

МОЛЕКУЛАЛЫҚ БИОЛОГИЯ ЖӘНЕ ГЕНЕТИКА

Қазақстан Республикасы жоғары оқу орындарының медициналық
және биологиялық мамандықтарының студенттеріне,
аспиранттарына және магистранттарына оқулық ретінде ұсынылады
(ҚазММА мекемесіндегі ҚР ДСМ жоғары және ЖОО-нан
кейінгі мамандықтар бойынша білім берудің оқу-әдістемелік
бірлестігі бекітті 03.07.08
№ 1536-01-11)

.....	10
.....	12
.....	12
.....	12
.....	12
.....	17
.....	19
.....	19
.....	21
.....	21
.....	22
.....	24
.....	24
.....	25
.....	25
.....	26
.....	28
.....	29
.....	29
.....	31
.....	34
.....	35
.....	37
.....	38
.....	39
.....	39
.....	39
.....	39
.....	41
.....	43
.....	45
.....	46
.....	47
.....	48
.....	49
.....	9
.....	0
.....	1
.....	1
.....	1

Рецензенттер: А.Насауи атындағы Халықаралық Қазақ-Түрік университетінің ішкі аурулар, ұй, емханалық терапия кафедрасының меңгерушісі, м.ғ.д., профессор Н.К.Түзелбаев, ОКММА биохимия кафедрасының меңгерушісі, биология ғылымдарының докторы, профессор К.О.Шәріпов, ОКММА қазақ тілі кафедрасының меңгерушісі Е.Сәлім.

С.А.Әбішев

Ә 18 "Молекулалық биология және генетика" - Оқулық.
Шымкент - "АСҚАРАЛЫ" баспасы, 2008 ж. 424 б.
196 сурет, 45 кесте.

ISBN 978-601-7065-22-5

215737.

Оқулықта Қазақстан Республикасының Денсаулық сақтау министрлігі бекіткен Мемлекеттік жалпыға міндетті білім беру стандартына (3.07.475-2006), «Молекулалық биология және медициналық генетика» типтік бағдарламасына (18.06.07) сәйкес молекулалық биология және медициналық генетика ғылымдарының өзекті мәселелері қарапайым және қысқа түрде қарастырылады.

Әрбір тарауда тақырыптың бұрыннан қалыптасқан ұғымдарымен бірге, соңғы жылдары ғылымның дамуы негізінде тұжырымдалған жаңа түсініктер мен қағидалар да қамтылған.

Адамның тұқым қуалайтын ауруларын сипаттағанда олардың этиологиясының, патогенезінің молекулалық-генетикалық тетіктеріне көп көңіл аударылған.

Оқулық медициналық және биологиялық мамандықтар студенттеріне, аспиранттарына, магистранттарына, осы мәселелер қызықтыратын көпшілікке арналады.

Барлық құқықтар ҚР «Зияткерлік меншік туралы» заңы арқылы қорғалған. Осы оқулықты тұтастай, не қандай да болмасын бір бөлігін, авторлық құқық несінің жазба күйінде рұқсатсыз көбейтуге, жаңадан басып шығаруға, тыйым салынады.

ISBN 978-601-7065-22-5

БК 28.04

Мазмұны

Кіріспе. Молекулалық биологияның қысқаша даму тарихы.....	10
1. Жасушаның ақпараттық макромолекулалары.....	12
1.1. Ақуыздар.....	12
1.1.1. Ақуыздың бірінші реттік құрылымы.....	12
1.1.2. Ақуыздың екінші реттік құрылымы.....	17
1.1.3. Ақуыздың үшінші реттік құрылымы.....	19
1.2. Ақуыз молекуласының фолдингі.....	21
1.2.1. Ақуыз молекуласының фолдингін айқындайтын факторлар.....	21
1.2.2. Фолдинг факторлары.....	22
1.2.3. Фолдинг ферменттері.....	24
1.2.3.1. Протеиндисульфидизомераза (ПДИ).....	24
1.2.3.2. Пептидилпролилизомераза (ППИ).....	25
1.2.4. Шаперондар. Шаперондар қызметтері.....	25
1.2.4.1. Gro EL/GroES жүйесі.....	26
1.3. Приондар.....	28
1.4. Нуклеин қышқылдары.....	29
1.4.1. Жалпы мәліметтер.....	29
1.4.2. Дезоксирибонуклеин қышқылының (ДНК) құрылысы.....	31
1.4.3. Рибонуклеин қышқылының (РНҚ) құрылысы.....	34
1.4.3.1. Ақпараттық РНҚ құрылысының ерекшеліктері.....	35
1.4.3.2. Тасымалдаушы РНҚ-лардың құрылысының ерекшеліктері.....	37
1.4.3.3. Рибосомалық РНҚ-лардың құрылысы.....	38
2. Матришалық (қалыптық) биосинтез.....	39
2.1. ДНК репликациясы.....	39
2.1.1. Жалпы мәліметтер.....	39
2.1.2. ДНК молекуласының негізгі бөлімінің репликациялануы.....	39
2.1.3. Репликация тетіктері.....	41
2.1.4. Полимеризация ферменттері.....	43
2.1.5. ДНК репликациясын аяқтаушы ферменттер.....	45
2.1.6. ДНК-ның теломерлік бөлімдерінің репликациялануы.....	46
2.1.7. Теломералар қызметтері.....	47
2.1.8. Теломеразалар әрекетінің тетіктері.....	48
2.2. ДНК транскрипциясы немесе РНҚ синтезі.....	49
2.2.1. Жалпы мәліметтер.....	49
2.2.2. Транскрипцияның жалпы сипаттамалары.....	50
2.2.3. Транскрипция факторлары.....	51
2.2.3.1. ДНК молекуласының реттеуші учаскелерімен байланысатын ақуыздар.....	51

2.2.3.2.	Транскрипцияның жалпы факторлары.....	53
2.2.3.3.	p-53 ақуызы-транскрипция факторы.....	54
2.2.4.	Транскрипция тетіктері.....	56
2.2.5.	Транскрипцияның алғашқы өнімдері.....	58
2.2.6.	Пре-РНК-лардың пісіп жетілуі-процессинг.....	59
2.2.7.	a-РНК-лардың ыдырауы.....	61
2.2.7.1.	Бактериялардың a-РНК-ларының 5' ұшынан ыдырауы.....	61
2.2.7.2.	Эукариоттар a-РНК-ның 3' ұшынан ыдырауы.....	62
2.3.	Ақуыз биосинтезі.....	63
2.3.1.	Генетикалық код және оның қасиеттері.....	63
2.3.1.1.	Жалпы мәліметтер.....	63
2.3.1.2.	Генетикалық кодтың негізгі қасиеттері.....	64
2.3.2.	Ақуыз биосинтезі немесе трансляция тетіктері.....	65
2.3.2.1.	Трансляция немесе ақуыз биосинтезінің инициациясы.....	68
2.3.2.2.	Трансляция терминациялануы.....	71
2.3.3.	Трансляция ингибиторлары.....	72
3.	Гендердің экспрессиялануының реттелу тетіктері.....	74
3.1.	Жалпы мәліметтер.....	74
3.2.	Гендердің экспрессиялануының оперондық гипотезасы.....	75
3.2.1.	Лактоза оперонының құрылысы, қызметтері.....	77
3.2.2.	Триптофан оперонының құрылысы, қызметтері.....	79
4.	Геном және оның құрылысы.....	81
4.1.	Прокариоттар және эукариоттар геномы.....	81
4.2.	Адам геномы.....	82
4.3.	Геномның гендік деңгейі.....	85
4.3.1.	Кейбір эукариоттар гендерінің құрылысы.....	90
4.4.	ДНК молекуласының басқа-да бөлімдері.....	92
4.5.	Геномның хромосомалық деңгейі.....	94
4.5.1.	Жалпы мәліметтер.....	94
4.5.2.	Митоздық хромосомалардың құрылысы.....	95
4.5.3.	Картиотип. Адам картиотипі.....	96
4.6.	Генетикалық гомеостаздың бұзылуы және оның адам патологиясындағы рөлі.....	98
4.6.1.	Жалпы мәліметтер.....	98
4.6.2.	Генетикалық полиморфизм және мутация.....	99
4.6.2.1.	Гендік мутациялар.....	101
4.6.2.2.	Хромосомалық мутациялар.....	103
4.6.2.3.	Геномдық мутациялар.....	106
4.6.3.	Жасушалардың биологиялық антимутациялық тетіктері.....	108
4.6.4.	Мутагенез және мутагендік факторлар.....	109
4.6.4.1.	Азоттық негіздердің бұзылыстары.....	109

4.6.4.2.	ДНҚ тізбектерінің бұзылыстары.....	110
4.6.4.3.	Мутагенездің молекулалық тетіктері. Ион таушы сәулелердің мутагендік әсерлері.....	110
4.6.4.4.	Химиялық қосылыстардың мутагендік әсерлері.....	112
4.6.5.	ДНҚ репарациясы.....	114
4.6.5.1.	Урацил қалдығының алынып тасталуы.....	116
5.	Геномдық технологиялар.....	117
5.1.	Жалпы мәліметтер.....	117
5.2.	Молекулалық-биологиялық зерттеу әдістері және олардың медицина үшін маңызы	118
5.3.	Молекулалық-генетикалық әдістер (ДНҚ технологиялар).....	119
5.3.1.	ДНҚ-диагностикасының тура және көлденең әдістері.....	123
6.	Жасушаның молекулалық биологиясы.....	126
6.1.	Жасуша органеллаларының молекулалық құрылысы және қызметтері.....	126
6.1.1.	Жалпы мәліметтер.....	126
6.1.2.	Ядро.....	128
6.1.3.	Митохондриялар.....	131
6.1.3.1.	Митохондрия шаперондары.....	134
6.1.4.	Пероксисомалар.....	134
6.1.5.	Эндоплазмалық тор (ретикулум).....	137
6.1.5.1.	Ақуыздардың ЭПТ-да модификациялануы.....	140
6.1.6.	Гольджи кешені.....	141
6.1.7.	Лизосомалар.....	145
6.1.8.	Цитоскелет (цитоканқа).....	148
6.1.8.1.	Жалпы мәліметтер.....	148
6.1.8.2.	Микротүтікшелер және центросома.....	149
6.1.8.3.	Актин филаменттері.....	150
6.1.8.4.	Аралық филаменттер.....	150
6.2.	Биомембраналар. Құрылысы, қызметтері.....	152
6.2.1.	Жалпы мәліметтер.....	152
6.2.2.	Биомембраналардың негізгі қызметтері мен қасиеттері.....	154
6.2.3.	Мембрана липидтері.....	155
6.2.4.	Мембрана ақуыздары.....	159
6.2.4.1.	Эритроциттер плазмолеммасының кейбір ақуыздары.....	160
6.2.4.2.	Тасымалдаушы ақуыздар.....	162
6.3.	Мембрана арқылы (трансмембраналық) заттардың өткізілуі.....	163
6.3.1.	Жалпы мәліметтер.....	163
6.3.2.	Ұсақ молекулалы заттардың өткізілуі.....	164
6.3.2.1.	Заттардың өткізілуінің кейбір жүйелері (сорғыштағ және арналар).....	167

6.3.2.2.	Катиондық арналар және H-холинорецепторлар.....	170
6.3.2.3.	Көлденең жолақ бұлшықет ұлпасындағы Ca_2^+ иондарының тасымалдану жүйесі.....	172
6.3.2.4.	Бүйректе глюкозаның тасымалдануы.....	173
6.4.	Мембрана арқылы түйіршіктердің және ірі молекулалы қосылыстардың өткізілуі.....	174
7.	Жасушааралық әрекеттесулер.....	177
7.1.	Мембрананың адгезиялық қызметтері.....	177
7.1.1.	Жалпы мәліметтер.....	177
7.1.2.	Адгезивтік ақуыздар.....	177
7.1.3.	Адгезивтік иммуноглобулиндер.....	179
7.1.4.	Қабыну.....	180
7.1.4.1.	Қабыну медиаторлары.....	180
7.1.4.2.	Медиаторлар әрекеттері.....	182
7.1.4.3.	Лейкоциттер миграциясы.....	183
7.1.5.	Иммундық реакциялар.....	184
7.1.5.1.	Гистоүйлесімдіктің негізгі кешенінің I-(ГНК-I) антигендері және жасушалық иммундық реакция.....	185
7.1.5.2.	Гистоүйлесімдіктің негізгі кешенінің II-(ГНК-II) антигендері және гуморальдық иммундық реакция.....	187
7.1.5.3.	Гуморальдық иммундық реакциялардағы адгезивтік әрекеттесулер.....	189
7.1.5.4.	Жасушалық иммундық реакциялардағы (NK-жасушаларының қатынасуымен жүретін) адгезивтік әрекеттесулер.....	191
7.2.	Жасушааралық түйісулер (контакт).....	192
7.2.1.	Коммуникациялық типті түйісулер (контакт).....	196
8.	Жасушааралық сигналдардың берілуі.....	198
8.1.	Жалпы мәліметтер.....	198
8.2.	Жасушааралық сигналдық заттар.....	199
8.2.1.	Гормондар.....	199
8.2.1.1.	Гидрофильдік гормондардың әрекет ету тетіктері (механизмдері).....	205
8.2.1.2.	Гидрофобтық гормондардың әрекет ету тетіктері.....	207
8.2.2.	Гистогормондар.....	208
8.2.3.	Нейромедиаторлар және нейромодуляторлар.....	210
8.3.	Сигналдың жасушаішілік берілу жолдары. Екінші мессенджерлер.....	211
8.3.1.	Циклдық АМФ (цАМФ) қатынасуымен сигналдың берілу жолы.....	212
8.3.2.	Циклдық гуанозинмонофосфаттың (цГМФ) қатынасуымен сигналдың берілу жолы.....	214

8.3.3.	цГМФ және NO-қатынасуымен сигналдың берілу жолы.....	215
8.3.4.	Липидтердің (ИТФ ДАГ) және Ca ₂₊ иондарының қатынасуымен сигналдың берілу жолы.....	218
8.3.5.	Ras ақуызының қатынасуымен сигналдың берілу жолы.....	221
9.	Жасуша циклының реттелуінің молекулалық тетіктері (механизмі).....	223
9.1.	Жалпы мәліметтер.....	223
9.2.	Циклинтәуелді киназалар.....	227
9.3.	Циклинтәуелді киназаларға арналған сигналдар.....	230
9.3.1.	Митогендер әрекеттері.....	230
9.3.2.	Антимитогендер әрекеттері.....	231
9.3.3.	Жасушалардың жасушадан тыс матрикске бекінуі.....	232
9.3.4.	Түйісу (контакт) арқылы пролиферацияның тежелуі.....	234
9.4.	Циклин-ЦТК кешендерінің әрекет ету тетіктері.....	235
9.4.1.	G1-кезең кешендерінің әрекеттері.....	236
9.4.2.	S-G2-кезеңдер кешендерінің әрекеттері.....	238
9.4.3.	Митоз профазасы мен метафазасы. Митозстимулдаушы фактор (МСФ) әрекеттері.....	239
9.4.4.	Митоздың анафазасы мен телофазасы: анафазаны қамтамасыз ететін фактор (АҚФ) және протенинфосфотазалардың әрекеттері.....	241
9.5.	Жасуша циклының бақылау жүйесі.....	243
9.6.	Жасуша циклын тоқтату және апоптозға көшіру тетіктері.....	244
10.	Апоптоз және оның молекулалық тетіктері.....	246
10.1.	Жалпы мәліметтер.....	246
10.2.	Жасушаішлік факторлар салдарынан болатын апоптоз.....	247
10.3.	Сыртқы факторлар салдарынан болатын апоптоз.....	250
10.4.	Апоптоз «қарулары».....	253
10.4.1.	Цитоплазмалық протеазалар-каспазалар.....	253
10.4.2.	Эндонуклеазалар.....	256
10.4.3.	Апоптоздың басқа да «қарулары».....	256
10.4.4.	Апоптоздың қосымша құралдары.....	257
10.5.	Апоптоз және некроз морфологиясы.....	258
11.	Онкогенез генетикасы.....	260
11.1.	Жалпы мәселелер.....	260
11.2.	Онкогенез гендерінің типтері.....	261
11.2.1.	Вирустар гендері.....	261
11.2.2.	Протоонкогендер.....	263
11.2.3.	Ісік супрессорлары.....	264
11.2.4.	Ісіктің басқа да гендері.....	267
12.	Жалпы генетика.....	269
12.1.	Генетика ғылымының қысқаша даму тарихы.....	269

12.2.	1. мендель тәжірижелері.....	212
12.3.	Гаметалар тазалығы заңы.....	275
12.4.	Т.Морган тәжірибелері. Тұқымқуалаушылықтың хромосомалық теориясы.....	276
12.5.	Гендердің өзара әрекеттесулері.....	280
12.6.	Доминанттылық және рецессивтік тетіктері.....	286
13.	Медициналық генетика.....	288
13.1.	Жалпы мәліметтер. Қысқаша даму тарихы.....	288
13.2.	Адам генетикасының зерттеу әдістері.....	291
13.3.	Адамдардың тұқым қуалайтын аурулары.....	299
13.3.1.	Жалпы мәліметтер.....	299
13.3.2.	Адамдардың хромосомалық аурулары.....	300
13.3.2.1.	Хромосомалық аурулардың пайда болуы тетіктері.....	301
13.3.2.2.	Даун синдромы.....	302
13.3.2.3.	Эдвардс синдромы.....	303
13.3.2.4.	Патау синдромы.....	303
13.3.2.5.	Клайнфельтер синдромы.....	304
13.3.2.6.	Шерешевский – Тернер синдромы.....	305
13.3.2.7.	«Мысықша мияулау» синдромы.....	306
13.4.	Адамдардың моногендік аурулары.....	306
13.4.1.	Аутосомды-доминантты аурулар.....	308
13.4.2.	Иондық арналар аурулары.....	309
13.4.3.	Аутосомды-рецессивті аурулар.....	313
13.4.4.	Коллагенопатиялар.....	316
13.4.5.	Зат алмасудың тұқым қуалайтын аурулары.....	321
13.4.5.1.	Аминқышқылдарының бұзылуы нәтижесінде дамиды аурулар (аминоацидопатиялар).....	321
13.4.5.2.	Галактоземиялар.....	323
13.4.5.3.	Липидоздар. Жанұялық гиперхолестеролемиа.....	324
13.4.5.4.	Гемоглинопатиялар.....	325
13.4.5.5.	Мукополисахаридоздар (МПС).....	328
13.4.5.6.	Пероксисомалық аурулар.....	330
13.5.	Мендель заңдарынан ерекше (дәстүрлі емес) тұқым қуалайтын аурулар.....	331
13.5.1.	X-тіркескен аурулар.....	331
13.5.2.	У-тіркескен тұқым қуалау ерекшеліктері.....	334
13.5.3.	Митохондриялық аурулар.....	334
13.5.4.	Қайталанатын үш нуклеотидтер экспансиясы аурулары.....	336
13.5.5.	Приондық аурулар.....	340
13.5.6.	Геномдық импринтинг аурулары.....	341
13.6.	Мультифакторлы аурулар.....	343

13.7.1.	Жалпы мәліметтер.....	352
13.7.2.	Медициналық генетикалық кеңес беру негіздері.....	355
13.7.2.1.	Аурулардың генетикалық тәуекелділігін есептеу принциптері.....	357
13.7.2.2.	Моногендік аурулардың генетикалық тәуекелділігін анықтау.....	357
13.7.3.	Пренатальдық (туылғанға дейінгі) диагностика.....	361
13.7.3.1.	Инвазиялық әдістер.....	361
13.7.3.2.	Инвазиялық емес әдістер.....	363
13.7.3.3.	Ұрықтың жатыр қабырғасына бекінгенге (имплантацияланған) дейінгі диагностикасы.....	364
14.	Жеке даму (онтогенез) генетикасы.....	365
14.1.	Жалпы мәліметтер.....	365
14.2.	Онтогенез кезеңдері.....	368
14.3.	Детерминация.....	370
14.4.	Ооплазмалық сегрегация.....	371
14.5.	Эмбриогенездің бастапқы кезеңдері.....	374
14.6.	Гомеозистік гендер.....	378
15.	Адам популяцияларының генетикасы.....	382
15.1.	Жалпы мәліметтер.....	382
15.2.	Популяциялар туралы жалпы түсінік.....	382
15.3.	Г.Харди-В.Вайнберг заңы.....	385
15.4.	Популяциялардың генетикалық құрамының өзгеруіне алып келетін факторлар.....	386
15.4.1.	Панмиксияның шектелуі.....	386
15.4.2.	Гендер дрейфі.....	388
15.4.3.	Миграция.....	389
15.4.4.	Мутациялық үдеріс.....	390
15.4.5.	Табиғи сұрыптау.....	391
16.	Адамның экологиялық генетикасы.....	394
16.1.	Жалпы мәліметтер.....	394
16.2.	Сыртқы орта факторларының әрекеттеріне ағзаның тұқым қуалайтын патологиялық реакцияларының қалыптасу тетіктері.....	397
16.3.	Атмосфераның ластануы.....	401
16.4.	Тамақтар және тамаққа қосылатын заттар.....	402
16.5.	Физикалық факторлар және металдармен улану.....	403
16.6.	Фармакогенетика.....	404
	Терминдер сөздігі.....	407
	Әдебиеттер.....	423

МОЛЕКУЛАЛЫҚ БИОЛОГИЯНЫҢ ҚЫСҚАША ДАМУ ТАРИХЫ

Молекулалық биология — тіршілікті молекулалық деңгейде зерттейтін кешенді биология ғылымының маңызды саласының бірі.

Молекулалық биология ғылымының негізгі зерттеу объектітері — жасушаның ақпараттық макромолекулалары — ақуыз және нуклеин қышқылдары болып саналады. Ол ақпараттық макромолекулалардың құрылысын, қызметтерін, таралуын зерттейді.

Қазіргі таңда молекулалық биология жедел дамып келе жатқан ғылым ретінде теориялық және қолданбалы биология, генетика, медицина, ауылшаруашылығы т.б. ғылымдардың дамуында маңызды рөл атқарады. ХХІ ғасырды молекулалық биология ғасыры деп атауда.

Молекулалық биология ғылымы бірнеше бөлімдерге бөлінеді: **геномика** — тұқым қуалаушылықтың материалдық негіздері — ДНК, РНК молекулаларының құрылыстарын, қызметтерін зерттейді; **протеомика** — жасуша ақуыздарының құрылысын, қызметтерін зерттейтін бөлім.

Геномика ғылымының негізгі міндеті мен мақсаты — адам және басқа да тірі ағзалардың геномдарының құрылысын, қызмет ету тетіктерін зерттеп, анықтап, анықталған деректерді, білімдерді адам өмірінің сапасын жақсартуға пайдалану болып табылады.

Молекулалық биология ғылымының дербес ғылым ретінде қалыптасуы 1953 жылдан кейін басталды, себебі осы жылы Ф.Крик және Дж. Уотсон дезоксирибонуклеотид қышқылының (ДНК) қос шпиратпалы құрылысын анықтап, оның моделін құрастырған.

Соңғы 50-55 жыл ішінде молекулалық биология ғылымы тіршіліктің сырларын зерттеуде көптеген маңызды жетістіктерге қол жеткізді.

ХХ ғасырдың 40-50 жылдары ғалымдардың зерттеулері нәтижесінде тұқым қуалаушылықтың материалдық негізі нуклеин қышқылдары екендігі белгілі болды (О.Эйвери, К.Мак Леод, М.Мак Карти; Н.Циндер, Д.Ледерберг; Х.Френкель-Конрат т.б.)

1954 жылы американдық ғалым Г.Гамов тұқым қуалаушылық ақпарат ДНК молекуласында генетикалық код күйінде жазылған, генетикалық код 3 нуклеотидтен тұруы мүмкін деген болжам

жасады. Ал, 1961-1964 жылдары Ф.Крик, Х.Корана, М.Ниренберг, С.Очао т.б. ғалымдардың еңбектері нәтижесінде генетикалық кодтың толық сөздігі анықталды.

1961 жылы француз ғалымдары Ф.Жакоб және Ж.Моно прокариоттар гендерінің экспрессиялануының оперондық гипотезасын ұсынды. Кейінірек гендердің экспрессиялану тәріктері (механизмі) прокариоттарда да, эукариоттарда да бірдей жоба күйінде болатындығы белгілі болды (Г.П.Георгиев).

XX ғасырдың жетпісінші жылдары кері транскриптаза (ревертаза) ферменті ашылып тұқым қуалаушылық ақпараттың РНҚ-дан (ретровирустардан) ДНҚ-ға берілу жолы белгілі болды, осылайша жасушада ақпараттың берілуінің негізгі бағыттары анықталды:

-ақпараттың берілуінің жалпы жолы-ДНҚ-ДНҚ-РНҚ-ақуыз, яғни биологияның (Криктің) негізгі постулаты;

-ақпараттың ерекше берілу жолы-РНҚ-ДНҚ-ДНҚ-РНҚ-ақуыз, яғни ақпараттың берілуінің ерекше жолы.

1970-1980 жылдары белгілі бір нуклеотидтер (сайттар) арасын үзіп, ДНҚ молекуласын бөлек-бөлек үзінділерге қиятын «қайшылар»-рестриктаза ферменттері және ДНҚ үзінділерін бір-біріне жалғап тігетін «инелер»-лигаза ферменттері ашылып, генетикалық инженерияның дамуына жол ашылды. Генетикалық инженерия жетістіктері негізінде көптеген трансгендік ағзаларды (өсімдіктер, жануарлар, микроағзалар) дүниеге келтіріп, адамға қажетті кейбір биологиялық белсенді заттарды (соматотропин, инсулин, интерферон т.б.) зертханалық жағдайларда биотехнологиялық жолмен өндіруге мүмкіндік туды.

XX ғасырдың 90 жылдары жоғары сатылы диплоидты ағзаларды клондау тәжірибелері сәтті аяқталып, 1997 ж. Ұлыбританияда «Долли» атты қозы, 1998 ж. торай, ал 1999 ж. маймыл баласы дүниеге келді.

2001-2003 жылдары «Адам геномы» атты халықаралық ғылыми бағдарлама толық аяқталып, 2001 жылдан кейін адамзат постгеномдық дәуірге аяқ басты.

Молекулалық биологияның дамуына көптеген орыс және қазақ ғалымдары ат салысты, олардың арасынан А.А.Баев, А.Н.Белозерский, А.С.Спирин, В.А.Энгельгард, А.П.Георгиев, Т.Дарханбаев, М.А.Айтхожин, Х.Жуматов т.б. есімдерді атауға болады.

I - ЖАСУШАНЫҢ АҚПАРАТТЫҚ МАКРОМОЛЕКУЛАЛАРЫ

1.1. Ақуыздар

Ақуыздар — жасушаның ең маңызды макромолекулаларының бірі. Оның элементтік құрамын, құрылысының теориясын алғашқылардың бірі болып зерттеген және «протеин» (protein-бірінші) деп атауды ұсынған Голландия химигі және дәрігері Г.Я.Мульдер (1802-1880) болатын.

Ақуыздар маңызды қызметтерді атқарады:

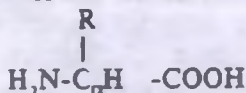
- құрылымдық (биомембраналар құрамына кіреді);
- энергетикалық (қуат көзі болып табылады);
- катализдеуші (ферменттер);
- сигналдық (гормондар, нейропептидтер);
- қозғаушы (миозин);
- өткізгіштік (арналар, сорғыштар);
- реттеуші (репликация, транскрипция, трансляция факторлары);

• ДНК учаскелерімен байланысып гендердің экспрессиялануын реттейді;

• ақуыздардың фолдингін қадағалайды.

1.1.1. Ақуыздың бірінші реттік құрылымы

Ақуыз молекуласы — полимер, оның мономерлері болып аминқышқылдары саналады. Қазіргі кезде табиғатта анықталған аминқышқылдардың жалпы саны-300-дей, бірақ ақуыз молекулаларында олардың тек 20- α аминқышқылдары ғана кездеседі. Бұл аминқышқылдарды ақуыздық, протеиндік аминқышқылдар деп атайды. α -Аминқышқылдарының барлығының құрылысы жалпы алғанда бір-біріне ұқсас, яғни олар амин тобынан (NH_2), көмірсутектен (CH), карбоксил топтарынан (COOH) құрылған қаңқадан (остав) және ортаңғы көміртек атомымен (C α) альфа орны бойынша байланысқан радикалдан тұрады (1-сурет).



1-сур. α-Аминқышқылдың құрылысы
(М.И.Хамбаров. Кузнецовтад, 2003)

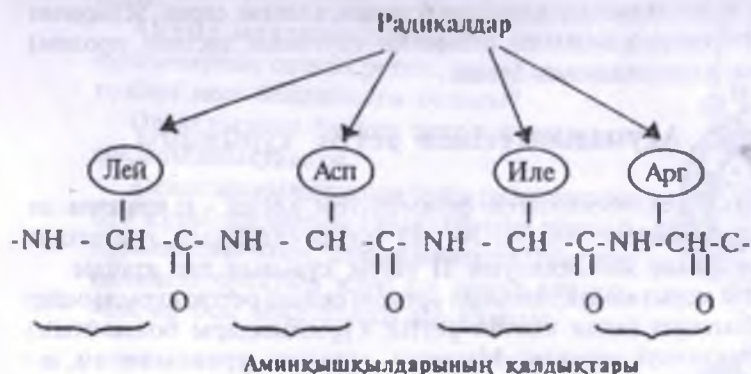
Жер бетіндегі барлық тірі ағзалар осы 20 аминқышқылдарды пайдаланып сан алуан ақуыз молекулаларын құрастырады (1кесте).

1 кесте Ақуыздардың негізгі аминқышқылдары

Аминқышқылдары	Қысқаша аталуы		Қасиеттері
	Қазақша	Латынша	
Глицин	Гли.	Gly, G	Гидрофобты
Аланин	Ала.	Ala, A	Гидрофобты
Валин	Вал.	Val, V	Гидрофобты
Лейцин	Лей.	Leu, L	Гидрофобты
Изолейцин	Иле.	Ile, I	Гидрофобты
Серин	Сер.	Ser, S	Гидрофильді
Треонин	Тре.	Thr, T	Гидрофильді
Аспарагин Қышқылы	Асп.	Asp, D	Гидрофильді
Глутамин қышқылы	Глу.	Glu, E	Гидрофильді
Аспарагин	Асп.	Asn, N	Гидрофильді
Глутамин	Гли.	Gln, Q	Гидрофильді
Гистидин	Гис.	His, H	Гидрофильді
Лизин	Лиз.	Lys, K	Гидрофильді
Аргинин	Арг.	Arg, R	Гидрофильді
Цистеин	Цис.	Cys, C	Гидрофильді
Метионин	Мет.	Met, M	Гидрофобты
Фенилаланин	Фен.	Pha, F	Гидрофобты
Тирозин	Тир.	Tyr, Y	Гидрофильді
Триптофан	Три.	Trp, W	Гидрофобты
Пролин	Про.	Pro, P	Гидрофобты

Кейбір ақуыздарда басқа да сирек кездесетін аминқышқылдар болады. Мысалы, коллагенде-гидроксипролин, гидроксипролин; протромбинде-карбоксиглутамин қышқылы т.б.

Ақуыз молекуласында аминқышқылдар бір-бірімен пептидтік байланыс арқылы байланысып, үлкенді-кішілі полипептид тізбегін пайда етеді. Мұны ақуыздың I реттік құрылымы деп атайды. Осы құрылым (полипептид) а-РНҚ коддарының бірізділігі арқылы кодталып, трансляция кезінде синтезделінеді (2 сурет).



2-сурет. Полипептид тізбегінің бір учаскесі
(Мушкамбаров, Кузнецовтан, 2003)

Әрбір жекелеген ақуыздардың полипептид тізбегіндегі аминқышқылдар бірізділігі бірегей (уникальнны) болады және ол генетикалық кодтау (тұқым қуалаушылық) арқылы айқындалады. Ал ол, өз кезегінде, осы ақуыздың ұйымдасуының жоғары құрылымдарын (II-реттік, III-реттік) анықтайды. Жүздеген, мыңдаған аминқышқылдардан тұратын полипептид тізбегінің тек бір аминқышқылының алмасуының өзі ақуыз молекуласының қасиетін күрт өзгертіп, оны биологиялық белсенділіктен айыруы мүмкін.

Пептидтік байланыс өзінің химиялық табиғаты бойынша ковалентті болып табылады және ақуыз молекуласының I-реттік құрылымына өте жоғары дәрежелі беріктік береді.

Ақуыз молекуласының құрылысының полипептидтік теориясын 1902-1919 жылдары Э.Фишер тәжірибе жасап қалыптастырды.

Пептидтердің аталуы оның құрамына кіретін аминқышқылдар атауларына байланысты болады, мысалы: глицин және аланин аминқышқылдарынан құрылған дипептидті-глицил-аланин; глицин, аланин және лизин аминқышқылдарынан тұратын трипептидті –

глицил-аланил-лизин деп атайды.

Пептидік теория ақуыздардың көптеген физикалық-химиялық және биологиялық қасиеттерін дұрыс түсіндіруге мүмкіндік берді. Сонымен қатар, ол қалайша физикалық-химиялық қасиеттері, атқаратын қызметтері түрліше болып келетін ақуыздардың табиғатта сан алуан формаларының кездесетінін де дәлелдеді. Мысалы, 2 аминқышқылдар-глицин және аланин, екі түрлі дипептид пайда ете алады: глицил-аланин және аланил-глицин. Оларды **изомерлер** деп атайды. Аминқышқылдар бірізділігінің түрліше болуына байланысты изомерлердің физикалық-химиялық қасиеттері, қызметтері де әртүрлі болады.

Бірізділік тізбегінде түрліше комбинациялануы салдарынан 3 аминқышқылынан (глицин, аланин, лизин) 6 түрлі трипептид түзіледі:

1) глицил-аланил-лизин; 2) глицил-лизил-аланин; 3) аланил-глицил-лизин; 4) аланил-лизил-глицин; 5) лизил-аланил-глицин; 6) лизил-глицил-аланин.

Ақуыз молекуласында 20 аминқышқылдардың болатындығын ескерсек, онда олардың түрліше комбинациялануы нәтижесінде, қасиеттері әртүрлі болып келегін қаншама изомерлердің түзілетінін есептеу қиын емес (20^n).

2 Кесте. Ақуыз молекулаларының мүмкін болған изомерлер саны

Аминқышқылдар саны	Мүмкін болған изомерлер саны (20^n)
2	2
3	6
4	24
5	120
10	3628800
15	330767438000
20	243290200817664000

Сонымен, 20 аминқышқылдардан қызметтері, қасиеттері әртүрлі 2.4×10^{11} изомерлерді құрастыруға болады. Бірақ, тек 20 аминқышқылдардан құрылған ақуыз молекуласы ғана қиында болады, оның молекулалық массасы небәрі 2600 Да –дыр.

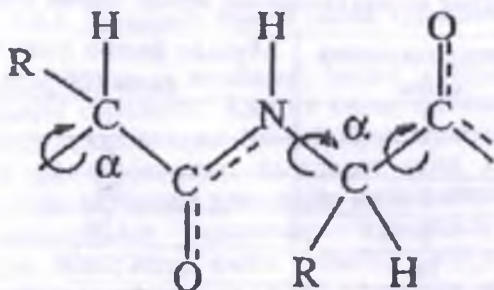
Дегенмен, полипептид тізбегіндегі аминқышқылдар көптеген рет қайталануы мүмкін, сондықтан да олардың изомерлерінің саны да еселеп өседі. Егер молекулалық массасы 34000 Да ақуыз

молекуласындағы 12 аминқышқылдар түрліше ара-қатынаста қайталанатын болса, онда оның изомерлерінің саны 10^{100} -ге тең болар еді. Ал егер, ақуыз молекуласындағы барлық 20 аминқышқылдар әртүрлі ара-қатынаста қайталанатын десек, онда мүмкін болған бірізділіктер саны өлде қайда көп болағандығы өзінен өзі түсінікті.

Тізбек ұзындығына қарай табиғаттағы барлық ақуыздық заттарды пептидтер (олигопептидтер) (2-10 аминқышқылдарынан құрылған), полипептидтер (10-40 аминқышқылдарынан тұрады) және ақуыздар (40 тан көп аминқышқылдардан тұрады) деп бөледі.

Жоғарыда келтірілген есептеулер, неліктен тірі табиғатта ақуыздар санының орасан көп және түрліше болатындығын дәлелдегендей. Мысалы, ішек бактериясында 3000 әртүрлі ақуыздар кездесе, адам ағзасында 5 миллионға жуық ақуыздар табылған. Сонымен бірге, ішек бактериясының бірде-бір ақуызы адам ақуыздарына ұқсмайды.

Полипептид тізбегінде 3 түрлі байланыстар кезектесіп орналасқан. Олардың біреуі (пептидтік байланыс-CO-NH-) қатты болады, қозғалмайды, себебі ол ішінде қосарланған, ал қалған екеуі (-NH-CN- және -CH-CO-) қозғалып, айналып тұрады. Сондықтан да полипептид тізбегі түрліше майысып, «сынып», ақуыздың екінші, үшінші реттік құрылымдарының пайда болуына алып келеді (3 сурет).



3-сурет. Пептид тобының байланыстары
(Шиколзевтан, 2007)

Радикалдардың физикалық-химиялық қасиеттеріне қарай аминқышқылдарды полярлы (гидрофильді)-серин, треонин, цистидин, тирозин, гидроксипролин, аспарагин, глутамин, аспарагин қышқылы, глутамин қышқылы, аргинин, лизин, гидроксизин, гистидин және полярлы емес (гидрофобты)-глицин, аланин, валин, лейцин, изолейцин,

метионин, фенилаланин, триптофан, пролин деп бөледі.

Сонымен қатар, адам ағзасында синтезделу мүмкіншіліктеріне қарай, аминқышқылдарды – алмастыруға болмайтын аминқышқылдар (валин, лейцин, изолейцин, треонин, метионин, лизин, фенилаланин, триптофан) ағзада синтезделмейді, ағзаға тек ас құрамында енуі қажет. Жартылай алмастыруға болатын аминқышқылдар (аргинин, тирозин, гистидин) – ағзада синтезделінеді, бірақ олардың ағзадағы қоры жеткіліксіз болғандықтан әлсін-әлсін ас құрамында енуі қажет. Алмастыруға болатын аминқышқылдар (глицин, аланин, серин, аспарагин қышқылы, глутамин қышқылы, аспарагин, глутамин, цистеин, пролин) – ағзада синтезделінеді деп бөледі.

1.1.2. Ақуыздың екінші реттік құрылымы

Пептидтік тізбектің көптеген фрагменттері алғаш - α ширатпа не - β құрылым күйінде болады. Ақуыз молекуласының кеңістікте мұндай қарапайым жинақталуын II реттік құрылым деп атайды.

Глобулалы ақуыз молекуласында әртүрлі екінші реттік құрылымдар және құрылымсыз (яғни екінші реттік құрылымдары болмайтын) учаскелер кездесуі мүмкін. Мысалы, миозин, тропомиозин, α -кератин тек α -ширатпадан, фибронин, β -кератин-тек β құрылымнан тұрады.

α -Ширатпада-полипептид тізбегінің қаңқасы ширатылып, аминқышқылдардың радикалдары сыртқа қарай бағытталған болады (4-сурет).

Бұл құрылым аминқышқылдар арасындағы сутектік байланыс арқылы тұрақтанады. Мұндай бір байланыстың пайда болуына бір аминқышқылының-NH-тобы мен екінші аминқышқылының-CO-топтары қатынасады, бірақ бұл кезде сутектік байланыс көршілес-NH-, -CO- топтары арасында емес, бір-бірінен 3 аминқышқылына алшақ орналасқан аминқышқылдардың-NH-және-CO- топтары арасында болады. Олардың бір-біріне жақындасуына ширатпа көмектеседі, нәтижеде α -ширатпаның бір оралымында орташа 3,6 аминқышқылдары кездеседі (4 сурет).

β -Құрылым-мұнда полипептид тізбегінің қаңқасы ширатпаға ширатылмай көптеген ирелендеген қатпарлар пайда стеді (5-сурет).

Бұл құрылым да NH- және $-CO$ -топтары арасындағы сутектік байланыс арқылы тұрақтанады, бірақ аминқышқылдарының бір-біріне жақындауы және сутектік байланыстың түзілуі қатпарлардың пайда болуы арқылы жүзеге асады.

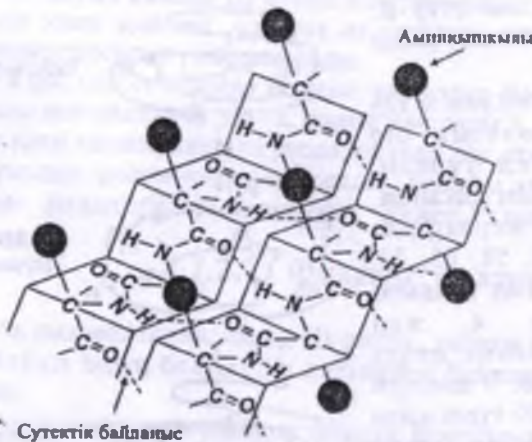
Ақуыз молекуласының не оның бір фрагментінің екінші реттік құрылымының түзілуі неге байланысты болады?

Ол ақуыздың бірінші реттік құрылымы арқылы анықталады.

Аминқышқылдарының бүйір радикалдары бұл құрылымдардың тұрақтануына тікелей қатынаспағанымен, олар полипептид тізбегінің қалайша оралуын және ол орала ала ма, жоқ па осы мәселелерді анықтайды.



4 сурет. α -ширатпаның құрылымы (Николаевтан, 2007)



5-сурет. Қатпарлы құрылым (β -құрылым) (Николаевтан, 2007)

Сондықтан да әрбір ақуыз молекуласында екінші реттік құрылымдар түрлері түрліше үлестірілген болады (3 кесте).

3-кесте. Екінші реттік құрылым нұсқалары арасында
аминқышқылдар қалдықтарының үлестірілуі

Ақуыз	α -ширатпа	β -құрылым	Құрылымсыз учаскелер
Тубулин	22%	30%	48%
Иисулин	52%	6%	42%
Многлобин	75%	0%	25%

1.1.3. Ақуыздың үшінші реттік құрылымы

Ақуыз молекуласының үшінші реттік (глобулалық) құрылымы дегеніміз-полипептид тізбегінің α -ширатпасының, β -құрылымының және құрылымсыз учаскелерінің кеңістікте глобула (шумақ) конформациясына жинақталып, табиғи (нативті) құрылымының түзілуі. Бұл үдерісті фолдинг деп атайды.

Ақуыздың екінші реттік құрылымынан ерекше, үшінші реттік құрылымы аминқышқылдардың радикалдары арасындағы байланыстар негізінде пайда болады және тұрақтанады. Бұл байланыстардың нақтылы түрлері радикалдар ерекшеліктеріне тікелей байланысты болады (4 кесте).

4-кесте. Радикалдардың және олардың
туғызатын байланыстарының типтері

Радикалдар типтері	Аминқышқылдар	Ақуыздағы мөлшері	Байланыстары
1) Полярлы емес радикалдар	Глицин, аланин, валлин, лейцин, изолейцин, метионин, фенилаланин, триптофан, пролин	50%	Гидрофобтық және ван-дер- ваальс
2) Иондануға қабілетсіз полярлы радикалдар	Серин, Треонин, цистеин, Тирозин, Аспаргин, глутамин	20%	Сутектік байланыс, цистеиндер- дисульфидтік байланыс
3) Иондануға қабілетті полярлы радикалдар	Аспаргин қышқылы, Глутамин қышқылы, Аргинин, Лизин, Гистидин	30%	Иондық және сутектік байланыстар

Кестеде көрсетілгендей аминқышқылдар радикалдары 3 топқа бөлінеді және олар 4-5 түрлі байланыстарды туғызады.

-олардың біреуі цистеин қалдықтары арасындағы коваленттік-дисульфидтік байланыс;

-қалғандары ковалентті емес, яғни әлсіз байланыстар, олар:

- өртүрлі зарядталған (гидрофильді) радикалдар арасындағы иондық байланыстар;

- зарядталған және зарядталмаған полярлы радикалдар арасындағы сутектік байланыстар;

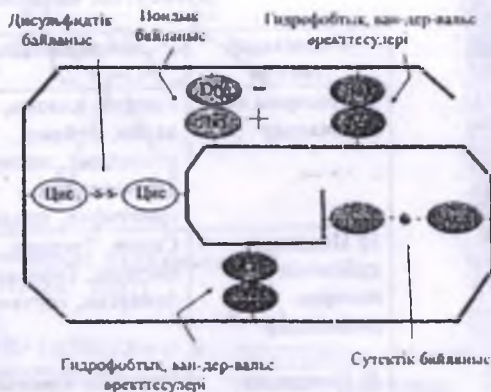
- полярлы емес (гидрофобты) радикалдар арасындағы гидрофобтық және ван-дер-ваальс байланыстары.

Иондық және сутектік байланыстардың әлсіз болуының басты себебі-ақуыз молекуласы орналасқан сулы орта болып саналады. Дипольдық су молекулалары полярлы (зарядталған) радикалдар айналасында шоғырланып, зарядталған радикалдардың электрлік аймағын 80 есеге дейін төмендетеді және өздері полярлы радикалдармен сутектік байланыстар түзе алады. Радикалдардың өрекеттесу энергиясының көптеген бөлігі осы байланыстарды үзуге жұмсалады.

Әйтсе де, көптеген радикалдар аралық байланыстардың қалыптасуы ақуыз молекуласының табиғи (нативті) үшінші реттік құрылымының термодинамикалық ең тұрақты конфигурациясының пайда болуына алып келеді.

Өрекеттесуші радикалдар созылған полипептид тізбегінде бір бірінен өте алшақ орналасулары мүмкін, ал олардың жақындасуы осы тізбектің күрделі майысып ішулері нәтижесінде жүзеге асады.

Нәтижесінде кейбір радикалдар (гидрофобтық радикалдардың көпшілігі) глобула (шумақ) ішінде, ал екінші біреулері-гидрофильдік радикалдар, оның бетінде орналасады. Бірақ, бұл абсолютті болмайды: гидрофобтық радикалдардың біршама бөлігі глобула бетінде орналасып лигандтармен өрекеттесу үшін өте қажет.



6-сурет. Глобулалы ақуыздың үшінші реттік құрылымын тұрақтандырушы байланыстар (Мушкамбаров, Кузнецовтан, 2003)

Үшінші реттік құрылымы қалыптасқаннан кейін ақуыз молекуласы өзіне тән қызметтік белсенділікке ие болады. Осы құрылымда ақуыз молекуласында белгілі бір лигандалармен әрекеттесуге қабілетті, бірнеше радикалдар тобынан тұратын, белсенді орталықтар пайда болады.

Бұл радикалдар полипептид тізбегінде (I-реттік құрылымда) бір-бірінен қашық орналасады, ал олардың жақындасуы фолдинг үдерісінде жүзеге асады.

Кейбір ақуыздардың IV реттік құрылымы да белгілі, мысалы гемоглобин. Оның молекуласы 4 субъединицалардан (екі, 2 тізбектерден) құрылған.

1.2. Ақуыз молекуласының фолдингі

1.2.1. Ақуыз молекуласының табиғи құрылымын (фолдингін) айқындайтын факторлар

Ақуыздың бірінші реттік құрылымының (полипептид тізбегі) оның әртүрлі фрагменттерінің екінші реттік құрылымын толықтай анықтайтынын жоғарыда айтқанбыз. Тап осы тұжырымды ақуыздың күрделі құрылымдары-үшінші, төртінші реттік құрылымдарына да жатқызуға өбден болады.

Мұны К.Анфинсен 1973 ж. рибонуклеазаға тәжірибелер жасап дәлелдеген.

Рибонуклеаза молекуласы 124 аминқышқылы болатын бір пептидтік тізбектен тұрады. Аминқышқылдарының арасында, тізбектің әртүрлі жерлерінде орналасқан (26, 40, 58, 65, 72, 84, 95, 110), 8 цистеин қалдығы кездеседі. Олар 4 жұп дисульфидтік байланыс пайда етеді. Теория күйінде 8 цистеин аминқышқылдары 105 түрлі өзара жұптасқан байланыстар тугыза алады, бірақ табиғи (нативтік) РНК-азада олардың тек біреуі ғана іске асады: 26-84; 40-95;



7-сурет К.Анфинсен тәжірибесі (Мушкамбаров, Кузнецовтан, 2003)

58-110; 65-72. Әрекеттесуші цистеин радикалдары тізбек бойында бір-бірінен әжептеуір қашық орналасқан (7-сурет).

РНҚ-азаның III реттік құрылымында дисульфидтік байланыстардан бөлек басқа да, дәлірек айтқанда, сутектік байланыстар да болады.

К.Анфинсен тәжірибенің алғашқы сатысында РНҚ-азалы ортаға екі түрлі агенттерді енгізген:

-сутектік және басқа да әлсіз байланыстарды үзетін зәр қышқылын (мочевина);

-және дисульфидтік байланыстарды үзу үшін- β -меркаптоэтанолды.

Нәтижеде РНҚ-азаның табиғи (нативті) құрылымы бұзылып, пептид тізбегі бос, кездейсоқ шумақты туғызып, оның ферменттік белсенділігі жойылған. Осылайша ақуыз трансляциядан кейінгі бастапқы күйіне келтірілген.

Тәжірибенің екінші сатысында жоғарыда аталған екі агенттің (зәр қышқылы, β -меркаптоэтанол) екеуін де ортадан алып тастаған. Шамалы уақыттан кейін РНҚ-азада қайтадан ферментативтік белсенділік пайда болған, демек оның табиғи (нативті) құрылымы қалпына келген.

Тәжірибе нәтижесінде К.Анфинсен екі маңызды қорытынды жасаған:

1) Ақуыздың III реттік құрылымы туралы барлық ақпарат оның бірінші реттік құрылымында, яғни пептидтік тізбектің аминқышқылдары бірізділігінде қамтылған.

2) Ақуыз қандай III реттік конформацияға (құрылымға) айналуын біліп қана қоймай, ол оны өз бетінше, ешбір сыртқы не басқа да факторларсыз жүзеге асырады.

Ұзақ уақыт бойына барлық ақуыздар фолдинг осылайша жүзеге асады деп ойланған. Бірақ, соңғы жылдары К.Анфинсен тұжырымдары тек кіші молекулалы ақуыздарға ғана тән екендігі, ал ірі молекулалы ақуыздар фолдинг үшін ерекше, арнайы ақуыздар-шаперондардың және фолдинг ферменттерінің қажет екендігі белгілі болды.

1.2.2. Фолдинг факторлары

Ақуыз молекуласының III реттік, табиғи (нативті) құрылымының түзілуіне оның белгілі бір лигандпен байланысуы айтарлықтай әсер етеді.

Ақуыз-лиганд әрекеттесулердің бірнеше түрлері белгілі:

1) Лиганд ақуызбен байланысып оның құрылымын тұрақтандырады, бірақ конформациясының өзгеруіне айтарлықтай әсер етпейді. Мысалы, лизоцимнің Ca^{2+} ионымен байланысуы;

2) Лиганд ақуыздың III реттік құрылымын айтарлықтай өзгертеді және тек осы күйінде ол белсенді болады. Мысалы, кальмодулин Ca^{2+} ионын байланыстырғаннан кейін белсенділік қасиетке ие болады.

3) Лиганд болмаған жағдайда ақуыз еріген шумақ (глобула), яғни ешқандай үшінші құрылымы қалыптаспаған күйінде болады, мысалы лактальбуминнің Ca^{2+} ионымен байланысуы.

Ca^{2+} ионы болмаған жағдайда лактальбуминнің II реттік құрылымы бұзылады.

4) Лигандсыз ақуыздың II реттік құрылымы толық қалыптаспаған, ал III-реттік құрылымы мүлдем болмайды. Пептидтік тізбек ішінара созылған күйде болады.

5) Лигандсыз ақуыз молекуласы түгелдей созылған, яғни кездейсоқ шумақ күйде болады.

6) Лигандпен байланысу ақуыз домендерінің не субъединицаларының өте үлкен және күрделі қайтақұрылуларына алып келеді. Мысалы, гемоглобиннің оттегімен әрекеттесуі.

Ақуыз фолдингінде, бір сәтте, жүзеге аспай, бірнеше сатыларға созылатынын 1972 ж. О.Т.Птицин айтқан болатын. Ол сатылар төмендегідей:

1) Глобулалы ақуыздың бастапқы формасы-трансляцияның тікелей өнімі - кездейсоқ шумақ болып саналады. Ол майысып, ирелеңдеп созылған тізбек күйінде болады.

2) Әрі қарай α -ширатпа, β -құрылым және құрылымсыз учаскелерден тұратын ақуыздың II реттік құрылымы қалыптасады. Бұл үдерістің аяғында шумақтың сығылып қысылуы нәтижесінде еріген глобула түзіледі. Бұл құрылымның табиғи, нативті құрылымнан ерекшелігі аминқышқылдар радикалдары өздерінің түпкілікті серіктерін «таба» алмай, кез-келгенімен байланысады. Бұл кезде аминқышқылдар арасындағы байланыстар және ақуыз конформациясы тұрақсыз болады.

3) Бірақ, ақуыз ерте ме, кеш пе термодинамикалық ең тиімді құрылымын тауып, көптеген радикалдараралық байланыстар түзеді, яғни табиғи, нативті, формасына фолдингталады.

Ірі молекулалы ақуыздардың қалыпты фолдингті не рефолдингті үшін лигандтармен қатар кейбір фолдингтің қосымша ақуыздарының қажеттілігі анықталады. Оларды 2 топқа бөлуге болады:

а) фолдинг ферменттері (фолдазалар);

б) молекулалық шаперондар.

Тотт. Керимашов

Басқ. Мурсашов

1.2.3. Фолдинг ферменттері (фолдазалар)

1.2.3.1. Протеиндисульфидизомераза (ПДИ)

Бұл фермент ақуыз молекуласындағы дисульфидтік байланыстардың түзілуін не үзілуін катализдейді.

Жасушада ПДИ болмаған жағдайда не болар еді?

— К.Анфинсен тәжірибесінде РНК-азада 8 цистеин қалдығы бар дедік, бұл жұптасқан 4 дисульфидтік байланыстардың 105 нұсқасының қалыптасуына мүмкіндік береді, олардың тек біреуі ғана «дұрыс» байланыстар.

ПДИ болмаған жағдайда, кез-келген цистеиндар арасында кездейсоқ 4 дисульфидтік байланыстың түзілуі пептидтік тізбекті, табиғи және энергетикалық тиімді формаға сай келмесе де, белгілі бір конформацияда біржолата тұрақтандыраған болар еді.

К.Анфинсен өз тәжірибелерінде «бұрыс» дисульфидтік байланыстар арқылы ақуыздың «бұрыс» конформациясының тұрақтану мүмкіндігін көрсетті. Ол ортаға екі агентті-зәр қышқылын (өлсіз байланыстарды үзетін) және β -меркаптоэтанолды (дисульфидтік байланыстарды үзетін) енгізіп РНК-азаның денатурациялануын, ал бір мезгілде екі агентті алып тастау арқылы ренатурациялануын, яғни рефолдингтенуін бақылаған.

Алғаш тек β -меркаптоэтанолды алып тастап, дисульфидтік байланыстардың баяу түзілуі нәтижесінде осы байланыстардың 105 нұсқалары кездесетін ақуыз молекулаларының пайда болғанын байқаған. Осыдан кейін ортадан зәр қышқылын шығару ақуыз молекуласының конформациясын айтарлықтай өзгертіпеген, себебі ол дисульфидтік байланыстар арқылы тұрақтанған. Бұл өнімнің РНК-азалық белсенділігі 1/105ке, яғни 1%-ға тең болған.

Егер осы ортаға қайтадан β -меркаптоэтанолдың шамалы мөлшерін енгізсе фермент белсенділігі 100%-ға жеткен, яғни ол ақуыз молекуласының «бұрыс» дисульфидтік байланыстарының үзілуіне ықпал етіп, «дұрыс» байланыстардың түзілуіне кедергі келтірмеген. Бұл кезде β -меркаптоэтанол ПДИ қызметін атқарған.

Сонымен, ПДИ қатынасуымен қалыптасып келе жатқан ақуыз молекуласында дисульфидтік байланыстардың құбылып өзгеруі (түзілуі не үзілуі) нәтижесінде, байланыстардың кездейсоқ сапырылысуы арқасында, ақуыздың ең тиімді энергетикалық және табиғи, нативті құрылымы қалыптасады.

Жасушада ПДИ эндоплазмалық тор арнашықтарында кездеседі және ол мембранамен байланысқан рибосомаларда синтезделген «экспорттық», мембраналық және лизосомалық ақуыздардың қалыптасуына қатынасады.

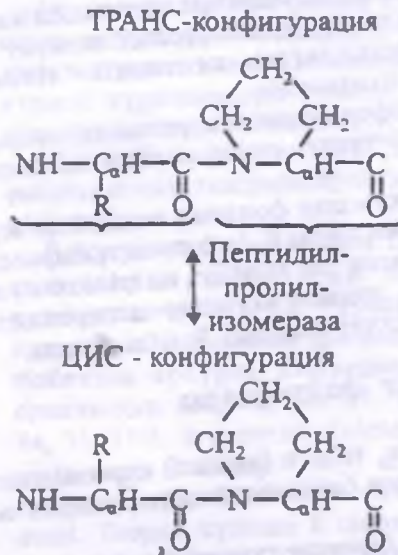
1.2.3.2. Пептидилпролилизомераза (ППИ)

Ақуыздарда кездесетін 20 аминқышқылдарының біреуі, шын мәнінде аминқышқылдарына жатпайды. Ол пролин және оның гидроксилдену өнімі-гидроксипролин. Оның радикалы тек С -көміртегі атоммен байланысып қоймай, азотпен де байланысқан. Сондықтан оны аминқышқылы емес, имин қышқылы деп атайды.

Пептид тізбегінің пролин аминқышқылы кездесетін жердерінде не α-ширатпа, не β-құрылым түзілмейді, ал тізбек әрлі-берлі майысып, иіліп ілмек пайда етеді.

Егер пролин радикалы мен көрші аминқышқылы радикалдары пептидтік байланыстың бетінің әртүрлі жағында орналасса, онда транс-конфигурация, ал бір жағында орналасса цис-конфигурация деп атайды.

Пептидтік тізбектің күрт майысып, иілулері болмаса транс-конфигурация тиімділеу болады, себебі көрші радикалдар бір-біріне кедергі келтірмейді.



8-сурет.
Пептидилпролилизомераза реакциясы (Мушамбаров, Кузнецовтан, 2003)

Ал егер, пептид тізбегі күрт майысып, 180° дейін иілетін болса, цис-конфигурация тиімдірек болады, себебі екі радикалдың екеуі де имектің сыртында орналасады.

ППИ ферменті пептидтік байланыс аймағында пролин радикалының транс-конфигурациядан цис-конфигурацияға өтуін катализдейді. Бұл кезде пептидтік байланыс уақытша үзіліп, радикал 180°-айналып, пептидтік байланыс қайтадан жалғануы мүмкін (8-сурет).

1.2.4. Шаперондар Шаперондар қызметтері

Шаперондар немесе температуралық шок ақуыздары (Hsp-heat shock proteins) барлық эукариоттар жасушаларында кездеседі. Ғалымдар оларды жеміс шыбынының дене температурасы шамалы ғана градусқа

көтерілгенде кездейсоқ анықтап тапқан. Олар жасушада барлық уақытта синтезделінеді, бірақ стресс жағдайларында дене температурасы көтерілген кезде, оның синтезделу қарқыны өсе түседі.

Шаперондар көптеген маңызды қызметтер атқарады:

1) Жаңадан синтезделген ақуыздардың фолдингін қамтамасыз ету:
- фолдинг үдерісінде «бұрыс» сыртқы әрекеттесулерді болдырмай, жаңадан синтезделген ақуыздарды агрегациялаудан сақтандыру;

- «бұрыс» ішкі әрекеттесулерден сақтандыру;

- «бұрыс» әлсіз байланыстарды құбылмалы (өзгермелі) ету;

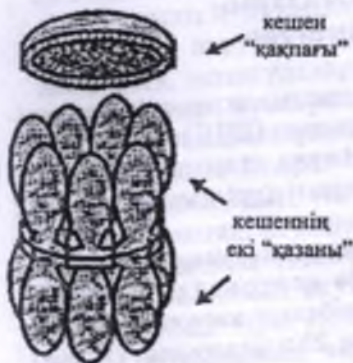
2) Ақуыз рефолдингін бақылау, яғни бұрын синтезделінген және осыған дейін қалыпты қызмет атқарған ақуыздардың табиғи, нативті құрылымы бұзылған (сәулелену, оксиданттар және жоғары температура әсерлерінен) немесе толық, не ішінара денатурацияланған жағдайында, олардың қайтадан фолдингтануын қамтамасыз ету.

3) Ақуыздардың жасушаішілік тасымалдануына қатынасу. Мысалы, митохондрияларға тасымалданатын ақуыздармен цитоплазма шаперондары байланысып, олардың күні бұрын, митохондрия матриксіне өткенге дейін, фолдингтануын болдырмайды.

4) Кейбір ақуыздардың белгілі бір конформациясында (аяқталмаған фолдинг күйінде) болуын қамтамасыз ету. Мысалы, цитоплазмадағы гликокортикоидты гормондардың ақуыз рецепторлары.

Шаперондардың кейбір түрлеріне сипаттама:

1.2.4.1. Gro EL/Gro ES жүйесі



9-сурет. Gro EL/Gro ES кешеннің құрылымы (Мушкхамбаров, Кузнецовтан, 2003)

Шаперон Gro EL Hsp-60 ақуызы тобына жатады, оның массасы 60 кДа, ал Gro ES массасы 10 кДа тең.

Бұл жүйе бактерия жасушаларында және эукариоттар митохондриялары мен хлоропластарында кездеседі (9-сурет).

Бұл жүйе ақуыздары бір-бірімен түптерімен кіріккен екі «қазан» пайда етеді, олардың біреуі «қакпақпен» жабылған.

Әрбір «қазанның» қабырғалары және түбі шеңберленіп орналасқан Gro EL ақуызының 7 молекуласынан (субъединицадан) құрылған.

Әрбір субъекдиницада 3 домен болады (10 сурет):

- апикальдық («қазан» тесігінде орналасқан);
 - аралық («қазанның» қабырғасын қалыптастыруға қатынасады);

- экваторлық («қазанның» түбін және «қазандар» арасындағы байланысты қалыптастырады).

«Қазан» тесігі оның басқа бөлімдеріне қарағанда тарлау болып келеді, ал орталық бөлігінің диаметрі 9 нм тен.

E.coli жасушасында 700 ге жуық осындай кешен болады. Осы кешеннің бір «қазанының» «қақпағы» - Gro ES ақуызының 7 субъединицасынан құрылған.

«Қақпақтың» ақуызбен байланысуы Gro EL конформациясын өзгертеді. Ашық «қазанның» ішкі бетінде гидрофобтық радикалдар көптеп кездеседі, ал жабық «қазанның» ішкі бетінде гидрофильдік радикалдар басым болады.

Ақуыз конформациясының мұндай өзгерулері АТФ гидролизі нәтижесінде бөлінетін энергия көмегімен жүзеге асады.



10-сурет. Gro EL ақуызы субъединицасының құрылысы (Мушкхамбаров, Кузнецовтан, 2003)

Бұл жүйенің қызмет етуі төмендегідей болуы мүмкін (сурет 11).

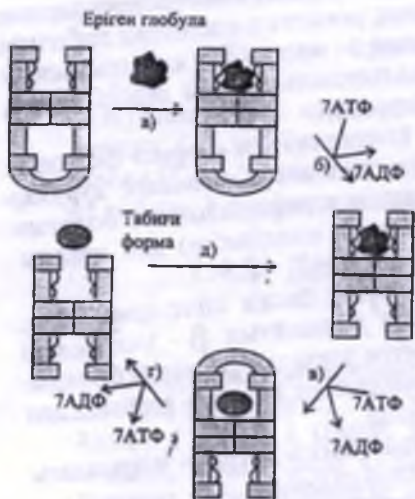
Бастапқы кезде «қазандар» қуысы бос, біреуінің тесігі «қақпақпен» жабылған күйде болады.

Әрі қарай:

а) Ашық «қазанға» фолдингі толық аяқталмаған, яғни еріген шумақ (глобула) күйінде, субстрат-ақуыз енеді.

Ақуыздың «қазанмен» байланысуына шумақ (глобула) бетінде және ашық «қазан» қабырғасында көптеп кездесетін гидрофобтық радикалдар көмектеседі.

б) Ақуыздың «қазанмен» әрекеттесуі екінші «қазанның»



11-сурет. Gro EL/Gro ES жүйесінің әрекеттесу тетігі (механизмі) (Мушкхамбаров, Кузнецовтан, 2003)

«қазанның» диссоциациялануын инициациялайды, яғни 7 АТФ молекуласы гидролизденеді және екінші «қазан да» гидрофобты болып өзгереді.

в) Диссоциацияланған «қақпақша» екі «қазанның» біреуімен байланысады (50% жағдайда бұл ақуызы бар «қазан» болуы мүмкін).

Бұл кезде біріншіден: ақуыз түйіх кеністікте болып басқа ақуыздармен агрегациялану қабілетінен айырылады. екіншіден «қазанның» ішкі беті гидрофильді болып өзгеріп, ақуыз онымен байланысын үзеді. Мұның үлкен мәні бар, себебі оралушы ақуызды окшаулап, «бұрыс» әрекеттесулерді жойып, оның оптималды құрылымының қалыптасуына мүмкіндік береді.

г) 15-20 секундтан кейін АТФ-тың кезекті гидролизі жүзеге асып «қақпақша» диссоциацияланады және «қазан» тағы гидрофобты болып өзгереді.

Егер осы уақыт ішінде ақуыз өзінің нативті конформациясын қалыптастырып үлгерсе, ол қабырғаға жабыспай одан диффузияланады.

д) Егер фолдинг толық аяқталмаса, ақуыз шумағы (глобула) «қазан» қабырғасымен қайтадан байланысады және цикл қайталанады.

1.3. Приондар

Жоғарыда келтірілген мәліметтер фолдазалардың және шаперондардың қатынасуымен жүретін фолдинг-барлық уақытта полипептид тізбегінің энергетикалық және қызметтік тұрғыдан ең оптималды құрылымының түзілуіне алып келеді деген ойды қалыптастыратыны сөзсіз. Бірақ, бұл барлық уақытта осылай бола бермейді.

Белгілі бір ақуыздың заңды түрде қайталанатын «бұрыс» фолдинг нәтижесінде дамиды өте зілді, бір топ неврологиялық аурулар белгілі. Осы ақуызды, егер ол қалыпты конформацияда болатын болса, приондық ақуыз Pr P^c (prion protein constitutive) деп атайды. Ол мида табылған, оның қызметі белгісіз.

Көйбір ауру адамдарда осы полипептид басқа конформацияда, яғни құрамында табиғи құрылымында болмайтын β -учаскелері көптеп кездесетін және агрегациялануға ынталы формада болады. Мұндай, өзгерген ақуызды прион (proteinaceous infection particle) деп атайды және ол Pr P^{sc} деп бейнеленеді.

Ақуыздың осындай «бұрыс»-формасы басқа-«дұрыс» формадағы ақуыздарды бұзып, «бұрыс» формаға айналдырады.

Сонымен, приондар, өздерінің бастапқы молекулалары үшін антишаперондар қызметін атқарады және бұл үдеріс автокатализ

күйіше жүреді, яғни «бұзылған» ақуыз келесі қалыпты ақуыздарды бұза береді, ақырында барлық ақуыз «бұзылған» күйге көшеді.

Бұл үдеріс баяу жүреді, ауру бірнеше жыл ішінде дамиды, бірақ міндетті түрде жануарлардың не адам ағзасының дүние салуына алып келеді.

Ағзада приондардың алғашқы порциялары қалай пайда болады?

1) өздігінен-фолдинг қателігі нәтижесінде;

2) прион ақуызы геннің (PrP) мутациясы салдарынан. Бұл кезде ауру тұқым қуалайды;

3) приондар кездесетін жануарлардың (сиырдың) етін жегенде.

Приондар-протеазалар әсерлеріне өте төзімді болады, сондықтан олар асқорыту жолында бұзылмай нерв ұлпасына өтеді де, өздерінің «жағымсыз» қызметтеріне кіріседі.

Приондар-нуклеин қышқылы болмайтын бірегей инфекциялық агент болып саналады.

Приондар-сиырлардың ерінді энцефалопатия немесе сиыр құтыру ауыруын тудызады.

Егер адамдар осы сиырдың етін жесе, онда оларда Крейнцфельд-Якоб ауруы деп аталатын сырқат дамиды.

Жаңа Гвинеяның жергілікті тұрғындарының - куру ауруы да приондық ауруларға жатады

1.4. Нуклеин қышқылдары

1.4.1. Жалпы мәліметтер

Нуклеин қышқылдары жасушаның ең маңызды макромолекулаларының бірі болып саналады. Нуклеин қышқылының (ДНК) молекуласын XIX ғасырдың аяғында-1868 жылы Швейцария ғалымы Ф. Мишер ашқан. Ал олардың қызметтері, молекуласының құрылысы, кейінірек белгілі болды (XX-ғ 50 жылдары).

Қазіргі кездері нуклеин қышқылдарының тұқым қуалаушылықтың материалдық негізі екендігіне ешкім шүбә келтірмейді, бірақ бұл тек 1950 жылы Х. Френкель-Конрат тәжірибелері нәтижесінде ғана үзілді-кесілді дәлелденген. Ал, XX ғасырдың 20 жылдарында (1928ж). тұқым қуалаушылықтың материалдық негізі ретінде ақуыз молекуласы саналып келген (Н.Кольцов).

XX ғасырдың 20 жылдары Т.Морган т.б ғалымдардың еңбектері арқасында тұқым қуалаушылықтың материалдық негізі хромосомалар екені белгілі болды (тұқым қуалаушылықтың хромосомалық теориясы). Сонымен бірге хромосомалар ақуыз және нуклеин қыш

(ДНК) тұратындығы да анықталды. Ал, осы екі макромолекулалардың ақуыз және нуклеин қышқылының (ДНК) қайсысы тұқым қуалаушылыққа жауапты деген мәселе ғалымдар арасында біршама пікірталас туғызды. 1928 ж. Н.К. Кольцов ген қызметін ақуыз молекуласы атқаруы мүмкін деген болжам жасады және 1940 жылға дейін ғалымдардың көпшілігі осы пікірді қуаттап келген.

1928 ж. Ф. Гриффитс бактериялардың трансформациялау қабілетіне тәжірибе жасап, тұқым қуалаушылыққа ақуыз емес ДНК молекуласы жауапты болуы мүмкін деген болжам жасады.

Трансформация — дегеніміз бактерияның бір штаммының екінші бір штаммының ДНК молекуласының бір бөлігін өзіне қосып алып, оның қасиетіне ие болуы.

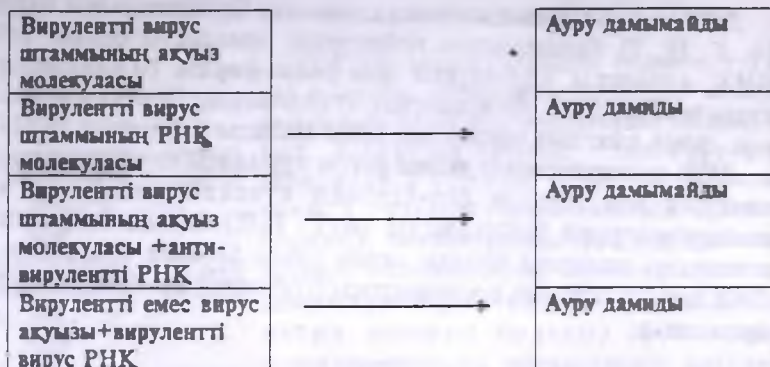
Ф. Гриффитс тышқандарға вирулентті (патогенді) және вирулентті емес (патогенді емес) пневмококк штамдарын енгізіп, пневмококк штамдарының вируленттік қасиеті ДНК молекуласының фрагменттері арқылы беріледі деп болжамдаған.

1944 ж. О.Эйвери, К.Мак Леод және М. Мак Карти осы тәжірибені жаңа әдістемелік деңгейде қайталап Ф. Гриффитс болжамын растады.

1952 ж. Н.Циндер және Д. Ледерберг трансдукция құбылысын ашып (трансдукция бактериофагтардың бактерияның бір штаммының ДНК фрагментін екінші штаммына көшіре алу қасиеті) ДНК молекуласының тұқым қуалаушылықтағы рөлі туралы тағы бір дәлелдемеге қол жеткізді.

1950 жылы Х. Френкель-Конрат темекі өсімдігіне темекі мозайкасы вирусының вируленті және вирулентті емес штамдарының ақуыз және РНҚ молекулаларын жеке-жеке және бірге енгізіп, тәжірибе жасап, тұқым қуалаушылық ақпарат ақуыз молекуласында емес, нуклеин қышқылдарында болатындығын үзілді-кесілді дәлелдеді.

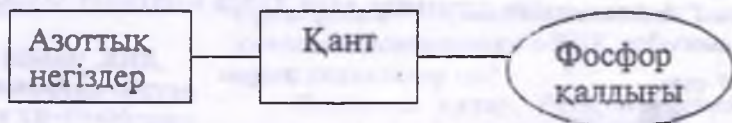
Х.Френкель-Конрат тәжірибесінің мәні мынада: егер вирулентті вирус штаммының тек ақуыз молекуласын өсімдікке енгізгенде ауру дамымаған, ал вирулентті вирус штаммының РНҚ молекуласын темекі өсімдігіне енгізгенде ауру дамыған. Сол сияқты, вирулентті вирус штаммының ақуыз молекуласын және вирулентті емес РНҚ молекуласын бірге енгізгенде ауру дамымайды, ал вирулентті емес вирус штаммының ақуыз молекуласын және вирулентті вирус штаммының РНҚ-сын бірге енгізгенде ауру дамыған (12-сурет).



12-сурет. Х.Френкель-Копрат тәжірибесінің жобасы

Нуклеин қышқылдарының екі түрі белгілі: ДНҚ, РНҚ.

Нуклеин қышқылдары – полимерлер, олардың мономерлері болып нуклеотидтер саналады. Нуклеотидтер өз кезегінде 3 бөліктен құралған (13-сурет).



13-сурет Нуклеотидтердің құрамдық бөліктері

Нуклеотидтер молекуласында азоттық негіздердің пуриндік – Аденин (А) не Гуанин (Г); немесе примидиндік – цитозин (Ц), Тимин (Т) не Урацил (У) деген түрлері, қант ретінде – дезоксирибоза не рибоза, 1 фосфор қышқылының қалдығы (монофосфат) кездеседі.

1.4.2. Дезоксирибонуклеин қышқылының (ДНҚ) құрылысы

ДНҚ (дезоксирибонуклеин қышқылы) нуклеотидтері – дезоксирибозадан, азоттық негіздерден, 1 фосфаттан (монофосфат) құрылған, оларды-д АМФ, д ГМФ, д ЦМФ, д ТМФ деп атайды.

ДНҚ молекуласы қосширатпалы болып келеді (Ф. Крик, Д.ж. Уотсон). Оның алғашқы, екінші реттік, үшінші реттік құрылыстары белгілі.

ДНҚ молекуласының алғашқы құрылысы бір жіпшеде нуклеотидтердің (А, Г, Ц, Т) бірізділікпен тізбектеліп орналасуы болып табылады. ДНҚ алғашқы құрылысы фосфодиэфирлік байланыс арқылы тұрақтанады, яғни бір жіпшедегі нуклеотидтер бір-бірімен фосфаттық топ және қанттың гидроксил тобы арқылы байланысқан (14-сурет).

ДНҚ молекуласының екінші реттік құрылысы оның екі жіпшесіндегі азоттық негіздердің бір-бірімен сутектік байланыс арқылы комплиментарлы байланысуы (А-Т; Г-Ц) болып табылады. ДНҚ жіпшелері полярлы болады, яғни оның 5' және 3' ұштары белгілі. ДНҚ молекуласының қоспіратпасы (тізбектері) бір-біріне антипараллель орналасқан:



Қос ширатпаның бір оралымында 10 жұп нуклеотидтер кездеседі, ал оралымның ұзындығы 3,4 нм тең.

Сонымен қатар, А-Т арасында 2 сутектік байланыс болса, Г-Ц арасында 3 сутектік байланыс болады, сондықтан-да Г-Ц байланысы, А-Т байланысына қарағанда әлде қайда мықтылау болып келеді.



ДНҚ молекуласының 3 реттік құрылысы ретінде оның ақуыздармен (гистондық ақуыздармен) байланысын айтуға болады.

Хромосома ақуыздарының 60-80 пайызын-негіздік және гидрофобтық аминқышқылдар (аргинин, лизин, валин, т.б.) көптеп кездесетін гистондық ақуыздар құрайды. Гистондық ақуыздар ДНҚ-мен негіздік радикалдар көмегімен, ал өзара гидрофобтық радикалдар арқылы әрекеттеседі.

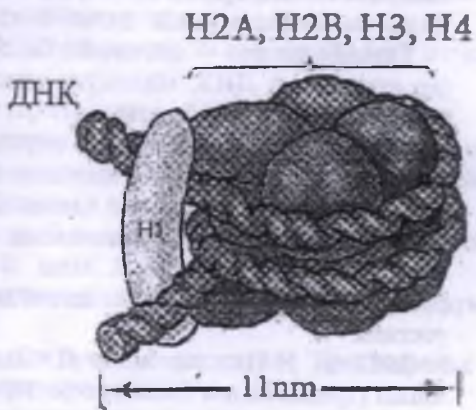
14-сурет. ДНҚ молекуласының құрылысы (Мушқамбаров, Кузнецовтан, 2003)

Хромосомаларда ДНҚ молекуласы гистондық

ақуыздармен байланысып нуклеогистон құрайды, ол хроматин жіпшесі ретінде белгілі. Хроматин жіпшесінің тірегін нуклеосома денешіктері құрайды. Ол 4 түрлі гистондық ақуыздардың-гистон H_{2A} , гистон H_{2B} , гистон 3, гистон 4-(H_{2A} , H_{2B} , H_3 , H_4) қос молекуласынан құрылған (15-сурет).

Осындай әр бір денешікті ДНК молекуласы екі рет ширатылып оралады және оның ұзындығы 140 н.ж. тең. Нуклеосома денешіктері бір-бірімен тығыз жабысып орналаспай біршама алшақтау орналасқан

Нуклеосома денешіктерінің араларындағы ДНК учаскелерін линкерлік (жалғаушы) учаске деп атайды, ал әрбір линкерлік учаскемен гистондық ақуыздың 5-ші түрі – H_1 байланысқан. Хроматин жіпшесінде ДНК өте көп, 600.000-ға жуық, нуклеосома денешіктерін түзеді. Ұзындығы 190 см жететін ДНК молекуласының өлшемі жағынан микроскопиялық, бірнеше микрометрге -180 мкм. тең, 46 хромосомаларда тығыздалып, ширатылып орналасуына нуклеосома денешіктері мүмкіндік береді.



15-сурет. Нуклеосома жіпшесінің бір ұзындығы



16-сурет. Нуклеосома жіпшесінің хроматинге жинақталуы

Жасуша ядросының барлық хромосомаларында орналасқан ДНК ұзындығы 190 см. тең, ал нуклеосома жіпшесінің ұзындығы ДНК ұзындығынан 6,2 есе кем.

Нуклеосома жіпшелері әрі қарай ширатылып хроматин жіпшелеріне айналады. Хроматин жіпшелерінің ұзындығы нуклеосома жіпшелерінің

ұзындығынан 18 есе кем, ал ДНҚ молекуласының ұзындығынан $6,2 \times 18 = 100$ есеге кем.

Хроматин жіпшелері митоз кезінде өрі қарай ширатылып, қатпарланып, тығыздалып митоздық хромосомаларды туғызады. Митоздық хромосомаларда хроматин жіпшелері хромосоманың ұзына бойына көптеген рет қатпарлар пайда етеді (кейбір деректер бойынша 100 ретке дейін), осының нәтижесінде барлық хромосомалардың ұзындығы (180 мкм) ДНҚ молекуласының ұзындығынан 100.000 есеге кем болады.

Сонымен қатар нуклеосомалар құрылымдық (хроматин тірегі), реттеуші қызметтерді де атқарады.

ДНҚ молекуласының бойында тұқым қуалаушылық ақпарат жазылған, ол негізінен (95%) ядрода, ал 5% цитоплазмада-митохондрияларда, хлоропласттарда шоғырланған.

1.4.3. Рибонуклеин қышқылының (РНҚ) құрылысы

РНҚ-да ДНҚ сияқты полимер-сызықты полинуклеотид, ал мономерлері болып рибонуклеотидтер саналады. РНҚ нуклеотидтерінде рибоза, 4 азоттық негіздер - А, Г, Ц, У, бір фосфор қышқылының қалдығы кездеседі, оларды рАМФ, рГМФ, рЦМФ, рУМФ деп бейнелейді.

Нуклеотидтер 5', 3' - фосфодиэфирлік байланыс арқылы байланысқан (17-сурет).

РНҚ-ның, полинуклеотид тізбегі полярлы болып келеді, яғни оның 5' және 3' ұштары болады.

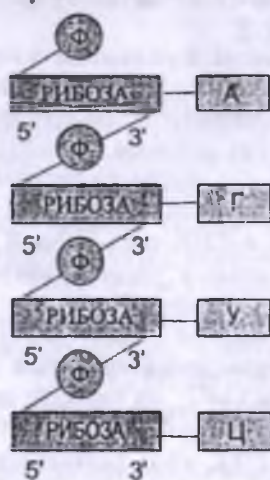
Сол сияқты, РНҚ молекуласының ДНҚ молекуласынан айырмашылықтары да белгілі.

1) ең негізгі айырмашылығы РНҚ молекуласы қосширатпалы емес бір ширатпалы. Оның 3 себебі бар.

а) біріншіден, РНҚ молекуласындағы пентоза (қант) дезоксирибоза емес, қосымша гидроксид тобы бар, рибоза болып табылады. Ал, қосымша гидроксид тобы қосширатпалы құрылымның түзілуін тежейді.

б) екіншіден, РНҚ молекуласында негізгі не мажорлық азоттық негіздерден тиминнің орнына урацил кездеседі (А, Г, Ц, У). Урацил тиминнен 5 метил тобының болмауымен ерекшеленеді. Осыған байланысты А-У арасында гидрофобтық өркеттесу күші А-Т-ға қарағанда әжептәуір әлсіз болады. Ал, бұл тұрақты қосширатпалық құрылымның түзілу мүмкіндігін төмендетеді.

5'-үшы



3'-үшы

17-сурет. РНК молекуласының құрылысы (Мушкамбаров, Кузнецовтан, 2003)

п) РНК молекуласында (өсіресе т РНК-да) өзгерген, модификацияланған минорлық негіздердің және нуклеозидтердің мөлшері өте көп. Олардың ішінде – дигидроуридин (урацилде 1 сутектік байланыс болмайды, яғни 3 сутектік байланыстың орнына 2 болады); псевдоуридин (урацил рибозамен ерекше байланысқан); диметиладенин және диметилгуанин (азоттық негіздерде екі қосымша метил топтары болады). Бұл негіздер комплиментарлы әрекеттесуге қабілетсіз. Осының бәрі қосширатпалы құрылымның пайда болуына кедергі келтіреді.

Сонымен, көпшілікке мәлім РНК молекуласының бір ширатпалы болуының орасан зор биологиялық маңызы бар, себебі РНК өзінің негізгі қызметтерін тек бір ширатпалы күйінде ғана орындай алады, бұл өсіресе а-РНК молекуласына тән: мысалы, қалайша қосширатпалы а-РНК рибосомаларда трансляцияланар еді?

Сонымен қатар, РНК негізінен бір ширатпалы (тізбекті) болуымен бірге, кейде қосширатпалы «ілемкшелер» де пайда етелі (т-РНК).

Құрылысы, қызметтері жағынан түрліше болып келетін 3 түрлі РНК белгілі: а-РНК, т-РНК, р-РНК.

1.4.3.1. Ақпараттық РНК (А-РНК) құрылысының ерекшеліктері

А-РНК молекулаларында полипептид тізбегі туралы ақпарат болатындықтан, олардың жасушадағы жалпы саны өте көп болады. Осыған қарамастан:

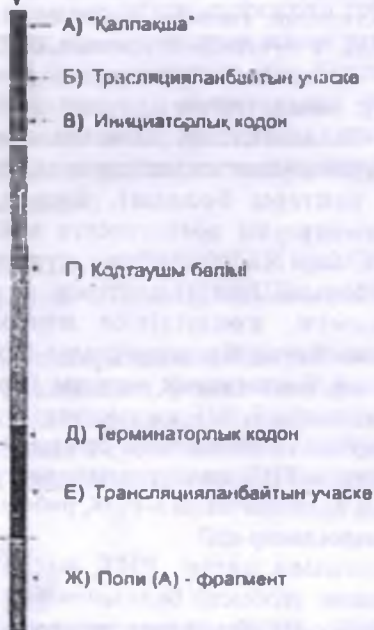
1) а-РНК-лардың бәрі жасушадағы РНК молекулаларының жиынтығының небәрі 5%-пайызын ғана құрайды.

2) а-РНК-лар қаншалықты көп болғанымен бөрінің құрылысы бір-біріне ұқсас, яғни а-РНК-ның сызықтық тізбегі өртүрлі қызмет атқаратын бірнеше учаскелерден тұрады (18-сурет).

а) оның 5' ұшында «қалпақша» не кәп деп аталатын учаске

орналасқан, ол 4-5 модификацияланған нуклеотидтермен құралған:
(7-метил-Г) –ф-ф-ф- (2-0'-метил -Х)-ф-(2-0'-метил-У)-ф- - -

5'-үшы



3'-үшы

18-сурет. Ақпараттық РНҚ-ның
(а-РНҚ) құрылысы
(Мушкамбаров, Кузнецовтан, 2003)

туралы ақпарат жазылған учаске, орналасқан.

Эукариоттардың пісіп жетілген а-РНҚ-лары моноистронды, ал прокариоттар (бактериялар) а-РНҚ-лары — полиистронды болып келеді.

д) а-РНҚ-ның-кодтаушы бөлімінен кейін кодон терминатор-3 мағынасыз кодонның —УАА, УАГ не УГА біреуі орналасқан.

е) кодон терминатордан кейін 3' - трансляцияланбайтын учаске орналасқан, оның ұзындығы 5'-трансляцияланбайтын учаскеден өлде қайда ұзын.

ж) барлық пісіп жетілген эукариоттар а-РНҚ-сының (гистондық а-РНҚ-лардан басқалары) 3' ұшында 150-200 нуклеотидтерден тұратын поли-(А) — фрагмент орналасқан.

Бірінші нуклеотид үнемі 7-метилгуаннлат, ол келесі нуклеотидпен пиррофосфаттық байланыс арқылы байланысқан. Келесі нуклеотидтер рибозаның 2' орны бойынша метилденген болып келеді. а-РНҚ-ның мұндай құрылымы оның 5' ұшын экзонуклеаза әсерлерінен қорғайды.

б) «қалпақшадан» (кэп) кейін 5' — трансляцияланбайтын учаске орналасқан — ол бірнеше ондаған нуклеотидтер бірізділігінен тұрады. Ол р-РНҚ кіші бөлшегіндегі бір бөлімге комплиментарлы болады және а-РНҚ-ның рибосомамен алғашқы байланысуын қамтамасыз етеді, бірақ өзі трансляцияланбайды.

в) инициаторлық кодон- ол барлық а-РНҚ-ларда бірдей —АУГ және метионин аминқышқылын анықтайды (код-инициатор).

г) инициаторлық кодоннан кейін а-РНҚ-ның негізгі бөлімі-мағыналы-кодтаушы (трансляцияланатын) учаске, яғни полипептид тізбегі

3' трансляцияланбайтын учаске және поли-(А) фрагмент а-РНК молекулаларының тіршілік ұзақтығын реттеу қызметін атқарады, себебі а-РНК молекуласының бұзылуы 3' ұшынан бір-бірлеп нуклеотидтердің үзіліп түсіп қалуы арқылы жүреді.

а-РНК нуклеотидтерінің жалпы саны бірнеше мыңға жуық, оның ішінде кодтаушы учаскесіне тек 60-70% нуклеотидтер ғана тиесілі болады. Жасушада а-РНК-лар барлық уақытта ақуыздармен байланысып, информосомалар деп аталатын кешен пайда етеді.

1.4.3.2. Тасымалдаушы РНК-лардың (Т-РНК) құрылысының ерекшеліктері

Т-РНК-лардың жалпы саны 40-50-ге жуық, яғни әр-бір аминқышқылына 1-ден 5-6 ға дейін Т-РНК -лар болады, оларды Т-РНК^{ala}; Т-РНК^{asn}; Т-РНК^{arg}; т.б деп бейнелейді, ал инициаторлық т-РНК — т-РНК^{met}.

Т-РНК молекуласы үлкен болмайлы, оқида жүз шақты нуклеотидтер кездеседі, олардың ішінде минорлық (модификацияланған) нуклеотидтер көптеп кездеседі-13-15 %, олар:

- гидроуридин (гУ) және псевдоуридин (пУ) ;
- инозин (И);
- метилюинозин (мИ), метилгуанозин (мГ) және диметилгуанозин (мГ);
- диметилуридин (м,У).

Бұдан басқа т-РНК молекуласы бірнеше «сақиналар»-«ілімекшелер» пайда етуі нәтижесінде оның конфигурациясы беде өсімдігінің үшқұлақты жапырағына ұқсас болады (19-сурет).

Бұл құрылымда 4-қостізбекті және 5 дара тізбекті учаскелер кездеседі.

Минорлық нуклеотидтер комплиментарлық байланысуға қабілетсіз болғандықтан, олар тек біртізбекті локустарда ғана кездеседі.

Т-РНК-лардың келесі ерекшелігі-3' ұшында 4 нуклеотидтен тұратын акцепторлық бұтақшаның болуы. Оның ең соңғы нуклеотиді-адениннен (А) тиесілі аминқышқылы ковалентті байланысады.

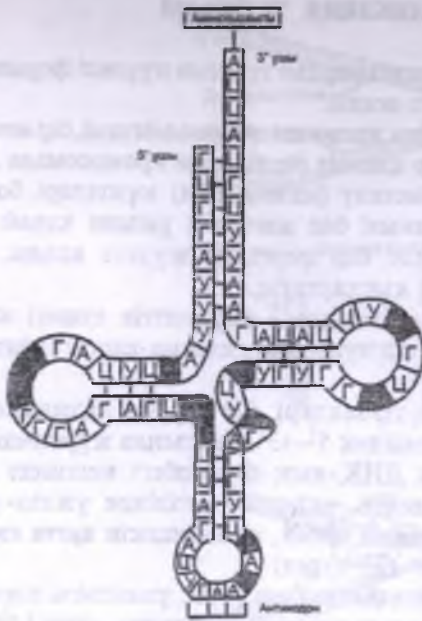
Т-РНК-лардың тағы бір маңызды ерекшелігі акцепторлық бұтақшаның қарама-қарсы жағында 7 нуклеотидтен тұратын антикодондық имектің болуы. Олардың үшеуі антикодон қызметін атқарады.

Т-РНК-лардың үшінші реттік құрылымы тұрақты болады. Олар ақуыз синтезделісетін кешенге аминқышқылдарды тасымалдап, жеткізіп отырады.

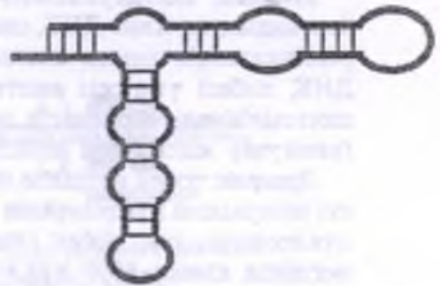
1.4.3.3. Рибосомалық РНҚ-лардың құрылысы.

Рибосомалық РНҚ-лар рибосома субъединицаларының (үлкен және кіші) құрамына кіреді. Олардың 4 түрі белгілі: 5S-р РНҚ, 5,8S-р РНҚ, 18S-р РНҚ, 28S-р РНҚ.

Рибосоманың үлкен субъединицасы (бөлшегі)-3 әртүрлі рРНҚ молекулаларынан-5S-р РНҚ, 5,8S-р РНҚ, 28S-р РНҚ және 45 ақуыз молекулаларынан тұрады.



19-сурет. Тасымалдаушы РНҚ (Т-РНҚ) молекуласының құрылысы (Гинтерден, 2003)



20-сурет. 5S-рРНҚ құрылымы (Мушкымбаров, Кузнецовтан, 2003)

Р-РНҚ молекуласының ерекшелігінің бірі-гуанин (Г) және цитозин (Ц) сияқты азоттық негіздерінің мөлшерінің басқаларына қарағанда өлде қайда көп болуы. Сонымен қатар минорлық нуклеотидтер де жиі кездеседі, мысалы рибоза бойынша метилденген нуклеозидтер.

Р-РНҚ-ның екінші реттік құрылымында қостізбекті учаскелер және ілмекшелер де көптеп кездеседі.

2. МАТРИЦАЛЫҚ (ҚАЛЫПТЫҚ) БИОСИНТЕЗ

2.1. ДНҚ репликациясы

2.1.1. Жалпы мәліметтер

ДНҚ молекуласының ең маңызды қасиеттерінің бірі – оның өздігінен екі еселенуі (репликациялануы) болып саналады. ДНҚ репликациялануы салдарынан тұқым қуалаушылық ақпарат ұрпақтан - ұрпаққа өзгеріссіз, тепе-тең мөлшерде беріліп, ұрпақтардың жалғасуы қамтамасыз етіледі. ДНҚ репликациясы жасуша циклының S – синтетикалық кезеңінде жүзеге асады.

ДНҚ молекуласының репликациялану қасиеті 1953ж. Дж. Уотсон және Ф. Криктың ДНҚ молекуласының құрылысының қос ширатпалы болатындығын анықтағаннан кейін белгілі болды.

Теория күйінде ДНҚ репликациясының 3 түрлі әлісі болжамдалған: 1) консервативті (тұрақты); 2) жартылай консервативті; 3) дисперсті.

Көптеген тәжірибелер нәтижесінде ДНҚ молекуласының репликациялануы жартылай консервативті жолмен жүретіндігі дәлелденді. Оны алғашқылардың бірі болып 1958ж. М. Мезельсон және Ф. Сталь *E. coli* жасушасында байқаған.

Қазіргі таңда ДНҚ молекуласының сырт пішінінің 3 түрі белгілі: *тұрақты сақиналы* (бактериофакторда); *құбылмалы сақиналы* (бактериофакторда); *сызықты* (прокариоттар және эукариоттарда). Осыған сәйкес ДНҚ молекуласының жартылай консервативті репликациялануының 3 түрі белгілі: 1) тета репликация; 2) сигма репликация; 3) У-тәрізді репликация.

Кейбір прокариоттардың және барлық эукариоттардың ДНҚ молекуласы сызықша тәрізді болып келеді және олардың репликациялануы белгілі бір нүктеден, репликативтік ісінудің пайда болуынан басталып, хромосоманың қарама-қарсы жағына қарай бағытталады. Эукариоттардың ірі хромосомаларында бір мезгілде жүздеген репликациялық ісінулер пайда болады және олар бір – бірімен қосылып У-тәрізді аралық құрылым пайда етеді. Мұны У-тәрізді жартылай консервативті репликациялану деп атайды.

2.1.2. ДНҚ молекуласының негізгі бөлімінің репликациялануы

ДНҚ репликациясының бірнеше ерекшеліктері белгілі:

а) ДНҚ молекуласының жаңа тізбегінің синтезделуіне қажет

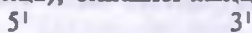
заттар – дезоксирибонуклеозидтрифосфаттар (дНТФ) болып табылады, ал ДНК құрамында дезоксирибонуклеозидмонофосфаттар (дНМФ) кездеседі. Сондықтан ДНК тізбегіне жалғану алдында әрбір нуклеотидтен 2 фосфат қалдығы пирофосфат күйінде бөлініп шығады да тез арада фосфаттарға дейін гидролизденеді.

Еркін дНТФ → дНМФ қалдығы + пирофосфат.

дНТФ-ды құрылыс материалдары ретінде пайдаланудың энергетикалық себептері де бар. Нуклеотидтер арасындағы байланыстардың (фосфодиэфирлік) түзілуі үшін энергия қажет, ал энергия фосфаттараралық байланыстардың үзілуі нәтижесінде бөлінеді.

б) ДНК репликациясы матрицалық (қалыптық) үдеріс яғни ДНК-ның жаңа тізбегі аналық ДНК молекуласының бір жіпшесі негізінде (матрица) комплиментарлық ұстаныммен (принциппен) синтезделінеді, яғни 4 нуклеотидтен (дАТФ, дГТФ, дЦТФ, дТТФ) жаңа тізбекке тек аналық жіпшедегі нуклеотидке комплиментарлы (А↔Т; Г↔Ц) нуклеотид қана қосылады.

в) ДНК синтезі (репликациясы) симметриялы болады, яғни матрица қызметін аналық ДНК молекуласының екі тізбегі де атқара береді. Сондықтан оны *жартылай консервативті* деп те атайды. Себебі, жаңадан синтезделген ДНК молекуласы жартылай жаңарған болады, яғни оның бір тізбегі ескі -аналық молекуладан алынған болса (матрица), екіншісі жаңадан синтезделген болады.



—аналық ДНК молекуласы



—матрица (қалып)



—жаңа тізбектер



—матрица (қалып)

г) ДНК синтезі (жаңа тізбектің не оның бір бөлімінің синтезделуі) белгілі бір бағытта жүреді, яғни 5' ұшынан 3' ұшына қарай жүреді.

д) ДНК репликациясы басталу, жүруі үшін, міндетті түрде аналық ДНК молекуласының қос ширатпасы бір бірінен ажырасуы қажет, тек осы жағдайда, яғни бір бірінен ажырасқан аналық молекуланың жіпшелері матрица (қалып) қызметін атқара алады.

2.1.3. Репликация тетіктері

а) Репликация үдерісі 15-20 ақуыздардан тұратын күрделі ферменттік жүйенің қатынасуымен жүзеге асады.

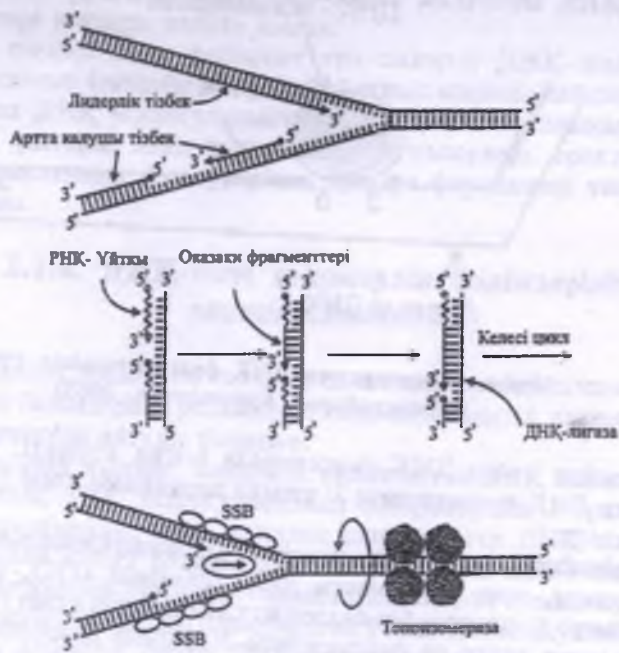
Эукариоттар хромосомаларында жоғарыда айтқанымыздай, бір мезгілде көптеген ферменттік кешендер қызмет етеді, яғни хромосомада ДНҚ репликациясының көптеген басталу (инициация) нүктелері болады және ДНҚ синтезі хромосоманың бас жағынан ұшына қарай баяу жүрмей, көптеген жерлерінде бір мезгілде жүзеге асады. Бұл репликация ұзақтығын едәуір қысқартады.

б) репликацияның әр бір нүктесінде 2 ферменттік кешен жұмыс істейді: олар ДНҚ-ның инициация нүктесінен қарама-қарсы бағыттарға қарай жүреді.

в) ДНҚ молекуласының тізбектері бір-біріне антипаралель болғандықтан және ДНҚ синтезі тек $5' \rightarrow 3'$ бағытында жүретіндіктен, репликативтік ашада аналық ДНҚ-ның бір тізбегі негізінде жана ДНҚ тізбегі үзіліссіз синтезделсе, екіншісі негізінде үзіліп-үзіліп синтезделінеді. Біріншісін лидерлік тізбек, ал екіншісін артта қалушы (кешігуші) жіпше деп атайды (21-сурет).

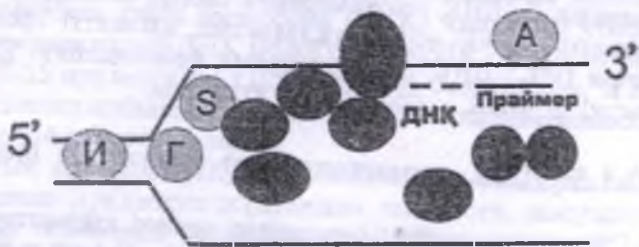
Лидерлік тізбек негізінде синтезделген өте ұзын, ұзындығы көршілес екі инициация нүктелерінің ұзындығының жартысына, яғни 1.600.000 нуклеотидке тең, тізбек синтезделсе, артта қалушы (кешігуші) тізбек негізінде қысқа 1500 нуклеотидтерден тұратын ДНҚ фрагменттері синтезделінеді. Оларды Оказаки фрагменттері деп атайды.

г) ДНҚ синтезі басталуы үшін міндетті түрде 10-15 нуклеотидтерден тұратын «РНҚ-ұйытқы»-праймер қажет, себебі ДНҚ синтезін жүргізетін фермент ДНҚ – полимераза өз бетінше ДНҚ синтезін бастай алмайды.



21-сурет. ДНҚ репликациясының жобасы (Айала, Қайгерден, 1987)

1. Аялық ДНҚ молекуласын репликациялауға дайындайтын ақуыздар.
 а) ДНҚ молекуласындағы репликацияның басталу (инициация) нүктелері А-Т нуклеотидтер жұпарына бай бірізділіктерге ие. Ерекше танып білуші ақуыз (А) әрбір осындай нуклеотидтер бірізділігіне (А-Т бай) ДНҚ-репликациялаушы кешенді байланыстырады да өзі әрі қарай, кешенмен бірге жылжымайды (22-сурет).



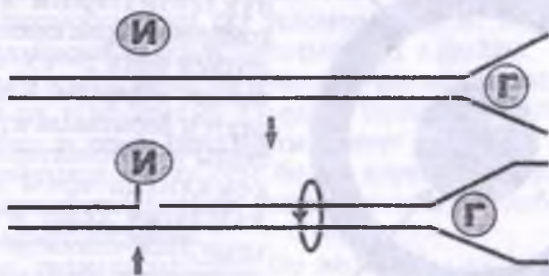
22-сурет. ДНҚ-репликациялаушы кешен (Мушкямбаров, Кузнецовтан, 2003)

А-танып білуші ақуыз; Г-геликаза; И-топоизомераза; S-SSB-ақуыз; П-праймаза; АП-праймаза активаторы; α, β, δ -ДНК полимеразалар; Р-PCNA-ақуыз; Н-нуклеаза; ДНК лигаза (Мушкамбаров, Кузнецовтан, 2003).

б) Ферменттік кешеннің ең алғашқы іске кірісетін ферменті-геликаза (Г). Ол аналық ДНК молекуласының қос ширатпасының ашылып, жіпшелердің бір-бірінен ажырасуын қамтамасыз етеді.

в) Ширатпаның ашылып жазылуы әрі қарай үлкенді-кішілі түйіндердің (суперспирализация) пайда болуына алып келеді. Мұның себебі әрбір ДНК молекуласы өздерінің бірнеше учаскелерімен ядро матриксіне бекінген, ал бұл ширатпалары ашылған ДНК молекуласының еркін айналуына мүмкіндік бермейді, сондықтан да түйіндер пайда болады.

Бұл мәселе топоизомераза (И) ферментінің қатынасуы арқылы шешіледі (23-сурет).



23-сурет. Топоизомераза I-әрекеттері (Мушкамбаров, Кузнецовтан, 2003)

г) Сонымен, геликаза, топоизомераза ферменттері аналық ДНК молекуласының қос ширатпасын жеке-жеке екі тізбекке ажыратады. Ажырасқан әрбір тізбекпен ерекше SSB-ақуыздар байланысады, олардың қызметі бір-бірінен ажырасқан жіпшелерді керіп, күні бұрын жанасып, қос ширатпаның түзілуін болдырмау болып табылады.

2.1.4. Полимеризация ферменттері

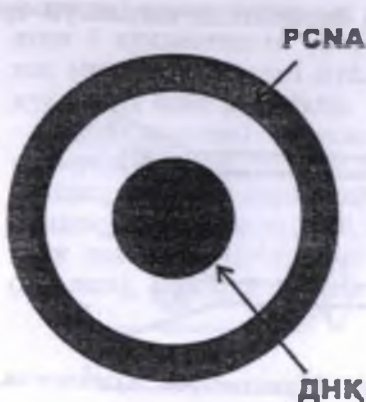
а) ерекше ақуыз праймаза активаторы (АП) қызметін атқарады. Осыдан кейін праймаза (П), бір жіпшелі ДНК-ның тиесілі учаскесін матрица (қалып) ретінде пайдаланып қысқа «РНҚ-ұйытқыны» (праймер) синтездейді.

б) Әрі қарай ДНК синтезін ДНК полимераза жүргізеді. Эукариоттарда 5 түрлі ДНК полимеразалар белгілі: β және ϵ -

полимеразалар ДНК репарациясына қатынасады; γ -полимераза – митохондрия ДНК-сының репликациясын жүзеге асырады; ал α және δ -полимеразалар – ядролық ДНК репликациясына қатынасады.

α ДНК полимераза праймазамен де, δ -полимеразамен де байланысады, ал соңғысы PCNA (P) деп аталатын ақуызбен байланысқан.

PCNA (P) ақуыз-полимераза кешенін ДНК-ның репликацияланушы тізбегіне бекіндіріп «қыстырғыш» ролін атқарады. PCNA ақуыз «қыстырылған» күйінде сақина сияқты ДНК тізбегін қоршап тұрады және полимеразалардың ДНК тізбегінен күні бұрын диссоциациялануын (ажырауын) болдырмайды, яғни ДНК синтезінің жүруіне, жалғасуына мүмкіндік жасайды (24-сурет).

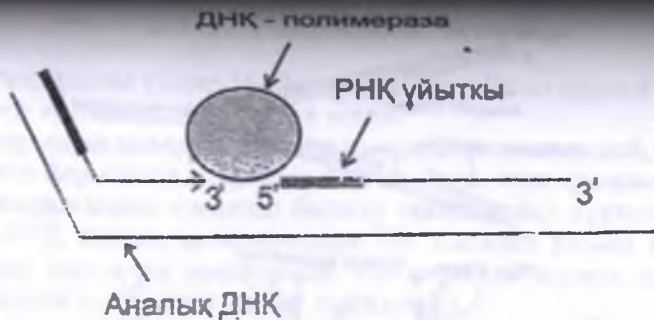


24-сурет. PCNA ақуызымен ДНК тізбегінің өркеттесуі (Мушкамбаров, Кузнецовтан, 2003)

ДНК-полимеразалар (өсіресе бактериялардың ДНК-полимераза III-) нуклеотидтердің аналық тізбекке комплиментарлы синтезделуін қамтамасыз етуімен бірге 3'→5'-экзонуклеазалық-та қызмет атқарады. Соңғы қызметі ДНК синтезі барысында дұрыс – комплиментарлы нуклеотидтердің орнына, бұрыс, комплиментарлы емес нуклеотид, жалғанған кезде жүзеге асады. Осы кезде ДНК-полимераза бұрыс жұптасқан нуклеотидті «байқап» қалып, оны өсіп келе жатқан 3' ұшынан шығарып (үзіп) алып тастайды. Осылайша полимеразалар өз жұмыстарын үнемі бақылап отырады (25 сурет).

в) Кез келген жаңадан синтезделген ДНК фрагменттері-(үзын лидерлік не Оказаки фрагменттері) праймерлерден («РНҚ-үйітқыдан») басталады.

Аналық (матрицалық) тізбек бойымен жылжып отыратын ферменттік кешен келесі ДНК фрагментіне жанасқаннан кейін, ДНК-полимераза III ферменті «қыстырушы» PCNA ақуызын ашып, кешенді матрицадан ажыратады және ДНК синтезін тоқтатады.



25-сурет Синтезделген ДНК фрагменттерінің түйісуі (Мушқамбаров, Кузнецовтан, 2003)

Осыдан кейін ДНК полимераза I-іске кіріседі. Ол өсіп келе жатқан ДНК фрагментінің 3' ұшына жалғанады және 3 белсенділікке ие болады.

Біріншіден ол «алдыңғы» немесе 5'→3'-экзонуклеазалық белсенділікке ие болады, яғни ол бұрынғы ДНК тізбегінің «РНҚ-ұйытқысының» (праймер) 5' ұшынан бір-бірілеп нуклеотидтерді алып тастап отырады, ал босаған жерге өз фрагментінің 3' ұшына дезоксинуклеотидтерді жалғайды (ДНК-полимеразалық белсенділік).

Сонымен қатар, ДНК-полимераза III-сияқты «артқы» 3'→5' экзонуклеазалық белсенділік арқылы өз жұмысын қадағалауды да «ұмытпайды».

ДНК-полимераза-I-қызметі өсіп келе жатқан ДНК фрагментінің бұрынғы ДНК фрагменттерінің дезоксинуклеотидтерімен түйіскеннен кейін аяқталады.

Эукариоттарда ДНК-полимераза III-қызметін α және δ -ДНК полимераза кешені атқарады; бұл жерде 3'→5' экзонуклеазалық белсенділік δ -ДНК-полимеразаға тиесілі болса, ДНК-полимераза I-қызметін, 5'→3' экзонуклеазалық қызметті ерекше фермент нуклеаза (H), ДНК-полимеразалық белсенділікті (босаған жерді толтыру) β -ДНК-полимераза атқарады.

2.1.5. ДНК репликациясын аяқтаушы ферменттер

Жоғарыда аталған ферменттер кешені қызметтері нәтижесінде жаңадан синтезделінген әрбір тізбектер бір-бірімен тығыз орналасқан көптеген фрагменттерден тұрады.

Көршілес фрагменттердің бір-біріне жалғануы ДНК-лигаза (Л) ферменттері арқылы жүзеге асады.

ДНК-полимераза ферменттері сияқты ДНК-лигазалар-да нуклеотидтерді фосфодиэфирлік байланыс арқылы байланыстырады. Осылайша ДНК молекуласының негізгі бөлігі репликацияланады, ал оның ұштары, яғни теломералық учаскелері, ерекше жолмен репликацияланады. Бұл үдеріске ерекше ферменттер теломеразалар қатынасады.

2.1.6. ДНК-ның теломерлік бөлімдерінің репликациялануы

ДНК молекуласының толық репликацияланбайтындығын, яғни теломерлік бөлімдерінің репликацияланбайтындығын, алғаш рет 1971ж. А.М. Оловников айтқан болатын.

Мұның мәні мынада: жоғарыда сипатталған ДНК полимеразалық жүйе аналық ДНК молекуласының жіпшелерінің 3' ұшын толық репликацияламайды, яғни жаңадан синтезделген ДНК тізбектері 5' ұшы жағынан қысқа болады. Себебі әрбір жаңа ДНК тізбегі қысқа «РНҚ - ұйытқыдан» (праймер) басталады. Кейін ол ерекше нуклеазалар арқылы алынып тасталады, бірақ босаған учаске дезоксинуклеотидтермен толтырыла алмайды, себебі ДНК полимеразалар өз бетінше («РНҚ-ұйытқысыз») ДНК синтезін бастай алмайды, ол тек полинуклеотидті 3' ұшынан ұзартады. Бұл жерде ондай учаске жоқ, сондықтан жаңа тізбек матрицадан қысқа болады.

ДНК молекуласының мұндай ұшын (бір тізбегі ұзын, екіншісі қысқа) үшкір ұшы немесе оверхенга деп аталады.

ДНК-ның үшкір ұшы тұрақсыз болады, себебі экзонуклеазалар ұзын ұшындағы артық нуклеотидтерді бір-бірілеп алып тастап, ДНК ұшын түйықтайды.

Қалай болғанда да, егер жасушада теломераза болмаса, оның әрбір бөлінуінен кейін хромосома (ДНК) қысқарып отырады.

Әрбір репликацияда ДНК молекуласы «РНҚ - ұйытқы» ұзындығына сәйкес 10-15 нуклеотидке қысқаруы тиіс болғанымен, шындығында 50-65 нуклеотид жұбына қысқараты. Бұл ДНК-полимеразалық кешеннің қасиетіне байланысты болады.

Адамның ядролық ДНК-ның 1 молекуласының орташа ұзындығы 120 миллион нуклеотид жұптарына тең десек, жасушаның әрбір бөлінуінде теломераза белсендігінсіз ДНК молекуласы 0,00005%-ға қысқарады екен. Бұл өрине өте аз. Бірақ, табиғатта теломера

ұзындығын қалпына келтіріп отыратын тетіктер болмаса түбінде хромосомалар жойылып кеткен болар еді. Тек сондықтан ғана хромосомалар теломерлерінің толық репликацияланбау проблемасының биологиялық маңызы орасан зор. Сонымен қатар, бұл құбылыс ағзалардың қартаю, канцерогенез проблемаларымен де тығыз байланысты.

Толық репликацияланбау проблемалары жасушада қалай шешіледі?

Ғылыми деректер бойынша хромосома ұштарында генетикалық ақпарат болмайтын көптеген арнайы гексонуклеотид (6 нуклеотидтен тұратын) бірізділіктер қайталанып орналасқан.

(5') ЦТААЦЦ ... ЦТААЦЦ.... ГГТТАГ... ГГТТАГ... (3')

(3') ГАТТГГ ... ГАТТГГ ... ЦЦААТЦ... ЦЦААТЦ ... (5')

ДНҚ-ның теломерлік бөлімдерінде мындаған осындай гексонуклетидтер қайталанады. Олардың жалпы ұзындығы адам эмбрионы жасушаларында 10-15 мың нуклеотид жұптарына тең. Сонымен, хромосоманың екі теломерлік ұшы, адамның ядролық ДНҚ молекуласының ұзындығының 0,02 құрайды.

Теломерлік қайталануларда ешқандай генетикалық ақпарат болмайды, сондықтан да теломерасыз олардың біршама бөлігі түсіп қалған күннің өзінде де геном бірқалыпты қызмет ете береді. Теломерлердің негізгі қызметінің өзі де осы болса керек, яғни олар геномның маңызды (ақпаратты) бөлімін толық репликацияланбаудан қорғап, буферлік қызмет атқарады.

Әйтсе де, теломеразалардан бір жолата бас тартуға да болмайды, себебі жасушаның бөліну үдерісінде күндердің күнінде ДНҚ-ның теломерлік учаскелері қысқарып-қысқарып жойылуы мүмкін. Сонымен қатар, теломерлік учаскелер ерекше, арнайы қызметтер де атқарады, сондықтан ол белгілі бір шекке дейін ғана қысқарады.

2.1.7. Теломералар қызметтері

Теломералар төмендегідей маңызды қызметтер атқарады:

1) механикалық қызметі:

а) Теломералар хромосомалардың ядро матриксіне белгілі хатынасалы;

б) Теломералар хромосома хроматидаларының ұштарына бір-бірімен тіркестіреді;

2) Тұрақтандырушы қызметі:

а) Жасушада теломераза болмаған жағдайларда ДНҚ-ның қолтаушы бөлімін толық репликацияланбаудан сақтайды;

3) Гендердің экспрессиялануына әсер етуі.

Теломераға жақын орналасқан гендер экспрессиясы төмен болады (репрессияланған), мұны транскрипциялық үсіздік немесе сайлинсинг деп атайды.

Теломерлердің айтарлықтай қысқаруы оларға жақын орналасқан гендерді активтендіреді, мысалы Rap 1 не TFR 1 гендерінің активтенуі.

4) «Есептеу» қызметі.

ДНҚ-ның теломерлік бөлімдері теломеразасыз жасушаның бөлінуін есептеп отыратын репликаметр болып табылады. Жасуша үшін оның қанша рет бөлінгеніне қарағанда, теломера ұзындығының сындарлы деңгейіне дейін қанша рет бөлініп қалғаны маңыздырақ. Сондықтан да теломера- жасушаның теломеразасыз қанша рет бөліне алатынын есептейтін құрылым болып табылады.

Теломера ұзындығы сындарлы деңгейге жеткенде ол өзінің жоғарыда аталған қызметтерін атқара алмайды, сондықтан да жасуша циклы бұзылып өледі.

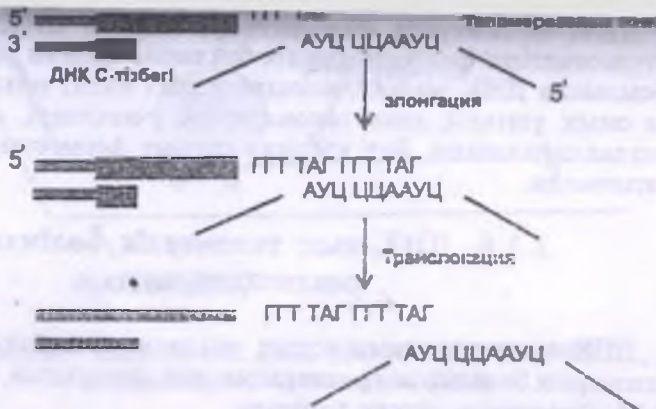
Сондықтан да, барлық жасушаларда немесе тек эмбриональдық жасушаларда (ствол жасушаларында), ДНҚ-ның толық репликацияланбаған учаскелері қалпына келуі қажет. Бұл қызметті теломеразалар атқарады. Олар қалай әрекет етеді.

2.1.8. Теломеразалар әрекетінің тетіктері

Теломеразалар әрбір теломералардың G-тізбегін ұзартады. Теломеразалармен 450 нуклеотидтерден тұратын теломеразалық РНҚ байланысқан. Оның ортаңғы қысқа учаскесі 1,5 теломерлік қайталануға комплиментарлы болады (26 сурет).

Осы РНҚ-ның сол жағындағы триплет (АУЦ) ДНҚ-ның G-тізбегінің шеткі теломерлік жартықайталанумен байланысу (гибридтену) үшін пайдаланылады. Қалған гексонуклеотид (ЦЦААУЦ) G-тізбекті 3' ұшынан ұзарту үшін матрица ретінде қызмет атқарады.

Теломеразалар қызметі, өте қызық-таңқаларлық, ол қысқа, жаңадан синтезделген тізбекті ұзартпай, ескі аналық (матрицалық) ұзын тізбекті ұзартады (26-сурет).



26-сурет. Теломераза өрекетінің тетіктері
(Мушхамбаров, Кузнецовтан, 2003)

Аналық (ескі, ұзын) тізбектің 3' ұшына теломераза бірізділікпен бірнеше ондаған, тіпті жүздеген, гексонуклеотидтерді (ГТТТАГ) жалғайды (элонгация, транслокация). Осыдан кейін біршама ұзарған (аналық) тізбек тағы бір Оказаки фрагментінің синтезделуі үшін матрица қызметін атқарады.

Ол жоғарыда сипатталған ДНК синтезі сияқты жүзеге асады. Алғаш аналық тізбектің 3' ұшында праймаза «РНҚ ұйытқыны» синтездейді, сосын ДНК-полимераза β теломерлік қайталануларға комплиментарлы дезоксинуклеотидтерді ұйытқыға жалғайды. Фрагменттің өсуі 5'→3' бағытында жүреді, ал оның аяқталуы алдыңғы фрагменттің 5' ұшымен түйіскенде ғана жүзеге асады. Синтезделген фрагменттің ДНК тізбегіне жалғануын ДНК-лигаза қамтамасыз етеді. Экзонуклеаза жаңа тізбектегі «РНҚ-ұйытқыны» алып тастайды. Нәтижеде ДНК қос тізбегі бұрынғы ұзындығына ие болады.

2.2. ДНК транскрипциясы немесе РНҚ синтезі

2.2.1. Жалпы мәліметтер

ДНК молекуласында генетикалық ақпарат болатыны белгілі, ол: -ағзаның барлық ақуыздары және РНҚ молекулалары туралы ақпарат;

-онтогенез барысында осы ақпараттың жүзеге асуының реті туралы ақпарат.

Адам ағзасының барлық дене жасушаларында хромосома жиынтығы бірдей (46) болғандықтан олардың бәрінде бірдей генетикалық ақпарат болады.

Бұл жағдай, яғни генетикалық эквиваленттілік, диплоидты ағзаларды клондауға мүмкіндік береді.

Өзімізге белгілі ДНҚ репликациясы нәтижесінде генетикалық ақпарат екі еселенеді және олар жаңадан түзілген жасушаларға тепе-тең мөлшерде беріледі.

Бұдан басқа, генетикалық ақпарат экспрессияланады яғни әрі қарай жүзеге асады.

Белгілі бір ақуыз молекуласының құрылымы туралы ақпараттың экспрессиялануы 2 кезеңнен тұрады: а) транскрипция – жасуша ядросында а-РНҚ түзілуі; б) трансляция – аРНҚ ақпараты негізінде рибосомаларда ақуыз молекуласының синтезделуі.

2.2.2. Транскрипцияның жалпы сипаттамасы

Транскрипция дегеніміз – ДНҚ молекуласындағы генетикалық ақпараттың РНҚ молекуласына көшіріліп жазылуы, яғни РНҚ синтезделуі болып табылады.

Егер ДНҚ репликациясы жасушаның бөлінуіне байланысты болатын болса, яғни тек бөлінуші жасушаларда байқалатын болса, транскрипция үдерісі барлық ядролы жасушаларда, бөлінетін және бөлінбейтін, байқала береді.

Бөлінетін жасушаларда ол митоздық циклдың кез-келген уақытында жүреді және ДНҚ молекуласының бір учаскесінің транскрипциялануы көп рет қайталанып жүруі мүмкін.

Транскрипция немесе РНҚ синтезі үшін құрылыс материалдары болып рибонуклеозидтрифосфаттар (рАТФ, рГТФ, рЦТФ, рУТФ) саналады. РНҚ тізбегіне қосылған кезде олар 2 фосфат қалдығын пирофосфат күйінде бөліп шығарып, босаған энергияны нуклеотидтер арасындағы фосфодиэфирлік байланыстың түзілуіне жұмсайды.

Еркін рНТФ → рРНҚ тізбегіндегі қалдығы + пирофосфат

РНҚ тізбегінің синтезделуі 5' ұшынан 3' ұшына қарай жүреді (5' → 3').

РНҚ синтезі промоторлық учаскеден басталып терминаторлық учаскемен аяқталады. РНҚ синтезі жүруі үшін ДНҚ молекуласының кем дегенде 2 өрімінде ДНҚ жіпшелері бір-бірінен ажырасулары қажет, ширатылған күйінде транскрипция жүрмейді.

РНҚ синтезі ассиметриялық құбылыс, яғни бір-бірінен ажырасқан ДНҚ жіпшелерінің тек біреуі ғана РНҚ синтезі үшін матрица (қалып) қызметін атқара алады.

РНҚ синтезі консервативтік құбылыс, яғни транскрипция аяқталғаннан кейін ДНҚ молекуласы ширатылып, бастапқы күйіне келеді.

РНҚ синтезін РНҚ-полимераза – ферменті өз бетінше жүргізеді. Яғни ешқандай ұйытқының қажеті жоқ.

Транскрипция өнімі болып жетілмеген РНҚ-лар: пре-аРНҚ, пре-тРНҚ, пре-рРНҚ-лар саналады. Олар ядрода пісіп жетіледі (процессинг).

2.2.3. Транскрипция факторлары

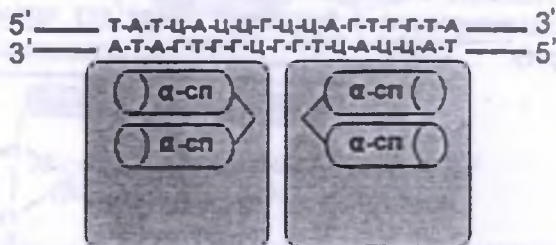
Гендердің экспрессиялануына көптеген ақуыздар әсер етеді. Соңғы жылдары транскрипциялық фактор қасиетіне не көптеген ақуыздар анықталды. Олар бір-бірімен, не ДНҚ молекуласының реттеуші учаскелерімен (промотор, энхансерлер), не басқа да заттармен (лиганда) әрекеттесіп гендердің белсенділігіне әсер етеді.

2.2.3.1. ДНҚ молекуласының реттеуші учаскелерімен байланысатын ақуыздар

ДНҚ-мен байланысатын ақуыздар саны өте көп. Құрылымдарына қарай оларды бірнеше топқа топтастырады:

а) «Ширатпа-бұрылым-ширатпа» мотивтері болатын ақуыздар.

Бұл ақуыздардың ДНҚ-ны танытын, онымен байланысатын учаскелері ілмек арқылы қосылған екі α - ширатпадан тұрады. Олардың біреуі белгілі бір нуклеотидтер бірізділігімен спецификалық әрекеттесіп, ДНҚ молекуласымен тікелей байланысады (27-сурет).

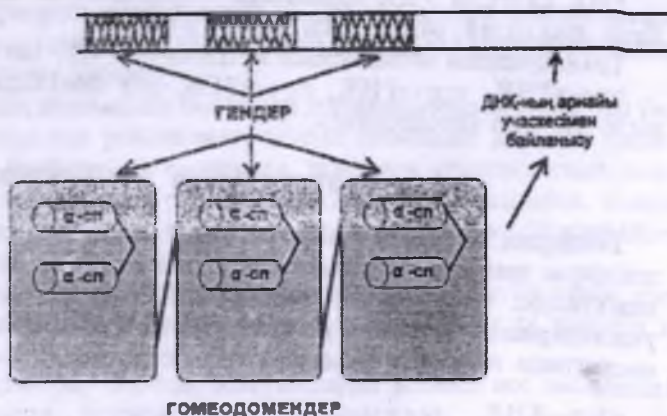


Ақуыздың екі субъединицасы

27-сурет. «Ширатпа-бұрылым-ширатпа» мотиві болатын ақуыздың ДНҚ-мен әрекеттесуі (Мужкамбаров, Кузнецовтан, 2003)

б) Гомеодомендері болатын ақуыздар.

Бұларға эукариоттардың эмбриональдық дамуына жауапты гомейотикалық гендердің өнімдері жатады. Осы ақуыздар арқылы кейбір гендерді іске қосып, кейбіреулерін істен шығарып ағзалардың дамуы реттелінеді (28-сурет).



ГОМЕОДОМЕНДЕР

28-сурет. Гомеодомендік ақуыздар (Мушкамбаров, Кузнецовтан, 2003)

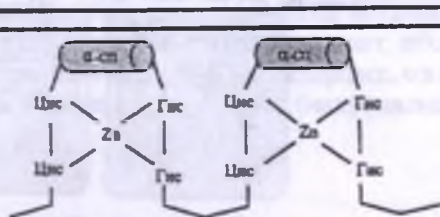
Бұл ақуыздардың ерекшелігі-гомеодомендер деп аталатын біртүпті домендердің болуы.

Гомеодомен, шамамен, 60-тая аминқышқылдарынан құрылған, құрылысы жағынан прокариоттардың ақуыз-репрессорларына ұқсас болады.

в) «Мырыш саусақтары» болатын ақуыздар.

Бұл ақуыздардың саусақтәрізді құрылымдары болады. Олар мырыш атомының 2 пистеин және 2 гистидин аминқышқылдарының қалдықтарымен 4 байланыс пайда ету арқылы тұрақтанады (29-сурет).

днк



“Мырыш саусақтары”

29-сурет. «Мырыш саусақтары бар» ақуыздардың ДНК мен өрекеттесуі (Мушкамбаров, Кузнецовтан, 2003)

Саусақтың шартты бетінде ДНК-мен байланып бір нуклеотид бір бірізділігін арнайы танытын α -ширатпа орналасқан. Саусақтардың саны әртүрлі ақуыздарда түрліше болады.

Бұл топқа эукариоттардың көптеген реттеуші ақуыздары, атап айтқанда стероидтық гормондардың жасушаішілік ақуыз-рецепторлары жатады.

г) Лейшын «ілдіргіші» бар ақуыздар.

Бұл топқа бір-бірімен Лейшын қалдықтары арасындағы гидрофобтық байланыстар арқылы қосылған 2 субъединицадан (бөлшектен) тұратын ақуыздар кіреді.

ДНК-мен байланысатын учаскеде негіздер қасиетіне ие аминқышқылдар-аргинин және лизин көптеп кездеседі (30-сурет).

АҚУЫЗ СУБЪЕДИНИЦАЛАРЫ



30-сурет. Лейшын «ілдіргіші» бар ақуыздың ДНК мен әрекеттесуі (Мушкхамбаров, Кузнецовтан, 2003)

Бұл топқа эукариоттардың көптеген транскрипциялық факторлары кіреді.

2.2.3.2. Транскрипцияның жалпы факторлары

Транскрипцияның жалпы факторлары РНҚ полимераза ферментінің промотормен байланысуын қамтамасыз ететін ақуыздар. Бұл ақуыздардың өздері де промотормен байланысады.

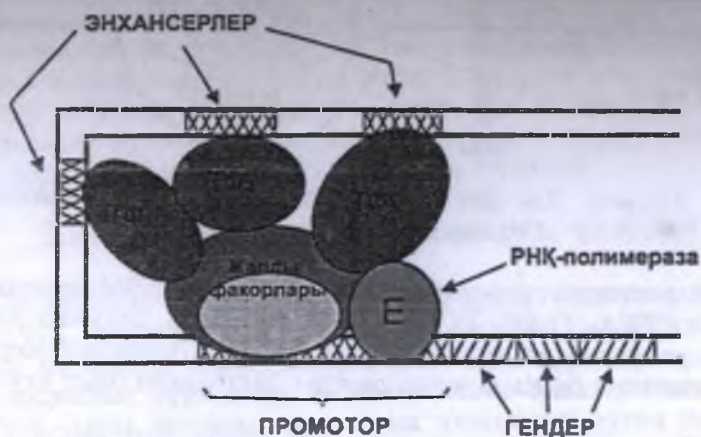
Промоторлық учаскеде бокстар деп аталатын ерекше нуклеотидтер бірізділігі кездеседі, мысалы эукариоттарда ТАТА бокс жиі кездеседі, сонымен бірге сиректеу ГЦ-, ЦТ-бокстары да белгілі. Әртүрлі промоторларда олардың орналасу реті түрліше; кейбір жағдайларда ГЦ-бокс, ТАТА-боксқа дейін орналасса, екінші біреулерінде керісінше.

Промотордың ТАТА-боксымен алғаш ТВР-ақуыз (ТАТА-Binding Protein) байланысады. Бұл бірнеше ТАФ-ақуыздардың (ТВР-Associated Faktors) жалғануын инициациялайды.

Бұл ақуыздар (ТВР және ТАФ ақуыздары) - транскрипцияның жалпы факторлары деп аталады, себебі олар барлық жасушаларда кездеседі және көптеген гендердің экспрессиялануы үшін міндетті түрде қажет. Осы ақуыздар кешенін TF II Д (Transcriptional Faktor D for polymeraze II-) деп те атайды.

Осы ақуыздар РНҚ-полимераза II-нің промотормен байланысуы

үшін қажет. Промотормен байланысқан ақуыздар кешенінің негізгі инициаторлық кешені деп атайды. TFIID-ден басқа TFIIA, TFIIB, TFIIC, TFIIH деп аталатын транскрипцияның жалпы факторлары да белгілі. Олар өртүрлі промоторлармен байланысады (31-сурет).



31-сурет. Транскрипцияның негізгі инициаторлық кешені (Мушкамбаров, Кузнецовтан, 2003)

2.2.3.3. p-53 ақуызы-транскрипция факторы

p-53 ақуызы жасушаның көптеген құбылыстарын реттеуге қатынасады және оның қызметі сан алуан:

1. Жасуша құрылымдарының бұзылыстарына жауап ретінде p-53, не оның гені активтенеді.

2. p-53 ақуызы 3 топ гендердің белсенділігін реттейді:

а) P-21, GADD 45 т.б. жасуша бөлінуін тоқтататын гендерді активтендіреді;

б) апоптозды іске қосатын BAX, Killer/ DR5, PIG т.б. гендерді активтендіреді;

в) апоптозды тежейтін BCL2, RELA гендерін репрессиялайды;

г) ангиогенезді тежейтін TSP1, BA11 т.б. гендерді активтендіреді яғни ақуыз p-53 көмегімен жасуша өз құрылымдарының бұзылыстарына төмендегідей жауап қайтарады:

-митоздық циклдың белгілі бір сатысында оның әрі қарай бөлінуін тоқтатып бұзылыстарды жөндеуге мүмкіндік жасайды;

-немесе әрі қарай бөлінуін мүлдем тоқтатып жасуша жұртаю кезеңіне өтеді;

-немесе апоптоз іске қосылады да жасуша өліп жойылады.

P-53 молекуласы 392 аминқышқылдарынан құрылған және келсі, қызметтері әртүрлі 6 доменнен тұрады (32-сурет).

Орталық домен ең үлкен домен (200 аминқышқылды кездеседі) ген нысанның энхансерлерін танып білу қызметін атқарады және олармен байланысады.

Ақуыздың N ұшында N ұшы домені транскрипцияның жалпы факторларымен, яғни TFIID кешенімен әрекеттеседі.

Бұл байланысулар басқа да көптеген факторлардың (домендердің) бақылауында болады.



32-сурет. P-53 ақуыздың құрылымы (Мушкамбаров, Кузнецовтан, 2003)

N доменде ақуыз-ингибитор Mdm -2-мен байланысатын локус болады. Ол TFIID кешенін бастырмалайды. Осы жерде серин,

трионин аминқышқылдары қалдықтары көптеп кездеседі және олар протеинкиназалармен фосфорланады. Бұл киназалар ДНК молекуласының құрылысы бұзылған кезде активтенеді де, Mdm 2-ингибиторына әсер етіп, оны пассив күйіне көшіреді, нәтижеде N-домен TFIIID кешенімен әрекеттесу қабілетіне ие болады.

Орталық доменнің энхансерлармен әрекеттесуі де бақылауда болады, ол модификациялану арқылы жүзеге асады, бірақ бұл кезде орталық домен емес С-ұшы-домені модификацияланады және ол көптүрлі болып келеді: фосфорлану, ацетильдену, гликозилдену т.б.

Егер С-ұшы-домені модификацияланбаса, орталық домен ДНК-ны санамен (энхансерлер) әрекеттесе алмайды.

Жоғарыда айтылғандай Р-53 ақуызы кейбір гендердің—BCL2, RELA, әрекетін репрессиялайды. Бұл қызметті С-ұшы домені атқарады. Бұл кезде ол TFIIID кешенімен байланысып, оның белсенділігін тежейді.

Р-53 ақуызының басқа да домендері белгілі: α -ширатпалы домен С-доменге дейін орналасқан. Оның қызметі-Р-53 ақуызын тетрамерлік кешен күйіне көшіріп оның белсенділігін қалыптастыру болып табылады.

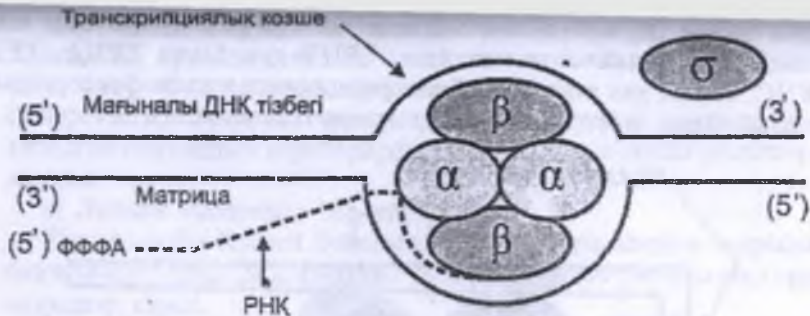
Орталық және α -ширатпалы домендер арасында линкерлік (байланыстырушы) учаске орналасқан. Ол енді ғана синтезделген Р-53 ақуызының цитоплазмадан ядроға өтуі үшін қажет.

2.2.4. Транскрипция тетіктері (механизмдері)

Транскрипцияның ең алғашқы және маңызды кезеңі-оның инициациясы: РНҚ-полимеразаның промотормен байланысуы және алғашқы нуклеотидтераралық (фосфодиэфирлік) байланыстың түзілуі.

РНҚ полимераза мен промотордың байланысуы қалайша жүзеге асады?

Бактерияларда РНҚ полимераза промотор құрамындағы белгілі бір нуклеотидтер жұптарының бірізділігін тікелей таниды, мыс: Прибнов боксын. Бактерияның РНҚ полимераза ферментінің корферменті 3 түрлі субъединицадан - α , β , β' , құрылған тетрамер болып табылады. Ол өздігінен промотормен байланыса алмайды, ал егер оған ерекше ақуыз- σ -фактор жалғанса онда σ -фактордың қатынасуымен РНҚ-полимераза ферменті промотордың Прибнов боксын танып, онымен байланысады да транскрипцияны бастайды (33 сурет).



