

- **ҚММУ**
- Молекулярлық биология және медициналық генетика кафедрасы
- **Дәріс**
- **Тақырыбы:** Мутагенез. Мутагендік факторлар
- **Мамандығы:** 5В130100 «Жалпы медицина»
- **Курс:** 1
- **Уақыты:** 50 мин.

Дайындаған: доцент: Есілбаева Б.Т.

- **Тақырыбы: Мутагенез. Мутагендік факторлар**

- **Мақсаты:** . Мутация түрлерін және мутагендік факторларды оқып білу

- **Дәріс жоспары:**

1. Тұқымқауламайтын өзгергіштік

2. Тұқымқуалайтын өзгергіштік

3. Спонтанды және индуцирленген мутагенез

4. Мутацияның жіктелуі.

Мутагендер типтері және әсер ету механизмдері

**Өзгергіштік – бұл, тірі ағзаның
тіршілік процесінде жаңа
белгілерге ие болу қабілеті.**

**Өзгергіштік тұқымқуалайтын және
тұқымқуаламайтын болып
бөлінеді.**

Тұқымқуаламайтын немесе модификациялық өзгергіштік сыртқы орта факторларына тәуелді (тіршілік ортасының халі мен қоректеріне байланысты), Егер қоршаған орта факторлары жойылса, модификациялық өзгергіштік қайтымды.

Мысалы: альбиностардан басқа, барлық адамдар күнге күйеді.



Рис. 103. Изменение формы одуванчика под влиянием условий среды:
слева — выросший на равнине, *справа* — выросший в горах

