



Genetics

Subject : Genetics

Lec no : 6

Done By : Mahmoud Al Qusairi

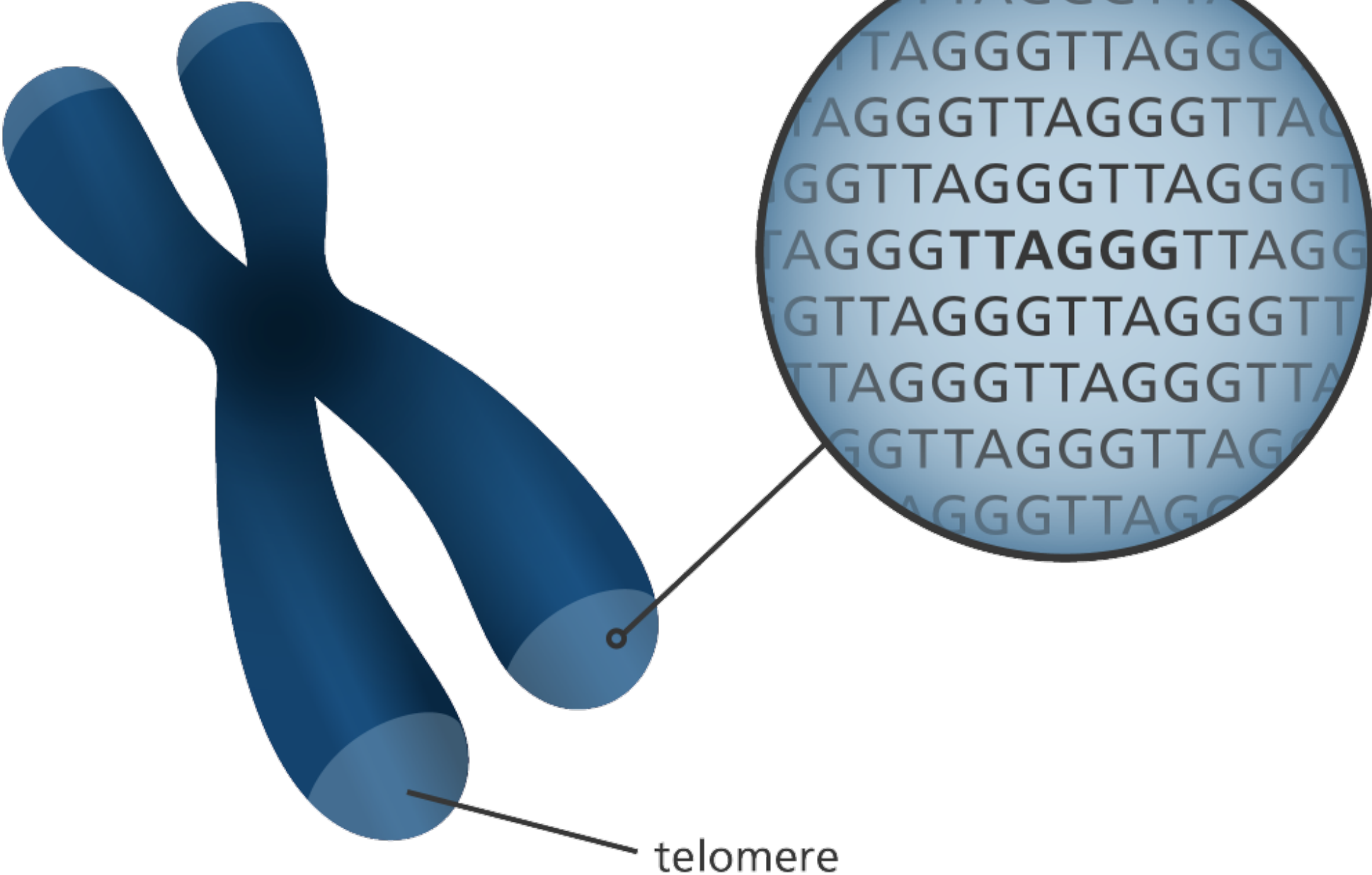
وَقُلْ رَبِّ زِدْنِي عِلْمًا

Telomeres and Telomerases

The end replication problem

By
Dr. Wasaa Bayoumie El Gazzar

Chromosome



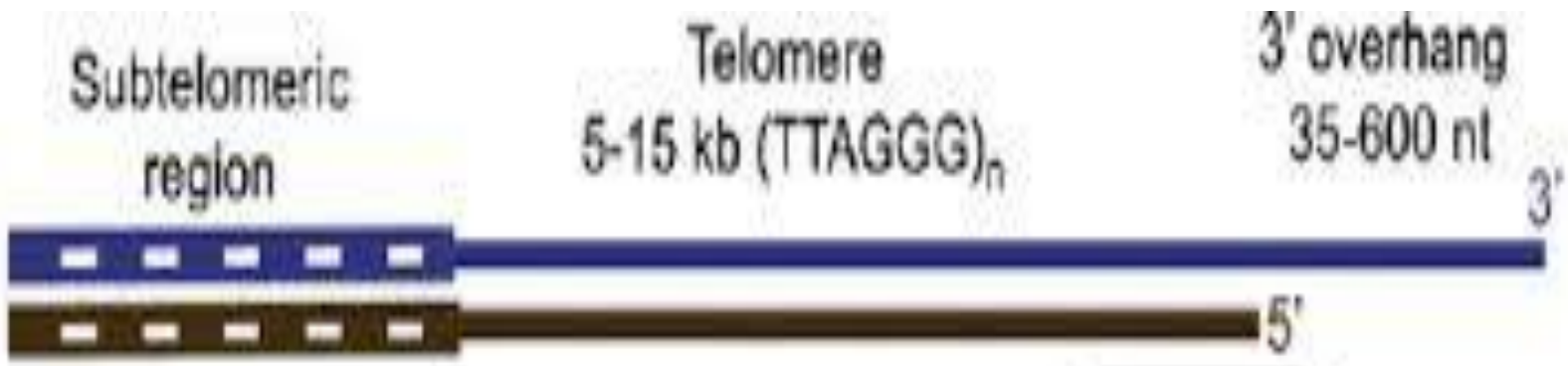
تتكون من *repeats of nucleotides* ← TTAGGG جزيء DNA ومعها شوية بروتينات

Telomeres and Telomerases

(non coding) ← sequence of nucleotides

- **Telomeres:** Telomeres are complexes of noncoding DNA plus proteins located at the ends of linear chromosomes.
- Its name is derived from the Greek nouns telos "end" and meros "part".
- Their DNA consists of thousands of repeats of a six-nucleotide sequence 5`-TTAGGG-3` at the 3` end of each DNA strand.
- The 3` end overhangs the 5` end by a few hundred nucleotides long. The overhanging end folds back on itself and binds proteins that protect it from recombination.
- They maintain the structural integrity of the chromosome, preventing attack by nucleases, and allow repair systems to distinguish a true end from a break in dsDNA.





G-strand *old strand*

TTAGGGTTAGGGTTAGGGTTAGGGTTAGGGTTAGGGTTAG 3'

AATCCAATCCAATC 5'

C-strand *lagging strand*

3' end overhangs 5' end

nucleasis يقوم بتكسير single strand وهذا لا يجوز

← لذلك 3' end fold back on itself and binds proteins

من اجل ان نحمي من repair system الذي يقوم بإصلاح أي brack في DNA عن طريق الوبلاخ أي كروموسوم ولكن بسبب ما حصل فإن هذا النظام يتعرف عليها على أنها end .

مكان نحميها من nucleasis

Telomere shortening:

- Eukaryotic cells face a special problem in replicating the ends of their linear DNA molecules. Following removal of the RNA primer from the extreme 5'-end of the lagging strand, there is no way to fill in the remaining gap with DNA.