33-сурет. Бактерия ДНҚ-сының транскрипциялану жобасы
(Мухамбаров, Кузнецовтан, 2003)

Эукариоттарда промотормен көптеген ақуыздар байланысады, мыс: TFIID, TFIIA, TFIIC, TFIIЕ, TFIIH кешендері, сонымен қатар ген транскрипциясының инициациялауы үшін осы геннің экзонсерлерімен байланысатын басқа да транскрипция факторлары (мыс: ақуыз Р-53) қажет.

РНҚ полимераза промотормен байланысып, ДНҚ молекуласының локальды денатурациялануын, яғни ДНҚ тізбектерінің 1,5-2 ширатпа ұзындығында бір-бірінен ажырауын туғызады. Осылайша транскрипциялық «көзше» пайда болады және «көзшедегі» ДНҚ-ның матрицалық тізбегінде орналасқан нуклеотидтердің р → НМФ-тармен комплиментарлы жұптасуына мүмкіндік туады.

Жаңадан синтезделуші РНҚ тізбегіне алғашқылардың бірі болып пуриндік нуклеотид-АТФ не ГТФ қосылады және ол өзінің 3 фосфат қалдығын сақтап қалады. Содан кейін екінші нуклеотидпен алғашқы 5'-3'-фосфаттық байланыс түзіледі. Осыдан кейін бактерияларда б-фактор РНҚ-полимеразамен байланысын үзіп, түсіп қалады.

Инициациядан кейінгі кезең - элонгация: синтезделуші пре-РНҚ тізбегінің жайлап ұзаруы терминациялық учаскеге дейін жалғасады. РНҚ синтезінде 1 секундта шамамен 30 нуклеотид жалғанады.

Жалпы алғанда транскрипция қателіксіз жүреді, себебі ол матрицалық (қалып), комплиментарлық принциптерге негізделінеді, бірақ кейде 2×10^4 нуклеотидтен біреуі қате жұптасуы мүмкін. Бұл қателіктер мутацияға алып келеді, сондықтан олар дер кезінде эндонуклеазалар арқылы жөнделіп отырады.

Транскрипцияның соңғы кезеңі терминация, немесе транскрипцияның

аякталуы. Терминацияға сигнал болып геннің аяқ жағындағы ГЦ-ға бай учаскелері саналады. Г-Ц байланысы (3 сутектік байланыс) мықты, берік болғандықтан ДНҚ-ның осындай учаскесінің локальды денатурациялануы (екі жіпшесінің ажырасуы) қиындай түседі. Бұл РНҚ-полимераза ферментінің жылжуын баяулатады және транскрипцияның тоқталуына (аяқталуына) алып келеді.

Синтезделген пре-РНҚ-ның ДНҚ молекуласынан босанып шығуын бактерияларда ерекше ақуыз- Rho-фактор қамтамасыз етсе, эукариоттарда жаңадан синтезделген пре-РНҚ-ның аяқ жағындағы ГЦ-бай учаскесіндегі нуклеотидтер арасындағы әрекеттесулер салдарынан пайда болатын «ішекшелер» («шпильки») атқарады.

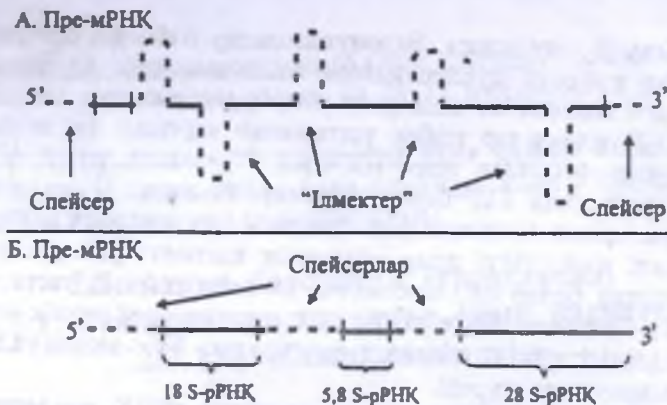
2.2.5. Транскрипцияның алғашқы өнімдері

Транскрипция нәтижесінде эукариоттарда жетілмеген пре-РНҚ (пре-аРНҚ, пре-тРНҚ, пре-рРНҚ) синтезделінеді, себебі эукариоттар генінің құрылысы бактерияларға қарағанда күрделірек, яғни ол экзон-интрондық құрылысқа ие болады және транскрипция кезінде пре-РНҚ-ларда экзондық-интрондық учаскелері түгел көшіріліп жазылады (34-сурет).

а) пре-аРНҚ-жетілген а-РНҚ-ларға қарағанда өлде қайда ұзын болады, себебі олардың құрамына спейсерлер (реттеуші, құрылымдық қызметтер атқаратын ДНҚ учаскелері), мағыналы ДНҚ учаскелері-экзондар, мағынасыз учаскелері-интрондар кіреді. Сондықтан да пре-РНҚ-ларды кейде гетерогендік ядролық РНҚ (гя-РНҚ) деп те атайды.

пре а-РНҚ-лардың келесі ерекшелігі оның 5' ұшында «қалпақшаның» (КЭП), 3' ұшында-поли (А)-фрагменттің болмауы.

б) рРНҚ-ның кластерлі 3 гені біртұтас транскрипцияланады және синтезделген пре-рРНҚ немесе 45S РНҚ-құрамында жетілген үш түрлі рРНҚ-ға 18S, 5.8S, 28S-рРНҚ-сәйкес келетін бірізділіктер болады. Бұл бірізділіктер спейсерлермен бөлінген, бірақ онда интрондар болмайды. Сонымен қатар, бұл жерде жетілген рРНҚ-ларда кездесетін модификацияланған нуклеотидтер-де болмайды.



34-сурет Пре-а РНҚ және пре-р РНҚ
(Мушкамбаров, Кузнецовтан, 2003)

в) Барлық пре-РНҚ-лардан ерекше пре-тРНҚ-лар тек жетілген бірізділіктерді қамтиды. пре-тРНҚ молекуласының сырт пішіні «жеке ағашының жапырағына» («кленовый лист») ұқсас үшқұлақты болады, бірақ оның жетілген тРНҚ молекуласынан төмендегідей ерекшеліктері белгілі (35-сурет).



- молекуланың екі ұшында және ортасында қосымша бірізділіктер болады;
- мнворлық (модификацияланған) нуклеотидтер болмайды;
- акцепторлық ілмекше (ЦЦА) толық қалыптаспаған;
- антикодон өз орнында емес, басқа жерде орналасқан.

35-сурет

Пре-т РНҚ

(Мушкамбаров,
Кузнецовтан, 2003)

2.2.6. Пре-РНҚ-лардың пісіп жетілуі— процессинг

пре-РНҚ молекуласының пісіп жетілуі (процессинг) 3 кезеңге бөлінеді:

- кейбір нуклеотидтердің алынып тасталуы;
- кейбір нуклеотидтердің жалғануы;
- олардың модификациялануы;

Артық нуклеотидтердің алынып тасталуы ерекше нуклеазалар

арқылы жүзеге асады. Экзонуклеазалар тізбектің бір ұшынан (3' не 5') бір – бірлеп нуклеотидтерді алып тастайды, ал эндонуклеазалар тізбекті бөлшектеп оны жеке-жеке фрагменттерге бөледі.

а) Нуклеазалар тізбек ұштарынан «артық» нуклеотидтерді үзіп отырады. Мысалы, пре-РНК-ның 5' ұшында үнемі АТФ не ГТФ, ал 3' ұшында ГЦ–бай учаскелері болады. Олар транскрипция үдерістерінде маңызды рөл атқарады, ал жетілген күйінде олардың қажеті жоқ, тіпті олар өздерінің қызметтерін атқаруға кедергі келтірген болар еді, сондықтан да олар алынып тасталады.

б) Сонымен бірге тізбек ұштарынан спейсерлік нуклеотидтер бірізділігі үзіліп алынып тасталады. Бұл-эндонуклеазалардың қатынасуымен жүреді.

в) 45S-пре-рРНК және гистондық пре-аРНК-лар эндонуклеазалар арқылы жеке РНК тізбектеріне кесіледі.

г) пре-тРНК және барлық пре-аРНК-лардың интрондық бірізділіктері кесіліп алынып тасталады. Сол сияқты, экзондық бірізділіктер тұтас бір тізбекке жалғанады, оны сплайсинг деп атайды. Мұның іске асырылуы үшін тек қана эндонуклеазалар емес, лигазалар да қажет.

Сонымен, пре-РНК молекуласының пісіп жетілуі (процессинг) барысында оларға көптеген нуклеотидтер транскрипциясыз байланысады (жалғанады).

пре-аРНК-ның 5' ұшына «қалпақшаның» (КЭП) 7-метилгуанин және басқа да 3-4 нуклеотидтері қосылып жалғанады, ал 3' ұшына 200-дей нуклеотидтерден тұратын поли (А)-фрагмент қосылады. Бұл үдерісті полиаденилатполимераза ферменті катализдейді.

пре-тРНК молекуласының 3' ұшына 3 нуклеотид (Ц, Ц, А) бірінен кейін бірі жалғанып, ацепторлық учаске пайда етеді.

пре-РНК-ның пісіп жетілуінің (процессинг) маңызды құбылысы олардың құрамында модификацияланған нуклеотидтердің пайда болуы.

пре-а-РНК-да «қалпақша» нуклеотидтерінің рибоза қалдықтарының метилденуі байқалады.

Пре-т-РНК-да модификациялану көптүрлі болып келеді, мысалы: уридин қалдығы тотықсызданады (дигидроуридин пайда болғанға дейін), басқалары-изомерленеді (псевдоуридин), үшінші біреулері – метилденеді (метилуридин). Аденозиннің кейбір қалдықтары дезаминденіп инозинге айналады, соңғыларының (инозин) кейбіреулері тағы да метилденеді (метиинозин).

Жоғарыда сипатталған құбылыстар ядрода бірнеше пісіп жетілген РНК молекулаларының пайда болуына алып келеді, мысалы:

а) 4 түрлі рРНҚ—ның: 28S рРНҚ; 18S рРНҚ; 5.8S рРНҚ; 5S рРНҚ;

б) бірнеше ондаған т-РНҚ-ның (әрбір 20 аминқышқылына 1-4 ке дейін);

в) мындаған аРНҚ молекулаларының түзілуіне.

2.2.7. а-РНҚ-лардың ыдырауы

2.2.7.1. Бақтериялардың а-РНҚ-ның 5' ұшының ыдырауы

Бақтериялар а-РНҚ-сының ыдырауы 5' ұшынан басталып а-РНҚ синтезделу (5'-3') бағытында жалғасады. Сонымен қатар, бақтерияларда ядро болмайды, ал а-РНҚ-лары әжептеуір ұзын, полицистронды болып келеді.

Осылардың бәрі, а-РНҚ-ның бір тізбегінің бір мезгілде 3 түрлі үдерістерге қатынасуына мүмкіндік береді:

- ДНҚ молекуласынан өзінің (а-РНҚ) пайда болуына (транскрипция);
- рибосомаларда трансляциялануына, яғни қызмет етуіне;
- өздігінен ыдырауына, яғни 5' РНҚ-азалар өсерлерінен 5' ұшының біртіндеп қысқаруына (36-сурет).



36-сурет. Бақтериялар а-РНҚ-ның транскрипциялану, трансляциялану және ыдырау үдерістерінің қабаттасып келу жобасы.

(Мушкамбаров, Кузнецовтан, 2003)

2.2.7.2. Эукариоттар а-РНҚ-ның 3' ұшынан ыдырауы

Эукариоттар а-РНҚ-ның тіршілік ұзақтығы 10 минуттан (қысқа тіршілік ететін а-РНҚ) 2 тәулікке дейін созылады. Қысқа уақыт тіршілік ететін а-РНҚ-ларға реттеуші ақуыздар а-РНҚ-лары жатады.

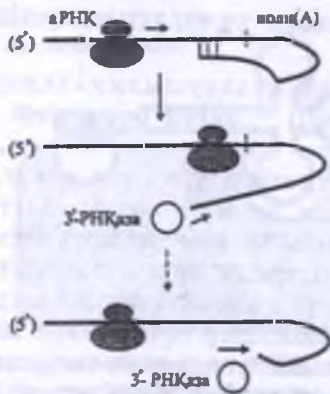
Эукариоттар а-РНҚ-сы моноцистронды болып келеді. Олардың ыдырауы бактериялардағыдай 5' РНҚазалар көмегімен емес, 3' РНҚ-азалар арқылы жүзеге асады, яғни әдетте ол 3'-ұшындағы 200 нуклеотидтерден құрылған поли-(А)-фрагменттен басталады.

Демек, бұл фрагмент ДНҚ теломералары сияқты буферлік қызмет атқарады. Оның ұзындығының жайлап қысқаруы белгілі бір уақытқа дейін нуклеин қышқылының маңызды, кодтаушы бөлімдерін ыдыраудан сақтайды. а-РНҚ-ның поли-(А)-фрагменті 3' РНҚ-аза ферменті әсерлерінен үнемі қысқармайды, оның қызметтік белсенділігіне сай, мезгіл-мезгіл қысқараты. а-РНҚ-ның әрбір трансляциясы аяқталғаннан кейін рибосома поли-(А)-фрагменттен 10-15 нуклеотидтерді үзіп алып тастайды. Осы фрагментте 50-ге жуық нуклеотидтер қалған кезде а-РНҚ РНҚ-аза әсеріне ілігіп тез ыдырайды.

Бір а-РНҚ 10-15 ретке дейін трансляциялана алады, себебі 15 рет трансляцияланғанда поли-(А)-фрагмент 150-ге дейін нуклеотидтерінен айырылады ($15 \times 10 = 150$) және оның ұзындығы сындарлы ұзындыққа-50 нуклеотидке дейін жетеді.

Поли-(А)-фрагменттің ыдырауы мен трансляция арасындағы байланысты қалай түсіндіруге болады?

Оның тетігі (механизмі) төмендегідей болуы мүмкін (37-сурет).



37-сурет. Поли-(А)-фрагменттің қысқару және ыдырау жобасы (Мушкамбаров, Кузнецовтан, 2003)

Оған сәйкес, поли-(А)-фрагмент өзінің 3' ұшымен а-РНҚ-ның белгілі бір трансляцияланатын учаскесімен әрекеттесіп ілмек пайда етеді және онымен сутектік байланыс арқыды байланысып қос тізбектік құрылым түзеді. Осындай қос тізбекті күйінде поли-(А)-фрагменттің 3' ұшы 3'-РНҚ-аза ферментінің әсеріне берілмейді.

Аталған учаске арқылы рибосома өткен кезде шамалы уақытқа дейін ілмек үзіледі және а-РНҚ-ның 3' ұшы РНҚ-аза әсеріне ілігіп бір-бірлеп 10-15 нуклеотидтер үзіліп шығарылады. Содан кейін, учаскеден рибосома

кеткеннен (трансляция аяқталғаннан) кейін, қайтадан ілмек қалыптасып қос тізбек пайда болады, бірақ ол 10-15 нуклеотидке қысқарып үлгереді.

Поли-(А)-фрагментте 50 нуклеотид қана қалған кезде а-РНҚ-ның 3' ұшында ілмек пайда бола алмайды және РНҚ-аза ешбір кедергісіз а-РНҚ-ны түгелдей ыдыратады.

2.3. Ақуыз биосинтезі (трансляция)

2.3.1. Генетикалық код және оның қасиеттері

2.3.1.1. Жалпы мәліметтер

Жоғарыда айтқанымыздай тұқым қуалаушылық ақпарат ДНҚ молекуласында генетикалық код күйінде жазылған.

Генетикалық код (кодтау) – дегеніміз тұқым қуалаушылық ақпараттың, яғни 20 аминқышқылдар туралы ақпараттың, ДНҚ молекуласындағы 4 нуклеотидтер (А, Г, Ц, Т) арқылы қысқаша жазылу, сақталу және жүзеге асу жүйесі болып табылады.

ДНҚ молекуласының екі тізбегі бір-бірінен қызметтік ролі жағынан ерекшеленеді: олардың біреуі-кодтаушы немесе мағыналы, ал екіншісі – матрицалық (қалып) тізбектер болып табылады.

ДНҚ мағыналы тізбегі: (5') – ТТЦ-АГТ-ЦАГ-ГАЦ-ГАТ-АЦГ- (3')

ДНҚ матрицалық тізбегі: (3') – ААГ-ТЦА-ГТЦ-ЦТТ-ЦТА-ТГЦ- (5')

Транскрипция ↓

а-РНҚ (5')- УУЦ-АГУ-ЦАГ-ГАЦ-ГАУ-АЦГ- (3')

Трансляция ↓

Полипептид тізбегі: (NH₂)-Фен -Сер -Гли -Асп -Асп -Тре -(COOH)

ДНҚ молекуласындағы ақпараттың өлшем бірлігі болып триплет саналады, яғни үш нуклеотид бір аминқышқылды анықтайды. Сонымен генетикалық код (кодон) 1 нуклеотидтен көп болуы тиіс, себебі егер кодон 1 нуклеотидтен тұрады десек, 4 нуклеотид 4-ақ кодонды қалыптастырар еді, ал аминқышқылдар саны 20, демек 4 кодон жеткіліксіз. Ал егер генетикалық код 2 (жұп) нуклеотидтен тұрады десек, 4 нуклеотидтерден 16 өртүрлі жұптарды (4²=16) жұптастыруға болар еді, бірақ 16 кодон да 20 аминқышқылдары үшін жеткіліксіз.

1954 жылы американ ғалымы Г.Гамов теория күйінде генетикалық код (кодон) 3 нуклеотидтерден (триплетті) тұруы мүмкін деген болжам айтқан. Шынында да 4 нуклеотидтерден (А, Г, Ц, Т) 64 өртүрлі үштіктерді (4³=64) құрастыруға болады және 64 кодон 20 аминқышқылдары үшін өбден жеткілікті. Мүмкін кодон 4 нуклеотидтен

тұратын шығар, бұл жағдайда 4 нуклеотидтен (А,Г,Ц,Т) 256 әртүрлі үштіктерді құрастыруға болар еді, бірақ 20 аминқышқылы үшін осыншама көп (256) кодон болады деп болжамдау ақылға қонбайды, себебі табиғат өзінің дамуында үнемі үнемді жолдарды тандап отырған.

1961 жылы Ф.Крик генетикалық код триплетті (3 нуклеотидтен тұратындығын) болатынын тәжірибе жасап дәлелдеді, яғни лабораториялық жағдайда 3 Урацилдің (УУУ) фенилаланин аминқышқылын анықтайтынын көрсетті. Ал, 1964 ж. М. Ниренберг, С. Очао, Х.Хорана т.б. еңбектерінің нәтижесінде барлық 64 кодонның мағынасы анықталып, олардың негізгі қасиеттері белгілі болды.

64 кодонның 61- мағыналы кодондар, яғни 20 аминқышқылының біреуін анықтайды, ал 3-еуі (УАА, УАГ, УГА) мағынасыз кодондар, яғни ешқандай аминқышқылдарын анықтамайды, олар ақуыз синтезінің аяқталуын бақылайды, сондықтан оларды «стоп кодондар», «кодон-терминаторлар» деп те атайды.

ДНҚ молекуласының кодтарына сәйкес келетін а-РНҚ триплеттерін кодондар деп атайды.

2.3.1.2. Генетикалық кодтың негізгі қасиеттері

1. Генетикалық код әмбебапты болады, яғни кодондар барлық тірі ағзаларда бірдей аминқышқылдарын анықтайды;

2. Генетикалық код коллинеарлы (сәйкес) болады, яғни нуклеин қышқылдарындағы (ДНҚ, РНҚ) нуклеотидтер бірізділігі полипептид молекуласындағы аминқышқылдар бірізділігіне сәйкес болады;

3. Генетикалық код артық (вырожденный) болады, яғни әрбір аминқышқылы 2-6 кодон арқылы анықталады, тек метионин және триптофан аминқышқылдары бір ғана кодон арқылы анықталады.

Бір аминқышқылдарының кодондары бір-бірінен үшінші (соңғы) нуклеотидтері арқылы ерекшеленеді, мысалы: серин кодондары-УЦУ, УЦЦ, УЦА, УЦГ.

Құрылысы жағынан ұқсас аминқышқылдардың кодондары да ұқсас болады, яғни олардың екі нуклеотиді бірдей, мысалы: Аспарагин, Глутамин сияқты ұқсас аминқышқылдардың кодондарының алғашқы нуклеотидтері бірдей (ГАУ, ГАЦ, Г, ГАГ).

4) кодондар а-РНҚ тізбегінде бірінен кейін бірі үзілссіз – үтірсіз, нүктесіз, бірізділікпен орналасады;

5) кодондар а-РНҚ тізбегінде бірін-бірі бастырмаламай орналасады;

6) кодондар нақтылы болады, яғни әрбір мағыналы кодондарға

бір аминқышқылы сәйкес келеді:

7) Кодондар триплетті (үш өрмді) болады.

5-кесте. А-РНҚ кодондары

Бірізді негіздер	ЕКІНШІ НЕГІЗДЕР								
	ДНК мРНҚ	А		Г		Т		Ц	
		у	ц	а	г	а	г	а	г
А	У	УУУ	Фен	УЦУ	Сер	УАУ	Тир	УГУ	Цис
		УУЦ		УЦЦ		УАЦ		УГЦ	
		УУА		УЦА		УАА		УГА	
		УУГ	УЦГ	УАГ	УГГ	Стоп	Стоп	Три	
Г	Ц	ЦУУ	Лей	ЦШУ	Про	ЦАУ	Гис	ЦГУ	Арг
		ЦУЦ		ЦШЦ		ЦАЦ		ЦГЦ	
		ЦУА		ЦША		ЦАА		ЦГА	
		ЦУГ	ЦШГ	ЦАГ	ЦГГ	Гля	ЦГГ		
Т	А	АУУ	Иле	АЦУ	Тре	ААУ	Асп	АГУ	Сер
		АУЦ		АЦЦ		ААЦ		АГЦ	
		АУА		АЦА		ААА		АГА	
		АУГ	АЦГ	ААГ	АГГ	Мет	Арг		
Ц	Г	ГУУ	Вал	ГЦУ	Ала	ГАУ	Асп	ГГУ	Гля
		ГУЦ		ГЦЦ		ГАЦ		ГГЦ	
		ГУА		ГЦА		ГАА		ГГА	
		ГУГ	ГЦГ	ГАГ	ГГГ	Гля	ГГГ		

Ала – аланин, Арг – аргинин, Асп – аспарагин, Асп – аспарагин қышқылы; Вал – валин, Гис – гистидин, Гли – глицин, Гли – глютамин, Гли – глютамин қышқылы, Иле – изолейцин, Лей – лейцин, Лиз – лизин, Мет – метионин, Про – пролин, Сер – серин, Тир – тирозин, Тре – треонин, Три – триптофан, Фен – фенилаланин, Цис – цистидин, Стоп – стопкодон.

2.3.2. Ақуыз биосинтезі немесе трансляция тетіктері

ДНҚ молекуласындағы тұқым қуалаушылық ақпараттың экспрессиялануының келесі кезеңі – ақуыз биосинтезі немесе трансляция.

Ақуыз биосинтезі жасушаның тіршілігі үшін өте қажет, себебі жасушаның тіршілік үдерістерінде ақуыз молекуласы түрліше қызметтер атқарып, әртүрлі биохимиялық реакцияларға қатынасып, ыдырап жойылып отырады. Ал олардың орнын толтыру ақуыз молекуласының жаңадан синтезделуі арқасында жүзеге асады.

а – РНҚ молекуласындағы нуклеотидтер бірізділігінде жазылған ақпараттың коллинсарлы полипептид молекуласының аминқышқылы ретіне берілуін трансляция немесе ақуыз биосинтезі деп атаймыз.

Трансляция немесе ақуыз биосинтезі полипептидтің N ұшынан басталып C ұшына қарай жүреді.

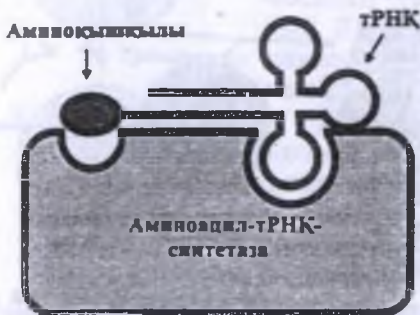
Ақуыз биосинтезіне рибосоманың екі бөлшегі, а-РНҚ, т-РНҚ, 20 аминқышқылдар, аминоксил-т-РНҚ-синтетаза ферменттері және басқа да қосымша ақуыз факторлары қатынасады және олар түрліше қызметтер атқарады.

а-РНҚ ақуыз биосинтезі үшін матрица (калып) болып табылады, р-РНҚ лар (5s рРНҚ, 5,8s рРНҚ, 18s рРНҚ, 28s рРНҚ) рибосома бөлшектерінің құрамына кіреді, ал рибосомалар болса цитоплазмада ақуыз биосинтезін жүргізуші органеллалар болып табылады. Рибосомалар гиалоплазмада еркін күйінде (полисомалар) кездесуі мүмкін, оларда ішкі ақуыздар синтезделінеді және мембраналармен байланысқан күйінде кездесуі мүмкін. Бұл жерде «экспорттық», мембраналық және лизосомалық ақуыз молекулалары синтезделінеді.

Трансляция немесе ақуыз биосинтезіне еркін аминқышқылдар (жалпы саны 20) қатынаспайды, т-РНҚ-лармен байланысқан аминоксил-т-РНҚ (aa-тРНҚ-Ала-тРНҚ^{Ala}; Met-т-РНҚ^{Met} т.б.) күйінде қатынасады. Әрбір аминқышқылдарына сәйкес келетін, оларды тасымалдайтын т-РНҚ-лар болады.

Гиалоплазмада кездесетін еркін аминқышқылдар (20) өздеріне сәйкес келетін т-РНҚ-ларға қалай болса солай емін-еркін байланыса алмайды. Ол үшін алғаш аминқышқылдардың активтенуі қажет және бұл үдеріс энергия жұмсауды қажет етеді. Энергия көзі болып АТФ гидролизі саналады.

Аминқышқылдарының активтенуін және активтенген аминқышқылдардың өздеріне сәйкес т-РНҚ молекуласының



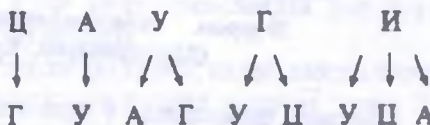
акцепторлық ұшына қондырылуын қадағалайтын, басқаратын ерекше ферменттер-аминоацил-т-РНҚ-синтетаза ферменттері болады. Әрбір 20 аминқышқылдарына сәйкес келетін аминоксил-т-РНҚ-синтетаза ферменттері белгілі, демек олардың да соңы - 20. Аминоацил-т-РНҚ-синтетаза ферменттерінде 2 танып білуші орталық болады: бірі-аминқышқылдарға, екіншісі т-РНҚ-ға арналған (38-сурет).

38-сурет. Аминоцил-т-РНҚ синтетаза ферментінің белсенді орталықтары (Мушкямбаров, Кузнецовтан, 2003)

т-РНҚ-ның а-РНҚ кодондарымен әрекеттесуі комплиментарлық және антипаралель принциптеріне сәйкес жүреді, яғни а-РНҚ кодондарының мағынасы 5'→3' бағытында жазылған болса, т-РНҚ-ның антикодондары 3'→5' бағытында оқылады. Бұл кезде кодонның және антикодонның алғашқы 2 нуклеотидтері бір-бірімен тек комплиментарлы байланысады (А-У және Г-Ц), ал үшінші негіздің байланысуы өзгеше болады және ол төмендегі нұсқа бойынша жүзеге асады:

Т-РНҚ антикодонының

Үшінші нуклеотиді



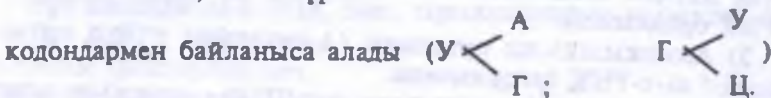
Онымен әрекеттесетін

А-РНҚ кодонының

Нуклеотидтері

а) Егер т-РНҚ антикодонының үшінші нуклеотиді Ц не А болса, онда ол тек бір түрлі кодонмен байланысады (Ц-Г; А-У);

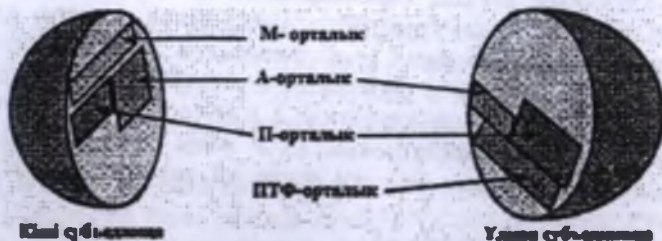
б) Ал, егер т-РНҚ антикодонының үшінші нуклеотиді У не Г болатын болса, ол 2 түрлі



в) Ал егер антикодонның 3-ші нуклеотиді инозин (И) болатын болса, онда ол 3 түрлі кодонмен жұптаса алады И-У,Ц,А;

Әрбір т-РНҚ-лар аминқышқылдарды бірнеше рет тасымалдай алады.

Ақуыз синтезі рибосома бөлшектерінің (кіші бөлшегі, үлкен бөлшегі) өзара қосылып, біртұтас органелла пайда етуінен басталады (инициация). Рибосома бөлшектерінің қосылуы белгілі бір тәртіптен жүреді және ол рибосоманың белсенді (актив) орталықтарының қатынасуымен жүзеге асады. Рибосоманың актив (белсенді) орталықтары оның бөлшектерінің (кіші, үлкен) түйісуші беттерінде орналасқан. Біртұтас рибосома пішіні жүрекке ұқсас болады, оның оң жақ бөлігін – кіші бөлшек, сол жақ бөлігін – үлкен бөлшегі құрайды. Екі бөлшектер арасында үлкенді-кішілі қуыстар болады. Осы қуыстарға а-РНҚ, пептидил-т-РНҚ және кезекті аминотсид-т-РНҚ орналасады (39 сурет).



39-сурет. Рибосомалардың белсенді орталықтары
(Мухамбаров, Кузнецовтан, 2003)

Сонымен рибосомада 4 белсенді (актив) орталықтар кездеседі:

1) а-РНҚ байланысатын орталық (М-орталық), бұл а-РНҚ-ның 5'-трансляцияланбайтын учаскесінің 5-9 нуклеотидіне комплиментарлы 18S р-РНҚ-ның бір учаскесі болып табылады.

2) Пептидил орталығы (П-орталық). Трансляция басталар алдында осы орталықпен инициаторлық аминоксил —т-РНҚ, яғни инициаторлық аминоксил т-РНҚ_{Met} байланысады. Кейінірек П-орталықта өсіп келе жатқан полипептид тізбегіне енді ғана қосылған пептидил-тРНҚ орналасады.

3) Аминқышқылы орталығы (А-орталық) – бұл орталықпен кезекті аа-т-РНҚ байланысады.

4) Пептидилтрансферазалық орталық (ПТФ-орталық)-полипептидтің аминқышқылдары арасында пептидтік байланыстарды пайда етуші және полипептидті бір аминқышқылына ұзартатын орталық.

Осы 4 орталық рибосома бөлшектерінде түрліше орналасқан: кіші бөлшекте—түгелдей М-орталық, А-орталықтың негізгі бөлігі және П-орталықтың шамалы бөлігі орналасқан; үлкен бөлшекте - П және А орталықтардың қалған бөліктері, яғни П-орталықтың негізгі бөлімі, А-орталықтың шамалы бөлімі және түгелдей ПТФ орталығы орналасқан.

2.3.2.1. Трансляция немесе ақуыз биосинтезінің инициациясы

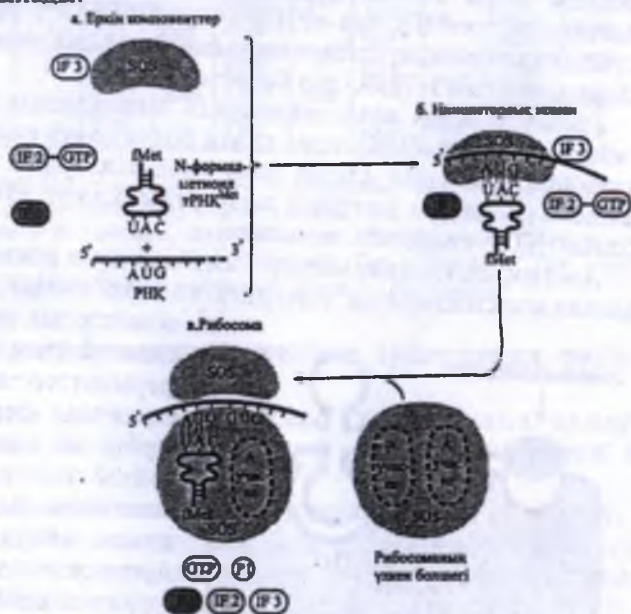
Ең алдымен а-РНҚ-ның 5'-трансляцияланбайтын учаскесі рибосоманың кіші бөлшегімен (18S р-РНҚ) байланысады. Бұл кезде инициаторлық кодон (АУГ) П-орталық деңгейінде орналасады, өрі қарай инициаторлық кодон мен (АУГ) инициаторлық аа-р-РНҚ (Met-аа-т РНҚ_{Met}) комплиментарлы байланысады. Ал, соңғысы

үлкен бөлшектің П-орталығымен әрекеттесіп рибосоманың екі бөлшегінің біртұтас органеллаға жинақталуын қамтамасыз етеді (40 сурет).

Сонымен қатар, трансляция инициациясы үшін ГТФ және 3 инициация факторлары—eIF-1, eIF-2, eIF-3, қажет. Бұлардың ішінде eIF-3 рибосоманың еркін кіші бөлшегіне қосылып, оның үлкен бөлшегімен күні бұрын байланысуын болдырмайды және онымен а-РНҚ-ның байланысуына көмектеседі.

eIF-2 факторы инициаторлық аа-т-РНҚ-ның байланысуын қамтамасыз етеді. Бұл кешен ГТФ-пен де байланысқан. Содан кейін Мет-т-РНҚ^{Met}, өз орнына, П-орталыққа орналасу барысында ГТФ-ГДФ-ға дейін гидролизденеді. Бұл кезде eIF-3 және, eIF-2 рибосоманы тастап шығып кетеді.

Сонымен, белсенді біртұтас рибосоманың жинақталуы, яғни инициаторлық кешеннің түзелуі, бір макроэнергиялық байланыстың үзілуі арқылы жүреді. (ГТФ → ГДФ). Осы кезде бөлінетін энергия үдерістің қажетті бағытта жүруі үшін термодинамикалық стимул болып табылады.



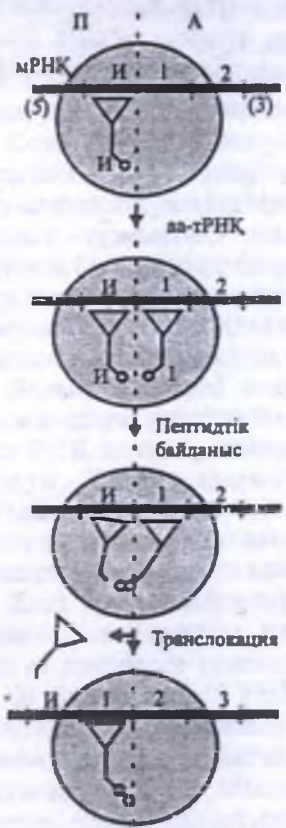
40-сурет. Ақуыз биосинтезінің жобасы (Авала, Кайгерден 1987)
 А-еркін бөлшектер; Б-инициаторлық кешен;
 В-толық жинақталған рибосома

eIF-1 факторы eIF-2-ге кезекті ГТФ пен Met-t-RНК_{Met} жалғау арқылы оның жаңадан зарядталуына мүмкіндік береді.

Инициациядан кейін трансляцияның негізгі кезеңі – элонгация (пептидтік тізбектің ұзаруы) басталады. Ол қайталанып отыратын циклдық сипатқа не, яғни әрбір кезекті аминқышқылының полипептид тізбегіне қосылуы қайталанып отыратын ұқсас кұбылыстардан тұрады.

Элонгация циклдары 3 сатыдан тұрады.

а) аа-т-РНҚ байланысуы. Циклдың алғашқы сатысында рибосоманың бос А-орталығы а-РНҚ кодонына комплиментарлы антикодоны бар кезекті аа-т-РНҚ-мен байланысады. Жалпы алғанда бұл инициаторлық аа-т-РНҚ-ның П-орталықпен байланысуы сияқты жүреді, яғни ГТФ молекуласы және 2 элонгация факторы (ақуыз) -EF-1_α, EF-1_β пайдаланылады. EF-1_α факторы ГТФ-пен және рибосомаға енген кезекті аа-т РНҚ-мен қосылып кешен пайда етеді. Егер осы аа-т-РНҚ-ның антикодоны А-орталықтағы а-РНҚ-ның кодонына комплиментарлы болмаса, кешен бұл жерде тұрақтамай, диффузия жолымен рибосоманы тастап шығады.



Ал егер, антикодон а-РНҚ кодонымен комплиментарлы болатын болса кешен ыдырап, оның аа-т-РНҚ-сы А-орталықпен байланысады. ГТФ ГДФ-ке дейін гидролизденеді, ал соңғысы EF-1_α факторымен бірге босанып шығады да, әрі қарай рибосомадан тыс EF-1_α-пен бірге ГДФ-ның ГТФ-ға айналуына қатынасады және аа-т-РНҚ-ның кезекті молекуласымен байланысады.

б) Пептидтік байланыстың түзілуі. Циклдың алғашқы сатысынан кейін рибосоманың П-орталығында пептидил-т-РНҚ, А-орталығында аа-т-РНҚ орналасқан. Олардың акцепторлық ұштары және аминқышқылдар қалдықтары ПТФ-орталықта болады. Соңғысы, яғни ПТФ орталық пептидил-трансферазальық реакцияны қалыптастырады, яғни екі аминқышқылдар арасында пептидтік байланысты қалыптасты-

41-сурет.
Элонгация сатылары
(Мушкхамбаров,
Кузнецовтан, 2003)

рады. ПТФ реакциясы нәтижесінде пептидил I аминқышқылына ұзарады.

в) Транслокация. Циклдың 3-ші сатысында а-РНҚ жаңадан түзілген пептидил-т-РНҚ-мен бірге бір кодонға солға қарай жылжиды. Осының нәтижесінде П-орталықтағы аминқышқылы рибосомадан шығып кетсе, А-орталықтағы пептидил-т-РНҚ П-орталыққа өтеді, А-орталықта а-РНҚ-ның келесі кодоны болады және кезекті аа-т РНҚ-мен комплиментарлы байланысуға дайын.

Транслокация сатысына ГТФ және транслоказа деп аталатын элонгация факторы (EF-2) қатынасады.

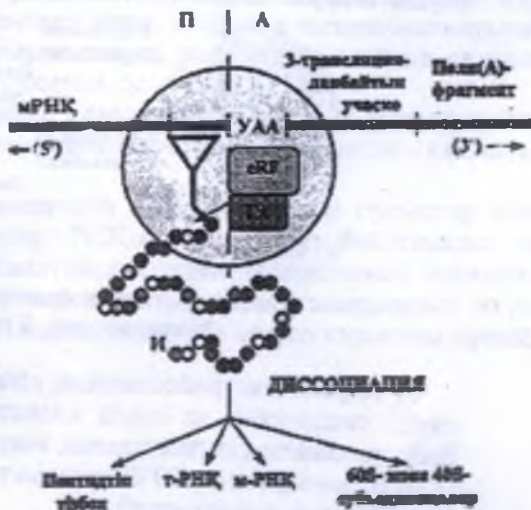
Осымен элонгацияның бір циклы аяқталып, келесі циклы басталады. Пептидтік тізбектің бір аминқышқылына ұзаруы үшін 2 ГТФ молекуласының энергиясы жұмсалады.

2.3.2.2. Трансляцияның терминациялануы

Трансляцияның аяқталуы туралы сигнал рибосоманың А-орталығына 3 «мағынасыз» кодонның кез-келгенінің –УАА, УАГ не УГА орналасуы болып табылады.

Бұл кодонды аа-т-РНҚ емес, терминацияның ақуыздық факторлары (eRF) таниды. Мұндай факторлардың екеуі белгілі, олардың бірі-УАА, УАГ-кодондарын таныса, екіншісі - УАА және УГА кодондарын таниды.

eRF факторлары «өздерінің» кодондарын танып пептидил транс-феразалық (ПТФ) орталықтың гидролазалық белсенділігін стимулдайды. Осыған сәйкес т-РНҚ мен пептид арасындағы байланыс гидролизденеді (42-сурет).



42-сурет. Трансляцияның терминациялануы (Мушкхамбаров, Кузнецовтан, 2003)

УУА-терминациялык кодон; eRF-терминация факторы; ГА-гидролазалык белсенділік; И-инициаторлык аминқышкылы (метионин)

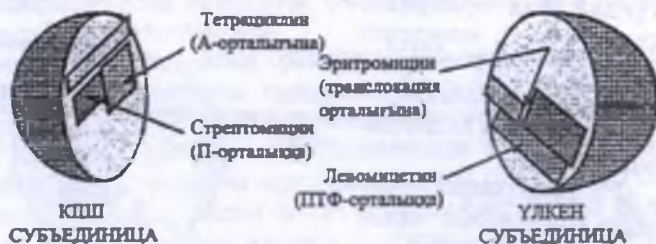
Осыдан кейін пептидтік тізбек, т-РНҚ және а-РНҚ диссоциацияланып рибосоманы тастап шығады, ал рибосома екі бөлшекке ыдырайды да жаңа полипептидті синтездеуге дайындалады.

2.3.3. Трансляция ингибиторлары

Көптеген антибиотиктер қожайын жасушасындағы трансляция процессіне айтарлықтай әсер етпей микроағзалар трансляциясының арнайы ингибиторлары болып табылады. Олар рибосоманың кіші не үлкен бөлшектеріндегі қызметтік орталықтарға әсер етеді.

а) **Стрептомицин** - рибосоманың кіші бөлшегіндегі П-орталыққа әсер етеді. Осылайша ол инициаторлық т-РНҚ-ның (формил мет-т-РНҚ_{мет}) П-орталықпен байланысуын қиындатады, яғни ақуыз биосинтезінің инициациясына ингибиторлық әсер етеді.

Ақуыз синтезінің инициациясы басталғанымен стрептомицин пептидил-т-РНҚ-ның рибосоманың кіші бөлшегімен байланысуын әлсіздендіреді, бұл рибосомалық кешеннің әлсіз болуына және күні бұрын ыдырап кетуіне алып келеді (43-сурет).



43-сурет. Антибиотиктердің бактерия трансляциясына әрекет етуі (Мушкамбаров, Кузнецовтан, 2003)

б) **Тетрациклин**-рибосоманың кіші бөлшегіндегі А-орталыққа әсер етеді, сондықтан да оның кезекті аа-т-РНҚ-мен байланысуын бастырмалайды (ингибиторлық әсер етеді).

в) **Левомецетин** – ПТФ орталықтың белсенділігін бастырмалайды (ингибиторлық әсер етеді).

г) **Эритромицин** –рибосоманың үлкен бөлшегінің транслокацияға жауапты учаскесіне әсер етіп оны бастырмалайды. Нәтижесінде,

жанадан түзілген пептидил т-РНҚ П-орталыққа өтпей (ауыспай) А-орталықта қалып қояды. Бұл кезекті аа-т-РНҚ-ның байланысуына кедергі болады.

Кейбір антибиотиктер—циклогексимид, пурамицин, интерферондар т.б. заттар эукариоттар трансляцияның ингибиторлары болып ақуыз синтезін шектейді.

Мысалы: циклогексимид левомецитин сияқты, ПТФ-орталықты бастырмалайды, бірақ ол бактерияның рибосомасының үлкен бөлшегіне әсер етпей, эукариоттардың рибосомасына (80 S) әсер етеді.

Пурамицин-бактериялар және эукариоттар рибосомасының А-орталығына орналасады да транслкация үдерісін бұзады. Осылайша пурамицин элонгацияны үзіп, қысқа пептидтің синтезделуіне алып келеді.

3. ГЕНДЕРДІҢ ЭКСПРЕССИЯЛАНУЫНЫҢ РЕТТЕЛУ МЕХАНИЗМДЕРІ (ТЕТІКТЕРІ)

3.1. Жалпы мәліметтер

ДНК молекуласының бойында орналасқан гендердің бәрі бірдей бір мезгілде экспрессияланбайды. Ол, біріншіден – жасуша тіршілігінің белсенділігіне және даму кезеңіне, екіншіден – гендердің экспрессиялануының реттелу механизмдеріне байланысты болады. Сондықтан да, бір мезгілде әр түрлі жасушаларда түрліше гендер экспрессияланады және ағза дамуының әр түрлі кезеңдерінде бір жасушаның түрліше гендері экспрессияланады.

Сонымен қатар, жасуша гендерін екі топқа бөледі: 1) Жасушаның түпкілікті, әмбебапты тіршілік қызметтерін қамтамасыз ететін және кез-келген жасушалар тіршілігі үшін қажет гендер. Оларды конститутивті немесе «тұрмыстық» гендер деп атайды. Бұл гендер үнемі белсенді күйінде болады және олардың транскрипциялануы реттелуге жатпайды. Бұл гендер кез-келген жасушалардың тіршілігі үшін қажет ақуыздарды (ферменттерді) анықтайды. Бактериялар (ішек таяқшасы) үшін бұл- глюкоза метаболизмінің ферменттері.)

Бірақ, әр түрлі конститутивті гендердің транскрипциялану жылдамдығы түрліше болуы мүмкін, оның себептері: 1) промоторлар мен РНК полимеразалардың байланысуы мүмкіншіліктерінің түрліше болуы. Кейбір промоторлар РНК-полимеразамен жеп-жеңіл байланысады, яғни, «күшті болады». Бұл жағдайда РНК –полимераза молекуласы промотормен жиі байланысып а-РНК-ның көптеген көшірмелері синтезделінеді.

Енді бір промоторлардың РНК-полимеразамен байланысу күші төмен болғандықтан, олар сирек байланысып а-РНК көшірмелері өте аз мөлшерде синтезделінеді.

2) Екінші себебі РНК полимеразаның 6-ақуызына байланысты. Бактерия жасушасының тіршілігінің әртүрлі кезеңдерінде әр түрлі промоторларды «танитын» және олармен байланысатын түрліше 6 – ақуыздар түзіледі. Мысалы, қалыпты жағдайларға, азот тапшылығы кезіне, стресс жағдайына, ыстық жағдайларға, споруляцияға сәйкес келетін 6-факторлар. Осындай, әр түрлі жағдайларда, РНК-полимераза бір гендердің промоторымен байланысып, басқаларымен байланыспайды.

2) Жасушаның ерекше құрылысын, қызметін қалыптастыратын, барлық гендерде экспрессиялана бермейтін, тек кейбір тандамалы жасушаларда ғана экспрессияланатын, гендер тобы-оларды «молшылық»

гендері деп атайды. Осы гендердің экспрессиялануы нәтижесінде әртүрлі жасушаларда әр түрлі ақуыздар синтезделінеді, мыс. эпителий жасушаларында мелонин, бұлшықет жасушаларында миозин, көздің тор қабаты жасушаларында-опсин, родопсин т.б.

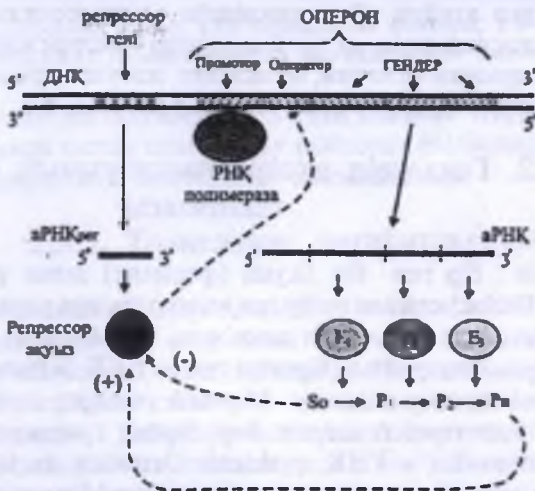
3.2. Гендердің экспрессиялануының оперондық гипотезасы

Әдетте, бір ген- бір ақуыз (фермент) деген ұғымға (Э.Тейтум, Д.Бидл 1945ж.) сөйкес әрбір ген өз алдына жеке транскрипцияланады деп ойлаймыз. Ал шын мәнінде, бір белгіні дамытуға қажет ақуыздарды анықтайтын бірнеше гендер ДНҚ бойына қатар орналасып, бірге транскрипцияланады. Мұндай гендерді кластерлі гендер деп атайды. Кластерлі гендердің бәрі бірдей транскрипцияланып ортақ полицистронды а-РНҚ түзіледі. Осының негізінде бір белгіні дамуына қажет барлық ақуыздар (ферменттер) бір мезгілде синтезделінеді. Кластерлі гендердің экспрессиялануын ерекше реттеуші гендер реттеп отырады.

Гендердің экспрессиялануының реттелу механизмдерін зерттеу үшін прокариоттар өте қолайлы объект болып саналады, себебі олардың геномдары небәрі бірнеше гендерден құралған және олар өте қарқынды көбейеді. Сонымен қатар, гендердің экспрессиялануының реттелу механизмдері прокариоттарда және эукариоттарда да ұқсас жоба күйінде жүретіндігі белгілі болды.

Бактериялардың бірнеше алмасу реакцияларын катализдейтін ферменттердің гендері оперон деп аталатын құрылымдық- қызметтік бірлікке біріктірілген.

Оперонның құрамына аталған гендермен қатар промотор және оператор да кіреді. Промотор—РНҚ-полимеразамен байланысып, ген ақпаратының көшіріліп жазылуының (транскрипциясының) басталатын нүктесі болса, оператор-ақуыз репрессормен әрекеттесетін орын. Ақуыз репрессорды-репрессор-гені кодтайды және ол оперон құрамына кірмейді (44-сурет).



44-сурет. Оперон құрылысының жобасы
(Мұшқамбаров, Кузнецовтан, 2003)

Оперонның екі түрі белгілі.

а) Индукцияланатын оперондар:

-реттеуші болып бақылау реакциялар тізбегінің бастапқы өнімі (S_0)-(лактоза, не аллалактоза) саналады-лактоза опероны; -егер ортада бұл субстрат (өнім) болмаса ақуыз-репрессор оператормен байланысып, РНҚ полимеразаның оперон гендерін транскрипциялау қызметін бастырмайды (оперон «өшірілген»);

-егер ортада алғашқы өнім (субстрат) (S_0) болса не жинақтала бастаса, оның кейбір бөлігі ақуыз-репрессормен байланысып, оның оператормен қосылуын болдырмайды; оперон «іске қосылады» және алғашқы өнімді (S_0) ыдыратушы ферменттер синтезделінеді.

б) Репрессияланатын оперон:

-реттеуші болып бақылау реакциялар тізбегінің ақырғы өнімі (P_0) саналады-триптофон опероны.

-егер ортада бұл өнім (P_0) болмаса ақуыз – репрессор оператормен қосыла алмайды, сондықтан РНҚ-полимераза оперон гендерін транскрипциялайды-оперон «іске қосылады» және P_0 өнімінің түзілуі үшін қажет ферменттер синтезделінеді;

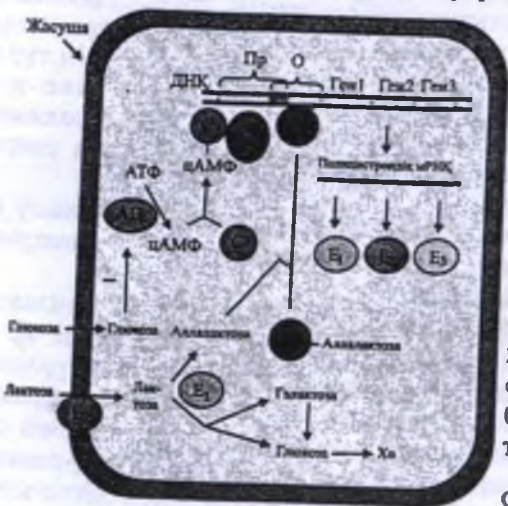
-егер ортада ақырғы өнім (P_0) (триптофан) жинақталса, оның біршама бөлігі ақуыз репрессормен байланысып оның оператормен қосылуына ықпал етеді- оперон «өшіріледі», P_0 өнімінің түзілуіне қажет ферменттер синтезі тоқталады.

3.2.1. Лактоза оперонының құрылысы, қызметі

Лактоза оперонында да, индукцияланатын оперон сияқты, гендердің экспрессиясын реттеудің 2 әдісі қолданылады: 1) РНҚ-полимеразаның промотормен байланысуын реттеу (промотордың, β -фактордың, РНҚ-полимеразаның ерекшеліктері, арнайы ақуыз CAP-арқылы); 2) промотормен байланысқан РНҚ-полимеразаның өз гендеріне қарай жылжуды реттеу (45-сурет).

E. coli жасушасында лактоза оперонының реттелуін алғаш зерттеген Жакоб және Моно (1961) болатын. *E. coli* тіршілігі үшін қалыпты энергия көзі болып глюкоза саналады. Егер де тіршілік ортасында глюкоза болмаса ол лактозаны пайдалануға көшеді. Осы кезде жасушада лактозаны ыдырататын β -галактозидаза ферменті синтезделуі қажет. β -галактозидаза ферменті дисахарид лактозаны галактозаға және глюкозаға ыдыратады.

Ішек бактериясы (*E. coli*) жасушасында β -галактозидаза ферменттерінің синтезделуі қоректік ортада лактоза болған жағдайда индукцияланады, ал оның мөлшері азайса, не мүлдем болмаса, бұл ферменттің синтезделу қарқыны да азаяды не тоқталады. β -галактозидаза ферменті синтезделу үшін ішек бактериясының ДНК-



сының Lac-Z гені транскрипцияланып, оның а-РНҚ-сы түзілуі қажет. β -галактозидаза ферментінің синтезделу қарқыны индукцияланғаннан кейін 1000 есеге дейін артады және ол қоректік ортада индуктор –лактоза болса бір деңгейде ұзақ уақыт ұсталып тұрады. β -галактозидаза ферментінің лактозадан басқа және негізгі индукторы ретінде оның ыдырауында пайда болатын арлық зат –аллалактоза да саналады.

Пр-промотор; О-оператор; CAP (катаболизмді активтедіретін ақуыз); E-РНҚ-полимераза; R-лактоза оперонының репрессоры; E1--галактозидаза E2-пермеаза, E3-трансацетилаза; АЦ-ацетилтрансфераза.

45-сурет. Лактоза оперонының құрылысының жобасы (Мужкямбаров, Кузнецовтан, 2003)

Ортада индуктордың (лактоза не аллалактоза) азаюы не жойылуы β -галактозидаза а-РНҚ-сының нуклеотидтерге ыдырап жойылуына алып келеді. Ал а-РНҚ-ның тіршілік ұзақтығы бірнеше минутқа ғана тең, сондықтан да оның бір деңгейде синтезделіп тұруы үшін, ол үнемі индукцияланып тұруы қажет, яғни ортада лактоза не аллалактоза болуы қажет.

Лактоза оперонында 3 ген болады, олардың екеуі- Lac-Z+ және Lac-Y+лактозаны ыдырататын β -галактозидаза және пермеаза ферменттерін кодтайды. β -галактозидаза ферменті лактозаның галактозаға және глюкозаға ыдырауын катализдесе, пермеаза ферменті лактозаның сыртқы ортадан бактерия жасушасына енуі үшін қажет. Осы екі генмен қатар орналасқан және бірге транскрипцияланатын үшінші ген-Lac-A+ гені болады, ол трансацетилаза ферментін кодтайды, бірақ ол лактозаның ыдырауына қатынаспайды.

Лактоза оперонының негізгі реттеушісі болып лактоза емес аллалактоза саналады, себебі—ол лактоза репрессорымен байланысып оны активсіздендіреді, яғни оның операторды жауып (тығындап) тастауын болдырмайды, сондықтан да оперон гендері транскрипцияланады.

Мұның бәрі қоректік ортада глюкоза болмаған жағдайда ғана байқалады. Ал егер, қоректік ортада глюкоза жеткілікті мөлшерде болатын болса, онда лактозаны пайдаланудың еш бір қисыны жоқ, яғни биологиялық тұрғыдан алғанда тиімсіз. Сондықтан да глюкоза лактоза оперонының активтенуіне кедергі келтіреді, тіпті болдырмайды.

Бұл құбылыс РНҚ полимеразаның промотормен байланысуына әсер ету арқылы жүзеге асады. Лактоза оперонының промоторы ұзын, кең болады және ол тек қана РНҚ- полимеразамен емес, сол сияқты, ерекше ақуыз CAP-кватерализмді активтендіретін ақуызбен де байланысады.

Егер CAP болмаса РНҚ-полимераза промотормен нашар байланысады, ал егер CAP болса ол промотордың құрылымын өзгертіп оның РНҚ-полимеразамен байланысу қабілетін күрт жоғарылатады. CAP эукариоттар гендеріндегі транскрипцияның жалпы факторлары (TFIID) сияқты рөл атқарады, тек TFIID кез-келген эукариоттар гендерінің қызмет етуі үшін қажет болса, CAP кейбір оперондар үшін ғана қажет.

CAP ақуыздың промотормен байланысуы тек CAP+ ц-АМФ-пен қосылып кешен пайда еткеннен кейін ғана жүзеге асады. ц-АМФ-АТФ-тен аденилатциклаза ферментінің қатынасуымен түзіледі.

Қоректік ортада глюкоза болмаса аденилатциклаза ферментінің белсенділігі жоғары деңгейде болып жасушада цАМФ концентрациясы

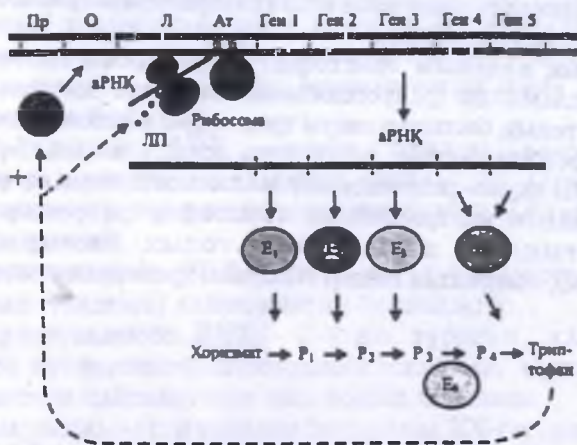
жеткілікті мөлшерде болады, сондықтан да САР лактоза промоторымен байланысады және оған РНҚ-полимераза жеп-жеңіл жалғанады. Бұл кезде оперонның белсенділігі оператордың бос болу болмауына байланысты, яғни ортада лактозаның не аллалактозаның болуына байланысты.

Егер қоректік ортада глюкоза болса аденилатциклаза ферментінің белсенділігі төмен болып, промотор САР ақуызымен байланыса алмайды және ол РНҚ-полимеразамен де қосыла алмайды. Лактоза опероны іске қосылмай, қорек ретінде глюкоза пайдаланылады.

3.2.2. Триптофан оперонының құрылысы, қызметтері

Триптофан оперонында да екі жақты реттелу механизмі болады. Біріншіден РНҚ-полимеразаның оператор арқылы жылжуы реттелінеді, екіншіден (негізгісі)- транскрипцияның **аттенуатор** учаскесінде аяқталуы арқылы реттелінеді.

Аттенуатор – кейбір оперондарда оператор мен гендер арасында болатын ДНҚ-ның ерекше учаскесі. Бұл жерде, кейбір жағдайларда, оперон транскрипциясы аяқталады.



Аттенуаторлары бар оперондар негізінен репрессияланатын оперондар қатарына жатады және кейбір сирек кездесетін аминқышқылдардың (триптофан, гистидин, фенилаланин) синтезделуі үшін қажет компоненттердің синтезделуін (анаболизм) қатағалайды (46-сурет).

Бұл оперондарда промотор мен оператордан кейін лидерлік бөлім деп аталатын ерекше бөлім болады, ол аттенуатормен аяқталады.

Осы бөлімнің транскрипциясы нәтиже-

46-сурет. Триптофан опероны (Мушкамбаров, Кузнецовтан, 2003)

Пр-промотор; О-оператор; Л-оперонның лидерлік бөлімі; Ат-аттенуатор; R-репрессор ақуызы; E-РНҚ-полимераза; ЛП-лидерлік пептид; E1-E5-триптофан синтезінің ферменттері; P1-P4-триптофан синтезі жолындағы аралық өнімдер.

сінде лидерлік учаске-нің а-РНҚ-сы түзіледі. Ол рибосомамен байланысып, трансляцияланып, лидерлік пептидті (ЛП) синтездейді. Лидерлік пептид 14 аминқышқылдары қалдықтарынан тұрады, оның екеуі триптофан-аминқышқылы.

Егер жасушада триптофан аминқышқылы жеткілікті болса, лидерлік пептид (ЛП) үзіліссіз синтезделінеді, оның рибосомасы және РНҚ-полимеразаыс аттенюаторға жеткен кезде транскрипцияның аяқталуы туралы сигнал пайда болады. РНҚ-полимераза ДНҚ молекуласынан диссоциацияланады (ажырайды) және ген ақпараты әрі қарай транскрипцияланбайды.

Осылайша, триптофан лидерлік пептидке қосылып, аттенюаторлық механизм арқылы өзінің түзілуіне қажет ферменттердің синтезделуін бастырмалайды (репрессиялайды).

Ал егер, жасушада триптофан концентрациясы төмен (аз) болса, рибосомада лидерлік пептидтің синтезделуі кешеуілдейді және ол РНҚ-полимераза ферментіне ілесе алмай артта қалып қояды. Бұл ДНҚ-ның және а-РНҚ-ның лидерлік бөлімінің конфигурациясын өзгертіп, аттенюаторда трансляцияның аяқталуы туралы сигналдың пайда болуын іске асырмайды. РНҚ-полимеразаның әр-бір молекуласы осы «қауіпті» учаскеден аман-есен өтіп гендерді транскрипциялайды, яғни а-РНҚ-лар синтезделінеді.

Аттенюаторлық механизм триптофан оперонының белсенділігін толық бастырмаламайды (репрессияламайды)-шала бастырмалайды. Бұл оперонның толық бастырмалануы триптофан концентрациясының өте жоғары дәрежеде болған кезде ғана жүзеге асады. Бұл кезде триптофан арнайы ақуыз- репрессормен байланысып, оның оператормен қосылу мүмкіндігін жоғарылатады, триптофан+репрессор кешені оперонды тығындап, жауып, оны толық бастырмалайды (репрессиялайды), сондықтан гендер ақпараты транскрипцияланбайды.

4. ГЕНОМ ЖӘНЕ ОНЫҢ ҚҰРЫЛЫСЫ

4.1. Прокариоттар және эукариоттар геномы

Геном — жасушаның, ағзаның тіршілігі және дамуы үшін қажет барлық генетикалық ақпарат жазылған ДНҚ молекулаларының толық жиынтығы болып табылады, яғни жасушаның ядролық және цитоплазмалық ДНҚ-сының барлық гендері мен ген аралық учаскелерінің жиынтығы.

Геном құрылысының жалпы принциптерін және оның құрылымдық-қызметтік ұйымдастырылуын зерттейтін ғылымды геномика деп атайды.

Адам геномикасы — молекулалық медицинаның негізі болып, тұқым қуалайтын және тұқым қуаламайтын ауруларды анықтау, емдеу және алдын-алу, болдырмау әдістерін қалыптастыру үшін маңызды рөл атқарады. Геномиканың негізгі бөлімдері: құрылымдық, қызметтік, салыстырмалы, эволюциялық және медициналық геномика.

Прокариоттар геномы — ішек бактериясында *E. coli*, жақсы зерттелген. Бактерия хромосомасы $3,2 \times 10^6$ н.ж. тұратын сақиналы ұзын ДНҚ. Бактерия гендері сызықты орналасқан. ДНҚ репликациясы ТЕТА репликация типімен θ - нүктесінен басталады. Хромосома-инициация сайтымен бірге өздігінен репликацияланатын молекула-репликон болып табылады. Бактерия геномында 2500-дей гендер болады.

Гендер белсенділігі (экспрессиясы) оперон типі сияқты реттеледі, себебі бактериялар гендерді оперондық құрылымға ие.

Ішек бактериясында (*E. coli*) бактерия хромосомасының репликациясына басқа да репликондар кездеседі, мысалы эписомалар және плазмидалар.

Плазмида — бактерия хромосомасынан тәуелсіз репликацияланатын сақиналы хромосомалық элемент, оның өлшемі шамамен бактерия хромосомасының 10-20 %-дай, 1-3 гені болады.

Ең негізгі плазмидаларға бактериялардың антибиотиктер әсеріне төзімділігін қалыптастыратын төзімділікті тудырушы факторлар жатады, олар 10-15 көшірме күйінде кездеседі.

Эписомалар — бактерия хромосомасынан бөлек, автономды кездесетін не оған жалғанатын сақиналы хромосомалық элементтер. Ең жақсы зерттелген эписома, бұл F-фактор (фертильдік фактор). Ол бактериялардың жыныстық процесін анықтайды және аталық жасушаларда (F+ жасушалар) кездеседі. Эписомалардың кейбіреулері инфекциялы болып келеді. Егер эписомаларда антибиотиктерге төзімділікті қалыптастыратын гендер болса, онда олар бактерия жасушаларына жеп-жеңіл өтіп, медицина үшін үлкен проблемалар

туғызалы.

Бактерия геномында қозғалғыш генетикалық элементтерге кездеседі.

Эукариоттар геномы — көлемі және құрылысы жағынан күрделі болады, олар; нуклеотидтер—кодондар—гендер мен ген аралық учаскелер—күрделі гендер—хромосома иіндері—хромосомалар—гаплоидты хромосома саны сияқты бірте-бірте күрделенетін құрылымдардан тұрады.)

Эукариоттар геномының көлемі өте үлкен болады, себебі олардың нуклеотидтер бірізділігі (ДНК молекуласы) тек қана қайталанбайтын учаскелер емес, сол сияқты орташа қайталанатын және өте жиі қайталанатын учаскелерден тұрады. Сол сияқты, геномның өте үлкен болуын гендердің экзон-интрондық құрылысымен де түсіндіруге болады.

Эукариоттар геномы ядролық және ядродан тыс орналасқан ДНК молекулаларынан тұрады. Соңғысына цитоплазманың сақиналы ДНК-сы; плазмидалар, эписомалар, митохондрия және пластидтер ДНК-сы жатады. Ядролық ДНК хромосомасынан тыс орналасқан гендер жиынтығын плазмондар деп атайды, олар цитоплазмалық тұқым қуалаушылықты анықтайды.

Ядролық ДНК-массасының бөрі дерлік хромосомаларға таралған. Хромосомалар құрылысы күрделі.

Эукариоттар геномына қозғалғыш генетикалық элементтер — транспозондар да тән, олар гендер белсенділігін реттеуге қатынасады, яғни бұрын пассив күйде болып келген гендерді активтендіреді немесе керісінше.

4.2. Адам геномы

Адамның сома жасушасындағы (2n) ДНК-ның жалпы мөлшері $6,4 \cdot 10^9$ н.ж. тең, яғни гаплоидтық хромосома жиынтығында (n) — $3,2 \cdot 10^9$ н.ж. ДНК молекуласының 99,5 хромосомаларда кездеседі және бұл ядро ДНК-сы болып табылады. Ядродан тыс ДНК молекуласы—митохондрияларда, цитоплазмада (0,5)—сақиналы ДНК күйінде кездеседі.

XX-ғасырдың 60-жылдары Р.Бритген және Э.Дэвидсон эукариоттар геномының молекулалық құрылысының ерекшеліктерін, яғни геномның өртүрлі учаскелерінің түрліше рет қайталанатынын ашты. ДНК молекуласының қайталанбайтын, орташа қайталанатын, өте жиі қайталанатын учаскелері белгілі.

Қайталанбайтын учаске ДНК молекуласының бойында бір дана күйінде кездеседі және бұл жерлерде барлық структуралық гендер

орналасқан. Оның үлесіне ДНҚ молекуласының 75 көлемі тиесілі.

Геномның қалған 25% - қайталанатын нуклеотидтер бірізділігі болып табылады. Олар жүзден мыңдаған ретке дейін қайталануы мүмкін

└ Оларды дисперсияланған (біркелкі таралған) және сателиттік ДНҚ бірізділіктері деп бөледі.

Дисперсияланған (біркелкі таралған) ДНҚ бірізділіктері (геномның 15% көлемін құрайды) ДНҚ молекуласының бойына біркелкі бытыранқы таралып орналасқан. Оларға SINE (қысқа элементтер), LINE (ұзын элементтер) және басқа да бірізділіктер кіреді.

Жеке SINE- бірізділіктерінің ұзындығы 90-500 н.ж., ал LINE-бірізділіктерінің ұзындығы 7000 н.ж. дейін жетеді.

SINE- бірізділіктерінің кейбіреулерін Alu- бірізділіктері деп атайды, себебі олар Alu- рестриктазалар арқылы кесіледі. Адам геномында 300 000 нан 500 000-ға дейін Alu - бірізділіктер табылған. Бұл бірізділіктердің бір ерекшеліктері – олар өздігінен көшірмеленіп, ДНҚ-ның кез-келген бөліміне, сол сияқты гендерге, қыстырылып қосылуы мүмкін. Соңғы жағдайларда олар мутация пайда етіп ген қызметін бұзады.

└ Сателиттік қайталанулар хромосомалардың әр түрлі учаскелерінде бумаланып жинақталған және көптеген рет қайталанатын тандемді бірізділіктерден тұрады. Сателиттік ДНҚ геномның шамамен 10% камтиды және α -сателиттік, минисателиттік және микросателиттік ДНҚ-лар деп бөлінеді.

α -Сателиттік ДНҚ, әдетте, барлық хромосомалардың центромераларының айналасында орналасқан. Олардың негізі 171 нуклеотидтер жұптарынан тұрады және жұптасып (тандемді) мыңдаған рет қайталанатын.

Минисателиттік ДНҚ - 20-70 нж. тұратын және ондаған рет жұптасып (тандемді) қайталанатын бірізділіктер.

└ Микросателиттік ДНҚ - 2-4 нж. тұратын, жалпы ұзындығы жүздеген нуклеотидтер жұптарынан аспайтын, жұптасып (тандемді) байланысқан қайталанулар типі болып табылады.

«Адам геномы» атты ғылыми бағдарлама ХХ-ғасырдың 90-жылдары басталып 2001-2003-жылдары толық аяқталды. Бұл бағдарламаны орындауға Қытай, Жапония, Франция, АҚШ, Ұлыбритания елдерінен 20-ға жуық ғылыми зерттеу мекемелері ат салысты. Бұл бағдарламаның негізгі мақсаты адам геномын зерттеп секвендеу (секвендеу-барлық хромосомалардағы ДНҚ молекуласының нуклеотидтер бірізділігін анықтау) және адам хромосомаларының физикалық және генетикалық картасын құрастыру болып табылады.)

Адам геномын секвендеу, адам геномының табиғи нұсқаларын талдау, ең жиі кездесетін полиморфизм-жекелеген нуклеотидтер полиморфизмін, (SNP-Single Nucleotide Polymorphism) ашуға, полиморфизм картасын құрастыруға мүмкіндік берді.

Жекелеген нуклеотидтер полиморфизмі дегеніміз-ДНК молекуласының бір бөлімінде бір нуклеотидтің екінші бір нуклеотидпен алмастырылуы. Бұл фермент белсенділігінің өзгеруіне алып келеді. ЖНП-ДНК-ның әрбір килобазасында (1 кб=1000 нуклеотидке тең) кездеседі.)

Адам геномының ұзындығы 3,2 млрд н.ж. тең десек, онда геномда кездесетін ЖНП жалпы саны 1,5-3,2 миллиондай болады. Олардың 2,5 миллионға жуығы анықталды.

Әрбір адам бір-бірінен ген құрамында кездесетін бір нуклеотидтер жұбының өзгеше болуы арқылы ерекшелінеді және бұл адамдар фенотипінің сан алуан түрлі болуына алып келеді.

ЖНП картасын құрастыру мультифакторлы полигенді патологиялардың, мыс. рак, диабет, психикалық аурулар т.б. дамуына жауапты гендерді идентификациялауға мүмкіндік берді.

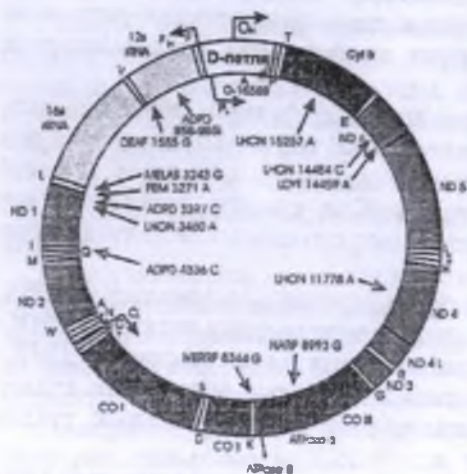
Қазіргі таңда адамның 3000-нан астам тұқым қуалайтын ауруларының нақтылы гендерінің орналасқан жерлері анықталды, 20 мыңдай гендердің хромосомаларда орналасу орны белгілі болды, көптеген хромосомалық делециялық синдромдардың себептері анықталды. ЖНП-нің көпшілігі гендер экзондарында кездеседі.

Адам геномын зерттеулер нәтижесінде қазіргі таңда біз өз гендеріміздің 50% -ының құрылысын, қызметтерін жақсы білеміз, қалғандары белсенді түрде зерттелуде және жақын арада анықталады деп күтілуде. Бүгінгі күні кез-келген адам өзінің генетикалық төлқұжатын жасатып, соған сәйкес салауатты өмір сүру бағдарламасын құрастыруға мүмкіндік алып отыр. 2000-2003 жылдан бері қарай адамзат постгеномдық дәуірде тіршілік етуде, себебі осы жылы «адам геномы» атты халықаралық ғылыми бағдарлама табысты аяқталды (Ф.Коллинз, 2000). Бұл бағдарламаның аяқталуы генетиканың өрі қарай дамуының 3 жаңа стратегиясын қалыптастырды: 1) генетика - медицина үшін (пренатальдық диагностика, тұқым қуалайтын аурулар); 2) генетика - денсаулық үшін (аурулардың алдын алу -болдырмау); 3) генетика қоғам үшін (дәрігерлерге, көпшілікке генетиканы үйрету).

Жоғарыда айтылғандардың бәрі ядро хромосомаларындағы геномға жатады. Сонымен қатар, адам геномы митохондрия геномын және цитоплазмада, ядрода кездесетін сақиналы ДНК молекулаларын да қамтиды.

Митохондрия ДНК-сының (мтДНК) геномы 16569 н.ж. тұратын

қос тізбекті сақиналы молекула болып табылады. Әрбір митохондрияда 10-шақты ДНҚ молекуласы кездеседі. мт-ДНҚ-сында интрондар болмайды, оның құрамында 2р-РНҚ, 22-т-РНҚ және 13 фосфорлау полипептидтерінің гендері кездеседі. Митохондрий геномы 1981 ж. толық анықталған (47-сурет).



47-сурет. Митохондрия геномы (Бочковтан, 2006)

ADPD-Альцгеймер ауруы/
Паркинсон ауруы; DEAF-естудің
нейросенсорлық кемістігі; LHON-
Лебердің нейрофтальмопатиясы;
LDYT-LHON, MELAS-
митохондриялық миопатия,
энцефалопатия; NARP-нейропатия,
атаксия, пигменттік ретинит; PEM-
энцефаломиопатия.

ДНҚ учаскесі.

Егер ақуыз молекуласы бірнеше полипептид тізбегінен құралған болса, онда оның гені бірнеше цистрондардан тұрады (бактерияларда), ал егер ақуыз молекуласы бір-ақ полипептид тізбегінен құрылған болса, онда ген ұғымы цистрон ұғымына сәйкес болады, яғни генде бір ғана цистрон болады (эукариоттар).

Гендердің экспрессиялануы нәтижесінде ақуыздар (ферменттер) синтезделінеді, ал олар өзара және орта факторлармен өрекеттесіп, нақтылы белгінің дамуын қадағалайды. 1945 жылы Д.Бидл және Э.Татум «бір ген-бір ақуыз (фермент)» деген гипотезаны қалыптастырды.

Адамның сақиналы ДНҚ-сы толық зерттелмеген оның өлшемі 150 н.ж.-тан -20000 н.ж. дейін болады. Ядроның сақиналы ДНҚ-сы онкогендермен уларға төзімділік гендерінің амплификацияланған (көшірмеленген) учаскелері болып табылады.

Адам геномының жалпы ұзындығы 3000-3500 см тең.

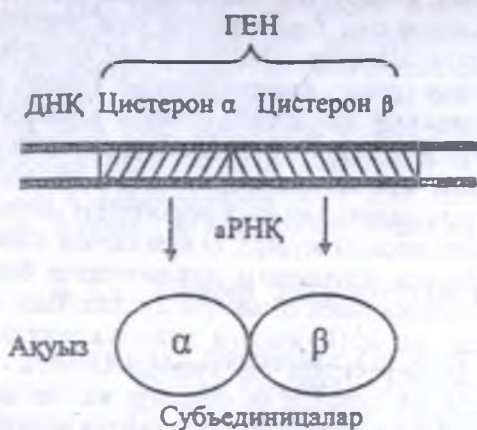
4.3. Геномның гендік деңгейі

Ақуыздар және РНҚ молекулаларының құрылысы туралы ақпарат ДНҚ молекуласында гендер және цистрондар деп аталатын учаскелерде жазылған.

Ген дегеніміз – бір ақуыз молекуласы туралы ақпаратты кодтайтын ДНҚ учаскесі.

Цистрон дегеніміз – бір полипептид тізбегін кодтайтын

Бұл гипотезаға сәйкес жасушада белгілі-бір алмасу өнімінің түзілуіне алып келетін метаболизм үдерісінің әрбір сатысы ақуыз-ферменттер арқылы катализденеді, ал соңғылары (ақуыз-ферменттер) гендер арқылы анықталады (48-сурет).



48-сурет Генмен цистрондар арақатынасы (Мушкхамбаров, Кузнецовтан, 2003)

Кейінірек «бір ген – бір ақуыз» гипотезасы «бір ген – бір полипептид» деген ұғымға айналды, себебі көптеген ақуыз молекулалары бірнеше полипептидтерден тұратындығы белгілі болады, мыс. гемоглобин молекуласы 4 полипептид тізбегінен құрылған-2 α және 2 β.

Прокариоттар гендері тек мағыналы (кодтаушы) нуклеотидтер бірізділігінен (кодондардан), ал эукариоттар гендері - мағыналы (экзондар) және мағынасыз (интрондар) учаскелерден тұрады.

Гендердегі интрондар саны 2-ден 40-50-ге дейін жетеді, кейбір гендерде интрондар үлесіне геннің 90% көлемі тиесілі болады.

1954 жылға дейін ген – тұқым қуалаушылықтың ең ұсақ, әрі қарай бөлінбейтін құрылымдық, қызметтік бірлігі деп келінген. Бірақ, кейінгі кездегі зерттеулер, ген қызметтік тұрғыдан алғанда күрделі құрылым екендігін көрсетті: ол цистрон деп аталатын геннің негізгі, кодтаушы бөлімінен, мутациялануға қабілетті - мутон, рекомбинациялауға қабілетті - рекон деп аталатын учаскелерден тұратыны белгілі болды.

Мутон- мутациялық құбылыстың қарапайым өлшем бірлігі, оның өлшемі ДНК молекуласының 1 жұп нуклеотидіне тең.

Кроссинговер кезінде ДНК молекулалары арасында өзара учаскелерімен алмасу орын алады. Егер осы кезде учаскелермен алмасу тепе-теңдігі бұзылса, ол нуклеотидтердің қосылуы не түсіп қалуы сияқты гендік мутацияларға алып келеді. Осылайша ДНК молекулалары арасындағы рекомбинациялану құбылысы бұзылады. Рекомбинацияның бұзылуына себепші нуклеотидтердің ең аз (минималды) саны-бір жұп нуклеотидке тең-оны рекон деп атайды. Рекон- рекомбинацияның ең кіші өлшем бірлігі.

Әдетте ген-бір полипептид молекуласын кодтайды, бірақ кейде ген (ген, ДНҚ учаскесі) өртүрлі қызмет атқаратын бірнеше полипептид тізбегінің синтезделуін жүзеге асыру мүмкін. Мысалы, ашытқы сандырауқұлағының митохондриясының цитохром В ферментін кодтайтын *vox* гені екі түрлі күйде болады: «ұзын» ген күйінде—ол 6 экзон, 5 интроннан тұрады. «Ұзын» геннің 3 интронының үзіліп түсіп қалуы нәтижесінде «қысқа» ген пайда болады, ол РНҚ- матураза ақуызын синтездейді. Бұл ақуыз осы геннің басқа да интрондарының үзіліп түсіп қалуына және цитохром В матрицасының (қалып) пайда болуына алып келеді. Бұл құбылысты балама сплайсинг деп атайды.

Кенеттен, өздігінен пайда болған немесе орта факторларының әсерінен пайда болған тұқым қуалаушылық материалдың өзгерулері (мутациялар) бір геннің бірнеше варианттар күйінде кездесуіне алып келеді. Бұл ген нұсқаларында түрліше генетикалық ақпараттар болады және олар белгінің өртүрлі нұсқаларын дамытады, мыс. А, а гендері бұршақ тұқымының сары және жасыл түсті болуын анықтайды.

Бір белгінің нақтылы нұсқаларын анықтайтын геннің түрлерін аллельдер деп атайды.

Аллель — геннің бір учаскесінде нуклеотид жұбының өртүрлі күйде болуы. ДНҚ молекуласының бір учаскесіндегі 1 жұп нуклеотид 4 түрлі күйде болуы мүмкін: АТ, ТА, ГЦ, ЦГ. Осы жұптардың тек біреуі ғана табиғи (жабайы) күйде болады да, қалған 3-еуі мутация негізінде қалыптасқан. Егер геннің өртүрлі нуклеотидтер жұптары мутацияланса, онда осы жолмен пайда болған бір геннің 2 формасын жалған аллельдер (псевдогендер) деп атайды. Бір геннің нағыз аллельдері мен псевдоаллельдерінің жалпы саны 4п дәрежесіне тең, бұл жерде п — осы гендегі нуклеотидтер жұптарының саны.

Ген аллельдері хромосоманың бір локусында (учаскесінде) орналасады және бір локуста аллельдердің тек біреуі ғана болады. Бұл ген аллельдерінің балама (альтернативті) күйінде болуына алып келеді. Егер түр генофондында бір ген бір мезгілде екі аллельден көп мөлшерде кездесетін болса, онда мұны көпшілікті аллелизм деп атайды. Мысалы, АВО қан топтарын анықтайтын і геннің 3 аллелі белгілі: *i*A, *i*B, *i*O, сол сияқты гемоглобин (Hb) генінің 130-ден астам аллельдері белгілі, иммуноглобулин гені де көпшілікті аллелизмге ие.

Гендердің жіктелуі түрліше болып келеді, мыс. аллельді, аллельсіз гендер; летальды, жартылай летальды гендер; структуралық (құрылымдық) гендер, модуляторлық гендер, реттеуші гендер т.б.

Структуралық (құрылымдық) гендерге-ферменттерді, рибосома ақуыздарын, гистондық ақуыздарды, РНҚ молекулаларын анықтайтын гендер жатады.

Модуляторлық гендерге ингибиторлар және супрессорлар, интенсификаторлар және модификаторлар кіреді.

Реттеуші гендерге структуралық гендердің экспрессиясын реттейтін гендер-энхансерлер, операторлар, промоторлар, аттенюаторлар, терминаторлар т.б. жатады.

Қызметтік белсенділігіне қарай гендерді-конститутивтік, реттелуші гендер, қозғалғыш генетикалық элементтер —транспозондар т.б. деп бөледі.

Конститутивтік гендер дегеніміз- ағза онтогенезінің барлық сатыларында және барлық жасушаларда үнемі актив экспрессияланатын гендер. Бұл гендердің өнімдері (РНҚ, ақуыздар, рибосома ақуыздары, гистондар т.б.) жасушалардың негізгі тіршілігін қалыптастырады, сондықтан олар кез-келген жасушалардың тіршілігі үшін қажет, оларды кейде «тұрмыстық» гендер деп те атайды.

Реттелуші гендер (көбінесе құрылымдық-структуралық гендер) жасушаның ерекше қызметтерін, құбылыстарын, қамтамасыз ететін арнайы ақуыздардың синтезделуін қолдайды және олардың экспрессиялануы әртүрлі реттеуші факторлар өсерлеріне байланысты болады.

Геннің алғашқы өнімдерінің қызметтеріне қарай гендерді бірнеше топқа бөледі: ферменттер гендері; ақуыз қызметтерінің модуляторлары; рецепторлар гендері; транскрипция факторларының гендері, жасушаішілік және жасуша сыртындағы матрикстің ақуыздарының гендері, трансмембраналық тасымалдаушылар гендері; иондық арналар құрылымының гендері; гормондар гендері; иммуноглобулин гендері.

Адам ағзасының жасушаларының негізгі құбылыстарына қатыналатын гендердің ара қатынасы төмендегідей: 22% -РНҚ және ақуыз синтезін қадағалайтын гендер; 12% -жасуша бөлінуін реттейтін гендер; 12% жасуша сигналдарының гендері; 12 %— жасушаны қорғауды қамтамасыз ететін гендер; 17% - зат алмасу гендері; 8% - жасуша құрылымдарының гендері; 17% -гендердің қызметтері белгісіз.

Гендердің өлшемі түрліше болып келеді. Көптеген гендердің өлшемі 50 000 н.ж. тең, ал олардың орташа ұзындығы - 27 000 н.ж. тең. Гендердің өлшемдеріне қарай-шағын гендер -өлшемі 800-4000 н.ж. аралығында, оларға, -глобин, инсулин (1500 н.ж.) гендері жатады; орташа гендер - өлшемі 11000-45000 н.ж. аралығында, бұларға коллаген (18000 н.ж.), альбумин (25 000 н.ж.) т.б. гендері жатады; үлкен гендер - өлшемі 50000-90000 н.ж. аралығында-

фенилаланингидроксилаза гені; алып гендер - өлшемі 100000 н. артық, мыс. қан ұюының VIII факторының гені - 186 000 н.э супер алып гендер - өлшемі миллиондаған н.ж. - дистрофин ге 2 млн. н.ж. көп.

Қозғалғыш генетикалық элементтер—автономдық генетикалық бірліктер, олардың нуклеотидтер бірізділігінде осы элементтер ДНҚ-ның бір жерінен екінші жеріне ауысуын, орын алмастыруы қамтамасыз ететін ақуыздар туралы ақпарат болады. Геннің мұнда орын алмастыруын транспозиция деп атайды (оларды кейде секіруі гендер деп те атайды). Транспозиция—орын алмастырушы (көшетін секіретін) элементтің (ген) аяқ жағында орналасқан нуклеотидте бірізділігімен арнайы ақуыз молекуласының әрекеттесуі нәтижесінде жүзеге асады. Ол екі кезең арқылы жүреді: 1) қозғалғыш элементтер (гендер) молекуласының аяқ жағындағы нуклеотидтер бірізділігі тізбектері ажырасқан ДНҚ-ны санамен қосылады; 2) қозғалғыш элемент (ген) репликацияланады, ал ДНҚ-ны сана репликацияланбайды. Осылайша қозғалғыш элементтердің бір көшірмесі ДНҚ-ны сана молекуласына жалғанады, ал екіншісі өз орнында қалып қояды.

Қозғалғыш элементтердің 2 түрі белгілі: 1) кішкентай инсерциялық бірізділіктер (iS) және 2) үлкен, ірі (мың нуклеотидтерден де көп) транспозондар (Тп).

Транспозондарда (Тп) транспозицияны қамтамасыз ететін гендермен қатар жасушаның маңызды қасиеттерін қалыптастыратын гендер де болады, мыс. Тп-3, оның өлшемі 4957 н.ж. және онда ампицилинге төзімділікті қалыптастыратын -лактамаза ферментін кодтайтын ген болады.

Тп және iS-лардың негізгі қызметтері-өздерінің қыстырылып орналасқан жерлеріне жақын орналасқан гендердің экспрессиялануын реттеу, яғни кейбір гендердің экспрессиялануын активтендірсе, кейбіреулерін керісінше- активсіздендіреді. Сонымен қатар, олар ДНҚ-ны сана молекуласын бірнеше бөлшектерге нақтылы, дәл кесу немесе қалпына келтіру қабілеттеріне де ие. Тп-дар инверсия немесе делеция типті мутациялардың пайда болуының себебі де болуы мүмкін.

Ген әрекеті дискретті болады, яғни әрбір ген ағзаның нақтылы белгісінің дамуын анықтайды.

Ген әрекеті нақтылы болады, яғни әрбір ген белгілі бір полипептид молекуласы туралы ақпаратты кодтайды. Бірақ кейде, бір ген бірнеше полипептид молекуласының синтезделуіне қатынасуы мүмкін. мыс. балама сплайсинг кезінде.

Ген әрекеті плейотропты болуы мүмкін, яғни бір ген бірнеше

белгінің дамуын қадағалайды, себебі оның өнімі- полипептид, әртүрлі биохимиялық құбылыстарды катализдейді.

Ген әрекеті дозалық сипатқа ие болады, яғни бір геннің экспрессиялануы оның аллельдерінің дозасына байланысты болады. Мыс. HbS гені. Ол гемоглобин молекуласында құрылысы өзгерген -глобиннің синтезделуіне алып келеді, бұл эритроциттер формасын өзгертіп-орақ пішінді анемия (қан аздылық) ауруының себебі болып табылады. Егер ағзада осы геннің екі данасы (дозасы) кездесе HbS/ HbS онда орақ жасушалы анемияның өте ауыр, қатал түрі дамып ағзаның өліп қалуына алып келеді, ал егер осы аллель бір дана (доза) күйінде кездесе HbS/ HbA, онда эритроцит формасы шамалы ғана өзгереді де анемияның жеңіл түрі дамиды.

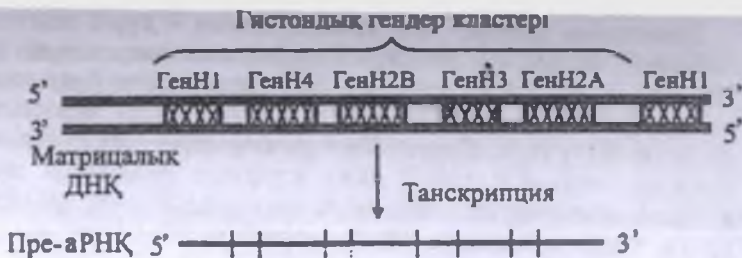
4.3.1. Кейбір эукариоттар гендерінің құрылысы

Эукариоттар гендерінің бір ерекшелігі; ол экзон-интрондық құрылысы. Екінші ерекшелігі-көптеген рет қайталануы, яғни олар бірінен кейін бірі қайталанып жұптасып (тандемді) не біртұтас кластерге топтасып орналасады. Мысалы, гистондар, рибосомалық РНК, гемоглобин т.б. гендері (49-сурет).



49-сурет. Гениң экзон-интрондық құрылысы
(Мушкамбаров, Кузнецовтан, 2003)

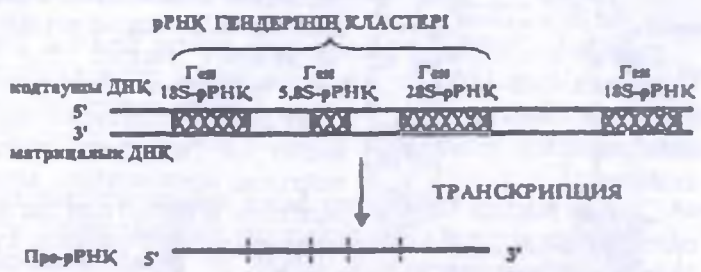
Гистондар гендері-ұзындығы 6900 н.ж. болатын 5 ген бірегей бір кластерге топтасқан. Адам геномында олардың жалпы саны 35-ке дейін жетеді (50-сурет).



50-сурет. Гистондық ақуыздардың гендері
(Мушкамбаров, Кузнецовтан, 2003)

Кластерлерде гендер бір-бірінен спейсерлер (кластердің 70% алып жатады) арқылы бөлініп тұрады. Гистондық гендерде интрондар болмайды, олардың бәрі бірге транскрипцияланып бірегей пре-а-РНҚ түзеді де, 5 а-РНҚ-ға кесіледі.

Рибосомалық РНҚ гендерінің 4 түрлі белгілі - 5s р-РНҚ, 5,8 sр РНҚ, 18s-р-РНҚ, 28s р-РНҚ. Олардың бәрі хромосомалардың ядрошық ұйымдастырушы бөлімінде орналасқан. 5s р-РНҚ гені қалғандарынан бөлек орналасса-5,8 s-р-РНҚ, 18 s-р-РНҚ, 28 s-р-РНҚ-гендері кластер пайда етіп көптеген көшірме күйінде кездеседі-адамдардың бір геномында-100 көшірме, бакалар ооциттерінде-2млн. көшірмеге дейін кездеседі (51-сурет).

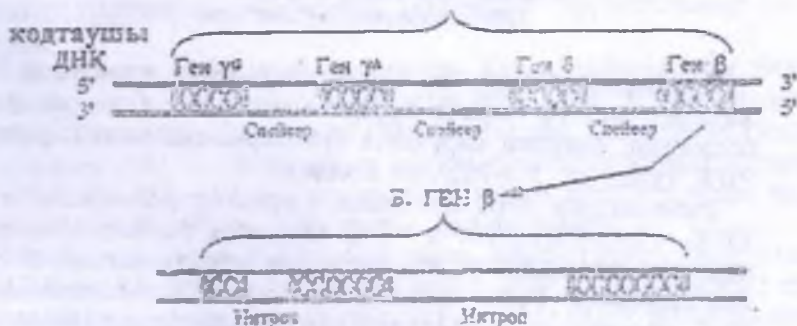


51-сурет. р-РНҚ-ның кластерлік гендері
(Мушкамбаров, Кузнецовтан, 2003)

р-РНҚ гендерінде де интрондар болмайды. р-РНҚ кластерінің ұзындығы 8000 н.ж., ондағы гендер 2 спейсерлер арқылы бөлінген. Ал кластерлер бір-бірінен ұзындығы 5000 н.ж. болатын спейсерлер арқылы ажыратылған. Кластер бірегей құрылым ретінде транскрипцияланады.

Гемоглабин гендері - қалыпты жағдайда 4 түрлі гемоглобин (Hb) кездеседі, олардың құрамына 5 субъединицалар кіреді: гемоглобин Hb A-да $\alpha_2\beta_2$; Hb A₁-де- $\alpha_1\delta_2$; HbF (құрсақтағы бала гемоглобині)- $\alpha_2\epsilon_2$ ($\gamma^G\gamma^A$). Демек Hb ақуызы 6 ген арқылы анықталынады: $\alpha, \beta, \epsilon, \delta, \gamma^G, \gamma^A$. Гемоглобин гендері қайталанбайтын гендерге жатады, тек α -гені 2 дана күйінде кездеседі және ол 11 хромосомада орналасқан. Ал- $\beta, \epsilon, \delta, \gamma^G, \gamma^A$ гендері бір хромосомада орналасып кластер құрайды (52-сурет).

А. ГЛОБИН ГЕНДЕРІНІҢ КЛАСТЕРІ



52-сурет Глобин гендерінің кластері
(Мушкхамбаров, Кузнецовтан, 2003)

Глобин кластерінде 3 спейсерлік ұзаске болады, олардың жалпы ұзындығы 4000-14000-ға н.ж дейін жетеді және кластер массасының көпшілік бөлігін алып жатады. Бұл гендерде интрондар болады, мыс. -генінің ұзындығы 120-155 н.ж. тек және онда 2 интрон кездеседі.

Глобин гендері бір-бірінен бөлек транскрипцияланады және олар онтогенездің әртүрлі кезеңдерінде экспрессияланады, мыс. құрсақтағы бала (плод) сатысында $\alpha_1\gamma_2$ (HbF), ал ересек адамдарда $\alpha_1\beta_1$ (HbA), $\alpha_1\delta_2$ (HbA2) гендері экспрессияланады.

4.4. ДНҚ молекуласының басқа да бөлімдері

ДНҚ молекуласы гендер және ген аралық ұзаскелерден тұрады. Ген аралық ұзаскелерді-спейсерлер деп атайды. Гендер үлесіне ДНҚ молекуласының небәрі 2,5-3,5% көлемі тиесілі болса, спейсерлерге-98% тиесілі. Спейсерлер қызметтері түрліше болады.

1) Құрылымдық рөл: а) нуклеосома тізбегінің шпратымыш, одан

жоғары құрылымдарды қалыптастыруына қатынасады; б) хромосомаларды центриола аппаратына бекіндіреді.

2) Белгілі бір ақуыздар байланысатын арнайы локустар болып табылады;

3) ДНК не РНК молекулаларының синтезделуі басталатын және ДНК-полимераза, РНК-полимераза факторлары байланысатын учаске-промоторлар болып табылады. Промоторлар транскрипцияланатын гендермен қатар орналасады не гендерге алдықтау орналасуы мүмкін. Бактериялар промоторлар және Промотор боксы болады, ол транскрипция басталатын нүктеден 15 н.ж. тең қашықтықта орналасқан.

(3') — ТАТАТ — (3')

(5') — АТАТТА — (5')

Промоторлардың жалпы ұзындығы бірнеше ондаған н.ж. тең. Эукариоттар промоторларының құрылысы күрделірек, онда ТАТА-бокс, ГЦ-бокс, ЦТ-бокстар болады. РНК-полимераза олармен транскрипцияның жалпы факторымен (TFIID) бір кешен түзіп барып байланысады.

4) Операторлар, энхансерлер рөлін атқарады.

Оператор промотордан кейін, құрылымдық гендерге дейін орналасады, онымен арнайы ақуыз-репрессор байланысып транскрипцияны болдырмайды (бастырмайды).

Энхансерлер- реттеуші гендерден біршама алшақ (бірнеше ондаған мың нуклеотидтердей) орналасады. Олар транскрипция факторларымен (ТФ), мысалы ақуыз р-53, байланысып, TFIID белсенділігіне әсер ету арқылы гендердің экспрессиялануын реттейді.

5) ДНК молекуласында транскрипцияның аяқталуына (терминациялауына) сигнал болатын локустар қызметін атқарады. Бактерияларда бұл реттеуші гендер алдында орналасқан аттенюаторлар және гендерден кейін орналасқан-терминаторлар (53-сурет).



53-сурет. Бактериялар ДНК-сының қызметтік бөліктері (Мушхамбаров, Қузиновтан, 2003)

4.5. Геномның хромосомалық деңгейі

4.5.1. Жалпы мәліметтер

Хромосомалар – жасуша бөлінуінің (митоз), метафаза сатысында, арнайы бояулармен боялғаннан кейін, микроскоп арқылы айқын көрінетін эукариоттар ядросының генетикалық аппаратының бір құрылымы.

Хромосомалар ядрода үнемі болады, бірақ жасуша циклының интерфаза кезеңдерінде (G_1 , S , G_2) ол субмикроскопиялық хроматин күйінде болып көрінбейді.

Хромосомалардың негізгі химиялық компоненті болып ДНК жіпшелері саналады, олардың жалпы ұзындығы 190 см. ДНК жіпшелері гистондық ақуыздармен (H_1 , H_{2a} , H_{2b} , H_3 , H_4) байланысып, оралып нуклеосома жіпшесін түзеді, оның ұзындығы ДНК жіпшелерінің ұзындығынан 6,2 есеге кем, ал диаметрі 10 нм. Нуклеосома жіпшесі өрі қарай ширатылып, тығыздалып хроматин жіпшесіне айналады, оның ұзындығы нуклеосома жіпшесінің ұзындығынан 18 есе, ал ДНК жіпшелерінің ұзындығынан 100 есе кем болады. Хроматин жіпшесінің диаметрі 100-200 нм. тен. Хроматин эухроматин және гетерохроматин күйінде болады. Эухроматин митоз кезінде тығыз ширатылып, митоздан кейін ширатылуы босайтын учаске. Бұл жерлерде орналасқан гендер экспрессияланады (транскрипцияланады). Гетерохроматин жасуша циклының барлық кезеңдерінде, яғни митоз кезінде де, митоздан кейін де тығыз ширатылып тұратын және үнемі генетикалық инертті күйде болатын учаске. Гетерохроматин учаскесіндегі генетикалық ақпарат транскрипцияланбайды. Оның конститутивтік және факультативтік гетерохроматин деген түрлері белгілі. Конститутивтік гетерохроматин центромера айналасында және теломерлік учаскелерде кездеседі. Ол мүлдем транскрипцияланбайды. Оның қызметі-ядроның жалпы құрылымын сақтап тұру, хроматинді ядро қабықшасына бекіндіру, мейоз кезінде гомологтық хромосомалардың өзара тануын қамтамасыз ету болып табылады.

Факультативтік гетерохроматин ағза жасушаларында, әдетте гомогаметалы (XX) жыныстарда, жыныс хроматині күйінде кездеседі, мыс. ұрғашы ұрықтың дамуының 16 күні екі X хромосоманың біреуі инактивтеніп, жыныс хроматиніне айналады, оны Барра денешігі деп атайды.

Факультативтік гетерохроматин гендерінің активсізденуі арқылы қазіргі кезде активтенуі қажет емес гендер тобының экспрессиясын реттеу механизмдері (тетіктері) іске асады.

↳ Митоз кезінде хроматин жіпшесі өрі қарай ширатылып хроматиннің

супер ширатпасы-митоздық хромосомалар түзіледі, оларды микроскоп арқылы көруге болады.

4.5.2. Митоздық хромосомалардың құрылысы

Митоздық хромосомалар екі иіннен, алғашқы тартылыстан (кёрмеден), центромерадан тұрады (55-сурет).

Митоздық хромосоманың қысқа иінін «Р», ұзын иінін- «q» әріпімен бейнелейді.) Центромера – жасуша бөлінуі (митоз, мейоз) кезінде хромосоманың қозғалуын қамтамасыз етеді. Егер центромера болмаса хромосомалар қозғала алмай жойылады.)

Әрбір хромосома ұзына бойына екі тепе-тең бөліктен тұрады, оларды хроматидалар деп атайды. Митоздың анафаза сатысында хромосомалар 2 хроматидаға ажырап олардың әр қайсысы бөлінуші жасушаның қарама –қарсы полюстеріне қарай тартылады. Әрбір хроматидада 2 ширатпа (жіпше) болады, оларды-хромонемалар деп атайды, олар ДНҚ молекуласының жіпшелері болып табылады.

Хромосома иіндерінің ұштарын теломералар деп атайды, олардың қызметі хромосомалардың тұрақтылығын сақтау, хромосомаларды ядро ламинасына бекіндіру, хромосомаларды жабысып қалудан сақтау т.б. болып табылады. Жасушаның әрбір бөлінуінен кейін хромосома теломералары азды-көпті қысқарып отырады, ал оның ұзындығы минимальды деңгейге жеткенде жасуша бөлінуін тоқтатады және бұл ағзаның қартаюуына алып келеді.

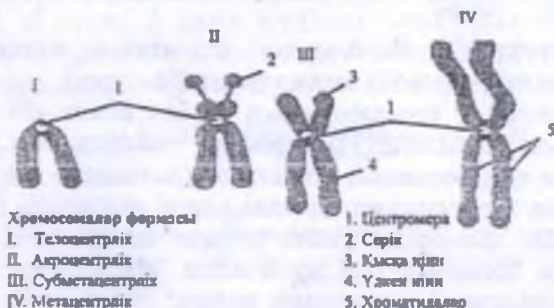
Үнемі бөлінуші жасушаларда (ұрық жасушаларында, ствол (діңгек) жасушаларында) теломералар ұзындығын қалпына келтіріп отыратын ерекше фермент-теломераза ферменті болады.

Хромосома иіндерінің өлшеміне, центромераның орналасуына қарай митоздық хромосомалардың бірнеше түрлерін ажыратады. 1) Тең иінді немесе метацентрикалық - иіндерінің ұзындығы бірдей, центромера хромосомасының дәл ортасында орналасқан; 2) Әр түрлі иінді немесе



55-сурет. Митоздық хромосома құрылысы

субметацентрикалық - бір ініні екіншісінен ұзын, центромера хромосоманың бір ұшына қарай ығысып орналасқан; 3) акроцентрикалық-бір ініні жақсы дамыған, ал екіншісі нашар дамыған, центромера хромосома ұшына жақын орналасқан (55-сурет).



55-сурет. Хромосомалардың түрлері

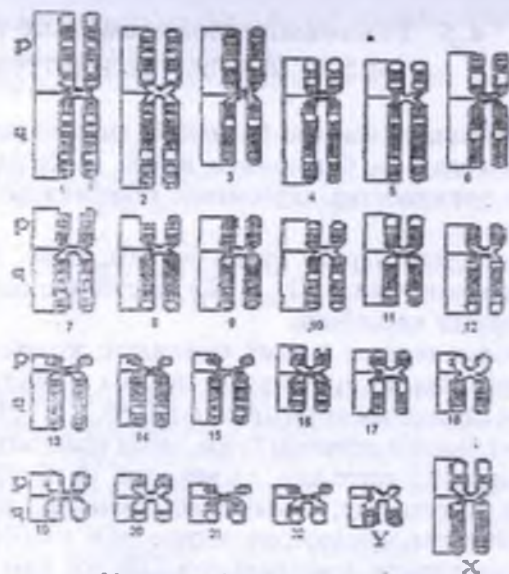
4.5.3. Кариотип. Адам кариотипі

Кез келген биологиялық түрлердің хромосома саны ($2n$, n) тұрақты болады. Сонымен қатар, хромосома пішіндері, өлшемдері де тұрақты болады. Биологиялық түрлердің хромосома санын, олардың пішіндерін, өлшемдерін қамтитын кешенді сипаттамасын кариотип (Г.А.Левитский, 1924 ж.) деп атайды (56-сурет).

Адамның сома жасушаларында 46 хромосома ($2n$) кездеседі, олар 23 жұп құрайды. 22 жұп хромосомалар әйелдерде де, ер адамдарда да бірдей болады, оларды аутосомалар, ал бір жұп хромосомалар ер адамдарда бір түрлі (XY), әйелдерде өзгеше (XX) болып келеді, оларды жыныс хромосомалары деп атайды.

Кариотипті, өдетте метафазалық препараттар дайындап зерттейді. Адам кариотипін жіктеудің (классификациялаудың) 2 түрі белгілі: Денвер классификациясы (1960) және Париж классификациясы (1971).

Денвер классификациясы бойынша хромосомаларды үлкенінен кішісіне қарай орналастырып, олардың идиограммасын құрастырады да ержақсысын нөмірлейді, хромосома морфологиясына қарай бірнеше топқа бөледі: мұнда негізгі көрсеткіш ретінде центромералық индекс (ЦИ) пайдаланылады.



56-сурет. Адам кариотипі

Центромералық индекс дегеніміз- хромосоманың қысқа нiнi ұзындығының бүкiл хромосома ұзындығына ара қатынасы (%) болып табылады.

А тобы: 1-2-3 хромосомалар; ең iрi метацентрлi хромосомалар, (ЦИ=38-49);

В тобы: 4-5; iрi субметацентрлi хромосомалар, (ЦИ=24-30);

С тобы: 6-12; орташа субметацентрлi хромосомалар, (ЦИ=27-35);

Д тобы: 13-15; орташа акроцентрлi хромосомалар, (ЦИ=15);

Е тобы: 16-18; ұсақ субметацентрлi хромосомалар, (ЦИ=26-40);

Ғ тобы: 19-20; ең ұсақ метацентрлi хромосомалар, (ЦИ=36-46);

Г 21-22; ең ұсақ акроцентрлi хромосомалар, (ЦИ=13-23);

Х хромосома-орташа субметацентрлi (С тобы), У хромосома-ең ұсақ акроцентрлi (Г тобы) хромосомалар болып табылады.

Денвер жіктелуінің кемшілігі бір топқа жататын хромосомаларды ажыратудың қиын, тіпті мүмкін болмауы.

Париж классификациясы (1971) хромосомалардың таңдамалы боялуына байланысты жүргізіледі. Ол үшін хромосомаларды түрліше бояулармен бояды (G,R,S). Сонда әртүрлі (гомологтық емес) хромосомалар түрліше боялады, ал гомологтық хромосомалар бірдей боялады, сондықтан хромосомалардың гомологтық жұптарын табу жеңілдейді. Сонымен қатар, бұл классификация бойынша

хромосомалардағы нақтылы локустарды ажыратып белгілеуге, хромосома картасын жасауға болады. Ол үшін кейбір символдарды пайдаланады, мысалы: хромосоманың қысқа иінін р, ұзын иінін q әріпімен белгілейді. Боялу интенсивтігіне қарай хромосоманың әрбір иінін центромерадан теломераға қарай аударғанға, ал аудандарды сегменттерге бөледі де араб сандарымен белгілейді. Мысалы, 1р 22 хромосоманың қысқа иінінің 2 ауданындағы 2 сегмент дегенді білдіреді.

4.6. Генетикалық гомеостаздың бұзылуы және оның адам патологиясындағы рөлі

4.6.1. Жалпы мәліметтер

Гомеостаз дегеніміз үнемі өзгеріп тұратын (құбылмалы) қоршаған орта жағдайларында ағзаның ішкі ортасының тепе-теңдігін сақтап тұру қасиеті болып табылады. Ол реакция нормасына негізделеді. Реакция нормасы дегеніміз — ағзаның орта факторларының әсерлеріне қайтаратын кері жауап реакцияларының шегі.

Ағзаның жеке дамуы барысында ақуыз және РНК биосинтезі арқылы жүзеге асатын тұқым қуалаушылық ақпарат қатып қалған (өзгермейтін) ағза белгілері мен қасиеттерінің дамуына алып келмей, құбылмалы орта жағдайларында біршама өзгеретін белгілердің дамуын қамтамасыз етеді. Белгілердің өзгеру шегі, яғни оның төменгі және жоғарғы деңгейлері әр бір ағзада ерекше болады. Яғни, реакция нормасы тұқым қуалаушылыққа тәуелді болады және онтогенез барысында біртұтас фенотиптің бір элементі ретінде қалыптасады.

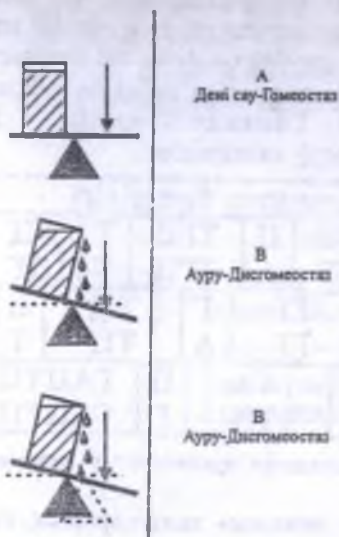
Генетика тұрғысынан қарастыратын болсақ, гомеостаз-тұқым қуалаушылық арқылы анықталатын фенотип компоненті болып табылады.

Орта факторларымен тұқым қуалаушылық арқылы анықталатын ағзаның реакция нормаларының әрекеттесулері нәтижесінде адамның тіршілік статусының әртүрлі күйлері қалыптасады: дененің сау болуы не аурудың дамуы (57-сурет).

Реакция нормасы негізінде ішкі ортаның барлық компонентінің гомеостазы сақталған кезде ағзаның дені сау болады (57А-сурет). Гомеостаздың бір компонентінің бұзылуы (дисгомеостаз) аурудың дамуына алып келеді. Дисгомеостаз себептері болып орта факторларының әсерлерінің күшеюі (57Б-сурет) не ағзаның туа біткен реакция нормасының мүмкіншілігінің шектелуі (тар болуы) (57В-сурет) саналады.

Ағза гомеостазының бірнеше компоненттері белгілі: нерв жүйесі гомеостазы; эндокриндік гомеостаз; биохимиялық гомеостаз; физикалық-

химиялық гомеостаз; құрылымдық гомеостаз; иммунологиялық гомеостаз; генетикалық гомеостаз т.б.



А
Дені сау-Гомеостаз

В
Ауру-Дисгомеостаз

В
Ауру-Дисгомеостаз

57-сурет. Генетикалық гомеостаз (Бочковтан, 2006)

Генетикалық гомеостаз- генетикалық (тұқым қуалаушылық) аппараттың-ДНҚ молекуласының, хромосомалардың, геномның тұрақтылығы болып табылады.

Тірі ағзалардың негізгі белгілерінің бірі-тұқым қуалаушылық. Оның екі түрлі қасиеті белгілі:

1) тұқым қуалаушылықтың консервативтігі (тұрақтылығы), яғни түр ағзаларының негізгі белгілері мен қасиеттерінің ұрпақтан ұрпаққа өзгеріссіз беріліп отырылуы. Осының арқасында мыңдаған-миллиондаған жылдар бойына түрлердің, тіршіліктің тұрақтылығы, біртұтастығы қалыптасады. Мысалы: кез келген түрлердің жер бетінде мыңдаған-миллиондаған жылдар бойында тіршілік етуі; қойлардан үнемі қозының, түйеден ботаның, биеден құлынның, иттен күшіктің туылуы т.с.с., егер көхтемзе бидай сепсек, күзде міндетті түрде бидай

жинаймыз, күріш ексек күріш, жүгері ексек жүгері, қауын ексек қауын жинаймыз. Бұлардың бәрі жалпы алғанда генетикалық гомеостаздың сақталу нәтижесі болып табылады.

2) тұқым қуалаушылықтың өзгергіштігі, яғни ұрпақтар жалғасында әртүрлі себептердің салдарынан ағзалардың белгілері мен қасиеттері азды-көпті өзгеріске ұшырауы. Бұған да мыңдаған мысал келтіруге болады.

4.6.2. Генетикалық полиморфизм және мутация

Тұқым қуалаушылықтың өзгеруінің себептері-генетикалық гомеостаздың азды-көпті бұзылулары болып табылады.

Егер тұқым қуалаушылық материалы-ДНҚ молекуласының өзгерулері немесе бұзылыстары тіршілікке айтарлықтай зиян келтірмей, реакция нормасы деңгейінде болатын болса онда мұны — полиморфизм (роly-көп; morpha-форма), көптүрлілік деп атаймыз.

Полиморфизм—популяциядағы орташа жиілігі 1-2%-дан артық болатын ДНҚ молекуласының кез келген өзгерулері болып табылады.

Полиморфизм арқасында тіршілік, түрлер, адамдар сан алуан түрлі болып келеді.

Полиморфизмнің ең жиі кездесетін формасы-жеке нуклеотидтер полиморфизмі (SNP -ЖНП). Жеке нуклеотидтер полиморфизмі дегеніміз адам геномының әртүрлі учаскелерінде байқалатын бір нуклеотидтің екінші нуклеотидпен алмасуы. ЖНП геномның әрбір килобазасында (килобаза-1000 н.ж.) кездеседі. Төменде 2 адамның ДНҚ-молекуласының 3 үзіндісі (фрагменті) келтірілген.

Адамдар		Нуклеотидтер бірізділігі					
1	АГ	А	ГТТ	Ц	ТГЦ	Т	ГЦ
2	АГ	Г	ГТТ	А	ТГЦ	Г	ЦГ
1	ЦГТТ	Ц	ГГ	Г	ТЦ	Ц	
2	ЦГТТ	А	ГГ	А	ТЦ	Т	
1	ТЦТТ	Т	ГА	Ц	ГАЦТЦ		
2	ТЦТТ	А	ГА	Г	ГАЦТЦ		

58-сурет. Екі адам ДНҚ-сындағы жекелеген нуклеотидтер полиморфизмі

2000-2003 жылдан, яғни «адам геномы» халықаралық ғылыми бағдарлама табысты аяқталғаннан, кейін біз жеке нуклеотидтер полиморфизмінің (SNP -ЖНП) картасын құрастыруға қол жеткіздік. Бұл карталар рак, диабет, психикалық аурулардың себептері болатын кешенді мультифакторлы полигенді гендерді анықтауға мүмкіндік берді.

Егер ДНҚ молекуласының құрылысының өзгерулері, бұзылыстары тіршілікті болдырмайтын не адам денсаулығына айтарлықтай зиян келтіретін болса, яғни геномның қызмет етуін айтарлықтай өзгертетін болса, онда бұларды мутациялар деп атайды. Мутациялардың популяциядағы орташа жиілігі-1%-дан төмен (кем) болады. Мыс. Дюшен миодистрофиясы, А-гемофилия, фенилкетонурия т.б. гендік аурулардың жиілігі 1:2000-5000.

Генетикалық полиморфизмнен ерекше мутациялар адамның дамуына айтарлықтай зиянды әсер етеді және тұқым қуалаушылық өзгерістердің негізгі себептері болып келеді. Мутациялардың міндетті салдарының бірі болып генетикалық кодтың өзгерулері саналады.

Мутациялардың жіктелуі:

-гендік мутациялар - ДНҚ молекуласының бір учаскесінде (ген) нуклеотидтер бірізділігінің өзгеруі (делеция, дупликация, миссенс, нонсенс, транскрипциялану рамкасының жылжуы, генетикалық импринтинг);

-хромосомалық мутациялар - хромосомалардың құрылымының өзгерулері (делециялар, дупликациялар, инверсиялар, транслокациялар, робертсондық қайта құрылымдар, бір ата-аналық дисомиялар, изохромосомалар);

-геномдық мутациялар - хромосома санының өзгеруі (анеуплоидия, полиплоидия);

4.6.2.1. Гендік мутациялар

Гендік мутациялар деп –жай көзге көрінбейтін, тіпті микроскоп арқылы да көруге болмайтын ДНҚ молекуласының бір учаскесінде (ген) болатын өзгерістерді айтамыз. Адамдарда гендік мутациялардың бірнеше түрлері сипатталған:

-динамикалық мутациялар-қайталанатын үш нуклеотидтер экспансиясы;

-мажорлық мутациялар-кейбір популяцияларда жиі кездесетін мутациялар;

-миссенс мутациялар-кодонның өзгеруіне алып келетін мутациялар;

-бейтарап (үнсіз) мутациялар-фенотипті өзгертпейтін мутациялар;

нонсенс мутациялар-мағыналы кодонның мағынасыз - стоп кодонға (кодон терминаторға) өзгеруіне алып келетін мутациялар;

-нольдiк мутациялар-қызметтік маңызы бар ақуыздың синтезделуін болдырмайтын мутациялар;

-реттеуші мутациялар-геннің реттеуші бірізділіктерінің (промотор, оператор, энхансерлер т.б.) өзгеруіне, тиесілі геннің экспрессиясының бұзылуына алып келетін мутациялар;

-транскрипциялану рамкасының жылжуы типті мутациялар-ген транскрипциясының рамкасының жылжуына, яғни кодтаушы триплеттердің қалыпты оқылуының бұзылуына алып келетін мутациялар;

-нүктелі мутациялар-бір немесе екі көршілес нуклеотидтердің өзгеруі;

-сплайсингтің бұзылуы-интрондардың дәл кесілмеуі нәтижесінде пайда болатын мутация. Интрондардың бас жағында ГУ нуклеотидтері, ал аяқ жағында АГ нуклеотидтері орналасқан. Осы бірізділіктерді танып дәл кесетін ерекше РНҚ-лар-кіші (шағын) ядролық РНҚ-лардың болмауы не мутациялануы нәтижесінде ген ақпараты өзгереді.

Осы аталған мутациялардың қай-қайсысы-да ген ақпаратын бұзады және бірнеше патологиялық жағдайларға алып келеді: 1) ақуыз мүлдем синтезделмейді; 2) өзгерген (бұзылған) полипептид тізбегі синтезделінеді; 3) полипептид тізбегі жеткіліксіз (аз) мөлшерде

синтезделінеді; 4) полипептид тізбегі өте көп мөлшерде синтезделінеді.

Сонымен қатар, ген мутациясының патогендік әсері ретінде ақуыз молекуласының қызметінің бұзылуларын-да атауға болады: 1) транскрипция не трансляция үдерістерінің бастырмалануы (ингибиторлық әрекет) не олардың құрылысының және қасиеттерінің өзгерулері нәтижесінде ақуыз қызметінің жойылуы; 2) ақуыздың жаңа қызметтерінің пайда болуы-мутантты ақуыздарда кейде қалыпты қызметімен бірге жаңа-цитотоксикалық (улау) қасиеттері де қалыптасуы мүмкін, бұл жасушалардың өліп қалуына алып келеді; 3) Ген дозасының өзгеруі (делециялар не дупликациялар) ақуыз молекуласының кеңістіктегі үш өлшемді құрылымының бұзылуына алып келуі мүмкін.

Гендік мутациялардың бәрі дерлік клиникалық тұрғыдан түрліше болып келетін тұқым қуалайтын аурулардың, гендік аурулардың (муковисцидоз, гемофилия, фенилкетонурия, нейрофиброматоз, т.б.) дамуына алып келеді. Гендік аурулардың жалпы саны 4500-5000 ға дейін жетеді. Қазіргі таңда гендік аурулардың дамуына алып келетін 1500-2000-дей гендік мутациялар анықталған. Гендік мутациялардың патологиялық әсерлері молекулалық, жасушалық, ұлпалық және ағзалық деңгейлерде байқалады.

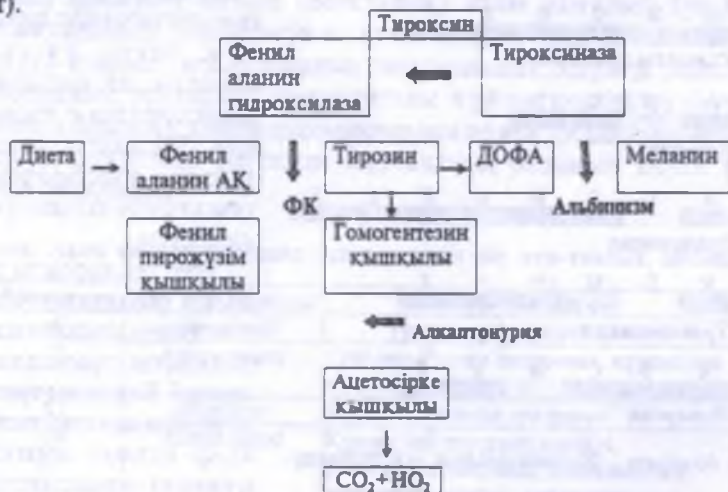
Гендік аурулардың дамуының негізгі және жалпы заңдылықтары мынадай тізбектерден тұрады: мутантты алелль → патологиялық алғашқы өнім (полипептид тізбегінің сандық және сапалық өзгеруі) → биохимиялық үдерістер тізбесі → жасушалар → мүшелер → ағза.

Мутантты геннің патологиялық әсерінің бір мысалы ретінде өзгерген ақуыз молекуласының синтезделуін қарастыруға болады, мысалы: орақ жасушалы анемия. Бұл ауру глобин молекуласындағы 6-шы аминқышқылы валиннің орнына (қалыпты жағдайда) глутамин аминқышқылының орналасуы нәтижесінде дамиды. Бұл ГУА кодонында У-дің А-мен алмасуы негізінде мүмкін болады. Глобин молекуласында бір-ақ аминқышқылының алмасуы гемоглобиннің қасиеттерінің өзгеруіне (ерігіштігінің төмендеуіне, полимерленуінің жоғарылауына) алып келеді. Мұндай гемоглобин оттегі молекулаларын нашар байланыстырады немесе мүлдем байланыстыра алмайды және оттегінің жетіспеушілігі жағдайларында кристалданады, ал эритроциттер пішіні орақ пішінді болып өзгереді. Олар бір-бірімен жабысып, капиллярларда (қылтамырларда) тромбтар пайда етеді.

Мутантты алелльдің келесі патологиялық әсері-алғашқы өнімнің мүлдем синтезделмеуі. Бұл жағдайда қалыпты биохимиялық гомеостаздың бір сатысы бұзылады, осының нәтижесінде улы заттардың бастамалары көптеп жинақталады. Мысал ретінде фенилаланин және

тирозин аминқышқылдарының алмасуының бұзылуларын келтіруге болады.

Фенилкетонурия ауруы кезінде фенилаланин аминқышқылының тирозинге айналуын катализдейтін фенилаланингидроксилаза ферменті болмағандықтан қанда фенилаланин және оның аралық өнімі-фенилпирожүзім қышқылы (улы зат) көптеп жинақталады. Ал, тирозин аминқышқылының алмасуының бұзылуы мелониннің (альбинизм) және тироксиннің түзілуін бұзады (болдырмайды) (59-сурет).



59-сурет Кейбір аминқышқылдардың алмасу жобасы

4.6.2.2. Хромосомалық мутациялар

Хромосомалық мутацияларға олардың құрамында пайда болатын өзгерістерді жатқызады.

Хромосомалық мутацияларды-хромосомаішілік және хромосомааралық деп 2 топқа бөледі.

Хромосомаішілік мутацияларға-делеция, дупликация, инверсиялар жатады, ал хромосомааралық мутацияларға-транслокация, робертсондық қайта құрылымдарды жатқызады.

Делеция-дегеніміз хромосоманың бір учаскесінің түсіп қалуы.

Дупликациялар-хромосоманың бір учаскесінің екі рет қайталануы (екі еселенуі) болып табылады (60-сурет).

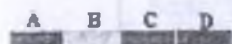
Делекциялар хромосомадағы гендер санының азаюына алып келсе, дупликациялар-керісінше гендер санының көбеюіне алып келеді.

Қалай болғанда да бұл өзгерістердің екеуі де ағзаның тарихы қалыптасқан гендер балансын бұзады, ал бұл кей жағдайларда, тіршілікті болдырмайды (өлуге алып келеді), не түрліше патологияларға алып келеді.

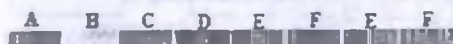
Транслокациялар-гомологтық емес хромосомалардың учаскелерімен алмасуы, оның екі түрі белгілі: 1) реципрокты транслокация және реципрокты емес транслокация.



Қалыпты хромосома



Делеция



Дупликация



Транслокация



Инверсия

60-сурет. Хромосомалық мутациялар

гаметогенез кезіндегі хромосома санының редуциялануы нәтижесінде балансты транслокацияға ие ағзаларда балансты емес гаметалар, яғни нуллисомиялы не дисомиялы гаметалар түзілуі мүмкін.

Инверсиялар-хромосоманың бір учаскесінің 180°-айналып қайта орналасуы. Оның екі түрі белгілі: перичентрикалық инверсия және парацентрикалық инверсия.

Перичентрикалық инверсия—хромосоманың екі інін қамтып, центромера арқылы жүреді.

Парацентрикалық инверсия—центромераға тиіспей, хромосоманың бір інінде жүреді.

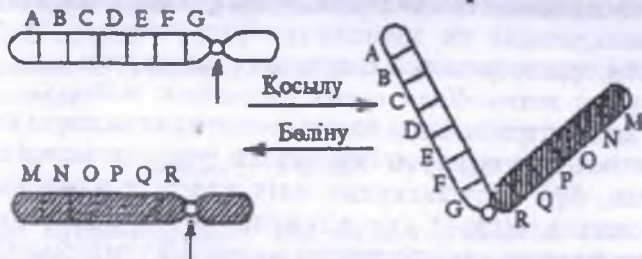
Робертсондық қайта құрылымдар-екі акроцентрикалық хромосомалардың ұзын иіндерінің транслокациясы (өзара қосылуы) нәтижесінде бір метацентрикалық не субметацентрикалық хромосоманың түзілуі-центрикалық қосылу (61-сурет).

Мұндай ағзаларда патологиялық әсерлер байқалмайды. Себебі екі акроцентрикалық хромосомалардың қысқа иіндерінің жойылуы, яғни сол жерлердегі гендердің жойылуы, қалған 8 акроцентрикалық

Реципрокты транслокация—гомологтық емес хромосомалардың өзара учаскелерімен алмасуы, ал реципрокты емес транслокация—хромосомалардың бір жақты учаскелерімен алмасуы, яғни бір хромосоманың учаскесінің екінші хромосомаға жалғануы.

Егер реципрокты транслокация кезінде алмасатын учаскелер жойылмаса онда оны балансты транслокация деп атайды. Балансты транслокация, инверсия сияқты, патологиялық әсер етпеуі мүмкін, бірақ күрделі кроссинговер және

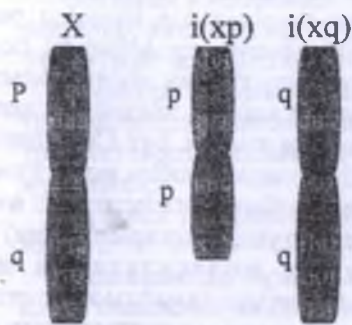
хромосомалардың қысқа иіндеріндегі гендердің экспрессиялануы нәтижесінде компенсациялануы (орны толтырылады) мүмкін.



61-сурет. Робертсондық қайта құрылымдар

Кейде бір хромосома центромера арқылы екі иінге (қысқа иініне—P және ұзын иініне—q) ажырап кетуі мүмкін центрикалық ажырасу. Әрбір иінде (p,q) екі хромотида болады, олар центромера арқылы жалғанған.

Кейінірек бір иіннің хроматидалары бір-бірінен ажырап хромосоманың екі иінін пайда етеді. Келесі митоздан бастап осы хромосома жасушаның басқа хромосомалары сияқты дербес репликацияланып жасушадан жасушаға беріліп отырады. Мұндай хромосомаларды изохромосомалар деп атайды. Олардың қалыпты хромосомалардан айырмашылығы екі иіні бірдей болып, бірдей гендер жиынтығына ие болуы (62-сурет).



62-сурет. X-хромосоманың
изохромосомалары
X i(Xq) i(Xp)
X-хромосома

i(Xq)-X хромосоманың ұзын иіні бойынша изохромосомасы
i(Xp)-X хромосоманың қысқа иіні бойынша изохромосомасы

Изохромосомалар хромосомалық патологияларға алып келеді, себебі олар бір мезгілде ішінара моносомия (жетіспейтін иіні бойынша), ішінара трисомия (сақталған иіні бойынша) болып саналады.

Соңғы кездері адамдарда бір ата-аналық дисомия деген құбылыс анықталған. Мұндай адамдарда хромосома саны қалыпты (46) болады, бірақ олардың бір жұбы ата-аналарының тек біреуінен ғана алынған, не әкесінен не анасынан. Бұл құбылыстың механизмдері (тептіктері) төмендегідей болуы мүмкін.

6 кесте. Мейоз және ұрықтану кездерінде түзілетін гаметалар мен зиготалар генотиптері

$2n=46$	$n=23$	$n=23+1=(24)$	$n=23-1=(22)$
$n=23$	$2n=46$ калыпты 1	$2n=46+1(47)$ трисомия 2	$2n=45$ моносомия 3
$n=23+1=(24)$	$2n=46+1(47)$ трисомия 4	$2n=46+2$) 5	$2n=46$ дисомия, 6
$n=23-1=(22)$	$n=45$ моносомия 7	$2n=46$ дисомия 8	$2n=44$ нуллисомия () 9

1) белгілі бір хромосома бойынша нуллисомиялы (22) гамета – (5 кесте-6,8) осы хромосома бойынша дисомиялы (24) гаметамен (5 кесте-8) қосылады;

2) бір хромосома бойынша трисомиялы (5 кесте-2,4) ұрық не зигота бір ата-анадан алынған жалғыз хромосомасын жоғалтады, ал екінші ата-анадан алған екі хромосома сақталынады (трисомияның редукциялануы);

3) бір хромосома бойынша моносомиялы зиготаның (5 кесте-3,7) сыңар хромосомасы митоз жолымен бөлінгенде өздігінен екі еселенеді (жүп күйіне көшеді) және әрі қарай қалыпты, қосарланған күйінде беріліп отырады (моносомияның зиготадан кейін дупликациялануы).

4.6.2.3. Геномдық мутациялар

Геномдық мутациялар деп хромосома санының өзгеруін не еселеп өсуін айтамыз. Мутацияның бірінші түрі-анеуплоидия ($2n \pm 1, 2, 3$), ал екіншісі- полиплоидия ($3n, 4n, 5n$ т.с.с.) деп аталады.

Анеуплоидия — нуллисомик (5 кесте-9) моносомия (5 кесте-3,7), трисомия (5 кесте-2,4) күйінде кездеседі.

Полиплоидия ($3n, 4n, 5n$)- хромосома санының еселеп өсуі. Полиплоидия өсімдіктерде жиі, төменгі сатылы жануарларда (омыртқасыздар) сиректеу, ал жоғарғы сатылы жануарларда (омыртқалылар) және адамдарда өте сирек кездеседі. Адамдарда полиплоидтық ұрықтар күні бұрын түсіп қалады, не өлі туылады, яғни олар тіршілік ете алмайды.

Хромосомалық және геномдық мутациялар дамудың туа біткен ақаулықтары көптеп кездесетін адамдардың тұқым қуалайтын ауруларының үлкен бір тобы-хромосомалық ауруларға (синдромдарға) алып келеді. Хромосомалық аномалиялар саны 1000-ға жуық, олардың 100 ден астамы клиникалық күйінде байқалатын хромосомалық

ауруларға синдромдарға жатады (Даун синдромы, Патау синдромы, Эдвардс синдромы, Тернер синдромы, Клайнфельтар синдромы т.б.)

Хромосомалық аномалиялар (бұзылыстар) биологиялық түрлердің эволюциялық үдерісінде қалыптасқан гендердің үйлесімді қызмет етуі мен жүйелі реттелуін, жалпы генетикалық баланстың бұзылуын туғызады.

Хромосомалық аномалиялардың негізгі патологиялық әсерлері — ағзаның, ұрықтың өлуіне (летальдық) және дамудың туа біткен ақаулықтарының қалыптасуына алып келуі болып табылады.

Бір ата-аналық дисомиялардың патологиялық әсерлері рецессивтік патологиялық гендердің гомозиготалы күйіне көшірілуі (ауру бір ата-анадан беріледі); кейбір дисомиялар әке не ана хромосомаларындағы гендер импринтингі негізінде құрсақтағы баланың өсуін тежеуі күйінде байқалады.

7 кесте. Адам патологияларына алып келетін бір ата-аналық дисомиялар

Хромосома	Қай ата-ананыңкі	Ауру не синдром
6	әкесініңкі	Транзиторлық ханг диабеті
7	Аясыныңкі	Сильвер-Рассел синдромы, құрсақ іші дамудың кешігуі
11	әкесініңкі	Баквит-Видеман синдромы
14	Аясыныңкі	Құрсақ іші дамудың кешігуі, физикалық дамудың, қозғалыстың дамуының кешігуі, гипотония
15	Аясыныңкі әкесініңкі	Прадер-Вилли синдромы Ангельман синдромы
16	Аясыныңкі	Плацентарлық мозаицизмге байланысты құрсақ іші дамудың бұзылуы

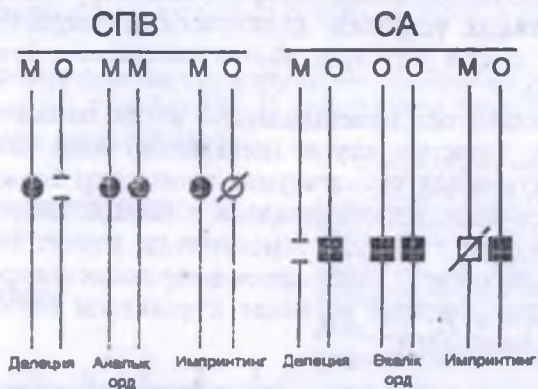
Генетикалық импринтинг - ата-аналар хромосомасының біреуінің белгілі бір локусын дифференциалды (таңдамалы) таңбалап, сол жерде орналасқан гендердің экспрессиясын болдырмайтын (істен шығаруға алып келетін), эпигенетикалық құбылыс (моноалельді экспрессия).

Мұның себептері – делеция, ген мутациясы, гендердің эпигенетикалық істен шығарылуы (өшірілуі) болып табылады.

Генетикалық импринтинг – механизмі (тетіктері) болып ДНҚ молекуласының бір локусындағы цитозиндердің арнайы метилденуі болуы мүмкін.

Адамдарда импринтингте ұшырайтын 30-ға жуық гендер және 7, 11, 15 хромосомаларда орналасқан 3 кластерлі гендер (7q32, 11p15,

15q11.2-13) белгілі. Олар ісіктердің, Прадер-Вилли, Ангельман синдромдарының дамуына алып келеді.



63-сурет Прадер-Вилли және Ангельман синдромдарындағы 3 түрлі мутациялар (Бочковтан, 2006)
 М-анасы; О-әкесі; ОРД-бір ата-аналық дисомия;

4.6.3. Жасушалардың биологиялық антимутациялық тетіктері

Көпшілік жағдайда мутациялардың ағза үшін зиянды болатындығы белгілі. Олар популяцияда мутациялық қысым салдарынан үнемі пайда болып отырады.