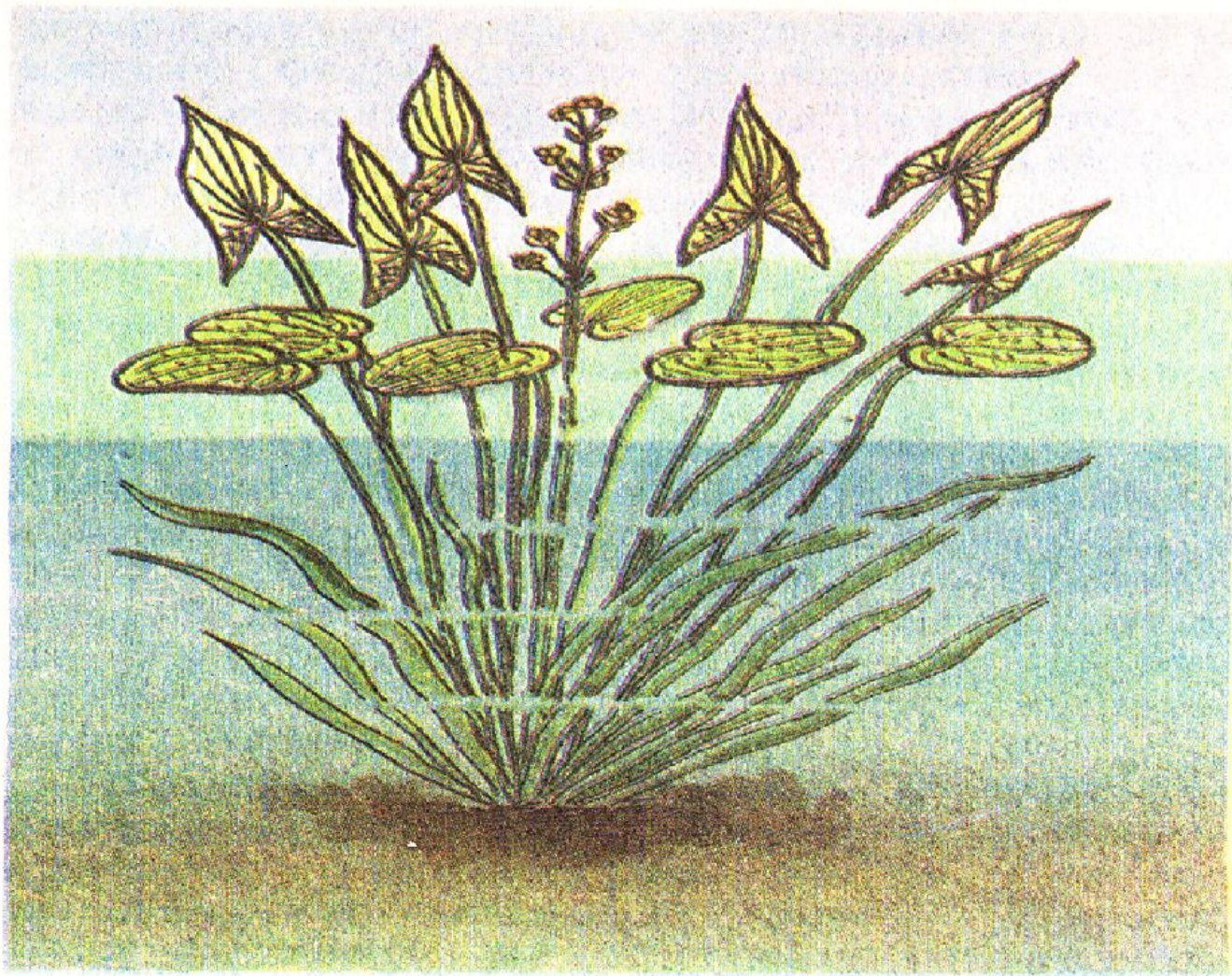


Рис. 104. Различные модификации листа у стрелолиста.

Формы листа — примеры прямого приспособления растения к разным средам (водной и воздушной)

Тұқымқуалайтын өзгергіштік **мутациялық** және **комбинативтік** болып бөлінеді.

Комбинативтік өзгергіштіктің үш механизмі белгілі. Екеуі **мейозбен** байланысты: бірінші мейоздық бөлінудің профаза кезінде кроссинговер өтеді; бірінші мейоздық бөлінудің анафаза кезінде аталық және аналық хромосомалар кездейсоқ жасуша полюстеріне ажырап, әртүрлі қосылыстар түзеді.

Үшінші механизм **ұрықтанумен** байланысты. Гаметаның кездейсоқ кездесуі нәтижесінде хромосомалардың әртүрлі қосылыстары түзіледі.

Мутация – ДНҚ құрылымының өзгеруі. Мутация өлшемі жекеленген азоттық негіздердің әртүрлі хромосомалық аберрациясына дейінгі өзгерістерге жетеді.

Мутациялық теорияның негізгі қағидалары

XX ғасырдың басында Х. де Фриз өңдеді. Қазіргі уақытқа дейін осы теорияның фундаментальдық қағидалары өзекті:

1. Мутациялар кездейсоқ пайда болады.
2. Мутациялар сапалы өзгерістер болып табылады.
3. Мутациялар жағымды немесе жағымсыз болуы мүмкін.

.

Мутацияның жіктелуі:

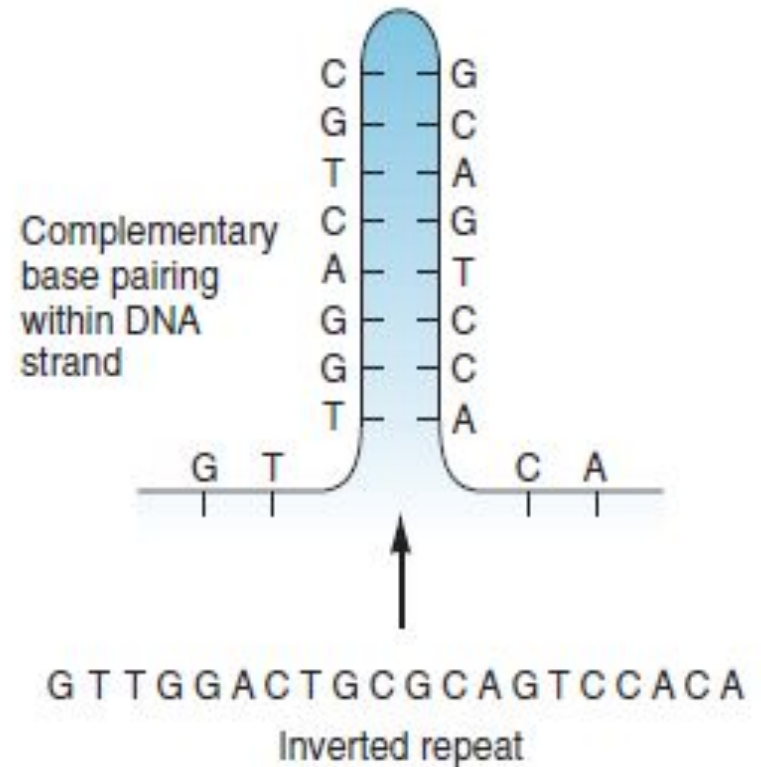
1. Мутацияның пайда болу жағдайына байланысты *спонтанды* немесе *индуцирленген* болуы мүмкін.

