləşmə xüsusiyyətləri. İzahı mətndə verilmişdir. Sxem G.M.Cooper-in (2000) məlumatları əsasında tərtib olunmuşdur.

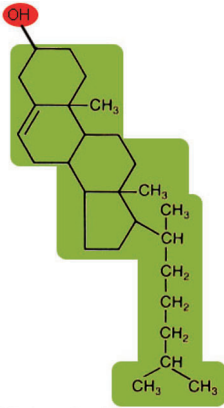
arasındakı elektrik yükünün müxtəlifliyi lipid molekullarının bir qatdan digər qata keçməsinə xeyli çətinləşdirir. Göstərilənlərlə yanaşı, plazmolemmaın xarici qatında sfinqolipidlərin, xolesterinin və onlarla əlaqədə olan transmembran zülalların sıx yerləşməsi nəticəsində diametri 50 nm-ə qədər olan, su üzərində üzən ağaclardan düzəldilmiş "sal"ı xatırladan törəmələr əmələ gəlir. "Sal"ların xarakter xüsusiyyəti ondan ibarətdir ki, onların tərkibinə daxil olan molekullar ayrı-ayrılıqda yox, ancaq birlikdə hərəkət edə bilirlər. "Sal"ların siqnalların bir hüceyrədən digərinə ötürülməsində və endositoz prosesində aktiv iştirak etmələri qeyd olunur.

Fosfolipid molekulları hüceyrə zarının seçici keçiriciliyini təmin etməklə yanaşı, hüceyrələr arasında siqnal-

cavab reaksiyalarının həyata keçirilməsində mühüm rol oynayırlar. Müəyyən olunmuşdur ki, ikincili vasitəçi rolunu oynayan (*bax səh. 69*) maddələrin bir qismi [sfinqozin, diasilqliserol, fosfatid turşusu (*phosphatidic acid*), inozitol 1,4,5 - trifosfat, araxidon turşusu, seramid (*ceramide*) və s.] müxtəlif fermentlərin təsirindən fosfolipid molekullarından ayrılır.

Orqanizmdə yad törəmələrə qarşı mühüm rol oynayan və iltihab mediatorları kimi məşhur olan bioloji aktiv maddələr də (prostaqlandinlər, tromboksanlar, leykotrienlər və b.) fosfolipidlərin tərkibinə daxil olan araxidon turşusundan sintez olunurlar.

Son zamanlar hüceyrə zarının modeli kimi **liposomlardan** geniş istifadə



### Xolesterin

**Şəkil 2.8.** Hüceyrə zarının təşkilində iştirak edən xolesterin molekulunun sxematik şəkli. OH<sup>-</sup> qrupu olan baş hissəsi qırmızı rənglənmişdir.

olunur. Liposomlar fosfolipidlərdən süni üsulla hazırlanmış diametri 25 nm-dən 1 mkm-ə qədər olan qovuqcuqlardır. Təmas zamanı fosfolipid molekulalarının bir-birinə qarışdığını nəzərə alaraq liposomlardan dərman maddələrinin, kosmetik vasitələrin (preparatların), genlərin və s. hüceyrələrin sitoplazmasına daxil edilməsi üçün istifadə edilir.

Plazmolemmanın tərkibində fosfolipid molekulaları ilə eyni molyarlığa malik olan lipid - **xolesterindir**. Xolesterin (xolesterol) molekulalarının kondensasiya olunmuş tsiklik quruluşa (şək. 2.8) və pəzabənzər formaya malik olması (şək. 2.7) onların fosfolipidlərlə müqayisədə fərqli funksiyalar yerinə yetirməsinə şərait yaradır.

Xolesterin molekulaları əksərən qütbsüz olmaqla, plazmolemmanın tərkibində ayrıca qat əmələ gətirmirlər. Onların OH<sup>-</sup> qrupu daşıyan hissəsi (başı) fosfolipid molekulalarının müvafiq hissəsi ilə, karbohidrogen

zənciri isə yağ turşuları ilə əlaqə saxlayır. Xolesterin molekulaları fosfolipidlərin tərkibində olan karbohidratlarla əlaqəyə girərək, onların hərəkətini məhdudlaşdırır və bununla da plazmolemmanın axarlığını və deformasiya olunmasını azaldırlar. Bunun nəticəsidir ki, heyvani hüceyrələrdə plazmolemma ətrafında qılafın (divarın) əmələ gəlməsinə ehtiyac qalmır. Deməli, fosfolipidlərin tərkibində doymamış yağ turşularının olması hüceyrə zarının özlülüyünün (axarlığının) və elastikliyinə artmasına, xolesterin molekulalarının olması isə əksinə, azalmasına səbəb olur.

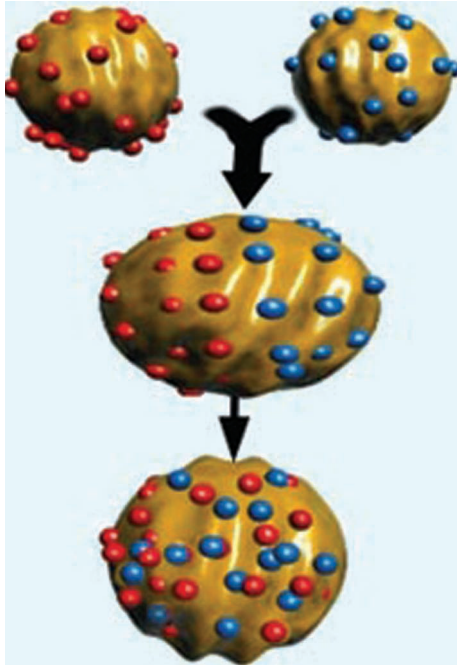
Göstərilən proseslər arasında müəyyən nisbətə saxlanılması hüceyrə zarının dəyişkən daxili və xarici amillərin təsirinə uyğunlaşması üçün lazımi şərait yaradır. Buna misal üçün göstərmək olar ki, yüksək temperaturun təsiri zamanı xolesterin yağ turşusu zəncirlərinin hərəkətini məhdudlaşdıraraq plazmolemmanın sərtləşməsinə və onun keçiricilik qabiliyyətinin azalmasına səbəb olur. Aşağı temperaturun təsiri zamanı isə xolesterin yağ turşusu zəncirləri ilə çarpazlaşaraq plazmolemmanın axarlığını saxlamaqla yanaşı, onu donmadan qoruyur.

Xolesterin orqanizm üçün həyati vacib olan bir çox maddələrin metabolizmində mühüm rol oynayır. Steroid hormonların (cinsi hormonlar, kortikosteroidlər), öd turşularının və D vitamininin sintezində vacib komponentlərdən demək olar ki, birincisi xolesterindir.

## HÜCEYRƏ ZARI ZÜLALLARI

Hüceyrə zarının bir çox funksiyalarının yerinə yetirilməsində zülal molekullarının rolu əvəzsizdir. Hüceyrə zarının ümumi kütləsinin 50%-dən çoxu zülallardan ibarətdir. Lakin zülal və lipidlərin molekulyar çəkirlərində kəskin fərq olduğuna görə, plazmolemmanın tərkibində hər zülal molekulunun payına 50-dən 100-ə qədər lipid molekulu düşür.

Zülal molekullarının morfo-funksional xarakteristikası üçün mühüm cəhətlərdən biri - onların tərkibində iştirak edən amin turşusu qalıqlarının ardıcılığıdır, ikincisi - onların üçölçülü fəza quruluşlarının öyrənilməsidir.



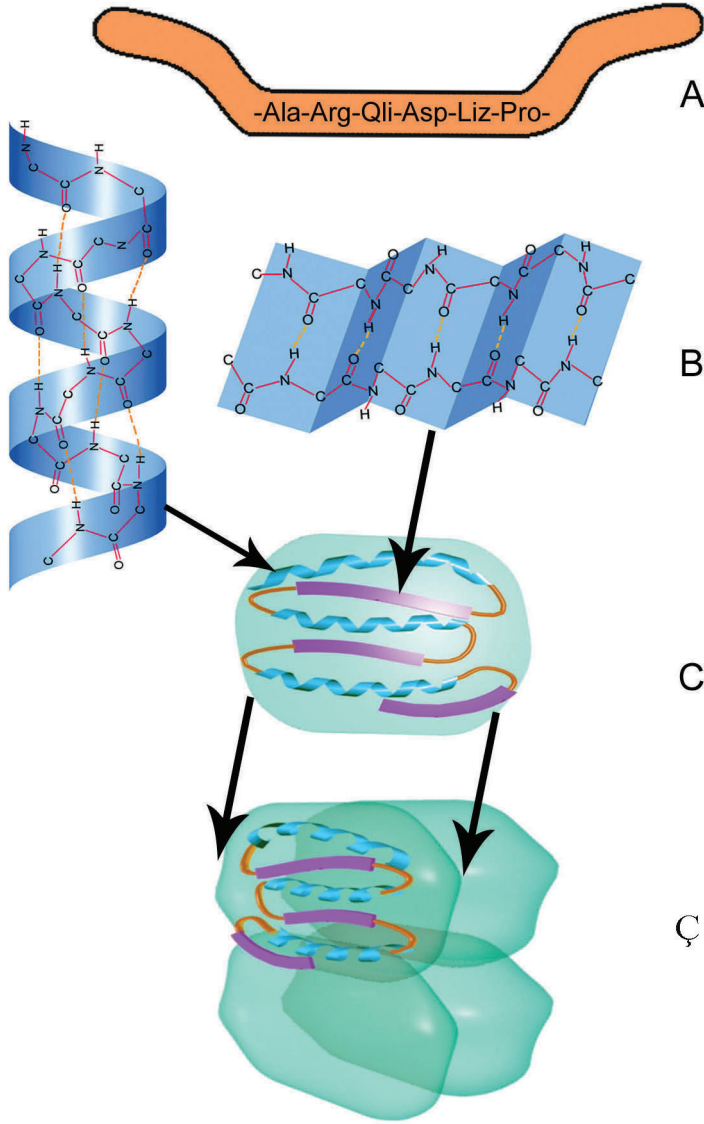
**Şəkil 2.9.** İnsan (solda) və siçan (sağda) hüceyrələrinin birləşdirilməsi nəticəsində yaranan hibrid hüceyrənin (ortada) plazmolemmasında yerləşən zülalların yanlara doğru hərəkət edərək bir-birinə qarışması (aşağıda).

Hazırda amin turşusu qalıqlarının ardıcılığı müəyyən olunmuş 200 mindən çox zülaldan ancaq 4 minə yaxınının üçölçülü fəza quruluşu dəqiqləşdirilmişdir. Zülal molekullarının aktiv və passiv vəziyyətdə olmalarının onların fəza quruluşu ilə sıx əlaqəli olduğunu nəzərə alsaq, bu məlumatların nəinki fundamental, həmçinin təcrübi əhəmiyyət kəsb etdiyini görürük.

Yuxarıda qeyd olunduğu kimi, C.Singer və Q.Nikolsonun (1972) klassik işlərindən sonra hüceyrə zarı tərkibində periferik və inteqral (çox hissəsi transmembran) zülallar ayırd edilir.

Periferik zülallar həm lipid, həm də inteqral zülal molekulları ilə əlaqə yarada bilirlər. Lakin bu əlaqələr içərisində kovalent rabitələrin olmaması nəticəsində qatı duz və ya turş məhlulların təsiri zamanı periferik zülallar hüceyrə zarından asanlıqla ayrılırlar. Bunun əksinə, inteqral zülal molekulları amfifil xüsusiyyətə malik olmaqla, hüceyrə zarının həm hidrofily, həm də hidrofob törəmələri ilə çoxsaylı kovalent rabitələr yaradırlar. Bunun nəticəsi olaraq, hüceyrə zarının tamlığını ancaq xüsusi *detergentlərin* (məs., oktil qlikozid) köməkliliyi ilə pozduqdan sonra inteqral zülalları plazmolemmadan ayırmaq olur.

Hüceyrə zarının "mozaik - maye" quruluşuna malik olması haqqında nəzəriyyənin meydana çıxmasına təkan verən işlər içərisində L.Fray və M.Edidin (1970) tədqiqatları xüsusilə qeyd olunmalıdır. Bu müəlliflər plazmolemmalarındakı zülal molekulları



**Şəkil 2.10.** Zülal molekullarının quruluş modelləri.

A - birincili quruluş; B - ikincili quruluş ( $\alpha$ -spiral solda və  $\beta$ -qırçın sağda); C - üçüncülü quruluş; Ç - dördüncülü quruluş. Üçüncülü quruluşda qırmızı rənglə  $\alpha$ -spirallar, göy rənglə  $\beta$ -qırçınlar, yaşıl rənglə isə onları bir-biri ilə birləşdirən ilgəklər göstərilmişdir.

fluorensensiya metodu ilə nişanlanmış (müvafiq olaraq qırmızı və yaşıl boyaqla) insan və siçan hüceyrələrinin birləşdirilməsindən (hibrid hüceyrə) cəmi 40 dəqiqə sonra müvafiq zülalların tamamilə bir-birinə qarışdığını aşkar etməklə, hüceyrə zarı tər-

kibində olan zülalların yana doğru hərəkət etmələrini morfoloji olaraq nümayiş etdirdilər (şək. 2.9). Sonrakı tədqiqatlar göstərdi ki, hüceyrə zarı səthində yana doğru hərəkət etmək qabiliyyəti ilə bir-birindən kəskin fərqlənən zülallar mövcuddur. Bir

qrup zülallar hüceyrə zarı səthində sərbəst yayılırlar. Digər qrup zülallar ancaq müəyyən istiqamətdə hərəkət edə bilirlər. Üçüncü qrup zülallarda isə sərbəst yayılma və hərəkətin kəskin azalması dövrləri bir-birini əvəz edir. Göstərilənlərlə yanaşı, zülalların böyük bir qismi hüceyrə zarı ilə sitoskelet elementləri vasitəsilə sıx əlaqədə olduqlarına görə hərəkət etmə qabiliyyətindən məhrumdur.

Zülalların hüceyrə zarı tərkibində hərəkətli olması xarici təsirlərin hüceyrə daxilinə ötürülməsində, reseptor vasitəli endositozda, hüceyrələrin bir-biri və ara maddə törəmələri ilə birləşmələrində və s. xüsusi rol oynayır.

Zülal molekullarının üçölçülü fəza quruluşu haqqında ətraflı məlumatlarla biokimya və hüceyrə biologiyası dərslərində tanış olmaq olar. Bununla bərabər, hazırki dərslərdə verilmiş bəzi materialların mənimsənilməsini asanlaşdırmaq məqsədilə zülalların fəza quruluşu və funksiyaları arasındakı mümkün əlaqələrin molekulyar əsasları haqqında olan müasir məlumatlarla tanışlıq vacibdir.

Zülalların böyük əksəriyyəti, o cümlədən hüceyrə zarının təşkilində iştirak edən zülallar qlobulyar quruluşa malikdirlər. Bu qrup zülallar, fibrilyar zülallarla müqayisədə, özlərinə məxsus yüksək dərəcədə nizama salınmış fəza quruluşuna malikdirlər. Qlobulyar zülalların 4 quruluş səviyyəsi ayırd edilir (şək. 2.10):

- zülalların tərkibində genetik olaraq determinasiya olunmuş (*bax səh. 131 və 171*) amin turşusu qalıqlarının

yerləşmə ardıcılığına **zülalların birincili quruluşu** deyilir (şək. 2.10 A);

- polipeptid zəncirində (amin turşularının tərkibinə uyğun olaraq) hər dördüncü amin turşusu qonşu amin turşusu ilə hidrogen rabitəsi yaratdığıda  $\alpha$ -spirallar (şək. 2.10 B solda), bir-birinə paralel yerləşən zəncirlərdə amin turşuları ardıcıl olaraq bir-biri ilə hidrogen rabitəsi yaratdığıda  $\beta$ -qırçınlar (şək. 2.10 B sağda) formalaşırlar. Zülalların  $\alpha$ -spirallar və  $\beta$ -qırçınlar şəklində konfiqurasiyalarına **ikincili quruluş** deyilir;

- hər hansı polipeptid zəncirində yerləşən  $\alpha$ -spirallar və  $\beta$ -qırçınlar amin turşusu qalıqlarının sap şəklində olan hissələrindən əmələ gəlmiş ilgəklərin hesabına qatlanaraq (şək. 2.10 C), zülallara xas olan fəza konfiqurasiyasını əmələ gətirirlər. Bunu **zülalların üçüncülü quruluşu** adlandırırlar;

- bəzi zülallar bir neçə polipeptid zəncirindən təşkil olunurlar. Onların tərkibində olan hər bir polipeptid zənciri *monomer və ya subvahid* adlanır. Sonuncuların bir-biri ilə müxtəlif üsullarla birləşərək bir zülal molekulu əmələ gətirməsinə **zülalların dördüncülü quruluşu** deyilir.

Zülalların üçölçülü fəza konfiqurasiyası və yerinə yetirdikləri funksiyalar arasında əlaqənin olması haqqında ilk məlumatlar Kristian Arfinsen və əməkdaşları tərəfindən (1957) əldə olunmuşdur. Bu müəlliflər müəyyən etmişlər ki, istiliyin təsirinə qatları açılaraq aktivliyini itirmiş (*denaturasiya*) ribonukleaza fermenti otaq temperaturunda oksigenlə zəngin fizioloji məhlula keçirilən kimi

öz-özünə yenidən qatlanmış vəziyyət alaraq aktivliyini bərpa edir. Bu tədqiqatlar bir tərəfdən zülalların üçölçülü fəza quruluşu üçün əsasın yenə də genetik determinasiya olunmuş amin turşularının ardıcılığının olmasını, ikinci tərəfdən isə zülalların üçfəzalı konfigurasiyası ilə onların funksiyaları arasında sıx əlaqənin mövcudluğunu göstərirdi. Müxtəlif istiqamətli eksperimentlərə əsaslanaraq K.Arfinzen belə bir nəticəyə gəlirdi ki, qatlanmış halda zülalların üçölçülü fəza quruluşu onların termodinamik olaraq ən sabit vəziyyətinə uyğundur.

Belə bir uyğunluğun qəbul olunması ilə yanaşı müəyyən edilmişdir ki, zülalların **üçölçülü fəza quruluşları** hədsiz dərəcədə qeyri-sabit törəmələrdir. Belə ki, eyni zülalın qatlanmış və açılmış vəziyyətlərindəki sərbəst enerji (Helmholts enerjisi) fərqi, cəmi bir ədəd kovalent rabitədə olan enerjidən ( $400 \text{ kJ/mol}^{-1}$ ), demək olar ki, on dəfə azdır. Yəni, çox kiçik enerji sərf edərək zülalın üçölçülü fəza quruluşunu dəyişmək olar.

Bu xüsusiyyət zülallara öz fəza quruluşunu asanlıqla dəyişərək özünəməxsus bioloji funksiyaları yerinə yetirmək imkanı verir. Təsadüfi deyildir ki, hal-hazırda ion kanallarının açılıb-qapanmasından tutmuş hüceyrələrin bölünməsinə qədər bütün proseslərin həyata keçirilməsini zülalların üçölçülü fəza quruluşunda baş verən dəyişikliklərlə əlaqələndirirlər.

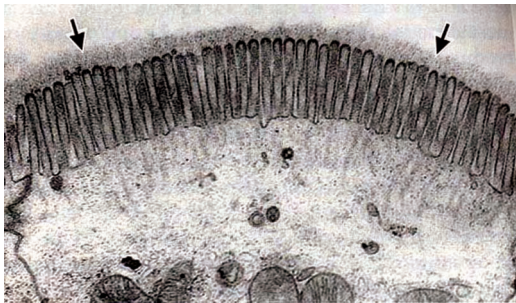
Göstərilənlərlə yanaşı qeyd etmək lazımdır ki, zülal molekullarının quruluşunda olan cüzi dəyişiklik onla-

rın sabitliyini tam poza bilir. Buna görə də orqanizmin istənilən hissəsində müxtəlif səbəblər üzündən baş vermiş cüzi mutasion dəyişikliklər zülalların quruluş və funksiyalarında kəskin pozğunluqlar törədərək bəzi xəstəliklərin meydana çıxmasına səbəb olur.

## HÜCEYRƏ ZARI KARBOHİDRATLARI

Hüceyrə zarı ilə əlaqədə olan karbohidratlar, əksərən oliqosaxaridlərin xarici qatda yerləşən fosfolipid molekulları və transmembran zülallarla kovalent rabitə vasitəsilə birləşməsi nəticəsində əmələ gələn qlikolipid və qlikoproteinlər şəklində rast gəlinirlər (şək. 2.2 və 2.7). Axırıncılar hüceyrə zarının ümumi kütləsinin 2-10%-ni təşkil edirlər. Qlikolipid və qlikoproteinlərin oliqosaxaridlərdən təşkil olunan incə fibrilyar hissələri bəzi hüceyrəarası maddə törəmələri, fermentlər və s. ilə birləşərək hüceyrə zarını hər tərəfdən əhatə edən **qlikokaliks** adlanan amorf quruluşa malik örtük əmələ gətirirlər (şək. 2.11). Qlikokaliks örtüyünün molyar tərkibi və qalınlığı hüceyrələrin ayrı-ayrı səthlərində bir-birindən kəskin fərqlənir. Ən qalın qlikokaliksə (50 nm) nazik bağırsaqların divarının təşkilində iştirak edən enterositlərin apikal səthində, ən naziyinə isə (1-20 nm) sinir liflərinin mielin qişasında rast gəlinir.

Qlikokaliks hüceyrələrin mexaniki və kimyəvi təsirlərdən qorunmasında, bir-birini tanımasında, hüceyrəarası əlaqələrin yaranmasında, damarların keçiricilik qabiliyyətinin tənzimində,



**Şəkil 2.11.** Nazik bağırsaq enterositlərinin apikal səthində yerləşən mikroxoqları əhatə edən qlikokaliks elementləri oxlarla göstərilmişdir (Don Fawcett - nəşrinə qadağa qoyulmayıb).

müxtəlif növ siqnalların hüceyrələr tərəfindən qəbul olunmasında, divaryanı həzmdə, orqanizmin yad cisimlərə qarşı immun cavabında və s. mühüm rol oynayır.

Qlikokaliksin təşkilində iştirak edən bəzi oliqosaxaridlər çoxhüceyrəli orqanizmlərdə hüceyrə tiplərinin müəyyən olunması və müxtəlif səbəblər üzündən orqanizm üçün yad zülallar sintez edən hüceyrələrin (məs., xərçəng hüceyrələrinin) aşkar edilməsi üçün nişan rolunu oynayırlar.

Qlikokaliks elementlərinin nəinki işıq, hətta elektron mikroskopunda da aydın seçilməsi üçün xüsusi lektinlərdən, qırmızı rutenium və Alsian abısından istifadə olunur.

## HÜCEYRƏ ZARININ VƏZİFƏLƏRİ

Hüceyrə zarının sitoplazma ilə ətraf mühitin sərhədində yerləşməsi, eyni bir hüceyrənin müxtəlif səthlərində fərqli kimyəvi tərkibə və fiziki xüsusiyyətlərə malik olması, onun mexa-

nizmə bir-birindən kəskin fərqlənən funksiyaları yerinə yetirməsinə lazımi şərait yaradır. Ümumiləşdirilmiş halda hüceyrə zarının vəzifələri əsas beş qrupa bölünür:

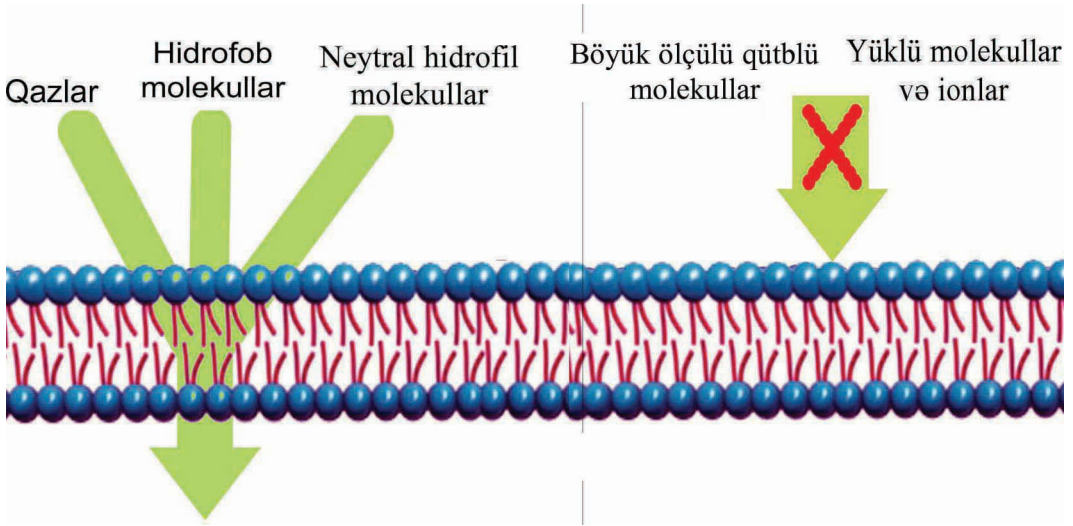
1. Seçici keçiricilik;
2. Endositoz;
3. Ekzositoz;
4. Müxtəlif mənşəli qıcıqların qəbulu və onlara uyğun hüceyrədaxili proseslərə başlanğıc verilməsi (reseptor funksiya);
5. Hüceyrəvi və qeyri-hüceyrəvi elementlərlə qarşılıqlı əlaqələr. Bunlar haqqında məlumatlarla ümumi histologiyaya aid dərsləklərdən tanış olmaq olar.

## SEÇİCİ KEÇİRİCİLİK

Hüceyrənin fəaliyyəti üçün vacib olan molekulların böyük əksəriyyəti plazmolemmadan sərbəst keçə bilmirlər. Bunun səbəbi plazmolemmadanın təşkilində iştirak edən fosfolipidlərin yağ turşuları zəncirlərindən təşkil olunmuş hidrofob hissələrinin bioloji sədd (baryer) rolunu oynamalarıdır. Buna görə də yağlarda həll olan qazlar ( $O_2$ ,  $N_2$ ), hidrofob molekullar (benzol, bəzi vitamin və hormonlar - (bax səh. 64, 65) və kiçik ölçüyə malik yüksüz (neytral) hidrofil molekullar (su, etil spirti, qliserin, sidik cövhəri) plazmolemmadan sərbəst keçmək qabiliyyətinə malikdirlər (şək. 2.12 solda).

Göstərilən molekullar plazmolemmadanın iki tərəfindəki qatılıq fərqlərindən asılı olaraq (qatılıq çox olan yerdən az olan yerə doğru) hüceyrə-





Şəkil 2.12. Fosfolipid qatlarının keçiricilik xüsusiyyəti. İzahı mətdə verilmişdir.

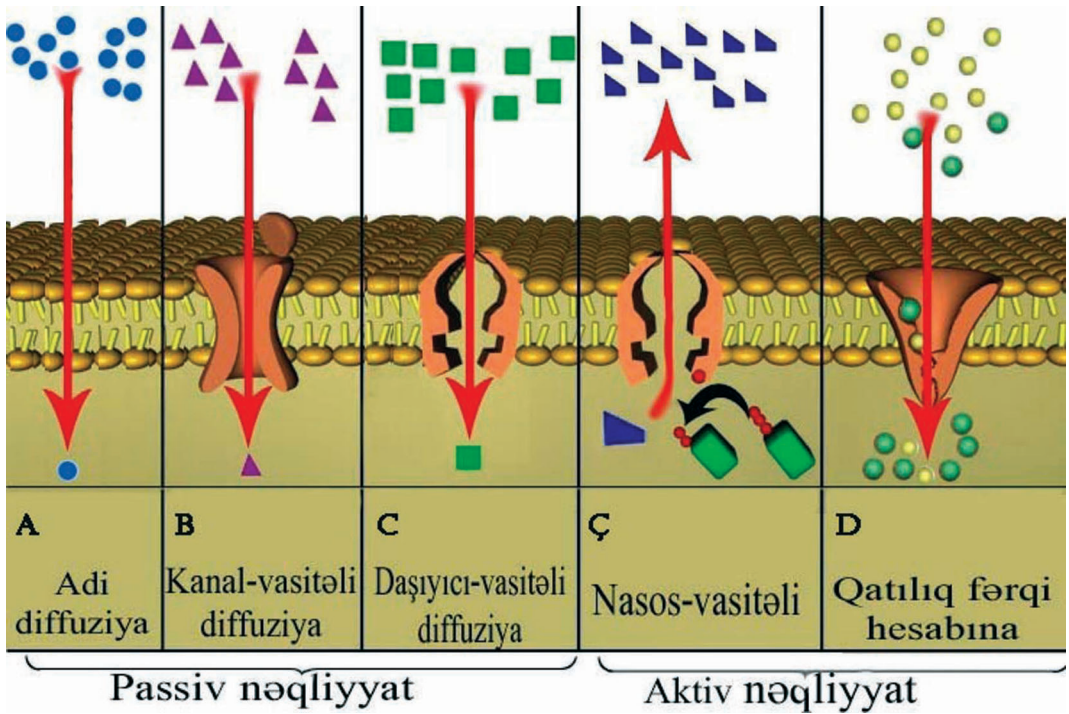
nin daxilinə və ya əks istiqamətdə müəyyən sürətlə yayıla bildiklərindən bu proses **adi diffuziya** adlanır (şək. 2.13 A).

Bununla birlikdə, molekulyar çəkisi 150 kD-dan [ $1D$  (dalton) =  $1,6605 \times 10^{-24}$  qram] yuxarı olan neytral molekullar (məs., qlükoza, saxaroza) və ölçüsündən asılı olmayaraq yük daşıyan molekullar, o cümlədən kiçik ionlar ( $H^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Cl^-$ ,  $HCO_3^-$ ) hüceyrə zarını sərbəst keçə bilmirlər (şək. 2.12). Keçən əsrin 30-cu illərində aparılan tədqiqatlar göstərirdi ki, qeyd olunan molekullar və ionlar da qatılıq və potensial fərqiindən asılı olaraq, plazmolemma-dan hüceyrənin daxilinə və ya xaricinə adi diffuziya ilə müqayisədə daha sürətlə keçə bilirlər. Bunu nəzərə alaraq, o dövrdən **asanlaşdırılmış diffuziya** termini istifadə olunmağa başlandı. Adi diffuziyadan fərqli olaraq, asanlaşdırılmış diffuziya zamanı plazmolemmayı keçən molekul və

ionlar fosfolipid qatlarının bioloji sədd rolunu oynayan hidrofob hissələri ilə bilavasitə əlaqəyə girmədən, xüsusi inteqral zülalların vasitəsilə hüceyrəyə daxil ola və ya əksinə, hüceyrədən xaric ola bilirlər (şək. 2.13 B, C).

Adi və asanlaşdırılmış diffuziya zamanı ion və molekullar hüceyrə zarını elektrik yüklərinin (potensiallarının) və ya qatılıqlarının çox olduğu tərəfdən az olduğu tərəfə doğru keçirsə, bu cür yerdəyişmə **passiv nəqliyyat** adlanır (şək. 2.13 A, B, C).

Əgər ion və molekullar öz potensial fərqləri və qatılıqlarının əksi istiqamətində (azdan çox doğru) hüceyrə zarını keçirsə, mexanizmindən asılı olmayaraq, bu cür yerdəyişmə **aktiv (fəal) nəqliyyat** adlanır. Bu zaman yerdəyişmə bilavasitə makroergik molekulların [adenozin trifosfat (ATF) və ya qüanozin trifosfat (QTF)] hidrolizi nəticəsində yaranan enerjinin hesabına həyata keçirilsə, bunu **birincili aktiv nəqliyyat** və bu



Şəkil 2.13. Passiv və aktiv nəqliyyatların növləri.

prosesdə iştirak edən zülalları **nasoslar** adlandırırırlar (şəkl. 2.13 Ç).

Aktiv keçiricilik nasosların fəaliyyəti nəticəsində meydana çıxan elektrokimyəvi qradientin (fərqin) yaratdığı enerji hesabına həyata keçirilir, buna **ikincili aktiv nəqliyyat** deyilir (şəkl. 2.13 D).

Enerji itkisi ilə müşahidə olunmayan (passiv) asanlaşdırılmış diffuziyanın və ikincili aktiv keçiriciliyin təmin olunmasında iştirak edən zülallar **daşıyıcı zülallar** adlanır (şəkl. 2.13 C, D).

Plazmolemmanın tərkibində nasos və daşıyıcı zülallarla yanaşı, ionların, su və qliserin molekullarının yerdəyişməsində iştirak edən üçüncü qrup zülallar aşkar edilmişdir ki, onları müvafiq olaraq *ion və su kanalları* adlandırırırlar.

Beləliklə, hüceyrə zarı tərkibində onun seçici keçiriciliyini təmin edən və hər birinin özünəməxsus xüsusiyyətləri olan zülalların üç böyük qrupu ayırd edilir:

1. nasoslar; 2. kanallar; 3. daşıyıcılar.

## NASOSLAR

Nasosların böyük əksəriyyəti ion və molekulları potensial fərqləri və ya qatılıqlarının (100 min dəfədən çox) əksinə olaraq yerdəyişməsini təmin edə bilən ATF-aza aktivliyinə malik fermentlərdir. Hal-hazırda eukariot hüceyrələrdə fəaliyyət göstərən aşağıdakı ATF-azalar aşkar edilmişdir:

P-tipli ATF-azalar;

F-tipli ATF-azalar;

V-tipli ATF-azalar;

ABK (ATF birləşmiş kaset) tipli ATF-azalar.

### P-tipli ATF-azalar

P-tipli ATF-azalara bütün canlıların hüceyrə zarında yerləşən  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATF-aza, hüceyrə zarının və endoplazmatik şəbəkəni əhatə edən zarın tərkibində yerləşən  $\text{Ca}^{2+}$ -ATF-azalar, mədə və böyrək hüceyrələrinin zarında yerləşən  $\text{H}^+/\text{K}^+$ -ATF-aza aid edilir.

**$\text{Na}^+/\text{K}^+$  nasosu** 1957-ci ildə C.Skou tərəfindən periferik sinir ATF-azasına bəzi kationların təsirini öyrənərkən kəşf edilmişdir. Qeyd etmək lazımdır ki, bu kəşf öz vaxtında lazımcına qiymətləndirilməsə də (C.Skou bu kəşfə görə ancaq 40 il sonra Nobel mükafatına layiq görülmüşdür), sonrakı tədqiqatlar göstərdi ki, hüceyrədə gedən proseslərin böyük əksəriyyəti  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  nasosunun fəaliyyəti nəticəsində meydana çıxan elektrokimyəvi fərqin enerjisi hesabına həyata keçirilir (şək. 2.13 D).

$\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATF-aza inteqral zülal olub, katalitik  $\alpha$ -subvahiddən və  $\beta$ -qlikoproteindən ibarətdir. Nasosun fəaliyyəti üçün vacib olan ATF,  $\text{Na}^+$  və  $\text{K}^+$  kationları və fosforlaşma prosesinə uğrayan asparagin turşusunun qalıq  $\alpha$ -subvahid üzərində yerləşirlər.  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  nasosunun sitoplazmaya baxan səthinə 3  $\text{Na}^+$  birləşməsi (şək. 2.14 A) ATF molekulunun hidrolizinə və  $\alpha$ -subvahidin fosforlaşmasına səbəb olur (şək. 2.14 B). Bunun nəticəsində konformasional dəyişikliyə uğrayan nasosun  $\text{Na}^+$  birləşən hissəsi hüceyrə səthinə çevrilir və beləliklə də  $\text{Na}^+$  hüceyrədən xaric olmasını təmin

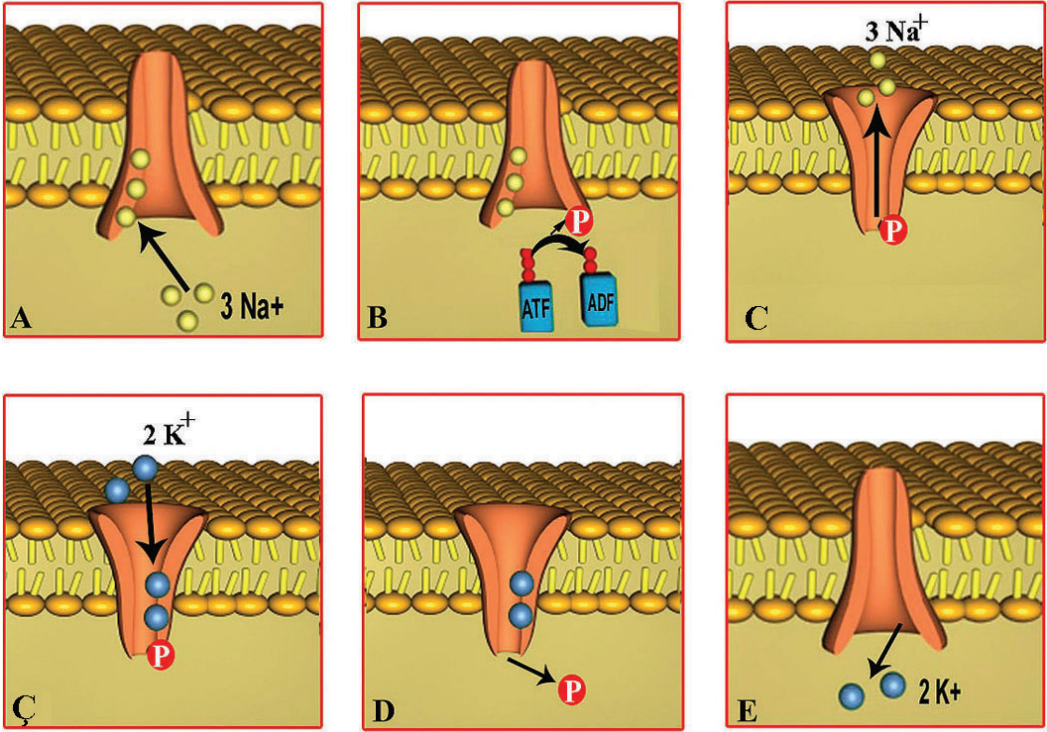
edir (şək. 2.14 C).

Paralel olaraq nasosun hüceyrə səthinə çevrilmiş hissəsinə (şək. 2.14 Ç) 2  $\text{K}^+$  birləşməsi fosfat qrupunun  $\alpha$ -subvahiddən ayrılmasına (defosforlaşmaya) səbəb olur (şək. 2.14 D). Bu zaman nasos əvvəlki vəziyyətinə qayıdaraq  $\text{K}^+$  hüceyrənin daxilinə keçməsinə təmin edir (şək. 2.14 E). Beləliklə,  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  nasosu bir molekul ATF-in hidrolizi nəticəsində meydana çıxan enerji hesabına elektrokimyəvi fərqin əksinə olaraq 3  $\text{Na}^+$  hüceyrədən xaric, 2  $\text{K}^+$  hüceyrəyə daxil edir.

$\text{Na}^+/\text{K}^+$  nasosunun hüceyrənin fəaliyyətindəki vacibliyini aydınlaşdırmaq üçün qeyd etmək lazımdır ki, osmotik aktivliyə malik, müsbət və mənfi yük daşıyan ion və molekulların hüceyrə zarı ətrafında paylanması nəzərə çarpacaq fərq mövcuddur (cədv. 2.1). Cədvəldən görüldüyü kimi, hüceyrənin xaricində  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  və  $\text{Ca}^{2+}$  ionlarının miqdarı bir neçə dəfə çox olduğu halda, hüceyrənin daxilində üstünlük  $\text{K}^+$  və mənfi yük daşıyan üzvi maddələrin (amin turşu-

**Cədvəl 2.1.** Məməli heyvanlarda hüceyrə zarı ətrafında (sitoplazma və hüceyrəarası mayədə) yüklü ion və molekulların qatılığı.

Sitoplazma	Hüceyrəarası maye
$\text{H}_2\text{O}$	$\text{H}_2\text{O}$
$\text{Na}^+=10$ Mmol	$\text{Na}^+=145$ Mmol
$\text{Ca}^{2+}=0,1$ Mmol	$\text{Ca}^{2+}=1$ Mmol
$\text{K}^+=140$ Mmol	$\text{K}^+=5$ Mmol
$\text{Cl}^-=0,1$ Mmol	$\text{Cl}^-=110$ Mmol
Üzvi maddələr	—



Şəkil 2.14. Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> nasosunun işləmə modeli. İzahı mətəndə verilmişdir.

ları, nukleotidlər, şəkərlər və makromolekullar) payına düşür.

Əgər belə bir tarazlıq olmasaydı, üzvi maddələrin yaratdığı osmotik təzyiç mayenin hüceyrə daxilinə axını artırır onun tamlığının pozulmasına səbəb olardı. Bununla birlikdə, üzvi maddələrin miqdarının hüceyrədə gedən proseslərdən asılı olaraq tez-tez dəyişməsinə nəzərə alındıqda, hüceyrə həcmninə sabit saxlanılmasında Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> nasosunun rolu aydın görünür. Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> nasosunun fəaliyyəti nəticəsində kationların paylanmasında meydana çıxan fərq ikincili aktiv proseslərin həyata keçirilməsi üçün əsas enerji mənbəyidir. Bunun nəticəsidir ki, hüceyrələrdə sintez olunmuş ATF-in 25%-dən çoxu Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> nasosunun fəaliyyətinə sərf

olunur.

Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> nasosu elektrik siqnallarının sinir və əzələ hüceyrələrində yayılmasında da müstəsna əhəmiyyətə malikdir.

Ca<sup>2+</sup> ionlarının ikinci vasitəçi kimi (*bax səh. 68*) hüceyrə daxilində gedən müxtəlif istiqamətli proseslərin həyata keçirilməsində iştirak etməsi, onların sitozol daxilindəki qatılığının çox aşağı səviyyədə saxlanılmasını tələb edir. Bu tələb hüceyrə zarının tərkibində yerləşən **Ca<sup>2+</sup>-ATF-aza fermenti (nasosu)** vasitəsilə həyata keçirilir. Bu nasos Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> nasosunun katalitik  $\alpha$ -subvahidi ilə oxşar quruluşa malik olub, bir molekul ATF-in hidrolizi nəticəsində meydana çıxan enerji hesabına komformasional dəyişikliyə uğrayaraq bir Ca<sup>2+</sup>

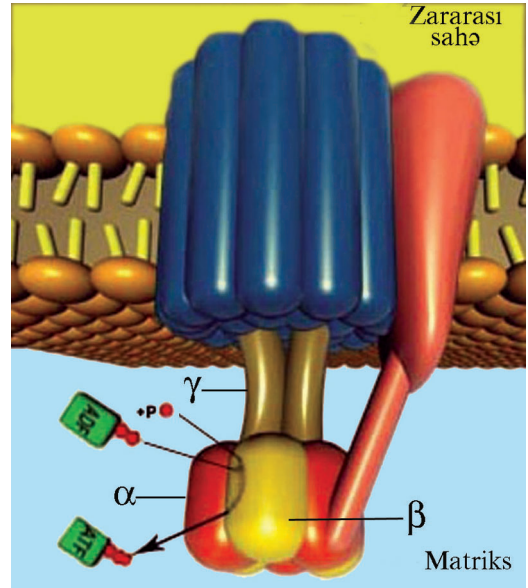
hüceyrədən xaric, bir  $H^+$  isə hüceyrəyə daxil olunmasında iştirak edir.

Eyni quruluşa malik olan  $Ca^{2+}$  nasosları əzələ liflərinin sarkoplazmatik şəbəkəsinin divarında yerləşirlər. Bu nasosların fəaliyyəti nəticəsində sitozolun tərkibində olan  $Ca^{2+}$  onlar üçün anbar rolunu oynayan (*bax səh. 113*) sarkoplazmatik şəbəkənin mənfəzinə,  $2 H^+$  isə əksinə - sitozola keçirilir.

Göstərilən nasosların fəaliyyəti nəticəsində sitozolda  $Ca^{2+}$  miqdarı lazımi səviyyədə (0,1 mM-dan çox olmaqla) saxlanıldığı halda sitozola keçirilmiş  $H^+$  hüceyrə zarında olan daşıyıcılar vasitəsilə ya hüceyrədən xaric edilir, ya da bufer rolunu oynayan sistemlərin köməkliyi ilə neytrallaşdırılırlar.

Qeyd etmək lazımdır ki,  $Ca^{2+}$  nasoslarının fəaliyyəti nəticəsində  $Ca^{2+}$  qatılığında kəskin fərq yarandığı hallarda, yuxarıda qeyd olunan fəaliyyətin əksinə olaraq,  $Ca^{2+}$  nasosları ATF sintez etməyə başlayırlar.

**$H^+/K^+$ -ATF-aza** mədə şirəsinin tərkibində olan xlorid turşusunun sintezində mühüm rol oynayır. Bu nasosun fəaliyyəti nəticəsində mədənin selikli qişa vəzilərinin tərkibində olan parietal hüceyrələrin apikal səthində hüceyrə daxilində olan  $H^+$  ionları hüceyrədən xaricdə yerləşən  $K^+$  ionları ilə dəyişdirilirlər. Belə bir elektroneytral mübadilə parietal hüceyrələrin daxilində turşuluğun dəyişməməsinə, mədə şirəsinin turşuluğunun isə kəskin surətdə artmasına ( $pH=2,0$ ) səbəb olur.



**Şəkil 2.15.** Mitoxondrinin daxili zarının tərkibində yerləşən ATF-sintetaza fermentinin quruluş sxemi [T.Elston, H.Wang və G.Oster məlumatları (J. Nature, 1998, 391, p.510-513) əsasında tərtib edilmişdir].

$H^+/K^+$  nasosları da quruluşca  $\alpha$ -və  $\beta$ -subvahidlərdən təşkil olunmuşlar.

### F-tipli ATF-azalar

F-tipli ATF-azalara eukariot hüceyrələrdə mitoxondrilərin daxili zarının tərkibində rast gəlinir və dərsləklərin əksəriyyətində ATF-sintetaza adı ilə təsvir olunur. F-tipli ATF-azalar əsasən iki hissədən ibarətdir (şək. 2.15):

1. mitoxondrinin matriksinə tərəf çevrilmiş,  $\alpha$ -və  $\beta$ -subvahidlərdən təşkil olunmuş hidrofil qlobulyar hissə;
2. daxili zarın tərkibində yerləşən və  $H^+$  passiv olaraq matriksə keçirilməsini təmin edən hissə.

Bu hissələr bir-biri ilə  $\gamma$ -subvahidlə birləşirlər.

$H^+$  zararısı sahədən matriksə doğ-

ru axını zamanı  $\gamma$ -subvahidin hərlənərək  $\beta$ -subvahidi konformasional dəyişikliyə uğratması ADF-in  $PO_4$  qrupu ilə birləşib ATF sintezinə səbəb olur (şək. 2.15). Bunun əksinə olaraq, əgər  $\alpha$ -subvahidlə əlaqədə olan ATF hidrolizə uğrayarsa, onda matriksdə olan  $H^+$  aktiv surətdə mitoxondrinin zərarası sahəsinə keçirilə bilər və beləliklə də F-tipli ATF-aza adına uyğun, yəni nasos kimi iş görmüş olur.

### V-tipli ATF-azalar

Adından məlum olduğu kimi, V-tipli ATF-azalar sitoplazmanın vakuoloplazma adlandırılan (*bax səh. 4*) hissələrinin əksəriyyətini əhatə edən zarların tərkibində yerləşirlər. Bundan başqa, V-tipli ATF-azalar öz ətraflarında turş mühit yaradan hüceyrələrin (osteoklastlar, makrofaqlar və s.) plazmolemmalarında da vardır.

Müzakirə olunan ATF-azaların əsas funksiyası müvafiq orqanellərin daxilində gedən fermentativ proseslər üçün vacib olan mühitin turşuluğunun tənzimi və  $H^+$  qradientinin yaratdığı enerji hesabına müştərək keçiriciliyin (məs., bəzi neyromediatorların sinaptik qovucuculara daxil olmasını) həyata keçirilməsidir.

V-tipli ATF-azalar quruluşca F-tipli ATF-azalara oxşasalar da (şək. 2.15), onlar ancaq proton nasosu olmaqla (1 mol ATF-in hidrolizi zamanı vakuoloplazmaya 1 və ya 2  $H^+$  daxil olur), ATF sintezində iştirak etmək qabiliyyətinə malik deyillər.

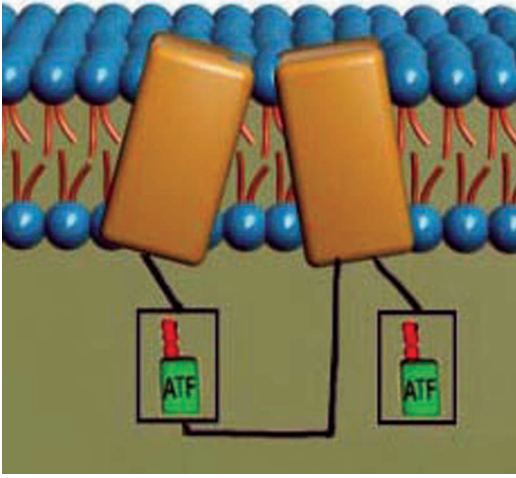
### ABK-tipli ATF-azalar

ABK-tipli ATF-azalar bütün canlılarda sayca ən çox rast gəlinən nasoslardır. Bu nasoslar həm quruluşca, həm də vəzifələrinə görə P-, F- və V-tipli ATF-azalardan fərqlənirlər. Quruluşlarındakı əsas fərq sitoplazmaya baxan səthlərində ATF molekulları ilə birləşən bir yox, iki yerin olmasıdır (şək. 2.16). Ona görə də onları *ATF birləşmiş kaset* adlandırırlar.

Vəzifəcə fərq ondan ibarətdir ki, bu tip nasosların fəaliyyəti nəticəsində proton qradienti yox, ion və molekulların (şəkərlər, amin turşuları, polisaxaridlər, dipeptidlər, lipidlər, steroidlər, hətta bəzi zülallar) hüceyrədən xaric olunması və ya bəzi orqanellərin (məs., endoplazmatik şəbəkə) daxilinə keçirilməsi təmin olunur.

ABK-tipli ATF-azalar birinci dəfə bədxassəli şiş hüceyrələrinin üzərində aparılan tədqiqatlar nəticəsində aşkar edilmişdir. Müəyyən olunmuşdur ki, göstərilən hüceyrələrin çox qismi toksik dərman maddələrinin təsiri zamanı (ximoterapiya) məhv olduğu halda, həmin şəraitdə bir qrup hüceyrələr öz tamlığını saxlayır və artmaqda davam edirlər. İkinci qrup hüceyrələrin sitoplazmasında ABK-tipli zülalların sintezində iştirak edən xüsusi genin olduğu təsdiqləndikdən sonra onları çoxsaylı dərmanlara davamlılıq geni (*MDR - multidrug resistance gene*) adlandırmağa başladılar.

Hal-hazırda MDR-1 adlandırılan nasos normal vəziyyətdə az miqdarda sintez olunaraq hüceyrə üçün yad olan və təhlükə törədən maddələrin



Şəkil 2.16. ATF birləşmiş kaset tipli (ABK-tipli) ATF-azanın quruluş sxemi.

hüceyrədən xaric olunmasında iştirak edir. Bəzi bədxassəli şiş hüceyrələrində bu nasosların külli miqdarda sintez olunması nəticəsində ximoterapiya zamanı sitoplazmaya daxil olan hidrofob dərman maddələri (kolxisin, etopozid, adriamisin, vinblastin və s.) dərhal xaric edildiklərinə görə lazımı müalicəvi təsir göstərə bilmirlər.

Aparılan tədqiqatlar nəticəsində tənəffüs yollarında  $\text{Cl}^-$  kanalı kimi fəaliyyət göstərən, sitoplazmada meydana çıxan antigen zülalların endoplazmatik şəbəkənin daxilinə keçirilməsini təmin edən, qaraciyərdə öd sintezində və xromosom özəyinin təşkilində iştirak edən zülalların ABK-tipli ATF-azalar olduğu aşkar edilmişdir.

## KANALLAR

Asanlaşdırılmış diffuziya prosesi keçiriciliyində iştirak edən inteqral zülallar morfo-funksional xüsusiyyətlərinə görə iki qrupa bölünürlər:

1. kanalyaradıcı zülallar və ya ion kanalları (şək. 2.13 B);

2. daşıyıcı zülallar (şək. 2.13 C).

Bu zülalların hidrofob amin turşuları yanlara doğru çevrilərək fosfolipid molekullarının yağ turşusu zəncirləri ilə əlaqə saxladığı halda, hidrofob amin turşuları mərkəzə doğru çevrilərək hidrofob dəliyi (tuneli) xaricdən əhatə edirlər (şək. 2.13 B, C).

Məlumdur ki, 100-dən artıq genlə kodlaşdırılan ion kanallarının bəziləri ancaq müəyyən bir ionun, digərləri isə bir neçə ionun və ya suda həll olan kiçik molekulların hüceyrə zarından müəyyən istiqamətdə keçirilməsində iştirak edirlər. İon kanallarının xarakter xüsusiyyətlərindən biri onların seçici keçiriciliyə malik olmasıdır. Bu xüsusiyyət potensial-asılı  $\text{Na}^+$  və  $\text{K}^+$  kanallarının müqayisəsində aydın görünür. Məlumdur ki,  $\text{K}^+$  ionlarının ölçüsü ( $r=0,133$  nm)  $\text{Na}^+$  ionları ( $r=0,095$  nm) ilə müqayisədə xeyli böyükdür. Buna baxmayaraq,  $\text{K}^+$  kanallarının  $\text{K}^+$  ionlarını keçirmək sürəti  $\text{Na}^+$  ionlarına nisbətən azı 1000 dəfə artıqdır. Adi hidrofob dəliklərdən fərqli olaraq ion kanallarının böyük əksəriyyəti daim açıq vəziyyətdə olurlar (*bax sonraya*). Belə kanalları əmələ gətirən zülalların üçölçülü fəza quruluşunda qapını xatırladan hissələr mövcuddur ki, onlar ancaq müəyyən hüceyrəxarici və ya hüceyrədaxili siqnalların təsiri zamanı formasını dəyişərək ion kanalını açıq vəziyyətə gətirir və yenidən əvvəlki formasına qayıda bilirlər (*bax*

sonraya). Göstərilənləri nəzərə alaraq ion kanalları qapılı və açıq olmaqla iki yerə bölünürlər.

## QAPILI İON KANALLARI

Qapılı kanallar içərisində ətraflı tədqiq olunanları  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$  və  $Cl^-$  kanallarıdır.

**$K^+$  kanalları.** Seçici keçiriciliyə malik olan ion kanallarının quruluşu və işləmə mexanizmi haqqında müasir təsəvvürlər bütövlükdə  $K^+$  kanallarının quruluşunun öyrənilməsi zamanı əldə olunmuş məlumatlara əsasən formalaşmışdır. Təsədüfi deyildir ki, bu sahədə bir çox yeniliklərin müəllifi olan R.MakKinnon 2003-cü ildə kimya üzrə Nobel mükafatına layiq görülmüş iki alimdən biridir.

R.MakKinnon və digər müəlliflərin apardıqları tədqiqatların nəticəsində müəyyən edilmişdir ki,  $K^+$  kanallarında 4 ədəd eyni tərkibli subvahid (tetramer) ionların keçdiyi yolu hərtərəfli əhatə edir. Subvahidlərin hüceyrə səthinə baxan ucları arasında seçici keçiricilik qabiliyyətinə malik filtr (süzgəc), sitoplazmaya baxan ucunda isə qapı rolunu oynayan hissə vardır. Seçici filtr rolunu oynayan hissə  $K^+$  kanallarını əmələ gətirən zülal subvahidlərinin  $\alpha$ -spirallarını bir-biri ilə birləşdirən P-ilgəklərinin (şək. 2.17-də narıncı rəngdə) arasında qalan, diametri 0,2 nm, uzunluğu 1,2 nm olan hidrofil boşluqdur.  $K^+$  kanallarının bütün növlərində göstərilən boşluq qlisin-tirozin-qlisin ardıcılığı ilə yerləşən amin turşu qalıqlarının karbonil (C=O) qruplarının oksijen

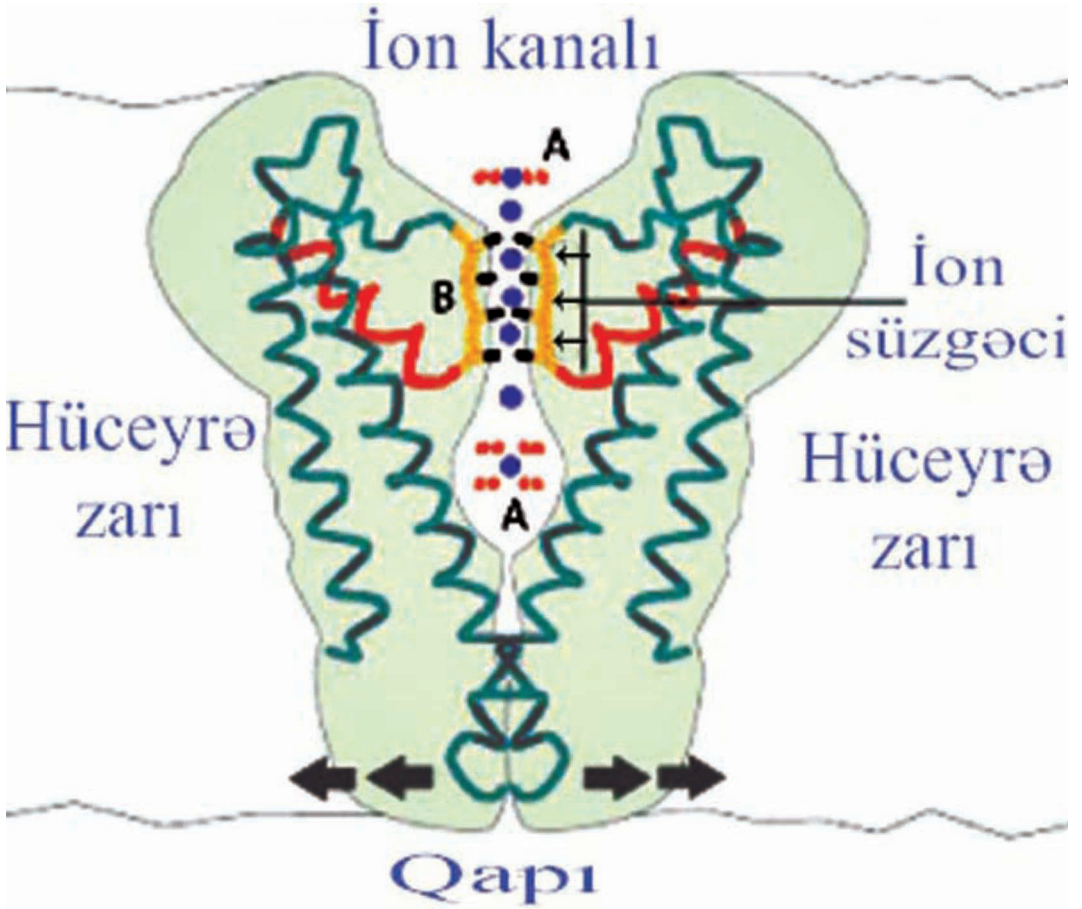
atomları (şək. 2.17-də qara nöqtə kimi işarə olunub) ilə əhatə olunur.

Şəkil 2.17-dən görüldüyü kimi, filtrin xarici və daxili tərəflərində  $K^+$  ionları su molekulları ilə birləşdiyi halda, filtr dəliyi səviyyəsində ancaq dehidratasiya olunmuş  $K^+$  görünürlər. Beləliklə, adi vəziyyətdə  $K^+$  su molekulları tərkibində olan oksigen atomları ilə rabitə yaratdıqları halda, filtr daxilində eyni tipli rabitələr amin turşularının karbonil qruplarının oksigen atomları ilə yaranır. Daha dəqiqi, filtr səviyyəsində  $K^+$  su örtüyünü itirdikdən (dehidratasiya olunduqdan) sonra amin turşularının karbonil qrupu ilə rabitəyə girərək filtr boşluğuna daxil olurlar.

$Na^+$  ionlarının  $K^+$  kanallarından keçmə sürətinin kəskin az olmasının iki səbəbi vardır: 1) dehidratasiya olunmuş  $Na^+$  ionlarının ölçüləri kiçik olduqlarına görə filtr dəliyini əhatə edən karbonil qrupu ilə lazımi rabitələr yarada bilməməsi; 2) su molekulları ilə birləşmiş  $Na^+$  ionlarının böyük ölçüyə malik olduqlarına görə filtr boşluğuna yerləşə bilməməsi.

$K^+$  kanalını əmələ gətirən zülalların zardaxili hissəsində depolyarizasiyanı qəbul edən, sitoplazma tərəfində  $Ca^{2+}$  ionları ilə, hüceyrə xaricinə baxan səthində isə müxtəlif liqandlarla (məs., asetilxolin, ATF) birləşmək qabiliyyətinə malik xüsusi sensor hissələri vardır. Açıq və qapalı halda  $K^+$  kanalı zülallarının müqayisəli analizi göstərir ki, sensor hissələr müvafiq qıcıqları qəbul edən kimi formalarını dəyişməklə sitoplazmaya yaxın





**Şəkil 2.17.** KcsA tipli  $K^+$  kanalı. İon süzgəcindən yuxarıda və aşağıda hidratasiya olunmuş  $K^+$  ionları (göy rəngdə) yerləşirlər. Süzgəcin seçici keçiriciliyi onu əhatə edən zülalların oksigen atomları (qara rəngdə) vasitəsilə təmin olunur. Kanal onun aşağı hissəsində yerləşən qapı vasitəsi ilə bağlı saxlanılır.  $K^+$  kanalının sensor hissəsi (şəkildə göstərilməyib) müvafiq qıcığın təsirindən qapı rolunu oynayan hissələri yanlara doğru dartaraq (qara oxla göstərilib) kanalı açıq vəziyyətə gətirir. Sxematik şəkil kimya üzrə Nobel mükafatı təşkilat komitəsinin 8 oktyabr 2003-cü il tarixli məlumatından götürülmüşdür.

yerləşən  $\alpha$ -spirallarını yana doğru dartaraq (şək. 2.17-də oxla göstərilib) kanalı açıq vəziyyətə gətirirlər.

$K^+$  kanalları orqanizmdə olan bütün hüceyrə tiplərində təsadüf edilir. Bu kanallar zar potensialının (sükunət potensialı) yaranmasında, hüceyrələrin həcmində tənzimində, əzələ və sinir hüceyrələrində elektrik qıcıqlarının modulyasiyasında və s.

iştirak edirlər.

$K^+$  kanallarını təşkil edən zülalların sintezində mutasion dəyişiklik baş verdikdə və orqanizmdə  $K^+$  ionlarının kəskin çatışmazlığı zamanı ürək fəaliyyətinin elektrik yazısının (EKQ) QT intervalının uzanmasına təsadüf edilir. Bunun səbəbi depolyarizasiya zamanı ürək əzələ hüceyrələrinin  $K^+$  kanallarının vaxtında açılmamasıdır.

Bu zaman fəaliyyət potensialının müddətinin artması ürəkdə qəfləti ölümlə nəticələnən anormal ritmlərin yaranmasına səbəb olur.

**Na<sup>+</sup> kanalları** quruluşca K<sup>+</sup> kanallarına oxşayırlar. Əsas fərq isə onların ayrı-ayrı subvahidlərdən yox, 260 kD molekulyar çəkiyə malik bir zülal zəncirindən təşkil olunmasıdır. Na<sup>+</sup> kanallarının mühüm xüsusiyyətlərindən biri onların açıldıqdan cəmi bir və ya iki millisaniyə sonra qapalı vəziyyətə düşmələridir. Bəzi hüceyrə tiplərində, xüsusən qıcıqlanma qabiliyyətinə malik olan eninəzolaqlı əzələ lifləri, sinir və ürək əzələsi hüceyrələrində fəaliyyət potensialının meydana çıxması üçün vacib olan ilkin depolyarizasiya Na<sup>+</sup> kanallarının açıq vəziyyətə düşməsi zamanı baş verir.

Qeyd etmək lazımdır ki, Na<sup>+</sup> kanalı zülalının sintezində anadangəlmə çatışmazlığın olması da EKQ-nin QT intervalının uzanmasına səbəb ola bilər. Ancaq bu zaman Na<sup>+</sup> kanallarının qeyri-aktiv vəziyyətə qayıtması üçün vaxt uzandığına görə kardiomiositlərin repolyarizasiyanın gecikməsi ürəkdə anormal ritmlərin meydana çıxmasına gətirib çıxarır.

Gündəlik tibbi əməliyyatlarda istifadə edilən yerli keyləşdiricilər (lidokain, prokain) Na<sup>+</sup> kanallarını bağlı saxlayaraq fəaliyyət potensialının meydana çıxmasına imkan vermədiklərinə görə ağrı impulslarının mərkəzi sinir sistemində nəqli pozulur.

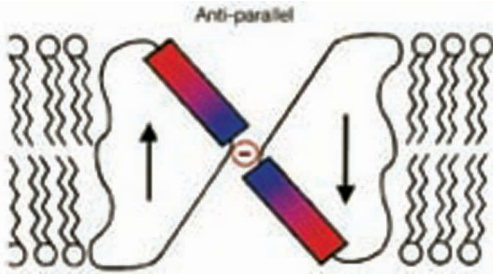
**Ca<sup>2+</sup> kanalları** digər kation kanalları ilə müqayisədə müxtəlif tərkibdə və sayda olan subvahidlərdən ( $\alpha$ ,  $\alpha_2$ ,

$\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ) təşkil olunmuş mürəkkəb zülal kompleksləridirlər. Bu kanallar həm hüceyrə zarı, həm də hamar endoplazmatik şəbəkəni (*bax səh. 133*) əhatə edən zarın tərkibində yerləşirlər.

Ca<sup>2+</sup> kanalları hüceyrə zarının depolyarizasiyası və müxtəlif liqandların (ATF, tsAMF, noradrenalin, inozitoltrifosfat, müxtəlif dərman maddələri) xüsusi reseptor hissə ilə birləşdiyi zaman aktivləşərək (açılaraq) Ca<sup>2+</sup> ionlarının qatılıq qradientinə uyğun olaraq sitoplazmaya daxil olmasını təmin edirlər. Ca<sup>2+</sup> kanalları zar potensialının tənzimində, əzələlərin yığılmasında, sekresiya prosesində, hüceyrəarası əlaqələrin təmin olunmasında və ikinci vasitəçi kimi (*bax səh. 68*) hüceyrə daxilində gedən müxtəlif proseslərin həyata keçirilməsində mühüm rol oynayırlar.

**Cl<sup>-</sup> kanalları.** Ən çox yayılan potensial-asılı Cl<sup>-</sup> kanallarındır. İndiyə qədər onların 15-dən çox izomeri müəyyən edilmişdir. Cl<sup>-</sup> kanallarının təşkilində iştirak edən zülallar iki subvahiddən (dimer) təşkil olunmuşdur. K<sup>+</sup> kanallarından (*bax səh. 34, 31*) fərqli olaraq Cl<sup>-</sup> kanallarında ionlar üçün yol subvahidlərin bir-birinə baxan səthləri arasında yox, hər bir subvahidin mərkəzində yerləşir. Ona görə də Cl<sup>-</sup> kanallarını ikilüləli tüfəngə bənzədirlər. Bu xüsusiyyətinə görə Cl<sup>-</sup> kanalları porin və akvaporinlərə oxşayırlar (*bax səh. 40, 41*).

Cl<sup>-</sup> kanallarını K<sup>+</sup> kanallarından fərqləndirən ikinci xüsusiyyət - ionlar üçün süzgəc rolunu oynayan hissələ-



**Şəkil 2.18.**  $\text{Cl}^-$  kanalı subvahidlərinin  $\alpha$ -spirallarının antiparalel vəziyyətdə yerləşərək hüceyrə zarının mərkəzi hissəsində müsbət yüklü amin turşuları qalıqları ilə əhatə olunmuş ion süzgəcini əmələ gətirməsi (R.Dutzler et al, Nature, 2002, v. 415, p. 287-294).

rinin hüceyrə səthi yaxınlığında yox, kanalın mərkəzi hissəsində yerləşməsidir (şək. 2.18).

$\text{Cl}^-$  kanallarının hər bir subvahidini əmələ gətirən 18 ədəd  $\alpha$ -spiral tərkibcə bir-birinə oxşayan iki hissədən ibarətdir. Onların bir-birinə uyğun hissələri əks istiqamətdə (antiparalel) yerləşərək (şək. 2.18) ion kanalını hər tərəfdən əhatə edirlər. Bu zaman subvahidlərin müsbət yük daşıyan hissələri (şək. 2.18-də qırmızı rəglə rənglənilib) hüceyrə zarının mərkəzi hissəsinə doğru çevrilərək uzunluğu 1,5 nm, diametri 0,2 nm olan və ion süzgəci rolunu oynayan dəliyi əhatə edirlər. Bu dəlikdən yuxarıda və aşağıda hidrata-siya olunmuş  $\text{Cl}^-$  ionları yerləşirlər (şək. 2.19). Təsvir olunan kanalların seçici olaraq ancaq  $\text{Cl}^-$  keçirməsi ion filtri rolunu oynayan hissədə  $\text{Cl}^-$  ionları ilə birləşə bilən xüsusi yerlərin olması ilə izah edilir. Adi halda o yerlər qlütamin turşusunun karboksil qrupu ilə tutulmuş olur.

Müxtəlif fiziki və kimyəvi faktorların (elektrik potensialı,  $\text{Cl}^-$  qatılığı

və pH) təsirindən göstərilən karboksil qrupları vəziyyətlərini dəyişdikləri üçün onların yerini  $\text{Cl}^-$  tuturlar. Süzgəc nahiyəsində müsbət yüklü hissələrin olması  $\text{Cl}^-$  ionlarını özlərinə tərəf cəzb edərək, sonuncuların hüceyrə zarının bir tərəfindən digər tərəfinə keçməsinə təmin edirlər (şək. 2.19).

$\text{Cl}^-$  kanalları hüceyrə zarının qı- cığa qarşı həssaslığının artırılmasında (xüsusilə, eninəzolaqlı əzələ liflərində və sinir hüceyrələrində), hüceyrələrin həcmninə tənzimində, orqanellərin daxilində pH-ın tənzimində və epitel örtüklərindən su və duz molekullarının keçirilməsində iştirak edirlər.

$\text{Cl}^-$  kanallarının mutasion dəyişik-likləri zamanı gözlənilməz kobud hə-



**Şəkil 2.19.**  $\text{Cl}^-$  kanallarının süzgəc nahiyəsində (şək. 20)  $\text{Cl}^-$  ionları su molekulundan ayrıldıqdan sonra birləşirlər. Bundan sonra yerlərini dəyişən zaman su molekululu ilə yəni- dən birləşib kanalın bir tərəfindən digər tərə- finə keçirlər (Fahkle C. Am. J. Physiol. Ren. at Physiol. 2001, v. 280, F 748 - F 757).

rəkətlərlə müşahidə olunan resessiv dominant miotoniya (Tomsen xəstəliyi) və böyrək daşı xəstəlikləri meydana çıxır.

Qapılı kanalların açıq vəziyyətə düşməsinə səbəb olan fiziki və kimyəvi faktorların növündən asılı olaraq mexano-həssas, potensial-asılı, G-zülal-asılı, liqand-asılı (mediator-asılı, nukleotid-asılı, ATF-asılı və peptid-asılı kanallar) ayırd edilir.

**Mexano-həssas kanallar.** Bu kanalların qapıları hüceyrə zarının ancaq fiziki deformasiyası zamanı açıq vəziyyətə düşürlər. Misal olaraq eşitmə üzvündə yerləşən tükcüklü hüceyrələri və mexanoreseptorlara aid olunan Fater-Paçini cisimciklərini göstərmək olar. Müəyyən olunmuşdur ki, ilbiz axacağıının bazilyar səfhəsi üzərində yerləşən tükcüklü sensor hüceyrələrin stereosilium adlanan çıxıntıları xüsusi tonofibrillər vasitəsilə örtük zarının kanal əmələ gətirən zülalları ilə sıx əlaqə yaradırlar. Buna görə də səs dalğalarının təsirindən stereosiliumlar müəyyən istiqamətdə hərəkət etdikdə göstərilən tonofibrillər gərginləşdiklərindən, onlarla əlaqəli olan ion kanalı açılır. Bu kanallar vasitəsilə sitoplazmaya daxil olan külli miqdarda ionlar (əksərən kationlar) tükcüklü sensor hüceyrələrin depolyarzasiyasına səbəb olur. Axırda sinir impulsuna çevrilən bu təsirlər beyində səs kimi qəbul (interpretasiya) olunurlar.

**Potensial-asılı kanallar** hüceyrə zarının ətrafında elektrik potensialının dəyişməsinə cavab olaraq açılıb və ya qapanırlar. Məsələn, impulsların nəqli zamanı sinir lifinin müəyyən bir

hissəsinin depolyarzasiyası baş verəndi anda aksolemmada olan  $\text{Na}^+$  kanallarının bağlanması çox qısa zaman ərzində (bir neçə millisaniyə) bu kanalların yenidən açıq vəziyyətə düşməsinə imkan vermir. Bu, *refrakter dövr* adlanaraq hər bir sinir impulsunun ayrılıqda nəql olunması üçün xüsusi əhəmiyyət kəsb edir.

**G-zülal-asılı kanalların** əmələ gəlməsində iştirak edən zülallarda baş verən konformasion dəyişikliklər (ion kanalını açıb və ya qapamaq üçün) ancaq aktivləşmiş G-zülalın (*bax səh. 66, 67*) iştirakı ilə baş verir. Misal olaraq ürək əzələ hüceyrələrində asetilxolinin muskarin reseptorunun G-zülal kompleksi ilə birləşdikdə  $\text{K}^+$  kanallarının açılmasını göstərmək olar.

**Liqand-asılı kanallar.** Bu kanalları əmələ gətirən zülalların siqnal molekulları (liqandlar) ilə birləşən reseptor hissələri də olur. Ona görə də kanal qapısının açılması liqandın reseptorla birləşdiyi müddətdə baş verir. Potensial-asılı kanallardan fərqli olaraq liqand-asılı kanallar ancaq liqand reseptordan ayrıldıqdan sonra qapanırlar. Bu kanalların fəaliyyət göstərməsi üçün liqand rolunda neyromediatorlar, bəzi nukleotidlər, ATF, QTF və kiçik peptidlər iştirak edirlər. Liqand-asılı kanalların aşağıdakı növləri vardır:

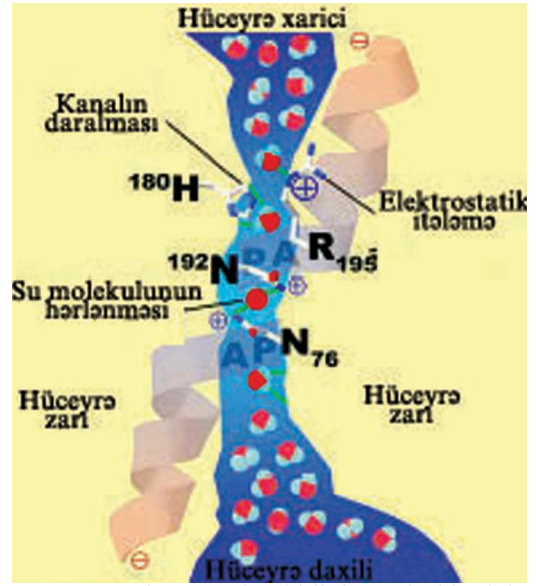
- **mediator-asılı kanallar** əksərən sinaps nahiyəsində - postsinaptik zarda yerləşir və özlərinə məxsus neyromediatorla birləşdikdə fəza quruluşunu dəyişərək müəyyən ionların hüceyrəyə daxil olmasına imkan verirlər. Bu zaman sitoplazmaya müsbət ion-

lar daxil olarsa, depolyarizasiya baş verdiyindən impuls bir hüceyrədən o birinə ötürülür. Əksinə, sitoplazmaya mənfi ionlar daxil olarsa, hüceyrə zarının hiperpolyarizasiyası baş verdiyindən impuls ikinci hüceyrəyə ötürülə bilmir. Buna görə də birinci qrup mediatorlara *qıcıqlandırıcı*, ikincilərə isə *tormozlayıcı mediatorlar* deyilir;

- **nukleotid-asılı kanalları** əmələ gətirən zülallar tsiklik adenozin monofosfat (tsAMF) və ya tsiklik qvanozin monofosfatla (tsQMF) birləşən zaman konformasiyalarını dəyişərək müəyyən ionların hüceyrəyə daxil olunmasında iştirak edirlər. Məsələn olaraq tsAMF-in qoxu reseptorları, tsQMF-in isə tor qişanın çöpcükləri ilə birləşməsi nəticəsində müvafiq ion kanallarının açılmasını göstərmək olar;

- **ATF-asılı kanallar** hüceyrəxarici ATF ilə birləşdiyi zaman kationların hüceyrə daxilinə keçməsinə iştirak edirlər. ATF molekulları sinaptik qovucuqların tərkibində olan neyro-mediatorlarla birlikdə yerləşirlər və ekzositoz üsulu ilə xaric olurlar. Məsələn olaraq qan damarlarının innervasiyasında iştirak edən simpatik sinir uclarını və ağrı hissini qəbul olunmasında iştirak edən sinirləri göstərmək olar. Qeyd etmək lazımdır ki, ATF-asılı kanallarla yanaşı QTF-asılı kanalların da olduğu müəyyən edilmişdir. Bunları birlikdə "purinergik" kanallar da adlandırır və müvafiq olaraq P2X və P2Y şəklində işarə edirlər;

- **peptid-asılı kanallar**. Kiçik pep-



Şəkil 2.20. AQP1 subvahidinin sagital kəsiyinin sxematik görünüşü. Su molekullarının hüceyrəxarici sahədən sitoplazma istiqamətində hərəkəti göstərilmişdir. Kanallın mərkəzində 4 ədəd su molekuluğunun cərgə ilə yerləşdiyi görünür. Əlavə məlumatlar mətnində verilmişdir (P.Agre, D.Kozono. -FEBS Letters 27718, 2003, p.1-7).

tidlərin təsirindən açılan bu kanallar birinci dəfə onurğasızlarda kəşf olunmuşdur. Onlar seçici olaraq ancaq  $\text{Na}^+$  ionlarının yerdəyişməsinə iştirak edirlər.

İnsan beynində müvafiq peptidlərin sintez olunmasına baxmayaraq, onların funksiyaları haqqında məlumatlar hələ çox səthidir.

## AÇIQ İON KANALLARI

Yuxarıda göstərilən qapılı kanallarla yanaşı daimi açıq - qapısız kanallar da mövcuddur. Sonuncuların arasında ən çox təsadüf edilənləri  $\text{K}^+$  kanalları, su kanalları - akvaporinlər və porinlərdir.

Qeyd etmək lazımdır ki, potensial-

asılı və liqand-asılı  $K^+$  kanalları ilə yanaşı insan orqanizminin demək olar ki, bütün hüceyrələrində **açıq (qapısız)  $K^+$  kanalları** da vardır. Bu kanallara *düzləndirici  $K^+$  kanalları* da deyilir. Onlar sükunət potensialının, sinir və ürək əzələsi hüceyrələrinin qıçılma qabiliyyətinin tənzimində iştirak edirlər.

**Su kanalları - akvaporinlər** canlı orqanizmlərdə (bakteriyadan tutmuş insana qədər) təsadüf edilən ən qədim zülal ailəsinə aid olmalarına baxmayaraq, onların su molekulları üçün kanal rolu oynamaları son illərdə müəyyən edilmişdir.

1988-ci ildə P.Aqre və əməkdaşları eritrositlərdən və böyrək borucuqları epitelindən o vaxta qədər məlum olmayan CHIP28 adlı zülal ayırdıqları haqqında məlumat dərc etdirirlər. Aparılan intensiv tədqiqatlar nəticəsində CHIP28 zülalının tərkibi və sintezində iştirak edən gen aşkar edildikdən sonra həmin zülalın mahmızlı qurbağanın (*Xenopus*) yumurta hüceyrəsi zarında ekspressiya olunmasına nail olurlar. Adi halda su molekullarını çox zəif buraxan bu yumurta hüceyrələri göstərilən zülal ekspressiya edildəndən sonra hipotonik (hipoosmotik) mühitdə çox sürətlə şişərək partlayırlar. Artıq o vaxtdan yeni kəşf olunmuş CHIP28 zülalının su kanalı olduğu tam təsdiqlənir və onu indi akvoprin-1 (AQP1) adlandırırlar.

Su kanalları hər biri 6 ədəd zardaxili  $\alpha$ -spiralı olan dörd subvahiddən təşkil olunmuşdur. Bu subvahidlərin hər birinin mərkəzində su molekulla-

rı yerləşən qum saatına oxşar kanal vardır (şək. 2.20). Bu kanalın sitoplazmaya və hüceyrə xaricinə baxan hissələrində 2 nm diametrli genişliklər (dəhliz) mərkəzə doğru getdikcə daralır.

Kanalın mərkəzindən 0,8 nm yuxarıda diametri 0,28 nm olan (təxminən su molekulunun diametri qədər) dar dəlik yerləşir. Dəliyin ətrafında və kanalın nazıqlaşmış hissəsində müsbət yüklü amin turşuları yerləşirlər (şək. 2.20 R195, H180). Təsvir olunan kanalların ancaq su molekullarının keçirilməsində iştirak etməsinin 3 səbəbi vardır:

1. ölçüsünün dar olması;
2. dar dəliyin ətrafında yerləşən müsbət yüklü amin turşusu kationlarının elektrostatik itələməsi;
3. kanalın mərkəzində bir-birindən aralı, ancaq əks qütblərdə müsbət yüklü amin turşuların (şək. 2.20 N76, N192) yerləşməsi.

Beləliklə, su molekullarının kanaldan adi axınla yox, hərlənərək keçməsi təmin edilir. Sonuncu, kanalın mərkəzi hissəsindən protonların sıçrayış yolu ilə ("*proton hopping*") keçməsinin qarşısını alır. Su kanallarının təşkilində iştirak edən AQP1 zülalının kəşfi, onun üçölçülü fəza quruluşunun və işləmə mexanizminin öyrənilməsi sahəsində əldə etdiyi yeniliklərə görə P.Aqre 2003-cü ildə kimya üzrə Nobel mükafatına layiq görülən ikinci müəllifdir.

Son illər ərzində aparılan intensiv işlər nəticəsində akvaporinlərin quruluşu haqqında məlumatların toplanması ilə yanaşı, onların müxtəlif xəs-

təliklərin meydana çıxmasındakı rolları da təsdiq edilmişdir. Ən önəmlisi isə odur ki, akvaporinlərlə aparılan tədqiqatlar nəticəsində zülalın disfunksiyasına gətirib çıxaran dəyişikliklərin molekulyar və atomar səviyyədə təsdiq olunma prinsipləri hazırlanmışdır.

AQP1 ən çox eritrositlərdə, damarların endotel hüceyrələrində, böyrəklərin proksimal qıvrım borucuqlarında və beyin mədəciklərində (beyin-onurğa beyni mayesinin əmələ gəldiyi yerlərdə) rast gəlinir. AQP1 sintezində anadangəlmə dəyişikliklər olan zaman həmin insanlarda xaricən müəyyən dəyişikliklər müşahidə olunmasa da, onların ifraz etdiyi sidiyin qatılığı 450 mOs-dan (normada 1000-1200 mOs) yuxarı qalxmır, tər və digər vəzilərin daxilində suyun çatışmazlığı müşahidə olunur.

AQP2 çatışmazlığı zamanı böyrəklərin yığıcı borucuqlarından ilkin sidiyin tərkibində olan suyun geriye sorulması (reabsorbsiyası) pozulduğuna görə, gündə 20 litrə qədər (normada 1,5-2,0 l) sidik ifrazı ilə müşahidə olunan **nefrogen şəkərsiz diabet** xəstəliyi meydana çıxır.

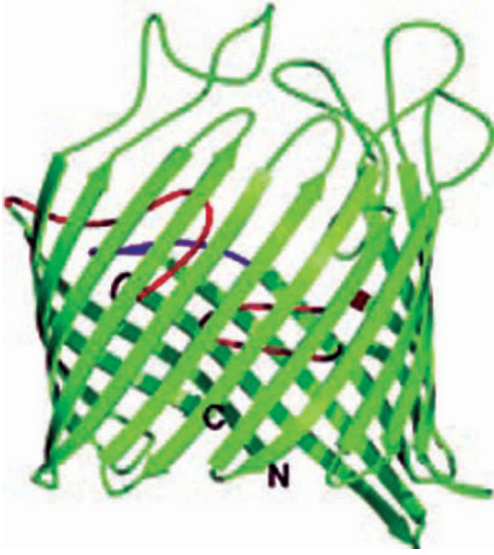
Hal-hazırda məməlilərdə akvaporinlərin 10 izomeri aşkar edilmişdir. Onlardan 4-ü (AQP1, AQP2, AQP4, AQP5) ancaq su molekullarının (klassik akvaporinlər), 4-ü isə (AQP3, AQP7, AQP9, AQP10) su ilə yanaşı qliserin molekullarının (akvaqliseroporinlər) hüceyrə zarından hər iki istiqamətdə keçirilməsində iştirak edirlər. Qalan iki akvaporinlər (AQP6, AQP8) müvafiq olaraq

hüceyrəarası əlaqələrin yaradılmasında və orqanellərdaxili pH-ın nizamlanmasında iştirak edirlər. Qeyd etmək lazımdır ki, su molekullarının hüceyrə zarında adi diffuziya yolu ilə yayılma sürəti çox kiçikdir. Akvaporinlərin olması nəticəsində hüceyrə zarı ətrafında müxtəlif səbəblər üzündən (nasoslar və keçirici zülallar vasitəsilə, makromolekulların qeyribərabər paylanması) baş verən dəyişikliklər zamanı bir saniyə ərzində  $10^6$  sayda su molekulunun plazmolemmaın bir tərəfindən o biri tərəfinə keçməsi mümkün olur. Eritrositlərin ətraf mühitin osmolyarlığından asılı olaraq ani şişməsi (hipotonik məhlulda) və ya büzüşməsi (hipertonik məhlulda) onların divarında akvaporin-1 molekullarının olması ilə əlaqədardır.

**Porinlər** - qram-mənfi bakteriyaların, xloroplastların və mitoxondriyələrin xarici zarlarının tərkibində yerləşən, digər kanallarla müqayisədə geniş ölçüyə malik olan, su ilə dolu açıq kanal əmələ gətirən zülallardır. Porinlər quruluşca zardaxili  $\alpha$ -spiralardan yox,  $\beta$ -qırçınlardan təşkil olunmuşdur.

Əsasən üç subvahiddən (trimer) təşkil olunmuş porinlərin hər bir subvahidi mərkəzində yerləşən kanalı əhatə edən 16-18 ədəd bir-birinə paralel, ancaq əks istiqamətdə gedən  $\beta$ -qırçınlardan təşkil olunan çəlləyəbənzər quruluş əmələ gətirir (şək. 2.21).

Porin kanallarından ionlarla yanaşı kiçik ölçülü suda həll olan molekullar da sərbəst keçə bilirlər.



**Şəkil 2.21.** Porin monomerinin quruluşu. Hər monomerin tərkibində 16-dan 18-ə qədər qırçın olur. (H. Nikaido. J. Microb. and Mol. Biol. Ref., 2003, v.67, 4, p.593-656).

## DAŞIYICI ZÜLALLAR

Bu zülallar *ionoforlar* və ya *transportyorlar* da adlanır. Daşıyıcı zülalların hüceyrə zarını dəfələrlə çarpazlayan molekullarının bir və ya hər iki tərəfində müəyyən ion və molekullarla birləşmək üçün xüsusi yerləri olur. Ona görə də ion kanallarını (*səh.* 33) əmələ gətirən zülallardan fərqli olaraq, daşıyıcı zülallar müəyyən ion və molekullarla bilavasitə birləşdikdən sonra yenidən bərpa oluna bilən konformasional dəyişikliyə uğrayaraq göstərilən maddələrin hüceyrə zarının bir tərəfindən digər tərəfinə keçirilməsini təmin edirlər (şək. 2.14).

Daşıyıcı zülallar vasitəsilə yerinə yetirilən keçiricilik yalnız və müştərək olmaqla 2 qrupa bölünür (şək. 2.22).

Yalnız keçiricilik (uniport) zamanı ancaq bir maddə müəyyən bir isti-

qamətdə hərəkət edir (şək. 2.22 A). Müştərək keçiricilik zamanı isə bir keçirici zülal iki və ya çox sayda maddənin (şək. 2.22 B) eyni istiqamətdə (simport) və ya əks (şək. 2.22 C) istiqamətlərdə (antiport) yerdəyişmələrinə şərait yaradır.

## YALQIZ KEÇİRİCİLİK

Yalnız və müştərək keçiricilik vasitəsilə hərəkət edən ion və molekullar haqqında məlumat 2.2-ci cədvəldə verilmişdir.

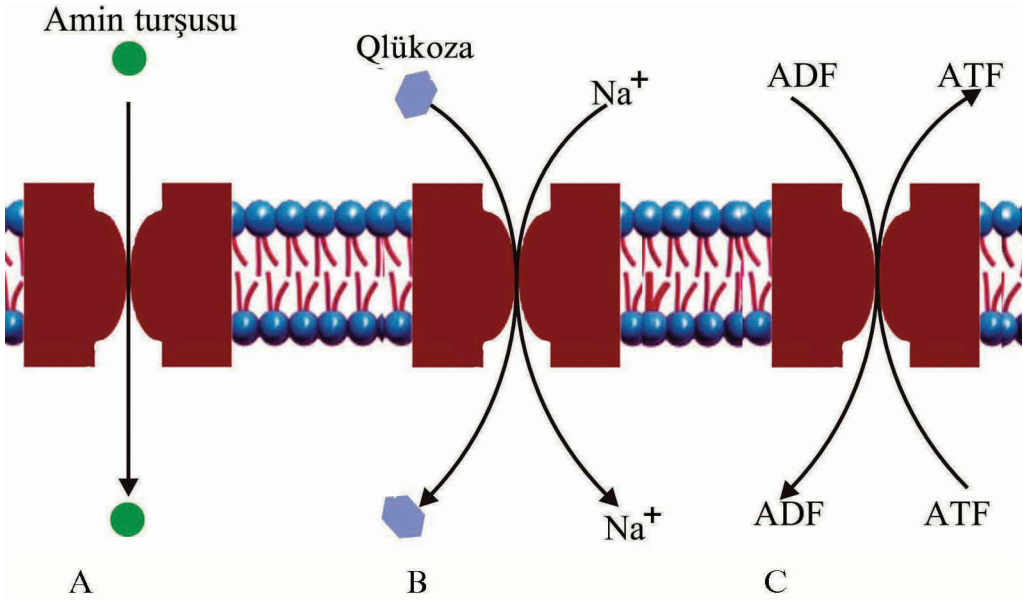
**Cədvəl 2.2.** Yalnız və müştərək keçiriciliyin növləri.

Keçiriciliyin növü	Uniport	Simport	Antiport
Yerdəyişən ion və molekullar	Qlükoza Amin turşuları	Na <sup>+</sup> /Qlükoza Na <sup>+</sup> /Amin turşusu Na <sup>+</sup> /Cl <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> /2Cl <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> /H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	Na <sup>+</sup> /H <sup>+</sup> Na <sup>+</sup> /Ca <sup>2+</sup> Cl <sup>-</sup> /HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ADF/ATF

Cədvəldən görüldüyü kimi, yalnız (uniport) keçiriciliyi təmin edən zülallar asanlaşdırılmış diffuziya yolu ilə qlükoza və amin turşularının yerdəyişməsində iştirak edirlər (şək. 2.22 A).

Uniport keçiriciliyi təmin edən zülalların hüceyrəarası sahəyə, ya da sitoplazmaya baxan səthlərində qlükoza (şək. 2.23 A) və ya müvafiq amin turşusunun birləşməsi üçün xüsusi yer olur. Müvafiq birləşmə yaranan kimi zülallar konformasional dəyişikliyə uğrayaraq qlükoza və ya amin turşularını onların qatılıqlarının çox olduğu sahədən az olduğu sahəyə keçirirlər (şək. 2.23 B və C). Bu üsulla qlükoza qanın plazmasından



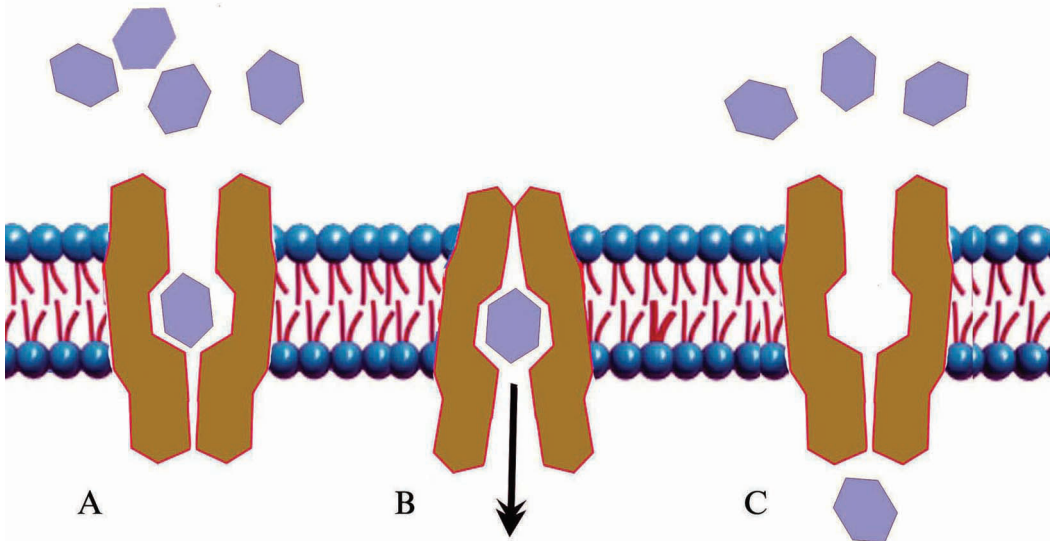


Şəkil 2.22. Yalnız keçiricilik və müştərək keçiriciliyin növləri.

eritrositlərin daxilinə, qaraciyər hüceyrələrində isə (qlükoza sintez olunan hissələrdə) əksinə, sitoplazmadan hüceyrəarası mayeyə doğru keçirilir.

Qlükozanın keçirilməsində iştirak edən GLUT- genlərinin kodlaşdırdığı 6 növ inteqral qlikoprotein məlumdur. Onlar müvafiq olaraq GLUT-1-

6 kimi işarə olunurlar. Müəyyən olunmuşdur ki, GLUT-1 eritrositlərdə, GLUT-3 sinir hüceyrələrində, GLUT-4 piy və əzələ hüceyrələrində, GLUT-5 spermatozoidlərdə və bağırsağ epitelində qlükoza və fruktozanın ətraf mühitdən müvafiq hüceyrələrin daxilinə, GLUT-2 isə qlükozanın bağırsağ epiteli hüceyrəsinin daxilinə



Şəkil 2.23. Daşıyıcı vasitəli asanlaşdırılmış keçiricilik.

dən hüceyrəarası sahələrə keçirilməsində iştirak edirlər.

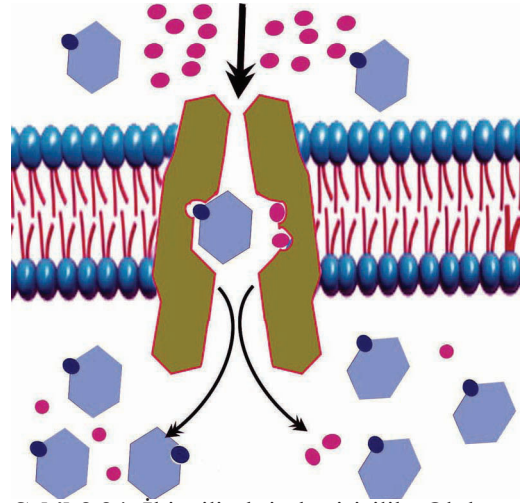
GLUT-2 geninin mutasiyası zamanı amin turşuları sırasında 197-ci yerdə valinin əvəzinə izoleysin turşusu qalığının yerləşməsi insulindən asılı olmayan şəkərli diabet (2-ci tip) xəstəliyinin yaranma səbəblərindən biridir.

Ayrı-ayrı və müəyyən qrup amin turşularının ( $\alpha$ , neytral, ikiəsaslı) hüceyrə zarından keçirilməsində iştirak edən, SLC-1 və SLC-3 genləri ilə kodlaşdırılmış 10-a yaxın integral qlikoprotein məlumdur. Onlar amin turşuların bağırsaqlardan sorulmasında, böyrəklərin proksimal qıvrım borucuqlarından reabsorbsiyasında, mediator rolunu oynayan amin turşuların isə sinir və qliya hüceyrələrinin sitoplazmalarına daxil olunmalarında iştirak edirlər.

## BİR (SİMPORT) VƏ ƏKS İSTİQAMƏTLİ MÜŞTƏRƏK KEÇİRİCİLİKLƏR

2.2-ci cədvəldən göründüyü kimi, daşıyıcı zülalların köməkliyi ilə bir istiqamətdə müştərək keçirilən (**simport**) ion və molekulların hamısının yerdəyişməsi  $\text{Na}^+$  ionlarının qatılıq fərqindən yaranan enerjinin hesabına mümkün olur (*bax səh. 28*), yəni ikincili aktiv keçiriciliyə aiddir.

Simport keçiriciliyi təmin edən zülalların digər bir xüsusiyyəti ondan ibarətdir ki, onların hüceyrənin xaricinə və ya daxilinə baxan səthlərində  $\text{Na}^+$  yanaşı, digər ion və ya molekulun birləşməsi üçün də xüsusi yerlər olur (şək. 2.24).



**Şəkil 2.24.** İkincili aktiv keçiricilik. Qlükoza molekulları öz qatılıqları fərqi üçün əksinə olaraq,  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  nasosunun fəaliyyəti nəticəsində meydana çıxan ion ( $\text{Na}^+$ ) fərqi üçün enerjisi hesabına keçirilir.

Qlükoza və  $\text{Na}^+$  bir istiqamətli müştərək keçiriciliyini SGLT genləri ilə kodlaşdırılmış qlikoproteinlər həyata keçirirlər. Bunlar nazik bağırsaq enterositlərinin və böyrəklərin proksimal qıvrım borucuqları epitelinin apikal səthlərində yerləşərək qlükozanın (bəziləri fruktozanın da) müvafiq hüceyrələrin sitoplazmalarına daxil olmasını təmin edirlər.

$\text{Na}^+/\text{Cl}^-$ ,  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  daşıyıcıları vasitəsilə orqanizmdə  $\text{NaCl}$  mübadiləsi (şək. 2.25), epitel toxumasının keçiriciliyi, vəzlərdə sekresiya prosesləri tənzim olunur. Böyrəklərin proksimal borucuqlarında fosfatların reabsorbsiyasında NPT2 genləri ilə kodlaşdırılmış  $\text{Na}^+/\text{H}_2\text{PO}_4^-$  daşıyıcıları iştirak edirlər.

İonların müştərək əks istiqamətli (**antiport**) keçirilməsində iştirak edən zülallar kation ( $\text{Na}^+/\text{H}^+$ ,  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ )

və anion ( $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ ) dəyişdiriciləri də adlandırılır.

$\text{Na}^+/\text{H}^+$  kation dəyişdiricisinin [ $\text{NHE}-(\text{Na}^+, \text{H}^+ \text{ Exchanger})$ ] fəaliyyəti nəticəsində böyrəklərdə, həzm kanalında və bir çox digər orqanlarda  $\text{Na}^+$  sitozola daxil olduğuna və metabolizm prosesində meydana çıxan  $\text{H}^+$  sitozoldan xaric edildiyinə görə hüceyrədaxili pH lazımı səviyyədə saxlanılır.

$\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  kation dəyişdiricisi əksər hüceyrələrdə, ələlxüsüs qıcıqlanma və yığılma qabiliyyətinə malik olan hüceyrələrdə çox təsadüf edilir. Bu zülalın fəaliyyəti 3  $\text{Na}^+$  hüceyrəyə daxil olması, bir  $\text{Ca}^{2+}$  qatılığın əksinə olaraq hüceyrədən xaric olması ilə nəticələnir.  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  daşıyıcısının və  $\text{Ca}^{2+}$  nasosunun (*bax səh. 30*) birlikdə fəaliyyəti nəticəsində  $\text{Ca}^{2+}$  hüceyrə daxili və xarici qatılıqları arasındakı fərq 10 minə çatır.

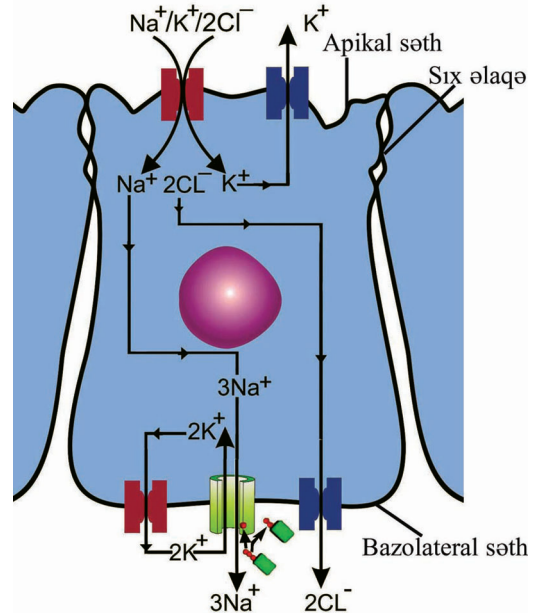
Əks istiqamətli müştərək (antiport) keçiricilərə mitoxondrilərin daxili zarı tərkibində təsadüf edilən ADF/ATF dəyişdiricisi də aiddir (şək. 2.22 C).

Bu dəyişdiricinin tərkibinə daxil olan 6  $\alpha$ -spiraladan təşkil olunmuş subvahidlərin (2 ədəd) yerdə qalan daşıyıcıların əcdadı olduqları güman edilir. ADF/ATF daşıyıcı zülalının fəaliyyəti nəticəsində sitoplazmatik ADF mitoxondri matriksində sintez olunmuş ATF-lə dəyişdirilir (şək. 2.22).

Anion dəyişdiriciləri içərisində ətraflı öyrəniləni eritrositlərin plazmo-

lemmasında yerləşən 3 zolaq qlikoproteindir. Toxumalarda oksidləşmə prosesi zamanı əmələ gələn karbon qazı ( $\text{CO}_2$ ) diffuziya yolu ilə eritrositlərin sitoplazmasına daxil olduqda, karboanhidraza fermentinin təsiri ilə bikarbonat anionuna ( $\text{HCO}_3^-$ ) çevrilir. Sonuncu, eritrositlərin 3 zolaq qlikoproteinin köməkliyi ilə  $\text{Cl}^-$  ionu ilə dəyişdirildikdən sonra plazmaya qarışaraq ağciyərlərə çatdırılır. Bikarbonat molekulları qeyri-sabit olduqlarına görə parçalanaraq  $\text{CO}_2$  əmələ gətirirlər ki, o da ağciyərlərdə diffuziya yolu alveol boşluğuna daxil olur.

Qeyd etmək lazımdır ki, yuxarıda



Şəkil 2.25. Henle ilgəyinin qalxan ayaqçıqının divarını örtən epitel hüceyrələrinin apikal və bazal səthlərindəki kanaldəyişdiricilərin və nasosların qarşılıqlı fəaliyyəti nəticəsində böyrəyin beyin maddəsində yerləşən borucuqların ətrafında hipertonic məhlulun yaranma mexanizmi.

adları çəkilən strukturların əmələ gəlməsində iştirak edən zülallar ayrı-ayrılıqda yox, birlikdə, həm də koordinasiya olunmuş şəkildə fəaliyyət göstərərək hər bir hüceyrənin ona xas olan funksiyalarının yerinə yetirilməsini, hüceyrə həcmnin tənzimini, onların ətraf mühitə uyğunlaşmasını və s. təmin edirlər. Misal üçün böyrəklərin morfo-funksional vahidinin (nefronun) tərkibinə daxil olan Henle ilgəyinin qalxan ayaqcığının yoğun hissəsindəki epitel hüceyrələrində borucuğun mənfəzindən  $\text{Na}^+$  və  $\text{Cl}^-$  ionlarının borucuqətrafı mühitə doğru daşınmasını göstərmək olar (şək. 2.25). Bir-biri ilə sıx əlaqə vasitəsilə birləşmiş epitel hüceyrələrinin apikal (borucuğun mənfəzinə baxan) səthində yerləşən  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  daşıyıcısının (simport) köməkliliyi ilə  $\text{Na}^+$  qatılıq fərqiə uyğun olaraq, müvafiq ionlar epitel hüceyrəsinin sitoplazmasına keçirilir. Həmin hüceyrənin bazolateral səthində yerləşən  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  nasosu vasitəsilə 3  $\text{Na}^+$  ionu borucuqətrafı mayeyə, 2  $\text{K}^+$  ionu isə sitoplazmaya keçirilir (şək. 2.25). Həmin səthdə olan  $\text{Cl}^-$  kanalları isə eyni adlı ionları borucuqətrafı mayeyə doğru keçirirlər. Yazılanlarla yanaşı, epitel hüceyrələrinin istər apikal, istərsə də bazal səthlərindən sitoplazmaya keçirilmiş  $\text{K}^+$  ionları açıq  $\text{K}^+$  kanalları vasitəsilə geriye qaytarılır və onların dövr etməsi təmin olunur. Beləliklə, Henle ilgəyinin qalxan ayaqcığının yoğun hissəsinin mənfəzində olan  $\text{NaCl}$  molekulları borucuqətrafı mayeyə keçərək, bir tərəfdən  $\text{Na}^+$  və  $\text{Cl}^-$  ionları-

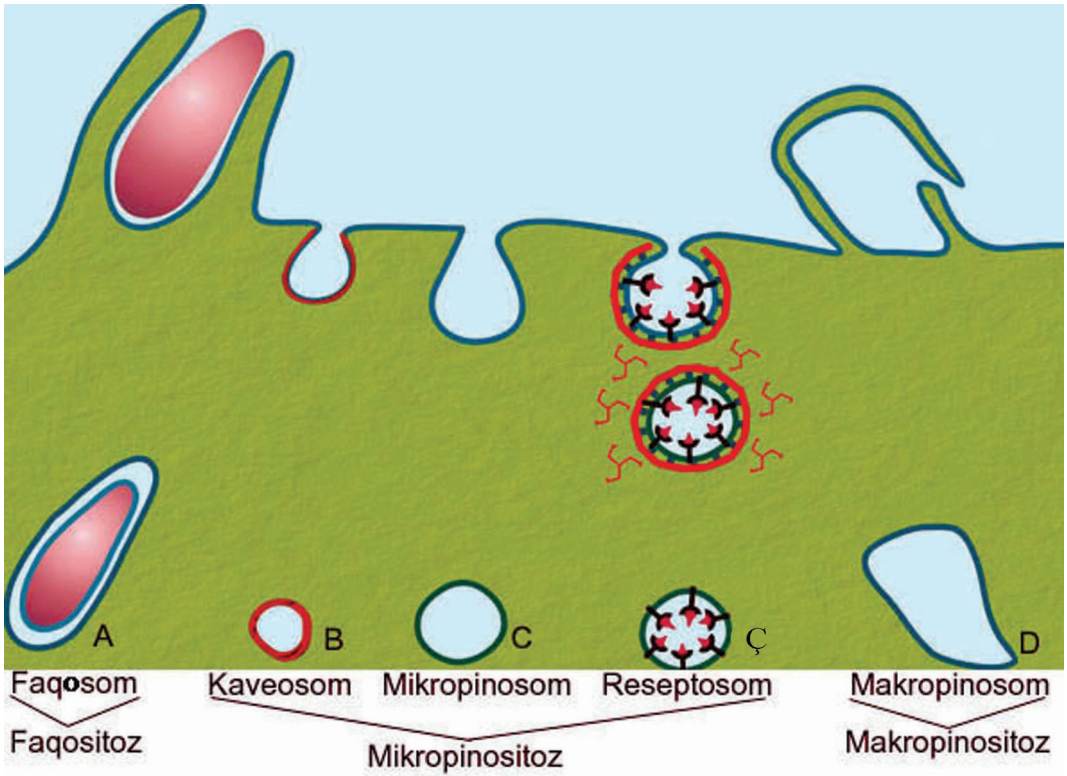
nın orqanizmdən xaric olmasının qarşısı alır, digər tərəfdən isə böyrəyin beyin maddəsində yerləşən ara (interstisial) mayenin osmolyarlığının artmasına səbəb olurlar. Sonuncu isə böyrəklərdə son (qatılaşdırılmış) sidiyin yaranmasını təmin edən əsas faktorlardan biridir.

## ENDOSİTOZ

Öz kimyəvi quruluşuna və fiziki xassələrinə görə nasos, daşıyıcı və kanallar vasitəsilə hüceyrəyə daxil ola bilməyən makromolekullar, suda həll olmuş maddələr, mikroorqanizmlər, hissəciklər (ölmüş hüceyrələrin fraqmentləri) və s. sitoplazmaya müxtəlif formalara və mürəkkəb mexanizmə malik endositoz prosesləri vasitəsilə daxil olurlar. *Endositoz* termini birinci dəfə Kristian de Dyuv (1963) tərəfindən hüceyrədən xaricdə yerləşən törəmələrin udularaq sitoplazmaya daxil edilməsini göstərmək üçün işlədilmişdir.

Orqanizmdə eritrositlərdən başqa digər bütün hüceyrələrin qida məhsulları ilə təchizində, müdafiə olunmasında və hüceyrəətrafı mühitin sabitliyinin (homeostaz) təmin olunmasında endositoz prosesinin rolu əvəzsizdir.

Endositoz prosesinin müxtəlif istiqamətli təsnifatı mövcuddur. Ümumi qəbul olunanı odur ki, böyük hissəciklərin və mikroorqanizmlərin udulması **faqositoz** (şək. 2.26 A), makromolekullar və suda həll olunan maddələrin hüceyrə tərəfindən



Şəkil 2.26. Endositozun formaları.

udulması isə **pinositoz** adlanır. Əgər pinositoz prosesi zamanı əmələ gələn qovucuqların ölçüsü 50-150 nm arasında tərəddüd edirsə, buna **mikropinositoz** (şək. 2.26 B, C, Ç), daha iri ölçülü (150-200 nm) olursa, **makropinositoz** deyilir (şək. 2.26 D).

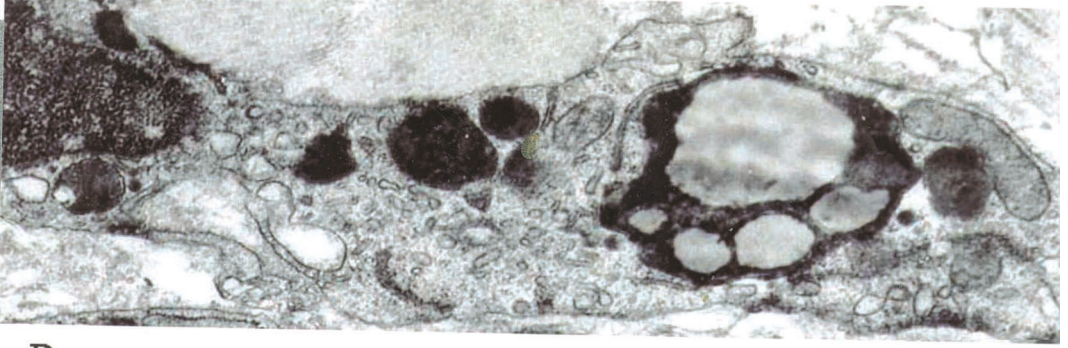
### FAQOSİTOZ

Orqanizmə daxil olmuş bakteriyaların, təkhüceyrəliyərin və göbələklərin, həmçinin zədələnmiş hüceyrələrin və lazım olmayan hüceyrəarası maddələrin xüsusi ixtisaslaşmış hüceyrələr (makrofaq və neytrofillər) tərəfindən udulması prosesinə **faqositoz** deyilir (şək. 2.27 A). Bütövlükdə orqanizm üçün yad hissəciklər adlandırılan bu törəmələrin udulması reseptor-asılı proses olub, çox vaxt xüsusi molekul-

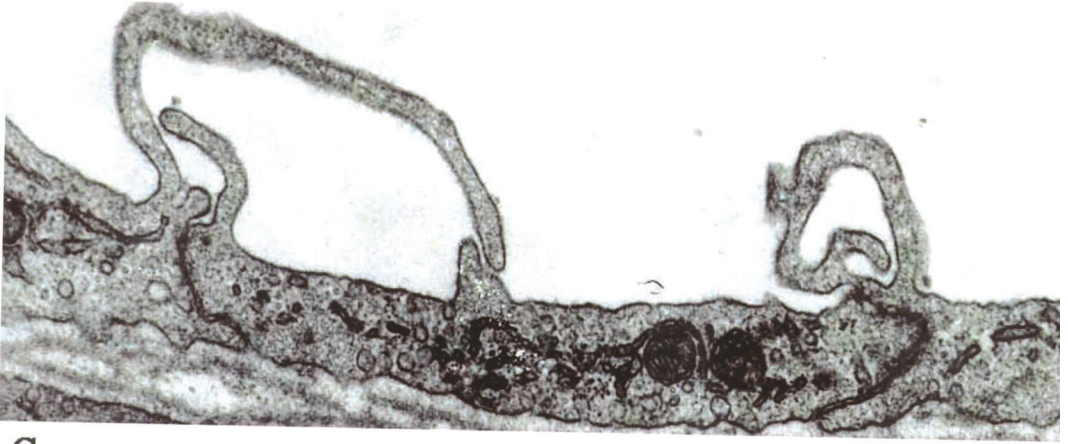
ların ("*opsoninlər*") köməkliyi ilə həyata keçirilir. Opsonin rolunda əksicimlər və qanın komplement zülalları iştirak edirlər. Əksicimlər orqanizmə daxil olmuş mikroorqanizmlərin səthində olan antigenlərlə, qanın komplement zülalları isə yoluxmuş və ölü hüceyrələrlə birləşərək faqositlərin səthində olan opsonin reseptorları [immunoqlobulinlərin sabit fraqmenti (Fc) reseptoru] ilə əlaqə yaran kimi faqositoz prosesi başlayır.

Opsonin - reseptor əlaqələrinin yaranması *faqositozun yapışma mərhələsi* də adlanır. Bundan sonra yad hissəciklərin udulması prosesi başlayır. Bunun üçün hüceyrə səthində əmələ gəlmiş çıxıntılar (pseudopodilər) yad hissəcikləri əhatə etdikdən sonra bir-biri ilə birləşirlər (şək. 2.27 A). Nəticə-

A



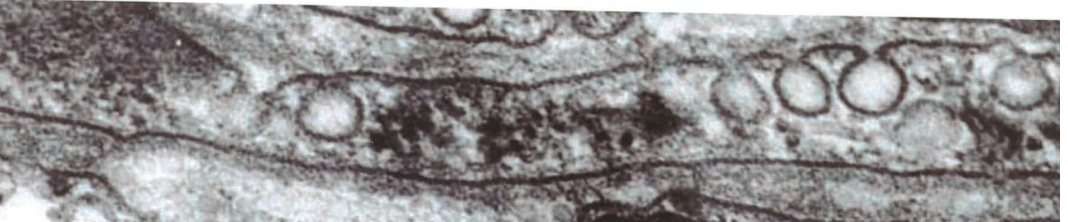
B



C



Ç



**Şəkil 2.27.** Endositozun formalarının elektron-mikroskopik şəkli.

A. Faqositoz - endonevral makrofaq tərəfindən destruksiyaya uğramış mielinsiz siir lifinin udulması;

- B. Makropinositoz - arterial damarın endotel hüceyrələri öz çıxıntıları ilə damar mənfəzindən böyük həcmli maye və mayədə həll olmuş maddələri hüceyrə daxilinə keçirirlər;  
 C. Reseptor vasitəli endositoz (bir oxla göstərilib) və adi pinositoz (iki oxla göstərilib);  
 Ç. Perinevral hüceyrələrin hüceyrə zarı ilə əlaqəli və əlaqəsiz kaveolalar görünür.

də hər tərəfdən hüceyrə zarı ilə əhatə olunmuş yad cisimcik faqosom (şək. 2.26 A) şəklində sitoplazmaya daxil olur. Faqosomlar sitoplazmada birincili lizosomlarla (*bax səh. 150*) birləşdikdən sonra yad hissəciklərin məhvi və həzm olunması prosesləri baş verir.

## MAKROPİNOSİTOZ

*Makropinositoz* termini hüceyrə zarının girintili-çıxıntılı (büzməli) hissələrindən əmələ gələn lamellapodilərin bir-biri ilə birləşərək (şək. 2.27 B) böyük həcmli mayenin sitoplazmaya daxil edilməsi ilə nəticələnən, ölçüsü 1 mkm-ə qədər çatan qovuqcuqların (makropinosomların) (şək. 2.26 D) əmələ gəlməsini göstərmək üçün işlədilir. Makropinositoza misal olaraq qalxanabənzər vəzi follikullarında yerləşən tireoqlobulinin T-tirositlərin sitoplazmasına daxil edilməsini, immun nəzarəti təmin etmək üçün dendritik hüceyrələr tərəfindən hüceyrətrafi mühitdən böyük həcmli mayenin udulmasını göstərmək olar. Qeyd etmək lazımdır ki, böyümə faktorlarının təsiri zamanı digər hüceyrələrdə də müvəqqəti olaraq makropinositoz baş verə bilər.

## MİKROPİNOSİTOZ

Mikropinositozun da bir neçə forması vardır:

1. Adi (örtüksüz) pinositoz - qo-

vuqcuqların köndələn ölçüsü 100 nm-ə qədər olur (şək. 2.26 C).

2. Klatrin örtüklü pinositoz (reseptor vasitəli endositoz) - qovuqcuqların köndələn ölçüsü 100-150 nm arasında tərəddüd edir (şək. 2.26 Ç).

3. Kaveolalar - qovuqcuqların köndələn ölçüsü 50-80 nm olur (şək. 2.26 B).

Endositozun yuxarıda sayılan formalarından ancaq birində - reseptor vasitəli endositozda əmələ gələn pinositoz qovuqcuqlar bir çox zülalların (*bax sonraya*) iştirakı ilə meydana çıxan klatrin örtüyü əhatə ilə olunurlar. Ona görə faqositozu, adi pinositozu, kaveolanı bəzən *klatrin örtüksüz endositoz* da adlandırırlar.

## ADI (ÖRTÜKSÜZ) PİNOSİTOZ

Adi pinositoz prosesində (şək. 2.27 C) meydana çıxan qovuqcuqların yaranma mexanizmi və gələcək aqibəti barədə fikir birliyi yoxdur. Bununla birlikdə, bu qovuqcuqların divarlarında kaveolin zülalının və klatrin örtüyünün olmamasına görə sərbəst törəmə kimi qəbul edildiyi və onların hüceyrə zarı ilə digər orqanellər, xüsusən lizosom və Holci kompleksi arasında nəqliyyat funksiyası daşdığı haqqında məlumatlar az deyildir. Eksperimental olaraq müxtəlif molekulların (IL-2, lipidlər, bakterial toksinlər və s.) örtüksüz qovuqcuqlar vasitəsilə daşındığı təsdiq olunmuşdur.

## KAVEOLALAR

Kaveolalar hüceyrə zarı ilə nazikləşmiş boyun vasitəsilə birləşmiş qovucuqlar olub (şək. 2.26 B, 2.27 Ç) bütün hüceyrə formalarında, ən çox isə endotel hüceyrələrində təsadüf edilir. Kaveolaların divarında hüceyrə zarı sallarının (*bax səh. 20*) təşkilində iştirak edən molekulların tapılması bu iki törəmə arasında sıx əlaqə olduğunu göstərir. Daha dəqiqi, kaveolaların ancaq sallar olduğu yerlərdə əmələ gəldiyi təxmin edilir. Kaveolaların əmələ gəlməsində salların tərkib hissələri ilə yanaşı, xolesterin və yağ turşusu zəncirləri ilə rəbitədə olan *kaveolin* zülalının xüsusi rolu vardır.

Kaveola nahiyəsində bir çox reseptorların, siqnal molekullarının və daşıyıcıların olması onların hüceyrə daxilində baş verən proseslərin başlanması üçün siqnalizasiya mərkəzi rolu oynamasını təmin edir.

Qovucuqların hüceyrə zarından ayrılmasında iştirak edən QTF-əza aktivliyinə malik *dinamin* zülalının (*bax səh. 51*) kaveolaların boynu və sonuncuların ətrafında rast gəlinməsi, onların hüceyrə zarından ayrılaraq sərbəst nəqliyyat qovucuğu (*kaveolasom*) kimi sitoplazmaya daxil ola bilmələrini göstərir.

Kaveolalar hüceyrə zarı ilə əlaqəni itirməmək şərti ilə, bəzi kiçik molekulları sitoplazmaya keçirməkdə iştirak edirlər. **Patositoz** adlanan bu proses zamanı molekullar (məs., xolesterin) ancaq kaveolaların divarı ilə əlaqəyə girdikdən sonra diffuziya yolu ilə sitoplazmaya daxil ola bilirlər.

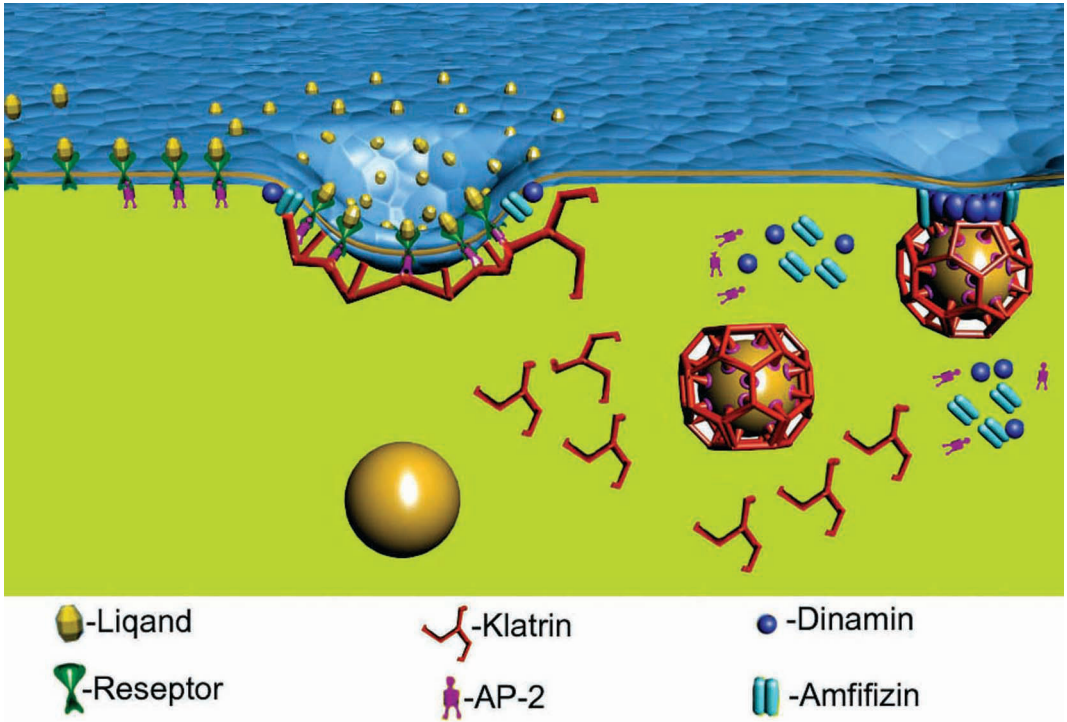
RESEPTOR VASİTƏLİ  
ENDOSİTOZ - KLATRİN  
ÖRTÜKLÜ PİNOSİTOZ

Reseptor vasitəli endositoz müxtəlif qrup maddələrin - liqandların (məs., transferrin, az sıxlıqlı lipoproteinlər, toksinlər, immunoqlobulinlər, böyümə faktorları, bəzi viruslar) - sitoplazmaya daxil olmasında iştirak edir (şək. 2.26 Ç). Bu prosesin seçici xarakter daşımalarının əsas səbəbi hüceyrə zarında ancaq göstərilən liqandlarla birləşmə qabiliyyətinə malik xüsusi reseptor rolunu oynayan inteqral zülalın olmasıdır. Örtüklü qovucuqların yaranmasında klatrin zülalının rolu aşkar edildikdən sonra, bu prosesdə 25-dən artıq zülalın iştirakı müəyyən edilmişdir. Onların hamısı haqqında ətraflı məlumat verməyə də qeyd etməliyik ki, örtüklü nəqliyyat qovucuqlarının əmələ gəlməsində reseptor rolunu, əsasən inteqral zülallar, adapter (çəşidləyici) zülallar (arestin və AP-2), klatrin, dinamin və amfifizin zülalları oynayır (şək. 2.28).

Adapter rolunu oynaya bilən dörd zülal (*Adapter proteins AP-1, AP-2, AP-3, AP-4*) müəyyən edilmişdir. Onlardan endositoz prosesində ancaq **AP-2** zülalı iştirak edir.

