

С.А.Әбилаев

МОЛЕКУЛАЛЫҚ БИОЛОГИЯ ЖӘНЕ ГЕНЕТИКА

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

Шымкент 2008 ж.

УДК 616.12-575.1
ББК 28.04
Ө 18

Рецензенттер: А.Ислам атындағы Халықаралық Қазақ-Түрік университетінің ішкі аурулар, үй, емханалық терапия кафедрасының меңгерушісі, м.ғ.д., профессор **Н.К.Түзетбаев**, ОҚММА биохимия кафедрасының меңгерушісі, биология ғылымдарының докторы, профессор **К.О.Шеріпов**, ОҚММА қазақ тілі кафедрасының меңгерушісі **Е.Сәлім**.

Ө 18 **С.А.Өбидіев**
"Молекулалық биология және генетика" - Оқулық.
Шымкент - "АСҚАРАЛЫ" баспасы, 2008 ж. 424 б.
196 сурет, 45 кесте.

ISBN 978-601-7065-22-5

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 емдеуде олардың этиологиясымен, 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 иесінің жазба күйінде рұқсатсыз көбейтуге, жаңадан басып шығаруға, тыйым салынады.

ISBN 978-601-7065-22-5

ББК 28.04

© С.А. Өбидіев - 2008 ж.
© "Асқаралы" баспасы - 2008

Мазмұны

Кіріспе. Молекулалық биологияның қысқина 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 фолдингті.....	21
1.2.1. Ақуыз молекуласының фолдингті аяқтандыратын 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. Пептидилпролилэстераза (ППИ).....	25
1.2.4. Шаперондар. Шаперондар қызметтері.....	25
1.2.4.1. Gro EL/GroES жүйесі.....	26
1.3. Прионлар.....	28
1.4. Нуклеин қышқылдары.....	29
1.4.1. Жалпы мәліметтер.....	29
1.4.2. Дезоксирибонуклеин қышқылының (ДНҚ) құрылымы.....	31
1.4.3. Рибонуклеин қышқылының (РНҚ) құрылымы.....	34
1.4.3.1. Ақпараттық РНҚ құрылымының ерекшеліктері.....	35
1.4.3.2. Тасымалдаушы РНҚ-лардың құрылымының ерекшеліктері.....	37
1.4.3.3. Рибосомалық РНҚ-лардың құрылымы.....	38
2. Матрицалық (қалыптық) биосинтез.....	39
2.1. ДНҚ репликациясы.....	39
2.1.1. Жалпы мәліметтер.....	39
2.1.2. ДНҚ молекуласының негізгі бөлігін репликациялануы.....	39
2.1.3. Репликация тетіктері.....	41
2.1.4. Полимеризация ферменттері.....	43
2.1.5. ДНҚ репликациясын аяқтаушы ферменттер.....	45
2.1.6. ДНҚ-ның теломерлік бөліктерінің репликациялануы.....	46
2.1.7. Теломералар қызметтері.....	47
2.1.8. Гелиомералар әрекетінің тетіктері.....	48
2.2. ДНҚ 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. ДНҚ молекуласының реттеуші учаскелерімен байланысатын ақуыздар.....	51

2.2.3.2.	Транскрипцияның жалпы факторлары.....	53
2.2.3.3.	p-53 ауызы-транскрипция факторы.....	54
2.2.4.	Транскрипция тетіктері.....	56
2.2.5.	Транскрипцияның айнашқы өнімдері.....	58
2.2.6.	Пре-РНК-лардың пісіні жетілуі-процессинг.....	59
2.2.7.	п-РНК-лардың ыдырауы.....	61
2.2.7.1.	Бактерияларда п-РНК-лардың 5' ұшынан ыдырауы.....	61
2.2.7.2.	Эукариоттар п-РНК-ның 3' ұшынан ыдырауы.....	62
2.3.	Акуыз 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.	Акуыз биосинтезі немесе трансляция тетіктері.....	65
2.3.2.1.	Трансляция немесе акуыз биосинтезінің инициациясы.....	68
2.3.2.2.	Трансляция терминациялануы.....	71
2.3.3.	Трансляция ингибиторлары.....	72
3.	Гендердің экспрессивтілігінің реттелу тетіктері.....	74
3.1.	Жалпы мәліметтер.....	74
3.2.	Гендердің экспрессивтілігінің оперондық гипотезасы.....	75
3.2.1.	Лактоза оперонының құрылымы, қызметтері.....	77
3.2.2.	Триптофан оперонының құрылымы, қызметтері.....	79
4.	Геном және оның құрылымы.....	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 құрылымы.....	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 құрылымы.....	95
4.5.3.	Каротиоп. Адам каротиопы.....	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.	ДНК тізбектерінің бұзылыстары.....	110
4.6.4.3.	Мутагенездің молекулалық тетіктері. Ион ауызы сөзделерінің мутагендік өсерлері.....	110
4.6.4.4.	Химиялық қосылыстардың мутагендік өсерлері.....	112
4.6.5.	ДНК репарациясы.....	114
4.6.5.1.	Урацил қалығының 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 (ДНК технологиялар).....	119
5.3.1.	ДНК-диагностикасының туралы және көпшең әдістері.....	123
6.	Жасушаның молекулалық биологиясы.....	126
6.1.	Жасуша оргanelлаларының молекулалық құрылымы 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 (ретikulum).....	137
6.1.5.1.	Акуыздардың 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 filamentтері.....	150
6.1.8.4.	Аралық filamentтері.....	151
6.2.	Биомембраналар. Құрылымы, 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 акуыздары.....	159
6.2.4.1.	Эритроциттер гемоглобинмен кейбір акуыздары.....	160
6.2.4.2.	Тасымалдаушы акуыздар.....	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 (сорғынтар және арналар).....	167

6.3.2.2.	Катиондық арналар және Н-коликопорецторлар.....	170
6.3.2.3.	Көпленген жолақ бұлшықет ұлпасындағы Ca_2^+ иондарының тасымалдану жүйесі.....	172
6.3.2.4.	Бүйректі гликозаның тасымалдануы.....	173
6.4.	Мембрана арқылы түйіршіктердің және ірі молекулалық қосылыстардың өткізілуі.....	174
7.	Жасушаралық өрекеттесулер.....	177
7.1.	Мембрананың адгезивтік 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 өрекеттері.....	182
7.1.4.3.	Лейкоциттер миграциясы.....	183
7.1.5.	Иммундық реакциялар.....	184
7.1.5.1.	Гистуәлесімдіктің белгілі кешенінің I-(ТНҚ-I) антигендері және жасушалық иммундық реакция.....	185
7.1.5.2.	Гистуәлесімдіктің белгілі кешенінің II-(ТНҚ-II) антигендері және гуморальдық иммундық реакция.....	187
7.1.5.3.	Гуморальдық иммундық реакциялардағы адгезивтік өрекеттесулер.....	189
7.1.5.4.	Жасушалық иммундық реакциялардағы (NK-жасушаларының қатынасуымен жүретін) адгезивтік өрекеттесулер.....	191
7.2.	Жасушаралық түйісулер (контакт).....	192
7.2.1.	Коммуникациялық типті түйісулер (контакт).....	196
8.	Жасушаралық сигналдардың берілуі.....	198
8.1.	Жалпы мәліметтер.....	198
8.2.	Жасушаралық сигналдық жолдар.....	199
8.2.1.	Гормондар.....	199
8.2.1.1.	Гидрофильдік гормондардың өрекет ету тетіктері (механиздері).....	205
8.2.1.2.	Гидрофобтық гормондардың өрекет 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 гуаносинмонофосфаттың (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.	Рас ақуызының қатынасуымен сигналдың берілу жолы.....	221
9.	Жасуша циклының реттелуінің молекулалық тетіктері (механизмі).....	223
9.1.	Жалпы мәліметтер.....	223
9.2.	Пролиттеуелді кінәздер.....	227
9.3.	Циклингеуелді кінәзаларға арналған сигналдар.....	230
9.3.1.	Митоздер өрекеттері.....	230
9.3.2.	Антиостогендер өрекеттері.....	231
9.3.3.	Жасушалардың жасушалан тыс матрикске бекінуі.....	232
9.3.4.	Түйісу (контакт) арқылы пролиферацияның тежелуі.....	234
9.4.	Циклин-ЦТК кешендерінің өрекет ету тетіктері.....	235
9.4.1.	G1-кезең кешендерінің өрекеттері.....	236
9.4.2.	S-G2-кезеңдер кешендерінің өрекеттері.....	238
9.4.3.	Митоз профазасы мен метафазасы. Митозтемулдаушы фактор (МФФ) өрекеттері.....	239
9.4.4.	Митоздың анафазасы мен телофазасы: анафазаны қамтамасыз ететін фактор (АКФ) және протеинфосфатазлардың өрекеттері.....	241
9.5.	Жасуша циклының бақылау жүйесі.....	243
9.6.	Жасуша циклын тежату және апоптозға көшіру тетіктері.....	244
10.	Апоптоз және оның молекулалық тетіктері.....	246
10.1.	Жалпы мәліметтер.....	246
10.2.	Жасушаішілік 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.	Эндопулксазалар.....	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 мәліметтер.....	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.	Г. Мендель тәжірибелері.....	272
12.3.	Гаметалар саны.....	275
12.4.	Т.Морган тәжірибелері, тұқымқуалаушылықтың хромосомалық теориясы.....	276
12.5.	Гендердің өзара әрекеттесулері.....	280
12.6.	Доминанттылық және рецессивтік тегіктері.....	286
13.	Мелітшілік генетика.....	288
13.1.	Жалпы мәліметтер. Қосқаша даму тарихы.....	288
13.2.	Адам генетикасының зерттеу объектісі.....	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.	«Мысықпен мияулау» синдромы.....	306
13.4.	Адамдардың монотендік 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.	Эт алмасудың тұқым қуалайтын аурулары.....	321
13.4.5.1.	Аминқышқылдарының бұзылуы нәтижесінде дамиды аурулар (аминоацидоздар).....	321
13.4.5.2.	Галактоземиялар.....	323
13.4.5.3.	Лизиндоздар. Жалғыздық гипертрофияс теропемиалар.....	324
13.4.5.4.	Гемоглобинопатиялар.....	325
13.4.5.5.	Мукополисахаридоздар (МПС).....	328
13.4.5.6.	Пероксиазомалық 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 үні нуклеотидтер экспансиясы аурулары.....	336
13.5.5.	Приондық аурулар.....	340
13.5.6.	Геномдық импринтинг аурулары.....	341
13.6.	Мультифакторлы аурулар.....	343

13.7.	Тұқым қуалайтын аурулардың алдын алу принциптері.....	352
13.7.1.	Жалпы мәліметтер.....	352
13.7.2.	Мелітшілік генетикалық кеңес беру негіздері.....	355
13.7.2.1.	Аурулардың генетикалық төуекелділігін есептеу принциптері.....	357
13.7.2.2.	Монотендік аурулардың генетикалық төуекелділігін 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.	Ұрықтарды жатыр қабырғасына бекіткенге (эктоптанған) 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.	Гомеостатик 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 улау.....	403
16.6.	Фармакогенетика.....	404
Терминдер сөздігі.....		407
Әдебиеттер.....		423

КІРІСПЕ

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. ғылымдармен дамуында маңызды рөл атқарып, ХХІ ғасырды молекулалық биология ғасыры деп атауға.

Молекулалық биология ғылымы бірнеше бөлімдерге бөлінеді: **геномика** — тұқым қуалаушылықтың материалдық негіздері-ДНК, РНҚ молекулаларының құрылыстарын, қызметтерін зерттейді; **протеомика** — жасуша іс-шараларының 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 шпиральды құрылысын анықтап, оның моделін құрастырған.

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

XX 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.Шинер, Д.Ледерберг; Х.Френкель-Конрат т.б.)

1954 жылы америкалық 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.Очоа т.б. ғалымдардың еңбектері нәтижесінде генетикалық кодтың толық сөзін анықталды.

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

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

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

-**ақпараттың өрнекке берілу жолы**-РНҚ-ДНК-ДНК-РНҚ-ақуыз, яғни ақпараттың берілуінің өрнекке жолы.

1970-1980 жылдары белгілі бір нуклеотидтер (сайттар) арасында үні, ДНК молекуласын бөлек-бөлек үзінділерге қиятын «сайтлар-рестриктаза ферменттері және ДНК үзінділерін бір-біріне жалған тігетін «инделер»-лигаза ферменттері ашылып, генетикалық инженерияның дамуына жол ашылды. Генетикалық инженерия жетістіктері негізінде көптеген трансгендік ағзалары (өсімдіктер, жануарлар, микроорганизмдер) 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 сапалы диплоидты ағзалары 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.Энгельс, А.П.Георгиев, Т.Дарханбаев, М.А.Айтқожаев, Х.Жуматов т.б. есімдері атауға болады.

I - ЖАСУШАНЫҢ АҚПАРАТТЫҚ МАКРОМОЛЕКУЛАЛАРЫ

1.1. Ақуыздар

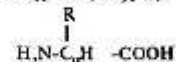
Ақуыздар — жасушаның ең маңызды макромолекулаларының бірі. Оның элементтік құрамын, құрылысының теориясын алғашқылардың бірі болып зерттеген және «протеин» (protein-бірінші) деп атауды ұсынған Голландия химигі және дәрігері Г.Я.Мульдер (1802-1880) болатын.

Ақуыздар мыңдаған қасиеттері атқарады:

- құрылымдық (биомембраналар құрамына кіреді);
 - энергетикалық (қуат көзі болып табылады);
 - катализдеуші (ферменттер);
 - сигналдық (гормондар, нейропептидтер);
 - қозғалушы (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 (NH₂), көмірсутектен (CH₂), карбоксил топтарынан (COOH) құрылған қаңқалан (остя) және ортаңғы көміртек атомымен (C α) альфа орны бойынша байланысқан радикалмен тұрады (1-сурет).



1-сур. α-Аминқышқылдың құрылымы
(М.И.Самбаров. Кузнецовтан, 2003)

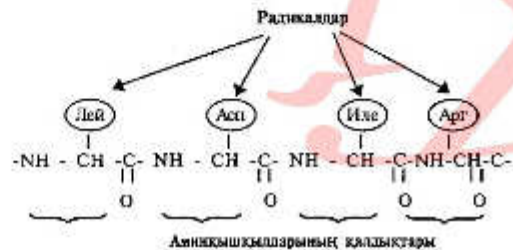
Жер бетіндегі барлық тірі ағзалар осы 20 α аминқышқылдарды пайдаланып сан алуан ақуыз молекулаларын құрастырады (1-кесте).

I кесте Ақуыздардың негізгі аминқышқылдары

Аминқышқылдары	Қысқаша аталуы		Қасиеттері
	Қазақша	Латынша	
Глицин	Гли.	Gly, G	Гидрофобты
Аланин	Ала.	Ala, A	Гидрофобты
Валён	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.	Asp, N	Гидрофильді
Глутамин	Гли.	Glu, 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.	Phe, 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, гидроксилизин; 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) α-РНҚ кодондарының біріділігі арқылы кодталып, трансляция кезінде синтезделінді (2 сурет).



2-сурет. Полипептид тізбегінің бір үзіндісі (Мункайбаров, Құзнецовтан, 2003)

Әрбір жекелеген ақуыздардың полипептид тізбегіндегі аминқышқылдар біріділігі бірегей (уникальды) болады және ол генетикалық кодтау (түкым қуалаушылық) арқылы айқындалады. Ал ол, өз кезегінде, осы ақуыздың ұйымдасуының жоғары құрылымдарын (II реттік, III-реттік) айқындайды. Жүзегей, мықпадан аминқышқылдардан тұратын полипептид тізбегінің тек бір аминқышқылдың алмасуынан 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 құрылымының полипептидтік теориясын 1902-1919 жылдары Э.Фишер тәжірибе жасап қалыптастырды.

Полипептидтің атауды 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.

Пептидтік 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 біріділігінің түрліше болуына байланысты изомерлердің физикалық-химиялық қасиеттері, қызметтері де әртүрлі болады.

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

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

Ақуыз молекуласында 20 аминқышқылдардың болатындығын ескерсек, онда олардың түрліше комбинациялануы нәтижесінде, қасиеттері әртүрлі болатын келетін қаншама изомерлердің түлуінің есептеу қиын емес (20ⁿ).

2 Кесте. Ақуыз молекулаларының құрамы болған изомерлер саны

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

Сонымен, 20 аминқышқылдардан қызметтері, қасиеттері әртүрлі 2.4x10¹⁸ изомерлерді құрастыруға болады. Бірақ, тек 20 аминқышқылдардан құрылған ақуыз молекуласы өте қысқа болады, оның молекулалық массасы небәрі 2600 Да –дай.

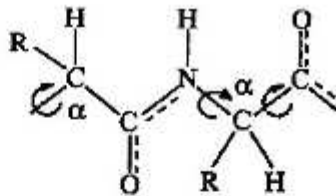
Дегенмен, полипептид тізбегіндегі аминқышқылдар көптеген рет қайталануы мүмкін, сондықтан да олардың изомерлерінің саны да еселей өседі. Егер молекулалық массасы 34000 Да ақуыз

молекуласындағы 12 аминқышқылдар түрліше ара-қатынаста қайталанатын болса, онда оның мономерлерінің саны 10^{12} -ге тең болар еді. Ал егер, ақуыз молекуласындағы артық 20 аминқышқылдар әртүрлі ара-қатынаста қайталанса десек, онда мүмкін болған біріділдіктер саны өлше қайда көп болатындығы 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 сөзтеулер, негізгі тірі табиғатта ақуыздар санының орасан көп және түрліше болатындығын дәлелдегендей. Мысалы, ішек бактериясында 3000 әртүрлі ақуыздар кездессе, адам ағзасында 5 миллионға жуық ақуыздар табылған. Сонымен бірге, ішек бактериясының бірде-бір ақуызы адам ақуызына ұқсасмайды.

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



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

Радикалдардың физикалық-химиялық қасиеттеріне қарай аминқышқылдарды **полярлы (гидрофильді)**-серин, треонин, цистеин, тирозин, гидроксипролин, аспарагин, глутамин, аспарагин қышқылы, глутамин қышқылы, аргинин, лизин, гидроксилизин, тистеин 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, цистеин) – ағзада синтезделінеді, бірақ олардың ағзадағы қоры жеткіліксіз болғандықтан өлсін-өлсін ас құрамында енуі қажет. **Алмастыруға болатын аминқышқылдар** (глицин, аланин, серин, аспарагин қышқылы, глутамин қышқылы, аспарагин, глутамин, тиреонин, пролин) – ағзада синтезделінеді деп бөледі.

1.1.2. Ақуыздың екінші реттік құрылымы

Пептидік тізбектің көптеген фрагменттері алғаш - α ширитид не β құрылым күйінде болады. Ақуыз молекуласының кеңістікте мүлтіксіз қарапайым жинақталуы **II реттік құрылым** деп атайды.

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

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

Бұл құрылым аминқышқылдар арасындағы сутектік байланыс арқылы тұрақтанады. Мүндай бір байланыстың пайда болуына бір аминқышқылдың -NH- тобы мен екінші аминқышқылдың -CO- топтары қатынасады, бірақ бұл кезде сутектік байланыс көршілес- -NH- , -CO- топтары арасында емес, бір-бірінен 3 аминқышқылға алшақ орналасқан аминқышқылдардың -NH- және -CO- топтары арасында болады. Олардың бір-біріне жақындауына ширитидаль көмектеседі, нәтижесінде α -ширитидаль бір орналымында орташа 3,6 аминқышқылдары кездеседі (4 сурет).

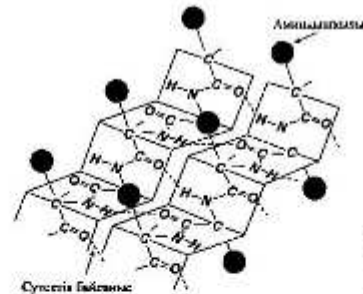
β -Құрылым-мұнда полипептид тізбегінің қаңқасы ширатпаға иеритілмей көптеген иреленбеген қатпарлар (шайа етеді) (3-сурет).

Бұл құрылым да NH- және -CO- топтары арасындағы сутектік байланыс арқылы тұрақтанады, бірақ азонасыпқақтарының бір-біріне жақынтасуы 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.

Аминокислоталардың бүйір радикалдары бұл құрылымдардан тұрақтануына тікелей қатынаспағандымен, олар полипептид тізбегінің қалайша оралуын және ол орала ала ма, жоқ па осы мәселелерді анықтайды.



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



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

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

3-кесте. Екінші реттік құрылым түрлері арасында аминокислоталар қалыптарының үлесгірілуі

Ақуыз	α -ширатпа	β -құрылым	Құрылымсыз учаскелер
Тубулин	22%	30%	48%
Инсулин	52%	6%	42%
Миоглобин	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 жақынтасуы, табиғи (натигі) құрылымының түзілуі. Бұл үдерісті **фолдинг** деп атайды.

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

4-кесте. Радикалдардың және олардың тұтастығы байланыстарының түрлері

Радикалдар түрлері	Аминокислоталар	Ақуыздың мөлшері	Байланыстары
1) Полярлы емес радикалдар	Галлин, аланин, валин, лейцин, изолейцин, метионин, фенилаланин, триптофан, пролин	50%	Гидрофобтық және ван-дер-Ваальс
2) Иондалуға қабілетсіз полярлы радикалдар	Серин, Треонин, цистеин, Тирозин, Аспарагин, глутамин	20%	Сутектік байланыс, дисульфидтік байланыс
3) Иондалуға қабілетті полярлы радикалдар	Аспарагин қышқылы, Глутамин қышқылы, Аргинин, Лизин, Гистидин	30%	Иондық және сутектік байланыстар

Кестеле көрсетілгендей амнокиспқықтар 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 воддық байланыстар;

• зарядталған және зарядталмаған полярды радикалдар арасындағы сутектік байланыстар;

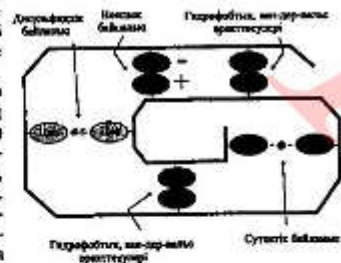
• полярды емес (гидрофобты) радикалдар арасындағы гидрофобтық және ван-дер-Ваальс байланыстары.

Иондық және сутектік байланыстардың әлсіз болуының басты себебі-акуыз молекуласы орналасқан суық орта болып саналады. Дипольдық су молекулалары полярды (зарядталған) радикалдар айналасында шоғырланып, зарядталған радикалдардың электрлік айымын 10 есеге дейін төмендетеді және өздері полярды радикалдармен сутектік байланыстар түзе алады. Радикалдардың өрекеттесу энергиясының көптеген бөлігі осы байланыстарды үзуге жұмсалады.

Өйтсе де, көптеген радикалдар аралық байланыстардың қалыптасуы акуыз молекуласының табиғи (нативті) үшінші реттік құрылысының термодинамикалық ең тұрақты конфигурациясының лайла болуына алып келеді.

Өрекеттесуші радикалдар созылған полипептид тізбегінде бір бірінен өте алысқа орналасулары мүмкін, ал олардың жақындасуы осы тізбектің күрделі қайысып иілулері нәтижесінде жүзеге асып.

Нәтижеде кейбір радикалдар (гидрофобтық радикалдардың кеңілігі) глобула (шумақ) ішінде, ал екінші біреулері-гидрофильдік радикалдар, оның бетінде орналасады. Бірақ, бұл абсолютті болмайды: гидрофобтық радикалдардың біршама бөлігі глобула бетінде орналысып лигандтармен өрекеттесу үшін өте кеді.



6-сурет. Глобулалық акуыздың үшінші реттік құрылымын тұрақтандырушы байланыстар (Мухамбаров, Кузнецовта, 2003)

Үшінші реттік құрылысы қалыптасқаннан кейін акуыз молекуласы өзіне төн қызметтік белсенділікке не болады. Осы құрылымда акуыз молекуласында белгілі бір лигандтармен өрекеттесуге қабілеті, бірнеше радикалдар тобынан тұратын, белсенді орталықтар пайда болады.

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

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

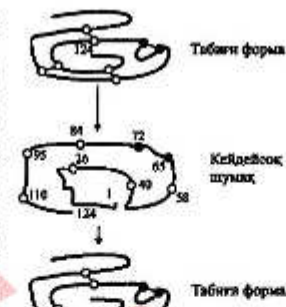
1.2. Акуыз молекуласының фолдингі

1.2.1. Акуыз молекуласының табиғи құрылымын (фолдингі) айқындайтын факторлар

Акуыздың бірінші реттік құрылымының (полипептид тізбегі) оның өртүрлі фрагменттерінің екінші реттік құрылымын толықтай анықтайтынның жоғарыда айтқамыз. Тал осы тұжырымды акуыздың күрделі құрылымдары-үшінші, төртінші реттік құрылымдарына да жалғызуга өбден болады.

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

Рибонуклеаза молекуласы 124 амнокиспқылы болатын бір лептидтік тізбектен тұрады. Амнокиспқылдарының арасында, тізбектің өртүрлі 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 амнокиспқылдары 105 түрлі өзара жұптасқан байланыстар туғыза алады, бірақ табиғи (нативті) РНК-азада олардың тек біреуі ғана іске асады: 26-84; 40-95;



7-сурет К.Анфисен тәжірибесі (Мухамбаров, Кузнецовта, 2003)

58-110; 65-72. Әрекеттесуші пистон радикалдары тізбек бойында бір-бірінен өкпеліуір қалмақ орналасқан (7-сурет).

РНҚ-азаның III реттік құрылымында дисульфидтік байланыстардың бөлшек басқа да, дәлірек айтқанда, сутеспік байланыстар да болады.

К.Анфинсен тәжірибенің алғашқы сатысында РНҚ-азаны ортаға екі түрлі агенттері енгізген:

-сутеспік және басқа да өлсіз байланыстарды үзетін зор қиықшаны (мочевина);

-және дисульфидтік байланыстарды үзу үшін- β -меркаптоэтанолды. Нәтижеде РНҚ-азаның табиғи (нативті) құрылымы бұзылып, иендік тәбеті бос, кездейсоқ шумақты туғызып, оның ферменттік белсенділігі жойылған. Осылайша ақуыз трансляциядан кейінгі бастыққы күйіне келтірілген.

Тәжірибенің екінші сатысында жоғарыда аталған екі агенттің (зор қиықшаны, β -меркаптоэтанол) екеуін де ортадан алып тастыған. Шамалы уақыттан кейін РНҚ-азаны қайтадан ферменттік 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 пептидік тізбектің аминқышқылдары бірегейлігіне 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 бойы барлық ақуыздар фолдингі осылайша жүзеге асады деп ойланған. Бірақ, соңғы жылдары К.Анфинсен тұжырымдары тек кіші молекулалы ақуыздарға ғана тән екендігі, ал ірі молекулалы ақуыздар фолдингі үшін ерекше, арнайы ақуыздар-шаперондардың және фолдинг ферменттерінің қажет екендігі белгілі болды.

1.2.2. Фолдинг факторлары

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

Ақуыз-лиганд әрекеттесулерінің бірнеше түрлері белгілі:

1) Лиганд ақуызбен байланысып оның құрылымын тұрақтандырады, бірақ конформациясының өзгеруіне айтарлықтай әсер етпейді. Мысалы, лигандың 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 құрылым 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. Пептидік тізбек ішінара созылған күйде болады.

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

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

Ақуыз фолдингі деген, бір сөзге, 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, өрлеңдеп созылған тізбек күйінде болады.

2) Әрі қарай α -шарлап, β -құрылым және құрылымсыз үшбұрыштардан тұратын ақуыздың II реттік құрылымы қалыптасады. Бұл үдерістің аяғында шумақтың сығылып қысылуы нәтижесінде еріген глобула түзіледі. Бұл құрылымның табиғи, нативті құрылымның ерекшелігі аминқышқылдар радикалдары өздерінің күшділікті серіктеріне «таба- алмай, кез-келгенімен байланысады. Бұл кезде аминқышқылдар арасындағы байланыстыр 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 фолдингталы.

Ірі молекулалы ақуыздардың қалыпты фолдингі не рефолдингі үшін лигандтармен қатар кейбір фолдингтің қосымша ақуыздарының қажеттілігі анықталды. Оларды 2 топқа бөлуге болады:

- а) фолдинг ферменттері (фолдазалар);
- б) молекулалық шаперондар.

1.2.3. Фолдинг ферменттері (фолдазалар)

1.2.3.1. Протеиндисульфидизомераза (ПДИ)

Бұл фермент ақуыз молекуласынағы дисульфидтік байланыстардың түзілуін не үзілуін катализдейді.

Жасушада ПДИ болмаған жағдайда не болар еді?

К. Анфинсен тәжірибесінде РНҚ-азда 8 цистеин қалдығы бар дедік, бұл жұптасқан 4 дисульфидтік байланыстармен 105 нұсқаның қалыптасуына мүмкіндік береді, олардың тек біреуі ғана «дұрыс» байланыстар.

ПДИ болмаған жағдайда, кез-келген цистеиндер 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 қышқылды (әлсіз байланыстарды үзетін) және β -меркаптоэтанолды (дисульфидтік байланыстарды үзетін) енгізіп РНҚ-азаның денатурациялануын, ал бір мезгілде екі агентті алып тастау арқылы ренатурациялануын, яғни рефолдингтенуін бақылаған.

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

Егер осы ортаға қайтадан β -меркаптоэтанолдың шпималы мөлшерін енгізсе фермент белсенділігі 100%-ға жеткен, яғни ол ақуыз молекуласының «бұрыс» дисульфидтік байланыстарының үзілуіне ықпал етіп, «дұрыс» байланыстардың түзілуіне кедергі келтірмейтін. 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, нәтигі құрылымы қалыптасады.

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

1.2.3.2. Пептидилпролилизомераза (ППИ)

Ақуыздарда кездесетін 20 аминқышқылдарының біреуі, яғни мәнінде аминқышқылдарына жатпайды. Ол пролин және оның гидроксидену өнімі-гидроксипролин. Оның радикалы тек C-көміртек атомымен байланысып қоймай, азотпен де байланысқан. Сондықтан оны аминқышқыл емес, яғни қышқыл деп атайды.

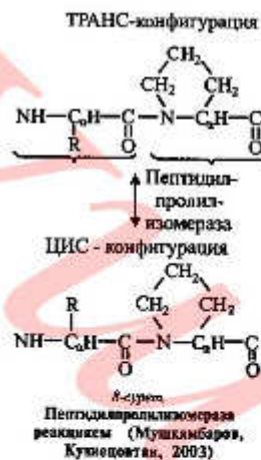
Пептид тізбегінің пролин аминқышқылды кездесетін жердерінде не α -пиратпа, не β -қурылым түзілмейді, ал тізбек өрлі-берлі майысып, иіліні ілмек пайда етеді.

Егер пролин радикалы мен көрші аминқышқылды 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.

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

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



1.2.4. Шаперондар Шаперондар қызметтері

Шаперондар немесе температуралық шок ақуыздары (Hsp-heat shock proteins) барлық эукариоттар жасушаларында кездеседі. Рольдер оларды жеріс шыбынның дене температурасын шамадан ғана градусқа

көтерілгенде кездейсоқ ашықтап тапқан. Олар жасушада барлық уақытта синтезделеді, бірақ стресс жағдайларында дене температурасы көтерілген кезде, оның синтезделу қарқымы өсе түседі.

Шаперондар көптеген маңызды қызметтер атқарады:

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

- «бұрыс» ішкі әрекеттесулерден сақтандыру;

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

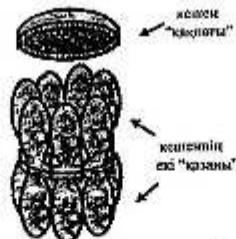
2) Ақуыз рефолдингін бақылау, яғни бұрын синтезделінген және осыған дейін қиыпты қызмет атқарған ақуыздардың табиғи, нативті құрылымы бұзылған (сәулелену, оксиданттар және жоғары температура воерлерінен) немесе толық, не ішінара денатурацияланған жағдайында, олардың қайтадан фолдингтануын қамтамасыз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

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

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

Шаперондардың кейбір түрлеріне сипаттама:

1.2.4.1. Gro EL/Gro ES жүйесі



9-сурет. Gro EL/Gro ES кешенінің құрылымы (Мушкымбаров, Кузнецовта, 2003)

Шаперон Gro EL 13р-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 түттерімен кіріскен екі «қазан» пайда етеді, олардың біреуі «қақпақпен» жабылған.

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

Әрбір субъединіцисізде 3 домен болады (10 сурет):

- ашықталмақ («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 аралық бөлігінің диаметрі 9 нм тең.

Е. сой жасушасында 700 ге жуық осындай кешен болады. Осы кешеннің бір «қазанның» «қақпағы» - Gro ES ақуызының 7 субъединіцисінен құрылған.

«Қақпақтың» ақуызбен байланысуы Gro EL конформациясына 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 бөліктен энергия көмегімен жүзеге асады.

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

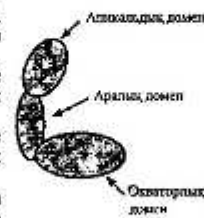
Бастапқы кезде «қазандар» қуысы бос, біреуінің тесігі «қақпақпен» жабылған күйде болады.

Әрі қарай:

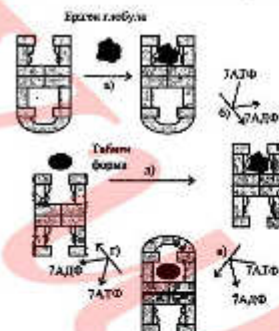
а) Ашық «қазанға» фолдингі толық аяқталмаған, яғни еркін шумақ (глобула) күйінде, субстрат-ақуыз енеді.

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

б) Ақуыздың «қазанмен» әрекеттесуі екінші «қазанның»



10-сурет. Gro EL ақуызы субъединіцисінің құрылымы (Мушкымбаров, Кузнецовта, 2003)



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

«қақпақшасының» диссоциациялануын ингибициялайды, 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 біріншіде: ақуыз тұйық кеңістікте болып басқа ақуызармен агрегациялану қабілетінен айырылады; екіншіде «қазанның» ішкі беті гидрофилді болып өзгеріп, ақуыз онымен байланысып үзеді. Мұның үлкен мәні бар, себебі оралушы ақуызды оқшаулап, «бұрыс» өрекеттесулерді 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 шұмағы (глобула) «қазан» қабырғасымен қайтадан байланысады және цикл қайталанам.

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 келетін деген ойлы қалыптастыратынын сөзсіз. Бірақ, бұл барлық уақытта осылай бола бермейді.

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

Кейбір ауру адамдарда осы полипептид басқа конформацияда, яғни құрамында табиғи құрылымында болмайтын β -учаскелері көптеп кездесетін және агрегациялануға ынталы формада болады. Мұндай, өзгерген ақуызды **прон (proteinaceous infection particle)** деп атайды және ол Pr^{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 автокаталит

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

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

Ағзала приондардың алғашқы порциялары қалай пайда болады?

1) **өзіннен-фолдинг қателігі нәтижесінде;**

2) **прион ақуызы тейінің (Pr^P) мутациясы салдарынан.** Бұл кезде ауру тұқым қуалайды;

3) **приондар кездесетін жануарлардың (сиырдың) етіні жегенде.**

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

Приондар-нуклеин қышқылы болмайтын бірегей инфекциялық агент болып саналады.

Приондар-сиырлардың еріңді энцефалопатия немесе сиыр құтыруы ауруын тудырады.

Егер адамдар осы сиырдың етіні жесе, онда оларда **Крейтцфельд-Якоб ауруы** деп аталатын сырқат дамиды.

Жаңа Гвинейдың жергілікті тұрғындарының - **куу 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. Маттер ашқан. Ал олардың қызметтері, молекуласының құрылымы, кейінірек белгілі болды (XX-ғ 50 жылдары).

Кезіргі кездері нуклеин қышқылдарының тұқым қуалаушылықтың материалдық негізі екендігіне ешкім шүбә келтірмейді, бірақ бұл тек 1950 жылы Х. Френкель-Конрат тәжірибелері нәтижесінде ғана үзіліп-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 қышқылынан

(ДНК) тұрақтылығы да анықталды. Ал, осы екі микромолекулаларының ақуыз және нуклеин қышқылының (ДНК) қайсысы тұқым қуалаушылыққа жауапты деген мәселе ғалымдар арасында біршама пікірталас туғызды. 1928 ж. Н.К. Кольтов пен қызметін ақуыз молекуласы атқаруы мүмкін деген болжам жасалды 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 жасалды.

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

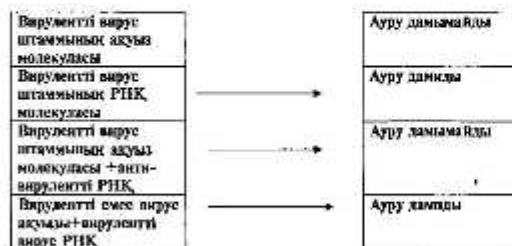
Ф. Гриффитс ғышқандарға вирулентті (патогенді) және вирулентті емес (патогенді емес) пневмококк штамдарын енгізіп, пневмококк штамдарының вируленттік қасиеті ДНК молекуласының фрагменттері арқылы беріледі деп болжамдаған.

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 ашты (трансдукция бактериофагтардың бактерияның бір штаммының ДНК фрагментін екінші штаммына көшіре алу қасиеті) ДНК молекуласының тұқым қуалаушылықтағы ролі туралы тағы бір дәлелдемеге қол жеткізді.

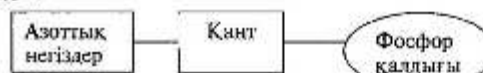
1950 жылы Х. Френкель-Копрат темекі өсімдігіне темекі мозаикасы вирусының вирулентті және вирулентті емес штамдарының ақуыз және РНҚ молекулаларын жеке-жеке және бірге енгізіп, тәжірибе жасап, тұқым қуалаушылыққа ақпарат ақуыз молекуласында емес, нуклеин қышқылдарында болатындығын үзілді-кесілді дәлелдеді.

Х.Френкель-Копрат тәжірибесінің маңи 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 дамып (12-сурет).



12-сурет. Х.Френкель-Копрат тәжірибесінің жобасы

Нуклеин қышқылының екі түрі белгілі: ДНК, 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 ауридік — Аденин (А) не Гуанин (Г); кемеіе пpимидиндік — цитозин (Ц), Тимин (Т) не Урацил (У) деген түрлері, қант ретінде — дезоксирибоза не рибоза, 1 фосфор қышқылының қалдығы (монофосфат) келеседі.

1.4.2. Дезоксирибонуклеин қышқылының (ДНК) құрылысы

ДНК (дезоксирибонуклеин қышқылы) нуклеотидтері-дезоксирибозаны, азоттық негіздерден, 1 фосфаттың (монофосфат) құрылған, олардың АМФ, д ГМФ, д ЦМФ, д ТМФ деп аталды.

ДНК молекуласы қоспиратпалы болатын келеді (Ф. Крик, Д.Ж. Уотсон). Оның алғашқы, екінші реттік, үшінші реттік құрылыстары белгілі.

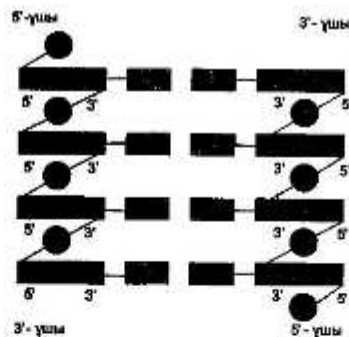
ДНК молекуласының алғашқы құрылымы - бір жіпшеде нуклеотидтердің (А, Г, Ц, Т) біркәділікпен тізбектеліп орналасуы болып табылады. ДНК алғашқы құрылымы фосфодиэфирлік байланыс арқылы тұрақтанады, яғни бір жіпшедегі нуклеотидтер бір-бірімен фосфаттық топ және қанттың гидроксил тобы арқылы байланысқан (14-сурет).

ДНК молекуласының екінші реттік құрылымы оның екі жіпшесіндегі азоттық негіздердің бір-бірімен сүзектік байланыс арқылы **комплементарлы** байланысуы (А-Т; Г-Ц) болып табылады. ДНК жіпшелері полярлы болады, яғни оның 5' және 3' ұштары белгілі. ДНК молекуласының коопиративасы (тізбектері) бір-біріне антипараллель орналасқан;

(5') ... АТГАЦГЦЦ(3')
 (3') ... ТААЦГГЦЦГ.....(5')

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

Сонымен қатар, А-Т арамында 2 сүзектік байланыс болса, Г-Ц арамында 3 сүзектік байланыс болады, сондықтан да Г-Ц байланысым, А-Т байланысына қарағанда әлде қайда мықтылау болып келеді.



14-сурет. ДНК молекуласының құрылымы (Мушкалбаров, Кузнецовтан, 2003)

ДНК молекуласының 3 реттік құрылымы ретінде оның ақуыздармен (гистондық ақуыздармен) байланысып айтуға болады.

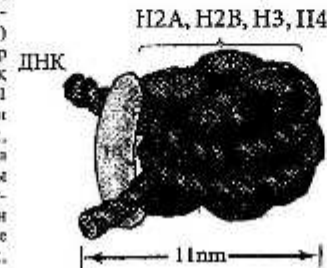
Хромосома ақуыздарының 60-80 пайызын негіздік және гидрофобтық аминқышқылдар (аргинин, лизин, валин, т.б.) көптеп кездесетін гистондық ақуыздар құрайды. Гистондық ақуыздар ДНК-мен негіздік радикалдар арқылы көмегімен, ал өзара гидрофобтық радикалдар арқылы әрекеттеседі.

Хромосомада ДНК молекуласы гистондық

ақуыздармен байланысып нуклеогистон құрайды, ал 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}, H₃, H₄) 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 алшақлау орналасқан.

Нуклеосома денешіктерінің аралырындағы ДНК ұтаскаларын линкерлік (жалғашушы) ұтасқа деп атайды, ал әрбір линкерлік ұтасқасымен гистондық ақуыздың 5-ші түрі - H1 байланысқан. Хроматин жіпшесінде ДНК өте көп, 600.000-ға жуық, нуклеосома денешіктерін түзеді. Ұшыңдығы 190 см жететін ДНК молекуласының өлшемі жағынан микроскопиялық, бірнеше микрометрге -180 мкм. тең. 46 хромосомаларды тығыздатып, ширатылып орналасуына нуклеосома денешіктері мүмкіншік береді.



15-сурет. Нуклеосома жіпшесінің бір ұзінісісі



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 көп.

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

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

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

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

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

1.4.3. Рибонуклеин қышқылының (РНҚ) құрылымы

РНҚ-да ДНҚ сияқты полимер-сызықты полинуклеотид, ал мономерлері болып рибонуклеотидтер сыналады. 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).

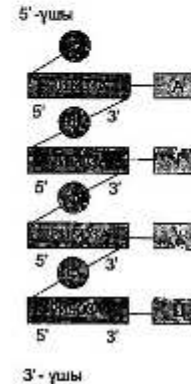
РНҚ-ның, полинуклеотид тізбегі полиары болып келеді, яғни оның 5' және 3' ұштары болады.

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 гидроксиль тобы бар, рибоза болып табылады. Ал, қосымша гидроксиль тобы қосширатпалы құрылымның түзілуін тежейді.

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



17-сурет РНҚ молекуласының құрылымы (Мухамбаров, Кузнецовта, 2003)

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

1.4.3.1. Ақпараттық РНҚ (А-РНҚ) құрылысының ерекшеліктері

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

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

2) а-РНҚ-лар қаншалықты көп болғанымен бәрінің құрылысы бір-біріне ұқсас, яғни а-РНҚ-ның сызықтық тізбегі әртүрлі қызмет атқаратын бірнеше ұзаскелерден тұрады (18-сурет).

а) оның 5' ұшында «қатақша» не көп деп аталатын учаске

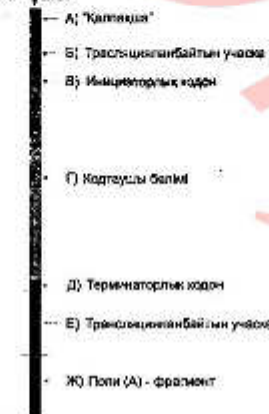
в) РНҚ молекуласында (әсіресе т-РНҚ-да) өзгерген, модификацияланған **минорлық негіздердің** және **нуклеозидтердің** мөлшері өте көп. Олардың ішінде – **тигнароуридин** (урацилде 1 сутектік байланыстың болмайды, яғни 3 сутектік байланыстың орнына 2 болады); **псевдоуридин** (урацил рибозамен ерекше байланысқан); **метилаланин** және **диметилгуанин** (азоттық негіздерде екі қосымша метил топтары болады). Бұл негіздер комплементарлы әрекеттесуге қабілетсіз. Осының бәрі қосширатпалы құрылымның пайда болуына кедергі келтіреді.

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

→ Сонымен қатар, РНҚ негізінен бір ширатпалы (тізбекті) болуымен бірге, кейде қосширатпалы «ідмекшелер» де пайда етеді (т-РНҚ).

орналасқан, ол 4-5 модификацияланған нуклеотидтерден құралған:
(7-метил-Г) —Ф—Ф—Ф— (2-θ¹-метил-Х)—Ф—(2-θ¹-метил-У)—Ф—

5'-үшы



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

б) «қалдықпадан» (кзп) кейін 5' — трансляцияланбайтын учаске орналасқан — ол бірнеше ондыған нуклеотидтер бірлігінен тұрады. Ол р-РНҚ кіші бөлігіндегі бір бөлімге комплиментарлы болады және а-РНҚ-ның рибосоммен алғашқы байланысуын қамтамасыз етеді, бірақ өзі трансляцияланбайды.

в) инициаторлық кодон — ол барлық а-РНҚ-ларда бірдей АУГ және метионин аминқышқылымен анықтайды (код-инициатор).
г) инициаторлық колоннан кейін а-РНҚ-ның негізгі бөлімі-магнаны-кодтаушы (трансляцияланатын) учаске, яғни полипептид тізбегі орналасқан.

3'-үшы

18-сурет. Ақпараттық РНҚ-ның (а-РНҚ) құрылымы (Мухамбаева, Құзнецова, 2003)

тұрып ақпарат жазылған учаске, орналасқан. Эукариоттардың ісін жетілген а-РНҚ-лары моноистронды, ал прокариоттар (бактериялар) а-РНҚ-лары — полиистронды болып келеді.

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

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

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

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

а-РНҚ нуклеотидтерінің жалпы саны бірнеше мыңға жуық, оның ішінде кодтаушы учаскесіне тек 40-70% нуклеотидтер ғана тиесілі болады. Жасушада а-РНҚ-лар барлық уақытта ақуыздармен байланысқан, информосомалар деп аталатын кешен пайда етеді.

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

Т-РНҚ-лардың жалпы саны 40-50-ге жуық, яғни әр-бір аминқышқылына 1-ден 3-6 ға дейін Т-РНҚ —лар болады, оларды Т-РНҚ^А, Т-РНҚ^В, Т-РНҚ^С, т.б деп бейнелейді, ал инициаторлық Т-РНҚ —Т-РНҚ^М.

Т-РНҚ молекуласы үлкен болмайды, онда жүз шақты нуклеотидтер кездеседі, олардың ішінде эминорлық (модификацияланған) нуклеотидтер көптеп кездеседі-13-15 %, олар:

-гидроуридин (гУ) және псевдоуридин (пУ) ;

-инозин (И);

-метианозин (МН), метилгуанозин (МГ) және диметилгуанозин (МГ);

-диметилуридин (М,У).

Бұдан басқа Т-РНҚ молекуласы бірнеше «сакциалар»-«ілімекшелер» пайда етуі нтижесінде оның конфигурациясы беде өсімлігінің ұшсулықты жапырағына ұқсас болады (19-сурет).

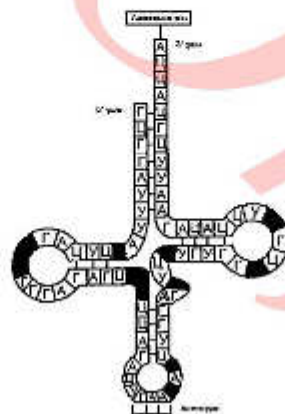
Бұл құрылымда 4-қостізбекті және 5 дара тізбекті учаскелер кездеседі.

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

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

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

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

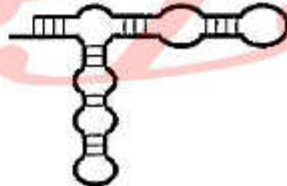


19-сурет. Тасымалдаушы РНҚ (Т-РНҚ) молекуласының құрылымы (Гинтерден, 2003)

1.4.3.3. Рибосомалық РНҚ-лардың құрылымы.

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 (бөлігегі)-3 әртүрлі рРНҚ молекулаларынан-5S-р РНҚ, 5,8S-р РНҚ, 28S-р РНҚ және 45 ақуыз молекулаларынан тұрады.



20-сурет. 5S-рРНҚ құрылымы (Мухаммадбаров, Құзиевтан, 2003)

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

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

2. МАТРИЦАЛЫҚ (ҚАЛЫПТЫҚ) ВИОСИНТЕЗ

2.1. ДНҚ репликациясы

2.1.1. Жалпы мәліметтер

ДНҚ молекуласының ең маңызды қасиеттерінің бірі – оның өздігінен екі еселенуі (репликациялануы) болып саналады. ДНҚ репликациялануы сақталып тұрған қуалышылық ақпарат ұрпақтан – ұрпаққа өтпесіз, тең-тең мөлшерде беріліп, ұрпақтарының жалғасуы қамтамасыз етіледі. ДНҚ репликациясы жасуша циклінің S – синтетикалық кезеңінде жүзеге асады.

ДНҚ молекуласының репликациялану қасиеті 1953ж. Дж. Уотсон және Ф.Криктің ДНҚ молекуласының құрылысының қос пирамталы болатындығын анықтағанынан кейін белгілі болды.

Теория күйінде ДНҚ репликациясының 3 түрлі әдісі болжамдалған: 1) консервативті (тұрақты); 2) жартылай консервативті; 3) дисперсті. Көптеген тәжірибелер нәтижесінде ДНҚ молекуласының репликациялануы жартылай консервативті жолмен жүретіні дәлелденді. Оны алғашқылардың бірі болып 1958ж. М.Мезелсон және Ф.Сталь Е.соң жасушысында бейқасаған.

Қазіргі таңда ДНҚ молекуласының сырт пішінінің 3 түрі белгілі: тұрақты сақиналы (бактериофакторда); құрылымды сақиналы (бактериофакторда); сызықты (прокариоттар және эукариоттар). 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, репликациялық ісінудің пайда болуынан басталып, хромосоманың қарма-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 пертзгі бөлімінде репликациялануы

ДНҚ репликациясының бірлеше ерекшеліктері белгілі:
а) ДНҚ молекуласының жаңа түзбегінің синтезделуіне қажет

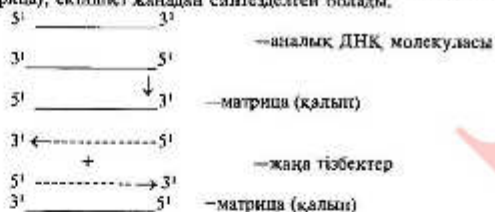
заттар – дезоксирибонуклеотрифосфаттар (дНТФ) болып табылады, ал ДНҚ құрамында дезоксирибонуклеозидиофосфаттар (дНМФ) кездеседі. Сондықтан ДНҚ тізбегіне жалғану алдында әрбір нуклеотидтен 2 фосфат қалдығы пирофосфат күйінде бөлініп шығады да тез арада фосфаттарға дейін гидролизденеді.

Еркін дНТФ > дНМФ қалдығы + пирофосфат

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

б) ДНҚ репликациясы матрицалық (қалыптық) үлесі яғни ДНҚ-ның жаңа тізбегі аналық ДНҚ молекуласының бір жіпшесі негізінде (матрица) комплементарлық ұстқыммен (принциппен) синтезделінеді, яғни 4 нуклеотидтен (дАТФ, дГТФ, дЦТФ, дТТФ) жаңа тізбекке тек аналық жіпшедегі нуклеотидке комплементарлы (А↔Т; Г↔Ц) нуклеотид қына қосылады.

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



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

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

2.1.3. Репликация тетіктері

а) Репликация үлесі 15-20 ақуындардан тұратын күрделі ферменттік жүйенің қатынасуымен жүзеге асады.

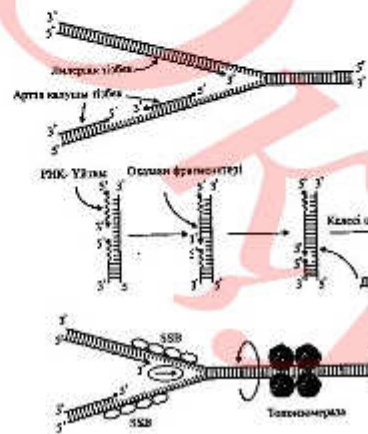
Эукариоттар хромосомларында жоғары иітқанымасдай, бір мезгілде көптеген ферменттік кешендер қызмет етеді, яғни хромосомада ДНҚ репликациясының көптеген басталу (инициация) нүктелері болады және ДНҚ синтезі хромосомның бас жағынан ұшына қарай бағыт жүрмей, көптеген жерлерінде бір мезгілде жүзеге асады. 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'→3' бағытында жүретіндіктен, репликативтік апанда аналық ДНҚ-ның бір тізбегі негізінде жаңа ДНҚ тізбегі үзіліссіз синтезделсе, екіншісі негізінде үзіліп-үзіліп синтезделінеді. Біріншісі **ливорлік тізбек**, ал екіншісі **артта қалушы (кешігуші)** жіпше деп атайды (21-сурет).

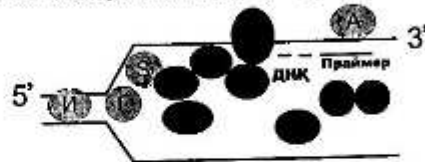
Ливорлік тізбек негізінде синтезделген өте ұзын, ұзындығы көрсетілетін екі инициация нүктелерінің ұзындығының жартысына, яғни 1.600.000 нуклеотидке тең, тізбек синтезделсе, **артта қалушы (кешігуші)** тізбек негізінде қысқа 1500 нуклеотидтерден тұратын ДНҚ фрагменттері синтезделінеді. Оларды **Оказаки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

г) ДНҚ синтезі басталуы үшін міндетті түрде 10-15 нуклеотидтерден тұратын **•РНҚ-үйелткі-•праймаер** қажет, себебі ДНҚ синтезін жүргізетін фермент ДНҚ — полимерға өз бетінше ДНҚ синтезін бастай алмайды.



21-сурет ДНК репликациясының жобасы (Айала, Кайгерден, 1987)

1. Аялдық ДНК молекуласын репликациялауға дайындайтын ақуыздар.
 а) ДНК молекуласындағы репликациялық басталу (инициация) нүктелері А-Т нуклеотидтер жұптарына бай бірізділіктерге не. Ерекше танып білуші ақуыз (А) әрбір осындай нуклеотидтер бірізділігіне (А-Т бай) ДНК-репликациялаушы кешенді байланыстырады да өзі өрі қарай, кешенмен бірге жылжымалы (22-сурет).



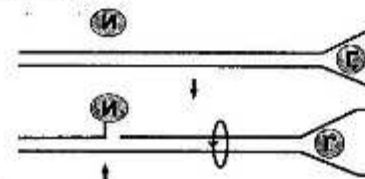
22-сурет ДНК-репликациялаушы кешен (Мушкинбаров, Кузнецовтан, 2003)

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-нуклеин; ДНК лигаза (Мушкинбаров, Кузнецовтан, 2003).

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

в) Ширатпаның ашылып жазылуы өрі қарай үлкенді-кішілі түйіндердің (суперспирализация) пайда болуына алып келеді. Мұның себебі әрбір ДНК молекуласы өздерінің бірнеше учаскелерімен ядро матриксіне бекіткен, 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-ферменттері (Мушкинбаров, 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 керін, күні бұрын жанасып, қос ширатпаның түзілуін болдырмау болып табылады.

2.1.4. Полимеризация ферменттері

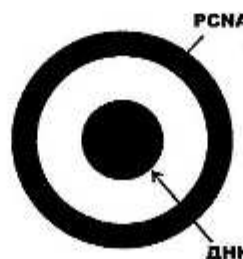
а) ерекше ақуыз праймаза активаторы (АП) қызметін атқарады. Осыдан кейін праймаза (П), бір жіпшелі ДНК-ның тиесілі учаскесін матриц (халпа) ретінде пайдаланып қысқа «РНҚ-ұйытқыны» (праймер) синтездейді.

б) Өрі қарай ДНК синтезін ДНК полимераза жүргізеді. Эукариоттарда 5 түрлі ДНК полимеразалар белгілі: β және δ

полимеразалар ДНК репликациясына 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-полимераз кешенінің ДНК-ның репликацияланушы тізбегіне бекінісіп «қыстырғыш» рөлін атқарады. PCNA ақуыз «қыстырғыш» күйінде сақтанып, сияқты ДНК тізбегін қорыға тұрады және полимеразалардың ДНК тізбегінен күні бұрын диссоциациялануын (ажыруын) болдырмайды, яғни ДНК синтезінің жүруіне, жалғасуына мүмкіндік жасайды (24-сурет).



24-сурет. PCNA ақуызымен ДНК тізбегінің әрекеттесуі (Мушканибаров, Кузнецовта, 2003)

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

в) Кез келген жаңадан синтезделген ДНК фрагменттері (үзін тидерлік не Оказаки фрагменттері) праймерлерден («РНҚ-ұйытқыдан») басталады.

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



25-сурет. Синтезделген ДНК фрагменттерінің түйісуі (Мушканибаров, Кузнецовта, 2003)

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

Біріншісі ол «алдыңғы» немесе $5' \rightarrow 3'$ -экзонуклеазалық белсенділікке ие болады, яғни ол бұрынғы ДНК тізбегінің «РНҚ-ұйытқысынан» (праймер) $5'$ ұшынан бір-бірілеп нуклеотидтерді алып тастап отырады, ал босаған жерге өз фрагментінің $3'$ ұшына дезоксирибонуклеотидтері жалғайды (ДНК-полимеразалық белсенділік).

Сонымен қатар, ДНК-полимераза III-сияқты «артқы» $3' \rightarrow 5'$ экзонуклеазалық белсенділік арқылы өз жұмысын қатағалауды да «ұмытпайды».

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

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

2.1.5. ДНК репликациясын аяқтаушы ферменттер

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

Көрініс фрагменттерінің бір-біріне жалтануы ДНК-лигаза (L) ферменттері арқылы жүзеге асады.

ДНК-полимераза ферменттері сияқты ДНК-лигазалар да нуклеотидтері фосфосифирлік байланыс арқылы байланыстырады. Осылайша ДНК молекуласының негізгі бөлігі репликацияланады, ал оның ұштарын, 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 мән-маңыда: 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 алынған тасталады, бірақ босаған учаске дезокси нуклеотидтермен толтырыла алмайды, себебі ДНК полимеразалар өз бетінше («РНҚ-ұйытқысыз») ДНК синтезін бастай алмайды, ол тек полинуклеотидті 3' ұшынан үзеді. Бұл жерде оңдай учаске жоқ, сондықтан жаңа тізбек матрицадан қысқа болады.

ДНК молекуласының мұндай ұшын (бір тізбегі ұзын, екіншісі қысқа) **үшсіз ұшы** немесе **оверхэнгс** деп аталады.

ДНК-ның үшсіз ұшы тұрақсыз болады, себебі экзонуклеазалар ұзын ұшындағы артық нуклеотидтерді бір-бірінен алып тастап, ДНК ұшын тұйықтайды.

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, пшандығында 50-65 нуклеотид жұбына қысқарады. Бұл ДНК-полимеразалық кешеннің қисметіне байланысты болады.

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

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? Ғылым деректер бойынша хромосома ұштарында **генетикалық ақпарат** болмайтын көптеген арнайы тексонуклеотид (6 нуклеотидтен тұратын) біріділіктер қайталанатын орналасқан.

(5') ЦТААЩ ... ЦТААЩ... ГГТТАГ... ГГТТАГ... (3')

(3') ГАТТТГ ... ГАТТТГ ... ЦЦААТЦ... ЦЦААТЦ ... (5')

ДНК-ның теломерлік бөлімдерінде мындағы осындай тексонуклеотидтер қайталаынады. Олардың жалпы ұзындығы адам эмбрионы жасушаларында 10-15 мың нуклеотид жұптарына тек. Сонымен, хромосоманың екі теломерлік ұшы, адамның ядролық ДНК молекуласының ұзындығының 0,02 құрайды.

Теломерлік қайталанулар **оңшалай 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 **матрицалы** (ақпаратты) бөлімін толық репликацияланбаудың қорғап, **буферлік** қызмет атқарады.

Әйтсе де, теломеризациядан бір жолты бас тартуға да болмайды, себебі жасушаның бөліну үдерісінде күндерін күнде ДНК-ның теломерлік учаскелері қысқарып-қысқарып жоюы мүмкін. Сонымен қатар, теломерлік учаскелер ерекше, арнайы қызметтер де атқарады, сонымен олар белгілі бір шекке дейін ғана қысқарады.

2.1.7. Теломералар қызметтері

Теломералар төмендегідей маңызды қызметтер атқарады:

1) **механикалық қызметі:**

а) Теломералар хромосомалардың **ядро матриксіне** бекинуіне қатынасады;

б) Теломералар хромосома хроматидтарының ұштарын **бір-бірімен тірестіреді;**

2) **Тұрақтандырушы қызметі:**

а) Жасушада теломераза болмаған жағдайларда ДНК-ның кодтауының бөлімін толық репликацияланбаудан сақтайды;

б) Егер жасушада теломераза болса, үзілген хромосома ұштарын тұрақтандырады;

3) Гендердің экспрессиялануына әсер етуі.

Теломераға жақын орналасқан гендер экспрессиясы төмен болады (репрессияланған), мүлкі транскрипциялық үнсәлік немесе сайланым деп атайды.

Теломерлердің айтарлықтай қысқаруы оларға жақын орналасқан гендерді иктивтендіреді, мысалы Rap 1 не Trk 1 гендерінің активтенуі.

4) «Есептеу» қызметі.

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

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

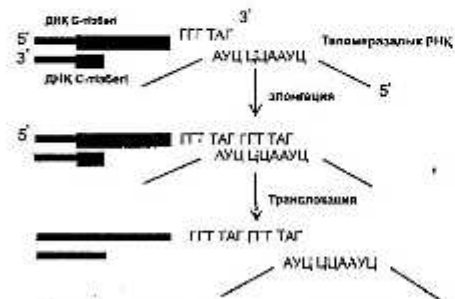
Сондықтан да, барлық жасушаларда немесе тек эмбриональдық жасушаларда (ствол жасушаларында), ДНҚ-ның толық репликацияланыбаған учаскелері қалпына келуі қажет. Бұл қызметті теломеразалар атқарады. Олар қалай әрекет етеді.

2.1.8. Теломеразалар әрекетінің тетіктері

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

Осы РНҚ-ның сол жағындағы триплет (АУЦ) ДНҚ-ның G-тізбегінің шеткі теломерлік жартықайталанумен байланысу (гибридтену) үшін пайдаланылады. Қалған тексонуклеотид (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. Теломеразы әрекетінің тетіктері (Мухамбаров, Қушев, 2003)

Аналық (ескі, ұзын) тізбектің 3' ұшына теломераза біршама біршама біртегісін біртегісін оңдаған, тіпті жүздеген, тексонуклеотидтерді (GGTAG) жалғайды (элонгация, транслокация). Осыдан кейін біршама ұзартқан (яңалық) тізбек тағы бір Оказакі фрагментінің синтезделуі үшін матрица қызметін атқарады.

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

2.2. ДНҚ транскрипциясы немесе РНҚ синтезі

2.2.1. Жалпы мәліметтер

ДНҚ молекуласында генетикалық ақпарат болатыны белгілі, ол ақпараттың барлық құрамдары 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 бірінде бірдей генетикалық ақпарат болады.

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

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

Бұдан басқа, генетикалық ақпарат экспрессияланды, яғни өрі 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 рибосомаларға 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 жасушаларға байқалатын болса, **транскрипция** үдерісі барлық ядролы жасушаларға, бөлінетін және бөлінбейтін, байқала береді.

Бөлінетін жасушаларға ол ықпалдық цикльды кез-келген уақытта 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 фосфонэфирлік 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 өрмінде ДНҚ жіпшелері бір-бірінен ажырасулары қажет, ширатылған күйінде транскрипция жүрмейді.

РНҚ синтезі **асимметриялық** 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, баспалқы күйіне келеді.

РНҚ синтезін **РНҚ-полимераза** – ферментті өз бетінше жүргізеді. Яғни шаққандай ұяғтқандық қажеті жоқ.

Транскрипция өзімі болып жетілмеген РНҚ-лар: пре-аРНҚ, пре-тРНҚ, пре-рРНҚ-лар саналады. Олар ядролы тісіп жетіледі (процессинг).

2.2.3. Транскрипция факторлары

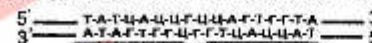
Гендердің экспрессиялануына көптеген ақуыздар өсер етеді. Соңғы жылдары транскрипциялық фактор қасиетіне не көптеген ақуыздар анықталды. Олар бір-бірімен, не ДНҚ молекуласының реттеуші учаскелерімен (промотор, энхансерлер), не басқа да заттармен (лиганды) әрекеттесіп гендердің белсенділігіне өсер етеді.

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.

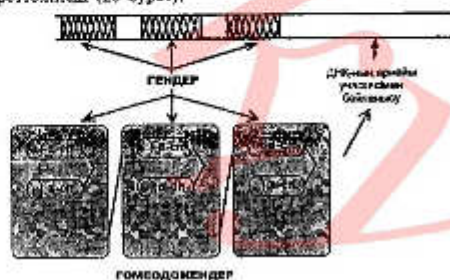
Бұл ақуыздардың ДНҚ-ны танытын, онымен байланысатын учаскелері ілмек арқылы қосылған екі α - ширатпадәк тұрады. Олардың біреуі белгілі бір нуклеотидтер бірізділігімен спецификалық әрекеттесіп, ДНҚ молекуласымен тікелей байланысады (27-сурет).



Ақуыздың екі субъединицесі

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

б) Гомеоломендері болатын ақуыздар.
 Бұларға эукариоттардың эмбриональдық дамуына жауапты гомеотикалық гендердің өнімдері жатады. Осы ақуыздар арқылы кейбір гендерді іске қосып, кейбіреулерін істегі шығарын ағзалардың дамуы реттеледі (28-сурет).



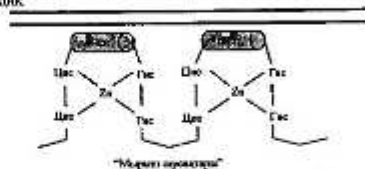
28-сурет. Гомеоломендік ақуыздар (Мухомбаров, Кузнецовтан, 2003)

Бұл ақуыздардың ерекшелігі-гомеоломендер деп аталатын бірізгі домсырағын болуы.

Гомеоломен, яғнимен, 60-тай аминқышқылдарынан құрылған, құрылысы жиыған прокариоттардың ақуыз-репрессорларына ұқсас болады.

в) «Мырыш саусақтары» болатын ақуыздар.

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



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

Саусақтың сыртқы бетінде ДНК-ның белгілі бір нуклеотид бірізділігін арнайы танытып Ө-шірәтте орналасқан. Саусақтардың саны әртүрлі ақуыздарда түрліше болады.

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

г) Лейцин «Ақшүргіші» бар ақуыздар.

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

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

Бұл топқа эукариоттардың көптеген транскрипциялық факторлары кіреді.



30-сурет. Лейцин «Ақшүргіші» бар ақуыздың ДНК-мен әрекеттесуі (Мухомбаров, Кузнецовтан, 2003)

2.2.3.2. Транскрипцияның жалпы факторлары

Транскрипцияның жалпы факторлары РНК полимераза ферментінің промотормен байланысуы қастықсыз ететін ақуыздар. Бұл ақуыздардың өздері де промотормен байланысады.

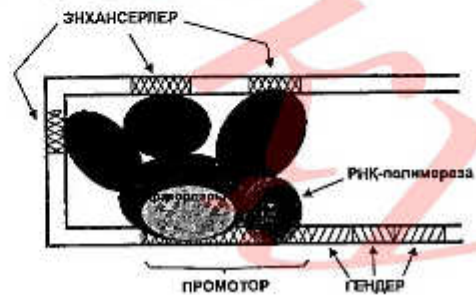
Промоторлық учаскеде бокстар деп аталатын ерекше нуклеотидтер біртәнділігі кездеседі, мысалы эукариоттарда ТАТА бокс жиі кездеседі, сонымен бірге сиректеу ГЦ-, ЦТ-бокстары да белгілі. Әртүрлі промоторларда олардың орналасу реті түрліше; кейбір жағдайларда ГЦ-бокс, ТАТА-бокста дейін орналасса, екінші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

Промотордық ТАТА-боксымен алған ТВР-ақуыз (TATA-Binding Protein) байланысады. Бұл бірнеше ТАФ-ақуыздардың (TBP-Associated Factors) 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 кешенің ТФ II Д (Transcriptional Faktor D for polymerase II-) деп те ітады.

Осы ақуыздар РНК-полимераза II-нің промотормен байланысуы

үшін қажет. Промотормен байланысқан ақуыздар кешенінің негізгі инициаторлық кешені деп аталады. TFIIID-дан басқа TFIIA, TFIIIB, TFIIIC, TFIIH деп аталатын транскрипцияның жалпы факторлары да белгілі. Олар әртүрлі промоторлармен байланысады (31-сурет).



31-сурет. Транскрипцияның негізгі инициаторлық кешені (Мушкәбаров, Қуспановтан, 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, Klf1g/ DR5, P16 т.б. гендерді активтендіреді;
 - в) апоптозды тежейтін BCL2, REIA гендерін репрессиялайды;
 - г) ангиогенезді тежейтін TSP1, VEGF т.б. гендерді активтендіреді
- Яғни ақуыз p-53 көмегімен жасуша өз құрылымдарының бұзылыстарына төмендегідей жауап қайтарады:
- митоздық циклдың белгілі бір сатысында оның өрі қарай бөлінуін тоқтатып бұзылыстарды жөндеуге мүмкіндік жасайды;

-немесе өрі қарай бөлінуін мүлдем тоқтатып жасуша қартаю кезеңіне өтеді;

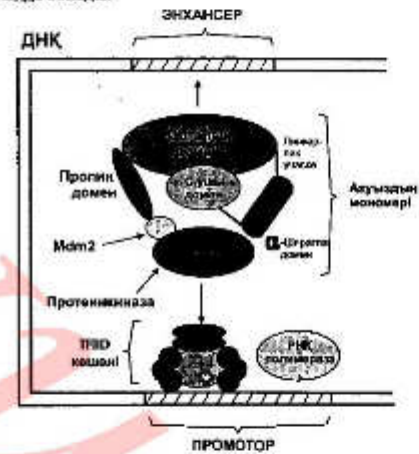
-немесе апоптоз іске қосылады да жасуша өліп жойылады.

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

Орталық домен оң үлкен домен (208 аминқышқылы кездеседі) ген нысанының энхансерлерін танып білу қызметін атқарады және олармен байланысады.

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

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



32-сурет. P-53 ақуызының құрылымы (Мушкәбаров, Қуспановтан, 2003)

N доменде ақуыз-ингибитор Mdm2-мен байланыстын локус болады. Ол TFIIID кешенін бастырмалайды. Осы жерде серин,

трониоиминқалқылары қалдықтары көптеп кездеседі және олар протеникиназалармен фосфорланады. Бұл киназалар ДНҚ молекуласының құрылысы бұзылған кезде активтенеді де, Мат 2-ингибиторына әсер етіп, оны пассив күйіне көшіреді, нәтижеде N-домен TFIIID кешенімен әрекеттесу қабілетіне ие болады.

Орталық доменнің эликозерлермен әрекеттесу де басқалауы болады, ол модификациялану арқылы жүзеге асады, бірақ бұл кезде орталық домен емес С-үлгі-домесі модификацияланады және ол көп түрлі болып келеді: фосфорлану, ацетильдену, гликозилдену т.б.

Егер С-үлгі-домесі модификацияланбаса, орталық домен ДНҚ-ны санамамен (энхансерлер) әрекеттесе алмайды.

Жоғарыда айтылғандай Р-53 ақуызы кейбір гендердің—BCL2, RGLA, әрекетін респонслайды. Бұл қызметті С-үлгі 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 қалыңғытуы болып табылады.

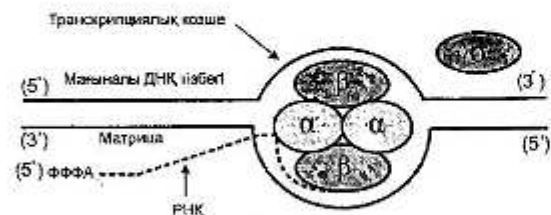
Орталық және α -ширатпалы домендер арасында линкерлік (байланыстырушы) учаске орналасқан. Ол енді гена синтезделген Р-53 ақуызының цитоплазмадан ядроға өтуі үшін қажет.

2.2.4. Транскрипция тетіктері (механизмдері)

Транскрипцияның ең алғашқы және маңызды кезеңі-оның инициациясы: РНҚ-полимеразаның промотормен байланысуы және алғашқы нуклеотидтер аралық (профосфанизирлік) байланыстың түзілуі.

РНҚ-полимераза мен промотордың байланысуы қалайша жүзеге асады?

Бактерияларда РНҚ-полимераза промотор құрамындағы белгілі бір нуклеотидтер жұптарының бірізділігін тікелей таниды, мыс: **Прибаво боксы**. Бактериялық 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 **Прибаво боксы** танып, онымен байланысады да транскрипцияны бастайды (33 сурет).



33-сурет. Бактерия ДНҚ-сының транскрипциялану жобасы (Мушқамбаров, Кушевратов, 2003)

Эукариоттарда промотормен көптеген ақуыздар байланысады, мыс: TFIIID, TFIIA, TFIIC, TFIIE, TFIIH кешендері, сонымен қатар ген транскрипциясының инициациялауы үшін осы геннің энхансерлерімен байланыстың 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 «кешіе» пайда болады және «кешіедегі» ДНҚ-ның матрицалық тізбегінде орналасқан нуклеотидтердің р → НМФ-тармен комплиментарлы жұптасуына мүмкіншік 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 σ -фактор РНҚ-полимеразмен байланысын үзіп, түсіп қалады.

Инициациядан кейінгі кезең - элонгация: синтезделуші пре-РНҚ тізбегінің жаңдан үзгеруі 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 хате жұптасуы мүмкін. Бұл қателіктер мутацияға алып келеді, сондықтан олар дер кезінде эндонуклеазлар арқылы жөнделіп отырады.

Транскрипцияның соңғы кезеңі **терминация**, немесе транскрипцияның

аяқталуы. Терминацияға сигнал болып гениң аяқ жағындағы ГЦ-га бай учаскелері саналады. Г-Ц байланысы (3 сутектік байланыс) мықты, берік болғандықтан ДНҚ-ның осимдік учаскесінің локальды деацетирицилануы (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 бактерияларға ерекше ақуыз- Rho-фактор қамтамасыз етсе, эукариоттарда жадидан синтезделген пре-РНҚ-ның аяқ жағындағы ГЦ-бай учаскесіндегі нуклеотидтер арасындағы әрекеттесулер салдарынан пайда болатын «ішекшелер» («инильки») ықпираты.

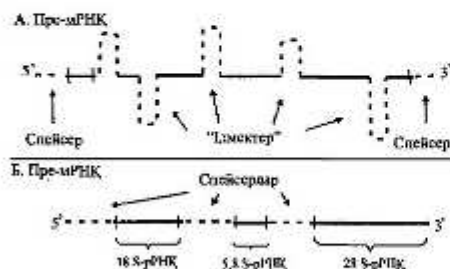
2.2.5. Транскрипцияның алағашқы өнімдері

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

а) пре-аРНҚ-жетілген а-РНҚ-ларға қарағанда оларда ұзын болады, себебі олардың құрамына спайсерлер (реттеуші, құрылымдық қызметтер атқаратын ДНҚ учаскелері), митинаты ДНҚ учаскелері-экзондар, митинаты ДНҚ учаскелері-интрондар кіреді. Сондықтан да пре-РНҚ-ларды кейде гетерогендік идрондық РНҚ (га-РНҚ) деп те итады.

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

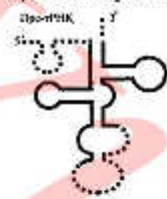
б) рРНҚ-ның кластері 3 гені біртүгес транскрипцияланады және синтезделген пре-рРНҚ немесе 45S РНҚ-құрамында жетілген үш түрлі рРНҚ-ға 18S, 5.8S, 28S-рРНҚ-сәйкес келетін бірізділіктер болады. Бұл бірізділіктер спайсерлермен бөлінген, бірақ оларда интрондар болмайды. Сонымен қатар, бұл жерде жетілген рРНҚ-ларда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



34-сурет Пре-а РНҚ және пре-р РНҚ (Мушкымбаров, Құзнецовтан, 2003)

в) Барлық пре-РНҚ-лардан ерекше пре-тРНҚ-лар тек жетілген бірізділіктерді қамтиды. пре-тРНҚ молекуласының сырты ішіні «жақе алағашының жалпырығына» («кленовый лист») үлкем үншулақты болады, бірақ оның жетілген тРНҚ молекуласынан төмендегідей ерекшеліктері белгілі (35-сурет).

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



35-сурет Пре-т РНҚ (Мушкымбаров, Құзнецовтан, 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 – бірдей нуклеотидтерді алды тастайды, ал эндонуклеазалар тізбекті бөлшектеп оны жеке-жеке фрагменттерге бөледі.

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

б) Сонымен бірге тізбек ұштарынан спейсерлік нуклеотидтер біріділігі 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 біріділіктері кесіліп алынып тасталады. Сол сияқты, экзондық біріділіктер тұтае 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 полиаденилатполимериз ферменті катализдейді.

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

пре-РНК-ның пісіп жетілуінің (процессинг) маңызды құбылысы олардың құрамында модификацияланған нуклеотидтердің пайда болуы. пре-аРНК-да «қалпақшы» 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 (метилинозин).

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

а) 4 түрлі рРНК-ның: 28S рРНК; 18S рРНК; 5.8S рРНК; 5S рРНК;

б) бірнеше ондаған т-РНК-ның (әрбір 20 аминокислоттың 1-4 ке дейін);

в) мыңдаған аРНК молекулаларының түзілуіне.

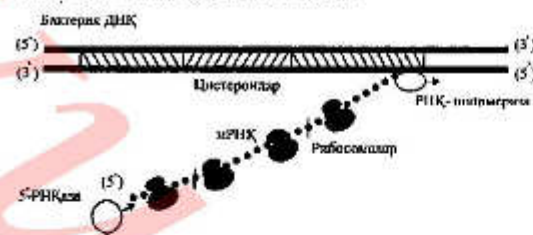
2.2.7. а-РНК-лардың ыдырауы

2.2.7.1. Бактериялардың а-РНК-ның 5' ұшынан ыдырауы

Бактериялар а-РНК-сының ыдырауы 5' ұшынан басталып а-РНК синтездеу (5'-3') бағытында жалғасады. Сонымен қатар, бактерияларда ядро болмайды, ал а-РНК-ларм өкелтеуір ұзын, полидисперснды болып келеді.

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

- ДНК молекуласының өзіннің (а-РНК) пайда болуына (транскрипция);
- рибосомаларда трансляциялануына, яғни қызмет етуіне;
- өздігінен ыдырауына, яғни 5' РНК-азалар осерлерінен 3' ұшының біртіндеп қысқаруына (36-сурет).



36-сурет. Бактериялар а-РНК-ның транскрипциялану, трансляциялану және ыдырау үдерістерінің қабаттасып келу жобасы. (Мущажбаров, Кушмоновтан, 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 реттелуші ақуыздар а-РНҚ-лары жатады.

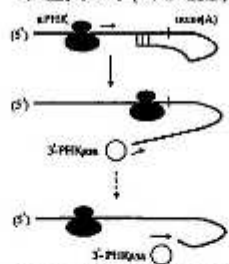
Эукариоттар а-РНҚ-сы моноцистронды болып келеді. Олардың ыдырауы бактериялардағыдай 5' РНҚ-азалар көмегімен емес, 3' РНҚ-азалар арқылы жүзеге асады, яғни одетте ол 3' ұшындағы 200 нуклеотидтерден құрылған поли-(А)-фрагменттен басталады.

Демек, бұл фрагмент ДНҚ теломералары сияқты буферлік қызмет атқарады. Оның ұзындығының жайлап қысқаруы белгілі бір уақытқа дейін нуклеин қышқылының маңызды, қолтаушы бөлімдерін ыдыраудан сақтайды, а-РНҚ-ның поли-(А)-фрагменті 3' РНҚ-аза ферменті әсерлерінен үнемі қысқармайды, оның қызметтік белсенділігіне сай, мезгіл-мезгіл қысқаралады. а-РНҚ-ның әрбір трансляциямен 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 адырады (15x10=150) және оның ұзындығы сындарлы ұлғидыққа-50 нуклеотидке дейін жетеді.

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

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



37-сурет. Поли-(А)-фрагменттің қысқаруы және ыдырау жобасы (Мухамбетов, Құсманов, 2003)

Оған сәйкес, поли-(А)-фрагмент өзінің 3' ұшымен а-РНҚ-ның белгілі бір трансляцияланатын учаскесімен әрекеттесіп ілмек пайда етеді және онмен сутектік байланыс арқылы 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-біріне 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 үлгерсе.

Поли-(А)-фрагментте 50 нуклеотид қана қалған кезде а-РНҚ-ның 3' ұшында ілмек пайда болы алмайды және РНҚ-аза әрбір кезергісі 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 айтқанымызғай тұқым қуалаушылық ақпарат ДНҚ молекуласында генетикалық код күйінде жазылған.

Генетикалық код (қолтау) – 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-қолтаушы 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-ЦТГ-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 молекуласының ақпараттың өлшем бірлігі болып триплет саналады, яғни үш нуклеотид бір аминқышқылдың 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 (жүп) нуклеотидтен тұрады десек, 4 нуклеотидтерден 16 өртүрлі жұптарды (4²=16) жұптастыруға болар еді, бірақ 16 кодон да 20 аминқышқылдары үшін жеткіліксіз.

1954 жылы америкалық ғалым 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 өлшен жеткілікті. Мүмкін кодон 4 нуклеотидтен

тұратын шығар, бұл жағдайда 4 нуклеотидтен (А,Г,Ц,Т) 256 әртүрлі үштіктерді құрастыруға болар еді, бірақ 20 аминқышқыл үшін осыншама көп (256) кодон болады деп болжамду иқыға қолбайлы, себебі табиғат өзінің дамуында үнемі үнемі жолдарды таңдап отырған.

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

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

ДНК молекуласында кодтарына сәйкес келетін α-РНҚ триплеттері 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 мағынасыз (сәйкес) болады, яғни нуклеин қышқылдарының (ДНК, РНК) нуклеотидтер бірліктігі полипептид молекуласындағы аминқышқылдар бірліктігіне сәйкес болады;

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

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

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

4) кодондар α-РНҚ тізбегінде бірінен кейін бірі ұзатса да – үтірсіз, нүктесіз, бірліктікпен орналасады;

5) кодондар α-РНҚ тізбегінде бірі-бірі бастырылмай орналасады;

6) кодондар нақтылы болады, яғни әрбір мағыналы кодондарға

бір аминқышқылды сәйкес келеді;

7) Кодондар триплетті (үш әрімді) болады.

3-кесте. А-РНҚ кодондары

Бірлік кодондар	ЕКІНШІ НЕГІЗДЕР												
	ДНК			Г			Т			Ц			
	РНҚ			Ц			А			Г			
А	У	УУУ	Фен	УЦУ	Сер	УАУ	Тир	УГУ	Цис	УУА	Стол	УГА	Стрп
		УУЦ		УЦЦ		УАЦ		УГЦ					
		УУА		УЦА		УАА		УГА					
Г	Ц	ЦУУ	Лей	ЦЦУ	Про	ЦАУ	Глю	ЦГУ	Арг	ЦУА	Гли	ЦГА	Стрп
		ЦУЦ		ЦЦЦ		ЦАЦ		ЦГЦ					
		ЦУА		ЦЦА		ЦАА		ЦГА					
Т	А	АУУ	Иле	АЦУ	Тре	ААУ	Асп	АГУ	Сер	АУА	Лей	АГА	Арг
		АУЦ		АЦЦ		ААЦ		АГЦ					
		АУА		АЦА		ААА		АГА					
Ц	Г	ГУУ	Ван	ГЦУ	Ала	ГАУ	Асп	ГГУ	Гли	ГУА	Гли	ГГА	Гли
		ГУЦ		ГЦЦ		ГАЦ		ГГЦ					
		ГУА		ГЦА		ГАА		ГГА					

Ала – алаин, Арг – аргинин, Асп – аспарагин, Асп – аспарагин қышқылды; Ваз – валин, Глю – глутамин, Гли – глицин, Гли – глутамин, Гли – глутамин қышқылды, Иле – изолейцин, Лей – лейцин, Лей – лейцин, Мет – метионин, Про – пролин, Сер – серин, Тир – тирозин, Тре – треонин, Три – триптофан, Фен – фемилаалан, Цис – цистеин, Стоп – стопкодон.

2.3.2. Ақуыз биосинтезі немесе трансляция тетіктері

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

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

α – РНК молекуласындағы нуклеотидтер бірліктілігіне жазылған ақпараттың қолдануына полипептид молекуласының аминқышқылдары ретіне берілуін трансляция немесе ақуыз биосинтезі деп атаймыз.

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

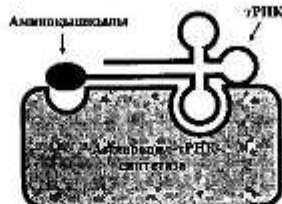
Ақуыз биосинтезіне рибосоманың екі бөлшегі, и-РНҚ, т-РНҚ, 20 аминқышқылдар, аминоацил-т-РНҚ-синтестаза ферменттері және басқа да қосымша ақуыз факторлары қатынасады және олар түрліше қызметтер атқарады.

и-РНҚ ақуыз биосинтезі үшін матрица (қалып) 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 оргanelлалар болып табылады. Рибосомалар гиалоплазмада еркін күйінде (полисомалар) кездесуі мүмкін, оларал ішкі ақуыздар синтезделінісі және мембраналармен байланысқан күйінде кездесуі мүмкін. Бұл жерде «экспорттық», мембраналық және лизосомалық ақуыз молекулалары синтезделінеді.

Трансляция немесе ақуыз биосинтезіне еркін аминқышқылдар (жалпы саны 20) қатынаспайтын, т-РНҚ-лармен байланысқан аминоацил-т-РНҚ (aa-т-РНҚ-Аач т-РНҚ^{aa}, Met-т-РНҚ^{Met} т.б.) күйінде қатынасады. Өрбір 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 жұмсуды 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-синтестаза ферменттері болады. Өрбір 20 аминқышқылдарына сәйкес келетін аминоацил-т-РНҚ-синтестаза ферменттері белгілі, демек олардың да саны - 20. Аминоацил-т-РНҚ-синтестаза ферменттерінде 2 таным білуші ортнык болады: бірі-аминқышқылдарға, екіншісі т-РНҚ-ға арналған (38-сурет).



38-сурет. Аминоацил-т-РНҚ синтестаза ферменттің белсенді орталықтары (Мушкымбаров, Кузнецовтан, 2003)

т-РНҚ-ның а-РНҚ кодондарымен әрекеттесуі комплементарлық 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 комплементарлы байланысады (А-У және Г-Ц), ал үшінші негіздің байланысуы өзгеше болады және ол төмендегі нұсқа бойынша жүзеге асады:

Т-РНҚ антикодонның
Үшінші нуклеотиді

Ц	А	У	Г	И
↓	↓	/ \	/ \	/ \ \
Г	У	А	Г	У
Ц	У	Ц	У	Ц

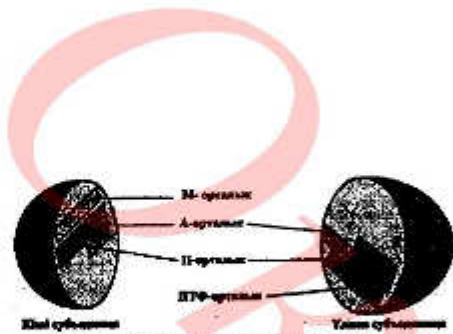
Онымен әрекеттесетін
А-РНҚ кодонның
Нуклеотидтері

- а) Егер т-РНҚ антикодонның үшінші нуклеотиді Ц не А болса, онда ол тек бір түрлі кодонмен байланысады (Ц-Г; А-У);
б) Ал, егер т-РНҚ антикодонның үшінші нуклеотиді У не Г болатын болса, ол 2 түрлі

кодондармен байланыса алады $(U \begin{matrix} \swarrow A \\ \searrow G \end{matrix})$ $(G \begin{matrix} \swarrow U \\ \searrow C \end{matrix})$

- в) Ал егер антикодонның 3-ші нуклеотиді инозин (И) болатын болса, онда ол 3 түрлі кодонмен жұптаса алады И-У,Ц,А;
Өрбір т-РНҚ-лар аминқышқылдарды бірнеше рет тасымалдай алады.