Спонтандық мутациялар репликацияның қатесінен пайда болады. Спонтандық мутацияның пайда болуының бір себебі азоттық негіздің химиялық құрылымының ерекшелігі болып табылады. Азоттық негіздер екі жақын түрлерде (**таутомерлерде**) болуы мүмкін. Егер таутомерлік түрлерде өзгерістер репликация кезінде өтетін болса, жаңа синтезделген ДНҚ молекуласының тізбегінде азоттық негіздер дұрыс орналаспауы мүмкін.

ДНҚ репликациясы кезінде ДНҚ полимераза ферменті орташа 10^9 нуклеотидтерге 1 қате жібереді.

Спонтандық мутацияның тағы бір себебі ДНҚ қысқа қайталанатын бірізділіктердің болуы. Бұл аймақтардағы мутациялар «**ыстық нүктелер**» деп аталады», бұл мутациялар көбірек жиі байқалады.

Ген ішінде осындай қайталанатын бірізділіктердің комплементарлық бөліктері бір-бірімен әрекеттесуі мүмкін және ілмектер түзеді. Бұл репликация және репарация кезінде қателердің пайда болуына себебін тигізеді.



Индуцирленген мутация – бұл бағытталып әсер етеді. Мутацияның көрінуін кейбір химиялық қосылыстар, репарация түрлері индуцирлеуге қабылетті.

Кейбір бояулар (мысалы, акридин) ДНҚ тізбегінде азоттық негіздерді алып тастауға немесе қосуға себепті болуы мүмкін.

Басқа химиялық заттар азоттық негіздердің алмасуын шақыруы мүмкін. Рентген сәулелері және радиациялық сәуле шығарудың басқа түрлері хромосоманың үзілуіне себепін тигізуі мүмкін.

2. Орналасуына байланысты сомалық және герминативтік мутациялар деп бөледі.

Сомалық мутациялар – сомалық жасушаларда пайда болады. Бұндай мутациялар ұрпағына берілмейді, олар патологиялық клондардың пайда болуына алып келеді (мозаикалар, ісік ауруларының дамуына).

Герминативтік мутациялар гаметаларда пайда болады және ұрпағына беріледі. Аутосомалық мутациялар аутосомаларда пайда болады, Х-және Y-тіркес мутациялар жыныс хромосомаларда орналасады.

3. Тіршілік ету қабілетіне әсер етуіне байланысты.

Летальдық мутациялар онтогенездің қандайда бір кезеңінде оларды тасымалдаушылардың барлығын өлімге алып келеді.

Жартылай летальдық мутациялар даму процесінде тасымалдаушылардың жартысын өлімге алып келеді.

Субвительдық мутациялар 50% зақымдалған дараларды жынысты пісіп жетілуге жетпей жатып тіршілік ету қабілетін төмендетеді.

Барлық мутацияның 10% -, бейтарап болып табылады, яғни ағзаның тіршілік ету қабілеті төмендемейді.

Тек қана кейбір жағдайда мутантқа алып келетін мутация (**жоғары витальды мутация**) пайда болады.

4. Молекулалық деңгейдегі өзгеру типіне байланысты.