Adapter zülallar liqandla birləşən inteqral zülalın (reseptorun) sitoplazmaya baxan səthində yerləşən siqnal hissəsi ilə klatrin zülalı arasında körpü rolunu oynayır. Bu baxımdan AP-2 zülalının reseptor inteqral zülallarının sitoplazmaya baxan hissəsi ilə klatrin zülalı arasında əlaqə





Şəkil 2.28. Klatrin örtüklü pinositoz qovuquğun əmələ gəlmə mexanizminin sxematik şəkli.

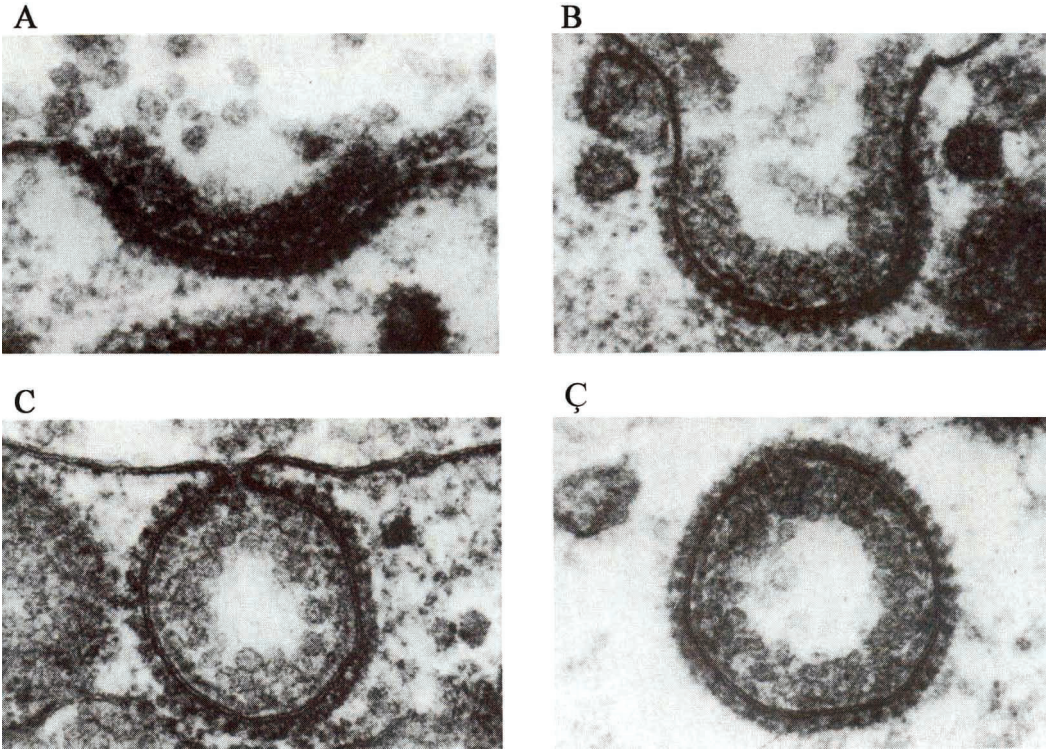
yaratması reseptor vasitəli endositoz prosesinin başlanmasını göstərir (şək. 2.28).

**Klatrin** zülalı üç ağır (190 kD) və üç yüngül (30 kD) zəncirdən təşkil olunmuşdur. Ağır və yüngül zəncirlər mərkəzi nöqtədən şüa şəklində üç istiqamətdə yönələrək üçayaqlı bir quruluşu - *triskelionu* əmələ gətirirlər (şək. 2.28).

AP-2 zülalı liqand-reseptor kompleksi ilə birləşən kimi (şək. 2.26 C, 2.28) klatrin molekulları ilə də əlaqə yaradaraq hüceyrə zarı üzərində haşiyələnmiş çuxurcuq əmələ gətirir (şək. 2.29). Çuxurcuğun ətrafına toplanmış klatrin və AP-2 molekulları bir-biri ilə birləşərək beş və ya altı tərəfli dəlikləri olan səbətəbənzər tor yaradırlar. Torun yaranması ilə paralel olaraq triskelion kompleksi

üçölçülü fəza quruluşunu dəyişərək haşiyəli çuxurcuğu dərinləşdirir və onu qovuquğa çevirir (şək. 2.29 B, C).

Qovuquqlar sitoplazmaya doğru dərinləşdikcə, onların hüceyrə zarına yaxın nazıqlaşmış hissəsində (boynunun ətrafında) yerləşən **amfifizin** zülalı bir tərəfdən klatrin və AP-2 molekulları ilə, ikinci tərəfdən isə quanozintrifosfataza (QTF-aza) aktivliyinə malik **dinamin** zülalı ilə əlaqə saxlayırlar (şək. 2.28). Dinamin zülalının molekulları bir-biri ilə birləşərək qovuquğun boynunu hər tərəfdən əhatə edən halqa (boyunduruq) əmələ gətirirlər (şək. 2.28). Dinamin zülalının hidrolizi zamanı baş verən konformasional dəyişiklik nəticəsində örtüklü pinositoz qovuquğunun boyun nahiyəsi kəskin daralaraq



Şəkil 2.29. Klattrin örtüklü qovuquçuların formalaşma mərhələləri.

A - örtüklü çuxurcuğun əmələ gəlməsi;

B - örtüklü çuxurcuğun dərinləşməsi;

C - örtüklü qovuqucuğun yaranması;

Ç - reseptosomun sitoplazmaya daxil olması (B.M.M. Perry. J. Cell Science, 1979, v.39, p.266)

hüceyrə zarından ayrılır. Beləliklə, hər tərəfdən klattrin və AP-2 zülalları ilə örtülmüş və daxilində hüceyrə zarının bir hissəsilə birlikdə reseptor-liqand kompleksi olan örtüklü qovuqucuq sitoplazmaya daxil olur (şək. 2.28, 2.29 Ç).

Örtüklü pinositoz qovuqucuqlar sitoplazmaya daxil olan kimi xüsusi faktorların (istilik şoku zülalları - HSP70, **şaperonlar**) köməkliyi ilə klattrin və AP-2 örtüyündən azad olduqdan sonra (şək. 2.28) ilkin endosomlarla birləşirlər (*bax səh. 147*).

Son illər ərzində aparılan tədqiqatların nəticələri göstərir ki, klattrin

örtüklü qovuqucuqların formalaşmasında və sitoplazmaya daxil olmasında kortikal sitoskeletin (*bax səh. 81 və şəkil 3.8*) tərkibinə daxil olan fibrilyar aktin və onunla əlaqəli zülallar iştirak edir. (M.Sekiya-Kawasaki et al, 2003, E.Smythe and K.R. Ayscohdh, 2003).

Endositoz prosesinə aid verilmiş məlumatlara yekun olaraq qeyd etmək lazımdır ki, klattrin örtüklü endositoz hüceyrə zarının liqand-reseptor kompleksinin toplandığı yerdə baş verirsə, klattrin örtüksüz endositoz (haşiyəsiz endositoz, kaveola, makropinositoz, faqositoz) prosesi

əksərən hüceyrə zarının sal adlandırılan xüsusi ixtisaslaşmış hissələrinin iştirakı ilə həyata keçirilir. Klatrin örtüksüz endositozun baş verməsində müxtəlif ardıcılıqlarla kaveolin, ARF (qovuqcuları Holci kompleksinin trans tor hissəsindən ayıran QTF-lə birləşmiş zülal), dinamin, ankirin, spektrin və aktin zülalları iştirak edirlər.

## EKZOSİTOZ

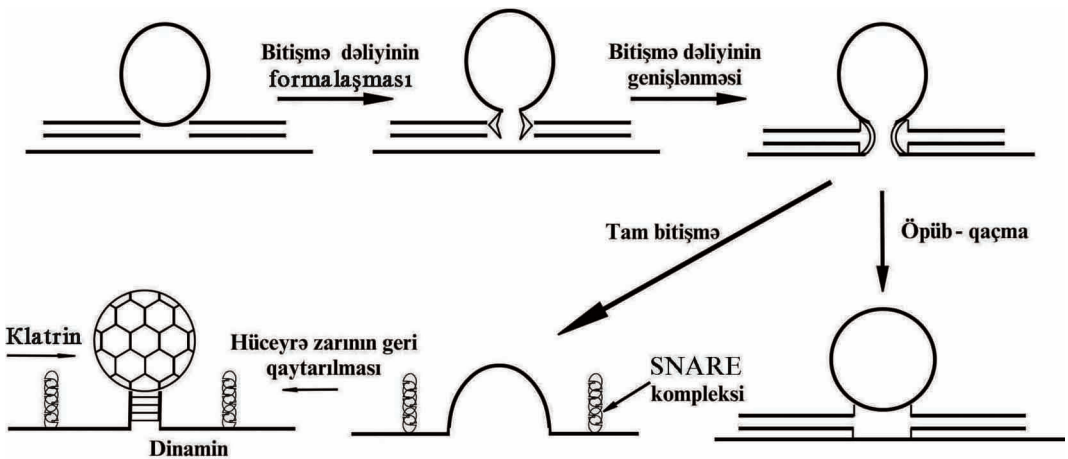
*Ekzositoz* - hərfi mənada hüceyrə daxilində sintez olunmuş və ya müxtəlif proseslər zamanı meydana çıxmış metabolik əhəmiyyəti olmayan törəmələrin hüceyrə zarının köməkliyi ilə hüceyrədən xaric edilməsini bildirir və əksərən sekresiya (ifraz edilmə) termininin sinonimi kimi işlədilir. Ancaq nəzərə alınmalıdır ki, sekresiya prosesi zamanı sintez olunmuş məhsulların hüceyrədən xaric edilməsi ilə yanaşı, hüceyrə zarının

özünün tərkibinin daimi olaraq yenilənməsi də təmin olunur.

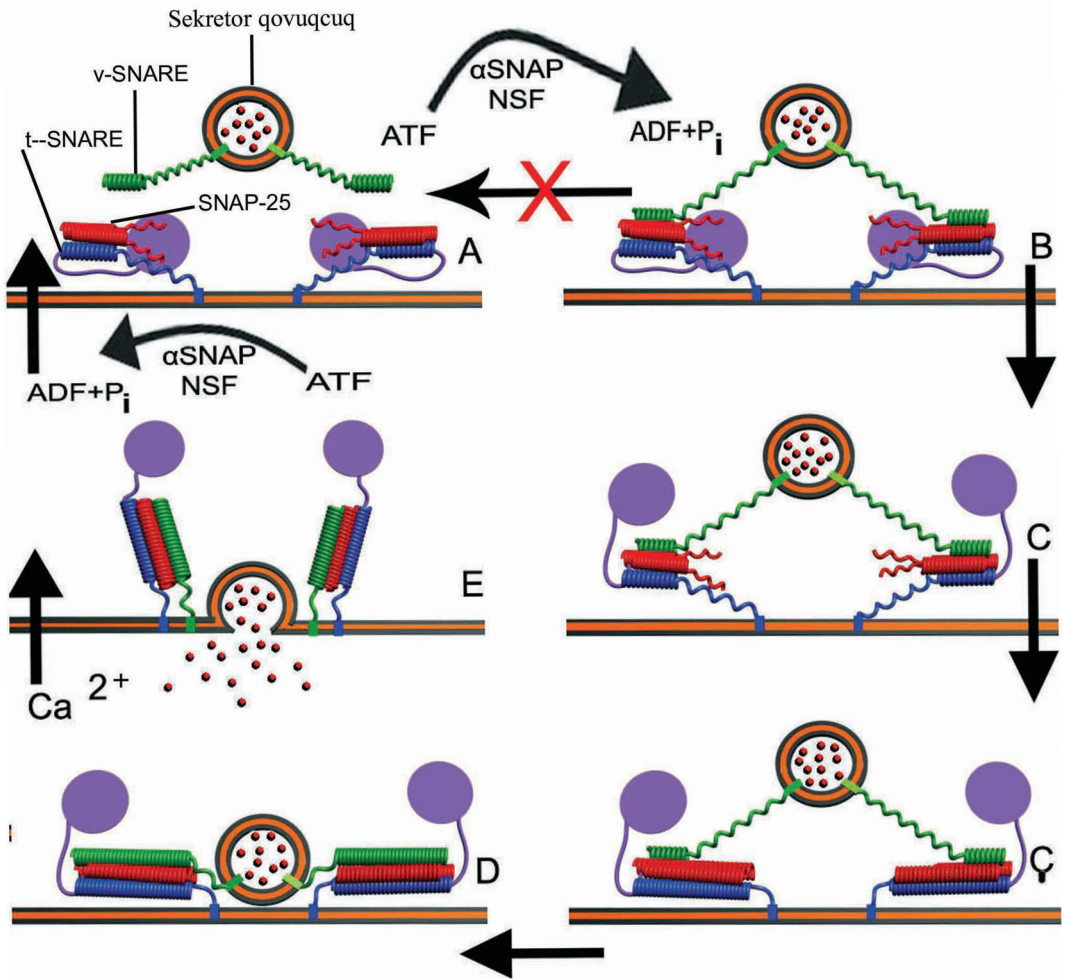
Ekzositoz prosesi zamanı zarla əhatə olunmuş qovuqcucq və qalıq cisimciklərlə hüceyrə zarı arasında baş verən əlaqələrin iki mexanizmi məlumdur: tam bitişmə və öpüb-qaçma (*kiss and run*).

*Tam bitişmə* zamanı qovuqcucuq əhatə edən zar tamamilə hüceyrə zarının tərkibinə daxil olaraq, öz mənfəzində olan sekreti bütövlükdə hüceyrə rətrafı sahəyə çıxartdıqdan sonra klatrin örtüyünün köməkliyi ilə yəni-dən sitoplazmaya qaytarılır.

*Öpüb-qaçma* zamanı isə sekretor qovuqcucuq-dənəciyi əhatə edən zarın müvəqqəti olaraq hüceyrə zarı ilə xüsusi molekulların köməkliyi ilə bitişdiyi yerdə kiçik ölçülü dəlik yaranır (şək. 2.30). Bu dəlik müəyyən ölçüyə çatdıqda cəmi 6 millisaniyə müddətində sekret hüceyrədən xaric olur və dərhal qovuqcucuq zarı öz tamlığını bərpa edib əvvəlki vəziyyətinə qaydır (şək. 2.30).



Şəkil 2.30. Öpüb-qaçma və tam bitişmə yolu ilə baş verən ekzositozun sxematik şəkli. Sxem R.D.Burgoyne, R.Y.Fisher və M.E.Graham. Regulation of kiss and run exocytosis. Trends in Cell Biology, 2001, VII, №10, p.404-405 məqaləsindən götürülmüşdür.



**Şəkil 2.31.** Ekzositoz zamanı trans-və cis-SNARE komplekslərinin yaranma ardıcılığı. İzahı mətdə verilmişdir. Sxem J.B.Bock and R.H.Scheller, 1999; T.Weber et al, 2000; X.Hna and R.H.Scheller, 2001; J.Melia et al, 2002 məlumatları əsasında tərtib edilmişdir (*bax: ədəbiyyat siyahısına*).

Öpüb-qaçma mexanizmi zamanı əgər sinir sistemində 6 millisaniyə müddəti sinaptik qovucuğun tərkibində olan neyromediatorların tam xaric olmasına kifayət edirsə, bu zaman ərzində epitel hüceyrələrində sıx tərkibə malik sekretor dənəciklərin ancaq cüzi bir hissəsi hüceyrədən çıxmaq imkanı əldə edir. Beləliklə, öpüb-qaçma mexanizmi zamanı bir tərəfdən qovucuq zarlarının yenidən

sitoplazmaya qaytarılmasına ehtiyac qalmır, digər tərəfdən isə ekzositoz olunmuş sekretin miqdarının (kvantların) tənzim olunmasına şərait yaradır.

Ekzositoz prosesi zamanı sekretor qovucuq zarı ilə hüceyrə zarı arasında baş verən əlaqələri izah etmək üçün C.E.Rotman və əməkdaşları (1993) tərəfindən **SNARE hipotezi** irəli sürülmüşdür. SNARE sözü üç

terminin birləşməsindən yaranmışdır:

*N-ethylmaleimide-sensitive fusion factor (NSF)* - N-etilmaleymidə həssas bitişmə faktoru. Bu ad ona görə verilmişdir ki, N-etilmaleymidin təsirinədən NSF qeyri-aktiv vəziyyətə düşdüyündən hüceyrə daxilində qovuquqların hərəkəti dayanır;

*Soluble NSF attachment proteins (SNAPs)* - maye NSF-lə birləşən zülallar. Maye NSF zarlarla ancaq xüsusi qrup zülallarla birlikdə əlaqə saxlaya bilir;

*SNAP receptors (SNARES)* - SNAP reseptorları.

Terminin adından görüldüyü kimi ekzositoz prosesində NSF, onunla birləşmiş zülallar (SNAPs) və sonuncuların reseptorları iştirak edirlər.

SNAP reseptorlarından biri sekretor qovuquğun divarında yerləşdiyi üçün onu **v-SNARE** (şək. 2.31 A) və ya **VAMP** (*vesicle associated membrane protein*) - qovuquqla əlaqəli zar zülalı, ya da **sinaptobrevin** adlandırılır.

Sekretor qovuquğun birləşəcəyi zarın tərkibində yerləşən SNAP reseptoru isə **t-SNARE** (şək. 2.31 A) və ya **sintaksin** adlanır. t - hərfi ingiliscə *target* (hədəf) sözünün baş hərfi olub, ekzositoz zamanı hədəfin hüceyrə zarı olduğunu göstərir.

Məməli heyvanlarda SNAP zülalları və onun reseptorları ilə əlaqəli 35-dən çox zülal aşkar edilmişdir. Ekzositoz prosesində onlardan ancaq VAMP zülalı (v-SNARE), **SNAP-25** və sintaksin (t-SNARE) iştirak edir (şək. 2.31).

Şəkil 2.31 A-dan görüldüyü kimi,

sekretor qovuquqla ancaq v-SNARE zülalı (yaşıl rəngdə) birləşdiyi halda, hüceyrə zarı tərəfində t-SNARE (göy rəngdə) və SNAP-25 (qırmızı rəngdə) zülalları yerləşir. t-SNARE-nin SNAP-25-dən fərqi onun NH<sub>2</sub> ucunda tənzimləyici hissəsinin (bənövşəyi şar şəklində göstərilib) olmasıdır.

SNAP-25 zülalının isə həm t-SNARE, həm də v-SNARE ilə birləşə biləcək hissələri vardır.

Ekzositozun SNARE hipotezinin irəli sürüldüyü vaxtlar sinaptik qovuquqların hüceyrə zarına yaxınlaşmasının və onların zarlarının bir-birinə qarışmasının yuxarıda adları çəkilən zülalların bir-birinin ətrafına dolması nəticəsində həyata keçirildiyi göstərilirdi (şək. 2.30). Ancaq sonrakı tədqiqatlar göstərdi ki, SNARE kompleksi yaranan zaman zülalların α-spirallarının tərkibində olan qıvrımlar kəskin sıxlaşırsalar da (şək. 2.31) bir-birinin ətrafına dolanırlar, əksinə bir-birinə paralel yerləşirlər. Bu zaman zülalların tam spirallaşmış hissələrinin bir-birinə çox yaxın yerləşdiklərini nəzərə alaraq RC.Lin və RH.Şeller (1997) SNARE kompleksinin əmələ gəlməsinin "*zippering*" (qıfılənd, rusca *molniya*) nəzəriyyəsini irəli sürdülər. Bu nəzəriyyə hal-hazırda əksər tədqiqatçılar tərəfindən qəbul olunmuşdur.

Ekzositoz zamanı SNARE kompleksinin yaranması enerji-asılı bir proses olub, NSF ATF-əza və onun kofermenti olan α-SNAP zülallarının iştirakı ilə ATF-in parçalanması nəticəsində meydana çıxan sərbəst enerji

hesabına həyata keçirilir. Bu zaman ardıcıl olaraq aşağıdakı proseslər baş verir:

- v-SNARE-nin periferik hissəsi SNAP-25 zülalı ilə əlaqəyə girir (şək. 2.31 B);

- t-SNARE-nin  $\text{NH}_2$  ucunda yerləşən tənzimləyici hissəsi SNARE kompleksini yaranacağı yerdən uzaqlaşdırır (şək. 2.31 C);

- t-SNARE və SNAP-25 zülalları qıvrımlarının sıxlaşması ilə əlaqədar olaraq hüceyrə zarına yaxınlaşırlar (şək. 2.31 Ç);

-v-SNARE-nin qıvrımlarının sıxlaşması nəticəsində bir-birinə sıyrılmış (qıfıləndə olduğu kimi) 4 paralel  $\alpha$ -spiralından təşkil olunmuş *trans-SNARE kompleksi* (trans ona görə adlandırılır ki, v-SNARE zülalının membrandaxili hissəsi qovucuğun, t-SNARE-nin müvafiq hissəsi isə hüceyrə zarı tərkibində yerləşir) yaranır. Bu zaman sekretor qovucuğu əhatə edən zarla hüceyrə zarı söykənənə qədər bir-birinə yaxınlaşdırılırlar (şək. 2.31 D). Qeyd etmək lazımdır ki, trans-SNARE kompleksi istər fermentlərin (məs., NSF ATF-azanın), istərsə də fiziki faktorların (məs.,  $+97^0\text{S}$ -dək temperaturun) təsirinə davamlı bir kompleksdir. Bu kompleksin mövcudluğu dövründə sinaptik qovucuların tərkibində olan bioloji aktiv maddələrin bir hissəsinin öpüb-qaçma yolu ilə sitoplazmadan xaric olması baş verə bilər (şək. 2.30);

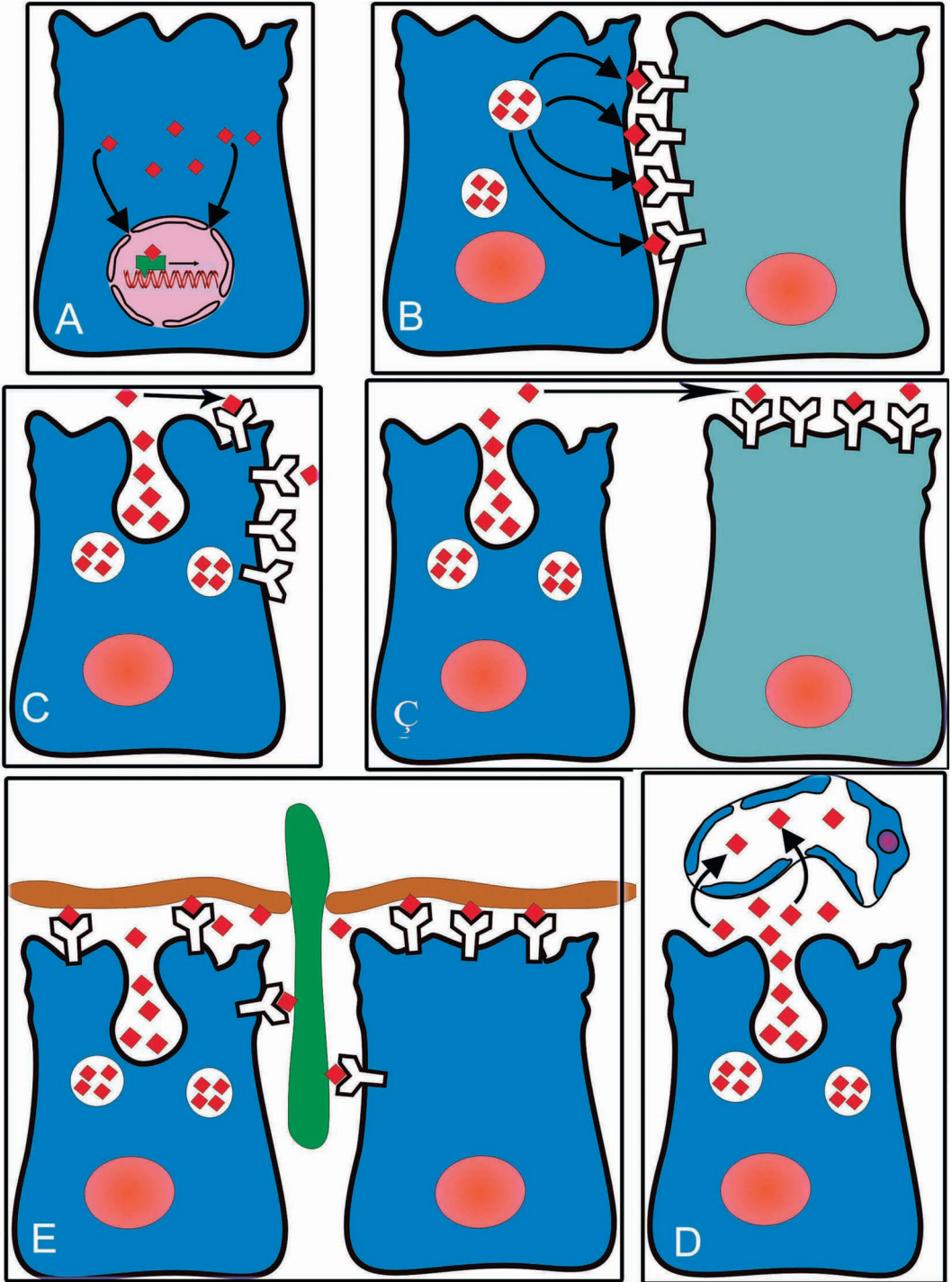
- son olaraq  $\text{Ca}^{2+}$  ionlarının sitozola daxil olması SNARE kompleksinin tam spirallaşmasına səbəb olduq-

undan sinaptik qovucuğu əhatə edən zar hüceyrə zarına qarışır və nəticədə qovucuğun daxilində olan sekretor bütövlükdə hüceyrədən xaric edilir (şək. 2.31 E). Bu zaman SNARE kompleksinin tərkibinə daxil olan bütün zülallar hüceyrə zarının bir tərəfində (sitoplazmaya baxan səthində) yerləşdiyindən, onları *sis-SNARE kompleksi* adlandırırırlar. Sis-SNARE kompleksi NSF ATF-azanın təsirindən parçalandığına görə, onun tərkib hissələri yenidən ekzositoz prosesində iştirak etmək üçün əvvəlki yerlərinə qayıdırlar (şək. 2.31 A).

Ekzositozun növləri haqqında məlumatlar 126-128-ci səhifələrdə verilmişdir.

## QICIQLARIN QƏBULU (RESEPTOR FUNKSIYA)

Hər bir hüceyrənin mühüm xüsusiyyətlərindən biri ətraf mühitdə olan təsiretmə qabiliyyətinə malik (**signal**) saysız faktorlardan (qıcıqlandırıcılar, **liqandlar**) ancaq öz fəaliyyəti üçün vacib olanlarını qəbul edib, onlara adekvat cavab verməsidir. Təsiredici faktorlara fiziki amilləri (müxtəlif növ şüalar, mexaniki təsirlər, osmotik təzyiq), kimyəvi maddələri (adi qazlar, amin turşuları, zülallar, nukleotidlər, steroidlər və lipid törəmələri), başqa hüceyrələri və hüceyrəarası törəmələri misal göstərmək olar. Hər bir hüceyrənin ancaq müəyyən təsirlərə cavab verməsinin əsasında onların səthində və ya sitoplazmasında inqanasiya daşıyıcı amil və maddələrlə (**liqandlarla**) əlaqə yaratmaq qabi-



Şəkil 2.32. Çoxhüceyrəli orqanizmlərdə hüceyrələr arasındakı təsir formaları. İzahı mətdə verilmişdir.

liyyətinə malik xüsusi reseptorların olması dayanır. Liqand (birinci vasitəçi də adlandırılır) - reseptor əlaqələri açar-qıfıl mexanizmi kimi çox uyğunluq tələb edir və hədsiz seçici xarakter daşıyır. Yəni, liqand yalnız ona məxsus reseptorla birləşdikdə lazımı cavab verilməsi üçün gedən çox mürəkkəb prosesə start verilir. Liqandlara xas olan xüsusiyyətlərdən biri də onların aşağı qatılıq dərəcəsi ( $<10^{-8}$  M) ilə təsiretmə qabiliyyətinə malik olmalarıdır. Hüceyrə həyatının demək olar ki, bütün prosesləri (böyümə, sekresiya, hərəkət, metabolizm, proliferasiya, regenerasiya, differensiasiya və s.) siqnal molekullarının onlara məxsus reseptorla birləşməsindən sonra hüceyrə daxilində baş verən çoxşaxəli mürəkkəb reaksiyaların nəticəsində həyata keçirilir.

Liqandların fiziki-kimyəvi xassələrindən asılı olaraq reseptorlar hüceyrənin ya zarında, ya da onun sitoplazmasında yerləşirlər. Təsiretmə qabiliyyətinə malik amil hüceyrə zarının fosfolipid qatlarını sərbəst keçmək qabiliyyətinə malik olduqda, onların reseptorları hüceyrə daxilində yerləşir və **nüvə reseptorları** adlanırlar. Belə liqandlara müxtəlif növ şüalar, steroid hormonlar (cinsi hormonlar, mineralokortikoidlər, qlükokortikoidlər), qalxanabənzər vəzi hormonları, retinoidlər, D3 vitamini, azot-2- oksid (NO) və karbon-2-oksit (CO) aiddirlər.

Liqandların böyük əksəriyyətinin yağlarda həllolma qabiliyyətləri olmadıqlarına görə, onların reseptorları hüceyrə zarı tərkibində yerləşirlər.

Yerləşdiyi yerdən, işləmə mexanizmindən və formasından asılı olmayaaraq bütün reseptorlar kimyəvi quruluşca zülal, daha dəqiqi qlikoprotein-dirlər.

Hazırda eukariot hüceyrələrdə 20 nəsil reseptor olduğu müəyyən edilmişdir. Hər bir nəsil reseptorların yüzlərlə izomeri olduğuna görə minlərlə sayda liqandla seçici olaraq əlaqə yaradan reseptorlar mövcuddur. Qeyd etmək lazımdır ki, liqand-reseptor əlaqələrinin öyrənilməsi molekulyar biokimya elminin ən müasir istiqamətlərindən biridir.

Liqand - reseptor əlaqələrinin yarandığı yerdən və liqandların təsir dairəsinin ölçüsündən asılı olaraq çoxhüceyrəli orqanizmlərdə bir neçə təsir forması ayırd edilir. Onların içərisində ən geniş yayılanları aşağıdakılardır:

- **İntrakrin təsir** (şək. 2.32 A) - bu zaman sitoplazmada sintez olunan bioloji aktiv maddə (liqand) hüceyrəni tərk etmədən xüsusi daşıyıcıların köməkliyi ilə nüvəyə daxil olub transkripsiya faktorlarını aktivləşdirərək zülal sintezində iştirak edir;

- **Yukstakrin təsir** (şək. 2.32 B) - bu zaman liqand sintez olunduqdan sonra hüceyrə zarının tərkibinə daxil olur və qonşu hüceyrələrin ona məxsus reseptorları ilə birləşərək, onların fəaliyyətində dəyişiklik törədir;

- **Autokrin təsir** (şək. 2.32 C) - bu zaman hər hansı bir hüceyrədən xaric edilmiş liqand elə həmin hüceyrənin ona məxsus reseptoru ilə birləşir;

- **Parakrin təsir** (şək. 2.32 Ç) - müəyyən bir hüceyrədə sintez olun-



muş liqand ekzositoz yolu ilə hüceyrədən xaric olduqdan sonra diffuziya yolu ilə yayılaraq ətrafda yerləşən hüceyrələrin reseptorları ilə birləşib, onların fəaliyyətinin tənzimində iştirak edir;

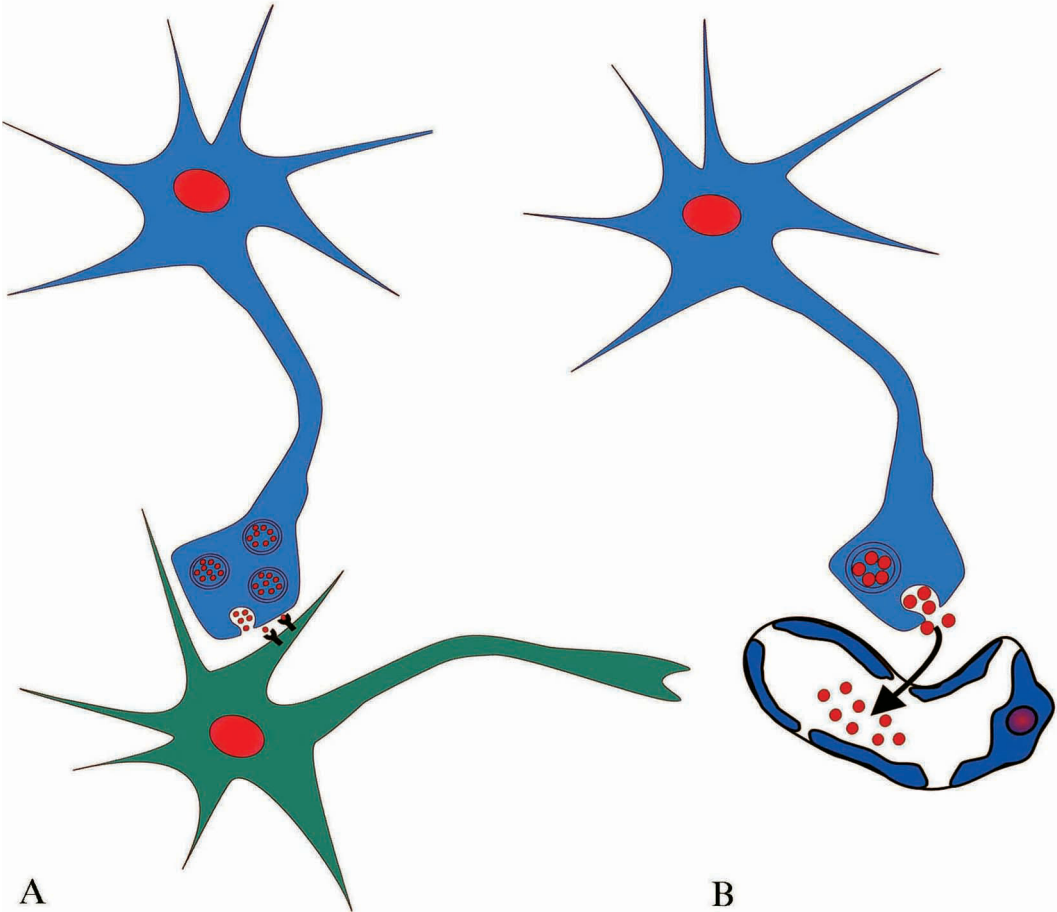
- **Matrikrin təsir** (şək. 2.32 D) - hüceyrədən xaric olmuş liqand hüceyrəarası maddənin (matriksin) elementləri ilə əlaqəyə girdikdən sonra ya onu hasil edən hüceyrənin, ya da digər hüceyrələrin onlara məxsus reseptorları ilə birləşir;

- **Endokrin təsir** (şək. 2.32 E) - hər hansı bir hüceyrədə sintez olunmuş li-

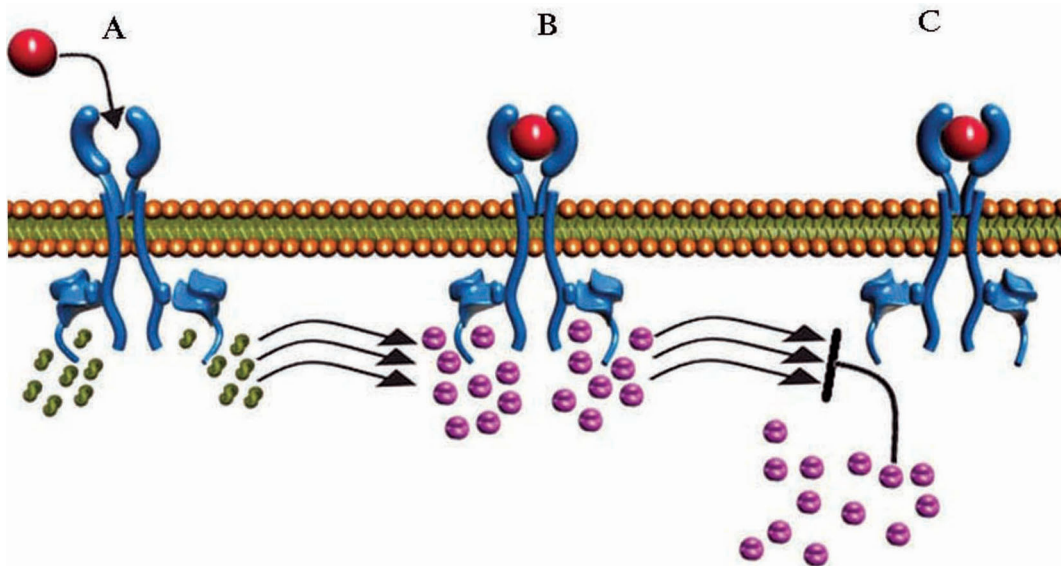
qand (bunları hormon da adlandırırlar) qan dövrəsinə daxil olaraq bütün bədənə yayılır və ifraz olunduğu yerdən müxtəlif məsafələrdə yerləşmiş hüceyrələrin fəaliyyətində dəyişiklik törədir;

- **Neurotransmitter təsir** (şək. 2.33 A) - parakrin təsirin bir forması olub, sinir hüceyrələri arasında yaranan kimyəvi sinapslarda (liqand rolunu neyromediatorlar oynayır) sinir impulsunun bir hüceyrədən digərinə ötürülməsini təmin edir;

- **Neurohormonal təsir** (şək. 2.33 B) - endokrin təsirin bir formasıdır. Bu



Şəkil 2.33. Sinir hüceyrələrinin iştirakı ilə icra olunan təsir formaları. A - neurotransmitter təsir; B - neurohormonal təsir.



Şəkil 2.34. Qıcıqların qəbulunun sxematik şəkli. İzahı mətnə verilmişdir.

zaman liqand rolunu oynayan hormonlar xüsusi qrup neyrosekretor hüceyrələrdə sintez olunduqdan sonra neyrovazal sinapslar vasitəsilə qan dövranına daxil olaraq bütün orqanizmə yayılır və müvafiq reseptorları olan hüceyrələrin fəaliyyətində dəyişiklik törədirlər.

Yuxarıda adları çəkilən bütün təsir formaları və onlara verilən müvafiq cavabların hamısı bir orqanizm daxilində həyata keçirilir. Həmçinin, müəyyən bir orqanizmdə sintez olunan bəzi bioloji aktiv maddələr həmin növdən və ya başqa növdən olan digər orqanizmlərə, bəzən hətta çox uzaq məsafələri belə əhatə edən təsiretmə qabiliyyətinə malikdirlər. Bu qrup bioloji aktiv maddələr attraktantlara (*attract - ingiliscə cəlb, cəzb və məftun etmək mənalarında işlədilir*) aid olub, digər orqanizmin reseptorlarına (əsasən, burunun qoxu nahiyəsində yerləşən) təsir edərək onun inkişaf və dav-

ranışında dəyişiklik törədirlər. Belə təsir formasını **ektokriniya** adlandırırlar.

Hüceyrə tərəfindən həyata keçirilən siqnal-cavab reaksiyaları zamanı, birinci olaraq təsiredici amil və ya maddələr (**liqandlar**) reseptorla birləşərək onları aktivləşdirirlər (şək. 2.34 A). Aktivləşmiş reseptor vasitəsi ilə qəbul olunmuş təsir siqnalı hüceyrədaxili kimyəvi siqnala çevrilir. Bu zaman ya vasitəçi (transduser) rolunu oynayan kiçik molekulların miqdarı, ya da vasitəçi rolunu oynayan zülalların aktivliyi dəyişir (şək. 2.34 B).

Sonuncular, onlara məxsus effektorlarla (işcil zülallarla) birləşərək hüceyrə fəaliyyətinin dəyişilməsinə nail olurlar. Liqand-asılı ion kanallarında liqand-reseptor əlaqələri yaranan kimi kanal fəaliyyətə başladığı halda, hüceyrədə baş verən əksər proseslərin həyata keçirilməsi üçün reseptorun qəbul etdiyi siqnal müxtəlif

tərkibli və saylı vasitəçilərin köməkliliyi ilə effektora çatdırılır. Həm də eyni bir siqnalın müxtəlif istiqamətlərdə yayıla bilməsi ilə yanaşı (divergensiya), paralel istiqamətdə ötürülən siqnalların müəyyən bir nöqtədə (aralıq effektorda) cəmləşməsi (konvergenziya), onların inteqrasiya olunmasına şərait yaradır. İnteqrasiya olunmuş siqnalların effektora çatdırılması və əks-əlaqə imkanlarının mövcudluğu siqnal-cavab reaksiyalarının müxtəlif mərhələlərinin nizamlanmasına imkan verir. Misal olaraq paralel gələn siqnalların təsirindən və ya vasitəçilərin mənfi əks-əlaqəli təsiri nəticəsində aktivləşmiş reseptorun qeyri-aktiv hala düşməsinə göstərmək olar (şək. 2.34 C).

Reseptorun aktivləşməsi zülal sintezi ilə başa çatdığı hallarda vasitəçilər bilavasitə transkripsiya faktorları (*bax səh. 191, 192*) ilə əlaqə yaradırlar. Reseptorların aktivləşməsinə səbəb olan faktorların birinci vasitəçilər adlandırıldığını nəzərə alaraq, hüceyrə daxilində siqnalın reseptordan effektora ötürülməsində iştirak edən kiçik molekul və zülallara ikinci vasitəçilər deyilir (*bax səh. 65, 70*). Əsasən, 5 qrup reseptorlar məlumdur:

1. İon kanalları ilə əlaqəli reseptorlar;
2. Yeddi spirallı reseptorlar;
3. Ferment əlaqəli reseptorlar;
4. Hüceyrə adheziyası reseptorları;
5. Nüvə reseptorları.

**İon kanalları ilə əlaqəli reseptorlar** haqqında məlumat 33 və 35 -ci səhifələrdə verilmişdir.

## YEDDİ SPİRALLI RESEPTORLAR

Yeddi spirallı reseptorlara *G-zülal-birləşmiş reseptorlar* da deyilir və məlum olan reseptorlar içərisində ən çox təsadüf olunur. Bu reseptorların quruluşunda əsasən iki ümumi cəhət vardır: birinci - reseptor rolunu oynayan inteqral zülalın 7 ədəd  $\alpha$ -spiraldan təşkil olunması (şək. 2.35 A), ikinci isə - QDF-lə birləşmiş üç subvahiddən ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) təşkil olunmuş *G-zülal* ilə əlaqədə olmasıdır (*bax səh. 65, 66*).

*G-zülal* əlaqəli reseptorlar bioloji aktiv maddələrdən asetilxolinin, angiotenzin-II-nin, kalsitoninin, endotelinlərin, histaminin, noradrenalinin, vazopresinin, oksitosinin, serotoninin, trombinin və s. təsirindən aktivləşərək hüceyrələr tərəfindən müvafiq cavab reaksiyalarının təmin olunmasına başlanğıc verirlər.

Yeddi spirallı reseptorların külli miqdarda formaları olduğunu göstərmək üçün qeyd etmək olar ki, ancaq burunun selikli qişasının qoxu nahiyəsində yerləşən reseptor hüceyrələrin qoxutörədicə amilləri qəbul edə bilən plazmolemmasında 500-dən 1000-ə qədər 7-spirallı reseptorların olduğu müəyyən edilmişdir.

## FERMENT ƏLAQƏLİ RESEPTORLAR

Ferment əlaqəli reseptorlar da *G-zülal* əlaqəli reseptorlar kimi transmembran qlipoproteinləri olub, iki qrupa bölünürlər:

1. reseptor fermentlər (şək. 2.35 B);
2. reseptorla birləşmiş fermentlər (şək. 2.35 C).

Birincilərin xarakter xüsusiyyəti ondan ibarətdir ki, onlar bir subvahiddən təşkil olunaraq hüceyrənin xarici səthinə baxan tərəfində liqandla birləşən reseptor hissəyə, sitoplazmaya baxan ucunda isə fermentativ aktivlikli hissəyə malikdirlər. Bu qrup reseptorlara reseptor tirozinkinazaları, reseptor serin-treonin kinazaları, reseptor tirozinfosfatazanı, reseptor quanilattsiklazanı göstərmək olar.

İkinci qrup reseptorların liqandla birləşən və fermentativ aktiv hissələri ayrı-ayrı subvahidlərdən təşkil olunmuşdur (şək. 2.35 Ç). Bu qrup reseptorlara tirozinkinaza-birləşmiş reseptorlar, sitokin reseptorları, sfinqomielinaza-birləşmiş reseptorlar aiddir.

Qeyd etmək lazımdır ki, siqnalların qəbulu və hüceyrə daxilində yayılması üçün vacib olan proseslər içərisində üstünlük təşkil edən hədəf zülal molekuluna qeyri-üzvi fosfat qrupunun ( $PO_4^-$ ) birləşməsi (**fosforlaşma**) və ya ayrılması nəticəsində onun aktiv və ya qeyri-aktiv hala düşməsidir. Qeyri-üzvi fosfat qrupunun hədəf zülal molekuluna birləşməsi **protein-kinaza**, ayrılması isə **proteinfosfataza** fermentlərinin iştirakı ilə həyata keçirilir.

Bu proseslərin ardıcıl və dönən xarakterli olması çox qısa zaman (millisaniyə) müddətində siqnalın daşınmasında iştirak edən müxtəlif qrup ötürücülərin bir "dövrəyə" daxil olmasını və bununla da vaxtında müvafiq cavab verilməsini təmin edir. Bu zaman ya hüceyrənin tərkibinə daxil olan müəyyən zülalın, ya da nüvədə

yerləşən traskripsiya faktorlarının aktivliyi dəyişir.

Təsadüfi deyildir ki, yuxarıda adları çəkilən ferment-əlaqəli reseptorlardan reseptor quanilattsiklazaya və sfinqomielinaza-birləşmiş reseptorlardan başqa yerdə qalanların hamısı proteinkinaza (böyük əksəriyyəti) və proteinfosfataza aktivliyinə malikdirlər.

Müxtəlif böyümə faktorlarının [epidermal, trombosit, fibroblastların, hepatositlərin, sinir hüceyrələrinin (neyrotrofinlərin), insulinəbənzər, endotelial və s.], insulinin, makrofaqların koloniyastimullaşdırıcı faktorunun, böyümənin  $\beta$ -transformasiya faktorunun hüceyrələrə təsiri **reseptor tirozinkinaza** vasitəsilə həyata keçirilir.

**Reseptor serin-treonin kinazaların** reseptor hissələri aktivinlə, ingibinlərlə, sümüyün morfogenetik zülalı ilə, böyümənin  $\beta$ -transformasiya faktoru ilə əlaqə yaratdıqdan sonra mezodermal elementlərin müəyyən istiqamətdə inkişafı tənzim olunur.

**Reseptor tirozinfosfatazalar** vasitəsilə çox vaxt zülalların tirozin amin turşusu qalığına tirozinkinazanın təsirdən birləşmiş fosfat qrupu kənarlaşdırılır. Beləliklə, tirozinkinazanın təsirdən aktivləşmiş zülalların fəaliyyət müddəti tənzim olunur. Qeyd etmək lazımdır ki, reseptor tirozinfosfatazalarla bərabər sitozolda 30-a qədər sərbəst tirozinfosfataza aktivliyinə malik zülallar mövcuddur.

**Reseptor quanilattsiklazalar** müvafiq liqandla birləşdikdə (qulaqcığın natriumretik faktoru, istiliyə davamlı endotoksin və s.), onların sitoplazmaya baxan ucunda müvafiq fermentativ aktivlik nəticəsində ikinci vasitəçilərə aid olan tsiklik QMF (*bax səh. 59*) sintez olunur.

**Tirozinkinaza-birləşmiş reseptorlar** B-limfositlərdə antigenlə, T-limfositlərdə isə əsas histouyğunluq kompleksləri ilə birləşdikdə müvafiq hüceyrələrin böyümə və differensiasiyası tənzim olunur.

**Sitokin reseptorlarının** reseptor hissəsi sitoplazmada tirozinkinaza aktivliyinə malik

zülallarla birləşirlər. Bu reseptorlar müxtəlif interleykinlərin (IL-2-6),  $\alpha$ ,  $\beta$  və  $\gamma$  interferonların, böyümə hormonunun, koloniyastimullaşdırıcı faktorların (qranulositlərin, monositlərin), eritropoetin, prolaktinin və s. təsirindən aktivləşərək müxtəlif hüceyrə qruplarının böyümə və differensiasiyasında iştirak edirlər.

**Sfinqomielinaza-birləşmiş reseptorlar** interleykin-1 (IL-1) və şiş nekrozu faktoru ilə birləşdikdən sonra şiş hüceyrələrinin ölümündə, iltihab prosesində və yaraların sağalmasında iştirak edirlər.

## HÜCEYRƏ ADHEZİYASI RESEPTORLARI

Hər hansı bir toxuma və orqanın formalaşmasında mühüm şərtlərdən biri onların təşkilində iştirak edən hüceyrələrin xüsusi qrup zülallar vasitəsilə bir-biri və hüceyrəarası maddə makromolekulları ilə molekulyar əlaqələr yaratmasıdır. Bu zaman hüceyrə tipləri bir-birini tanıyır və onların arasında müxtəlif növ əlaqələr yaranır. Belə əlaqələrdən demək olar ki, birincisi qonşu hüceyrələrin bir-biri ilə və hüceyrəarası matriks elementləri ilə yapışmasının (adheziyanın) baş verməsidir.

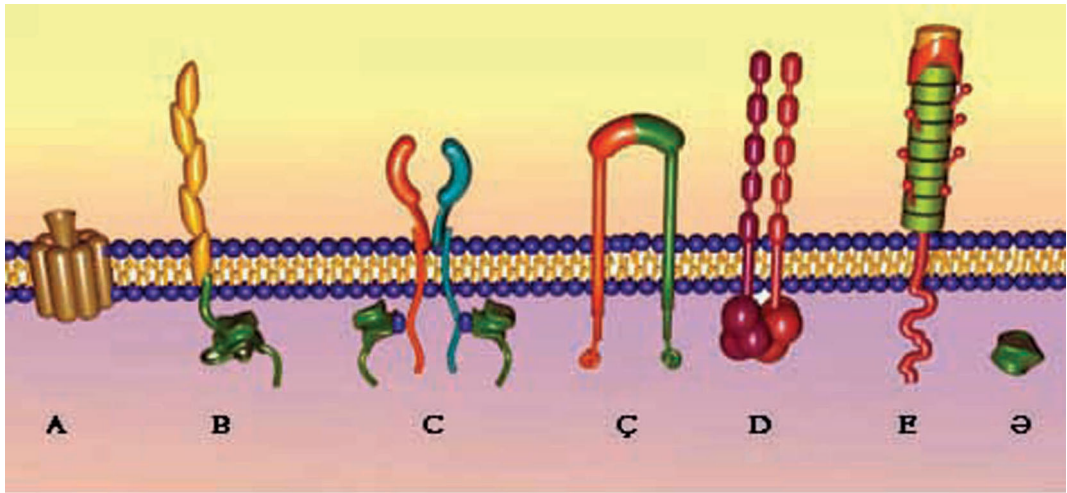
Adheziyanın yaranması zamanı iştirak edən reseptor zülallara kadherinlər, indeqrinlər və selektinlər aiddir.

80-dən çox növü olan **kadherinlər** (şək. 2.35 D)  $Ca^{2+}$  iştirakıyla orqanizmin təşkilində iştirak edən hüceyrələrin əksəriyyətini bir-biri ilə birləşdirirlər. Bu zaman qonşu hüceyrələrin bir-birinə söykənən səthlərində eyni tərkibə malik olan kadherin molekulları (homofilik əlaqə)  $Ca^{2+}$  iştirakı ilə bir-birinə birləşir. Kadherin molekul-

larının sitoplazmaya baxan hissələri  $\alpha$ - və  $\beta$ -katenin zülalları vasitəsilə sitoskelet elementləri ilə əlaqə yaradırlar. Kadherin və kateninlər hüceyrələrin proliferasiyası, hərəkəti və differensiasiyası üçün vacib olan siqnalların nüvə istiqamətində ötürülməsində iştirak edirlər. Kadherinlər vasitəsilə bir-biri ilə adheziv əlaqə yaratmış hüceyrələrdə mitoz prosesi baş vermir və bu proses *əlaqə tormozu* adlanır.

**İnteqrinlər** (şək. 2.35 Ç) - hüceyrəarası matriksdə yerləşən makromolekullar (kollagen, fibronektin, laminin, xondronektin, fibrinogen və s.) üçün reseptor rolunu oynayırlar. İnteqrinlərin  $\alpha$  və  $\beta$  subvahidlərinin hüceyrə ətrafına baxan hissəsi yuxarıda göstərilən makromolekullarla, sitoplazmaya baxan ucları isə xüsusi zülalların köməkliyi ilə hüceyrənin sitoskeleti ilə əlaqə saxlayaraq fokal (nöqtəvi) əlaqələr əmələ gətirirlər. Bu əlaqələr vasitəsilə bir tərəfdən hüceyrələr onları əhatə edən matriks elementlərinə təsbit olunur, ikinci tərəfdən isə hüceyrəətrafı mühitdən qəbul olunmuş siqnallar hüceyrə daxilində ötürülür. Sonuncu prosesdə xüsusi qrup FAK (*focal adhesion kinase*) adlandırılan qeyri-reseptor tirozinkinaza zülalları iştirak edirlər. Bu zaman hüceyrələrdə böyümə faktorlarının təsirindən baş verən proseslərə uyğun (böyümə, hərəkət, formanın dəyişməsi) dəyişikliklər baş verir.

**Selektinlər** (şək. 2.35 E) əsasən leykositlər və trombositlərlə damarların mənfəzini hər tərəfdən əhatə edən endotel hüceyrələri arasında adheziv əlaqələrin yaranmasında iştirak edir-



Şəkil 2.35. Hüceyrə zarı və nüvə reseptorlarının quruluş xüsusiyyətləri. İzahı mətdə verilmişdir.

lər. Selektinlərin təkzəncirli zardaxili və hüceyrə səthində karbohidratlarla birləşmiş (lektin) hissələri vardır. Selektinlər üçün təbii liqand rolunu tərkibində çoxlu miqdarda oliqosaxaridlər olan mutsin qlikoproteinləri oynayır.

Selektinlərin olması nəticəsində leykositlər qan dövranını tərk edib, damarətrafi sahələrə, oradan isə yənidən qan dövranına qayıtmaq imkanı əldə edirlər. Bu proseslər leykositlərin hüceyrə zarında yerləşən selektinlə endotel hüceyrələri üzərində yerləşən mutsin molekulları arasında  $Ca^{2+}$ -asılı müvəqqəti adheziv əlaqələr yaranması hesabına həyata keçirilir. Qanın formalı elementlərinin iltihab prosesində iştirakı göstərilən üsulla təmin olunur.

## NÜVƏ RESEPTORLARI

Yuxarıda qeyd olunduğu kimi (səh. 26), steroid hormonlar, D3 vitamini, retinoidlər (A vitaminin törəmələri) və qalxanabənzər vəzi hor-

monları hüceyrə zarından sərbəst keçmək qabiliyyətinə malikdirlər (şək. 2.35 Ə). Ona görə də göstərilən bioloji aktiv maddələrə həssas olan hədəf hüceyrələrdə nüvə reseptorları adlanan xüsusi qrup reseptor zülallara rast gəlinir. Bu reseptorlar sitozolda və ya nüvənin özündə yerləşirlər. Nüvə reseptorları bilavasitə, yaxud dolayı şəkildə genlərin ekspressiyasında iştirak etdikləri üçün *transkripsiya faktorları* da adlandırılır. Qeyd etmək lazımdır ki, son zamanlar öz quruluşuna görə nüvə reseptorlarına aid olan, lakin təbii liqandları hələ də müəyyən olunmayan xüsusi qrup reseptorlar da aşkar edilmişdir. Təbii liqandları olmadığına görə, onları "*yetim*" reseptorlar adlandırılır.

Nüvə reseptorlarının təsir mexanizmlərində də nəzərə çarpacaq fərqlər mövcuddur. Belə ki, steroid hormonların reseptorları sitoplazmada istilik şoku zülalı (Hsp 70) ilə birləşmiş halda təsadüf edilir. Müvafiq hormon reseptorla birləşdikdən sonra, o, Hsp

70-dən ayrılaraq nüvə dəliyindən nukleoplazmaya daxil olur və müvafiq genin transkripsiya faktoru ilə birləşib, onun aktivliyini dəyişdirir.

Qalxanabənzər vəzi hormonu (tiroksin), D3 vitamini və retinoidlərin reseptorları nüvədə DNT-nin müvafiq genlərinin promotor hissəsi ilə birləşmiş halda olurlar. Göstərilən bioloji aktiv maddələr həmin reseptorla birləşdikdə müvafiq transkripsiya faktoru aktivləşərək lazım olan zülalın sintezinə başlanılır.

Son zamanlar əldə olunmuş məlumatlar göstərir ki, "yetim" nüvə reseptorlarının aktivləşməsində xolesterin metabolizminin ilkin məhsulları iştirak edirlər.

## İKİNCİ VASİTƏÇİLƏR

Hüceyrə reseptorları vasitəsilə qəbul olunmuş qıcığın işçi törəmələrə (effektorlara) daşınmasında çoxlu miqdarda və müxtəlif tərkibli zülallar iştirak edirlər. Bu zülalların aktiv halda gətirilməsi üçün sitoplazma daxilində diffuziya etmək qabiliyyətinə malik xüsusi maddələr mövcuddur. Təsir qabiliyyətinə malik maddə (liqand) **birinci vasitəçi** adlandırıldığına görə, hüceyrə daxilində siqnalın ötürülməsində iştirak edən zülalları aktivləşdirən maddələrə **ikinci vasitəçi** deyilir.

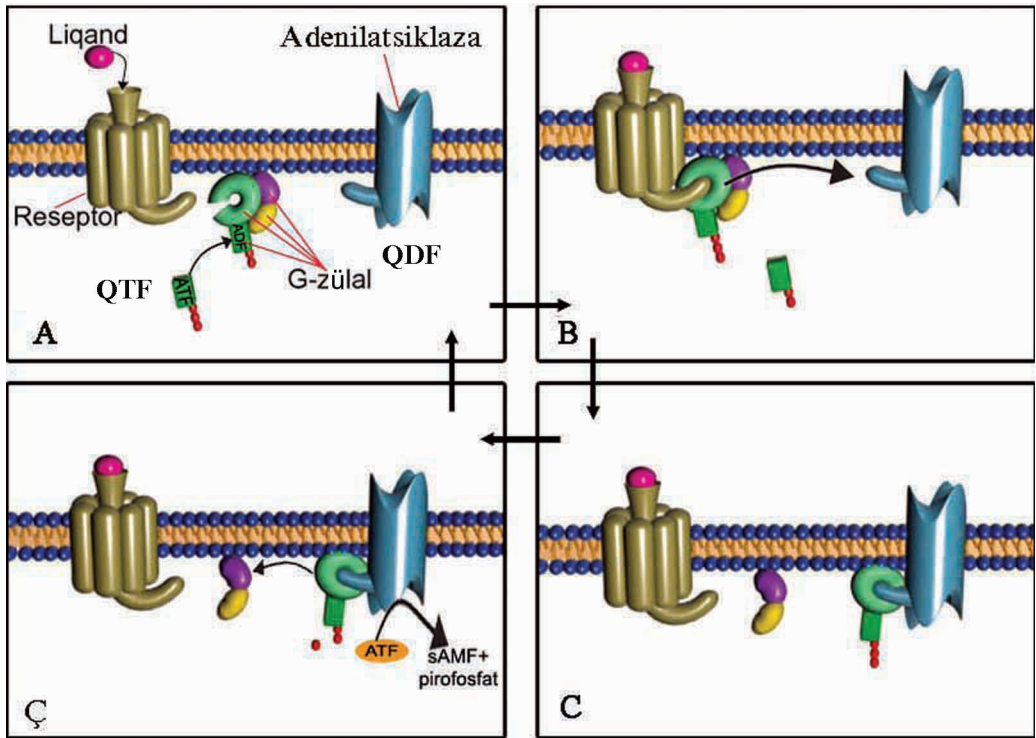
İkinci vasitəçilərin mövcudluğu haqqında ilk məlumatlar hormonların (ələlxüsus, adrenalinin) hüceyrələrə təsirinin öyrənilməsi zamanı aşkar edilmişdir. Qaraciyər hüceyrələrində qlükogenin qlükozaya qədər parçalanması mexanizmini tədqiq edərkən

E.Suterland (1958) müəyyən edir ki, adrenalinin təsiri zamanı hüceyrə daxilində kiçik zaman ərzində tsiklik adenozin monofosfat (tsAMF) molekullarının miqdarı artır. Sonrakı tədqiqatlar göstərdi ki, tək adrenalinin yox, bir çox hormonların təsiri zamanı hüceyrələrdə baş verən dəyişikliklərdə tsAMF aktiv iştirak edir və sonuncu, hüceyrə zarında yerləşən adenilattsiklaza fermentinin ATF-ə təsiri zamanı meydana çıxır. Bu kəşfin ümumbioloji əhəmiyyəti nəzərə alınaraq E.Suterland 1971-ci il üçün fiziologiya və təbabət üzrə Nobel mükafatına layiq görülmüşdür.

İkinci vasitəçilər haqqında müasir təsəvvürlərin formalaşmasında G-zülalın kəşfi xüsusi yer tutur. Keçən əsrin 70-ci illərində Martin Rodbell əməkdaşları ilə birlikdə aşkar etdi ki, tsAMF-in əmələ gəlməsi üçün adenilattsiklaza fermentinin aktivləşməsində iştirak edən maddələrdən biri quanozin trifosfatdır (QTF). Sonra bu prosesdə quanozin nukleotidi ilə birləşmiş zülalın - *quanozin trifosfataza (QTF-aza) fermentinin* (indi sadəcə olaraq **G-zülal** adlandırırırlar) iştirakı aşkar edildi.

Bütün hüceyrələrdə bir (monomer) və üç (trimer) subvahiddən təşkil olunmuş iki növ QTF-aza fermenti aşkar edilmişdir. Hər iki növ QTF-azalar ayrılıqda quanozin difosfat (QDF) və ya quanozin trifosfat (QTF) molekulları ilə birləşə bilirlər. Özü də QDF-lə birləşdikdə onlar qeyri-aktiv, QTF-lə birləşdikdə isə aktiv konformasiyaya malik olurlar.

Məməlilərdə G-zülalın tərkibində



Şəkil 2.36. G-zülalın (ikinci vasitəçi kimi) iştirakı ilə yeddi spirallı reseptorla adenilattsiklaza fermenti arasında baş verən ardıcıl proseslərin sxematik şəkli. Ətraflı izah mətnində verilmişdir.

iştirak edən  $\alpha$ -subvahidin 20-yə qədər,  $\beta$ -subvahidin 6-ya qədər,  $\gamma$ -subvahidin isə 12-yə qədər xüsusi genlərlə kodlaşdırılmış izomerləri aşkar edilmişdir. İzomerlərin olması sayəsində G-zülal bir tərəfdən hüceyrə zarının tərkibində yerləşən müxtəlif quruluşa malik reseptorlarla, digər tərəfdən isə həmin reseptorların sitoplazmada yerləşən çoxlu miqdarda nişan zülallarla rabitə yaratmasına şərait yaradır. Bundan başqa G-zülalın bir izomeri hər hansı bir zülalı aktivləşdirirsə, digər izomer həmin zülalı qeyri-aktiv vəziyyətə gətirir. Məsələn,  $G_s$ -zülalı adenilattsiklaza fermentini aktivləşdirərək ATF-dən tsAMF-in sintez olmasına səbəb olursa,  $G_i$ -zülalı əksinə, adenilattsik-

laza fermentini qeyri-aktiv hala salır.

Hal-hazırda ikinci vasitəçi rolunu oynayan aşağıdakı maddələr aşkar edilmişdir:

- G-zülal;
- tsiklik nukleotidlər (tsAMF);
- kalsium;
- fosfolipid törəmələri;
- azot oksidi (NO).

### G-ZÜLAL

G-zülal qeyri-aktiv halda olan QDF-lə birləşmiş üç subvahiddən ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) ibarətdir (şək. 2.36 A). Liqand reseptorla birləşdikdə (şək. 2.36 B) ikincinin sitoplazmaya baxan ucunda baş verən konformasional dəyişiklik nəticəsində G-zülalın tərkibində olan QDF QTF-lə əvəz olunur. Aktivləş-



miş G-zülalın  $\alpha$ -subvahidi QTF-lə birlikdə digər subvahidlərdən ayrılır. G-zülalın yeni yaranmış hər iki hissəsi ayrı-ayrılıqda bioloji aktiv olduqlarına görə müvafiq effektorla birləşib onların fəaliyyətində dəyişiklik törətmək qabiliyyətinə malikdirlər. Bizim misalımızda (şək. 2.36 C)  $\alpha$ -subvahid QTF-lə birlikdə adenilattsiklaza fermentinin sitoplazmaya baxan hissəsi ilə birləşib, onu aktivləşdirir. Bu zaman paralel olaraq iki proses baş verir. Bir tərəfdən aktivləşmiş adenilattsiklaza fermentinin təsirindən ATF-dən ikinci vasitəçilərdən biri olan tsiklik AMF (tsAMF) sintez olunur. İkinci tərəfdən isə QTF-in hidrolizi nəticəsində  $\alpha$ -subvahid QDF-lə birləşdiyindən qeyri-aktiv vəziyyətə düşməklə yanaşı, G-zülalın  $\beta$ - və  $\gamma$ -subvahidləri ilə birləşib (şək. 2.36 Ç), yenidən signal-cavab reaksiyalarında iştirak etmək imkanı əldə edir.

## TSİKLİK NUKLEOTİDLƏR

Tsiklik nukleotidlərdən tsAMF hüceyrə zarının tərkibində yerləşən **adenilattsiklaza fermentinin** aktivləşməsi zamanı (ATF-dən) əmələ gəlsə, tsQMF quanozintsiklaza fermentinin iştirakı ilə QTF-dən sintez olunur. Adenilattsiklazadan fərqli olaraq, quanozintsiklaza fermentinə həm hüceyrə zarının tərkibində, həm də sitozolda rast gəlinir. Bununla əlaqədar ikinci fərqləndirici xüsusiyyət də odur ki, quanozintsiklaza fermenti nəinki hüceyrəxarici, həm də hüceyrədaxili liqandlarla (məs., NO, CO) bir-

ləşmək qabiliyyətinə malikdir.

Başqa ikinci vasitəçilər kimi tsiklik nukleotidlərin də hüceyrədaxili miqdarı ciddi nəzarət altında saxlanılmışdır. Bunun üçün müəyyən təsir nəticəsində meydana çıxan tsAMF və tsQMF cəmi bir neçə millisaniyə ərzində müvafiq fosfodiesteraza fermentinin təsirindən parçalanaraq, heç bir aktivliyə malik olmayan AMF və QMF-ə çevrilirlər.

Tsiklik nukleotidlərin hüceyrə daxilində siqnalların ötürülməsindəki iştirak mexanizmi haqqında qısa olaraq qeyd etmək olar ki, tsAMF birinci olaraq sitozolda, onunla əlaqə yarıda bilən **proteinkinaza A (PKA)** ilə birləşir. Aktivləşmiş PKA katalitik aktivliyə malik iki ədəd subvahidə və nizamlayıcı komponentə bölünür. Katalitik aktivliyə malik subvahidlər sitozolda yerləşən digər fermentləri fosforlaşdırma yolu ilə aktivləşdirərək cavabla nəticələnən zəncirvari prosesin baş verməsinə səbəb olurlar.

Sitozolda tsAMF-in miqdarının artması bir çox hüceyrələrdə ona həssas genlərin transkripsiyasına səbəb olur. Bu hədəf genlərin transkripsiyası üçün əsas şərt onların tərkibində **tsAMF-ə cavab elementinin** (*cAMP response element - CRE*) olmasıdır. Transkripsiya faktoru rolunu isə CRE-birləşmiş zülal (CREB) oynayır. Aktivləşmiş PKA-dan ayrılmış katalitik subvahidlərin (*bax yuxarıya*) nüvəyə daxil olub CREB zülalını aktivləşdirməsi (fosforlaşdırması) müvafiq genin transkripsiya olunmasına səbəb olur.

## KALSİUM İONLARI

$Ca^{2+}$  ionları ikinci vasitəçi kimi orqanizmdə, ilk baxışda bir-birilə əlaqəsi olmayan müxtəlif proseslərdə - hüceyrəarası əlaqələrin yaranmasında, əzələ yığılmasında, sekresiya prosesində, sinir impulslarının ötürülməsində, hüceyrələrin bölünməsində və s. iştirak edən mühüm faktorlardan biridir.

Digər ikinci vasitəçilərdən fərqli olaraq,  $Ca^{2+}$  hər hansı fermentativ reaksiyanın məhsulu kimi yox, "hazır" şəkildə ya hüceyrəarası mayenin tərkibində, ya da sitoplazmada onlar üçün anbar rolunu oynayan endoplazmatik şəbəkənin mənfəzində toplanırlar. Onların sitozola daxil və xaric olması müvafiq nasos (*bax səh. 30*) və kanallar vasitəsilə (*bax səh. 36*) həyata keçirilir.  $Ca^{2+}$  digər bir xarakter xüsusiyyəti də ondan ibarətdir ki, sitozolun tərkibində olan  $Ca^{2+}$  birləşən zülalların olması, onların sitoplazmada sərbəst diffuziya etməsinə mane olur. Hesablanmışdır ki, sitozola daxil olmuş 100  $Ca^{2+}$ -dan ancaq biri sərbəst diffuziya yolu ilə yayıla bilər. Ona görə də  $Ca^{2+}$  ancaq sitoplazmanın müəyyən bir hissəsində öz təsirini göstərə bilər.

Hüceyrə zarında və endoplazmatik şəbəkənin divarında yerləşən  $Ca^{2+}$  kanallarının fəaliyyəti nəticəsində sitozolda  $Ca^{2+}$  çox aşağı səviyyədə (0,1 mM) saxlanması hüceyrələrin bu ionların sitozola daxil olmasına qarşı həssaslığını kəskin artırır.

$Ca^{2+}$  qatılığının cüzi qalxması

onunla birləşmək qabiliyyətinə malik bir çox zülalların, o cümlədən müxtəlif kinaza və fosfataza qrupu zülallarının aktivləşməsinə səbəb olur. Hüceyrələrin  $Ca^{2+}$  siqnallarına cavab mexanizmində də fərqlər mövcuddur. Əgər  $Ca^{2+}$ -asılı ion kanallarını ( $K^{+}$  və  $Cl^{-}$ ) əmələ gətirən zülallarla eninəzolaqlı əzələ liflərində troponin və sinaptik qovucuqların divarında olan sinaptotaqminlə  $Ca^{2+}$  birləşən kimi hüceyrələr qəbul olunmuş qıcığa müvafiq cavab verirsə, digər zülalların iştirakı ilə baş verən cavablar bir çox ardıcıl proseslərin nəticəsində mümkün olur.

$Ca^{2+}$  birləşən zülallar içərisində çox yayılanı və mürəkkəb təsir mexanizminə malik olanı kalmodulindir. **Kalmodulin** zülalının hər bir molekuluna 4 ədəd  $Ca^{2+}$  birləşməsi nəticəsində yaranan  $Ca^{2+}$ /kalmodulin kompleksi sayə əzələ hüceyrələrinin yığılmasına, daha doğrusu qeyri-aktiv miozinin aktiv vəziyyətə düşməsinə səbəb olur.

$Ca^{2+}$ /kalmodulin kompleksi vasitəsilə aktivləşən kinaza aktivliyinə malik fermentlərin bir qrupunu *Ca<sup>2+</sup>/kalmodulin-asılı kinazalar* (CaM-kinaza) adlandırırlar. CaM-kinazalar öz növbəsində qlikogenolizdə, katexolaminlərin sintezində, sayə əzələ hüceyrələrinin yığılmasında iştirak edən zülalların və transkripsiya faktorlarının fosforlaşmasında iştirak edirlər. Maraqlı üçün qeyd etmək olar ki, tsAMF-in iştirakı ilə aktivləşən CREB (*bax səh. 67*) transkripsiya faktoru CaM-kinaza vasitəsilə də fos-

forlaşaraq aktiv vəziyyətə düşə bilər. Beləliklə, müxtəlif mənşəyə malik siqnalların hüceyrə daxilində yayılma yolları arasında qarşılıqlı əlaqələrin olması hüceyrələr tərəfindən verilən cavab reaksiyalarının tənzim olunmasına şərait yaradır.

## FOSFOLİPİD TÖRƏMƏLƏRİ

Hüceyrə zarının tərkibində yerləşən fosfatidilinozitol, fosfatidilxolin və sfinqomielin molekullarına fosfolipaza, lipidkinaza və lipidfosfataza fermentlərinin təsirindən inozitoltrifosfat, seramid, sfinqozin, diasilqliserol, araxidon turşusu və s. kimi ikinci vasitəçilər sintez olunurlar.

Lipid mənşəli ikinci vasitəçilərin əmələ gəlmə və təsir mexanizmləri **inozitoltrifosfat (IP<sub>3</sub>)**, **diasilqliserol (DAG)** və **seramidin** misalında təsvir olunacaqdır.

G-zülal əlaqəli reseptorlar və ya tirozinkinazaların reseptorları ilə müxtəlif hormon və böyümə faktorlarının birləşməsi zamanı aktivləşmiş fosfolipaza C fermenti hüceyrə zarının daxili qatında yerləşən fosfatidilinozitolu hidroliz edərək, IP<sub>3</sub> və DAG kimi müxtəlif təsir mexanizminə malik ikinci vasitəçiləri əmələ gətirir.

IP<sub>3</sub> sitoplazmaya daxil olaraq hamar endoplazmatik şəbəkənin zərində yerləşən reseptorları ilə birləşdikdə Ca<sup>2+</sup> kanalları açılır və müvafiq ionların sitozola çıxmasını təmin edir.

DAG isə hüceyrə zarı tərkibində qalaraq **proteinkinaza C** (*protein kinase C - PKC*) ailəsinə daxil olan və

hüceyrələrin böyümə və differensiasiyasında mühüm əhəmiyyətə malik serin-tireonin kinazaların aktivləşməsinə səbəb olur.

Lipid mənşəli ikinci vasitəçilərdən olan *seramid* hüceyrə zarında yerləşən sfinqomielinaza-əlaqəli reseptorla şiş nekroz faktorunun (*tumor necrosis factor-TNF*) və interleykin-2-nin (IL-2) birləşməsi zamanı sintez olunur. Göstərilən əlaqə yarandığı zaman aktivləşmiş sfinqomielinaza fermenti hüceyrə zarının xarici qatında yerləşən sfinqomielin molekulundan xolin qrupunu ayıraraq seramidi əmələ gətirir. Seramid molekulları sitoplazmaya keçərək, müxtəlif qrup fosfataza və kinazaları aktivləşdirməklə hüceyrələrin proliferasiyasından tutmuş apoptoza (hüceyrələrin proqramlaşdırılmış ölümü) qədər müxtəlif proseslərdə iştirak edirlər.

## AZOT OKSİDİ

Azot oksidi (NO) ikinci vasitəçi olub, arginin amin turşusuna və molekulyar oksigenə azot oksidi sintaza (*nitric oxide syntase - NOS*) fermentinin təsiri nəticəsində sintez olunur. Qaz şəklində olduğuna görə həm sintez olunduğu hüceyrəyə, həm də diffuziya yolu ilə yayılaraq ətraf hüceyrələrə təsir etmək qabiliyyətinə malikdir. 1980-ci ildə aşkar edilmişdir ki, endotel hüceyrələrində sintez olunmuş NO diffuziya yolu ilə arteriyaların divarında olan sayə əzələ hüceyrələrinə təsir edərək, onların boşalmasına səbəb olur. Artıq NO-nun həm periferik, həm də mərkəzi sinir sistemində neyromediator kimi fə-

aliyyət göstərməsi aydınlaşdırılmışdır.

NO-nun təsir mexanizmini, əsasən quanilattsiklaza fermenti ilə əlaqələndirirlər. NO bu fermentin tərkibində olan dəmirlə birləşərək onu aktivləşdirir və tsQMF-in əmələ gəlməsinə səbəb olur. Sonuncunun iştirak etdiyi proseslər hələ də öyrənilməmişdir.

Qeyd etmək lazımdır ki, NO makrofaqlar tərəfindən mikrobların və bədxassəli şiş hüceyrələrinin məhv edilməsində də rol oynayır. Belə ki, azot oksidi ilə superoksid anionunun ( $O_2^-$ ) birləşməsi nəticəsində yaranan peroksinitrit ( $OONO^-$ ) parçalandıqda əmələ gələn  $OH^-$  və  $NO_2$ , ayrı-ayrılıqda, makrofaqlar tərəfindən udulmuş mikroorqanizmlərin məhvəinə səbəb olurlar.

Hal-hazırda müxtəlif təsirlər zamanı hüceyrələrin sitosketində baş verən dəyişikliklərdə NO-nun iştirakı təsdiq edilmişdir.

## Ədəbiyyat və əlavə oxu materialı

### Hüceyrə zarının kimyəvi tərkibi

Barenholz Y. Sphingomyelin and cholesterol: from membrane biophysics and rafts to potential medical applications. *Subcell. Biochem.*, 2004; 37:167-215.

Brown DA, London E. Functions of lipid rafts in biological membranes. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 1998; 14:111-136.

Danielli JF, Davson H. A contribution to the theory of the permeability of thin films. *J. Comp. Cell Physiol.*, 1935; 5:495-508.

Deamer DW. The first living systems: a bioenergetic perspective. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 1997; 61(2):239-61.

Dowham W. Molecular basis for membrane phospholipid diversity: Why are these so many lipids? *Ann. Rev. Cell Biochem.*, 1997; 62:121-138.

Gahmberg GG, Tolvanen M. Why mammalian surface proteins are glycoproteins. *Trends Biochem Sci*, 1996; 21:308-311.

Gorter E, Grendel FJ. On biomolecular layers of lipoids on the chromocytos of the blood. *J. Exp. Med.*, 1925; 41:439-443.

Monnard PA, Deamer DW. Membrane self-assembly processes: steps toward the first cellular life. *Anat. Rec.*, 2002; 268(3):196-207.

Ostermeyer AG, Ramcharan LT, Zeng Y, Lublin DM, Brown DA. Role of the hydrophobic domain in targeting caveolin-1 to lipid droplets. *J. Cell Biol.*, 2004; 164(1):69-78.

Pol A, Luetterforst R, Lindsay M, Heino S, Ikonen E, Parton RG. A caveolin dominant negative mutant associates with lipid bodies and induces intracellular cholesterol imbalance. *J Cell Biol.*, 2001; 152(5):1057-70.

Ronzon F, Morandat S, Roux B, Bortolato M. Insertion of a glycosylphosphatidylinositol-anchored enzyme into liposomes. *J. Membr. Biol.*, 2004;

197(3):169-77.

Simons K and Ikonen E. Functional rafts in cell membranes. *Ann. Rev. Cell Biol.*, 1997; 6:247-296.

Singer SJ, Nicolson GL. The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. *Science*, 1972;175:720.

Smart EJ, Ying Y, Donzell WC, Anderson RG. A role for caveolin in transport of cholesterol from endoplasmic reticulum to plasma membrane. *J. Biol. Chem.*, 1996; 271(46):29427-35.

Watanabe Y. Synthesis of inositol phosphates and phospholipids. *Anticancer Res.*, 1999; 19(5A):3727-32.

### Nasoslar

Carafoli E. Calcium--a universal carrier of biological signals. Delivered on 3 July 2003 at the Special FEBS Meeting in Brussels. *FEBS J.* 2005 Mar; 272(5):1073-89.

Cole SP, Deeley RG. Multidrug resistance mediated by the ATP-binding cassette transporter protein MRP. *Bioessays*. 1998 Nov; 20(11):931-40.

DeGorter MK, Conseil G, Deeley RG, Campbell RL, Cole SP. Molecular modeling of the human multidrug resistance protein 1 (MRP1/ABCC1). *Biochem Biophys Res Commun.* 2008 Jan 4; 365(1):29-34.

Leier I, Jedlitschky G, Buchholz U, Center M, Cole SP, Deeley RG, Keppler D. ATP-dependent glutathione disulphide transport mediated by the MRP gene-encoded conjugate export pump. *Biochem J.* 1996 Mar 1; 314 ( Pt 2):433-7.

Michael.D. The Human ATP-Binding Cassette (ABC) Transporter Superfamily. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), NCBI; 2002 Nov.

Neault JF, Malonga H, Diamantoglou S, et al..Secondary structural analysis of the Na(+),K(+)-ATPase and its Na(+)(E(1)) and K(+)(E(2)) complexes by FTIR spectroscopy. *J Biomol Struct Dyn.* 2002 Oct; 20(2):173-8

Post RL, Sen AK, Rosenthal AS. A phosphorylated intermediate in adenosine triphosphate-dependent sodium and potassium transport across kidney membranes. *J Biol Chem.* 1965 Mar; 240:1437-45

Rosenberg MF, Mao Q, Holzenburg A, Ford RC, Deeley RG, Cole SP. The structure of the multidrug resistance protein 1 (MRP1/ABCC1). crystallization and single-particle analysis. *J Biol Chem.* 2001 May 11; 276(19):16076-82.

Rothnie A, Callaghan R, Deeley RG, Cole SP. Role of GSH in estrone sulfate binding and translocation by the multidrug resistance protein 1 (MRP1/ABCC1). *J Biol Chem.* 2006 May 19; 281(20):13906-14.

Skou JC. The influence of some cations on an adenosine triphosphatase from peripheral nerves. 1957. *Biochim Biophys Acta.* 1989; 1000:439-46.

Skou JC. Nobel Lecture. The identification of the sodium pump. *Biosci Rep.* 1998 Aug; 18(4):155-69.

Skou JC. The influence of some cations on an adenosine triphosphatase from peripheral nerves. *J Am Soc Nephrol.* 1998 Nov; 9(11):2170-7.

Slot AJ, Wise DD, Deeley RG, Monks TJ, Cole SP. Modulation of human MRP1 (ABCC1) and MRP2 (ABCC2) transport activities by endogenous and exogenous glutathione-conjugated catechol metabolites. *Drug Metab Dispos.* 2007 Dec 13;

Zhang DW, Cole SP, Deeley RG. Determinants of the substrate specificity of multidrug resistance protein 1: role of amino acid residues with hydrogen bonding potential in predicted transmembrane helix 17. *J Biol Chem.* 2002 Jun 7; 277(23):20934-41.

### Kanallar

Advanced information on the Nobel Prize in Chemistry. The Royal Swedish Academy of Sciences. Stockholm, Sweden,

8 October 2003. Website: www.kva.se.

Agre P, King LS, Yasui M, Guggino WB, Ottersen OP, Fujiyoshi Y, Engel A, Nielsen S. Aquaporin water channels - from atomic structure to clinical medicine. *Journal of Physiology*, 2002; 542(1):3-16.

Agre P, Kozono D. Aquaporin water channels: molecular mechanisms for human diseases. *FEBS Letters*, 2003; 555(1):72-8.

Armstrong CM, Hille B. Voltage-gated ion channels and electrical excitability. *Neuron*, 1998; 20:371-380.

Bass RB, Strop P, Barclay M, Rees DC. Crystal structure of *Escherichia coli* MscS, a voltage-modulated and mechanosensitive channel. *Science*, 2002; 298(5598):1582-7.

Biggin PC, Roosild T, Choe S. Potassium channel structure: domain by domain. *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 2000; 10(4):456-61.

Bretweiser G. Mechanisms of K<sup>+</sup> channel regulation. *Membrane Biol.*, 1996; 152:1-11.

Brown DA, Bruce JI, Straub SV, Yule DI. cAMP potentiates ATP-evoked calcium signaling in human parotid acinar cells. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279(38):39485-94.

Dutzler R, Campbell EB, Cadene M, et al. X-ray structure of a CIC chloride channel at 3.0 Å reveals the molecular basis of anion selectivity. *Nature*, 2002; 415:287-294.

Dutzler R, Campbell EB, MacKinnon R. Gating the selectivity filter in CIC chloride channels. *Science*, 2003; 300(5616):108-12.

King LS, Agre P. Man Is Not a Rodent. Aquaporins in the airways. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2001; 24:221-223.

MacKinnon R. Potassium channels. *FEBS Letters*, 2003; 555(1):62-5.

McManus ML, Chrchwell KB, Strange K. Regulation of cell volume in health and disease. *N. Engl. J. Med.*, 1995; 333:1260-1266.

Miyazawa A, Fujiyoshi Y, Unwin N. Structure and gating mechanism of the acetylcholine receptor pore. *Nature*, 2003;

424(6943):949-55.

Olkkonen VM, Ikonen E. Genetic defects of intracellular membrane transport. *N. Engl. J. Med.*, 2000; 343:1095-1104.

Peterson BZ, Johnson BD, Hockerman GH, Acheson M, Scheuer T, Catterall WA. Analysis of the dihydropyridine receptor site of L-type calcium channels by alanine-scanning mutagenesis. *J. Biol. Chem.*, 1997; 272(30):18752-8.

Rash JE, Yasumura Th, Hudson CS, Agre P, Nielsen S. Direct immunogold labeling of aquaporin-4 in square arrays of astrocyte and ependymocyte plasma membranes in rat brain and spinal cord. *PNAS*, 1998; 95(20):11981-11986.

Reuss L, Hirst BH. Water transport controversies - an overview. *Journal of Physiology*, 2002; 542(1):1-2.

Zagotta WN, Siegelbaum SA. Structure and function of cyclic nucleotide-gated channels. *Annu. Rev. Neurosci.*, 1996; 19:235-263.

### Endositoz və ekzositoz

Bananis E, Murray J W, Stockert R J. et al. Regulation of early endocytic vesicle motility and fission in a reconstituted system.- *Journal of Cell Science* 2003, 116, 2749-2761

Bock JB, Scheller RH. SNARE proteins mediate lipid bilayer fusion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999; 96(22):12227-9.

Brone B, Eggermont J. PDZ proteins retain and regulate membrane transporters in polarized epithelial cell membranes. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2005; 288(1):C20-9.

Burgoyne RD, Fisher RJ, Graham ME. Regulation of kiss-and-ran exocytosis. *Trends in Cell Biology*, 2001; 11(10):404-405.

Chen YA, Scales SJ, Patel SM, Doung YC, Scheller RH. SNARE complex formation is triggered by Ca<sup>2+</sup> and drives mem-

brane fusion. *Cell*, 1999; 97(2):165-74.

Damm E, Pelkmans L, Kartenbeck J et al. Clathrin- and caveolin-1-independent endocytosis : entry of simian virus 40 into cells devoid of caveolae.- *JCB*, 2005, V. 168, N. 3, 477-488

Dietrich LE, Peplowska K, Lagrassa TJ, Hou H, Rohde J, Ungermann C. The SNARE Ykt6 is released from yeast vacuoles during an early stage of fusion. *Embo. Rep.*, 2005; 6(3):245-50.

Dulubova I, Sugita Sh, Hill S, Hosaka M et al. A conformational switch in syntaxin during exocytosis: role of munc18. *The EMBO Journal*, 1999; 18:4372-4382.

Fasshauer D, Sutton R.B, Brunger AT, Jahn R. Conserved structural features of the synaptic fusion complex: SNARE proteins reclassified as Q- and R- SNAREs. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998; 95 (26):15781-6.

Han X, Wang Ch, Jihong Bai, Chapman ER, Jackson MB. Transmembrane segments of syntaxin line the fusion pore of Ca<sup>2+</sup>-triggered exocytosis. *Science*, 2004; 304 (5668) :289-292.

Heinrich R, Rapoport TA. Generation of nonidentical compartments in vesicular transport systems. *J. Cell Biol.*, 2005; 168(2):271-80.

Hua Y, Scheller RH. Three SNARE complexes cooperate to mediate membrane fusion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001; 98(14):8065-70.

Kirchhausen T. Clatrin. *Annu. Rev. Biochem.*, 2000; 69:699-727.

Kirkham M, Fujita A, Chadda R et al. Ultrastructural identification of uncoated caveolin-independent early endocytic vehicles *JCB*, 2005, V.168, N.3, 465-476

Kjeken R, Egeberg M, Habermann A. et al. Fusion between Phagosomes, Early and Late Endosomes: A Role for Actin in Fusion between Late, but Not Early Endocytic Organelles. -*MBC*, 2004, Vol. 15, Issue 1, 345-358.

Kuliawat R, Kalinina E, Bock J,

Fricker L et al. Syntaxin-6 SNARE involvement in secretory and endocytic pathways of cultured pancreatic beta-cells. *Mol. Biol. Cell*, 2004; 15(4):1690-701.

Lin RC, Scheller RH. Structural organization of the synaptic exocytosis core complex. *Neuron*, 1997; 19(5):1087-94.

Loranger SS, Linder ME. SNAP-25 traffics to the plasma membrane by a syntaxin-independent mechanism. *J. Biol. Chem.*, 2002; 277(37):34303-9.

May RC, Machesky LM. Phagocytosis and the actin cytoskeleton. *J. Cell Sci.*, 2001; 114:1061-1077.

McNew JA, Weber Th, Engelman DM, Sollner ThH, Rothman JE. The length of the flexible SNAREpin juxtamembrane region is a critical determinant of SNARE-dependent fusion. *Biophysical Journal*, 2003; 84:1527-1547.

McNew JA, Weber Th, Parlati F, Johnston RJ et al. Close is not enough: SNARE-dependent membrane fusion requires an active mechanism that transduces force to membrane anchors. *Mol. Cell.*, 1999; 4(3):415-21.

McNew JA, Weber Th, Parlati F, Johnston RJ et al. Membrane fusion mediated by coiled coils: a hypothesis. *Biophys. J.*, 2000; 78(2):886-900.

Melia ThJ, Weber Th, McNew JA, Fisher LE et al. Regulation of membrane fusion by the membrane-proximal coil of the t-SNARE during zippering of SNAREpins. *The Journal of Cell Biology*, 2002; 158 (5):929-940.

Mukherjee S, Maxfield FR. Role of membrane organization and membrane domains in endocytic lipid trafficking. *Review Traffic*, 2000; 1:203-211.

Nelson WJ, Yeaman C. Protein trafficking in the exocytic pathway of polarized epithelial cells. *Trends Cell Biol.*, 2001; 11(12):483-406.

Nichols BJ, Lippincott-Schwartz J. Endocytosis without clathrin coats. *Trends in Cell Biology*, 2001; 11(10):406-410.

Nordeng TW, Gregers TF, Thomas, Kongsvik TL et al. The Cytoplasmic Tail of Invariant Chain Regulates Endosome Fusion and Morphology.- *MBC*, 2002, Vol. 13, Issue 6, 1846-1856.

Owen DJ, Luzio JP. Structural insights into clathrin-mediated endocytosis. *Current Opinion in Cell Biology*, 2000; 12:467-474.

Peppelenbosch MP, DeSmedt M, ten Hove T, van Deventer SJ, Grooten J. Lipopolysaccharide regulates macrophage fluid phase pinocytosis via CD14-dependent and CD14-independent pathways. *Blood*, 1999; 93(11):4011-8.

Rossi V, Banfield DK, Vacca M, Dietrich LE et al. Longins and their longin domains: regulated SNAREs and multi-functional SNARE regulators. *Trends Biochem Sci.*, 2004; 29(12):682-8.

Scott BL, Van Komen JS, Irshad H, Liu S, Wilson KA, McNew JA. Sec1p directly stimulates SNARE-mediated membrane fusion in vitro. *J. Cell Biol.*, 2004; 167(1):75-85.

Sekiya-Kawasaki M, Groen AC, Cope MJ, Kaksonen M, Watson HA, Zhang C, Shokat KM, Wendland B, McDonald KL, McCaffery JM, Drubin DG. Dynamic phosphoregulation of the cortical actin cytoskeleton and endocytic machinery revealed by real-time chemical genetic analysis. *J. Cell Biol.*, 2003; 162(5):765-72.

Smythe E, Ayscough KR. The Ark1/Prk1 family of protein kinases. Regulators of endocytosis and the actin skeleton. *EMBO Rep.*, 2003; 4(3):246-51.

Sollner T, Whiteheart SW, Brunner M, Erdjument-Bromage H et al. SNAP receptors implicated in vesicle targeting and fusion. *Nature*, 1993; 362(6418):318-24.

Sutton RB, Fasshauer D, Jahn R, Brunger AT. Crystal structure of a SNARE complex involved in synaptic exocytosis at 2.4 Å resolution. *Nature*, 1998; 395(6700):347-53.

Tokumar H, Umayahara K, Pellgrini

LL, Ishizuka T et al. SNARE complex oligomerization by synaphin/ complexin is essential for synaptic vesicle exocytosis. *Cell*, 2001; 104(3):421-32.

Tsuboi T, McMahon HT, Rutter GA. Mechanisms of dense core vesicle recapture following "kiss and run" ("cavapture") exocytosis in insulin-secreting cells. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279(45):47115-24.

Varlamov O, Volchuk A, Rahimian V, Doege CA et al. i-SNAREs: inhibitory SNAREs that fine-tune the specificity of membrane fusion. *The Journal of Cell Biology*, 2003; 164(1):79-88.

Volchuk A, Ravazzola M, Perrelet A, Eng WS, Di Liberto M, Varlamov O, Fukasawa M, Engel T, Sollner TH, Rothman JE, Orci L. Countercurrent distribution of two distinct SNARE complexes mediating transport within the Golgi stack. *Mol. Biol. Cell*, 2004; 15(4):1506-18.

## **Reseptorlar və ikincili vasitəçilər**

Aranda A, Pascual A. Nuclear hormone receptors and gene expression. *Physiological Reviews*, 2001; 81(3):1269-1304.

Barford D. Molecular mechanisms of the protein serine/threonine phosphatases. *Trends Biochem. Sci.*, 1996; 21:407-412.

Beato M, Klug J. Steroid hormone receptors: an update. *Human Reproduction Update*, 2000; 6(3):225-236.

Berridge MJ, Bootman MD, Lipp P. Calcium - a life and death signal. *Nature*, 1998; 395:645-648.

Bettoun DJ, Burriss ThP, Houck KA, Buck DW et al. Retinoid X receptor is a nonsilent major contributor to vitamin d receptor-mediated transcriptional activation. *Molecular Endocrinology*, 2003; 17(11):2320-2328.

Brown GC, Hoek JB, Kholodenko BN. Why do protein kinase cascades have more than one level? *Trends Biochem. Sci.*, 1997; 22:288.



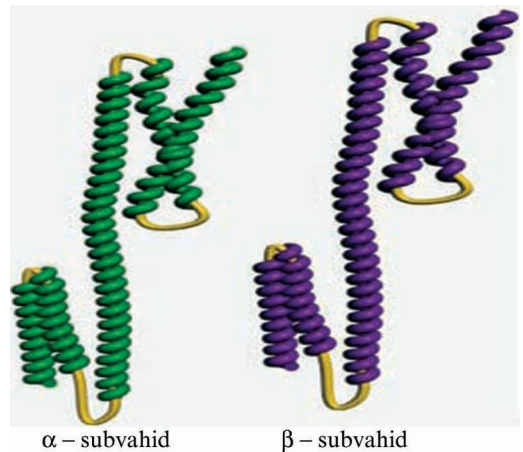
- Brown MS, Goldstein JL. Familial hypercholesterolemia: defective binding of lipoproteins to cultured fibroblasts associated with impaired regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 1974; 71:788-792.
- Burack WR, Shaw AS. Signal transduction: Hanging on a scaffold. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 2000; 12:211-216.
- Cherfils J, Chardin P: GEFs: Structural basis of their activation of small GTP-binding proteins. *Trends Biochem Sci* 24:306-311, 1999.
- Farfel Z, Bourne HR, Iiri T. The expanding spectrum of G protein diseases. *N. Engl. J. Med.*, 1999;340:1012-1020.
- Fauman EB, Saper MA. Structure and function of the protein tyrosine phosphatases. *Trends Biochem. Sci.*, 1996; 21:413-417.
- Garrington TP, Jhonson GL. Organization and regulation of mitogen-activated protein kinase signaling pathways. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 1999; 11:211-218.
- Gutkind JS. The pathways connecting G protein-coupled receptor to the nucleus through divergent mitogen-activated protein kinase cascades. *J. Biol. Chem.*, 1998;273:1839-1842.
- Hackney DD. The kinetic cycles of myosin, kinesin and dynein. *Annu. Rev. Physiol.*, 1996;58:731-750.
- Hanks SK, Hunter T. The eukaryotic protein kinase superfamily: Kinase (catalytic) domain structure and classification. *FASEB J.*, 1995;9:576-596.
- Hubbard SR, Till JH. Protein tyrosine kinase structure and function. *Annu. Rev. Biochem.*, 2000;69:373-398.
- Insel PA. Adrenergic receptors - Evolving concepts and clinical implications. *N. Engl. J. Med.*, 1996; 334:580-585.
- Kuriyan J, Cowburn D. Modular peptide recognition domains in eukaryotic signaling. *Annu. Rev. Biophys. Biomolec. Struct.*, 1997; 26:259-288.
- Lohnes D, Mark M, Mendelsohn C, Dolle P et al. Developmental roles of the retinoic acid receptors. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 1995; 53(1-6):475-86.
- Niggli E. Localized intracellular calcium signaling in muscle: Calcium sparks and calcium quarks. *Annu. Rev. Physiol.*, 1998; 61:311-335.
- Pitcher JA, Freedman NJ, Lefkowitz RJ. G protein-coupled receptor kinases. *Annu. Rev. Biochem.*, 1998; 67:653-692.
- Seven-helix receptor - web site: available from {<http://swift.embl.heidelberg.de/7tm>}
- Smirnov AN. Nuclear receptors: nomenclature, ligands, mechanisms of their effects on gene expression. *Biochemistry (Mosc.)*, 2002; 67(9):957-77.
- Smith CL, O'Malley BW. Coregulator function: a key to understanding tissue specificity of selective receptor modulators. *Endocrine Reviews*, 2004; 25(1):45-71.
- Thompson CC, Evans RM. Transactivation by thyroid hormone receptors: functional parallels with steroid hormone receptors. *Proc. Natl. Acad. Sc. USA*, 1989; 86(10): 3494-3498.
- Viegas LR, Vicent GP, Baranao JL, Beato M, Pecci A. Steroid hormones induce bcl-X gene expression through direct activation of distal promoter P4. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279(11):9831-9839.
- Warnmark A, Treuter E, Wright AP, Gustafsson JA. Activation functions 1 and 2 of nuclear receptors: molecular strategies for transcriptional activation. *Mol. Endocrinol.*, 2003; 17(10):1901-9.

Hüceyrə zarı ilə əhatə olunan sitoplazma struktur elementlərinin tərkibinə, onların qarşılıqlı əlaqələrinə və vəzifələrindəki fərqlərə görə iki hissəyə bölünür: ekto plazma və endoplazma. *Ekto plazma* sitoplazmanın bilavasitə hüceyrə zarına söykənən hissəsi olub, hüceyrə zarının təşkilində iştirak edən törəmələrlə molekulyar əlaqələr yaradaraq onun tamlığının təmin olunmasında, siqnalların nüvəyə doğru ötürülməsində və s. iştirak edir. Ekto plazmanı kortikal sitoplazma, hüceyrə zarı skeleti və ya kortikal sitoskelet də adlandırırlar. *Endoplazmaya* isə sitoplazmanın ekto plazma ilə nüvə örtüyü arasında yerləşən törəmələri (sitoplazmanın özək zülalları, sitoskelet elementləri, orqanellər və sitozol) aiddir.

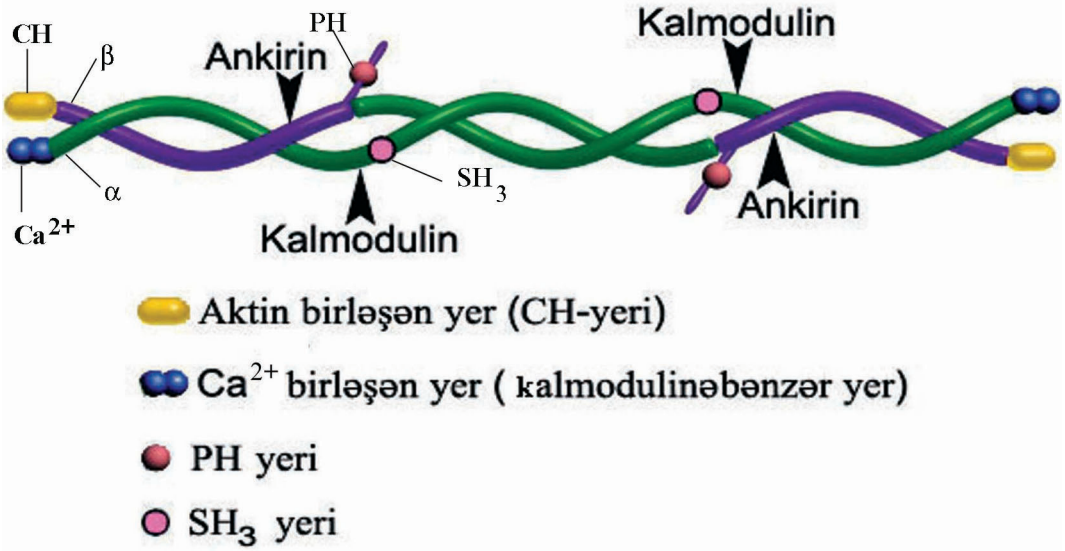
### EKTOPLAZMA - KORTİKAL SİTOPLAZMA

Xüsusi qrup zülal molekulları (*bax sonraya*) bilavasitə və ya dolayı yolla hüceyrə zarının tərkibinə daxil olan zülal və lipidlərlə birləşərək kortikal sitoplazmanı əmələ gətirirlər. Göstərilən əlaqələrin qeyri-kovalent xarakter daşması hüceyrələrin funksional vəziyyətinə (adi halda qıcıqların qəbulu, forma dəyişmələri, hərəkət, bölünmə və s.) uyğun dəyişikliklərin çox qısa zaman ərzində baş verməsinə imkan verir. Kortikal sitoplazmanın

təşkilində əsasən spektrin, ankirin, 4.1 zülalı, adduksin və aktin zülalları iştirak edirlər. İlk dəfə məməlilərin eritrositlərində aşkar edilən bu zülalların (*bax sonraya*) izomerlərinin insan orqanizmində olan bütün hüceyrə tiplərində mövcudluğu təsdiq edilmişdir. Bununla bərabər, kortikal zülalların tədqiqində xüsusi xidmətləri olan V. Benett və əməkdaşları (1988-2004) əmindirlər ki, ilkin çoxhüceyrəli orqanizmlərdə (*metazoalarda*) ayrı-ayrı hüceyrələrdən müəyyən funksiyaların yerinə yetirilməsi üçün ixtisaslaşmış toxumaların əmələ gəlməsi, ancaq kortikal sitoplazma zülallarının iştirakı ilə mümkün olmuşdur. İlk təkhüceyrəli eukariotlarda (məs., göbələklərdə) kortikal sitoplazma zülalları sintez olunurlar.



**Şəkil 3.1.** Spektrin zülalının üçölçülü fəza quruluşunun sxematik şəkli. Hər iki subvahidin xarakter xüsusiyyəti tərkiblərində təkrar olunan üçqat  $\alpha$ -spiralın olmasıdır.



Şəkil 3.2. Spekrin heterotetramerinin sxematik şəkli.

Kortikal sitoplazma zülallarının çox hissəsi **spekrin** zülalının payına düşür. Bu zülal əsasən təkrar olunan üçqat  $\alpha$ -spiraldan təşkil olunmuş iki subvahiddən ( $\alpha$  və  $\beta$ ) ibarətdir (şək. 3.1).  $\alpha$ -və  $\beta$ -subvahidlər antiparalel vəziyyətdə bir-birinin ətrafına doluşaraq spekrin heterodimerini əmələ gətirirlər. Heterodimerlər isə bir xətt boyunca bir-biri ilə birləşərək heterotetramer quruluşa malik, uzunluğu 200-260 nm, diametri 3-6 nm olan çöpşəkilli spekrin zülalını əmələ gətirirlər (şək. 3.2). Spekrin zülalının subvahidlərinin təkrarlanan üçqat  $\alpha$ -spiraldan təşkil olunması (şək. 3.1) müəyyən qüvvənin təsirindən gərginləşmiş spekrin molekullarını yenidən öz ilkin vəziyyətinə qayıtmasına şərait yaradır və beləliklə, zülalın elastikliyi təmin edir. Spekrin zülalı molekullarının digər xarakter xüsusiyyəti, onların kortikal sitoplazmanın tərkibinə daxil olan zülallarla yanaşı (*bax sonraya*) hüceyrə zarının tərkibində

bində yerləşən və müxtəlif funksiyalar yerinə yetirən zülal və lipid molekulları ilə, kationlarla və siqnalların nüvəyə doğru ötürülməsində iştirak edən fermentlərlə birləşmək üçün xüsusi yerlərə (*domains*) malik olmalarıdır. Sonuncular arasında PH, CH və SH<sub>3</sub> yerlərini xüsusilə qeyd etmək lazımdır (şək. 3.2).

*PH yeri* birinci dəfə plekstrin zülalında aşkar edildiyi üçün digər zülallarda da bu yer aşkar edildikdə, onları plekstrin homoloqu (PH) adlandırırlar. Spekrin zülalında PH yeri  $\beta$ -subvahidin COOH ucunun yaxınlığında yerləşməklə, hüceyrələrin böyümə və differensiasiyasında iştirak edən **C kinaza zülalı** (*C protein kinaze - PKC*) ilə əlaqə yarada bilir. PH yeri əksərən qıvcığı qəbul edən reseptorlarla G-zülalları və hüceyrə zarı elementləri arasında əlaqə yaratmaq üçün istifadə olunur.

*CH yeri* sayə əzələ hüceyrələrində aktin liflərinin kalponin zülalı birlə-

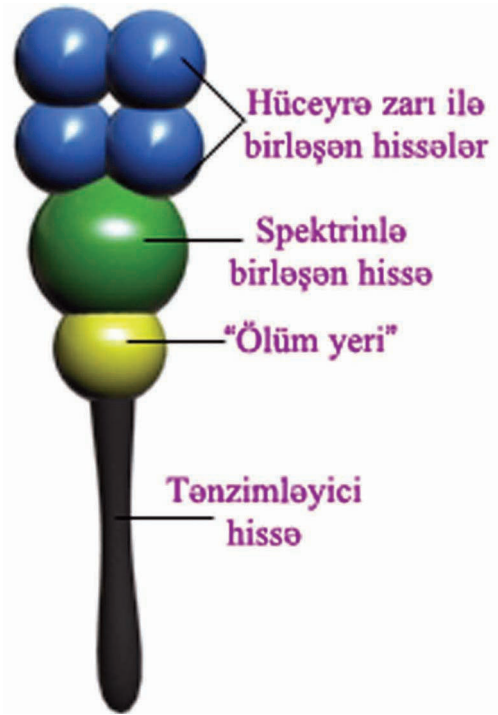
şən yerinə uyğun olduğundan kalponin homoloqu (*calponin homology - CH*) adlanır. Bu yerlər aktin zülalı ilə əlaqə yarada bilən zülalların hamısında rast gəlinir. CH yeri spektrin zülallarının  $\beta$ -subvahidlərinin  $\text{NH}_2$  uclarında yerləşirlər.

*SH<sub>3</sub>* yerinə Src tirozinkinaza zülalı ilə əlaqəyə girə bilən bütün zülallarda təsadüf edildiyi üçün Src homoloqu ( $\text{SH}_3$ ) deyilir. Bu yer siqnalların hüceyrə zarından nüvə istiqamətində ötürülməsində iştirak edən zülallarla birləşmək üçündür və spektrin zülalının  $\alpha$ -subvahidinin mərkəzi hissəsində yerləşir (şək. 3.2).

Spektrin zülalının  $\alpha$ -subvahidlərinin  $\text{COOH}$  ucunda  $\text{Ca}^{2+}$  birləşmək üçün yer vardır. Bu yer öz quruluşuna görə kalmodulin zülalına bənzədiyindən *kalmodulinəbənzər yer* adlanır. Bundan başqa,  $\alpha$ -subvahidlərin mərkəzi hissəsinə yaxın yerdə də kalmodulinəbənzər hissə vardır.

Əvvəl qeyd olunduğu kimi, spektrin zülalı göstərilənlərlə yanaşı digər kortikal sitoplazma zülalları ilə də birləşir. Bu haqda ətraflı məlumat müvafiq zülalların təsviri zamanı veriləcəkdir.

**Ankirin** zülalına - kortikal sitoplazma nahiyəsində və endoplazmada yerləşən orqanelləri əhatə edən bioloji zarların tərkibində rast gəlinir. Molekul çəkisi 26 kD-dan 480 kD arasında tərəddüd edən 3 növ ankirin zülalı məlumdur. Onlar müvafiq olaraq Ank-R və ya Ank1, Ank-B və ya Ank2, Ank-G və ya Ank3 adlanırlar. Ankirinlər, həmçinin daha 3 qrupa bölünürlər:

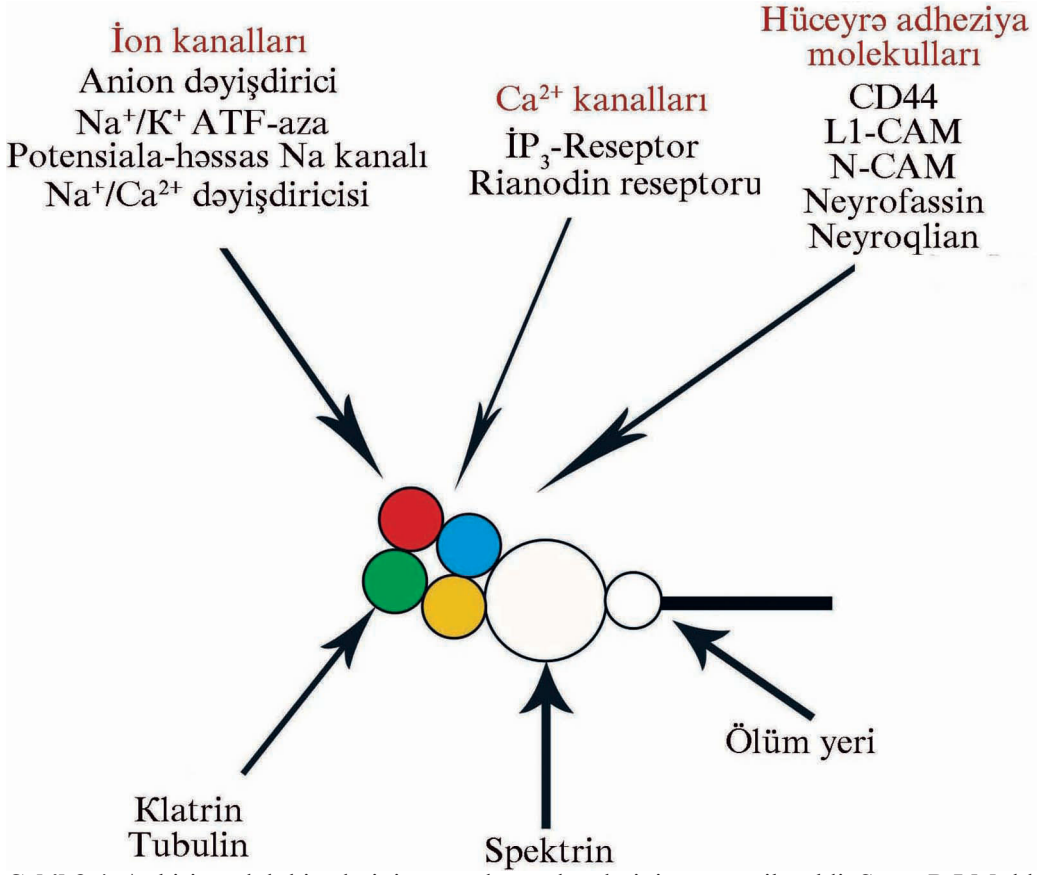


Şəkil 3.3. Ankirin zülalı hissələrinin sxematik şəkli.

- adi ankirinlər (*canonical ankyrins*);
- nəhəng ankirinlər (*gigant ankyrins*);
- kiçik ankirinlər (*small ankyrins*).

Adi ankirinlərin molekul çəkisi 190-270 kD arasında tərəddüd edir və demək olar ki, hüceyrə və toxumaların əksəriyyətində rast gəlinir. Adi ankirinlərin  $\text{NH}_2$  ucunda 4 yerə bölünmüş, hərəsində 6 ədəd təkrarlanan  $\alpha$ -spiraldan təşkil olunmuş və hüceyrə zarı ilə birləşən hissəsi, mərkəzində spektrinlə birləşən hissəsi və  $\text{COOH}$  ucunda tənzimləyici hissəsi vardır (şək. 3.3). Spektrinlə birləşən və tənzimləyici hissələr arasında "ölüm yeri" yerləşir. Belə yerlər proqramlaşmış ölümdə (apoptozda) iştirak edən Fas zülallarında və şiş nekrozu faktoru reseptorunda da vardır.

Adi ankirinlərin əlaqə yaratdığı



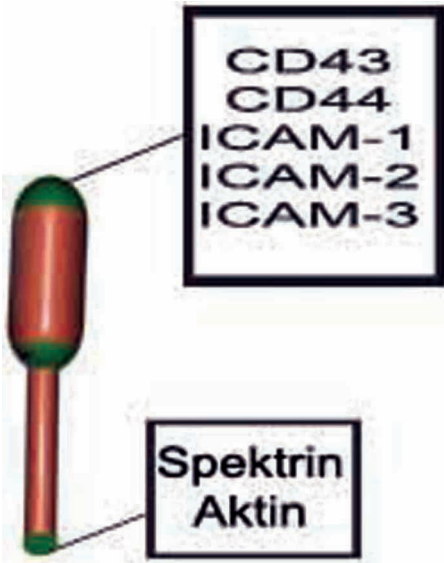
Şəkil 3.4. Ankirin zülalı hissələrinin və onların əlaqələrinin sxematik şəkli. Sxem P.J.Mohler, A.O.Gramolini və V.Benett məlumatları əsasında tərtib edilmişdir (J. of Cell Science, 2002, 115, p.1565-1566).

zülallar haqqında məlumat 3.4-cü şəkiləki sxemdə verilmişdir. Ankirin molekulları hüceyrə zarının tərkibində yerləşən müxtəlif ion kanalları, o cümlədən Ca<sup>2+</sup> kanalları, adheziya (yapışma) zülalları ilə yanaşı, kortikal sitoplazmanın tərkibindəki spektrin zülalı və sitozolda yerləşən tubulin və klattrin zülalları ilə birləşməyə məxsus xüsusi yerlərə malikdirlər (şək. 3.4).

Nəhəng ankirin zülallarının molekulyar çəkisi 270 kD-dan 480 kD arasında təbəddüd edir. Adi ankirinlərdən fərqli olaraq nəhəng ankirinlərin

spektrin birləşən hissəsilə "ölüm yeri" hissələri arasında müxtəlif sayda amin turşularının ardıcılığından təşkil olunmuş əlavə quyruq hissəsi olur. Nəhəng ankirin molekullarına sinir liflərinin müxtəlif hissələrində rast gəlinir.

Kiçik ankirinlərin molekulyar çəkisi 26 kD-la 120 kD arasında təbəddüd edir. Bu ankirinlərin tərkibində yuxarıda göstərilən ankirinlərin tərkib hissələrinin bir və ya bir neçəsinə təsadüf edilmir. Kiçik ankirinlər ancaq bəzi orqanelləri (endoplazmatik şəbəkə, lizosom, Holci kompleksi) əhatə edən



Şəkil 3.5. 4.1 zülalı hissələri və onların əlaqə yaratdığı zülallar.

zarların tərkibində rast gəlinir.

Ankirin-B zülalı ürək əzələ liflərinin T-borucuq/endoplazmatik şəbəkə komplekslərində yerləşən  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  dəyişdiriciləri,  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATF-azalar və inozitoltrifosfat reseptorları arasındakı əlaqələrin tənzimində iştirak edir. İnsanlarda ankirin-B zülalı genlərinin mutasiyası zamanı ürək fəaliyyətinin müxtəlif dərəcəli və istiqamətli pozğunluqları, bradikardiya, sinus aritmiyası, mədəciklərin fibrilyasiyası və taxikardiyası müşahidə olunur. Göstərilən əlamətlər əksərən irsi xarakter daşıyır və insanların gənc yaşlarında qəfləti ölümünə səbəb olurlar (P.J.Mohler et al, 2004).

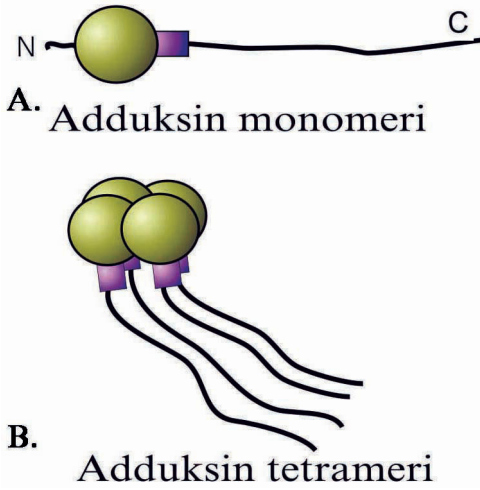
**4.1 zülalı** kortikal sitoplazmanın əsas tərkib hissələri olan spektrin və aktin zülallarını hüceyrə zarının lipid və zülal mənşəli törəmələri ilə birləşdirir. 4.1 zülalını erzin, radiksin və moezin (ERM) zülalları ilə eyni qrupa daxil edib hamısını birlikdə

**FERM zülalları** adlandırılırlar. Göstərilən zülalların hamısının  $\text{NH}_2$  uclarında qlobulyar quruluşlu başı,  $\alpha$ -spirallardan təşkil olunmuş uzun ara hissəsi və müsbət yüklü  $\text{COOH}$  ucu olan quyruq hissəsi vardır (şək. 3.5).

FERM zülallarının kortikal sitoplazma ilə sitozol arasında nisbi sərbəhd rolü oynadığı qeyd olunur. Onların bir hüceyrədə eyni vaxtda aktiv və qeyri-aktiv formalarına təsadüf edilir. Qeyri-aktiv formada FERM zülallarının quyruq və baş hissələri bir-biri ilə birləşdiyinə görə bükülmüş halda olurlar. Baş hissələri hüceyrə zarı tərkibində olan fosfolipidlərlə birləşdikdə, quyruq hissələrinə isə fosfat qrupu əlavə olunduqda FERM zülalları aktivləşərək şəkil 3.5-də göstərilmiş formasını alırlar. Aktivləşmiş FERM zülalların baş hissələri hüceyrə zarı fosfolipidləri və adheziya zülalları (CD43, CD44, ICAM 1, 2, 3) ilə, quyruq hissəsi isə aktin və spektrinlə əlaqəyə girirlər. Beləliklə də hüceyrə zarı elementləri ilə kortikal sitoplazma zülalları arasında molekulyar əlaqələr yaranır.

FERM zülalları mikrosovların və hüceyrə səthində təsadüf edilən müxtəlif ölçülü hündürlüklərin yaranmasında xüsusi rol oynayırlar (*bax sonraya*).

Kortikal sitoplazmada yerləşən zülallardan biri **adduksin** zülalıdır. Bu zülal, adından göründüyü kimi (*L.: adductio - yaxınlaşma*), kortikal sitoplazmanın təşkilində iştirak edən zülalları (spektrin, aktin) bir-birinə yaxınlaşdıraraq, onların arasında molekulyar əlaqələrin yaranmasını təmin edir.



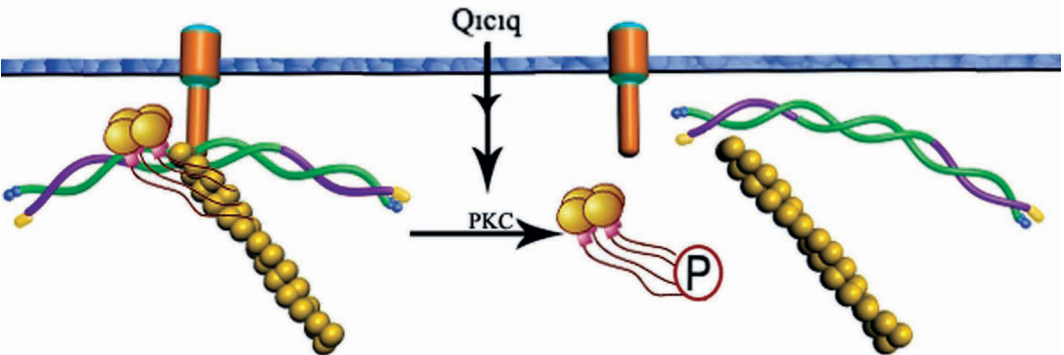
**Şəkil 3.6.** Adduksin zülalının monomerinin (A) və tetramerinin sxematik şəkli. V.Benett və A.J.Baines (2001).

İnsanda adduksin zülalının üç subvahidi ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) məlumdur. Bu subvahidlərin hər birinin  $\text{NH}_2$  ucunda qlobulyar quruluşa malik olan başı, boynu və  $\text{COOH}$  ucu ilə tamam olan quyruq hissəsi vardır (şək. 3.6 A). Subvahidlərin ancaq qlobulyar hissələri bir-biri ilə əlaqə yaradaraq adduksin dimerini, sonuncular isə birləşərək adduksin tetramerini əmələ gətirirlər (şək. 3.6 B). Adduksin zülalının spektrin və aktin zülalları ilə əla-

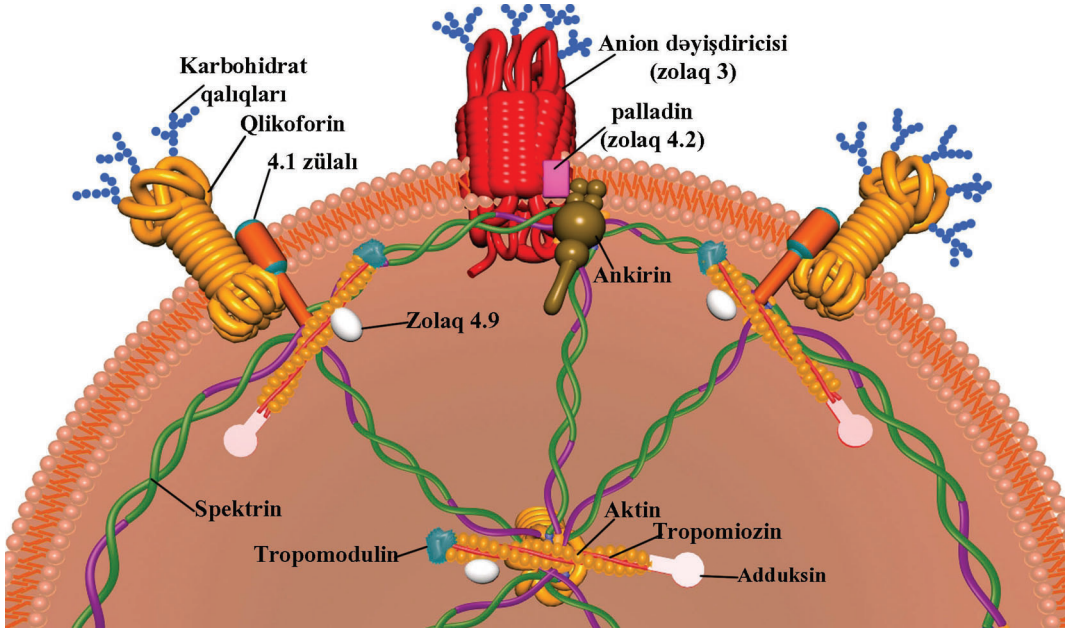
qə yaradan hissələri əsasən boyun və quyruq nahiyələrində yerləşirlər. Adduksin zülalı F aktin (*bax şək. 38*) zülalının müsbət ucu ilə təklikdə, ya da  $\beta$ -spektrinlə birlikdə birləşmə qabiliyyətinə malikdir. Sonuncu halda F aktin-spektrin-adduksin kompleksi yaranır. Adduksin zülalı adi halda F aktinin müsbət ucu ilə birləşərək onun polimerləşməsinin qarşısını almaqla yanaşı, sonuncunu spektrin zülalı ilə birləşmiş halda saxlayır. Bundan başqa, spektrin-aktin-adduksin kompleksi əsasən ankirin və 4.1 zülalları vasitəsilə hüceyrə zarı ilə əlaqə yaradır və onun tamliğinin təmin olunmasında iştirak edir.

**Aktin** zülalının formalaşması haqqında ətraflı məlumat sitoskelet elementlərinin (*səh. 84*) təsvirində qeyd olunacaqdır.

Kortikal sitoplazmanın təşkilində cəmi 14-16 qlobulyar aktindən təşkil olunan F-aktin filamentləri də iştirak edirlər. Onları membran əlaqəli qısa aktin filamentləri də adlandırırlar. Bu filamentlərin müsbət ucları, yuxarıda qeyd olunduğu kimi, adduksin mole-



**Şəkil 3.7.** Adduksin zülalının proteinkinaza C (PKC) vasitəsilə fosforlaşması zamanı spektrin-aktin-adduksin kompleksində baş verən dəyişikliklərin sxematik şəkli.