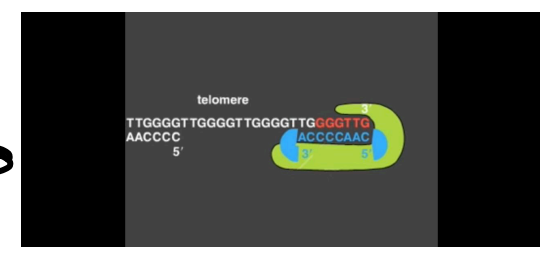
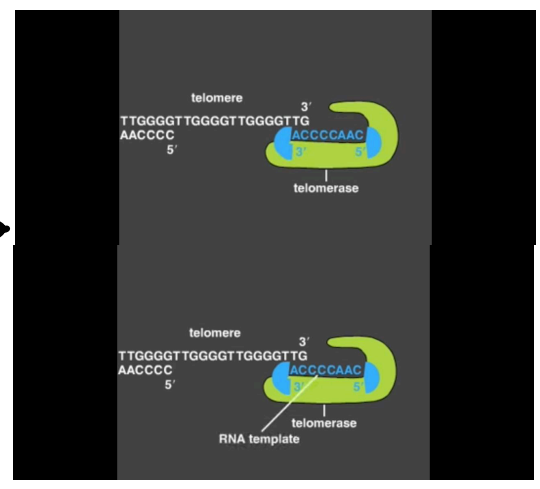
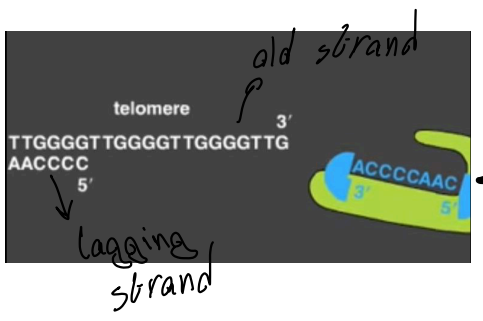
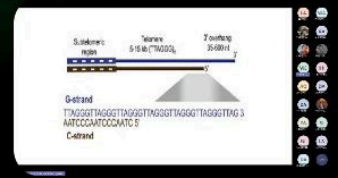
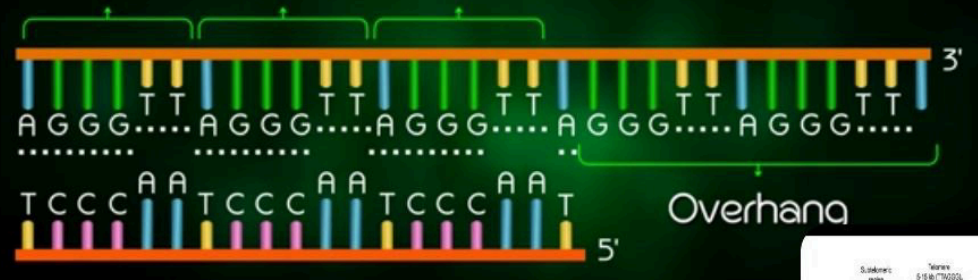
- Consequently, in most normal human somatic cells, telomeres shorten with each successive cell division which may not be a problem after a few cell cycles because telomeres do not contain expressible genes.

- Once telomeres are shortened beyond some critical length, the cell is no longer able to divide and is said to be **senescent**.

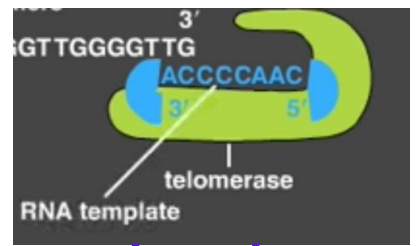
telomeres في الجينات لا يقصر لأننا فيها جين يملك enzyme telomerase يقوم بإطالة telomeres فبما دخلنا في cell division من راج نوصي إلى critical length الذي لم تتمكن من الانقسام بعده.