Ақуыз синтезі рибосома бөлшектерінің (кіші бөлшегі, үлкен бөлшегі) өзара қосылып, біртұтас органиелли пайда етуімен басталады (инициация). Рибосома бөлшектерінің қосылуы белгілі бір тәртіппен 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 бөлік, сол жақ бөлігін - үлкен бөлік құрайды. Екі бөлшектер арасында үлкені-кішілі қуыстар болады. Осы қуыстарға а-РНҚ, пептидил-т-РНҚ және кезекті аминоацил-т-РНҚ орналасады (39 сурет).



38-сурет. Рибосомадағы белсенді орталықтары (Мухомбаров, Қушевостан, 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 комплементарлы 18S р-РНҚ-ның бір учаскесі болып табылады.
- 2) Пептидил орталығы (П-орталық). Трансляция басталар алдында осы орталықпен инициаторлық аминотрансфер-т-РНҚ, яғни инициаторлық аминотрансфер-т-РНҚ^{Met} байланысады. Кейінірек П-орталықта өсіп келе жатқан полипептид тізбегіне енді ғана қосылған пептидил-т-РНҚ орналасады.
- 3) Аминқышқылды орталығы (А-орталық) – бұл орталықпен кезекті аа-т-РНҚ байланысады.
- 4) Пептидилтрансферазалық орталық (ПТФ-орталық)-полипептидтің аминқышқылдары арасында пептидтік байланыстарды пайда етуіне және полипептидті бір аминқышқылға 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

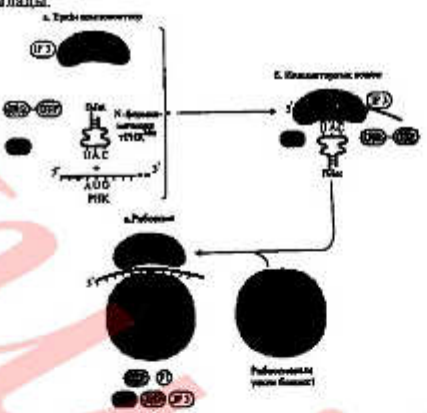
Ең алдымен а-РНҚ-ның 5'-трансляцияланбайтын учаскесі рибосоманың кіші бөлшегімен (18S р-РНҚ) байланысады. Бұл кезде инициаторлық кодон (АУГ) П-орталық деңгейінде орналасады, ері қарай инициаторлық кодон мен (АУГ) инициаторлық аа-р-РНҚ (Met-aa-т РНҚ^{Met}) комплементарды байланысады. Ал, соңғымен

үлкен бөлшектің П-орталығымен оракеттесіп рибосоманың екі бөлшегінің біртұтас органеллага 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 aa-т-РНҚ-ның байланысуын қамтамасыз етеді. Бұл кешен ГТФ-пен де байланысқан. Содан кейін Met-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 бөлшектің энергия үдерістің қажетті бағытта жүруі үшін термодинамикалық стимул болып табылады.



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

eIF-1 факторы eIF-2-ге кезекті ГТФ пен Met-t-RNҚ₂ жатпау арқылы оның жаңадан зарядталуына мүмкіндік береді.

Инициациядан кейін трансляцияның негізгі кезеңі – элонгация (пептидік тізбектің ұзаруы) басталады. Ол қайталанып отыратын циклдық сипатқа ие, яғни әрбір кезекті аминқышқылдың полипептид тізбегіне қосылуы қайталанып отыратын үш кезең құрамында тұрады.

Элонгация циклы 3 сатыдан тұрады.

а) aa-t-RNҚ байланысуы. Циклдың алғашқы сатысында рибосоманың



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

бос А-орталығы а-РНҚ қолына комплементарлы антикодон бар кезекті aa-t-RNҚ-мен байланысады. Жалпы алғанда бұл индукторлық aa-t-RNҚ-ның П-орталықпен байланысуы сияқты жүреді, яғни ГТФ молекуласы және 2 элонгация факторы (ақуы) - EF-1, EF-1, пайдаланылады. EF-1 факторы ГТФ-пен және рибосомаға енген кезекті aa-t-RNҚ-мен қосылып кешен пайдаланады. Егер осы aa-t-RNҚ-ның антикодоны А-орталықтағы а-РНҚ-ның кодонна комплементарлы болмаса, кешен бұл жерде тұрақсыз, диффузия жолымен рибосоманы тастап шығады.

Ал егер, антикодон а-РНҚ кодонмен комплементарлы болатын болса кешен ыдырап, оның aa-t-RNҚ-сы А-орталықпен байланысады. ГТФ ГДФ-ке дейін гидролизденеді, ал соңғысы EF-1 факторымен бірге босанып шығады да, әрі қарай рибосомадан тме EF-1-пен бірге ГДФ-ның ГТФ-ға айналуына қатынасады және aa-t-RNҚ-ның кезекті молекуласымен байланысады.

б) Пептидік байланыстың түзілуі. Циклдың алғашқы сатысынан кейін рибосоманың П-орталығында пептидил-t-RNҚ, А-орталығында aa-t-RNҚ орналасқан. Олардың акцепторлық ұштары және аминқышқылдар қалдықтары ПТФ-орталықта болады. Соңғысы, яғни ПТФ орталық пептидил-трансферазалық реакцияны қалыптастырады, яғни екі аминқышқылдар арасында пептидік байланысты қалыптасты-

рады. ПТФ реакциясы нәтижесінде пептидил I аминқышқылына ұзарады.

в) Транслокация. Циклдың 3-ші сатысында а-РНҚ жаңадан түзілетін пептидил-t-RNҚ-мен бірге бір колоннаға солға қарай жылжиды. Осының нәтижесінде П-орталықты аминқышқыл рибосомадан шығып кетсе, А-орталықтағы пептидил-t-RNҚ П-орталыққа өтеді. А-орталықта а-РНҚ-ның келесі кодонна болады және кезекті aa-t-RNҚ-мен комплементарлы байланысуға дайын.

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

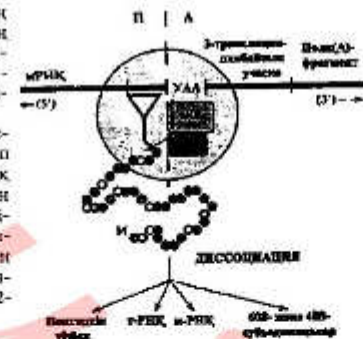
Осымен элонгацияның бір циклы аяқталып, келесі циклы басталады. Пептидік тізбектің бір аминқышқылына ұзаруы үшін 2 ГТФ молекуласының энергиясы жұмсалады.

2.3.2.2. Трансляцияның терминациялануы

Трансляцияның аяқталуы туралы сигнал рибосоманың А-орталығын 3 «мағынасыз» кодонның кез-келгенінің -UAA, UAG не UGA орналасуы болып табылады.

Бұл кодонды aa-t-RNҚ емес, терминацияның ақуымдық факторлары (eRF) таниды. Мұндай факторлардың екеуі белгілі, олардың бірі-UAA, UAG-кодондарын таныса, екіншісі -UAA және UGA кодондарын таниды.

eRF факторлары «өздерінің» кодондарын танып пептидил трансферазалық (ПТФ) орталықтың гидролазалық белсенділігін стимулдайды. Осыған сәйкес t-RNҚ мен пептид арасындағы байланыс гидролизденеді (42-сурет).



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

УУА-терминациялық кодо; eRF-терминация факторы; ГА-гидролизалық белсенділік; И-инициаторлық анионшықшы (метинин)

Осыдан кейін пептидік тізбек, т-РНҚ және а-РНҚ диссоциацияланып рибосоманы тастап шығады, ал рибосома екі бөлшекке ыдырайды да жаңа полипептиді синтездеуге зайындалады.

2.3.3. Трансляция ингибиторлары

Көптеген антибиотиктер қожайын жасушасындағы трансляция процессіне айтарлықтай әсер етпей микробтарлар 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-РНҚ₂^f) П-орталықпен байланысуын қиындатады, яғни ақуыз биосинтезінің инициациясына ингибиторлық әсер етеді.

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



43-сурет. Антибиотиктердің бактерия трансляциясына әрекет етуі (Мухамбаров, Құшевтан, 2003)

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

в) **Левомецетин** – П-Ф орталықтың белсенділігін бастырмайды (ингибиторлық әсер етеді).

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

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

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

Мысалы: **циклогексимид** левомецетин сияқты, П-Ф-орталықты бастырмайды, бірақ ол бактерияның рибосомасының үлкен бөлшегіне әсер етпей, эукариоттардың рибосомасына (80 S) әсер етеді.

Пуromицин – бактериялар және эукариоттар рибосомасының А-орталығына орнықсады да транслокация үдерісін бұзады. Осылайша пуromицин элонгацияны үзіп, қысқа пептидің синтезделуіне алып келеді.

3. ГЕНДЕРДІҢ ЭКСПРЕССИЯЛАНУЫНЫҢ РЕТТЕЛУ МЕХАНИЗМДЕРІ (ТЕТІКТЕРІ)

3.1. Жалпы мәліметтер

ДНҚ 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 тұнбалды, өмбебатты тіршілік қызметтерін қамтамасыз ететін және кез-келген жасушалар тіршілігі үшін қажет гендер. Оларды **конститутивті** немесе **«ұрамыстық»** 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 РНҚ полимеразалардың байланысу мүмкіншіліктерінің түрліше болуы. Кейбір промоторлар РНҚ-полимеразамен жеп-жеңіл байланысады, яғни, «күшті болады». Бұл жағдайда РНҚ –полимераза молекуласы промотормен жиі байланысып а-РНҚ-ның көптеген көшірмелері синтезделінеді.

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

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

2) Жасушаның ерекше құрылысын, қызметін қалыптастыратын, барлық гендерде экспрессиялана бермейтін, тек кейбір таңдамалы жасушаларда ғана экспрессияланатын, гендер тобы-ларды **«өмішшілік»**

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

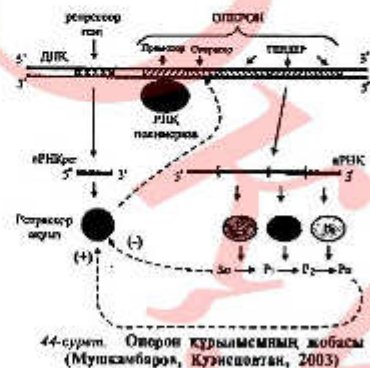
3.2. Гендердің экспрессиялануының оперондық гипотезасы

Өзінде , бір ген- бір ақуыз (фермент) деген ұғыммен (Э.Тейтум, Д.Бидл 1945ж.) сәйкес әрбір ген өз адына жеке транскрипцияланды 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 белгінің дамуына қажет барлық ақуыздар (ферменттер) бір мезгілде синтезделінеді. Кластерлі гендердің экспрессиялануын ерекше реттеуші гендер реттеліспейді.

Гендердің экспрессиялануының реттелу механизмдерін зерттеу үшін прокариоттар өте қолайлы объект болып саналады, себебі олардың геномдары небәрі бірнеше гендерден құралған және олар өте қарақанды көбейеді. Сонымен қатар, гендердің экспрессиялануының реттелу механизмдері прокариоттарда және эукариоттарда да ұқсас жоба күйінде жүретіні 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 қолдайды және ол оперон құрамына кірмейді (44-сурет).



44-сурет. Оперон құрылымының жобасы (Мухамбаров, Кузнецовтан, 2003)

Оперонның екі түрі белгілі.

а) Индукцияланатын оперондар:

-реттеуші болып бақылау реакциялар тізбегінің бастапқы өнімі (S₁)-(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) (S₁) болса не жинақтала бастаса, оның кейбір бөлігі ақуыз-репрессормен байланысып, оның оператормен қосылуы болдырмайды; оперон «іске қосылады» және алғашқы өнімді (S₁) ыдыратушы ферменттер синтезделінеді.

б) Репрессияланатын оперон:

-реттеуші болып бақылау реакциялар тізбегінің ақырғы өнімі (Р₀) саналады-триптофан опероны.

-егер ортада бұл өнім (Р₀) болмаса ақуыз-репрессор оператормен қосылмайды, сондықтан РНҚ-полимераза оперон гендерін транскрипциялайды-оперон «іске қосылады» және Р₀ өнімінің түзілуі үшін қажет ферменттер синтезделінеді;

-егер ортада ақырғы өнім (Р₀) (триптофан) жинақталса, оның біршама бөлігі ақуыз репрессормен байланысып оның оператормен қосылуына ықпал етеді- оперон «өшіріледі», Р₀ өнімінің түзілуіне қажет ферменттер саятсіз тоқталады.

3.2.1. Лактоза оперонының құрылымы, қызметі

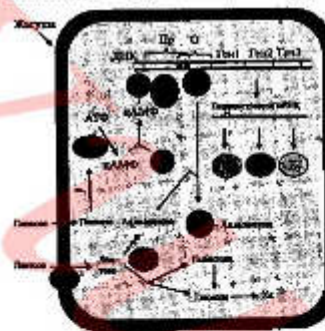
Лактоза оперонында да, индукцияланатын оперон сияқты, гендердің экспрессиясын реттеудің 2 әдісі қолданылады: 1) РНҚ-полимеразаның промотормен байланысуы реттеу (промотордың, σ -фактордың, РНҚ-полимеразаның ерекшеліктері, арнайы ақуыз CAP-арқылы); 2) промотормен байланысқан РНҚ-полимеразаның өз гендеріне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

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

Ішек бактериясы (Е. сой) 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-

сында Lac-Z гені транскрипцияланады, 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 ұсталаып тұрады. β -галактозидаза ферментінің лактозадан басқа және негізгі индукторы ретінде оның ыдырауында пайда болатын арлық зат –аллалактоза да саналады.

Pr-промотор; O-оператор; CAP (кәдімгідей активацияланған ақуыз); E-РНҚ-полимераза; A-лактоза оперонының репрессоры; E1-галактозидаза E2-пермеаза, E3-транскриптаза; AЦ-активацияланған.



45-сурет. Лактоза оперонының құрылымының жобасы (Мухамбаров, Кузнецовтан, 2003)

Ортада индуктордың (лактоза не аллалактоза) азаяуы не жойылуы β -галактозидаза а-РНҚ-сының нуклеотидтерге ымырап жойылуына алып келеді. Ал а-РНҚ-ның тіршілік ұзақтығы бірнеше минутқа ғана тең, сондықтан да оның бір деңгейде синтезделіп тұруы үшін, ол үнемі индукцияланған 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 лактозаны галактозға және глюкозға ыдырауға қатылдасе, 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 трансцетиллаза 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 (тығынлап) тастауы 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 қисымы жоқ, яғни биологиялық тұрғыдан алғанда тиімсіз. Сондықтан да глюкоза лактоза оперонының активтенуіне кедергі келтіреді, тіпті болдырмайды.

Бұл құбылыс РНҚ полимеразаның промотормен байланысуына өсер ету арқылы жүзеге асады. Лактоза оперонының промоторы ұзын, кең болады және ол тек қана РНҚ- полимеразымен емес, сол сияқты, ерекше ақуыз CAP-катабализмді 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 аукариоттар гендеріндегі транскрипцияның жалпы факторлары (TFIID) сияқты рөл атқарады, тек TFIID кез-келген аукариоттар гендерінің қызмет етуі үшін қажет болса, CAP кейбір оперондар үшін ғана қажет.

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

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

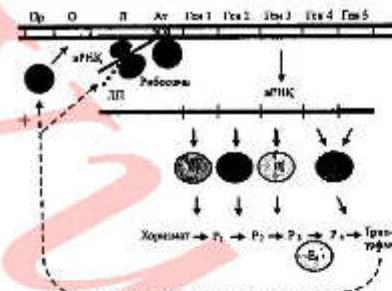
жеткілікті мөлшерде болады, сондықтан да CAP лактоза промоторымен байланысады және оған РНҚ-полимераза жеп-жеңіл жалғанады. Бұл кезде оперонның белсенділігі оператордың бос болу болмауына байланысты, яғни ортада лактозаның не аллалактозаның болуына байланысты.

Егер қоректік ортада глюкоза болса аденилатциклаза ферментінің белсенділігі төмен болып, промотор CAP 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-полимеразың оператор арқылы жылжуы реттеледі, екіншіден (негізгісі)- транскрипцияның аттенуатор учаскесінде аяқталуы арқылы реттелеінен.

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



45-сурет. Триптофан опероны (Мушкинбаров, Қушевостан, 2003)

Pr-промотор; O-оператор; P-оперонның структурлік бөлімі; At-аттенуатор; R-репрессор ақуыз; E-РНҚ-полимераза; LP-индуктор пептиді; E1-E5-триптофан синтезінің ферменттері; P1-P4-триптофан синтезі жолындағы аралық өнімдер.

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

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

Осы бөлімнің транскрипциясы нәтиже-

сінде лидерлік учаске-нің α -РНҚ-сы түзіледі. Ол рибосомамен байланысып, трансляцияланып, лидерлік пептиді (ЛП) синтездейді. Лидерлік пептид 14 зияндықшықылдары қалдықтарынан тұрады, оның екеуі триптофан-аминоқышқылы.

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

Осылайша, триптофан лидерлік пептидке қосылып, аттенуаторлық 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 α -РНҚ-ның лидерлік бөлімінің конфигурациясын өзгертіп, аттенуаторда трансляцияның аяқталуы туралы сигналдың пайда болуын іске асырмайды. РНҚ-полимеразаның әр-бір молекуласы осы «күйлігі» учаскелен аман-есен өтіп гендерді транскрипциялайды, яғни α -РНҚ-лар синтезделінеді.

Аттенуаторлық механизм триптофан оперонының белсенділігін толық бастырмаламайды (репрессияламайды)-шала бастырмалайды. Бұл опероның толық бастырылған кезінде 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 ығындыап, 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 **Theta** репликация түрімен **ori** - нүктесінен басталады. Хромосома-инициация сайымен бірге өзінен репликацияланатын молекула-репликация 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 репликациядан басқа да репликация кездеседі, мысалы эпизомалар және плазмидалар.

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

Ең негізгі плазмидаларға бактериялардың патогенділіктеріне әсеріне тәуелсіздігін қалыптастыратын төуелсіздікті тудырушы факторлар жатады, олар 10-15 көшірме күйінде кездеседі.

Эпизомалар — бактерия хромосомасынан бөлек, автономды кездесетін не оған жалғанатын сақиналы хромосомалық элементтер. Ең жақсы зерттелген эпизома, бұл F-фактор (фертильдік фактор). Ол бактериялардың жыныстық процесін анықтайды және аталық жасушаларда (F⁺ жасушалар) кездеседі. Эпизомалардың кейбіреулері инфекциялы болып келеді. Егер эпизомаларда антибиотиктерге төуелділікті қалыптастыратын гендер болса, онда олар бактерия жасушаларына жел-жеңіл өтп, медицина үшін үлкен проблемалар

туғынды.

Бактерия геномында қозғалғыш генетикалық элементтер кездеседі. **Эукариоттар геномы** — көлемі және құрылымы жағынан күрделі болады, олар: нуклеотидтер—кодондар—гендер мен ген аралық учаскелер—күрделі гендер—хромосома иілері—хромосомалар—гаплоидты хромосома саны сияқты бірте-бірте күрделенетін құрылымдардан тұрады.

Эукариоттар геномының көлемі өте үлкен болады, себебі олардың нуклеотидтер бірізділігі (ДНҚ молекуласы) тек хана қайталанбайтын учаскелер емес, сол сияқты ортаға 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 ДНҚ молекулаларынан тұрады. Соңғысында цитоплазманың сақиналы ДНҚ-сы: плазмидалар, эписомалар, митохондрия және хлоропласттар ДНҚ-сы жатады. Ядролық ДНҚ хромосомасынан тыс орналасқан гендер жиынтығын плазмидалар деп атайды, олар цитоплазмалық тұқым қуалаушылықты анықтайды.

Ядролық ДНҚ-мисасының бәрі дерлік хромосомаларға тарапты. Хромосомалар құрылымы 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 соматикалық жасушасындағы (2n) ДНҚ-ның жалпы мөлшері $6,4 \cdot 10^9$ н.ж. тән, яғни гаплоидтық хромосома жиынтығында (n) $3,2 \cdot 10^9$ н.ж. ДНҚ молекуласының 99,5 хромосомаларда кездеседі және бұл ядро ДНҚ-сы болып табылады. Ядродан тыс ДНҚ молекуласы—митохондрияларда, цитоплазмада (0,5) —сақиналы ДНҚ күйінде кездеседі.

XX-ғасырдың 60-жылдары Р.Бринген және Э.Дэвидсон эукариоттар геномының молекулалық құрылысының ерекшеліктерін, яғни геномның әртүрлі учаскелерінің түрліше рет қайталанатынын ашты. ДНҚ молекуласының қайталанбайтын, ортаға қайталанатын, өте жиі қайталанатын учаскелері белгілі.

Қайталанбайтын учаске ДНҚ 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 **сателлиттік ДНҚ бірізділіктері** деп бөледі.

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

Жеке SINE- бірізділіктерінің ұзындығы 90-300 н.ж., ал LINE-бірізділіктерінің ұзындығы 7000 н.ж. дейін жетеді.

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

Сателлиттік қайталанулар хромосома ардағы әр түрлі учаскелерінде бумаланған жинақталған және көптеген рет қайталанатын таңдамалы бірізділіктерден тұрады. Сателлиттік ДНҚ геномының шамамен 10% қамтиды және α -сателлиттік, минисателлиттік және микросателлиттік ДНҚ-лар деп бөлінеді.

α -Сателлиттік ДНҚ, әдетте, барлық хромосомалардың центромераларының айналасында орналасқан. Олардың негізі 171 нуклеотидтер жұптасып тұрды және жұптасып (таңдамалы) мыңдаған рет қайталанады.

Минисателлиттік ДНҚ - 20-70 нж. тұратын және ондаған рет жұптасып (таңдамалы) қайталанатын бірізділіктер.

Микросателлиттік ДНҚ - 2-4 нж. тұратын, жалпы ұзындығы жүздеген нуклеотидтер жұптасып аспаптын, жұптасып (таңдамалы) байланысқан қайталанулар типі болып табылады.

«Адам геномы» атты ғылыми бағдарлама XX-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 сөкпендеу (сөкпендеу-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 полиморфизмінің, (SNP-Single Nucleotide Polymorphism) ашуға, полиморфизм картасын құрастыруға мүмкіндік береді.

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

Адам геномының ұзындығы 3,2 млрд н.ж. тең десек, онда геномда кездесетін ЖНП жалпы саны 1,6-3,2 миллиондай болады. Олардың 2,5 миллионға жуығы анықталды.

Әрбір адам бір-бірінен тек құрамында кездесетін бір нуклеотидтер жұбының өзгеше болуы арқылы ерекшелінеді және бұл адамлар фенотипінің сән алуан түрлі болуына алып келеді.

ЖНП картасын құрастыру мультифакторды 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 синдромлардың 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 **моетеномдық дәуіріне** тіршілік етуде, себебі осы жылы «адам геномы» атты жадықарлық ғалымға бағдарлама табысты аяқталды (Ф.Коллинз, 2000). Бұл бағдарламаның аяқталуы генетиканың өрі қарай дамуының 3 жолы стратегиясын қамтытастырды: 1) **генетика - медицина үшін** (пренатальдық диагностика, тұқым қуалайтын аурулар); 2) **генетика —денсаулық үшін** (аурулардың алдын алу -болдырмау); 3) **генетика қозғам үшін** (дәрігерлерге, көпшілікке генетиканы үйрету).

Жоғарыда айтылғандардың бері ядро хромосомаларындағы геномға жатады. Сонымен қатар, адам геномы митохондрия геномы және цитоплазмада, яғни кездесетін сақиналы ДНҚ молекулаларын да қамтиды.

Митохондрия ДНҚ-сының (мтДНҚ) геномы 16569 н.ж. тұратын

қос тізбесті 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 фосфорилу полипептидтерінің гендері кездеседі. Митохондрия геномы 1981 ж. толық анықталған (47-сурет).



47-сурет. Митохондрия геномы (Бочковтан, 2006)
ADPD Альцгеймер ауруы;
Паркинсон ауруы; DEAF естуудың
нейросенсорлық келісімі; LHON-
Либерайн невроорфальмопатиясы;
LDYT-LHON, MELAS-
митохондриялық мляониялық,
энцефалопатия; NARP-нейропатия,
атақсыз, шижеліктік ретинит; PEM-
энцефалопатия.

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 құралған болса, онда ген ұзымы цистрон ұзымына сәйкес болады, яғни генде бір ғана цистрон болады (эукариоттар).

Гендердің экспрессиялануы нәтижесінде ақуыздар (ферменттер) синтезделінеді, ал олар өзари және орта факторлармен әрекеттесіп, 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 әлсізге 150 н.ж.-дан -20000 н.ж. дейін болады. Ядроның сақиналы ДНҚ-сы онкогендермен уларға тоқымалық гендерінің амплификацияланған (көпшірмеленген) учаскелері болып табылады.

Адам геномының жалпы ұзындығы 3000-3500 см тең.

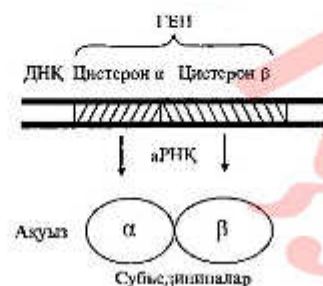
4.3. Геномның гендік дегінеі

Ақуыздар және РНҚ молекулаларының құрылымы 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 гилотезаға сәйкес жасушада белгілі-бір алмасу өнімнің түзілуіне алып келетін метаболит үдерісінің әрбір сатысы ақуыз-ферменттер арқылы қатынасады, ал сонғылары (ақуыз-ферменттер) гендер арқылы анықталады (48-сурет).



48 сурет Геннен интрондар арақатынасы (Мұхамбаров, Кушевостан, 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 (қолтаушы) нуклеотидтер бірлігінен (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, қолтаушы бөлшегінен, мутациялануға қабілетті - мутон, рекомбинациялануға 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 түсіні қалуы сияқты гендік мутацияларға алып келеді. Осындайша 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, ДНК учаскесі) өртүрлі қызмет атқаратын бірнеше полипептид тізбегінің синтезі үшін жүзеге асыруы мүмкін. Мысалы, анықты сандырақуылығымен митохондриясының цитохром В ферментін кодтайтын vox гені екі түрлі күйде болады: «ұзын» ген күйінде-ол 6 экзон, 5 интроннан тұрады. «Ұзын» геннің 3 интронның үзіліні түсіні қалуы нәтижесінде «қысқа» ген пайда болады, ол РНК- матураза ақуызын сінтезеді. Бұл ақуыз осы геннің басқа да интрондарының үзіліні түсіні қалуына және цитохром В матрицасының (қалып) пайда болуына алып келеді. Бұл құбылыста балама сипаттама деп атайды.

Көптеген, ендінен пайда болған немесе орта факторларының әсерінен пайда болған тұқым қуалаушылық материалдың өзгерулері (мутациялар) бір геннің бірнеше варианттар күйінде кездесуіне әлпін келеді. Бұл ген нұсқаларында түрліше генетикалық ақпараттар болады және олар белгінің өртүрлі нұсқаларын дамытады, мыс. А, а гендері бүрлік тұқымның 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. ДНК молекуласының бір учаскесіндегі 1 жұп нуклеотид 4 түрлі күйде болуы мүмкін: АТ, ТА, ЦГ, ЦГ. Осы жұптардың тек біреуі ғана табиғи (жабайы) күйде болады да, қалған 3-еуі мутация нәтижесінде 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 4n дәрежесіне тең, бұл жерде n – 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 , 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, жарықдай 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, олераторлар, промоторлар, аттенуаторлар, 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 көз-келген жасушалардың тіршілігі үшін қажет, оларды кейде «тұрақтылық» гендер деп те атайды.

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

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

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

Гендердің өлшемі туралына болып келеді. Көптеген гендердің өлшемі 30 000 н.ж. тен, ал олардың ортыша ұзындығы - 27 000 н.ж. тен. 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-

фенилаланин гидроксилаза гені; алып гендер - өлшемі 100000 н.ж. артық, мыс. қан ұқызын VIII факторының гені - 186 000 н.ж., суыр алып гендер - өлшемі миллиондаған н.ж. - дистрофин гені 2 млн. н.ж. көп.

Қозғалғыш генетикалық элементтер-автономдық генетикалық бірліктер, олардың нуклеотидтер бірізділігінде осы элементтерді ДНҚ-ның бір жерінен екінші жеріне ауысуы, орын алмастыруы, қамтамасыз ететін ақуыздар туралы ақпарат болады. Геннің мұндай орын алмастыруын транспозиция деп атайды (оларды кейде секіруші гендер деп те атайды). Транспозиция-орын алмастырушы (жөсетін, секіретін) элементтің (ген) аяқ жағында орналасқан нуклеотидтер бірізділігімен арнайы ақуыз молекуласының өркеттесуі нәтижесінде жүзеге асыды. Ол екі кезең арқылы жүреді: 1) қозғалғыш элементтер (гендер) молекуласының аяқ жағындағы нуклеотидтер бірізділігі тібестері ажырасқан ДНҚ-нысымен қосылды; 2)қозғалғыш элемент (ген) репликацияланады, ал ДНҚ-нысына репликацияланбайды. Осылайша қозғалғыш элементтердің бір көшірмесі ДНҚ-нысына молекуласына жалғанады, ал екіншісі өз орнында қалып қояды.

Қозғалғыш элементтердің 2 түрі белгілі: 1) кінхентей инсерциялық бірізділіктер (IS) және 2) үлкей, ірі (мың нуклеотидтерден де көп) транспозондар (Tp).

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

Tp 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-нысына молекуласын бірнеше бөлшектерге нақтылы, дәл кесу немесе қалпына келтіру қабілеттеріне де ие. Tp-лар инверсия немесе делеция типті мутациялардың пайда болуының себебі де болуы мүмкін.

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

Ген өркеті 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.

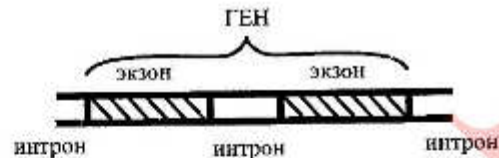
Ген өркеті плейотропты болуы мүмкін, яғни бір ген бірнеше

белгінің дамуын қадағалайды, себебі оның өсімі-полипентид, өртүрлі биохимиялық кубылыстарды қатайтады.

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

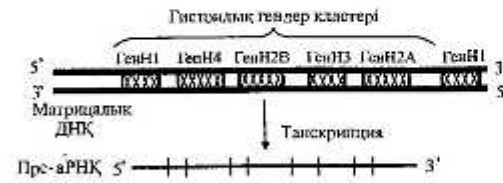
4.3.1. Кейбір эукариоттар гендерінің құрылымы

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



49-сурет. Геннің экзон-интрондық құрылымы (Мушканбаров, 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 вакумлардың гендері (Мушканбаров, Кузнецовтан, 2003)

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

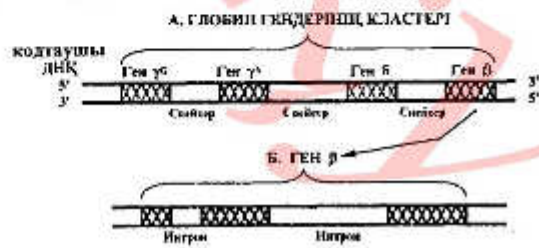
Рибосомалық РНҚ гендерінің 4 түрлі болуы - 5s р-РНҚ, 5.8s р-РНҚ, 18s-р-РНҚ, 28s-р-РНҚ. Олардың бәрі хромосомалардың шұрылқ ұйымдастыруының бөлімінде орналасқан. 5s-р-РНҚ гені қалыңдарынан бөлек орналаса-5,8 s-р-РНҚ, 18 s-р-РНҚ, 28 s-р-РНҚ-гендері кластер пайда етіп көптеген көшірме күйінде кездеседі-алмағардың бір геномында-100 көшірме, бақалар оопиттерінде-2млн. көшірмеге дейін кездеседі (51-сурет).



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

р-РНҚ гендерінде де интрондар болмайды. р-РНҚ кластерінің ұзындығы 3000 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.

Гемоглобин гендері - қалыпты жағдайда 4 түрлі гемоглобин (Hb) кездеседі, олардың құрамына 5 субъединицалар кіреді: гемоглобин Hb A-да $\alpha_2\beta_2$; Hb A₂-де $\alpha_2\delta_2$; Hb F (күрсақтығы бала гемоглобині) - $\alpha_2\gamma_2$ ($\gamma^G\gamma^A$). Демек Hb ақуызы 6 ген арқылы анықталынады: $\alpha_1, \beta, \delta, \gamma^G, \gamma^A$. Гемоглобин гендері қайталанбайтын гендерге жатады, тек α -гені 2 дана күйінде кездеседі және ол 11 хромосомада орналасқан. Ал- $\beta, \delta, \gamma^G, \gamma^A$ гендері бір хромосомада орналасып кластер құрайды (52-сурет).



52-сурет Глобин гендерінің кластері (Мушкымбаров, Қузенпоетов, 2003)

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

Глобин гендері бір-бірінен білек транскрипцияланады және олар онтогенездік әртүрлі кезеңдерінде экспрессияланады, мыс. күрсақтығы бала (плод) сатысында $\alpha_1\gamma_2$ (HbF), ал ересек адамдарда $\alpha_2\beta_2$ (HbA), $\alpha_2\delta_2$ (HbA2) гендері экспрессияланады.

4.4. ДНҚ молекуласының басқа да бөлімдері

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

1) Құрылымдық ролі: а) нуклеосома тізбегінің шартытылып, одан

жоғры құрылымдарды қалыптастыруын қамтамасыз; б) хромосомаарның центриоль аппаратына бекітіреді.

2) Белгілі бір ақуындар байланысатын арнайы локустар болып табылады;

3) ДНҚ не РНҚ молекулаларының синтезделуі басталатын және ДНҚ-полимераз, РНҚ-полимераз ферменттері байланысатын учаске-промоторлар болып табылады. Промоторлар транскрипцияланатын гендермен қатар орналасады не гендермен алшақтау орналасуы мүмкін. Бактериялар промоторларында Прибен боксы болады, ол транскрипция басталатын нүктеден 15 н.ж.-тей қашықтықта орналасқан.

(5') -- TATAAT -- (3')

(3') -- ATATTA -- (5')

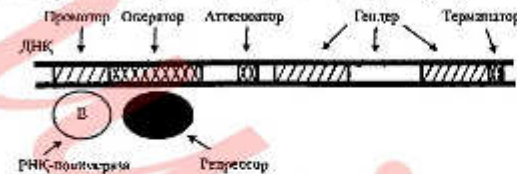
Промоторлардың жалпы ұзындығы бірнеше ондаған н.ж. тек. Эукариоттар промоторларының құрылымы күрделірек, онда TATA-бокс, GC-бокс, CT-бокстар болады, РНҚ-полимераза олармен транскрипцияның жалпы факторымен (TFIID) бір кешен түзіп барып байланысады.

4) Операторлар, энхансерлер рөлін атқарады.

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

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

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



53-сурет. Бактериялар ДНҚ-сының қызметтік бөлімдері (Мушкымбаров, Қузенпоетов, 2003)

4.5. Геномның хромосомадық деңгейі

4.5.1. Жалпы мәліметтер

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

Хромосомалар ядроды 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 ақуындармен (H_1 , H_{2a} , H_{2b} , H_3 , H_4) байланысып, орып нуклеосома жіпшесін түзеді, оның ұзылығы 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 100-200нм. тең. 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 денешіті деп атайды.

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

Митоз кезінде хроматин жіпшесі өрі қарай ширатылып хроматиннің

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

4.5.2. Митоздық хромосомалардың құрылысы

Митоздық хромосомалар екі пішіннен, алғашқы тартылысқан (көрмеден), центромерадан тұрады (55-сурет).

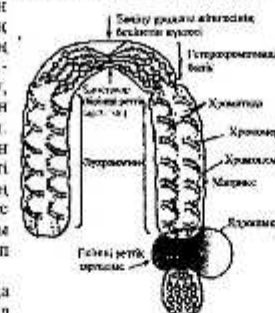
Митоздық хромосоманың қысқа пішіні «Р», ұзын пішін- «қ» өрілімен бейнелейді. Центромера — жасуша бөлінуі (митоз, мейоз) кезінде хромосоманың қозғалуын қамтамасыз етеді. Егер центромера болмаса хромосомалар қозғала алмай жойылады.

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 ДНК молекуласының жіпшелері болып табылады.

Хромосома індерінің 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 ақты-қолты қысқарып отырады, ал оның ұзындығы минималды деңгейге жеткенде жасуша бөлінуін тоқтатады және бұл ағзаның қартаюына алып келеді.

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

Хромосома індерінің өлшемін, центромераның орналасуына қарай митоздық хромосомалардың бірнеше түрлерін ажыратады. 1) Тең иіңді немесе метадентриқилық - індерінің ұзындығы бірдей, центромера хромосомасының дәл ортасында орналасқан; 2) Әр түрлі иіңді немесе



55-сурет. Митоздық хромосома құрылысы

субметацентрикалық - бір іні екііншінен ұзын, центромера хромосоманың бір ұшына қарай ығысып орналасқан; 3) акроцентрикалық - бір іні жақын дамған, ал екіншісі нашар дамған, центромера хромосома ұшына жақын орналасқан (55-сурет).



55-сурет. Хромосомалардың түрлері

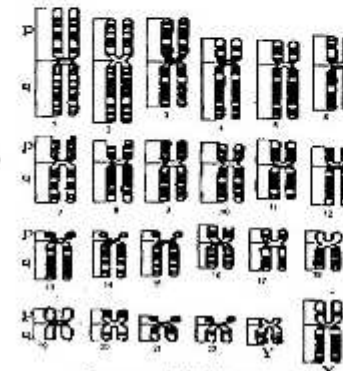
4.5.3. Кариотип. Адам кариотипі

Кез келген биологиялық түрлердің хромосома саны (2n) тұрақты болады. Сонымен қатар, хромосома пішіндері, өлшемдері де тұрақты болады. Биологиялық түрлердің хромосома санын, олардың пішіндерін, өлшемдерін қамтитын кенетті сипаттамасын **кариотип** (Г.А.Левитский, 1934 ж.) деп атайды (56-сурет).

Адамның сомат 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, әдетте метафазалық цитоплазма дауынан зерттейді. Адам кариотипін жіктудің (классификациялаудың) 2 түрі белгілі: Денвер классификациясы (1960) және Париж классификациясы (1971).

Денвер классификациясы бойынша хромосомаларды үлкеннен кішкентайына қарай орналастырып, олардың идиограммасын құрастырады да әрқайсысын нөмірлейді, хромосома морфологиясына қарай бірнеше топқа бөледі; мұнда негізгі көрсеткіш ретінде центромералық индекс (ЦИ) пайдаланылады.



56-сурет. Адам кариотипі

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

A тобы: 1-2-3 хромосомалар; ең ірі метацентрилі хромосомалар, (ЦИ=38-49);

B тобы: 4-5, ірі субметацентрилі хромосомалар, (ЦИ=24-30);

C тобы: 6-12; орташа субметацентрилі хромосомалар, (ЦИ=27-35);

D тобы: 13-15; орташа акроцентрилі хромосомалар, (ЦИ=15);

E тобы: 16-18; ұсақ субметацентрилі хромосомалар, (ЦИ=26-40);

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

G тобы: 21-22; ең ұсақ акроцентрилі хромосомалар, (ЦИ=13-23);

X хромосома - орташа субметацентрилі (C тобы), Y хромосома - ең ұсақ акроцентрилі (G тобы) хромосомалар болып табылады.

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

Париж классификациясы (1971) хромосомалардың таңдамалы бойлауына байланысты жүргізіледі. Ол үшін хромосомаларды түрліше бояулармен бояйды (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

хромосомадағы нақтылы локустың ажыратыл бейнелеуіне, хромосома күрделі жасауға болады. Ол үшін кейбір элементтерді пайдаланады, мысалы: хромосоманың қысқа жінін р, ұзын жінін q өрісімен белгілейді. Бөлу интенсивтігіне қарай хромосоманың әрбір жінін центромерадан теломсараға қарай аударғанда, ал аудандары сегменттерге бөледі де араб сандарымен белгілейді. Мысалы, 1р 22 хромосоманың қысқа жінінің 2 ауданындағы 2 сегмент дегенді білдіреді.

4.6. Генетикалық гомеостаздың бұзылуы және оның адам патологиясындағы ролі

4.6.1. Жалпы мәліметтер

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

Ағзаның жеке дамуы барысында ақуыз және РНҚ биосинтезі арқылы жүзеге асатын тұқым қуалаушылық ақпарат қатып қалған (өзгермейтін) ағза белгілері мен қасиеттерінің дамуына алып келмей, құбылмалы орта жағдайларында біршама өзгерісін белгілердің дамуын қамтамасыз етеді. Белгілердің өзгеруі 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.

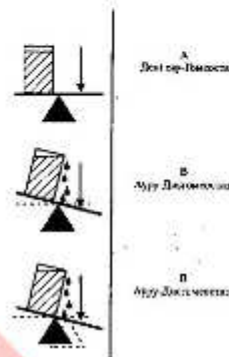
Генетика тұрғысынан қарастыратын болсақ, гомеостаз-тұқым қуалаушылық арқылы анықталатын фенотип компоненті болып табылады.

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 өзгерістерінің күшеюі (57Б-сурет) не ағзаның тұрақты реакция нормасының мүмкінсіздігінің шектелуі (тар болуы) (57В-сурет) саналады.

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

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



57-сурет. Генетикалық гомеостаз (Бочковтан, 2006)

Генетикалық гомеостаз- генетикалық (тұқым қуалаушылық) алгоритм-ДНҚ молекуласының, хромосомалардың, геномның тұрақтылығы болып табылады. Тәрі ағзалардың негізгі белгілерінің бірі-тұқым қуалаушылық. Оның екі түрлі қасиеті белгілі:

1) тұқым қуалаушылықтың консервативтілігі (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: көз келген түрлердің жер бетінде мыңдаған-миллиондаған жылдар бойында тіршілік етуі; қойлардан үнемі қозының, түбеден ботаның, биеден құлынның, иттен күшіктің туылуы т.с.с., егер көктемде бидай сеппек, күзде миңдетті түрде бидай жинаймыз, күрші ексек күрші, 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 материалды-ДНҚ молекуласының өзгерулері немесе бұзылыстары тіршілікке айтарлықтай зиян келтірмей, реакция нормасы деңгейінде болатын болса онда мұны — полиморфизм (poly-көп; morph-форма), көптілік деп атаймыз.

Полиморфизм-популяциядағы орташа жиілігі 1-2%-дан артық болатын ДНҚ молекуласының көз 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 геномының әрбір килобазасында (килобазы-1000 н.ж.) кездеседі. Төменде 2 адамның ДНК-молекуласының 3 үзіндісі (фрагменті) келтірілген.

Адамдар	Нуклеотидтер бірізділігі								
1	АГ	А	ГТТ	Ц	ТТЦ	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				

38-сурет. Екі адам ДНК-сынағам 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 мультифакторлық полигенді гендерді анықтауға мүмкіндік береді.

Егер ДНК молекуласының құрылысының өзгерулері, бұзылыстары тіршілікті болдырмайтын не адам денсаулығына айтарлықтай зиян келтіретін болса, яғни геномының 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 1:20000-50000.

Генетикалық полиморфизммен ерекше мутациялар адамның дамуына айтарлықтай зиянды әсер етпей және тұқым қуалаушылық өзгерістердің негізгі себептері болып келеді. Мутациялардың міндетті салдарынан бірі болып генетикалық қолтың өзгерулері саналады.

Мутациялардың жіктелуі:

-гендік мутациялар - ДНК молекуласының бір учаскесінде (ген) нуклеотидтер бірізділігінің өзгеруі (делеция, дупликация, миссенс, нонсенс, транскрипциялану раққасының жылжым, генетикалық кодиритяны);

-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, тігті микроскоп арқылы да көруге болмайтын ДНК молекуласының бір учаскесінде (ген) болатын өзгерістерді айтамыз. Адамдарда гендік мутациялардың бірнеше түрлері сипатталған:

-динамикалық мутациялар-қайталанатын үш нуклеотидтер экзонанонсы;

-мажорлық мутациялар-кейбір популяцияларда жиі кездесетін мутациялар;

-миссенс мутациялар-кодонның өзгеруіне алып келетін мутациялар;

-бейтарап (үнсіз) мутациялар-фенотипті өзгертпейтін мутациялар;

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

-нольдік мутациялар-қызметтік маңызы бар ақуыдың синтезделуін болдырмайтын мутациялар;

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

-транскрипциялану раққасының жылжым типті мутациялар-ген транскрипциясының раққасының жылжымна, яғни қолтаушы триплеттердің қалыңы оқылуының бұзылуына алып келетін мутациялар;

-нүктелі мутациялар-бір немесе екі көршілес нуклеотидтердің өзгеруі;

-сплайсингтің бұзылуы-интрондардың дөп кесілмеуі нәтижесінде пайда болатын мутация. Интрондардың бас жағында ГУ нуклеотидтері,

ал аяқ жағында АГ нуклеотидтері орналасқан. Осы бірізділіктерді танып дәл кесетін ерекше РНҚ-лар-жіші (ағаны) ядролық РНҚ-лардың болмауы не мутациялануы нәтижесінде ген ақпараты өзгереді.

Осы аталған мутациялардың қай-қайсысы да ген ақпаратын бұзды 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 өзе көп мәшперде синтезделінеді.

Сонымен қатар, ген мутациясының патогендік әсері ретінде ақуыз молекуласының қызметінің бұзылуларын да атауға болады; 1) транскрипция не трансляция үдерістерінің бастармалдануы (ингибиторлық әрекет) не олардың құрылысының және қасиеттерінің өзгерулері нәтижесінде ақуыз қызметінің жойылуы; 2) ақуыздың және қызметтерінің пайда болуы-мүлтік ақуыздарда кейде қалыпты қызметімен бірге жаңа-цитотоксикалық (улау) қасиеттері де қалыптасуы мүмкін, бұл жасушалардың өліп қалуына алып келеді; 3) Ген дозасының өзгеруі (делериялар не дупликациялар) ақуыз молекуласының кеңістіктігі 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 аллель → патологиялық атаушы өнім (полипептид тізбегінің сандық және сапалық өзгеруі) → биохимиялық үдерістер тізбесі → жасушалар → мүшелер → ағза.

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

Мутантты аллельдің келесі патологиялық әсері-аллельдің өнімінің мүлдем синтезделмеуі. Бұл жағдайда қалыпты биохимиялық композицияны бір сатысы бұзылады, осының нәтижесінде ұлы заттардың бастамалары көптеп жинақталады. Мысал ретінде фенилаланин және

тирозин аминқышқылдарының алмасуының бұзылуларын келтіруге болады.

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



59-сурет. Кейбір аминқышқылдардың алмасу жобасы

4.6.2.2. Хромосомалық мутациялар

Хромосомалық мутацияларға олардың құрамында пайда болатын өзгерістерді жіктейді.

Хромосомалық мутацияларды-хромосоманың және хромосомалық деп 2 топқа бөледі.

Хромосоманың мутацияларға-делерия, дупликация, инверсиялар жатады, ал хромосомалық мутацияларға-транслокация, Робертсондық қайта құрылымдарды жақытамыз.

Делерия-легендіз хромосоманың бір ұзакөсінің түсіп қалуы.

Дупликациялар-хромосоманың бір ұзакөсінің екі рет қайтылануы (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 өсеуі де ағзаның тарихы қалыптасқан гендер балансын бұзады, ал бұл кей жағдайларда, тіршілікті болдырмайды (өлуге алып келеді), не түрліше патологияларға алып келеді.

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



66-сурет. Хромосомалық мутациялар

гаметогенез кезіндегі хромосома санының редукциялануы нәтижесінде балансты транслокацияға не ағзаларға балансты емес гаметалар, яғни мультисомиялы не дисомиялы гаметалар түзілуі мүмкін.

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

Перикаентрикалық инверсия—хромосоманың екі шінін қамтып, центромера арқылы жүреді.

Парацентрикалық инверсия—центромераға тиіспей, хромосоманың бір шінінде жүреді.

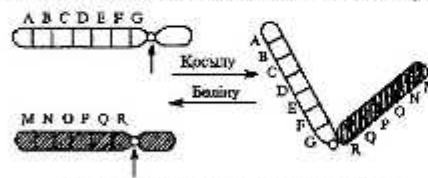
Робертсондық қайта құрылымдар-екі акроцентрикалық хромосомалардың ұзын шіндерінің транслокациясы (өзара қосылуы) нәтижесінде бір метацентрикалық не субметацентрикалық хромосоманың түзілуі-центрикалық қосылу (61-сурет).

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

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

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 дысқа шіндеріндегі гендердің экспрессиялануы нәтижесінде компенсациялануы (орны толтырылады) мүмкін.



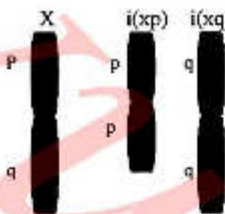
61-сурет. Робертсондық қайта құрылымдар

Кейде бір хромосома центромера арқылы екі шінге (класқа шініне— Р және ұзын шініне—q) ажырап кетуі мүмкін центрикалық ажырасу. Өзбір шінде (p,q) екі хромотида болады, олар центромера арқылы жалғанған.

Көбірек бір шіннен хроматидалары бір-бірінен ажырап хромосоманың екі шінін 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 шіні бірдей болып, бірдей гендер жиынтығына не болуы (62-сурет).

Изохромосомалар хромосомалық патологияларға алып келеді, себебі олар бір мезгілде ішінара моносомия (жетіспеуінің шіні бойынша), ішінара трисомия (сықталуы шіні бойынша) болып сипалышы.

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



62-сурет. X-хромосоманың изохромосомалары X i(xp) i(xq) X-хромосома i(xq)-X хромосоманың ұзын шіні бойынша изохромосомасы i(xp)-X хромосоманың класқа шіні бойынша изохромосомасы

6 кесте. Мейоз және ұрықтану кезерінде түзілетін гаметадар мен зиготадар генотиптері

	$2n=46$	$n=23$	$n=23+1=(24)$	$n=23-1=(22)$
$2n=46$ $n=23$		$2n=46$ хлысты 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 алған жалғыз хромосомасын жоғалтады, ал екінші ата-анадан алған екі хромосома сақталып қалады (трисомияның редукциялануы);
- 3) бір хромосома бойынша моносомиялы зиготаның (5 кесте-3,7) сыңар хромосомасы митоз жолымен бөлінгенде өздігінен екі соеленеді (жүй күйіне көшеді) және әрі қарай қалыпты, қосарланған күйінде беріліп отырады (моносомияның зиготадан кейін дубликациялануы).

4.6.2.3. Геномдық мутациялар

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

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

Полиплоидия ($3n, 4n, 5n$)- хромосома санының еселенуі. 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, Кляйфельтер синдромы т.б.)

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

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

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

7 кесте. Адам цитоломияларына ама келетін бір ата-аналық дисомиялар

Хромосома	Қай ата-ананың өкесінің	Ауру не синдром
6	Әкесінің	Тризомиялық қызыл диабеті
7	Анасының	Спиллер-Рассел синдромы, құрсақ іші аяқталмаған келісуі
11	Әкесінің	Базинг-Видеман синдромы
14	Анасының	Құрсақ іші дамудың кешігуі, функционалық дамудың, қозғалыстық дамуының кешігуі, гипотония
15	Анасының өкесінің	Прайер-Вилли синдромы Ангельман синдромы
16	Анасының	Плацентарлық мозаицизмге байланысты құрсақ іші дамудың бұзылуы

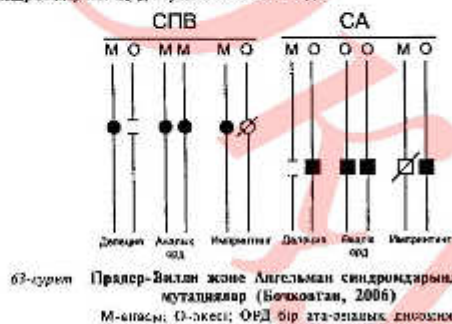
Генетикалық импринтинг - ата-аналар хромосомасының біреуінің белгілі бір локусын дифференциалды (тандамлы) титблліп, сол жерде орналасқан гендердің экспрессиясын болдырмайтын (істен шығаруға алып келетін), эпигенетикалық құбылыс (моновалентті экспрессия).

Мұның себептері — делеция, ген мутациясы, гендердің эпигенетикалық істен шығырылуы (өшірілуі) болып табылады.

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

Адамдарда импринтингте ұшпайтын 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.



4.6.3. Жасушалардың биологиялық антимутациялық тетіктері

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

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

- 1) диплоидты эукариоттық ағзалардың хромосомаларынан жұп болуы. Екі гомологтық хромосомадағы аллельдердің біреуі мутацияланған, бірақ рецессиві күйде болса оның өсері байқалмайды;
- 2) кейбір гендік мутацияларды болдырмайтын механизм ол r-RNK, t-RNK т.б. гендерінің бірнеше көшірме күйінде кездесуі;
- 3) мутацияны болдырмайтын тағы бір антимутациялық қасиет ол ДНҚ молекуласының қателсіз репликациялануы;
- 4) биологиялық кодтың триплетті және артық болуы, тіпті триплеттің бір нуклеотиді өзгерген күнде де ол кодон-синонимге айтылып генетикалық ақпарат жанынасын бұзбайды, мысалыдағам гемоглабиннің -полипептидінің гені 438 нуклеотидтен тұрады. Егер осы 438 нуклеотидтердің 25 жуығынан біреуі өзгергенімен полипептид синтезі бұзылмайды, ал 2-3 нуклеотид өзгерсе, қысқа полипептид

синтезделінеді; ал 73 пайыз нуклеотидтерінің бір жұбы аумаса полипептиде 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-валейн, C-гемоглабинде-лизин болады. Глутамин амин қышқылымен лизиннің қасиеттері ұқсас-өкеуі де гидрофильді, сондықтан да C-гемоглабині адамларда қан аздайлықтан жеңіл түрін тудырады, ал глутамин аминқышқылы мен лизиннің қасиеттері қарама-қарсы, біреуі гидрофильді, екіншісі-гидрофобты. Сондықтан S гемоглабинінің қасиеті күрт өзгеріп адамларда қан аздайлықтан азды, 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 жойылуы; б) негіздердің гидролитикалық аминсізденулері, тионидік димерлердің пайда болуын жатқызамыз.

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

ДНҚ молекуласының азоттық негіздерінің ішінен өсіресе пуриндік негіздер өте жиі жойылады. Диплоидты жасушаларда осылайша бір төулікте 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 айтырылған болар еді, бұл жасушаның өлуіне алып келеді.

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

аминсізденеді. Осының нәтижесінде:

- цитозин (Ц), ДНҚ молекуласына тән емес, урацилге (У) айналады;
- 5-метил цитозин (5МЦ) тиминге (Т) айналады;
- аденин (А) ДНҚ, РНҚ-молекулаларында кездеспейтін гипоксантинге айналады.

Мұндай өзгерістер генетикалық кодтың мағынасын бұзады.

ә) Тиминдік димерлердің пайда болуы. Бұл құбылған ультракөгілгің сәулелері әсерлерінің нәтижесінде пайда болады.

4.6.4.2. ДНҚ 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 нуклеон қышқылы мен ақуыз молекуласы арасындағы коваленттік байланыстар, олардың 2 түрі белгілі:

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

ДНҚ-ақуыз, яғни ДНҚ молекуласының бір тізбегіндегі негіздердің хромосоманың бір ақуызымен байланысуы. Бұл бұзылыстар осы докуста ДНҚ не РНҚ синтезін болдырмайды, себебі олар ДНҚ 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 -үгіршіктері 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.

Радияцияның биологиялық әсерлері радиация көзінің орналасуына (ішкі 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, органоидтарға әсер етеді.

Иондаушы сәулелердің мутагендік әсерлеріне нуклеон қышқылдарының (ДНҚ-РНҚ) түрліне бұзылыстарын жатқызамыз:

1) ДНҚ молекуласының қант-фосфат қанжасының үзілуі (қант-фосфат);

2) Азоттық негіздердің бұзылыстары (әсіресе пиримидік негіздердің Ц,Т);

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

4) Нуклеон қышқылдары (ДНҚ) тізбектерінің өзара немесе екі нуклеон қышқылы молекуласының бір-бірімен немесе ДНҚ-ның ақуыз молекуласымен «тігілуі».

Азоттық негіздер қант-фосфат қанжасына қарағанда 3 есе жиі бұзылады. Қант-фосфат байланыстары фосфодиэфирлік байланыстарға қарағанда 7,5 есе мықтырау болып келеді.

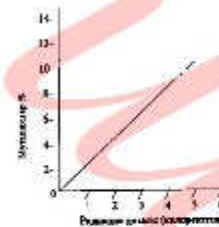
Әдетте ДНҚ молекуласының бір жішісі жәкі зақымданады, ол көптеген алғашқы бұзылыстарға: а) негіздердің дезаминденуіне, алкилденуіне, цитозин оксидтерінің түзілуіне, димерленуіне және пиримидік негіздердің тизартицилануына алып келеді. Алғашқы бұзылыстар соңғы (екінші реттік) реакцияларға - сутектік байланыстардың үзілуіне, ДНҚ құрылымының конформациясының өзгеруіне, полимерлік тізбектердің молекулалық және молекула-аралық тігілуіне (қосылуына) ұласады.

Иондукцияланған гендік мутациялар жиілігі сәулелену дозасына

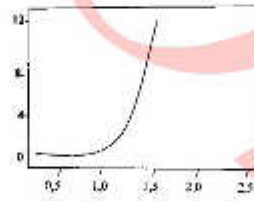
пропорционал болады және ол сызықтық сипатқа ие (64-сурет).

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

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



64-сурет. Дрозопила шибалинаның нуклеотид мутациясының сәулелену дозасына тәуелділігі (Малкович, 2003)



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

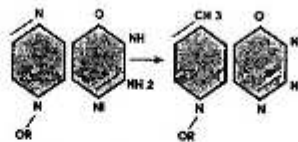
4.6.4.4. Химиялық қосылыстардың мутагендік әсерлері

Химиялық мутагендік зерттеулер 1942 ж. Ш.Ауэрбах және Дж. Робсонның иприттің мақты мутагендік әсерінің болатынын анықтағаннан кейін кең етек алып дамып бастады. 1946 ж. И.Рапопорт этиленминазин және формальдегидтің мутагендік әсерлерін анықтады. Химиялық заттар гендік, хромосомалық және геномдық

мутацияларды пайда етеді. Химиялық заттар ДНҚ 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 қайтақұрылыстары:
 - дезаминдену (аминсіздену);
 - сақиналық құрылымның бұзылуы;
 - толық аминшайлануы (жойылуы).
- 4) полинуклеотидтің қант-фосфат қаңқасының бұзылуы;

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



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

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

Алкилдену үдерісін, яғни алкил тобының сутек атомының алмастырылуын $X-H \rightarrow X-R$ күйінде бейнелеуге болады. Алкилдеуші агенттерге бірнеше тетрагендік қосылыстар — этиленминаздер, алкилалкансульфаттар, эпоксиетер, квантармды спирттер т.б. жатады. Сол сияқты, ДНҚ молекуласымен

тікелей әрекеттесетін күкіртілік және азоттық иприттер, β -ортоплатон, алкилалкансульфаттар, алкилнитрозоаминдер де алкилдеуші қосылыстарға жатады.

Алкилдеуші агенттердің ДНҚ нуклеотидтеріне әсерлері аденинде (А), гуанинде (Г), бірінші, үшінші, жетінші орындардағы азоттық (N1, N3, N7) пирозинде (Ц) бірінші, үшінші, орындардағы азоттық (N1, N3, N7) 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-4-азоттық негіз

Түсіп қалған пуриннің орнына басқа-бір негіз қыстырылып қосылуы мүмкін, ал бұл трансция (і Ц-жАТ) типті мутацияға алып келеді. Сол сияқты, генетикалық репарация қателіктері АТ-жЦ типті трансцияға, трансверсияға және транскрипцияны реттеуші жүйелер типті мутацияларға алып келуі өлшен мүмкін.

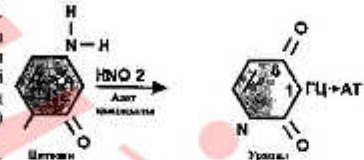
Алкилдеуші агенттер, сол сияқты, хромосомалардың үзілуіне алып келетін ДНҚ молекуласының ізбектерінің өзара тігілуін пайда етуі де мүмкін.

Алкилдеуші агенттер ДНҚ және ақуыз молекулаларының қосылуына да 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 (H) жойылуына алып келеді, ал ол басқа молекуламен қосылып оны тотықсыздандырады. Мұндай тотығу-тотықсыздандыру типті мутацияларға азот қышқылы жатады. Оның әсері 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 кванттық айналырады. Бұл кезде оның қасиеті өзгермейді, себебі олардың екеуі де цитозинмен (Ц) байланысады.

Амин тобының кетотобымен алмастырылуы адениннің (А) гипоксантинге айналысуына



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

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



68-сурет. Азот қышқылы арқылы Адениннің аминсізденуі (Ивановтан, 2003)

4.6.5. ДНҚ репарациясы

ДНҚ репарациясы дегеніміз молекула құрамындағы қателіктердің бұзылыстардың жөндеуі. 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) өсерімен тиминдік димерлерді ыдыратып, ДНҚ молекуласын бұрынғы, қалыпты күйіне келтіреді (69-сурет).

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

Сонымен қатар, бактерияларда тиминдік димерлер басқа да тәсілдер (механизмдер) арқылы репарацияланады (жөңделеді):

- тиминдік димерлері бар бұзылған тізбектің фрагменті кесіледі және

- осы фрагмент жаңадан синтезделінеді.

Бұл кезде экзонуклеаза ферменті (бактерияларда) бұзылған жерді таңып, оның екі ұшына (тиминдік димермен қоса) 12-13 нуклеотидтерге кеседі. Эукариоттарда тиминдік димер түзілген фрагмент репарациялық экзонуклеаза II-арқылы 5' ұшынан кесіледі, содан кейін арнайы экзонуклеаза 100-ге жуық нуклеотидтерді бір-бірілеп 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 кератозерма дамиды, себебі терісі күн сәулесіне өте сезімтал адамдарға УК сәулелену (күнге күйу) тиминдік димерлердің түзілуін арақатады.

Сол сияқты, осы репарация жүйесінің қызметтік белсенділігінің азаяуы - күлді бұрыш қарттау (синдром яллой кожа) синдромының дамуының да себебі болуы мүмкін. Бұл кезде ДНҚ-ның репарациялану жүйесінің қызметтік белсенділігі айтарлықтай төмендейді, нәтижесінде ДНҚ бұзылыстары бау репарацияланады не мүлдем репарация-ланып, Аз, бұл терінің босап, салдырап қалуына алып келеді (70-сурет).

б) экзонуклеаза немесе қараңғылық репарацияны - XX ғасырдың 50 жылдары А.Геррен ашқан. Ол жарықтың қатынасынасыз жүреді және 4 сатыдан тұрады.

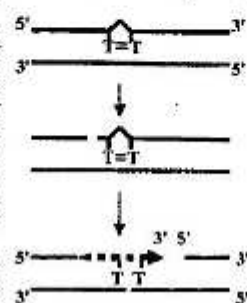
1. Экзонуклеаза ферменттері пайда болған димерлерді «тауып», оларды «тытып» қияды;

2. Кесілген ДНҚ молекулаларының жіпшелерінің ұштарын экзонуклеаза ферменттері «таңып» арасын алшақтатады да ағыстырғын шығарады;

3. ДНҚ-полимераза ферменті кесіліп алынған тасталған нуклеотидтер орнына ДНҚ-ның үзілмеген екінші жіпшесі негізінде (матрица) комплементарлық 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



69-сурет. Тиминдік димерлердің репарациялық жобасы (Мушкабаров, Кузнецовтан, 2003)



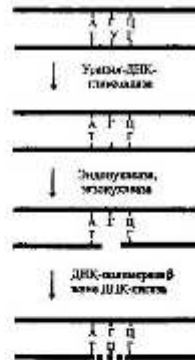
70-сурет. Ерте қартаю синдромы. Сол жақта - 21 жастағы жігіт. Оң жақта сол жігіт 26 жаста (Мушкабаров, Кузнецовтан, 2003)

молекуласындағы қателіктер репликация кезінде жөнделмесе, онда ол келесі репликацияда матрица рөлімен толық атқара алмайды. Сондықтан пайда болған қателіктер репликациядан кейін жөнделуі қажет. Мұны репликациядан кейінгі репарация деп атаймыз.

4.6.5.1. Урацил қалығының алынып тасталуы

ДНК молекуласындағы цитозиннің (Ц) гидролитикалық әомонізіденуі нәтижесінде, ол ДНК-ға тән емес, урацилге (У) айналады. Оның репарациялануына 5 фс. мент қатынасады (71 сурет).

- 1) Урацил-ДНК-гликозидаза ферменті урацилді танып, оның пентоза фосфат байланысын үзіп, ДНК тізбегінен түсіп қалуына алып келеді.
- 2) Репарациялық эндонуклеаза-1 түсіп қалған азоттық негіз тұсынан ДНК тізбегін кеседі;
- 3) Экзонуклеаза - қалған дезоксирибозафосфаттарды және 1-2 нуклеотидті алып тастайды;
- 4) ДНК - полимераза - β - үзілген жерде жаңа фрагментті синтездейді;
- 5) Ал ДНК лигаза жаңалан синтезделген фрагментті ДНК тізбегіне жалғайды.



71-сурет. ДНК молекуласындағы урацил қалдығының алынып тасталуы (Мухамбаров, Құснецовтан, 2003)

5. ГЕНОМДЫҚ ТЕХНОЛОГИЯЛАР

5.1. Жалпы мәліметтер

Кез-келген ауруларды тиімді емдеу үшін оларды дұрыс анықтау (диагностика) қажет. Соңғы уақытқа, яғни XX ғасырдың 40-50 жылдарына дейін адам ауруларын анықтауда (диагностика) клиникалық анықтау (диагностика) негізгі 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 үксе болуы келуі (тұқым-қуалайтын және тұқым қуаламайтын), гетерозиготалы тасымалдаушыларды анықтау қажеттілігі т.б. клиникалық анықтаумен қатар лабораториялық анықтау (диагностика) әдістерін қолдануды талап етеді.

Тұқым қуалайтын ауруларды лабораториялық әдістер арқылы анықтау (диагностика) осыдан 100 жыл бұрын қолданыла басталып, бірақ XX ғ. 50-жылдарына дейін бұл әдістер сирек және кейбір ауруларды анықтау (диагностика) үшін ғана қолданылып келді. Бұл әдістерді алғашқылардың бірі болып XX ғасырдың басында А. Гэррод қолданған, яғни ол адамның алкаптоноурик ауруының себебі — заттар алмасуына ферменттік реакциялардың бұзылуы екендігін көрсетті.

Адам ауруларын анықтауда (диагностика) лабораториялық әдістерді кең көлемде қолдану XX 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 патологияның 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 (акуын) зерттеуге мүмкіндік

береді.
 Үшіншіден-мутацияның патологиялық әрекеті негізінде түзілетін арнайы метаболиттерді анықтауға мүмкіндік береді.

5.2. Молекулалық-биологиялық зерттеу әдістері және олардың медицина үшін маңызы

Цитогенетикалық әдістердің мейі-микроскоп арқылы адам хромосомаларын зерттеу болып табылады. Бұл әдіс XIX ғ. аяғынан қолданылып келеді.

Цитогенетикалық әдістер арқалы-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-флуоресцентті бұлағдастыру (гибридтеу) (FISH) деп атайды. Бұл әдіс бірнеше сатылардан тұрады:

1) Алғаш зерттелетін хромосомамен не оның бір учаскесімен бұлағдасатын ДНК-зонд дайындалады. ДНК-зонд-биотин не липоксигенин жинағын ДНК-ның бір тізбегі болып табылады.

2) Микроскопиялық препараттағы хромосома ДНК-сын сілті ерітіндісімен өңдеп, оны денатурациялайды, яғни ДНК жіпшелері арасындағы сутектік байланыстарды үзеді де ДНК жіпшелерін бір-бірінен ажыратырады.

3) Препаратқа ДНК-зондты енгізеді. Осы кезде ДНК-зонд нуклеотидтері зерттелетін хромосоманың ДНК тізбегіндегі нуклеотидтермен комплементарлық байланысады, яғни ДНК реснатурацияланады.

4) Осыдан кейін препараттағы биотин не липоксигенинді олармен таңдамалы қосылатын затпен (биотин үшін-стрептоцидин, липоксигенин үшін-антидигидроксигенин) әрекеттестіреді, содан кейін бұл заттарға 1-2 кезеңмен флуоресцентті бояуларды (жызы түсті бояу-родамин, жызы түсті-изоткиодиннің флуоресциин) қосады.

5) Люминесцентті микроскоп арқылы боялмаған хромосомалар арасынан боялған хромосомаларды анық көріп, бақылауға, әрі қарай зерттеуге болады.

FISH әдісі арқылы генин орналасу орнын анықтаудан бастап бірнеше хромосомалық күрделі қайтқұрылыстарды ажыратуға мүмкін болады.

FISH әдісі ануеушідияларды анықтау үшін де қолданылады.

5.3. Молекулалық-генетикалық әдістер (ДНК технологиялар)

Молекулалық-генетикалық әдістер зерттелетін ДНК молекуласының нақтылы учаскесін (аллель, ген) құрылымының ерекшеліктерін анықтауға бағытталған зерттеу әдістері болып табылады. Бұл әдістер ДНК және РНҚ молекулаларын тәжірибелік зерттеулерге негізделінеді. Қазіргі кезде молекулалық биология, генетика жетістіктері, адам геномын зерттеулер, молекулалық-генетикалық әдістерін медицина практикасында көңінен қолдануға мүмкіндік туғызды (8 кесте).

8 кесте. Заманауи ДНК технологиялары

Гендік технологиялар	Әдістер	Қолдану
ДНК үзбін бөліп алу	Натрий (либид) ДНК бөліп алу	Фенил-лаборформдық зақрауға келді
	ЭПК әдісімен	а) қызылдық әдісі б) флуоресцентті әдісі (FISH)
Санды технологиялар (полимеразалық жасау әдістері/PCR әдісі)	ДНК-ның белгілі бір фрагментін бөліп алу	а) ДНК зондтармен бұлағдасуға келді б) қызылдық
	Нуклеотидтер бірлігінің анықтауы	Секвенция
	Нуклеин қышқылдарын анықтауға келді	а) бірлігінің ДНК-ның коэф. ренормалық полиморфизмді талдау б) комплементарды емес әдістері қолданылып келеді
	Гендік полиморфизмді анықтау әдістері	а) рестрикциялық фрагменттер ренормалық полиморфизмді талдау б) мейі-микросателиттік нуклеотидтерді талдау
Санды технологиялар (белгілі аллельдер/гендерді анықтау)	Ген нуклеотидтерін талдау	а) анықтауға келді б) масс-спектрометрия
	Денатурациялық технологиялар	Микрограма (ДНК-чиптер) технологиясы
Гендік технологиялар	а) анықтауға келді, б) анықтауға келді	Булағдасу (амплификация) б) анықтауға келді-микробалық талдау
	Транскрипцияны зерттеу	Микрограма технологиясы (FISH-чиптер)
	Ген нуклеотидтерін зерттеу	а) екі өлшемді электрофорез б) көп өлшемді электрофорез в) масс-спектрометрия
Ген транскрипциясы және өнімдерін анықтауға келді	Ген нуклеотидтерін зерттеу	Микрограма 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, хорвион жасушаларынан, амниот сұйықтығының жасушаларынан, фибробласт культураның бөліп алады. Бір рет талдау жасау үшін бірнеше микрограммнан бірнеше микрограммға дейін ДНҚ қажет. Бұл үшін 20-40 мг. хорвион, 1 мл қан, 5-10 мг қолдан өсірілген жасушалар қажет.

Ауруларды дұрыс анықтау (диагностика), не тетерозгөталық күйін анықтау, үшін геномның кішкентай фрагментін зерттеудің өзі жеткілікті, тек осындай фрагменттерді жеткілікті мөлшерде көшірмелеп көбейту (амплификация) қажет. Бұрын бұл проблеманы шешу аяқтөуір қиын болатын, яғни ол бірнеше сағат арқылы жүргізілетін: рекомбинантты плазмиді 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. америкалық зерттеушісі К.Мюллер ашқан және оның ашытуы 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 бүгін білу қажет.

Зерттелетін ДНҚ ұшқасының 5' және 3' ұштарының нуклеотидтер бірізділігіне сәйкес 20-30 нуклеотидтен тұратын екі олигонуклеотидтік праймерлер (РНҚ -үйымтқы) синтезделінеді.

ДНҚ фрагментін амплификациялау үлесі қайталанатын циклдардан тұрады. Әр бір цикл 3 сағатқа бөлінеді:

1) Жылылықпен өсер етіп (94°) ДНҚ молекуласын жеке-жеке тізбектерге ыдырату (денатурациялау);

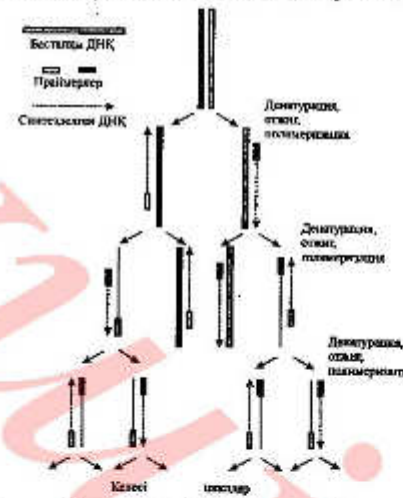
2) Бір тізбекті ДНҚ-ның негіздеріне комплиментарлы праймерлерді байланыстыру (отжиг) (37-68°);

3) ДНҚ полимеразы ферментінің қатынасуымен жаңа ДНҚ тізбегін синтездеу (72°) (72-сурет).

3) ДНҚ молекуласын фрагменттерге бөлшектеу (рестрикциялау)-рестриктазалар (бактерия эндонуклеазасы) арқылы ДНҚ молекуласын ұзынды-қысқалы бөлшектерге (фрагмент) кесу. Рестриктазалар қос тізбекті ДНҚ молекуласының 4-6 нж нуклеотидтер бірізділігін танып кеседі де, фрагменттерге бөлшектенеді.

Геномдық ДНҚ-молекуласын рестриктазалармен әрекеттестірсек ол ұзындығы түрліше болып келетін бірнеше фрагменттерге кесіледі.

4) ДНҚ фрагменттерінің электрофорезі-рестриктазалар арқылы кесілген фрагменттер агарозды не полиакриламидті гель бетінде өлшемдеріне қарай түрліше таралып үлестіріледі, яғни молекула массасы үлкен фрагменттер бау қозғалса, молекула массасы кіші - жеңіл фрагменттер тез қозғалады. Электрофорез аяқталған соң ДНҚ фрагменттері гель бетінде әртүрлі орныларға орналасады.

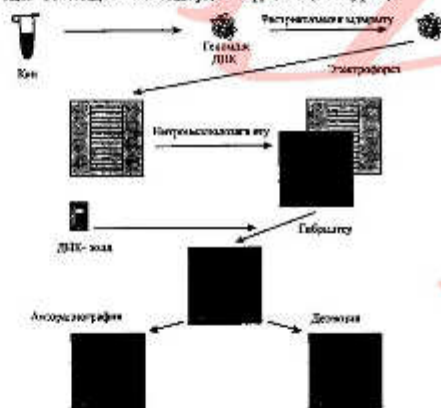


72-сурет. Полимеразалық тізбектік реакция. (Бочковтан, 2006)

ПТР-дан кейін ДНК фрагменттерін визуальды зерттейді, ол үшін агароздық геледе электрофорез жүргізеді. Содан кейін гелді этидий бромидпен өңдейді. Этидий бромиді ДНК-мен байланысып, гель бетін ультракүлгін сәулесімен сәулелеткенде, спектрдің қызыл учаскесінде жарқырау байқалады. Сол жарқыраулар зерттеуге қажет ДНК 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 бромидпен бояғанда ультракүлгін спектріне ДНК фракцияларының бәрі біркелкі боялады. Сондықтан, ДНК-ның әрқашан фрагменттерін бөліп алып зерттеу Саузерниң блот-гибридтеу (будандастару) әдісі арқылы жүргізіледі.

Бұл әдіс төмендегі кезеңдерден тұрады (73-сурет):



73-сурет. Саузерни бойынша блот-гибридтеу. (Бочкортал, 2006)

- 1) Электрофорезден кейін гелді сілтілі ерітіндіге өшізеді, бұл кезде қос тізбекті ДНК молекуласы біртізбекті болып ыдырайды (яғни тізбектер арасындағы сутектік байланыс үзіледі);
- 2) ДНК фрагменттерін буферлік ерітінді көмегімен нитроцеллюлоза-

ды не нейтралды фильтрге ауыстыру. Ол үшін гель бетін филтрмен және бір бума филтрлеуші қағаздармен жабады. Капиллярлық эффект нәтижесінде гель бетіне перпендикуляр буферлік ерітінді агыны пайда болады. Гельмен бөлініп шыққан ДНК фрагменттерінің бәрі филтрде ұсталып қалады. ДНК фрагменттерінің филтрде орналасу реті плардың гелдегі орналасуына дәлме-дәл болады.

3) Қажет фрагменттерді визуальды табу үшін (филтрде ұсталып қалған ДНК фрагменттері көзге көрінбейді) ДНК фрагменттерін радионуклид не флуоресценттік таңбамен таңбаланған синтетикалық олигонуклеотидтік зонд біріктілігімен гибридтейді (будандастаралы). Әрбір зонд 16-30 жұп негіздерден тұрады. Зонд нуклеотидтерінің біріктілігі зерттелуші геномдық ДНК фрагментімен толық не ішінара комплиментарлы болуы қажет.

4) таңбаланған зонды бар ерітіндімен филтрді өрекеттестіргенде ДНК фрагменттерімен ДНК-зонд тізбектері комплиментарлы гибридтеліледі (будандасалы). Радионуклидтік таңбамен таңбаланған буданд учаскелерін рентгенмен зерттегенде (ауторадиография) зерттелуші ДНК фрагменттері айқын байқалады.

5.3.1. ДНК-диагностикасының тура және көлденең әдістері

ДНК-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 ДНК-диагностика деп аталатын әдістері белгілі.

Тура ДНК-диагностика әдістерін ауру гені клондалған, оның экзон-интрондық құрылымы белгілі болған жағдайларда жүргізеді. Тура ДНК-диагностика әдістерінде ген мутациялары зерттелінеді.

Егер ауру гені клондалбаған болса, не ауру генетикалық гетерогенді күйде болатын болса, тура ДНК-диагностика әдістерін қолдануға болмайды. Бұл жағдайларда көлденең ДНК-диагностика әдістері қолданылады.

Мутацияларды диагностикалаудың тура әдістері. Қазіргі кезде ДНК-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 ДНК-гибридизация (будандастару) арқылы табуға болады.

Рестрикциялық таллау-мутацияларды тікелей детекциялаудың қарнайым әдісі болып табылады. Бұл кезде рестрикциялық эндонуклеазалар (бактерия ферменттері) арқылы қоспазбекті ДНК молекуласын 4-8 нуклеотидтер аралығына кеседі. Мутантты ДНК –молекуласын осылайша кескенде ұзындығы қалыпты жағдайығыдан ерекше фрагменттер пайда болады, оларды электрофоретарма арқылы он-өңай табуға болады.

Алельспецификалық ПТР-нүктелі мутацияларды (алтын делекиялар, инсерциялар) табу үшін жүргізіледі. ПТР-ДНК молекуласының кез-келген бірізділігін миллиондаған рет көбейтуге мүмкіндік береді, содан кейін сол көбейтілген үлшекелердегі мутацияларды табу үшін оларды тандап зерттейді.

Мутациялық скрининг әдістері. Егер мутация сипаты белгісіз, бірақ аурудың клиникалық көрінісі қандай да бір 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 ДНК молекуласының конформация полиморфизмін талдау; 3) денатурацт градиентінде қос тізбекті ДНК электрофорезі; 4) гетеродуплексті талдау т.б.

Мутацияларды талдаудың жаңғы кезеңі-оларды секвендеу болып табылады, яғни электрофорезде аномальды көзгалатын ДНК 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, тесіленген ДНК молекуласын не оның бір фрагментін молекулалық талдаудың ең соңғы кезеңі болып табылады.

Секвендеу-ДНК молекуласының не оның бір фрагментінің нуклеотидтік бірізділігін анықтау болып табылады.

Секвендеудің екі әдісі белгілі: **Максам-Гилберт әдісі** және **Сэнгер әдісі**.

Максам-Гилберт әдісі-химиялық жолмен ДНК молекуласын бір-бірлеп нуклеотидтерге ыдыратуға негізделген. Бұл өте ұзаққа созылатын және қымбат әдіс.

Сэнгер әдісі-қарнайым және арзан, сондықтан оны жиі қолданады. Бұл әдіс зерттеуші ДНК тізбегінің синтезін белгілі бір азоттық негізге жеткенде дидезоксинуклеотидті енгізу арқыды тоқтатуға

негізделеді.

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 құйылған 4 пробирка, олардың біреуінде изотоппен таңбаланған дидезоксинуклеотидтер (ддАТФ, ддЦТФ, ддГТФ, ддТТФ)жиынтығы болуы қажет және ДНК-полимераза қажет.

Бұл әдіс бірнеше кезектерді қамтиды:

- 1) зерттелетін ДНК фрагментін праймермен гибридтеу;
- 2) ферменттік ДНК синтезі;

3) синтезделген өнімді формамолмен денатурациялау нәтижесінде ұзындығы әртүрлі болатын олигонуклеотидтік бірізділік пайда болады;

4) 4 жолақты полиакриламидтік гельде электрофорез 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 ДНК молекуласындағы нуклеотидтер ретін анықтауға болады.

6. ЖАСУШАНЫҢ МОЛЕКУЛАЛЫҚ БИОЛОГИЯСЫ

6.1. Жасуша оргanelлаларының 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 ең ұсақ құрылымдық - қызметтік бірлігі;

2. Барлық жасушалардың құрылысы, жалпы алғанда, ұқсас ж.б. 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 сиырлануқұлақтарға тән.

Эукариоттық жасушалар құрылысы төмендегі сызбанұсқаға сәйкес болады:



74 сурет. Эукариоттық жасуша құрылысының жобасы

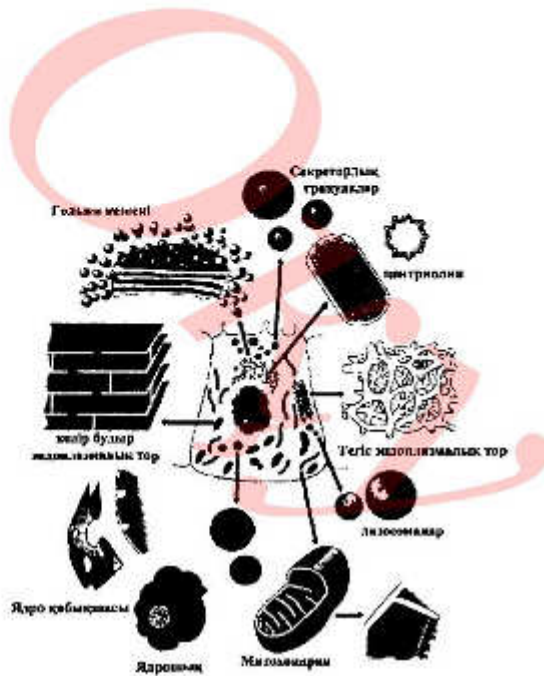
9 кесте. Эукариоттық жасушалардың негізгі белгілері

Белгілер	Құрылысы және қызметі
Мембраналар	Барлық оргanelлалар ақуыз-липидті мембраналармен қапталады.
Жасуша ішілік қозғалыс	Жасуша заттар бір оргanelлалар екіншісіне көшіріктер арқылы өтіп, қалғаны түсіріледі (ылғыз және). Заттардың тасымалдануы және шығарылуы, ақуыз ағыны не визуалды ағыны, негізінен жүзеге асады.
Жасуша оргanelлаларының қалыптасуы	Жасуша оргanelлалары динамикалық құрылымдар, олар өсіп, (өлшемдері үлкейіп не кішірейіп), ыдырай жойылып не жаңадан түзіліп отырады.
Оргanelлалардың жасуша ішілік ағылуы	Оргanelлалар жасуша ішінде қозғала берсе, белгілі бір орналасуына; өзінің оргanelлалар атқаратын қызметіне сәй орналасады.

Оргanelлалар дегеніміз жасушада үнемі, тұрақты түрде кездесетін, белгілі бір құрылымға не және нақтылы қызметтерді атқаратын құрылымдар. Олардың түрлері және негізгі атқаратын қызметтері төменде келтірілген (10-кесте).

10-кесте

Оргanelлалар	Негізгі қызметтері
Ядро	Хромосомалар (хроматин шоғыры) орналасатын және РНК синтезделетін жер.
Митохондрия	Трикарбон қышқылының (Кrebs циклы), тотықтыра фосфорлануы.
Рибосома	Ақуыз синтезі.
Эндоплазмалық тор (ретікулум) (ЭПТ)	Ақуыз синтезі (кейбір-бұдыр ЭПТ). Липидтер синтезі (тегіс ЭПТ). Көптеген ксенобактерияда тотықтыруы (цитохром P-450).
Гольджи аппараты	Ақуыздың жасуша ішілік іріктелуі. Гликозилдену, сульфаттану реакциялары.
Пероксисома	Көпшілік қышқылдардың және амин қышқылдарының ыдырауы. Сүтке ақуыз тотығының түзілуі және ыдырауы.
Лизосома	Көптеген гидролизалар орналасқан жер (заттардың жасуша ішілік ыдырауы).
Цитоплазмалық мембрана (плазмалемма)	Молекулаларды жасуша ішіне және жасушадан сыртқа өткізу. Жасушаралық адгезия және байланысы.
Центросомет (цитокандал)	Микротүтікшеңдер, микрофиламенттер-органеллалардың және басқа да құрылымдардың (хроматин, бөліну жіпшелерінің) тірек, оргanelлалардың мақсатты қозғалуы.



73-сурет. Эукариоттық жасуша оргanelлалары (Фаллер, Шильдман, 2006)

6.1.2. Ядро

Ядро (nucleus) — жасушаның ең үлкен оргanelласы. Оны 1931 ж. ағылшын ғалымы 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 матрикесінен, хроматиннен, ядро шырынынан (кариоплазма) және бір немесе бірнеше ядроның туралы.

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 байланысады.

Бұл диаметрі 10 нм-дей аралық филаменттерден құрылған және торланып орналасқан тақта. Ядро ламинасы ядро матрикесінің негізгі компоненті болып саналады және оның құрылымдық біртұтастығын қалыптастыруда маңызды рөл атқарады.

Ядро қабықшасында ядро поралары болады. Олар алып макромолекулалық кешен болып табылады және ядроның цитоплазма арасында ақуыз бен нуклеопротеиндердің белсенді ағысуын 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 124,10⁶ Да тең. 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: м-РНК, рибосома бөлшектері, рибосома ақуыздары, транскрипция факторлары, иондар және жеңіл молекулалар ядроның ЭПТ арасында жеп-жеңіл ағысып отырады.

Молекулалардың ядроға және ядродан сыртқа (ЭПТ не цитоплазмаға) өткізілуі-белсенді тасымалдану, диффузия немесе ядрода орналасқан арнайы сигналдар арқылы жүзеге асады.

Жай диффузия және белсенді тасымалдану ядролық поралық кешен (ЯПК) арқылы жүзеге асады. Үсақ 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, Шильдман, 2006) 9X-электронмен; ГХ-гетерохроматин; ЯШ-ядроның



77-сурет Ядро қабықшасының құрылымы (Фаллер, Шидстадт, 2006)
ЦФ-цитоплазма филаменті; ВМ-ішкі мембрана; СМ ядро қабықшасының
орталы беті; ММ-мембрана порасы; НМ-сыртқы мембрана

Белсенді ядролық импорттың негізгі кезеңдері төмендегідей болады:

1) гялоплазмада 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 аянасына қарай жылжып козғалады. ГТФ молекуласының гидролизі (ГТФ-ГДФ) нәтижесінде бөлініп шыққан энергия орталық пораның қақпалық механизмін (тетігін) активтендіреді, ал бұл рецептор-лиганд кешенінің нуклеоплазмаға (ядро шырынына) өтуіне алып келеді. Трилокациялық кешен (рецептор-лиганд) ядроға енгеннен кейін диссоциаланады (ыдырайды) және тасымалдау факторлары еріген рецептормен бірге қайтадан гялоплазмаға оралады.