**Şəkil 3.8.** Eritrositlərin kortikal sitoplazma elementlərinin bir-biri və hüceyrə zarı elementləri ilə qarşılıqlı əlaqələrinin sxematik şəkli. Sxem X.Li və b. (1987); V.Bennett və A.J.Baines (2001) məlumatları əsasında tərtib edilmişdir.

kulu və bütün gedişi boyu **tropomiozin** molekulu ilə, mənfi ucu isə **tropomodulinlə** birləşmiş olur.

Hüceyrəyə bəzi xarici təsirlər zamanı adduksin zülalının PKC vasitəsilə fosforlaşması onun spektrin və aktin zülallarından aralanmasına səbəb olur (şək. 3.7). Bu zaman sərbəstləşmiş aktin və spektrin zülalları qəbul olunmuş qıcığa müvafiq cavabın verilməsi üçün hüceyrənin formasının dəyişməsində, bölünməsində, hərəkətinə və s. iştirak edirlər.

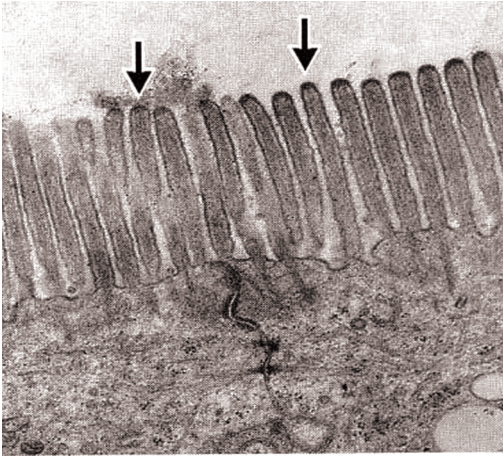
Kortikal sitoplazmanın təşkilində iştirak edən zülalların bir-biri və hüceyrə zarı molekulları ilə qarşılıqlı əlaqələri insan eritrositlərində və nazik bağırsaq epitelinin (enterositlər) apikal səthində yerləşən mikrosovlar da ətraflı tədqiq olunmuşdur.

Kortikal skeletin əsas tərkib hissəsi olan spektrin zülalının hüceyrə zərinə birləşməsində ankirin zülalı

mühüm rol oynayır. Belə ki, bu zülal spektrinlə *anion dəyişdiricisi (zolaq 3 zülal)* arasında rabitə yaradır (şəkil 3.8 yuxarı ortada). Ankirin zülalı ilə anion dəyişdiriciləri arasındakı əlaqələrin daha sıx olması *palladin (zolaq 4.2)* zülalı vasitəsilə təmin olunur. Göstərilənlərlə yanaşı, bitişmə nöqtəsi adlandırılan yerlərdə (şək. 3.8 aşağı ortada və hissəvi olaraq yuxarı yarıqlarda) F aktin filamenti, tropomiozin, tropomodulin və adduksin zülallarından təşkil olunmuş zülal kompleksini 5-dən 7-yə qədər spektrin zülalı ilə əlaqə saxlayır. Təsvir olunan aktin-spektrin toplusu 4.1 zülalının vasitəsilə qlifoforin zülalları ilə əlaqə yaradaraq hüceyrə zərinə təsbit olunurlar. Qeyd etmək lazımdır ki, filamentlər zolaq 4.9 zülalının köməkliyi ilə bir-birinə birləşərək aktin dəstələrini əmələ gətirirlər.

Beləliklə, eritrositləri əhatə edən

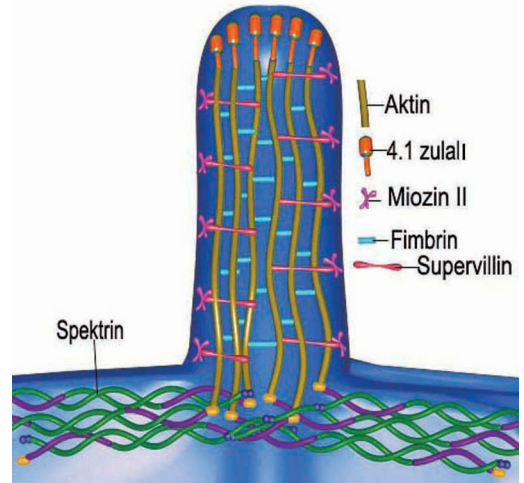




**Şəkil 3.9.** Enterositlərin apikal səthində yerləşən mikrovokların elektron-mikroskopik şəkli (Fred E. Hossler, 1987).

hüceyrə zarının altında onunla molekulyar əlaqə saxlayan, əsasən spektrin zülalından təşkil olunmuş elastik xüsusiyyətə malik tor yaranır. Bu torun fəaliyyəti nəticəsində eritrositlər özünə xas olan iki tərəfdən çökük disk şəklini saxlayır, ürək və arterial qan damarları daxilində olan yüksək hidrostatik təzyiğin təsirinə davam gətirir və kiçik diametrlı damarlardan keçən zaman formasını dəyişib yəni-dən əvvəlki şəklinə qayıda bilirlər.

Enterositlərin apikal səthində olan mikrovokların tədqiqi göstərmişdir ki, onların əsas kütləsi qısa aktin filamentlərindən təşkil olunmuşdur (şək. 3.9, 3.10). 3.10-cu şəkildəki sxemdən görüldüyü kimi, kortikal torun tərkibində olan spektrinlə əlaqə saxlayan aktin filamentləri mikrovokların zirvəsində 4.1 zülalının köməkliyi ilə hüceyrə zarı molekulalarıyla əlaqə saxlayırlar. Qonşu aktin filamentləri isə bir-biri ilə fimbrin zülalı vasitəsilə birləşirlər. Bundan başqa, aktin liflərinin birləşdirilməsində supervillin zülalları da iştirak edir. Supervillin



**Şəkil 3.10.** Enterositlərin apikal səthində yerləşən mikrovokların tərkibindəki kortikal sitoskelet elementlərinin qarşılıqlı əlaqələrinin sxematik şəkli.

zülalının hüceyrə zarına baxan ucunda (şək. 3.10) qeyri-əzələvi miozin II molekulu ilə, kortikal sitoplazmaya baxan hissəsində isə 3 ədəd F aktin filamenti ilə birləşməyə məxsus yerlər vardır. Bu üsulla formalaşmış F aktin dəstəsi hüceyrə zarı yaxınlığında yerləşən miozin II molekulunun fəaliyyəti nəticəsində mikrovokların hərəkətli olmasını təmin edir.

## ENDOPLAZMA

Adətən, endoplazmaya daxil olan elementlər haqqında məlumatlar orqanellərin təsviri ilə başlanır. Bizim fikrimizcə, bu məlumatları sitoskelet elementlərinin təsviri ilə başlamaq daha məqsəduyğundur. Birincisi ona görə ki, kortikal sitoskelet elementləri haqqında verilən məlumatlardan sonra sitoskelet haqqındakı məlumatların mənimsənilməsi xeyli asanlaşar. İkinci tərəfdən isə, endoplazmada yerləşən bütün strukturların sitoplazma daxilindəki vəziyyəti, onların hə-

rəkəti, istinadı və s. sitoskelet elementləri ilə birbaşa əlaqəlidir.

## SİTOSKELET

*Sitoskelet* termini bütün heyvani hüceyrələrin sitoplazmasında və nüvənin bəzi hissələrində yerləşən, müxtəlif ölçü və tərkibə malik olan filamentar quruluşlu zülalların əmələ gətirdiyi üçölçülü toru göstərmək üçün işlədilir. Tam orqanizmdə skeletin yerinə yetirdiyi vəzifələrə uyğun olaraq, hüceyrə sitoskelet elementlərinin köməkliyi ilə özünəməxsus formanı ala bilər, lazım gəldikdə bir saniyə ərzində onu dəyişə bilər, orqanellərin müəyyən qaydada yerləşməsinə təmin edir, üzərinə düşən mexaniki təsirləri müxtəlif istiqamətlərdə paylayaraq onların dağıdıcı qüvvəsini azaldır, bütövlükdə hüceyrənin özünün və ayrı-ayrı hissələrinin (orqanellərin, qovucuqların, xromosomların və s.) hərəkətini təmin edir.

Sitoskelet elementləri hüceyrələrin bölünməsində, onların səthlərində olan çıxıntılarının (pseudopodilərin, lamellapodilərin və s.) əmələ gəlməsində, ekzo- və endositoz proseslərində, hüceyrə metabolizmində və s. aktiv iştirak edirlər. Sitoskelet 70-80% suda təşkil olunmuş hüceyrələrin möhkəmliyini, sərtliyini və elastikliyini təmin edərək, onların deformasiyaya uğramalarının qarşısını alır.

Sitoskeletin tərkibinə nazik filame-

ntlər (aktin filamentləri, mikrofilamentlər), ara filamentlər və mikroborucuqlar daxildir.

## NAZİK FİLAMENTLƏR

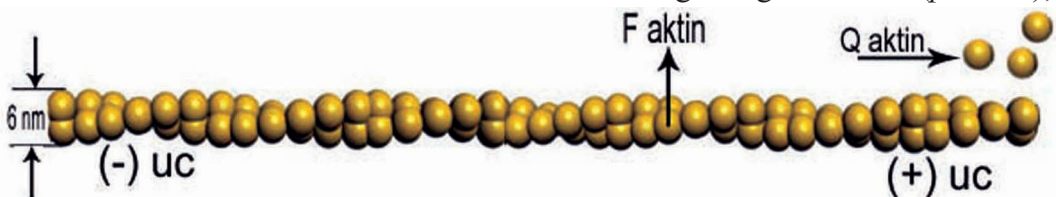
Nazik filamentlər tərkibcə **aktin** zülalından təşkil olunmuşdur.

Aktin zülalının və nazik filamentlərin üçölçülü fəza quruluşları keçən əsrin 90-cı illərində dəqiqləşdirilmişdir. Molekulyar çəkisi 43 kD olan aktin zülalı molekulları qlobulyar quruluşa malik olub, qısaca olaraq *Q aktin* adlanırlar. Əvvəllər bu zülalın ancaq əzələlərin yığılması ilə əlaqələndirilməsinə baxmayaraq, artıq məlumdur ki, bütün hüceyrələrin tərkibində olan zülalların 10-15%-i aktinin payına düşür.

Q aktin molekulları (monomerlər) bir-biri ilə birləşərək (polimerləşmə) spiralşəkilli fibrilyar aktini (F aktin) əmələ gətirirlər (şək. 3.11).

İki fibrilyar aktin zənciri bir-birinə dolaşaraq (hörük kimi) diametri 6-7 nm, uzunluğu bir neçə mikrometr (mkm) olan nazik filamentləri təşkil edirlər (şək. 3.11).

Aktin monomerləri bir-biri ilə birləşərkən tam ardıcılıq gözlənilməyindən mikrofilamentlərin bir ucunda mənfi yüklü ionlar (- uc), o biri ucunda isə müsbət yüklü ionlar (+ uc) üstünlük təşkil edirlər. Aktin filamentlərinin mənfi ucunu ox ucluğunu xatırlatdığına görə sivri (*pointed*),



Şəkil 3.11. Nazik filamentin struktur elementlərinin sxematik şəkli.

müsbət yüklü ucunu isə bığlı və ya tikanlı (*barbed*) uc da adlandırırlar. Müxtəlif növ hərəkətlər zamanı, bir qayda olaraq, aktin filamentlərinin bığlı (+) ucu miozin filamentlərinin mərkəzi hissəsinə doğru yerini dəyişir.

Təsvir olunan qütblülük sitoplazma daxilində yerdəyişmə üçün vacib olan (*bax sonraya*) filamentlərin polimerləşmə dərəcələrində də özünü göstərir. Belə ki, (+) uclarda polimerləşmənin sürəti (-) uclarla müqayisədə beş dəfə çox olur. Nazik filamentlərin formalaşdığı vaxtda polimerləşmə ilə yanaşı, depolimerləşmə prosesinin mümkünlüyü (yəni Q aktinin F aktindən aralanması) və bu proseslərin dönmə xarakter daşması hüceyrələrə aktin filamentlərinin uzunluğunu tam nəzarət altında saxlamaq imkanı verir. Eksperiment yolu ilə müəyyən edilmişdir ki, göbələk zəhərlərindən olan *sitoxolazin* (+) uc ilə birləşərək polimerləşmə, *folloidin* isə (-) ucla birləşərək depolimerləşmə proseslərini dayandırır.

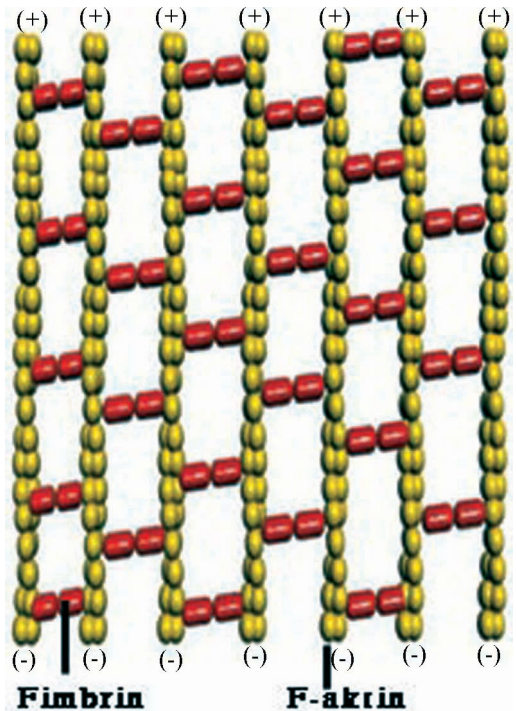
Sonuncudan istifadə edərək fluoressensiya (müxtəlif rəngli şüa buraxmaq) qabiliyyəti olan maddələri folloidinlə birləşdirib orqanizmə daxil etdikdən sonra lüminiscent mikroskopunda aktin filamentlərinin quruluşu və yerləşdiyi yerlər haqqında dəqiq məlumat əldə etmək olur.

Polimerləşmə prosesindəki cüzi dəyişiklik hüceyrələrin hərəkət, bölünmə, faqositoz və s. funksiyalarının pozulmasına səbəb olur.

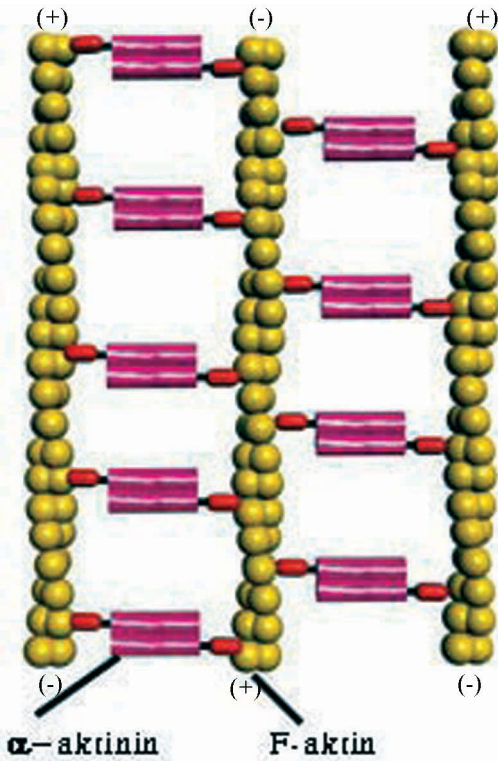
Aktin zülalının molekulları öz *izoelektrik nöqtəsi* göstəricisinə görə (zülalın tərkibində olan yüklərin cəminin sifirə bərabər olduğu pH) üç

qrupa bölünürlər:  $\alpha$ -,  $\beta$ - və  $\gamma$ -aktinlər. Bunlardan  $\alpha$ -aktin ancaq əzələ hüceyrələrində,  $\beta$ - və  $\gamma$ -aktinlər isə digər hüceyrə tiplərində aşkar edirlər. Aktin molekullarının quruluşundakı dəyişikliklərin çox cüzi olmasına baxmayaraq, xüsusi qrup aktinlə birləşən zülalların olması nəticəsində nazik filamentlər sitoplazmada bir-birindən fərqli işlər görən ixtisaslaşmış strukturların əmələ gəlmələrində iştirak edirlər.

Sitoplazmada aktin molekulları ilə birləşmək qabiliyyətinə malik, aktivlikləri  $Ca^{2+}$  və proteokinazalarla nizama salınan 50-dən çox zülal aşkar edilmişdir. Bunlar müxtəlif növ hərəkətlərin icrasında (*miozin*), Q aktin monomerlərinin polimerləşməsi (*profilin*) və depolimerləşməsində (*kofilin*), mikrofilamentlərin uclarının sabit vəziyyətdə saxlanılmasında (*fra-*



Şəkil 3.12. Paralel aktin dəstələri.



Şəkil 3.13. Yığılan aktin dəstələri.

*qtin*,  $\beta$ -aktinin), mikrofilamentdaxili spiralların pozulmasında (*helzolin*), mikrofilamentlərin bir-biri ilə və sitoplazmada yerləşən digər strukturlarla molekulyar əlaqə yaratmasında (*villin*, *filamin*,  $\alpha$ -aktinin, *spektrin*, *ankirin*, *vinkulin*, *talin* və s.) iştirak edirlər.

Mikrofilamentlər və onlarla birləşmək qabiliyyətinə malik zülallar birlikdə müxtəlif funksiyalar yerinə yetirən dəstə və tor şəkilli strukturlar əmələ gətirirlər. Onları bəzən, müvafiq olaraq *aktin dəstələri* və *aktin toru* adlandırırlar.

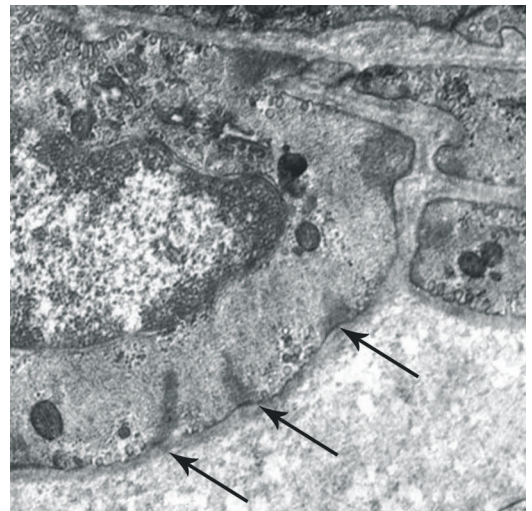
**Aktin dəstələrində** mikrofilamentlər bir-birinə paralel olmaqla yanaşı, aktin torları ilə müqayisədə sıx yerləşirlər.

Aktin dəstələrində bir-birinə paralel yerləşmiş aktin lifləri yerləşmə qaydasından və onları birləşdirən zülalın növündən asılı olaraq paralel

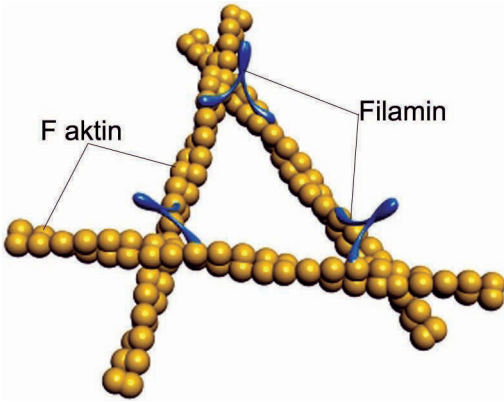
və yığılan (*contractile bundle*) dəstələr əmələ gətirirlər (şək. 3.12, 3.13). *Paralel dəstələrdə* aktin filamentlərinin hamısının müsbət ucları eyni istiqamətdə yerləşərək hüceyrə zarına baxır (şək. 3.12). Bundan başqa, filamentləri bir-biri ilə yapışdıran **fimbrin** zülalı kiçik ölçüyə malik olduğundan filamentlər bir-birinə çox sıx yerləşirlər.

*Yığılan dəstələrin* paralel dəstələrdən iki fərqi vardır: birincisi - qonşu filamentlərin qütblərinin əks istiqamətdə yerləşməsi; ikincisi isə - filamentləri yapışdıran  $\alpha$ -aktinin zülalının nisbətən böyük ölçüyə malik olmasına görə filamentlərin bir-birindən aralı yerləşməsidir (şək. 3.13). Bu isə qonşu filamentlərin arasında miozin zülalının yerləşməsinə imkan yaradır (*bax sonraya*). Yığılan aktin dəstələri həm eninəəzəliyə, həm də sayə əzələ hüceyrələrində geniş yayılmışdır. Axırıncılarda yığılan aktin dəstələri  $\alpha$ -aktininlə zəngin olan tünd cisimciklərdən başlayırlar (şək. 3.14).

**Aktin torunu** əmələ gətirən filame-



Şəkil 3.14. Sayə əzələ hüceyrələrinin tünd cisimciklərindən nazik filamentlərin başlanması (ox ilə göstərilib).



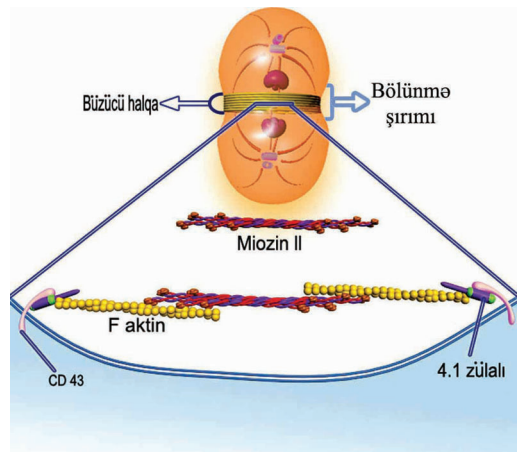
Şəkil 3.15. Aktin filament toru.

ntlər bir-biri ilə müxtəlif bucaq altında çarpazlaşmaqla yanaşı, həm də bir-birindən aralı yerləşirlər. Eyni və müxtəlif səthlərdə yerləşən aktin filamentları çarpazlaşdıqları nahiyələrdə bir-biri ilə **filamin** zülalının vasitəsilə birləşərək üçölçülü fəza quruluşuna malik tor əmələ gətirirlər (*bax sonraya*). Filamin zülalı V-şəkilli formaya malik olub, iki subvahiddən təşkil olunmuşdur (şək. 3.15). Hər bir subvahidin bir ucu digər subvahidin müvafiq ucuna, sərbəst ucu isə qonşu aktin filamentlarının çarpazlaşdığı yerlərin yaxınlığına birləşir.

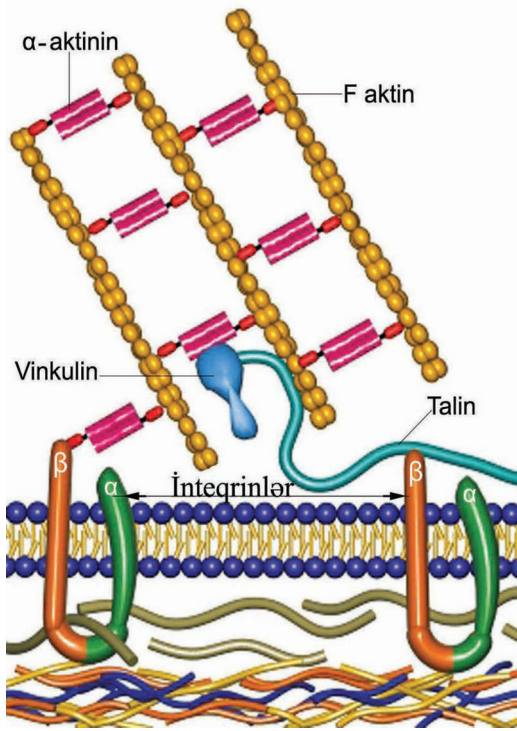
Qeyd etmək lazımdır ki, yuxarıda qısaca olaraq təsvir olunan aktin dəstələrində və aktin torunda olan törəmələrin iştirakı ilə bilavasitə hüceyrə zarıyla əlaqədə olan bir çox strukturlar: büzücü (*contractile*) halqa, gərilmə lifləri, hüceyrə səthində təsadüf edilən müxtəlif şəkilli qısa çıxıntılar, filopodilər, psevdopodilər, lamellapodilər və s. əmələ gəlirlər.

**Büzücü halqa** - mitoz prosesi zamanı iki yerə bölünən hüceyrənin ekvator xətti boyu aktin filamentlarının və onlara birləşən zülalların toplanmasından əmələ gəlir (şək. 3.16).

Büzücü halqa daxilində göstərilən törəmələrin bir-biri ilə əmələ gətirdiyi əlaqə formaları yığılan dəstələrə (*bax yuxarıya*) uyğundur. Belə ki, qütbləri əks istiqamətə çevrilmiş, bir-birinə paralel olan aktin filamentları arasında 15-20 molekul miozin II zülalından əmələ gəlmiş bipolyar (hər iki ucunda miozin II molekullarının baş hissələri yerləşən) yoğun filament yerləşir. Sitoplazmaya  $Ca^{2+}$  daxil olduqda ekvator nahiyəsində, sayə əzələ hüceyrələrində olduğu kimi, filamentların sürüşməsi nəticəsində yuxarıda göstərilən aktin filamentları bir-birinə yaxınlaşır. Aktin filamentlarının müsbət ucları ekvator xətti boyunca hüceyrə zarı daxilində yerləşən CD43 inteqral zülalına birləşdiyindən (4.1 zülalı vasitəsilə) filamentların sürüşməsi zamanı hüceyrə zarının bir-birindən aralı yerləşmiş nöqtələri yaxınlaşmaqla bərabər, bir qədər sitoplazmaya doğru dartılırlar. Bu zaman bütün ekvator boyu hüceyrə zarı üzərində **bölünmə şırımı** əmələ gəlir.



Şəkil 3.16. Mitoz zamanı aktin liflərinin yığılan dəstələri və miozin II-nin iştirakı ilə yaranan büzücü halqa elementlərinin sxematik şəkli. İzahı mətdə verilmişdir.



**Şəkil 3.17.** Adheziya nöqtəsində görünmə liflərinin hüceyrə zarı və hüceyrəarası maddə elementləri ilə molekulyar əlaqələri. İzahı mətnədə verilmişdir.

Sonra isə şırım dərinləşərək qız hüceyrələrin bir-birindən aralanması ilə nəticələnir. Göstərilən prosesin gedişi boyu aktin filamentlərinin sayının azalması nəticəsində büzücü halqanın diametri yavaş-yavaş kiçildiyindən qız hüceyrələrin bir-birindən ayrılması mümkün olur.

**Gərilmə lifləri** (*stress fibers*) - yığılan dəstə (*bax yuxarıya*) prinsipi ilə formalaşmış, nisbətən yoğun aktin filamentləri dəstəsidir. Gərilmə liflərinin xarakter xüsusiyyəti hüceyrə zarı tərkibində yerləşən və hüceyrənin xarici və daxili strukturlarını birləşdirən *integrin zülalları* ilə əlaqədə olmalarıdır. Bu əlaqələr integrin zülallarının hüceyrətrafı makromolekullarla (fibronektin, vibronektin, kollagen

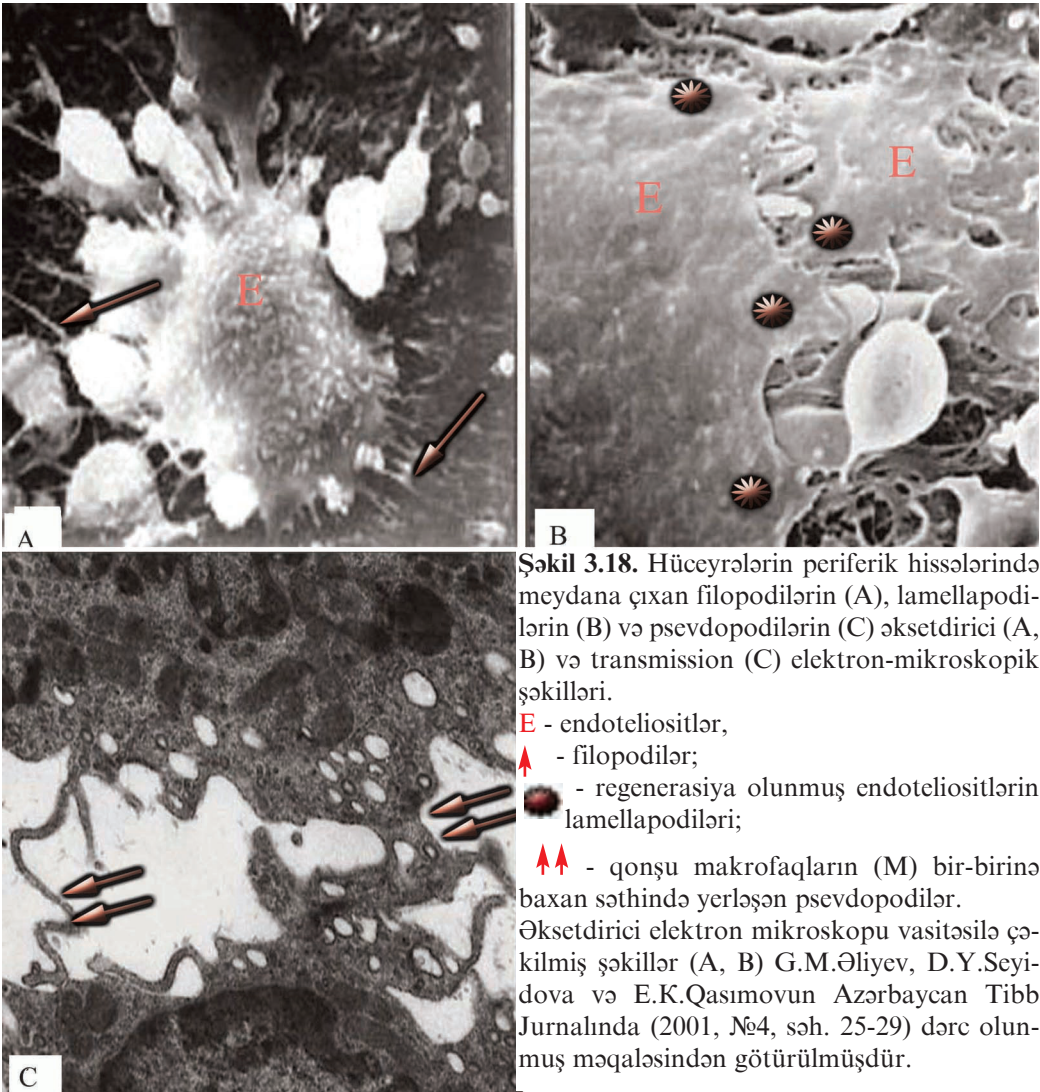
lifləri) əmələ gətirdiyi nöqtəvi (fokal) adheziv əlaqələrin olduğu yerlərdə rast gəlinir.

Integrin zülallarının sitoplazmaya baxan ucları aktin filamentlərinin  $\alpha$ -aktinin zülalı vasitəsilə birləşib əmələ gətirdiyi yığılan dəstələr ilə (*bax yuxarıya*) molekulyar əlaqələr yaradırlar (şək. 3.17). Integrin molekulunun  $\beta$ -subvahidi həm talin, həm də  $\alpha$ -aktinin zülalları ilə, vinkulin zülalı isə bir tərəfdən  $\alpha$ -aktinin, digər tərəfdən isə talin zülalı ilə birləşir. Bundan başqa, talin zülalı vinkulin zülalının köməkliyi ilə aktin filamentlərinin özləri ilə də əlaqə yaradır. Beləliklə, hüceyrə zarında yerləşmiş integrin zülallarının iştirakı ilə hüceyrəarası maddədə yerləşən strukturlarla sitoskelet elementləri arasında fasiləsiz molekulyar əlaqə yaranır. Təsvir edilən görünmə lifləri hüceyrələri onları əhatə edən törəmələrə birləşdirərək, sanki lövbərdə saxlayır və görünmə qüvvələrinin toplanaraq hüceyrə tərəfə yönəldilməsinə şərait yaradırlar.

**Filopodilər** - hüceyrə səthində meydana çıxan tikanşəkilli qısa çıxıntılar olub, hüceyrə zarı ilə əhatə olunmuş aktin dəstəsindən ibarətdirlər (şək. 3.18 A).

**Lamellapodilər** - hüceyrələrin müəyyən bir hissəsindən başlayan enli və yastılaşmış səfhəşəkilli çıxıntı olub, özəyini torşəkilli aktin filamentləri (*bax yuxarıya*) təşkil edir (şək. 3.18 B).

**Pseudopodilər** - (*hərfi mənası: yalançı hüdürlük*) - faqositoz prosesində və hüceyrələrin müəyyən səth üzərində amöbvari hərəkətlərində iştirak edirlər (şək. 3.18 C). Hüceyrə səthindən lamellapodilərlə müqayisədə nazik əsasla başlayır, özəyini isə aktin fi-



**Şəkil 3.18.** Hüceyrələrin periferik hissələrində meydana çıxan filopodilərin (A), lamellapodilərin (B) və psevdopodilərin (C) əksedirici (A, B) və transmission (C) elektron-mikroskopik şəkilləri.

E - endoteliositlər,

↑ - filopodilər;

● - regenerasiya olunmuş endoteliositlərin lamellapodiləri;

↑↑ - qonşu makrofaqların (M) bir-birinə baxan səthində yerləşən psevdopodilər.

Əksedirici elektron mikroskopu vasitəsilə çəkilmiş şəkillər (A, B) G.M.Əliyev, D.Y.Seyidova və E.K.Qasimovun Azərbaycan Tibb Jurnalında (2001, №4, səh. 25-29) dərc olunmuş məqaləsindən götürülmüşdür.

lamentləri və onlarla birləşən zülalların əmələ gətirdiyi üçölçülü tor təşkil edir.

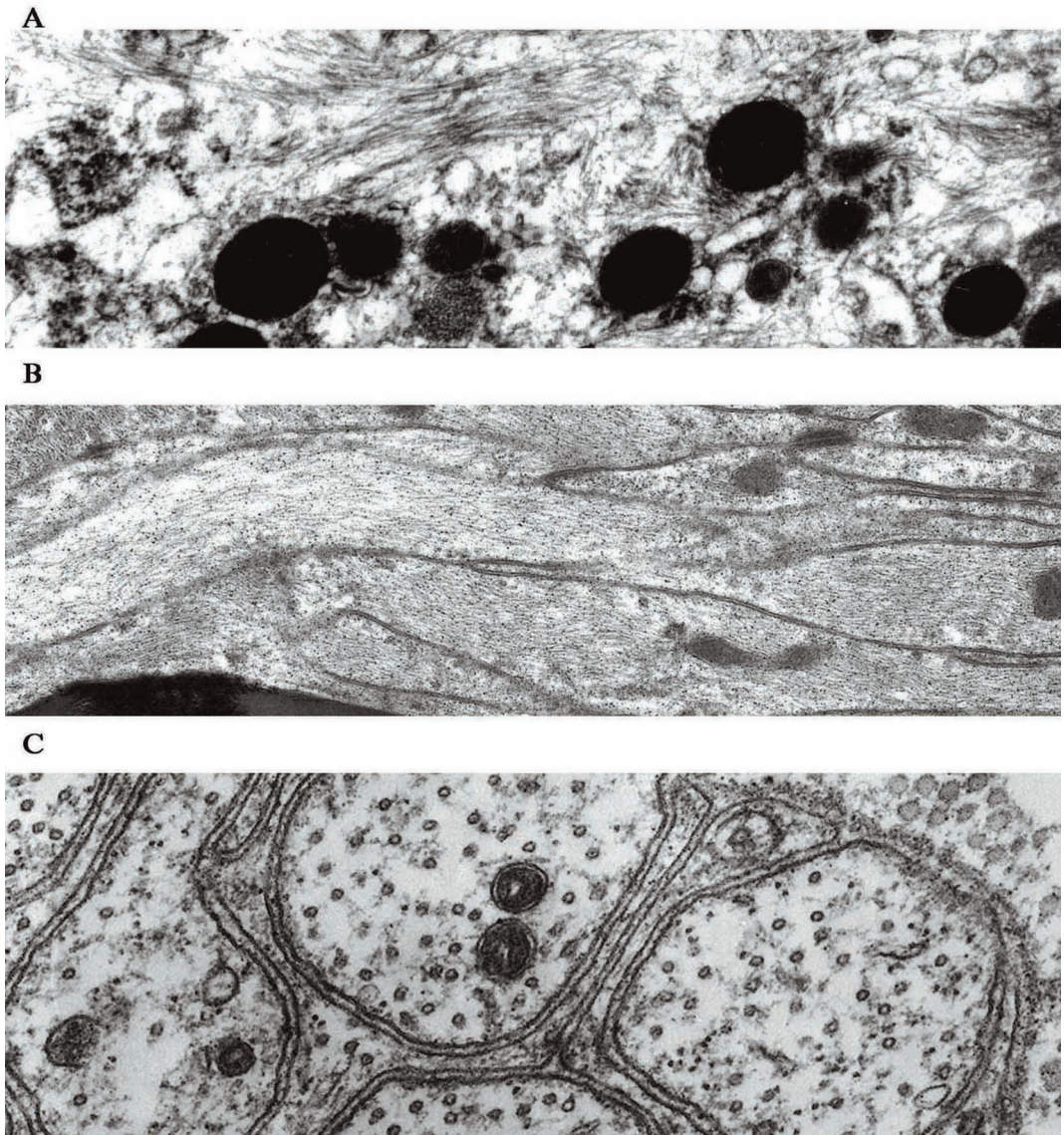
Filo-, lamella- və psevdopodilərin əmələ gəlməsi və onların ölçülərinin artıb-azalması aktin filamentlərinin uzunluğunun artması (polimerləşməsi) və azalması (depolimerləşməsi) ilə əlaqələndirilir.

## ARA FİLAMENTLƏR

Ara filamentlər müəyyən hüceyrə tipi üçün xarakter olan ixtisaslaşmış zülallara aiddirlər. Köndələn

ölçülərinin nazik (6-7 nm) və yoğun (15-16 nm) filamentlərlə müqayisədə orta vəziyyətdə (10-11 nm) olduğunu nəzərə alaraq, onları *ara filamentlər* adlandırırlar (şək. 3.19).

Digər sitoskelet strukturlarından fərqli olaraq, ara filamentlər hüceyrələrin hərəkəti fəaliyyətində iştirak etmirlər. Ancaq onlar hüceyrə və toxumaların möhkəmliklərinin təmin olunmasında, sitoplazmada və nüvə örtüyündə müəyyən həddə daxilində deformasiyaya uğraya bilən üçölçülü



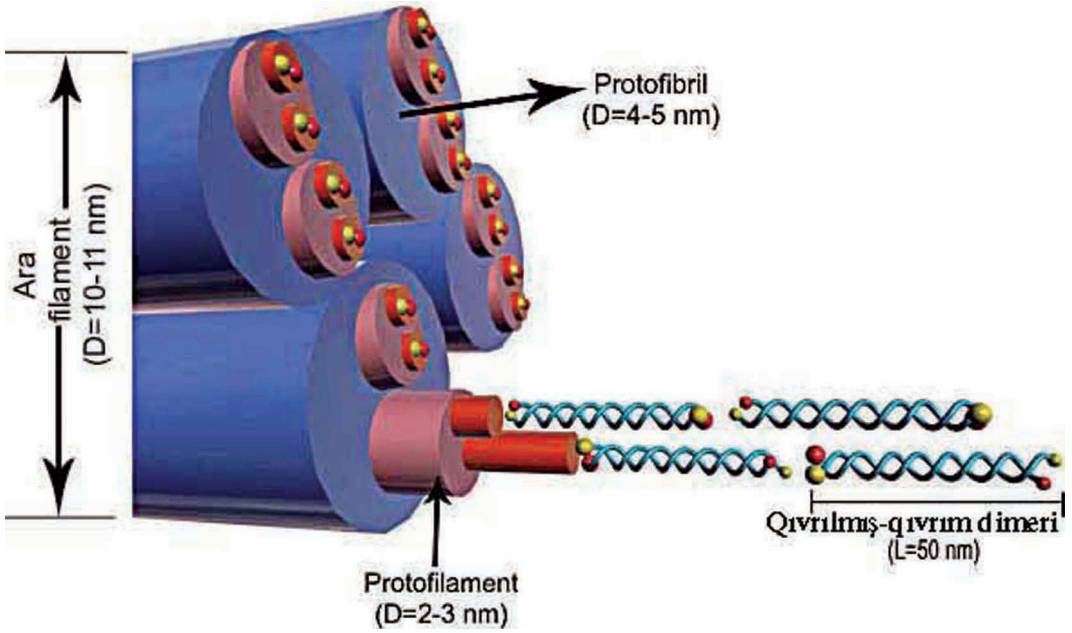
**Şəkil 3.19.** Müxtəlif növ ara filamentlərin transmission elektron-mikroskopik şəkilləri.

A - tör vəzi epitelində keratin zülalından təşkil olunmuş ara filament dəstəsi (elektronqramın nəşrinə kafedramızın professoru İ.Ə.Həsənov icazə vermişdir); B - görmə siniri lifli astrositlərinin çıxıntıları daxilində qliyanın turş fibrilyar zülalından təşkil olunmuş ara filamentlər (elektronqramın nəşrinə t.e.n. M.T.Orucov icazə vermişdir); C - mielinsiz sinir liflərinin aksonları tərkibində neyrofilamentlərdən təşkil olunmuş ara filamentlər.

karkasın yaranmasında, mitoz zamanı baş verən dəyişikliklərin təminatında və s. xüsusi əhəmiyyətə malikdirlər. Təsədüfi deyildir ki, ara filamentlərin sintezi zamanı baş verən cüzi mutasion dəyişikliklər hüceyrə və to-

xumalarda struktur pozğunluqlarına səbəb olur. Ara filamentlər haqqında məlumat əsasən keçən əsrin 80-ci illərində toplanmağa başlanmış və indiyədək 50-dən çox genlə kodlanmış 6 ara filament zülalı (keratin, desmin,





**Şəkil 3.20.** Ara filamentlərin formalaşmasının sxematik şəkli. Sxem E.Fuchs və D.W.Cleveland məlumatları əsasında tərtib edilmişdir. İzahı mətnə verilmişdir.

vimentin, qlıyanın turş fibrilyar zülalı, neyrofilamentlər, nüvə laminləri) tapılmışdır (cədvəl 3.1).

Ara filamentlərin təşkilində iştirak edən hər bir polipeptid zəncirinin (monomerin) amin qrupu daşıyan **baş**,  $\alpha$ -spiraldan təşkil olunmuş **mil** və karboksil qrupu daşıyan **quyruq** hissələri vardır. Ara filament zülalları arasında qohumluq əlaqələrinin əsas göstəricisi sabit quruluşa malik milin olmasıdır.

Baş və quyruq hissələrində quruluş və ölçü cəhətcə fərqlərin olması müxtəlif zülal formalarının meydana çıxmasına səbəb olur (cədvəl 3.1). Bu xüsusiyyət ara filament zülallarını sabit quruluşa malik aktin və tubulin zülallarından fərqləndirir.

Ara filamentlərin formalaşması haqqında məlumat *keratin zülallarının* misalında nəzərdən keçiriləcəkdir. Bu zülalın (monomerin)  $\alpha$ -spiraldan

təşkil olunmuş mili ilə digər monomerin müvafiq hissəsi bir-birlərinin ətrafında spiral şəkildə dolanaraq əvvəllər superspiral, indi isə qıvrımlı-qıvrım (*coiled-coil*) adlandırılan dimeri əmələ gətirirlər. İki dimer yan-yana, lakin baş-ayaq (antiparalel) birləşərək heterotetrameri əmələ gətirir (şək. 3.20).

Tetramerlərin baş-başa birləşməsi nəticəsində diametri 2-3 nm olan protofilament əmələ gəlir. İki protofilamentin yan-yana birləşməsindən 4-5 nm diametrində protofibril, dörd ədəd protofibrillərin birləşməsindən isə diametri 10-11 nm olan ara filament əmələ gəlir (şək. 3.20).

Tetramerlərin formalaşdığı vaxt onların hər bir ucunda eyni tərkibli baş və quyruq hissələrinin olması müvafiq hissələr arasında yüklər tarazlığı yaratdığından ara filamentlərin bütün formalarında müsbət və

Cədvəl 3.1 Ara filament zülalları.

Zülalın		Genlərin sayı	Molekulyar çəkisi (kD)	Ekspressiya olduğu yer	Vəzifəsi
Tipi	Növü				
I.	Turş keratin	>15	40-65	Epitel hüceyrələri	Hüceyrələrin lay (qat) şəklində yerləşməsində və sitoskelet elementlərinin zərbəyə davamlılığının təmin olunmasında iştirak edirlər.
II.	Qələvi keratin	>15	51-68	Epitel hüceyrələri	Hüceyrələrin lay (qat) şəklində yerləşməsində və sitoskelet elementlərinin zərbəyə davamlılığının təmin olunmasında iştirak edirlər.
III.	Vimentin	1	54	Mezenxim mənşəli hüceyrələr (fibroblastlar, leykositlər, endotel hüceyrələri)	Nüvə örtüyünü əhatə edir və nüvə dəliyi kompleksinin sitoplazmaya baxan hissəsi ilə əlaqə saxlayır.
	Desmin	1	53	Əzələ hüceyrələri	Eninəzolaqlı əzələlərdə mikrofilamentləri Z-xətlərinə birləşdirir. Səya əzələ hüceyrələrində tünd cisimciklərin əmələ gəlməsində iştirak edir.
	Qliyanın turş fibrilyar zülalı	1	50	Qliya hüceyrələri	Qliya hüceyrələrinin istinadını təşkil edirlər.
	Periferin	111	57	Periferik neyronlar	
IV.	Neyrofilamentlər:	1	67	Neyronlar	Akson və dendritlərin sitoskeletini əmələ gətirir, sitoplazmanın gel vəziyyətinə düşməsində iştirak edir, çarpaz əlaqələr yaradaraq güclü zərbələrə davamlılığı təmin edirlər.
	NF-L (yüngül)	1	150	Neyronlar	
	NF-M (orta)	1	200	Neyronlar	
	NF-N (ağır)	1	55	Embrional neyronlar	
	$\alpha$ -interneksin				
V.	Nüvə laminləri	4	62	Bitki və heyvan hüceyrələrinin nüvələri	Nüvə örtüyünün təşkili və ona nəzarətdə, periferik xromatinin formalaşmasında iştirak edirlər.
	A		69		
	B		72		
	C				
VI.	Nestin	1	230	Embrional sinir, əzələ və digər hüceyrələr	Göstərilən hüceyrələrin istinadını təşkil edir.

mənfi uclara təsadüf edilir. Digər tərəfdən - sitozolda sərbəst ara filament monomerlərinin olması ara filamentlərin aktin filamentləri və mikroborucuqlara nisbətən daha sabit struktura malik olduqlarını göstərir. Ara filament elementlərinin birləşib və ya ayrılmaları xüsusi kinazaların köməklili ilə gedən fosforlaşma prosesləri ilə əlaqədardır. Misal olaraq mitoz zamanı laminlərin fosforlaşması

nəticəsində nüvə örtüyünün tamlığının pozulmasını göstərmək olar.

Cədvəl 3.1-dən görüldüyü kimi, keratin zülalları turş və qələvi olmaqla, iki qrupa bölünür. Epitel hüceyrələrinin hər tipində bir ədəd I tip, bir ədəd isə II tip keratin sintez olunur. Sonra onlar bir-biri ilə birləşərək (*kopolimerləşmə*) filamentləri əmələ gətirirlər. I və II tip keratinin həm sərt (tükdə, dırnaqda, buynuzda), həm də

yumşaq (digər orqanlarda) formaları mövcuddur. Keratin zülalı haqqında ki məlumatlar içərisində maraqlı doğurandan biri də odur ki, müəyyən mənbədən inkişaf etmiş ayrı-ayrı hüceyrə tipləri ancaq özlərinə məxsus keratin zülalı sintez edirlər. Məlumdur ki, dərinin epidermis qatında olan bütün keratinositlər bazal qatda yerləşən eyni tip hüceyrələrdən törəyirlər. Buna baxmayaraq, bazal qatda yerləşən keratinositlər V və XIV tip keratin ekspressiya etdiyi halda, buynuz qatda olan keratinositlər I və X tip keratin zülalı sintez edirlər. Yəni, mənbəyi eyni olan hüceyrə epidermisin bir qatından o birinə keçən zaman yeni şərait və vəziyyətə uyğun zülal forması sintez etməyə başlayır.

Ara filamentlərin sitozolda paylanması nəzərə çarpan xüsusiyyət nüvənin ətrafında əmələ gətirdikləri dairəvi torun hüceyrə zarına qədər davam etməsidir. Onlar hüceyrə zarı ilə bərabər digər sitoskelet elementləri ilə də xüsusi qrup zülalların vasitəsilə birləşərək üçölçülü tor əmələ gətirir və beləliklə, hüceyrənin daxili struktur özəyini formalaşdırırlar. **Ara filamentlərlə birləşən zülallara** filaqrin, sinemin, emerinin, plakinlər, lamin-birləşən zülallar aiddir.

**Filaqrin** zülalı keratin filamentlərini bir-birinə birləşdirərək keratin dəstələrini əmələ gətirir.

**Sinemin** zülalı (190 kD) desmin ara filamentlərindən hüceyrədaxili torun əmələ gəlməsində iştirak edir.

Plakinlər arasında ən çox yayılanı desmoplakin və plektin zülallarıdır.

**Desmoplakin** zülalının köməkliyi ilə desmosomal yastıqlar və keratin filamentləri bir-birinə birləşirlər.

**Plektin** zülalı göstərilən zülallar içərisində ən böyük ölçüyə (500 kD) malik olub, sitozolda, nöqtəvi (fokal) əlaqələrdə və yarım-desmosomlarda ara filamentlərlə aktin filamentləri, mikroböruçüqlər və spektrin zülalları arasında əlaqə yaradır.

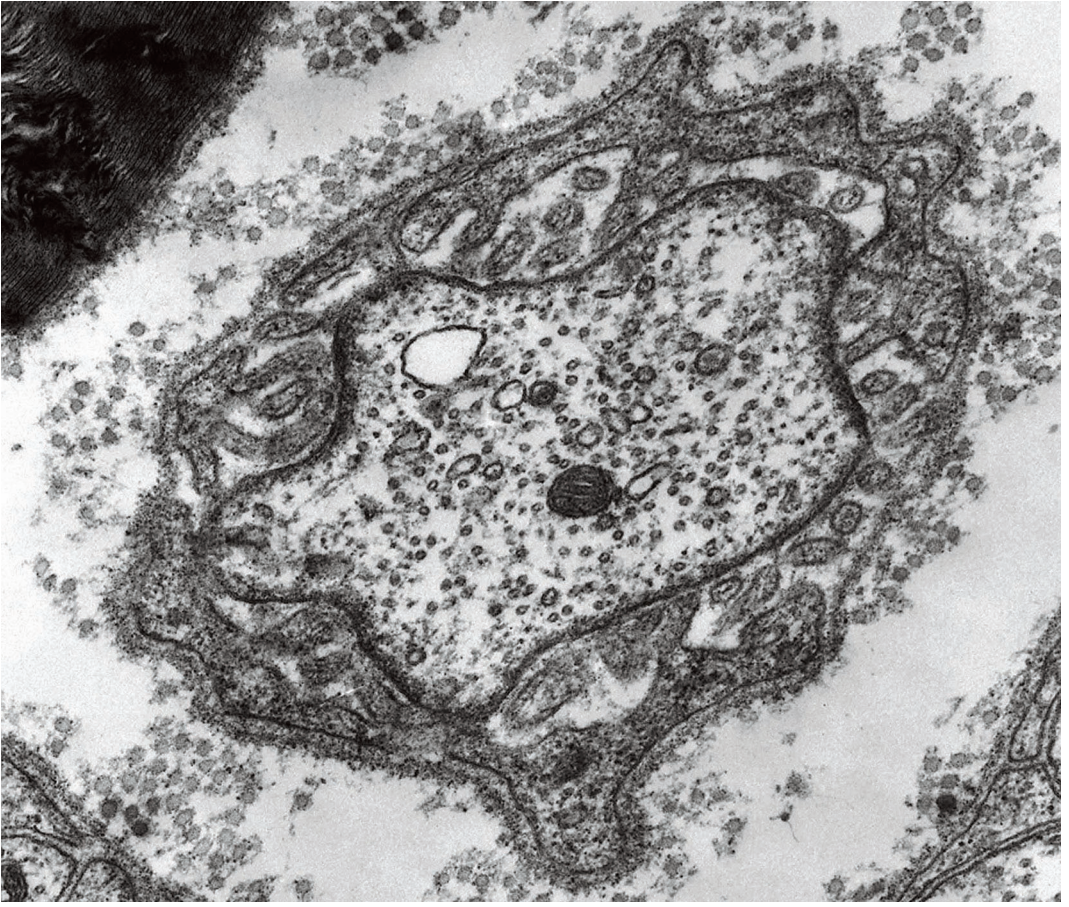
**Lamin-birləşən zülallar** - nüvə örtüyünü laminlərlə birləşdirirlər. **Emerin** zülalı isə nüvə örtüyünün daxili qatının tərkibində yerləşir.

Ətraf mühətdən hüceyrəyə edilən təzyiqlə əlaqəli ara filamentlərlə desmosomlar vasitəsilə qonşu hüceyrələrə, yarım-desmosomlar vasitəsilə isə hüceyrəarası törəmələrə ötürülür və nəticədə orqanizmin müəyyən hissəsində mexaniki sabitliyin yaranması təmin olunur.

İmmunhistokimyəvi metodların tətbiqi ara filamentlərin tiplərinin müəyyən edilməsində, mənşəyi məlum olmayan bədxassəli şişlərin diaqnostikasında və müvafiq olaraq müalicə taktikasının seçilməsində mühüm əhəmiyyət kəsb edir.

## MİKROBORUCUQLAR

Hüceyrələrin müəyyən formaya malik olmasının, möhkəmliyinin, bölünmə qabiliyyətinin, qovucucu və orqanellərin hüceyrədaxili hərəkətinin, qamçı və kirpiklərin fəaliyyətlərinin təmin olunması üçün vacib olan törəmələrdən biri mikroböruçüqlərdir (şək. 3.19 C və 3.21).



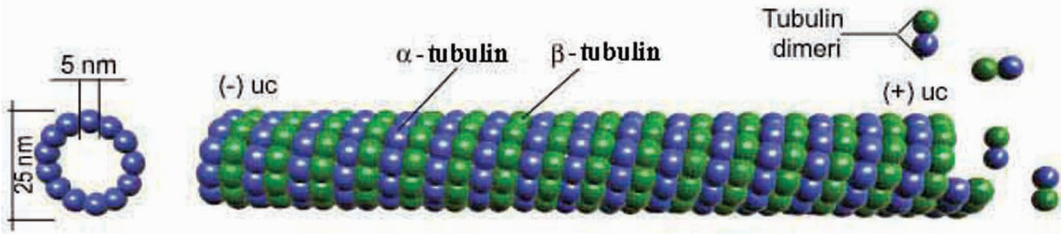
**Şəkil 3.21.** Mielinli sinir lifinin Ranvye buğumu nahiyəsində köndələn kəsiyinin elektron-mikroskopik şəkli. Bazal səthə ilə ətraf törəmələrdən ayrılmış lemmitlərin periferik hissələri ilə əhatə olunmuş aksonun daxilində mikroborucuqların, neyrofilamentlərin, dənəsiz endoplazmatik şəbəkə borucuqlarının və mitoxondrilərin kəsikləri görünür.

Onlar sitoskelet elementləri içərisində ən böyük diametrə (24-25 nm) malik olan, uzunluğu 20 mkm-ə qədər, gedişinə görə şüa şəkilli - düz, fiziki xassəsinə görə sərt, kimyəvi tərkibə ancaq tubulin zülalından təşkil olunmuş içərisi boş silindrəbənzər polimerlərdir. Silindrin divarının qalınlığı 5 nm, boşluğunun diametri isə 14-15 nm-dir (şək. 3.22).

*Tubulin zülalı* demək olar ki, 90% eyni kimyəvi tərkibə malik, 55 kD molekulyar çəkili qlöbulyar subvahidlərdən ( $\alpha$ -tubulin və  $\beta$ -tubulin)

təşkil olunmuş dimerdir. Hər bir tubulin dimerinin uzunluğu 7-8 nm, monomerlərin hər birinin diametri isə 5 nm-ə bərabər olur. Mikroborucuqların divarının qalınlığı ilə tubulin monomerlərinin diametrinin eyni olması bir daha sübut edir ki, onların divarının təşkilində tubulin dimerindən başqa digər strukturlar bilavasitə iştirak etmirlər.

Tubulin dimerləri maqnezium ( $Mg^{2+}$ ) və QTF-in iştirakıyla baş-ayaq prinsipi ilə polimerləşərək tubulin protofilamentlərini, onlar isə boyla-



Şəkil 3.22. Mikroborucuğun tubulin zülalından formalaşması və onun bəzi morfo-funksional xarakteristikası. İzahı mətdə verilmişdir.

ma istiqamətində çevrə üzrə (müəyyən bucaq altında) bir-biri ilə birləşərək silindrşəkilli mikroborucuqları əmələ gətirirlər.

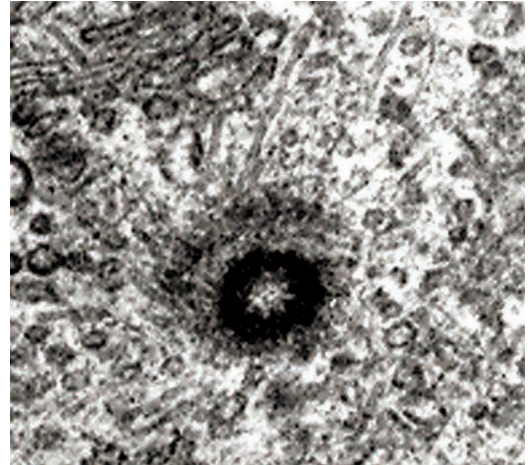
Mikroborucuqların bütün gedişi boyu tubulin dimerləri eyni istiqamətdə yerləşdiyindən birincilərin başlanğıc dəliyi ancaq  $\alpha$ -tubulin monomeri, qurtaracaq dəliyi isə  $\beta$ -tubulin monomeri ilə əhatə olunur. Buna görə də mikroborucuqları qütblü polimerlərə aid edirlər. Başlanğıc uc *mənfi*, qurtaracaq uc isə *müsbət uc* adlanır. Mikroborucuqlar sitozolda yerləşən ən qeyri-sabit törəmələrdən biridir. Uzunluqlarının artıb-azalması ilə yanaşı, onlar tamamilə ayrılıb yəni-dən bərpa olmaq qabiliyyətində də malikdirlər. Mikroborucuqların  $\beta$ -tubulinlə əhatə olunan müsbət ucları mənfi uclarına nisbətən daha sürətlə uzanırlar.

Son zamanlara qədər tubulin dimerlərinin polimerləşmə prosesinin sentriol, bazal cisimcik və xromosomların sentromer hissələrini özündə birləşdirən mikroborucuq təşkilatçısı mərkəzinin iştirakı ilə həyata keçirilirdi. Ancaq dəqiqləşdirilmişdir ki, mikroborucuqlarla sentriollar arasında heç bir üzvi əlaqə yoxdur. Bu fikir bir də onunla təsdiq olu-

nur ki, bitki hüceyrələrində, bəzi birhüceyrəli eukariot orqanizmlərdə və məməlilərə aid olan siçanın yumurta hüceyrəsində mikroborucuqların olmasına baxmayaraq, sentriollara ümumiyyətlə təsadüf edilmir.

Mikroborucuqların formalaşmasında əsas rolu sentriollarətrafi törəmələr oynayır. Sentriollar və onları əhatə edən, elektron-mikroskopik olaraq amorf quruluşa malik sentriollarətrafi törəmələr birlikdə **sentrosom** adlanır (*bax səh. 112*). Mikroborucuqlar bilavasitə bu törəmələrlə üzvi əlaqə yaradırlar (şək. 3.23).

Sentriollarətrafi törəmələrin tərkii



Şəkil 3.23. Sentrosomun köndələn kəsiyinin elektron-mikroskopik şəkli. Sentromerlərin ətrafında amorf şəkili sentriollarətrafi törəmələr və onlardan başlyan mikroborucuqlar görünür.

bində üçüncü tip  $\gamma$ -tubulinin olduğu aşkar edilmişdir.

10-dan 13-ə qədər  $\gamma$ -tubulin molekulları və onlarla əlaqəli zülallar birləşərək mikroborucuqların diametrinə uyğun ölçüyə malik  **$\gamma$ -tubulin halqası kompleksini** yaradırlar. Bu komplekslər tubulin dimerlərinin polimerləşməsinin başlanması üçün inisiyator rolunu oynayır və formalaşmış mikroborucuqların mənfə ucları ilə birləşmiş halda qalırlar.

Sentrosomlar sitoplazma daxilində, bazal cisimciklər isə kirpiklərin aksonomasında yerləşən mikroborucuqlar üçün *mikroborucuq təşkilatçısı mərkəzidirlər*.

Əksərən mənfə ucla sentrosomdan başlayan mikroborucuqlar şüa şəklində paylanaraq hüceyrə zarı səviyyəsində müsbət ucla qurtarırlar (şəkl. 3.24). Tubulin zülalının immunhistokimyəvi metodların köməkliliyi ilə tədqiqi zamanı hüceyrələrin interfaza dövründə mikroborucuq şüalılığının nüvəyə yaxınlığında yerləşən sentrosomdan, mitoz zamanı isə sentriolların yerləşdiyi qütblərə uyğun olaraq iki nöqtədən başladığı aydın görünür (şəkl. 6.8 və 6.10).

## MİKROBORUCUQLARLA ƏLAQƏLİ ZÜLALLAR

Sitozolda sabitlik dərəcəsinə görə bir-birindən fərqli mikroborucuqlar mövcuddur. Belə ki, interfaza dövründə sitozolda yerləşən mikroborucuqların sabit vəziyyətdə qalma müddəti dəqiqələrə bərabədirsə (orta hesabla 10 dəq.), mitoz iyi mikroborucuqlarında bu müddət saniyələrlə

ölçülür. Bunlarla birlikdə, kirpik və qamçılardan tərkibində olan mikroborucuqların sabit vəziyyətdə qalmaları günlərlə və həftələrlə davam edə bilər. Mikroborucuqların uzun müddət ərzində göstərilən vəziyyətdə qalmasına səbəb onlarla birləşə bilən xüsusi qrup mikroborucuq-əlaqəli zülalların (*microtubule-associated proteins - MAPs*) olmasıdır. Mikroborucuq-əlaqəli zülallar şərti olaraq iki qrupa bölünür:

1. mikroborucuqların sabitliyini təmin edən zülallar;
2. hərəkəti (motor) funksiya yerinə yetirən zülallar.

Mikroborucuqların sabitliyini təmin edən zülallara hal-hazırda 100-dən çox zülal aid edilir. Ancaq onların içərisində ətraflı tədqiq olunanları MAP-1, MAP-2, Tau və MAP-4 zülallarıdır. Əvvəlki üç zülal sinir hüceyrələrində, axırını isə digər hüceyrə qruplarında aşkar edilmişdir. Sinir hüceyrələrinin müxtəlif hissələrində göstərilən üç zülalın paylanması da fərq olduğu müəyyən edilmişdir.

Sinir hüceyrələri hüceyrə cismi, akson və müxtəlif sayda dendrit çıxıntıları olan qütblü quruluşa malik hüceyrələrdir. Sinir hüceyrələrinin müxtəlif hissələrində rast gəlinən mikroborucuqlar tərkibcə bir-birindən fərqlənməsələr də, onlarla əlaqəli zülalların tərkibində və beləliklə, əlaqədar mikroborucuqların topoqrafik vəziyyətində kəskin fərqlər aşkar edilmişdir.

Belə ki, aksonda yerləşən mikroborucuqların mənfə ucu həmişə hüceyrə

cisminə, müsbət ucu isə, digər hüceyrələrdə olduğu kimi, periferik hissələrə doğru yönəlmiş olur. Bununla bərabər, sinir hüceyrələrinin dendritlərində əks istiqamətlərdə, yəni eyni zamanda perikariona (sinir hüceyrəsinin cismi) doğru həm mənfi, həm də müsbət ucları ilə yönəlmiş mikroborucuqlar olur. Belə kənar çıxmanın səbəbi mikroborucuqlarla birləşmiş zülalların müxtəlifliyindədir: aksonda Tau zülalı vardır, ancaq MAP-2 zülalına təsadüf edilmir; dendritlərdə isə əksinə, MAP-2 zülalı olsa da, Tau zülalına təsadüf edilmir.

İnsanın sinir hüceyrələrində yerləşən mikroborucuq-əlaqəli zülallar içərisində ətraflı öyrəniləni Tau-I zülallarıdır. *Tau* termini yunan əlifbasının 19-cu hərfinin adı olub, mənələrindən biri "bağlanma bucağıdır".

Tau-I zülalı 383 amin turşusu qalığından təşkil olunmuşdur, molekulyar çəkisi 40 kD-dır. Normada çöpsəkilli formaya malik olub, köndələn istiqamətdə yerləşərək qonşu mikrofibrillərin tərkibində olan tubulin molekullarını bir-biri ilə birləşdirir və onların sabitliyini təmin edir. Ahıl insanlarda ağıl zəifliyi ilə nəticələnən Alsheymer xəstəliyi zamanı Tau-I zülalının sintezində baş verən cüzi dəyişikliklər paralel spiral saplardan təşkil olunmuş "neyrofibrilyar yumaqların" yaranmasına səbəb olur. Bu yumaqların sayının artması sinir hüceyrələrinin məhvi ilə nəticələnir.

**Mikroborucuq-əlaqəli hərəkət (motor) zülallara** dinein və kinezin zülalları aiddir. Bu zülallar və onların mikroborucuqlarla qarşılıqlı əlaqələri

haqqında məlumatlar xemomexaniki çeviricilər bölməsində verilir.

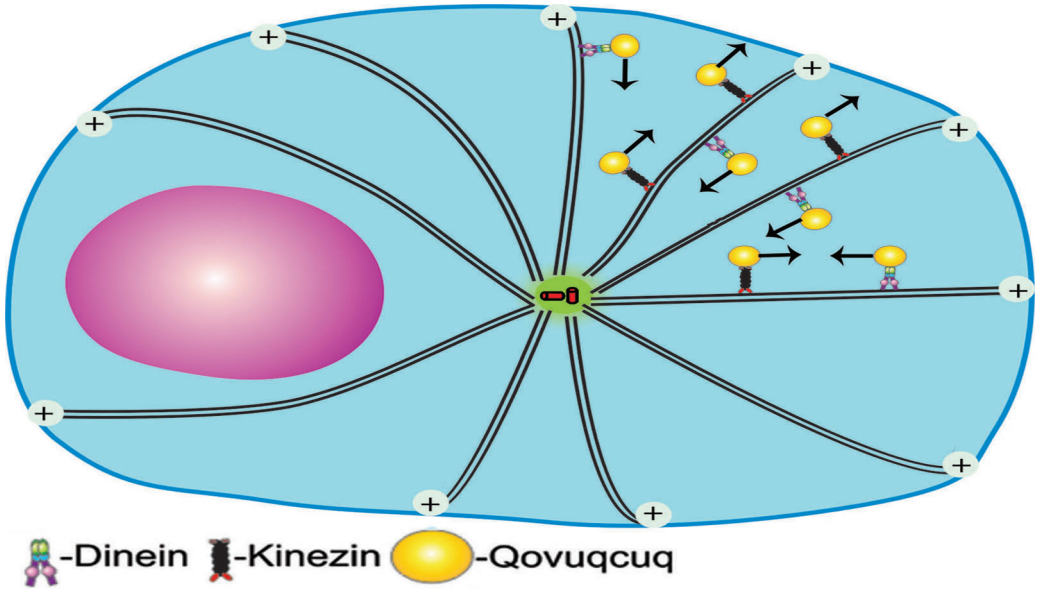
## XEMOMEXANİKİ ÇEVİRİCİLƏR

Orqanizmin bütün hüceyrələri üçün xas olan xüsusiyyətlərdən biri də - özündə enerji toplamaq imkanına malik molekulların (ATF) hidrolizi zamanı meydana çıxan kimyəvi enerjini mexaniki enerjiyə (hərəkətə) çevirmək qabiliyyətinin olmasıdır. Bu prosesdə iştirak edən zülalların əmələ gətirdiyi komplekslərə *xemomexaniki çeviricilər* deyilir. Bu komplekslərin formalaşmasında sitoskelet elementləri ilə (aktin və mikroborucuqlar) yanaşı, ATF-əza aktivliyinə malik zülallar da mütləq iştirak etməlidirlər. Sonuncuların əsas nümayəndələri dinein, kinezin və miozin zülallarıdır.

Müəyyən bir hərəkətin törədilməsi üçün tubulin-kinezin, tubulin-dinein və aktin-miozin komplekslərindən birinin olması mütləq vacibdir.

Mikroborucuqların iştirakı ilə yaranan xemomexaniki çeviricilərə *dinein-tubulin* və *kinezin-tubulin kompleksləri* aid edilir. ATF-əza aktivliyinə malik olan dinein və tubulin zülallarından birincisi 1965-ci ildə İ.Gibbons tərəfindən, ikinci isə S.Brady (1985) və R.D.Vale və əməkdaşları (1985) tərəfindən eyni vaxtda, demək olar ki, təmiz şəkildə alınmışdır.

Göstərilən zülalların hüceyrədaxili yerdəyişmələrdə iştirakı isə 1980-ci illərdə icad olunmuş və R.Allen və S.Inoue tərəfindən təkmilləşdirilmiş video-böyüdücü mikroskopun kö-



Şəkil 3.24. İnterfazada mikroborucuq şüahlığının sxematik şəkli.

məkliyi ilə təsdiq edilmişdir. Bu metodun köməkliyi ilə nəinki tamlığı pozulmamış canlı hüceyrələrin daxilində, hətta hüceyrə zarı xaric edildikdən sonra sitoplazmatik elementlərdən hazırlanmış yaxmalarda da qovuqcuq və orqanellərin hər iki istiqamətdə hərəkət etmək qabiliyyətinə malik olduqları aşkar edilmişdir.

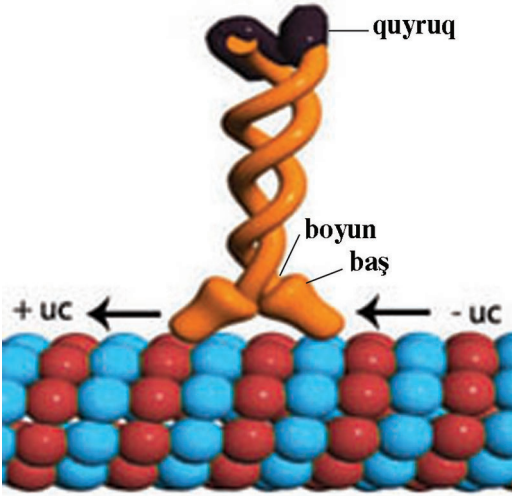
Artıq 1980-ci illərin ortalarında göstərilən hərəkətlərin təşkilində dinein və kinezin zülallarının rolu tam təsdiq edilmişdir. Maraqlısı odur ki, dinein və kinezin zülallarının hərtərəfli öyrənilməsi göstərdi ki, bunların baş hissələrinin ümumi quruluş planı ilə miozin zülallarının müvafiq hissəsi arasında çoxlu uyğunluqlar vardır. Bu onu təsdiq edir ki, ATF-aza aktivliyinə malik lokomotor zülallar ümumi əcdada malikdirlər.

Aksonlar üzərində aparılan tədqiqatlar nəticəsində müəyyən olundu ki, həm kinezin, həm də dinein

zülalları qovuqcuq və orqanellərin hərəkətli olmalarını mikroborucuqların köməkliyi ilə həyata keçirirlər. Kinezinin köməkliyi ilə qovuqcuq və orqanellər mikroborucuğun müsbət ucuna (şək. 3.25), dineinin köməkliyi ilə isə mənfi ucuna doğru yerlərini dəyişirlər (şək. 3.26). Nəzərə alsaq ki, aksonlarda mikroborucuqların mənfi ucu hüceyrə cisminə, müsbət ucu isə uc şaxələyə doğru çevrilmiş olur, onda aydın olur ki, kinezin molekulu- nun köməkliyi ilə qovuqcuq və orqanellər perikariondan periferiyaya (uc şaxələr) doğru (*antegrad*), dinein zülalının köməkliyi ilə isə əksinə, hüceyrə cisminə (*retrograd*) doğru yerlərini dəyişirlər.

Əksər hüceyrələrdə mikroborucuqların mənfi ucu sentrosomun yerləşdiyi nüvə ətrafından başlayıb, şüa istiqamətində gedərək hüceyrə zarına çatır (*bax. səh. 96*). Mikroborucuqlar boyu, yuxarıda göstəriləndiyi kimi, iki





Şəkil 3.25. Kinezin zülalının hissələrinin bir-biri və mikroborucuqla əlaqəsinin sxematik şəkli. İzahı mətnə verilmişdir.

istiqamətdə hərəkətin olması da bura əlavə olunsa, onda hüceyrə daxilində dəmir yolu xətlərinə bənzər strukturların mövcud olduğunu görürük (şək.3.24).

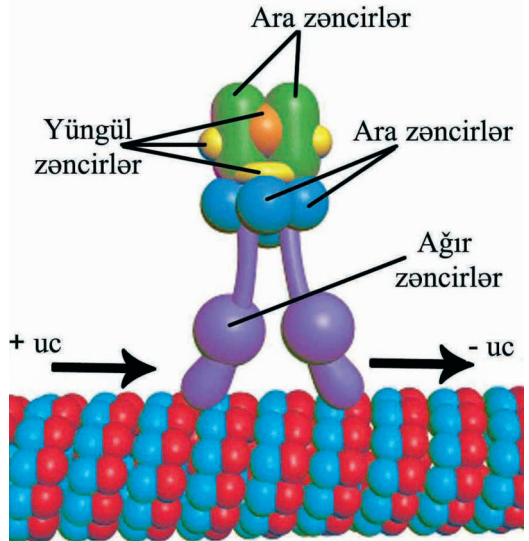
**Kinezin zülalının** monomeri ağır və yüngül zəncirlərdən təşkil olunmuşdur (şək. 3.25). Ağır zəncirlərin amin qrupu ilə qurtaran hissəsində qlobulyar quruluşa malik başı, boynu və quyuq hissələri vardır. Quyuqların başlanğıc və orta hissələri bir-birinin ətrafına dolanaraq qıvrımlı-qıvrım əmələ gətirdiyi halda, uc hissələri öz sərbəstliklərini saxlamaqla yanaşı, ayrılıqda yüngül zəncirlərlə birləşirlər. Beləliklə, kinezin dimeri formalaşır ki, onun da iki başı,  $\alpha$ -spiralından təşkil olunmuş qıvrımlı-qıvrım hissəsi və sərbəst quyuq hissələri vardır. Kinezin molekullarının mikroborucuqlar boyu hərəkətinin iki növü müəyyən edilmişdir:

1. bir kinezin molekulu quyuq

hissəsinə birləşmiş yüklə birlikdə mikroborucuğun tərkibinə daxil olan protofilamentlərin ancaq biri ilə əlaqə saxlamaq şərti ilə 0,5 mkm/san sürətlə hərəkət edib, mikroborucuğun müsbət ucunun axırına qədər sərbəst gedə bilər;

2. kinezin molekulları mikroborucuq boyu uzunluğu 8 nm olan “addımlarla” hərəkət edir. Qeyd etmək lazımdır ki, 8 nm bir tubulin zülalının  $\alpha$ - və  $\beta$ -subvahidlərinin ümumi uzunluğuna bərabərdir.

İnsanlarda kinezinin 100-dən çox növü tapılmışdır. Bunlardan çoxu, yuxarıda qeyd olunduğu kimi, yükü (qovucuğu, orqaneli, xromosomu, məlumat RNT-ni və s.) mikroborucuqların müsbət ucuna doğru aparırlarsa, digərləri - yüklərin əks istiqamətdə daşınmasında iştirak edirlər. Bundan başqa, kinezinlərin karboksil qrupu ilə qurtaran quyuq hissəsinin



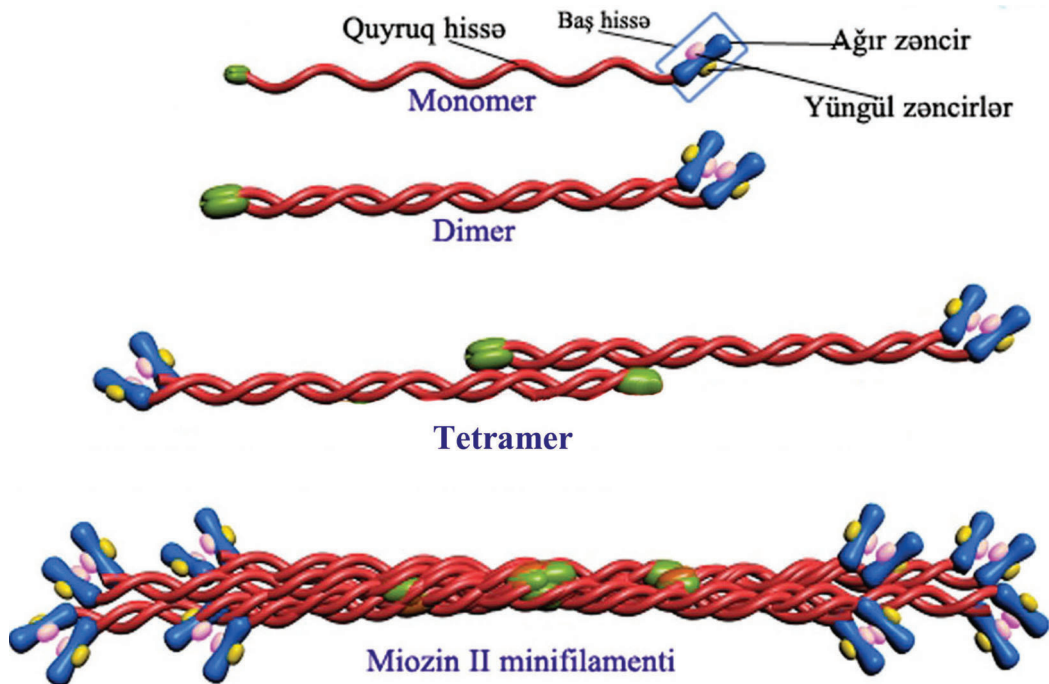
Şəkil 3.26. Dinein zülalının hissələrinin, onların bir-biri ilə və mikroborucuqla qarşılıqlı əlaqələrinin sxematik şəkli. İzahı mətnə verilmişdir.

müxtəlif quruluşlu olması nəticəsində yükün növünə uyğun ixtisaslaşmış kinəzin növlərinin olduğu təsdiq olunmuşdur.

Müzakirə olunan zülallar içərisində ən nəhəngi **dinein zülalıdır** (2000 kD). Bu zülalın iki və ya üç ağır zənciri, müxtəlif saylı yüngül və ara zəncirləri vardır (şək. 3.26). Ağır zəncirlərin hər biri 530 kD çəkiyə malik olub, ucunda mikroborucuqla birləşən nazıqlaşmış *saplaq hissəsi* və sferik formaya malik *ATF birləşən hissəsi* vardır. Onların proksimal hissəsində dineinin əsasında yerləşən ara və yüngül zəncirlərə birləşməyə məxsus xüsusi yerlər vardır. Ara zəncirlərdən 4-ü yüngül (53-59 kD), 2-si isə nisbətən ağır çəkiyə (74 kD) malikdirlər. Sonuncuların zirvələrində mik-

roborucuqlarla və ya daşınan yüklərlə (orqanellər, qovucuqlar və s.) birləşmək üçün ATF-dən asılı olmayan yerləri vardır. Bundan başqa, dinein molekulları ayrı-ayrı izomerlərini bir-birindən fərqləndirən "hədəf" hissəyə malikdirlər. Kirpik və qamçıların tərkibində 7 növ aksonemal dineinin, sitoplazmada isə orqanelləri, xromosomları və s. yükləri daşıya bilən xüsusi növ sitoplazmatik dineinin olduğu dəqiqləşdirilmişdir. Ancaq kinəzinlərdən fərqli olaraq, dineinlərin bütün formaları yükləri mikroborucuqların mənfi uclarına doğru daşıyırlar.

*Aktin-miozin* xemomexaniki çevirici haqqında ətraflı məlumatlarla ümumi histologiya dərsliklərindən tanış olmaq olar.



Şəkil 3.27. Qeyri-əzələvi miozin II molekulunun tərkibindəki monomer, dimer, oktamer və miozin II minifilamentinin sxematik şəkli. İzahı mətdə verilmişdir.

Ancaq qısa olaraq qeyd etmək olar ki, aktin-miozin kompleksinin işində iştirak edən cəmi bir aktin zülalı olduğu halda, ATF-aza aktivliyinə malik miozin züllalarının 15-i tapılıb və bu proses hələ də davam edir. Miozinin növündən asılı olaraq hüceyrə daxilində törənən hərəkətlərin istiqaməti və mexanizmi bir-birindən fərqlənir.

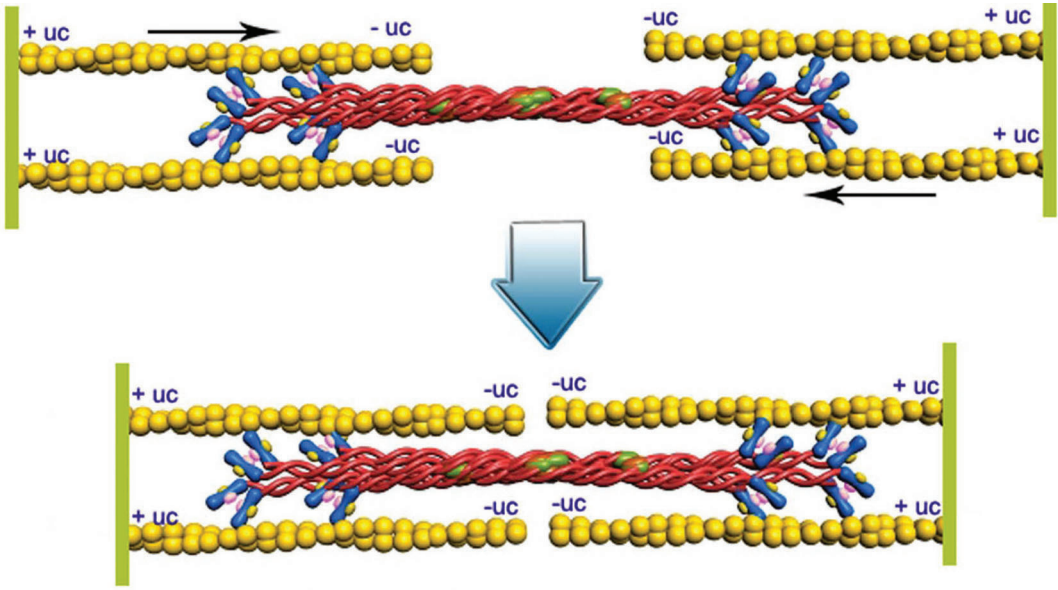
Eninəzolaqlı əzələ liflərinin və saya əzələ hüceyrələrinin yığılmasında iştirak edən ATF-aza aktivliyinə malik **miozin II** zülalıdır. Bu zülal böyük ölçüyə (500 kD) malik dimerdir. Onun hər bir monomeri bir ağır və iki yüngül zəncirdən təşkil olunmuşdur. Ağır zəncirin qlobulyar quruluşa malik *başı* və  $\alpha$ -spiraldan təşkil olunmuş *quyruq hissəsi* vardır. Yüngül zəncirlər iki ədəd (yüngül və nizamlayıcı) olub, monomerin başı ətrafında yerləşirlər (şək. 3.27).

Ağır zəncirlərin quyruq hissələri bir-birinə spiral şəkildə dolanaraq (qıvrımlı-qıvrım) miozin II zülalının dimerini əmələ gətirirlər. Beləliklə, hər bir miozin II dimeri iki ağır və dörd yüngül zəncirdən ibarətdir.

Miozin molekullarının heç də hamısı dimer quruluşa malik deyildir. Belə ki, bəzi miozinlərin (*bax sonraya*) ağır zəncirlərinin quyruq hissələri bir-birinin ətrafında spiral əmələ gətirmədiyindən monomer şəkildə qalırlar. Bunu nəzərə alaraq, dimer quruluşa malik miozinləri *iki-başlı*, monomer quruluşa malik olanları isə *birbaşlı miozinlər* adlandırırlar.

Miozin molekullarının birləşməsindən əmələ gələn törəmələr içərisində **yoğun filamentlər** (15-16 nm) xüsusi yer tutur. Aktin-miozin kompleksinin tərkibindəki müxtəlif ölçülü miozin filamentlərinin təşkilində ancaq ikibaşlı (dimer) quruluşa malik miozin molekulları iştirak edir. Eninəzolaqlı əzələ liflərində təsadüf edilən yoğun filamentlərin quruluşunun mürəkkəb olduğunu nəzərə alaraq, aktin-miozin əlaqələrinin ümumi quruluş prinsipini qeyri-əzələvi hüceyrələrdə təsadüf edilən miozin II minifilamentinin misalında şərh edə bilərik.

Miozin II minifilamenti cəmi 8 ədəd ikibaşlı (dimer) miozin molekulundan təşkil olunmuşdur. Minifilamentlərin formalaşması zamanı əvvəlcə iki ədəd miozin II molekulunun quyruq hissələrinin ucları yan-yanaya dayanaraq 14 nm məsafədə bir-biri ilə birləşib, tetramer əmələ gətirirlər. Bu tetramerin ortasında ancaq quyruq hissələri, hər iki ucunda isə miozin dimerlərinin başları yerləşirlər. Sonrakı mərhələlərdə əmələ gəlmiş tetramerlər birinci (özək) tetramer ilə yan-yanaya, ancaq başlar arasında 14-16 nm məsafə saxlamaqla birləşərək miozin II minifilamentini əmələ gətirirlər. Bu üsulla ortasında ancaq miozin II molekullarının quyruqlarından təşkil olunmuş *mərkəzi hamar (çılpaq) hissəsi*, yanlarında isə miozin molekullarının başları yerləşdiyi yerlərə uyğun, hər tərəfdən hündürlüklərlə əhatə olunmuş *uc hissələri* olan miozin II minifilamentləri formalaşır.



Şəkil 3.28. Aktin-miozin kompleksinin boşalmış (yuxarıda) və yığılmış (aşağıda) vəziyyətlərinin sxematik şəkilləri.

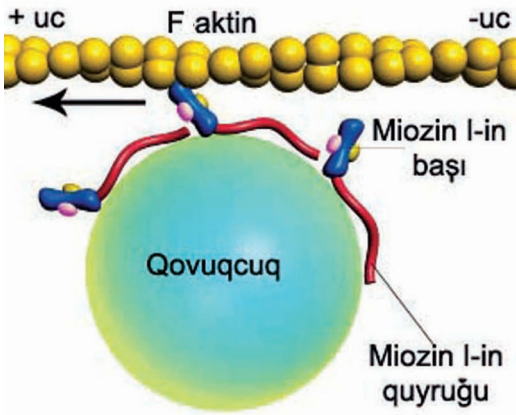
Yoğun filamentlərin əmələ gəlməsində də tam buna uyğun proses baş verir, lakin yoğun filamentlərin mərkəzi hissəsində iştirak edən tetramerlərin miqdarı artıq olur. İkinci tərəfdən isə - miozin II dimerlərinin tetramer əmələ gətirmədən uc hissələrdə yerləşən uyğun molekullarla birləşmələri nəticəsində yoğun filamentlərin uzunluğu arta bilər.

Yuxarıda təsvir olunmuş miozin II minifilamentləri paralel, ancaq müsbət və mənfi ucları bir-birinin əksinə (antiparalel) yerləşən aktin filamentləri arasında *aktin-miozin kompleksini* yaradırlar (şək. 3.28). Bu kompleksdə iştirak edən aktin liflərinin müsbət ucları xüsusi zülalların köməkliyi ilə "hərəkətsiz" vəziyyətdə saxlanıldığından ATF-in hidrolizi nəticəsində aktivləşmiş miozin II molekullarının başları, onları əhatə edən

aktin liflərinin hamısı ilə birləşir və sonuncuları miozin II mikrofilamentlərinin mərkəzi (çılpaq) hissəsinə doğru yaxınlaşdırırlar. Bu zaman aktin filamentlərinin müsbət uclarının bağlandığı nöqtələr bir-birinə yaxınlaşdığı üçün yığılma baş verir.

Aktin-miozin kompleksini elektron mikroskopu və rentgenstruktur analiz üsulunun vasitəsilə öyrənən H.E. Haksli və əməkdaşları (1957) əzələlərin yığılma mexanizmini izah etmək üçün **filamentlərin sürüşməsi nəzəriyyəsi**ni irəli sürmüşlər. Hal-hazırda bu nəzəriyyə ümumi qəbul olunmuşdur.

Aktin-miozin kompleksləri ikibaşlı miozin molekulları ilə yanaşı birbaşlı miozin molekullarının da iştirakı ilə yarana bilər. İkibaşlı miozin molekullarını *standart*, birbaşlı miozin molekullarını isə *qeyri-standart*



**Şəkil 3.29.** Miozin I molekulunun iştirakı ilə yaranan aktin-miozin kompleksinin sxematik şəkli.

*dart molekullar* adlandırırlar.

Qeyri-standart əzələ molekullarının ətraflı öyrənilənləri miozin I molekuludur. **Miozin I** molekulunun monomeri *baş və quyruq hissələrdən* ibarətdir. ATF-ə aktivliyinə malik baş hissənin öz quruluşuna görə miozin II molekullarının baş hissəsinə uyğun olmasına baxmayaraq, quyruq hissə qısa olmaqla yanaşı, dimer əmələ gətirmir (şək. 3.29). Miozin I molekulları qovuqcuc və orqanellərin sitoplazmada yerdəyişmələrində iştirak edirlər. Bu zaman onların qısa quyruq hissəsi sitoplazmada olan qovuqcuc və orqanellərlə, başı isə ancaq bir aktin filamentı ilə əlaqəyə girir (şək. 3.29). ATF-in hidrolizi zamanı aktivləşən miozin I molekullarının başları aktin filamentlarının müsbət ucuna doğru yaxınlaşaraq, özləri ilə bərabər quyruq hissəyə birləşmiş qovuqcuc və orqanellərin də yerinin dəyişməsinə səbəb olurlar.

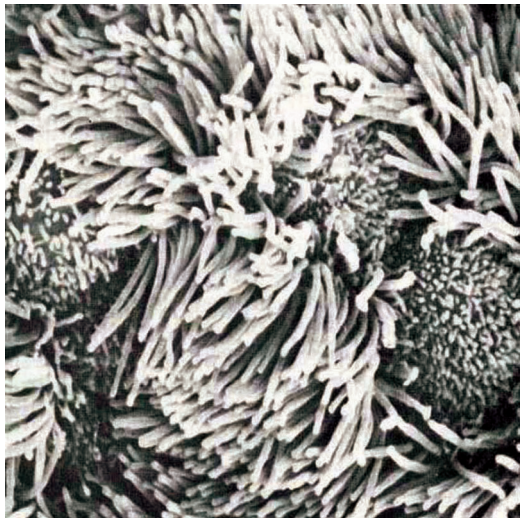
## QAMÇI VƏ KİRPİKLƏR

Qamçı və kirpiklər, mikrooxovlar kimi, hüceyrələrin ancaq sərbəst səthlərində təsadüf edilən barmaqşəkilli çıxıntılara aiddirlər. Xovlardan fərqli olaraq, qamçı və kirpiklərin özəyini aktin filamentları dəstəsi yox, mikroborucuqlar və onlarla əlaqəli zülallardan təşkil olunmuş aksonema (*bax sonraya*) təşkil edir.

Qamçı və kirpiklərin ümumi quruluş planı eyni olsa da, bunlar arasında aşağıdakı fərqlər mövcuddur:

- kirpiklərin uzunluğu qamçılara nisbətən 20 dəfə qısa olur (müvafiq olaraq 10 və 200 mkm);
- bir hüceyrədə bir və maksimum iki qamçı olduğu halda, kirpiklərin sayı yüzlərlədir;
- insanda qamçıya ancaq spermatozoidlərdə rast gəlinirsə, kirpiklər orqanizmin bir çox yerlərində (tənəffüs yollarının əksər hissəsində, cinsiyyət orqanlarının bir qismində, beyin və onurğa beyni boşluqlarının divarını örtən epindim hüceyrələrində, seroz boşluqların divarını örtən mezotel hüceyrələrində, duyğu orqanları: müvazinət, eşitmə və görmə orqanlarında) yerləşirlər.

Qamçı və kirpiklərin fəaliyyəti nəticəsində maye ilə əhatə olunmuş hüceyrələr, epitel örtüyünü örtən maye və selik elementləri müəyyən istiqamətdə hərəkət edirlər. Misal üçün göstərmək olar ki, nəfəs alan zaman havada olan toz hissəcikləri aşağı tənəffüs yollarının selikli qişasına çökdükdə, kirpiklərin hərəkəti hesabına qırtlağın girəcəyinə qədər gətiri-



**Şəkil 3.30.** Kirpikli hüceyrələrin (şiçanın uşaqıq borusunda) əksətdirici elektron-mikroskopik şəkli. Kirpikli hüceyrələrlə yanaşı, mikroxovlarla örtülmüş hüceyrələr də görünür. Şəklin müəllifi: E.R.Pirsken (1975). Mənbə: bax ədəbiyyat siyahısına.

lörək ya udma aktı vasitəsilə mədə boşluğuna düşür, ya da öskürmə və asqırma nəticəsində xarici mühitə tullanırlar.

Qamçı və kirpiklərin özəyini təşkil edən aksonema haqqında məlumatlar, əsasən ikincilərin nümunəsində veriləcəkdir.

Əksətdirici elektron mikroskopunun köməkliyi ilə dəqiqləşdirilmişdir ki, hüceyrələrin sərbəst (apikal) səthlərində 5-15 mkm uzunluğa malik yüzrlərlə **kirpik** olur (şək. 3.30). Hər bir kirpiyin hüceyrənin sitoplazmasının kortikal skeleti tərkibində yerləşən *əsas*, hüceyrə səthində yerləşən *gövdəsi* və *zirvə hissəsi* vardır.

Kirpiyin əsası **bazal cisimcik** və ya **kinotosom** da adlanır (şək. 3.31). Bazal cisimcik 1 mkm uzunluğa malik olub, sentriollar kimi, müəyyən bucaq altında çevrə üzrə düzülmiş mik-

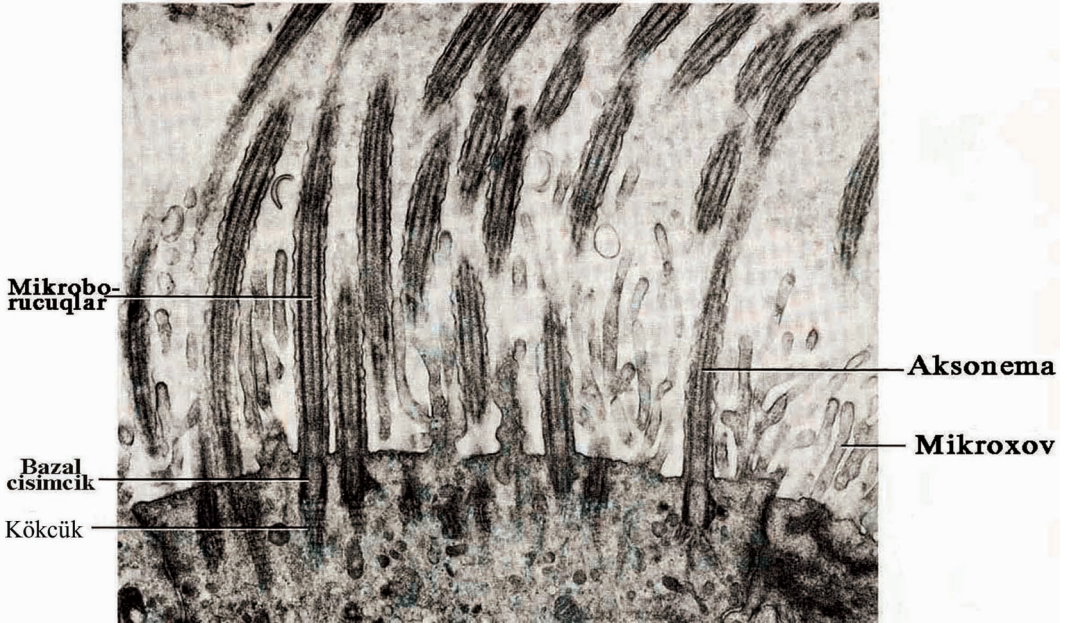
roborucuq üçlüyündən (triplet) təşkil olunmuşdur (şək. 3.32 B).

Yuxarıda qeyd olunduğu kimi, sentriolların bilavasitə mikroborucuqların əmələ gəlməsində iştirak etməməsinə baxmayaraq, bazal cisimciklərin tərkibində olan mikroborucuq tripletinin hər birindən aksonemanın əmələ gəlməsində iştirak edən iki ədəd mikroborucuq başlayır (şək. 3.32 A).

Hüceyrənin apikal səthində hüceyrə zarı altında kirpiklərin sayına uyğun yüzrlərlə bazal cisimciklərin toplanması kortikal skelet elementlərinin kəskin sıxlaşmasına səbəb olur. Bununla birlikdə, bazal cisimciklərin əsasında sitoplazmaya tərəf eninəzolaqlı quruluşa malik filamentlərdən təşkil olunmuş bir və ya bir neçə **kökcük** (şək. 3.32 B), qonşu bazal cisimciklər arasında isə səfhəşəkilli **bazal ayaqcıqlar** yerləşir. Kökcük və ayaqcıqlar bazal cisimciklər və onlarla bilavasitə əlaqədə olan kirpiklər üçün lövbər rolunu oynayaraq, sonuncuların hərəkətləri üçün vacib olan "geniş" istinad səthi yaradırlar.

Kirpiklərin gövdəsi hüceyrə zarı ilə (şək. 3.32 A) örtülmüş və aksonemadan (*Y.: axon-ox + nema-sap*) təşkil olunmuşdur. **Aksonema** - iki ədəd mərkəzi borucuq, 9 periferik mikroborucuq cütüyündən (dupletindən) və onlarla əlaqəli olan zülallardan təşkil olunmuş bir törəmədir.

Mərkəzi mikroborucuqlar adi quruluşa malik olub sərbəst yerləşmələrinə baxmayaraq, hər tərəfdən **mərkəzi qışa** adlanan fibrilyar örtüklə örtülülər. Bu örtükdən başlayan



Şəkil 3.31. Bronxların divarında yerləşən kirpikli hüceyrələrin elektron-mikroskopik şəkli. Eyni bir səthdə kirpiklərin boylama və çəp kəsikləri ilə yanaşı, mikrosovlar da görünür. Şəkil müəllifi J. Sturgess, 1982. Mənbə: bax ədəbiyyat siyahısına.

müxtəlif zülallardan təşkil olunmuş **radial millər** isə periferik mikroborucuq dupletləri ilə birləşirlər.

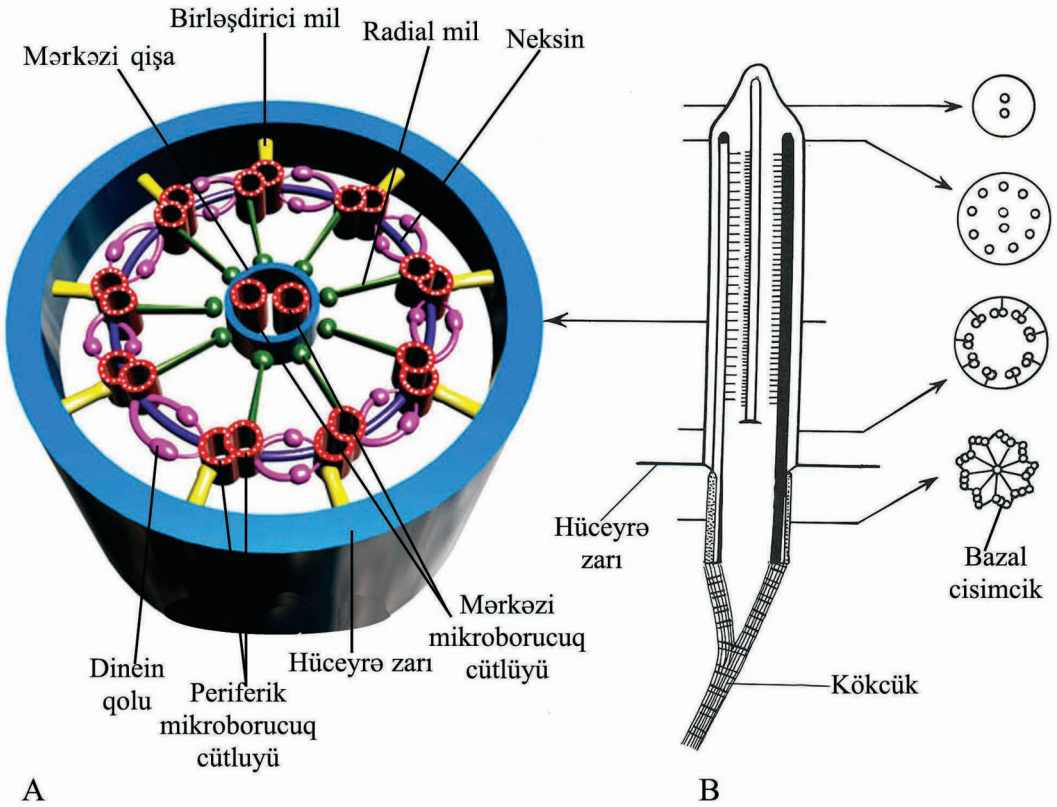
Periferik dupletlərin hər birinin tərkibinə 1 ədəd tam, yəni 13 protofilamentdən təşkil olunmuş A mikroborucuğu və onunla birləşmiş natamam, 10-11 protofilamentdən təşkil olunmuş B mikroborucuğu daxildir (şək. 3.32 A).

A mikroborucuğunun divarında yerləşən filamentşəkilli *tektin* zülalı, onun B mikroborucuğuna birləşməsini təmin edir.

Periferik mikroborucuq dupletləri **neksin** zülalı körpüləri vasitəsilə bir-biri ilə və tərkibi dəqiqləşdirilməmiş zülallar vasitəsilə hüceyrə zarı ilə birləşir. Göstərilənlərlə yanaşı, A mikroborucuqların qonşu dupletə baxan səthinə hər 24 nm-dən bir, eyni sə-

viyyədə iki ədəd (daxili və xarici) **dinein** zülalı birləşir. Daha dəqiqi, dinein zülallarının (*bax səh. 100*) əsası A mikroborucuğunun mikrofilamentlərinə, baş hissələri isə qonşu dupletin tərkibindəki B mikroborucuqlarının mikrofilamentlərinə tərəf çevrilmiş vəziyyətdə olurlar. Sonuncuları **dinein qolları** da adlandırırlar (şək. 3.32 A).

Kirpiklərdə mikroborucuqların mənfəi ucu bazal cisimciyə, müsbət ucu isə zirvəyə doğru yönəlmiş olur. Özü də kirpik gövdəsinin zirvəyə yaxın hissəsindən başlayaraq mikroborucuqların 9+2 prinsipi ilə düzülüşü dəyişməyə başlayır. Əvvəl A mikroborucuqları, sonra isə B mikroborucuqları qurtardıqlarına görə, zirvə nahiyəsinə ancaq iki mərkəzi mikroborucuq çatır.



Şəkil 3.32. Kirpiyin təşkilində iştirak edən strukturların sxematik şəkli.

A - kirpik gövdəsinin əsas kütləsini təşkil edən aksonemanın quruluşu;

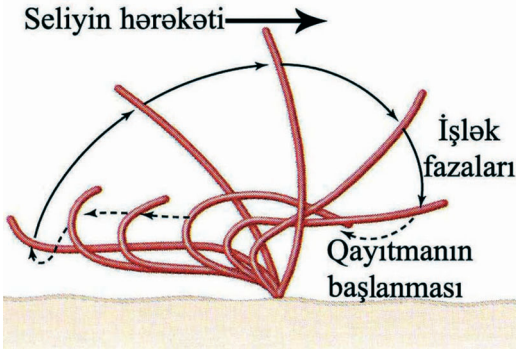
B - kirpiyin boylama kəsiyinin daxili quruluşu və onun müxtəlif səviyyələrdəki köndələn kəsilərdə mikroborucuqların topoqrafik vəziyyəti. İkinci sxem Sleigh (1977) tərəfindən çəkilmişdir.

Kirpiklərin hərəkəti zamanı ATF-in hidrolizi zamanı meydana çıxan enerji hesabına dinein zülalının baş hissələri qonşuluqda olan dupletin B mikroborucuğu ilə birləşdikdən sonra onun mənfi ucuna doğru (bazal cisimciyə tərəf) hərəkət edirlər. Bu zaman dinein molekulunun əsası ilə əlaqədar olan A mikroborucuqları qonşu dupletə doğru əyilir; daha dəqiqi, aktin-miozin əlaqələrində olduğu kimi, qonşu dupletlər bir-birinin üzəri ilə sürüşməyə başlayırlar. Lakin, aksonemanın tərkibindəki bütün periferik mikroborucuq dupletləri bir-biri

ilə neksin zülalı vasitəsilə birləşdiyindən göstərilən sürüşmə ayrı-ayrı dupletlərin yox, bütövlükdə kirpiyin əyilməsinə gətirib çıxarır. Nəticədə *kirpik vurğusu* adlanan hərəkət baş verir. Kirpiklərin önə doğru əyilməsinə - *işlək*, əvvəlki vəziyyətinə düşməsinə isə - *qayıtma fazaları* deyilir (şək. 3.33).

İşlək fazanın başlanğıcında sərt konsistensiyaya malik və düz istiqamətdə dayanmış kirpik əyilərkən qabağındakı seliyi önə doğru itələyir. İşlək fazanın axırında ATF-in yenidən birləşməsi nəticəsində dinein zülalının baş hissələri qonşu B mikroborucuğ-





Şəkil 3.33. Kirpiyin hərəkəti.

undan aralandığına görə, kirpik öz sərtliyini itirir və boşalmış vəziyyətdə arxaya doğru sürüşərək əvvəlki sərt vəziyyətinə qayır. Buna görə də kirpiklər seliyanı ancaq önə doğru itələnməsini təmin edə bilirlər. Müəyyən edilmişdir ki, burun boşluğuna düşmüş toz hissəcikləri kirpiklərin fəaliyyəti nəticəsində dəqiqədə 6 mm və bəzən daha çox sürətlə yerlərini udlağa doğru dəyişirlər.

Kirpik və qamçılardan hərəkətlərinin təmin olunmasında iştirak edən zülalların sintezində müxtəlif mutasiyaların mövcudluğu aşkar edilmişdir. Belə mutasiyaların bir formasında dinein zülallarının qol hissələrinin inkişafdan qalması ilə müşahidə olunan **hərəkətsiz kirpik sindromu** meydana çıxır. Belə xəstələrin təxminən yarısında daxili orqanların əks tərəfdə yerləşməsinə də (*situs viscerus inversus*) təsadüf edilir. Bu iki halın birlikdə təsadüf edilməsi **Karaqener sindromu** adı ilə məşhurdur. Belə xəstələr sonsuz olmaqla yanaşı, tənəffüs yollarının və burunətrafı ciblərin müalicəyə tabe olmayan, uzun sürən iltihabi proseslərindən əziyyət çəkirlər.

Qamçı və kirpiklərin eyni quruluş planına malik olmalarına baxmayaraq, hələ də birincilərin hərəkət mexanizmi tam dəqiqləşdirilməmişdir.

## HÜCEYRƏNİN HƏRƏKƏTİ

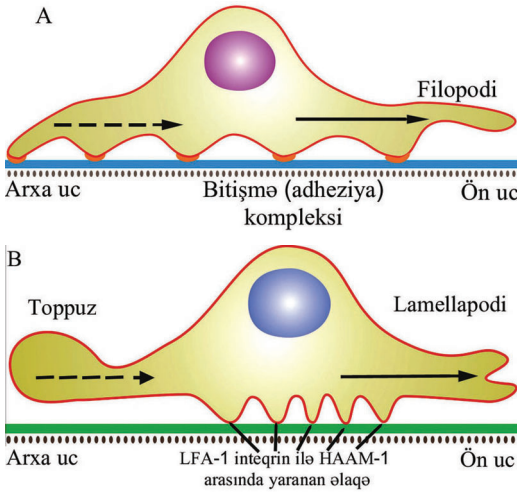
Kortikal sitoplazma və endoplazmanın tərkibində olan sitoskelet elementləri hüceyrələrin yalnız müəyyən hissələrinin (mikroxovların, kirpiklərin - *bax səh.* 83, şəkl. 3.10) deyil, onların bütövlükdə yerdəyişmələrində iştirak edirlər. Bu zaman baş verən proseslər hələ də tam dəqiqləşdirilməsə də fibroblast və ona bənzər hüceyrələrlə (endoteliositlər, keratinositlər, makrofaqlar) yanaşı, qanın formalı elementlərindən neytrofillər və T-limfositlərin hərəkət mexanizmləri haqqında lazımi məlumatlar əldə edilmişdir.

Göstərilən qrup hüceyrələrin hərəkətli olmalarını təmin etmək üçün sitoskelet elementlərinin iştirakı ilə aşağıdakı ardıcıl proseslər həyata keçirilir:

1. bu hüceyrələrdə iki qütb formalaşır: hərəkət istiqamətində olan ön uc və onun əks tərəfində yerləşən arxa uc (şəkl. 3.34 A və B);

2. hərəkətli hüceyrələrlə onları əhatə edən törəmələr arasında müxtəlif funksiyaları yerinə yetirən adheziv (yapışma) əlaqələr yaranır;

3. hüceyrələrin ön uclarında filovə lamellapodilərə bənzər çıxıntılar meydana çıxır (*bax səh.* 89, şəkl. 3.18 A və B).



**Şəkil 3.34.** A- fibroblastların, B- T-limfositlərin hərəkəti zamanı hüceyrələrin forma və əlaqələrində baş verən dəyişikliklərin sxematik şəkli. → işarəsi ilə hüceyrə hissələrinin hərəkət istiqamətləri göstərilib.

Neytrofillərin və T-limfositlərin hərəkət sürəti (orta hesabla 11 mkm/dəq.) fibroblast və ona bənzər hüceyrələrlə müqayisədə (orta hesabla 10 mkm/saat) xeyli yüksək olduğundan onların hərəkət mexanizmləri arasında da fərqlər mövcuddur. Fibroblastların (şək. 3.34 A) qütbləri formalaşdıqdan sonra onların hər iki ucu və cismi ətraf törəmələrlə adheziv əlaqə yaradırlar. Bu hüceyrələr öz nisbi sabit vəziyyətlərini təmin etdikdən sonra ön uclarında aktin filamentlərinin polimerləşməsi (+ uclarına yeni Q aktin molekullarının birləşməsi hesabına) və sıx paralel aktin dəstələrinin (şək. 3.12) formalaşması nəticəsində filopodilər meydana çıxırlar. Sonuncular da əmələ gələn kimi ətraf törəmələrlə adheziv əlaqələr yaradırlar. Adheziv əlaqələrdən başlayan yığılan aktin dəstələrinin tərkibindəki

aktin filamentləri (şək. 3.13 və 3.17) ilə miozin II filamentlərinin birgə fəaliyyəti nəticəsində əvvəlcə hüceyrənin nüvəsi yerləşən mərkəzi hissəsində olan törəmələr ön uc istiqamətində yerlərini dəyişirlər.

Bundan sonra isə yenə də aktin - miozin əlaqələrinin köməkliyi ilə ətraf törəmələrlə adheziv əlaqələrini itirmiş arxa uc dartılaraq hüceyrənin cisminə yaxınlaşdırılır. Beləliklə, bu hüceyrələr filopodilərin uzunluğuna uyğun olaraq yerlərini dəyişirlər. Göstərilənlər təkrar olunduğundan fibroblast və ona bənzər hüceyrələrin hərəkətliliyi təmin olunur.

Hüceyrələrin sürətli hərəkət mexanizmi T-limfositlərin təmsalında təsvir olunacaqdır. Məlumdur ki, bu hüceyrələr timus vəzini tərk etdikdən sonra immun sistemin periferik orqanlarındakı xüsusi yerlərə və yaxud iltihabi proseslər zamanı infeksiya mənbəyi istiqamətində hərəkət edirlər. Hərəkətin sürətli olmasını təmin etmək üçün T-limfositlərin hüceyrə zarında yerləşən və müxtəlif funksiyalar yerinə yetirən molekullarının yerdəyişməsi başlayır. Belə ki, onun ön ucunda formalaşan lamellapodilər nahiyəsində əsasən kimyəvi siqnalları qəbul edən reseptorlar və onlarla əlaqəli zülallar toplaşirlar. Cisimlərin orta hissəsində endoteliositlərin üzərində yerləşən *hüceyrəarası adheziya molekulları-1 (HAAM-1)* ilə əlaqə yaradan *limfositlərin funksional antigen-1 (LFA-1)* inteqrin molekulları yerləşdirilir. T-limfositlərin arxa

ucunda işə hüceyrələr arasında sıx adheziv əlaqələrin yaranmasında iştirak edən molekulalar (CD43, CD44, HAAM-1-3,  $\beta$ -1-inteqrinlər və onların əlaqəli zülalları) **toppuz** (ing.: *uropod*) adlandırılan (şək. 3.34 B) törəməni əhatə edən zərin tərkibində toplanırlar. Beləliklə, aktivləşmiş T-limfositlər ancaq cisimlərinin mərkəzi hissələri ilə endotel hüceyrələrə söykənmiş vəziyyətdə yerləşirlər.

T-limfositlərin cəzbedici siqnallara (xemoattractantlara) cavabı haqqında təsəvvür yaratmaq üçün qeyd etmək olar ki, adətən sferik formaya malik olan T-limfositlərə xemoattractantlar (endotoksinlər, leykotrienlər, prostaqlandinlər, histamin, eozinofillərin xemotaksis faktoru, trombositlərin böyümə faktoru və s.) təsir etdikdən sonra cəmi 60 saniyə ərzində kortikal sitoplazma elementlərinin iştirakı ilə hüceyrə zarı tərkibindəki yuxarıda adları çəkilən molekulalar lazımı istiqamətdə yerlərini dəyişirlər. 60 - 160 saniyə müddətində T-limfositlərin qütbləşməsi - lamellapodilərin və toppuzun formalaşması başa çatır. Artıq 200-cü saniyədə, yəni cəmi 3 dəqiqədən sonra aktivləşmiş T-limfosit hərəkət etməyə başlayır.

T-limfositlərin hərəkəti LFA-1 inteqrini ilə endotel hüceyrələrinin üzərində yerləşən HAAM-1 molekulu arasında əlaqə yarandıqdan sonra başlayır. Özü də LFA-1 inteqrini vasitəsi ilə yaranan adheziv əlaqə göstərilən hüceyrələri bir-birinə yapışdırmaq yox, onların hərəkət mexanizmi-

nin işə düşməsi üçün siqnal rolunu oynayır. Son tədqiqatlar (A.Smit et al, 2005) göstərir ki, LFA-1 inteqrini ilə HAAM-1 arasında əlaqə yarandıqdan sonra siqnal hərəkəti təmin etmək üçün talin zülalının (*bax* şək. 3.17) iştirakı ilə yığılan aktin dəstələrinə ötürülür. Miozin II filamentləri üzərində sürüşdürülən aktin liflərinin (*bax* şək. 3.28) yaratdığı qüvvə nəticəsində ilk olaraq hüceyrənin mərkəzi hissəsində yerləşən törəmələr lamellapodilərdə istiqamətində yerlərini dəyişirlər. Bundan sonra hüceyrənin yerdə qalan hissəsi toppuzla birlikdə cisimə yaxınlaşdırılırlar. Adheziv əlaqələrin hədsiz dərəcədə zəif olması və sitoskelet elementlərinin arasındakı əlaqələrin ani olaraq yenidən qurulma qabiliyyəti T-limfositlərin, o cümlədən neytrofillərin yüksək sürətlə hərəkət etmələrini təmin edirlər.

## Ədəbiyyat və əlavə oxu materialı

### Kortikal sitoplazma

Barkalow KL, Italiano JE, Chou DE et al. Alpha-adducin dissociates from F-actin and spectrin during platelet activation. *The Journal of Cell Biology*, 2003; 161(3):557-570.

Bennett V, Baines AJ. Spectrin and ankyrin-based pathways: metazoan inventions for integrating cells into tissues. *Physiological Reviews*, 2001; 81(3):1353-1392.

Li X, Bennett V. Identification of the spectrin subunit and domains required for formation of spectrin/adducin/actin complexes. *J. Biol. Chem.*, 1996;271(26):15695-702.

Mohler PJ, Gramolini AO, Bennett V. Ankyrins. *Journal of Cell Science*, 2002; 115:1565-1566.

Mohler PJ, Splawski I, Napolitano C et al. A cardiac arrhythmia syndrome caused by loss of ankyrin-B function. *PNAS*, 2004; 101(24):9137-9142.

Thorne RF, Legg JW, Isacke CM. The role of the CD44 transmembrane and cytoplasmic domains in co-ordinating adhesive and signalling events. *Journal of Cell Science*, 2004; 117:373-380.

Tsukita S, Yonemura S. Cortical actin organization: lessons from ERM (ezrin/radixin/moesin) proteins. *J. Biol. Chem.*, 1999; 274(49):34507-34510.

### Sitoskelet

Belmont LD, Mitchison TJ. Identification of a protein that interacts with tubulin dimers and increases the catastrophe rate of microtubules. *Cell*, 1996;84:623-631.

Desai A, Mitchison TJ. Microtubule polymerization dynamics. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 1997; 13:83-117.

Fuchs E, Cleveland DW. A structural

scaffolding of intermediate filaments in health and disease. *Science*, 1998; 279(5350):514-519.

Harris ES, Li F, Higgs HN. The mouse formin, FRL, slows actin filament barbed end elongation, competes with capping protein, accelerates polymerization from monomers, and severs filaments. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279(19):20076-20087.

Kinoshita K, Arnal I, Desai A, Drechsel, DN, Hyman AA. Reconstitution of physiological microtubule dynamics using purified components. *Science*, 2001; 294:1340-1343.

Kodama A, Lechler T, Fuchs E. Coordinating cytoskeletal tracks to polarize cellular movements. *J. Cell Biol.*, 2004; 167(2):203-207.

Leung CL, Liem RKH, Parry DA, Green KJ. The plakin family. *Journal of Cell Science*, 2001; 114:3409-3410.

Pope BJ, Zierler-Gould KM, Kuhne R, Weeds AG, Ball LJ. Solution structure of human cofilin. actin binding, pH sensitivity, and relationship to actin -depolymerizing factor. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279(6):4840-4848.

Slep KC, Rogers SL, Elliott SL, et al. Structural determinants for EB1-mediated recruitment of APC and spectraplakins to the microtubule plus end. *J. Cell Biol.*, 2005; 168(4):587-598.

Steinert PM, Marekov LN et al. Keratin intermediate structure crosslinking studies yield quantitative information on molecular dimensions and mechanism of assembly. *JMB* 1993; 230(2):436-452.

Stuurman N, Heins S, Aebi U. Nuclear lamins: their structure, assembly, and interactions. *J. Struct. Biol.*, 1998; 122:42-66.

### Kirpiklər, qaçqılar, xemomexaniki çeviricilər və hüceyrənin hərəkəti

Benashski SE, King SM. Investigation of protein-protein interactions within flagellar dynein using homobifunctional and

zero-length crosslinking reagents. *Methods*, 2000; 22:365-371.

Driksen ER. In Hafes ESE, ed. *Scanning Electron Microscopic Atlas of Mammalian Reproduction*. Tokyo. Igaku Shoin, 1975.

Gibbons F, Chauwin JF, Desposito M, Jose JV. A dynamical model of kinesin-microtubule motility assays. *Biophys. J.*, 2001; 80(6):2515-26.

Goodenough UW, Heuser JE. Substructure of inner dynein arms, radial spokes, and the central pair/projection complex of cilia and flagella. *J. Cell Biol.*, 1985; 100:2008-2018.

Gomez-Mouton C, Abad JL, Mira et al. Segregation of leading-edge and uropod components into specific lipid rafts during T cell polarization. *PNAS*, 2001, vol. 98, no. 17, p. 9642-9647.

Hendrickson TW, Perrone CA, Griffin P et al. IC138 is a WD-repeat dynein intermediate chain required for light chain assembly and regulation of flagellar bending. *Mol. Biol. Cell*, 2004; 15(12):5431-42.

Hiratsuka Y, Tada T, Oiwa K, Kanayama T, Uyeda TQ. Controlling the direction of kinesin-driven microtubule movements along microlithographic tracks. *Biophys. J.*, 2001; 81(3):1555-61.

Hirokawa N, Noda Y, Okada Y. Kinesin and dynein superfamily proteins in organelle transport and cell division. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 1998; 10(1):60-73.

Huxley HE. The double array of filaments in cross-striated muscle. *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, 1957; 3:631-648.

Huxley HE. Fifty years of muscle and the sliding filament hypothesis. *Eur. J. Biochem.*, 2004; 271:1403-1415.

Kasprzak AA, Hajdo L. Directionality of kinesin motors. *Acta Biochim. Pol.*, 2002; 49(4):813-21.

King, S. AAA domains and organization of the dynein motor unit. *J. Cell Sci.*, 2000; 113:2521-2526.

Lee JH, Katakai T, Hara T. et al. Roles of p-ERM and Rho-ROCK signaling in lymphocyte polarity and uropod formation. *JCB*, 2005, Volume 167, Number 2, 327-337.

Mandelkow E, Mandelkow EM. Kinesin motors and disease. *Trends Cell Biol*, 2002; 12(12):585-91.

Mizuno N, Toba S, Edamatsu M et al. Dynein and kinesin share an overlapping microtubule-binding site. *EMBO J.*, 2004; 23(13):2459-67.

Sakato M, King SM. Design and regulation of the AAA+ microtubule motor dynein. *J. Struct. Biol.*, 2004; 146:58-71.

Sturgess J. Morphological characteristics of the bronchial mucosa in cystic fibrosis. In: Quinton P., Martinez R, eds. *Fluid and electrolyte transport in exocrine glands in cystic fibrosis*. San Francisco, San Francisco Press, 1982.

Smith A., Carrasco YR., Stanley P. et al. A talin dependent LFA-1 focal zone is formed by rapidly migrating T lymphocytes. *JCB*, 2005, v.170, no.1, p.141-151

Vale RD. The molecular motor toolbox for intracellular transport. *Cell*, 2003; 112:467-480.

Yun M, Zhang X, Park CG, Park HW, Endow SA. A structural pathway for activation of the kinesin motor ATPase. *EMBO J.*, 2001; 20(11):2611-8.

Gibbons IR. Dynein family of motor proteins: present status and future questions. *Cell Motil Cytoskeleton*, 1995; 32:136-144.

Sleigh M A. The nature and action of respiratory tract cilia. In: Brain J D, Proctor D F, Reid L M (eds) *Respiratory defense mechanisms*. Part 1. Dekker: New York: 1977, pp.247-288.

# ORQANELLƏR VƏ SİTOPLAZMATİK ƏLAVƏLƏR

# 4

Sitoplazmanın tərkibinə daxil olan orqanel və əlavələr haqqında ümumi məlumatlar dərsləyin birinci fəslində verilmişdir. Bu fəslə ayrı-ayrı orqanel və əlavələrin quruluş xüsusiyyətləri, vəzifələri və onlar arasındakı qarşılıqlı əlaqələr haqqında olan məlumatlar daxil edilmişdir.

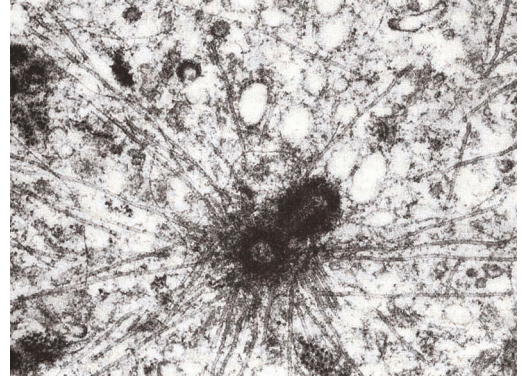
## HÜCEYRƏ MƏRKƏZİ - SENTROSOM

*Hüceyrə mərkəzi və ya sentrosom* nüvə yaxınlığında bir-birinə nisbətən düz bücaq altında yerləşən iki ədəd silindrəbənzər *sentriollardan* (*qoşa cisimcik- diplosom*) və onları hər tərəfdən əhatə edən *sentriolətrafi matriksdən* təşkil olunmuşdur.

