

Мутацияның молекулалық негіздері. ДНҚ репарациясы.

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

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

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

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

-динамикалық мутациялар-қайталанатын үш нуклеотидтер экспансиясы;

-мажорлық мутациялар-кейбір популяцияларда жиі кездесетін мутациялар;

-миссенс мутациялар-кодонның өзгеруіне алып келетін мутациялар;

-бейтарап (үнсіз) мутациялар-фенотипті өзгертпейтін мутациялар;

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

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

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

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

-нүктелі мутациялар-бір немесе екі көршілес нуклеотидтердің өзгеруі;

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

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

Хромосомалық мутацияларға олардың құрамында пайда болатын өзгерістерді жатқызады. Хромосомалық мутацияларды-хромосомаішілік және хромосомааралық деп 2 топқа бөледі.

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

Делеция-дегеніміз хромосоманың бір учаскесінің түсіп қалуы.

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

Делекциялар хромосомадағы гендер санының азаюына алып келсе, дупликациялар-керісінше гендер санының көбеюіне алып келеді. Қалай болғанда да бұл өзгерістердің екеуі де ағзаның тарихы қалыптасқан гендер балансын бұзады, ал бұл кей жағдайларда, тіршілікті болдырмайды (өлуге алып келеді), не түрліше патологияларға алып келеді.

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

Реципрокты транслокация-гомологтық емес хромосомалар-дың өзара учаскелерімен алмасуы, ал реципрокты емес транслокация — хромосомалар-дың бір жақты учаскелерімен алмасуы, яғни бір хромосоманың учаскесінің екінші хромосомаға жалғануы. Егер реципрокты транслокация кезінде алмасатын учаскелер жойылмаса онда оны балансты транслокация деп атайды. Балансты транслокация, инверсия сияқты, патологиялық әсер етпеуі мүмкін, бірақ күрделі кроссинговер және гаметогенез кезіндегі хромосома санының редукциялануы нәтижесінде балансты транслокацияға ие ағзаларда балансты емес гаметалар, яғни нуллисомиялы не дисомиялы гаметалар түзілуі мүмкін.

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

Перицентрикалық инверсия—хромосоманың екі иінін қамтып, центромера арқылы жүреді. Парацентрикалық инверсия-центромераға тиіспей, хромосоманың бір иінінде жүреді. Робертсондық қайта құрылымдар-екі акроцентрикалық хромосомалардың ұзын иіндерінің транслокациясы (өзара қосылуы) нәтижесінде бір метацентрикалық не субметацентрикалық хромосоманың түзілуі-центрикалық қосылу.

Геномдық мутациялар деп хромосома санының өзгеруін не еселеп әсуін айтамыз. Мутацияның бірінші түрі-анеуплоидия (2 пA1,2,3), ал екіншісі- полиплоидия (3 п, 4 п, 5 п т.с.с.) деп аталады.

Геномның көшпелі (мобильді) элементтері. Плазмидтер. ДНК рекомбинациясы. Нуклеин қышқылдарының орын алмасуы мен ауысуының молекулалық механизмдері.

Қозғалғыш генетикалық элементтер—автономдық генетикалық бірліктер, олардың нуклеотидтер бірізділігінде осы элементтерді ДНК-ның бір жерінен екінші жеріне ауысуын, орын алмастыруын, қамтамасыз ететін акуыздар туралы ақпарат болады. Геннің

мұндай орын алмастыруын транспозиция деп атайды (оларды кейде секіруші гевдер деп те атайды). Транспозиция—орын алмастырушы (көшетін, секіретін) элементтің (ген) аяқ жағында орналасқан нуклеотидтер бірізділігімен арнайы ақуыз молекуласының әрекеттесуі нәтижесінде жүзеге асады. Ол екі кезең арқылы жүреді: 1) қозғалғыш элементтер (гендер) молекуласының аяқ жағындағы нуклеотидтер бірізділігі тізбектері ажырасқан ДНҚ-нысанамен қосылады; 2) қозғалғыш элемент (ген) репликацияланады, ал ДНҚ-нысана репликацияланбайды. Осылайша қозғалғыш элементтердің бір көшірмесі ДНҚ-нысана молекуласына жалғанады, ал екіншісі өз орнында қалып қояды.

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

Транспозондарда (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-нысана молекуласын бірнеше бөлшектерге нақтылы, дәл кесу немесе қалпына келтіру қабілеттеріне де ие. Tp-дар инверсия немесе делеция типті мутациялардың пайда болуының себебі де болуы бактериологы Ф. Гриффитстің 1928 ж. пневмококк бактерияларында ашқан *трансформация* құбылысының маңызы зор. Пневмококк бактериялары сүтқоректілер өкпесінің қабынуын (пневмонияны) қоздырып өліміне себепші болады. Сондықтан, мұндай бактериялар патогенді немесе вирулентті болып есептеледі. Себебі, олардың полисахаридті қабығының шырышты бөлігі даралардың иммундық жүйесінің фагоциттеріне қарсы антизаттар (у) бөліп шығарады. Вирулентті бактериялар қоректік ортада тегіс шоғыр (S = штамм) түзеді.