- In germ cells and other stem cells, as well as in cancer cells, telomeres do not shorten and the cells do not senesce. This is a result of the presence of a ribonucleoprotein, telomerase, which maintains telomeric length in these cells. Cells that no longer divide or will divide only a few number of times do not express telomerase

Telomere Repeat Sequences

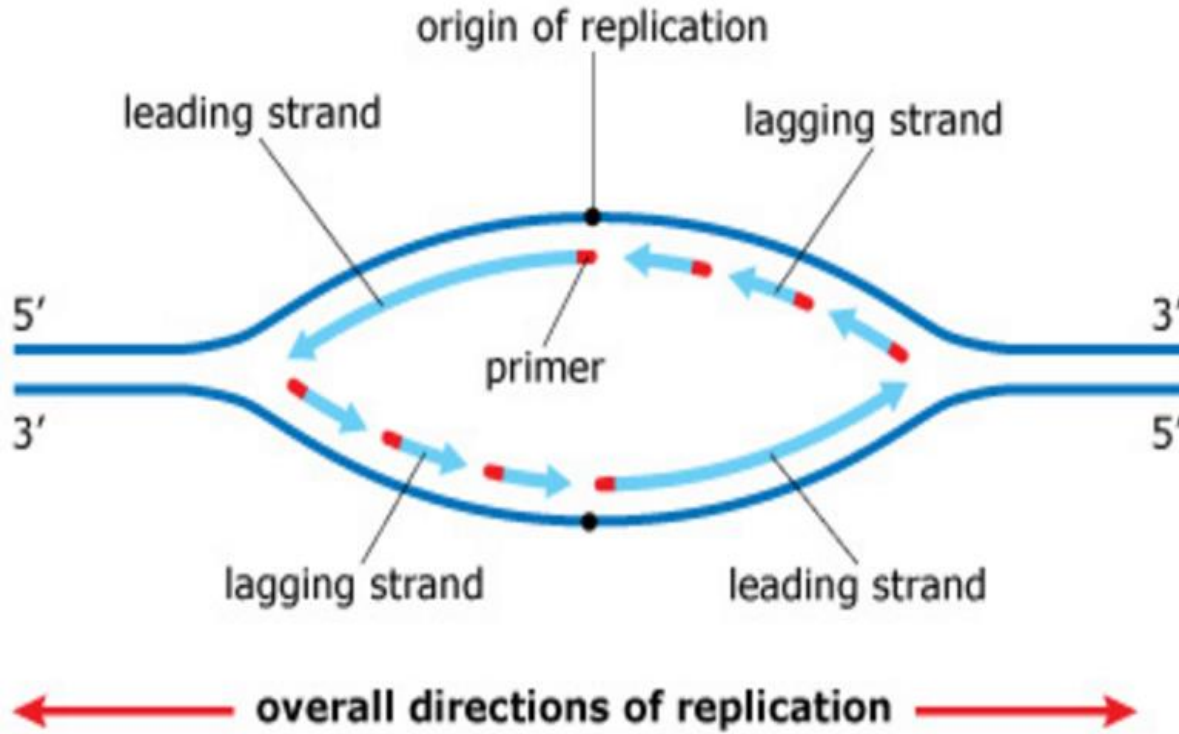


Telomers في stem cells, cancer cells, germ cells لا يقصر لأنه فيها جين يملك enzyme telomerase يقوم بإعادة telomers فكلما دخلنا في cell division من ربح نوصى إلى critical length الذي لن نتكلم من الانقراض بعده.