Sentriolların mövcudluğu haqqında ilk fikirlərin V.Fleminq (1875) və Van Beneden (1876) tərəfindən söylənilməsinə baxmayaraq, bu orqanellərə ad verən, onları ətraflı tədqiq və nümayiş etdirən Teoder Boveri (1888) olmuşdur. O, sentriolları parazit yumru qurdlara (*Nematoda*) aid olan *Parascaris equorum* embrionlarının Haydenhaynın dəmirli hematoksilin metodu vasitəsilə rənglənmiş kəsiklərində aşkar etmiş və şəklini çəkmişdir. Metafaza mərhələsində olan hüceyrəni nümayiş etdirən T.Boveri (1888) sentriolları "hematoksilinlə tünd rənglənən və sitoplazmatik ulduz şüalılığı (*cytoplasmatic radiating aster*) ilə əhatə olunmuş çox kiçik cisim, daha

dəqiqi cisim cütlüyü" kimi təsvir etmişdir. Bununla bərabər, o, sentriolların hüceyrələrin bölünməsi üçün ixtisaslaşmış orqanel olduğu fikrini irəli sürmüşdür. T.Boverinin sentriollara aid əldə etdiyi məlumatlar içərisində diqqəti cəlb edən dispersmik mayalanma (bu mayalanmada yumurta hüceyrəsinə bir yox, iki ədəd spermatozoid daxil olur) zamanı hüceyrələrin anormal bölünmələrinin (tək- və çoxqütblü hüceyrələrin meydana çıxmasının) səbəbini ziqotaya artıq sentriolların daxil olması ilə əlaqələndirməsidir. T.Boveri tərəfindən sentriollar haqqında yuxarıda göstərilən fikirlər hal-hazırda ümumən qəbul olunmuşdur.

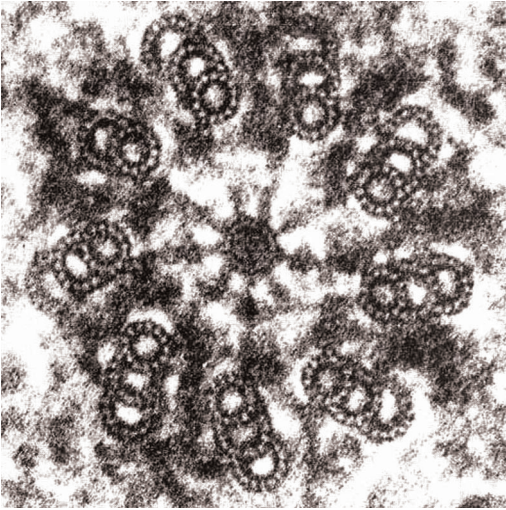
Sentrosomların quruluşu haqqın-



**Şəkil 4.1.** Sentriol və onun əhatəsində yerləşən törəmələrin elektron-mikroskopik şəkli. Elektronogramın mərkəzində tünd rənglənmiş sentriolətrafi matriksin əhatəsində solda dairəvi, sağda isə kvadrat şəkilli sentriollar görünür. Bununla yanaşı, sentriolətrafi matriksdən şüa şəklində mikroböcəklər başlayırlar (© Cytographics Cooper G.M. The Cell: A molecular approach - 2nd ed., p.449).

da müasir məlumatlar elektron-mikroskopik tədqiqatların nəticəsində əldə olunmuşdur. Sentrosomun mərkəzindən keçən ultranazik kəsiklərdə tünd rənglənən sentriolətrafi matriks fonunda (şək. 4.1) nisbətən açıq rəngli silindrəbənzər strukturlardan birinin köndələn (solda), o birinin isə boylama (sağda) kəsiyi görünür. Bu, bir tərəfdən sentrosom daxilində bir yox, iki sentriolun (ona görə onları diplosom da adlandırırlar) olduğunu, ikinci tərəfdən isə onların bir-birinə perpendikulyar yerləşdiklərini göstərir.

**Sentriollar** diametri 100-200 nm və uzunluğu ~400 nm olan silindrəbənzər törəmələrdir. Sentriollardan nüvəyə nisbətən yaxın yerləşənini *ana*, digərini isə *qız* sentriol adlandırırlar. Ana sentriolların digər bir fər-

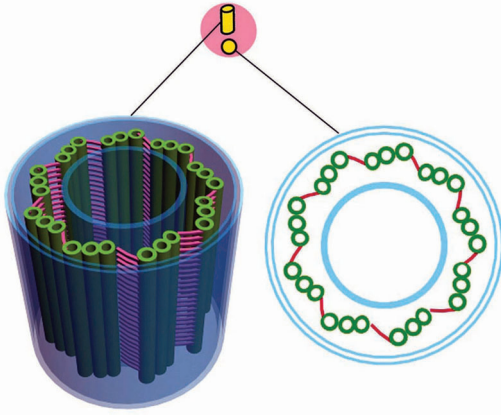


**Şəkil 4.2.** Sentriolun köndələn kəsinin elektron-mikroskopik şəkli. 9 mikroborucuq tripletinin bir-biri ilə qarşılıqlı münasibəti və mikroborucuqların təşkilində iştirak edən tubulin protofilamentlərinin sayı və topoqrafik vəziyyəti aydın görünür. Əlavə məlumat mətdə verilmişdir (Perry M.M., Gilbert A.B. - J. Cell Sci., 1979, v.39, p.257).

qi - distal uclarına yaxın *subdistal çıxıntılarının* olmasıdır (şək. 4.4-1). Bu çıxıntıların tərkibində xüsusi zülalların yerləşməsi (seneksin, CEP-110,  $\epsilon$ -tubulin və b.) immunfluorescent metodların köməkliliyi ilə ana sentriolların aşkar edilməsini xeyli asanlaşdırır. Hüceyrələrin əksəriyyətində ana sentriollar ilkin kirpiklərin formalaşması zamanı bazal cisimcik rolunu oynayırlar. Bu zaman ana sentriolların subdistal çıxıntıları onların hüceyrə zarı ilə daha sıx bitişdirilməsini təmin edirlər. Qız sentriollar ana sentriolların ancaq proksimal ucuna perpendikulyar yerləşirlər.

Sentriolların hər ikisi köndələn kəsikdə "dişli çarxı" xatırladan (şək. 4.2), bir-biri ilə 30°-li bucaq altında yerləşən 9 ədəd mikroborucuq üçlüyündən (tripletindən) təşkil olunmuşdur. Mikroborucuqlar A, B və C hərfli ilə işarə edilirlər. A mikroborucuqları silindrik sentriolların mərkəzinə, C mikroborucuqları isə sentriolətrafi matriksə doğru çevrilmiş vəziyyətdə yerləşirlər. A mikroborucuqları tam 13 tubulin protofilamentindən təşkil olduğu halda, B və C mikroborucuqlarında protofilamentlərin sayı 10-11 arasında təbəddüd edir (şək. 4.2). Qonşu tripletlərin A və C mikroborucuqları bir-biri ilə tərkibi tam dəqiqləşdirilməmiş zülallar vasitəsilə birləşirlər (şək. 4.3).

Sentriol mikroborucuqları sitoplazmatik mikroborucuqlar kimi, əsasən  $\alpha$ - və  $\beta$ -tubulin heterodimerlərindən təşkil olunmuşlar. Ancaq son zamanlar aparılan tədqiqatlar nəticəsində sentriolların tərkibində tubulin



**Şəkil 4.3.** Sentriol və sentriolətrafi matrkisin formalaşmasında iştirak edən törəmələrin sxematik şəkli.

zülalının  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$  izomerləri də aşkar edilmişdir.

**$\gamma$ -tubulin** molekulları bölünmə iyində və bazal cisimciklərdə olduğu kimi, sentriolların da tərkibində iştirak edən mikroborucuqların quraşdırılmasını (*nucleation*) təmin edən  $\gamma$ -tubulin halqası kompleksinin ( $\gamma$ -TuHC) tərkibinə daxil olur.

**$\delta$ -tubulin** sentriol və bazal cisimciklərin tərkibində yerləşir. Bu zülalın mutasion dəyişiklikləri zamanı C mikroborucuqları inkişaf etmədiyindən sentriolların tərkibində mikroborucuq tripletləri mikroborucuq dupletlərinə çevrilirlər.

**$\epsilon$ -tubulin** ana sentriolların subdistal çıxıntılarının tərkibinə daxil olan zülallardan biridir. Sentrosomların duplikasiyası zamanı bu zülal yeni sentrosomun tərkibinə ancaq S fazadan sonra daxil olur.  $\epsilon$ -tubulin zülalının miqdarının azalması S fazada sentriolların duplikasiyasını dayandırır və mitoz mərhələsində sentrosomdan asılı olmayan mikroborucuq şüalılığı formalaşdırır. Beləliklə,  $\epsilon$ -tubu-

linin sentriolların duplikasiyasında və sentriolətrafi matrkisin təşkilində iştirak etdiyi bildirilir.

Sentriolların tərkibində tubulin izomerləri ilə yanaşı, digər zülallar da yerləşirlər. Sonuncular arasında ətraflı öyrəniləni **sentrin** zülallarıdır. Bu zülallar kiçik ölçülü (m.ç. 20 kD) və turş xassəli olub,  $\text{Ca}^{2+}$ -birləşən zülallara aiddirlər.

İnsanda 3 növ sentrin zülalı aşkar edilmişdir. Sentrin-1 zülalı ancaq kişi cinsi hüceyrələrində sintez olunur. Sentrin-2 ixtisaslaşmış sentriol zülalıdır və hüceyrə tsiklinin bütün fazalarında fəaliyyət göstərir. Sentrin-3 zülalına isə yalnız sentriolətrafi matrkisin tərkibində rast gəlinir.

Sentrin-2 zülalına meduzanın yaşıl fluorensensiyalı zülalı (*green fluorescent protein - GFP*) birləşdirildikdən sonra fluorensent mikroskopunda onun sentriolların mərkəzi kanalında yerləşdiyi dəqiqləşdirilmişdir. Sentrin-2 zülalının sintezi dayandırıldıqda sentriolların duplikasiyası pozulur və ilkin mitoz zamanı bölünmə iyi qütblərində ancaq bir sentriol olur. Sonrakı bölünmələr nəticəsində heç bir sentriolu olmayan hüceyrələr əmələ gəlir və sonda onların ölümü baş verir.

Ana sentriolların subdistal çıxıntıları tərkibində yuxarıda göstərilən zülallarla yanaşı, **sentriolin** zülalının da olduğu aşkar edilmişdir. Bu haqda ətraflı məlumat sentriolların hüceyrə tsiklində iştirakının təsviri zamanı veriləcəkdir.

Ana və qız sentriolları, uyğun olaraq *yetişmiş* və *yetişməmiş* sentriollar



da adlandırılır. Yetişmiş sentriol ən azı iki sonuncu hüceyrə bölünməsindən sonra formalaşır. Son bölünmə zamanı formalaşan digər sentriola yetişməmiş sentriol deyilir. Ana (yetişmiş) və qız (yetişməmiş) sentriollar yalnız quruluşlarına görə yox, həm də kimyəvi tərkiblərinə görə də bir-birlərindən fərqlənirlər. Müəyyən edilmişdir ki, ancaq yetişmiş sentriolun tərkibində **seneksin** (*Y.: senex - qoca kişi*) adlı zülal (m.ç. 96 kD) vardır və bu zülal yetişməmiş sentriolun tərkibinə G<sub>2</sub> fazadan mitozun profazasına keçid dövründə daxil olur. Beləliklə, tərkibində seneksin zülalının olması sentriolun yetişmiş olduğunu, bu isə onun aksonemanın formalaşması üçün bazal cisimcik rolu oynaya bilməsini və mikroborucuqların əmələ gəlməsində iştirak edən maddələrin toplanması üçün yer olduğunu göstərir.

Sıx yerləşmiş (buna görə tünd rəngləyir (şək. 4.1)) incə fibrilyar quruluşa malik **sentriolətrafi matriks** qeyri-müəyyən formaya malik olub, girintili-çixıntılı kənarlı sitoplazmanın digər strukturlarından ayrılır. Adətən, sentriolətrafi matriks nahiyəsində digər orqanellərə (məs., ribosomlara) və zarlara təsadüf edilmir. Ancaq burada ölçüləri 70-100 nm arasında tərəddüd edən tünd rənglənmiş cisimciklər - *sentriol peykləri* - yerləşirlər. Sentriolətrafi matriksdən müxtəlif istiqamətlərə doğru şüa şəkilli mikroborucuqların başlanması (şək. 4.1) onun mikroborucuq təşkilatçısı rolu oynadığını göstərir (*bax səh. 96*).

**Sentriolətrafi matriksin** tərkibində 100-ə qədər zülalın iştirakı təxmin edilir. Onların içərisində ətraflı tədqiq olunanları perisentrin, ninein,  $\gamma$ -tubulin halqası kompleksinə daxil olan zülallardır.

**Perisentrin** zülalının molekulyar çəkisi 220 və 350 kD olan iki izomeri məlumdur. Bu zülal molekulları sentriolətrafi matriksin əsas kütləsini təşkil edirlər. Onların əmələ gətirdiyi xəlbişəkilli tor üzərində mikroborucuqların formalaşmasında iştirak edən  $\gamma$ -tubulin halqası kompleksinə daxil olan zülallar yerləşirlər. Perisentrin zülalları özək rolunu oynayaraq sentrosom nahiyəsində fəaliyyət göstərən digər zülallarla da molekulyar əlaqələr yaradırlar.

**Ninein** zülalı S-ucu ilə ana sentriolun subdistal çıxıntısına, N-ucu ilə isə  $\gamma$ -tubulin halqası kompleksi zülallarına birləşir.

**Ser-135** zülalına sentriolları əhatə edən elektron-sıx maddəylə əlaqə saxlamaq şərti ilə bütün sentrosom nahiyəsində rast gəlinir. Bu zülalın miqdarı artan zaman sentrosom nahiyəsində və sitozolda aralarında 6 nm məsafəli tünd rənglənmiş xətlər olan qıvrımbənzər cisimciklər əmələ gəlir. Ser-135 zülalının miqdarının istər artması, istərsə də azalması mitoz iyi və interfaza mikroborucuqlarının düzülüşünün pozulmasına gətirib çıxarır.

**PCM-1** zülalı (m.ç. 228 kD) sentriolətrafi matriksin əhatəsində yerləşən "sentriol peyklərinin" tərkibində aşkar edilmişdir. PCM-1 zülalı həm sentriolların, həm də sentriolətrafi matriksin təşkilində iştirak edən zülalların ( $\gamma$ -tubulindən başqa) sentrosom nahiyəsində toplanmasında "bərə" rolunu oynayır. Belə ki, yuxarıda adları çəkilən zülallar PCM-1 zülalıyla birləşdikdən sonra dinein-tubulin kompleksinin (*bax səh. 100*) köməkliyi ilə sentrosom yerləşən yerə daşınırlar.

PCM-1 zülalı vasitəsilə sentrosomların təşkilində iştirak edən zülalların yerdəyişməsi pozulan zaman hüceyrələr mitoz mərhələsinə daxil ola bilmirlər. Nəticədə əksər hüceyrə tipləri-

nin apoptoz yolu ilə ölümü baş verir.

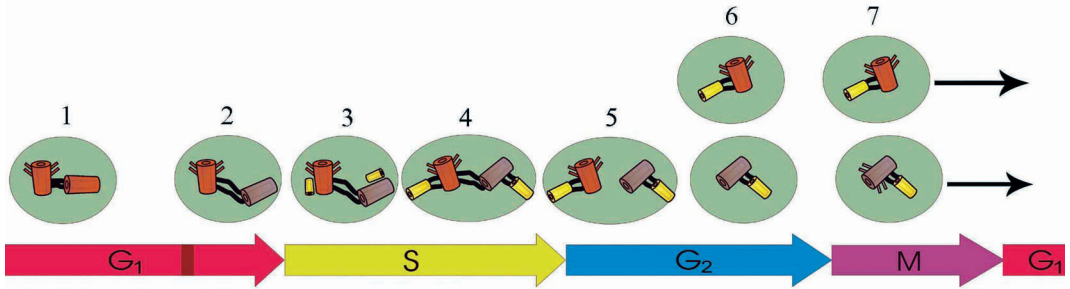
İnsan orqanizmində terminal differensiasiya vəziyyətinə çatmış hüceyrələr (meqakariositlər, eritrositlər, eninəzolaqlı əzələ liflərini əmələ gətirən mioblastlar) uzun müddət bölünmə qabiliyyətinə malik olmadıqları üçün onların tərkibində sentrosom olmur. Bu qaydadan kənara çıxan yeganə hüceyrə mayalanmağa hazır olan yumurta hüceyrəsidir. Ovogenez prosesində sentriolətrafi matriks öz formasını saxladığı halda, sentriolların hər ikisi parçalandıqlarına görə yox olurlar. Sentriolların sıradan çıxma mexanizmi hələ də tam aydınlaşdırılmamışdır, lakin onun aktiv proses olduğu və proteasomların (*bax səh.* 155) iştirakı ilə həyata keçirildiyi güman olunur.

Sentriollarını itirmiş insan yumurta hüceyrəsi ancaq mayalanma baş verdikdən sonra bölünmə qabiliyyətini bərpa edir. Özü də spermatogenez prosesi zamanı spermatozoidlərin tərkibində olan ana sentriol quyruq hissənin təşkilində iştirak edən bazal cisimciyə çevrildiyindən mayalanma zamanı ziqotanın tərkibinə ancaq bir qız sentriol daxil olur. Ziqotanın bölünməsi üçün qız sentriolun iki dəfə duplikasiyası baş verir. Beləliklə, iki cüt sentriol formalaşdıqdan sonra ziqotanın birinci bölünməsi baş tutur.

İnsanda ovogenez prosesi zamanı sentriolların yox olmasının ən mühüm bioloji əhəmiyyəti partogenetik üsulla (spermatozoidin iştirakı olmadan) çoxalmanın qarşısının alınmasıdır. Maraq üçün qeyd etmək la-

zımdır ki, siçanlarda həm spermatogenez, həm də oogenez proseslərində sentriolların hər ikisi yox olur. Yumurta hüceyrəsində təkcə sentriolətrafi matriks öz tamlığını saxlayır. Bu isə partenogenez (*Y.: parthenoz - bəkirə qız*) üsulu ilə çoxalmaya (dişi cinsi hüceyrənin mayalanmadan bölünməsi ilə başlanan cinsi çoxalma) xeyli oxşayır. Qeyd etmək lazımdır ki, siçanın embrional hüceyrələrində tez bir zamanda (implantasiya baş verənə yaxın) sentriollar meydana çıxırlar. Bu zaman "yeni sentriollar necə yaranırlar?" sualı meydana çıxır. Müasir üsulların köməkliyi ilə müəyyən edilmişdir ki, siçanların yetişmiş yumurta hüceyrələrinin içərisində sentriolların formalaşması üçün sələf rolunu oynayan molekullar multivezikulyar cisimciklərin toplantıları şəklində yerləşirlər.

Sentrosomun təşkilində iştirak edən strukturlar hüceyrə tsikli zamanı dinamik dəyişikliklərə uğrayırlar. Bu dəyişikliklərin mərkəzində sentrosomun duplikasiyası durur və bu proses sentrosomların bir-birindən aralanması ilə başlayır. İnterfaza dövründə ana və qız sentriollar bir-biri ilə zülallardan təşkil olunmuş elastik törəmə vasitəsilə birləşmiş vəziyyətdə olurlar (şək. 4.4-1). Hüceyrə tsiklinin  $G_1$  fazasından S fazasına keçid zamanı E tsiklin Cdk2 kinazası ilə birləşir (*bax səh.* 227) və onu aktivləşdirir. Aktivləşmiş Cdk2 fermenti sentriolları bir-biri ilə birləşdirən törəmənin tərkibində olan nukleofosmin (*nucleophosmin-NPM/B23*) zülalının fosforlaşmasına səbəb olur. Fosforlaş-



**Şəkil 4.4.** Hüceyrə tsiklinin ayrı-ayrı fazalarında sentrosomlarda baş verən dəyişikliklərin sxematik şəkli. İzahı mətnə verilmişdir.

mış NPM/B23 sentriolun tərkibini tərk etdiyi müddətdən sentriolların bir-birindən aralanması başlayır (şək. 4.4-2). NPM/B23 zülalı ilə yanaşı, sentrosomun tərkibindən dinamin-2 zülalının da kənarlaşması baş verir. Bütün bunlar göstərilən zülalların sentriolların birləşməsində iştirak etdiyini təsdiq edir.

Ana və qız sentriolların bir-birindən aralanması S fazanın axırına qədər davam edir. Ancaq bu müddət ərzində ana və qız sentriolların proksimal uclarına perpendikulyar yerləşən **prosentriollar** formalaşmağa başlayır (şək. 4.4-3 və -4). Prosentriollar əvvəlcə sentrin zülalının toplanması şəklində meydana çıxırlar. Bu toplanmanın ətrafında  $\alpha$  və  $\beta$  tubulin dimerlərinin iştirakı ilə tədricən çevrə üzrə düzülmüş 9 ədəd tək mikrorucuq, sonra onların dupleti, ən axırda isə tərkibində 9 ədəd mikrorucuq tripleti olan yeni qız sentriollar formalaşır. Beləliklə, S fazanın axırında sentrosomun daxilində hələ də bir-biri ilə əlaqəni tam itirməmiş iki cüt sentriol əmələ gəlir:

- əvvəlki ana sentriol və onun

proksimal ucuna perpendikulyar olan yeni qız sentriol;

- əvvəlki qız sentriol və onun proksimal ucuna perpendikulyar yerləşən yeni qız sentriol.

G<sub>2</sub> faza zamanı əvvəlcə yeni yaranan sentriol cütlükləri arasındakı əlaqə tamamilə kəsilir (şək. 4.4-5), sonra isə onlar ayrıaraq sentriolətrafi matrikslə əhatə olunurlar (şək. 4.4-6). İki qız sentriol cütlüyü ətrafında yerləşən sentriolətrafi matriksin tərkibində  $\epsilon$ -tubulinin müəyyən edilməsi onun tam formalaşdığını göstərir.

Sentriol cütlüklərinin bir-birindən tam ayrılması və sentriolətrafi matriksin iki yerə bölünməsi kinaza aktivliyinə malik Nek2 fermentinin və onun təsir obyektini olan C-Map1 zülalının iştirakı ilə baş verir.

İlkin qız sentriolun ətrafında subdistal çıxıntılar ancaq G<sub>2</sub> fazadan M fazaya keçid zamanı baş verir. Beləliklə, artıq mitozun profaza dövründə tərkibində həm ana, həm də qız sentriollar olan iki ədəd sentrosom tam formalaşır və telofazadan sonra yeni yaranan qız hüceyrələrin tərkibində fəaliyyət göstərilir (şək. 4.4-7).

Ana sentriolların subdistal çıxıntılarında **sentriolin** adlanan yeni zülalın olduğu aşkar edilmişdir (A.Gromley et al, 2003). Bu zülalın hüceyrə tsiklinin son mərhələsi olan sitokinezin başa çatmasında mühüm rol oynadığı qeyd olunur. Sentriolin zülalının təsiri aradan qaldırıldıqda hüceyrələr bir-biri ilə uzun körpüşəkilli sitoplazmatik çıxıntılar vasitəsilə birləşmiş vəziyyətdə qalırlar. Bir-birindən tam ayrılmamış qız hüceyrələrin yenidən hüceyrə tsiklinə daxil olmalarına baxmayaraq, sitokinez baş vermədiyindən çoxnüvəli plazmodiumlar (*bax səh. 5*) meydana çıxır. Belə hüceyrələr tədricən bölünmə qabiliyyətlərini itirdikləri üçün ya apoptoza uğrayır, yaxud da  $G_0$  mərhələsinə daxil olurlar.

Sentrosomların istər interfaza, istərsə də hüceyrə tsikli zamanı əsasən **mikroborucuq təşkilatçısı mərkəzi** kimi fəaliyyət göstərdikləri qeyd olunur. Bununla yanaşı, son 10 il ərzində əldə olunan məlumatlar (bu haqda ətraflı surətdə ədəbiyyat siyahısına daxil edilmiş məqalələrdən tanış olmaq olar) sentriolların DNT replikasiyasının başlanmasında,  $G_1$  fazadan S fazaya keçidin təmin olunmasında, bölünmə iyi strukturlarının sitoplazmada vəziyyətinin müəyyən olunmasında, xromatidlərin bir-birindən ayrılmasında, sitokinezin başa çatmasında və s. iştirak etdiyini göstərir. Həmçinin, sentrosomlara hüceyrələrin fəaliyyətinin əsas istiqamətlərinin tənzimində iştirak edən bioloji fəal maddələrin də birləşdikləri dəqiqləşdirilmişdir. Sonuncu məlumatla əlaqədar olaraq sentrosomlara qıcıqla-

rın qəbulu, inteqrasiyası və tənzimləyici siqnalların yayılma mərkəzi kimi baxılır. Beləliklə də sentrosomların həqiqətən öz adına uyğun olaraq hüceyrə mərkəzi rolunu oynadığı əksər tədqiqatçılar tərəfindən qəbul olunur.

## MİTOXONDRI

Orqanizmin fəaliyyəti üçün vacib olan enerji qida məhsullarının oksidləşməsi zamanı meydana çıxır. Bu proses eukariot hüceyrələrdə xüsusi ixtisaslaşmış orqanellərdən olan mitoxondrilər tərəfindən həyata keçirilir. Mitoxondrilərdə oksidləşmə ilə yanaşı fosforlaşma prosesinin getməsi nəticəsində qida məhsullarının tərkibində olan enerji adenozintrifosfat (ATF) molekullarının makroergik rabitələrində toplanan kimyəvi enerjiyə çevrilir.

*Mitoxondri* termini yunanca "*mitos*" və "*chondros*" sözlərindən götürülüb, hərfi mənası sapşəkilli dənəcik deməkdir.

XIX əsrin axırlarında Altman turş fuksin reaktivinin köməkliyi ilə müxtəlif növ hüceyrələrin tərkibində sapşəkilli və hərəkətli törəmələrin olduğunu müəyyən etmiş və onları "*bioblastlar*" adlandırmışdır. Altmanın fikrinə görə, "*bioblastlar*" orqanizmin bütün növ hüceyrələrində təsadüf edilən, quruluşca bakteriyaları xatırladan və sərbəst yaşamaq qabiliyyətinə malik olan törəmələrdir. Altmanın bu fikirlərinin vaxtında öz həmkarları tərəfindən kəskin etirazla qarşılanmasına baxmayaraq, müasir metodlar vasitəsilə əldə olunmuş məlumat-

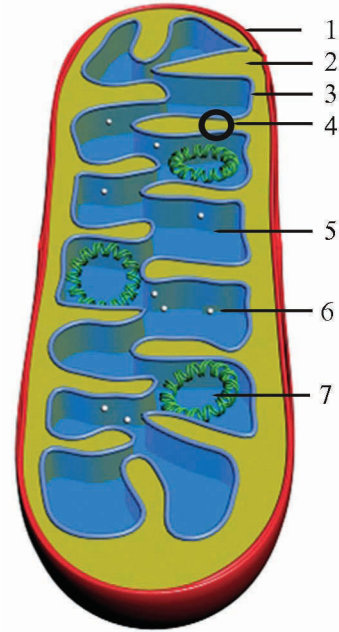
lar onların əksəriyyətinin düzgün olduğunu qeyd etməyə tam əsas verir (*bax sonraya*).

Canlı birqatlı yastılaşmış hüceyrə kulturalarının faza-kontrast mikroskopu ilə tədqiqi zamanı mitoxondrilərin hərəkətli, formalarını dəyişə bilən (elastik) və bölünmə yolu ilə çoxalma qabiliyyətlərinə (bakteriyalar kimi) malik olduqları müəyyən edilmişdir.

İşıq mikroskopu altında mitoxondrilər, əsasən çöpəbənzər quruluşa malik olub, diametri 0,4-1 mkm, uzunluğu isə 2-7 mkm arasında təbəddüd edir; bəzən uzunluğu 10 mkm-ə çatır. Mitoxondrilərin sayında və hüceyrədaxili topoqrafik vəziyyətində nəzərə çarpacaq fərq vardır. Belə ki, az enerji istifadə edən hüceyrələrdə, məsələn qeyri-aktiv limfositlərdə cəmi bir neçə mitoxondri olduğu halda, qaraciyər hüceyrələrində onların sayı minlərlədir. Hüceyrələrin hansı hissəsində ATF-ə ehtiyac çoxdursa, orada mitoxondrilərin toplanmasına rast gəlinir. Misal olaraq, böyrəyin proksimal qıvrım borucuqlarının divarında yerləşən epitel hüceyrələrinin bazal səthinə yaxın mitoxondrilərin toplanaraq sütun şəklində yerləşməsini göstərmək olar.

Hər bir mitoxondridə örtük rolunu oynayan hamar **xarici mitoxondri zarı** və müxtəlif formaya və ölçülərə malik büküşlər əmələ gətirən **daxili mitoxondri zarı** vardır (şək. 4.5-1).

Bu zarlar arasında 10-20 nm ölçülərdə nazik yarıqşəkilli **zararası sahə** qalır (şək. 4.5-2). Mitoxondrilə-



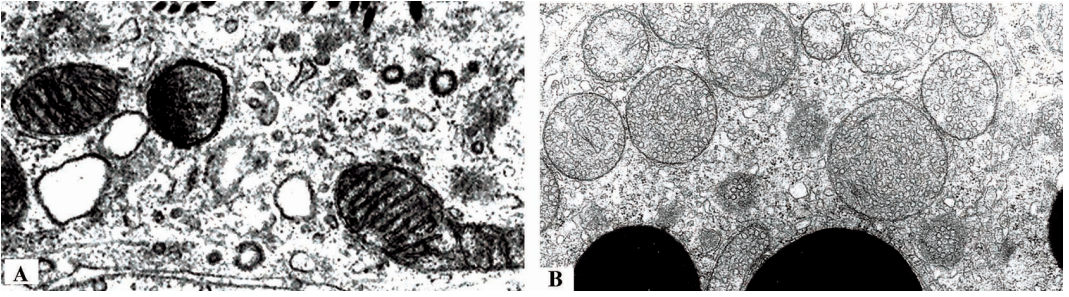
**Şəkil 4.5.** Mitoxondrinin boylama kəsiyinin sxematik şəkli.

1. xarici mitoxondri zarı; 2. zararası sahə; 3. mitoxondri darağı; 4. daxili mitoxondri zarı 5. mitoxondri matriksi; 6. mitoxondri dənəcikləri; 7. dairəvi DNT.

rin daxilində daxili zarla əhatə olunmuş, ayrı-ayrı dənəciklər şəklində olan amorf quruluşa malik **mitoxondri matriksi** yerləşir (şək. 4.5-3).

Daxili mitoxondri zarının ölçüləri əmələ gətirdiyi büküşlərin hesabına artaraq, orada gedən proseslərin təmin olunması üçün mübadilə səthinin çoxalmasına şərait yaradır.

Büküşlər əmələ gələn zaman daxili zarın mitoxondrinin kənarlarına yaxın yerlərdən başlayaraq mərkəzə doğru getməsi və yenidən başladığı yerə qayıtması nəticəsində çöpşəkilli hündürlüklər yaranır (şək. 4.5, 4.6 A). Belə hündürlüklərin çoxlu miqdarda olması daraq dişlərini xatırlatdığından, onları **mitoxondri daraqları** adlandırırlar.



Şəkil 4.6. Mitoxondrilərin daxili zarının əmələ gətirdiyi daraq (A) və boruşəkilli (B) büküşlərin köndələn kəsiklərinin elektron-mikroskopik şəkli. A - fibrositin sitoplazmasında iki ədəd mitoxondrinin, ikincili lizosomun, hamar endoplazmatik şəbəkə sisternlərinin, müxtəlif ölçülü örtüklü qovucuqların və matriks törəmələrinin histotopoqrafik vəziyyəti. B - böyrəküstü vəzin qabıq maddəsində mitoxondrilərin, lipid dənəciklərinin, hamar endoplazmatik şəbəkə elementlərinin, sitoskelet və matriks strukturlarının qarşılıqlı vəziyyəti (B - S.Morii et al. Acta Histochemica et Cytochemica, 1996, v.29, supplement, p.588).

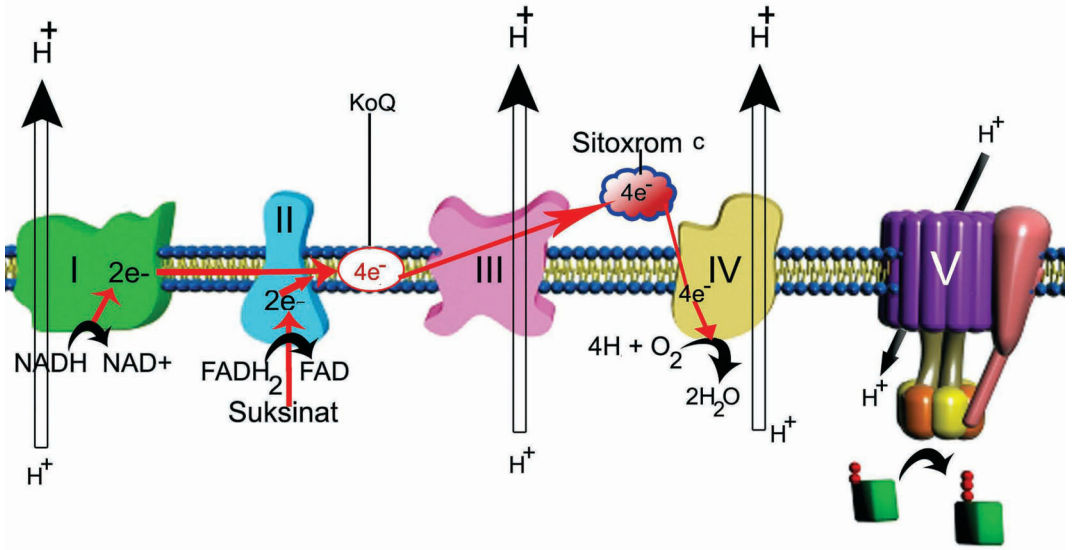
Mitoxondri daraqlarının sayı və hündürlüyü ilə hüceyrənin aktivlik dərəcələri arasında düz mütənasib asılılıq mövcuddur. Ən çox və hündür daraqlara ürək əzələsi hüceyrələrində, bunun əksinə isə sümük hüceyrələrində (osteositlərdə) rast gəlinir. Qeyd etmək lazımdır ki, bəzi hüceyrələrdə olan mitoxondrilərdə daxili zarın əmələ gətirdiyi büküşlər daraq şəklində yox, boruyabənzər formada olurlar. Belə mitoxondrilərin ultrana-zik kəsiklərində daraqlar mikroborucuq kəsiklərini xatırladırlar (şəkil 4.6 B). Bu mitoxondrilərə, əsasən steroid hormonlar sintez olunan böyrəküstü vəzin qabıq maddəsində və cinsi vəzilərdə təsadüf edilir.

Mitoxondrilərdə ATF sintezi müxtəlif nasoslara, daşıyıcıların, elektron nəqlədiçilərin və fermentlərin birlikdə fəaliyyəti nəticəsində mümkün olur. Bu zaman baş verən çoxsaylı proseslərin ardıcıl və lazımı istiqamətdə getməsinə, əsasən mitoxondrilərin xarici və daxili zarlarının tərkibində bir-birindən fərqli keçirici-

lik qabiliyyətinə malik zülallara ol-ması şərait yaradır. Bunun nəticəsində mitoxondrilərin xarici və daxili zarları nahiyəsində və matriksdə bir-birindən fərqli proseslər baş verir.

Mitoxondrilərin xarici zarı tərkibində, mikroblarda olduğu kimi, müxtəlif növ integral zülallara və porinlərin (*bax səh. 41*) olması nəticəsində sitozolda yerləşən və molekul çəkisi 10 kD-ya qədər olan maddələr, həmçinin ATF sintezi üçün lazım olan maddələr sərbəst olaraq zararası sahəyə daxil ola bilirlər. Bundan başqa, xarici zarın tərkibində mitoxondrial lipidlərin sintezində iştirak edən zülallar da vardır.

Xarici zarla müqayisədə təxminən 75% zülallardan təşkil olunmuş daxili zardan  $O_2$ ,  $CO_2$  və sudan başqa, nəinki enerji sintezinin aralıq məhsulları (piruvat, asetil KoA), hətta çox kiçik ölçüyə malik olan ionlar da ( $H^+$ ,  $Na^+$ ) sərbəst keçə bilirlər. Nəticədə zararası sahə ilə matriks arasında ATF sintezi üçün vacib olan proton qra-



Şəkil 4.7. Mitoxondrinin daxili zarı tərkibində yerləşən zülal komplekslərinin sxematik şəkli. I-IV - tənəffüs zəncirinə aid olan zülal kompleksləridir; V kompleksin tərkibində isə ATF-sintetaza fermenti yerləşir.

diyentinin meydana çıxmasına şərait yaranır (*bax sonraya*).

Göstərilənlərin əsas səbəblərindən biri daxili zarın tərkibində çoxlu miqdarda, adətən iki yox, dörd yağ turşusu zənciri olan **kardiolipin** adlı fosfolipid molekullarının olmasıdır. Bununla birlikdə, daxili zarın tərkibində xüsusi daşıyıcıların (uniport, simport və antiport) olması nəticəsində lazım olan maddələrin matriksə və ya əksinə keçirilməsi mümkün olur.

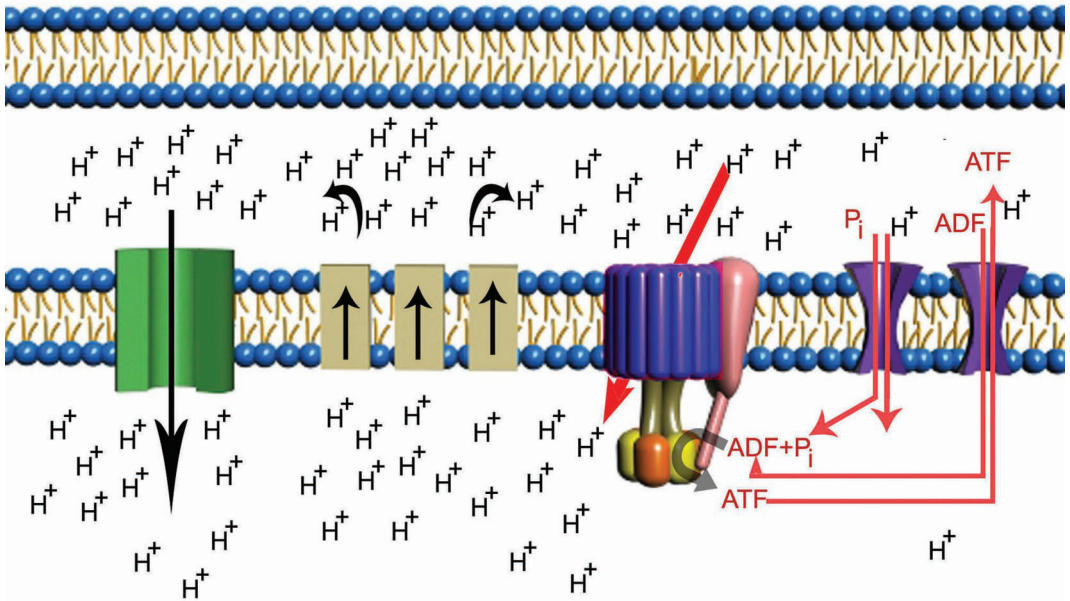
Uniport daşıyıcılara  $Ca^{2+}$  ionlarını, simport daşıyıcılara isə  $H^+$ -lə piruvat və  $H^+$ -lə fosfat qrupunu (şək. 4.8) birlikdə zərərli sahədən matriksə keçirən inteqral zülalları misal göstərmək olar.

Antiport daşıyıcılara zərərli sahədəki  $H_2PO_4^-$  və piruvatı ayrılıqda matriksdə olan hidrosil qrupu ( $OH^-$ ) ilə, matriksdə sintez olunmuş ATF mole-

kullarını isə zərərli sahədə yerləşən ADF molekulları ilə dəyişdirən inteqral zülallar aiddirlər (şək. 4.8). Fosfat qrupunun və piruvat molekullarının matriksə daxil olmaları proton qradientinin yaratdığı enerjinin hesabına baş verirsə,  $Ca^{2+}$  matriksdən xaric edilməsi və ATF-in ADF-lə dəyişdirilməsi mitoxondrilərin daxili zarlarının ətrafında yaranan potensial fərqinin enerjisi hesabına həyata keçirilir.

Yuxarıda sadalanan daşıyıcılarla yanaşı, mitoxondrilərin daxili zarlarının tərkibində ancaq onlar üçün xarakterik olan beş zülal kompleksi fəaliyyət göstərir (şək. 4.7).

Bu komplekslərdən I, II, III, IV tənəffüs zəncirinin tərkibinə daxildir. Yüksək enerjili elektronun bir kompleksdən digər kompleksə keçirilməsində iştirak etdikləri üçün onlara **elektron nəqli zənciri** deyilir.



**Şəkil 4.8.** Mitoxondrilərdə ATF sintezinin proton qradienti nəzəriyyəsinin sxematik şəkli. Sol tərəfdə termogenin zülalı vasitəsilə  $H^+$  nəqli (ATF sintezi olmadan), ortada proton qradientini yaradan tənəffüs zənciri kompleksləri, onlardan sağda ATF-sintetaza fermenti, ən axırda - solda isə simport və antiport daşıyıcılar göstərilmişdir. Sxemdən görüldüyü kimi, ancaq  $H^+$ -in ATF-sintetaza fermenti vasitəsilə zərarsız sahədən matriksə daxil olması (qırmızı oxla göstərilib) ATF sintezinə səbəb olur.

Tənəffüs zəncirinə, əsasən I, III, IV zülal kompleksləri və onlarla əlaqədə olan iki ədəd hərəkətli elektron-keçirici molekullar - ubixinon (koferment Q) və sitoxrom c aiddirlər.

İkinci kompleksə isə, əsasən Krebs tsiklinə iştirak edən suksinatdehidrogenaza fermenti aid olub, elektronların  $FADH_2$ -dən ubixinona ötürülməsini təmin edir. Lakin bu ferment  $H^+$  protonunun zərarsız sahəyə keçirilməsində iştirak etmir. V kompleksə isə protonları ancaq zərarsız sahədən matriksə keçirən ATF-sintetaza fermenti aiddir (*bax sonraya*).

Tamлығы hipotonik məhlulda pozulmuş mitoxondriləri neqativ üsulla

rənglədikdə daxili zardan matriksə doğru ATF-sintetaza fermentinin yerləşdiyi yerlərdə nazik saplaq üzərində yerləşən, 9 nm diametrə malik kiçik kürəyəbənzər çıxıntılar görünür ki, onlara birlikdə *mitoxondri (elementar) hissəcikləri* deyilir.

**Mitoxondri matriksi** - tərkibində 50% zülal olan qatı, özüllü mayedir. Elektron-mikroskopik tədqiqat zamanı zülalların çox olması səbəbindən matriksin digər sitozol elementləri ilə müqayisədə daha sıx struktura malik olduğu görünür (şək. 4.6 A). Matriksin tərkibində olan zülalların əksəriyyəti orqanizmin əsas enerji mənbələri olan qlükoza və ya yağ turşularının oksidləşməsində iştirak edən fermentlərdir (*bax sonraya*).



Matriksdə fermentlərlə yanaşı, mitoxondri ribosomları, mitoxondri dənəcikləri və mitoxondri DNT-ləri də yerləşir (şək. 4.5).

Mitoxondri sitoplazmada yerləşən orqanellər içərisində özünəməxsusluğu ilə seçilən və nüvə genomu ilə əlaqəsi olmayan genetik sistemə malik orqaneldir. Mitoxondri genomu, bakteriyalarda olduğu kimi, hər orqanelin tərkibində bir neçə surəti olan dairəvi DNT (dDNT) molekullarında yerləşir (şək. 4.5).

İki spirallı dDNT molekulunda 13 mitoxondri zülalının sintezi üçün məlumat RNT-nin (mRNT), 12S rRNT, 16S rRNT və 22 ədəd nəqliyyat RNT-nin genləri vardır. 12S rRNT və 16S rRNT molekulları zülallarla birləşdikdən sonra, müvafiq olaraq kiçik (35S) və böyük (45S) subvahidləri, onlar isə **mitoxondri ribosomunu** (60S) formalaşdırır. Ölçülərinin kiçik olmalarına baxmayaraq, mitoxondri ribosomları ümumi quruluş planına və funksiyalarına görə sitozolda yerləşən sərbəst ribosomlarla oxşarırlar (*bax səh. 127*). Aparılan tədqiqatlar göstərir ki, mitoxondri matriksində sintez olunan 13 zülalın əksəriyyəti ancaq I, III, IV, V komplekslərin təşkilində iştirak edir.

Mitoxondrinin tərkibində olan zülalların böyük əksəriyyətinin (95%) genləri isə hüceyrələrin nüvələrindəki DNT-nin tərkibində yerləşir. Bu zülallar sitozolda yerləşən poliribosomlarda sintez olunduqdan sonra xüsusi qrup zülalların (**şaperonlar və translokasiya zülalları**) köməkliyi ilə mitoxondrilərin lazım olan struktur-

larına çatdırılırlar.

Hüceyrələrin böyük əksəriyyətində mitoxondri matriksi daxilində kiçik ölçülərə malik olan (30-50 nm) **mitoxondri dənəciklərinə** təsadüf edilir. Bu dənəciklərin funksiyası tam məlum olmasa da, onların  $Ca^{2+}$  və  $Mg^{2+}$  kationları ilə sıx əlaqədə olduqları qeyd olunur. Sitozolda  $Ca^{2+}$  miqdarının artması ilə müşahidə olunan pozğunluqlar zamanı  $Ca^{2+}$  ion nasoslarının köməkliyi ilə matriks daxilində daşınırlar. Beləliklə, mitoxondrilər endoplazmatik şəbəkələr kimi  $Ca^{2+}$  üçün anbar rolunu oynayırlar.

Qlükoza və yağ turşularının **oksidləşdirici-fosforlaşma prosesi** nəticəsində ATF molekullarının yaranma mexanizmi barəsində olan müasir təsəvvürlərin nəzərə çatdırılması vacibdir.

Qlükozanın parçalanaraq enerji əmələ gətirmə prosesi sitozolda oksigensiz (anaerob) şəraitdə başlayır və **qlikolyz** adlanır. Bu zaman 2 molekul ATF, 2 molekul piroüzüm turşusu (piruvat) əmələ gəlir və 2 molekul *nikotinamidadeninukleotid* ( $NAD^+$ )  $NADH$ -a qədər reduksiya olunur. Hər iki piroüzüm turşusu molekulu xüsusi nasosların köməkliyi ilə matriksə daşınır (*bax yuxarıya*) və orada onların hər biri ayrılıqda oksidləşdirici karboksilsizləşmə prosesinə uğrayaraq  $CO_2$ , asetil-KoA və bir molekul  $NADH$  əmələ gətirirlər (katabolizmin I ümumi yolu).

Asetil-KoA matriksdə Krebsin limon turşusu tsiklinə (katabolizmin II ümumi yolu) daxil olaraq (bu haqda ətraflı məlumat biokimya dərsləklə

rində verilmişdir) oksaloasetata çevrilir. Krebs tsiklinin gedişi zamanı digər ara məhsullarla yanaşı 2 molekul  $\text{CO}_2$ , 1 molekul QTF, 3 molekul NADH yaranır və 1 molekul flavinadenindinukleotid ( $\text{FAD}^+$ )  $\text{FADH}_2$ -yə qədər reduksiya olunur. Yaranan QTF dərhal ATF-ə çevrilir.

Krebs tsiklinə iki piroüzüm turşusu molekulunun girdiyini nəzərə alsaq, 1 molekul qlükozanın oksidləşməsindən 4 molekul ATF, 10 molekul NADH və 2 molekul  $\text{FADH}_2$  əmələ gəlir.

Qlükozadan fərqli olaraq, yağ turşularının oksidləşmə yolu ilə parçalanması sitozolda yox, bilavasitə mitoxondri matriksinin daxilində başlayır və  **$\beta$ -oksidləşmə** adlanır. Bu prosesin başlanğıcında yağ turşuları ATF-in tərkibində olan enerji hesabına KoA ilə birləşərək asil-KoA-ya (aktivləşmiş yağ turşusu) çevrilirlər. Sonrakı oksidləşmə prosesləri hesabına, ardıcıl olaraq aktivləşmiş yağ turşusundan iki karbon atomunun ayrılması nəticəsində asetil-KoA və tərkibində iki karbon atomu az olan asil-KoA molekulı yaranır.

Yağ turşularından iki karbon atomunun ayrıldığı mərhələlərin hər birində asetil-KoA (aktivləşmiş sirkə turşusu) ilə yanaşı, bir molekul NADH və bir molekul  $\text{FADH}_2$  də əmələ gəlir. Yaranan asetil-KoA molekulı isə öz növbəsində, aerob qlikolizdə olduğu kimi, limon turşusu tsiklinə (*bax yuxarıya*) daxil olurlar. Beləliklə, tərkibində 16 karbon atomu olan palmitin turşusunun oksid-

ləşməsi zamanı hər birindən 7 molekul olmaqla NADH və  $\text{FADH}_2$  və 8 molekul asetil-KoA əmələ gəlir. Hər molekul asetil-KoA-dan Krebs tsikli zamanı əmələ gələn törəmələrin sayını nəzərə alsaq, onda tərkibində 16 karbon olan bir molekul yağ turşusunun oksidləşməsi zamanı 31 molekul NADH, 15 molekul  $\text{FADH}_2$  və 8 molekul QTF sintez olunduğu görünür (cəmi 131 molekul ATF).

Mitoxondrilərdə ATF molekulalarının böyük əksəriyyətinin sintezi üçün vacib olan oksidləşdirici-fosforlaşma prosesinin baş verməsi  $\text{NAD}^+$  və  $\text{FAD}^+$  kofermətlərinin reduksiya olunmuş formalarının - NADH-ın və  $\text{FADH}_2$ -nin əmələ gəlmələri ilə sıx bağlıdır. Belə ki, sonuncular tənəffüs zənciri fermentlərinin təsirindən yəni-dən oksidləşərək tərkibində yüksək enerjili elektron cütlüyü ( $2e^-$ ) olan *hidrit ionunu* ( $\text{H}^-$ ) əmələ gətirirlər. Elektron cütlüyünün tənəffüs (elektron) zənciri üzrə daşınması zamanı oksigen molekulı reduksiya olunaraq su molekulunu əmələ gətirdiyi halda,  $\text{H}^-$  özü protona ( $\text{H}^+$ ) çevrilir (şək. 4.7).

Əvvəllər belə güman edilirdi ki, elektronların tənəffüs zənciri üzrə daşınması ekzoergik reaksiya olduğundan, meydana çıxan enerji bilavasitə ATF molekulalarının sintezi zamanı makroergik rabitələrin yaranmasına sərf olunur. Ancaq Peter Mitçell 1961-ci ildə birinci dəfə olaraq ATF molekulalarının bioloji zərflər ətrafında yaranan proton ( $\text{H}^+$ ) qradiyenti-

nin yaratdığı enerji hesabına (*xemoosmotik nəzəriyyə*) sintez olunması hipotezini irəli sürdü (şək. 4.8). İlk dövrlər bu təklif əksər alimlər tərəfindən qəbul olunmasa da, 10 ildən bir qədər çox keçdikdən sonra P.Mitçellin tərəfdaşlarının sayı sürətlə artmağa başlaydı və o, 1978-ci ildə "*Proton qradienti*" hipotezinə görə Nobel mükafatına layiq görüldü.

Hazırda ATF sintezinin nəinki mitoxondrilərdə, həmçinin bakteriya və xloroplastlarda (bitkilərdə) da proton qradienti nəticəsində sintez olduğu təsdiq edilmişdir.

Proton qradientinin yaranmasının iki başlıca səbəbi vardır. Birincisi, əvvəldə qeyd etdiyimiz kimi, mitoxondrinin daxili zarından ion və protonların sərbəst keçə bilməməsidir. İkinci səbəb isə - elektron cütlüyünün tənəffüs zənciri üzrə daşınması zamanı meydana çıxan enerji hesabına hidrit ionlarından ayrılmış protonların ( $H^+$ ) daxili zarın tərkibində yerləşən I, III, IV komplekslərdə olan nasoslar vasitəsilə matriksdən zararası sahəyə daşınmalarıdır (şək. 4.7). Bu zaman yenə də, bakteriyalarda olduğu kimi, bioloji zar (daxili mitoxondri zarı) ətrafında  $Na^+$  qradienti yox (eukariot hüceyrələrdəki kimi), proton qradienti yaranır (şək. 4.8). Yəni, sonuncuların miqdarı zararsız sahədə matrikslə müqayisədə xeyli çox olur. Zararası sahədə toplanan protonların çox hissəsi matriksə daxili zarın tərkibində yerləşən **V kompleks zülalları**nın (**ATF-sintetazanın**) köməkliyi ilə qayıda bilirlər (şək. 4.8).

Protonlar matriksə qayıdan za-

man ATF-sintetazanın (*bax səh. 31*) aktivləşməsinə səbəb olduqları üçün matriksdə yerləşən ADF fosfat qrupu ilə birləşərək ATF əmələ gətirir (şək. 4.8).

Qeyd etmək lazımdır ki, daxili mitoxondri zarının tərkibinə daxil olan tənəffüs zənciri komplekslərinin proton qradientinin yaranmasındakı rollarında fərqlər mövcuddur. Belə ki, NADH-ın tərkibində olan elektron cütlüyü elektron-daşıyıcı zəncirin I kompleksinə daxil olur və **koenzim Q (ubixinon)** vasitəsilə tutularaq III kompleksin tərkibində olan sitoxrom b-yə ötürülür. III kompleksdə elektron cütlüyü sitoxrom b-dən sitoxrom c-yə keçirilir. Sonuncu daşıyıcı vasitəsilə elektronlar IV kompleksə (sitoxromoksidaza) daşınır. IV kompleks zülalları elektronları oksigen molekulyuna birləşdirərək suyu əmələ gətirirlər (şək. 4.7). Əvvəl qeyd etmişdik ki, elektron cütlüyü bir kompleksdən digərinə keçən zaman sərbəst enerji hasil olunur. Bu enerjinin hesabına I, III, IV komplekslərin hər birindən  $2e^-$  ötürülməsi zamanı  $3H^+$  matriksdən zararası sahəyə daşınır.

$FADH_2$  vasitəsilə elektron daşınması mexanizmi yuxarıda təsvir olunan bir qədər fərqlidir. Belə ki, II kompleks (süksinatdehidrogenaza) zülalları elektronları Krebs tsiklinin araıq məhsulu olan süksinatdan qəbul edirlər. Bu zaman elektronlar NADH-la yox,  $FADH_2$  ilə birləşirlər (şək. 4.7).  $FADH_2$ -nin tərkibində olan elektron cütlüyü II kompleksin tərkibindəki koenzim Q vasitəsilə tu-

tularaq yuxarıda təsvir etdiyimiz sxem üzrə IV kompleksə çatdırılır və bu proses su molekulunun sintezi ilə başa çatır.  $FADH_2$  vasitəsilə elektronların daşınması zamanı sərbəst enerji əmələ gəlmədiyindən, II kompleks zülalları  $H^+$  qradientinin yaranmasında iştirak etmirlər.

Bir NADH molekulunun tərkibində olan elektron cütliyünün elektron zənciri üzrə daşınması zamanı 3 molekul ATF sintez olunur. Uyğun proses  $FADH_2$  -nin iştirakı ilə getdikdə isə 2 molekul ATF əmələ gəlir. Buradan görünür ki, bir qlükoza molekulunun parçalanmasından 38 molekul ATF əmələ gəlsə, tərkibində 16 karbon atomu olan yağ turşusunun bir molekulunun parçalanması zamanı bu rəqəm 131-ə çatır. Diqqəti cəlb edən bir xüsusiyyət də odur ki, əgər sitoplazmada oksigensiz şəraitdə qlikoliz nəticəsində cəmi 2 molekul ATF yaranırsa, mitoxondrilərdə oksigenli mühitdə oksidləşdirici-fosforlaşma zamanı bu rəqəm 18 dəfə artaraq 36-ya bərabər olur.

Qonur piy hüceyrələrində oksidləşdirici-fosforlaşma nəticəsində yaranan proton qradienti ATF sintezinə yox, istilik yaranmasına səbəb olur. Bu hüceyrələrin tərkibində olan mitoxondrilərin daxili zarı tərkibində ATF-sintetazaya oxşar **termogenin** zülalı yerləşir. Protonlar bu zülallar vasitəsilə matriksə qaytarılan zaman ATF sintez olunmadığından proton qradienti nəticəsində meydana çıxan enerji istiliyin yaranmasına sərf olunur. Qonur piy hüceyrələrinə yeni doğulmuş uşaqlarda və qış yuxusuna

gedən heyvanlarda təsadüf edilir. Birincilərdə qonur piy hüceyrələrində yaranan istilik bədən temperaturunu artıraraq orqanizmdə olan bəzi bakteriyaların məhvinə sərf olunursa, ikincilərdə - qış yuxusundan ayıldıqları dövrdə 4-5 dərəcə aşağı düşmüş bədən temperaturunun normal vəziyyətə gətirilməsinə səbəb olur.

Hüceyrələrdə oksigenin ən çox istifadə olunduğu yer mitoxondrilərdir. Ona görə də müxtəlif səbəblər üzündən hüceyrətrafi mühitdə oksigen azlığı baş verdikdə (hipoksiya) mitoxondrilərdə baş verən destruktiv dəyişikliklər bəzən hüceyrənin tamamilə məhvə gətirib çıxarır. Hipoksiyanın ilkin əlamətləri içərisində mitoxondrilərin şişməsi və matriksin durulaşması üstünlük təşkil edir.

Mitoxondrilərin öz genomu olduğundan, orada baş verən mutasiyalar nəticəsində bəzi irsi xəstəliklər meydana çıxır. Misal olaraq, irsi Lebers optik nevropatiyasını göstərmək olar. 15-35 yaşlı şəxslərdə rast gəlinən bu xəstəlik zamanı görmə sinirinin atrofiyası və nəticədə görmənin tam itməsi baş verir.

Yaşla əlaqədar olaraq mitoxondri-nin genomunda və daxili strukturunda baş verən dəyişikliklər bir çox xəstəliklərin (insult, görmə sinirinin atrofiyası, nevropatiyalar, miopatiyalar, Parkinson və Alshaymer xəstəlikləri və s.) meydana çıxma səbəbləri içərisində əsas yerlərdən birini tutur.

Mitoxondrilərin orta yaşama müddəti cəmi 10 gündür. Onlar bakteriyalar kimi bölünmə yolu ilə çoxalırlar. Bu zaman mərkəzi hissəsində

əmələ gələn arakəsmə vasitəsilə ana mitoxondri iki hissəyə bölünür. Mitoxondrilərin daxilində DNT molekullarının bir neçə surəti olduğu üçün yeni əmələ gəlmiş mitoxondrilərin öz-lərinə məxsus DNT-ləri olur (*bax şəkl. 4.5*).

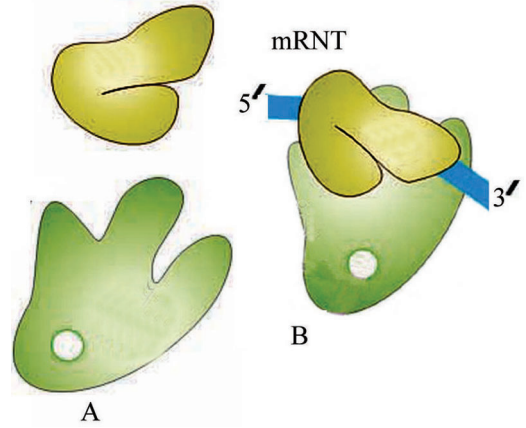
## RİBOSOM

Ribosomlar nəhəng makromolekullara aid olub, dörd tip RNT (5S, 5,8S, 18S və 28S) və 80-dən çox zülalın birləşməsindən əmələ gələn ribonukleoproteinlərdir. Ribosomlar **mə-lumat RNT-si (mRNT)** və **aminoasil-nəqliyyat RNT-si (aa-nRNT)** ilə birlikdə zülal sintezini təmin edir və eritrositlərdən başqa digər hüceyrə tiplərinin hamısında rast gəlinirlər. Lakin, onların miqdarına və sitozolda olan digər strukturlarla münasibətinə görə hüceyrələr arasında kəskin fərqlər mövcuddur. Müəyyən edilmişdir ki, məməlilərin sürətlə böyüyən hüceyrələrində 10 milyona qədər ribosom olur.

Eukariot hüceyrələrdə iki növ ribosom ayırd edilir: mitoxondrial və sitoplazmatik. Bu ribosomların ümumi quruluş planları eynidir, əsas fərq isə ikincilərin birincilərə nisbətən böyük ölçüyə malik olmalarıdır (*bax səh. 123*).

Ribosomlar və onların tərkib hissələri haqqında verilən rəqəm göstəriciləri onların məhlulda çökmə sürətini göstərən *Svedberqin sedimentasiya əmsalı (S)* ilə göstərilir ( $1 S = 10^{-13}$  san).

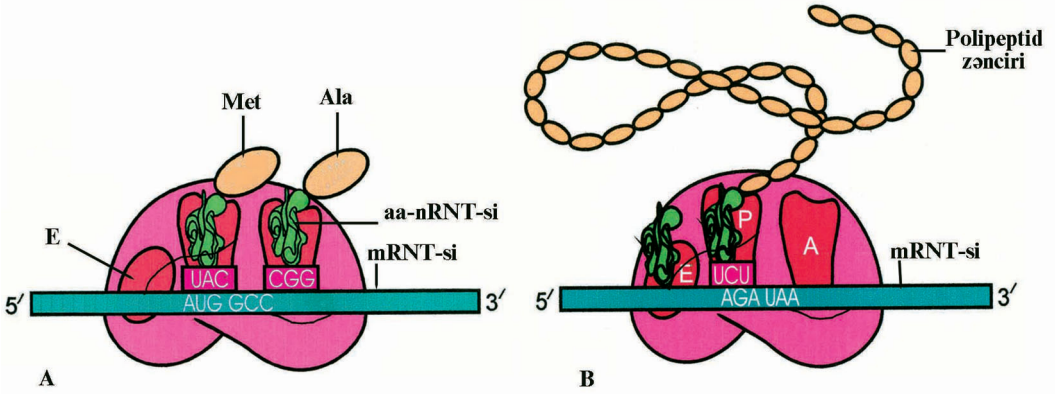
Sitoplazmatik ribosomlar (80S)



Şəkil 4.9. Ribosomların böyük və kiçik subvahidlərinin sxematik şəklidir.

30x25x20 nm ölçülü sıx (bərk) hissəcik olub, böyük və kiçik subvahidlərdən ibarətdirlər (şəkl. 4.9). Hər bir subvahid rRNT və zülallardan təşkil olunaraq nüvəcikdə (*bax səh. 186*) sintez olunur. Ribosomal zülallar sintez olunduqdan sonra nüvə dəliklərindən keçirilərək nüvəciyə gətirilirlər. *Böyük subvahid (60S)* 5S, 5,8S, və 28S rRNT-dən və 49 zülaldan, *kiçik subvahid (40S)* isə 18S rRNT və 33 zülaldan təşkil olunmuşdur. Ribosom subvahidlərində rRNT molekullarının komplementar əlaqələr vasitəsilə bir-birinə sıx birləşmiş hissələrindən təşkil olunmuş **özəyin** ətrafında hərəsindən yalnız bir ədəd olmaqla zülallar yerləşirlər.

Böyük subvahidin tərkibində olan zülalların ancaq birinə dörd yerdə rast gəlinir. Son 10 ilə qədərki dövrdə ribosomların tərkibində olan zülalların həm struktur, həm də funksional (fermentativ) rol oynadıqları ümumi qəbul olunmuş sayılırdı. Lakin, 1992-ci ildə H.F.Noller və əməkdaşları tərəfindən müəyyən edildi ki, tərkibindən zülallar ekstraksiya olunmuş ri-



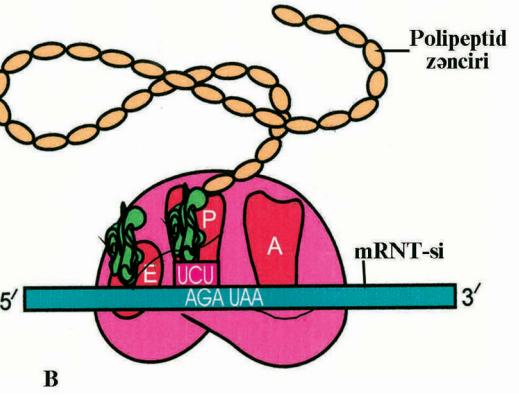
Şəkil 4.10. Ribosom subvahidlərinin zülal sintezində iştirak edən törəmələri ilə mRNT-nin qarşılıqlı əlaqələrinin sxematik şəkli. A - zülal sintezinin başlanğıc və B - uzunlaşma mərhələləri. Ətraflı məlumat mətnində verilmişdir. Sxemlər cüzi dəyişikliklərlə G.M.Cooper -The Cell: a molecular approach (2000, ASM Press) dərsliyindən götürülmüşdür.

bosomun böyük subvahidinin özü fermentativ aktivliyə (peptidiltransferaza) malik olub, amin turşuları arasında peptid rabitələrin yaranmasında iştirak edir. Ribosomların tərkibinə daxil olan zülallar rRNT molekullarının üçölçülü fəza quruluşlarının formalaşmasında və nRNT molekullarını lazımi vəziyyətdə saxlamaqla ribosomların funksional aktivliyinin artırılmasında iştirak edirlər.

Kiçik subvahid üzərində məlumat RNT-lə (mRNT) əlaqə yarada bilən hissə ilə yanaşı, aa-nRNT-nin birləşməsi üçün *A*-yeri, peptidil-nRNT-nin (p-nRNT) birləşməsi üçün *P*-yeri və nRNT çıxması (*exit*) üçün *E*-yeri vardır (şək. 4.10 B).

Böyük subvahidin isə peptidiltransferaza aktivliyinə malik hissəsi, zülalın sintez olunmuş hissəsinin yerləşməsi üçün tunelşəkilli boşluğu, boşluğun çıxacaq dəliyi (şək. 4.9, 4.14) və dənəli endoplazmatik şəbəkənin zarı ilə birləşən yeri vardır.

Zülal sintezi zamanı (*bax sonraya*)



böyük və kiçik subvahidlər bir-biri ilə birləşir və onların arasında yarığabənzər kiçik sahə qalır. Bu sahə böyük subvahidin tuneləbənzər boşluğuna keçdiyindən, əmələ gələn boşluq bütövlükdə qıfı xatırladır. Kiçik subvahidin səthində müxtəlif törəmələrin (*bax yuxarıya*) birləşdiyi yerlərin hamısı subvahidlərarası boşluq tərəfdə yerləşir. Subvahidlərarası boşluq nahiyəsində ribosomların əmələ gəlməsində iştirak edən və ətraf sitozolda yerləşən zülalların heç birinə rast gəlinmir. Deməli, mRNT və rRNT-lərinin kiçik subvahidlə və amin turşularının bir-biri ilə peptid əlaqələri vasitəsilə birləşmələri ancaq RNT molekulları ilə əhatə olunmuş ribosom boşluğunda baş verir. Bununla da zülal sintezinin başlanğıc mərhələsində iştirak edən törəmələr sitozolda yerləşən fermentativ aktivliyə malik zülalların (RNT-azaların, proteazaların) təsirindən qorunurlar.

Ribosomların zülal sintezində iştirakını başa düşmək üçün bir sıra

məsələlərə aydınlıq gətirmək lazımdır. *Birinci* - kiçik subvahidlərin P-yerinə ilk olaraq zülal sintezinin başlanğıc göstəricisi - mRNT tərkibində olan AUG kodonuna metionin amin turşusunu daşıyan nRNT-nin antikodon hissəsi birləşir (şək. 4.10 A).

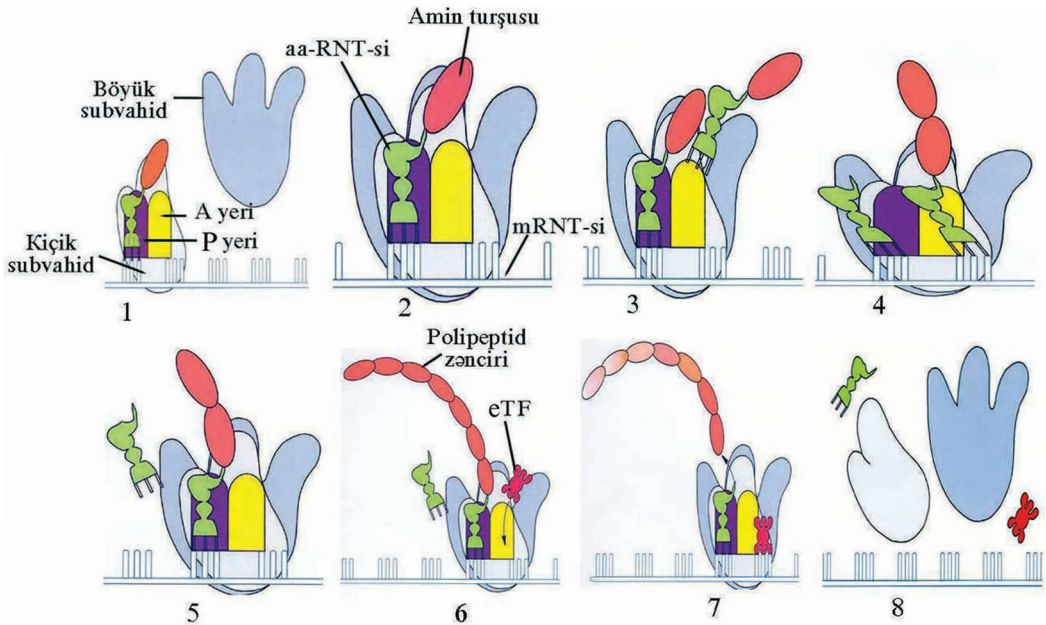
*İkinci* - kiçik subvahidlərin A-yerinə isə hər bir zülalın geninə uyğun olan amin turşusunu daşıyan aa-nRNT (*bax səh. 128*) birləşir (şək. 4.10 A-da alanin amin turşusu). Sonuncu, sitozolda yerləşən **nRNT-sintetaza** fermentinin iştirakı ilə sintez olunur və bu proses iki fazada baş verir. İlk fazaya amin turşusunun aktivləşməsi fazası deyilir. Bu zaman nRNT-sintetaza fermentinin iştirakı ilə amin turşusunun karboksil qrupu ATF-in tərkibində olan  $\alpha$ -fosfat qrupu ilə birləşərək amin-asil AMF-i əmələ gətirir. Son fazada isə amin-asil AMF yenə də nRNT-sintetaza fermentinin təsirindən amin-asil qrupu uyğun olan nRNT ilə birləşərək aa-nRNT-ni əmələ gətirir. Beləliklə, bir tərəfdən mRNT kodonu ilə komplementar əlaqə yarada bilən **antikodon**, digər tərəfdən isə müvafiq amin turşusu olan aa-nRNT-si yaranır (şək. 4.10 A).

*Üçüncü* isə - mütləq nəzərə alınmalıdır ki, ribosomlar bütövlükdə miozin, dinein və s. kimi motor zülallar qrupuna daxil olduğu üçün mRNT-si boyunca sərbəst hərəkət etmək qabiliyyətinə malikdirlər.

Zülallar nüvədə DNT molukullarından RNT-polimeraza II fermentinin və müxtəlif transkripsiya faktorlarının (*bax səh. 191*) təsiri ilə sintez

olunmuş mRNT-dəki kodonların ardıcılığına uyğun olaraq sintez olunurlar və bu proses **translyasiya** adlanır. Translyasiya prosesi ardıcıl olaraq 3 mərhələdən: başlanğıc (*initiation*), uzunlaşma (*elongation*) və terminal (*termination*) mərhələlərdən ibarətdir.

**Başlanğıc mərhələ** 10-a qədər xüsusi zülalın iştirakı ilə həyata keçirilir. Bu zülalları eIFS (*eukaryotik initiation factors*), yəni "eukariotik başlanğıc faktorları" adlandırırlar. Bu faktorlardan biri (eIF-2) QTF-lə birlikdə metionin amin turşusunu daşıyan nRNT (met-nRNT) ilə, üçü isə (eIF-1, eIF-1A və eIF-3) ribosomun kiçik subvahidi ilə birləşib, onları aktivləşdirir. Aktivləşmiş met-nRNT kiçik subvahidin P-yeri ilə birləşir (şək. 4.10 A). Bu yeganə amin turşusu daşıyan RNT-dir ki, bilavasitə kiçik subvahidlərin P-yeri ilə birləşir. Bununla paralel olaraq, 4-dən 6-ya qədər eIF faktorları ATF-əzə ilə birlikdə 5' ucdakı "papağın" yaxınlığında mRNT ilə birləşirlər. Bu komplekslərin mRNT-nin qıvrımlarını açması, onların helikaza (*ing.: helix - qıvrım*) aktivliyinə malik olduqlarını göstərir. mRNT-nin qıvrımı açılan kimi ATF-əzə fermentinin fəaliyyəti nəticəsində meydana çıxan enerji hesabına kiçik subvahid onunla və mRNT-nin 5' ucuna birləşmiş faktorlarla birlikdə hərəkət edərək AUG kodonuna çatır (şək. 4.10 A). Bu zaman eIF-2A ilə əlaqəli olan QTF hidrolizə uğrayaraq met-nRNT-dən ayrılır. Nəticədə, kiçik subvahid birləşmiş mRNT-nin AUG kodonu və antikodonla birləş-



Şəkil 4.11. Sitozolda zülal sintezinin mərhələlərinin sxematik şəkli. İzahı mətdə verilmişdir. Sxem cüzi dəyişikliklərlə L.P.Gartner and J.L.Hiatt - Color Textbook of Histology dərsliyindən götürülmüşdür (2nd ed., 2001, W.B.Saunders Company, p.26, fig 2-15).

miş met-nRNT kompleksi təklidə qalaraq (şək. 4.11-1) ribosomun böyük subvahidi ilə birləşirlər (şək. 4.11-2). Bunula da başlanğıc mərhələ başa çatır.

**Uzunlaşma mərhələsində** polipeptid zəncirinin sintezi baş verir və bu proses əsasən kiçik və böyük subvahidlər arasında qalan boşluqda gedir. Uzunlaşma prosesinin başlanğıcında eEF-1 (eukaryotic elongation factor), yəni "eukariotik uzunlaşdırıcı faktor-1" QTF-lə birlikdə sitozolda olan aa-nRNT ilə birləşərək, onu kiçik subvahidin A-yerinə gətirir (şək. 4.11-3). Gətirilmiş aa-nRNT-nin antikodonu mRNT-nin AUG kodonundan sonrakı kodona uyğun gəlirsə, o, QTF-in hidrolizi nəticəsində yaranan enerji hesabına A-yeri ilə birləşir. Əgər uyğun gəlmirsə, xüsusi mexanizmlə aa-

nRNT uyğun amin turşusu gətirilənə qədər yenisi ilə əvəz olunur. Uyğun aa-nRNT gətirilib A-yerinə birləşdirilən kimi böyük subvahidin peptidiltransferaza aktivliyi olan hissəsinin təsirindən P-yerində yerləşən metionin amin turşusunun karboksil qrupu ilə A-yerində yerləşən aa-nRNT-nin amin qrupu arasında peptid əlaqəsi yaranır (şək. 4.11-4). Bu zaman P-yerində olan amin turşusu A-yerində olan amin turşusunun ucuna birləşir, yəni P-yerində olan nRNT artıq "yüksüz" qalır. Bundan sonra eEF-2 QTF-lə birlikdə ribosomun bir kodon uzunluğunda mRNT-nin quyruq tərəfinə yerdəyişməsinə təmin edir. Bu zaman "yüksüz" qalmış nRNT E yerinə - çıxışa, zülal zənciri olan peptidil RNT-si isə P-yerinə keçir (şək. 4.11-5). Beləliklə, yeni amin turşusu-



nu gətirən aa-nRNT-ni qəbul etməli olan A-yeri boşalır. Növbəti mərhələdə E-yerində olan yüksüz nRNT sitozola qayıdır. Təsvir olunan proseslər mRNT-də olan "stop" kodunu yerləşən yerə qədər təkrar olunur. Əmələ gəlmiş zülal zənciri böyük subvahid daxilində yerləşən tunelə keçərək, onun çıxacaq dəliyindən sitozola daxil olur (şək. 4.11).

**Terminal mərhələdə eTF** (*eukaryotic termination factor*), yəni "eukariotik terminal faktor" kiçik subvahidin A-yerində olan "stop" kodunu ilə birləşir (şək. 4.11-6). Bu faktor bir tərəfdən A-yerinə yeni aa-nRNT-nin birləşməsinin qarşısını alır, digər tərəfdən isə QTF-in iştirakı ilə P-yerində olan peptidil-nRNT-nin efrini hidroliz edərək zülal zəncirini nRNT-dən ayırır (şək. 4.11-7). Bu andan başlayaraq P-yerindən nRNT, A-yerindən eTF mRNT-dən isə böyük və kiçik subvahidlər ayrılırlar (şək. 4.11-8). Ribosom subvahidləri yenidən mRNT-nin translyasiya olunmasında iştirak edə bilirlər. Zülal sintezinin QTF-lə əlaqəli zülalların köməkliyi ilə həyata keçirilməsi bir tərəfdən onun sürətinin xeyli artmasına, digər tərəfdən isə məlum proqramdan kənar çıxmaların sayının kəskin azalmasına (10 min amin turşusundan birinin yeri düz olmaya bilər) səbəb olur. Müəyyən edilmişdir ki, 375 amin turşusu ardıcılığından təşkil olunmuş aktin zülalının tam sintezi üçün cəmi 20 saniyə vaxt tələb olunur. Bir mRNT filamentı üzərində eyni vaxtda 15-ə qədər ribosomun yerləşə bilməsi çox kiçik zaman

ərzində hüceyrənin çoxlu miqdarda zülal sintez etməsinə imkan yaradır.

Ribosomlar sərbəst və dənəli endoplazmatik şəbəkə ilə birləşmiş olmaqla iki qrupa bölünürlər. Sərbəst ribosomlar ayrılıqda və ya qrup şəklində zülal sintezində iştirak edirlər. Sonuncu halda bir ədəd mRNT filamentı üzərində çoxlu miqdarda sapa düzülmüş muncuğu xatırladan ribosomlara təsadüf edildiyindən, onları **poliribosomlar** və ya **polisomlar** adlandırırlar. Qeyd etmək lazımdır ki, mRNT üzərində yerləşən ribosomların sayı orada sintez olunan zülal molekullarının sayını da göstərir. Sitozolda yerləşən mRNT ilə ayrılıqda və ya poliribosom şəklində birləşmiş ribosomlar vasitəsilə sintez olunan zülallar hüceyrələrin ancaq özləri tərəfindən istifadə olunduqları üçün bu prosesə **konstitutiv zülal sintezi** də deyilir. Bu üsulla sitozolun özünün, nüvənin, mitoxondrilərin, peroksisomların və s. tərkibinə daxil olan zülallar sintez olunurlar. Dənəli endoplazmatik şəbəkə ilə əlaqəli ribosomlar əsasən sitozoldan kənarında istifadə üçün (eksport) lazım olan zülalların sintezində iştirak edirlər (*bax sonraya*).

Ribosomlar tərkiblərində çoxlu miqdarda forfat qrupu olduqlarına görə bazofil xüsusiyyətə malik olub, əsasi boyaqlarla (hematoksilin, toluidin və metilen abıları) tünd rənglənmə qabiliyyətinə malikdirlər. Buna görə də hüceyrələrin bazofillik dərəcəsi ilə zülal sintezinin intensivliyi arasında düz mütənasib əlaqə mövcuddur.

## ENDOPLAZMATİK ŞƏBƏKƏ

Zarla əhatə olunmuş müxtəlif şəkilli boşluqların perinuklear sahədən başlayaraq bütün sitoplazma boyu bir-biri ilə birləşməsi nəticəsində yaranan strukturlar birlikdə **endoplazmatik şəbəkə** adlanırlar. Göstərilən boşluqlar öz formalarına görə kanalabənzər, borucuq, qovuqcucq və ya sistern (yastılaşmış torbacıq) şəklində olurlar. Hüceyrələrdə rast gəlinən zarların təxminən 50%-i endoplazmatik şəbəkənin yaranmasında iştirak edir. Bu zarlar heç bir fasilə olmadan bir törəmədən o birisinə keçərək sitoplazmanın ümumi həcmnin 10%-ə bərabər sahəni əhatə edən vakuoloplazmanı özündə birləşdirirlər.

Beləliklə, endoplazmatik şəbəkə zarlarında iki səth: xarici - sitozola baxan səth və daxili (lüminal) - vakuoloplazmaya baxan səth ayırd edilir. Bu səthlərdə müxtəlif tərkibə və aktivliyə malik olan zülalların yerləşməsi endoplazmatik şəbəkənin özünəməxsus vəzifələrinin yerinə yetirilməsinə lazımi şərait yaradır. Zarlar arasında qalan boşluqlarda sintez olan məhsullar toplanmaqla yanaşı, fermentativ modifikasiyaya (yetişmə prosesi zamanı) uğrayırlar.

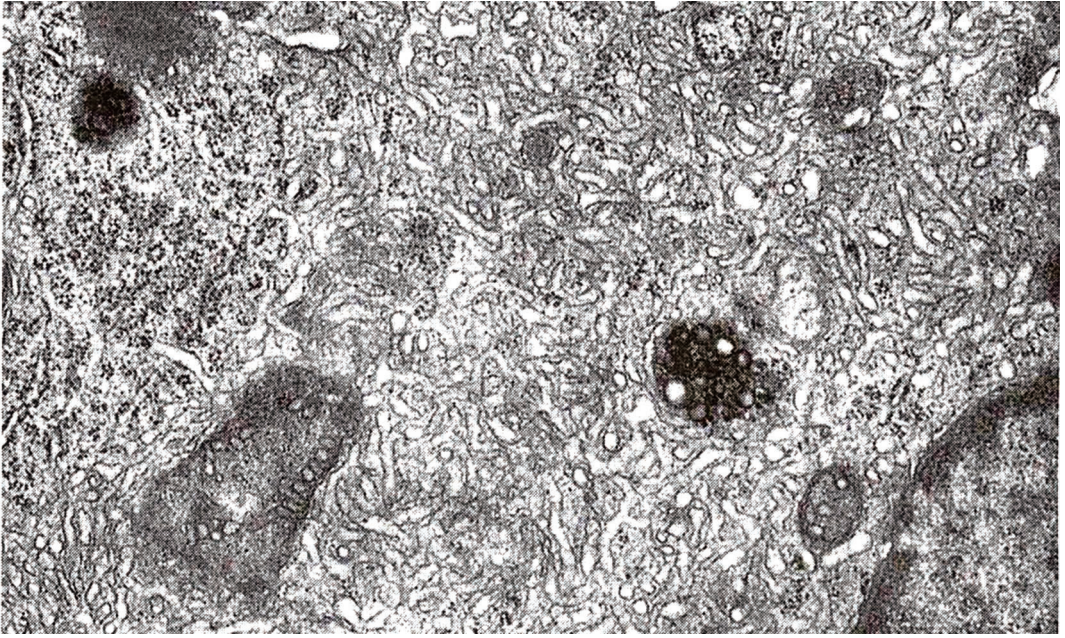
Endoplazmatik şəbəkə boyu bir-birindən quruluş və vəzifəcə fərqlənən iki hissə ayırd edilir: hamar və dənəli endoplazmatik şəbəkə. Elektron-mikroskopik olaraq dənəli endoplazmatik şəbəkənin əsas xarakter xüsusiyyəti onun xarici səthinə bitişik ribosomların olmasıdır (şək. 4.13).

## HAMAR ENDOPLAZMATİK ŞƏBƏKƏ

Endoplazmatik şəbəkənin kanal, borucuq və qovuqcucqlarını əhatə edən zarların sitozola baxan səthlərində siqnal tanıyan hissəciklərin reseptoru olmayan hissələr ribosomlarla əlaqə yarada bilmədikləri üçün **hamar endoplazmatik şəbəkə** adlanırlar. Daha dəqiqi, bu endoplazmatik şəbəkənin hamar hissəsi kimi qəbul olunmalıdır, çünki hamar və dənəli endoplazmatik şəbəkələrin boşluqları arasında heç bir sərhəd yoxdur. Üzərində ribosomlar yerləşmədiyinə görə, hamar endoplazmatik şəbəkənin xarici səthi elektron-mikroskopik olaraq hamar olur (şək. 4.6, 4.12). Bununla bərabər, onların ultranazik kəsiklərdə görünən hissələri, əksərən boruşəkili törəmələrin kəsiyinə oxşayırlar. Yəni, hamar endoplazmatik şəbəkənin tərkibində qovuqcucq və sisternlərə nisbətən borucuqşəkili kanallar üstünlük təşkil edirlər (şək. 4.12).

Hamar endoplazmatik şəbəkə orqanizmdə təsadüf edilən hüceyrə tiplərinin əksəriyyətində həcmcə çox kiçik sahədə yerləşir. Bununla yanaşı, steroid hormonlar sintez olunan (xayada, yumurtalıqlarda, böyrəküstü vəzin qabıq maddəsində), lipid mübadiləsi və toksik maddələrin (alkohol, barbituratlar və s.) detoksifikasiyası gedən (qaraciyərdə) hüceyrələrdə hamar endoplazmatik şəbəkə sitoplazmanın çox hissəsini tutur.

Hamar endoplazmatik şəbəkələrin müxtəlif istiqamətli vəzifələri arasın-



Şəkil 4.12. Böyrəküstü vəzin qabıq maddəsində steroid hormon sintez edən hüceyrələrdə hamar endoplazmatik şəbəkənin elektron-mikroskopik şəkli (T.S.Lesson, C.R.Lesson, A.A.Papparo: Text/Atlas of Histology, Philadelphia, WB. Saunders, 1988).

da mühüm yer tutanı - onların  $Ca^{2+}$  ionları üçün anbar (depo) rolu oynamalarıdır.  $Ca^{2+}$  ionlarının müxtəlif proseslərdə iştirakı haqqında məlumatlar "ikincili vasitəçilər" başlığı altında 59-cu səhifədə verilmişdir. Ancaq bir məsələ qeyd olunmalıdır ki, digər ikincili vasitəçilərdən fərqli olaraq,  $Ca^{2+}$  ionları sintez olunurlar. Bu baxımdan onların miqdarının hər hansı bir metabolizm yolu ilə nizama salınması mexanizmi yoxdur. Ona görə də  $Ca^{2+}$  ionlarının miqdarı onların sitozola daxil edilib və yenidən xaric edilməsi yolu ilə nizamlanır.

$Ca^{2+}$  ionlarının miqdarı sitozolda 0,1 mM miqdardan artıq olan kimi hüceyrə zarının və hamar endoplazmatik şəbəkəni əhatə edən zarın tərkibində olan  **$Ca^{2+}$  nasosları** vasitəsilə hüceyrəarası sahəyə və endoplazma-

tik şəbəkənin mənfəzinə daşınırlar. Sonuncuların boşluğunda  $Ca^{2+}$ -birləşdirici **kalsekvestrin** (eninəzolaqlı əzələ liflərində) və **kalretikulin** (saya əzələ və qeyri-əzələvi hüceyrələrdə) zülallarının olması nəticəsində, sitozolla müqayisədə, 10 min dəfədən çox  $Ca^{2+}$  ionları toplanı bilər. Lakin, kalsekvestrin və kalretikulinlə  $Ca^{2+}$  ionlarının yaratdığı əlaqələr zəif olduğundan hamar endoplazmatik şəbəkəni əhatə edən zarın tərkibindəki  $Ca^{2+}$  kanalları açılan kimi qatılıq fərqi uyğun olaraq (tarazlıq yaranması üçün), saniyədə  $10^6$   $Ca^{2+}$  molekulu yenidən sitozola daxil ola bilər. Kalsekvestrin  $Ca^{2+}$ -birləşdirici zülallardan ən geniş yayılanı olub, digər hüceyrə tiplərində də təsadüf edilir.

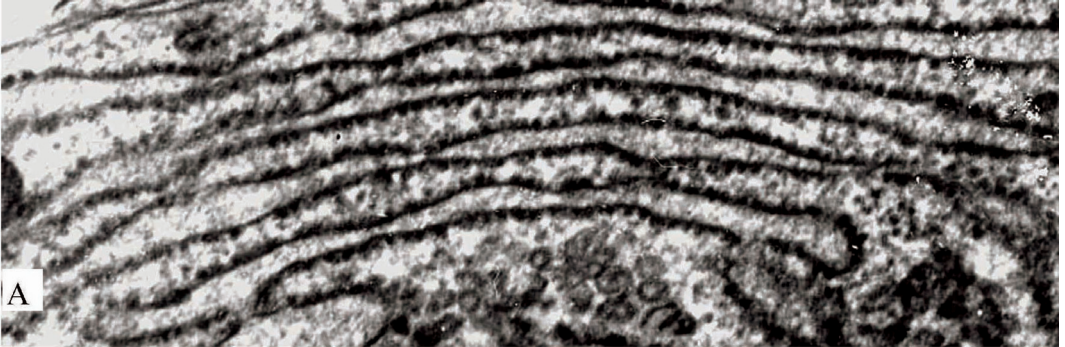
Endoplazmatik şəbəkənin divarında iki tip aqonist-asılı  $Ca^{2+}$  kanalları

vardır. Aqonistlər rianodin və inozitol 1,4,5-trifosfat (IP3) olduğundan, onları rianodin reseptorlu- və IP3 reseptorlu- $\text{Ca}^{2+}$  kanalları adlandırırlar.

**Rianodin reseptorlu- $\text{Ca}^{2+}$  kanalları** dehidropiridon (DHP) reseptorlarının və  $\text{Ca}^{2+}$  ionlarının təsirindən açılırlar. Birinci halda plazmolemmanın tərkibində yerləşən DHP reseptorları hüceyrə zarı potensialında dəyişiklik olan zaman üçölçülü fəza quruluşlarını dəyişərək hamar endoplazmatik şəbəkənin divarında yerləşən rianodin reseptorlarını aktivləşdirirlər. Nəticədə, anbarda olan  $\text{Ca}^{2+}$  ionları si-

tozola daxil olurlar. Bu tip kanallara eninəzolaqlı əzələ liflərinin sarkoplazmatik şəbəkəsində təsadüf edilir. İkinci halda isə - plazmolemmada yerləşən potensial-asılı- $\text{Ca}^{2+}$  kanalları açılan zaman sitozolda  $\text{Ca}^{2+}$  ionlarının miqdarının artması rianodin reseptorlarını aktivləşdirərək  $\text{Ca}^{2+}$  ionlarının anbardan xaric olunmasına səbəb olur. Bu tip  $\text{Ca}^{2+}$  kanallarına neyronlarda və kardiomyositlərdə rast gəlinir.

**IP3 reseptorlu- $\text{Ca}^{2+}$  kanalları.** Aqonistlərin (peptid tərkibli böyümə faktorları, hormonlar, mediatorlar, işıq şüası və s.) tirozinkinaza resep-



**Şəkil 4.13.** Endonevral fibroblastlarda nisbi sakitlik (A) və zülal sintezinin sürətləndiyi zaman (B) dönəli endoplazmatik şəbəkənin elektron-mikroskopik şəkilləri. B-də sisternlərin genişlənməsi və daxilində amorf quruluşa malik sintez məhsulunun olduğu görünür. Hər iki şəkildə sisternləri əhatə edən zarların üzərində ribosomlar yerləşirlər.

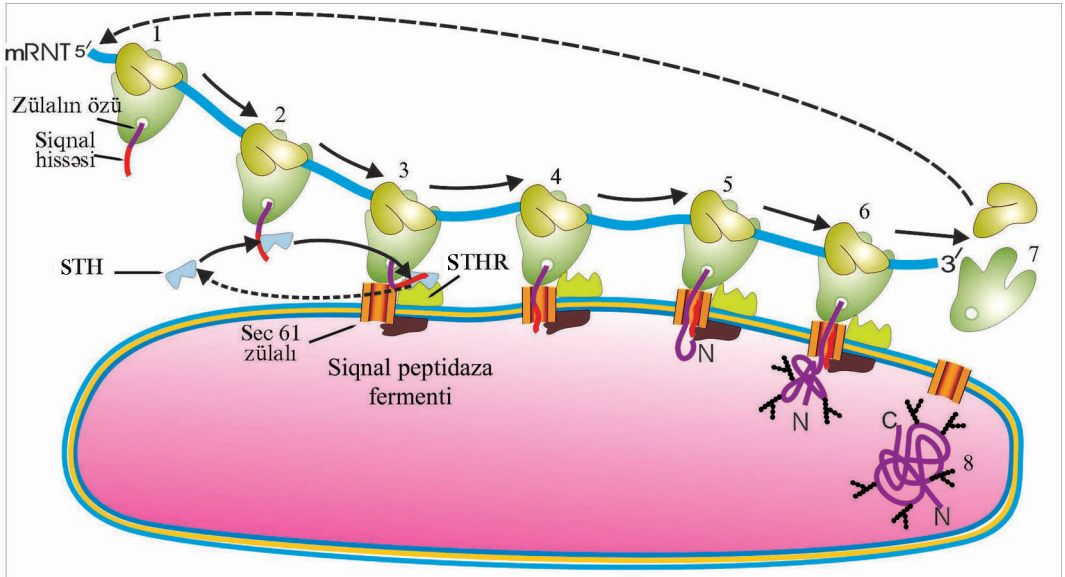
torlarına və 7 spirallı reseptorlara təsiri zamanı fosfolipaza-A fermenti aktivləşərək hüceyrə zarı tərkibində olan fosfolipidlərdən IP3 sintezinə səbəb olur. Sonuncuların təsirindən isə IP3 reseptorlu-Ca<sup>2+</sup> kanalları açılaraq müvafiq ionların sitozola daxil olmasını təmin edirlər. Bu tip kanallara limfositlərdə, ovositlərdə, sayə əzələ hüceyrələrində və b. rast gəlinir.

### DƏNƏLİ ENDOPLAZMATİK ŞƏBƏKƏ

Bu şəbəkələr hüceyrələrin eksport üçün zülal sintezi gedən hissələridirlər (şək. 4.13). Yeni sintez olunmuş zülallar sitozoldan kənarlaşdırılaraq ya hüceyrəni xaricdən örtən zarın, ya sitozolda xüsusi keçiriciliyə malik zarla örtülmüş orqanellərin (məs., lizosomlar) tərkibinə daxil olur, ya da ekstruziya yolu ilə hüceyrədən xaric edirlər.

Dənəli endoplazmatik şəbəkədə zülal sintezinin xarakter xüsusiyyəti sintez olunmuş zülalın sitozola yox, dənəli endoplazmatik şəbəkənin mənfəzinə (boşluğuna) daxil olmasıdır (şək. 4.14).

Sintez olunmuş zülalın dənəli endoplazmatik şəbəkənin mənfəzinə daxil olması G.Biobel və B.Dobbestein (1971) tərəfindən irəli sürülmüş **siqnal nəzəriyyəsi** ilə izah edilir. Bu nəzəriyyəyə görə, eksport üçün sintez olunan zülalların sintezində iştirak edən mRNT-lərin tərkibində start (AUG) kodonundan sonra zülalın özü yox, onun təxminən 20-yə qədər amin turşusundan təşkil olunmuş **siqnal hissəsi** sintez olunur (şək. 4.14-1). Siqnal hissəsi sitozolda yerləşən **siqnal tanıyan hissəciklə** birləşir (şək. 4.14-2). Siqnal tanıyan hissəcik ribosomların P-yeri ilə əlaqə yaratdığı üçün zülal sintezi dayanır. Ribosom, mRNT,



**Şəkil 4.14.** Siqnal nəzəriyyəsinə əsasən zülal sintezində iştirak edən törəmələrin qarşılıqlı əlaqələrinin sxematik şəkli. STH-siqnal tanıyan hissəcik; STHR- siqnal tanıyan hissəcik reseptoru. Əlavə məlumatlar mətnə verilmişdir.

siqnal hissə və onu tanıyan hissəcik birlikdə dənəli endoplazmatik şəbəkənin xarici səthində olan siqnal tanıyan hissəciyin reseptoru ilə birləşirlər (şək. 4.14-3).

Dənəli endoplazmatik şəbəkəni əhatə edən zarın tərkibində siqnal tanıyan hissəcik reseptoru ilə yanaşı, mərkəzində sintez olunan zülalların yerləşməsi üçün kanal olan **Sec61** adlı transmembran zülal kompleksi də yerləşir. Ribosomlar siqnal tanıyan hissəcik reseptorundan Sec61 zülal kompleksinin üzərinə keçirilən kimi siqnal hissəsi və onunla birlikdə sintez olunan zülalın özü yuxarıda qeyd olunan kanal vasitəsilə dənəli endoplazmatik şəbəkənin mərkəzinə daxil olurlar (şək. 4.14-4). Siqnal hissə *siqnal peptidaza* fermentinin vasitəsilə sintez olunan zülaldan ayrılır (şək. 4.14-5) və amin turşularına qədər parçalanır.

mRNT "stop" kodonuna çatdıqdan sonra (şək. 4.14-6) ribosom subvahidləri dənəli endoplazmatik şəbəkənin zarından aralanıb sitozola daxil olurlar (şək. 4.14-7). Zülalın özü isə dənəli endoplazmatik şəbəkənin boşluğunda (şək. 4.14-7 və -8) və divarlarında yerləşən fermentlərin təsirinə əsasən aşağıdakı dəyişikliklərə uğrayır: üçölçülü fəza quruluşu alır, digər zülallarla birləşərək çoxlu subvahidlərdən təşkil olunmuş zülallar əmələ gətirir, aralarında disulfid əlaqələr yaranır, onların qlukolizasiyası və s. proseslərin başlanğıcı qoyulur.

Sintez olunan zülalın miqdarından asılı olaraq dənəli endoplazmatik şəbəkənin sisternləri öz ölçülərini dəyiş-

mək qabiliyyətinə malikdirlər (şək. 4.13). Dəyişikliyə uğramış (modifikasiya olunmuş) zülallar endoplazmatik şəbəkənin ribosom olmayan hissələrindən nəqliyyat qovucuları şəklində ayrılaraq Holci kompleksinə daxil olurlar. Siqnal tanıyan hissəcik ribosomu dənəli endoplazmatik şəbəkənin divarına birləşdirdikdən, ribosom isə zülal sintezini başa çatdırdıqdan sonra zülal sintezində iştirak etmək üçün yenidən əvvəlki vəziyyətlərinə qayıdırlar (şək. 4.14-də qırıq xətti oxla göstərilmişdir).

## HOLCI KOMPLEKSİ

Məşhur italyan histoloqu Kamillo Holci (*Camillo Golgi*) 1898-ci ildə özünün təklif etdiyi sinir toxumasının gümüş nitrat məhlulu ilə rənglənməsi (gümüşləmə) metodunun köməkliyi ilə beyinciyin armudabənzər (Purkinje) hüceyrələrinin nüvələri ətrafında filament və dənəciklərdən təşkil olunmuş yeni bir strukturu - "daxili tor aparatını" (*apparato reticolare interno*) - müşahidə etdiyi haqda məlumat dərc etdirmişdi (şək. 4.15).

Gümüşləmə metodundan istifadə zamanı həmişə stabil nəticələrin alınmaması K.Holcinin kəşfini vaxtında lazımi dərəcədə qiymətləndirilməsinə mane olurdu. O vaxtın bəzi məşhur histoloqları, ümumiyyətlə nüvə ətrafında gümüş və osmium duzlarının çöküntüsünü artefakt kimi qəbul edirdilər. Ancaq elektron mikroskopunun histologiya sahəsində istifadə olunduğu ilk vaxtdan (A.Dalton and



**Şəkil 4.15.** Metallarla impregnasiya üsulu ilə rənglənmiş beyinciyin Purkinje hüceyrələrində səbətşəkilli "daxili tor aparatının" K.Holci tərəfindən nümayiş etdirilmiş ilk fotosəkkli. C.Golgi. Arch. Ital. Biol., 1898, v.30, p.60-71.

M.D.Felix, 1954) Holci kompleksinin tam mənada müstəqil orqanel olmaqla eritrositlərdən və buynuzlaşmış epitel hüceyrələrindən başqa yerdə qalan hüceyrə tiplərində rast gəlməsi təsdiq olundu.

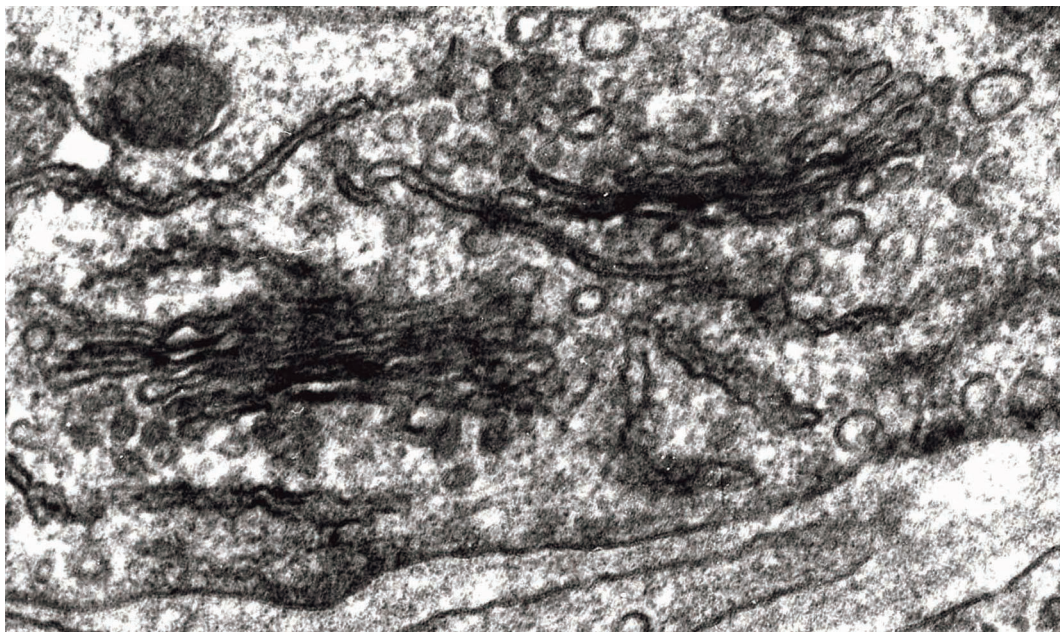
Bununla birlikdə, aparılan müşahidələr göstərdi ki, histoloji preparatları hematoksilin və eozinlə rənglədikdə də tünd rənglənən nüvə və ətraf sitoplazmatik elementlər arasında (bilavasitə nüvənin ətrafında) zəif rənglənən və bəzən, ümumiyyətlə rəng götürməyən yerlər Holci kompleksinin yerləşdiyi yerə tam uyğundur. Bunu bəzən neqativ Holci və ya Holci kompleksinin neqativ rənglənməsi adlandırırlar. Qeyd etmək lazımdır ki, Holci kompleksi yeganə orqaneldir ki, onu kəşf edən müəllifin şərafinə bəzən sadəcə olaraq Holci adlandırılır.

Əksər hüceyrə tiplərində Holci kompleksinin törəmələri bir-biri ilə borucuqşəkilli strukturlar vasitəsilə əlaqə saxlayaraq nüvəni hər tərəfdən əhatə edən tək bir struktur əmələ gətirirlər. Qütbləşmiş epitel hüceyrələrində isə bunun əksinə olaraq, sıx toplanmış şəkildə olan Holci kompleksi qalaqları (*bax sonraya*) ancaq nüvənin bir tərəfində yerləşirlər. Holci kompleksinə aid olan törəmələrin sitoplazmadakı tutduqları sahəni bütövlükdə **diktiosom** adlandırırlar.

Elektron-mikroskopik olaraq Holci kompleksi nüvənin ətrafında, sentriolun yaxınlığında yerləşən 3-dən 10-a qədər, divarları hər tərəfdən fasiləsiz olaraq hamar zarla əhatə olunmuş yastılaşmış kisəciklərdən (sisternlərdən) təşkil olunmuşdur (şəkl. 4.16). Kisəciklərin orta hissələri sıxılmış vəziyyətdə yerləşdiyindən, onların boşluqları mərkəzi hissədə nazik yarıq şəkildə (25 nm-ə qədər) olduğu halda, hər iki ucunda ampulayabənzər genişliklər əmələ gətirirlər (şəkl. 4.16 və 4.17).

Mərkəzi hissələrin nazik ucları isə genişlənmiş şəkildə olduğu üçün hər kisəcik dayaz nimçəni xatırladır. Kisəciklər aralarında 30 nm sahə qalmaqla bir-birinin üstündə yerləşirlər. Bu zaman qabarıq tərəflər nüvəyə doğru çevrilmiş olur və təzə bişmiş təndir çörəyi qalağına oxşayırlar.

Hər bir qalaq nahiyəsində nüvəyə doğru çevrilmiş çıxıq - **sis üzü** (proksimal üz), hüceyrə zarına doğru çevrilmiş çökük - **trans üzü** (distal üz) və bunların arasında isə **ara hissə** ayırd edilir. Göstərilən hissələri bəzən



Şəkil 4.16. Endotel hüceyrəsində iki ədəd Holci kompleksinin elektron-mikroskopik şəkli. Holci kompleksi sisternləri ilə yanaşı, müxtəlif ölçü və formaya malik olan qovuquclar və endoplazmatik şəbəkə fraqmentləri görünür.

müvafiq olaraq sis-kompartiment, ara kompartiment və trans-kompartiment də adlandırılır (şək. 4.17).

Sis-üzündə (tərəfində) yerləşən **sis kisəcikləri** nisbətən kiçik ölçüyə malik olub, daha çox osmiofil olmaları ilə fərqlənilir. Endoplazmatik şəbəkə tərəfdən gələn nəqliyyat qovuqucları əvvəlcə bu kisəciklərlə birləşdiklərindən, bunlara bəzən Holci kompleksinin girişi və ya formalaşan səthi də deyilir.

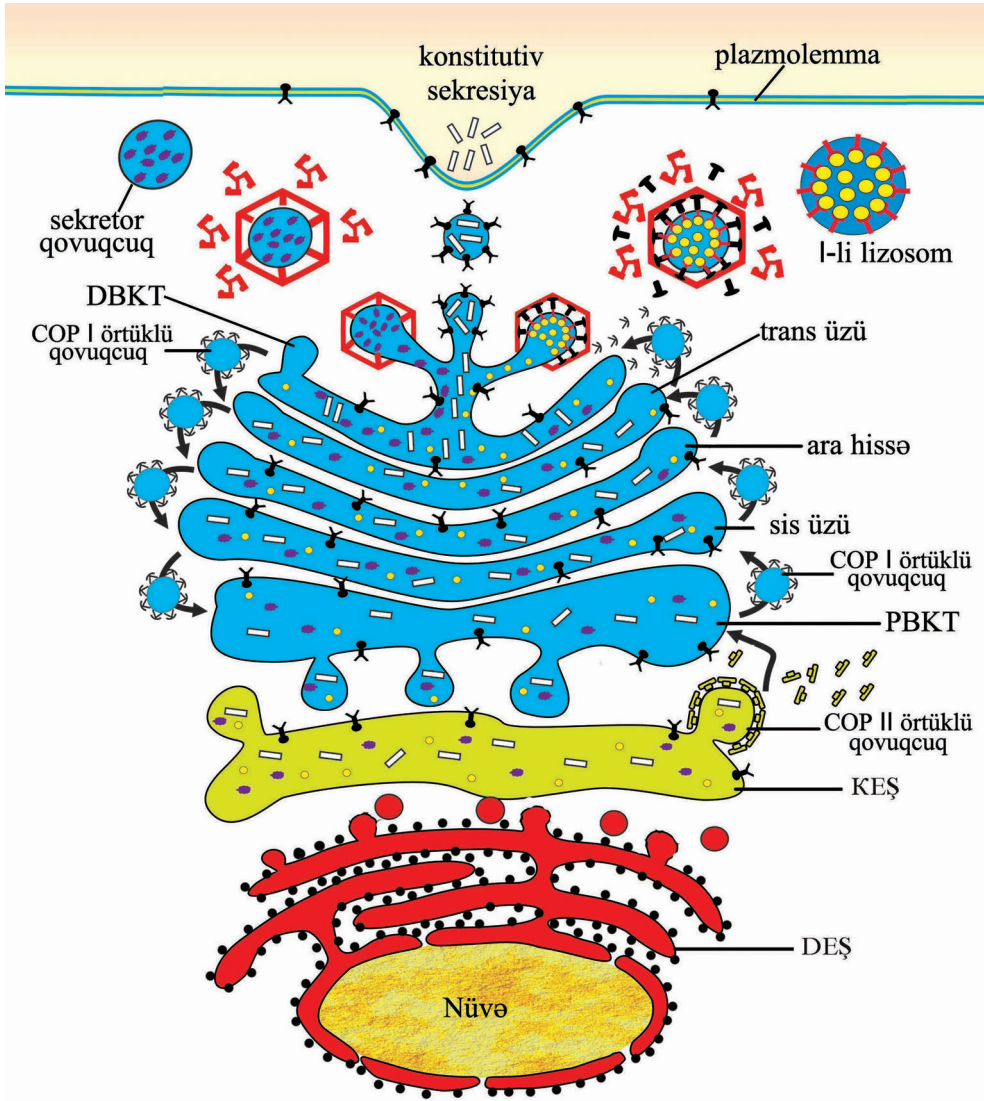
Ən çox kisəcik ara və trans kompartimentlərdə yerləşir. Zülalların, lipidlərin və polisaxaridlərin müxtəlif istiqamətli modifikasiyaları bilavasitə bu hissələrdə gedir.

Dənəli endoplazmatik şəbəkənin bilavasitə Holci kompleksi ilə əlaqədə olan hissəsi, daha dəqiqi nəqliyyat qovuquclarının əmələ gəldiyi şöbə

öz quruluşuna və ribosomların olmasına görə digər hissələrdən fərqlənir. Bunu nəzərə alaraq, dənəli endoplazmatik şəbəkənin son sisternisi olan hissəni **keçid endoplazmatik şəbəkə (KES)** adlandırılır. Göstərilən strukturla Holci kompleksinin sis kisəyi arasında öz quruluşunu və tərkibini sürətlə dəyişən **proksimal borucuq-kisəcik toru** (nüvəyə yaxın) yerləşir. Bu hissə bəzən *endoplazmatik şəbəkə - Holci kompleksi arası kompartiment* və ya *sis Holci toru* da adlandırılır (şək. 4.17).

Holci trans-toru adlanan hissənin quruluşca borucuq və qovuquqlardan təşkil olunduğunu nəzərə alaraq, Holci kompleksinin trans kisəciklərdən sonra yerləşən strukturlarını birlikdə **distal borucuq-kisəcik toru** (nüvədən uzaq) adlandırılır. Belə-





- 👤 - plazmolemma zülalı;
- 📏 - konstitutiv sekresiya zülalı;
- 🟪 - tənzimlənən sekresiya zülalı;
- 🟡 - lizosomal ferment;
- 👤 - mannoza-6-fosfat;
- 👤 - mannoza-6-fosfat reseptoru;
- 🔴 - klatrin;
- 👤 - COP I zülalı;
- 👤 - COP II zülalı

**Şəkil 4.17.** Sekreter kompartmentə daxil olan törəmələrin sxematik şəkli. Sxemdən görüldüyü kimi, sekreter kompartmentin tərkibinə nüvə, nüvətrafı dənəli endoplazmatik şəbəkə (DEŞ), keçid endoplazmatik şəbəkə (KEŞ), proksimal borucuq-kisəcik toru (PBKT), Holei kompleksi (sis üzü, ara hissəsi və trans üzü), distal borucuq-kisəcik toru (DBKT) və ondan ayrılan törəmələr (sekreter qovuqcucqlar, lizosomlar və s.) aiddirlər. Kompleks daxilində baş verən proseslər haqqında məlumatlar mətəndə verilmişdir.

liklə, diktiosom nahiyəsində keçid endoplazmatik şəbəkənin ətrafından başlayaraq hüceyrənin xarici səthinə doğru quruluş və vəziyyətcə bir-birindən fərqlənən beş hissə ayırd edilir:

- proksimal borucuq-kisəcik toru (PBKT) və ya sis Holci toru;

- sis üzü, proksimal üzü və ya giriş səthi;

- ara hissə - bir neçə ara kisəcikdən təşkil olunub;

- trans üzü, distal üzü və ya çıxış səthi;

- distal borucuq-kisəcik toru (DBKT) və ya trans Holci toru.

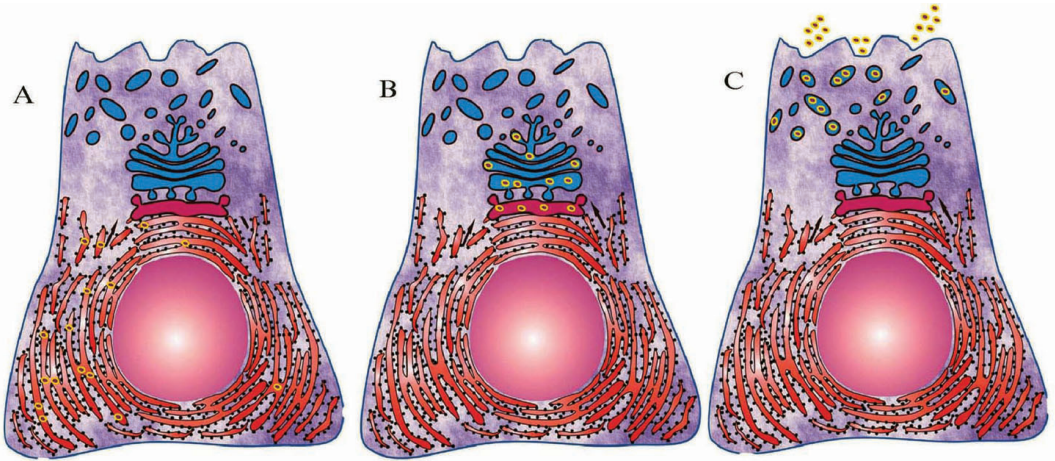
Diktiosom nahiyəsində ən qeyri-sabit törəmələrdən olan proksimal və distal borucuq-kisəcik torları (ona görə bunları *qovucuq-borucuq klasteri* də adlandırırlar) Holci kompleksinin, müvafiq olaraq giriş və çıxış səthləri yaxınlığında yerləşərək sintez olunmuş məhsulların çeşidlənməsi (seçilməsi) üçün mühüm strateji vəziyyətdə yerləşirlər.

Dənəli endoplazmatik şəbəkənin KEŞ hissəsində formalaşan COP-II örtüklü qovucuqlar (*bax sonraya*) tərkiblərində olan yeni sintez olunmuş zülalı proksimal borucuq-qovucuq kompleksinə gətirirlər (şək. 4.17). Bu kompleks nahiyəsində formalaşan COP-I örtüklü qovucuqlar Holci kompleksinin sis kisəciyi ilə birləşir və gətirdikləri zülalları sonra modifikasiya olunmaları üçün onun mənfəzinə daxil edirlər. Burada modifikasiya olunmuş zülallar sis kisəciklərin periferik hissələrində əmələ gələn qovucuqlar vasitəsilə ara kisəciklərə, sonradan oxşar mexanizmlə

trans kisəciyə, axırda isə - Holci kompleksinin son hissəsi olan DBKT-yə gətirirlər (şək. 4.17). Zülalların modifikasiyası əsasən sis, ara və trans kisəciklərdə baş verir.

Zülal molekullarının Holci kompleksi daxilində posttranslyasion modifikasiyalarının əsas istiqaməti dənəli endoplazmatik şəbəkədə sintez olunmuş qlikoproteinlərin tərkibində olan karbohidrat hissəsinin modifikasiyaya uğramasıdır. Bu proses Holci kompleksinin müvafiq kisəcik və ya kompartmentində yerləşən qlikozidaza və qlikoziltransferaza aktivliyinə malik fermentlərin təsiri altında, ardıcıl olaraq qlikoprotein molekullarına yeni oliqosaxaridlərin əlavə olunması və ya əksinə - kənarlaşdırılması ilə nəticələnir. Misal olaraq, mannoza molekullarının çox hissəsinin Holci kompleksinin sis və ara kisəcikləri daxilində qlikoproteinlərin tərkibindən kənarlaşdırılmasını göstərmək olar. Bəzi müəlliflər ikinci prosesi bəzən zülalların "zibil"dən təmizlənməsi kimi də qiymətləndirirlər. Nəticədə, Holci kompleksi səviyyəsində tərkibində müxtəlif oliqosaxaridlər olan və beləliklə də müxtəlif funksiyaların yerinə yetirilməsi üçün ixtisaslaşmış və hər bir hüceyrə tipinin özünə xas olan qlikoproteinlər sintez olunurlar.

Lizosomal zülalların gələcəkdə çeşidlənməsi üçün vacib olan proseslər də qlikoproteinlərin tərkibində olan oliqosaxaridlərin modifikasiyası ilə bağlıdır. Belə ki, lizosomların tərkibinə daxil olacaq mannoza molekulları, yuxarıda qeyd olunduğu kimi, qli-



**Şəkil 4.18.** Radioaktiv amin turşusu ilə nişanlanmış zülal molekullarının mədəaltı vəzinin sekretor hüceyrələri daxilində yerləşməsinin sxematik şəkli. A - sekretor hüceyrələr radioaktiv amin turşusu olan mühütdən çıxarıldıqdan 3 dəqiqə sonra, B - 7 dəqiqə sonra, C - 2 saat sonra. Sxem G.Pallade və əməkdaşları tərəfindən əldə olunmuş məlumatlar əsasında tərtib edilmişdir.

koprotein molekullarından kənarlaşdırılmır, əksinə - onlar fosforlaşmaya uğradılaraq mannoza-6-fosfata çevrilirlər. Sonuncular, Holci kompleksinin DBKT-də mannoza-6-fosfat reseptorları vasitəsilə lizosomların əmələ gəlməsində iştirak edəcək qovucuqların tərkibinə daxil olurlar (*bax sonraya*).

Qlikoproteinlərin tərkibinə oliqosaxaridlərdən sial turşusunun, qalaktozanın əlavə olunması ilə yanaşı, amin turşularının fosfat və sulfat qrupları ilə birləşməsi nəticəsində Holci kompleksinin trans kisəcikləri daxilində proteoqlikanların sintezi baş verir. Sonuncu proseslər zülalların üçölçülü fəza quruluşlarının formalaşmasında da həyata keçirilir.

Holci kompleksi qlikoproteinlərin formalaşması və çeşidlənməsi ilə yanaşı, lipidlərin sintezində və onlara oliqosaxarid qruplarının əlavə olunmasında da iştirak edir. Hüceyrə zarının tərkibinə daxil olan lipid mole-

kullarından qlikolipidlər və sfinqomielin yalnız Holci kompleksində sintez olunurlar.

Hüceyrə daxilində qovucuqların, zülalların, orqanellərin və s. yerdəyişmələrində, əsasən iki istiqamət müəyyən olunur. Birinci - onların nüvə yaxınlığından hüceyrənin periferik hissələrinə doğru yerdəyişməsidir. Bu, *ekzositoz marşrutu* və ya *antegrad yerdəyişmə (hərəkət)* adlanır.

İkinci - bunun əksinə, yəni hüceyrənin periferik hissələrindən nüvə istiqamətində olan yerdəyişmələrdir. Sonuncu, *endositoz marşrutu* və ya *retrograd yerdəyişmə* adlanır.

Dənəli endoplazmatik şəbəkədə sintez olunmuş zülalların ekzositoz yolu ilə yerdəyişməsi haqqında ilk məlumatlar G.Pallade və əməkdaşları tərəfindən keçən əsrin 60-cı illərində əldə olunmuşdur. Bunun üçün müəliflər daxilində nişanlanmış amin turşusu olan qidalı mühütdə qısa müddət ərzində saxlanılmış sekretor (mədəal-

tı vəzin) hüceyrələri adi qidalı mühitə keçirərək müxtəlif müddətlərdə autoradiografik metod vasitəsilə tədqiq etmişlər. Nəticədə müəyyən olunmuşdur ki, tərkibində nişanlanmış amin turşuları olan zülal molekulları birinci olaraq dənəli endoplazmatik şəbəkənin mənfəzində (cəmi 3 dəqiqədən sonra), sonra Holci kompleksinin tərkibində (7 dəqiqədən sonra), sekretor qovuqcuların daxilində və hüceyrədən xaricdə (120 dəqiqədən sonra) yerləşirlər (şək. 4.18). Beləliklə, sintez olunmuş zülalın yerdəyişmə istiqaməti müəyyən edilsə də bunun hansı mexanizmlə yerinə yetirildiyi haqda hələ də fikir birliyi yoxdur.

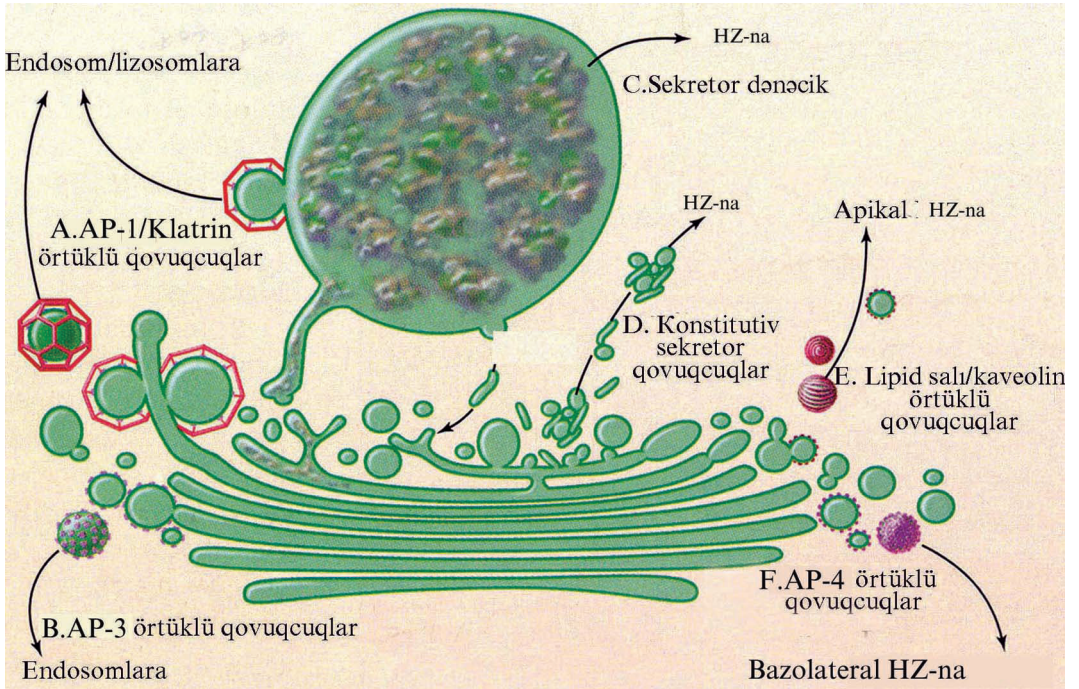
Endoplazmatik şəbəkədə sintez olunmuş zülal və lipidlərin Holci kompleksi istiqamətində yerdəyişməsi **seçici daşınma** (*selected transport*) yolu ilə həyata keçirilir. Bu proses G.E.Pallade (1975) tərəfindən ətraflı tədqiq olunmuşdur. Seçici daşınma enerji-asılı proses olub, xüsusi ixtisaslaşmış sərbəst (diskret) strukturlar - qovuqcular (vezikullar) vasitəsilə həyata keçirilir.

Qovuqcular vasitəsilə yükdaşınmanın baş tutması üçün donor kompartimenti (məs., KEŞ-i) əhatə edən zarın iştirakı ilə tumurcuq şəklində yaranan və sonradan ondan tam olaraq ayrılan qovuqcuc müəyyən bir mexanizmlə hərəkət edib (*bax sonraya*) hədəf kompartimentə (resipiyentə) çatmalı (məs., PBKT-yə) və onunla birləşərək daşdığı yükü resipiyentin mənfəzinə keçirməlidir. Bu vaxt donor kompartimentin qovuqcuc divarının təşkilində iştirak edən

zülalları yerli (rezident) olduqları üçün yenidən əvvəlki yerinə qaytarılmalıdırlar. Beləliklə, müxtəlif kompartimentlər arasında qovuqcuların hər iki istiqamətdə hərəkəti təmin olunmalıdır. Göstərilən qovuqcuların yaranması və hədəf kompartimentlə birləşməsi prosesləri ilə, müvafiq olaraq reseptor vasitəli endositoz zamanı klattrin örtüklü qovuqcuların əmələ gəlməsi (*bax səh. 50*) və ekzositoz zamanı klattrin örtüklü qovuqcuların hüceyrə zarı ilə birləşməsi (*bax səh. 56*) prosesləri arasında uyğunluğun olduğu müəyyən edilmişdir.

Reseptor vasitəli endositoz prosesində olduğu kimi, diktiosomla əlaqəli törəmələrdə də daşınan yük onlara məxsus reseptorla birləşdikdən sonra (ona görə də bu proses "seçici daşınma" adlanır) xüsusi ixtisaslaşmış zülal örtüyü ilə əhatə olunur. Örtük rolunu reseptor vasitəli endositoz zamanı klattrin və onunla əlaqəli olan zülal kompleksi (*bax səh. 51*) oynayarsa, müzakirə olunan törəmələrdə bu **COP-I** və **COP-II** zülal kompleksləri tərəfindən yerinə yetirilir. COP sözü ingiliscə *coat protein* (örtük zülalı) sözlərinin baş hərflərindən düzəlmiş termdir. COP-I və COP-II zülal komplekslərini, müvafiq olaraq *koatomer-I* və *koatomer-II* də adlandırırlar (şək. 4.17).