Жасушаларда мутациялардың пайда болу жиілігін реттеп отыратын, олардың әсерлерін байқатпайтын мутацияға қарсы табиғи тетіктер (механизмдер) болады. Оларға мыналар жатады:

- 1) диплоидты эукариоттық ағзалардың хромосомаларының жұп болуы. Екі гомологтық хромосомадағы аллельдердің біреуі мутацияланған, бірақ рецессивті күйде болса оның әсері байқалмайды;
- 2) кейбір гендік мутацияларды болдырмайтын механизм ол р-РНҚ, т-РНҚ т.б. гендерінің бірнеше көшірме күйінде кездесуі;
- 3) мутацияны болдырмайтын тағы бір антимутациялық қасиет ол ДНҚ молекуласының қателіксіз репликациялануы;
- 4) биологиялық кодтың триплетті және артық болуы, тіпті триплеттің бір нуклеотиді өзгерген күнде де ол кодон-синонимге айналып генетикалық ақпарат мағынасын бұзбайды, мысалы: адам гемоглабинінің -полипептидінің гені 438 нуклеотидтен тұрады. Егер осы 438 нуклеотидтердің 25 жуығының біреуі өзгергенімен полипептид синтезі бұзылмайды, ал 2-3 нуклеотид өзгерсе, қысқа полипептид

синтезделінеді; ал 73 пайыз нуклеотидтерінің бір жұбы ауысса полипептидте бір амин қышқылының алмасуы байқалады. Триплеттің үшінші нуклеотиді ауысса, ол 64 пайыз жағдайда, өз мағынасын бұзбайды;

5) полипептид аминқышқылдарының қасиеттері де бірдей бола бермейді. Егер де жаңадан қосылған аминқышқылы өз қасиеті бойынша ауыстырылған аминқышқылына ұқсас болса ақуыздың құрылысы және қасиеті болар-болмас қана өзгереді. Мысалы, адамның мутантты S және C гемоглабиндерінің қалыпты A гемоглабин молекуласымен салыстырғандағы айырмашылығы бір-ақ амин қышқылының-6-аминқышқылының-глутамин амин қышқылының алмасуында; S-гемоглабинде 6 аминқышқылы-валин, C-гемоглабинінде-лизин болады. Глутамин амин қышқылымен лизиннің қасиеттері ұқсас-екеуі де гидрофильді, сондықтан да C-гемоглабині адамдарда қан аздылықтың жеңіл түрін тудырады, ал глутамин аминқышқылы мен валиннің қасиеттері қарама-қарсы, біреуі гидрофильді, екіншісі-гидрофобты. Сондықтан S гемоглабинінің қасиеті күрт өзгеріп адамдарда қан аздылықтың зілді, ауыр түрі байқалады.

6) ДНҚ молекуласының құрылысы бұзылған жағдайда ол репарация механизмдері арқылы жөнделеді.

4.6.4. Мутагенез және мутагендік факторлар

4.6.4.1. Азоттық негіздердің бұзылыстары

ДНҚ молекуласының бұзылыстары 2 түрлі болуы мүмкін: азоттық негіздердің және ДНҚ тізбектерінің бұзылыстары. Азоттық негіздердің бұзылыстарына: а) негіздердің гидролитикалық жойылуын; б) негіздердің гидролитикалық аминсізденулерін, тиминдік димерлердің пайда болуын жатқызамыз.

а) Негіздердің гидролитикалық жойылуы кездейсоқ не сыртқы ортаның түрліше факторларының (ультракүлгін сәулелерінің, радиоактив сәулелашулар) әсерлерінен болуы мүмкін.

ДНҚ молекуласының азоттық негіздерінің ішінен әсіресе пуриндік негіздер өте жиі жойылады. Диплоидты жасушаларда осылайша бір тәулікте орташа $5 \cdot 10^4$ нуклеотидтер жойылып отырады.

Егер де осы бұзылыстар репарацияланбаса (жөнделмесе) 70 жыл ішінде ағза жасушаларындағы ДНҚ молекуласы өздерінің 25% азоттық негіздерінен айырылған болар еді, бұл жасушаның өлуіне алып келеді.

б) Негіздердің гидролитикалық аминсізденуі-бұл кезде негіздер түгелдей жойылмай, тек амин тобы жойылады, яғни нуклеотидтер

аминсізденді. Осының нәтижесінде:

-цитозин (Ц), ДНК молекуласына төн емес, урацилге (У) айналады;

-5-метил цитозин (5МЦ) тиминге (Т) айналады;

-аденин (А) ДНК, РНК-молекулаларында кездеспейтін гипоксантинге айналады.

Мұндай өзгерістер генетикалық кодтың мағынасын бұзады.

в) Тиминдік димерлердің пайда болуы. Бұл құбылыс ультракүлгін сәулелері әсерлерінің нәтижесінде пайда болады.

4.6.4.2. ДНК тізбектерінің бұзылыстары

а) Жекелеген тізбектердің үзілістері: көршілес нуклеотидтер арасындағы фосфодиэфирлік байланыстың үзілуі салдарынан болады. Бұл әсіресе рентген және радиоактив сәулелерінің әсерлерінен жиі болады.

б) Көлденең тігілулер - бұл нуклеин қышқылы мен ақуыз молекуласы арасындағы коваленттік байланыстар, олардың 2 түрі белгілі:

-ДНК-ДНК, яғни 2 ДНК молекулаларының тізбектері арасындағы коваленттік байланыс;

-ДНК-ақуыз, яғни ДНК молекуласының бір тізбегіндегі негіздердің хромосоманың бір ақуызымен байланысуы. Бұл бұзылыстар осы локуста ДНК не РНК синтезін болдырмайды, себебі олар ДНК тізбектерінің бір-бірінен ажырасуын болдырмайды не қиындатады.

4.6.4.3. Мутагенездің молекулалық тетіктері (механизмдері)

Иондаушы сәулелердің мутагендік әсерлері

Иондаушы сәулелерге электромагнитті, рентген сәулелері, α , β - γ сәулелері жатады. Олар жасушаға еніп, атомдар мен молекулалардың сыртқы қабатының электрондарын бөліп шығарып оң зарядталған иондарға айналдырады. Мұны иондау деп атайды. Бөлініп шыққан электрондар әрі қарай басқа атомдар мен молекулаларды иондайды.

Радиацияның биологиялық әсерлері радиация көзінің орналасуына (іштей не сырттай сәулелену), сәулелену типтеріне, сәулелер энергиясына т.б. физикалық-химиялық қасиеттеріне байланысты болады.

Толқындарының ұзындығы 0,1-1,0 нм болып келетін рентген сәулелерінің иондау белсенділігі өте жоғары деңгейде болады. Олар

жасушалар мен ұлпаларға еніп жасуша құрылымдарына, макромолекулаларға, органицтарға өсер етеді.

Иондаушы сәулелердің мутагендік өсерлеріне нуклеин қышқылдарының (ДНК-РНК) түрліше бұзылыстарын жатқызамыз:

1) ДНК молекуласының кант-фосфат қаңқасының үзілуі (кант+фосфат);

2) Азоттық негіздердің бұзылыстары (өсіресе пириминдік негіздердің Ц,Т);

3) Негіздердің жұптасу қасиетінің өзгерулеріне алып келетін химиялық қайтақұрылулары, мысалы, пуриндік қалдықтардың (А,Г) пириминдік негіздермен (Т,Ц,) байланыспай, пуриндік негіздермен (А,Г) байланысуы;

4) Нуклеин қышқылдары (ДНК) тізбектерінің өзара немесе екі нуклеин қышқылы молекуласының бір-бірімен немесе ДНК-ның ақуыз молекуласымен «тігілуі».

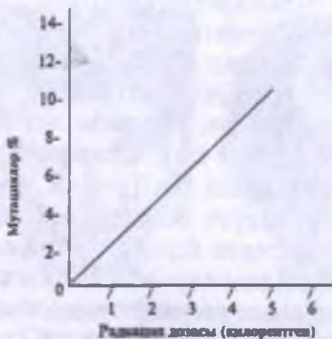
Азоттық негіздер кант-фосфат қаңқасына қарағанда 3 есе жиі бұзылады. Кант-фосфат байланыстары фосфалиэфирлік байланыстарға қарағанда 7,5 есе мықтылау болып келеді.

Әдетте ДНК молекуласының бір жіпшесі жиі зақымданады, ол көптеген алғашқы бұзылыстарға; а) негіздердің дезаминденуіне, алкилденуіне, цитозин оксимдерінің түзілуіне, димерленуіне және пириминдік негіздердің гидратациялануына алып келеді. Алғашқы бұзылыстар соңғы (екінші реттік) реакцияларға - сутектік байланыстардың үзілуіне, ДНК құрылымының конформациясының өзгеруіне, полимерлік тізбектердің молекулалық және молекулаларалық тігілуіне (қосылуына) ұласады.

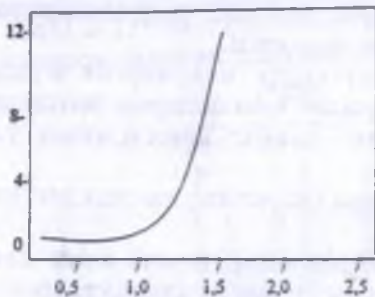
Индукцияланған гендік мутациялар жиілігі сәулелену дозасына пропорциональ болады және ол сызықтық сипатқа ие (64-сурет).

Гендік мутациялардан бөлек хромосомалық бұзылыстар (аберрациялар) жиілігі доза квадратына пропорциональ болады және оның графигі S тәрізді болып келеді (65-сурет).

Иондаушы сәулелер өсерлерінен пайда болған ДНК-ның көптеген бұзылыстары жасушаның түрліше генетикалық репарациялаушы жүйелері арқылы жөнделеді.



64-сурет. Дрозофила шыбынының нүктелік мутациясының сәуле дозасына тәуелділігі (Ивановтан, 2003)



65-сурет Хромосомалық бұзылыстардың сәуле дозасына тәуелділігі (Ивановтан, 2003)

мутацияларды пайда етеді. Химиялық заттар ДНК молекуласының төмендегі бұзылыстарын пайда етеді:

1) жақын орналасқан екі негіздердің өзара коваленттік тігілуі (қосылуы);

2) азоттық негіздердің алифатикалық және ароматтық радикалдармен коваленттік байланысуы;

3) азоттық негіздердің химиялық қайтақұрылулары:

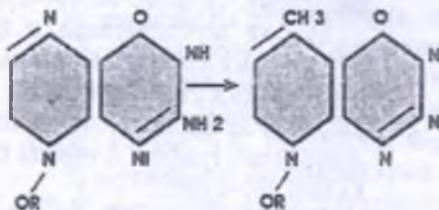
-дезаминдену (аминсіздену);

-сакиналық құрылымның бұзылуы;

-толық эминациялануы (жойылуы).

4) полинуклеотидтің қант-фосфат қанқасының бұзылуы:

Ең маңызды мутагендік қасиетке ие химиялық қосылыстарға алкилдеуші агенттер жатады. Олар алкил топтарын биологиялық макромолекулаларға жалғайды (66-сурет).



66-сурет Алкилдеуші агент-метилметансульфаттың өсері. Гуаниннің 7 орны бойынша алкилденуі (Ивановтан, 2003)

4.6.4.4. Химиялық қосылыстардың мутагендік әсерлері

Химиялық мутагенезді зерттеулер 1942 ж. Ш.Ауэрбах және Дж. Робсонның иприттің мықты мутагендік әсерінің болатындығын анықтағаннан кейін кең етек алып дами бастады. 1946 ж. И.Рапопорт этилениминнің және формальдегидтің мутагендік әсерлерін анықтады. Химиялық заттар гендік, хромосомалық және геномдық

Алкилдеуші агенттер өздерімен әрекеттесетін молекулаға метил (CH_3), этил (C_2H_5), пропил (C_3H_7) т.б. топтарын енгізеді.

Алкилдену үдерісін, яғни алкил тобындағы сутек атомының алмастырылуын $\text{X-H} \rightarrow \text{X-R}$ күйінде бейнелеуге болады. Алкилдеуші агенттерге бірнеше гетерогендік қосылыстар-этилениминдер, алкилалкансульфаттар, эпоксидтер, көпатомды спирттер т.б. жатады. Сол сияқты, ДНК молекуласымен

тікелей өркеттестетін күбірттік және азоттық иприттер. β -пр-пиолактон, алкилалкансульфанттар, алкилнитрозоаминдер де алкилдеуші қосылыстарға жатады.

Алкилдеуші агенттердің ДНҚ нуклеотидтеріне әсерлері аденинде (А), гуанинде (Г), бірінші, үшінші, жетінші орындардағы азоттың (N1, N3, N7) цитозинде (Ц) бірінші, үшінші, орындардағы азоттың N1, N3, тиминде (Т)-N7 алкилденуі күйінде болады, яғни еркін азот-N алкилденеді. Алкилдену азоттық негіздердің қант-фосфат қаңқасымен байланысын әлсіретеді және пуриндердің (А, Г) түсіп қалуына алып келеді, яғни апуриндік учаскелер түзіледі.

Қант-фосфат- ↓ -азоттық негіз

Түсіп қалған пуриннің орнына басқа-бір негіз қыстырылып қосылуы мүмкін, ал бұл транзиция (ГЦ→АТ) типті мутацияға алып келеді. Сол сияқты, генетикалық репарация қателіктері АТ→ГЦ типті транзицияға, трансверсияға және транскрипциялану рамжасының жылжуы типті мутацияларға алып келуі өбден мүмкін.

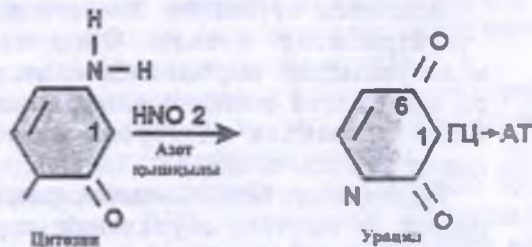
Алкилдеуші агенттер, сол сияқты, хромосомалардың үзілуіне алып келетін ДНҚ молекуласының тізбектерінің өзара тігілуін пайда етуі де мүмкін.

Алкилдеуші агенттер ДНҚ және ақуыз молекулаларының көлденең тігілуіне-де алып келеді. Ол екі түрлі жоба бойынша жүзеге асуы мүмкін: 1) ақуыздың бір ДНҚ молекуласымен тігілуі; 2) ақуыз көпірі арқылы ДНҚ-ның 2 молекуласының тігілуі (қосылуы).

Органикалық молекулалардың тотығуы олардың құрамындағы сутек атомының (Н) жойылуына алып келеді, ал ол басқа молекуламен қосылып оны тотықсыздандырады. Мұндай тотығу-тотықсыздандыру типті мутагендерге азот қышқылы жатады. Оның өсері салдарынан негіздердің (А,Г,Ц) дезаминденуі (аминсізденуі) байқалады. Цитозиннің (Ц) дезаминденуі нәтижесінде ол урацилге (У) айналады. Ал урацил (У) гуанинмен емес аденинмен (А) байланысады (ЦГ→АТ) (67-сурет).

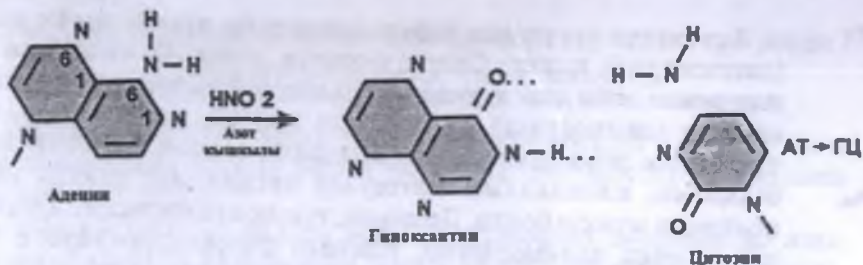
Гуаниннің (Г) дезаминденуі (аминсізденуі) оны ксантинге айналдырады. Бұл кезде оның қасиеті өзгермейді, себебі олардың екеуі де цитозинмен (Ц) байланысады.

Амин тобының кетатобымен алмастырылуы аденинді (А) гипоксантинге айналды-



67-сурет Азот қышқылы арқылы цитозиннің аминсізденуі (Ивановтан, 2003)

рады, ол тиминмен (Т) емес, цитозинмен (Ц) байланысады: АТ→ГЦ (68-сурет).



68-сурет. Азот қышқылы арқылы адениннің аминсіденуі (Ивановтан, 2003)

4.6.5. ДНҚ репарациясы

ДНҚ репарациясы дегеніміз молекула құрамындағы қателіктердің, бұзылыстардың жөнделуі. Оның бірнеше түрлері белгілі:

а) фотореактивация немесе жарықтық репарация. Оны 1962 жылы К.Руперт ашқан. Ультракүлгін сәулелері ДНҚ молекуласына әсер етіп, онда тиминдік димерлер пайда етеді, яғни 2 көршілес тиминдер-адениндермен байланысын үзіп, өзара байланысады. Бұл кезде фотореактивтеуші ферменттер жарықтың (күн сәулесінің) әсерімен тиминдік димерлерді ыдыратып, ДНҚ молекуласын бұрынғы, қалыпты күйіне келтіреді (69-сурет).

Өсімдіктер мен бактерияларда тиминдік димерлер тікелей фоторепарация арқылы репарацияланады. Бұл жағдайда репарация ферменттері күн сәулесінің энергиясын пайдаланып, тиминдер арасындағы бұрыс байланысты үзеді.

Сонымен қатар, бактерияларда тиминдік димерлер басқа да тетіктер (механизмдер) арқылы репарацияланады (жөнделеді):

-тиминдік димерлері бар бұзылған тізбектің фрагменті кесіледі және

-осы фрагмент жаңадан синтезделінеді.

Бұл кезде эксцинуклеаза ферменті (бактерияларда) бұзылған жерді танып, оның екі ұшын (тиминдік димермен қоса) 12-13 нуклеотидтерге кеседі. Эукариоттарда тиминдік димер түзілген фрагмент репарациялық эндонуклеаза II-арқылы 5' ұшынан кесіледі, содан кейін арнайы экзонуклеаза 100-ге жуық нуклеотидтерді бір-бірлеп алып тастайды. Содан кейін ресинтез жүзеге асады. Ресинтез, яғни жаңа синтез, ДНҚ-полимераза - арқылы жүзеге асады.

Кейде осы репарациялық жүйенің кемістігі байқалады. Бұл кезде адамдардың тұқым қуалайтын ауруы—пигменттік ксеродерма дамиды, себебі терісі күн сәулесіне өте сезімтал адамдарда УК сәулелену (күнге күйу) тиминдік димерлердің түзілуін арандатады.

Сол сияқты, осы репарация жүйесінің қызметтік белсенділігінің азаюы - күні бұрын қартаю (синдром вялой кожи) синдромының дамуының да себебі болуы мүмкін. Бұл кезде ДНҚ-ның репарациялану жүйесінің қызметтік белсенділігі айтарлықтай төмендейді, нәтижеде ДНҚ бұзылыстары баяу репарацияланады не мүлдем репарацияланады. Ал, бұл терінің босап, салбырап қалуына алып келеді (70- сурет).

б) эксцизиалық немесе қараңғылық репарацияны—XX ғасырдың 50 жылдары А.Геррен ашқан. Ол жарықтың қатынасынсыз жүреді және 4 сатыдан тұрады:

1. Эндонуклеаза ферменттері пайда болған димерлерді «тауып», оларды «танып» қияды;

2. Кесілген ДНҚ молекулаларының жіпшелерінің ұштарын экзонуклеаза ферменттері «танып» арысын алшақтатады да ығыстырып шығарады;

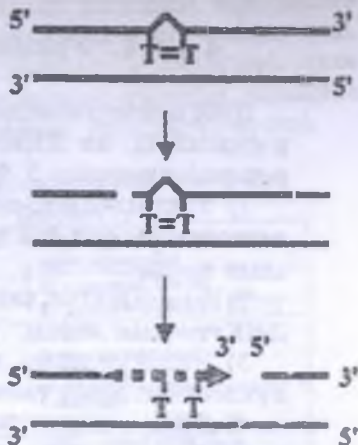
3. ДНҚ-полимераза ферменті кесіліп алынып тасталған нуклеотидтер



70 сурет. Ерте қартаю синдромы.

Сол жақта - 21 жастағы жігіт.

Оң жақта сол жігіт 26 жаста (Мушкхамбаров, Кузнецовтан, 2003)



69-сурет. Тиминдік димерлердің репарациял жүйесі (Мушкхамбаров, Кузнецовтан, 2003)

орнына ДНҚ-ның үзілмеген екінші жіпшесі негізінде (матрица) комплиментарлық принциппен, қалыпты нуклеотидтерді синтездейді;

4. Лигаза ферменттері синтезделінген нуклеотидтерді ДНҚ-ның кесілген жіпшесіне жалғайды.

в) репликациядан кейінгі репарация. Егер де репарацияның бірінші не екінші жолдары арқылы ДНҚ

молекуласындағы қателіктер репликация кезінде жөнделмесе, онда ол келесі репликацияда матрица қызметін толық атқара алмайды. Сондықтан пайда болған қателіктер репликациядан кейін жөнделуі қажет. Мұны репликациядан кейінгі репарация деп атайды.

4.6.5.1. Урацил қалдығының алынып тасталуы

ДНҚ молекуласындағы цитозиннің (Ц) гидролитикалық алынысуына в утжесінде, ол ДНҚ-ға төн емес, урацилге (У) айналады. Оның репарациялануына 5 фермент қатынасады (71 сурет).

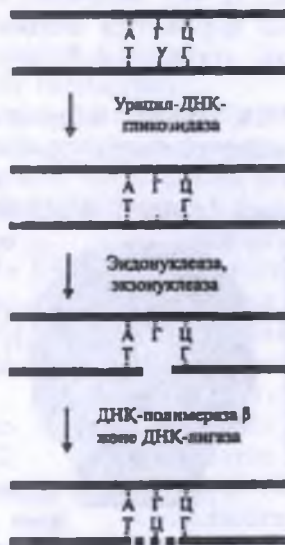
1) Урацил-ДНҚ-гликозидаза ферменті урацилді танып, оның пентоза фосфат байланысын үзіп, ДНҚ тізбегінен түсіп қалуына алып келеді.

2) Репарациялық эндонуклеаза-1-түсіп қалған азоттық негіз тұсынан ДНҚ тізбегін кеседі;

3) Экзонуклеаза- қалған дезоксирибозафосфаттарды және 1-2 нуклеотидті алып тастайды;

4) ДНҚ - полимераза – β - үзілген жерде жаңа фрагментті синтездейді;

5) Ал ДНҚ лигаза жаңадан синтезделген фрагментті ДНҚ тізбегіне жалғайды.



71-сурет. ДНҚ молекуласынан урацил қалдығының алынып тасталуы (Мұшқамбаров, Кузнецовтан, 2003)

5.1. Жалпы мәліметтер

Кез-келген ауруларды тиімді емдеу үшін оларды дұрыс анықтау (диагностика) қажет. Соңғы уақытқа, яғни ХХ ғасырдың 40-50 жылдарына дейін адам ауруларын анықтауда (диагностика) клиникалық анықтау (диагностика) шешуші рөл атқарып келді. Себебі, тұқым қуалайтын патологиялардың көпшілігі ерекше фенотип күйінде байқалып, клиникалық зерттеулер нәтижесінде оларды оп-оңай анықтауға мүмкін болды. Дегенмен, тұқым қуалаушылық аурулардың кең көлемді полиморфизмі, олардың фенотиптерінің болуы, әртүрлі аурулар симптомдарының ұқсас болып келуі (тұқым-қуалайтын және тұқым қуаламайтын), гетерозиготалы тасымалдаушыларды анықтау қажеттілігі т.б. клиникалық анықтаумен қатар лабораториялық анықтау (диагностика) әдістерін қолдануды талап етуде.

Тұқым қуалайтын ауруларды лабораториялық әдістер арқылы анықтау (диагностика) осыдан 100 жыл бұрын қолданыла бастады, бірақ ХХ ғ. 50-жылдарына дейін бұл әдістер сирек және кейбір ауруларды анықтау (диагностика) үшін ғана қолданылып келді. Бұл әдістерді алғашқылардың бірі болып ХХ ғасырдың басында А. Гэррод қолданған, яғни ол адамның алкаптонурия ауруының себебі— заттар алмасуында ферменттік реакциялардың бұзылуы екендігін көрсетті.

Адам ауруларын анықтауда (диагностика) лабораториялық әдістерді кең көлемде қолдану ХХ ғ. 50 жылдарынан кейін ғана жүзеге асты. Бұл тек қана лабораториялық анықтау (диагностика) әдістерінің жетістіктеріне ғана байланысты емес, сол сияқты осы кезде ғалымдардың тұқым қуалайтын патологияларға деген қызығушылығының өсуіне де байланысты болды.

Сонымен, адам генетикасы және медициналық генетика, қазіргі кезде көптеген лабораториялық зерттеу әдістерін (биохимиялық, иммунологиялық, молекулалық биологиялық) қолданады.

Тұқым қуалаушылық ауруларды лабораториялық әдістер арқылы анықтау (диагностика) аурудың 3 кезеңінің бірін идентификациялауға бағытталады. Біріншіден, тұқым қуалайтын патология себебін анықтау, яғни нақтылы мутацияларды (гендік, хромосомалық, геномдық) анықтау. Бұған цитогенетикалық не молекулалық-генетикалық әдістер арқылы қол жеткізуге болады.

Екіншіден — лабораториялық әдістер (биохимиялық, иммунологиялық) геннің алғашқы өнімін (акуыз) зерттеуге мүмкіндік

береді.

Үшіншіден-мутацияның патологиялық әрекеті негізінде түзілетін арнайы метоболиттерді анықтауға мүмкіндік береді.

5.2. Молекулалық-биологиялық зерттеу әдістері және олардың медицина үшін маңызы

Цитогенетикалық әдістердің мәні-микроскоп арқылы адам хромосомаларын зерттеу болып табылады. Бұл әдіс ХІХ ғ. аяғынан қолданылып келеді.

Цитогенетикалық әдістер арқылы-хромосома санының не жеке хромосомалардың құрылымын жарық микроскоп арқылы зерттейді.

Цитогенетикалық зерттеулер объекті- бөлінуші (митоз, мейоз) не интерфазалық жасушалар болып табылады.

Молекулалық —цитогенетикалық әдістер-хромосомаларды зерттеудегі жаңа әдіс болып саналады, оны-флюоресцентті будандастыру (гибридтеу) (FISH) деп атайды. Бұл әдіс бірнеше сатылардан тұрады:

1) Алғаш зерттелінетін хромосомамен не оның бір учаскесімен будандасатын ДНҚ-зонд дайындалады. ДНҚ-зонд-биотин не дигоксигенин жалғанған ДНҚ-ның бір тізбегі болып табылады.

2) Микроскопиялық препараттағы хромосома ДНҚ-сын сілті ерітіндісімен өндеп, оны денатурациялайды, яғни ДНҚ жіпшелері арасындағы сутектік байланыстарды үзеді де ДНҚ жіпшелерін бір-бірінен ажырастырады.

3) Препаратқа ДНҚ-зондты енгізеді. Осы кезде ДНҚ-зонд нуклеотидтері зерттелетін хромосоманың ДНҚ тізбегіндегі нуклеотидтермен комплиментарлық байланысады, яғни ДНҚ ренатурацияланады.

4) Осыдан кейін препараттағы биотин не дигоксигенинді олармен таңдамалы қосылатын затпен (биотин үшін-стрептовидин, дигоксигенин үшін-антидигоксигенин) әрекеттестіреді, содан кейін бұл заттарға 1-2 кезеңмен флюоросцентті бояуларды (қызыл түсті бояу-родамин, жасыл түсті-изотиоцианат флюоресцин) қосады.

5) Люминесцентті микроскоп арқылы боялмаған хромосомалар арасынан боялған хромосомаларды айқын көріп, бақылауға, әрі қарай зерттеуге болады.

FISH әдісі арқылы гениң орналасу орнын анықтаудан бастап бірнеше хромосомралық күрделі қайтақұрылымдарды ажыратуға мүмкін болады.

FISH әдісі анеуплоидияларды анықтау үшін де қолданылады.

5.3. Молекулалық-генетикалық әдістер (ДНҚ технологиялар)

Молекулалық-генетикалық әдістер зерттелінетін ДНҚ молекуласының нақтылы учаскесінің (аллель, ген) құрылымының ерекшеліктерін анықтауға бағытталған зерттеу әдістері болып табылады. Бұл әдістер ДНҚ және РНҚ молекулаларын тәжірибелік зерттеулерге негізделінеді. Қазіргі кезде молекулалық биология, генетика жетістіктері, адам геномын зерттеулер, молекулалық-генетикалық әдістерін медицина практикасында кеңінен қолдануға мүмкіндік туғызды (8 кесте).

8 кесте. Заманауи ДНҚ технологиялары

Геномдық технологиялар	Әдістер	
ДНҚ үлгісін бөлік алу	Нәтишті (табыш) ДНҚ бөлік алу	Фенал-хлороформдық экстракция әдісі
	ДНҚ синтезі	а) химиялық синтез б) ферменттік синтез (ПТР)
	ДНҚ-ның белгілі бір фрагментін бөлік алу	а) ДНҚ зондтарымен будандастыру әдісі б) клондау
Сынау технологиясы (полиморфизмнің және аллельдерін/гендерін талдау)	Нуклеотидтер бірлізін анықтау	Секвендау
	Нәтишті мутацияларды детекциялау әдістері	а) бірлізіндік ДНҚ-ның конформациялық полиморфизмін талдау б) комплементарлы емес сайттарды химиялық марақтау
	Геном полиморфизміне негізделген әдістер	а) рестрикциялық фрагменттер ұзындығының полиморфизмін талдау б) мини-микросателиттік маркерлерді талдау
	Ген ояндарын талдау	а) қысқарған ақуымды тестілеу б) масс-спектрометрия
	Биоинформатикалық технологиялар	Мини программа (ДНҚ-шығар) технологиясы
Сынау технологиясы (белгілі аллельдерді/гендерді детекциялау)	а) аллель спецификалық будандастыру (лигификация) б) олигонуклеотид-лигациялық талдау	
	Транскриптерді зерттеу	Мини программа технологиясы (РНҚ-шығар)
Ген ояндарын зерттеу	а) екі аллельді электрофорез; б) көп аллельді хромат-рафин; в) масс-спектрометрия	
	Ген транскриптерін және ояндарының анықталуын зерттеу	Мини программа технологиясы

Молекулалық-генетикалық әдістерінің негізгі кезеңдері мен нұсқаларының сипаттамасы 8-кестеде келтірілген:

1) ДНҚ (РНҚ) үлгісін алу-жасушадағы ДНҚ-молекуласын бөліп алу не полимеразалық тізбектік реакция (ПТР) арқылы жинақтау.

ДНҚ молекуласын кез-келген ядролы жасушалардан бөліп алуға болады. Ол ағзаның біртұтас геномы болғандықтан оны геномдық ДНҚ деп атайды.

Әдетте, ДНҚ молекуласын лейкоциттерден, хорион жасушаларынан, амнион сұйықтығының жасушаларынан, фибробласт культурасынан бөліп алады. Бір рет талдау жасау үшін бірнеше нанограммнан бірнеше микрограммға дейін ДНҚ қажет. Бұл үшін 20-40 мг. хорион, 1 мл қан, 5-10 мг қолдан өсірілген жасушалар қажет.

Ауруларды дұрыс анықтау (диагностика), не гетерозиготалық күйін анықтау, үшін геномның кішкентай фрагментін зерттеудің өзі жеткілікті, тек осындай фрагменттерді жеткілікті мөлшерде көшірмелеп көбейту (амплификация) қажет. Бұрын бұл проблеманы шешу әжептеуір қиын болатын, яғни ол бірнеше саты арқылы жүргізілетін: рекомбинантты плазмида құрастыру оны бактерия жасушасына енгізу бактерияны көбейту ДНҚ фрагменттерін бөліп алу. Қазіргі кезде қажетті ДНҚ фрагменттерін жинақтау полимеразалық тізбектік реакциялар (ПТР) арқылы жеп-жеңіл жүзеге асады. Бұл реакцияны 1983 ж. американ зерттеушісі К.Мюллис ашқан және оның ашылуы тұқым қуалаушылық ауруларды молекулалық-генетикалық зерттеулер арқылы анықтауда, адам геномын зерттеуде, революция жасады десе болады.

2) Полимеразалық тізбектік реакциялар (ПТР) – ДНҚ-ны амплификациялау, яғни көшірмелеп көбейту болып табылады. Бірнеше сағат ішінде ДНҚ-ның кез-келген бөлшектерін (бір генге дейін) миллиондаған дана күйінде көбейтуге мүмкіндік береді. ПТР жүргізу үшін көбейтілетін ДНҚ фрагментінің нуклеотидтер бірізділігін күні бұрын білу қажет.

Зерттелетін ДНҚ учаскесінің 5' және 3' ұштарының нуклеотидтер бірізділігіне сәйкес 20-30 нуклеотидтен тұратын екі олигонуклеотидтік праймерлер (РНҚ -ұйытқы) синтезделінеді.

ДНҚ фрагментін амплификациялау үдерісі қайталанатын циклдардан тұрады. Әр бір цикл 3 сатыға бөлінеді:

1) Жылылықпен өсер етіп (94°) ДНҚ молекуласын жеке-жеке тізбектерге ыдырату (денатурациялау);

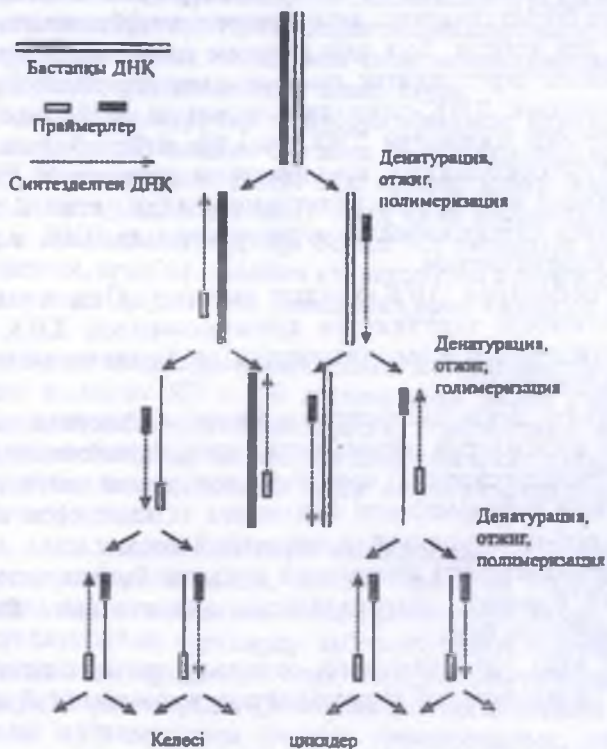
2) бір тізбекті ДНҚ-ның негіздеріне комплиментарлы праймерлерді байланыстыру (отжиг) (37-68°);

3) ДНК полимераза ферментінің қатынасуымен жаңа ДНК тізбегін синтездеу (72^ә) (72-сурет).

3) ДНК молекуласын фрагменттерге бөлшектеу (рестрикциялау)-рестриктазалар (бактерия эндонуклеазасы) арқылы ДНК молекуласын ұзынды-қысқалы бөлшектерге (фрагмент) кесу. Рестриктазалар қос тізбекті ДНК молекуласының 4-6 нж нуклеотидтер бірізділігін танып кеседі де, фрагменттерге бөлшектейді.

Геномдық ДНК-молекуласын рестриктазалармен әрекеттестірсек ол ұзындығы түрліше болып келетін бірнеше фрагменттерге кесіледі.

4) ДНК фрагменттерінің электрофорезі-рестриктазалар арқылы кесілген фрагменттер агрозды не полиакриламидті гель бетінде өлшемдеріне қарай түрліше таралып үлестіріледі, яғни молекула массасы үлкен фрагменттер баяу қозғалса, молекула массасы кіші – жеңіл фрагменттер тез қозғалады. Электрофорез аяқталған соң ДНК фрагменттері гель бетінде әртүрлі орындарда орналасады.



72-сурет. Полимеразалық тізбектік реакция. (Бочковтан, 2006)

ПТР-дан кейін ДНҚ фрагменттерін визуальды зерттейді, ол үшін агроздық гелде электрофорез жүргізеді. Содан кейін гельді этидий бромидімен өңдейді. Этидий бромиді ДНҚ-мен байланысып, гель бетін ультракүлгін сәулесімен сәулеленгенде, спектрдің қызыл учаскесінде жарқырау байқалады. Сол жарқыраулар зерттеуге қажет ДНҚ фрагменттері болып табылады.

Адам геномы өте үлкен болғандықтан (3,2 миллиард нуклеотидтер жұбы, яғни 190 см.) рестрикция нәтижесінде көптеген рестрикция фрагменттері түзіледі және электрофорезден кейін оларды этидий бромидімен бояғанда ультракүлгін спектрінде ДНҚ фракцияларының бәрі біркелкі боялады. Сондықтан, ДНҚ-ның ерекше фрагменттерін бөліп алып зерттеу Саузернің блот-гибридтеу (будандастыру) әдісі арқылы жүргізіледі.

Бұл әдіс төмендегі кезеңдерден тұрады (73-сурет):



73-сурет. Саузері бойынша блот-гибридтеу. (Бочковтан, 2006)

1) Электр-оф-резден кейін гельді сілтілі ерітіндіге енгізеді, бұл кезде қос тізбекті ДНҚ молекуласы біртізбекті болып ыдырайды (яғни тізбек-ер арасындағы сутектік байланыс үзіледі);

2) ДНҚ фрагменттерін буферлік ерітінді көмегімен нитроцеллюлоза-

лы не нейтронды фильтрге ауыстыру. Ол үшін гель бетін фильтрмен және бір бума фильтрлеуші қағаздармен жабады. Капиллярлық эффект нәтижесінде гель бетіне перпендикуляр буферлік ерітінді ағыны пайда болады. Гельден бөлініп шыққан ДНҚ фрагменттерінің бәрі фильтрде ұсталынып қалады. ДНҚ фрагменттерінің фильтрде орналасу реті олардың геледегі орналасуына дәлме-дәл болады.

3) Қажет фрагменттерді визуальды табу үшін (фильтрде ұсталынып қалған ДНҚ фрагменттері көзге көрінбейді) ДНҚ фрагменттерін радионуклид не флюоресценттік таңбамен таңбаланған синтетикалық олигонуклеотидтік зонд бірізділігімен гибридтейді (будандастырады). Әрбір зонд 16-30 жұп негіздерден тұрады. Зонд нуклеотидтерінің бірізділігі зерттелуші геномдық ДНҚ фрагментімен толық не ішінара комплиментарлы болуы қажет.

4) таңбаланған зонды бар ерітіндімен фильтрді әрекеттестіргенде ДНҚ фрагменттерімен ДНҚ-зонд тізбектері комплиментарлы гибридтелінеді (будандасады). Радиоактивтік таңбамен таңбаланған будан учаскелерін рентгенмен зерттегенде (ауторадиография) зерттелуші ДНҚ фрагменттері айқын байқалады.

5.3.1. ДНҚ-диагностикасының тура және көлденең әдістері

ДНҚ-диагностика әдістерін ауру диагнозын растау үшін, ауру симптомдары клиникалық байқалғанға дейін, туылғанға дейін құрсақтағы бала ауруларын анықтау үшін жүргізеді.

Моногендік тұқым қуалайтын аурулардың тура және көлденең ДНҚ-диагностика деп аталатын әдістері белгілі.

Тура ДНҚ-диагностика әдістерін ауру гені клонданған, оның экзон-интрондық құрылысы белгілі болған жағдайларда жүргізеді. Тура ДНҚ-диагностика әдістерінде ген мутациялары зерттелінеді.

Егер ауру гені клонданбаған болса, не ауру генетикалық гетерогенді күйде болатын болса, тура ДНҚ-диагностика әдістерін қолдануға болмайды. Бұл жағдайларда көлденең ДНҚ-диагностика әдістері қолданылады.

Мутацияларды диагностикалаудың тура әдістері. Қазіргі кезде ДНҚ-диагностикасының 2 әдісі қолданылады: белгілі мутацияларды детекциялау әдістері; мутациялық скрининг әдістері.

Белгілі мутацияларды детекциялау әдістері. Егер мутациялар белгілі болса, онда оларды фермент-рестриктазалар арқылы кесіп рестрикциялық талдау не ДНҚ-гибридизация (будандастыру) арқылы табуға болады.

Рестрикциялық талдау-мутацияларды тікелей детекциялаудың қарапайым әдісі болып табылады. Бұл кезде рестрикциялық эндонуклеазалар (бактерия ферменттері) арқылы қос тізбекті ДНҚ молекуласын 4-8 нуклеотидтер аралығында кеседі. Мутантты ДНҚ —молекуласын осылайша кескенде ұзындығы қалыпты жағдайдағыдан ерекше фрагменттер пайда болады, оларды электрофореграмма арқылы оп-оңай табуға болады.

Алель-спецификалық ПТР-нүктелі мутацияларды (шағын делекциялар, инсерциялар) табу үшін жүргізіледі. ПТР-ДНҚ молекуласының кез-келген бірізділігін миллиондаған рет көбейтуге мүмкіндік береді, содан кейін сол көбейтілген учаскелердегі мутацияларды табу үшін оларды талдап зерттейді.

Мутациялық скрининг әдістері. Егер мутация сипаты белгісіз, бірақ аурудың клиникалық көрінісі қандай генде мутация пайда болғанын болжамдауға мүмкіндік беретін болса, онда мутациялық скрининг әдістерін қолданады. Олардың түрлері: 1) Саузерннің блот-гибридизация әдісі арқылы қайтақұрылымдарды талдау; 2) бір-тізбекті ДНҚ молекуласының конформация полиморфизмін талдау; 3) денатурант градиентінде қос тізбекті ДНҚ электрофорезі; 4) гетеродуплексті талдау т.б.

Мутацияларды талдаудың ақырғы кезеңі-оларды секвендеу болып табылады, яғни электрофорезде аномальды қозғалатын ДНҚ фрагментінің нуклеотидтер бірізділігін анықтау. Осы фрагменттің нуклеотидтер бірізділігін қалыпты фрагментпен салыстырады да, патологиялық сипатын анықтайды.

Секвендеу әдісі арқылы кез-келген мутация типтерін анықтауға болады.

Секвендеу күні бұрын бөлініп алынған, клонданған, тестіленген ДНҚ молекуласын не оның бір фрагментін молекулалық талдаудың ең соңғы кезеңі болып табылады.

Секвендеу-ДНҚ молекуласының не оның бір фрагментінің нуклеотидтік бірізділігін анықтау болып табылады.

Секвендеудің екі әдісі белгілі: **Максам-Гилберт әдісі** және **Сангер әдісі**.

Максам-Гильберт әдісі-химиялық жолмен ДНҚ молекуласын бір-бірілеп нуклеотидтерге ыдыратуға негізделген. Бұл өте ұзаққа созылатын және қымбат әдіс.

Сангер әдісі-қарапайым және арзан, сондықтан оны жиі қолданады. Бұл әдіс зерттелуші ДНҚ тізбегінің синтезін белгілі бір азоттық негізге жеткенде дидезоксинуклеотидті енгізу арқылы тоқтатуға

негізделінеді.

Дидезоксинуклеотидтің қант қалдығы сақинасында гидроксиль тобы болмайды, сондықтан ол келесі нуклеотидпен фосфодиэфирлік байланыс қалыптастыра алмайды.

Секвендеу үшін-секвендеуші праймер, төрт түрлі дезоксинуклеотидтер -дАТФ, дЦТФ, дГТФ, дТТФ жиынтығы күйылған 4 пробирка, олардың біреуінде изотоппен таңбаланған дидезоксинуклеотидтер (ддАТФ, ддЦТФ, ддГТФ, ддТТФ) жиынтығы болуы қажет және ДНҚ-полимераза қажет.

Бұл әдіс бірнеше кезеңдерді қамтиды:

- 1) зерттелетін ДНҚ фрагментін праймермен гибридтеу;
- 2) ферменттік ДНҚ синтезі;
- 3) синтезделген өнімді формамидпен денатурациялау нәтижесінде ұзындығы өртүрлі болатын олигонуклеотидтік бірізділік пайда болады;
- 4) 4 жолақты полиакриламидтік геледе электрофарез жүргізу;
- 5) зерттеу нәтижелерін радиоавтографта талдау.

Көптеген радиоавтографтарда 250-350 нж. сай келетін 250-350 жолақтарды ажыратуға болады.

Осылайша, синтезделген фрагменттер өлшеміне қарай дезоксинуклеотидтердің орналасу орындарын және ДНҚ молекуласындағы нуклеотидтер ретін анықтауға болады.

6. ЖАСУШАНЫҢ МОЛЕКУЛАЛЫҚ БИОЛОГИЯСЫ

6.1. Жасуша органеллаларының молекулалық құрылысы, қызметтері

6.1.1. Жалпы мәліметтер

Жасуша - тіршіліктің ең ұсақ және маңызды құрылымдық-қызметтік бірлігі болып табылады, себебі кез-келген ағзалар денесі жасушалардан құрылған, тіршіліктің негізгі қасиеттері мен қызметтері жасушаларда жүзеге асады.

Жасушаны 1665 ж. Голландия оқымыстысы Р.Гук ашқан, ал жасуша теориясын 1938 ж. - 1939 жж. Неміс ғылымдары Т.Шванн және М.Шлейден қалыптастырды.

Жасуша теориясының негізгі қағидалары төмендегідей:

1. Барлық тірі ағзалар жасушалардан тұрады. Жасуша тіршілігінің ұсақ құрылымдық - қызметтік бірлігі;

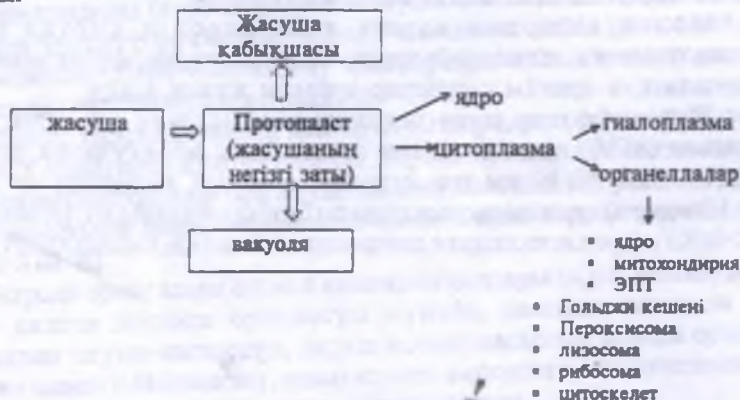
2. Барлық жасушалардың құрылысы, жалпы алғанда, ұқсас жоба бойынша құрылған;

3. Жасуша тек жасушалардан, олардың бөлінуі нәтижесінде, пайда болады (Р.Вирхов, 1858) «Omni cellula a cellula».

Қазіргі кезде жасушалардың 2 үлкен тобы белгілі: прокариоттық және эукариоттық жасушалар.

Прокариоттық жасушалар-бактерияларға және көк-жасыл балдырларға, ал эукариоттық жасушалар - өсімдіктерге, жануарларға және саңырауқұлақтарға тән.

Эукариоттық жасушалар құрылысы төмендегі сызбанұсқаға сәйкес болады:



74 сурет. Эукариоттық жасуша құрылысының жобасы

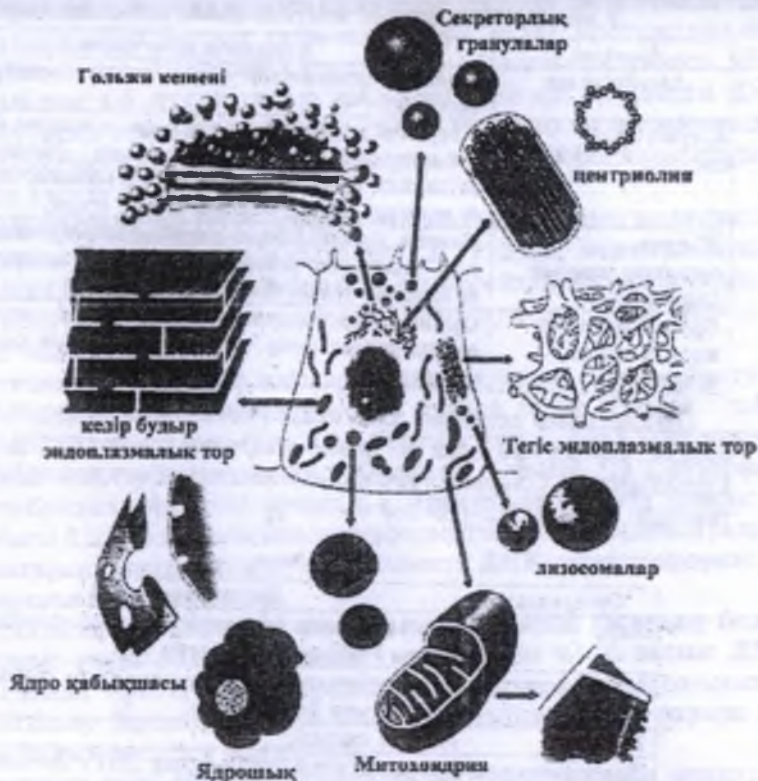
9 кесте. Эукариоттық жасушалардың негізгі белгілері

Белгілер	Құрылымы және қызметі
Мембраналар	Барлық оргanelлалар ақуыз-липидті мембраналармен қапталған.
Жасуша ішілік қозғалыс	Жасушада заттар бір оргanelладан екіншісіне көшірілгендер арқылы өтіп, қозғалып отырады (заттар ағыны). Заттардың тасымалдануы және миграциясы, ақуыз ағыны не везикула ағыны, негізінде жүзеге асады.
Жасуша оргanelлаларының қалыптасуы	Жасуша оргanelлалары-дикариоттық құрылымдар, олар өсіп, (өлшемдері үлкейіп не кішірейіп), ыдырап жойылып не жаңаланып түзіліп отырады.
Оргanelлалардың жасуша ішінде орналасуы	Оргanelлалар жасушада қалай болса солай, ретсіз орналасады; әрбір оргanelла атқаратын қызметіне сай орналасады.

Оргanelлалар дегеніміз жасушада үнемі, тұрақты түрде кездесетін, белгілі бір құрылысқа ие және нақтылы қызметтерді атқаратын құрылымдар. Олардың түрлері және негізгі атқаратын қызметтері төменде келтірілген (10-кесте).

10-кесте.

Оргanelлалар	Негізгі қызметтері
Ядро	Хромосомалар (хроматин шұмағы) орналасатын және РНК синтезделінетін жер.
Митохондрия	Трикарбон қышқылдарының (Кrebs циклы), тотықтыра фосфорлауы.
Рибосома	Ақуыз синтезі.
Эндоплазмалық тор (ретикулум) (ЭПТ)	Ақуыз синтезі (келір-бұдыр ЭПТ). Липидтер синтезі (тегіс ЭПТ). Көптеген ксенобактериялардың тотықсызды (цитохром Р-450).
Гольджи кешені	Ақуыздардың жасуша ішілік іріктелуі. Гликозилдену, сульфаттану реакциялары.
Пероксисома	Кейбір май қышқылдарының және амин қышқылдарының ыдырауы. Сутек асқын тотығының түзілуі және ыдырауы.
Лизосома	Көптеген гидролазалар орналасқан жер (заттардың жасуша ішілік ыдырауы).
Цитоплазмалық мембрана (плазмолемма)	Молекулаларды жасуша ішіне және жасушадан сыртқа өткізу. Жасушааралық аяғына және байланысуы.
Цитоскелет (цитоканка)	Микротүтікшелер, микрофиламенттер- оргanelлалардың және басқа-да құрылымдардың (хроматин, бөліну жіпшелерінің) тірегі, оргanelлалардың мекенін қозғалуы.



75-сурет. Эукариоттық жасуша органеллалары (Фаллер, Шилдстан, 2006)

6.1.2. Ядро

Ядро (nucleus) – жасушаның ең үлкен органелласы. Оны 1931 ж. ағылшын оқымыстысы Р.Броун ашқан. Ядро пішіні домалақ, кейде сопақша тәрізді болып келеді. Ол жасушаның ортасына жақын орналасқан, өлшемі-10-25 мкм шамасында.

Ядро-ядро қабықшасынан, ядро матриксінен, хроматиннен, ядро шырынынан (кариоплазма) және бір немесе бірнеше ядрошықтардан тұрады.

Ядро қабықшасы-қос қабат мембранадан (сыртқы және ішкі) құрылған, ол хроматинді қоршап тұрады. Екі мембрана арасында қалыңдығы 20-50нм перинуклеарлық кеңістік болады.

Сыртқы мембрананың цитоплазмалық бетінде рибосомалар болуы

мүмкін. Ядроның сыртқы мембранасы біртіндеп эндоплазмалық тор мембранасына ұласады.

Ядро қабықшасының ішкі мембранасының ішкі бетімен ламина деп аталатын жұқа ақуыздық тақта байланысқан.

Бұл диаметрі 10 нм-дей аралық филаменттерден құрылған және торланып орналасқан тақта. Ядро ламинасы ядро матриксінің негізгі компоненті болып саналады және оның құрылымдық біртұтастығын қалыптастыруда маңызды рөл атқарады.

Ядро қабықшасында ядро поралары болады. Олар алып макромолекулалық кешен болып табылады және ядромен цитоплазма арасында ақуыз бен нуклеопротеиндердің белсенді алмасуын қамтамасыз етеді.

Ядролық поралық кешен (ЯПК) – диаметрі 1200 нм, қалыңдығы 50 нм тең сегіз бұрышты цилиндр болып табылады. ЯПК 100-200 ақуыздардан құрылған, оның массасы $124,10^6$ Да тек. Бұл рибосома массасынан 30 есе үлкен.

Ядролық поралық кешен (ЯПК)-ядро ішіне және ядро сыртына заттардың үнемі өткізілуін қамтамасыз ететін негізгі қақпа болып табылады. Мысалы: а-РНҚ, рибосома бөлшектері, рибосома ақуыздары, транскрипция факторлары, иондар және жеңіл молекулалар ядромен ЭПТ арасында жеп-жеңіл алмасып отырады.

Молекулалардың ядроға және ядродан сыртқа (ЭПТ не гиалоплазмаға) өткізілуі-белсенді тасымалдану, диффузия немесе ядрода орналасқан арнайы сигналдар арқылы жүзеге асады.

Жай диффузия және белсенді тасымалдану ядролық поралық кешен (ЯПК) арқылы жүзеге асады. Ұсақ молекулалар, иондар (<9 кДа) диаметрі 10 нм тең ядролық поралық кешеннің су арналары (каналдары) арқылы тасымалданады (диффузияланады). Ірі молекулалар (>9дКа) ядро сигналдарын пайдаланып, белсенді тасымалдану жолымен өткізіледі.



76-сурет. Ядро құрылымы (Фаллер, Шилдстап, 2006)
ЭХ-эухроматин; ГХ-гетерохроматин; ЯШ-ядрошык



77-сурет. Ядро қабықшасының құрылымы (Фаллер, Шилдстап, 2006)
 ЦПФ-цитоплазма филаменті; ВЯМ-ішкі мембрана; СЯМ-ядро қабықшасының
 торлы негізі; МП-мембрана порасы; НЯМ-сыртқы мембрана

Белсенді ядролық импорттың негізгі кезендері төмендегідей болады:

1) гиалоплазмада еріген рецептор импортталатын молекуланы танып, онымен байланысады да рецептор – лиганд (молекула) кешенін пайда етеді;

2) рецептор-лиганд молекула кешені ЯПК-нің цитоплазмалық бетімен байланысады;

3) рецептор-лиганд (молекула) кешені ЯПК-нің орталық арнасына қарай жылжып қозғалады. ГТФ молекуласының гидролизі (ГТФ-ГДФ) негізінде бөлініп шыққан энергия орталық пораның қақпалық механизмін (тетігін) активтендіреді, ал бұл рецептор-лиганд кешенінің нуклеоплазмаға (ядро шырынына) өтуіне алып келеді. Транслокациялық кешен (рецептор-лиганд) ядроға енгеннен кейін диссоциаланады (ыдырайды) және тасымалдау факторлары еріген рецептормен бірге қайтадан гиалоплазмаға оралады.

Ядроға тасымалданатын кейбір ақуыздар ядрода орналасқан сигналдар (ЯОС) көмегімен импортталады. Ядрода орналасқан сигнал дегеніміз 5-6 аминқышқылына бай ақуыз молекуласының бір учаскесі, мысалы: пролин-пролин-лизин-лизин-лизин-лизин-аланин-лизин-валин (П-П-Л-Л-Л-Л-А-Л-В).

Ядрода орналасқан сигнал аминқышқылдары ақуыз молекуласының кез келген жерінде орналасуы мүмкін, мысалы, массасы 60 кДа болатын ақуыз-импортин, ақуыз молекуласының ядрода орналасқан сигналымен байланысып, оның ядроға импортталуын инициациялайды және оны бірқалыпты күйде ұстап тұрады.

Ядро импортына цитоплазмалық факторлар да қатынасады.

6.1.3. Митохондриялар

Митохондриялар жасушаның міндетті органеллаларының бірі. Оның пішіні түрліше болып келеді: таяқша тәрізді, домалақ, сопақша, гантель тәрізді т.с.с., ал өлшемі 0,5-7 мкм тең. Митохондриялар қос қабат қабықшадан, матрикстан тұрады. Митохондриялар жасушаның энергетикалық орталығы болып саналады, себебі бұл жерде органикалық заттар молекуласы ыдырайды және энергияның әмбебап көзі-аденозинтрифосфат (АТФ) синтезделінеді. Бұл құбылыстар көптеген ферменттердің қатынасуымен жүретіндігі сөзсіз, ал олардың көпшілігі гиалоплазмада синтезделініп, митохондрияға тасымалданады.

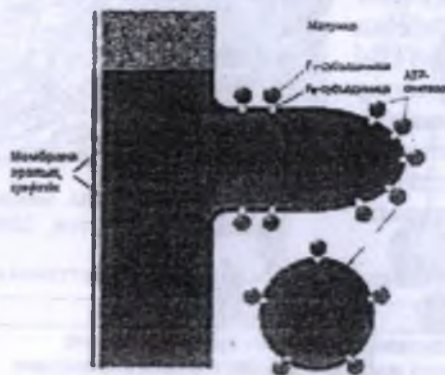


78 сурет Митохондрия микросуреті (Фаллер, Шылдстан, 2006)

11-кесте. Митохондриялардың негізгі белгілерінің сипаттамасы

Белгілері	Мазмұны
Пайда болуы	Митохондриялар қарапайым прокариоттардың зукариоттар жасушасынз еніп, олармен симбиоздың қарым-қатынас орнатуы нәтижесінде пайда болған деп есептеледі.
Пішіндері	Түрліше болады-таяқша тәрізді, домалақ, сопақша, таспа тәрізді, гантель тәрізді т.с.с.
Өлшемі	0,5-7 мкм
Митохондрий ДНҚ-сы	Сақиналанған, 16,5 мың нуклеотидтерден құрылған. мт-ДНҚ-сының репликациялануы интерфазала жүреге асады, бірақ ядро ДНҚ-сынан тәуелсіз репликацияланады. Митохондрий геномында 2-р-РНҚ, 22 т-РНҚ, 13 ақуыз гендері болады.
Ақуыз синтезі	Митохондрий а-РНҚ-сы негізінде синтезделетін ақуыздар саны шағын, барлық митохондрий ақуызларының небәрі 5% құрайды, ал қалған ақуыздар (95%) гиалоплазмада синтезделініп митохондрияларға тасымалданады. Митохондрия рибосомалары цитоплазмалық рибосомаларға қарағанда кішілеу болып келеді; ақуыз синтезінде небәрі 22 т-РНҚ қолданылады, ал цитоплазмада олардың саны 60-қа жуық.
Бөлінуі	Митохондриялар жасуша нуклеусында бір рет, тартылыс пайда етіп, екіге бөлінеді.

Митохондриялар қос қабат мембранамен қоршалған, оның 2 қуысы-мембранааралық және ішкі қуысы (матрикс), 4 мембраналық беттері болады. Сыртқы мембранада біршама көп мөлшерде порин деп аталатын ақуыз болады. Ол өлшемдері 5000 Да болып келетін молекулалардың бірінші-мембранааралық қуысқа еркін өтуіне мүмкіндік беретін пораларды қалыптастырады. Осылайша иондар, аминқышқылдары, қанттар және басқа да гиалоплазма компоненттері поралар арқылы бірінші қуысқа ешбір кедергісіз, еркін өтеді. Бірінші қуыста болатын ферменттер тобы поралар арқылы келіп түскен нуклеотидтерді және нуклеотидтер қанттарын фосфорлайды.



79-сурет. Митохондрия мембраналары (Фаллер, Шилдстан, 2006)

Митохондрияның ішкі мембранасы, сыртқы мембранаға қарағанда, әлде қайда ұзын және қатты кедергі (тосқауыл) болып табылады, онда заттарды өткізетін поралар болмайды. Ішкі мембрана митохондрия матриксіне (ішкі қуысы) қарай көптеген қатпарлар-кристтер пайда етеді. Кристтердің болуы арқасында ішкі мембрананың бетінің көлемі едәуір ұлғаяды, ал мұның митохондрий қызметінің (АТФ синтезі) жүзеге асуы үшін маңызы өте зор, себебі ішкі мембрана беттерінде көптеген

тотықтыру ферменттері жабысып орналасқан.

Митохондрия матриксі маңызды рөл атқарады, себебі ішкі мембрананың матрикс бетінде АТФ синтезделуі үшін қажет ақуыз кешендері орналасқан. Сонымен бірге, митохондрий матриксінде көптеген метаболизм ферменттері, оның ішінде липидтердің, көмірсулардың тотығуына, Кребс циклына қатынасатын ферменттер, көптеп кездеседі. Митохондрий матриксінде митохондрия геномы, рибосомалар, т-РНҚ-лар, транскрипция және трансляция ферменттері кешені орналасқан.

Митохондрия геномы 16,5 мың нж тұратын сақиналанған ДНҚ молекуласы. Онда 2 р-РНҚ, 22 т-РНҚ, 13 ақуыз гендері орналасқан. Митохондрияда рибосомалар болғандықтан ақуыз синтезделінеді, бірақ бұл жерде митохондрия ақуыздарының небәрі 5% ғана синтезделінеді, ал қалған 95% гиалоплазмада синтезделініп митохондрияға тасымалданады.

Митохондриялар жасушаның энергетикалық орталығы болып саналады, бұл жерлерде органикалық заттар молекулалары ыдырап АТФ синтезделінеді, ал ол үшін көптеген ферменттердің қатынасуы қажет. Бұл ферменттер негізінен гиалоплазмада, еркін орналасқан полирибосомаларда синтезделініп, митохондрияға тасымалданады.

Митохондрияға тасымалданатын ақуыздар молекуласының N ұшында орналасқан **сигналдық пептидтері** болады. Сигналдық пептидтер ұзындығы 12-80 аминқышқылындай. Ақуыздың бұл учаскесі (сигналдық пептид) амфифильдік оралма пайда етеді. Бұл жерде зарядталған аминқышқылдар альфа ширатпаның бір жағында, ал полярлы емес аминқышқылдар енші жағында топтасқан. Ақуыз молекуласының амфифильдік оралмасы (сигналдық пептид) сыртқы мембранада орналасқан митохондрияның танып-білуші рецепторының байланысу учаскесімен (доменімен) байланысады.

Ақуыздардың митохондрияға тасымалдануы күрделі үдеріс және ол бірнеше элементтерден тұрады (12-кестені қара).

12-кесте. Ақуыздардың митохондрияға тасымалдану жүйесінің негізгі элементтері

Элементтер	Рөлі
Рибосомалар	Импортталатын ақуыздар гиалоплазмада еркін орналасқан полирибосомаларда синтезделінеді.
Сигналдық пептид	Митохондрияға тасымалданатын ақуыз молекуласының N ұшында орналасқан сигналдық пептид болады. Ол 12-80 аминқышқылдарынан тұрады.
Амфифильдік оралма	Сигналдық пептидтер амфифильдік оралма пайда етеді. Онда зарядталған АҚ оралманың бір жағына, полярлы емес АҚ екінші жағына топтасқан.
Митохондрияның танып-білуші рецепторы	Амфифильдік оралма митохондрияның сыртқы мембранасында орналасқан танып-білуші рецептордың байланысу доменімен өркеттеседі.
Шаперондар	Митохондрияға импортталатын полипептид тізбегі шаперондармен байланысады. Соңғылары тасымалданушы ақуыздың дұрыс оралуына (фолдинг) және қызмет атқаруына ықпал етеді.

6.1.3.1. Митохондрия шаперондары

Митохондрияға тасымалданатын, гиалоплазмада синтезделген, ақуыздар импортталуға дайындық кезінде шаперондармен байланысады. Шаперондар жасушаның барлық органеллаларында және гиалоплазмада табылған. Шаперондар ақуыз молекуласының тасымалдануын, дұрыс оралуын (фолдинг) және табиғи конформациясының (сырт пішінінің) түзілуін қамтамасыз етеді. Сондықтан да олар жасуша және ағза денсаулығы үшін өте қажет.

Шаперондар барлық тірі ағзаларда-бактериялардан бастап сүтқоректілерге дейін, табылған. Кейде оларды температуралық шок ақуыздары (heat shock proteins-hsp) деп те атайды, себебі ғалымдар оларды жеміс шыбындары (дрозафила) жасушаларында, дене температурасы бірнеше градуске көтерілген кезде, ерекше ақуыздардың синтезделінетінін анықтап талқан. Температуралық шок ақуыздары (шаперондар) барлық жасушаларда, барлық уақытта, тіпті қалыпты жағдайларда да синтезделінеді, бірақ төтенше жағдайларда (мыс.дене температурасы көтерілгенде) олардың транскрипциялану және трансляциялану қарқыны айтарлықтай жоғарылайды. Ғалымдардың пікірінше шаперондар ағзаның жылылық стрессі жағдайында табиғи құрылысы бұзылған ақуыздардың дұрыс фолдингтануы және ақуыздардың жасушаішілік тасымалдануы үшін қажет. Шаперондардың басқа да маңызды қызметтері алдыңғы тарауларда қарастырылған.

Митохондрияларға тасымалданатын ақуыздар фолдингті митохондрия матриксіне өткенге дейін уақытша тоқтатылады, себебі мембрана арқылы пептидтік тізбектер (ақуыздың I-реттік құрылымы), оралған-фолдингтенген (ақуыздың III-ші реттік құрылымы) ақуыз молекулаларына қарағанда жеңіл өтеді.

Гиалоплазмада синтезделген, митохондрияға арналған, полипептид тізбектерімен алғаш гиалоплазма шаперондары байланысып, олардың фолдингтануын (оралуын) болдырмайды, ал митохондрия матриксінде (ішкі қуысында) орналасқан шаперондар митохондрияға енген полипептид молекуласымен байланысып, оның табиғи (нативті) формасына айналуына (фолдинг) көмектеседі. Оларға hsp 60 (Gro-EL) және hsp 70 (DnaK) шаперондары жатады. Митохондрия матриксіндегі ақуыз молекуласының фолдингті үдерісі энергия жұмсауды қажет етеді, ал энергия АТФ-тің ыдырауы нәтижесінде бөлінеді.

6.1.4. Пероксисомалар

Пероксисомалар-көптеген эукариоттық жасушаларда кездесетін, жеке-жеке (дара) орналасқан, мембранамен қоршалған органеллалар.

Олар оттегіні пайдаланатын жасушаның негізгі құрылымдары болып саналады. Пероксисомалар пішіні домалақ, қейде тарамдалған болады. Бұл органеллалардың пероксисомалар деп аталуы олардың құрамында көп мөлшерде оксидаза ферментінің болуымен байланысты. Оксидаза ферменті органикалық қосылыстардан улы-сутек асқынтотығының (H_2O_2) түзілуін катализдейді.

$RH_2 + O_2 \rightarrow R + H_2O_2$, R-органикалық субстрат.

Қуанышқа орай, пероксисомаларда оксидаза ферментімен бірге көп мөлшерде каталаза ферменті де болады, ол улы сутек асқынтотығын (H_2O_2) суға (H_2O) және оттегіне (O_2) ыдыратады. Мұндай типті тотығу реакциясы әсіресе бауыр және бүйрек жасушалары үшін өте маңызды, себебі бұл жерлерде көптеген детоксикация (залалсыздандыру) реакциялары жүреді. Мысалы, бауыр жасушаларында (гепатоциттерде) алкоголь сірке альдегидіне айналып залалсызданады.

Пероксисомалар, сол сияқты, β -тотығу реакциясын да жүзеге асырады. Бұл реакция нәтижесінде май қышқылдары 2 көміртек фрагменттеріне ыдырайды, ал олар (1) ацетил-кофермент А-ға (CoA) айналып, (2) пероксисомадан сыртқа шағарылады және (3) жасушаның басқа бөлімдерінің құрылыс материалдары ретінде пайдаланылады.

Пероксисомаларда шамамен 50-ге жуық ферменттер кездеседі, олар зат алмасудың (метаболизм) түрліше сатыларын катализдейді. Пероксисомаларда плазмалогендердің синтезделуіне қажет алғашқы 2 фермент болады. Плазмалогендер ағза фосфолипидтерінің шамамен 19 құрайды, олар әсіресе мида және жүректе көп мөлшерде кездеседі.

Пероксисомалардың көбеюі қоршаған орта факторларының әсерлеріне, жасушаның адаптивтік жауап реакциясы ретінде болуы мүмкін.

Пероксисомалардың көбеюі 2 фазадан тұрады:

- 1) органеллалардың бүршіктенуі арқылы екіге бөлінуі;
- 2) ақуыздардың импортталуы нәтижесінде пероксисоманың өсуі.

Пероксисомалардың бөлінуі (пролиферация) қоршаған орта факторларының не даму сигналдарының стимулдарына жауап ретінде басталады. Мысалы, сүтқоректілер жасушаларында гипополипидемиялық дәрілік заттар пероксисомалардың көбеюін (бөлінуін) стимулдауы мүмкін. Бұл дәрілік заттар пероксисома пролифераттары арқылы активтенетін рецепторлар (PPARs) деп аталатын транскрипцияның жасырын (латентті) факторларына ұқсас болады.

Бұл рецепторлар (PPARs), активтеніп ядроға енеді де, стероидтық гормондардың, қалқанша без гормондарының және ретиноя қышқылының цитоплазмалық рецепторын кодтайтын гендердің промоторлық учаскелерімен байланысады. Бұл рецепторлар көптеген пероксисома ферменттерін кодтайтын ДНК гендерінің промоторларының

ерекше элементтерімен байланысады. Осының нәтижесінде ферменттер синтезінің қарқыны айтарлықтай жоғарылайды. Синтезделінген ақуыздар пероксисомаларға тасымалданады. Органеллада ақуыз мөлшерінің көбеюі оның бүршіктенуін инициациялайды, ал бұл жаңа пероксисомалардың түзілуіне алып келеді. Пероксисомалар, негізінен бүршіктену арқылы бөлінеді.

Ақуыздардың пероксисомаларға импортталуы үшін 2 типті сигналдардың аминқышқылдық бірізділігі белгілі:

Біріншісі-ақуыз молекуласының С-ұшында орналасқан С-ұшы трипептиді (серин-лизин-лейцин-СООН).

Екіншісі-пероксисомаға бағыттаушы сигнал (peroxisomal targeting signal, PTS). Бұл сигнал құрамына кіретін аминқышқылдар ақуыз молекуласының С-ұшында орналасуы қажет. Шынында да көптеген пероксисома ферменттерінің сигналдық пептиді С-ұшында орналасқан, бірақ кейбіреулерінің сигналдық бірізділігі ақуыздың N -ұшына жақын жерде орналасады. Бағыттаушы сигналдардың әртүрлі бұзылыстары ақуыздардың пероксисомаға импортталуын болдырмайды, не пероксисома ферменттерінің басқа органеллаларға тасымалдануына алып келеді. Бұлардың бәрі адам ағзасында зат алмасудың бұзылуына, яғни пероксисома ауруларының дамуына алып келеді.

13-кесте. Адамдардың кейбір пероксисомалық ауруларының сипаттамасы

Аурудың аталуы	Хромосомада орналасуы	Ферменттер жетспеушілігіне биохимиялық бұзылыстар	Оте ұзын бүйір тізбектері бар май қышқылдары көп болуы	Плазмалеген сигналдың бұзылуы	От қышқылдары сигналдың бұзылуы	Фитолана қышқылдың тотығуының бұзылуы	Пиноламин қышқылдың мөлшерінің көп болуы
Цельегер синдромы	7q 11.23	Көшімдікті	+	+	+	+/-	+
Цельегер төрізді синдром	3p 23-p22	3-оксоцил-СоА-тиолаза	+	-	+	-	-
Адренолейкодистрофия	Xq 28	Лигноперил-СоА-лигаза	+	-	-	-	-
Акаталаземия	11p13	Каталаза	-	-	-	-	-

Цельвегер синдромы (СЦ) пероксисома қызметінің толық жойылуы нәтижесінде дамиды және I дәрежелі, өте зілді аурулар қатарына жатқызылады. Бұл синдромда пероксисоманың көптеген ферменттері мүлдем болмайды. Бұл аурумен ауыратын адамдар балалық шақта дүние салады.

Цельвегер тәрізді синдром-қаталдығы жағынан II дәрежелі ауруларға жатқызылады. Бұл синдромда пероксисома ферменттері өте көп мөлшерде болады.

Адренолейкоцистрофия-III дәрежелі аурулар қатарына жатқызылады және ол пероксисома ауруларының ішіндегі жеңіл формасы болып саналады. Бұл синдром пероксисома ферменттерінің біреуінің қызметінің бұзылуымен сипатталады.

6.1.5. Эндоплазмалық тор (ретикулум) (ЭПТ)

Эндоплазмалық торды 1945 ж. Портер ашқан. Ол өте ұсақ, қос қабат мембранамен шектелген және гиалоплазманы өне бойына тарамданып тесіп өтіп, торланып орналасқан, цитоплазманың үлкен көлемін алып жатқан микроарнашықтар мен микрокуыстар жүйесі болып табылады. Эндоплазмалық тор (ЭПТ) арнашықтары мен қуыстарынан «тасымалдаушы көпіршіктер»-везикулалар үзіліп шығып, жаңадан синтезделінген ақуыздардың әрі-қарай іріктелу және модификациялану үшін Гольджи кешеніне бағытталады.

Эндоплазмалық торда (ЭПТ) көптеген биосинтетикалық үдерістер (процесстер) жүреді. Эндоплазмалық тор цитоплазмалық мембрананың, Гольджи кешенінің, лизосома мембранасының, секреторлық көпіршіктердің және эндосомалардың түзілуіне қатынасады.

Эндоплазмалық тордың (ЭПТ) құрылысы, қызметтері жағынан түрліше болып келетін 2 түрі белгілі: тегіс эндоплазмалық тор және кедір-бұдыр эндоплазмалық тор. Жасушада, әдетте, кедір-бұдыр эндоплазмалық тор жақсы дамыған, ал тегіс ЭПТ органелланың шет жағында ғана кездеседі. Тегіс эндоплазмалық тор, әдетте, негізгі қызметтері липидтерді синтездейтін жасушаларда жақсы дамыған.

Кедір-бұдыр эндоплазмалық тор мембранасының гиалоплазмаға қараған бетіне рибосомалар бекініп орналасқан. Бұл рибосомаларды мембранамен байланысқан рибосомалар деп атайды, олар «экспорттық», мембраналық, лизосомалық, пероксисома ақуыздарын синтездеуге қатынасады.

Рибосомалардың ЭПТ мембранасымен байланысуы тек трансляция кезінде ғана жүзеге асады, ал жеке рибосома бөлшектері еш уақытта да ЭПТ мембранасымен байланыспайды.

Тегіс эндоплазмалық тор мембранасында рибосомалар болмайды, ол липидтерді синтездейтін және кальций жинақталатын органелла болып табылады. Сол сияқты, тегіс эндоплазмалық торда заттарды залалсыздандыратын (детоксикациялайтын) P-450 ферменттері де түзіледі.

Эндоплазмалық тор қуысында ақуыз молекуласының посттрансляциялық модификациялануы-гликозилдену, дисульфидтік байланыстардың қалыптасуы, полипептидтің үш өлшемді оралуы- фолдинг және субъединицаларға жинақталуы сияқты маңызды үдерістердің (процестердің) жүруіне мүмкіндік туғызатын қышқыл орта қалыптасқан.

«Экспорттық» және басқа да ақуыздардың кедір-бұдыр эндоплазмалық тор мембранасында трансляциялануы кезінде екі түрлі мәселе туындайды:

1) Трансляция басталған рибосомалардың ЭПТ мембранасымен (оның белгілі бір учаскесімен) байланысуы;

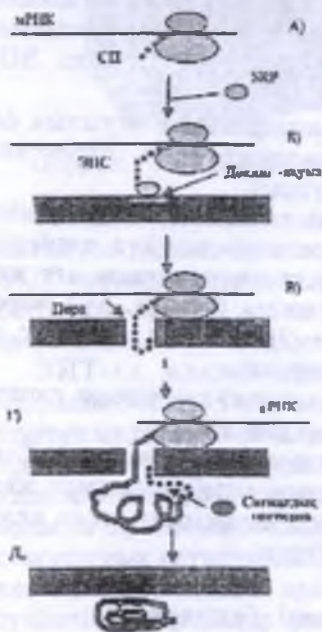
2) Синтезделінуші полипептидтің эндоплазмалық тор қуысына өтуі.

Бұл екі мәселелердің екеуінің де шешілуінде сигналдық бірізділік (СБ) деп аталатын полипептид учаскелері маңызды рөл атқарады, себебі кез-келген полипептид синтезі осы сигналдық бірізділіктен (СБ) басталады.

Сигналдық бірізділік полипептид тізбегінің N-үшында орналасады және 15-35 аминқышқылдарынан тұрады.

Оның бас және аяқ жақтарында полярлық радикалдар (гидрофилді), ал ортасында- полярлы емес (гидрофобты) радикалдар орналасқан. Бұл сигналдық бірізділіктің ЭПТ мембранасының тиесілі қабаттарымен (ақуыздық не липидтік) байланысуын қамтамасыз етеді. Дәлірек айтқанда, сигналдық бірізділіктің гидрофобтық радикалдары мембрананың липидтік қосқабатымен «өз үйіндегідей» еркін әрекеттеседі.

Сонымен, ЭПТ мембранасындағы трансляция құбылыстарының ерекшелігі және бірізділігі төмендегідей болады (80-сурет)



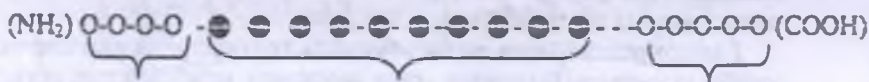
80-сурет. ЭПТ мембранасындағы трансляция жобасы (Мушкамбаров, Кузнецовтан, 2003)

СП-сигналдық бірізділік; SRP-сигналдық бірізділікті танушы түйіршік.

1) Алғаш, әдеттегідей, гиалоплазмада-а-РНҚ, рибосома және инициаторлық -г-РНҚ-дан құрылған инициаторлық кешен түзіледі. Содан кейін трансляция басталады, рибосома өлі де еркін күйде болып сигналдық бірізділікті синтездейді.

2) Гиалоплазмада сигналдық бірізділікті (СБ) танытын ерекше түйіршіктер-СБ-танушы түйіршіктер (Signal recognition particle-SRP) болады.

Сигналдық аминқышқылдар бірізділігінің құрылымы төмендегідей болады: (81-сурет).



Полярлы радикалдар Полярлы емес радикалдар Полярлы радикалдар

81-сурет. Сигналдық бірізділік құрылымы

Еркін рибосомада синтезделе бастаған сигналдық бірізділікті (СБ) жоғарыда аталған СБ-танушы түйіршіктердің (SRP) біреуі танып онымен байланысады. Бұл трансляцияны уақытша тоқтатады.

Пайда болған а-РНҚ-рибосома –СБ- SRP кешені ЭПТ мембранасындағы интегралдық рецептор –докинг ақуызымен (to dock-тіркелу, түйісу) түйісіп байланысу мүмкіндігіне ие болады. Осылайша рибосоманың ЭПТ мембранасына бекіну мәселесі шешіледі.

3) Әрі қарай, сигналдық бірізділік (СБ) өзінің гидрофобтық радикалдарының болуы арқасында ЭПТ мембранасының липидтік қабатына енеді және ұйымдастырушы рөл атқарады.

Сигналдық бірізділік (СБ) айналасына мембраналық ақуыздар топтасып, транслокациялаушы пора-(транслон) пайда етеді. Бұл әрекеттесулер нәтижесінде ГТФ гидролизденіп кешеннен SRP диссоциацияланады да гиалоплазмаға қайтып оралады.

4) Уақытша тоқтап қалған трансляция әрі қарай жалғасады және едәуір ұзарған полипептид тізбегі пора арқылы ЭПТ қуысына қарай тартылады. Бұл кезде сигналдық бірізділік (СБ) пора қабырғасына бекінген күйінде болады, сондықтан ЭПТ қуысына тартылған полипептид тізбегі ілмек пайда етеді. Синтезделуші полипептидтің бір ұшы (N-ұшы) пораға, екіншісі (С-ұшы)- рибосомаға бекінген болады.

5) Трансляция аяқтала сала полипептид тізбегінің екі ұшы екі жақтағы байланысын үзеді: С-ұшы рибосомадан ажырау нәтижесінде, ал N-ұшы пора қабырғасынан сигналдық пептидазаның сигналдық

бірізділікті үзуі нәтижесінде. Осылайша полипептид босанып шығып ЭПТ қуысында фолдингтанады. Ол фолдазалардың (ППИ, ПДИ) және шаперондардың қатынасуымен жүзеге асады.

6.1.5.1. Ақуыздардың ЭПТ-да модификациялануы

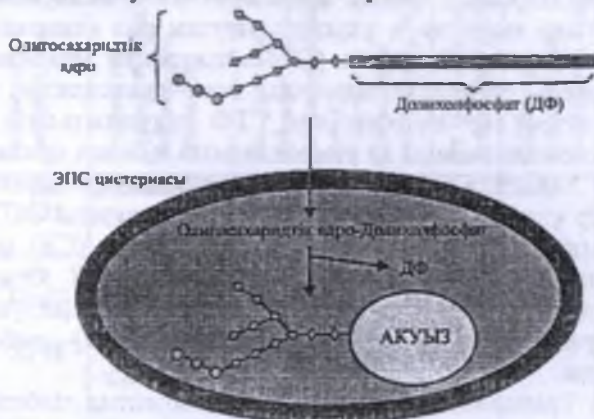
Мембранамен байланысқан ақуыздардың көпшілігі-гликопротеиндер болып келеді, яғни олардың құрамында көмірсутек компоненттері болады. Көмірсутек компоненттері бір немесе бірнеше бұтақталған олигосахаридтік тізбектерден түзілген.

Гликопротеиндерге –«экспорттық» ақуыздардан қан плазмасының кейбір ақуыздары (қышқыл -гликопротеин); мембраналық ақуыздардан-гликофорин, көптеген антигендік детерминанттар, транслоказалар, гормон рецепторлары; барлық лизосомалық ақуыздар жатады.

Осы аталған ақуыздардың бәрінің көмірсутек компоненттерінің құрылысы ұқсас болады және олардың түзілуі гиалоплазмада басталып ЭПТ жалғасады, ал Гольджи кешенінде толық аяқталады. Гликозилденудің бастапқы сатылары төмендегідей болады:

1) гиалоплазмада барлық ақуыздарда бірдей болатын 14 мономерлерден тұратын тарамдалған олигосахаридтік ядро түзіледі. Оның құрамында N-ацетилглюкозаминнің 2 қалдығы, маннозаның 9 қалдығы, глюкозаның 3 қалдығы болады.

Олигосахаридтік ядроның синтезделуі липидтерге ұқсас арнайы зат –долихолфосфатқа моносахаридтер қалдығының бір-бірлеп бірізділікпен қосылуы нәтижесінде жүзеге асады.



82-сурет. Эндоплазмалық тор қуысында ақуыз молекуласына олигосахаридтік тізбектің жалғануы (Фаллер, Шылдастан, 2006)

Долихолфосфат 100-ге жуық С-атомынан тұратын ұзын көмірсутек тізбегі болып табылады, сондықтан ол гидрофобты болып мембранадан жеңіл өте алады.

2) Олигосахаридтік ядро долихолфосфаттың көмегімен гиалоплазмадан ЭПТ қуысына тасымалданады. Бұл жерде арнайы трансфераза олигосахаридтік ядроны долихолфосфаттан енді ғана синтезделінген, үш өлшемді құрылымы қалыптасқан, ақуыз молекуласына көшіреді. Олигосахаридтің полипептид тізбегімен байланысуы аспарагин қалдығының амидтік тобы арқылы (NH₂-CO-) жүзеге асады, сондықтан оны N-гликозилдену деп атайды.

N-гликозилдену нәтижесінде тиесілі ақуыздар бір немесе бірнеше стандартты олигосахаридтік ядроға ие болады.

Ақуыз процессингі көзінде олигосахаридтік тізбектің ұшындағы 3 глюкоза қалдығы бірінен кейін бірі бірізділікпен алынып тасталынады, содан кейін бір манноза қалдығы да алынады. Осымен ЭПТ-да ақуыз модификациясы аяқталады.

3) ЭПТ-да ақуыз молекуласының модификациялануының басқа-да түрлері, мысалы пролин және лизин қалдықтарының гидроксилануы да болады (өсіресе коллагеннің түзілуінде).

4) ЭПТ-да қалыптасушы ақуыздардың тасымалдаушы көпіршіктерге (везикулаларға) жинақталуы да жүзеге асады. Бұл көпіршіктер ЭПТ-дың гликозилденген ақуыздар концентрациясы өте жоғары дәрежеде болатын жерлерінде жиі пайда болады. Бұл жерлерде ЭПТ мембранасы сыртқа қарай бірте-бірте ісініп төмпешік пайда етеді, сосын ол үзіліп көпіршікке айналады.

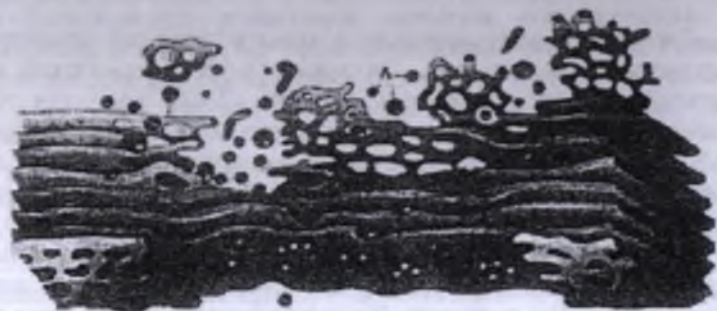
Көпіршіктердің сыртқы беті ерекше ақуыз-клатринмен қапталған, сондықтан оларды жиікті көпіршіктер деп атайды.

Тасымалдаушы көпіршіктер (везикулалар) ЭПТ-дан үзіліп Гольджи кешеніне диффузияланады және оның мембранасымен кірігеді. Нәтижесінде гликозилденудің алғашқы сатысынан өткен ақуыздар Гольджи кешенінің ішкі кеңістігіне енеді.

6.1.6. Гольджи кешені (аппараты)

Гольджи кешенін (аппаратын) 1878 жылы италян ғалымы Гольджи ашқан. Ол барлық жасушаларда кездесетін өте жұқа, жалпақ, мембраналық қалташықтар (цистерналар)- жиынтығы - диктиосома болып табылады. Жасушада диктиосомалар саны көп болуы мүмкін, олардың бәрі бір-бірімен түтікшелер, цистерналар арқылы байланысқан. Әрбір диктиосомада 5-20 қалташықтар болуы мүмкін, олардың диаметрі 1мкм, ал қалыңдығы небәрі 20-25 нм-ге

тең. Қалташықтар жиектері тесіліп торланған және олардың айналасында көптеген мембраналық көпіршіктер (везикулалық көпіршіктер) пайда болады. Олардың кейбіреулері ЭПТ-дан Гольджи кешеніне бағытталған болса, екінші біреулері Гольджи кешенінен басқа органеллаларға және цитоплазмалық мембранаға бағытталған. Гольджи кешені ЭПТ-дың жанында орналасқан.



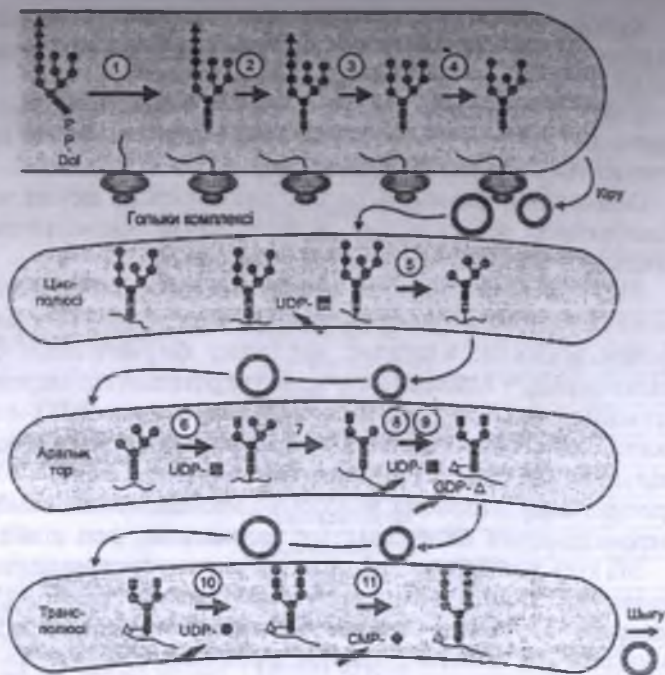
83-сурет. Гольджи кешенінің микросуреті (Фаллер, Шилдман, 2006)

Гольджи кешенінің (апараты), диктиосомалардың, жеке-жеке қалташықтардың (цистерналар) құрылысы полярлы болып келеді. ЭПТ-ға жақын орналасқан, көпіршіктер кірігетін Гольджи кешенінің бетін цис-полюсі, ал көпіршіктер үзіліп, бөлініп шығатын бетін транс-полюсі деп атайды.

ЭПТ-ға жақын орналасқан Гольджи диктиосомасының қалташықтарын- Гольджидің цис-торы, ал ЭПТ-дан алшақ орналасқан қалташықтарды Гольджидің транс-торы деп атайды. Сол сияқты, әрбір қалташықтардың да цис-және транс-беттері болады. Гликопротеиндер Гольджи кешенінің барлық бөлімдерінен көпіршіктер арқылы бір-бірлеп өтеді. Жаңадан синтезделінген мембраналық және секреторлық ақуыздар, ЭПТ-да гликозилденген мембраналық липидтер кешенге цис-полюсі арқылы енеді де Гольджидің транс-торында түзілетін көпіршіктер (везикулалар) және түтікшелер арқылы оны тастап шығады.

Гольджи кешені арқылы ақуыздардың өтуі кезінде олар бірнеше посттрансляциялық модификациялық реакцияларға ұшырайды, алғаш:

- цис-полюсінде-ұзын маннозалық тізбек маннозадица I-қатынасуымен M-5-ке дейін қысқарады;
- аралық Гольджиде -N-ацетилглюкозаминтрансфераза I-арқалы N-ацетилглюкозамин ауыстырылады;
- транс-Гольджиде -ақырғы қант (галактоза) қалдығы және сияла қышқылы қосылады.



84-сурет. Олигосахаридтер процессиягі (Фаллер, Шидстан, 2006)

1-олигосахарилтрансфераза; 2-глюкозидаза-I; 3-глюкозидаза-II; 4--1,2-маннозидаза; 5--маннозидаза I; 6--ацетилглюкозамин-трансфераза-I; 7--маннозидаза-II; 8--ацетилглюкозамин-трансфераза-II; 9-фукозилтрансфераза; 10-галактозилтрансфераза; 11-сиалилтрансфераза

Гольджи кешенінде күрделі биохимиялық үдерістер жүреді, олардың тоқталуы не бұзылуы әр түрлі клиникалық жағдайларға алып келеді. Бұл үдерістер реті төмендегідей болады:

А. Ақуыздар мен липидтердің гликозилденуі. Ол көмірсутек тізбегінен қанттар қалдықтарын алып тастаушы гликолидаза ферменттері тобының және тізбекке қанттарды қайтадан бекіндіруші гликозилтрансфераза ферменттерінің қатынасуымен жүреді.

Жоғарыда айтылғандай ЭПТ-да барлық ақуыздар бірдей олигосахаридтік ядроға не болады, ал Гольджи кешенінде бұл ядро түрліше өзгерістерге ұшырайды. Мысалы, барлық уақытта олигосахаридтік ядроның соңғы глюкозасы және бірнеше (әдетте-3) маннозасы алынып тасталады. Кейбір ақуыздарда осымен модификация аяқталады.

Кейбір жағдайларда олигосахаридтік «ядроның» белгілі бір жерлеріне, «таңба» ретінде, кейбір қанттар қалдығы-галактоза, нейрамин қышқылы, сиала қышқылы т.б. жалғанады.

Кейде О-гликозилдену де болады, бұл кезде олигосахарид ақуыздың серин не треонин аминқышқылдарының гидроксид тобының (ОН-) оттегісі (O₂) арқылы байланысады.

Осылардың барлығы жетіліп келе жатқан ақуыз молекуласының «келбетінің» қайталанбас даралылығын қалыптастырады, ал бұл олардың әрі қарай іріктелуін жеңілдетеді.

ЭПТ қаташықтарынан үзіліп шыққан көпіршіктер құрамында басқа органеллаларда емес, тек ЭПТ-да «қызмет» ететін ақуыздар да болуы мүмкін: мысалы, фолдинг ферменттері (ПДИ, ППИ), шаперондар, — гликозилдеу және гидрототықтар ферменттері. Мұндай ақуыздардың Гольджи кешенінен қайтадан ЭПТ-ға қайтып келуі қажет. Заттардың мұндай тасымалдануын **ретроградтық (кері) тасымалдану** деп атайды, ал заттардың бір бағытта ЭПТ Гольджи кешені органеллалар, лизосома эндосома цитоплазмалық мембрана бағытында тасымалдануын **антероградтық тасымалдану** деп атайды.

ЭПТ-ға қайтып келетін (ретроградтық тасымалданатын) ақуыздар молекуласында 4 аминқышқылы қалдықтарынан тұратын-Лизин—Аспаргин—Глутамин—Лейцин—біріділік болады. Осы біріділік арқылы ақуыздар «танылып», арнайы көпіршіктерге жинақталып, ЭПТ-ға қайтып келеді.

Б. Протеогликандардың Гольджи кешенінде гликозилденуі және жинақталуы. Протеогликанның ақуыз өзегіне жалғанатын көптеген қанттар Гольджи кешенінде (аппаратында) сульфаттанады.

В. Манноза - 6- фосфаттың (М-6-ф) жалғануы. Лизосомаларға арналған ферменттерге бағыттаушы сигнал ретінде манноза-6 фосфат (М-6-ф) жалғанады.

Гольджи кешенінің мембранасының ішкі бетінің кейбір жерлерінде маннозофосфатты танытын рецепторлар болады, сондықтан бұл жерлерде лизосома ферменттері жинақталады, ал олардың рецепторларымен әрекеттесуі көпіршіктің түзілуіне және үзіліп шығуына стимул болуы мүмкін.

Бұдан басқа Гольджи кешені мембранасында лизосома қуысының қышқыл ортасын қалыптастыратын протондық сорғыштар да болады. Көпіршіктерде рН тың төмендеуі лизосомалық ферменттерінің рецептордан ыдырауына алып келеді. Осыдан кейін рецепторлар топтасып, ұсақ көпіршіктерге жинақталып лизосомадан ЭПТ-ға қайтып оралады.

Г. Тасымалдану үшін іріктелу. Органеллаларға, цитоплазмалық

мембранаға, эндосомаларға, секреторлық көпіршіктерге тасымалданатын заттардың іріктелуі Гольджи кешенінің транс-полюсінде жүзеге асады.

6.1.7. Лизосомалар

Лизосомалар жасушаішілік асқорыту (заттарды ыдырату) қызметін атқаратын органеллалар. Лизосомалар рецептор-лиганд кешендерін ыдыратады, липонуклеопротеидтерге (ЛНП) арналған рецепторлар көмегімен Холестерол метоболизмінде, органеллалар айналымында т.б. белсенді рөл атқарады. Лизосомаларда-ақуыздарды, липидтерді, көмірсулар және нуклеин қышқылдарын ыдырататын арнайы ферменттер-гидролазалар көптеп кездеседі. Лизосомалар мембраналары қосқабатты болып ерекше қасиеттерге ие. Лизосомалардың ерекшеліктерінің бірі- рН көрсеткішінің төмен, яғни қышқыл болуы. Бұл қасиет: N^+ ионының H^+ сутек ионымен алмасуын тудыратын, мембранамен байланысқан АТФ-тәуелді протондық сорғыш арқылы жүзеге асады. Көптеген лизосомаларда өз қызметтерін атқаруы үшін ең қолайлы (оптималды) рН (5,0-ке жуық) қышқыл орта болуы қажет, ал гиалоплазмада ол көрсеткіш—7,2-7,3 аралығында болады. Сондықтан да, егер лизосома мембранасы жыртылып, ферменттер гиалоплазмаға өтетін болса, олардың белсенділігі шектеледі. Сонымен, маманданған компартменттердің (лизосома) болуы заттардың ыдырауы үшін оптималды гидролитикалық жағдайларды қалыптастыратыны сөзсіз.

Лизосома қуысында ақуыздардың, т.б. заттардың, белсенді ыдырауына қарамастан, лизосома мембраналары ыдырамайды. Бұл лизосома мембранасының құрамының ерекшеліктеріне байланысты. Көптеген мембрана компоненттерінің арасында ерекше 2 ақуыз кездеседі, оларды Igr A және Igr B деп атайды. Олар моноптопы интегралды ақуыздарға жатады, олардың құрылымының көптеген бөлімі лизосома қуысына қарай бағытталған. Оның үстіне, олар өте күшті гликозилденген болып келеді. Гликозилдену молекулалардың қорғаныстық қасиетін қалыптастыратыны белгілі, сондықтан да гликозилдену дәрежесі жоғарылаған сайын ақуыз молекуласының бұзылуы қиындайды.

Заттардың лизосомаға өткізілуінің 2 типі белгілі:

1) Биосинтез тетіктері (механизмі)—гидролитикалық ферменттердің және лизосома мембранасының ақуыздарының жеткізілуін қамтиды. Ол ЭПТ-дан басталып, Гольджи кешенінің (ГК)—аралық торында жалғасады да Гольджи кешенінің транс-полюсында көпіршіктер

қурамында бөлініп шығады.

Лизосомаларға арналған гидролазалар ЭПТ да синтезделінеді және басқа да ақуыздармен бірге гликозилденеді. Олардың оралып 3 өлшемді құрылымдарының түзілуі де ЭПТ-да жүзеге асады. Осы кезде гидролазалық ақуыздарда сигналдық учаске (домен) түзіледі (ол полипептид тізбегінің оралуы нәтижесінде қажетті аминқышқылдарының бір-біріне жақындасуы салдарынан қалыптасады). Гидролазалар Гольджи кешеніне (аппараты) тасымалдануы барысында гликозилдеуші ферменттер арқылы танылып, арнайы «таңбамен» таңбаланады.

Гидролазаның сигналдық учаскесі (домені) N-ацетилглюкозамин-трансфераза - I-ферментінің бір локусымен байланысады. Бұл фермент фосфо-N-ацетилглюкозаминді —байланысқан олигосахаридтің шеткі манноза қалдығына жалғайды. Екінші фермент.(N-ацетилглюкозамин-глюкозидаза—II)-жалғанған N-ацетилглюкозаминді алып тастап, M-6-ф рецепторымен байланысу үшін қажет маннозо-6-фосфатты (M-6-ф) бос қалдырады. Осы реакцияларға қатынасатын фосфотрансфераза және гликозидаза ферменттері Гольджидің цис-қалташықтарында орналасқан.

M-6-ф рецепторлардың 2 түрі белгілі, олардың екеуі де интегралдық мембраналық ақуыздар, олардың байланысушы учаскелері (домен) Гольджи қуысына, ал карбоксилді ұшы гиалоплазмаға бағытталған.

Гидролаза ферменттерінің жетіспеушілігі, не олардың қызметтерінің бұзылуы лизосомалық ауруларға алып келеді.

14-кесте. Адамдардың кейбір лизосомалық аурулары

Бұзылыстар	Аурудың аталуы	Хромосомала орналасуы
Мукополисахаридтер	Гурлер синдромы, МПС I–H типі, Гурлер – Шая синдромы МПС TH/I–S типі	4p 16,3
	Гунтер синдромы, МПС II-типі	Xq 27-28
Сфинголипидтер	Ганглиозидоз I	3p 21-33
	Тей-Сакс ауруы	15q 23-q24
	Фабри ауруы	Xq 22,1
	Гоше ауруы, I-тип	1q 21
Гликопротеиндер	Фукозидоз	1p 34
	Маннозидоз	19p 13,2-q12
	Сиаалолипидоз	10p+2-q23
	Галактосалидоз	20q 12-a13,1
Лизосомалық ферменттердің тасымалдануы	Муколипидоз II-тип	4q 21-23
	Муколипидоз III-тип	
Лизосоманың басқа да бұзылыстары	Помпе ауруы	17q 23
	Волман ауруы	10q 23,2-q23,3
	Холестерол эфирінің жинақталуы ауруы	10q 23,2-q23,3

Лизосомалық гидролазаларға байланысты адамдардың көптеген тұқым қуалайтын аурулары сипатталған, олардың бір бөлігін-мукополисахаридтердің жинақталуы аурулары деп атайды. Олар дерматансульфаттардың, гепарансульфаттардың ыдырауына қатынасатын ерекше гидролазалардың жетіспеушілігі салдарынан дамиды. Дерматансульфаттар, гепарансульфаттар-мукополисахаридтер деп аталатын ерекше гликозамингликандар тобына жатады. Толық ыдырамаған мукополисахаридтер ұлпаларда жинақталып несеп арқылы сыртқа шығарылады, бірақ олар толық шығарылмай жасушаларда және жасуша аралық кеңістікте жинақтала бастайды. Бұл аурулар ағзаның үделеп дамушы (прогрессивті) деградациялануын тудырады және 10 жасқа жетпей дүние салуына алып келеді. Бұл аурулардың себебі болып 10 арнайы лизосомалық ферменттердің (гидролазалардың) жетіспеушілігі саналады. Олардың әрқайсысы полисахаридтің белгілі бір учаскесінде қанттардың алынып тасталуын катализдейді. Мукополисахарид тізбегінің ыдырауы бірізділікпен (рет-ретімен) жүреді,

оның бір байланысының кемістігі (дефект) одан кейінгі байланыстардың ыдырауын болдырмайды. Сондықтан да гидролизанын болар—болмас (минималды) өзгеруінің өзі өте қатал (зілді) салдарға алып келеді.

Лизосоманың қызмет етуінің бұзылуына байланысты келесі тұқым қуалайтын аурулар тобына гликозидазалардың, сульфатазалардың және катепсиндер сияқты маңызды гидролазалардың тасымалдануының бұзылуы салдарынан дамиды I—жасушалы аурулар жатады. Бұл ауруларда жасушада ірі кірме заттар пайда болады және гидролаза концентрациясы өте жоғары деңгейде болады. Бұл аурудың екі түрі белгілі—мукополидоз II—және мукополидоз III.

I—жасушалы аурулар (OMIM: 252500)—гликозамингликандардың алмасуының бұзылуы салдарынан дамиды заттардың жинақталуы ауруларының ерекше түрі болып табылады. Бұл аурулардың осылайша аталуының себебі—ауру адамдар ұлпаларында ерекше кірме заттар (ағыл. I-«inclusion»-кірме зат) жинақталады.

I—жасушалы аурумен ауыратын адамдарда N—ацетилглюкозаминді гликопротеиннің манноза қалдығына жалғайтын фосфотрансфераза ферментінің жетіспеушілігі байқалады. Нәтижесінде бұл ферменттер (фосфотрансфераза) M—6—ф рецепторымен байланыса алмайды да ақуыз дұрыс іріктелмей, лизосомаларға жеткізілмейді. Олар Гольджи транс-торының секреторлық көпіршіктеріне еніп, жасушадан шығарылады, сондықтан да олардың концентрациясы қанда жоғары, ал ұлпаларда төменгі деңгейде болады. Бұл аурудың клиникалық сипаты I-типті мукополисахаридтерге (MPC-I) ұқсас болады.

6.1.8. Цитоскелет (цитоқаңқа)

6.1.8.1. Жалпы мәліметтер

Эукариоттық жасушалар өздерінің пішіндерін өзгертуге, қозғалып орындарын ауыстыруға (миграция), цитоплазма органеллаларының қозғалуын және митоз кезінде хромосомалардың мақсатты ажырасуын қамтамасыз етуге қабілетті. Жасушаның бұл қасиеттері оның негізгі цитоархитектурасын қалыптастыратын ақуыздар жиынтығы арқылы жүзеге асады. Цитоскелет (цитоқаңқа) жасушаның белгілі бір құрылымдық деңгейінің ұйымдастырылуын бірқалыпты ұстап тұратын, ерімейтін ақуыздар кешені болып табылады.

Цитоскелет 3 негізгі құрымдардан—микротүтікшелер, актив филаменттері (жіпшелері) және аралық филаменттерден құралған. Олардың әрқайсысы мындаған ақуыздардан тұрады.

Цитоскелет элементтерінің үшеуі де полимеризацияланады және өздігінен полимерлік құрылымдарға кірігіп, мындаған біркелкі актин

бөлшектеріне, әжептеуір ұзын, 10-15мкм, жасушаны тесіп өтетін сызықты массивтерге жинақталады. Бұл өте ұзын, жіпше тәрізді құрылымдар. Олар органеллаларды ұстап тұрушы, жасуша ішілік қаңқа және органеллалар қозғалатын «рельстер» қызметтерін атқарады.

Цитоскелет құрылымының қалыптасуында және қызметтік бірігуінде (интеграция) оның негізгі компоненттерімен бірге қосымша ақуыздар да маңызды рөл атқарады. Олар:

- органеллалардың цитоскелетке жабысуына;
- органеллалардың бағытты қозғалуын қалыптастыруға;
- цитоскелет байланыстарына және қызметтерінің үйлестірілуіне

жауап береді.

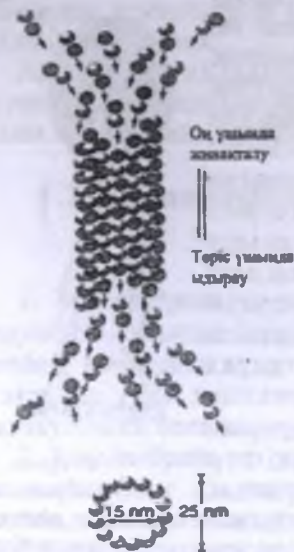
6.1.8.2. Микротүтікшелер және центросома

Микротүтікшелер—ұзын және түзу, бір ұшымен центромераға (микротүтікшелерді ұйымдастырушы орталыққа) байланысқан, Гольджи кешенінің жанында орналасқан құрылымдар болып табылады. Олардың диаметрі 25нм. Микротүтікшелер цитоскелеттің негізгі ақуыздарының ұзын филаменттерге полимерленуінің нәтижесінде түзіледі. Филаменттердің полимерленуі бір бағытта жүреді, яғни олар полярлы болады, олардың ұштары бір-бірінен ерекше. Микротүтікшелердің бір ұшы - оң ұшы үнемі өседі (полимерленеді), ал екінші ұшы теріс ұшы - тубулин бөлшектері тұрақтанғанға дейін ыдырайды. Микротүтікшелердің тұрақтануы оның теріс ұшының, жасуша ортасында, ядроның жанында орналасқан, центромераға (микротүтікшелерді ұйымдастырушы орталық—МҰО), жалғануы арқылы жүзеге асады.

Еркін тубулин бірліктері микротүтікшенің оң ұшына үнемі жалғана береді. Микротүтікшелер динамикалық құрылымдар-бір мезгілде кейбір микротүтікшелер өссе, екінші біреулері ыдырап қысқарып отырады. Микротүтікшелер қатты құрылымдар, олар тек цитоплазманың «тірек сәулелері» болып қана қоймай, сол сияқты органеллалардың бағытты қозғалуының «рельстері» де болып табылады.

Органеллалардың ұйымдасқан, бағытты қозғаулары-сальтаторлық қозғалыстарға жатады, ал сальтаторлық қозғалыс молекулалық қозғалтқыштар арқылы жүзеге асады. Бұл АТФ-тің гидролизденуі нәтижесінде бөлінген энергия арқылы мүмкін болады. Молекулалық қозғалтқыштарға — миозин, кинозиндер, дианжиндер деп аталатын ақуыздар жатады. Аталған молекулалық қозғалтқыштардың әрқайсысы әртүрлі «жүк» заттарын тасымалдайды.

6.1.8.3. Актин филаменттері



85-сурет.

Микротүтікшелердің полимерленуі және ыдырауы (Фаллер, Шилдстан, 2006)

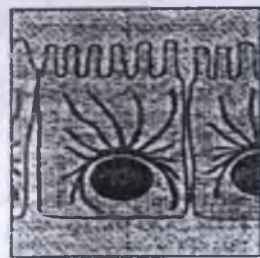
болып саналады.

Цитоплазмалық мембрана рецепторларына келіп жеткен жасушадан тыс сигналдар актин филаменттерінің локальды (жергілікті) қайта құрылуларына алып келеді.

6.1.8.4. Аралық филаменттер

Аралық филаменттер деп аталу себебі олардың диаметрі актин филаменттері мен микротүтікшелер диаметрінің аралық көрсеткішіне ие, яғни 10нм дей болатын құрылымдар. Аралық филаменттер цитоплазма бойымен бір жасушадан екіншісіне өтіп ұлпалардың беріктігін қамтамасыз етеді. Аралық филаменттер (1) мықты, талшықты, тартылысқа төзімді,

Актин филаменттері (микрофиламенттер) жеке полимерлерге полимерленген микротүтікшелерден ерекше, бір бірімен өртүрлі актин байланыстырушы ақуыздар (actin-binding proteins) арқылы талшықтарға не бумаға топтасқан. Актин филаменттері жасушада біркелкі, жайылып орналасқан, бірақ кейде олар цитоплазмалық мембрана астында шоғырланып, актин қабығында пайда етеді. Актин филаменттерінің диаметрі 5-9 нм аралығында болады. Микротүтікшелер сияқты актин филаменттері де динамикалық құрылымдар



А 25μm



Б 25μm



В 25μm

86-сурет. Цитоскелет (цитоканқа) құрылымдары (Фаллер, Шилдстан, 2006)
А-микротүтікшелер, Б-актин филаменттері, В-аралық филаменттер

полипептидтер болып және (2) цитоплазмада торланып орналасып, жасушаға мықтылық қасиет береді.

Аралық филаменттер ядрода ядро ламинасының құрамына кіреді.

Аралық филаменттердің негізгі ақуыздары-кератин филаменттері (адамның эпителий жасушаларында кездеседі), виментин тәрізді филаменттер (фибробласттарда, эндотелиалды жасушаларда кездесетін десмин, перферин т.с.с), нейрофиламенттер (нейрондарда) және ламиндер (жасуша ядросында кездеседі).

Аралық филаменттер жасуша иілімділігін қалыптастырып, механикалық әсерлерге шыдамдылығын жоғарылатады.

Центромера-ядро қабықшасына жақын орналасқан бос (аморфты) денешік болып табылады. Ол бір-біріне перпендикуляр орналасқан жүп цилиндрлік құрылым-центриолядан құрылған. Интерфаза кезінде центросомада цитоплазмалық микротүтікшелер түзіледі, сондықтанда оны микротүтікшелерді ұйымдастырушы орталық (МҰО) деп атайды. Жүп центриолядан тұратын центросома пресинтетикалық (G1) кезеңнің аяғында екі еселенеді, бірақ центриолялар бөлінбейді. Интерфаза кезінде цитоплазмалық микротүтікшелер үнемі жаңадан түзіліп және ыдырап отырады. Ал, жасушаның бөліну кезінде-профаза басында, ұзын цитоплазмалық микротүтікшелер ыдырайды. Центросома айналасында жаңадан, қысқа микротүтікшелер пайда бола бастайды. Олар өте тұрақсыз болады, олардың түзілуі және ыдырауы интерфаза кезіндегімі салыстырғанда өлде қайда жылдам жүреді.

Центриоля айналасында түзілетін қысқа микротүтікшелерді сәулелі (астральды) микротүтікшелер деп атайды. Осы кезде әрбір центриолядан басталатын бірнеше сәулелі (астральды) микротүтікшелер бір-бірімен жанасып айқасады, бұл олардың тұрақтануына алып келеді. Микротүтікшелердің түзілуі (жинақталуы) жалғаса бергендіктен микротүтікшелер ұзындығы біршама ұзарады, ал бұл центриолялардың жасушаның қарама-қарсы полюстеріне қарай ығыстырылуына алып келеді.

Жасушаның қарама-қарсы полюстерін байланыстыратын микротүтікшелерін полярлық микротүтікшелер (бөліну жіпшелері) деп атайды. Полярлық микротүтікшелер (бөліну жіпшелері) митоздың анафаза сатысында бір-бірінен ажырасқан хромосомалардың бөлінуші жасушаның полюстеріне қарай тартылуын (жылжуын) қамтамасыз ететін «рельстер» болып табылады.

6.2. Биомембраналар. Құрылысы, қызметтері

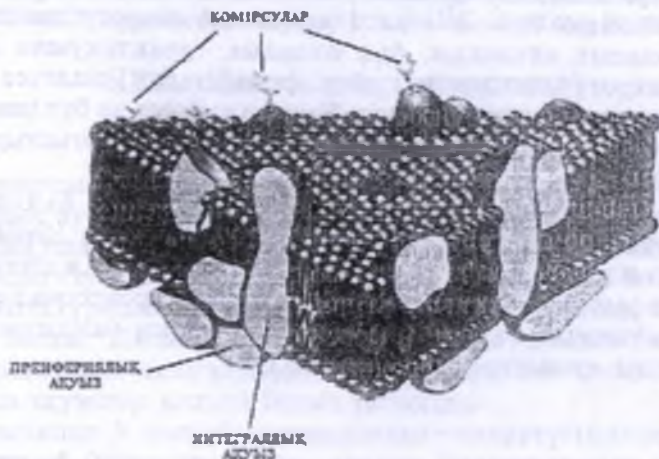
6.2.1. Жалпы мәліметтер

Цитология ғылымының соңғы 30–40 жылдағы негізгі жетістіктердің бірі—цитоплазманың мембраналық құрылыс принципін тұжырымдалуы болып табылады. Бұл тұжырымның негізгі мәні—цитоплазманың және оның органеллаларының биомембраналардан тұратындығын, олардың қызметтері мен қасиеттерінің биомембраналарға байланысты екендігін көрсету.

Қазіргі кезде адам ағзасында құрылысы, қызметтері түрліше болып келетін 200–ге жуық жасушалар типі сипатталған, демек биомембраналардың да көптеген түрлері болатындығы сөзсіз. Шынында да цитоплазманың құрғақ затының 90% -биомембраналар болып табылады, яғни гиалоплазма екі мембранамен шектелген (плазмолемма, тонопласт), ядро қабықшасының сыртқы және ішкі мембраналары, митохондриялардың сыртқы және ішкі мембраналары, ЭПТ (эндоплазмалық тор), Гольджи кешенінің, лизосомалардың, пероксисомалардың және жасушаның басқа да мембраналық құрылымдары.

Биомембраналардың бәрінің құрылысы, жалпы алғанда, ұқсас жоба күйінде құрылған (87-сурет).

Биомембраналардың негізі болып амфифильдік (екі ұшы екі түрлі—гидрофильді және гидрофобты) липидтердің қос қабаты саналады



87-сурет. Биомембрананың құрылысы (Фаллер, Шведстан, 2006)

Мембраналық липидтердің әрбір молекуласының – гидрофильдік «басы» және екі гидрофобтық «күйрығы» болады. Гидрофобтық «күйрықтардың» әрқайсысы ұзын көмірсутек тізбегі болып табылады, оның біреуі қаныққан (яғни қосарланған байланыстары жоқ), екіншісі қанықпаған (бір не бірнеше қосарланған байланыстары болатын) болып келеді (88 сурет).

Сулы ортада осындай амфифильдік молекулалар өздігінен қосқабат пайда етеді, онда молекуланың гидрофобтық ұштары (күйрықтары) бір-біріне бағытталса, гидрофильдік ұштары («бастары») сулы ортаға қарай бағытталған.

Биомембраналардың құрамына липидтермен бірге ақуыздар да кіреді. Олардың екі түрі белгілі: интегралдық және шеткі (перифериялық) ақуыздар. Интегралдық ақуыздар мембранаға терең батып, липидтік қосқабатты тесіп өтіп орналасқан, ал шеткі (перифериялық) ақуыздар мембрананың тек бір бетімен (сыртқы не ішкі) ғана байланысқан.

Ақуыздардың липидтік қосқабатпен әрекеттесуі әдеттегідей болады, яғни липидтердің гидрофобтық бөлігімен полярлы емес (гидрофобты) аминқышқылдар радикалдары әрекеттессе, гидрофильдік «бастарымен» – полярлы және зарядталған радикалдар байланысады.

Көптеген биомембраналарда липидтермен ақуыздардан басқа көмірсулар да кездеседі, бірақ олар дербес компоненттер ретінде емес, липидтер, ақуыздар молекулаларымен байланысқан күйінде болады (гликолипидтер, гликопротеиндер). Көмірсулар көбінесе олигосахаридтік тізбектер күйінде болады және плазмолемманың (цитоплазма мембранасының) сыртында орналасады.

Биомембраналардың мұндай құрылысын – сұйық мозайкалық моделі деп атайды және оны алғаш ұсынғандар Дж. Зингер мен Г. Николсон болатын (1972).

Биомембранада липидтер мен ақуыздар массасының ара қатынасы шамамен бірдей-1:1, бірақ кейде ол 4:1 ден 1:4 аралығында өзгеріп отырады.

Биомембраналардың қалыңдығы липидтер молекулаларының ұзындығына байланысты болады, яғни олардың көмірсу «күйрықтарының» ұзындығы 2нм дей, ал қосқабатта ол 4нм-ге тең.



88-сурет.
Мембраналық
липидтің молекуласы
(Мушкамбаров,
Кузнецовтан, 2003)

Липидтік қосқабаттың (екі гидрофильдік «бастарын» қоса алғанда) қалыңдығы 5,3нм.

Ақуыз молекулаларының есебінен мембрана тағы да 7–10нм жуандайды. Сонда биомембраналардың минималдық қалыңдығы 12–15нм аралығында болады.

6.2.2. Биомембраналардың негізгі қызметтері мен қасиеттері

1. Биомембраналар—тұйық құрылымдар, яғни олардың ұштары ешуақытта да ашық болмайды. Липидтік қосқабат өздігінен тұйықталып дербес, шектелген қуыстар (компортменттер) пайда етеді. Тек осы жағдайда ғана липидтердің гидрофобтық ұштары сулы ортадан оқшауланған болады.

2. Биомембраналар заттарды таңдамалы өткізу қасиетіне ие, яғни олар заттарды жасушаға не жасушадан сыртқы ортаға түрліше өткізіп, цитоплазманың және оргanelалардың ерекше биохимиялық құрылымдарымен қасиеттерін қалыптастырады.

3. Биомембраналар ақпараттардың (сигналдың) жасуша аралық және жасуша ішілік берілуін жеңілдетеді және қамтамасыз етеді. Мембраналар молекулалық ақпараттарды қабылдайтын, оларды өңдеп сыртқа беретін орын болып табылады.

4. Мембраналар түрліше жасушааралық байланысу арқылы ұлпалардың түзілуін қамтамасыз етеді.

Гликопротеиндермен гликолипидтердің көмірсу қалдықтары жасушалардың арнайы мембраналық антигендерін қалыптастырады (мыс. қан топтарының антигендері, гистоүйлесімділік антигендері) және мембрана беттерін өте жоғары иммунногенді етеді.

5. Биомембрана қабаттарының қозғалғыштығы. Биомембраналар тұйық болуына қарамастан, қатып қалған құрылымдар емес, динамикалық болып табылады. Мембрана компоненттері (липидтер, ақуыздар) өз қабаттары жазықтығында белсенді түрде латеральды (бүйірлі) қозғалады, әсіресе липидтер. Мысалы, массасы 100 000 Да болатын ірі ақуыз молекуласы 10 секундта 2,5 мкм қашықтыққа, ал липидтер осы уақыт ішінде 5,5мкм-ге дейін жылжып қозғалады. Молекула өлшемдерімен салыстырғанда бұл өте үлкен қашықтық болып табылады.

Бір қабат жазықтықта латеральды (бүйір) қозғалумен бірге, кейбір мембрана ақуыздары мембрана беттеріндегі орналасу бағыттарын өзгертіп, айналмалы қозғалыс-та жасайды. Мысалы, кейбір мембраналық тасымалдаушылар мембрананың бір бетінен (гиалоплазма бетінен не сыртқы бетінен) заттарды байланыстырып, 180° айналып, екінші

бетінде сол заттарды босатып шығарады. Көмірсу компоненттері бар ақуыздар(гликопротеиндер), олигосахаридтердің өте жоғары дәрежеде гидрофильді болуына байланысты, мұндай айналымалы қозғалыс жасай алмайды.

6. Ассиметриялығы. Биомембраналардың сыртқы және ішкі беттері құрамы бойынша ерекше болады:

а) ақуыздардың және липидтердің көмірсу компоненттері, әдетте плазмолемманың (цитоплазма мембранасының) сыртқы бетінде орналасады;

б) көптеген ақуыздар барлық уақытта мембрананың тек сыртқы бетінде, ал екіншілері тек ішкі бетінде орналасады;

в) әдетте липидтік қосқабат та бір-бірінен ерекше болады.

Мембрананың мұндай полярлы болуы оның қалыптасуының ең алғашқы сатыларында түзіліп әрі қарай сақталады.

6.2.3. Мембрана липидтері

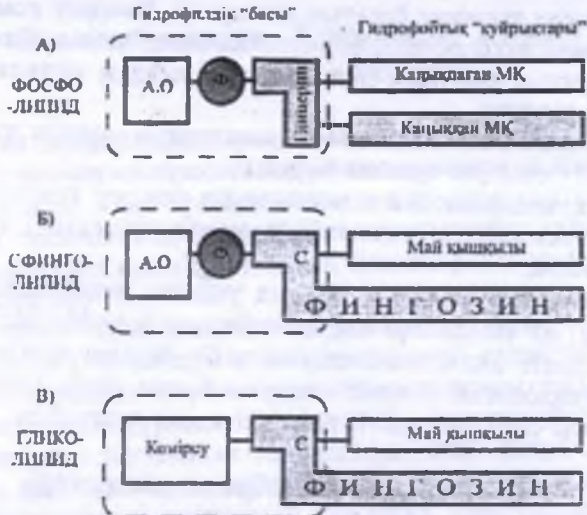
Мембрана липидтерінің негізінен 4 түрі белгілі:

- 1)фосфолипидтер (ФЛ);
- 2)сфинголипидтер (СЛ);
- 3)гликолипидтер (ГЛ);
- 4)стероидтар—холестерин (ХЛ).

Алғашқы үшеуінің молекуласы гидрофильдік «бас», гидрофобтық «күйрық» бөлімдерінен тұрады.

Фосфолипидтердің (ФЛ) «бас» бөліміне бір бірімен байланысқан азоттық негіз қалдығы (холин не серин), фосфат тобы және глицериннің 3 атомдық спиртіннің қалдықтары кіреді. Бұлардың бәрі полярлы топтар, сондықтан да олар гидрофильді болады.

Гидрофобты «күйрықтардың» құрамына кіретін май қышқылдарының (МК) қалдықтары глицеринмен байланысқан. Қаныққан май қышқылы ретінде пальметин қышқылы, ал қанықпаған май қышқылы ретінде —олеин қышқылы кездеседі.



89-сурет. Амфифильдік мембраналық липидтердің құрылымы (Мушқамбаров, Кузнецовтан, 2003)
 А.О.-азоттық негіз; Ф-фосфат тобы; ЖҚ-май қышқылы.

Кейбір мембраналар құрамында құрылысы жоғарыдағыдан өзгеше фосфолипидтер де (ФЛ) кездеседі, мысалы, кардиолипидер — бұлар бір-бірімен глицерин арқылы байланысқан 2 фосфатид қышқылы болып табылады.

Бұл молекулалардың 4 көмірсутек «құйрығы» және үлкен гидрофильді «басы» болады. Плазмалогендерде бір май қышқылының орнына май қышқылының альдегидінің қалдығы кездеседі.

Сфинголипидтердің (СФ) фосфолипидтерден (ФЛ) ерекшелігі-глицеринмен бір май қышқылының орнына — 18С атомы, бір қосарланған байланысы бар қосатомды аминспирт-сфингозин кездеседі. Сондықтан да сфингозиннің бастапқы бөлімдері сфинголипидтердің (СЛ) гидрофильді «басының» құрамына кіреді.

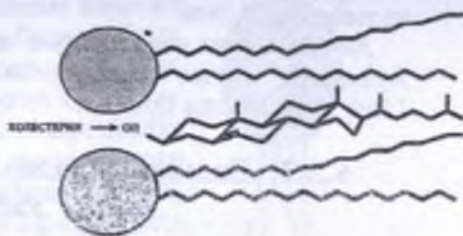
Сфинголипидтердің (СЛ) маңызды өкілі—сфингомиелин. Мұнда азоттық негіз ретінде холин болады.

Гликолипидтер (ГЛ) құрамында-да сфингозин болады, бірақ гидрофильді «басының» құрамына азоттық негіз және фосфат тобы емес бір көмірсу кіреді.

Гликолипидтердің екі тобы белгілі: цереброзидтар (көмірсу ретінде галактоза не глюкоза болады) және ганглиозидтер — көмірсу ретінде бұтақталған олигосахарид болады.

Холестериннің (ХС) құрылысы алдыңғы үшеуінен ерекшелеу

болады. Холестерин ұзынынан созылған 4 көмірсутекті циклдардан және көмірсутекті бүйір тізбегінен тұрады. Холестерин (ХС) жалғыз гидроксигруппынан (ОН) бөлек, гидрофобты қосылыс болып табылады.



90-сурет. Холестериннің құрылымы (Мушкхамбаров, Кузнецовтал. 2003)

Гидрофобты болуына байланысты холестерин липидтік қосқабаттың ортасында орналасады, тек гидроксигруппы (ОН) амфифильдік липидтердің «бас» бөлігімен байланысқан.

Әртүрлі мембраналар құрамында түрліше липидтер болады және олар мембраналардың түрліше қасиеттерін анықтайды (15-кесте).

15-кесте. Кейбір биомембраналардың құрамы

Мембраналар		Заттар (%)					
		Ақуыздар	Көмірсулар (ақуыздармен байланысқан)	Фосфолипидтер (ФЛ)	Сфинголипидтер	Гликолипидтер (ГЛ)	Холестерин (ХС)
Сыртқы мембрана	Нерв талшықтарының миелин қабықшасы	18	3	32	7	21	19
	Эритроциттер плазмалеммасы	49	8	26	6	2	11
Ішкі мембрана	Митохондриялар мембранасы	76	0	22	0	0	2
	ЭПТ мембранасы	55	0	42	0	0	3

а) Кестеде көрсетілгендей мембрана құрамындағы ақуызбен липидтер ара қатынасы, шынында да 1:1 ге жақын, бірақ кейде оның ауытқуы мүмкін. Мысалы, миелин қабықшасында липидтер көптеп кездессе (79–80%), митохондрияның ішкі мембранасында — ақуыздар басым (76%) болады.

б) Сыртқы мембраналарда, ішкі мембраналарға қарағанда, көмірсулар, сфинго және гликолипидтер, холестерин көптеп кездеседі.

в) Мембранада фосфолипидтер (ФЛ) мен сфинголипидтер (СЛ) мөлшерінің көбеюі оның тұрақтылығының төмендеуіне алып келеді, себебі:

1) молекулалар арасындағы өрекеттесудің әлсіреуі салдарынан мембрана компоненттерінің латеральды (бүйір) диффузиясы

жоғарылайды;

2) липидтер «күйрықтарының» арасындағы ара қашықтықтың кеңеюі салдарынан кейбір заттардың - (мыс. полярлы емес қосылыстардың) мембрана арқылы диффузиясы күшейеді;

3) мембрананың үзілуге деген қабілеті жоғарылайды.

г) Холестерин және гликолипидтер мембрана тұрақтылығына екі түрлі әсер етеді:

1) холестериннің липидтердің көмірсутек «күйрықтарының» арасына еніп орналасуы, ал гликолипидтердің –(нервожаңа және цереброн қышқылдары қалдықтарының) әдеттегіден ұзын «күйрықтарының» болуы көмірсутек «күйрықтарының» орналасу тәртібін өзгертеді, ал бұл мембрана тұрақтылығын азды-көпті бұзады.

2) бірақ, осы аталған факторлар (ХС липидтер арасында орнасуы және оның ұзын «күйрығының» болуы) липидтердің актив жылжуына кедергі келтіреді, ал бұл мембрана тұрақтылығын едәуір жоғарылатады.

Жасушаның ішкі мембраналарында холестерин және глиполипидтер өте аз мөлшерде болатындықтан (15-кестені қара) бұл мембраналар тұрақсыздау, өткізгіштігі жоғары, үзілуге бейімдеу болып келеді.

Амфифильдік липидтердің «жинақталу» әдістері мембрана липидтерінің сулы ортада өздігінен табиғи «жинақталу» нәтижесі екендігі белгілі.

Тәжірибе жағдайында осындай қосқабаттың қалыптасуы нәтижесінде липосома деп аталатын құрылымдар пайда болады.

Липисомалар –қабырғасы липидтік қосқабаттан тұратын дөңгелек көпіршіктер. Липисомалардың ішкі және сыртқы беттері полярлы болып, ішкі ортасы сулы болады.

Амфифильдік липидтер, кейде мицеллаларды да пайда етеді.

Мицеллалар- дөңгелек түйіршіктер, бірақ липисомалардан ерекшелігі бұлардың қабырғасы бір қабат липидтерден тұрады. Липидтердің гидрофильдік «бастары» сыртқа, ал гидрофобтық «күйрықтары» ішке, яғни мицелланың ортасына қарай бағытталған.

а) Липосома

б) Мицеллалар



91-сурет. Липисомалар мен мицеллалар құрылымы (Мущкамбаров, Кузнецовтан, 2003)

Сондықтан да мицеллалардың ішкі ортасы сулы емес, гидрофобты, яғни майлы болып келеді.

Амфифильдік липидтердің қандай құрылым (липосома не мицелла) пайда етуі көбінесе молекула «құйрықтарының» санына байланысты болады.

2 «құйрықтары» бар липидтер (ФЛ, СЛ, ГЛ) формасы цилиндрге ұқсас, яғни олардың «бас» және «құйрық» бөлімдерінің көлденен кесіндісі бірдей болады, сондықтан да мұндай молекулалардың сулы ортада ең тиімді жинақталуы – жалпақ қосқабатты пайда ету болып табылады. Осының салдарынан тәжірибе жағдайларында липосома түзіледі.

Ал егер амфифильдік липид молекуласының бір ғана «құйрығы» болатын болса, онда молекуланың «бас» бөлімі «құйрығына» қарағанда едәуір кең болады. Бұл кезде липидтердің жинақталуы – мицелланың түзілуіне алып келеді.

Бір мицеллада шамамен 90–100 липид молекулалары кездеседі, оның диаметрі 5нм-ге тең.

Липосомалар және мицеллалар-жасушада заттарды тасымалдауға ең ыңғайлы тасымалдау формалары болып табылады, липосомалар арқылы суда еріген заттар, ал мицеллалар арқылы майда еріген заттар тасымалданады.

ЭПТ дан, Гольджи аппаратынан үзіліп шығатын көпіршіктер және секреторлық, пиноцитоздық көпіршіктердің бәрі липосома тәрізді құрылымдар болып табылады.

Мицеллалар біріншіден, ішектерде түзілетін май алмасуының өнімдері сорылатын, екіншіден, бейтарап майларды, майда еріген витаминдерді және липидтерді қанға жеткізетін формалар болып табылады.

6.2.4. Мембрана ақуыздары

Мембрана ақуыздарының жалпы саны өте көп, тек эритроциттер плазмолемасында –100-ден астам ақуыздар кездеседі.

Мембрана ақуыздарын, атқаратын қызметтеріне қарай, бірнеше топтарға бөледі:

1) Құрылымдық ақуыздар. Бұл ақуыздар:

а) жасушаға және оның органеллаларына белгілі бір форма беріп тұрады;

б) мембраналардың (мыс. плазмолеммаға) кейбір механикалық қасиеттерін қалыптастырады (мыс. иілімділік);

в) мембрананың цитоскелетпен (цитоканқа) немесе хромосомалармен

байланысуын қамтамасыз етеді.

2) Тасымалдау ақуыздары. Мембрананың өткізгіштік қасиеті негізінен липидтік қосқабатқа байланысты, ал липидтік қосқабат тек кейбір ұсақ гидрофобтық молекулаларды (мыс. май қышқылдарын) және өте ұсақ молекулаларды (газдар, су т.б.) ғана өткізеді.

Қалған заттардың мембрана арқылы өткізілуі тек тиесілі ақуыздың-тасымалдау жүйенің, (сорғыштар, арналар) болған жағдайларында ғана жүзеге асады. Бұл жүйе өздерінің лигандаларының кейбіреулерін қарама-қарсы бағыттарға өткізсе, екінші біреулерін тек бір бағытта өткізеді.

Осы жүйелер қызметінің нәтижесінде:

а) мембрана арқылы заттардың тұрақты тасымалдану ағыны қалыптасады;

б) иондар тасымалы барлық жасушаларда (нерв, бұлшықет жасушалары мен талшықтарында) трансмембраналық потенциалдың түзілуіне және өзгеріп отыруына алып келеді.

3) Жасушааралық өрекеттесулерді қамтамасыз ететін ақуыздар. Бұл топтың көптеген ақуыздарын екіге бөлуге болады:

а) жасушалардың бір-бірімен және жасушалық емес құрылымдарымен (базальдық мембраналар, талшықтар) байланысуы үшін қажет адгезивтік ақуыздар.

б) арнайы жасушааралық түйісулердің (контакт) пайда болуына қатынасатын ақуыздар.

4) Бір жасушадан екіншісіне сигналдардың берілуіне қатынасатын ақуыздар.

Сигналдардың мұндай берілуі көп жағдайларда және түрліше жолдармен жүзеге асады, мыс. нерв жасушаларында, нерв-бұлшықет синапстарында. Сигналдық молекулалар-ерекшеліктеріне (жасуша сыртындағы медиаторлар не стероидты емес гормондар) қарай сигналды қабылдаушы жасушаның плазмолеммасында:

а) рецепторлық ақуыздар;

б) эффекторлық ақуыздар не трансмиттерлік ақуыздар;

в) медиаторларды активсіздендіретін не жасушаішілік медиаторларды пайда ететін ферменттер болуы тиіс.

6.2.4.1. Эритроциттер плазмолеммасының кейбір ақуыздары

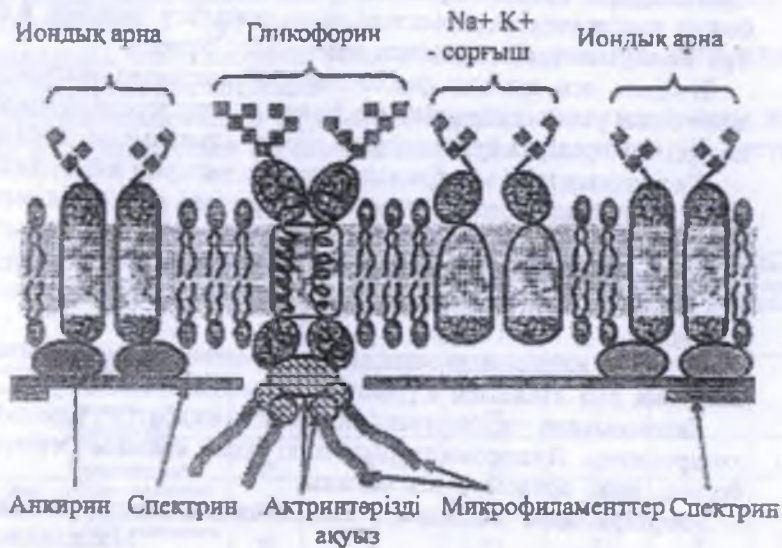
Эритроциттер плазмолеммасының кейбір құрылымдық және тасымалдау ақуыздарына төмендегілер жатады.

1) Спектрин-молекулалық массасы –240 000 Да болып келетін

фибрилалық ақуыз. Ол екінші бір ақуыз-анкиринмен бірге плазмолеманың ішкі бетімен байланысады.

Спектрин молекуласы диаметрі 2нм, ұзындығы 100нм-дей болып келетін таяқша. Мембранада 200.000-нан астам осындай молекулалар болады. Олар мембрананың цитоплазмалық бетінде торланып орналасып, оған қаттылық және серпімділік қасиет беріп тұрады.