Ядроға тасымалданатын кейбір ақуыздар ядроға орналасқан сигналдар (ЯОС) көмегімен импортталады. Ядроға орналасқан сигнал депсізіз 5-6 аминқышқылдына бай ақуыз молекуласының бір учаскесі, мысалы: пролин-пролин-лизин-лизин-лизин-лизин-лизин-лизин-лизин (П-П-Л-Л-Л-Л-Л-Л-Л-Л-Л-Л-Л).

Ядроға орналасқан сигнал аминқышқылдары ақуыз молек. ұласының кез келген жерінде орналасуы мүмкін, мысалы, массасы 60 кДа болатын ақуыз-импортин, ақуыз молекуласының ядроға орналасқан сигналымен байланысып, оның ядроға импортталуын иницияциялайды және оны бірқалыпты күйде үсітп тұрыды.

Ядро импортына цитоплазмалық факторлар да қатынасады.

6.1.3. Митохондриялар

Митохондриялар жасушаның міндетті оргanelлаларының бірі. Оның пішіні түрліше болып келеді: таяқша тәрізді, домалақ, сопақша, гантель тәрізді т.с.с., ал өлшемі 0,5-7 мкм тен. Митохондриялар қос қабат қабықшадан, матрикстан тұрыды. 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 гялоплазмада синтезделініп, митохондрияға тасымалданады.

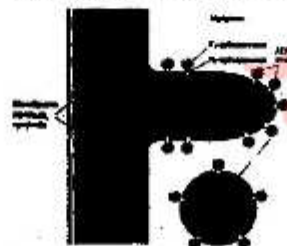


78-сурет Митохондрия микросуреті (Фаллер, Шидстадт, 2006)

79-кесте Митохондриялардың негізгі белгілерінің сипаттамасы

Белгілері	Мазмұны
Пайда болуы	Митохондриялар қарашылым протриоттардың эукариоттар жасушасына өтіп, олармен симбиоздық қарым-қатынас орнатуы нәтижесінде пайда болған деп санталады.
Пішіні	Түрліше болады-таяқша тәрізді, домалақ, сопақша, гантель тәрізді, гантель тәрізді т.с.с.
Өлшемі	0,5-7 мкм
Митохондрия ДНК-сы	Сызықталған, 16,5 мың нуклеотидтерден құрылған, mt-ДНК-сынақ репликациялануы итерфазада жүретін ақуыз, бірақ ядро ДНК-сынақ тұрақты репликацияланады. Митохондрия геномында 2-р-РНК, 22 т-РНК, 13 ақуыз гендері болады.
Ақуыз синтезі	Митохондрия л-РНК-сы нәтижесінде синтезделетін ақуыздар саны шалы, барлық митохондрия ақуыздарының небәрі 5% құрайды, ал қалған ақуыздар (95%) гялоплазмада синтезделініп митохондрияларға тасымалданады. Митохондрия рибосомалары гялоплазмалық рибосомаларға қарағанда кішілеу болып келеді: ақуыз синтезінде небәрі 22 т-РНК қатынасады, ал гялоплазмада олардың саны 60-ға жуық.
Бөлінуі	Митохондриялар жасуша өсілуінде бір рет, тартылап пайда өтіп, екіге бөлінеді.

Митохондриялар қос қабат мембранамен қоршалған, оның 2 қуысы-мембраналарлық және ішкі қуысы (матрикс), 4 мембраналық беттері болады. Сыртқы мембранада біршама көп мөлшерде порлар деп аталатын ақуыз болады. Ол өлшемдері 3000 Да болып келетін молекулалардың бірінші-мембраналық қуысқа еркін өтуіне мүмкіндік беретін порларды қалыптастырады. Осылайша иондар, витаминдер, қанттар және басқа да гиалоплазма компоненттері порлар арқылы бірінші қуысқа еркін келіп-кетеді, еркін өтеді. Бірінші қуыста болатын ферменттер тобы порлар арқылы келіп түскен нуклеотидтерді және нуклеотидтер қанттарын фосфорлайды.



79-сурет. Митохондрия мембраналары (Фаллер, Швадstein, 2006)

Митохондрияның ішкі мембранасы, сыртқы мембранаға қарағанда, өлше қайда ұзын және қатты келергі (тоқсауыл) болып табылады, онда заттарын өткізетін порлар болмайды. Ішкі мембрана митохондрия матриксіне (ішкі қуысы) қарай көптеген қаптарлар-күрестер пайда етеді. Кристтердің болуы арқасында ішкі мембрананың бетінің көлемі едәуір ұлғаяды, ал мұның митохондрия қызметінің (АТФ синтезі) жүзеге асуы үшін маңызы өте зор, себебі ішкі мембрана беттерінде көптеген

топтықтары ферменттері жабысып орналасқан.

Митохондрия матриксі маңызды рөл атқарады, себебі ішкі мембрананың матрикс бетінде АТФ синтезделуі үшін қажет ақуыз кешендері орналасқан. Сонымен бірге, митохондрия матриксінде көптеген метаболизм ферменттері, оның ішінде липидтердің, көмірсулардың тоғығуымен. Кребе циклына қатынасатын ферменттер, көптеп кездеседі. Митохондрия 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 қалғаны 95% гиалоплазмада синтезделініп митохондрияға тасымалданады.

Митохондриялар жасушаның энергетикалық орталығы болып саналады, бұл жерлерде органикалық заттар молекулалары ыдырып 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 **сигнальдық пептидтері** болады. Сигнальдық пептидтер ұзындығы 12-80 аминқышқылдан тұрады. Ақуыздың бұл учаскесі (сигнальдық пептид) амфифильдік оралма пайда етеді. Бұл жерде зарядталған аминқышқылдар альфа спириттің бір жағында, ал полиарыл емес аминқышқылдар екінші жағында топтасқан. Ақуыз молекуласының амфифильдік оралмасы (сигнальдық пептид) сыртқы мембранада орналасқан митохондрияның танып-білуші рецепторының байланысу учаскесімен (доменімен) байланысады.

Ақуыздардың митохондрияға тасымалдануы күрделі үдеріс және ол бірнеше элементтермен тұрады (12-кестені қара).

12-кесте. Ақуыздардың митохондрияға тасымалдану жүйесінің негізгі элементтері

Элементтер	Ролі
Рибосомалар	Импортыталатын ақуыздар гиалоплазмада еркін орналасқан полирибосомаларда синтезделінеді.
Сигнальдық пептид	Митохондрияға тасымалданатын ақуыз молекуласының N ұшында орналасқан сигнальдық пептид болды. Ол 12-80 аминқышқылдарынан тұрады.
Амфифильдік оралма	Сигнальдық пептидтер амфифильдік оралма пайда етеді. Онда зарядталған АҚ, оралманың бір жағына, полиарыл емес АҚ екінші жағына топтасқан.
Митохондрияның танып-білуші рецепторы	Амфифильдік оралма митохондрияның сыртқы мембранасында орналасқан танып-білуші рецептордың байланысу доменімен бекітеседі.
Шанерондар	Митохондрияға импортыталатын компонентті тікелей шанерондармен байланысады. Соңғылар тасымалданатын 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. Шаперондыр жасушаның барлық органеллаларында және гиалоплазмада табылған. Шаперондар ақуыз молекуласының тасымалдануын, дұрыс оралуын (фолдинг) және табиғи конформациясының (сәрт 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 (дрозофила) жасушаларында, дегіе температурасы бірнеше градуске көтерілген кезде, ерекше ақуыздардың синтезделінетінін анықтап тапқан. Температуралық шок ақуыздары (шаперондар) барлық жасушаларда, барлық уақытта, типті қалыпта жағдайларда да синтезделінеді, бірақ төтенше жағдайларда (мысалы температурасы көтерілгенде) олардың транскрипциялану және трансляциялану қарқыны айтарлықтай жоғарылайды. Ғалымдардың пікірінше шаперондар ағзаның жыстылық стрессі жағдайында табиғи құрылымы бұзылған ақуыздардың дұрыс фолдингтану және ақуыздардың жасушалық тасымалдануы үшін қажет. Шаперондардың басқа да маңызды қызметтері алдыңғы тарауларда қарастырылған.

Митохондрияларға тасымалданатын ақуыздар фолдинг митохондрия матриксіне өткенге дейін уақытына 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) бейлестіреді, ал митохондрия матриксінде (ішкі қуысында) орналасқан шаперондар митохондрияға енген полипептид молекуласымен байланысып, оның табиғи (натурал) формасына айналуына (фолдинг) көмектеседі. Оларға hsp 60 (Gro-EL) және hsp 70 (DnaK) шаперондары жатады. Митохондрия матриксіндегі ақуыз молекуласының фолдинг үдерісі энергия жұмсауы қажет етеді, ал энергия АТФ-нің ыдырауы нәтижесінде бөлінеді.

6.1.4. Peroxisomalар

Peroxisomalар-көптеген эукариоттық жасушаларда кездесетін, жеке-жеке (дара) орналасқан, мембранамен қоршалған органеллалар.

Олар оттегіні пайдаланатын жасушаның негізгі құрылымдары болып саналады. Peroxisomalар пішіні домалақ, кейде тарамдалған болады. Бұл органеллалардың peroxisomalар деп аталуы олардың құрамында көп мөлшеріне оксидаз ферментінің болуымен байланысты. Оксидаз ферменті органикалық қосылыстардан улы-сүтек асқыноттығынның (H_2O_2) түзілуін катализдейді.

$RH_2+O_2 \rightarrow R+H_2O_2$, R-органикалық субстрат.

Қуанышқа орай, peroxisomalарда оксидаз ферментімен бірге көп мөлшерде катализа ферменті де болады, ол улы сүтек асқыноттығын (H_2O_2) суга (H_2O) және оттегіне (O_2) ыдыратады. Мұндай типті тотығу реакциясы өсіресе бауыр және бүйрек жасушалары үшін өте маңызды, себебі бұл жерлерде көптеген детоксикация (залалсыздандыру) реакциялары жүреді. Мысалы, бауыр жасушаларында (гепатоциттерде) алкоголь сірке алысқидіне айналып залалсызданады.

Peroxisomalар, 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) peroxisomalардың сыртқа шығарылады және (3) жасушаның басқа бөлімдерінің құрылым материалдары ретінде пайдаланылады.

Peroxisomalарда шамамен 50-ге жуық ферменттер кездеседі, олар зат алмасудың (метаболизмы) түрліше сабыларын катализдейді. Peroxisomalарда плазмалогендердің синтезделуіне қажет алғашқы 2 фермент болады. Плазмалогендер ағза фосфолипидтерінің шамамен 19 құрайды, олар өсіресе мида және жүректе көп мөлшерде кездеседі.

Peroxisomalардың көбеюі қоршаған орта факторларының өзгерісіне, жасушаның адаптивтік жауап реакциясы ретінде болуы мүмкін.

Peroxisomalардың көбеюі 2 фазадан тұрады:

- 1) органеллалардың бүршіктенуі арқылы өсіге бөлінуі;
 - 2) ақуыздардың импортталуы нәтижесінде peroxisomalардың өсуі.
- Peroxisomalардың бөлінуі (пролиферация) қоршаған орта факторларының не даму сипіті алардың стимулдарына жауап ретінде боғатады. Мысалы, сүтқоректілер жасушаларында гипотирозидемиялық дәрілік заттар peroxisomalардың көбеюін (бөлінуін) стимулдауы мүмкін. Бұл дәрілік заттар peroxisomalар пролифераттары арқылы активтенетін рецепторлар (PPARs) деп аталатын транскрипцияның жасырын (латентті) факторларына ұқсас болады.

Бұл рецепторлар (PPARs), активтеніп ядроға енеді де, стероидтық гормондардың, қалқанша без гормонларының және ретинол қышқылдың цитоплазмалық рецепторын қодтайтын гендердің промоторлық учаскелерімен байланысады. Бұл рецепторлар көптеген peroxisomalар ферменттерін қодтайтын ДНК гендерінің промоторларының

ерекше элементтерімен байланысады. Осының нәтижесінде ферменттер синтезінің қарқыны айтарлықтай жоғарылайды. Синтезделінен 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 амьонқышқылдық біріділігі белгілі:

Біріншісі-ақуыз молекуласының С-ұшында орналасқан С-ұшы тришепиді (серин-лизин-лейцин-СООН).

Екіншісі-пероксисомаларға бағыттаушы сигнал (peroxisomal targeting signal, PTS). Бұл сигнал құрамына кіретін аминқышқылдар ақуыз молекуласының С-ұшында орналасуы қажет. Шындығында да көптеген пероксисома ферменттерінің сигналдық белгіші С-ұшында орналасқан, бірақ кейбіреулерінің сигналдық біріділігі ақуыздың N-ұшына жақын жерде орналасады. Бағыттаушы сигналдардың өртүрлі бұзылыстары ақуыздардың пероксисомаларға 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 атауы	Хромосома орналасуы	Ферменттер жетспеушілігіне байланыстық бұзылыстар	Өте ұзын бүршіктер бір мей қышқылдары көп болуы	Плазмалық мембрананың бұзылуы	Орғаншалары сөгетінді бұзылуы	Фосфолипид қышқылдың тотығуының бұзылуы	Пигменттер ретикулумның мембрананың бұзылуы
Цельягер синдромы	7q 11.23	Көпшілікті	+	+	+	+/-	-
Цельягер төртінші синдром	3p 23-p22	3-оксисомалық CoA-тиазол	+	-	+	-	-
Адреналейко-листрофия	Xq 28	Линчидурин-CoA-тиазол	+	-	-	-	-
Амагашемия	11p13	Катализ	-	-	-	-	-

Цельягер синдромы (СЦ) пероксисома қызметінің толық жойылуы нәтижесінде дөңбелі және I дәрежелі, өте зілді аурулар қатарына жатқызылады. Бұл синдромда пероксисоманың көптеген ферменттері мүлдем болмайды. Бұл аурумен ауыратын адамдар балалық шақта дүние салыады.

Цельягер төртінші синдром-катализты жағынан II дәрежелі ауруларға жатқызылады. Бұл синдромда пероксисома ферменттері өте көп мөлшерде болады.

Адреналейколистрофия-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 (ретикүлум) (ЭПТ)

Эндоплазмалық торы 1945 ж. Портер ашқан. Ол өте ұсақ, қос қабат мембранамен шектелген және гиалоплазманы өңе бойына тарамданып тегін өтіп, торланып орналасқан, цитоплазманың үлкен көлемін алып жіккен микровышықтар мен микрокуыстар жүйесі болып табылады. Эндоплазмалық тор (ЭПТ) арнашықтары мен қуыстарынан «тасымалдаушы килірініктер»-везикулалар үзіліп шығып, жақадан синтезделінген ақуыздардың өрі-қарай іріктелу және модификациялану үшін Гольджи кешеніне бағытталады.

Эндоплазмалық торда (ЭПТ) көптеген биосинтетикалық үдерістер (процестер) жүреді. Эндоплазмалық тор цитоплазмалық мембрананың, Гольджи кешенінің, лизосома мембранасының, секреторлық көпіршіктердің және эриосомаалардың түзілуіне қатынасады.

Эндоплазмалық тордың (ЭПТ) құрамына, қызметтері жарынан түрліше болып келетін 2 түрі белгілі: **тегіс эндоплазмалық тор** және **келір-бұдыр эндоплазмалық тор**. Жасушада, әдетте, келір-бұдыр эндоплазмалық тор жақын дамыған, ал тегіс ЭПТ органелланың шегі жарында ғана кездеседі. Тегіс эндоплазмалық тор, әдетте, негізгі қызметтері липидтерді синтездейтін жасушаларда жақын дамыған.

Келір-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.

біріншілікті үзуі нәтижесінде. Осылайша полипептид босанып шығып ЭПТ қуысында фолдингтанады. Ол фолдазалардың (ШИИ, ПДИ) және шаперондардың қатынасуымен жүзеге асиды.

6.1.5.1. Ақуыздардың ЭПТ-да модификациялануы

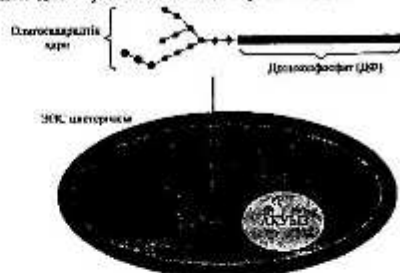
Мембранамен байланысқан ақуыздардың көпшілігі-гликопротеиндер болып келеді, яғни олардың құрамында көмірсутек компоненттері болады. Көмірсутек компоненттері бір немесе бірнеше бұтақталған олигосахаридтік тізбектерден тұзілген.

Гликопротеиндерге –«экспорттық» ақуыздардан қан плазмасының кейбір ақуыздары (қышқыл -гликопротеин); мембраналық ақуыздары-гликофорин, көптеген апитоксидтік эстерминаздар, транслоказдар, гормон рецепторлары; барлық лизосомалық ақуыздар жатады.

Осы аталған ақуыздардың бәрін; көмірсутек компоненттерінің құрылымы ұқсас болады және олардың түзілуі гялоплазмада басталып ЭПТ жалтасады, ал Гольджи кешенінде толық аяқталады. Гликозилденудің бастапқы сатылары төмендегідей болады:

1) гялоплазмада 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-бірімен бірінділікпен қосылуы нәтижесінде жүзеге асады.



82-сурет. Эндоплазмалық тор қуысында ақуыз молекуласына олигосахаридтік тізбектің жалтануы (Фольгер, Швадман, 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 гялоплазмадан ЭПТ қуысына тасымалданады. Бұл жұмыс арнайы трансфераза олигосахаридтік ядроны долихолфосфаттан енді ғана синтезделінген, үш өлшемді құрылымға қалыптасқан, ақуыз молекуласына көшіреді. Олигосахаридтің полипептид тізбегімен байланысуы аспарагин қалдығының амидтік тобы арқылы (NH₂-СО-) жүзеге асады, сондықтан оны N-гликозилдену деп атайды.

N-гликозилдену нәтижесінде тиесілі ақуыздар бір немесе бірнеше станкартты олигосахаридтік ядроға ие болады.

Ақуыз процессінің көзінде олигосахаридтік тізбектің ұшындағы 3 глюкоза қалдығы бірінен кейін бірі бірінділікпен 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 гидроксильденуі да болады (әсіресе 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 төмелікті пайда етеді, сосын ол үзіліп көпіршікке айналады.

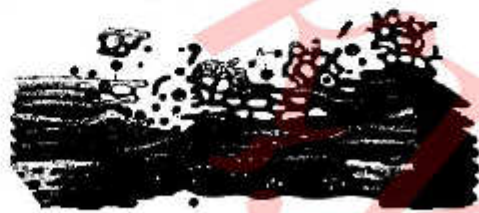
Көпіршіктердің сыртқы беті ерекше ақуыз-клатринмен қапталған, сондықтан оларды жиекті көпіршіктер деп атайды.

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 кешені (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 тұтқишелер, цистерналар арқылы байланысқан. Әрбір диктиосомада 5-20 қалташықтар болуы мүмкін, олардың диаметрі 1мкм, ал қалыңдығы небәрі 20-25 нм-ге

тең. Қалташықтар жіктері тесіліп торланған және олардың айналасында көптеген мембраналық көпіршіктер (везикулалық көпіршіктер) пайда болады. Олардың кейбіреулері ЭПТ-дан Гольджи кешеніне бғытылған болса, екінші біреулері Гольджи кешенінен басқа оргanelдаларға және цитоплазмалық мембранаға бағытылған. Гольджи кешені ЭПТ-дың жанында орналасқан.



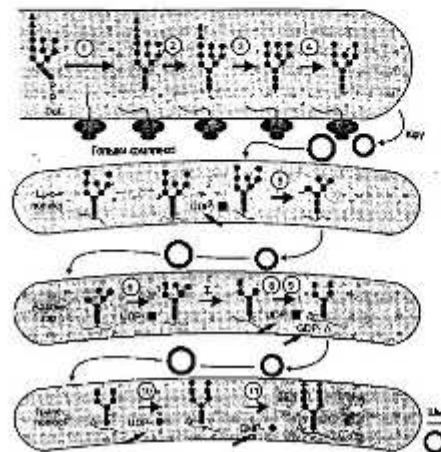
43-сурет. Гольджи кешенінің микросуреті (Фаллер, Шнацетэн, 2006)

Гольджи кешенінің (аппараты), диктосомалардың, жеке-жеке қалташықтардың (цистерналар) құрылысы полярлы болып келеді. ЭПТ-ға жақын орналасқын, көпіршіктер кіргізетін Гольджи кешенінің бетін цис-полюсі, ал көпіршіктер үзіліп, бөлініп шығатын бетін транс-полюсі деп атайды.

ЭПТ-ға жақын орналасқан Гольджи диктосомасының қалташықтары- Гольджидің цис-торы, ал ЭПТ-дан алыс орналасқан қалташықтарын Гольджидің транс-торы деп атайды. Сол сияқты, әрбір қалташықтардың да цис-және транс-беттері болады. Гликопротеиндер Гольджи кешенінің барлық бөлімдерінен көпіршіктер арқылы бір-бірілеп өтеді. Жаңадан синтезделген 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 отуі кезінде одар бірнеше посттрансляциялық модификациялық реакцияларға ұшырайды, алғаш:

- цис-полюсінде - ұзын маннозалық тізбек маннозидиза I-қатынасуымен М-5-ке дейін қысқаралы;
- аралық Гольджиде - N-ацетилглюкозамин-трансфераза I-арқалы N-ацетилглюкозамин аумстырылады;
- транс-Гольджиде - қысқырғы қант (галактоза) қалдығы және сиақы қышқылы қосылады.



44-сурет. Олигосахаридтер процессінің (Фаллер, Шнацетэн, 2006)
1-олигосахарид-трансфераза; 2-глюкозидаза-I; 3-глюкозидаза-II; 4--1,2-маннозидаза; 5-маннозидаза I; 6-сигма-1,6-маннозил-трансфераза I; 7-маннозидаза-II; 8-ацетил-галактозамин-трансфераза-II; 9-фукозил-трансфераза; 10-галактозил-трансфераза; 11-сиакил-трансфераза

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 қантар қалдықтарын алып тастаушы гликозидаза ферменттері тобының және тізбекке қантарды қайтадан бекіндіруші гликозил-трансфераза ферменттерінің қатынасуымен жүреді.

Жоғарыда айтылғандай ЭПТ-да барлық ақуыздар бірдей олигосахаридтік ядрого не болады, ал Гольджи кешенінде бұл ядро түрліше өзгерістерге ұшырайды. Мысалы, барлық ақуызтта олигосахаридтік ядроның соңғы глюкозасы және бірнеше (өдетте-3) маннозасы алынып тасталады. Кейбір ақуыздарда осымен модификация аяқталады.

Кейбір жағдайларда олигосахаридтік «шროның» белгілі бір жерлерінде, «таңба» ретінде, кейбір қанттар қалдығы-галактоза, нейрамин қышқылы, сілала қышқылы т.б. жалғанады.

Кейде **O-гликозилдену** де болады, бұл кезде олигосахарид ақуыздың серин не треонин аминқышқылдарының гидроксиль тобының (ОН-) оттегісі (O₂) арқылы байланысады.

Осылардың барлығы жетілді келе жатқан ақуыз молекуласының «келбетінің» қайталанбас даралылығын қалыптастырады, ал бұл олардың өрі қарай іріктелуін жеңілдетеді.

ЭПТ қалыптарынан үзіліп шыққан көпіршіктер құрамсыз баққа оргanelлаларда емес, тек ЭПТ-да «қызмет» ететін ақуыздар да болуы мүмкін: мысалы, Фолдинг ферменттері (ПДИ, ППИ), шаперондар, – гликозилдеу және гидротомықтар ферменттері. Мұндай ақуыздардың Гольджи кешенінен қайтадан ЭПТ-ға қайтып келуі қажет. Заттардың мұндай тасымалдануын **ретроградтық (кери) тасымалдану** деп атайды, ал заттардың бір бағытта ЭПТ Гольджи кешені оргanelлалар, лизосома эндосома цитоплазмалық мембрана бағытында тасымалдануын **антероградтық тасымалдану** деп атайды.

ЭПТ-ға қайтып келетін (ретроградтық тасымалданатын) ақуыздар молекуласында 4 аминқышқыл қалдықтарынан тұратын-**Лизин-Аспаргин-Глутамин-Лейцин-Бірізділік** болады. Осы бірізділік арқылы ақуыздар «танылып», арнайы көпіршіктерге жинасталып, ЭПТ-ға қайтып келеді.

Б. Протеогликандардың Гольджи кешенінде гликозилденуі және жинақталуы. Протеогликанның ақуыз өзегіне жалғанатын көптеген қанттар Гольджи кешенінде (аппаратында) сульфаттанады.

В. Митоза - 6- фосфаттық (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 өркттесуі көпіршіктің түзілуіне және үзіліп шығуына стимул болуы мүмкін.

Бұдан басқа Гольджи кешені мембранасында лизосома қуысының қышқыл ортасын қалыптастыратын протондық сорғыштар да болады. Көпіршіктерде рН тым төмендеуі лизосомалық ферменттерінің рецептордан ыдырауына алып келеді. Осыдан кейін рецепторлар топшасы, ұсақ көпіршіктерге жинақталып лизосомадан ЭПТ-ға қайтып оралады.

Г. Тасымалдану үшін іріктелу. Оргanelлаларға, цитоплазмалық

мембраналар, лизосомаларға, секреторлық көпіршіктерге тасымалданатын заттардың іріктелуі Гольджи кешенінің транс-полясында жүзеге асады.

6.1.7. Лизосомалар

Лизосомалар жасушаішілік асқорыту (заттарды ыдырату) қызметін атқаратын оргanelлалар. Лизосомалар рецептор-ыңғалд келгендерін ыдыратып, лизонуклеопротеидтерге (ЛНП) арналған рецепторлар көмегімен Холестерол метаболизмінде, оргanelлалар айналымында т.б. белсенді рөл атқарады. Лизосомаларда-ақуыздарды, липидтерді, көмірсулар және нуклеин қышқылдарын ыдырататын арнайы ферменттер-гидролизалар көптеп кездеседі. Лизосомалар мембраналары қосқабатты болып ерекше қасиеттерге ие. Лизосомалардың ерекшеліктерінің бірі- рН көрсеткішінің төмен, яғни қышқыл болуы. Бұл қасиеті N⁺ ионының H⁺ сутек ионымен алмасуын тудыратын, мембранамен байланысқан АТФ-тәуелді протондық сорғыш арқылы жүзеге асады. Көптеген лизосомаларда өз қызметтерін атқаруы үшін ең қолайлы (оптимальды) рН (5,0-ке жуық) қышқыл орта болуы қажет, ал гялоплазмада ол көрсеткіш: -7,2-7,3 аралығында болады. Сондықтан да, егер лизосома мембранасы жыртылып, ферменттер гялоплазмаға өтетін болса, олардың белсенділігі шектеледі. Сонымен, маманданып компартменттердің (лизосома) болуы заттардың ыдырауы үшін оптимальды гидролитикалық жағдайларын қалыптастыратынын сөзсіз.

Лизосома қуысында ақуыздардың, т.б. заттардың белсенді ыдырауына қармастан, лизосома мембраналары ыдырамайды. Бұл лизосома мембранасының құрамының ерекшеліктеріне байланысты. Көптеген мембрана компоненттерінің арасында ерекше 2 ақуыз кездеседі, оларды Ipp A және Ipp B деп атайды. Олар моноотты интегралды ақуыздарға жатады, олардың құрылымының көптеген бөлімі лизосома қуысына қарай бағытталған. Оның үстіне, олар өте күшті гликозилденген болып келеді. Гликозилдену молекулалардың қорғаныстық қасиетін қалыптастыратынын белгілі, сондықтан да гликозилдену дәрежесі жоғарыланған сайын ақуыз молекуласының бұзылуы қиындайды.

Заттардың лизосомаға өткізілуінің 2 тәлі 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-полясында көпіршіктер

құрамында бөлініп шығады.

Лизосомаларға арналған гидролазалар ЭНТ-да синтезделінеді және басқа да ақуыздармен бірге гликосилденеді. Олардың оралып 3 өлшемді құрылымдарының түзілуі де ЭНТ-да жүзеге асады. Осы кезеде гидролазалық ақуыздарда сигналдық учаске (домен) түзіледі (ол полипептид тізбегінің оралуы нәтижесінде қажетті аминқышқылдарының бір-біріне жинақталуы салдарынан қалыптасиды). Гидролазалар Гольджи кешеніне (аппараты) тасымалдануы барысында гликозилденуі ферменттер арқылы тонылып, арнайы «тарбамен» таңбалаылы.

Гидролазаның сигналдық учаскесі (домені) N- ацетилглюкозамин-трансфераза - I-ферментінің бір дохусымен байланысады. Бұл фермент фосфо-N-ацетилглюкозаминді –байланысқан олигосахаридтің шеткі маннози қалыңына жалғайды. Екінші фермент (N- ацетилглюкозамин-глюкозидаза-II)-жалғанган N- ацетилглюкозаминді алып тастай, 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 мембрналық ақуыздар, олардың байланысуы учаскелері (домен) Гольджи қуысына, ая карбоксилді ұшы гиалоплазмаға бағытталған.

Гидролаза ферменттерінің жетіспеушілігі, не олардың қызметтерінің бұзылуы лизосомалық ауруларға алып келеді.

14-кесте. Адамдардың кейбір лизосомалық аурулары

Бузылыстар	Аурудың атауы	Хромосомада орналасуы
Мукополисахаридтер	Гурлер синдромы, МПС I-H типі, Гурлер – Шая синдромы МПС TH/I-S типі	4p 16,3
	Гунгер 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
	Спидолинидоз	10p+2-q23
	Галактозилдоз	20q 12-q13,1
Лизосомалық ферменттердің тасымалдануы	Мукополидоз II-тип	4q 21-23
	Мукополидоз III-тип	
Лизосоманың басқа да бузылыстары	Помпе ауруы	17q 23
	Вольман 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 илалыты ерекше гликозилмонтиқандар тобына жатады. Толық ыдырымған мукополисахаридтер ұлпаларда жинақталып кесел арқылы сыртқа шығарылады, бірақ олар толық шығарылмай жасушаларда және жасуша аралық кеңістікте жинақтала бастайды. Бұл аурулар ағзынан үделені дамушы (прогрессивті) негралшиядануын тудырады және 10 жасқа жетпей дүние салуын 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 (ret-retімен) жүреді,

оның бір байланысының кемітігі (дефект) оған кейінгі байланыстардың ыдырауын билдірмайды. Сондықтан да гидролиздың болар-болмас (минималды) өзгеруінің өзі өте қатал (зәлді) салдарға алып келеді.

Лизосоманың қызмет етуінің бұзылуына байланысты келесі тұқым қуалайтын аурулар тобына гликозидазалардың, сульфатазалардың және катепсиноидер 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 (ОМІМ: 252500)—гликозмингликанлардың 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 ауруымен ауыратын адамдарда N-ацетилглюкозаминді трикопротеиннің мүнөзін қалдығына жалғайтын фосфотрансфераза ферментінің жетіспеушілігі байқалады. Нәтижесінде бұл ферменттер (фосфотрансфераза) **M-6-ф** рецепторымен байланыса алмайды да ақуыз түрме 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 (MPS-I)** ұқсас болады.

6.1.8. Цитоскелет (цитоскелет)

6.1.8.1. Жалпы мәліметтер

Эукариоттық жасушалар өздерінің пішіндерін өзгертуге, қиынды орындарын ауыстыруға (миграция), цитоплазма оргanelлаларының қозғалуын және митоз кезінде хромосомалардың мақсатты ажырауын қамтамасыз етуге қабілетті. Жасушаның бұл қасиеттері оның негізгі цитоархитектурасын қалыптастыратын ақуыздар жиынтығы арқылы жүзеге асады. **Цитоскелет (цитоскелет)** жасушаның белгілі бір құрылымдық деңгейінің ұйымдастырылуын бірқалыпта ұстап тұратын, ерімсіз ақуыздар кешені болып табылады.

Цитоскелет 3 негізгі құрылмдардан—**микротүтікшелер, актив филаменттері (жіпшелері) және аралық филаменттерден** құралады. Олардың әрқайсысы мақсаттан ақуыздардан тұрады.

Цитоскелет элементтерінің үшеуі де полимеризацияланады және өздігінен полимерлік құрылымдарға кірігіп, мақсаттан бірқалып актив

бөлшектеріне, оқептеуір ұзын, 10-15мкм, жасушаны тесіп өтетін сымсақты масскітерге жинақталады. Бұл өте ұзын, жіпше тәрізді құрылымдар. Олар оргanelлалардан үстөп тұрушы, жасуша ішілік қаңқа және оргanelлалар қозғалатын «реельстер» қызметтерін атқарады.

Цитоскелет құрылымының қалыптасуында және қызметтік бірігуінде (интеграция) оның негізгі компоненттерімен бірге қосымша ақуыздар да маңызды рөл атқарады. Олар:

- оргanelлалардың цитоскелетке жабысуына;
- оргanelлалардың бағытты қозғалуын қамтамасыздауға;
- 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—MYO), жалғануы арқылы жүзеге асады.

Еркін тубулин бірліктері микротүтікшенің оң ұшына үнемі жалғана береді. Микротүтікшелер динамикалық құрылымдар—бір мезгілде кейбір микротүтікшелер өссе, екінші біреулері ыдырап қымсарып отырады. Микротүтікшелер қатты құрылымдар, олар тек цитоскелеттің «ірек соуделері» болып қана қоймай, сол сияқты оргanelлалардың бағытты қозғалуының «реельстері» де болып табылады.

Оргanelлалардың ұйымдасқан, бағытты қозғалуы—цитоплазмалық қозғалуларға жатады, ал салтаторлық қозғалуы молекулалық қозғалтқыштар арқылы жүзеге асады. Бұл АТФ-тің гидролизденуі нәтижесінде бөлінген энергия арқылы мүмкін болады. Молекулалық қозғалтқыштарға — **миозин, кинозидер, динамомер** деп аталатын ақуыздар жатады. Аталған молекулалық қозғалтқыштардың әрқайсысы өртүрлі «жүк» заттарын тасымалдайды.



85-сурет. Микротүтікшелердің полимерленуі және ыдырауы (Фаллер, Шиллестан, 2006)

болып синалдды. Цитоплазмалық мембрана ретіптеріарына 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, тартылмаққа төзімді,

6.1.8.3. Актин филаменттері

Актин филаменттері (микрофиламенттер) жеке дөлімерлерге полимерленген микротүтікшелерден ерекше, бір-бірімен өзгүрлі актин байластырушы ақуыздар (actin-binding proteins) арқылы талшықтарға ие бумаға топтасқан. Актин филаменттері жасушадан біркелкі, жабылып орналасқан, бірақ кейде олар цитоплазмалық мембрана астында шоғырланып, актин қабығына лайда етеді. Актин филаменттерінің диаметрі 5-9 нм аралығында болады. Микротүтікшелер сияқты актин филаменттері де динамикалық құрылымдар



86-сурет. Цитоскелет (цитоканска) құрылымдары (Фаллер, Шиллестан, 2006) А-микротүтікшелер, В-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), пивментин төрізді филаменттер (фибробласттарда, эндотелиалды жасушаларда кездесетін десмин, перферин т.с.с), нейрофиламенттер (нейронларда) және ламинлар (жасуша ядросында кездеседі).

Аралық филаменттер жасуша кiлiмдiлiгiн қалыптастырып, механикалық әсерлерге шыдамдылығын жоғарылатады.

Центросома-ядро қабықшасына жақын орналасқан бос (аморфты) денешік болып табылады. Ол бір-біріне перпендикуляр орналасқан жұп цилиндрлік құрылым-центриолядан құрылған. Интерфаза кезінде центросомада цитоплазмалық микротүтікшелер түзіледі, сондықтан да оны микротүтікшелерді ұйымдастырушы орталық (МҰО) деп атайды. Жұп 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 жиналып, қысқа микротүтікшелер пайда бола бастайды. Олар өте тұрақсыз болады, олардың түзілуі және ыдырауы интерфаза кезіндегімен салыстырғанда өлше қайта жылдам жүреді.

Центриоля айналасында түзілетін қысқа микротүтікшелерді сәулелі (астралды) микротүтікшелер деп атайды. Осы кезде әрбір центриолядан басталатын бірнеше сәулеші (астралды) микротүтікшелер бір-бірімен жанасып айқасады, бұл олардың тұрақтануына алып келеді. Микротүтікшелердің түзілуі (жинақталуы) жалғаса бергендіктен микротүтікшелер ұзындығы бірнеше 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

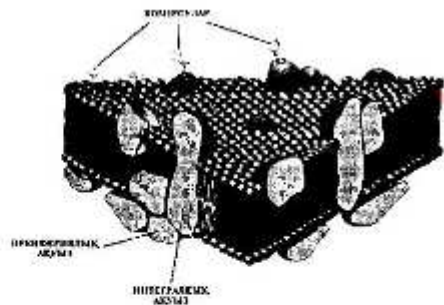
6.2.1. Жалпы мәліметтер

Цитология ғылымының соңғы 30–40 жылдың негізгі жетістіктерінің бірі—цитоплазманың мембраналық құрылыс принципінің тұжырымдалуы болып табылады. Бұл тұжырымның негізгі мәні—цитоплазманың және оның оргanelлаларының 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 зиятының 90% биомембраналар болып табылады, яғни плазмолемма екі мембранамен шектелген (плазмолемма, тонопласт), ядро қабықшасының сыртқы және ішкі мембраналары, митохондриялардың сыртқы және ішкі мембраналары, ЭПТ (эндоплазмалық тор), Гольджи кешенінің, лизосомалардың, лороксомалардың және жасушаның басқа да мембраналық құрылымдары.

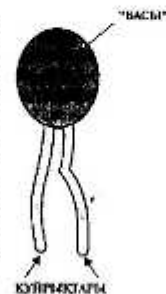
Биомембраналардың бөрінің құрылысы, жалпы алғанда, үкәса жоба күйінде құрылған (87-сурет).

Биомембраналардың негізі болып амфифильдік (екі ұшы екі түрлі гидрофильді және гидрофобты) липидтердің қос қабаты саналады



87-сурет. Биомембрананың құрылысы (Фаллер, Шиллестадт, 2006)

Мембраналық липидтердің әрбір молекуласының гидрофильдік «басы» және екі гидрофобтық «құйрығы» болады. Гидрофобтық «құйрықтарымен» 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).



88-сурет. Мембраналық липидтің молекуласы (Мұшқақбаров, Кузнецовтан, 2003)

Сұйық ортада осындай амфифильдік молекулалар өздігінен қосқабаты пайда етеді, онда молекуланың гидрофобтық ұштары (құйрықтары) бір-біріне бағытталса, гидрофильдік ұштары («бастары») сұйық 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 қосқабатын тесіп өтіп орналасқан, ал шеткі (перифериялық) ақуыздар мембрананың тек бір бетімен (сыртқы не ішкі) ғана байланысқан.

Ақуыздардың липидтік қосқабатымен әрекеттесуі әдеттегідей болады, яғни липидтердің гидрофобтық бөлігімен поляры емес (гидрофобты) аминокислоталар 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 болыптан (1972).

Биомембраналық липидтер мен ақуыздар массасының өз ара қатынасы шамамен бірдей-1:1, бірақ кейде ол 4:1 деп 1:4 аралығында өзгеріп отырады.

Биомембраналардың қалыңдығы липидтер молекулаларының ұзындығына байланысты болады, яғни олардың көмірсу «құйрықтарының» ұзындығы 2нм дей, ал қосқабаты ол 4нм-ге тең.

Липидтік қосқабаттың (екі гидрофильдік «бастарын» қоса алғанда) қалыңдығы 5,3нм.

Ақуыз молекулаларының есебінен мембрана тәзімді 7–10нм жуандайды. Соңда биомембраналардың минималдық қалыңдығы 12–15нм аралығында болады.

6.2.2. Биомембраналардың негізгі қызметтері мен қасиеттері

1. Биомембраналар тұйық құрылымдар, яғни олардың ұштары «сигуақытта да ашық болмайды. Липидтік қосқабат оданғын тұйықталып дербес, шектелген қуыстар (компартменттер) пайда етеді. Тек осы жағдайда ғана липидтердің гидрофобтық ұштары суды ортадан оқшауланған болады.

2. Биомембраналар заттарды таңдамалы өткізу қасиетіне ие, яғни олар заттарды жасушаға не жасушадан сыртқы ортаға түрліше өткізіп, цитоплазманың және оргanelлалардың ерекше биохимиялық құрылымдарымен қасиеттерін қалыптастырады.

3. Биомембраналар актирияттардың (сигналдың) жасуша аралық және жасуша ішкілік берілуін жеңілдетеді және қамтамасыз етеді. Мембраналар молекулалық актирияттарды қабылдайтын, оларам өздеп сыртқа беретін орын болып табылалы.

4. Мембраналар түрліше жасушааралық байланысу арқылы ұлпаларының түзілуін қамтамасыз етеді.

Гликопротеиндермен гликолипидтердің көмірсу қалдықтары жасушалардың арнайы мембралық антигендерін қапыптастырады (ммс, қан топтарының антигендері, гистоүйлесімділік антигендері) және мембрана беттерін өте жоғары иммуногенді етеді.

5. Биомембрана қабатының қозғалыштығы. Биомембраналар тұйық болуына қарамастан, қатып қалған құрылымдар емес, динимикалық болып табылады. Мембрана компоненттері (липидтер, ақуыздар) өз қабаты жазықтығында белсенді түрде латеральды (бүйірлі) қозғалады, өсіресе 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 қалықтық болып табылалы.

Бір қабат жазықтықта латеральды (бүйір) қозғалумен бірге, кейбір мембрана ақуыздары мембрана беттеріндегі орналасу бағыттарын өзгертіп, айналымы қозғалыс-та жасайды. Мысалы, кейбір мембралық трансмембралық мембранның бір бетінен (цитоплазма бетінен не сыртқы бетінен) заттарды байланыстырып, 180° айналып, екінші

бетінде сол заттарды босатып шығарады. Көмірсу компоненттері бар ақуыздар(гликопротеиндер), омысқажариттердің өте жоғары дәрежеде гидрофильді болуына байланысты, мұндай айналымы 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 өрі қарай сақталыды.

6.2.3. Мембрана липидтері

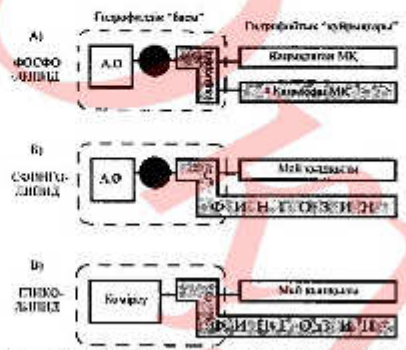
Мембрана липидтерінің негізінен 4 түрі белгілі:

- 1) фосфолипидтер (ФЛ);
- 2) сфинголипидтер (СЛ);
- 3) гликолипидтер (ГЛ);
- 4) стероидтар—холестерин (ХЛ).

Алғашқы үшеуінің молекуласы гидрофильдік «бас», гидрофобтық «құйрық» бөлімдерінен тұрады.

Фосфолипидтердің (ФЛ) «бас» бөліміне бір-бірімен байланысқан азоттық негіз қалыңы (холин не серин), фосфат тобы және глицериннің 3 атомдық спиртінің қалдықтары кіреді. Бұлардың бәрі полярлы топтар, сондықтан да олар гидрофильді болады.

Гидрофобтық «құйрықтардың» құрамына кіретін май қышқылдарының (МК) қалдықтары глицеринмен байланысқан. Қалыққан май қышқылы ретінде пальметин қышқылы, ал қимылдаған май қышқылы ретінде—олеин қышқылы кездеседі.



39-сурет. Амфифильдік мембраналық липидтердің құрылымы (Мушкелбаров, Қуземқожақ, 2003)
 А.О.-азоттық негіз; Ф-фосфат тобы; ЖҚ-май қышқылы.

Кейбір мембраналар құрамында құрылысы жоғарыдан төмен фосфолипидтер де (Ф.Л) кездеседі, мысалы, кардиолипидтер – 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 алыстығының қалдығы кездеседі.

Сфинголипидтердің (СФ) фосфолипидтерден (ФЛ) ерекшелігі-глицеринмен бір май қышқылының орнына – 18С атомы, бір қосарланған байланысы бар қосатомды амноспирт-сфингозин кездеседі. Сондықтан да сфингозиннің бастапқы бөлімдері сфинголипидтердің (СЛ) гидрофильді «басының» құрамына кіреді.

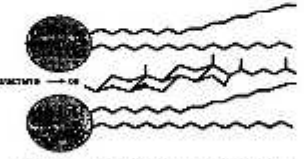
Сфинголипидтердің (СЛ) маңызды өкілі- сфингомиелин. Мұнда азоттық негіз ретінде холин болады.

Гликолипидтер (ГЛ) құрамында-да сфингозин болады, бірақ гидрофильді «басының» құрамына азоттық негіз және фосфат тобы емес бір көмірсу кіреді.

Гликолипидтердің екі тобы белгілі: пероброидтар (көмірсу ретінде галактоза не глюкоза болады) және гликолизиттер – көмірсу ретінде бұтақталған олигосахарид болады.

Холестериннің (ХС) құрылымы алдыңғы үшеуінен ерекшеленуі

болады. Холестерин ұзынынан созылған 4 көмірсутекті циклдан және көмірсутекті бүйір тізбегінен тұрады. Холестерин (ХС) жалғыз гидрокс тобынан (ОН) бөлек, гидрофобты қосымша болып табылады.



39-сурет. Холестериннің құрылымы (Мушкелбаров, Қуземқожақ, 2003)

Гидрофобты болуына байланысты холестерин липидтік қоспабастың ортасында орналасады, тек гидрокс тобы (ОН) амфифильдік липидтердің «бас» бөлігімен байланысқан.

Әртүрлі мембраналар құрамында түрліше липидтер болып және олар мембраналардың түрліше қасиеттерін анықтайды (15-кесте).

15-кесте. Кейбір биомембраналардың құрамы

		Заттар (%)	Ауылдар	Көмірсутек (азотсыздық байланысқан)	Фосфолипидтер (ФЛ)	Сфинголипидтер	Гликолипидтер (ГЛ)	Холестерин (ХС)
Сыртқы мембрана	Ион каналдарымен және рецепторлармен байланысты		18	3	32	7	31	19
	Энзимдермен байланысты		49	8	26	6	3	11
Ішкі мембрана	Энзимдермен байланысты		76	9	22	0	0	3
	ЭТТ мембранасы		55	8	42	0	0	3

а) Кестеде көрсетілгендей мембрана құрамындағы ақуылдан липидтер ара қатынасы, шынында да 1:1 ге жақын, бірақ кейде оның ауытқуы мүмкін. Мысалы, мислин қабықшасында липидтер көптеп кездеседі (79–80%), митохондрияның ішкі мембранасында – ақуылдан 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 әрекеттесудің әлсіреуі салдарынан мембрана компоненттерінің латеральды (бүйір) диффузиясы

жоғарылайды.

2) липидтер «құйрықтарының» арасындағы ара қашықтықтың кеңеюі салдарынан кейбір заттардың - (мыс. полярлы емес қосылыстарының) мембрана арқылы диффузиясы күшейеді;

3) мембрананың үзілуге деген қабілеті жоғарылайды.

г) Холестерин және гликолипидтер мембрана тұрақтылығына екі түрлі әсер етеді:

1) холестериннің липидтерінің көмірсутек «құйрықтарының» арасына еніп орналасуы, ал гликолипидтерінің - (нервожәне және цереброн қышқылдары қалдықтарының) өлеттерімен ұзын «құйрықтарының» болуы көмірсутек «құйрықтарының» орналасу тәртібін өзгертеді, ал бұл мембрана тұрақтылығын азайтқып бұзады.

2) бірінх, осы аталған факторлар (ХС липидтер арасында орналасу және оның ұзын «құйрықтарының» болуы) липидтердің актив жылжуына кедергі келтіреді, ал бұл мембрана тұрақтылығын едәуір жоғарылатады.

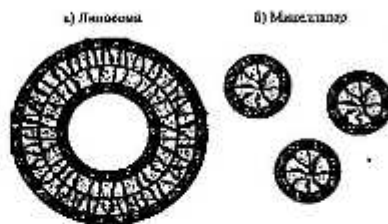
Жасушаның ішкі мембраналарында холестерин және гликолипидтер өте аз мөлшерде болатындықтан (15-кестені қара) бұл мембраналар тұрақсыздау, өткізгіштігі жоғары, үзілуге бейімдеу болып келеді.

Амфифильдік липидтердің «жинақталу» өлдері мембрана липидтерінің сулы ортада өзлігінен табиғи «жинақталу» нәтижесі екендігі белгілі.

Тәжірибе жағдайында осындай қосқабаттың қалыптасуы нәтижесінде **липосома** деп аталатын құрылыстар пайда болады.

Липосомалар - қабырғасы липидтік қосқабаттан тұратын дөңгелек көпіршіктер. Липосомалардың ішкі және сыртқы беттері полярлы болып, ішкі ортасы сулы болады.

Амфифильдік липидтер, кейде **мицеллаларды** да пайда етеді.



97-сурет. Липосомалар мен мицеллалар құрылысы (Мушказбаров, Кузнецовтап, 2003)

Мицеллалар - дөңгелек түйіршіктер, бірақ липосомалардан ерекшелігі бұлардың қабырғасы бір қабат липидтерден тұрады. Л и п и д т е р д і н г и д р о ф и л ь д і к «бастары» сыртқа, ал г и д р о ф о б т ы к «құйрықтары» ішке, яғни мицелланың ортасына қарай бағытталған.

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 көлденең кесіндісі бірдей болады, сондықтан да мұндай молекулалардың сулы ортада ең тиімді жинақталуы - жалпак қосқабатты пайда ету болып табылады. Осының салдарынан тәжірибе жағдайларында **липосома** түзіледі.

Ал егер амфифильдік липид молекуласының бір ғана «құйрығы» болатын болса, онда молекуладың «бас» бөлімі «құйрығына» қарағанда едәуір кең болады. Бұл кезде липидтердің жинақталуы - мицелланың түзілуіне алып келеді.

Бір мицеллала 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 аяжасушының өнімдері сорылғаннан, 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 плазмолеммасында -100-ден астам ақуыздыр кездеседі.

Мембрана ақуыздарына, атқаратын қызметтеріне қарай, бірнеше топтарға бөледі:

1) **Құрылымдық ақуыздар.** Бұл ақуыздар:

а) жасушаға және оның оргanelлаларына белгілі бір форма беріп тұрады;

б) мембраналардың (мыс. плазмолеммаға) кейбір механикалық қасиеттерін қалыптастырады (мыс. ийімсіздік),

в) мембрананың шеттоскелетпен (штокқаққа) немесе хромосомалармен

байланысуын қамтамасыз етеді.

2) **Тасымалдау ақуыздары.** Мембрананың өткізгіштік қасиеті негізінен липидтік қосқабатқа байланысты, ал липидтік қосқабат тек кейбір ұсақ гидрофобтық молекулаларын (мыс. май қалыңдықтарын) және өте ұсақ молекулаларын (иондар, су т.б.) ғана өткізеді.

Қалған заттардың мембрана арқылы өткізілуі тек тиесілі ақуыздың тасымалдау жүйесін, (сиремінгітар, арналар) болған жағдайларында ғана жүзеге асады. Бұл жүйе өзгерінің алғандаларының 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 өзгеріні отыруына ылып келеді.

3) **Жасушааралық әрекеттесулерді қамтамасыз ететін ақуыздар.** Бұл топтың көптеген ақуыздарын екіге бөлуге болады:

а) жасушалардың бір-бірімен және жасушалық емес құрылымдарымен (базальдық мембраналар, талшықтар) байланысуы үшін қажет адезинілік ақуыздар.

б) арнайы жасушааралық түбісулердің (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 плазмолеммасының:

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

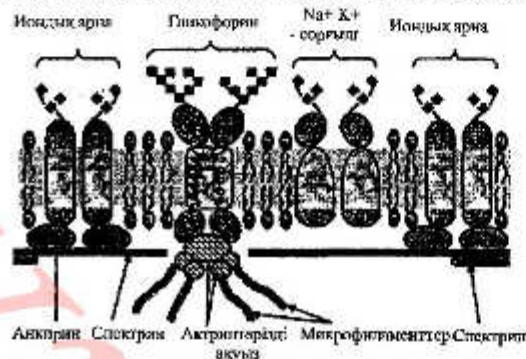
Эритроциттер плазмолеммасының кейбір құрылымдық және тасымалдау ақуыздарына төмендегілер жатады.

1) **Спектрин**-молекулалық массасы –240 000 Да болып келетін

фибрилалық ақуыз. Ол екінші бір ақуыз-анкиринмен бірге плазмолемманың ішкі бетімен байланысады.

Спектрин молекуласы диаметрі 2нм, ұзындығы 100нм-дей болып келетін таяқша. Мембранада 200.000-нан астам осындай молекулалар болады. Олар мембрананың иптоплазмалық бетінде түрліше 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 плазмолеммасында 360.000-ға жуық гликофорин молекулалары кездеседі.



92-сурет. Эритроциттер плазмолеммасының кейбір ақуыздары (Мушакыбаров, Қулиевтіян, 2003)

Гликофорин 2 бөлшектен тұрады. Олардың әрқайсысы 131 аминокышқылдарының қалдықтарынан құрылған пептидтік тізбектен және 90 моносахаридтер қалдықтарынан 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:

а) **N-ұшы учаскесі** (50-ге жуық аминокышқылдар)-мембрананың сыртқы бетінен шығып тұрады. Барлық 16 олигосахаридтік тізбектер

осы ұтаскемен байланысқан. Моносахаридтердің әрбір екііншісі теріс зарядталған емес дұшқымды болып табылады. Сналы дұшқымды 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 үлке** (30-ға жуық аминқышқылдар)-липидтік қоспабастың гидрофобтық аймақтары арқылы өтеді. Ол, полярлы емес (гидрофобты) радикалдардан құрылған ұзын ширатпа күйінде болуы мүмкін.

в) **С-шы ұтаскесі-мембрананың** ішкі бетінде орналасқан және зарядталған, полярлы радикалдарға бай үлке. Онымен ақтан торізі ақуыздар, ал оңғылары мен жасуша цитоскелетінің (рйтоанқасының) элементтері байланысуы мүмкін. Сондықтан да гликофорин өте маңызды құрылымды 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) дегенімді ақуыздың екі бөлшектері арасында болатын өте жіңішке тора, оның «жабырталары» гидрофилді радикалдары бар аминқышқылдармен қапталған. Осы арна арқылы екі батын (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 бикарбонат ионының (HCO_3^-) жиынтығын эритроциттердегі карбоангидразамен байланыстырады. Нәтижесінде CO_2 -ның ұлшалардан өкінеге өткізілуінің бірегей жүйесі түзіледі.

Ұшы қыттарында (хатмилдрларында) көмірқышқыл газы- CO_2 карбоангидразының көмегімен бикарбонат ионын (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 карбоангидразының 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) ақузына қарағанда өте аз мөлшерде, бірнеше жүз молекула күйінде келеседі.

Na^+ , K^+ тәуелді АТФ-аза 4 бөлшектен (2 α пиратпа 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 өткізілуі

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 тора синтезделген ақуыздардың орнелалар арасында өрп-берлі тасымалдануы; екіншіден –көптеген жасушалар мен ұлшаларда синтезделген пептидік гормондардың, асқорыту ферменттерінің, антиденелердің, асу факторларының және басқа да секреторлық молекулалардың жасуша сыртына шығарылуы; үшіншіден-сыртқы ортадан жасушаға үнемі ортүрлі заттардың өткізілуі.

Заттардың жасушайігілік-везикулярлық тасымалдануының әмбебап және тиімді құрамы болып тасымалдану (мембрана) көпіншіктері (липосомалар, мицеллалар) арқылы секреторлық механизм негізінде тасымалдануы болып табылады.

Везикулярлық тасымалданушы тасымалданатын ақуыздар мен липидтер көпіншік (липосома, мицелла) қабырғасын (мембранасын) құрастырады, ал оның қуысында басқа органеллаларға арналған не жасуша

сыртқа шығарылатын «жұк» молекуласы болады.

Жасуша ішілік везикулярлық тасымалдау эндоплазмалық ретикулум (ЭПР) мембранасынан басталады. Бұл жерде ақуыз молекуласының гликозилденуінің алғашқы кезеңдері өтеді. Содан кейін ақуыз молекулалары тасымалдау көпіршіктеріне іріктелініп, Гольджи кешенінің транс-компартментіне өтеді. Гольджи кешенінің транс-компартментінде ақуыздардың гликозилденуі әрі қарай жалғасиды, ал Гольджидің транс-компартменті мен транс-торларында ақуыздың гликозилденуі толығымен аяқталады. Сонымен қатар олар фосфорланады және сульфаттанады. Гольджи кешенінің транс-торларында толық модификацияланған ақуыздар нақтылы органеллаларға тасымалдану үшін тасымал көпіршіктеріне іріктелінеді. Гольджи кешенінен тастап шыққаннан кейін, ақуыздар алғашқы лизосомаға, конститутивтік көпіршіктерге және секреторлық гранулаға үлестіріледі.

Заттардың цитоплазмалық мембрана (плазмолемма) арқылы сыртқа шығарылуы (экзоцитоз) не жасуша ішіне өткізілуі (эндоцитоз) трансмембраналық тасымалдану деп атайды. Ол өте күрделі құбылыс және әртүрлі жасушаларда түрліше жолдармен жүзеге асады, сол сияқты, әртүрлі заттарға түрліше әдістер арқылы өткізіледі.

6.3.2. Ұсақ молекулалы заттардың өткізілуі

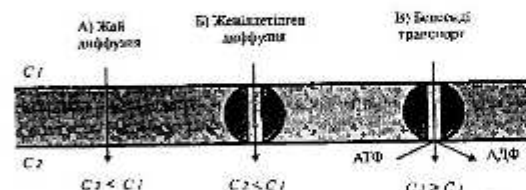
Ұсақ молекулалы заттардың биомембрана арқылы өткізілуінің 3 жолы белгілі:

- а) жай диффузия;
- б) жеңілдетілген диффузия;
- в) белсенді тасымалдану.

Жай диффузия — әдеттегі, ешбір көмексіз, заттардың концентрация градиенті (жоғары концентрациядан төменгі концентрация) бағытында мембрана арқылы өтуі.

Мұндай өткізілу 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.



Сурет. Ұсақ молекулалы заттардың өткізілу жолдары (Мұшакбаев, Кузнецовтар, 2003)

Жеңілдетілген диффузия бұл өштегі де заттар өздерінің концентрация градиенті бағытында мембрана арқылы өтеді, яғни жоғары концентрациядан төменгі концентрация бағытында, бірақ бұл құбылыс өзінен жүзеге аспайды, ол ерекше тасымалдау ақуызы-транслоказияның көмегімен жүреді.

Транслоказиялар - өздері өткізетін заттарға азы-көпті сай болып келетін интегралдық ақуыздар. Мысалы, эритроцит мембранасындағы иондық арналар (каналдар), қозғалып жасушалар плазмолеммасындағы K^+ арналары (каналдары), саркоплазмалық ретикулум мембранасындағы Ca^{2+} арналары (каналдары).

Транслоказиялар арқылы жай диффузия жолымен өте алмайтын заттар ғана өткізіледі, бірақ кейде, кейбір заттар, жай диффузия және жеңілдетілген диффузия арқылы да өтеді, мысалы судың (H_2O) бүйрек аралықтары және секреторлық эпителий жасушалар мембранасы арқылы өтуі. Аталған мембраналарда су молекулаларының диффузиялану қарқынын арттыратын транслоказия-аквапорин деп аталатын ақуыз болады.

Транслоказиялар-бірінен бөлшектері (субъединицалары) тұрады, олардың әрекет ету тетіктерінің (механизмінің) бірнеше түрлері болуы мүмкін:

- 1) Транслоказия бөлшектері (субъединицалары) арасында белгілі бір өлшемді заттарды ғана өткізетін және барлық уақытта ашық болатын гидрофобтық арна (канал) болады;
- 2) Транслоказия арнасы барлық уақытта ашық болмайды, оған ашылуы үшін транслоказия бөлшектері бетімен арнайы лигандиялану байланысуы қажет;
- 3) транслоказияларда ешқандай арна болмайды, олар лигандиямен (өткізілетін зат) байланысып, мембрана жазықтығында 180° айналады

ди мембрананың екінші бетінде лиганданы (өткізетін затты) босатып шығарыды.

Белсенді тасымалдау — мембрана арқылы заттардың өткізілуі транслоказалар 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^+ ның сорғышы саналады.

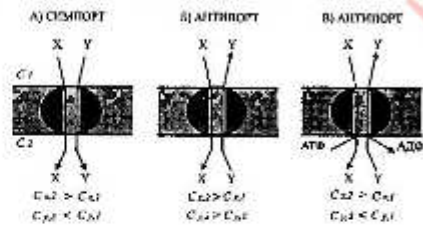
Белсенді тасымалдауды энергиямен қамтамасыз етудің тағы бір тетігі-концентрация градиенті бағытында өткізілетін бір заттың-У концентрация градиентіне қарама-қарсы бағытта өткізілетін екінші бір затпен-Х қабаттасып өткізілуі. Бұл жағдайда, У өткізілуінде бөлісетін энергия мөлшері Х-өткізуге жұмсалатын энергиядан артық болуы қажет.

Бұл құбылыстың 2 нұсқам белгілі: **симпорт** және **антипорт**.

Симпорт кезінде транслоказа екі затты (У,Х) бір бағытта өткізеді, оның біреуі-У концентрация градиенті бағытында диффузияланып екінші затты-Х, өзімен бірге ілестіріп өткізеді. Мысалы, бүйрек принциптарынан глюкозаның реабсорбиолануы (кері сорылуы) осындай тетік (механизм) арқылы Na^+ ионымен бірге симпортталады. Егер симпортқа қатынасатын заттардың екеуі де поңлар болғаны болса, олар түрліше зарылталануы қажет.

Антипорт - транслоказа арқылы заттардың (У,Х) қарама қарсы бағыттарға өткізілуі, яғни У молекуласы Х-молекуласымен алмастырылады.

Эукарйоттарда антипорт өте сирек кездеседі.

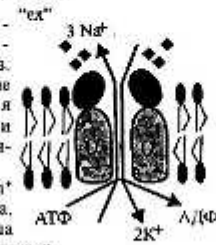


94-сурет. Екі заттың бірлесіп тасымалдану жобасы (Мушкымбаров, Құлановтан, 2003)

6.3.2.1. Заттардың өткізілуінің кейбір жүйелері (сорғыштар және арналар).

1) Na^+ , K^+ -сорғышы немесе Na^+ , K^+ -тәуелді АТФ-аза-2а -ширэтпадан, 2β - құрылымнан тұратын интегралдық ақуыз. Ол АТФ энергиясын пайдаланып Na^+ және K^+ иондарын олардың концентрация градиентіне қарсы бағытта өткізеді, яғни Na^+ ионын-жасушадан сыртқа, ал K^+ ионын-жасуша ішіне.

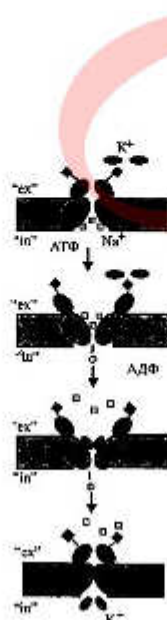
Осы сорғыш қызметінің арқасында Na^+ поңының концентрациясы жасуша сыртында, ал K^+ ионының концентрациясы жасуша ішінде айтарлықтай жоғары болады, яғни "ш" поңының жасушаішілік және жасушааралық асимметриялық үлестірілуі орын алады.



95-сурет. Na^+ , K^+ -сорғышы (Мушкымбаров, Құлановтан, 2003)

16-кесте. Бұшықет ұшасының жасушаішілік және жасушааралық орталарындағы иондарың 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) (Мушкәбаров, Қуәңсөтпан, 2003)

Na^+ , K^+ сорғышы (насос) қызметінің ерекшелігі-АТФ бір молекуласының ыдырауы нәтижесінде 3 Na^+ ионы жасушадан шығарылып, 2 K^+ ионы жасушаға өндіреді.

Na^+ , K^+ сорғышының қызметінің тетіктері (механизмі) төмендегідей болуы мүмкін:

1) сорғыштың белгілі бір қуысы (арнасы) болады. Кезекті циклінің 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 бөлінетін шыққан фосфат тобы ауызға (транслоказа) беріледі және оның конформациясын өзгертеді, нәтижесінде Na^+ иондары толтырылған қуыс мембрананың екіінші беті жағында ашылады. Ионлараралық электрлік кері тебілу күші иондардың (Na^+) жасуша сыртындағы ортаға, оның концентрациясының жоғары болуына қармастан, бөлініп шығуын тудырады.

Na^+ ионының орнына сорғыш құысына 2 K^+ ионы толтырылады. K^+ ионының байланысуы транслोकаның фосфорсызландырылады, 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 нм² мембрана бетінде небәрі 6 K^+ ионы шығарылады) мембрана беттерінде, концентрация градиенті энергиясымен теңестірілетіндей, потенциалдар айырмашылығын қалыптастырады, ол -75 мВ тен. Сондықтан да динамикалық тепе-теңдік орнап K^+ ионының арна арқылы әрі қарай шығарылуы тоқтайды.

Нәтижесінде осы иондардың жасушаның ішіне және жасуша сыртындағы концентрациялары өзгермейді, бірақ жасуша трансмембраналық потенциалға ие болады. Бұл кезде плазмолеманың сыртқы беті он, 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-нәрв жасушаларының, миоциттердің және бұлшықет талшықтарының, сперматозоидтарының, сезім мүшелерінің сенсорлық жасушаларының плазмолемаларында кездеседі. Бұл жасушаларда Na^+ арнасының тығыздығы түрліше болады, яғни плазмолемма бетінің 0,2-1%-ын, яғни 1мкм²-та 30-200 арнаға дейін кездеседі.

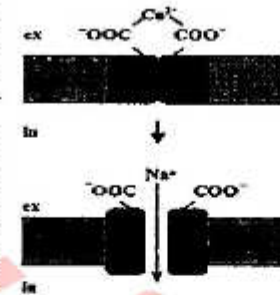
Na^+ арналарының K^+ арналарынан ең басты ерекшелігі тек қолу кезінде «ашылып», тыныштық күйінде жабық болуы.

Мембраналардың белгілі бір учаскесінде Na^+ арналарының ашылуын, осы учаскеде трансмембраналық потенциалдың 50мВ-қа дейін төмендеуі инициациялайды. Потенциалдың мұндай төмендеуі мембрананың көрші учаскесінің қозуының сақдары болып табылады.

Аптыдан Na^+ арналары арқылы Na^+ иондары жасуша ішіне қарай концентрация градиенті бағытында ағылады. Осылайша жасуша сыртында K^+ арналары арқылы қалыптасқан он зарядтар қоры аяқиды. Сондықтан да потенциалдар айырмашылығы әрі қарай төмендеп, жабық Na^+ арналарының ашылуын индукциялайды.

Есептерге сөйкес, әрбір арна арқылы бір амталысты жасушаға 500 Na^+ ионы өтеді, бұл олардың жасушаның ішіне концентрациясының айтарлықтай жоғарылауына алып келмейді, тек трансмембраналық потенциалды едәуір өзгертеді.

Бір миллисекунд ішінде потенциалдар айырмашылығы төменсіп, нәтижесінде дейін жетіп қана қоймай, сөзден кейін ол он зарядталған болады. Бұл он зарядталған иондар артықшылығының жасуша сыртында емес, жасуша ішінде болуына алып келеді, себебі Na^+ иондарының жасуша ішіне ену қарқынды K^+ иондарының жасушадан шығарылу жылдамдығына қарағанда өлде



97-сурет. Ca^{2+} иондарының Na^+ арнасының күйіне әсерлері (Мушкәбаров, Қуәңсөтпан, 2003)

қайда жоғары болады.

Потенциалдар айырмашылығының оң көрсеткішке ие болуы, ес кезетінше, Na^+ арналарының жабылуын индукциялайды, сондықтан да мембрананың осы жеріндегі потенциалдар айырмашылығы үнемі ашық болатын K^+ арналары есебінен, тез арада қалыпты күйіне (-75 мВ) келтіріледі.

Сонымен, Na^+ арналары-мембрананың, сигналдан тыс қозу және мембрана арқылы сигналдары өткізу үдерістерінде маңызды рөл атқарады.

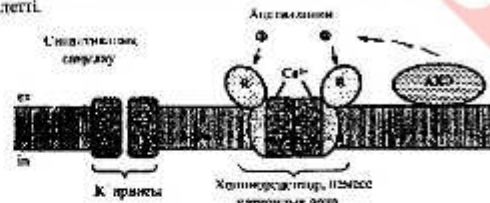
Na^+ арналарының ашылуы сыртқы ортадағы Ca_i^{2+} ионының концентрациясына тікелей байланысты болады. Егер сыртқы ортада Ca_i^{2+} ионы концентрациясы жоғары болса, онда Na^+ арналары өздерінің карбоксил топтарымен (COO^-) Ca_i^{2+} ионымен байланысады, ал Ca_i^{2+} иондары арианың ашылуына кедергі келтіреді (97-сурет). Нәтижесінде Ca_i^{2+} ионы мембрананың қозуын төмендетеді.

6.3.2.2. Катиондық арналар және Н-холинорецепторлар

Катиондық арналар Н-холинорецепторлары бір холиноргиялық 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 көзгеңді 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 (Мушкымбаров, Қунищевтың, 2003) АХЭ-ацетилхолинэстераза; R-рецептор

Катиондық арналар ақуылдары-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 ақуылдардың постсинаптикалық 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_i^{2+} иондарымен байланысқан: 1 молекула 60 Ca_i^{2+} ионымен байланысқан.

Синаптикалық берілу кезінде холинорецепторлар молекуласымен ацетилхолиннің 2 молекуласы байланысады. Бұл ақуыз молекуласының конформациясының өзгеруіне алып келеді, нәтижесінде Ca_i^{2+} ионының көптеген мөлшері молекуланың 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 ұшаскелерінің қозуын тудырады.

Медиатор әрекетінің тоқталуы 2 жолмен жүзеге асады:

1) Еркін медиатордың (рецептормен байланысқан) арнайы фермент-ацетилхолинэстераза (холинэстераза) арқылы бұзылуы нәтижесінде. Бұл медиатордың рецептордан диссоциациялануына, 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 (~2мс) осылайша барлық холинорецепторларды медиаторлардан ажыратып, барлық катиондық арналарды жауып үлгермейді.

2) Сондықтан да тағы бір тетік (механизм) қалыптасқан: медиатор рецепторға ұзақ уақыт өсер етсе, онда рецептор медиаторға деген сезімталдығын жоғалтады, яғни рецепторлардың десенситблденуі қалыптасады. Осының нәтижесінде 1,5-2,0 мс аралығында барлық катиондық арналар жабылады. Бұл трансмембраналық потенциалды қалыпты күйдегідей (қозбаған күйдегідей) қалпына келтіреді (яғни-75мВ).

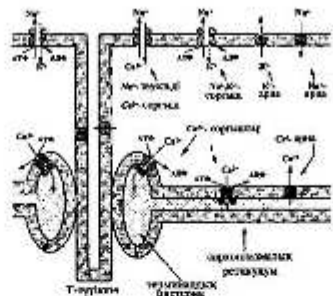
6.3.2.3. Көздең жолақ бұлшықет ұлпасында Ca_2^+ иондарының тасымалдану жүйесі

Жоғарыдағы кестеде көрсетілгендей, бұлшықет жасушасының цитоплазмасында еркін Ca_2^+ ионының концентрациясы өте төмен болады. Қанда және жүрек бұлшықеттерінде ол 2 сорғыштың қызметі арқылы жүзеге асады.

Біріншісі- Na^+ -тәуелді Ca_2^+ сорғышы-плазмалемада орналасып, Ca_2^+ иондарын жасушадан сыртқы ортаға сорып шығарады. Бұл кезде әрбір Ca_2^+ ионы жасушаға концентрация градиенті бағытында өтетін 2 Na^+ ионын алмастырылады (антипорт).

Екіншісі- Ca_2^+ -сорғышы. Ол саркоплазмалық ретикулум мембранасында $1\mu m^2$ -та 15000-200.000 тығыздығымен орналасқан және осы мембрананың ақуышар массасының 90% құрайды.

Бұл сорғыш Ca_2^+ иондарын саркоплазмалан 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 бірнеше энергия жұмсалады, ал энергия көзі болып АТФ гидролизі саналады. АТФ-ның 1 молекуласының ыдырауы 2 Ca_2^+ ионының өткізілуін қамтамасыз етеді.



99-сурет. Көздең жолақты бұлшықет ұлпасында иондардың тасымалдану жүйесі (Мухомбаров, Кузнецовтан, 2003)

Ca_2^+ сорғышы құрылымы 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 қимбаған, 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 импульсқа шамамен

$1\mu m^2$ -де 120-ға жуық иондар өтеді. Бұл өте көп емес, дегенмен саркоплазмалық мембранасының жалпы бетінің көлемі өте үлкен, ал цитоплазмада Ca_2^+ ионы концентрациясының өте төмен болғанын ескерсек, онда Ca_2^+ концентрациясы 100 есеге дейін артуы мүмкін.

Осының арқасында миофибриллалардағы жіпшік және жуан миофиламенттер аракеттесулері активтенеді де миофибриллалар жиырыла бастайды.

Қозу үдерісі (процесс) аяқталған соң Ca_2^+ арнасы жабылады, цитоплазмадағы артық Ca_2^+ иондары Ca_2^+ сорғышы арқылы саркоплазмадан саркоплазмалық ретикулум цистерналарына қайталан сорғылады.

Сонымен, жасушаішілік және жасуша сыртқындағы Ca_2^+ ионы концентрациясы бұлшықет жиырылуына қарма-қарсы әсер етеді.

Жасуша сыртқыдағы Ca_2^+ иондары концентрациясының жоғары болуы- Na^+ арнасының ашылуын қиындатып, мембрананың қозуын тежейді және бұлшықеттің жиырылу қарқынды азайтады. Жасуша сыртқыдағы Ca_2^+ иондарының концентрациясының төмендеуі тырысуи алып келеді.

Керісінше, жасушаішілік Ca_2^+ ионы концентрациясының жоғары болуы бұлшықеттің жиырылуы үшін қажет, ал оның концентрациясы төмендесе жиырылу да өлсірейді не тоқтайды.

6.3.2.4. Бүйректе глюкозаның тасымалдануы

Бүйрек арнашықтарының 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 реабсорбциясымен (кері сорылуының) алғашқы порциялары ешбір концентрациялық кедергісіз (себебі алғашқы несеп пен қан плазмасындағы концентрация деңгейі бірдей) өтеді, ал өрі қарай бүйрек арнашықтарының глюкоза концентрациясы біртіндеп азаяды, сондықтан глюкоза реабсорбциясының келесі порциялары үнемі қотырдың отыратын концентрация градиентіне қарсы бағытта сорылады. Ал, бұл белгілі бір мөлшерде энергия жұмсауды қажет етеді.

Бүйрек арнашықтарының эпителиоциттерінің ішкі (апикальды)

мембранасы арқылы арнайық құмынан эпителий жасушаларына глюкоза Na^+ иондарымен бірге симпортталады. Бұл құбылыстың (симпорттің) қозғалушы күші болып жасушаның және жасуша сыртындағы Na^+ концентрациясының айырмашылығының өте жоғары деңгейде болуы саналады.

Тасымалдаудың екінші сатысы (эпителиоциттің сырты (базальдық) мембранасы арқылы қанға өткізілуі) қамтамасыз ету үшін Na^+ тәуелді глюкоза сорғышы жасушада глюкоза концентрациясы қандағызға қарағанда 1,5 есе артық мөлшерге жеткенге дейін айдауы қажет. Бұл кезде 1 АТФ молекуласы ыдыраның бөлінеуінің энергиясының есебінен эпителиоцитке глюкозаның 3 молекуласы өтеді. Өрі қарай глюкоза эпителиоцит плазмалемасы 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 тіабек күйінде кесіп өтсе, адрольдік ақуыздар ядроның поралар арқылы өтеді.

Заттардың плазмолемма арқылы өтуі мембраналық (тасымалдану) көпіршіктер арқылы, секреторлық тегіктер (механизмдер) негізінде жүзеге асады.

Заттардың тасымалдану бағыттарына және тасымалданатын заттар сипатына қарай трансмембраналық тасымалдану үдерісінің бірнеше түрлері белгілі:

1) **Экзоцитоз**-заттардың сыртқы ортадан жасушаға енгізілуі, оның 3 тегіктері 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 алаңдық 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**-көп 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 фагосомаға айналып жасуша ішіне өтеді.

в) **Рецептор арқылы жүзеге асатын эндоцитоз** – бұл кезде жасушаға енгізілетін заттар алды 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 лигандымен байланысып, жіекті шұқыр пайда өтеді. Содан кейін ол жіекті көпіршікке айналады. Жіекті көпіршік цитоплазмаға есіп эндосомамен қосылады.

2) **Экзоцитоз**-түйіршіктердің және ірі молекулалы қосылыстарына жасушадан шығарылуы. Оның 2 түрі белгілі:

а) **секреция**

б) **экскреция**

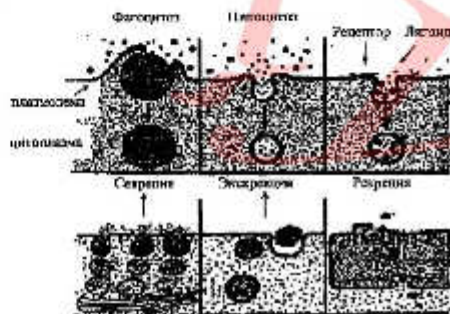
Экзоцитоздың ең жиі кездесетін әдісі - **секреция**, яғни еріген заттардың (ірі не ұсақ молекулалық) секреторлық көпіршіктер арқылы сыртқы шығарылуы. Жасушалардың секреторлық қызметі туралы көптеген деректер жинақталған.

Құрылысы және атқаратын қызметтерінің ерекшеліктеріне қарай көптеген жасушалар түрліше заттарды пептидтік гормондарды, аскорбату ферменттерін, антиденалерді, сарысу ақуыздарын, есу факторларын және секреторлық молекулаларды өшіреді. Фибробластар базальдық мембрананың яетізгі компоненттері каллаген, ламинин және фибринестің сияқты заттарды секрциялайды. Сондықтан 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 **ретте-луші секреция** кездеседі. Бұл жасушаларда секреторлық ақуыздар біршама уақыт (бірте-бірте сағат немесе тәулік бойына) ірі секреторлық

гранулылар (дм. 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 гранулылардың плазмалезымен қосылуына және гранула ішіндегі заттар заттардың сыртқа шығарылуына алып келеді.



100-сурет. Эндоцитоз (жоғарыда) және экзоцитоз (төменде) түрлері (Мухамбаев, Қушевтің, 2003)

Экскреция-дегеніміз қатты түніріктердің жасушадан шығарылуы, мысалы эритроцит 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 өзсіз. Мұндай тетіктердің бірі-жасушааралық адгезия және жасушааралық түйісу (контакт) болып табылады.

Эмбриогенез кезінде жасушалардың топтасып ұлпа пайда етуі қалай болса солай келдейсоқ жүзеге аспайды, өрбір 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 өртүрлі ұлпа жасушалары (қан жасушалары мен эндотелиоциттер) арасында болатын байланыс.

Адгезиялық байланыстар-ағзаның қабыну, иммунитеттік 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. Адгезиялық ақуыздар

1) **Интегралдар**-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 (цитокандалық) бекінуіне қатынасады. Микрофиламенттердің осы доменмен байланысуы арнайы ақуыздар-винкулин, таллин немесе актиннің көмегімен жүзеге асады.

Жасушадан тыс домен-арнайы лигандтарды «танып» олармен адгезиялануға (байланысуға) жауапты. Осы лиганддар құрамындағы

«таңылатын» локус бірдей триаллтық бірлігіне -**Аргинин-Ганшин-Аспарагин** - (-А-Г-А) не болады.

β -бөлшектің 15 түрі белгі. Дегенмен, олардың ішінен жиі кездесетіні және жиімен зерттелгені үшеу: $\beta 1$ -интегрин, $\beta 2$ -интегрин, $\beta 3$ -интегрин.



101-сурет. Интегрин (Мушкамбаров, Кузнецовтан, 2003)

тер беттерінде табылған. Соңғыларында ол фибриногенмен байланысу үшін қиық.

2) Селективдер-мономерлер болып табылады, оның N-үшкі домені лектиндер қасиеттеріне ие (102-сурет).

Лектиндер—олигосахаридтік тізбектердің соңғы бір моносахаридіне өрекше сай болып келетін ақуыздар тобы болып табылады.

Сонымен, лектиндік домен арқасында, селективдер жасуша беттеріндегі белгілі бір көмірсу компоненттері «таңыды». Екі селективдер (Р және Е) үшін лиганд болып олигосахаридтің соңғы қантты синаль-фукоза саналады.

$\beta 1$ -интегриндер-лимфоциттердің және тромбоциттердің мембранасында кездеседі. Кейбір $\beta 1$ -интегриндер эндотелиоциттер бетіндегі адгезивтік иммуноглобулиндермен байланысып, лимфоциттердің эндотелиймен өркеттесуіне қатынасады.

$\beta 2$ -интегриндерге жататын 3 ақуыз анықталған, олар тек қана лимфоциттерде емес, сол сияқты басқа да лейкоциттерде, гранулоциттерде және моноциттерде табылған.

Лейкоциттердегі (гранулоциттер, моноциттер) $\beta 2$ -интегриндер біріншіден эндотелий жасушаларымен, екіншіден фагоциттелуші субъекттермен өркеттесуді қамтамасыз етеді.

$\beta 3$ -интегриндер кейбір лейкоциттер

және аспиринге тромбоциттер



102-сурет. Селектив (Мушкамбаров, Кузнецовтан, 2003)

Лектиндік доменнен басқа, тізбектің N-үшкінен C-үшкіне қарай, тағыда 3-10 домендері болады. Олардың кейбіреулері бірінші домен конформациясына өсер етсе, қанцандары лигандармен байланысуы мүмкін.

Селективдердің 3 өкілі белгілі L-, P-және E-селективдер.

L-селективтің әртүрлі лейкоциттер беттерінде кездеседі және эндотелийдің гликопротеиндермен өркеттесуіне қатынасады. L-селективге сай келетін гликопротеиндер лимфоциттердің қантамырмен тыс венуаларында (бұл венуалар биік эндотелийдің болуымен өрктеленеді) өте көп мөлшерде кездеседі. Соңыдақтан да осы жерде, кезіндегі жағдайларда, лимфоциттер қантамырлар қуысынан сыртқа лимфа гүйіндеріне шығады, бұл үдерісті хоминг (ағыл. home-үй), лимфоциттердің лимфадиттік ұяныға қайта оралуы деп атайды. Биік эндотелий гликопротеиндері лимфоциттер үшін шашырақ (маяқ) қымытын атқарады және оларды қантамыр адресиндері деп атайды. Сонымен, лимфоциттер хоминг L-селективтің қантамыр адресиндерімен өркеттесуі нәтижесінде жүзеге асады.

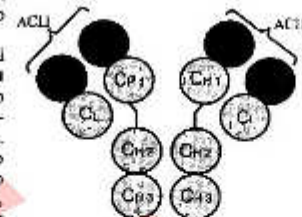
P- және E-селективдер-қабынуды стимулдайтын факторлармен стимулдаған эндотелий беттерінде кездеседі және олар лейкоциттермен өркеттесуге қатынасады. Содан кейін олар эндотелий беттерінен жойылады.

7.1.3. Адгезивтік иммуноглобулиндер

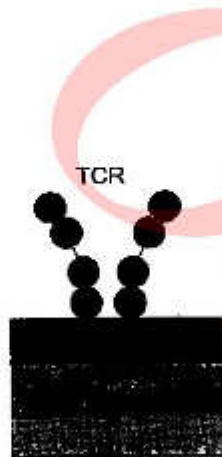
Адгезивтік иммуноглобулиндер (Ig) және иммуноглобулин тектес (Jg-тектес) ақуыздар лимфоциттік жасушалар бетінде рецепторлар ретінде кездеседі.

B-лимфоциттер беттеріндегі иммуноглобулиндер (Ig) 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-сүй тұрақты (константты) (CH). Құбылмалы домендер (VL және VH) жұптасып



103-сурет. Еріген иммуноглобулиндер құрылымы (Мушкамбаров, Кузнецовтан, 2003) AСВ-көптеген байланыстар үшін орталық.



104-сурет. Т-жасушалық рецептор (Мухамбаров, Кузнецовтан, 2003)
TCR-Т-жасушалық рецептор

белгілі бір антигенге сай (спецификалық) антиген байланыстырушы орталық пайдаланады. Осылайша Jg-лер антигендерге антидене болып табылады.

Т-лимфоциттер бетіндегі Jg тек ауыр тізбектен тұрады, мұндағы ақуыздарды Т-жасушалық рецепторлар (ТЖР) деп атайды. Оның да екі домені (құбылмалы және константты) болады.

Қабырғалар-адгезивтік қабілеті тек Ca^{+2} ионы болмақ жағдайда ғана байқалатын ақуыздар. Олардың қызметі - эпителий, нерв және бұлшықет ұлпаларында салыстырмалы түрде тұрақты жасушаларлық түйісуші (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 алауға болады:

- қан тамырлық реакция (үсак қан тамырлардың кеңейуі және қабырғаларының өткізгіштік қабілетінің жоғарылауы);
- лейкоциттердің қан тамырлардан белсенді сыртқа шығуы.

Соңғы уақытқа дейін лейкоциттердің қабыну ошағына шоғырлануының себебі - микроорганизмдердің не ағзаның өз жасушаларының бөліп шығаратын хемотрактанттарының 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 декрбоксиллеу өнімі, кіші молекулалы қосымша болып табылады. Ол базофильдік лейкоциттермен «семізе» (тучыме) жасушалар гранулаларында орналасқан.

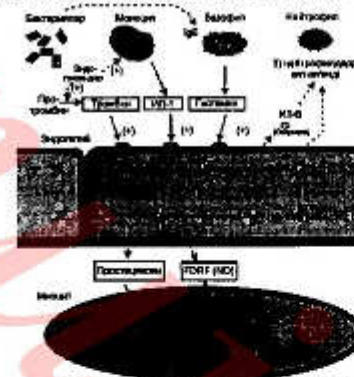
Бұл жасушалар беттерінде иммуноглобулиндердің бір класына, дәлірек айтқанда Jg E, арналған рецепторлар болады. Осы Jg -нің тұрақты (константты) (Fc) аймағы «танымалады».

Микрогызалар және олардың зит алмасуының ыдырау өнімдері (эндотоксиндер), антиген ретінде (Jg E) базофильдермен байланысуы мүмкін. Бұл жасушалардың үсак түйіршіктерге ыдырауына және гистаминнің босанып шығуына алып келеді.

б) Тромбин-қан тамырлар арасында 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 ағымының бәсеңдеуі және эндотелий құрылымының алгерулері жүйені және бактериялық эндотоксиндерді активтендіреді.

в) Интерлейкин-1 (ИЛ-1) - дитоксиндер тобына жатады, жергілікті әсер ететін, гормон тәрізді зат. Оны белгілі бір жасушаларда, қан моноциттері, ұлпа макрофагтары микроорганизмдер фагоцитозына және эндотоксиндер әсерлеріне жауап ретінде секретирайды.



105-сурет. Қабыну үдерісінің даму тегітері (механизмі) (Мухамбаров, Кузнецовтан, 2003)

Сонымен, бактериялық инфекция (жабынудың негізгі себебі)-жабыну ошағында жоғарыда аталған 3 медиаторлардың гистамин (базофилдер 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 жасушаиілік ферменттерді активтендіріп, тез арада жауап қайтаруға (5-30мин. ішінде) алып келсе, интерлейкин-1 (ИЛ-1)-ферменттер синтезделуін стимулдайды, сондықтан жауап қайтару біршама кешігу (4сағ. кейін) болады.

Медиаторлар әсерлері нәтижесінде эндотелиоциттерде Ca_2^+ ионының концентрациясы айтарлықтай жоғарылайды. Ал бұл өз кезегінде, бірнеше күрделі және көпестемлі құбылыстарды пайда етеді:

1) Эндотелиоциттер қантамырларды кеңейтуіні 2 факторды синтездейді және бөліп шығарады;

а) олардың біреуі-простациклин (PG-I2)-арахидон қышқылының туындысы-простагландиндер (PG) тобына жататын зат. Простациклин-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 зигтын екеуі де артериялардың бірінгеай салталы бұлшықеттеріне есіп, васуоляциялық Ca_2^+ ионының концентрациясын төмендетеді, нәтижесінде бұлшықет босансады.