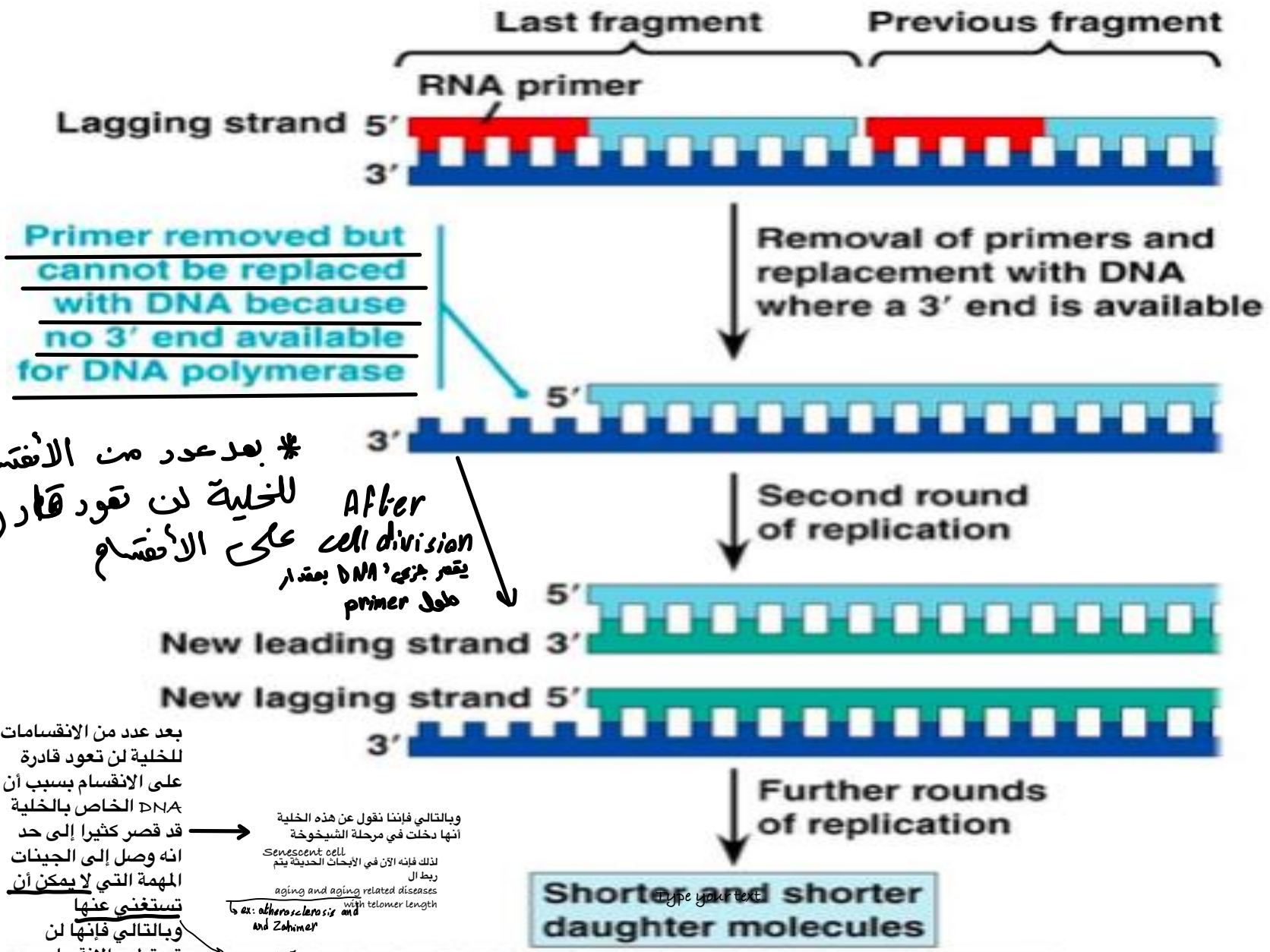
telomerase enzyme هو ribonucleoprotein يعني أنه يدخل في تركيبه RNA
 بعض الخلايا انقسماتها قليلة مثل liver cell أو التي لا تنقسم أبداً مثل neurones فيها الجين الذي يملك telomerase ولكن هذا الجين inactive

كل cell في الجسم فيها الجين المسؤول عن هذا، الإلتوزم ولكن rate يختلف في إنتاجه



عند إزالة آخر primer لا يُمكن تعويضه (بناءً على DNA مكانه) حيث أنه قلنا أن DNA polymerase III لا يستطيع أن يبني *de novo* فهو يحتاج إلى وجود nucleotide تسبقه لكي يربط بها (يحتاج لوجود OH عند 3' لكي يربط بها) فينظف مكانه فرائح.