Göstərilən koatomerlərlə yanaşı, COP-örtüklü qovuqcuların yaranmasında, müvafiq olaraq Arf 1 və Sar 1 adlı QTF-aza aktivliyinə malik zülallar da iştirak edirlər. Adi halda Arf 1 və Sar 1 zülalları QDF-lə birləşmiş şəkildə olur. Quaninnukleotidi



**Şəkil 4.19.** Holci kompleksinin distal borucuq-kisəcik torunda formalaşan qovuqucuqlar (örtüklü və örtüksüz) və onların hərəkət istiqamətlərinin sxematik şəkli. HZ - hüceyrə zarı. Sxem cüzi dəyişikliklərlə T.D.Pollard, W.C.Earnshaw. Cell Biology, Philadelphia, WB.Saunders, 2002, fig. 22-3-dən götürülmüşdür.

dəyişdirici faktorun təsiri nəticəsində QDF QTF-lə əvəz olunan kimi, koatomer zülal kompleksləri bir-biri ilə və sintez olunmuş maddələrlə (yükə) birləşmiş transmembran (reseptor) zülalın sitozola baxan səthləri ilə əlaqə yaradaraq donor kompartimentin üzərində tumurcuqşəkilli hündürlük əmələ gətirir. Göstərilən hündürlük tədricən hər tərəfdən COP-I, COP-II və onlarla əlaqəli olan zülallarla əhatə olunaraq sərbəst şəkildə sitozola daxil olur (şək. 4.17). Mikroborucuqların köməklili ilə (*bax sonraya*) COP-örtüklü qovuqucuqlar hərəkət edərək hədəf kompartimentə çatdıqda, QTF-azanı aktivləşdirən zülalın (GAP) təsiri ilə Arf 1 və Sar 1 zülallarının tərkibində olan QTF hidroliz

olunaraq QDF-ə çevrilir. Nəticədə, qovuqucuqlar hədəf kompartimentə birləşməzdən əvvəl COP-örtüyü ilə əlaqəsini itirərək örtüksüz nəqliyyat qovuqucuqlarına çevrilirlər.

Nəqliyyat qovuqucuqları *hədəfə bittişmə kompleksləri* zülallarının (v-SNARE, t-SNARE və s.) köməklili ilə (*bax səh. 56*) hədəf kompartimentlə birləşərək daşdığı yükü sonuncunun mənfəzinə keçirirlər.

COP-II örtüklü qovuqucuqlar sintez olunmuş zülal və lipidlərin ancaq KEŞ-dən PBKT-yə qədər daşınmasında iştirak edirlər (şək. 4.17, sağ tərəfdə). Göstərilən yüklərin Holci kompleksinin sis-kompartimentinə və oradan DBKT-yə qədər daşınması isə COP-I örtüklü qovuqucuqlar vasitəsilə

təmin edilir (şək. 4.17, sol tərəfdə).

Maraqlısı odur ki, yuxarıda təsvir edilmiş marşrut ilə hərəkət edən qovuquqların zülalları da öz yerlərinə COP-I örtüklü qovuquqlar vasitəsilə qaytarılırlar. Misal üçün göstərmək olar ki, PBKT-dən rezident zülallar COP-I kompleksi vasitəsilə anteqrad istiqamətdə daşınaraq dənəli endoplazmatik şəbəkəyə çatdırılırlar. Rezi-dent zülalların geri qaytarılmasının seçici xarakter daşması həmin zülalların sitozola baxan səthində olan amin turşuların ardıcılığı ilə əlaqədardır. Ona görə də yalnız müəyyən amin turşu qalıqları olan zülallar (hansı ki, donor kompartment üçün yerli zülaldır) COP-I zülal kompleksi ilə əlaqə yaradaraq əvvəlki yerlərinə qayıda bilirlər. Bu haqda ətraflı məlumatlarla müasir icmallarda tanış olmaq olar (L.Orciotol, 2003; D.Xu, JC.Hay, 2004).

Seçici daşınma prosesində iştirak edən qovuquqları əhatə edən klatrin, COP-I və COP-II örtükləri sitoplazmada yerləşən sitoskelet elementləri ilə əlaqə yaradaraq qovuquqların donor kompartmentdən hədəf (resipiyyət) kompartmentə doğru hərəkət etməsini təmin edirlər. Diktiosomla əlaqədar olan qovuquqların hərəkəti, əsasən mikroborucuqlar və onlarla əlaqəli hərəkətli zülalların (*bax səh. 96-99*) vasitəsilə təmin olunur. Bu fikrin təsdiqi üçün bir məsələni qeyd etmək lazımdır ki, mikroborucuqların nöko-dozol zəhərinin təsirindən depolimerləşməsi ani olaraq bütün sitoplazma boyu Holci kompleksinə daxil olan törəmələrin hamısının tamlığının pozulmasına səbəb olur. Beləliklə, mikroborucuqların nəinki yük daşıyan qovuquqların hərəkətinin təmin olunmasında, həmçinin Holci kompleksinin bir orqanel kimi formalaşmasında iştirakı aydın görünür.

Göstərilən əlaqələrin sıx olmasının bir

göstəricisi də Holci kompleksinin girişinin - sis üzünün - nüvənin ətrafında, mikroborucuq təşkilatçısı mərkəzinin yaxınlığında yerləşməsidir. Bu səbəbdən də Holci kompleksi ilə əlaqədar olan qovuquqlar mikroborucuq təşkilatçısı mərkəzi ilə hüceyrə zarı arasında radial istiqamətdə paylanan və dəmir yolu relslərini xatırladan mikroborucuqlar boyu hərəkət edib lazımı struktura qədər yerlərini dəyişirlər. Əvvəllər qeyd olunduğu kimi (*səh. 98*), mikroborucuqların mənfi ucuna (mikroborucuq təşkilatçısının mərkəzi ilə birləşən uc) doğru hərəkətlər dincin, müsbət ucuna doğru hərəkətlər isə kinezin hərəkəti (motor) zülalların köməkliyi ilə həyata keçirilir. Ona görə də dincin-tubulin mexanoçeviricisinin köməkliyi ilə KEŞ-də formalaşmış COP-II örtüklü qovuquqlar PBKT-yə, oradan isə COP-I örtüklü qovuquqlar vasitəsilə retroqrad istiqamətdə yerlərini dəyişərək Holci kompleksinin sis sisternlərinə çatdırılırlar. Sis sisternlərdə COP-I örtüklü qovuquqlar isə kinezin-tubulin mexanoçeviricisinin köməkliyi ilə anteqrad istiqamətdə hərəkət edərək DBKT istiqamətində yerlərini dəyişə bilirlər.

Ümumi şəkildə qeyd etmək lazımdır ki, Holci kompleksinin sis üzünü istiqamətində retroqrad hərəkətlər dincin, bunun əksinə - hüceyrə zarı istiqamətində anteqrad hərəkətlər isə kinezin və onlarla əlaqəli zülal kompleksləri tərəfindən həyata keçirilir. Yuxarıda təsvir olunan mexanizmlər vasitəsilə COP-örtüklü qovuquqlar kompartmentlər arasında yüksək sürətlə (1 mkm/san) yerlərini dəyişə bilirlər.

Diktiosoma daxil olan törəmələrin sonuncusu DBKT-dir. Bu tor əsasən qovuquqlarla əlaqəli borucuqların bir-biri ilə birləşməsi nəticəsində formalaşır. Tərkibində yerli (rezident) zülalların olması, onun diktiosom nahiyəsində sərbəst struktur olduğunu göstərir.

Ekzositoz marşrutu üzrə zülallar, polisaxaridlər və lipidlər Holci kompleksindən çeşidlənmək, qablaşdırıl-

maq və son təyinat yerinə çatdırılmaq üçün DBKT-yə daxil olurlar.

DBKT-nin biosintez məhsullarının çeşidlənməsində iştirakı H.P.Moore və R.B.Kelly (1985) tərəfindən sekresiyanın iki: **tənzimlənən** və **tənzimlənməyən** (konstitutiv, spontan, öz-özünə) yolla baş verdiyini müəyyən etdikdən sonra aydınlaşmağa başlamışdır. DBKT-də sekretor zülallar seçmə yolu ilə ayrılaraq sıx özəkli sekretor dənəciklər şəklində qablaşdırıldıqdan sonra (şək. 4.17, yuxarıda sol tərəfdə) lazım gəldikdə ekzositoz yolu ilə hüceyrədən xaric edildiyi halda (ona görə də tənzimlənən sekresiya), sintez olunmuş hüceyrə zarı zülalları örtüksüz nəqliyyat qovuqcularını şəklində qablaşdırılaraq (şək. 4.17, yuxarıda ortada) fasiləsiz sürətdə sitoplazmadan kənarlaşdırılırlar (ona görə də tənzimlənməyən sekresiya). Beləliklə, sintez olunmuş məhsullar DBKT-də çeşidlənərək fərqli quruluşa malik konteynerlərə qablaşdırıldıqdan sonra müxtəlif istiqamətlərdə yerlərini dəyişə bilirlər.

DBKT nahiyəsində sekretor vakuolların, AP-1/klatrin örtüklü, lipid salı/kaveolin örtüklü, AP-3 örtüklü, AP-4 örtüklü və konstitutiv sekresiyanı təmin edən örtüksüz qovuqcuların formalaşdığı məlumdur (şək. 4.19). Bunlardan birinci iki növü tənzimlənən, yerdə qalanları isə tənzimlənməyən (konstitutiv) sekresiyalarda iştirak edirlər.

**Sekretor dənəciklər və qovuqcular** DBKT-dən başqa konteynerlərlə müqayisədə böyük ölçüyə malik olan sekretor vakuollar şəklində ayrılırlar.

Onların divarında yerləşən vakuolyar ATF-azanın fəaliyyəti nəticəsində turşuluğun yüksəlməsi və  $Zn^{2+}$  ionlarının daxil olması nəticəsində vakuolların mənfəzində olan sekretin sıxlaşması və qatılığının artması baş verir. Bunlarla birlikdə, sekretor vakuolların tərkibinə təsadüfən daxil olmuş zülallar klatrin örtüklü qovuqcular vasitəsilə çeşidləyici (ilkin) endosomlara daşınırlar (şək. 4.19). Göstərilən proseslər nəticəsində sıx özəkli sekretin olan sekretor dənəcik və qovuqcular formalaşır. Bunlar sitoplazmada toplanaraq saxlanılır və ancaq hüceyrələrə sitozolda  $Ca^{2+}$  ionlarının miqdarının artmasına gətirib çıxaran təsir olan kimi sekretin ekstruziya yolu ilə hüceyrəarası sahəyə keçirirlər (şək.2.31 E).

AP-1/klatrin örtüklü qovuqcular, əsasən lizosomların mənfəzində olan fermentlərin (hidrolazalar) çeşidlənərək ilkin (periferik) və son (perinuklear) endosomlara daşınmasında iştirak edirlər (şək. 4.19).

Hüceyrələr plazmolemma ilə bilavasitə əlaqədə olan törəmələrin (qlikokaliks, hüceyrəarası maddə, bazal səfhə) tərkibinə daxil olan yerli zülal, lipid və zar fraqmentlərinin (məs., salların) geri qaytarılmasını və yeni sintez olunanların müvafiq yerlərə çatdırılmasını **fasiləsiz ekzsitoz (konstitutiv sekresiya)** yolu ilə təmin edirlər (şək. 4.19). Ona görə də hər bir canlı hüceyrənin həyat fəaliyyətinin mühüm bir hissəsini konstitutiv (tənzimlənməyən) sekresiya təşkil edir.

Hesablanmışdır ki, fibroblastlarda bir saat ərzində endositoz vasitəsilə

sitoplazmaya daşınan plazmolemma-nın sahəsi hüceyrəni örtən zarın ümumi səthinə demək olar ki, bərabər olur. Bu onu göstərir ki, hüceyrənin tamlığını saxlamaq üçün eyni səthə malik olan zar törəmələri bir saat ərzində fibroblastların hüceyrə zarının tərkibinə qaytarılmalıdırlar. Buraya makromolekulların ayrı-ayrı orqanellər arasında mübadiləsi əlavə olunsaydı, onda hər bir hüceyrə səviyyəsində daimi olaraq qovuquqların iştirakı ilə baş verən proseslərin intensivliyi haqqında səthi olsa da təsəvvür yaratmaq olar.

Konstitutiv sekretor qovuquqlar daşdıqları zülalın ölçüsündən asılı olaraq müxtəlif formalara malik olurlar. Kiçik ölçülü zülallar kürəşəkili, böyük ölçülü zülal kompleksləri isə (məs., proteoqlikanlar) çöpşəkili qovuquqlar vasitəsilə hüceyrə zarına çatdırılırlar. Son zamanlar yaşıl flouressensiya zülalı ilə nişanlanan yeni sintez olunmuş zülalların tədqiqi göstərir ki, DBKT-də hüceyrə zarı istiqamətində yüklər kiçik ölçülü qovuquqlarla yanaşı, nisbətən böyük ölçülü qovuquqlar vasitəsilə daşınırlar.

DBKT-dən hüceyrə zarı istiqamətində yükdaşınmalarda *qütbsüz* və *qütblü hüceyrələr* (məs., epitel) arasında mühüm fərq mövcuddur. Belə ki, epitel hüceyrələrinin bir-birinə baxan səthlərində yerləşən sıx əlaqələr (şək. 2.25) hüceyrə zarının tərkibində iştirak edən zülalların apikal səthdən bazolateral istiqamətdə və ya əksinə yerdəyişmələrinə imkan vermirlər. Ona görə də göstərilən hissələrə məx-

sus olan zülal və lipidlər fərqli mexanizmlərlə öz təyinat yerlərinə çatırlar. Müəyyən edilmişdir ki, sallar (*bax səh. 20*) və tərkibində kaveolin zülalları olan hüceyrə zarı fraqmentləri Holci kompleksində sintez olunduqdan sonra müvafiq qovuquqların köməkliyi ilə (şək. 4.19) ancaq epitel hüceyrələrinin apikal səthini örtən zarın tərkibinə daxil edilirlər. Bazolateral zarın yerli (rezident) zülal və lipidləri isə DBKT-dən təyinat yerlərinə AP-4 örtüklü qovuquqlar vasitəsilə çatdırılırlar (şək. 4.19).

Göstərilənlərlə yanaşı, qütblü hüceyrə zarlarının bir hissəsindən (məs., bazolateral) xüsusi qovuquqlar vasitəsilə ayrılan zülallar onun digər hissəsinə (məs., apikal) keçirilə bilərlər. Bu prosesə **transsitoz** deyilir. Misal üçün göstərmək olar ki, hepatositlərdə təzə sintez olunan zülalların hamısı bazolateral zarın tərkibinə daxil edildikdən sonra xüsusi qovuquqların köməkliyi ilə ilkin endosomlara (*bax sonraya*), oradan isə apikal zarın tərkibinə çatdırılırlar.

Çeşidləyici zülallardan olan AP-3 zülalının köməkliyi ilə biosintez məhsulları DBKT-dən endosomlara doğru daşınırlar (şək. 4.19). AP-1 və AP-2 zülallarından fərqli olaraq AP-3 və AP-4 zülallarının iştirakı ilə yaranan qovuquqların ətrafında klatrin örtüyü olmur.

## ENDOSOM

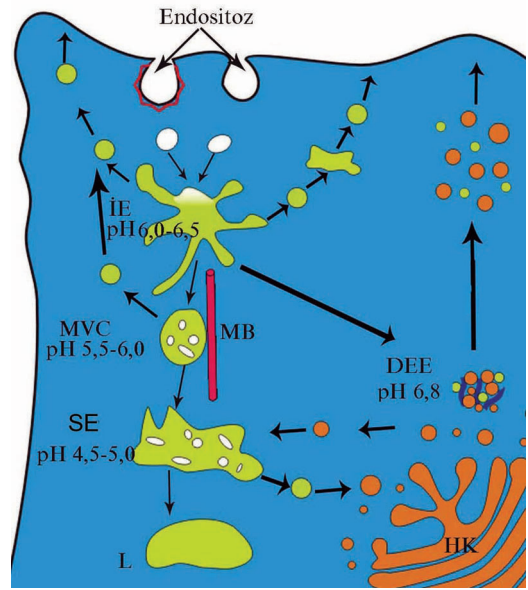
Adi və reseptor vasitəli endositoz zamanı (*bax səh. 49-53*) sitoplazmaya daxil olmuş yükün çeşidlənməsində



və son məhsullara qədər parçalanması vacib olanların lizosomlara çatdırılmasında iştirak edən strukturlar birlikdə **endosomal kompartiment** adlandırılır. Bu kompartimentlərdə borucuq, qovuqcuq və vakuolabənzər strukturların toplanmasına təsadüf edilir.

Müasir elektron-mikroskopik və immunhistokimyəvi metodların köməkliyi ilə bir-birindən fərqli quruluş və tərkibə malik olan 4 növ endosom aşkar edilmişdir: ilkin və ya çeşidləyici endosom, dövretdirici endosom, multivezikulyar cisimcik və son endosom (şək. 4.20). Bu endosomların qarşılıqlı əlaqələri haqqında fikir birliyi yoxdur. Bir qrup müəlliflər hesab edirlər ki, adları çəkilən endosomların hər biri sərbəst orqanel olub, bir-biri ilə ancaq xüsusi endosomal qovuqcuqlar vasitəsilə əlaqə saxlayırlar. Digərləri onlara endosomal yetişmə prosesinin aralıq məhsulları kimi baxırlar. Bəzilərinin fikrinə görə isə, göstərilən endosomlar tək bir endosomal kompartimentin müxtəlif vəzifələrin yerinə yetirilməsi üçün ixtisaslaşmış hissələridir.

Endosomları əhatə edən zarların tərkibində olan proton nasoslarının (vakuolyar  $H^+$ -ATF-aza) fəaliyyəti nəticəsində onların mənfəzində turş mühit yaranır. Özü də turşuluq dərəcəsi ilkin endosomlardan son endosom istiqamətində artmaqda davam edir. Belə ki, ilkin endosomun mənfəzində pH 6,0-6,5-ə bərabər olduğu halda, multivezikulyar cisimciklərdə bu rəqəm 5,5-6,0-ya, son endosomlarda isə 4,5-5,0-ə bərabər olur. Zülal



**Şəkil 4.20.** Endositoz yolu ilə sitozola daxil olmuş törəmələrin lizosom istiqamətində yerdəyişməsi zamanı baş verən proseslərin və hüceyrə zarının tərkib elementlərinin (fosfolipidlərin, zülalların, xüsusi reseptorların, salların və s.) geriə qaytarılma istiqamətinin sxemi. İE - ilkin endosom; MVC - multivezikulyar cisimcik; MB - mikroborucuq; DEE - dövretdirici endosom; SE - son endosom; L - lizosom; HK - Holci kompleksi.

və lipidlərin çeşidlənməsi, əsasən endosomal kompartimentlərin təşkilində iştirak edən strukturların forması və onların mənfəzlərində müxtəlif dərəcəli turş mühitin olması ilə əlaqəlidir.

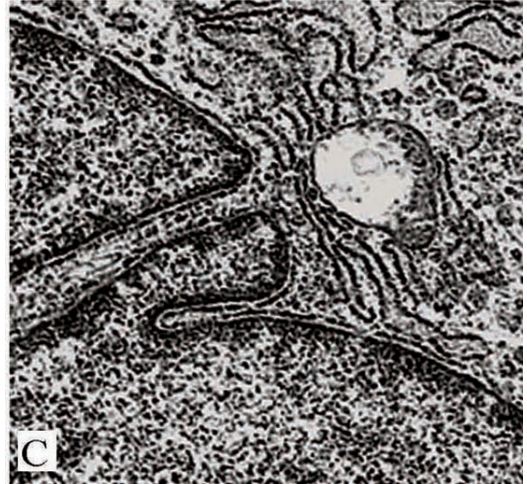
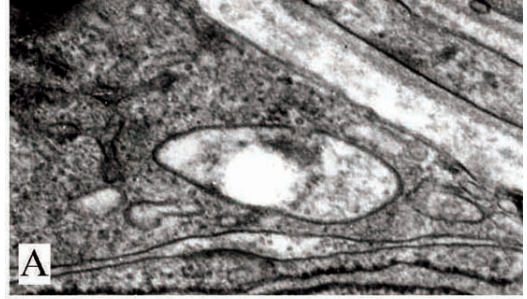
Reseptor vasitəli endositoz zamanı yaranan klatrin-örtüklü qovuqcuqlar sitozolda öz örtüyünü itirib ilkin endosomlarla birləşirlər. **İlkin endosomlar** borucuq, qovuqcuq və vakuoləkilli strukturlardan təşkil olunub hüceyrə zarının yaxınlığında yerləşirlər (şək.4.20 və 4.21 A).

Reseptor vasitəli endositoz zamanı meydana çıxan qovuqcuqlar ilkin endosomla birləşən kimi turş mühitin

təsirindən liqandlar öz reseptorlarından (məs., azsıxıqlı lipoprotein reseptorlarından) ayrılaraq endosomun mənfəzinə keçir, reseptorlar isə onu örtən zarın daxilində qalırlar. Sonra reseptorlar ilkin endosomun borucuqşəkilli, həll olunmuş liqandlar isə vakuolşəkilli hissələrində toplanırlar.

İlkin endosomların borucuqşəkilli hissələrində toplanan reseptorlar ya bilavasitə, ya da **dövretdirici endosomlar** (şək. 4.20) vasitəsilə yenidən hüceyrə zarının tərkibinə qaytarılırlar. Dövretdirici endosomlar borucuqşəkilli struktura malik olub nüvə ətrafında, Holci kompleksi yaxınlığında yerləşirlər. Bunlar ilkin endosomlarla yanaşı, digər mənbələrdən də daxil olmuş zülal və lipidlərin hüceyrə zarına qaytarılmasında iştirak edirlər.

Mənfəzində liqandlar (və ya başqa yüklər) yerləşən ilkin endosomların vakuolabənzər hissələri mikroboruqlar boyunca nüvə ətrafına doğru hərəkət edirlər. Bu zaman onları əhatə edən zarın invaginasiyası nəticəsində borucuq və kiçik qovuquqlarla dolu **multivezikulyar cisimciklər** əmələ gəlir (şək. 4.20 və 4.21 B). Paralel olaraq, onların mənfəzinin turşuluq dərəcəsi artır, reseptorların hüceyrə zarı və DBKT istiqamətində dövr etməsi davam edir və multivezikulyar cisimciklərin mənfəzinə xüsusi qovuquqlar vasitəsilə DBKT-dən lizosomal hidrolazalar daşınmağa başlanır. Nəticədə, lizosomlarla birləşməyə tam hazır olan **son endosomlar** formalaşırlar (şək. 4.20 və 4.21 C). Təsvir edilən prosesləri birlikdə *endosomların yetişməsi* də adlandırırlar.



Şəkil 4.21. Endosomal kompartməyə aid olan ilkin endosomun (A), multivezikulyar cisimciyin (B) və son endosomun (C) elektron-mikroskopik şəkilləri.

İlkin endosomların mənfəzinə daxil olmuş liqandlar (məs., azsıxıqlı lipoproteinlər) bir neçə dəqiqə ərzində son endosomların tərkibinə çatdırılırlar. Bunun əksinə -  $Fe^{3+}$  ionlarının daşınmasında iştirak edən transferrin

zülalları xüsusi qovucuqların tərkibində ekzositoz yolu ilə hüceyrədən xaric edilirlər.

Göstərilənlərlə yanaşı, bir çox böyümə faktorları (məs., epidermal böyümə faktoru) onların birləşdiyi reseptorlarla birlikdə parçalanmaq üçün son endosomlara qədər daşınırlar. Beləliklə, liqand-reseptor kompleksinin hüceyrə zarından kənarlaşdırılması yolu ilə hüceyrələrin müəyyən qrup faktorlara cavab reaksiyalarının tənzimlənməsi üçün daha bir imkan yaranır.

## HÜCEYRƏ BİOPOLİMERLƏRİNİN DÖVRIYYƏSİ VƏ HƏZMİ

Orqanizmin təşkilində iştirak edən əksər hüceyrələrin yaşama müddəti həftələrlə, aylarla və illərlə ölçüldüyü halda, onların tərkibində olan biopolimerlərin (nuklein turşularının, zülalların, lipidlərin) yarımparçalanma müddəti (*half-lives*) saat və günlərlə ölçülür. Misal üçün göstərmək olar ki, məməli heyvanlarda mRNT-nin yarımparçalanma müddəti 30 dəqiqə ilə 20 saat arasında tərəddüd edir. Ona görə də hər bir hüceyrənin fəaliyyət müddəti ərzində tərkib hissələrinin daimi olaraq dövriyyəsi baş verməlidir.

Bu dövriyyə zamanı bir tərəfdən işlənilib sıradan çıxmış molekullar yeniləri ilə əvəz olunur, digər tərəfdən isə sintez prosesinin pozulması və ya digər təsirlər nəticəsində strukturunu, formasını, topoqrafik vəziyyətini və s. dəyişmiş molekullar parçalanmaya

məruz qalırlar. Göstərilən proseslərin həyata keçirilməsində mühüm şərtlərdən biri biopolimerlərin sintezi və parçalanma prosesləri arasında müəyyən bir tarazlığın qorunub saxlanılmasıdır. Hesablanmışdır ki, siçovulların qaraciyərinin tərkibinə daxil olan zülalların ümumi kütləsinin təxminən 40%-i cəmi bir gün ərzində parçalanaraq yeni sintez olunmuş zülallarla əvəz olunur.

Hüceyrəyə kənardan endositoz yolu ilə daxil olmuş törəmələr də parçalanmaya məruz qalırlar. Bu proseslər zamanı həzm kanalında olduğu kimi, biopolimerlərin son məhsullara qədər (məs., zülalların amin turşularına qədər) parçalandığını nəzərə alaraq, onları **hüceyrədaxili həzm** də adlandırırlar.

Sitoplazmada hüceyrədaxili həzm prosesini həyata keçirmək üçün ixtisaslaşmış orqanellərə *lizosomlar* və *proteasomlar* aiddirlər. Əgər proteasomlar yalnız zülalların 7-9 amin turşusundan təşkil olunmuş peptidlərə qədər parçalanmasında iştirak edirlərsə, lizosomal fermentlərin təsiri-dən bütün bioloji makromolekulların son məhsullara qədər parçalanması həyata keçirilir. Bu səbəbdən, lizosomlar hüceyrədaxili həzm mərkəzi hesab edilir.

## LİZOSOM

Lizosomlar zarlı orqanellərə (vakuolaplazma) aid olub, yetkin eritrositlərdən başqa yerdə qalan hüceyrə tiplərində təsadüf edilirlər. Lizosomların mövcudluğu haqqında ilk məlumatlar Kristian de Dyuv (*Christian de*

*Duve*) və əməkdaşları tərəfindən siçovulun qaraciyər hüceyrəsi elementlərinin differensial sentrifugallaşdırılması zamanı əldə olunmuşdur. Müəlliflər çökmə xüsusiyyətlərinə görə mitoxondrilərə oxşar, yalnız suyun iştirakı ilə bioloji makromolekulları parçalayan hidrolaza fermentləri (o cümlədən, turş fosfataza fermenti) olan kiçik hissəciklər aşkar edib, onları lizosom (*Y.: lysis-əritmək; somacisim*) adlandırmışlar. Hal-hazırda istər işıq, istərsə də elektron-mikroskopik tədqiqatlar zamanı lizosomların aşkar edilməsində nişan kimi *turş fosfataza* ( $\beta$ -qliserilfosfataza) fermentinin aktivliyinin müəyyən edilməsi əsas götürülür.

Lizosomlar kürəvi və ya ellipsəbənzər formaya malik olub (şək. 4.22), tərkiblərində 60-dan çox proteaza, ribonukleaza, dezoksiribonukleaza, lipaza, sulfataza, qlikoqidaza və s. aktivliyinə malik turş hidrolaza fermentləri vardır.

Morfometrik və elektron-mikroskopik parametrlərinə və funksional aktivliyinə görə bir-birindən fərqlənən iki növ: birincili və ikincili lizosomlar ayırd edilir.

**Birincili lizosomlar** - tərkibində xüsusi ixtisaslaşmış zülallar toplanmış, distal borucuq-kisəcik torundan ayrıldıqdan sonra klatrin örtüyünü itirmiş qovuquqlara deyilir. Onların mənfəzində homogen dənəvər struktura malik qeyri-aktiv formada olan fermentlər (prohidrolazalar) yerləşirlər. Birincili lizosomların böyük əksəriyyətinin diametri 0,025-0,5 mkm arasında tərəddüd edir. Ölçüləri 0,5

mkm-dən böyük və beləliklə də işıq mikroskopunda aydın görünən birincili lizosomlara ancaq makrofaqların və neytrofil leykositlərin tərkibində rast gəlinir. Tərkiblərindəki fermentlərin qeyri-aktiv formada olmaları birincili lizosomların həzm prosesində iştirak etmədiklərini göstərir.

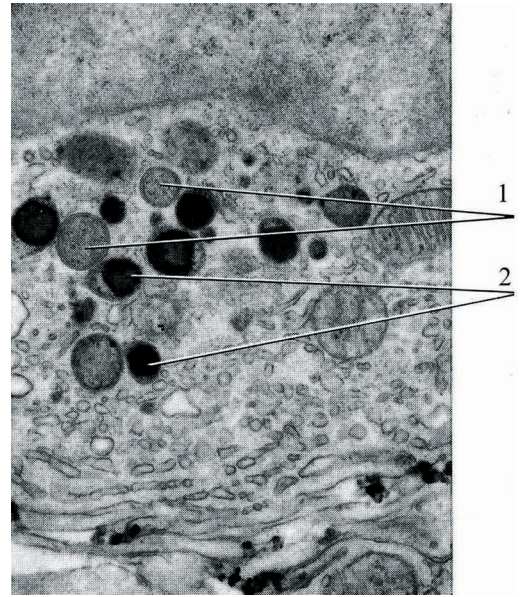
Birincili lizosomlar tərkiblərindəki fermentlər aktivləşdikdən sonra ətraflarında yerləşən son endosomlarla və ya faqosomlarla (*bax sonraya*) birləşərək **ikincili lizosomları** əmələ gətirirlər. Onlar ölçücə böyük (0,2-2,0 mkm-ə qədər) olurlar və tərkiblərində elektron-mikroskopik olaraq, həzm prosesinin müxtəlif mərhələlərinə uyğun heterogen quruluşa malik parçalanma məhsulları və aktivləşmiş hidrolazalar müəyyən edilir.

**Lizosomların formalaşması.** Lizosomların tərkibinə daxil olan hidrolazaların sintezi, onların qlikoizilləşməsi və fosforlaşması haqqında bəzi məlumatlar dənəli endoplazmatik şəbəkənin və Holci kompleksinin təsvirində verilmişdir (*bax səh. 139-141*). Əlavə olaraq qeyd etmək lazımdır ki, lizosomal hidrolazalar qeyri-aktiv prohidrolazalar şəklində sintez olunurlar (şək. 4.17, sarı kürəcik formasında). Sintez olunan digər zülallar kimi (sekretor zülallar, hüceyrə zarı zülalları) prohidrolazaların da zülal zəncirinə dənəli endoplazmatik şəbəkədə oliqosaxaridlər əlavə olunurlar. Lakin, hələ endoplazmatik şəbəkənin mənfəzində olarkən prohidrolazaların posttranslyasion dəyişikliklərində digər zülallarla müqayisədə kəskin fərq yaranmağa başlayır. Bu fərqi

əsasında diktiosomun DBKT-də lizosomal zülalların çeşidlənməsi üçün vacib olan **mannoza-6-fosfat liqandının** formalaşması dayanır. Bunun üçün dənəli endoplazmatik şəbəkədə **fosfotransferaza** fermentinin iştirakı ilə 6-cı vəziyyətdə olan mannoza molekuluna N-asetilqlükozamin fosfat qrupu birləşdirilir. Holci kompleksinin sis-kompartimentindən transkompartimentinə çatan kimi isə **fosfoqlükozidaza** fermenti vasitəsilə göstərilən qrupun tərkibindən N-asetilqlükoza kənarlaşdırıldığından, prohidrolazaların karbohidrat zəncirində mannoza-6-fosfat qalığı yaranır.

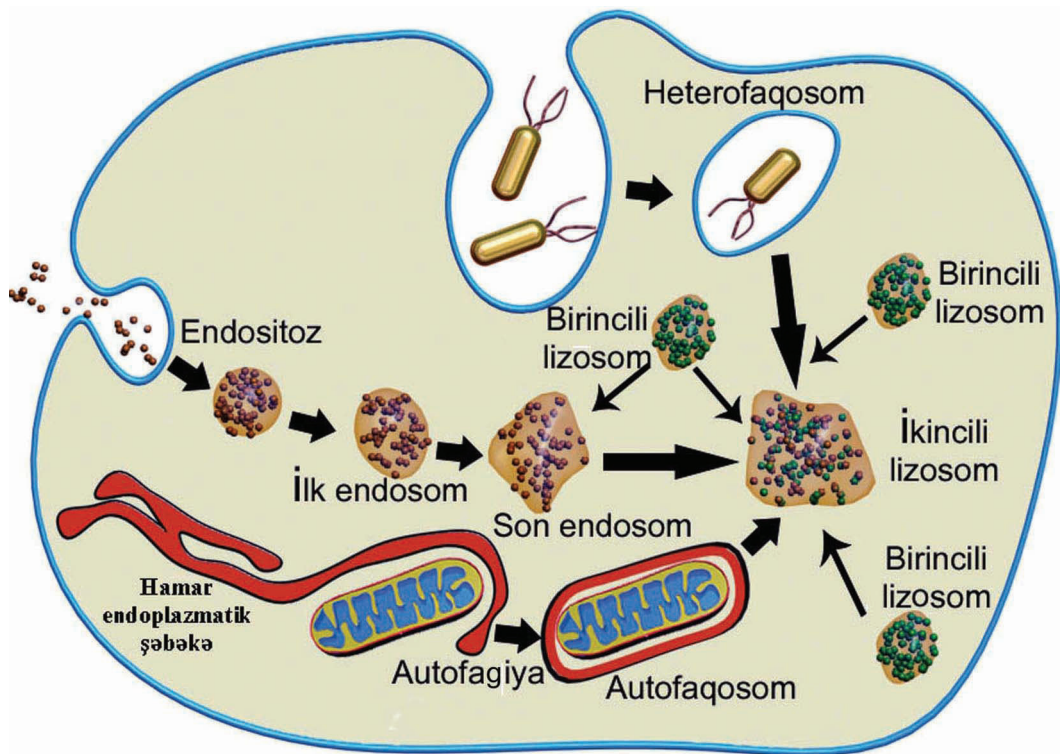
DBKT-də ancaq göstərilən qalığı olan prohidrolazalar **mannoza-6-fosfat reseptoru (M6FR) inteqral zülallarla** əlaqə yaradırlar. Sonuncu zülallar DBKT-ni əhatə edən zarın tərkibində yerləşirlər. Onların torun mənfəzinə baxan hissəsi prohidrolazalarla təsvir olunan liqand-reseptor əlaqəsi yaratdıqdan sonra yerlərini dəyişərək DBKT-nin vakuolabənzər qisminin bir hissəsində toplanırlar (şək. 4.17, DBKT-nin yuxarı sağ tərəfində). M6FR inteqral zülalının sitozola baxan ucu AP-1 zülalı, sonuncu isə klattrin zülalı ilə əlaqə yaratdıqdan sonra DBKT-dən mənfəzində prohidrolazalar olan klattrin örtüklü qovuquqlar ayrılaraq sitozola daxil olurlar. Sitozolda klattrin örtüyünü itirdikdən sonra bu qovuquqlar, yuxarıda qeyd olunduğu kimi, birincili lizosomlar adlanırlar (şək. 4.17, yuxarı sağda).

Birincili lizosomların mənfəzində olan prohidrolazaların M6FR inteqral zülallarından aralanması və onla-



**Şəkil 4.22.** Siçovul makrofaqında birincili (1) və ikincili (2) lizosomların elektron-mikroskopik şəkli (A.W.Ham, D.H.Cormak. Histology. 8th ed. (rus dilinə tərcümə olunmuş) 1982, v.1, p.204, fig.5-36).

rın passiv vəziyyətdən aktiv vəziyyətə düşməsi üçün əsas şərt - lizosomların mənfəzində turş mühitin yaradılmasıdır. Bunun üçün lizosomları əhatə edən zarın tərkibində xüsusi proton nasoslari (vakuolyar  $H^+$ -ATF-aza) vardır. Bu nasoslariin fəaliyyəti nəticəsində lizosomların mənfəzindəki mühitin turşuluğu tədricən artmağa başlayır. pH 5,5-6,0 səviyyəsinə çatan zaman M6FR inteqral zülalları prohidrolazalardan ayrılaraq xüsusi qovuquqlar vasitəsilə DBKT-yə qaytarılırlar. Birincili lizosomların mənfəzində pH 4,5-5,0 səviyyəsinə çatdıqda isə prohidrolazaların tərkibində olan mannoza-6-fosfat qalığından fosfat qrupu kənarlaşdırılır. Bundan sonra lizosomal fermentlər lazımi maddələri parçalamaq üçün hazır vəziyyətə düşürlər.



Şəkil 4.23. Endositoz (1), faqositoz (2) və autofagiya (3) zamanı sitozolda formalaşan strukturların birincili və ikincili lizosomlarla qarşılıqlı əlaqələrinin sxemi.

Lizosomal profermentlərin daşınmasında AP-3 örtüklü (klatrinin iştirakı olmadan) qovucuqlar da iştirak edirlər. Bu qovucuqlar DBKT-nin vakuolyar hissəsində toplanmış M6FR zülalının sitozola baxan ucu ilə AP-3 zülalı kompleksi arasında yaranan xüsusi əlaqələrin hesabına formalaşırlar. AP-3 örtüklü qovucuqlar vasitəsilə daşınan prohidrolazalar son endosomların mənfəzinə daxil olurlar (şək. 4.19, aşağı solda).

Qeyd etmək lazımdır ki, AP-1 və AP-3 zülal kompleksləri nəinki prohidrolazalarla birləşmiş M6FR zülallarının, həmçinin lizosom və son endosomları əhatə edən zarın tərkibinə daxil olan zülalların çeşidlənməsində də mühüm rol oynayırlar. Bunun nə-

ticəsidir ki, lizosom və son endosomları əhatə edən zarların tərkibinə turş xassəli və oliqosaxaridlərlə zəngin (55-65%), buna görə də proteazaların təsirinə davamlı olan xüsusi zülalların daxil edilməsi təmin olunur. Lizosom və son endosomları əhatə edən zarların digər bir xüsusiyyəti, onların tərkibində xolesterinlə yanaşı çoxlu miqdarda nadir təsadüf edilən *lizobifosfatidat turşusu* fosfolipidinin olmasıdır.

Lizobifosfatidat turşusuna zarların əsasən daxili qatlarında rast gəlinməsi, onun lizosom və son endosomların divarlarının lipaza fermentlərinin hidrolitik təsirinə davamlılığının təmin olunmasında iştirakını göstərir.

Normada lizosom və son endo-

somları əhatə edən zar onların mənfəzlərində olan hidrolazaların sitozola düşməsinə imkan vermir. Sitoplazmatik strukturların lizosomal fermentlərin təsirindən qorunmasında sitozolda hidrolazaların aktivliyinin kəskin surətdə azalmasına səbəb olan neytral mühitin (pH 7,0-7,3) olması da mühüm rol oynayır.

Lakin orqanizmə müəyyən faktorların (yüksək temperatur, ionlaşdırıcı şüalanma, oksigen azlığı, toz hissəcikləri, bəzi kanserogenlər, bəzi dərman maddələri və s.) təsiri zamanı lizosomları əhatə edən zarın keçiriciliyi pozulduğundan aktiv şəkildə olan hidrolazalar sitozola artıq miqdarda daxil olaraq hüceyrələrdə funksional pozğunluqdan tutmuş onların məhvi ilə nəticələnən dəyişikliklərin meydana çıxmasına səbəb olurlar. Bioloji ölümdən sonra hüceyrələrdə baş verən və **autoliz** adlanan degenerativ dəyişikliklərin də lizosomal fermentlərin təsirindən meydana çıxdığı güman olunur. Təsadüfi deyil ki, bəzi müəlliflər lizosomları hüceyrələrin "*intihar çəlləyi*" adlandırırlar.

Lizosomlar həm ekzogen (sitoplazmaya xaricdən daxil olan), həm də endogen (sitoplazmanın tərkib hissələri) mənşəli törəmələrin hüceyrədaxili həzmində iştirak edirlər (şək. 4.23). Birinci prosesə - **heterofagiya**, ikinci prosesə isə - **autofagiya** deyilir. Hər iki proses zamanı sitoplazmada daxilində parçalanmaq üçün material olan zarla əhatə olunmuş strukturlar - **faqosomlar**, müvafiq olaraq **heterofaqosomlar** və **autofaqosomlar** adlanırlar.

Bir və ya bir neçə birincili lizosom hetero- və autofaqosomlarla birləşərək tərkiblərindəki aktivləşmiş hidrolaza fermentlərini onların mənfəzinə keçirdiyi andan hüceyrədaxili həzm başlayır. Bu zaman sitozolda mənfəzində elektron-mikroskopik olaraq heterogen (müxtəlif formalı və sıxlıqlı) strukturlar olan **faqolizosomlar** - ikincili lizosomlar formalaşırlar (şək. 4.23).

Hidrolazaların təsirindən biopolimerlərin parçalanması nəticəsində yaranan son məhsullar faqolizosomları əhatə edən zarın tərkibində olan daşıyıcı zülalların vasitəsi ilə sitozola daxil olur və yeni bioloji makromolekulların sintezində istifadə olunurlar. Həzm prosesi başa çatdıqdan sonra bəzi faqolizosomların tərkibində parçalanmaya məruz qalmayan qalıqlar: lipid piqmentləri, mielinəbənzər cisimciklər, asbest, silikat parçaları, hüceyrə qırıqları və s. toplanır ki, onlara **qalıq cisimciklər** deyilir. Tərkiblərində olan qalıq materialların tədricən sıxlaşması davam etdiyinə görə, faqolizosomlarla müqayisədə qalıq cisimciklərin ölçüləri kiçik olur. Qalıq cisimciklərin mənfəzində olan materiallar ya ekzositoz yolu ilə hüceyrədən xaric edilir, ya da bir-biri ilə birləşərək işıq mikroskopunda görünən aqreqatlar şəklində toplanırlar. Misal üçün uzun müddət yaşayan hüceyrələrdə (sinir, ürək əzələsi və qaraciyər hüceyrələrində) lipidlərlə zəngin sarımtıl-qızılı rəngə çalan **lipofussin dənəciklərini** ("qocalıq piqmenti") göstərmək olar.

Endositoz yolu ilə (*bax səh. 46*)

formalaşan heterofaqosomların daxilində bakteriyalara, göbələklərə, həyat fəaliyyətini başa çatdırmış hüceyrələrə, tamlığını itirmiş hüceyrə hissələrinə, hüceyrəarası strukturlara, toz hissəciklərinə və s. rast gəlinir. Autofaqosomların mənfəzində isə sitozolda həll olmuş halda olan maddələrlə yanaşı, qlikogen dənəciklərinə, ribosomlara, mitoxondrilərə, peroksisomlara, dənəli endoplazmatik şəbəkə hissələrinə və s. təsadüf edilir. Sitozolda autofaqosomlar əsasən iki: mikroautofagiya və makroautofagiya üsulları ilə yaranırlar.

**Mikroautofagiya** zamanı endosomları və ya lizosomların özlərini əhatə edən zarların ayrı-ayrı yerlərində daxilində ətraf sitozolun həll olmuş maddələri olan qovucuq və borucuq şəkilli çöküklüklər əmələ gəlir. Sonradan bu çöküklüklər dərinləşərək endosom və lizosomları əhatə edən zardan ayrılırlar. Beləliklə, ümumi zar örtüyünün daxilində özlərinə məxsus zarla əhatə olunmuş qovucuq və borucuq şəkilli törəmələr olan struktur yaranır ki, bunlar **multivezikulyar cisimciklər** adlandırılır (şəkl. 4.21-B).

**Makroautofagiya** zamanı isə sitozolda yerləşən böyük ölçülü törəmələr (*bax yuxarıya*) hamar endoplazmatik şəbəkənin ucqar hissələrində yaranan çıxıntılarla hər tərəfdən əhatə olunaraq ikiqat zarla örtülmüş autofaqosomları əmələ gətirirlər.

Sitozolda yerləşən törəmələrin lizosomlara çatdırılmasının daha bir növü məlumdur ki, buna **krinofagiya** deyilir. Bu zaman birincili lizosomlar

bilavasitə hüceyrələrin daxilində yerləşən sekretor dənəciklərlə birləşərək, onların tərkibində olan bioloji aktiv maddələri son məhsullarına qədər parçalayırlar. Krinofagiya zamanı bir tərəfdən istifadə olunmayan, digər tərəfdən isə müxtəlif səbəblər üzündən tərkibində dəyişiklik olan sekretor dənəciklər həzm prosesinə uğradılırlar. Məsələn üçün uşaq süddən kəsildikdən sonra ananın hipofizinin ön payının mamotrop hüceyrələrində prolaktin hormonu olan dənəciklərin lizosomların iştirakı ilə həzm olunmasını göstərmək olar.

Bəzi hüceyrələrin lizosomları ekzositoz yolu ilə tərkiblərində olan fermentləri hüceyrətrafi mühitə keçirirlər. Məsələn, sümüklərin formalaşması zamanı ara maddənin tərkibindəki kollagen liflərinin parçalanmasında iştirak edən sümükdağıdıcı (osteoklast) hüceyrələr tərəfindən sintez olunan kollagenaza fermentinin hüceyrətrafi mühitə daxil edilməsini göstərmək olar. Bununla birlikdə, lizosomal fermentlərin hüceyrətrafi mühitə həddindən çox düşməsi oynaqlarda iltihabi proseslərin (artritlərin) inkişafına səbəb olur.

Lizosomal fermentlərin hüceyrə metabolizmindəki rolu bu fermentlərin sintezində pozğunluqlar zamanı meydana çıxan patoloji proseslərdə özünü qabarıq göstərir. Hal-hazırda lizosomlarla bağlı iki qrup xəstəliklər müəyyən edilmişdir. Onlardan biri **əlavəli hüceyrə xəstəliyi** (*inclusion cell disease*), digəri isə **lizosomal toplanma xəstəlikləridir** (*lysosomal storage disorders*).



Əlavəli hüceyrə xəstəliyi zamanı (çox vaxt bu xəstəlikləri qısa olaraq *I hüceyrə xəstəliyi* adlandırırlar) Holci kompleksində transferaza fermentinin olmaması nəticəsində prohidrolazaların tərkibinə mannoza-6-fosfat qrupu (*bax səh. 151*) əlavə olunmur. Ona görə də hidrolaza fermentləri hüceyrədən ekzositoz yolu ilə xaric olunmalarına baxmayaraq, lizosomların tərkibinə daxil ola bilmirlər. Belə xəstələrdə hüceyrələrin daxilində onların funksiyasının pozulmasına səbəb olan dənəcikşəkilli əlavələr toplanmağa başlayır. Klinik olaraq bu xəstələrdə fiziki zəiflik və əqli gerilik müşahidə olunur.

Lizosomal toplanma xəstəlikləri zamanı isə genlərin mutasiyası nəticəsində lizosomların tərkibinə daxil olması fermentlərdən biri və ya bir neçəsi sintez olunmur. Buna görə də lizosomların daxilində bu fermentlərin parçalanmalı olduğu makromolekullar toplanmağa başlayır. Tərkibində həll olmayan makromolekullar olan lizosomların sayının tədricən artması hüceyrələrdə əvvəlcə funksional pozğunluqlara, sonda isə destruktiv dəyişikliklərə gətirib çıxarır. Hal-hazırda 30-dan çox irsən keçən lizosomal toplanma xəstəlikləri aşkar edilmişdir. Onların içərisində ətraflı tədqiq olunanları Tey-Saks və Pompe xəstəlikləridir.

**Tey-Saks xəstəliyi** zamanı lizosomlarda heksoaminidaza A fermenti çatışmadığı üçün sinir hüceyrələrində parçalanmamış GM<sub>2</sub>-qanqliozidlərlə dolu olan lizosomlar toplanmağa başlayır. Sinir sisteminin zəif-

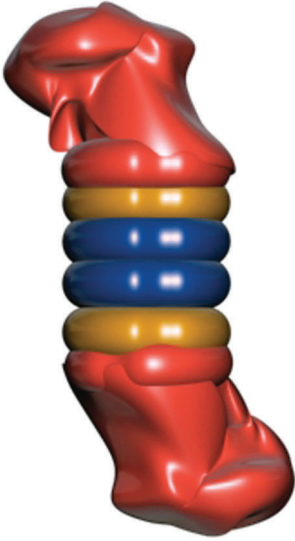
liyi ilə müşahidə olunan bu xəstəlik zamanı uşaqlar 3 ildən artıq yaşamırlar.

**Pompe xəstəliyi** zamanı qlikogen molekullarının qlükozaya qədər parçalanmasında iştirak edən α-qlükozidaza fermenti lizosomların tərkibində olmur. Bu səbəbdən də qaraciyər, eninəzolaqlı əzələlər, ürək və beyində külli miqdarda qlikogen toplantılarına təsadüf edilir. Bu xəstəlik əksərən uşaq yaşlarında aşkar edilir və qaraciyərin böyüməsi (hepatomeqaliya) ilə müşayiət olunur.

## PROTEASOM

Lizosomlarda müxtəlif biopolimerlər həzm olunduğu halda, proteasomlarda ancaq fərdi zülal molekulları parçalanmaya məruz qalırlar. Sonunculara funksiyasını yerinə yetirmiş (qısa müddət yaşayan) normal zülallar və ya denaturasiyaya uğramış, düzgün bükülməmiş, hüceyrə üçün xas olmayan (antigen) və s. zülallar daxildirlər. Lizosomlardan fərqli olaraq proteasomlar həm sitoplazmada, həm də nukleoplazmada yerləşirlər. Hesablamalar göstərir ki, hər bir hüceyrədə orta hesabla 30 minə qədər proteasom olur.

Proteasomlar böyük zülal komplekslərindən təşkil olunub (26S), mərkəzində silindrəbənzər **özək hissəsi** (20S), uclarında isə bir və ya iki tərəfdə də qeyri-müəyyən formaya malik **başlıqlar** olur (şəkl. 4.24). Məməlilərdə özəyin uzunluğu 15 nm, diametri 11 nm-dir; mərkəzində isə 4 ədəd da-



**Şəkil 4.24.** Proteasomun (26S) üçölçülü fəza quruluşunun modeli. Yuxarıda və aşağıda başlıq hissələri (qırmızı rəngdə) yerləşir. Ortada  $\alpha$  subvahidlərdən (sarı rəngdə) və  $\beta$  subvahidlərdən (göy rəngdə) təşkil olunmuş özək hissəsi (20S) vardır.

ralan hissəsi olan 5 nm ölçüdə boşluq vardır. Daralmalar vasitəsilə boşluq üç kameraya bölünür. Zülalları peptidlərə qədər parçalayan proteolitik aktivliyə malik fermentlər mərkəzi kameranı əhatə edən  $\beta$ -subvahidlərdə (*bax aşağıya*) yerləşirlər.

Özək hissənin divarını hərəsi 7 subvahiddən təşkil olunmuş 4 zülal halqası təşkil edir. İki mərkəzi halqada (şək. 4.24, göy rəngdə)  $\beta$ -subvahidlər, uclarda yerləşən halqalarda isə (şək. 4.24, sarı rəngdə)  $\alpha$ -subvahidlər yerləşirlər.

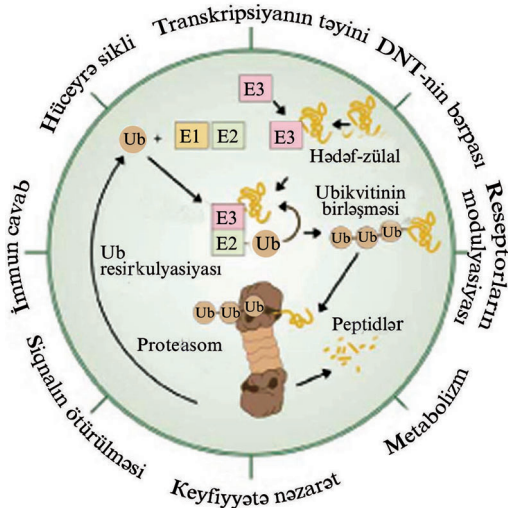
Proteasomların başlıq hissələri tənzimləyici zülal komplekslərindən təşkil olunaraq, parçalanması nəzərədə tutulan zülalların özəyin daxilində olan kanala çatdırılmasında və parçalanma məhsulları olan peptidlərin xaric edilməsində iştirak edirlər.

Qeyd etmək lazımdır ki, parçalanmalı zülallar (hədəf-zülallar) yalnız **ubikvitin** zülalı ilə birləşdikdən (nişanlandıqdan) sonra proteasomlarla əlaqə yarada bilirlər. Ubikvitin zülalı müxtəlif müəlliflər tərəfindən aşkar edilmiş və müxtəlif adlar altında təsvir olunmuşdur. Ancaq 1980-ci ildə K.D.Vilkinson və əməkdaşları onu ubikvitin (*L.: ubique - hər yanda, hər yerdə*) adlandırmışlar.

Ubikvitin 76 amin turşusu qalığından təşkil olunmuş, əksər canlılarda dəyişməz struktura malik olan kiçik zülaldır. Hədəf-zülalların ubikvitinlə nişanlanmasına **ubikvinaasiya** prosesi deyilir və əsasən üç mərhələdə həyata keçirilir (şək. 4.25).

*Birinci mərhələdə* E1 fermenti (*E - ingliscə ferment mənasını daşıyan enzym sözünün baş hərfidir*) ATF enerjisi hesabına öz sulfhidril qrupuna (SH) ubikvitini (Ub) birləşdirərək (E1-S-Ub), onu aktivləşdirir. Buna görə də E1 fermentini **ubikvitin-birləşdirici ferment** adlandırırlar. Sonra ATF-in iştirakı olmadan E1 fermenti **ubikvitin-daşıyıcı** fermentlə (E2) əvəz olunur (E2-S-Ub).

*İkinci mərhələdə* E3 fermenti əvvəlcə hədəf-zülalla, sonra isə E2-S-Ub kompleksi ilə birləşir. Ubikvitinliqaza aktivliyinə malik olan E3 fermenti göstərilən kompleksin tərkibindəki ubikvitini hədəf-zülal molekulu ilə birləşdirir. Sonuncu proses təkrar olunduğundan katalizator rolunu oynayan E3 fermenti hədəf-zülala bir neçə ubikvitin molekulu-nun birləşdirilməsini təmin edir (şək. 4.24). Qeyd etmək lazımdır ki, yalnız



**Şəkil 4.25.** Ubikvitin-vasitəli zülal parçalanmasının mexanizminin və bu prosesin hüceyrənin həyat fəaliyyətində iştirakının sxematik şəkli. The Nobel Prize in Chemistry 2004 Advanced information <http://nobelprize.org/chemistry/laureates/2004/chemadv04.pdf>

bir ubikvitin molekulu birləşmiş hədəf-zülallar proteasomlarla əlaqə yarada bilmirlər.

*Üçüncü mərhələdə* ubikvinasiya olunmuş hədəf-zülalların E3 fermenti ilə əlaqəsi kəsilir və bundan sonra onlar "nişanlanmış" zülal adlanırlar. Nişanlar (poliubikvitin zənciri) müxtəlif cür adlansalar da ("ölüm öpüşü", "ölüm nişanı", "qara nişan") əsas məna ondan ibarətdir ki, belə nişanı olan zülallar proteasomlarla əlaqəyə girib qısa peptidlərə qədər parçalanırlar.

Təqdim olunan materialdan görünür ki, zülalların nişanlanmasında 3 növ ferment (E1, E2, E3) iştirak edir. Məməli heyvanların hüceyrələrində ancaq bir və ya bir neçə E1 fermenti, bir neçə müxtəlif E2 fermenti və bir neçə yüz müxtəlif E3 fermenti

fəaliyyət göstərir. Bununla bərabər, təsvir olunan proseslərin hüceyrədən kənarında həyata keçirilmə texnologiyası işlənib hazırlanmışdır.

Poliubikvinasiya olunmuş zülallar proteasomların başlığında olan tənzimləyici hissə vasitəsilə tanındıqdan sonra izopeptidaza aktivliyinə malik ferment ubikvitin zəncirini hədəf-zülaldan ayırmaqla yanaşı, sonuncunun proteasomun özək hissəsi daxilində olan kanala keçməsinə köməklik göstərir. Yuxarıda qeyd olunduğu kimi, hədəf-zülallar özək kanalında parçalanaraq 7-9 amin turşusundan təşkil olunmuş peptidlər şəklində sitozola daxil edirlər.

Zülalların ubikvitin-vasitəli parçalanması hüceyrənin həyat fəaliyyətini təmin edən proseslərin demək olar ki, hamısında (siqnalların ötürülməsi, immün cavab reaksiyaları, hüceyrə tsikli, transkripsiya prosesinin tənzimi, DNT-nin bərpası, reseptorların modulyasiyası, metabolizm prosesləri və s.) aktiv iştirak edir (şək. 4.24). Bununla yanaşı dəqiqləşdirilmişdir ki, yeni sintez olunmuş zülalların 30%-ə qədəri seçilərək proteasomlar vasitəsilə peptidlərə qədər parçalanırlar. Bu isə hüceyrələrin *keyfiyyətə nəzarət sistemində* malik olduqlarını göstərir.

Zülalların ubikvitin-vasitəli parçalanma mexanizminin öyrənilməsində xüsusi xidmətlərini nəzərə alaraq A.Ciechanover, A.Hersko və I.Rose birlikdə 2004-cü ildə kimya üzrə Nobel mükafatına layiq görülmüşlər. Bu haqda ətraflı məlumat-

larla İsveç Kral Elmlər Akademiyasının kimya üzrə Nobel mükafatı komitəsinin baş məqaləsində tanış olmaq olar (*bax ədəbiyyat siyahısına*).

## PEROKSİSOM

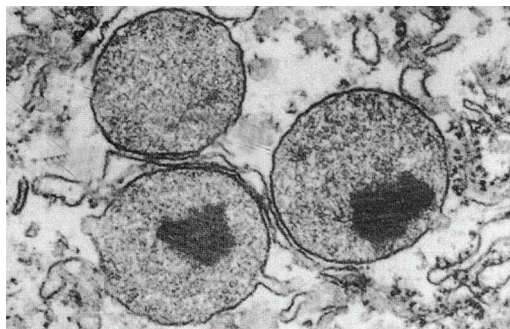
Peroksisomlar təqat zarla əhatə olunmuş, mənfəzində homogen dənəvari və müxtəlif sıxlıqlı strukturlar yerləşən matriksdən ibarətdirlər (şək. 4.26). Onlar kürəvi və ya oval formaya malik olub, diametri 0,2-1,5 mkm arasında təbəddüd edir. Ən çox sayda və 0,5 mkm-dən böyük diametrə malik olan peroksisomlara, əsasən qaraciyər və böyrək hüceyrələrində rast gəlinir.

Peroksisomları əhatə edən zarın tərkibində və onun matriksində yalnız bu orqanelə xas olan xüsusi zülallar yerləşirlər. Bu zülalların böyük əksəriyyəti sitozolda yerləşən poliribosomlarda sintez olunduqdan sonra xüsusi siqnal hissələrinin olması nəticəsində peroksisomların divarında olan reseptor zülallarla əlaqə yaradaraq ya zarın daxilinə, ya da matriksə daxil olur. Peroksisomları əhatə edən zarın tərkibinə daxil olan zülallardan cüzi bir qismi dənəli endoplazmatik şəbəkədə sintez olunur.

Peroksisomların matriksində oksidləşmə proseslərində iştirak edən 50-dən çox ferment vardır. Burada baş verən oksidləşmə proseslərində mitoxondrilərdə olduğu kimi ATF sintezi yox, hüceyrədaxili sintez (anabolik) və parçalanma (katabolik) prosesləri baş verir. Anabolik proseslərə peroksisomlarda öd turşularının

və xolesterinin sintezini, katabolik proseslərə isə yağ turşusu zəncirinin β-oksidləşməsini göstərmək olar.

Peroksisomların matriksində yerləşən oksidləşdirici fermentlər (hidroksid oksidaza, D- və L-oksidazalar, katalaza, urat oksidaza və s.) hidrogen protonunu müxtəlif biopolimerlərin tərkibindən ayıraraq molekulyar oksigenlə ( $O_2$ ) birləşdirirlər ki, nəticədə hüceyrənin özü üçün təhlükə törədən hidrogen peroksid ( $H_2O_2$ ) molekulları yaranır. Ancaq matriksdə yerləşən katalaza fermentinin olması nəticəsində hidrogen peroksidin miqdarı normada tam nəzarətdə saxlanılır. Belə ki, katalaza fermentinin köməkliyi ilə ya 2 molekul hidrogen peroksiddən su və oksigen molekulları əmələ gəlir ( $2H_2O_2$  katalaza  $2H_2O+O_2$ ), yaxud da digər bir üzvi maddənin oksidləşməsi baş verir ( $H_2O_2+XH_2$  katalaza  $2H_2O+X$ ; x - hər hansı üzvi maddə). Hidrogen peroksid orqanizm üçün təhlükəli olan bir çox maddələrin (etil spirti, formal-



Şəkil 4.26. Siçovulların qaraciyər hüceyrələrində peroksisomların elektron-mikroskopik quruluşu. Üç peroksisomdan ikisinin tərkibində urat oksidaza fermenti olan sıx konsistensiyaya malik kristalloid vardır (Don Fawcett/photo researchers, Inc.).

dehid) detoksikasiyasında (zərərsizləşdirilməsində) və mikroorqanizmlərin məhv olunmasında mühüm rol oynayır.

Peroksisomlarda uzun zəncirli (18 karbondan çox) yağ turşularının  $\beta$ -oksidləşməsində iştirak edən fermentlər mövcuddur. Bu fermentlərin təsirinədən yağ turşusu zəncirlərinin parçalanması zamanı yuxarıda göstərilən hidrogen peroksidlə yanaşı, asetil-koenzim A (CoA) əmələ gəlir. Asetil-CoA molekulları hüceyrə daxilində bir çox məqsədlə, o cümlədən ATF sintezində (*bax səh. 123*) istifadə olunur. Asetil-CoA-nın bir hissəsi hüceyrədən xaric edilərək qonşu hüceyrələr tərəfindən də istifadə oluna bilər.

Peroksisomların orta yaşama müddəti 5-6 gündür. Özünəməxsus genomu olmasa da, mitoxondrilər kimi bölünmə yolu ilə çoxalırlar. Belə ki, sitozolda sintez olmuş zülalların daxil olması nəticəsində həcmi böyümüş peroksisomlar iki yerə bölünürlər.

## SİTOPLAZMATİK ƏLAVƏLƏR

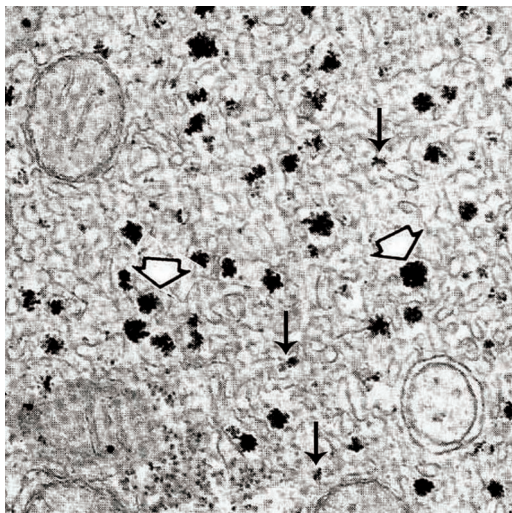
Sitoplazmada orqanellərlə yanaşı, bütün hüceyrə tiplərində rast gəlinməyən və öz qeyri-sabitliyi (gah əmələ gəlir, gah itir) ilə xarakterizə olunan strukturlara təsadüf edilir ki, onlara **əlavələr** deyilir. Əvvəllər əlavələrə hüceyrənin daxilində sintez olunmuş və ya müxtəlif üsullarla (endositoz, diffuziya) sitoplazmaya daxil olmuş, həyat üçün vacib olmayan törə-

mələrin toplantısı kimi baxılırdı. Hal-hazırda heç bir şübhə yoxdur ki, əlavələr müəyyən qrup hüceyrələrin normal fəaliyyətlərinin təmin olunması üçün vacib strukturlardan biridirlər. Onların əksəriyyəti endogen mənşəyə malik olub, hüceyrələrin özləri tərəfindən sintez olunurlar. Misal üçün qlikogeni, piy damlalarını, profermentləri, bəzi pigmentləri və kristalları göstərmək olar. Göstərilənlərlə yanaşı, ekzogen qrup (hüceyrəyə xaricdən daxil olan) əlavələr də mövcuddur. Sonunculara lipoxrom (lipidləri rəngləyən) əlavələrə aid edilən karotini, ağır metalları (məs., gümüş və qurğuşun), asbest, silikat, karbon kimi toz hissəciklərini və digər maddələri göstərmək olar.

Hüceyrəyə daxil olma üsulundan asılı olmayaraq, əksər müəlliflər əlavələrə qida məhsullarının, bəzi pigmentlərin və kristalların toplandığı strukturları aid edirlər.

Tərkibində zülal toplantısı olan əlavələrə sekretor qovuqucuq-dənəcikləri aiddir. Onlar haqqında ətraflı məlumat Holci kompleksinin təsvirində verilmişdir (*bax səh. 145, 146*).

Qida məhsullarından olan karbohidratlar hüceyrələrdə qlikogen, lipidlər isə piy damlası şəklində toplanırlar. **Qlikogen** - bağırsaqlardan sorulmuş qlükozanın polimerləşməsi nəticəsində əmələ gəlib, əsasən qaraciyər hüceyrələrində, eninəzolaqlı əzələ liflərində və böyrəküstü vəzilərin qabıq maddəsində toplanır. Suda asanlıqla həll olduğu üçün qlikogeni adi histoloji metodların köməkliyi ilə aşkar etmək olmadığından xüsusi rə-



**Şəkil 4.27.** Qaraciyər hüceyrələrində hamar endoplazmatik şəbəkənin borucuqları yaxınlığında yerləşən qlikogen dənəciklərinin elektron-mikroskopik şəkli. ağ oxla  $\alpha$ -dənəciklər, qara oxla isə  $\beta$ -dənəciklər işarə olunmuşdur (Cardell RR Jr. Smooth endoplasmic reticulum in rat hepatocytes during glycogen deposition and depletion. *Int Rev Cytol.* 1977, 48, p.221-79).

nglənmə metodlarından istifadə edilir. Sonuncuların içərisində geniş yayılan Bets karmini və yod turşusu-Şiff metodlarıdır. Best karmini qlikogen dənələrini qırmızı, yod turşusu-Şiff reaktivləri isə al-qırmızı və ya moruq rənginə boyayırlar.

Elektron-mikroskopik olaraq öz ölçülərinə və topoqrafik vəziyyətlərinə görə bir-birindən fərqlənən iki növ qlikogen dənəcikləri müəyyən edilir:  $\alpha$ -dənəciklər və  $\beta$ -dənəciklər (şək. 4.27).

$\alpha$ -dənəciklər böyük ölçüyə (80-90 nm) malik olub, bir-birinə sıx sükənərək salxıma və ya rozetkaya (qaymaqcığa) bənzər strukturlar əmələ gətirirlər (şək. 4.27, ağ oxla göstərib).

$\beta$ -dənəciklər  $\alpha$ -dənəciklərlə mü-

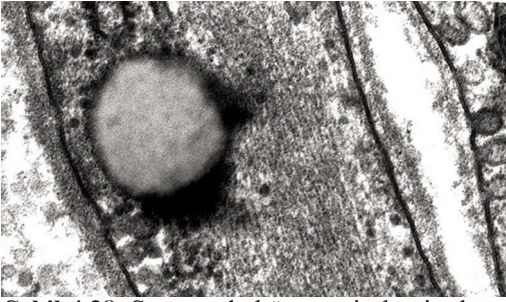
qayisədə təxminən 3 dəfə kiçik olmaqla (30 nm ətrafında) toplanmış şəkildə yox, ayrı-ayrılıqda yerləşmələri ilə fərqlənirlər (şək. 4.27, qara oxla göstərib).

$\alpha$ -dənəciklərə qaraciyərdə,  $\beta$ -dənəciklərə isə əzələ hüceyrələrində təsadüf edilir. Qlikogen dənəcikləri əksərən hamar endoplazmatik şəbəkənin boruşəkilli sisternləri yaxınlığında yerləşirlər.

**Piy damlaları** - tərkibində triqliseridlərin, yağ turşularının, xolesterinin və xolesterin efirlərinin toplanması olan törəmələr olub, piy hüceyrələri (adipositlər) ilə yanaşı qaraciyər hüceyrələrində və steroid hormonlar sintez olunan orqanlarda (böyrəküstü vəzilərin qabıq maddəsi və cinsi vəzilərdə) çox təsadüf edirlər. Piy hüceyrələrində demək olar ki, sitoplazma bütövlükdə böyük ölçülü tək piy damlası ilə tutulduğu halda, digər qrup hüceyrələrdə müxtəlif sayda və ölçüdə piy damlalarına təsadüf edilir.

Piy damlalarının zar örtüyü yoxdur, ancaq hər damlanın bütün perimetri boyu sitoskelet elementləri ilə əhatə olunması, onların bir-biri ilə birləşmələrinin qarşısını alır (şək. 4.28).

Histoloji preparatların hazırlanması zamanı istifadə olunan üzvi həlledicilərdə lipidlər həll olunduqları üçün piy damlalarının özləri yox, onların yerində qalan boş, vakuolabənzər strukturlar görünür. Lipidlərin ekstraksiyasının qarşısını almaq üçün tədqiq olunan strukturları os-



Şəkil 4.28. Səya əzələ hüceyrəsində piy damlasının elektron-mikroskopik şəkli.

mium turşusunda ( $\text{OsO}_4$ ) fiksasiya etmək lazımdır. Bu zaman piy damlaları tünd palıdı və ya qara rəngə boyanırlar. Piy damlalarını dondurulmuş və formalində fiksə edilmiş kəsiklərdə qara Sudan, Sudan III-IV və qırmızı Şarlah boyaqları vasitəsilə də aşkar etmək olur.

Orqanizmin əsas enerji ehtiyatını lipidlər təşkil edirlər. 1 qram piyin iş-tirəkli ilə sintez olunan ATF molekullarının miqdarı eyni miqdarda qlikogenlə müqayisədə iki dəfədən çox olur.

Həç bir rənglənmə üsulundan istifadə edilmədən öz təbii rənginə görə müşahidə olunan hüceyrədaxili komponentlərə **piqment əlavələri** deyilir. Onlara bütün ekzogen (*bax yuxarıya*) və bəzi endogen (hemoqlobin və onun parçalanma məhsulları, melamin, lipofussin) əlavələr aiddirlər.

Ekzogen əlavələr lipidlərdə həll olduqları üçün (lipoxromlar) təmasda olduğu hüceyrə komponentlərini özlərinə məxsus rəngə boyayırlar. Bitki mənşəli ekzogen əlavələrə misal olaraq karotini göstərmək olar. İnsan piyinin sarı rəngə çalması və yumurta sarısının rəngi onların tərkibində karotinin olması ilə bağlıdır. Karotinin

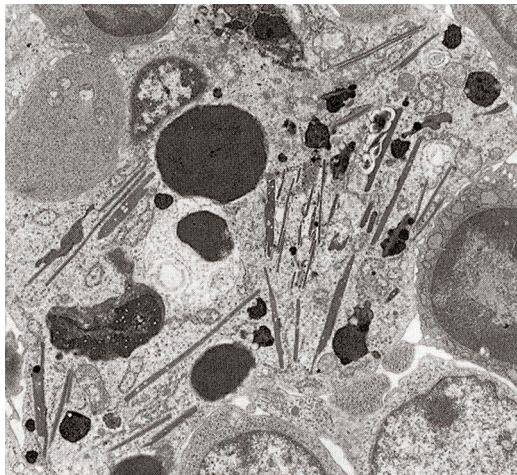
bəzi formaları orqanizmdə A vitamininin sintezində iştirak edirlər.

Ekzogen piqment əlavələri içərisində geniş yayılan müxtəlif tərkibli toz (kömür, asbest, silikat və s.) hissəcikləridir. Onlar əsasən hava vasitəsilə orqanizmə daxil olaraq tənəffüs yollarını özlərinə məxsus rənglə boyamaqla yanaşı, üzvlərdə müxtəlif xarakterli patoloji proseslərin inkişafına səbəb olurlar.

Qeyri-üzvi maddələrdən gümüş və qurğuşunun toplantıları da orqanlarda rəng dəyişikliyinə səbəb olurlar. Dəridə gümüş duzlarının toplanması, onun bozuntul rəngə boyanmasına səbəb olur. Orqanizmdə qurğuşunun miqdarının artdığı zaman diş ətində göy rəngli haşiyə meydana çıxır.

Endogen piqment əlavələri içərisində ən geniş yayılan eritrositlərin tərkibində yerləşən **hemoqlobin** piqmenti və onun parçalanma məhsullarıdır. Hemoqlobin, tərkibində dəmir olan al-qırmızı rəngdə piqment olub, orqanizmdə oksigenin daşınmasında iştirak edir. Yaşama müddəti başa çatmış (təxminən 120 gün) eritrositlər makrofaqlar tərəfindən udularaq parçalanmaya məruz qalırlar. Bu zaman hemoqlobin molekullarından tərkibində dəmir olan **hemosiderin** və dəmir olmayan **bilirubin** piqmentləri əmələ gəlir.

Hemosiderin sarımtıl-palıdı rəngdə piqment olub, əsasən **ferritin** zülalından təşkil olunmuşdur. Elektron-mikroskopik olaraq hemosiderin 8-9 nm ölçülü elektron-sıx dənəciklərdən təşkil olunmuşdur. Göstərilən dənə-



**Şəkil 4.29.** Makrofaqda kristalşəkilli əlavələrin elektron-mikroskopik quruluşu (Yamazaki K. Isolated cilia and crystalloid inclusions in murine bone marrow stromal cells. Blood Cells. 1988; 13(3):407-19).

ciklərə ayrı-ayrılıqda və ya qeyri-müəyyən formaya malik toplanmış şəkildə rast gəlinir. Hemosiderinə ən çox dalaq, qaraciyər, ağciyərlər, sümük iliyində yerləşən makrofaqların sitoplazmasında, qanaxma və qan laxtası olan yerlərdə rast gəlinir.

İlk dəfə məşhur alman patoloqu R. Virxoff (1848) köhnə qanaxma olan yerlərdə sarı rəngli piqment kristalları aşkar edib, onların hemoqlobinin parçalanması nəticəsində əmələ gəldiyini göstərmişdir. **Hematoidin** adlandırdığı bu kristalları kimyəvi analiz edən müəllif, onun ödə sarımtıl-palıdı rəng verən bilirubin piqmenti ilə eyni tərkibə malik olduğunu da aşkar etmişdir. Tərkibində dəmir olmayan bilirubin piqmenti hemosiderinlə müqayisədə bioloji mayelərdə asanlıqla həll olur. Ona görə də bilirubin eritrositləri udan makrofaqların sitoplazmasında dənəcik şəkildə (hemosiderin kimi) qalmayaraq dif-

fuziya yolu ilə qana keçir. Qandan isə qaraciyər hüceyrələri tərəfindən tutularaq ödənin tərkibinə daxil edilir.

Hemoqlobinlə yanaşı orqanizmdə geniş yayılmış endogen piqmentlərdən biri **melanindir**. Tünd palıdı və ya qara rəngli olan melanin melanositlərin sitoplazmalarında tirozin amin turşusundan tirozinaza fermentinin iştirakı ilə sintez olunur. Melanositlərə dərinin epidermis qatında, gözün tor və qüzehli qişalarında, orta beyində olan qara maddədə rast gəlinir. Melanin orqanizmin ultrabənövşəyi şüalardan qorunmasında və işıq şüalarının qəbul olunmasında xüsusi rol oynayır.

Endogen piqmentlərə aid edilən lipofussin piqmenti haqqında məlumatlar lizosomların təsvirində (*bax səh. 153*) verilmişdir.

Müəyyən qrup hüceyrələrdə zülalların kristallaşmış formada toplanmalarına təsadüf edilir. Quruluşca bu toplanmalar ya müxtəlif formaya və ölçüyə malik ayrı-ayrı kristal, ya da kristallın (kristalabənzər) özək şəkildə rast gəlinirlər.

İnsanda **kristalşəkilli əlavələr** əsasən cinsi vəzilərin (xaya və yumurtalıqın) tərkibində rast gəlinirlər. Misal olaraq, xayanın Leydiq hüceyrələrində olan Reynk (*Reinke*), Sertoli hüceyrələrində olan Çarkot-Böçer (*Charkot-Bottcher*) və spermatoqonilərdə təsadüf edilən Lubarş (*Lubarsch*) kristallarını göstərmək olar. Qeyd etmək lazımdır ki, Reynk kristalları yumurtalıqların qapı hissəsində yerləşən hüceyrələrdə də aşkar edilmişdir. Göstərilən kristallar



müvafiq hüceyrələrin sitoplazmasında sərbəst yerləşərək zarla əhatə olunurlar (şək. 4.29). Tərkibcə zülallardan təşkil olunduğu qeyd edilsə də, kristalların vəzifələri hələlik dəqiqləşdirilməmişdir.

**Kristallın özəkli əlavələr** kristallardan fərqli olaraq, sitoplazmada sərbəst şəkildə yox, zarla əhatə olunmuş dənəciklərin daxilində yerləşirlər. Nümunə üçün cozinofillərin xüsusi dənəciklərinin tərkibində olan kristallın özəyini göstərmək olar.

Kristallın özəyi 4 nm-dən bir təkrar olunan kubşəkilli şəbəkəli quruluşa malikdir və əsasən molekulyar çəkisi 9,2 kD olan əsas qələvi zülaldan (*major basic protein*) təşkil olunmuşdur. Göstərilən zülal insan orqanizmində parazitlik edən şistosom qurdlarının məhv edilməsində iştirak edir.

## Ədəbiyyat və əlavə oxu materialı

### Sentriol

Bornens M, Paintrand M, Berges J, Marty MC, Karsenti E. Structural and chemical characterization of isolated centrosomes. *Cell Motil. Cytoskeleton*, 1987; 8(3):238-49.

Chang P, Gidding ThH, Mark W, Srearns T. Tubulin is required for centriole duplication and microtubule organization. *Nature Cell Biology*, 2002;5:71-76.

Chen D, Purohit A, Halilovic E, Doxsey SJ, Newton AC. Centrosomal anchoring of protein kinase C betaII by pericentrin controls microtubule organization, spindle function, and cytokinesis. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279(6):4829-4839.

Dammermann A, Merdes A. Assembly of centrosomal proteins and microtubule organization depends on PCM-1. *The Journal of Cell Biology*, 2002; 159(2):255-266.

Dammermann A, Muller-Reichert T, Pelletier L, Habermann B et al. Centriole assembly requires both centriolar and pericentriolar material proteins. *Dev. Cell*, 2004; 7(6):815-29.

Delattre M, Gonczy P. The arithmetic of centrosome biogenesis. *Journal of Cell Science*, 2004; 117:1619-1630.

Delgehyr N, Sillibourne J, Bornens M. Microtubule nucleation and anchoring at the centrosome are independent processes linked by ninein function. *Journal of Cell Science*, 2005; 118:1565-1575.

Dicthenberg JB, Wendy Z, Sparks CA, Young A et al. Pericentrin and tubulin form a protein complex and are organized into a novel lattice at the centrosome. *J. Cell Biol.*, 1998; 141(1):163-174.

Faragher AJ, Fry A.M. Nek2A kinase stimulates centrosome disjunction and is required for formation of bipolar mitotic spindles. *MBC Online*, 2003; 14(7):2876-2889.

Fry AM. The Nek2 protein kinase: a novel regulator of centrosome structure.

Oncogene, 2002; 21(40):6184-6194.

Manandhar G, Schatten H, Sutovsky P. Centrosome reduction during gametogenesis and its significance. *Biology of Reproduction*, 2005; 72:2-13.

Meraldi P, Nigg EA. Centrosome cohesion is regulated by a balance of kinase and phosphatase activities. *Journal of Cell Science*, 2001; 114:3749-3757.

Ou YY, Mack GJ, Zhang M, Rattner J.B. CEP110 and ninein are located in a specific domain of the centrosome associated with centrosome maturation. *Journal of Cell Science*, 2002; 115:1825-1835.

Ou YY, Zhang M, Chi S, Matyas JR, Rattner JB. Higher order structure of the PCM adjacent to the centriole. *Cell Motil. Cytoskeleton*, 2003; 55(2):125-33.

Piehl M, Tulu US, Wadsworth P, Cassimeris L. Centrosome maturation: measurement of microtubule nucleation throughout the cell cycle by using GFP-tagged EB1. *PNAS*, 2004; 101(6):1584-1588.

Pihan GA, Wallace J, Zhou Y, Doxsey SJ. Centrosome abnormalities and chromosome instability occur together in pre-invasive carcinomas. *Cancer Research*, 2003; 63:1398-1404.

Selvapandiyar A, Debrabant A, Duncan R, Muller J et al. centrin gene disruption impairs stage-specific basal body duplication and cell cycle progression in leishmania. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279(24):25703-25710.

Sonn S, Khang I, Kim K, Rhee K. Suppression of Nek2A in mouse early embryos confirms its requirement for chromosome segregation. *Journal of Cell Science*, 2004; 117:5557-5566.

Stearns T. Centrosome duplication. a centriolar pas de deux. *Cell*, 2001; 105(4):417-420.

Terra SL, English ChN, Hergert P, McEwen BF et al. The de novo centriole assembly pathway in HeLa cells : cell cycle progression and centriole assembly/maturation. *J. Cell Biol.*, 2005; 168(5):713-22.

## Mitoxondri

Andersson SG, Karlberg O, Canback B,

Kurland CG. On the origin of mitochondria: a genomics perspective. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, 2003; 358(1429):165-77.

Frey TG, Mannella CA. The internal structure of mitochondria. *Trends Biochem. Sci.*, 2000; 25:319-324.

Frey TG, Renken CW, Perkins GA. Insight into mitochondrial structure and function from electron tomography. *Biochim. Biophys. Acta*, 2002; 1555:196-203.

Gray MW, Burger G, Lang BF. Mitochondrial evolution. *Science*, 1999; 283:1476-1481.

Griparic L, van der Blik AM. The many shapes of mitochondrial membranes. *Traffic*, 2001; 2:235-44.

Ko CH, Shen SC, Hsu CS, Chen YC. Mitochondrial-dependent, reactive oxygen species-independent apoptosis by myricetin: roles of protein kinase C, cytochrome c, and caspase cascade. *Biochem. Pharmacol.*, 2005; 69(6):913-27.

Lea PJ, Hollenberg MJ. Mitochondrial structure revealed by high-resolution scanning electron microscopy. *Am. J. Anat.*, 1989; 184:245-57.

Mannella CA, Marko M, Buttle K. Reconsidering mitochondrial structure: new views of an old organelle. *Trends Biochem. Sci.*, 1997; 22:37-8.

Perkins G, Ellisman MH, Fox DA. Three-dimensional analysis of mouse rod and cone mitochondrial cristae architecture: Bioenergetic and functional implications. *Molecular Vision*, 2003; 9:60-73.

Perkins GA, Song JY, Tarsa L, Deerinck TJ, Ellisman MH, Frey TG. Electron tomography of mitochondria from brown adipocytes reveals crista junctions. *J. Bioenerg. Biomembr.*, 1998; 30:431-42.

Prince FP. Lamellar and tubular associations of the mitochondrial cristae: unique forms of the cristae present in steroid-producing cells. *Mitochondrion*, 2002; 1:381-9.

Reichert AS, Neupert W. Contact sites between the outer and inner membrane of mitochondria-role in protein transport. *Biochim. Biophys. Acta*, 2002; 1592:41-9.

Renken C, Siragusa G, Perkins G, Washington L, Nulton J, Salamon P, Frey TG. A thermodynamic model describing the nature of the crista junction: a structural motif in the mitochondrion. *J. Struct. Biol.*, 2002; 138:137-44.

Semak I, Naumova M, Korik E, Terekhovich V, Wortsman J, Slominski A. A novel metabolic pathway of melatonin: oxidation by cytochrome c. *Biochemistry*, 2005; 44(26):9300-9307.

Theissen U, Hoffmeister M, Grieshaber M, Martin W. Single eubacterial origin of eukaryotic sulfide: quinone oxidoreductase, a mitochondrial enzyme conserved from the early evolution of eukaryotes during anoxic and sulfidic times. *Mol. Biol. Evol.*, 2003; 20(9):1564-74.

Vijayasathy C, Damle S, Lenka N, Avadhani NG. Tissue variant effects of heme inhibitors on the mouse cytochrome c oxidase gene expression and catalytic activity of the enzyme complex. *Eur. J. Biochem.*, 1999; 266(1):191-200.

## Ribosom

Blobel G, Dobberstein B. Transfer of proteins across membranes. I. presence of proteolytically processed and unprocessed nascent immunoglobulin light chains on membrane-bound ribosomes of murine myeloma. *Journal of Cell Biology*, 1975; 67:835-851.

Dong G, Nowakowski J, Hoffman DW. Structure of small protein B: the protein component of the tmRNA-SmpB system for ribosome rescue. *EMBO J.*, 2002; 21:1845-1854.

Gutmann S, Haebel PW, Metzinger L, Sutter M, Felden B, Ban N. Crystal structure of the transfer-RNA domain of transfer-messenger RNA in complex with SmpB. *Nature*, 2003; 424:699-703.

Ivanova N, Pavlov MY, Bouakaz E, Ehrenberg M, Schiavone LH Mapping the interaction of SmpB with ribosomes by footprinting of ribosomal RNA. *Nucleic Acids Res.*, 2005; 33(11):3529-39.

Lafontaine DL, Tollervy D. The func-

tion and synthesis of ribosomes. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2001; 2:514-520.

Larsson SL, Nygard O. Proposed secondary structure of eukaryote specific expansion segment 15 in 28S rRNA from mice, rats, and rabbits *Biochemistry*, 2001; 40:3222-3231.

Martoglio B, Dobberstein B. Signal sequences: more than just greasy peptides. *Trends Cell Biol.*, 1998; 8:410-415.

Moazed D, Noller HF. Intermediate states in the movement of transfer RNA in the ribosome *Nature*, 1989; 342:142-148.

Noller HF, Hoffarth V, Zimmak L. Unusual resistance of peptidyl transferase to protein extraction procedures. *Science*, 1992; 256:1416-1419.

Pavlov MY, Freistroffer DV, MacDougall J, Buckingham RH, Ehrenberg M. Fast recycling of Escherichia coli ribosomes requires both ribosome recycling factor (RRF) and release factor RF3. *EMBO J.*, 1997; 16:4134-4141.

Phelps SS, Jerinic O, Joseph S. Universally conserved interactions between the ribosome and the anticodon stem-loop of A site tRNA important for translocation. *Mol. Cell.*, 2002; 10:799-807.

Ramakrishnan V. Ribosome structure and the mechanism of translation. *Cell*, 2002; 108, 557-572.

Ramakrishnan V, White SW. Ribosomal structures: Insights into the architecture, machinery and evolution of the ribosome. *Trends Biochem. Sci.*, 1998; 23:208-212.

Stroud RM, Walter P. Signal sequence recognition and protein targeting. *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 1999; 9:754-749.

Valle M, Gillet R, Kaur S, Henne A, Ramakrishnan V, Frank J. Visualizing tmRNA entry into a stalled ribosome. *Science*, 2003; 300:127-130.

Yusupov MM, Yusupova GZ, Baucom A, Lieberman K et al. Crystal structure of the ribosome at 5.5 Å resolution. *Science*, 2001; 292:883-896.

## Endoplazmatik şəbəkə

Ahearn GA, Mandal PK, Mandal A.

Mechanisms of heavy-metal sequestration and detoxification in crustaceans: a review. *J. Comp. Physiol.*, 2004; 174(6):439-52.

Alder NN, Shen Y, Brodsky JL, Hendershot LM, Johnson AE. The molecular mechanisms underlying BiP-mediated gating of the Sec61 translocon of the endoplasmic reticulum. *J. Cell Biol.*, 2005; 31; 168(3):389-99.

Domenech RJ, Sanchez G, Donoso P, Parra V, Macho P. Effect of tachycardia on myocardial sarcoplasmic reticulum and  $Ca^{2+}$  dynamics: a mechanism for preconditioning? *J. Mol. Cell Cardiol.*, 2003; 35(12):1429-37.

Johnson AE, van Waes MA. The translocon: A dynamic gateway at the ER membrane. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 1999; 15:799-842.

Llach A, Huang J, Sederat F, Tort L, Tibbits G, Hove-Madsen L. Effect of beta-adrenergic stimulation on the relationship between membrane potential, intracellular  $[Ca^{2+}]$  and sarcoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$  uptake in rainbow trout atrial myocytes. *J. Exp. Biol.*, 2004; 207(Pt 8):1369-77.

Schafer A, Wolf DH. Endoplasmic reticulum-associated protein quality control and degradation: genome-wide screen for ERAD components. *Methods Mol. Biol.*, 2005; 301:289-92.

Waters MG, Pfeffer SR. Membrane tethering in intracellular transport. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 1999; 11:453-459.

### **Holci kompleksi və sitoplazmada qovucquqların nəqli - COP**

Банин В.В. Куда ведет "Путь Гольджи"? (к 100-летию открытия комплекса Гольджи). Отдел морфологии (зав. – проф. В.В. Банин) Российского государственного медицинского университета, 1999, Москва, УДК 576.31(091), стр. 90–97.

Allan BB, Balch WE. Protein sorting by directed maturation of Golgi compartments. *Science*, 1999; 285:63-66.

Farquhar MG, Palade GE. The Golgi

apparatus: 100 years of progress and controversy. *Trends in Cell Biology*, 1998; 8:2-10.

Joglekar AP, Xu D, Rigotti D, Fairman R, Hay JC. The SNARE motif contributes to rbt1 intracellular targeting and dynamics independently of SNARE interactions. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278(16):14121-14133.

Kamena F, Spang A. Tip20p prohibits back-fusion of COPII vesicles with the endoplasmic reticulum. *Science*, 2004; 304(5668):286-289.

Kunau WH, Agne B, Girzalsky W. The diversity of organelle protein transport mechanisms. *Trends in Cell Biology*, 2001; 11(9):358-361.

Lederkremer GZ, Cheng Y, Petre BM, Vogan E et al. Structure of the Sec23p/24p and Sec13p/31p complexes of COPII. *PNAS*, 2001; 98(19):10704-10709.

Love HD, Lin Ch-Ch, Short CS, Ostermann J. Isolation of functional Golgi-derived vesicles with a possible role in retrograde transport. *J. Cell Biol.*, 1998; 140(3):541-551.

Matsuoka K, Schekman R, Orci L, Heuser JE. Surface structure of the COPII-coated vesicle. *PNAS*, 2001; 98(24):13705-13709.

Mironov AA, Polishchuk RS, Luini A. Visualizing membrane traffic in vivo by combined video fluorescence and 3D electron microscopy. *Trends in Cell Biology*, 2000; 10:349-351.

Orci L, Ravazzola M, Mack GJ, Barlowe Ch, Otte S. Mammalian Erv46 localizes to the endoplasmic reticulum-Golgi intermediate compartment and to cis-Golgi cisternae. *PNAS*, 2003; 100(8):586-4591.

Orci L, Ravazzola M, Volchuk A, Engel Th et al. Anterograde flow of cargo across the Golgi stack potentially mediated via bidirectional "percolating" COPI vesicles. *PNAS*, 2000; 97(19):10400-10405.

Parlati F, Varlamov O, Paz K, McNew JA et al. Distinct SNARE complexes mediating membrane fusion in Golgi transport based on combinatorial specificity. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 2002; 99(8):5424-9.

Peppelenbosch MP, DeSmedt M, ten

Hove T, van Deventer SJH, Grooten J. Lipopolysaccharide regulates macrophage fluid phase pinocytosis via CD14-dependent and CD14-independent pathways. *Blood*, 1999; 93(11):4011-4018.

Rohn WM, Rouille Y, Waguri S, Hoflack B. Bi-directional trafficking between the trans-Golgi network and the endosomal/lysosomal system. *Journal of Cell Science*, 2000; 113:2093-2101.

Xu D, Hay JC. Reconstitution of COPII vesicle fusion to generate a pre-Golgi intermediate compartment. *JCB*, 2004; 167(6):997-1003.

### Endosom, lizosom və peroksisomlar

Bucci C, Thomson P, Nicoziani P, McCarthy J, van Deurs B. Rab7: a key to lysosome biogenesis. *Molecular Biology of the Cell*, 2000; 11:467-480.

Edinger AL, Thompson CB. Defective autophagy leads to cancer. *Cancer Cell*, 2003; 4(6):422-4.

Fineschi B, Miller J. Endosomal proteases and antigen processing. *Trends Biochem. Sci.*, 1997; 22:377-382.

Fouraux MA, Deneka M, Ivan V, van der Heijden A et al. Rabip4' is an effector of rab5 and rab4 and regulates transport through early endosomes. *Mol. Biol. Cell.*, 2004; 15(2):611-24.

Haraguchi CM, Mabuchi T, Yokota S. Localization of a mitochondrial type of NADP-dependent isocitrate dehydrogenase in kidney and heart of rat: an immunocytochemical and biochemical study. *J. Histochem. Cytochem.*, 2003; 51(2):215-26.

Heiland I, Erdmann R. Biogenesis of peroxisomes. Topogenesis of the peroxisomal membrane and matrix proteins. *FEBS J.*, 2005; 272(10):2362-72.

Hislop JN, Marley A, Zastrow M. Role of mammalian vacuolar protein-sorting proteins in endocytic trafficking of a non-ubiquitinated G protein-coupled receptor to lysosomes. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279(21):22522-22531.

Kjeken R, Egeberg M, Habermann A, Kuchnel M et al. Fusion between phago-

somes, early and late endosomes: a role for actin in fusion between late, but not early endocytic organelles. *Mol. Biol. Cell.*, 2004; 15(1):345-58.

Klionsky DJ. The molecular machinery of autophagy: unanswered questions. *J. Cell Sci.*, 2005; 118(1):7-18.

Lefkir Y, Malbouyres M, Gotthardt D, Ozinsky A et al. Involvement of the AP-1 adaptor complex in early steps of phagocytosis and macropinocytosis. *Mol. Biol. Cell.*, 2004; 15(2):861-9.

Mayran N, Parton RG, Gruenberg J. Annexin II regulates multivesicular endosome biogenesis in the degradation pathway of animal cells. *The EMBO Journal*, 2003; 22(13):3242-3253.

Mullins C, Bonifacino JS. The molecular machinery for lysosome biogenesis. *Bioessays*, 2001; 23:333-343.

Nardacci R, Sartori C, Stefanini S. Selective autophagy of clofibrate-induced rat liver peroxisomes. *Cytochemistry and immunocytochemistry on tissue specimens and on fractions obtained by Nycodenz density gradient centrifugation. Cell Mol. Biol. (Noisy-le-grand)*, 2000; 46(7):1277-90.

Petiot A, Faure J, Stenmark H, Gruenberg J. PI3P signaling regulates receptor sorting but not transport in the endosomal pathway. *The Journal of Cell Biology*, 2003; 162(6):971-979.

Raiborg C, Bache KG, Mehlum A, Stang E, Stenmark H. Hrs recruits clathrin to early endosomes. *The EMBO Journal*, 2001; 20(17):5008-5021.

Rohn WM, Rouille Y, Waguri S, Hoflack B. Bi-directional trafficking between the trans-Golgi network and the endosomal/lysosomal system. *Journal of Cell Science*, 2000; 113:2093-2101.

Sachse M, Ramm G, Strous G, Klumperman J. Endosomes: multipurpose designs for integrating housekeeping and specialized tasks. *Histochem. Cell Biol.*, 2002; 117:91-104.

Sachse M, Urbe S, Oorschot V, Strous GJ, Klumperman J. Bilayered clathrin coats on endosomal vacuoles are involved in pro-

tein sorting toward lysosomes. *Mol. Biol. Cell*, 2002; 13(4):1313-28.

Slagsvold T, Stenmark H. The structure of an endosomal protein sorter. *Dev. Cell*, 2004; 7(4):457-8.

Tschantz WR, Digits JA, Pyun HJ, Coates RM, Casey PJ. Lysosomal prenyl-cysteine lyase is a FAD-dependent thioether oxidase. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276(4):2321-4.

Ungewickell A, Ward ME, Ungewickell E, Majerus PW. The inositol polyphosphate 5-phosphatase Ocr1 associates with endosomes that are partially coated with clathrin. *Cell Biology*, 2004; 101(37):13501-13506.

Van Diggelen OP, Schindler D, Willemsen R, Boer M et al. alpha-N-acetylgalactosaminidase deficiency, a new lysosomal storage disorder. *J. Inher. Metab. Dis.*, 1988; 11(4):349-57.

Vonderheit A, Helenius A. Rab7 Associates with Early Endosomes to Mediate Sorting and Transport of Semliki Forest Virus to Late Endosomes. *PLoS Biol.*, 2005; 37:e233.

Wilcke M, Alexson SE. Differential induction of peroxisomal populations in subcellular fractions of rat liver. *Biochim. Biophys. Acta*, 2001; 1544(1-2):358-69.

Yamamoto K, Volkl A, Hashimoto T, Fahimi HD. Catalase in guinea pig hepatocytes is localized in cytoplasm, nuclear matrix and peroxisomes. *Eur. J. Cell Biol.*, 1988; 46(1):129-35.

Yokota S, Oda T, Fahimi HD. The role of 15-lipoxygenase in disruption of the peroxisomal membrane and in programmed degradation of peroxisomes in normal rat liver. *J. Histochem. Cytochem.*, 2001; 49(5):613-22.

Yoshihara T, Hamamoto T, Munakata R, Tajiri R, Ohsumi M, Yokota S. Localization of cytosolic NADP-dependent isocitrate dehydrogenase in the peroxisomes of rat liver cells: biochemical and immunocytochemical studies. *J. Histochem. Cytochem.*, 2001; 49(9):1123-31.

## Proteasom və ubikviniyasiya

Ciechanover A. Proteolysis: from the lysosome to ubiquitin and the proteasome. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2005; 6(1):79-87.

Hershko A, Ciechanover A, Rose IA. Resolution of the ATP-dependent proteolytic system from reticulocytes: A component that interacts with ATP. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1979; 76:3107-3110.

Hershko A, Heller H, Elias S, Ciechanover A. Components of ubiquitin-protein ligase system. *J. Biol. Chem.*, 1983; 258:8206-8214.

Hoang T, Fenne IS, Cook C, Borud B et al. cAMP-dependent protein kinase regulates ubiquitin-proteasome-mediated degradation and subcellular localization of the nuclear receptor coactivator GRIP1. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279(47):49120-30.

Maki CG, Huibregtse JM, Howley PM. In vivo ubiquitination and proteasome-mediated degradation of p53. *Cancer Res.*, 1996; 56:2649-2654.

Nohl H, Stanick K, Kozlov AV, Gille L. The biomolecule ubiquinone exerts a variety of biological functions. *Biofactors*, 2003; 18(1-4):23-31.

Pickart CM. Mechanisms underlying Ubiquitination. *Annu. Rev. Biochem.*, 2001; 70:503-534.

Sasajima H, Nakagawa K, Yokosawa H. Antiproliferative proteins of the BTG/Tob family are degraded by the ubiquitin-proteasome system. *Eur. J. Biochem.*, 2002; 269(14):3596-604.

Ubiquitin-mediated proteolysis. Advanced information on the Nobel Prize in Chemistry, 6 October 2004. [www.kva.se](http://www.kva.se).

Varshavsky A. The ubiquitin system. *Trends Biochem. Sci.*, 1997; 22:383-387.

Voges D, Zwickl P, Baumeister W. The 26S proteasome: A molecular machine designed for controlled proteolysis. *Annu. Rev. Biochem.*, 1999; 68:1015-1068.

Wilkinson KD, Urban MK, Haas AL. Ubiquitin is the ATP-dependent proteolysis factor I of rabbit reticulocytes. *J. Biol. Chem.*, 1980; 255:7529-7532.

İnsan orqanizmində eritrositlərdən, bəzi qocalmış və həyat müddətini başa vurmaqda olan hüceyrələrdən başqa digər hüceyrələrin hamısının mühüm tərkib hissələrindən biri **nüvədir**. Nüvənin sitoplazmadan kənarlaşdırılması zülal sintezinin tam dayanmasına və hüceyrənin ölümünə səbəb olur.

Nüvə hüceyrənin ən böyük orqanəli olmaqla yanaşı, tərkibində turş (DNT və RNT) və qələvi (histonlar) xassəli törəmələrin sıxlaşmış şəkildə yerləşməsi, onun müxtəlif üsullarla rənglənmiş histoloji preparatların işıq mikroskopu ilə tədqiqi zamanı da asanlıqla aşkar olunmasına şərait yaradır. Təsadüfi deyildir ki, hələ 1825-1827-ci illərdə Y.Purkinye tərəfindən müxtəlif növ hüceyrələrin daxilində nüvə olduğu müəyyən olunmuşdur. Bununla bərabər, R.Broun 1831-ci ildə bitki hüceyrələrinin mütləq hissələrindən birinin nüvə olduğunu göstərmişdir. Nüvənin mövcudluğunun ümumən qəbul olunduğu vaxtdan 170 ildən çox keçməsinə baxmayaraq, orada yerləşən struktur elementlərinin qarşılıqlı histotopoqrafiyası, quruluş xüsusiyyətlərinin və zülal sintezində sitoplazma ilə nukleoplazma arasında baş verən proseslərin molekulyar əsasları ancaq son zamanlarda dərindən öyrənilmişdir.

Nüvənin xüsusi keçiriciliyə malik örtüklə sitoplazmadan ayrılması, onu

təkcə genetik materialın yerləşdiyi yerə deyil, həmçinin DNT molekulalarının replikasiya, transkripsiya və mRNT-nin yetişməsi (*processing*) üçün vacib olan proseslərin icra olunduğu yerə çevirir. Həmçinin, transkripsiya faktorlarının sitoplazmadan nukleoplazmaya daxil olmalarının nəzarət altında saxlanması (nüvə dəliyi kompleksi vasitəsilə) və ilkin transkriptdən mRNT-nin emalının nüvədə yerləşən xüsusi splayseosomlar vasitəsilə həyata keçirilməsi və s. nüvəyə zülal sintezini və beləliklə də hüceyrənin fəaliyyətini bütövlükdə idarə edən integrativ mərkəz rolunu oynamaq imkanı verir.

Nüvələrin köndələn ölçüləri adətən 5-10 mkm arasında təbəddüd edir və onlar, bir qayda olaraq, hüceyrələrin mərkəzi hissəsinin yaxınlığında yerləşib müxtəlif formalara (kürəvi, ovoid, iyəbənzər, armudabənzər, paxlayabənzər, çoxpaylı, çöpəbənzər, polimorf, kələ-kötür və s.) malik olurlar (şək. 5.1 və 5.2 A). Məməlilərdə hüceyrələr əsasən tək nüvəli olurlar, lakin nadir hallarda iki və ya çox nüvəli hüceyrələrə də rast gəlinir. Sonunculardan bəzi hepatositləri və sümükdağıdıcı hüceyrələri - osteoklastları göstərmək olar.

Nüvənin təşkilində iştirak edən törəmələrə nüvə örtüyü, nukleoplazma, xromatin və nüvəcik aiddir.

## NÜVƏ ÖRTÜYÜ

**Nüvə örtüyü** zülal sintezində, sitoplazma ilə nukleoplazma arasında seçici keçiriciliyin (əsasən, makromolekullar üçün) təmin olunmasında və xromatinin təşkilində iştirak edir.

Hematoksilin-cozidlə rənglənmiş histoloji preparatların işıq mikroskopunda tədqiqi zamanı nüvənin sitoplazmaya baxan kənarında göy rənglənmiş nisbətən qalın xətsəkilli hissə, adətən nüvə örtüyü kimi qəbul olunurdu. Ancaq histoloji kəsikləri nukleaza fermentinin təsirindən sonra rənglədikdə nüvə örtüyünün hədsiz nazik olduğu aşkar edildi. Elektron-mikroskopik tədqiqatlar göstərdi ki, həqiqətən sitoplazmanı nukleoplazmadan ayıran örtüyün ümumi qalınlığı cəmi 40-60 nm ölçüyə malikdir ki, onun da işıq mikroskopunda ayrıca bir struktur şəklində görünməsi texniki cəhətdən mümkün deyildir.

Ultrastruktur olaraq, nüvə örtüyü xarici nüvə zarından, perinuklear sahədən, daxili nüvə zarından, nüvə dəliklərindən və nüvə dəliyi komplekslərindən ibarətdir (şək. 5.2).

Nüvə dəlikləri kənarında hüdudsuz olaraq bir-birinə keçən (şək. 5.4), yerdə qalan hissələrdə isə aralarında 25-30 nm enində yarıqşəkilli **nüvətrafi (perinuklear) sahə** (şək. 5.2 B) qalan xarici və daxili nüvə zarları öz quruluşlarına görə (6-7 nm qalınlığında ikiqat fosfolipid qatından təşkil olunublar) hüceyrələrin digər hissələrində olan zarları xatırladırlar. Ancaq bu zarlar arasında, xüsusilə daxili nüvə zarının tərkibində ancaq nüvəyə xas zülalların olması aşkar edilmişdir.

## XARİCİ NÜVƏ ZARI

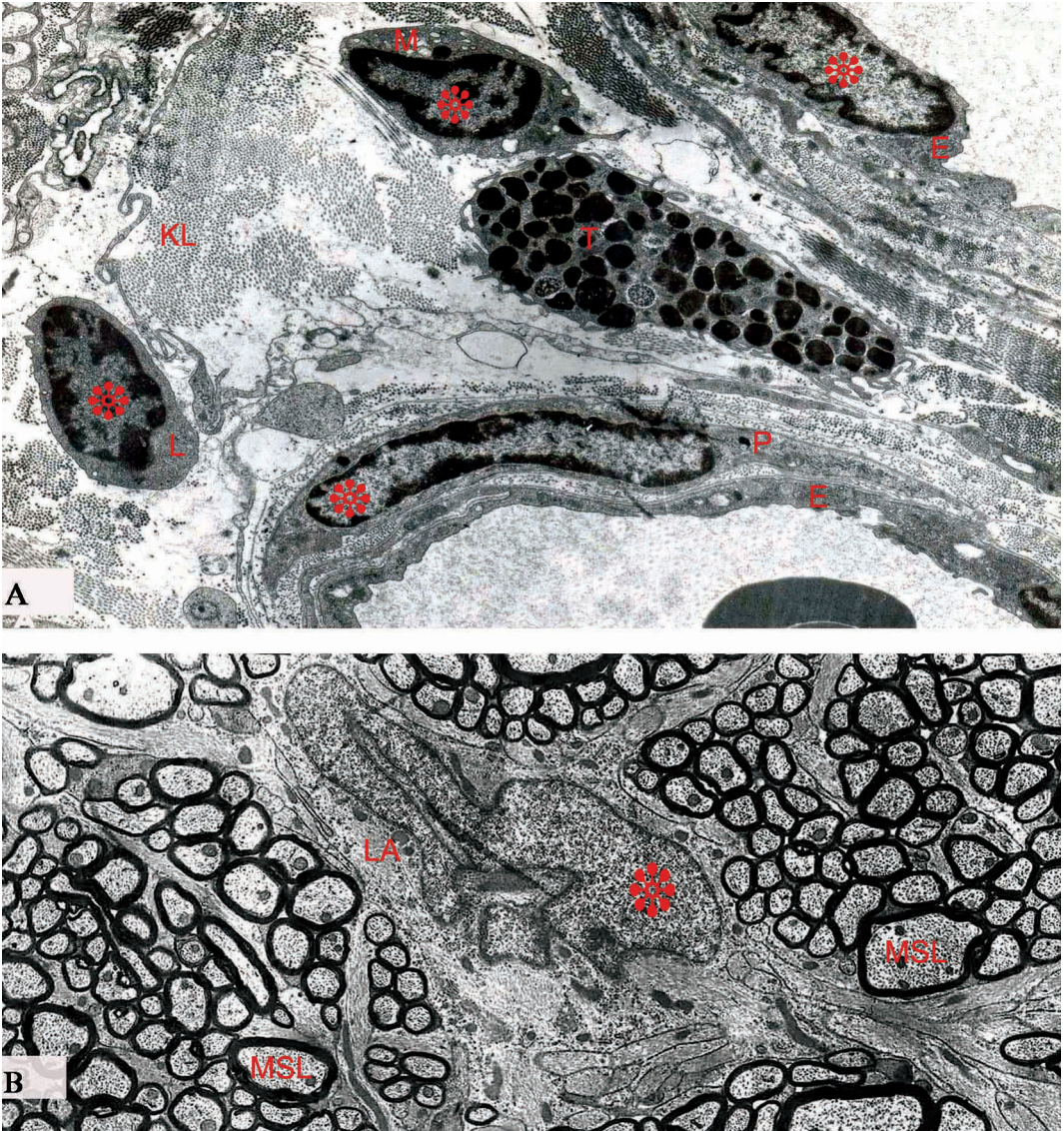
**Xarici nüvə zarı** əhatə etdiyi perinuklear sahə ilə birlikdə, quruluşca dənəli endoplazmatik şəbəkəyə tam oxşardır və üzərində ribosomların olması onun zülal sintezində iştirak etdiyini göstərir (şək. 5.4). Perinuklear sahənin fasiləsiz olaraq nüvə yaxınlığında yerləşən dənəli və hamar endoplazmatik şəbəkələrin boşluqları ilə birləşməsi yuxarıda söylənilən fikri bir daha təsdiq edir.

Xarici nüvə zarının sitoplazmaya baxan səthi vimentin ara filamentlərindən təşkil olunmuş incə fibrilyar torla əhatə olunmuşdur. Bu torun digər sitoskelet elementləri ilə birləşməsi sayəsində müxtəlif təsirlər zamanı nüvənin hüceyrə daxilində sabit vəziyyətdə saxlanılması təmin olunur.

## DAXİLİ NÜVƏ ZARI

**Daxili nüvə zarının** ən mühüm xarakter xüsusiyyəti nüvə sitoskeletinin tərkib hissəsi olan xüsusi qrup ara filamentlərlə - *laminlərlə* sıx molekulyar əlaqələr yaratmasıdır. Laminlər (A, B, C) haqqında qısa məlumat ara filamentlərinin təsviri zamanı (*bax səh. 92*) verilmişdir. Onu əlavə etmək olar ki, lamin monomerlərinin (60-80 kD) mərkəzi hissələrinin bir-birinə sarılması nəticəsində yaranan dimerlər baş-quyruq prinsipi ilə birləşərək polimer zəncirini əmələ gətirirlər. Sonuncuların yan-yana düzülməsi nəticəsində 10 nm diametrində **lamin filamentləri** əmələ gəlir. Lamin filamentləri bir-biri ilə düz bucaq altında çarpazlaşaraq daxili zarla bilavasitə





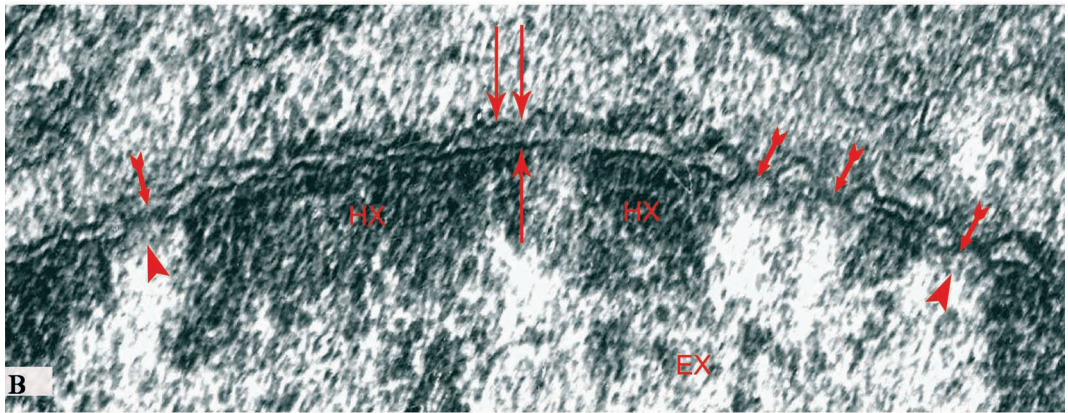
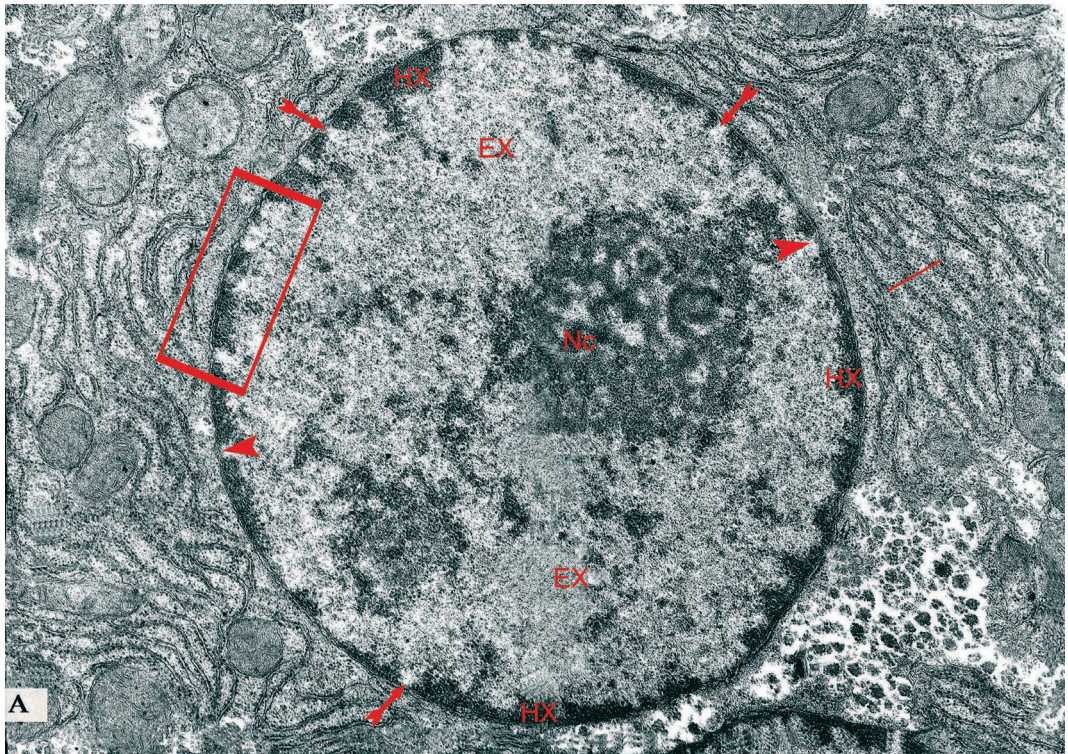
Şəkil 5.1. Müxtəlif formalı nüvələri olan hüceyrələrin elektron-mikroskopik şəkli.

A - qan damarlarının divarında və damarətrafi sahələrdə yerləşən hüceyrələrin və qeyri-hüceyrəvi elementlərin qarşılıqlı histotopoqrafiyası. Ultranaşık kəşik perisit (P), limfosit (L), makrofaq (M) və endotel hüceyrələrinin (E) mərkəzi (nüvə yerləşən), tosqun hüceyrələrin (T) isə periferik hissələrindən keçmişdir.

B - görmə sinirinin köndələn kəsiyinin mərkəzində lifli astrositin qeyri-müəyyən formaya malik nüvəsi görünür (elektronqram t.e.n. M.T.Orucov və prof. E.K.Qasıмова məxsusdur). MSL - mielinli sinir lifi; LA - lifli astrosit; KL - kollagen lifləri; nüvələr ulduzlarla göstərilmişdir.

tə əlaqədə olan 80-100 nm qalınlığında **nüvə səfhəsi** adlanan üçölçülü tor əmələ gətirirlər. Bu tor interfaza

dövründə nüvənin tərkibinə daxil olan törəmələr üçün struktur dayaq rolunu oynayır.



Şəkil 5.2. Nüvə və onun tərkib elementlərinin elektron-mikroskopik şəkli.

A - nüvə örtüyü nahiyəsində və nukleoplazmada yerləşən heteroxromatin (HX), euxromatin (EX), nüvə dəlikləri (▲), nüvə dəliyi kanalları (▲) və nüvəciyin (Nc) topoqrafik vəziyyəti aydın görünür.

B - A-nın böyüdülmüş fraqmentidir; nüvə örtüyünün xarici və daxili zarları (▲▲), perinuklear sahə (▲) və nüvə dəliyi görünür.

Daxili nüvə zarı ilə lamin filamentləri arasında molekulyar əlaqələr birincinin tərkibində olan lamin B reseptoru (*lamin B receptor* - LBR) və

lamin-birləşən zülallar inteqral (*lamin-associated proteins* - LAPs) vasitəsilə təmin olunur.

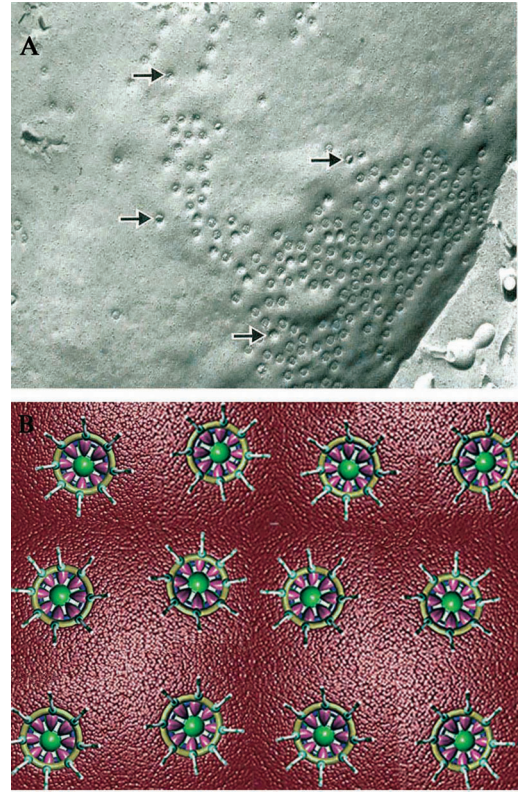
LBR və LAPs zülallarının nüvə

səfhəsi daxilində yerləşən uclarında həm lamin filamentləri ilə, həm də xromatinlə birləşə bilən xüsusi hissə mövcuddur.

B laminlər LBR ilə yanaşı, LAPs inteqral zülalları ilə də, A və C laminlər isə ancaq LAP 1 zülalı ilə birləşirlər. Bu cür seçici birləşmələrin olması mitoz prosesində nüvə örtüyündə baş verən dəyişikliklərdə özünü göstərir. Məlumdur ki, mitoz prosesinin profaza mərhələsində nüvə örtüyü öz tamlığını itirərək ayrı-ayrı qovuqcuqlara çevrilir. Mitoz zamanı A və C laminlər fosforlaşma prosesinə uğrayaraq dimerlərə qədər parçalanırlar. B laminlər isə əksinə - daxili nüvə zarının lipid qatı ilə də əlaqə yaradaraq qovuqcuların yaranmasına səbəb olurlar, bununla da telofaza mərhələsində qovuqcularda toplanmış strukturların nüvə örtüyünün yenedən bərpasında istifadə olunmasına şərait yaradırlar.

## NÜVƏ DƏLİYİ

Nüvə örtüyünün xarakter xüsusiyyətlərindən biri - üzərində hüceyrənin funksional aktivliyindən asılı olaraq, 3-5 minə qədər nüvə dəliyinin olmasıdır. Xarici və daxili nüvə zarları dairəvi istiqamətdə bir-birinə keçərək (şək. 5.4) nüvə örtüyü üzərində bacanı xatırladan fasilələr (boşluqlar) əmələ gətirirlər ki, bunları **nüvə dəlikləri** adlandırırırlar (şək. 5.3). Nüvə dəliyinin yarandığı yerlərdə xarici və daxili nüvə zarlarının tamlığı pozulmur. Belə ki, xarici və daxili nüvə zarlarının qatlanaraq bir-birinə keçən hissələri nüvə dəliyi boşluğunu peri-

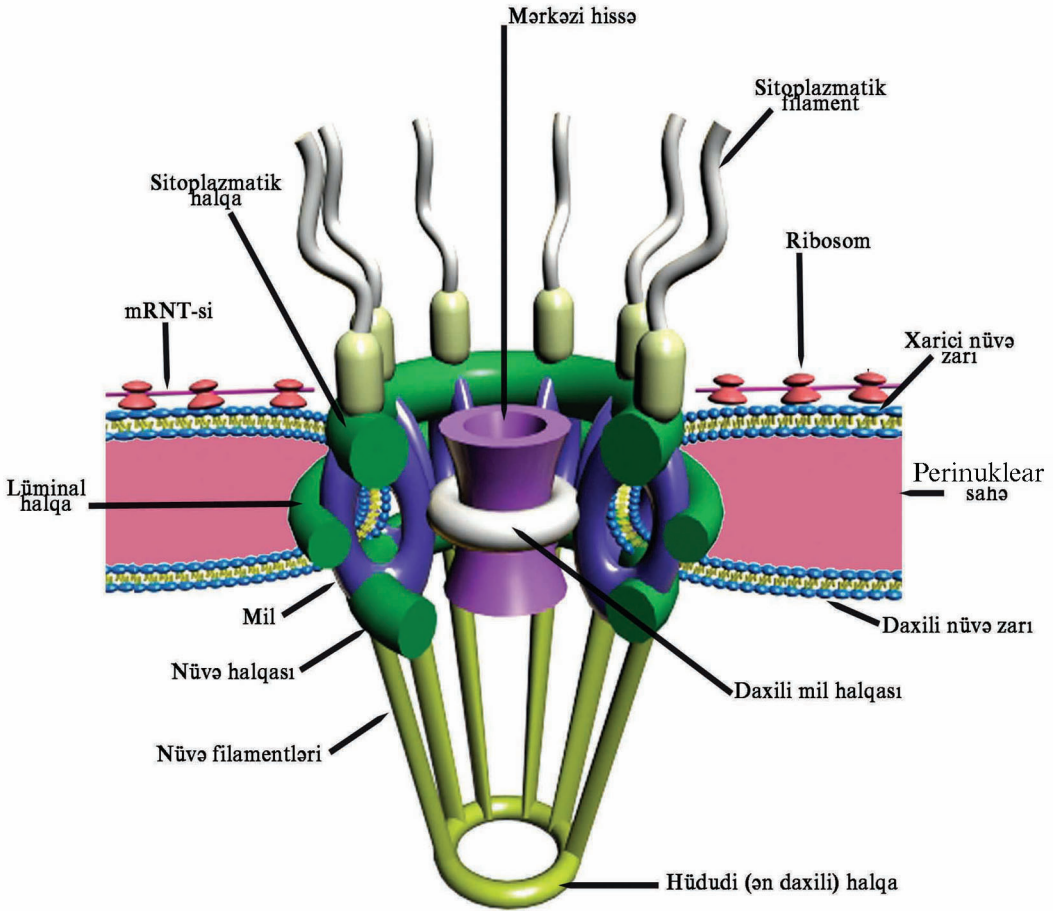


Şəkil 5.3. Nüvə dəliklərinin kriofraktoqrafiya metodu vasitəsilə alınmış surətlərinin elektron-mikroskopik şəkli (A) və sxematik quruluşu (B). Photo Resarchers Ink.

nuklear sahədən ayırırlar (şək. 5.4).

Nüvə dəliklərinin diametrləri 70-100 nm arasında tərəddüd edir. Sitozolla nukleoplazma arasında belə böyük ölçüyə malik kanallar **nüvə dəliyi kompleksi** (şək. 5.4) vasitəsilə dərəcəyə, ancaq kiçik və iri molekulların adi diffuziyasını təmin edə bilən kanallara çevrilirlər.

Nüvə dəliyi kompleksi (NDK) diametri 120-130 nm, hündürlüyü 70 nm, ümumi molekul çəkisi təxminən 60 kD olan 47-yə qədər qlipoproteinlərdən (onlardan 29-u nukleoporin, 18-i isə onlarla birləşən zülalardır) təşkil olunmuş mürəkkəb quruluşa malik



**Şəkil 5.4.** Nüvə dəliyi kompleksinin (NDK) üçölçülü fəza quruluşunun sxematik şəklİ (ön hissəsi qismən kəsilmişdir). Sxem M.Suntharalingam, S.Wente (2003) məlumatı əsasında tərtib edilmişdir.