2) Гликофорин. Спектрин сияқты перифериялық ақуыз емес, интегралдық ақуыз болып табылады. Ол мембрананы өне бойына тесіп өтіп, сыртқы және ішкі бетінен шығып тұрады. Эритроцит плазмолемасында 360.000-ға жуық гликофорин молекулалары кездеседі.



92-сурет. Эритроциттер плазмолемасының кейбір ақуыздары (Мушкхамбаров, Кузнецовтан, 2003)

Гликофорин 2 бөлшектен тұрады. Олардың әрқайсысы 131 аминқышқылдарының қалдықтарынан құрылған пептидтік тізбектен және 90 моносахаридтер қалдығынан құрылған 16 олигосахаридтік тізбектерден тұрады. Гликофорин массасының 60% көмірсу компонентінің үлесіне тиесілі, сондықтан да оны «көмірсулы» деп атайды.

Гликофориннің пептидтік тізбегінің 3 ерекше учаскесі белгілі:

- N-ұшы учаскесі (50-ге жуық аминқышқылдар)-мембрананың сыртқы бетінен шығып тұрады. Барлық 16 олигосахаридтік тізбектер

осы учаскемен байланысқан. Моносахаридтердің әрбір екіншісі теріс зарядталған снала қышқылы болып табылады. Снала қышқылының болуына байланысты эритроциттің сыртқы беті едәуір теріс зарядталған, ал бұл эритроциттердің бір бірімен жабысып қалуын болдырмайды. Осы қасиет арқылы эритроциттер көптеген басқа жасушалардан ерекшеленеді, (мыс. нерв және бұлшықет жасушаларының, олардың сыртқы беттері оң зарядталған).

б) аралық учаске (30-ға жуық аминқышқылдар)-липидтік қосқабаттың гидрофобтық аймақтары арқылы өтеді. Ол, полярлы емес (гидрофобты) радикалдардан құрылған ұзын ширатпа күйінде болуы мүмкін.

в) С-ұшы учаскесі-мембрананың ішкі бетінде орналасқан және зарядталған, полярлы радикалдарға бай учаске. Онымен актин тәрізді ақуыздар, ал соңғылары мен жасуша цитоскелетінің (цитоқаңқасының) элементтері байланысуы мүмкін. Сондықтан да гликофорин өте маңызды құрылымдық қызмет атқарады, себебі онымен цитоскелет байланысқан.

6.2.4.2. Тасымалдаушы ақуыздар

1) Аниондық арна (канал) пайда етуші ақуыз массасы 95 000 Да, гликофорин сияқты 2 бөлшектен тұратын интегралдық гликопротеин.

Арна (канал) дегеніміз ақуыздың екі бөлшектері арасында болатын өте жіңішке пора, оның «қабырғалары» гидрофилді радикалдары бар аминқышқылдармен қапталған. Осы арна арқылы екі бағытта (жасушаға және жасушадан сыртқа) аниондар (Cl^- , HCO_3^- , OH^-), кейде глюкоза өте алады.

Аниондық арналар (каналдар) өте маңызды рөл атқарады. Біріншіден олардың арқасында Гиббс-Доннан эффекті жүзеге асады, яғни теріс зарядталған аниондар эритроциттерден сыртқа шығарылады, сондықтан да олардың концентрациясы эритроциттерде, қан плазмасымен салыстырғанда, әлдеқайда төмен болады (OH^- концентрациясының эритроциттерде төмен болуының нәтижесінде оның рН көрсеткіші 7,22, ал плазмада-7,4-ке тең).

Екіншіден аниондық арналар (каналдар) қан плазмасындағы биокарбонат ионының (HCO_3^-) жиынтығын эритроциттердегі карбоангидразамен байланыстырады. Нәтижесінде CO_2 -ның ұлпалардан өкпеге өткізілуінің бірегей жүйесі түзіледі.

Ұлпа қылтамырында (капиллярларында) көмірқышқыл газы- CO_2 , карбоангидразаның көмегімен бикарбонат ионына (HCO_3^-) айналады,

олар эритроциттерден аниондық арналар (каналдар) арқылы қан плазмасына өтеді. Кіші қан айналым шеңберінің қылтамырларында бикарбонат иондар (HCO_3^-), керісінше, плазмадан эритроциттерге диффузияланады, ал эритроциттерде олар карбоангидразаның қатынасуымен CO_2 -ға айналады.

Осындай маңызды қызмет атқаруына байланысты эритроцит плазмолеммасындағы аниондық арналардың (каналдар) жалпы саны өте көп 600 000 дай, олардың үлесіне мембрана бетінің 10 пайызы, плазмолемма ақуыздарының массасының 15 пайызы тиесілі.

2) Na^+ , K^+ –сорғышы (насос) (Na^+ , K^+ тәуелді АТФ-аза)-аниондық арналар (каналдар) ақуызына қарағанда өте аз мөлшерде, бірнеше жүз молекула күйінде кездеседі.

Na^+ , K^+ тәуелді АТФ-аза 4 бөлшектен (2 α ширатпа массалары 95 000 Да, 2 β құрылымнан-массалары 40 000 Да) тұрады.

β құрылымдар мембрананың сыртқы жағында орналасқан және олармен олигосахаридтік тізбектер байланысқан. Na^+ , K^+ сорғыш АТФ энергиясын пайдаланып эритроциттерден Na^+ ионын сыртқа айдап, K^+ , H^+ иондарын эритроциттерге енгізеді.

Na^+ , K^+ -сорғышының құрылысын және қызмет ету тетіктерін (механизмін) келесі тақырыптарда толық қарастырамыз.

6.3. Мембрана арқылы (трансмембраналық) заттардың өткізгілігі

6.3.1. Жалпы мәліметтер

Жасуша цитоплазмасының маңызды қызметтерінің бірі-заттар ағынын қамтамасыз ету болып табылады. Заттар ағыны дегеніміз: біріншіден –жасуша ішінде, кедір-бұдыр эндоплазмалық торда синтезделген ақуыздардың органеллалар арасында әрлі-берлі тасымалдануы; екіншіден –көптеген жасушалар мен ұлпаларда синтезделген пептидтік гормондардың, асқорыту ферменттерінің, антиденелердің, өсу факторларының және басқа да секреторлық молекулалардың жасуша сыртына шығарылуы; үшіншіден-сыртқы ортадан жасушаға үнемі әртүрлі заттардың өткізгілігі.

Заттардың жасушаішілік-везикулалық тасымалдануының өмбебап және тиімді құралы болып тасымалдану (мембрана) көпіршіктері (липосомалар, мицеллийлар) арқылы секреторлық механизм негізінде тасымалдануы болып табылады.

Везикулалық тасымалдануда тасымалданатын ақуыздар мен липидтер көпіршік (липосома, мицелла) қабырғасын (мембранасын) құрастырады, ал оның қуысында басқа органеллаларға арналған не жасуша

сыртына шығарылатын «жүк» молекуласы болады.

Жасушаішілік везикулалық тасымалдау эндоплазмалық ретикулум (ЭПТ) мембранасынан басталады. Бұл жерде ақуыз молекуласының гликозилденуінің алғашқы кезеңдері өтеді. Содан кейін ақуыз молекулалары тасымалдау көпіршіктеріне іріктелініп, Гольджи кешенінің цис-полюсіне өтеді. Гольджи цистерналарында ақуыздардың гликозилденуі өрі қарай жалғасады, ал Гольджидің транс-полюсі мен транс-торларында ақуыздың гликозилденуі толығымен аяқталады. Сонымен қатар олар фосфорланады және сульфаттанады. Гольджи цистерналарынан ақуыздар зиятсіз көпіршіктер арқылы өтеді. Гольджидің транс-торларында толық модификацияланған ақуыздар нақтылы органеллаларға тасымалдану үшін тасымал көпіршіктеріне іріктелінеді. Гольджи кешені тастап шыққаннан кейін, ақуыздар алғашқы лизосомаларға, конститутивтік көпіршіктерге және секреторлық гранулаларға үлестіріледі.

Заттардың цитоплазмалық мембрана (плазмолемма) арқылы сыртқа шығарылуын (экзоцитоз) не жасуша ішіне өткізілуін (эндоцитоз) трансмембралық тасымалдану деп атайды. Ол өте күрделі құбылыс және өртүрлі жасушаларда түрліше жолдармен жүзеге асады, сол сияқты, өртүрлі заттарда түрліше әдістер арқылы өткізіледі.

6.3.2. Ұсақ молекулалы заттардың өткізілуі

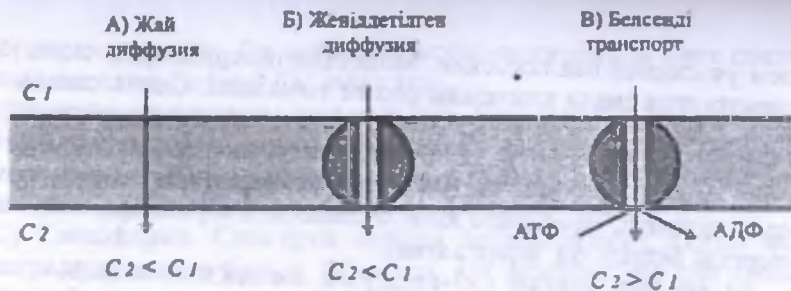
Ұсақ молекулалы заттардың биомембрана арқылы өткізілуінің 3 жолы белгілі:

- а) жай диффузия;
- б) жеңілдетілген диффузия;
- в) белсенді тасымалдану.

Жай диффузия — өздігінен, ешбір көмексіз, заттардың концентрация градиенті (жоғары концентрациядан төменгі концентрация) бағытында мембрана арқылы өтуі.

Мұндай әдіс арқылы кіші молекулалы гидрофобтық органикалық қосылыстар (май қышқылдары, зәр қышқылдары) және ұсақ, бейтарап молекулалар (H_2O , CO_2 , O_2) өтеді.

Мембрана арқылы шектелген қуыстардың (органеллалар) концентрация айырмашылығы көбейген сайын диффузия жылдамдығы да пропорциональ өседі, ал олардың концентрациясы теңессе диффузия тоқталады.



93-сурет. Ұсақ молекулалы заттардың өткізілу жобасы (Мушкхамбаров, Кузнецовтан, 2003)

Жөндетілген диффузия бұл әдісте де заттар өздерінің концентрация градиенті бағытында мембрана арқылы өтеді, яғни жоғары концентрациядан төменгі концентрация бағытында, бірақ бұл құбылыс өздігінен жүзеге аспайды, ал ерекше тасымалдау ақуызы-транслоказаның көмегімен жүреді.

Транслоказалар - өздері өткізетін заттарға азды-көпті сай болып келетін интегралдық ақуыздар. Мысалы, эритроцит мембранасындағы аниондық арналар (каналдар), қозғыш жасушалар плазмолеммасындағы K^+ арналары (каналдары), саркоплазмалық ретикулум мембранасындағы Ca^{++} -арналары (каналдары).

Транслоказалар арқылы жай диффузия жолымен өте алмайтын заттар ғана өткізіледі, бірақ кейде, кейбір заттар, жай диффузия және жөндетілген диффузия арқылы да өтеді, мысалы судың (H_2O) бүйрек араншықтары және секреторлық эпителий жасушалар мембранасы арқылы өтуі. Аталған мембраналарда су молекулаларының диффузиялану қарқынын арттыратын транслоказа-аквапорин деп аталатын ақуыз болады.

Транслоказалар-бірнеше бөлшектерден (субъединицалардан) тұрады, олардың өрекет ету тетіктерінің (механизмінің) бірнеше түрлері болуы мүмкін:

1) Транслоказа бөлшектері (субъединицалары) арасында белгілі бір өлшемді заттарды ғана өткізетін және барлық уақытта ашық болатын гидрофильдік арқа (канал) болады;

2) Транслоказа арнасы барлық уақытта ашық болмайды, оның ашылуы үшін транслоказа бөлшектері бетімен арнайы лигандымен байланысуы қажет;

3) транслоказаларда ешқандай арна болмайды, олар лигандымен (өткізілетін зат) байланысып, мембрана жазықтығында 180° айырылады.

да мембрананың екінші бетінде лнғанданы (өткізетін затты) босатып шығарады.

Белсенді тасымалдау — мембрана арқылы заттардың өткізілуі транслочазалар көмегімен жүзеге асады, бірақ бұл кезде заттар олардың концентрация градиентіне қарама-қарсы бағытта, яғни концентрациясы аз ортадан концентрациясы жоғары ортаға өткізіледі.

Заттардың бұлайша өткізілуі белгілі бір мөлшерде энергия жұмсауды қажет етеді. Ал энергия көзі болып АТФ гидролизі (Na^+ , K^+ сорғышы, Ca_2^+ -сорғышы), не тотығу-тотықсыздану үдерісі (митохондрияларда)- H^+ ионы сорғышы саналады.

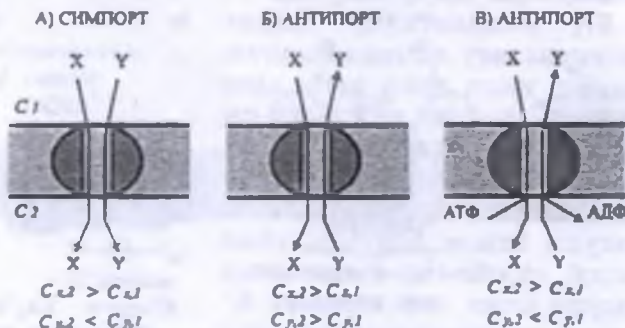
Белсенді тасымалдауды энергиямен қамтамасыз етудің тағы бір тетігі-концентрация градиенті бағытында өткізілетін бір заттың-У концентрация градиентіне қарама-қарсы бағытта өткізілетін екінші бір затпен-Х, қабаттасып өткізілуі. Бұл жағдайда, У өткізілуінде бөлінетін энергия мөлшері Х-өткізуге жұмсалатын энергиядан артық болуы қажет.

Бұл құбылыстың 2 нұсқасы белгілі: симпорт және антипорт.

Симпорт кезінде транслочаза екі затты (У,Х) бір бағытта өткізеді, оның біреуі-У концентрация градиенті бағытында диффузияланып екінші затты-Х, өзімен бірге ілестіріп өткізеді. Мысалы, бүйрек арнашықтарынан глюкозаның реабсорбциялануы (кері сорылуы) осындай тетік (механизм) арқылы Na^+ ионымен бірге симпортталынады. Егер симпортқа қатынасатын заттардың екеуі де иондар болатын болса, олар түрліше зарядталған болуы қажет.

Антипорт - транслочаза арқылы заттардың (У,Х) қарама қарсы бағыттарға өткізілуі, яғни У молекуласы Х-молекуласымен алмастырылады.

Эукариоттарда антипорт өте сирек кездеседі.

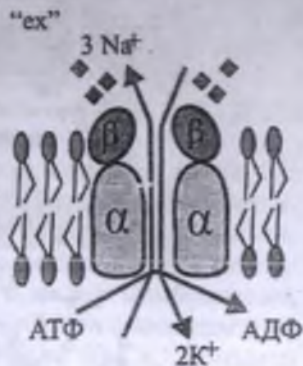


94-сурет. Екі заттың бірлесіп тасымалдану жобасы (Мушкамбаров, Кузнецовтан, 2003)

6.3.2.1. Заттардың өткізлуінің кейбір жүйелері (сорғыштар және арналар).

1) Na^+ , K^+ -сорғышы немесе Na^+ , K^+ -тәуелді АТФ-аза-2 α -ширатпадан, 2 β - құрылымнан тұратын интегралдық ақуыз. Ол АТФ энергиясын пайдаланып Na^+ және K^+ иондарын олардың концентрация градиентіне қарсы бағытқа өткізеді, яғни Na^+ ионын-жасушадан сыртқа, ал K^+ ионын-жасуша ішіне.

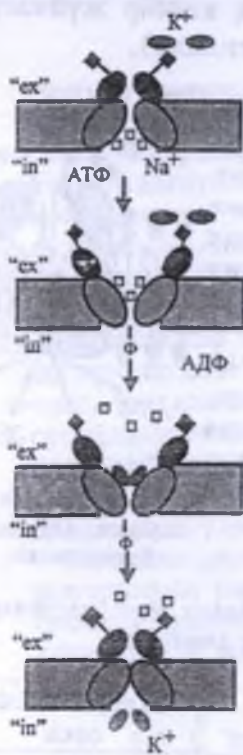
Осы сорғыш қызметінің арқасында Na^+ ионының концентрациясы жасуша сыртында, ал K^+ ионының концентрациясы жасуша ішінде айтарлықтай жоғары болады, яғни иондардың жасушаішілік және жасушааралық ассиметриялық үлестірілуі орын алады.



95-сурет. Na^+ , K^+ -сорғышы (Мушкамбаров, Кузнецовтан, 2003)

16-кесте. Бұйықет ұлпасының жасушаішілік және жасушааралық орталарындағы иондардың үлестірілуі

Иондар	Жасуша сыртындағы орта	Жасушаішілік орта
K^+	4	155
Na^+	145	10
Mg^{2+}	2	30
Ca^{2+}	4	0
Барлығы	155	195
Cl^-	113	2
HCO_3^-	30	8
Ақуыздар	1	65
SO_4^{2-}	1	18
HPO_4^{2-}	2	42
Органикалық қышқылдар	8	60
Барлығы	155	155



96-сурет. Na^+ , K^+ сорғышының әрекет ету тетігі (механизмі) (Мұшқамбаров, Кузнецовтан, 2003)

Na^+ , K^+ сорғышы (насос) қызметінің ерекшелігі-АТФ бір молекуласының ыдырауы нәтижесінде 3 Na^+ ионы жасушадан шығарылып, 2 K^+ ионы жасушаға ендіреді.

Na^+ , K^+ сорғышының қызметінің тетіктері (механизмі) төмендегідей болуы мүмкін:

1)-сорғыштың белгілі бір қуысы (арнасы) болады. Кезекті циклдің басында мембрананың ішкі беті жағында ол ашық болады және оған 3 Na^+ ионы толтырылады. АТФ гидролизі нәтижесінде бөлінетін энергия иондар арасындағы электрлік кері серпілу кедергісін жоюға жұмсалады және келесі сатының басталуын инициациялайды. АТФ гидролизінде бөлініп шыққан фосфат тобы ақуызға (транслоказа) беріледі және оның конформациясын өзгертеді, нәтижесінде Na^+ иондары толтырылған қуыс мембрананың екінші беті жағында ашылады. Иондараралық электрлік кері тебілу күші иондардың (Na^+) жасуша сыртындағы ортаға, оның концентрациясының жоғары болуына қарамастан, бөлініп шығуын тудырады.

Na^+ ионының орнына сорғыш қуысына 2 K^+ ионы толтырылады. K^+ ионының байланысуы транслоказаны фосфорсыздандырады, бұл оның бастапқы конформациясына қайтып келуіне ықпал етеді, нәтижесінде оның қуысы қайтадан мембрананың ішкі беті жағында ашылады да, K^+ ионы жасуша ішіне босанып шығады.

2) K^+ арнасы (ішкі диаметрі-0,3нм), көптеген жасушалар плазмолемасында кездеседі және үнемі ашық болады. Осының арқасында Na^+K^+ сорғышы қызметі нәтижесінде пайда болған өте жоғары концентрация градиентіне байланысты, K^+ ионының біршама иондары осы арна арқылы жасушадан тыс ортаға қайтып келеді. K^+ ионының шамалы ғана мөлшерінің шығарылуы (әрбір 1000 nm^2 мембрана бетінде небәрі 6 K^+ ионы шығарылады) мембрана беттерінде, концентрация градиенті энергиясымен теңестірілетіндей, потенциалдар айырмашылығын қалыптастырады, ол -75 мВ тең. Сондықтан да динамикалық тепе-теңдік орнап K^+ ионының арна арқылы өрі қарай шығарылуы тоқтайды.

Нәтижеде осы иондардың жасушашілік және жасуша сыртындағы концентрациялары өзгермейді, бірақ жасуша трансмембраналық потенциалға ие болады. Бұл кезде плазмолемманың сыртқы беті оң, ал ішкі беті-теріс зарядталған болады.

3) Na^+ арнасы (ішкі диаметрі-0,55нм), тек қозуға қабілетті мембраналарда ғана болады және ол барлық уақытта ашық болмайды. Na^+ арнасы-нерв жасушаларының, миоциттердің және бұлшықет талшықтарының, сперматозоидтардың, сезім мүшелерінің сенсорлық жасушаларының плазмолеммаларында кездеседі. Бұл жасушаларда Na^+ арнасының тығыздығы түрліше болады, яғни плазмолемма бетінің 0,2-1%-ын, яғни 1мкм^2 -та 50-200 арнаға дейін кездеседі.

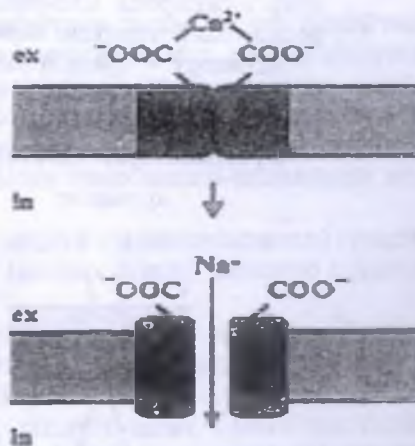
Na^+ арналарының K^+ арналарынан ең басты ерекшелігі тек қозу кезінде «ашылып», тыныштық күйінде жабық болуы.

Мембраналардың белгілі бір учаскесінде Na^+ арналарының ашылуын, осы учаскеде трансмембраналық потенциалдың 50мв-қа дейін төмендеуі инициациялайды. Потенциалдың мұндай төмендеуі мембрананың көрші учаскесінің қозуының салдары болып табылады.

Ашылған Na^+ арналары арқылы Na^+ иондары жасуша ішіне қарай концентрация градиенті бағытында ағылады. Осылайша жасуша сыртында K^+ арналары арқылы қалыптасқан оң зарядтар қоры азаяды. Сондықтан да потенциалдар айырмашылығы әрі қарай төмендеп, жабық Na^+ арналарының ашылуын индукциялайды.

Есептерге сәйкес, әрбір арна арқылы бір импульста жасушаға 500 Na^+ ионы өтеді, бұл олардың жасушаішілік концентрациясының айтарлықтай жоғарылауына алып келмейді, тек трансмембраналық потенциалды едәуір өзгертеді.

Бір миллисекунд ішінде потенциалдар айырмашылығы теңесіп, нөлге дейін жетіп қана қоймай, сәлден кейін ол оң зарядталған болады. Бұл оң зарядталған иондар артықшылығының жасуша сыртында емес, жасуша ішінде болуына алып келеді, себебі: Na^+ иондарының жасуша ішіне ену қарқыны K^+ иондарының жасушадан шығарылу жылдамдығына қарағанда әлде



97-сурет. Ca^{2+} иондарының Na^+ арнасының күйіне өсерлері (Мужкамбаров, Кузнецовтан, 2003)

қайда жоғары болады.

Потенциалдар айырмашылығының оң көрсеткішке ие болуы, өз кезегінде, Na^+ арналарының жабылуын индукциялайды, сондықтан да мембрананың осы жеріндегі потенциалдар айырмашылығы үнемі ашық болатын K^+ арналар есебінен, тез арада қалыпты күйіне (-75 мВ) келтіріледі.

Сонымен, Na^+ арналары-мембрананың, синапстан тыс қозу және мембрана арқылы сигналдары өткізу үдерістерінде маңызды рөл атқарады.

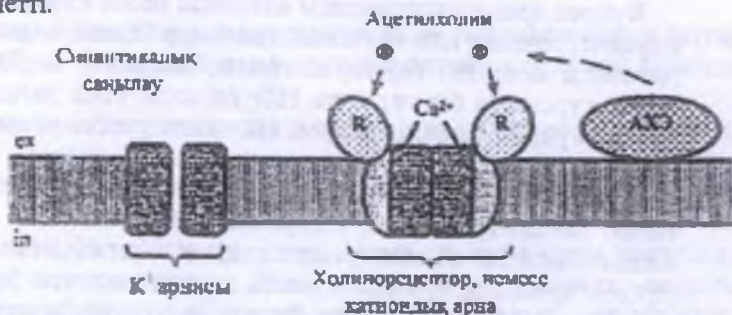
Na^+ арналарының ашылуы сыртқы ортадағы Ca_2^+ ионының концентрациясына тікелей байланысты болады. Егер сыртқы ортада Ca_2^+ ионы концентрациясы жоғары болса, онда Na^+ арналары өздерінің карбоксипоттарымен (COO^-) Ca_2^+ ионымен байланысады, ал Ca_2^+ иондары арнаның ашылуына кедергі келтіреді (97-сурет). Нәтижесінде Ca_2^+ ионы мембрананың қозуын төмендетеді.

6.3.2.2. Катиондық арналар және Н-холинорецепторлар

Катиондық арналар Н-холинорецепторлары бар холинэргиялық синапстардың постсинаптикалық мембраналарында кездеседі. Олар екі түрлі қызмет атқарады: 1) тек ацетилхолин рецепторлары болып қоймай, сол сияқты; 2) бір валентті катиондар (Na^+ , K^+) арналары қызметтерін де қоса атқарады.

Мұндай синапстар вегетативтік ганглиялардың – парасимпатикалық және симпатикалық нервтерінің, сол сияқты қаңқа бұлшықеттерінің қозғалу нервтерінің ұштарында кездеседі.

Бұлардың Н-холинорецепторлар деп аталу себебі: олар тек қана ацетилхолин арқылы қозып қоймай, никотин әсерінен де қозуға қабілетті.



98-сурет. Постсинаптикалық мембрана (Мушкхамбаров, Кузнецовтан, 2003)

АХЭ-ацетилхолинэстераза; R-рецептор

Катиондық арналар ақуыздары-массасы 280 кДа болатын, жұптасқан 3 түрлі (α , β , γ) субъединицалардан (бөлшектерден) тұратын молекула болып табылады. Бір жұп субъединицасы (бөлшектер) рецепторлық қызмет атқарса, қалған 2 жұбы – катиондық арналар (каналдар) қызметін атқарады. Каналдардың ішкі диаметрі-0,7 нм. Бұл ақуыздардың постсинтетикалық мембранада орналасу тығыздығы 1 мкм^2 -де 10. 000-ға дейін жетеді.

Постсинаптикалық мембранада катиондық арналардан бөлек K^+ арналары, аниондық арналар да болады. Сондықтан тыныштық күйінде мембрананың трансмембраналық потенциалы -75 мВ-ке тең. Постсинаптикалық мембранада Na^+ -арнасы болмайды, оның қызметін катиондық арналар атқарады. Катиондық арналар мембрананың тыныштық (қозбаған) күйінде жабық болады, себебі Na^+ арнасындағыдай олар Ca_2^+ иондарымен байланысқан: 1 молекула 60 Ca_2^+ ионымен байланысқан.

Синаптикалық берілу кезінде холинорецепторлар молекуласымен ацетилхолиннің 2 молекуласы байланысады. Бұл ақуыз молекуласының конформациясының өзгеруіне алып келеді, нәтижесінде Ca_2^+ ионының көптеген мөлшері молекуладан диссоцияланады (ажырайды) және катиондық арналар ашылады. Na^+ иондары қарқынды түрде жасуша ішіне ене бастайды, ал K^+ иондары сыртқа шығарылады.

Осының нәтижесінде постсинаптикалық мембрананың трансмембраналық потенциалы-25 мВ-қа дейін төмендейді және бұл плазмолемманың арнаға жақын орналасқан учаскелерінің қозуын тудырады.

Медиатор әрекетінің тоқталуы 2 жолмен жүзеге асады:

1) Еркін медиатордың (рецептормен байланыспаған) арнайы фермент-ацетилхолинэстераза (холинэстераза) арқылы бұзылуы нәтижесінде. Бұл медиатордың рецептордан диссоциялануына, яғни рецептордан ажырасуына және медиатордың бұзылуына алып келеді.

Холинэстераза ферменті постсинаптикалық мембранада көптеп кездеседі, яғни оның тығыздығы -1 мкм^2 -де 12000 және олар өте белсенді күйде болады. Дегенмен ол, үдерістің бір циклінде ($\sim 2 \text{ мс}$) осылайша барлық холинорецепторларды медиаторлардан ажыратып, барлық катиондық арналарды жауып үлгермейді.

2) Сондықтан да тағы бір тетік (механизм) қалыптасқан: медиатор рецепторға ұзақ уақыт әсер етсе, онда рецептор медиаторға деген сезімталдығын жоғалтады, яғни рецепторлардың десенсибиленуі қалыптасады. Осының нәтижесінде 1,5-2,0 мс аралығында барлық катиондық арналар жабылады. Бұл трансмембраналық потенциалды қалыпты күйдегідей (қозбаған күйдегідей) қалпына келтіреді (яғни-75 мВ).

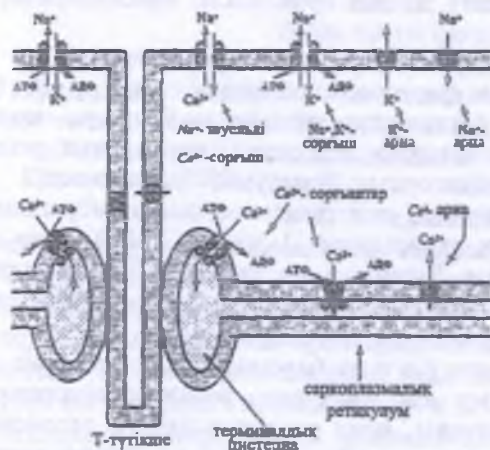
6.3.2.3. Көлденең жолақ бұлшықет ұлпасында Ca_2^+ иондарының тасымалдану жүйесі

Жоғарыдағы кестеде көрсетілгендей, бұлшықет жасушасының цитоплазмасында еркін Ca_2^+ ионының концентрациясы өте төмен болады. Қаңқа және жүрек бұлшықеттерінде ол 2 сорғыштың қызметі арқылы жүзеге асады.

Біріншісі- Na^+ -тәуелді Ca_2^+ сорғышы-плазмолеммада орналасып, Ca_2^+ иондарын жасушадан сыртқы ортаға сорып шығарады. Бұл кезде әрбір Ca_2^+ ионы жасушаға концентрация градиенті бағытында өтетін 2 Na^+ ионына алмастырылады (антипорт).

Екіншісі- Ca_2^+ -сорғышы. Ол саркоплазмалық ретикулум мембранасында 1мкм^2 -та 15000-200.000 тығыздығымен орналасқан және осы мембрананың ақуыздар массасының 90% құрайды.

Бұл сорғыш Ca_2^+ иондарын саркоплазмадан саркоплазмалық ретикулум цистерналарына айдайды, ал ол жерде олар (яғни Ca_2^+ -иондары) кальсеквестрин деп аталатын ақуызбен байланысады. Тасымалдану барысында Ca_2^+ иондары концентрациясының 10000 реттік айырмашылығын жеңуге тура келеді. Сондықтан бұл құбылысқа біршама энергия жұмсалады, ал энергия көзі болып АТФ гидролизі саналады. АТФ-ның 1 молекуласының ыдырауы 2 Ca_2^+ ионының өткізілуін қамтамасыз етеді.



99-сурет. Көлденең жолақты бұлшықет ұлпасында иондардың тасымалдану жүйесі (Мұшқамбаров, Кузнецовтан, 2003)

Ca_2^+ сорғышы құрылысы жағынан Na^+ , K^+ -сорғышына ұқсас болады, яғни ол да 2 үлкен ақуыз бөлшектерінен (95000 Да) және 2 гликопротеин бөлшектерінен (50.000 Да) тұрады.

Саркоплазма мембранасында тағы бір тасымал жүйесі- Ca_2^+ арнасы да болады. Бұлшықет қозбаған, тыныштық күйінде, бұл арналар жабық болады, ал бұлшықет талшықтары қозған кезде арна ашылады. Ашық арна арқылы Ca_2^+ иондары саркоплазмалық ретикулум цистерналарынан цитоплазмаға белсенді түрде өтеді, бір импульста шамамен

1мкм² -де 120-ға жуық иондар өтеді. Бұл өте көп емес, дегенмен саркоплазмалық мембранасының жалпы бетінің көлемі өте үлкен, ал цитоплазмада Са₂⁺ ионы концентрациясының өте төмен болатынын ескерсек, онда Са₂⁺ концентрациясы 100 есеге дейін артуы мүмкін.

Осының арқасында миофибриллалардағы жіңішке және жуан миофиламенттер әрекеттесулері активтенеді де миофибриллалар жырыла бастайды.

Қозу үдерісі (процесс) аяқталған соң Са₂⁺ арнасы жабылады, цитоплазмадағы артық Са₂⁺ иондары Са₂⁺ сорғышы арқылы саркоплазмадан саркоплазмалық ретикулум шістеріналарына қайтадан сорылады.

Сонымен, жасушаішілік және жасуша сыртындағы Са₂⁺ ионы концентрациясы бұлшықет жиырылуына қарама-қарсы әсер етеді.

Жасуша сыртындағы Са₂⁺ иондары концентрациясының жоғары болуы- Na⁺ арнасының ашылуын қиындатып, мембрананың қозуын тежейді және бұлшықеттің жиырылу қарқынын азайтады. Жасуша сыртындағы Са₂⁺ иондарының концентрациясының төмендеуі тырысуға алып келеді.

Керісінше, жасушаішілік Са₂⁺ ионы концентрациясының жоғары болуы бұлшықеттің жиырылуы үшін қажет, ал оның концентрациясы төмендесе жиырылу да әлсірейді не тоқтайды.

6.3.2.4. Бүйректе глюкозаның тасымалдануы

Бүйрек арнашықтарынан глюкоза реабсорбциясын (кері сорылуын) қамтамасыз ететін ерекше тасымалдану жүйесі болады, оны Na⁺ - тәуелді глюкоза сорғышы деп атайды.

Бүйрек арнашықтарындағы алғашқы несеп құрамындағы глюкоза концентрациясы қан плазмасындағымен бірдей болады, яғни 1 г/л. Алғашқы несептің бір тәуліктегі мөлшері-180 л. Демек, алғашқы несеп құрамына бір тәулікте 180г глюкоза өтеді деген сөз. Олардың 99,8% бүйрек арнашықтарынан қанға реабсорбцияланады (кері сорылады).

Глюкоза реабсорбциясының (кері сорылуының) алғашқы порциялары ешбір концентрациялық кедергісіз (себебі алғашқы несеп пен қан плазмасындағы концентрация деңгейі бірдей) өтеді, ал өрі қарай бүйрек арнашықтарында глюкоза концентрациясы біртіндеп азаяды, сондықтан глюкоза реабсорбциясының келесі порциялары үнемі жоғарылап отыратын концентрация градиентіне қарсы бағытта сорылады. Ал, бұл белгілі бір мөлшерде энергия жұмсауды қажет етеді.

Бүйрек арнашықтарының эпителиоциттерінің ішкі (апикальды)

мембранасы арқылы арнашық қуысынан эпителий жасушаларына глюкоза Na^+ иондарымен бірге симпортталады. Бұл құбылыстың (симпорттың) қозғаушы күші болып жасушаішілік және жасуша сыртындағы Na^+ концентрациясының айырмашылығының өте жоғары деңгейде болуы саналады.

Тасымалдаудың екінші сатысын (эпителиоциттің сыртқы (базальдық) мембранасы арқылы қанға өткізілуі) қамтамасыз ету үшін Na^+ тәуелді глюкоза сорғышы жасушада глюкоза концентрациясы қандағыға қарағанда 1,5 есе артық мөлшерге жеткенге дейін айдауы қажет. Бұл кезде 1 АТФ молекуласы ыдырағанда бөлінетін энергия есебінен эпителиоцитке глюкозаның 3 молекуласы енеді. Әрі қарай глюкоза эпителиоцит плазмолеммасы арқылы жеңілдетілген диффузия жолымен өзінің концентрация градиенті бағытында арнайы арналар (каналдар) арқылы қоршаған ортаға (қанға) өтеді. Сондықтан да эпителиоциттерде глюкоза концентрациясы қанға қарағанда үнемі жоғары болуы қажет.

6.4. Мембрана арқылы түйіршіктердің және ірі молекулалы қосылыстардың өткізілуі

Биомембраналар арқылы тек ұсақ молекулалы заттар ғана өткізіліп қоймай, сол сияқты ірі молекулалы қосылыстар және ұсақ түйіршіктер де өтеді мысалы, жаңадан синтезделген митохондриялық ақуыздар митохондрия мембранасын созылған тізбек күйінде кесіп өтсе, ядролық ақуыздар ядродағы поралар арқылы өтеді.

Заттардың плазмолемма арқылы өтуі мембраналық (тасымалдау) көпіршіктер арқылы, секреторлық тетіктер (механизмдер) негізінде жүзеге асады.

Заттардың тасымалдану бағыттарына және тасымалданатын заттар сипатына қарай трансмембраналық тасымалдану үдерісінің бірнеше түрлері белгілі:

1) Эндоцитоз-заттардың сыртқы ортадан жасушаға енгізілуі, оның 3 тетіктері белгілі:

а) Пиноцитоз-еріген макромолекулалық қосылыстардың жасушаға енгізілуі;

Пиноцитоз-конститутивтік үдеріс, яғни ол кез-келген жасушада үнемі кездесетін құбылыс. Жасуша цитоплазмасында, әсіресе плазмолемма айналасында, үнемі ұсақ мембраналық көпіршіктер, яғни инвагинациялар, пайда болып отырады. Олар плазмолемма бетіне жақын орналасқан басқа көпіршіктермен қосылып алғашқы эндосомаларға айналады. Олардың қызметі сыртқы ортадан кіші

молекулаларды, су және еріген ақуыздарды өздеріне қосып алып жасушаға енгізу болып табылады. Көпіршіктер өте ұсақ болады, диаметрі 4нм, бірақ олардың санының өте көп болуы нәтижесінде көп мөлшерде заттарды тасымалдайды.

б) Фагоцитоз-қатты түйіршік заттардың жасушаға енгізілуі;

Фагоцитоз-ірі түйіршіктердің плазмолемма бетіндегі көптеген рецепторлармен байланысуынан басталады. Осыдан кейін рецептор — лиганд кешені плазмолемманың инвагинациялануы (ішке қарай қайырылып ісінуі) нәтижесінде фагосомға айналып жасуша ішіне енеді.

в) Рецептор арқылы жүзеге асатын эндоцитоз — бұл кезде жасушаға енгізілетін заттар алдын ала плазмолемма бетіндегі рецепторлармен байланысып, содан кейін жасушаға енгізіледі. Бұл үдеріс әсіресе иммундық реакцияларда жиі кездеседі.

Рецепторлар арқылы жүзеге асатын эндоцитозда алғаш плазмолемма бетіндегі рецептор лигандамен байланысып, жиекті шұқыр пайда етеді. Содан кейін ол жиекті көпіршікке айналады. Жиекті көпіршік цитоплазмаға еніп эндосомамен қосылады.

2) Экзоцитоз-түйіршіктердің және ірі молекулалы қосылыстардың жасушадан шығарылуы. Оның 2 түрі белгілі:

а) секреция

б) экскреция

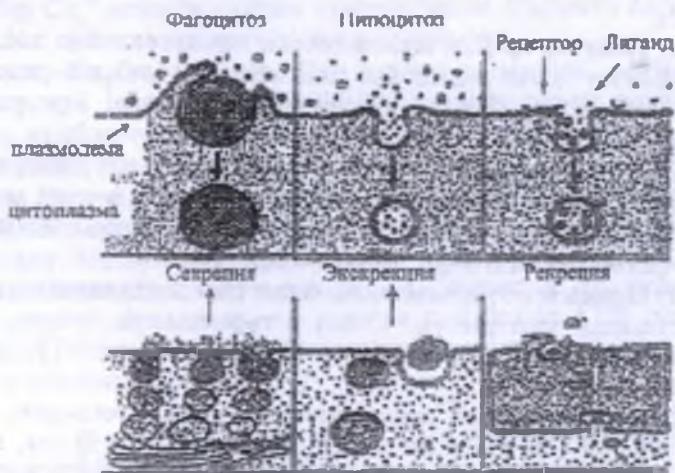
Экзоцитоздың ең жиі кездесетін әдісі - секреция, яғни еріген заттардың (ірі не ұсақ молекулалық) секреторлық көпіршіктер арқылы сыртқа шығарылуы. Жасушалардың секреторлық қасиеті туралы көптеген деректер жинақталған.

Құрылысы және атқаратын қызметтерінің ерекшеліктеріне қарай көптеген жасушалар түрліше заттарды пептидтік гормондарды, асқорыту ферменттерін, антиденелерді, сарысу ақуыздарын, осу факторларын және секреторлық молекулаларды өндіреді. Фибробластар базалдық мембрананың негізгі компоненттері каллоген, ламинин және фибронектин сияқты заттарды секрециялайды. Соңғықтан да кез-келген жасушаларда конститутивтік секреция кездеседі. Мысалы, ақуыз молекулалары мембраналық көпіршіктер арқылы Гольджидің транс-торларынан плазмолеммаға жеткізіледі және онымен қосылып құрамындағы заттарды экзоцитоз арқылы сыртқа шығарады.

Конститутивтік секреция жасушада үнемі жүзеге асатын және ешқандай сыртқы сигналды, Ca_2^+ ионының болуын қажет етпейтін үдеріс.

Ал, эндокриндік және экзокриндік жасушаларда және нейрондарда реттелуші секреция кездеседі. Бұл жасушаларда секреторлық ақуыздар біршама уақыт (бірнеше сағат немесе тәулік бойына) ірі секреторлық

гранулалар (ди. 0,05мкм) құрамында, экзоцитозға арналған сыртқы сигналдар арқылы (гормондар, нерв импульстері) жасушаның активтенуіне дейін жинақталады. Сыртқы сигналдар әсерінен цитоплазмаға мембрана арқылы Ca_2^+ иондары көптеп өтеді және оның концентрациясы 1 мкм-ге дейін көбейеді. Ал, бұл бірнеше жасушаішілік эффекторлық молекулалардың активтенуіне ұласады да, нәтижесінде секреторлық гранулалардың плазмолеммамен қосылуына және гранула ішіндегі заттар заттардың сыртқа шығарылуына алып келеді.



100-сурет. Эндоцитоз (жоғарыда) және экзоцитоз (төменде) түрлері (Мушкхамбаров, Кузнецовтая, 2003)

Экскреция-дегеніміз қатты түйіршіктердің жасушадан шығарылуы, мысалы эритропоз аяғында торлы субстанциялардың ретикулоциттерден сыртқа шығарылуы.

7. ЖАСУШААРАЛЫҚ ӘРЕКЕТТЕСУЛЕР

7.1. Мембрананың адгезиялық қызметтері

7.1.1. Жалпы мәліметтер

Тірі дүние эволюциясында біржасушалы ағзалардан көпжасушалы ағзалардың пайда болу үдерісінде жасушалардың бір-бірімен байланысуын және жасушааралық ақпараттармен алмасуын қамтамасыз ететін тетіктердің қалыптасқаны сөзсіз. Мұндай тетіктердің бірі-жасушааралық адгезия және жасушааралық түйісу (контакт) болып табылады.

Эмбриогенез кезінде жасушалардың топтасып ұлпа пайда етуі қалай болса солай кездейсоқ жүзеге аспайды, әрбір ұлпа жасуша топтарының арнайы адгезиясы (ағыл. «adhesion»-тіркесу), тіркесіп байланысуы нәтижесінде түзіледі.

Жасушалардың бір-бірімен тіркесіп байланысуының екі түрін ажыратуға болады: жасушааралық адгезия және жасушааралық түйісу (контакт). Бұлардың екеуі де бір-біріне ұқсас ортақ бір нәтижеге, жасушалардың өзара байланысуына алып келетін үдерістер. Дегенмен, айырмашылықтары да жоқ емес, мысалы, адгезия-жасушалардың уақытша байланысуы және ол әртүрлі ұлпа жасушалары (қан жасушалары мен эндотеломиоциттер) арасында болатын байланыс.

Адгезиялық байланыстар-ағзаның қабину, иммундық реакцияларды қалыптастыруы т.б. сияқты маңызды құбылыстарына алып келеді.

Жасушааралық түйісу (контакт)-жасушалардың салыстырмалы түрде тұрақты байланысуы, ол ұлпалардың түзілуіне алып келеді және бір ұлпа жасушаларының арасында болады.

7.1.2. Адгезивтік ақуыздар

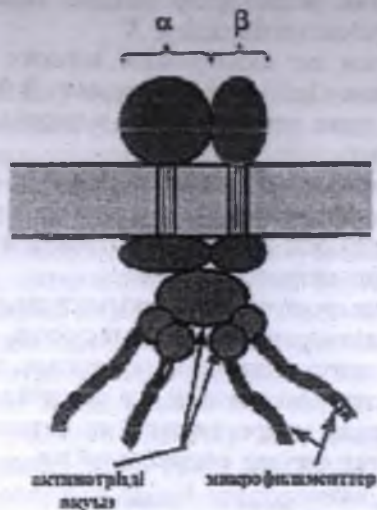
1) Интегриндер-құрылысы гетеродимерлі (α , β) болып келетін интегралдық ақуыздар. Оның α субъединицасының (бөлшегінің)-10, β -субъединицасының 15-ке жуық түрлері белгілі. β -бөлшегі α -бөлшегіне қарағанда кішілеу болып келеді. Екеуінің де жасушаішілік, мембраналық, жасушадан тыс 3 домендері болады.

Жасушаішілік домен- цитоскелеттің (цитоқаңқаның) бекінуіне қатынасады. Микрофиламенттердің осы доменмен байланысуы арнайы ақуыздар-винкулин, талин немесе актиннің көмегімен жүзеге асады.

Жасушадан тыс домен-арнайы лигандаларды «танып» олармен адгезиялануға (байланысуға) жауапты. Осы лигандалар құрамындағы

«танылатын» докус бірдей трипептид бірізділігіне -Аргинин-Глицин-Аспарагин - (-А-Г-А) ие болады.

β -бөлшектің 15 түрі белгі. Дегенмен, олардың ішінен жиі кездесетіні және жақсы зерттелгені үшеу: β 1-интегрин, β 2-интегрин, β 3-интегрин.



101-сурет. Интегрин (Мушқамбаров, Кузнецовтан, 2003)

тер беттерінде табылған. Соңғыларында ол фибриногенмен байланысу үшін қажет. 2) Селективдер-мономерлер болып табылады, оның N-ұшы домені лектиндер қасиеттеріне ие (102-сурет).

Лективдер—олигосахаридтік тізбектердің соңғы бір моносахаридіне ерекше сай болып келетін ақуыздар тобы болып табылады.

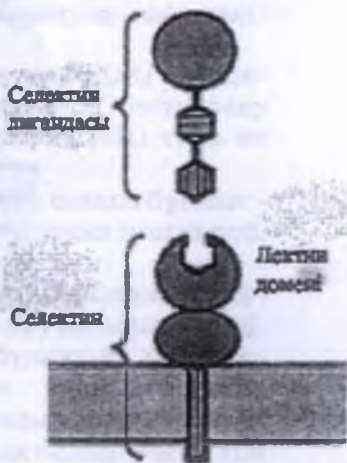
Сонымен, лективдік домен арқасында, селективдер жасуша беттеріндегі белгілі бір көмірсу компоненттерін «таниды». Екі селективдер (Р және Е) үшін лиганд болып олигосахаридтің соңғы қанты сialлил-фукоза саналады.

β 1-интегриндер-лимфоциттердің және тромбоциттердің мембранасында кездеседі. Кейбір β 1-интегриндер эндотелиоциттер бетіндегі адгезивтік иммуноглобулиндермен байланысып, лимфоциттердің эндотелиймен әрекеттесуіне қатынасады.

β 2-интегриндерге жататын 3 ақуыз анықталған, олар тек қана лимфоциттерде емес, сол сияқты басқа да лейкоциттерде, гранулоциттерде және моноциттерде табылған.

Лейкоциттердегі (гранулоциттер, моноциттер) β 2-интегриндер біріншіден эндотелий жасушаларымен, екіншіден фагоциттелуші субъекттермен әрекеттесуді қамтамасыз етеді.

β 3-интегриндер кейбір лейкоциттер және активтенген тромбоциттер



102-сурет. Селектив (Мушқамбаров, Кузнецовтан, 2003)

Лектиндік доменнен басқа, тізбектің N-ұшынан C-ұшына қарай, тағыда 3-10 домендері болады. Олардың кейбіреулері бірінші домен конформациясына өсер етсе, қалғандары лигандармен байланысуы мүмкін.

Селектиндердің 3 өкілі белгілі L-, P-және E-селектиндер.

L-селектин-өртүрлі лейкоциттер беттерінде кездеседі және эндотелийдің гликопротеиндермен әрекеттесуіне қатынасады. L-селектинге сәй келетін гликопротеиндер лимфотүйіндердің қылтамырдан тыс венулаларында (бұл венулалар биік эндотелийдің болуымен ерекшеленеді) өте көп мөлшерде кездеседі. Сондықтан да осы жерде, кәдімгі жағдайларда, лимфоциттер қантамырлар қуысынан сыртқа лимфа түйіндеріне шығады, бұл үдерісті хоминг (ағыл. home-үй), лимфоциттердің лимфойдтық ұлпаға қайта оралуы деп атайды. Биік эндотелий гликопротеиндері лимфоциттер үшін шамшырақ (маяк) қызметін атқарады және оларды қантамыр адрессиндері деп атайды. Сонымен, лимфоциттер хомингі L-селектиннің қантамыр адрессиндерімен әрекеттесуі нәтижесінде жүзеге асады.

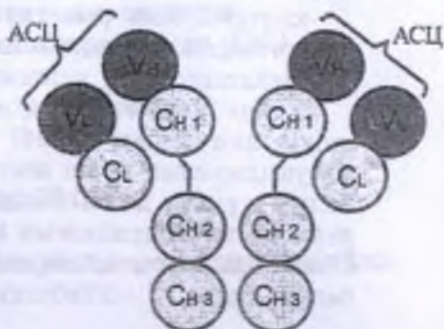
P- және E-селектиндер-қабынуды стимулдайтын факторлармен стимулданған эндотелий беттерінде кездеседі және олар лейкоциттермен әрекеттесуге қатынасады. Содан кейін олар эндотелий беттерінен жойылады.

7.1.3. Адгезивтік иммуноглобулиндер

Адгезивтік иммуноглобулиндер (Jg) және иммуноглобулин тектес (Jg-тектес) ақуыздар лимфойдтық жасушалар бетінде рецепторлар ретінде кездеседі.

B-лимфоциттер беттеріндегі иммуноглобулиндер (Jg) жеңіл тізбектерден (L) және ауыр тізбектерден (H) тұратын олигомерлік құрылым болып табылады.

L-тізбек 2 доменнен, бір құбылмалы (VL) және бір тұрақты (константты) (CL), тұрады, ал H-тізбек-4 доменнен тұрады, оның бірі құбылмалы (VH) және 3 не 4-еуі тұрақты (константты) (CH). Құбылмалы домендер (VL және VH) жұптасып



103-сурет. Еріген иммуноглобулиндер құрылымы (Мушқамбаров, Кузнецовтав, 2003) АСЦ-антиген байланыстырушы орталық.



104-сурет. Т-жасушалық рецептор (Мушқамбаров, Кузнецовтан, 2003)
TCR-Т-жасушалық рецептор

белгілі бір антигенге сай (спецификалық) антиген байланыстырушы орталық пайда етеді. Осылайша Jg-дер антигендерге антидене болып табылады.

Т-лимфоциттер бетіндегі Jg тек ауыр тізбектен тұрады, мұндай ақуыздарды Т-жасушалық рецепторлар (ТЖР) деп атайды. Оның да екі домені (құбылмалы және константты) болады.

Кодгериндер-адгезивтік қабілеті тек Ca_2^+ ионы болған жағдайда ғана байқалатын ақуыздар. Олардың қызметі - эпителий, нерв және бұлшықет ұлпаларында салыстырмалы түрде тұрақты жасушааралық түйісуді (контакт) қалыптастыру болып саналады.

Адгезивтік ақуыздар өте маңызды және күрделі физиологиялық үдерістерді қабыну, иммундық реакция т.б. қалыптастырады.

7.1.4. Қабыну

Қабыну-ағзаның қорғаныстық реакциясының бірі болып табылады. Бұл күрделі патобиологиялық үдерісте екі маңызды құбылысты атауға болады:

- қантамырлық реакция (ұсақ қантамырлардың кеңейуі және қабырғаларының өткізгіштік қабілетінің жоғарылауы);
- лейкоциттердің қантамырлардан белсенді сыртқа шығуы.

Соңғы уақытқа дейін лейкоциттердің қабыну ошағына шоғырлануының себебі - микроағзалардың не ағзаның өз жасушаларының бөліп шығаратын хемоаттрактанттарының салдары болуы мүмкін деген болжам айтылып келген. Ал, шын мәнінде лейкоциттер миграциясын индукциялайтын басты құбылыс-қабыну аймағында эндотелийдің адгезивтік қабілетінің жоғарылауы екендігі белгілі болды.

7.1.4.1. Қабыну медиаторлары

Қабыну үдерісінде шешуші рөл-үдерісті «іске қосатын» қабыну медиаторларына тиесілі. Оларға гистамин, тромбин, интерлейкин-1

(ИЛ-1) жатады.

А) Гистамин-гистидин аминқышқылының декарбоксилдену өнімі, кіші молекулалы қосылыс болып табылады. Ол базофильдік лейкоциттермен «семіз» (тұщы) жасушалар гранулаларында орналасқан.

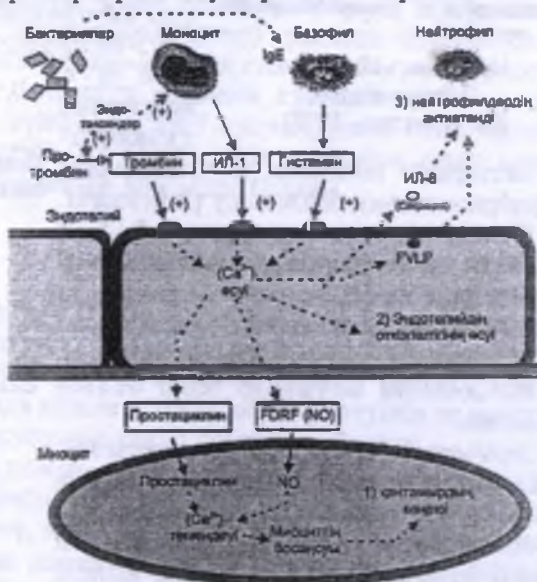
Бұл жасушалар беттерінде иммуноглобулиндердің бір класына, дәлірек айтқанда Jg E, арналған рецепторлар болады. Осы Jg –нің тұрақты (константты) (Fc) аймағы «танылады».

Микроағзалар және олардың зат алмасуының ыдырау өнімдері (эндотоксиндер), антиген ретінде (Jg E) базофильдермен байланысуы мүмкін. Бұл жасушалардың ұсақ түйіршіктерге ыдырауына және гистаминнің босанып шығуына алып келеді.

б) Тромбин-қантамырлар арнасында айналып жүретін қан ұюы жүйесінің ақуыздық компоненттерінің (II-а фактор) бірі болып саналады. Қалыпты жағдайларда осы жүйенің көптеген факторлары-тромбин - протромбин күйінде активсіз болады.

Қан ағуының бәсеңдеуі және эндотелий құрылымының өзгерулері жүйені және бактериялық эндотоксиндерді активтендіреді.

в) Интерлейкин-1 (ИЛ-1) – цитокиндер тобына жататын, жергілікті әсер ететін, гормон тәрізді зат. Оны белгілі бір жағдайларда, қан моноциттері, ұлпа макрофагтары микроағзалар фагоцитозына және эндотоксиндер әсерлеріне жауап ретінде секрциялайды.



105-сурет. Қабыну үдерісінің даму тетіктері (механизмі) (Мушхамбаров, Кузнецовтан, 2003)

Сонымен, бактериялық инфекция (қабынудың негізгі себебі)- қабыну ошағында жоғарыда аталған 3 медиаторлардың гистамин (базофильдер гранулаларынан), тромбин (протромбиннің активтенуі нәтижесінде) және интерлейкин-1 (ИЛ-1) (моноциттер және макрофагтар секрециясы) пайда болуына алып келеді.

7.1.4.2. Медиаторлар әрекеттері

Қабыну медиаторларының нысына жасушалары болып қабыну ошағындағы ұсақ қантамырлар эндотелиоциттері саналады. Медиаторлар нысана-жасушалар ішіне енбей, тек олардың мембраналық рецепторларымен байланысады.

Егер гистамин және тромбин белгілі бір жасушаішілік ферменттерді активтендіріп, тез арада жауап қайтаруға (5-30мин. ішінде) алып келсе, интерлейкин-1 (ИЛ-1)-ферменттер синтезделуін стимуллайды, сондықтан жауап қайтару біршама кештеу (4сағ. кейін) болады.

Медиаторлар әсерлері нәтижесінде эндотелиоциттерде Ca_2^+ ионының концентрациясы айтарлықтай жоғарылайды. Ал бұл өз кезегінде, бірнеше күрделі және көпсатылы құбылыстарды пайда етеді:

1) Эндотелиоциттер қантамырларды кеңейтуші 2 факторды синтездейді және бөліп шығарады;

а) олардың біреуі-простаглицлин (PG-I₂)-арахидон қышқылының туындысы-простагландиндер (PG) тобына жататын зат. Простаглицлин-қантамырларды кеңейтіп, тромбоциттердің агрегациялануын (жабысуын) болдырмайды.

б) екіншісі-релаксацияның эндотелиалдық факторы-EDRF (Endothelium Derived Relaxation Factor). Бұл фактордың ең басты әсер ететін заты-азот оксиді (NO), ол ақуызбен сульфид (SH) тобы не темір (Fe) арқылы байланысқан.

Бұл екі заттың екеуі де артериолдардың бірыңғай салалы бұлшықеттеріне еніп, жасушаішілік Ca_2^+ ионының концентрациясын төмендетеді, нәтижесінде бұлшықет босаңсиы.

2) Эндотелиоциттер жасушаларында Ca_2^+ ионының концентрациясының жоғарылауы олардың құрылымының өзгеруіне алып келеді. Дәлірек айтсақ, жасуша формасы өзгереді, олар бұрынғыға қарағанда қысқа және биік болады.

Нәтижесінде эндотелиоциттер арасында қуыс-санылау пайда болады да, қан плазмасы компоненттерінің (оның ішінде ақуыздар) эндотелий арқылы өткізілуі айтарлықтай жоғарылайды, сондықтан да қабыну ошағында ісіну пайда болады.

3) Лейкоциттер миграциясы түрліше жолдармен жүзеге асуы мүмкін:

а) Эндотелий бетінде қосымша адгезивтік молекулалардың пайда болуы арқасында гистамин және тромбин эндотелийдің адгезивтік қабілетін тез көбейтеді. Қосымша адгезивтік молекулалардың негізгісі-трипептид **Формил-Метионин-Лейцин-Фенилаланин** немесе **ФМЛФ (FMLP)**.

Қалыпты жағдайларда ФМЛФ эндотелий бетінде болмайды, ал егер ФМЛФ эндотелий бетінде пайда болса, ол 1) тек нейтрофильдік лейкоциттерді өзіне тартып қана қоймай, 2) олардың белсенділігін қалыптастырады.

б) Интерлейкин-1-дің (ИЛ-1) эндотелиоциттерге әсері тағы бір интерлейкиннің—ИЛ-8 синтезделуіне алып келеді. Ил-8, ФМЛФ-нен ерекше, жасуша бетінде қалып қоймай, сыртқы ортаға секрецияланады. Бұл жерде ол адгезивтік ақуыздардың (интегриндер) мөлшерін көбейтіп нейтрофильдерді активтендіреді.

7.1.4.3. Лейкоциттер миграциясы

Лейкоциттер миграциясын бірнеше сатыға бөлуге болады:

1) **Дайындық сатысы** — қантамырлар қуысының кеңеюіне байланысты қан ағуы баяулайды және турбулентті (тасқынды) күйде болады. Осының салдарынан нейтрофилдер бір-біріне және қантамыр қабырғасына соқтығысып «домалаушы» жасушалар, «домалаушы» нейтрофилдер эффекті дамиды.

2) **Алғашқы әлсіз адгезия** — нейтрофилдер адгезиясының алғашқы сатыларында қабыну аймағында төмендегідей өрекеттесулер орын алады:

нейтрофилдер → Активтенген эндотелиоциттер
L-селектин → Арнайы гликопротеиндер (ГЛL)

Арнайы гликопротеиндер → P-селектин
(Гл.)

G-ақуыз → Трипептид ФМЛФ

Бұл сатыда эндотелий бетінде қантамырлық адрессиндер болмайды, сондықтан да лимфоциттер миграцияланбайды.

3) **Адгезияның күшеюі.**

Трипептид ФМЛФ нейтрофильдерді активтендіріп, олардың беттеріндегі ақуыздар құрамының, әсіресе интегриндердің өзгеруіне алып келеді. Стимулданбаған нейтрофильдер беттерінде 2-интегриндер болады, олардың бір бөлігі-плазмолеммада, екінші бөлігі-нейтрофильдер

гранулаларында орналасқан.

Нейтрофильдердің активтенуі олардың бетіндегі 2-интегриндердің адгезиялық қабілетін күрт жоғарылатады. Мұның себебі олардың конформациясының өзгерулері болуы мүмкін. Сөлден кейін мембранадағы 2-интегриндер саны, гранулалардағы 2-интегриндер қоры есебінен айтарлықтай өседі. Нәтижесінде адгезияны күшейтетін жаңа өзара әрекеттесу типі қалыптасады:

Активтенген нейтрофильдер

β_2 -интегрин

Эндотелий тарапынан 2-интегриндердің серігі болып Jg-тәрізді ақуыздар (ICAM-1, ICAM-2) саналады.

Активтенген эндотелиоциттер

Jg-тәрізді ақуыздар

Адгезияға интегриндердің қосылуымен бірге бұл құбылыстан біртіндеп (жайлап) селектиндер шығарылады. Алғаш нейтрофильдердің L-селектиндері шығарылады: оның жасуша бетіндегі молекулалары өздерінің лектиндік домендерінен айырылады, яғни «L-селектиндер түлейді». Кейінірек P-селектиннің «интернализациясы», яғни молекулалардың жасуша бетінен эндотелиоциттер ішіне ауысуы орын алады. Осылайша адгезиялық күш әлсірейді де, адгезиялық байланыс ыдырап, нейтрофильдер қайтадан қантамыр қуысына өтеді.

7.1.5. Иммундық реакциялар

Иммундық үдерістердің инициаторлары болып антигендер саналады. Антигендер дегеніміз-жат ақуыздар, полисахаридтер, қысқа пептидтер. Олар еріген күйінде және вирустардың, бактериялардың, өртүрлі жасушалардың беттерінде түйіршік күйінде кездесуі мүмкін. «Түйіршіктермен» (вирустар, бактериялар, өртүрлі жасушалар) байланысқан антигендерді корпускулалық антигендер деп атайды.

Еріген және корпускулалық антигендердің екеуі де иммундық реакцияларды туғыза алады, бірақ олардың тетіктері өртүрлі болады.

Антигендер өздерінің иммуноспецификалық қасиеттері бойынша да ерекшеленеді: өртүрлі иммуноспецификалық еріген антигендерге қарсы түрліше антиденелер (иммуноглобулиндер) түзіледі, ал корпускулалық антигендердің қатынасуымен жүретін иммундық реакцияларға түрліше рецепторлары бар T-жасушалар қатынасады.

Антигеннің иммундық спецификалылығы оның олигопептидтік не олигосахаридтік фрагменттері арқылы анықталады, оларды антигендік детерминанталар деп атайды. Бір антигеннің бірнеше антигендік детерминанттары болуы мүмкін. Егер мұндай антиген ағзаға енсе, оған қарсы бірнеше антиденелер түзіледі. Микроағзалар беттерінде

көптеген өртүрлі антигендер және тиісілі өте көп антигендік детерминанттар болады. Сондықтан да бактериялық инфекция кезінде қанда көптеген антиденелер саны бірден өседі.

7.1.5.1. Гистоүйлесімдіктің негізгі кешенінің-I- (ГНК-1) антигендері және жасушалық иммундық реакция

Сонымен антиген деп иммундық реакцияны тудыратын «жат» заттарды атаймыз. Дегенмен, кейде, белгілі бір жағдайларда иммундық реакция тудыратын ағзаның өз ақуыздарын да антигендерге жатқызады. Оларға өте маңызды мембраналық гликопротеиндер-гистоүйлесімділіктің негізгі кешендерінің антигендері (ГНК, ағыл. MHC-Major histocompatibility Complex) жатады. Гистоүйлесімдіктің негізгі кешендері (ГНК)-гликопротеиндерді кодтаушы гендер жиынтығы болып табылады.

Гистоүйлесімдіктің негізгі кешенінің (ГНК) антигендерін 2 топқа бөледі-ГНК-1, ГНК-2.

ГНК-1 антигендері ағзаның кез-келген ядролы соматикалық жасушаларының беттерінде кездеседі. Олардың жалпы саны бірнеше жүздеген гликопротеиндерге дейін жетеді. Әрбір жасушалар беттерінде кездесетін ГНК-1 антигендерінің жалпы саны 500 000 молекулаға дейін жетеді, бұл плазмолемма ақуыздарының 1 тең. ГНК-1 антигендері молекуласы екі өртүрлі полипептидтер тізбегінен тұрады: ауыр тізбек (массасы 44000 Да) және жеңіл тізбек (11000 Да).

Осы ақуыздарды кодтаушы гендер 6 хромосомада орналасқан. ГНК-1 гендерінің әрқайсысының көптеген аллельдері белгілі, сондықтан да өртүрлі адамдардың жасушалары ГНК-1 антигендер жиынтығы бойынша ерекшеленеді. Демек, ГНК-1 антигендері жиынтығы арқылы ағзаның иммундық жүйесі жасушаларды «өз жасушалары» және «жат жасушалар» деп «бөледі».

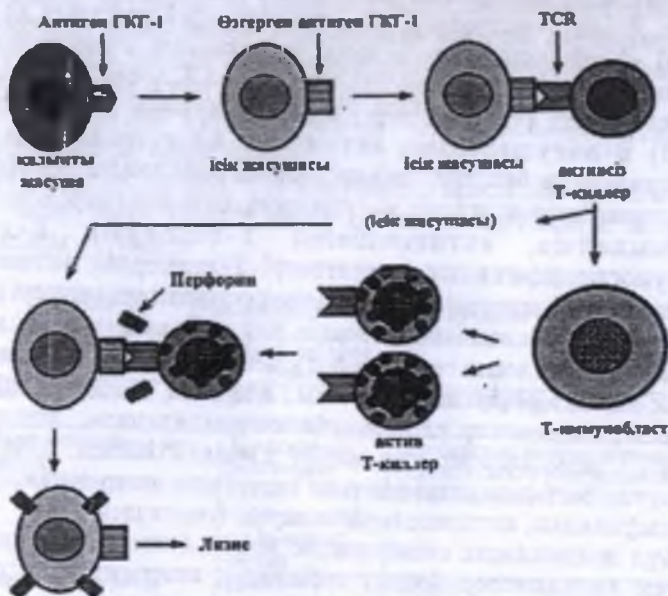
Жасуша төмендегі жағдайларда «жат жасуша» деп «танылады»:

- егер бұл трансплантант жасушасы болса;
- егер бұл ағзаның өз жасушасы, бірақ ісік жасушаларына айналған (малигнизацияланған) болса;
- егер ГНК-1антигендерінің біреуімен вирус байланысқан болса;
- егер бұл жасуша ірі микроағза, мыс. патогендік саңырауқұлактікі, болса.

1) Жоғарыда келтірілген жағдайлардың бөріне де жасуша арнайы лимфоциттер-киллерлер (киллер-өлтiрушi) арқылы шабуылданады. Лимфоциттер-киллерлер арасында:

-иммуноспецификациялық Т-киллерлер (Т-жасушаларының бір популяциясы) және - иммуноспецификациялық НК-жасушалар (табиғи

киллерлер) болады.



106-сурет. Жасушалық иммундық реакция сатылары (Мұшқамбаров, Кузнецовтан, 2003)

Т-киллерлер рецепторларының (Т-жасушалар рецепторлары) ерекшеліктеріне қарай оларды бірнеше клондарға бөледі:

- Т-киллерлердің әр бір рецепторлары (ТЖР) белгілі бір ГНК-1 антигендерін «тануға» маманданған;
- егер антиген «дұрыс» күйде болатын болса, онда Т-киллерлер қозбайды;

Т-киллерлердің активтенуі өздері «тексеретін» жасуша беттерінде өздеріне сай келетін ГНК-1 антигенін таба алмаған жағдайларда жүзеге асады, яғни Т-киллерлер өрекеті «танымау» реакциясы принципіне негізделген.

НК-жасушалар (табиғи киллерлер) болатын болса, олардың бәрі бірдей және белгілі бір ақуыздарды (ісік жасушаларының беттерінде пайда болатын) «тануға» бағытталған.

2) Сонымен, жасуша нысанамен түйісіп және «өзіне сай» келетін ГНК-1 антигенді таба алмай Т-киллерлер активтенеді, яғни бласттрансформацияланады шеткі лимфоидтық мүшелерде қарқынды бөлінетін Т-иммунобласттарға айналады.

3) Жаңа Т-киллерлер (немесе НК-жасушалар) «жат» жасушаларды шабуылдап, жасуша нысана мембранасына гидрофильдік арналарды пайда ететін перфорин деп аталатын ақуызды бөліп шығарады. Осы арналар арқылы жасушаға жасушаішілік ақуыздарды ыдырататын арнайы протеазалар-гранзималар енеді. Сонымен қатар, осы арна арқылы жасушаға кіші молекулалы қосылыстар және су енуі мүмкін, ал бұл осмостық шоктың дамуына ықпал етеді.

Иммундық реакцияларда осы тетікпен қатар тағы бір тетік әсер етеді, көптеген жасуша-нысана беттерінде Fas ақуызы, ал Т-киллерлерде оның контрагенті -Fas-лигандтар болады. Олардың өзара әрекеттесуі жасуша нысанада «өзін-өзі өлтіру» - апоптоз тетіктерін іске қосады.

Осы үдерістердің бәрін-жасушалық иммундық реакция деп атайды.

7.1.5.2. Гистоүйлесімдіктің негізгі кешенінің –II- (ГНК-II-) антигендері және гуморалдық иммундық реакция

ГКН-II- антигендері барлық жасушалардың емес, тек кейбір жасушалардың-антиген жеткізуші жасушалар-В-лимфоциттер, макрофагалар, кілегей қабаттың эпителий жасушалары, қантамырлар эндотелиоциттері беттерінде кездеседі.

Осы жасушалар мен олардың беттерінде орналасқан ГНК-II-антигендерінің қатынасуымен гуморалдық иммундық реакциялар дамиды. Оны туындататын агенттер:

-ерігіш антигендер,

-үсақ корпускулалық агенттер—бактериялар, органеллалар (әсіресе лизосомалар).

Гуморалдық иммундық реакцияларда төмендегідей құбылыстар орын алады:

1а) Антигендердің ағзаға ең алғаш, бірінші рет енуі кезінде иммундық реакция жасуша бетіндегі иммуноглобиндердің-(Jg) тиесілі В-жасушалар клондарымен өзара спецификациялық әрекеттесулерінен кейін басталады.

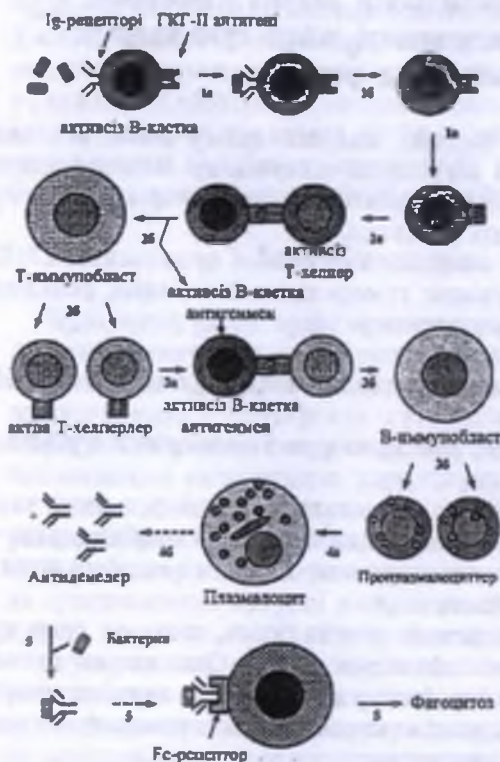
Егер антиген ағзаға қайтадан енетін болса, онда ол оған қарсы түзілген антиденелермен байланыса алады. Осы кешен (антиген-антидене), өз кезегінде, макрофагтар және басқа да антиген жеткізуші жасушалар беттеріндегі Fc рецепторлармен (Jg-нің тұрақты (константты) бөлігінің рецепторлары) әрекеттеседі.

1б) Қалай болғанда да антигендер (ерігіш, корпускулалық) тиесілі жасушалар арқылы фагоцитозданады және өңделеді. Бұл кезде ол антигендік детерминанттарға дейін бөлшектеніп, гаптенге айналады.

1в) Содан кейін өңделу өнімдері жасуша беттеріне шығарылады және ГНК-II-антигендерімен байланысып кешен пайда етеді. Осылайша ГНК-II-антигендерінің көмегімен бастапқы антиген бөлшектері (гаптендер) қайтадан толық антигендерге, бірақ «стандартты» нұсқаға айналады. Олар үнемі корпускулалық антигендер болып табылады, себебі олар антиген жеткізуші жасушалар беттерімен байланысқан. Соңғы құбылыс гуморалдық және жасушалық реакциялар тетіктерін бір-біріне жақындатады.

2а) Келесі кезеңде «стандартты корпускулалық антиген» (СКА) Т-жасушалардың маманданған түрі-Т-хелперлер (хелпер-көмекші) арқылы «танылады».

-Т-хелперлер өздерінің Т-жасушалы рецепторлары (ТЖР) арқылы стандартты корпускулалық антиген (СКА) құрамындағы «жат» пептидті «тануға» ынталанған;



-бірақ олардың ынталылығы абсолютті болмайды, салыстырмалы түрде болады. Сондықтан олар нақтылы пептидтерді «танымай», тек олардың типтік бейнелерін ғана «таныды». Бір сөзбен айтқанда, Т-хелперлер бірегей пептид арқылы активтенбей, белгілі бір құрылымдық типке жататын кез-келген пептид арқылы активтенуі мүмкін. Яғни, антиген жеткізуші жасушалармен (СКА бар) және Т-хелперлер (тиесілі рецепторлары бар) арасында салыстырмалы иммуноспецификалық әрекеттесу жүзеге асады.

2б) Мұндай әрекеттесу Т-хелперлерді активтендіреді, яғни олар шеткі лимфоидтық мүшелерде бласттрансформацияланады (белсенді бөлінеді), жаңадан түзілген жасушалар сол СКА-ны жаңа «қуатпен»

107-сурет. Гуморалдық иммундық реакция сатылары (Мушкамбаров, Кузнецовтан, 2003)

шабуылдау қабілетіне ие болады.

Жоғарыда келтірілген екі жағдайлар Т-киллерлер реакциясына үқсас, бірақ Т-хелперлер әрекеттерінің ерекшеліктері де жоқ емес.

3а) «Шабуылдаудың» ақырғы нәтижесінде активтенген Т-хелпер В-лимфоцитпен (активтенуді туғызған СКА бар) кездескенде оны активтендіреді (ал Т-киллер жасуша-нысананы ыдыратады).

3б) В-жасушалардың активтенуі бласттрансформация және жасушалардың белсенді көбеюі күйінде байқалады. Жаңадан түзілген жасушалар плазматикалық жасушаларға жіктеледі (дифференцияланады).

Осылайша, активтенбеген Т-хелпердің В-жасушамен иммуноспецификалық әрекеттесуі Т-хелпердің активтенуіне, ал активтенген Т-хелпердің В-жасушамен осындай әрекеттесуі В-жасушаны активтендіріп, плазмалоциттердің пайда болуына алып келеді.

4а) Плазмалоциттер лимфотүйіндердің ми тізбектерінде және талақ тізбектерінде жинақталады; олардың кейбіреулері канға өтіп мүшелердің дәнекер ұлпаларына миграцияланады.

4б) Плазмалоцитер қай жерде жинақталмасын, олар реакцияны тудырған бастапқы антигендердің антигендік детерминанттарына қарсы спецификалық антиденелерді өндіреді (синтездейді).

Бұл жағдайларда антигендерге қарсы бағытталған негізгі «қару»-еріген антиденелер болып табылады, сондықтан да осы күрделі иммундық реакцияны гуморалдық деп атайды.

5) Бұл «қару» (еріген антидене) қалайша әрекет етеді?

а) антиген-антидене кешені макрофагтар не нейтрофильдер беттеріндегі Fc-рецепторлармен байланысып фагоцитоздануы мүмкін;

б) Бактериялар беттеріндегі антиденелер комплимент жүйесінің ақуыздарының байланысуын және кезек-кезегімен активтенуін инициациялайды. Бұл жүйе қалыпты жағдайда активсіз күйде болатын 20-ға жуық протеазаларды топтастырады.

Жүйенің активтенуі сатылы тетік (каскадтық механизм) арқылы жүзеге асады. Оның соңғы компоненттері, шабуылдаушы жасуша мембранасында иондық арналарды қалыптастырады. Нәтижесінде, жасуша осмостық шоктан өліп жойылады.

7.1.5.3. Гуморалдық иммундық реакциялардағы адгезивтік әрекеттесулер

Гуморалдық реакцияларда жасушааралық әрекеттесулер екі рет орын алады:

-біріншісі антигенжеткізуші жасушалардың Т-хелперлерді

активтендіруі кезінде;

-екіншісі—«стандартты корпускулалық антигендері (СКА)» бар В-лимфоциттің активтенген Т-хелперлер арқылы активтенуі кезінде.

Осы жағдайлардың кез-келгенінде тек иммуноспецификалық әрекеттесулер (СКА-ТЖР) болып қана қоймай, өртүрлі адгезивтік молекулалардың қатынасуымен иммуноспецификалық емес әрекеттесулер де орын алады.

Әрекеттесудің екінші түрі жасушалар арасында тұрақты байланыс пайда болу үшін қажет. Оған көптеген адгезивтік молекулалар қатынасады (17-кесте).

17-кесте. Т-хелпердің макрофаг арқылы активтенуі

	Белсенді емес Т-хелпер	Макрофаг
1) Алғашқы өлсіз әрекеттесу	LFA-1 (интегрин)	ICAM-1 (Jg-тәрізді ақуыз)
2) Иммуноспецификалық әрекеттесу	Т-жасушалар рецепторы (TCR) CD-3 және CD-4 (Jg-тәрізді ақуыз)	Стандарттық корпускулалық антиген (СКА). (ГНҚ-ҰҰ-антигені+антигендік детерминантта)
3) Адгезияның күшеюі	LFA-1 CD-2 (Jg-тәрізді ақуыз)	-ICAM-1 -LFA-3 (Jg-тәрізді ақуыз)
4) Цитокиндерді секретциялау	ИЛ-2 ∅ Бласттрансформация	ИЛ-1 (интерлейкин-1)

Кесте 17. В-жасушаның Т-хелпер арқылы активтенуі

1) Алғашқы өлсіз әрекеттесу	LFA-1	-ICAM-1
2) Иммуноспецификалық әрекеттесу	Т-жасушалар рецепторы (TCR)	-СКА
3) Адгезияның күшеюі	LFA-1 CD-2	-ICAM-1 LFA-3
4) Цитокиндерді секретциялау	ИЛ-2 → ИЛ-4, ИЛ-5 ←	ИЛ-1 Бласттрансформация

Алғаш Jg-тәрізді ақуыздар және β 2-интегриндер көмегімен жасушалар иммуноспецификациялық емес әрекеттеседі (алғашқы өлсіз әрекеттесу). Бұл әрекеттесу өлсіз болады және ол жақын арада иммуноспецификалық әрекеттесу (СКА-ТЖР) арқылы бекітілмесе жасушалар бір-бірінен жеп-жеңіл ажырасады.

Егер СКА және ТЖР-лар бір-біріне сайма-сай (комплементарлы) болса, онда адгезияның күшеюі және жасушаның активтену тетіктері іске қосылады:

-әркеттескен адгезивтік ақуыздардың (ИКАМ-1 –ЛФА-1) өзара бір-біріне деген күштарлығы жоғарылайды;

-жасуша беттерінде басқа да (қосымша) адгезивтік (негізінен Jg-тәрізді) молекулалар пайда болады;

-жасушалар белгілі бір кезекпен интерлейкиндерді синтездей бастайды, олардың біреуі осы жасушалардың кез-келгенін (Т-хелперді не В-лимфоцитті) бласттрансформациялайды.

Қарастырылған жасушалар әрекеттесулері (17-кесте) арасында кейбір ерекшеліктер де бар олар:

а) Т-хелперлердің активтенуінде иммуноспецификалық әрекеттесу (СКА-ТЖР) Т-хелперлер тарапынан екі адгезивтік ақуыздар—СД3 және СД4 арқылы қуаттанады. СД4 ақуызының СПИД ауруының дамуында маңызы өте зор. СД4 тек Т-хелперлерге ғана сай келеді және онымен ең алғаш СПИД вирусы байланысады. Осыдан кейін вирус Т-хелперлер жасушасына еніп, кері транскриптаза арқылы көбейеді де, ақырында жасушаны ыдыратады. Сондықтан да ағзада барлық гуморалдық иммундық реакция бастырмаланып жасанды иммун жетіспеушілігі синдромы (СПИД) дамиды.

б) Келесі айырмашылық—бласттрансформацияны әртүрлі интерлейкиндер қалыптастырады.

Т-хелпердің активтенуінде—бұл антигенжеткізуші өнімі-ИЛ-1 өсерінен бөлініп шығатын ИЛ-2 (аутокринді) болса, В-жасушалардың стимулдануы гетерокринді болады, яғни стимуляция серік-жасушалары (активтенген Т-хелперлер) секрециясының өнімдері арқылы жүзеге асады, мысалы: ИЛ-4 (бласттрансформацияны индукциялайды) және ИЛ-5 (проплазмалоциттерде және плазмалоциттерде алғашқы антиденелердің синтезделуін және секрециялануын стимулдайды).

7.1.5.4. Жасушалық иммундық реакциялардағы (НК-жасушалардың қатынасуымен жүретін) адгезивтік әрекеттесулер

Жасушалық иммундық реакцияларда шешуші рөл жасуша-киллерлерге (Т-киллерлер, НК-жасушалар) тиесілі. Т-киллер «жат» жасушалармен түйіскеннен кейін активтенеді және бласттрансформацияланады; ал НК-жасушалар барлық уақытта, яғни жасуша-нысанамен түйіспей-ақ актив күйде болады. Төменде НК-жасушалардың

жүретін адгезивтік әрекеттесу жобасы келтірілген (18-кесте).

18-кесте. НК-жасушалардың жасуша-нысананы шабуылдауы

	НК-жасушалар	Жасуша-нысаны
1) Алғашқы әрекеттесу	CD-2 (Jg-гәрізді ақуыз)	LFA-3
2) «Жат» жасушаларды тану		-ГНК-1 антигендері
3) Адгезияның күшеюі	LFA-1 (α -интегрин)	-ICAM-1,2
	ICAM-1,2	-LFA-1
Осылайша 10-шақты әрекеттесулер		
4) НК жасушалар реакциясы	НК-гранулаларда перфориннің бөлініп шығуы	Жасуша нысананың ыдырауы

1) Алғаш жасушалардың өлсіз адгезиясы болады;

2) Осының арқасында НК-киллерлердің ГНК-І-дің (гистоүйлесімдіктің негізгі кешенінің) белгілі бір антигендерін тануына мүмкіндік туады.

3) Егер НК-жасуша ГНК-І-дің өздеріне бағытталған бір антигенін тапса, гуморалдық реакциядағыдай, адгезияның күшеюі және активтену тетіктері іске қосылады.

4) Адгезивтік ақуыздар арасында өзімізге бұрыннан белгілі жұттар-LFA-1-ICAM-1 және LFA-1-ICAM-2 болады және олардың өрқайсысы НК-киллерлердің және оның «нысанасының» беттерінде кездеседі.

7.2. Жасушааралық түйісулер (контакт)

Жоғарыда қарастырылған уақытша адгезивтік әрекеттесулерден басқа, жасушалар бір-бірімен және жасушадан тыс құрылымдармен салыстырмалы тұрақты түйісулер де (байланысулар, контакт) пайда ете алады. Мысалы, эпителий жасушалары, олар тақта күйінде бір-біріне өте тығыз, жасушааралық қуыс пайда етпей, базалдық мембранаға жабысып орналасқан. Тақтаның біртұтастығы, біріншіден, көршілес жасушалар арасындағы көптеген өзара түйісулер (контакт), екіншіден базалдық қабат жасушаларының базалдық мембранамен түйісулерді пайда етуі арқылы қалыптасады. Бұдан басқа да көптеген мысалдар келтіруге болады, бұл:

- миокард кардиомиоциттері;
- паренхималық мүшелер жасушалары (бауыр, бездер);
- нерв жасушалары (синапстар);

-дамып келе жатқан жыныс жасушаларының және оларды қоршаған дене жасушалары арасындағы байланыстар.

Осы жағдайлардың бәрінде де ұлпалар мен мүшелердің қалыптасуында шешуші рөл жасушааралық түйісулер (контакт) үлесіне тиеді.

Әйтсе де, бұл түйісулердің тұрақтылығы абсолютті болмайды, себебі көпқабатты эпителийде жаңадан пайда болған эпителиоциттер легі арқылы бұрынғы жасушалар біртіндеп жоғары қабаттарға ығыстырылады. Бұл кезде алғаш олардың базалдық мембранамен байланысы жойылады, ал сосын өзара байланыстары да үзіледі.

Дегенмен, жасушааралық түйісулер (байланысулар) сапасы жағынан уақытша адгезивтік әрекеттесулерден өлде-қайда жоғары берік болады.

Бірақ, бұл әрекеттесулерде де шешуші рөл адгезиялық мембраналық ақуыздарға тиесілі болады.

Жасушааралық байланысулардың (түйісу-контакт) бірнеше түрлері белгілі:

1) Қарапайым типті түйісулер (байланысулар-контакт):

а) қарапайым жасушааралық қосылулар;

б) интердигитация (айқаса байланысу);

2) Пркесу типті түйісулер (байланысу-контакт):

а) десмосомалар;

б) адгезивтік белдеушелер;

3) Жабыстырушы (қапсыру) типті түйісулер (байланысулар):

-тығыз қосылу (жапсыру (қапсыру) немесе *zona occludens*);

4) Коммуникациялық типті түйісулер (байланысу-контакт):

а) саңылау типті қосылу (нексустар немесе *junctions*);

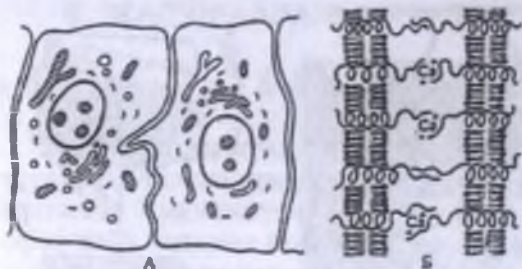
б) синапстар.

Алғашқы екі топ түйісулері (байланысулары) жасушаларды бір-бірімен тіркестіріп байланыстыру үшін қажет.

Жабыстырушы (қапсырушы) типті түйісулер (байланысулар-контакттар) жасуша тақтасының өртүрлі беттерінің орталарын бір-бірінен толық шектеу қызметін атқарады.

Коммуникациялық типті түйісулер жасушалардың заттармен (нексустар) не сигналдармен (синапстар) алмасуына мүмкіндік береді.

1а) Қарапайым жасушааралық қосылыстар-адгезиялық әрекеттесулерге өте ұқсас. Бұл жерде ешқандай қосымша құрылымдарсыз, жасушалар бір-біріне жай 15-20нм-ге жақындап, өздерінің плазмолеммаларының адгезиялық ақуыздары арқылы әрекеттеседі. Бұл қосылуда кодгериндер маңызды рөл атқарады. Өртүрлі ұлпалар жасушаларының беттерінде түрліше кодгериндер болады: эпителиоциттерде-Е, Р-кодгериндер; нерв және бұлшықет ұлпаларында N-кодгериндер.



108-сурет. Қарапайым типті жасушаралық байланысулар (Мушкямбаров, Кузнецовтан, 2003)
 А-түйісуші жасушалар; Б-түйісуші мембраналар.

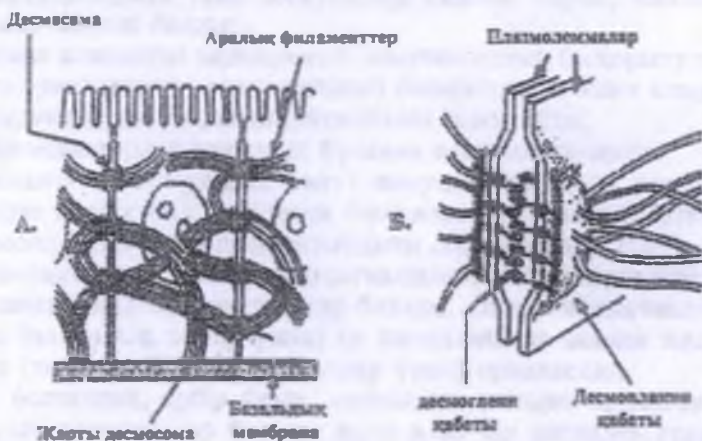
Кейінірек, жай типті түйісу интегриндердің қосылуы арқылы күшейе түседі.

16) Интердигитация немесе саусақтардың айқасуы типті қосылуы-екі жасуша плазмолеммалары бір-біріне ілесіп алғаш бір жасуша цитоплазмасына инвагинацияланады (енеді), ал сосын көршілес жасуша цитоплазмасына енеді.

Интердигитация өртүрлі ұлпаларда, мысалы, кардиоциттер арасында жиі кездеседі.

2а) Десмосома - түйісуші екі плазмолеммалардың қатынасуымен түзілетін кішкентай домалақ құрылым (109-сурет).

Бұл жерде әрбір плазмолемманың ішкі (цитоплазмалық) бетіне десмоплакин деп аталатын ақуыз пайда ететін ерекше қабат жабысқан. Осы қабаттан цитоплазмаға қарай бір бума аралық филаменттер өтеді (басталады). Аралық филаменттер табиғаты өртүрлі жасушаларда түрліше болады: эпителийде-кератин, бұлшықет ұлпасында-десмин, мезинхималық жасушаларда-виментин т.б. Ал плазмолемманың сыртқы бетінде, біріншіден-десмосома аймағындағы плазмолеммалар арасындағы қуыс (қарапайым түйісуге карағанда) біршама кеңейген.



109-сурет. Десмосомалар (Мушкямбаров, Кузнецовтан, 2003)

Екіншіден – бұл қуыс тіркестіруші ақуыз-десмоглеиндер тесіп өтетін қалың гликокаликспен толтырылған. Десмоглеиндер-адгезивтік қызмет атқаратын интегралдық ақуыздар, олар екі жасуша плазмолеммаларын тесіп өтіп, өздерінің ұшындағы домендер арқылы бір-бірімен тығыз тіркескен.

Егер жасуша базалдық мембранада жатқан болса, онда олар арасындағы байланыс (жасушаның базалдық мембранасымен) жарты десмосома арқылы жүзеге асады.

Бір эпителий жасушасы бірнеше жүздеген десмосомаларды және жарты десмосомаларды пайда етуге қатынаса алады.

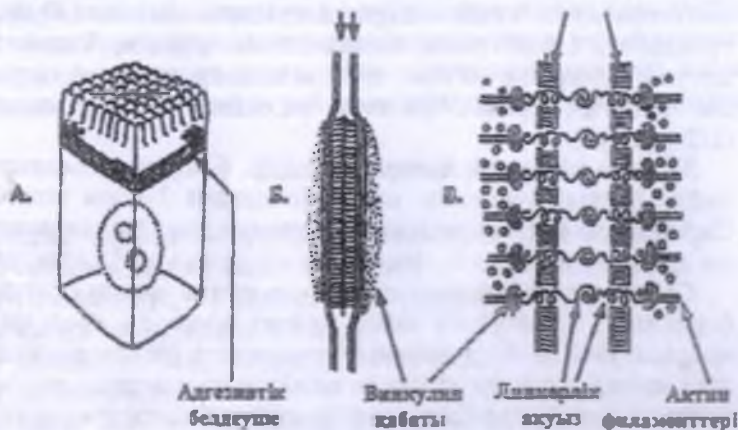
2б) Адгезивтік белдеуше-бұл типті түйісу екі түйісуші жасушалар арасында орналасқан қосарланған таспа күйінде болады. Мұндай түйісу-әрбір жасушалары көршілес 4 жасушалармен түйісетін бір қабатты эпителийлерде кездеседі (110-сурет).

Құрылымы жағынан адгезивтік белдеушелер десмосомаларға ұқсас болады, бірақ оларды басқа ақуыздар пайда етеді:

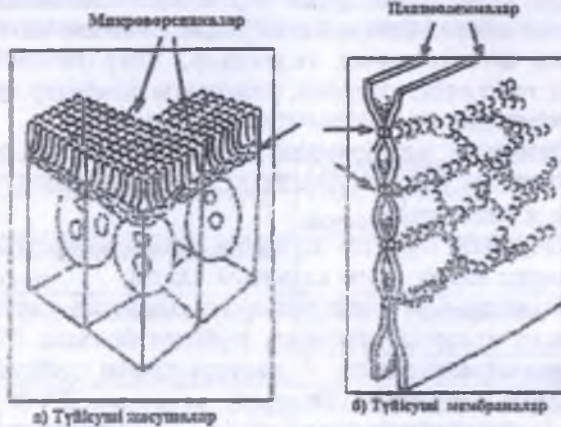
- плазмолемманың ішкі бетінде десмоплакин емес винкулин болады;
- одан цитоплазмаға аралық филаменттер емес, актин филаменттері кетеді;

-плазмолеммалар бір-бірімен десмоглеиндердің көмегімен емес, басқа линкерлік ақуыздар деп аталатын, интегралдық ақуыздар көмегімен тіркеседі.

3) Тығыз қосылу немесе зона occludens – бұл қосылулар да интегралдық ақуыздардың көмегімен түзіледі, бірақ олардың сыртқы бөлімдері плазмолемма бетінен шығып тұрмайды.



110-сурет. Адгезивтік белдеуше (Мушхамбаров, Кузнецовтан, 2003)



111-сурет. Тығыз байланысулар
(Мухамбаров, Кузнецовтан, 2003)

Сондықтан да түйісуші жасушалар плазмолеммалары бір-біріне өте тығыз жабысады (десмосомаларда, адгезивтік белдеушелерде плазмолеммалар арасындағы арақашықтық кейде көршілес ұясықтарға қарағанда, тіпті кеңейген болады) (111-сурет).

Тығыз қосылулар, адгезивтік белдеушелер сияқты, бір қабатты эпителийде, қантамырлар эндотелийінде кездеседі.

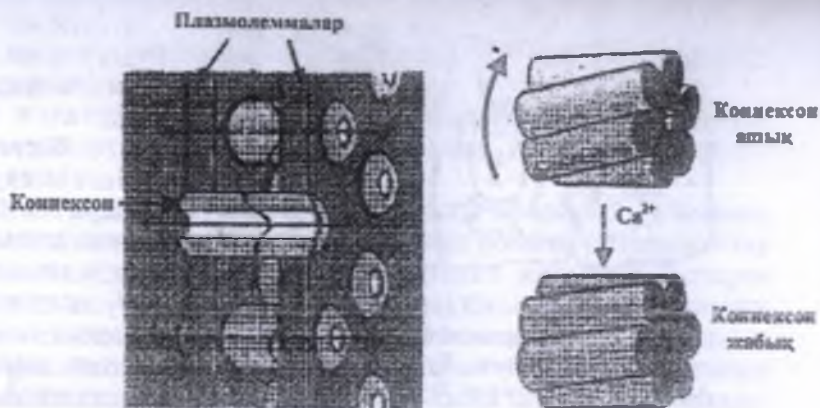
7.2.1. Коммуникациялық тыпті түйісулер (байланыстар)

Бұл типке нексустар жатады. Нексустар құрылысы осыған дейін қарастырылған түйісулерден өзгеше.

Нексус аймағында көршілес жасушалар плазмолеммалары 2-3 нм арақашықтыққа дейін бір-біріне жақындасып, арналар қызметін атқаратын көптеген қуыс түтікшелермен тесілген болады. Әрбір осындай түтікшелер 2 бөліктен-коннексондардан тұрады. Коннексон тек бір жасуша мембранасын ғана тесіп өтіп жасушааралық саңылауға 1-1,5 нм-ге шығып тұрады, бұл жерде ол екінші коннексонмен қосылады (112-сурет).

Коннексонның өзі цилиндр пішінді, 6 ақуыз субъединицаларынан пайда болған құрылым, оның ұзындығы 7-8 нм тең. Оның күйі Ca_2^+ иондары арқылы реттеледі. Олардың жасушаішпiлiк концентрациясы жоғарыласа, арна қуысы тарылып, толық жабылуға дейін барады.

Ca_2^+ ионының концентрациясының азаюы саңылау сияқты түйісудің (арнаның) ашылуына алып келеді және ол арқылы жасушаға массасы 1000 Да болатын полярлық заттар (бейорганикалық иондар, кіші молекулалық органикалық қосылыстар-қанттар, аминқышқылдары, олардың метаболизмінің аралық заттары) диффузиялануы мүмкін.



112-сурет. Нексустар (Мушхамбаров, Кузнецовтан, 2003)

Нексустар – кең таралған десмосомалар және интердигитациямен қатар, олар кардиомиоциттер арасында жиі кездеседі. Сонымен бірге нексустар сперматогендік эпителийдің Сертоли жасушалары арасында да кездеседі. Кейбір деректерге қарағанда, нексус көз қарашығының жасушалары арасында да кездеседі. Бұл жерде олардың көмегімен көз қарашығы жасушалары қоректенеді.

8. ЖАСУШААРАЛЫҚ СИГНАЛДАРДЫҢ БЕРІЛУІ

8.1. Жалпы мәліметтер

Көпжасушалы ағзалар денесі көптеген өртүрлі типті жасушалардан тұратыны белгілі мысалы, ересек адам ағзасында 200-дей типке топтасқан 3 миллиардтай жасушалар кездеседі. Олардың әрқайсысы, біріншіден, өздеріне ғана төн қызметтерді атқарады, екіншіден, ұлпа ерекшеліктерін қалыптастырады, үшіншіден, біртұтас ағза деңгейінде, құбылмалы ішкі және сыртқы орта факторларына шынайы бейімделушіліктерін қалыптастырып, ұзақ уақыт қалыпты тіршілік етуін қамтамасыз етеді.

Ағзаның осыншама көп жасушаларының күрделі және сырт көзге қолмен қойғандай көрінетін, үйлесімді, көп сатылы қызметтері қалайша бағдарланып басқарылады? Ол эволюция үдерісінде қалыптасқан бірігей табиғи бағдарлама арқылы жүзеге асатыны сөзсіз, оның бір тармағы болып жасушааралық сигнализация (сигналдардың берілуі) саналады.

Жасушааралық сигнализация дегеніміз-ағза жасушаларының өзара түрліше ақпараттармен алмасуы және оларға тиесілі жауап қайтаруы болып табылады. Сүтқоректілер жасушаларында ақпараттарды қабылдаудың және оларды өндеудің көптеген жолдары белгілі.

Соңғы уақытқа дейін жасушааралық сигналдық заттар тізімі ірі эндокриндік (ішкі секреция) бездерінің гормондарымен және бірнеше нейромедиаторлармен ғана шектелініп келген. Бірақ, кейінірек төмендегілер белгілі болды:

а) біршама жекелеген эндокриндік жасушалардың (асқорыту және тыныс алу арналарының эпителийінде) болатындығы және олардың түрліше гормондарды секрециялайтындығы анықталды;

б) нейромедиаторлар санының біршама көп болатындығы;

в) «көдімгі» (эндокриндік емес) жасушалардың да көршілес жасушаларға әсер ететін, көптеген биологиялық белсенді заттарды (гистогормондарды) бөліп шығаратындығы анықталады.

Жасуша-нысанада осыншама көп сигналдық молекулаларға арналған жоғары спецификалық рецепторлар болады. Олар не плазмолемма беттерінде (полярлық заттар үшін) не цитоплазмада немесе жасуша ядросында (полярлы емес молекулалар үшін) орналасқан.

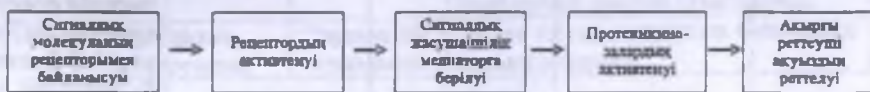
Бұл аз болғандай, әрбір кезде, сигналдық заттарға арналған бір емес бірнеше рецепторлар болады және олар бір сигналға түрліше жауап қайтарады.

Жасушааралық сигнализацияның ең күрделі құбылыстары-бұл

сигналдық молекуланың рецептормен байланысқанынан кейін басталатын, жасушаішілік үдерістер. Бұл үдерістер сигналды плазмолеммадан арнайы реттеуші ақуыздарға өткізетін заттардың – жасушаішілік медиаторлардың қатынасуымен жүреді. Ал, реттеуші ақуыздар өрі қарай метаболизм ферменттеріне не гендерге әсер етіп, нақтылы бір құбылыстың активтенуін не тежелуін жүзеге асырады.

Сонымен, жасушааралық сигнализация құбылысын үстіртін шолудың өзі, оның өте күрделі, кең ауқымды және өте маңызды құбылыс екенін байқатады.

Бұл құбылыстың жалпы сызбанұсқасы төмендегі 5 кезеңдерді қамтиды:



Осы кезеңдердің кез-келгенінде сигналдың берілуі бұзылуы мүмкін, ал олар түрліше патологияларға алып келеді.

8.2. Жасушааралық сигналдық заттар

Барлық жасушааралық сигналдық заттарды 3 топқа топтастыруға болады:

1) гормондар-эндокриндік жасушалар пайда ететін және жасуша нысанаға қан арқылы жеткізілетін реттегіштер;

2) нейромедиаторлар - сигналды синапстың пресинаптикалық ұштарынан постсинаптикалық мембранаға өткізуді қосылыстар;

3) гистогормондар (яғни цитокиндер және өсу факторлары)-эндокриндік емес жасушалардың қантамырлардан тыс кеңістікке бөліп шығаратын, сондықтан да жергілікті әсер ететін реттегіштері.

8.2.1. Гормондар

Барлық гормон өндіруші құрылымдарды 4 топқа бөледі:

1) орталық эндокриндік мүшелер:

а) гипоталамус, б) гипофиз, в) эпифиз.

2) шеткі эндокриндік бездер:

а) қалқанша безі, б) бүйрек үсті безі.

3) аралас бездер:

а) ұйқы безі, б) бүйректер, в) тимус, г) гормондар, д) қағанақ, е) жүрек.

4) жеке гормонөндіруші жасушалар (бытыранқы (диффузиялық)

эндокриндік жүйе:

а) нерв, асқорыту және тынысалу жүйелерінің әртүрлі бөлімдеріндегі эндокриндік жасушалар.

19-кесте. Гипоталамус гормондары

	Гормондар	Химиялық табиғаты	Әсерлері
Аденогипофизотропты гормондар	Либериндер	Пептидтер	а) Аденогипофизге еніп тиесілі гормондар синтезін стимулдайды (либерииндер) не тежейді (статииндер). б) Эмоцияға, мінез-құлыққа әсер етеді.
	Статииндер		
Нейрогормондар	Антидиуретикалық гормон немесе вазопрессин	Циклдық вонapeптиттер (9АҚ қалдығы)	а) Бүйрек арнашықтарынан судың реабсорбциясын күшейтеді. б) жүрек және өкпе қантамырларының миоциттерінің жиырылуын тудырады.
	Окситоцин		Миометрий, сүт безінің миозителлалдық жасушаларының, шәует шығаратын жолдың миоциттерінің жиырылуын стимулдайды.

	Гормондар	Химиялық табиғаты	Әсерлері
Гонадотропты гормондар	Фолликул стимулдаушы гормон (ФСГ)	Массасы 30000 Да, және бөлшектерден тұратын ақуыз	а) Аналық безде фолликулдардың өсуін; б) Аталық безде-сперматогенезді стимулдайды
	Лютеиндеуші гормон (ЛГ)		а) Аналық безде бір фолликулдың толық пісіп жетілуін және эстроген секрециясын стимулдайды
	Лактотропты гормон (ЛТГ), пролактин	Массасы 23,500 Да, ақуыз	а) Аналық бездің сары денесінің прогестерон өндіруін; б) сүт безі секрециясын стимулдайды
Гонадотропты емес гормондар	Тиреотропты гормон (ТТГ)	2 бөлшектен, 28,300 Да, ақуыз	Қалқанша бездің тироксин гормонын пайда етуін және секрециялауын стимулдайды
	Аденокортикотропты гормон (АКТГ)	39 АҚ-полипептид	Бүйрек үсті бездің глюкокортикоидтарды және андрогендерді пайда етуін стимулдайды
	Соматотропты гормон (СТГ)	21,000 Да ақуыз	Ақуыз синтезін және майлардың ыдырауын стимулдап дене өсуіне ықпал етеді
	Меланоциттерді стимулдаушы гормон (МСГ)	Полипептид -13 АҚ -22 АҚ	Меланоциттерде меланин түзілуін стимулдайды
	Липотропин	Полипептид	Май қорықтарының деподан босанып шығуын стимулдайды

21-кесте. Эпифиз гормондары

	Гормондар	Химиялық табиғаты	Әсерлері
Антигонадотропты гормондар	Мелотонин	Триптофан АҚ өнімі	Гипоталамуста гонадолибериннің өндірілуін тежейді
	Антигонадотропин	Пептид	Гипофизде АГ өндірілуін тежейді
Басқа «гормондар гормоны»	Тироксиберик	Пептид	Аденогипофизде гормондар түзілуін стимулдайды
	ТТГ	Ақуыз	Гипофиз гормондары сияқты шеткі бездерді стимулдайды
Калитропин		Ақуыз	Қанда K^+ ионының көбеюіне алып келеді

22-кесте. Қалқанша безі гормондары

	Гормондар	Химиялық табиғаты	Әсерлері
Қалқанша безі	Тироксин	Тирозин АҚ туындысы	а) өсу және дамуды қалыптастыратын ақуыздар синтезін стимулдайды. б) митохондрияда энергияның түзілуін және жұмсалуды жеделдетеді
Қалқанша безі	Кальцитонин	32 АҚ-полипептид	Қанда Ca^{2+} ионының мөлшерін азайтады
	Паратгормон (паратирин)	9500 Да, 84 АҚ ақуыз	Қанда Ca^{2+} ионының мөлшерін көбейтеді

23-кесте. Бүйрек үсті безі гормондары

Гормондар	Химиялық табиғаты	Өсерлері
Альдостерон (минерало кортикостерон)	Стероидтар	Бүйректе тасымалдаушы ақуыз синтезін инициациялап алғашқы кезеңтен Na^+ ионының реабсорбциясын күшейтеді
Глюкокортикоидтар		Созылмалы стресс жағдайларына бейімделуді қалыптастырады
Андрогендер		а) метаболизм үдерістерін; б) еркектердің соңғы жыныстық белгілерінің дамуын стимулдайды
Адреналин, норадреналин	Тирозин АҚ туындысы	Жедел стресс жағдайына бейімделуді қалыптастырады

24-кесте. Ұйқы безі гормондары

Гормондар	Химиялық табиғаты	Өсерлері
Инсулин	5700 Да, 51 АҚ ақуыз	Қанда глюкоза мөлшерін азайтады-коректік заттардың ұлпаларға сіңірілуін қамтамасыз етеді
Глюкагон	29 АҚ полипептид	Қанда глюкоза мөлшерін көбейтеді
Соматостатин	14 АҚ циклдік пептид	Гипофизде-СТГ, ұйқы безде инсулин мен глюкагон гормондарының өндірілуін тежейді
Вазобелсенді интестиналдық полипептид (ВИП)	28 АҚ полипептид	Соматостатин антагонисты; қан тамырларды кеңейтіп артерия қысымын төмендетеді
Панкреатид полипептиді (ПП)	36 АҚ полипептид	Панкреатикалық жөпе қарын сөлдерінің бөлінуін стимулдайды

25-кесте. Бүйрек гормондары

	Гормондар	Химиялық табиғаты	Әсерлері
	Эритропоэтин	Ақуыз	Сүйек кемігінде эритропоэз сатыларын стимулдайды
	Ренин	Ақуыз (фермент)	Активсіз күйінде бауырда синтезделетін ангиотензин пептидінің қанда активтенуін катализдейді, содан кейін ангиотензин: а) қантамырларды тарылтады; б) бүйрекүсті безде альдостерон өндірілуін стимулдайды
	Простагландиндер	Ақуыздар	Қантамырларды кеңейтеді және қан қысымын төмендетеді

26-кесте. Гонадалар гормондары

	Гормондар	Химиялық табиғаты	Әсерлері
Аталық безде	Андрогендер тестостерон	Стероидтар	Бұйықттарда ақуыз синтезін, еркектердің соңғы жыныстық белгілерінің дамуын қалғалайды
Аялық безде	Эстрогендер: эстрадиол		1) өйелдердің соңғы жыныстық белгілерінің дамуын стимулдайды 2) менструалдық циклда: а) жатыр эндометриясының регенерациялануын; б) сүт бездерінің сүт жолдарының өсуін; в) гипофизде-ФСГ өнімдерінің тежелуін стимулдайды
	Прогестерон		өйелдердің тиесілі мүшелерін жүктілікке дайындайды

Гормондар - өздерінің химиялық табиғаты жағынан негізінен:

а) ақуыздар не пептидтер;

б) аминқышқылдарының өнімдері; в) стероидтар болуы мүмкін.

Ал полярлығы жағынан гормондарды 2 топқа топтастыруға болады:

1) полярлы немесе гидрофильді гормондар – ақуыздар, пептидтер және аминқышқылдары өнімдері;

2) полярлы емес немесе гидрофобты гормондар-стероидтар.

Екі топ гормондарының жасуша-нысанаға әсер етуінің екі түрлі тетіктері белгілі:

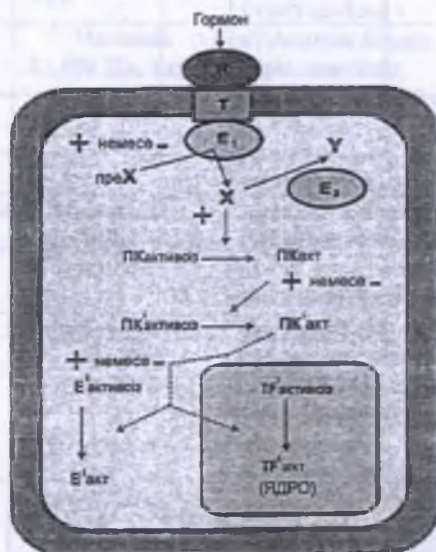
а) Гидрофильдік гормондар плазмолемма арқылы өте алмайды, сондықтан да сигналды қабылдап алатын және оны эффекторлық құрылымдарға өткізетін арнайы тетіктер (механизм) болуы қажет.

б) Гидрофобтық гормондар жасуша мембранасы арқылы өтіп, цитоплазмада не ядрода орналасқан арнайы рецепторлық ақуыздар көмегімен, тікелей реттелуші объектке, әдетте хромосомалардың белгілі бір аймағына, жеткізіледі.

3.2.1.1. Гидрофильдік гормондардың әрекет ету тетіктері (механизмі)

Жасуша-нысана беттерінде әрбір гидрофильдік гормондарға арналған ақуыз – рецепторлар (R) болады (113-сурет). Гормон әсерінен активтенген рецептор (R) жасушада белгілі бір жасушаішілік медиатор (екінші мессенджер) (X) концентрациясының өзгеруіне алып келеді. Мұндай медиатор (екінші мессенджер) болып цАМФ (цикльдық аденозинмонофосфат), цГМФ, азот оксиді (NO), Ras-ақуыз, т.б. табылады.

Екінші медиатор концентрациясы, оны пайда ететін (E1) және активтендіретін (E2) ферменттердің, салыстырмалы белсенділігі арқылы анықталады. Сондықтан да, рецептордың қозуы осы екі ферменттің біреуінің (мысалы біріншісінің) активтенуіне алып келеді. Әдетте бұл, сигналды рецептордан ферменттерге (E1 және E2) өткізетін арнайы мембраналық ақуыз –



113-сурет. Гидрофильдік гормондар әрекетінің сызбанұсқасы (Мушкямбаров, Кузнецовтан, 2003)

R-рецептор; T-ақуыз-трансмиситтер; X-жасушаішілік медиатор; E1, E2-оны пайда ететін және активсіздендіретін ферменттер; PK-протеинкиназалар; E1-реттеуші фермент; TF-реттеуші транскрипциялық фактор; E1-реттеуші ақуыз.

трансмиттер (Т) көмегімен жүзеге асады. Бұл қалай болуы мүмкін?

Мысалы, ақуыздар конформациясының бірізділікпен өзгеруі арқылы: а) гормонның рецептормен байланысуы трансмиттер (Т-ақуыз) конформациясын өзгертеді; б) ал ол, өз кезегінде, Е1 не Е2 ферментінің конформациясын өзгертеді. Осының бәрі фермент белсенділігін жоғарылатады не төмендетеді.

Жасушаішілік медватор (Х) белгілі бір протеинкиназа (ПК) белсенділігіне әсер етеді. Мысалы, циклдық аденозинмонофосфат протеин киназа-А, (цАМФ)-ПК-А, циклдық гуанозинмонофосфат (цГМФ)-протеинкиназа - G (ПК-G) типті протеинкиназаларды активтендіреді.

Протеинкиназалар (ПК)-белгілі бір ақуыздарды нақтылы аминқышқылы қалдықтары бойынша-серин, треонин не тирозин, АТФ-ның фосфат тобы есебінен фосфорлауға қабілетті арнайы реттеуші ферменттер болып табылады.

Кері қайтатын фосфаттық байланыстардың пайда болуы (фосфорлану) және ыдырауы (фосфорсыздану) - тірі ағзаларда жүретін маңызды химиялық реакциялардың бірі болып табылады. Фосфорлану – генетикалық материалдың (геном) қалыптасуында, ақуыз трансляциясында, биологиялық мембраналардың құрылуында және көптеген басқа да жасушаішілік үдерістерде өте маңызды рөл атқарады.

Фосфорлану және фосфорсыздану — сигналдың жасушаішілік берілуінің негізгі тетіктері (механизмі) болып саналады. Сигналдың берілу үдерісінде фосфорлану екі маңызды қызметтер атқарады: біріншіден-фосфорлану нәтижесінде ақуыздар конформациясы өзгереді және ферменттер активтенеді, ал олар өз кезегінде, әрі қарай киназалық қызмет атқаруы мүмкін. Екіншіден - фосфорлану әсіресе, тирозиннің фосфорлануы, ақуыз молекуласында жаңа байланыстырушы (жалғаушы) учаскелердің пайда болуына алып келеді. Осындай учаскелер пайда болғаннан кейін, жаңа ақуыздар сигналдың берілу жолының активтенген элементтерімен әрекеттесіп, уақытша жасушаішілік сигнал өткізуші құрылымдар түзеді.

Субстраттардың (серин, трионин не тирозин) фосфорлануынан кейін олардың фосфорсыздануы орын алады. Кейбір жағдайларда фосфат тобының алынып тасталуы сигналдың жай «өшірілуі» нәтижесінде жүзеге асуы мүмкін. Бірақ, көптеген жағдайларда фосфат тобы сигнал берілу жолының активтенуінен кейін алынып тасталады. Ол арнайы фермент—протеинфосфотазалардың қатынасуымен жүзеге асады. Олардың екі түрі белгілі-тирозинфосфотаза және серин-трионинфосфотазалар.

Реттелу тізбегінде әдетте, бірнеше протеинкиназалар (ПК) болуы мүмкін, олар кезектесіп бірін-бірі фосфорлайды. Олардың ең соңғысы ретелуші объектіге тікелей әсер етеді.

Реттелуші объект – метаболизмнің маңызды ферменттері, құрылымдық ақуыздар (Е), транскрипция не трансляция факторлары (ТФ) болуы мүмкін.

Осы ақуыздардың фосфорлануы не фосфорсыздануы гормондық сигналдың ақырғы эффектіні пайда етеді, яғни:

- тиесілі ферменттердің не құрылымдық ақуыздардың белсенділігі өзгереді;

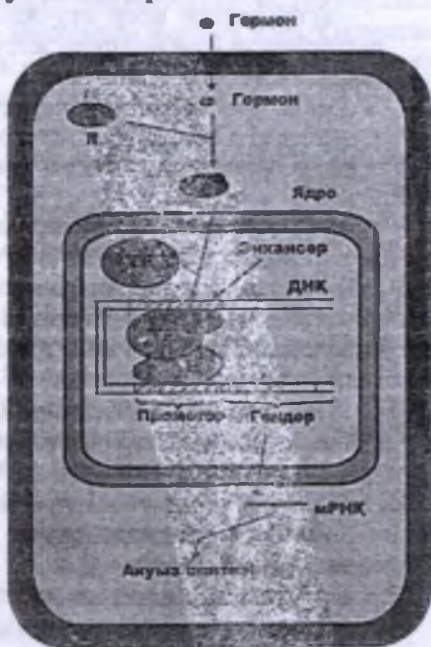
- тиесілі гендердің белсенділігі және ақуыз синтезінің жылдамдығы өзгереді.

8.2.1.2. Гидрофобтық гормондардың әрекет ету тетіктері

Гидрофобтық гормондар үшін мембраналық рецепторлардың қажеті жоқ, себебі олар плазмолемма арқылы жасушанысына ішіне диффузияланады (114-сурет).

Жасушанысына цитоплазма-сында арнайы ерген рецептор (R)-ақуыз болады.

Рецептор-гормон кешені белгілі бір транскрипциялық фактордың (ТФ) ДНК-ның тиесілі учаскесімен (энхансер) байланысу қабілетіне әсер етеді. Кейбір жағдайларда ол көтеріледі, сонда РНҚ-полимераза реттелуші геннің промоторлық учаскесімен қарқынды түрде байланысады да, оның транскрипциясы және осыған байланысты, ақуыз синтезі, күшейеді. Екінші бір жағдайларда, керісінше, ТФ-дың энхансермен байланысу қабілеті төмендейді, сондықтан транскрипция және ақуыз синтезі тежеледі.



114-сурет. Гидрофобтық гормондар әрекетінің сызбауәсжасы (Мутхамбаров, Қузмиевтаң, 2003)
R-цитоплазмалық рецептор; ТФ-транскрипциялық фактор; Е-РНҚ-полимераза.

Сонымен, егер гидрофильдік гормондар ферменттер белсенділігіне және олардың синтезделуіне әсер ететін болса, гидрофобтық гормондар гендік деңгейде реттелінетін ақуыз синтезіне ғана әсер етеді:

8.2.2. Гистогормондар

Гистогормондардың гормондардан айырмашылығы:

а) эндокриндік емес, «кәдімгі» жасушалар өндіреді;

б) қан арқылы таралмай, жасушааралық кеңістікке диффузияланады;

в) сондықтан да жергілікті әсер етеді, яғни жақын орналасқан жасушаларға әсер етеді.

Гистогормондардың нысанаға жеткізілуіне байланысты екі жағдай қалыптасады:

- паракриндік әсер ету-гистогормонды өндірген жасуша айналасындағы жасуша-нысаналарға әсер етсе;

- аутокриндік әсер ету-жасушааралық ортаға бөлініп шыққан гистогормон өзін өндірген жасуша мембранасының рецепторларымен байланысып өзіне әсер етеді.

Гистогормондарға-цитокиндер және өсу факторлары жатады.

I-Цитокиндер-қабыну, иммундық және ағзаның басқа да қорғаныстық реакцияларына қатынасады. Сондықтан да олар үнемі өндіріле бермейді, мысалы:

а) Интерлейкиндерді (ИЛ)-активтенген лейкоциттер бөліп шығарады және олар жоғарыда айтылған үдерістерде (қабыну, иммундық реакциялар) жасушалардың өзара әрекеттесулерін қамтамасыз етеді:

-ИЛ-1 көмегімен макрофагтар (моноциттер) қабыну үдерісінде эндотелиоциттерді және гуморалдық иммундық реакцияларда-Т-хелперлерді активтендіреді.

-ИЛ-2 гуморалдық иммундық реакцияда аутокриндік жолмен Т-хелперлердің бласттрансформациялануын немесе Т-хелперден ИЛ-4, ИЛ-5 түзілуін стимулдайды;

-ИЛ-4-В жасушалардың бласттрансформациялануын стимулдайды;

-ИЛ-5-В жасушалардан пайда болған плазмоциттерде Igм синтезделуін стимулдайды.

б) Цитокиндердің келесі тобы - интерферондар - вирустармен зақымданған жасушалар бөліп шығаратын кішкентай сигналдық ақуыздар. Өзін өндірген жасушаға және көрші жасушаларға әсер етіп, интерферондар ақуыз синтезін тежейді, осылайша жасушада вирустың жаңа түйіршіктерінің пайда болуы бастырмаланылады.

II-Өсу факторлары-белгілі бір жасушалардың бөлінуін және дамуын стимулдаушы (немесе ингибиторлық әсер етуші) ақуыздар. Оларға-

осудің эпидермалық факторы (ӨЭФ-ЭФР), нейрондардың өсу факторы (НӨФ-НФР), фибробластардың өсу факторы (ФӨФ-ФРФ) т.б. жатады.

27-кесте. Кейбір интерлейкиндердің сипаттамасы

	Пайда болу көздері	Гендері, құрылымы	Рецепторлары	Өскерлері
ИЛ-1	а) Қыбыну және жүйелілік реакцияларда активтенген макрофагтар. б) Кератиноциттер және кейбір эпителий жасушалары.	а) Гендері 2 хромосомада. б) ИЛ-1 және полипептидтер, 31000 Да.	Эндотелиоциттер де лимфоциттерде, макрофагтарда, кератиноциттерде р80-80000 Да, р68-68000 Да.	а) Қыбыну және жүйелілік реакцияларға қатынасу, б) Дене температурасының көтерілуі, в) Ұйқының бұзылуы және басқа да көптеген эффектілер.
ИНФ-ісік некрозының факторы (ФНО-фактор некроза оқушы)	Активтенген макрофагтар (моноциттер және Т-жасушалар)	а) Гендері 6 хромосомада, б) Полипептидтер-17500 Да.	2 типті рецепторлары-56000 Да, 75000 Да	а) ИЛ1 әсерін күшейтеу, хабывуға қатынасу, б) Ісік жасушаларының апоптоздың ингибициясы, в) сепсис кезінде шоктың дамуына қатынасу.
ИЛ-4	а) Стимулданған Т-хелперлердің кейбір субпопуляциясы б) Сөмбі жасушалар және базофилдер.	а) Гендері-5 хромосомада, б) Гликопротеин-20000 Да.	Рецептор-акуыз 140000 Да.	а) Активтенген В және Т жасушалардың бласттрансформациясы, б) ИЛ-1, ФНО-лардың хабыву шпгокиндеріне өндіруін тежеу.
ИЛ-6	Стимулданған Т-хелперлер	Полипептид	Рецептор-80000 Да Акуыз-трансмолттер 130000 Да.	а) Плазмолциттердің Jg өндіруін стимулдау, б) жетіспеген жағдайларда-плазмолцит-эральх дискразия.

28-кесте. Кейбір өсу факторларына сипаттама

ӨЗӨ-өсуін заңдырмалық факторы (ЭФР-заңдырмалық ө фактор роста)	а)Сүйсімді бұл, б)Баспа да өсе және эндокриндік бұлдар, в)Халла, сарыреттерде, піскенге болады.	Пашинини-53 АК 1000 Да.	а)17000 Да. Ішкі денелі-теректің қызыла, б)Эмбрионалдық ұрында және зентілейдігі пролиферациялауы бұлшырмала.	а)Эмбрионалдық ұрында және зентілейдігі бұлшығын стигулауы. в)ӨЗӨ респондторы ретінде гистер-экспрессиялы-нейротроптық ісктер пайда өтуі мүмкін.
өсуін тромбоцит аралық факторы (ӨТФ)- (ТнФР- тромбоциттар- ны ө фактор роста)	а)Трнблциттердік - грнаулылар. б)Микроциттар, в)Эндотелиоциттар.	а)Гендер-А тнблгі-7, В тнблгі 22 хромосомада, б)Гетеро және гомологичтыр АВ, , ВВ.	Г.эксоретсин, 185000 Да. сыртқы денелі-2г-тнрліі асуы, ішкі денелі-теректіңқызыла.	Гетеротропты өмірде ітеректерде, мн.а.өфрблдік, өмір фбрблдік, фбрблдікстардың бұлшығын стигулауы.
Нейрондар өсуін факторы (НОФ)- (НФР-фактор роста нейронн).	Ал нелерде алдында бірлық жасушалары пайда өткі.	а)Гендер-І хромосомада, б)Белгілі ферментсі-диопер Р, Белгілі өміс формаларының ө және у белгілестірі белгіле.	а)90000 Да, тнб-17 хромосомада, б)Бас занымын хомогениліктең пайроцитарында.	а)Нере ұрысындағы денуын стигулауы, б)Аталық занымын жұдысын өсу өтуі мүмкін.
Фибробласттар өсуін факторы (ФФФ)- (ФРФ-фактор роста фибробласттар).	Бас заны, гнр-фнр, эндотелиоциттар	17000-25000 Да, гомологичтыр.	а)Сыртқы денелі-2г-тнрліі асуы, ішкі денелі-теректіңқызыла. б) Респондторлары қара да келдеселі.	Метилсикалық, пайроциттардың занымын бұлшығын стигулауы (фбрблдікстар, эндотелиоциттардың респондторлары мн.а.өфр).

8.2.3. Нейромедиаторлар және нейромодуляторлар

Нейромодуляторлар дегеніміз-өздері тікелей сигналды өткізе алмайтын, бірақ нағыз медиаторлардың сигналды өткізу қабілетіне әсер ететін заттар болып табылады. Бұл қызметтерді негізінен бас миының нейропептидтері атқарады. Олардың жалпы саны 600-ден астам. Нейропептидтер 2-60 аминқышқылы қалдықтарынан тұратын шағын пептидтер. Олардың көпшілігі сызықты тізбек күйінде болады. Нейропептидтер, медиаторлардан ерекше, биоорталарда-қанда, цитоплазмада, жасушааралық сұйықтықта т.б. салыстырмалы ұзақ уақыт өзгеріссіз (ыдырамай) кездеседі. Бұл олардың біршама алшақ орналасқан синапстарға дейін жетіп диффузияланып, ұзақ уақыт әсер етуіне мүмкіндік береді.

Атқаратын қызметтеріне, пайда болуына және құрылымдарына қарай нейропептидтерді 18 топқа бөледі, олардың негізгілері төмендегідей:

- гипоталамус либериндері және статиндері;

- опиумдық (морфинтөрізді) пептидтер;
- меланокаротиндер;
- вазопрессиндер және окситоциндер;
- глюкагонсекретиндер;
- нейротензиндер;
- ангиотензиндер;
- кальцитониндер;
- кининдер;
- эндозепиндер;
- галаниндер;
- эндотелиндер т.б.

Нейромедиаторлардың синапстардың пресинаптикалық ұштарынан синаптикалық саңылауына бөлінуі экзоцитоз арқылы жүзеге асады. Нейромедиаторлар саны да өте көп, олардың рецепторлары сигналды әрі қарай өткізу тетіктерінің ерекшеліктеріне қарай 2 топқа бөлінеді:

1) **Ионотрапты** (тез әрекет етуші) рецепторлар-медиатордың рецептормен байланысуынан кейін ашылатын иондық арна қызметін де қоса атқарады. Иондық арналардың табиғатына (химиялық құрамына) қарай, олардың ашылуы постсинаптикалық жасушаның қозуына не тежелуіне алып келуі мүмкін.

2) **Метаботропты** (баяу әрекет етуші) рецепторлар-гидрофильдік гормондар сияқты бұлардың әрекет ету тетіктері (механизмі) жасушаішілік медиаторларды (цАМФ, цГМФ т.б) қамтып, белгілі бір ақуыздардың химиялық модификациялануымен (фосфорлану, фосфорсыздану) аяқталады.

Егер постсинаптикалық жасуша нейрон болатын болса, онда реттелудің ақырғы объектісі Ca_2^+ ионы-арналары (себебі Ca_2^+ -ионы арнасы олардың жиырылуы үшін қажет) не тікелей жиырылу ақуыздары (миозин) болуы мүмкін.

Нейромедиаторлардың жалпы саны өте көп, олардың кейбіреулері: ацетилхолин, норадреналин, серотонин, гистамин, глутамин қышқылы, аспаргин қышқылы, дофамин, глицин, аденозин (АМФ), полиберин, самотагстатин, т.б.

8.3. Сигналдың жасушаішілік берілу жолдары Екінші мессенджерлер

Жоғарыда сипатталғандай, сигналдық молекулалар рецепторлармен байланысқаннан кейін, сигналдың жасушаішілік берілу жолы басталады. Ал, ол екінші мессенджерлердің қатынасуымен жүзеге асады.

Екінші мессенджерлер дегеніміз-рецептордың активтенуіне жауап

ретінде жасушада тез және көп мөлшерде синтезделінетін және молекулалық сигналды күшейтетін кіші молекулалық заттар. Олар, әдетте, өте қысқа мерзімде әрекет етеді және әртүрлі тетіктер (механизм) арқылы активтенеді. Қазіргі кезде, жасушааралық сигналдың берілуінде маңызды рөл атқаратын, 6-7 түрлі екінші мессенджерлер белгілі, олар:

- циклдық аденозин монофосфат-цАМФ;
- циклдық гуанозинмонофосфат-цГМФ;
- азот оксиді (NO);
- инозиттрифосфат (ИТФ);
- диацилглицерин (ДАГ);
- кальций ионы (Ca^{2+} -ионы).

Екінші мессенджерлердің қатынасуымен сигналдардың берілуі маңызды физиологиялық құбылыстардың қалыптасуын қамтамасыз етеді және олардың тетіктері түрліше болады. Сондықтан, олардың кейбіреулерін жоба күйінде болса да қысқа сипаттауды жөн көрдік.

8.3.1. Циклдық АМФ (цАМФ) қатынасуымен сигналдың берілу жолы

Сигналдың берілуінің мұндай жолында ерекше мембраналық ақуыз-трансмиттер болады және оның рөлін G-ақуыз атқарады. G-ақуыз 3 субъединицадан- α , β , γ тұрады және гормондық сигнал болмаған жағдайда оның барлық субъединицалары өзара байланысып тример түзеді. Оның α -субъединицасы ГДФ мен де байланысқан болады (115-сурет).

α -субъединицаның екі түрі белгілі: стимулдаушы- α_s және ингибиторлық әсер етуші- α_i

1) G-ақуыз-трансмиттер, сыртқы сигналды қабылдайтын мембраналық рецептормен (R) байланысады, бұл G-ақуыздың конформациясын (құрылымын) өзгертеді:

а) алғаш α -субъединица ГДФ-мен байланысын үзіп, ГТФ-мен байланысады, яғни ГДФ-ны ГТФ-ға алмастырады;

б) ГТФ-мен байланысқан α -субъединица:

- β және γ субъединицадан тұратын кешеннен ажырап бөлініп шығады;

-плазмолемманың ішкі бетімен бүйір (латералды) бағытында диффузияланады;

-мембранамен байланысқан аденилатциклаза (АЦ) ферментін тауып, оны активтендіреді (α_s) не ингибиторлық әсер етеді (α_i);

в) сонымен қоса, α -субъединицада болатын азды-көпті ГТФ-азалық белсенділік аркасында ГТФ ГДФ-ға гидролизденеді;

г) нәтижесінде α -субъединица конформациясы қайтадан қалыпты күйіне келеді де:

- α -субъединица аденилатциклазадан диссоциацияланады (ажырайды) және АЦ белсенділігі өзгереді (активтенеді не активсізденеді);

- α -субъединица бүйір бағытында (латералды) кері диффузияланады;

-G-ақуыздың β және γ субъединицаларымен байланысады.

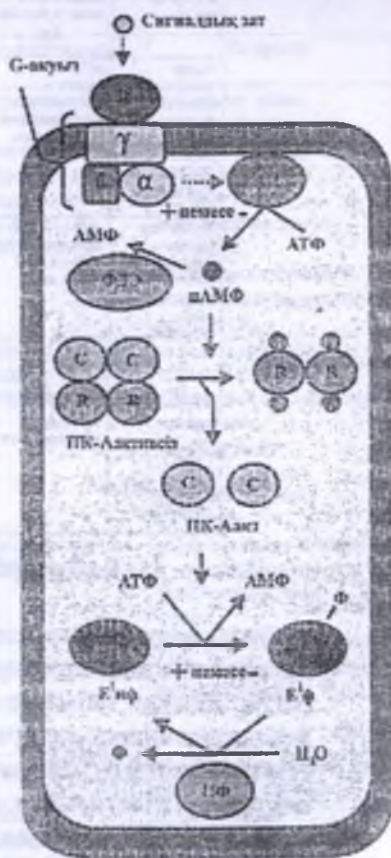
Егер рецептор қозбаған күйде болса ол β және γ субъединицалармен бірге G-ақуыздың құрамында қалады, ал егер рецептор өлі де қозған күйде болса, онда ол ГДФ-ны ГТФ-ға алмастырып жаңа циклды бастайды.

2) Сигналдың берілуінің бұл жолында екінші мессенджер болып ц-АМФ қызмет атқарады.

ц-АМФ-мононуклеотид, кәдімгі нуклеотидтерден айырмашылығы, оның фосфат қалдығы рибозаның 5' және 3' ұштарымен бірдей байланысқан (116-сурет).

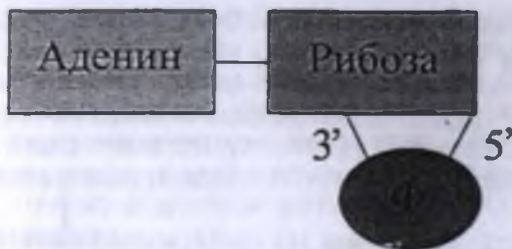
ц-АМФ-АТФ-дан аденилатциклаза (АЦ) ферментінің қатынасуымен түзіледі.

3) Циклдық АМФ (ц-АМФ) барлық сүтқоректілер жасушаларында протеинкиназа-А-ны (ПК-А) активтендіреді. Оның қызмет етуі үшін Mg_2^+ ионы қажет.



115-сурет. ц-АМФ қалыптасуымен сигналдың берілуінің сызбанұсқасы (Мұшқамбаров, Кузнецовтан, 2003)

R-мембраналық рецептор; G-ақуыз;
 АЦ-аденилатциклаза;
 ФДЭ-фосфодиэстераза;
 ПК-А-протеинкиназа-А;
 ПФ-протенифосфатаза.



116-сурет. α -АМФ құрылысының жобасы (Мушкымбаров, Кузнецовтая, 2003)

ларымен (R) (әрбір субъединицаға екеуден) қосылуы арқылы жүзеге асады. Бұл ПК-А ферментінің ыдырауына және жекелеген катализдеуші субъединицалардың бөлініп шығуына және активтенуіне алып келеді.

Әрі қарай протеинкиназа-А (ПК-А) реттелуші ферментті тікелей фосфорлайды не ол екінші бір протеинкиназаға әсер етеді, ал соңғысы реттелудің ақырғы объектiсін фосфорлайды.

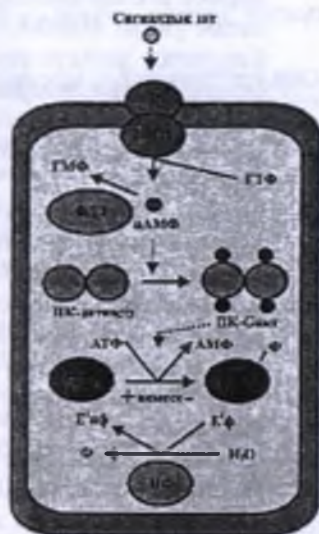
ПК-А фосфат тобын модификациялана-тын ақуыздың серин не треонин қалдықтарына жалғайды. Осы модификация реттелуші тізбектің ақырғы эффектин тудырады.

8.3.2. Циклдык гуанозинмонофосфаттың (цГМФ) қатынасуымен сигналдың берілу жолы

Сигналдың берілуінің мұндай жолы алдыңғыға (α АМФ қатынасуымен) қарағанда әлде-қайда сирек кездеседі, екінші менеджер — цГМФ-тың ұлпалардағы мөлшері α АМФ-қа қарағанда 10 есе кем, ал тиесілі протеинкиназа G-ның белсенділігі жасушаның жалпы протеинкиназалық белсенділігінің небәрі 1-2% ғана құрайды (117-сурет).

Протеинкиназа-А (ПК-А) пассив күйінде 4 субъединицадан тұрады: 2-катализдеуші (С) және 2 реттеуші (R). Реттеуші субъединицалар (R) катализдеуші субъединицалар (С) белсенділігін бастырмайды.