Primer removed but cannot be replaced with DNA because no 3' end available for DNA polymerase

Removal of primers and replacement with DNA where a 3' end is available

Second round of replication

Further rounds of replication

Shorter and shorter daughter molecules

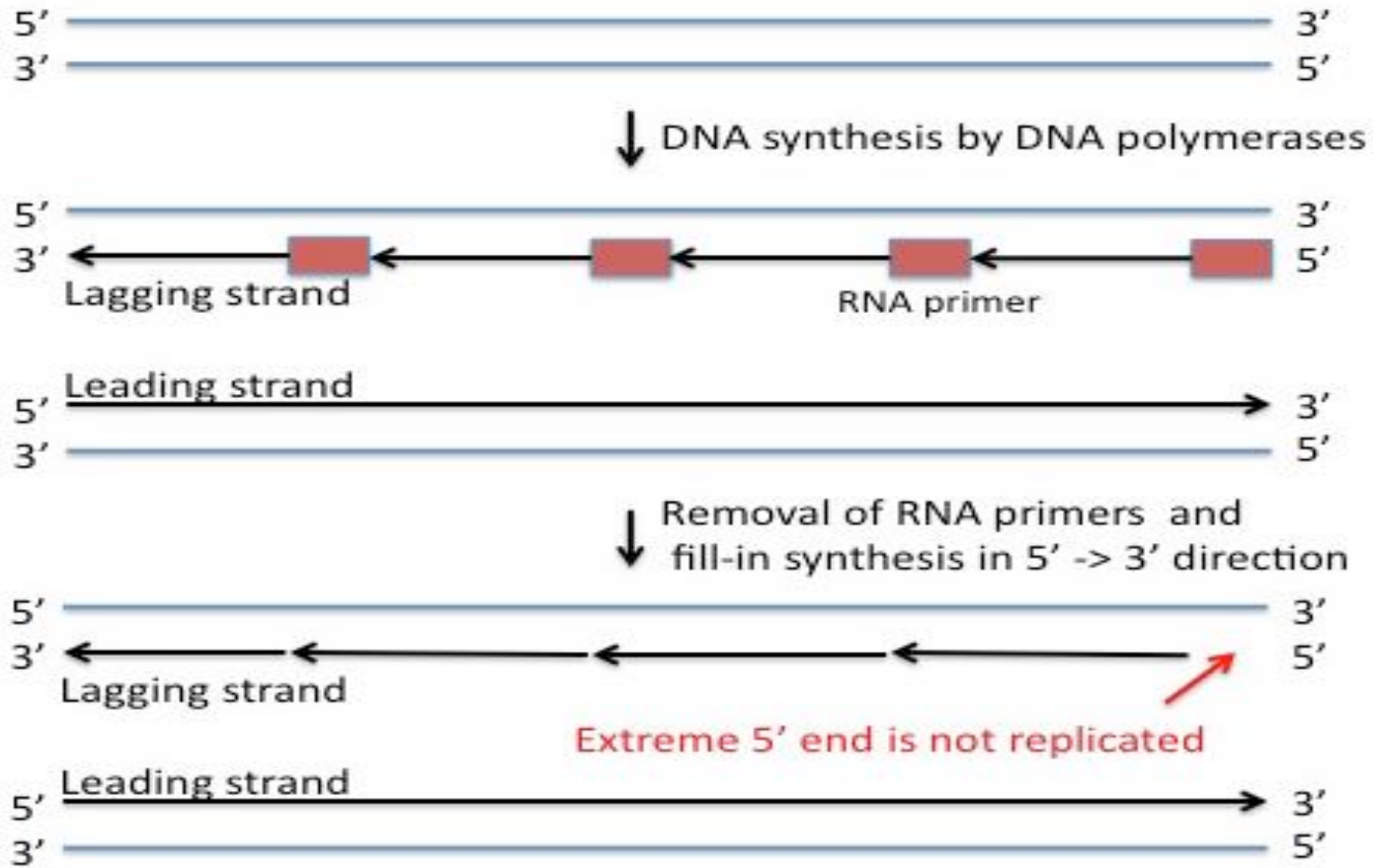
* بعد عدد من الانقسامات للخلية لن تعود قادرة على الانقسام
 After cell division يتم جزئي DNA بمقدار طول primer