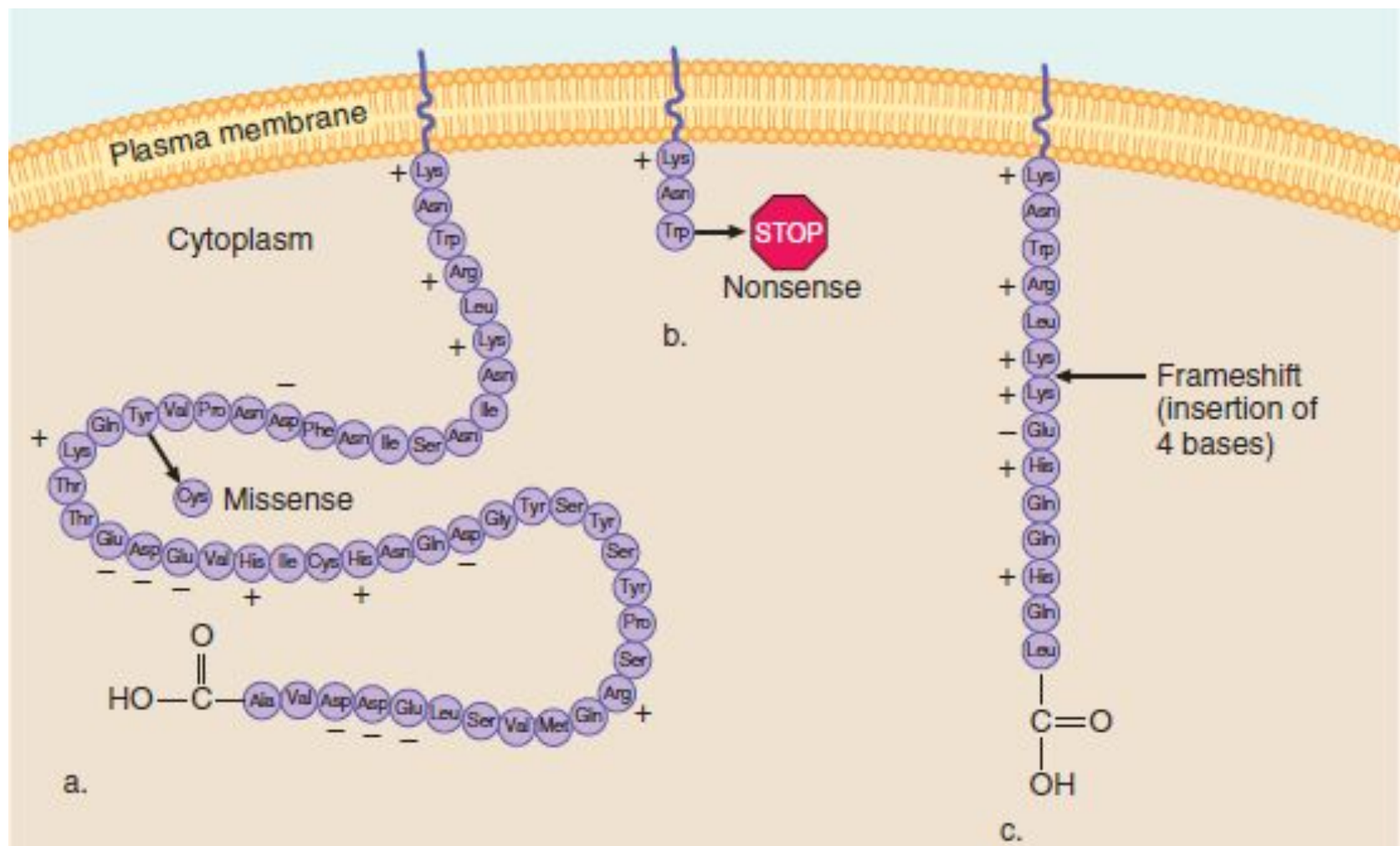
ДНҚ молекуласындағы бір азоттық негіздің басқаға алмасуы **нүктелік мутация** деп аталады. Егер нүктелік мутацияның нәтижесінде пиримидин пуринге алмасатын болса, онда бұндай мутация **трансверсия** деп аталады. Егер пурин пуринге немесе пиримидин – пиримидинге алмасса, онда мутация **транзиция** деп аталады..

Ген ішінде бір немесе бірнеше нуклеотидтердің тігілуі немесе жоғалуы барлық келесі кодондардың өзгеруіне алып келеді. Бұл **рамкадан жылжыған мутацияны санау** деп аталады.

Миссенс мутация – триплеттегі бір нуклеотидтің өзгеруі, полипептидтегі аминқышқылдардың өзгеруіне алып келеді.

Нонсенс мутация – триплеттегі бір нуклеотидтің өзгеруі бұл триплеттің стоп кодон триплетке айналуына алып келеді, нәтижесінде протеиннің биосинтезі уақтысынан бұрын тоқталады.

Сайленс мутация – нуклеотид ішіндегі нүктелік мутация кезінде полипептидтегі аминқышқылдар өзгермейді.