ПК-А-ның активтенуі α АМФ-тың 4 молекуласының реттеуші субъединица-



117-сурет. α -ГМФ қатынасуымен сигналдың берілуінің сызбанұсқасы (Мушкымбаров, Кузнецовтая, 2003)

R-мембраналық

рецептор;

ФДЭ-фосфодиэстераза;

ПК-G-протеинкиназа-G;

ПФ-протеинфосфатаза;

E-реттеуші ақуыз.

Дегенмен, жасушада сигналдың берілуінің мұндай жолы да маңызды рөл атқарады. Сондықтан, салыстырмалы түрде оның кейбір ерекшеліктеріне тоқталамыз:

а) Бұл жүйенің ерекшеліктерінің бірі-трансмиттер-ақуыздың болмауы. Рецептор және екінші медиатор бір ақуыздың домендері болып табылады. Рецепторлық домен плазмолемманың сыртқы бетінде, ал катализдеуші домен-ішкі бетінде орналасқан. Катализдеуші доменді мембранамен байланысқан гуанилатциклаза (мГЦ) деп атайды. Сыртқы сигналдың рецептормен байланысуы үнемі мГЦ активтендіреді.

б) Белсенді мГЦ ГТФ-ның циклдық ГМФ-қа (цГМФ) айналуын катализдейді. цГМФ-тың, кәдімгі циклдық емес ГМФ-қа айналуын фосфодиэстераза (ФДЭ) ферменті катализдейді.

в) цГМФ протеинкиназа-G (ПК-G)-ны активтендіреді. Сигналдың әрі қарай берілуі ПК-G әсерлері арқылы жүзеге асады.

8.3.3. цГМФ – және NO-қатынасуымен сигналдың берілу жолы

Көптеген жасушалар цитоплазмасында мембранамен байланысқан гуанилатциклазадан (мГЦ) басқа ерігіш гуанилатциклаза (еГЦ)-да кездеседі. Ол тек екінші мессенджер-цГМФ-тың пайда болуын катализдеп қоймай, өзі де екінші бір мессенджер-азот оксиді (NO) арқылы активтенеді.

Азот оксиді (NO) аргинин аминқышқылынан, ерекше ферменттің-NO-синтаза (NO-C), қатынасуымен түзіледі және ол биомембраналар арқылы жеңіл диффузияланады.

NO-синтаза (NO-C) ферментінің молекуласы бірдей екі субъединицадан тұрады және тек димерлік күйінде ғана белсенді болады (118-сурет).



118-сурет. NO-синтазаның құрылымы
(Мушкамбаров, Кузнецовтан, 2003)

Әрбір субъединицада 2 домен болады-оксигеназалық (тотықтырушы) және редуктазалық (тотықсыздандырушы).

Оксигеназалық (тотықтырушы) доменде 3 орталық бар, олармен:

- а) реакция субстраты-аргинин байланысады;
- б) ген байланысады (ол электрондарды көшіруге қатынасады);
- в) H4-биоптерин байланысады.

Редуктазалық (тотықсыздандырушы) доменде де 3 қызметтік орталық болады, олармен байланысқан:

29-кесте. NO-синтеза (NO-C) изоформалары

Изоформа	Эндотелиалды (ЭНО-С)	Нейрондық (иNO-С)	Индукцияланатын (иNO-С)
Изоформалардың орналасқан жерлері	Қантамыр эндотелиоциттері	Орталық, шеткі нерв жүйесінің нейрондары	Активтенген макрофагтар
	Фермент плазмолемманың ішкі бетімен байланысқан		Фермент цитоплазмада болады
Бір субъединицасының молекулалық массасы	132 000 Да	160 000 Да	130 000 Да
Геннің орналасқан жері	7-хромосома	12-хромосома	17-хромосома
Фермент белсенділігі	Жасушада Ca^{2+} ионының концентрациясына байланысты болады.		Ca^{2+} ионы концентрациясына байланысты емес
	Фосфорлану олардың белсенділігін төмендетеді		
Геннің белсенділігі	Конститутивтік изоформалар, яғни гендері үнемі экспрессияланады		Қабыну немундық реакция кезінде цитокиндердің әсерінен экспрессияланады.
NO қалыпты концентрациясы	Фермент активтенген кезде де өте көп болмайды, шамамен бірнеше ммол/л		Біршама көп-жүздеген ммол/-ге дейін жетуі мүмкін
NO қызметі	а) қан қысымы көтерілген кезде қантамырлардың бірыңғай салалы миоциттері босандыту; б) тромбоциттердің агрегациялауын тежеу.	Тыныс алу, ас қорыту, зәршығару және жыныс жүйелерінің қызметтерін реттеу	Макрофагтар шабуылдайтын жасушаларға цитотоксикалық (ұлду) әсер ету: а) NO концентрациясы жоғары болғанда; б) оның кейбір өкілдерінің әсерленген

а-б) ФАД (флавинадениннуклеотид) және ФМН (флавинмононуклеотид) -электрондарды НАДФН-тан гемге көшіру үшін қажет;

в) Ca_2^+ иондарымен «толтырылған» ақуыз-кальмодулин NO-синтаза ферментін Ca_2^+ иондары арқылы активтендіреді, ал олардың болмауы оны активсіз күйіне көшіреді. Түзілетін орындарына қарай NO-синтаза ферментінің 3 изоформасы белгілі, олардың сипаттамасы 29-кестеде берілген.

Кестеде келтірілгендей, NO-C-ның екі изоформасы конститутивті болып қантамыр эндотелийлерінде (эNO-C) және нерв жүйесінде (нNO-C) үнемі кездеседі. Ал, үшінші изоформасы-индукцияланатын (иNO-C) формасы, макрофагтарда қабыну және иммундық реакциялар кезінде ғана пайда болады.

Жүрек талмасы (стенокардия) ауруы кезінде ең тиімді дәрі-дәрмек ретінде адамдардың нитроглицеринді қолданғанына жүз жылдам астам уақыт болған. Бірақ тек XXғ. 90 жылдары ғана молекулалық биология жетістіктері негізінде, оның әрекет ету тетіктері белгілі болды. Нитроглицерин-азот оксидіне (NO) тез айналатын зат, ал азот оксиді-жүрек қантамырларының эндотелиалды және бірыңғай салалы бұлшықеттері жасушаларын босаңсытып, миокардқа қанның келуін жақсартады.

Азот оксиды (NO) көптеген маңызды физиологиялық әрекеттермен қатар, концентрациясы көбейген кезде, цитотоксикалық (улау) әсер де етеді. NO-артық концентрациялары нерв жүйесінде-иNO-C есебінен, макрофаг және бауыр жасушаларында-индукцияланған иNO-C синтезі нәтижесінде пайда болады.

Токсикалық (улаушы) агент болып азот оксидінің (NO) өзі, немесе оның басқа да өнімдері болуы мүмкін.

Азот оксиды (NO) жасушада жинақталып көптеген маңызды жасушаішілік үдерістерді бастыр-малайды:

- Кребс циклі негізінде митохондрияларда энергияның пайда болуын;

- ДНК синтезін және жасуша бөлінуін.



119-сурет. NO-синтазаның түзетін улы агенттері (Мухамбаров, Кузнецовтан, 2003)

Азот оксиды (NO) қысқа уақыт өмір сүретін зат, оның молекуласы түзілгеннен кейін бірнеше секундта жойылады. Қалыпты жағдайларда NO-нің көптеген бөлігі нитраттарға және нитраттарға (NO₃) дейін тотығады. Нитриттер және нитраттар жасушаларда жинақталып нитрозоқосылыстар пайда етеді, ал олар ДНҚ молекуласын бұзуға, нуклеотидтердің амин топтарын азотпен алмастыруларды пайда етуге қабілетті тізбектері арасында әртүрлі келденен болады.

Азот оксидінің (NO) келесі қауіпті әрекеттерімен қауіпті тотықтырғыш. О₂. Супероксид-жоғары реакциялық қасиеттерімен тотықтырып, оның құрылымын Ол мембраналық липидтерді қайта түзуде бұзады.

Сондықтан да бұл жасушаларда супероксидті сутектің асқын тотығына (H₂O₂) ыдырататын ферменттер болады: супероксидті сутектің асқын тотығына -супероксиддисмутаза-супероксиддисмутаза ферменттері арқылы айналдырады;

-соңғысы каталаза және глутатион пероксидаза ферменттері арқылы суға дейін тотықтырылады.

Егер жасушада NO концентрациясы жоғары деңгейде болатын болса, супероксид лезде NO-мен бірігіп, одан да қауіпті тотықтырғыш-пероксинитрит (O=N-O-O) пайда етеді. Сонымен бірге, пероксинитрит гидроксил радикалын (OH) және азот диоксидіне (NO₂) ыдырайды. Олардың екеуі де зиянды заттар.

Сонымен, жоғары белсенді иNO-сигналдық агенттерді-азот оксидін (NO), супероксидтерді, нитраттарды, нитрозоқосылыстарды, пероксинитриттерді, гидроксилдық радикалды, пайда ететін мықты «қару» болып табылады (119-сурет).

Егер бұл «қару» жат агенттерге (микробтар, вирустар т.б.) бағытталса жақсы, ал ағзаның өз жасушаларына бағытталса, онда олардың өліп қалуына алып келеді.

8.3.4. Липидтердің (ИТФ, АТФ) және Са²⁺ иондарының қатынасуымен сигналдың берілу жолдары

Соңғы уақытқа дейін липидтер құрылыс материалдары (мембраналардың құрамына кіреді) және энергияға бай қосылыстар ретінде ғана қарастырып келген.

Бірақ, соңғы 10-15 жылда ашық жаңалықтар-липидтердің әртүрлі жасушаішілік үдерістерге белсенділігін, жасушаішілік сигналзацияның екінші менеджерлері ретінде қызметтерін атқаратындығын біз білеміз.

көрсетті. Солардың кейбіреулерімен танысамыз (120-сурет).

Сигналдық молекулалардың мембраналық рецептормен байланысуы фосфолипаза С (ФЛ-С) ферментін активтендіреді. Ол аденилатциклаза (АЦ) сияқты, плазмолемманың ішкі бетінде орналасқан

Фосфолипазаның (ФЛ-С) активтену тетіктері оның изоформасына байланысты болады.

а) егер фосфолипаза β -изоформада (ФЛ-С $_{\beta}$) болса, онда:

- сигналдық зат-гормон болады;

- рецептор-плазмолемманы 7 рет тесіп өтетін интегралдық ақуыз болып табылады;

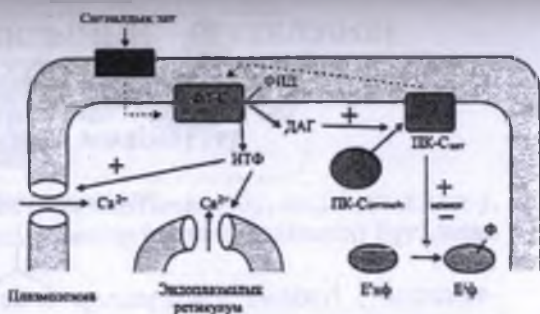
- трансмиттер-G-ақуыздың стимулдаушы түрі (Gr) күйінде болады;

б) егер фосфолипаза γ -изоформа (ФЛ-С $_{\gamma}$) күйінде болатын болса, онда оның қасиеттері өзгеше болады:

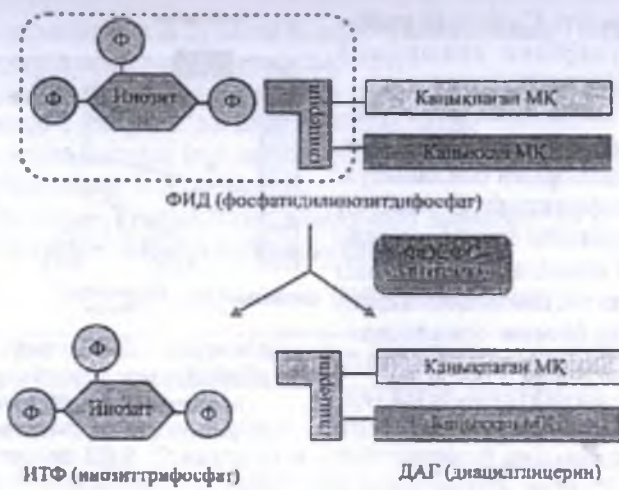
- сигналдық зат — өсу факторы;

- рецептор-мембрананы бір рет тесіп өтуші ақуыз; оның цитоплазмалық домені тирозинкиназалық белсенділікке ие болады;

Белсенді фосфолипазаның — С (ФЛ-С) негізгі әсер ететін субстраты-мембраналық липид — фосфатидилинозитдифосфат (ФИД) болып саналады. Бұл да басқа фосфолипидтер сияқты, амфифильдік липид. Оның негізі болып—глицериннің екі май қышқылдарының фосфор қышқылдарының қалдықтарымен байланысуынан құралған фосфатид қышқылы саналады (121 сурет).



120 сурет Липидтердің қатынасуымен сигналдардың берілуінің сызбанұсқасы (Мушкямбаров, Кузнецовтан, 2003)
R-рецептор; ФЛ-С-фосфолипаза-С; ПК-С-протеинкин-С; ФИД-фосфотидилинозитфосфат; ДАГ-диацилглицерид; Е-реттеуші ақуыз.



121-сурет. Фосфолипаза-С реакциясы (Мушкамбаров, Кузнецовтан, 2003)

Оның фосфолипидтерден негізгі айырмашылығы азоттық негіздің орнына алты атомды спирт-инозиттің болуы.

ФА-С глицеринмен фосфат қалдықтары арасындағы байланысты үзеді, нәтижеде фосфатидилинозитдифосфат (ФИД) 2 қосылысқа ыдырайды:

- полярлы-инозиттрифосфатқа (ИТФ);
- полярлы емес-диацилглицеринге (ДАГ).

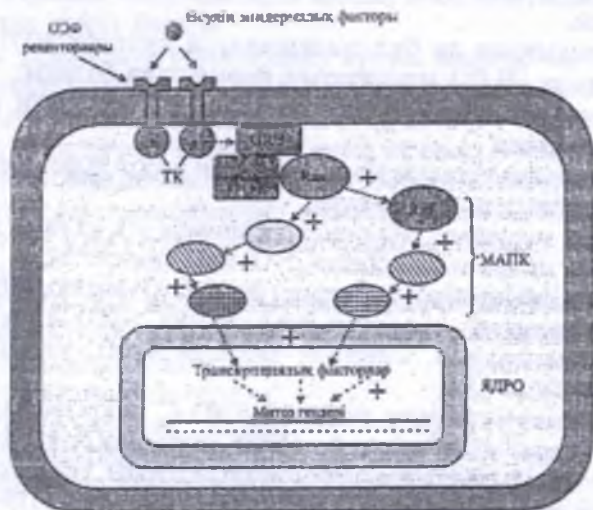
Инозиттрифосфат (ИТФ) полярлы (гидрофильді) болғандықтан жасуша ішіне еркін диффузияланады және плазмолеммамен, ЭПТ-дың Ca_2^+ арналарымен байланысып, оның ашылуын стимулдайды. Нәтижеде, цитоплазмада Ca_2^+ ионының концентрациясы жоғарылайды. Ал, әрі қарай, ИТФ әсері Ca_2^+ ионының әсерлеріне байланысты болады.

Диацилглицерин (ДАГ) - полярлы емес (гидрофобты) болғандықтан мембранадан еркін өте алмайды, ол тек плазмолемма қабатында бүйір бағытында (латералды) диффузияланады. Осылай ол мембранамен байланысқан реттеуші фермент-протеинкиназа С (ПК-С) тауып оны активтендіреді. Ал ДАГ-нің әрі қарай әсерлері ПК-С әсерлеріне байланысты болады.

8.3.5. Ras ақуызының қатынасуымен сигналдың берілу жолдары

Ras ақуызы, біріншіден протеинкиназа-С (ПК-С) арқылы активтенеді, екіншіден-өзі тиесілі транскрипциялық факторларды (TF) модификациялап, кейбір маңызды гендердің, оның ішінде-жасуша бөлінуіне жауап беретін гендер белсенділігін бақылайтын, митогенактивтендіруші протеинкиназалар (МАПК) кешпенін іске қосады.

Сигналдың берілуінің мұндай жолын өсу факторлары пайдаланады, мысалы өсудің эпидермалық факторы (ӨЭФ) (122-сурет).



122-сурет. ӨЭФ әрекетінің тетіктері
(Мушкамбаров, Кузнецовтан, 2003)

ӨЭФ-өсудің эпидермалық факторы; ТК-тирозинкиназа;
МАПК-митогенактивтендіруші протеинкиназа

а) ӨЭФ рецепторлары эпителийдің ствол (дiңгек) жасушаларының беттерінде орналасады және тирозинкиназамен (ТК) байланысқан болады. ӨЭФ рецепторлары плазмолемманың сыртқы бетінде, тирозинкиназа (ТК)-ішкі бетінде орналасқан бір интегралдық ақуыз молекуласының домендері болуы өбден мүмкін. Өсудің эпидермалық факторлары (ӨЭФ) болмаған жағдайда рецептор мономер күйінде болады, ал ӨЭФ-мен байланысса, рецептор молекуласы димерлік құрылымға бірігеді. Бұл тирозинкиназалық доменнің субъекдиницалары-

ның бір-бірін өзара фосфорлауына мүмкіндік береді.

б) осы күйінде бұл домендер екі цитоплазмалық ақуыздан тұратын кешенді пайда етеді:

-GRB (growth faktor receptor binding protein) және SOS (son of sevenless).

в) осыдан кейін Ras ақуызы «іске кіріседі». Ras-ақуыз, G-ақуыздың α субъединицасы сияқты, гуанилнуклеотидпен байланысуға қабілетті болады: активсіз күйінде-ГДФ-пен, белсенді күйінде-ГТФ-пен байланысады.

Ras-ақуыздың активтенуін GRB-SOS кешені жүзеге асырады. Осылардың бәрі G ақуызының активтенуіне өте ұқсас, шынында да екеуі де 3 субъединицадан тұрады және егер G-ақуызда активтенген-субъединица «аналық» кешеннен бөлініп шығып өз нысанасын іздеп тауып, оны модификациялайтын болса, активтенген Ras-ақуызы да кешеннен бөлінеді.

Дегенмен, шамалы болса да, айырмашылықтары да бар. Егер G-ақуыздың α және β субъединицалары үнемі мембрана құрамында болатын болса, GRB және SOS-ақуыздары сыртқы сигнал болмаған жағдайда, цитоплазмаға «қайтып кетеді». Сол сияқты, G-ақуыздың α -субъединицасының нысанасы-аденилатциклаза (АЦ) болатын болса, Ras-ақуыз үшін нысана болып митогенактивтендіруші протеинкиназаның (МАПК) алғашқы протеинкиназасы (мыс. Raf) саналады.

Сондықтан да, бастапқы сигнал (ӨЭФ) ақырында митоз гендерін активтендіріп, эпидерма жасушаларының пролиферациясын күшейтеді.

9. ЖАСУША ЦИКЛЫНЫҢ РЕТТЕЛУІНІҢ МОЛЕКУЛАЛЫҚ ТЕТІКТЕРІ (МЕХАНИЗМІ)

9.1. Жалпы мәліметтер

Ағзалардың түпкілікті қасиеттері өздігінен өрбу, өздігінен жаңару, өздігінен реттелу, жасушалардың бөлінуіне негізделінетіні бұрыннан белгілі.

Жасушалардың митоз, мейоз жолдарымен бөлінуі (Чистяков-1875, Е.Страсбургер-1877), митоздың негізгі фазалары (профаза, метафаза, анафаза, телофаза), жасуша циклының кезеңдері (G1, S, G2, M) осыдан 100 жыл бұрын зерттеліп сипатталған.

Жасуша циклы (митоздық цикл) дегеніміз жасушаның пайда болуы, өсуі, атқаратын қызметтеріне икемделуі және әрі қарай бөлінуі кезеңдерінде байқалатын құбылыстар мен үдерістер жиынтығы болып табылады.

Жасуша циклы (митоздық цикл) 4 кезеңдерден тұрады:

G1(Gap-1)-пресинтетикалық кезең жаңадан пайда болған жасушалардың өсуі, ДНК молекуласының синтезделуіне (репликация) дайындалу кезеңі. Осы кезеңде жасушаның кезекті митоздық циклға енуі не бөлінуін тоқтатуы туралы «шешім» қабылданады.

Белгілі бір себептермен бөлінуін тоқтатқан, митоздық циклдан шыққан, жасушаларды G₀-кезең жасушалары деп атайды. Оларға нағыз жіктелген жасушалар және «үйқыға» кеткен діңгек (ствол) жасушалары жатқызылады.

Жасушалардың митоздық циклдан шығуы біржолата, кері қайтпайтын не уақытша, кері қайтатын күйде болуы мүмкін. Біріншісіне нағыз жіктелген жасушалар (фибробласттар, лейкоциттер) жатады.

Сол сияқты, жасушаның кезекті митоздық циклға енуі, яғни бөлінуі туралы шешім де, кері қайтатын не кері қайтпайтын күйде болуы мүмкін. Егер жасуша бөлінуіне дайындық мүқият және түпкілікті түрде жүрген болса, онда жасуша қалай болғанда да, тіпті оған митгендер өсер етпесе де, келесі S-кезеңге өтеді, яғни жаңа цикл басталады.

Бұл жағдайда жасуша рестрикция нүктесінен өтті деп есептелінеді. Рестрикция нүктесі үнемі бөлінетін жасушаларда G1-кезеңнің аяғында, ал митоздық циклға қайтадан енген жасушаларда (діңгек жасушалары, фибробласттар, лейкоциттер) G₀-кезеңнің аяқ жағында болады.

Көптеген сүтқоректілер жасушаларында бұл кезеңнің ұзақтығы 9-12 сағатқа тең.

S-синтетикалық кезең ядроға ДНК молекуласы синтезделінеді (екі еселенеді), цитоплазмада органоеллалар, оның ішінде центриолалар, көбейеді. Бұл кезеңнің аяғында жасуша ДНК бойынша, тетраплоидты болады. Бұл кезеңнің ұзақтығы шамамен 10 сағатқа тең.

G2 (Gар-2)-постсинтетикалық кезең жасуша бөлінуге дайындалады, яғни митоздың қалыпты жүруі үшін қажет барлық ақуыздар, оның ішінде бөліну жіпшесін қалыптастыратын тубулин синтезделінеді. Бұл кезеңнің ұзақтығы 4,5-5,0 сағатқа тең.

M-митоз-жасушаның бөліну кезеңі, ол 4 фазадан-профаза, метафаза, анафаза, телофазадан тұрады. Митоздың жалпы ұзақтығы 30-40 мин.

а) Профазада-жасуша ядросында хроматин жіпшесі ширатылып, тығыздалып, жуандап, микроскоп арқылы көруге болатындай, жіпше тәрізді құрылымдарға митоздық хромосомаларға, конденсацияланады. Бұл кезде әрбір митоздық хромосома бір-біріне жабысқан екі хроматидадан тұрады. Олар когезин деп аталатын ақуыз арқылы байланысқан. Хромосома деген терминді 1883 ж. Вальдейер ұсынған.



123-сурет. Митоз
профазасы (Мушкхамбаров,
Кузнецовтан, 2003)

Хромосомаларда РНК синтезі толығымен тоқталады; рибосома гендерінің активсізденуі нәтижесінде ядрошықтар жойылады, біртіндеп ядро қабықшасы ыдырап бұзылады:

-ядроның ішкі мембранасымен байланысқан ядро ламинасы, оның негізін құрайтын аралық филаменттердің деполимеризациялануы салдарынан ыдырайды, ал ядро мембраналары ұсақ көпіршіктерге бөлшектенеді.

Осы сияқты құбылыс цитоплазмада да байқалады, яғни эндоплазмалық тор (ЭПТ), Гольджи кешені везикулаларға (көпіршіктерге) ыдырайды.

Әрқайсысы жұп центролядан тұратын екі диплосома жасуша полюстеріне қарай біртіндеп ығысып жылжиды және бөліну жіпшелерін қалыптастыра бастайды.

Рибосомаларда ақуыз синтезі күрт төмендейді.

б) Метафазада-митоздық хромосомалардың конденсациялануы ең жоғарғы шегіне (деңгейіне) жетеді және олар бөлінуші жасушаның экваторлық жазықтығына (ортасына) шоғырланады.

Хромосома хроматидаларын өзара байланыстыратын когезин кешені бұзылады және метафаза аяғында хроматидалар бір-бірінен азды-



124-сурет. Митоз метафазасы
(Мушкамбаров, Кузнецовтан, 2003)

көпті ажырайды, олар тек сырт көзге ғана байланысқан күйде болады.

Тубулин ақуызының полимерленуі арқылы бөліну жіпшесінің қалыптасуы толық аяқталады. Оның құрамына

3 түрлі микротүтікшелер кіреді:

1) **кинетохорлық** — центромера айналасындағы ерекше ақуыз кешені-кинетохорлардан басталатын және хроматидаларды байланыстыратын микротүтікшелер;

2) **полярлық** — бір диплосомадан басталып, бөліну жіпшесінің ортасына қарай бағытталған және қарама-қарсы полюс микротүтікшелерімен жанасатын микротүтікшелер;

3) **астралдық** — диплосомалардан жасуша беттеріне бағытталған микротүтікшелер.

в) Анафазада-хроматидалар конденсацияланған күйде болып, бір-бірінен байланысын толық үзіп, бөлінуші жасушаның қарама-қарсы полюстеріне қарай тартыла бастайды. Бұл кезде олар центромералық учаскелерімен тиесілі полюске, ал теломерлік учаскелерімен жасуша экваторына қарай бағытталған болады.

Бір-бірінен ажырасқан хромосомалардың қозғалып жылжуы бірнеше факторларға негізделінеді:

а) бөліну жіпшесінің микротүтікшелер ұзындығының өзгеруіне:

-кинетохорлық микротүтікшелердің қысқаруына;

-полярлық микротүтікшелердің ұзаруына;

б) ақуыз-транслокаторлар әсерлеріне:

-олардың кейбіреулері хромосомаларды кинетохорлық микротүтікшелер бойымен жылжытады;

-екінші біреулері полярлық микротүтік-

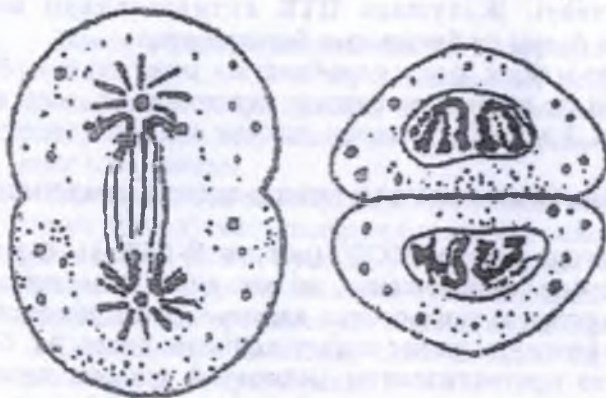


125-сурет. Митоз анафазасы
(Мушкамбаров, Кузнецовтан, 2003)

шелерді қарама-қарсы бағыттарға жылжытады.

г) Телофазада-жасуша полюстеріне қарай жылжып қозғалушы хромосома жиынтығы «өздерінің» диплосомасына жақындап барып тоқтайды.

Профазада ядро мембранасының ыдырауы нәтижесінде түзілген көпіршіктер хромосомалармен қосылады. Олардың қабырғасына ядроның поралық кешені қыстырылады. Ол арқылы аралық филаменттерді қалыптастырушы ақуыздар көпіршіктерге енеді де ядро ламинасын пайда етеді. Осының нәтижесінде көпіршіктер өзара қосылады. Алғаш әрбір хромосома айналасында қос қабат қабықша пайда болады, яғни кариомералар деп аталатын көптеген мини-ядролар түзіледі. Олардың әрқайсысы «өзінің» диплосомасымен байланысқан болады.



126-сурет. Митоз телофазасы
(Мушкхамбаров, Кузнецовтан, 2003)

Кейінірек дипло-
сомамен байланысқан
кариомералар өзара
қосылады да жаңадан
2 ядро түзеді.

Хромосомалар
біртіндеп деконденса-
цияланады (кері
ширатылып босайды,
ұзарады, жіңішкереді)
және ядрошықты
қалыптастыра бастай-
ды.

Телофазаның
аяғында цитокинез
орын алады, яғни
цитоплазма екіге

бөлінеді, ақырында екі жаңа жасуша түзіледі.

Цитокинезден кейін жасушада ЭПТ, Гольджи кешені т.б. органеллалар қалпына келеді.

Жоғарыда сипатталған үдерістер осыдан 100 жыл бұрын белгілі болған.

Бірақ, қандай «күш» жасушаны осы шеңбермен үздіксіз «қозғалтып отырады»? Жасуша циклында байқалатын көптеген күрделі және үйлесімді үдерістердің рет-ретімен алмасуы қалайша қамтамасыз етіледі? Қандай тетіктер S-фазада ДНК синтезін іске қосады?, Сосын оны дер кезінде тоқтатады? Қалайша профазада ядро қабықшасы ыдырайды және телофазада осындай екі жаңа қабықша түзіледі т.б.

Осы және көптеген басқа да сұрақтар соңғы уақытқа дейін белгісіз болып келеді, тек молекулалық-биологиялық зерттеулер нәтижесінде «жасуша циклының ретелуі» деп аталатын күрделі құбылыс анықтала бастады.

Бөлінуші жасушалар бөлінуін үнемі жалғастыруы немесе бөлінуін уақытша тоқтатып «үйқыға» кетуі (ствол жасушалары) мүмкін. Көптеген факторлардың (генетикалық бағдарлама, гистогормондар әрекеті, басқа да ішкі және сыртқы факторлардың) әсерлерінен оның «тағдыры» күрт өзгеруі мүмкін, мысалы:

- жасуша жіктеліп (дифференциацияланып) тұрақты ұлпа жасушаларына айналады;

- жасушада өзін-өзі өлтіру (апоптоз) тетіктері іске қосылады;

- жасуша бласттрансформацияланып, ісік жасушаларына айналады.

Бұл үдерістердің бәрі де тіршілік үшін өте маңызды және бөлінуші жасушаның қандай жолға түсетіні жасуша циклында айқындалады.

9.2. Циклинтәуелді киназалар

Жасуша циклының кезеңдерінің рет-ретімен алмасуында протеинкиназалар яғни циклинтәуелді киназалар ЦТК, (ағыл. Cdk-cyclin-dependent kinases) шешуші рөл атқарады.

Циклин тәуелді киназалар (ЦТК) жасуша циклының фазаларында қызмет атқаратын белгілі бір ақуыз молекулаларын фосфорлап, оларды активтендіреді, не ингибиторлық әсер етеді (пассив күйіне көшіреді).

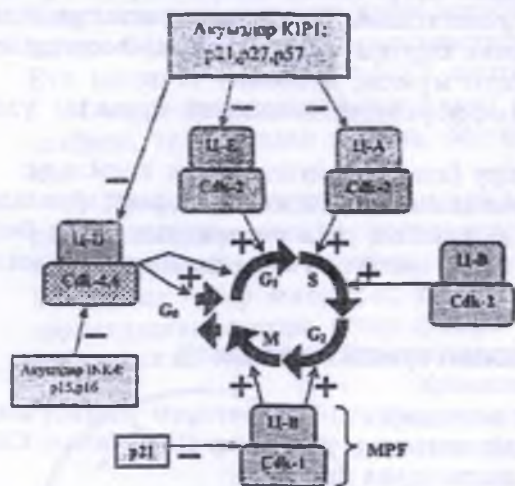
Циклинтәуелді киназалар (ЦТК) молекулалары бір бөлшектен (субъединицадан) тұрады және өз бетінше белсенді болмайды. Олардың активтенуі арнайы ақуыз-Циклинмен (Ц) байланысып Ц-ЦТК кешен пайда етуі арқылы жүзеге асады.

Сонымен, белсенді (актив) күйінде аталған протеинкиназалар-Циклин-Циклинтәуелді (Ц-ЦТК) кешендер болып табылады, оның Циклині (Ц)-активтендіруші, ал циклинтәуелді киназасы (ЦТК)-катализдеуші қызметтер атқарады. Циклиндердің (Ц)-бірнеше түрлері белгілі, оларды латын әрпімен-Ц-А, Ц-В, Ц-Д, Ц-Е деп бейнелесе, циклинтәуелді киназаларды (ЦТК)-араб цифрларымен бейнелейді-ЦТК-1, ЦТК-2, ЦТК-4, ЦТК-6.

Жасуша циклиннің басталуын Циклин Д-ЦТК-4 не Циклин-Д-ЦТК-6 кешендері анықтайды. Бұл кешендер (Ц-Д-ЦТК-4) G1-пресинтетикалық кезеңнің басында қызмет етіп, тиесілі жасушаішілік құбылыстарды тудырады, жасушаның «рестрикция нүктесінен» өтуіне мүмкіндік жасайды.

Осы кешен бөлінуін уақытша тоқтатқан, яғни «ұйқыға» кеткен, G₀-жасушаларының митоздық циклға қайта оралуын да қамтамасыз етеді.

G₁-кезеңнің екінші жартысы, яғни «рестрикция нүктесінен» өткеннен кейін, Циклин E-ЦТК-2 кешенінің басқаруымен өтеді.



127-сурет. Жасуша циклының өртүрлі фазаларын анықтайтын Ц-ЦТК кешендері (Мұшқамбаров, Кузнецовтая, 2003) MPF-митозстимулдаушы фактор

Келесі-S кезеңде Циклин A-ЦТК-2 және Циклин-B-ЦТК-2 кешендері белсенді қызмет атқарып, ДНК репликациясын жүзеге асырады.

Постсинтетикалық-G₂-кезеңде Циклин B-ЦТК-1 кешені жасушаны митозға «енгізіп», оның бір қалыпты жүруін «басқарады». Сондықтан бұл кешенді-митозстимулдаушы фактор (МСФ, ағыл. MPF-mitosis-promoting faktor) деп атайды.

Циклин тәуелді киназалардың (ЦТК) мөлшері мен белсенділігі өте күрделі бақылауда болатындығы өзінен өзі

түсінікті. Бұл бақылаудың негізгі принциптері төмендегідей:

1) Циклин тәуелді киназалардың (ЦТК) синтезделуінің реттелуі.

Жасуша циклінің өртүрлі кезеңдерінде жасушада бір мезгілде барлық циклин тәуелді киназалардың (ЦТК) болмауы мүмкін, сондықтан да белгілі бір ЦТК гендерінің активтенуінің маңызы өте жоғары.

G₁-кезең кешендері-Циклин D-ЦТК-4,6 және Циклин E-ЦТК-2 көптеген әрекеттермен бірге ЦТК-1-дің генінің транскрипциялануын іске қосады. Ал ЦТК-1 G₂-кезеңінің және митоз кешендерінің (Циклин-B-ЦТК-1 немесе МСФ) түзілуі үшін қажет.

2) ЦТК-лардың белсенділігінің реттелуі — ол көптүрлі болады:

а) ЦТК-ның тиесілі активтендіруші бөлшек-Циклинмен байланысуы;

б) ЦТК не Циклин-ЦТК кешенмен ингибиторлық фактордың байланысуы. Ингибиторлар ретінде еркін ЦТК-4,6 мен байланысатын және Циклин-D-ЦТК 4,6 кешенінің түзілуін болдырмайтын INK 4

(p53 және p16) ақуыздарын атауға болады. Сонымен қатар, екінші бір ақуыздар – KIP 1 (p21, p27, p57) қалыптасқан кешенмен (Циклин Д-ЦТК 4,6) байланысып, оған ингибиторлық әсер етеді (127-сурет);

в) ЦТК-ның фосфорлануы және фосфорсыздануы. ЦТК-2-нің треонин қалдықтарының фосфорлануы олардың белсенділігін жүздеген есе арттырады, ал сол ЦТК-2-нің тирозин қалдықтарының фосфорлануы оның белсенділігін керісінше едәуір төмендетеді.

Бірақ, соңғысы Cdc25a гені кодтайтын ерекше фосфотазаның әсерінен фосфорсызданып қалпына келеді.

Сонымен қатар, ЦТК-1-ге ингибиторлық әсер ететін 2 тирозинкиназалар белгілі, олардың біреуі еркін ЦТК-1-ге, ал екіншісі циклин-В-ЦТК-1 кешеніне әсер етеді.

3) ЦТК активаторлары мен ингибиторларының синтезделуінің және ыдырауының реттелуі. Жасушада ЦТК активаторлары мен ингибиторларының болуы да бақыланып басқарылады.

а) Көптеген митогендік факторлар жасуша циклының әрбір кезеңдерінде белгілі бір циклиндер гендерін активтендіреді, мысалы: G1-кезеңде циклин Д және Е; S-кезеңде-циклин А және В гендерін т.с.с.

б) Циклин В-ның убиквитинтәуелді тетіктер арқылы ыдырауының реттелуі.

Митоз стимулдаушы фактор (МСФ) (циклин В-ЦТК-1) белгілі бір ақуыздарды фосфорлап жасушаның митозға енуін стимулдайды. Бірақ, митоздың аяқталуы үшін осыған қарама-қарсы құбылыстар қажет, яғни МСФ-концентрациясы азайып жойылуы қажет. Ал, бұл Циклин В-ның тез протеолиздануы (ыдырауы) арқылы жүзеге асады. Ол бұлай болады:

Митоздың метафазасында МСФ кешенінің белсенділігі ең жоғары деңгейге жетеді. Бұл кезде ол, басқа да ақуыздармен бірге, анафазаны қамтамасыз ететін факторды (АҚФ, ағыл. APC-anaphase-promoting complex) фосфорлайды.

Ал бұл фактор МСФ-үшін убиквитинлигаза болып табылады, сондықтан да ол Циклин В-ға, бірізділікпен бір-бірлеп убиквитин молекулаларын жалғайды.

Осылайша «таңбаланған» циклин В протеосомаларда тез ыдырайды, нәтижесінде Циклин В-ЦТК-1 концентрациясы айтарлықтай азаяды да жасушада анафаза, сосын телофаза құбылыстары сәтті аяқталады.

G1-кезеңде АҚФ-(APC) фактор активсізденеді, осының салдарынан Циклин-В-ның ыдырау жылдамдығы төмендеп осы циклин жасушада қайтадан жинақтала бастайды.

в) ЦТК ингибиторларының синтезделуінің реттелуі. Ол INK-4 (p53, p16) не KIP-1 ақуыздары арқылы бақыланады. Бұл ақуыздардың синтезделуінің реттелуін жасуша пролиферациясын стимулдайтын не тежейтін жасушадан тыс орналасқан эффекторлар пайдаланады. Мысал ретінде, реттелудің осы жолында маңызды қызмет атқаратын Smad ақуызы. Smad ақуызы тиісілі транскрипциялық факторларды пайда етіп p15, p21 сияқты ингибиторлардың синтезделуін стимулдайды.

9.3. Циклинтәуелді киназаларға арналған сигналдар

Бұл сигналдардың түрлері және әсер ету жолдары көптірлі болады.

9.3.1. Митогендер әрекеті

Жасуша полиферациясын (бөлінуін) реттеуге арналған сигналдардың барлығы дерлік G1-кезең кешендеріне, негізінен Циклин D-ЦТК 4,6-ға және ішінара Циклин E-ЦТК-2-ге арналған. Бұл түсінікті де, себебі осы кешендер кезекті жасуша циклының басталуын қадағалайды, яғни іске қосады.

Митогендік сигналдардың 2 түрі белгілі: олардың бірі-эпителийдің діңгек (ствол) жасушаларына арналған және өсудің эпидермалық факторымен (ӨЭФ, орысша ЭФР) байланысуынан кейін басталатын сигнал (128-сурет); екіншісі-T-хелперлардың антиген жеткізуші жасушалармен әрекеттесуінен кейін активтенетін сигнал.

Қалайша осы сигналдар Циклин-ЦТК кешендеріне беріледі? Ол төмендегідей болуы мүмкін:

а) Жоғарыда келтірілген екі жағдайларда да сыртқы сигнал рецептормен қосылған тирозинкиназаны активтендіреді;

б) Бұл митогенактивтендіруші протеинкиназалар (МАПК) тобын (каскад) іске қосады;

в) Осы протеинкиназалар тобының (МАПК) ақырғы ферменті бірнеше транскрипция факторларын (Elk, Ets, ATF2, Tef т.б.) фосфорлап, оларды (транскрипция факторларын) активтендіреді және олар арқылы ерте жауап қайтаратын гендерді (FOS, JUN) активтендіреді;

г) FOS және JUN гендерінің өнімдері-транскрипциялық факторлар-балу жауап қайтаратын гендердің экспрессиясын активтендіреді.

Соңғыларының арасында, өзімізге таныс циклдың G1-кезеңінің Циклин-ЦТК кешенінің компоненттері-Циклин D, ЦТК-4, ЦТК-6-лар бар.

Сонымен қатар, басқа да біршама гендер, оның ішінде Мус

ақуызының гені де активтенеді.

д) Мус ақуызы синтезделінгеннен кейін, ол өз кезегінде, кейбір гендердің белсенділігіне әсер етеді. Мысалы, бірнеше Циклин-ЦТК кешендерінің ингибиторы-р27 ақуызы генінің экспрессиясын тежейді және арнайы фосфотазаны кодтайтын Cdc25a генін активтендіреді. Фосфотаза, өз кезегінде, ЦТК 4 және ЦТК 6 киназаларды фосфорсыздандырып белсенді күйге көшіреді.

Жоғарыда сипатталған үдерістер нәтижесі төмендегідей тиімді құбылыстарға алып келеді:

1) Жасушада Циклин-Д және онымен әрекеттесетін ЦТК 4, ЦТК 6 киназалардың мөлшері көбейеді;

2) ЦТК-лардың кейбір ингибиторларының мөлшері азаяды;

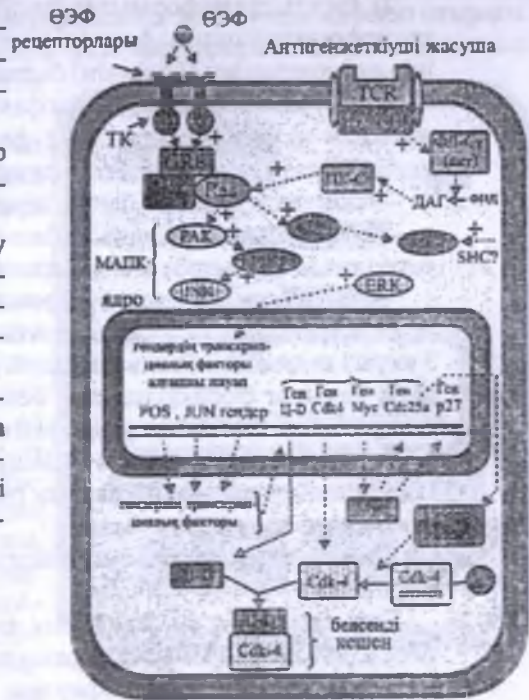
3) Фосфорсыздану нәтижесінде ЦТК-4, ЦТК-6 және ЦТК-2 киназаларының белсенділігі жоғарылайды.

Осылардың бәрі бөлінуге дайындалушы жасушада белсенді Циклин-Д-ЦТК-4,6 кешендерінің жеткілікті мөлшерде түзілуін қамтамасыз етеді.

9.3.2.

Антимитогендер әрекеттері

1) Ісік жасушаларына әсер ететін ісік некрозының факторы (iНФ) жасушада бірнеше сигналдық тетіктерді іске қосады, оның біреуі митогенактивтендіруші протеинкиназалар



128-сурет. Жасуша полиферациясын инициациялаушы сигналдық жолдар жобасы (Мушкхамбаров, Кузнецовтан, 2003)

- ЭФР-өсудің эпидермалық факторы;
- TCR-T-жасушалар рецепторы;
- МАПК-митогенактивтендіруші киназалар;
- TK-тирозинкиназалар; ФЛ-С-фосфолипаза-С;
- ПК-С-протеинкиназа-С;
- ФИД-фосфатидилинозитидфосфат;
- ДАГ-диацилглицерин.

(МАПК) ферменттері тобына байланысты.

Бұл жерде, тиесілі рецепторлардың қозуы, бірнеше аралық факторлардың-сфингозин және протеинкиназа-С (ПК-С) қатынасуымен, митогенактивтендіруші протеинкиназалар (МАПК) тобының тежелуіне алып келеді.

Әрі қарай, бұл үдеріс жоғарыда келтірілген митогендер әрекетіне ұқсас, бірақ қарама-қарсы бағытта дамиды. Нәтижесінде жасушада белсенді Циклин Д-ЦТК-4,6 кешендерінің мөлшері күрт төмендейді және жасушаның бөлінуі тоқтайды.

2) Өсуді трансформациялаушы фактор (ӨТФ); (орыс. ТФР β-трансформирующий фактор роста) әсері-көптеген жасушалардың пролиферациясын (бөлінуін) бастырмалайды.

Өсуді трансформациялаушы фактор (ӨТФ) рецепторлары құрылысы жағынан өсудің эпидермалық факторлары рецепторларына (ӨЭФ) ұқсас болады, сондықтан да олар:

- өзінің лигандасымен байланысып димерлік құрылымдарға айналады;
- әрбір субъединицалардың (бөлшектердің) цитоплазмалық домендері тирозинкиназалық белсенділікке ие болады;

- активтенген күйінде бұл домендер бір-бірін фосфорлайды.

Осылайша модификацияланған рецептор домендері Smad 2+Smad 3 ақуыз кешенімен байланысады. Бұл кешен-де рецептор тирозинкиназасы арқылы фосфорланады, осыдан кейін ол үшінші ақуыз-Smad 4-ақуызымен байланысу қабілетіне ие болады.

Осыдан кейін, Smad 2+ Smad 3+ Smad 4 кешені ядроға еніп ЦТК ингибиторларын кодтайтын гендердің (p15, p21) транскрипциялық факторы қызметін атқарады.

Жасушада осы ингибиторлардың жинақталуы пролиферацияны тежейді.

Енді адгезивтік мембраналық ақуыздардан басталатын сигналдық тепіктерді қарастырамыз. Олардың кейбіреулері жасуша пролиферациясын стимулдаса, екінші біреулері, керісінше, тежейді.

9.3.3. Жасушалардың жасушадан тыс матрикске бекінуі

Көптеген жасушалар тек жасушадан тыс құрылымдарға –базальдық мембранаға (эпителиоциттер), коллагендік талшықтарға (фибробласттар), шыны ыдыс бетіне (пробирка не Петри табақшасы), бекінгеннен кейін бөліне бастайды.

Жасушаның осындай құрылымдармен байланысқаны туралы ақпарат (сигнал) интегриндер арқылы беріледі.

Интегриндер-әрқелкі екі субъединицадан (бөлшектерден) тұратын адгезивтік ақуыз.

Жасушадан тыс матриксмен байланысқанда интегриннің кіші (β) субъединицасы бір тирозинкиназаны - FAK (focal Adhesion Kinase) активтендіреді, ал ол өз кезегінде тағы бір тирозинкиназаны-Src активтендіреді. Соңғысы рецепторлық емес тирозинкиназаға жатады және ол рецепторлық кешеннің құрамына кірмейді.

Src-тирозинкиназаның негізгі субстраты болып SHC ақуызы саналады, ол осы сигналдық тетікті (интегриннен басталатын) митогендер рецепторларынан басталатын сигналдық тетіктермен байланыстырады.

Митогендер рецепторларынан басталатын сигналдың берілу жолы митогенактивтендіруші протеинкиназалар (МАПК) тобымен байланысады. Бірақ, SHC-ақуызы МАПК тобының қандай «мүшесін»-кезеңін, активтендіретіні әлі толық шешілмеген. Дегенмен, жасушадан тыс құрылымдарға бекінбеген жасушаларда өсу факторларынан басталатын сигналдардың өтуі МАПК тобының MEK киназасын бастырмалайтыны анықталды.

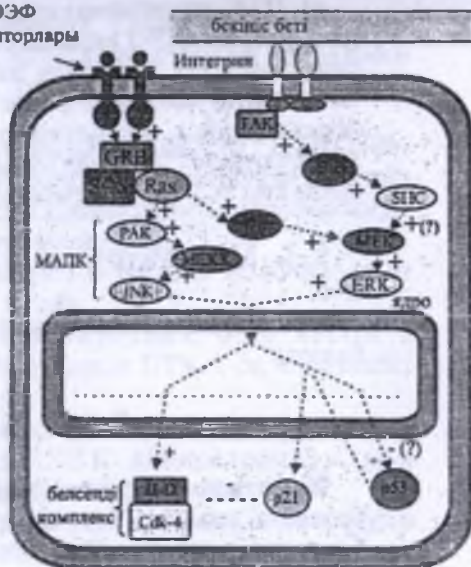
Бұл дегенің:

а) сигналдың интегриндерден МАПК тобының MEK киназасына бағытталатынын;

б) бұл киназаның активтенуі бір мезгілде екі ақуыздың -МАПК тобының алдыңғы сатыларының киназаларының, -SHC ақуызының, өсер етуі нәтижесінде жүзеге асатынын байқатады.

Демек, өсу факторлары және интегриндер сигналдары бір-бірін өзара толықтырады, ал жеке-жеке олар жасуша бөлінуін инициациялай

ӨЭФ
рецепторлары



129-сурет. Интегриндерден және өсу факторларынан басталатын сигналдар (Мушкамбаров, Кузнецовтан, 2003)

алмайды.

Жасушаның жасушадан тыс құрылымдарға бекінуі тағы бір тиімді құбылысқа алып келеді, ол «әйгілі» транскрипция факторы-р53 ақуызына байланысты.

р53 ақуызы жасуша бөлінуін тоқтататын гендерді активтендіреді, дәлірек айтқанда Циклин-ЦТК кешендерінің ингибиторы р21 ақуызының генін және апоптоз гендерін. Сондықтан да интегриндерден басталатын сигнал жасушада мұндай «жағымсыз» ақуыздың мөлшерінің төмендеуіне алып келеді р53 ақуызының мөлшерінің азаюы, оның синтезделуінің реттелуі емес, ақуыздың ыдырауының жеделденуі арқылы жүзеге асады.

9.3.4. Түйісу (контакт) арқылы пролиферацияның тежелуі

Жасушаның бөлінуі үшін ол міндетті түрде жасушадан тыс орналасқан субстратқа бекінуі қажет екендігін жоғарыда айтқанбыз. Ал, егер жасуша басқа жасушалармен байланысып түйісетін болса, онда жасуша өзінің бөлінуін тоқтатады, мұны түйісу (контакт) арқылы тежелу деп атайды.

Жасушааралық түйісу туралы сигнал кодгериндерден, жасуша түйісуіне қатынасатын, алгебрлік ақуыздардан басталады. Жасушалардың түйісуі нәтижесінде кодгериндердің конфигурациясы өзгеріп, олардың цитоплазмалық домендері β -катенин ақуызын байланыстыру қабілетіне ие болады.

- β -катенин - транскрипциялық фактор. β -катенин кадгеринмен байланыспаған кезде (яғни жасушалар бір-бірімен түйіспеген кезде) ол тағы бір транскрипциялық фактор-Tcf 4 ақуызымен бірге белсенді кешен пайда етеді. Бұл кешен ядроға еніп, тікелей не қолденең жолдармен циклин-Д және Мус ақуызы гендерінің транскрипциясын стимулдайды.

Бұл гендер осыдан бұрын қарастырылған-өсу факторларынан және интегриндерден басталатын сигналдық тетіктерде активтенетін гендер. Осы сигналдық тетіктер митогенактивтендіруші киназалар (МАПК) тобына қосылып, бір-бірін өзара толықтырады.

Бірақ, β -катениннен басталатын сигналдық жол да жасуша бөлінуі үшін қажет. Егер β -катенинді кадгерин қосып алса жасуша бөлінуін тоқтатады! Демек, бұл сигналдық жолы да алдыңғыларды толықтыру үшін қажет.

Мынадай болжам жасауға болады:

а) кез-келген жасуша циклының басында ерте жауап қайтаратын фендерге сай транскрипциялық факторлардың промитотикалық кешені (ТФПК, орыс. ПМКТФ-промитотический комплекс транскрипционных факторов) пайда болуы қажет;

б) бұл кешен құрамына - β катенин және Tcf 4 ақуыздары кіреді, ал бұл β -катениннің кадгеринмен байланыспаған, бос күйінде (жасушааралық түйісу болмаған кезде) ғана мүмкін болады;

в) бұдан басқа, кешен құрамында митогенактивтендіруші киназалар (МАПК) активтендіретін факторлар да болады;

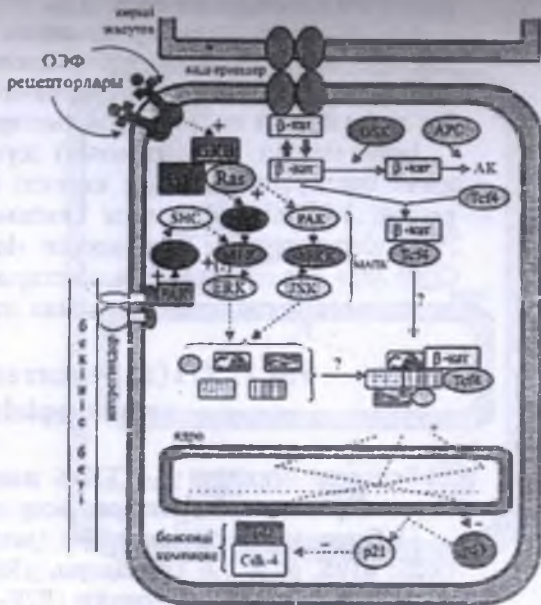
МАПК тобы, өз кезегінде, интегриндерден және өсу факторларынан басалатын сигналдардың болуын қажет етеді.

Қорыта келгенде, жасушаның бөлінуіне қажет жағдайлар саны үшке дейін көбейеді:

- бұл тек 1) жасушадан тыс құрылым беттеріне бекіну және
- 2) өсу факторларының әсерлері ғана емес сол сияқты;
- 3) басқа жасушалармен түйісудің (контакт) де болмауы.

9.4. Циклин - ЦТК кешендерінің әрекет ету тетіктері

Сонымен, біз митогендік және антимитогендік факторлардың жасуша циклының G1-кезең кешендерінің-Циклин Д-ЦТК 4,6 мөлшеріне және белсенділігіне әсер ететінін анықтадық. Бұл-жасуша циклының тетіктерін іске қосып, циклдың әрбір кезеңінде, түрліше құбылыстарды реттейтін циклин-ЦТК кешендерінің бірізділікпен



130-сурет. Контактты тежелу тетіктерінің жобасы

(Мушкамбаров, Кузнецовтан, 2003)

ЭФР-өсудің эпидермалық факторы; -кат-катенин; GSK-киназа; APC-анафаза калыптастырушы кешен; АК-аминқышқылдары.

238-239-244

алмасуын қамтамасыз етеді.

Ал, осы механизмдер қалайша жұмыс істейді, яғни қалайша циклин-ЦТК кешендері небәрі протеинкиназалық белсенділікке ғана ие болып, жасушаны ілгері қарай-циклдың бір кезеңінен екіншісіне, бір құбылыстан екінші құбылыстарға, «жылжытып» қозғайды.

Бұл тетіктің (механизмнің) жұмыс істеу принципі қарапайым және өте түсінікті, яғни кезекті цикл сатысының циклин-ЦТК кешені 3 түрлі құбылысты қамтамасыз етуі қажет:

- а) алдыңғы саты кешендерін «істен шығару» — жою;
- б) «өз» сатысының құбылыстарын стимулдау;
- в) келесі саты кешенін пайда ету не активтендіру.

9.4.1. G1(пересинтетикалық) — кезең кешендерінің әрекеті

Белсенді Циклин D-ЦТК-4 және Циклин D-ЦТК-6 кешендері бірден бірнеше субстраттарға әсер етеді.

1) Олардың негізгілері-pRb (ретинобластома) ақуызы және оған ұқсас p105, p130 т.б ақуыздары. pRb ақуыздарының қызметі-кезекті транскрипциялық факторлар (E2F-ДР) кешендеріне ингибиторлық әсер ету (бастырмалау).

Бөлінбейтін жасушаларда pRb ақуызы фосфорланбаған (фосфорсызданған) күйде болады, сондықтан ол E2F-ДР кешенімен байланысып оны бастырмалайды. Циклин D-ЦТК-4,6 кешендері pRb ақуызын фосфорлайды, нәтижесінде pRb +E2F-ДР кешені ыдырайды, ал босанып шыққан E2F-ДР транскрипциялық фактор қызметін атқаруға қабілетті болады да бірнеше гендерді активтендіреді:

а) циклдың келесі сатысы кешендерінің компоненттері-циклиндер E, A және киназалар ЦТК-2, ЦТК-1 гендерін;

б) E2F факторларының гендерін;

в) дезоксирибонуклеотидтер синтезінің және ДНК репликациясының маңызды ферменттерінің гендерін, атап айтқанда:

-дигидрофолатредуктаза гендерінің (рибонуклеотидтердің дезоксирибонуклеотидтерге айналуына қатынасады);

-тимидинкиназалардың гендерін (фосфат тобын тимидинге жалғайды);

-ДНК полимераза гендерін (ДНК репликациясының негізгі ферменті);

-PCNA ақуызының гендерін (полимераза кешенін ДНК тізбегіне «қыстырушы» ақуыз).

г) G1-кезеңнің аяғында циклин B генін экспрессиялайтын транскрипция факторларының гендерін.

2) G1-кезең кешендері pRb ақуызынан басқа ақуыздарға—анафазаны

қамтамасыз ететін факторға АҚФ, (орыс. АПС-анафазу обеспечивающий фактор) және кейбір ингибиторларға да әсер етеді.

а) Анафазаны қамтамасыз ететін фактор (АҚФ)-убиквитинлигаза болып табылады, ол сигналдық ақуыз молекулаларын катенинге, циклин-В-ға жалғайды және осылайша олардың протеосомаларда тез ыдырауын стимулдайды.

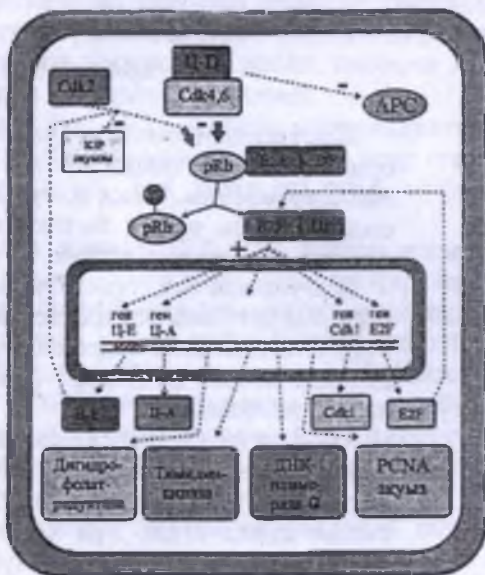
Анафазаны қалыптастырушы фактордың (АҚФ) Циклин Д-ЦТК-4,6 кешендері арқылы фосфорлануы оны (АҚФ) активсіздендіреді. Сондықтан да синтездеуші циклин В ыдырамайды және оның концентрациясы митоздың метафазасына дейін үнемі көбейіп отырады.

б) G1-кезең кешендерінің S-фаза кешендерінің ингибиторларына тигізетін әсерлері де өте маңызды.

Алғаш, енді ғана түзілген Циклин А-ЦТК-2 және Циклин В-ЦТК-2 кешендері бірден KIP-1 ақуыздар тобына кіретін ингибиторлармен байланысады, бұл жасушада ДНҚ репликациясының күні бұрын басталуын болдырмайды.

G1-кезеңнің аяғында ингибиторлар фосфорланады, ал бұл олардың өз лигандаларына деген сезімталдығының жойылуына алып келеді. Сондықтан да тиесілі кешендер активтеніп, жасушаны S-кезеңге ендіреді.

Сонымен қатар, Циклин А-ЦТК-2 кешенінің белсенділігі ЦТК 2 киназаның фосфорлануы арқылы жүздеген есе артады. Сондықтан да жасушаның S-фазаға енуі осы тетік (механизм) арқылы болуы әбден мүмкін.



131-сурет. G1-кезең кешендерінің әрекет ету жобасы

(Мушкамбаров, Кузнецовтан, 2003)

Ц-Д, Ц-Е, Ц-А-Д,Е,А-циклиндері;
АПС-анафазаны қалыптастырушы фактор;
E2F-ДР-транскрипциялық факторлар кешені; pRb-оның ингибиторы.

9.4.2. S (синтетикалық) және G2 (постсинтетикалық) кезеңдер кешендерінің әрекеттері

Жасуша циклиннің S-синтетикалық кезеңіне Циклин А-ЦТК-2, Циклин В-ЦТК-2, ал G2-постсинтетикалық кезеңге-Циклин В-ЦТК-1 кешендері тән.

Бұл кешендердің негізгі қызметі-ДНҚ молекуласының кез-келген учаскесінің тек бір рет қана репликациялануын қамтамасыз ету болып табылады.

ДНҚ репликациясы кезінде хромосомаларда көптеген репликацияның басталу нүктелерінің (РБН) болатындығы белгілі, мысалы сперматогонияларда әрбір хромосомада 40-қа жуық осындай нүктелер болады. Әрбір репликацияның басталу нүктесінде (РБН) 2 репликативтік кешен жұмыс істейтіні бұрынғы тараулардан белгілі: олардың біреуі ДНҚ жіпшесі бойымен бір жаққа қарай жылжып отырса, екіншісі қарама-қарсы жаққа жылжиды.

Сонымен, біртұтас жасуша циклында кез келген репликацияның басталу нүктесімен (РБН) бір-ақ жүп репликативтік кешен байланысуы қажет.

Бұл қалайша жүзеге асады?

Репликативтік кешен (РК) құрамына 15-20 ақуыздар кіретіні белгілі. G1-кезең кешендерінің әсерлерінен солардың тек кейбіреулері ғана (ДНҚ-полимераза, PCNA т.б.) түзіледі. Осы ақуыздар тобын РК-2 деп бейнелейік.

Репликацияның басқа компоненттері, оларды РК I деп бейнелейік, циклинтәуелді киназалардан тәуелсіз синтезделеді. Бірақ, олар фосфорлану және фосфорсыздану арқылы реттеледі.

Осыған байланысты бұл құбылыстар реті төмендегідей болуы мүмкін:

а) G1-кезеңінің бас жағында фосфотазалар РК-1 тобының кейбір ақуыздарын фосфорсыздандырады. Бұл-осы топ (РК-1) ақуыздарының репликациясының басталу нүктесімен байланысу қабілетін қалыптастырады, нәтижесінде пререпликативтік кешен пайда болады.

б) G1-кезеңнің аяқ жағында бұл кешенге жаңадан синтезделген РК-2 тобының ақуыздары қосылады, бірақ репликация өлі басталмайды, себебі РК-I ақуыздары фосфорсызданған күйде болады, яғни, олар:

-ДНҚ жіпшелерімен байланыса алады;

-бірақ оның репликациясын бастай алмайды.

в) G1-кезеңнің ең соңында S-фаза кешендері, оның ішінде

Циклин А-ЦТК-2 кешені, ингибиторлардан босанып активтенеді. Ал, ол РК-1 тобының кейбір ақуыздарын фосфорлайды. Олардың конформациясының өзгеруі репликацияның басталу нүктесімен (РБН) байланысқан репликативтік кешеннің:

-ДНК репликациясын бастау қабілетін қалыптастырады;

-бірақ, ол осы репликацияның басталу нүктесімен (РБН) немесе басқа да РБН-мен екінші рет байланысу қабілетінен айырылады.

Осы тетік (механизм)-ДНК-ның кез келген учаскелерінің қайтадан репликациялануын болдырмайды! Мұндай жағдай келесі жасуша циклының G1-кезеңіне дейін, яғни РК-1 спецификалық фосфотазалар әсерлерінен іске қосылғанға дейін, сақталады.

Жоғарыда айтылғандармен қатар S және G2-кезеңдерде, митозстимулдаушы фактор (МСФ) компоненттерінің-Циклин В-ЦТК-1 түзілуі және мезгілінен бұрын митоздың басталуын болдырмау үшін осы кешеннің (МСФ) белсенділігі тежелуі қажет. Бұл құбылыстар арнайы протеинкиназалардың ингибиторлық фосфорлауы арқылы жүзеге асады.

9.4.3. Митоздың профазасы және метафазасы.

Митозстимулдаушы фактор (МСФ) әрекеттері

Митоз-жасуша циклінің ең күрделі және қиын кезеңі болып табылады. Бұл кезде микроскоп арқылы байқауға болатын радикалдық қайтақұрылымдар орын алады.

Қалайша осындай өзгерістер Циклин В-ЦТК-1 немесе митозстимулдаушы фактор (МСФ) арқылы басқарылады?

Митоздың алғашқы екі фазасында-профаза және метафаза, МСФ белсенділігінің жоғары болуы маңызды рөл атқарады, ол хромосомалардың конденсациялануы, ядро қабықшасының ыдырауы т.б. сияқты үдерістерді инициациялайды.

1. Хромосомалардың конденсациялануы. МСФ гистон Н-1-ді фосфорлайды, ал гистон Н-1 молекулалары ДНК-ның нуклеосома аралық учаскелерімен байланысқан және фосфорланған күйінде нуклеосома жіпшесінің жинақталуына қатынасады.

Хромосоманың конденсациялануы үшін жалғыз гистон Н-1 фосфорлануы жеткіліксіз, сондықтан да конденсацияланған хромосома құрылымын қалыптастырушы басқа да ақуыздар белгілі: олар SMS (structural maintenance of chromosomes) және басқа да ақуыздар. Тек осылардың бәрінің МСФ арқылы фосфорлануына дейін олар конденсация деп аталатын кешенге топтасады.

Осы кешен нуклеосома жіпшесінің жинақталып, күрделі

құрылымдардың – соленоид типті ширатпаның, суперширатпаның, ақырында метафазалық хромосомалардың түзілуіне алып келеді.

Нуклеосома жіпшесінің жинақталуы үшін энергия көзі болып АТФ гидролизі саналады.

2. Ядро қабықшасының ыдырауы. Ядро қабықшасының біртұтастығы ядро ламинасына байланысты. Ламина ақуыздарының (А,В,С типті) пішіні гантель тәрізді болады: екі глобулалық (домалақ) домен таяқша тәрізді бөлім арқылы байланысқан. Олардың полимерленуі глобулалық домендердің өзара әрекеттесулері арқылы жүзеге асады.

Бұл әрекеттесу фосфорлану және фосфорсыздану арқылы реттелінеді. МСФ таяқша тәрізді бөлім филаменттерінің белгілі бір серин қалдықтарын фосфорлайды, ал бұл байланыстырушы домен (таяқша тәрізді бөлімі) конформациясын өзгертіп, ламина ақуызы молекуласының «шашылып» кетуіне алып келеді. А,С ламина ақуыздары ерітіндіге айналады, ол В ақуызы ядро мембранасымен байланысқан күйде қалады. Біріктіруші «қаңқадан» айырылған мембрана фрагменттерге ыдырап, микротүтікшелерге топтасады. Осылайша МСФ екінші маңызды нәтижесі - ядро қабықшасының ыдырауына алып келеді.

3. Басқа да мембраналық құрылымдардың ыдырауы.

Митоз профазасында ядро қабықшасының ыдырауымен бірге, ЭПТ және Гольджи кешенінің мембраналарының ыдырауы да орын алады. Оның биологиялық мәні түсінікті. Біртұтас цистерналар мен вакуолялар жүйесінің сақталуы,

-біріншіден, хромосомалардың ажырасуына кедергі келтірген болар еді;

-екіншіден, болашақ ядролар құрамына енген болар еді;

-үшіншіден, цитоплазманың бөлінуіне кедергі келтірген болар еді.

Ядро мембранасы сияқты, бұл мембраналар да ерімейді, ал ұсақ көпіршіктерге, везикулаларға ыдырайды.

Бұл құбылысты іске қосатын тетік те (механизм) бұрынғыдай-МСФ-дың мембранамен байланысқан кейбір құрылымдық ақуыздарын фосфорлау арқылы жүзеге асады.

4. Бөліну жіпшесінің қалыптасуы. Егер аралық филаменттер ақуыздарының фосфорлануына, олардың деполімерленуіне алып келсе, тубулиннің фосфорлануы қарама-қарсы құбылысқа тубулиннің полимерленіп, микротүтікшелерді пайда етуіне алып келеді. Фосфорлау катализаторы тағы да МСФ болып табылады.

5. Цитоплазманың күні бұрын бөлінуін (цитотомия) болдырмау.

Телофазада цитоплазманың бөлінуі актиномиозин сақинасының пайда болуы және актиндік, миозиндік филаменттердің өзара әрекеттесуі

есебінен бірте-бірте тарылуы нәтижесінде жүзеге асады. Бірақ, әр нәрсе өз уақытында жүзеге асуы қажет. Сондықтан да МСФ (митоз стимулдаушы фактор) профазаның басында миозиннің жеңіл жіпшелерін фосфорлайды, ал бұл миозинді актинмен өркеттесу қабілетінен айырады. Осылайша, бөлінуші жасушаның полюстерінде хромосомалардың жинақталуына дейін, мезгілінен бұрын цитотомияның басталуын болдырмайды.

9.4.4. Митоздың анафазасы және телофазасы: анафазаны қамтамасыз ететін фактор (АҚФ) және протейнфосфотазалардың әрекеттері

Метафазада митозстимулдаушы фактор (МСФ) арқылы фосфорланатын ақуыздар арасында оның «қас жауы»-анафазаны қалыптастырушы фактор (АҚФ) да бар. АҚФ кейбір ақуыздарға, оның ішінде МСФ-ға, спецификалық убиквитинлигаза болып табылады. Ол МСФ молекуласына убиквитин ақуызын жалғап, өз «жемтіктерін» таңбалайды. Осының арқасында протеосомалар оларды тез қоршап алып протеолитикалық ферменттер арқылы ыдыратады. Дәл осы ақуыз – АҚФ-МСФ фактор арқылы фосфорланады және активтенеді.

1. Хроматидалардың ажырасуы және анафаза ингибиторлары. Метафазада хромосоманың әрбір хроматидасы өздерінің кинохорлары арқылы бөліну жіпшесінің микротүтікшелеріне бекінеді. Белгілі бір үдерістер есебінен микротүтікшелерде хроматидаларды қарама-қарсы полюстерге қарай тартатын кернеу пайда болады.

Бірақ, хромосома хроматидаларын бір-бірімен байланыстырушы ақуыз кешені-когезиндер бұл кернеуге кедергі келтіреді. Бұл кешен құрамына хромосомалардың конденсациялануына жауапты кейбір ақуыздар, мысалы SMS тобының ақуыздары да кіреді.

Сонымен бірге, когезин кешенінің біртұтастығын сақтауда анафаза ингибиторлары да (ИНА) маңызды рөл атқарады.

Убиктивин АҚФ-кешені көмегімен осы ақуыздарды «таңбалайды», содан кейін олар протеосомаларда тез бұзылады.

Когезин кешенінің ыдырауы хромосома хроматидаларының ажырасуына мүмкіндік береді және осы сәттен бастап анафаза басталады.

2. Митозстимулдаушы фактордың (МСФ) бұзылуы.

Убиктивинлигаза (АҚФ) біршама уақыт анафазаның аяғына дейін МСФ кешеніне тиіспейді. Мұның мәні түсінікті, себебі анафаза аяқталғанға дейін, яғни хромосомалардың ажырасуы аяқталғанға дейін, МСФ-ды «жою» тиімсіз. Себебі, МСФ арқасында хромосомалар

конденсацияланған, ядро қабықшасы көпіршіктерде ыдыраған күйде болады.

Анафазаның аяғында «АҚФ» МСФ-ды, дәлірек айтқанда Циклин-В-ЦТК1 кешенінің циклин В-сын, убикитивин арқылы «таңбалайды», осыдан кейін МСФ тез арада «сахнадан» кетеді. Бұл телофазаның басталғанын білдіреді.

3. МСФ «Істен шығарудың» эффекттері. Бөлінуші жасушада үнемі протейнфосфотазалар (ПФ) болады. МСФ мөлшері күрт төмендегеннен кейін олардың белсенділігі арта бастайды. Сондықтан да профазада және метафазада фосфорланған ақуыздар фосфорсызданады, бұл профазадағы құбылыстарға қарама-қарсы эффекттерге алып келеді.

а) Ядро қабықшасының қалпына келуі. Фосфорсызданған ламина ақуыздары аралық филаменттер түзіп, полимерленуге қабілетті болады.

Ертерек айтылғандай, ламина В ақуызы мембранамен байланысын үзбей, ұсақ мембраналық көпіршіктер құрамында болатынын білеміз. Енді көпіршік порасының тесіктері арқылы, В ақуызын полимерлену орталығы ретінде пайдаланып, оған А және С типті ламина ақуыздары ене бастайды.

Мембраналық көпіршіктер үнемі бір-бірімен қосылып және ұсақ көпіршіктерге ыдырап отыратын динамикалық құрылымдар болып табылады.

Полимерлену арқылы қалыптасушы филаменттер ұзындығы көпіршік диаметріне жетіп, оның қабырғасына «қысым» жасай бастайды, сондықтан олардың диаметрі ұлғаяды, яғни енді көпіршіктердің өзара қосылуы, ыдырау үдерісіне қарағанда басымдау болады.

Қосылу орталығы болып хромосома кинетохорларымен байланысқан көпіршіктер саналады. Сондықтан, бірізділікпен:

-алғаш кариомерлер, яғни бір хромосомасы бар, салыстырмалы ірі көпіршіктер түзіледі;

-содан кейін, әрбір полюсте барлық хромосомаларды топтастырушы жаңа ядро пайда болады.

Бұл үдерістің стимулы болып фосфорсызданған ламина ақуыздарының полимерленуге талпынуы саналады.

ЭПТ және Гольджи кешенінің мембраналары да осылайша қалпына келеді.

б) Хромосомалардың деконденсациялануы.

Бұл жерде ең маңызды құбылыс-нуклеосома жіпшесінің митоздық хромосомаларға тығыз жинақталуын қамтамасыз ететін кешен-конденсин құрамындағы кейбір ақуыздардың фосфорсыздануы болуы мүмкін.

Фосфорсыздану нәтижесінде ақуыздар құрылымының өзгеруі конденсацияланған кешен-митоздық хромосомалардың «шашылып»

кетуіне, хромосомалардың ширатылуының «ашылып жазылуына» алып келеді.

в) Цитотомия (цитокinez). Миозиннің жеңіл жіпшелері де фосфорсызданады. Сондықтан миозин филаменттері актиндермен әрекеттесу мүмкіндігіне ие болады. Олар бірлесіп, жасуша экваторында орналасқан актомиозин сақинасын пайда етеді. Жоғарыда айтылған әрекеттесулер нәтижесінде актомиозин сақинасы бірте-бірте тарылып, цитоплазманы екіге бөлетін кәлденең тақта пайда етеді. Осылайша бір жасушадан екі жасуша түзіліп, митоз, содан кейін жасуша циклы аяқталады.

9.5. Жасуша циклының бақылау жүйесі

Жасуша-жасуша циклі барысында бұрыннан қалыптасқан бағыт бойынша, қалай болса солай, ешбір тексерусіз, беталды, бір сатыдан екіншісіне өтіп отырмайды. Циклдың әрбір сатысында жасуша өз жағдайларын өздігінен үнемі бақылап отырады, яғни әрбір кезеңнің (G1, S, G2, M), бір-бірден барлығы - 4 бақылау нүктесі болады.

Бақылаудың негізгі объектері болып-жаушаның тұқым қуалаушылық материалы-хромосомалар саналады. Бақылау қорытындысы негізінде, жасуша әрі қарай мүмкін болған 3 нұсқаның біреуін «таңдайды»:

- а) циклдың үзіліссіз келесі кезеңге өтуі;
- б) анықталған үлкенді-кішілі бұзылыстарды жөндеу үшін осы сатыны азды-көпті уақыт сақтап тұру;
- в) егер де анықталған бұзылыстарды жөндеу мүмкін болса, апоптоз тетіктерін іске қосу.

Бақылау нүктелерінің сипаттамалары төмендегі кестеде келтірілген.

Бақылау нүктесі	Циклдың осы нүктеде тоқтатылуының мүмкін болған себептері
G ₁ -пресинтетикалық кезеңнің бақылау нүктесі	1. ДНҚ молекуласының қосарланған үзілістері (УК сәулелерінің, -сәулелелеу, алкилдеуші агенттердің әсерлері) 2. Осыдан бұрынғы бөліну кезінде хромосомалардың дұрыс ажыраспауы 3. Микротүтікшедер жүйесінің бұзылуы
S-синтетикалық кезеңнің бақылау нүктесі	Жасуша нуклеотидтерінің жеткіспеушілігі
G ₂ -постсинтетикалық кезеңнің бақылау нүктесі	1. Хромосоманың келбір ұлқаларының талдануы, репликацияланбауы; 2. Адамның клеткалары не осы кезеңде пайда болған ДНҚ-ның ірі бұзылыстары
Митоздың метафазасының бақылау нүктесі	Бөліну жүйесінің дұрыс жинақталмауы, мыс: келбір хроматиддердің кинетохорларының бөліну жүйесіне бекінбеуі. Бұл, кинетохорлармен қосылған ВІВ не МАД ақуыздарының қызметтерінің бұзылуы салдарынан болуы мүмкін

ДНҚ репликациясы кезінде түрліше қателіктер орын алуы мүмкін, мысалы нуклеотидтердің қате байланысуы, басқа да «нүктелі» бұзылыстар, олардың бәрі репарация жүйесі арқылы «танылып» жөнделеді.

Сонымен, жасуша циклында жүзеге асатын хромосомалар күйін бақылау-олардың құрылымындағы айтарлықтай ірі бұзылыстары (ДНҚ қосарланған үзілістері, хромосома санының өзгерулері) болып табылады.

9.6. Жасуша циклын тоқтату және апоптозға көшіру тетіктері

Арнайы ақуыз-ДНҚ протеинкиназа ДНҚ-ның қосарланған үзілістерін «таниды», ал оның «жөнделуі» бұзылған және қалыпты хроматиддер арасындағы гомологиялық рекомбинация әдісі арқылы жүзеге асады. 2 ДНҚ молекулалары өзара бір-бір тізбектерімен алмасады, нәтижеде ербір ДНҚ молекуласының тек бір тізбегінде ғана үзіліс болады. Ал мұндай үзілістер репарация тетіктері арқылы жөнделеді. Ол үшін белгілі бір уақыт қажет, сондықтан да жасуша циклы азды-көпті уақытқа (үзіліс жөнделгенше), тоқтатылады (132-сурет).

Келшілік жағдайдарда, хромосома бұзылыстарын жөндеу үшін, циклдың тоқтатылуында р53 ақуызы маңызды рөл атқарады.

р53 ақуызы жасушада үнемі синтезделінеді, бірақ қалыпты

жағдайларда ол тез ыдырайды, сондықтан жасушада оның концентрациясы өте аз, төменгі деңгейде болады.

Егер жасушада хромосомалардың ірі бұзылыстары анықталса p53 ақуызының іске қосылуы төмендегіше болады:

-оның молекуласының ыдырау жылдамдығының азаюы арқылы және

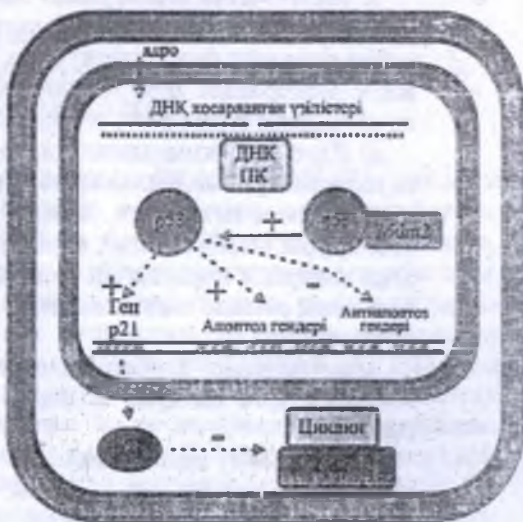
-оның белсенділігінің көтерілуі арқылы.

Әдетте p53 ақуызының белсенділігіне оның спецификалық ингибиторы Mdm 2 ақуызы әсер етеді. Бұл ингибитордың байланысуы p53 ақуызының тиесілі доменінің фосфорлануына байланысты болады, яғни ДНК қосарланған үзілістерінде ДНК протеинкиназа p53 ақуызының тиесілі локусын (доменін) фосфорлап Mdm 2 ақуызының ингибиторлық әсерінен босатады.

Осылайша активтенген p53 (ол транскрипциялық фактор) p21 ақуызының генін активтендіреді. Ал, p21 ақуызы барлық Циклин-ЦТК кешендерінің ингибиторы болып табылады. Осының салдарынан жасуша қандай кезеңде болмасын жасуша циклі тоқтатылады.

Егер хромосома бұзылыстары өте үлкен болса және оның жөнделуі ұзақ уақытқа созылса, онда ұзақ уақыт белсенді күйінде болатын p53 ақуызы, транскрипциялық фактор ретінде, апоптозды іске қосатын басқа да гендердің (BAX, KILLER IDRS, PIG т.б.) белсенділігін стимулдай бастайды. Сонымен бірге ол антиапоптоз гендеріне (BCL2, RELA) ингибиторлық әсер етіп бастырмалайды.

Нәтижесінде жасушада өзін-өзі өлтіру (апоптоз) бағдарламасы басталады.



132-сурет. ДНК-ның қосарланған үзілістерінің репарациялану жобасы (Мушкамбаров, Кузнецовтан, 2003)

10. АПОПТОЗ ЖӘНЕ ОНЫҢ МОЛЕКУЛАЛЫҚ ТЕТІКТЕРІ (МЕХАНИЗМДЕРІ)

10.1. Жалпы мәліметтер

Ағза онтогенезінде жекелеген жасушалардың өліп жойылуы ертеден белгілі. Оны жіктелудің (дифференцировка) ақырғы нәтижесі (эритроциттер, кератиноциттер) не қартаю (нейрондардың өлуі) сияқты дегенеративтік құбылыстар салдарынан болатын құбылыс деп түсіндіріліп келген.

Бірақ, кейінірек, тіршілік ету мүмкіншілігін (потенциясын) әлі толық жоймаған жасушалардың да өлетіні белгілі болды, мысалы: эмбриогенезде пронефрос (алғашқы бүйрек) жасушаларының не қол басы саусақтары арасындағы перде жасушаларының өлуі т.с.с. Бұл құбылыстардың бәрінде де жасушалардың өлуі табиғи жолмен, яғни қоршаған орта жасуша тіршілігі үшін қажет заттармен, энергиямен қамтамасыз етуін тоқтататуы (мысалы оттегі, қоректік заттар, ортаның күрт қышқылдануы т.с.с.) нәтижесінде жүзеге асады деп айтылып келген.

Бірақ, тек соңғы 15-20 жыл көлемінде ғана, жасушалардың өлуі тек дегенеративтік құбылыстар, табиғи жолдар арқылы болып қоймай, сол сияқты жасушаның өзін-өзі өлтіретіндігі, яғни жасушаның өлуінде өзі белсенді рөл атқаратындығы белгілі болды.

Жасушаның мұндай өлуін-апоптоз-жасушаның генетикалық бағдарланған өлуі деп атайды.

Апоптоз деген термин-грекше «жапырақтардың түсуі» деген мағынаны береді.

Қашан және қандай жағдайларда жасушада апоптоз тетіктері іске қосылады?

Бұл жағдайлардың жалпы саны өте көп, дегенмен оларды 2 топқа топтастыруға болады:

1) жасушаның өзінің «қанағаттанарлықсыз» күйде болуы, яғни жасушаишілік факторлар салдарынан болатын апоптоз;

2) жасушаның арнайы рецепторлары арқылы берілетін «жағымсыз» сыртқы сигнализация, яғни сыртқы факторлар, салдарынан болатын апоптоз.

10.2. Жасушаішілік факторлар салдарынан болатын апоптоз

Бұл жағдайларда апоптоздың басталуына себеп болып жасушаның өзінің «қанағаттанарлықсыз» күйі саналады. Ал ол қандай күйлер болуы мүмкін:

а) Ең алдымен репарацнвяланбайтын не нашар репарацияланатын хромосоманың өте күрделі бұзылыстары-ДНК-ның көптеген үзілістері, оның конформациясының бұзылуы, тізбектер арасындағы тігілулер, хромосомалардың дұрыс ажыраспауы т.с.с.

б) Бұдан басқа, жасушаішілік мембраналардың бұзылыстары (өсіресе митохондриялардың):

Бұл бұзылыстар әртүрлі сыртқы факторлардың иондаушы сәулелер, температураның өзгеруі, химиялық қосылыстар әсерлерінен пайда болады.

Қауіпті заттарға әртүрлі стресс жағдайларында жасушада эндогендік жолмен түзілетін көптеген қосылыстар-азот оксиді, супероксидтік радикал, нитрозоқосылыстар т.б. да жатады.

Бөлінуші жасушаларда апоптоз себебі болып-жасушаның бөліну үдерісінің өзі де саналады, себебі хромосома бұзылыстарының көпшілігі осы үдеріс кезінде пайда болады, ал жасуша циклы (бөлінуі) қатал бақылауда болатынын, оның 4 тексеру (бақылау) нүктесінің болатындығын, алдыңғы бөлімдерде айтқанбыз.

Сонымен, жасушаның бөлінуі апоптоз ықтималдығын жоғарылатады.

Жыныс жасушаларының (аталық және аналық) түзілуінің әртүрлі кезеңдерінде (эмбриональдық, перинатальдық кезеңдерде және жыныстық жетілген кезде) жасушалардың көптеп өлуі байқалады. Жасушалардың мұндай көптеп өлуінің себептері өлі толық шешілмеген, дегенімен оның негізгі «мақсаты»-«сапасыз» геномы бар жасушаларды жою екендігі сөзсіз.

Сонымен, жоғарыда келтірілген барлық жағдайларда апоптоз жалғыз қызмет атқарады, ол бұзылған жасушаларды жою.

Тағы бір көңіл аударатын жағдай, жасушаның «қанағаттанарлықсыз» күйіндегі апоптоз, р-53 ақуызының қатынасуымен жүзеге асады. р-53 ақуызы транскрипциялық фактор (TF), ол апоптоз үдерісіне қатынасатын гендерді активтендіреді. Сондықтан да апоптозға алып келетін жасуша құрылымдарының бұзылыстары күшті, ауқымды болғанымен, өте күшті, өте ауқымды болмауы қажет, себебі апоптоз гендерінің экспрессиялануына қажет жасушаның энергетикалық және материалдық ресурстары сақталуы қажет.

Егер де жасуша бұзылыстары өте күшті, өте ауқымды болатын

болса, оның өлуі басқарусыз болады, оны некроз деп атайды.

Кәдімгі, қалыпты жағдайларда, жасушада р-53 ақуызының мөлшері және белсенділігі төменгі деңгейде болады, ол төмендегіше жүзеге асады:

а) р-53 белсенділігін шектеуші негізгі фактор-оның ингибиторы-ақуыз Mdm2 болып табылады. Сонымен бірге, Mdm2 р-53 ақуызының ыдырауын да жеделдетеді.

б) Тағы бір реттеуші фактор-ARF ақуызы р-53 ақуызымен байланысып, оның ыдырауын тежейді.

в) р-53 активаторы-14-2-3в-ақуызы да белгілі. р-53 ақуызы өз кезегінде осы ақуыздың геніне ингибиторлық әсер етеді.

Осы 3 реттеуші факторлар (ақуыз Mdm2, ARF және 14-3-3в), әсіресе біріншісі, р-53 ақуызының ыдырауына және белсенділігіне әсер етіп, қалыпты жағдайда оның концентрациясының және белсенділігінің төмен болуын қадағалайды.

ДНҚ молекуласының бұзылыстары пайда болған кезде р-53 ақуызына 3 протеинкиназалар арқылы сигналдар беріледі.

а) ДНҚ-протеинкиназа (ДНҚ-ПК)-иондаушы сәулелермен сәулеленгеннен кейін пайда болған ДНҚ-ның қосарланған үзілістерін «сезеді». Осыдан кейін ДНҚ-ПК р-53 ақуызын фосфорлап активтендіреді және Mdm2 ақуызын фосфорлап, оның р-53-ке деген құштарлығын төмендетеді.

б) Екіншісі протеинкиназа-ATM:

-р53 ақуызының белгілі бір локусын фосфорлап, оны активтендіреді;

-р-53 пен оның активаторы 14-3-3в ақуызының байланысуына мүмкіндік туғызады;

-тирозинкиназа-с-АВІ-ді фосфорлау арқылы активтендіреді, ал ол өз кезегінде р-53 ақуызының тағы бір локусын фосфорлап, осы ақуыздың белсенділігін жоғарылатады;

в) Үшінші протеинкиназа-казеинкиназа (КК)-ультракүлгін сәулелері арқылы пайда болған ДНҚ-бұзылыстарына жауап ретінде р-53 фосфорлап активтендіреді.

Осы аталған протеинкиназалардан басқа бірнеше факторлар ДНҚ-бұзылыстарын танып олардың репарациялануына қатынасады немесе р-53 ақуызын активтендіріп, апоптоздың іске қосылуына ат салысады. Олар-ВRCA1 және ВRCA2 ақуыздары.

Сонымен апоптоздың көптеген түрлерінде жасушада р-53 ақуызының мөлшері көбейеді, белсенділігі артады.

Бұлар қандай нәтижелерге алып келуі мүмкін?

1) р-53 ақуызы апоптоз туралы сигналды қабылдайтын бірнеше «хллыерлік» рецепторлар гeадерiн стимулдайды. Олардың арасында-Fas

ақуызы (Fas-рецептор) және рецептор KILLER/DRS бар.

2) Жасуша циклын тоқтату. Бұл р-21геннің активтенуі арқасында жүзеге асады, ал р-21 ақуызы-циклин-ЦТК кешендеріне ингибиторлық әсер етеді.

3) Апоптоздың митохондриялық «тармақтарын» активтендіру.

а) р53 факторы:

-митохондрия мембраналарындағы арналарды жабатын ақуыздар гендеріне (bcl-2, bcl-x) ингибиторлық әсер етеді;

-және арналарды ашатын ақуыздар гендерін (bax) активтендіреді.

Осы арналар арқылы каспаздық кешенді (каскадты) стимулдайтын протеаза AIF және цитохром С митохондриядан цитоплазмаға шығады.

б) BAX гендер тобын активтендіреді; олардың өнімдері жасушада митохондрия мембранасын бұзатын белсенді радикалдар мен тотықтырғыштардың жинақталуына мүмкіндік жасап, протеаза AIF және цитохром С цитоплазмаға шығуын жеңілдетеді.

4) Жасуша қоршауына әсер ету. Р-53 ақуызы апоптозданушы (өлуші) жасушадан бөлініп шығып, жасуша айналасына әсер ететін өнімдер гендерін де активтендіреді. Бұл кезде екі түрлі эффект байқалуы мүмкін:

а) Ангиогенездің тежелуі-бұл эффект TSP, BAX гендері арқылы жүзеге асады. Апоптоз үдерісі басталған жасушалар, көршілес ұлпаларда қантамырлардың жаңадан пайда болуын бастырмалайтын ақуыздарды секрециялайды осылайша апоптоз - ісіктің пайда болуын шектейді.

б) Көрші жасушалардың пролиферациясын тежеу. р-53 факторы жасушалар полиферациясының кейбір ингибиторларының (-ингибин) синтезделуіне және секрециялануына септігін тигізеді. Бұл ингибитор көршілес жасушалардың тек қана бөлінуін тоқтатып қоймай, апоптоз тетіктерін де іске қосады.

Қысқаша қорыта келгенде апоптоз жобасы төмендегідей болуы мүмкін:

1) Жасуша ішілік құрылымдардың, әсіресе хромосомалар мен мембрана бұзылыстары;

2) Сигналдардың (арнайы протеинкиназалар және басқа да модификациялаушы ферменттер көмегімен) транскрипциялық фактор-р-53 ақуызына берілуі: осылайша р-53 ақуызы және оның ингибиторы-Mdm2 ақуызы модификациялануы мүмкін. Қалай болғанда да бұл р-53 ақуызының мөлшерінің өсуіне (ыдырауының баяулауы есебінен) және белсенділігінің жоғарылауына алып келеді.

3) Митохондрия мембраналарының өткізгіштік қабілетінің жоғарылауы-р-53 ақуызының BCL-2 гендеріне әсер етуі және мембрананың бұзылыстары нәтижесінде жүзеге асады.

4) Каспазалар арқылы көптеген ақуыз-нысаналардың ішінара протеолизденуі.

5) Ішінара протеолиздің әртүрлі салдары:

а) Хроматиннің конденсациялануы (H1-гистонның және ламиналардың протеолизі нәтижесінде);

б) Ядролық эндонуклеазалардың активтенуі (олардың ингибиторларының протеолизі нәтижесінде);

в) Плазмолемманың липидтік құрамының өзгеруі (кейбір мембранамен байланысқан ферменттер белсенділігінің өзгеруі себебінен);

г) ДНҚ-протеинкиназалардың ішінара протеолизі оны активтендіреді, ал ол р-53 мөлшеріне және белсенділігіне жаңа күшпен әсер етеді;

д) pRb ақуызының протеолизі оның E2F-ДР-транскрипциялық факторға деген ингибиторлық белсенділігін тежейді, нәтижесінде E2F-ДР pRb әрекетінен босанып, жасуша циклын, сол сияқты ДНҚ-репликациясын іске қосады;

б) Эндонуклеаза әрекеттері-хроматиннің біртіндеп фрагментациялануы.

7) Қорытынды морфологиялық өзгерістер:

а) Ядроның және цитоплазманың апоптоздық денешіктерге фрагментациялануы;

б) Осы түйіршіктердің көрші жасушалар арқылы фагоцитоздануы.

10.3. Сыртқы фактор салдарынан болатын апоптоз

Апоптоздың бұл түрі мембраналық не жасушаішілік рецепторлар арқылы берілетін, сыртқы «жағымсыз» сигнализация нәтижесінде іске қосылады.

Бұл жағдайда, жасуша қалыпты тіршілік етуге әбден қабілетті, бірақ біртұтас ағза тұрғысынан қарастырғанда, оның қажеті жоқ, тіпті зиянды болады.

Сондықтан да «өлуге үкім» ретінде «қара таңба»-сигнал жіберіледі және ол міндетті түрде жүзеге асырылады.

1) Апоптоздың осындай түрлері онтогенездің белгілі бір сатысымен байланысты болады, мысалы:

-насекомдар метоморфозында қуыршақ сатысы жасушаларының өлуі;

-омыртқалылар эмбриогенезінде алғашқы бүйрек (пронефрос) және басқа да ұрық жасушаларының (хорда, мезонефралдық арна т.б.) редукцияланып жойылуы;

Эмбрионның қол аяқтары пайда болған кезде миллиондаған жаңа жасушалар түзіліп қана қоймай, миллиондаған бұрынғы жасушалардың өлуі.

2) Бұл апоптозға келесі бір мысал ретінде, иммундық жүйенің қалыптасуын және қызмет етуін қарастыруға болады:

- Т және В-лимфоциттердің аутореактивтік клондарының жойылуы;
- антигеннің ұзақ уақыт болмауы салдарынан антигенмен стимулданған лимфоциттердің өлуі;
- глюкокортикоидтардың өте көп болуы әсерінен лимфоциттердің өлуі.

Алдыңғы екі үдерістің физиологиялық мағынасы түсінікті, ал глюкокортикоидтардың әсеріне келетін болсақ, онда олардың негізгі «стратегиялық» мақсаты-созылмалы стресс үдерісін материалдық және энергетикалық тұрғыдан қамтамасыз ету болып табылады. Глюкокортикоидтардың көптеген эффекттерінің бәрі осы мақсатты орындауға бағытталған:

а) лимфоидтық және дәнекер ұлпа ақуыздарының катаболизмін күшейту;

б) және осы кезде босанып шығатын аминқышқылдарды бауырда жүретін глюконсозинез (глюкозаның жаңадан түзілуі) үдерісіне бағыттау.

Апоптоздың көптеген элементтерін Т-киллерлердің нысана жасушаға тигізетін цитолитикалық өсерлерінен де байқауға болады. Осы нысана жасушалардың беттерінде рецепторлық ақуыз-Fas болады, ал Т-киллерлер беттерінде-Fas-лиганд (Fas-L). Олардың өзара әрекеттесулері нысана жасушада апоптоз үдерісін іске қосады.

Кейде Fas-Fas-L әрекеттесуі лимфоциттердің өздерінің апоптоздануына алып келеді. Бұл құбылыс иммундық жүйеден оқшауланған аталық без арнашықтарының ішкі қабаттарында кездеседі. Бұл кезде аталық без арнашықтарының ішкі қабаттарына енген Т-лимфоциттер өліп қалады. Аталық без арнашықтарында 4 түрлі қалыптасушы сперматогендік жасушалар болады:

- а) сперматогониялар (митоз жолымен бөлінеді);
- б) сперматоциттер (мейоз жолымен бөлінеді);
- в) сперматидалар (бөлінбейді, күрделі морфологиялық қайта құрылуларға ұшырайды);
- г) сперматозоидтар.

Ұл балалардың аталық без арнашықтарында, жыныстық жетілген шаққа дейін, сперматогендік жасушалардың алғашқы екі түрі ғана кездеседі.

Осы кезде, тимуста лимфоциттердің аутореактивті клондары сұрыптала бастайды. Олар қалыптасып келе жатқан әртүрлі сперматогендік жасушаларды (сперматидтер және сперматозоидтар) шабуылдап жоюы мүмкін. Жыныстық жетілгенге дейін ұл балаларда бұл жасушалар болмағандықтан, лимфоциттердің аутореактивтік

клондары айтарлықтай әсер етпейді.

Бірақ, жыныстық жетілген шақта, аталық без арнашықтарында сперматогендік жасушалардың барлық түрлері пайда болған кезде, осы лимфоциттердің шабуылынан қалайша сақтануға болады?

Табиғат екі түрлі тетік (механизм) қалыптастырған: 1) Біріншісі-өте сенімді-гематотестикаулярлық кедергінің болуы. Оның маңызды бөлігі ұстап тұрушы жасушалардың (Сертоли жасушаларының) өсінділерінен құрылған. Бұл өсінділер бір-бірімен байланысып арнашықты екі қуысқа бөледі: сыртқы қуысында сперматогониялар және алғашқы сперматоциттер, ал ішкі қуысында - басқа да сперматогендік жасушалар орналасқан. Осының арқасында сперматогониялық жасушалар қатары бір-бірінен оқшауланып Т-лимфоциттердің аутореактивтік клондарының әсерлеріне беріле бермейді.

2) Тағы бір тетік-Т-лимфоциттер апоптозы. Т-лимфоциттер беттерінде Fas-рецептор, ал аталық бездің әртүрлі жасушаларында (қантамыр эндотелиоциттері, Сертоли жасушалары)- Fas-лиганд (Fas-L) болады. Егер қауіпті Т-лимфоцит осы жасушаларға жақындаса Fas-Fas-L әрекеттесуі Fas-рецептор жасушаларында яғни Т-лимфоциттерде, апоптозды іске қосады.

3) Апоптозға келесі мысал-қантүзуші жасушалар қатарлары. Әрбір қантүзуші қатар жасушаларының дамуы үшін белгілі бір цитокиндер, мысалы, колониястимулдаушы фактор (КСФ), қажет.

Егер осы фактор болмаса, белгілі бір даму жолын тандаған жасушалар өліп қалады, яғни апоптоз тетіктері іске қосылады.

4) Апоптоз мысалдарын әйелдерінің репродуктивтік жүйесінен де кездестіруге болады:

- атрезияланушы (түйісіп қалушы) фолликул жасушаларының (ооциттер және фоликулалық жасушалардың) өлуі;

- редукцияланушы сары дене жасушаларының өлуі;

- менструация алдында эндометрияның қызметтік қабат жасушаларының өлуі;

- лактация (сүттің пайда болуы) аяқталғаннан кейін сүт безінің лактоциттерінің өлуі.

5) Патологиялық жағдайлардағы апоптоз.

Жоғарыда сыртқы «жағымсыз» сигнализация салдарынын болатын апоптоз түрлерімен таныстық. Ал «жағымсыз» сигнал дегеніміз не, оның химиялық табиғаты қандай?

Енді қысқаша осы мәселелерді қарастырамыз.

Апоптозды іске қосатын «жағымсыз» сигналдарды 2 топқа бөлуге болады:

1) «Жағымсыз» негативтік сигналдар әрекеттері;

2) Позитивтік сигналдардың әрекетінің тоқталуы.

«Жағымсыз»-негативтік сигнал ретінде біз лимфоциттерге байланысты гликокортикоидтарды және мембранамен байланысқан-Fas лигандаларды қарастырдық.

Осындай сигналдарға жасушалардың контактты тежелуі кезінде кодгериндерден басталатын сигналды да жатқызуға болады. Бұл кезде апоптогендік p53 ақуызының мөлшері көбейіп, бір-біріне тығыз орналасқан бөлінуші жасушалар тек бөлінуін тоқтатып қана қоймай, апоптозға да ұшырауы мүмкін.

«Жағымсыз» сигналдың екінші түрлеріне-он (позитивтік) сигналдың әрекетінің тоқталуы жатады. Бұған мысал ретінде:

-колониястимулдаушы фактордың болмауы себепті қантүзу қатарларының бастапқы жасушаларының өлуін;

-жыныс гормондарының болмауынан эндометрияның қызметтік қабатының жасушаларының өлуін т.б. атауға болады.

Тағы бір мысал: жасуша бөлінуі үшін ол белгілі бір тірекке бекінуі қажет. Бұл мембраналық интегриндерден жасуша бөлінуін іске қосу үшін қажет сигналдың берілуін қалыптастырады. Осы сигналдың эффектерінің бірі-p53 ақуызының мөлшерінің азаюы. Демек, қалыпты жасуша тірекпен байланысын үзсе, онда интегриндерден он (позитивтік) сигналдың берілуі тоқталады, сондықтан да p53 мөлшері көбейіп жасуша бөлінуін тоқтатады және апоптоз іске қосылады.

Осы екі жағдайда да сигналдардың химиялық табиғаты көптүрлі болады; мысалы ол:

-кәдімгі гормон;

-ұлпалық гормон (цитокиндер және өлу факторлары);

-антиген;

-адгезивтік ақуыз т.б. болуы мүмкін

10.4. Апоптоз «қарулары»

Апоптоз кезінде жасуша қандай «қарудың» көмегімен өзін-өзі өлтіреді?

Оның бірнеше түрлері белгілі:

10.4.1. Цитоплазмалық протеазалар-каспазалар

Апоптоздың ең маңызды «қаруларының» бірі болып ерекше цитоплазмалық протеазалар-каспазалар саналады. Каспазалар-сериндік не цистеиндік протеазаларға жатады, себебі олардың белсенді

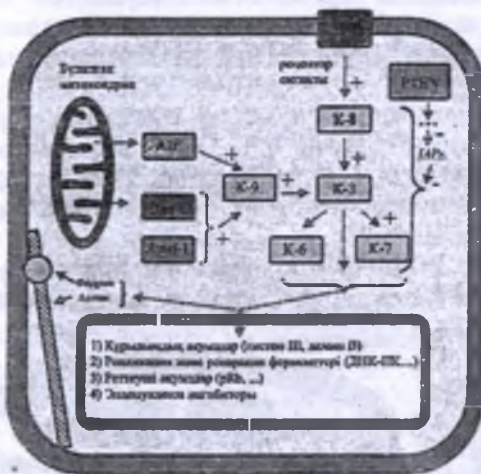
орталықтарында тиесілі аминқышқылдар көптеп кездеседі. Каспазлар өздерінің ақуыз-нысаналарында аспарагин қышқылының қатынасуымен пайда болған пептидтік байланыстарды үзеді (133-сурет).

Каспазлар барлық жасушалар цитоплазмасында болуы мүмкін, бірақ апоптоз туралы әлі «ойланбаған», яғни қалыпты тіршілік ететін, ешқандай апоптоздық сигнал келіп жетпеген жасушаларда белсенді емес каспазлар бастамалары-прокаспазлар болады.

Активтенген кезде прокаспазлар N-ұшы доменін жойып, 2 субъединицаға (үлкен және кіші) ыдырайды. Содан кейін осы субъединицалар тетрамералық құрылымға жинақталады да екі белсенді орталық пайда етеді.

Каспазларға 10 фермент кіреді, олар белгілі бір бірзділікпен бірін-бірі активтендіріп тармақталған каскад пайда етеді.

Плазмолеммадан басталатын сигнал әсерінен ең алғаш каспаза 8 активтенеді.



133-сурет. Каспаздық каскад (Мушкямбаров, Кузнецовтан, 2003)

R-мембраналық рецептор;

K-каспаздар; AIF-митохондриялық протеазалар; Цит.с-цитохром с;- Araf-цитоплазмалық ақуыз; IAPS-каспаздар ингибиторлары; PTEN-протеинфосфатаза

Каскадтың соңғы мүшелерін ICE (interleukin-converting enzymas) деп атайды. Оның негізгі қызметі-белгілі бір ақуыз нысаналарды ішінара протеоліздеу.

Сол сияқты, митохондриядан бөлініп шығатын факторлар ла-протеаза AIF (Apoptosis inducing Factor) және цитохром-С; каспазларды активтендіруі мүмкін, мысалы AIF-каспаза-9-ды активтендіреді (ішінара протеолиздеу арқасында), ал цитохром-С прокаспаза-9 бен Araf-1 ақуызының әрекеттесуін стимулдап, прокаспазаның бір бірімен байланысуын және активтенуін жеңілдетеді.

Каспаздық каскад қайдан басталмасын (каспаза-8 не каспаза-9-дан) оның орталық, түйінді объекті болып, каспаза-3 саналады. Каспаза-3-тің нысаналары осы каскадтың басқа да мүшелері (мыс. каспаза-6, каспаза-7) не кейбір каспазалық емес ақуыздар болуы мүмкін.

2) Каспазлар ингибиторлары. Каспазлар белсенділігі қажетті деңгейге жету үшін жасушада олардың ингибиторлары болмауы қажет.

Каспазлар ингибиторлары болып IAP (Inhibitors of Apoptosis) ақуыздары саналады. Олардың синтезделуі транскрипциялық факторлар NF- κ B, p53/Akt-протейинкиназа арқылы фосфорлануынан кейін стимулданады.

Ал протейинфосфатаза PTEN каспаза ингибиторларының пайда болуына кедергі келтіреді. Сондықтан да осы ақуыздың концентрациясы жеткілікті мөлшерде болған жағдайда ғана апоптоз дамиды.

3) Каспаздық каскад нысаналары. Каспаза нысаналарына цитоплазмалық және ядролық ақуыздар жатады.

а) Цитоплазмалық нысаналардың жалпы саны өте көп, бірақ жақсы зерттелгендері:

-цитоскелеттің (цитоканқанын) кейбір ақуыздары, мыс. фодрин және актин;

-кейбір реттеуші ферменттер-фосфолипаза A2, протейинкиназа-C т.б.

Фодрин протеолизі жасуша бетінің өзгеруіне, ойыстардың, ісінулердің, қыртыстардың пайда болуына алып келеді.

б) Апоптоздың дамуында ядролық ақуыздардың ролі өте зор, оларға:

-Гистон H1 және ламина B жатады. Митоздың профазасында осы ақуыздардың фосфорлануы хроматиннің конденсацияланып, ядро қабықшасының микрокөпіршіктерге ыдырауына алып келеді.

Апоптоз кезінде де осыған ұқсас құбылыстар-хроматиннің конденсациялануы және ядроның фрагменттерге ыдырауы, байқалады. Сондықтан да осы жағдайды да аталған тиесілі ақуыздардың модификациясы салдары деп ойлауға болады.

Бірақ, апоптоз кезінде ақуыз модификациясы фосфорлану емес, ішінара протеолиздену күйінде болады.

в) Каспаздардың басқа да ядролық нысаналары:

-репликация және репарация ферменттері-топоизомеразалар, ДНК-протейинкиназалар (ДНК-ПК) т.б.

-реттеуші ақуыздар, мыс. жасуша циклын бақылаушы ақуыз-рRb;

-эндонуклеаза ингибиторлары.

Ақуыздардың ішінара протеолизі (фосфорлану сияқты) кейде олардың активтенуіне алып келсе, кейде ингибиторлық өсер етеді. Мысалы, ДНК-протейинкиназалар каспаздар өсерінен әктізгенеші, содан кейін p53 ақуызын фосфорлауға қабілетті болады. Ал, pRb-ақуызының

ішінара протеолизі, фосфорлану сияқты оларға ингибиторлық әсер етеді, ал бұл E2F-ДР транскрипциялық кешенді активтендіреді де жасушаның жасуша циклына енуіне себеп болады. Бұл циклдың құбылыстары өте күшті апоптогендік фактор екендігі белгілі.

10.4.2. Эндонуклеазалар

Өзгермеген, қалыпты, жасушаларда көптеген нуклеазалар кездеседі, мысалы цитоплазмада-ДНК-аза I және II-болады. ДНК-аза I және II қатынасуымен некроз кезінде жасуша ДНК-сы деградацияланады, хроматин жеке-жеке нуклеотидтерге ыдырайды (лизис), мембрана өткізгіштігі жоғарылайды.

Ал апоптоз кезінде ядролық эндонуклеазалар «жұмыс істейді», олар өте «нәзік» әрекет етеді, яғни олар да ДНК молекуласын бұзады, бірақ жеке-жеке нуклеотидтерге дейін ыдыратпай, үлкенді-кішілі фрагменттерге бөлшектейді.

Ядрода, әдетте, репарациялық эндо және экзонуклеазалар кездеседі және эндонуклеазалар ДНК-ның ортаңғы нуклеотидтераралық байланыстарын үзсе, экзонуклеазалар шеткі 5' не 3' ұштарындағы нуклеотидтераралық байланыстарды үзеді. Бірақ бұл нуклеазалар апоптозға қатынаспайды.

Ядрода тағы бір нуклеаза- Ca_2^+ , Mg_2^+ -тәуелді эндонуклеазалардың болатындығы анықталды, бірақ қалыпты жағдайда олар активсіз (пассив) күйінде болады. Ал белгілі бір жағдайларда (мысалы, апоптоз) олар ДНК-ның линкерлік учаскелерін үзіп, хроматинді фрагменттерге бөледі. Сондықтан да Ca_2^+ , Mg_2^+ -тәуелді эндонуклеазаны апоптоздың негізгі, маңызды, ферменті деп қарастырады.

10.4.3. Апоптоздың басқа да «қарулары»

Әрине, каспазалар және эндонуклеазалар-жасушаның өзін-өзі өлтіруі үшін қолданылатын ең күшті құралдары болып табылады. Дегенмен, олардан басқа да апоптоз «қарулары» белгілі:

1) Күшті тотықтырғыш жинақтығының болуы. Оларға жасушада өте көп мөлшерде жинақталатын азот оксидін (NO) және оның басқа да белсенді өнімдерін-супероксидтік және гидроксидтік радикалдарды, пероксиниттерді, нитриттерді, нитраттарды т.б., жатқызуға болады. Бұл тотықтырғыштарға, әсіресе митохондрия, ядро мембраналары өте сезімтал болады және олар тез өзгереді. Олардың мембраналарының өткізгіштігінің жоғарлауы-апоптоздың маңызды элементі болып саналады. Шынында да, митохондриялардың бұзылған мембраналары

арқылы протеаза AIF және цитохром-С цитоплазмаға шығады, ол каспаза-9-ды активтендіріп каскадты іске қосады. Ал бұзылған ядро қабықшасы арқылы каспазалар ядроға еніп эндонуклеазаларды активтендіреді.

2) Апоптоздың тағы бір «қаруына» плазмолемма құрылысының өзгеруіне жауапты ақуыздарды да жатқызуға болады.

10.4.4. Апоптоздың қосымша құралдары

Апоптоздың тікелей «қаруларынан» басқа, жасушада қосымша факторлар да болады. Олардың қызметі-осы «қаруларды» басқару болып табылады. Апоптоз үдерісінде бұл факторлардың маңызды қызмет атқаратындығы сөзсіз, олар:

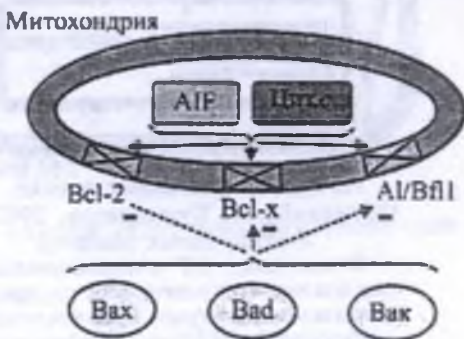
1) Митохондриялық факторлар. Митохондрияда каспаза-9-ды активтендіріп, каспаздық каскадты іске қосатын 2 ақуыз—AIF және цитохром-С, болатынын білеміз. Бұл ақуыздардың митохондриядан цитоплазмаға босанып шығуы тек мембрана өткізгіштігі жоғарылаған кезде ғана жүзеге асады.

А) Митохондрия мембраналарының арналары. Жоғарыда аталған фактордың мембранадан цитоплазмаға өтуі мембранада арнайы арналардың болуына байланысты. Бұл арналардың күйі (ашылуы не жабылуы) бірнеше ақуыз тобының—Bcl-2/Bax, күрделі бакылауында болады. Олардың негізгі өкілдері:

а) Bcl-2 ақуызы, Bcl-x, A1/Bfl-1 т.б., қалыпты жасушаларда митохондрия мембранасында кездеседі және арнаны жабады, сөйтіп жасушаны апоптоздан қорғайды.

б) Bax, Bad, Bak, Bid т.б. ақуыздары жоғарыда келтірілген ақуыздармен қосылып кешен пайда етеді де олардың әрекеттерін (арнаны жабу) бастырмалайды, нәтижеде арна ашылады. Осылайша олар апоптозды стимулдайды (134-сурет).

2) Митохондрияның трансмембраналық потенциалы. Апоптоз кезінде митохондрия мембранасының өткізгіштігінің жоғарылауы, протеаза AIF және цитохром-С шығуына алып



134-сурет. Митохондрия мембранасының арналарын реттейтін ақуыздар әрекеттері (Мушхамбаров, Кузнецовтан, 2003)

келуімен бірге, трансмембраналық потенциалдың төмендеуіне де алып келеді.

Протондық сорғыштар әсерінен митохондрия матриксінен сутек иондары (H^+) сыртқа сорылып, митохондрияда трансмембраналық потенциал градиенті пайда болады, яғни митохондрия ішінде протондар концентрациясы төмен, ал сыртында жоғары болады. Протондық градиент энергиясы АТФ синтезі үшін пайдаланылады.

Сондықтан да, апоптогендік сигналдар әсерінен ақуыз Вах және басқалары, митохондрия мембранасының арналарын ашқаннан кейін протондық градиент жойылады және АТФ синтезі де тоқталады.

Бұл құбылыс апоптоз «қаруларының» ешқайсысын да стимулдамайды, бірақ жасушаны негізгі энергия көзінен АТФ-тан айырады, ал апоптоз энергия жұмсауды талап ететін үдеріс.

10.5. Апоптоз және некроз морфологиясы

1) Апоптоз морфологиясының, яғни морфологиялық деңгейде байқалатын оның ақырғы сатыларының, өз динамикасы болады және оның дамуының бірнеше айқын ажыратуға болатын кезеңдерін (1→2; 2→3; 3→4), атауға болады. Олар төмендегідей:

а) Хроматиннің конденсациялануы (1→2). Хроматин ядроның шетінде орналасқан тығыз және айқын байқалатын гомогендік масса күйінде болады. Цитоплазма көлемі де кішірейіп, жасуша пішіні өзгереді.

б) Ядроның және цитоплазманың фрагменттерге бөлініп, апоптоздық денешіктердің түзілуі (2→3). Бұл сатыда ядро, тығыз хроматин массасынан тұратын, қабықшамен қоршалған жеке фрагменттерге ыдырайды. Жасуша формасы өзгеріп, онда ішке қарай терең тартылыстар пайда болады. Олардың цитоплазманы бөліп тұратын учаскелері бірте-бірте тарылған аяқшалары бар құлақшаларға ұқсайды. Жасушаның бұл фрагменттері ерте ме кеш пе



135-сурет. Апоптоз (оң жағында) және некроз (сол жағында) морфологиясы (Мушкамбаров, Кузнецовтан, 2003)

1-бастапқы жасуша;
2,3-апоптоздың әртүрлі сатысындағы жасушалар; 4-көрші жасушалар; 5,6-некроздың әртүрлі сатысындағы жасушалар.

үзіліп, апоптоздық денешіктерге айналады. Кейбір денешіктерге ядро фрагменттері, екіншілеріне-тек цитоплазма заты жинақталады. Олардың екеулері де біршама өзгерген плазмолеммамен қоршалған.

в) Көрші жасушалардың апоптоздық денешіктерді фагоцитоздауы (3→4). Көрші жасушалар апоптоздық денешіктерді плазмолемма беттерінде пайда болған өзгерістер арқылы танып фагоцитоздайды. Фагоцитоздалған денешіктер фаголизосомаларда тез ыдырайды.

2) Некроз кезінде өзгеше көріністер орын алады. Некроз-жасушаның өте күшті бұзылыстары не тіршілік ету жағдайларының күшті өзгеруі салдарынан дамиды, яғни бұл өзгерістер нәтижесінде апоптоз тетіктері (механизмдері) іске қосыла алмайды, себебі:

-не олардың өздері бұзылған;

-не жасушада олардың қызмет етуіне қажет энергетикалық және материалдық ресурстар болмайды.

а) Некроздың бастапқы сатыларында плазмолемма және басқа да мембраналар бұзылады. Олардың суды және басқа да заттарды (иондарды) өткізгіштігі жоғарылайды.

б) Бұл, жасушаның және оның органеллаларының (мыс.ядро) ісінуіне алып келеді. Сонымен некрозда жасуша көлемі үлкейеді, ал апоптозда, керісінше, кішірейеді.

в) Хроматиннің бұзылыстары үдерістің бастапқы сатыларында емес, оның ортаңғы, тіпті ақырғы сатыларында орын алады. Алғаш ол ядро мембранасының маңында конденсацияланады, бірақ апоптозбен салыстырғанда, гомогенді емес, айқын байқалмайтын күйде болады.

Содан кейін кариолизис нәтижесінде хроматин ыдырап жойылады, ал апоптоз кезінде хроматин фрагменттері апоптоздық денешіктер құрамында болады.

г) Некроз плазмолемманың үзіліп, жасуша метоболизмі өнімдерінің жасушааралық қуысқа шығуымен аяқталады.

Бұл:

-біріншіден-көрші жасушалардың бұзылуына;

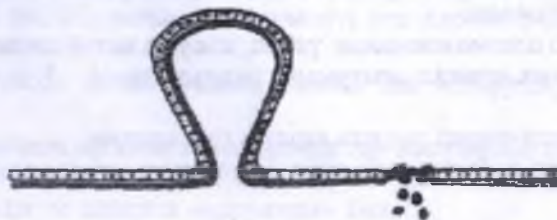
-екіншіден-қабыну үдерісінің басталуына алып келеді.

11. ОНКОГЕНЕЗ ГЕНЕТИКАСЫ

11.1. Жалпы мәліметтер

Онкогенез-ісіктің пайда болу үдерісі. Ол көпшілік жағдайда адамдардың ең зілді ауруларының бірі-ісік (рак) ауруының дамуына алып келеді. Қазіргі кезде, әртүрлі популяциялардағы өлім-жітімнің негізгі себептерінің бірі-рак (ісік) ауруы деп есептелінуде және популяция дараларының орташа өмір сүру ұзақтығы неғұрлым жоғары болса, соғұрлым өлім-жітім себептерінің негізгісі болып онкологиялық аурулар саналады. Статистикалық деректер бойынша өлемде жыл сайын 6 млн. рак ауруы тіркеледі, олардың тең жартысы дүние салады.

«Рак» (ісік)-әртүрлі онкологиялық аурулардың басын біріктіретін құрама анықтама болып табылады. Бірақ, олардың бәріне ортақ белгі-жасушалардың бақылаусыз, шексіз өсуі. Жасушалардың мұндай өсуі ісіктің пайда болуына алып келеді. Егер ісік өсуі үдерісінде оның жасушалары көршілес ұлпалар мен мүшелерге жайылып, дененің алшақ орналасқан мүшелеріне таралып (метастазданып), сол жерде жана ісіктердің дамуына бастама болатын болса, онда мұндай ісіктерді қатерлі ісіктер, ал басқа ұлпалармен мүшелерге жайылып таралмайтын (метастазданбайтын) болса қатерлі емес ісіктер деп атайды (136-сурет). Эпителий ұлпасының ісіктерін- карциномалар, дәнекер ұлпа ісіктерін-саркомалар, лимфа ұлпаларының ісіктерін-лимфомалар т.б. деп атайды.



136-сурет. Қалыпты эпителий арасындағы ісіктің екі клоны
(Жимулевтан, 2006)

Қатерлі емес ісікте-полип пайда ететін клон жасушалары ісініп жасушалар қабатынан сыртқа шығып тұрады, бірақ эпителий астындағы дәнекер ұлпаға енбейді. Қатерлі ісік (рак) клондары базальдық мембрананың астындағы дәнекер ұлпаға енеді.

Рак (ісік) ауруының себебі не, ол тұқым қуалай ма жоқ па?

Оны түбегейлі емдеуге бола ма, жоқ па?

Бұл сұрақтар адамзатты жүздеген жылдар бойына мазалап келеді және осы күнге дейін оларға үзілді-кесілді нақтылы бір жауап әлі табылмай тұр. Дегенмен, жетістіктер де жоқ емес. Қазірі кезде біз онкогенез (канцерогенез) туралы, осыдан 20-30 жылдағымен салыстырғанда, әлде қайда көп білеміз, мысалы:

1) ісік (рак)-мультифакторлы ауру, оның дамуына генетикалық және қоршаған орта факторлары бірлесіп әсер ететіндігін;

2) ісік жасушаларында «бұзылған-бұрыс» геномның болатындығын, яғни олардың кейбір маңызды гендерінің модификацияланғандығын;

3) ісіктің (рак) тұқым қуалайтын түрлері аурудың ата тегіктерінің біреуінің жыныс жасушасында алғаш пайда болған белгілі бір ген мутациясы екендігін;

4) ісіктің (рак) кездейсоқ (тұқым қуаламайтын) түрлері аурудың дене жасушаларының белгілі бір гендерінің құрылымының өзгеруі салдарынан болатынын;

5) ісіктердің (рак) дамуы бір гениң бұзылуы емес, бір топ гендердің бұзылуы салдары екендігін т.с.с.

Сондықтан да ісіктің (рак) дамуы тек мутация салдары емес, көптеген генетикалық кемістіктердің ұзақ уақыт жинақталу нәтижесі. Осы кемістіктер (дефект) жиынтығы белгілі бір сындарлы межелеп өткенде қалыпты жасуша ісік жасушасына айналады.

11.2. Онкогенез гендерінің типтері

Адамның, шамамен 30 мыңдай гендерінің ішінен тек 120-150-і ғана және кейбір вирустар гендері, онкогенезге қатынасады. Онкогенезге қатынасы бар гендерді бірнеше топқа бөледі:

Мутаторлық гендер-олардың белсенділігі төмендеген кезде мутациялардың жинақталу қарқыны күрт өседі. Бұл типке ДНК күйін бақылау жүйесінің және оның бұзылыстарын репарациялайтын гендер жатады.

11.2.1. Вирустар гендері

Кейбір вирустардың ісік пайда ететіндігі дәмеленген және олардың бәріне ортақ міндетті ерекшелік, ол вирус геномының (ДНК, РНК) жасушаның бір хромосомасына жалғануы болып табылады.

Вирус геномы	Вирустар	Ісіктер
Қос тізбекті, сызықты ДНҚ	Герпес (ұшық) вирусы	Инфекциялық мононуклеоз
	Шешек вирусы	Контагиоздық моллюск
Сақиналы ДНҚ	Папова вирусы	Папилломалар (сүйелдер)
РНҚ-бір тізбекті (+)	Ретровирустар	Лейкомия

Олардың кейбіреулеріне сипаттама берейік:

Папова-вирусы — бұлардың геномы қостізбекті сақиналанған ДНҚ болып табылады және ол зақымдалған жасуша хромосомасымен қосылмай-ақ, өз бетінше дербес қызмет ете алады. Бірақ, өте сирек, миллион жасушадан біреуінде ғана вирус геномы не оның тек онкогені қожайын-жасушасының хромосомасына енуі мүмкін.

Мұндай онкогендерге папова-вирустың і және Т-гендері жатады. Олар қалыпты жағдайларда вирус ДНҚ-сының репликациясын іске қосады, ал қожайын хромосомасымен қосылғаннан кейін, олардың өнімдері жасуша ДНҚ-сының бақылаусыз репликациялануын стимулдау қабілетіне ие болады.

Ретровирустар — бұлардың геномында РНҚ-ның (+) тізбегі болады. Олардың қызмет етуі үшін міндетті түрде қожайын хромосомасымен қосылуы (жалғануы) қажет (137-сурет).

Бұл кезде төмендегідей құбылыстар бірізділігі орын алады:

а) Кері транскрипция—РНҚ-ның (+) тізбегін матрица ретінде пайдаланып ДНҚ-ның (-) тізбегінің синтезделуі;

б) Пайда болған РНҚ-ДНҚ буданынан вирус РНҚ-сының ыдырап жойылуы;

в) ДНҚ-ның (-) тізбегінен (+) тізбегінің синтезделуі және сақиналы қостізбекті ДНҚ пайда болып, жасуша ядросына енуі;

г) осы ДНҚ-ның жасуша хромосомаларының біреуіне жалғануы;

д) Вирус гендерінің транскрипциялануы; пайда болған РНҚ-ның (+) тізбектерінің кейбіреулері вирус ақуыздарының синтезделуі үшін а-РНҚ қызметін атқарса, екінші біреулері басқа ақуыздармен бірлесіп, жаңа вирус түйіршіктерінің пайда болуына қатынасады. Кейбір вирус ақуыздары онкогендік әсер етуі мүмкін. мысалы, Раус саркомасы геномында небәрі 4 ген болады, оның біреуі —V-src гені адамдардың SRC геніне өте ұқсас. Олардың екеуі де мембрана интегриндерінен МАПК каскадына сигналдың берілуіне қатынасатын рецепторлық емес тирозинкиназаны (Src ақуызы) өндіреді.

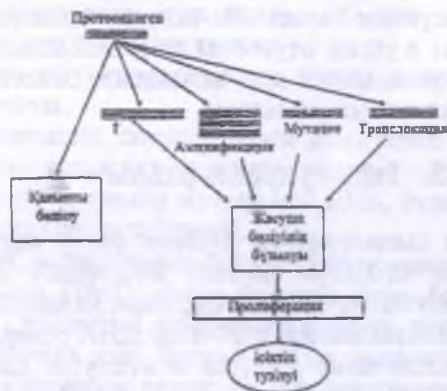
Бірақ, вирус ақуызы құрылымының болар-болмас өзгеруінің нәтижесінде, реттеуші әсерлерді сезбей, барлық уақытта белсенді

күйде болады. Сондықтан МАПК каскады үнемі стимуляцияланып, тиісті құбылыстар жалғасады, яғни жасуша үнемі бөліне береді.

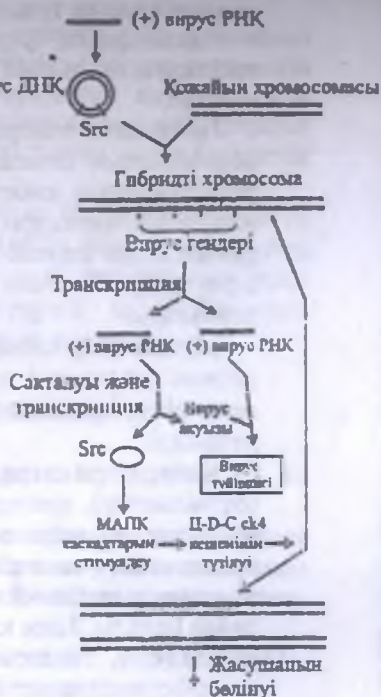
11.2.2. Протоонкогендер

Протоонкогендер — жасушаның қалыпты гендері. Олар жасуша тіршілігінде маңызды қызметтер атқарады, бірақ қызметтерінің өзгеруі не бақылаусыз, беталды, экспрессиялануы нәтижесінде қауіпті онкогендерге айналады. Протоонкогендер саны шамамен 100-дей.

Протоонкогендердің онкогендерге айналуы 2 жол арқылы жүзеге асуы мүмкін: біріншісі-онкоген өнімінің көбеюі (амплификация) арқылы, ал екіншісі-протоонкогендердің кодтаушы бірізділігінде пайда болған нүктелі мутациялар не



138-сурет. Протоонкогендердің онкогендерге айналуының генетикалық тетіктері (Гинтерден, 2003)



137-сурет. Ретровирустардың онкогендік әрекеттері (Мущак:баров, Кузнецовтан, 2003)

транслокациялар арқылы (138 сурет).

Онкоген өнімінің көбеюі инсерциялық мутагенез және ген амплификациясы арқылы жүзеге асады. Мысалы, онкогендік ретровирустар қожайын геномының тус онкогеніне жақын жеріне немесе тікелей сол генге енеді, нәтижеде ұзын терминалдық қайталану деп аталатын вирус ДНК-сының бірізділігі, тус генінің промоторы ретінде әрекет етіп, осы геннің белсенді

экспрессиясын тудырады.

Адамдардың Беркитт лимфомасы Эпштейн-Барр вирусымен инфекцияланғаннан кейін дәл осы тетік (механизм) арқылы дамуы мүмкін.

Протоонкогендердің активтенуі жасушаның стресс жағдайларында, қорғаныстық реакция ретінде, протоонкогендер амплификациясы (көшірмеленіп көбеюі) арқылы да жүзеге асуы мүмкін. Бұл кезде жасушада протоонкоген көшірмелерінің саны бірнешеуден жүздеген данаға дейін жетеді. Кейбір онкогендердің амплификациясы (әсіресе тус) нейробластома және өкпенің ұсақ жасушалы рак ауруларында байқалады.

Мутациялар себебінен протоонкогендердің онкогендерге айналуы әсіресе *ras* гендері тобында жиі байқалады: *Ha-ras*, *Ki-ras*, *N-ras*. *Ras* гендерінің мутациясы рак ауыруының, шамамен 30% түрлерінде кездеседі.

Қатерлі ісіктерде әртүрлі типті хромосомалық аберрациялар (бұзылыстар), көптеп кездеседі. Кейбір хромосомалық аберрациялар (бұзылыстар), әсіресе транслокациялар, хромосоманың протоонкогендері орналасқан учаскелерінің қайта құрылуына алып келеді. Осының нәтижесінде биохимиялық қызметтері өзгерген, химерлік гендер пайда болады. Адам қуығының ісігінен алынған жасушаларды тышқанға енгізгенде, тышқанның кейбір жасушалары ісік жасушасына трансформацияланған. Сол геннің ДНК бірізділігін клондап зерттегенде ол *Ha-ras* генінің мутантты аллелі екендігі анықталған. *Ras*-ақуызы ГТФ-мен байланысқанда белсенді түрде, ал ГДФ-мен байланысқанда активсіз күйінде болады. *Ha-ras* онкогенінің мутациясы *ras* ақуызының активсіз күйіне өтуіне кедергі жасайды, яғни ол үнемі белсенді күйде болады, ал осы ақуыздың белсенді болуы жасуша бөлінуіне сигнал болып саналады.

11.2.3. Ісік супрессорлары

Бұл жерде гендердің қызметтерінің күшеюі (өсуі) қауіпті емес, керісінше-қызметтерінің жойылуы қауіпті. Бұл әрине белгілі бір генетикалық қайтақұрылу не мутация салдарынан қалыптасады. Ісік супрессорлары гендерінің саны шамамен 20-олар: ДНК репарациясына, жасуша циклына, апоптоз және жасуша жіктелуіне қатынасқан ақуыздар гендері.

Супрессор гендері, қалыпты жағдайда, жасуша бөлінуін бастырмалайды. Олардың көпшілігі аутосомды-доминантты күйінде болады. Демек, жасушаның қалыпты бөлінуі үшін супрессор генінің

калыпты бір аллелдің өзі жеткілікті.

Супрессор гендерінің ішінен жақсы зерттелгені—ретинобластома гені. Ретинобластома-көздің торлы қабатының жасушаларынан басталатын көз ісігі ауруы. Бұл балаларда жиі кездеседі, оның жиілігі шамамен 40% тең. Жанұялық жағдайларда (бір жанұя мүшелерінде кездеседі) тұқым қуалайтын ретинобластома көздің екеуінде де көптеген ісіктердің пайда болуымен сипатталады. 60% жағдайларда ретинобластома кездейсоқ, тұқым қуаламайтын, күйде кездеседі. Ретинобластоманың кездейсоқ тұқым қуаламайтын формасы, бір көздің зақымдануы және жекелеген ісіктердің пайда болуымен сипатталады.

Ретинобластоманың жанұялық (тұқым қуалайтын) және кездейсоқ (тұқым қуаламайтын) формаларының дамуының айырмашылығының тетіктерін (механизмін) түсіндіру үшін Кнудсон 1971 ж. канцерогенездің қосалқы тетіктері (механизмі) гипотезасын ұсынды. Оның мәні мынада: аурудың дамуы үшін ретинобластома генінің екі аллелінде де өзгерістер (мутация) пайда болуы қажет. Тұқым қуалайтын формасында алғашқы мутация жыныс жасушасында пайда болады және ол тұқым қуалайды. Сол генде не оның айналасында пайда болатын екінші мутация, дамып келе жатқан көздің тор қабатының сома жасушасында түзіледі. Бұл жасушалар саны өте көп болғандықтан (шамамен 1 млн.) екінші мутацияның пайда болу ықтималдығы әжептеуір жоғары болады. Ал осы ген мутациясының жиілігі-0,5-1,5 10⁵ тең. Сонымен, көптеген гетерозиготалы тасымалдаушыларда ата-аналарынан алынған мутацияға, сома жасушасында пайда болған мутация қосылып, ісік үдерісі дамиды. Кейбір гетерозиготалы тасымалдаушыларда соматикалық мутация пайда болмай, ісік дамымайды.

Ретинобластоманың тұқым-қуаламайтын-кездейсоқ формасында екі мутация бір сома жасушасында пайда болуы қажет, ал мұның ықтималдығы өте аз болады. Егер ондай екі мутация пайда бола қойса, онда ісік тек бір көзде дамиды.

Ретинобластома гені клонданған және секвенденген. Оның өнімі-рRв ақуызы фосфорсызданған күйінде, E2F-ДР-транскрипция факторымен байланысып, оны активсіздендіреді. Белсенді E2F-ДР-жасушаның G1-кезеңінен S-кезеңге өтуі үшін қажет. Ал егер рRв циклинтәуелді киназа арқылы фосфорланса E2F-ДР активтеніп жасуша бөлінуін стимулдайды. Егер рRв гені мутацияланса оның ақуызы E2F-ДР ақуызын активсіздендіру қабілетінен айырылады және жасуша бақылаусыз бөлінеді. Сондықтан да ретинобластома генін ісік өсуінің супрессоры гені деп атайды.

Тағы бір супрессор-гені—p53 ақуызының гені. Осы геннің бір

мутациясы доминантты тұқым қуалайтын Ли-Фраумен синдромының дамуына алып келеді. Бұл балалық шақта сүт безінің, тоқ ішектің, мидың көпшілікті ісіктері дамиды сирек кездесетін синдром. Сол сияқты, жұмсақ ұлпалардың саркомасы, остеосаркома, лейкоз және басқа да ісіктер кездесуі мүмкін. Бұл геннің пенетранттылығы, ретинобластома гені сияқты, әжептеуір жоғары болады. 70 жасқа келгенде осы геннің мутациясы кездесетін адамдардың 90%-нда қатерлі ісік дамиды.

Ретинобластома генінен бөлек р53 генінің соматикалық мутациясының өзі канцерогенез себебі болуы мүмкін.

р53 гені 17 хромосоманың қысқа иінінің 13 аймағында (17p13) орналасқан. Ол кем дегенде 6 генмен әрекеттесетін транскрипция факторын кодтайды. Бұл гендердің арасында циклинтәуелді киназа (ЦТК) ингибиторының синтезін бақылайтын р21 гені де бар. Бұл ингибитор циклин тәуелді киназа (ЦТК) арқылы ретинобластома генінің активсізденуін бастырмалайды. Нәтижеде, жасуша ДНҚ бұзылыстарын репарациялау үшін G1-кезеңнен өте алмай біршама уақыт осы кезеңде сақталады. р53 гені ДНҚ бұзылыстарына жауап ретінде апоптоз үдерісін индукциялайды. р53 генінің мутациясы ДНҚ бұзылыстарының репарациялануын болдырмай, апоптозді іске қоспай, канцерогенездің дамуына алып келеді.