2) Эндотелиоциттер жасушаларында Ca_2^+ ионының концентрациясының жоғарылауы олардың құрылымның өзгеруіне алып келеді. Дәлірек айтсақ, жасуша формасы өзгереді, олар бұрынғыға қарағанда қысқа және биік болады.

Нәтижесінде эндотелиоциттер арасында қуыс-санғылау пайда болып 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-трицептид формасы-Метоксин-Лейзин-Фенилаланин немесе ФМЛФ (FMLP).

Қалыпты жағдайларда ФМЛФ эндотелий бетінде болмайды, ал егер ФМЛФ эндотелий бетінде пайда болса, ол 1) тек нейтрофилдік лейкоциттерді өзіне тартып қана қоймай, 2) олардың белсенділігін қалыптестірмеш.

б) Интерлейкин-1-дің (ИЛ-1) эндотелиоциттерге әсері тағы бір интерлейкиннің-ИЛ-8 синтезделуіне алып келеді. ИЛ-8, ФМЛФ-нен ерекше, жасуша бетіне қалып қоймай, сыртқы ортаға секрецияланады. Бұл жерде ол адгезивтік ақуыздардың (интегриндер) мөлшерін көбейтіп нейтрофилдерді активтендіреді.

7.1.4.3. Лейкоциттер миграциясы

Лейкоциттер миграциясын бірнеше сатыға бөлуге болады.

1) Дайындық сатысы — қантамырлар қуысының кенезіне байланысты қан ағуы бауалайды және турбулентті (тасқынды) күйге 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 әрекеттесулер орын асады:



Бұл сатыда эндотелий бетіне қапталғырлық әлсіздіктер болмайды, сондықтан да лимфоциттер миграцияланбайды.

3) Адгезияның күшеюі.

Трицептид ФМЛФ нейтрофилдерді активтендіріп, олардың беттеріндегі ақуыздар құрамының, әсіресе интегриндердің өзгеруіне алып келеді. Стимуляцияның нейтрофилдер беттерінде 2-интегриндер болады, олардың бір бөлігі-плазмалемада, екінші бөлігі-нейтрофилдер

гранулярияда орналсақ.

Нейтрофильдердің активтенуі олардың бетіндегі 2-интегриндердің адгезиялық қабілетін күрт жоғарылатады. Мұның себебі олардың конформациясының өзгерулері болуы мүмкін. Сәйкесінше кейін мембранадағы 2-интегриндер саны, гранулаардағы 2-интегриндер қоры есебінен айтарлықтай өседі. Нәтижесінде адгезияны күшейтетін жана өзара әрекеттесу тәсілі қалыптасады:

Активтенген нейтрофильдер β_2 -интегрин	Активтенген эндотелиоциттер Ig -тәрізді ақуыздар
---------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------

Эндотелий тарапынан 2-интегриндердің серігі болып Ig -тәрізді ақуыздар (ICAM-1, ICAM-2) саналады.

Адгезияға интегриндердің қосылуымен бірге бұл құбылымнан біртіндеп (жайлап) селектиндер шығарылады. Алғаш нейтрофильдердің L-селектиндері шығарылады: оның жасуша бетіндегі молекулалары өздерінің лектиндік домендерінен айырмалы, яғни «L-селектиндер түйедей». Кейінірек P-селектиннің «интернализациясы», яғни молекулалардың жасуша бетінен эндотелиоциттер ішіне ауысуы орын алады. Осылайша адгезиялық күш әлсірейді де, адгезиялық байланыс ыдырып, нейтрофильдер қайтадан қанға қайтып кетеді.

7.1.5. Иммундық реакциялар

Иммундық үдерістердің инцидаторлары болып **антигендер** саналады. Антигендер дегеніміз-жағ ақуыздар, полисахаридтер, қысқа пептидтер. Олар еріген күйінде және вирустардың, бактериялардың, әртүрлі жасушалардың беттерінде тұйыршық күйінде кездесуі мүмкін. «Тұйыршықтермен» (вирустар, бактериялар, әртүрлі жасушалар) байланысқан антигендері корпфукулалық антигендер деп атайды.

Еріген және корпфукулалық антигендердің екеуі де иммундық реакцияларды туғыза алады, бірақ олардың тетіктері әртүрлі болады.

Антигендер өздерінің иммуноспецификалық қасиеттері бойынша да ерекшеленеді: әртүрлі иммуноспецификалық еріген антигендерге қарсы түрліше антиденелер (иммуноглобулиндер) түзіледі, ал корпфукулалық антигендердің қатынасуымен жүретін иммундық реакцияларға түрліше рецепторлары бар Т-жасушалар қатынасады.

Антигеннің иммундық спецификалдылығы оның олигопептидтік не олигосахаридтік фрагменттері арқылы анықталады, оларды **антигендік детерминанталар** деп атайды. Бір антигеннің бірнеше антигендік детерминанттары болуы мүмкін. Егер сұндай антиген ағзаға енгізе, оған қарсы бірнеше антиденелер түзіледі. Микроағзалар беттерінде

көптеген әртүрлі антигендер және тиесілі 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 «жағ 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)-гликопротеиндерлі қодтаушы 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 молекулалық екі әртүрлі полипептидтер тізбегінен тұрады: ауыр тізбек (массасы 44000 Да) және жеңіл тізбек (11000 Да).

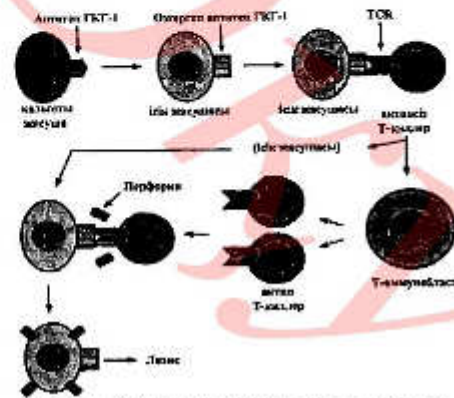
Осы ақуыздарды қодтаушы гендер 6 хромосомада орналасқан. ГНК-1 гендерінің әрқайсысының көптеген аллельдері белгілі, сондықтан да әртүрлі адамдардың жасушалары ГНК-1 антигендер жиынтығы бойынша ерекшеленеді. Демек, ГНК-1 антигендері жиынтығы арқылы ағзаның иммундық жүйесі жасушаларды «өз жасушалары» және «жағ жасушалар» деп «бөледі».

Жасуша төмендегі жағдайларда «жағ жасуша» деп «анықталады»:
-егер бұл трансплантант жасушасы болса;
-егер бұл ағзаның өз жасушасы, бірақ ісік жасушаларына айналған (малигнизацияланған) болса;
-егер ГНК-1 антигендерінің біреуімен вирус байланысқан болса;
-егер бұл жасуша ірі микроағза, мыс. патогендік саңырауқұлақтікі, болса.

1) Жоғарыда келтірілген жағдайлардың бірінде де жасуша арнайы лимфоциттер-кыялерлер (кыяллер-өлтiрушi) арқылы шабуылданады. Лимфоциттер-кыяллерлер арасында:

-иммуноспецификациялық Т-кыяллерлер (Т-жасушаларының бір популяциясы) және - иммуноспецификациялық NK-жасушалар (табиғи

киллерлер) болады.



106-сурет. Жасушалық иммундық реакция сатылары (Мухамбетбаев, Кузнецовта, 2003)

Т-киллерлер рецепторларының (Т-жасушалар рецепторлары) ерекшеліктеріне қарай олардың бірнеше клондарға бөледі:

- Т-киллерлердің әр бір рецепторлары (ТЖР) белгілі бір ГНҚ-1 антигендерін «тануға» маманданған;
- егер антиген «аурыс» күйде болатын болса, онда Т-киллерлер қозбайды;

Т-киллерлердің активтенуі өздері «тексеретін» жасуша беттерінде өздеріне сапқ келетін ГНҚ-1 антигеннің таба алмаған жағдайларда жүзеге асады, яғни Т-киллерлер әрекеті «таным» реакциясы принципін негізделген.

НК-жасушалар (табиғи киллерлер) болатын болса, олардың бәрі бірдей және белгілі бір ақуыздарды (ісін жасушаларының беттерінде пайда болатын) «тануға» бағытылған.

2) Сонымен, жасуша нысанымен түйісіп және «өзіне сәй» келетін ГНҚ-1 антигенді таба алмай Т-киллерлер активтенеді, яғни биотрансформацияланып шеткі лимфоциттық мүшелерде қарқынды бөлінетін Т-лимфоциттарға айналады.

3) Жаңа Т-киллерлер (немесе НК-жасушалар) «жаңа» жасушаларды пайдаланып, жасуша нысаны 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 өнуі мүмкін, ал бұл осмотық шоктың дамуына ықпал етеді.

Иммундық реакцияларда осы тәрізден қатар ісін 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» - апостол тетіктерін іске қосады. Осы үдерістердің бәрін-жасушалық иммундық реакция деп атайды.

7.1.5.2. Гистотүлесімдіктің негізгі кешенінің –II- (ГНҚ-II-) антигендері және гуморалдық иммундық реакция

ГНҚ-II- антигендері барлық жасушалардың емес, тек кейбір жасушалардың-антиген жеткізуші жасушалар-В-лимфоциттер, макрофагалар, кілегей қабаттың эпителий жасушалары, қантасымалар эндотелициттері беттерінде кездеседі.

Осы жасушалар мен олардың беттерінде орналасқан ГНҚ-II-антигендерінің қатынасуымен гуморалдық иммундық реакциялар дамиды. Оны тымдатытын агенттер:

- ерігіш антигендер,
- ұсақ корпускулалық агенттер-бактериялар, органоидтар (өсіресе лизосомалар).

Гуморалдық иммундық реакцияларда төмендегідей құбылыстар орын алады:

1а) Антигендердің ағзаға ең алағаш, бірінші рет өнуі кезінде иммундық реакция жасуша бетіндегі иммуноглобиндердің-(Ig) тиесілі В-жасушалар клондарымен өзара спецификациялық әрекеттесулерінен кейін басталады.

Егер антиген ағзаға қайтдан енетін болса, онда ол оған қарсы түзілген антиденелермен байланыса алады. Осы кешен (антиген-антидене), ол кезегінде, макрофагалар және басқа да антиген жеткізуші жасушалар беттеріндегі Fc рецепторларымен (Ig-нің тұрақты (константы) бөлігінің рецепторлары) әрекеттеседі.

1б) Қалай болғанда да антигендер (ерігіш, корпускулалық) тиесілі жасушалар арқылы фагоцитозданып және өңделеді. Бұл кезде ол антигендік детерминанттарға дейін бөлшектеніп, гаптенге айналады.

1а) Содан кейін өңделу өнімдері жасуша беттеріне шығарылады және ГНК-II-антигендерімен байланысып кешен пайда етеді. Осылайша ГНК-II-антигендерінің көмегімен баспақы антиген бөлшектері (гаптендер) қайтадан толық антигендерге, бірақ «стандартты» түрде айынады. Олар үнемі корпускулалық антигендер бөлініп табылады, себебі олар антиген жеткізуді жасушалар беттерімен байланысқан. Соңғы құбылыс гуморалдық және жасушалық реакциялар тетіктерін бір-біріне жақындатады.

2а) Келесі кезеңде «стандартты корпускулалық антиген» (СКА) T-жасушалардың маңызды түрі-T-хелперлер (хелпер-көмегіші) арқылы «танылады».

-T-хелперлер өздерінің T-жасушалық рецепторлары (ТЖР) арқылы стандартты корпускулалық антиген (СКА) құрамындағы «жит» пептиді «тануға» ынталы.



107-сурет. Гуморалдық иммундық реакция салықтары (Мушкарбаев, Кузнецовтан, 2003)

-бірақ олардың ынталылығы абсолютті болмайды, салыстырмалы түрде болады. Сондықтан олар нақтылы пептидтерді «танымай», тек олардың титік бейнесінің ғана «таныды». Бір сөзбен айтқанда, T-хелперлер бірегей пептид арқылы активтенбей, белгілі бір құрылымдық титке жататын кез-келген пептид арқылы активтенуі мүмкін. Яғни, антиген жеткізуді жасушалармен (СКА бар) және T-хелперлер (төсілі рецепторлары бар) арасында салыстырмалы иммунспецификалық өрекеттесу жүзеге асады.

2б) Мұндай өрекеттесу T-хелперлерді активтендіреді, яғни олар шеткі лимфодтық күшлерде бласттрансформацияланады (белсенді бөлінеді), жаңадан түзілген жасушалар сол СКА-ны жаңа «қуатпен»

шабуылдау қабілетіне ие болады.

Жоғарыда келтірілген екі жағдайлар T-көмекшілер реакциясына ұқсас, бірақ T-хелперлер өрекеттерінің өрекшеліктері де жоқ емес.

3а) «Шабуылдаудың» ақырғы нәтижесінде активтенген T-хелпер В-лимфоцитпен (активтенуді тұғызған СКА бар) кездескенде оны активтестіреді (ал T-көмекші жасуша-нысананы ыдыратады).

3б) В-жасушалардың активтенуі бласттрансформация және жасушалардың белсенді көбеюі күйінде байқалады. Жаңадан түзілген жасушалар иммунологиялық жасушаларға жіктеледі (дифференциацияланады).

Осылайша, активтенбеген T-хелпердің В-жабушамен иммуноспецификалық өрекеттесуі T-хелпердің активтенуіне, ал активтенген T-хелпердің В-жасушамен осындай өрекеттесуі В-жасушаны активтендіріп, плазмалықтардың пайда болуына алып келеді.

4а) Плазмалықтар лимфоциттердің ми тізбектерінде және талақ тізбектерінде жинақталады; олардың кейбіреулері қанға өтіп мүшелердің дәлелдер ұлпаларына миграцияланады.

4б) Плазмалықтар қай жерде жинақталмасын, олар реакцияны тудырған бастапқы антигендердің итіндінің детерминанттарына қарсы спецификалық антиденелерді өндіреді (синтездейді).

Бұл жағдайларда антигендерге қарсы бағытталған пептиді «құру» еріген антиденелер болып табылады, сондықтан да осы күрделі иммундық реакцияны гуморалдық деп атайды.

5) Бұл «қару» (еріген антидене) қалайша өрекет етеді?
а) антиген-антидене кешені макрофилар не нейтрофилдер беттеріндегі Fc-рецепторлармен байланысып фагоцитоздануы мүмкін;

б) бактериялар беттеріндегі антиденелер комплимент жүйесінің аккумуляларының байланысуын және кезек-кезегімен активтенуін инициациялайды. Бұл жұбе қалыпты жағдайда активсіз күйде болатын 20-ға жуық протеазаларды топтастырады.

Жүйенің активтенуі сағылы тетік (қасқалдық механизм) арқылы жүзеге асады. Оның соңғы компоненттері, шабуылдаушы жасуша мембранасында нондық арналарды қалыптастырады. Нәтижесінде, жасуша осмосылық шоктың өліп жойылады.

7.1.5.3. Гуморалдық иммундық реакциялардағы адгезивтік өрекеттесулер

Гуморалдық реакцияларда жасушалық өрекеттесулер екі рет орын алады:

-біріншісі антигенжеткізуді жасушалардың T-хелперлерді

активтендіру кезінде;

- екіншісі – «стандартты корпускулярлық антигендері (СКА)» бар В-лимфоциттің активтенген Т-хелперлер арқылы активтенуі кезінде.

Осы жағдайлардың кез-келгенінде тек иммуноспецификалық әрекеттесулер (СКА-ТЖР) болып қана қоймай, әртүрлі 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

	Белсені сес Т-хелпер	Макрофаг
1) Алғашқы әлсіз әрекеттесу	LFA-1 (интегрин)	ICAM-1 (Ig-тәрізді ақуыз)
2) Иммуноспецификалық әрекеттесу	T-жасушалар рецепторы (TCR) CD-3 және CD-4 (Ig-тәрізді ақуыз)	Стандарттық корпускулярлық антиген (СКА), (ГНК-УУ-антигені) антигендік детерминантта
3) Адгезияның күшеюі	LFA-1 CD-2 (Ig-тәрізді ақуыз)	ICAM-1 LFA-3 (Ig-тәрізді ақуыз)
4) Цитокиндерді секретциялау	ИЛ-2 И	ИЛ-1 (интерлейкин-1)

Кесте 17. В-жасушаның Т-хелпер арқылы активтенуі

1) Алғашқы әлсіз әрекеттесу	LFA-1	ICAM-1
2) Иммуноспецификалық әрекеттесу	T-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 Ig-тәрізді ақуыздар және β2-интегриндер көмегімен жасушалар иммуноспецификалық емес әрекеттеседі (алғашқы әлсіз әрекеттесу). Бұл әрекеттесу әлсіз болады және ол жақын арада иммуноспецификалық әрекеттесу (СКА-ТЖР) арқылы бекітілмесе жасушалар бір-бірінен жеп-жеді ажырасады.

Егер СКА және ТЖР-лар бір-біріне сайма-сай (комплементарлы) болса, онда адгезияның күшеюі және жасушаның активтенуі тепіктері іске қосылды:

- әрекеттескен адгезивтік ақуыздардың (ИКАМ-1 –ДФА-1) өзара бір-біріне деген құштарлығы жоғарылайды;

- жасуша беттерінде басқа да (қосымша) адгезивтік (негізінен Ig-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 – CD3 және CD4 арқылы қуаттанады. CD4 ақуызының СПИД ауруының дамуында маңызы өте зор. CD4 тек Т-хелперлерге ғана сай кододі және оғанмен ең алғаш СПИД вирусы байланысады. Осыдан кейін вирус Т-хелперлер жасушасына енді, кері транскриптаза арқылы көбейеді де, ақырында жасушаны ыдыратады. Сондықтан да алғаш барлық гуморалдық иммундық реакция бастырыланып 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 стимулануы гетерокринді болады, яғни стимуляция серік-жасушалары (активтенген Т-хелперлер) секретциясының өнімдері арқылы жүзеге асады, мысалы: ИЛ-4 (бласттрансформацияны индукциялайды) және ИЛ-3 (проплазмалоциттерде және плазмалоциттерде алғашқы антигендердің синтезделуін және секретциялануын стимулдайды).

7.1.5.4. Жасушалық иммундық реакциялардағы (NK-жасушалардың қатынасуымен жүретін) адгезивтік әрекеттесулер

Жасушалық иммундық реакцияларда шешуші рөл жасуша-киллерлеріне (Т-киллерлер, NK-жасушалар) тиесілі. Т-киллер «жат» жасушалармен түйіскеннен кейін активтенеді және бласттрансформацияланады; ал NK-жасушалар барлық уақытта, яғни жасуша-нысанаммен түйіспей-ақ актив күйде болады. Төменде NK-жасушалардың

қатынасумен жүретін адгезивтік өрекеттесу жобасы келтірілген (18-кесте).

18 кесте. НК-жасушалардың жасуша-нысананы шабуылдауы

	НК-жасушалар	Жасуша-нысана
1) Алғашқы өрекеттесу	CD-2 (J _α -тәрізді ақуыз)	LFA-3
2) «Жат» жасушаларды тану		-ГНК-1 антигендері
3) Адгезивтік күшеюі	LFA-1 (α ₅ -интегрин) ICAM-1,2	-ICAM-1,2 -LFA-1
4) НК жасушалар реакциясы	Осылайша 10-шақты өрекеттесулер НК-гранулыларда информация бөліну шығуы	Жасуша нысананың ылдаруы

- 1) Алғаш жасушалардың әлсіз адгезиясы болады;
- 2) Осының арқасында НК-клеткалардың ГНК-1-дің (гистоүйлесімдіктің негізгі кешенінің) белгілі бір антигендерін тануына мүмкіндік туады.
- 3) Егер НК-жасуша ГНК-1-дің едәрімде бағытталған бір антигенін таныса, гуморалдық реакциядағыдай, адгезивтік күшею және активтену тетіктері іске қосылады.
- 4) Адгезивтік ақуыздар арасында өзінше бұрыннан белгілі жұптар-LFA-1-ICAM-1 және LFA-1-ICAM-2 болады және олардың арқайсысы НК-клеткалардың және оның «нысанасының» беттерінде кездеседі.

7.2. Жасушааралық түйісулер (контакт)

Жоғарыда қарастырылған уақытта адгезивтік өрекеттесулерден 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, базальдық мембранаға жабысып орналасқан. Тақтаның біртұтастығы, біріншінен, көршілес жасушалар арасындағы көптеген өмір түйісулер (контакт), екіншіден базальдық қабақ жасушаларының базальдық мембранамен түйісулері пайда етуі арқылы қалыптасады. Бұдан басқа да көптеген мысалдар келтіруге болады, бұл:

- многояри кардиомиоциттері;
- паренхималық мүшелер жасушалары (бауыр, бездер);
- нерв жасушалары (синапстар);

-дамып келе жатқан жыныс жасушаларының және оларды қоршиган дене жасушалары арасындағы байланыстар.

Осы жағдайлардың бірінде де ұлпалар мен мүшелердің қалыптасуында шешуші рөл жасушааралық түйісулер (контакт) үлесіне тиді.

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 базальдық мембранамен байланысы жойылады, ал сосын өзара байланыстары да үзіледі.

Дегенмен, жасушааралық түйісулер (байланысулар) сапасы жағынан уақытша адгезивтік өрекеттесулерден өлде-қайда жоғары берік болады.

Бірақ, бұл өрекеттесулерде де шешуші рөл адгезивтік мембриналық ақуыздарға тиесілі болады.

Жасушааралық байланысулардың (түйісу-контакт) бірнеше түрлері белгілі:

1) Қарпайым типті түйісулер (байланысулар-контакт):

- а) қарпайым жасушааралық қосылулар;
- б) интердигитация (айқасы байланысу);

2) Тіркесу типті түйісулер (байланысу-контакт):

- а) десмосомалар;
- б) адгезивтік белдеушелер;
- 3) Жабыстырушы (қапсыру) типті түйісулер (байланысулар):
-тығыз қосылу (жапсыру (жапсыру) немесе zona occludens);
- 4) Коммуникациялық типті түйісулер (байланысу-контакт):
а) сандық типті қосылу (нексустар немесе-junctions);
б) синапстар.

Алғашқы екі топ түйісулері (байланысулары) жасушаларды бір-бірімен тіркестіріп байланыстыру үшін қажет.

Жабыстырушы (жапсырушы) типті түйісулер (байланысулар-контакттар) жасуша тақтасының өртүрлі беттерінің орталарын бір-бірінен толық шектеу қызметін атқарады.

Коммуникациялық типті түйісулер жасушалардан заттармен (нексустар) не сигналдармен (синапстар) алмасуына мүмкіндік береді.

1а) **Қарпайым жасушааралық қосылыстар**-адгезивтік өрекеттесулерге өте ұқсас. Бұл жерде ешқандай қосымша құрылымсыз, жасушалар бір-біріне жай 15-20нм-ге жақындал, өздерінің плазмолеммаларының адгезивтік ақуыздары арқылы өрекеттеседі. Бұл қосылуларда колтериндер маңызды рөл атқарады. Өртүрлі ұлпалар жасушаларының беттерінде түрліне колтериндер болады: эпителиоциттерде-Е, Р-кодериндер; нерв және бұлшықет ұлпаларында N-кодериндер.

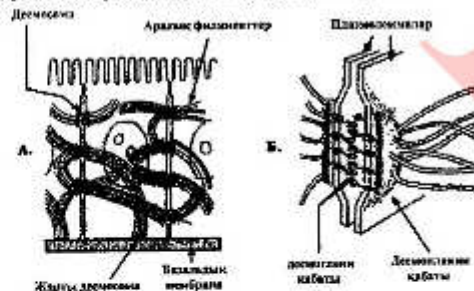


108 сурет. Қарапайым типті жасушаларлық байланыстар (Мушқабаров, Кузнецовтан, 2003)
А-түйісуші жасушалар; В-түйісуші мембраналар.

Интердигитация өртүрлі ұшпаларға, мысалы, кардиоциттер арасында жпн 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 бұры аралық филаменттер өтеді (басталады). Аралық филаменттер табиғаты өртүрлі жасушаларда түрліше болады: эпителийде-кератин, бұлшықет ұлпасында-десмин, мезенхималық жасушаларда-вимогестин т.б. Ал плазмолемманың сыртқы бетінде, біріншіден десмосома аймағындағы плазмолеммалар арасындағы құыс (қарапайым түйісуге қарағанда) біршама кеңейген.



109-сурет. Десмосомалар (Мушқабаров, Кузнецовтан, 2003)

Кейінірек, жай типті түйісу интегриндердің қосылуы арқылы күшейе түседі.

1б) **Интердигитация** немесе саусақтардың айқасуы типті қосылуы-екі жасуша плазмолеммалары бір-біріне ілесіп алғаш бір жасуша цитоплазмасына инвагинациялана (енеді), ал сосын көршілес жасуша цитоплазмасына енеді.

Екіншіден - бұл құыс тіркестіруші ақуыз-десмоглеиндер тесін өтетін қалың гликокаликспен толтырылған. Десмоглеиндер-ішкілік қызмет атқаратын интегралдық ақуыздар, олар екі жасуша плазмолеммаларын тесін өтіп, өздерінің ұшындағы домендер арқылы бір-бірімен тығыз тіркескен.

Егер жасуша базалдық мембранаға 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.

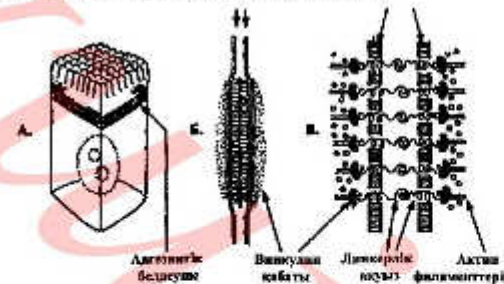
2б) **Адгезивтік белдеуше**-бұл типті түйісу екі түйісуші жасушалар арасында орналасқан қосарланған таспа күйінде болады. Мұндай түйісу-әрбір жасушалары көршілес 4 жасушалармен түйісетін бір қабатты эпителийлерде кездеседі (110-сурет).

Құрылымы жағынан адгезивтік белдеуше-лер десмосомаларға ұқсас болады, бірақ оларда басқа ақуыздар пайда етеді:

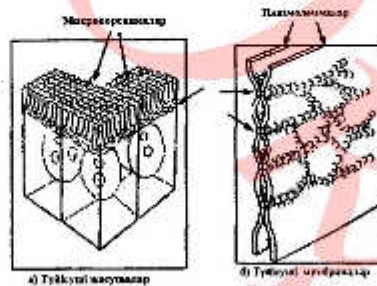
- плазмолемманың ішкі бетінде десмоплакин емес винкулин болады;
- одан цитоплазмаға аралық филаменттер емес, актин филаменттері кетеді;

-плазмолеммалар бір-бірімен десмоглеиндердің көмегімен емес, басқа линкерлік ақуыздар деп аталатын, интегралдық ақуыздар көмегімен тіркеседі.

3) **Тығыз қосылу немесе зона оесіденс** - бұл қосылулар да интегралдық ақуыздардың көмегімен түзіледі, бірақ олардың сыртқы бөлімдері плазмолемма бетінен шығып тұрмайды.



110-сурет. Адгезивтік белдеуше (Мушқабаров, Кузнецовтан, 2003)



111-сурет. Тығыз байланыстар (Мушкәбаров, Кузнецовтан, 2003)

Сондықтан да түйісуші жасушалар плазмолеммалары бір-біріне өте тығыз жабысады (десмосомаларда, адгезивтік белдеушелерде плазмолеммалар арасындағы арақашықтық кейде көршілес учаскелерге қарағанда, тіпті кеңейген болады) (111-сурет).

Тығыз қосылудар, адгезивтік белдеушелер сияқты, бір қабатты эпителийде, қантамалар эндотелийінде кездеседі.

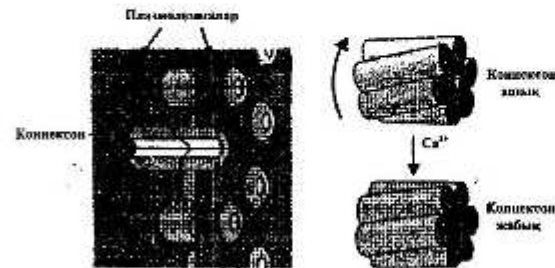
7.2.1. Коммуникациялық типті түйісулер (байланыстар)

Бұл типке нексустар жатады. Нексустар құрылысы осыған дейін қарастырылған түйісулерден өзгеше.

Нексус аймағында көршілес жасушалар плазмолеммалары 2-3 нм арақашықтыққа дейін бір-біріне жақындайды, арналар қызметін атқаратын көптеген қуыс түтікшелермен тесілген болады. Әрбір осындай түтікшелер 2 бөліктен-коннексондардан тұрады. Коннексон тек бір жасуша мембранасын ғана тесіп өтіп жасушаралық саңылауға 1-1,5 нм-ге шығып тұрады, бұл жерде ол екінші коннексонмен қосылады (112-сурет).

Коннексонның өзі цилиндр пішіні, 6 ақуыз субъединицаларынан пайда болған құрылым, оның ұзындығы 7-8 нм тең. Оның күйі Ca^{2+} иондары арқылы реттеледі. Олардың жасушаішілік концентрациясы жоғарыласа, арна қуысы тарылып, толық жабылуға дейін барады.

Ca^{2+} ионының концентрациясының азаюы саңылау сияқты түйісудің (арнайы) ашылуына алып келеді және ол арқылы жасушаға массасы 1000 Да болатын полирлық заттар (бейорганикалық иондар, кіші молекулалық органикалық қосылыстар-қалтпир, витаминдіктері, олардың метаболізмнің аралық заттары) диффузиялануы мүмкін.



112-сурет. Нексустар (Мушкәбаров, 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 қарашының жасушалары арасында да кездеседі. Бұл жерде олардың көмегімен көз қарашыны жасушалары қоректенеді.

8. ЖАСУШААРАЛЫҚ СИГНАЛДАРДЫҢ БЕРІЛУІ

8.1. Жалпы мәліметтер

Көпжасушалы ағзалар денесі көптеген әртүрлі типті жасушалардан тұратыны белгілі мысалы, ересек адам ағзасында 200-дей типке топтасқан 3 миллиардтай жасушалар кездеседі. Олардың әрқайсысы, біріншіден, өздеріне ғана тән қызметтерді атқарады, екіншіден, ұлпа ерекшеліктерін қалыптастырады, үшіншіден, біртұтас ағза деңгейінде, құбылыста ішкі және сыртқы орта факторларына шынайы байланысушіліктерін қалыптастырып, ұзақ уақыт қалыпты тіршілік етуін қамтамасыз етеді.

Ағзаның осығанша көп жасушаларының күрделі және сырт көзге қолмен қойғандай көрінетін, үйлесімді, көп сатылы қызметтері қалайша бағдарланып басқарылады? Ол жолжолы үдерісінде қалыптасқан бірігей табиғи бағдарлама арқылы жүзеге асатыны сөзсіз, оның бір тармағы болып жасушааралық сигнализация (сигналдардың берілуі) саналды.

Жасушааралық сигнализация дегеніміз ағза жасушаларының өзара түрліше ақпараттармен алмасуы және оларға тиесілі жауап қайтаруы болып табылады. Сүтқоректілер жасушаларында ақпараттарды қабылдаудың және оларды өңдеудің көптеген жолдары белгілі.

Соңғы уақытқа дейін жасушааралық сигналдық заттар тізімі ірі эндокриндік (ішкі секреция) бездерінің гормондарымен және бірнеше нейромедиаторлармен ғана шектелінін келген. Бірақ, кейінірек төмендегілер белгілі болды:

а) біршама жекелеген эндокриндік жасушалардың (асқорыту және тыныс алу арналарының эпителийінде) болатындығы және олардың түрліше гормондармен секрециялайтындығы анықталды;

б) нейромедиаторлар санының біршама қып болатындығы;

в) «кәдімгі» (эндокриндік емес) жасушалардың да көршілес жасушаларға әсер ететін, көптеген биологиялық белсенді заттармен (пестогормондармен) бөліп шығаратындығы анықталады.

Жасуша-ықсынада осығанша көп сигналдық молекулаларға арналған жоғары спецификалық рецепторлар болады. Олар не плазмолемма беттерінде (полярлық заттар үшін) не цитоплазмада немесе жасуша ядросында (полярлық 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 медиаторлармен қатынасуымен жүреді. Ал, реттеуші ақуыздар әрі қарай метаболизм ферменттеріне не гендерге әсер етіп, нақтылы бір құбылыстың ақиқаттығын 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 топтыстыруға болады:

- 1) **гормондар-эндокриндік жасушалар** пайда ететін және жасуша нысанаға қан арқылы жеткізілетін реттегіштер;
- 2) **нейромедиаторлар** - сигналды синапстың пресинаптикалық ұштарынан постсинаптикалық мембранаға өткізуші қосылыстар;
- 3) **пестогормондар** (яғни цитокиндер және өсу факторлары)-эндокриндік емес жасушалардың қантамырлардан тыс көңістікке бөліп шығаратын, сондықтан да жергілікті әсер ететін реттегіштері.

8.2.1. Гормондар

Барлық гормон өндіруші құрылымдарды 4 топқа бөледі:

- 1) **органдық 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) қалынақ, е) жүрек.
- 4) **жеке гормонөндіруші жасушалар** (бытыраңқы (диффузиялық))

эндокриндік жүйе:

а) нерв, асқорыту және тынысалу жүйелерінің өртүрлі бөліктеріндегі эндокриндік жасушалар.

19-кесте. Гипоталамус гормондары

Гормондар	Химиялық табиғаты	Өсерлері
Аденогипофизотропты гормондар	Либериндер Статиндер	Пептидтер
Нейрогормондар	Антидиуретикалық гормон немесе вазопрессин	Циклдық ванапептидтер (9АҚ қалдығы)
	Окситоцин	Минометрия, сүт безінің миоэпителиалдық жасушаларының, инуэт шығаратын жолдың миоциттерінің жапырылуын стимулдайды.

20-кесте. Гипофиз гормондары

Гормондар	Химиялық табиғаты	Өсерлері
Гонадотропты гормондар	Фолликул стимулдаушы гормон (ФСГ) Лютеиндеуші гормон (ЛГ)	Массасы 30000 Да, және бөлшектерден тұратын ақуыз
	Лактотропты гормон (ЛГГ), пролактин	Массасы 23,500 Да, ақуыз
Гонадотропты емес гормондар	Тиреотропты гормон (ТТГ) Адренокортикотропты гормон (АКТГ) Соматотропты гормон (СТГ) Меланоциттерді стимулдаушы гормон (МСТ) Липотропин	2 бөлшектен, 28,300 Да, ақуыз 39 АҚ- нөлдендія 21,000 Да ақуыз Полипептид -13 АҚ, -22 АҚ Полипептид

21-кесте. Эпифиз гормондары

	Гормондар	Химиялык табиаты	Өсөрлөрү
Алгы гиподотроптуу гормондар	Мелатонин	Триптофан АК өнімі	Гипоталамуста гонадолибериннің өндүрүлүшүн тежейді
	Алгы гиподотропин	Пептид	Гипофизде АГ өндүрүлүшүн тежейді
Баска «гормондар гормоны»	Тирозинерин	Пептид	Аденогипофизге гормондар түзүлүшүн стимулдайды
	ТТГ	Акучу	Гипофиз гормондары сыяктуу ишти бездерди стимулдайды
Кальцитонин		Акучу	Канда К ⁺ ионунун көбөйүшүн алып келет

22-кесте. Калкыша бези гормондары

	Гормондар	Химиялык табиаты	Өсөрлөрү
Калкыша бези	Тироксин	Тирозин АК туушасы	а) өсү және жамуу калыпташтыратын акучулар синтезін стимулдайды. б) митохондрияда энергияны түзүшүн және жүрүшүнүн жеделдетет
Калкыша бези	Кальцитонин	32 АК, пептидтүү	Канда Са ²⁺ ионунун көбөйүшүн азайтат
	Паратгормон (паратирин)	9500 Да, 84 АК, акучу	Канда Са ²⁺ ионунун көбөйүшүн азайтат

23-кесте. Бүйрөк үстү бези гормондары

	Гормондар	Химиялык табиаты	Өсөрлөрү
	Альдостерон (минерало кортикост)	Стероидтар	Бүйрөктө тышма кылуу акучу синтезін инхибициялаг алгачкы нессеттен Na ⁺ ионунун реабсорбциясын күчөйтөт
	Глюкокортикоиддер		Социалдык стресс жагдайларына беймделүү калыпташтырады
	Адротекстер		а) метаболизм уюруштуруш; б) өркөктөрдүн өсүшүн жамуулык белгилеринин даярдуу стимулдайды
	Адреналин, норадреналин	Тирозин АК туушасы	Жедел стресс жагдайына беймделүүд калыпташтырамы

24-кесте. Үйкү бези гормондары

	Гормондар	Химиялык табиаты	Өсөрлөрү
	Инсулин	5700 Да, 51 АК, акучу	Канда глюкоза көбөйүшүн азайтат, хиректик заттарын улууларга өндүрүшүн камтамасыз өтөт
	Глюкагон	29 АК, нонпептид	Канда глюкоза көбөйүшүн азайтат
	Соматостатин	14 АК, циклий пептид	Гипофизде-СТГ, үйкү безде инсулин мен глюкагон гормондорунун өндүрүшүн тежейді
	Вазопрессин (интестиналдык полипептид (ВНП))	28 АК, полипептид	Соматостатин ингибициясы; хир тилкелердин көбөйүшүн азайтат
	Панкреатин полипептид (ПП)	36 АК, полипептид	Панкреатиндик және хирин сөлөктеринин бөлүнүшүн стимулдайды

25-кесте. Бүйрек гормондары

Гормондар	Химиялық табиғаты	Әсерлері
Эритропоэтин	Ақуыз	Сүйек кемігінде эритропоэз стимуляциялайды
Ренин (фермент)	Ақуыз (фермент)	Алғашқы күйінде бауырада синтезделінісіз ангиотензин әлсіздігіне қарама кәріптенуін қатаңдәлейді, сонан кейін қалыптасқан: а) қанталамдарды тарықтады; б) бүйректің белде альдостерон өндірілуін стимуляциялайды
Простагландиндер	Ақуыздар	Қанталамдарды кеңейтеді және қан қысымын төмендетеді

26-кесте. Гонадотар гормондары

Гормондар	Химиялық табиғаты	Әсерлері
Аталық белде	Андростендер тестостерон	Бүршікөздерде ақуыз синтезін, еркектердің сөзгі жыныстық белгілерінің дамуын қалыптастырады
Аналық белде	Эстрогендер; эстрадиол	Стероидтар 1) өйкелердің сөзгі жыныстық белгілерінің дамуын стимуляциялайды; 2) менструальдық циклде: а) жұмыр элиометриясында регенерацияланады; б) сүт бездерінің сүт жалдырымы өсуін; в) гипофизде-ФСГ өнімдерінің төмендеуін стимуляциялайды
	Прогестерон	

Гормондар - өздерінің химиялық табиғаты жағынан негізінен:
а) ақуыздар не пептидтер;
б) витаминділік қышқылдың өнімдері; в) стероидтар болуы мүмкін.
Ал поларлығы жағынан гормондарды 2 топқа топтастыруға болады:
1) полярлы немесе гидрофильдік гормондар - ақуыздар, пептидтер және витаминділік қышқылдың өнімдері;
2) поларлы емес немесе гидрофобты гормондар-стероидтар.

Екі топ гормондарының жасуша-ықсанға әсер етуінің өкі түрлі тетіктері белгілі:

а) Гидрофильдік гормондар плазмолемма арқылы өте алынады, сондықтан да сигналды қабылдап алатын және оны эффекторлық құрылыстарға өткізетін арнайы тетіктер (механизм) болуы қажет.

б) Гидрофобтық гормондар жасуша мембранасы арқылы өтіп, цитоплазмада не ядрода орналасқан арнайы рецепторлық ақуыздар көмегімен, тікелей реттелуші объектке, өзетте хромосомадардың белгілі бір аймағына, жеткізіледі.

8.2.1.1. Гидрофильдік гормондардың әрекет ету тетіктері (механизмі)

Жасуша-ықсан беттерінде өрбір гидрофильдік гормондарға арналған ақуыз - рецепторлар (R) болады (113-сурет). Гормон әсерінен активтенген рецептор (R) жасушада белгілі бір жасушаишілік медиатор (өкініші мессенджер) (X) концентрациясында өзгеруіне алып келеді. Мұндай медиатор (өкініші мессенджер) болып-пАМФ (цикллік аденозинмонофосфат), цГМФ, азот оксиді (NO), Кас-ақуыз, т.б. табылады.

Өкініші медиатор концентрациясы, оны пайда ететін (E1) және активтендіретін (E2) ферменттерінің сапастырмалы белгілілігі арқылы өр-құныады. Сондықтан да, рецептордың қозуы осы өкініші медиатордың біреуінің (мысалы біріншісінің) активтенуіне алып келеді. Өдетте бұл, сигналды рецептордың ферменттерге (E1 және E2) өткізетін арнайы мембраналық ақуыз -



113-сурет. Гидрофильдік гормондар әрекетінің сызбанұсқасы (Мухамбетов, Құрмановтан, 2003)

R-рецептор; Г-ақуыз-трансмембраналық; X-жасушаишілік медиатор; E1, E2-оны пайда ететін және активтендіретін ферменттер; PK-протеникиназалар; E1-рецептің фермент; TF-рецептің транскрипциялық факторы; E1-реттеуші ақуыз.

трансмиттер (Т) көмегімен жүзеге асады. Бұл қалай болуы мүмкін?

Мысалы, ақуыздар конформациясының бірізділікпен өзгеруі арқылы: а) гормонның рецептімен байланысуы трансмиттер (Т-ақуыз) конформациясын өзгертеді; б) ал ол, өз кезегінде, Е1 не Е2 ферментінің конформациясын өзгертеді. Осының бәрі фермент белсенділігін жоғарылатады не төмендетеді.

Жасушаишілік медиатор (Х) белгілі бір протеинкиназа (ПК) белсенділігіне әсер етеді. Мысалы, циклдық аденозинмонофосфат протени киназа-А, (цАМФ)-ПК-А, циклдық гуанозинмонофосфат (цГМФ)-протеникиназа - G (ПК-G) типті протеинкиназаларды активтендіреді.

Протеинкиназалар (ПК)-белгілі бір ақуыздарды нақтылы аминқышқыл қалдықтары бойынша-серин, треонин не тирозин, АТФ-ның фосфат тобы есебінен фосфорлауға қабілетті арнайы реттеуші ферменттер болып табылады.

Көрі кайтағын фосфаттық байланыстардың пайда болуы (фосфорлану) және ыдырауы (фосфорсыздану) - тірі ағзаларға жүретін маңызды химиялық реакциялардың бірі болып табылады. Фосфорлану – генетикалық материалдың (геном) қалыптасуында, ақуыз трансляциясында, биологиялық мембраналардың құрылуында және көптеген басқа да жасушаишілік үдерістерде өте маңызды рөл атқарады.

Фосфорлану және фосфорсыздану – сигналдың жасушаишілік берілуінің негізгі тетіктері (механизмі) болып саналады. Сигналдың берілу үдерісінде фосфорлану екі маңызды қызметтер атқарады: біріншіден-фосфорлану нәтижесінде ақуыздар конформациясын өзгерді және ферменттер активтенеді, ал олар өз кезегінде, өрі қарай киназалық қызмет атқаруы мүмкін. Екіншіден - фосфорлану өсіресе, 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 жасушаишілік сигнал өткізуші құрылымдар түзеді.

Субстраттардың (серин, треонин 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 – протеинфосфатазлардың қатынасуымен жүзеге асады. Олардың екі түрі белгілі-тирозинфосфатаза және серин-треонинфосфатазалар.

Реттелу тізбегінде әдетте, бірнеше протеинкиназалар (ПК) болуы мүмкін, олар кезектесіп бірін-бірі фосфорлайды. Олардың ең соңғысы реттелуші объектіге тікелей әсер етеді.

Реттелуші объект – метаболизмның маңызды ферменттері, құрылымдық ақуыздар (Е), транскрипция не трансляция факторлары (ТГ) болуы мүмкін.

Осы ақуыздардың фосфорлануы не фосфорсыздануы гормондық сигналдың ақтары әрекетін пайда етсеі, 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 мембриналық рецепторлардың қажеті жоқ, себебі олар плазмолемма арқылы жасушанысына ішкіне диффузияланады (14-сурет).

Жасуша-ысына цитоплазма-сында арнайы **еріген рецептор (R)**-ақуыз болады.

Рецептор-гормон кешені белгілі бір транскрипциялық фактордың (ТГ) ДНК-ның тиесілі учаскесімен (энхансер) байланысу қабілетіне әсер етеді. Кейбір жағдайларда ол көтеріледі, сонша РНК-полимераза реттелуші геннің промоторлық учаскесімен қарқынды түрде байланысады да, оның транскрипциясы және осыған байланысты, ақуыз синтезі, күшейеді. Екінші бір жағдайларда, керісінше, ТГ-дың энхансермен байланысу қабілеті төмендейді, сондықтан транскрипция және ақуыз синтезі тежеледі.



14-сурет. Гидрофобтық гормондар әрекетінің сызбамасқасы (Мухоманбаров, Қуанбаевтың, 2003) R-цитоплазмалық рецептор, ТГ-транскрипциялық фактор; R-РНК-полимераза

Сонымен, егер гидрофильдік гормондар ферменттер белсенділігіне және олардың синтезделуіне әсер ететін болса, гидрофобтық гормондар гендік деңгейде реттелініне ақуыз синтезіне ғана әсер етеді.

8.2.2. Гистогормондар

Гистогормондардың гормондардан айырмашылығы:

- эндокриндік емес, «кадімігі» жасушалар өшіреді;
- қан арқылы таралмай, жасушаралық кеңістікке диффузияланады;
- сондықтан да жерлікті әсер етеді, яғни жақын орналасқан жасушаларға әсер етеді.

Гистогормондардың нысанға жеткізілуіне байланысты екі жағдай қылып бөледі:

- паракриндік әсер ету-гистогормонды өндірген жасуша айналасындағы жасуша-нысаналарға әсер етеді;

- аутокриндік әсер ету-жасушаралық ортаға бөлініп шыққан гистогормон өзі өндірген жасуша мембранасының рецепторларымен байланысып өзіне әсер етеді.

Гистогормондарға-цитокиндер және өсу факторлары жатады.

Цитокиндер-қабыну, иммундық және арзаным басқа да қорғаныстық реакцияларына қатынасады. Сонымен бірге олар үнемі өсіріле бермейді, мысалы:

а) Интерлейкиндері (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 blast трансформациялануын немесе Т-хелперінен ИЛ-4, ИЛ-5 түзілуін стимулдайды;

-ИЛ-4-В жасушалардың blast трансформациялануын стимулдайды;

-ИЛ-5-В жасушалардан пайда болған плазмоциттерде Igм синтезделуін стимулдайды.

б) Цитокиндердің келесі тобы - интерферондар - вирустармен зақымданған жасушалар бөліп шығаратын кішікентай сигналдық ақуыздар. Өзі өшірген жасушаға және көрші жасушаларға әсер етіп, интерферондар ақуыз синтезін тежейді, осылайша жасушада вирустың жаңа түйіршіктерінің пайда болуы бастырылмайды.

II-Өсу факторлары- белгілі бір жасушалардың бөлінуін және дамуын стимулдаушы (немесе ингибиторлық әсер етуші) ақуыздар. Оларға-

өсуінің эпителиалық факторы (ЭЭФ-ЭЭФ), нейрондардың өсу факторы (НӨФ-НӨФ), фибробластардың өсу факторы (ФӨФ-ФӨФ) т.б. жатады.

27-кесте. Кейбір интерлейкиндердің сипаттамасы

	Пайда болу орны	Гендері, күдігізін	Рецепторы	Әсерлері
ИЛ-1	а) Қабыну және өмшүлшек реакцияларда активтенген макрофагтар; б) Кератиноциттер және кейбір эпителий жасушалары.	а) Гендері 2 хромосомада. б) ИЛ-1 және полипептидтер, 11000 Да.	Эпителиоциттерде (нейрофилак, макрофагтарда, кератиноциттерде) р80-90000 Да, р68-68000 Да.	а) Қабыну және өмшүлшек реакцияларға қатынасу; б) Дене температурасының көтерілуі; в) Ұяқылдықты бұзуды және басқа да қолғаптық әрекеттер.
ИФФ-ісік-өмшүлшек факторы (ФНО-фактор) (өмірлік ақуыз)	Активтенген макрофагтар (моноциттер және Т-жасушалар)	а) Гендері 6 хромосомада. б) Полипептидтер-17500 Да.	2 түрлі рецепторлары-50000 Да, 75000 Да	а) ИЛ1 әсеріне күшейту, қабынуға қатынасу; б) Ісік жасушаларының активтенуін ингибициялау, яғни ісік қабыну процесіне қатынасу.
ИЛ-4	а) Стимуляция Т-хелперлердің кейбір субпопуляциясы; б) Сетім жасушалар және базофилдер.	а) Гендері-5 хромосомада; б) Полипептидтер-20000 Да.	Рецептор-ақуыз 140000 Да.	а) Активтенген В және Т жасушалардың blast трансформациясы; б) ИЛ-1, ФНО-жаралық қабыну цитокиндерін өндіруді тежеу.
ИЛ-6	Стимуляция Т-хелперлер	Полипептид	Рецептор-90000 Да Ақуыз-рецептор 130000 Да.	а) Плазмоциттердің Ig өндіруді стимулау; б) Жетілген жасушалардың плазмоцит-аралық дискриция.

28-кесте. Кейбір өсу факторларына сипаттама

НФВ-өсу факторының функциясы (NFB-защитная фактор)	КСГның белгілері және зақарушы белгілері: КСГның белгілері және зақарушы белгілері.	Белгілері және зақарушы белгілері: КСГның белгілері және зақарушы белгілері.	1) NFB-зақарушы белгілері және зақарушы белгілері; 2) NFB-зақарушы белгілері және зақарушы белгілері.	1) NFB-зақарушы белгілері және зақарушы белгілері; 2) NFB-зақарушы белгілері және зақарушы белгілері.
Ақуыздық факторлар (GF-факторлар)	GF-факторлардың функциясы (GF-факторлардың функциясы)	GF-факторлардың функциясы (GF-факторлардың функциясы)	GF-факторлардың функциясы (GF-факторлардың функциясы)	GF-факторлардың функциясы (GF-факторлардың функциясы)
Нейротрофикалық факторлар (NTF-факторлар)	NTF-факторлардың функциясы (NTF-факторлардың функциясы)	NTF-факторлардың функциясы (NTF-факторлардың функциясы)	NTF-факторлардың функциясы (NTF-факторлардың функциясы)	NTF-факторлардың функциясы (NTF-факторлардың функциясы)
Нейротрофикалық факторлар (NTF-факторлар)	NTF-факторлардың функциясы (NTF-факторлардың функциясы)	NTF-факторлардың функциясы (NTF-факторлардың функциясы)	NTF-факторлардың функциясы (NTF-факторлардың функциясы)	NTF-факторлардың функциясы (NTF-факторлардың функциясы)
Нейротрофикалық факторлар (NTF-факторлар)	NTF-факторлардың функциясы (NTF-факторлардың функциясы)	NTF-факторлардың функциясы (NTF-факторлардың функциясы)	NTF-факторлардың функциясы (NTF-факторлардың функциясы)	NTF-факторлардың функциясы (NTF-факторлардың функциясы)

8.2.3. Нейромедиаторлар және нейромодуляторлар

Нейромодуляторлар дегеніміз - өздері тікелей сигналды өткізе алмайтын, бірақ нағыз медиаторлардың сигналды өткізу қабілетіне өсер ететін заттар болып табылады. Бұл қызметтерді негізінен бие мныңнң нейронидтері атқарады. Олардың жалпы саны 600-ден астам. Нейропептидтер 2-60 аминқышқылы қалдықтарынан тұратын **шағын пептидтер**. Олардың көпшілігі сызқыты тізбек күйінде болады. Нейропептидтер, медиаторлардан ерекше, биогеналарда-қанда, цитоплазмада, жасушаралық сұйықтықта т.б. салыстырмалы ұзақ уақыт өзгеріссіз (ыдырамай) кездеседі. Бұл олардың біршама айнақ орналасқан сигналдарға дейін жетіп диффузияланып, ұзақ уақыт өсер етуіне мүмкіндік береді.

Атқаратын қызметтеріне, пайда болуына және құрылымдарына қарай нейропептидтерді 18 топқа бөледі, олардың негізгілері төмендегідей:

- гипоталамус либериндері және статиндері;

- опиумдық (морфингерімі) пептидтер;
- меланоцитотроп;
- вазопрессиндер және окситоциндер;
- глюкагонсекретиндер;
- нейротензиндер;
- ангиотензиндер;
- кальцитониндер;
- кининдер;
- эцидопептидтер;
- галактиндер;
- эндотелиндер т.б.

Нейромедиаторлардың сигналдардың пресинаптикалық ұштарынан синаптикалық саңылауына бөлінуі экзоцитоз арқылы жүзеге асады. Нейромедиаторлар саны да өте көп, олардың рецепторлары сигналды өрі қарай өткізу тетіктерінің ерекшеліктеріне қарай 2 топқа бөлінеді:

1) **Ионотропты** (тез өрекет етуші) рецепторлар-медиатордың рецепторымен байланысудың кейін ашылатын иондық арна қызметін де қозғатқарады. Иондық арналардың табиғатына (химиялық құрамына) қарай, олардың ашылуы пресинаптикалық жасушаның қозуына не тежелуіне алып келуі мүмкін.

2) **Метаботропты** (баяу өрекет етуші) рецепторлар-гидрофильдік гормондар сияқты бұлардың өрекет ету тетіктері (механизмі) жасушайылық медиаторларды (цАМФ, цГМФ т.б.) қамтып, белгілі бір ақуыздардың химиялық модификациялануымен (фосфорлану, фосфорылдану) аяқталады.

Егер пресинаптикалық 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, аденизин (АМФ), долиберин, саркостадин, т.б.

8.3. Сигналдың жасушайылық берілу жолдары Екінші мессенджерлер

Жоғарыда сипатталғандай, сигналдық молекулалар рецепторлармен байланысқаннан кейін, сигналдың жасушайылық берілу жолы басталады. Ал, ол екінші мессенджерлердің қатынасуымен жүзеге асады.

Екінші мессенджерлер дегеніміз-рецептордың активтенуіне жауап

ретінде жасушада тез және көп мөлшерде синтезделетін және молекулалық сигналды күшейтетін кіші молекулалық заттар. Олар, әдетте, өте қысқа мерзімде өркет етеді және өртүрлі тетіктер (механизм) арқылы активтенеді. Қазіргі кезде, жасушаралық сигналдың берілуінде маңызды рөл атқаратын, 6-7 түрлі екінші мессенджерлер белгілі, олар:

- циклдық аденозин монофосфат-цАМФ;
- циклдық гуанозинмонофосфат-цГМФ;
- азот оксиді (NO);
- инозитрифосфат (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 көрейік.

8.3.1. Циклдық АМФ (цАМФ) қатынасуымен сигналдың берілу жолы

Сигналдың берілуінің мұндай жолында өркетте мембраналық ақуыз-трансмиттер болады және оның рөлін G-ақуыз атқарады. G-ақуыз 3 субъединицідан- α , β , γ түрлі 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 өсер етуші- α_i .

1) G-ақуыз-трансмиттер, сыртқы сигналды қабылдайтын мембраналық рецептормен (R) байланысқан, бұл G-ақуыздың конформациясын (құрылымын) өзгертеді:

- а) илғаш α -субъединица ГДФ-мен байланысқан үзіл, ГТФ-мен байланысады, яғни ГДФ-ны ГТФ-ға алмастырады;
- б) ГТФ-мен байланысқан α -субъединица:
 - β және γ субъединицідан тұратын кешенімен ажырап бөлініп шығады;
 - плазмолеманың ішкі бетімен бұйір (латералды) бағытында диффузияланады;
 - мембрананы байланысқан аденилатциклаза (АЦ) ферментін тауып, оны активтендіреді (α_s) не ингибиторлық өсер етеді (α_i);

н) сонымен қоса, α -субъединицідан болатын изды-көпті ГТФ-азалық белсенділік арқасында ГТФ ГДФ-ға гидролизденеді;

г) нәтижесінде α -субъединица конформациясы қайтадан қилыпты күйіне келеді де:

- α -субъединицідан аденилатциклазидан диссоциацияланады (ажырайды) және АЦ белсенділігі өзгереді (активтенеді не активсізденеді);
- α -субъединица бұйір бағытында (латералды) кері диффузияланады;
- G-ақуыздың β және γ субъединицаларымен байланысады.

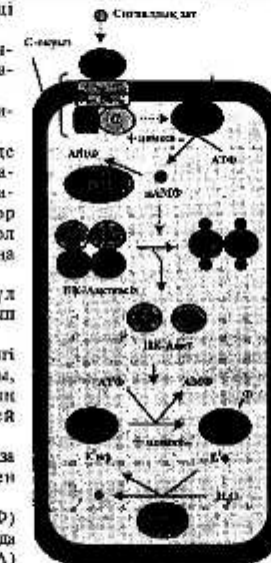
Егер рецептор қозбаған күйде болса ол β және γ субъединицалармен бірге G-ақуыздың құрамында қалады, ал егер рецептор әлі де қозған күйде болса, онда ол ГДФ-ны ГТФ-ға алмастырып жана циклды бастайды.

2) Сигналдың берілуінің бұл жолында екінші мессенджер болып цАМФ қызмет атқарады.

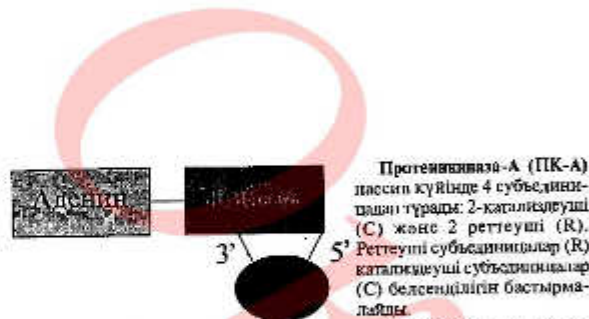
цАМФ-мононуклеотид, көпшігі нуклеотидтерден айырмашылығы, оның фосфат қалдығы рибозаның 3' және 3' ұштарымен бірдей байланысқан (116-сурет).

цАМФ-АТФ-дан аденилатциклаза (АЦ) ферментінің қатынасуымен түзіледі.

3) Циклдық АМФ (цАМФ) барлық сүтқоректілер жасушаларында протейнкиназа-А-ны (ПК-А) активтендіреді. Оның қызмет етуі үшін Mg^{2+} ионы қажет.



115-сурет цАМФ қатынасуымен сигналдың берілуінің сызбанұсқасы (Мушакмазов, Кузнецовтан, 2003)
 R-мембраналық рецептор; G-ақуыз;
 АЦ-аденилатциклаза;
 ФДЭ-фосфодиэстераза;
 ПК-А-протейнкиназа-А;
 ИТФ-инозитрифосфатаза.



116-сурет. ц-АМФ құрылысының жобасы (Мушкямбаров, Қушецовтан, 2003)

лармен (R) (әрбір субъединицаға екеуден) қосылуы арқылы жүзеге асады. Бұл PK-A ферментінің ыдырауына және жекелеген катализдеуші субъединицалардың бөлініп шығуына және активтенуіне алып келеді.

Әрі қарай протеникиназа-A (PK-A) реттелуші ферментті тікелей фосфорлайды не ол екінші бір протеникиназаға өсер етеді, ал соңғысы реттелудің ақырғы объектісін фосфорлайды.

PK-A фосфат тобын модификацияланатын ақуыздың серин не треонин қалдықтарына жалғайды. Осы модификация реттелуші тізбектің ақырғы эффектіні тудырады.

8.3.2. Циклдық гуанозинмонофосфаттың (цГМФ) қатынасуымен сигналдың берілу жолы

Сигналдың берілуінің мұндай жолы алдыңғы (цАМФ қатынасуымен) қарағанда олше-қайла сирек кездеседі, екінші мессенджер – цГМФ-тың ұлпаларында мөлшері цАМФ-қа қарағанда 10 есе кем, ал тиесілі протеникиназа G-ның белсенділігі жасушаның жалпы протеникиназалық белсенділігінің небәрі 1-2% ғана құрайды (117-сурет).

Протеникиназа-A (PK-A) классы күйінде 4 субъединицадан тұрады: 2-катализдеуші (C) және 2 реттеуші (R). Реттеуші субъединицалар (R) катализдеуші субъединицалар (C) белсенділігін бастырмалайды.

PK-A-ның активтенуі цАМФ-тың 4 молекуласының реттеуші субъединица-



117-сурет. цГМФ қатынасуымен сигналдың берілуінің сызбанысқасы (Мушкямбаров, Қушецовтан, 2003). R-мембраналық рецептор; ФДЭ-фосфодиэстераза; PK G-протеникиназа-G; PK-протеникиназа; B-реттеуші ақуыз.

Дегенмен, жасушада сигналдың берілуінің мұндай жолы да маңызды рөл атқарады. Соңдықтан, салыстырмалы түрде оның кейбір ерекшеліктеріне тоқталамыз:

а) Бұл жүйенің ерекшеліктерінің бірі-трансмиситтер-ақуыздың болуы. Рецептор және екінші медиатор бір ақуыздың домендері болып табылады. Рецепторлық домен плазмолеманың сыртқы бетінде, ал катализдеуші домен-ішкі бетінде орналасқан. Катализдеуші доменді мембранамен байланысқан гуанилатциклаза (мГЦ) деп атайды. Сыртқы сигналды рецептормен байланысуы уәзі мГЦ активтендіреді.

б) Белсенді мГЦ ГГФ-ның циклдық ГМФ-қа (цГМФ) айналуын катализдейді. цГМФ-тың, кәдімгі циклдық емес ГМФ-қа айналуын фосфодиэстераза (ФДЭ) ферменті катализдейді.

в) цГМФ протеникиназа-G (PK-G)-ны активтендіреді. Сигналдың әрі қарай берілуі PK-G өсерлері арқылы жүзеге асады.

8.3.3. цГМФ – және NO-қатынасуымен сигналдың берілу жолы

Көптеген жасушалар цитоплазмасында мембранамен байланысқан гуанилатциклаздан (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 азотқышқылынан, 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 (Мушкямбаров, Қушецовтан, 2003)

Әрбір субъединицәде 2 домен болады-оксигеназалық (тотықтырушы) және редуктазалық (тотықсыздандырушы).

Оксигеназалық (тотықтырушы) доменде 3 орталық бар, олармен:

- а) реактивті субстратты-органиен байланысады;
- б) тең байланысады (ол электрондарды көшіруге қатынасады);
- в) H4-биоттерин байланысады.

Редуктазалық (тотықсыздандырушы) доменде де 3 қызметтік орталық болады, олармен байланысқан:

29-кесте. NO-синтаза (NO-C) изоформалары

Изоформа	Эндотелиалды (eNO-C)	Нейроналық (nNO-C)	Индукцияланатын (iNO-C)
Изоформалардың орналасқан жерлері	Қан тамыр эндотелиоциттері	Орталық, шеткі және жүрегінің нейрондары	Активтенген макрофагтар
Бір субъединицесінің 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
Геннің белсенділігі	Фосфорилу алаңы белсенділік төмендетеді		Қабыну не иммундық реакция кейін ингибиторлардың өсерінен ипрессияланады.
NO қалыпты концентрациясы	Фермент активтенген кезде де өте жоқ болмайды, шамамен бірнеше нмол/л		Біршама кон- жүзгесін нмол/л-ге дейін жетуге мүмкін
NO қызметі	а) қан ағымына көтерілген кезде көптеген артериялық бірінші синапс ингибиторын босандырады; б) тромбоциттердің агрегацияларын тежеу.	Тыныс алу, ас қорыту, зорлықтар және заманас жүйкелерінің қызметтерін реттеу	Макрофагтар шабуылдайтын жасушаларға интоксикациялық (улау) өсер ету; а) NO концентрациясы жоғары болғанда; б) оның кейбір өнімдерінің өсерінен

в-б) ФАД (флавинадендинуклеотид) және FMN (флавомононуклеотид) - электрондарды НАДФН-тан гемге көшіру үшін қажет;

в) Ca²⁺ иондарымен «талпырылған» иқуыз-кальмодулин NO-синтаза ферментін Ca²⁺ иондары арқылы активтендіреді, яғ олардың болмауы оны активсіз күйіне көшіреді. Түзілетін орналырына қарай NO-синтаза ферментінің 3 изоформасы белгілі, олардың сипаттамасы 29-кестеде берілген.

Кестеде келтірілгендей, NO-C-ның екі изоформасы конститутивті болып қантамыр эндотелийлерінде (eNO-C) және нерв жүйесінде (nNO-C) үнемі кездеседі. Ал, үшінші изоформасы индуцияланатын (iNO-C) формасы, макрофагтарды қабыну және иммундық реакциялар кезінде ғана пайда болыады.

Жүрек талмасы (стенокардия) ауруы кезінде ең тиімді дәрі-дәрмек ретінде адамдардың нитроглицеринді қолданғанына жүз жылдан 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 бұшықеттері жасушаларын босандырып, миокардқа қанның келуін жақсартады.

Азот оксиді (NO) көптеген маңызды физиологиялық әрекеттермен қатар, концентрациясы көбейген кезде, цитотоксикалық (улау) өсер де етеді. NO-артық концентрациялары нерв жүйесінде-nNO-C өсебінен, макрофаг және бауыр жасушаларында-индуцияланған iNO-C сінтезі нәтижесінде пайда болады.

Токсикалық (улаушы) агент болып азот оксидінің (NO) өзі, немесе оның басқа да өнімдері болуы мүмкін.

Азот оксиді (NO) жасушада жинақталып көптеген маңызды жасушалық үдерістерді бастар-малыды:

- Krebs циклі негізінде митохондрияларға энергияның пайда болуын;

- ДНК сінтезі және жасуша бөлінуін.



118-сурет. NO-синтазаның түрлі ұлы агенттері (Мухамбаров, Кузнецовтан, 2003)

Азот оксиді (NO) қысқа уақыт өмір сүретін зат, оның молекуласы түзілгеннен кейін бірнеше секундтің ішінде жойылады. Қалыпты жағдайларда NO-ның көптеген бөлігі нитриттарға (NO_2^-) және нитраттарға (NO_3^-) дейін тотығады. Нитриттар және нитраттар жасушаларда жинақталып нитрооксидтер пайда етеді, ал соңғылары ДНК молекуласын бұзуға, нуклеотидтердің амин топтарын үзіп шығаруға және ДНК талықтары арасында әртүрлі көлденең тігілулерді пайда етуге қабілетті болады.

Азот оксидінің (NO) көлесі қауіпті **нигі-супероксидтік радикал- O_2^-** . Супероксид жоғары реактивтілік қабілетке ие қауіпті тотықтырышы. Ол мембраналық липидтерді қайта тотықтырып, оның құрылысын бұзады.

Сондықтан да бұл жасушаларда супероксидті сутектің асқын тотығына (H_2O_2) ыдырататын ферменттер болады:

-супероксиддисмутаза-супероксидті сутектің асқын тотығына айналдырады;

-соңғысы каталаза және глутатион пероксидаза ферменттері арқылы суға дейін тотықтырылады.

Егер жасушада NO концентрациясы өте жоғары деңгейде болатын болса, супероксид лезде NO-мен әрекеттесіп, одан да қауіпті тотықтырылған-пероксинитрит ($\text{O}=\text{N}-\text{O}-\text{O}^-$) пайда етеді. Сонымен бірге, пероксинитрит гидроксид радикалына (OH) және азот диоксидіне (NO_2) ыдырайды. Олардың екеуі де күшті улы (цитотоксикалық) заттар.

Сонымен, жоғары белсенді **nNO-C** макрофаттарда көптеген улы агенттерді-азот оксидін (NO), супероксидтерді, нитраттарды, нитрооксидтерді, пероксинитриттерді, гидроксидлік 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, ДАГ) және Ca_2^+ иондарының қатынасуымен сигналдың берілу жолдары

Соңғы уақытқа дейін липидтерді құрылыс материалдары (мембраналардың құрамына кіреді) және энергияға бай қосылыстар ретінде ғана қарастырып келген.

Бірақ, соңғы 10-15 жылда ашылған жаңалықтар-липидтердің әртүрлі жасуша ішкі үдерістерге әсер ететіндігін, жасуша ішкі сигналдың екінші мессенджерлері қызметтерін атқаратындығын

көрсетті. Сонымен кейбіреулерімен танысамыз (120-сурет).

Сигналдық молекулалардың мембраналық рецептормен байланысуы фосфолипаза С (ФЛ-С) ферменті активтендіреді. Ол аденилатциклаза (АЦ) сияқты, плазмолеманың ішкі бетінде орналасқан Фосфолипаза (ФЛ-С) активтену тегіштері оның изоформасына байланысты болады.

а) егер фосфолипаза β

-изоформада (ФЛ-С β) болса, онда:

-сигналдық зат-гормон болады;

-рецептор-плазмолеманы 7 рет тесіп өтетін интегралдық ақуыз болып табылады;

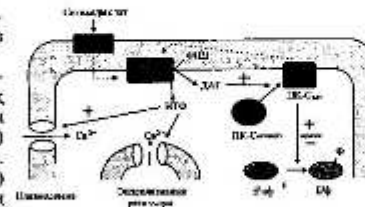
-трансмиттер-G-ақуыздың стимулдаушы түрі (Gr) күйінде болады;

б) егер фосфолипаза γ -изоформа (ФЛ-С γ) күйінде болатын болса, онда оның қасиеттері әлсіз болады:

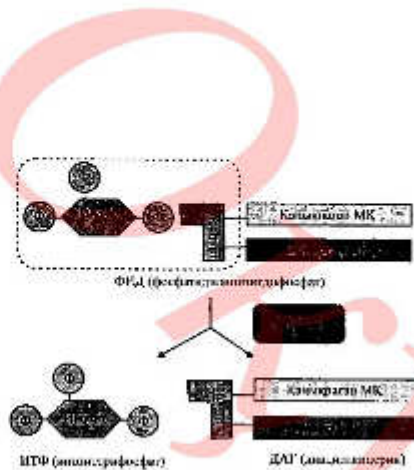
-сигналдық зат — өсу факторы;

-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 — фосфатидилинозитолфосфат (ФИД) болып саналады. Бұл да басқа фосфолипидтер сияқты, амфифильдік липид. Оның негізі болып-глицериннің екі май қышқылдарының фосфор қышқылдарының қалдықтарымен байланысуымен құралған фосфатил қышқылы саналады (121-сурет).



120 сурет Липидтердің қатынасуымен сигналдың берілуінің сызбауынасы (Мухаммадиев, Қунаевтар, 2003) R-рецептор; ФЛ-С-фосфолипаза-С; ПК-С-протокиназа-С; ФИД-фосфатидилинозитолфосфат; ДАГ-диацилглицерин; Е-рецептор ақуыз.



121-сурет. Фосфолипаза-С реакциясы (Мухамбаров, Кузнецовта, 2003)

Оның фосфатидийлерден негізгі айырмашылығы азоттық негіздің орнына алты атомды спирт-инозиттің болуы.

ФА-С глицеринмен фосфат қалдықтары арасындағы байланысты үзеді, нәтижеде фосфатидинозитидифосфат (ФИД) 2 қосымша қыдырайды:

- поляры инзиттрифосфатқа (ИТФ);
- поляры эмес-диацилглицеринге (ДАГ).

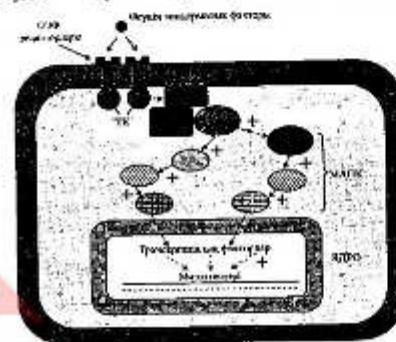
Инозиттрифосфат (ИТФ) поляры (гидрофильді) болғандықтан жасуша ішіне еркін диффузияланып және плазмолеммамен, ЭИТД-дың Ca_2^+ арналарымен байланысып, оның ағылуын стимулдайды. Нәтижеде, цитоплазмада Ca_2^+ ионының концентрациясы жоғарылайды. Ал, өрі қарай, ИТФ өсері Ca_2^+ ионының өсерлеріне байланысты болады.

Диацилглицерин (ДАГ) - поляры эмес (гидрофобты) болғандықтан мембранадан еркін өте алыады, ол тек плазмолемма қабатында бүйір бағытпен (латералды) диффузияланады. Осылай ол мембрананан байланысқан реттеуші фермент-протеинкиназа С (ПК-С) тауып оны активтендіреді. Ал ДАГ-нің өрі қарай өсерлері ПК-С өсерлеріне байланысты болады.

8.3.5. Рас ақуызының қатынасуымен сигналдың берілу жолдары

Рас ақуызы, біріншіден протеинкиназа-С (ПК-С) арқылы активтенеді, екіншіден-өзі тиесілі транскрипциялық факторларды (ТФ) модификациялап, кейбір маңызды гендердің, оның ішінде-жасуша бөлінуіне жауап беретін гендер белсенділігін бақылайтын, митогенактивтендіруші протеинкиназалар (МАПК) кешенін іске қосып.

Сигналдың берілуінің мұндай жолын өсу факторлары пайдаланады, мысалы өсудің эпидермалық факторы (ОЭФ) (122-сурет).



122-сурет. ОЭФ өрекетінің тетіктері (Мухамбаров, Кузнецовта, 2003)
ОЭФ-өсудің эпидермалық факторы.; ТК-тирозинкиназа; МАПК-митогенактивтендіруші протеинкиназа

а) ОЭФ рецепторлары эпидермалық стил (дінгек) жасушаларының беттерінде орналасады және тирозинкиназамен (ТК) байланысқан болады. ОЭФ рецепторлары плазмолеммадан сыртқы бетінде, тирозинкиназа (ТК)-ішкі бетінде орналасқан бір интегралдық ақуыз молекуласының домендері болуы өлден мүмкін. Өсудің эпидермалық факторлары (ОЭФ) болмаған жағдайда рецептор мономер күйінде болады, ал ОЭФ-мен байланысса, рецептор молекуласы димерлік құрылымға біріседі. Бұл тирозинкиназалық доменнің субъединишалары-

ның бір-бірін өзара фосфорлануына мүмкіндік береді.

б) осы күйінде бұл домендер екі цитоплазмалық ақуыздан тұратын кешені 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 субъединицаны «аналық» кешеннен бөлініп шығуы аз нысанасын іздеп тауып, оны модификациялайтын болса, активтенген Ras-ақуыз 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 (AC) болатын болса, Ras-ақуыз үшін нысан болып митогенактивтендіруші протеинкиназаның (МАПК) алғашқы протеинкиназасы (мыс. Raf) саналады.

Сондықтан да, бастапқы сигнал (ӨӨФ) ақырында митоз гендерін активтендіріп, әсіресе жасушаларының пролиферациясын күшейтеді.

9. ЖАСУША ЦИКЛЫНЫҢ РЕТТЕЛУІНІҢ МОЛЕКУЛАЛЫҚ ТЕПІКТЕРІ (МЕХАНИЗМІ)

9.1. Жалпы мәліметтер

Ағзалардың түпкілікті қасиеттері өздігінен орбу, өздігінен жаңару, өздігінен реттелу, жасушалардың бөлінуіне негізделінетіні бұрыннан белгілі.

Жасушалардың митоз, мейоз жолдарымен бөлінуі (Чистяков-1875, E.Страсбургер-1877), митоздың негізгі фазалары (профаза, метафаза, анафаза, телофаза), жасуша циклының кезеңдері (G₁, S, G₂, M) осыдан 100 жыл бұрын зерттеліп сыпатталған.

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(G₀-I)-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 дінгек (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 мүжілг және түпкілікті түрде жүрген болса, онда жасуша қалай болғанда да, тіпті оған митоздар өсер етпесе де, келесі S-кезеңге өтеді, яғни жаңа цикл басталады.

Бұл жағдайда жасуша рестрикция нүктесінен өтті деп есептеледі. Рестрикция нүктесі үнемі бөлінетін жасушаларда G₁-кезеңнің алғысқа, ал митоздық циклға қайталан енген жасушаларда (дінгек жасушалары, фибробласттар, лейкоциттер) G₀-кезеңнің алғ жағында болады.

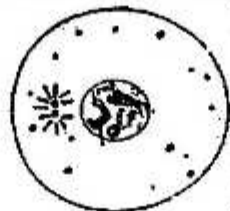
Көптеген сүтқоректілер жасушаларында бұл кезеңнің ұзақтығы 9-12 сағатқа тең.

3-синтетикалық кезең ядрода ДНК молекуласы синтезделінеді (екі еселенеді), цитоплазмада органоеллалар, оның ішінде центриолалар, көбейеді. Бұл кезеңнің ұзақтығы жасуша ДНК бойынша, тетраплоидты болады. Бұл кезеңнің ұзақтығы шамамен 10 сағатқа тең.

G2 (Сар-2)-жөксінтетикалық кезең жасуша бөлінуге дайындалады, яғни митоздың қалыптасуы үшін қажет барлық ақуыздар, оның ішінде бөліну жиінесін 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, жуандып, микроскоп арқылы көруге болатындай, жіпше тәрізді құрылымдарға митоздық хромосомаларға, конденсацияланады. Бұл кезде әрбір митоздық хромосома бір-біріне жабысқан екі хроматидіден тұрады. Олар көлемі деп аталатын ақуыз арқылы байланысқан. Хромосома деген терминді 1883 ж. Вальдейер ұсынған.



123-сурет. Митоз профазасы (Мушакмбаров, Кузнецовтан, 2003)

Хромосомаларда РНК синтезі толығымен тоқталады; рибосома гендерінің активісіденуі нәтижесінде идрондықтар жойылады, біртіндеп ядро қабықшасы ыдырап бұзылады:

-ядроның ішкі мембранасымен байланысқан ядро ламинасы, оның негізін құрайтын аралық филаменттердің деполлимеризациялануы ыдырағандықтан, ал ядро мембраналары ұсақ көпіршіктерге бөлшектенеді.

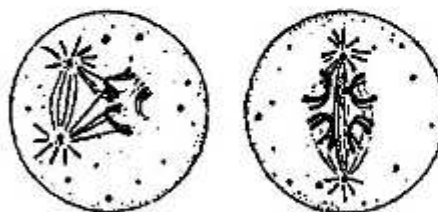
Осы сияқты құбылыс цитоплазмада да байқалады, яғни эндоплазмалық тор (ЭПТ), Гольджи кешені везикулалары (көпіршіктерге) ыдырайды.

Әрқайсысы жұп центриолдан тұратын екі диглосома жасуша полюстеріне қарай біртіндеп ығысып жылжиды және бөліну жиішелерін қалыптастыра бастайды.

Рибосомаларда ақуыз синтезі күрт төмендейді.

б) Метафазада-митоздық хромосомалардың конденсацияласуы ең жоғарғы деңгейіне (денгебіне) жетеді және олар бөліну жиішелерінің экваторлық жазықтығына (ортасына) шоғырланады.

Хромосома хроматидтарын өзара байланыстыратын көлемі кешені бұзылады және метафаза алғашқы хроматидтар бір-бірінен ыды-



124-сурет. Митоз метафазасы (Мушакмбаров, Кузнецовтан, 2003)

көпті ажырайды, олар тек сырт көзге ғана байланысқан күйге болады.

Тубулин ақуызының полимерленуі арқылы бөліну жиінесін қалыптастыру толық аяқталады. Оның құрымына

3 түрлі микротүтікшелер кіреді:

1) **кинетохорлық** — центромера айналасындағы ерекше ақуыз кешені-кинетохорлардың басталатын және хроматидтарды байланыстыратын микротүтікшелер;

2) **полярлық** — бір диглосомадан басталып, бөліну жиішесінің ортасына қарай бағытталып және қарама-қарсы полюс микротүтікшелерімен жанасатын микротүтікшелер;

3) **астралық** — диглосомалардан жасуша беттеріне бағытталған микротүтікшелер.

в) Анафазада-хроматидтар конденсацияланған күйде болып, бір-бірінен байланысын толық үзіп, бөліну жиішесінің қарама-қарсы полюстеріне қарай тартыла бастайды. Бұл кезде олар центромералық учаскелерімен тиесілі воитоске, ал теломерлік учаскелерімен жасуша экваторына қарай бағытталған болады.

Бір-бірінен ажырасқан хромосомалардың қозғалып жылжуы бірнеше факторларға негізделінеді:

а) бөліну жиішесінің микротүтікшелер ұзындығының өзгеруіне:

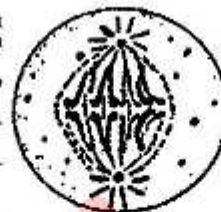
-кинетохорлық микротүтікшелердің қысқаруына;

-полярлық микротүтікшелердің ұзаруына;

б) ақуыз-транскокторлар өсертеріне:

-олардың кейбіреулері хромосомаларды кинетохорлық микротүтікшелер бойымен жылқытады;

-екінші біреулері полярлық микротүтік-

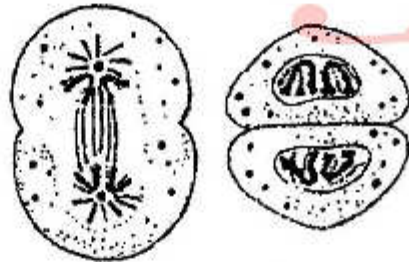


125-сурет. Митоз анафазасы (Мушакмбаров, Кузнецовтан, 2003)

шелерді қарма-қарсы бағыттарға жылжытады.

г) Телофазада-жасуша полюстеріне қарай жылжып қозғалушы хромосома жұптың «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 қабыт қабықша пайда болады, яғни көпіршіктер деп аталатын көптеген мини-ядролар түзіледі. Олардың әрқайсысы «өзінің» диплосомасымен байланысқан болады.



126-сурет. Митоз телофазасы (Мушкымбаров, Қушевтан, 2003)

бөлінеді, ақырында екі жаңа жасуша түзіледі.

Цитокинезден кейін жасушада ЭПТ, Гольджи кешені т.б. оргanelлалар қалпына келеді.

Жоғарыда сипатталған үдерістер осыдан 100 жыл бұрын белгілі болған.

Бірақ, қандай «күш» жасушаны осы шеткермен үздіксіз «қозғалып отырады»? Жасуша циклында байқалатын көптеген күрделі және ұйлсымды үдерістердің рет-ретімен алынуын қалайша қамтамасыз етіледі? Қандай тегіктер S-фазада ДНК синтезін іске қосады?, Осыны осы дер кезінде тоқтатып? Қалайша профазада ядро қабықшалам ыдырайды және телофазада осындай екі жаңа қабықша түзіледі т.б.

Кейінірек диплосоммен байланысқан көпіршіктер өзара қосылаша да жаңадан 2 ядро түзіледі.

Хромосомалар біртіндеп деконденсацияланады (көріспратылып босайды, ұзарып, жіңішкерей) және ядрошықты қалыптастыра бастайды.

Телофазаның алғымда цитокинез орын алады, яғни цитоплазма екіге

Осы және көптеген басқа да сұрақтар соңғы уақытқа дейін белгісіз болып келеді, тек молекулалық-биологиялық зерттеулер нәтижесінде «жасуша циклының реттелуі» деп аталатын күрделі құбылыс анықтала бастады.

Бөлінуші жасушалар бөлінуін үнемі жалғастыруы немесе бөлінуін уақытша тоқтатып «ұйқыға» кетуі (ствол жасушалары) мүмкін. Көптеген факторлардың (тегикалық 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 алтіру (апоптоз) тегіктері іске қосылады;

- жасуша биастрансформацияланып, ісік жасушаларына айналады.

Бұл үдерістердің бәрі де біріншілік үшін өте маңызды және бөлінуші жасушаның қиынай жолға түсетіні жасуша циклында айқындалады.

9.2. Циклинтәуелді киназалар

Жасуша циклының кезеңдерінің рет-ретімен алмасуында протеинкиназалар яғни циклинтәуелді киназалар ЦТК (ағыл. Сdk-cyclin-dependent kinase) ішегуші рөл атқарады.

Циклин тәуелді киназалар (ЦТК) жасуша циклының фазаларында қызмет атқаратын белгілі бір ақуыз молекулаларын фосфорлат, оларды активтендіреді, не ингибиторлық әсер етеді (пассив күйіне көшіреді).

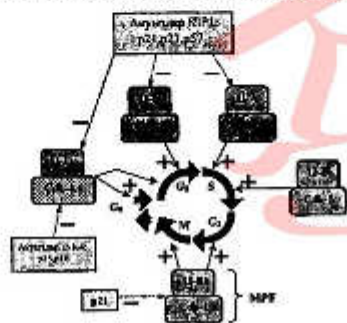
Циклинтәуелді киназалар (ЦТК) молекулалары бір бөлшектен (субъединицалар) тұрады және өз бейнеше белсенді болмайды. Олардың активтенуі арнайы ақуыз-Циклинмен (Ц) байланысып Ц-ЦТК кешені пайда етуі арқылы жүзеге асады.

Сонымен, белсенді (актив) күйінде аталған протеинкиназалар-Циклин-Циклинтәуелді (Ц-ЦТК) кешендер болып табылады, оның Циклин (Ц)-активтендіруші, ал циклинтәуелді киназасы (ЦТК)-катализдеуші қасиеттер атқармақ. 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 циклының 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 тұдырады, жасушаның «рестрикция нүктесінен» өтуіне мүмкіндік жасайды.

Осы кешен бөлінуін ұзақша тоқтатқан, яғни «ұйқыға» кеткен, G₀-жасушаларының митоздық циклға қайта оралуын да қамтамасыз етеді.

G₁-кезеңнің екінші жартысы, яғни «рестрикция нүктесінен» өткеннен кейін, Циклин Е-ЦТК-2 кешенінің басқаруымен өтеді.



127-сурет. Жасуша циклінің әртүрлі фазаарын анықтайтын Ц-ЦТК кешендері (Мұшамбаров, Құзнецовтан, 2003) MRF-митозстимулдаушы фактор

Келесі-S кезеңде Циклин А-ЦТК-2 және Циклин В-ЦТК-2 кешендері белсенді қызмет атқарып, ДНҚ репликациясын жүзеге асырады.

Постмитоздық-G₂-кезеңде Циклин В-ЦТК-1 кешені жасушаны митозға «енгізіп», оның бір қалыпты жүруін «басқарады». Сонымен бұл кешенді-митозстимулдаушы фактор (МСФ, ағыл. MRF-mitosis-promoting factor) 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 әртүрлі кезеңдерінде жасушада бір мезгілде барлық циклин тәуелді киназалардың (ЦТК) болуы мүмкін, сондықтан да белгілі бір ЦТК гендерінің активтенуінің маңызы өте жоғары.

G₁-кезек кешендері-Циклин Д-ЦТК-4,6 және Циклин Е-ЦТК-2 көптеген әрекеттерімен бірге ЦТК-1-дің генінің транскрипциялануын іске қосады. Ал ЦТК-1 G₂-кезеңінің және митоз кешендерінің (Циклин В-ЦТК-1 немесе МСФ) түзілуі үшін қажет.

2) ЦТК-лардың белсенділігінің реттелуі – ол күрделі болады:

- а) ЦТК-ның тиесілі активтендіруші бөлшек-Циклинмен байланысуы;
- б) ЦТК не Циклин-ЦТК кешенімен ингибиторлық фактордың байланысуы. Ингибиторлар ретінде еркін ЦТК-4,6 мен байланысатын және Циклин-Д-ЦТК 4,6 кешенінің түзілуін болдырмайтын INK 4

(p53 және p16) ақуындарын атауға болды. Сонымен қатар, екінші бір ақуындар –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 тирозин қалдықтарының фосфорлануы олардың белсенділігін жүзеге есе арттырады, ал сол ЦТК-2-нің тирозин қалдықтарының фосфорлануы оның белсенділігін керісінше сәуір төмендетеді.

Бірақ, қолымы Cdc25a гені қолдайтын ерекше фосфатазаның 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 циклінің 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 убиквитин тәуелді тегіктер арқылы ыдырауының реттелуі.

Митоз стимулдаушы фактор (МСФ) (циклин В-ЦТК-1) белгілі бір ақуындарды фосфорлан жасушаның митозға есуін стимулдайды. Бірақ, митоздың аяқталуы үшін осыған қарама-қарсы құбылыстар қажет, яғни МСФ-концентрациямен 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 ақуындармен бірге, анафазына қамтамасыз ететін факторлы (АҚФ, ағыл. APC-anaphase-promoting complex) фосфорлайды.