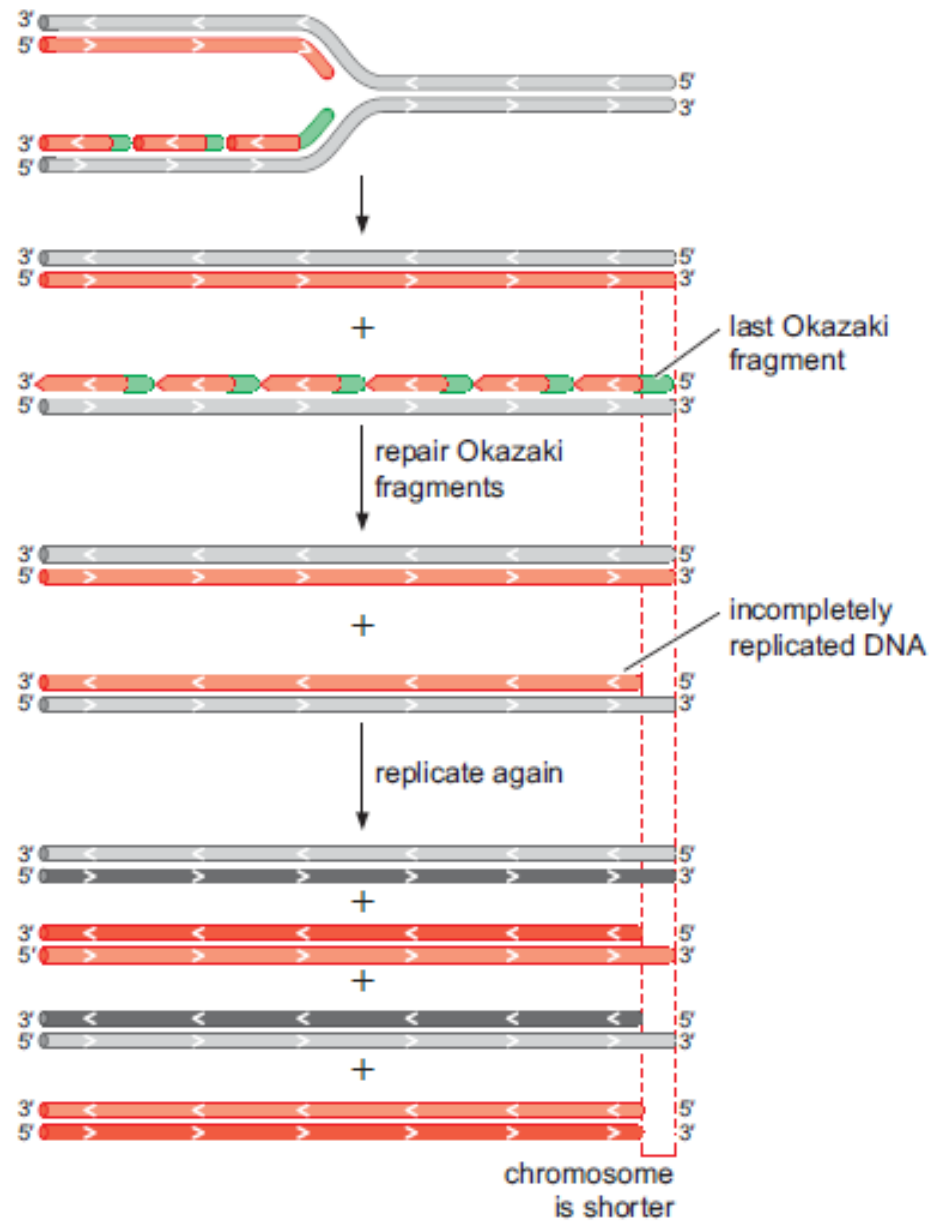
بعد عدد من الانقسامات للخلية لن تعود قادرة على الانقسام بسبب أن DNA الخاص بالخلية قد قصر كثيرا إلى حد انه وصل إلى الجينات المهمة التي لا يمكن أن تستغنى عنها وبالتالي فإنها لن تستطيع الانقسام بعد