Ісік өсуінің супрессор гендеріне I-типті нейрофиброматоздың гені (17q11) және II-типті гені (22q12)-де жатады. Нейрофиброматоз-I-генінің өнімі-ГТФазаларды активтендіретін ақуыз нейрофибромин. Нейрофибромин газ ақуызының АТФ-сының гидролизін күшейтіп, оны активсіз (белсенді емес) формаға көшіруге қабілетті. Ras ақуызы пассив (белсенді емес) күйінде сигналды жеткізу қызметтерін атқара алмайды, сондықтан жасуша бөлінуін тоқтатады. Нейрофибромин генінің мутациясы газ ақуызының белсенді күйде қала беруіне мүмкіндік жасайды, ал бұл жасушаның жіктелуін болдырмай әрі қарай бөліне беруіне алып келеді.

Ісік өсуінің тағы бір супрессор гені ретінде тоқ ішектің жанұялық полипозы генін (APC-5q21) қарастыруға болады. Бұл геннің өнімі жасуша адгезиясына және ядролық транскрипциялық кешеннің түзілуіне қатынасатын -катенин ақуызымен әрекеттеседі. Бұл аурудың тұқым қуалайтын формасының клиникалық көріністері-көпшілікті аденоманың не тоқ ішек полиптерінің пайда болуы, балалық шақта-ақ байқалады. Ересек ауруларда осы полиптердің бәрі-малигнизациялана бастайды да қатерлі ісікті дамытады.

Сүт безінің рак ауруының гендері -BRCA-1 және BRCA-2 гендері де супрессор-гендері болып табылады. Осы гендер мутациясы әйелдерде

сүт безінің және аналық без рагының тұқым қуалайтын формасының дамуына алып келеді. Тұқым қуалайтын мутантты гендер кездесетін жанұяларда ер адамдардың сүт безі рак ауруының қаупі жоғары болады. Осы екі геннің екеуі де ДНҚ-ның қосарланған үзілістерінің репарациясына қатынасатын РАД-51 ақуызымен әрекеттесетін транскрипциялық факторларды кодтайды.

Жоғарыда сипатталған супрессор-гендерден басқа, ісік өсуінің супрессорларына Вильмс ісігі гені (WT1, 11p53), Ковден ауруы гені (PTEN, 10q23)-да жатады. WT1 гені-p53 ақуызымен байланысып оның әсерлерін күшейтетін транскрипция факторын, ал PTEN гені-проапоптоздық әсер ететін фосфотаза ақуызын кодтайды.

11.2.4. Ісіктің басқа да гендері

ДНҚ репарациясына жауапты гендердің мутациялары да канцерогенезге алып келетіні белгілі.

Өнімдері ДНҚ бұзылыстарының репарациялануына қатынасатын кейбір гендер мутациясы салдарынан дамиды бірнеше тұқым қуалайтын аурулар белгілі. Олар-пигменттік ксеродерма, Блом синдромы, атксия-телеангиоэктазия т.б.

1) Пигменттік ксеродерма-аутосомды-рецессивті аурулар тобы. Олардың клиникалық көріністері түрліше болады:

- тері және көздің жарыққа өте жоғары сезімталдығы;
- тері пигментациясы;
- тері рагының ерте дамуы;
- катаракталардың дамуы;
- әртүрлі неврологиялық бұзылыстар, оның ішінде ақыл-естің кем болуы;

Пигменттік ксеродерманы дамытатын кем дегенде 4 ген белгілі, олардың арасында геликазаны және эндонуклеазаларды кодтаушы гендер. Осы гендер мутациясы ДНҚ бұзылыстарының эксцизиялық репарациялануын бұзады.

ДНҚ молекуласына ультракүлгін сәулесі әсер еткенде пиримидиндік димерлер (Т=Т) пайда болады, яғни бір тізбектегі тиминдер (Т) екінші тізбектегі комплиментарлық негіз-аденинмен (А) сутектік байланысын үзіп, өзара (Т=Т) коваленттік байланысады. Бұл ДНҚ молекуласының дұрыс репликациялануына кедергі келтіреді. Осы димерлерді танитын және тізбектен үзіп шығарып тастайтын ерекше ферменттер жүйесі болады. Содан кейін қалыпты екінші тізбек негізінде үзілген ДНҚ учаскесі синтезделіп қалпына келеді. Осы үдерістердің бәрін эксцизиялық репарация деп атайды.

2) Блюм синдромы — түрліше клиникалық көріністер байқалатын ауtosомды-рецессивті ауру:

- ерекше дақтары бар тері пигментациясы;
- иммундық дефициттің дамуы;
- окпе фиброзы;
- малигнизациялану қабілетінің өте жоғары болуы;
- хроматидалар аралық алмасу жиілігінің жоғары болуы;
- хромосомалық аберрациялардың көп болуы, т.с.с.

Мутация гед Q геликаза тобына жататын генде пайда болады.

3) Атаксия-телеангиэктазия синдромы — ауtosомды рецессивті ауру, оның клиникалық белгілері:

- мишық атаксиясы (қозғалудың бұзылуы);
- бет терісінің телеангиэктазиясы;
- малигнизациялануға қабілеттілігі;
- хромосомалық аберрациялардың көптеп байқалуы; т.с.с.

Мұның гені 11q22-q23-те орналасқан. Оның өнімі, қалыпты жағдайда, ДНҚ бұзылыстарын сезіп жасуша бөлінуін тоқтатады.

Осы ауруларда байқалатын ДНҚ репарациясының бұзылыстары-жасушаның геномдық тұрақсыздығына алып келеді, ал бұл өз кезегінде, жасушада гендік, хромосомалық мутациялар жиілігін әже теуір, жоғарылатады.

12. ЖАЛПЫ ГЕНЕТИКА

12.1. Генетика ғылымының қысқаша даму тарихы

Генетика – тұқым қуалаушылық пен өзгергіштікті зерттейтін ғылым. Оның қалыптасуы 1900 жылдан басталады, ал негізін қалаушысы «атасы» болып Г.Мендель саналады.

Тұқым қуалаушылық тірі ағзалардың негізгі қасиеттерінің бірі – ол ата-ана белгілерінің, қасиеттерінің ұрпақтан-ұрпаққа үздіксіз беріліп отыруы болып табылады. Тұқым қуалаушылықтың екі мәні белгілі: 1) тұрақты, консервативті болуы, яғни ұрпақтан-ұрпаққа ағзалардың негізгі белгілері мен қасиеттерінің өзгеріссіз беріліп отыруы. Оған мысал ретінде қойдан қозының, түйеден ботаның, биеден құлынның, иттен күшіктің туылуын атауға болады; бидай сепсек бидай жинаймыз, жүгерідін жүгері өнеді, асқабақтан асқабақ жетіледі т.с.с. Тұқым қуалаушылықтың консервативтілігінің нәтижесінде биологиялық түрлердің, тіршіліктің тұрақтылығы, біртұтастығы қалыптасады; 2) тұқым қуалаушылықтың өзгергіштігі, яғни әр түрлі себептер салдарынан ағзалардың белгілері мен қасиеттері азды-көпті өзгеріске ұшырайды. Оған мыңдаған мысал келтіруге болады. Бір отбасының балалары бір-бірінен аз да болса ерекше, өзгеше болады; егістіктегі бидай, жүгері, арпа т.с.с. өсімдіктер биіктігі, өнімділігі жағынан түрліше. Тұқым қуалайтын өзгергіштіктің нәтижесінде тіршіліктің сан алуан түрлері пайда болады.

Генетика ғылымының негізгі мақсаты – тұқым қуалаушылық пен өзгергіштікті зерттеп, тіршіліктің негізгі заңдылықтарының сырын ашу, анықтау.

Оның медицина, ауыл шаруашылығы т.б. салалар үшін маңызы өте зор. Адам ауруларының көбісі тұқым қуалайды, ал тұқым қуаламайтын инфекциялық, инвазиялық және т.б. аурулардың зілділігі тұқым қуалаушылықпен анықталады. Оларды анықтау, емдеу, болдырмай алдын алу үшін, генетиканы жақсы игеру қажет.

Ағзалардың тұқым қуалаушылық қасиеті ертедегі грек оқымыстыларына белгілі болған, бірақ оның мәнін дұрыс түсіндіре алмаған.

Демокриттің (б.ж.с.д. 460 жылдары) пікірінше дүниедегі барлық заттар бөлінбейтін түйіршіктерден-атомдардан тұрады, ал «тұқым (ұрық)-... бүкіл дененің және оның негізгі бөлімдерінің-сүйектер, еттер және жұлындардың өнімдері». Гипократ (б.ж.с.д. 400 жылдары) жыныс өнімдері (жасушалары) бүкіл ағза бөлімдерінен бөлінетін экстракттардан (сығындылардан) тұрады деп айтқан. Дененің барлық

мүшелері ұрпақтардың белгілерінің қалыптасуына тікелей әсер етеді деп ойлаған. Гиппократтың бір еңбегінде («Қасиетті аурулар туралы»), Демокриттің пікірі сияқты «...өнетін тұқым дененің барлық бөлімдерінен пайда болады; сау денеден сау, ал аурудан-аурулар», сондықтан «флегматиктерден-флегматиктер, әлсіздерден-әлсіздер және талақтары ауыратындардан-талақтары ауыратындар туылады» деп айтылған.

Аристотель (б.ж.с.д. 384-322 жж) өзіне дейінгі ұламалардың «...тұқымдар денінің барлық бөлімдерінің қатынасуымен түзіледі» деген пікірлерін сынап, ағзаның тек морфологиялық белгілері ғана тұқым қуаламай, ұрықтарға тікелей берілмейтін, ата-аналарының физиологиялық белгілері де тұқым қуалайды деп ойлаған. Аристотельдің ойынша ұрық қанда пайда болады, ол астың қорытылу өнімі болып табылады және «қорытыла келе қаннан өзгерген күйінде бөлініп шығады».

Өсімдіктерді будандастырудың ғылыми әдістерін алғаш қолданған И.Г.Кельрейтер (1733-1806) болған. Ол темекі өсімдігінің әртүрлі түрлерін будандастырып, тұқым қуалауда тозандардың (аталық) және тұқым бүрінің (аналық) бірдей әсер ететінін айтқан; ұрықтану үшін тозаңның шамалы мөлшерінің жеткілікті екенін көрсеткен.

И.Кельрейтердің гибридтеу әдістерін әрі қарай жетілдірген ағылшын ботанигі Т.Найт (1759-1838) болатын. Найт бұршақтарды будандастырып олардың кейбір белгілерінің «жойылып кететініне», ал кейбіреулерінің сақталатынына (доминантты болатынына) көңіл аударған.

Кельрейтердің және Т.Найт тәжірибелерін К.Гэртнер (1772-1850), Дж.Госс, О. Сажрә (1763-1851), Ш.Нодэн (1815-1899) тағы көптеген басқа ғалымдар әрі қарай дамытып жетілдірген.

Олардың болжамдары бойынша ұрпақтардың белгілері, қасиеттері атасы мен анасының тұқым қуалаушылық материалдарының өзара қосылуы нәтижесінде қалыптасады – кіріккен тұқым қуалаушылық.

Осы сияқты болжамды Ч.Дарвин де дамытқан. Ол өзінің эволюциялық ілімін генетикалық тұрғыдан түсіндіру үшін «пангенезис» теориясын ұсынған. Бұл болжам бойынша ағзалардың әрбір мүшесі, ұлпалары ерекше зат – «пангендер» бөліп шығарады, ал олар қан арқылы жыныс жасушаларына жеткізіледі және ұрықтанған кезде өзара қосылады, –деген.

1865 жылы чех ғалымы Г.Мендель тұқым қуалаушылықтың дискретті (тәуелсіз тұқым қалу) теориясын қалыптастырды. Бұл теория бойынша тұқым қуалаушылық факторлары (гендер) жыныс жасушалары қосылған кезде бір-бірімен өзара қосылмайды, керісінше дербес, дискретті «таза күйінде» болады. Ата-аналарының белгілері ерте ме, кеш пе ұрпақтарда байқалып, қайталанып отырады.

Г. Мендель ашқан тұқым қуалаушылық заңдылықтары 1900 жылға дейін ғылыми қауымға, көпшілікке белгісіз болып келді. Тек 1900 жылы оқымыстылар — Г. Фриз, К. Корренс, Э. Чермак бір-бірінен тәуелсіз, Г. Мендель заңдарын қайта ашқаннан кейін барып Г. Мендельдің еңбектері өз дәрежесінде бағаланды. Бірақ, өлі де болса тұқым қуалаушылықтың материалы белгісіз еді. 1902 жылы Бовери, В. Сэттон және К. Корренс тұқым қуалаушылық хромосомалармен байланысты болуы мүмкін деген болжам жасады. Оған негіз болған себеп, жасушаның митоз және мейоз жолдармен бөлінуі кезінде және ұрықтану үдерісінде хромосомалардың қимыл әрекеттерінің ұқсас болатынды.

Бұл болжамның растығын, яғни тұқым қуалаушылықтың хромосомалармен байланысты екенін, түрліше тәжірибелер жасап дәлелдеген Т. Морган және оның шәкірттері — А. Стертевант, К. Бриджес және Г. Миллер болды. Олар 1910-1911 жылдары жеміс шыбынын (*Drosophila melanogaster*) будандастырып, тұқым қуалаушылықтың хромосомалық теориясын қалыптастырды, тіркес тұқым қуалау құбылысын ашты.

XX ғасырдың басында К. Корренс (1908) цитоплазмалық тұқым қуалаушылықты ашты, 1909 жылы В. Иогансен Г. Мендельдің «Тұқым қуалаушылық факторларын» — ген деп атады.

XX ғасырдың 30-40 жылдары орыс ғалымдары Н. К. Кольцов, А. С. Серебовский, Н. П. Дубинин т. б. еңбектерінің нәтижесінде ген теориясы қалыптасты.

1944 жылы О. Эйвери, К. Мак Леод, М. Мак Карти, 1950 ж. Френкель-Конрат тұқым қуалаушылықтың материалдық негізі — нуклейн қышқылдары (ДНК) екендігін дәлелдеді, ал 1953 жылы Дж. Уотсон және Ф. Крик ДНК молекуласы құрылымының моделін анықтады.

XX ғасырдың екінші жартысынан бастап ғалымдардың зерттеулері негізінен нуклейн қышқылдарының қасиетін анықтауға, олардың молекуласында тұқым қуалаушылық ақпараттың жазылу және жүзеге асу тетіктерін (механизмдерін) анықтауға, генетикалық кодтың құрылысы мен қасиеттерін анықтауға, ағзалардың нақтылы белгілері мен ересек (дефинитивтік) фенотипінің қалыптасуында гендердің белсенділігінің реттелу механизмдерін зерттеулерге бағытталды. XX ғасырдың 60 жылдары М. Ниренберг, С. Очао, Х. Хорана және басқа да биохимиктердің еңбектері нәтижесінде генетикалық код түгелдей анықталды, ал 70 жылдары генетикалық инженерия әдістері қалыптасып, XXғ. 80-90 жылдары тірі ағзалардың тұқым қуалаушылығын мақсатқа сай өзгертуге, жасанды тұқым қуалаушылық материалдары бар

(трансгенді) ағзаларды құрастыруға, жоғары сатылы ағзаларды клондауға мүмкіншілік туды.

Осы жылдары ДНҚ нуклеотидтерінің бірізділігін анықтау әдістері-секвендеу әдістері қалыптасып, алғаш қарапайым ағзалар, кейін күрделі ағзалар геномдарын секвендеу басталды. 1990 жылы АҚШ-тың Ұлттық денсаулық сақтау институты «Адам геномы атты» халықаралық ғылыми бағдарламаның басталғанын хабарлады. Кейін оған Ұлыбритания, Франция, Германия, Қытай, Жапония т.б. елдердің 20-дан астам ғылыми зерттеу ұйымдары қатынасып, 2001 жылы сәуір айында адам геномының алғашқы нұсқасы анықталып, ғылыми журналдарда жарияланды. 2001 жылдан кейін Нобель сыйлығының иегері Ф.Коллинздің айтуынша, адамзат постгеномдық дәуірге аяқ басты.

12.2. Г.Мендель тәжірибелері

1865 жылы Чехословакияның Брно қаласының шағын ғылыми ұйымының кезекті мәжілісінде Г.Мендель өзінің тәжірибелерінің қорытындыларын баяндады. Ол моно-ди-полигибридтік будандастыруларға тәжірибе жасады. Г.Мендель өз тәжірибелерінде бұрынғы ғалымдардың жетістіктерін сындарлы талдап көптеген жаңа әдістерді қолданған; мысалы:

1) ол будандастыру үшін бір-бірінен айқын ажыратуға болатын балама белгілері бар дараларды қолданған, мысалы: бұршақ тұқымның түсінің сары не жасыл болуы; жемістерінің түсінің сары не жасыл болуы; гүлдерінің түсінің қызыл не ақ болуы; өсімдік сабақтарының ұзын не қысқа болуы; гүлдерінің сабақ төбесінде не жапырақ қойнында орналасуы т.с.с.

2) будандастыруға дейін өсімдіктерді бірнеше жыл бойына өздігінен тозандатып, белгілер тазалығына (гомозиготалы күйіне) жеткізген;

3) белгілердің ұрпақтарда байқалуын ерінбей бір-бірлеп есептеп санаған;

4) гибридология (будандастыру) нәтижесін талдау үшін математикалық аппаратты кеңінен пайдаланған және ұрпақтардың белгілерінің бәрін бірдей емес, тек нақтылы 1,2 не 3 белгілердің тұқым қуалауын ғана талдаған;

Моногибридтік будандастыру. Г.Мендель бұршақтың тұқымының сары не жасыл болып келетін екі сортын өзара будандастырған. Сонда бірінші ұрпақ өкілдерінің бәрінің тұқымдары сары болып келген. Бірінше ұрпақ өкілдерін (сары түсті) өздігінен тозандандырғанда екінші ұрпақта сары түсті бұршақтармен қатар жасыл түсті бұршақтар

да пайда болған. Г. Мендель бірінші ұрпақта байқалған сары түсті доминантты, ал бірінші ұрпақта байқалмай, тек екінші ұрпақта ғана байқалатын жасыл түсті рецессивті белгі деп атаған. Г. Мендель бұршақтың түсі (сары, жасыл) екі тәуелсіз, дискретті тұқым қуалаушылық факторлар арқылы беріледі деп болжамдап, доминантты белгіні, рецессивті белгіні әріптерімен жазып белгілеген, сонда оның моногибридті будандастыруының нәтижесі мынадай болды:

P. AA x aa

G. A, a

F₁ Aa + Aa

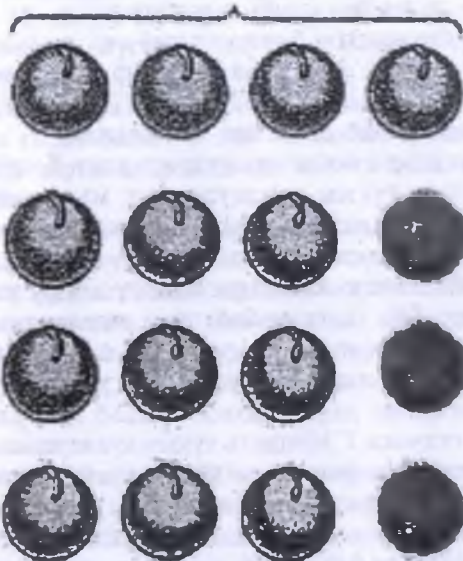
Бірінші ұрпақ өкілдерінің тұқымдарының бәрінде бірдей (сары түс) белгінің байқалуын Г. Мендельдің 1-заңы—гибридтер белгілерінің біркелкілік заңы деп атайды.



Сары түсті тұқым

Жасыл түсті тұқым

Барлық тұқымдар сары түсті



139-сурет. Моногибридтік будандастыру.

Г. Мендельдің 2-заңы — белгілердің ажырау заңы деп аталады. Бірінші ұрпақ өкілдерін (сары түсті бұршақтар) өздігінен тозаңдастырсақ, екінші ұрпақта белгілердің ажырауын байқаймыз, яғни олардың 3 бөлігі сары, ал бір бөлігі жасыл түсті болады.

P. Aa x Aa

Г. A, a x A, a

F₁ AA+Aa+Aa+aa

Г. Мендель дигибридтік будандастыруға да тәжірибе жасаған, яғни ол сары түсті тегіс бұршақты (доминантты белгілер) жасыл түсті кедір-бұдыр (рецессивті белгілер) бұршақпен будандастырған. Онда мынадай нәтижелер алынған.

P. AABV x aavv

Г. AB, av

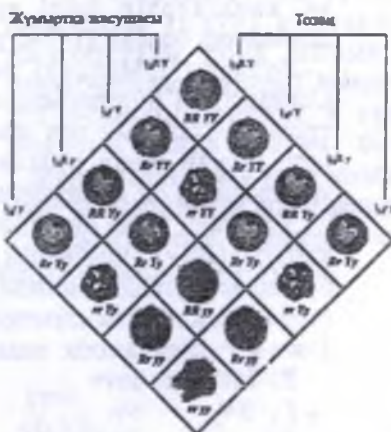
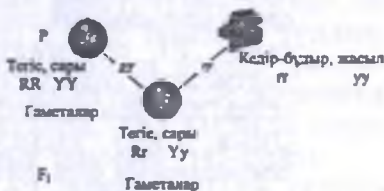
F₁ AaBv+AaBv

Дигетерозиготалы бірінші ұрпақ бұршақтарын өздігінен тозаңдандырғанда төмендегідей ажырау байқалған.

P. AaBv x AaBv

Г. AB, Av, aB, av

F₂ 9(A-B-)+3(A-вв)+3(aaB-)+1(aавв)



140-сурет. Дигибридті будандастыруда белгілердің тәуелсіз ажырасу сызбанұсқасы (Ярыгиннан, 2001)

A, B, a, b, -2 әртүрлі дамуын бақылайтын доминантты және рецессивті аллельдер; P гаметалар — ата-ана жыныс жасушалары; F1-1 ұрпақ гибридтері; F2-2 ұрпақ гибридтері.

Пеннет кестесі

	AB	Ab	aB	Ab
AB	BB	Bb	Bb	Bb
Ab	Bb	bb	Bb	bb
aB	Bb	Bb	BB	Bb
Ab	Bb	bb	Bb	bb

Бірінші ұрпақ өкілдерінің бөрінің тұқымдары сары және тегіс болып Г.Мендельдің бірінші заңы—біркелкілік заңы қайталанған. Ал, екінші ұрпақта белгілер 9:3:3:1 ара қатынасындай ажырасқан. Бұл жерде ата-аналарына тән белгілер (сары тегіс, жасыл кедір-бұдыр) мен қатар жаңа, ата-аналарында кездеспейтін белгілер де пайда болған (сары кедір-бұдыр, жасыл тегіс). Мұны кроссинговер құбылысының нәтижесі деп білуіміз керек.

Сол сияқты, егер әрбір жұп белгілердің ажырауын өз адына дербес талдайтын болсақ, олар бір-бірінен тәуелсіз ажырасатынын және 3:1 арақатынасындай мөлшерде ажырасатынын көреміз. Мысалы, Г.Мендель тәжірибесінде (139-суретті қара) сары бұршақтар саны 12, жасыл бұршақтар саны 4 ($12:4=3:1$) тегіс бұршақтар 12, кедір-бұдыр бұршақтар 4 ($12:4=3:1$). Міне осыған байланысты Г.Мендельдің 3-заңы — белгілердің тәуелсіз тұқым қуалау заңы деп аталады, яғни ди-полигибридті будандасуларда әрбір жұп белгілер бір-бірінен тәуелсіз тұқым қуалайды; тәуелсіз ажырасады.

12.3. Гаметалар тазалығы гипотезасы

Гибридтердің екінші ұрпақтарында белгілердің байқалуының және ажырасуының заңдылықтарын түсіндіру үшін Г.Мендель гаметалар тазалығы гипотезасын ұсынды. Бұл гипотезаға сәйкес ата-аналар гаметаларында тек бір тұқым қуалаушылық факторы болады. Бірінші ұрпақ гибридтері (Aa) бірдей мөлшерде екі типті гаметалар түзеді, олардың тең жартысында доминантты (A), ал екінші жартысында рецессивті (a) факторлар болады. Гибридтік өсімдіктер фенотипі біркелкілік заңына сәйкес бірдей болады.

Гибридтік ағзаларда рецессивті тұқым қуалау факторы (a) жойылмайды не кірікпейді, гаметалар түзілген кезде ол доминантты фактордан дербес ажырайды.

Гаметалар ГААа

Гаметалар	A	a
A	AA	Aa
a	aA	aa

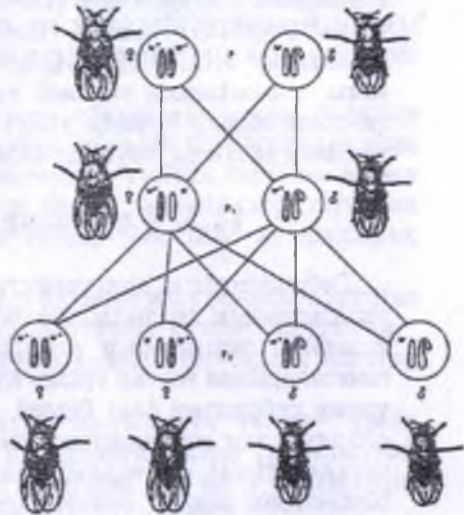
Г.Мендель тұқым қуалаушылық факторларын және гамета түзілу үдерісінде олардың ажырасуын жасушаның белгілі бір құрылымдарымен және жасуша бөлінуімен байланыстырмаған.

Хромосомалық тұқым қуалаушылық теориясының қалыптасуынан келтеген жылдар бұрын Г.Мендель гаметалар тазалығы гипотезасын қалыптастырып гендердің, хромосомалардың болатындығын және мейоз, ұрықтану үдерістерінің маңызын дұрыс ұғынғанын генетика ғылымының дамуы дәлелдеп берді.

12.4. Т. Морган тәжірибелері

Тұқым қуалаушылықтың хромосомалық теориясы

1908 жылы У.Сэттон және Р.Пеннет кей жағдайларда екінші ұрпақ белгілерінің ажырауы Г.Мендельдің 3-заңы— белгілердің еркін комбинациялануынан өзгеше болатындығын байқаған. 1910-1911 жылдары Т.Морган және оның шәкірттері жеміс шыбындарына тәжірибе жасап, олардың белгілерінің ажырасуы Г.Мендельдің дискреттік тұқым қуалау заңына қайшы келетіндігін байқаған. Мысалы: қызыл көзді ұрғашы шыбынды - (қызыл көзі доминантты белгі), ақ көзді еркек шыбынмен - (ақ көзді рецессивті белгі) будандастырғанда бірінші ұрпақтың бөрінің көздері қызыл болған. Бұл Г.Мендельдің 1-заңына сәйкес келеді. Ал қызыл көзді F1 шыбындарын бір-бірімен



141-сурет. Мендель заңына сәйкес жыныспен тіркес тұқым қуалау (Морган тәжірибелері, Айала, Кайгерден, 1987)

♀ * және ♂-шыбын көзінің қызыл не ақ түсті болуын анықтайтын аллельдер.

будандастырғанда F2-де шыбындардың 3-бөлігінің көзі қызыл, ал 1-бөлігінің көзі ақ болып ажырасқан. Яғни бұл жерде де Г.Мендельдің 2 заңы қайталанған. Бірақ, еркек және ұрғашы шыбындардың белгілерінің ажырасуын бөлек талдағанда ұрғашы шыбындардың бірінің көздері қызыл, ал еркек шыбындардың жартысының көзі қызыл, жартысының көзі ақ болып келген (141-сурет).

Егер де ақ көзді (рецессивті белгі) ұрғашы шыбынды қызыл көзді (доминантты белгі) еркек шыбынмен будандастырғанда F1 шыбындарының жартысының көздері қызыл, ал екінші жартысы ақ көзді болған. Оның үстіне, қызыл көзді шыбындардың бәрі ұрғашы, ал ақ көзділердің бәрі еркек шыбындар болған (142-сурет).

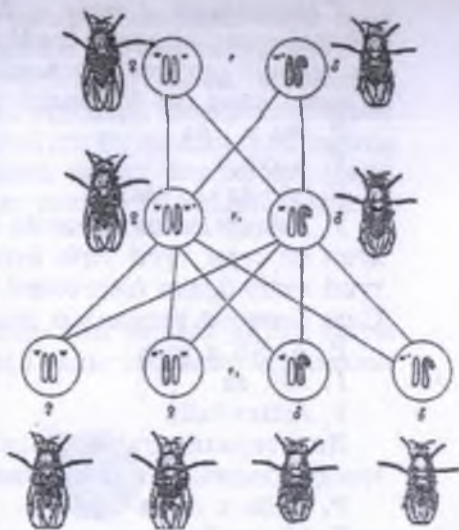
Бұларды Г.Мендель заңдары арқылы түсіндіру мүмкін емес. Сондықтан Т.Морган мынадай болжам жасады: шыбындардың көзінің түсін анықтайтын ген жыныс хромосомасында (X хромосомада) орналасқан және онымен бірге тіркес тұқым қуалайды, ал Y хромосомада ол кездеспейді.

Т.Морган және оның шәкірттері гомозиготалы сұр түсті қалыпты қанатты (BBVV) шыбынды қара түсті қысқа канатты (bbvv) шыбынмен будандастырғанда бірінші ұрпақтың бәрінде де доминантты белгі (сұр түсті, қалыпты қанатты шыбындар) байқалған, яғни Г.Мендельдің 1-заңы – біркелкілік заңы байқалған.

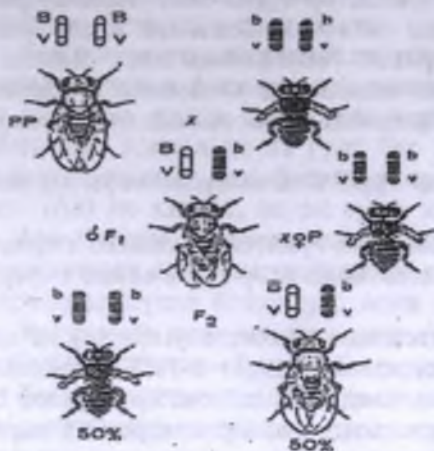
P. BBVV x bbvv
 Г. BV bv
 F1 BbVv

Бірінші ұрпақ шыбындарының генотипін анықтау үшін Т.Морган талдаушы будандастыру жүргізген, яғни рецессивті гомозиготалы ұрғашы шыбынды

(bbvv)-, дигетерозиготалы еркек шыбынмен (BbVv)- будандастырған.



142-сурет. Мендель заңдарына ерекше жыныспен тіркес тұқым қуалау (Морган тәжірибелері; Авала, Кайгерден, 1977)



143-сурет. Жеміс шыбынының (*Drosophilla melanogaster*) толық тіркескен белгілерінің тұқым қуалауы (Ярыгиннан, 2001)

В, в-дене түсінің (сұр не қара), V1 V-қанаттарының дамуын (калыпты не қысқа) қадағалайтын доминантты және рецессивті аллельдер; PP-ата-аналар; F1-1 ұрпақ гибридтері; F2-2 ұрпақ гибридтері-аталық қара хромосомаларында (гомологтық) Кроссинговер болмағандықтан 2 түрлі ұрпақтар-50%-қара қысқа қанатты, 50%-сұр қалыпты қанатты шыбындар пайда болады.

41,5%+8,5%+8,5%+41,5% мөлшерінде ажырасқан (144-сурет).

P. BbVv x bbvv

G. BV Bv

vB vb

F2	BbVv;	BbVv;	bbVv;	bbvv
	41,5%	8,5%	8,5%	41,5%

Екінші тәжірибеде гендер толық тіркеспегендіктен дигетерозиготалы дараларда 4 түрлі гаметалар түзіліп, ата-аналарына ұқсас 41,5% сұр түсті қалыпты қанатты, 41,5% қара түсті қысқа қанатты және 8,5%-тен гибридтік түрлер – сұр түсті қысқа қанатты және қара түсті қалыпты қанатты шыбындар байқалған. Бұл тәжірибеде бір

Сонда бірінші ұрпақтың 50%-ы сұр түсті қалыпты қанатты – дигетерозиготалы (BbVv), 50%-ы рецессивті гомозиготалы (bbvv), яғни қара түсті қысқа қанатты болған.

Бұл жерде Г.Мендельдің 3-заңына сәйкес 4 түрлі фенотип пайда болуы керек еді, бірақ тек 2 түрлі ғана фенотип байқалған. Себебі, дигетерозиготалы шыбынның 2 доминантты гені (BV) бір хромосомада, ал 2 рецессивті гені екінші хромосомаларда орналасып, мейоз нәтижесінде олар әр түрлі гаметаларға (BV), (bv) таралып, тек қана 2 түрлі гаметалар түзілген. Сондықтан да оларда тек ата-аналарына ғана ұқсас фенотиптер байқалған. Бұл жағдайда гендер толық тіркескен (143-сурет).

Ал гетерозиготалы ұрғашы шыбынды (BbVv) рецессивті гомозиготалы еркек шыбынмен (bbvv) будандастырғанда Г.Мендельдің 3-заңына сәйкес 4 түрлі фенотип пайда болған, бірақ Г.Мендельдің еркін комбинациялану заңындағыдай әрбір фенотип 25% емес, өзгеше мөлшерде, яғни

хромосомадағы гендердің толық тіркесуі бұзылады, себебі мейоз кезінде гомологтық хромосомалар конъюгацияланады. Аллельдер локустарымен алмасады (кроссинговер), хромосомалардағы гендер жаңаша топтасады, тұқым қуалайтын материалдар рекомбинацияланады. Сондықтан, екінші тәжірибеде гендер толық тіркеспегендіктен дигетерозиготалы дараларда 4 түрлі гаметалар түзіліп ата-аналарына ұқсас 41,5%, сұр түсті қалыпты қанатты, 41,5% қара түсті қысқа қанатты және 17%-ында (8,5+8,5) кроссо-верлік түрлер – сұр түсті қысқа қанатты және қара түсті қалыпты қанатты шыбындар байқалған. Бұл шыбындардағы белгілердің топтасуы ата-аналарына ұқсамайды, себебі кроссинговердің нәтижесінде гендер жаңаша топтасқан.

Осы тәжірибелер нәтижесінде Т.Морган 1922-1926 жылдары тұқым қуалаушылықтың хромосомалық теориясын қалыптастырды. Оның негізгі қағидалары:

1) гендер хромосомада сызық бойымен тізіліп орналасады. Әр түрлі хромосомаларда гендердің түрліше жиынтығы болады, ал гомологтық хромосомаларда гендер жиынтығы бірдей болады;

2) аллельді гендер гомологтық хромосомалардың бірдей локусында (орынында) орналасады;

3) бір хромосомада орналасқан гендер тіркесіп тұқым қуалайды, тіркесу тобын құрайды. Тіркесу тобының саны гаплоидтық хромосомалар санына тең;

4) гендердің тіркесу күші олардың ара қашықтығына кері пропорционал болады;

5) кейде гендердің тіркесуі бұзылады, оның бірден-бір себебі –



144-сурет. Жеміс шыбынының толық емес (шала) тіркескен белгілерінің тұқым қуалауы (Ярыгинян, 2001)

V, v-дене түсін (сұр не қара), V1 V-қанаттарының дамуын (қалыпты не қысқа) қадағалайтын доминантты және рецессивті аллельдер; PP-ата-аналар;

F1-1 ұрпақ гибридтері; F2-2 ұрпақ гибридтері-аналық дара хромосомаларында (гомологтық) Кроссинговер болғандықтан 4 түрлі ұрпақтар-41,5% -сұр түсті қалыпты қанатты (VvVv), 41,5%-қара түсті қысқа қанатты (vvvv) және 8,5%-қара түсті қалыпты қанатты (vvVv), 8,5%-сұр түсті қысқа қанатты (VvVv) шыбындар пайда болады.

кроссинговер;

6) гендердің ара қашықтығының өлшем бірлігі ретінде сантиморганида қолданылады. 1 санти морганида 1% кроссинговерге тең;

7) егер гендердің ара қашықтығы 50 сантиморганидадан кем болса, онда олар тіркес тұқым қуалайды, ал 50 сантиморганидадан артық болса, онда Г.Мендель заңдарына сәйкес-тәуелсіз тұқым қуалайды.

Тіркес тұқым қуалау аутосомаларда және жыныс хромосомаларында орналасқан гендерге тән, соңғысын жыныспен (X, Y хромосомалары) тіркес тұқым қуалау деп атайды.

Адамдардың 150-ден артық белгілері жыныспен тіркес тұқым қуалайды (мысалы, гемофилия, дальтонизм т.б.).

12.5. Гендердің өзара әрекеттесулері

Ағзалардың әрбір белгілерінің дискретті гендер арқылы анықталуына қарамастан олардың жеке даму үдерісінде (онтогенез) нақтылы биологиялық түрлердің морфофизиологиялық типтеріне тән өзара үйлескен белгілер мен қасиеттер кешені түзіледі. Осылайша, заңды түрде безгек плазмодиі, адам ішекқұрты, кәдімгі қарағай, үнді пілі, саналы адам пайда болды. Ал бұл, ағзалардың көптеген дискреттік гендерінің қызметтік тұрғыдан алғанда біртұтас жүйеге – генотипке (геномға) топтасуының нәтижесінде жүзеге асады.

Генотип дегеніміз жасушаның диплоидтық хромосома санындағы гендер (аллельдер) жиынтығы, ал геном-жасушаның барлық ДНК молекуласы (ядролық, шитоплазмалық, митохондриялық, пластидтік т.б.) болып табылады.

Фенотип – ағзалардың белгілері мен қасиеттерінің жиынтығы. Генотип, фенотип деген терминдерді ғылымға 1909 жылы В.Иогансен енгізген.

Фенотип әр кезде генотипке байланысты болады және оның қалыптасуы генотиптегі гендердің өзара және генотиптің орта факторларымен әрекеттесулерінің нәтижесінде жүзеге асады. Бірдей генотипке ие ағзаларда әр түрлі фенотип қалыптасуы мүмкін, яғни фенотип өзгермелі болады, оны модификациялар деп атайды. Ал ұқсас, бірдей генотипке ие ағзаларда міндетті түрде бірдей генотиптің болуы шарт емес, мысалы сары түсті бұршақтардың генотипі гомозиготалы (AA, Aa) не гетерозиготалы (Aa) болуы мүмкін.

Гомозиготалы деп – геннің біркелкі аллельдерінен тұратын немесе бір типті гаметаларды (A не a) түзетін жасуша не ағзаны айтамыз,

ал гетерозиготалы деп — геннің әр түрлі типті гаметаларын (А,а) түзетін жасуша не ағзаны айтамыз. Сонымен қатар аллельдер гемизиготалы болуы да мүмкін. Гемизиготалы деп — аллель сыңар, тек бір хромосомада болып екіншісінде кездеспейтін жасушаны не ағзаны айтамыз. Қалыпты жағдайда ол тек жыныс хромосомаларында ғана кездеседі.

Гендердің әрекеттесуі әр түрлі деңгейлерде болуы мүмкін:

- генотип деңгейінде;
- а-РНҚ мен ақуыз биосинтезінде түзілетін полипептидтер арасында;
- бір метоболизм циклына қатысатын әр түрлі ақуыз — ферменттер арасында.

Гендердің екінші деңгейінде әрекеттесуінің, яғни олардың функционалдық (қызметтік) актив өнімдері — а-РНҚ және полипептид арасындағы әрекеттесуінің нәтижесінде кейбір күрделі белгілер қалыптасады, мысалы Моррис синдромы. Бұл синдром ХУ кариотипіне ие, бірақ әйелдерге тән фенотипте болатын, яғни әйелдерге сәйкес соңғы жыныс белгілері қалыптасқан, ағзаларда байқалады. Оның себебі еркектерге сәйкес соңғы жыныстық белгілер кешені онтогенездің белгілі бір сатысында 2 фактордың-аталық жыныс гормонының (тестестерон) және дене жасушаларын тестестеронға сезімтал ететін ақуыз—рецептордың синтезделуіне байланысты. Моррис синдромымен ауыратын адамдарда тестестерон қажетті мөлшерде синтезделгенімен дене жасушаларын оған сезімтал ететін ақуыз-рецептор синтезделмейді. Сонымен, еркектерге сәйкес соңғы жыныстық белгілер кешенінің қалыпты дамуын 2 ген айқындайды және олар өздерінің өнімдері деңгейінде әрекеттеседі.

Гендердің әрекеттесу деңгейіне қарамастан олардың өзара әрекеттесуінің 2 түрі белгілі: аллельді гендердің әрекеттесуі және аллельсіз гендердің әрекеттесуі.

Аллельді гендер деп гомологтық хромосомалардың бірдей локусында орналасқан және қарама-қарсы (балама) белгілерді анықтайтын гендерді айтамыз. Аллельді гендердің әрекеттесуіне доминанттылық, рецессивтік, толық емес доминанттылық (тұқым қуалаушылықтың аралық сипаты), аса жоғары доминанттылық, кодоминанттылық (бірлесіп доминанттылық көрсету), аллельдер аралық комплементация (бірлесу), аллельдің біреуінің істен шығарылуы жатады.

Доминанттылық дегеніміз бір аллельді геннің екінші аллельді геннің әрекетін бастырмалауы. Доминанттылықтың 3 түрі белгілі: толық доминанттылық, толық емес доминанттылық, аса жоғары доминанттылық.

Толық доминанттылық дегеніміз доминантты аллельдің рецессивті

аллельді толық бастырмалауы, мысалы: бұршақтың гетерозиготалы күйінде () түсінің сары болуы.

Толық емес доминанттылық дегеніміз доминантты аллельдің рецессивті аллельді толық бастырмалай алмауы салдарынан рецессивті аллель аз да болса өзінің фенотипін көрсетеді де аралық белгі дамиды. Мысалы, қызыл түсті гүлі бар намазшамгүлін (AA) ақ гүлді намазшамгүлмен (aa) будандастырғанда бірінші ұрпақтың гүлінің түсі (Aa) не қызыл, не ақ емес, қызғылт болады.

Аса жоғары доминанттылық дегеніміз F1-дің гетерозиготалы () дараларында доминантты белгінің гомозиготалы () күйіне қарағанда әлдеқайда күшті байқалуы, яғни $Aa > AA$.

Рецессивтік дегеніміз бір аллельді геннің фенотиптік байқалуының екінші бір аллель арқылы бастырмалануы.

Кодоминанттылық (бірлесіп доминанттылық көрсету) дегеніміз екі гетерозиготалы доминантты аллельдің бірлесіп бір белгіні дамытуы, ал жеке-жеке олар әр түрлі белгілерді дамытады. Мысалы, адамдардың АВ (IV) қан тобының тұқым қуалауы. Адамдардың АВО жүйесі 3 аллель арқылы – I⁰, I^A, I^B анықталады. Олардың екеуі I^A, I^B, I⁰-ге қарағанда доминанттылық байқатады. I⁰ I⁰ – 0 (I) қан тобын, I^A I^A, I^A I⁰ – II (A) қан тобын; I^B I^B, I^B I⁰ – III (B) қан тобын анықтаса, I^A I^B – АВ (IV) қан тобын анықтайды.

Аллельдераралық комплементация – аллельді гендердің сирек кездесетін әрекеттесу түріне жатады. Бұл жағдайда қалыпты доминантты (D) белгінің дамуы осы геннің екі доминантты мутантты гендерінің (D'D'')-компаунд гетерозигота, өзара әрекеттесуі нәтижесінде байқалады. Мысалы: бір қалыпты белгінің дамуы молекулалық құрылымы күрделі, яғни 4 дәрежелі құрылысқа не бірдей екі полипептидтен тұратын ақуыз молекуласының синтезделуіне байланысты делік. Онда, мутантты D' гені (D'D, D'd), мутантты D'' полипептидтің, ал екінші мутантты D''' гені (D'''D'', D'''d) өзгерген екінші D'' полипептидінің синтезделуіне алып келіп мутантты ақуыз молекуласы түзіледі, яғни олар жеке-жеке ақуыз молекуласының 4 дәрежелі құрылысының түзілуін пайда ете алмайды. Ал, сол мутантты гендердің бірлесіп, өзара әрекеттесу нәтижесінде, яғни дигетерозиготалы (компаунд гетерозигота) күйінде (D'D''), синтезделген полипептидтердің әрі қарай әрекеттесуі D ақуыз молекуласының 4 дәрежелі құрылысын пайда етіп, қалыпты белгіні дамытуы мүмкін.

Аллельдердің біреуінің істен шығарылуы дегеніміз гомогаметалы жыныстарда (мысалы өйелдерде) екі X хромосоманың біреуі активсізденіп жыныс хроматиніне (Барр денешігіне) айналуы салдарынан онда орналасқан гендердің активсізденіп істен шығарылуы болып табылады.

Әяелдердің эмбриондық дамуының 16 тәулігінде екі X хромосоманың біреуі активсізденіп жыныс хромотиніне айналады. Түрліше жасушаларда әр түрлі X хромосома (әкесінен алынған, не шешесінен алынған) активсізденетіндіктен ағза жасушаларында X хромосомасының мозайкасы пайда болады.

Гендердің осы сияқты әрекеттесуі, яғни аллельдің істен шығарылуы кейбір ерекше антигендерге сәйкес келетін антиденелерді синтездейтін В-лимфоциттерде де кездеседі.

Аллельді емес гендердің әрекеттесуіне - эпистаз, комплиментарлық, полимерия жатады. Эпистаз дегеніміз бір аллельді емес геннің екінші бір аллельді емес генді бастырмалауы. Ол доминантты және рецессивті болып екіге бөлінеді. Доминантты эпистазға мысал ретінде асқабақ жемісінің тұқым қуалауын келтіруге болады. Асқабақ жемісінің сары түсті болуы доминантты (В) аллеліне ал, жасыл түсті болуы рецессивті (в) аллеліне байланысты. Егер асқабақ генотипінде басқа бір доминантты (А) аллелі кездесетін болса екінші аллельдің қайсысы болмасын (ВВ, Вв, вв т.с.с.) жемістің түсі ақ болып келеді, себебі А аллелі В аллеліне (сары және жасыл түс) эпистаздық әсер етеді.

Тағы бір мысал – тауықтардың доминантты С гені пигменттің синтезделуін қадағаласа, рецессивті с гені пигмент синтезделуін болдырмайды, ал екінші бір аллельді емес геннің J доминантты аллелі С генінің супрессоры болып оны бастырмалайды. Егер тауықтардың генотипі С – I –, ссI – болып келсе олардың түсі ақ, ал С-ii болса түрлі түсті боялған болады.

Доминантты эпистазда дигетерозиготалылар белгісінің ажырауы 13:3 не 12:3:1 күйінде болады.

Рецессивті эпистазға мысал ретінде АВО қан тобы жүйесінде өте сирек кездесетін ерекше құбылыс, «бомбей феноменін» келтіруге болады.

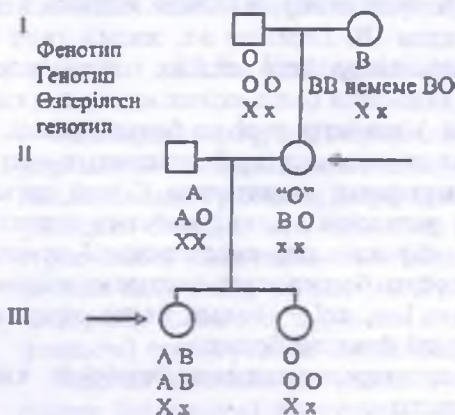
I (O) қан тобы бар ер адам III (B) қан тобы бар әйелге үйленген. Олардан бір қыз туылған оның I (O) қан тобы болған. Ал, ол қыз II (A) қан тобы бар ер адамға тұрмысқа шыққан және олардан 2 қыз туылған, оның біреуінде IV(AB) қан тобы, ал екіншісінде I(O) қан тобы кездескен.

Осы отбасының III ұрпағында «O», «A» қан топтары бар ата-анадан «AB» қан тобы бар қыздың туылуы оқымыстыларды таң қалдырған. (145-сурет).

Олай болуы мүмкін емес, себебі ол тұқым қуалаушылық заңдарына қайшы келеді. Оны тек эпистаздық әсер ету арқылы түсіндіруге болады: Шынында да АВО жүйесінің қан топтарын анықтайтын доминантты IA IB аллельдерінен басқа тағы бір аллельді емес

рецессивті х гені гомозиготалы күйінде (хх) І геніне эпистаздық әсер етіп ІІ ұрпақтағы қыздың генотипі ІВ І° болуына қарамастан доминантты В аллелін бастырмалап «О» қан тобының байқалуына алып келген. Мұның себебі, А және В антигені синтезделуі үшін олардың бастама заттары синтездеуі қажет. Ал, антигендердің бастама заттарының синтезделуі доминантты Х геніне (ХХ, Хх) байланысты болады. Осы геннің рецессивті гомозиготасы (хх) организм генотипінде ІА, ІВ гендерінің болуына қарамастан А және В антигенінің синтезделуін болдырмайды. Сондықтан да бұл адамдарда «О» қан тобы байқалады (145-сурет).

Рецессивті эпистазда белгілердің екінші ұрпақта ажырасуы-9:3:4-ке тең болады.



145-сурет. Бомбей феномені (Ярыгинян, 2001)

Комплицментарлық дегеніміз екі не одан да көп аллельді емес доминантты гендердің бірлесіп жаңа белгіні дамытуы, ал жеке-жеке олар әртүрлі белгілерді дамытады. Мысалы, дала тьпшқандарының популяцияларына сұр түсті «агути» даралары басым болады. Олардың жүндерінің сұр түсті болуы 2 доминантты аллельді емес гендерге байланысты. Оның бірі А – пигмент синтезін қадағаласа осы локустың рецессивті гомозиготалы болуы (аа) альбинизімге алып келеді, ал екінші В гені сол пигменттің түктің түбіне және ұшына шоғырлануын қадағалайды (осы

локустың рецессивті гомозиготалы болуы вв-қара түсті болуына алып келеді).

Тағы бір мысал, адамдардың шаштарының реңі 2 комплицментарлық гендерге байланысты. М-гені қара пигмент – меланиннің синтезін қамтамасыз етсе (оның 3 аллелі бар: Мвк меланиннің көп мөлшерде Мвw – орташа мөлшерде, Мвd – меланиннің аз мөлшерде синтезделуіне алып келеді). R-гені (R1 R2) қызыл пигменттің синтезделуін қамтамасыз етеді. Осы геннің өнімдері – қара пигмент меланинмен қызыл пигменттің өзара араласуы нәтижесінде адамдардың шаштарының реңі алуан түрлі болып келеді.

Күрделі белгі–есту 2 түрлі комплицментарлы геннің әрекеттесуіне

байланысты қалыптасады. Бір доминантты ген (А) ішкі құлақтың иірімдерінің жетілуін бақыласа, екінші доминантты ген (В) есту нервінің жетілуін қадағалайды – ВВ, Вв, ВВ, Вв генотипі бар адамдар қалыпты естиді, ал ВВ, Вв вв вв, вв генотипті адамдар естімейді (санырау болады).

Комплиментарлы әрекеттесулерде белгілердің ажырасуы 9:7 не 9:6:1 ара қатынасындай болуы мүмкін.

Тұқым қуалаушылық ақпараттың белгілер күйінде байқалуы генотип сиятына және орта факторларына байланысты екенін гендердің экспрессивтілігі мен пенетранттылығынан байқауға болады.

Гендердің экспрессивтілігі дегеніміз – бірдей аллельге ие болатын дараларда белгінің байқалу дәрежесі. Экспрессивтілік тұрақты не құбылмалы болып келеді. Тұрақты экспрессивтілікке мысал ретінде бұршақтың тұқымының түсінің сары не жасыл болуын жатқызуға болады, ал құбылмалы экспрессивтілікке Гентингтон хорейасын (доминантты ген), көздің түсін анықтайтын аллельді, жеміс шыбынының көзінін дамуын қадағалайтын гендерді т.б. жатқызуға болады.

Гендердің пенетранттылығы дегеніміз – бірдей аллельге ие дараларда белгінің фенотиптік байқалу жиілігі. Ол пайызбен өлшенеді. Ол толық және толық емес пенетранттылық деп жіктелінеді. Толық пенетрантты аллель 100 пайыз жағдайда байқалады, ал толық емес пенетрантты аллельдің фенотиптік байқалуы 100 пайыздан кем болады. Мысалы, Гентингтон Хорейасы (адамның басы, денесі, аяқ қолдары қалтырап, нерв жүйесі бұзылып, ақыл есінің кем болуы, ағза қажып түбінде өлуге алып келетін ауру). Осы ауру доминантты аллель арқылы тұқым қуалайды және осы аллельге ие адамдардың кейбіреулері мүлдем ауырмайды; енді біреулері бірі бала кезінде, екінші біреулері орта жасқа келгенде, үшіншілері кәрілік кезеңде сырқаттанады. Демек, Гентингтон Хорейасының аллелі (А) толық емес пенетранттылыққа ие болып оның экспрессивтігі құбылмалы болады.

Плейотропия дегеніміз – геннің бірнеше белгінің дамуын қамтамасыз ететін ерекше қасиеті. Бұл құбылысты Г. Мендель байқаған болатын. Ол бір геннің бұршақ гүлінің түсін, тұқымының түсін және жапырақ қынабының түсін анықтайтынына көңіл аударған. Жеміс шыбынының бір гені – оның қанатының дамуының (үзын не қысқа болуын), ызылдау аппаратының дамуын, көбею қабілеттілігін, өмірінің ұзақтығын анықтайтыны белгілі. Адамдарда фенилкетонурия ауруын анықтайтын рецессивті ген осы аурумен қатар сол адамдардың шашының түсінің жирен түсті болуын, микроцефалия (бастарының кіші болуын), ақыл-естерінің азды-көпті кеміс болуын да анықтайды.

Аллельді емес гендердің әрекеттесіне полимерияны да жатқызуға болады. Полимерия дегеніміз—бірнеше аллельді емес гендердің бірлесіп бір белгіні дамытуы. Сол аллельді емес гендердің әрқайсысы белгінің дамуына шамалы ғана үлес қосады, ал бәрі бірігіп нақтылы белгіні дамытады. Мұндай жолмен сандық белгілер тұқым қуалайды. Мысалы, адамдардың бойының ұзындығы, салмағы, ақылдылығы, бидайдың дәнінің түсі т.с.с. Мысалы: адамдардың терісінің түсінің боялу интенсивтілігі меланин пигментінің синтезделуін қадағалайтын 4 аллельсіз ген арқылы анықталады — P1 P2 P3 P4. Егер генотипте осы полигендердің 8 доминантты аллельдері кездесе пигменттің өте көп мөлшерде синтезделуінен адам терісінің түсі шым қара болады (Африка негірлері — P1 P1 P2 P2 P3 P3 P4 P4), ал генотипте доминантты аллельдердің болмауы, яғни тек рецессивті аллельдердің кездесуі (p1 p1 p2 p2 p3 p3 p4 p4) пигменттің аз мөлшерде синтезделуі салдарынан адам терісінің түсінің ашық, ақшыл болуына алып келеді (суропаидтар). Доминантты аллельдердің көп не аз болуы тері түсінің түрліше боялу интенсивтілігіне алып келеді.

Сол сияқты, полимерия жолымен адамның кейбір белгілері және аурулары — ақылдылық, қант диабеті, шизофрения, гипертония (қан қысымының көтерілуі) және т.б. белгілері тұқым қуалайды.

12.6. Доминанттылық және рецессивтік тетіктері

Доминанттылықты соңғы уақыттарға дейін «бар-жоқ» деп аталатын гипотеза арқылы түсіндіріп келген.

Молекулалық-генетикалық зерттеулер нәтижелері доминанттылықты тек «бар-жоқ» гипотезасымен түсіндіру жеткіліксіз екендігін, ол гендердің және олардың өнімдерінің күрделі әрекеттесулері нәтижесінде қалыптасатынын көрсетті.

Ұзақ уақыттан бері аутосомды-рецессивті аурулар ферменттер жетіспеушілігінен, ал аутосомды-доминантты аурулар-құрылымдық ақуыздардың жетіспеушілігінен дамиды деген ұғым айтылып келеді.

Шынында да көптеген аутосомды-доминантты аурулар ферменттер жетіспеушілігінен дамиды. Осыған орай, көптеген ферменттердің қалыпты аллельдері доминантты болады және олардың өнімдерінің (фермент) белсенділігінің 50% деңгейінен кем болмауы ағза жасушаларының қалыпты қызмет етуін қамтамасыз етеді. Мұндай аллельдерді гапложеткілікті (гаплостаточный) деп атайды. Осы гендердің рецессивті аллельдерін қызмет белсенділігін жойған аллельдер деп қарастыруға болады. Бұл, адамдардың көптеген ферменттерінің гендерінің рецессивті гемозиготалы аллельдеріне тән. Көптеген

рецессивті тұқым қуалайтын ауруларда олардың ферменттік белсенділігі 10%-дан аспайды.

Әйтсе де, қазір белгілі болғаны, заттар алмасуының тұқым қуалайтын ауtosомды-рецессивті ауруларының дамуы тек фермент жетімсіздігіне ғана байланысты бола бермейтіндігі. Мысалы, муковисцидоз ауруының (ауtosомды-рецессивті тұқым қуалайды) дамуы хлор арнасы ақуызының қызметінің бұзылуына байланысты болса, жұлын (спинальная) амиотрофиясында-нейроналдық апоптозды бастырмалайтын гемин ақуызы өзгереді, -талассемияда-глобиннің -тізбегінің синтезі және ересек адамдардың гемоглобинінің түзілуі бұзылады.

Сонымен қатар, ферменттер синтезін қадағалайтын ген мутацияларының ауtosомды-доминантты аурулардың дамуына алып келетін жағдайлары да анықталды, мысалы; порфирия ауруында.

Кейбір жағдайларда, мутантты полипептид тізбегінің қалыпты полипептид тізбегімен әрекеттесуі нәтижесінде де доминанттылық байқалады. Осы әрекеттесу нәтижесінде ақуыз молекуласы түгелдей не оның бір бөлігі дефектті болады және бұл доминанттылық эффектің қалыптастырады. Осындай доминантты ауруларға мысал ретінде жетілмеген остеогенездің (ЖО) әртүрлі формаларын келтіруге болады. Жетілмеген остеогенездің әртүрлі формалары I типті коллаген молекуласының дефектіне (кемістігіне) байланысты дамиды. Оның молекуласы 3 субъединицадан тұрады, олардың екеуін (про- 1) 17 хромосомада орналасқан ген, ал үшіншісін-про- 2-7 хромосомада орналасқан ген кодтайды. I-типті проколлагеннің 3 тізбегі өзара әрекеттесіп қосылып ақуыз молекуласының күрделі үштізбекті құрылымын қалыптастырады. Осы тізбектердің кез-келгенінің генінің мутациясы ақырғы коллаген молекуласының және фибрилалардың пайда болуының бұзылуына алып келеді. Мұндай мутацияларды -негативті доминантты деп атайды.

13. МЕДИЦИНАЛЫҚ ГЕНЕТИКА

13.1. Жалпы мәліметтер. Қысқаша даму тарихы

Медициналық генетика — адам патологиясындағы генетикалық факторлардың рөлін зерттейтін жалпы генетика ғылымының маңызды бөлімі болып саналады.

Тұқым қуалаушылық басқа тірі ағзалар сияқты, адамдарға да тән қасиет. Адамдардың көптеген белгілері Г. Мендель заңдарына сәйкес тұқым қуалайды, оларды менделденуші белгілер деп атайды. Қазіргі кезде адамдардың 12000-нан астам тұқым қуалайтын аурулары анықталған, олардың ішінде: тері аурулары – 250; көз аурулары – 200 астам, жүйке аурулары, ішкі мүшелер аурулары т.с.с.

Адамдардың тұқым қуалаушылығын зерттейтін генетика ғылымының саласын медициналық генетика деп атайды. Ол ерте кезден-ақ, ХІХ ғасырдың аяғынан бастап Ф. Гальтон, А. Гэррод еңбектерінің нәтижесінде дами бастаған.

Г. Мендель заңдары екінші рет қайтадан ашылғаннан кейін ағылшын дәрігері А. Гэррод адамдардың алкапонурия ауруын зерттеп (алкапонурия несептің түсінің ауада қараюы) оның гомогентезин қышқылының алмасуының бұзылуы нәтижесінде дамиды және Г. Мендель заңдылықтарына сәйкес-рецессивті белгілі сияқты тұқым қуалайтындығын анықтаған. Сонымен қатар, А. Гэррод гендер көптеген химиялық үдерістерді басқарып бақылайды деп болжамдап, адам ағзасында алкапонуриядан басқа зат алмасудың бұзылуына алып келетін көптеген тұқым қуалайтын аурулар болуы мүмкін деп айтқан. Осылайша, А. Гэррод бірінші болып гендердің әрекет ету тетіктері туралы гипотеза ұсынған, бірақ оның маңызды, түпкілікті тұжырымы ұзақ уақыт бойына елеусіз қалып келген.

ХХғ. 60 жылдарына дейін адамдар генетиканың зерттеу объектісі ретінде ғалымдарды көп қызықтыра қойған жоқ. Бұл кездері генетиканың негізгі зерттеу объектісі ретінде-дрозофила (жеміс шыбыны), саңырауқұлақтар (нан зеңі-Neurospora) ішек бактериясы (*Escherichia coli*) т.б. қолданылып келді.

Осы жылдары медициналық генетика жалпы генетика жетістіктерін пайдаланып, адамның мендельденуші ауруларын тіркей бастады. Мысалы, 1966 жылдан бері қарай АҚШ-тың Балтимор қаласындағы Джон Хопкинс университетінің профессоры В. Мак-Кьюстиктің басшылығымен «Адамдардың мендельденуші аурулары. Аутосомды-доминантты, аутосомды-рецессивті, Х-тіркескен фенотиптер каталогы» атты кітабы жарық көріп, онда 1500-ге жуық адамдардың мендельденуші

аурулары туралы деректер келтірілген болатын. Бұл каталог 15 рет қайта шығарылып, қазіргі кезде онда 11000 нан астам фенотиптер сипатталған. Оны MIM (Mendelian Inheritance in Man. V.A.McKusick), ал интернеттік нұсқасын «On-Line Mendelian Inheritance in Man-OMIM» ([http // w.w.w. nev1. Nlm.nih.gov \(omim\)](http://w.w.w.nev1.Nlm.nih.gov(omim)))-мультимедиялық жүйе деп атайды.

Бұл каталогта әрбір мендельденуші фенотипі 6 саннан тұратын нөмірмен нөмірлейді, мысалы, фенилкетонурия-MIM (OMIM) 261600, ахондроплазия-MIM (OMIM) 100800 деп жазады. Бұл жерде 1 саны – аутосомды-доминантты, 2-аутосомды-рецессивті, 3-Х-тіркескен, 4-У-тіркескен тұқым қуалайтын типтерін, 5-митохондриялық ауруды, 6-саны бұрын белгілі аурулардың жаңа нұсқаларын білдіреді.

В.Мак-Кьюсик- каталогынан басқа соңғы 15-20 жылда тағы да бірнеше компьютерлік ақпараттық деректер базасы және диагностикалық бағдарламалар құрастырыла бастады. Олар туралы кейінгі тарауларда толығырақ айтылады.

Адам генетикасының адамдардың денсаулығын сақтаудағы рөлі өте зор, себебі кез-келген ауру–зат алмасудың, не зат алмасуға қатысып оны реттейтін, жеделдететін ферменттердің қызметтерінің бұзылуына байланысты. Ал, фермент дегеніміз ақуыз, ол гендердің экспрессиялануының өнімі болып саналады. Демек, нақтылы бұзылған гендерді зерттеп, оны әр түрлі жолдармен жөндеп – генетикалық инженерия әдістерімен, түрліше аурулармен күресуге болады.

Қазіргі кездегі емханалардағы ауру адамдардың 30-40 пайызына жуығы тұқым қуалайтын аурулармен ауырады, жас нәрестелердің жастайынан өлуінің 25-30% жағдайдағы себебі де сол тұқым қуалайтын аурулар. Әйелдердің күні бұрын өздігінен түсік тастауы 50-70 пайыз жағдайында хромосомалық мутацияларға байланысты. Адамдардың бедеу болуының, балаларының болмауының себебі де 20 пайыз жағдайында тұқым қуалайтын аппараттың бұзылуы екендігі белгілі.

Осыншама көп аурудың болуы, оларды емдеу, қоғам үшін әлеуметтік және материалдық үлкен мағынасы бар проблема болып табылады.

Ауруларды емдеуден гөрі сол аурудың алдын алып, оны болдырмау әлде қайда тиімді. Міне осы проблеманы шешу де адам генетикасының негізгі міндеті. Бұл туралы ҚР Президенті Н.Назарбаевтың 2008 ж. 6 ақпанында Қазақстан халқына арналған дәстүрлі жолдауында айтылған. Соңғы 15-20 жылда медициналық генетика-заманауи медицинаның іргетасы екендігі туралы және адамдардың кез-келген патологияларының патогенезінде оның маңызды рөл атқаратындығы

туралы түсінік кең етек алып дамуда. Медицинада кез-келген патологиялық үдерістердің дамуы белгілі бір молекулалық тетіктерге негізделінетіні туралы ұғынулар қалыптасуда. Сондықтан да адамдардың барлық патологияларының патогенезін дұрыс ұғыну, оларды дұрыс анықтау, емдеу және алдын алу (болдырмау) үшін патологиялық үдерістерге қандай гендердің, қалайша қатынасатындығын білу міндетті.

Бұл үрдіс өсіресе «Адам геномы» толық анықталғаннан кейін (2003ж) үделіп дамуда, себебі адамзат 2001 жылдан бастап жаңа дәріге-постгеномдық дәріге аяқ басты (Коллинз,2000).

«Адам геномы» табысты аяқталғаннан кейін медициналық генетика ғылымына 3 түпкілікті, жаңа даму стратегиялары міндеттелді:

1) Генетика-медицина үшін; бұл медициналық генетиканың қазіргі күйі: перенатальдық диагностика, тұқым қуалайтын ауруларды анықтау, тіркеу, емдеу, алдын-алу т.с.с.;

2) Генетика-денсаулық үшін; генетикалық білімдерді жеке адам ауруларын болдырмау үшін қолдану: экогенетика, фармакогенетика, нутригенетика т.б.;

3) Генетика-қоғам үшін-қоғам денсаулығы үшін генетикалық заңдылықтарды кең көлемді оқытып үйрету (дәрігерлерді, көпшілік қауымды).

2000-жылдан кейін медициналық генетика екі бөлімге бөлінді:

1) Классикалық (ескі) генетика (Old genetics) — адам генетикасының қазіргі күйі;

2) Жаңа генетика-әрекеттесу генетикасы (New genetics).

Бұл, гендермен қоршаған орта факторлары арасындағы күрделі әрекеттесулер заңдылықтарын зерттейтін генетиканың жаңа бөлімі. Ол экогенетика, фармакогенетика, токсикогенетика, иммуногенетика, нутригенетика т.б. мәселелерін қамтиды және предиктивтік медицинаның негізі болып табылады.

Предиктивтік медицина - әрбір адамның генетикалық ерекшеліктерін ескеріп, генотиптің орта факторларымен шым-шытырық әрекеттесулеріне негізделіп, аурулардың алдын-алу, болдырмау мәселелерін құрастыратын медицинаның маңызды саласы болып табылады.

Предиктивтік медицинаның негізгі принциптарын 1977 жылы Нобель сыйлығының иегері Ж.Досс қалыптастырған. Одан бері көп уақыт өтпесе де предиктивтік медицина адам денсаулығын сақтауда айтарлықтай табыстарға қол жеткізді. Мысалы, АҚШ-тың Медицина Институтының деректері бойынша (1999) предиктивтік медицина принциптерін қолданып жыл сайын 100 мыңдаған адам өлімін, 3 млн-ға жуық дәрілердің қателіктерін, 2 млн-нан астам дәрілердің

тұтызатын қосалқы реакцияларын, 2,2 млн хирургиялық операцияларды болдырмауға болар еді.

Қазіргі кезде предиктивтік медицинаның негізі объектітері – адамның кең таралған полигенді мультифакторлы аурулары-қоршаған орта факторлары арқылы индукцияланатын аурулар – демікпе (астма)), диабет, жүрек – қантамыр аурулары, рак (ісік т.б.) саналады (Баранова, 2007).

13.2. Адам генетикасының зерттеу әдістері

Әдетте, генетика ғылымының ең негізгі зерттеу әдісі болып гибридологиялық әдіс саналады, яғни зерттеушілер будандастыру үшін ата-ана жұптарын күні бұрын тандап алып эксперимент жасайды (мысалы Г.Мендель тәжірибелері).

Бұл тұрғыдан алғанда адамдар генетика объекті ретінде қолайсыз болып келеді, себебі: 1) адамдарда күні бұрын мақсатқа сай ата-ана жұптарын тандау, эксперименттік некелер құрастыру мүмкін емес. Себебі, ол қоғамдық-өлеуметтік жағдайларға қайшы келеді; 2) қазіргі кезде көптеген отбасыларында балалар саны аз, яғни 2-3 баладан ғана болады, ал ол белгілердің тұқым қуалаушылығын объективті түрде талдауға жеткіліксіз; 3) адамдардың өмірі қысқа болады, яғни бір ұрпақтың тіршілік ұзақтығы шамамен 25-30 жылға тең. Ал, олардың жыныстық жетілуі кешірек басталады, яғни 13-15 жасқа келгенде ғана. Сондықтан-ғалым генетик өз өмірінің ішінде тікелей 1-2 ұрпақтың ғана алмасуын бақылап зерттей алады; 4) адамдардың хромосомаларында «тіркесу» топтарының саны көп 23, ал дрозофилада небәрі 4; 5) адамдардың генотипі көп түрлі болып келеді. Мысалы, егер әрбір жұп гомологтық хромосомаларда тек бір жұп аллель болады десек, онда 23 жұп хромосомалардың мейоз кезінде еркін комбинациялануы нәтижесінде $8.388.608 (2^{23})$ әр түрлі гаметалар пайда болар еді. Ал, шын мәнінде адам хромосомаларындағы аллельдердің жалпы саны әлдеқайда көп, мысалы, тек Х хромосомада 100-ден астам локус кездеседі. Адам геномындағы гендердің жалпы саны 30000-нан астам.

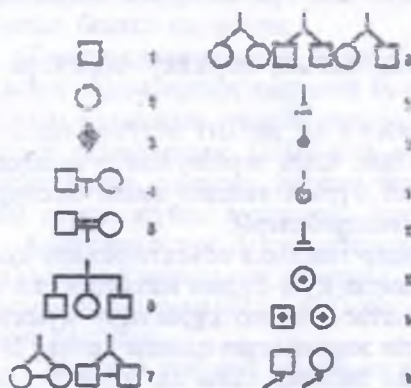
Адамдардың генетикалық көптүрлілігі және оның тіршілігіне әсер ететін экологиялық және өлеуметтік факторлардың өртүрлілігі олардың көптеген фенотиптік өзгеріштігіне алып келді. Осы және басқа да кедергілер гибридологиялық әдісті адам генетикасын зерттеу үшін қолдануға мүмкіндік бермейді.

Дегенмен, қазіргі кезде, адамның тұқым қуалаушылығын зерттеу жедел дамуда, себебі оның фенотипі анатомиялық, физиологиялық,

биохимиялық, иммунологиялық және мінез-құлқы тұрғысынан жан-жақты және терең зерттелген.

Адам генетикасын зерттеу үшін бірнеше ерекше әдістерді қолданады:

1) Клиникалық-генеалогиялық әдіс — бұл адам шежіресін құрастыру және талдау арқылы жүргізіледі. Бұл әдесті ХІХ ғасырдың аяғында Ф.Гальтон енгізген.



146-сурет. Шежіре құрастыру үшін қолданылатын символдар (Бочковтан, 2003)

1-ер адам; 2-өйел адам; 3-жынысы белгісіз; 4-неке; 5-туыстық неке; 6-сибстер; 7-монозиготалы егіздер; 8-дизиготалы егіздер; 9-түсік; 10-аборт; 11-өлі туылғандар;

12-ұрпақсыз неке; 13-Х-хромосомада рецессивті мутантты генді тасымалдаушы; 14-өлген өкілдері; 15-пробанд.

Шежіре құрастыруды пробандтан бастайды. Пробанд дегеніміз шежіре құрастыруға себепші адам. Генеалогиялық әдіс арқылы: 1) зерттелінетін белгілердің тұқым қуалайтынын, тұқым қуаламайтынын; 2) белгілердің тұқым қуалау типін (аутосомды — доминантты, аутосомды — рецессивті, жыныспен тіркес тұқым қуалау); 3) аллельдің экспрессивтілігі мен пенетранттылығын; 4) белгілердің (аурулардың) ұрпақтарда байқалу мүмкіндігін анықтауға болады.

Клиникалық-генеалогиялық зерттеулер 3 негізгі кезеңдерден тұрады: клиникалық зерттеу, шежіре құрастыру және генеалогиялық (шежірені) талдау.

Шежіре құрастыру үшін 3-4 ұрпақ өкілдері туралы мейлінше толық мәліметтер жинақтау қажет. Бұл мәліметтерді жинақтау төмендегі нұсқа бойынша жүргізіледі:

1) Пробанд туралы толық

деректер алу-ауру анамнезі;

2) Пробандтың ата-аналары және сибстері туралы деректер, яғни олардың жастары, денсаулығы т.с.с.

Сибстер дегеніміз пробандтың бірге туылған аға-апалары, іні-қарындастары.

3) пробандтың анасы жағынан туыстары (нағашылары) туралы деректер (олардың ата-аналары, балалары, немерелері);

4) Пробандтың әкесі жағынан туыстары туралы деректер (ата-анасы, аға-інілері, апа-қарындастары, олардың балалары, немерелері т.б.).

Пробандтың неғұрлым көп туыстары зерттелініп, олар туралы шынайы деректер жинақталса, соғұрлым ауру диагнозын анықтау жеңіл болады.

Шежіре құрастыру үшін белгілі бір символдарды қолданады. (сурет)

2) Егіздерді зерттеу әдісі – белгілердің қалыптасуындағы генотиптің және орта факторларының салыстырмалы рөлін анықтау үшін жүргізіледі. Ол үшін белгінің монозиготалы (М), дизиготалы (Д), егіздерде және популяцияның басқа да өкілдерінде байқалуын салыстырып зерттейді. Осының нәтижесінде: 1) бірдей генотиптердің ұқсас экологиялық жағдайда; 2) әр түрлі генотиптердің ұқсас экологиялық жағдайларда немесе әр түрлі экологиялық жағдайларда даму заңдылықтарын анықтайды.

Кейде монозиготалы егіздерді бір-бірінен ажыратып әр түрлі экологиялық және әлеуметтік жағдайларда тәрбиелеп, бірдей генотиптің даму заңдылықтарын зерттейді.

Егіздерді зерттеу нәтижесінде олардың сапалы белгілерінің конкорданттылығын не дискорданттылығын және сандық белгілерінің дисперсиясын анықтайды.

Зерттелінетін белгі егіздің екеуінде де кездесе оларды конкордантты (ұқсас), ал егер де белгі егіздердің біреуінде ғана болып екіншісінде кездеспесе, онда оларды дискордантты деп атайды.

Белгінің конкорданттылық дәрежесі неғұрлым жоғары болса оның дамуында генотиптің рөлінің соғұрлым жоғары болғандығын көрсетеді.

Егер де конкорданттылық көрсеткіш (С) монозиготалы және дизиготалы егіздерде бірдей болса, онда осы белгінің дамуында орта факторларының әсерінің басым болғандығын көрсетеді.

Кейбір белгілер мен аурулардың монозиготалы және дизиготалы егіздердегі конкорданттылығы төмендегідей болып келеді (кесте).

32-кесте. Моно және дизиготалы егіздердің конкорданттылығы-С, %

Белгі	Монозиготалы егіздердің конкорданттылығы (С _{мz} ,%)	Дизиготалы егіздердің конкорданттылығы (С _{дz} ,%)
1) Ерін мен таңдай жырығы	29,6	4,7
2) Ісік ауруы (рак)	17,4	10,8
3) Жүректің ишемиялық ауруы	19	8,5
4) Қант ауруы	55,8	11,4
5) Псориаз (теміреткі)	61	13
6) Өкпенің құрт ауруы (туберкулез)	51,6	22,2
7) Қызылша ауруы	97,4	94,3
8) Орган жіліктің туа біткен ұршықтан таюы	41,4	2,8
9) Көздің түсуі	99,5	28,0
10) Шаптың рені	97,0	23,0
11) Өт жолында тастардың жинақталуы	26,6	6,5

Белгінің дамуында тұқым қуалаушылық пен орта факторларының салыстырмалы рөлін анықтау үшін Хольцингердің тұқым қуалаушылық коэффициенті (Н) формуласын қолданады:

$$H = (C_mZ - C_dZ) / (1 - C_mZ) \text{ не } H = (C_mZ - C_dZ) / D_dZ.$$

Мұнда Н – тұқым қуалаушылық коэффициенті; С_{мz}% – монозиготалылардың конкорданттылығы, С_{дz}% – дизиготалылардың конкорданттылығы.

Егер белгінің тұқым қуалаушылық коэффициенті Н 0,7 (70%) болса, онда осы белгінің дамуында тұқым қуалаушылық факторлардың рөлінің үстем болғанын, ал Н 0,3-0,7 (30-70%) аралығында болатын болса онда белгінің дамуында орта факторларымен тұқым қуалаушылық факторларының бірлесе әсер ететінін көрсетеді.

Сандық белгілердің дисперсиясын статистикалық әдістер арқылы анықтайды.

Дисперсия дегеніміз – белгінің өзгергіштік шегін көрсететін статистикалық көрсеткіш. Егер дисперсия мөлшері аз болса онда сол белгінің дамуында генотиптің рөлінің басым болғанын, ал керісінше дисперсия мөлшері көп болса онда ол белгінің дамуында орта факторларының рөлінің басым болғандығын көрсетеді.

3) Цитогентикалық әдіс – микроскоп арқылы хромосомаларды зерттеуден басталады.

Бұл әдіс арқылы: 1) ағзалардың кариотипін анықтайды; 2) хромосома санын анықтайды; 3) хромосомалардың морфологиясын зерттеп, олардың құрылысында өзгерістердің бар-жоғын анықтайды, яғни хромосомалық ауруларды анықтайды; 4) хромосомалардың генетикалық карталарын жасау үшін пайдаланады, ол үшін хромосомаларды таңдамалы бояйды; 5) геномдық не хромосомалық мутацияларды, олардың жиілігін, анықтау үшін қолданылады.

4) Сoma жасушаларының генетикасы. Зерттеу үшін лейкоциттерді, сүйектің қызыл кемігі жасушаларын немесе фибробластарды бөліп алады. Жасушаларды ағзадан тыс, жасанды қоректік орталарда өсіреді. Оларды өсіру кезінде қажет болған немесе зерттеушінің көзіне іліккен ерекше жасушаларды бөліп алып клондайды, яғни көбейтеді және сол жасушалар тобын алып зерттейді. Ол жасушаларды әрі қарай сұрыптап будандастырады.

Бұл әдіс нәтижесінде: 1) гендердің тіркесуін және олардың хромосома бойында орналасу орнын анықтайды; 2) кейбір гендердің активтілігінің нәтижесі ретінде синтезделінетін олардың нақтылы өнімдерін зерттейді; 3) гендердің әрекеттесуін және олардың активтенуінің реттелу механизмдерін анықтайды; 4) гендік мутацияларды зерттеу үшін қолданады.

Осы әдісті пайдаланып медицина практикасында өлі туылмаған баланың жынысын, 60-қа жуық тұқым қуалайтын ауруларын анықтауға болады. Ол үшін жатырдан сұйықтық алып ондағы ұрық жасушаларын өсіріп зерттейді (амниоцентез).

5. Популяциялық-статистикалық әдіс. Бұл әдіс арқылы: 1) популяциядағы белгілі бір генотиптің не аллельдің таралу жиілігін анықтауға; 2) болашақ ұрпақтарда нақтылы фенотиптің дамуын болжауға; 3) рецессивті аллельдердің гетерозиготалы күйінде тасымалдану жиілігін есептеуге болады.

Ол үшін Харди-Вайнберг заңын қолданады:

$$p+q=1$$

$$p^2+2pq+q^2=1$$

p – доминантты аллельдің жиілігі;

q – рецессивті аллельдің жиілігі;

p^2 – доминантты гомозиготалылар жиілігі;

$2pq$ – гетерозиготалылар жиілігі;

q^2 – рецессивті гомозиготалылар жиілігі;

Аурудың тұқым қуалау типін анықтау үшін зерттелетін белгі

(ауру) жиі кездесетін жанұяларда осы белгінің сегрегациялануының Мендельдің ажырау заңына сәйкестігін тексеру қажет. Ол үшін - квадратты есептеу арқылы ауtosомды-доминантты патология кездесетін жанұяның ауру және сау сибстарының белгілерінің сегрегациялануының Мендельдің белгілі бір тұқым қуалау типіне сәйкестігі расталынады.

$$\chi^2 = \frac{(O_a - H_a)^2}{O_a + (O_c - H_c)^2} / \frac{O_c}{O_c}$$

бұл жерде: O-теориялық күтілген көрсеткіш; H-шынайы байқалған ауру (H_a) және сау (H_c) сибстар.

Осылайша гемоглабин генінің кейбір елдердегі жиілігі анықталған.

Мысалы, Белоруссияда HbS гені бойынша гомозиготалы адамдар кездеспесе, Батыс Африка елдерінде оның жиілігі: Камерунда 25%-ға тең Танзанияда 40% дейін өзгеріп отырады. Әр түрлі географиялық аймақтарда гендердің таралу ерекшеліктерін зерттеп түрліше этникалық топтардың шығу тегін және олардың миграциялануын және жеке адамдардың тұқым қуалайтын ауруларымен ауру ықтималдығының деңгейін анықтауға болады.

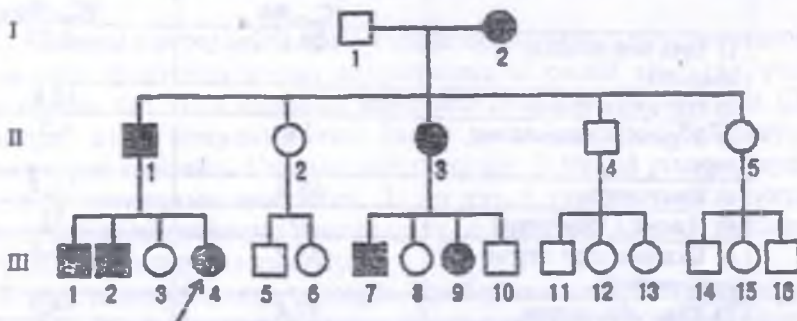
6. Биохимиялық әдістер – ферменттік жүйелердің белсенділігін зерттеу арқылы жүргізіледі. Олар зат алмасу ауруларының себебі - гендік мутацияларды анықтауға, сол сияқты биохимиялық тесттер арқылы патологиялық гендердің гетерозиготалы тасымалдаушыларын анықтауға мүмкіндік береді. Ол үшін зерттелуші адамның қанына (венасына) белгілі бір аминқышқылының (мысалы фенилаланиннің) біршама мөлшерін енгізеді де, мезгіл-мезгіл оның қандағы концентрациясын анықтайды. Егер зерттелуші адам доминантты ген бойынша гомозиготалы (AA) болса, онда аминқышқылының концентрациясы тез арада қалыпты (оны енгізгенге дейінгі) деңгейге келеді, ал егер гетерозиготалы (Aa) болса, онда аминқышқылының концентрациясының төмендеуі екі есе баяу жүреді.

Осы сияқты тесттерді адамның мультифакторлы аурулармен, мысалы, қант ауруы, гипертония (қан қысымының көтерілуі) ауруларымен ауыруы бейімділігін анықтау үшін де жүргізеді.

Тұқым қуалаушылық және тұқым қуалау терминдері бір-біріне синоним емес. Тұқым қуалаушылық дегеніміз – ағзалардың құрылымдық-қызметтік біртұтастығын ұрпақтан-ұрпаққа жалғастырып отыратын қасиеті, яғни бұл – генетикалық тегіктер (механизмдер) жиынтығы. Ал тұқым қуалау дегеніміз – нақтылы биологиялық түрлердің ұрпақтарында өздеріне тән структуралық-қызметтік құрылымының, жекелеген белгілері мен қасиеттерінің берілуі болып табылады. Тұқым қуалаудың екі түрі белгілі: моногендік және полигендік.

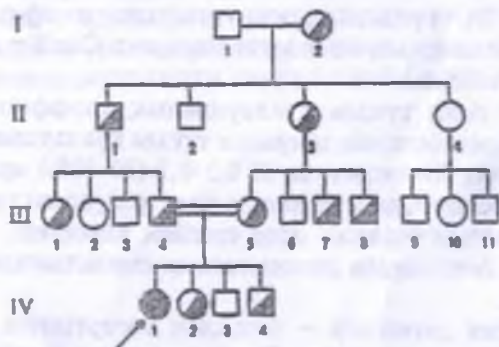
Моногендік тұқым қуалау типтерінің өздеріне тән ерекше белгілері болады, олар мыналар:

1. Аутосомды-доминантты тұқым қуалау: а) белгі бірінші ұрпақтан бастап кем дегенде 50 % дараларда байқалады; б) еркек және ұрғашы жыныстарда бірдей байқалады; в) ата-аналары белгіні балаларына бірдей бере алады.



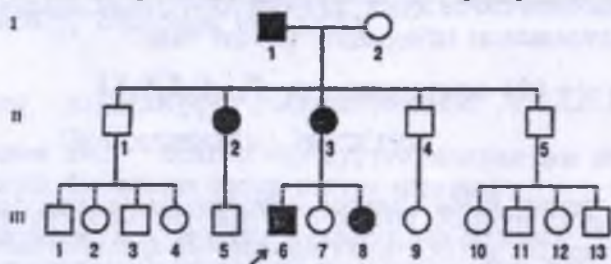
147-сурет. Аутосомды-доминанты тұқым қуалау типі (Бочковтан, 2003, Марфан синдромы)

2. Аутосомды-рецессивті тұқым қуалау: а) белгі бірінші ұрпақта байқалмай, келесі ұрпақтарда байқалуы мүмкін; б) белгі ата-аналарында болмаса да балаларында байқалуы мүмкін, бұл жағдайда белгінің байқалу ықтималдығы 25%-ға тең; в) егер белгі ата-аналардың екеуінде де болатын болса, барлық балаларында да байқалады; г) егер белгі ата-аналарының біреуінде болатын болса балаларында оның байқалуы мүмкіншілігі 50%-ға тең болады; д) белгі еркек және ұрғашы жыныстарда бірдей дәрежеде байқалады.



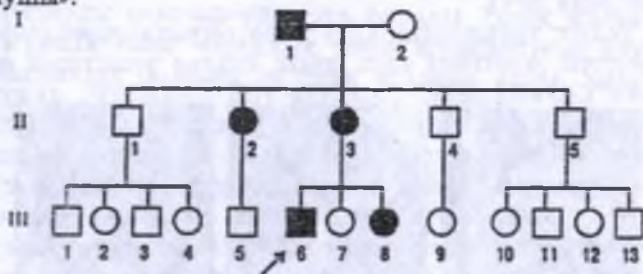
148-сурет. Аутосомды-рецессивті тұқым қуалау типі (Бочковтая, 2003; Тея-Сакс синдромы)

3. X-тіркескен доминантты тұқым қуалау: а) белгі ұл балаларда да қыздарда да байқалады; б) қыз балалар бұл белгіні тек әкесінен қабылдап алады; в) белгі ата-аналарында кездессе балаларында байқалуы мүмкін, бұл жағдайда ол тек 50% ұлдарында байқалады.

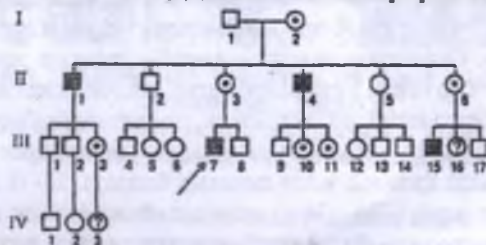


149-сурет. X-тіркескен доминантты тұқым қуалау типі (Бочковтан, 2003)

4. X-тіркескен рецессивті тұқым қуалау: а) белгі ұлдарда қыздарға қарағанда жиірек байқалады; б) егер белгі анасында болатын болса ұлының бәрінде де байқалады (анасы гомозиготалы), не ұлының 50% байқалады (анасы гетерозиготалы); в) егер белгі әкесінде болатын болса, ол тек қыздарына ғана беріледі, қыздары «тасымалдаушы».



150-сурет. X-тіркескен рецессивті тұқым қуалау типі (Бочковтан, 2003; Дюшени миодистрофиясы)



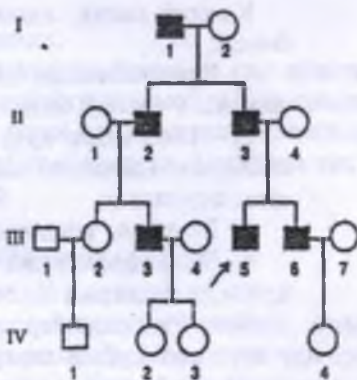
151-сурет. X-тіркескен рецессивті тұқым қуалау типі (Бочковтан, 2003; гемофилия)

5. У-тіркескен тұқым қуалаудың ерекшелігі-белгі тек еркек жынысқа беріліп отырады, себебі У хромосома әкесінен тек ұл балаларына ғана беріледі. Оны голандриялық тұқым қуалау деп атайды.

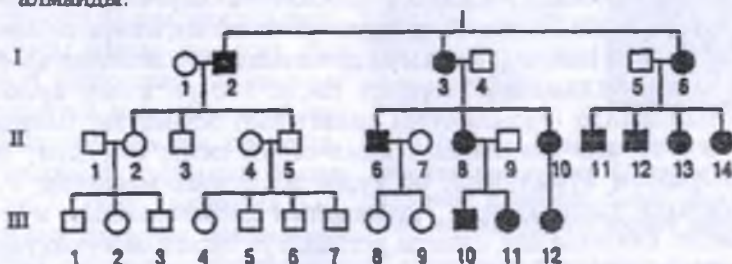
6. Митохондриялық тұқым қуалау. Митохондриялар тек жұмыртқа жасушасы арқылы беріледі. Әрбір жұмыртқа жасушасында шамамен 25000-дай митохондриялар болады. мтДНК гендерінің мутациясы салдарынан дамтығын бірнеше аурулар белгілі.

Митохондриялық тұқым қуалаушылықтың ерекшеліктері:

- 1) ауру тек анасынан беріледі;
- 2) ұл және қыз балаларына бірдей беріледі;
- 3) Ауру әкесі балаларына (ұлдары не қыздары) ауруды бере алмайды.



152-сурет. У-тіркескен тұқым қуалау типі (Бочковтан, 2003; гипертрихоз)



153-сурет. Митохондриялық тұқым қуалау типі (Бочковтан, 2003)

13.3. Адамдардың тұқым қуалайтын аурулары

13.3.1. Жалпы мәліметтер

Адам патологияларын жіктеу медициналық генетиканың ең қиын мәселелерінің бірі болып келеді, сондықтан да барлық мамандардың көңілінен шығатын, түпкілікті құрастырылған тұқым қуалайтын аурулардың жіктелу жүйесі әлі күнге дейін жоқ. Бұл тұқым қуалайтын патологиялардың топтарын және формаларын ажырату үшін қолданылатын критерияларды таңдау кезінде туындайтын көптеген қиындықтарға байланысты болса керек.

Қазіргі кезде, адамның тұқым қуалайтын ауруларын 4 топқа бөледі:

1) Хромосомалық синдромдар — хромосомалар құрамының және санының өзгеруі салдарынан дамиды адам аурулары;

2) Моногендік аурулар — бір генде пайда болған мутациялар салдарынан дамиды және Мендель заңдарына сәйкес тұқым қуалайтын адам аурулары;

3) Мендель заңдылықтарынан өзгеше тұқым қуалайтын аурулар.

4) Мультифакторлы аурулар — орта факторларының және тұқым қуалаушылықтың бірлескен әрекеттері нәтижесінде дамиды аурулар;

Осы 4 топ шеңберінде әртүрлі принциптерге негізделген көптеген ұсақ топшаларды ажыратады; мысалы, мүшелік принцип бойынша (нерв жүйесінің, қаңқа, көз т.б. тұқым қуалайтын аурулары); тұқым қуалау типі бойынша (аутосомды-доминантты, Х-тіркескен рецессивті аурулар); патогенез тетіктерінің (механизмдерінің) ұқсастығы принципі негізінде т.б.

13.3.2. Адамдардың хромосомалық аурулары

Қазіргі кездегі ғылыми деректерге қарғанда дүниеге келген нәрестелердің 5 пайызы әр түрлі генетикалық өзгерістермен туылады, ал олардың ішінен 0,5 пайызы шамасындағы балаларда хромосомалық аурулар байқалады. Бүгінгі таңда 700-ге жуық хромосомалық аберрациялар (бұзылыстар) сипатталып жазылған, олардың ішінен 100-ге жуығы адамдардың ақыл-есінің кеміс болуына, денелерінің дамуының бұзылуына, әр түрлі зілді хромосомалық аурулардың дамуына алып келеді. Адамдардың хромосомалық ауруларының негізгі клиникалық сипаты ретінде туа біткен ақаулықтарды, ақыл-естерінің кем болуын, ұрпақ қалдыра алмауын, өздігінен түсік тастауын т.с.с атауға болады.

Хромосомалық аурулар деп — клиникалық сипаттары жағынан түрліше болып келетін адамдар патологиясының үлкен бір тобын айтамыз. Олардың бәрінің себептері бір — ол әртүрлі хромосомалық мутациялар. Хромосомалық аурулардың басқа тұқым қуалайтын аурулардан ерекшелігі Г.Мендель заңдарынан өзгеше жолмен тұқым қуалауы.

Хромосомалық аурулар ата-аналарының гаметаларында пайда болған мутациялар, не ұрықтың дамуының алғашқы кезеңдерінде пайда болған мутациялар салдарынан қалыптасуы мүмкін. Гаметаларда пайда болған мутациялар бұл аурудың толық нұсқасының, ал ұрық жасушаларында пайда болған мутациялар аралас, (мозайкалық)

формасының дамуына алып келеді. Аралас формалы ағзалардың кейбір жасушаларында қалыпты кариотип кездесуі мүмкін.

Адамдар гаметаларында кездесетін хромосомалық аномалиялардың жалпы саны 750-ге жуық, ал оның 700-і хромосомалар құрылымының бұзылуларының (аберрация) үлесіне тиеді.

13.3.2.1. Хромосомалық аурулардың пайда болу тетіктері (механизмдері)

Көптеген хромосомалық аурулардың пайда болуының басты себебі — тарихи қалыптасқан жүйенің - кариотиптің өзгеруі, яғни хромосома сандарының не хромосомалардың құрылымының бұзылуы болып табылады.

Ағзалардың хромосома сандарының ауытқуы жасушаның дұрыс бөлінбеуінің не әр түрлі мутагендік факторлардың әсерінен жасуша бөлінуінде хромосомалардың бір-бірінен ажыраспауының салдарынан болады. Бұл хромосома санының еселеп өсуіне (полисомия — 3п, 4п, 5п, т.с.с.) не қалыпты кариотиптің бір немесе бірнеше хромосомаға көбейіп не кемуіне алып келеді (анеуплоидия) — моносомия 2п-1; трисомия 2п+1.

Толық триплоидия (3п) және тетраплоидия (4п) адамдарда тек кенеттен, өздігінен өліп, түсіп қалған түсіктерде ғана байқалған, яғни полиплоидті ұрықтар тірі туылмай, дамудың алғашқы кезеңдерінде-ақ өліп қалады. Ал, өсімдіктерде полиплоидия мәдени өсімдіктерге көптеген жағымды қасиеттер береді, сондықтан селекционерлер оларды жаңа сорттарды алу үшін кеңінен қолданады.

Анеуплоидия — аутосомдардың не жыныс хромосомаларының сандарының бір немесе бірнеше хромосомаға ауытқуы салдарынан болуы мүмкін. Жыныс хромосомасының саны өзгергенде әрбір қосымша X-хромосомасы өте тығыз ширатылған гетерохроматин күйінде болып, оның гендері активсіз болады. Дегенмен, гетерохроматин күйіндегі қосымша X-хромосомалар түгелдей дерлік инертті болмайды. Олар жасушаларға, жасуша метаболизміне және ағзаның дамуына түрліше әсер етеді. Гетерохроматинденген қосымша X-хромосомаларда сандық белгілерді анықтайтын полигендер болуы мүмкін.

1-12 жұп ірі хромосомалардың ауытқулары бар ұрықтар, әдетте, өте ерте өліп қалады, яғни летальді болады. 13-18 жұп хромосомалардың трисомиялары (13+; 18+) жартылай летальды (сублетальды) болады да нәрестелер балалық шағында-ақ өліп қалады. Жыныс хромосомаларының ауытқуларының (XO, XXУ, XXXУ, т.с.с.) және кейбір аутосомдардың трисомияларының (13+, 18+, 21+) тіршілік

кабілеті айтарлықтай жоғары дәрежеде болуы мүмкін.

Қазіргі кезде сипатталған 100-ге жуық хромосомалық аурулардың 95-і негізінен 5 хромосомалық ауытқуларға тән болады: 13, 18, 21 хромосома трисомиялары, Шерешевский-Тернер синдромы (45, XO), Клайнфельтер синдромы (47, XXУ).

13.3.2.2. Даун синдромы (21+)

Синдром деп – белгілі бір ауруға жатпайтын бірнеше ауру белгілерінің бір адамда қатар келуін айтамыз.

Бұл ауруды алғаш рет 1855 жылы Л.Даун сипаттап жазған, бірақ оның себептері 100 жылдан кейін 1958 ж. Ж.Лежен анықтаған. Бұл ауру екі жыныста да бірдей жиілікпен кездеседі, оның орташа жиілігі 1/700-дей шамасындай. Нәрестелердің Даун синдромымен туылуы ана жасына байланысты, мысалы 20 жастағы аналар 1:1800, 30-жастағылар – 1:1000, 40 жастағылар – 1:100 ауру балаларды дүниеге алып келеді.

Даун синдромының негізгі клиникалық сипаты – ақыл-есінің туа біте кем болуында. Оның себебі – 21 хромосоманың q22.3 аймағындағы супероксиддисмутаза генынің дозасының көбеюі болуы мүмкін. Оларды оқытып-үйретуге болады, бірақ жазуға, санауға үйрету мүмкін емес. Орталық нерв жүйелерінде айтарлықтай ауытқушылықтар болмаса да олар икемсіз, епсіз, жайсыз болып келеді.



134-сурет. Даун синдромымен ауыратын әр түрлі жастағы балалар (Бочковтан, 2003)

(брахицефалия, домалақ бет, макрогласия, ашық ауыз, эпикант, гипертелоризм, қитаркөзділік)

Бұл аурудың негізгі фенотиптік сипаттарына мыналарды жатқызуға болады: бойлары аласа, шүйдесі тегіс, бас сүйектері кішкентай трахицефальді, эпикант дамыған, көздері қысыңқы, мұрындарының

түбі жалпақ, кең кеңсірікті болып келеді.

Олардың 53%-да жүрек-қантамыр жүйесінің бұзылуы, сол сияқты, барлық ішкі секреция бездерінің қызметтерінің бұзылыстары байқалады.

Дерматоглификасы – алақандарында терең көлденең сызықтарының және шынашығында 2-жұмылатын бүгілу сызығының орнына тек 1 гана сызықтың болуымен сипатталады.

13.3.2.3. Эдвардс синдромы (18+)

Бұл ауруды 1960 жылы Дж.Эдвардс айқындап тапқан, оның жиілігі 1/4500-ден 1/650-ге дейін болады. Бұл аурумен ерлерге қарағанда әйелдер көбірек ауырады (3:1). Бұл – үл балалардың эмбриональдық даму кезінде не өмірінің алғашқы апталарында көптеп өліп қалатындығын көрсетеді.

Бұл аурудың негізгі сипаттамаларына мыналар жатады: нәрестелердің салмағы өте жеңіл (2340 гр), бойлары кішкентай болуы, иектері тегіс, жақтары нашар дамыған, бас сүйегі кішкентай, құлақтары кішкентай және бас сүйегіне төмендеу орналасқан, тұмсықтары шығынқы күстұмсық болып келуі. Птоз, экзофтальм, эпикант дамыған, көздерінің



155-сурет. Эдвардс синдромымен туылған нәрестелер (Бочковтан, 2003) шүйденің шығынқы болуы; микрогения; қол саусақтарының ерекше орналасуы)

мөлдір қабығының бұлдырлануы, көру нерв дискісінің семуі сияқты көру мүшелерінің мүкістігі айқын байқалып тұрады. Қол саусақтары өте ұзын немесе қысқа болып, 2-5 саусақтары ерекше орналасқан болады. Табандарының пішіні өзгереді. Жүрек-тамыр жүйесінің, бүйректерінің мүкістігі байқалады. Ересек жасқа дейін жеткен балалардың ақыл-естерінің кем болатындығы байқалған. Эдвардс синдромын нәресте туылған кезде бала жолдасының (плацента) кішкентай болуы және жалғыз кіндік артериясының болуы арқылы күні бұрын анықтауға болады.

13.3.2.4. Патау синдромы (13+)

1961 жылы К.Патау және оның өріптестері өте кемтар сұрықсыз баланың кариотипін зерттегенде оның D тобында артық 1 хромосоманың

болатынын анықтап, осы ауруды сипаттап жазған.

Бұл синдромның популяциядағы жиілігін анықтау қиын, себебі осы синдроммен ауырған балалар өте ерте өліп қалады; дегенмен де оның орташа жиілігі 1:3500-4000 жуық.

Бұл синдромның клиникалық сипаттары – балалардың салмағы өте жеңіл, бойлары қысқа және олар күні жетпей туылады. Сол сияқты, осы синдромның ерекше белгілеріне жұмсақ және қатты таңдайларының жырық, көздерінің өте кішкентай - әр түрлі дәрежеде микрофтальмиялы болып келуін де атауға болады. Оларда туа біткен катаракта, беттерінің ангиомасы, полидактилия, синдактилия және табандарының өзгерулері байқалады. Жүрегінің, бүйректерінің қызметтері бұзылады. Қыз балаларда жатырдың имек болуы, ұлдардың ұмаларының өзгерулері байқалады. Гипотония және гипертония, ақыл-естері кем, тоқ ішектің ауытқуы, қосымша көкбауыр кездеседі. Бұл синдроммен ауырған нәрестелер өмірінің алғашқы күндерінде немесе алғашқы аптада-ақ өліп қалады. Дегенмен, кейде олар 2-3 жыл өмір сүруі де мүмкін.



156-сурет. Патау синдромымен туылған нәрестелер (Бочковтая, 2003; 6-тригоноцефалия, үстінгі еріннің және таңдайдың ски жақты жырығы; қысық көз; құлақ қалқанының төмен орналасуы; а-құлақ қалқанының деформациялануы; микрогенция)

13.3.2.5. Клайнфельтер синдромы (XXY, XXXY, XXXXY, XXX Y, XYY)

Клайнфельтер синдромы ер адамдарда кездеседі және ол қосымша X жыныс хромосомасының болуымен сипатталады (XXY, XXXY, т.с.с.). Оның орташа жиілігі 1:500-ге тең.

Бұл синдромның негізгі сипатына мыналарды жатқызуға болады: бойлары өте ұзын, иықтары тар, бөкселері кең, бұлшықеттері нашар дамыған, астеник немесе әтек (пішілген адам) типтес болып келеді. Беттерінде және қолтықтарында мардымсыз, өте сирек түктері болады, ал қасағаның түктері әйелдерге ұқсас болады; олардың шәует жолдары семіп (атрофия) қалған, сперматогенез бұзылып бедеу болып келеді. Ақыл-естері кемістеу, өте сенгіш, көңіл-күйі

тез өзгергіш, қызбалау болады.

Клайнфельтер синдромымен ауырған адамдардың дерматоглификациясы өзгерген – қол саусақтарының өрнегінде доғалар жиі кездесіп, қырлар – саны азаяды.

13.3.2.6. Шерешевский – Тернер синдромы (XO)

Бұл синдромды 1925 жылы Н.А. Шерешевский және 1938 жылы Г.Тернер тауып сипаттап жазған. Оның орташа жиілігі 1: 2000-3000-ға тең және тек әйелдерде кездесіп, әсіресе аласа бойлы қыздар арасында жиі байқалады.

Шерешевский-Тернер синдромын жаңа туылған қыз нәрестелерде айқын байқауға болады, себебі моносомия X (XO) кейбір мүшелер мен ұлпадардың жатырда бұзылатындығынан нәрестелер бірнеше аномалиялармен туылады, яғни салмақтары өте жеңіл, бойлары қысқа, табандарында және қолдарында лимфоидтық ісіктер, тырнақтарының гипоплазиясы



158-сурет. Шерешевский-Тернер синдромымен ауыратын қыз бала (Бочковтан, 2003)
Мойын терісінін қанаттөрізді қатпарлары, сүт бездерінің емізіктері жетілмеген

толық жетілмеуі) байқалады. Жүректерінің туа біткен ақаулықтары, қолқа (аорта), өкпе артериясының тарылуы (стеноз, коарктация) байқалып, эпикант дамыған, шаштары қысқа (ересек әйелдердің бойлары 140 см. аспайды), мойыны қысқа және жуан болып келеді. Мойын терісінде қанаттөрізді қатпарлар дамыған (58-сурет). Қаңқа дамуының аномалиялары, көкірек қуысының өзгеруі,



157-сурет. Клайнфельтер синдромы (Бочковтан, 2003)
Бойы ұзын, гинекомастия, қасаға жүндері әйел типті

4-5 саусақтарының қысқаруы да ауруға тән белгілер болып табылады. Бойларының қысқа болуына байланысты аяқтары да қысқа, тұлғалары ұзындау болып дене құрылысында диспропорция байқалады. Иықтары кен, бөкселері тар болып өздерінің сыртқы құрылысы жағынан ер адамдарға ұқсас келеді.

Ауруларда ішкі және сыртқы жыныс мүшелері дамымай, соңғы жыныс белгілері – сүт бездері, қолтықтарында, қасаға үстінде түктер болмайды. Олар бедеу болады, себебі жыныс бездері дамымаған. Бұл аурумен ауырған әйелдерде жыныс хроматині кездеспейді, олардың кариотипі 45 (XO) тең болады. Сол сияқты X хромосомасының басқа да аномалиялары ұзын иінінің немесе қысқа иінінің делекциялары, екі X хромосомалардың транслокациясы, сақиналы X хромосома т.с.с. байқалуы мүмкін.

13.3.2.7. «Мысықша мияулау» синдромы (5p делекциясы)

Бұл синдромның 5p хромосоманың қысқа иінінің делекциясымен байланысты екенін 1965 жылы Герман дәлелдеген. Оның жиілігі толық анықталмаған. Дегенмен, соңғы кездері бұл синдром жиі кездесетін болып жүр. Оның клиникалық сипаты – бұл аурумен ауыратын балалардың дыбыс тембрі ерекше, мысықша «мияулау», жалынышты күйде болады. Сол сияқты олардың ақыл-есі кем, денесінің дамуы нашар болады. Өсе келе бұл белгілер жойылуы мүмкін.

Негізгі фенотиптік белгілері – беті дөңгелек, эпикант дамыған, микроцефалия және жүрегінің ақаулықтары айқын байқалады.



159-сурет. «Мысықша мияулау» синдроммен ауыратын бала (Бочковтан, 2003)

Микроцефалия, бас пішіні ай тәрізді домалақ, эпикант, гипертелоризм, жалпақ мұрын, құлақ қалқаншаларының төмен орналасуы

13.4. Адамдардың моногендік аурулары

Моногендік аурулар-тиесілі ақуыз молекуласының қызметінің бұзылуына не толық жойылуына алып келетін ген мутациясы салдарынан дамиды тұқым қуалайтын аурулардың үлкен

бір тобы болып табылады. Моногендік аурулар аутосомды-доминантты, аутосомды-рецессивті және жыныспен тіркес тұқым қуалайды.

Қазіргі деректер бойынша тұқым қуалайтын моногендік аурулар тұрғындардың 2,4%-кездеседі, ал олардың орташа популяциялық жиілігі жаңа туылған нәрестелердің 10:1000 тең. Олардың арасында-аутосомды-доминанты аурулар -7:1000, немесе 60%, аутосомды-рецессивті аурулар-2,5:1000-30% құрайды. Адам популяцияларында рецессивтік мутациялар саны көп, яғни әрбір адам 3-4 летальдық мутациялар эквивалентінің тасымалдаушысы болып табылады.

Кейбір кең таралған моногендік аурулардың жиілігі кестеде келтірілген.

33-кесте. Адамның кейбір кең таралған моногендік ауруларының жиілігі

Ауру	Тұқым қуалау типі	Жиілігі
Жануялық гиперхолестеролемия	АД	1:500
Тоқ ішек полипозы	АД	1:15000
Марфан синдромы	АД	1:20000
Гентингтон хораясы	АД	1:25000
Жетілмеген остеогенез	АД	1:20000
Миотониялық дистрофия	АД	1:10000
Ү-типті нейрофиброматоз	АД	1:10000
Альбинизм	АР	1:10000
Муковисцидоз	АР	1:3500
Фенилкетонурия	АР	1:12000
Гемофилия А	X-тіркескен	1:10000
Дюшеннің үдемелі бұлшықет дистрофиясы	X-тіркескен	1:3500
Тестикулярлық феминизация	X-тіркескен	1:64000
Мартин-Белл синдромы	X-тіркескен	1:1250

13.4.1. Аутосомды –доминантты аурулар

Невральный амиотрофия немесе Шарко-Мари-Тус ауруы (OMIM:118200; 118220). Ол I-A-типті тұқым қуалайтын моторлы-сенсорлы нейропатия аурулар тобына жатады. Бұл ауру 1886 жылы сипатталған. Қазіргі кезде тұқым қуалайтын полинейропатиялардың 23 локусы анықталған.

I-A-типті тұқым қуалайтын моторлы – сенсорлы нейропатиялар (HMSN-1A)-нерв талшығының миелин қабықшасының құрылысы мен қызметтерінің бұзылуымен сипатталатын, тұқым қуалайтын гипертрофиялық полинейропатиялар деп аталатын, кең таралған ауру түрлеріне жатады.



160-сурет. Шеткі нервтің миелин қабығының қалыптасу жобасы (Ивановтан, 2003)

а,б,в,г-қалыпты жағдайда; д-ауруларда

HMSN-1A дамуының себептері болып 17 хромосоманың 17p11.2-12 аймағындағы 1,5 МВ-дупликация саналады. Хромосомалардың өте жоғары дәрежеде гомологиялық теломерлік және центромерлік учаскелері арасындағы тең емес кроссинговер нәтижесінде 2 хромосома түзіледі-біреуі дупликациямен, екіншісі-делециямен. Дупликация тасымалдаушыларында I-типті HMSN симптомдары байқалса, делеция тасымалдаушыларында тырысу жиі байқалатын нейропатиялар дамиды. I A-типті HMSN симптомдарының дамуы үшін сындарлы фактор болып миелин ақуыздарының біреуін кодтайтын PMP22 генінің дозасының көбеюі екендігі дәлелденген. Бұл ақуыз 160 аминқышқылдарынан тұрады, Шванн жасушаларында экспрессияланады және перифериялық (шеткі) миелин ақуыздарының 2-5% құрайды. Перифериялық нервтердің ықшам миелин қабығы Шванн

жасушаларының көпқабатты жасуша мембраналарының аксон айналасында ширатылуы нәтижесінде түзілген (159-сурет).

PMP22 ақуызының экспрессиялануының күшеюі нерв талшықтарының миелинденуін бұзады. Шванн жасушалары көпқабатты ықшам миелин қабатын пайда ете алмайды. Себебі олар бір-бірімен қабаттасып білік цилиндр айналасына шоғырланады. Бұл, эндоневралдық дәнекер элементтердің пролиферациясымен қабаттасып, нервтің айтарлықтай жуандануына алып келеді және оның электр импульсін өткізу үдерісін бұзады. Осы бұзылыстар нәтижесінде электрлік импульсация және бұлшықет жиырылуы баяулайды.

Аурудың клиникалық сипаттамалары — аяқ-қол бұлшықеттерінің әлсізденуі мен атрофиясының қатар келуі, сезімталдықтың бұзылуы т.б. Аталған симптомдарға кейде қозғалу координациясының бұзылулары да қосылады.

13.4.2. Иондық арналар аурулары

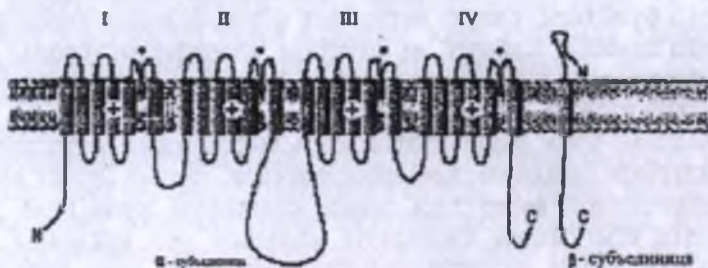
Соңғы 10 жылда натрий, калий, кальций және хлор иондарының арналарының ақуыз субъединицалары гендерінің мутациясына байланысты адамдардың бір топ аурулары сипатталған. Бұл ауруларды иондық арналар аурулары (И) деп атайды. Олардың көпшілігі бұлшықет және нейрондар жасушаларының мембраналарының өткізгіштік және қозу тетіктерінің (механизм) бұзылуы салдарынан дамиды нерв жүйесінің аутосомды-доминантты аурулары болып табылады.

Бұлшықет мембранасындағы иондық арналардың қызметінің бұзылуы-әлсіз-әлсіз тырысу және митоний сияқты клиникалық симптомдардың байқалуына, ал нерв жасушаларындағы осы арналар патологиясы-тұқым қуалайтын эпилепсия (қояншық) және атаксиялардың дамуына алып келеді.

Иондық арналардың бөрінің құрылысы үксас. Олар экстрацеллюлярлық және интрацеллюлярлық 6 трансмембраналық сегменттерден құрылған домендерден тұрады. Әрбір доменнің 4-ші сегменті мембрана потенциалының градиентіне сезімтал оң зарядталған біршама аминқышқылдардан құрылған. Доменнің екінші сындарлы аймағы-5 және 6 сегменттер арасында мембранаға батып орналасқан экстрацеллюлярлық имек болып табылады.

Барлық домендердің имектерінің үйлесімді әрекет етуі иондық арналардың порасын (қуысын) қалыптастырады. Осы имектердің аминқышқылдары арна арқылы белгілі бір иондардың таңдамалы өткізілуін қалыптастырады.

Калий арнасында осындай I домен, ал кальций және натрий арналарында 4 домендер транслоказаның бір α -субъединицасын қалыптастырады.



161-сурет. Бұлшықет талшығындағы Na⁺ ионы арнасының құрылысы (Ивановтан, 2003)

Натрий арнасы 2 α және 2 β субъединицалардан тұрады. α -Субъединицада қайталанатын 4 домен, әрбір доменде-6 сегмент болады. Әрбір доменнің 4-ші сегменті бұлшықет талшығының мембранасының потенциалы градиентіне сезімтал оң зарядталған бірнеше аминқышқылдардан тұрады. Натрий арнасының келесі сындарды аймағы 5 және 6 сегмент арасында орналасқан, иондар арнасының порасын қалыптастыратын, экстрацеллюлярлық учаске болып саналады (161-сурет).

Иондық арналардың қызметінің бұзылуы тұқым қуалайтын аурулардың дамуының себебі болуы мүмкін, оны алғаш дәлелдеген 1990 жылы Фонтейн болатын.

Натрий арнасының қызметінің бұзылуы өлсін-өлсін болатын гиперкалиемиялық салдану (паралич), Эйленбергтің туа біткен миотониясы, ацетазол-тәуелді миотония және туа біткен миастения т.б. ауруларға алып келеді.

Өлсін-өлсін болатын гиперкалиемиялық салдану (паралич) (OMIM:170500). Бұл ауруды 1956 жылы И.Гамсторп сипаттап жазған. Оның себебі-SCN4A генінің қызметін бұзатын мутация болып табылады. Ген 17 хромосомада -17q23.1-q 25.3 анықталған және натрий арнасының α -субъединицасының ақуызын кодтайды. Бұл ақуыз құрамында 1836 аминқышқылы болады. Мутациялардың негізгі типтері ақуыздың 2-4 домендерінің аномалияларын пайда ететін нүктелі жекелеген нуклеотидтердің алмасуы болып саналады. Аурудың патогенетикалық механизмдері болып қаңқа бұлшықеттерінің натрий арнасының активсізденуі нәтижесінде натрий иондарының

бұлшықет талшығына қарай ағылуы болып табылады. Қалыпты жағдайда натрий иондары бұлшықет талшығына мембраналық потенциалдың төмендеуі (75 кв), Na^+ -арнасының ашылуы негізінде енеді.

Натрий иондарының бұлшықет талшығына енуімен бірге калий иондары жасушадан сыртқа шығып гиперкалиемия күйін қалыптастырады.

Мутация нәтижесінде натрий арнасының α -субъединицасының қызметі бұзылады, ал бұл бұлшықет талшығы мембранасының реполяризация үдерісінің бұзылуына алып келеді. Мембрананың орташа деполяризациялануы (5-20 мв) миотонияның көп мөлшерде деполяризациялануы (20мв) бұлшықеттің әлсізденуінің дамуына алып келеді.

Ауру патогенезінің кезеңдері мынадай болуы мүмкін: жасуша сыртында калий концентрациясының көбеюі → бұлшықет талшығының мембранасының деполяризациялануы → натрий арналарының ашылуы → натрийдың жасуша ішіне, калийдің жасуша сыртына шығарылуының ұзақ уақыт сақталуы → бұлшықет мембранасының деполяризациялануының ұзақ уақыт сақталуы бұлшықет мембранасының электрлік қозғалыстығының төмендеуі.

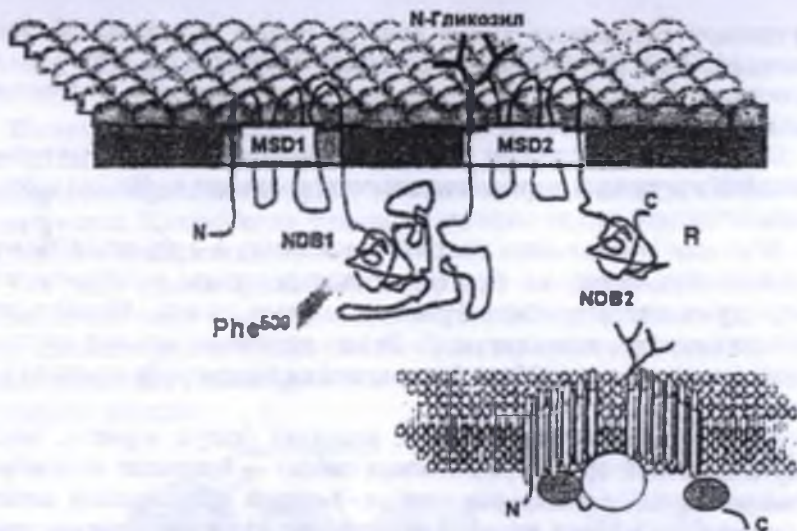
Аурудың алғашқы белгілері 5-20 жаста байқала бастайды және анық байқалатын бұлшықет әлсіздігі мен адинамия ұстамаларының болуымен сипатталады.

Муковисцидоз (кистоздық фиброз) (ОММ:219700)

Бұл ауруды 1938 ж. Д.Андерсон сипаттап жазып, «ұйқы безінің кистоздық фиброзы» деп атаған.

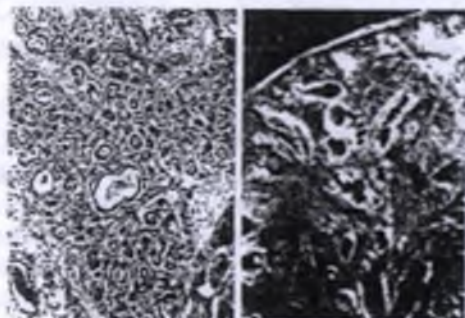
Муковисцидоз (МВ) таралуы жағынан аутосомды-рецессивті тұқым қуалайтын аурулар тобының ішінде бірінші орын алады. Оның орташа жиілігі жаңа туылғандардың 1:6000 тең.

МВ гені 7 хромосоманың ұзын иініне (7q31.2) орналасқан және 24 экзондардан тұрады. Негізгі мутациялар типі-қысқа делециялар және жеке нуклеотидтердің алмасуы. Ген мутацияларының 50-70% полипептидтің 508 орнындағы фенилаланин аминқышқылының түсіп қалуына алып келетін 10-шы экзондағы үш нуклеотидтер делециясына (del F508) байланысты. Қазіргі кезде МВ дамуына алып келетін 800-ге жуық мутациялар анықталған, аурулардың көпшілігі екі әртүрлі мутация бойынша компаундтар болып келеді.



162-сурет. CFTR ақуызының құрылымы
MSD1 және MSD2 трансмембраналық домендер; R-реттеуші домен;
NBD1 және NBD2 нуклеотидбайланыстырушы домендер;
N-C-полипептид тізбегінің ұштары

Геннің кодтайтын ақуызы — «өткізгіштіктің муковисцидоздық трансмембраналық реттеушісі» (CFTR), 1480 аминқышқылдарынан тұрады, сыртқы секреция бездерінің апикальдық бөлімдерінде экспрессияланып хлор арнасы ретінде қызмет атқарады.



163-сурет. Муковисцидоз (Бочковтан, 2003)
А-ұяқы безіндегі кисталар және кеңейген өзектер; Б-өкпедегі
бронхоэктазалар және пневмосклероздар

Аурудың негізгі патогенетикалық тетіктері (механизмдері)-кеңірдектің (бронх), ішектердің, ұйқы безінің, аталық-бездерінің кілегей бөліп шығаратын бездерінің секреттерінің қою болуы нәтижесінде тығындалып қалуы. Нәтижеде кеңірдектің табиғи жолмен тазару үдерісі бұзылады, оларда патогендік флора белсенді көбейіп, қабыну үдерісі дамиды. Қабыну, өз кезегінде, кеңірдектің (бронх) кілегейлі қабығының ісінуіне алып келіп, бөлінетін секреттің әрі қарай қоюлана түсуіне ұласады.

Асқазан-ішек жолдарының бұзылыстарының патогенетикалық тетіктерінде (механизмінде) панкреативтік соктың (ет) су электролит компонентінің өзгерулері, оның қоюлануы және ішек қуысына бөлініп шығуының қиындауы маңызды рөл атқарады. Бұл бір жағынан үлкен дәреттің қалыптасуын және ішек арқылы оның өтуін бұзса, екінші жағынан-ұйқы безі ұлпаларының кистоздық өзгерулеріне алып келеді (162-сурет).

Мутация типіне және олардың орналасуына байланысты геннің ақуыз өнімінің қызметі толық не ішінара бұзылуы мүмкін. Бұл ақуыздың клиникалық симптомдарының және зілділігінің түрліше болуына алып келеді.

МВ 3 клиникалық формасын ажыратады:

1) өкпе формасы-(15-20%); 2) ішек формасы-(10%); 3) аралас формасы - (75-80%).

МВ диагностикасын 1) клиникалық симптомдарына қарай кеңірдек, өкпе жүйесінің зақымдануы, ішек қызметінің бұзылыстары, ұйқы безінің қызметінің бұзылулары негізінде; 2) сырқат адамдардың терлерінің құрамында хлоридтер концентрациясының көбеюі (60 ммоль/л); 3) муковисцидоз генінің мутациясын анықтау арқылы жүргізеді.

13.4.3. Аутосомды-рецессивті аурулар

Жұлын (спинальная) амиотрофиясы (ОМІМ:253300; 253550; 253400).

Бұл, жиілігі жағынан аутосомды-рецессивті аурулардың ішінде муковисцидоздан кейін, екінші орын алатын ауру.

Бұл ауру нейроналдық апоптоз ингибиторы – геминнің бұзылуы салдарынан дамиды және бұлшықет әлсіздігі, бұлшықет атрофиясы т.б. нейромоторлық бұзылыстармен сипатталады.

Бұл аурудың 3 формасы белгілі: I тип- Вердинг-Гофман ауруы; II тип - созылмалы жұлын (спинальная) амиотрофиясы; III тип- Кутельберг-Веляндер ауруы.

I тип - Вердинг-Гофман ауруы – нәрестелерде алғашқы 6 айлығында

дамиды және өте қатал, зілді болуымен сипатталады. Ауру белгілері күрсақ ішінде даму кезінде – күрсақ ішіндегі баланың өте баяу қимылдауы (қозғалуы) арқылы байқалады. Туылғаннан кейін бұлшықет гипотониясы, сіңір рефлекстерінің семуі т.б. байқалады. Нәрестелер басын ұстай алмайды және аударыла алмайды. Алғаш аяқтарының төменгі бұлшықеттері зақымданып, әрі қарай дененің жоғары бөлімдеріне таралады. Тынысалу бұлшықеттерінің (қабырға аралық және көкет) зақымдануы көкірек клеткасының деформациялануына алып келіп, сколиоз және омыртқа жотасының көкірек бел бөлімінің кифозына ұласады. Аурудың дамуы барысында зақымдану кеңірдек және жұтқыншаққа таралады. Аурудың туа біткен формаларында нәрестелер жүрек және тыныс алу мүшелерінің қызметінің жетімсіздігі және инфекция салдарынан бір жасқа дейін дүние салады.

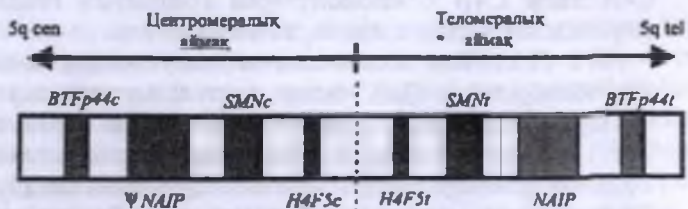
II тип - жұлын (спинальная) амниотрофия ауруының созылмалы формасы – 6-18 айдан кейін дамиды және аса бір ауыр болмайды. Нәрестелер алғашқы кездері қалыпты дамиды – басын ұстай алады, отырады, бірақ өз бетінше жүре алмайды. Бұл формаға – қол-басы, тіл, иық және жамбас белдеулері бұлшықеттерінің дірілдеп тартылуы, омыртқа жотасының деформациялануы т.б. белгілер тән. Сырқаттардың тіршілік ұзақтығы 10-12 жыл.

III тип – Кугельберг-Веландер ауруы – 18 айдан 20 жас аралығында дамиды. Жамбас белдеуінің шеткі бұлшықеттері ең алғаш зақымданады. 2-7 жастағы балалар жүрген, жүгірген, баспалдақпен көтерілген кездерде қиналады. Қолдың және иық белдеуінің шеткі бұлшықеттерінің зақымдануы ауру белгілері байқалғаннан кейін бірнеше жылдан соң зақымданады.

Осы аурудың 3 типінің гендері 5 хромосомада 5q 12.2-13 анықталған. Аурудың тұқым қуалауы осы хромосоманың инверсияланған аймағындағы 4 геннің мутациясына байланысты (163-сурет).

Сырқаттардың 95%-ында SMN генінің теломерлік көшірмесінің (SMN) 7 және 8 экзондарының гомозиготалы делекциясы анықталған. Қалған пациенттер компаунд гетерозиготалы және бір геннің делекциясының болуымен сипатталған.

SMN генінің теломерлік көшірмесінің мутациясымен қатар осы аурудың дамуында екінші бір геннің – NAIP (нейроналдық апоптоз ингибиторының гені) – көшірмесі болады. Осы геннің бір немесе бірнеше экзондарының мутациясы (гомозиготалы күйінде) 40-70% сырқаттарда табылған.



164-сурет. 5 хромосоманың 5q12.2-13 аймағының құрылысы (Ивановтан, 2003)

SMN геніне жақын орналасқан тағы бір ген – H4F5 делекциясы да I типті аурудың дамуына үлес қосатыны белгілі болды. Аурудың қалыптасу механизміне қатынасатын 4-ші ген-де – BTF44 бірнеше көшірме күйінде кездеседі. Сырқаттардың 15%-ында гетерозиготалы күйінде осы геннің делекциялары анықталған.

Сонымен, бұл аурудың негізгі этиологиялық факторы болып SMN – генінің теломерлік көшірмесінде, делекциялардың болуы саналады. Ал, аурудың қаталдығын модификациялайтын факторларға: 1) SMN генінің центромералық көшірмелерінің саны (I типте-2, II-III типтерде 3-тен 5-ке дейін); 2) NAIP және H4F5 гендерінің делекциялары жатады.

SMN гені кодтайтын ақуыз – гемин 294 аминқышқылынан тұрады және ағзаның барлық ұлпаларында экспрессияланады. Осы ақуыздың ең көп мөлшері жұлын мотонейрондарында табылған, сондықтан да негізінен жұлын мотонейрондары зақымданады.

Адреногенитальдық синдром (АГС) (OMIM:291910; 202010; 202110; 201710)

Бұл аурудың орташа жиілігі жаңа туылған нәрестелердің 1:12000 тең. Бұл ауру патогенезінің негізі болып бүйрек үсті бездің жыныс және стероидтық гормондардың синтезделу тізбегінің (каскад) бір ферментінің белсенділігінің бұзылуы саналады.

Стероидтар синтезінің бұзылуына алып келетін ферменттердің тұқым қуалайтын жетімсіздігінің (дефицит) 4 түрі белгілі (21-гидроксилаза, 3-β-гидроксистероиддегидрогеназа, 11-β-гидроксилаза, 17-α-гидроксилаза) және холестериннің митохондрияның ішкі мембранасына тасымалдануын жүзеге асыратын тасымалдаушы – протейиннің - STAR жетімсіздігі. Бұл ауру формаларының бәрі аутосомды-рецессивті тұқым қуалайды.

Ауруды дамытатын белсенді – СУР 21 гені мен қатар онымен көршілес орналасқан белсенді емес - псевдоген – СУР 21 А гені белгілі. Ген және псевдоген 10 экзоннан тұрады және комплименттің

С4А және С4В компоненттерін кодтайтын гендермен тандемдік (жұптасқан) дупликация күйінде кездеседі.

СУР 21 генінің ең жиі кездесетін мутациялары-делециялар (40%), ген конверсиясы (20%) және нүктелі мутациялар - 25%.

Адреногенитальды синдромның ең кең таралған формасы (90-95%) - прогестеронның дезоксикортикостеронға және 17-гидроксипрогестеронның 11-дезоксикортизолға айналуын катализдейтін 21-гидроксилаза (цитохром 450 с21) ферментінің жетімсіздігіне (дефицит) байланысты дамиды. Оның екі классикалық клиникалық формасы белгілі-сольтерленуші және жай вирильдік формасы.

Сольтерленуші формасы – ферменттің толық жетімсіздігі (дефицит) және түз айналымының бұзылуымен сипатталады. Патологиялық үдеріс ренин-альдостерон жүйесінде байқалады.

Аурудың клиникалық көріністері нәрестенің туылған күнінен бастап байқалады. Ол – құсу, шеткі қанайналымның жетіспеушілігі, ұйқышыл болуы, азу т.б. күйлерінде дамиды. Ағзаның сусыздануы нәрестенің шөлдеуіне алып келеді және ол ана емшегін жиі сорады. Биохимиялық зерттеулер – гиперкалиемия, гипонатриемия, ацидоз болатындығын көрсетеді.

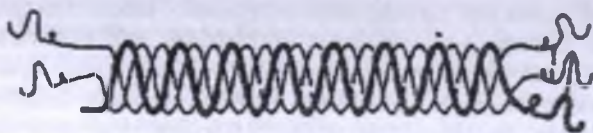
Жай вирильдік формасы – вирилденудің үделеуі, соматикалық дамудың жеделденуі, бүйрекүсті бездің гормондарды бөліп шығаруының жоғарылауымен сипатталады.

Жанадан туылған қыз балалардың сыртқы жыныс мүшелері, ерте даму нәтижесінде, ересек әйелдердің сыртқы жыныс мүшесіне ұқсас болады, яғни верилденеді. Мұның негізгі себебі - гипофизде аденочортикоидтық гормондар концентрациясының көбеюі салдарынан адреногормондардың өте көп мөлшерде синтезделуі болып табылады.

13.4.4. Коллагенопатиялар

Коллагенопатиялар-дәнекер ұлпалардың маңызды құрылымдық бөлімдері-коллагендердің синтезделуін және ыдырауын бұзатын мутацияларға байланысты дамытын тұқым қуалайтын аурулардың үлкен бір тобы. Коллагендер –адам ағзасының ақуыздар массасының үштен бір бөлігін құрайды. Коллагендердің 40% теріде, 50% -қаңқа құрылымдарында және 10%-ішкі мүшелер стромаларында кездеседі.

Коллагендік ақуыздар 1000 аминқышқылдарынан құрылған ширатылған 3 полипептидтік α -тізбектерден тұрады (164-сурет).



165-сурет. Каллагендердің құрылымы (Ивановтан, 2003)

Аминқышқылдар құрамымен ерекшеленетін бірнеше α -тізбектер белгілі. Коллагендердің әртүрлі типтері біркелкі не әртүрлі α -тізбектерден құрылған гомо-не-гетеромерлі болуы мүмкін. Қазіргі кезде коллагендердің 19 типі анықталған. Олардың гендері 14 хромосомада орналасқан, 30-дан астам ақуыздарды қалыптастырады.

1,2,3,5,9-шы типті коллагендер дәнекер құрылымдарда кең таралған фибриллалық коллагендерде, 4-ші типті коллаген базальдық мембранада кездеседі, 10-шы типті коллаген көз бұршағының және көздің торлы қабатының құрылымдарын, 11,12,14-ші типті коллагендер әртүрлі ұлпалардың үлкен коллагендік фибриллаларының құрылымдарын қалыптастырады. 6 типті коллаген жұмсақ ұлпалар мен сіңірлердің микрофибрилдерін пайда етеді, 7-ші типті коллаген тері дермасымен эпидермис құрылымдарының өзара байланысуында бекіндіруші рөл атқарады, 13,17-ші типті коллагендер-трансмембраналық болып табылады, ал 15,18-эндотелий құрамына кіреді.

Коллагендердің α -тізбегінің әрбір үшінші аминқышқылы-глицин. Сондықтан оның молекуласының формуласын (X-Y-глицин) n күйінде бейнелеуге болады; X-Y-глициннен басқа кез-келген аминқышқылдары.

Коллагендік аурулар-транскрипция, трансляция, процессинг, тасымалдау үдерістерін бақылайтын гендер және әртүрлі типті коллагендердің қалыптасуына қатынасатын гендер мутациясы негізінде дамуы мүмкін.

Коллагенопатиялардың симптомдары түрліше болады, олардың кейбіреулерінің молекулалық-генетикалық сипаттамасы кестеле берілген.

34-кесте7 Кейбір коллагенопатиялардың
молекулалық-генетикалық сипаттамасы

Тип	Ген	Орналасуы	Ауру аты
1	COL1A1	17q21.31-22	Жетілмеген остеогенез
	COL1A2	7q22.1	2,7 типті Элерс-Данло синдромы
2	COL2A1	12q13.11-13.2	Стивлер синдромы, Кияст синдромы
3	COL3A1	2q31	4 типті Элерс-Данло синдромы
4	COL4A3	2q36-37	Альпорт синдромы, AP
	COL4A5	Xq22	Альпорт синдромы, XP
5	COL5A1	9q34.2-34.3	1,2 типті Элерс-Данло синдромы
	COL5A2	2q31	1 типті Элерс-Данло синдромы
6	COL6A1	21q21.3	Бетлем миопатиясы
7	COL7A1	21q21.3	Булезды эпидермолиз
9	COL9A1	6q13	Көпшілікті эпифизарлық дисплазия
11	COL11A1	1q21	Стеклер синдромы

Жетілмеген остеогенез- (OMIM:162210; 162220; 259420).

Бұл кең таралған аутосомды-доминанты аурулардың бірі. Оның жиілігі-1:10000-1:25000. COL1A1 және COL2A1 гендерінің әртүрлі мутациялары нәтижесінде дамитын бірнеше клиникалық нұсқалары белгілі. Бұл гендер проколлагендердің 2 полипептид тізбегін (pro-1 және pro-2) кодтайды. Бұл аурудың ең қатал клиникалық көріністерін геннің 48-ші экзонының транскрипциялану рамақасының қалжуы типті мутациясы тудырады. Бұл кезде трансляцияның қалыпты жүруін қамтамасыз ете алмайтын тұрақсыз а-PHK түзіледі. Жетілмеген остеогенездің (ЖО) 4 клиникалық нұсқалары жиі кездеседі.

ЖО-1-барлық уақытта аутосомды-доминантты жолмен тұқым қуалайды және 3 клиникалық белгілермен сипатталады: көз склерасының көгілдір түсті болуы, болар-болмас жарақаттанудың өзінде сүйектердің көптеп сынуы және саңыраулық.

Жетілмеген дентиногенездің болуы не болмауына байланысты осы тип шеңберінде 2 тип тармағын-1А дентин аномалиясы байқалатын және 1в-гістері зақымданбайтын, ажыратады.

Сүйектердің сынуы балалық шақта байқалады. Сынықтар тез бітісіп сүйектердің деформациялануына алып келмейді. Сырқат адамдардың өсуі сүйектердің сыну ықтималдығын азайтады, ал пубертаттық жаста ол күрт төмендейді. Тек көрілік жаста сүйектердің сыну ықтималдығы күшедейді.