Жанұялық гиперхолестеренемия кезінде бірнеше әртүрлі мутация мембранамен байланысқан LDL рецептордың өзгеруіне алып келеді. а – миссенс мутация, b – нонсенс мутация, c – рамкадан жылжыған мутацияны санау.

Мутагендердің жіктелуі.

Мутацияны шақыратын заттар **мутагендер** деп аталады. Барлық мутагендер 3 топқа бөлінуі мүмкін:

физикалық, химиялық және биологиялық.

Мутагендік факторлардың табиғаты:

1. Мутагенездің физикалық факторлары-
барлық иондаушы сәулелердің түрлері
(гамма, ультра-фиолет, рентген және т.б.)

Рентген сәулелер, гамма және космостық сәулелер ультракүлгін сәулелерге қарағанда жоғары өткізгіштік қабилеттері бар және мутагендік эффектері жоғары болады.

Иондаушы сәуле молекуланың ионизациясын шақырады, содан соң тұрақты молекулалар мен атомдар бос радикалдарға және реактивтік иондарға айналады, олар әртүрлі химиялық реакцияларды инициирлеуге қабилетті болады.

Бұл реакциялар генетикалық материалдың тікелей немесе жанама өзгеруін шақыруы мүмкін, нүктелік мутацияны шақырады, фосфодиэфирлік байланыстарды, толық хромосомаларды үзеді.

2. Химиялық мутагендер.

Олар **3 топқа** бөлінеді.

1). Органикалық емес қосылыстар

(литий, кадмий, сынап, фосфор және т.б.)

2). Органикалық қосылыстар (фенол, бензол, смог, түтінді иістер, альдегидтер).

3) Биогенді қосылыстар - (алкалоидтар, токсинді саңырауқұлақтар, кейбір антибиотиктер).

3. Биологиялық мутагендер – ДНҚ-сы немесе РНҚ-сы бар вирустар, вирустық емес паразиттік агенттер (микоплазма, бактериялар, Риккетсиялар), паразиттердің метаболизмдік өнімдері (трихинелла, аскарида, токсоплазма) және транспозондар.

Вирустық және вирустық емес агенттер хромосоманың үзілуіне алып келетін, инфекциялық мутагенезді шақырады.

Паразиттердің метаболизмдік өнімдері химиялық мутаген сияқты әсер етеді.

Мутагендердің әсеріне кейбір факторлар әсер етуі мүмкін. Осындай заттардың бірнеше топтары бар:

1. Комутагендер – орта факторларының өзіндік мутагенді әсері болмайды, бірақта басқа факторлардың мутагенді эффектісін күшейтеді. Оларға органикалық емес заттар – селен, кадмий, органикалық заттар - верапамил, кофеин, темекі түтінінің конденсаты жатады.

2. Десмутагендер – бұл факторлар жасушаға дейін мутагендер әсерін төмендетіп, мутация саны мен жиілігін төмендетеді. Десмутагендерге: витаминдер, ферменттер, капуста экстрактілері, көк бұрыш жатады.

3. Антимутагендер – бұлар, жасушада мутагендер әсерін төмендететін өнімдер (аскорбин қышқылы, репарация ферменттері).

Мутагендер жасушалық циклдің барлық кезеңдеріне әсер етеді.

1. **S – тәуелсіз мутагендер-** жасушалық циклдің барлық кезеңдеріне әсер етеді (G1- кезеңде мутацияның құрылымдық типін, ал S және G2 кезеңдерде хроматид мутациясын шақырады). Бұл – иондаушы сәулелер, кейбір химиялық қосылыстар (блеомицин).

2. S – тәуелді мутагендер - S
және G2 фазаларына әсер етіп,
тек хроматидті мутацияны
шақырады.

S – тәуелді мутагенге ультра-
фиолеттік сәулелер, алкинді
қосылыстар (азотты иприт). Тек
репликациядан кейін болады.

Мутация репарациясы

Репарацияның 2 –і түрі бар:

1. Конститутивті – бұл жасушада әрдайым болатын ақуыздар.
2. Индукцибельді – сыртқы орта факторлардың әсерінен пайда болатын ақуыздар.

Конститутивті репарациялар жұмыс істейді:

- Репликацияға дейінгі этапта (эксцизиондық репарация).