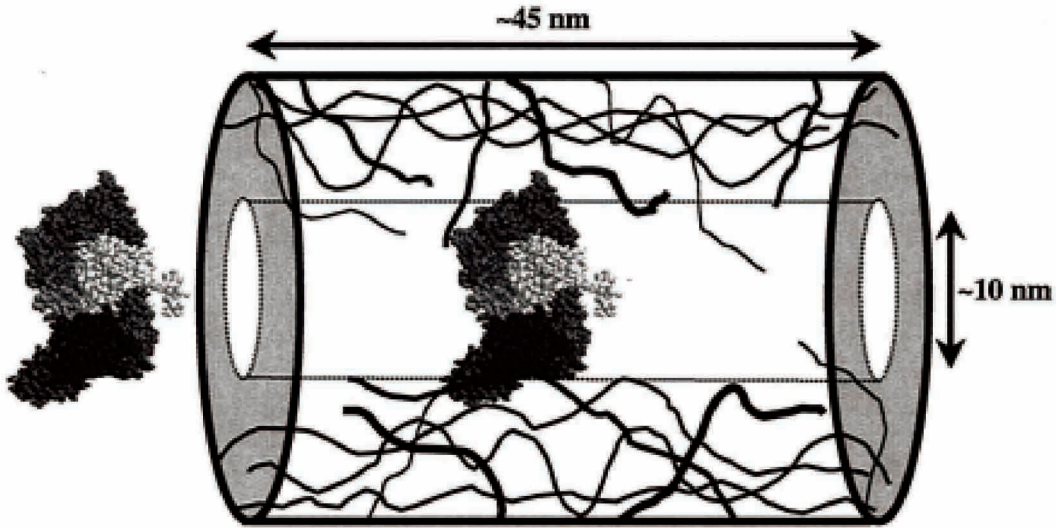
zülal kompleksidir. Bu kompleksin təşkilində iştirak edən zülallar bir-biri ilə yan-yana və şaquli istiqamətdə birləşərək mərkəzi kanala və perinuklear sahəyə doğru çevrilmiş 8 ədəd mili olan silindrəbənzər struktur əmələ gətirirlər. Bu silindrin mərkəzi hissəsində (şək. 5.4-də ağ rəngdə) və sitoplazmaya, perinuklear sahəyə, nukleoplazmaya baxan səthləri üzərində (şək. 5.4 yaşıl rəngdə) 4 halqa vardır.

NDK-nın sitoplazmaya baxan səthində səkkiz ədəd hissəcik bir-birilə

birləşərək dəliyin **sitoplazmatik halqasını** əmələ gətirirlər. Bu halqadan sitoplazmaya doğru uzunluğu 30-50 nm olan səkkiz ədəd **sitoplazmatik filamənt** başlayır. Bu filaməntlər nüvəyə daxil olmalı maddələrin NDK-nın mərkəzi kanalına doğru yönəldilməsində (import) iştirak edirlər.

Millərin perinuklear sahədə yerləşən hissələri yenə də səkkiz ədəd subvahid zülallar vasitəsilə birləşərək **lüminal halqanı** əmələ gətirirlər.

NDK-nın nukleoplazmaya baxan



Şəkil 5.5. Nüvə dəliyi keçiriciliyinin yağlı-makaron (*obly spaghetti*) modelinin sxematik şəkli. Sxem I.G.Macara (2001) məxsusdur.

səthində isə, müvafiq olaraq dəliyin **daxili halqası** (buna bəzən *nüvə halqası* da deyilir) formalaşır.

Göstərilən halqalar bir-biri ilə şaquli istiqamətdə yerləşən səkkiz ədəd mil (*spoke*) vasitəsilə birləşirlər (şək. 5.4). Millərin mərkəzi kanala doğru çıxan hündürlükləri bir-biri ilə **mərkəzi kanalın** ən dar yerini (40-55 nm) xaricdən əhatə edən **daxili mil halqası (mərkəzi halqa)** vasitəsilə birləşirlər. Sonuncunun ətrafında, qonşu millərin arasında köndələn ölçüsü 9-10 nm olan 8 ədəd **periferik kanallar** yerləşir.

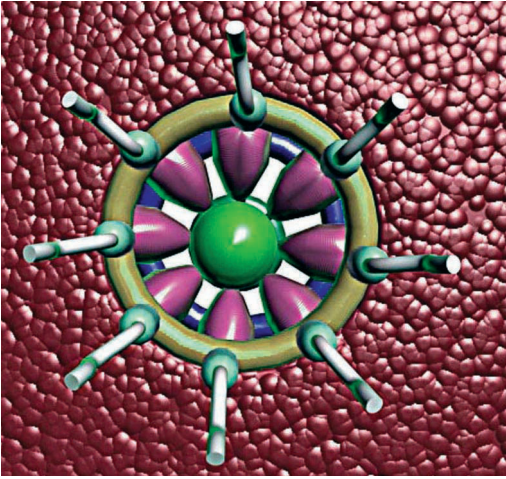
Dəliyin daxili halqasından başlayan 100 nm uzunluğa malik **nüvə filamentləri** çəp və radial istiqamətdə nukleoplazmaya doğru gedərək ölçücə kiçik olan **dəliyin hüdudi (ən daxili) halqasında** qurtarırlar.

Göstərilən törəmələr formaca səbəti xatırlatdığına görə, onlar birlikdə *nüvə dəliyi səbəti*, halqaları bir-biri ilə birləşdirən filamentlər isə *səbat filamentləri* adlanırlar. Sonuncular

maddələrin nüvədən xaric edilməsi (eksport) üçün onların mərkəzi kanala doğru istiqamətləndirilməsində iştirak edirlər.

NDK haqqında qısa məlumatdan görünür ki, sitoplazma ilə nukleoplazma arasında əlaqə, əsasən 30-40 nm ölçülü mərkəzi hissə vasitəsilə həyata keçirilməlidir. Lakin, müəlliflərin bəziləri bu kanalda mərkəzi nahiyənin (şək. 5.4), bəziləri *bəranin (eksportyorun)*, bəziləri isə *mərkəzi tıxacın* olduğunu göstərirlər. Terminlərdə olan uyğunsuzluqlara baxmayaraq bütün müəlliflər yekdil fikirdədir ki, nüvə ilə sitoplazma arasında nəqliyyat prosesləri əsasən mərkəzi kanal vasitəsilə həyata keçirilir.

Mərkəzi kanalda yerləşən törəmələrin qarşılıqlı münasibəti şəkil 5.5-də göstərilmişdir. Sxemdən görüldüyü kimi, 45 nm uzunluğunda olan mərkəzi kanalın daxilində cəmi 10 nm diametrlə silindrəbənzər boşluq mövcuddur. Bu boşluğun kənarları ətraf-



**Şəkil 5.6.** Nüvə dəliyi kompleksinin yuxarıdan görünüşünün sxematik şəkli. Mərkəzi hissənin (yaşıl rəngdə) və millərin (qırmızı rəngdə) arasındakı sahələr görünür.

da yerləşən nukleoporinlərin fenilalanin (F) və qlisin (G) amin turşularının təkrar olunan ardıcılıqlarından (FG) təşkil olunmuş hissələri (şək. 5.5-də bu hissələr müxtəlif diametrlili və formalı xətlər şəklində göstərilmişdir) ilə əhatə olunurlar. Qeyd etmək lazımdır ki, millərin nüvə dəliyinə baxan hissələri arasında da 9-10 nm ölçüdə sahələr qalır (şək. 5.6).

Nüvə dəliyi vasitəsilə yerinə yetirilən üç növ keçiricilik mövcuddur:

- məhdudlaşmış diffuziya;
- asanlaşdırılmış diffuziya;
- Ran-asılı bir istiqamətli keçiricilik.

*Məhdudlaşmış diffuziya* termininin adında olan məhdudluq sözü nüvə dəliyindən sərbəst (adi diffuziya yolu ilə) keçməli olan molekulların diametrlərinin 10 nm-dən, molekulyar çəkisinin isə 60 kD-dan yuxarı olmamasını göstərmək üçün işlədilir. Yəni, ionlar və diametri 10 nm, molekulyar çəkisi 60 kD-ya qədər olan molekullar nüvə dəliyindən heç bir maneəyə

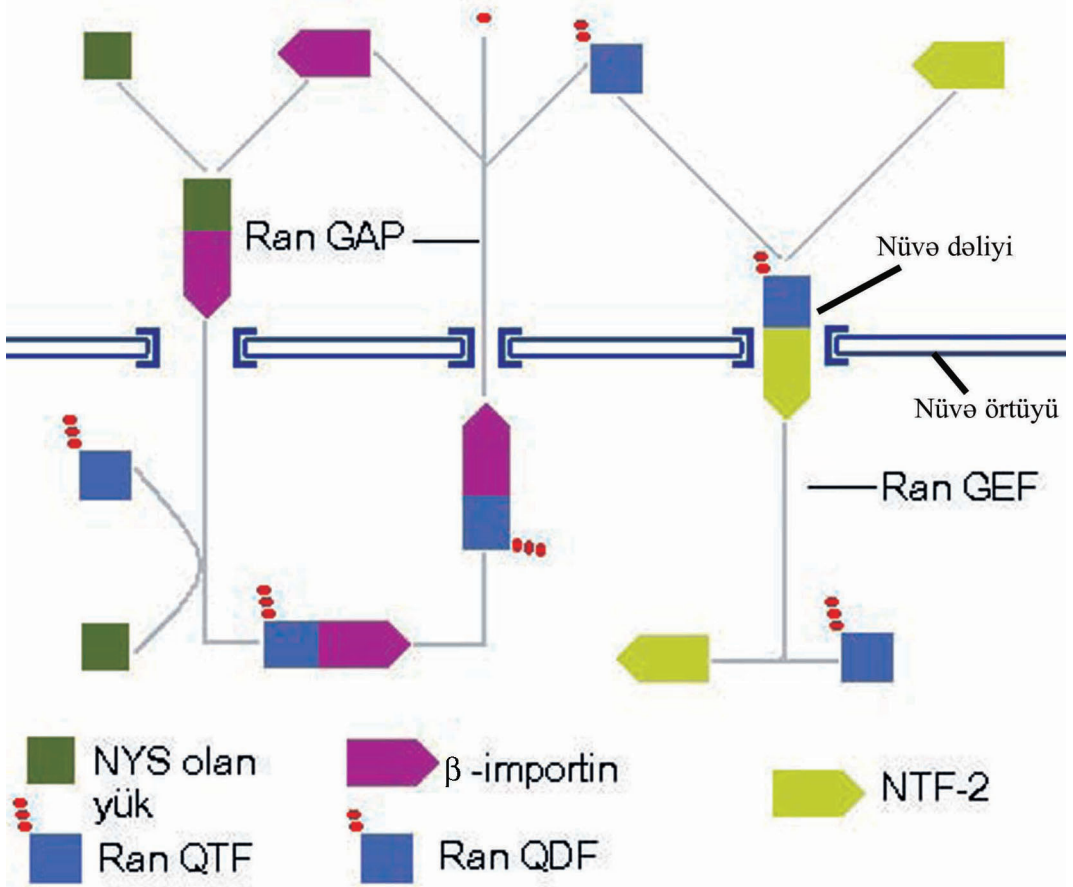
rast gəlmədən hər iki istiqamətdə keçirilə bilirlər.

*Asanlaşdırılmış diffuziya* vasitəsilə nukleoporinlərin FG hissələri ilə xüsusi əlaqə yarada bilən molekullar keçirilə bilirlər. Müəyyən edilmişdir ki (Pollard V.Wet, 1996), molekulyar çəkisi 90 kD olan transportin zülalı mRNT ilə birləşmiş M9 zülalının xüsusi hissəsilə birləşdikdən sonra nüvə dəliyindən heç bir enerji istifadəsi olmadan hər iki istiqamətdə keçə bilər. Belə bir böyük ölçüyə malik nukleoprotein kompleksinin nüvə dəliyindən keçməsinin səbəbi transportin zülalının nukleoporinlərin təkrarlanan FG fraqmentləri ilə qarşılıqlı əlaqələri nəticəsində mümkün olur. Transportinlə yanaşı, asanlaşdırılmış diffuziyada *nüvə transportu faktoru-2* (NTF-2) və b. iştirak edirlər. Bu haqda ətraflı məlumatlarla M.Suntharalingam və S.R.Wentenin (2003) tərtib etdikləri icmalda tanış olmaq olar. İstər məhdudlaşmış, istərsə də asanlaşdırılmış diffuziya prosesləri zamanı enerji itkisi olmadığından, onları passiv nəqliyyata aid edirlər.

Asanlaşdırılmış diffuziyanın mövcudluğuna baxmayaraq, nüvədə yerləşən ən kiçik ölçülü zülallara aid olan histonlar və digərləri (DNT və RNT polimerazalar, transkripsiya faktorları və b.) sitoplazmadan nüvəyə, mRNT, nRNT, ribonukleoprotein hissəcikləri və s. isə nüvədən sitoplazmaya sərbəst daxil ola bilmirlər.

Göstərilən molekulların lazımi istiqamətlərdə keçirilməsi üçün azı iki şərt yerinə yetirilməlidir.

*Birinci şərt* - nüvəyə daxil olası



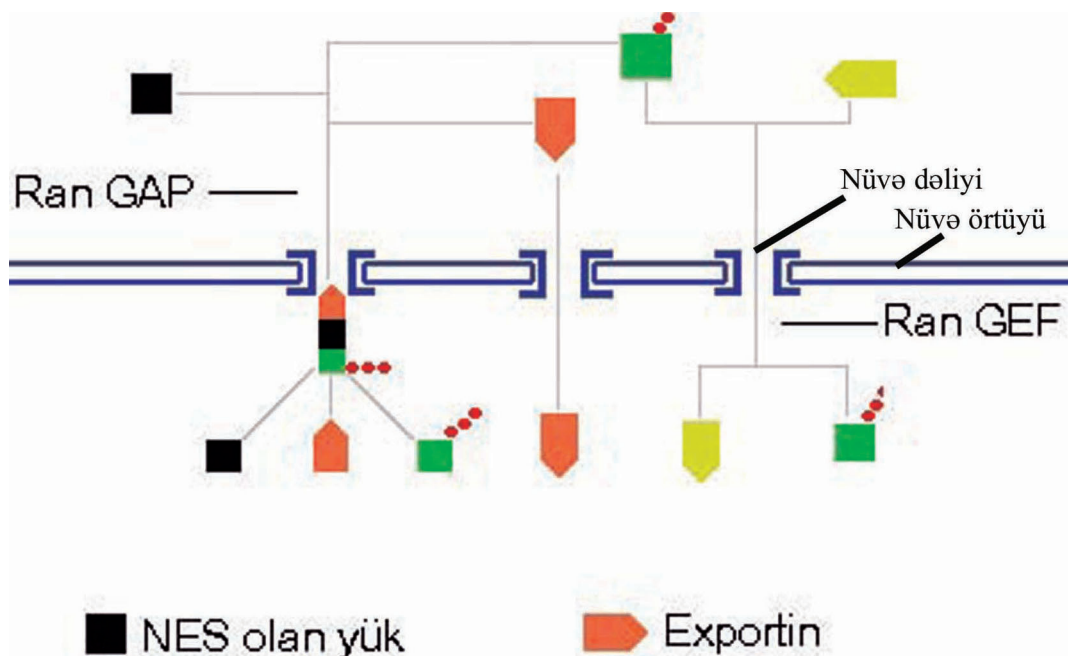
Şəkil 5.7. Ran zülalının nüvə importunda rolunun sxematik şəkli.

bütün zülalların nüvədə yerləşmə siqnalı (NYS) hissəsi, nüvədən xaric olası zülalların isə nüvə eksportu siqnalı (NES) hissəsi olmalıdır.

*İkinci şərt* isə - Ran QTF-in nüvə daxilində, Ran QDF-in isə sitoplazmada qatılığının yüksək olmasıdır. İkinci şərt qanin nukleotidini dəyişdirici faktorun (*Ran GEF*) ancaq nüvədə, Ran QTF-azanı aktivləşdirici zülalın (*Ran GAP*) isə ancaq sitoplazmada yerləşməsi ilə əlaqədardır. Nüvə ilə sitoplazma arasında Ran QTF və Ran QDF-in qatılıq fərqi yaranması üçün nüvəyə daxil olan Ran QDF Ran GEF vasitəsilə Ran

QTF-ə, sitoplazmaya daxil olan Ran QTF isə Ran GAP təsirindən hidroliz olunaraq Ran QDF-ə çevrilir. Göstərilən qatılıq fərqi sitoplazma ilə nüvə arasında Ran-asılı biristiqaşməli keçiriciliyə şərait yaradır.

*Ran-asılı import və eksport istiqamətli keçiricilər*, müvafiq olaraq şəkl. 5.7 və 5.8-də təqdim olunmuş sxemlərdə verilmişdir. Şəkil 5.7-dən görüldüyü kimi, NYS olan yükdaşıyıcı zülal reseptorla ( $\beta$ -importinlə) birləşdikdən sonra nüvə dəliyindən nukleoplazmaya daxil olur. Bu proses  $\beta$ -importinlə nukleoporinlərin təkrarlanan FG hissələri (*bax yuxarı*



Şəkil 5.8. Ran zülalının nüvə eksportunda rolunun sxematik şəkli.

riya) ilə yaranan əlaqənin hesabına baş verir.

Daşınan yüklə  $\beta$ -importin kompleksi nukleoplazmaya daxil olunduqda Ran QTF-in təsirindən daşınan yük ayrılaraq nukleoplazmada qalır. Ran QTF-lə  $\beta$ -importin kompleksi isə birlikdə nüvə dəliyindən sitozola daxil olurlar. Bu kompleksə sitozolda yerləşən Ran GAP təsirindən  $\beta$ -importin, Ran QDF və fosfat qrupu yaranır. Azad olan Ran QDF sitoplazmada yerləşən NTF-2 ilə birləşərək yenidən nukleoplazmaya qaytarılır. Burada Ran GEF təsirindən Ran QDF NTF-2-dən ayrılmaqla yanaşı, Ran QTF-ə çevrilir. Beləliklə, nukleoplazmada Ran QTF-in miqdarı əvvəlki vəziyyətə qayıdır.

Nüvə eksportu zamanı (şək 5.8) NES olan yükdaşıyıcı reseptor zülalla

(eksportinlə) və Ran QTF-lə birləşərək nukleoplazmadan sitozola daxil olur. Sitozolda Ran GAP təsirindən yuxarıdakı kompleksin tərkibində olan Ran QTF-in hidrolizi nəticəsində Ran QDF, fosfat qrupu, NES olan yük və eksportin bir-birindən ayrılırlar. Eksportin importin kimi (*bax yuxarıya*) NTF-2-nin köməkliyi ilə əvvəlki yerinə - nukleoplazmaya qaytarılır.

Ona görə də nüvəyə daxil olmalı (histonlar, DNT polimerazalar, RNT polimerazalar, transkripsiya faktorları, sürüşmə faktorları və s.) və nüvədən xaric olmalı (mRNT, nRNT, ribonukleoproteinlər və s.) molekullar ancaq seçici yolla, yəni xüsusi daşıyıcı zülalın köməkliyi ilə genişləndirilmiş nüvə dəliklərindən bir istiqamətdə keçirilə bilirlər .



İstər asanlaşdırılmış diffuziya, istərsə də Ran-asılı biristiqləməli keçiricilik zamanı 10 nm ölçüyə malik nüvə dəliyi kanalları maksimum 25 nm-ə qədər genələ bilirlər. Yalnız nüvə daxilində RNT molekulları çoxlu sayda (500-ə qədər) zülalla birləşərək diametri 50 nm-ə qədər olan ribonukleoprotein hissəciklərini əmələ gətirirlər. Belə hissəciklər ancaq deformasiyaya uğradıqdan sonra nüvə dəliklərindən keçə bilirlər. Məsələn, 50 nm diametrə malik olan molekul deformasiyaya uğrayaraq diametri 25 nm olan çöpəbənzər şəkil aldıqdan sonra nüvəni tərk edə bilər. 25 nm-dən böyük, deformasiya qabiliyyəti olmayan möhkəm hissəciklər nüvə dəliyindən keçə bilmirlər.

## NUKLEOPLAZMA

Nüvə daxilində xromatin və nüvəciklərin arasında qalan sahələri dolduran törəmələr birlikdə **nukleoplazma** adlanır. Nukleoplazmanın tərkibinə nüvə hissəcikləri və nüvə matriksi daxildir.

**Nüvə hissəciklərinə** xromatinarası dənəciklər, xromatinyanı dənəciklər və müxtəlif ölçülü ribonukleoprotein hissəcikləri aiddirlər.

*Xromatinarası dənəciklər* - nüvədə xromosomlararası sahələrdə yerləşirlər. Diametri 20-25 nm olan bu dənəciklər yaxınlıqda yerləşən xromatinlə nazik fibrillər vasitəsilə birləşirlər. Xromatinarası dənəciklər RNT prosesində iştirak edən zülali faktorlardan və kiçik nüvə ribonukleop-

roteinlərinin toplanmasından təşkil olunurlar.

*Xromatinyanı dənəciklər* - heteroxromatinin kənarlarında yerləşir və diametri 30-50 nm arasında təbəddüdüdür. Bu dənəciklərin kənarlarında 25 nm enində, nisbətən açıq rənglənən halqəşəkilli törəmə də müəyyən edilir. Tərkibində 4,7S RNT və zülallar aşkar edilir. Bədxassəli şişlər zamanı və yüksək temperaturun təsirindən bu dənəciklərin sayı arta bilər.

*Heterogen- və kiçik nüvə ribonukleoprotein hissəcikləri* mRNT prosesində iştirak edən sələf molekullardan, müxtəlif zülallardan və kiçik RNT molekullarından əmələ gəlirlər.

**Nüvə matriksi** struktur olaraq nüvə dəliyi - nüvə səfəsi kompleksi, qalın nüvəciklər, qalın ribonukleoproteinlər toru və fibrilyar elementlərdən təşkil olunmuşdur. Göstərilən törəmələrin əksəriyyətini bəzən ümumi bir termin - *nüvə skeleti* adı altında birləşdirirlər. Nüvə skeletinin təşkilində iştirak edən zülallar, əsasən DNT ilgəklərinin birləşməsi üçün özək rolunu oynayırlar və qeyri-histon zülallardan ibarətdirlər.

Biokimyəvi tərkibcə nüvə matriksində nüvədə yerləşən bütün zülalların təxminən 10%-i, RNT-nin 30%-i, DNT-nin 1-3%-i və fosfatların 2-5%-i yerləşir.

## XROMATİN

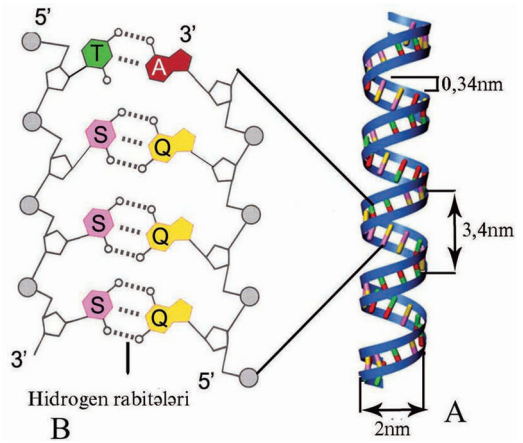
Nüvənin tərkibində üstünlük təşkil edən struktur xromatindir. Xromatin genomu özündə birləşdirən DNT

molekullarından və onunla birləşmiş zülallardan təşkil olunmuşdur.

### DEZOKSİRİBONUKLEİN TURŞUSU (DNT)

İnsanın canlı bir orqanizm kimi embriogenezi, böyüməsi, inkişafını, metabolizmini, öz-özünü tənzim və törətmə qabiliyyətlərinin fərdiliyini təmin etmək üçün lazım olan bütün bioloji informasiyalar insan genomunu özündə birləşdirən **dezoksiribonuklein turşusu (DNT)** molekullarında yerləşir.

Keçən əsrdə əldə edilmiş elmi yeniliklər içərisində Nobel mükafatı laureatları J.D.Vatson və F.H.C.Krik tərəfindən (1953) DNT molekulu quruluş sxeminin kəşfi mühüm yer tutur. Bu müəlliflərin əldə etdiyi nəticələrə görə, DNT molekulu antiparalel vəziyyətdə bir-birinə spiralvari şəkildə sarınmış, komplementar əsas cütlükləri ilə birləşmiş, eşilmiş (bükülmüş) ip nərdivanını xatırladan iki polinukleotid zəncirindən ibarətdir (şək 5.9 A). Polinukleotid zəncirləri, tərkibində *purin* (adenin, qvanin) və *pirimidin* (sitozin, timin) azot əsasları, *dekoksiriboza* monosaxaridi və *fosfat turşusu* olan qlükozidlərin bir-biriləri ilə fosfodiefir əlaqələri yaratması nəticəsində formalaşırlar. DNT-nin tərkibində olan qonşu zəncirlər arasında komplementar əlaqələr, bir qayda olaraq, adenin (A) - timin (T) və qvanin (G) - sitozin (S) azot əsasları arasında yaranır. Adeninlə timin iki, qvaninlə sitozin isə üç hidrogen rabitəsi vasitəsilə bir-biriləri ilə əlaqə yaradırlar (şək. 5.9 B). Göstərilən ra-



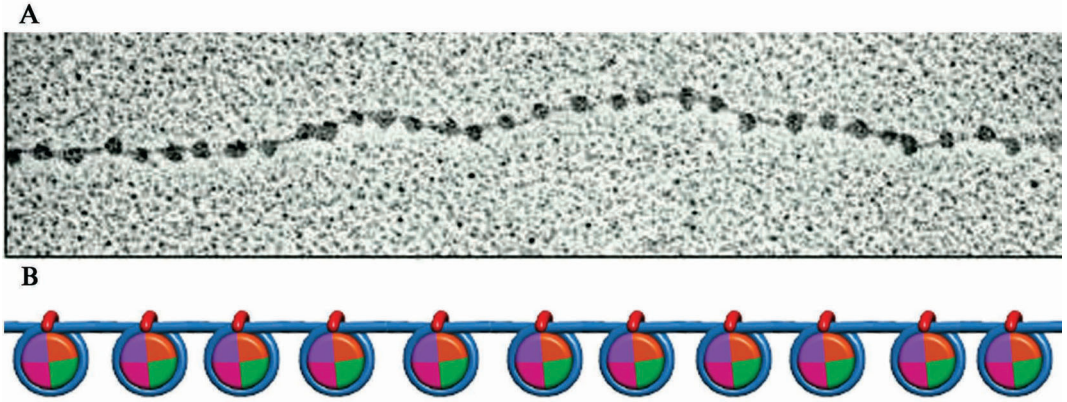
**Şəkil 5.9.** DNT molekulu üçölçülü fəza quruluşu (A) və polipeptid zəncirlərin qlükozidləri arasındakı rabitələrin (B) sxematik şəkli. Sxem J.D.Vatson və F.H.C.Krikin (1953) məlumatları əsasında tərtib olunmuşdur.

bitələr əsas cütlüyü və ya *nukleotid cütlüyü* də adlanırlar.

DNT zənciri spiralinin bir burumunda orta hesabla 10,2 əsas cütlüyü yerləşir. Qonşu əsas cütlüklər arasındakı məsafə 0,34 nm-ə, bir burumun uzunluğu isə 3,4 nm-ə bərabər olur. DNT molekulu diametri 2 nm-dir (şək. 5.9 B).

Bölünməyən hüceyrələrdə DNT molekullarının sayı nüvədə yerləşən xromosomların sayına bərabər, yəni 46 ədəd olur. Əgər biz hüceyrədə olan DNT molekullarını düz xətt boyunca uc-uca düzsək, onların ümumi uzunluğu 1,7-2,0 metrə çatır. Bu uzunluqda olan DNT molekullarının diametri orta hesabla 6 mkm-dən artıq olmayan nüvənin daxilinə yerləşməsi üçün onların uzunluğu kəskin qısaltılmalıdır. Bunu 40 km uzunluğunda olan nazik sapın tennis topunun daxilinə yerləşdirilməsi ilə müqayisə etmək olar.

DNT molekulu nüvə daxilində

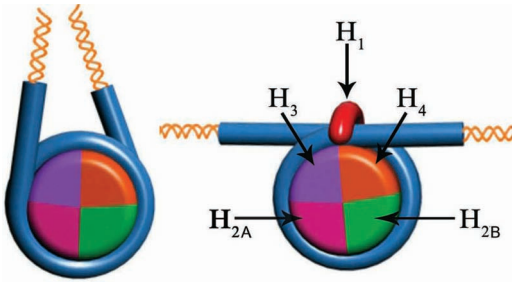


Şəkil 5.10. Nazik xromatin liflərinin elektron-mikroskopik (A) və sxematik (B) şəkilləri. Elektronogram B.Alberts et al. Molecular Biology of the Cell, 2002, 4 ed. dərsliyindən götürülmüşdür.

yerləşdirilməsi xüsusi qablayıcı zülalların iştirakı ilə həyata keçirilir. Qablayıcı zülallar adətən iki böyük qrupa bölünür: histon və qeyri-histon xromosomal zülallar. Nüvə daxilində DNT molekulları ilə göstərilən zülalların birləşməsindən yaranan fibrilyar quruluşa malik nukleoprotein kompleksinə **xromatin** deyilir. Xromatinin nüvə daxilində DNT molekullarının qısaldılması və sıx yerləşdirilməsində iştirak edən strukturlarının quruluşu haqqında hal-hazırda qəbul olunmuş məlumatlar, xromatinə **nukleaza fermentinin** (DNT-ni parçalayan) təsiri zamanı meydana çıxan strukturların elektron-mikroskopik, rentgenstruktur tədqiqi və digər metodların köməklili ilə öyrənilməsi zamanı əldə edilmişdir. Dəqiqləşdirilmişdir ki, DNT parçalanan zaman xromatin son məhsul olaraq, tərkibində 200-ə yaxın nukleotid cütlüyü olan fraqmentlərə bölünür. Bu fraqmentlərin və nazik xromatin liflərinin (şək. 5.10 A) elektron-mik-

roskopik şəkillərinin müqayisəsi göstərdi ki, ikinci birincilərin bir-biri ilə birləşməsi nəticəsində əmələ gələ bilər. Bu məlumatlara əsaslanan R.D. Kornberg (1974) tərkibində 200 nukleotid cütlüyü olan fraqmentləri xromatinin struktur vahidi - **nukleosom** adlandırmağı təklif etmişdir (şək. 5.11 A).

Nukleosom və xromotosomların quruluşu haqqındakı məlumatlardan əvvəl nazik xromatin liflərinin elektron-mikroskopik quruluşu haqqında məlumatların verilməsi məqsəduşğundur. Şəkil 5.10 A-dan görüldüyü kimi, **nazik xromatin lifləri** sferik quruluşa malik hissəciklərdən və onları bir-biri ilə birləşdirən nazik filamentəbənzər strukturlardan təşkil olunmuşdur. Əksər müəlliflər bunun "*sapa düzülmiş muncuğa*" bənzədiyini qeyd edirlər (şək. 5.10 B). Aparılan tədqiqatlar nəticəsində 2 nm diametri olan "sapın" DNT molekulunun özü, 10 nm diametrli "muncuğun" isə DNT molekulunu ilə histon zülallarının birləşməsindən əmələ gələn



Şəkil 5.11. Nukleosom və xromatosomun təşkilində iştirak edən törəmələrin qarşılıqlı histopoqrafiyasının sxematik şəkli.

xromatosom olduğu müəyyən edilmişdir. Qeyd etmək lazımdır ki, nukleosomun kimyəvi tərkibi və üçölçülü fəza quruluşu ancaq 1997-ci ildə dəqiqləşdirilmişdir.

Xromatinin tərkibində 5 növ histon (H1, H2A, H2B, H3 və H4) molekulu aşkar edilmişdir. Hər bir insan hüceyrəsində onların ümumi sayı 60 milyona, çəkisi isə DNT molekulunun çəkisinə bərabərdir. Histon zülalları tərkibində 102-135 amin turşusu olan qısa polipeptid zəncirindən təşkil olunmuşdur. Histonlarda qələvi xassəli amin turşuları (arginin və lizin) çoxluq təşkil etdiyindən, onlar DNT molekullarının mənfi yüklü fosfat qrupları ilə asanlıqla əlaqə yarada bilirlər. Nukleosomların əmələ gəlməsində hərəsindən iki molekul olmaq şərti ilə 4 histon zülalı (H2A, H2B, H3 və H4) iştirak edir (şək. 5.11 A). 8 molekuldan (oktamer) təşkil olunmuş histon milinin ətrafına iki zəncirli, tərkibində 146 nukleotid cütüyü olan DNT molekulunun 1,65 dəfə dolanması nəticəsində nukleosom əmələ gəlir (şək. 5.11 A).

Histon milinin ətrafına dolanan DNT molekulunun uzunluğunun 68

nm və onun əmələ gətirdiyi nukleosomun diametrinin 10 nm olduğundan nazik xromatin lifləri səviyyəsində DNT molekullarının uzunluğu cəmi 6-7 dəfə qısaldılır.

DNT molekullarının növbəti qısalması xromatosomların iştirakı ilə baş verir. **Xromatosomlar** tərkibində 166 nukleotid cütüyü olan DNT molekulunun histon mili ətrafında iki dəfə tam dövrə vurduqdan sonra H1 zülalı vasitəsilə birləşməsi nəticəsində yaranır (şək. 5.11 B).

Göstərilən xromatosomlar nazik xromatin liflərində bir-biri ilə DNT molekulunun 60-a qədər nukleotid cütüyündən ibarət olan "bağlayıcı" hissəsi (*linker DNA*) hesabına birləşirlər.

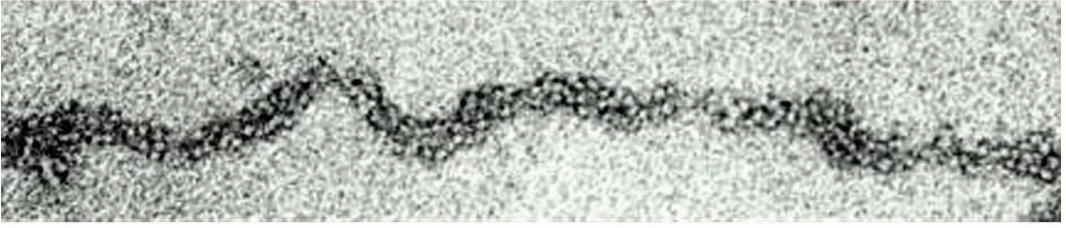
Sayı 6-dan 8-ə qədər olan xromatosomlar H1 zülallarının vasitəsilə əlaqə yaradaraq diametri 30 nm-ə bərabər boruşəkilli (şək. 5.12 A və B) törəmə əmələ gətirirlər. Bunu **solinoid** (*Y.: solinoid-boru*) və ya **30 nm diametrli xromatin lifi** adlandırırlar.

Xromatinin ikinci sıxlaşma dərəcəsi hesab olunan solinoid səviyyəsində DNT molekullarının uzunluğu orta hesabla 40 dəfə qısaldılır.

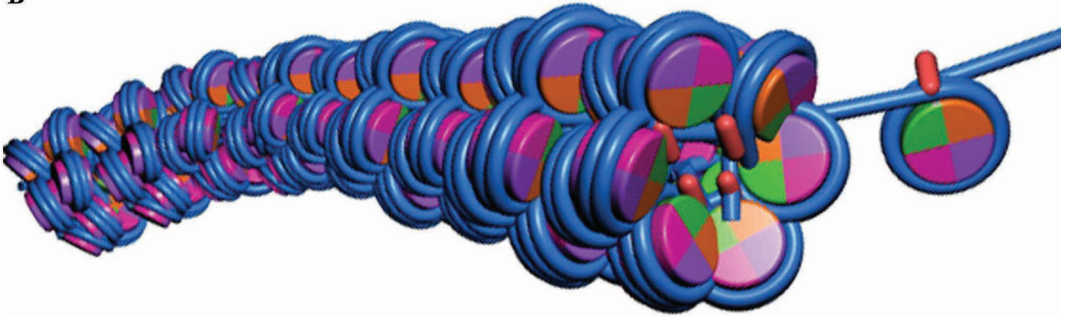
Solinoidlərin qıvrılması və bükülməsi nəticəsində DNT molekullarının qısaldılmasının növbəti mərhələsində iştirak edən **100-130 nm diametrli xromatin lifləri** əmələ gəlir.

İstər 30 nm, istərsə də 100-130 nm diametrli xromatin liflərinin tərkibində yerləşən DNT molekullarının adenin-timinlə (AT) zəngin olan (65%-dən çox) hissələri xromosom özəyi ilə birləşərək **ilgəklər** əmələ gətirirlər (şək. 5.13).

A



B



Şəkil 5.12. Solinoidin elektron-mikroskopik (A) və sxematik (B) şəkilləri. Elektronogram B.Alberts et al. Molecular Biology of the Cell, 2002, 4 ed. dərsliyindən götürülmüşdür.

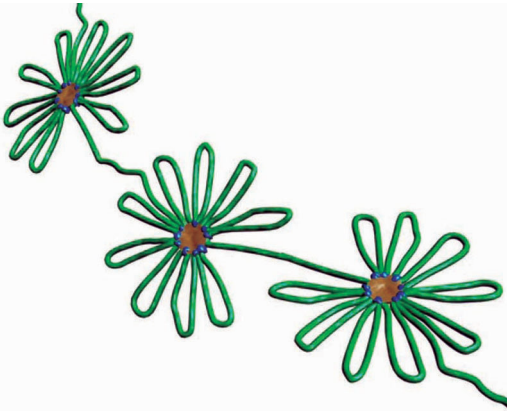
İstər interfaza, istərsə də metafaza xromosomlarının tərkibində 130-300 nm diametrlı xromatin lifləri də aşkar edilir. Bu diametrlı liflərin əmələ gəlməsi haqqında dəqiqləşdirilmiş məlumat yoxdur; ancaq təxmin olunur ki, nukleosomlardan solinoidlər əmələ gəldiyi kimi, solinoidlərdən də müxtəlif şəkilli qıvrılmalar nəticəsində yuxarıda qeyd olunan xromatin lifləri yaranır. Bəzi müəlliflər 100-130 nm diametrlı xromatin liflərini xromonema lifləri də adlandırırlar. Qeyd etmək lazımdır ki, "xromonema" və "xromomer" terminləri bir neçə il bundan əvvəl işlənilmiş və birincidən - xromosom daxilində olan lifləri, ikincidən isə - lif boyu təsadüf edilən cisimcikləri göstərmək üçün istifadə edilmişdir. İndi bu terminlər köhnəlmiş hesab olunur. Ancaq "xromomer" termini nəhəng xromosomların tünd

zonalarını göstərmək üçün indi də işlədilir.

Hüceyrələrin mitoz yolu ilə bölünməsi haqqda məlumatların əldə edildiyi vaxtdan cəmi üç il sonra C.Rabl (1885) xromosomların interfaza dövründə də nüvə daxilində özünə məxsus sahədə yerləşdiyi haqqda fikir irəli sürmüşdür. Artıq bu fikir ən müasir metodların, ələlxüsus xromosomların fəza quruluşunun tədqiqi zamanı üçölçülü fluorensensiyalı *in situ* hibridləşdirilmə metodunun köməkliyi ilə tam təsdiq olunmuşdur.

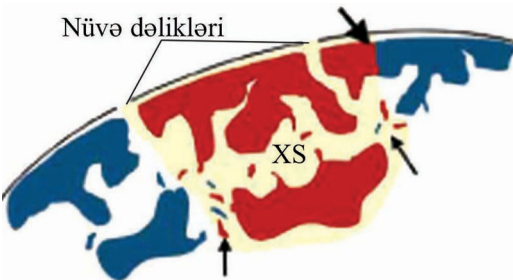
Xromosomlar yerləşdiyi nahiyələrdə nüvə örtüyü ilə çox yerlərdə əlaqə saxlamaqla yanaşı, onların sentromer və telomerləri bir-biri ilə müqayisədə nüvənin əks qütbləri tərəfə nüvə örtüyü ilə əlaqəli heteroxromatin əmələ gətirirlər.

Xromosomların nüvə daxilində to-



Şəkil 5.13. Xromosom ilgəklərinin sxematik şəkli.

poqrafik vəziyyəti quşlarda və məməlilərdə demək olar ki, 33 milyon il ərzində dəyişilməz qalmışdır. Xromosomların tərkibinə daxil olan genlərin yerləşmə ardıcılığında da qanunauyğunluğun olması dəqiqləşdirilmişdir. Müəyyən edilmişdir ki, orqanizmin fərdi inkişafı dövründə ilk vaxtlarda ekspressiya olunan genlər olan xromosomlar nüvənin mərkəzinə, digərləri ilə onun periferik hissəsinə yaxın yerləşirlər. İnterfaza nüvəsində xromosomların sentromer və telomer hissələri heteroxromatin şəklində hə-



Şəkil 5.13.1. Nişanlanmış xromosomların elektron-mikroskopik tədqiqi əsasında xromatinarası sahələrin (XS) topoqrafik vəziyyətinin sxematik şəkli. İzahı mətdə verilmişdir. Sxem A.E.Visser et al. J. Cell Sci., 2000, №113, p.2585-93 dərc olunmuş məqaləsindən götürülmüşdür.

mişə nüvə örtüyünün yaxınlığında bir-birinə əks qütblərdə yerləşir.

İnterfaza nüvəsinin daxilində həm də qonşu xromosomlar arasında **xromosomlararası sahələr** qalır. Xromosom daxili və xromosomarası sahələrdə genlərdən ilkin transkriptlərin sintezi, splayinq və prosesinq prosesləri, kiçik və böyük nukleoprotein hissəciklərinin formalaşması və s. həyata keçirilir.

Timidinin analoqu olan bromdioxiuridin (BrdU) ilə nişanlanmış xromosomların elektron-mikroskopik tədqiqinin nəticələrinə əsaslanan sxemdə (şək. 5.13.1) hər bir xromosomun (ortada yerləşən xromosom sarı rənglə göstərilib) iştirakı ilə formalaşmış xromatinin özünəməxsus sahədə yerləşdiyi aydın görünür. Qonşu xromosomlar arasında kiçik nahiyədə qarşılıqlı əlaqə olduğu halda (böyük oxla göstərilib), əksər nahiyələrdə həm qonşu xromosomlar arasında, həm də ayrı-ayrı xromosomların daxilində bir-biri ilə birləşən xromatinarası sahələr aydın görünür. Bu sahələrdə qonşu xromosomların kiçik ölçülü hissələri də (kiçik oxla göstərilib) yerləşirlər. Xromatinarası sahələr nüvənin periferik hissələrində nüvə dəliyi kanalı ilə birləşirlər.

Qeyd etmək lazımdır ki, müxtəlif diametrlə xromatin liflərinin, ilgəklərinin hesabına və hələ də tam məlum olmayan səbəblər üzündən interfaza xromosomlarının tərkibində yerləşən DNT molekullarının uzunluğu orta hesabla min dəfə qısaldır.

Metafaza xromosomunda bu rəqəm ən azı 10 min dəfəyə çatır. Buna

görə də interfaza nüvəsindəki xromatinin **kövşək**, metafaza xromosomunun tərkibində olan xromatin isə **kompakt xromatin** adlanır.

Kövşək xromatinə isə heteroxromatin və euxromatin şəklində rast gəlinir.

## HETEROXROMATİN

Heteroxromatin xromatinin qeyri-aktiv (transkripsiya olunmayan) kondensasiya olunmuş formasıdır. O, əsas boyaqlarla boyanmış preparatların işıq mikroskopu ilə müayinəsi zamanı nüvənin əsasən periferik hissəsində qeyri-müəyyən formaya malik tünd bazofil toplanma şəkilində görünür.

Elektron mikroskopunda heteroxromatin zarla örtülməmiş dənəciklərin və qıvrım halında olan nazik fibrillərin sıx toplanması şəkilində aşkar edilir. Heteroxromatinin əsas kütləsinin nüvə örtüyü ilə əlaqəli yerləşməsinə baxmayaraq, ona nukleoplazma daxilində də ayrı-ayrı toplanmalar şəkilində rast gəlinir. Nüvə örtüyü ilə əlaqəli olan nüvə dəliyi "kanalı" səviyyəsində heteroxromatinə təsadüf edilmir (şək. 5.2 A, B).

İnterfaza nüvəsinin tərkibində iki növ heteroxromatin ayırd edilir. Bunlardan biri konstitutiv, ikincisi isə fakültativ heteroxromatindir. **Konstitutiv (daimi) heteroxromatinin** tərkibində yerləşən DNT molekulları heç zaman və heç bir hüceyrə formasında transkripsiya olunmurlar. Bunlara misal olaraq, xromosomların sentromerlərinin və telomerlərinin iştirakı ilə meydana çıxan heteroxromatinləri

göstərmək olar. Konstitutiv heteroxromatinlərin quruluş xüsusiyyəti ondan ibarətdir ki, onların təşkilində iştirak edən DNT molekulu 100-1000 dəfələrlə müəyyən ardıcılığa malik azot əsaslarının təkrar olunması nəticəsində formalaşır. Məsələn, insan xromosomu telomerlərinin tərkibində yerləşən DNT zəncirlərinin birində təkrar olunan TTAGGG azot əsasları yerləşirlər.

Konstitutivdən fərqli olaraq, **fakültativ heteroxromatinin** təşkilində iştirak edən DNT molekulları bir qrup hüceyrə tipində transkripsiya olunduqları (yəni euxromatinə çevrildiyi) halda, ikinci qrup hüceyrələrdə transkripsiya olunmurlar, yəni öz heteroxromatinlərini saxlayırlar.

Fakültativ heteroxromatinə misal olaraq, məməlilərdə təsadüf edilən *Barr cisimciyini və ya cinsi xromatini (qonosom)* göstərmək olar. Məlumdur ki, qadın cinsinin somatik hüceyrələrində iki X cinsi xromosomu mövcuddur. Kişi cinsində ancaq bir ədəd X cinsi xromosomunun olmasına baxmayaraq, hər iki cinsdə X cinsi xromosomunun iştirakı ilə sintez olunan zülalların miqdarı eynidir. Bu, qadınlarda olan X cinsi xromosomlarından birinin (seçim təsadüfidir) hələ embrion uşaqlığın divarına implantasiya olunmamışdan əvvəl kondensasiya olunaraq fakültativ heteroxromatinə çevrildiyini göstərir. Bu prosesi ətraflı tədqiq edən Meri Layonun şərəfinə qadınlarda X xromosomunun birinin qeyri-aktiv forma almasına **layonizasiya** deyilir.

## EUXROMATİN

Euxromatin xromatinin aktiv forması olub, genetik informasiyanı özündə saxlayan DNT molekulunun transkripsiyası nəticəsində müxtəlif RNT molekulalarının sintez olunduğu yerdir. Işıq mikroskopunda heteroxromatinlə müqayisədə zəif rənglənməmiş homogen struktur kimi görünür. Elektron mikroskopunda euxromatin heteroxromatinlə müqayisədə bir-birindən aralı (kondensasiya olunmamış) sapşəkilli fibril ilgəklərindən təşkil olunmuş, sərhədsiz olaraq bir-birinə keçən elektron-açıq sahələr kimi görünür (şək. 5.2 A, B).

Son məlumatlara görə, euxromatinin əsas kütləsi (təxminən 90%-i) 30 mkm diametrə malik olan solinoidlərdən təşkil olunmuşdur. Həm də euxromatinin göstərilən hissələri transkripsiyaya məruz qalmayan hissələrdir. Euxromatinin yerdə qalan 10%-i isə DNT molekulu vasitəsilə bir-biri ilə birləşmiş nukleosomlardan (diametri 10 mkm) təşkil olunaraq transkripsiya prosesində iştirak etmək üçün hazır vəziyyətdə olur.

## NÜVƏCİK

Nüvəciklər hüceyrələrin ancaq interfaza dövründə nüvə daxilində kompakt yerləşən zarsız strukturlardır. Mitoz zamanı kondensasiya olunduqları üçün ayrıca struktur şəkilində görünmürlər. Tərkibində çoxlu miqdarda ribosomal RNT (rRNT) olduğundan hematoksinlə-eozinlə rəngləndikdə nüvəciklər tünd sferik ba-

zofil toplanmış kimi aşkar edilirlər. Adətən, hər nüvənin tərkibində iki və ya üç nüvəciyə təsadüf edilir.

Hüceyrənin aktivlik dərəcəsi ilə nüvəciklərin ölçüləri və onların rənglənmə intensivliyi arasında sıx əlaqə mövcuddur. Belə ki, çoxlu miqdarda zülal sintez olunan hüceyrələrdə (embrional, bədxassəli şiş, vəzi epiteli və s.) nüvəciklər tünd rənglənməklə yanaşı, 1 mkm-dən böyük ölçülü olduğu halda, zülal sintezi zəif olan hüceyrələrdə (saya əzələ, kişi cinsi hüceyrələrində) onların ölçüləri 1 mkm-ə qədər olur. Bəzən, çoxlu zülal sintez edən hüceyrə nüvələrinin həminin 25%-i nüvəciklərin payına düşür.

Işıq mikroskopu vasitəsilə aparılan tədqiqatlarda nüvəcik sıx yerləşmiş sap kəmərlərini xatırlatdığından *nukleolonema* (nüvəcik sapı) da adlanır.

Elektron-mikroskopik olaraq nüvəciklərin tərkibində lifli mərkəz, sıx lifli və dənəli hissələr ayırd edilir (şək. 5.2 A və 5.14).

**Lifli mərkəz** - açıq rəngli (nüvənin euxromatini kimi) dairəvi quruluşa malik olub, tərkibində rRNT-nin transkripsiyası üçün lazım olan DNT-nin hissələri yerləşir.

Eukariot hüceyrələrdəki ribosomların tərkibində 5S, 5,8S, 18S, 28S rRNT-lərə rast gəlinir. Onlardan 5,8S, 18S, 28S rRNT-lərin genləri nüvəciklərin lifli mərkəzində, 5S rRNT-nin geni isə nüvəciklərdən kənardə yerləşir. Belə ki, insan xromosomlarından beşinin (13, 14, 15, 21, 22) tərkibində 5,8S, 18S, 28S rRNT-





**Şəki 5.14.** Nüvəciyin elektron-mikroskopik şəkli. Nüvəciyin lifli mərkəzi, sıx lifli və dənəli hissələri aydın görünür. Şəkil D.W. Fawcett-ə məxsusdur (The Cell Philadelphia; WB.Saunders, 1981, fig.134).

lərin genləri olan hissələr birləşərək nüvəciyin lifli mərkəzini əmələ gətirirlər. Nüvəciyin bu hissəsi bölünmə nəticəsində əmələ gələn qız hüceyrələrdə birinci olaraq formalaşdığına görə, **nüvəcik təşkilatçısı** da adlanır. 5S rRNT-nin geni isə ayrılıqda birinci xromosomun tərkibində yerləşir (şək. 5.14).

**Nüvəciyin sıx lifli hissəsi** - lifli mərkəzin ətrafında yerləşərək rRNT genlərinin birincili transkriptlərinin sıx toplanması nəticəsində yaranır. Lifli mərkəzin periferik hissəsindəki DNT molekullarından polimeraza-I vasitəsilə birincili olaraq 45S pre-rRNT transkripti hazırlanır.

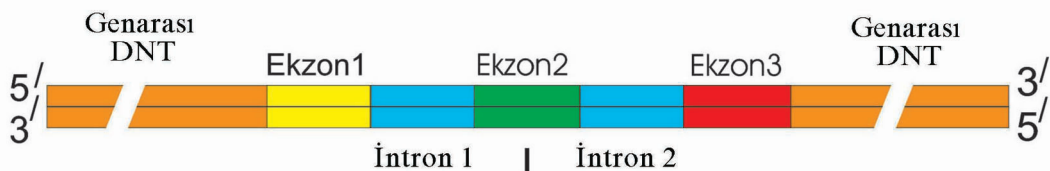
Sonunculardan isə bir sıra bölünmələrdən sonra sərbəst 5,8S, 18S, 28S rRNT-ləri əmələ gəlirlər. Yadda saxlamaq lazımdır ki, 5S

rRNT I xromosomun DNT molekulundan polimeraza-III vasitəsilə transkripsiya olunur.

Nüvəciyin **dənəli hissəsi** diametri 15-20 nm olan rRNT-lərin ribosomal zülallarla birləşməsi nəticəsində yaranan proribosomal subvahidlərdən təşkil olunmuşdur (şək. 5.14). Göstərilən subvahidlər öz növbəsində nüvə dəliklərini keçərək sitozola daxil olur və ribosomların formalaşmasında iştirak edirlər.

## GENLƏR VƏ ONLARIN EKSPRESSİYASI

DNT molekullarının tərkibində bioloji informasiyanın nəsildən-nəslə ötürülməsində iştirak edən irsiyyət vahidləri - **genlər** yerləşirlər. Hər bir genin müəyyən xromosomda və ya mitoxondridə olan DNT molekullarında özünəməxsus yeri vardır. Məlumdur ki, genetik informasiya DNT molekullarından komplementar əlaqələr vasitəsilə ribonuklein turşusu (RNT) zəncirinə köçürüldükdən sonra (*bax sonraya*) reallaşmağa başlayır. Bəzən genlərin fəaliyyətini ancaq müəyyən bir funksiyanın yerinə yetirilməsi üçün ixtisaslaşmış zülalların sintezi ilə bağlayırlar. Bununla birlikdə, nəzərdən qaçıрмаq olmaz ki, zülal sintezində amin turşularının ardıcılığını əks etdirən (*bax səh. 193*) kodları (*kodlaşmış RNT*) daşıyan məlumat RNT-si (mRNT) nüvədə sintez olunan RNT-lərin cəmi 4-5%-ni təşkil edir. Yerdə qalanları isə kodlaşmamış (*bax səh. 194-195*) RNT-lərin [ribosomal (rRNT), nəqliyyat



**Şəkil 5.15.** DNT molekulaları tərkibində kodlaşan (ekzonlar) və kodlaşmayan (genarası nukleotid ardıcılıqları və intronlar) hissələrin topoqrafik vəziyyətinin sxematik şəkli.

(nRNT), kiçik nüvəcik (knüRNT), kiçik sitoplazmatik (ksRNT), ən kiçik mikro (mRNT) və s.] payına düşür. Beləliklə, molekulyar termin kimi gen dedikdə - DNT molekulalarının tərkibində yuxarıda adları çəkilən RNT molekulalarından birinin sintezi üçün lazım olan nukleotid ardıcılığının yerləşdiyi yer nəzərdə tutulur.

DNT molekulaları tərkibində RNT molekulalarının sintezi üçün lazım olan nukleotid ardıcılıqları ayrılıqda cəm halında yox, səpələnmiş şəkildə yerləşirlər. Yəni, hər hansı bir RNT-nin tərkibində olan nukleotid ardıcılıqlarını müəyyən edən hissələr (**ekzonlar**) həmin RNT-nin sintezində iştirak etməyən nukleotid ardıcılıqları (**intronlar**) ilə qarışıq şəkildə yerləşirlər. İntronlarla yanaşı (gendaxili) DNT molekulalarının tərkibində genlərarası nukleotid ardıcılıqları da mövcuddur (şək. 5.15).

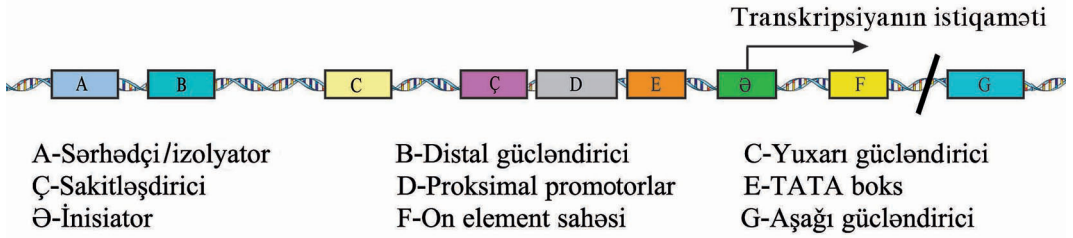
Zülalların sintezinin başlanğıcı və sonu, onların tərkibində olan amin turşularının ardıcılığı DNT molekulalarında üç qonşu nukleotid tripleti şəklində kodlaşdırılmışdır. Bu tripletin hər biri **kodon** adlanır.

Dörd ədəd nukleotiddən 64 kodon formalaşa bilər. Zülal sintezində iştirak edən amin turşularının cəmi 20

ədəd olduğundan, onların əksəriyyətinin polipeptid zəncirlərindəki yerləri bir neçə kodon vasitəsilə müəyyənləşdirilir. Belə ki, 20 amin turşusundan ancaq ikisi - metionin (AUG) və triptofan (UGG) bir kodon vasitəsilə kodlaşdığı halda, yerdə qalanlarında bu rəqəm 2 ilə 6 arasında tərəddüd edir.

DNT molekulalarının tərkibində yerləşən gen və ya genlərin daşıdıqları informasiyaların fenotip şəklində zahirə çıxarılma prosesi **genlərin ekspressiyası** adlanır. Mürəkkəb gedişə malik olan bu proses bir neçə mərhələdə həyata keçirilir. İlkin olaraq, ekspressiyası vacib olan genlərin yerləşdiyi yerlərdə DNT molekulalarının **transkripsiyası** (surətinin çıxarılması) həyata keçirilir. Müxtəlif qrup genlərin transkripsiya olunma mexanizmlərində fərqlərin olduğunu nəzərə alaraq indi ancaq zülal sintezində iştirak edən genlərin transkripsiyasına aid məlumatlar veriləcəkdir.

Hüceyrələrin normal fəaliyyəti üçün mühüm şərtlərdən biri - onların genomu tərkibində yerləşən minlərlə genin transkripsiyasının dəqiq tənzim olunmasıdır. Hər bir genin özünəməxsus transkripsiya proqramına malik olduğunu nəzərə alsaq, bu pro-



**Şəkil 5.16.** Genlərin ekspresiyası zamanı transkripsiya prosesinin başlanması və tənzimində iştirak edən faktorların əlaqə yaratdıqları nukleotid ardıcılıqlarının yerləşdiyi yerlərin (sahələrin) sxematik şəkli.

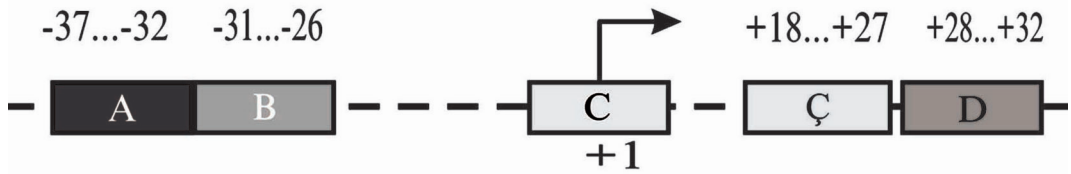
seslərə nəzarəti həyata keçirmək üçün bir tərəfdən genlərin aktivliyini tənzim edəcək lazımi təlimatların (instruksiyaların), ikinci tərəfdən isə bu təlimatları həyata keçirən faktorların olması vacibdir. Bu baxımdan maraqlısı odur ki, genlərin özləri kimi, onların transkripsiya olunma proqramları haqqındakı məlumatlar da DNT molekulları tərkibində nukleotid ardıcılıqları şəklində kodlaşdırılmışdır. **Sis-təsirli elementlər** adlandırılan belə nukleotid ardıcılıqlarına bazal (əsas) promotorlar, proksimal promotor gücləndiricilər (*enhancers*), sakitləşdiricilər (*silencers*) və sərhədçi-izolyator elementlər (*insulators*) aiddirlər (şək. 5.16).

Genlərin transkripsiyasının başlanmasında iştirak edən **əsas (bazal) promotorlara** aid olan elementlər transkripsiyanın başlanğıc nöqtəsindən (adətən, +1 ilə işarə edilir) -40-dan +40-a qədər olan nukleotid ardıcılıqlarında yerləşirlər. Əsas promotorlara aid olan elementlər 5.17-ci şəkildə göstərilmişdir. Şəkildən görüldüyü kimi, transkripsiyasının start nöqtəsi nahiyəsində inisiator, ondan proksimal tərəfə TATA boks və TFIIB (*bax səh. 190*) tanıyan element (BTE), distal tərəfdə isə aşağı

promotor element (APE) yerləşir. Ən son məlumatlara görə (C.V.Lim et al, 2004), özək promotorun tərkibində +18-dən +27-ə qədər 10 ardıcıl nukleotidi özündə birləşdirən yeni promotor elementin olduğu aşkar edilmiş və OES (on element sahəsi) adlandırılmışdır (*MTE - motit ten element*).

Promotorun tərkibinə daxil edilmiş elementlərin hamısı bütün genlərin tərkibində rast gəlinmir. Əvvəllər bütün genlərdə olduğu güman edilən TATA boks tədqiq olunmuş 1031 insan əsas promotorunun cəmi 32%-də aşkar edilmişdir (Suzuki və b.). Diqqəti cəlb edən faktorlardan biri də odur ki, mutasiya nəticəsində aktivliyini itirmiş TATA boks və APE nukleotid ardıcılıqları OES elementi vasitəsilə kompensasiya oluna bilərlər. TATA boks və APE ilə əlaqə saxlayan xüsusi aktivator və repressor faktorların olduğu aşkar edilmişdir. Əsas (bazal) promotor elementlər genlərin ekspresiyasının yalnız başlanmasında yox, həmçinin tənzimində də fəal iştirak edirlər.

**Proksimal promotor sahələr** adətən +1 start nöqtəsindən -40-cı və -250-ci nukleotidlər arasında yerləşirlər (şək. 5.16 D). Bu sahələrdə nukle-



A-TFIIIB tanıyan element (BTE)  
 B-TATA boks  
 C-İnisiyator (Təşəbbüsçü)

Ç-On element sahəsi (OES)  
 D-Aşağı promotor element (APE)

**Şəkil 5.17.** Əsas (bazal) promotorlara aid olan elementlərin sxematik şəkli. İzahı mətnə verilmişdir.

otid ardıcılıqları əsasında DNT ilə birləşən faktorla əlaqə yarada bilən çoxlu sayda yerlər olur. Bu yerlər aktivator və repressor aktivliyinə malik olan faktorlarla birləşməklə yanaşı, start nöqtəsindən uzaqda yerləşən gücləndiricilərlə əsas promotor elementləri arasında əlaqələrin yaranmasında vasitəçi rolunu oynaya bilirlər.

**Gücləndiricilər** (*inhanserlər*) və **sakitləşdiricilər** (*saylanserlər*) start nöqtəsindən on minlərlə nukleotid cütlüyü aralı, özü də tənzimləyici nukleotid ardıcılıqlarının yerləşdiyi yerin 5' və 3' ucu tərəfdə və ya intronların daxilində yerləşə bilirlər (şəkil 5.16 B, C, Ç, G). Gücləndiricilər və sakitləşdiricilər xüsusi transkripsiya faktorları ilə əlaqə yaradaraq, müvafiq olaraq genlərin ekspressiyasını dayandırma və aktivləşdirmə (sintez olunan mRNT-nin sayının artması) qabiliyyətinə malikdirlər. Adətən, ayrı-ayrı gücləndiricilər yalnız müəyyən toxuma və hüceyrə qruplarında genlərin ekspressiyasında iştirak edirlər.

**Sərhədçi-izolyatorlar** (*insulyator-*

*lar*) bir genlə əlaqəsi olan gücləndiricilərin qonşu genlərə təsir etmələrinə imkan verirlər (şəkil 5.16 A).

Euxromatinin tərkibində yerləşən genlərin ekspressiyasında iştirak edən zülallar üç qrupa bölünürlər:

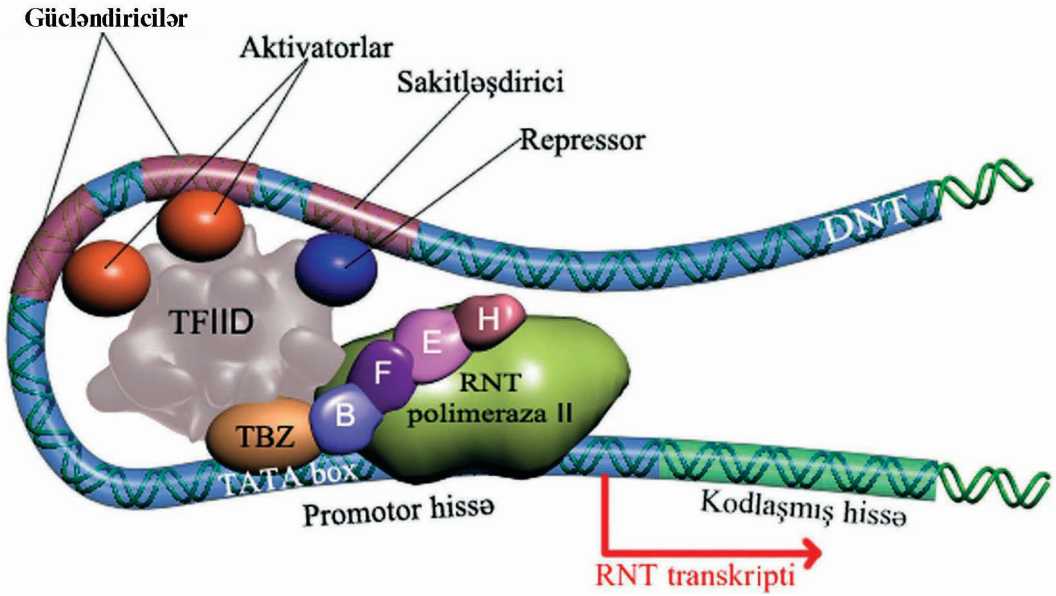
1. transkripsiya aparatının DNT molekulu boyu hərəkətinə şərait yaradan, yəni xromatinin modifikasiya və rekonstruksiyasında (remodulyasiya) iştirak edən zülallar;

2. DNT molekulları tərkibində olan xüsusi nukleotid ardıcılıqları ilə əlaqə yaradıb, seçici olaraq müəyyən genlərin transkripsiyasını sürətləndirən (**aktivatorlar**) və dayandıran (**repressorlar**) zülallar;

3. DNT molekullarının promotor hissələri ilə əlaqə yaradaraq RNT molekullarının sintezini təmin edən, transkripsiyayı başlayan kompleksin təşkilində iştirak edən zülallar.

Euxromatinin təşkilində iştirak edən xromatosomlarda (*bax səh. 182*) DNT molekulları ilə histonların sıx əlaqədə olması genlərin transkripsiya olunmasına imkan vermir. Transkripsiyanın baş verməsi üçün xromatinin tərkibində, əsasən aşağıda göstərilən dəyişikliklər baş verir:

- transkripsiyanın başlanmasında xromatinin **ATFaza-asılı remodulyasiya faktoru** xüsusi rol oynayır. ATF-in parçalanması nəticəsində meydana



**Şəkil 5.18.** mRNT-nin sintezində iştirak edən ümumi transkripsiya faktorunun, RNT polimeraza II fermentinin, aktivator və repressor zülallarının DNT molekulu və bir-biriləri ilə yaratdıqları əlaqələrin sxematik şəkli.

çıxan enerji hesabına xromatosomların histon özəyinin DNT molekulu boyu sürüşməsi nəticəsində qonşu xromatosomlar arasında məsafə artır. Bu isə ekspressiya olunan nahiyəyə transkripsiya faktorlarının birləşməsinə imkan yaradır;

- xromatosomların özəyini təşkil edən **histonların asetilləşməsi** (asetiltransferaza fermenti vasitəsilə) birincilərin müsbət yükünü azaltdığı üçün onların DNT molekulları ilə əlaqələri zəifləyir. Histon deasetilaza fermentinin təsirindən isə göstərilənlərin əksi baş verir. Transkripsiya aktivatorları histon asetiltransferaza, transkripsiya repressorları isə histon deasetilaza fermentləri ilə birləşdikdən sonra müvafiq təsirlər göstərilir;

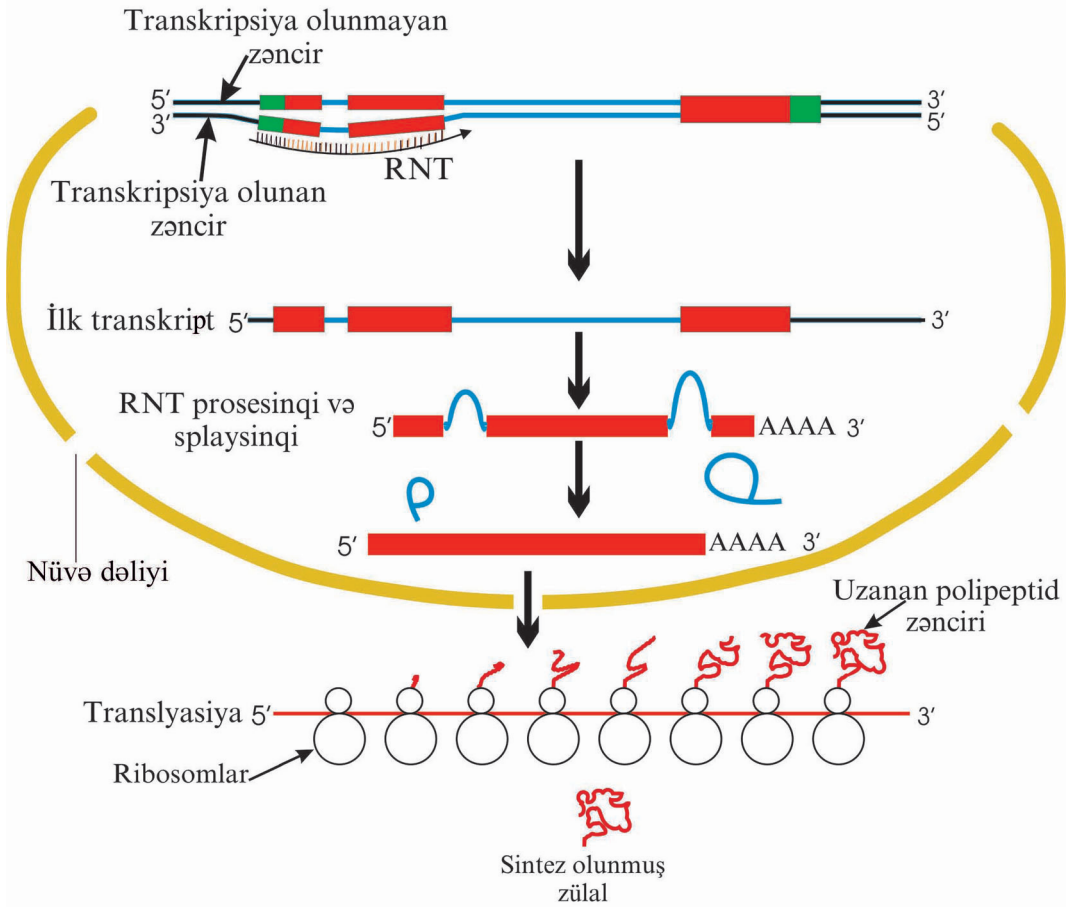
- zülal sintezində iştirak edən genlərin yerləşdiyi yerlərdə çoxlu miqdarda CpG dinukleotidlərinə rast gəlinir (*bax səh. 197*). Müəyyən edilmişdir ki, genlərin promotor hissələrinin yaxınlığında CpG dinukleotidinin tərkibində olan sitozinə metil qrupunun əlavə olunması (**metilləşmə**) transkripsiyanın baş verməsinə imkan vermir. Buna səbəb - metilləşmiş DNT molekuluna xüsusi zülalın (MeCP2) birləşməsidir. Marahılısı odur ki, MeCP2 zülalı histon deasetilaza fermenti ilə birlikdə fəaliyyət göstərir.

Sonuncu üçüncü qrupa transkripsiyanı başlayan kompleksin tərkibinə aid olan RNT-polimeraza-II fermenti

ti və 60-dan 70-ə qədər polipeptiddən təşkil olunmuş və öz ölçülərinə görə ribosomları xatırladan zülal kompleksləri daxildirlər. Göstərilən zülalları genomun tərkibində olan əksər genlərin ekspressiya olunmasında iştirak etdiklərinə görə **ümumi transkripsiya faktorları** adlandırılır.

mRNT-nin sintezində iştirak edən ümumi transkripsiya faktorlarına TFIIA, TFIIIB, TFIID, TFIIF, TFIIE və TFIIH daxildirlər. Göstərilən faktorlar içərisində ən böyük ölçüyə malik olanı **TFIID faktorudur**. Bu faktorun promotor sahədə yerləşən **TATA boksu ilə birləşən zülalı (TBZ)** və **TBZ tanıyan hissələri** vardır (şək. 5.18).

İkinci qrup tənzimləyici zülalların istər aktivatorları, istərsə də repressorları müxtəlif hüceyrə tiplərinin və ya toxumaların inkişafının lazımı



**Şəkil 5.19.** mRNT-nin formalaşma mərhələləri və zülal sintezinin sxematik şəkl.

Transkripsiya olunan zəncirdən komplementar əsaslar üzrə sintez olunmuş pre-mRNT-nin (ilk transkript) "başlıq" və "quyruq" hissələri formalaşdıqdan sonra splayseosomların iştirakı ilə intronlar kəmənd ilgəyi (göy rəngdə) şəklinə salınaraq ekzonlardan ayrılırlar. Qonşu ekzonlar bir-biriləri ilə birləşdirildikdən sonra (splayinq) zülal sintezi üçün hazır olan mRNT nüvə dəliyindən sitoplazmaya keçirilir. Şəkilin aşağı hissəsində ribosomların mRNT boyu hərəkət istiqaməti göstərilmişdir.

anında fəaliyyəti vacib olan müəyyən genlərin ekspressiyasında iştirak etdikləri üçün bu zülallara **xüsusi transkripsiya faktorları** deyilir (şək. 5.18).

Transkripsiya faktorları (TF) onlarla birlikdə fəaliyyət göstərən polimeraza fermentlərinin növündən (I, II, III) asılı olaraq TFI, TFII və TFIII kimi işarə olunurlar.

Xromatinin tərkibində yuxarıda

təsvir olunan dəyişiklik baş verdikdən sonra transkripsiyanı başlayan kompleks DNT molekullarının promotor hissəsinin müvafiq yerləri ilə əlaqə yaradır (şək. 5.18). Bundan sonra helikaza aktivliyinə malik TFIIH faktorunun iştirakı ilə ATF-in parçalanması nəticəsində meydana çıxan enerji hesabına DNT molekullarının spiralları açılmağa başlayır.

DNT molekulunun matrisa rolunu oynayan (şək. 5.19) 3'-5' istiqamətli zənciri (transkripsiya olunan zəncir) boyu polimeraza-II fermentinin iştirakı ilə komplementar əsaslar üzrə RNT molekulaları sintez olunurlar.

Sintez olunmuş RNT molekulaları hələ zülal sintezi üçün hazır olmadıqları üçün *ilk transkript və ya pre-mRNT* adlandırılırlar. Nüvədə pre-mRNT-nin sintezi ilə paralel olaraq onun kimyəvi emalı (**prosesinqi**) başlayır. Belə ki, tərkibində cəmi 20-25 nukleotid olduğu dövrdən mRNT-nin başlanğıc ucuna (5') QTF birləşdirildikdən sonra quanozinin 7-ci vəziyyətinə və birinci iki ribozalara metil qrupları əlavə olunurlar. Beləliklə də pre-mRNT 5' ucunda 7 metil quanozin "başlığı" (*ing.: capping*) formalaşır. Bu başlıq mRNT-nin sabitliyini artırır və zülal sintezi zamanı onun ribosomlarla sıx əlaqə yaratmasına imkan yaradır.

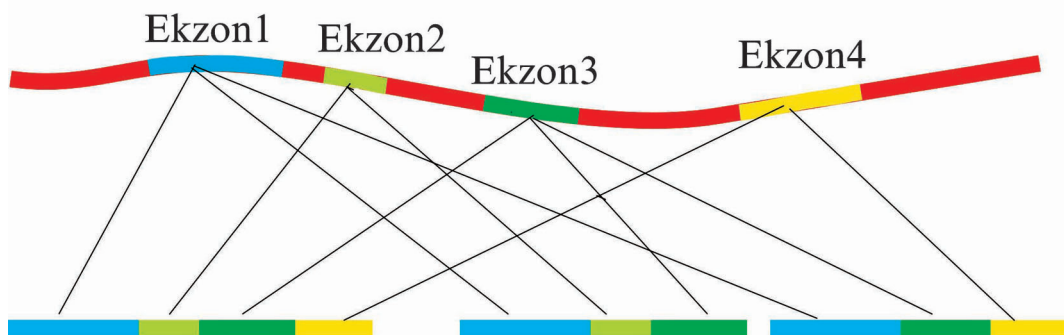
pre-mRNT-nin sintezi başa çatdıqdan sonra onun 3' ucunda AAUAAA nukleotid ardıcılıqlarının yerləşdiyi yerə qədər olan nukleotid ardıcılıqları endonukleaza fermentinin təsirindən pre-mRNT zəncirindən kənarlaşdırılırlar. Bundan sonra onun 3' ucunda Poli-A polimeraza fermentinin iştirakı ilə 200-ə qədər adenin nukleotidi əlavə olunaraq mRNT-nin quyruq hissəsi formalaşır. Bu proses **poliadenilyasiya** adlanır (şək. 5.19).

Bu üsulla formalaşan quyruq hissələr mRNT-nin sabitliyinin qorunmasında, onların sitoplazmaya daxil olmasında, translyasiyanın (zülal sinte-

zi) başlanmasında və s. iştirak edirlər. Maraqlıdır ki, mayalanmamış yumurta hüceyrədə olan mRNT-nin əksəriyyətinin quyruq hissəsində cəmi 30-40 adenin olduğundan onlar zülal sintezində iştirak edə bilmirlər. Ancaq mayalanma baş verən kimi həmin mRNT-nin quyruq hissələrinə adenin nukleotidləri əlavə olunduğu üçün onlar aktivləşərək mayalanmanın ilk dövrləri üçün lazım olan zülalların sintezini təmin edirlər.

Şəkil 5.19-dan göründüyü kimi, 5' başlığı və 3' quyruq hissəsi formalaşmış pre-mRNT-nin tərkibində zülal sintezində iştirak etməyən intron (göy rəngdə) hissələri qalmaqda davam edir. Göstərilən intronlar mRNT-nin tərkibindən **splaysinq** prosesi vasitəsilə kənarlaşdırılırlar. Bu proses interfaza nüvəsinin xromosom daxili və xromosoması sahələrində yerləşən xüsusi splayseosomlar vasitəsilə həyata keçirilir. **Splayseosomlar** ölçülərinə görə ribosomlar boyda olan kiçik nüvə nukleoprotein hissəciklərindən (knNPH) təşkil olunmuşlar. Onların tərkibində knRNT-ləri (U1, U2, U4, U5 və U6) və 10-dan 20-yə qədər zülallar vardır. Yerləşdiyi yerdən asılı olmayaraq intronların başlanğıc hissəsində (5' ucunda) GU, sonuna yaxın A, sonunda isə AG nukleotidləri yerləşirlər.

Splayseosomların iştirakı ilə əvvəlcə intronların 5' ucu kəsilir və onların tərkibində olan GU nukleotidləri intronun sonuna yaxın yerləşən A nukleotidi ilə birləşdirilir. Bundan sonra intronların 3' ucları kəsilərək növbəti



**Şəkil 5.20.** Alternativ splyasinq zamanı müxtəlif ekzon qruplarının formalaşmasının sxematik şəkli. Ekzon 1-in tərkibində zülal sintezi üçün sis-təsirli promotor elementlər (*bax səh. 189*) yerləşdiyi üçün, o bütün formalaşan ekzon qruplarının tərkibinə daxil olur.

ekzondan aralandırılırlar. Beləliklə də atları tutmaq üçün kəmənd ilgəyinə (*ing.: lariat*) bənzəyən (şək. 5.19) intronlar pre-mRNT zəncirlərindən kənarlaşdırıldıqdan sonra ekzonların ucları bir-biri ilə birləşdirilir və zülal sintezində iştirak etmək üçün hazır olan mRNT formalaşır.

Splayseosomların köməkliyi ilə pre-mRNT-dən ayrılmış ekzonlar bir-biri ilə müxtəlif ardıcılıqlarla birləşə bildikləri üçün (şək. 5.20) bir genin tərkibinə daxil olan ekzondan bir neçə mRNT (o cümlədən, bir neçə zülal molekulu) sintez oluna bilər. Bu proses **alternativ splyasinq** adlanır və toxuma-spesifik (troponin T, tropomiozin, kalsitonin və neyropeptidlərin çoxu) və transkripsiya faktorlarının tərkibinə daxil olan zülalların sintezində iştirak edən RNT-lərin formalaşmasında mühüm rol oynayır.

### RNT-lər

Orqanizmdə sintez olunan biopolimerlər içərisində ribonuklein turşuları (RNT-lər) mühüm yer tutur. Hər bir hüceyrədə hasil olunan RNT mo-

lekullarının ümumi miqdarı DNT molekullarından azı iki dəfə çox olur. RNT molekulları kimyəvi tərkibcə DNT molekullarına oxşar olsalar da, onların tərkiblərində dezoksiribozanın əvəzinə riboza monosaxaridi, timinin (T) əvəzinə isə urasil (U) azot əsası yerləşir. RNT-nin DNT-dən ən mühüm fərqi onun iki deyil, ancaq bir polinukleotid zəncirindən təşkil olunmasıdır. Bu xüsusiyyət DNT tərkibində olan genetik informasiyanın komplementar əsaslar üzrə sürətinin (RNT molekulu şəklində) çıxarılmasına şərait yaradır.

Genlərin ekspressiyasının başlanğıcı sayılan bu proses, əvvəllər qeyd olunduğu kimi, transkripsiya (sürətin çıxarılması), əldə olunan məhsulların (RNT-lərin) ümumi cəmi isə **transkriptom** adlanır.

Adətən, transkriptomun tərkibinə ancaq mRNT, nRNT və rRNT-lərini (28S, 18S, 5,8S, 5S) aid edirlər. Lakin son illərdə aparılan intensiv tədqiqatların nəticəsində kiçik nüvəcik RNT-ləri (knRNT), kiçik nüvə RNT-ləri (knRNT), kiçik sitoplazmatik RNT-



lər (ksRNT), mikro RNT-lər (miRNT), kiçik maneə RNT-ləri (kmRNT), mRNT-bənzər RNT-lər (mbRNT) və s. aşkar edilmişdir. Qeyd etmək lazımdır ki, göstərilən qrup RNT-lərin və onların zülallarla birləşərək əmələ gətirdikləri ribonukleoprotein hissəciklərinin kəşfi genetik informasiyanın saxlanması və ekspresiyası (reallaşması) üçün əvvəllər müəyyən edilmiş mexanizmlərə yenedən baxılması zərurətini yaratmışdır. Belə ki, qəbul olunmuş sxemə görə (**DNT-mRNT-zülal**) DNT-nin transkripsiyası nəticəsində məlumat RNT-nin meydana çıxması mütləq zülal sintezi ilə nəticələnə bilər. Ancaq son tədqiqatlar göstərir ki, mRNT-ləri komplementar əsasla ksRNT, miRNT, kmRNT və s. birləşdikdə artıq onlar zülal sintez etmək qabiliyyətini itirirlər. Bununla da zülal sintezində göstərilən RNT-lər tənzimləyici rol oynayırlar. Bu haqda ətraflı məlumatla ədəbiyyat siyahısında verilmiş icmallardan tanış olmaq olar (I.Bantounas et al, 2004; DP.Bartel, 2004; K.Numata et al, 2003; M.Szymanski, J.Baraczewski, 2003).

Eukariot hüceyrələrin nuklear genomundan müxtəlif növ RNT genlərinin transkripsiyasında iştirak edən RNT polimeraza fermentlərinin növləri 5.1-ci cədvəldə göstərilmişdir.

Qeyd etmək lazımdır ki, 5S rRNT və digər kiçik RNT-lərin sintezində iştirak edən polimeraza-III (Pol-III) fermenti DNT molekulları ilə birləşdikdə Pol-I və Pol-II-dən fərqli olaraq (şək. 5.18) transkripsiya faktorları öndə yox, arxada yerləşirlər.

**Cədvəl 5.1.** RNT-lərin və RNT polimerazaların növləri.

Sintez olunan RNT-lər	RNT polimerazaların növləri
mRNT	II
nRNT	III
rRNT:5,8S, 18S, 28S	I
rRNT: 5S	III
knRNT, knüRNT, ksRNT, miRNT, kmRNT, mbRNT	II və III

Nüvədə və mitoxondridə yerləşən DNT molekullarının transkripsiya olunma mexanizmlərində fərqlər mövcuddur. Əgər mitoxondrial DNT molekullarının transkripsiyası, bakteriyalarda olduğu kimi, ancaq polimeraza fermentləri vasitəsilə həyata keçirilsə, nuklear DNT-lərin transkripsiyasında RNT polimerazalarla yanaşı, transkripsiya faktorları da iştirak edirlər (*bax səh. 201*).

## GENOM

Hər hansı cinsi hüceyrədə (qametdə), fərddə, populyasiyada və ya növdə bütöv genetik informasiyanı özündə daşıyan DNT molekullarının tərkibində yerləşən nukleotid ardıcılığının cəmi **genom** adlanır. Bütün çoxhüceyrəli orqanizmlərdə olduğu kimi, insan genomu da DNT molekullarının yerləşdiyi yerə uyğun olaraq, iki hissədən ibarətdir: nüvə genomu və mitoxondrial genom. Mitoxondrial DNT tərkibində olan nukleotidlərin və genlərin sayının az olduğunu nəzərə alaraq (*bax səh. 201*), "nüvə genomu" və "insan genomu" terminləri sinonim kimi işlədilir. İnsan genomu-

na xromosomların haploid sayında, daha dəqiqi 22 ədəd somatik və 2 ədəd cinsi xromosomlarda (cəmi 24 ədəd) olan DNT molekullarında yerləşən nukleotidlərin ümumi sayı aiddir.

XX əsrin sonu - XXI əsrin başlanğıcında bioloji elmlər sahəsində əldə olunmuş elmi nailiyyətlər içərisində birinci yeri "İnsan genomu" proqramının başa çatdırılması tutur. Bu proqram öz bəşəri əhəmiyyətinə görə "İnsanın aya uçuşu" proqramına bərabər tutulur.

"İnsan genomu" proqramı ABŞ-ın Milli Sağlamlıq İnstitutunun nəzdində yaradılmış və əsasən 1990-cı ildən fəaliyyətə başlamışdır. Proqramın əsas məqsədi 24 DNT molekulunun tərkibinə daxil olan nukleotid ardıcılığının və genlərin yerləşdiyi yerlərin müəyyən edilməsi olmuşdur.

"İnsan genomu" proqramının həyata keçirilməsində dünyanın əsasən altı ölkəsindən (ABŞ, İngiltərə, Yaponiya, Almaniya, Fransa və Çin) 20 elmi-tədqiqat qrupunu özündə birləşdirən "Beynəlxalq insan genomu ardıcılığı" konsorsiumu (ictimai əsaslarla) və ABŞ-ın Merilend ştatında özəl əsaslarla yaradılmış "Selera" korporasiyası mühüm rol oynamışlar. Bu təşkilatların insan genomu haqqında əldə etdikləri ilkin məlumatlar 2001-ci ilin fevral ayında dünyanın tanınmış elmi jurnallarından sayılan "Nature", "Science" və s. dərc olunmuşdur. İnsan genomunda yerləşən nukleotid ardıcılıqlarının 90%-ə qədərini əhatə edən bu tədqiqatlar sonradan davam etdirilmiş və

2003-cü ilin aprel ayında başa çatdırılmışdır.

"İnsan genomu ardıcılığı" konsorsiumunun 2004-cü ildə çap etdirdiyi son məlumatlara görə, insan genomunun təşkilində 3,08 milyard **nukleotid cütü** iştirak edir. Onlardan 2,88 milyardı (93,5%) euxromatinin, 0,2 milyardı (6,5%) isə heteroxromatinin tərkibində yerləşir. DNT molekulları tərkibində nukleotidlərin ardıcılığı onların baş hərfləri ("genetik hərf"-lərlə, yəni A, G, C, T) ilə işarə olunur. İnsan genomunun genişliyi haqqında təsəvvür yaratmaq üçün 60 belə hərfi 10 sm uzunluğunda sətirdə yerləşdirsək, onda insan genomunda olan nukleotid ardıcılığının ümumi uzunluğu 5 min km-dən çox olar. Bununla birlikdə, əgər bir insan orqanizminin təşkilində iştirak edən  $10^{13}$ - $10^{14}$  sayda hüceyrələrdə olan DNT molekullarını düz xətt üzrə uc-uca düzsək, onların ümumi uzunluğu Yerlə Günəş arasında olan məsafədən min dəfə çox olar.

"İnsan genomu" layihəsinin mühüm əhəmiyyətlərindən biri - insan genomu ilə yanaşı, bir çox mikrobların və virusların, yastı qurdların, drozofil milçəklərin, o cümlədən məməlilərdən: laboratoriya siçan və siçovullarının genomlarının da açılmasıdır və bu proses hal-hazırda geniş miqyasda davam etdirilməkdədir.

Son illər ərzində genomun öyrənilməsi sahəsində əldə olunmuş yenilikləri ümumiləşdirib, aşağıdakıları qeyd etmək olar:

- insan hüceyrələrinin nüvələrindəki euxromatinin tərkibində 2,88

milyard nukleotid cütünü vardır ki, bu siçanlardan 13,2%, siçovullardan isə cəmi 4,5% çoxdur;

- insan genomu tərkibində zülal sintezində iştirak edən genlərin sayı əvvəllər gözlənilməyindən (50 minlə 140 min arasında) xeyli az, cəmi 20-25 min arasında təəddüd edir;

- müqayisəli analiz (müxtəlif bakteriya və çoxhüceyrəli orqanizmlərlə, o cümlədən onurğalılarla) göstərir ki, insan genomu tərkibində digər canlılara xas olan uyğun quruluşa və vəzifəyə malik homoloji genlər vardır. Belə ki, 18055 gen qrupundan 16782-si homoloji gen qruplarına aiddir. İnsan genomunda siçan genomu ilə (və ya əksinə) müqayisədə homoloji quruluşa malik olmayan genlərin sayı ümumi miqdarın 1%-dən çox deyildir;

- insan genomunun cəmi 4-5%-i (*bax səh. 187* və şəkl. 5.15) müxtəlif qrup RNT-lərin və zülalların sintezində bilavasitə iştirak edən nukleotid ardıcılıqlarının (promotor hissələrin və ekzonların) payına düşür. Qalan 95% isə vəzifəsi hələ də tam aydınlaşdırılmamış ya genarası, ya da gendaxili (intronlar) nukleotid ardıcılıqlarıdır;

- insan genomu tərkibində 20 minə qədər **yalançı genlər** aşkar edilmişdir. Bu cür genlər ya mutasiya nəticəsində, ya da mRNT-nin yenidən DNT tərkibinə daxil olması (retrotranspozisiyası) nəticəsində formalaşır. Belə genlər promotor hissələri olmadığına və ya dəyişildiyinə görə ekspressiya olunma qabiliyyətlərini itirirlər.

Mövcud genlərin duplikasiyası və divergensiyası nəticəsində son 60-100 milyon il ərzində 1183 yeni genin yaranması ("doğulduğu") qeyd olunur. Bununla birlikdə, yalançı genlərdə davam edən mutasion dəyişikliklər onların deqradasiyası ilə nəticələndiyindən yuxarıda göstərilən müddət ərzində bəzi genlərin (37 ədəd) sıradan çıxması ("ölümü") baş vermişdir.

DNT zəncirində təkrar olunan dinukleotidlərin içərisində diqqəti cəlb edən CG ardıcılığıdır. Onlar CpG adacıqları adlanır; "p" hərfi "C" və "G"-nin bir-biri ilə fosfodiefir əlaqələri vasitəsilə birləşdiyini göstərmək üçün istifadə olunur. CpG adacıqları DNT spiralları tərkibində ya promotor hissələrin yaxınlığında, ya da onun daxilində yerləşirlər. CpG adacıqlarından metil qrupunun kənarlaşdırılması genlərin ekspressiyası ilə müşahidə olunduğu halda, onlara metil qrupunun birləşməsi (metilləşməsi) genlərin ekspressiya prosesini tormozlayır (*bax səh. 191*). Göstərilənlərlə yanaşı, insan genomu tərkibindəki hərəkətli elementlərdən olan (*bax səh. 200*) yeni genlər, bir qayda olaraq, CpG adacıqları yaxınlığında formalaşmağa başlayırlar.

Müqayisə olunan istənilən iki insanın genomunda olan nukleotid ardıcılıqları bir-birinə 99,9% tam uyğun olur. Cəmi 0,1% uyğunsuzluqlar isə əsasən DNT zəncirində yerləşən nukleotidlərdən birinin (məs., A) yerdə qalan üç nukleotiddən (T, C, G) biri ilə əvəz olunması nəticəsində yaranır. Bu fenomen **tək nukleotid polimorfizmləri** (*single nucleotide polymor-*

*phisms*) adlanır və *SNPs* kimi işarə olunur. Müxtəlif orqanizmlərdən götürülmüş DNT molekulundakı nukleotid ardıcılığının tədqiqi göstərmişdir ki, hər 100-300 nukleotid ardıcılığına 1 ədəd *SNPs* halı düşür. Beləliklə, hər bir insan genomunda 10 milyon *SNPs* qeydə alınabilir. Nəzərə alınmalıdır ki, *SNPs* hallarının çox qismi DNT-nin zülal sintezində iştirak etməyən (kodlaşmamış) hissələrində olduğundan orqanizmdə müəyyən dəyişikliklərə gətirib çıxarmırlar. Ancaq onlardan müəyyən qismi (son məlumatlara görə 500 minə yaxını) DNT-nin kodlaşmış hissəsində yerləşdiyinə görə insanlarda fərdi xüsusiyyətlərin meydana çıxmasına səbəb olur. Qeyd etmək lazımdır ki, *SNPs*-in tədqiqi insanların fərdi xüsusiyyətlərini üzə çıxarmaqla yanaşı, onların qohumluq əlaqələrinin, etnik qruplarının və irsi xəstəliklərinin də aşkar edilmə imkanlarını xeyli genişləndirmişdir. Bunun nəticəsidir ki, "İnsan genomu" layihəsi həyata keçirilməyə başladığı vaxt məlum olan irsi xəstəliklərin sayı 200-ə qədər idisə, indi bu rəqəm 1600-ü keçmişdir.

Məməli heyvanların və insanın genomunun xarakter xüsusiyyətlərindən biri DNT molekulalarının tərkibində seqmentar duplikasiya halına təsadüf edilməsidir. **Seqmentar duplikasiya** - genomun hərəkətli elementlərinə aid olmayan, son 40 milyon il ərzində uzunluğu 1000 nukleotid ardıcılığından az olmayan (>1 kb) DNT seqmentinin ikiləşməsi (duplikasiyası) nəticəsində meydana çıxır. İnsan genomunda seqmentar

duplikasiya eukromatinin 5,3%-ə qədərini tutur. Bu rəqəm siçanlarda 3%, siçovullarda isə 1-2% arasında olur. Maraqlıdır ki, insanın Y xromosomu DNT-nin 25%-i tərkibində 99,97% eyni nukleotid ardıcılığı olan təkrarlanan hissələrdən təşkil olunmuşdur.

Tək nukleotid polimorfizmi (*SNP*) müəyyən insan populyasiyasının 1%-dən azında təsadüf edildikdə, o mutasiya kimi qəbul olunur. Xəstəliklərlə əlaqəsi müəyyən edilmiş insan genlərinin demək olar ki, hamısına uyğun (ortoloji) olan genlər siçovul genomunda da vardır, ancaq onların sinonimləri ilə əvəz edilmə sürəti digər genlərlə müqayisədə əhəmiyyətli dərəcədə fərqlidir.

Zülal sintezində iştirak edən genlərin yerləşdiyi DNT molekulundakı nukleotid ardıcılıqları kompüter analizi zamanı "oxunmağa açıq çərçivələrin" (*open-reading frames - ORFs*) aşkar edilməsi ilə müəyyənləşdirilir. *ORFs* dedikdə, DNT molekulalarında ən azı 100 amin turşusundan ibarət polipeptid zəncirinin sintezi üçün lazım olan nukleotid ardıcılıqlarının yerləşdiyi cərgədə zülal sintezinin başa çatmasını göstərən stop kodonların (*UAA, UAG, UGA*) olmadığı yerlər nəzərdə tutulur.

Prokariot hüceyrələrin genomunda olan genlərin demək olar ki, hamısına ancaq bir dəfə rast gəlinir. Eukariot hüceyrələrdə isə genomun tərkibində müəyyən genlərin bir neçə surətinə rast gəлиндийindən, onlar *gen ailələri* adlandırılır. Eyni bir genin bir neçə surətinin yaranması vacib olan

RNT və zülalların çoxlu miqdarda sintezi ilə nəticələnir. Misal olaraq, rRNT və histon zülalları genlərinin çoxlu surətlərinin olmasını göstərmək olar.

DNT molekullarının əvvəllər göz-lənildiyindən də xeyli mürəkkəb quruluşa malik olduğu aşkar edilmişdir. Belə ki, nukleotid ardıcılıqlarının bir hissəsi (40-41%) DNT molekullarının haploid sayında əksər hallarda bir də-fə (nadir halda bir neçə dəfə) rast gə-lindiği halda, digər qrup nukleotid ardıcılıqlarının rastgəlmə sayı min-lərlə ölçülür (cəđ. 5.2). Birinci qrup **tək-surətli** (*single-copy*) **DNT ardıcılıqları**, ikinci qrup isə **təkrarlanan DNT ardıcılıqları** adlanır.

Tək-surətli DNT ardıcılıqları əsa-sən genomun genlərlə zəngin olan hissələrində yerləşirlər.

Təkrarlanan DNT ardıcılıqlarının təşkilində iştirak edən nukleotid ardıcılıqları yerləşmə qaydalarına görə iki böyük qrupa bölünürlər:

1. toplanmış (qatarlı) DNT ardıcılıqları;

2. səpələnmiş DNT ardıcılıqları.

*Toplanmış DNT ardıcılıqlarında* müxtəlif saylı nukleotidlər min dəfə-lərlə təkrarlanaraq fasiləsiz surətdə bir-birinin ardınca qatarla düzülür və DNT-nin kodlaşmamış hissələrindən təşkil olunmuş sentromerlərin (*bax səh. 210*) və telomerlərin (*bax səh. 211*) formalaşmasında iştirak edirlər. Toplanmış DNT ardıcılıqlarını sıxlıq qradiyentli sentrifüqalaşdırma zamanı DNT molekullarının digər hissələrindən asanlıqla ayırdıqlarına görə

*satellit (peyk) DNT* də adlandırılırlar. Genomun haploid sayında satellit DNT-lərin ümumi miqdarının ~10%-ə qədər olduğu göstərilir.

*Səpələnmiş DNT ardıcılıqlarına* bütün genom boyu rast gəlinir və on-lar, əsasən 4 yarımqrupa bölünür:

1. qısa səpələnmiş elementlər (*short interspersed elements - SINES*);

2. uzun səpələnmiş elementlər (*long interspersed elements - LINES*);

3. retrovirusabənzər elementlər (*retrovirus-like elements*);

4. hərəkətli DNT elementləri (*DNA transposons*).

Səpələnmiş DNT ardıcılıqlarının təşkilində iştirak edən nukleotid cütlüklərinin (NC) miqdarı, onların haploid sayda genomda rastgəlmə sayı və faizi 5.2-ci cədvəldə verilmişdir.

Cədvəldən görüldüyü kimi, geno-mun haploid sayının 45%-ə qədəri səpələnmiş nukleotid ardıcılıqlarının payına düşür. Göstərilən DNT qrup-larının hamısı genomun bir hissəsin-dən digər hissəsinə keçə bilmək qabi-liyyətinə malik olduqlarından, onları əvvəllər "hərəkətli" və ya "sıçrayan" genlər də adlandırırdılar.

Cədvəldə göstərilən səpələnmiş DNT ardıcılıqları özlərinin yeni su-rətlərinin formalaşması mexanizminə görə də bir-birindən fərqlənirlər. Hə-rəkətli DNT elementlərinin replika-siya yolu ilə yaranmış surəti və ya su-rətləri genom boyu DNT molekulla-rında olan qırılmış hissələrin arasına daxil olur.

**Cədvəl 5.2.** Səpələnmiş DNT ardıcılıqlarının xarakteristikası.

SƏPƏLƏNMİŞ DNT ARDICILLIQLARININ			
növü	nukleotid cütlüklərinin miqdarı	rastgəlmə sayı	faizi (%)
Qısa səpələnmiş elementlər (SINES)	300-ə qədər	$1,6 \times 10^6$	13
Uzun səpələnmiş elementlər (LINES)	6000-8000	$0,9 \times 10^6$	21
Retrovirusabənzər elementlər	1000-10000	$0,5 \times 10^6$	8
Hərəkətli DNT elementləri	100-3000	$0,3 \times 10^6$	3

Səpələnmiş DNT ardıcılıqlarının yerdə qalan üç növünün yeni surətləri aşağıdakı qaydada formalaşır:

- SINES, LINES və retrovirusabənzər elementlər birinci olaraq RNT polimeraza-III fermenti vasitəsilə transkripsiya olunduqdan sonra müvafiq mRNT zəncirləri formalaşır;

- matrisa rolunu oynayan mRNT zəncirlərindən əks-transkriptaza fermentinin təsiri ilə yenidən ikizəncirli DNT molekulları sintez olunur;

- sintez olunmuş yeni DNT surətləri hərəkətli DNT elementlərində olduğu kimi, genomun digər hissələrinə inteqrasiya olunurlar.

Qeyd etmək lazımdır ki, genomun tərkibindəki nukleotid ardıcılıqlarının müəyyən edildiyi ilk vaxtlarda təkrarlanan DNT ardıcılıqlarının demək olar ki, bütün formalarının funksiyaları haqqında məlumatlar olmadığına görə, onları "eçoist", "lazımsız", "tullantı" DNT adlandırırdılar. Ancaq son zamanlar əldə olunmuş məlumatlar müxtəlif növ səpələnmiş DNT ardıcılıqlarının təkamül prosesində, genlərin ekspressiyasının

da, müxtəlif genetik xəstəliklərin yaranmasında və s. iştirak etdiklərini göstərir. Bu baxımdan xüsusi maraq doğurarı qısa səpələnmiş elementlər qrupuna aid olan **Alu elementləridir**.

"Alu" adı - bu elementlərin tərkibindəki DNT molekullarında Alu I restriksiya fermentinin (endonukleazasının) təsirindən parçalanan xüsusi yerin olmasına görə verilmişdir. Bu yer əksərən Alu elementlərinin mərkəzi yaxınlığında yerləşir və insan xromosomlarında onların bir milyona yaxın surəti vardır. Buna görə də insan genomunun qısa səpələnmiş elementlərin payına düşən 13%-indən 10%-i Alu elementlərinə aiddir.

*Alu elementlərinə* heyvanat aləminin ancaq primatlar dəstəsində rast gəlinir. Bu onu göstərir ki, Alu elementlərinin yüzlərlə, minlərlə surəti onurğalılardan primatlar dəstəsinin ayrıldığı 65 milyon il ərzində toplaşmağa başlamışdır. Təkamül prosesində Alu elementlərinin yeni surəti yarandığı zaman əvvəlkilər öz yerlərində qaldığından, hər bir əlavə olunan Alu elementi öz sabitliyini qoruyub saxlayır və Mendel qanunlarına əsasən valideynlərdən uşaqlara ötürülür.

Uzun səpələnmiş elementlər (LINES) xromosomlarda genlərin seyrək yerlərində yerləşdiyi halda, Alu elementləri genlərin sıx yerləşdiyi yerlərdə toplanırlar. Alu elementlərinin bir qismi splayinq prosesi zamanı mRNT-lərin tərkibinə daxil olur. Hesablanmışdır ki, alternativ splayinq (*bax səh. 194*) zamanı istifadə olunan ekzonların 5%-dən çoxu Alu elementlərindən törənir. Bu, bir tə-

rəfdən yeni zülal sintezi ilə nəticələn-məklə yanaşı, digər tərəfdən bir çox genetik xəstəliklərin yaranmasına sə-bəb olur. Məsəl üçün göstərmək olar ki, Alu elementlərinin VIII faktor ge-ninin 18-ci intronunun tərkibinə da-xil olması 19-cu ekzonun yana doğru yerdəyişməsi ilə nəticələnir ki, bu da hemofiliya A xəstəliyinin kəskin for-masının inkişafına səbəb olur.

## MİTOXONDRIAL GENOM

Mitoxondrial genomun nukleotid ardıcılığı Anderson və əməkdaşları tərəfindən 1981-ci ildə müəyyən edil-mişdir. Bu istiqamətdə aparılan işlər "İnsan genomu" layihəsi ideyasının yaranmasında mühüm rol oynamış-dır. Mitoxondrial DNT dairəvi quru-luşa malik olub, tərkibində 16569 nukleotid cütünü vardır. Mitoxondrial genlər sıx yerləşmələrdə, onların tərkibində intronlara təsadüf edilmir. Onurğalılarda hər bir hüceyrəsində orta hesabla mitoxondrial DNT-nin minə qədər surəti olur.

Mitoxondrial genomun tərkibində 37 gen aşkar edilmişdir. Onlardan ancaq 13-ü mitoxondrial proton-ların nəqlində, oksidləşmə və fosfor-laşma proseslərində iştirak edən zülalların sintezini təmin edirlər. Digərləri isə (24 ədəd) sonuncu prosesdə iştirak edən genlərin ekspressiyasını təmin edən kodlaş-mamış RNT zəncirlərinin (rRNT, nRNT) formalaşmasında rol oynayırlar. Hər bir mitoxondrialin tərkibində, orta hesabla 10 dairəvi DNT molekulu olduğu üçün istər so-matik, istərsə də cinsi hüceyrələrin

hər birində mitoxondrial genomun orta hesabla 8 min surəti olur.

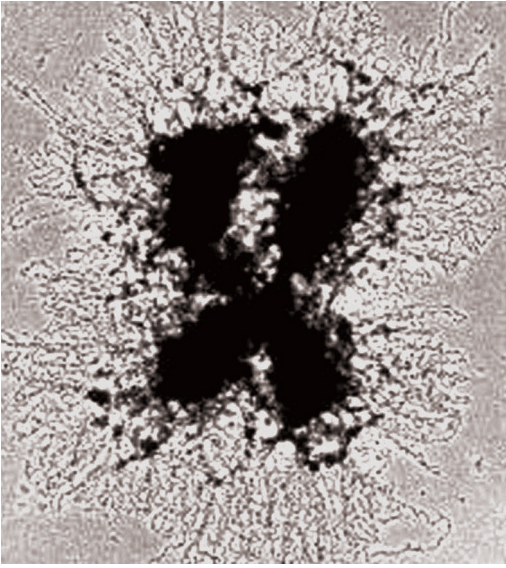
## METAFAZA XROMOSOMUNUN QURULUŞU

Hüceyrə tsiklinin bütün mərhələlə-rində baş verən proseslərin əsasında bəzi müəlliflər tərəfindən sərbəst or-qanel kimi təsvir olunan metafaza xromosomunun formalaşması, onla-rın bölünməyi elementləri ilə qarşı-lıqlı əlaqələri nəticəsində ekvatorial lövhədə bir sıraya düzülməsi və bacı xromatidlərin qütblərə doğru hərəkət edərək yeni qız hüceyrələr arasında bərabər paylanması durur.

Xromosomların 100 ildən artıq bir dövrdə mikroskopla tədqiq olunması-na baxmayaraq, onların tərkibinə da-xil olan törəmələrin tərkibi, struktur xüsusiyyətləri və kondensasiya mexa-nizmi sonadək öyrənilməmişdir. Xro-matin liflərinin sıxlaşması xromosom-ların işıq mikroskopu ilə müşahidə olunmasını təmin etsə də sıxlaşma də-rəcəsi o qədər yüksəkdir ki, baş verən dəyişiklikləri elektron mikroskopu va-sitəsilə dəqiqləşdirmək mümkün olmur.

Xromosomların morfoloji qurulu-şu haqqında ilkin məlumatlar hipoto-nik məhlulda salınmış və histonları kə-nar edilmiş xromosomların elektron mikroskopu vasitəsilə tədqiqi zamanı əldə edilmişdir. Şəkil 5.21-dən görüldüyü kimi xromosomların mərkəzində nisbətən homogen konsisten-siyalı hissə və onun ətrafında müxtəlif diametrlili xromatin liflərindən təşkil olunmuş ilgəklər yerləşir.

TEM şəklində histonları kənarlaş-



**Şəkil 5.21.** Hipotonik məhlulda salınmış metafaza xromosomunun boylama kəsiyinin elektron-mikroskopik şəkli. Şəklın mərkəzində homogen quruluşa malik osmiofil özək hissəsi və onun ətrafında müxtəlif ölçülü xromatin ilgəkləri görünür (W.C.Eargliaw and N.K.Laemmi. J. Cell Biol., 1983, v.96, p.83-94, fig.2a)

dırılmış xromosomların (şək. 5.22) ilk baxışdan bir-birinə qarışmış nazik DNT liflərindən təşkil olunduğu görünür. Müəlliflərdən biri bunu "qəzaya uğramış makaron fibrili" ilə müqayisə etmişdir. Bütün bu qarmaqarışıqlığa baxmayaraq DNT zəncirinin ilgəklər əmələ gətirdiyi və mərkəzi hissədə xromosomların homogen quruluşa malik hissə ilə birləşdikləri aydın görünür. Homogen osmiofil quruluşa malik olan mərkəzi hissənin (özəyin) ümumi şəkli metafaza xromosomlarının formasına uyğun olur.

Göstərilənləri nəzərə alaraq hal hazırda müasir dərsləklərin və elmi-tədqiqat işlərinin böyük əksəriyyətində metafaza xromosomunun kimyəvi tərkibinə, fiziki xassələrinə görə bir-birindən fərqlənən iki hissədən: *xro-*

*mosom özəyindən* və sonuncunu hər tərəfdən əhatə edən *xromatin örtüyündən* təşkil olunduğu qeyd olunur.

## XROMOSOM ÖZƏYİ

Xromosom özəyinin (bunu bəzən xromosom oxu, nüvə matriksi və ya karioskelet də adlandırırlar) təşkilində iştirak edən zülallar haqqında ilk məlumatlar Strunnikov və əməkdaşları (1993) tərəfindən göbələklər üzərində aparılan genetik tədqiqatlar zamanı aşkar edilmişdir. Bu zülallar göbələklərdə kiçik xromosomların sabitliyinin təmin olunmasında iştirak etdiyinə (*stability minichromosomes*) görə onları **SMC zülalları** adlandırmaq təklif olunmuşdur.

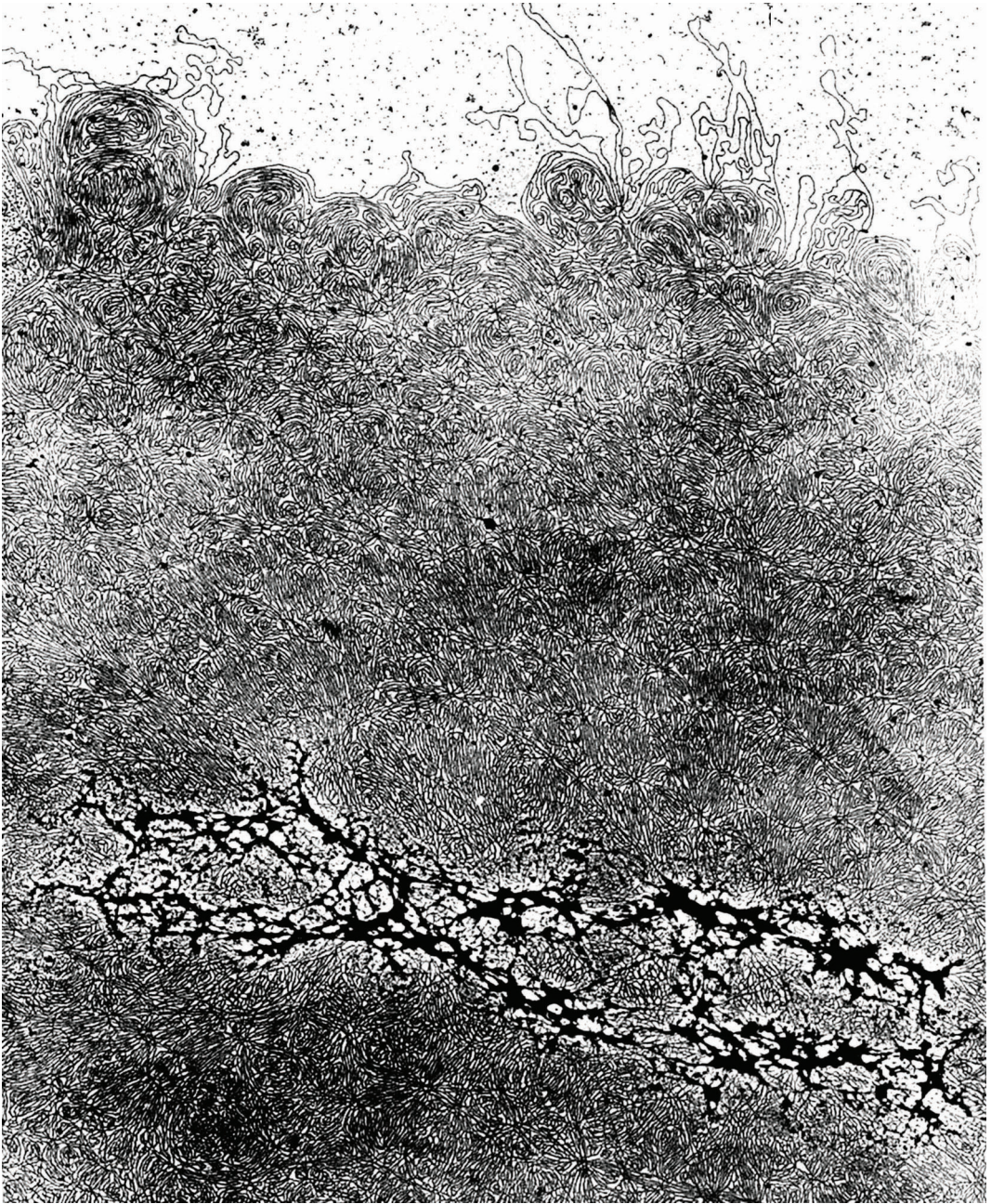
Ancaq sonrakı tədqiqatların nəticələrinə əsasən bu zülalların xromosomlarda baş verən dinamik dəyişikliklərdə iştirak etdiyi nəzərə alınaraq onlar **xromosomların struktur dayağı** (*structural maintenance of chromosomes - SMC*) **zülalları** adlandırıldılar.

SMC zülallarının 6 növü müəyyən edilmişdir. Onlar müvafiq olaraq SMC 1 - 6 kimi işarə olunurlar. Mövcud ədəbiyyatda SMC zülallarının bəzilərini xromatinlə əlaqəli zülallar (*chromatin associated protein - CAP*) kimi də adlandırırlar. Məsələn, SMC2 zülalı CAP-E, SMC4 zülalı isə CAP-C kimi işarə edilir. Qarışıqlıq yaratmamaq məqsədilə bu zülalları SMC2/CAP-E şəklində də işarə edirlər. Göstərilənlərdən başqa, tədqiqat obyektindən asılı olaraq növün latınca adının baş hərfi də əlavə olunur. Beləliklə, insanda (*human*) SMC zülalları aşağıdakı kimi işarə olunurlar:

- SMC1/h SMC1 $\alpha$
- SMC2/h CAP-E
- SMC3/h SMC-3
- SMC4/h CAP-C
- SMC5/h SMC-5
- SMC6/h SMC-6

Göstərilən zülalların monomerlərinin hamısı ümumi quruluş planına malikdirlər (şək. 5.23 A). Şəkildən görüldüyü kimi,

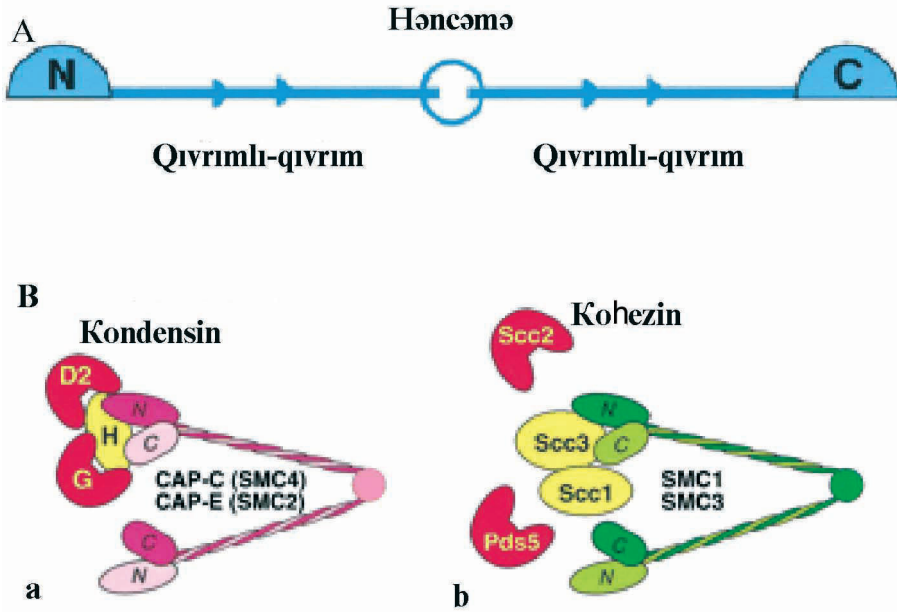




**Şəkil 5.22.** Histon zülalları ekstraksiya olunmuş metafaza xromosomunun elektron-mikroskopik şəkli. Xromosom özəyi ətrafında yumaqcıq şəklində gedişi tam izlənə bilməyən DNT lifləri görünür. Kəsiyin periferik hissəsində DNT liflərinin ilgəksəkilli quruluşu yerləşir. (J.R.Paulson and N.K.Laemmi. J. Cell, 1977, N.12, p.817. Copyright 1977 MIT).

SMC zülallarının müvafiq olaraq amin ( $\text{NH}_2$ ) və karboksil ( $\text{COOH}$ ) qrupları yerləşən iki ucu, bu uclarla əlaqəli  $\alpha$ -spiralların əmələ gətirdiyi qıvrılmış-qıvrım

(*coiled-coil*) quruluşa malik olan hissələri və onların bir-birinə keçən yerində spiralsız quruluşlu elastik həcəmə (*hinge*) hissəsi vardır. SMC zülallarının hər iki ucunda



**Şəkil 5.23.** Xromosomların struktur dayağı (SMC) zülalları monomerinin (A), kondensin (B-a) və kohezinin (B-b) zülal komplekslərinin tərkib hissələrinin sxematik şəkli. İzahı mətdə verilmişdir (T.Hirano. The ABC of SMC proteins: two-armed ATFases for chromosome condensation, cohesion, and repair. *Genes and Development*, 2002, v.16, N.4, p.399-414, fig.1 and fig.2).

ATF-in birləşməsi üçün xüsusi yerin mövcudluğu onların ATF-aza aktivliyinə malik olduğunu göstərir. Həmçinin, bir monomerin tərkibində ATF-lə birləşən iki yerin olması SMC zülallarının ABK-tipli ATF-azalara (*bax səh. 32*) aid edilməsinə tam əsas verir (bu haqda ətraflı məlumatları T.Hiranonun (2002) çap etdirdiyi icmalda tapmaq olar).

SMC zülalları bakteriyalardan başlamış insana qədər monomer şəklində yox, dimer şəklində təsadüf edirlər. Prokariot hüceyrələrdə homodimerlər olduğu halda, eukariotların hamısında SMC zülalları heterodimer şəklində bir-biri ilə birləşirlər. SMC heterodimerləri qeyri-SMC zülalları ilə əlaqələr yaradaraq xüsusi zülal kompleksləri əmələ gətirirlər.

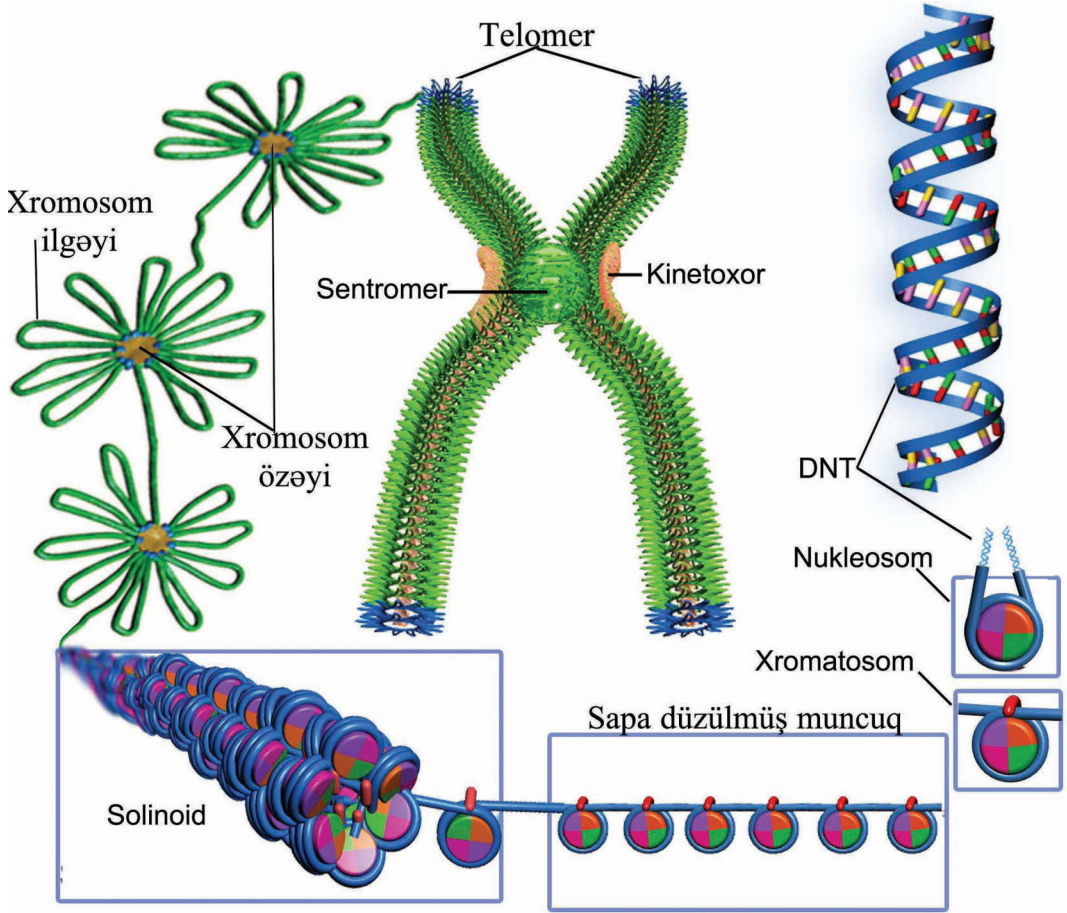
SMC zülallarının iştirakı ilə yaranan zülal kompleksləri içərisində ətraflı öyrənilənləri **sıxlaşdırıcı (kon-**

**densin)** və **birləşdirici (kohezinin) zülal kompleksləridir.** SMC-5 və SMC-6 zülallarının da kompleks yaratdığı məlumdur, lakin bu kompleksə daxil olan qeyri-SMC zülallarının quruluşu hələ tam dəqiqləşdirilməmişdir.

Kondensin zülal kompleksinin təşkilində SMC zülallarından SMC-2 və SMC-4, qeyri-SMC zülallardan isə CAP-D2, CAP-G və CAP H zülalları iştirak edirlər (şək. 5.23 B-a).

Kohezinin zülal kompleksində SMC zülallarından SMC-1 və SMC-3, qeyri-SMC zülallardan isə bacı xromatidləri birləşdirən (*sister chromatid cohesion - Scc*) Scc1 və Scc3 zülalları iştirak edirlər (şək. 5.23 B-b).

Kohezinin və kondensinin zülal komplekslərinin digər bir xüsusiyyəti - müxtəlif zülallarla birləşərək torşəkilli strukturlar yaratmalarıdır. Bir ko-



**Şəkil 5.24.** Metafaza xromosomunun quruluşu haqqında "radial-İlgək modeli". Kompakt xromatinin formalaşması prosesində iştirak edən nukleosomların, xromatosomların, sonuncularından təşkil olunmuş "sapa düzülmüş muncuğun", solinoidin, radial xromatin ilgəklərinin və metafaza xromosomunun sxematik şəkli.

hezin kompleksinin iştirakı ilə yaranan belə bir torda 17-dən çox zülal iştirak edir. Son tədqiqatlar göstərir ki, belə torlardan modullar, sonuncularından isə bütövlükdə xromosom özəyi formalaşır.

Onurğalıların hüceyrələrində iki tip kondensin kompleksi fəaliyyət göstərir. Kondensin II zülalı interfaza zamanı əsasən nüvədə yerləşir və profaza dövründə xromosomların formalaşmasında iştirak edir. Kondensin I zülalı isə istər interfaza, istərsə

də profaza dövrlərində sitoplazmanın tərkibində olur və ancaq nüvə örtüyü yox olduğdan sonra (prometafaza) xromosomlarla birləşir. Kondensin zülalları yalnız mitoz prosesi zamanı xromatinlə birləşirlər. Bu birləşmə kondensin zülalının Cdk1/tsiklin B kompleksi vasitəsilə fosforlaşması prosesindən sonra başlayır. Xromatinlə birləşmiş kondensin zülalları ATF-in parçalanması nəticəsində meydana çıxan enerjinin hesabına xromatin lifləri ilə birləşərək onların

supersıxlaşmasında iştirak edirlər.