Шырышты қабығы жоқ вирулентті емес бактериялар мутация арқылы пайда болады. Олар қоректік ортада кедір-бұдыр колониялар (R = штамм) түзеді. Тышқандарға осындай бактерияларды енгізсе, онда олар фагоцитоз нәтижесінде бактериялық клеткаларды жойып, тірі қалады. Бірақ вирулентті S-бактериялармен инъекцияланған тышқандар өкпесінің қабынуынан өледі, өйткені бұл бактериялардың сыртын өздері синтездейтін шырышты қабық жабады. Ал, алдын ала қыздыру арқылы өлтірілген S-бактериясымен (шырышты қабығынан айырылған) инъекцияланған тышқандар да тірі қалады.

Ф. Гриффитс тышқандарға пневмококтың R-штаммын және қыздыру арқылы капсуласынан айырылған S-штаммын бірге инъекциялады. Бұл арада, күткен нәтиженің— тышқандардың тірі қалуының орнына, олардың барлығы өліп қалды. Пневмониядан өлген тышқандардан шырышты қабығы бар S-вирулентті штамм бөлініп алынды. Демек, S-штаммының вируленттік қасиетін анықтайтын зат R-штаммына өтетіні анық болды. Осыдан келіп, Гриффитс вирулентті емес R-штамм вирулентті штамға ауыса (трансформациялана) алады деген қорытынды жасады. Құбылыстың өзі *трансформация* деп, ал бактерияның қасиетін өзгертетін зат трансформациялаушы фактор деп аталады.

Көп жылдар бойы трансформациялаушы фактор және оның субстанциясы жұмбақ болып келді. Тек 1944 ж. аме-рикан бактериологтары О. Эвери, К. Мак-Леод және М. Мак-Картти трансформациялаушы фактор яғни тұқым қуалау қасиетін өзгерте алатын зат — ДНҚ екендігін атап көрсетті. Олар өсіп жатқан R-бактериялар себіндісіне (культурасына) S-штаммнан тазартылып алынған ДНҚ қо-сылса, кейбір R-бактериялар полисахаридті қабық, түзетінін байқады. Кейін Эвери және оның әріптестері трансформациялаушы фактор тек дезоксирибонуклеаза ферментінің әсерінен жойылатынын нақты деректе-рімен

көрсетті, ал бұл ферменттің тек ДНҚ молекуласын ғана ажырататыны бұрыннан белгілі болатын.

Сонымен О. Эвери өз қызметкерлерімен бірге бактериялардың жаңа қасиеті ДНҚ-ға байланысты, яғни, тірі организмде генетикалық информацияға ДНҚ жауапты деген қорытындыға келді. Бірақ олар ашқан жаңалықтың іргелі мән-мағынасы әртүрлі себептермен өз уақытында бағаланбады. Біріншіден, ДНҚ-ның химиялық, құрылымы айқын емес еді: ДНҚ — химиялық тұрғыдан жеткілікті түрде күрделі ұйымдастырылмаған қосылыс, сондықтан да ол өсімдіктер мен жануарлардың өсуіне қажет орасан көп информацияны өзіне сақтай алмайды, екіншіден, белоктың құрылысы өте күрделі, сондықтан да болар сол кезде гендер белоктан тұрады деген пікір қалыптасқан еді. Ақырында, бактерия мен жоғары сатыдағы организмдердің генетикалық информациясының жалпы принциптері бірдей деп қаралмады. Осыған байланысты бактерияларда тұқым қуалайтын зат — ДНҚ, ал жануарлар мен өсімдіктерде басқа зат болар деген жорамал айтылды. Тұқым қуалауда ДНҚ-ның басты рөл атқаратынын 1952 ж. А. Херши мен М. Чейз бұлтартпай дәлелдеп берді. Олар тәжірибені Т2 бактериофагына жүргізді. Бұл вирус ДНҚ-дан және белок қабығынан тұрады. Фагтың белокты қабығы радиоактивті күкіртпен (S35), ал ДНҚ-сы радиоактивті фосформен (P32) белгіленді. Бактерияны радиоактивті элементтермен белгіленген фагтармен жұқтырғанда фосфордың клеткаға енгені, ал күкірт оның сыртында қалғаны байқалды. Бактерия клеткаларында көптеген жаңа, пісіп жетілген фагтар пайда болды. Бұдан бактерияға фаг ДНҚ-сы өтеді, жаңадан түзілген фагтардың барлық қасиеттері ДНҚ-ның бақылауында болады деген қорытынды жасауға болады.

Химиялық құрылысы жағынан РНҚ-ның ДНҚ-дан аздаған айырмашылығы болғанымен, мұндай вирустарда ол генетикалық материал ретінде пайдаланылады. Мұны 1955—1960 жылдары Г. Френкель Конрат және Г. Шрам темекі мозаикасы вирусында дәлелдеді.

Сонымен прокариоттардың басым көпшілігінде және барлық эукариоттарда генетикалық информацияның іске асуын ДНҚ, ал кейбір вирустарда РНҚ бақылайды деп қорытынды жасауға болады.