Ал бұл фактор МСФ-үшін убиквитинлигаза болып табылады, сондықтан да ол Циклин В-ға, бірзаттықпен бір-бірімен убиквитин молекулаларын жалғайды.

Осылайша «танбаланған» циклин В протеосомаларға тозыдырайды, нәтижесінде Циклин В-ЦТК-1 концентрациясы айтарлықтай азаяды да жасушені анафаза, екінші телефика құбылыстары сөтті аяқталады.

G₁-кезеңде АҚФ (APC) фактор активтенеді, 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 тиесілі транскрипциялық факторларды пайда етіп p15, p21 сияқты ингибиторлардың синтезделуін стимулдайды.

9.3. Циклингеуелді киназаларға арналған сигналдар

Бұл сигналдардың түрлері және әсер ету жолдары көп түрлі болады.

9.3.1. Митогендер әрекеті

Жасуша полиферациясын (бөлінуін) реттеуге арналған сигналдардың барлығы дерлік G1-кезең кешендеріне, негізінен Циклин Д-ЦТК 4,6-ға және ішкі Циклин Е-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-өсімдіктің дидік (ствол) жасушаларына арналған және өсудің эпидермальдік факторымен (ӨЭФ, орысша ЭФР) байланысуынан кейін басталатын сигнал (128-сурет); екіншісі-Т-клеттерлардың антиген жеткізуді жасушалармен әрекеттесуінен кейін активтенетін сигнал.

Қалайша осы сигналдар Циклин-ЦТК кешендеріне беріледі? Ол төмендегідей болуы мүмкін:

а) Жоғарыда көлтірілген екі жағдайларда да сыртқы сигнал рецептормен қосылған тирозинкиназаны активтешіреді;

б) Бұл митогенактивтешірудің протейнкиназалар (МАПК) тобын (каскад) іске қосады;

в) Осы протейнкиназалар тобының (МАПК) ақырғы ферменті бірнеше транскрипция факторларын (E1k, E2k, ATF2, Tef т.б.) фосфорлан, оларды (транскрипция факторларын) активтешіреді және олар арқылы **ерте жауап хайтаратын гендерді** (FOS, JUN) активтешіреді;

г) FOS және JUN гендерінің өнімдері-транскрипциялық факторлар-**бау жауап хайтаратын гендердің** экспрессиясына активтешіреді.

Сонғыларының арасында, өзімізге таныс цикльды G1-кезеңінің Циклин-ЦТК кешенінің компоненттері-Циклин Д, ЦТК-4, ЦТК-6-лар бар.

Сонымен қатар, басқа да біршама гендер, оның ішінде Мус

ақуызының гені де активтенеді.

д) Мус ақуызы синтезделгеннен кейін, ол өз кезегінде, кейбір гендердің белсенділігін өсер етеді. Мысалы, бірнеше Циклин-ЦТК кешендерінің ингибиторы-p27 ақуызы генінің экспрессиясын тежейді және арнайы фосфатазаны қолдайтын Cdc25a генін активтешіреді. Фосфотыз, 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;

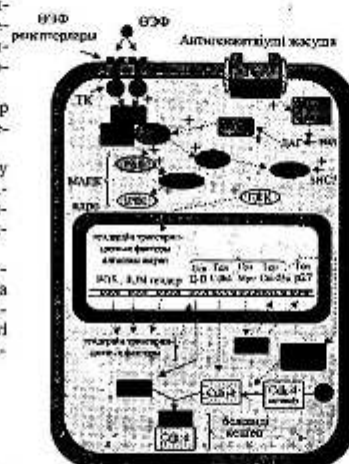
2) ЦТК-лардың кейбір ингибиторларының мөлшері азаяды;

3) Фосфоремдану нәтижесінде ЦТК-4, ЦТК-6 және ЦТК-2 киназаларының белсенділігі жоғарылайды.

Осылардың бәрі белгісуге дайындалушы жасушаға белсенді Циклин-Д-ЦТК-4,6 кешендерінің жеткілікті мөлшері түзілуін қамтамасыз етеді.

9.3.2. Антимитогендер әрекеттері

1) Ісік жасушаларына өсер ететін ісік некрозының факторы (iNF) жасушада бірнеше сигналдық тейктерді іске қосады, оның біреуі митогенактивтешірудің протейнкиназалар



128-сурет. Жасуша полиферациясын инициациялаушы сигналдық жолдар жобасы (Мушкелбарин, Кузнецова, 2003)

ӨЭФ-өсудің эпидермальдік факторы;
ТСК-Т-жасушалар рецепторы;
МАПК-митогенактивтешірудің киназалар;
ТК-тирозинкиназалар; ФЛ-С-фосфолипаза-С;
ПК-С-протейнкиназа-С;
Фил-1-фосфатидилинозитол-3-фосфат;
ДАТ-динитрилтиазин.

(МАПК) ферменттері тобына байланысты.

Бұл жерде, тиесілі рецепторлардың қозум, бірнеше аралық факторларымен-сфингозин және протеинкиназа-С (ПК-С) қатынасуымен, митогенактивтендіруші протеинкиназалар (МАПК) тобының тежелуіне алып келеді.

Әрі қарай, бұл үдеріс жоғарыда келтірілген митогендер өрескетіне ұқсас, бірақ қарама-қарсы бағытта дамиды. Нәтижесінде жасушада белсенді Циклин D-ЦТК-4,6 кешендерінің мөлшері күрт төмендейді және жасушаның бөлінуі тоқтайды.

2) Өсуді трансформациялаушы фактор (ӨТФ); (орыс. ТФР β-трансформирующий фактор роста) өсері-көптеген жасушалардың пролиферациясын (бөлінуін) бастырмайды.

Өсуді трансформациялаушы фактор (ӨТФ) рецепторлары құрылысы жағынан өсудің эпидермальдық факторлары рецепторларынан (ӨЭФ) ұқсас болады, сондықтан да олар:

- өзінің алғандасымен байланысып димерлік құрылымдарға айналады;
- әрбір субъединицалардың (бөлшектерінің) 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 етіп ЦТК ингибиторларын қолтайтын гендердің (p15, p21) транскрипциялық факторы қызметін атқарады.

Жасушада осы ингибиторлардың жинақталуы пролиферацияны тежейді.

Енді адгезивтік мембраналық ақуыздардан басталатын сигналдық тетіктерді қарастырайық. Олардың кейбіреулері жасуша пролиферациясына 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-оркелкі 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 тирозинкиназаны жетілді және ол рецепторлық кешеннің құрамына кірмейді.

129-сурет. Интегриндер және өсу факторларының басталатын сигналдары (Мушкхамбаров, Кузнецовтан, 2003)

Src-тирозинкиназаның негізгі субстраты болып SHC ақуызы саналады, ол осы сигналдық тетікті (интегриннен басталатын) митогендер рецепторларынан басталатын сигналдық тетіктерімен байланыстырады.

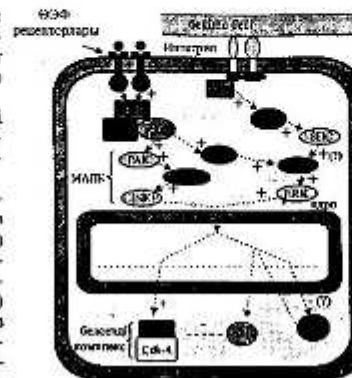
Митогендер рецепторларынан басталатын сигналдың берілу жолы митогенактивтендіруші протеинкиназалар (МАПК) тобымен байланысады. Бірақ, SHC-ақуылы МАПК тобының қандай «мүшесін»-кезеңін, активтендіретіні әлі толық шешілмеген. Дегенмен, жасушадан тыс құрылымдарға бекінген жасушаларда өсу факторларының басталатын сигналдардың өтуі МАПК тобының MEK киназасын бастырмайтындығы анықталды.

Бұл дегенің:

а) сигналдың интегриндерден МАПК тобының MEK киназасына бағытталуының;

б) бұл киназаның активтенуі бір мезгілде екі ақуыздың -МАПК тобының алдыңғы сатыларының киназаларының, -SHC ақуызының, өсер етуі нәтижесінде жүзеге асығын байқатады.

Демек, өсу факторлары және интегриндер сигналдары бір-бірін өзара толықтырады, ал жеке-жеке олар жасуша бөлінуін ингибиялай



алмайды.

Жасушаның жасушадан тыс құрылымдарға бекінуі тағы бір тиімді құбылысқа алып келеді, ол «айгілі» транскрипция факторы-р53 ақуызының байланысты.

р53 ақуызы жасуша бөлінуін тоқтатады гендерді активтендіреді, дәлірек айтқанда Циклин-ЦТК кешендерінің ингибиторы р21 ақуызының генін және апоптоз гендерін. Сондықтан да интегриндерден басталатын сигнал жасушада мұндай «жағымсыз» ақуызының мөлшерінің төмендеуіне алып келеді р53 ақуызының мөлшерінің азаюы, оның синтезделуінің реттелуі емес, ақуызының 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 қатынастан, алғашында ақуызылардан басталады. Жасушалардың түйісуі нәтижесінде кодгериндердің конфигурациясы өзгеріп, олардың цитоплазмалық домендері β-катенин ақуызымен байланыстыру қабілетіне ие болады.

-β-катенин - транскрипциялық фактор. β-катенин кадгеринмен байланыспаған кезде (яғни жасушалар бір-бірімен түйіспеген кезде) ол тағы бір транскрипциялық фактор-Тcf 4 ақуызымен бірге белсенді кешен пайда етеді. Бұл кешен ядроға еніп, тікелей не көлденең 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 жол да алынғыштарды толықтыру үшін қажет.

Мынадай боджам жасауға болады:

а) кез-келген жасуша циклының басында ерте жауап қайтаратын гендерге сай транскрипциялық факторлардың промитогендік кешені (ТФПК, орас. ПМКТФ-примитогенный комплекс транскрипционных факторов) пайда болуы қажет;

б) бұл кешен құрамына -β катенин және Тcf 4 ақуызы 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;

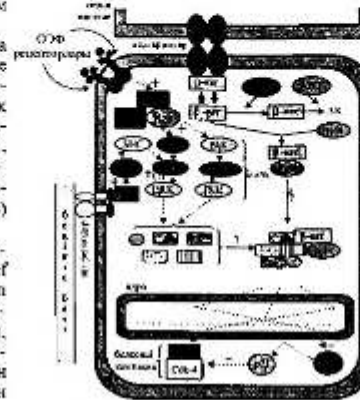
МАПК тобы, өз келетінде, интегриндерден және өсу факторларынан басталатын сигналдардың болуын қажет етеді.

Қорыта келгенде, жасушаның бөлінуіне қажет жағдайлар оның үшше дейін көбейеді:

- 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 анимитогендік факторлардың жасуша циклының G1 кезең кешендерінің-Циклин Д ЦТК 4,6 мөлшеріне және белсенділігіне әсер ететінін анықтадық. Бұл жасуша циклының тетіктерін іске қосып, циклын әрбір кезеңінде, түрліше құбылыстарды реттейтін циклин-ЦТК кешендерінің біріншілікпен



130-сурет. Контактты тежелу тетіктерінің жобасы

(Мушкьярова, Кузнецовтан, 2003)

ӨФФ-өсуші факторлық факторы; -катенин; GSK-киназа; APC-апоптоз қалыптастырушы кешен; AK-апоптоз қалыптастырушы кешені.

шмасуын қамтамасыз етеді.

Ал, осы механизмдер қалайша жұмыс істейді, яғни қалайша циклин-ЦТК кешендері небәрі протейиникалық белсенділікке ғана ие болып, жасушаны ілгері қарай дихлдың бір кезеңінен екіншісіне, бір құбылымдан екінші құбылыстарға, «жылжытып» қозғайды.

Бұл тетіктің (механизмнің) жұмыс істеу принципі қарапайым және өте түсінікті, яғни кезекті дихл сатысының циклин-ЦТК кешені 3 түрлі құбылысты қамтамасыз етуі қажет:

- алдыңғы саты кешендерін «кешен шығару» — жою;
- «кешен» сатысының құбылыстарын стимулдау;
- келесі саты кешенін пайда ету не активтендіру.

9.4.1. G1(пересинтетикалық) – кезек кешендерінің өрекеті

Белсенді Циклин Д-ЦТК-4 және Циклин Д-ЦТК-6 кешендері бірден бірнеше субстраттарға әсер етеді.

1) Олардың негізгілері-rRb (ретинобластома) ақуызы және оған ұқсас p105, p130 т.б ақуындары. rRb ақуындарының қызметі-кезекті транскрипциялық факторлар (E2F-ДР) кешендеріне ингибиторлық әсер ету (бастырмалау).

Бөлінбейтін жасушаларда rRb ақуызы фосфорланбаған (фосфорсызданған) күйде болады, сондықтан ол E2F-ДР кешенімен байланысып оны бастырмалайды. Циклин Д-ЦТК-4,6 кешендері rRb ақуызын фосфорлайды, нәтижесінде rRb +E2F-ДР кешені ыдырайды, ал босанып шыққан E2F-ДР транскрипциялық фактор қызметін атқаруға қабілетті болады да бірнеше гендерді активтендіреді:

- цикльдің келесі сатысы кешендерінің компоненттері-дихлдер Е, А және киназалар ЦТК-2, ЦТК-1 гендерін;
- E2F факторларының гендерін;
- дезоксирибонуклеотидтер синтезінің және ДНҚ репликациясының маңызды ферменттерінің гендерін, атап айтқанда:
 - дигидрофолатредуктаза гендерінің (рибонуклеотидтердің дезоксирибонуклеотидтерге айналуына қатынасатын);
 - тимидинозиназалардың гендерін (фосфат тобын тиоиншеге жалғайды);
 - ДНҚ полимераза гендерін (ДНҚ репликациясының негізгі ферменті);
 - PCNA ақуызының гендерін (полимераза кешенін ДНҚ тізбегіне «қидырушы» ақуызы).

г) G1-кезеңнің аяғында циклин В тегін экспрессиялайтын транскрипция факторларының гендерін.

2) G1-кезең кешендері rRb ақуызынан басқа ақуындарға—анафазаны

қамтамасыз ететін факторға АҚФ, (орыс. APC-анафазу обеспечивающий фактор) және кейбір ингибиторларға да әсер етеді.

а) Анафазаны қамтамасыз ететін фактор (АҚФ)-убиквитинилгаза болып табылады, ол сигналдық ақуыз молекулаларын катенянге, циклин-В-ға жалғайды және осылайша олардың протейосомаларда тез ыдырауын стимулдайды.

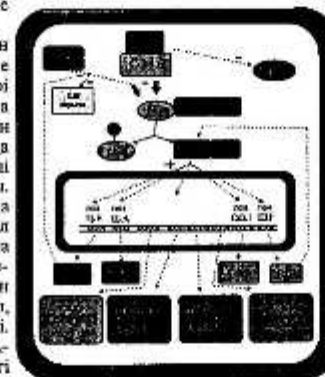
Анафазаны қалыптастырушы фактордың (АҚФ) Циклин Д-ЦТК-4,6 кешендері арқылы фосфорлануы оны (АҚФ) активтендіреді. Сондықтан да синтездеуші циклин В ыдырамайды және оның концентрациясы митоздың метафазасына дейін үнемі көбейіп отырады.

б) G1-кезең кешендерінің S-фаза кешендерінің ингибиторларына тиісті әсерлері де өте маңызды.

Алғаш, енді ғана түзілген Циклин А-ЦТК-2 және Циклин В-ЦТК-2 кешендері бірден КР-1 ақуындар тобына кіретін ингибиторлармен байланысады, бұл жасушадан ДНҚ репликациясының күні бұрын басталуын болтырмайды.

G1-кезеңнің аяғында ингибиторлар фосфорланып, ал бұл олардың өз лигандаларына деген сезімталдығының жойылуына алып келеді. Сондықтан да тиісті кешендер активтеніп, жасушаны S-кезеңге өндіреді.

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 өрекет ету жобасы

(Мухаммадзаров, Кузнецовтан, 2003)

Ц-Д, Ц-Е, Ц-А-Д,Е,А-циклиндері; APC-анафазаны қалыптастырушы фактор; E2F-ДР-транскрипциялық факторлар кешені; pRb-оның ингибиторы.

9.4.2. S (синтетикалық) және G2 (постсинтетикалық) кезеңдер кешендерінің әрекеттері

Жасуша циклінің 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 ғана репликациялануын қамтамасыз ету болып табылады.

ДНҚ репликациясы кезінде хромосомадағы 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 істейтін бұрынғы тараулардан белгілі олардың біреуі ДНҚ жіпшесі бойымен бір жаққа қарай жылжып отырып, екіншісі қарама-қарсы жаққа жылжиды.

Сонымен, біртұтас жасуша циклінде кез келген репликацияның басталу нүктесімен (РБН) бір-ақ жұп репликативтік кешен байланысуы қажет.

Бұл қалайша жүзеге асады?

Репликативтік кешен (РК) құрамына 15-20 ақуыздар кіретіні белгілі. G1-кезең кешендерінің өзертерінен олардың тек кейбіреулері ғана (ДНҚ-полимераз, PCNA т.б.) түзіледі. Осы ақуыздар тобын РК-2 деп бейнелейік.

Репликацияның басқа компоненттері, оларды РК 1 деп бейнелейік, циклингеуелді 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-кезеңінің аяқ жағында бұл кешенге жаңадан синтезделген РК-2 тобының ақуыздары қосылады, бірақ репликация өлті басталмайды, себебі РК-1 ақуыздары фосфорсызданған күйде болады, яғни, олар:

-ДНҚ жіпшелерімен байланыса алады;

-бірақ оның репликациясын бастай алмайды.

в) G1-кезеңінің 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:

-ДНҚ репликациясын бастау қабілетін қалыптастырады;

-бірақ, ол осы репликацияның басталу нүктесімен (РБН) немесе басқа да РБН-мен екінші рет байланысу қабілетінен айтырылады.

Осы тетік (механизм)-ДНҚ-ның кез келген учаскелерінің қайтадан репликациялануын болдырмайды! Мұндай жағдай келесі жасуша циклінің G1-кезеңіне дейін, яғни РК-1 спецификалық фосфокиназлар әсерлерінен іске қосылғанға дейін, сақталады.

Жоғарыда айтылғандармен қатар S және G2-кезеңдерде, митозстимулаушы 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. Митозстимулаушы фактор (МСФ) әрекеттері

Митоз-жасуша циклінің ең күрделі және қиын кезеңі болып табылады. Бұл кезең микроскоп арқылы байқауға болатын радикалдық қайтақұрылымдар орын алады.

Қалайша осындай өзгерістер Циклин В-ЦТК-1 немесе митозстимулаушы фактор (МСФ) арқылы басқарылады?

Митоздың алғашқы екі фазасында-профаза және метафаза, МСФ белсенділігінің жоғары болуы митоздың рөл атқарады, ол хромосомаардың конденсациялануы, ядро қабықшасының ыдырауы т.б. сияқты үдерістерді инициациялайды.

1. Хромосомаардың конденсациялануы. МСФ гистон H-1-ді фосфорлайды, ал гистон H-1 молекулалары ДНҚ-ның нуклеосомааралық учаскелерімен байланысқан және фосфорланған күйінде нуклеосома жіпшесінің жинақталуына қатынасады.

Хромосомаардың конденсациялануы үшін жалғыз гистон H-1 фосфорлануы жеткіліксіз, сондықтан да конденсацияланған хромосома құрылымын қалыптастыруына басқа да ақуыздар белгілі; олар SMS (structural maintenance of chromosomes) және басқа да ақуыздар. Тек осылардың бәрін МСФ арқылы фосфорлануынан кейін олар конденсация деп аталатын кешенге топтасады.

Осы кешен нуклеосома жіпшесінің жинақталуы, күрделі

құрылымдардың – соленақд типті ширатпаның, сүгерширатпаның, ақырғыда 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 гинтель тәрізді болады; екі глобулалық (домалық) домен таяқша тәрізді бөлік арқылы байланысқан. Олардың полимерленуі глобулалық домендердің өзара әрекеттесулері арқылы жүзеге асады.

Бұл әрекеттесу фосфорлану және фосфорсыздығы арқылы реттеледі. МСФ таяқша тәрізді бөлім филаменттерінің белгілі бір серпін қалыңдығын фосфорлайды, ал бұл байланыстырушы домен (таяқша тәрізді бөлімі) конформациясын өзгертіп, ламина ақуызы молекулаларының «шапталып» кетуіне алып келеді. А, С ламина ақуыздары еркіндігіне айналды, ол В ақуызы ядро мембранасымен байланысқан күйде қалады. Біріктіруші «қанқалаң» айырылған мембрана фрагменттерге ыдырап, микротүтікшелерге топтасалды. 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 цитостерналр мен вакуоляр жүйесінің сақталуы,

-біріншіден, хромосомалардың ажырасуына келергі келтірген болар еді;

-екіншіден, болашақ ядролар құрамына енген болар еді;

-үшіншіден, цитоплазманың бөлінуіне келергі 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 мембранасымен байланысқан кейбір құрылымдық ақуыздарының фосфорлану арқылы жүзеге асады.

4. Белгілі жіпшесінің қалыптасуы. Егер аралық филаменттер ақуыздарының фосфорлануына, олардың деполімерленуіне алып келсе, тубулиннің фосфорлануы қарыма-қарсы құбылысқа тубулиннің полимерленіп, микротүтікшелерді пайда етуіне алып келеді. Фосфорлану катализаторы тағы да МСФ болып табылады.

5. Цитоплазманың күш бұрын бөлнуі (цитотомия) басырамы.

Телофазада цитоплазманың бөлінуі актиномозийн сақинасының пайда болуы және актиндік, микозийлік филаменттердің өзара әрекеттесуі

өсебінен бірте-бірте тарылуы нәтижесінде жүзеге асады. Бірақ, өр нәрсе өз уақытында жүзеге асуы қажет. Сондықтан да МСФ (митоз стимулдаушы фактор) профазаның басында микозийнің жеңіл жіпшелерін фосфорлайды, ал бұл микозийді актинмен әрекеттесу қабілетінен айырады. Осылайша, бөлінуші жасушаның полюстерінде хромосомалардың жинақталуына дейін, мезгілінен бұрын цитотомияның басталуы болдырмайды.

9.4.4. Митоздың анафазасы және телофазасы: анафазаны қамтамасыз ететін фактор (АҚФ) және протеинфосфатазалардың әрекеттері

Метафазада митозстимулдаушы фактор (МСФ) арқылы фосфорланатын ақуыздар арасында оның «көкс жауы»-анафазаны қалыптастырушы фактор (АҚФ) да бар. АҚФ кейбір ақуыздарға, оның ішінде МСФ-ға, спецификалық убиквитинлигаза болып табылады. Ол МСФ молекуласына убиквитин ақуызын жалтап, 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. Хроматидтардың ажырасуы және анафаза ингибиторлары. Метафазада хромосоманың әрбір хроматидасы өздерінің кинохорлары арқылы бөліну жіпшесінің микротүтікшелеріне бекінеді. Белгілі бір үдерістер өсебінен микротүтікшелерде хроматидтарды қарыма-қарсы полюстерге қарай тартатын кернеу пайда болады.

Бірақ, хромосома хроматидаларын бір-бірімен байланыстырушы ақуыз кешені көксандер бұл кернеуге келергі келтіреді. Бұл кешен құрамына хромосомалардың конденсациялануына жауапты кейбір ақуыздар, мысалы SMC тобының ақуыздары да кіреді.

Сонымен бірге, көптеген кешеннің біртұтастығын сақтауда анафаза ингибиторлары да (ИНА) маңызды рөл атқарады.

Убиквитин АҚФ-кешені көксегімен осы ақуыздарды «таңбалайды», сонан кейін олар протеосомаларда тез бұзылады.

Көксегі кешенінің ыдырауы хромосома хроматидтарының ажырасуына мүмкіндік береді және осы кетесі бастап анафаза басталады.

2. Митозстимулдаушы фактордың (МСФ) бұрылуы.

Убиквитинлигаза (АҚФ) біршама уақыт анафазаның аяғына дейін МСФ кешеніне тиіспейді. Мұның мәні түсінікті, себебі анафаза аяқталғанға дейін, яғни хромосомалардың ажырасуы аяқталғанға дейін, МСФ-ды «жөн» тиімсіз. Себебі, МСФ арқасында хромосомалар

конденсацияланған, ядро қабықшасы көпіршіктерде ыдыраған күйде болады.

Анафазаның аяғында «АКФ» МСФ-ды, дәлірек айтқанда Циклин-В-ЦТК1 кешенінің циклин В-сын, убикитин арқылы «таңбалайды», осыдан кейін МСФ тез арада «сахнадан» кетеді. Бұл телофазаның басталғанын білдіреді.

3. МСФ «істен шығарулы» эффектері. Бөлінуші жасушада үнемі протеинфосфатаздар (ПФ) болады. МСФ мөлшері күрт төмендегеннен кейін олардың белсенділігі арта бастайды. Сондықтан да профазалда және метафазалда фосфорланған ақуыздар фосфорсызданады, бұл профазалдағы құбылыстарға қарама-қарсы эффектілерге алып келеді.

а) Ядро қабықшасының қалпына келуі. Фосфорсызданған ламина ақуыздары аралық филаменттер түзіп, полимерленуге қабілетті болады.

Ертерек айтылғандай, ламина В ақуызы мембранамен байланысын үзбей, үсік мембраналық көпіршіктер құрамында болатынын білеміз. Енді көпіршік порасының тектері арқалы, В ақуызы полимерлену орталығы ретінде пайдаланып, оған А және С типті ламина ақуыздары ене бастайды.

Мембраналық көпіршіктер үнемі бір-бірімен қосылып және ұсақ көпіршіктерге ыдырай 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 басымды болады.

Қосылу орталығы болып хромосома кинетохорларымен байланысқан көпіршіктер саналады. Сондықтан, бірліктіктен:

-алғаш ариомерлер, 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 жинақталуының қамтамасыз ететін кешен-конденсация құрылымдағы кейбір ақуыздардың фосфорсыздануы болуы мүмкін.

Фосфорсыздану нәтижесінде ақуыздар құрылымының өзгеруі конденсацияланған кешен-митоздық хромосомалардың «шағылынуы»

кетуіне, хромосомалардың ширатылуының «ашылып жазылуына» алып келеді.

н) Цитотомия (цитокинез). Митоздың жеңіл жіпшелері де фосфорсызданады. Сондықтан митозин филаменттері актиндермен әрекеттесу мүмкіндігіне ие болады. Олар бірлесіп, жасуша экваторында орныласқан актомиозин сақинасын пайда етеді. Жоғарыда айтылған әрекеттесулер нәтижесінде актомиозин сақинасы бірте-бірте тарылып, цитоплазманы екіге бөлетін қолденең 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 биғыт бойынша, қалай болса солай, ешбір тексерусіз, бетшпш, бір сатыдан екіншісіне өтіп отырмайлы. Циклдың әрбір сатысында жасуша өз жандайларын 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 нүсқаның біреуін «таңдайды»:

- а) циклдың үзіліссіз келеді кезеңге өтуі;
- б) анықталған үшеңді-кшіші бұзылыстарды жөндеу үшін осы сатыны ады-көпті уақыт сақтап тұру;
- в) егер де анықталған бұзылыстарды жөндеу мүмкін болса, апоптоз тетіктерін іске қосу.

Бақылау нүктелерінің сипаттамалары төмендегі кестеле келтірілген.

30-кесте. Жасуша циклының бақылау нүктелері

Бақылау нүктесі	Циклдың осы нүктесінде тоқтатылуының мүмкін болған себептері
G ₁ -эписинтетикалық кезеңнің бақылау нүктесі	1. ДНҚ молекуласының қасиетінен үзілістері (УК соқпалары), –сәулелену, алмағалығы аяқталмаған өсерлері) 2. Осалды бұрыны болып келген хромосомадан тыс оқырмасуы 3. Митохондриялар жұртының бұзылуы
S-синтездік кезеңнің бақылау нүктесі	Жасуша аралықтарының жетілдірілуі
G ₂ -постсинтетикалық кезеңнің бақылау нүктесі	1. Хромосомадан кейбір ұлғайтулардың тапсырылмауы; 2. Адамның кезеңдері не осы кезеңде пайда болған ДНҚ-ның ірі бұзылыстары.
Митоздың метафазасының бақылау нүктесі	Болып жіберілген тыс индукциясы, яғни: кейбір аралықтардың кинетохорларының болып жіберілуі. Бұл кинетохорлардың қосылған ВМБ не МАД құрылымының қиындығының бұзылуы салдарына болып мүмкін.

ДНҚ репликациясы кезінде түрліше қателіктер орын алуы мүмкін, мысалы нуклеотидтердің қате байланысуы, басқа да «нүктелі» бұзылыстар, олардың бәрі репарация жүйесі арқылы «тигізіліп» жөнделеді.

Сонымен, жасуша циклында жүзеге асатын хромосома 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 протеинакиназа ДНҚ-ның қосарланған үзілістерін «тапқыды», ал оның «жөнделуі» бұзылған және қалыпты хромосома арасындағы гомологиялық рекомбинация әдісі арқылы жүзеге асады. 2 ДНҚ молекулалары өзара бір-бір тізбектерімен алмасады, нәтижесі әрбір 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 азғы-көпші уақытқа (үзіліс жөнделгенше), тоқтатылады (132-сурет).

Көпшілік жағдайларда, 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 хромосома ірі бұзылыстары анықталса р53 ақуызының іске қосылуы төмендегіше болады:

-оның молекуласының ыдырау жылдамдығының азаюы арқылы және

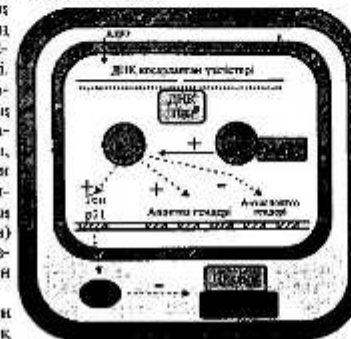
-оның белсенділігінің көтерілуі арқылы.

Өзге р53 ақуызының белсенділігіне оның спецификалық ингибиторы-Mdm 2 ақуызы әсер етеді. Бұл ингибитордың байланысуы р53 ақуызының тиесілі доменінің фосфорлануына байланысты болады, яғни ДНҚ қосарланған үзілістерінде ДНҚ протеинакиназа р53 ақуызының тиесілі локусын (доменін) фосфорлан Mdm 2 ақуызының ингибиторлық өсерінен босатады.

Осылайша активтенген р53 (ол транскрипциялық фактор) р21 ақуызының генін активтендіреді. Ал, р21 ақуызы барлық Циклин-CDK 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 р53 ақуызы, транскрипциялық фактор ретінде, апоптоз іске қосатын басқа да гендердің (BAX, KILLER IDRS, PIG 7.6.) белсенділігін стимулді бастайды. Сонымен бірге ол антиапоптоз гендеріне (BCL2, RELA) ингибиторлық әсер етіп бастармайады.

Нәтижесінде жасушада өмір-өзі өлтіру (апоптоз) бағдарламасы басталады.



132-сурет. ДНҚ-ның қосарланған үзілістерінің репарациялау жобасы (Мушамбаров, Қушоқожаев, 2003)

10. АПОПТОЗ ЖӘНЕ ОНЫҢ МОЛЕКУЛАЛЫҚ ТЕТІКТЕРІ (МЕХАНИЗМДЕРІ)

10.1. Жалпы мәліметтер

Ағза онтогенезінде жекелеген жасушалардың өліп қойылуы 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) өлі толық жоймаған жасушалардың да өлтіні 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 тоқтататын (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-«режис» «жанырақтардың түсуі» деген мағынаны береді.

Қашпа 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 жасушаішілік факторлар салдарынан болатын апоптоз;
- 2) жасушаның арнайы рецепторлары арқалап 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 репарацияланбайтын не нашар репарацияланатын хромосоманың өте күрделі бұзылыстары-ДНК-ның көптеген үзілістері, оның конформациясының бұзылуы, тізбектер арасындағы тігілулер, хромосомалардың дұрыс ажырауы т.с.с.

б) Бұдан басқа, жасушаішілік мембраналардың бұзылыстары (әсіресе митохондриялардың):

Бұл бұзылыстар өртүрлі сыртқы факторлардың иондаушы сәулелер, температураның өзгеруі, хлоридтік қосылыстар әсерлерінен пайда болады.

Қауіпті заттарға өртүрлі 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 айтқалбыз.

Сонымен, жасушаның бөлінуі апоптоз ықтималдығын жоғарылатады.

Жыныс жасушаларының (аталық және аналық) түзілуінде өртүрлі кезеңдерінде (эмбриональдық, перинатальдық кезеңдерде және жыныстық жетілген кезде) жасушалардың көптеп өлуі байқалады. Жасушалардың мұндай көптеп өлуінің себептері өзі толық ішкілімген, дегенімен оның негізгі «миқсаты»-«сипасы» геномы бар жасушаларды жою скендігі 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 (ТФ), ол апоптоз үдерісіне қатынастың гендері активтендіреді. Сондықтан да апоптозға алып келетін жасуша құрылымдарының бұзылыстары күшті, ауқымды болғанмен, 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.

Көпшік, кальцити жигдайларда жасушада р-53 ақуызының мөлшері және белсенділігі төменгі деңгейде болады, ол төмендегіне 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-14-2-3а-ақуызы да белгілі р-53 ақуым өз кезегінде осы ақуыздың теңіне ингибиторлық әсер етеді.

Осы 3 реттеуші факторлар (ақуыз Mdm2, ARF және 14-3-3а), әсіресе біріншісі, р-53 ақуызының ыдырауына және белсенділігіне әсер етіп, қалыпты жағдайда оның концентрациясының және белсенділігінің төмен болуын қатағалайды.

ДНҚ молекуласының бұзылыстары пайда болған кезде р-53 ақуызына 3 протеинкиназалар арқылы сигналды беріледі.

а) ДНҚ-протеинкиназа (ДНҚ-ПК)-кондаушы суықтермен суықтермен кейін пайда болған ДНҚ-ның қосарланған үзілістерін «сезді». 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 14-3-3а ақуызының байланысуына мүмкіндік туғызады;

-тирозинкиназа-с-ABI-ді фосфорлау арқылы активтендіреді, ал ол өз кезегінде р-53 ақуызының тағы бір локусын фосфорлап, осы ақуыздың белсенділігін жоғарылатады;

в) Үшінші протеинкиназа-кизаинонсин (KK)-ультракүлдің суықтері 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 ит етпеседі. Олар-BRCA1 және BRCA2 ақуыздары.

Сонымен апоптоздың көптеген түрлерінде жасушада р-53 ақуызының мөлшері көбейеді, белсенділігі артады.

Бұлар қандай нәтижелерге алып келуі мүмкін?

І) р-53 ақуызы апоптоз туралы сигналды қабылдайтын бірнеше «killерлік» рецепторлар гендерін стимулдайды. Олардың арасында-Fas

ақуызы (Fas-рецептор) және рецептор KILLER/DRS бар.

2) Жасуша өкпеінің тақтауы. Бұл р-21генінің активтенуі арқасында жүзеге асады, ал р-21 ақуызы-циклин-ПКК 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 АIF және цитохром С митохондриядан цитоплазмаға шығады.

б) PIG гендер тобын активтендіреді; олардың өнімдері жасушада митохондрия мембранасына дұзатын белсенді радикалдар мен толықтырғыштардың жинақталуына мүмкіндік жасап, протеаза АIF және цитохром С цитоплазмаға шығуын жеңілдетеді.

4) Жасуша қоршауына әсер ету. Р-53 ақуызы апоптозлануы (өлуші) жасушадан бөлініп шығып, жасуша айналасына әсер ететін өнімдер гендерін де активтендіреді. Бұл кезде екі түрлі эффект байқалуы мүмкін:

а) Антигенездің тежелуі-бұл эффект TSP, BAX гендері арқылы жүзеге асады. Апоптоз үдерісі басталған жасушалар, қоршаған ұлпаларда қантұярылардың жаңадан пайда болуын бастырмалайтын ақуыздарды секретциялайды осылайша апоптоз - іскің пайда болуын шектейді.

б) Көріні жасушалардың пролиферациясын тежеу. р-53 факторы жасушалар полиферациясының кейбір ингибиторларының (-ингибитор) синтезделуіне және секретциялануына септігін тигізеді. Бұл ингибитор қоршаған жасушалардың тек қана бөлінуін тоқтатып қоймай, апоптоз тетіктерін де іске қосады.

Қысқаша қорыта келгенде апоптоз жобасы төмендегідей болуы мүмкін:

1) Жасушаның құрылымындағы, әсіресе хромосомалар мен мембрана бұзылыстары.

2) Сигналдардың (арнайы протеинкиназалар және басқа да модификациялану ферменттер көмегімен) транскрипциялық фактор-р-53 ақуызын берітуі; осындайша р-53 ақуызы және оның ингибиторы-Mdm2 ақуызы модификациялануы мүмкін. Қалай болғанда да бұл р-53 ақуызының мөлшерінің өсуіне (ыдырауының балуауы есебімен) 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 сипаттары:

а) Хроматиннің конденсациялануы (H1-гистонның және ламинилардың протеолизі нәтижесінде);

б) Ядролық эндонуклеазалардың активтенуі (олардың ингибиторларының протеолизі нәтижесінде);

в) Плазмолемманың липидтік құрамының өзгеруі (кейбір мембранамен байланысқан ферменттер белсенділігінің өзгеруі себебінен);

г) ДНК-протектившілігінің ішінара протеолизі оны активтендіреді, ал ол р-53 мәлішеріне 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 циклына, сол сияқты ДНК-репликациясына іске қосылып;

е) Эндонуклеаза әрекеттері-хроматиннің бұтпадан фрагментациялануы.

7) Қорығында морфологиялық өзгерістер:

а) Ядроның және цитоплазманың апоптоздық денешіктерге фрагментациялануы;

б) Осы түйіршіктердің көріні жасушалар арқылы фагоцитоздануы.

10.3. Сыртқы фактор салдарынан болатын апоптоз

Апоптоздың бұл түрі мембраналық не жасушалық рецепторлар арқылы берілетін, сыртқы «жағымсыз» сигналға нәтижесінде іске қосылады.

Бұл жағдайда, жасуша қалыпты тіршілік етуге әбден қабілетті, бірақ біртүтас ағза тұрғысынан қарастырғанда, оның қажеті жоқ, тіпті зиянды болады.

Сондықтан да «өлуге үкім» ретінде «қара тиіба»-сигнал жіберіледі және ол міндетті түрде жүзеге асырылады.

1) Апоптоздың осімделі түрлері онтогенездің белгілі бір сатысымен байланысты болады, мысалы:

-насекомдар метаморфозында қуыршақ сатысы жасушаларының өлуі;

-смартқалылар эмбриогенезінде алғашқы бүйрек (пронефрос) және басқа да ұрық жасушаларының (хорда, мезоцефралдық арқа т.б.) редуциялануы 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 мағанасы түсінікті, ал глюкокортикоидтардың әсеріне келетін болсақ, онда олардың негізгі «стратегиялық» мақсаты-созылғыш стресс үдерісін материалдық және энергетикалық тұрғыдан қамтамасыз ету болып табылады. Глюкокортикоидтардың көптеген әйектерінің бәрі осы мақсатты орындауға бағытталған:

а) лимфоциттік және дәнекер ұялы ақуыздарының катаболизмін күшейту;

б) және осы кезде босанып шығатын аминқышқылдарды бауырда жүретін глюконеогенез (глюкозаның жаңадан түзілуі) үдерісін бағыттау.

Апоптоздың көптеген элементтерін Т-клеттерлердің нысана жасушаға тиісетін цитолитикалық әсерлерінен де байқауға болады. Осы нысана жасушалардың беттерінде рецепторлық ақуыз-Fas болады, ал Т-клеттерлер 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 қабыттарында кездеседі. Бұл кезде аталық без арнашықтарының ішкі қабыттарына енген Т-лимфоциттер өліп қалады. Аталық без арнашықтарында 4 түрлі қалыптасушы сперматогендік жасушылар болады:

а) сперматогониялар (митоз жолымен бөлінеді);

б) сперматоциттер (мейоз жолымен бөлінеді);

в) сперматидалар (бөлінебейді, 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, тиісінше лимфоциттердің аутореактивтік клондары сұрыпала бастайды. Олар қалыптасып келе жатқан әртүрлі сперматогендік жасушаларды (сперматидтер және сперматозоидтар) шабуылдан жаны мүрсік. Жыныстық жетілгенге дейін ұл балаларды бұл жасушалар болмағандықтан, лимфоциттердің аутореактивтік

клонды айтарлықтай өсер етпейді.

Бірақ, жыныстық жетілген шаяқты, 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-гематотестискулярлық көдергінің болуы. Оның маңызы бөлігі ұстап тұрушы жасушалардың (Сертоли жасушаларының) әсінділерінен құрылған. Бұл әсінділер 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 T-лимфоциттердің аутореактивтік клондарының өсерлеріне берілме бөрсейді.

2) Тағы бір тетік-T-лимфоциттер апоптозы. T-лимфоциттер беттерінде Fas-рецептор, ал аталық бездің өзгүрлі жасушаларында (қантаныр эндотелиоциттері, Сертоли жасушалары)- Fas-лиганд (Fas-L) болады. Егер күйсіпті T-лимфоцит осы жасушаларға жақытталса Fas-Fas-L әрекеттесуі Fas-рецептор жасушаларында яғни T-лимфоциттерде, апоптозды іске қосады.

3) Апоптозға келесі әасил-қитүзуді жасушалар қатарларын. Әрбір қитүзуді қатар жасушаларының дамуы үшін белгілі бір цитокиндер, мысалы, колониястимулдаушы фактор (КСФ), қажет.

Егер осы фактор болмаса, белгілі бір даму жолын таңдаған жасушалар өліп қалады, яғни апоптоз тетіктері іске қосылады.

4) Апоптоз мысалдарын өйелдердің репродуктивтік жүйесінен де кездестіруге болады:

- атрезияланушы (түйісін қалуы) фолликул жасушаларының (ооциттер және фолликулалық жасушаларын) өлуі;
- редукцияланушы сары дене жасушаларының өлуі;
- менструация алдында эндометрияның қызметтік қабат жасушаларының өлуі;
- лактация (сүттің пайда болуы) нақталғаннан кейін сүт безінің лактоциттерінің өлуі.

5) Патологиялық жағдайлардағы апоптоз.

Жоғарыда сыртқы «жағымсыз» сигнализация селдерінен болатын апоптоз түрлерімен таныстық. Ал «жағымсыз» сигнал дегеніміз не, оның химиялық табиғаты қандай?

Енді қысқашы осы мәселелерді қарастырымақ.

Апоптозды іске қосатын «жағымсыз» сигналдарды 2 топқа бөлуге болады:

- 1) **«Жағымсыз» негитивтік сигналдар әрекеттері;**

2) **Позитивтік сигналдардың әрекетінің тоқталуы.**

«Жағымсыз»-негитивтік сигнал ретінде біз лимфоциттерге байланысты гликокортикоидтарға және мембрананың байданысқан-Fas лигандарды қарастырдық.

Осындай сигналдарға жасушалардың контакты тежелуі кезінде кодтериндерден басталатын сигналды да жаққызуға болады. Бұл кезде апоптогендік p53 ақуызының мөлшері көбейіп, бір-біріне тығыз орналасқан бөлнуші жасушалар тек бөлнуін тоқтатап қана қоймай, апоптозды да ұшырыуы мүмкін.

«Жағымсыз» сигналды екінші түрлеріне-оң (позитивтік) сигналдың әрекетінің тоқталуы жатады. Бұған мысал ретінде:

- колониястимулдаушы фактордың болмауы себепті қантүзу қатарларының бистанды жасушаларының өлуін;
- жыныс гормондарының болмауынан эндометрияның қызметтік қабатының жасушаларының өлуін т.б. атауға болады.

Тағы бір мысал. жасуша бөлнуі үшін ол белгілі бір тірекке бекінуі қажет. Бұл мемброналық интегриндерден жасуша бөлнуін іске қосу үшін қажет сигналдың берілуін қалыптастырады. Осы сигналдың әффектерінің бірі-p53 ақуызының мөлшерінің азаюы. Демек, қалыпты жасуша тіректен байланысын үзсе, онда интегриндерден оң (позитивтік) сигналдың берілуі тоқталады, сондықтан да p53 мөлшері көбейіп жасуша бөлнуін тоқтатады және апоптоз іске қосылады.

Осы екі жағдайда да сигналдардың химиялық табиғаты көпгүрлі болады; мысалы ол:

- көңілді гормон;
- ұлпалық гормон (цитокиндер және өлу факторлары);
- аппиген;
- адгезивтік ақуыз т.б. болуы мүмкін

10.4. Апоптоз «қарулары»

Апоптоз кезінде жасуша қандай «қарудың» көмсімен өзін-өзі өгіреді?

Оның бірнеше түрлері белгілі:

10.4.1. Цитоплазмалық протеазалар-каспазадар

Апоптоздық ең маңызды «қаруларының» бірі болып ерекше цитоплазмалық протеазалар-каспазалар саналады. Каспазалар-сериндік не цистеиндік протеазаларға жатады, себебі олардың белсенді

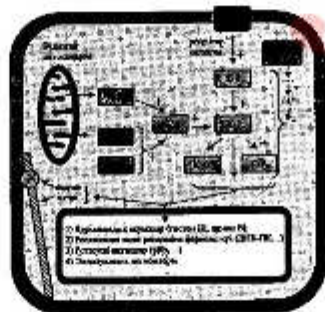
орталықтарында тиесілі аминқышқылдар көрсетпеседі. Каспаздар өздерінің ақуыз-нысаналарында аспиратин қышқылының қатынасуымен пайда болған иезиттік байланыстары үзбей (133-сурет).

Каспаздар барлық жасушалар цитоплазмасында болуы мүмкін, бірақ апоптоз туралы әлі «ойланбаған», иезік қалыпты тіршілік ететін, ешқандай апоптоздық сигнал келіп жетпеген жасушаларда белсенді емес каспаздар бастапқылары-прокаспаздар болады.

Активтенген кезде прокаспаздар N-үшкі доменін жойып, 2 субъединицеге (үлкен және кіші) ыдырайды. Содан кейін осы субъединицелер тетрамералық құрылымға жинақталады да екі белсенді орталық пайда етеді.

Каспаздарға 10 фермент кіреді, олар белгілі бір бірліктіктен бірін-бірі активтендіріп тармақталған каскад пайда етеді.

Плазмолеммадан басталатын сигнал өсерінен ең алғаш каспаза 8 активтенеді.



133-сурет. Каспаздық каскад (Мухамбаров, Құзнецовтан, 2003)

R-мембралық рецептер;
K-каспазар; AIF-митохондриялық протеазалар; Цит.с-цитохром с; Ари-Линтол-цитохром ақуыз; IAPs-каспаздар ингибиторлары; PTEN-протенифосфатаза

Каскадтың соңғы мүшелерін ICE (interleukin-converting enzyme) деп атайды. Оның негізгі қызметі-белгілі бір ақуыз нысаналарды **шұнара протеолиздеу**.

Сол сияқты, митохондриядан бөлініп шығатын факторлар да-**протеаза AIF** (Apoptosis Inducing Factor) және цитохром-С; каспаздарды активтендіруі мүмкін, мысалы AIF -каспаза-9-ды активтендіреді (шұнара протеолиздеу арқасында), ал цитохром-С прокаспаза-9 бен АраF-1 ақуызының өркеттесуін стимулдап, прокаспазаның бір бірмен байланысуын және активтенуін жөнілдетеді.

Каспаздық каскад қайдан басталатынын (каспаза-8 не каспаза-9-дан) оның орталық, түйінді объекті болып, каспаза-3 есептеледі. Каспаза-3-тің нысаналары осы каскадтың басқа да мүшелері (мыс. каспаза-6, каспаза-7) не кейбір каспазалық емес ақуыздар болуы мүмкін.

2) Каспаздар ингибиторлары. Каспаздар белсенділігі қажетті деңгейге жету үшін жасушада олардың ингибиторлары болмауы қажет.

Каспаздар ингибиторлары болып IAP (Inhibitors of Apoptosis) ақуыздары саналады. Олардың синтезделуі транскрипциялық факторлар NF- κ B, p53/Akt-протеинкиназа арқылы фосфорлануынан кейін стимулдануы.

Ал **протенифосфатаза PTEN** каспаза ингибиторларының пайда болуына кедергі келтіреді. Сонымен қатар 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 (цитохардиннің) кейбір ақуыздары, мыс. Фодрин және актин;

-кейбір реттеуші ферменттер-фосфолипаза А2, протеинкиназа-С т.б.

Фодрин протеолиті жасуша бетінде өсеруіне, объектілерін, кінулерін, қыртыстардың пайда болуына алып келеді.

б) Апоптоздың дамуында ядролық ақуыздардың ролі өте зор, оларға:

-Гистон H1 және ламина В жатады. Митохондрия профазасында осы ақуыздардың фосфорлануы хроматиннің конденсациялануын, ядро қабықшасының микрокөпіршіктерге ыдырауына алып келеді.

Апоптоз кезінде де осыған ұқсас құбылыстар-хроматиннің конденсациялануы және ядроның фрагменттерге ыдырауы, байқалады. Сонымен қатар да осы жағдайды да аталған тиесілі ақуыздардың модификациясы салдары деп ойлауға болады.

Бірақ, апоптоз кезінде ақуыз модификациясым фосфорлану емес, шұнара протеолиздену күйінде болады.

в) Каспаздардың басқа да ядролық нысаналары:

-репликация және репарация ферменттері-топоизомеразалар, ДНҚ-протеинкиназалар (ДНҚ-ПК) т.б.

-реттеуші ақуыздар, мыс. жасуша циклын бақылаушы ақуыз-рРб;

-лионуклеаза ингибиторлары.

Ақуыздардың шұнара протеолизі (фосфорлану сияқты) кейде олардың активтенуіне алып келсе, кейде ингибиторлық өсер етеді. Мысалы, ДНҚ-протеинкиназалар каспаздар өсерінен активтенеді, содан кейін р53 ақуызын фосфорлауға қабілетті болады. Ал, р53-ақуызының

ішінара протеолити, фосфорлану сияқты оларға ингибиторлық әсер етеді, ал бұл E2F-ДР транскрипциялық кешенді активтендіреті де жасушаның жасуша циклына өтуіне себеп болады. Бұл циклдың құбылыстары өте күшті апоптоздық фактор екендігі белгілі.

10.4.2. Эндонуклеазалар

Өзгермеген, қалыпты, жасушаларда көптеген нуклеазлар кездеседі, мысалы цитоплазмада-ДНК-азы I және II-болып. ДНК-азы 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 «ноздік» әрекет етеді, яғни олар да ДНК молекуласын бұзады, бірақ жеке-жеке нуклеотидтерге дейін ыдыратпай, үлкенді-кішілі фрагменттерге бөлшектейді.

Ядрода, өлетте, репринциялық эндо және экзонуклеазалар кездеседі және эндонуклеазалар ДНК-ның ортаңғы нуклеотидтераралық байланыстарын үзе, экзонуклеазалар шеткі 5' не 3' ұштарындағы нуклеотидтераралық байланыстарын үзеді. Бірақ бұл нуклеазалар апоптозға қатынаспайды.

Ядрода тағы бір нуклеаза- Ca^{2+} , Mg^{2+} -тәуелді эндонуклеазаның болатындығы анықталды, бірақ қалыпты жағдайда олар активсіз (инактив) күйінде болады. Ал белгілі бір жағдайларда (мысалы, апоптоз) олар ДНК-ның дыкерлік 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 алтіруі үшін қолданылатын ең күшті құралдары болып табылады. Дегенмен, олардан басқа да апоптоз «қарулары» белгілі:

1) **Күшті тотықтырығыш жыныстығының болуы.** Оларға жасушада өте көп мөлшерде жинақталатын азот оксидін (NO) және оның басқа да белсенді өнімдерін-супероксидтік және гидроксидтік радикалдары, пероксидтерді, нитридтерді, нитридтерді т.б., жатқызуға болады. Бұл тотықтырығыштарға, 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 ядрода етіп эндонуклеазаларды активтендіреді.

2) Апоптоздың тағы бір «қаруына» плазмолемма құрылысының өзгеруіне жауапты акуыздарды 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:

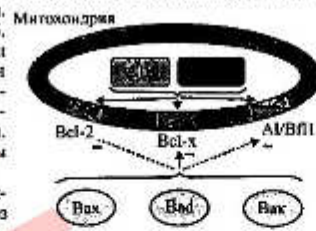
1) **Митохондриялық факторлар.** Митохондрияда каспаза-9-ды активтендіріп, каспаздық каскадты іске қосатын 2 акуыз--AIF және цитохром-С, болатынын білеміз. Бұл акуыздардың митохондриядан цитоплазмаға босанып шығуы тек мембрана өткізгіштігі жоғарылаған кезде ғана жүзеге асады.

А) Митохондрия мембраналарының арналары. Жоғарыда аталған фактордың мембранадан цитоплазмаға өтуі мембранада арнайы арналардың болуына байланысты. Бұл арналардың күші (ашылуы не жабылуы) бірнеше акуыз тобының-Bcl-2/Bax, куржал бақталуында болады. Олардың негізгі өкілдері:

а) Bcl-2 акуызы, Bcl-x, A1/Bfl-1 т.б., қалыпты жасушаларда митохондрия мембранасында кездеседі және арнаны жабады, сөйтіп жасушаны апоптоздың қорғайды.

б) Bax, Bad, Bak, Bid т.б. акуыздары жоғарыда келтірілген акуыздармен қосылып кешен пайда етеді де олардың әрекеттерін (арнаны жабу) бастырықтайды, 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 акуыздар әрекеттері (Мухаммабаров, Қунаевтың, 2003)

келуімен бірге, трансмембраналық потенциалдың төмендеуіне де алып келеді.

Протондық сорпалар өсерінен 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, апоптоздық сигналдар өсерінен ақуыз Вах және басқалары, митохондрия мембранасының аркаларын ашқаннан кейін протондық градиент жойылады және АТФ синтезі де тоқталады.

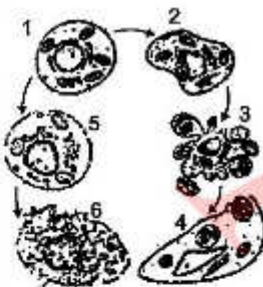
Бұл құбылыс апоптоз «қаруларынның» ешқайсысын да стимулдамайды, бірақ жасушаны негізгі энергия көзінен АТФ-тан айырады, ал апоптоз энергия жұмсауды талап ететін үдеріс.

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 ядросының шетінде орналасқан тығыз және айқын байқалатын гомогендік масса күйінде болады. Цитоплазма көлемі де кішірейіп, жасуша пішіні өзгереді.

б) Ядросың және цитоплазманың фрагменттерге бөлінуі, 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



133-сурет. Апоптоз (оң жағында) және некроз (сол жағында) морфологиясы (Мухомыров, Кузнецовтан, 2003)
1-бастапқы жасуша;
2,3-апоптоздың ортүрлі сатысындағы жасушалар; 4-көрші жасушалар; 5,6-некроздың ортүрлі сатысындағы жасушалар

үзіліп, апоптоздық денешіктерге айналады. Кейбір денешіктерге ядро фрагменттері, екііншілеріне-тек цитоплазма заты жинақталады. Олардың екеулері де біршама өзгерген плазмолеммамен қоршалған.

в) Көрші жасушалардың апоптоздық денешіктері фагоцитоздауы (3→4). Көрші жасушалар апоптоздық денешіктерді плазмолемма беттерінде пайда болған өгерістер 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 өгерістер нәтижесінде апоптоз тетіктері (механизмдері) іске қосыла алмайды, себебі:

-не олардың өзгері бұзылған;

-не жасушадан олардан қызмет етуіне қажет энергетикалық және материалдық ресурстар болмайды.

а) Некроздың бастапқы сатыларында плазмолемма және басқа да мембраналар бұзылады. Олардың суды және басқа да заттарын (иондарды) өткізгіштігі жоғарылайды.

б) Бұл, жасушадан және оның органеллаларының (мәс 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 маңызды конденсациялануына, 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 жасушалардан бұзылуына;

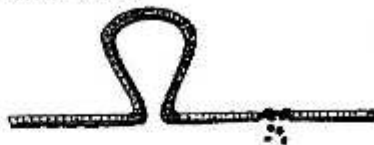
-екіншіден-қабығу үдерісінің басталуына алып келеді.

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, ортүрлі 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 әлемде жыл сайын 6 млн. рак ауруы тіркеледі, олардың тең жартысы дүние солады.

«Рак» (ісік)-өртүрлі онкологиялық аурулардың басын біріктіретін құрама атақтама 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 жаңа 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). Эпителія ұлпасының ісіктерін- карциномалар, дәнекер ұлпа ісіктерін-саркомалар, лимфа ұлпаларының ісіктерін-лимфомалар т.б. деп атайды.



136-сурет. Қанықты эпителия арасындағы ісіктің екі клоны (Жингулестан, 2006)

Қатерлі емес ісікте-пайда болған етегің клон жасушалары ісіктің жасушалар қабатынан сыртқа шығып тұрады, бірақ эпителия астынағы 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. Қазіргі кезде біз онкогенез (канцерогенез) туралы, осыдан 20-30 жылдағымен салыстырғанда, өлде 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 боларлығымен, яғни олардың кейбір маңызды гендерінің модификацияланғандығын;
- 3) ісіктің (рак) тұқым қуалайтын түрлері аурудың ата тетіктерінің 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 генидің бұзылуы емес, бір топ гендердің бұзылуы салдары екендігін т.с.с.

Сондықтан да ісіктің (рак) дамуы тек мутация салдары емес, көптеген генетикалық кезістіктердің ұзақ уақыт жинақталу нәтижесі. Осы көмістіктер (дефект) жиынтығы белгілі бір сандарлы мөлшерен өзгенде қалыпты жасуша ісік жасушасына айғалады.

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 қорқыны күрт өседі. Бұл типке ДНК күйін басқалау жүйесінің және оның бұзылыстарын репарациялайтын гендер жағады.

11.2.1. Вирустар гендері

Кейбір вирустардың ісік пайда ететіндігі дәлелденген және олардың бәріне ортақ міндетті ерекшелік, ол вирус геномының (ДНК, РНК) жасушаның бір хромосомасына жағануы болып табылады.

37-сурет. Ісік пайда ететін вирустардың кейбір өкілдері

Вирус геномы	Вирустар	Ісіктер
Қос тізбекті, сызықты ДНҚ	Герпес (ұшық) вирусы	Инвазивтілік мононуклеоз
Сақиналы ДНҚ	Шешек вирусы	Контагиоздық моллюск
РНҚ-бір тізбекті (+)	Папова вирусы	Папилломалар (сүйбестер)
РНҚ-бір тізбекті (+)	Ретровирустар	Лейкозия

Олардың кейбіреулеріне сипаттама берейік:
Папова-вирусы — бұлардың геномы қос тізбекті 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 қажайып-жасушасының хромосомасына енуі мүмкін.
 Мұндай онкогендерге папова-вирустың *c* және *T*-гендері жатады. Олар қалыпты жағдайларда вирус ДНҚ-сының репликациясын іске қосады, ал қажайып 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 қажайып хромосомасымен қосылуы (жалғануы) қажет (137-сурет).

Бұл кезде төмендегідей құбылыстар бірізділігі орын алады:
 а) Кері транскрипция — РНҚ-ның (+) тізбегін матрица ретінде пайдаланып ДНҚ-ның (-) тізбегін синтездеуі;

б) Пайда болған РНҚ-ДНҚ буданынан вирус РНҚ-сының ыдырат жойылуы;

в) ДНҚ-ның (-) тізбегінен (+) тізбегінің синтездеуі және сақиналы қос тізбекті 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 синтездеуі үшін *g*-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-abc* гені адамдардың *SRC* геніне өте ұқсас. Олардың екеуі де мембрана интегралдарынан МАПК каскадына сигналдың берілуіне қатынасатын рецепторлық емес тирозинкиназаны (*Src* ақуызы) өшіреді.

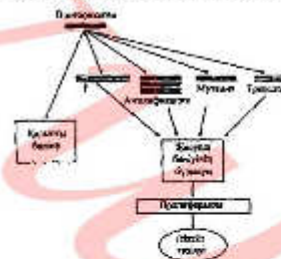
Бірақ, вирус ақуызы құрылымының болар-болмас өзгеруінің нәтижесінде, реттеуші әсерлерді сезбей, барлық уақытта белсенді

күйде болады. Сондықтан МАПК каскады үнемі стимуляцияланатын, тиісті құбылыстар жалғасатын, яғни жасуша үнемі бөліне берді.

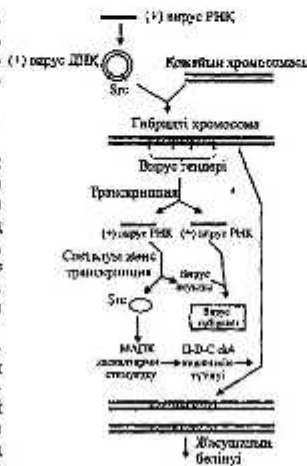
11.2.2. Протоонкогендер

Протоонкогендер — жасушаның қалыпты гендері. Олар жасуша тіршілігінде маңызды қызметтер атқарады, бірақ қызметтерінің өзгеруі не бақылаусыз, бетпалы, 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 қолтауып бірізділігінде пайда болған нүктелі мутациялар не



138-сурет. Протоонкогендердің онкогендерге айналуының генетикалық тетіктері (Гинтердан, 2003)



137-сурет. Ретровирустардың онкогендік әрекеттері (Мухомбиров, Кузнецовтап, 2003)

транслокациялар арқылы (138 сурет).

Онкоген өнімінің көбеюі инсерциялық мутагенез және ген амплификациясы арқылы жүзеге асады. Мысалы, онкогендік ретровирустар қажайып геномының *msv* онкогеніне Жақын Жеріне немесе тікелей сол генге енеді, нәтижесінде ұзын терминалдық қайталану деп аталатын вирус ДНҚ-сының бірізділігі, *msv* геннің 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 бірнешеумен жүздеген данаға дейін жетеді. Кейбір онкогендердің амплификациясы (әсіресе *myc*) нейробластома және өкпенің ұсақ жасушалы рақ ауруларында байқалады.

Мутациялар себебінен протоонкогендердің онкогендерге айналуы әсіресе газ гендері тобында жиі байқалады: *Ha-ras*, *Ki-ras*, *N-ras*. Газ гендерінің мутациясы рақ ауыруының, шамамен 30% түрлерінде кездеседі.

Қатерлі ісіктерде өртүрлі 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 болды. Адам қуығының ісігінен алынған жасушаларды тышқанға енгізгенде, тышқанның кейбір жасушалары ісік жасушасына трансформацияланып, Сол геннің ДНК бірінділігі клондап зерттелгенде ол *Ha-ras* генінің мутантты аллелі екендігі анықталған. *Ras*-ақуызы ГТФ-мен байланысқанда белсенді тұрае, ал ГДФ-мен байланысқанда активсіз күйінде болады. *Ha-ras* онкогенінің мутациясы газ 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 өрине 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 бастырмайды. Олардың көпшілігі аутосомды-доминантты күйінде болады. Демек, жасушаның қалыпты бөлінуі үшін супрессор генінің

қалыпты бір аллелінің өзі жеткілікті.

Супрессор гендерінің ішінен жақсы зерттелгені-ретинабластома гені. Ретинабластома-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 ретинабластома көздің екеуінде де көптеген ісіктердің пайда болуымен сипатталады. 60% жағдайларда ретинабластома кездейсоқ, тұқым қуаламайтын, күйде кездеседі. Ретинабластоманың кездейсоқ тұқым қуаламайтын формасы, бір көздің зақымдануы және жекелетен ісіктердің пайда болуымен сипатталады.

Ретинабластоманың жанұялық (тұқым қуалайтын) және кездейсоқ (тұқым қуаламайтын) формаларының дамуының айырмашылығының тетіктерін (механизмін) түсіндіру үшін Киудсон 1971 ж. канцерогенездің қосалқы тетіктері (механизмі) гипотезасын ұсынды. Оның мәні мынада: аурудың дамуы үшін ретинабластома генінің екі аллелінде де өзгерістер (мутация) пайда болуы қажет. Тұқым қуалайтын формасында алғашқы мутация жыныс жасушасында пайда болды және ол тұқым қуалайды. Сол генде не оның айналасында пайда болатын екінші мутация, дамып келе жатқан көздің тор қабатының сома жасушасында пайда болды. Бұл жасушалар саны өте көп болғандықтан (шамамен 1 млн.) екінші мутацияның пайда болуы ықтималдығы әжептәуір жоғары болады. Ал осы ген мутациясының жиілігі-0,3-1,5 10⁵ тең. Сонымен, көптеген гетерозиготалы тасымалдаушыларда ата-аналарынан алынған мутацияға, сома жасушасында пайда болған мутация қосылып, ісік үдерісі дамып. Кейбір гетерозиготалы тасымалдаушыларда соматикалық мутация пайда болмай, ісік дамымайды.

Ретинабластоманың 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.

Ретинабластома гені клонданған және секвенденген. Оның өнім-*pRb* ақуызы фосфорсызданған күйінде, E2F-ДР-транскрипция факторымен байланысып, оны активсіздендіреді. Белсенді E2F-ДР-жасушаның G1-кезеңінен S-кезеңге өтуі үшін қажет. Ал егер *pRb* циклин-сәулетші киназа арқылы фосфорланса E2F-ДР активтеніп жасуша бөлінуін стимулдайды. Егер *pRb* гені мутацияланса оның ақуызы E2F-ДР ақуызын активсіздендіру қабілетінен айырылады және жасуша бөлінуіне қатынасыз бөлінеді. Сондықтан да ретинабластома генінің ісік өсуінің супрессоры (гені) деп аталды.

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, миының көпшілікті ісіктері алынатын сирек кездесетін синдром. Сол сияқты, жұмсақ ұшпалардың 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 p53 генінің соматикалық мутациясының өзі канцерогенез себебі болуы мүмкін.

p53 гені 17 хромосоманың қысқа шінінің 13 аймағында (17p13) орналасқан. Ол кем дегенде 6 генмен өрекеттесетін транскрипция факторын қолдайды. Бұл гендердің арасында циклинтоуелді киназа (ЦТК) ингибиторының синтезін бақылайтын p21 гені де бар. Бұл ингибитор циклин тоуелді киназа (ЦТК) арқылы ретинобластома генінің активсізденуін бастырмалайды. Нәтижесінде, жасуша ДНҚ бұзылыстарын репарациялау үшін G1-кезеңінен өте алмай біршама ұсыт осы кезеңде сақталады. p53 гені ДНҚ бұзылыстарына жауап ретінде апоптоз үдерісін инициациялайды. p53 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 активсіздіретін акуыз нейрофибромин. Нейрофибромин газ акуыздың АТФ-сының гидролизін күшейтіп, оны активсіз (белсенді емес) формаға көшіруге қабілетті. Газ акуызы пассив (белсенді емес) күйінде сигналды жеткізу қызметтерін атқара алмайды, сондықтан жасуша бөлінуін тоқтатады. Нейрофибромин генінің мутациясы газ акуыздың белсенді күйде қала беруіне мүмкіндік жасайды, ал бұл жасушаның жіктелуін болдырмай өрі қарай бөліне беруіне алып келеді.

Ісік өсуінің тағы бір супрессор гені ретінде **тоқ ішектің жануалық мюлинозы гені** (APC-5q21) қарастыруға болады. Бұл геннің өнімі жасуша адгезиясына және ядролық транскрипциялық кешеннің түзілуіне қатынасты -катеннин акуызымен өрекеттеседі. Бұл аурудың тұқым қуалайтын формасының клиникалық көріністері-көпшілікті аденоманың не тоқ ішек полиптерінің пайда болуы, балалық шақта-ақ байқалады. Ересек ауруларда осы полиптердің бөрі-малитизациялана 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 формасымен дамуына алып келеді. Тұқым қуалайтын мутантты гендер кездесетін жануаларда ер адамдардың сүт безі рак ауруының қаупі жоғары болады. Осы екі геннің екеуі де ДНҚ-ның қосарланған үдістерінің репарациясына қатынасты RAD-51 акуызымен өрекеттесетін транскрипциялық факторларды қолдайды.

Жоғарыда сипатталған супрессор-гендерден басқа, ісік өсуінің супрессорларына **Вильямс ісігі гені (WT1, 11p53), Колен ауруы гені (PTEN, 10q23)-**да жатады. WT1 гені-p53 акуызымен байланысып оның өсерлерін күшейтетін транскрипция факторын, ал PTEN гені-проаптоздық өсер өтетін фосфатаза акуызын қолдайды.

11.2.4. Ісіктің басқа да гендері

ДНҚ репарациясына жауапты гендердің мутациялары да канцерогенезге алып келетіні белгілі.

Өнімдері ДНҚ бұзылыстарының репарациялануына қатынасты кейбір гендер мутациясы салдарының дамытын бірнеше тұқым қуалайтын аурулар белгілі. Олар-пигменттік керероидерм, Блом синдромы, атсия-телеангиоэктзия т.б.

1) **Пигменттік керероидерм-аутосомды-рецессивті аурулар тобы.** Олардың клиникалық көріністері турліше болады:

-тері және кездің жарыққа өте жоғары сезімталдығы;

-тері пигментациясы;

-тері рагының ерте дамуы;

-катаракталардың дамуы;

-өртүрлі неврологиялық бұзылыстар, оның ішінде ақыл-естің кем болуы;

Пигменттік керероидермнің дамыатын кем дегенде 4 ген белгілі, олардың арасында геликазаны және эндонуклеазаларды қолтаушы гендер. Осы гендер мутациясы ДНҚ бұзылыстарының экзизивалық репарациялануын бұзды.

ДНҚ молекуласына ультракүлгін сәулесі өсер еткенде пиримидиндік димерлер (T=T) пайда болады, яғни бір тізбектегі тимидилер (T) екінші тізбектегі комплиментарлық негіз-аденинмен (A) сутектік байланысын үзіп, өзара (T=T) коваленттік байланысады. Бұл ДНҚ молекуласының дұрыс репликациялануына кедергі келтіреді. Осы димерлерді таңитық және тізбектен үзіп шығарып тастайтын ерекше ферменттер жүйесі болады. Содан кейін қалыпты екінші тізбек негізінде үзілген ДНҚ, учаскесі синтезделіп қалпына келеді. Осы үдерістердің бөріні экзизивалық репарация деп атайды.

2) **Блом синдромы** — түрліше клиникалық көріністер байқалатын аутосомды-рецессивті ауру:

- ерекше дақтары бар тері пигментациясы;
- нұмындық дефициттің дамуы;
- акте фиброзы;
- малигнизациялану қабілетінің өте жоғары болуы;
- хроматиддар аралық алмасу жиілігінің жоғары болуы;
- хромосомалық абберациялармен Коп Болуы, т.с.с.

Мутация гед Q гелликаза тобына жататын генде пайда болады.

3) **Атаксия-телеангиэктазия синдромы** — аутосомды рецессивті ауру, оның клиникалық белгілері:

- миштық атаксиясы (қозғалудың бұзылуы);
- бет терісінің телеангиэктазиясы;
- малигнизациялануға қабілеттілігі;
- хромосомалық абберациялардың көптеп байқалуы; т.с.с.

Мұның гені 11q22-q23-те орналасқан. Оның өнімі, қалыпты жылдайда, ДНК бұзылыстарын сезіп жасуша бөлісуді тоқтатады.

Осы ауруларға байқалатын ДНК репарациясының бұзылыстары-жасушаның геномдық тұрақсыздығына алып келеді, ал бұл өз кезегінде, жасушада гендік, хромосомалық мутациялар жиілігін өжектеліп, 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, түйемен ботаның, биелен құлмының, иттен күшкінің туылуын атауға болады; бидай сепсек бидай жинаймыз, жүгерінің жүгері өнеді, асқабақтан асқабақ жетпеді т.с.с. Тұқым қуалаушылықтың консервативтілігінің нәтижесінде биологиялық түрлердің, тіршіліктің тұрақтылығы, біртұтастығы қалыптасады; 2) **тұқым қуалаушылықтың өзгергіштігі**, яғни әр түрлі себептер сақаларынан ағзалардың белгілері мен қасиеттері алды-көпті өзгеріске ұшырайды. Оған мыңдаған мысал келтіруге болады. Бір отбасының балалары бір-бірінен аз да болса ерекше, өзгеше болады; өсіп-жетіп келеді, 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 қуалайтын инфекциялық, инвазиялық және т.б. аурулардың жіпсіздігі тұқым қуалаушылықпен анықталады. Оларды анықтау, емдеу, болдырмай алдын алу үшін, генетиканы жақсы игеру қажет.

Ағзалардың тұқым қуалаушылық қасиеті ертеден 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 жұлынның өнімдері». **Гиппократ (б.ж.с.д. 400 жылдары)** жыныс өнімдері (жасушалары) бүкіл ағза бөлімдерінен бөлінетін экстракттардан (сығындықтардан) тұрады деп айтқан. Дененің барлық

мүшелері ұрпақтардың белгілерінің қалыптасуына тікелей өсер етеді деп ойлаған. Гиппократтың бір еңбегінде («Қасиетті аурулар туралы»), Демократтің пікірі сияқты «...өзгеін тұқым дененің барлық бөлімдерінен пайда болады; сау денеден сау, ал аурудан-аурулар», сондықтан «флегматиктерден-флегматиктер, асқандардан-өлсіздер және талақтары ауыратындардан-талақтары ауыратындар туылады» деп айтқанды.

Аристотель (б.ж.с.д. 384-322 жж) өзіне дейінгі ұламалардың «...тұқымдар денінің барлық бөлімдерінің қатынасуымен түзіледі» деген пікірлерін сынал, 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 өңімі болған «былады және «қорытыла келе қаннан өзгерген күйінде бөлініп шығады».

Өсімдіктерді буландастырудың ғылыми әдістерін алғаш қолданған **И.Г.Кельрейтер (1733-1806)** болған. Ол темекі өсімінің әртүрлі түрлерін буландастырып, тұқым қуалауда тозаңдардың (атадық) және тұқым бүрінің (анылық) бірдей өсер ететінін айтқан; ұрықтану үшін тозаңның шамалы мөлшерінің жеткілікті екенін көрсеткен.

И.Кельрейтердің гибридтеу әдістерін әрі қарай жетілдірген ағылшын ботанигі **Т.Найт (1759-1838)** болған. Найт бүршіктерді буландастырып олардың кейбір белгілерінің «жойылып кететініне», ал кейбіреулерінің сақталатынына (доминантты болатынына) көңіл аударған.

Кельрейтердің және Т.Найт тәжірибелерін **К.Гартнер (1772-1850), Дж.Госс, О. Саярә (1763-1851), Ш.Нодэн (1815-1899)** тағы көптеген басқа ғалымдар әрі қарай дамытып жетілдірген.

Олардың болжамдары бойынша ұрпақтардың белгілері, қасиеттері ағасы 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 «**эпигенезіс»** теориясын ұсынған. Бұл болжам бойынша ағзалардың әрбір мүшесі, ұлпалары ерекше зат – «**платтендер»** бөліп шығарады, ал олар қан арқылы жыныс жасушаларына жеткізіледі және ұрықтанған кезде өзара қосылады, – деген.

1865 жылы чех ғалымы **Г.Мендель тұқым қуалаушылықтың дискретті (төуелсіз тұқым қуалау) 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 ұрықтарда байқалып, қайталаным отырады.

Г.Мендель ашқан тұқым қуалаушылық заңдылықтары 1900 жылға дейін ғылыми қауымға, көпшілікке белгісіз болып келді. Тек 1900 жылы оқымыстылар – **Г.Фриш, К.Корренс, Э.Чермак** бір-бірінен төуелсіз, **Г.Мендель** заңдарын қайта ашқанын кейін барып **Г.Мендельдің** еңбектері өз дәрежесінде бағаланды. Бірақ, өзі де болса тұқым қуалаушылықтың материалы белгісіз еді. 1902 жылы **Ботери, В.Стеттон** және **К.Корренс** тұқым қуалаушылық хромосомадармен байланысты болуы мүмкін деген болжам жасалы. Оған негіз болған себеп, жасушаның митоз және мейоз жолдармен бөлінуі кезінде және ұрықтану үдерісінде хромосомадардың қиылы әрекеттерінің ұқсас болатынды.

Бұл болжамның растығын, яғни тұқым қуалаушылықтың хромосомадармен байланысты екенін, түрліше тәжірибелер жасап дәлелдеген **Т.Морган** және оның шәкірттері – **А.Стертевант, К.Бриджес** және **Г.Миллер** болды. Олар 1910-1911 жылдары жеміс шыбын (Drosophila melanogaster) буландастырып, тұқым қуалаушылықтың хромосомалық теориясын қалыптастырды, тіркес тұқым қуалау құбылысын ашты.

XX ғасырдың басында **К.Корренс (1908)** цитоплазмалық тұқым қуалаушылықты ашты, 1909 жылы **В.Йогансен** **Г.Мендельдің** «Тұқым қуалаушылық факторлары» – ген деп атады.

XX ғасырдың 30-40 жылдары орыс ғалымдары **Н.К.Кольцов, А.С.Серебровский, И.П.Дубинин** т.б. еңбектерінің нәтижесінде ген теориясы қалыптасты.

1944 жылы **О.Эйверк, К.Мак Леод, М.Мак Карти, 1950 ж. Френкель-Конрат** тұқым қуалаушылықтың материалдық негізі – нуклейн қышқылдары (ДНҚ) екендігін дәлелдеді, ал 1953 жылы **Дж.Уотсон** және **Ф.Крик** ДНҚ 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 құрылымы мен қасиеттерін анықтауға, ағзалардың нақтылы белгілері мен ересек (дефинитивтік) фенотипінің қалыптасуында гендердің белсенділігінің реттелу механизмдерін зерттеулерге бағытталды. **XX** ғасырдың 60 жылдары **М.Наренберг, С.Очоа, Х.Хорана** және басқа да биологтардың еңбектері нәтижесінде генетикалық код түгелдей анықталды, ал 70 жылдары генетикалық инженерия әдістері қалыптасып, **XXI** 80-90 жылдары тірі ағзалардың тұқым қуалаушылығын мақсатқа сай өзгертуге, жасанды тұқым қуалаушылық материалдары бір

(транскрипция) азғаларды құрастыруға, жоғары сатылы азғаларды «көмонута мүмкіншілік туды.

Осы жылдары ДНК нуклеотидтерінің бірідділігін анықтау әдістері-секвендеу әдістері қалыптасып, алғаш қаратайым азғалар, кейін күрделі азғалар 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, «азғалар 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-полигибристік будандастыру-ларға тәжірибе жасады. Г.Мендель өз тәжірибелерінде бұрынғы ғалымдардың жетістіктерін олардың талдау көптеген жаңа әдістерді қолданған; мысалы:

1) ол будандастыру үшін бір-бірінен айқын ажыратуға болатын балама белгілері бар парларды қолданған, мысалы: бұрышақ 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 қойынына орналасуы т.с.с.

2) будандастыруға дейін өсімдіктерді бірнеше жыл бойына өздігінен тозаңдатып, белгілер тазалығына (гомоциготалы күйіне) жеткізген;

3) белгілердің ұрпақтарда байқалуын ерінбей бір-бірінен өсірген 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 қулауын ғана талдаған;

Моногибристік будандастыру. Г.Мендель бұрышақтың тұқымның сары не жасыл болып келетін екі сорттың өзара будандастырған. Сонда бірінші ұрпақ өкілдерінің бәрінді тұқымдары сары болып келген. Бірінше ұрпақ өкілдерін (сары түсті) өздігінен тозаңдандырып екіінші ұрпақта сары түсті бұрышақтармен қатар жасыл түсті бұрышақтар

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 бұрышақтың түсі (сары, жасыл) екі тәуелсіз, дискретті тұқым қуалаушылық факторлар арқылы беріледі деп болжамдап, доминантты белгіні, рецессивті белгіні әріптерімен жазып белгілеген, сонда оның моногибристі будандастыруының нәтижесі мынадай болды:

P: AA x aa
F: A, a
F: Aa + Aa

Бірінші ұрпақ өкілдерінің тұқымдарының бәрінде бірдей (сары түс) белгінің байқалуын Г.Мендельдің 1-заңы—гибридтер белгілерінің бірлесілігі заңы деп атайды.



139-сурет. Моногибристік будандастыру.

Г. Мендельдің 2-заңы – белгілердің ажырау заңы деп аталады. Бірінші ұрпақ өкілдерін (сары түсті бұршақтар) өздігінен тозаңдастырсақ, екінші ұрпақта белгілердің ажырауына байқаймыз, яғни олардың 3 бөлігі сары, ал бір бөлігі жасыл түсті болады.

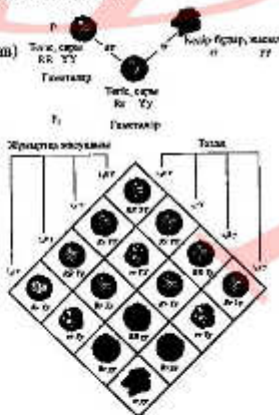
P. Aa x Aa
 Г. A,aaA,a
 F. AA+Aa+Aa+aa

Г. Мендель дигибридтік будандыстыруға да тәжірибе жасаған, яғни ол сары түсті тегіс бұршақты (доминантты белгілер) жасыл түсті келір-бұдыр (рецессивті белгілер) бұршақпен будандыстырған. Онда мынадай нәтижелер алынған.

P. AABb x aabb
 Г. AB, ab
 F. AaBb+AaBb

Дигетерозиготаны бірінші ұрпақ бұршақтарын өздігінен тозаңдандырыпқа төмендегідей ажырау байқалған.

P. AaBb x AaBb
 Г. AB,Ab,aB,ab
 F. 9(A-B-)+3(A-ab)+3(aaB-)+1(aabb)



140-сурет. Дигибридті будандыстыруда белгілердің тәуелсіз ажырауы сызбанұсқасы (Дығмышев, 2001)

A,B,a,b – 2 әртүрлі аллель; A – 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 бәріннің тұқымдары сары және тегіс болып Г. Мендельдің бірінші заңы–біркелхлік заңы қайталанып. Ал, екінші ұрпақта белгілер 9:3:3:1 ара қатынасындай ажырасқан. Бұл жерде ата-аналарына тән белгілер (сары тегіс, жасыл келір-бұдыр) мен қатар жаңа, ата-аналарында кездеспейтін белгілер де пайда болған (сары келір-бұдыр, жасыл тегіс). Мұны кроссинговер құбылысының нәтижесі деп білуіміз керек.

Сол сияқты, егер әрбір жұп белгілердің ажырауын өз алдына 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, келір-бұдыр бұршақтар 4(12:4=3:1). Міне осыған байланысты Г. Мендельдің 3-заңы – белгілердің тәуелсіз тұқым қулау заңы деп аталады, яғни ди-гибридтік будандасуларда әрбір жұп белгілер бір-бірінен тәуелсіз тұқым қуалайды; тәуелсіз ажырасады.

12.3. Гаметалар тазалығы гипотезасы

Гибридтердің екінші ұрпақтарында белгілердің байқалуына 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 тек жартысында доминантты (A), ал екінші жартысында рецессивті (a) факторлар болады. Гибридтік өсімдіктер фенотипі біркелхлік заңына сәйкес бірдей болады.

Гибридтік ағзаларда рецессивті тұқым қулау факторы (a) жойыламайды не кірікпейді, гаметалар түзілген кезде ол доминантты фактордан дербес ажырайды.

Гаметалар AAaa

Гаметалар	A	a
A	AA	Aa
a	aA	aa

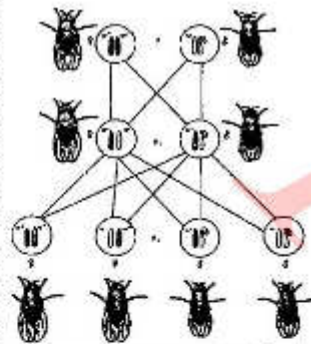
Г.Мендель тұқым қуалаушылық факторларын және гамета түзілу үдерісінде олардың ажырасуын жасуаның белгілі бір құрылымдарымен және жасуша бөлінуімен байланыстырмаған.

Хромосомалық тұқым қуалаушылық теориясының қалыптасуынан көптеген жылдар бұрын Г.Мендель гаметалар тазалығы гипотезасын қалыптастырып гендердің, хромосомалардың болатындығын және мейоз, ұрықтану үдерістерінің маңызды дұрыс ұғынатын генетика ғылымының дамуы дәлелден береді.

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 тәжірибтері 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 бірінші 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, Аваля, Кайгерден, 1987)
 $X^W X^W$ және $X^w X^w$ жыныс көзін 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 бірінші көздері қызыл, ал еркек шыбындардың жартысының көзі қызыл, жартысының көзі ақ болып келген (141-сурет).

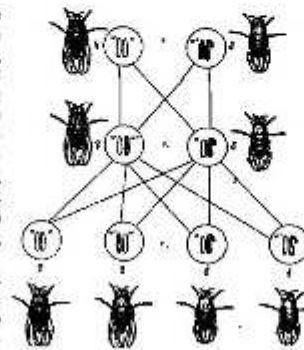
Егер де ақ көзді (рецессивті белгі) ұрғашы шыбынды қызыл көзді (доминантты белгі) еркек шыбынмен будандастырғанда F1 шыбындарының жартысының көздері қызыл, ал екінші жартысы ақ көзді болған. Оның үстіне, қызыл көзді шыбындардың бәрі ұрғашы, ал ақ көзділердің бәрі еркек шыбындар болған (142-сурет).

Бұларды Г.Мендель заңдары арқылы түсіндіру мүмкін емес. Сондықтан Т.Морган мынадай болжам жасады: шыбындардың көзін түсін анықтайтын ген жыныс хромосомасында (X хромосомасында) орналасқан және онымен бірге тіркес тұқым қуалайды, ал Y хромосомасында ол кездеспейді.

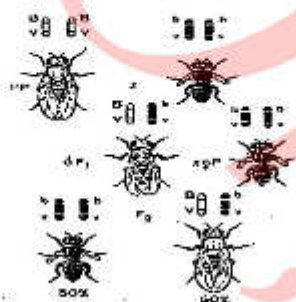
Т.Морган және оның тәжірибтері гомозиготалы сұр түсті қанатты қанатты (BBVV) шыбынды қара түсті қысқа қанатты (bbvv) шыбынмен будандастырғанда бірінші ұрпақтың бәрінде де доминантты белгі (сұр түсті, қанатты қанатты шыбындар) байқалған, яғни Г.Мендельдің 1-заңы – біркелкілік заңы байқалған.

P. BBVV x bbvv
 G. 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, Аваля, Кайгерден, 1977)



143-сурет. Жеміс шыбынының (*Drosophila melanogaster*) толық тіркескен белгілерінің тұқым қуалауы (Ярыгиннан, 2001)

В-дәреге түсіні (сұр не қара), VI У-кросстермен дәумен (қалыпты не қысқа) қалыңдағын доминантты және рецессивті аллельдер; PP-ата-аналар; F1-1 ұрпақ гибритері; F2-2 ұрпақ гибритері-ағалық қара хромосомаларына (гомозиготтық) 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 Vv

vB vv

F2	BbVv;	VbVv;	bbVv;	bbvv
	41,5%	8,5%	8,5%	41,5%

Екінші тәжірибеде гендер толық тіркескеннен дигетерозиготалы дарадарда 4 түрлі гаметалар түзіліп, ата-аналарына ұқсас 41,5% сұр түсті қалыпты қанатты, 41,5% қара түсті қысқа қанатты және 8,5%-тен гибриділік 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 ғалға 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).

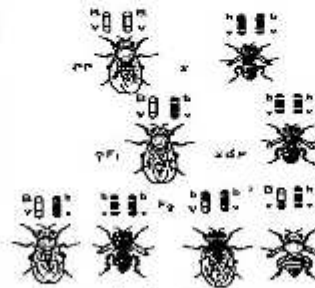
Ал гетерозиготалы ұрғанды шыбында (BbVv) рецессивті гомозиготалы еркек шыбынмен (bbvv) будандастырғанда Г.Мендельдің 3-заңына сәйкес 4 түрлі фенотип пайда болған, бірақ Г.Мендельдің еркін комбинациялану заңындағыдай әрбір фенотип 25% емес, өзгеше мөлшерде, яғни

хромосомалық гендердің толық тіркесуі бұзылады, себебі мейоз кезінде гомологтық хромосомалар конъюгацияланады. Аллельдер докустарымен алмаспайды (кроссинговер), хромосомалардағы гендер жаңаша топтасады, тұқым қуалайтын материалдар рекомбинацияланады. Сондықтан, екінші тәжірибеде гендер толық тіркескеннен дигетерозиготалы дарадарда 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 ұқсаспайды, 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 жынытығы болады, ал гомологтық хромосомаларда гендер жынытығы бірдей болады;
- 2) аллельдік гендер гомологтық хромосомалардың бірдей докустында (орынында) орналасады;
- 3) бір хромосомада орналасқан гендер тіркесіп тұқым қуалайды, тіркесу тобын құрайды. Тіркесу тобының саны гомологтық хромосомалар санына тең;
- 4) гендердің тіркесуі 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 (Ярыгиннан, 2001)

В-дәреге түсіні (сұр не қара), VI У-кросстермен дәумен (қалыпты не қысқа) қалыңдағын доминантты және рецессивті аллельдер; PP-ата-аналар;

F1-1 ұрпақ гибритері; F2-2 ұрпақ гибритері-ағалық қара хромосомаларына (гомологтық) Кроссинговер болмағандықтан 4 түрлі ұрпақтар-41,5% –сұр түсті қалыпты қанатты (BbVv), 41,5%-қара түсті қысқа қанатты (bbVv) және 8,5%-қара түсті қалыпты қанатты (bbVv), 8,5%-сұр түсті қысқа қанатты (BbVv) 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 сантиморганидан кем болса, онда олар тіркес тұқым қуалайды, ал 50 сантиморганиадан 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, зиян түрде безгек плазмодии, адам інекқұрты, кошпінгі қарағай, үнді пілі, саналы адам пайда болды. Ал бұл, ағзалардың көптеген дискреттік гендерінің қызметтік тұрғыдан алғанда біртұтас жүйеге – генотипке (генома) топтасуының нәтижесінде жүзеге асады.