ЖО-2-1:20000-160000 жиілікпен кездеседі және пренатальдық кезеңде летальды болады. Нәрестенің салмағы аз, мұрындары кішкентай, таңқымұрын, көкірек жасушасы кішкентай, бұғана сүйектері жұмсақ

болады.

ЖО-3-нәрестелер салмағының жеңіл және ұзын, түтікше тәрізді сүйектердің деформациялануымен сипатталады. Бұл белгілер өмірінің барлық уақытында сақталады, ересек сырқат адамдардың бойы 92-108 см артық болмайды. Сүйектердің сынуы олардың өте жағымсыз деформациялануына алып келеді. Сол сияқты, бұл аурулардың беттері үшбұрышты, микрогнатия, дентиногенездің бұзылуы, склера түсінің көгілдір болуы, естудің бұзылуы, скалиоз, кифоз т.б. белгілер байқалады.

ЖО-4-бірінші типке ұқсас, бірақ көгілдір склараның болмауы және дентиногенездің бұзылуымен ерекшеленеді.

Элерс-Данло синдромы (ОМІМ:153454)-түрліше жолдармен тұқым қуалайтын дәнекер ұлпаның гетерогендік аурулар тобы. Оның кейбір формаларын 1657 жылы Голландия оташысы Дван Мекрен сипаттап жазған. Кейінірек Э.Элерс (1901) және Х.А.Данло (1908) бұл синдромды толығырақ зерттеген.

Элерс-Данло синдромының ең негізгі белгілерінің бірі-коллаген гендерінің мутациялануы салдарынан коллаген синтезінің бұзылуы негізінде дәнекер ұлпаның туа біткен өте күшті (шектен тыс) созылмалы болуы саналады (166-сурет).

Қазіргі кезде **Элерс-Данло синдромының** 10 типі анықталған. Олардың 1-4,7,8 типтері аутосомды-доминантты, 6-типі аутосомды-рецессивті, 5,9 типтері Х-тіркескен жолдар арқылы тұқым қуалайды. Бұл синдромның 5-10-шы типтері өте сирек кездеседі, ал 1,4 типтері-өте «зілді», 2-ші типі жеңіл күйде байқалады.

Бұл синдромның кейбір диагностикалық критериялары 35 кестеде келтірілген.



166-сурет. Элерс-Данло синдромы (Бочковтан, 2006)

35-кесте. Элерс-Данло синдромының кейбір аутосомды-доминантты формаларының негізгі симптомдары

Синдром типі	Теріле байқалуы			Буындардың былқылдап қозғалғыштығы	Басқа да асқыну белгілері
	Гиперсозылғыштығы	Сынғыштығы	Қан агуларға ынталылығы		
1	+++	+++	++	+++	Қантамырлар және ішектерде асқынуы
2	++	++	+	++	-
3	++	+	+	+++	Артриттер
4	-	+++	+++	+	Артериялардың, ішектердің, жатырдың үзілістері

Элерс-Данло синдромының симптомдар кешені оның өртүрлі типтерінде түрліше қайталана береді, сондықтан олардың бәрімен де танысқан жөн. Олар:

1. Терісі: өте күшті созылғыш, мақпалдай жұмсақ болуы, сынғыш, жиі қанағулар, қоңыр-қара сепкілдердің (20-дан астам), көптеген тыртықтардың болуы;

2. Буындары: шыншақтың-(5 саусақтың) 90° кері қайырылуы, шынтақ буынының, тізе буынының 10°-қа еркін кері қайырылуы, буындардың жеп-жеңіл тайып шығуы, жалпақ табан;

3. Көздері-птоз, тор қабатының түсіп қалуы, көз алмасының жыртылуы;

4. Құлақтары: өте күшті созылуы;

5. Тістері: ішінара адентия, артық тістердің болуы, парадантоз, көпшілікті кариез;

6. Көкірек жасушасы: сколиоз, кифоз, лордоз, арқасының жалпақ болуы, төс сүйектің ішке кіріп орналасуы;

7. Аяқ-қолдары: варрикоздық веналар, жіліншікте тері асты түйіндердің болуы, жалпақ табан;

8. Жүрегі: аритмия, вегетоқантaмырлық (вегетососудистая) дистония, жүрекше-қарынша аралық қалпақша пролапсы;

9. Ішкі мүшелер: асқазан, бүйрек және жатыр птозы;

10. Ми: ми сосудагының аневризм, қанқұйылулар.

Сонымен, Элерс-Данло синдромында ағзаның барлық мүшелер жүйесінің бұзылыстары байқалады. Олардың арасынан маңызды диагностикалық белгілері-терінің өте күшті созылғыштығы, тері

асты түйіндердің болуы, буындардың жеңіл кері қайырылуы, ұлпалардың жеп-жеңіл жарақаттануы, жүрекше-қарынша аралық қалпақшаның пролапсы.

13.4.5. Зат алмасудың тұқым қуалайтын аурулары

Зат алмасудың тұқым қуалайтын аурулары-адамдардың ең жиі кездесетін және жақсы зерттелген моногендік аурулар тобы болып табылады. Көптеген аурулардың клиникалық көрінісі субстраттарды (заттарды) ыдыратуға және тасымалдауға қатынасатын не жасуша рецепторлары қызметтерін атқаратын ферменттердің катализдеуші қызметтерінің жойылуына негізделеді. Бұл топ ауруларының патогенезі аралық заттардың жинақталуына не ақырғы өнімдерінің жетімсіздігіне (дефицит) алып келетін белгілі бір биохимиялық үдерістердің бұзылыстары болуы мүмкін.

Зат алмасудың тұқым қуалайтын ауруларының жіктелуі әлі күнге дейін толық қалыптаспаған, дегенмен оларды төмендегідей топтарға топтастырады:

-Аминқышқылдарының алмасуының тұқым қуалайтын аурулары – аминокцидопатиялар (альбинизм, фенилкетонурия, тирозинемия т.б.);

-Көмірсулардың алмасуының тұқым қуалайтын аурулары – глюкозуриялар (галактоземия, гликогеноздар);

Липидтер алмасуының тұқым қуалайтын аурулары – липидоздар (жанұялық гиперхолестеролемия, сфинголипидоздар, лейкоцистрофиялар);

-стероидтық гормондардың алмасуының тұқым қуалайтын аурулары (адреногенитальдық синдром);

-Эритроидардың алмасуының тұқым қуалайтын аурулары (гемолитикалық анемиялар - қаназдылық);

-Металлдардың алмасуының тұқым қуалайтын аурулары (Вильсон-Коновалов ауруы);

-Лизосомалық аурулар (мукополисахаридоздар);

-Пероксисомалық аурулар (Цельвегер синдромы);

-Митохондриялық аурулар.

13.4.5.1. Аминқышқылдардың алмасуының бұзылуы нәтижесінде дамидын аурулар (аминоацидопатиялар)

Аминқышқылдардың алмасуының бұзылуы нәтижесінде дамидын көптеген тұқым қуалайтын аурулар белгілі. Ең жиі кездесетін және жақсы зерттелген аминокцидопатиялар – фенилаланин және тирозин

аминқышқылдарының алмасуының бұзылуына байланысты.

Фенилаланин – ағзада синтезделмейтін, тек ас құрамында ағзаға жеткізілетін, алмастыруға болмайтын аминқышқылы. Бауыр жасушаларында экспрессияланатын фенилгидроксилаза көмегімен ол тирозинге айналады. Тирозиннің әрі қарай алмасулары бірнеше жолдармен жүзеге асады. біріншісін – тирозингидроксилаза бақылайды. Осы ферменттің әсерінен тирозин диоксифенилаланинге (ДОФА) айналады. ДОФА-ның әрі қарай өзгерулері меланиннің түзілуіне алып келеді.

Фенилаланиннің және тирозиннің метоболизміне қатыналатын ферменттердің белсенділігінің жетіспеушілігі фенилкетонурия және альбинизм ауруларының дамуына алып келеді.

Фенилкетонурия (ФКУ) (ОМІМ:261600; 261630) – фенилгидроксилаза ферментінің белсенділігінің жеткіліксіз (төмендеуі не мүлдем болмауы) болуы нәтижесінде дамидын ауру. Оны 1934 жылы Феллинг алғаш рет сипаттап жазып, оның тұқым қуалайтындығын көрсеткен. Кейін Пенроуз бұл аурудың аутосомды-рецессивті тұқым қуалайтындығын анықтаған. ФКУ орташа жиілігі – жаңа туылғандардың 1:10000 тең.

Фенилгидроксилаза ферментін (ФАГ) кодтайтын ген 12 хромосомада (12q22-q24.2) орналасқан. Геннің негізгі мутациялары – 7,9 және

12-шы экзондарындағы жеке нуклеотидтердің алмасулары. Ресей және Шығыс Еуропа елдерінде жиі кездесетін мутация 12-шы экзондағы аргининнің триптофанмен алмасуына алып келетін бір нуклеотид алмасуы (R408W) саналады (70%).

ФКУ патогенезінің негізі болып ми және ішкі мүшелер жасушаларына улы әсер ететін фенилаланиннің және оның өнімдерінің – фенилпирожүзім, фенилсірке және фенил сүт қышқылдарының көптеп жинақталуы саналады. Сонымен қатар, фенилаланин алмасуының ақырғы өнімі – меланиннің жетімсіздігі байқалып, сырқаттардың терісінің, шаштарының, көздерінің қасаң қабығының пигментациясының (боялуының) төмендеуі орын алады.

Арудың клиникалық көріністері дүниеге келгеннен кейін 2-3 аптада дами бастайды. Алғашқы симптомдары – тез қозу (мазасыздық), гиперрефлексия және бұлшықет



167-сурет.

Фенилкетонуриямен ауыратын адам (Бочковтан, 2006)
Тері, шаш, көз пигментациясының әлсіз болуы

гипертонусы. Сырқаттардың тер және несептерінің иісі ерекше, «тышқан» иісіне ұқсас болады. Фенилаланиннің жинақталуы 6 жастан кейін ОНЖ кері қайтпайтын өзгерістеріне ұласады. ФКУ сырқаттарында ақыл-естерінің кемістігі байқалады.

Альбинизм – сырқаттар терісінде, шаштарында және көз құрылымдарында меланиннің болмауы не жеткіліксіз мөлшерде болуы нәтижесінде дамидын бір топ тұқым қуалайтын аурулар. Меланин меланоциттер деп аталатын жасушалар субпопуляцияларында өндіріледі. Меланин биосинтезінде 3 фермент әрекет етеді: тирозингидроксилаза (тирозиназа), ДОФА-хромтаутомераза, ДГИКК-оксилаза. Олардың ішінде ең маңыздысы – тирозиназа.

Шаш баданаларында тирозинизаның болуы – болмауына байланысты екі түрлі альбинизм ауруы дамиды:

I типті көз-тері альбинизмі (ОМІМ:203100) -аутосомды рецессивті тұқым қуалайтын ауру, жиілігі жаңа туылғандардың 1:20000 тең.

Бұл аурудың даму себептері 11q14-q21-де орналасқан тирозинкиназа генінің мутациялары болып саналады. Мутациялардың көпшілігі – жеке нуклеотидтің алмасуы. Фермент белсенділігіне қарай аурудың екі нұсқасы белгілі: I нұсқасында фермент белсенділігі О-ге жақын, яғни белсенділіктің болмауымен сипатталады. Нәрестенің терісі, шаштары сүттей ашпақ, қалдары болмайды, сырқаттар еш уақытта күнге күймейді. Екінші нұсқада – тирозиназа ферментінің белсенділігі 20-30% деңгейде болады; клиникалық симптомдары – терінің, шаштардың пигменттелуі (боялуы) - әлсіз болады, өсу барысында шаштарының реңі қоюлануы мүмкін.

II типті көз-тері альбинизмі (ОМІМ:203200) – бұл афро-американдықтарға тән, жиілігі-1:4000 нан 1:1100 ге дейін болатын ауру. Бұл ауру-да аутосомды – рецессивті жолмен тұқым қуалайды. Оның даму себебі – 15 хромосомада (15q11-q12) орналасқан және 25 экзоннан тұратын мембраналық интегралдық ақуыз –Р генінің мутациялары болып табылады.

Бұл ауру нұсқасына - тері, шаштардың пигменттелуінің төмендеуі тән. Сырқаттар терісінің түсі - ақшылдан қоңырға дейін өзгереді.

13.4.5.2. Галактоземиялар (ОМІМ:230400; 230200;230350)

Бұл ауруларды алғаш рет 1908 жылы А.Ресс сипаттап жазған. Олардың жиілігі жаңа туылғандардың 1:15000-нан аспайды.

Тұқым қуалау типі – аутосомды-рецессивті.

Қазіргі кезде бауыр жасушаларында галактозаның глюкозаға

айналуына қатынасатын ферменттердің жетіспеушілігі нәтижесінде дамиды осы аурудың 3 генетикалық нұсқалары белгілі:

I типті галактоземия-галактоза I фосфаттың уридиндифосфогалактозаға және глюкоза-1-фосфатқа ыдырауын катализдейтін Г1Ф4Т жетіспеушілігі нәтижесінде дамиды ауру. Мутацияның негізгі типі полипептидтің 108 орында глициннің аргининмен алмасуына алып келетін, жекелеген нуклеотидтердің алмасуы – Gln 188 Arg.

Бұл аурудың патогенезінің негізі болып метаболизм үдерісінің бұзылуы салдарынан ағзада галактозаның жинақталып миға, бауырға, ішектерге және бүйректерге улы әсер етуі болып табылады. Улау нәтижесінде лейкоциттердің бактерицидтік белсенділігі бастырыланып сепсис дамиды.

Аурудың клиникалық көріністері нәрестенің туылуының алғашқы күндерінде лоқсу, құсу, диарея, сары ауру, гепатомегалия және гемолитикалық белгілер күйінде байқала бастайды. Нәресте өскен сайын оның психомоторлық дамуының кешігуі, бас іші гипертензиясы, гипертрофиясы және бүйрек қызметінің жетіспеушілігі айқын байқалады.

Аурулардың көпшілігінде өмірінің алғашқы айларында катаракта дамиды. Уақтылы дұрыс емделмесе аурулар бүйрек және ми қызметтерінің жетіспеушілігі салдарынан дүние салулары мүмкін.

Галактоземияның негізгі емдеу әдістері – лактозасыз диета.

13.4.5.3. Липидоздар. Жанұялық гиперхолестеролемиалар

Бұл моногендік не мультифакторлы, генетикалық гетерогенді аурулар тобы болып табылады. Аурудың көптеген түрлері – липопротеиндердің синтезделуіне және ыдырауына қатынасатын түрліше гендердің мутациясының нәтижесі болып саналады. Мутация, әсіресе тығыздығы төмен липопротеиндер рецепторының генінде жиі байқалады. Бұл 2 а типті жанұялық гиперхолестеролемиа (OMIM:143890) ауруының дамуына алып келеді, ол аутосомды-доминантты тұқым қуалайды, орташа жиілігі әртүрлі популяцияларда 1:500-ден (гетерозиготалылар) – 1/1000000 адамға дейін (гомозиготалылар). Тығыздығы төмен липопротеиндер рецепторының гені 19 хромосомада 19p13.2-p1 орналасқан және 18 экзон, 17 интрондардан тұрады. Оның кодтайтын рецепторы домендік құрылысқа ие, 860 аминқышқылдарынан құрылған гликопротеин болып табылады. Қазіргі кезде оның 420 әртүрлі мутациялары сипатталған. Олардың кейбіреулері рецептордың синтезделуінің тоқталуына, рецепторлардың жасуша мембранасында

топтасуының, рецепторлардың ЭПТ-дан Гольджи кешеніне миграциялануының бұзылуына, рецепторлардың тығыздығы төмен липопротеиндермен (лиганда) байланысуының өзгеруіне т.б. алып келеді.

Жанұялық гиперхолестеролемиялардың патогенезі төмендегідей болуы мүмкін: тығыздығы төмен липопротеиндер рецепторларының жасуша мембранасында жетіспеушілігі және қызметтік белсенділігінің бұзылуы оның қандағы концентрациясының көбеюіне алып келеді. Олардың қанда ұзақ уақыт айналып жүруі химиялық өзгерген тығыздығы төмен липопротеиндерді «жұтатын» макрофагтәрізді жасушалардың («тазартушы» жасушалар) пайда болуын туғызады. «Тазартушы» жасушалар – қантамырларда атеросклероздық түйіндердің (бляшки) түзілу көздері болуы әбден мүмкін.

Клиникалық көріністері - аяқ-қол бұлшықеттері сіңірлерінде, көз орбитасы айналасында ашық – сары қантамырлардың болуы және липидтердің қантамырлар қабырғасына, теріге, сіңірлерге көптеп жинақталуы күйінде байқалады.

Аурудың ең зілді салдары коронарлық артериялар мен қолқада (аорта) атеросклероздық түйіндердің (бляшки) пайда болуы нәтижесінде дамиды. Бұл, көптеген жағдайларда, жас адамдарда, тіпті балалық шақта, жүректің ишемиялық ауруының дамуына алып келеді.

Аурудың зертханалық диагностикасы қан плазмасында жалпы холестерол концентрациясын анықтауға негізделеді. Гомозиготалыларда бұл көрсеткіш 600 – 1000 мг/дл. болса, гетерозиготалыларда 350–550 мг/дл-дан аспайды.



168-сурет. Жанұялық гиперхолестеринемиямен ауыратын ер адамның аяқтарындағы көптеген ксантелазмалар (Бочковтан, 2006)

13.4.5.4. Гемоглобинопатиялар

Гемоглобинопатиялар – глобин ақуыздарының полипептидтік тізбектерін кодтайтын гендердің мутациясы нәтижесінде дамиды. Гемоглобинопатиялардың әр түрлі нұсқаларында не гемоглабин формасы өзгереді, не глобин тізбектерінің құрамының ара – қатынасы өзгереді.

Гемоглабин 4 полипептид тізбегінен тұратын гетерогендік ақуыз. Қалыпты жағдайда ересек адамның 95-98% гемоглобиндері құрамына 2 альфа (α) және 2 бетта (β) тізбектері кіретін Нв А (α_2, β_2), ал 2-2,5% гемоглобиндері Нв A_2 (α_2, δ_2), тек 0,1-2% гемоглобиндері ұрық (феталды) гемоглобині НвF (α_2, γ) күйінде болады.

Эмбриогенез барысында гемоглобиндер ара-қатынасы мүлдем басқаша болады және постнатальдық кезеңде еш уақытта кездеспейтін формалары кездеседі. Мысалы, 18 апталық ұрықтар құрамында ересек адамдарда кездеспейтін - ϵ полипептид тізбегі бар Нв Gower2 (α_2, ϵ_2) гемоглобин, 20-шы аптадан бастап бұл гемоглобин НвF (α_2, γ_2) гемоглобинмен ауыстырыла бастайды және ол құрсақтағы балада, жаңадан туылған нәрестелерде басым болады. Фетальдық гемоглобиннің А гемоглобинмен алмастырылуы 1 жаста жүзеге асады.

Глобин гендерінің орналасу ерекшеліктеріне және транскрипциялануының қадағалануының күрделілігіне қарай бұл аурулардың қалыптасуының бірнеше генетикалық тетіктері белгілі. Альфа (α) тізбектің 2 қосарланған (дуплексті) гендері 16 хромосомада (16p13.3-pter - (α_1, α_2) орналасқан. Бетта (β) глобин тізбектерінің гені 11 хромосоманың 11p 15.4 - p15.5 учаскесінде кластер түзіп орналасқан. Кластерде гендердің орналасу реті олардың эмбриогенезден ересек жасқа дейін бірізділікпен экспрессиялану ретіне сәйкес болады: бірінші болып ϵ - тізбек гені, содан кейін 2 гамма (γ) тізбек гендері (γ -G және γ -A), бетта (β) гендері орналасады. Бұл гендердің өнімдері альфа (α) глобин тізбектерімен бірлесіп әр түрлі гемоглобин типтерін қалыптастырады. Кластер гендерінің кезек-кезегімен экспрессиялануы оның 5'- ұшынан біршама қашықта орналасқан промотордың реттеуші гендері арқылы жүзеге асады. Белгілі бір глобин тізбегінің экспрессиясын төмендететін не толық бастырмалайтын мутациялар пайда болған жағдайда кластердің басқа гендерінің экспрессиясының күшеюі байқалады. Нәтижеде тиесілі жас кезеңіне тән емес гемоглобиндер түзіледі.

Альфа (α) және бетта (β) глобиндер санының азаюы не толықтай болмауы және гемоглобин молекуласында олардың басқа тізбектермен алмастырылуына байланысты дамиды ауруларды Жерорта теңізі қазбасы немесе талассемиялар деп атайды.

Альфа (α) және бетта (β) глобин тізбектерінің синтезделуінің бұзылуларына қарай альфа (α) талассемия және бетта (β) талассемия аурулары нұсқаларын ажыратады. Бұл аурулар гемоглобинопатиялар тобының басым бөлігін құрайды және глобин тізбектері гендерінде пайда боған нүктелі мутациялар нәтижесінде туындайтын көпшілікті аллелизм күйінде кездеседі. Қазіргі кезде

мұндай мутациялардың 300-ге жуығы сипатталған.

Талассемиялардан басқа гемоглинопатиялардың кең таралған нұсқаларына орақ пішінді қаназдылық ауруын, метгемоглобинемия және эритроцитоздарды да жатқызуға болады.

Альфа (α) талассемия (OMIM: 141850)

Альфа (α) глобин тізбектері гендерінде болатын мутациялар негізінде дамитын ауру тобы. Олардың генетикалық себептері альфа (α) тізбектері (2α және 2β) генінің 4 көшірмесінің ірі делециялары саналады.

Альфа (α) талассемияның клиникалық көріністері делециялар ұзындығына қарай өзгереді. Егер делеция геннің 1 көшірмесінде болатын болса, онда ауру симптомдары байқалмайды, екі көшірме делециясы микроцитоздың дамуына, үш көшірме делециясы созылмалы гемолитикалық қан аздылықпен сипатталатын және 4 бетта тізбектен құрылған гемоглобиннің түзілуіне алып келетін аурудың нағыз клиникалық дамыған типін қалыптастырады. Ал, 4 көшірмені қамтитын делеция альфа (α) тізбектің мүлдем болмауымен және тіршілікті болдырмайтын төрт гамма (γ) тізбектерден (Hb 4) құрылған гемоглобиннің түзілуіне алып келеді.

Бетта (β) талассемия (OMIM: 141950) - геннің бетта (β) глобин тізбектерінде пайда болған мутациялар негізінде дамитын аурулар тобы. Мутация типіне α және бетта (β) глобин тізбектерінің болуы – болмауына байланысты бұл аурудың бірнеше клиникалық – генетикалық нұсқаларын ажыратады.

Бетта (β) талассемия нонсенс мутация, сплайсингтің бұзылуы және транскрипция рамкасының жылжуы типті мутациялар нәтижесінде дамиды. Оның себебі болып геннің промоторлық учаскесінде ТАТА, - ЦТ және ЦАЦЦ бокстарында, 5' және 3'-трансляцияланбайтын учаскелерінде пайда болған мутациялар саналады. Мұндай мутациялар нәтижесінде бетта (β) глобин тізбектерінің синтезделуі азаяды не толық тоқтайды және гемоглобин молекуласында альфа (α) тізбек гамма (γ) тізбектерімен алмастырылады.

Бетта (β) талассемиялардың клиникалық симптомдары түрліше және бетта (β) глобин тізбектеріндегі мутация типтеріне байланысты болады. Бетта (β) талассемия 2-6 жаста байқалады. Сырқаттардың өсуінің кешігуі, бас және бет сүйектерінің дизморфиясы, гемолиз т.б. белгілер байқалады.

Орақ пішінді қаназдылық (анемия) – бетта (β) глобин генінің мутациясы бойынша гомо-және гетерозиготалыларда дамитын

генетикалық гетерогенді ауру. Бұл аурудың негізгі белгісі – эритроциттер пішінінің ораққа ұқсас болып өзгеруі. Бұл ауру алғаш рет 1910 жылы сипатталған. Аномальдық гемоглобиннің (HbS) гетерозиготалы тасымалдаушылары Жер шарының безгек ауруы кең таралған аймақтары - Орталық Африка, Жерорта теңізі, Үндістан т.б. елдерінде жиі кездеседі.

S гемоглобиннің түзілу себебі болып – бетта (β) тізбектің 6 орнында валин аминқышқылының глутаминмен алмасуына алып келетін нүктелі мутация саналады. Бұл – гемоглобиннің ерігіштігінің төмендеуіне және полимерленуінің жоғарылауына алып келеді. Ал, олар өз кезегінде эритроциттер пішінін орақ пішінді етіп өзгертеді. Мұндай эритроциттер жабысқақ, иілмділігі жойылған болады, ұсақ қантамырларды тығындап тастайды және гемолизденеді.

Қантамырлардың тығындалуы ишемия ошағының пайда болуына алып келеді. Егер ауру ұзаққа созылса ішкі мүшелерде, сүйек кемігінде, бас миында инфаркттың дамуына ұласады.

13.4.5.5. Мукополисахаридоздар (МПС)

Мукополисахаридоздар (МПС) – лизосомаларда гликозамин-гликандардың көпсатылы ферменттік катализдеу үдерістерінің бұзылуы салдарынан дамиды моногендік тұқым қуалайтын аурулардың үлкен бір тобы болып табылады.

Бұл топ ауруларын алғаш рет 1917 ж Гунтер сипаттаған. Қазіргі кезде олардың 10 генетикалық нұсқалары анықталған. Олардың 5-еуі сульфатазалардың, 4-гликозидозалардың белсенділігінің бұзылуы және бір нұсқасы – трансфераза жетімсіздігі нәтижесінде дамиды.

Барлық МПС аутосомды – рецессивті, тек Хантер ауруы (екінші типті МПС) Х – тіркескен доминантты жолдармен тұқым қуалайды.

МПС әртүрлі нұсқаларының клиникалық белгілері түрліше болады және 2-3 жаста байқала бастайды. Олар: 1) бет әлпеттің сұрықсыз болуы; 2) өсудің кешігуі 3) қаңқа құрылысының диспропорциясы, омыртқа жотасының деформациясы (кұныстық) кифоздар, сколиоздар, 4) есітудің төмендеуі, 5) көздің қасан қабатының бұлдырлануы, 6) гепатоспленомегалия т.б.



169²сурет. Гунтер синдромы (Бочковтан, 2006)
Аурудың бет әлпеті өте сұрықсыз

36-кесте. Мукополисахаридоздардың өртүрлі типтерінің қысқаша сипаттамасы

Ауру аты	ОМУМ	Тұқым қуалау типі	Фермент	Ген	Клиникалық симптомдары
Гунтер синдромы I-тип	252800	АР	Альфа (α) L идуронат сульфатаза	4p 16,3	Ақыл есі кем, аласа бойлы, қанқа аномиялары, көздің қасаң қабатының бұдырлануы
Хантер синдромы II - тип	309900	ХР	Идуронат сульфатаза	Хq 28	Ақыл есі кем, аласа бойлы, қанқа аномиялары гепатоспленомегалия
Синфилитко ауруы – III тип	252900 252920 252930 252940	АР	1) Гепаран-N сульфатаза; 2) -Д-глюкозаминидаза; 3) ацетил-CoA-глюкозамин-N-ацетилтрансфераза;	17q25.3 17q21	Ақыл есінің кем болуы, гепатомегалия, аласа бойлы
Мярко ауруы IV-тип	230500	АР	1) Глюкозамин-6-сульфатсульфатаза 2) -Галактозидаза	16q24.3 22q13 pter	Ергежейлік, қанқа аномиялары, көздің қасаң қабағының бұдырлануы
Лами-Морото синдромы IV-тип	253200	АР	1) Арилсульфатаза В; 2) N-ацетил-галактозамин-4-сульфатсульфатаза	5q13-q14 7q21.1-q22	Қанқа аномиялары, жүрек қызметінің бұзылыстары
I-жасушалы аурулар МПС-II-тип	252500	АР	N-ацетил-глюкозамин-1-фосфотрансфераза	4q21-q23	Глюкозаминглюкандардың барлық түрлерінің көбеюі (жинақталуы)

Гунтер синдромына - қаталдықтың үделеп дамуы, өмірінің қысқаруы сияқты жағымсыз белгілер тән.

Хантер ауруы да I-типті МПС сияқты қатал түрде болады.

МПС-3-типті Санфиллиппо ауруы кезінде 4 ферменттің жетіспеушілігі байқалады. Бұл ауру түрінде нерв жүйесі зақымданады – ақыл-естің кем болуы, тез қозғыштық, ұйқының бұзылуы т.б. белгілер дамиды.

I-жасушалы ауру (ОМІМ 252500) гликозамингликандардың алмасуының бұзылуы салдарынан заттардың жинақталуы негізінде дамиды ерекше ауру. (I-ағыл. «inclusion» – кірме зат). Ауру себебі – манноза 6 – фосфат тобының лизосомалық гидролазаларға жалғануын қамтамасыз ететін фермент генінің мутациялары болып табылады. Оның клиникалық сипаты МПС – I – нұсқасына ұқсас болады.

13.4.5.6. Пероксисомалық аурулар

Пероксисомалық аурулар – пероксисомалардың құрылысының және қызметтерінің бұзылуы негізінде дамиды аурулар тобы болып табылады. 50 жуық пероксисомалық ферменттер өте ұзын май қышқылдарының, дикарбон қышқылдарының, простагландиндердің бетта (β) тотығын қамтамасыз етеді. Пероксисомаларда миелин құрамына кіретін және мембрана фосфолипидтерінің 5-20 % құрайтын плазмалогендер биосинтезінің алғашқы екі кезеңі жүзеге асады.

Пероксисомалық аурулардың дамуының негізгі себептері – органелла ішілік күрделі ферменттік реакциялардың, ақуыздардың органелла мембранасы арқылы тасымалдануының және олардың рецепторларының қызметтерінің бұзылулары болып табылады.

Пероксисома биогенезіне қатынасатын ақуыздарды пероксиндер деп атайды. Қазіргі кезде олардың 20-дан астамының қызметтері, 9-ның гендерінің хромосомалардағы орындары анықталған – оларды PEX деп атайды.

Пероксисомалық аурулардың ең кең таралған түрі – Целлевер синдромы. Оның жиілігі жаңа туылғандардың 1:25000–1:50000 аралығында. Бұл синдромның клиникалық симптомдары 1,2,3,5,6 және 12-ші пероксиндер гендерінің мутациялары нәтижесінде дамиды. Олардың барлығы аутосомды – рецессивті жолмен тұқым қуалайды.

Алғашқы симптомдары туыла сала байқалады. Сырқаттарға құрсақ ішілік гипотрофия (салмағының аз болуы), бет және бас сүйегінің дизморфизмі т.б. тән. Ең маңызды симптомдары – бұлшықеттердің гипотониясы, бүйрек поликистозы, бас миының дамуының

ақаулықтары.

Балалардың бәрінің психомоторлық дамуы кешігеді, тіршілік ұзақтығы қысқарады. Сырқаттардың көпшілігі бір жыл ішінде дүние салады.

13.5. Мендель заңдарынан ерекше (дәстүрлі емес) тұқым қуалайтын аурулар

Сонғы жылдардағы деректер бойынша тұқым қуалайтын аурулардың тек 1/3 ғана дәстүрлі, моногенді аутосомды жылдармен тұқым қуалайды. Қалған тұқым қуалайтын аурулардың тұқым қуалаушылығы Г.Мендель заңдарынан өзгеше болады. Қазіргі кезде оларды 4 топқа бөледі:

- 1) жыныспен тіркес тұқым қуалайтын ауруар;
- 2) митохондриялық аурулар;
- 3) геномдық импринтинг аурулары;
- 4) қайталанатын үш нуклеотидтер экспансиясы салдарынан дамйтын аурулар.

13.5.1. Х-тіркескен аурулар

Бұл топқа жыныс хромосомалардағы гендердің мутациясы арқылы дамйтын аурулар жатқызылады. Олардың көпшілігі Х-тіркескен тип арқылы тұқым қуалайды, ал У-хромосомаларда шамалы ғана гендер болады. Олардың мутациясы аталық жыныс бездің қызметінің бұзылуымен сипатталатын тұқым қуалайтын аурулардың дамуына алып келеді.

Х-тіркескен тұқым қуалайтын аурулар моногендік аурулар сияқты, доминантты және рецессивті тұқым қуалайды. Олардың кейбіреулерін төменде сипаттаймыз.

Дюшенн/Беккердің бұлшықет дистрофиясы (OMIM: 310200) - ауру скі клиникалық формада кездеседі. Дюшеннің



170-сурет. Дюшен миодистрофиясы (Бочковтан, 2006)

Еңкейгеннен кейін қиындықпен тіке тұру

бұлшықет дистрофиясы және Беккердің бұлшықет дистрофиясы. Бірінші форма 1868 жылы сипатталған, оның жиілігі жаңа туылғандардың 1:3000-35000 құрайды. Екінші форманы 1955 жылы П.Бекер сипаттап жазған, оның жиілігі ер адамдар арасында 1:20000-25000. Рецессивті тұқым қуалайды.

Ауру себебі болып дистрофин генінің мутациялары саналады. Мутациялардың негізгі типі – геннің әртүрлі ұштарындағы- 5' – ұшындағы 6-19 және 3'–ұшындағы 40-43 экзондарды қамтитын ірі делециялар болып табылады.



171-сурет. Миотониялық дистрофия (Бочковтан, 2006)

Птоз, бет бұлшықеттерінің әлсіздігі, шайнау бұлшықеттерінің семуі

антипаралель орналасып, N-ұшымен цитоплазмалық актинмен, ал C- ұшымен мембраналық гликопротеин кешенімен байланысады. Дистрофин және онымен байланысқан ақуыздар кешені бұлшықет цитоқаңқасының ең маңызды элементі болып экзо және интрацеллюлярлық матрица құрылымдарының және бұлшықет талшығының мембранасы арқылы импульстардың өткізілуін қамтамасыз етеді.

Дистрофин болмаған жағдайларда мембрана бұзылады, онда некроз учаскелері пайда болады. Аурудың дамуы барысында бұлшықет талшығы толық бұзылады және дәнекер ұлпалы құрылымдармен алмастырылады. Бұл олардың көлемінің үлғайып, қызметтік мүмкіншіліктерінің жойылуына не айтарлықтай төмендеуіне алып келеді.

Аурудың алғашқы белгілері 1-5 жаста байқала бастайды. Сырқаттардың көпшілігінде алғашқы моторлық (қозғалыс) дамуының

Геннің қолдайтын ақуызы - дистрофин цитоқаңқаның мембраналық ақуыздары - спектрин тобына жатады және 4 доменнан тұрады. Дистрофиннің негізгі қызметі – бұлшықеттің жирылуы кезінде бұлшықет талшығының мықтылығын және иілімділігін қамтамасыз ету. Бұл дистрофиннің құрылыс ерекшелігі және спецификалық орналасуы негізінде мүмкін болады. Ақуыз бұлшықет талшығының сарколеммасының (бұлшықет талшығының мембранасының) астында өрілген димер күйінде

кешігуі орын алады. 14 жастан кейін өз бетінше жүргенде жиі құлап қалу, тез шаршуы байқалады. Аурудың алғашқы сатыларында ақ сіңір рефлекстері жойылады не төмендейді. Паталогиялық үдерістің әрі қарай дамуы нәтижесінде омыртқа жотасының, көкірек жасушасының, табандарының деформациялануы орын алады. Тағы бір белгі – аритмия және жүректің сол жақ қарыншасының гипертрофиясы симптомдары байқалатын кардиомиопатияның дамуы.

Сырқаттар 10-12 жасқа дейін аз беттерінше жүре алады, әрі қарай мүгедек арбасын пайдаланады.

IX типті тұқым қуалайтын моторлы-сенсорлы нейропатия (OMIM:302800).

Бұл ауруды алғаш рет 1889 жылы Херрингем сипаттап жазған, ал X-хромосомамен тіркес даминантты тұқым қуалайтындығын 1993 жылы Галл анықтаған. Оның гені Xq13.1 орналасқан. Мутациялардың негізгі типтері – нүктелі мутациялар (нонсенс және миссенс мутациялар). Қазіргі кезде олардың 240 жуығы анықталған. Сиректеу делеция не инсерция типті мутацияларда кездеседі. Клиникалық көріністерінің қаталдығы мутация типіне байланысты болатындығы анықталады. Миссенс-мутацияларда нонсенс және делецияларға қарағанда ауру симптомдары айқын байқалмайды.

Ген өнімі – ақуыз коннексон – 32. Ол миелинде орналасқан және глиядың иондық арналарының қызмет етуін қалыптасыратын жасушааралық түйісу (контакт) ақуызы болып табылады. 6 коннексин бірігіп шеткі нервтің миелин қабағы арқылы импульстың қалыпты жылдамдықпен өтуін және білік (ось) цилиндрдің қоректенуін қамтамасыз ететін коннексон пайда етеді. Геннің кейбір мутацияларында цитоплазмада және жасуша бетінде ақуыз қызметі толығымен жойылады.

Ауру симптомдары ер адамдарда ерте (10-20 жаста) және қатал түрде байқалады. Алғашқы белгілері қол-аяқ бұлшықеттердің әлсіздігі, табанының деформациялануы, жүрудің өзгеруі т.с.с. күйде болады. Сіңір рефлекстерінің семуі алғашқы сатыларында-ақ байқалады, ең алдымен тобық (ахилла) сіңірлерінің рефлексі семеді (100%-ауыруларда), содан кейін тізе сіңірлерінің рефлекстері (90%-ер адамдарда, 50% әйелдерде) семеді.

Көпшілік жағдайларда сырқаттардың созылған қолдарының саусақтарының дірілдеуі (тремор) және бұлшықеттерінің қатып қалуы байқалады. Бұл дегенің үдеріске жұлынның мотонейрондарының қатынасатынын көрсетеді.

Аурудың клиникалық симптомдары әйелдерде кештеу және әлсіздеу байқалады. Әйелдерде айқын байқалатын симптомдар – созылған

колдарының саусақтарының дірілдеуі (тремор), аяқ сіңірлерінің рефлекстерінің төмендеуі және сезімнің бұзылулары.

13.5.2. У-тіркескен (голандриялық) тұқым қуалау ерекшеліктері

У-тіркескен моногендік аурулар сирек кездеседі және олар тек әкесінен ұл балаларына берілді.

Қазіргі кезде У-хромосомада орналасқан 100-ге жуық гендер анықталған. Олардың көпшілігі ағзаның еркек типті фенотип бойынша дамуын қадағалайды, сперматогенезге қатынасады және дене, тіс жүйесінің өсуін бақылайды. Кейбір гендердің мутациясы аталық без, қуық безі рагының (ісік) дамуына алып келеді.

У-хромосома гендерін 3 топқа бөледі:

1) Х және У хромосомаларда бірдей (сәйкес) болатын псевдоаутосомалық аймақ гендері. Бұл гендердің мутациялары сперматогенез мейозында гоносомалардың конъюгациялануын бұзып, бедеулікке алып келеді;

2) рекомбинацияланбайтын У_r және У_q аймақтарында орналасқан 10 Х-У гомологтық гендері. Бұл гендер көптеген ұлпалар мен мүшелерде, сол сияқты аталық безде және қуық безінде экспрессияланады.

3) рекомбинацияланбайтын У_r және У_q аймақтарында орналасқан 11 У-спецификалық гендер. Бұл гендердің өнімдері протинкиназа және фосфотаза қызметтерін атқаратын транскрипция факторлары және цитокиндер рецепторлары рөлдерін атқаруы мүмкін.

13.5.3. Митохондриялық аурулар

Митохондриялық аурулар – митохондриялардың құрылысының және биохимиялық үрдістерінің бұзылулары нәтижесінде дамиды тұқымқуалаушылық аурулардың үлкен тобы болып табылады. Митохондрия ДНК-сының мутацияларының адамның тұқым қуалайтын ауруларының дамуының себебі болатындығы туралы сенімді деректер 1988 жылы алынған.

Митохондриялар – адамның барлық жасушаларында бірнеше жүздеген дана күйінде кездесетін органеллалар. Олардың негізгі қызметі – жасушаны энергиямен қамтамасыз ету.

1963 жылы митохондриялардың өздеріне тән геномының болатындығы анықталады. Ол 16569 н.ж. тұратын сақиналы жалғыз

хромосомадан тұрады. мтДНК-сының ядролық ДНК-дан біршама ерекшеліктері белгілі:

1) гендерінде интрондар болмайды;
2) митохондриялық а-РНҚ-ларда 5' және 3' – трансляцияланбайтын бірізділіктер болмайды;

3) митохондрия хромосомасының ішкі және сыртқы тізбектерінің тығыздығы түрліше болады және оларды Н-ауыр тізбек және L-жеңіл тізбек деп бейнелейді;

4) мтДНК-сында Д-ілмек болады, ол реттеуші қызметтер атқарады;

5) Н-тізбектің репликациясы мтДНК айнала, сағат тілі бағытында жүреді және ол 2/3-нен өткеннен кейін L-тізбектің репликациясы басталады және ол Н-тізбекке қарама-қарсы бағытта жүреді;

6) мтДНК-сының генетикалық кодында біршама ерекшеліктер болады: митохондрий кодының АУА кодоны изолейцинді емес метионинді кодтаса, ядролық стоп-кодон УГА – митохондрияда триптофанды кодтайды, ал АГА және АГГ-триплеттері (ядролық ДНК-да аргининді кодтайды) терминациялық кодондар болып табылады.

мтДНК-сында 13 полипептидтер, 22 тРНҚ, 2-рРНҚ гендері болатынды бұрыннан белгілі. Тотықтыра фосфорлау үдерістеріне қатынасатын қалған 70 ақуыздар синтезі ядролық гендер арқылы бағдарланып байқалынады. Ядролық гендерде пайда болған мутациялардың тұқым қуалауы Мендель заңдарына сәйкес аутосомды-доминантты, аутосомды – рецессивті типті болады. Ал, мтДНК – сының гендерінің мутациялары негізінде дамиды аурулар Мендель заңдарынан өзгеше (дәстүрлі емес) тұқым қуалайды.

Сондықтан да митохондриялық аурулар ядролық гендердің мутациясы және мтДНК-сының гендерінің мутациялары арқылы дамиды және төменде біз кейбір митохондрия генонының мутациясы негізінде қалыптасатын ауруларға сипаттама береміз.

Кернс-Сейра синдромы (OMIM: 530000). Бұл ауру 1958 жылы сипатталған. Оның негізгі себебі ұзындығы 2000-10 мың нж. тең мтДНК-сының ірі делециялары болып саналады.

Аурудың алғашқы симптомдары 4-20 жас аралағында байқалады және 3 симптомдар жиынтығын қамтиды:

1) офтальмоплегия; 2) қол-аяқтары бұлшықеттерінің үдемелеп әлсізденуі; 3) көздің тор қабатының пигменттік дегенерациясы.

Аурудың үделіп дамуы барысында аталған симптомдарға жүректің ырғақты жұмыс істеуінің бұзылыстары, қарыншаларының кеңеюі сияқты жүректің зақымдануы, көру нервінің атрофиясы, эндокриндік бұзылыстар қосылады.

Аурулар 10-20 жылдан кейін жүрек-қан тамыр қызметінің жетіспеу-

шілігінен дүние саларды.

MELAS синдромы (OMIM:540000)-митохондрия ДНК-сының нүктелі мутациялары негізінде дамидын ауру. Ауру белгілері 5-15 жас аралығында байқалады. Оның негізгі симптомдары: инсульт, қатерлі бас сақинасының ұстауы, психомоторлық дамудың кешігуі. Инсульт көбінесе бас миының самай, төбе не шүйде бөлімдерінде жиі байқалып, тез арада қалпына келуі мүмкін. Инсульттардың қалыптасуының себебі – ми қантамырларының (артериялар және қылтамырлар) қабырғаларында митохондриялардың өте көп бөлінуі (көбеюі) болуы мүмкін.

Аурудың үделіп дамуы нәтижесінде неврологиялық симптомдар – бұлшықет әлсіздігі, қалтыраулар, ұстамалар, атаксия және нейросенсорлық керендік дамуы мүмкін.

Жиі кездесетін мутация – 3243 орында жеке нуклеотидтердің алмасуы (A→G). Бұл мутация tРНК Lcu генинің транскрипциялық терминаторын активсіздендіреді.

Екінші жиі кездесетін мутация – 3271 орында T→Ц алмасуы болып табылады.

13.5.4. Қайталанатын үш нуклеотидтер экспансиясы аурулары

Қайталатын үш нуклеотидтер экспансиясы аурулары гендердің реттеуші не трансляцияланатын (мағыналы) бөлімдерінде қайталанатын үш нуклеотидтердің жұптасқан (тандемді) көшірмелерінің көбеюімен сипатталатын «динамикалық мутациялар» салдарынан дамидын тұқым қуалаушылық аурулардың үлкен бір тобы болып табылады.

Қалыпты жағдайда кейбір гендерде белгілі бір мөлшерде қайталанатын үш нуклеотидтердің болатындығы белгілі. Әрбір қалыпты гендерде осындай қайталанулар саны бірнеше жүзге дейін жетеді. Аурудың клиникалық симптомдары қайталану саны нақтылы гендер үшін сындарлы межеден артқанда ғана байқалады.

Мұндай мутациялардың пайда болуы – екі сатыдан тұрады. Алғашқы сатыда қайталанулар саны популяциялық деңгейден біршама көбейеді, бірақ ол аурудың дамуы үшін әлі жеткіліксіз болады. Геннің мұндай күйін «премутация» деп атайды. Осындай «премутациясы» бар аллель тұрақсыз болып, кейбір жағдайларда толық мутацияның түзілуіне алып келеді, яғни қайталанулар саны аурудың дамуы үшін жеткілікті сындарлы деңгейге дейін көбейеді.

Бұл аурулардың жалпы клиникалық – генетикалық сипаттамалары төмендегідей:

1) антиципация, яғни бір шежіре деңгейінде әрбір ұрпақ сайын аурудың клиникалық көріністерінің зілділігінің (қаталдығының) ауырлауы (күшеюі). Антиципация феноменін әрбір жасуша циклында үш нуклеотидтер қайталануының өсуімен түсіндіруге болады.

2) әртүрлі жанұяларда және бір жанұяның түрліше ауруларында клиникалық көріністердің зілділігі (қаталдығы) мен үш нуклеотидтер қайталанулары саны арасындағы корреляция;

3) Шерман парадоксы – мутацияның ұрпақтарға беруіне байланысты әрбір ұрпақ сайын зақымданған адамдар санының көбею мүмкіндігі. Бұл феноменнің қалыптасуы аурудың клиникалық симптомдарының дамуына жеткіліксіз «премутацияны» тасымалдаушы (дендері сау) ағзалардың болуы нәтижесінде жүзеге асады.

Қайталанатын үш нуклеотидтер экспансиясы ауруларының екі тобы белгілі: 1) бірінші топқа - геннің кодтаушы бөлімінде глутамин зминқышқылын анықтайтын ЦАГ – қайталану экспансиясы нәтижесінде экспрессияланатын ақуыз құрамында полиглутамин аминқышқылдары (АҚ) қалдықтарының қосылуы салдарынан дамидын аурулар жатқызылады. Бұл ауруларда үш нуклеотидтер экспансиясы салыстырмалы түрде аса көп болмайды, шамамен 40-80. Бұл жағдайларда мутантты гендердің транскрипциясы және трансляциясы бұзылмайды, ал патология өлшемі едәуір ұлғайған ақуыз молекуласының қызмет етуінің бұзылуы нәтижесінде дамуы мүмкін.

Бұл топ ауруларына Гентингтон хорейасын жатқызады.

2) екінші топқа – қайталанатын үш нуклеотидтер экспансиясы генінің трансляцияланбайтын учаскелерінде пайда болуына байланысты дамидын аурулар жатқызылады. Бұл жағдайларда аурудың клиникалық симптомдары нуклеотидтер қайталанулары өте көп- бірнеше жүзден бірнеше мыңға дейін, болуы қажет. Үш нуклеотидтер қайталануының осыншама көп болуы генді тұрақсыздандырады, ал бұл өз кезегінде ауру шежіресінде антиципация феноменінің туындауына алып келеді.

Бұл топ ауруларына Мартин-Белл синдромын, Фридрих атаксиясын жатқызуға болады.

Гентингтон хорейасы (ГХ) (ОМІМ:143100)

Бұл ауруды 1961 ж. ағылшын дәрігері Гентингтон сипаттап жазған. Оның жиілігі - әртүрлі популяцияларда 4-10:100000 адамдарда болады. Тұқым қуалау типі – аутосомды-доминантты. Бұл аурудың гені 4 хромосоманың 4p16.3 аймағында орналасқан, 67 экзоннан тұрады және 348 кДа болатын ақуыз – «гентингтинді» кодтайды. Сау адамдар генінің бірінші экзоннда 6 дан 32-ге дейін жұптасқан

(тандемді) ЦАГ – қайталанулары болатыны белгілі. Егер осындай қайталанулар саны 36-180-ге дейін жетсе ауру симптомдары байқалады. Геннің кодтаушы бөліміндегі осындай мутация нәтижесінде полиглутамин АҚ қалдықтары тізбектері болатын біршама ұзарған ақуыз синтезделінеді. Бұл ақуыз нерв жүйесінің басқа да ақуыздарымен байланысып нейрондардың өлуіне алып келеді.

Аурудың негізгі симптомдары – хорей, бұлшықеттің ретсіз жиырылуы, гиперкинезия, деменция (жарыместік) және психикалық бұзылыстар. Олардан басқа – бұлшықеттің сіресуі (ригидтік), қолдың қалтырауы, атаксия т.б. белгілер байқалады. Ауру әртүрлі жас шамасында 10-20 жастан 40-50 жас аралықтарында байқалады.

Куршман-Штейнерт-Баттеннің миотониялық дистрофиясы (ОММ:160500)

Бұл ауруды 1901 ж. Г.И.Россолима алғаш сипаттап жазған. Ол адамдардың кен таралған тұқым қуалайтын ауруларына жатады. Әртүрлі популяцияларда оның жиілігі 1-8:40000 тең тұқым қуалау типі – аутосомды-доминантты.



172-сурет. Куршман-Штейнерт-Баттеннің миотониялық дистрофиясы (Ивановтан, 2003)

Аурудың себебі болып геннің 3'-трансляцияланбайтын аймағында ЦТГ-қайталанулар экспансиясы саналады. Бұл ген 19 хромосоманың 19q13.2-q13.3 локусында орналасқан және 15 экзоннан тұрады. Қалыпты жағдайларда ЦТГ – қайталанулар санының көбеюі ауру симптомдарының қатал (зілді) түрде байқалуына алып келеді. Мысалы, егер қайталанулар 50-80 аралығында болса ауру жеңіл түрде байқалады, 100-500 дей болса ауру кештеу басталады, ал 500-2000 ге дейінгі қайталануларда ауру туыла сала байқалады.

Геннің кодтайтын ақуызы – метионин протеинкиназа серин / трионин – протеинкиназалар тобына жатады және 624 аминқышқылдарынан тұрады. Бұл ақуыз жасуша жіктелуінде және ДНҚ репликациясында маңызды рөл атқарады деп есептелінеді.

Аурудың негізгі симптомдары – миопатия, миотония, жүрек-қантамыр, эндокриндік бұзылыстар және катаракта.

Сыңғыш Х-хромасома синдромы немесе Мартин-Белл синдромы (ОММ: 309550; 309548). Бұл ауру 1943 жылы сипатталған және ер

адамдардың ақыл-есінің кем болуымен сипатталатын кең таралған ауру болып саналады.

Ер адамдар арасында оның жиілігі әртүрлі популяцияларда 16-25: 100000-ға тең.

Аурудың негізгі себебі — FMR1 генінің бірінші экзонның трансляцияланбайтын аймағында ЦГГ — қайталануының көбеюі болып табылады. Сау адамдарда қайталаулар саны 6-дан 200 аралығында болады.

Генде мутацияның пайда болуы екі сатыдан тұрады. Бірінші кезеңде қайталаулар саны нақтылы популяция үшін сындарлы қайталану деңгейіне дейін көбейеді. Бұл күйді — «премутация» деп атайды. Мартин Белл синдромы үшін премутацияда ЦГГ — қайталануы 56 дан аспауы қажет. Толық мутация үш нуклеидтер (ЦГГ) қайталануының — 200 ден астам болуымен сипатталады. Ол келесі (екінші) кезеңде түзіледі. Премутация тасымалдаушылары аурудың клиникалық симптомдары байқалатын толық мутацияға не сырқат балалардың дүниеге келу ықтималдылығының жоғары болуымен ерекшеленеді. Геннің премутациясының толық мутацияға айналуы тек әйелдер мейозында жүзеге асады.



173-сурет. Мартин-Белл синдромы (Бочковтан, 2006)

Аурудың клиникалық симптомдары:

- олигофрения (жарыместік — IQ-35-50%-а тең)
- дисморфия (прогнатизм, құлақ қалқанының үлкен және сұрықсыз болуы)

- макроорхидизм

Аурудың тұқым қуалау типі Х-тіркескен доминантты типке сәйкес

37-кесте. FMR1 генінде 3 нуклеидтер экспансияның деңгейіне байланысты ауру балалардың туылу қаупі

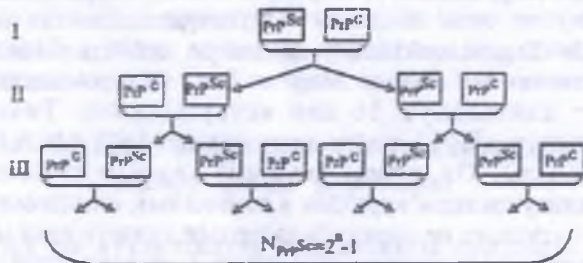
Ана ағзасындағы ЦГГ қайталану саны	Ауру ұл балалардың туылу қаупі, %	Ауру қыз балалардың туылу қаупі, %
56-59	7%	3,5%
60-69	10%	5%
70-79	29%	15%
86-89	36%	18%
90-99	47%	24%
100 ден астам	50%	25%

13.5.5. Приондық аурулар

Соңғы жылдары нерв жүйесінің өртүрлі бөлімдерінің үделіп зақымдануы және дамудың генетикалық тетіктерінің (механизм) ерекше болуымен сипатталатын бір топ аурулар анықталды. Бұл ауруларда байқалатын морфологиялық дефекттердің (хемістіктердің) ұқсастығына қарай оларды спонгиоформдық энцефалопатиялар тобына біріктіреді.

Бұл аурулардың негізгі себебі болып приондар (Prion – Proteinaceous infectious particle) деп аталатын ерекше ақуыздар саналады. Ауру екі жолмен қалыптасуы мүмкін:

- приондық ақуыз генінің мутациясы нәтижесінде.
- прион ақуызының адам ағзасына енуі (ауру малдың (сныр) етін жегенде) нәтижесінде.



174-сурет. Приондық аурудың дамуына алып келетін тізбекті реакция сызбанұсқасы (Ивановтан, 2003)

Приондық аурулардың тұқым қуалайтын түрлері 15-20% жағдайларда анықталған, олар аутосомды-доминантты тұқым қуалайды.

Прион ақуызының гені (PRNP) 20 хромосомасының қысқа иінінде орналасқан. Оның ұзындығы 16000 н.ж. тең және 2 экзоннан тұрады. Қазіргі кезде осы геннің 20-ға жуық мутациялары белгілі.

Мутация типтері – геннің кодтаушы бөлімдеріндегі нүктелі мутациялар (миссенс және нонсенс) және инсерциялар. Осы мутациялар нәтижесінде Гольджи кешені арқылы нейрондар мембранасының бетіне тасымалданатын жасушаның қалыпты ақуызы Pr^C орнына оның патологиялық изоформасы Pr^{Sc} түзіледі де цитоплазма везикуларында жинақталады.

Қалыпты және аномальдық изоформалар бір-бірінен үш өлшемді құрылыстарының өртүрлі болуымен ерекшелінеді: қалыпты ақуызда α -ширатпалар басым болса (42%), бұзылған ақуызда β -құрылымдар

басым болады (43%). Бұл олардың протеаза әрекеттеріне түрліше төзімді болуына алып келеді. Қалыпты ақуыз протеаза К әсерінен толық ыдыраса, инфекциялық ақуыз – болар-болмас қана ыдырайды және патологиялық қасиеттерін сақтап қалады.

Приондық аурулардың патогенетикалық тетіктерінің іске қосылуы үшін приондық ақуыздардың жалғыз бір аномальдық молекуласының өзі жеткілікті. Ол қалыпты жасушалық приондармен әрекеттесіп оның конформациясын өзгертеті (бұзады) және PrP^{Sc} молекулаларының санының үделіп өсуіне алып келеді (174-сурет).

Адамдардың негізгі приондық аурулары - Крейтцфельд-Якоб, Герстманн –Штрасслер-Шейнкер аурулары.

Приондық аурулардың клиникалық көріністері әр түрлі: үделіп дамушы деменция, атаксия, эпилептикалық ұстамалар, көру өткірлігінің төмендеуі, салдану т.б.

13.5.6. Геномдық импринтинг аурулары

Геномдық импринтинг — әкесінен не анасынан алынған гомологиялық гендердің ұрпақтарда түрліше экспрессиялануы болып табылады. «Импринтинг» терминін генетикаға 1960 ж. Т.Кроуз енгізген.

Адамдардың көптеген гендеріне қос аллельді экспрессия тән екені белгілі. Әйтсе де, хромосомалардың импринтингтік учаскелерінде орналасқан гендердің экспрессиясы моноаллельді, яғни тек әкесінің не анасының гені ғана экспрессияланады, ал екіншісі пассив күйде болады. Сонымен, геномдық импринтинг дегеніміз ата-аналарының біреуінен алынған гомологиялық гендердің түрліше экспрессиялану ерекшеліктеріне алап келетін эпигенетикалық үдеріс.

Геномдық импринтингтің қалыптасуында спермато-оогенез үдерістерінде ДНК-ның цитозин негіздерінің таңдамалы метилденуі маңызды рөл атқаратыны белгілі болды.

Қазіргі кезде кейбір ата-ана гендерінің құрсақтағы бала салмағына, қағанақтың даму дәрежесіне және басқа да құрсақ ішілік даму ерекшеліктеріне өсер ететіні анықталды.

Импринтинг гендері 7, 11, 15 хромосомаларда жиі кездеседі, сол сияқты 2,3,6,14,20 хромосомаларда да осындай гендер болуы мүмкін.

Қазіргі кезде 30-дан астам импринтингтенген гендер анықталған.

Геномдық импринтинг ауруларының қалыптасуының бірнеше тетіктері (механизм) белгілі: 1) бір-аталық дисомиялар; 2) хромосомалардың импринтингтік учаскелеріндегі экспрессияланатын гендердің қайтақұрылуы; 3) импринтингтік учаскелерінде орналасқан гендердің нүктелі мутациялары; 4) хромосомалардың метилдену

үдерісін бақылайтын импринтингтік орталықтарындағы делециялар.

Геномдық импринтинг эффекті өсіресе 15 хромосомадағы мутацияларға байланысты болатыны белгілі.

Прадер-Вилли синдромы (OMIM: 176270)

Ауру алғаш рет 1956 ж. сипатталған. Оның даму себебі - әкесінің 15 хромосомасының q11-13 аймағындағы гендердің активсізденуі.

Аурудың дамуының 3 тетігі (механизмі) белгілі:

- әкесінің 15 хромосомасының 15 q 11-13 сегментінің делециясы;
- 15 хромосомасының аналық дисомиясы;
- 15 хромосоманың импринтингтік учаскесінің құрылымының өзгеруі;

Аурудың алғашқы белгілері туыла сала байқалады. Олардың негізгілері – бұлшықет гипотониясы, емс алмауы, салмағының кем болуы.

Кейде нәрестелер 6 айға дейін ұзақ ұйықтайды, психомоторлық дамуы кешігеді. Барлық ауруларда түрліше дисморфиялар байқалады. 6 айлығында ему мүмкіндігі жоғарылайды. Тәбетінің күшеюі салмағының тез өсуіне және семіруіне алып келеді. Салмағының өсуі және зат алмасудың бұзылуы

қант ауруының (диабет) дамуын тудырады. Аурулардың бәрінде түрліше дәрежеде олигофрения байқалады. Ондай балаларды оқыту мүмкін емес.

Прадер-Вилли синдромының нұсқаларын анықтау үшін әртүрлі цитогенетикалық және молекулалық-генетикалық әдістерді қолданады.

Энгельман синдромы (OMIM: 105830)

Бұл ауруды 1965ж. Г.Энгельман сипаттаған. Аурудың этнологиялық факторлары болып 15 хромосоманың бір ата-аналық дисомиясы және 15q 11 - q 13 учаскесіндегі хромосомалық аномалиялар саналады. Бұл ауруда бір ата-аналық дисомия



176-сурет.
Энгельман синдромы
(Бочковтан, 2006)



175-сурет. Прадер-Вилли синдромы
(Бочковтан, 2006)

әкесінікі, құрылымдық өзгерістер ана хромосомасында болады.

Ауру айқын байқалатын олигофрения және сөйлей алмауымен сипатталатын психомоторлық дамудың кешігуі күйінде байқалады. Аурулар кеш жүре бастайды және жүруі ерекше болады. Аурудың негізгі көрінісі болып ешбір себепсіз күлуі саналады, сондықтан оны кейде «бақытты қуыршақ бейнесіндегі синдром» деп те атайды.

Кейбір ауруларда тырысу, қозғалу үйлесімділігінің бұзылулары, бұлшықет гипотониясы, қатар көзділік те байқалады.

Бұл синдромды анықтау үшін молекулалық-генетикалық және цитогенетикалық әдістерді қолданады.

13.6. Мультифакторлы аурулар

Соңғы жылдары адамдардың аурушылдық және дүние салу (өлу) құрамына айтарлықтай көп үлес қосатын кең таралған аурулардың (атеросклероз, эссенциалдық гипертензия, қант ауруы (диабет), демікпе - бронх (ауа тамыр) астмасы, қатерлі ісік ауруының кейбір түрлері, дамудың туа біткен ақаулықтары т.б) генетикалық тетіктерін зерттеуге көп көңіл аударыла бастады.

Осы аурулардың дамуында генетикалық факторлармен бірге орта факторлары да бірлесе әсер етеді. Мұндай ауруларды мультифакторлы немесе тұқым қуалауға бейім аурулар деп атайды.

Қазіргі кезде адам патологияларының осы тобы медициналық – генетикалық кеңес беруде және денсаулық сақтау практикасында маңызды рөлге ие болуда, себебі тұрғындардың 10%-ы түрліше мультифакторлы аурулармен ауырады, ал адамның жалпы тұқым қуалайтын патологиясында олардың үлесіне 50% тиесілі болады. Адам геноманындағы 30000-нан астам гендердің 89%-ы полигенді, мультифакторлы аурулардың дамуын бақылайды.

Тұқым қуалауға бейімділік аурудың дамуына не оның клиникалық байқауын модификациялауға үлес қосатын бірнеше гендердің аллельдерінің спецификациялық комбинациялануы нәтижесінде қалыптасады. Аурудың дамуын бақылау олардың аддитивтік әрекет етуі (әр бір ген аурудың дамуына шамалы ғана үлес қосады, ал бәрі бірлесіп біртұтас белгіні (ауруды) дамытады), не көптеген гендердің ішінен біреуі негізгі, маңызды рөл атқарып, қалғандары модификациялаушы әсер етуі күйінде болуы мүмкін, мысалы BRCA 1 және BRCA 2 гендерінің сүт безі рагының дамуындағы рөлі.

Гендердің аддитивтік әсер етуі нәтижесінде дамидың аурулар тетіктерін белгілі бір шекпен шектелген полигендік тұқым қуалау моделі арқылы түсіндіруге болады. Бұл модель бойынша популяцияның

дендері сау не ауру адамдары белгілерінің өлшеуге болатын үзіліссіз қатарлар көрсеткіші болуы қажет. Осы қатардың көптеген дараларының дендері сау болады және оларда түрліше мутациялық аллельдер кездеседі. Егер даралар генотипінде мутанттық аллельдер саны белгілі бір шектен өтсе, онда ағзада аурудың клиникалық симптомдары байқалады, яғни ауру дамиды. Бұл жағдайда «шек» термині ауруға бейімділіктің белгілі бір шекарасын көрсетеді, яғни осы шекараға дейін орналасқан ағзалар сау, ол одан әрі қарай өткендері аурулар болып табылады.

Адамдардың белгілі бір ауруға бейімділік шегінің мөлшері әртүрлі жыныстарда, жастарда, ұлттарда және ұлыстарда түрліше болатыны өзінен-өзі түсінікті.

«Шектен» өтуге алып келетін ауруға деген бейімділіктің жоғарылауы, тұқым қуалаушылықпен орта факторлары әсерлерінің жиынтығының, гомеостазды бұзуы жағдайларында қалыптасады.

Дисперсияның негізгі генетикалық компоненті болып аддитивтік (V_a), доминанттық (V_d) және эпистаздық (V_i) көрсеткіштері саналады.

Олармен қатар екі топ сыртқы орта факторлары да есепке алынады: жүйелі (V_{ec} компонента) және кездейсоқ (V_{ew} – компонента) факторлар. Сонымен, белгінің фенотиптік (яғни, байқалатын) дисперсиясын (V_p) төмендегі формула арқылы анықтауға болады:

$$V_p = V_a + V_d + V_i + V_{ec} + V_{ew};$$

Ағзалардың ауруларға деген тұқым қуалайтын бейімділігі адам популяцияларында ферменттердің, құралымдық және тасымалдаушы ақуыздардың, антигендердің кең көлемді генетикалық полиморфизмі негізінде қалыптасады.

Адам популяцияларында 25-30% локустар екі және одан да көп аллельдердің болуымен сипатталады. Демек, аллельдердің тікелей комбинациялану ықтималдағы өте көп болады. Бұл, әр бір адамның генетикалық бірегейлігін (уникальность) қалыптастырады. Ол тек қана ақылдылық, физикалық даму ерекшеліктерімен шектеліп қоймай, сол сияқты ағзаның қоршаған орта факторларының патогендік әсерлеріне түрліше жауап қайтаруы арқылы да байқалады.

Тұқым қуалауға бейімділікпен сипатталатын аурулар тиесілі генотиппен, қоршаған орта факторларының арандатушы әрекеттері нәтижесінде дамиды.

38-кесте. Адамдардың кейбір тұқым қуалауға бейім аурулары және олардың 1000 адамға шаққандағы орташа жиілігі

Аурулар	Жиілігі
Дамудың туа біткен ақаулықтары 1. ерін мен таңдай жырықтары	1-2
2. жұлын жарығы (грыска)	1
3. анэнцефалия	1
4. ортан жіліктің таюы	2-5
5. гидроцефалия	0,5
6. гипосподия (аталық бездің ұмағы түспеуі)	3
7. маймақ аяқ	5
Психикалық және жүйке аурулары:	
1. шизофрения	10-20
2. эпилепсия (қолыңшық)	8-10
3. депрессивтік психоз	2-5
Орта жастағы адамдардың соматикалық аурулары	
1. псориаз (теміреткі)	10-20
2. демікпе (бронх астмасы)	2-5
3. асқазан және ұлтабар жарасы	20-50
4. жүректің ишемиялық ауруы (ИБС)	50-100
5. гипертониялық ауру	100-200
6. қант ауруы: (диабет)	10-20

Тұқым қуалаушылық бейімділікпен сипатталатын аурулардың дамуы үшін тұқым қуалаушылық және орта факторларының нақтылы жиынтығы болуы қажет. Тұқым қуалауға бейімділік неғұрлым көп байқалса және қоршаған орта факторларының зиянды әсері неғұрлым күшті болса, соғұрлым адамдардың ауру ықтималдығы жоғары болады.

Шартты түрде, тұқым қуалауға бейімділіктің және орта факторларының әсерлерінің 3 дәрежесін ажыратады: әлсіз, орташа және күшті. Тұқым қуалауға бейімділіктің әлсіз байқалуы және орта факторларының болар-болмас әрекеттері ағза гомеостазын бұзбайды

және аруды дамытпайды. Бірақ, қоршаған ортаның зиянды әсерлері күшейсе белгілі пайыз мөлшерінде адамдар ауыруы мүкін. Тұқым қуалауға бейімділік дәрежесі үлкен болатын болса орта факторларынан әрекеттерінің кез-келген дәрежелерінде ауру белгілері дамиды.



177-сурет. Тұқым қуалауға бейім аурулардың даму себептері (Бочковтан, 2006)



178-сурет. Тұқым қуалауға бейім аурулардың қалыптасуындағы генетикалық және орта факторларының салыстырмалы рөлі (Бочковтан, 2006)

I-, II-, III-генетикалық фактордың өлсіз, орташа және күшті байқалу дәрежелері; 1,2,3- ортаның зиянды факторлары; шеңберде – ауру адамдар пайызы

Тұқым қуалауға бейімділіктің моногендік формасының генетикалық негізі болып жекелеген гендер мутациясы саналады. Бұл бейімділік аутосомды – рецессивті не Х-тіркескен рецессивті тұқым қуалайды. Бірақ, ауру белгілерінің ұрпақтарда ажырауы (сегрегация) Мендель заңдарынан ерекше болады.

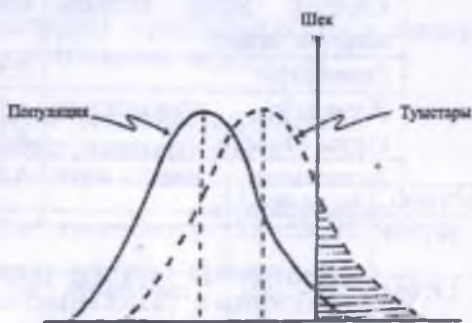
«Үнсіз» гендердің патологиялық әрекеттері қоршаған орта факторларының әсерлерінен дамиды. Қазіргі кезде орта факторларының қосымша әсерлерімен әрекеттесіп, ауруды дамытатын 40-тан астам гендер мутациялары белгілі.

Тұқым қуалаушылық және орта факторларының әрекеттесулері арқылы дамиды ауруларда тұқым қуалаушылық факторларының үлесін жалпыбиологиялық заңдылықтар арқылы түсіндіру төмендегідей

болуы мүмкін.

Әрбір адам өзінің биологиялық белгілері бойынша бірегей дара екендігі бұрыннан белгілі. Адамдар полиморфизмі өте үлкен, яғни адамдарда 10000-ға жуық полиморфтық жүйелер кездеседі. Полиморфизмнің қалыптасуының эволюциялық негізгі болып – тұқым қуалайтын белгілердің белгілі бір жиынтықтарының өте үлкен бейімделушілік құндылықтарға ие болуы саналады. Әйтсе де, популяциялық генетика заңдарына сәйкес популяцияда ортаға жақсы бейімделген даралармен бірге, тұқым қуалаушылық факторларының жағымсыз жинақтары болатын, яғни нашар бейімделген, даралар да болады. Осы даралар ауруға деген тұқым қуалау бейімділіктері қалыптасқан топ болып табылады.

Ауруға деген бейімділіктің генетикалық факторлары-бір емес бірнеше жүйе гендері күйінде болады. Оларды бейімділіктің полигендік жүйесі деп атайды. Олардың байқалуы екі нұсқа күйінде болады: шектелген және шектелмеген. Төменде, шектеулі мультифакторлы тұқым қуалайтын патологиялардың сызбанұсқасы келтірілген.



179-сурет. Полигендік шектеулі типті тұқым қуалауға бейімділіктің даму сызбанұсқасы (Бочковтан, 2006)

Соңғы жылдары тұқым қуалаушылық арқылы дамытын нақтылы биохимиялық не иммунологиялық белгілерді талдау арқылы тұқым қуалауға бейім аурулардың дамуын зерттеуде өжептеуір табыстарға қол жетті.

Кең таралған тұқым қуалауға бейім аурулардың дамуындағы генетикалық факторлардың үлесін нақтылау үшін генетикалық полиморфизмді қолданудың әдістемелік негізі – популяцияның сау және ауру дараларында белгілі бір полиморфтық ақуыздардың кездесу жиілігін салыстыру болып табылады. Мұндай зерттеу әдістерін аурулардың генетикалық маркерлермен ассоциациясы (байланысы) деп атайды.

Қазіргі кезде әртүрлі аурулардың ABO қан топтары антигендері, гисто-үйлесімдіктің негізгі кешені жүйесінің антигендері арасындағы ассоциацияларды (байланыстарды) талдауда үлкен табыстарға қол жеткіздік.

Ауру	Салыстырылатын қан топтары	Тәуекелдіктің салыстырмалы жиілігі (х)
Асқазан рагы	A: 0	1,224
Ұйқы безі рагы	A:0	1,236
Аналық без рагы	A:0	1,279
Ұлтабар жарасы (язва)	0:A:0:A+B+AB	1,339:1,334
Ұлтабар және асқазан жарасы (язва)	0:A:0:A+B+AB	1,529:1,356
Ревматизм	0:A	1,235
Жүректің ишемиялық ауруы (ИБС)	A:0 A+B + AB : 0	1,181 1,174
Холестицит және өтте тастың болуы	A:0	1,773

Салыстыратын белгілер (қан топтары антигендері) арасындағы ассоциацияның (байланыстың) бар-жоғын, «тәуекелдіктің салыстырмалы жиілігі» - X көрсеткіші арқылы анықтайды. Оны ауру (б) және сау (к) даралар тобының екі маркерлер жиілігін салыстыру арқылы есептейді.

$$X = \frac{M1(б) \times M2(к)}{M1(к) \times M2(б)}$$

Егер X — көрсеткіші 1-ге тең болса, салыстырылатын даралар топтары арасында айырмашылықтың жоқ екенін, яғни ассоциацияның жоқ екенін көрсетеді. Ал, егер X — көрсеткіші 1-ден аз не көп болса ауруға тәуекелділік мөлшерін көрсетеді.

Кестеде көрсетілгендей A(II) топ қаны бар адамдарда 0 (I) қан тобы бар адамдарға карағанда - асқазан, тоқ ішек, аналық без, жатыр мойны рагы жиі кездеседі. 0 (I) қан тобы бар адамдар - асқазан және ұлтабар жарасымен жиі ауырады.

Гистоүйлесімдіктің негізгі кешені антигендерінің ассоциациясы (байланысы) — негізінен HLA (human leucocyte antigens) антигендері жүйесінде жақсы зерттелген.

Салыстырмалы тәуекелдікті (X) төмендегі формула бойынша есептейді.

$$X = \frac{a + d}{b \times c}$$

a-антигені бар ауру адамдар саны, b-антигені бар сау адамдар саны; c-антигені жоқ ауру адамдар, d-антигені жоқ сау адамдар.

40-кесте. Кейбір инфекциялық емес аурулардың HLA - антигендерімен ассоциациясы.

HLA - антигендері	Ауру	Аурулардағы жиілігі, %	Полюзия сиядағы жиілігі, %	Салыстырмалы төуекелділік, X
A3	Гемокроматоз	75	13	20
B17	Псориаз (теміреті)	38	8	7
E47	Бүйрек үсті бездің туа біткен гиперплазиясы	17	0,4	51
DR2	Жүйелі қызыл жегі	>70	16	>12
DR3	Жүйелі қызыл жегі	50	25	3
	Целиякия	60	12	11
DR4	Инсулинтәуелді қант ауруы (диабет)	38	13	4
DR3/4	Инсулинтәуелді қант ауруы (диабет)	-	-	33

Кейбір тұқым қуалау бейімділігі белгілі кең таралған ауруларға сипаттама.

Альштеймер ауруы – ересек адамдарда жиі кездесетін нейродегенеративтік ауру. Ол көбінесе деменцияның дамуына (есте сақтаудың жойылуы) алып келеді. Бұл арумен 20 млн-ға жуық адамдар ауырады.

Альштеймер ауруының негізгі клиникалық симптомдары – есте сақтау қабілетінің күрт төмендеуі, сөйлеу, жазу, кеңістікте бағдарлау қабілеттерінің бұзылуы, үделеп дамушы жарыместік, эпилептикалық (қояншық) ұстамалар. Аурудың екі формасы белгілі: 1) ерте басталатын; 2) кеш басталатын. Ауру белгілері ерте басталатын формасында 40-58 жас аралығында, ал кеш басталатын формасында 58-80 жас аралығында байқалады.

Генетикалық тұрғыдан алғанда 1) бұл ауру бірнеше полилокустық нұсқалармен байланысты генетикалық гетерогенді ауру екендігі анықталды және 2) олардың аутосомды-доминантты тұқым қуалайтындығы белгілі болды. Сонымен қатар аурудың 3 моногендік нұсқаларының дамуына алып келетін 3 ген мутациялары анықталды. Олардың біреуі APP (amyloid precursor protein) 21 хромосомада 21q 21 аймағында орналасқан және ол ми заттарында амилоидтық өсінділердің қалыптасуына қатынасатын – амилоид ақуызының бастамасын кодтайды.

Қалған екі ген – 14 хромосомада 14q 24,3 және 1 хромосоманың 1q 31-42 локустарында орналасқан, тек нейрондарда экспрессияланатын және кейбір мембраналық ақуыздардың, сол сияқты AA –амилоидтың, тасымалдануының реттелуін қамтамасыз ететін мембраналық ақуыздар - пресенилиндерді кодтайды.

Бұл үдерістің бұзылуы осы ақуыздың көптеп синтезделуіне және нейрондар апоптозының қарқынының күшеюіне алып келеді.

Альцгеймер ауруы 23-30% жағдайларда ғана жанұялық сипатта болады, ал қалған жағдайларда ол кездейсоқ сипатта болып, мультифакторлы ауру ретінде дамиды. Бұл топқа әсіресе кеш басталатын формалары жатады. Бұл аурулардың генетикалық тетіктерін зерттеу үшін өртүрлі гендердің аллельдерімен ассоциациялануы (байланысының) талданып зерттелген. Мысалы, аполипопротеин Е (аро – Е) генінің бір аллелімен осындай байланыстың болатындығы дәлелденген. Бұл ген 19 хромосоманың 19q13.2 локусында орналасқан және оның 3 аллелі белгілі. Осы ген кодтайтын ақуыз изоформаларының – амилоидпен спецификалық байланысатындығы анықталған.

Ауыру туысқандары арасында және популяцияның басқада сау дараларында осы геннің 3 аллелдерінің кездесу жиілігін салыстырғанда, олардың біреуінің – (4 аллелінің) Альцгейлер ауруының кеш басталатын формаларында 50% жиілікпен, ал сау адамдар арасында 15% көлемінде кездесетіні белгілі болды. Бұл зерттеулер нәтижесі осы аллельдің (4) ауруға деген бейімділікті қалыптастыруда маңызды роль атқаратынын көрсетті. Дегенмен, аро – Е гені (4 аллелі) Альцгеймер ауруына деген бейімділіктің қалыптасуы үшін маңызды, бірақ жалғыз факторы емес.

Эссенциалдық гипертензия (ЭГ) – негізгі клиникалық көріністері артерия қан қысымының көтерілуі және осыған байланысты асқын-лармен (инфаркт, инсульт, бүйрек қызметінің жетіспеушілігі т.с.с) сипатталатын гетерогендік аурулар тобы болып табылады.

Қазіргі кезде ЭГ өр түрлі нұсқаларының күрделі патогенезіне

тікелей не көлденең қатынасатын 100 дег астам гендердің өнімдері белгілі.

Олардың арасынан негізгілері: ренин – ангиотензин және каллик-реин – кинин жүйелерінің компоненттері; қан тамырлар тонусының тұрақтылығын қамтамасыз ететін заттар (эндотелиндер, азот оксиді синтаза (NO – S), кальций арналарының компоненттері); адренергиялық жүйе рецепторлары (дофаминнің); стероидтық гормондар метаболизмінің өнімдері (11 – гидроксилазалар; 17 – гидроксилазалар т.б) су-түз гомеостазының өнімдері (аквапориндар, вазопрессиндер рецепторлары, иондық арналар);

ЭГ бейімділікті қалыптастыруға қатынасуы мүмкін гендер – үміткерлер (кандидаттар) тізімі 41-кестеде келтірілген.

41-кесте. Эссенциалды гипертензияға бейімділікті дамытуға үміткер (кандидат) гендер

№	Ген	Орналасуы	ОМУМ
1	SCNN 1 B (Эпителийдің Na ⁺ ариасының 1-субъединищасы)	16 p13-p12	600700
2	SCNN 1 G (Эпителийдің Na ⁺ ариасының 1 - субъекциящасы)	16p13-p12	600761
3	APNH (Na ⁺ / H ⁺ - антипортер)	1p36-1-p35	107310
4	REN (ренин)	1c25-q32	179820
5	AGT (ангиотензин I-)	1q42-q43	106150
7	PLA 2 (панкреотиттік фосфолипаза A2)	12q23-q24.1	172410
8	SAH (бүйректе экспрессияланатын ген арқылы дамытын гипертензия)	16p13.11	145505
9	NOS 3 (эндотелиялық азотоксид синтаза)	7q35-q36	163729

Эссенциалдык гипертензияға бейімділікті қалыптастыратын кейбір гендердің адамның кең таралған ауруы – атеросклероздың дамуына да елеулі өсер ететіндігі анықталды. Бұл, осы аурулардың кейбір патогенетикалық тетіктерінің (механизм) ұқсас болуына негізделуі мүмкін, яғни аурудың екеуінде де ренин – ангиотензин және калликреин – кининдік жүйелердің бұзылулары байқалады.

Дегенмен, атеросклероз патогенезінде маңызды рөл қан плазмасында липидтер концентрациясының өсуіне, қан ұюы үдерістерінің және қантамырлар қабырғасының тұтастығының бұзылуларына тиесілі болады. Осыған байланысты аурудың негізгі үміткер (кандидат) гендері ретінде липидтер алмасуын қамтамасыз ететін гендер

қарастырылуда. Зерттеулер нәтижесінде, осы аурудың – 16 хромосомада орналасқан холестерол эфирлерін тасымалдаушы ақуыз СЕРТ пен 11 хромосомада орналасқан аро А1 / аро С3 / аро А4 кластері арасында айтарлықтай маңызды тіркесулер болатындығы анықталған.

Келесі кең таралған мультифакторлы ауру – бронх демікпесі (бронхиалдық астма). Бұл аурумен тіркескен бірнеше локустар өнімдері ауру патогенезінің негізгі 3 кезеңдеріне - иммунопатологиялық, қабыну, нейрогендік қатынасуы мүмкін гендер – үміткерлер (кандидат) анықталған. Олардың негізгілеріне – ауатамырдың (бронх) кілегейлі қабатының қалыпты қызмет атқарауын қамтамасыз ететін, қанда JgE деңгейін және ксенобиотиктердің залалсыздануын бақылайтын интерлейкиндер, цитокиндер және цитокиндер рецепторлары гендер тобы жатады.

Бронх демікпесі – ауруына бейімділіктің негізгі гені рөліне ықтимал үміткер (кандидат) ретінде интерлейкин 9 және интерлейкин 4 гендері қарастырылуда. Бұл гендер 5 хромосоманың 5 q 31 – q 33 локусында орналасқан. Сонымен қатар, бронх демікпесінің кейбір ерте, балалық жаста басталатын және қанда JgE концентрациясының жоғары болуымен сипатталатын нұсқауларының, 20 хромосоманың 20 p 13 локусымен маңызды ассоциациясының болатындығы белгілі болды. Бұл локуста цитокин-цитокин рецепторлары тобына жататын интегралдық мембраналық ақуыз гені орналасқан.

Жоғарыда аталған екі генмен бірге осы аурудың генетикалық бейімділігінің қалыптасуында тағы бірнеше гендердің маңызды рөл атқаратындығы анықталды. Олар 6 хромосомада бр 21,3 – p 21,1 орналасқан (TNFA), 11 хромосомада 11q 12 - q13 орналасқан (IGEL және FCER16), 12 хромосомада 12 q15 – q21.1 орналасқан (IGIF және NOS1). 13 хромосомада 13q14.2 – q14.3 орналасқан (ESD) гендері. Бұл гендердің өнімдері: ісік некрозының – факторы, жалпы JgE деңгейін реттейтін ақуыз, семіз жасушалардың (тучные клетки) – иммуноглобиндік рецепторы, – интерферон, nNO – S азотоксиді синтазаның нейрондық изоформасы, Д – эстераза.

13.7. Тұқым қуалайтын аурулардың алдын-алу принциптері

13.7.1. Жалпы мәліметтер

Ғасырлар бойына адамдардың тұқым қуалайтын ауруларын емдеу мүмкін болмады, себебі, біріншіден – белгілердің тұқым қуалаушылық тетіктері белгісіз болды; екіншіден – Мендельденуші тұқым қуалайтын белгілер ұрпақтарға қатып қалған күйінде, еш бір өзгеріссіз беріледі

деген генетикалық тұжырым басым болды.

Тек XX ғ. 20-30 жылдары дрозофилаларда жүргізілген тәжірибелер нәтижесінде гендер әрекетінің генотиптің және орта факторларының әсерлеріне байланысты түрліше дәрежеде байқалатыны анықталды. Осының нәтижесінде гендер әрекетінің пенетранттылығы, экспрессивтігі және нақтылығы туралы ұғым қалыптасты. Егер орта факторлары гендердің экспрессивтігіне әсер ететін болса, онда оларды өзгертіп, гендердің патологиялық әрекеттерін азайтуға не жоюға болады деген тұжырым жасауға мүмкін болды.

XX ғ. 30 жылдары көрнекті невропатолог және генетик С.Н. Давиденков клиникалық тәжірибелерге және эксперименттік генетика жетістіктеріне сүйеніп, алғаш рет, тұқым қуалайтын аурулардың дамуына ішкі және сыртқы орта факторлар елеулі рөл атқарады деп айтқан. С.Н. Давиденков патологиялық аллельдердің қызмет етуін өзгертуге болатындығын қадап айтып отырған және өзі нерв жүйесінің тұқым қуалайтын ауруларын емдеу әдістерін қалыптастыру бағытында көптеген еңбектер жасаған.

Қазіргі кезде, генетика ғылымының жетістіктері және теориялық, клиникалық медициналық елеулі табыстары негізінде, көптеген тұқым қуалайтын ауруларды емдеуге мүмкіндік туды.

Тұқым қуалайтын ауруларды емдегенде, басқа кең таралған және жақсы зерттелген аурулар (мыс. инфекциялық) сияқты, емдеудің 3 жолын (әдісін) қолданады, симптомдық, патогенетикалық, этиотроптық.

Барлық тұқым қуалайтын патологиялар жаңадан пайда болған және ата-тектерінен берілген мутациялық жүк негізінде қалыптасады.

Адам популяцияларындағы мутациялық жүктің эффекттері эволюциялық-генетикалық, медициналық және әлеуметтік тұрғыдан байқалады.

Мутациялық жүктің медициналық салдары – медициналық жәрдемнің қажеттілігінің өсуі және ауру адамдардың тіршілік (өмір) ұзақтығының төмендеуі (қысқаруы) күйінде байқалады.

Емханаларда тұқым қуалайтын аурулармен ауыратын адамдарға, осы патологиялары жоқтарға қарағанда, 5-6 рет жиі медициналық жәрдем көрсетіледі. Ауруханалардағы сырқаттардың 10-20%-ы әртүрлі тұқым қуалайтын патологиялары кездесетін балалар. Бұл - популяциялардағы жалпы аурулар санынан 5-10 есе артық.

42-кесте. Дамыған елдерде түрліше туа біткен аномалиялардың салдары (ВОЗ деректері бойынша)

Аномалиялар	1000 нәрестеге шаққанда жаңа туылған нәрестелер жнілігі	Салдары		
		Ерте дүние салу (өлу), %	Созылмалы күші, %	Емделгендері, %
Дамудың туа біткен ақаулықтары	30	22	24	54
Хромосомалық аурулар	4	34	64	2
Гендік аурулар	10	58	31	11
Барлығы	44	31.3	29.2	39.5

Тұқым қуалайтын патологиялар кездесетін адамдардың тіршілік ұзақтығы тек қана ауру түріне байланысты емес, сол сияқты медициналық жәрдем деңгейіне де байланысты. Денсаулық сақтау жүйесі жақсы дамыған елдердің өзінде де тұқым қуалайтын аурумен ауыратын пациенттердің 50%-на жуығы балалық шақта дүние салды.

Канадада тұқым қуалайтын аурулармен ауыратын адамдардың барлығының күтілген тіршілік ұзақтығын есептегенде олардың тіршілік (өмір) ұзақтығы тұрғындардың орташа тіршілік ұзақтығынан 20 жылға кем болған (50/70).

Тұқым қуалайтын аурулардың әлеуметтік салдары – ауру адамдар арасында мүгедектер санының көбеюі және оларды бағып-күтуге жұмсалатын экономикалық, рухани шығындар деңгейінің өте көп, жоғары болуымен сипатталады.

Жоғарыда айтылғандардың бәрі тұқым қуалайтын ауруларды емдегеннен көрі оны болдырмай, алдын алудың адамға да, қоғамға да тиімді екенін көрсетеді.

Медициналық генетиканың маңызды бөлімдерінің бірі – адамның тұқым қуалайтын патологияларының алдын алу, болдырмау болып саналады. Соңғы жылдары, экологиялық жағдайлардың нашарлауы және сыртқы ортаның жағымсыз факторларының адам ағзасына әсер етуінің күшеюі, патологиялардың алдын алу шараларының рөлін едәуір өсірді.

Патологиялардың алдын алу шараларының негізгі 2 тобы белгілі:

1) балалардың тұқым қуалайтын патологиялармен туылуын болдырмау (бірінші реттік алдын алу шаралары); 2) генотипінде

патологиялық өзгерістер кездесетін адамдарда аурудың даму тәуекелділігін төмендету (екінші реттік алдын алу шаралары).

Қазіргі кезде, медициналық генетикалық кеңес беруге негізделген тұқым қуалайтын патологиялардың бірінші реттік алдын алу шараларын іске асыруда елеулі табыстарға қол жетті.

13.7.2. Медициналық – генетикалық кеңес беру негіздері

Медициналық-генетикалық кеңес беру (МГК)-балалардың тұқым қуалайтын аурулармен туылуын болдырмауға бағытталған арнайы медициналық жәрдемнің бір түрі болып табылады.

Медициналық-генетикалық кеңес беруді алғаш рет Мәскеуде ХХ ғ. 20 жылдарының аяғында көрнекті невропатолог С.Н.Давиденков ұйымдастырған, ал медициналық-генетикалық кеңес беретін бірінші кабинет 1941 ж. АҚШ-тың Мичиган университетінде ашылған.

«Генетикалық кеңес беру» терминін 1947 ж. С.Рид ұсынған. Ол осы жылы алғаш рет генетикалық кеңес беру туралы қысқаша әдістемелік қолданба жазған.

Әдетте, врач-генетикке адамдар өзінің болашақ балаларының денсаулығы туралы болжам күйінде болса да мәліметтер алу үшін жүгінеді. Врач-генетик ауру бала туылған жанұяға көбінесе ретроспективтік кеңес береді. Бұл кезде генетикалық кеңес берудің негізгі мақсаты осы жанұяда ауру баланың қайтадан туылу тәуекелділігін анықтау болып табылады. Сиректеу, врач-генетик проспективтік кеңес береді, яғни бұл кезде генетикалық кеңес беру ауру баланың туылу тәуекелдігі жоғары болатын жанұялар үшін жүргізіледі. Осындай кеңес алуға жұбайлар төмендегі жағдайларда жүгінеді:

- 1) егер жұбайлар өз ара туыстар болса;
- 2) жұбайлардың біреуінің туыстарында тұқым қуалайтын аурулар байқалса;
- 3) жүктілік кезінде екіқабат әйелге ортаның жағымсыз факторлары әсер етсе.

Медициналық генетикалық кеңес беру бірнеше кезеңдерден тұрады.

Бірінші кезеңде тұқым қуалайтын аурудың диагнозы және тұқым қуалау типі анықталады. Екінші кезеңде кеңес алушылардың (жұбайлар) және олардың жанұя мүшелерінің генотиптері анықталып, аурудың даму тәуекелділігі есептелінеді. Үшінші кезеңде алдын алу шаралар мүмкіншіліктері зерттелінеді және оларды қолданудың ең тиімді әдістері саралталады.

Кеңес берілген кезде осы үш негізгі мақсаттармен бірге пациенттерге психологиялық және кұқықтық көмек көрсетуге де көп көңіл аударылуы тиіс екендігін ұмытпаған жөн.

Медициналық генетикалық кеңес берудің бірінші кезеңінде аурудың диагнозын анықтауға бағытталған жан-жақты зерттеулер жүргізілуі қажет. Бұл кезеңде аурудың шежіресі туралы ақпараттарды және анамнестикалық деректерді жинақтауға көп көңіл аударылады.

Аурудың нозологиялық формасын нақтылау үшін қолда бар барлық зерттеу әдістер қолдануы қажет. Ең алдымен аурудың фенотиптік көріністерін анықтау үшін сыртқы және оның жанұя мүшелерін жан-жақты клиникалық зерттеулер қажет. Егер ауру диагнозын анықтау үшін тек клиникалық зерттеулер жеткілікті болса, онда келесі кезеңге көшеді. Ал, егер бұл зерттеулер жеткіліксіз болса, онда басқа мамандардың (офтальмолог, невропатолог, ортопед т.б.) қосымша кеңестеріне, сол сияқты лабораториялық зерттеулерге жүгінеді.

Соңғы жылдары диагностикалық зерттеулерді жүргізгенде деректердің компьютерлік базалары және ақпараттық – диагностикалық жүйелер мүмкіндіктері кеңінен қолданылады. Ондай бірнеше ондаған бағдарламалар белгілі. Мыс. MIM OMIM (<http://w.w.w. ncbi. nlm. nih. gov/omim>) мультимедиялық ақпараттық – іздестіру жүйесі, Оксфордтық медициналық деректер базасы (Oxford Medical Database-OMD) – 2 деректер базасынан тұрады: дизморфологиялар бойынша лондондық деректер базасы (London Dysmorphology Database-LDDDB) және Лондондық нейрогенетикалық деректер базасы (London Neurogenetics Database-LNDB) : ([http //dnhhd:mdx.ac.uk/LDDB/iddb.htm](http://dnhhd:mdx.ac.uk/LDDB/iddb.htm)).

Соңғы жылдары Ресейдің кейбір ғылыми орталықтарында тұқым қуалайтын зат алмасу ауруларын, дамудың туа біткен ақаулықтарын анықтау (диагностикалау) үшін орыс тілді компьютерлік бағдарламалар құрастырылды. Олардың кейбіреулері: СИНГЕН-SYNGEN (генетикалық синдромдар)-адамдардың 2000-ға жуық туа біткен ақаулықтарын анықтауға арналған, көрнекіленген ақпараттық диагностикалық жүйе. Әрбір синдром бойынша толық деректер базасы және әдебиеттер келтірілген.

ХРОДИС-CHRODIS (хромосомалық дизморфиялар)-хромосомалық бұзылыстар негізінде дамиды ауруларды анықтауға арналған ақпараттық – іздестіру жүйесі. Онда 2000-нан астам моно-және –трисомиялармен ауыратын аурулардың клиникалық көріністері туралы толық деректер қамтылған.

МЕДГЕН-2000-сирек кездесетін тұқым қуалайтын ауруларды анықтауға арналған ақпараттық – іздестіру жүйе. Онда 4000-нан

астам тұқым қуалайтын аурулар мен синдромдардың сипаттамалары келтірілген.

Клиникалық зерттеулер нәтижесінде, анықталған симптомдарға негізделіп, кеңес алушы пробандтың белгілі бір тұқым қуалайтын ауруын анықтауға болады. Қажет болса, аурудың қойылған диагнозын пысықтау үшін, арнайы лабораториялық (зертханалық), молекулалық-генетикалық зерттеулер жүргізеді.

Медициналық генетикалық кеңес берудің екінші кезеңі – аурудың диагнозы түпкілікті анықталғаннан кейін жүргізіледі және аурудың тұқым қуалау типіне, кеңес алушылардың генотиптеріне негізделіп, пробандтың барлық туысқандарында аурудың даму төуекелділігін есептеуге бағытталады. Ол үшін аурудың генетикалық төуекелділігін есептеу қажет.

13.7.2.1. Аурулардың генетикалық төуекелділігін есептеу принциптері

Медициналық генетикалық кеңес бергенде мендельденуші (моногендік) және мендельденбейтін (полигендік, мультифакторлы) аурулар арасында біршама айырмашылық болатындығын ескерген жөн. Егер де мендельденуші белгілердің теориялық негізі толық шешілген десек, мендельденбейтін (мультифакторлы) аурулардың генетикалық қаупін анықтау тек ойша, болжам күйінде болады, себебі оның генетикасы әлі күнге дейін толық зерттелмеген.

Мендельденуші аурулардың генетикалық қаупін анықтағанда оның тұқым қуалау типі басшылыққа алынады, сондықтан кеңес берушінің негізгі мақсаты – пробандтың, не оның ата-аналарының нақтылы генотиптерін анықтаумен шектеледі. Ал мендельденбейтін (мультифакторлы) ауруларды алатын болсақ, қазіргі таңда оларға тән дискретті генотиптерді атау мүмкін емес. Себебі ондай аурудың пайда болуында генетикалық және орта факторларының әсерлері байқалады. Сондықтан да мендельденбейтін белгілерді генетикалық тұрғыдан талдағанда көптеген қиындықтар кездеседі және күрделі математикалық әдістерді пайдалануды талап етеді.

13.7.2.2. Моногендік аурулардың генетикалық төуекелділігін анықтау

Моногендік ауруларға кеңес беру барысындағы байқалатын әр түрлі жағдайларды негізінен 3 топқа бөлуге болады: 1) ата –

аналар генотипі белгілі; 2) ата-аналар генотипін нақтылы болжауға болады; 3) ата-аналар генотипі белгісіз.

Ата-аналар генотипі белгілі, не нақтылы болжауға болатын болса генетикалық қауіпті оп-оңай, мендельдің екінші заңына сәйкес анықтайды. Ол үшін ата-аналардың және олардың мүмкін болған ұрпақтарының генотиптерін гамета типтеріне сәйкес тізіп жазу қажет.

Кеңес беру үдерісінде негізгі проблема ретінде аурудың тұқым қуалау типін анықтау болып табылады. Оны жанұя шежіресін талдай отырып, кейбір белгілер негізінде, анықтауға әбден болады. Мысалы, аутосомды-доминантты тұқым қуалау: 1) егер белгі ұрпақтан-ұрпаққа беріліп отырса; 2) буындардағы ауру ұрпақтардың саны 50 пайыз шамасындай болатын болса; 3) ауру әкеден үл балаға берілетін болса; 4) ұрпақтардың екі жынысы да (үл балалар және қыздар) бірдей ауыратын болса. Бұл жағдайда ата-аналары ауыратын, өзі де ауру индивид сау адаммен қосылса, олардың балаларының екеуінің біреуі ауру болып туылады. Ал оның сау іні - қарындастары не аға-апалары генотипі және фенотипі жағынан алсақ та сау болып есептеледі және ауруды ұрпақтарына бере алмайды. Бұл әрине толық пенетрантты доминантты ауруларға тән ережелер.

Ал, толық емес пенетрантты аутосомды – доминантты аурулардың кәтерін анықтағанда, оның көрсеткіші мүлдем басқаша болады. Бұл жағдайда отбасында және ұрпақтарда аурулардың пайда болу жиілігі теориялық күткендегіден аз болады. Егер пенетранттылықты К деп белгілесек, онда бірінші буында ауру ұрпақтың туылуы К тән болады. Егер дендері сау жұбайлардан ауру бала туылса және жұбайлардың ата-аналарының біреуі не жақын туыстары сол аурумен сырқаттанған болса, оның генотипі гетерозиготалы болатындығын үлкен сенімділікпен айтуға болады, бірақ бір отбасында өздігінен бірдей екі мутация пайда болды деп болжау керек, ал бұл жағдай тіпті мүмкін емес.

Аутосомды – доминантты аурулардың медициналық – генетикалық кеңес сұрауларының басты себептерінің бірі – ол жұбайлардың біреуінің ауру болуы. Айталық, нейрофиброматоз ауруымен ауыратын ер адам ұрпақтарының денсаулығын болжау үшін кеңес беруді өтінді делік.

Нейрофиброматоз ауруы 80% пенетранттылықпен аутосомды – доминантты тұқым қуалайтыны белгілі. II ұрпақтағы 2-нөмірлі ауру ер адамды гетерозиготалы (Aa), ал оның жұбайын (II – I) қалыпты ген бойынша (a) гомозиготалы (aa) деуге болады. Сонда,

олардың ұрпақтарында кездесетін 3 типті генотиптер мен фенотиптердің ара қатынасы мынадай болмақ:

- ауру гетерозиготалылар (Aa) — $1/2 K=38/10=0,4$
- сау гомозиготалылар (aa) — 0,5
- сау гетерозиготалылар (Aa) — $1 (1 - K)=0,1$.

Сонымен, бірінші және кез-келген келесі балаларының нейрофиброматоз ауруымен ауыру мүмкіншілігі 40%, ал сау балалардың туылу мүмкіншілігі — 60%-ға тең болады.

Аутосомды — рецессивті тұқым қуалайтын аурулардың шежірелері төмендегідей белгілермен сипатталады: 1) ауру ата — аналардың балалары сау, бірақ тасымалдаушы болып келеді; 2) осы некенің қалған балаларының ауру болып туылуы мүмкіншілігі 20%-ға тең және ұл балалары да, қыз балалары да бірдей ауру болуы мүмкін; Әдетте жанұяда балалар саны санаулы — ақ болады, кейде ауыру бала сол отбасындағы жалғызы болуы мүмкін; Осы жанұядағы баланың екеуінің де ауыру болып туылуы $(1/4)^2=1/16=6,25\%$ -ға тең; екеудің тек біреуінің ауру болып туылуы Ньютон биномының жайылу заңына сәйкес $2 \times 3/4 \times 1/4=87,5\%$ тең болады; 3) ауру адамның балалары әдетте сау болып туылуы мүмкін; 4) кейде ауру балалардың ата — аналары бір — бірімен туыс болуы мүмкін (туыстық неке), бұл жағдайда жанұяның екі мүшесі де бір түрлі рецессивті ген бойынша тасымалдаушы болу мүмкіншілігі, туыс емес некелерге қарағанда әлдеқайда көп болады. Оның үстіне, жанұяда ауру неғұрлым сирек байқалатын болса, оның тұқым қуалауында туыстық некелесудің (инбридинг) әсерінің соншалықты жоғары болғандығын көрсетеді. Егер гетерозиготалы индивид өзінің немере қарындасына үйленсе, онда сол жігіттің мутанатты гетерозиготалы әйелге үйлену мүмкіншілігі $1/8$ -дей болады, яғни екеуі де тасымалдаушы, ал мутанатты ген бойынша гомозиготалы индивид өзінің немере қарындасына үйленсе, онда әйелдің сол ген бойынша гетерозиготалы болу мүмкіншілігі $1/8$ -ден $1/4$ -ке дейін өседі, яғни олардың тек біреуі ғана тасымалдаушы. Егер де отбасы шежірелерінде ауру адамдар туралы деректер болмаса онда рецессивті ауру балалардың туылу қаупінің мүмкіншілігін мынадай эмпирикалық формула бойынша есептейді:

$$P=1/2Fxп$$

F — инбридинг коэффициенті;

N — популяцияның кез келген адамдарының патологиялық рецессивтік гендерінің орташа саны, ол 4 — 5 генге тең.

X — тіркескен рецессивті аурулардың шежірелеріне тән белгілер төмендегідей: 1) ауру әке өзінің патологиялық генін тек қыздарына

береді. бірақ олар сау, тасымалдаушы болады; 2) тасымалдаушы гетерозиготалы әйел өзінің патологиялық генін балаларының 50%-а, яғни тең жартысына ғана бере алады; 3) ауру ер бала өзінің патологиялық генін тек анасынан ғана қабылдап алады, себебі ол Х – хромосомамен тіркескен; 4) тасымалдаушы әйел өзінің патологиялық генін шешесінен де, әкесінен де қабылдап алуы мүмкін, онда ауру әйелдің ұл балаларының бәрі ауру, ал қыздары гетерозиготалы – тасымалдаушы болып келеді.

Сонымен, егер ер адам ауру болса, оның Х – хромосомасында патологиялық геннің болғаны. Сау әйелдің генотипі қалыпты аллель бойынша гомозиготалы не гетерозиготалы болуы мүмкін. Егер әйелдің әкесінде Х – тіркескен ауру болса, әйел 100% жағдайда гетерозиготалы болады да, онда ол әйелдің ауру болуы 1/2 тен; 2) дендері сау жұбайлардан 2 ауру ұл бала туылса, оның анасының гетерозиготалы болғандығын көрсетеді; 3) дендері сау жұбайлардан 1 ауру ұл бала туылса және әйелдің ағалары не інілері ауру болса, онда ол әйелді гетерозиготалы деп санауға әбден болады.

43-кесте. Ата-ана генотиптеріне байланысты аурудың өртүрлі тұқым қуалау типтеріндегі ауру және сау генотиптер жиілігі
а) аутосомды тұқым қуалау типінде:

Ата-ана генотиптері	АД-тұқым қуалау типі			АР-тұқым қуалау типі		
	Аурулар генотипі %	Сау адамдар генотипі, %		Аурулар генотипі, %	Сау адамдар генотипі, %	
х	100	-	-	2		100
х	50	50	-		50	50
х		10	-		10	-
х	25	50	25	25	50	25
х	-	50	50	50	50	-
х	-	2	100	100	-	-

б) Х-тіркескен тұқым қуалау типінде:

Ата-ана генотиптері	Х-тір.рецессивті тұқым қуалау					Х-тір.доминантты тұқым қуалау				
	Аурулар генотипі, %		Сау адамдар генотипі, %			Аурулар генотипі, %		Сау адамдар генотипі, %		
	қыздар	ұлдар	қыздар	ұлдар		қыздар	ұлдар	қыздар	ұлдар	
	X ^h X ^h	X ^h Y	XX	X ^h X	X ^h Y	XX	X ^H X	X ^H Y	X ^H X ^h	X ^H Y
XX ^h X ^h	0	M(m ²)	100	-	100	100	-	100	0	0
XX ^h X ^H	0	0	0	100	100	0	100	100	0	0
XX ^H X ^H	50	50	50	50	50	50	50	50	0	50
XX ^h X ^H	50	50	-	50	50	0	50	50	50	50
X ^h X ^h X ^H	0	100	-	100	0	0	100	0	0	100
X ^h X ^H X ^H	100	100	0	0	0	0	0	0	100	100

X^h-рецессивті аллельді тасымалдаушы Х-хромосома:

Осылайша, медициналық генетикалық кеңес алуға жүгінген адамдарды оның ұрпақтарындағы генетикалық тәуекелділік болжамымен, алдын алу шараларымен таныстырады. Егер генетикалық тәуекелділік деңгейі 5%-ға дейін болса – төмен, 6%-20%-ға дейін орташа, ал 20%-дан көп болса – жоғары болғаны.

Медициналық генетикалық кеңес берудің үшінші кезеңі – міндетті емес және бала туу не тұмау туралы шешім қабылдау тек жұбайлар құзырында болады.

13.7.3. Пренатальдық (туылғанға дейінгі) диагностика

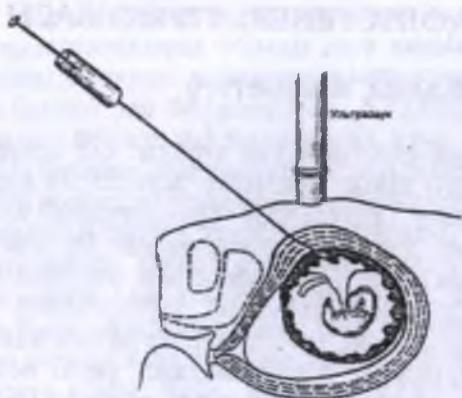
Соңғы жылдары, цитогенетика, биохимия және молекулалық биология ғылымдарының жетістіктері негізінде адамдардың хромосомалық және гендік мутацияларын тек постнатальдық кезеңде емес, сол сияқты пренатальдық кезеңнің әр түрлі сатыларында, анықтау мүмкін болды. Яғни, тұқым қуалайтын патологияларды пренатальдық анықтау (диагностика) шындыққа айналды.

Пренатальдық (туылғанға дейінгі) диагностика – жанұяда ауру балалардың дүниеге келуінің алдын алуға бағытталған шаралар кешені болып табылады.

Пренатальдық диагностика әдістерін инвазиялық және инвазиялық емес деп 2 топқа бөледі.

13.7.3.1. Инвазиялық әдістер

Инвазиялық әдістерде – жүктіліктің әртүрлі кезеңдерінде трансабдоминальды (күрсақ арқылы) не трансперитонеальды (жатыр



180-сурет. Трансабдоминалды хорнион – плацентобиопсия әдісі (Бочковтая, 2006)

қынабы арқылы) құрсақтағы эмбрионның жасушаларын бөліп алып цитогенетикалық, молекулалық-генетикалық, биохимиялық т.б. әдістер арқылы зерттеп талдайды.

Цитогенетикалық әдістер арқылы құрсақтағы баланың кариотипін, хромосомалық бұзылыстарын, биохимиялық әдістер арқылы кейбір ферменттердің белсенділігін не концентрациясын, молекулалық-генетикалық әдістер арқылы нақтылы генде мутациялардың бар-жоғын тікелей анықтауға болады. Сонымен, инвазиялық әдістер-

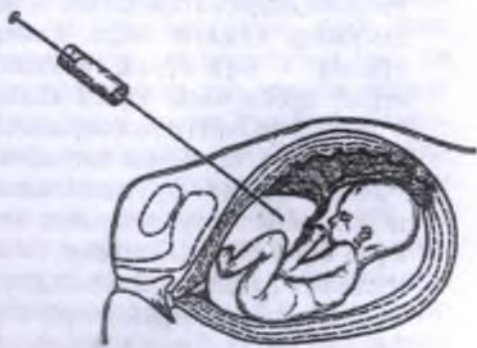
ді қолданып әлі туылмаған баланың патологияларын анықтап, ауыратын баланы дүниеге келтірмей, тұқым қуалайтын патологиялардың алдын алуға болады.

Пренатальдық диагностиканы жүзеге асыру үшін құрсақтағы бала материалдарын (жасушалар, жатыр сұйықтығы, құрсақтағы бала қаны) жүктіліктің өртүрлі кезеңдерінде және бірнеше әдістер арқылы алып зерттейді.

Қазіргі кезде эмбрион материалдарын бөліп алудың бірнеше әдістері белгілі: хорион және плацентобиопсия, амниоцентез, кордоцентез. Олардың барлығы ультрадыбыс қондырғысы арқылы бақыланып жүргізіледі.

Хорион және плацентобиопсия – жүктіліктің 7-16 апталығы арасында хорионның (ұрықтың бүрлі қабаты) не плацентаның шамалы бөлгіні бөліп алып зерттеуге арналған әдіс. Бұл әдіс ультрадыбыс қондырғысы арқылы бақыланып жүргізіледі (180-сурет).

Амниоцентез – ұрық қабаттарын тесіп, жатыр



181-сурет. Амниоцентез (Бочковтая, 2006)



182-сурет. Кордоцентез (Бочковтан, 2006)

сұйықтығын сорып алып әрі қарай оның құрамындағы құрсақтағы бала жасушаларын зерттеу үшін жүргізіледі. Бұл әдісті жүктіліктің 15-18 апталығы аралығында, негізінен трансабдоминальды жолмен жатырдан 3-30мл сұйықтық сорып алу (181-182 сурет) арқылы жүргізеді. Бұл әдіс ең

қауіпсіз және сенімді әдіс болып саналады, бірақ ол ультрадыбыс қондырғысы арқылы қадағаланып отырылуы тиіс.

Кордоцентез - жүктіліктің 20 аптасында құрсақтағы баланың кіндік бауынан шамалы мөлшерде қан сорылып алынады да әрі қарай цитогенетикалық, молекулалық-генетикалық, биохимиялық зерттеулер жүргізіледі.

Кордоцентезді ұрықтың хромосомалық ауруларын, қанның тұқым қуалайтын ауруларын, иммун жетіспеушілігін, құрсақ іші инфекцияларын анықтау үшін жүргізеді. Бұл әдісті де ультрадыбыс қондырғысы арқылы бақылап жүргізеді.

13.7.3.2. Инвазиялық емес әдістер

Пренатальдық диагностиканың инвазиялық емес әдістері құрсақтағы бала материалдарын бөліп алмай-ақ, оны ультрадыбыстық зерттеулер не екі қабат әйелдің қанына иммуноферменттік талдау жасау арқылы жүргізіледі. Әдетте 3 топ маркерлерді талдайды: α - фетопrotein (АФП), хорион гонадотропинін (ХГ) және конъюгацияланбаған эстриол (КЭ).

Бұл әдістер инвазиялық әдістерге қарағанда әлде қайда қауіпсіз болады және асқынуларға алып келмейді.

Ультрадыбыстық зерттеулерді жүктіліктің екінші триместрінде жүргізген тиімді болады, себебі осы кезде құрсақтағы баланың қол-аяқтарының, асқазан-ішек жүйесінің, жүректің, бүйректердің ақаулықтарын және орталық нерв жүйесінің бұзылыстарын анықтауға әбден болады.

Инвазиялық емес әдістердің тиімділігі оның барлық әдістерін кешенді түрде талдағанда өте жоғары болады.

520
36
5120
1560
- 8720

13.7.3.3. Ұрықтың жатыр қабырғасына бекінгенге (имплантацияланға) дейінгі диагностикасы

Соңғы жылдары, ұрық дамуының ең ерте кезеңдерінде – зиготалық даму сатысында, ұрық жасушасының ДНҚ-сын зерттеу әдістері қалыптасты. Зерттеу материалдары болып зиготаның бластоциста сатысындағы (8-16 жасушалық) жасушалар саналады. Ол үшін ұрықтанғаннан кейін 20-30 сағат (5-6 күн) аралығында жатыр лаважы (шаю) арқылы жатыр қабырғасына өлі бекінбеген ұрықты бөліп алады. Содан кейін микрохирургиялық әрекеттер арқылы ұрықтың 1-2 жасушасын бөліп алады да өрі қарай зерттейді, ал ұрықтың өзін төменгі температураларда мұздатып сақтайды.



183-сурет. Жатыр қабырғасына бекінбеген ұрық (Бочковтан, 2006)

Зерттеулерден кейін, егер ешкендей патологиялар анықталмаса, мұздатылған ұрықты келесі менструальдық циклда ана жатырына енгізеді.

Адам эмбрионының 12 жасушалық сатысында бір жасушаны бөліп алып зерттеу

Бұл әдіс өте қауіпсіз, әйелдің репродуктивтік қызметтеріне еш қандай зақым келтірмейді, жасанды түсік түсіруді керек етпейді.

Осы әдісті қолданып ұрықтың дамуының алғашқы сатыларында – Марфан синдромын, миотониялық дистрофия, Гентингтон хорейсын, муковисцидоз, Тей-Сакс ауруын, жұлын бұлшықет атрофиясын, Дюшеннің бұлшықет дистрофиясын т.б. ауруларды анықтауға болады.

14. ЖЕКЕ ДАМУ (ОНТОГЕНЕЗ) ГЕНЕТИКАСЫ

14.1. Жалпы мәліметтер

Ағзалардың жеке дамуын-онтогенез деп атайды. Ол зиготадан ағзаның дүниесалуына (елуі) дейінгі аралықта байқалатын күрделі және көп сатылы өсу мен даму үдерістерінің (процестерінің) кешені болып табылады. Онтогенез (жеке даму) нәтижесінде бір жасушазиготадан құрылысы жағынан күрделі (триллиондаған жасушалардан, көптеген ұлпалар мен мүшелерден тұратын), түрге сәйкес және даралық ерекшеліктері қалыптасқан, ересек ағзалар дамып жетіледі. Онтогенез (жеке даму) барысында жасушалардың үнемі өсуімен (жасушалар полиферациясы нәтижесінде олардың санының көбеюі, өлшемдерінің ұлғаюуы) бірге морфогенез (даму)-жаңа құрылымдардың (формалардың) түзілуі қатар байқалып отырады.

Морфогенез (жаңа формалардың түзілуі)-жасушалардың өсуімен бірге олардың кейбіреулерінің заңды түрде өліп жойылуы; жасушалар формасының өзгеруі; жасушалар қабаттарының қозғалуы мен майысып иілуі т.б. сияқты күрделі құбылыстарды қамтитын үдеріс (процесс) болып табылады. Сондықтан да ағзалардың жеке дамуы (онтогенез) өте мықты жасушалық молекулалық-генетикалық тетіктер (механизмдер) арқылы басқарылып, бағдарланатыны сөзсіз. Олардың көпшілігі қазіргі кезде зерттелініп анықталған. Бірақ, әлі де болса оның күпиясы, сыры толық ашылмаған, яғни қалайша екі жасушаның (сперматозоид және жұмыртқа жасушасы) қосылуы нәтижесінде 200-ден астам әртүрлі ұлпалар кешенінен құрылған күрделі ағза дамып жетіледі деген сұраққа толық жауап жоқ. В.И.Тимофеев-Рессовскийдің айтқанындай «... қалайша көпжасушалылар (Metabiota) дамуында қажетті кезде, қажетті жерлерде, қажетті құрылымдар түзіледі?». Бұл сұрақ ғасырлар бойына онтогенез теориясының негізгі проблемасы болып келеді.

Дегенмен орта ғасырлардан бері қарай, онтогенез мәнісін түсіндіру мақсатында, бір-біріне қарама-қайшы екі гипотеза айтылып келген:

1) **Преформизм**-бұл гипотезаны жақтаушылардың пікірінше болашақ ағза жыныс жасушаларында (сперматозоид, жұмыртқа жасушасы) күні бұрын айқындалған, яғни жыныс жасушаларында барлық мүшелері қалыптасқан өте кішкентай микроскопиялық ұрық болады, ал оның ішінде олардың барлық ұрпақтарының ұрықтары орналасқан. Ал, онтогенез болса микроскопиялық ұрықтың жай ғана өсуі деп болжамдаған. Преформистердің пікірінше онтогенез барысында ешқандай жаңа құрылымдар (формалар) түзілмейді.

Пероформистердің кейбіреулері микроскопиялық ұрық сперматозоидтарда болады десе анималкулистер (Гартсокер, 1694), екінші біреулері-жұмыртқа жасушасында болады овистер (А.Галлер, Ш.Боннэ) деп болжамдаған. А.Галлердің есептеуінше Хауананың аналық безінде 200 миллиардқа жуық адам ұрықтары болуы қажет.

(2) Эпигенез-бұл гипотезаны жақтаушылардың айтуынша (К.Вольф, 1759) жыныс жасушаларында (сперматозоидтар, жұмыртқа жасушалары) ешқандай дайын ұрықтар болмайды, тіпті жыныс жасушаларында онтогенезге ықпал ететіндей ешқандай күрделі құрылымдар да болмайды, олар гомогенді (біркелкі), құрылымсыз заттардан тұрады. Ал, болашақ ағзаның дамуы ұрықтанғаннан кейін, онтогенез барысында, көп сатылы жаңа құрылымдардың (формалардың) түзілуі нәтижесінде жүзеге асады. Яғни, жыныс жасушаларының ағза онтогенезі үшін ешқанадай рөлі болмайды.

[Бұл екі гипотезаның ешқайсысы да шындыққа жанаспайды, себебі жыныс жасушаларында қалыптасқан, дайын ұрық болады деу әбестік, сонымен қатар жыныс жасушалары болашақ ағза дамуына ешқандай үлес қоспайды деу де дұрыс емес. Онтогенез өте күрделі құбылыс, оның әрбір кезеңдері мен сатыларында күрделі өзгерістер пайда болып отырады; оның келесі кезеңі мен сатыларының қалыпты жүруі оған дейінгі кезеңдер мен сатыларда болып өткен құбылыстар жиынтығымен тығыз байланысты болады. Сондықтан да қазіргі кезде онтогенезді — преформацияланған эпигенез деп қарастырады.

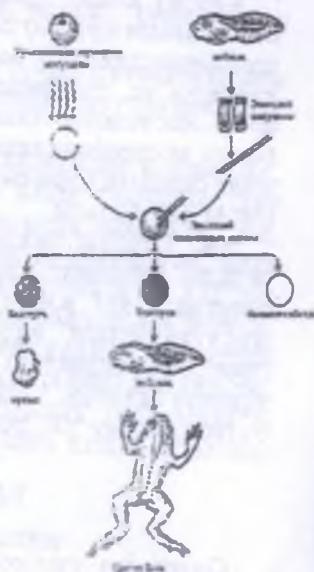
Шынында-да зиготада барлық мүшелері қалыптасқан ұрық болмайды, ұрпақтарға ата-аналарының ДНК-сында «жазылған» генетикалық ақпарат қана беріледі. Ол ақпарат орта факторларымен әрекеттесіп ағза дамуын басқарып, бағдарлап отырады.

Онтогенездің өзекті мәселелерінің бірі - дене жасушаларындағы гендер жиынтығы бірдей бола ма, не өлде әртүрліме, яғни ішек жасушаларының ядросында эритроциттерге тән гемоглабин гені, ал нерв жасушаларында бұлшықет жасушаларына тән миозин гендері сақтала ма жоқ па? Бұл сұраққа екі түрлі жауап айтылған. Мысалы, ядролық тұқым қуалаушылық теориясын қалыптастырушылардың бірі — Вильгельм Рудың ойынша зиготаның бөлшектенуі нәтижесінде түзілетін ядролар әртүрлі сапалы болып келеді, ал жасушалардың жіктелуі (дифференцировкасы) тұқым қуалаушылық материалдарының (гендердің) әртүрлі ядроларға түрліше таралуы болып табылады. Яғни, әрбір жасуша ядроларында олардың қызметтерін қамтамасыз ететін ғана гендер тобы болады. Осындай гипотезаны А.Вейсман да (1892) қолдаған.

Екінші пікір бойынша ағзаның барлық жасушаларында зиготаға тән барлық гендер тобы болады, бірақ өртүрлі жасушаларда олардың қызметтерін қалыптастыратын гендер ғана актив (белсенді) күйінде болып, қалғандары активсіз (белсенді емес) күйінде болады. Мұны XIX ғасырдың аяғында Г. Дриш түрліше тәжірибелер жасап (бөлшектенуші ұрықтың эктодерма және мезодерма жасушаларының ядроларын өзара алмастырғанда қалыпты дамудың бұзылмайтындығын) дәлелдеген. Яғни, ұрықтың бөлшектенуі және одан кейінгі жіктелуі (дифференцировка) кейбір гендердің жойылуына не ядро материалдарының кері қайтпайтын өзгерістеріне алып келмейді. Ұрық жасушасы ядросының мұндай күйін тотипотенттілік (тең мүмкінділік) деп атайды. Ұрық жасушалары өздерінің дамуында алғаш тотипотентті, содан кейін детерминацияланған, сосын жіктелген (дифференцировка) күйде болады.

Дене жасушаларының тотипотенттілігі — дегеніміз олардың кез-келгенінің ағзаның толық дамуын қамтамасыз ету қасиеті болып табылады. Ол өсімдіктерге және жануарларға да тән. Мұны алғашқылардың бірі болып орыс ғалымы Г.В. Лопашов (1946) тритон жұмыртқа жасушасына дене жасушасының ядросын қондырып (трансплантациялап) дәлелдеген. Дегенмен, ядро трансплантациясы әдісін толық және кең көлемде, табысты жүргізген ағылшын генетигі Дж. Гердон болатын.

Дж. Гердон 1962 ж. *Xenopus laevis* бақасының итбалығының ішек эпителиі жасушасының ядросын ұрықтанбаған жұмыртқа жасушасына енгізген. Ол үшін алғаш жұмыртқа жасушасының ядросын ультракүлгін сәулесінің үлкен дозасымен сәулелеп жойған (өлтірген), содан кейін итбалық ішегінің эпителий жасушасының ядросын микропипетка арқылы сорып алып, (бұл кезде жасуша қабықшасы бұзылып ядро бөлініп шығады) оны ядросыз (ядросы өлтірілген) жұмыртқа жасушасына енгізген. Содан кейін, жасанды жолмен пайда болған зиготаның дамуын инициациялаған. Нәтижесінде кейбір жұмыртқалар өрі қарай дамымай өліп қалған, екінші біреулері дамып, бөлшектеніп бластула сатысына



184-сурет.

Тотипотенттілікті дәлелдейтін Дж. Гердон тәжірибесінің жобасы

жетіп мутантты ұрық түзілген, ал 1% жұмыртқалар қалыпты дамып, алғаш итбалыққа, сосын ересек бақаларға айналған (184-сурет)

Бұл тәжірибелер онтогенез барысында жүзеге асатын жіктелу (дифференцировка) ядроның генетикалық материалдарының міндетті түрде активсізденбейтіндігін (инактивацияланбайтынын) көрсетті. Егер жіктелген, геномының көптеген бөлімі репрессияланған ядроны ұрықтанған жұмыртқа жасушасының ооплазмасына қондырсақ, ол дерепрессияланып (қайтадан активтеніп) толық даму циклдарын жүзеге асыратыны белгілі болды.

Сонымен, жеке дамуды генетикалық бақылау проблемасы-гендердің таңдамалы (дифференциалды) экспрессиялану проблемасымен сабақтас екендігі анықталды.

Гендердің таңдамалы (дифференциалды) экспрессиялану тұжырымдамасын ХХ ғ. 30 жылдары Т.Морган ұсынған болатын. Бұл тұжырымға сәйкес ағзаның барлық жасушаларында гендер жиынтығы бірдей болады, бірақ олар өртүрлі жіктелген жасушаларда түрліше қызмет етеді.

Қазіргі кезде түрліше маманданған жасушалар мен ұлпаларда, онтогенездің өртүрлі кезеңдерінде, түрліше гендер тобының таңдамалы (дифференциалды) белсенді (актив) күйінде болатындығы әмбебап қасиетке ие, тәжірибе жүзінде дәлелденген дерек болып табылады: әрбір жасушалар типінде бір мезгілде геномның тек шамалы ғана бөлігі экспрессияланады, ал экспрессияланушы гендердің сандық және сапалық құрамы жасушалар типінің құрылысы мен қызметтеріне сайма-сай болады.

Дж. Гердон тәжірибелері -қазіргі кезде қол жеткен жоғары сатылы диплоидты ағзаларды клондаудың алғашқы қарлығаштары болатын. 1997 жылы Шотландияда бір топ ғалымдар қойдың дене жасушасының ядросын жұмыртқа жасушасына қондырып (трансплантациялап) қалыпты тіршілік ететін «Долли» атты қозыны дүниеге әкелген. 1998-2006 жылдары клондау әдісімен торай, маймыл баласы, бұзау т.б. жоғары сатылы жануарлар дүниеге әкелінген.

14.2. Онтогенез кезеңдері

Онтогенез үзіліссіз жүретін біртұтас құбылыс болып табылады, бірақ оны зерттеуді, оқып-үйренуді жеңілдету мақсатында, шартты түрде кезеңдерге, сатыларға, фазаларға жіктейді (44-кесте).

44-кесте. Адам онтогенезінің кезеңдерге бөлінуі

Кезеңдер	Сатылар	Фазалар, құбылыстар
I. Ұрық пайда болғанға дейінгі кезең (прогенез)	1. Сперматогенез 2. Оогенез	а) ооплазмалық сегрегация б) гендердің ампликациясы в) жұмыртқа жасушасының полярлылығы
II. Эмбриональдық (дүниеге келгенге дейінгі-антенатальдық) кезең	1. Ұрықтық саты 2. Курсақтағы бала сатысы	а) зиготаның түзілуі; б) бөлшектену; в) бластуланың түзілуі; г) гастрүляция-гастрүланың түзілуі; а) гисто-органогенез -нейрүляция -морфогенез б) өсу
III. Постэмбриональдық (дүниеге келгеннен кейінгі-постнатальдық) кезең	1. Ювенильдік (балалық шақ - 13-15 жасқа дейін) саты	а) нәрестенің дүниеге келуі; б) емізулі бала-11 күннен 1 жасқа дейін; в) сәби-2-3 жасқа дейін; г) бөбек-4-6 жасқа дейін; д) бүлдіршін-7-11 жасқа дейін; е) жеткіншек-11-13 жасқа дейін
	2. Репродуктивтік (жыныстық жетілген шақ) саты	а) бозбала-14-20 (16-20) жас; б) жігіт-21-35 жас; в) орта жас-36-50 жас; г) жігіт ағасы-51-60 жас
	3. Кәрілік сатысы	а) кәрія-61-75 жас; б) егде адам-75-90 жас; в) ұзақ жасаушылар-90 жастан артық; г) дүние салу

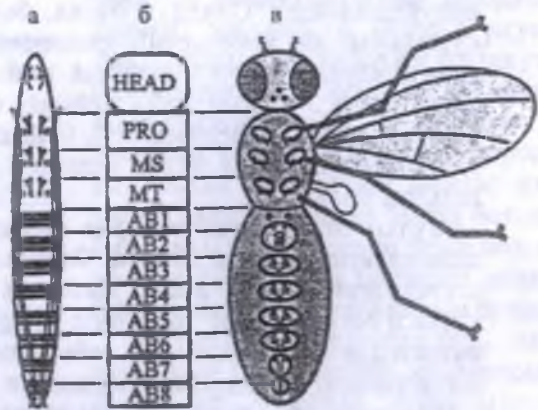
Ағза денесінің дамуы 3 үдерістерден тұрады: детерминация, жіктелу (дифференцировка) және морфогенез (ұлпалар мен мүшелердің түзілуі).

14.3. Детерминация

Детерминация — гендер жиынтығы бірдей (тотипотентті) болып келетін жасушалардың сыртқы белгілері, яғни фенотиптері, бойынша ерекшелене бастауына алып келетін маңызды эмбриональдық құбылыс болып саналады. Басқаша айтқанда, детерминация — ұрық жасушаларының белгілі бір даму жолын таңдауы болып табылады. Детерминацияланған жасушалардың потенциалдарының (мүмкіншіліктерінің) азаятындығы өзінен-өзі түсінікті. Дегенмен, ұрық дамуының қандай сатысында жасушалар детерминацияланады? Жасушаның мұндай күйі қаншалықты тұрақты болады? Жасушаның мұндай күйі оның ұрпақтарына, яғни сол жасушадан пайда болған барлық жасушаларға беріле ме, яғни тұқым қуалай ма? деген сұрақтарға жауап іздеп, оны тәжірибе жасап дәлелдеген швейцар ғалымы Э.Халори болған. Ол жеміс шыбындарының (*Drosophylla melanogaster*) дамуын зерттеген, себебі жеміс шыбынының дамуында детерминация және дифференцировка (имаго-ересек даралары) құрылымдарының жіктелуі әртүрлі кезеңдерде жүзеге асады, сондықтан оларды зерттеу жеңіл.

Дрозофила жұмыртқасы ұрықтанғаннан кейін оның ядросы және одан түзілген жаңа ядролар бірнеше рет синхронды (бірмезгілде) бөлініп цитоплазмада орналасқан көпядролы синцитий пайда етеді.

Осылайша 10-12 рет бөлінгеннен кейін синцитий ядролары зиготаның кортикальдық (шеткі) қабатына қарай миграцияланып, жеке-жеке жасушаларға айналады да бластодерманы қалыптастырады. Бұл кезде жасушалар саны 6000-ға дейін жетеді және олар әртүрлі бағытта даму үшін детерминацияланған болып табылады. Әрі қарай бластуладан гастрұла (2-3 қабатты ұрық), дернәсіл (личинка) шығады. Дернәсіл (личинка) екі түрлі жасушалардан



185-сурет. Дрозофила шыбынының иммагинальдық тақталары (а,б) және олардан дамитын имаго құрылымдары (в) (Жимулевтан, 2003)

тұрады: дернәсілділік жасушалар - олар әрі қарай бөлінбейді, тек өлшемдері ғана ұлғаяды (өседі) және иммагиналдық жасушалар. Иммагиналдық жасушалар бластодерма сатысында иммагиналдық таспалар күйінде бөлініп шығып, эмбрионалдық кезеңнің барлық сатыларында тыныштық күйінде болады (185-сурет а,б).

Дернәсілділік кезеңде иммагиналдық таспалар тек өсіп қана қоймай, сол сияқты өздеріне тән формаларды қалыптастырады. Иммагиналдық таспалар әртүрлі даму жолдарын тандап детерминацияланған. Олардың ядроларында жоғары деңгейде транскрипциялық белсенділік байқалады. Қуыршақ сатысында метаморфоз гармондарының әсерлерінен иммагиналдық таспалар жіктеліп (дифференцияланып) ересек формалардың (имаго) түрліше мүшелерінің дамуына бастау болады. Яғни, жұп көз таспаларынан—дрозофиланың көздері, бас капсуласының көптеген бөлігі, антенналық таспалардан жұп антенна (ұзын мұртшалар), қылтанақтар және бас капсуласының қалған бөліктері дамиды. Жұп лабиалдық таспалар - төменгі еріннің және түмсықтың, ал клипиолабралдық таспалар - үстінгі еріннің бір бөлігінің және желкеннің дамуына бастау болады. 3 жұп бүйір тарақалдық (көкірек) таспалардан — бірінші, екінші, үшінші жұп көкірек (тарақалдық) аяқтары дамиды т.с.с.

Жасушалардың детерминацияланған күйінің тұқым қуалайтындығы иммагиналдық таспаларды қондыру (трансплантациялау) тәжірибелері арқылы дәлелденген.

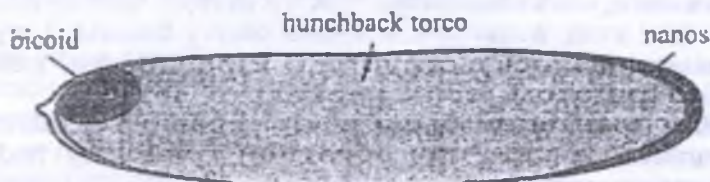
Егер иммагиналдық таспаны бір дернәсілден екіншісіне қондырсақ, жасушаны дернәсіл қуыршақ сатысына өткен кезде трансплантант (қондырылған иммагиналдық таспа) тиесілі мүшеге айналады. Ал, егер иммагиналдық таспаны ересек шыбын денесіне қондырсақ, онда олар шексіз бөлініп өсіп кетеді, бірақ жіктелмейді. Э.Хадорн тәжірибелерінде мұндай таспалар 6 жыл бойына бөлініп өсе берген.

Т.Г.Морган дрозофиланың (жеміс шыбыны) жеке дамуы жұмыртқа жасушасының пісіп жетілу (оогенез) сатысынан басталады деп айтқан. Себебі осы кезде, жұмыртқа жасушасының барлық гендерінің — қазіргі кезде қажет гендердің, тіпті қажеттілігі кейін болатын гендердің де, экспрессияланатыны анықталған.

14.4. Ооплазмалық сегрегация

Жұмыртқа жасушасының пісіп жетілуінде оның цитоплазмасының гетерогенділігі, (ооплазмалық сегрегация), яғни әртүрлі сапалы учаскелерге жіктелуі (сегрегация), полярлылығының қалыптасуы, гендердің амплификациясы сияқты күрделі құбылыстар байқалады.

Ооплазмалық сегрегация нәтижесінде болашақ ағза құрылысының жалпы жоспары қалыптаса бастайды. Бұл жоспар биологиялық белсенді заттардың гендердің, ген өнімдерінің (аРНҚ, ақуыздар) жұмыртқалада градиент негізінде үлестіруі (яғни РНҚ және ақуыз концентрациясының жұмыртқаның алдыңғы жағынан артқы жағына қарай бірте-бірте азаюы) нәтижесінде жүзеге асады. Шынында да, жұмыртқа жасушасында а-РНҚ, ақуыз концентрациясы алдыңғы-артқы жақ, арқа-құрсақ градиенттері күйінде орналасқан. Егер тәжірибе жасап, центрифуга арқылы, анималды вегетатив (алдыңғы-артқы жақ) градиентін бұзсақ және РНҚ, ақуыз молекулаларының т.б. заттардың біркелкі таралуын тудырсақ, ұрық дамуы эмбриогенездің алғашқы сатыларында-ақ тоқталады. Ал егер, жұмыртқаның анималды-вегетативтік градиентін екі дербес бөліктерге бөлсек, онда ұрықтың білік (ось) мүшелерінің екі жүйесі дамиды.



186 сурет Дрозофила жұмыртқасының ооплазмалық сегрегациясы (Мушкамбаровтан, 2003)

Ооплазмалық сегрегация ооциттің ана ағзасында орналасуына сәйкес дамиды. Дрозофила жұмыртқасы ерекше камера-фолликулада пісіп жетіледі.

Фолликулада бір оогонидан, оның 4 рет бөлінуі нәтижесінде, 16 жасуша түзіледі. Жұмыртқа камерасының ең артында орналасқан жасуша-ооцитке, ал қалған 15 жасушалар қоректендіруші жасушаларға айналады. Қоректендіруші жасушаларда ана ағзасының гендері-әсіресе *bicoid*, *exuperantia*, *swallow*, *nanos* және *pumillio* деп аталатын 5 ген, өте белсенді күйде болады және олар жұмыртқаның алдыңғы-артқы градиентін қалыптастыратын жүйе болып табылады.