Kohezın zülalının daha bir mühüm vəzifəsi - bacı xromatidlərin tərkibində yerləşən DNT molekulları arasında körpüşəkilli əlaqə yaratmasıdır. Bu əlaqələr profaza və metafaza mərhələlərində bacı xromatidləri bir-biri ilə birləşdirəndə, anafaza mərhələsində onların aralanmasına şərait yaradırlar.

Son illər ərzində xromosom özəyinin morfo-funksional xarakteristikasının öyrənilməsinə həsr olunmuş işlər içərisində maraqlı doğuranı B.Houchmandzadeh və S.Dmitrov (1999) apardığı tədqiqatlar olmuşdur. Müəlliflər metafaza xromosomlarının elastikliyini yoxlayan zaman müəyyən etmişlər ki, onların uzununa dartılmağa davamlılığı gözlənilmədiyindən 2 min dəfə çoxdur. Bu xromosomların mərkəzində yerləşən özəyin tərkibində sərt, ancaq yüksək elastikliyə malik molekulların olduğunu göstərirdi. İlk olaraq müəlliflər bu molekulların titinəbənzər zülallara aid olduğu fikrini irəli sürmüşdülər. Ancaq həmin müəlliflərin digər müəlliflərlə birlikdə apardıqları son işlərin (S.Almergo, D.Rivelino, T.Hirano, B.Houchmandzadeh, S.Dmitrov, 2004) nəticəsi göstərdi ki, mitoz zamanı xromosomların özəyinin sərt-elastik xüsusiyyəti, sonuncunun tərkibində olan SMC qrup zülalları vasitəsilə həyata keçirilir.

## METAFAZA XROMOSOMUNUN XROMATİN ÖRTÜYÜ

Metafaza zamanı baş verən superkondensasiya (10000-20000 dəfə) nəticəsində formalaşan nukleoprotein

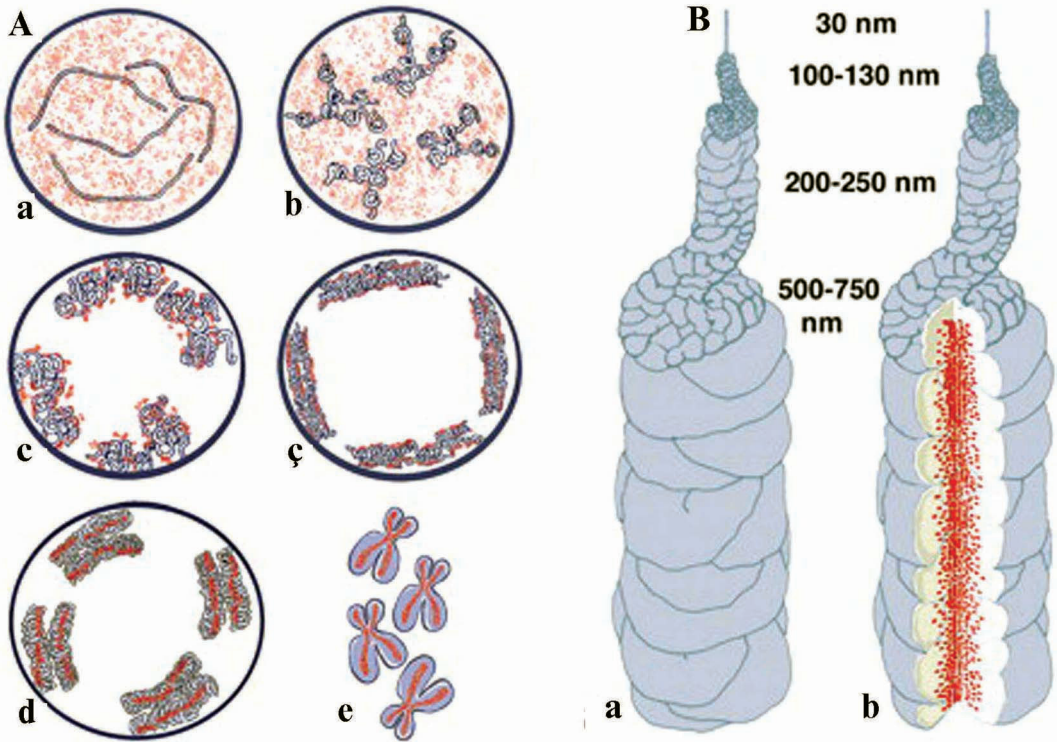
kompleksi **kompakt xromatin** adlanır. Nukleoproteinlərin iştirakı ilə formalaşan törəmələrdən nukleosomlar, xromatosomlar, solinoidlər və xromatin ilgəkləri haqqında məlumatlar interfaza nüvəsinin təşkilində iştirak edən kövşək xromatinin təsviri zamanı verilmişdir (*bax səh. 185-186*).

Göstərilən törəmələrin (solinoidlər də daxil olmaqla) hamısının kompakt xromatinin də tərkibində olduğu demək olar ki, bütün tədqiqatçılar tərəfindən qəbul olunmuşdur. Ancaq solinoidlərdən sonra xromatinin sıxlaşmasında iştirak edən törəmələrin quruluşu haqqında fikir birliyi yoxdur. Bunun nəticəsidir ki, metafaza xromosomlarının quruluşu haqqında bir neçə model təklif olunmuşdur:

1. radial-İlgək modeli;
2. xromatin-zülal toru modeli;
3. iyerarxik (pilləli) qıvrım modeli.

*Radial-İlgək modeli* hal-hazırda ən çox istinad olunan model sayılır. Bu modelə görə, 30 nm (solinoidlər) və 100-130 nm diametrli xromatin lifləri xromosom özəyinin ətrafında radial istiqamətdə yerləşən ilgəklər əmələ gətirirlər (şəkl. 5.24). Bu ilgəklərin başlanğıc və son hissələri xüsusi zülallar vasitəsilə xromosom özəyi ilə birləşirlər. Metafaza zamanı (şəkil 5.24 mərkəzdə) göstərilən ilgəklər və onları birləşdirən xromatin lifləri sıxlaşaraq özək ətrafında kompakt xromatini əmələ gətirirlər.

*Xromatin-zülal toru modelində* metafaza xromosomunun daxilində sərbəst struktur kimi xromosom özəyinin olmadığı göstərilir. Bu modelə görə, müxtəlif diametrli xromatin liflərinin özləri xüsusi zülallar vasitəsilə



Şəkil 5.25. Xromosomun kondensasiya modeli.

A - kondensasiyanın mərhələləri. S fazanın başlanğıcında (a),  $G_2$  fazada (b), profazanın başlanğıcında (c), profazanın ortasında (ç), profazanın sonunda (d) və metafaza zamanı (e) xromatin liflərinin bükülərək qalınlaşmasının (göy rəngdə) SMC 2 zülalının (qırmızı rəngdə) yayılması ilə müqayisədə sxematik şəkli. B - metafaza xromosomunun quruluşu haqqında "iyerarxik bükülmə, yapışqan özək" modeli. a) 30 nm diametrlı xromatin liflərinin bükülməsindən 100-130 nm diametrlı xromonema lifləri, onların bükülməsindən 200-250 nm diametrlı orta metafaza xromatini, sonuncularından isə 500-750 nm diametrlı metafaza xromatidi formalaşır; b) metafaza xromatidinin təxminən üçdə bir hissəsini təşkil edən özək kondensini birləşdirici "yapışqan" rolunu oynayaraq metafaza xromosomunun sabitliyini təmin edir.

bir-biri ilə birləşərək kompakt xromatini formalaşdırırlar.

*İyerarxik (pilləli) qıvrım modelində* isə solinoidlərin ardıcıl qatlanmaları nəticəsində diametri tədricən artan xromatin lifləri qıvrılaraq xromatidləri əmələ gətirirlər. Bu modeldə də metafaza xromosomlarının mərkəzində xromosom özəyinin olmadığı göstərilir.

Bu yaxınlarda (N.Kireeva et al, 2004) radial-İlgək modeli tərəfdarları (T.Hirano və əməkdaşları) ilə iyerar-

xik qıvrım modeli tərəfdarları (A.B. Belmont və əməkdaşları) birləşərək metafaza xromosomunun quruluşu haqqında kompromis variant sayılan "iyerarxik bükülmə, özək yapışqanı" modelini irəli sürmüşlər. Bu model xromosom özəyi zülallarından SMC 2 və tropoizomeraza-II- $\alpha$ -nın və xromatin liflərinin ardıcıl kəsiklərinin immunfluoresent və elektron-mikroskopik tədqiqatlarının nəticələrinə əsasən təsvir edilmişdir (şək. 5.25).

Şəkil 5.25 A-dan görüldüyü kimi,

xromatin liflərinin ətrafında sərbəst şəkildə yerləşən SMC 2 zülalı (a və b) profazanın başlanğıcında xromatin liflərinə yaxınlaşır (c, ç); ancaq profazanın sonunda xromatin liflərinin arasına daxil olaraq (d) metafaza xromosomunun özək hissəsini əmələ gətirir (e).

Təklif olunan kompromis modelə görə, xromatinin təşkilində iştirak edən 30 nm diametrli xromatin lifləri (şək. 5.25 B-a) qatlanmaqla yanaşı, qıvrılaraq 100-130 nm xromatin liflərini əmələ gətirirlər. Sonuncuların qatlanması nəticəsində profazanın ortalarında 200-250 nm diametrli xromatidlər formalaşır. Bu xromatidlər xromosom özəyini təşkil edən zülalların ətrafına dolunaraq 500-750 nm diametrli metafaza xromatidlərini əmələ gətirirlər. Xromosom özəyinin təşkilində iştirak edən zülallar xromatidin ölçüsünün üçdə birini təşkil edirlər (şək. 5.25 B-b). Kompakt xromatin elementlərini bir-birinə birləşdirən "yapışqan" rolunu oynayaraq metafaza xromosomlarının sabit çöpsəkilli quruluş almasını təmin edirlər.

Qeyd etmək lazımdır ki, metafaza xromosomlarının superkondensasiyasında  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  kationları da iştirak edirlər. Hələ 1923-cü ildə E.Hammerstein xromosomların kondensasiya olunmasında mono- və divalent kationların iştirak etdiyini göstərmişdir. Bu istiqamətdə aparılan sonrakı işlər göstərdi ki, xromatin ion qatılığı az olan və ikivalentli kationlar olmayan mühitə düşən kimi sıxlığı kəskin azalır; nəticədə qıvrımlar əmələ gəlir.

Son zaman aparılan tədqiqatların

nəticələri (R.Strick et al, 2001; S.Almergo et al, 2004) göstərir ki, xromatinin kondensasiya olunmasında kationların DNT-nin mənfi yüklü fosfat qalıqları ilə birləşməsi mühüm rol oynayır. Metafaza xromosomu tərkibində DNT molekullarının hər 12,5-20 nukleotidinə bir  $\text{Ca}^{2+}$ , hər 20-30 nukleotidinə isə bir  $\text{Mg}^{2+}$  düşür. DNT molekullarının digər kationla birləşən hissələri  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  və xromatin zülalları ilə əlaqə saxlayırlar. Nəticədə yüklərin cəminə görə neytral metafaza xromosomları formalaşır ki, bu da bir tərəfdən onların sitoplazmada sərbəst hərəkətinə şərait yaradır.

Digər tərəfdən kation neytrallaşması DNT-nin yerli strukturunda dəyişiklik törədir. Belə ki, DNT-nin neytrallaşmamış hissələrinin neytrallaşmış hissələrə doğru bükülməsi (əyilməsi) zamanı nukleosomların solinoidlərin daxilində, solinoidlərin xromatin lifləri daxilində, sonuncuların isə bir-birilərinə yaxınlaşması nəticəsində xromatinin təşkilində iştirak edən strukturların hədsiz sıxlaşması (10-20 min dəfə) baş verir.

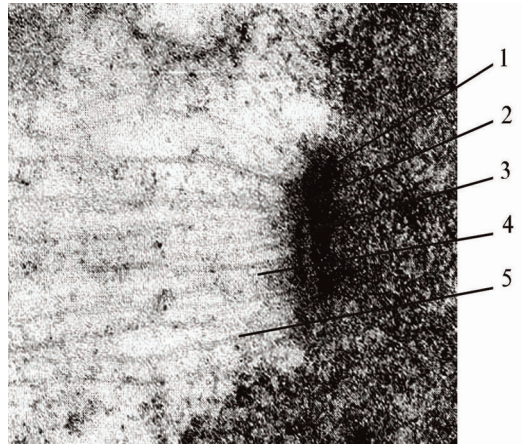
Nəticə olaraq qeyd etmək lazımdır ki, SMC zülallarının iştirakı ilə çöp şəklinə düşmüş xromosom özəyini əhatə edən xromatinin tərkib elementləri (nukleosomlar, xromatosomlar, solinoidlər və böyük ölçülü xromatin lifləri) kationların, xüsusilə  $\text{Mg}^{2+}$  və  $\text{Ca}^{2+}$  iştirakı ilə superkondensasiya olunaraq neytral metafaza xromosomunu əmələ gətirirlər.

Xromosomların daxilində öz nukleotid tərkibinə, topoqrafik vəziyyətinə və vəzifələrinə görə digər hissələrdən fərqlənən hissələrə sentromerlər,

kinetoxorlar və telomerlər aiddirlər.

Metafaza xromosomlarının əksəriyyətinin tərkibində olan bacı xromatidlər birincili daralma nahiyəsində bir-biri ilə **sentromerlər** vasitəsilə birləşirlər (şək. 5.24). Sentromerlər mitoz zamanı bacı xromatidlərin metafaza lövhəsində toplanmasında və onların yeni yaranan qız hüceyrələr arasında paylanmasında xüsusi əhəmiyyətə malikdirlər. Xromosomların sentromer hissələrinin yan tərəflərində ancaq hüceyrə tsiklinin mitoz mərhələsində formalaşan 30-40 mikrobörücüqlə birləşən **kinetoxorlar** yerləşirlər (şək. 5.24 və 5.26). Gümüş duzları ilə rənglənmə zamanı sentromerlər tünd C-zolaq şəklində görünürlər. Digər xromosomlardan fərqli olaraq, Y xromosomlarda C-zolağı uzun qolun uclarının birində yerləşir. Buna görə də onları telosentrik xromosomlara aid edirlər.

Sentromerlərin tərkibində DNT molekulları onlarla əlaqəli zülallarla birlikdə heç bir hüceyrə növündə ekspressiya olunmayan konstitutiv heteroxromatini əmələ gətirirlər. Sentromerlər təkrarlanan nukleotid ardıcılıqlarından təşkil olunmuş DNT fraksiyalarının toplanmasından əmələ gəlirlər. Tərkibində nukleotid ardıcılığı olan təkrarlanan DNT molekulu hissələrinin hər birinə **monomer** deyilir. Monomerlər baş-quyruq sistemi ilə birləşərək yüksək dərəcədə sıxlaşmış heteroxromatini əmələ gətirirlər. Monomerlərin bəzilərinin tərkibində 17 nukleotid ardıcılığından (CTTCGTTGGAAP<sub>u</sub>-CGGGA) təşkil olunmuş B-sentromer zülalları



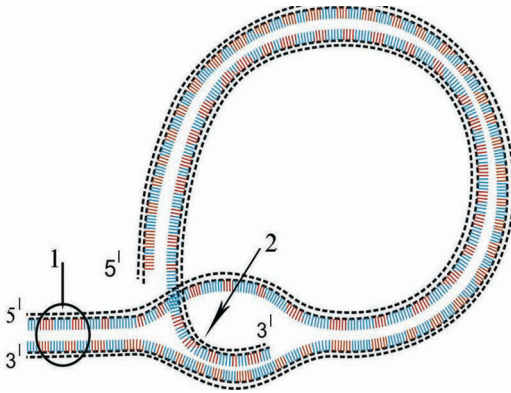
**Şəkil 5.26.** Metafazada xromatidlərinin hüceyrəyə cüt-cüt baxan səthində formalaşmış kinetoxorun elektron-mikroskopik şəkli. 1. kobud dənəli qat; 2. lifli qat; 3. sıx qat; 4. lifli tac; 5. kinetoxor mikrobörücüqləri (Conly L.Rieder. Biological photo Service).

ilə (*centromer protein-B - CENP-B*) birləşən hissələr vardır.

Sentromerlərin tərkibinə daxil olan nukleotid ardıcılıqları ümumi sayına görə bir-birilərdən kəskin fərqlənilirlər. Misal üçün göstərmək olar ki, Y xromosomu sentromerinin tərkibində 300 min nukleotid ardıcılığı varsa, 7-ci xromosomda bu rəqəm 5 milyona çatır.

Sentromerlərin tərkibində CENP-B ilə yanaşı, CENP-A və CENP-C zülalları da yerləşirlər. Lakin qeyd etmək lazımdır ki, CENP-B zülalı hüceyrə tsiklinin bütün fazalarında sentromerlə birləşmiş olduğu halda, CENP-A və CENP-C ancaq aktiv xromosomlarda kinetoxorların daxili səfhəsinin tərkibində yerləşirlər.

Profaza zamanı nüvəyə daxil olan kinetoxor zülalları sentromerlərin ətrafında mikrobörücüqlərlə birləşmək qabiliyyətinə malik olan düyməşəkilli **kinetoxorları** əmələ gətirirlər (şək. 5.26). Bacı xromatidlərə məxsus ayrı-



**Şəkil 5.27.** Telomerin qurtaracağında cüt və tək zəncirli hissələrinin iştirakı ilə formalaşan telomer ilgəyinin sxematik şəkli. 1 - telomerin cützəncirli, 2 - təkzəncirli hissələri.

ca kinetoxorlar *bacı kinetoxorlar* adlanırlar. Ancaq mitoz zamanı formalaşan kinetoxorlar sentromerlərin heteroxromatini ilə əlaqə saxlayan ən daxili - **kobud dənəli qatdan** (bu qatın təşkilində DNT molekulları da iştirak edir), əvvəlki qata nisbətən elektron-mikroskopik olaraq açıq rənglənən nazik orta - **lifli qatdan** və zülallarla zəngin olan xarici - **sıx qatdan** ibarətdirlər. Kinetoxorun göstərilən qatları ona ancaq mikroborucuqlar birləşdikdən sonra elektron-mikroskopik olaraq aşkar edilirlər. Göstərilənlərlə yanaşı, kinetoxorların xarici qatla əlaqəli **lifli tac hissəsi** də vardır (şək. 5.26). Bu hissədə yerləşən ATF-aza aktivliyinə malik zülallar xromosomların qütblərə doğru hərəkətində mühüm rol oynayırlar.

Xromosomların tərkibindən kondensin zülalı kənarlaşdırıldıqda kinetoxorların quruluşu pozulduğu üçün xromosomların ekvatorial lövhə nahiyəsində düzülüşü və xromatidlərin bir-birindən ayrılması pozulur.

Hər bir xromosomun təşkilində iştirak edən DNT molekulunun baş-

langıç və son hissəsində yerləşən nukleotid ardıcılıqları onların əlaqə saxladığı zülallarla birlikdə **telomer** adlanan törəmələri əmələ gətirirlər (şək. 5.24). Telomerlər xromosomların tamlığının təmin olunmasında və onların replikasiyasında mühüm rol oynayırlar. Telomerlər interfaza zamanı nüvə örtüyü ilə əlaqə saxlayaraq xromosomların üçölçülü fəza quruluşunun formalaşmasında və s. iştirak edirlər. Telomer hissələrinin tamlığını itirmiş xromosomlar bir-birilə birləşərək xromosom kompleksləri yaradırlar. Belə hüceyrələr yaşamaq qabiliyyətinə malik olmur.

Telomer quruluşca iki hissədən ibarətdir. Birinci hissə yeni replikasiya olunmuş ikizəncirli DNT-nin (izDNT) davamı olub, insanlarda 5'-3' istiqamətində təkrar olunan AGGGTT və onlarla komplementar əlaqə yaratmış nukleotid ardıcılıqlarından təşkil olunmuşdur. Bu təkrarların sayı insanın müxtəlif xromosomlarında 650-25000 il arasında təbəddüd edir. İkinci hissə yenə də TTAGGG ardıcılığından təşkil olunmuş, tərkibində 200-ə qədər nukleotid ardıcılığı olan təkzəncirli DNT hissəsidir (şək.5.27-2).

Telomerin qurtaracağında onun təkzəncirli hissəsi cützəncirli hissəsinin bir-birindən aralanmış zəncirlərindən biri ilə komplementar əlaqə yaradaraq ilgəkşəkilli struktur yaradır (şək. 5.27). Bu zaman göstərilən hissələr xüsusi zülalın köməkliyi ilə birləşərək, onun açılmasının qarşısını alır. Beləliklə də DNT molekulu uclarının xarici təsirlərdən qorunmasında iştirak edirlər.



Telomerlərin istər ikizəncirli, istərsə də təkzəncirli hissələrinin sintezi xüsusi **telomeraza fermentinin** iştirakı ilə həyata keçirilir. Telomeraza fermentinin xarakter xüsusiyyəti onun tərkibində matrisa rolunu oynayan RNT və **əks-transkriptaza** aktivliyinə malik (RNT matrisası əsasında DNT sintez edən) fermentativ hissəsinin olmasıdır. RNT matrisası əsasında yaranmış nukleotid ardıcılıqları telomerin həm cüt, həm də təkzəncirli hissələrini əmələ gətirirlər.

İnsanda telomeraza fermentinin aktivliyi ancaq qamətlərdə və bağırsağ divarını örtən epitel hüceyrələrində yüksək olur. Yerdə qalan hüceyrə tiplərində proliferasiya yüksək olmadığı üçün onlarda telomeraza aktivliyi az olur. Bununla birlikdə, bədxassəli şiş hüceyrələrində telomeraza ən yüksək aktivliyə malik olur. Ona görə də hal-hazırda bədxassəli şişlərin inkişafına təsiretmə yollarından biri kimi telomeraza fermentinin aktivliyini azaldan dərman maddələrinin tapılması istiqamətində tədqiqatlar aparılır.

Son zamanlar telomerazanın hüceyrə tsiklinin tənzimində, əl-xüsüs hüceyrələrin qocalmasında iştirak etdiyi müəyyən edilmişdir. Bu haqda ətraflı məlumat hüceyrənin qocalmasına həsr olunmuş hissədə verilmişdir.

Xromosomların tərkibində birincili və ikincili *daralmalar*, *uzun (Q)* və *qısa qollar (P)*, *sentromerlər*, *kinetoxorlar* və *peyklər* ayırd edilir (şək. 5.28). Birincili daralmaların topoqrafik vəziyyətinə görə xromosomlar aşağıdakı formalarda ola bilərlər:

- *metasentrik xromosomlar* - birincili daralma xromosomların orta hissələrində yerləşdiyi üçün onların qolları eyni uzunluqda olur;

- *submetasentrik xromosomlar* - birincili daralma uclardan birinə yaxın olur;

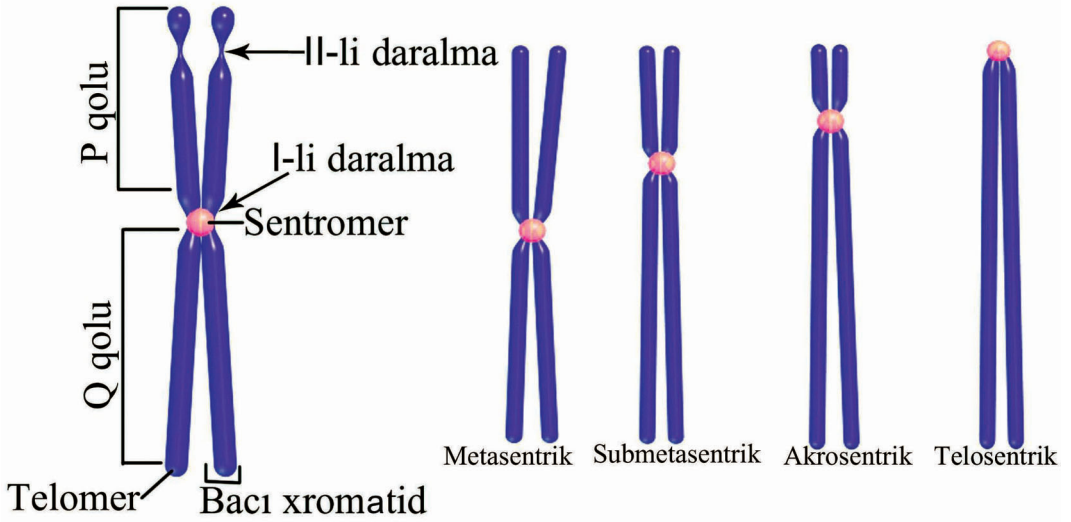
- *akrosentrik xromosomlar* - sentromer uclardan birinin lap yaxınlığında yerləşdiyi üçün P qolu lap qısa olur;

- *telosentrik xromosomlar* - sentromerlər xromosomların uclarını bir-biri ilə birləşdirdiklərindən onların qısa qolu olmur.

Xromosomların birincili daralmaları nahiyəsində onları bir-bir ilə sentromerlər birləşdirirlər. Sentromer yan tərəflərində xüsusi zülallardan təşkil olunmuş və bölünmə iyi mikroböcəkləri ilə birləşən kinetoxorlar yerləşirlər (şək. 5.24).

Xromosomların ikincili daralmaları **xromosom peyki (satelliti)** adlanan hissələri kiçik qolların əsas kütləsindən ayırırlar. İkincili daralmaların yerləşdiyi nahiyədə isə yuxarıda adları çəkilən törəmələri bir-biri ilə birləşdirən *peyk və ya satellit sapları* yerləşirlər. Onlar tərkibcə xromosom özəyindən və onu əhatə edən nazik xromatin qatından təşkil olunmuşlar.

Sitogenetik tədqiqatlarda xromosom yığını əsasən leykositlərdən (xüsusən, limfositlərdən) əldə olunur. Leykositləri *in vitro* saxlanılan xüsusi qidalı mühitə fitohemoaqqlütinin əlavə etdikdə, onlar bölünməyə başlayırlar. 2-3 gündən sonra qidalı mühitə *kolxisin* əlavə edilərək hüceyrələrin bölünməsi prometafaza və metafaza



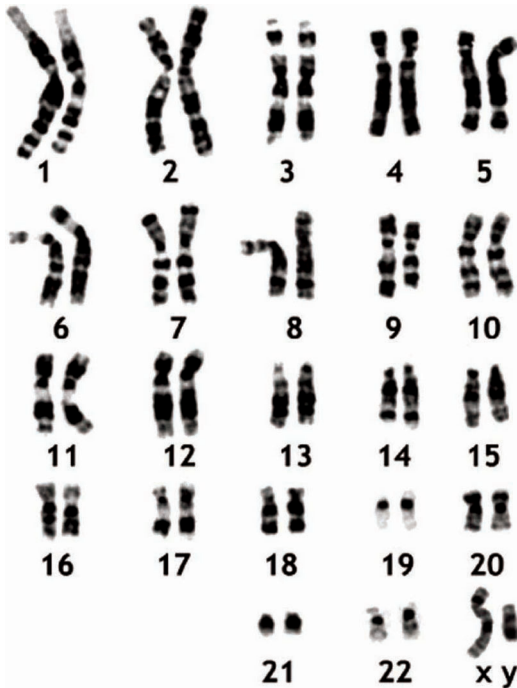
Şəkil 5.28. Xromosomların tərkib hissələri (sağda) və növlərinin (solda) sxematik şəkli.

mərhələlərində dayandırılır. Hipotonik məhlulda bir qədər saxlandıqdan sonra şişib partlamış hüceyrələrdən əşya şüşəsi üzərində **yaymalar** hazırlanaraq müxtəlif üsullarla rənglənilir.

Xromosomları bir-birindən fərqləndirmək üçün adi və differensial rəngləmə metodlarından istifadə edilir. Adi rəngləmə (hematoksin, safranin, orsein) üsulları ilə xromosomlar bütün gedişi boyu eyni rəngə boyandıqları üçün onların ölçülərindən, birincili və ikincili daralmaların topoqrafik vəziyyətlərindən başqa digər strukturlar haqda məlumatlar əldə etmək olmur. Bu çatışmazlıq T.Kaspersson və b. (1968) tərəfindən təklif olunmuş *differensial rəngləmə metodu* (bu metoda zolaqlı rəngləmə metodu da deyilir) vasitəsilə aradan qaldırılmışdır. Göstərilən müəlliflər fiksasiya olunmuş xromosomları akrixin-ipritlə işlədikdən sonra müəyyən etdilər ki, bu rəngləyicinin

təsirindən xromosomların ayrı-ayrı hissələri (zolaq şəklində) fluorescent mikroskopunda aydın yaşıl-sarı rəngdə şüalar buraxırlar. İngiliscə akrixin-ipritin *quinacrine mustard* adlandırıldığına nəzərə alaraq, aşkar edilmiş zolaqları *Q-zolaqları* adlandırdılar.

Sonrakı tədqiqatlar nəticəsində artıq fluorescent yox, adi işıq mikroskopunda xromosomları zolaqlı şəkildə rəngləyən müxtəlif metodlar təklif olunmuşdur. Onların içərisində Qimza (*Giemsa*) qarışığı ilə qan yaxmasının rənglənməsi metodu əhəmiyyət kəsb edir. Denaturasiya olunmuş xromosomları bu metod vasitəsilə rənglədikdə onların rənglənen və rənglənməyən hissələri, müvafiq olaraq açıq və tünd zolaqlar şəklində görünürlər. Bu zolaqları rəngləyici qarışığın müəllifinin şərəfinə *G-zolaqları* adlandırdılar (şək. 5.29). Maraqlı odur ki, Q və G-zolaqlarının topoqrafik vəziyyəti və ölçüləri bir-birinə



Şəkil 5.29. Kişi kariotipi. Tünd rəngə boyanan Qimza metodu ilə rənglənən G zolaqlarıdır (Genetic Science Learning Center at the University of Utah).

tam uyğun olurlar.

Sonradan Qimza metodunun yeni modifikasiyası təklif olundu və bu zaman Qimza metodu ilə tünd rənglənən zolaqlar açıq, açıq zolaqlar isə tünd rəngləndiyi üçün bunu *əks-Qimza* (*reverse-Giemsa*) *rənglənmə metodu*, zolaqları isə *R-zolaqları* adlandırıldı. Təsvir edilmiş metodlardan istifadə zamanı zolaqlı şəkildə rənglənmə xromosomların bütün gedişi boyu görünür. Xromosomların ancaq xüsusi nahiyələrini rəngləməyə imkan verən metodlar da təklif olunmuşdur. Bu metodlardan gümüş duzları ilə konstitutiv heteroxromatinin (sentromerlərdə) və telomerlərin rənglənməsini göstərmək olar. Bu zaman müvafiq olaraq *C-* və *T-zolaqla-*

*rı* meydana çıxırlar.

Göstərilən zolaqların yerləşdikləri yerə, ölçülərinə və saylarına görə xromosomlar bir-birindən kəskin fərqləndikləri üçün sitogenetik tədqiqatlar insanların xromosom yığınının kəmiyyət və keyfiyyət göstəricilərini - **kariotipini** müəyyənləşdirməyə tam imkan verir. Kariotipin təsvirinə başlamamışdan əvvəl qeyd etmək lazımdır ki, **somatik hüceyrələrin** nüvələrində interfazanın  $G_1$  və ya  $G_0$  mərhələlərində hərəsinin tərkibində bir DNT molekulu olan 46 ədəd xromosom olur. Bu xromosomların 23-ü ana və 23-ü ata mənşəli olduğundan hər bir xromosomdan 2 ədəd olur. Ona görə də interfaza nüvəsində 23 cüt xromosom olduğu qeyd olunur. Onlardan 22 cütü həm qadın, həm də kişi somatik hüceyrələrində yerləşərək **autosom xromosomlar** adlanırlar. Yerdə qalan bir cüt xromosoma isə **cinsi xromosomlar (qonosom)** deyilir. Qadınlarda cinsi xromosomların hər ikisi X, kişilərdə isə biri X, digəri isə Y xromosom olur. Bu isə qadınların homoqametli, kişilərin isə heteroqametli olduğunu göstərir.

İnterfazanın S mərhələsində DNT molekullarının replikasiyası nəticəsində yuxarıda göstərilən 46 xromosomun hər birinin tam uyğun surəti alınır. Əvvəlki və yeni sintez olunmuş DNT molekulları histon və qeyri-histon zülalların iştirakı ilə kondensasiya olunaraq (*bax səh. 228-231*) bacı xromatidləri, onlar isə bir-biri ilə birləşərək metafaza xromosomlarını əmələ gətirirlər. Beləliklə də interfaza nüvəsindən fərqli olaraq (onların tə-

kibində ancaq bir DNT molekulu olur), metafaza zamanı ekvatorial sərhədə yerləşən xromosomlar tərkiblərində sərbəst DNT molekulu olan iki xromatiddən təşkil olunurlar. Yəni, metafaza xromosomlarının tərkibində 46 yox, 92 DNT molekulu olur. Bunun nəticəsidir ki, anafaza mərhələsində bir-birindən ayrılan xromatidlər artıq interfaza xromosomu kimi yeni yaranmış qız hüceyrələrin nüvələrinin təşkilində iştirak edirlər.

İnterfaza xromosomlarında olduğu kimi, metafaza xromosomunda da hər bir ana mənşəli xromosomun ata mənşəli oxşarı olur. Bu xromosomlara **homoloji xromosomlar** (*Y.: homologous - oxşar*) deyilir. Homoloji xromosomların tərkiblərində müxtəlif variantlı genlərin (*bax meyoza bölünməyə*) olmasına baxmayaraq, adi və differensial rənglənmə zamanı onların arasında heç bir fərq müəyyən edilmir. Ona görə də kariotipin tərkibində qadınlarda 22 cüt autosom və bir cüt X xromosom, kişilərdə isə 22 cüt autosomla yanaşı, bir-birindən fərqli quruluşa malik olan X və Y xromosomlar olmalıdır (şəkl. 5.29).

İnsan orqanizminin bütün hüceyrələrində homoloji xromosomların ümumi quruluş planı eynidir. Ayrı-ayrı xromosomlar isə bir-birilərindən öz uzunluqlarına, birincili daralmanın topoqrafik vəziyyətinə, ikincili daralmanın və xromosom peyklərinin olub-olmamasına, müxtəlif üsullarla rənglənmə zamanı aşkar edilən zülalların şəklinə görə fərqlənirlər. Xromosomların bir neçə təsnifatı mövcud olsa da, onlardan ümumi qəbul olunanı 1972-ci ildə Paris şəhərində tək-

lif ediləndir. Bu təsnifata əsasən, xromosomlar yeddi qrupa bölünür (cədl. 5.3) və ingilis əlifbası sırasına uyğun olaraq, A - G hərfləri ilə işarə olunurlar.

**Cədvəl 5.3.** Xromosomların təsnifatı.

Qrup	Qrupa aid edilən xromosomlar	Quruluş xüsusiyyətləri
A	1-3	İri metasentrik
B	4,5	İri submetasentrik
C	6-12 və X	Orta ölçülü metasentrik
D	13-15	Peykləri olan orta ölçülü akrosentrik
E	16-18	Qısa metasentrik (16-ci) və submetasentrik (17-ci və 18-ci)
F	19, 20	Ən qısa metasentrik
G	21, 22 Y	Qısa akrosentrik. 21-ci və 22-ci xromosomların peykləri vardır.

Son zamanlar sitogenetik tədqiqatlarda inqilabi çevriliş yaradan metodlar işlənib hazırlanmışdır. Bu metodların əksəriyyətinin əsasında nukleinin turşularının **in situ hibridləşdirməsi** durur.

Bunun üçün əşya şüşəsi üzərində xromosom yayması (*bax səh. 212*

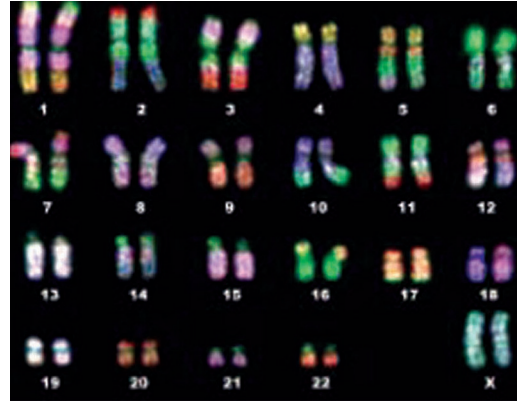
hazırlanır (ona görə *in situ* adlanır), fiksasiya olunur, proteazaların iştirakı ilə xromosomların tərkibində olan zülallar kənarlaşdırılır və 90-100° S-yə qədər qızdırılır. İstiliyin təsirindən DNT molekullarının tərkibindəki komplementar əlaqələr pozulduğundan (denaturasiya) DNT zəncirləri bir-birindən aralanırlar. Sonuncuların üzərinə nişanlanmış (radiaktiv atomlarla, qırıqotu peroksidazası ilə, fluoroforlarla, biotin-avidinlə və s.) təkzəncirli DNT nümunə-

ləri əlavə olunduqdan sonra istilik 65<sup>0</sup>S-yə qədər aşağı endirilir. Bu zaman nişanlanmış DNT nümunələri bir-birindən aralanmış DNT zəncirlərinin uyğun hissələri ilə komplementar əlaqələr yaratdığından (ona görə *hibridləşdirmə* adlanır) nişanlanmış ikizəncirli DNT molekulları (natura-siya) formalaşır və müvafiq üsullarla aşkar edirlər.

Təsvir olunan metodlar içərisində geniş yayılan fluoressensiyalı *in situ* hibridləşdirmə (*fluorescence in situ hybridization - FISH*) metodlarıdır.

Bu metodların əsasında xromosomların fluoroxromlarla (lüminisent mikroskopunda müxtəlif rəngli şüa buraxan maddələr) nişanlanmış tək-zəncirli DNT nümunələri vasitəsilə aşkar edilməsi durur. FISH metodlarından ən çox istifadə olunanları M-FISH və RxFISH metodlarıdır.

*M-FISH* metodunda insanın 24 xromosomunun hər biri ilə ayrılıqda komplementar əlaqə yaradan fluoroxromlarla nişanlanmış DNT nümunələrindən istifadə olunduğu üçün bütün xromosomların eyni vaxtda dəqiqliklə aşkar edilməsi və tədqiqi mümkün olur. Bu metodla hər bir xromosom özünəməxsus rəngə boyandığından onların kompüter texnikasının köməkliliylə tədqiqi xeyli asanlaşır. M-FISH metodunun çatışmazlığı xromosomların bütün gedişi boyu eyni rəngə boyanması nəticəsində onların daxilində baş verən dəyişikliklərin müəyyən edilə bilinməməsidir. Bu çatışmazlıq *RxFISH* metodu vasitəsilə demək olar ki, aradan qaldırılmışdır. RxFISH metodunda "DNT



**Şəkil 5.30.** Qadın kariotipinə aid olan xromosomların RxFISH metodu vasitəsilə aşkar edilməsi. Hər bir xromosomun tərkibində ona məxsus rəngli zolaqların olduğu aydın görünür (Department of Clinical Cytogenetics, Addenbrookes Hospital/photo Researchers, Inc).

nümunəsi" kimi iki növ insanaoxşar hibbon meymunlarının (*Hylobates concolor* və *Hylobates syndactylus*) DNT-lərinin fraqmentlərindən istifadə olunur. Bu fraqmentlərin tərkibində insan xromosomlarının hər birinin müxtəlif hissələri ilə komplementar əlaqə yarada bilən homoloji yerlər mövcuddur. Ona görə də 7 rəng verən 3 fluoroxromlarla nişanlanmış hibbon DNT-si fraqmentləri DNT zəncirləri ilə komplementar əlaqələr vasitəsilə birləşdikdə lüminisent mikroskopunda insanın hər bir xromosomu üçün xas olan rəngli zolaqlar aşkar edilir (şək. 5.30). Rəngli zolaqlar xromosomların bir-birindən fərqləndirilməsi (kariotipin tərtibi), xromosom-daxili və xromosomarası yerdəyişmələrin aşkar edilməsi ilə yanaşı, ümumiyyətlə insan genomunun normada və müxtəlif patoloji proseslər zamanı tədqiq olunmasını xeyli asanlaşdırır.

**Ədəbiyyat və əlavə oxu materialı****Nüvə dəliyi kompleksi**

Adam SA, Marr RS, Gerace L. Nuclear protein import in permeabilized mammalian cells requires soluble cytoplasmic factors. *J. Cell Biol.*, 1990; 111:807-816.

Babcock HP, Chen C, Zhuang X. Using single-particle tracking to study nuclear trafficking of viral genes. *Biophys. J.*, 2004; 87:2749-2758.

Bayliss R, Ribbeck RK, Akin D, Kent HM, Feldherr CM, Gorlich D, Stewart M. Interaction between NTF2 and xFxFG-containing nucleoporins is required to mediate nuclear import of RanGDP. *J. Mol. Biol.*, 1999; 293:579-593.

Bonifaci N, Moroianu J, Radu A, Blobel G. Karyopherin beta2 mediates nuclear import of a mRNA binding protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997; 94(10):5055-60.

Cronshaw JM, Krutchinsky AN, Zhang W, Chait BT, Matunis MJ. Proteomic analysis of the mammalian nuclear pore complex. *J. Cell Biol.*, 2002; 158:915-927.

Fahrenkrog, B, Aebi U. The vertebrate nuclear pore complex: from structure to function. *Results Probl. Cell Differ.*, 2002; 35:25-48.

Feldherr CM, Akin D. The location of the transport gate in the nuclear pore complex. *J. Cell Sci.*, 1997; 110:3065-3070.

Macara IG. Transport into and out of the nucleus. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 2001; 65:570-594.

Peters R. Fluorescence microphotolysis to measure nucleocytoplasmic transport and intracellular mobility. *Biochim. Biophys. Acta*, 1986; 864:305-359.

Suntharalingam M, Wentz S. Peering through the pore: nuclear pore complex structure, assembly, and function. *Dev Cell.*, 2003; 4(6):775-89.

Schutz GJ, Sonnleitner M,

Hinterdorfer P, Schindler H. Single molecule microscopy of biomembranes. *Mol. Membr. Biol.*, 2000; 17:17-29.

**DNT və RNT**

Azuma J, Dasso M. The role of Ran in nuclear function. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 2000; 12:302-307.

Gilbert DM. Making sense of Eukaryotic DNA replication origins. *Science*, 2001; 294:96-100.

Hopfner KP, Karcher A, Shin DS, Craig L, Arthur LM, Carney JP, Tainer JA. Structural biology of Rad50 ATPase: ATP-driven conformational control in DNA double-strand break repair and the ABC-ATPase superfamily. *Cell*, 2000; 101(7):789-800.

Ibba M, Curnow AW, Soll D. Aminoacyl-tRNA synthesis: divergent routes to a common goal. *Trends Biochem. Sci.*, 1997; 22:39-42.

Junop MS, Obmolova G, Rausch K, Hsieh P, Yang W. Composite active site of an ABC ATPase: MutS uses ATP to verify mismatch recognition and authorize DNA repair. *Mol. Cell*, 2001; 7(1):1-12.

Lamond AL, Earnshaw WC: Structure and function in the nucleus. *Science*, 1998; 280:547-553.

Leatherwood J. Emerging mechanisms of eukaryotic DNA replication initiation. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 1998; 10:742-748.

Ogawa T, Okazaki T. Discontinuous DNA replication. *Ann. Rev. Biochem.*, 1980; 49:421-457.

Shatkin AJ, Manley JL. The ends of the affair: Capping and polyadenylation. *Nat. Struct. Biol.*, 2000; 7:838-842.

Watson JD, Crick FHC. Molecular structure of nucleic acids. A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*, 1953; 177:737-738.

Will CL, Luhrmann R. Spliceosomal UsnRNP biogenesis, structure and function. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 2001; 13:290-301.

Bantounas I., Phylactou L.A. and Uney J.B. RNA interference and the use of small interfering RNA to study gene function in mammalian systems. *Journal of Molecular Endocrinology*, 2004, 33:545-557.

Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanisms and function. *Cell*. 2004, 116(2):281-97.

Szymanski M, Erdmann VA, Barciszewski J. Noncoding regulatory RNAs database. *Nucleic Acids Res.* 2003, 31(1):429-31.

Szymanski M, Barciszewski J. Regulation by RNA. *Int Rev Cytol.* 2003; 231:197-258.

Lai EC. Micro RNAs are complementary to 3' UTR sequence motifs that mediate negative post-transcriptional regulation. *Nat Genet.* 2002 30(4):363-4.

Numata K, Kanai A, Saito R, et al. Identification of Putative Noncoding RNAs Among the RIKEN Mouse Full-Length cDNA Collection. *Genome Research*. 2003, 13:1301-1306.

## Transkripsiya

Herbert A. The four Rs of RNA-directed evolution. *Nature Genetics*, 2004; 36:19-25.

Levin M, Tjian R. Transcription regulation and animal diversity. *Nature*, 2003; 424:147-151.

Lim CY, Santoso B, Boulay T, Dong E, Ohler U, Kadonaga JT. The MTE, a new core promoter element for transcription by RNA polymerase II. *Genes Dev.*, 2004; 18(13):1606-17.

Parsons XH, Garcia SN, Pillus L, Kadonaga JT. Histone deacetylation by Sir2 generates a transcriptionally repressed nucleoprotein complex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003; 100(4):1609-14.

Schmutz J, Wheeler J, Grimwood J, Dickson M. Quality assessment of the human genome sequence. *Nature*, 2004; 429(6990):365-8.

Torrents D, Suyama M, Zdobnov E,

Bork P. A genome-wide survey of human pseudogenes. *Genome Res.*, 2003 Dec; 13(12):2559-67.

Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW et al. The sequence of the human genome. *Science*, 2001; 291(5507):1304-51.

## Genom

Тарантул В. Геном человека: Энциклопедия, написанная четырьмя буквами. М.: Языки славянской культуры, 2003, с.392.

Bailey JA, Liu G, Eichler EE. An Alu transposition model for the origin and expansion of human cental duplications. *Am. J. Hum. Genet.*, 2003; 73:823-834.

Bantounas I, Phylactou LA, Uney JB. RNA interference and the use of small interfering RNA to study gene function in mammalian systems. *J. Mol. Endocrinol.*, 2004; 33(3):545-57.

Brudno M, Poliakov A, Salamov A, Cooper GM et al. Automated whole-genome multiple alignment of rat, mouse, and human. *Genome Res.*, 2004; 14(4):685-92.

Dagan T, Sorek R, Sharon E, Ast G, Graur D. AluGene: a database of Alu elements incorporated within protein-coding genes. *Nucleic Acids Res.*, 2004;32(Database issue): D489-92.

Gonzalez P, Diez-Juan A, Coto E, Alvarez V et al. A single-nucleotide polymorphism in the human p27kip1 gene (-838C>A) affects basal promoter activity and the risk of myocardial infarction. *BMC Biol.*, 2004; 2(1):5.

Havlak P, Chen R, Durbin KJ, Egan A et al. The Atlas genome assembly system. *Genome Res.*, 2004; 14(4):721-32.

Iborra FJ, Kimura H, Cook PR. The functional organization of mitochondrial genomes in human cells. *BMC Biol.*, 2004; 2(1):9.

International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the

euchromatic sequence of the human genome. *Nature*, 2004; 431:931-945.

International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 2001; 409(6822):860-921.

International Human Genome Sequencing Consortium. The sequence of the human genome. *Science*, 2001; 291(5507):1304-51.

Istrail S, Sutton GG, Florea L, Halpern AL et al. Whole-genome shotgun assembly and comparison of human genome assemblies. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004; 101(7):1916-21.

Kadonaga JT. The DPE, a core promoter element for transcription by RNA polymerase II. *Exp. Mol. Med.*, 2002; 34(4):259-64.

Li S, Cutler G, Liu JJ, Hoey T et al. A comparative analysis of HGSC and Celera human genome assemblies and gene sets. *Bioinformatics*, 2003; 19(13):1597-605.

Liu G, Zhao S, Bailey JA, Sahinalp SC et al. Analysis of primate genomic variation reveals a repeat-driven expansion of the human genome. *Genome Res.*, 2003; 13(3):358-68.

Numata K, Kanai A, Saito R, Kondo S et al. Identification of putative noncoding RNAs among the RIKEN mouse full-length cDNA collection. *Genome Res.*, 2003; 13(6B):1301-6.

Rat Genome Sequencing Consortium. Genome sequence of the Brown Norway rat yields insights into mammalian evolution. *Nature*, 2004; 428(6982):493-521.

Sanvicens N, Gomez-Vicente V, Masip I, Messegue A, Cotter TG. Oxidative stress-induced apoptosis in retinal photoreceptor cells is mediated by calpains and caspases and blocked by the oxygen radical scavenger CR-6. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279(38):39268-39278.

Scacheri PC, Rozenblatt-Rosen O, Caplen NJ, Wolfsberg TG et al. Short interfering RNAs can induce unexpected

and divergent changes in the levels of untargeted proteins in mammalian cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004; 101(7):1892-7.

She X, Jiang Z, Clark RA, Liu G et al. Shotgun sequence assembly and recent segmental duplications within the human genome. *Nature*, 2004; 431(7011):927-30.

Smale ST. Core promoters: active contributors to combinatorial gene regulation. *Genes Dev.*, 2001; 15(19):2515-9.

Stein LD. Human genome: end of the beginning. *Nature*, 2004; 431(7011):915-6.

### **Xromatin və xromosomların quruluşu**

Akhmedov AT, Frei Ch, Tsai-Pflugfelder M, Kemper B, Gasser SM, Jessberger R. Structural maintenance of chromosomes protein C-terminal domains bind preferentially to DNA with secondary structure. *J. Biol. Chem.*, 1998; 273(37):24088-24094.

Almagro S, Riveline D, Hirano T, Houchmandzadeh B, Dimitrov S. The mitotic chromosome is an assembly of rigid elastic axes organized by structural maintenance of chromosomes (SMC) proteins and surrounded by a soft chromatin envelope. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279(7):5118-26.

Anderson DE, Losada A, Erickson HP, Hirano T. Condensin and cohesin display different arm conformations with characteristic hinge angles. *The Journal of Cell Biology*, 2002; 156(3):419-424.

Bak P, Bak AL, Zeuthen J. Characterization of human chromosomal unit fibers. *Chromosoma*, 1979; 73(3):301-15.

Ball Jr AR, Yokomori K. The structural maintenance of chromosomes (SMC) family of proteins in mammals. *Chromosome Res.*, 2001; 9(2):85-96.

Bednar J, Horowitz RA, Grigoryev SA, Carruthers LM, Hansen JC, Koster AJ, Woodcock CL. Nucleosomes, linker DNA, and linker histone form a unique



structural motif that directs the higher-order folding and compaction of chromatin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998; 95(24):14173-8.

Belmont AS. Mitotic chromosome scaffold structure: new approaches to an old controversy. *PNAS*, 2002; 99(25):15855-15857.

Borland L, Harauz G, Bahr G, Heel M. Packing of the 30 nm chromatin fiber in the human metaphase chromosome. *Chromosoma*, 1988; 97(2):159-63.

Chen ES, Sutani T, Yanagida M. Ctl1/C1D interacts with condensin SMC hinge and supports the DNA repair function of condensing. *PNAS*, 2004; 101(21):8078-8083.

Chiu A, Revenkova E, Jessberger R. DNA interaction and dimerization of eukaryotic SMC hinge domains. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279(25):26233-42.

Cobbe N, Heck MM. The evolution of SMC proteins: phylogenetic analysis and structural implications. *Mol. Biol. Evol.*, 2004; 21(2):332-47.

Coelho PA, Queiroz-Machado J, Sunkel CE. Condensin-dependent localisation of topoisomerase II to an axial chromosomal structure is required for sister chromatid resolution during mitosis. *Journal of Cell Science*, 2003; 116:4763-4776.

Cuvier O, Hirano T. A role of topoisomerase II in linking DNA replication to chromosome condensation. *The Journal of Cell Biology*, 2003; 160(5):645-655.

Dou Y, Bowen J, Liu Y, Gorovsky MA. Phosphorylation and an ATP-dependent process increase the dynamic exchange of H1 in chromatin. *The Journal of Cell Biology*, 2002; 158(7):1161-1170.

Earnshaw WC, Laemmli UK. Architecture of metaphase chromosomes and chromosome scaffolds. *The Journal of Cell Biology*, 1983; 96:84-93.

Fujioka Y, Kimata Y, Nomaguchi K, Watanabe K, Kohno K. Identification of a novel non-structural maintenance of chromosomes (SMC) component of the SMC5-SMC6 complex involved in DNA repair. *Biol. Chem.*, 2002; 277(24):21585-21591.

Gassmann R., Vagnarelli P., Hudson D., Earnshaw WC. Mitotic chromosome formation and the condensin paradox. *Exp. Cell Res.*, 2004; 296(1):35-42.

Hagstrom KA, Meyer BJ. Condensin and cohesin: more than chromosome compactor and glue. *Nat. Rev. Genet.*, 2003; 4(7):520-34.

Hirano M, Hirano T. Hinge-mediated dimerization of SMC protein is essential for its dynamic interaction with DNA. *EMBO J.*, 2002; 21(21):5733-44.

Hirano M, Hirano T. Positive and negative regulation of SMC-DNA interactions by ATP and accessory proteins. *EMBO J.*, 2004; 23(13):2664-73.

Hirano T. Chromosome shaping by two condensins. *Cell Cycle*, 2004; 3(1):26-8.

Hirano T. The ABCs of SMC proteins: two-armed ATPases for chromosome condensation, cohesion, and repair. *Genes Dev.*, 2002; 16(4):399-414.

Houchmandzadeh B, Dimitrov S. Elasticity measurements show the existence of thin rigid cores inside mitotic chromosomes. *J. Cell Biol.*, 1999;145(2):215-223.

Hudson DF, Vagnarelli P, Gassmann R, Earnshaw WC. Condensin is required for nonhistone protein assembly and structural integrity of vertebrate mitotic chromosomes. *Dev. Cell.*, 2003; 5(2):323-36.

Iwabuchi Sh, Muramatsu H, Chiba N, Kinjo Y, Murakami Y, Sakaguchi T, Yokoyama K, Tamiya E. Simultaneous detection of near-field topographic and fluorescence images of human chromosomes via scanning near-field

- optical/atomic-force microscopy (SNOAM). *Nucleic Acids Res.*, 1997; 25(8):1662-3.
- Kagansky A, Freeman L, Lukyanov D, Strunnikov A. Histone tail-independent chromatin binding activity of recombinant cohesin holocomplex. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279(5):3382-8.
- Kitajima TS, Yokobayashi S, Yamamoto M, Watanabe Y. Distinct cohesin complexes organize meiotic chromosome domains. *Science*, 2003; 300(5622):1152-5.
- Kornberg RD. Chromatin structure. A repeating unit of histones and DNA. *Science*, 1974; 184:868-871.
- Labhart P, Koller T, Wunderli H. Involvement of higher order chromatin structures in metaphase chromosome organization. *Cell*, 1982; 30(1):115-21.
- Laird CD, Wilkinson LE, Foe VE, Chooi WY. Analysis of chromatin-associated fiber arrays. *Chromosoma*, 1976; 58(2):169-90.
- Lavoie BD, Hogan E, Koshland D. In vivo dissection of the chromosome condensation machinery : reversibility of condensation distinguishes contributions of condensin and cohesin. *The Journal of Cell Biology*, 2002; 156(5):805-815.
- Lee YM, Lee S, Lee E, Shin H, Hahn H, Choi W, Kim W. Human kinesin superfamily member 4 is dominantly localized in the nuclear matrix and is associated with chromosomes during mitosis. *Biochem. J.*, 2001; 360(Pt 3):549-56.
- Lowe J, Cordell SC, Ent F. Crystal structure of the SMC head domain: an ABC ATPase with 900 residues antiparallel coiled-coil inserted. *Mol. Biol.*, 2001; 306(1):25-35.
- Meyer BJ. Sex in the wormcounting and compensating X-chromosome dose. *Trends Genet.*, 2000; 16(6):247-53.
- Ono T, Fang Y, Spector DL, Hirano T. Spatial and temporal regulation of condensins I and II in mitotic chromosome assembly in human cells. *Mol. Biol. Cell*, 2004; 15(7):3296-308.
- Palter KB, Foe VE, Alberts BM. Evidence for the formation of nucleosome-like histone complexes on single-stranded DNA. *Cell*, 1979; 18(2):451-67.
- Poirier MG, Marko JF. Mitotic chromosomes are chromatin networks without a mechanically contiguous protein scaffold. *PNAS*, 2002; 99(24):15393-15397.
- Przewłoka MR, Pardington PE, Yannone SM, Chen DJ, Cary RB. In vitro and in vivo interactions of DNA ligase IV with a subunit of the condensin complex. *Mol. Biol. Cell*, 2003; 14(2):685-97.
- Rasch P, Wiedemann U, Wienberg J, Heckl WM. Analysis of banded human chromosomes and in situ hybridization patterns by scanning force microscopy. *Cell Biology*, 1993; 90:2509-2511.
- Rattner JB, Hamkalo BA. Higher order structure in metaphase chromosomes. II. The relationship between the 250 A fiber, superbends-on-a-string. *Chromosoma*, 1978; 69(3):373-9.
- Rattner JB, Hamkalo BA. Nucleosome packing in interphase chromatin. *J. Cell Biol.*, 1979; 81(2):453-7.
- Rattner JB, Lin CC. Radial loops and helical coils coexist in metaphase chromosomes. *Cell*, 1985; 42(1):291-6.
- Rattner JB, Rees J, Arnett FC, Reveille JD, Goldstein R, Fritzler MJ. The centromere kinesin-like protein, CENP-E. An autoantigen in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.*, 1996; 39(8):1355-61.
- Rattner JB. Integrating chromosome structure with function. *Chromosoma*, 1992; 101(5-6):259-64.
- Saitoh N, Goldberg IG, Wood ER, Earnshaw WC. ScII: an abundant chromosome scaffold protein is a member of a family of putative ATPases with an unusu-

al predicted tertiary structure. *J. Cell Biol.*, 1994; 127(2):303-18.

Saitoh Y, Laemmli UK. Metaphase chromosome structure: bands arise from a differential folding path of the highly AT-rich scaffold. *Cell*, 1994; 76(4):609-22.

Sakai A, Hizume K, Sutani T, Takeyasu K, Yanagida M. Condensin but not cohesin SMC heterodimer induces DNA reannealing through protein-protein assembly. *The EMBO Journal*, 2003; 22(11):2764-2775.

Schar P, Fasi M, Jessberger R. SMC1 coordinates DNA double-strand break repair pathways. *Nucleic Acids Res.*, 2004; 32(13):3921-9.

Stray JE, Lindsley JE. Biochemical Analysis of the Yeast Condensin Smc2/4 Complex. AN ATPase that promotes knotting of circular DNA *J. Biol. Chem.*, 2003; 278(28):26238-26248.

Strick R, Strissel PL, Gavrillov K, Levi-Setti R. Cation-chromatin binding as shown by ion microscopy is essential for the structural integrity of chromosomes. *The Journal of Cell Biology*, 2001; 155(6):10, 899-910.

Strick TR, Kawaguchi T, Hirano T. Real-time detection of single-molecule DNA compaction by condensin I. *Curr. Biol.*, 2004; 14(10):874-80.

Strunnikov AV. Condensin and biological role of chromosome condensation. *Prog. Cell Cycle Res.*, 2003; 5:361-7.

Strunnikov, A.V., Larionov, V.L., and Koshland, D. SMC1: An essential yeast gene encoding a putative head-rod-tail protein is required for nuclear division and defines a new ubiquitous family. *J. Cell Biol.* 1993. 123: 1635-1648

Strunnikov AV. SMC proteins and chromosome structure. *Trends Cell Biol.*, 1998; 8(11):454-9.

Takemoto A, Kimura K, Yokoyama S, Hanaoka F. Cell cycle-dependent phos-

phorylation, nuclear localization, and activation of human condensin. *Biol. Chem.*, 2004; 279(6):4551-9.

Tamayo J. Structure of human chromosomes studied by atomic force microscopy. *J. Struct. Biol.*, 2003; 141(3):198-207.

Tyler JK. Chromatin assembly. Cooperation between histone chaperones and ATP-dependent nucleosome remodeling machines. *Eur. J. Biochem.*, 2002; 269:2268-2274.

Volkov A, Mascarenhas J, Andrei-Selmer C, Ulrich HD, Graumann PL. A prokaryotic condensin/cohesin-like complex can actively compact chromosomes from a single position on the nucleoid and binds to DNA as a ring-like structure. *Mol. Cell Biol.*, 2003; 23(16):5638-50.

Wen GY, Fisher MB, Genovese M, Goldberg EM, Jenkins EC. Brush-like fibers on the human chromosome periphery. *Scanning*, 2003; 25(6):316-20.

Wignall SM, Deehan R, Maresca ThJ, Heald R. The condensin complex is required for proper spindle assembly and chromosome segregation in *Xenopus* egg extracts. *The Journal of Cell Biology*, 2003; 161(6):1041-1051.

Xu YC, Bremer H. Winding of the DNA helix by divalent metal ions. *Nucleic Acids Res.*, 1997; 25(20):4067-71.

Yu HG, Koshland DE. Meiotic condensin is required for proper chromosome compaction, SC assembly, and resolution of recombination-dependent chromosome linkages. *The Journal of Cell Biology*, 2003; 163(5):937-947.

Zelenin MG, Zakharov AF, Zatssepina OV, Polijakov VYu., Chentsov YuS. Reversible differential decondensation of unfixed Chinese hamster chromosomes induced by change in calcium ion concentration of the medium. *Chromosoma*, 1982; 84(5):729-36.

Hər bir hüceyrəyə, o cümlədən tam orqanizmə xas olan fundamental xüsusiyyətlərdən biri - öz-özlərini törətmə qabiliyyətinə malik olmalarıdır. Təsadüfi deyildir ki, R. Virxoff tərəfindən irəli sürülmüş "hər bir hüceyrə hüceyrədən törəyir" fikri hüceyrə nəzəriyyəsinin mühüm müddəası kimi qəbul olunmuşdur. Öz-özünü törətmə prosesinin baş verməsi üçün əsas şərt - "ana" hüceyrənin iki yerə bölünərək genetik materialın tam komplektinə və orqanellərə malik olan iki "qız" hüceyrəni yaratmasıdır. Yeni yaranmış hüceyrələr də bölünmə qabiliyyətlərini saxladığına görə, ilkin valideynlərdən külli miqdarda hüceyrə toplusu yarana bilər. Məsələn, bir ədəd mayalanmış yumurta hüceyrədən (**ziqotadan**) tərkibində  $10^{14}$ -dən (100 trilyon) çox hüceyrə olan insan orqanizminin əmələ gəlməsini göstərmək olar. Çoxhüceyrəli orqanizmlərdə hüceyrələrin bölünmə yolu ilə çoxalmasıyla (*proliferasiya*) yanaşı, onların müəyyən vəzifələrin yerinə yetirilməsi üçün ixtisaslaşması (*differensiasiya*) və fəaliyyətini başa çatdırmış hüceyrələrin proqramlaşdırılmış ölümü (*apoptoz*) baş verir. Geniş mənada, bir bölünmədən o biri bölünməyə qədər və ya sonuncu bölünmə ilə ölümə qədərki dövr ərzində hər bir hüceyrənin sərbəst yaşadığı müddətdə baş verən ardıcıl proseslər bütövlükdə

**hüceyrə tsikli** adlanır. Ancaq "tsikli" termini biologiyada təkrarlanan prosesləri göstərmək üçün işlədildiyindən, hüceyrə tsiklinə adətən iki mitoz arasındakı dövr aid edilir. Histoloji olaraq hüceyrə tsiklində iki mərhələ ayırd edilir:

1. işıq mikroskopu ilə müşahidə oluna bilən və kiçik zaman ərzində baş verən hüceyrənin bölünməsi - **mitoz** mərhələsi;

2. hüceyrənin həyat fəaliyyətinin əsas hissəsini özündə birləşdirən, birinci bölünmənin sonundan ikinci bölünmənin başlanğıcına qədərki dövr - **interfaza** mərhələsi.

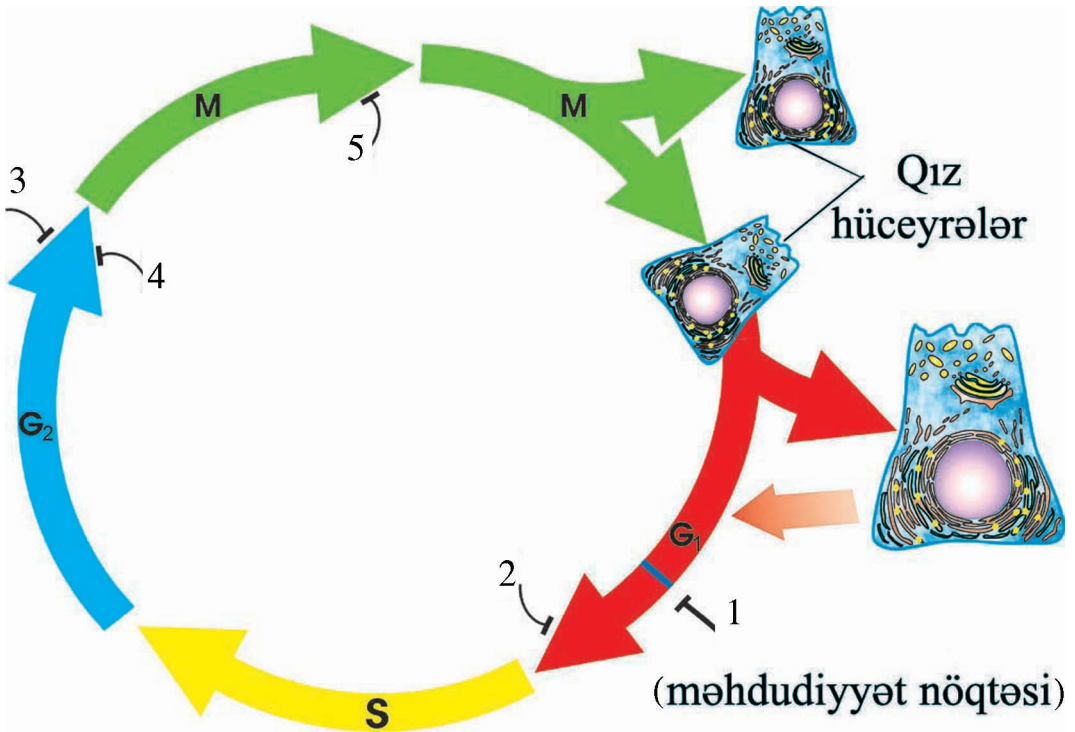
Sonuncu mərhələdə hüceyrədə baş verən prosesləri işıq mikroskopunda adi rəngləmə üsulları ilə müşahidə etmək mümkün olmur. Lakin, son illər bu proseslər müasir biokimyəvi, radio-avtoqrafik, immunhistokimyəvi və s. metodların köməkliliyi ilə molekulyar səviyyədə ətraflı tədqiq edilmişdir.

## İNERFAZA

Hər bir hüceyrənin sərbəst fəaliyyətinin başlanğıcı olan interfazanın özü üç fazaya bölünür:

- postmitotik və ya presintetik faza;
- sintetik faza və ya duplikasiya;
- postsintetik və ya premitotik faza.

Göstərilən fazalar müvafiq olaraq **G<sub>1</sub>**, **S** və **G<sub>2</sub>** hərfləri ilə işarə edilir. S hərfi ingiliscə "synthesis" sözünün baş



**Şəkil 6.1.** Hüceyrə tsiklinin fazaları və nəzarət-keçid məntəqələrinin sxematik şəkli.

1. Məhdudiyyət nöqtəsi; 2. DNT-nin zədəli olub-olmadığı yoxlanılan NKM; 3. DNT-nin tam replikasiya olunub-olunmadığı yoxlanılan NKM; 4. DNT-nin tam duplikasiya və zədəli olmasını, həmçinin sentrosomların duplikasiyasını müəyyən edən NKM. 5. Metafaza xromosomunun ekvator xəttində bir sraya düzülməsinə nəzarət edən NKM.

hərfi olub, bölünmə üçün vacib olan yeni DNT zəncirlərinin sintez olunduğu dövrü göstərmək üçün işlədilir. G hərfi ingiliscə "gap" - fasilə (interval) sözünün baş hərfidir. Ona görə də G<sub>1</sub> mitotik dövrlə sintetik, G<sub>2</sub> isə sintetik dövrlə mitoz mərhələsi arasında olan "fasilələri" göstərmək üçün işlədilir. G<sub>1</sub>-i birinci, G<sub>2</sub>-ni isə ikinci fasilə də adlandırırlar (şək. 6.1).

Hüceyrə tsikli zamanı baş verən proseslərin molekulyar əsasları haqqında müasir məlumatların əldə olunmasında bədxassəli şiş hüceyrələri üzərində aparılan tədqiqatların nəticələri mühüm rol oynamışdır. Belə tədqiqatlar içərisində nəzər-diqqəti

cəlb edən P.Rausun (1911) toyuq sarkomasının (birləşdirici toxumanın bədxassəli şişinin) xüsusi retroviruslar tərəfindən törədildiyini sübuta yetirməsidir. Bu retroviruslar indi *Raus sarkoması virusları (RSV)* adlanırlar. Bu kəşfdən 50 il sonra təsdiq edildi ki (P.Volt, S.Martin), quş sarkomasını bütövlükdə RSV-lər yox, ancaq onların genomunun tərkibinə daxil olan Srs adlandırılan gen törədir. 1976-cı ildə H.Varmus və J.M.Bişop öz əməkdaşları ilə aşkar etdilər ki, Srs geni nəinki RSV-lərin, həmçinin toyuqların normal genomunun tərkibinə daxildir. Sonrakı tədqiqatlar göstərdi ki, normal hüceyrələrin ge-

nomunda onların transformasiya olunaraq bədxassəli şiş hüceyrələrinə çevrilməsində iştirak edən çoxlu miqdarda genlər mövcuddur.

Hüceyrə transformasiyalarına səbəb olan genlər - **onkogenlər**, normal genomun tərkibinə daxil olan eyni adlı genlər isə - **proto-onkogenlər** adlanır. Bu qrupa daxil olan genlərin böyük əksəriyyətinin (**Srs, ras, raf** və s.) hüceyrələrdə baş verən tsiklik prosesləri tənzimləyən faktorların (*bax sonraya*) sintezində iştirakı tam təsdiq olunmuşdur.

Deməli, normada proto-onkogenlərin ekspressiyası nəticəsində hüceyrə tsikli tənzim olunduğu halda, bu genlərin mutasiyası və ya qeyri-normal ekspressiyası nəticəsində hüceyrələr nəzarətsiz (fasiləsiz) bölünmə qabiliyyəti əldə etdiklərindən bədxassəli şişlər meydana çıxır. Bədxassəli şişlərin ancaq bir qisminin inkişafında virusların rolunun təsdiq olunmasına baxmayaraq, yuxarıda göstərilən işlərin nəticələri bədxassəli şişlərin digər formalarında da hüceyrə genomunda baş verən dəyişikliklərin tədqiqi üçün geniş imkanlar açmışdır.

İnsan hüceyrələrinin genomunun tərkibində 100-dən çox proto-onkogen vardır. Proto-onkogenlər hüceyrə tsiklində iştirak edən bir çox törəmələrin: böyümə faktorlarının, onların reseptorlarının, transkripsiya faktorlarının, sitoplazmatik proteinkinazalarının, QTF-birləşmiş zülalın sintezində iştirak edirlər. Göstərilən törəmələr hüceyrələrin bölünməsinə səbəb olan faktorların - **mitogen siqnalların** qəbulunda, onların hüceyrə səthin-

dən nüvə istiqamətində ötürülməsində və beləliklə, müəyyən qrup genlərin ekspressiyasında iştirak edirlər.

Mitogen aktivliyə malik olan törəmələr içərisində geniş yayılanları aşağıdakılardır:

- böyümə faktorları - sinir böyümə faktoru, fibroblast böyümə faktoru, epidermal böyümə faktoru, trombosit böyümə faktoru;

- hormonlar - insulin, follikul stimulyasiyaedici hormon, esterogenlər, böyümə hormonu və s.;

- sitokinlər - interleykinlər, eritropoetin, interferonlar;

- neyromediatorlar - asetilxolin, noradrenalin, qlisin;

- adheziv əlaqə zülalları - integrinlər, kadherinlər, selektinlər və s.;

- hüceyrəarası sahədə yerləşən makromolekullar - fibronektin, laminin;

- fiziki amillər - ultrabənövşəyi şüalar, tərpətmə gərginliyi (*shear stress*), osmotik təsir və s.

Mitogenlərin təsiri nəticəsində hüceyrə tsiklinin tənzimində bilavasitə iştirak edən tsiklinlərin, tsiklin-asılı kinazaların özləri ilə yanaşı, onların aktivator və inhibitorlarının sintezində iştirak edən genlərin də ekspressiyası baş verir. Göstərilən genlərin ekspressiya olunmasında mərkəzi rol *retinoblastoma* (tor qişanın irsi bədxassəli şişi) zülalı (pRb) və E2F nəslindən olan transkripsiya faktorları oynayır. E2F transkripsiya faktorları DNT-nin genlər olan hissələri ilə daimi birləşmiş halda olurlar.

Retinoblastoma fosfoproteini E2F ilə birləşib pRb/E2F kompleksini

yaradan kimi transkripsiya prosesi dayanır, yəni E2F qeyri-aktiv vəziyyətə düşür. Əksinə, pRb/E2F kompleksinin tərkibində olan pRb fosforlaşmış ayrılan zaman E2F transkripsiya faktorları aktivləşərək hüceyrə tsiklinin tənzimində iştirak edən genlərin ekpressiyasına səbəb olurlar.

Hüceyrə tsiklinin tənzimində iştirak edən başlıca faktor Cdc2 (*cell division cycle*) geni ilə kodlanmış proteinkinazalardır. Bu fermentlərin xarakter xüsusiyyəti - təklidə yox, ancaq **tsiklin** adlanan nizamlayıcı subvahidlə birləşdikdən sonra aktiv vəziyyətə düşmələridir. Bunu nəzərə alaraq, göstərilən kinazaları **tsiklin-asılı kinazalar** (*cyclin-dependent kinases - Cdk's*) adlandırırlar. Eukariot hüceyrələrdə Cdk-ların 10 növü müəyyən edilmişdir və onlar, müvafiq olaraq Cdk1, Cdk2, ... Cdk10 şəklində işarə olunurlar. Hal-hazırda molekulyar çəkisi 35-90 kD arasında tərəddüd edən və müvafiq olaraq tsiklin (*cyclin*) A, B, C, D və s. işarə olunan 16 növ tsiklin məlumdur.

Hüceyrə tsiklinin tənzimi əsasən iki istiqamətdə həyata keçirilir. Birincidə tsiklin bir fazasından o biri fazasına keçid üçün vacib olan proseslərin gedişi və başa çatıb-çatmaması, ikincidə isə adı çəkilən keçid prosesinin özü nəzarət altında saxlanılır.

Birinci növ tənzim **nəzarət-keçid məntəqələri** (*checkpoint*) vasitəsilə həyata keçirilir. Hüceyrə tsiklinin G<sub>1</sub> və G<sub>2</sub> fazalarının hər birində 2, metafazada isə 1 ədəd nəzarət-keçid məntəqəsinin (*NKM*) fəaliyyət gös-

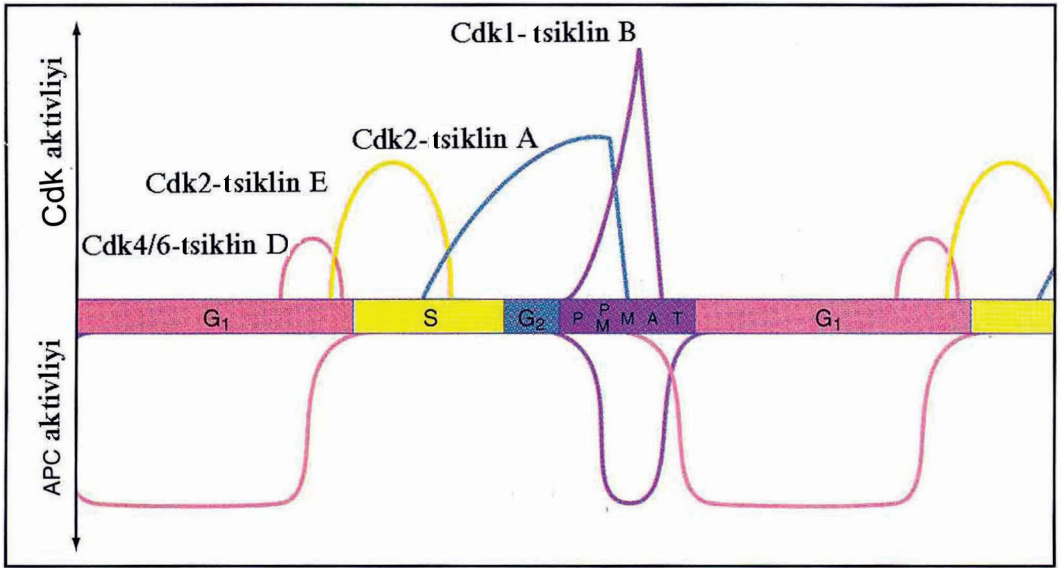
tərduyü müəyyən edilmişdir (şək. 6.1).

G<sub>1</sub> fazanın sonuna yaxın fəaliyyət göstərən birinci NKM **məhdudiyət nöqtəsi** (*restriction point*) adlanır. Bu nöqtə səviyyəsində tsiklin davam etdirilməsi üçün əsasən aşağıdakı şərtlər tələb olunur:

1. hüceyrənin həcmi və kütləsi mitozdan əvvəlki səviyyəyə çatmalıdır;
2. DNT-nin və vacib olan zülalların sintezi üçün lazımi miqdarda qida məhsulları (amin turşuları, fosfat qrupu və s.) olmalıdır;
3. proliferasiyanın baş verməsi üçün mitogen təsirə malik siqnal hüceyrə tərəfindən qəbul olunmalıdır.

Göstərilən şərtlər yerinə yetirilərsə, G<sub>1</sub> faza davam etdirilir; yetirilmədikdə isə hüceyrə ya G<sub>0</sub> fazaya daxil olur (*bax sonraya*), ya da apoptoz yolu ilə ölür.

G<sub>1</sub> fazada fəaliyyət göstərən **ikinci NKM** fazanın sonunda yerləşir və DNT molekulunun zədəli olub-olmasına nəzarət edir. Əgər DNT molekulunda müxtəlif səbəblər üzündən (ionlaşdırıcı şüalanma, kimyəvi mutagenlər, sərbəst radikallar və s.) dəyişiklik meydana çıxarsa, onda xüsusi qrup genlərin - onkossupressorların ekpressiyası nəticəsində sintez olunan zülalların (p53, pRb, p27, PTEN) təsiri altında hüceyrə tsikli G<sub>1</sub> fazasında dayandırılır. Maraqlıdır ki, insanlarda bədxassəli şişlərin inkişafı çox vaxt **p53 zülalının** genində baş verən mutasion dəyişikliklərlə müşayiət olunur. Göstərilənlər bir daha hüceyrə tsiklinin tənziminin çoxhüceyrəli



**Şəkil 6.2.** Hüceyrə tsiklinin müxtəlif mərhələlərində Cdk və APC komplekslərinin aktivlik dərəcələrinin sxematik şəkli. Sxem cüzi dəyişikliklə T.B.Pollard and W.C.Earnshaw Cell Biology, 2002, Elsevier Science (USA), p.686, fig 43-13 məqaləsindən götürülmüşdür.

orqanizmlərin həyatında mühüm rol oynadığını göstərir.

$G_2$  fazada yerləşən **üçüncü NKM** DNT molekullarının tam replikasiya olunub-olunmadığını yoxlayır.

Mitozun baş verməsi üçün mühüm şərtlərdən biri - DNT molekulunun tam duplikasiya olunmasıdır. Bu prosesə nəzarət  $G_2$  fazadakı **dördüncü NKM** vasitəsilə həyata keçirilir. Bu məntəqədə duplikasiya ilə yanaşı, DNT molekullarının zədəli (dəyişiklikli) olub-olmaması və həmçinin sentrosomların ikiləşməsi də nəzarət altında saxlanılır. Göstərilən proseslərdə kənarçıxmalar xüsusi sensor zülallar vasitəsilə effektor zülallara ötürülür. Sonuncuların köməkliliyi ilə DNT-nin duplikasiyası başa çatdırılır və ya DNT molekullarında olan dəyişikliklər aradan qaldırılır (təmir olunur). Bu müddətdə  $G_2$  fazadan M fa-

zaya keçid təxirə salınır. Yuxarıda göstərilən dəyişikliklər aradan qaldırılırsa hüceyrələr apoptoz yolu ilə sıradan çıxarırlar.

Metafazadakı **beşinci NKM-in** fəaliyyəti nəticəsində duplikasiya olunmuş xromosomlar bölünməyi ilə əlaqə yaradıb ekvatorial səthdə bir sraya düzülməyə qədər xromatidlərin bir-birindən aralanması təxirə salınır. Bununla da genomun qız hüceyrələr arasında bərabər paylanmasına şərait yaranır.

Hüceyrə tsiklinin tənzimində ikinci istiqamət fazaların bir-birinə keçidi zamanı həyata keçirilir.

Mitogen faktorların (*bax səh.* 224) təsirindən sintez olunan tsiklin D Cdk4 və Cdk6 ilə birləşərək (**Cdk4/6-tsiklin D**) hüceyrənin məhdudiyət nöqtəsindən keçməsinə təmin edir. Mitogen faktorun təsiri vaxtından əvvəl aradan qaldırılırsa, hüceyrə məh-



duduiyyət nöqtəsini keçə bilmədiyindən  $G_0$  fazaya daxil olur (*bax sonraya*).

Hüceyrənin tsikl fazaları üzrə irəliləyişində aşağıdakı tsiklin və Cdk-lar iştirak edirlər (şək. 6.2):

- **Cdk2-tsiklin E** hüceyrənin  $G_1$  fazadan S fazaya keçməsinə təmin edir;

- hüceyrənin S fazadan  $G_2$  fazaya və buradan mitoz mərhələsinə keçədi **Cdk2-tsiklin A** kompleksi vasitəsilə həyata keçirilir;

- mitozun başlanğıcında aktivliyi kəskin artan **Cdk1-tsiklin B** kompleksi (şək. 6.2) anafaza zamanı parçalandığından aktivliyini itirir və yeni yaranmış qız hüceyrələr interfazaya daxil olurlar.

Hüceyrə tsiklinin tənzimi haqqında verilən məlumatlar bir daha göstərir ki, hüceyrənin həyat fəaliyyətinin hansı istiqamətdə inkişafı bərsindəki qərarlar bilavasitə interfazanın başlanğıcı olan  $G_1$  fazada qəbul olunur.

## G<sub>1</sub> FAZA

Bu fazada birincili olaraq hüceyrənin mitoz qədərki kütləsi, həcmi və nüvəcikləri, həmçinin sitoskelet elementlərinin sintezi nəticəsində hüceyrədaxili nəqliyyat bərpa olunur. Göstərilənləri həyata keçirmək üçün müvafiq RNT və zülalların sintezi baş verir. Hüceyrələrdə DNT-nin reduplikasiyasını və hüceyrə tsiklindəki irəliləyişləri təmin etmək üçün lazım olan zülallar sintez olunmağa başlanır və  $G_1$  fazanın sonuna yaxın ana

və qız sentriolların bir-birindən aralanması başlayır.

$G_1$  fazada yuxarıda göstərilən proseslə yanaşı, məhdudiyət nöqtəsini keçmək üçün şərtlər (*bax yuxarıya*) yerinə yetirildiyi halda hüceyrə tsiklinə start verilir. Əgər müvafiq böyümə faktoru olmazsa, hüceyrələr  $G_1$  fazadan  $G_0$  adlanan fazaya daxil olur. Belə bir keçid müvəqqəti və ya daimi ola bilər. Ona görə  $G_0$  fazanı *ikili faza* da adlandırırlar.

Birinci halda,  $G_0$  fazada olan hüceyrələr müvafiq böyümə faktorunun təsirindən yenidən  $G_1$  fazaya qayıdaraq hüceyrə tsiklini davam etdirirlər. Misal üçün əsil dərindən tərkibində olan fibrositləri göstərmək olar. Normada bu hüceyrələr metabolik aktiv olmalarına baxmayaraq bölünmə qabiliyyətini müvəqqəti dayandırır. Əgər dəridə müxtəlif səbəblər üzündən yara əmələ gəlsə, tamlığı pozulmuş qan damarlarından yara nahiyəsinə daxil olmuş trombosit-mənşəli böyümə faktorunun təsirindən (*platelet-derived growth factor-PDGF*) fibrositlər  $G_0$  fazadan  $G_1$  fazaya daxil olur və proliferasiya edərək saylarını artırır. Bu proses ancaq yaranın tam sağalması dövrünə qədər davam edir və fibrositlər yenidən  $G_0$  fazaya daxil olurlar.

$G_1$  fazanı daimi tərk etmiş hüceyrələrin fəaliyyətində əsasən üç istiqamət müəyyən edilmişdir:

- 1) xüsusi böyümə faktorlarının tə-

siri ilə  $G_0$  fazaya daxil olan hüceyrələr terminal differensiasiya prosesinə uğrayaraq bölünmə qabiliyyətini itirirlər. Misal üçün eritrositləri və epidermisin buynuz qatının hüceyrələrini göstərmək olar.

2)  $G_0$  fazaya daxil olmuş hüceyrələr onları əhatə edən mühitdəki qeyri-adekvat böyümə faktorunun təsirindən proliferasiya qabiliyyəti əldə edir. Ancaq bu hüceyrələr ya apoptoz yolu ilə intihar edirlər, ya da bölünmə bilməyən vəziyyətə düşürlər.

3) bölünmə qabiliyyətini itirmiş xüsusi qrup **qocalmış hüceyrələr** (*senescence*) formalaşır. Hər bir hüceyrənin tam yetişkənlik dövrü ilə ölümü arasındakı dövr **qocalıq dövrü** adlanır. Qocalıq  $G_0$  fazanın terminal vəziyyəti olduğundan, hüceyrələr bu vəziyyətdən çıxıbilmirlər.

## S FAZA

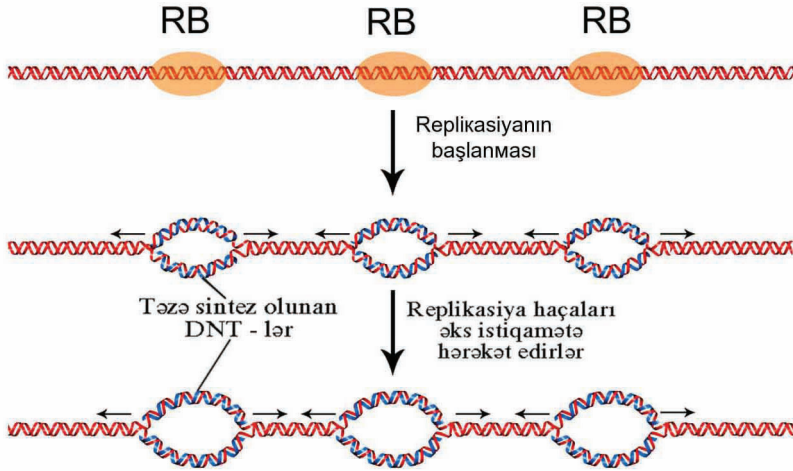
Bu fazada RNT və zülalların sintezi davam edir, sentrosomlar sentriolları ilə birlikdə ikiləşməyə başlayırlar. Sintez olunan zülallar içərisində üstünlük təşkil edənləri xromatinlərin tərkibinə daxil olan nukleoproteinlər, ələlxüsüs histonlardır. Göstərilənlərlə yanaşı, sintetik fazada baş verən proseslər içərisində **DNT molekullarının ikiləşməsi - replikasiyası** mühüm yer tutur.

Replikasiya mürəkkəb proses olub, müxtəlif qrup zülalların (əksərən fermentlərin) iştirakı ilə baş verir.

Replikasiya üçün mühüm şərt - komplementar azot əsası cütlüklərini (adenin-timin, qvanin-sitozin) bir-biri ilə birləşdirən hidrogen rabitələrinin hidrolizi nəticəsində matrisa (qəlib) rolunu oynayan DNT zəncirlərinin bir-birindən aralanması və sonuncularla komplementar əlaqə yaratmış nukleozidlərdən yeni DNT zəncirlərinin sintezidir. Məməlilərin genomunun tərkibində orta hesabla  $3 \times 10^9$  əsas cütlüyü vardır. Hesablanmışdır ki, əgər məməlilərin DNT molekulu ancaq bir nöqtədən başlayaraq replikasiya olunarsa, onda bu ən azı 3 həftə vaxt aparmalıdır. Ancaq məlumdur ki, insanda S faza orta hesabla 8 saatdan çox çəkmir. Bu onu göstərir ki, replikasiya prosesi eyni vaxtda DNT molekulunun çoxlu sayda yerlərində başlamalıdır. Xromosomal DNT-nin replikasiya baş verən hər bir yerinə **replikasiya başlanğıcı** deyilir (şək. 6.3). İnsan genomunda onların sayı 60 minə qədərdir. DNT molekulunun bir başlanğıcından replikasiya olunmuş hissəsinə **replikon** deyilir.

Replikasiyanın başlanğıc nöqtəsi replikonun təxminən mərkəzində yerləşir. Bu nöqtədən başlayaraq DNT molekulu tərkibində olan polinukleotid zəncirlərinin əmələ gətirdiyi spirallar hər iki istiqamətdə açılmağa başlayırlar. DNT molekullarının polinukleotid zəncirlərinin bir-birindən aralandığı yerlər haçaya bənzədiyindən **replikasiya haçası** (ayrıq, yaba, çəngəl) adlandırılır və replikasiya aparatı ilə təchiz olunurlar (şək. 6.4).

Replikasiya aparatının tərkibinə



**Şəkil 6.3.** Replikasiya başlanğıcı (RB) və replikasiya haçalarının hərəkət istiqamətlərinin sxematik şəkli. G.M.Cooper. The Cell, 2000, ASM Press Washington D.C., p.188, fig.5-15.

əsasən DNT helikaza, praymaza, müxtəlif növ polimeraza fermentləri və tək DNT zəncirləri ilə birləşmiş zülallar aiddirlər.

**DNT helikaza** fermentləri replikasyonun hər iki replikasiya haçasının başlanğıcında yerləşərək (şək.6.4) ATF-in hidrolizi nəticəsində meydana çıxan enerji hesabına polinukleotid zəncir spirallarının açılmasını təmin edirlər (şək. 6.3).

**Praymaza** fermenti  $\alpha$ -polimeraza fermenti ilə birlikdə RNT və DNT-nin sintezində iştirak edir (*bax sonraya*).

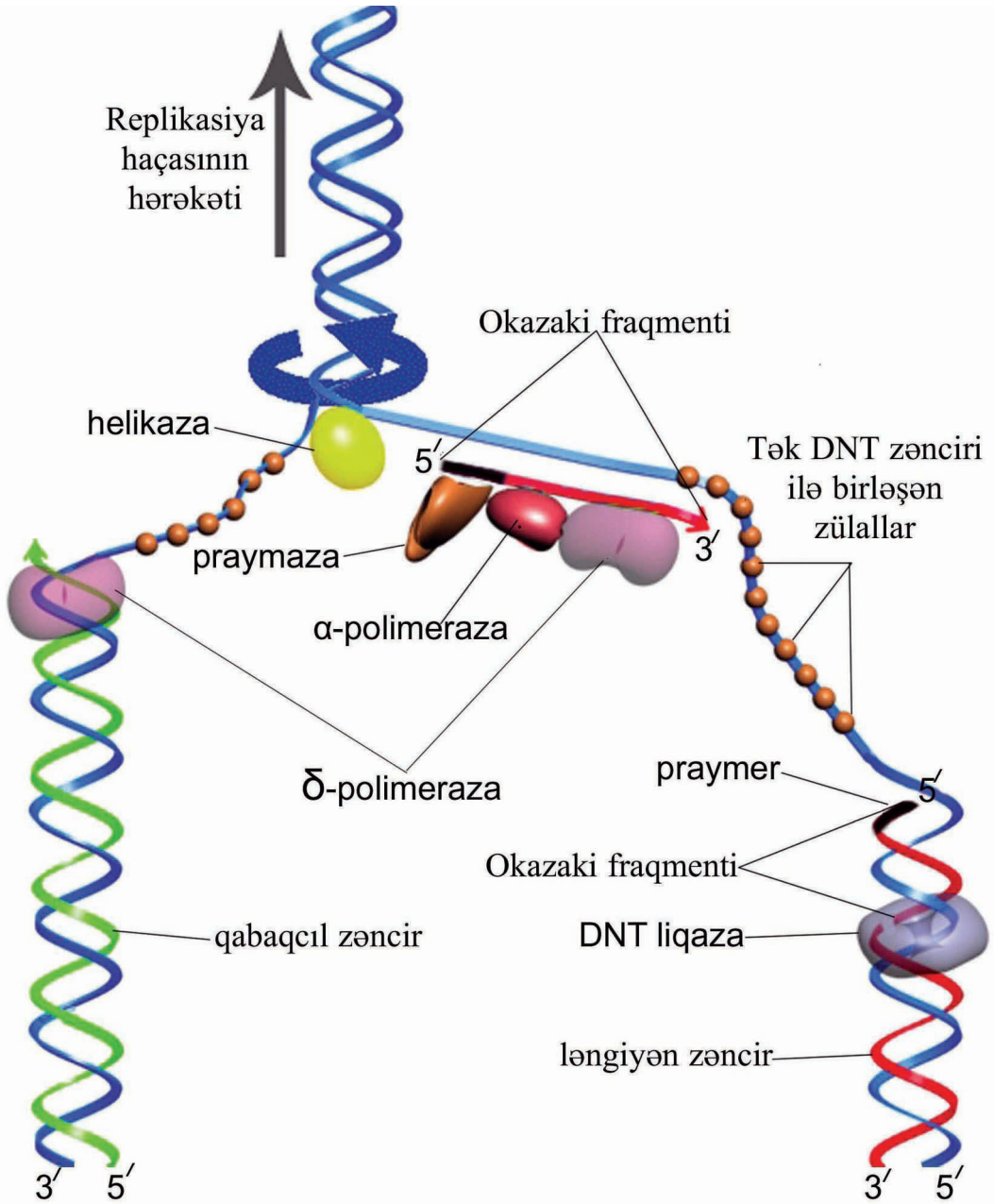
İnsan hüceyrələrində 5 növ ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ) **DNT polimeraza** fermenti mövcuddur. Onlardan  $\gamma$ -polimeraza mitoxondrinin,  $\alpha$ -,  $\delta$ -,  $\epsilon$ -polimerazalar isə nüvənin tərkibində yerləşən DNT-nin replikasiyasında iştirak edir.  $\beta$ -polimerazanın həm bölünən, həm də bölünməyən hüceyrələrdə aktiv olması, onun müxtəlif səbəblər üzündən DNT molekulunda meydana çıxmış dəyişikliklərin aradan qal-

dırılmasında (bərpasında) iştirakını göstərir.

Replikasiyanın mexanizmi haqqında olan müasir təsəvvürlərə aydınlıq gətirilməsi zamanı bu prosesdə iştirak edən törəmələrin morfo-funksional xüsusiyyətləri haqqında bəzi məlumatlar nəzərə alınmalıdır:

- DNT molekulunun tərkibinə daxil olan polinukleotid zəncirlərinin tərkib elementləri bir-biri ilə antiparalel vəziyyətdə yerləşirlər (şək. 4.9 və 6.4). Bunun nəticəsidir ki, iki zəncirdən birinin başlanğıcında dezoksiribozanın 3-cü vəziyyətində sərbəst OH qrupu, digərində isə 5-ci vəziyyətdə sərbəst  $PO_4$  qrupu vardır;

- DNT polimeraza fermentləri ancaq matrisayla komplementar əsas cütünü vasitəsilə birləşmiş nukleozidlər (adenozin-, quanozin-, timidin- və sitozintrifosfatlar) arasında fosfodiyefir rabitələri yarada bilirlər. Yəni, RNT polimerazalardan fərqli olaraq, DNT polimerazalar sərbəst nukleo-



Şəkil 6.4. DNT molekulunun replikasiyasının sxematik şəkli.

zidlərdən yeni (*de novo*) polinukleotid zənciri əmələ gətirmək qabiliyyətinə malik deyildirlər;

- uzanan polinukleotid zəncirində DNT polimerazalar zəncirə ancaq yeni əlavə olunan nukleozidin 5 fosfat

qrupu ilə ondan əvvəlki nukleozidin 3 hidroksil qrupu arasında fosfodiefir rabitələri yarada bilirlər.

Göstərilən faktları nəzərə alsaq görürük ki, DNT molekulunun matrisa rolunu oynayan zəncirlərindən

biri 3'-dən 5' istiqamətində, digəri isə 5'-dən 3' istiqamətində translyasiya olunmalıdırlar (oxunmalıdırlar). Başqa sözlə desək, formalaşan DNT zəncirlərindən biri 5'-dən 3' istiqamətində, digəri isə bunun əksi istiqamətində sintez olunmalıdır.

Birinci istiqamətdə DNT zənciri sintez olunan zaman nümunə rolunu (praymer) matrisayla komplementar əsas cütünü vasitəsilə birləşmiş və sərbəst 5 trifosfat qrupu olan nukleozid oynayır. Yerdə qalan nukleozidlər matrisayla komplementar əlaqə yaradan kimi  $\delta$ -polimeraza fermentinin köməkliyi ilə polinukleotid zənciri formalaşır. Bu zəncirin uzanması fasiləsiz olaraq replikasiya haçasının hərəkəti istiqamətində baş verir (şək. 6.4). Buna görə də, o, **qabaqcıl (leading) zəncir** adlandırılır.

Bütün DNT polinukleotidləri ancaq 5' - 3' istiqamətində sintez olunduğundan, əks (ikinci) istiqamətdə (*bax yuxarıya*) yeni polinukleotid zəncirinin necə sintez olunması məsələsi meydana çıxır. Bu məsələyə məhşur yapon alimi T.Okazaki və əməkdaşları tərəfindən keçən əsrin 80-ci illərində aparılan tədqiqatlar nəticəsində aydınlıq gətirilmişdir. Müəyyən edilmişdir ki, 3' - 5' istiqamətində yeni DNT polinukleotid zənciri replikasiya haçasının hərəkət istiqamətinin əksinə, özü də fasiləsiz olaraq yox, hissə-hissə sintez olunur. Bu hissələrin hər biri alimin şərafinə **Okazaki fraqmenti** adlandırılır və başlanğıc, ara və son hissələrə bölünür (şək. 6.4) .

DNT polimerazalar sərbəst nukle-

ozidlərin polimerləşməsində iştirak etmək qabiliyyətinə malik olmadıqlarından (*bax yuxarıya*), hər bir Okazaki fraqmentinin sintezi üçün start (şirnikləndirici) rolu oynayan **başlanğıc hissəsi** (praymer) 3-dən 10-a qədər nukleotiddən təşkil olunmuş RNT zənciri şəklində sintez olunur. Bu zəncirin sintezində iştirak edən RNT polimeraza fermenti **praymaza fermenti** də adlandırılır. **Ara hissə**  $\alpha$ -polimeraza fermentinin iştirakı ilə 20-30 nukleotiddən təşkil edilmiş DNT zənciridir. **Son hissə**  $\delta$ -polimeraza fermentinin iştirakı ilə sintez olunan 220-250 nukleotiddən təşkil olunmuş DNT zənciridir (şək. 6.4).

Okazaki fraqmentlərinin son hissəsinin sintezində iştirak edən  $\delta$ -polimeraza fermenti polimerləşmə ilə yanaşı, əvvəlcə sintez olunmuş Okazaki fraqmentinin başlanğıc hissəsində olan RNT zəncirinin hidrolizində də iştirak edir. Hidroliz prosesi DNT zənciri 5' PO<sub>4</sub> qrupuna çatdıqda dayanır və yeni sintez olunmuş fraqmentin sərbəst 3' OH qrupu ilə əvvəlki fraqmentin 5' PO<sub>4</sub> qrupu qarşıqarşıya dayanır. Göstərilən qruplar arasında fosfodiefir rabitəsi **DNT liqaza** fermentinin iştirakı ilə yaranır (şək. 6.4). Beləliklə, ayrı-ayrı Okazaki fraqmentlərindən 3' - 5' istiqamətində yeni DNT zənciri sintez olunur. Bu zəncirin sintezinə 5' - 3' istiqamətində sintez olunan qabaqcıl zəncirlə müqayisədə çox vaxt tələb olunduğu üçün onu **lənqiyən (lagging) zəncir** adlandırırırlar (şək. 6.4).

## G<sub>2</sub> FAZA

Hüceyrənin mitoz mərhələyə keçidi bilavasitə G<sub>2</sub> fazada yerləşən nəzarət-keçid məntəqəsinin fəaliyyəti nəticəsində tənzim olunur. G<sub>2</sub> fazada fəaliyyət göstərən Cdk2-tsiklin A kompleksi G<sub>2</sub> fazadan mitoz mərhələsinə keçidi təmin etməklə yanaşı, profazanın ortalarına qədər baş verən proseslərdə də iştirak edir (şəkl. 6.2).

G<sub>2</sub> fazada hüceyrənin bölünməsi üçün vacib olan RNT və zülallar sintez olunur, mitozun baş verməsi üçün lazım olan enerji ehtiyatı toplanılır, DNT molekullarının sintez prosesi yoxlanılır və müəyyən edilmiş səhvlər aradan qaldırılır.

G<sub>2</sub> fazada baş verən proseslər içərisində ən çox gözəçarpanı mikroboboruqlarda baş verən dəyişikliklərdir. Belə ki, G<sub>2</sub> fazanın axırına yaxın mikroboboruqların orta yaşama müddətinin 10 dəqiqədən 30 saniyəyə enməsi çox qısa müddət ərzində hüceyrənin sitoskeletinin təşkilində iştirak edən mikroboboruqların sıradan çıxmasına gətirib çıxarır. Eyni zamanda sentrosomların ətrafında mikroboboruqların sürətlə sintez olunması nəticəsində bölünmə iyunin formalaşması prosesi başlayır.

G<sub>2</sub> fazada xromosomların təşkilində iştirak edən qeyri-histon zülallar (məs., kondensin) sintez olunur. Kondensin zülalının iştirakı ilə xromosomların kondensasiyası başlayan kimi sitoplazmada yerləşən və mitoz prosesi zamanı aktivləşən kinetoxor

zülalları nüvəyə daxil olaraq sentromerlə birləşirlər.

## HÜCEYRƏLƏRİN BÖLÜNMƏ TIPLƏRİ

Hüceyrələrin bölünməsində, əsasən eyni vaxtda baş verməyən iki mühüm mərhələ ayırd edilir:

- 1) nüvənin bölünməsi (*kariokinez*),
- 2) sitoplazmanın bölünməsi (*sitokinez*).

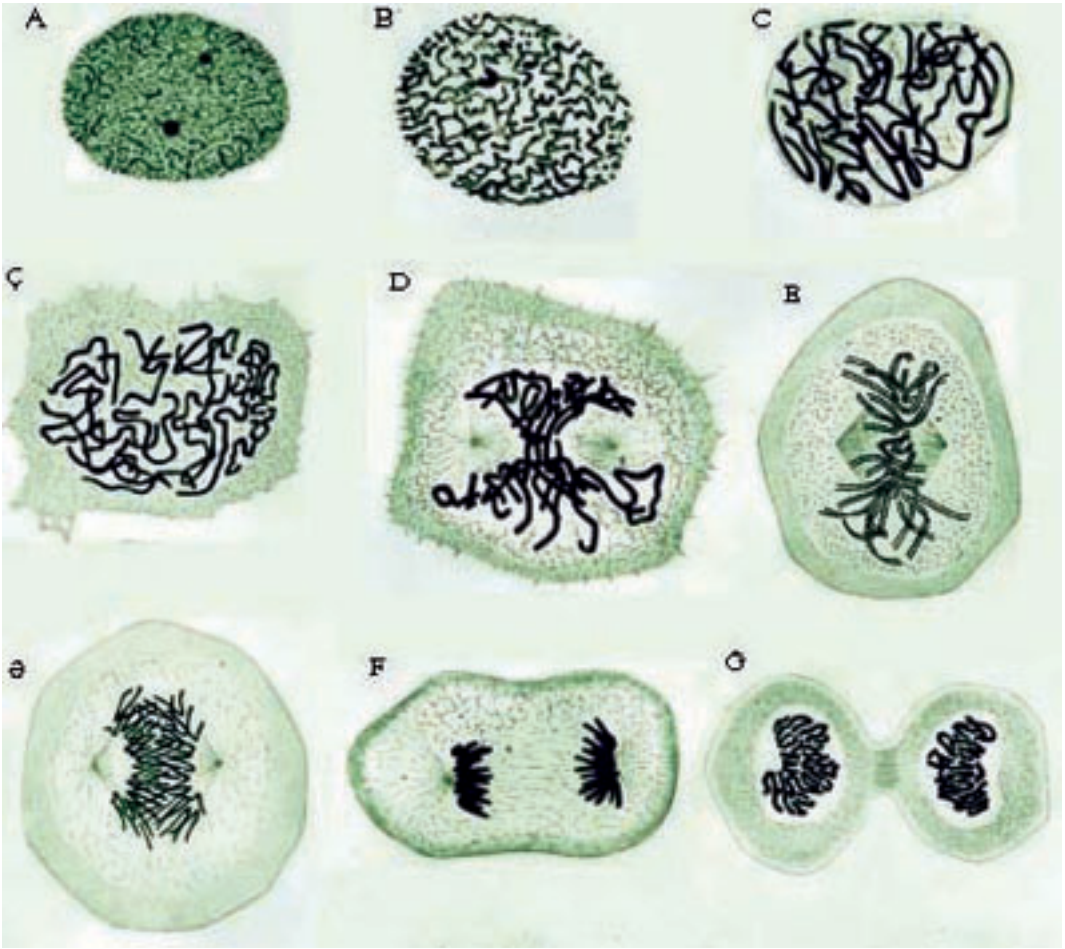
Nüvənin düz (amitoz) və qeyri-düz bölünmə növləri vardır. Qeyri-düz bölünmənin isə iki növü: mitoz və meyoz mövcuddur. Sonunculardan birincisi somatik, ikincisi isə cinsi hüceyrələrə xas olan bölünmə üsullarıdır.

### AMİTOZ

Hüceyrənin düz bölünməsi - amitoz - zamanı nüvə maddəsi "qız" nüvələr arasında təsadüfi olaraq qeyri-bərabər paylanır. Ana hüceyrənin nüvəsi və sitoplazması ortadan iki hissəyə bölünür. Nüvənin bölünməsi sitoplazmanın bölünməsi ilə müşahidə olunmadığı hallarda çoxnüvəli hüceyrələr meydana çıxırlar. Son məlumatlar göstərir ki, amitoz bölünmə insan orqanizmində ancaq patoloji proseslər zamanı təsadüf olunur.

### MİTOZ

Normada somatik hüceyrələrin çoxalması qeyri-düz bölünmə - mitoz - (*Y.: mitos - sap*) yolu ilə həyata keçirilir. Mitoz zamanı baş verən proseslərin hələ 1882-ci ildə Fleminq



**Şəkil 6.5.** Triton hüceyrələrində mitoz fazalarının V.Flemminq (1882) tərəfindən çəkilmiş sxematik şəkli (CL.Reider and A.Khodyanov. Science, 2003, v.300, p.91-96). Profaza zamanı (A, B, C) boyaqlarla tünd rənglənən maddə yarandığından, onu "xromatin" adlandırmışlar. Nüvə örtüyü itdikdən sonra (Ç) xromosomlar bir-birindən aralı iki "sentrosomla" əlaqə yaradaraq bölünmə iyi əmələ gətirirlər (D, E). Xromosomlar bölünmə iyi ilə birləşdikdən sonra hüceyrə metafaza mərhələsinə daxil olur və xromosomlar iylərin arasında qalan məsafənin ortasında ekvator səthinə çətdirirlər (Ə). Bundan sonra xromosomların tərkibində olan xromatidlər bir-birindən ayrılıb əks qütbə tərəf hərəkət etməyə (Ə, F) başlayırlar (anafaza). Daha sonra xromosomlar bir-biri ilə birləşərək qız hüceyrələrin nüvələrini əmələ gətirir və sitokinez vasitəsilə (G) ana hüceyrə iki yerə bölünür.

tərəfindən heyvan hüceyrələrində təsvir edilməsinə baxmayaraq, onların molekulyar mexanizmləri haqqında məlumatlar son 20-30 ildə dəqiqləşdirilməyə başlanılmışdır.

Müddətcə hüceyrə tsiklinin cəmi 5-10%-ni təşkil edən mitoz zamanı

hüceyrələrin demək olar ki, bütün struktur elementlərində baş verən dəyişikliklər nəticəsində "ana" (ilkin, başlanğıc) hüceyrədən iki "qız" - yeni hüceyrə formalaşır. Bunun üçün ilkin olaraq interfaza nüvəsində olan xromatinin kondensasiyası, nüvə

örtüyünün itməsi, Holci kompleksinin və endoplazmatik şəbəkənin fraqmentasiyası və bölünmə iyunin formalaşması baş verməlidir. Göstərilən proseslərin baş verməsi üçün mühüm şərt Cdk1-tsiklin B zülal kompleksinin aktivləşməsidir. Y.Masui, C.Markert (1971) tərəfindən kəşf edilmiş bu zülal kompleksi **yetişməni sürətləndirən faktor** (*maturation promoting factor - MPF*) da adlandırılır.

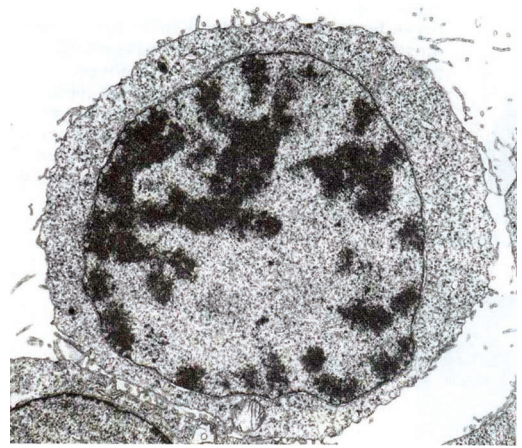
Mitoz zamanı ardıcıl baş verən proseslərin təsvirini asanlaşdırmaq məqsədilə onu aşağıdakı fazalara bölürlər:

- profaza (*L.: pro - əvvəl, ön; phasis - təzahür*);
- metafaza (*Y.: meta - sonra*);
- anafaza (*Y.: ana - geriyə*);
- telofaza (*Y.: telos - son, uc*).

Hüceyrələrin mitoz yolla bölünməsi zamanı baş verən proseslərin nümayişi üçün ən yaxşı nümunə V.Fleminq (1882) tərəfindən dərc etdirilmiş kitabdan götürülmüş şəkli göstərmək olar (şək. 6.5). Bu şəklin çəkilməsindən uzun müddət keçməsinə baxmayaraq, mitoz zamanı baş verən proseslərin ardıcılığı müasir immunhistokimyəvi metodlar vasitəsilə əldə olunmuş məlumatlara tam uyğun gəlir.

## PROFAZA

Profaza interfazanın sintetik dövründə duplikasiya olunmuş DNT molekullarının histon və qeyri-histon zülallarının iştirakı ilə kondensasiyasının sürətlənməsi nəticəsində (şək. 6.6)

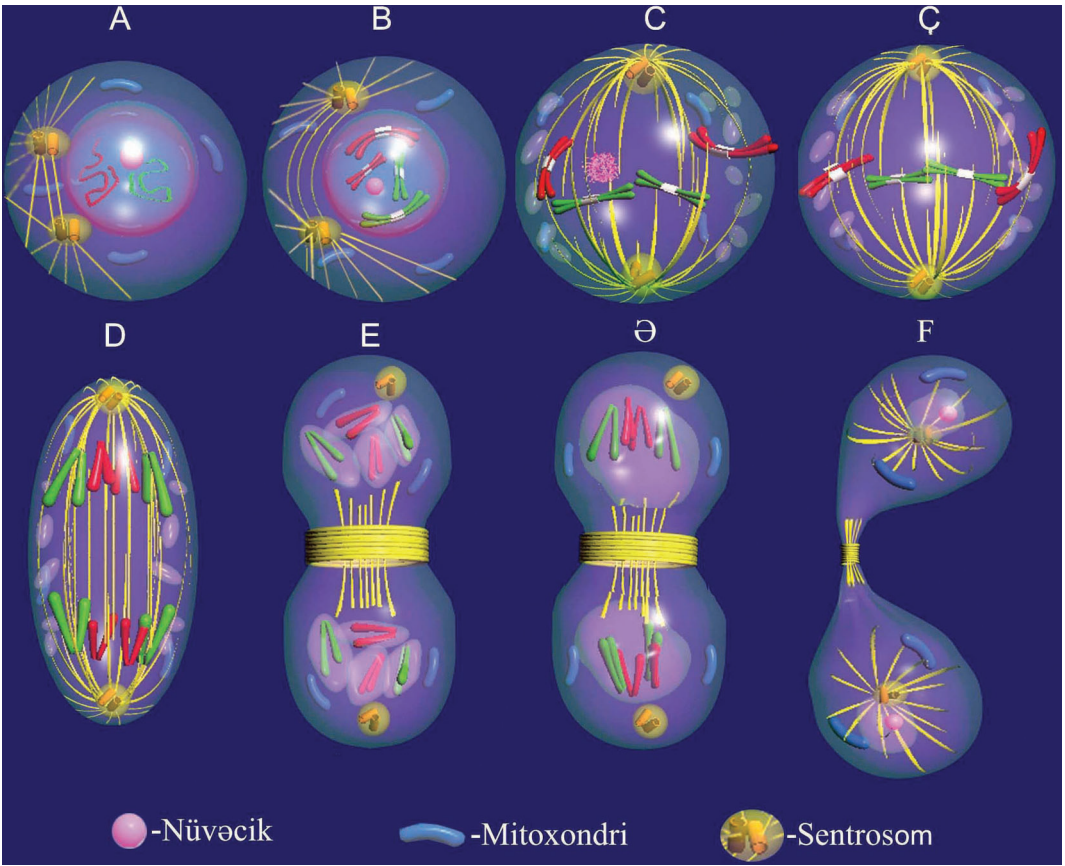


**Şəkil 6.6.** Mitozun profaza mərhələsində ayrı-ayrı xromosomların kondensasiyası (K.G.Murti/Visual Unlimited).

işıq mikroskopunda müşahidə oluna bilən incə sapşəkilli xromosomların meydana çıxması ilə başlayır (şək.6.5 B və 6.7 A). Qeyd etmək lazımdır ki, profaza zamanı müşahidə olunan hər bir xromosom eyni tərkibə malik olan iki bacı xromatiddən (**qız xromosomlardan**) təşkil olunur. Xromatidlərin formalaşması  $H_1$ ,  $H_3$ , kondensin və kohezinin zülallarının fosforlaşması nəticəsində mümkün olur.  $H_1$ , kondensin və kohezinin zülallarının fosforlaşmasında Cdk1-tsiklin B,  $H_3$  zülalının fosforlaşmasında Aurora-B kinaza fermenti iştirak edir.  $H_1$  və  $H_3$ -ün fosforlaşması nəticəsində interfaza nüvəsinin tərkibindəki eu- və heteroxromatinlərdə olan qıvrılmaların açılmasının qarşısı alınır. Kondensin zülalının iştirakı ilə isə eu- və heteroxromatinlərin kondensasiya olunması sürətlənir.

Profazanın başlanğıcında incə sapşəkilli xromosomlar bir-birilərinin ətrafına dolanaraq yumağabənzər top-





Şəkil 6.7. Mitozun müxtəlif mərhələlərində sitoplazma və nüvədə baş verən dəyişikliklərin sxematik şəkli.

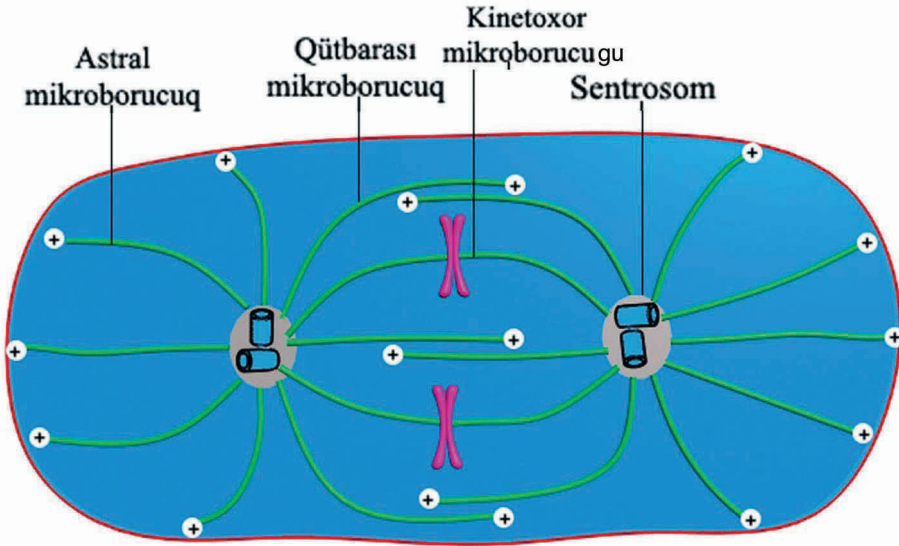
lantı əmələ gətirirlər (şək.6.5 A, B, C). Yumaq daxilində xromosomlar bir-birinin ətrafında dolansalar da, öz sərbəstliklərini itirmirlər. Sonradan xromatidlərin qısalması və qalınlaşması nəticəsində onların əmələ gətirdikləri yumaq açılmağa başlayır və xromosomları ayrılıqda müşahidə etmək olur (şək.6.7 A).

Profazanın başlanğıc mərhələsində nüvədə baş verən dəyişikliklər içərisində nəzərə çarpanı nüvəciklərin əvvəl həcmələrinin kiçilməsi, sonradan isə yox olmalarıdır. Sonuncunun səbəbi nüvəciklərin təşkilində iştirak edən xromatinlərin kondensasiya

olunaraq müvafiq xromosomların tərkibinə daxil olmasıdır.

Profaza zamanı mikroborucuqların depolimerləşməsi nəticəsində onlarla əlaqədar olan zar quruluşlu orqanellər (Holci kompleksi, endoplazmatik şəbəkə, endosomlar) kiçik qovucuqlara çevrilərək sitoplazmada olan pinositoz, nəqliyyat, sekretor və s. qovucuqlara qarışırlar. Profazanın gedişi boyu hüceyrələrin əksəriyyəti kürəvi formaya düşür və onların səthlərində olan nişanlar (markerlər), reseptorlar sitoplazmaya keçirirlər.

G<sub>2</sub> fazada iki sərbəst sentrosomun



Şəkil 6.8. Bölünmə (mitoz) iynin təşkilində iştirak edən mikroborucuqların sxematik şəkli.

ətrafında yaranmağa başlayan mikroborucuqlar öz inkişaflarını davam etdirirlər. Bununla yanaşı, onlar bir-birinə nisbətən əks istiqamətlərə yerlərini dəyişərək hüceyrənin periferik hissələrinə yaxınlaşırlar. Mikroborucuqların formalaşması 83-cü səhifədə təsvir olunmuş qaydada gedir. Bir-birilə sıx yerləşmiş şüaşəkilli mikroborucuqlar sentrosomun bütün çevrəsi üzrə yerləşdiyinə görə, ulduzşəkilli (*aster*) struktur əmələ gətirirlər.

Belə şüalı tac hər iki sentrosomun ətrafında yarandığından, iki ulduz (şək. 6.7 B) - *diaster* və ya *amfiaster* də adlanır. Bu ulduzlar daha sonra formalaşmaqda olan mitoz (bölünmə) iynin qütblərini əmələ gətirirlər (şək. 6.7 C).

Profazanın son mərhələsi **prometafaza** da adlanır. Bu mərhələnin xarakter xüsusiyyəti nüvə örtüyünün çox kiçik zaman ərzində ayrı-ayrı qovuculara çevrilərək öz tamlığını itirməsidir (şək. 6.7 C). Bunun baş

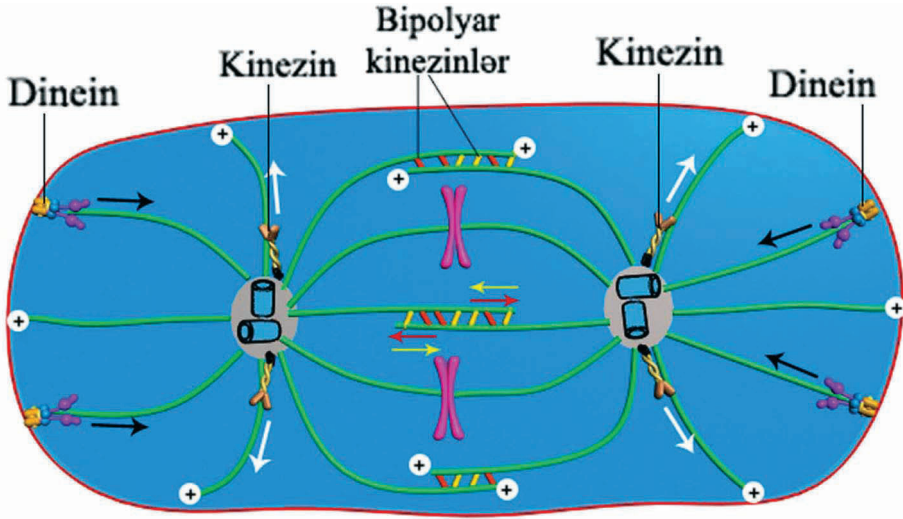
verməsi üçün əsas səbəb nüvə örtüyü ilə sıx əlaqədə olan laminlərin fosforlaşmasıdır. Bu haqda məlumatlar 151-ci səhifədə verilmişdir.

Nüvə örtüyünün tamlığının pozulması sentrosomlardan başlanan mikroborucuqların bir qisminə bacı xromatidlərin kinetoxor hissələri ilə əlaqə yaratmaq imkanı verir. Bundan sonra bölünmə iynin qütblərində yerləşən mikroborucuqlar üç qrupa bölünürlər (şək.6.8):

1. astral mikroborucuqlar;
2. kinetoxor mikroborucuqları;
3. qütbarası mikroborucuqlar.

**Astral mikroborucuqlar** sentrosomla hüceyrənin müvafiq qütbləri nahiyəsində yerləşərək müsbət ucları vasitəsilə kortikal skelet elementləri ilə əlaqə saxlayırlar (şək. 6.8 və 6.9).

**Kinetoxor mikroborucuqlarının** müsbət ucları xromosomların kinetoxor hissələri ilə əlaqəyə girirlər (şək. 6.10). Hər bir kinetoxor 20-30-a qədər mikroborucuqla əlaqə yaradır.



**Şəkil 6.9.** Bölünmə (mitoz) iyi törəmələrinin bir-biri və motor zülallarla qarşılıqlı əlaqələrinin sxematik şəkli. İzahı mətnə verilmişdir.

Bölünmə iyunin tərkibinə daxil olan mikrobörcuqlərin çox hissəsi kinetoxor mikrobörcuqlərinin payına düşür.

**Qütbarası mikrobörcuqlərin** cüzi bir hissəsi əks qütbə çatır, əksəriyyəti isə bir qütbdən başlayıb ekvator səthini keçdikdən sonra sərbəst sürətdə sitoplazmanın əks hissəsinin müxtəlif yerlərində qurtarırlar (şək. 6.7 C). Buna görə də sitoplazmanın istər periferik, istərsə də mərkəzi hissələrində müəyyən məsafədə bir-birinə paralel dayanan və əks qütblərdən gələn qütbarası mikrobörcuqlər yerləşirlər (şək. 6.8 və 6.9).

Beləliklə, **bölünmə (mitoz) iyunin** bir tərəfində müsbət ucları ilə kortikal skelet elementləri və kinetoxorla birləşən mikrobörcuqlər olduğu halda, sitoplazmada sərbəst müsbət ucları ekvatorun hər iki tərəfində olan qütbarası mikrobörcuqlər yerləşirlər (şək. 6.9).

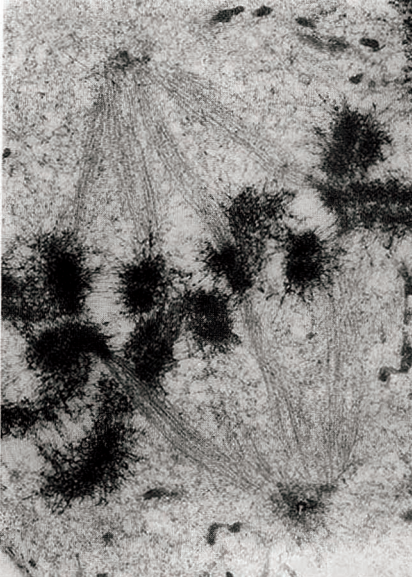
Prometafaza zamanı kinetoxor

mikrobörcuqləri ekvator səthindən müxtəlif məsafələrdə yerləşən xromosomların kinetoxor hissələri ilə birləşirlər. Bu səbəbdən bacı kinetoxorlara birləşən mikrobörcuqlərdən biri uzun, digəri isə qısa olur (şək. 6.7 C).