Этаптары:

1. Зақымдалуды тану.
2. Зақымдалған жіпті қию.
3. Зақымдалуды үзу.
4. ДНҚ-нің ресинтезі.
5. ДНҚ жібін тігу.

2. Пострепликативті этап.

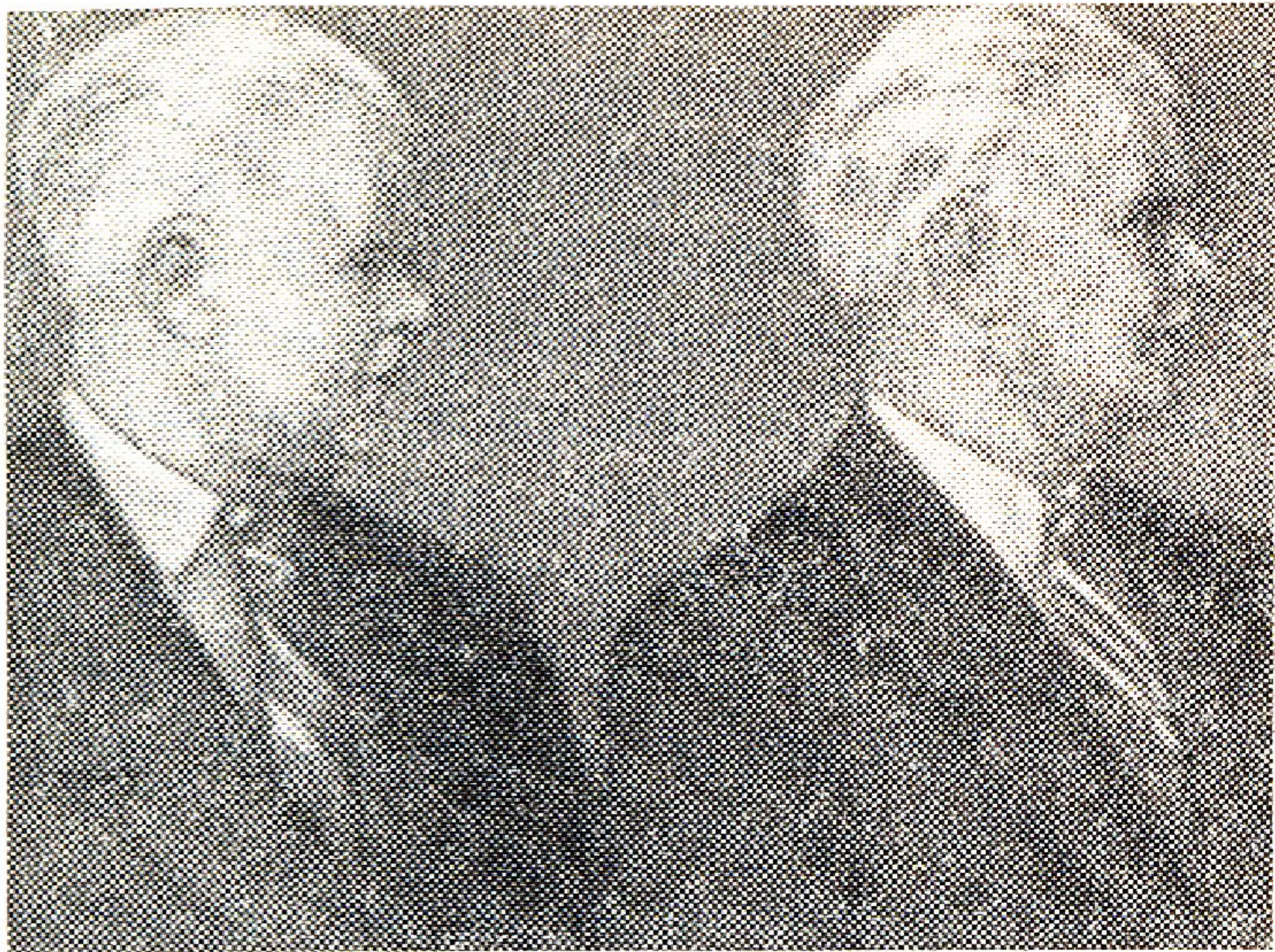
Аталынған репарация кезінде ДНҚ бөліктерінде рекомбинация нәтижесінде жіптер қалпына келеді, оны Rec-A –гені бақылайды.