Bicoid (*bcd*) генінің а-РНҚ-сы жұмыртқаның алдыңғы жағында шоғырланып орналасқан. *Exuperantia* және *swallow* гендерінің ақуыздары *bicoid* генінің өнімдерінің өз орнында, яғни жұмыртқаның алдыңғы полюсінде, орналасуын қамтамасыз етеді. Егер осы 2 геннің өнімдері болмаса *bicoid* өнімдерінің градиенті жұмыртқаның ортасына қарай ығысып орналасады, мысалы; *exuperantia* генінің мутациясы *bicoid*

генінің өнімдерінің жұмыртқада біркелкі таралуына алып келеді. Мұндай *bicoid* мутанттарының басы, көкірек бөлімдері болмайды, олардың орнына аяқтары дамиды.

SwoUow мутациясы *bicoid* генінің өнімдерінің (α -РНҚ) негізінен жұмыртқаның алдыңғы жағында да, ал шамалы бөлігінің ооплазманың қалған бөліктеріне де таралуына алып келеді.

Bicoid гені *hunchback* (*hb*) генімен де әрекеттеседі. *Nb* мутанттарында ауыз бөлімі, көкірек құрылымдары болмайды.

Жұмыртқаның артқы жағында *nanos* гені орналасқан, оның өнімдері шыбынның құрсақ бөлімінің дамуы үшін қажет.

Nanos гені жұмыртқаның артқы бөліміндегі *hb* генінің әрекетін бастырмалайды. *Nanos* генінің өнімдерінің жұмыртқаның артқы жағынан құрсақ сегменттеріне жеткізілуі *rumllio* генінің өнімдері арқылы жүзеге асады.

Шыбын денесінің сегменттелген және сегменттелмеген бөлімдерінің шекарасын анықтайтын да ген болады, ол *tozso* гені. Оның мутациясы ұрықтың сегменттелмеген терминалды құрылымдарының болмауына алып келеді. Бұл геннің өнімдері ұрықтың барлық жерлерінде синтезделінеді, бірақ олар тек жұмыртқа полюстерінде ғана белсенді болады. *Tozso* гені *tailles* және *huckebien* гендерімен әрекеттесіп, ұрықтың терминалды құрылымдарының дамуын қадағалайды.

Осы гендердің өнімдерін- α РНҚ, ақуыз молекулаларын — морфогендер деп атайды. Себебі олар дененің белгілі бір бөлімдерінің түзілуін индукциялайды. Олардан басқа, болашақ дрозофила ағзасының құрылысының жобасының қалыптасуында тағы бір ген маңызды роль атқарады — ол *hunchback* гені. Ол тек қана ана геномында актив күйінде болып қана қоймай, сол сияқты зиготада да актив күйде болады. *Hunchback* гені бойынша гомозиготалы шыбындар, *bicoid* мутанттарына ұқсас алдыңғы құрылымдарын жойған және леталды болады.

Бұдан басқа ооцитте арқа құрсақ градиентінің қалыптасуын қадағалайтын жүйе де болады. Ол фолликула жасушаларында қызмет ететін *torpedo*, *pipe*, *nudel*, *windbeutel* гендерінен құрылған. Арқа-құрсақ бағытындағы градиенттің детерминациялануында *tool* гені маңызды роль атқарады, ол *pele* және *sactus* гендерімен әрекеттесіп *dorsal* генінің өнімдерінің градиенттік үлестірілуін қамтамасыз етеді.

Сонымен, жұмыртқаның ана ағзасында пісіп жетілуі барысында 4 жүйе қалыптасады:

1) *bicoid* (*bcd*) генінің өнімдерінің (РНҚ, ақуызы) алдыңғы-артқы (анимальды-вегетативтік) градиенті.

2) Жұмыртқаның артқы жағында орналасқан және шыбынның құрсақ бөлімінің дамуы үшін қажет *nanos* гені ақуызының градиенті.

3) Терминациялайтын жүйе – дененің бас және құрсақ бөлімдеріне бөлінуін айқындайтын және жұмыртқаның екі полюсіне де таралған *tozso* гені ақуызының градиенті.

4) Арқа-құрсақ жүйесі - *tol1* гені кодтайтын рецепторлық ақуыздың, транскрипция факторының градиенті.

14.5. Эмбриогендердің бастапқы кезеңдері

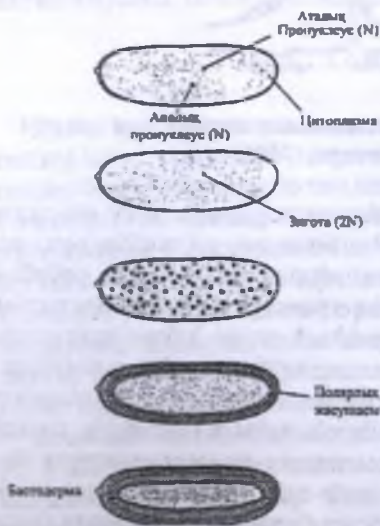
Жұмыртқа жасушасында тиесілі градиенттер (алдыңғы-артқы, арқа-құрсақ) түзілгеннен кейін ол ұрықтанады, содан кейін зигота бөлшектеніп бір қабатты бластула түзіледі. Онда әрбір жасуша қалыптасқан градиенттерге сәйкес нақтылы орындарға орналасады, яғни белгілі бір позициялық ақпаратқа ие болады. Морфогендер, оның ішінде (*bcd*) генінің ақуызы, зиготада активтенетін гендердің (зигота гендері) реттеуші учаскелерімен әрекеттеседі.

Қалайша бір геннің өнімі – ақуыз, екінші генмен әрекеттеседі? Гендердің реттелуші бөлімдерінде нуклеотидтердің ерекше топтары

– мотив болады, ал олармен әрекеттесетін ақуыз молекулаларында осы нуклеотидтер тобын – мотивті, танытын аминқышқылдар бірізділігі (домен) орналасқан. Әртүрлі ақуыз факторларының гендердің реттелуші бөлімдеріндегі тиесілі мотивтеріне қондырылуы (қосылуы) ДНҚ молекуласының конформациясын өзгертеді де геннің кодтаушы бөлімінің транскрипциялануына бастау болады (егер ақуыз активатор болатын болса) не транскрипцияны бастырма-лайды (егер ақуыз репрессор болатын болса).

Жоғарыда айтылғандар, ана ағзасында синтезделіп, жұмыртқада градиент күйінде таратылған ақуыздардың, дами бастаған ұрық гендерінің әрі қарай активтенуі үшін өте қажет екендігін көрсетеді.

Бластодерма түзілгеннен кейін және зигота гендері іске қосылғаннан



187-сурет. Дрозофила жұмыртқасының дамуының бастапқы сатылары (Жимулевтан, 2003)

кейін, дене сегменттері қалыптаса бастайды. Бластодерма сегментациясы белгілі-бір гендердің өнімдері арқылы жүзеге асады. Ұрық денесі алғаш айқын байқалмайтын парасегменттерге, кейін бір-бірінен ажырасқан сегменттерге бөлінген. Дамудың кейінгі сатыларында эмбрионалдық сегменттер ересек шыбынның сегменттеріне айналады.

Сегменттелген дене құрылымы тек қана насекомдарға емес, сол сияқты басқа да жануарларға тән, мысалы адамдарға. Адам онтогенезінің бастапқы кезеңдерде ұрық мезодермасы сомиттерге дененің алғашқы сегменттеріне, бөлінген. Ол сомиттерден әрі қарай дененің түрліше мүшелері дамып жетіледі.

Дрозофила сегменттері сегментация гендерінің әсерлері нәтижесінде қалыптасады. Қазіргі кезде олардың 25-і зерттеліп анықталған, олар 3 үлкен топқа бөлінеді: *Gap*-гендері, *pair-rule* гендері және сегменттер полярлығы гендері. Олардың құрамы төмендегідей болады (45-кесте).

45-кесте. Сегменттер полярлығы гендері

<i>Gap</i> -гендері	<i>Pair-rule</i>	Сегменттер полярлығы гендері
<i>Kruppel</i> (<i>Kr</i>)	<i>Hairy</i>	<i>Engrailed</i>
<i>Knirp</i> (<i>Kn</i>)	<i>Even-skipped</i>	<i>Windless</i>
<i>Hunchback</i> (<i>hb</i>)	<i>Runt</i>	<i>Cubitus interruptus</i>
<i>Giant</i> (<i>gt</i>)	<i>Fushi tarazu</i>	<i>Hedgehog</i>
<i>Tailles</i> (<i>ts</i>)	<i>Odd-paired</i>	<i>Fused</i>
<i>Huckebein</i> (<i>hk</i>)	<i>Sloppy-paired</i>	<i>Armadillo</i>
	<i>Paired</i>	<i>Gooseberry</i>

Зигота дамуында алғаш *Gap*-гендері (ағыл-қуыс) активтенеді. *Gap*-гендерінің мутациясы дененің бірнеше сегменттерінің түсіп қалуына (жойылуына) алып келеді, осының салдарынан сегментация көрінісінде бос қуыс пайда болады. *Gap*-гендерінің активтенуі нәтижесінде дрозофила ұрығы үлкен (кең) домендерге бөлінеді. *Gap*-гендерінің әрқайсысы ұрықтың (эмбрионның) түрліше сегменттерінде экспрессияланады. *Hunchback* гені ұрықтың алдыңғы жағынан ортасына дейін және артқы жағында экспрессияланады. *Kruppel* гені —эмбрионның ортасында, *knirps* генінің өнімдері *kruppel* гені өнімдерінің алдыңғы және артқы жақтарында активтенеді. Бұл гендердің экспрессиясы *bicoid* және *nanos* гендерінің өнімдері (морфогендер) арқылы реттеледі. Мысалы, *bicoid* ақуызы *hunchback*

2) Жұмыртқаның артқы жағында орналасқан және шыбынның құрсақ бөлімінің дамуы үшін қажет *nanos* гені ақуызының градиенті.

3) Терминациялайтын жүйе – дененің бас және құрсақ бөлімдеріне бөлінуін айқындайтын және жұмыртқаның екі полюсіне де таралған *tozo* гені ақуызының градиенті.

4) Арка-құрсақ жүйесі - *tol1* гені кодтайтын рецепторлық ақуыздың, транскрипция факторының градиенті.

14.5. Эмбриогендердің бастапқы кезеңдері

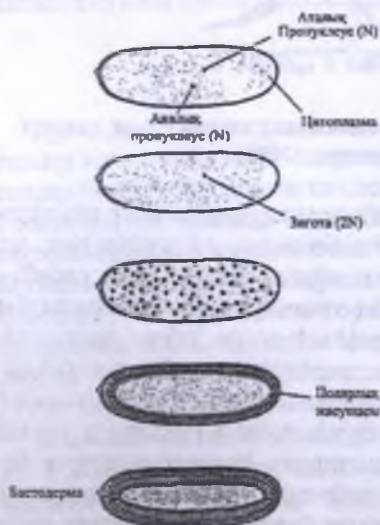
Жұмыртқа жасушасында тиесілі градиенттер (алдыңғы-артқы, арка-құрсақ) түзілгеннен кейін ол ұрықтанады, содан кейін зигота бөлшектеніп бір қабатты бластула түзіледі. Онда әрбір жасуша қалыптасқан градиенттерге сәйкес нақтылы орындарға орналасады, яғни белгілі бір позициялық ақпаратқа ие болады. Морфогендер, оның ішінде (*bcd*) генінің ақуызы, зиготада активтенетін гендердің (зигота гендері) реттеуші учаскелерімен әрекеттеседі.

Қалайша бір геннің өнімі – ақуыз, екінші генмен әрекеттеседі? Гендердің реттелуші бөлімдерінде нуклеотидтердің ерекше топтары

– **мотив** болады, ал олармен әрекеттесетін ақуыз молекулаларында осы нуклеотидтер тобын – мотивті, танытын аминқышқылдар бірізділігі (домен) орналасқан. Әртүрлі ақуыз факторларының гендердің реттелуші бөлімдеріндегі тиесілі мотивтеріне қондырылуы (қосылуы) ДНК молекуласының конформациясын өзгертеді де геннің кодтаушы бөлімінің транскрипциялануына бастау болады (егер ақуыз активатор болатын болса) не транскрипцияны бастырма-лайды (егер ақуыз репрессор болатын болса).

Жоғарыда айтылғандар, ана ағзасында синтезделіп, жұмыртқада градиент күйінде таратылған ақуыздардың, дами бастаған ұрық гендерінің әрі қарай активтенуі үшін өте қажет екендігін көрсетеді.

Бластодерма түзілгеннен кейін және зигота гендері іске қосылғаннан



187-сурет. Дрозофила жұмыртқасының дамуының бастапқы сатылары (Жимулевтая, 2003)

кейін, дене сегменттері қалыптаса бастайды. Бластодерма сегментациясы белгілі-бір гендердің өнімдері арқылы жүзеге асады. Ұрық денесі алғаш айқын байқалмайтын парасегменттерге, кейін бір-бірінен ажырасқан сегменттерге бөлінген. Дамудың кейінгі сатыларында эмбрионалдық сегменттер ересек шыбынның сегменттеріне айналады.

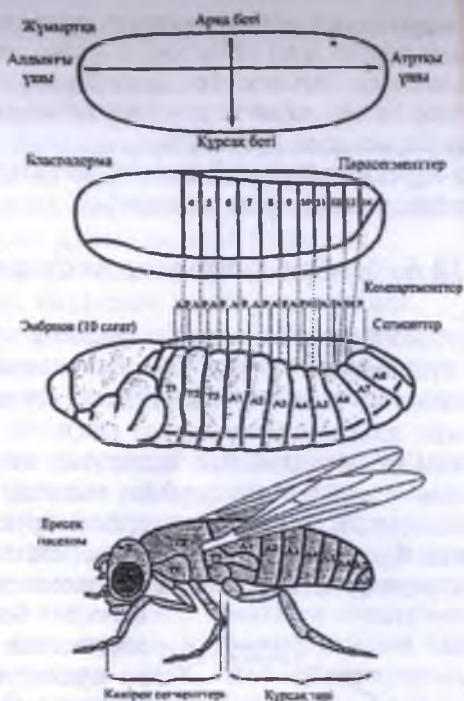
Сегменттелген дене құрылымы тек қана насекомдарға емес, сол сияқты басқа да жануарларға тән, мысалы адамдарға. Адам онтогенезінің бастапқы кезендерде ұрық мезодермасы сомиттерге дененің алғашқы сегменттеріне, бөлінген. Ол сомиттерден әрі қарай дененің түрліше мүшелері дамып жетіледі.

Дрозофила сегменттері сегментация гендерінің әсерлері нәтижесінде қалыптасады. Қазіргі кезде олардың 25-і зерттеліп анықталған, олар 3 үлкен топқа бөлінеді: Gap-гендері, pair-rule гендері және сегменттер полярлығы гендері. Олардың құрамы төмендегідей болады (45-кесте).

45-кесте. Сегменттер полярлығы гендері

Gap-гендері	Pair-rule	Сегменттер полярлығы гендері
Kruppel (Kr)	Hairy	Engrailed
Knirp (Kn)	Even-skipped	Windless
Hunchback (hb)	Runt	Cubitus interruptus
Giant (gt)	Fushi tarazu	Hedgehog
Tailles (ts)	Odd-paired	Fused
Huckebein (hk)	Sloppy-paired	Armadillo
	Paired	Goosberry

Зигота дамуында алғаш Gap-гендері (ағыл-қуыс) активтенеді. Gap-гендерінің мутациясы дененің бірнеше сегменттерінің түсіп қалуына (жойылуына) алып келеді, осының салдарынан сегментация көрінісінде бос қуыс пайда болады. Gap-гендерінің активтенуі нәтижесінде дрозофила ұрығы үлкен (кең) домендерге бөлінеді. Gap-гендерінің әрқайсысы ұрықтың (эмбрионның) түрліше сегменттерінде экспрессияланады. Hunchback гені ұрықтың алдыңғы жағынан ортасына дейін және артқы жағында экспрессияланады. Kruppel гені — эмбрионның ортасында, knirps генінің өнімдері knirp гені өнімдерінің алдыңғы және артқы жақтарында активтенеді. Бұл гендердің экспрессиясы bicoid және nanos гендерінің өнімдері (морфогендер) арқылы реттеледі. Мысалы, bicoid ақуызы hunchback



189-сурет. Дрозофила шыбынының сегментация гендері (Жимулевтан, 2006)

Алғашқы кездері *gap* гендерінің транскрипциялану аймақтарының шекаралары айқын бөлінбеген болады, ал кейінірек олардың шекаралары тарылып бір-бірінен айқын ажырасады, себебі *Kruppel* генінің ажуызы *hunchback* генінің транскрипциясын бастырмалайды (ингибиторлық әсер етеді). *Hunchback* және *knirps* гендерінің өнімі өз кезегінде, *Kruppel* генінің транскрипциясын болдырмайды.

Gap-гендерінің өнімдері *pair-rule* гендер тобын (сегментация гендері) іске қосады (активтендіреді). *Pair-rule* тобы 8 гендерден тұрады және олар ұрықтың көптеген ұсақ домендерге-парасегменттерге бөлінуіне алып келеді. Бірінші кезекте *pair-rule* тобының *Runt* және *hairy* гендері экспрессияланады, ал сосын барып - *Fushi tarazu* (сегменттер санының редукторы) және *Even-skipped* (жүп сегменттер редукторы) активтенеді.

Pair-rule тобы гендерінің экспрессиялану деңгейінің үнемі алмасып

отыруы сегменттер полярлығы гендерінің локальдық экспрессиялануына алып келеді. Олардың өнімдерінің өсерлері нәтижесінде ұрық ұзына бойына көптеген түпкілікті сегменттерге бөлінеді. Бұл топ гендер арасынан адамдар үшін маңыздысы ол- hedgehog гені болып саналады, себебі адамдарда осы геннің бірнеше гомологтары анықталған. Қазіргі кезде сүтқоректілерде hedgehog морфогенінің гомологы табылған; олар-Sonic (SHH), Desert (DHH) және Indian hedgehog (IHH) гендері. Олар дененің оң жақ-сол жақ ассиметриялы дамуын, орталық нерв жүйесі (ОНЖ) жасушаларының полярлығының детерминациялануын, аяқ-қол сомиттерінің және қанқаның дамуын қадағалайды.

Адам ұрығының нерв түтігінің дамуында SHH гені маңызды рөл атқарады. Оның мутациясы дамып келе жатқан мидың 2 жарты шарларға бөлінуін және ми қарыншаларының дамуын бұзады, ал ондай ұрықтар летальды болады. Мұны голопрозэнцефалия деп атайды (ми бөлінбеген және жартылай ғана дамыған, иіс сезу баданасы және иіс сезу жолдары дамымаған, гипокамп өте нашар дамыған, бөлінбеген ми картасының цитоархитектоникасы бұзылған).

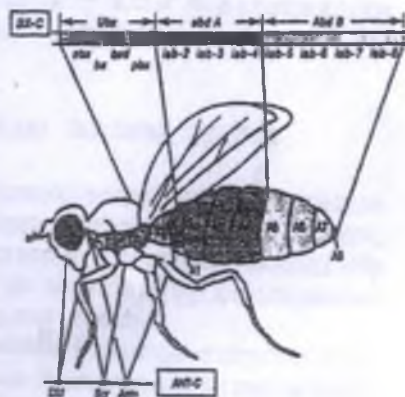
DHH гені жыныс жасушаларының бөлінуін бақылайды. Аналық бездің Сертоли жасушаларында оның экспрессиялануы SRJ генінің активтенуінен кейін байқалады.

14.6. Гомеозистық гендер

Дрозофила ұрығының сегменттелуі аяқталғаннан кейін гомеозистік гендер іске қосылады. Олардың жалпы саны 50-ге жуық. Гомеозистік гендер белгілі бір сегменттен дененің бір бөлігінің дамуын қадағалайды. Гомеозистік гендер мутациясы нәтижесінде бір сегменттен басқа бір сегментке тән мүшелер дамиды, мысалы, мұртшаның орнына аяқтарының дамуы, яғни олар бір сегменттің екінші бір сегментке айналуын тудырады.

Гомеозис деген терминді 1894 ж. У.Бэтсон енгізген және оның мағынасы-дененің бір бөлігінің екінші бір бөлігіне айналуы болып табылады.

Дрозофиладың гомеозис гендерінің кластерлері 3-ші хромосоманың кішкентай бір бөлігінде орналасқан



190-сурет.

(190-сурет). Олар екі кешенге топтасқан: Антеннапедия (ANT-C) кешені және Биторакс (BX-C) кешені. Антеннапедия кешенінде (ANT-C)-Antennapedia (Antp), Deformed (Dfd), және Sex comb reduced (Ser) гендері топтастырылған, олар бас, бірінші және екінші көкірек сегменттерінің құрылымдарының дамуын қадағалайды. Ал, Биторакс кешенінде (BX-C) bithorax (bx), Contrabithorax (Cbx), Ultrabithorax (Ubx), bithoraxoid (bxo), postbithorax (pbx), abdominal A (abd A) және abdominal B (abd B) гендері топтасқан, олар көкірек бөлімінің басқа да сегменттерінің және барлық құрсақ сегменттерінің құрылымдарының дамуын қадағалайды. Гомеозистік гендердің орналасуы өздері қадағалайтын (басқаратын) сегменттеріне коллинеарлы болады.

BX-C-кешенінде әртүрлі 3 ген болады: ubx, abd-A және abd-B. Олардың әр қайсысы белгілі-бір сегменттердің дамуын қадағалайды. Егер осы 3 геннің үшеуін де алып тастасақ тек бірінші көкірек сегменті (T-1) және 9-шы құрсақ сегменттері қалыпты дамып, қалғандары (T-3 және барлық құрсақ сегменттері) T-2 сияқты дамиды. Ал егер ubx сақтап қалып, abd A және abd-B гендерін алып тастасақ көкірек сегменттері қалыпты дамып, барлық құрсақ сегменттері A1 типіне сәйкес дамиды. Ал егер ubx және abd A гендерін сақтап қалып тек abd B генін алып тастасақ барлық көкірек сегменттері және A1, A2, A3 қалыпты дамып, қалғандары (A4, A5, A6, A7, A8) A4 типінде дамыды.

BX-C кешенінің гендерінде (ubx, abd A, abd B) және Antp генінде бір-біріне ұқсас 180н.ж. тұратын нуклеотидтер бірізділігі болады, оны гомеобокс деп атайды. Бұл нуклеотидтер бірізділігіне 60 аминқышқылынан тұратын полипептид сәйкес келеді, оны гомеодомен дейді.

Қазіргі кезде адамдарда, тышқандарда, құстарда, бақаларда, құрттарда, қоңыздарда гомеобокстары бар жүздеген гендер анықталған, яғни дамудың бір сатысында сегменттелген ұрықтар кездесетін кез-келген жануарлар өкілдерінде гомеобоксы бар гендер болады. Дрозофилада гомеобоксы бар 20 шақты гендер табылған.

Гомеобокс және гомеодомен терминдерін 1984 ж. В.Макгинос, М.Скотт, А.Вейнер енгізген. Әртүрлі гомеозистік гендердің гомеодомендері бір-біріне 80-95% ұқсас, мысалы, дрозофиланың 60 аминқышқылынан тұратын гомеодоменнің 55-і бақа гомеодоменімен бірдей. Гомеодомендер транскрипция факторларына жатады. Гомеодомендер 4 альфа ширатпаға ширатылған, олардың үшіншісі ДНК молекуласының үлкен ойысында қондырылып, нуклеотидтер бірізділігін (мотив) танып, олармен байланысады.

Адамдарда 4 НОХ-кластері табылған, олардың әрқайсысы бір-

бірімен тіркескен бірнеше гендерден тұрады:

Кластер	Гендер саны	Гендер номері	Орналасуы
НОХ А	11	1-7; 9-11; 13	7р
НОХ В	10	1-9; 13	17q
НОХ С	9	4-6; 8-13	12 q
НОХ Д	9	1,3,4,8-13	2 q

НОХ гендерінің мутациясы тіршілікті болдырмайды, яғни летальды болады.

1 НОХ А генінің мутациясы қол басының, табанның және бесінші саусақтарының қысқа болуымен бірге гипосподия не қос мүйізді жатыр кездесетін аутосомды-доминантты синдромның дамуының себебі болып табылады.

1 НОХ Д генінің мутациясы-синдактилия, қол-аяқ дамуының аномалиясы кездесетін аутосомды-доминантты синдромның дамуына алып келеді.

Дрозофиланың pair-rule сегментация гендеріне сәйкес келетін гендер адамдарда да табылған, оларды PAIR-BOX (PAX) деп атайды. Қазіргі кезде олардың 9 гені анықталған. Бұл гендер тышқандардың нерв жүйесінің дамуында маңызды рөл атқарады. 4 PAX гендерінің мутациясы адамдарда белгілі бір даму аномалияларына алып келетіні анықталған, мысалы;

1) PAX 3 мутациясы (2 q 35) аутосомды-доминантты тұқым қуалайтын I типті Верденбург синдромының дамуына алып келеді. Ол нейросенсорлық керемдік, шаштың кейбір учаскелерінің депигментациялануы (ақ шаш), көздің қасан қабағының ерекше пигментациялануы сияқты белгілермен сипатталады;

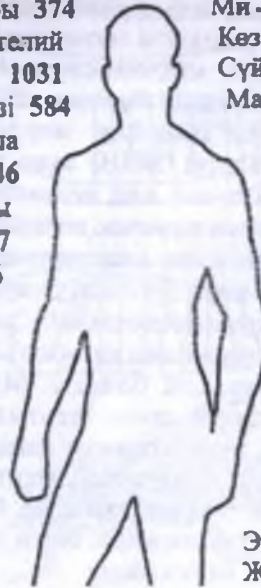
2) PAX 2 мутациясы (10 q 24) бүйректің, зәр шығару жолдарының болмауымен қатар көздің, көру нервінің құрылымдық дефекттерінің дамуына алып келеді;

3) PAX 6 мутациясы (11р 13) –аниридияның дамуына алып келеді;

4) PAX 8 мутациясы (2q 12)-қалқанша бездің болмауы немесе өзіне тән емес жерлерде орналасуы (эктопия) күйінде байқалады.

«Адам геномы» бағдарламасы шеңберінде жүргізілген зерттеулер нәтижесінде адам ағзасының ұлпалары мен мүшелерінің қалыпты дамуын және қызмет етуін қадағалайтын гендер тобы анықталған (191-сурет).

Лимфа жасушалары 374
 Эндотелий
 жасушалары 1031
 Қалқанша безі 584
 Қалқанша
 жапшыдағы безі 46
 Бірыңғай салалы
 бұлшықет 127
 Сүт безі 696
 Үйқы безі 1094
 Талақ 1094
 Бүйрек үсті без 658
 Өт қабы 788
 Жіңішке ішек 297
 Пладента 1290
 Простата 1283
 Қандқа бұлшықеті 735
 Лейкоциттер 2164



Ми-3195
 Көз 547
 Сүйек 904
 Май ұшасы 581
 Тимус 261
 Өңеп 76
 Өкпе 1887
 Жүрек 1195
 Бауыр 2091
 Эритроцит 8
 Тромбоцит 22
 Тоқ ішек 879
 Бүйрек 712
 Аналық без 504
 Аталық без 370
 Жатыр 1859
 Тері 620
 Эмбрион 1989
 Жұмыртқа 1232

191-сурет. Адам ағзасының ұлпалары мен мүшелерінің дамуын
 қадағалайтын гендер (Жимудевтан, 2006)

15. АДАМ ПОПУЛЯЦИЯЛАРЫНЫҢ ГЕНЕТИКАСЫ

15.1. Жалпы мәліметтер

Популяциялық генетика — популяциялардың генетикалық көптүрлілігінің және осы көптүрліліктің ұрпақтар жалғасында, ареалдың әртүрлі бөліктерінде өзгерулерінің заңдылықтарын зерттейтін генетика саласы болып табылады.

Популяциялық генетиканың мақсаты — популяциялардың генетикалық құрамын және оның өзгеруіне алып келетін факторлар әрекеттерін сипаттау болып саналады.

Популяциялық генетика ғылымының негізін қуалаушылар — орыс ғалымдары С.С.Четвериков және оның шәкірттері: Н.В.Тимофеев-Ресовский, Б.Л.Астауров, Е.Н.Балкашина, Д.Д.Ромашов, С.М.Гершензон т.б. Олар ХХ ғ. 20-30 жылдары дрозофила шыбынының табиғи популяцияларының генетикалық құрамын анықтап, онда рецессивті мутациялар концентрациясының өте жоғары деңгейде болатынын анықтады.

Сол сияқты, А.С.Серебровский, Н.П.Дубинин, П.Ф.Рокицкий, Н.К.Беляев т.б. — және шетел ғалымдары — Р.Фишер, С.Райт, Дж.Холдейн теориялық популяциялық генетиканың дамуына және табиғи популяциялардың генетикалық құрамын зерттеуге көп үлес қосты.

ХХ ғ. 30 жылдары теориялық және эксперименттік популяциялар генетикасының дамуы нәтижесінде генетика мен дарвинизм идеялары қосылып, заманауи эволюциялық теорияның — эволюцияның синтетикалық теориясының қалыптасуына мүмкіндік туды.

Адам популяцияларының генетикасы — адам популяциядағы патологиялық гендердің динамикасын зерттейтін генетиканың бір саласы болып табылады.

15.2. Популяциялар туралы жалпы түсінік

Табиғи жағдайларда бір түрдің даралары өздерінің ареалдарында біркелкі таралмай үлкенді-кішілі топтарға топтасқан күйінде болады, яғни бір жерлерде жиі кездесіп, топтасып орналасса, екінші бір жерлерде аз кездеседі, тіпті кездеспеуі де мүмкін. Түр дараларының үлкенді-кішілі топтарын популяциялар деп атайды.

Н.В.Тимофеев-Ресовскийдің анықтамасы бойынша популяциялар 1) бір жерді ұзақ уақыт мекендейтін, 2) бір-бірімен еркін будандасатын, 3) бір-бірінен азды-көпті оқшауланған биологиялық түр дараларының

жиынтығы болып табылады.

Популяциялар түрдің тіршілік ету, эволюциялану формасы болып табылады. Олар ағзалардың сыртқы орта факторларымен өркеттесуінің нәтижесінде, тұқым қуалаушылық өзгергіштік және табиғи сұрыптау салдарынан қалыптасады. Популяция терминін биологияға 1903 жылы Иогансен енгізген болатын. Бір түр бірнеше популяциялардан тұрады.

Популяциялардың экологиялық, генетикалық сипаттамалары белгілі.

Популяцияның экологиялық сипаттамасына мыналар жатады:

- ареал мөлшері;
- даралар саны
- жастық құрамы;
- жыныстық құрамы;

Популяция ареалдарының мөлшері түрліше болады, ол ағзалардың жекелей белсенділігінің радиусына байланысты. Мысалы, ұлу өте баяу қозғалады, ол бірнеше метрге ғана әрлі-берлі жылжи алады, демек оның ареалының мөлшері кішкентай, ал су тышқаны жүздеген метрге барып келе алады, түлкілер, қасқырлар – ондаған, жүздеген километрге таралады, демек олардың популяцияларының ареалдары үлкен. Сол сияқты, популяциядағы даралар саны да әр түрлі болуы мүмкін. Мысалы, көлдерді мекендейтін инеліктің популяциясында 30 000 жуық даралар болатын болса, ұлу популяциясында не бары 100-ге жуық даралар кездеседі. Дегенмен, популяциядағы даралар санының ең төменгі - минимальды деңгейі болады. Ол деңгейден азайса, популяциялар жойылады.

Адамдардың сан жағынан шағын, 1500-4000 адамнан аспайтын кішкентай популяцияларын демдер, ал одан да кішкентай 1500-ден аз адамдардан тұратын популяцияларды изоляттар деп атайды. Демдер мен изоляттар өте баяу көбейеді, демдер – 20, изоляттар – 25 пайыз мөлшерінде. Сол сияқты, демдер мен изоляттарда туыстық некелесу жиілігі өте жоғары дәрежеде болады, ал ол рецессивті аллельдердің гомозигота күйіне өтіп, кейбір аурулардың дамуына алып келеді. Егер изоляттар бір жерде 4 буыннан астам уақыт өмір сүретін болса, онда оның әрбір мүшелері бір-бірімен кем дегенде шөберелес ағалы-інілі немесе апалы-сінділі болып келеді.

Әр түрлі түрлер популяцияларының жастық және жыныстық құрамдары құбылмалы болып келеді, олар популяцияның тіршілік ұзақтығына, көбею белсенділігіне, жыныстық жетілу мерзімдеріне байланысты болады.

Популяцияны генетикалық тұрғыдан қарастыратын болсақ оның өзіне ген геофонды болады.

Геофонд (ген қоры) дегеніміз популяция дараларының генотиптерінің

(аллельдерінің) жиынтығы.

Оның бірнеше сипаттамалары белгілі:

- генетикалық гетерогенділігі немесе генетикалық полиморфизмі (көптүрлілігі);
- генетикалық біртұтастығы;
- әр түрлі даралар генотипінің өзара динамикалық тепе-теңдікте болуы.

Популяциялар генофондының генетикалық көптүрлілігі бір геннің әр түрлі аллельдерінің бір мезгілде кездесуі және комбинациялануы нәтижесінде байқалады. Ол мутациялық құбылыс негізінде қалыптасады. Мутациялар, әдетте рецессивті болып гомозиготалы ағзалар фенотипіне айтарлықтай ықпал етпей, ұзақ уақыт сақталады. Олар жинақталынып «тұқым қуалайтын өзгергіштіктің қорын» құрайды.

Комбинативтік өзгергіштіктің арқасында бұл «қор» әрбір буында аллельдердің жаңа комбинацияларының пайда болуына алып келеді. Ал, ол «қордың» мүмкіншілігі өте үлкен. Мысалы, егер бір-бірімен 1000 локус бойынша ерекшеленетін, ал әрбір локуста 10 аллельдері бар ағзаларды өзара будандастырсақ, олардан пайда болатын генотиптер нұсқалары 10 000 тең болар еді.

Популяцияның генетикалық біртұтастығы олардың кең көлемді панмиксиясына байланысты, яғни популяция даралары өзара еркін будандасып ұрпақтар генотиптерінің, аллельдерінің көзі ретінде популяция генофондын «пайдаланады». Популяция генофондында белгілі жағдайларда әртүрлі аллельдерден тұратын генотиптер мөлшері ұрпақтан-ұрпаққа тұрақты болады. Ол Г.Харди – В.Вайнберг заңы арқылы сипатталады.

Популяцияның тұқым қуалаушылығын зерттеу олардың генотиптік құрамын, яғни әртүрлі генотиптерінің және аллельдерінің жиілігін анықтаудан басталады.

Популяцияның генотиптер не аллельдер жиілігі деп процент мөлшерімен белгіленетін осы генотипке не аллельдер не даралар жиынтығын айтамыз. Популяция дараларының жалпы саны 100 пайыз деп есептеледі.

Жиынтық жолмен көбейетін ағзаларды өздігінен ұрықтанатын және айқас ұрықтанатын деп екі топқа бөлуге болады. Осы топ ағзалардың популяцияларында тұқым қуалау заңдылықтары түрліше болады.

Өздігінен ұрықтанатын, тұқымның түсі сары – гетерозиготалы (Aa) болып келетін, бұршақтың (A доминантты сары түсті; a-рецессивті – жасыл түсті); екінші ұрпағының F2 тұқымның түсі былайша ажырайды. 1:2:1, яғни 25 пайыз – AA ; 50 пайыз – Aa; 25 пайыз

– аа (Мендельдің 2 заңы). Сонымен F2-де – 50% гомозиготалы даралар (25 пайыз AA +25 пайыз аа) және 50 пайыз гетерозиготалы даралар болады.

Келесі жылы, яғни F3-те, егер көбею коэффициенті 4-ке тең десек, гомозиготалы нысандардан 1AA-дан 4, 1aa-дан 4; ал гетерозиготалы даралардан – 2Aa+4Aa+2aa генотиптер пайда болады. Осы генотиптерді өзара қоссақ, 2AA+4AA=6AA, 4Aa, 2aa+4aa=6aa, 6+4+6 пайда болады, оларды екіге қысқартсақ 3AA+2Aa+3aa генотиптердің пайда болатынын байқаймыз. Пайыздық жағына келетін болсақ F3-те гомозиготалар (AA;aa) – 75 пайыз, гетерозиготалылар – 25 пайызға тең болады. F3 ұрпақта гомозиготалар саны өсіп (50 пайыздан 75 пайызға дейін), ал гетерозиготалар керісінше кемиді (50 пайыздан 25 пайызға дейін). Ал F10 ұрпақта гомозиготалар 98.8 пайызға дейін өседі, гетерозиготалар 0,2 пайызға дейін кемиді. Осылайша өздігінен ұрықтанатын ағзалар популяциясында ұрпақтан ұрпаққа гетерозиготалылар саны азайып, ақырында популяция екі линияға AA – аа, бөлінеді де, эволюция тоқтайды.

15.3. Г.Харди-В.Вайнберг заңы

1908 ж. ағылшын математигі Г.Харди және неміс дәрігері В.Вайнберг панмикстік популяциялардағы генетикалық үдерістерді сипаттаған. Оны Харди-Вайнберг заңы деп атайды.

Харди-Вайнберг заңы төмендегі шарттар орындалған жағдайларда байқалады:

- даралардың бір-бірімен еркін будандасуы қажет (панмиксия);
- популяцияда сұрыптау болмауы, яғни сұрыптаудың салдарынан гендер жойылып кетпеуі қажет;
- миграция салдарынан жаңа гендер келіп енбеуі қажет;
- гомозиготалы және гетерозиготалы даралар бірдей мөлшерде көбеюі қажет;
- популяция көлемі шексіз ірі, яғни даралар саны өте көп, болуы қажет.

Харди-Вайнберг заңының 3 қағидасы белгілі:

1. Нақтылы популяциядағы бір геннің жиілігінің жиынтығы тұрақты болады. Егер популяциядағы доминантты аллельдің (А) жиілігінің жиынтығын p деп, ал рецессивті аллельдің «а» жиілігін – q деп белгілесек, онда $p+q=1$, яғни 100% тең.

Егер популяцияда 100 000 дара болатын болса, бір локустың аллельдік гендерінің саны 200 000-ға тең. Бірақ, доминантты және рецессивті аллельдердің саны міндетті түрде тең болмауы мүмкін.

Доминантты аллель 60%, рецессивті аллель 40% немесе 90% және 10% т.с. болуы мүмкін, бірақ екеуінің қосындысы 1-ге (немесе 100%) тең болады ($60\%+40\%=100\%$ $90\%+10\%=100\%$ т.с.с).

2. Нақтылы популяцияда бір аллельдің генотиптер жиілігінің жиынтығы тұрақты және Ньютон биномының жойылу заңына сәйкес болады. $P^2+2pq+q^2=1$ (100%). P^2 -AA генотипінің жиынтығы. $2pq$ -гетерозиготалы генотиптер (Aa) жиынтығы; q^2 -рецессивті гомозиготалы (aa) генотиптер жиынтығы; 1 (100%).

3. Тепе-тең популяцияларда гендердің және генотиптердің жиілігі ұрпақтар жалғасында динамикалық тепе-тең күйінде болады.

Егер, F1-де доминантты аллель $p=0.6$ (60%) рецессивті аллель $=0.4$ (40%) деп алатын болсақ, олардың генотиптерінің жиілігі (p^2)= 0.36 (36%). ($2pq$)= 0.48 (48%); $=0.16$ (16%) тең болады. Келесі ұрпақта F2 доминантты «А» гені бойынша гомозиготалыларда 36%, ал гетерозиготалыларда 24% осындай гаметалар түзіледі. $p=0.3+0.24=0.6$ (60%). Рецессивті аллельдерден тұратын гаметалардың 24 пайызы гетерозиготалы даралардан, ал 16% рецессивті гомозиготалылардан түзіледі $q=0.24+0.16=0.4$ (40%) яғни, екінші ұрпақта да бірінші ұрпаққа тең генотиптер ара қатынасы сақталады. Бұл құбылыс F1 – F10 т.с. сақталынып отырады.

Қалыптасқан гендер мен генотиптер ара қатынасының өзгеруі мүмкін бе? Мүмкін, егер де популяция тепе-теңдігі бұзылса. Популяция тепе-теңдігі әр түрлі себептермен бұзылуы мүмкін. Мысалы, орта жағдайының өзгеруі салдарынан, сұрыптау нәтижесінде, гендер саны азайса немесе жаңа мутациялар пайда болса.

15.4. Популяциялардың генетикалық құрамының өзгеруіне алып келетін факторлар

Харди-Вайнберг заңы – популяциялардың генетикалық құрамының қарапайым математикалық моделі және ол тәжірибелі (эксперименттік) популяцияларда байқалады. Ал, табиғи популяцияларда ұрпақтар қатарында аллельдер мен генотиптер жиілігін үнемі өзгертіп отыратын факторлар өрскет етеді. Оларға – панмиксияның (даралардың кездейсоқ ұрықтануы) болмауы; популяция дараларының санының азаюы, мутациялар, миграциялар және табиғи сұрыптаулар жатады.

15.4.1. Панмиксияның шектелуі

Популяцияларда панмиксияның шектелуі даралардың некелесу ықтималдығының туыстық қатынастарға не сыртқы ұқсастығына

байланысты болуына алып келуі мүмкін.

Туысқандар арасындағы некелесуді инбридинг деп атайды. егер популяцияда туыстық некелесу кездейсоқ некелесулерге қарағанда жиі болатын болса, мұндай популяцияны инбредтік популяция, ал туыстар арасындағы некелесу кездейсоқ некелесуден аз, (сирек) болатын болса – аутбрединг деп атайды.

Инбридингтің сандық өлшемі болады, оны инбридинг коэффициенті (F) деп атайды.

Инбридинг коэффициенті (F)-туыстық некелесу ұрпақтарының белгілі бір локустарында ортақ ата-тектен алынған бірдей 2 геннің болу ықтималдығы болып саналады. Инбридинг коэффициентін анықтау үшін С.Райттың формуласын қолданады:

$F = \sum AA (1/2)^n + n1 + 1$, бұл жерде AA және AA1 инбридтік ұрпақтардың ортақ ата-тектерінен олардың әрбір ата-аналарына дейінгі буындар саны.

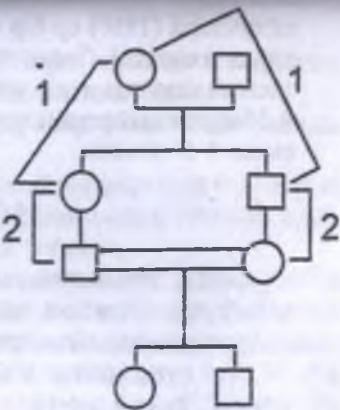
192-суретте немерелес сибстар арасындағы неке сызбанұсқасы бейнеленген. Осы жұптың ортақ ежесіне және ортақ атасына дейінгі ұрпақтар (жол) саны (AA+AA1) 4-ке тең. Сонда $F = (1/2)^5 + (1/2)^5 = 1/16$.

Инбридинг алейдер жиілігін өзгертпейді, бірақ гомозиготалылар жиілігінің Харди-Вайнберг заңына сәйкес күткендегіден әлдеқайда көп болуына алып келеді.

Инбридингтің медициналық салдары ата-тектерінен алынған тұқым қуалайтын аурулардың рецессивті аллельдерінің гомозиготалы күйіне көшіп, аурулардың дамуына сеп болуы саналады.

Туыстық некелесу өртүрлі популяцияларда түрліше жиілікпен кездеседі. Ғалымдардың есептеулерінше адамдардың бір миллиардқа жуық даралары 20-50% жиілікпен туыстық некелесулер болатын популяцияларда тіршілік етеді. Мұндай некелесулер өсіресе араб елдерінде, Пәкістанда, Оңтүстік Үндістанда және Орта Азия, Әзербайжан мемлекеттерінде жиі кездеседі. Осының салдарынан мұндай популяцияларда сирек кездесетін рецессивтік аурулар жиілігі өте жоғары деңгейде болады.

Нобель сыйлығының иегері американдық ғалым Г.Меллердің



192-сурет. Инбридинг коэффициентін талдау әдісі (Гинтерден, 2003)

айтуынша (1950) әр бір адам гомозиготалы күйінде летальды (өлтіруге алып келетін) болатын бірнеше гендер бойынша гетерозиготалы тасымалдаушы (генетикалық жүк) болып келеді. Ф.Фогель және А.Мотульскийлердің деректері бойынша әр бір ағзада мұндай гендердің саны 4-5-ке тең.

15.4.2. Гендер дрейфі

Кейбір шағын популяциялардың ұрпақтар қатарларында аллельдер жиілігінің кездейсоқ өзгерулерін гендер дрейфі не генетикалық дрейф не генетикалық-автоматтық үдерістер деп атайды.

Бұл құбылысты ХХ ғ. 30 жылдары Н.П.Дубинин, Д.Д.Ромашов және С.Райт ашқан.

Егер популяциялардың бірнеше дараларында бір геннің сирек кездесетін аллелі болатын болса және олар әр түрлі себептермен (өлім-жітім, бедеулік т.б.) осы аллелді ұрпақтарына бере алмайтын болса, онда ол аллель популяция генофондынан біржолата жойылады, ал екінші аллель жиілігі 1-ге (100%) дейін өседі.

Популяциялық-генетикалық әдебиеттерде мынадай мысал жиі келтіріледі: 1775 ж. Атлантика мұхитының Пингелап аралын мекендейтін тұрғындардың көпшілігі үлкен дауыл салдарынан дүние салған (өлген), тек 30-ға жуық адамдар тірі қалған.

Қазіргі кезде осы аралда 1600-ге жуық адамдар тұрады. Олардың бәрі дауылдан кейін тірі қалған гетерозиготалы тайпа көсемінің ұрпақтары болып саналады. Олардың 5%-ында өте сирек кездесетін көз ауруы — ахроматопсияның (түсті ажырата алмайтын аурудың бір түрі) аутосомды-рецессивті гені бойынша гомозиготалы болып табылады. Бұл феноменді популяциялық генетикада «ру қалыптастырушы эффект» («эффект родоначальника») деп атайды. 200 жыл ішінде — 8 буында, осы популяцияда ген жиілігі 15 есе өскен. Бұл гендер дрейфінің өрекеттерінің салдары болып табылады.

Демек, генетикалық дрейф тиімділігі популяция мөлшері неғұрлым аз болса, соғұрлым жоғары болады.

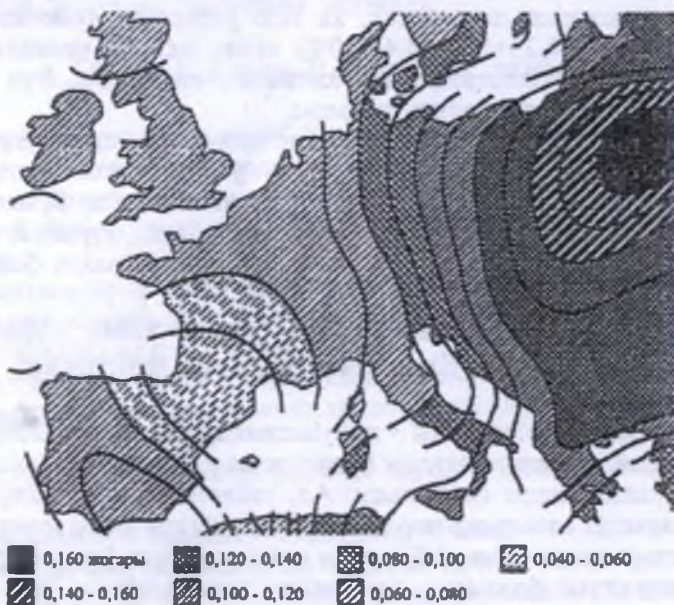
Оқшауланған популяцияларда панмиксияның шектеулі және генетикалық дрейф салдарынан аутосомды-рецессивті тұқым қуалайтын аурулардың көптеп жинақталуы байқалады. Мысалы Финляндия тұрғындары арасында басқа кәрші популяциялармен салыстырғанда аутосомды-рецессивті аурулардың көптеп кездесуі. Бұл жерде басқа елдерде өте аз кездесетін 20-дан астам бірегей рецессивті патологиялар табылған, олар: аспартил-глюкозаминурия (Финляндиядағы жиілігі 1:26000), эндокринопатиялар (1:30000-40000), туа біткен хлорлы

диарея, дистрофиялық дисплазия, Ушер синдромы, Меккель синдромы, т.б.

Сол сияқты, еврей ашкеназиялары арасында сирек кездесетін рецессивті патологиялардың жинақталу тегіктерін де гендер дрейфімен түсіндіреді. Оларда 10-ға жуық тұқым қуалайтын аурулар – Блюм синдромы, Гоше ауруы, Ниман-Пика ауруы, Тей-Сакс ауруы т.б. жиі кездеседі.

15.4.3. Миграция (гендер ағыны)

Табиғи популяциялар, әсіресе адам популяциялары, еш уақытта да абсолютті оңашаланбайды. Популяциялар арасында үнемі миграциялық (көші-қон) үдерістері орын алып отырады. Бұл, популяциялардың генетикалық өзгергіштігін күшейтеді және гендер жиілігінің өзгеруіне алып келеді. Осылайша, миграция (көші-қон) өз эффекттері бойынша гендер дрейфіне қарама-қарсы әсер етеді.



193-сурет. Еуразиядағы В (III) қан тобы жиілігінің градиенті (Гиштерден, 2003)

Орта Азияда В қан тобының концентрациясы жоғары, АА 0,160; Батыс Еуропа елдерінде ол бірте-бірте төмендейді; 0,140-0,160; 0,120-0,170; 0,100-0,120; 0,080-0,100

Әдетте, популяциялардағы миграция және ол арқылы жүзеге асатын гендер ағыны жан-жақты болады. Миграция (гендер ағыны) әсіресе көршілес популяцияларда жиі байқалады, ал олардың ара қашықтығы алыстаған сайын гендер ағыны да пропорциональ азаяды.

Миграция және тиесілі гендер ағыны кейде бір бағытта жүруі мүмкін. Мысалы, XIII-XIV ғасырларда монғолдар көптеген еуропа елдерін жаулап алғанда, гендер ағыны шығыстан батысқа қарай бағытталған. Қазіргі кезде байқалатын В(III) қан тобының Еуропа елдеріндегі жиілік градиенті, яғни Азиялықтардағы 25% жиіліктің бірте-бірте азайып Францияда, Скандинавия елдерінде 10%-ға дейін төмендеуі осының айғағы болуы мүмкін.

15.4.4. Мутациялық үдеріс

Ағзалардың жыныс жасушаларында үнемі гендік, хромосомалық не геномдық мутациялар пайда болып тұрады. Олар жыныс жасушаларының тұқым қуалаушылық материалын өзгертеді. Осы мутациялардың ішінен ең жиі кездесетіні және маңыздысы гендік мутациялар. Гендік мутациялар көптеген аллельдердің пайда болуына алып келіп биологиялық ақпараттың көптүрлілігін қалыптастырады.

Түр түзілуде мутациялық құбылыстың екі түрлі әсері белгілі:

1) бір аллельдің екінші аллельге қарағанда жиілігін өзгертіп популяция генофондының өзгеруіне тікелей әсер етеді;

2) мутантты аллельдердің пайда болуы нәтижесінде тұқым қуалаушылық өзгергіштіктің қоры (резерв) түзіледі.

Тұқымқуалайтын өзгергіштіктің қоры келесі ұрпақтарда комбинативтік өзгергіштік салдарынан ағзалар генотиптерінің аллельдік құрамының құбылмалы болуына алып келеді. Мутациялық құбылыс негізінде табиғи популяциялардың генетикалық көптүрлілігінің жоғары деңгейде болуы қамтамасыз етіледі. Мутациялық құбылыс негізінде пайда болған аллельдер жиынтығы қарапайым эволюциялық құбылыстың материалы болып, түртүзілу құбылысында басқа да факторлардың әрекет етуі үшін негіз болып табылады.

Жекелеген мутацияның пайда болуы өте сирек құбылыс болғанымен, популяцияда оның жалпы саны өте көп болады. Мысалы, егер 100 000 гаметаның біреуінде мутация пайда болады десек, геномында 10 000 локусы бар 100 миллион даралардың әрқайсысы 1000 гаметадан түзетін болса, жалпы мутациялар саны 10^{10} тең болар еді. Ал түрдің орташа тіршілік уақытында (ондаған мың ұрпақтар жалғасында) мутациялар саны 10^{14} -ке тең болады. Мутациялардың көпшілігі даралар фенотипіне зиянды әсер етеді, бірақ мутантты

аллельдер рецессивті болып келіп гетерозиготалы күйінде генофондта ұзақ уақыт байқалмай сақталады. Осының нәтижесінде:

1) мутантты рецессивті аллельдердің даралар фенотипіне зиянды әсері байқалмайды;

2) қазіргі кезде бейімделушілік құндылығы болмағанымен болашақта орта факторлары күрт өзгерсе не жаңа экологиялық жағдайларды игерген жағдайларда олар пайдалы болуы мүмкін;

3) гетерозис құбылысы арқасында көптеген мутациялар гетерозиготалы күйінде даралардың тіршілік қабілетін жоғарылатады (өнім көп береді). Пайдалы мутациялар саны аз болғанымен, олардың ұрпақтарға не түрдің тіршілік уақытындағы жалпы саны көп болуы мүмкін. Миллион мутация тек бір ғана пайдалы болады десек, бір ұрпақта пайда болатын 10^{10} мутацияның 10^4 пайдалы болып келеді. Популяция генофондына үнемі мутациялық құбылыс қысымына әсер етеді, ал, ол ұрпақтарда жеке дара мутацияларды жойылу ықтималдығының орнын толтырады.

Адамдарда да мутациялық құбылыс басқа тірі ағзалардағыдай болады. Бірақ, қазіргі кездері адам генофондында мутациялық құбылыстың қысымы күшеюде. Оған бірден-бір себеп — ғылыми техникалық революция жағдайларында адамдардың қызметтік — кәсіби іс-әрекеті нәтижесінде индукцияланған мутациялардың көптеп пайда болуы.

15.4.5. Табиғи сұрыптау

Жоғарыда қарастырылған популяциялар динамикасының факторлары — панмиксияның шектелуі, гендер дрейфі, миграция, мутациялық үдеріс, популяция гендерінің жиілігін өзгертіп, популяцияларға кездейсоқ және бағытсыз әсер етеді. Ал, табиғи сұрыптау — популяция гендерінің жиілігін мақсатқа сай өзгертетін бірден-бір фактор болып табылады.

Сұрыптаудың түйінді тұжырымдамасы болып дарвиндік бейімделушілік саналады. Дарвиндік бейімделушілік (W) дегеніміз белгілі бір генотиптер мен фенотиптердің тіршілік ету және ұрпақ қалдыру мүмкіншілігінің салыстырмалы ықтималдығы болып табылады. Бейімделушілік ағзаның тірі қалуы мен көбею интенсивтігінің орташа көрсеткіші болып саналады, себебі бірдей генотипке ие және қоршаған ортаның бірдей жағдайларында тіршілік ететін даралар бір бірінен тіршілік етуінің және ұрпақтар санының түрліше болуы арқылы ерекшеленеді.

Көптеген тұқым қуалайтын аурулар хромосомалардың микробұзылыстары салдарынан ағза бейімделушілігін төмендетеді.

Мысалы, X-хромосомада орналасқан Дюшеннің бұлшықет дистрофиясы гені балалық шақта дүние салуға алып келеді, демек осы ген бойынша гемизиготалылардың бейімделушілігі «О»-ға тең. Орақ пішінді анемия (қан аздылық) ауруы гемоглобиннің α -тізбегін кодтайтын рецессивті ген мутациясының гомозиготалы күйінде дамиды. Гомозиготалылардың - HbS HbS бейімделушілігі өте төмен болады, ауру адамдар қан аздылықтың (анемия) қатал (зілді) түрімен ауырады. Қалыпты жағдайларда қалыпты аллель бойынша гомозиготалы - HbA HbS және гетерозиготалылардың HbA HbS бейімделушілігі бірдей болады. Бірақ, безтек ауруы кең таралған аудандарда гетерозиготалылардың - HbA HbS бейімделушілігі қалыпты гомозиготалыларға қарағанда жоғары болады, себебі егерген гемоглобин оларды безтектен қорғайды.

Үлкен популяцияларда сұрыптау бейімделушілігі жоғары генотиптердің санының көбеюіне және популяцияның орташа бейімделушілігінің көтерілуіне алып келеді.

Адам популяцияларында сұрыптау кейде гомозиготалыларға қарсы, кейде гетерозиготалыларға қарсы бағытталған болады.

Гомозиготалыларға қарсы сұрыптауға мысал ретінде кейбір гемоглобинопатияларды- орақ жасушалы анемия (HbS), гемоглобин E (HbE) және α -талассемияларды келтіруге болады. Бұл гемоглобинопатиялар аутосомды-рецессивті тұқым қуалайды және гомозиготалы күйінде қатал (зілді) ауру ретінде байқалады. Әсіресе гомозиготалы α -талассемия (Кули анемиясы), қатал түрде болады содан кейін қаталдығы жағынан орақ жасушалы анемия (қан аздылық) және жеңіл түрде HbE гомозиготалы гемолитикалық анемиялар орналасады.

Гетерозиготалыларға қарсы бағытталған сұрыптауға мысал ретінде Rn антигенінің синтезделуін келтіруге болады.

Еуропа тұрғындарының 85%-ның эритроциттерінде Rh антигені болып оң резус тобын құрайды, ал популяцияның қалған мүшелерінің эритроциттерінде Rh антигені болмағандықтан теріс резусты болып келеді. Rh антигені доминантты (D) аллель арқылы анықталынады. Rh (+) адамдардың генотипі DD не Dd, ал Rh (-) dd күйінде болады. Егер Rh (-) әйел Rh (+) ер адамнан жүкті болып, құрсақтағы бала Rh (+) болатын болса, құрсақтағы баланың D (+) эритроциттері ана ағзасына өтіп оны иммундайды. Ана ағзасында ол антигенге қарсы антидене синтезделінеді. Бірінші Rh (+) бала қалыпты туылады, ал келесі Rh (+) балаға екіқабат болса, ана антирезус-антиденесі бала срына (плацентаға) еніп, құрсақтағы баланың эритроциттерін ыдыратады да нәресте гемолитикалық аурумен ауырады. Оларға медициналық жәрдем көрсетіп емдемесе, өліп

қалады. Бұл жағдайда сұрыптау гетерозиготалыларға қарсы бағытталған.

Гетерозиготалылар пайдасына сұрыптау популяцияларда аллельдер жиілігінің тұрақты тепе теңдігіне және баланысты полиморфизмнің түзілуіне алып келеді. Бұған мысал ретінде орақ пішінді анемияның (қан аздылықтың) - HbA₁S кейбір Азия және Африка елдерінде жиі кездесуін келтіруге болады.

16. АДАМНЫҢ ЭКОЛОГИЯЛЫҚ ГЕНЕТИКАСЫ

16.1. Жалпы мәліметтер

Адамның экологиялық генетикасы — мекен орта факторларының тұқым қуалаушылыққа тигізетін әсерлерін зерттейді. Орта факторлары генотип құрылымына және қызметіне екі түрлі әсер етуі мүмкін: 1) арнайы (спецификалық) факторлардың ағзаға әсер етуі салдарынан белгілі бір аллельдер өрекетінің байқалуының өзгеруі; 2) даралардың және популяциялардың генетикалық материалдарының өзгеруі.

Бірінші типті әсерлер жеке адамдар деңгейінде патологиялық реакциялардың (аурулардың), ал популяциялық деңгейде ортаға жақсы не нашар бейімделуі (адаптациялануы, жерсінуі) күйінде байқалуы мүмкін.

Орта факторлары әсерлерінен патологиялық аллельдердің фенотиптік байқалуын экогенетикалық реакциялар немесе экогенетикалық аурулар деп атайды.

Екінші типті әсерлерге — қоршаған орта факторлары индукциялаған мутациялық құбылыс пен сұрыптауды жатқызамыз. Бұл екі құбылыс адамдардың тұқым қуалайтын өзгергіштігінің қарқынының жеке дара және популяциялық деңгейлерде айтарлықтай жоғарылауына алып келеді.

Адамның экологиялық генетикасының негізі болып эволюция құбылысының жалпыбиологиялық заңдылықтары саналады. Генотиптердің өзгеруі ағзаларың (популяцияның) фенотипінің өзгеруіне алып келеді, ал сұрыптау бірегей популяция генофондын қалыптастырады. Демек, бір биологиялық түрдің, сол сияқты адамдардың, эволюциясы — оның генотиптерінің эволюциясы болып табылады.

Эволюция құбылысының негізі болып саналатын өзгергіштіктің бірден-бір көзі мутациялар. Биологиялық түрлердің маңызды және тұрақты сипаттамаларының бірі — нақтылы орта жағдайларында олардың мутациялық құбылысының тұрақты және оптимальды деңгейде болуы.

Тұқым қуалаушылық ерекшеліктеріне қарай қоршаған орта популяциялардың не даралар тобының сұрыпталуына, тірі қалуына, «гүлденіп» дамуына алып келеді. Биологиялық тұрақты түрлерде мутациялық құбылыс пен сұрыптау арасында үнемі тепе-теңдік байқалып тұрады.

Адам эволюциясы барысында оның мекен ортасы (климат, қорек, от, киім, мекен-жай т.б.). үнемі өзгеріп отырған. Бұл өзгерістерге

адам ағзасы бір жағынан кең көлемді реакция нормасы арқасында, екінші жағынан генотиптерінің өзгеруі нәтижесінде бірте-бірте жайлап бейімделіп келген. Мұның бәрі жүзмиңдаған жылдар бойына адамның биологиялық болмысын қалыптастырып, адамның қоршаған ортаға жеткілікті дәрежеде бейімделуіне алып келді.

Қазіргі кезде адамның тіршілік ортасы тез қарқынмен және кең көлемде өзгеруде, ал адамның тұқым қуалаушылығы, популяциялық деңгейде, осыншама тез өзгере алмайды. Сондықтан да қазіргі кезде адам популяцияларында мутациялық құбылыс пен сұрыптау деңгейі едәуір жоғарылады.

Эволюция барысында адам популяцияларында үнемі байқалып отыратын мутациялық, генетикалық-автоматтық (гендердің дрейфі) құбылыс және сұрыптау салдарынан кең көлемді балансты полиморфизм қалыптасқан. Қазіргі адам популяцияларында оның көлемі өте үлкен. Мысалы, адамның антигендік, ферменттік, рецепторлық және басқа да молекулалық-биохимиялық қасиетін анықтайтын гендердің кем дегенде 25%, яғни 12 000 гені, 2 не одан да көп аллельдерден тұратын полиморфтық жүйе күйінде кездеседі, демек жеке генотиптер вариациясы 25 000 тең. Мұндай көптүрліліктің қаншалықты үлкендігіне көз жеткізу үшін мынаны ескерген жөн: тек 25 полиморфты жүйенің нұсқалары бүкіл жер шарын мекендейтін адамдар санына тең (6 миллиардтан астам) әр түрлі жеке генотиптерді пайда етер еді.

Адамның ферменттік жүйелерінің, тасымалдаушы ақуыздарының, антигендерінің және жасуша рецепторларының көптеген вариациялары ағзадағы химиялық заттардың метаболизмдерінің, биологиялық агенттерге не физикалық факторларға кері жауап реакцияларының жеке ерекшеліктерін туғызады. Осылардың бәрі адам экогенетикасының зерттеу объектітері болып саналады.

Адам экогенетикасы ХХ ғасырдың 50 жылдарынан бастап дамып келеді. Бұл жылдары адам ағзасында кейбір ферменттердің жетіспеушілігі салдарынан дәрі-дәрмектерге қарсы тұқым қуалайтын патологиялық реакциялар байқалған.

1962 жылы Канадалық ғалым В.Калоу алғашқылардың бірі болып адамдарда байқалатын дәрі-дәрмектердің қосалқы реакцияларының себебі — олардың генетикалық айырмашылықтары болуы мүмкін деген пікірді айтқан. Ол гендердің полиморфтық эффекттерімен адам ағзасының өнеркәсіптің өртүрлі лас заттарына (токсиндер) деген сезімталдық арасында байланыстардың болатынын анықтаған және биохимиялық индикаторларды өнеркәсіп мекемелерінің қызметкерлерінің химиялық заттарға сезімталдығын болжау үшін

колдануды ұсынды.

1971 ж. Ж. К. Бревнер ағзаның дәрі-дәрмектер әсерлерінен туындайтын реакцияларының генетикалық өзгергіштігін қоршаған ортаның өртүрлі факторларымен байланыстырып, экогенетика тұжырымдамасын қалыптастырды. Кейін бұл тұжырымды өртүрлі елдердің ғалымдары - А. Мотульский, Неберт (АҚШ), А. Долий, Д. Стрендж (Ұлы Британия), Я. Сейдегард (Швеция), И. Руте, Ф. Фогель (Германия), Е. Тайоли (Италия) т.б., әрі қарай дамытып келеді.

Адам экогенетикасын зерттеулер соңғы жылдары адамның мекен ортасының «жаңа», бұрын кездеспеген факторлармен (дәрі-дәрмектер, пестицидтер, тамақ қоспалары т.б.) ластануы нәтижесінде жеделдеді. Бұрын адамдар бұл заттармен тіпті жанаспаған, сондықтан да бұл заттарға қарсы сұрыптау болмаған. Кейбір аллельдер гендердің дрейфі не басқа да себептер нәтижесінде популяцияда жинақталуы мүмкін, бірақ олар ұзақ уақыт «үнсіз» күйде болып фенотиптік байқалмайтын. Ал, жаңа жағдайларда олар активтеніп фенотиптік байқалуын керсетуі мүмкін.

Бұрын «үнсіз» күйде болып келген гендердің жаңа экологиялық факторлар әсерінен активтенуін — факторлардың экогенетикалық әсері деп атайды.

Ағзаның экогенетикалық реакцияларының көптүрлілігінің бірден бір көзі болып төмендегілер саналады:

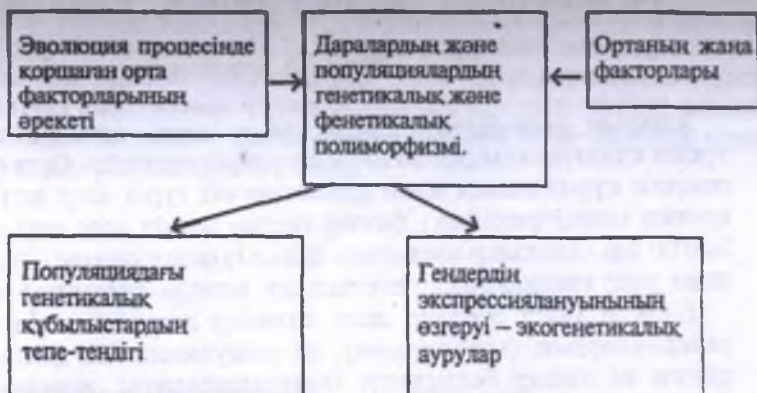
- биотрансформация үдерісіне қатынасатын метаболизм гендерінің полиморфтық эффекттері;

- кейде индуктор, кейде ингибитор не субстрат болып табылатын қоршаған орта факторлары;

- күнделікті жүзеге асатын «қоршаған орта-гендер», «ген-ген» арасындағы көптеген әрекеттесулер формалары;

Осы әрекеттесулер және факторлар әсерлерінің көптүрлілігін зерттеу — экогенетика ғылымының міндеті болып саналады.

Қазіргі кезде ағзалардың орта факторлары әсерлеріне тұқым қуалайтын реакциялары тек қана дәрі-дәрмектерге емес, сол сияқты физикалық факторларға, тамақтарға, әсіресе тамақтарға қосылатын қоспаларға, атмосфера ластануына, кәсіби зиянды факторларға да байқалған.



194-сурет. Экогенетикалық аурулардың қалыптасуының популяциялық – генетикалық тетіктері (Бочковтан, 2006)

Сыртқы орта факторларының әрекеттеріне ағзаның генетикалық реакцияларының ерекшеліктерін клиникалық-генеалогиялық, егіздерді зерттеу немесе популяциялық-статистикалық әдістер арқылы анықтауға болады.

16.2. Сыртқы орта факторларының әрекеттеріне ағзаның тұқым қуалайтын патологиялық реакцияларының қалыптасу тетіктері

Ағзаның орта факторлары әсерлеріне өте жоғары сезімтал болуының негізі болып кейбір арнайы (спецификалық) мутациялар саналады. Ортаның зиянды факторлары барлық адамдарды зақымдамай, тек кейбір, осы мутацияларға генетикалық бейімді ағзаларды ғана зақымдайды. Адам ағзасына енген химиялық қосылыстар метаболизмінің (биотрансформациясының) генетикалық тұрғыдан бақыланатыны (басқарылатыны) белгілі.

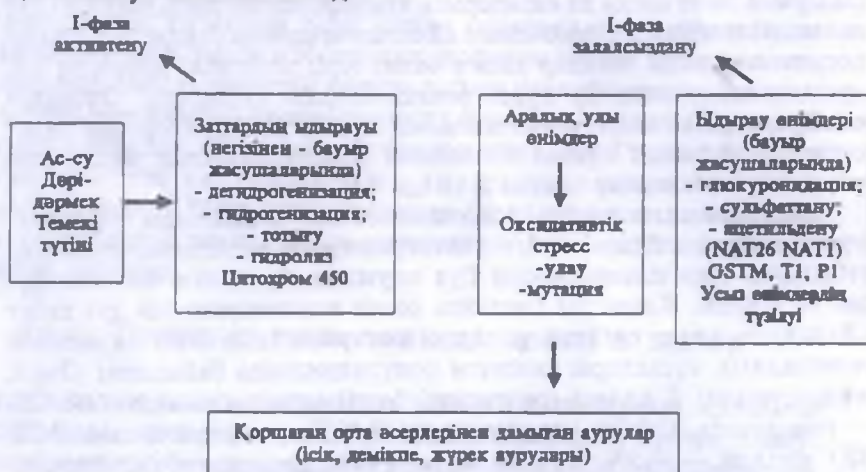
Адам ағзасына күнделікті енетін заттар – ас-су құрамындағы әртүрлі заттар, дәрі-дәрмектер, түтіндер (темекі түтіні), шаң-тозаңдар және ауа құрамындағы түрліше газдар, тіпті күн сәулесі – метаболизм ферменттерінің қатынасуымен жасушаларда биотрансформацияланады.

Биотрансформация – 700-ге жуық реакциялардан тұратын өте күрделі үдеріс. Оның III – фазасын ажыратады. Биотрансформацияның I-фазасында ағзаға енген экзогендік молекулалар цитохром 450 (СУР-450) қатынасуымен, монооксигенация реакциясы нәтижесінде,

активтенеді. Осының нәтижесінде көптеген аралық улы өнімдер түзіледі. Ал, биотрансформацияның II-фазасында аралық улы өнімдер залалсызданады.

Егер биотрансформацияның I- және II-фазасы үдерістері арасындағы тепе-теңділік сақталса ағза бірқалыпты тіршілік етеді, ал егер I фаза реакциялары өте белсенді не II-фазада заттардың залалсыздануы жеткіліксіз болса, яғни тепе-теңділік бұзылса, жасушада аралық улы өнімдер (эндогендік еркін радикалдар) көптеп түзіліп, жинақталып оксидативтік стрессті қоздырады. Нәтижесінде жасуша тез қартайып өледі.

Осылайша, улы молекулалардың көптеп түзілуі ағзаны жасуша және ұлпа деңгейлерінде улап, қоршаған орта факторларының әсерлерінен ағзаның ауру тәуекелділігінің күшеюіне (өкпенің, көкіректің, аталық бездің, тоқ ішектің т.б. ісік ауруларының дамуына) және дәрі-дәрмектерге деген қосалқы реакциялардың қалыптасуына алып келеді.



195-сурет. Биотрансформацияның негізгі принциптері (Барановадан, 2007)

Оксидативтік стресс – мембрана липидтерінің асқынтотықты тотығуының бұзылуына алып келетін тізбекті реакциялар салдары болып табылады. Биотрансформацияның I фазасында түзілетін эндогендік еркін радикалдар өте қауіпті молекулалар болып табылады және олар жасушаны белсенді «шабуылдап», мембрана липидтерінің асқынтотықты тотығуын бұзып, мембраналарда саңылаулар пайда етеді. Нәтижесінде жасушаішілік қысым төмендеп гомеостаз өзгереді.

Бұдан басқа, оксидативтік стресс жасушаларының қартаюмын тездетеді де олардың ерте өліп қалуына алып келеді. Ұлпалық деңгейде ұлпалардың қалыпты биохимиясы бұзылады.

Осының бәрі қоршаған орта факторлары әсерлерінен дамитын аурулардың және ағзаның қартаюының басты себебі оксидативтік стресс екендігін көрсетеді.

Кейбір ғалымдар биотрансформацияның III-фазасын-метаболизм өнімдерінің ағзадан шығарылу (элиминация) фазасын ажыратады. Бұл фаза негізінен шығару гендерінің – MDR қатынасуымен жүзеге асады.

Биотрансформация реакциялары не бәрі 50 шақты гендердің қатынасуымен жүреді. Бірақ, бұл гендердің бәрі өте күшті полиморфты жүйе болып табылады, мысалы кейбір цитохром гендерінің CYP 2D6 60-қа, NAT2 генінің 20-ға жуық әртүрлі аллельдері белгілі.

Биотрансформацияның I-фазасы (активтену) цитохром 450 (CYP450), ал II-фазасы (залалсыздану)- глутатион S-трансфераза (GST) және N-ацетилтрансфераза гендерінің өнімдері арқылы жүзеге асады.

I-фаза гендері

CYP 1A1 гені 15 хромосоманың 15q22q-24 локусында орналасқан. Ол I-фазада темекі түтіні әсерінен активтенеді. Оның кодтайтын ферменті CYP1A2 полициклдық ароматтық көмірсулардың алмасуын катализдейді. Осы ферменттің жеңіл индукцияланатын формасы темекі тартушылар арасында өкпе рагының дамуының тәуекелділігінің жоғары болуымен сипатталды. Бұл геннің еуропа популяцияларындағы орташа жиілігі 10%-ға жуық.

CYP 1A2 гені 15 хромосоманың 15q22-qter. локусында орналасқан және адамдардың бауыр жасушаларындағы барлық цитохром 450-дің 10-15% құрайды. Ол көптеген ксенобиотиктердің –ароматтық және гетероциклдық аминдердің, нитроароматтық қосылыстардың, микотоксиндердің, эстрогендердің және кейбір дәрі-дәрмектердің (фенацетин, ацетоминофан, кофеин т.б.) метаболизмінің активтенуіне қатынасады.

CYP 1A2-нің жеңіл индукцияланатын формасы тоқ ішек, қуық рагының тәуекелділігін жоғарылатады, әсіресе темекі түтінімен, қуырылған еттермен қосылса.

CYP 2D6 – гені 22 хромосоманың 22q13.1 локусында орналасқан. Бұл ген негізгі фармакогенетикалық маркер болып табылады. Оның полиморфтық эффекті 30-ға жуық дәрі-дәрмектердің және қоршаған ортаның химиялық өнімдерінің (бета-адреноблокаторлардың, трициклдық антидепрессанттардың, антиаритмиялық, антигипертензиялық препараттардың) және нейромедиаторлардың (дофамин) метаболизміне

әсер етеді. СУР 2Д6 белсенділігі төмен («баяу метаболизаторлар-РМ») не жоғары («жедел метабалайзер-ЕМ») күйінде болуы мүмкін. Бұл геннің еуропа популяцияларындағы жиілігі – 5-10%, азиаттарда 1-2%.

СУР 2С19-гені 10 хромосоманың 10q24.1-q24 локусында орналасқан және дәрі-дәрмектер метаболизмінде маңызды рөл атқарады. Ген өнімі-S-мефенитоингидроксилаза – тырысуға қарсы қолданылатын дәрі-дәрмектер, протондық сорғыш ингибиторы (омепрозол) және кейбір барбитураттардың метаболизміне қатанасады.

Баяу метабалайзерлер жиілігі Шығыс халықтары арасында 13-23%, ал еуропалықтар популяцияларында 5%.

II-фаза гендері

GSTM1 (глутатион-S-трансфераза) гені - 1 хромосоманың 1p13 локусында орналасқан. Ол тотыққан липидтердің, ДНК, катехол өнімдерінің кейбір электрофильдік қосылыстарын залалсыздандыратын II-фазаның GSTM1 ферментінің белсенділігін айқындайды.

GSTM 1 гені – полиморфты ген. Оның «O» аллелінің гомозиготасы GSTM 1 ферментінің белсенділігін бұзады және қоршаған орта факторларының әсерінен өкпе, қуық, тоқ ішек рагының даму төуекелділігін салыстырмалы жоғарылатады.

GSTM 1 0/0 генінің еуропа популяцияларындағы жиілігі 40-50 % жуық.

NAT-2 (N-ацетилтрансфераза 2) гені –биотрансформацияның II-фазасының ацетилдеу үдерісін қалыптастырады. Ацетилдеу полиморфизмі осыдан 50 жыл бұрын анықталған және фармакогенетикалық зерттеулердің алғашқыларының бірі болып табылады.

NAT-2 полиморфтық ген, оның 20-ға жуық аллельдері белгілі. Бұл геннің полиморфтық эффектінің баяу, жедел және өте жедел ацетилдеу сияқты фенотиптері белгілі.

NAT-2 көптеген ксенобиотиктердің, оның ішінде ароматтық және гетероциклдық аминдердің активтену/активтенсіздену реакцияларына қатынасады. NAT-2-нің полиморфтық эффекттері зәр шығару жолдарының, қуықтың, сүт безінің, бас және мойын, өкпе, тоқ және тік ішектің қатерлі ісіктеріне және дәрі-дәрмек метаболизміне деген сезімталшықтың өзгеруіне айтарлықтай әсер етеді.

NAT-2-нің баяу ацетилдеушілер (NAT2 SA) және жедел ацетилдеушілер (NAT2 RA) ара қатынасының жиілігі әр түрлі популяцияларда түрліше болады. Орталық Еуропа және Солтүстік Америка популяцияларында NAT 2SA жиілігі 65-70%, ал Қытай және Жапонияда 32-40%.

RS (ренин-ангиотензин – альдестерон жүйесі) гені – 17 хромосоманың

17q 23 локусында орналасқан. оның өнімі — ангиотензин айналысушы фермент - (АПФ ангиотензинпревращающий фермент) ангиотензин I-дің ангиотензин II-ге айналуы және брадикининнің кининге ыдырау реакцияларына қатынасады.

Осы геннің полиморфты эффекттері көпшілік жағдайларда «қоршаған орта -ген» әрекеттесулері арқылы дамып жүрек қантамырлары ауруының, миокард инфарктының, жүректің сол жақ қарыншасының гипертрофиясы, гипертензия және бүйрек қызметінің жетіспеушіліктерінің даму тәуекелділігін жоғарлататыны белгілі.

Ген өнімі - ACE ферментінің ең белсенді генотипі ACE ДД жиілігі әр түрлі еуропа популяциясында 13%-көлемінде болады.

16.3. Атмосфераның ластануы

Автокөліктерден, көптеген зауыт, фабрикалардан бөлініп шыққан газдармен және басқа да өнімдермен атмосфераның ластануы өлемдік көлемдегі гигиеналық проблемаға айналып отырғаны белгілі. Химиялық қосылыстар және шаңдар ағзаға өкпе, тері, кілегейлі қабықша т.с. арқылы еніп, онда әр түрлі реакцияларды тудырады. Олардың кейбіреулерімен адам үнемі жанасып жүрсе, кейбіреулерімен сирек кездеседі. Ағзаның тұқым қуалайтын реакцияларының нұсқалары кез келген факторлар әсерінен пайда болады.

Атмосфераның ластануы салдарынан ағзаның реакциясын тудыратын мутациялардың бірі — $\alpha 1$ — антитрипсиннің жетіспеушілігі болып табылады. Қан плазмасының бұл ақуызын протеиназ ингибиторы деп те атайды. Қалыпты жағдайда оның концентрациясы екі қабат өйелдерде және қабыну кезінде жоғарылайды. Осы ақуыздың генетикалық нұсқалары көптеген популяцияларда байқалған. Оның жетіспеушілігі Z аллелі (рецессивті белгі) арқылы анықталады. ZZ — гомозигота жиілігі еуропаидтарда 0,05%, гетерозиготалар (MZ: SZ) жиілігі — 4,5%. Тұқым қуалайтын протеиназ ингибиторы жетіспеушілігі кездесетін адамдар гомозиготалы (ZZ) болса, созылмалы қабынуға және өкпе эмфиземасына бейім болып келеді. Ғалымдардың болжауынша антитрипсин жүйесі ағзада қабыну құбылыстарының дамуын тежеуде маңызды рөл атқарады. Өкпе ұлпасының болар-болмас зақымдануы (қабыну, микроциркуляцияның бұзылуы) нәтижесінде ыдыратушы (протеолиздеуші) ферменттер зақымданған учаскені бұза бастайды. Қалыпты жағдайда протеиназ ферменті синтезделіп, ыдыратушы (протеолиздеуші) ферменттердің әсерлерін жояды да өкпе ұлпасының бұзылыстары тоқталады. Ал, протеиназ ингибиторы өнімінің жетіспеушілігі (мутантты генотип) ыдыратушы

құрамында көптеген ферменттердің дамуына алып келеді. Темекі тарту, ауаның ластануы эмфиземаның дамуын едәуір тездетеді.

Адамның мекен ортасында көмірсутектер, оның ішінде полициклдік көмірсутектер көптеп кездеседі. Олар ағзада арилгидрокарбонгидроксилазамен гидроксидденгеннен кейін белсенді эпоксидтерге айналады. Ал, эпоксидтер канцерогендік заттарға жатады. Адамда осы ферменттің (арилгидрокарбон - гидроксилаза) синтезделуінің индукциялануының көптеген вариациялары белгілі. Мысалы, фермент көп мөлшерде синтезделетін адамдарды — доминантты гомозиготалар, орташа және аз мөлшерде синтезделетіндерді — гетерозиготалылар және рецессивті гомозиготалылар деп қарастыру керек. Өкпе ісігімен ауыратын адамдардың 30% ферменттің көп синтезделінетін тобына жатады, ал популяцияда бұл белгі сирек кездеседі. Ондай адамдарға темекіні тартудың және кәсіби қызметінде көмірсутектермен жанасудың өте қауіпті екенін түсіндіру қажет.

Сол сияқты, қуықтың зілді ісігіне генетикалық бейімділік те белгілі болды. Ол бауырдың N-ацетилтрансфераза генінің мутациясымен байланысты. Осы ферменттің қатынасуымен ксенобиотиктер (зиянды жат заттар) ацетилденіп (зиянсызданып) ағзадан сыртқа шығарылады. Ксенобиотиктердің ацетилдену жылдамдығына қарай 3 түрлі фенотипті ажыратады: тез ацетилдеушілер (қалыпты аллель бойынша гомозиготалылар), баяу ацетилдеушілер (мутантты аллель бойынша гомозиготалылар) және орташа ацетилдеушілер (аралық формасы) гетерозиготалылар.

16.4. Тамақтар және тамаққа қосатын заттар

Генетикалық сезімтал адамдарда кейбір тамақ түрлері қолайсыз реакцияларды тудыруы мүмкін. Мысалы, лактозаны көтере алмау. Осындай кемістігі бар адамдарда сүт және сүт өнімдерін пайдаланғаннан кейін асқорыту жолының «дискомфорты» және іштің өтуі байқалады. Бұл кемістіктің себебі — ішекте лактозаны (сүт қанты) ыдырататын ферменттің синтезделмеуі не жетіспеушілігі болып саналады. Осының нәтижесінде шіріту микрофлорасының көбеюіне қолайлы жағдай туады. Бұл геннің мутантты формалары шығыс халықтарында кең таралған (жиілігі 95—100%), америка негрлері мен үндістерінде (70—75%), ал европоидтарда - 5-10%.

Сыр (ірімшік) құрамында кездесетін катехоламиндер кейбір ағзаларда бас сақинасы (мигрень) ауруын тудырады. Бұл тираминнің нашар конъюгациялануымен байланысты. Осы ауруды тудыратын тағы бір

Адамдардың алкогольге деген арнайы (спецификалық) реакциялар да белгілі. Кейбір адамдарда алкогольді өте аз мөлшерде қабылдаудың өзі беттің тез қызарып, жүрек соғуын жиілетеді (тахикардия), асқазаны бүріп ауырады, бұлшықеттің босаңсуы т.б. улану белгілері байқалады. Ағзаның бұл реакциясы спиртті ыдыратушы екі ферменттің нұсқаларына байланысты: 1) бауырдың алкогольдегидрогеназа гендеріне - оның 3 аллелі белгілі (АДН-1, АДН-2, АДН-3); 2) альдегиддегидрогеназа гендеріне - оның 2 аллелі белгілі (АЛДН-1, АЛДН-2). Жоғарыда келтірілген алкогольдің болар-болмас дозасына деген ағза реакциясы АЛДН-1 аллелінің гетерозиготалы күйіне байланысты дамиды.

16.5. Физикалық факторлар және металдармен улану

Адамдардың суыққа, ыстыққа және күн сәулесі әсерлеріне сезімталдығының түрліше болатындығы белгілі болғанымен, бұл реакциялардың генетикалық механизмдері өлі толық зерттелмеген. Дегенмен, суықтың әсеріне әр түрлі нәсілдердің реакциясы түрліше болатындығы анықталған, мысалы: негрлер, хавказ нәсілдеріне қарағанда суыққа өте сезімтал келеді. Мұны оларда жылуды өткізу және қан тамырларының кеңею деңгейлері түрліше болуымен түсіндіреді. Ультракүлгін сәулениң әсерлеріне адамдардың жекелей және нәсілдік реакцияларының ерекшеліктері анықталған. Оған мысал ретінде - пигменттік ксеродерма ауруының дамуын келтіруге болады. Бұл ауру аутосомды - рецессивті жолмен тұқым қуалайды, мұнда күн сәулесінің әсерінен тері күйіп, жаралар пайда болады да терінің зілді ісігіне айналады. Пигменттік ксеродерма ауруында ДНК молекуласының бұзылыстарын жөндеуші репарациялық жүйе зақымданады, яғни ДНК репарациясына қатысатын бірнеше локустардың (экзонуклеаза, эндонуклеаза, полимераза, лигаза т.б.) мутацияларына байланысты.

Адамдардың ауыр металдар (қорғасын, сынап, кадмий, т.б.) тұздарына сезімталдығының түрліше болатындығы анықталды. Мысалы, сынаптың органикалық қосылыстарымен уланған адамдарда түрліше дәрежеде нейро-психикалық бұзылыстар байқалған.

Қорғасын мөлшерінің «улы» болмай-ақ, жай көтеріңкі деңгейінің өзі жас балаларда «беймаза» мінез-құлықтың дамуының себебі болуы мүмкін.

16.6. Фармакогенетика

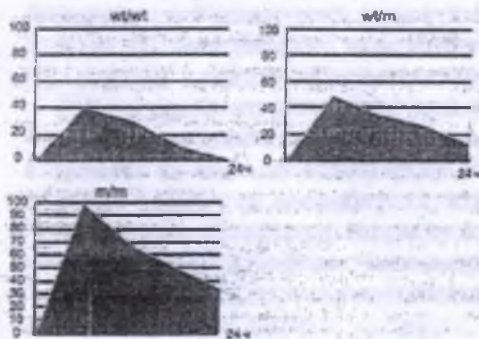
Фармакогенетика — адам ағзасының дәрі-дәрмек әсерлеріне қарсы тұқым қуалайтын реакцияларын зерттейді. Адамдардың кез келген фармакогенетикалық реакциялары адам популяциясында қазіргі кезде қолданылатын фармакологиялық заттарды қолданғанға дейін эволюция процесінде қалыптасқан кең көлемді генетикалық полиморфизм негізінде дамиды.

1999 деректер бойынша АҚШ-та дұрыс емдеудің салдарынан жыл сайын 100 000 адам дүние салатыны, 2,2 млн жағдайда дәрі-дәрмектердің жағымсыз қосалқы реакциялардың дамитыны анықталған.

Ағзаның дәрі-дәрмектер әсерлеріне қайтаратын жауап реакцияларының генетикалық факторлары төмендегі құбылыстарға негізделінеді:

1) дәрі-дәрмек метаболизміне қатынасатын ақуыздарды кодтайтын гендер полиморфизмі (CYP450). Бұл полиморфизм жиі кездеседі және ол қан плазмасындағы дәрі-дәрмек концентрациясын анықтайды;

2) дәрі-дәрмектермен алғаш әрекеттесетін жасуша рецепторларының тұқым қуалайтын ерекшеліктері. Егер рецептор дәрі-дәрмек құрамындағы белгілі-бір молекулаға сезімтал болмаса, онда оның (дәрі-дәрмектің) концентрациясын қанша көбейткенмен ешқандай терапевтикалық (емдік) эффект бермейді.



196-сурет. Метаболизм гендерінің полиморфтық байқалуына байланысты дәрі-дәрмек концентрациясының динамикасы (Барановадан, 2007)

wt/wt- ферменттің оптималды белсенділігі болатын экстенсивтік метаболайзер; wt/m- фермент белсенділігі баяу болатын аралық метаболайзер; m/m-фермент белсенділігі жеткіліксіз болатын баяу метаболайзер

Жоғарыда аталған екі фактор бойынша гомозиготалы генотиптері бар «оптималды белсенді» дараларға дәрі-дәрмек ең жақсы эффект (әсер) етеді.

Шынында да, осындай оптималды белсенді ақуыздары болатын — (wt/wt-экстенсивті метаболайзер) даралар ағзасына дәрі-дәрмек енгеннен кейін ол оптималды концентрацияға жетеді де терапевтикалық (емдік) қызметін атқарып ағзадан шығарылады (196-сурет).

Гетерозиготалы, белсенділігі жеткіліксіз болатын аллельдері бар ағзаларда — wt/m — аралық метаболайзерлерде,

дәрі-дәрмек концентрациясы жоғары болып терапевтикалық (емдеу) қызметін атқаруы мүмкін, бірақ ағзадан баяу шығарылады.

Белсенділігі төмен / жеткіліксіз аллель бойынша гомозиготалы дараларда (m/m-баяу метаболайзерлер), дәрі-дәрмекті стандартты дозада қолданғанның өзінде оның концентрация өте жоғары деңгейге жетіп ағзаны улауы мүмкін.

Қолданылатын дәрі-дәрмектердің тиімділігі мен қосымша әсерлері әр түрлі топтарда және ағзаларда түрліше болатындығы дәрігерлік практикадан белгілі. Ағзаға дәрі-дәрмектің стандартты дозасын енгізгеннен кейін оның қандағы концентрациясы бір адамдарда оптимумнан (тиімді доза) төмен болса, яғни әсер етпесе, екінші біреулерде улау деңгейіне дейін жетеді.

Дәрі-дәрмектің ағзадағы тағдыры оның биотрансформациялануына немесе оның сіңірілу, таралу (мүшелерге, ұлпаларға, жасушаларға, органеллаларға), рецепторлармен өзара әрекеттесу, метаболизм және ағзадан шығарылу құбылыстарына байланысты. Осы фармакокинетикалық құбылыстардың әрбір кезеңдері генетикалық тұрғыдан бақылауда болатыны, яғни, арнайы (спецификалық) және арнайы емес (спецификалық емес) ферменттердің қатынасуымен жүретіні сөзсіз. Адам популяцияларында кең көлемді балансты полиморфизм болатынын ескерсек әрбір дәрі-дәрмектің фармакокинетикалық кезеңдердегі тағдыры полиморфты ферменттер немесе ақуыз жүйесімен байланысты екені өзінен-өзі түсінікті.

Ағзаның тұқым қуалайтын реакцияларының ерекшеліктері фармакокинетикалық құбылыстың барлық құрамдық бөлімдерінде (сорылу, мүшелерде және ұлпаларда таралу, рецепторлармен әрекеттесу, метаболизм, шығарылу) сипатталған.

Қазіргі кезде дәрі-дәрмек қабылдағаннан кейін туындайтын патологиялық реакциялардың көптеген мутациялары табылған. Олардың тұқым қуалау типтері және алғашқы биохимиялық бұзылыстары зерттелінген. Олардың ішінде Г-6-ФД (глюкоза — 6-фосфатдегидрогеназа) жетіспеушілігі жақсы зерттелінген.

Безгекке қарсы қолданылатын препараттарды (примахин, дифенилсульфан, сульфаниламидтер, көк толудиин т. б.) қабылдау эритроциттердің гемолизденуіне (еруіне) алып келеді.

Меттемоглобинредуктаза жетіспеушілігі моногендік жолмен тұқым қуалайды, гомозиготалы күйінде меттемоглобинемия ауруы дамиды. Гетерозиготалы ағзаларда примахин, хингамин, диафенилсульфон дәрі-дәрмектерін қабылдағаннан кейін меттемоглобинемия және цианоз (терінің көгеруі) дамиды.

Суксаметонийға сезімталдық сарысу холинэстеразасы генінің

мутациясымен байланысты. Бұзылған холинэстераза дитилинді активсіздендіре алмағандықтан осы ақуыз иелерінде ұзақ уақыт (1 сағатқа дейін) тыныс алу тоқталады. Бұл геннің 2 мутантты аллелі (Es және Ef) түрліше әсер етеді, Eu-қалыпты аллель. Es, Ef аллельдері бойынша гетерозиготаларда (Es f) патологиялық әсер толық байқалады, ал Eu Es немесе Eu Ef, яғни қалыпты генмен гетерозиготалыларда холинэстераза активтігі қалыпты болып ауру дамымайды.

Фармакогенетикалық аурудың тағы бір түрі — гипертермия ісігі. Ол доминантты тип арқылы тұқым қуалайды деп болжамдалады. Бұл ауруды қоздырушы факторлар болып кейбір ингаляциялық анестетиктер (фторэтан, этил эфири, метоксифлуран) саналады. Ауру адамдардың дене температурасы 44°C -қа дейін көтеріледі және тахикардия, дем алудың жиіленуі, гипоксия, ащидоз, гиперкалиемия, гипокальцемия т.б. байқалады. Осындай 180 ауру анықталып, олардың 60 пайызы жүректің тоқтауы салдарынан қайтыс болған.

Фармакогенетикалық бұзылыстардың тағы бір түрі — дәрі-дәрмек метаболизмінің бұзылуы салдарынан олардың ағзадан шығарылуындағы кедергілер. Бұған мысал ретінде бауырдың N-ацетилтрансфераза генінің мутацияларын келтіруге болады.

Туберкулезге (өкпе қабынуы) қарсы қолданылатын изониозидті стандартты дозада қабылдаған кейбір адамдарда 6 сағаттан кейін оның сарысудағы концентрациясы күрт көтеріледі. Бұл, осы препараттың ацетилденбей, ағзадан баяу шығарылуына байланысты. Мұндай адамдарда изониазидке қосалқы реакция ретінде перифериялық нервтердің зақымдануы байқалады. Патологиялық аллель аутосомды рецессивті тип арқылы тұқым қуалайды.

Кейбір отбасында ағзалардың кейбір дәрі-дәрмектерге резистенттілігі (төзімділігі) анықталған, мысалы кумаринге резистенттілігі; дифениннің гидроксилденуінің бұзылуы; амобарбиталдың гидроксилденуінің жетіспеушілігі, ацетофенитидпен индукцияланған меттемоглабинемия; эритроциттерде литий мен натрийдің тасымалдануының бұзылыстары т.б.

Болашақта, адамдардың денсаулығын сақтауда адам экогенетикасының маңызы еселеп өсетіні сөзсіз, себебі, предиктивтік медицина — адам экогенетикасы тұжырымына сәйкес әрбір дараларда байқалатын биохимиялық полиморфизмнің патологиялық экогенетикалық әсерлерінің алдын алу, қалыпты тіршілік ету үшін ең қолайлы (оптимальды) жағдайларды (тамақ, дәрі-дәрмек, жұмыс) қалыптастыруға бағытталады.

Терминдер сөздігі

- Агирня** – ми қыртысының туа болмауы.
- Агнатия** – жоғарғы жақтың болмауы.
- Адгезия** – жабысу, байланысу.
- Адгезивтік ақуыздар** – жабысу, байланысу ақуыздары.
- Аденолатриклаза (АЦ)** – АТФ-тан циклдык АМФ (цАМФ) түзілуін қамтамасыз ететін фермент.
- Аденовирус** – қос тізбекті РНҚ-лары бар вирустар.
- Аденозинтрифосфор қышқылы (АТФ)** – құрамында аденин, рибоза және фосфор қышқылының 3 қалдығы бар нуклеотид; тірі жасушалардағы энергияның әмбебап аккумуляторы.
- Адинамия** – дәрменсіздік, қозғалыстың болмауы.
- Алкаптонурия** – аутосомды – рецессивті жолмен тұқым қуалайтын гендік ауру; оның даму себебі гомогентезин қышқылының малеллацетатсірке қышқылына айналуын катализдеуші оксидаза ферментінің синтезделуінің бұзылуы.
- Аллель** – бір геннің әр түрлі формалары.
- Аллельді гендер** – гомологтық хромосомалардың бірдей локусында орналасқан гендер.
- Аллельді емес гендер** – гомологтық хромосомалардың әр түрлі локусында орналасқан гендер.
- Альбинизм** – аутосомды – рецессивті жолмен тұқым қуалайтын гендік ауру; оның себебі тирозиннің меланинге айналуын катализдеуші тирозиназа ферментінің синтезделуінің бұзылуы.
- Активатор** – коактиваторлармен және энхансерлермен байланысып белгілі бір ген транскрипциясын реттейтін транскрипция факторы.
- Акцепторлық ұшы (т-РНҚ-ның)** – т-РНҚ-ның 3'-ұшында тиесілі аминқышқылының орналасуына арналған орын.
- Амниотония** – бұлшықеттің жұмсаруы.
- Амниотропия** – бұлшықеттің солуы.
- Амнезия** – ұмытшақтық, естен айырылу.
- Амниоцентез** – пренатальдық диагностика әдісі; мұнда жатырдан сұйықтық алып, ондағы ұрық жасушаларын генетикалық зерттеулер үшін пайдалануы; пренатальдық диагностика әдісі.
- Алафаза қамтамасыз етуші фактор (АҚФ)** – Циклин В-ны ыдыратуға қатынастын фермент – убиквитинлигаза.
- Аневризма** – қалталанып кеңею.
- Анеуплоидия (гетероплоидия)** – геномдық мутациялардың бір түрі; диплоидтық хромосома санының 1 немесе бірнеше хромосомаларға өзгеруі.

Аниридия – көздің нұрлы қабығының болмауы.
Аномалия – ауытқу.
Антенательдық кезең – туылғанға дейінгі кезең.
Антикодон – а-РНҚ молекуласының кодонына комплиментарлы т-РНҚ триплеті; олардың өзара байланысуы полипептид тізбегіндегі амин қышқылының орнын анықтайды.
Антимутагенез – ағзада (жасушада) мутациялардың түзілуіне кедергі келтіретін не оның әсерлерін болдырмайтын (байқатпайтын) биологиялық механизмдер жиынтығы.
Антимутагендер – кенеттен пайда болатын және индукцияланған мутациялардың жиілігін азайтатын факторлар.
Антиципация – өр ұрпақ сайын ауру көріністерінің (симптомдарының) каталдығының (зидділігінің) күшеюі.
Антреградтық – алға қарай, бір бағытта.
Анэнцефалия – мидың туа болмауы.
Анурия – несептің жүрмеуі (өтпеуі).
Аплазия – дамымау.
Апоптоз – генетикалық бағдарланған өлім.
Ариалар – заттарды жеңілдетілген диффузия жолымен концентрация градиенті бағытында өткізетін мембраналық ақуыздардан құралған құрылымдар.
Асцидопатиялар – аминқышқылдарының алмасуының бұзылуы салдарынан дамитын адамның тұқым қуалайтын моногендік аурулар тобы.
Артта қалушы тізбек – аналық ДНҚ молекуласының бір тізбегі негізінде үзіліп-үзіліп репликацияланатын тізбек.
Асфиксия – тұншығу.
Атаксия – ретсіз қозғалу, қимыл үйлесімділігінің болмауы.
Атрезия – бітеу, бітік.
Аттеншатор – ген транскрипциясын терминаторға дейін аяқтайтын (тоқтататын) учаске.
Аутбридинг – туыс емес даралардың будандасуы; гетерозиготалылар жиілігін жоғарылатады.
Аутопсия – өлі адамның ұлпаларын кесіп алып зерттеу.
Аутосомалар – әйелдер және ер адамдарда бірдей болып келетін 22 жұп хромосомалар.
Аутосомды – доминантты тұқым қуалау – аутосомаларда орналасқан доминантты ген арқылы тұқым қуалау типі.
Аутосомды – рецессивті тұқым қуалау – аутосомаларда орналасқан рецессивті ген арқылы тұқым қуалау типі. ♀
Ахондроплазия – аутосомды – доминантты жолмен тұқым қуалайтын гендік ауру; 5-нуклеотидаза және глюкоза – 6-фосфотаза

ферменттерінің белсенділігінің бұзылуы салдарынан ұзын сүйектердің эпифизінде шеміршек ұлпасының өсуінің бұзылуы.

Белсенді тасымалдану – мембрана арқылы заттардың концентрация градиентіне қарама-қарсы бағытта тасымалдануы. Бұл құбылыс энергия жұмсауды қажет етеді.

Бивалент – екі конъюгацияланушы гомологтық хромосомалар; әрбір биваленттер 4 хроматидадан тұрады.

Биллиарлық – өттен (бауырдан) пайда болатын.

Биологиялық түрлер – бір ареалды ұзақ уақыт мекендеп, генетикалық, морфологиялық, физиологиялық және мінез – құлықтары тұрғысынан ұқсас, еркін будандасып, өскелең ұрпақ беретін даралар жиынтығы. **Биопсия** – тірі адамның ұлпасын кесіп алып зерттеу.

Бір ата-аналық дисомия – ата-аналардың тек біреуінен ғана алынған жұп хромосома.

Бөліну жіпшесі – профаз аяғында, метафаза басында тубулин ақуыздарының полимерленуі нәтижесінде түзілетін және хромосомалардың полюстерге қарай жылжуын қамтамасыз ететін құрылым.

Будандастыру – генетиканың негізгі зерттеу әдісі.

Везикула – мембраналық тасымалдау көпіршігі.

Визуальды – көзбен көріп бақылау.

Галактоземия – аутосомды – рецессивті жолмен тұқым қуалайтын гендік ауру.

Гаметогенез – жыныс жасушаларының түзілуі.

Гаметалар – жыныс жасушалары (жұмыртқа жасушасы, сперматозоидтар).

Гаплоидия – 1n хромосома жиынтығы.

Геликаза – ДНК молекуласының тізбегіндегі комплиментарлы нуклеотидтер (А-Т; Г-Ц) арасындағы сутектік байланыстарды үзетін және репликативтік ашаның пайда болуына алып келетін фермент.

Гемизиготалар – Х-не У-хромосомалардың гомологтық емес учаскелерінде, бір дана күйінде кездесетін аллель.

Гемофилия (А,В) – Х- хромосомамен тіркес рецессивті жолмен тұқым қуалайтын зілді гендік ауру; қанның ұйымауы.

Ген – полипептид не нуклеин қышқылының синтезделуін анықтаушы ДНК молекуласының бір учаскесі.

Гендер амплификациясы – жұмыртқа жасушасының цитоплазмасында кейбір гендердің көшірмеленіп көбеюі.

Гендер дрейфі – өте шағын популяцияларда сирек кездесетін аллельдер жиілігінің кездейсоқ өзгеруі (көбейіп сақталуы не жойылып кетуі).

Генетикалық инженерия – жасушадан (не ағзадан) белгілі бір генді бөліп алып, рекомбинантты РНК және ДНК молекулаларын

құрастыру және гендерді басқа жасуша не ағзаларға енгізуге бағытталған жаңа әдістер мен технологиялар жиынтығы.

Гендік терапия – тұқым қуалаушылық материалдарын (ДНК не РНК) жасушаға не ағзаға енгізу арқылы оның қасиеттерін (қызметтерін) өзгерту.

Генетикалық жүк – популяция дараларының бейімделушілігін төмендететін мутациялар жиынтығы.

Генетикалық полиморфизм - популяция дараларының генотиптерінің көптүрлілігі.

Геном – жасушаның барлық ДНК-сының жиынтығы.

Генотип – диплоидтық хромосома санындағы гендер жиынтығы.

Генофонд – популяция дараларының гендер не генотиптер жиынтығы.

Герпес – ұшық.

Гетерозигота – бір геннің екі түрлі аллелі кездесетін жасуша не ағза.

Гетерохроматин – интерфазада тығыз ширатылған хромосома учаскесі,

Гидрофобия – судан не сулы ортадан қорқу.

Гистогормондар – кейбір жасушалардың бөліп шығаратын биологиялық белсенді заттары.

Гомологтық хромосомалар – жұп хромосомалар.

Гиперкератоз – эпителийде қалың қабықтың қалыптасуы; күзденуі.

Гликозилдену – олигосахаридтік тізбектің жалғануы арқылы ақуыз молекуласының модификациялануы.

Гликофорин – екі субъединицадан тұратын маңызды құрылымдық интегралдық ақуыз. Оның (-ұшына олигосахаридтік тізбек, С-ұшына цитоқанқаның актинтөрізді ақуыздары байланысады.

Гликокаликс – плазмолеманың бетінде орналасқан қалыңдығы 4-200 нм тең гликопротеиндер.

Дальтонизм – Х-хромосомамен тіркес рецессивті тұқым қуалайтын гендік ауру, түсті ажырата алмау.

Даяу синдромы – 21 хромосоманың трисомиясына байланысты өте зілді ауру.

Делеция – хромосоманың бір учаскесінің түсіп қалуына байланысты мутация.

Демдер – 1500 – 4000 дарадан тұратын адамдардың шағын популяциясы.

Деменция – ақыл-парасаттың кемуі.

Десмосома – екі мембраналардың қатынасуымен түзілетін жасуша аралық түйісудің бір түрі.

Депрессия – босансу, түнжырау, әлсіреу, жабырқау, мұңаю, жабығу.

Диплоид – сомалық жасушалардағы хромосома саны (2n).

Дипсер - өртүрлі екі полипептид тізбегінен құралған ақуыз.

Диагностика – анықтау, диагноз қою.

Диарея – тоқтаусыз іш өту.

Диафиз – сүйектің ортан бөлі.

Диастема – тіс арасындағы саңылау.

Дидезоксид аліс – ДНҚ-ны секвендеу әдісі; жасанды дидезоксинуклеотидтерді енгізіп ДНҚ репликациясын тоқтату.

Дидезоксинуклеотидтер (ддАМФ, ддГМФ, ддЦМФ, ддТМФ) – қант қалдығында оксид тобы болмайтын нуклеотидтер.

Динамикалық мутациялар – қайталанатын үш нуклеотидтер экспансиясы, яғни ДНҚ-ның мағыналы не мағынасыз учаскелерінде белгілі бір 3 нуклеотидтің көптеген рет қайталануы нәтижесінде түзілетін мутациялар.

Диплосома – бөліну жіпшесінің түзілуіне қатынасатын жұп центриольдар.

Дискорданттылық – егіздердің бір белгі бойынша ерекшелену дәрежесі.

Дистония – күштің (қуаттың) өзгеруі.

ДНҚ – полимераза – ДНҚ синтезін қамтамасыз ететін, яғни дезоксирибонуклеотидтерді фосфодиэфирлік байланыс арқылы бір-біріне байланыстырушы фермент.

ДНҚ-технологиялар – ДНҚ-молекуласының құрылысын анықтауға, қолдан өзгертуге, көбейтуге арналған әдістер жиынтығы.

Дистальды – алыстау, қашықтау.

Дистрофия – бұзылу.

Диспепсия – ішек-қарын қызметтерінің бұзылуы; ас қорытудың бұзылуы.

Домен – өз алдына үшінші реттік құрылымы болатын ақуыз молекуласының белсенді орталығы.

Доминанттылық – бір геннің басымшылық көрсетуі.

Дупликация – хромосомалардың бір учаскесінің екі еселенуіне байланысты мутация.

Екінші мессенджер – сигналды жасушаішілік өткізуге қатынасатын молекулалар, мысалы: цАМФ, (О, ДАГ, инозиттрифосфат (ИТФ), RAS-ақуызы т.б.

Жай диффузия – мембрана арқылы кіші молекулалы заттардың өздігінен еркін диффузиялануы.

Жасуша циклы – жасушаның митоздық екі бөлінуі арасындағы құбылыстар жиынтығы.

Жеңілдетілген диффузия – арналар арқылы заттардың концентрация градиенті бағытында өткілуі.

Зигота – бір жасушалы ұрық.

Зонд – сүлгі; молекулалық биологияда нақтылы генді белгілеу үшін қолданылатын аРНҚ не оның өнімі.

Идиограма - хромосомаларды үлкенінен кішкентайына қарай тізіп орналастыру.

Изохромосомалар - хромосоманың центромера арқылы жеке-жеке иіндерге ажырауы және олардың репликациялануы нәтижесінде түзілетін жаңа хромосомалар, олардың біреуі хромосоманың қысқа иінінен, екіншісі - ұзын иінінен құралған.

Импринтинг (геномдық) - ата-ана жынысына байланысты гомологтық гендердің (не хромосома учаскелерінің) активтілігінің айырмашылығын қалыптастыратын тетік (механизм).

Иябридинг - туыстық некелесу, ол рецессивті белгілердің фенотиптік байқалу жиілігін кебейтеді.

Инверсия - хромосоманың бір учаскесінің 180° айналып қайта қалғануына байланысты мутация.

Индуктор - ақуыз-репрессормен байланысып транскрипция процесінің басталуына жол ашатын зат.

Инициация - трансляция (ақуыз синтезінің) басталу кезеңі, бұл кезде рибосома а-РНҚ мен байланысып, рибосоманың үлкен бөлшегіндегі А-учаскеге т-РНҚ-мен - метиониннің келіп орналысуы.

Интегралдық ақуыздар - мембрананың липидтер қабатына батып не оны түгел тесіп өтіп орналасқан ақуыздар.

Интегрин - интегралдық адгезивтік ақуыз.

Инозиттрифосфат - екінші мессенджер.

Инсерция (In) - геномның көшіп жүретін, қозғалғыш, қысқа ДНК-үзінділері (қозғалғыш генетикалық элементтері).

Искусльт - миға қан құйылу.

Инфаркт - қан келмей қалу.

Интрондар - эукариоттар гендерінің мағынасыз учаскелері.

Интерфаза - жасушаның 2 бөлінуі аралығындағы кезең.

Кариомералар - қабықпен қапталған жеке хромосомалар.

Кариотип - биологиялық түрлердің хромосома саны, пішіні, мөлшері туралы кешенді сипаттамасы.

Каспазалар - ақуыз молекулаларын ішін-ара протеолиздейтін цитоплазмалық ферменттер.

Катаракта - көз бұршағының (қарашығының) ағаруы; шел басу.

Киллер - жедет (өлтіруші, жоюшы).

Кіші ядролық РНҚ - интрондардың бас жағындағы Г-У, аяқ жағындағы А-Г сайттарды арнайы танытын РНҚ-азалар.

Кинетохор - хромосома центромерасының арнайы ақуыз кешені.

Киста - қалта, киста.

Клайнфельтер синдромы - ер адамдар кариотипінде қосымша Х-хромосоманың болуына байланысты ауру.

Кластер - қатар орналасып бірге экспрессияланатын бірнеше гендер

Турмушова

жиынтығы.

Компаунд-гетерозигота – бір локуста екі мутантты аллельдің бір мезгілде кездесуі.

Код (генетикалық) – ДНҚ (РНҚ) молекуласында нуклеотидтердің бірізділікпен орналасуы арқылы тұқым қуалаушылық ақпараттың жазылу жүйесі.

Кодон (триплет) – геннің ең ұсақ, 3 нуклеотидтен тұратын және бір амин қышқылын анықтайтын қызметтік бірлігі.

Кодоминанттылық – екі доминантты аллельдердің бірлесіп доминанттылық байқатуы.

Коллинеарлық – ДНҚ молекуласында нуклеотидтер орналасуының полипептид молекуласының аминқышқылдарының орналасу ретіне сәйкес болуы.

Клондау – жасуша не генді көшірмелеп көбейту.

Кэп (қалпақша) – а-РНҚ молекуласының 5'-ұшында орналасқан, 4-7 нуклеотидтерден тұратын және қорғаныстық қызмет атқаратын учаске.

Комплекментарлық – 2 доминантты аллелді емес гендердің бірлесіп бір белгіні дамытуы.

Конденсия – хроматиннің конденсацияланып, митоздық хромосомаларға айналуын қамтамасыз ететін ақуыз.

Конкорданттылық – бір белгі бойынша егіздердің ұқсас болуы.

Конститутивтік ақуыздар – кез-келген жасушада үнемі синтезделінетін ақуыздар.

Конститутивтік гендер – кез-келген жасушада және барлық уақытта экспрессияланатын гендер.

Конститутивтік секреция – еш бір сыртқы не ішкі сигналдарсыз заттардың өз бетінше бөлініп шығуы.

Концентрация градиенті – заттар концентрациясының біртіндеп азаю бағыты.

Конъюнктиват – көздің дөңкер ұлпасының қабынуы.

Кордопентез – құрсақтағы баланың кіндік бауынан қан алып зерттеу әдісі; пренатальдық диагностика әдісі.

Көпшілікті аллелизм – бір геннің екіден көп формада кездесуі.

Кроссинговер – пахитенада хроматидалардың бір-бірімен айқасып учаскелерімен алмасуы.

Лаваж (жатыр лаважы) – шайып шығару; жатырға өлі бекінбеген ұрықты шайып шығару.

Лактоза опероны (индукцияланатын оперон) – лактозаны ыдыратуға қатынасатын ферменттер гендерінің экспрессиясын реттейтін құрылымдық-қызметтік бірлік.

Леталь – жасушаның не ағзаның өліп қалуына алып келетін

мутация.

Лигаза – нуклейн қышқылдарының молекула бөлшектерін бір-біріне «тігуші» фермент.

Лиганд – рецептор не басқа бір ақуызбен байланысатын молекула.

Лидерлік тізбек – аналық ДНК молекуласының бір тізбегі негізінде үзіліссіз репликацияланатын ДНК-ның жаңа тізбегі.

Локус – геннің хромосомада орналасқан орны.

Малигнизация – қатерлі ісікке айналу.

Маркер – таңба, маркер.

Медиатор – селбестіргіш, медиатор.

Медиаьдық – орталыққа жақын.

Мембрана – жарғақша.

Мейоз – жыныс жасушаларының бөліну жолы, оның салдарынан бір аналық жасушадан 4 гаплоидтық жыныс жасушалар түзеді.

Миграция (көші-қон) – популяцияға сырттан жаңа генотиптердің келіп қосылуы не шығып кетуі.

Метилдену – нуклеотидтердің метил тобын қосып алып модификациялануы.

Микрогения – астыңғы жақтың нашар дамуы, иек аймағының жетілмеуі.

Микро-сателиттік ДНК – 2-5 н.ж. тұратын және тандемді қайталанатын ДНК учаскесі.

Мини-сателиттік ДНК – 20-70 н.ж. тұратын және тандемді қайталанатын ДНК учаскесі.

Миодистрофия – бұлшықет құрылысының бұзылуы.

Миотония – бұлшықет тонусының күшеюі.

Миссенс-мутация – мағыналы бір кодонның екінші кодонға айналуына алып келетін мутация.

Митоз – дене жасушаларының бөліну жолы.

Митогендер – жасуша пролиферациясын стимулдайтын гендер.

Митоз стимулдаушы фактор (МСФ) – жасуша циклының митозға енуін және оның қалыпты жүруін қадағалайтын пиклин В-ЦТК-1 кешені.

Митохондриялық аурулар – митохондрия ДНК-сы гендерінің мутациясы салдарынан дамиды адам аурулары.

Мицеллий – бір қабат липидтерден құралған және майлы заттарды тасымалдауға арналған көпіршік.

Моносомия – бір хромосоманың сыңар күйінде кездесуі; анеуплоидияның бір түрі.

Мотонейрон – қозғалтқыш нейрон.

Моторлы – қозғалтқыш.

«Мысықша мияулау» синдромы – 5 хромосоманың қысқа інінің

делециясына байланысты ауру.

Муковисцидоз – хлор ионының тасымалдануының бұзылуы салдарынан тынысалу, асқорыту жүйесінің зақымдауына алып келетін адамның кең таралған тұқым қуалайтын ауруы.

Мутагенез – мутациялардың пайда болу процесі.

Мутагендер – мутациялардың пайда болуына алып келетін факторлар.

Мутация – генетикалық материалдың өзгеруі.

Мутон – геннің мутациялануға қабілетті ең кіші бөлігі.

N-глюкозилдену – аспарагин аминқышқылының амин тобының азотына (N) олигосахаридтік тізбектің жалғануы арқылы ақуыз молекуласының модификациялануы.

Невропатиялар – нерв жүйесі аурулары.

Нистагм – көз алмасының еріксіз қозғалуы.

Нонсенс мутация – мағыналы кодонның стоп кодонға айналуына алып келетін мутация.

Нуклеаза – нуклеин қышқылдарын ыдырататын ферменттер.

Нуклеосома – гистонды ақуыздардың құрылған және ДНК молекуласы ширатылатын денешік.

Нуклеонд – прокариоттардың генетикалық аппараты.

Нуклеотид – нуклейн қышқылдарының мономері.

Овогенез – жұмыртқа жасушасының пайда болу және жетілу процесі.

O-глюкозилдену – полипептид тізбегінде белгілі-бір серин не трионин аминқышқылы қалдығының гидроксид тобының оттегісіне «O» олигосахаридтердің жалғануы арқылы модификациялануы.

Олигосахаридтік тізбек – 14 қант қалдықтарынан (3-глюкоза, 9-манноза және 2-(-ацетилглюкозамин) құралған тарамдалған көмірсулы тізбек.

Олигофрения – жарыместік.

Онкогендер – дене жасушасының рак жасушаларына айналуына алып келетін ақуыздарды анықтайтын гендер.

Оперон – генетикалық ақпараттың транскрипциялану бірлігі.

Онтогенез – ағзалардың жеке дамуы.

Ооплазмалық сегрегация – жұмыртқа жасушасында химиялық заттардың түрліше таралуына байланысты цитоплазманың өр түрлі сапалы учаскелерге жіктелуі.

Остеогенез – сүйектің түзілу үдерісі.

Оператор – кластердің структуралық гендерінің экспрессиялануын реттейтін реттеуші ген.

Остеопороз – кеуектену нәтижесінде сүйектің сынғыш болуы.

Өзгергіштік – ағзалардың белгілері мен қасиеттерінің өзгеруі.

Панмиксия – популяция дараларының бір – бірімен еркін будандасуы.

Патау синдромы – 13 хромосоманың трисомиясына байланысты ауру.

Пептидилпролилизомераза (ППИ) – полипептид тізбегінде пролин аминқышқылының қатынасуымен түзілетін ілмектің үзілуін және қайта жалғануын қамтамасыз ететін фермент; фолдаза.

Перифериялық ақуыздар – мембрананың липидтік қос қабат (бикабат) бетінде не оған сәл-сәл еніп орналасқан ақуыздар.

Пенетранттылық (гендердің) – геннің белгі күйінде байқалу мөлшері; ол % арқылы есептелінеді.

Пиноцитоз – ірі молекулалы сұйық заттардың мембрана арқылы жасушаға ену жолы.

Плазмидалар – бактерия жасушаларында, эукариоттар жасушасының кейбір органеллаларында (пластидтер, митохондриялар), өз алдына дербес (автономды) кездесетін сақиналы ДНК молекуласы.

Плейотропия – бір геннің бірнеше белгіні дамыту қасиеті.

Поли-А-тізбек – а-РНҚ-ның 3' ұшына жалғанған 200-ге жуық аргинин (А) қалдықтары.

Полимерия – бірнеше аллельсіз гендердің бірлесіп бір белгіні дамытуы (политендік тұқым қуалау).

Полипloidия – хромосома санының еселеп өсуіне байланысты геномдық мутация (3n, 4n, 5n, т.б.).

Полимастия – бірнеше сүт безінің дамуы.

Полителія – бірнеше емізктің дамуы.

Политения – мейоздың бір түрі; интерфаза кезеңінде хроматиданын көбейіп бір-бірінен ажыраспай, политендік (көп жіпшелі) хромосомалардың түзілуі.

Популяция – бір ареалды ұзақ уақыт мекендеп, ортақ генофондқа ие, бір-бірімен еркін будандасатын, бір түрдің даралар жиынтығы.

Праймаза – РНҚ-ұйытқыны (праймер) синтездейтін фермент.

Премутация – қайталанатын үш нуклеотидтер санының популяциядағы орташа жиілігінен көп, бірақ патологиялық (ауру) симптомдардың дамуы үшін жеткіліксіз күйі.

Приондар (P, P^{Sc}) – үшінші құрылымы бұзылған ақуыз; нуклеин қышқылы болмайтын бірден бір инфекциялық агент; олар адамдардың катал неврологиялық ауруларын дамытады.

Приондық ақуыз (P, P^C) – нерв жасушаларында болатын қалыпты ақуыз.

Приондық аурулар – приондардың (P2PSC) әсерінен дамитын адам ауруларының бір тобы.

Пробанд – шежіре құрастыруға себепші адам,

Пролалс – жүрек қақпақшасының 180° қайғырылуы.

Пролиферация – жасуша бөлінуі; көбеюі.

Прокариоттар – ядросы толық қалыптаспаған біржасушалы ағзалар.
Промотор – транскрипция басталатын ДНҚ молекуласының бір учаскесі.

Протеазалар – ақуыздар молекуласын ыдырататын ферменттер.

Протеинкиназалар – ақуыз молекуласында серин, трионин не тирозин қалдықтарын фосфорлап, қызметтік белсенділігін реттейтін ферменттер; олардың ПК-А; ПК-Г; ПК-С; т.б. түрлері белгілі.

Протеинкиназа А (ПК-А) – циклдық АМФ қатынасуымен сигналдың берілу жолында активтенетін протеинкиназа.

Протеинкиназа Г (ПК-Г) – циклдық ГМФ қатынасуымен сигналдың берілу жолында активтенетін протеинкиназа.

Протеинкиназа С (ПК-С) – диацилглицерин және инозиттрифосфаттың қатынасуымен сигналдың берілу жолында активтенетін протеинкиназа.

Проксимальды – жақындау.

Прибнев боксы – микроағзалар гендерінің промоторында болатын және транскрипция факторы –б-ақуызбен арнайы байланысып, транскрипцияны инициациялайтын учаске.

Процессинг – пре – РНҚ-лардың пісіп жетілу үдерісі.

Псориаз – теміреткі.

ПЦР – полимеразалық тізбектік реакция (ПТР); генді көптеген рет көшірмелеп көбейтуге (амплификация) арналған ДНҚ-технология әдістерінің бірі.

Радикулит – құяң.

Реакция нормасы – модификациялық өзгеріштіктің шегі.

Ревматизм – құздама; ревматизм.

Резистенттілік – ағзалардың белгілі бір факторға төзімділігі.

Рекон – геннің рекомбинациялануға қабілетті ең кіші бөлігі, ол Іnх ген.

Репарация – ДНҚ молекуласының бұзылған құрылымдарының қалпына келуі.

Репликациялық аша – репликация басталатын учаске.

Репликация (ДНҚ) – ДНҚ молекуласының өздігінен екі еселенуі (ДНҚ синтезі).

Репрессор – ген – операторды «тығындап» транскрипцияны болдырмайтын ақуыз.

Рестрикция – ДНҚ молекуласының үлкенді-кішілі үзінділерге кесілуі.

Рестриктазалар – нуклеин қышқылдарының белгілі бір нуклеотид тізбектерін «танып» кесуші ферменттер («қайшылар»).

Ретинобластома – көздің торлы қабығының қатерлі ісігі.

Ретроградты – кері бағытта.

Ретроспективті – кейіннен.

Рецессивтік – тек гомозиготалы күйінде байқалатын белгі не аллель.

Ригидтік – сіреспелік; илікпейтін (қатып қалған).

Сарколемма – бұлшықет жасушасының мембранасы.

Секвендеу – ДНҚ-молекуласының нуклеотидтер бірізділігін бір-бірлеп анықтауға арналған ДНҚ-технологиялардың бір әдісі.

Серин /триония протемкиназа/ – ақуыз молекуласының серин не трионин аминқышқылдарын фосфорлайтын фермент.

Сибстер – бір ата-анадан туған балалар.

Сигналдық бірізділік – бекінген рибосомалардың трансляциясында ақуыздардың (-ұшында алғаш синтезделінетін және трансляция кешенінің ЭПТ-ға бекінуін, оның қуысына өтуін қамтамасыз ететін аминқышқылдар бірізділігі.

Симпорт – ұсақ молекулалы екі заттың бір бағытта, бірі – Х концентрация градиенті бағытында, екіншісі – У концентрация градиентіне қарама-қарсы бағытта бірге тасымалдануы.

Синдром – ағзаның көптеген мүшелері мен мүшелер жүйесін қамтитын патологиялық белгілер кешені. Олар бір патогенез негізінде қалыптасады.

Сорғыштар – мембрана арқылы заттың концентрация градиентіне қарама-қарсы бағытта белсенді өткізілуін қамтамасыз ететін құрылым; энергия жұмсауды қажет ететін құбылыс.

Соузери-Блотт-гибридтеу әдісі – гендерді зерттеп анықтауға арналған ДНҚ-технологиялардың бір әдісі.

Спектрин – мембрана астында орналасқан массасы 240 000 ДА фибриллалық перифериялық ақуыз.

Спейсерлер – құрылымдық гендерді бір – бірінен ажыратып тұратын ДНҚ молекуласының қысқа учаскелері.

Сперматогенез – сперматозоидтардың пайда болуы және пісіп жетілу үдерісі.

Сплайсинг – про – а – РНҚ-ның экзондарының бір – бірімен «жалғануы».

Сульфаттану – ақуыз молекуласының белгілі-бір аминқышқылының сульфат тобын қосып алып модификациялануы.

Супрессорлар (ингибиторлар) – бір аллельді емес геннің әрекетін бастырмайтын ген.

Сұрыптау (табиғи) – бейімделген даралардың популяцияларда сақталуын қамтамасыз ететін тішілік үшін күрес нәтижесі.

Талассемия – тұқым қуалайтын қан аздылық ауруы.

ТАТА-бокс – эукариоттар гендерінің промоторында орналасқан және транскрипцияның жалпы факторларымен әрекеттесіп, транскрипцияны инициациялайтын учаске; прокариоттар гендерінің промоторындағы Прибнев боксын сәйкес келетін учаске.

Тахикардия – жүрек соғуының жиілеуі

Телеангиоэктазия – кантамырдың кенееуі.

Теломер – хромосомалардың ұшы..

Теломераза – жасушаның әр бір бөлінуінде азды-көпті қысқарған хромосома ұштарын қалпына келтіруші фермент.

Терминация – транскрипция және трансляция құбылысының аяқталуы.

Тирозин-протеинкиназа – ақуыз молекуласының тирозин аминқышқылы қалдығына фосфат тобын жалғап фосфорлайтын фермент.

Тіркесу тобы – бір жұп гомологтық хромосома гендері.

Толық мутация – динамикалық мутациялардың (қайталанатын 3 нуклеотидтер экспансиясы) патологиялық күйі.

Тон – үн, сарын, дыбыс.

Топоизомераза – ДНҚ репликациясы барысында пайда болатын үлкенді-кішілі түйіндерді жоятын репликативтік кешен ферменті.

Тотипотенттілік – эмбриогенездің бастапқы сатыларында бластомералардың қызметтік тең мүмкінділігі; бұл кезде әрбір бластомера жеке ағзаны дамыта алады.

Транзиция – гендік мутацияның бір түрі; бұл кезде бір пуриндік негіз екінші пуринмен (А не Г) немесе бір пиримидиннің екіншісімен алмасуы.

Трансверсия – гендік мутацияның бір түрі; бұл кезде бір пуриндік негіз (А, Г) пиримидиндік негізбен (Ц, Т) не керісінше алмасады.

Трансдукция – бактериофагтар арқылы бактериялардың бір штаммының ДНҚ молекуласының бір учаскесінің екіншісіне көшірілуі.

Транскрипция – ДНҚ молекуласындағы ақпараттың РНҚ молекуласына көшірілуі (РНҚ синтезі).

Транскрипцияның жалпы факторлары – барлық эукариоттар гендерінің промоторлық учаскесінің ТАТА-боксымен байланысып транскрипцияны инициациялау үшін міндетті түрде қажет ақуыздар; олардың ТFIА, ТFIВ, ТFIID, TFIIC, TFIIE, TFIIH деген түрлері белгілі.

Транскрипция факторлары – гендердің промоторлық учаскесінің ГЦ, ЦТ-бокстарымен және энхансерлермен байланысып, транскрипцияны реттейтін (күшейтетін не азайтатын) ақуыздар.

Трансмиттер – рецептормен байланысып сигналды аденилатциклазаға жеткізіп оның әрекетін реттейтін ақуыз.

Транслокация – гомологтық емес хромосомалардың учаскелерімен алмасуы.

Трансмембраналық потенциал – иондық арналар қызметі нәтижесінде плазмолемма бетінде және жасуша ішінде иондар ((а-, К+) концентрациясының өртүрлі болуы салдарынан қалыптасатын құбылыс.

Транспозондар (Тп) – геномның қозғалғыш генетикалық элементтері.

Тернер (Шерешевский-Тернер) синдромы – өйелдердің бір Х-хромосомасының жетіспеушілігіне байланысты ауру.

Трансляция (ақуыз синтезі) – а-РНҚ негізінде полисома полипептид молекуласының синтезделуі.

Транспозондар («қозғалғыш генетикалық элементтер») – ДНК молекуласында тұрақты орындары болмайтын, секіріп көшіп жүретін бірізділіктер – геном «паразиттері».

Трансформация – бактерия штамдарының өзара ДНК учаскелерімен алмасып қасиеттерін өзгертуі.

Тремор – діріл, дірілдеу.

Триптофан опероны (репрессияланатын оперон) – гендер транскрипциясының аттенуаторда аяқталуы арқылы реттелінетін құрылымдық-қызметтік бірлік.

Трисомия – анеуплоидияның бір түрі; кариотиптің бір хромосомаға артық болуы, $2n+1$.

Тұқым қуалаушылық – ағзалардың белгілері мен қасиеттерінің ұрпақтарға берілуі.

Тұқым қуалайтын аурулар (белгілер) – әр түрлі мутациялар (гендік, хромосомалық, геномдық) салдарынан қалыптасатын адамдардың патологиялары.

Тұқым қуалауға бейім аурулар (белгілер) – тұқым қуалаушылығы нақтылы анықталмаса да, белгілі бір орта факторларының әсерінен дамитын аурулар (белгілер).

Фагоцитоз – ірі молекулалы түйіршік заттардың жасушаға енуі.

Фенилкетонурия – фенилаланин амин қышқылын тирозинге айналдыруға қатынасатын фенилаланингидрооксилаза ферментінің синтезделуінің бұзылуы салдарынан дамитын гендік ауру.

Фенокөшірмелер – генотиптері әр түрлі ағзаларда ұқсас фенотиптің байқалуы.

Фенотип – ағзаның белгілері мен қасиеттерінің жиынтығы.

Фобия – қорқыныш, үрей.

Фолдинг – ақуыз молекуласының оралып, үш өлшемді табиғи құрылымының түзілу үдерісі.

Фолдазалар – ақуыз молекуласының фолдингін жеңілдететін ферменттер – ПДИ, ППИ.

Фолдинг факторлары – ақуыз молекуласының фолдингін жеңілдететін факторлар – фолдазалар, шаперондар.

Фосфорлану – ақуыз молекуласының белгілі бір аминқышқылдары қалдықтарына (серин не трионин, тирозин) фосфат тобының жалғануы; фосфорлану арқылы ақуыз молекуласының қызметтік белсенділігі реттелінеді (күшейеді не тежеледі).

Фосфорсыздану – ақуыз молекуласының белгілі бір аминқышқылдары қалдықтарынан (серин не трионин, тирозин) фосфат тобының алынып тасталуы; фосфорсыздану арқылы ақуыз молекуласының қызметтік

белсенділігі реттелінеді (күшейеді не жежеледі).

Фосфатазалар – ақуыз молекуласының белгілі бір аминқышқылдары қалдықтарынан (серин не трионин, тирозин) фосфат тобының алынып тасталуын қатализейтін фермент; оның екі түрі белгілі – серин/трионин-фосфатаза, тирозин-фосфатаза.

Фрагменттелу – бөлшектену.

Хелпер – көмекші, көмектесуші.

Хиазма – мейоздық бөлінудің профаза-1-де хроматидалардың конъюгацияланып байланысуы.

Хорей – бұлшықеттердің ретсіз жирылуы.

Хорион – ұрықтың бүрлі қабаты.

Хорион-плацентобиопсия – ұрықтың хорион не плацента қабаттарынан бір шама жасушаларын үзіп алып тұқым қуалайтын патологияларды пренатальдық (туылғанға дейін) анықтауға арналған әдіс.

Хоминг – лейкоциттердің қантамырлардан шығып лимфоидтық ұлпаға қайтып оралуы.

Хроматин – ДНК молекуласы мен гистондық ақуыздардан құралған интерфазалық хромосоманың жинақталған күйі.

Хромосомалық аурулар – хромосомалар санының және құрылысының өзгеруі салдарынан байқалатын аурулар.

ЦТ-бокс – зукариоттар гендерінің промоторлық учаскесінде транскрипция факторларымен байланысып транскрипцияны реттейтін бірізділік.

Центромера – хромосома ніндерін жалғап тұратын орталық керме.

Цианоз – көгеру, көгілдірлену.

Цикл – оралма, цикл.

Циклиндер (Ц) – жасуша циклының әртүрлі кезеңдерінде синтезделіп оның бір қалыпты жүруін реттейтін реттеуші ақуыздар; олар өз беттерінше белсенді болмайды, тек циклинтәуелді киназалармен қосылып, кешен күйінде ғана активтенеді; оның бірнеше түрлері белгілі – циклин-А, циклин-В, циклин-D, циклин-Е.

Циклдық АМФ (цАМФ) – қант қалдығының екі ұшымен (5',3') екі фосфаттық байланыспен байланысқан аденозинмонофосфат; екінші мессенджер қызметін атқарады.

Циклдық ГМФ (цГМФ) – қант қалдығының екі ұшымен (5',3') екі фосфаттық байланыспен байланысқан гуанозинмонофосфат; екінші мессенджер қызметін атқарады.

Циклинтәуелді киназалар (ЦТК) – жасуша циклының қалыпты жүруін реттейтін ферменттер; олар циклиндермен қосылып, кешен пайда етіп – (Ц-ЦТК) активтенеді; олардың бірнеше түрлері белгілі: ЦТК-1, ЦТК-2, ЦТК-4, ЦТК-6.

Цистрон – құрылымдық ген.

Экзон
Экзоци
Экзоф
Экоген
ағзаны
түрліш
генети
Экспр
Экстри
Элонг
қарай
Эндом
бөліні
Эндон
Энхан
реттеу
Энист
аллел
Эпифи
Эукар
Шлеп
олард
олард
Шок
Ядро
Ядро
ядро
хромс
Ядро
ядро
кешел
Ядро
синте

С.А.Әбилаев

МОЛЕКУЛАЛЫҚ БИОЛОГИЯ ЖӘНЕ ГЕНЕТИКА

Редакторы
Тех.редакторы
Корректоры
Терген
Беттеген

ӘБИЛАЕВ Сәтбай
ӘБИЛАЕВ Сержан
ЖӨНІБЕКОВА Айгүл
ДӨРІПБЕК Аягүл
ЖҰМАШОВА Жазира

Басуға 05.08.2008 ж. қол қойылды.
Пішімі 60x84/16. Көлемі 26,5 баспа табақ. Офсеттік басылды.
Тапсырыс 869. Таралымы 2000 дана.

Кітап "АСҚАРАЛЫ" ЖШС баспаханасында басылды.
Шымкент қаласы, Ж.Ташенов көшесі, 24 үй.

ӨЗГЕРТУЛЕР

Беті	Қатары	Жазылғаны	Оқылуы
21	10	Екі, 2	Екі - α , 2 β
47	17	0,02	0,02%
103	22	Делекциялар	Делециялар
117	7,30	Тұқым қуалаушылық	Тұқым қуалайтын
183	33	2-интегриндер	β_2 - интегриндер
184	2,5	2-интегриндер	β_2 - интегриндер
190	17-кесте, 2 қатар	ГНК-УУ-антигені	ГНК-II-антигені
192	18-кесте, 3 қатар	2-интегрин	β_2 - интегрин
240	35	Фосфорлануына	Фосфорлануы
256	20	Эндонуклеалардың	Эндонуклеазалардың
287	9	- талассемияда	α - талассемияда
287	10	тізбегінің	α - тізбегінің
305	38	58-сурет	158-сурет
309	2	159-сурет	160-сурет
313	15	162-сурет	163-сурет
314	32	Делекциясы	Делециясы
315	1,5,7	Делекциялардың	Делециялардың
362	27, 31	Хорин	Хорин