Генотип дегеніміз жасушаның диплоидтық хромосома санындағы гендер (аллельдер) жиынтығы, ал геном-жасушаның барлық ДНК молекуласы (ядролық, митохондриалық, митохондриалық, плазмидтік 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 не ағзаларда әр түрлі фенотип қалыптасуы мүмкін, яғни фенотип өзгермелі болады, оны модификациялар деп атайды. Ал ұқсас, бірдей фенотипке не ағзаларда міндетті түрде бірдей генотиптің болуы шарт емес, мысалы сары түсті бұршақтардың генотипі гомозиготалы (AA,Аа) не гетерозиготалы (Аа) болуы мүмкін.

Гомозиготалы деп – геннің біркелкі аллельдерінен тұратын немесе бір типті гаметаларды (А не а) 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 метаболизм 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 кариптопине не, 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-атаалық жыныс гормонының (тестостерон) және дене жасушаларын тестостеронға сезімтал ететін ақуыз-рецептордың синтезделуіне байланысты. Моррис синдромымен ауыратын адамдарда тестостерон қажетті мөлшерде синтезделгенімен дене жасушаларын оған сезімтал ететін ақуыз-рецептор синтезделмейді. Сонымен, еркектерге сәйкес соңғы жыныстық белгілер кешенінің қалыпты дамуын 2 ген анықтайды және олар өздерінің өнімдері деңгейінде әрекеттеседі.

Гендердің әрекеттесуі деңгейіне қарамастан олардың өзара әрекеттесуінің 2 түрі белгілі: аллельді гендердің әрекеттесуі және аллельсіз гендердің әрекеттесуі.

Аллельсіз гендер деп гомологтық хромосомалардың бірдей локусында орналасқан және қарама-қарсы (балама) белгілерді анықтайтын гендерді айтамыз. Аллельді гендердің әрекеттесуіне доминанттылық, рецессивтік, толық емес доминанттылық (түкелі 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 бастырмауы. Доминанттылықтың 3 түрі белгілі: толық доминанттылық, толық емес доминанттылық, аса жоғары доминанттылық.

Толық доминанттылық дегеніміз доминантты аллельдің рецессивті

аллельді толық бастырмалау, мысалы: бүршіқтың гетерозиготалы күйінде (I) түсінің сары болуы.

Толық емес доминанттылық дегеніміз доминантты аллельдің рецессивті аллельді толық бастырмалай алмауы салдарынан рецессивті аллельді де болса өзінің фенотипін көрсетеді де аралық белгі дамиды. Мысалы, қызыл түсті гүлі бар намузшамгүлін (AA) ақ гүлді намузшамгүлмен (aa) будандастырғанда бірінші ұрпақтың гүлінің түсі (Aa) не қызыл, не ақ емес, қызыл болады.

Аса жоғары доминанттылық дегеніміз F_1 -дің гетерозиготалы (I) дәрураларында доминантты белгінің гомозиготалы (I) күйіне қарағанда әлдеқайда күшті байқалуы, яғни $Aa > AA$.

Рецессивтілік 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 өр түрлі белгілерді дамытады. Мысалы, адамдардың AB (IV) қан тобының тұқым қуалауы. Адамдардың ABO жүйесі 3 аллель арқылы – I^A , I^B , i анықталады. Олардың екеуі I^A , I^B , i -ге қарағанда доминанттылық байқатады. $I^A I^A$ – I қан тобын, $I^A I^A, I^A i$ – II (A) қан тобын; $I^B I^B, I^B i$ – III (B) қан тобын анықтаса, $I^A I^B$ – IV (AB) қан тобын анықтайды.

Аллельаралық комплементария – аллельді гендердің сирек кездесетін әрекеттесу түріне жатады. Бұл жағдайда қалыпты доминантты (D) белгінің дамуы осы геннің екі доминантты мутантты гендерінің ($D^1 D^2$) – қоспаушы гетерозигота, өзара әрекеттесуі нәтижесінде байқалады. Мысалы: бір қалыпты белгінің дамуы молекулалық құрылымды күрделі, яғни 4 дәрежелі құрылысқа не бірдей екі полипептидтен тұратын ақуыз молекуласының синтезделуіне байланысты делік. Онда мутантты D^1 гені ($D^1 D^1$, $D^1 d$), мутантты D^2 полипептидтің, ал екінші мутантты D^2 гені ($D^2 D^2$, $D^2 d$) өзгерген екінші D^1 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 (комплаунд гетерозигота) күйіше ($D^1 D^2$), синтезделген полипептидтердің әрі қарай әрекеттесуі D ақуыз молекуласының 4 дәрежелі құрылысын пайда етіп, қалыпты белгіні дамытуы мүмкін.

Аллельдердің біреуінің істеген шығарылуы дегеніміз гомогаметалы жыныстарда (мысалы өсімдіктерде) екі X хромосоманың біреуі активтеніп жаныс хроматінің (Барр денешігіне) айналуы салдарынан олар арналасқан гендердің активсізденіп істеген шығарылуы болып табылады.

Өсімдіктердің эмбриондық дамуының 16 тәулігінде екі X хромосоманың біреуі активтеніп жаныс хроматіне айналады. Түрліле жасушаларда әр түрлі X хромосома (өкесінен алынған, не шешесінен алынған) активтенгендіктен ағыз жасушаларында X хромосомасының мозайкасы пайда болады.

Гендердің осы сияқты әрекеттесуі, яғни аллельдің істеген шығарылуы кейбір ерекше антигендерге сәйкес келетін антиденелерді синтездейтін B -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 түсі болуы доминантты (B) аллельіне ал, жасыл түсі болуы рецессивті (b) аллельіне байланысты. Егер асқабақ генотипінде басқа бір доминантты (A) аллель кездесетін болса екінші аллельдің қайсысы болмасын (BB, Bb, bb т.с.с.) жемістің түсі ақ болып келеді, себебі A аллельі B аллельіне (сары және жасыл түс) эпистаздық әсер етеді.

Тағы бір мысал – тауықтардың доминантты C гені пигменттің синтезделуін қалдырса, рецессивті c гені пигмент синтезделуін болдырмайды, ал екінші бір аллельді емес геннің I доминантты аллельі C генінің супрессоры болып оны бастырмалайды. Егер тауықтардың генотипі $C - I -$, $ccI -$ болып келсе олардың түсі ақ, ал $C - i$ болса түрлі түсті боялған болады.

Доминантты эпистазда дигетерозиготалар белгісінің ажырауы $13:3$ не $12:3:1$ күйінде болады.

Рецессивті эпистазға мысал ретінде ABO қан тобы жүйесінде өте сирек кездесетін ерекше құбылыс, «бомбей феноменін» келтіруге болады.

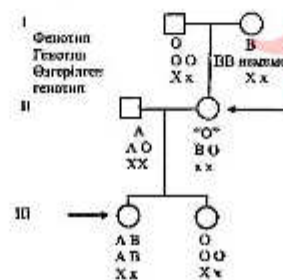
I (O) қан тобы бар ер адам III (B) қан тобы бар әйелге үйленген. Олардан бір қыз туылған оның I (O) қан тобы болған. Ал, ол қыз II (A) қан тобы бар ер адамға тұрмысқа шыққан және олардан 2 қыз туылған, оның біреуінде IV (AB) қан тобы, ал екіншісінде I (O) қан тобы кездескен.

Осы отбасының III ұрпағында « O », « A » қан топтары бар ата-анадан « AB » қан тобы бар қыздың туылуы оқимыстыларды таң қалдырған. (145-сурет).

Олай болуы мүмкін емес, себебі ол тұқым қуалаушылық заңдарына қайшы келеді. Оны тек эпистаздық әсер ету арқылы түсіндіруге болады: Шыныққа да ABO жүйесінің қан топтарын анықтайтын доминантты $I^A I^B$ аллельдерінен басқа тағы бір аллельді емес

рецессивті X гені гомозиготалы күйінде (xx) I геніне эпистаздық әсер етіп II ұрпақтарға қыздың генотипі I^a I^a болуына қарамастан доминантты B аллелін бастырмайды «O» қан тобының байқалуына алып келген. Мұның себебі, A және B антигені синтезделуі үшін олардың бастама заттары синтездеуі қажет. Ал, антигендердің бастама заттарының синтезделуі доминантты X геніне (XX, Xx) байланысты болады. Осы геннің рецессивті гомозиготасы (xx) организм генотипінде IA, IB гендерінің болуына қарамастан A және B антигенінің синтезделуін болдырмайды. Сондықтан да бұл адамдарда «O» қан тобы байқалады (145-сурет).

Рецессивті эпистазда белгілердің екінші ұрпақта ажырасуы 9:3:4-ке тең болады.



145-сурет. Бомбей феномені (Ярыгиннан, 2001)

локустың рецессивті гомозиготалы болуы ав-қара түсті болуына алып келеді).

Тағы бір мысал, адамдардың шаштарының реңі 2 комплиментарлық гендерге байланысты. M-гені кара пигмент – меланиннің синтезін қамтамасыз етсе (оның 3 аллелі бар: M¹мқ меланиннің көп мөлшерде M²mw – орташа мөлшерде, M³md – меланиннің аз мөлшерде синтезделуіне алып келеді). R-гені (R¹ R²) қызыл пигменттің синтезделуін қамтамасыз етеді. Осы геннің өнімдері – кара пигмент меланинмен қызыл пигменттің өзара араласуы нәтижесінде адамдардың шаштарының реңі алуан түрлі болып келеді.

Құрдыл белгі-өсу 2 түрлі комплиментарлы геннің өркеттесуіне

Комплиментарлық дегеніміз екі не одан да көп аллельді емес доминантты гендердің бірлесіп жаңа белгіні дамытуы, ал жеке-жеке олар өртүрлі белгілерді дамытады. Мысалы, дала тышқандарының популяцияларына сұр түсті «агути» даралары басым болды. Олардың жүндерінің сұр түсті болуы 2 доминантты аллельді емес гендерге байланысты. Оның бірі A – пигмент синтезін қамтамасыз ететін локустың рецессивті гомозиготалы болуы (aa) альбинизмге алып келеді, ал екінші B гені сол пигменттің түктің түбіне және ұшына шоғырлануын қамтамасыз етеді (осы

байланысты қалыптасалды. Бір доминантты ген (A) ішкі құлақтың кірпіктерінің жетілуін бақыласа, екінші доминантты ген (B) өсу нервінің жетілуін қамтамасыз етеді – BB, Bb, Bb, Bb генотипі бар адамдар қалыпты естіледі, ал BB, Bb bb aa, aa генотипті адамдар естібейді (сансырау болады).

Комплиментарлы өркеттесулерде белгілердің ажырасуы 9:7 не 9:6:1 ара қатынасындай болуы мүмкін.

Тұқым қуалаушылық ақпараттың белгілер күйінде байқалуы генотип сипатына және орта факторларына байланысты екенін гендердің экспрессивтілігі мен неперанттылығына байқауға болады.

Гендердің экспрессивтілігі дегеніміз – бірдей аллельге не болатын дараларда белгінің байқалу дәрежесі. Экспрессивтілік тұрақты не құбылмалы болып келеді. Тұрақты экспрессивтілікке мысал ретінде бұршақтың тұқымның түсінің сары не жасыл болуын жатқызуға болады, ал құбылмалы экспрессивтілікке Гелтингтон хораясы (доминантты ген), көздің түсін анықтайтын аллельді, жеміс шабының көзінің дамуы қамтамасыз гендерді т.б. жатқызуға болады.

Гендердің неперанттылығы дегеніміз – бірдей аллельге не дараларда белгінің фенотиптік байқалу жылдігі. Ол пайызбен өлшенеді. Ол толық және толық емес неперанттылық деп жіктелінеді. Толық неперантты аллель 100 пайыз жағдайда байқалады, ал толық емес неперантты аллельдің фенотиптік байқалуы 100 пайыздан кем болады. Мысалы, Гелтингтон Хораясы (адамның басы, денесі, аяқ қолдары қалтырап, нерв жүйесі бузылып, ақыл есінің кем болуы, аға қажым түбінде өлуге алып келетін ауру). Осы ауру доминантты аллель арқылы тұқым қуалайды және осы аллельге не адамдардың кейбіреулері мүлдем ауырмайды, енді біреулері бірі бала кезінде, екінші біреулері орта жасқа келгенде, үшіншілері кәрілік кезінде сырқаттанады. Демек, Гелтингтон Хораясының аллелі (A) толық емес неперанттылыққа не болып оның экспрессивтілі құбылмалы болады.

Плейотропия дегеніміз – геннің бірнеше белгінің дамуын қамтамасыз ететін әрекетке қасиеті. Бұл құбылысты Г. Мендель байқаған болатын. Ол бір геннің бұршақ гүлінің түсін, тұқымның түсін және жапырақ қалыбының түсін анықтайтын екі қонір аударған. Жеміс шыбының бір гені – оның қанатының дамуының (ұзын не қысқа болуы), мұндай аппараттың дамуы, көбею қабілеттілігі, өмірдің ұзақтығын анықтайтыны белгілі. Адамдарда фенилкетонурия ауруын анықтайтын рецессивті ген осы аурумен қатар сол адамдардың шашының түсінің жерен түсті болуын, мохршефалия (бастарының кіші болуын), ақыл-естерінің азы-кепті кемі болуын да анықтайды.

Аллельді емес гендердің өркеттесіне полимеризация да жақсырауға болады. Полимерия дегеніміз – бірнеше аллельді емес гендердің бірлесіп бір белгіні дамытуы. Сол аллельді емес гендердің орқийсесы белгінің дамуына шамалы ғана үлес қосады, ал бәрі бірігіп нақтылы белгіні дамытады. Мұндай жолмен саншыл 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 кездессе 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 бояуына алып келеді (суропидтар). 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 тегіктері

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 өркеттесулері 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 гипохеткілікті (гиподостаточный) деп атайды. Осы гендердің рецессивті аллельдерін қызмет белсенділігін жоюға алатыр деп қарастыруға болады. Бұл, адамдардың көптеген ферменттерінің гендерінің рецессивті гомозиготалы аллельдеріне тән. Көптеген

рецессивті тұқым қуалайтын ауруларда олардың ферменттік белсенділігі 10%-дан аспайды.

Әйтсе де, қазір белгілі болғаны, заттар алмасуының тұқым қуалайтын аутосомды-рецессивті ауруларының дамуы тек фермент жетіспеушілігіне ғана байланысты бола бермейтіндігі. Мысалы, муковисцидоз ауруының (аутосомды-рецессивті тұқым қуалайды) дамуы хлор ионының ақуыздың қызметін бұзылуына байланысты болса, жұлын (спинномыя) амиотрофиясына-нейроналды атрофияды бастырмайтын темп ақуызы өзгереді. -талассемияда-глобиннің - тізбегінің синтезі және ересек адамдардың гемоглобиннің түзілуі бұзылады.

Сонымен қатар, ферменттер синтезін қадағалайтын ген мутацияларының аутосомды-доминантты аурулардың дамуына алып келетін жағдайлары да анықталды, мысалы: порфирия ауруында.

Кейбір жағдайларда, мутантты полипептид тізбегінің қалыпты полипептид тізбегінен өркеттесуі нәтижесінде де доминанттылық байқалады. Осы өркеттесу нәтижесінде ақуыз молекуласы түгелдей не оның бір бөлігі дефекті болады және бұл доминанттылық әрбір молекуланың қалыптасуында. 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 субъединицалы түрде, олардың екеуін (про- 1) 17 хромосомада орналасқан ген, ал үшіншісін-про- 2-7 хромосомада орналасқан ген қолдайды. I-типті проколлагеннің 3 тізбегі өзара өркеттесіп қосылып ақуыз молекуласының күрделі үштізбекті құрылымын қалыптастырады. Осы тізбектердің кез-келгенінің генінің мутациясы ақуыздың коллаген молекуласының және фибриллалардың 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 ролін 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, оларға 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, XIX ғасырдың аяғынан бастап Ф.Гальтон, А.Гэррод еңбектерінің нәтижесінде дами бастаған.

Г.Мендель заңдары екінші рет қайтадан шығарылған кейін игылымын дәрігері А.Гэррод адамдардың алкаптонурия ауруын зерттеп (алкаптонурия несептің түсінің ауада қараюм) оның гомогенезін қысқартуының алмасушылық бұзылуы нәтижесінде дамидығын 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 алкаптонуриядан 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 маңызы, түпкілікті тұжырымды ұзақ уақыт бойына елеусіз қалып келген.

XXғ. 60 жылдарына дейін азамат генетиканың зерттеу объектісі ретінде ғалымдарды көп қызықтыра қойған жоқ. Бұл кездері генетиканың негізгі зерттеу объектілері ретінде-дрозофила (жеміс шыбыны), саңырауқұлақтар (нан зені-Neurospora) ішек бактериясы (Escherichia coli) т.б. қолданылып келді.

Осы жылдары медициналық генетика жалпы генетика жетістіктерін пайдаланып, адамның менделденуші ауруларын тіркей бастады. Мысалы, 1966 жылдан бері қарай АҚШ-тың Балтимор қаласындағы Джон Хопкинс университетінің профессоры В.Мак-Кьюсиктің басшылығымен «Адамдардың менделденуші аурулары. Аутосомалы-доминантты, аутосомды-рецессивті, Х-тіркескен фенотиптер каталогы» атты кітабы жарық көріп, онда 1500-ге жуық адамдардың менделденуші

аурулары туралы деректер келтірілген болатын. Бұл каталог 15 рет қайта шығарылған, қазіргі кезде онда 11000-нан астам фенотиптер сипатталған. Оны MIM (Mendelian Inheritance in Man, V.A.McKusick), яғни интернеттік нұсқасын «On-Line Mendelian Inheritance in Man-OMIM» (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>)-мультимедиялық жүйе деп атайды.

Бұл каталогта әрбір менделденуші фенотипті 4 санмен тұратын нөмірмен нөмірлейді, мысалы, фенилкетонурия-MIM (OMIM) 261600, акондроплазия-MIM (OMIM) 100800 деп жазады. Бұл жерде 1 санға —аутосомалы-доминантты, 2-аутосомды-рецессивті, 3-Х-тіркескен, 4-У-тіркескен тұқым қуалайтын типтерін, 5-митохондриялық ауруды, 6-санға бұрын белгілі аурулардың жаңа нұсқаларын білдіреді.

В.Мак-Кьюсик- каталогынан басқа соңғы 15-20 жылды тағы да бірнеше компьютерлік ақпараттық деректер базасы және лингвистикалық бағдарламалар құрастырыла бастады. Олар туралы кейінгі тарауларда толығырақ айтылады.

Адам генетикасының адамдардың денсаулығын сақтаудағы ролі өте зор, себебі кез-келген ауру—зат алмасудың, не зат алмасуға қатысын оны реттейтін, жолдәдетін ферменттердің қызметтерінің бұзылуына байланысты. Ал, фермент дегеніміз ақуыз, ол гендердің экспрессиялануының өнімі болып саналады. Демек, нақтылы бұзылған гендерді зерттеп, оны әр түрлі жолдармен жөндел — 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 нашаратпай бұзылуы екендігі белгілі.

Осынымен көп аурудың болуы, оларды емдеу, қорғау үшін әлеуметтік және материалдық үлкен мағанасы бір проблема болып табылады.

Ауруларды емшеуден төрі сол аурудың алдын алып, оны болдырмау әлде қайда тым. 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 негізделетіні 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 қағынасатындығын білу маңызды.

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 асқталғаннан кейін медициналық генетика ғылымына 3 түпкілікті, жаңа даму сәттерінілары 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 (old) генетика (Old genetics) — адам генетикасының қазіргі күйі;

2) Жаңа генетика-өрекеттесу генетикасы (New genetics).

Бұл, гендермен қоршаған орта факторлары арасындағы күрделі өрекеттесулер 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 алым-алпырлық өрекеттесулеріне 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 мыңдай адам өлімі, 3 млн-ға жуық дәрілердің қателіктерін, 2 млн-нан астам дәрілердің

туымыздың 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 индуцирланатын аурулар — демікпе (астма), диабет, жүрек — қантормыр аурулары, рах (ісік т.б.) саналады (Баранова, 2007).

13.2. Адам генетикасының зерттеу өдістері

Әдетте, генетика ғылымының ең негізгі зерттеу өдісі болып гибридологиялық өдіс саналады, яғни зерттеушілер бұлаңдасғыру 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-әлеуметтік 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 комбинациялану нәтижесінде 8.388.608 (2²³) әр түрлі гаметалар пайда болар еді. Ал, шын мәнінде адам хромосомаларындағы аллельдердің жалпы саны өлдікәйдә көп, мысалы, тек X хромосоманы 100-ден астам локус кездеседі. Адам геномындағы гендердің жалпы саны 30000-нан астам.

Адамдардың генетикалық көпгүрлілігі және оның тіршілігіне өсер ететін экологиялық және әлеуметтік факторлардың ортүрлілігі олардың көптеген фенотиптік өзгерісінтігіне алып келді. Осы және басқа да келергілер гибридологиялық өдісті адам генетикасын зерттеу үшін қолдануға мүмкіндік бермейді.

Дегенмен, қазіргі кезде, адамның тұқым қуалаушылығын зерттеу жедел дамуда, себебі оның фенотипін антомологиялық, 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 әдісті XIX ғасырдың аяғында Ф.Гальтон енгізген.



146-сурет. Шежіре құрастыру үшін қолданылатын символдар (Бочковтан, 2003)

1-ер адам; 2-өлеп адам; 3-жыныс белгісі; 4-неке; 5-туыстық неке; 6-сибстер; 7-монозиготалы егіздер; 8-дизиготалы егіздер; 9-түсік; 10-өбір; 11-өлі туылғандар; 12-ұрпақсыз неке; 13-X-хромосомада рецессивті мутациямен белгілі тасымалдаушы; 14-өлетін екілері; 15-пробанд.

Шежіре құрастыруды пробандтан бастайды. Пробанд дегеніміз шежіре құрастыруға себепші адам.

Генеалогиялық әдіс арқылы: 1) зерттелінетін белгілердің тұқым қуалайтындық, тұқым қуаламайтындық; 2) белгілердің тұқым қуалау тәсілі (аутосомды – доминантты, аутосомды – рецессивті, жыныспен тіркес тұқым қуалау); 3) аллельдің экспрессивтілігі мен пенетранттылығы; 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-сұру анамнесі;
- 2) Пробандтың ата-аналары және сибстері туралы деректер, яғни олардың жастары, денсаулығы т.с.с.
- Сибстер дегеніміз пробандтың бірге туылған аға-апалары, іні-қарындасстары.
- 3) пробандтың анасы жағынан туыстары (нағашылары) туралы деректер (олардың ата-аналары, билалары, немерелері);
- 4) Пробандтың әкесі жағынан туыстары туралы деректер (ата-анасы, аға-інілері, апа-қарындасстары, олардың балалары, немерелері т.б.).

Пробандтың неғұрлым көп туыстары зерттелінін, олар туралы шынайы деректер жинақталса, соғұрлым ауру диагнозын анықтау жеңіл болады.

Шежіре құрастыру үшін белгілі бір символдарды қолданамыз (сурет).

2) **Егіздерді зерттеу әдісі** – белгілердің қалыптасуындағы генотиптің және орта факторларының салыстырмалы ролін анықтау үшін жүргізіледі. Ол үшін белгінің монозиготалы (М), дизиготалы (Д), егіздерде және монозиготаның басқа да өкілдерінде байқалуын салыстырып зерттейді. Осының нәтижесінде: 1) бірдей генотиптердің ұқсас экологиялық жағдайда; 2) ор түрлі генотиптердің ұқсас экологиялық жағдайларда немесе әр түрлі экологиялық жағдайларда даму заңдылықтарын анықтайды.

Кейде монозиготалы егіздерді бір-бірінен ажырататын ор 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 кездессе оларды конкордантты (ұқсас), ал егер де белгі егіздердің біреуінде ғана болса екіншісінде кездессе, онда оларды дискордантты деп атайды.

Белгінің конкорданттылық дәрежесі неғұрлым жоғары болса оның дамуында генотиптің ролінің соғұрлым жоғары болғандығын көрсетеді. Егер де конкорданттылық көрсеткіші (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. Мено және дизиготалы егіздердің конкорданттылығы-С,%

Белгі	Менозиготалы егіздердің конкорданттылығы (С _м ,%)	Дизиготалы егіздердің конкорданттылығы (С _д ,%)
1) Ерін мен тандай жапыры	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) Поорпаз (теміреткі)	61	13
6) Оқпенің құрт ауруы (туберкулез)	51,6	22,2
7) Қызылша ауруы	97,4	94,3
8) Орган жіліктің тұз біткен ұршықтан таном	41,4	2,8
9) Көздің түсуі	99,5	28,0
10) Шаптың рені	97,0	23,0
11) От жолына тастардың жинақталуы	28,6	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; C_{mZ}% – монозиготалылардың конкорданттылығы, C_{dZ}% – дизиготалылардың конкорданттылығы.

Егер белгінің тұқым қуалаушылық коэффициенті Н 0,7 (70%) болса, онда осы белгінің дамуында тұқым қуалаушылық факторлардың ролінің үстем болғанын, ал Н 0,3-0,7 (30-70%) аралығында болатын болса онда белгінің дамуында орта факторларымен тұқым қуалаушылық факторларының бірлесіп әсер ететінін көрсетеді.

Сандық белгілердің дисперсиясын статистикалық әдістер арқылы анықтайды.

Дисперсия дегеніміз – белгінің өзгерістілік шегін көрсететін статистикалық көрсеткіш. Егер дисперсия мөлшері аз болса онда сол белгінің дамуында генотиптің ролінің басым болғанын, ал керісінше дисперсия мөлшері көп болса онда ол белгінің дамуында орта факторларының ролінің басым болғандығын көрсетеді.

3) **Цитогенетикалық әдіс** – микроскоп арқылы хромосомаларды зерттеуден басталады.

Бұл әдіс арқылы: 1) ағзалардың каротиотірін 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) **Соям жасушаларының генетикасы.** Зерттеу үшін лейкоциттерді, сүйектің қызыл кемірі жасушаларын немесе фибробластарды бөліп алады. Жасушаларды өзгертпей, жасанды қоректік орталарда өсіреді. Оларды өсіру кезінде қажет болған немесе зерттеушінің көзіне тіліккен ерекше жасушаларды бөліп алып клондайды, яғни көбейтеді және сол жасушалар тобын алып зерттейді. Ол жасушаларды әрі қарай сұрыптал бұдан астаырады.

Бұл әдіс нәтижесінде: 1) гендердің тіркесуін және олардың хромосома бойында орналасу орнын анықтайды; 2) кейбір гендердің активтілігін нәтижесі ретінде синтезделінімін олардың нақтылы өнімдерін зерттейді; 3) гендердің өрекеттесуін және олардың активтенуінің реттелу механизмдерін анықтайды; 4) гендік мультиплларды 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 күйде 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;

p² – доминантты гомозиготалылар жиілігі;

2pq – гетерозиготалылар жиілігі;

q² – рецессивті гомозиготалылар жиілігі;

Аурудың тұқым қуалау типін анықтау үшін зерттелетін белгі

(ауру) жиі кездесетін жануарларда осы белгінің өзгертiлiлiнiсiнiң Менделiлдiн ажырау заңына сәйкестiгiн тексеру қажет. Ол үшін - кiмдiгiнi есептеу арқылы аутосомды-доминантты патология кездесетiн жануардың ауру және сау сiбiстерiнiң белгiлерiнiң өзгертiлiлiсiнiң өзгертiлiлiсiнiң Менделiлдiн белгiлi бiр тұқым қуалау тiпiне сәйкестiгi расталынады.

$$X^2 = (O_a - H_a)^2 / O_a + (O_c - H_c)^2 / O_c$$

бұл жерде: **O**-теориялық күтiлген көрсеткiш; **H**-шынайы байқалған ауыру (**H_a**) және сау (**H_c**) сiбiстер.

Осылайша гемоглобин генiнiң көбiр елдердегi жиiлiгi анықталған.

Мисалы, Белоруссияда **HbS** ген бойынша гомозиготалы адамдар кездеспесе, Батыс Африка елдерiнде оның жиiлiгi: Камерунда 25%-ға тең Танзанияда 40% дейiн өзгерiп отырады. Әр түрлi географиялық аймақтарда гендердiң таралу ерекшелiктерiн зерттеп түрлiне этникалық топтардың шығу тегiн және олардың мiграциялануын және жеке адамдардың тұқым қуалайтын ауруларымен ауру iкiмiалдығының деңгейiн анықтауға болады.

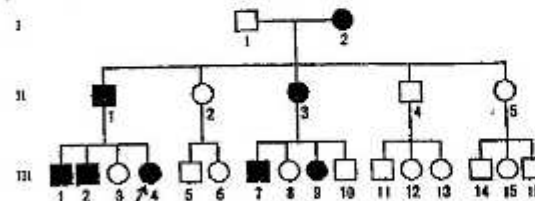
6. Биохимиялық өлiсiтер – ферменттiк жүйелердiң белсендiлiгiн зерттеу арқылы жүргiзiледi. Олар зат алмасу ауруларының себебi - гендiк мутацияларды анықтауға, сол сияқты биохимиялық тесттер арқылы патологиялық гендердiң гетерозиготалы тасымаушыларын анықтауға мүмкiндiк бередi. Ол үшін зерттелушi адамның қансыз (депрессия) белгiлi бiр аминқышқылдың (мысалы фенилаланиннiң) бiршама мөлшерiн өлсiзедi де, мезгiл-мезгiл оның қандағы концентрациясын анықтайды. Егер зерттелушi адам доминантты ген бойынша гомозиготалы (**AA**) болса, онда аминқышқылдың концентрациясы тез арада қалыпты (оны өлсiзгенге дейiнгi) деңгейге келедi, ал егер гетерозиготалы (**Aa**) болса, онда аминқышқылдың концентрациясының төмендеуi екi есе бауу жүредi.

Осы сияқты тесттердi адамның мультифакторлы ауруларымен, мысалы, қант ауруы, гипертония (қан қысымының көтерiлуi) ауруларымен ауыруы бойыншасын анықтау үшін де жүргiзедi.

Тұқым қуалаушылық және тұқым қуалау терминдерi бiр-бiрiне синоним емес. Тұқым қуалаушылық дегенiмiз – ағзалардың құрылымдық-қызметтiк бiрлiгiнiң тұқым қуалаушылық жағдайымен отыратын қасиетi, яғни бұл – генетикалық тiлiктер (механизмдер) жиынтығы. Ал тұқым қуалау дегенiмiз – нақтылы биологиялық түрлердiң тұқым қуалаушылық өздерiне тән структуралық-қызметтiк құрылымының, жекеленген белгiлерi мен қасиеттерiнiң берiлуi болып табылады. Тұқым қуалаудың екi түрi белгiлi: моногендiк және полигендiк.

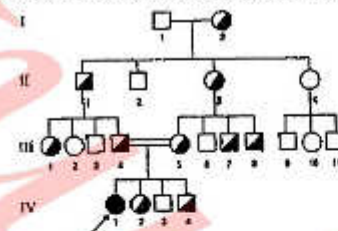
Моногендiк тұқым қуалау тiлiктерiнiң өздерiне тән ерекше белгiлерi болады, олар мыналар:

1. Аутосомды-доминантты тұқым қуалау: а) белгi бiрiншi ұрпақтан бастап кем дегенде 50 % дараларда байқалады; б) еркек және ұрпағы жыныстарда бiрдей байқалымы; в) ата-аналары белгiлi балаларына бiрдей бeрi алады.



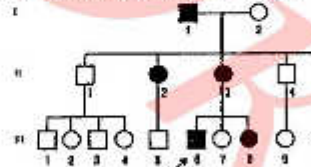
147-сурет. Аутосомды-доминантты тұқым қуалау тiпi (Божковтан, 2003; Марфан синдромы)

2. Аутосомды-рецессивтi тұқым қуалау: а) белгi бiрiншi ұрпақта байқалмай, келесi ұрпақтарда байқалуы мүмкiн; б) белгi ата-аналарында болмаса да балаларында байқалуы мүмкiн, бұл жағдайда белгiнiң байқалу iкiмiалдығы 25%-ға тең; в) егер белгi ата-аналардың екеуінде де болатын болса, барлық балаларында да байқалады; г) егер белгi ата-аналарының бiреуінде болатын болса балаларында оның байқалу мүмкiнiлiгi 50%-ға тең болады; д) белгi еркек және ұрпағы жыныстарда бiрдей дәрежеде байқалады.



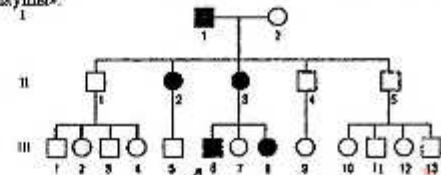
148-сурет. Аутосомды-рецессивтi тұқым қуалау тiпi (Божковтан, 2003; Тей-Сакс синдромы)

3. X-тіркескен доминантты тұқым қуалау: а) белгі ұл балаларда да қыздарда да байқалады; б) қыз балалар бұл белгіні тек әкесінен қабылдай алады; в) белгі ата-аналарында кездесе балаларында байқалуы мүмкін, бұл жағдайда ол тек 50% ұлдарында байқалады.

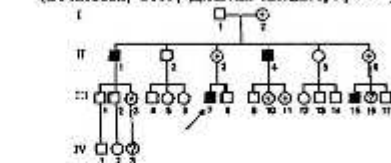


149-сурет. X-тіркескен доминантты тұқым қуалау тәрізі (Бочковтан, 2003)

4. X-тіркескен рецессивті тұқым қуалау: а) белгі ұлдары қыздарға қарағанда жиірек байқалады; б) егер белгі анасында болатын болса ұлдың берілуі де байқалады (анасы гомозиготалы), не ұлдың 50% байқалады (анасы гетерозиготалы); в) стер белгі өкесінде болатын болса, ол тек қыздарына ғана беріледі, қыздары «тасымалдаушы».



150-сурет. X-тіркескен рецессивті тұқым қуалау тәрізі (Бочковтан, 2003; Дюшени мюневтрофиясы)



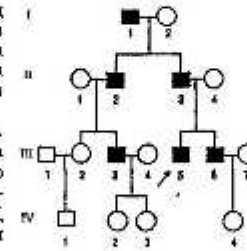
151-сурет. X-тіркескен рецессивті тұқым қуалау тәрізі (Бочковтан, 2003; гемофилия)

5. Y-тіркескен тұқым қуалаудың ерекшелігі-белгі тек еркек жынысы беріліп отырады, себебі Y хромосома әкесінен тек ұл балаларына ғана беріледі. Оны голандриялық тұқым қуалау деп атайды.

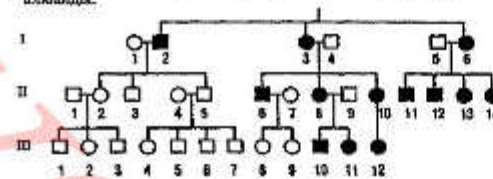
6. Митохондриялық тұқым қуалау. Митохондриялар тек жұмыртқа жасушасы арқылы беріледі. Өрбір жұмыртқа жасушасында шамамен 25000-дай митохондриялар болады. 3-тДНК гендерінің мутациясы салдарынан дамытын бірнеше аурулар белгілі.

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. Y-тіркескен тұқым қуалау тәрізі (Бочковтан, 2003; гипертрофия)



153-сурет. Митохондриялық тұқым қуалау тәрізі (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, түпсіздікті құрастырылған тұқым қуалайтын аурулардың жіктелу жүйесі әлі күнге дейін жоқ. Бұл тұқым қуалайтын патологиялардың топтарын және формаларын ажырату үшін қолданылатын критерийларды таңдау кеңінен туындайтын көптеген жинақтықтарға байланысты болса керек.

Қазіргі кезде, адамның тұқым қуалайтын ауруларының 4 тонка бөлігі:

1) **Хромосомалық еңдрозар** — хромосомалар құрамының және санының өзгеруі салдарынан дамйтын адам аурулары;

2) **Моногендік аурулар** — бір генде пайда болған мутациялар салдарынан дамйтын және Мендель заңдарына сәйкес тұқым қуалайтын адам аурулары;

3) **Мендель заңдылықтарынан өзгеше тұқым қуалайтын аурулар**.

4) **Мультифакторлы аурулар** — орта факторларының және тұқым қуалаушылықпен бірлескен өрекеттері нәтижесінде дамйтын 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 принципін негіздеуі т.б.

13.3.2. Адамдардың хромосомалық аурулары

Қазіргі кездегі ғылыми деректерге қарағанда дүниеге келген нәрестелердің 5 пайызы әр түрлі генетикалық өзгерістермен туылады, ал олардың ішінен 0,5 пайызы патологиялық 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 аурулардан 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 бөрінің себептері бір — ол әртүрлі хромосомалық мутациялар. Хромосомалық аурулардың басқа тұқым қуалайтын аурулардан ерекшелігі Г.Мендель заңдарынан өзгеше жолмен тұқым қуалуы.

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 каротиоп 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 — каротиоптің өзгеруі, яғни хромосома сандарының не хромосомалардың құрылымның бұзылуы болып табылады.

Ағзалардың хромосома сандарының ауытқуы жасушаның дұрыс бөлінуінің не әр түрлі мутациялық факторлардың әсерінен жасуша бөлінуіше хромосомалардың бір-бірінен ажырауының салдарынан болады. Бұл хромосома санының еселел өсуіне (полисомия — 3n, 4n, 5n, т.с.с.) не қалыпты каротиоптің бір немесе бірнеше хромосоманы көбейтіп не кемейтіне алып келеді (анеуплоидия) — моносомия 2n-1; трисомия 2n+1.

Толық трипloidия (3n) және тетрапloidия (4n) адамдарда тек кенеттен, өздігінен өліп, түсіп қалған түсіктерде ғана байқалған, яғни полипloidті ұрықтар тірі туыпмай, дамуының алғашқы кезеңдерінде-ақ өліп қалады. Ал, өсімдіктерде полипloidия 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 Х-хромосомасы өте тығыз ширатылған гетерохроматин күйіне болып, оның гендері активсіз болады. Дегенмен, гетерохроматин күйіндегі қосымша Х-хромосомалар түгелдей дерлік инертті болмайды. Олар жасушаларға, жасуша метаболизміне және ағзаның дамуына түрліше әсер етеді. Гетерохроматинденген қосымша Х-хромосомаларда сандық белгілерді анықтайтын полигендер болуы мүмкін.

1-12 жұп ірі хромосомалардың ауытқулары бар ұрықтар, өдетте, өте ерте өліп қалады, яғни летальді болады. 13-18 жұп хромосомалардың трисомиялары (13+; 18+) жартылай летальді (сублетальді) 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

қабілеті айтарлықтай жоғары дәрежеде болуы мүмкін.

Кәзіргі 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), Клайнфельдер синдромы (47, XXУ).

13.3.2.2. Даун синдромы (21+)

Синдром деп – белгілі бір ауруға жатпайтын бірнеше ауру белгілерінің бір адамға 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 туылауы 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 супероксиддисмутазы генинің дозасының көбеюі болуы мүмкін. Оларды оқытып-үйретуге болады, бірақ жазуға, санауға үйрету мүмкін емес. Орталық нерв жүйелерінде айтарлықтай ауытқушылықтар болмаса да олар икемсіз, ерсіз, жайсыз болып келеді.



154-сурет. Даун синдромымен ауыратын әр түрлі жастағы балалар (Бочковтан, 2003)

(брахицефалия, домалақ бет, макроглоссия, ашық ауыз, эпикант, гипертелоризм, катарактозділік)

Бұл аурудың негізгі фенотиптік сипаттарына мыналарды жатқызуға болады: бойлары аласа, шүйдесі тегіс, бас сүйектері кішкентай трахинефальді, эпикант дымылған, көздері қысыққа, мұрындарының

түбі жалпақ, кең кеңірікті болып келеді.

Олардың 53%-да жүрек-қан тамыр жүйесінің бұзылуы, сол сияқты, бұлтық ішкі секреция бездерінің қызметтерінің бұзылыстары байқалады.

Дерматоглификасы – алақаншарында терің қолденең сызықтарының және шамашығында 2-жұмылатын бүгілу сызығының орнына тек 1 ғана сызықтың болуымен сипатталады.

13.3.2.3. Эдвардс синдромы (18+)

Бұл ауруды 1960 жылы Дж.Эдвардс аяқсыздық талқан, оның жиілігі 1/4500-ден 1/650-ге дейін болады. Бұл аурумен ерлерге қарағанда әйелдер көбірек ауырады (3:1). Бұл – ұл балалардың эмбриональдық даму кезінде не өмірінің алғашқы апталарында килтсіп өліп қалатынын білдіретін көрсеткіш.

Бұл аурудың негізгі сипаттамаларына мыналар жатады: нәрестелердің салмағы өте жеңіл (2340 гр), бойлары кішкентай болуы, тектері тегіс, жақтары пашыр дымылған, бас сүйегі кішкентай, құлақтары кішкентай және бас сүйегіне төмендеу орналасқан, тұрсақтыры шығынқы күстүмсіз болып келуі. Птоз, экзофтальм, эпикант дымылған, көздерінің молдір қабырғаның бұдырлануы, көру нерв дискісінің семуі сияқты көру мүшелерінің мүжістігі айқын байқалып тұрыды. Қол саусақтары өте ұзын немесе қысқа болып, 2-5 саусақтары ерекше орналасқан болады. Табандарының пішіні өзгереді. Жүрек-тамыр жүйесінің, бүйректерінің мүжістігі байқалады. Ересек жасқа дейін жеткен балалардың икем-естерінің кем болатындығы байқалған. Эдвардс синдромымен нәресте туылған кезде бала жолдасының (плацента) кішкентай болуы және жалғыз кіндік артериясының болуы арқылы күні бұрып анықталуы болады.



155-сурет. Эдвардс синдромымен туылған нәрестелер (Бочковтан, 2003) шүйдегі шығынқы болуы; микрогения; қол саусақтарының ерекше орналасуы)

13.3.2.4. Патау синдромы (13+)

1961 жылы К.Патау және оның өрітпестері өте кемтар сұрықсыз баланың кариотипін зерттегенде оның Д тобында артық 1 хромосоманың

болатынын анықтал, осы ауруды сипаттап жазған.

Бұл синдромның полицидиядағы жиілігі 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 белгілерінің жұмысқа және қатты тандайларының жиырық, көздерінің өте кіпкентей - әртүрлі дәрежеде микрофтальмиялы болып келуі де атауға болады. Оларда туу біткен катаракта, беттерінің ангиомасы, полидактилия, синдактилия және табандарының шегерулері байқалады. Жүрегінің, бүйректерінің қызметтері бұзылады. Қыз балаларда жатырдың иіскір болуы, ұлдардың үмаларының 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 сүрі де мүмкін.



156-сурет. Питуа синдромымен туылған нәрестелер

(Бочковтан, 2003); 6-триганоцефалия, үстіңгі еріннің және тандайдың екі жақты жиырық; қысқак көз; құлақ қалқанынан төмен орналасуы; ақулақ қалқанының деформациялануы; микрогения)

13.3.2.5. Клайфельтер синдромы (XXY, XXXY, XXXXU, XXX U, XYU)

Клайфельтер синдромы ер адамдарға 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, шықтары тар, биікшелері кең, бұлшықеттері нашар дамыған, астенник немесе әтек (шіңілген адам) типтес болып келеді. Беттерінде және қолтықтарында мардымсыз, өте сирек түктері болады, ал қасағаның түктері өйелдерге ұқсас болады; олардың шаует жолдары семіл (атрофия) қалған, сперматогенез бұзылып бедеу болып келеді. Ақыл-естері кемістеу, өте сенгіш, көңіл-күйі

тез өзгеріп, қызу болады.

Клайфельтер синдромымен ауырған адамдардың дерматоглификациясы өзгерген – қол саусақтарының өрнегінде доғалар жиі кездесіп, қырлар – сығы азайды.

13.3.2.6. Шерешевский – Тернер синдромы (XO)

Бұл синдромды 1925 жылы П.А. Шерешевский және 1938 жылы Г.Тернер тауып сипаттап жазған. Оның орташа жиілігі 1:2000-3000-ға тең және тек өйелдерге кездесіп, әсіресе алғашқы қыздар арасында жиі байқалады.

Шерешевский-Тернер синдромын жаңа туылған қыз нәрестелерде айқын байқауға болады, себебі моносомия X (XO) кейбір мүшелер мен ұлпадардың жатырда бұзылатын-



158-сурет. Шерешевский-Тернер синдромымен ауырған қыз бала (Бочковтан, 2003) Мойын терісінде қнаттордың қатпарлары, сүт бездерінің емініктері жетілмеген

дығынан нәрестелер бірнеше аномалиялармен туылады, яғни салмақтары өте жеңіл, бойлары қысқа, табандарында және қолдарында лимфондық ісіктер, тырнақтарының гипоплазиясы (толық жетілмеуі) байқалады. Жүректерінің туу біткен ақаулықтары, қолқа (аорта), өкпе артериясының тарылтуы (стеноз, коарктация) байқалып, эпикант дамыған, шаптары қысқа (ересек өйелдердің бойлары 140 см. артады), мойны қысқа және жуан болып келеді. Мойын терісінде қнаттордың қатпарлар дамыған (58-сурет). Қаңқа дамуының аномалиялары, көкірек қуысының өзгеруі,



157-сурет. Клайфельтер синдромы (Бочковтан, 2003) Бойы ұзын, гипокостия, қасаға жүндері өйел типі

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 кең, бөкселері тар болып өздерінің сыртқы құрылымы жағынан ер адамдарға ұқсас келеді.

Ауруларда ішкі және сыртқы жыныс мүшелері дамымай, соңғы жыныс белгілері – сүт бездері, қолтықтарында, қасаға үстінде түскер болмайды. Олар белсіз болады, себебі жыныс бездері дамымаған. Бұл аурумен ауырған әйелдерде жыныс хроматині кездеспейді, олардың карнотипі 45 (XO) тең болады. Сол сияқты X хромосомасының басқа да аномалиялары ұзын пішінің немесе қысқа пішінің делекциялары, екі X хромосомалардың транслокациясы, сақиналы X хромосомы т.с.с. байқалуы мүмкін.

13.3.2.7. «Мысықша мияулау» синдромы (5p делекциясы)

Бұл синдромның 5p хромосоманың қысқа пішінің делекциясымен байланысты екенін 1963 жылы Герман дәлелдеген. Оның жиілігі толық анықталмаған. Дегенмен, соңғы кездері бұл синдром жиі кездесетін болып жүр. Оның клиникалық сипаты – бұл аурумен ауыратын балалардың дабыс тембірі ерекше, мысықша «мияулау», жалыншты 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.

13.4. Адамдардың моногендік аурулары

Моногендік аурулар-гипсіді ақуыз молекуласының қызметінің бұзылуына не толық жойылуына алып келетін ген мутациясы салдарынан дамиды түқым қуалайтын аурулардың үлкен



159-сурет. «Мысықша мияулау» синдромымен ауыратын бала (Бочковтан, 2003) Микроцефалия, бас пішіні ай торілі домалақ, эпикант, гипертелоризм, жалпақ мұрын, құлақ қалқаншаларының төмен орналасуы

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%-кедесемі, ал олардың орташа популяциялық жиілігі жаңа туылған нәрестелердің 10:1000 тең. Олардың арасында аутосомды-доминантты аурулар - 7:1000, яғни 60%, аутосомды-рецессивті аурулар - 2,5:1000-30% құрайды. Адам популяцияларында рецессивтік мутациялар саны көп, яғни әрбір адам 3-4 летальдік мутациялар эквивалентінің тасымалдаушысы болып табылады.

Кейбір кең таралған моногендік аурулардың жиілігі кестеле келтірілген.

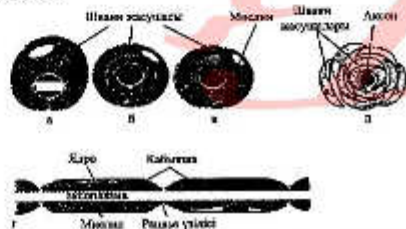
13-кесте. Адамның кейбір кең таралған моногендік ауруларының жиілігі

Ауру	Тұқым қуалау түрі	Жиілігі
Жануалық гиперхолестеролемия	АД	1:500
Ток ішек полипозы	АД	1:15000
Марфан синдромы	АД	1:20000
Гентингтон хорейсы	АД	1:25000
Жетілмеген остеогенез	АД	1:20000
Митохондриялық 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
Дөшешнің үлемелі 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** (ОМIM:118200; 118220). Ол I-A-типі тұқым қуалайтын моторлы-сенсорлы невропатия аурулар тобына жатады. Бұл ауру 1886 жылы сипатталған. Қазіргі кезде тұқым қуалайтын полинейропатиялардың 23 докұсы анықталған.

I-A-типі тұқым қуалайтын моторлы – сенсорлы псіропатиялар (HMSN-IA)-перв талшығының миелин қабықшасының құрылысы мен қызметтерінің бұзылуымен сипатталатын, **тұқым қуалайтын гипертрофиялық полинейропатиялар** деп аталатын, кең таралған ауру түрлеріне жатады.



169-сурет. Шеткі нервтің миелин қабығының қалыптасу жобасы (Иванович, 2003)
а,б,в,г-қалыпты жағдай; д-аурулар

HMSN-IA дамуының себептері болып 17 хромосоманың 17p11.2-12 аймағындағы 1,5 МВ-дупликация сиялады. Хромосомалардың өте жоғары дәрежеде гомологиялық теломерлік және центромерлік учаскелері арасындағы тең емес кроссинговер нәтижесінде 2 хромосома түзіледі-біреуі дупликациямен, екіншісі-делециямен. Дупликация тасымалдаушыларында I-типі HMSN симптомдары байқалса, делеция тасымалдаушыларында тырысу жиі байқалатын псіропатиялар дамиды. I A-типі HMSN симптомдарының дамуы үшін осындағы фактор болып миелин ақуыздарының біреуін қолдайтын PMP22 тегінің дозасының көбеюі екендігі дәлелденген. Бұл ақуыз 160 аминқышқылдарынан тұрады. Шванн жасушаларында экспрессияланады және перифериялық (шеткі) миелин ақуыздарының 2-5% құрайды. Перифериялық нервтердің ішкі миелин қабығы Шванн

жасушаларының қолқабаты жасуша мембраналарының аксон айналасында ширатылуы нәтижесінде түзілген (159-сурет).

PMP22 ақуызының экспрессиялануының күшеюі нерв талшықтарының миелинденуін бұзады. Шванн жасушалары қолқабаты миелин қабатын пайда ете алмайды. Себебі олар бір-бірімен қабытасып білік цилиндр айналасына шоғырланады. Бұл, эндоневриалдық конекер элементтерінің пролиферациясымен қабытасып, нервтің айырлықтай жуаңдауына алып келеді және оның электр импульсын өткізу үдерісін бұзады. Осы бұзылыстар нәтижесінде электрлік импульсация және бұлшықет жиырылуы баяулайды.

Аурудың клиникалық сипаттамалары – аяқ-қол бұлшықеттерінің өлсізденуі мен атрофиясының қатар келуі, сезімталдықтың бұзылуы т.б. Аталған симптомдарға кейде қозғалу координациясының бұзылуы арна ла қосылады.

13.4.2. Иондық арналар аурулары

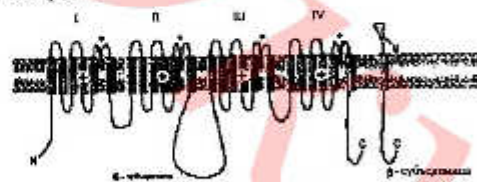
Соңғы 10 жылды натрий, калий, кальций және хлор иондарының арналарының ақуыз субъединицалары гендерінің мутациясына байланысты адамдардың бір топ аурулары сипатталған. Бұл ауруларды иондық арналар аурулары (И) деп атайды. Олардың көпшілігі бұлшықет және нейрондар жасушаларының мембраналарының өткізгіштік және қозу тетіктерінің (механизмі) бұзылуы салдарынан дамиды нерв жүйесінің аутосомды-доминантты аурулары болып табылады.

Бұлшықет мембранасындағы иондық арналардың қызметінің бұзылуы-өксін-өлсін тырысу және митоний сияқты клиникалық симптомдармен байқалуына, ол нерв жасушаларындағы осы арналар патологиясы-тұқым қуалайтын эпидемия (қолшым) және атақилардың дамуына алып келеді.

Иондық арналардың бөрінің құрылысы ұқсас. Олар экстрацеллюлярлық және интрацеллюлярлық 6 трансмембралық сегменттерден құрылған домендерден тұрады. Әрбір доменнің 4-ші сегменті мембрана потенциалының градиентіне сезімтал оң зарядталған біршама аминқышқылдардан құрылған. Доменнің екінші сымдары 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 тиімді өткізілуін қалыптастырады.

Калий арнасында осындай 1 домен, ал кальций және натрий арналарында 4 домендер транслокацияның 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 сегменттерді аймағы 5 және 6 сегмент арасында орналасқан, иондар арнасының порасын қалыптастыратын, эстрациклоларлық учаске болып саналады (161-сурет).

Иондық арналардың қызметінің бұзылуы тұқым қуалайтын аурулардың дамуының себебі болуы мүмкін, оны алған дәлелденген 1990 жылғы Фонтейн болатын.

Натрий арнасының қызметінің бұзылуы әлсіз-әлсіз болатын гиперкалиемиалық салдану (паралич), Эйленберттің туа біткен миотониясы, ацетазол-тәуелді миотония және туа біткен миастения т.б. ауруларға алып келеді.

Әлсіз-әлсіз болатын гиперкалиемиалық салдану (паралич) (OMIM:170500). Бұл ауруды 1956 жылы И.Гамсторі сипаттап жазған. Оның себебі-SCN4A генінің қызметін бұзатын мутация болып табылады. Ген 17 хромосомада -17q23.1-қ 25.3 анықталған және натрий арнасының α -субъединицасының ақуызын кодтайды. Бұл ақуыз құрамында 1836 аминқышқылды болады. Мутациялардың негізгі типтері ақуыздың 2-4 домендерінің аномалияларын пайда ететін нүктелі жөкелеген нуклеотидтердің алмасуы болып саналады. Аурудың патогенетикалық механизмдері болып қарға бұлшықеттерінің натрий арнасының активтенуі нәтижесінде натрий иондарының

бұлшықет талшығына қарай ағылуы болып табылады. Қалыпты жағдайда натрий иондары бұлшықет талшығына мембраналық потенциалдың төмендеуі (75 мВ), Na^+ -арнасының ашылуы нәтижесінде енеді.

Натрий иондарының бұлшықет талшығына енуімен бірге калий иондары жасушадан сыртқа шығып гиперкалиемиа күйін қалыптастырады.

Мутация нәтижесінде натрий арнасының α -субъединицасының қызметі бұзылады, ал бұл бұлшықет талшығы мембранасының реполяризация үлгісінің бұзылуына алып келеді. Мембрананың орташа деполаризациялануы (5-20 мВ) миотонияның көп мөлшерде деполаризациялануы (20мВ) бұлшықеттің әлсізденуінің дамуына алып келеді.

Ауру патогенезінің кезеңдері мынадай болуы мүмкін: жасуша сыртында калий концентрациясының көбеюі \rightarrow бұлшықет талшығының мембранасының деполаризациялануы \rightarrow натрий арналарының ашылуы \rightarrow натрийдың жасуша ішіне, калийдің жасуша сыртына шығарылуының ұзақ уақыт сақталуы \rightarrow бұлшықет мембранасының деполаризациялануының ұзақ уақыт сақталуы бұлшықет мембранасының электрлік қозғалтқышының төмендеуі.

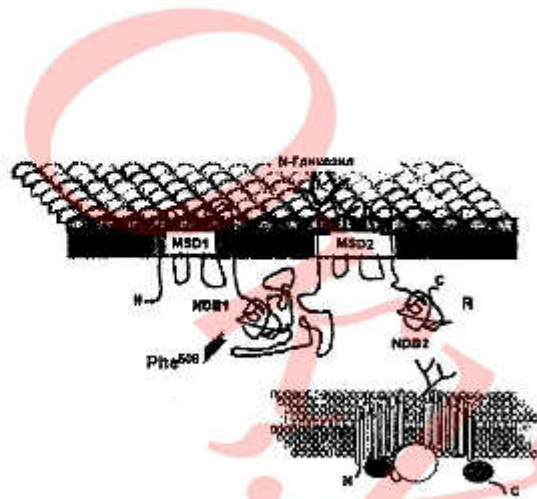
Аурудың алғашқы белгілері 5-20 жаста байқала бастайды және анық байқалатын бұлшықет әлсіздігі мен ацидозия ұстамаларының болуымен сипатталады.

Муковисцидоз (кистоздық фиброз) (OMIM:219700)

Бұл ауруды 1938 ж. Д.Андерсон сипаттап жазып, «үйкей безінің кистоздық фиброзы» деп атаған.

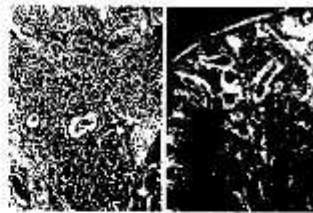
Муковисцидоз (МВ) таралуы жағынан аутосомды-рецессиялі тұқым қуалайтын аурулар тобының ішінде бірінші орын алады. Оның орташа жиілігі жама туылғандардың 1:6000 тең.

МВ гені 7 хромосомадағы ұзын ініне (7q31.2) орналасқан және 24 экзондардан тұрады. Негізгі мутациялар тіпті-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 диагнозына алып келетін 800-ге жуық мутациялар анықталған, аурулардың көпшілігі екі әртүрлі мутация бойынша композиттар болып келеді.



162-сурет. CFTR ақуымының құрылымы
MSD1 және MSD2 трансмембраналық домендер; R-реттеуші домен;
NBD1 және NBD2 нуклеотидбайланыстырушы домендер;
N-C-полимергеz табиғінің ұштары

Геннің кодтайтын ақуымы — «оталыңғықтың муковисцидозды трансмембраналық реттеушісі» (CFTR), 1480 аминқышқылдарына тұрады. сыртқы секреция бездерінің апикальдық бөлімдерінде экспрессияланған хлор арнасы ретінде қызмет атқарады.



163-сурет. Муковисцидоз (Вочковтан, 2003)
А-ұйқы безіндегі кисталар және кеңейген өзектер; Б-қиқылсіз
бронховастақшалар және пневмосклероздар

Арудың негізгі патогенетикалық тетіктері (механизмдері) — кеңірдектің (бронх), ішектердің, ұйқы безінің, италық бездерінің кілегей бөлігін шығаратын бездерінің секреттерінің қою болуы нәтижесінде тығыздалып қалуы. Нәтижесінде кеңірдектің табиғи жолмен тазару үдерісі бұзылады, оларды патогендік флора белсенді көбейіп, қабыну үдерісі дамыды. Қабыну, өз кезегінде, кеңірдектің (бронх) кілегейлі қабығының ісінуіне алып келіп, бөлінетін секреттің әрі қарай қоюлана түсуіне ұласады.

Асқазан-ішек жолдарының бұзыластарының патогенетикалық тетіктерінде (механизмінде) панкреативтік соқтың (сг) су электролит компонентінің өзгерулері, оның қоюлануы және ішек қуысына бөлініп шығуының қиындауы маңызды рөл атқарады. Бұл бір жағынан үлкен дәреттің қанықтасуын және ішек арқылы оның өтуін бұзса, екінші жағынан ұйқы безі ұлпаларының кистоздық өзгерулеріне алып келеді (162-сурет).

Мутация тәрізінде және олардың орналасуына байланысты геннің ақуыз өнімнің қызметі толық не ішінара бұзылуы мүмкін. Бұл ақуыздың клиникалық симптомдарының және зидділігінің 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 бұзыластары, ұйқы безінің қызметінің бұзылулары негізінде; 2) сэркат адамдардың терлерінің құрамында хлоридтер концентрациясының көбеюі (60 ммоль/л); 3) муковисцидоз генінің мутациясын анықтау арқылы жүргізеді.

13.4.3. Аутосомды-рецессивті аурулар

Жұлын (спинальды) амиотрофиясы (ОМIM:253300; 253550; 253400). Бұл, жиілігі жағынан аутосомды-рецессивті аурулардың ішінде муковисцидоздан кейін, екінші орын алатын ауру.

Бұл ауру нейрональдық апоптоз ингибиторы — **геннің** 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 (спинальды) амиотрофиясы; III тип - Кутельберг-Веландер ауруы.

I тип - Вердинг-Гофман ауруы — нэрестелерде алғашқы 6 айлығында

дамыды және өте қатал, зілді болуымен сипатталады. Ауру белгілері құрсақ ішінде даму кезінде – құрсақ ішіндегі баланың өте балу қимылдауы (қозғалуы) арқылы байқалады. Туылғаннан кейін бұлшықет гипотониясы, сіңір рефлекстерінің өспеуі т.б. байқалады. Нәрестелер басын ұстап алмайды және аударыла алмайды. Алғаш аяқтарының төменгі бұлшықеттері зақымданып, өрі қарай дененің жоғары бөлімдеріне таралады. Тынысалу бұлшықеттерінің (қолырга аралық және көкөт) зақымдануы көкірек клеткасының деформациялануына алып келіп, сколиоз және омыртқа жотасының көкірек бөлімінің кифозына ұласады. Аурудың дамуы барысында зақымдану кеңірек және жүзгыншаққа таралады. Аурудың туа біткен формаларында нәрестелер жүрек және тыныс алу мүшелерінің қызметінің жетімсіздігі және инфекция салдарынан бір жасқа дейін дүние салады.

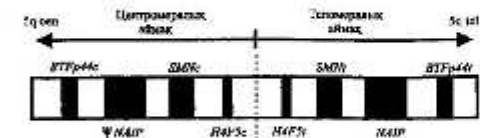
II тип - **жұлын (спинальная) амиотрофия ауруының соқпалы формасы** – 6-18 айдан кейін дамыды және аса бір ауыр болмайды. Нәрестелер алғашқы кездері қалыпты дамыды – басын ұстап алады, отырады, бірақ өз бетінше жүре алмайды. Бұл формаға – қол-басы, тіл, пық және жамбас белдеулері бұлшықеттерінің ліріялеп тартылуы, омыртқа жотасының деформациялануы т.б. белгілер тән. Сырқаттардың тіршілік ұзақтығы 10-12 жыл.

III тип - **Кутежберг-Велландер ауруы** – 18 айдан 20 жас аралығында дамыды. Жамбас белдеуінің шеткі бұлшықеттері ең алғаш зақымданып, 2-7 жастағы балалар жүрген, жүгірген. Баспалдақпен көтерілген кездерде қиындайды. Қолдың және иық белдеуінің шеткі бұлшықеттерінің зақымдануы ауру белгілері байқалғаннан кейін бірнеше жылдан соң зақымданады.

Осы аурудың 3 типінің гендері 5 хромосомадан 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 (SMN2) 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 өзінші бір геннің – NAIP (нейроналдық апонтоз ингибиторының гені) – көшірмесі болады. Осы геннің бір нәсіпте бірнеше экзондарының мутациясы (гомозиготалы күйінде) 40-70% сырқаттарда табылған.



164-сурет. 5 хромосоманың 5q12.2-13 аймағының құрылымы (Ивановтан, 2003)

SMN геніне жақын орналасқан тағы бір ген – H4FS делекциясы да I типті аурудың дамуына үлес қосатыны белгілі болды. Аурудың қалыптасу механизміне қатынасты 4-ші ген-де – BTFR4 бірнеше көшірме күйінде кездеседі. Сырқаттардың 15%-ында гетерозиготалы күйінде осы геннің делекциялары анықталған.

Сонымен, бұл аурудың негізгі этиологиялық факторы болып SMN – геннің теломерлік көшірмесінде, делекциялардың болуы саналады. Ал, аурудың қалыптасуына модификациялайтын факторларға: 1) SMN генінің центромералық көшірмелерінің саны (I типте-2, II-III типтерде 3-тен 5-ке дейін); 2) NAIP және H4FS гендерінің делекциялары жатады.

SMN гені кодтайтын ақуыз – геннің 294 аминқышқылдан 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 ген. 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 митохондриялық ішкі мембранасына тасымалдануын жүзеге асыратын тасымалдаушы – протеиннің - STAR жетімсіздігі. Бұл ауру формаларының бәрі аутосомды-рецессивті тұқым қуалайды.

Ауруды дамытатын белсенді – CYP 21 ген мен қатар онымен көршілес орналасқан белсенді емес – псевдоген – CYP 21 A гені белгілі. Ген және псевдоген 10 экзоннан тұрады және комплексінің

C4A және C4B компоненттерін қолдайтын гендермен тандемдік (жұптасқан) дупликация күйінде кездеседі.

CUR 21 генінің ең жиі кездесетін мутациялары-делециялар (40%), ген конверсиясы (20%) және мүктелі мутациялар - 25%.

Адреногениталды синдромның ең кең таралған формасы (90-95%) - протестеронның дезоксикортикостеронға және 17-гидроксипротестеронның 11-дезоксикортизолға айналуын қатпидейтін 21-гидроксилаза (пптохром 450 с21) ферментінің жетімсіздігіне (дефициті) байланысты дамиды. Оның екі классикалық клиникалық формасы белгілі-**сольтерленуші және жай верильді** формасы.

Сольтерленуші формасы – ферменттің толық жетімсіздігі (дефициті) және тұз айналымының бұзылуымен сипатталады. Патологиялық үдеріс ренин-альдостерон жүйесінде байқалады.

Арудың клиникалық кәріністері нәрестенің туылған күнінен бастап байқалады. Ол – құсу, ішек қатпайталымының жетіспеушілігі, ұйқышыл болуы, азу т.б. күйлерінде дамиды. Ағзаның суыздануы нәрестенің шөкесуіне алып келеді және ол ана емшегінен жиі соралы. Биохимиялық зерттеулер – гиперкалиемиа, гипонатриемиа, ацидоз болатындығын көрсетеді.

Жай верильді формасы – вирилденудің үделуі, соматикалық дамудың желденуі, бұйрекүсті бездің гормондарын бөліп шығаруының жоғарылауымен сипатталады.

Жаңадан туылған қыз балалардың сыртқы жыныс мүшелері, ерте даму нәтижесінде, ересек әйелдердің сыртқы жыныс мүшесіне ұқсас болады, яғни вирилденеді. Мұның негізгі себебі - гипофизде аднокортикотроптық гормондар концентрациясының көбеюі салдарынан адреногормондардың өте көп мөлшерде синтезделуі болып табылады.

13.4.4. Коллагенопатиялар

Коллагенопатиялар-дәнекер ұлпалардың маңызды құрылымдық бөліктері-коллагендердің синтезделуін және ыдырауын бұзатын мутацияларға байланысты дамиды тұқым қуалайтын аурулардың үлкен бір тобы. Коллагендер – адам ағзасының ақуыздар массасының үштен бір бөлігін құрайды. Коллагендердің 40% теріде, 50% -қанқа құрылымдарында және 10%-ішкі мүшелер стромаларында кездеседі.

Коллагендік ақуыздар 1000 аминқышқылдарынан құрылған ширатылған 3 полипептидтік α -тізбектерден тұрады (164-сурет).



164-сурет. Коллагендердің құрылымы (Мивановтан, 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 ақуыздармен қалыптастырылды.

1,2,3,5,9-шы типті коллагендер дәнекер құрылымдарында кең таралған фибриллалық коллагендерде, 4-ші типті коллаген базальдық мембранада кездеседі, 10-шы типті коллаген қаз бүршағанының және көмді торлы қабатының құрылымдарын, 11,12,14-ші типті коллагендер әртүрлі ұлпалардың үлкен коллагендік фибриллаларының құрылымдарын қалыптастырады. 6 типті коллаген жұмсақ ұлпалар мен сіңірлердің микрофибриллдерін пайда етеді, 7-ші типті коллаген тері дермасымен эпидермис құрылымдарының өзін байланысуына 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-U-глицин) п күйінде бейнелеуге болады; X-U-глицинен басқа кез-келген аминқышқылдары.

Коллагендік аурулар-транскрипция, трансляция, процессинг, тасымалдау үдерістерін бақылайтын гендер және әртүрлі типті коллагендердің қалыптасуына қатынасаатын гендер мутациясы негізінде дамуы мүмкін.

Коллагенопатиялардың симптомдары түрліше болады, олардың кейбіреулерінің молекулалық-генетикалық сипаттамасы кестіде берілген.

34 кесте? Кейбір коллагенотинидардың 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	Синклер синдромы, Кинет 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	Бүлденді эпидермалық
9	COL9A1	6q13	Көпшілік эпифизарлық дисплазия
11	COL11A1	1q21	Стеклер синдромы

Жетілмеген остеогенез- (OMIM:162210; 162220; 259420).

Бұл кез таралған аутосомды-доминанты аурулардың бірі. Оның жиілігі-1:10000-1:25000, COL1A1 және COL2A1 гендерінің әртүрлі мутациялары нәтижесінде дамиды 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 экзонның транскрипциялау рамықасының жылжуы типті мутациясы тудырады. Бұл кезде транслацияның қалыпты жүруін қамтамасыз ете алмайтын тұрақсыз α-РНК түзіледі. Жетілмеген остеогенездің (ЖО) 4 клиникалық нұсқалары жиі кездеседі.

ЖО-1-барлық уақытта аутосомды-доминанты жолмен тұқым қуалайды және 3 клиникалық белгілермен сипатталады: көз склерасының көгілдір түсті болуы, болар-болмыс жаракаттанудың өзінде сүйектердің көптеп сынуы және сиңыраулық.

Жетілмеген дентиногенездің болуы не болмауына байланысты есім тип шеңберінде 2 тип тармағын-1А дентин аномалиясы байқалатын және 1в-тістері зақымданбайтық, ажыратады.

Сүйектердің сынуы балалық шақта байқалады. Сынықтар тез бігісіп 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 пренаталдық кезеңде летальды болады. Нәрестенің салмағы аз, мұрындары кішкентай, тағдымұрын, көкірек жасушасы кішкентай, бұғана сүйектері жұмсақ

болады.

ЖО-3-нәрестелер салмағының жеңіл және ұзын, түтікше торіші сүйектердің деформациялануымен сипатталады. Бұл белгілер өмірінің барлық уақытында сақталады, ереск сырқат адамдардың бойы 92-108 см артық болмайды. Сүйектердің сынуы олардың өте жағымсыз деформациялануына алып келеді. Сол сияқты, бұл аурулардың беттері үлбірлігі, микрогнатия, дентиногенездің бұзылуы, склера түсінің көгілдір болуы, естудің бұзылуы, склиоз, кифоз т.б. белгілер байқалады.

ЖО-4-бірінші типке ұқсас, бірақ көгілдір склараның болмауы және дентиногенездің бұзылуымен ерекшеленеді.

Элерс-Данло синдромы (OMIM:153454)-түрліше жолдармен тұқым қуалайтын дәнекер ұлпаның гетерогендік аурулар тобы. Оның кейбір формаларын 1657 жылы Голландия отабысы Давид Мекрен сипаттал 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-доминанты, 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 «жілді», 2-ші типі жеңіл күйде байқалады.

Бұл синдромның кейбір диагностикалық критериялары 35 кестеде келтірілген.



166-сурет. Элерс-Данло синдромы (Бочковтан, 2006)

33-кесте Элерс-Данло синдромының кейбір аутоcоmды-доминантты формаларының негізгі симптомдары

Синдром типі	Теріде байқалатыны			Буындардың бұлғамалық қозғалыштығы	Басқа да асқын белгілері
	Гүнер созылғыштығы	Сынығыштығы	Қли ауларға ынталылығы		
1	+++	++-	++	+++	Қантанырлар және ішектерде асқын
2	++	++	+	++	-
3	++	+	+	+++	Артриттер
4	-	+++	+++	+	Артериялардың, ішектердің, жатырдың үзілістері

Элерс-Данло синдромының симптомдар көптеп оның әртүрлі типтерінде түрліше дәйтелана береді, сондықтан олардың бөрімен де тапсқан жиі. Олар:

1. Терсі: өте күшті созылғыш, мақпалшы жұмсақ болуы, сынығыш, жиі қанаулар, қондар-қара сепкілдердің (20-дан астам), көптеген тыртықтардың болуы;
 2. Буындары: шыныпақтың-(5 саусақтың) 90° кері қайырылуы, шыныпақ буынының, тізе буынының 10°-қа еркін кері қайырылуы, буындардың жең-жеңіл тыйыл пығуы, жалпақ табан;
 3. Көздері-птоз, төр қабатының түсіп қалуы, көз алмасының жыртылуы;
 4. Қулақтары: өте күшті созылдуы;
 5. Тістері: ішінара аденития, артық тістердің болуы, парадантоз, көпшілікті кармес;
 6. Көкірек жасушысы: сколиоз, кифоз, лордоз, арқасының жалпақ болуы, төс сүйектің ішке кіріп орналасуы;
 7. Аяқ-қолдары: варрикоздық веналар, жілінілікте тері асты түйіндердің болуы, жалпақ табан;
 8. Жүрегі: аритмия, вегетокантанырлық (вегетосудистая) дистония, жүрекке-қарынша аралық қалпақша пролапсы;
 9. Ішкі мүшелер: асқазан, бүйрек және жатыр птозы;
 10. Ми: ми сосудларының аневризмасы, қанқұйылулар.
- Сонымен, Элерс-Данло синдромында ағзаның барлық мүшелер жүйесінің бұзылмалары байқалады. Олардың арасынан маңызды диагностикалық белгілері-терінің өте күшті созылғыштығы, тері

асты түйіндердің болуы, буындардың жеңіл кері қайырылуы, ұлпалардың жең-жеңіл жарықттығуы, жүрекке-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 субстраттары (заттарды) ыдыратуға және тасымалдауға қатынастығын іш жасуша рецепторлары қызметтерін өткіретін ферменттердің катализдеуші қызметтерінің жойылуына негізделеді. Бұл топ ауруларының патогенезі аралық заттардың жинақталуына не ақырғы өнімдерінің жетіспеушілігіне (дефицит) алып келетін белгілі бір биохимиялық үдерістердің бұзылыстары болуы мүмкін.

Зат алмасудың тұқым қуалайтын ауруларының жіктелуі өлі күнге дейін толық қалыптаспаған, дегенмен оларды төмендегідей топтарға топтастырады:

- Аминокислоттарының алмасуының тұқым қуалайтын аурулары – аминокислотопатиялар (альбинизм, фенилкетонурия, тирозинемия т.б.);
- Көмірсулардың алмасуының тұқым қуалайтын аурулары – галактозуриялар (галактоземия, гликогеноздар);
- Липидтер алмасуының тұқым қуалайтын аурулары – липидоздар (жыңғылдық гиперхолестеролемия, сфинголипидоздар, лейкоэнцефалиялар);
- стероидтық гормондардың алмасуының тұқым қуалайтын аурулары (адреногенитальдық синдром);
- Эритроидтардың алмасуының тұқым қуалайтын аурулары (гемолитикалық анемиялар - қаназдылық);
- Металдардың алмасуының тұқым қуалайтын аурулары (Вильсон-Коночалов ауруы);
- Лизосомалық аурулар (мукополисахаридоздар);
- Пероксисомалық аурулар (Цельвегер синдромы);
- Митохондриялық аурулар.

13.4.5.1. Аминокислоттардың алмасуының бұзылуы нәтижесінде дамидын аурулар (аминоацидопатиялар)

Аминокислоттардың алмасуының бұзылуы нәтижесінде дамидын көптеген тұқым қуалайтын аурулар белгілі. Ең жиі кездесетін және жақсы зерттелген аминокислотопатиялар – фенилаланин және тирозин

аминокислоттарының алмасуының бұзылуына байланысты.

Фенилаланин – ағзада синтезделмейтін, тек ас құрамында ағзаға жеткізілетін, адмастыруға болмайтын аминқышқыл. Бауыр жасушаларында экспрессияланатын фенилгидроксилаза көмегімен ол тирозинге айналады. Тирозиннің өрі қарай адмасулары бірнеше жолдармен жүзеге асады, біріншісі – тирозингидроксилаза бақылайды. Осы ферменттің әсерінен тирозин дигидроксифенилаланинге (ДОФА) айналады. ДОФА-ның өрі қарай өзгерулері меланиннің түзілуіне алып келеді.

Фенилаланиннің және тирозиннің метаболизміне қатысатын 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 пигментсіздіктің негізі болып ми және ішкі мүшелер жасушаларына улы өсер ететін фенилаланиннің және оның өнімдерінің – фенилпрожун, фенилсірке және фенил сүт қышқылдарының көптеп жинақталуы саналады. Сонымен қатар, фенилаланин алмасуының ақырғы өнімі – меланиннің жетіспеушілігі байқалып, сырқаттардың терісінің, шаштарының, көздерінің қасаң қабығуының пигментациясының (боялуының) төмендеуі орны алады.

Аурудың клиникалық көріністері дүниеге келгеннен кейін 2-3 айда дами бастайды. Алғашқы симптомдары – тез қозу (мәзсіздік), гиперрефлексия және бұлшықет



167-сурет.
Фенилкетонуриямен
ауыратын адам
(Бочковдан, 2006)
Тері, шаш, көз
пигментациясының
олсіз болуы

гипертонусы. Сырқаттардың тер және несептерінің иісі ерекше, «тышқан» иісіне ұқсас болады. Фенилаланиннің жинақталуы 6 жасқа дейін ОИЖ кері қайтпайтын өзгерістеріне ұласады. ФКУ сырқаттарында ақыл-өстерінің кемістілігі байқалады.

Альбинизм – сырқаттар терісінде, шаштарында және көз құрылымдарында меланиннің болмауы не жеткіліксіз мөлшерде болуы нәтижесінде дамидын бір топ тұқым қуалайтын аурулар. Меланин иеланозиттер деп аталатын жасушалар субпопуляцияларында өндіріледі. Меланин биосинтезінде 3 фермент өрекет етеді: тирозингидроксилаза (тирозиназа), ДОФА-хромтаутомсраза, ДГИК-оксилаза. Олардың ішінде ең маңыздысы – тирозиназа.

Шаш бадамшаларында тирозинмен бай болуы – болмауына байланысты екі түрлі альбинизм ауруы дамиды:

I типті көз-тері альбиизмі (ОМІМ:203100) – аутосомды рецессивті тұқым қуалайтын ауру; жиілігі жаңа туылғандардың 1:20000 тең.

Бұл аурудың даму себептері 11q14-q21-де орналасқан тирозиназа генінің мутациялары болып саналады. Мутациялардың көпшілігі – жеке нуклеотидтің алмасуы. Фермент белсенділігіне қарай аурудың екі нұсқасы белгілі: 1 нұсқасында фермент белсенділігі 0-ге жақын, яғни белсенділіктің болмауымен сипатталады. Норестенің терісі, шаштары сүттей ағып, қалалары болмайды; сырқаттар еш уақытта күнге күймейді. Екінші нұсқасы – тирозиназа ферментінің белсенділігі 20-30% деңгейде болады; клиникалық симптомдары – терінің, шаштардың пигменттелуі (боялуы) – өлсіз болады, өсу барысында шаштарының реңі қоюлануы мүмкін.

II типті көз-тері альбиизмі (ОМІМ:203200) – бұл афро-американдықтарға тән, жиілігі 1:4000 немесе 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 межбраналық интегралдық ақуыз – P 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 тәні – аутосомды-рецессивті. Қазіргі кезде бауыр жасушаларында галактозаның глюкозаға

айынуына қатынастық ферменттердің жетіспеушілігі нәтижесінде дамиды, осы аурудың 3 генетикалық нұсқалары белгілі:

Титті галактоземия-галактоза І фосфаттың уридиндифосфогалактоза-ға және глюкоза-І-фосфатқа адырауын катализдейтін ГІФ4Т жетіспеушілігі нәтижесінде дамиды ауру. Мутацияның негізгі типі полинуклеотидтің 108 орында глициндің 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 бүйректен ушы әсер етуі болып табылады. Улау нәтижесінде лейкоциттердің бактерицидік белсенділігі бастырмаланып сепсис дамиды.

Аурудың клиникалық көріністері нәрестенің туылуының алғашқы күндерінде лоқсу, күсу, 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 өмірдің алғашқы айларында катаракта дамиды. Уақтылы лұрыс емделмесе аурулар бүйрек және ми қызметтерінің жетіспеушілігі салдарынан дүние салулары мүмкін.

Галактоземияның негізгі емдеу әдістері – лактозасыз диета.

13.4.5.3. Липидоздар. Жанұялық гиперхолестеролемиялар

Бұл моногендік не мультифакторлы, генетикалық гетерогенді аурулар тобы болып табылады. Аурудың көптеген түрлері – липопротеиндердің синтезделуіне және адырауына қатынастық түрліше гендердің мутациясының нәтижесі болып саналады. Мутация, әсіресе тығыздығы төмен липопротеиндер рецепторының геніне жиі байқалады. Бұл 2 а типті жанұялық гиперхолестеролемия (OMIM:143890) ауруының дамуына алып келеді, ол аутосомды-доминантты тұқым қуалайды, орташа жиілігі өртүрлі популяцияларда 1:500-ден (гетерозиготалылар) – 1/1000000 адамға дейін (гомозиготалылар). Тығыздығы төмен липопротеиндер рецепторының гені 19 хромосомада 19p13.2-r1 орналасқан және 18 экзон, 17 интрондардан тұрады. Оның кодтайтын рецепторы доменилік құрылысқа ие, 860 аминқышқылдарынан құрылған гликопротеин болып табылады. Қазіргі кезде оның 420 өртүрлі мутациялары сипатталған. Олардың кейбіреулері рецептордың синтезделуінің тоқталуына, рецепторлардың жасуша мембранасында

топтасуына, рецепторлардың ЭПТ-дан Гольджи кешеніне миграциялануының бұзылуына, рецепторлардың тығыздығы төмен липопротеиндермен (лиганда) байланысуының өзгеруіне т.б. алып келеді.

Жанұялық гиперхолестеролемиялардың патогенезі төмендей-дей болуы мүмкін: тығыздығы төмен липопротеиндер рецепторларының жасуша мембранасында жетіспеушілігі және қызметтік белсенділігінің бұзылуы оның қандағы концентрациясының көбеюіне алып келеді. Олардың қаңға ұзақ уақыт айналып жүруі химиялық өзгерген тығыздығы төмен липопротеиндерді «жұтатын» макрофагторілі жасушалардың («мазарушы» жасушалар) пайда болуын туғызады. «Тазартушы» жасушалар – қантамырларда атеросклероздық түйіндердің (бляшка) түзілу көлдері болуы өбден мүмкін.

Клиникалық көріністері - аяқ-қол бұлтшықеттері сіңірлерінде, көз орбитасы айналысында ашық – сары қантамырлардың болуы және липидтердің қантамырлар қабырғасына, теріге, сіңірлерге көптеп жинақталуы күйінде байқалады.

Аурудың ең зиялі салдары коронарлық артериялар мен қолқада (орта) атеросклероздық түйіндердің (бляшка) 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 концентрациясының анықтауға негізделеді. Гомозиготалыларда бұл көрсеткіш 600 – 1000 мг/д.л. болса, гетерозиготалыларда 350–550 мг/д.л-дан аспайды.

13.4.5.4. Гемоглобинопатиялар

Гемоглобинопатиялар – глобин ақуымдарының полипептидік тізбектерін кодтайтын гендердің мутациясы нәтижесінде дамиды тұқым қуалайтын аурулар тобы болып табылады. Гемоглобинопатиялардың әр түрлі нұсқаларында не гемоглобин формасы өзгереді, не глобин тізбектерінің құрамының ара – қатынасы өзгереді.



168-сурет. Жанұялық гиперхолестеролемиямен ауыратын ер адамның аяқтарындағы көптеген желітелімдер (Бочковтан, 2006)

Гемоглобин 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 ($\alpha_2\beta_2$), ал 2-2,5% гемоглобиндері Нв А₁ ($\alpha_2\delta_2$), тек 0,1-2% гемоглобиндері ұрық (феталды) гемоглобині НвF ($\alpha_2\gamma_2$) күйінде болады.

Эмбриондық барысында гемоглобиндер ара-қатынасы мүлдем басқаша болады және постнатальдық кезеңде еш уақытты кездеспейтін формалары кездеседі. Мысалы, 18 апталық ұрықтар құрамында ересек адамдарға кездеспейтін - ϵ полипептид тізбегі бар Нв Gowar2 ($\alpha_2\epsilon_2$) гемоглобин, 20-шы аптадан бастап бұл гемоглобин НвF ($\alpha_2\gamma_2$) гемоглобинмен ауыстырыла бастайды және ол курсактағы билала, жаңадан туылған нәрестелерде басым болады. Феталдық гемоглобиннің А гемоглобинмен алмастырылуы I жаста жүзеге асады.

Глобин гендерінің орналасу ерекшеліктеріне және транскрипциялануының қадағалануының күрделілігіне қарай бұл аурулардың қалыптасуының бірнеше генетикалық тетіктері белгілі. Альфа (α) тізбектің 2 қосарланған (дуплекеті) гендері 16 хромосомада (16p13.3-pter - (α_1, α_2) орналасқан. Бетта (β) глобин тізбектерінің гені 11 хромосоманың 11p15.4 - p15.5 учаскесінде кластер түзіліп орналасқан. Кластерде гендердің орналасу реті олардың эмбриогенезден ересек жасқа дейін біріділігінен 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 өкілдері альфа (α) глобин тізбектерімен бірлесіп өр түрлі гемоглобин типтерін қалыптастырады. Кластер гендерінің кезек-кезегімен экспрессиялануы оның 5' ұшыннан біршама қашықта орналасқан промотордың реттеуші гендері арқылы жүзеге асады. Белгілі бір глобин тізбегінің экспрессиясын төмендететін не толық бастырмайтын мутациялар пайда болған жағдайда кластердің басқа гендерінің экспрессиясының күшеюі байқалады. Нәтижесінде тиісілі жас кезеңіне тән емес гемоглобиндер түзіледі.

Альфа (α) және бетта (β) глобиндер санының азаюы не толықтай болмауы және гемоглобин молекуласында олардың басқа тізбектерімен 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 болған нүктелі мутациялар нәтижесінде туындайтын көпшілікті аллелизм күйінде кездеседі. Қазіргі кезде

мұндай мутациялардың 300-ге жуығы сипатталған.

Талассемиялардың басқа гемоглобинопатиялардың кең таралған нұсқаларына орақ пішінді қанағатылмқ ауруы, метгемоглобинемия және эритроцитоздарды да жатқызуға болады.

Альфа (α) талассемия (OMIM: 141850)

Альфа (α) глобин тізбектері гендерінде болатын мутациялар негізінде дамиды ауру тобы. Олардың генетикалық себептері альфа (α) тізбектері (2 α және 2 β геннің 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 **микротицоз**ға дамуына, үш көшірме делециясы **созылмалы гемоблистикалық қан аздылығын** сипатталатын және 4 бетта тізбектен құрылған гемоглобиннің түзілуіне алып келетін аурудың нағыз клиникалық димығын типін қалыптастырады. Ал, 4 көшірмені қамтитын делеция альфа (α) тізбектің мүлдем болмауымен және тіршілікті болдырмайтын төрт гамма (γ) тізбектерден (Нв 4) құрылған гемоглобиннің түзілуіне алып келеді.

Бетта (β) талассемия (OMIM: 141950) - геннің бетта (β) глобин тізбектерінде пайда болған мутациялар негізінде дамиды аурулар тобы. Мутация тиісінше 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 ражжасының жылжуы типті мутациялар нәтижесінде дамиды. Оның себебі болып геннің промоторлық учаскесінде TATA, - ЦТ және ЦАЦЦ бокстарына, 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. Сиректірдің осүйіні кешігуі, бас және бет сүйектерінің дизморфиясы, гемоліз т.б. белгілер байқалады.