وبالتالي فإننا نقول عن هذه الخلية أنها دخلت في مرحلة الشيخوخة
 Senescent cell لذلك فإنه الآن في الأبحاث الحديثة يتم ربط ال aging and aging related diseases to ax: others telomeres, high telomere length and Zohimer

مهمة في بناء البروتينات المهمة ونعم ذلك ذلك ذلك

END REPLICATION PROBLEM





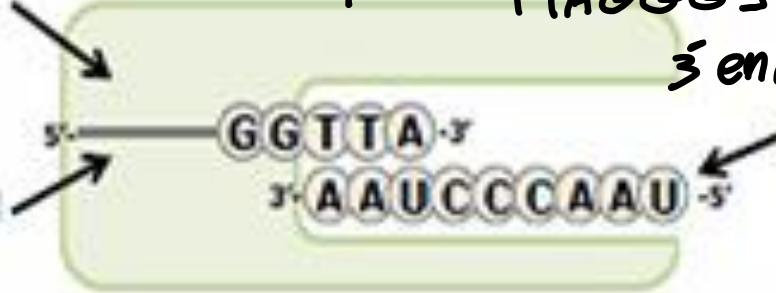
Telomerase:

transcription ← DNA → RNA عاشق ليو قلم ←
reverse transcription ← RNA → DNA عاشق قلم ←

- Telomerase is a **reverse transcriptase** (uses an internal RNA strand as a template for synthesis of a complementary DNA strand).
- Its activity depends on the presence of an RNA molecule in its structure, which is complementary to the TTAGGG repeat.
- Telomerase recognizes the single stranded 3' terminus and uses its RNA molecule as a template to elongate the parental strand then this parental strand is used as a template for synthesis of the telomere of the lagging strand

Human telomerase
Reverse Transcriptase
(hTERT)

Telomere End

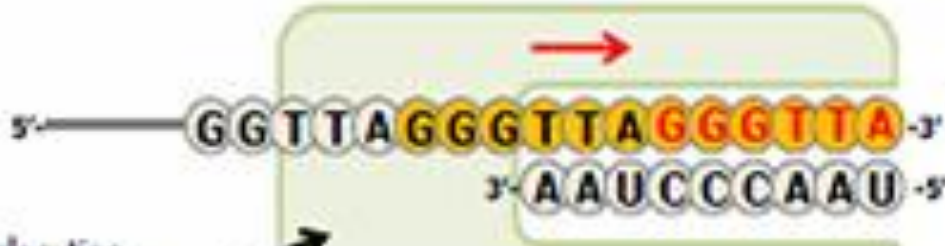


Human telomerase
RNA component
(hTR or TERC)

telomerase داخول فيه ترتيب RNA segments
sequence فيه يكون complementary لـ TTAGGG
لـ 3' end of original strand
فذلك تكون نضيف TTAGGG



Telomere Repeat
Extension



Telomere Repeat
Extension

hTERT translocation
forward along Telomere

انتبه: العتسكة عند 3' of lagging strand (بسبب ازالة primer في كل division cycle)
telomerase ← 3' of old strand is elongate (original strand)