Prometafazanın son mərhələsində yuxarıda göstərilən uzun mikrobörcuqlərin kinetozin və onunla əlaqəli zülalların hesabına qısalması (depolymerləşməsi) və qısa mikrobörcuqlərin uzanması (müsbət uclarına yeni tubulin molekullarının əlavə olunması - polimerləşməsi) nəticəsində xromosomlar bölünmə iyunin qütbləri arasındakı məsafənin mərkəzinə doğru yerlərini dəyişməyə başlayırlar. Artıq bu an metafazanın başlanğıcını göstərir.

## METAFAZA

Metafaza zamanı baş verən proseslərin ən mühümü bütün xromosomların bölünmə iyunin mərkəzində bir xətt üzrə yerləşməsinin təmin



**Şəkil 6.10.** Mitozun metafaza mərhələsində xromosomların və bölünmə iyninin təşkilində iştirak edən törəmələrin elektron-mikroskopik şəkli. (CL.Rieder and SS.Bowder. J. Histochem. Cytochem. 1985,33:165/ Biological photo Service).

olunmasıdır. Bu cür yerləşmə *metafaza və ya ekvator lövhəsi* də adlanır (şək. 6.7 Ç). Əgər xromosomlardan cəmi biri göstərilən yerə vaxtında çatdırılmazsa, metafaza keçid məntəqəsinin nəzarəti ilə mitoz prosesi dayanır. Metafaza lövhəsi tam formalaşdıqdan 20-23 dəqiqə sonra anafaza başlayır. Metafazanın inkişafını tormozlayıcı faktorlar kinetoxorda sintez olunurlar. Belə ki, mikroborucuqla əlaqə yaratmamış kinetoxorun tamlığı lazer şüası ilə pozulduqda (yəni, xromosom metafaza lövhəsində yerləşməsə də), hüceyrə normada olduğu kimi 20-23 dəqiqədən sonra anafaza mərhələsinə keçir.

Metafaza zamanı metafaza lövhəsinin sabitliyi iki yolla təmin olunur. Bir tərəfdən - əks qütblərdən bacı kinetoxorla birləşən mikroborucuqlar

bir-birini tarazlayan qüvvə yaratdıqları üçün (şək. 6.10) xromosomlar ekvator lövhəsindən kənara çıxmırlar.

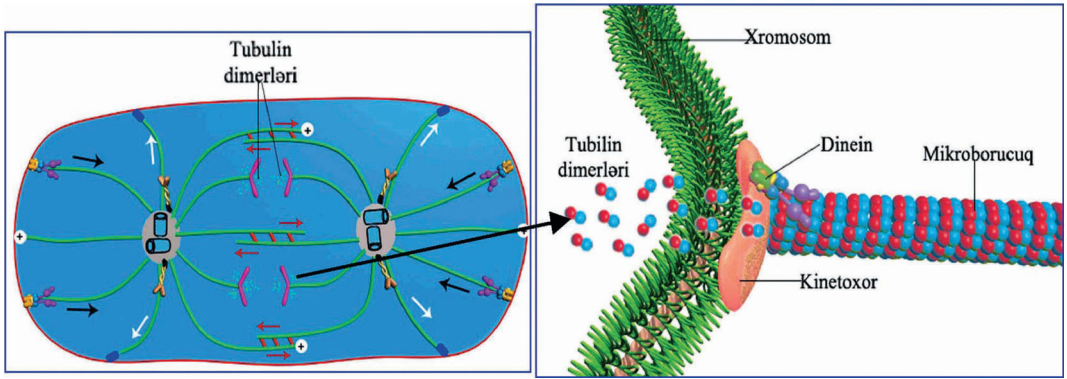
İkinci tərəfdən isə - qütbarası mikroborucuqları əks istiqamətlərə sürüşdürmək qabiliyyətinə malik olan *bipolyar kinezinlərin* fəaliyyəti nəticəsində qütblər arasındakı məsafə sabit saxlanılır. Belə ki, bipolyar kinezinlərdən biri müəyyən mikroborucuğun müsbət ucu tərəfə, ikincisi isə həmin mikroborucuğun mənfi ucu tərəfə hərəkət etdiyindən qütbarası mikroborucuqların topoqrafik vəziyyətində dəyişiklik olmur və bölünmə iyi qütbləri bir-birindən aralanmırlar.

## ANAFAZA

Bacı xromatidlərin bir-birindən ayrılması mitoz prosesində mühüm mərhələlərdən biri sayılır. Bu xromatidlərin tərkibində olan xromatin ilgəkləri bir-biri ilə kohezini və onunla əlaqəli olan zülallar (kohezini kompleksini) vasitəsilə birləşirlər. Bacı xromatidlərin ayrılması bölünmə iyninin fəaliyyəti hesabına yox, xromosomların daxilində gedən prosesin nəticəsində baş verir. Belə ki, metafaza dövründə mitoz iyninin təşkilində iştirak edən mikroborucuqların hamısını lazer şüası ilə kəsdikdən sonra da bacı xromatidlər bir-birindən ayrılırlar.

Bacı xromatidləri bir-birinə birləşdirən kohezini zülalı kompleksinin fəaliyyəti, əsasən proteaza qrupundan olan **separaza** və onu qeyri-aktiv vəziyyətə salan **sekurin** zülallarından asılıdır.

Cdk1-tsiklin B-nin təsirindən ak-



Şəkil 6.11. Anafaza zamanı xromosomların qütblərə doğru hərəkət etməsində motor zülallarla mikrorucuların qarşılıqlı əlaqələrinin sxematik şəkli. B - A-nın çərçivəyə alınmış hissəsinin böyüdülmüş şəklidir. Ətraflı izahat mətnində verilmişdir.

tivləşən **anafazanı sürətləndirən kompleks** (*anaphase-promoting complex - APC*) sekurin zülalını parçalayır (şək. 6.2). Buna görə də separaza fermenti aktivləşərək kohezinin kompleksinin tamlığını pozur və beləliklə, bacı xromatidlərin bir-birindən aralanması başlayır. APC-ni tsiklinlərin parçalanmasında iştirak etdiyi üçün **tsiklosom** da adlandırırlar. Buna görə də bu kompleks APC/C kimi işarə edilir.

Xromatidlərin bir-birindən aralanması metafazanın son mərhələsində başlayıb anafazanın başlanğıcında sonra yetir. Bundan sonra hər biri ayrılıqda xromosom adlandırılan bacı xromatidlər bölünmə iyi qütblərinə doğru yerlərini dəyişə bilirlər (şək. 6.11 A).

Bacı xromatidlərin (xromosomların) bir-birindən aralanması onların bölünmə iyi qütblərinə doğru hərəkəti (anafaza A) və qütblərin özlərinin bir-birindən uzaqlaşması (anafaza B) nəticəsində baş verir. Anafaza zamanı baş verən proseslərin əsasında APC/C-nin tsiklin B-ni parçalaması nəticəsində Cdk1-in qısa zaman ər-

zində qeyri-aktiv vəziyyətə düşməsi dayanır. Təsadüfi deyildir ki, bacı xromatidləri bir-birilə birləşdirən kohezinin zülalının parçalanması və mikrorucularla əlaqəli motor zülallarının (kinezinin və dineinin) aktivliyinin artması ancaq Cdk1-in qeyri-aktiv olduğu müddətdə mümkün olur.

Kinetoxorla birləşmiş sitoplazmatik dinein motor zülalının fəaliyyəti nəticəsində ekvator lövhəsində bir-birindən aralanan xromosomlar kinetoxor mikrorucuları boyu sentrosom istiqamətində yerlərini dəyişməyə başlayırlar (şək. 6.11 A). Bu zaman kinetoxorun lifli tac hissəsində yerləşən kinezinin ailəsinə aid olan fermentlərin təsirindən mikrorucuların depolimerləşməsi baş verdiyindən (tubulin zülallarının mikrorucularının müsbət uclarından ayrılmasının sürəti kəskin artır), kinetoxor mikrorucularının uzunluğu qısalmağa başlayır (şək. 6.11 B). Göstərilənlərin nəticəsi olaraq xromosomlar bölünmə iyunin qütblərinə çatırlar (şək. 6.7 D).

Xromosomlar qütblərə doğru hərəkət etdikcə kinetoxor mikrorucuq-

larının sıradan çıxması nəticəsində hüceyrənin mərkəzi hissəsində, əsasən bir-birinə paralel dayanan qütbarası mikroböruçüqlər və onları əhatə edən matriks elementləri birlikdə **mərkəzi iyi** əmələ gətirirlər (şək. 6.7 E, F).

Anafaza B zamanı yenə də motor zülalların astral və qütbarası mikroböruçüqlərlə qarşılıqlı fəaliyyəti nəticəsində hüceyrənin ümumi uzunluğunun artması fonunda bölünmə iynin qütbləri bir-birindən aralanırlar (şək. 6.7 D). Bu proses, əsasən iki üsulla baş verir:

1) mərkəzi iynin tərkibində bir-birinə paralel dayanmış mikroböruçüqlərlə əlaqədar olan bipolyar kinezin zülallarından mikroböruçüqlərin müsbət ucuna doğru hərəkət edən aktivliyi artır. Bu zaman mikroböruçüqlər bir-birinin üzərində sürüşdürüldüyünə görə, onların mənfı ucları ilə əlaqəli olan sentrosomlar bir-birindən aralanaraq hüceyrənin qütblərinə yaxınlaşırlar (şək. 6.11 A).

2) hüceyrənin kortikal skeleti ilə əlaqəli dinein və sentrosomla əlaqəli kinezin zülallarının astral mikroböruçüqlərin müvafiq olaraq mənfı və müsbət uclarına doğru yerdəyişmələri (şək. 6.11 A) qütbün özünün onunla birləşmiş halda olan xromosomlarla birlikdə hüceyrə zarına yaxınlaşmasını təmin edir.

## TELOFAZA

Telofaza zamanı anafaza B-də gədən proseslərin ardı olaraq iy qütblərinin və xromosomların kortikal skeletə yaxınlaşması davam etdirilir, nüvə örtüyü bərpa olunur və hüceyrə-

nin bölünməsi ilə nəticələnən (sitokinez) bölünmə şırımını formalaşmağa başlayır (şək. 6.7 E).

Kinetoxor mikroböruçüqlərinin sıradan çıxması nəticəsində bacı xromatidlər bölünmə iyi qütbünə yaxın sıx toplanmış şəkildə yerləşirlər. Xromosomlar qütblərə yaxınlaşdıqca nüvə örtüyünün parçalandığı dövrdə formalaşmış qovuquçular bir-biri ilə birləşərək onların hər birini xarici tərəfdən əhatə edirlər (şək. 6.7 E). Bu proses nüvə örtüyü ilə əlaqəsini saxlamış lamin B-nin (*bax səh. 173*) fosforsuzlaşması, onun özünün və nüvə örtüyü inteqral zülallarının xromosomlarla molekulyar əlaqələr yaratması hesabına baş verir. Xromosomların hamısı nüvə qütbündə toplaşdığı dövrdə onları əhatə edən nüvə örtüyü elementləri bir-biri ilə birləşərək bütövlükdə nüvə örtüyünü bərpa edirlər (şək. 6.7 Ə).

Nüvə örtüyünün yenidən bərpası zamanı nüvə dəliyi kompleksi də onun tərkibinə daxil olur. Nüvə dəliyi kompleksi öz keçiricilik qabiliyyətini bərpa etdikdən sonra lamin A-lar sitoplazmadan nüvəyə daxil olurlar. Bu isə artıq sərbəst fəaliyyət göstərən nüvənin formalaşmasının göstəricisidir. Əgər lamin A hər hansı bir səbəbdən nüvəyə daxil ola bilməzsə, xromosomların dekonensasiyası baş vermir.

Telofazanın gedişi boyu hüceyrənin tərkibində olan mitoxondrilər və digər orqanellər motor zülalların köməkliyi ilə hərəkət etdirilərək yeni yaranmaqda olan qız hüceyrələrin periferik hissələrində bərabər paylanırlar.

Anafazanın ikinci yarısından başlayaraq bölünən hüceyrənin mərkəzi iyə perpendikulyar yerləşən ekvator səthi boyunca kortikal skelet elementlərinin tərkibi və qarşılıqlı əlaqələrində mühüm dəyişikliklər baş verir. Belə ki, göstərilən səthin ətrafında F aktin, iki qütblü miozin II və onlarla əlaqəli olan zülalların toplanması nəticəsində **büzücü halqa** formalaşmağa başlayır (*bax şəkl. 3.16*).

Büzücü halqa elementlərinin yığılması zamanı plazmolemma mərkəzi iyə doğru dartıldığına görə, hüceyrə səthində **bölünmə şırımını** yaranır (şəkl. 6.7 E). Büzücü halqanın təşkilində iştirak edən biopolimerlərin sayı azaldıqca bölünmə şırımını dərinləşir və hüceyrənin hissələri bir-biri ilə nazik körpü şəklində olan hissə vasitəsilə birləşirlər. Bu hissədə antiparalel vəziyyətdə yerləşən qütbarası mikrobörcüqlər bir yerə sıxılaraq **orta cisimcik** adlandırılan törəməni əmələ gətirirlər (şəkl. 6.7 F). Orta cisimcik xüsusi kinazaların köməkliyi ilə parçalandıqdan sonra onun ətrafında yerləşən plazmolemmaların kənarları bir-birinə çatır və qız hüceyrələr tamamilə bir-birindən ayrılırlar. Orta cisimciyin qalıqları isə qız hüceyrələrin səthindən ayrılaraq hüceyrəarası sahəyə düşürlər.

Yeni yaranmış qız hüceyrələrdə (şəkl. 6.7 F) bölünmə iyninin tərkibində iştirak edən mikrobörcüqlər tam sıradan çıxarıldıqdan sonra nüvənin yaxınlığında yerləşən tək sentrosomdan hüceyrənin periferik hissələrinə doğru mikrobörcüqlər inkişaf edərək kortikal skelet elementlərinə çatırlar.

İnterfaza dövrünə xas olan mikrobörcüqlər formalaşdıqca, onlarla əlaqəli olan orqanellər (Holci kompleksi, endoplazmatik şəbəkələr, endosomlar) yenidən bərpa olunurlar.

## MEYOZ

Cinsi yolla çoxalmanın mühüm tərkib hissəsi ilkin cinsi hüceyrələrin meyoz yolu ilə bölünərək mayalanma üçün hazır olan yumurta hüceyrələrin və spermatozoidlərin yaranmasıdır (qametogenez). Bu proseslər qadınlarda yumurtalıqda və uşaqlıq borularında, kişilərdə isə xayaların qıvrım toxum börcüqlərində baş verir. İlkin cinsi hüceyrələrin nüvələrində orqanizmin digər somatik hüceyrələrində olduğu kimi diploid sayda (46 ədəd) xromosom vardır. Mayalanma zamanı yaranan ziqotanın da tərkibində 46 ədəd xromosomun olduğu nəzərə alınsa, yetişmiş cinsi hüceyrələrdə xromosomların sayının 23-ə qədər (**haploid sayı**) endirilməsinin cinsi çoxalma üçün mütləq şərt olduğu görünür. Meyoz prosesi zamanı bu şərt yerinə yetirildiyinə, yəni xromosomların sayı 46-dan 23-ə çatdırıldığına görə ona (daha dəqiqi, onun birinci mərhələsinə) **reduksion bölünmə** deyilir.

Xromosomların sayının azalması ilə yanaşı, meyoz zamanı homoloji xromosomlar arasında gen mübadiləsinin (rekombinasiya) mövcudluğu və ayrı-ayrı xromatidlərin yox, bütöv xromosomların (seçim təsadüfi olur) bölünməyi qütblərinə doğru hərəkəti ilkin cinsi hüceyrələrlə müqayisədə

fərqli genom variantına malik qametlərin yaranmasına səbəb olur. Bu proseslər son nəticədə eukariot populyasiyanın tərkibində genetik olaraq fərqlənən fərdlərin meydana çıxmasına gətirib çıxarır. Bu dəyişikliklərin orqanizmin xarici mühütün dəyişən amillərinə uyğunlaşmasında (adaptasiyasında) mühüm rol oynaması qeyd olunur.

Meyoz bölünmə ardıcıl olaraq iki mərhələdə yerinə yetirilir və bu mərhələlər müvafiq olaraq, I meyoz və II meyoz adlandırılır.

Qametogenez prosesinin böyümə mərhələsində, interfazada olduğu kimi, ilkin cinsi hüceyrələrdə DNT molekularının replikasiyası nəticəsində xromosomların ümumi sayı artmasada (46 xromosom (2n)) 92 DNT molekulu sintez olunur. Bu müddətdən kondensasiya prosesi nəticəsində bacı xromatidlər formalaşmağa başlayırlar. Bu dövr *premeiotik S faza* da adlanır. Bilavasitə bu fazadan sonra hüceyrələr I meyoza daxil olurlar (şək. 6.12 A, B).

## I MEYOZ (Reduksion bölünmə)

I meyozun özü də, mitozda olduğu kimi, I profazadan, I metafazadan, I anafazadan və I telofazadan ibarətdir.

### I profaza

Bu fazalar içərisində baş verən proseslərin mürəkkəbliyinə görə I profaza digərlərindən kəskin fərqlənir. Ona görə də I profazada beş mərhələ: leptotena, ziqotena, paxitena,

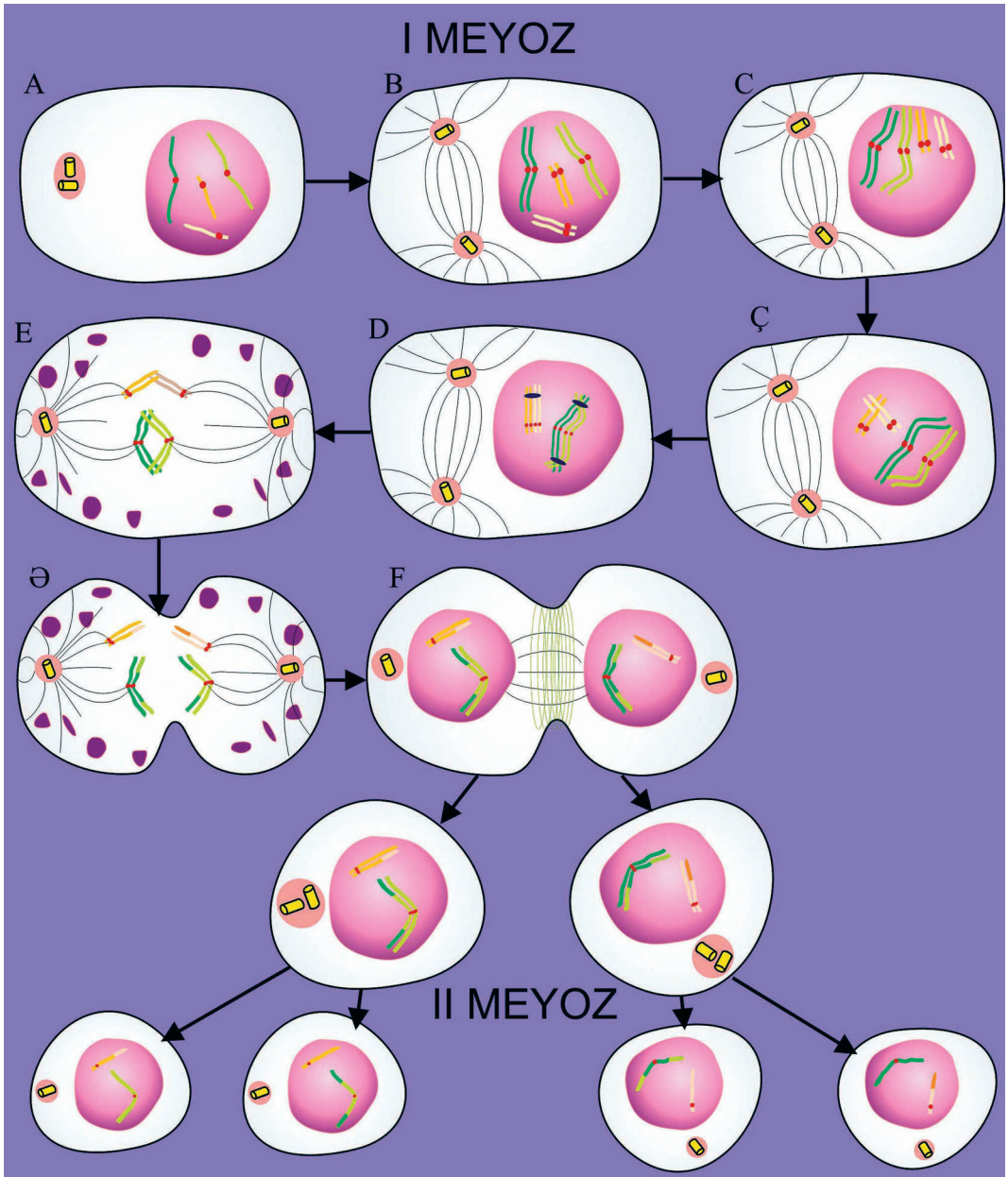
diplotena və diakinez ayırd edilir.

**Leptotena** - bacı xromatidlərin bir-biri ilə birləşərək nazik sapşəkilli xromosomların formalaşması isə xarakterizə olunur. Bacı xromatidlərin kondensasiyası zamanı əmələ gələn ilgəklər onların bayır kənarına paralel yerləşən zülal təbiətli ox (aksial) element ilə birləşirlər (şək. 6.14 B). Formalaşmış xromosomlar bir ucları vasitəsilə nüvə örtüyü ilə rəbitədə olurlar.

**Ziqotena** zamanı leptotenanın sonundan başlayaraq yan-yanı düzölmüş homoloji xromosom cütlüklərinin formalaşması davam edir. Bu cütlüklərin bir ucunda yerləşən telomerlər bir yerə toplaşaraq nüvə örtüyü ilə birləşdiklərinə və sərbəst ucları radial olaraq nüvə daxilində müxtəlif istiqamətlərdə yerləşdiklərinə görə gül dəstəsini xatırladan şəkil alırlar. Bu dəstəni *leptotena/ziqotena buketi* də adlandırırırlar (şək. 6.12 C). Bu buketə daxil olan xromosom cütlüklərinin formalaşmasında əsas rolu **sinaptonemal kompleksin** iştirakı ilə yaranmış xromosom sinapsları (konyuqasiyalı) oynayırlar (şək. 6.13 C).

Sinaptonemal kompleksin tərkibinə kənar elementlər, köndələn liflər (filamentlər) və mərkəzi element aiddir (şək. 6.13 C və Ç). **Kənar elementlər** bacı xromatidləri bir-biri ilə birləşdirən aksial elementlərdən, onlarla əlaqəli zülallardan və köndələn liflərin bayır uclarından təşkil olunmuşdur. **Köndələn filamentlər** xüsusi sinaptonemal kompleks zülalından - **Scp1** (*synaptonemal complex protein*

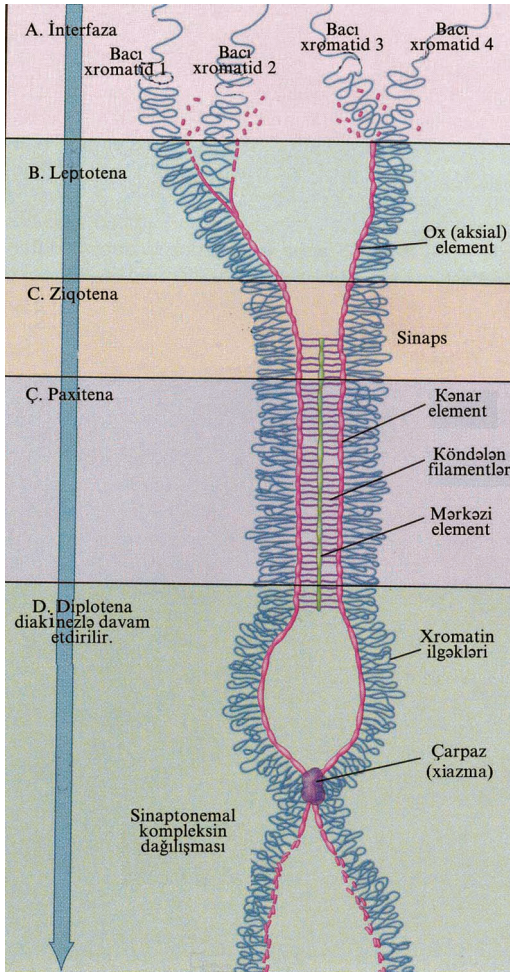




**Şəkil 6.12.** Kişilərdə meyoz bölünmənin müxtəlif mərhələlərinin sxematik şəkli. A, B - premeiyotik S faza; C - leptotena/ziqotena buketi; Ç - ziqotena; D - paxitena; E - metafaza; Ə - anafaza; F - telofaza.

1) təşkil olunmuşlar. Bu zülal uclarında qlobulyar hissələri və qıvrımlı-qıvrım quruluşlu orta hissəsi olan çöpşəkili dimerdir. Onun qlobulyar quruluşu malik bayır ucları bacı xromatid-

ləri bir-biri ilə birləşdirən aksial elementlərlə, içəri ucları isə bir-biri ilə birləşərək sinaptonemal kompleksin **mərkəzi elementini** əmələ gətirirlər (şək. 6.13 Ç). Homoloji xromosomlar



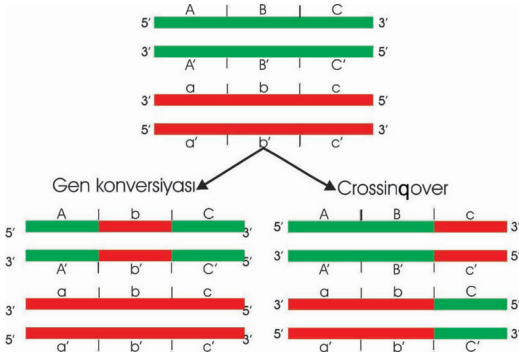
**Şəkil 6.13.** I profazanın müxtəlif mərhələlərində sinaptonemal kompleksin quruluş xüsusiyyətlərinin sxematik şəkli. T.D.Pollard, W.C.Earnshaw. Cell Biology. Philadelphia Saunders, 2002, fig 48-4.

arasında təsvir olunan kompleksi qıfılbəndə (*rusca: molniyaya*) bənzədirlər. Leptotena və ziqotena zamanı sinaptonemal kompleks boyunca **ilkin rekombinasiya düyünləri** əmələ gəlirlər. Bu düyünlər homoloji xromosomlar arasında baş verən rekombinasiya proseslərinin başlanmasında mühüm rol oynayırlar. Sinaptonemal kompleksə malik olan xromosomlara *meoz xromosomları* da deyilir.

**Paxitena** zamanı homoloji xromosomların bütün gedişi boyu sinaptonemal kompleks formalaşır (şək. 6.13 Ç). Bu fonda kondensasiya prosesi sürətləndiyinə görə xromosomların uzunluqlarının daha da qısalması və qalınlaşması baş verir. Bacı xromatidlərin periferik hissələri bir qədər aralansalar da, onlar sentromer nahiyəsində bir-biriləri ilə sıx birləşirlər. Beləliklə, **bivalent xromosomların** tərkibində dörd xromatid ayırd edilir ki, bunu **tetrada** adlandırırlar.

Paxitena fazasının digər bir xüsusiyyəti ondan ibarətdir ki, sinaptonemal kompleksin bəzi nahiyələrində diametri 90 nm-ə bərabər olan, sıx zülal toplantısından təşkil olunmuş **son rekombinasiya düyünləri** formalaşır (şək. 6.12 D). Bu düyünlər nahiyəsində irsi dəyişkənliklərin meydana çıxmasında mühüm rol oynayan krossinqover prosesi həyata keçirilir. Meoz zamanı homoloji xromosomların tərkibində olan genetik informasiyanın dəyişdirilməsi - **homoloji rekombinasiya** - iki üsulla həyata keçirilir: gen konversiyası və krossinqover (şək. 6.14).

**Gen konversiyası** zamanı homoloji xromosomlar arasında qarşılıqlı genetik informasiya mübadiləsi baş vermir. Belə ki, DNT molekullarından birinin tərkibində yerləşən gen digər homoloji DNT molekulunun uyğun hissəsi ilə əvəz olunduğu halda, ikinci DNT molekulu öz tərkibini sabit saxlayır (şək. 6.14-də aşağı sağda). Bununla da genlərdən (alleldən) birinin ikiləşməsi baş versə də, ikinci gen (allel) - bunu nişan (marker) da adlandırırlar - itirilir.



**Şəkil 6.14.** Paxitena zamanı həyata keçirilən homoloji rekombinasiya üsullarının sxematik şəkli.

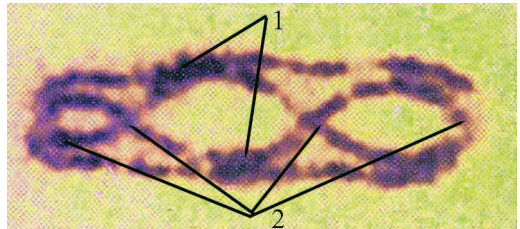
**Krossinqover** zamanı isə iki homoloji DNT molekulunun uyğun genetik informasiya daşıyan hissələri qarşılıqlı olaraq dəyişdirilir. Yəni, homoloji DNT molekulalarının uyğun hissələri fiziki olaraq kəsilərək digər DNT molekuluna birləşdirilir (şək. 6.14-də aşağı solda).

**Diplotena** mərhələsində xromosomlar qısalmaqda davam etməklə yanaşı, sinaptonemal kompleksin təşkilində iştirak edən elementlərin parçalanması nəticəsində homoloji xromosomlar bir-birindən aralanmağa başlayırlar (şək. 6.13 D). Onların arasındakı əlaqələr ancaq son rekombinasiya düyünlərinin yerində formalaşan *xiazmalar* (*çarpazlar*) nahiyəsində qalır. Gümüş duzları ilə impregnasiya zamanı aydın görünən xiazmaların sayı xromosomların uzunluğundan asılı olaraq, birləşmə arasında tərəddüd edir (şək. 6.15). Xiazmaların mövcudluğu sayəsində bivalent tetradalar I meyozun metafaza mərhələsində ekvator səthində bir xətt üzrə düzlənə bilirlər.

Meyoz zamanı cinsi xromosomlar

(X, Y) bir-biri ilə qarşılıqlı əlaqələrinə autosom xromosomlarla müqayisədə fərqli xüsusiyyətlərə malikdirlər. Cinsi xromosomların arasında sinapslar onların bütün gedışləri boyu yox, ancaq qısa homoloji nukleotid ardıcılıqları olan hissələrində yaranır. Bu hissələr *pseudoautosomal hissələr* adlanırlar. X və Y xromosomlarının pseudoautosomal hissələri bir-biriləri ilə düzgün əlaqə yaratdıqları zaman onların arasında genetik rekombinasiya da mümkün olur.

Diplotenanın başlanğıcında xromosomların dekonkondensasiyası (xüsusən, birincili ovositlərdə) baş verdiyindən xromatid ilgəkləri ətrafında nukleosom və onları bir-biri ilə birləşdirən DNT zəncirlərindən təşkil olunmuş ikincili ilgəklər əmələ gəlir. İkincili ilgəklərdə yerləşən genlərin ekspressiyası nəticəsində birincili ovositlərdə qida məhsullarının və rüşeymin ilkin dövrlərində baş verən proseslərin tənzimində iştirak edən bioloji aktiv maddələr sintez olunurlar. Bu zaman xromatidlərin ətrafında mRNT molekulalarının və onlarla əlaqəli zülalların toplanması nəticə-



**Şəkil 6.15.** Diplotena mərhələsində olan bivalent xromosomun mikroskopik şəkli. Bacı xromatidlər bir-biri ilə sentromerlər (1) vasitəsilə birləşirlər. Homoloji xromosomları bir-biri ilə birləşdirən çarpaz sahələrdə (2) gen konversiyası baş verir (John Cabisco/Visuals Unlimited).

sində xromosomların incə quruluşa malik hündür ilgəkləri görünməyə başlayır. Xromosomların belə quruluşunu lampa fırçasına oxşadaraq, onları *lampa-fırçalı xromosomlar* adlandırmışlar.

Orqanizmin növündən və cinsindən asılı olaraq diplotenanın davametmə müddətində kəskin fərqlər mövcuddur. Əgər birincili spermatositlərdə ən uzun müddətdə baş verən paxitena cəmi 16 gün davam edirsə, qadınlarda diplotena 45-50 ilə qədər davam edə bilər. Belə ki, hamiləliyin 3-cü və 4-cü ayları arasında diplotenaya daxil olmuş ilkin ovositlər bu mərhələdən ancaq ovulyasiya baş verdikdən sonra çıxırlar.

**Diakinez** - I profazanın son mərhələsidir. Bu mərhələdə xromosomlar tam kondensasiya olunduğundan daha da qısılır və nüvə örtüyü ilə əlaqələrini itirirlər. Homoloji xromosomlar arasındakı xiazmalar onların ancaq periferik hissələrində qalmağa davam edir. Nüvəciklərin yox olması ilə bərabər nüvə örtüyü də tamlığını itirərək, mitozda olduğu kimi, ayrı-ayrı qovuquqlara çevrilir. Sentrosomların qütblərə doğru yerdəyişməsi davam edir. Sitoplazmaya daxil olmuş homoloji xromosomlar bölünməyi ilə əlaqə saxlayaraq ekvator lövhəsi istiqamətində hərəkət etməyə başlayırlar. Bu vaxtdan artıq I meyozun I metafazası başlayır.

### I metafaza

Meyoz zamanı maraq doğuran və ayrı-ayrı xromatidlərin yox, bütöv xromosomların hüceyrənin mərkəzi-

nə doğru hərəkətlərini təmin edən dəyişikliklər bacı xromatidlərin kinetoxor hissələrində baş verir. Mitoz zamanı bacı kinetoxorlar öz sərtliyini saxladığı halda, meyoz zamanı bir-biri ilə birləşərək vahid törəmə əmələ gətirirlər. Bunun üçün bacı kinetoxorlar müvafiq xromatidlərin ətrafında  $90^0$  hərlənərək bir-birilərinə çatırlar. Bu səbəbdən I metafaza zamanı bivalent xromosomların kinetoxorları bölünmə iyunin ancaq bir qütbədən gələn uyğun mikroborucuqları ilə birləşirlər (şək. 6.12 E). Sonuncuların motor zülallarla qarşılıqlı fəaliyyəti nəticəsində (mitozda olduğu kimi) bivalent xromosomlar ekvator lövhəsində bir xətt üzrə düzülürlər. Qeyd etmək lazımdır ki, bivalent xromosomların metafaza lövhəsində yerləşməsinə şərait yaradan digər faktor homoloji xromosomları bir-biri ilə birləşdirən xiazmalardır.

### I anafaza

Bu faza zamanı bivalent xromosomlar arasında xiazmalar tam parçalandığına görə, onların qütblərə doğru hərəkətinə şərait yadılır. Bu fazada və II meyozun anafazasına qədər bacı xromatidlər bir-biri ilə sentromer vasitəsilə birləşmiş halda qalırlar (şək. 6.12 Ə). Göstərilənlərin nəticəsi olaraq, anafazanın sonunda hüceyrənin qütblərində haploid sayda (monovalent) xromosomlar yerləşir. Yəni, tərkibində 46 ədəd xromatid (müvafiq olaraq 46 DNT molekulu) olan 23 xromosom (haploid say) qütblərə çatır.

## I telofaza

Bu faza zamanı nüvə örtüyü öz tamlığını bərpa edir (şək. 6.12 F) və mitozda olduğu kimi, sitoplazma bölünərək haploid sayda xromosomları olan iki yeni hüceyrə əmələ gəlir.

I meyozdən sonra yeni yaranmış hüceyrələr interfaza dövrünə daxil olurlar. Bu dövrdə DNT molekulu sintez olunmadığından hüceyrələr qısa müddətdən sonra II meyoza keçirlər.

## II MEYOZ (Ekvasion bölünmə)

II meyoz fazaları və bu fazalar zamanı baş verən proseslər demək olar ki, mitozda olduğu kimidir. Əsas fərq isə II anafaza zamanı bir-birindən ayrılan xromatidlərin tərkibində homoloji rekombinasiya baş verdiyindən (*bax yuxarıya*) müxtəlif variantda genlərin olmasıdır (şək. 6.12 aşağı cərgə).

I və II meyoz bölünmələrin nəticəsində tərkibində haploid sayda xromosom olan 4 ədəd cinsi hüceyrə (qamet) əmələ gəlir. Kişilərdə əmələ gəlmiş 4 spermatozoiddən hər biri mayalanma qabiliyyətinə malik olsa da, qadınlarda ilkin cinsi hüceyrələrin qeyri-bərabər bölünməsi nəticəsində əmələ gələn 4 qamətdən ancaq biri mayalanmada iştirak edə bilər.

Mitoz və meyoz prosesləri zamanı bölünmə iyunin formalaşmasından başlayaraq sitokinezin baş verdiyi dövrə qədər həyata keçən proseslərdə xromosomların "sərnişin" (*passenger*) zülalları (Aurora-A, -B, -C və survi-

vin) xüsusi rol oynayırlar. Bu zülallardan Aurora-B haqqında qısa məlumat 206 -cı səhifələrdə verilmişdir. Aurora-A zülalı bölünmə iyunin qütblərində (sentrosom nahiyəsində) yerləşərək profazadan telofazaya qədər bölünmə iyi mikroböhrücüqlərinin yaranmasında fəal iştirak edir. Aurora-A zülalının sintezi manə RNT-si vasitəsilə pozulduqda mikroböhrücüqlərin və sentrosomların formalaşması sona çatmır. Bu zülalın miqdarının artması isə sentrosomların sayının artmasına və aneuploidiyaya (*bax səh. 249*) səbəb olur.

Aurora-B zülalı profazadan metafaza-anafaza keçidinə qədər sentromerlərdə, anafazada bölünmə iyunin mərkəzində və kortikal sitoskeletin iştirakı ilə formalaşan büzücü halqa nahiyəsində, telofazada isə sitokinez zamanı orta cisimsikdə yerləşir. Bu zülalın sintezi dayandıqda xromatidlərin (xromosomların) kondensasiyası və bir-birindən aralanması pozulur.

Aurora-C-nin topoqrafik vəziyyəti Aurora-B-nin vəziyyətinə tam uyğundur. Aurora-C zülalı Aurora-B ilə birbaşa deyil, survivin zülalı vasitəsilə birləşib hüceyrələrin bölünməsində (sitokinezdə) iştirak edir. Aurora-C zülalı qeyri-aktiv vəziyyətə düşdükdə sitokinez baş vermədiyi üçün **çoxnüvəli hüceyrələr** yaranır.

Xromosomların "sərnişin" zülallarının miqdarının bədxassəli şişlər zamanı artması eksperimental və klinik materiallar əsasında təsdiq edilmişdir (J.R.Bichoff et al, 1998; R.Gassmann et al, 2004; S.C.Sampath et al, 2004; X.Yan et al, 2005).

## POLİPLOİDLİK VƏ XROMOSOMAL POZĞUNLUQLAR

Bəzi somatik hüceyrələrdə (məs., hepatositlərdə, sidik kisəsi epiteliositlərində, tor qişanın piqmentositlərində, meqakariositlərin differensiasiyası zamanı və s.) mitoz prosesi sona çatmır, daha dəqiqi ana hüceyrənin iki qız hüceyrəyə bölünməsi (sitokinez) baş vermir. Nəticədə genetik materialın iki dəfə artmasına baxmayaraq hüceyrələrin sayı dəyişməz qalır. Göstərilən proseslər ayrılıqda hər bir hüceyrənin daxilində baş verdiyi üçün mitozun bu növünə **endomitoz** (daxili və ya "gizli" mitoz) da deyilir.

Endomitoz özü də iki yolla həyata keçirilir:

1. hüceyrənin nüvəsi tam iki yerə bölündüyü halda (kariokinez) sitokinez baş vermir;

2. xromosomların sayı ikiqat artsa da sitokinezlə yanaşı nüvənin də iki yerə bölünməsi (kariokinez) baş vermir.

Birinci halda ikinüvəli, ikinci halda isə tərkibində iki dəfə artıq sayda xromosom (*tetraploid*) olan birnüvəli hüceyrə yaranır. Əgər təsvir edilən proseslər ardıcıl olaraq təkrarlanarsa, ya nüvələrin, yaxud da bir nüvənin tərkibində olan xromosomların sayı ikiqat artmaqda davam edir. Nəticədə **poliploid hüceyrələr** (nüvələr) meydana çıxır. Adətən poliploid hüceyrələrin həcmi diploid hüceyrələrə nisbətən böyük olur. Nüvələrin poliploidliyi kəskin artdığı zaman isə sitoplaz-

manın müvafiq olaraq böyüməsi nəticəsində **nəhəng hüceyrələr** formalaşır. Buna misal olaraq qırmızı sümük iliyində yaranan qan lövhəciklərinin (trombositlərin) mənbəyi olan *meqakariositləri* göstərmək olar.

Əksər dərsləklərdə poliploid nüvələrin yaranmasının endomitoz zamanı bölünmə iyunin əmələ gəlməməsi və nüvə örtüyünün pozulmaması ilə bağlı olduğu göstərilir. Lakin müasir metodların köməkliliyi ilə aparılmış tədqiqatlar sübut edir ki, endomitoz zamanı meqakariositlərin tərkibində 32-dən çox sentrosomun (müvafiq sayda sentriolların) müşahidə olunması ilə yanaşı, nüvə örtüyünün dağılması da baş verir. Özü də hər sentrosomun ətrafında mikroborucuq şüalılığının (ulduzun) formalaşması nəticəsində *çoxqütblü bölünmə* iyi əmələ gəlir. Ancaq kondensasiya olunmuş xromatidlər bir-birindən tam ayrılmamış onların dekonensasiyası və nüvə örtüyünün yenidən bərpası baş verir. Bunun nəticəsində poliploid nüvəsi olan meqakariositlər əmələ gəlirlər.

Poliploidlik terminal differensiasiya əlaməti olub orqanizmdə müəyyən vacib funksiyaların yerinə yetirilməsi üçün ixtisaslaşmış hüceyrələrin yaranmasına gətirib çıxarır.

Poliploid hüceyrələrin formalaşması embrional inkişaf zamanı da müşahidə edilir. İnsan embrionunda ploidlik içərisində ən çox təsadüf ediləni **triploidlikdir**. Bu zaman formalaşan ziqotanın və ondan törənən hüceyrələrin nüvələrinin tərkibində 69 xromosom olur. Bunun meydana

çıxması üçün ya mayalanma zamanı yumurta hüceyrəyə iki spermatozoid (2n) daxil olur, yaxud da II meyoza prosesində xromatidlərin bir-birindən aralanmasının pozulması nəticəsində formalaşan diploid xromosomlu spermatozoid mayalanmada iştirak edir. Qeyd etmək lazımdır ki, triploid embrionların, demək olar ki, heç biri axıradək inkişaf etmir.

Poliploidliklə yanaşı müxtəlif amillərin təsirindən mitoz zamanı xromatidlərin qız hüceyrələr arasında qeyri-bərabər paylanması da müşahidə olunur və **aneuploidiya** adlanır. Mitozun bu cür pozğunluğu nəticəsində yaranan hüceyrələrdə genetik qeyri-sabitlik əsasən bədxassəli şişlərin inkişafına gətirib çıxarır.

İnsan embrionunda xromosomal pozğunluqlar (aneuploidiyalar) içərisində ən çox təsadüf edilənləri bir və ya bir neçə xromosomun sayının artması və yaxud azalmasıdır. Bu zaman haploid xromosomların sayının artması dəfələrlə yox, ədədlərlə ölçülür. Nəticədə homoloji xromosomların sayında olan tarazlıq pozulduğu üçün belə xromosomal pozğunluqlara **heteroploidiya** deyilir. Xromosomların sayının artması ilə ( $2n+1$ ;  $2n+2$  ... və i.a.) müşahidə olunan heteroploidiya **polisomiya**, əksinə isə ( $2n-1$ ;  $2n-2$  ... və i.a.) - **monosomiya** adlanır. Meyoza prosesi zamanı əksər somatik xromosomların sayının artıb-azalması hamiləliyin 4-cü və 6-cı həftələri ərzində təbii abortla nəticələnir. Ancaq autosomal xromosomlardan 21-ci xromosomun sayının artması (trisomiyası) müəyyən çatışmazlıqlara səbəb olsa

da (**Daun sindromu**) çox vaxt hamiləlik normal başa çatır.

Daun sindromu ilə yanaşı cinsi xromosomlarda olan dəyişikliklərin bəziləri də normal doğuşla nəticələnirlər. Onlardan **X xromosomun polisomiyasını (XXX)**, **Klaynfelter sindromunu (XXY)** və **Şerşevski - Turner sindromunu (XO)** göstərmək olar. Göstərilən xromosomal çatışmazlıqların normal doğuşla nəticələnmə səbəblərini araşdırarkən müəyyən edilmişdir ki, autosomal xromosomlardan ən az genlər 21-ci (265), 18-ci (543) və 13-cü (691) xromosomlarda olur. Özü də 21-ci xromosomun sayının artması zamanı yaşamaq qabiliyyətinə malik uşaqların sayı 13-cü və 18-ci xromosomların trisomiyaları ilə (müvafiq olaraq **Patau sindromu** və **Edvard sindromu**) müqayisədə xeyli çoxdur. Beləliklə, trisomiyalar genləri az olan xromosomların (məs., 21-ci) iştirakı ilə formalaşdıqda ümumi genomun sabitliyi kəskin pozulduğundan yaşamaq qabiliyyətli uşaqların doğulma faizi yüksək olur.

Cinsi xromosomlardan X xromosomun trisomiyası və Klaynfelter sindromu (XXY) zamanı dölün yaşamaq qabiliyyətinin saxlanılmasının səbəbi embrional inkişafın başlanğıcında birinci halda iki X xromosomun, ikinci halda isə bir X xromosomun (*bax səh. 185*) superkondensasiya vəziyyətinə düşərək aktivliklərini itirmələri ilə əlaqəlidir.

X xromosomun monosomiyası (Şerşevski - Turner sindromu) zamanı embrionların 99%-nin ölümünə səbəb yenə də burada olan cəmi bir X xro-

mosomun superkondensasiyası olur. 1% hallarda isə X xromosom kondensasiyaya uğramadığından funksional aktivliyini saxlayır və beləliklə, sağ uşaqlar doğulurlar.

XYX sindromu zamanı hamiləliyin normal başa çatmasının səbəbi, 21-ci xromosomda olduğu kimi, Y xromosomun tərkibində genlərin sayının az (155) olmasıdır. Bu haqda ətraflı məlumat tibbi genetika dərslərində verilmişdir.

## HÜCEYRƏLƏRİN DİFFERENSİASİYASI, QOCALMASI VƏ ÖLÜMÜ

**Hüceyrənin differensiasiyası.** Bioloji inkişafın mühüm hissəsi olan sitogenez (*Y.: genesis - inkişaf, mənşə*) prosesi zamanı ontogenezin inkişaf dövrlərindən başlayaraq ümumi genoma malik hüceyrələr müəyyən funksiyaların yerinə yetirilməsi üçün ixtisaslaşmağa başlayırlar. Bu zaman hüceyrənin xarici şəklində, topoqrafik vəziyyətində, digər hüceyrə qrupları ilə qarşılıqlı əlaqələrində və s. ancaq onlara məxsus fərqli xüsusiyyətlər meydana çıxdığından, bu prosese **differensiasiya** (*Y.: differentia - müxtəliflik*) deyilir.

Dərsləyin birinci fəslində differensiasiya etmiş hüceyrələrin sələf hüceyrələrdən, onların isə oligo- və multipotent kötük hüceyrələrdən törəndiklərini qeyd etmişdik. Bu proseslərin həyata keçirilməsi üçün embriogenezin ilk dövrlərindən hüceyrələrin inkişafı zamanı proliferasiya (say artımı) ilə yanaşı, onların gələcək

aqibəti də müəyyən olunur. Daha dəqiqi, hüceyrələr müxtəlif inkişaf istiqamətlərindən birini seçir. Bu proses **determinasiya** adlanır. Determinasiya prosesinin son məhsulu müəyyən bir funksiyanın yerinə yetirilməsi üçün ixtisaslaşan differensiasiya etmiş hüceyrələrin meydana çıxmasıdır.

Hüceyrələrin differensiasiyasının əsasında müəyyən funksiyaların yerinə yetirilməsi üçün ixtisaslaşmış strukturların və bioloji aktiv maddələrin təşkilində iştirak edən zülalların sintezi durur. Bu isə müəyyən hüceyrə tipinin formalaşması üçün eyni genoma malik hüceyrələrdə müxtəlif qrup genlərin ekspressiya olunduğunu göstərir.

Hesablamalara görə, hər bir hüceyrə tipində orta hesabla 10-15 min arasında gen ekspressiya olunur. Onlardan 90%-ə yaxınının ekspressiyasına bütün hüceyrə tiplərində rast gəlinir. Canlı orqanizmlərə xas olan ümumi bioloji proseslər (nuklein turşuları və zülalların sintezi; qida məhsullarının qəbulu, nəqli və qalıqların kənarlaşdırılması; hüceyrə özəyinin, sitoskeletin və orqanellərinin formalaşması və s.) bu genlər vasitəsilə həyata keçirilir. Bütün hüceyrə tiplərində ekspressiya olunan bu qrup genləri "**evdar**" genlər də (*ing.: house-keeping*) adlandırılırlar.

Müxtəlif hüceyrə tipləri (məsələn, əzələ və sinir hüceyrələri, eritrositlər və s.) arasında fərqlər evdar genlərlə müqayisədə az sayda (orta hesabla 10%) genlərin ekspressiyası nəticəsində mümkün olur. Differensiasiya etmiş hüceyrələrə xas əlamətlərin mey-



dana çıxmasına səbəb olan genləri **ix-tisash genlər** (*ing.: specialty*) adlandırır. Genlərin evdar və ixtisaslı genlərə bölünməsi şərti xarakter daşıyır. Belə ki, bəzi hüceyrələrdə evdar qrupa daxil olan gen vasitəsilə sintez olunan zülal digər hüceyrə tipində ona xas olan funksiyaların yerinə yetirilməsində iştirak edir.

Hüceyrələr differensiasiya etdikcə, onların bölünmə qabiliyyəti azalır. Əvvəllər differensiasiya etmiş hüceyrələrdən sayılan sinir hüceyrələrinin, kardiomyositlərin, endokrin funksiya daşıyan epitel hüceyrələrinin bölünmə qabiliyyətlərini itirdikləri qeyd olunurdu. Müasir məlumatlara əsasən, bu hüceyrələrin hamısı bölünmə qabiliyyətini saxlayırlar, lakin onlarda interfazanın  $G_0$  dövrü uzun illər davam edə bilər. Ancaq terminal differensiasiya etmiş (nüvəsini itirmiş) hüceyrələr (eritrositlər, qan lövhəcikləri, epidermisin buynuz qatında yerləşən keratinositlər) və qocalmış hüceyrələr bölünmə qabiliyyətinə malik olmurlar.

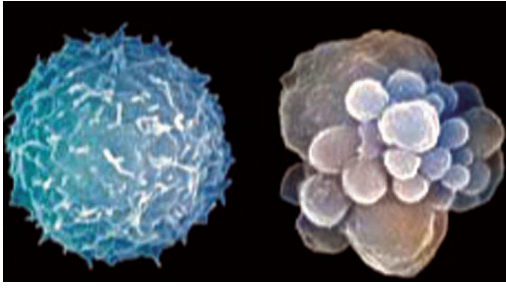
**Hüceyrənin qocalması.** Hüceyrə tsiklinin  $G_1$  fazasının təsviri zamanı qeyd etmişdik ki, tam yetişkənlik dövrü ilə ölümü arasındakı dövrdə fəaliyyət göstərən hüceyrələrə **qocalmış hüceyrələr** deyilir. Hüceyrələrin qocalma səbəbləri haqqında müxtəlif nəzəriyyələr və fərziyyələr mövcuddur. Ancaq son zamanlar hüceyrələrin qocalması ilə telomeraza fermentinin aktivliyi arasında sıx əlaqənin olduğu göstərilir.

Mayalanmaya hazır olan cinsi hüceyrələrdə telomeraza fermentinin

iştirakı ilə sintez olunan telomerlərin tərkibində nukleotid cütlüklərinin sayı 15 minə çatır. Hüceyrələrin sonrakı inkişafı və differensiasiyası zamanı telomeraza fermentinin aktivliyi getdikcə azaldığından telomerlərin uzunluğu qısalmağa başlayır. Hər bölünmə zamanı orta hesabla telomerlərdə olan 35 nukleotid cütlüyü itirilir. Yetkin şəxslərdə somatik hüceyrələrin telomerlərinin tərkibində orta hesabla 4 min nukleotid cütlüyü qalır.

Hüceyrələrin bölünmə sayları ilə qocalmaları arasındakı əlaqələr onların qidalı mühitlərdə çoxalması zamanı da aydın nəzərə çarpır. Belə ki, normal hüceyrələr qidalı mühitdə ancaq onlara xas olan sayda bölünmə qabiliyyətinə malikdirlər. Bununla birlikdə, orta yaşlı şəxslərdən götürülmüş hüceyrələrin qidalı mühitdə bölünmə sayları döldən götürülmüş eyni tip hüceyrələrlə müqayisədə azdır. Bu hadisə onu birinci dəfə kəşf etmiş müəllifin şərafinə **Heyflik həddi (limiti)** adlandırılır (L.Hayflick, 1965).

Orta yaşlı şəxslərdə telomeraza aktivliyi yalnız xayanın qıvrım toxum borucuqlarının divarında yerləşən spermatogen hüceyrələrdə və bağırsaqların epitel qatında müəyyən edilir. Digər somatik hüceyrələrdə telomeraza fermentinin aktivliyi ya kəskin zəif olur, ya da heç olmur. Bunun nəticəsində bölünmədə davam edən somatik hüceyrələrin telomerlərinin uzunluğu bir və ya bir neçə xromosomda müəyyən "böhran" nöqtəyə çatdıqda hüceyrələrin bölünməsi



**Şəkil 6.16.** Normal (solda) və apoptotik (sağda) limfositlərin əksedirici elektronmikroskopik şəkilləri. Normada şarabənər limfositin girintili-çıxıntılı səthində apoptoz zamanı suluşəkilli apoptotik qovucuqlar görünür. Gopal Multi/ Visuals Unlimited Inc.

dayanır və onlar qocalmış vəziyyətə düşürlər. Qocalmanın və ondan sonra baş verən hüceyrə ölümünün əsas səbəbi telomerini itirmiş xromosomların bir-birilə birləşməsi ilə izah edilir. Belə qocalmış hüceyrələrin bölünmə qabiliyyəti itməklə yanaşı, həcmələri bir qədər böyümüş olur və onların hüceyrə zarında nişan kimi  $\beta$ -qalaktozidaza fermenti ekspressiya olunur.

Son zamanlar hüceyrələrin qocalması orqanizmdə bədxassəli şişlərin inkişafının qarşısının alınma üsullarından biri kimi qiymətləndirilir. Bu haqda ətraflı məlumatlarla M.Marita et al (2003), W.Ohtani et al (2004), R.Zhang et al (2005) və b. işlərində tanış olmaq olar.

**Hüceyrənin ölümü.** Orqanizmin inkişafının bütün mərhələlərində hüceyrələrin determinasiya, proliferasiya və differensiasiya prosesləri ilə yanaşı, ölümü də baş verir. Məsələn, 1 gün ərzində 500 milyard sayda qanın formalı elementləri öz həyatlarını başa vurur və onların yerini yeni ya-

ranmış hüceyrələr tuturlar.

Hüceyrələrin ölümü ya onların normal fəaliyyətləri ilə bir araya sığmayan gözlənilməz kənar təsirlərin nəticəsində (nekroz), ya da bioloji inkişafın mühüm bir hissəsi kimi əvvəlcədən müəyyən olunmuş mexanizm üzrə (hüceyrənin proqramlaşdırılmış ölümü) baş verir.

Birinci növ ölümün baş verməsi üçün təsiredici amillərə yerli oksigen aclığı, ionlaşdırıcı şüalanmanı, mexaniki travmanı, yüksək temperaturu, osmotik təzyiqli, oksigenin reaktiv formalarının miqdarının artmasını və b. göstərmək olar. Bu amillərin təsiri hüceyrənin tamlığının pozulması ilə nəticələnir. Hüceyrənin bu üsulla ölümü **nekroz** adlanır.

Nekroz zamanı birinci olaraq hüceyrə zarının seçici keçiricilik qabiliyyəti pozulduğu üçün hüceyrəarası mayenin sitozola daxil olması nəticəsində hüceyrənin ölçüləri böyüməyə başlayır. Bu zaman orqanellərin ödəmi baş verdiyindən onları əhatə edən zarların tamlığı pozulur. Nəticədə lizosomların tərkibində olan aktivləşmiş hidrolazalar sitozola daxil olaraq hüceyrə daxilində yerləşən biopolimerləri parçalamağa (lizis) başlayırlar.

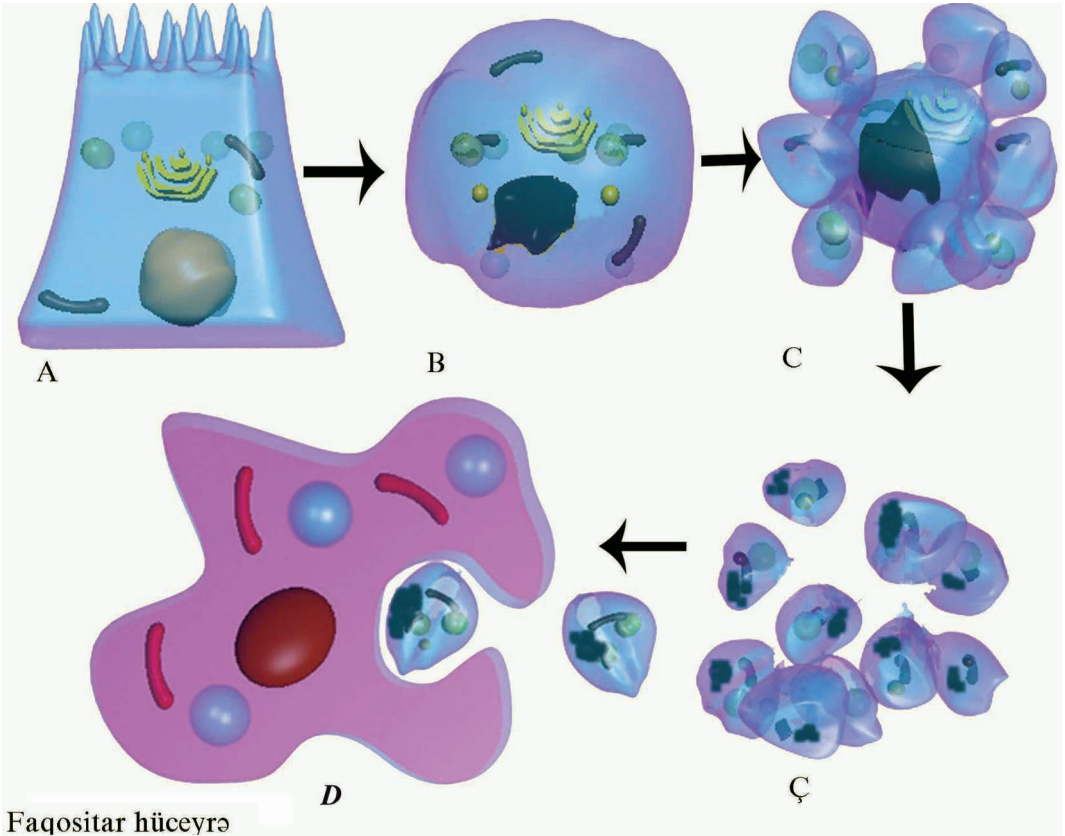
Bu proses hüceyrə zarına çatdıqda hüceyrə öz tamlığını tamamilə itirir və onun içərisində olan hidrolitik aktiv fermentlər ətraf hüceyrələri və hüceyrəarası maddələri dağıtmağa başlayırlar. Beləliklə, nekroz zamanı zədələnmiş hüceyrədən başqa, onu əhatə edən hüceyrələrin də tamlığının pozulması baş verir. Hüceyrənin zarlı

strukturlarının parçalanması zamanı aralıq məhsul kimi meydana çıxan iltihab mediatorlarının (prostaqlandinlərin, tromboksanların, leykotrienlərin və s.) təsirindən zədələnmə yerinə neytrofillərin, sitotoksik T-limfositlərin, makrofaqların və s. infiltrasiyası nəticəsində iltihab prosesi inkişaf etməyə başlayır.

Nekrozdan fərqli olaraq, **hüceyrənin proqramlaşdırılmış ölümü** enerjiasılı prosedir. Bu zaman xarici mühitdən daxil olan və ya özündə yaranan siqnalların təsirindən baş verən ardıcıl biokimyəvi proseslər hüceyrənin ölümü ilə nəticələnir.

Proqramlaşdırılmış ölüm ya **qəsdən**

**dən** (*ing.: murder*), yaxud da hüceyrənin öz-özünü **intihar etməsi** (*ing.: suicide*) nəticəsində baş verir. Qəsdən proqramlaşdırılmış ölümə misal olaraq, timus vəzində differensiasiya zamanı orqanizmin öz zülalları (antigenləri) ilə mübarizə aparmaq üçün proqramlaşdırılmış T-limfositlərin 95%-dən çoxunun orqanı tərk etmədən ölümünü göstərmək olar. Göstərilən proseddən cüzi kənarçıxmalar orqanizmdə müxtəlif autoimmun xəstəliklərin inkişafına səbəb olur. Həmçinin, embriogenezin ilk dövrlərində meydana çıxan neyroblastların 25-75%-nin, barmaqları bir-biri ilə birləşdirən hüceyrələrin, kişilərdə



Faqositar hüceyrə

**Şəkil 6.17.** Apoptoz yolu ilə həyata keçirilən proqramlaşdırılmış ölüm zamanı hüceyrələrdə baş verən morfoloji dəyişikliklərin sxematik şəkli. İzahı mətnə verilmişdir.

Müller axacağı hüceyrələrinin və s. proqramlaşdırılmış ölümlərini göstərmək olar.

Hüceyrələrin intihar yolu ilə ölümü terminal differensiasiya edərək öz funksiyasını yerinə yetirmiş hüceyrələrdə, fəaliyyətləri üçün vacib olan böyümə faktorları çatışmayan və ətraf hüceyrələrdən lazımi təsirləri qəbul edə bilməyən hüceyrələrdə baş verir.

Hüceyrələrin istər qəsdən, istərsə də intihar yolu ilə ölümü **apoptoz** vasitəsilə həyata keçirilir. Apoptoz yunanca "düşmək", "yarpağın tökülməsi" mənalarında işlədilir. Nekrozdan fərqli olaraq apoptoz zamanı hüceyrələrin həcmi böyümür, əksinə onlar büzüşürlər. Birinci olaraq onların səthində yerləşən çıxıntılar (mikroxovlar və s.) yox olur və hüceyrəarası əlaqələr pozulur (şək. 6.16). Nüvə xromatininin superkondensasiyası nəticəsində onun üzərində sitoplazmaya doğru çıxıntılar əmələ gəlir. Sonradan nüvə örtüyü itirildiyinə görə nüvə ayrı-ayrı fraqmentlərə bölünür. Hüceyrənin xarici səthində suluqşəkilli **apoptotik qovucuqlar** meydana çıxır (şək. 6.16 B). Son mərhələdə sitoplazma partlayaraq hüceyrə zarı ilə əhatə olunmuş hissələrə bölünür. Bu hissələrin hər birinə **apoptotik cisimciklər** deyilir. Apoptotik cisimciklərin daxilində nüvə fraqmentləri ilə yanaşı ayrı-ayrı orqanellərə, qovucuqlara, sitoskelet elementlərinə və s. rast gəlinir. Bəzi qovucuqların içərisində isə nüvə fraqmenti və digər orqanellərə təsadüf edilmir.

Apoptoz zamanı hüceyrənin ayrı-

ayrı hissələrə bölünməsi onun daxilində olan toksik maddələrin hüceyrəətrafı mühitə daxil olmasının qarşısını aldığından iltihab prosesi inkişaf etmir. Bununla birlikdə, normal hüceyrə zarının daxili qatı tərkibində yerləşən *fosfatidilserin* fosfolipidi yerini dəyişərək apoptotik cisimcikləri əhatə edən zarın xarici qatı tərkibinə daxil olur. Göstərilən fosfolipid apoptoza uğramış hüceyrənin ətrafında yerləşən makrofaqların, dendritik və ya digər qrup hüceyrələrin səthindəki özünə məxsus olan reseptorlarla birləşən kimi apoptotik cisimciklərin udulması (faqositozu) baş verir.

Beləliklə, apoptoz zamanı proses ancaq bir hüceyrə ilə məhdudlaşır və apoptotik cisimciklər faqositoz qabiliyyətinə malik hüceyrələr tərəfindən asanlıqla udula bilən "*yağlı tikələrə*" çevrilirlər. Apoptoz zamanı iltihabın inkişaf etməməsinin digər səbəbi makrofaqlar tərəfindən iltihabi prosesin qarşısını alan xüsusi sitokinlərin (məs., IL-10 və TGF) ifraz olunmasıdır.

### Ədəbiyyat və əlavə oxu materialı

Копнин Б.П. Основные свойства неопластической клетки и базовые механизмы их возникновения. М.: 2002.

Aoshiba K, Tamaoki J, Nagai A. Acute cigarette smoke exposure induces apoptosis of alveolar macrophages. Am. J. Physiol.

- Lung Cell Mol. Physiol., 2001; 281(6): L1392-1401.
- Bartek J, Bartkova J, Lukas J. The retinoblastoma protein pathway in cell cycle control and cancer. *Exp. Cell Res.*, 1997; 237:1-6.
- Bischoff, J.R., Anderson, L., Zhu, Y., et al. A homologue of *Drosophila* aurora kinase is oncogenic and amplified in human colorectal cancers. *EMBO J.*, 1998,17, 3052-3065.
- Charrier JL, Bou-Hanna C, Devilder MC, Crussaire V et al. Position in cell cycle controls the sensitivity of colon cancer cells to nitric oxide-dependent programmed cell death. *Cancer Res.*, 2004; 64(12):4227-4234.
- Ciriolo MR, De Martino A, Lafavia E, Rossi L, Carri MT, Rotilio G. Cu,Zn-superoxide dismutase-dependent apoptosis induced by nitric oxide in neuronal cells. *J. Biol. Chem.*, 2000; 275(7):5065-72.
- Doonan F, Donovan M, Cotter TG. Caspase-independent photoreceptor apoptosis in mouse models of retinal degeneration *J. Neurosci.*, 2003; 23(13):5723-5731.
- Eklholm SV, Reed SI. Regulation of G(1) cyclin-dependent kinases in the mammalian cell cycle. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 2000; 12:676-684.
- Evan GI, Vousden KH. Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer. *Nature*, 2001; 411:342-348.
- Gassmann, R., et al. Borealin: a novel chromosomal passenger required for stability of the bipolar mitotic spindle. *J. Cell Biol.*, 2004, 166, 179-191
- Hartwell LH, Weinert TA. Checkpoints: controls that ensure the order of cell cycle events. *Science*, 1989; 246:629-634.
- Hayflick L. The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. *Exp. Cell Res.*, 1965; 37:614-36.
- Johnson DG, Walker CL: Cyclins and cell cycle checkpoints. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1999; 39:295-312.
- Ohtani N, Yamakoshi K, Takahashi A, Hara E. The p16INK4a-RB pathway: molecular link between cellular senescence and tumor suppression. *J. Med. Invest.*, 2004; 51(3-4):146-53. Review.
- Park IK, Morrison SJ, Clarke MF. Bmi1, stem cells, and senescence regulation. *J. Clin. Invest.*, 2004; 113(2):175-9. Review.
- Sherr CJ. Cancer cell cycles. *Science*, 1996; 274:1672-1677.
- Sampath, S.C. et al. The chromosomal passenger complex is required for chromatin-induced microtubule stabilization and spindle assembly. *Cell*, 2004, 118, 187-202.
- Stehelin D, Varmus HE, Bishop JM, Vogt PK. DNA related to the transforming gene(s) of avian sarcoma viruses is present in normal avian DNA. *Nature*, 1976; 260:170-173.
- Tarrant TK, Silver PB, Wahlsten JL, Rizzo LV, Chan CC, Wiggert B, Caspi RR. Interleukin 12 protects from a T helper type 1-mediated autoimmune disease, experimental autoimmune uveitis, through a mechanism involving interferon gamma, nitric oxide, and apoptosis. *J. Exp. Med.*, 1999; 189(2):219-30.
- Thom SR, Fisher D, Xu YA, Notarfrancesco K, Ischiropoulos H. Adaptive responses and apoptosis in endothelial cells exposed to carbon monoxide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000; 97(3):1305-10.
- Weinert T. DNA damage and checkpoints pathways: Molecular anatomy and interactions with repair. *Cell*, 1998; 94:555-558.
- Widlak P, Palyvoda O, Kumala S, Garrard WT Modeling apoptotic chromatin condensation in normal cell nuclei. Requirement for intranuclear mobility and actin involvement. *J. Biol. Chem.*, 2002; 277(24):21683-90.
- Wu D, Ingram A, Lahti JH, Mazza B et al. Apoptotic release of histones from nucleosomes. *J. Biol. Chem.*, 2002; 277(14):12001-8.
- Yan X. et all. Aurora C is directly associated with Survivin and required for cytokinesis *Genes to Cells* ,2005, 10, 617-626
- Zhang R, Poustovoitov MV, Ye X, Santos Ha et al. Formation of MacroH2A-containing senescence-associated heterochromatin foci and senescence driven by ASF1a and HIRA. *Dev. Cell*, 2005; 8(1):19-30.

# DƏRSLİYİN TƏRTİBİ ZAMANI İSTİFADƏ OLUNMUŞ ƏSAS DƏRSLİK VƏ MONOQRAFİYALAR

1. Abdullayev M.S., Abiyev H.S. Histoloji nomenklatura. Bakı: ATİ, 1972, 181 s.
2. Abdullayev M.S., Abiyev H.S. Ümumi histologiya. Bakı: Maarif, 1975, 323 s.
3. Balakışiyev K.Ə. Anatomik nomenklatura. Bakı: Az. Döv. tədris-pedaqoji ədəbiyyatı nəşriyyatı, 1964, 271 s.
4. İslamzadə F.Q., İslamzadə F.İ., Əfəndiyev A.M. İnsan biokimyasının əsası. Cild I, II, III. Bakı: Şirvanəşr, 2002, 984 s.
5. Əliyev R.Ə., Mehraliyev Ə.Ə., Əliyev S.D. Tibbi biologiya. Dərslik. Bakı: Maarif, 2001, 384 s.
6. Hacıyev D.V., Əliyev S.D., Əliyev R.Ə. Tibbi biologiya. - Bakı: Maarif, 1993, 464 s.
7. Hacıyev D.V., Mehraliyev Ə.Ə., Əliyev R.Ə., Əliyev S.D., Əzizov Ə.P. Tibbi biologiyanın əsasları. Azərbaycan Tibb Universiteti tələbələri üçün dərslik. Prof. Ə.Ə.Mehraliyevin ümumi redaktəsilə. Bakı: Nurlan, 2005, 597 s.
8. Алмазов И.В., Сутулов Л.С. Атлас по гистологии и эмбриологии. Москва: Медицина, 1978, 543 с.
9. Арихипенко В.И., Маленков А.Г., Гербилоский Л.В. и др. Структура и функции межклеточных контактов. Под редак. проф. В.И.Арихипенко и проф. А.Г.Маленкова. Киев: Здоровья, 1982, 168 с.
10. Биологический энциклопедический словарь. Москва: Советская энциклопедия, 1986, 831 с.
11. Гистология: (введение в патологию). Учебник для студентов / Под ред. Э.Г.Улумбекова, Ю.А. Чельшева. Москва: ГЭОТАР-МЕД, 1998, 960 с.
12. Гистология: Учебник. 2-е изд., перераб. и доп. / Под ред. Э.Г.Улумбекова, Ю.А.Чельшева. Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2001, 672 с.
13. Гистология: Учебник для студентов мед. вузов / Под ред. Ю.И. Афанасьева, Н.А.Юриной. Москва: Медицина, 1999, 743 с.
14. Елисеев В.Г., Афанасьев Ю.И., Котовский Е.Ф. Атлас микроскопического и ультрамикроскопического строения тканей и органов. Москва: Медицина, 1970, 399 с.
15. Караганов Я.Л., Кердиваренко Н.В., Левин В.Н. Микроангиология. Атлас под. ред. академика АМН СССР В.В.Куприянова. Кишинев: Штиинца, 1982, 274 с.
16. Кольман Я., Рём К.-Г. Наглядная биохимия. Москва: Мир, 2000, 469 с.
17. Конев С.В., Мансуль В.И. Межклеточные контакты. Минск: Наука и техника, 1977, 289с.
18. Максимов А.А. Основы гистологии. Часть I и II. С. Петербург. Издание К.Л.Риккера. 1914, стр.138-154.
19. Ролан Ж.К., Селоиш А., Селоиш Д. Атлас по биологии клетки. Москва: Мир, 1974, 118 с.
20. Физиология человека: В 4-х томах. Т.1, Пер. с англ. / Под

- ред. Р.Шмидта и Г.Тевса. Москва: Мир, 1985, 272 с.
21. Хэм А., Кормак Д. Гистология. I том. Москва: Мир, 1982, 272 с.
22. Ченцов. Общая цитология. Москва: Московский Университет, 1984, 349 с.
23. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Molecular Biology of the Cell. 4th ed. New York: Garland Publishing; 2002.
24. Andrew P. Human molecular genetics 2. 2nd ed. Strachan, Tom and Read, Oxford, UK: BIOS Scientific Publishers Ltd; 1999.
25. Bloom W, Fawcett DW. A textbook of histology. W.B.Saunders Company. Philadelphia London, 1962, 720 p.
26. Brown TA. Genomes. 2nd ed. Oxford, UK: BIOS Scientific Publishers Ltd; 2002.
27. Copper GM. The cell: a molecular approach. Geoffrey M. Cooper. USA, 2000, 650 p.
28. Cormack DH. Essential histology. J.B.Lippincott Company. Toronto, Canada, 1993, 430 p.
29. Gartner LP, Hiatt JL. Color textbook of histology. 2nd ed. W.B.Saunders Company. Philadelphia London New York, 2001, 577 p.
30. Gray's anatomy. 38th ed. Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P et al. Churchill Livingstone. USA, 1995, 2092 p.
31. Junqueira LC, Carneiro J. Basic histology. McGraw Hill Companies. New-York, Chicago, 2003, 515 p.
32. Kerr JB. Atlas of functional histology. Mosby, London St Louis Philadelphia - Sydney -Tokyo, 1999, 402 p.
33. Koonin EV and Galperin MY. Sequence - evolution - function computational approaches in comparative genomics. Norwell (MA): Kluwer Academic Publishers; 2003.
34. Lodish H, Berk A, Zipursky S.L, Matsudaira P, Baltimore D, Darnell J. Molecular cell biology. 4th ed., James E. New York: W. H. Freeman & Com, 1999.
35. Lodish H, Berk A, Matsudaira P, Krieger M, Scott MP, Zipursky S. and Darnell J. Molecular cell biology. New York: W. H. Freeman & Com, 2004. 961 p.
36. Michael D. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), NCBI; 2002 Nov.
37. Oxford dictionary of biology. Oxford New York Tokyo, 1997, 738 p.
38. Pollard TD, Earnshaw WC. Cell biology. Illustrated by Graham T.Johnson. Elsevier Science (USA), 2002, 805 p.
39. Starr C, Taggart R. Biology. Wadsworth Publishing Company. Belmont, California, 1992, 921 p.
40. Telford IR, Bridgman CF. Introduction to functional histology. Harper and Row, Publishers, USA, 1986, 598 p.
41. Lesson C.R., Lesson T.S., Paparo A.A. Text book of histology. 5th ed. W.B.Saunders Company. Leeson Leeson Paparo, Philadelphia London Toronto Mexico City, 1985, 597 p.
42. Nussbaum RL et al. Thompson and Thompson genetics in medicine. W.B.Saunders Company. USA, 2001, 444 p.
43. Burkitt HG et al. Wheater's functional histology. Churchill Livingstone. Edinburgh London Madrid New York Tokyo 1993, 407 p.
44. Yang B., Heath Y.W. Wheater's functional histology. Churchill Livingstone. Edinburgh London New York Philadelphia Toronto 2000, 413 p.

# GÖSTƏRİCİ

## A

- A-anafaza, 238  
ABK tipli ATF-azalar, 32-33, şək. 2.16  
Açıq ion kanalları, 39-42, şək. 2.20, 2.21  
Adenin, 180  
Adenozin 5'-trifosfat (ATF), 120-126  
    aktiv nəqliyyatda, 27  
    qlükozadan yaranması, 123-124  
    qlikolizdə, 123  
    β-oksidləşmə zamanı, 124  
Adenilattsiklaza, 67, şək. 2.36  
aktivləşməsi, 67  
Adheziya zülalları, 63, 64, 95, şək. 2.35  
Adi diffuziya, 27, şək. 2.13 A  
Akrosentrik xromosom, 211, şək. 5.28  
Aksonemal dincin, 105  
Aksonema, 104-106, şək. 3.32  
Aksonema mikroborucuğu, 104  
Aktin filamentləri, 84, 85  
    funksiyası, 85-88, 102  
    əzələ yığılmasında iştirakı, 102 şək.3.28  
    qeyri-əzələvi hüceyrələrdə, 85-88  
    mikroxovlarda, 82, şək. 3.10  
toplaşması və dağılışması, 84  
Aktin-birləşdirici zülallar, 85-86  
Aktin dəstələri, 85, şək. 3.12, 3.13  
Aktin zülalı, 84  
    qlobulyar, 84  
    fibrillyar, 84, 85, şək. 3.11  
α-aktinin, 86, şək. 3.13  
Aktiv nəqliyyat, 27-28, şək. 2.13  
    ATF iştirakı ilə, 27-33, şək. 2.4, 2.14, 2.24  
    H<sup>+</sup> ionlarının, 32  
    ion qradiyenti, 28, şək. 2.13 D  
    Ca<sup>2+</sup> ionlarının, 30, 31  
    qlükozanın, 44, şək. 2.24  
    Na<sup>+</sup>və K<sup>+</sup> ionlarının, 29, 30, şək. 2.14  
Akvaporinlər, 40-41, şək. 2.20  
Alfa dənəcik, 160, şək. 4.27  
Alternativ splaysinq, 194, şək. 5.20  
Alu ardıcılığı, 200, 201  
Amin turşuları, 128, 129  
Aminoasil nRNT sintetazalar, 129  
Amitoz, 232  
Anafaza, 238-240  
Anafaza I, 246  
Anafaza II, 247  
Anafaza A, 239  
Anafaza B, 240  
Anafazanı sürətləndirən kompleks, 138, 139  
Aneuploid, 249  
Ankirin, 78, 79 şək. 3.3, 3.4, 3.8  
Antikodon, 129  
Antiport, 44 şək. 2.22  
Apoptoz, 24  
Apoptotik cisimcik, 254, şək. 6.17G  
Apoptotik nüvə, 254, şək. 6.17  
Apoptotik qovuqcıq, 254  
Ara açıq (şəffaf) qat, 15, 18, şək. 2.2  
Ara filamentlər, 88, 93, şək. 3.19, 3.20  
Ara hissə, 137, şək. 4.17  
Araxidon turşusu, 20  
Armutabənzər nüvə, 169  
Asanlaşdırılmış diffuziya, 27, şək. 2.13 B, C  
Astral mikroborucuqlar, 236, şək. 6.8, 6.10  
ATF (bax: adenozin 5'-trifosfat)  
ATF sintetaza, 31, 32, şək. 2.15  
    mitoxondrial, 125, şək. 4.7, 4.8  
Aurora-A, 247  
Aurora-B, 206, 247  
Aurora-C, 247  
Autokrin təsir, 58, şək. 2.32 C  
Autofagiya, 154, şək. 4.23  
Autofaqosom, 154, şək. 4.23  
Autoliz, 153  
Autosom xromosomlar, 213

## B

B-anafaza, 240, şək. 6.7 D



- Bacı xromatidlər, 234, şək. 6.13
- Bazal ayaqcıq, 1041
- Bazal cisimcik, Kinetosom, 91, şək. 3.31, 3.32
- Bazal kökcük, 104, şək. 3.31, 3.32
- Bazolateral hissə (səth), 45, 146, şək. 2.25
- Beta dənəcik, 160, şək. 4.27
- Birinci (I)-hüceyrə xəstəliyi, 151
- Birincili daralma, 211, şək. 5.28
- Birincili lizosom, 150, şək. 4.17, 4.22, 4.23
- Bivalent xromosom, 244, şək. 6.12 D
- Böyük subvahid, 127, şək. 4.9
- Böyümə faktorları, 62  
onkogen faktorlar kimi, 224
- Böyümə faktorları reseptorları, 62, şək. 2.35 B
- Büzücü halqa, 87, şək. 3.16
- C**
- Cinsi xromatin, 185
- Cinsi xromosom, 213, şək. 5.29, 5.30
- Ç**
- Çoxbucaqlı hüceyrə, 3
- Çoxhüceyrəli orqanizmlər, 222
- Çoxqütblü bölünmə iyi 248
- Çoxnövəli hüceyrə, 5, 248
- Çoxpaylı nüvə, 169
- Çöpəbənzər nüvə, 169
- D**
- Daun sindromu, 249
- Daşıyıcı zülallar, 28, 42-45, şək. 2.13 C  
və D, 2.23, 2.25
- Daxili mitoxondri zarı, 120-123, şək. 4.5, 4.7
- Daxili nüvə zarı, 170, şək. 5.2 B, 5.4
- Daxili səth, (P-səthi) -17, şək. 2.4
- Daxili tünd qat, 15, 18, şək. 2.2
- Denaturasiya, 24
- Desmin filamentı, 89, cə. 3.1
- Desmoplakin, 93
- Detergentlər, 22
- Determinasiya, 250
- Dezoksiribonuklein turşusu (DNT)  
(*bax: DNT*),
- Diakinez, 246
- Differensiasiya, 9-11, 250
- Diffuziya, 26, 27  
adi, 27, şək. 2.13 A  
asanlaşdırılmış, 27, şək. 2.13 B, C
- Diktiosom, 137
- DNT, 180, şək. 5.9  
genetik material kimi, 187  
hüceyrə tsikli, 222, şək. 6.3, 6.4  
quruluşu, 180, şək. 5.9  
şüalanmanın təsiri, 224  
telomerdə, 210, 211, şək. 5.27  
təkrarlanan DNT ardıcılığı, 199, 200,  
cə. 5.2
- DNT liqaza, 231
- DNT polimerazalar, 229 şək. 6.4
- DNT-nin metilləşməsi, 191
- DNT-nin replikasiyası, 229-231  
DNT polimerazalar, 229  
replikasiya başlanğıcı, 229, şək. 6.3  
replikasiya haçası, 230, şək. 6.3, 6.4  
telomerlər və telomeraza, 210, 211,  
şək. 5.27
- Dəliyin daxili (nüvə) halqası, 174, şək. 5.4
- Dəliyin ən dərin halqası, 174, 175, şək. 5.4
- Dəliyin xarici halqası, 175, şək. 5.4
- Dənəli endoplazmatik şəbəkə, 135-136,  
şək. 4.13, 4.14
- Dənəli hissə, 187, şək. 5.14
- Dinamin, 51, şək. 2.28
- Dinein qolları, 105, şək. 3.32 A
- Dineinlər, 100, şək. 3.26  
aksonemal, 105-107, şək. 3.32 A  
qovucuq və orqanellərin nəqliyya-  
tında, 90, şək. 3.24  
sitoplazmatik, 100
- Diplosom, 112, şək. 4.1, 4.3
- Diploten; Diploten fazası, 245, şək. 6.15
- Distal borucuq/kisəcik toru, 138, 144-

146, şək. 4.17, 4.19  
Dondurub sındırma, 16 şək. 2.4, 2.5  
Dördvalentli xromosom; Tetrad, 244,  
şək. 6.12 D

**E**

Evdar genlər, 250  
Edvard sindromu, 249  
E-səthi; Qopardılmış xarici səth, 17, şək. 2.4  
Eksportinlər, 178, şək. 5.8  
Ektokriniya, 60  
Ektoplazma, Kortikal sitoplazma, 76-82,  
şək. 3.8  
Ekvasion bölünmə, 247, şək. 6.12  
Ekvator lövhəsi 238,  
Ekzokrin (sekretor) qovuqucuq, 145, 146,  
şək. 4.17, 4.19  
Ekzonlar, 188, 192, 193, şək. 5.15, 5.20  
Ekzositoz, 53-56, şək. 2.30, 2.31  
Elektrokimyəvi qradiyent, 28, 109  
mitoxondridə, 124, 125, şək. 4.8  
plazmolemmada, 28, 44, 45, şək. 2.13  
D, 2.24  
Elektron daşıyıcıları, 121, 122  
mitoxondrilərdə, 121, 122, şək. 4.7  
Elementar hissəcik; Mitoxondri hissəci-  
yi, 122  
Embrional kötük hüceyrələr, 7, 8  
Endokrin təsir, 59, şək. 2.32 E  
Endomitoz, 248  
Endoplazma, 83  
Endoplazmatik şəbəkə, 132  
dənəli, 135, şək. 4.13, 4.14  
hamar (dənəsiz), 132, şək. 4.12  
Endositoz, 46, şək. 2.26, 2.29  
Endosomlar, 146-149, şək. 4.20, 4.21  
Epitel hüceyrələri, 46, şək. 2.25  
Eritrositlər (qırmızı qan cisimcikləri), 15  
periferik və inteqral zülalları, 82, şək. 3.8  
plazmolemması, şək. 3.8  
spektrin, 76-28, şək. 3.2, 3.7, 3.8

Euxromatin, 186, şək. 5.2  
Eukariotlar, 2  
DNT-nin tərkibi, 180  
genomları, 187-189  
hüceyrə tsikli, 204, şək. 6.1  
fazaları, 204  
nəzarət-keçid məntəqələri, 225,  
226, şək. 6.1

**Ə**

Əcdad hüceyrə, 6  
Ən daxili kobud dənəli qat; Daxili səfhə  
209, şək. 5.26  
Əsas cütlüyü, 180  
komplementar, 180  
Əzələ hüceyrələri, 101

**F**

FADH<sub>2</sub>, elektron nəqliyyatında, 122,  
125, şək. 4.7  
Fakültativ heteroxromatin, 162, 163  
Faqolizosomlar, 153  
Faqositoz, 46-48  
Faqosom, 49, şək. 2.26 A. 2.27 A  
Fasiləsiz qütbarası mikroborucuq, 237,  
şək. 6.8  
Ferritin dənəciyi, 161  
Filamentlər, 5, 73, 78. 89, 170-173, 213  
Filmentlərin sürüşməsi nəzəriyyəsi, 102,  
şək. 3.28  
Filamin, 86, 87, şək. 3.15  
Filopodilər, 88, şək. 3.18 A  
Fimbrin, 86, şək. 3.12  
Folloidin, 85  
Fosfolipid ikiqatı, 18, 19, şək. 2.1, 2.3  
keçiriciliyi, 26, şək. 2.12  
plazmolemmada, 18, 19, şək. 2.3  
Fosforlaşma, 62  
oksidləşdirici (*bax: mitoxondrilər*) 123  
F-tipli ATF-azalar, 31, 32, şək. 2.15

## G

- G<sub>0</sub> faza, İkili dövr, 225, 227  
 G<sub>1</sub> faza, Postmitotik dövr, 227, 228, şək. 6.1  
 G<sub>2</sub> faza, Premitotik dövr, 232 G<sub>2</sub> nəzərə-  
 rət-keçid məntəqələri, 226, şək. 6.1  
 G zolağı, 212, şək. 5.29  
 G zülal, 61, 65, şək. 2.36  
 Genetik kod, 164  
 Genlər, 164  
   ekspressiyası, 188-190, şək. 5.15 A  
   transkripsiyası, 193, şək. 5.8, 5.9  
   genetik kod, 164  
   məlumat RNT-si, 191-194. şək. 5.19  
   eukariotlarda funksiyası, 124-127  
   eukariotlarda miqdarı, 195  
 Genom, 195-201  
 aktivatorlar, 190, şəkil 5.18  
   DNT eukariotlarda, 180-181, şək. 5.9  
   genlərin miqdarı, 197  
   xromosomlar, 202-215, şək. 5.13 I  
   intron və ekzonlar, 188, şək. 5.15  
   kodlaşdırılmamış ardıcılıqlar,  
   187, 192-194  
   təkrarlanan DNT ardıcılıqları,  
   199, 200  
   yalançı genlər, 197  
 gücləndiricilər (inhanserlər), 190, şək.  
 5.16, 5.18  
 xromatin, 179-186  
 xromosomlar, 201-215  
   metafazada, 201-215, şək. 5.24  
   mitozda, 205, 206, 210  
   insanda, 195-197  
   mitoxondrilərdə, 201  
 repressorlar, 190, şək. 5.18  
 RNT, 194, 195  
 sakitləndiricilər (saylanserlər), 190,  
 şək. 5.16, 5.18  
 sentromerlərdə, 185, şək. 5.24, 5.28  
 TATA boks, 189, şək. 5.16  
 Görilmə lifi, 88, şək. 3.27

## H

- H<sup>+</sup> nasosları, V-tipli ATF-azalar, 32,  
 147, 151  
 Hamar endoplazmatik şəbəkə, 132-135,  
 şək. 4.12  
 Haploid, 241, şək. 6.12 Ə  
 Helikazalar, 229, şək. 6.4  
 Hematopoetik kötük hüceyrə 9, 10  
 Hematoidin dənəciyi; Bilirubin dənəciyi, 162  
 Hemosiderin dənələri, 161  
 Heterofaqosom, 153, şək. 4.23  
 Heyflik həddi 251  
 Heteroxromatin, 185  
   fakültativ, 185  
   konstitutiv, 185  
   interfaza nüvələrində, 185, şək. 5.2  
 Heteroploid, 249  
 Hialoplazma, 4  
 Histonlar, 182, şək. 5.11  
   asetilləşməsi, 191  
 Holci kompleksi (aparatu), 136-146, şək.  
 4.15, 4.19  
   lipid və polisaxaridlərin metabolizmi, 141  
   quruluşu, 137-140, şək. 4.15, 4.17  
   zülalların qlükozilləşməsi, 140  
   zülalların çeşidlənməsi, 126, 128  
   zülalların nəqliyyatı, 141, 145  
 Holci aparatu borucuğu, 138  
 Holci aparatu qovuquğu (kisəciyi), 137, 138  
 Homoloji xromosom, 214  
 Hüceyrə-matriks birləşməsi, 88, şək. 3.17  
 Hüceyrə adheziyası molekulaları, 63, 64,  
 şək. 2.35  
 Hüceyrə mərkəzi, Sentrosom, 112-118,  
 şək. 4.1, 4.6  
 Hüceyrə ölümü, 252-254  
 Hüceyrənin proqramlaşdırılmış ölümü  
 253, 254  
 Hüceyrə proliferasiyası, 222  
   differensiasiya etmiş hüceyrələrdə, 220  
   kötük hüceyrələrdə, 7

- Hüceyrə tsikli, 222-241, şək. 6.1  
 eukariotik hüceyrələrdə, 222  
   fazaları, 222  
   nəzarət-keçid məntəqələri, 225, 226, şək. 6.1  
   tənzimi, 224-226, şək. 6.2  
 inkişaf və differensiasiya, 222  
 M faza (mitoz), 232-241  
 meyoza, 241-247
- Hüceyrə səthi, 17, şək. 2.4  
 endositoz, 46-53, şək. 2.26  
   adi (örtüksüz) pinositoz, 49, şək. 2.26 C  
   faqositoz, 47-49, şək. 2.27 A  
   kaveolalar, 50, şək. 2.26 B  
   makropinositoz, 49, şək. 2.28 A  
   reseptor-vasitəli, 50-53, şək. 2.28, 2.29
- kiçik molekulların nəqliyyatı (*bax: nəqliyyat*), 26, şək. 2.22  
   adi diffuziya, 26-27, şək. 2.13 A  
   asanlaşdırılmış diffuziya, 27, 28, şək. 2.13 B, C  
   ATF-asılı aktiv nəqliyyat, 27, 28, şək. 2.13 Ç  
   daşıyıcı zülallar, 28, 42-45, şək. 2.13 C, D  
   ion kanalları, 33-42  
   ion qradiyenti hesabına aktiv nəqliyyat, 28, şək. 2.13 D  
   passiv diffuziya, 26, 27, şək. 2.13 A, B, C  
   plazmatik membran (*bax: plazmolemma*), 15
- Hüceyrə zarı, 15, 17  
 Hüceyrə səthi reseptorları, 60-64, şək. 2.35 A-E  
 Hüceyrədə siqnalların ötürülməsi, 60, 61, şək. 2.34  
 Hüceyrədaxili kristallın dənələri, 163, şək. 4.29  
 Hüceyrənin qütblülüyü, 146, şək. 2.25
- X**
- X xromosomun inaktivləşməsi, 185  
 X xromosomun polisomiyası, 249  
 Xarici mitoxondri zarı, 120, şək. 4.5  
 Xarici nüvə zarı, 170, şək. 5.2 B, 5.4  
 Xarici sıx qat; Xarici səfhə, 210  
 Xarici tünd qat, 18, şək. 2.2  
 Xemosmotik nəzəriyyə, 125, şək. 4.8  
 Xolesterin, 21, şək. 2.7, 2.8  
 Xromatidlər, bacı xromatidlər, 234, şək. 6.13  
 Xromatin, 179  
   euxromatin, 186  
   heteroxromatin, 185  
   histonlar, 182, şək. 5.11  
   xromatosom, 182, şək. 5.11  
   ilgək nahiyələri, 182, 215, şək. 5.13  
   mitoz zamanı, 201, şək. 5.24, 5.25  
   nukleosomlarda, 181, 182, şək. 5.11  
   remodulyasiya faktoru, 190, 191
- Xromatin lifləri, 182, şək. 5.12  
 Xromatosom, 182, 166, şək. 5.11  
 Xromomer, 183, 161  
 Xromonema, 183  
 Xromosomlar, 211-215, şək. 5.21, 5.28  
   eukariotlarda miqdarı, 214  
   X xromosomlar, 185, 214  
   meyozda, 242-247, şək. 6.12, 6.13  
   metafazada, 201-208, şək. 5.24  
   mitozda, 233-241  
   mitoz zamanı kondensasiyası, 208, şək. 5.24, 5.25  
   quruluşu, 211, şək. 5.28
- Xromosom qolu, 211, şək. 5.25  
 Xromosom mikroborucuğu; Kinetoxor mikroborucuğu, 209, şək. 5.26, 6.8  
 Xromosom özəyi, 202-206, şək. 5.21 - 5.23  
 Xromosom peyki, 211, şək. 5.28  
 Xromosom yayması, 212  
 Xromosomal çarpaz, 245, şək. 6.15

## İ

İdarə olunan ekzositoz, 53, 145, şək. 2.30  
 İkincili daralma, 211, şək. 5.28  
 İkincili lizosom, 150, şək. 4.22, 4.23  
 İkincili vasitəçilər, 65-70, şək. 2.36  
 İlkin endosom, 129, şək. 4.20, 4.21 A  
 İlkin hüceyrə, 6  
 İmporin, 177, şək. 5.7  
 İnhanserlər, 190, 191, şək. 5.16, 5.18  
 İntrakrin təsir, 58, şək. 2.32 A  
 İnozitol 1,4,5-trifosfat (IP3), 69, 117  
 İnsan genomu, 195  
 İnsanın embrional kötük hüceyrəsi 7, 8  
 İnteqral zar zülalları, 16, şək. 2.1 C, 2.3  
 İnteqrinlər, 16 şək. 2.35, 3.17  
 İnterfaza, 63  
 İnterfaza xromatini, 181-186, şək. 5.2  
 İtronlar, 188, şək. 5.15  
 İon kanalları, 33-42, şək. 2.17 - 2.21  
 İon qradiyenti, 28, şək. 2.13 D  
     aktiv nəqliyyatda, 28  
     məməlilərin plazmolemmasında, 29,  
     30, cədd. 2.1  
 İon nasosları, 29-33, şək. 2.14, 2.15  
 İrsiyyət, 195  
 İy (orta cisimcik) qalığı, 241  
 İyəbənzər nüvə, 169  
 İyəbənzər hüceyrə, 4  
 İxtisaslı genlər, 251

## K

K<sup>+</sup> kanalları, 33-36, şək. 2.17  
     ion seçiciliyi, 33-35  
 Kadherinlər, 63, şək. 2.35 D  
 Ca<sup>2+</sup> kanalları (potensial-asılı), 36, 117  
 Ca<sup>2+</sup> nasosları, 30, 31  
 Kanal zülalları, 33  
 Karbon-2-oksidi, 58  
 Kaveola, 50, şək. 2.26, 2.27 Ç  
 Kaveosom, 47, şək. 2.26 B  
 Keratinlər, 91-93, şək. 3.19, 3.20

hüceyrədaxili quruluşu, 91, şək. 3.20  
 Kiçik QTF-birləşmiş zülallar, 177, 178,  
     şək. 5.7, 5.8  
 Kiçik nüvə RNT-ləri (knRNAs), 194  
 Kiçik nüvəcik RNT-ləri (snüRNAs),  
     188, 194  
 Kiçik nüvə ribonukleoprotein hissəciklə-  
     ri (knRNPs), 193  
 Kinetoxor, 210, 211, şək. 5.24, 5.25  
 Kinetoxor mikroborucuqları, 211, şək.  
     5.26, 6.8  
     anafazada, 238-240, şək. 6.11  
     metafazada, 237, 238, şək. 6.8 - 6.10  
 Kinezinlər, 99, 100, şək. 3.25  
     qovucuq və orqanellərin nəqliyya-  
     tında, 98, şək. 3.24  
 Kirpik vuruğu, 106, şək. 3.33  
 Kirpiklər, 103-107, şək. 3.30 - 3.33  
 Klaynfelter sindromu 239  
 Klatrin, 51, şək. 2.28  
 Klatrin-örtüklü çuxurcuqlar, 51, şək.  
     2.29 A, B  
 Klatrin-örtüklü qovucuqlar, 51, şək. 2.29 C  
 Klatrin-örtüksüz qovucuqlar, 52, şək.  
     2.26 C  
 Kodon, 188  
 Kodon-antikodon əsas cütünü, 129, şək.  
     4.10, 4.11  
 Koenzim A (KoA), 123  
 Koenzim Q (ubixinon), 125, şək. 4.7  
 Kofilin, 85  
 Kohezin, 204, şək. 5.23 B (b)  
 Kolxisin, 212  
 Kondensin, 204, şək. 5.23 B (a)  
 COP-örtüklü qovucuqlar, 140, 142,  
     şək. 4.17  
 Kötük hüceyrələr, 7  
 embrional, 8, 9  
     proliferasiyası, 8-11  
     Kötükönü hüceyrə 6  
 Krebs tsikli, 123, 124  
 Kənar element, 242, şək. 6.13

**Q**

- Q-qolu, 211, şək. 5.28  
 Q zolağı, 212  
 Qadın cinsi xromosomu; X xromosom, 185, 214, şək. 5.30  
 Qalıq cisimcik, 153  
 Qalxanabənzər vəzin hormonları və reseptorları, 64, 65  
 Qamçı, 103, 104  
 Qısa səpələnmiş element (SİNE), 199, 200, cə. 5.2  
 Qız xromosom, 234  
 Qlikokaliks, 25, 26, şək. 2.11  
 Qlikogen, 159, 160  
 Qlikogen dənəciyi, 160, şək. 4.27  
 Qlükoza, 42-44, şək. 2.23  
 aktiv nəqliyyatı, 44, şək. 2.24  
 asanlaşdırılmış diffuziyası, 43, şək. 2.23  
 Qlikozilləşmə, 140  
 zülalların,  
 endoplazmatik şəbəkədə, 136  
 Holci kompleksində, 140  
 Qlükoza daşıyıcısı (GLUT-1-6), 43 şək. 2.23  
 Qonosom; Cinsi xromosom, 213  
 Qovuqucuq; Sitoplazmatik qovuqucuq, 47  
 Qovuqucuqların nəqliyyatı, 140-143, şək. 3.24  
 endoplazmatik şəbəkədən Holci kompleksinə, 140, şək. 4.17  
 örtük zülalları və qovuqucuğun formalaşması, 142, 143, şək. 4.17  
 Qoşa ulduz (diaster), 236, şək. 6.7 A, B  
 Qocalmış hüceyrələr, 251  
 QTF-birləşmiş zülallar, 177, 178, şək. 5.7, 5.8  
 QTF-aza aktivliyinə malik zülallar, 177, 178  
 Quanilattsiklazalar, 62, 63

**L**

- Lamellopodilər, 88, şək. 3.18 B  
 Lamin, 92, 151, cə. 3.1

mitozda, 173, şək. 6.7 C

- Lamin filamentı, 170  
 Layonizasiya, 185  
 Leptotena; Leptotena fazası, 242, şək. 6.12 B  
 Lifli hissə, 187 şək. 5.14  
 Lifli mərkəz, Nüvəcik təşkilatçısı, 186, 187, şək. 5.14  
 Lifli tac, 210, şək. 5.26  
 Liqand, 56, 58  
 Liqand-asılı kanallar, 38, 39  
 Lipid ikiqatı, 15, şək. 2.1 A  
 Lipofussin cisimciyi; Lipofussin dənəciyi, 153, 162  
 Liposomlar, 21  
 Lizosomal proteoliz, 150, 153  
 Lizosomal toplanma xəstəlikləri, 154, 155  
 Lizosomlar, 149, 150  
 autofagiya, 153  
 autofaqosom, 153  
 formalaşması, 150, 151  
 quruluşu və funksiyaları, 150, 154, 155  
 lizosomal turş hidrolazalar, 150, şək. 4.17

**M**

- Makropinositoz, 49, şək. 2.26 D  
 Makropinosom, 49, şək. 2.26 D  
 Mannoza-6-fosfat, 151 şək. 4.17  
 Matrikrin təsir, 59, şək. 2.32 C  
 Maye mozaik model, 16, 17, şək. 2.1 C, 2.3  
 Mediator-asılı kanallar, 38, 39  
 Mexano-həssas kanallar, 38  
 Membrandaxili dənəcik çöküklüyü (çuxuru), 17, şək. 2.5  
 Meqakariositlər 248  
 Metafaza, 237, 238, şək. 6.9, 6.10  
 Metafaza xromatini, 206-208, şək. 5.24, 5.25  
 Metafaza lövhəsi, 237-239  
 Metasentrik xromosom, 211 cə. 5.1  
 Metionin, 129, şək. 4.10  
 Meyotik xromosom, 241

- Meyoz I, 242-247, şək. 6.12  
 Meyoz II, 247, şək. 6.12  
 Mezenximal kötük hüceyrə, 10  
 Məlumat RNT-si (mRNT), 128, 130, 193, şək. 4.10, 4.11, 4.14, 5.19  
 Mərkəzi bərə; Mərkəzi tıxac, 175  
 Mərkəzi kanal, 175, şək. 5.4  
 Mərkəzi mikroborucuq, 237, şək. 6.8  
 Mikroborucuqlar, 93-96, şək. 3.21, 3.22  
   dinamik qeyri-sabitliyi, 232  
   kinetoxor, 209, 236, şək. 5.26, 6.8  
   kirpik və qamçılarda, 103-106, şək. 3.31, 3.32  
   metafazada, 238, şək. 6.8 - 6.10  
   mitoz zamanı, 236, 237, şək. 6.5, 6.6  
   quruluşu və toplanması, 82-84, şək. 3.22  
   orqanellərin nəqliyyatında, 97-98, şək. 3.24  
   sentrosomlarda, 112-114, şək. 4.1 - 4.3  
   sinir hüceyrələrində, 98  
 Mikroborucuqla əlaqəli zülallar, 96-97, şək. 3.24, 3.26  
 Mikroborucuq təşkilatçısı mərkəzi, 95, 96, 84, 103  
 Mikroborucuq tripleti, 113, şək. 4.2, 4.3  
 Mikroxovlar, 83, şək. 3.9, 3.10  
 Mikrofilament, 84, şək. 3.11  
 Mikrofilamentə bitişik zülal, 84-87, şək. 3.12, 3.15  
 Mikropinosom, 47, şək. 2.26 C  
 Miozin (filamentlər), 100, şək. 3.27  
   yoğun filamentlər, 101  
   qeyri-əzələvi hüceyrələrdə, 103, şək. 3.29  
 Miozin I, 103, şək. 3.29  
 Miozin II, 100-102, şək. 3.27, 3.28  
 Mitogenlər, 224  
 Mitoxondri, 118-127  
   xəstəlikləri, 126  
   quruluşu və funksiyaları, 119-126, şək. 4.5, 4.8  
   oksidləşdirici fosforlaşma, 123-125  
   Mitoxondri borucuğu, 120, şək. 4.6 B  
   Mitoxondri daraqları, 119, 120, şək. 4.5, 4.6 A  
   Mitoxondri dənəciyi, 123, şək. 4.5  
   Mitoxondri matriksi, 122, 123, şək. 4.5  
   Mitoxondri ribosomu; Mitoribosom, 123  
   Mitoxondri örtüyü, 119, şək. 4.5  
   Mitoxondri zarları, 119, şək. 4.5  
   Mitoxondrial DNT, 123, şək. 4.5  
 Mitoz, 233-241  
   eukariotlarda, 233  
   xromosomlar, 234, şək. 6.6, 6.7  
   nüvə,  
   xromosomların kondensasiyası, 233, 234, şək. 6.5  
   interfaza nüvəsinin yenidən formalaşması, 241, şək. 6.7 Ə  
 Mitoz iyi, 237, şək. 6.10  
 Mitozlu hüceyrə, 233, 234, şək. 6.5, 6.7  
 Mitozlu nüvə, 232-236, şək. 6.6  
 Monopotent sələf hüceyrə, 7  
 Monosomiya, 249  
 MPF (maturation promoting factor), yetişməni stimulyasiyaedici faktor, 234  
 mRNT-nin translyasiyası, 129-131, şək. 4.10, 4.11  
 Multipotent hüceyrə, 10  
 Multivezikulyar (qovucuqlu) cisimciklər, 154, şək. 4.20, 4.21 B
- ## N
- $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$  antiportları, 45  
 $\text{Na}^+$ - $\text{H}^+$  antiportları, 45  
 $\text{Na}^+$ - $\text{H}^+$  dəyişdirici zülal, 45  
 $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  ATF-aza, 29  
 $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  nasosu, 29, şək. 2.14  
 NADH, 123, şək. 4.7  
   elektronların nəqliyyatı, 122, şək. 4.7  
 Nefrogen şəkərsiz diabet, 41  
 Nekroz, 252  
 Neksin, 105, şək. 3.32 A  
 Neksin körpüsü, 105  
 Neyrofilament, 92, cə. 3.1, şək. 3.21

- Neyrohormonal təsir, 59, 60, şək. 2.33 B
- Neyrotransmitter təsir, 59, şək. 2.33 A
- Nəhəng hüceyrə, 3, 248
- Nəqliyyat, 26-28
- aktiv, ATF-asılı, 27, şək. 2.13 Ç
- aktiv, ion qradiyenti, 28, şək. 2.13 D
- asanlaşdırılmış diffuziya, 27, şək. 2.13 B, C
- daşıyıcı zülallar, 28, 42-44, şək. 2.13 C, D
- ion kanalları, 33-42, şək. 2.17 - 2.21
- qovucuqlar, 142-145, şək. 4.19
- passiv, 26, 27, şək. 2.13 A, B, C
- zar, 127, şək. 4.19
- zülal, 140-141, şək. 4.17, 4.18
- nüvə dəliyi vasitəsilə, 176-179, şək. 5.7, 5.8
- Nəqliyyat qovucuğu, 142-145, şək. 4.17, 4.19
- Nəqliyyat RNT-si (nRNT), 129, şək. 4.10
- Nəzarət-keçid məntəqələri, hüceyrə tsikli, 225
- Nuklein turşuları (*bax: DNT və RNT*),
- Nukleosom, 181, şək. 5.11
- Nukleosom filamentı, 181, şək. 5.10
- Nukleosomal zülal; Histon, 182
- Nukleozid, 231
- Nukleozid trifosfat (*bax: ATF*)
- Nüvə, 170, şək. 5.1, 5.2
- daxili quruluşu, 170-171, şək. 5.1, 5.2
- xromosomlar, 184, şək. 5.13.1
- kövşək xromatin, 185, şək. 5.1, 5.2
- xromosomların kondensasiyası, kompakt xromatin, 185, 205, şək. 5.24, 5.25
- interfaza nüvəsinin yenidən formalaşması, 211, şək. 6.7 Ə
- nüvə örtüyünün dağılması, 173, 236, şək. 6.7 C
- Nüvə dəliyi, 173-176, şək. 5.2 - 5.6
- Nüvə dəliyi kompleksi, 173, şək. 5.4
- Nüvə dəliyi səbəti, 175, şək. 5.4
- Nüvə eksport siqnalları (NES), 177 şək. 5.7
- Nüvə xromosomu, 184, şək. 5.13.1
- Nüvə matriksi, 179
- Nüvə örtüyü, 170-172, şək. 5.2
- quruluşu, 170-172, şək. 5.3, 5.4
- mitoz zamanı dağılması, 173, 236, şək. 6.7 C
- perinuklear sahə, 170, şək. 5.2 B
- yenidən formalaşması, 240, şək. 6.7 Ə
- Nüvə reseptorları, 64, 65, şək. 2.35 Ə
- Nüvə səfhəsi, 171
- Nüvə zarları, 170
- Nüvəcik, 186, 187
- dənəli hissə, 187, şək. 5.14
- quruluşu, 186, 187, şək. 5.14
- lifli mərkəz, 186, 187, şək. 5.14
- rRNT genləri, 186, 187
- rRNT-nin transkripsiyası və prosesinqi, 187, 188
- sıx lifli hissə, 187, şək. 5.14
- Nüvəcik təşkilatçısı nahiyələri, 187
- Nüvəcik xromatini (*bax: lifli mərkəz*)
- Nüvədə yerləşmə siqnalı (NYS), 177, şək. 5.7
- Nüvəsiz hüceyrə, 5
- Nüvə-sitoplazma nisbəti, 5
- O**
- Okazaki fraqmentləri, 231, şək. 6.4
- Oliqopotent hüceyrə, 10, 11, şək. 1.4
- Onkogen, 224
- Onkogenlər, 224
- Orqanellər, 4, 5, 112
- Orta cisimcik, 241
- Orta lifli qat, 210, şək. 5.26
- Oksidləşmə, yağ turşularının, 124
- Oksidləşdirici-fosforlaşma, 123, 124
- Ovoid (yumurtayabənzər) hüceyrə, 3
- Ovoid nüvə, 169
- Ö**
- Örtüklü qovucuq, 50, 142-144, şək. 2.28, 4.17



Örtük zülalları, 50, 52 142, şək. 2.28, 4.17

## P

P qolu, 211, şək. 5.28

p 53, 198

P-səthi; Qopardılmış sitoplazmatik səth, 17, şək. 2.4

P-tipli ATF-azalar, 29, 30, şək. 2.14

Parakrin təsir, 58, 59, şək. 2.32 Ç

Passiv nəqliyyat, 26, 27, şək. 2.13 A, B, C

Patau sindromu 249

Patositoz, 50

Paxitena; Paxitena fazası, 244, şək. 6.12 D, 6.13 Ç

Paxlayabənzər nüvə, 169

Periferik kanallar, 175, şək. 5.6

Periferik mikroborucuq, 236, şək. 6.8

Periferik zar zülalları, 16, şək. 2.3

Perinuklear sahə, 170, şək. 5.2 B

Peroksisomlar, 158, 159, şək. 4.26

Peykli xromosom, 186, şək. 5.28

Piqment dənəciyi, 153, 161

Pinositoz, 47, 53

Piramid hüceyrə, 3

Piy əlavələri; Piy damlası, 160, 161, şək. 4.28

Plazmodium, 5

Plazmolemma, Hüceyrə zarı, 15-17, şək. 2.1, 2.3

fosfolipid ikiqatı, 14, 15, şək. 2.1 A

qlikokaliks, 25, 26, şək. 2.11

quruluşu, 15, 26, şək. 2.1 - 2.7

zülal hərəkətliliyi, 22-24, şək. 2.9

Plektin, 93

Polimorf nüvə, 169

Poliploid, 248

Polimeraza II fermenti, 191, şək. 5.18

Poliribosom; Polisom, 131, şək. 1.2

Polisomiya 249

Porinlər, 41, 42, şək. 2.21

Potensial-asılı kanallar, 38

Pre-mRNT, 193

Pre-rRNT, 187, şək. 5.19

Praymaza, 229, şək. 6.4

Profaza, 234-237, şək. 6.5 - 6.7

Prokariotlar, 2

Proksimal borucuq/kisəcik toru; Holci aparatının sis toru, 138-140, şək. 4.17

Prometafaza, 237

Prosentriol; Sentriolönü, 117, şək. 4.4

Proteasom, 155-158, şək. 4.24, 4.25

Protoplazma, 4, şək. 1.2

Proto-onkogenlər, 224

Proteinfosfataza, 62

Proteinkinaza, 62

Proteinkinaza A (PKA), 82

Proteinkinaza C (PKC), 82

Pseudopodi; yalançı çıxıntı, 88, 89, şək. 3.18 C

## R

R zolağı, 213

Radial mil, 105, şək. 3.32 A

Raf onkogen, 224

Ran, 177-179, şək. 5.7, 5.8

Ras zülallar, 224

Reduksion bölünmə, 241

Rekombinasiya düyünü, 244

Replikasiya, 228

Replikasiya haçası (çəngəli), 229, şək. 6.3, 6.4

DNT polimerazalar, 229

qabaqcıl və ləngiyən zəncirlər, 231

Okazaki fraqmentləri, 231, şək. 6.4

Reseptorlar, 60-65, şək. 2.35

ferment-əlaqəli, 61-63, şək. 2.35 C

G zülal-birləşmiş, 61, şək. 2.35 A, 2.36

reseptor qvanilatstsiklazalar, 62

reseptor serin-tireonin kinazalar, 62

reseptor tirozinkinazalar, 62, şək. 2.35 B

sfinqomielinaza-birləşmiş, 63, 61, 43

tirozinkinaza-birləşmiş, 62

Reseptor-vasitəli endositoz, 50-53, şək. 2.28, 2.29

- Reseptosom, 47, şək. 2.26 Ç  
 Retinoblastoma, 234, 235  
 Retinoidlər (A vitamini), 64  
 Retinoidlər reseptorları 65  
 Retroviruslar, 224  
     xərçəngdə, 235  
     Raus sarkoması virusu (RSV), 223  
 Ribosomlar, 127-131  
     quruluşu, 127, 128, şək. 4.9  
 Ribosom RNT-ləri, 164  
 Ribozimlər, 6  
 RNT (ribonuklein turşusu) (*bax: nukle-  
 in turşuları*), 194  
 RNT polimeraza, 167, 168, 171, cə. 5.1  
 RNT polimeraza I, 164, 171  
 RNT polimeraza II, 193, 195, şək. 5.18  
 RNT polimeraza III, 195  
 RNT prosesinqi, 193  
     alternativ splaysinq, 194, şək. 5.20  
     mRNT, 194, şək. 5.19  
     nRNT (aa-nRNT-si), 129, şək. 4.10  
     rRNT, 163, 164  
     splaysinq mexanizmi, 193, 194, şək. 5.19
- S**
- S faza; DNT sintezi, 228-231, şək. 6.3, 6.4  
 Cdc2, 225  
 Cdk (tsiklin-asılı kinaza), 225, şək. 6.2  
 CRE (tsAMF-ə cavab elementi), 59  
 CREB, 67  
 Sallar, 20  
 Sarkoplazmatik şəbəkə (*bax: endoplaz-  
 matik şəbəkə*),  
 Sekretor qovuqucuq, 145, şək. 4.17  
 Selektinlər, 63, 64, şək. 2.35 E  
 Sentrifuqalaşdırma, 4  
 Sentiol, 113, 114, şək. 4.2, 4.3  
 Sentiolətrafi matriks, 115, şək. 4.1  
 Sentiol peyki, 115, şək. 4.1  
 Sentromerlər, 209, şək. 5.24, 5.28  
 Sentromer kürəciyi, 205, şək. 5.24  
 Sentrosom, 112-115, şək. 4.1  
 Seqmentar duplikasiya, 198  
 Seramid, 69  
 Seçici daşınma, 142  
 Səbət filamentı, 175, şək. 5.4  
 Sələf hüceyrə, 7  
 Sərnişin zülallar, 217  
 Solinoid, 182, şək. 5.12  
 Somatik hüceyrə, 213  
 Son endosom, 148, şək. 4.20, 4.21 C  
 Spontan ekzositoz, 145  
 Siqnal, 56  
 Siqnal hissəsi, 135, şək. 4.14  
 Siqnal nəzəriyyəsi, 135, 136, şək. 4.14  
 Siqnalların ötürülməsi, 60, şək. 2.34  
 Siqnalpeptidaza, 136, şək. 4.14  
 Siqnal tanıyan hissəcik, 135, şək. 4.14  
 Simport, 44, şək. 2.22 B, cə. 2.2  
 Sinaptonemal kompleks, 242, şək. 6.13 C, Ç  
 SİNE (*bax: qısa səpələnmiş element*),  
     200, cə. 5.2  
 Sinsitium, 5  
 Sis kisəciyi, 138, şək. 4.17  
 Sis üzü; Giriş, 137  
 Sitokinez, 232, 240, 247  
 Sitokinlər, 62  
 Sitokin reseptoru, 63  
 Sitoplazma, 4, şək. 1.2  
 Sitoplazmatik əlavələr, 159-163  
 Sitoskelet, 84  
     aktin, 84, 85, şək. 3.11  
     ara filamentlər, 89-93, şək. 3.19 - 3.21  
     mikroborucuqlar, 93-96, şək. 3.21 - 3.24  
     miozin, 101, şək. 3.27 - 3.29  
     miozin-aktin 101-102  
     nazik filamentlər, 84-89, şək. 3.11 - 3.17  
     yoğun filamentlər, 101  
 Sitozol, 4  
 Sıx lifli nahiyyə (hissə), 187, şək. 5.14  
 Sıx (kompakt) xromatin, 206, şək. 5.24,  
     5.25

SNAP 25, 55, 56, şək. 2.31  
 SNARE hipotezi, 54-56, şək. 2.31  
 snRNAs (kiçik nüvə RNT-ləri), 164, 171  
 snoRNAs (kiçik nüvəcik RNT-ləri), 188, 194  
 snRNPs (kiçik nüvə ribonukleoprotein hissəcikləri), 193  
 Spektrin, 76-78, şək. 3.2  
 Splayseosom, 193  
 Splaysinq, RNT, 193, şək. 5.19  
 alternativ, 194, şək. 5.20  
 Steroid hormonlar, 64  
 reseptorları, 64  
 təsiri, 64  
 Su kanalları (*bax: akvaporinlər*)  
 Submetasentrik xromosom, 211, şək. 5.28

## Ş

Şaperonlar, 52, 107  
 Şerşevski-Terner sindromu, 249

## T

Talin, 86, 88, şək. 3.17  
 TATA-birləşən zülal, 191, şək. 5.18  
 Telofaza, 211, 212, şək. 6.7 E, Ə, F  
 Telomer, 210, şək. 5.27  
 Telomeraza, 211  
 Telosentrik xromosom, 211, şək. 5.28  
 Tetraploid, 218  
 Tək nukleotid polimorfizmi, 197, 198  
 Təknüvəli hüceyrə, 4  
 Təkrarlanan DNT ardıcılığı, 199-201, cə. 5.2

Təsir formaları:

autokrin, 58, şək. 2.32 C  
 ektokrin, 60  
 endokrin, 59, şək. 2.32 E  
 intrakrin, 58, şək. 2.32 A,  
 matrikrin, 59, şək. 2.32 C  
 neyrohormonal, 59-60, şək. 2.33 B  
 neyrotransmitter, 59, şək. 2.33 A

parakrin, 58, 59, şək. 2.32 Ç  
 yukstakrin, 58, şək. 2.32 B  
 Tirozinin fosforlaşması, 62  
 Toppuz, 95  
 Totipotentlik, 7  
 Törədilmiş plüripotent kötük hüceyrə, 11  
 Transkripton, 194  
 Transkripsiya, 188-193  
 faktorları, 191, şək. 5.18  
 RNT polimerazalar, 193-195, cə. 5.1  
 RNT polimeraza I, 195  
 RNT polimeraza II, 193 şək. 5.18  
 RNT polimeraza III, 195  
 tənzimi, 188-190, şək. 5.16, 5.18  
 Trans üzü, 138, 139, şək.4.17  
 Translyasiya, 129-131, şək. 4.10  
 Transmembran zülallar, 17, şək. 2.1 C, 2.3  
 Trans üzü; Çıxış, 137, 138, şək. 4.17  
 Transsitoz, 146  
 Triploid, 248  
 Tropomiozin, 82, şək. 3.8  
 Tropomodulin, 82, şək. 3.8  
 tSNARE, 55-56, şək. 2.31  
 tsAMF (tsiklik AMF), 67  
 tsAMF-əlaqəli proteinkinaza (proteinkinaza A - PKA), 67  
 tsQMF (tsiklik QMF), 67  
 Tsiklik AMF (*bax: tsAMF*)  
 Tsiklik QMF (*bax: tsQMF*)  
 Tsiklinlər, 225  
 Tsiklosom, 239  
 Tubulin, 94, 95, şək. 3.22

## U

Ubixinon (koenzim Q - KoQ), 125, şək. 4.7  
 Ubikvitin, 156, 157, şək. 4.25  
 Uniport, 42-44, cə. 2.2, şək. 2.22 A, 2.23  
 Ulduz; Qütb şüahlılığı, 236, şək. 6.7  
 A - D  
 Ulduzabənzər hüceyrə, 4  
 Uzunlaşdırıcı faktorları, 130

## Ü

3 zolaq zülalı, 82, şək. 3.8

## V

V-tipli ATF-azalar, 32

Vakuoloplazma, 4

VAMP (*bax: vSNARE*)

Vimentin filamenti, 92, cəəd. 3.1

Vinkulin, 86, 88, şək. 3.17

Vitamin D3, 64

vSNARE, 55, 56, şək. 2.31

## Y

Yağ turşuları, 124

oksidləşməsi, 124

Yalqız keçiricilik (*bax: import*)

7S RNT (siqnal tanıyan hissəcik), 135,  
şək. 4.14

Yetkin kötük hüceyrə 10

Yığılan dəstələr, 86, şək. 3.13

Yukstakrin təsir, 58, şək. 2.32 B

## Z

Zarlar, 15-18

xolesterin, 21, şək. 2.7, 2.8

quruluşu, 15-26, şək. 2.1 - 2.3

lipidləri, 18-21, şək. 2.6 - 2.8

nəqliyyat, 26-28, şək. 2.12, 2.13

zülalları, 16, 22-25, şək. 2.3

Zararası (perinuklear) sahə, 170, şək. 5.2 B

Zardaxili hissəcik, 17

Zardaxili hissəcik hündürlüyü, 17, şək. 2.5

Zardaxili hissəcik çökəkliyi, 17, şək. 2.5

Ziqota, 6, 225

Ziqotena; Ziqotena fazası, 242, şək. 6.12 Ç

Zülallar, 16, 22-25, 217

denaturasiyası, 24

quruluşu, 24, şək. 2.10

birincili, 24

dördüncülü, 24

ikincili, 24

üçüncülü, 24

transmembran, 17

üçölçülü fəza quruluşu, 25

Zülal idxalı, 123, 154-157

mitoxondrilərin daxilinə, 123

nüvə dəlik kompleksindən, 175-179,  
şək. 5.7

Zülal ixracı, 141-144, şək. 4.18

Zülal vasitəli nəqliyyat, 28, şək. 2.13

daşıyıcı zülallar, 42, şək. 2.13 C, D  
şaperonlar, 123

Zülal sintezi, 128-131, şək. 4.10, 4.11

endoplazmatik şəbəkədə, 135-136, şək. 4.14

mRNT-nin translyasiyası, 129, şək. 4.10

Zülalların çeşidlənməsi,

Holci kompleksində, 144-146, şək. 4.19

lizosomlarda, 139, 150, 151, şək. 4.17

mitoxondrial, 123

Zülalların parçalanması, 149, 155, 158

**Qasımov Eldar Köçəri oğlu**

Tibb elmləri doktoru, professor,  
Azərbaycan Tibb Universitetinin  
Histologiya, embriologiya və sitologiya kafedrasının müdiri

# **SİTOLOGİYA**

(Ali məktəblər üçün dərslik)

**Nəşriyyatın direktoru:**

**Mətbəənin direktoru:**

**Qrafika: Səmədov H.A.**

**Kompüter yığılı və dizayn: Hüseynova V.M.**