Орақ пішінді қанағатылмқ (анемия) - бетта (β) глобин генінің мутациясы бойынша гомо-және гетерозиготалыларда дамиды

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 белгіз ауруы кең таралған аймақтары - Орталық Африка, Жерорта теңізі, Үндістан т.б. елдерінде жиі кездеседі.

Э гемоглобиннің түзілу себебі болып – бетта (β) тізбектің 6 ормандал аминқышқылдарының глутаминмен алмасуына алып келетін нүктелі мутация саналады. Бұл – гемоглобиннің срігіштігінің төмендеуіне және полимерленуінің жоғарылуына алып келеді. Ал, олар өз кезегінде эритроциттер пішінін орақ пішінді етіп өзгертеді. Мұндай эритроциттер жабысқақ, иілгімалігі жойылған болады, ұсақ қантасырларды тығындап тастайды және гемолизденеді.

Қантамырлардың тығындалуы илемия ошағының пайда болуына алып келеді. Егер ауру ұзаққа созылса ішкі мүшелерге, сүйек кемігінде, бас миында инфаркттың дамуына ұласады.

13.4.5.5. Мукополисахаридоздар (МПС)

Мукополисахаридоздар (МПС) – лизосомаларда гликозамингликандардың қоспасына ферменттік катализдеу үдерістерінің бұзылуы салдарынан дамытын 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-гликозидазалардың белсенділігінің бұзылуы және бір нұсқасы – трансфераза жетімсіздігі нәтижесінде дамыды.

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 өштегі сұрықсыз болуы; 2) өсудің кешігуі; 3) қаңқа құрылысының диспропорциясы, омыртқа жотасының деформациясы (күнжастық) кифоздар, сколиоздар; 4) есігудің төмендеуі; 5) көздің қасан қабатының бұдырлануы; 6) гелиотспленомегалия т.б.



169-сурет. Гунтер синдромы (Бөкейстан, 2006) Аурудың бет өштегі өте сұрықсыз

36-кесте. Мукополисахаридоздардың әртүрлі типтерінің қысқаша сипаттамасы

Ауру аты	ОМҮМ	Тұқым қуалау түсі	Фермент	Ген	Клиникалық сипаттамалары
Гунтер синдромы I-тип	252800	АР	Альфа (α) L-изуронон сульфатаза	4p16,3	Азыл есі кем, аласа бойлы, қақпақ аномалиялары, көздің қасан қабатының бұдырлануы
Хантер синдромы II-тип	309900	ХР	Идуронн сульфатаза	Хq28	Азыл есі кем, аласа бойлы, қақпақ аномалиялары гелиотспленомегалия
Синдромно ауру – III тип	252900 252920 252930 252940	АР	1) Гепаран-N сульфатаза; 2) -L- глюкозаминидаза; 3) ацил-S-а-глюкозамин-N-ацетилтрансфераза;	17q25.3 17q21	Азыл есінің кем болуы, гелиотспленомегалия, аласа бойлы
Маркс ауруы IV-тип	230500	АР	1) Глюкозамин-6-сульфатсульфатаза; 2) -Галактозидаза	16q24.3 22q13.1pter	Ергежейлілік, қақпақ аномалиялары, көздің қасан қабатының бұдырлануы
Ланг-Морето синдромы IV-тип	293200	АР	3) Арилсульфатаза B; 2) N-ацетил-галактозамин-4-сульфатсульфатаза	5q13-q14 7q21.1-q22	Қаңқа аномалиялары, жүрек қызметінің бұзылыстары
I-жасушалы аурулар МПС-II-тип	242500	АР	N-ацетил-глюкозамин-1-фосфаттрансфераза	4q21-q23	Гликозамингликанды артық барлық түрлерінің жөбіні (жөбінушілік)

Гунтер синдромына - қаталдықтың үлелеп дамуы, өмірдің қысқаруы сияқты жағымсыз белгілер тән.

Хантер ауруы да I-типті МПС сияқты қатал түрде болады.

МПС-3-типті Санфилиппо 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-жасушалық ауру (OMIM 252500) гликозамингликоздардың алмасуының бұзылуы салдарынан заттардың жинақталуы негізінде дамиды ерекше ауру. (I-ағыл. «Inclusion» – кірме зат). Ауру себебі – манноза 6 фосфат тобының лизосомалық гидролизаторы жалғанып қамтамасыз ететін фермент тегінің мутациялары болып табылады. Оның клиникалық сипаты МПС – I – нұсқасына ұқсас болады.

13.4.5.6. Peroxisomalдық аурулар

Пероксисомалық аурулар – пероксисомалардың құрылысының және қызметтерінің бұзылуы негізінде дамиды аурулар тобы болып табылады. 50 жұп пероксисомалық ферменттер өте ұзын май қышқылдарының, дискарбон қышқылдарының, простагландиннің бета (β) тотығуын қамтамасыз етеді. Peroxisomalарда миелин құрамына кіретін және мембрана фосфолипидтерінің 5-20 % құрайтын плазмалогендер биосинтезінің алғашқы екі кезеңі жүзеге асады.

Пероксисомалық аурулардың дамуының негізгі себептері – органелла ішлік күрделі ферменттік реакциялардың, ақуыштардың органелла мембранасы арқылы тасымалдануының және олардың рецепторларының қызметтерінің бұзылулары болып табылады.

Пероксисома биогенезіне қатынасатын ақуыштарды 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 – **Целестер синдромы**. Оның жиілігі жаңа туылғандардың 1:25000–1:50000 аралығында. Бұл синдромнан 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 күрсік ішпелік гипотрофия (салмағының аз болуы), бет және бас сүйегінің дизморфиясы т.б. тән. Ең маңызды симптомдары – бұлшықеттерінің гипотониясы, бүйрек поликистозы, бас миының дамуының

ақаулықтары.

Балалардың бөрінің психомоторлық дамуы кешігеді, тіршілік ұзақтығы қысқарады. Сырқаттардың көпшілігі бір жыл ішінде дүниә салады.

13.5. Мендель заңдарынан ерекше (дәстүрлі емес) тұқым қуалайтын аурулар

Соңғы жылдардағы деректер бойынша тұқым қуалайтын аурулардың тек 1/3 ғана дәстүрлі, моногенді аутосомды жолдармен тұқым қуалайды. Қалған тұқым қуалайтын аурулардың тұқым қуалаушылығы Г.Мендель заңдарынан өзгеше болады. Қазіргі кезде оларды 4 топқа бөледі:

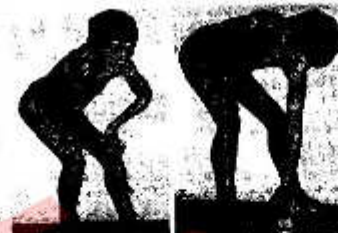
- 1) жыныспен тіркес тұқым қуалайтын аурулар;
- 2) митохондриялық аурулар;
- 3) генетикалық импринтинг аурулары;
- 4) қайталанатын үш нуклеотидтер экспансиясы салдарынан дамиды аурулар.

13.5.1. X-тіркескен аурулар

Бұл топқа жыныс хромосомалардағы гендердің мутациясы арқылы дамиды аурулар жатқызылады. Олардың көпшілігі X-тіркескен тип арқылы тұқым қуалайды, ал Y-хромосомаларда шамалы ғана гендер болады. Олардың мутациясы аталық жыныс бездің қызметінің бұзылуымен сипатталатын тұқым қуалайтын аурулардың дамуына алып келеді.

X-тіркескен тұқым қуалайтын аурулар моногендік аурулар сияқты, доминантты және рецессивті тұқым қуалайды. Олардың кейбіреулерін төменде сипаттаймыз.

Дюшени/Беккердің бұлшықет дистрофиясы (OMIM: 310200) - ауру екі клиникалық формалы кездеседі. **Дюшенинің**



170-сурет. Дюшени миопатриясы (Боккетайн, 2006) Еңкейгеннен кейін қиындақпен 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.Беккер сипаттап жазған, оның жиілігі ер адамдар арасында 1:20000-25000. Рecessивті тұқым қуалайды.

Ауру себебі болып дистрофин генинің мутациялары саналады. Мутациялардың негізгі типі – генинің ортүрлі ұштарындағы- 5' – ұшындағы 6-19 және 3'–ұшындағы 40-43 экзондары қамтитын ірі делециялар болып табылады.



171-сурет. Миотониялық дистрофия (Бочковтан, 2006)
Проз, бет бұлшықеттерінің өлсіздігі, шайнау бұлшықеттерінің семуі

ингибиторлық орналасып, N-ұшымен цитоплазмалық актинмен, ал C – ұшымен мембраналық гликопротеин кешенімен байланысады. Дистрофин және онымен байланысқан ақуыздар кешені бұлшықет цитоскелетінің 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 ұлғайып, қызметтік мүмкіншіліктерінің жойылуына не айтарлықтай төмендеуіне алып келеді.

Аурудың алғашқы белгілері 1-5 жаста байқала бастайды. Сырқаттардың көпшілігінде алғашқы моторлық (қозғалыс) дамуының

Генинің қолпайтын ақуыз – дистрофин цитоскелеттің мембраналық ақуыздары – спектрин тобына жатады және 4 доменнен тұрады. Дистрофиннің негізгі қызметі – бұлшықеттің жирылу кезінде бұлшықет талшығының ықпалымен және ийемділігін қамтамасыз ету. Бұл дистрофиннің құрылым ерекшелігі және спецификалық орналасуы негізінде мүмкін болады.

Ақуыз бұлшықет талшығының сарколеммасының (бұлшықет талшығының мембранасының) астында өрілген димер күйінде

кеңігуі орын алады. 14 жастан кейін аз бетінше жүргенде жиі құлап қалу, тез шаршуы байқалады. Аурудың алғашқы сатыларында ақ сіңір рефлекстері жойылады не төмендейді. Патологиялық 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 беттерінде жүре алады, әрі қарай мүгедек арбамен пайдаланады.

IX типті тұқым қуалайтын моторлы-сенсорлы ийропатия (OMIM362800).

Бұл ауруды алғаш рет 1889 жылы Херричтем сипаттап жазған, ал X-хромосомамен тіркес доминантты тұқым қуалайтындығын 1993жылы Галл анықтаған. Оның гени Хq13.1 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 қаттылығы мутация типіне байланысты болатындығы анықталады. Миссенс-мутацияларда нонсенс және делецияларға қарағанда ауру симптомдары айқын байқалмайды.

Ген өнімі – ақуыз коннексон – 32. Ол миелінде орналасқан және глиияның иондық арналарының қызмет етуін қалыптасарызын жасушааралық түйісу (контакт) ақуызды болып табылады. 6 коннексон бірігіп шеткі нервтің миелон қабағы арқылы импульстың қалыпты жылдамдықпен өтуін және білік (оса) цилиндрлік қоректенуің қамтамасыз ететін коннексон пайда етеді. Генинің 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 бұлшықеттерінің өлсіздігі, табанының деформациялануы, жүрудің өзгеруі т.с.с. күйде болады. Сіңір рефлекстерінің семуі алғашқы сатыларында-ақ байқалады, ең алдымен тобық (ахилла) сіңірлерінің рефлексі семелі (100%-ауырларда), содан кейін тізе сіңірлерінің рефлекстері (90%-ер адамдарда, 50% әйелдерде) семелі.

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 өлсіздеу байқалады. Әйелдерде айқын байқалатын симптомдар – созылған

қолдарының саусақтарының дірілдеуі (тремор), аяқ сіндірлерінің 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 беріледі.

Қазіргі кезде У-хромосомада орналасқан 100-ге жуық гендер шоғырланған. Олардың көпшілігі ағзаның ерекше типті фенотип бойынша дамуын қадағалайды, сперматогенезге қатынасады және дене, тіс жүйесінің іс-шарасын бақылайды. Кейбір гендердің мутациясы аталық без, қуық безі ретінде (ісік) дамуына алып келеді.

У-хромосома гендерін 3 топқа бөледі:

1) Х және У хромосомаларына бірдей (сәйкес) болатын митохондриальдық аймақ гендері. Бұл гендердің мутациялары сперматогенез мейозында гомосомалардың конъюгациялануын бұзып, бедеулікке алып келеді;

2) рекомбинацияланбайтын Ур және Уq аймақтарында орналасқан 10 Х-У гомологтық гендері. Бұл гендер көптеген ұлдар мен мүшелерде, сол сияқты аталық безде және қуық безінде экспрессияланады.

3) рекомбинацияланбайтын Ур және Уq аймақтарында орналасқан 11 У-спецификалық гендер. Бұл гендердің өнімдері протинкиназа және фосфотазе қызметтерін атқаратын транскрипция факторлары және цитоксиндер рецепторлары рөлдерін атқаруы мүмкін.

13.5.3. Митохондриальдық аурулар

Митохондриальдық аурулар – митохондриялардың құрылысының және биохимиялық үрдістерінің бұзылулары нәтижесінде дамиды тұқымқуалаушылық аурулардың үлкен тобы болып табылады. Митохондрия ДНК-сының мутацияларының аламын 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 болғандығы анықталды. Ол 16569 н.ж. тұратын сахианалы жалғыз

хромосомадан тұрады. мтДНК-сының ядролық ДНК-дан біршама ерекшеліктері белгілі:

1) гендерінде нитрозлар болмайды;

2) митохондриальдық а-РНҚ-ларда 5' және 3' – трансляцияланбайтын біріділіктер болмайды;

3) митохондрия хромосомасының ішкі және сыртқы тізбектерінің тығыздығы түрліше болады және оларға Н-ауыр тізбек және L-жеңіл тізбек деп бейнелейді;

4) мтДНК-сында Д-ілімек болады, ол реттеуші қызметтер атқарыды;

5) Н-тізбектің репликациясы мтДНК айналымының басында жүреді және ол 2/3-нен өткеннен кейін L-тізбектің репликациясы басталады және ол Н-тізбекке қарма-қарсы бағытта жүреді;

6) мтДНК-сының генетикалық қолмада біршама ерекшеліктер болады: митохондрия кодының АУА кодоны изолейлинді емес метионинді кодтаса, ядролық стоп-кодон УГА – митохондрияда триптофанды кодтайды, ал АГА және АГГ-триплеттері (ядролық ДНК-да әрқинді кодтайды) теривинилды коддар болып табылады.

мтДНК-сында 13 полипептидтер, 22 тРНҚ, 2-рРНҚ гендері болатындығы бұрыннан белгілі. Тотықтыра фосфорлау үдерістеріне қатынасағын 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 (әлсіздігі емес) тұқым қуалайды.

Сондықтан да митохондриальдық аурулар ядролық гендердің мутациясы және мтДНК-сының гендерінің мутациялары арқылы дамиды және төменде біз кейбір митохондрия геномының мутациясы негізінде қалыптасатын ауруларға сипаттама береміз.

Керис-Сейра синдромы (ОМIM: 530000). Бұл ауру 1958 жылы сипатталған. Оның негізгі себебі ұзындығы 2000-10 мың нж. тән мтДНК-сының ірі делециялары болып табылады.

Аурудың алғашқы симптомдары 4-20 жас аралығында байқалады және 3 симптомдар жиынтығын қамтиды:

1) офтальмооплегия; 2) кол-анктары бұлшықеттерінің үдемелі әлсізденуі; 3) көздің тор қабатының пигменттік дегенерациясы.

Аурудың үдемелі дамуы барысында аталғын симптомдарға жүректің ырықты жұмыс істеуінің бұзылуы, қарыншаларының кеңейіп сияқты жүректің зақымдануы, көру нервінде атрофиясы, эндокриндік бұзылыстар қосылады.

Аурулар 10-20 жылдан кейін жүрек-қантамыр қызметінің жетіспеуі

шілігінен дүние салды.

MELAS синдромы (OMIM:540000) – митохондрия ДНҚ-сының нуклеид мутациялары негізінде дамиды ауру. Ауру белгілері 5-15 жас аралығында байқалады. Оның негізгі симптомдары: инсульт, қазерлі бас сәкінасының ұстауы, псхкомоторлық дамулық кенгітуі. Инсульт көбінесе бас миының саямй, төбе не шүйде бөлімдерінде жиі байқалып, тез арала қалпына келуі мүмкін. Инсульттардың қалыптасуының себебі – ми қантамырларының (артериялар және қылтамырлар) қабырғаларында митохондриялардың өте көп бөлінуі (көбеюі) болуы мүмкін.

Аурудың үдетіп дамуы нәтижесінде неврологиялық симптомдар – бұлшықет әлсіздігі, қалтыраулар, ұстамалар, атаксия және нейросенсорлық көрсендік дамуы мүмкін.

Жиі кездесетін мутация – 3243 орында жеке нуклеотидтердің алмасуы (A→G). Бұл мутация tRNK Leu генинің транскрипциялық терминаторын активсіздендіреді.

Екінші жиі кездесетін мутация – 3271 орында T→Ц алмасуы болып табылады.

13.5.4. Қайталанатын үш нуклеотидтер экспансиясы аурулары

Қайталанатын үш нуклеотидтер экспансиясы аурулары гендердің реттеуші не трансляцияланатын (мағыналы) бөлімдерінде қайталанатын үш нуклеотидтердің жұптасқан (ландемді) көшірмелерінің көбеюінен сипатталатын «динамикалық мутациялар» салдарынан дамиды тұқым қуалаушылық аурулардың үлкен бір тобы болып табылады.

Қалыпты жағдайда кейбір гендерде белгілі бір мөлшерде қайталанатын үш нуклеотидтердің болатындығы белгілі. Өрбір қалыпты гендерде осындай қайталанулар саны бірнеше жүзге дейін жетеді. Аурудың клиникалық симптомдары қайталану саны нақтысы гендер үшін сыңарлы межеден артқанда ғана байқалады.

Мұндай мутациялардың пайда болуы – екі сағаттан тұрады. Алғашқы сағатта 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 сыңарлы деңгейге дейін көбейеді.

Бұл аурулардың жалпы клиникалық – генетикалық сипаттамалары төмендегідей:

1) **антиципация**, яғни бір шежіре деңгейінде өрбір ұрпақ сайын аурудың клиникалық көріністерінің зілділігінің (қаталдығының) ауырлауы (күшеюі). Антиципация феноменін өрбір жасуша нуклеидіде үш нуклеотидтер қайталануының өсуімен түсіндіруге болады.

2) өртүрлі жағдайларда және бір жанұяның түрліше ауруларында клиникалық көріністердің зілділігі (қаталдығы) мен үш нуклеотидтер қайталанулары саны арасындағы корреляция;

3) **Шерман парадоксы** – мутацияның ұрпақтарға беруіне байланысты өрбір ұрпақ сайын зақымаланған адамдар санының көбеюі мүмкіндігі. Бұл феноменнің қалыптасуы аурудың клиникалық симптомдарының дамуына жеткіліксіз «премутацияны» тасымалдаушы (дендері сау) аталардың болуы нәтижесінде жүзеге асады.

Қайталанатын үш нуклеотидтер экспансиясы ауруларының екі тобы белгілі: 1) бірінші топқа – генинің кодтаушы бөлігінде **глутамин аминқышқылды анықтайтын ЦАГ** – қайталану экспансиясы нәтижесінде экспрессияланатын ақуыз құрамында полиглутамин аминқышқылдары (АК) қалдықтарының қосылуы салдарынан дамиды 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 молекулаларының қызмет етуінің бұзылуы нәтижесінде дамуы мүмкін.

Бұл топ ауруларына **Гентингтон хорейсы** жатқызылады.

2) екінші топқа – қайталанатын үш нуклеотидтер экспансиясы генинің трансляцияланбайтын учаскелерінде пайда болуына байланысты дамиды аурулар жатқызылады. Бұл жағдайларда аурудың клиникалық симптомдары нуклеотидтер қайталанулары өте көп – бірнеше жүзден бірнеше мыңға дейін, болуы қажет. Үш нуклеотидтер қайталануының осышама көп болуы генді тұрақсыздандырады, ал бұл өз кезегінде ауру шежіресінде антиципация феноменінің тумындауына алып келеді.

Бұл топ ауруларына **Мартин-Белл синдромы**, **Фридрейх атаксиясы** жатқызуға болады.

Гентингтон хорейсы (ГХ) (OMIM:143100)

Бұл ауруды 1961 ж. ағылшын дәрігері Гентингтон сипаттап жазған. Оның жиілігі – өртүрлі популяцияларда 4-10:100000 адамдарда болады. Тұқым қуалау тәні – аутосомды-доминантты. Бұл аурудың гени 4 хромосоманың 4p16.3 аймағында орналасқан, 67 экзоннан тұрады және 348 кДа болып ақуыз – «**гентингтин**» кодтайды. Сау адамдар генинің бірінші экзонның 6 дан 32-ге дейін жұптасқан

(таңдемді) ЦАГ – қайталанулар болатыны белгілі. Егер осындай қайталанулар саны 36-180-ге дейін жетсе ауру симптомдары байқалады. Геннің қолдаушы бөліміндегі осындай мутация нәтижесінде полиглутамин АҚ қалдықтары тізбектері болатын біршама ұзырған ақуыз синтезделінеді. Бұл ақуыз нерв жүйесінің басқа да ақуыздарымен байланысып нейрондардың өлуіне алып келеді.

Аурудың негізгі симптомдары – хорез, бұлшықеттің ретсіз жиырылуды, гиперкинез, дезориент (жарыместік) және психикалық бұзылыстар. Олардан басқа – бұлшықеттің сіресуі (ригидтік), қолдың калтырауы, атаксия т.б. белгілер байқалады. Ауру әртүрлі жас шамасында 10-20 жасан 40-50 жас аралықтарында байқалады.

Куршман-Штейнерт-Ваттеннің миотониялық дистрофиясы (OMIM:160500)

Бұл ауруды 1901 ж. Г.И.Росоотима алғаш сипаттап жазған. Ол адамдардың кең таралған тұқым қуалайтын ауруларына жатады. Әртүрлі популяцияларда оның жиілігі 1-8:40000 тең тұқым қуалау типі – аутосомды-доминантты.



171-сурет. Куршман-Штейнерт-Ваттеннің миотониялық дистрофиясы (Миллерган, 2003)

Аурудың негізгі симптомдары – миопатия, миотония, жүрек-қантамыр, эндокриндік бұзылыстар және катаракта.

Сызықш X-хромосома синдромы немесе Мартин-Белл синдромы (OMIM: 309550; 309548). Бұл ауру 1943 жылы сипатталған және ер

Аурудың себебі болып геннің 3'-трансляцияланбайтын аймағында ЦГГ-қайталанулар экспансиясы сақалады. Бұл ген 19 хромосомадағы 19q13.2-q13.3 локусында орналасқан және 15 экзоннан тұрады. Қалыпты жағдайларда ЦГГ – қайталанулар санының көбеюі ауру симптомдарының қағал (зілді) түрде байқалуына алып келеді. Мысалы, егер қайталанулар 50-80 аралығында болса ауру жеңіл түрде байқалады, 100-500 дег болса ауру кештеу басталады, ал 500-2000 ге дейінгі қайталануларда ауру тымла салы байқалады.

Геннің қолдаушы ақуызы – метионин протеинкиназа серик / трионин – протеникиназалар тобына жатиды және 624 аминқышқылдарынан тұрады. Бұл ақуыз жасуша жіктелуінде және ДНҚ репликациясында маңызды рөл атқариды деп есептелінеді.

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 генинің бірінші экзонның трансляцияланбайтын аймағында ЦГГ – қайталануының көбеюі болып табылады. Сая адамдарда қайталанулар саны 6-дан 200 аралығында болады.

Генде мутацияның пайда болуы екі сатыдан тұрады. Бірінші кезекде қайталанулар саны (ақылсыз популяция үшін сандары қайталану деңгейіне дейін көбейеді. Бұл күйде – «премутация» деп атыйды. Мартин Белл синдромы үшін премутацияда ЦГГ – қайталануы 56 дан аспауы қажет. Толық мутация үш нуклеидтер (ЦГГ) қайталануының – 200 ден астам болуымен сипатталады. Ол желесі (екінші) кезекде түзіледі. Премутация тасымалдаушылары аурудың клиникалық симптомдары байқалатын толық мутацияға не сыртқа балалардың дүниеге келуі ықтималдылығының жоғары болуымен ерекше тленеді. Геннің премутациясының толық мутацияға айналуы тек әйелдер мейозында жүзеге асады.

Аурудың клиникалық симптомдары:

- олигофрения (жарыместік – 10-35-50%-а тең)
- дисморфия (прогнатизм, құлық қалқаншаның үлкен және сұрықсыз болуы)
- макроордизм

Аурудың тұқым қуалау типі X-тіркескен доминантты типке сәйкес 17-кесте. FMR1 генинде 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%



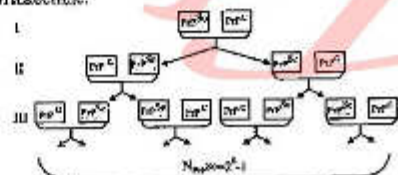
173-сурет. Мартин-Белл синдромы (Болкостан, 2006)

13.5.5. Приондық аурулар

Соңғы жылдары нерв жүйесінің әртүрлі бөлімдерінің үделіп зақымдануы және дамуының генетикалық тетіктерінің (механизм) ерекше болуымен сипатталатын бір топ аурулар анықталды. Бұл ауруларда байқалатын морфологиялық дефекттердің (көмістіктердің) ұқсастығына қарай оларды **спонгиозформдық 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 (сыйыр) етіні жегенде) нәтижесінде.



174-сурет. Приондық аурудың дамуына алып келетін тізбекті реакция сызбанұсқасы (Исламонтай, 2003)

Приондық аурулардың тұқым қуалайтын түрлері 15-20% жағдайларда анықталған, олар аутосомды-доминантты тұқым қуалайды.

Прион ақуызының гені (PRNP) 20 хромосомасының қысқа шірінше 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 ақуыз Pr^C орнына оның патологиялық изоформасы Pr^{Sc} түзіледі де цитоплазма резикуларында жинақталады.

Қалыпты және аномальдық изоформалар бір-бірінен үш өлшемді құрылымдарының әртүрлі болуымен ерекшелінеді: қалыпты ақуызда α -ширтықтар басым болса (42%), бұзылған ақуызда β -құрылымдар

басым болады (43%). Бұл олардың протеаз ерекшелігіне түрліше тәуелді болуына алып келеді. Қалыпты ақуыз протеаза К әсерінен толық ыдыраса, инфекциялық ақуыз – болар болмас қана ыдырайды және патологиялық қасиеттерін сақтай қалады.

Приондық аурулардың патогенетикалық тетіктерінің іске қосылуы үшін приондық ақуыздардың жалғыз бір аномальдық молекуласының өзі жеткілікті. Ол қалыпты жасушалық приондармен әрекеттесіп оның конформациясын өзгертеті (бұзыла) және PrP^{Sc} молекулаларының санының үделіп өсуіне алып келеді (174-сурет).

Адамдардың негізгі приондық аурулары – **Крейтцфельд-Якоб, Герстман – Штрусслер-Шейнкер** аурулары.

Приондық аурулардың клиникалық көріністері әр түрлі: үделіп шығушы деменция, атаксия, эпилептикалық ұстамалар, жеру 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.Круз енгізген.

Адамдардың көптеген гендеріне қос аллельді экспрессия төн секі белгілі. Әйтсе де, хромосомалардың импринтингтік ұтаскелерінде 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 импринтінгтің қалыптасуында спермато-оогенез үдерістерінде ДНК-ның цитозин негіздерінің таңдамалы метилденуі маңызды рөл атқаратыны белгілі болды.

Қазіргі кезде кейбір ата-ана гендерінің құрсақтағы бала салмағына, қанаттық даму дәрежесіне және басқа да құрсақ ішілік даму ерекшеліктеріне әсер 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 ұтаскелеріндегі экспрессияланатын гендердің қайтқұрылуы; 3) импринтингтік ұтаскелерінде орналасқан гендердің нүктелі мутациялары; 4) хромосомалардың метилдену

үдерісін бақылайтын импринтингтік орталықтарындағы делециялар. Геномдақ импринтинг эффекті өсіресе 15 хромосомадағы мутацияларға байланысты болғаны белгілі.

Прадер-Вилли синдромы (OMIM: 176270)

Ауру алғаш рет 1956 ж. сипатталған. Оның даму себебі - өкесінің 15 хромосомасының q11-13 аймағындағы гендердің активтенуі.

Аурудың дамуының 3 тетігі (механизмі) белгілі:

- өкесінің 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, еме алмауы, салмағының кем болуы.

Кейде нәрестелер 6 айға дейін ұзақ ұйықтайды, психомоторлық дамуы кешігеді. Барлық ауруларда түрліше дисморфиялар байқалады. 6 айлығында ему мүмкіндігі жоғарылайды. Төбетінің күшеюі салмағының тез өсуіне және семіруіне алып келеді. Салмағының өсуі және зият алмасудың бұзылуы

қант ауруының (диабет) дамуын тудырады. Аурулардың бәрінде түрліше дәрежеде олигофрения байқалады. Ондай балаларды оқыту мүмкін емес.

Прадер-Вилли синдромының мұқаларын анықтау үшін әртүрлі цитогенетикалық және молекулалық-генетикалық әдістерді қолданады.

Эпельман синдромы (OMIM: 105830)

Бұл ауруды 1965ж. Г.Эпельман сипаттаған. Аурудың этиологиялық факторлары болып 15 хромосоманың бір ата-аналық дисомиясы және 15q 11 - q 13 учаскесіндегі хромосомалық аномалиялар саналады. Бұл ауруда бір ата-аналық дисомия



175-сурет. Прадер-Вилли синдромы (Бочковтан, 2006)



176-сурет. Эпельман синдромы (Бочковтан, 2006)

өкесінікі. құрылымдық өзгерістер ана хромосомасында болады.

Ауру айқын байқалатын олигофрения және сөйлеу алмауымен сипатталатын психомоторлық дамудың кешігуі күйінде байқалады. Аурулар кеш жүре бастайды және жүруі ерекше болады. Аурудың негізгі көрінісі болып ешбір себепсіз құлуі 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 (ауу) құрамына айтарлықтай көп үлес қосатын кең таралған аурулардың (атеросклероз, эссенциалдық гипертония, қант ауруы (диабет), демікпе - бронх (ауа тамыр) астма, қатерлі ісік ауруының кейбір түрлері, дамудың туа біткен ақаулықтары т.б) генетикалық тетіктерін зерттеуге көп көңіл аударыла бастады.

Осы аурулардың дамуының генетикалық факторлармен бірге орта факторлары да бірлесіп әсер етеді. Мұндай ауруларды мультифакторлы немесе **тұқым қуалауға бейім аурулар** деп атайды.

Қазіргі кезге адам патологияларының осы тобы медициналық – генетикалық кеңес беруде және денсаулық сақтау практикасында маңызды рөлге ие болуда, себебі тұрғындардың 10%-ы түрліше мультифакторлы аурулармен ауырды, ал адамның жалпы тұқым қуалайтын патологиясында олардың үлесіне 50% тиесілі болады. Адам геномыныңшағ 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 ішпалды ған үлес қосады, ал бөрі бірлесіп біртұтас белгіні (ауруды) анықтайды), 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 шекеден шектелген полигендік тұқым қуалау моделі арқылы түсіндіруге болады. Бұл модель бойынша популяцияның

дендері сау не ауру адамдары белгілерінің өлшеуге болатын үлгісінің қатарлар көрсеткіші болуы қажет. Осы қатардың көптеген дараларының дендері сау болғаны және оларда түрліне мутациялық аллельдер кездеседі. Егер даралар генотипінде мутациялық аллельдер саны белгілі бір шектен өтсе, онда ағзаның аурудың клиникалық симптомдары байқалады, яғни ауру дамиды. Бұл жағдайды «шек» термині ауруға бейімділіктің белгілі бір шекарасын көрсетеді, яғни осы шекараға дейін орналасқан ағзалар сау, ол оның әрі қарай өткендері аурулар болып табылады.

Адамдардың белгілі бір ауруға бейімділік негізін мөлшері әртүрлі жаныстарға, жастарға, ұлттарда және ұлқыстарда түрліше болатыны өзінен-өзі түсінікті.

«Шектен» өтуге алып келетін ауруға дейін бейімділіктің жоғарылауы, тұқым қуалаушылықпен орта факторлары әсерлерінің әлсіздігінен, гомеостазды бұзуы жағдайларында қиындайды.

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, белгілі 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 хөп көлемді генетикалық полиморфизмі негізінде қалыптасады.

Адам популяцияларының 25-30% докустар 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 ақылшылық, физикалық даму ерекшеліктерімен шектеліп қоймай, сол сияқты ағзаның қоршаған орта факторларының патогендік әсерлеріне түрліше жауап қайтаруы арқылы да байқалады.

Тұқым қуалауға бейімділіктен сипатталатын аурулар тікелей генотиппен, қоршаған орта факторларының әрекеттесуі арқылы да дамиды.

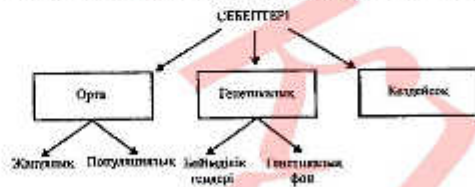
38 кесте. Адамдардың көбірі тұқым қуалауға бейім аурулары және олардың 1000 адамға шаққандағы орташа жиілігі

Аурулар	Жиілігі
Дамудың туа біткен ақаулықтары 1. ерін мен таңдай жырықтары	1-2
2. жұлын жарығы (грыжа)	1
3. анэнцефалия	1
4. орган 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 (қояншық)	8-10
3. депрессивтік психоз	2-5
Орта жастағы адамдардың соматикалық аурулары	
1. исорназ (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. қанғ ауруы (диабет)	10-20

Тұқым қуалаушылық бейімділіктен 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: өлсіз, орташа және күшті. Тұқым қуалауға бейімділіктің өлсіз байқалуы және орта факторларының болар-болмас әрекеттері ағза гомеостазын бұзбайды.

және ауруды дамытпайды. Бірақ, қоршаған ортаның зиянды әсерлері күшейсе белгілі пайыз көлемдерінде адамдар ауыруы мүмкін. 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 ролі (Бочковтан, 2006)

I, II, III-генетикалық фактордың өсімі, орташа және күшті байқау дәрежелері; 1,2,3- ортаның зиянды факторлары; шөңберлер – 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.

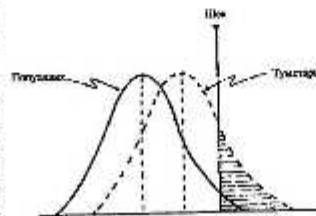
«Үнсіз» гендердің патологиялық әрекеттері қоршаған орта факторларының әсерлерінен дамиды. Қазіргі кезде орта факторларының қосылып әсерлерімен әректесіп, ауруды дамытатын 40-тан астам гендер мутациялары белгілі.

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 полиморфизм өте үлкен, яғни адамдарда 10000-ға жуық полиморфтық жүйелер кездеседі. Полиморфизмнің қалыптасуының эволюциялық негізі болып – тұқым қуалайтын белгілердің белгілі бір жиынтықтарының өте үлкен бейімделушілік құндылықтарға ие болуы саналады. Өйтсе де, популяциялық генетика заңдарына сәйкес популяцияда орташа жақсы бейімделген даралармен бірге, тұқым қуалаушылық факторларының жағымсыз және нашар 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 байқауы екі нұсқа күйінде болады: шектелген және шектелмеген. Төменше, шектеулі мультифакторлы тұқым қуалайтын патологияларды сызбанұсқасы келтірілген.



179-сурет. Полигендік шектеулі типті тұқым қуалауға бейімділіктің даму сызбанұсқасы (Бочковтан, 2006)

Сонғы жылдары тұқым қуалаушылық арқылы дамиды нақтылы биологиялық не иммунологиялық белгілерді талдау арқылы тұқым қуалауға бейім аурулардың дамуын зерттеуле өлшеуірі табыстарға қол жетті.

Кен таралған тұқым қуалауға бейім аурулардың дамуындағы генетикалық факторлардың үлесін нақтылау үшін генетикалық полиморфизмді қолданудың әдістемелік негізі – популяцияның сну және ауру дараларында белгілі бір полиморфтық аллельдердің кездесу жиілігін салыстыру болып табылады. Мұндай зерттеу әдістерін аурулардың генетикалық маркерлермен ассоциациясы (байланысы) деп атайды.

Қазіргі кезде әртүрлі аурулардың АВО қан топтары антигендері, гисто-үйлесімдіктің негізгі кешені жүйесінің антигендері арасындағы ассоциацияларды (байланыстарды) талдауда үлкен табыстарға қол жеткіздік.

39-кесте. ABO қан топтары антигендерімен кейбір инфекциялық емес аурулар арасындағы ассоциациялар

Ауру	Салыстырылатын қан топтары	Тәуекелдіктің салыстырмалы жиілігі (X)
Асқазан рагы	A: 0	1,224
Үйкелі безі рагы	A:0	1,236
Аналық без рагы	A:0	1,279
Ұлтабар жарасы (язна)	0:A:0:A+B+AB	1,339;1,334
Ұлтабар және асқазан жарасы (язна)	0:A:0:A+B+AB	1,529;1,356
Ревматизм	0:A	1,235
Жүректің ішемиялық ауруы (ИБС)	A:0 A+B + AB : 0	1,181 1,174
Холестеринді және өтте тастың болуы	A:0	1,773

Салыстыратын белгілер (қан топтары антигендері) арасындағы ассоциацияның (байланыстың) бар-жоғын, «тәуекелділіктің салыстырмалы жиілігі» - X көрсеткіші арқылы анықтайды. Оны ауру (б) және сау (к) даралар тобының екі маркерлер жиілігін салыстыру арқылы есептейді.

$$X = \frac{M1 (б) \times M2 (к)}{M1 (х) \times M2 (б)}$$

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 қарағанда - асқазан, тоқ ішек, аналық без, жатыр мойыны рагы жиі кездеседі. 0 (I) қан тобы бар адамдар - асқазан және ұлтабар жарасымен жиі ауырады.

Гистогүйлесімдіктің 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	Аурулардың жиілігі, %	Популяциядағы жиілігі, %	Салыстырмалы тәуекелділік, X
A3	Гемокроматоз	75	13	20
B17	Псориаз (psoriasis)	38	8	7
B47	Бүйрек үсті безінің туа біткен гипоплазиясы	17	0,4	51
DR2	Жүзегі қызыл жегі	>70	16	>12
DR3	Жүйелі қызыл жегі	50	25	3
	Целлюлит	60	12	11
DR4	Искусственоуді қант ауруы (диабет)	38	13	4
DR3/4	Искусственоуді қант ауруы (диабет)	-	-	33

Кейбір тұқым қуалау бейімділігі белгілі кең таралған ауруларға сипаттама.

Альцгеймер ауруы – ересек адамдарда жиі кездесетін нейродегенеративтік ауру. Ол көбінесе демейцияның дамуына (есте сақтудың жойылуы) алып келеді. Бұл әрумен 20 млн-ға жуық адамдар ауырады.

Альцгеймер ауруының негізгі клиникалық симптомдары – есте сақтау қабілетінің күрт төмендеуі, сөйлеу, жазу, кеңістікте бағдарлау қабілеттерінің бұзылуы, үзделіп дамушы жарымсестік, этиологиялық (қоғамдық) 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 тегергенді ауру екендігі анықталды және 2) олардың аутосомды-доминантты тұқым қуалайтыншығы белгілі болды. Соңымен 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 осіндіктердің қалыптасуына қатынасады – амилоид ақуызының бастамасын кодтайды.

Қалған екі ген - 14 хромосомада 14q 24,3 және 1 хромосоманың 1q 31-42 локустарында орналасқан, тек нейрондарда экспрессияланады және кейбір мембраналық ақуыздардың, сол сияқты AA – амилоидтың, тасымалданушының 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 тонқа өсіресе кеңі басталатын формалары жатады. Бұл аурулардың генетикалық тетіктерін зерттеу үшін өртүрлі гендердің аллельдерімен ассоциациялану (байланыстының) талданып зерттелген. Мысалы, аполизопротейин E (apo – E) генынің 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 байланыстыңдағы анықталған.

Ауыру туысқандары арасында және популяцияның басқа да саяуларында осы генынің 3 аллелдерінің кездесу жиілігін салыстырғанда, олардың біреуінің – (4 аллелінің) Альцгейлер ауруының кеңі басталатын формаларының 30% жиілігімен, ал сау адамдар арасында 15% көлемінде кездесетіні белгілі болды. Бұл зерттеулер нәтижесі осы аллельдің (4) ауруға деген бейімділікті қалыптастыруда маңызды роль атқаратынын көрсетті. Дегенмен, apo – E гены (4 аллелі) Альцгеймер ауруына деген бейімділіктің қалыптасуы үшін маңызды, бірақ жалғыз факторы емес.

Әсеңшиалдық гипертензия (ӘГ) – негізгі клиникалық көріністері арттыра қан қысымының көтерілуі және осыған байланысты асқынулармен (инфаркт, инсульт, бүйрек қызметінің жетіспеушілігі т.б.) сипатталатын тегергендік аурулар тобы болып табылады.

Қазіргі кезде ӘГ өр түрлі нұсқаларының күрделі патогенезіне

тікелей не қолденең қатынасаынан 100 дән астам гендердің өнімдері белгілі.

Олардың арасынан негізгілері: ренин – ангиотензин және қалдық ренин – кинин жүйелерінің компоненттері; қан тамырлар тонусының тұрақталдығын қамтамасыз ететін заттар (эндотелиндер, азот оксиді синтезін (NO – S), кальций арналарының компоненттері); адренергиялық жүйе рецепторлары (дофаминнің); стероидтық гормондар метаболизмінің өнімдері (11 – гидроксистероидтар; 17 – гидроксистероидтар т.б) су-тұз гомеостазының өнімдері (окситоциндер, вазопрессиндер рецепторлары, иондық арналар);

ӘГ бейімділікті қалыптастыруға қатынасуы мүмкін гендер – үміткерлер (кандидаттар) тізімі 41-кестеде келтірілген.

41-кесте. Әсеңшиалдық гипертензияға бейімділікті дамытуға үміткер (кандидат) гендер

№	Ген	Орналасуы	ОМУМ
1	SCNN 1 B (Эпителиалық Na ⁺ арнасының 1-субъединісі)	16 p13-p12	600700
2	SCNN 1 G (Эпителиалық Na ⁺ арнасының 1-субъединісі)	16p13-p12	600761
3	APNH (Na ⁺ / H ⁺ - антипортер)	1p36-1-p35	107310
4	REN (ренин)	1q25-q32	179820
5	AGT (ангиотензин I-)	1q42-q43	106150
7	PLA 2 (пальмитилдік фосфолипаза A2)	12q23-q24.1	172410
8	SAH (бүйректік экспрессияланатын ген арқылы дамиды гипертензия)	16p13.11	145505
9	NOS 3 (эндотелиалдық азотоксид синтезін)	7q35-q36	163729

Әсеңшиалдық гипертензияға бейімділікті қалыптастыратын кейбір гендердің адамның кең таралған ауруы – атеросклероздың дамуына да елеулі әсер ететіні анықталды. Бұл, осы аурулардың кейбір патогенетикалық тетіктерінің (механизм) ұқсас болуына негізделуі мүмкін, яғни аурудың екеуінде де ренин – ангиотензин және калликренин – кининдік жүйелердің бұзылулары байқалады.

Дегенмен, атеросклероз патогенезінде маңызды роль қан плазмасында липидтер концентрациясының өсуіне, қан ұюы үдерістерінің және қантамырлар қабырғасының тұтастығының бұзылуларына тиесілі болады. Осыған байланысты аурудың негізгі үміткер (кандидат) гендері ретінде липидтер алмасуына қамтамасыз ететін гендер

қарастырылуда. Зерттеулер нәтижесінде, осы аурудың – 16 хромосомада орналасқан холестерол эфирлерін тасымалдаушы ақуыз SRPT пен 11 хромосомада орналасқан apo A1 / apo C3 / apo A4 кластері арасында айтарлықтай маңызды тіркесулер болатындығы анықталған.

Келесі кең таралған мультифакторлы ауру – **бронх демікпесі (бронхиальдык астма)**. Бұл аурумен тіркескен бірнеше локустар өнімдері ауру патогенезінің негізгі 3 кезеңдеріне – иммунopatологиялық, қабыну, нейротендік қатынасуы мүмкін гендер – үміткерлер (кандидат) анықталған. Олардың негізгілеріне – ауғтамның (бронх) кілегей қабатының қалыңы қызмет атқарауын қамтамасыз ететін, қанда JgE деңгейін және ксенобактерияларды задалсыздануын бақылайтын интерлейкиндер, цитокиндер және цитокиндер рецепторлары гендер тобы жатады.

Бронх демікпесі – ауруына бейімділіктің негізгі гені роліне маңызы 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 нұсқаларының, 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 бір 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) – иммуноглобулиндік рецепторы, – интерферон, hNO – S азотоксиді синтезінң нейрондық изоформасы, D – 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 тәріздері белгісіз болды; екіншіден – Менделенуші 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 өрнегінің генотиптің және орта факторларының өсерлеріне байланысты түрліше дәрежеде байқалатыны анықталды. Осының нәтижесінде гендер өрнегінің пенетранттылығы, экспрессивтігі және мақалдылығы туралы ұғым қалыптасты. Егер орта факторлары гендердің экспрессивтігіне өсер ететін болса, онда оларды өзгертін, гендердің патологиялық өрнектерін 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 алгемилердің қызмет етуін өзгертуге болатындығын қиып айтып отырған және өзі иеря 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 ауруларын емдеуге мүмкіндік туы.

Тұқым қуалайтын ауруларын емдегенде, басқа кең таралған және жақсы зерттелген аурулар (мыс. инфекциялық) сияқты, емделуі 3 жолмен (өдіспен) қолданыы, симптомдық, патогенетикалық, этиотроптық. Барлық тұқым қуалайтын патологиялар жаңадан пайда болған және ата-тектерінен берілген мутациялық жүк негізінде қалыптасыды.

Адам популяцияларындағы мутациялық жүктің эффекттері эволюциялық-генетикалық, медициналық және әлеуметтік тұрғыдан байқалыды.

Мутациялық жүктің медициналық салдары – медициналық жәрдемің қажеттілігінің өсуі және ауру адамдардың тіршілік (өмір) ұзақтығының төмендеуі (қысқаруы) күйіне байқалады.

Бұхналарға тұқым қуалайтын аурулармен ауыратын адамдарға, осы патологиялары жоқтарға қарағанда, 5-6 рет жиі медициналық жәрдем көрсетіледі. Ауруханалардағы сырқаттардың 10-20%-ы ортүрлі тұқым қуалайтын патологиялары кездесетін балалар. Бұл - популяциялардағы жалпы аурулар санының 5-10 есе артық.

47-кесте. Дамыған елдерде түрліше туа біткен аномалиялардың сандары (ВОЗ деректері бойынша)

Аномалиялар	1000 нәрестеге шаққанда жана туылған нәрестелер жиілігі	Салдары		
		Ерте дүниеге салу (өлу), %	Созылмалы күйі, %	Өмірлет гендері, %
Дамудың туа біткен ақаулықтары	30	22	24	54
Хромосомиалық 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 жұмыс балалық шақта дүниеге салды.

Каналада 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 бағын-күтуге жұмсалатын экономикалық, рухани шығындар деңгейінің өте көп, жоғары болуымен сипатталады.

Жоғарыда айтылғандардың бәрі тұқым қуалайтын ауруларды емдегеннен көрі оны болдырмай, алдын алудың адығы да, қоғамға да тиімді екенін көрсетеді.

Медициналық генетиканың маңызды бөлімдерінің бірі – адамның тұқым қуалайтын патологиялардың алдын алу. Болдырмау болып саналады. Соңғы жылдары, экологиялық жағдайлардың нашарлауы және сыртқы ортаның жағымсыз факторларының адам ағзасына өсер етуінің күшеюі, патологиялардың алдын алу шараларының рөлін сәуір есірді.

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 шараларына іске асыруға елеулі табыстарға қол жетті.

13.7.2. Медициналық – генетикалық кеңес беру негіздері

Медициналық-генетикалық кеңес беру (МКК)-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 миллиметтер 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 тәуекелділігі 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 ерқабап өйлемі ортаның жағымсыз факторлары өсер 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 қолдануында ең тиімді әдістері сарпталыды.

Кеңес берілген кезде осы үш негізгі мақсаттармен бірге пациенттерге психологиялық және құқықтық 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 ілгерісі туралы ақпараттарды және анамнестикалық деректерді жинақтауға көп көңіл аударылады.

Аурудың молекулалық формасын нақтылау үшін қолда бар барлық зерттеу әдістер қолдануы қажет. Ең алдымен аурудың фенотиптік көріністерін анықтау үшін сырқатты 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: диморфологиялар бойынша Лондондық деректер базасы (London Dysmorphology Database-LDDb) және Лондондық нейрогенетикалық деректер базасы (London Neurogenetics Database-LNDB) : (<http://dihmh:mdx.ac.uk/LDDb/dldb.html>).

Соңғы жылдары Ресейдің кейбір ғылыми орталықтарында тұқым қуалайтын зәт алмасу ауруларын, дамудың туа біткен ақаулықтарын анықтау (диагностикалау) үшін орыс тілін 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 зтебастер келтірілген.

ХРОДИС-CHRODIS (хромосомалық диморфиялар) – 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 нысықтау үшін, арнайы лабораториялық (зертханалық), молекулалық-генетикалық зерттеулер жүргізеді.

Медициналық генетикалық Кеңес берудің екінші кезеңі – аурудың диагнозы түпкілікті анықталғаннан кейін жүргізіледі және аурудың тұқым қуалау тиісін, кеңес алушылардың генотиптеріне негізделіп, пробандтың барлық туысқандарында аурудың даму тәуекелділігін есептеуге бағытталады. Ол үшін аурудың генетикалық тәуекелділігін есептеу қажет.

13.7.2.1. Аурулардың генетикалық тәуекелділігін есептеу принциптері

Медициналық генетикалық кеңес бергенде мендельденуші (моногендік) және мендельденбейтін (полигендік, мультифакторлы) аурулар арасында біріңғай айырмашылық болатындығын ескерген жөн. Егер де мендельденуші белгілердің теориялық негізі толық шешілген десек, мендельденбейтін (мультифакторлы) аурулардың генетикалық қаупін анықтау тек ойша, болжам жүйесінде болады, себебі оның генетикасы әлі күнге дейін толық зерттелмеген.

Мендельденуші аурулардың генетикалық қаупін анықтағанда оның тұқым қуалау тәрізін басшылыққа алынады, сондықтан кеңес берушінің негізгі мақсаты – пробандтың, не оның ата-аналарының нақтылы генотиптерін анықтаумен шектеледі. Ал мендельденбейтін (мультифакторлы) ауруларды анықтағанда, қазіргі таңда оларға тек 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 тәуекелділігін анықтау

Моногендік ауруларға кеңес беру барысындағын байқалатын әр түрлі жағдайлардың 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-омай, менделевтің 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 талдап отырып, кейбір белгілер негізінде, анықтауға өткен болады. Мысалы, аутосомды-доминантты тұқым қуалау: 1) егер белгі ұрпақтан-ұрпаққа беріліп отырса; 2) бұнылардағы ауру ұрпақтардың саны 50 пайыз шамасындай болатын болса; 3) ауру әкеден ұл балаға берілетін болса; 4) ұрпақтардың екі жынысы да (ұл 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 ата-аналары генотипі және фенотипі жағынан әлдеқай сау болып кесітелесі және ауруды ұрпақтарына бере алмайды. Бұл әрине толық пенетрантты доминантты ауруларға тән ерекшелер.

Ал, толық емес пенетрантты аутосомды – доминантты аурулардың қатарын анықтағанда, оның көрсеткіші мүлдем басқаша болады. Бұл жағдайда отбасында және ұрпақтарда аурулардың пайда болу жиілігі теориялық күткендегіден аз болады. Егер пенетранттылықты K деп белгілесек, онда бірінші буында ауру ұрпақтың туылуы K тең 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 типті 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 өтіңді делік.

Нейрофиброматоз ауруы 80% пенетранттылықпен аутосомды доминантты тұқым қуалайтыны белгілі. II ұрпақтағы 2-нөмірлі ауру ер адамды гетерозиготалы (Aa), ал оның жұбайын ($II - I$) калыпты ген бойынша (aa) 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 некеден қалған балаларының ауру болып туылуы мүмкіншілігі 20%-ға тең және ұл балалары да, қыз балалары да бірдей ауру болуы мүмкін; 3) Әдетте жанұяда балалар саны санаулы – аз болады, кейде ауыру бала сол отбасындағы жалғыз 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 $2x3/4x1/4 = 87,5\%$ 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 жиі 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 жігіттен мутантты гетерозиготалы әйелге үйлену мүмкіншілігі $1/8$ -дей болады, яғни екеуі де тасымалдаушы, ал мутантты 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 қауіпінің мүмкіншілігін мынадай эмпирикалық формула бойынша есептейді:

$$P = 1/2F^2xH$$

F – инбридинг коэффициенті,

N – популяцияның кез келген адамдарының патологиялық рецессивтік гендерінің орташа саны, ол 4 – 5 теңге тең.

X – тұрғысыз рецессивті аурулардың шежірелеріне тән белгілер төмендегідей: 1) ауру өкс өзінің патологиялық генін тек қыздарына

береді, бірақ олар сау, тасымалдаушы болады; 2) тасымалдаушы гетерозиготалы әйел өзінің патологиялық генін балаларының 50%-а, яғни тек жартысына ғана бере алады; 3) ауру ер бала өзінің патологиялық генін тек анасынан ғана қабылдап алады, себебі ол X – хромосомымен 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 X – хромосомасында патологиялық геннің болғаны. Сау әйелдің генотипі қалыпты аллель бойынша гомозиготалы не гетерозиготалы болуы мүмкін. Егер әйелдің өкесінде X – тіркескен ауру болса, әйел 100% жағдайда гетерозиготалы болады да, оңда ол әйелдің ауру болуы 1/2 тең; 2) дөңдері сау жұбайлардан 2 ауру ұл бала туылса, оның анасының гетерозиготалы болғандығын көрсетеді; 3) дөңдері сау жұбайлардан 1 ауру ұл бала туылса және әйелдің аналары не інілері ауру болса, онда ол әйелді гетерозиготалы деп санауға әбден болады.

41-кесте. Ата-ана генотиптеріне байланысты аурудың әртүрлі 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, %
x	100	-	-	100
x	50	50	-	50
x	10	-	-	10
x	25	50	25	50
x	-	50	50	50
x	-	2	100	-

б) X-тіркескен тұқым қуалау типінде:

Ата-ана генотиптері	X-тір.рецессивті тұқым қуалау				X-тір.доминантты тұқым қуалау			
	Аурулар генотипі, %		Сау адамдар генотипі, %		Аурулар генотипі, %		Сау адамдар генотипі, %	
	кыздар	ұлдар	кыздар	ұлдар	кыздар	ұлдар	кыздар	ұлдар
XXxY	0	M(m) ²	100	-	100	-	100	0
xxX'Y	0	0	0	100	100	0	100	0
XX'xY	50	50	50	50	50	50	50	50
XX'x'Y	50	50	-	50	50	0	50	50
X'X'xY	0	100	-	100	0	100	0	100
X'X'x'Y	100	100	0	0	0	0	100	100

XI-рецессивті аллельді тасымалдаушы X-хромосома:

Осылайша, медициналық генетикалық кеңес алуға жүгінген адамдарды оның ұрпақтарындағы генетикалық тәуекелділік болжаммен, 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 тумау туралы шешім қабылдау тек жұбайлар құшырында болады.

13.7.3. Пренатальдық (туылғанға дейінгі) диагностика

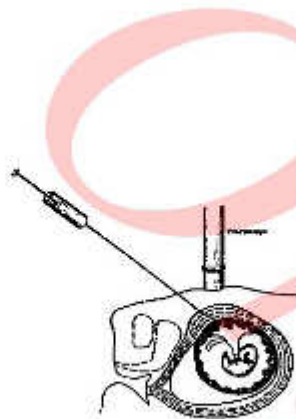
Соңғы жылдары, цитогенетика, биохимия және молекулалық биология ғылымдарының жетістіктері негізінде адамдардың хромосомалық және гендік мутацияларын тек пренатальдық кезеңде емес, сол сияқты пренатальдық кезеңнің әр түрлі сатыларында да анықтау мүмкін болды. Яғни, тұқым қуалайтын патологияларды пренатальдық анықтау (диагностика) шыныққа 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 (хүрсақ арқылы) не трансцервикальды (Жатыр



180-сурет. Трансабдоминалды хордон – плацентобиопсия әдісі (Бөккөвтан, 2006)

ді қолданып өлі туылмаған баланың патологияларын анықтап, ауыратын баланы дүниеге келтірмей, тұқым қуалайтын патологияларын алдын алуға болады.

Пренатальдық диагностиканы жүзеге асыру үшін құрсақтағы бала материалдарын (жасушалар, жатыр сұйықтығы, құрсақтағы бала қаны) жүктіліктің әртүрлі кезеңдерінде және бірнеше әдістер арқылы алып зерттейді.

Қазіргі кезде эмбрион материалдарын бөліп алудың бірнеше әдістері белгілі: хордон және плацентобиопсия, амниоцентез, кордоцентез. Олардың барлығы ультрадыбыс қондырғысы арқылы бақыланып жүргізіледі.

Хордон және плацентобиопсия – жүктіліктің 7-16 апталығы арасында хордонның (ұрықтың бүрлі қабаты) не плацентаның шамалы бөлігін бөліп алып зерттеуге арналған әдіс. Бұл әдіс ультрадыбыс қондырғысы арқылы бақыланып жүргізіледі (180-сурет).

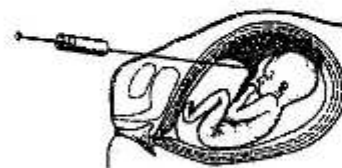
Амиоцентез – ұрық қабықтарын тесіп, жатыр

қаныабы 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 әдістерді



181-сурет. Амиоцентез (Бөккөвтан, 2006)



182-сурет. Кордоцентез (Бөккөвтан, 2006)

қауіпсіз және сенімді әдіс болып саналады, бірақ ол ультрадыбыс қондырғысы арқылы қалағаланып отырылуы тиіс.

Кордоцентез – жүктіліктің 20 аптасында құрсақтағы баланың кіндік бауынан шамалы мөлшерде қан сорылып алынғаны да өрі қарай цитогенетикалық, молекулалық-генетикалық, биохимиялық зерттеулер жүргізіледі.

Кордоцентезді ұрықтың хромосомалық ауруларын, қанның тұқым қуалайтын ауруларын, иммунитетсіздігін, құрсақ іші инфекциялары 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 қанша иммуноферменттік талдау жасау арқылы жүргізіледі. Әдетте 3 топ маркерлерді талдайды: α -фетопротеин (АФП), хордон гонадотропинді (ХГ) және конъюгацияланбаған эстерол (КЭ).

Бұл әдістер инвазиялық әдістерге қарағанда өлде 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 ақулақтарына және орталық нерв жүйесінің бұзылыстарын анықтауға өбден болады.

Инвазиялық емес әдістердің тиімділігі оның барлық әдістерін кешенді түрде талдағанда өте жоғары болады.

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 қолданылды. Зерттеу материалдары болып зиготаның blastocиста сатысындағы (8-16 жасушалық) жасушалар саналады. Ол үшін ұрықтанғаннан кейін 20-30 сағат (5-6 күн) аралығында жатыр дауақы (шаю) арқылы жатыр қабырғасына өлі бекінбеген ұрықты бөліп алады. Содан кейін микрохирургиялық әрекеттер арқылы ұрықтың 1-2 жасушасын бөліп алады да әрі қарай зерттейді, ал ұрықтың өзін төменгі температураларда мұздатып сақтайды.

Зерттеулерден кейін, егер сізбендей патологиялар анықталмаса, мұздатылған ұрықты келесі менструальдық циклдан ана жатырына енгізеді.

Адам эмбрионының 12 жасушалық сатысында бір жасушаны бөліп алып зерттеу

Бұл әліс өте қауіпсіз, өйтпедің репродуктивтік қызметтеріңе еш қандай зақым келтірмейді, жасанды түсік түсіруді керек етпейді.

Осы әдісті қолданып ұрықтың дамуының алғашқы сатыларында – Мирфан синдромын, мптозиялық дистрофия, Гентингтон хорейсын, муковисцидоз, Тей-Сакс ауруын, жұлын бұлшықет атрофиясын, Дауценнің бұлшықет дистрофиясын т.б. ауруларды анықтауға болады.



183-сурет. Жатыр қабырғасына бекінбеген ұрық (Бочковтан, 2006)

14. ЖЕКЕ ДАМУ (ОНТОГЕНЕЗ) ГЕНЕТИКАСЫ

14.1. Жалпы мәліметтер

Ағзалардың жеке дамуын-онтогенез деп атайды. Ол зиготадан ағзаның дүниеге келуіне (өлуі) дейінгі аралықта байқалатын күрделі және көп сатылы өсу мен даму үдерістерінің (процестерінің) кешені болып табылады. Онтогенез (жеке даму) нәтижесінде бір жасуша-зиготадан құрылшы 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 пайыздерінің нәтижесінде олардың санының көбеюі, өлшемдерінің ұлғаюы) бірге морфогенез (даму)- жаңа құрылымдардың (формалардың) туысуы қатар байқалып отырады.

Морфогенез (жаңа формалардың түзілуі)-жасушалардың өсуімен бірге олардың кейбіреулерінің заңды түрде өліп жойылуы; жасушалар формасының өзгеруі, жасушалар қабырғаларының қозғалуы мен майысып түлуі 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, өлі де болса оның құпиясы, 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 көпжасушалықтар (Metabiota) дамуында қажетті кезде, қажетті жерлерде, қажетті құрылымдар түзіледі?». Бұл сұрақ, ғасырлар бойына онтогенез теориясының негізін проблемамен болып келеді.

Дегенмен, орта ғасырлардан бері қарай, онтогенез мәнісін түсіндіру мақсатында, бір-біріне қаршы-қайшы екі гипотеза айтылған келген:

1) **Преформизм**-бұл гипотезаны жақтаушылардың пікірінше болашақ ағза жыныс жасушаларында (сперматозоид, жұмыртқа жасушасы) күңі бұрын айқындалған, яғни жыныс жасушаларында барлық мүшелері қалыптасқан өте кішкентай микроскопиялық ұрық болады, ал оның ішінде олардың барлық ұрықтарының ұрықтары орналасқан. Ал, онтогенез болса микроскопиялық ұрықтың жиі ғана өсуі деп болжамады. Преформизмдердің пікірінше онтогенез барысында ешқандай жаңа құрылымдар (формалар) түзілмейді.

Пероформистердің кейбіреулері микроскопиялық ұрық сперматозоидтарға болады десе анималисттер (Гартсөкер, 1694), екінші біреулері жұмыртқа жасушасында болады овиистер (А.Галлер, Ш.Бонна) деп болжамдаған. А.Галлердің есептеуінше Хауанның аналық безінде 200 миллиарда жуық адам ұрықтары болуы қажет.

2) **Эпигенез**-бұл геногенез жақтаушылардың зиготасына (К.Вольф, 1759) жыныс жасушаларында (сперматозоидтар, жұмыртқа жасушалары) ешқандай дәйім ұрықтар болмайды, тіпті жыныс жасушаларында онтогенезге ықпал ететіндей ешқандай күрделі құрылымдар да болмайды, олар гомогенді (біркелкі), құрылымсыз заттардан тұрады. Ал, болашақ ұрпақтың дамуы ұрықсыздықтан кейін, онтогенез барысында, көп сатылы жаңа құрылымдардың (формалардың) түзілуі нәтижесінде жүзеге асады. Яғни, жыныс жасушаларының өзін онтогенез үшін ешқандай ролі 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 көлемі кезеңі мен сатыларының қалыптасу жүйесі оған дейінгі кезеңдер мен сатыларда болып өткен құбылыстар жиынтығымен тығыз байланысты болады. Сондықтан да қазіргі кезде онтогенезді — **преформацияланған эпигенез** деп қарастырады.

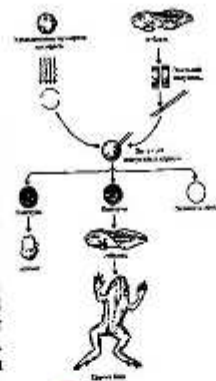
Шынығында зигота бірлік мүшелері қалыптасқан ұрық болмайды, ұрықтарға ата-аналарының ДНҚ-сында «жазылған» генетикалық ақпарат қана беріледі. Ол ақпарат орта факторларымен ерекеттесіп ағза дамуын басқарып, бағдарлап отырады.

Онтогенездің өзекті мәселелерінің бірі - дене жасушаларындағы гендер жиынтығы бірдей бола ма, не әлде әртүрліме, яғни ішек жасушаларының ядросында эритроциттерге тән гемолабин гені, ал нерв жасушаларында бүтінше жасушаларына тән миозин гендері сақтала ма жоқ па? Бұл сұраққа екі түрлі жауап айтылған. Мысалы, ядролық тұқым қуалаушылық теориясын қалыптастырушылардың бірі — **Вильгельм Рууден** ойынша зиготаның бөлшектенуі нәтижесінде түзілетін ядролар әртүрлі саналы болып келеді, ал жасушалардың жіктелуі (дифференцировкасы) тұқым қуалаушылық митерналарының (гендердің) әртүрлі ядроларға түрліше таралуы болып табылады. Яғни, әрбір жасуша ядроларында олардың қызметтерін хамтамасыз 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 әртүрлі жасушаларды 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 алмастырып қалыпты дамуына бұзбайтындығын) дәлелдеген. Яғни, ұрықтың бөлшектенуі және одан кейінгі жіктелуі (дифференцировка) кейбір гендердің жойылуына не ядро материалдарының көрі қайтыпты өзгерістеріне алып келмейді. Ұрық жасушасының көрі қайтыпты өзгерістеріне алып келмейді. Ұрық жасушасы 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.Донашов (1946) тритон жұмыртқа жасушасына дене жасушасының ядросын қондырып (трансплантациялап) дәлелдеген. Дегенмен, ядро трансплантациясы өкісіз толық және кең көлемде, тиысты жүргізіген ағзалық генетигі Дж. Гердон болған.

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 сәулелетіп жойған (олтырған), содан кейін итбалық ішегінің эпителиі жасушасының ядросын микросплетка арқылы сорып алып, (бұл кезде жасуша қабықшасы бұзылып ядро бөлініп шығады) оны ядросыз (ядросыз өлтірілген) жұмыртқа жасушасына енгізген. Содан кейін, жасанды жолмен пайда болған зиготаның дамуын инациациядаған. Нәтижесінде кейбір жұмыртқалар өрі қарай дамымай өліп қалған, екінші біреулері дамып, бөлшектеніп білестуле сатысына



184-сурет.
Тотипотенттілікті дәлелдеген Дж.Гердон тәжірибесінің жобасы

жетін мутантты ұрық түзілген, ал 1% жұмыртқалар қалыпты ламай, алғаш итбаныққа, сосын ересек бақаларға айналған (184-сурет).

Бұл тәжірибелер онтогенез барысында жүзеге асқан жіктелу (дифференцировка) ядроның генетикалық материалдарының міндетті түрде активтенбейтіндігін (инактивацияланбайтынды) көрсетті. Егер жіктелген, геномының көптеген бөлімі репрессияланған ядроны ұрықтанған жұмыртқа жасушасының ооцитіне қондырсақ, ол дорепрессияланып (қайтадан активтеніп) толық даму циклының жүзеге асыратыны белгілі болды.

Сонымен, жеке дамуды генетикалық бақылау проблемасы-гендерлік тағдырлы (дифференциалды) экспрессиялану проблемасымен сабақтас екендігі анықталды.

Гендердің тағдырлы (дифференциалды) экспрессиялану тұжырымдамасын XX ғ. 30 жылдары Т.Морли ұсынған болатын. Бұл тұжырымға сәйкес ағзаның барлық жасушаларында гендер жиынтығы бірдей болады, бірақ олар әртүрлі жіктелген жасушаларда түрліше қызмет етеді.

Қазіргі кезде түрліше маманданған жасушалар мен ұлпадарда, онтогенездің әртүрлі кезеңдерінде, түрліше гендер тобының тағдырлы (дифференциалды) белсенді (актив) күйінде болатындығы әмбебап қасиетке ие, тәжірибе жүзінде дәлелденген дерек болып табылады; әрбір жасушадар типінде бір мезгілде геномның тек шамамен гана 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 сапалы дипломатты ағзаларды клондаудың алғашқы қаралықтары болатын. 1997 жылы Шотландияда бір топ гальфодар қойдың дене жасушасының ядросын жұмыртқа жасушасына қондырып (трансплантациялап) қалыпты іркілік етегін «Долли» атты қозыны дүниеге әкелген. 1998-2006 жылдары клондау әдісімен төрай, маймыл баласы, бұзуу т.б. жоғары сапалы жануарлар дүниеге әкелінген.

14.2. Онтогенез кезеңдері

Онтогенез үзінсіз жүретін біртүтас құбылыс болып табылады, бірақ оны зерттеуді, оқиды-үйренуді жеңілдету мақсатында, шартты түрде кезеңдерге, сатыларға, фазаларға жіктейді (44-кесте).

44-кесте. Адам онтогенезінің кезеңдеріне бөлінуі

Кезеңдер	Сатылар	Фазалар, құбылыстар
I. Ұрық пайда болғанға дейінгі кезең (прөгенез)	1. Сперматогенез 2. Оогенез	а) ооцитінің сегрегациясы б) гендердің амплификациясы в) жұмыртқа жасушасының полиархиялығы
II. Эмбриональдық (дүниеге келгенге дейінгі-антенатальдық) кезең	1. Ұрықтық саты 2. Құрсақтық бала сатысы	а) зиготаның түзілуі; б) белгестеу; в) білестулінің түзілуі; г) гаструляция-гаструляцияның түзілуі; д) гисто-органогенез-нейрурация-морфогенез; е) осу
III. Постэмбриональдық (дүниеге келгеннен кейінгі-постнатальдық) кезең	1. Ювенильдік (балалық шақ - 13-15 жасқа дейін) саты 2. Репродуктивтік (жыныстық жетілген шақ) саты 3. Көрік сатысы	а) өсірілісін дүниеге келуі; б) өмірлі бала-11 күннен 1 жасқа дейін; в) саба-2-3 жасқа дейін; г) бөбек-4-6 жасқа дейін; д) бұдырша-7-11 жасқа дейін; е) жеткіншек-11-13 жасқа дейін а) бозбала-14-20 (16-20) жас; б) жігіт-21-35 жас; в) орта жас-36-50 жас; г) жігіт жасы-51-60 жас а) көрпе-61-75 жас; б) егде адам-75-90 жас; в) ұзақ жасаушылар-90 жастан артық; г) дүние салу

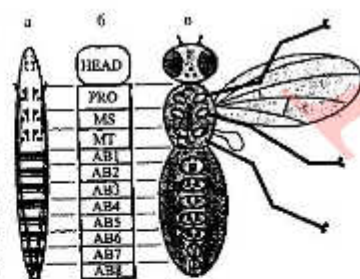
Ағза денесінің дамуы 3 үлестерден тұрады: детерминация, жіктелу (дифференцировка) және морфогенез (үлшалар мен мүшелердің түзілуі).

14.3. Детерминация

Детерминация — гендер жиынтығы бірдей (гомоциготті) болып келетін жасушалардың сыртқы белгілері, яғни фенотиптері, бойынша ерекшеленіп бастуына алып келетін жаңызды эмбриональдық құбылыс болып саналады. Басқаша айтқанда, **детерминация** — ұрық жасушаларының белгілі бір даму жолын таңдауы болып табылады. Детерминацияланған жасушалардың потенциалдарының (мүмкіншіліктерінің) азаятындығы өзінше-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 шығыс ғалымы Э.Халорн болған. Ол жеміс шыбынының (*Drosophyla melanogaster*) дамуын зерттеген, себебі жеміс шыбынының дамуында детерминация және дифференцировка (имаго-ересек даралары) құрылымдарының жіктелуі әртүрлі кезеңдерде жүзеге асады, сондықтан оларды зерттеу жеңіл.

Дрозифила жұмыртқалары ұрықтанғаннан кейін оның ядросы және одан түзілген жаңа ядролар бірнеше рет синхронды (бірізгілікте) бөлініп цитоплазмада орналасқан көлемділігі сәйкесінше пайда болады.

Осылайша 10-12 рет бөлінгеннен кейін сәйкесінше ядролары зиготаның кортикальдық (шеткі) қабатына қарай миграцияланып, жеке-жеке жасушаларға айналды да **блицтомерналы** қалыптастырады. Бұл кезде жасушалар саны 6000-ға дейін жетеді және олар әртүрлі бағытта даму үшін детерминацияланған болып табылады. Әрі қарай бластуладан тастула (2-3 қабатты ұрық), дернөсіл (личинка) пайда болады. Дернөсіл (личинка) екі түрлі жасушалардан



185-сурет. Дрозифила шыбынының иммагинальдық таспалары (а, б) және олардан дамытып имаго құрылымдары (в) (Жемұстаев, 2003)

тұрады: **дернөсілділік жасушалар** - олар әрі қарай бөлінебейді, тек өлшемдері ғана ұлғаяды (өседі) және **иммагинальдық жасушалар**. Иммагинальдық жасушалар бластомерлер сатысында иммагинальдық таспалар күйінде бөлініп шығып, эмбриональдық кезеңнің барлық сатыларында тыныштық күйінде болады (185-сурет а, б).

Дернөсілділік кезеңде иммагинальдық таспалар тек өсіп қана қоймай, сол сияқты өздеріне тән формаларды қалыптастырады. Иммагинальдық таспалар әртүрлі даму жолдарын таңдап детерминацияланған. Олардың ядроларында жоғары деңгейде транскрипциялық белсенділік байқалады. Қуыршақ сатысында метаморфоз гармонияларының әсерлерінен иммагинальдық таспалар жіктеліп (дифференциаланып) ересек формалардан (имаго) түрліше мүшелерінің дамуына бастау болады. Яғни, жұп көз таспаларынан-дрозофиланың көздері, бас капсуласының көптеген бөлігі, антенналық таспалардан жұп антенна (үзын мұртшалар), қылтанақтар және бас капсуласының қалған бөліктері дамиды. Жұп лабиальдық таспалар - төменгі еріннің және түмсілдік, ал клипколабральдық таспалар - үстіңгі 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 иммагинальдық таспаларды қолдыру (трансляциялау) тәжірибелері арқылы дәлелденген.

Егер иммагинальдық таспаны бір дернөсілден өсінішісіне қолдырсақ, қожайын дернөсіл қуыршақ сатысына өткен кезде транслиациятап (қолдырылған иммагинальдық таспа) тиесілі мүшеге айналады. Ал, егер иммагинальдық таспаны ересек шыбын денесіне қолдырсақ, онда олар шексіз бөлініп өсіп кетеді, бірақ жіктелмейді. Э.Халорн тәжірибелерінде мұндай таспалар 6 жыл бойына бөлініп өсе берген.

Т.Г.Морган дрозофиланың (жеміс шыбыны) жеке дамуы жұмыртқа жасушасынан пісіп жетілу (оогенез) сатысынан басталады деп айтқан. Себебі осы кезде, жұмыртқа жасушасының бірінші гендерінің — қазіргі кезде қажет гендердің, тіпті қажеттілігі кейін болатын гендердің де, экспрессияланатыны анықдалған.

14.4. Ооплазмалық сегрегация

Жұмыртқа жасушасынан пісіп жетілуінде оның цитоплазмасының гетерогенділігі, (ооплазмалық сегрегация), яғни әртүрлі сапалы уақшелерге 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 (a-РНҚ, ақуыздар) жұмыртқала градиент негізінде үлестіруі (яғни РНҚ және ақуыз концентрациясының жұмыртқаның алдыңғы жағынан артқы жағына қарай бірте-бірте азаюы) нәтижесінде жүзеге асады. Шынында да, жұмыртқы жасушасында a-РНҚ, ақуыз концентрациясы алдыңғы-артқы жақ, арқа-күрсақ 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 тоқтйады. Ал егер, жұмыртқаның анималды-вегетативтік градиентін екі дәрбес бөліктерге бөлсек, онда ұрықтың білік (оса.) мүшелерінің екі жүйесі дамйды.



186 сурет. Дрозофила жұмыртқасының ооплазмалық сегрегациясы (Мушкальбаротин, 2003)

Ооплазмалық сегрегация ооциттің ана ағзасында орналасуына сәйкес дамйды. Дрозофила жұмыртқасы ерекше камера-фолликулада пісіп жетіледі.

Фолликулада бір оогондан, оның 4 рет бөлінуі нәтижесінде, 16 жасуша түзіледі. Жұмыртқа камерасының оң артында орналасқан жасуша-ооцитке, ал қалғаны 15 жасушалар қоректендіруші жасушаларға айналады. Қоректендіруші жасушаларды ана ағзаның гендері-әсіресе *bicoid*, *exuperantia*, *swallow*, *nanos* және *nanillo* деп аталатын 5 ген, өте белсенді күйде болады және олар жұмыртқаның алдыңғы-артқы градиентін қалыптастыратын жүйе болып табылады.

Bicoid (*bcd*) генінің a-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 татысмып орналасады, мысалы, *exuperantia* генінің мутациясы *bicoid*

генінің өнімдерінің жұмыртқада біркелкі таралуына алып келеді. Мұндай *bicoid* мутанттарының басы, көкірек бөліктері болмайды, олардың орнына аяқтары дамйды.

Swallow мутациясы *bicoid* генінің өнімдерінің (a-РНҚ) негізгісін жұмыртқаның алдыңғы жағында да, ал шамалы бөлігінде ооплазманың қалған бөліктеріне де таралуына алып келеді.

Bicoid гені *hunchback* (*hb*) генімен де әрекеттеседі. *Hb* мутанттарында ауыз бөлімі, көкірек құрылыстары болмайды.

Жұмыртқаның арқы жағында *nanos* гені орналасқан, оның өнімдері шыбынның күрсақ бөлімінің дамуы үшін қажет.

Nanos гені жұмыртқаның арқы бөліміндегі *hb* генінің әрекетін бастырмалайды. *Nanos* генінің өнімдерінің жұмыртқаның арқы жағынан күрсақ сегменттеріне жеткізінді *nanillo* генінің өнімдері арқылы жүзеге асады.

Шыбын денесінің сегменттелген және сегменттелмеген бөліктерінің шекарасын анықтайтын да ген болады, ол *tozo* гені. Оның мутациясы ұрықтың сегменттелмеген терминалдық құрылымдарының болмауына алып келеді. Бұл геннің өнімдері ұрықтың бірлық жерлерінде синтезделінеді, бірақ олар тек жұмыртқа полюстерінде ғана белсенді болады. *Tozo* гені *tailless* және *huckebien* гендерімен әрекеттесіп, ұрықтың терминалдық құрылымдарының дамуын қатағалайды.

Осы гендердің өнімдерін a-РНҚ, ақуыз молекулаларын — морфогендер деп атайды. Себебі олар дененің бөлігі бір бөліктерінің түалуын индукциялайды. Олардан басқа, болашақ дрозофила ағзасының құрылысының жобасынақ 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 оңипте арқа күрсақ градиентінің қалыптасуын қатағалайтын жүйе де болады. Ол фолликула жасушаларында қызмет ететін *torpedo*, *pipe*, *hidel*, *windbeutel* гендерінен құрылған. Арқа-күрсақ бағытындағы градиенттің детерминациялануында *tail* 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, ақуыз) алдыңғы-артқы (анималды-вегетативтік) градиенті.

2) Жұмыртқаның артқы жағында орналасқан және шыбынның құрсақ бөлімінің дамуы үшін қажет **nanos** гені ақуызының градиенті.

3) Терминистің айтатын ақуыс – дененің бас және құрсақ бөлімдеріне бөлінуін анықтайтын және жұмыртқаның екі полюсіне де тарқатын **torso** гені ақуызының градиенті.

4) Арқа-құрсақ жүйесі – **toti** гені кодтайтын ренетторлық ақуыстың, транскрипция факторының градиенті.

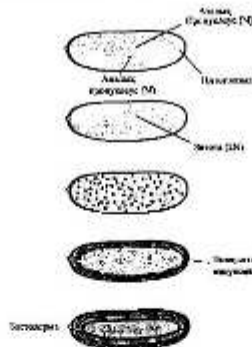
14.5. Эмбриогендердің бастапқы кезеңдері

Жұмыртқа жасушасында тиісілі градиенттер (алдыңғы-артқы, арқа-құрсақ) түзілгеннен кейін ол ұрықтанады, содан кейін зигота бөлінектеніп бір қабатты бластула түйіледі. Онда әрбір жасуша қалыптасқан градиенттерге сәйкес нақтылы орындарға орналасады, яғни белгілі бір позициялық ақпаратқа ие болады. Морфогендер, оның ішінде (head) генінің ақуызы, зиготала активтенетін гендердің (зигота гендері) реттеуші учаскелерімен әрекеттеседі.

Қалайша бір геннің өнімі – ақуыз, өзінші генмен әрекеттеседі? Гендердің реттеуші бөлімдерінде нуклеотидтердің ерекше топтары – мотив болады, ал олармен әрекеттесетін ақуыз молекулаларында осы нуклеотидтер тобын – мотивті, таңитын аминқышқылдар бірлігі (домен) орналасқан. Өртүрлі ақуыз факторларының гендердің реттеуші бөлімдеріндегі тиісілі мотивтеріне қондырылуы (қосылуы) ДНК молекуласының конформациясын өзгертеді де геннің кодтаушы бөлімінің транскрипциялануына бастау болады (сіз ақуыз активатор болатын болса) не транскрипцияны бастырма-лайды (егер ақуыз репрессор болатын болса).

Жоғарыда айтылғандар, аны ағзасында синтезделіп, жұмыртқада градиент күйінде таратылған ақуыздардың, дами бастаған ұрық гендерінің өрі қарай активтенуі үшін өте қажет екендігін көрсетеді.

Бластодерма түзілгеннен кейін және зигота гендері іске қосылғаннан



187-сурет. Дрозофила жұмыртқасының дамуының бастапқы сатылары (Жоулетташ, 2003)

кейін, дене сегменттері қалыптаси 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 оңтөбелесінің бастапқы кезеңдерде ұрық мезодермасы сомиттерге дененің алтаңқы сегменттеріне, бөлінген. Ол сомиттерден өрі қарай дененің түрліше мүшелері дамып жетіледі.

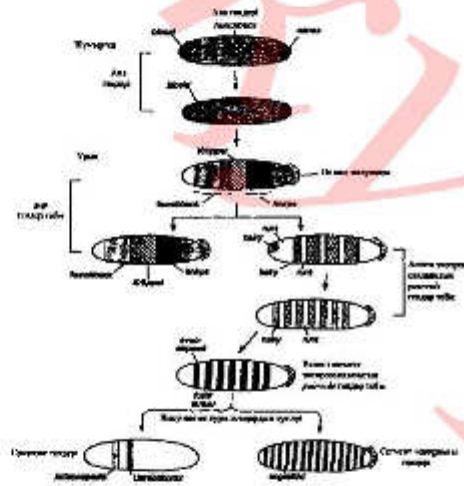
Дрозофила сегменттері сегментация гендерінің әсерлері нәтижесінде қалыптасады. Қазіргі кезде олардың 25-і зерттеліп анықталған, олар 3 үлкен топқа бөлінеді: Gap-гендері, pair-rule гендері және сегменттер полярлығы гендері. Олардың құрамы төмендегідей болады (45-кесте).

45-кесте. Сегменттер полярлығы гендері

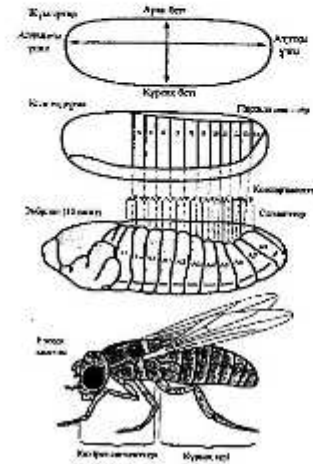
Gap-гендері	Pair-rule	Сегменттер полярлығы гендері
Kruppel (Kr)	Hairy	Engrailed
Knirp (Kn)	Even-skipped	Windless
Hunchback (hb)	Runt	Cubitus interruptus
Giant (gt)	Fushi tarazu	Hedgehog
Tailless (ts)	Odd-paired	Fused
Huckebein (hb)	Sloppy-paired	Armadillo
	Paired	Gooseberry

Зигота дамуында алғаш Gap-гендері (ағыл-қуыз) активтенеді. Gap-гендерінің мутациясы дененің бірнеше сегменттерінің түсіп қалуына (жойылуына) алып келеді, осының салдарынан сегментация көрінісінде бос қуыз 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, knirp 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

геннің экспрессиясының позитивтік реттеушісі болып, оның өнімінің ұрықтың бас (алдыңғы) бөлімінде жинақталуына алып келеді, *nanos* геннің ақуызы *hunchback* гені өнімінің белсенділігін бастырмайды (ингибиторлық әсер етеді). Сонымен бірге bicoid және nanos гендерінің ақуыздары ұрықтың алдыңғы және артқы жақтарында **Krüppel** генінің экспрессиясын бастырмайды оның p-RNK-сының эмбрионның ортасында жинақталуына алып келеді.



188-сурет. Дрозофила эмбрионегеніне гендердің біртіндептен активтенуі (Ильяновтан, 2013)



189-сурет. Дрозофила шыбынының сегментация гендері (Жимудевтан, 2006)

Алғашқы кездері *gap* гендерінің транскрипциялану аймақтарының шекаралары айқын бөлінбеген болады, ал кейінірек олардың шекаралары тарылып бір-бірінен айқын ажырасады, себебі **Krüppel** генінің ақуызы *hunchback* генінің транскрипциясын бастырмайды (ингибиторлық әсер етеді). *Hunchback* және *krüppel* гендерінің өнімі өз кезегінде, **Krüppel** генінің транскрипциясын белдырмайды.

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 **labial** гендері экспрессияланады, ал сосын барып - **Fushi tarazu** (сегменттер санының редукторы) және **Even-skipped** (жул сегменттер редукторы) активтенеді.

Pair-rule тобы гендерінің экспрессиялану деңгейінің үнемі алмасып

отыруы сегменттер поларлығы гендерінің локальдық экспрессиялануына алып келеді. Олардың өнімдерінің әсерлері нәтижесінде ұрық ұзына бойына көптеген үлкілікті 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 асимметриялы дамуын, орталық нерв жүйесі (ОНЖ) жасушаларының полярильдігінің детерминациялануын, аяқ-қол сегменттерінің және қияршаның дамуын қадағалайды.

Адам ұрығының нерв түтігінің дамуында SHH гені маңызды рөл атқарады. Оның мутациясы дамып келе жатқан миның 2 жарты парларға бөлінуін және ми қармашаларының дамуын бұзады, ал ондай ұрықтар летальды болады. Мұны *голопрозоцефалия* деп атайды (ми бөлінбеген және жартылай ғана дамыған, иіс сөзу баданасы және иіс сөзу жо-дыры дамыған, эпителиалды өсінділер дамыған, бөлінбеген ми қармашының цитохарактеристикасы бұзылған).

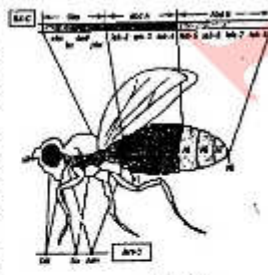
DHH гені жыныс жасушаларының бөлінуін бақылайды. Аналық бездің Серини жасушаларында оның экспрессиялануы SRJ генінің активтенуінен кейін байқалады.

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 мутациясым нәтижесінде бір сегменттен басқа бір сегментке тән мүшелер дамиды, мысалы, мұртшаның орнына аяқтарының дамуы, яғни олар бір сегменттің екінші бір сегментке айынуын тудырады.

Гомеозис деген терминді 1894 ж. У.Бэстон енгізген және оның мағынасы-дененің бір бөлігінің екінші бір бөлігіне айналуы болып табылады.

Дрозофилаының гомеозис гендерінің кластерлері 3-ші хромосомаының кілкенетай бір бөлігінде орналасқан



190-сурет

(190-сурет). Олар екі кешенте топтасқан: *Антенапедия* (ANT-C) кешені және *Битторакс* (BX-C) кешені. *Антенапедия* кешенінде (ANT-C)-*Antennapedia* (Antp), *Deformed* (Dfd), және *Sex comb reduced* (Scr) гендері топтастырылған, олар біле, бірінші және екінші көкірек сегменттерінің құрылыстарының дамуын қадағалайды. Ал, *Битторакс* кешенінде (BX-C) *bithorax* (bx), *Contrabithorax* (Cbх), *Ultrabithorax* (Ubx), *bithoraxoid* (bxo), *postbithorax* (pbх), *abdominal A* (abd A) және *abdominal B* (abd B) гендері топтасқан, олар көкірек бөлімінің басқа да сегменттерінің және барлық құрсақ сегменттерінің құрылыстарының дамуын қадағалайды. Гомеозистік гендердің орналасуы өздері қадағалайтын (басқаратын) сегменттерге колинеарлы 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 тастасак тек бірінші көкірек сегменті (T-1) және 9-шы құрсақ сегменттері қалыпты дамып, қалғандары (T-3 және бірлік құрсақ сегменттері) T-2 сияқты дамиды. Ал егер *ubx* сақтап қалып, *abd A* және *abd-B* гендерін алып тастасак көкірек сегменттері қалыпты дамып, барлық құрсақ сегменттері A1 типіне сөйкес дамиды. Ал егер *ubx* және *abd A* гендерін сақтап қалып тек *abd B* генін алып тастасак 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 18ннж. тұратын нуклеотидтер бірізділігі болады, оны *гомеобокс* деп атайды. Бұл нуклеотидтер бірізділігіне 60 аминқышқылдан тұратын колинеарид сөйкес келеді, оны *гомеодомен* дейді.

Қазіргі кезде алмағары, тышқандары, құстары, бақалары, күртараа, қоңыздары гомеобокстары бар жүздеген гендер анықталған, яғни дамуың бір сатысында сегменттелген ұрықтар келесетін кел-келген жауыраар әкілдерінде гомеобокс бір гендер болады. Дрозофилада гомеобоксы бір 30 шақты гендер табылған.

Гомеобокс және гомеодомен терминдерін 1984 ж. В.Макгинес, М.Скотт, А.Вейнер енгізген. Әртүрлі гомеозистік гендердің гомеодомендері бір-біріне 80-95% ұқсас, мысалы, дрозофилаың 60 аминқышқылдан тұратын гомеодоменнің 55-і бақа гомеодоменімен бірдей. Гомеодомендер транскрипция факторларына жатады. Гомеодомендер 4 альфа шартпаға ирдігінен, олардың үшіншісі ДНҚ молекуласының үлкен обьектына қондырылып, нуклеотидтер бірізділігін (мотив) танып, олармен байланысады.

Адамдарда 4 HOX-кластері табылған, олардың әрқайсысы бір-

бірмен тіркескен бірнеше гендерден тұрады:

Кластер	Гендер саны	Гендер номері	Орналасуы
NOX A	11	1-7; 9-11; 13	7p
NOX B	10	1-9; 13	17q
NOX C	9	4-6; 8-13	12 q
NOX D	9	1,3,4,8-13	2 q

NOX гендерінің мутациясы тіршілікті болдырмайды, яғни летальды болмайды.

1 NOX A генінің мутациясы қол басының, табанның және бөсінші саусақтарының қысқа болуымен бірге гипоспондия не қос мүйізді жатыр кездесетін аутосомды-доминантты синдромның дамуының себебі болып табылады.

1 NOX D генінің мутациясы-синдактилизм, 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 тыпқандардың 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 1 типті Верденбург синдромының дамуына алып келеді. Ол нейросенсорлық керемдік, шаштың кейбір учаскелерінің депигментациялануы (ақ илан), көздің қасаң қабағының ерекше пигментациялануы сияқты белгілермен сипатталады;
- 2) PAX 2 мутациясы (10 q 24) бүйректің, зәр шығару жолдарының болмауымен қатар көздің, қору нервінің құрылымдық дефекттерінің дамуына алып келеді;
- 3) PAX 6 мутациясы (11p 13) –анйридияның 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 ұшшалары мен мүшелерінің дамуына және қызмет етуіне қалағалытын гендер тобы анықталған (191-сурет).



191-сурет. Адам ағзасының ұшшалары мен мүшелерінің дамуына қалағалытын гендер (Жиммелстат, 2006)

15. АДАМ ПОПУЛЯЦИЯЛАРЫНЫҢ ГЕНЕТИКАСЫ

15.1. Жалпы мәліметтер

Популяциялық генетика – популяциялардың генетикалық көптүрлілігінің және осы көптүрліліктің үрдістер жалғасында, аралдың ортүрлі бөліктеріне 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 қулаушылар – орыс ғалымдары С.С.Четвериков және оның шәкірттері: Н.В.Тимофеев-Ресовский, Б.Л.Астауров, Е.Н.Валкашина, Д.Д.Ромашов, С.М.Гершензон т.б. Олар XX 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.Рожинский, Н.К.Велляс т.б. – және шетел ғалымдары –Р.Фишер, С.Райт, Дж.Холдейн теориялық популяциялық генетиканың дамуына және табиғи популяциялардың генетикалық құрамын зерттеуге көп үлес қосты.

XX 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 өкдерінің аралдарында біржелкі таралмай үлкеңді-кішілі топтарға топтасқан күйінде болады, яғни бір жерлерде жиі кездесіп, топтасып орналасса, екінші бір жерлерде аз кездеседі, тіпті кездеспеуі де мүмкін. Түр дараларының үлкеңді-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 ады-көпті оқшауланып биологиялық түр дараларының

және тығыз болып табылады.

Популяциялар түрдің тіршілік ету, эволюциялану формасы болып табылады. Олар ағзалардың сыртқы орта факторларымен әрекеттесуінің нәтижесінде, тұқым қуалаушылық өзгерістік және табиғи сұрылтуға салдарынан қалыптасады. Популяция терминін биологияға 1913 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 бау қозғалады, ол бірнеше метрге ғана өрлі-берлі жылжы алады, демек оның ареалының мөлшері кішкентай, ал су тиісқанға жүздеген метрге барып келе алады, түлкілер, қасқырлар – оңайың, жүздеген километрге таралады, демек олардың популяцияларының ареалдары үлкен. Сол сияқты, популяциядағы даралар саны да әр түрлі болуы мүмкін. Мысалы, қолдереу мекендейтін иеліктің популяциясында 30 000 жуық даралар болатын болса, ұлу популяциясында не бары 100-ге жуық даралар кездеседі. Дегенмен, популяциядағы даралар санының ең төменгі – минималды деңгейі болады. Ол деңгейден азайса, популяциялар жоқылды.

Адамдардың сан жағынан пағын, 1500-4000 адамнан аспайтын кішкентай популяцияларын **демдер**, ал одан да кішкентай 1500-ден аз адамдардан тұратын популяцияларды **изоляциялар** деп атайды. Демдер мен изоляциялар өте бау көбейеді, демдер – 20, изоляциялар – 25 найыз мөлшерінде. Сол сияқты, демдер мен изоляцияларда туыстық некелтесу жиілігі өте жоғары дәрежеде болады, ал ол рецессивті аллельдердің гомозигота күйіне өсіп, кейбір аурулардың дамуына алып келеді. Егер изоляциялар бір жерде 4 буыннан астам уақыт өмір сүретін болса, онда оның әрбір мүшелері бір-бірімен кем дегенде шөберелес ағалы-інілі немесе апалы-сіңілі болып келеді.

Әр түрлі түрлер популяцияларының жастық және жыныстық құрамдары қубылмалы болып келеді, олар популяцияның тіршілік ұзақтығына, көлем белсенділігіне, жыныстық жетілу мерзімдеріне байланысты болады.

Популяцияның генетикалық тұрғыдан қарастыратын болсақ оның өзге тең **геофилы** болады.

Геофилы (сен қоры) **дегеніміз** популяция дараларының гомозиготерінің

(аллельдерінің) жиынтығы.

Оның бірнеше сипаттамалары белгілі:

- генетикалық гетерогенділігі немесе генетикалық полиморфизмі (көпұрпақты);
- генетикалық біртұтастығы;
- әр түрлі даралар генотипінің өзара динамикалық тепе-теңдікте болуы.

Популяциялар генофондының генетикалық көпұрпақтылығы бір геннің әр түрлі аллельдерінің бір мезгілде кездесуі және комбинациялануы нәтижесінде байқалады. Ол мутациялық құбылыс негізінде қалыптасиды. Мутациялар, әдетте рецессивті болып гомозиготалы ағзалар фенотипіне айтарлықтай ықпал етпей, ұзақ уақыт сақталады. Олар жинақталынып «тұқым қуалайтын өзгерістің қорына» құрайды.

Комбинациялық өзгерістің арқасында бұт «көп» әрбір буында аллельдерінің жаңа комбинацияларының пайда болуына алып келеді. Ал, ол «қордың» мүмкіншілігі өте үлкен. Мысалы, егер бір-бірімен 1000 locus бойынша ерекшеленетін, ал әрбір локусты 10 аллельдері бар ағзаларды өзара будандастырсақ, олардың пайда болатын генотиптер нұсқалары 10 000 тең болар еді.

Популяцияның генетикалық біртұтастығы олардың көп көлемді панмиксиясына байланысты, яғни популяция даралары өзара еркін будандастырып ұрпақтар генотиптерінің аллельдерінің көп ретінде популяция генофондына «пайдаланады». Популяция генофондына белгілі жағдайларда өртүрлі аллельдерден тұратын генотиптер мөлшері ұрпақтан-ұрпаққа тұрақты болады. Ол Г.Харди – В.Вайнберг заңы арқылы сипатталады.

Популяцияның тұқым қуалаушылығын зерттеу олардың генотиптік құрамына, яғни өртүрлі 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 есептелінеді.

Жыныстық жолмен көбейетін ағзаларды өзінің ұрпақтанатын және аяқас ұрпақтанатын деп екі топқа бөлуге болады. Осы топ ағзалардың популяцияларында тұқым қуалау заңдылықтары түрліше болады.

Өзінің ұрпақтанатын, тұқымның түсі сары – гетерозиготалы (G) 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

– aa (Менделдің 2 заңы). Сонымен F2-де – 50% гомозиготалы даралар (25 пайыз AA +25 пайыз aa) және 50 пайыз гетерозиготалы даралар болады.

Келесі жылды, яғни F3-те, егер көбею коэффициенті 4-ке тең десек, гомозиготалы гомозиготалы IAA-дан 4, Iaa-дан 4; ал гетерозиготалы даралардан – 2Aa+4Aa+2aa генотиптер пайда болады. Осы генотиптері өзара қоссақ, 2AA+4Aa+6AA, 4Aa, 2aa+4aa=6aa, 6+4+6 пайда болады, оларды екіге қысқартсақ 3AA+2Aa+3aa генотиптерінің пайда болатынын байқаймыз. Пайыздық жағына келетін болсақ F3-те гомозиготалар (AA,aa) – 75 пайыз, гетерозиготалар – 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 өзінің ұрпақтанатын ағзалар популяциясында ұрпақтан ұрпаққа гетерозиготалар саны азайып, ақырында популяция екі линияға AA – aa, 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 будандастыру 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 (A) жиілігінің жиынтығын p деп, ал рецессивті аллельдің «a» 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 тепе-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 Понтоп биномның 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. Төпе-тең популяцияларда гендердің және генотиптердің жиілігі ұрпақтар жинақталған динамикалық төпе-тең күйіне болады.

Егер, F1-де доминантты аллель $p=0.6$ (60%) рецессивті аллель $q=0.4$ (40%) деп алатын болсақ, p (аралық генотиптерінің жиілігі) $(p^2)=0.36$ (36%), $(2pq)=0.48$ (48%); $q^2=0.16$ (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 сақталды. Бұл құбылыс F1 – F10 т.с. сақталынып отырады.

Қалыптасқан гендер мен генотиптер ара қатынасының өзгеруі мүмкін бе? Мүмкін, егер де популяция төпе-теңдігі бұзылса. Популяция төпе-теңдігі әр түрлі себептермен бұзылуы мүмкін. Мысалы, орта жағдайдың өзгеруі салдарынан, сұрыптау нәтижесінде, гендер саны пайысы 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 әрекет 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 инбридтік популяция, ал туыстар арасындағы некелесу көздейсоқ некелесуден аз, (сірсік) болатын болса кутбредилік деп атайды.

Инбридингтің сапалық әлсізге болады, оны инбридинг коэффициенті (F) деп атайды.

Инбридинг коэффициенті (F)-туыстық некелесу ұрпақтарының белгілі бір локустарында ортақ ата-тектегі алынған бірдей 2 геннің болу ықтималдығы болып саналады. Инбридинг коэффициентін анықтау үшін С.Райттың формуласын қолданады:

$F = AA(1/2)n + n1 + 1$, бұл жерде AA және AA1 инбридтік ұрпақтардың ортақ ата-тектерінің олардың әрбір ата-аналарына дейінгі ұрпақтар саны.

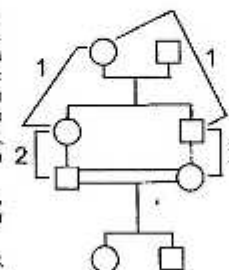
192-суретте немерелес сибстар арасындағы неке салбанұсыны бейнеленген. Осы жұптың ортақ әжесіне және ортақ атасына дейінгі ұрпақтар (жол) саны (AA+AA1) 4-ке тең. Сонда $F=(1/2)^3+(1/2)^3=1/16$.

Инбридинг аллельдер жиілігін өзгертіпейді, бірақ гомозиготалылар жиілігінің Харди-Вайнберг заңына сәйкес күткеншейден алдақайда көп болуына алып келеді.

Инбридингтің медициналық салдары ата-тектерінен алынған тұқым қуалайтын аурулардың рецессивті аллельдерінің гомозиготалы күйіне көшіп, аурулардың дамуына себ болуы саналады.

Туыстық некелесу әртүрлі популяцияларда түрліше жиілікпен кездеседі. Ғалымдардың есептеулеріне азамдардың бір миллиардада жұмыс даралары 20-50% жиілікпен туыстық некелесулер болатын популяцияларда тіршілік етеді. Мұндай некелесулер өсірес араб елдерінде, Пәкістанда, Оңтүстік Үндістанда және Орта Азия, Әзербайжан мемлекеттерінде жиі кездеседі. Осының салдарынан мұндай популяцияларда сірсік кездесетін рецессивтік аурулар жиілігі өте жоғары деңгейде болады.

Нобель сыйлығының иегері американдық ғалым Г.Меллердің



192-сурет Инбридинг коэффициентін тапқышы өлді (Гингерлен, 2003)

айтуынша (1930) әр бір адам гомозиготалы күйінде летальды (өліпүге алып келетін) болатын бірнеше гендер бойынша гетерозиготалы тасымалдаушы (генетикалық жүк) болып келеді. Ф.Фогель және А.Мотульскийлердің деректері бойынша әр бір адамға мұндай гендердің саны 4-5-ке тең.

15.4.2. Гендер дрейфі

Кейбір шағын популяциялардың ұрпақтар қатарларында аллельдер жиілігін кездесіс, өзгерулерін **гендер дрейфі** не **генетикалық дрейф** не **генетикалық-автоматтық үдерістер** деп атайды.

Бұл құбылысты XX ғ. 30 жылдары Н.П.Дубинин, Д.Д.Ромашов және С.Райт зерттеді.

Егер популяциялардың бірнеше дараларында бір геннің сирек кездесетін аллели болатын болса және олар әр түрлі себептермен (өлім-жітім, бедеулік т.б.) осы аллелді ұрпақтарына бере алмайтын болса, онда ол аллель популяция генофондының біржолата жойыламы, ал екінші аллель жиілігі 1-ге (100%) дейін өседі.

Популяциялық-генетикалық әдебиеттерде мынадай мысал жиі келтіріледі: 1775 ж. Атлантика мұхитының Пингвин аралын мекендейтін тұрғындардың көшілігі үлкен дауыл салдарынан дүние салған (өлген), тек 30-ға жуық адамдар тірі қалған.

Қазіргі кезде осы аралда 1600-ге жуық адамдар тұрады. Олардың бірі даумдан кейін тірі қалған гетерозиготалы тайпа көсемінің ұрпақтары болып саналады. Олардың 5%-ында өте сирек кездесетін көз ауруы – **акромотопсиния** (түсті ажырап алмайтын аурудың бір түрі) аутосомды-рецессивті гені бойынша гомозиготалы болып танылады. Бұл фениксиді популяциялық генетикада **«ру қалыптастырушы эффект»** («эффект родоначальника») деп атайды. 200 жыл ішінде – 8 бұрылда, осы популяцияда ген жиілігі 15 есе өскен. Бұл гендер дрейфінің әрекеттерінің салдары болып табылады.

Демек, генетикалық дрейф тиімділігі популяция мөлшері неғұрлым аз болса, соғұрлым жоғары болады.

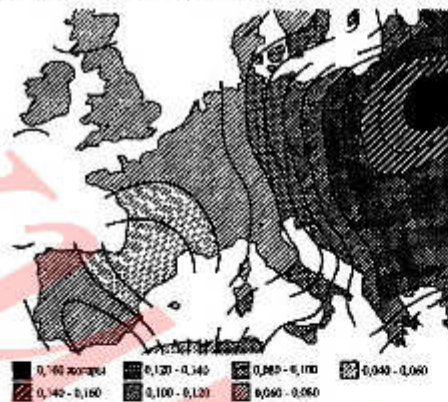
Оқшауданған популяцияларда панмиксияның шектеулі және генетикалық дрейф салдарынан аутосомды-рецессивті тұқым қуалайтын аурулардың көптеп жиірақтылығы байқалады. Мысалы Финляндия тұрғындары арасында басқа көрші популяциялармен салыстырғанда аутосомды-рецессивті аурулардың көптеп кездесуі. Бұл жерде басқа елдерде өте аз кездесетін 24-дан астам бірегей рецессивті патологиялар табылған, олар: аспартил-гликозаминурия (Финляндиядағы жиілігі 1:26000), эндокринологиялар (1:30000-40000), туа біткен хлорам

диарея, дистрофиялық дисплазия, Ушнер синдромы, Меккель синдромы, т.б.

Сол сияқты, еврей анкеташылары арасында сирек кездесетін рецессивті патологиялардың жиірақтылығы текістерін де гендер дрейфімен түсіндіреді. Оларда 10-ға жуық тұқым қуалайтын аурулар – Блом 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 орми алып отырады. Бұл, популяциялардың генетикалық өзгергіштігін күшейтеді және гендер жиілігінің өзгеруіне алып келеді. Осылайша, миграция (көші-қон) өз эффектері бойынша гендер дрейфіне қарама-қарсы әсер етеді.



193-сурет. Еуропадағы H (II) қан тобы жиілігінің градиенті (Гантердон, 2003)

Орта Азияда H қан тобының концентрациясы жоғары, AA 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) өсіресе көршілес популяцияларда жиі байқалады, ал олардың ара қашықтығы алыстаған сайын гендер ағыны да пропорциональ азаяды.

Миграция және тиссілі 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) хан 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 көптеулігін қалыптастырады.

Тұр түзілуде мутациялық құбылыстың екі түрі өсері белгілі:

- 1) бір аллельдің екінші аллельге қарағанда жиілігін өзгертіп популяция генофондының өзгеруіне тікелей өсер етеді;
- 2) мутантты аллельдердің пайда болуы нәтижесінде тұқым қуалаушылық өзгерістіктің қоры (резерв) түзіледі.

Тұқымқуалайтын өзгерістіктің қоры келеесі ұрпақтарда комбинациялық өзгерістік салдарынан ағзалар генотиптерінің аллельдік құрамының құбылмалы болуына алып келеді. Мутациялық құбылыс негізінде табиғи популяциялардың генетикалық көптеулігінің жоғары деңгейде болуы қамтамасыз етіледі. Мутациялық құбылыс негізінде пайда болған аллельдер жыныстық қарапайым эволюциялық құбылыстың материалы болып, тұртызілу құбылысында басқа да факторлардың өрекет етуі үшін негіз болып табылады.

Жекелеген мутациядан пайда болуы өте сирек құбылыс болғанымен, популяцияда оның жалпы саны өте көп болады. Мысалы, егер 100 000 гаметаның біреуінде мутация пайда болса 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 (оныаған мың ұрпақтар жалғасында) мутациялар саны 10^{14} -ке тең болады. Мутациялардың көпшілігі даралар фенотипіне зиянды өсер етеді, бірақ мутантты

аллельдер рецессивті болып келіп гетерозиготалы күйіше генофондаға ұзақ уақыт байқалмай сақталады. Осының нәтижесінде:

1) мутантты рецессивті аллельдердің даралар фенотипіне зиянды өсері 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^{14} мутацияның 10^4 пайдалы болып келеді. Популяция генофондына үнемі мутациялық құбылыс қысымына өсер етеді, ал, ол ұрпақтарда жеке дара мутацияларды жойылу ықтималдығының орнын толтырады.

Ағзаларда да мутациялық құбылыс басқа тірі ағзалардағыдай болады. Бірақ, қазіргі келері адам генофондында мутациялық құбылыстың қысымы күшеюде. Оған бірден-бір себеп – ғылыми техникалық революция жағдайларында адамдардың қызметтік – көсілі іс-өрекеті нәтижесінде ышқұрғаннан мутациялардың көптеу пайда болуы.

15.4.5. Табиғи сұрыптау

Жоғарыда қарастырылған популяциялар динамикасының факторлары – ламмикцияның шектелуі, гендер дрейф, миграция, мутациялық үдеріс, популяция гендерінің жиілігін өзертін, популяцияларға кездесетін және бағытсыз өсер етеді. Ал, табиғи сұрыптау – популяция гендерінің жиілігін мақсатқа сай өзгертеін бірден-бір фактор болып табылады.

Сұрыптаудың түрліні тұжырымдамасы болып **дәріптік бейімделушілік** саналады. Дәріптік бейімделушілік (W) дегеннен белгілі бір генотиптер мен фенотиптердің тіршілік ету және ұрпақ қалдыру мүмкіншілігінің салыстырмалы ықтималдығы болып табылады. Бейімделушілік ағзаның тірі қалуы мен көбею интенсивтілігінің орташа көрсеткіші болып саналады, өскен бірдей генотипке не және қиыраған ортадан 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 гомозиготалылардың бейімделушілігі «0»-ға ген. 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 аздылығын (анемия) қатал (зілді) түрмен ауырады. Қалыпты жағдайларда қалыпты аллель бойынша гомозиготалы - HbA/HbS және гетерозиготалылардың HbA/HbS бейімделушілігі бірдей болады. Бірақ, белеск ауруы кең таралған аудандарда гетерозиготалылардың - HbA/HbS бейімделушілігі қалыпты гомозиготалыларға қарағанда жоғары болады, себебі өзгерген гемоглобин оларды белестектен 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 қуалайтын және гомозиготалы күйінде қатал (зілді) ауру ретінде байқалады. Әсіресе гомозиготалы α -талассемия (Кули анемиясы), қатал түрде балалық содан кейін қаталдығы жағынан орақ жасушалы анемия (қан аздылық) және жеңіл түрде HbE гомозиготалы гемолитикалық анемиялар орналасады.

Гетерозиготалыларға қарсы бағытталған сұрыптауға мысал ретінде Rh антигенінің смитцделуін 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 доминанты (D) аллель арқылы анықталады. 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 иммуншайды. Ана ағзасында ол антигенге қарсы антидене синтезделінеді. Бірінші Rh (+) бала қалыпты туылады, ал келесі Rh (+) балаға екіқабат болса, ана антирезус-антиденесі бала орнына (плацентарға) өніп, құрсақтағы баланың эритроциттерін ыдыратыды да нәресте гемолитикалық аурумен ауырады. Оларға медициналық жәрдем көрсетіп емделсе, өліп

қалады. Бұл жағдайда сұрыптау гетерозиготалыларға қарсы бағытталған.

Гетерозиготалылар пайдасына сұрыптау популяцияларда аллельдер жиілігінде тұрақты тепе теңдігіне және баламалы полиморфизмнің түзілуіне алып келеді. Бұған мысал ретінде орақ пішінді анемияның (қан аздылықтың) - HbA/HbS 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 әрекетінің байқалуының өзгеруі; 2) даралардың және популяциялардың генетикалық өзгерістерінің өзгеруі.

Бірінші типті әсерлер жеке адамдар деңгейінде патологиялық реакциялардың (аурулардың), ал популяциялық деңгейде ортаға жақсы не нашар бейімделуі (адаптациялануы, жерленуі) 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 сұрыпталуы жатқызымыз. Бұл екі құбылыс адамдардың тұқым қуалайтын өзгерістерінің қарқындылығын 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 генофондының қалыптастырады. Демек, бір биологиялық түрдің, сол сияқты адамдардың, эволюциясы — оның генотиптерінің эволюциясы болып табылады.

Эволюция құбылысының негізі болып саналатын өзгерістердің бірден бір көзі мутациялар. Биологиялық түрлердің маңызды және тұрақты сипаттамаларының бірі — нақтылы орта жағдайларында олардың мутациялық құбылысының тұрақты және оптималды деңгейде болуы.

Тұқым қуалаушылық ерекшеліктеріне қарай қоршаған орта популяциялардың не даралар тобының сұрыпталуына, тірі қалуына, «үлденіп» 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 келемсі реакция нормасы арқасында, жіңіш жағынан генотиптерінің өзгеруі нәтижесінде бірте-бірте жайлап бейімделіп келген. Мұның бәрі жүзіншеден жылдар бойына адамның экологиялық болмысын қалыптастырып, адамның қоршаған ортаға кеткілікті дәрежеде бейімделуіне алып келді.

Қазіргі кезде адамның тіршілік ортасы тез қарқынмен және кең көлемде өзгеруде, ал адамның тұқым қуалаушылығы, популяциялық деңгейде, осымен тез өмірге алмайды. Сондықтан да қазіргі кезде адам популяцияларында мутациялық құбылыс пен сұрыптау деңгейі әлдеқай жоғарылады.

Эволюция барысында адам популяцияларында үнемі байқалып отыратын мутациялық, генетикалық-автоматтық (гендердің дрейфі) құбылыс және сұрыптау салдарынан кең көлемді **балшықты полиморфия** 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 көптіліктің қатшалықты үлкейісіне көз жеткізу үшін мынаны ескерген жөн: тек 25 доминанттық жүйелің нұсқалары бүкіл жер шары мекендейтін адамдар санына тең (6 миллиардтан астам) әр түрлі жеке генотиптерді пайда етеді.

Адамның ферменттік жүйелерінің, тасымалдаушы ақуындарының, антигендерінің және жасуша рецепторларының көптеген вариациялары ағзадағы зияндық заттардың метаболізмдерінің, биохимиялық агенттеріне не физикалық факторларға кері жауап реакцияларының жеке ерекшеліктерін тудырады. Осылардың бірі адам экогенетикасының зерттеу объектісі болып саналады.

Адам экогенетикасы XX 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 адамдарды бейімделу дәрі-дәрмектердің қосалқы реакцияларының себебі — олардың генетикалық айырмашылықтары болуы мүмкін деген пікірді айтқан. Ол гендердің полиморфтық эффекттерімен адам ағзасының өнеркәсіптің өртүрлі лас заттарына (токсикілер) деген сезімталдық арасында байланыстардың болатынын анықтаған және биохимиялық индикаторларды өнеркәсіп мекемелерінің қызметкерлерінің химиялық заттарға сезімталдығын болжау үшін

қолдануды үсиенлы.

1971 ж. Ж. К. Бревэр ағзаның дәрі-дәрмектер әсерлерінен тұнбайтын реакцияларының генетикалық өзгеріштігін қоршаған ортаның әртүрлі факторларымен байланыстырып, экогенетика тұжырымдамасын қалыптастырды. Кейін бұл тұжырымды әртүрлі елдердің ғалымдары: А. Мотульский, Неберг (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 факторларымен (дәрі-дәрмектер, пестицидтер, тамақ қоспалары т.б.) дастануы нәтижесінде жасалды. Бұрын адамдар бұл заттармен тіпті жанаспаған, сондықтан да бұл заттарға қарсы сұрыптау болмаған. Кейбір аллельдер гендердің дрейфті не басқа да себептер нәтижесінде популяцияда жинақталуы мүмкін, бірақ олар ұзақ уақыт «үнсіз» күйде болып фенотиптік байқалмайтын. Ал, жаңа жағдайларда олар активтеніп фенотиптік байқалуын көрсетуі 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 қатынастың метаболиттер гендерінің полиморфтық әффектері;
- 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, кейбір шонды факторларға да байқалған.



164-сурет. Экогенетикалық аурулардың қалыптасуының популяциялық – генетикалық тетіктері (Вонковтан, 2006)

Сыртқы орта факторларының әрекеттеріне ағзаның генетикалық реакцияларының ерекшеліктерін клиникалық-генетологиялық, 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 метаболиттің (биотрансформациясының) генетикалық тұрғыдан бақыланатыны (басқарылатыны) белгілі.

Адам ағзасына күнделікті енетін заттар – ас-су құрамындағы әртүрлі заттар, дәрі-дәрмектер, түтіндер (темекі түтіні), шаң-тозылар және ауа құрамындағы түрліше газдар, тіпті күн сәулесі – метаболиттер ферменттерінің қатынасуымен жасушаларда биотрансформацияланады.

Биотрансформация – 700-ге жуық реакциялардан тұратын өте күрделі үдеріс. Оның III – фазасын ажыратыды. Биотрансформацияның I-фазасында ағзаға енген экзотендік молекулалар цитохром 450 (CYP-450) қатынасуымен, монооксигенация реакциясы нәтижесінде,

активтенеді. Осының нәтижесінде көптеген аралық улы өнімдер түзіледі. Ал, биотрансформацияның II-фазасында аралық улы өнімдер задаландырылады.

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 задаландырылуы жеткіліксіз болса, яғни тепе-теңділік бұзылса, жасушада аралық улы өнімдер (зашөгендік еркін радикалдар) көптеп түзіліп, жинақталып оксидативтік стрессті қоздырады. Нәтижесінде жасуша тез қартайып өледі.

Осылайша, улы молекулалардың көптеп түзілуі ағзаны жасуша және ұлпа деңгейлерінде ұлап, 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 асқынотықты тоғызуының бұзылуына алып келетін тізбекті реакциялар салдары болып табылады. Биотрансформацияның I-фазасында түзілетін эндогендік еркін радикалдар өте қауіпті молекулалар болып табылады және олар жасушаны белсенді «лапаубылдап», мембрана липидтерінің асқынотықты тоғызуын бұзып, мембраналарда саңылдаулар пайда етеді. Нәтижесінде жасуша ішілік қысым төмендеп гомеостаз өзгереді.

Бұдан басқа, оксидативтік стресс жасушалардың қартаюын генетика де олардың ерте өліп қалуына алып келеді. Ұлпалық деңгейде ұлпалардың қалыпты биохимиясы бұзылады.

Осының бәрі қоршаған орта факторлары әсерлерінен дамитын аурулардың және ағзаның қартаюының баслы себебі оксидативтік стресс екендігін көрсетеді.

Кейбір ғалымдар биотрансформацияның III-фазасын-метаболизм өнімдерінің ағзадан шығарылу (элиминация) фазасын ажыратады. Бұл фаза негізінен шығару гендерінің – MDR қатырасуымен жүзеге асады.

Биотрансформация реакциялары не бәрі 50 шақты гендердің қатынасуымен жүреді. Бірақ, бұл гендердің бәрі өте күшті полиморфты күйе болып табылады, мысалы кейбір цитохром гендерінің CYP 2D6 60-қа, NAT2 генінің 20-ға жуық әртүрлі аллелдері белгілі.

Биотрансформацияның I-фазасы (активтену) цитохром 450 (CYP450), ал II-фазасы (задаландыру)- глутатон 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 қолдайтын ферменті CYP1A2 полицикльдық ароматтық көмірсулардың алысуын қаттылайды. Осы ферменттің жеңіл индукцияланатын формасы темекі тартушылар арасында өкіле ретінде дамуының тәуекелділігінің жоғары болуымен сипатталады. 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 гетероцикльдық аминдердің, нитроароматтық қосылыстардың, микотоксиндердің, эстрогендердің және кейбір дәрі-дәрмектердің (фенацетин, ацетилсалицил, кофеин т.б.) метаболизмінің активтенуіне қатынасады.

CYP 1A2-нің жеңіл индукцияланатын формасы тоқ ішек, қуық, қан тамырдың тәуекелділігін жоғарылатады, әсіресе темекі түтінімен, қуыршыған 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, трицикльдық антидепрессанттардың, антиаритмиялық, антигипертензиялық препараттардың және нейротрансмиттерлердің (дофамин) метаболизмінде

әсер етеді, CYP 2D6 белсенділігі төмен («баяу метаболитаторлар-PM») не жоғары («жедел метаболитатор-EM») күйінде болуы мүмкін. Бұл геннің еуропа популяцияларындағы жиілігі – 5-10%, азиаттарда 1-2%.

CYP 2C19-гені 10 хромосоманың 10q24.1-q24 локусында орналасқан және дәрі-дәрмектер метаболізмінде маңызды рөл атқарады. Ген әнімі-S-мефенитонитроксидаза – тырмұға қарсы қолданылатын дәрі-дәрмектер, протондық сорғыш ингибиторы (омепролат) және кейбір барбитураттардың метаболізмінде қатынасады.

Баяу метаболитаторлар жиілігі Шығыс халықтары арасында 13-23%, ал суропалықтар популяцияларында 5%.

II-фаза гендері

GSTM1 (глутатион-S-трансфераза) гені - 1 хромосоманың 1p13 локусында орналасқан. Ол тотыққан липидтердің, ДНК, катехол аминдерінің кейбір элекрофильдік қосылыстарын задаландыратын II-фазаның GSTM1 ферментінің белсенділігін айқындайды.

GSTM1 гені – полиморфты ген. Оның «0» аллелінің гомозиготасы GSTM1 ферментінің белсенділігін бұзады және қоршаған орта факторларының әсерінен өкпе, құдық, тоқ ішек рагының даму тәуекелділігін салыстырмалы жоғарылатиды.

GSTM1 0/0 генінің еуропа популяцияларындағы жиілігі 40-50 % жуық.

NAT-2 (N-ацетилтрансфераза 2) гені – биотрансформацияның II-фазасының ацетилау үлесін қамтамасыз етеді. Ацетилау полиморфтілігі 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 ацетилау сияқты фенотиптері белгілі.

NAT-2 көптеген ксенобиотиктердің, оның ішінде ароматтық және гетероциклдык аминдердің активтену/активтенсіну реакцияларына қатынасады. NAT-2-нің полиморфтық эффектері зәр шығару жолдарының, құмқтың, сүт безінің, бас және мойын, өкпе, тоқ және тік ішектің қатерлі ісіктеріне және дәрі-дәрмек метаболізмінде деген сезімталдықтың өзгеруіне айтарлықтай әсер етеді.

NAT-2-нің баяу ацетилаушілер (NAT2 SA) және жедел ацетилаушілер (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 – альдостерон жүйесі) гені – 17 хромосоманың

17q 23 локусында орналасқан. оның өнімі – ангиотензин айналытушы фермент - (АПФ ангиотензинпревращающий фермент) ангиотензин I-дің ангиотензин II-ге айналуы және брадикининнің кининге ыдырау реакцияларын қатынасады.

Осы геннің полиморфты эффектері 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 жоғарылатыны белгілі.

Ген өнімі - ACE ферментінің ең белсенді генотипі ACE DD 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 проблемға айналып отырғаны белгілі. Жергілікті қосылыстар және шаңдар ағзаға өкпе, ісік, кілегейлі қабықша т.с. арқылы өніп, 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 – $\alpha 1$ – **ингибиторнайс жетіспеушілігі** болып табылады. Қан плазмасында бұл ақуыздың протейназ ингибиторы деп те аталды. Қалыпты жағдайда оның концентрациясы екі қабат ойындерде және қабыну кезінде жоғарылайды. Осы ақуыздың генетикалық нұсқалары көптеген популяцияларды байқалған. Оның жетіспеушілігі Z аллелі (рецессивті белгі) арқылы анықталады. ZZ – гомозигота жиілігі еуропаиқтарда 0,05%, гетерозиготалар (MZ; SZ) жиілігі – 4,5%. Тұқым қуалайтын протейназ ингибиторы жетіспеушілігі келесегін аллель гомозиготалы (ZZ) болса, созылмалы қабынуға және өкпе эмфиземасына бейім болып келеді. Ғалымдардың болжауынша ингибитор жүйесі ағзаға қабыну құбылыстарының дамуын тежеуіе маңызды рөл атқарады. Өкпе ұлпасының болар-болмас лақымдануы (қабыну, микроциркуляцияның бұзылуы) нәтижесінде ыдыратушы (протеолиздеуші) ферменттер лақымданған учаскені бұзы бастайды. Қалыпты жағдайда протейназ ферменті синтезделіп, ыдыратушы (протеолиздеуші) ферменттердің әсерлерін жоюды да өкпе ұлпасының бұзылыстары тоқталады. Ал, протейназ ингибиторы өнімінің жетіспеушілігі (мутантты генотип) ыдыратушы

(протеолиздеуші) ферменттердің өкпенің зақымданған ұтасқаларын бұзып өкпеде көптеген тесіктердің дамуына алып келеді. Темекі тарту, ауаның ластануы энфиземаның дамуын сәуір тездестірі.

Адамның мекен ортасында көмірсутектер, оның ішінде полициклік көмірсутектер көптеп кездеседі. Олар ағзала арилгидрокарбонтироксиллазамен гидроксиленгеннен кейін белсенді эпоксиленге айналады, Ая, эпоксилендер 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 — гетерозиготалық және рецессивті гомозиготалық деп қарастыру керек. Өкпе ісігімен ауыратын адамдардың 30% ферменттің көп синтезделетін тобына жатады, ал популяцияда бұл белгі сирек кездеседі. Ондай адамдарға темекіні тартудың және көбіні қызметіше көмірсутектермен жанасудың өте қауіпті екенін түсіндіру қажет.

Сол сияқты, құмқтың ішкі ісігіне генетикалық бейімділік те белгілі болды. Ол бауырдың N-ацетилтрансфераза генінің мутациясымен байланысты. Осы ферменттің қатынасуымен ксеноботиктер (зиянды жат заттар) ацетиленіп (зиянсызданып) ағздан сыртқа шығарылады. Ксеноботиктердің ацетилену жылдамдығына қарай 3 түрлі фенотипті ажыратады: тез ацетиленушілер (қалыпты аллель бойынша гомозиготалықтар), баяу ацетиленушілер (мутантты аллель бойынша гомозиготалықтар) және орташа ацетиленушілер (аралық формасы) гетерозиготалықтар.

16.4. Тамақтар және тамаққа қосатын заттар

Генетикалық сезімтал адамдарға кейбір тамақ түрлері қолайсыз реакцияларды тудыруы мүмкін. Мысалы, лактозаны көтере алмай. Осындай кәсіпті бар адамдарда сүт және сүт өнімдерін пайдаланғаннан кейін асқорыту жолының «лактозофорт» және ішкің өтуі байқалады. Бұл кемістіктің себебі — ішекте лактозаны (сүт қаны) ыдырататын ферменттің синтезделмеуі не жетіспеушілігі болып саналады. Осының нәтижесінде шірөту микроорганизмдерінің көбеюіне қолайлы жағдай туады. Бұл геннің мутантты формалары шығыс халықтарында кең тарылған (жылды 95—100%), америка нагрлері мен үндістерінде (70—75%), ал еуропандарда - 5-10%.

Сір (ірімшік) құрамында кездесетін катехоламиндер кейбір адамдарда бас сәқинасы (сонрен) ауруын тудырады. Бұл тираминнің назар конъюгациялануымен байланысты. Осы ауруды тудыратын тағы бір

тамақ (азық) түрі - шоколад. Мұнда моноаминоксидазы ферментінің активтілігі төмен болады.

Адамдардың алкогольге деген арнайы (спецификалық) реакциялар да белгілі. Кейбір адамдарда алкоголь өте аз мөлшерде қабылдаудың өзі беттің тез қызарып, жүрек соғуын жиілетеді (тахикардия), асқазаны бүріп ауырады, бұшықтың босансуы т.б. улану белгілері байқалады. Ағзаның бұл реакциясы сиркті ыдыратушы екі ферменттің нұсқаларына байланысты: 1) бауырдың алкогольдегидрогеназа гендеріне - оның 3 аллелі белгілі (АДН-1, АДН-2, АДН-3); 2) алмагидрогеназа гендеріне - оның 3 аллелі белгілі (АДН-1, АДН-2). Жоғарыда келтірілген алкогольдің болар-болмас дозасына деген ағза реакциясы АДН-1 аллелінің гетерозиготалы күбіне байланысты дамиды.

16.5. Физикалық факторлар және металдармен улау

Адамдардың суыққа, ыстыққа және күн сәулесі сәсерлеріне сезімталдығының түрліше болатындығы белгілі болғанымен, бұл реакциялардың генетикалық механизмдері әлі толық зерттелмеген. Дегенмен, суықтың сәсеріне әр түрлі нәсілдердің реакциясы түрліше болатындығы анықталған, мысалы негрлер, кавказ нәсілдеріне қарағанда суыққа өте сезімтал келеді. Мұны оларда жылуды өткізу және қан тамырларының кеңію деңгейлері түрліше болуымен түсіндіреді. Ультракүлтің сәуленің сәсерлеріне адамдардың жекей және нәсілдік реакцияларының ерекшеліктері анықталған. Оған мысал ретінде - пигменттік ксеродерма ауруының дамуы келтіруге болады. Бұл ауру аутосомды - рецессивті жолмен тұқым қуалайды, мұнда күн сәулесінің сәсерінен тері күйіп, жаралар пайда болады да терінің сілді ісігіне айналады. Пигменттік ксеродерма ауруында ДНҚ молекуласының бұзылыстарық жөндеуші репарациялық жүре анықталған, яғни ДНҚ репарациясына қатысатын бірнеше локустардың (экзонуклеаза, эндонуклеаза, полимераза, лигазалар т.б.) мутацияларына байланысты.

Адамдардың ауыр металдар (қорғасын, сынап, кадмий, т.б.) туларына сезімталдығының түрліше болатындығы анықталды. Мысалы, сынаптың органикалық қосылыстарымен уланған адамдарда түрліше дәрежеде нейро-патокалық бұзылыстар байқалған.

Қорғасын мөлшерінің «улы» болмай-ақ, жай көтеріңкі деңгейінің өзі хас балаларға «беймаза» мінез-құлдың дамуының себебі болуы мүмкін.

16.6. Фармакогенетика

Фармакогенетика — адам ағзасының дәрі-дәрмек әсерлеріне қарсы тұқым қуалайтын реакцияларын зерттейді. Адамдардың көп келген фармакогенетикалық реакциялары адам популяциясында қазіргі кезде қолданылатын фармакологиялық заттарды қолданғанға дейін эволюция процесінде қалыптасқан кең көлемді генетикалық полиморфизм нәтижесінде дамиды.

1999 деректер бойынша АҚШ-та аурыс емдеудің салдарынан жылы сайын 100 000 адам дүние салғанын, 2,2 млн жылдай дәрі-дәрмектердің жағымсыз қосалқы реакциялардан зиянатын анықталған.

Ағзаның дәрі-дәрмектер әсерлеріне қайтаратын жауап реакцияларының генетикалық факторлары төмендегі құбылыстарға негізделінеді:

- 1) дәрі-дәрмек метаболизміне қатынасатын ақуыздарды қолтайтын гендер полиморфизмі (CYP450). Бұл полиморфизм жиі кездеседі және ол қан плазмасындағы дәрі-дәрмек концентрациясын анықтайды;
- 2) дәрі-дәрмектермен ағаш 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.

Жоғарыда аталған екі фактор бойынша гомозиготалы генотиптері бар «оптималды белсенді» дәрілерге дәрі-дәрмек ең жақсы эффект (әсер) етеді.

Шындығында да, ұсынылған белсенді ақуыздары болатын (wt/wt-экстенсивті метаболиздер) дәрілер ағзасына дәрі-дәрмек әлсізнен кейін ол оптималды концентрацияға жетеді де терапевтикалық (емдік) қызметін атқарып ағздан шығарылады (196-сурет).

Гетерозиготалы белсенділігі жеткіліксіз болатын аллельдері бар ағзаларда — wt/m — аралық метаболиздерде,

дәрі-дәрмек концентрациясы жоғары болып терапевтикалық (емлеу) қызметін атқаруы мүмкін, бірақ ағздан баяу шығарылады.

Белсенділігі төмен / жеткіліксіз аллель бойынша гомозиготалы дәрілерде (m/m-баяу метаболиздер), дәрі-дәрмекті стандартты дозаны қолданғанның өзінде оның концентрация өте жоғары деңгейге жетіп ағзаны ұлауы 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 оңтүмұмнан (тиімді доза) төмен болса, яғни әсер етпесе, екінші біреулерде ұлау деңгейіне дейін жетеді.

Дәрі-дәрмектің ағзадағы тағдыры оның биотрансформациялауына немесе оның сіңірілу, таралу (мүшелерге, ұлпаларға, жасушаларға, органдарға), рецепторлармен өзара әрекеттесу, метаболизм және ағздан шығарылу құбылыстарына байланысты. Осы фармакокинетикалық құбылыстардың әрбір кезеңі генетикалық тұрғыдан бақылауға болатыны, яғни, арнайы (спецификалық) және арнайы емес (спецификалық емес) ферменттердің қатынасуымен жүретіні сөзсіз. Адам популяцияларында кең көлемді баласты полиморфизм болатынын ескерсек әрбір дәрі-дәрмектің фармакокинетикалық кезеңдердегі тағдыры полиморфты ферменттер немесе ақуыз жүйесімен байланысты екені өзін-өзі түсінікті.

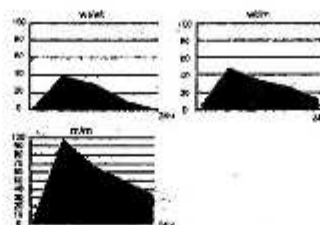
Ағзаның тұқым қуалайтын реакцияларының ерекшеліктері фармакокинетикалық құбылыстың барлық құрамдық бөліктерінде (сорылу, мүшелерде және ұлпаларда таралу, рецепторлармен әрекеттесу, метаболизм, шығарылу) сипатталған.

Қазіргі кезде дәрі-дәрмек қабылдағанынан 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 зерттелген.

Белікке қарсы қолданылатын прелараттарды (примахин, дифенилсульфон, сульфаниламидтер, көк толунин т. б.) қабылдау эритроциттердің гемолизденуіне (еруіне) алып келеді.

Метгемоглобинредуктаза жетіспеушілігі моногендік жолмен тұқым қуалайды, гомозиготалы күйінде метгемоглобинемия ауруы дамиды. Гетерозиготалы ағзаларда примахин, хингамин, дифенилсульфон дәрі-дәрмектерін қабылдағанынан кейін метгемоглобинемия және шипоз (тердің көгеруі) дамиды.

Суксаметолшға сезімталдық сарысу холинэстеразасы генінің



196-сурет. Метаболизм гендерінің полиморфтық байқауына байланысты дәрі-дәрмек концентрациясының динамикасы (Бадановадан, 2007) wt/wt-ферменттің оптималды белсенділігі болатын экстенсивті метаболиздер; wt/m-фермент белсенділігі баяу болатын аралық метаболиздер; m/m-фермент белсенділігі жеткіліксіз болатын баяу метаболиздер

мутациясымен байланысты. Бұзылған холинэстераза активтілігі активтісізденіре алмағандықтан осы ақуыз иелерінде ұзақ уақыт (1 сағатқа дейін) тыныс алу тоқталады. Бұл геннің 2 мутантты аллелі (Ee және Ee) сүртіше өсер етеді. Еу-қалыпты аллель. Ee, Ee аллельдері бойынша гетерозиготаларда (Ee) патологиялық өсер толық байқалады, ал Ee Ee немесе Ee Ee, яғни қалыпты генмен гетерозиготалықтарда холинэстераза активтілігі қалыпты болып ауру дамымайды.

Фармакогенетикалық аурудың тағы бір түрі — **гипертермия ісігі**. Ол доминантты тип арқылы тұқым қуалайды деп болжамалады. Бұл ауруды қидырушы факторлар болып кейбір ингаляциалық анестетиктер (фторотан, этил эфирі, метоксифлуран) саналады. Ауру адамдардың дене температурасы 44°C-қа дейін көтеріледі және тахикардия, дем алуын жетілгенуі, гипоксия, ацидоз, гипертансия, 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 азалан шығарылуына келерітілер. Бұған мысал ретінде бауырдың N-ацетилтрансфераза генінің мутацияларын келтіруге болады.

Туберкулезге (өкпе қабынуы) қарем қолданылатын изониазидті стандартты дозада қабылдаған кейбір адамдарда б сағаттан кейін оның сарысуында концентрациясы күрт көтеріледі. Бұл, осы препараттың ацетилденісі, аздан баяу шығарылуына байланысты. Мұндай адамдарда изониазидке қосалқы реакция ретінде перифериялық нервтердің зақымдануы байқалады. Патологиялық аллель аутосомды рецессивті тип арқылы тұқым қуалайды.

Кейбір отбасында аздалардың кейбір дәрі-дәрмектерге резистенттілігі (төзімділігі) анықталып, мысалы кумаринге резистенттілігі; дифениннің гидроксидденуінің бұзылуы; амobarбиталдың гидроксидденуінің жетіспеушілігі; ацетофенгидден индукцияланған метгемоглобинемия; эритроциттерге литий мен натрийдің тасымалдануының бұзылыстары т.б.

Болашақта, адамдардың денсаулығын сақтауда адам экогенетикасының маңызы өсетіні сөзсіз, себебі, предиктивтік медицина — адам экогенетикасы тұжырымды тәйкес әрбір дараларда байқалатын биохимиялық полиморфизмінің патологиялық экогенетикалық өсерлерінің адын алу, қалыпты тіршілік ету үшін ең қолайлы (оптимальды) жигдайларды (тамақ, дәрі-дәрмек, жұмыс) қалыптастыруға бағытталады.

Терминдер сөздігі

Аптрия — ми қыртысының туа болмауы.

Апгития — жоғарғы жақтың болмауы.

Адрения — жабысу, байынғысу.

Адреналік ақуыздар — жабысу, байланысу ақуыздары.

Аденолатоқлаза (АЦ) — АТФ-тың пайдалық АМФ (дАМФ) түзілуін қамтамасыз ететін фермент.

Аденовирус — қос тізбекті РНК-лары бар вирустар.

Аденозинтрифосфор қышқылы (АТФ) — құрамында адения, рибоза және фосфор қышқылының 3 қалығы бар нуклеотид; тір: жасушалардағы энергияның өмбебап аккумуляторы.

Аденозия — дәрменсіздік, қозғалыстың болмауы.

Аликаптоурия — аутосомды — рецессивті жолмен тұқым қуалайтын гендік ауру; оның даму себебі гемогенезин қышқылының малайцаталарға қышқылына айналуын катализдеуші оксидла ферментінің синтезделуінің бұзылуы.

Аллеель — бір геннің әр түрлі формалары.

Аллеельді гендер — гомологтық хромосомалардың бірдей локусында орналасқан гендер.

Аллеельді 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 аццилқышқылының орналасуына арналған орын.

Ампотония — бұлшықеттің жұмсартуы.

Ампотрофия — бұлшықеттің солтуы.

Амнезия — ұмытшақтық, естен айырылу.

Амниоцентез — пренатальдық диагностика өкісі; мұнда жатырдан сұйықтық алып, ондағы ұрық жасушаларын генетикалық зерттеулер үшін пайдалануы; пренатальдық диагностика өкісі.

Анафала қамтамасыз етуші фактор (АҚФ) — Циклин В-ны ыдыратуға қатынасты фермент — убиквитинлигаза.

Анхризм — қалқаналық кеңез.

Анеуплоидия (гетероплоидия) — геномдық мутациялардың бір түрі; диплоидтық хромосома санының 1 немесе бірнеше хромосомалары өзгеруі.

Анархали – қолдң нұрам қабығының болмауы.
Аномалия – ауытқу.
Аптекательдық кезең – туылғанға дейінгі кезең.
Аптокодон – а-РНҚ молекуласының қодонына комплиментарлы т-РНҚ триплеті; олардың өзара байланысуы полипептид тізбегіндегі амин қышқылғының орнын анықтайды.
Аптимутагенез – ағзала (жаоуида) мутациялардың түзілуіне кедергі келтіретін не оның өсерлерін болдырмайтын (байқатпайтын) биологиялық механизмдер жиынтығы.
Аптимутагендер – кенеттен пайда болатын және индукцияланған мутациялардың жиілігін азайтатын факторлар.
Аптивация – әр ұрпақ сайын ауру көріністерінің (симптомдарының) қаталдығынан (жілділігінен) күшеюі.
Аптрегралтық – алға қарай, бір бағытта.
Апэнцефалия – миылы туа болмауы.
Ауруш – өпесетің жүрмеуі (өтпеуі).
Апласия – дамымау.
Апоптоз – генетикалық бапдырланған өлім.
Ариалар – заттарды жеңілдетілген диффузия жолымен концентрация градиенті бағытында өткізетін мембраналық ақуыздардан құралған құрылымдар.
Аспилловативалар – аминқышқылдарының алмасуының бұзылуы салдарынан дамoтын адамның тұқым қуалайтын монoгеннiк аурулар тобы.
Артта қалушы тізбек – аналық ДНҚ молекуласының бір тізбегі негізінде үзіліп-үзіліп репликацияланытын тізбек.
Асфиксия – түнқығу.
Атаксия – ретсіз қозғалу, қимыл үйлесімділігінің болмауы.
Атрезия – білеу, бітік.
Аттеневатор – ген транскрипциясына терминаторға дейін аяқтайтын (тоқтататын) учаске.
Аутбродинг – туыс емес даралардың буландасуы; гетерозиготалылар жиілігін жоғарылатады.
Аутопсия – өлі адамның ұлпаларын кесіп алып зерттеу.
Аутосомалар – өйелдер және ер адамдарда бірдей болып келетін 22 жұп хромосомадар.
Аутосомды – доминантты тұқым қуалау – аутосомаларда орналасқан доминантты ген арқылы тұқым қуалау тipi.
Аутосомды – рецессивті тұқым қуалау – аутосомаларда орналасқан рецессивті ген арқылы тұқым қуалау тipi.
Ахондроплазия – аутосомды – доминантты жолмен тұқым қуалайтын гендік ауру; 5-нуклеотидаза және глюкоза – 6-фосфатаза

ферменттерінің белсенділігінің бұзылуы салдарынан ұзын сүйіктерінің эпифизінде шеміршек ұлпасының өсуінің бұзылуы.
Белсенді тасымалдану – мембрана арқылы иттардың концентрация градиентіне қарама-қарсы бағытта тасымалдануы. Бұл құбылыс энергия жұмсалуы қажет етеді.
Безвалент – екі конъюгацияланушы гомологтық хромосомалар, әрбір безваленттер 4 хроматидден тұрады.
Биларлық – өттен (баурдан) пайда болатын.
Биологиялық түрлер – бір аралды ұзақ уақыт мекендеп, генетикалық, морфологиялық, физиологиялық және яғнез – құлықтары түрліше болып ұқсас, еркін буландасып, 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 жиінесі – профаза аяғында, метафаза басқыда түбулинді ақуыздарының полимерленуі нәтижесінде түзілетін және хромосомалардың полюстеріне қарай жылжуын қамтамасыз ететін құрылым.
Буландастыру – генетиканың неізіні зерттеу әдісі.
Везикула – мембраналық тасымалдау көпіршігі.
Визуальды – қазбен көріп бақылау.
Галактоземия – аутосомды – рецессивті жолмен тұқым қуалайтын гендік ауру.
Гаметогенез – жыныс жасушаларының түзілуі.
Гаметалар – жыныс жасушалары (жұмыртқа жасушасы, сперматозоидтар).
Гаплоидия – Іп хромосома жиынтығы.
Гептказе – ДНҚ молекуласының тізбегіндегі комплиментарлы нуклеотидтер (А-Т; Г-Ц) арасындағы сутектік байланыстары үзетін және репликативтік ланың пайда болуына алып келетін фермент.
Гемиваготалар – Х-не У-хромосомалардың гомологтық емес учаскелерінде, бір дана күйінде кездесетін аллель.
Гемофилия (А,В) – Х- хромосомамен тіркис рецессивті жолмен тұқым қуалайтын зілді гендік ауру; қанның ұйымлауы.
Ген – полипептид не нуклеин қышқылғының синтезделуін анықтаушы ДНҚ молекуласының бір учаскесі.
Гендер амплификациясы – жұмыртқа жасушасының цитоплазмасында кейбір гендердің көпшірмеленіп көбеюі.
Гендер дрейфi – өте шағын популяцияларда сирек кездесетін аллельдер жиілігінің кездейсоқ өзгеруі (көбейіп сақталуы не жойылып кетуі).
Генетикалық алкелерия – жасушадан (не ағзадан) белгілі бір генді бөліп алып, рекомбинантты РНҚ және ДНҚ молекулаларын

құрастыру және гендерді басқа жасуша ке ағзаларға енгізуге бағытталған жаңа әдістер мен технологиялар жиынтығы.

Гендік терапия – тұқым қуалаушылық материалдарын (ДНҚ не РНҚ) жасушаға не ағзаға енгізу арқылы оның қасиеттерін (қызметтерін) өзгерту.

Генетикалық жүк – популяция дараларының бейімделушілігін төмендететін мутациялар жиынтығы.

Генетикалық полиморфизм - популяция дараларының генотиптерінің көптігі.

Геном – жасушаның барлық ДНҚ-сының жиынтығы.

Генотип – диплоидтық хромосома санындағы гендер жиынтығы.

Генофонд – популяция дараларының гендер не генотиптер жиынтығы.

Гермес – ұшық.

Гетерозигота – бір генинің екі түрлі аллелі кездесетін жасуша не ағза.

Гетерохроматин – интерфазда тығыз ширатылған хромосома учаскесі.

Гидрофобия – судан не сулы ортадан қорқу.

Гистогериондар – кейбір жасушалардың белін шығаратын биологиялық белсенді заттары.

Гомологиялық хромосомалар – жұп хромосомалар.

Гиперпаратоз – зияттеліде қалың қабықтың қалыптасуы; күзденуі.

Гликолиздену – олигосахаридтік тізбектің жалғануы арқылы ақуыз молекуласының модификациялауы.

Гликофорин – екі субъединицідан тұратын маңызды құрылымдық интегралдық ақуыз. Оның (-) ұшына олигосахаридтік тізбек, С- ұшына цитохалканның активаторы ақуыздары байланысады.

Гликокаликс – плазмолеманың бетінде орналасқан қалыңдығы 4-200 нм тең гликопротеиндер.

Дальтонизм – Х-хромосомамен тіркес рецессивті тұқым қуалайтын гендік ауру, түсті ажырата алмау.

Даун синдромы – 21 хромосомамен трисомиясына байланысты өте зиялді ауру.

Делеция – хромосоманың бір учаскесінің түсін қалуына байланысты мутация.

Дөңдер – 1500 – 4000 даралан тұратын адамдардың шағын популяциясы.

Демония – ақыл-парасаттың кемюі.

Демосома – екі мембраналардың қатынасуымен түзілетін жасуша аралық түйісудің бір түрі.

Депрессия – босану, гүнақару, әлсіреу, жұбырқау, мұңан, жабығу.

Диплоид – сомалық жасушалардағы хромосома саны (2n).

Димер – әртүрлі екі полипептид тізбегінен құралған ақуыз.

Диагностика – анықтау, диагноз қою.

Диарей – тоқтаусыз іш өту.

Диариза – сүйектің орган бөлі.

Диастема – тіс арасындағы санмалу.

Дидезоксин әдісі – ДНҚ-ны секвендеу әдісі; жасанды дидезоксинуклеотидтерді енгізіп ДНҚ репликациясын тоқтату.

Дидезоксинуклеотидтер (ддАМФ, ддГМФ, ддЦМФ, ддТМФ) – қант қалдығында оксид тобы болмайтын нуклеотидтер.

Дидезоксинуклеотидтер (ддАМФ, ддГМФ, ддЦМФ, ддТМФ) – қант қалдығында оксид тобы болмайтын нуклеотидтер.

Дидезоксинуклеотидтер – қайталанатын үш нуклеотидтер экспансиясы, яғни ДНҚ-ның мағыналы не мағынасыз учаскелерінде белгілі бір 3 нуклеотидтің көптеген рет қайталануы нәтижесінде түзілетін мутациялар.

Диплосома – бөліну жиілігінің түзілуіне қатынасты жұп центриольдар.

Дискорданттылық – егіздердің бір белгі бойынша ерекшелену дәрежесі.

Дистония – күштің (күаттың) өзгеруі.

ДНҚ – полимераз – 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.

Диеталды – алыстау, қапықтау.

Дистрофия – бұзылу.

Диспепсия – ішек-қарын қызметтерінің бұзылуды; не қорытудың бұзылуы.

Домен – өз алдына үлгіні реттік құрылымы болатын ақуыз молекуласының белсенді орталығы.

Доминанттылық – бір генинің басымшылық көрсетуі.

Дупликация – хромосомалардың бір учаскесінің екі еселенуіне байланысты мутация.

Екінші мессенджер – сигналды жасушалық өткізуге қатынасты молекулалар, мысалы: пАМФ, (С), DAG, инозиттрифосфат (ИТФ), RAS-ақуызы т.б.

Жай диффузия – мембрана арқылы кіші молекулалық заттардың өздігінен еркін диффузиялануы.

Жасуша шығы – жасушаның митоздық екі бөлінуі арасындағы құбылыстар жиынтығы.

Жеңілдетілген диффузия – арналар арқылы заттардың концентрация градиенті бағытында өткізуі.

Загота – бір жасушалы ұрық.

Зонд – сүңгі; молекулалық биологияда нақтылы генді белгілеу үшін қолданылатын РНҚ не оның өнімді.

Илиограмма – хромосомаларды үлкеннен кішіге дейін қарай тізіп орналастыру.

Изохромосомалар – хромосоманың центромера арқылы жеке-жеке ніндерге ажырауы және олардың репликациялануы нәтижесінде түзілетін жаңа хромосомалар, олардың біреуі хромосоманың қысқа иінінен, екіншісі – ұзын иінінен құралады.

Импринтинг (геномдық) – ата-ана жынысына байланысты гомологтық аллельдердің (не хромосома учаскелерінің) активтілігінің айырмашылығын қабылдастыратын тетік (механизм).

Инбридинг – туыстық некелесу, ол рецессивті белгілердің фенотиптік байқалу жиілігін көбейтеді.

Инверсия – хромосоманың бір учаскесінің 180° айналып қайта өзленуіне 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 бөлігіндегі А-учаскеге т-РНҚ-мен – метиониннің келіп орналасуы.

Интегралдық ақуыздар – мембрананың липидтер қабатына батып не оны түгел тесіп өтіп орналасқан ақуыздар.

Интегрин – интегралдық адгезиялық ақуыз.

Инозитрифосфат – екінші мессенджер.

Инсерция (In) – геномның көпші жүретін, қозғалғыш, қысқа ДНҚ-үзінділері (қозғалғыш генетикалық элементтері).

Инульт – миға қан құйылу.

Инварет – қан келмей қалу.

Интрондар – эукариоттар гендерінің мағынасыз учаскелері.

Интерфаза – жасушаның 2 бөлінуі аралығындағы кезең.

Кариомералар – қабықпен қапталған жеке хромосомалар.

Карпелия – биологиялық түрлердің хромосома саны, пішіні, мөлшері туралы кесімді сипаттамасы.

Каспазалар – ақуыз молекулаларын ішін-ара протеолиздейтін цитоплазмалық ферменттер.

Катаракта – көз бұршағының (қарапшығының) ағаруы; шөл басу.

Киллер – жеміс (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.

Клиффелдер синдромы – ер адамдар каротиопінде қосымша Х-хромосоманың болуына байланысты ауру.

Клеттер – қатар орналасып бірге экспрессияланатын бірнеше гендер

жасынғы.

Компунд-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) – генинің ең ұсақ, 3 нуклеотидтен тұратын және бір амин қышқылын шығаратын қызметтік бірлігі.

Кодоминанттылық – екі доминантты аллельдердің бірлесіп доминанттылық байқатуы.

Коллинеарлық – ДНҚ молекуласында нуклеотидтер орналасуының полипептид молекуласының аминқышқылдарының орналасу ретіне сәйкес болуы.

Клоналу – жасуша не генді көшірмелеп көбеюу.

Коп (халикши) – а-РНҚ молекуласының 5'-үшінші орналасқан, 4-7 нуклеотидтерден тұратын және қорғаныстық қызмет атқаратын учаске.

Комплементарлық – 2 доминантты аллельді емес гендердің бірлесіп бір белгіні дамытуы.

Конденсация – хроматидтің конденсацияланып, митоздық хромосомаларға айналуын қамтамасыз ететін ақуыз.

Конкорданттылық – бір белгі бойынша егіздердің ұқсас болуы.

Конститутивтік ақуыздар – кез-келген жасушада ұсыныс синтезделінетін ақуыздар.

Конститутивтік гендер – кез-келген жасушада және барлық уақытта экспрессияланатын гендер.

Конститутивтік секреция – ең бір сыртқы не ішкі сигналдарсыз заттардың өз бетінше бөлініп шығуы.

Концентрация градиенті – заттар концентрациясының бірліктен азын бағыты.

Конъюнктив – көздің дөңкер ұшпасының қабынуы.

Кордоцентез – құрсақтағы баланың хиндік бауынан қан алып зерттеу әдісі; пренаталдық диагностика әдісі.

Көшілдікті аллель – бір гениң екіден көп формада кездесуі.

Кроссинговер – пахитенада хроматидтардың бір-бірімен айқасып учаскелерімен алмасуы.

Лаваж (жатыр лаважы) – шайып шығару; жатырға өлі бекінібеген ұрықты шайып шығару.

Лактоза опероны (индукцияланатын оперон) – лактозаны ыдыратуға қатынасытың ферменттер гендерінің экспрессиясын реттейтін құрылымдық-қызметтік бірлік.

Леталь – жасушаның не ағзаның өліп қалуына алып келетін

мутация.

Лигала – нуклеин қышқылдарының молекула бөлшектерін бір-біріне «сігуші» фермент.

Лигана – рещейтор не басқа бір ақуызбен байланысатын молекула.

Лицерлік тізбек – аналық ДНҚ молекуласының бір тізбегі негізінде үзінсіз репликацияланатын ДНҚ-ның жаңа тізбегі.

Локус – генодің хромосомада орналасқан орыны.

Малықтандыру – қалерті ісікке айналу.

Маркер – таңба, маркер.

Медиадор – өлбесүршіл, медиадор.

Медиялық – орталыққа жақын.

Мембрана – жартақша.

Мейоз – жыныс жасушаларының бөліну жолы, оның салдарынан бір аналық жасушадан 4 гаплоидтық жыныс жасушалар түзеді.

Миграция (көші-қон) – популяцияға енгізілген жаңа генотиптердің келіп қосылуы не шығып кетуі.

Метилдеу – нуклеотидтердің метил тобын қосып алып модификациялануы.

Микрогенез – астыңғы жақтың нашар дамуы, нек аймағының жетілмеуі.

Микро-сателлиттік ДНҚ – 2-5 н.ж. тұрағын және тандемді қайталанатын ДНҚ учаскесі.

Мини-сателлиттік ДНҚ – 20-70 н.ж. тұрағын және тандемді қайталанатын ДНҚ учаскесі.

Митогенез – бұлшықет құрылысының бұзылуы.

Митотика – 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 циклин В-ЦГК-1 келісеті.

Митохондриальдық аурулар – митохондрия ДНҚ-сы гендерінің мутациясы салдарынан дамиды адам аурулары.

Милелік – бір қабат липидтерден құралған және майлы заттарды тасымалдауға арналған қабыршақ.

Моносомия – бір хромосоманың сыңар күйінде кездесуі; анеуплоидияның бір түрі.

Моторлар – қозғалтқыш нейрон.

Моторлы – қозғалтқыш.

«Миссықша шығу» синдромы – 5 хромосоманың қысқа жінінің

делоциясына байланысты ауру.

Муковисцидоз – хлор ионының тасымалдануының бұзылуы салдарынан тышқасалу, асқорыту жүйесінің зақымдануына алып келетін адамның кең таралған тұқым қуалайтын ауруы.

Мутагенез – мутациялардың пайда болуы процесі.

Мутагендер – мутациялардың пайда болуына алып келетін факторлар.

Мутация – генетикалық материалдың өзгеруі.

Мутон – геннің мутациялануға қабілетті ең кіші бөлігі.

N-гликозилдену – аспараттың амидқышқылдың амин тобының азотына (N) олигосахаридтік тізбектің жалғануы арқылы ақуыз молекуласының модификациялануы.

Нейропатиялар – нерв жүйесі аурулары.

Нистаги – көз алмасының еріксіз қозғалуы.

Новсенс мутация – мағыналы кодонның стоп кодонға айналуына алып келетін мутация.

Нуклеаза – нуклеин қышқылдарын ыдырататын ферменттер.

Нуклеосома – гистонды ақуыздардың құрылған және ДНҚ молекуласы ширатылатын денесі.

Нуклеонд – прокариоттардың генетикалық аппараты.

Нуклеотид – нуклеин қышқылдарының мономері.

Овогенез – жұмыртқа жасушасының пайда болу және жетілу процесі.

O-гликозилдену – полипептид тізбегінде белгілі бір серия не трионин амидқышқыл қалдығының гидроксил тобының оттегісіне «O» олигосахаридтердің жалғануы арқылы модификациялануы.

Олигосахаридтік тізбек – 14 қант қалдықтарынан (3-глюкоза, 9-манноза және 2-(4-ацетилглюкозамин) құралған тарамдалған көмірсулы тізбек.

Олигофрения – жарыместік.

Онкогендер – дене жасушасының рак жасушаларына айналуына алып келетін ақуыздарды амьқайттын гендер.

Оперон – генетикалық ақпараттың транскрипциялану бірлігі.

Онтогенез – ағзалардың жеке дамуы.

Ооплазмалық сегрегация – жұмыртқа жасушасында химиялық заттардың түрліше таралуына байланысты цитоплазманың әр түрлі сапалы учаскелерге жіктелуі.

Остеогенез – сүйектің түзілу үздісі.

Оператор – кластердің структуралық гендерінің экспрессиялануын реттейтін реттеуші ген.

Остеопороз – кеуектену нәтижесінде сүйектің сынғыш болуы.

Өзгергіштік – ағзалардың белгілері мен қасиеттерінің өзгеруі.

Пампксия – популяция дараларының бір – бірімен еркін булдануы.

Патау синдромы – 13 хромосоманың трисомиясына байланысты ауру.

Пентамилпролимидамераз (ППИ) – подиенгид тізбегінде пролин аминқышқылдың қатынасуымен түзілетін ілмектің үзілуін және қайта жалғануын қамтамасыз ететін фермент; фолдан.

Перифериялық ақуыздар – мембрананың аялдық қос қабақ (биқабақ) бетінде не оған сөл-сөл еніп орналасқан ақуыздар.

Пенетранттылық (гендерлік) – геннің белгі күйінде байқалу мөлшері; ол % арқылы өсетінінеді.

Пиноцитоз – ірі молекулалы сұйық заттардың мембрана арқылы жасушаға ену жолы.

Плазмидалар – бактерия жасушаларында, эукариоттар жасушасының кейбір органеллаларында (пластидтер, митохондриялар), өз алдын дербес (автономды) келесетін сақиналы ДНҚ молекуласы.

Плацотрофия – бір геннің бірнеше белгіні дамыту қасиеті.

Поли-А-тізбек – а-РНҚ-ның 3' ұшына жалғанған 200-ге жуық аденин (А) қалдықтары.

Полимерия – бірнеше аллельсіз гендердің бірлесіп бір белгіні дамытуы (полнгендік тұқым құлау).

Полнжонда – хромосома санының еселеп өсуіне байланысты геномдық мутация (3n, 4n, 5n, т.б.).

Полнжасты – бірнеше сүт безінің дамуы.

Полнжесті – бірнеше еміздің дамуы.

Полнжесті – мейоздың бір түрі; интерфаза кезеңінде хроматиданың көбейтіп бір-бірінен ажыраспай, полнжестілік (көп жіпшелі) хромосомалардың түзілуі.

Полиакция – бір аралды ұзақ уақыт мекендеп, ортақ генофондқа ие, бір-бірімен еркін буландасатын, бір түрдің дәріздер жиынтығы.

Праймаза – РНҚ-үйытқалы (праймер) синтездейтін фермент.

Премутация – қайталанатын үш нуклеотидтер санының полиуплициядағы орташа жөнілігімен көп, бірақ митологиялық (ауру) сипаттамалардың дамуы үшін жеткіліксіз күйі.

Приондар (P, P^{Sc}) – үшінші құрылымды бұзылған ақуыз; нуклеин қышқылы болмайтын бірден бір инфекциялық агент; олар адамдардың қатал неврологиялық ауруларын дамытады.

Приондық ақуыз (P, P^{Sc}) – нерв жасушаларында болатын қалыпты ақуыз.

Приондық аурулар – приондардың (P2PSC) өсерінен дамытын адам ауруларының бір тобы.

Пробанд – шежіре құрастыруға себепші адам.

Пролапс – жүрек қақпақшасының 180° қайтарылуы.

Пролиферация – жасуша бөлінуі; көбеюі.

Прокариоттар – ядросы толық қалыптаспаған біржасушалы организмдер.

Промотор – транскрипция басталатын ДНҚ молекуласының бір учаскесі.

Протеазалар – ақуыздар молекуласын ыдырататын ферменттер.

Протенинқиназалар – ақуыз молекуласында серин, трионин не трионин қалдықтарын фосфорлап, қызметтік белсенділігін реттейтін ферменттер, олардың PK-A; PK-G; PK-C; т.б. түрлері белгілі.

Протенинқиназа А (PK-A) – циклдық АМФ қатынасуымен сигналдың берілу жолында активтенетін протенинқиназа.

Протенинқиназа В (PK-B) – циклдық ГМФ қатынасуымен сигналдың берілу жолында активтенетін протенинқиназа.

Протенинқиназа С (PK-C) – дициклдидтерін және нуклеотрифосфаттың қатынасуымен сигналдың берілу жолында активтенетін протенинқиназа.

Протенинқиназа – жақындау.

Проблема боксы – микровазалар гендерінің промоторында болатын және транскрипция факторы –б-ақуызбен арнайы байланысып, транскрипцияны инициациялайтын учаске.

Провессинг – пре – РНК-лардың пісіп жетілу үдерісі.

Псорияз – теміресткі.

ПШР – полимералық тізбектік реакция (ПТР); генді көптеген рет көшірілеп көбейтуге (амплификация) арналған ДНҚ-технология әдістерінің бірі.

Радикалит – құян.

Реакция нормасы – модификациялық өзгерістіліктің шегі.

Ревматизм – құздама; ревматизм.

Резистенттілік – ағзырдың белгілі бір факторға төзімділігі.

Рекон – геннің рекомбинациялануға қабілетті ең кіші бөлігі, ол Інк тең.

Репарация – ДНҚ молекуласының бұзылған құрылымдарының қалпына келуі.

Репликациялық ала – репликация басталатын учаске.

Репликация (ДНҚ) – ДНҚ молекуласының өздігінен екі еселенуі (ДНҚ сиктезі).

Репрессор – ген – операторды «тығындап» транскрипцияны болдырмайтын ақуыз.

Рестрикция – ДНҚ молекуласының үлкенді-кішілі үзімділерге кесілуі.

Рестриктазалар – нуклеин қышқылдарының белгілі бір нуклеотид тізбектерін «таным» кесуші ферменттер («қайшылар»).

Ретинобластома – көздің торлы қабығының қалерді ісігі.

Ретроградты – жорі бағытта.

Ретроспективті – кейіннен.

Релессивтік – тек гомозиготалы күйінде байқалатын белгі не аллель.

Ригидтік – сіреспеілік; илікпейтін (қатып қалған).
Сарколемма – бұлшықет жасушасының мембранасы.
Секвендр – ДНК-молекуласының нуклеотидтер біріктілігін бір-бірілеп анықтауға арналған ДНК-технологиялардың бір өлісі.
Серин /трионы протеникиназа/ – ақуыз молекуласының серин не трионин аминқышқылдарын фосфорлайтын фермент.
Сибетер – бір ата-анадан туған балалар.
Сигналық бірлелік – бекіткен рибосомалардың трансляциясында ақуыздардың (-үнінде алынған синтезделінетін және трансляция кешенінің ЭНП-ға бекінуін, оның құрылына өтуін қамтамасыз ететін аминқышқылдар біріктілігі.
Сампорт – ұсақ молекулалы екі заттың бір бағытта, бірі – Х концентрация градиенті бағытында, екіншісі – У концентрация градиентіне қарсы-қарсы бағытта бірге тасымалдануы.
Синдром – ағзаның көптеген мүшелері мен мүшелер жүйесін қамтитын патологиялық белгілер кешені. Олар бір патогенез негізінде қалыптасқан.
Сорелиттар – мембрана арқылы астыңғы концентрация градиентіне қарсы-қарсы бағытта белсенді өткізілуін қамтамасыз ететін құрылым; энергия жұмсауды қажет ететін құбылыс.
Суозерн-Блотт-гибридтеу өлісі – гендерді зерттеп анықтауға арналған ДНК-технологиялардың бір өлісі.
Спектрин – мембрана астыңғы орналасқан массасы 240 000 ДА фибриллалық перифериялық ақуыз.
Спейсерлер – құрылымдық гендерді бір – бірінен ажыратып тұратын ДНК молекуласының қысқа учаскелері.
Сперматогенез – сперматозоидтардың пайда болуы және пісіп жетілу үдерісі.
Сплайсинг – про – а – РНК-ның экзондарының бір – бірінен «жалғандуы».
Сульфаттану – ақуыз молекуласының белгілі-бір аминқышқылдыңның сульфат тобын қосып алып модификациялануы.
Супрессорлар (ингибиторлар) – бір аллельді емес геннің әрекетін бастырмайтын ген.
Сурьтану (табын) – белімделген дарилардың популяцияларда сақталуын қамтамасыз ететін тіпшілік үлгіні күрес нәтижесі.
Талассемия – тұқым қуалайтын қан аздылық ауруы.
TATA-бокс – эукариоттар гендерінің промоторында орналасқан және транскрипцияның жалпы факторларымен әрекеттесіп, транскрипцияны инициациялайтын учаске; прокариоттар гендерінің промоторындағы Прибнев боксын сөйкес келетін учаске.
Тахикардия – жүрек соғуының жиілеуі

Телеоэпигенетика – қантамалардың кенезі.
Теломер – хромосомадардың ұшғы.
Теломераза – жасушаның бір боллуында пашы-көпті қысқартқан хромосома ұштарын қалпына келтіруші фермент.
Терминация – транскрипция және трансляция құбылысының аяқталуы.
Тирозин-протеникиназа – ақуыз молекуласының тирозин аминқышқылды қалдығына фосфат тобын жалған фосфорлайтын фермент.
Тіркесу тобы – бір жұп гомологтық хромосома ретінде.
Толық мутация – динамикалық мутациялардың (қайталанатын 3 нуклеотидтер эквиваленсы) патологиялық күйі.
Тон – үн, сарын, дыбыс.
Топоизомераза – ДНК репликациясы барысында пайда болатын үлкенді-кішілі түйіндерді жоюдың репликациялық кешен ферменті.
Тотипотенттілік – эмбриогенездің бастапқы сатыларында бластомералардың қызметтік тең мүмкіншілігі; бұл кезде әрбір бластомера жеке ағзаны дамыта алады.
Транзакция – гендік мутацияның бір түрі; бұл кезде бір пуриндік негіз екінші пуримен (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 алмасатын.
Трансдукция – бактериофагтар арқылы бактериялардың бір штаммының ДНК молекуласының бір учаскесінің екіншісіне көшірілуі.
Транскрипция – ДНК молекуласындағы ақпараттың РНК молекуласына көшірілуі (РНК синтезі).
Транскрипцияның жалпы факторлары – барлық эукариоттар гендерінің промоторлық учаскесінің TATA-боксымен байланысып транскрипцияны инициациялау үшін маңызді түрде қажет ақуыздар; олардың TFIIA, TFIIB, TFIID, TFIIIC, TFIIE, TFIIH деген түрлері белгілі.
Транскрипция факторлары – гендердің промоторлық учаскесінің GC, CT-бокстарымен және энхансерлермен байланысып, транскрипцияны реттейтін (сүшейтетін не азайтатын) ақуыздар.
Трансматтер – рецептормен байланысып сигналды аделилатциялауға жеткізіп оның әрекетін реттейтін ақуыз.
Транслокация – гомологтық емес хромосомаалардың учаскелерімен алмасуы.
Трансмембраналық потенциал – иондық арналар қызметі нәтижесінде плазмалемма бетінде және жасуша ішінде иондар ((а-, К+) концентрациясының әртүрлі болуы салдарынан қалыптасқан құбылыс.
Трансозоиддар (Ti) – геномның когвалыш генетикалық элементтері.
Терлер (Шерешевский-Терьер) синдромы – әйелдердің бір Х-хромосомасының жетіспеушілігіне байланысты ауру.

Трансляция (ақуыз синтезі) – а-РНҚ негізінде полисома полинестия молекуласының синтезделуі.

Транспозондар («жылжыған генетикалық элементтер») – ДНК молекуласында тұрақты орындары болмайтын, секіріп көшіп жүретін бірізділіктер – геном «паразиттері».

Трансформация – бактерия штамдарының өзара ДНК учаскелерімен алмасу қасиеттерін өзгертуі.

Тремор – діріл, дірілдеу.

Тринтофан опероны (репрессияланатын оперон) – гендер транскрипциясының аттенуаторда аяқталуы арқылы реттелуінің құрылымдық-қызметтік бірлік.

Трисомия – анеуплоидияның бір түрі; карิโอциттің 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 бөйім аурулар (белгілер) – тұқым қуалаушылығы нақтылы анықталмаса да, белгілі бір орта факторларының әсерінен дамиды аурулар (белгілер).

Фагоцитоз – ірі молекулалы түйіршік заттардың жасушаға енуі.

Фенилаланин – фенилаланин амин қышқылы тирозинге айналуына қатынасатын фенилаланин гидроксилаза ферментінің синтезделуінің бұзылуы салдарынан дамиды гендік ауру.

Фенокашірмелер – 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 уәжісі.

Фолдазалар – ақуыз молекуласының фолдингін жеңілдететін ферменттер – ПДИ, ПШИ.

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 реттеледі (күшейеді не тежеледі).

Фосфорсыздану – ақуыз молекуласының белгілі бір аминқышқылдары қалдықтарынан (серин не трионин, тирозин) фосфат тобының алынып тасталуы; фосфорсыздану арқылы ақуыз молекуласының қызметтік

белсенділігі реттеледі (күшейеді не тежеледі).

Фосфатазалар – ақуыз молекуласының белгілі бір аминқышқылдары қалдықтарынан (серин не трионин, тирозин) фосфат тобының алынып тасталуын каталитикалық фермент; оның екі түрі белгілі – серин/трионин-фосфатаза, тирозин-фосфатаза.

Фрагменттелу – бөлшектену.

Хелпер – көмекші, көмектесуші.

Хиазма – мейоздық бөлінудің профазы-І-де хроматидтардың конъюгацияланып байланысуы.

Хорея – бұлшықеттердің ретсіз жермалуы.

Хорион – ұрықтың бүрлі қабаты.

Хордан-плацентобюсия – ұрықтың хордан не плацента қабатының бір плазма жасушаларының үзіп алып тұқымы 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-бөке – эукариоттар гендерінің промоторлық учаскесінде транскрипция факторларымен байланысып транскрипцияны реттейтін бірізділік.

Центромера – хромосома шілерін жалтап тұратын орталық керме.

Дианаз – көгеру, көгілдірлену.

Цикл – оралым, цикл.

Циклиндер (Ц) – жасуша циклының өртүрлі кезеңдерінде синтезделіп оның бір қалыпты жүруін реттейтін реттеуші ақуыздар; олар өз беттерінше белсенді болмайды, тек циклингеуелді киназалармен қосылып, кешен күйінде ғана активтенеді; оның бірнеше түрлері белгілі – циклин-А, циклин-В, циклин-С, циклин-Е.

Циклдық АМФ (цАМФ) – қант қалығының екі ұшымен (5',3') екі фосфаттық байланыспен байланысқан аденозинмонофосфат; екінші месенджер қызметін атқарады.

Циклдық ГМФ (цГМФ) – қант қалығының екі ұшымен (5',3') екі фосфаттық байланыспен байланысқан гуанозинмонофосфат; екінші месенджер қызметін атқарады.

Циклингеуелді 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.

Экзондар – құрылымдық гендердің мағыналы учаскелері.

Экзоцитоз – заттардың жасушадан сыртқа шығарылуы.

Экзофталм – башырақ кез, көздің шарасынан шығып тұруы.

Экогенетика (экологиялық генетика) – дорланған орта факторларының организмнің тұқым қуалаушылығына өсер етуі нәтижесінде қалыптасатын түрліше патологиялық реакцияларының ерекшеліктерін зерттейтін генетика ғылымының бір саласы.

Экспрессивтік – геннің белгі күйінде байқалу дәрежесі.

Экстракт – сығымды, экстракт.

Элонгация – полипептидтік тізбектің ұзаруы, ақуыз синтезінің ірі қарай жалғасуы.

Элимитоз – митоздың бір түрі; хромосома екі еселеніп ядро бөлінбейді де полиплоидтық жасуша түзіледі.

Элимитоз – ірі молекулалы заттардың жасушаға ену үлерісі.

Элиминаторлар – гендерден біршама алынақ орналасқан ДНК-ның реттеуші учаскелері.

Эпигенез – аллельді емес гендердің әрекеттесуінің бір түрі; бір аллельді емес ген екінші аллельді емес геннің әрекетін бастырмалауы.

Эпифиз – сүйек бастары, сүйектің жоғарғы не төменгі шеті.

Эукариоттар – ядросы қалыптасқан жасушалы организмдер.

Шанерондар – ақуыз молекуласының фолдингін жеңілдететін ақуыздар; оларды кейде температуралық шок ақуыздары деп атайды, себебі олардың синтезделуі стресс жағдайларында айтарлықтай жоғарылайды.

Шок – есендіреу, естен тану.

Ядро – эукариоттық жасушалардың негізгі компоненті.

Ядро ламинасы – ядро мембранасының астында торланып орналасып ядро қабықшасының тұрақтылығын қамтамасыз ететін және хромосомалар бекінетін ақуыздардан құралған ерекше қабақ.

Ядролық жералық кешен – ядро мембранасында орналасқан, заттардың ядрого не ядродан цитоплазмаға өткізілуін қамтамасыз ететін ақуыздар кешені.

Ядровық – ядроның құрамдық бөлігі, онда рибосома субъединицалары синтезделінеді.

Әдебиеттер:

1. Аяла Ф., Кайгер Д.Ж., Современная генетика, в 3 томах, М, 1987 г.
2. Баранова Е., Код ДНК или как прожить молодость, М, 2007, 222 б.
3. Бочков П.И., Клиническая генетика, М, 2006, 477 б.
4. Гинтер Е.К., Медицинская генетика, М, 2003, 443 б.
5. Жимулев И.Ф., Общая и молекулярная генетика, Новосибирск, 2006, 478 б.
6. Иланов В.И., Генетика, М, 2003, 617 б.
7. Куандықов Б.О., Әбділелі С.А., Медициналық биология және генетика, Алматы, 2006, 319 б.
8. Мушкамбаров Н.П., Кузнецов С.Л. Молекулярная биология, М, 2003, 535 б.
9. Находков А.Я., Биологическая химия, М, 2007, 565 б.
10. Фаллер Дж., Шилдс Д., Молекулярная биология клетки. Руководство для врачей, М, 2006, 256 б.

С.А.Әбилаев

МОЛЕКУЛАЛЫҚ БИОЛОГИЯ
ЖӘНЕ ГЕНЕТИКА

Редакторы
Тех.редакторы
Корректоры
Тергелі
Беттегісі

ӘБИЛАЕВ Сәтбай
ӘБИЛАЕВ Серікші
ЖӨНІБЕКОВА Аягүл
ДӘРІПБЕК Аягүл
ЖҰМАШОВА Жазыра

ӨЗГЕРТУЛЕР

Беті	Қатары	Жазылымы	Оқылуы
21	10	Екі, 2	Екі - о. 2 р
47	17	0,02	0,02%
102	22	Делекциялар	Делекциялар
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-клар	ГНК-УУ-аппегілі	ГНК-П-аппегілі
192	18-кесте, 3-клар	2-интегрин	β_2 - интегрин
240	35	Фосфорилуына	Фосфорилануы
256	20	Эпигенетикалардың	Эпигенетикалардың
287	9	талаемияда	α - талаемияда
287	10	талаемия	α - талаемия
309	38	58-сурет	158-сурет
309	3	159-сурет	160-сурет
315	35	162-сурет	163-сурет
314	32	Делекцияны	Делекцияны
315	1,3,7	Делекциялардың	Делекциялардың
367	77-11	Хория	Хория

Басып 05.08.2000 ж. қол қойылды.
Нішімі 60x84/16. Көлемі 26,5 басып табық. Форматтық басылған.
Талсырғыс \$69. Тарамағы 2000 дана.

Кітап "АСҚАРАПЫ" ЖШС баспаханасында басылды.
Шымкент қаласы, Ж.Ташенов көшесі, 24 ұя.