Индущибельді репарация:

- 1. SOS-жауап** – бактерияларда табылды, SOS-регулонмен бақыланады (15 ген жинағынан тұрады). Қатемен жұмыс істейді.
- 2. Адаптивті жауап** (эукариоттарда) мутаген аз мөлшерде әсер еткен кезде белсенді болады, Ada-генмен бақыланады (химиялық мутагендер).

Бір жұмыртқалы егіздер – бір жұмыртқа жасушасынан дамиды, олар бір жынысты, егіздер бүкіл өмірлерінде бірдей немесе ұқсас жағдайда өмір сүрсе, онда бір-біріне ұқсас болады.

Егер егіздердің біреуі ауыр науқаспен ауырса, онда олардың ұқсастықтары төмендейді.



10-жастағы біржұмыртқалы егіздер дамуы бойынша әртүрлі. Дефекті (карлик) 11-жаста өлді. Ол сөйлемейді және жүгіре алмайды. Эпифиз қызметі бұзылған.

Рис. 65А.





Piebaldism results from mutation in the *kit* gene

5. Өлшеміне байланысты бөлінеді:

1. Гендік мутациялар.
2. Хромосомалық мутацилар.
3. Геномдық мутацияар.

Моногендік аурулардың жәктелуі

1. Генетикалық жіктелу:

Аутосомды тіркес (доминантты және рецессивті)

Жыныспен тіркес (рецессивті және доминантты)

2. Таралу жиілігіне байланысты:

Жоғары жиілікте кездесетін аурулар –

1:10 000 жаңа туылған сәби

Орташа жиілікте кездесетін –

1: 10 000-40 000 жаңа туылған сәби

Төмен жиілікте кездесетін –

1:40 000 немесе одан төмен

Гендік мутациялар

Репарация механизмімен жөнделмеген гендердің химиялық құрылымының өзгерісі гендік мутациялар деп аталады.

Генді мутацияның 3 категорияға бөлінеді:

- 1. Бір негіздің екінші негізге алмасуы**
(барлық генді мутацияның 20%).
- 2. Рамкадан жылжуды санау**
(нуклеотидтер санының өзгеруі).

3. **Инверсия** (гендегі нуклеотидтердің орналасуының өзгеруі).

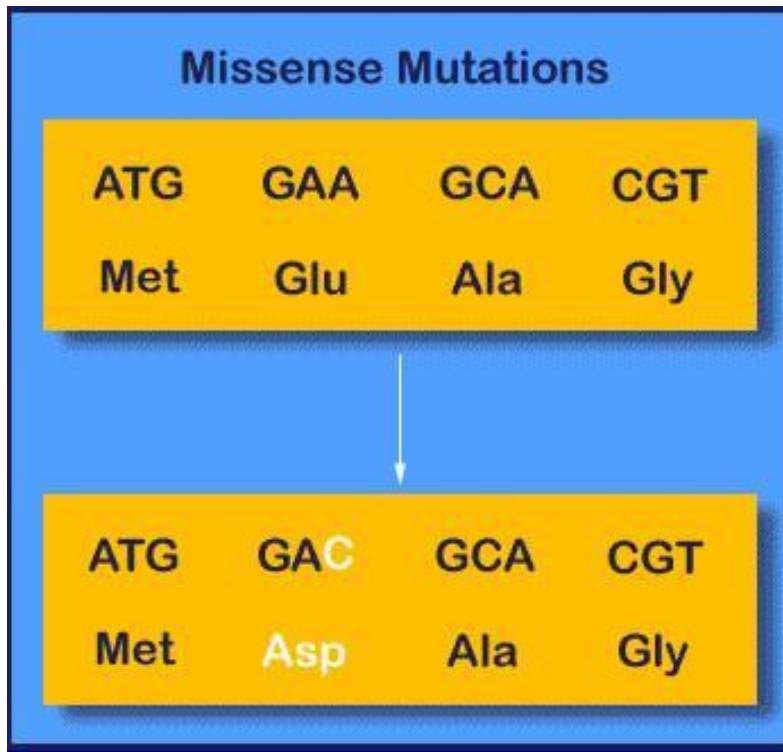
1. Негіздің алмасуы:

Транзиция – пуриннің пуринге немесе пиримидиннің пиримидинге алмасуы А-Г, Т-Ц.

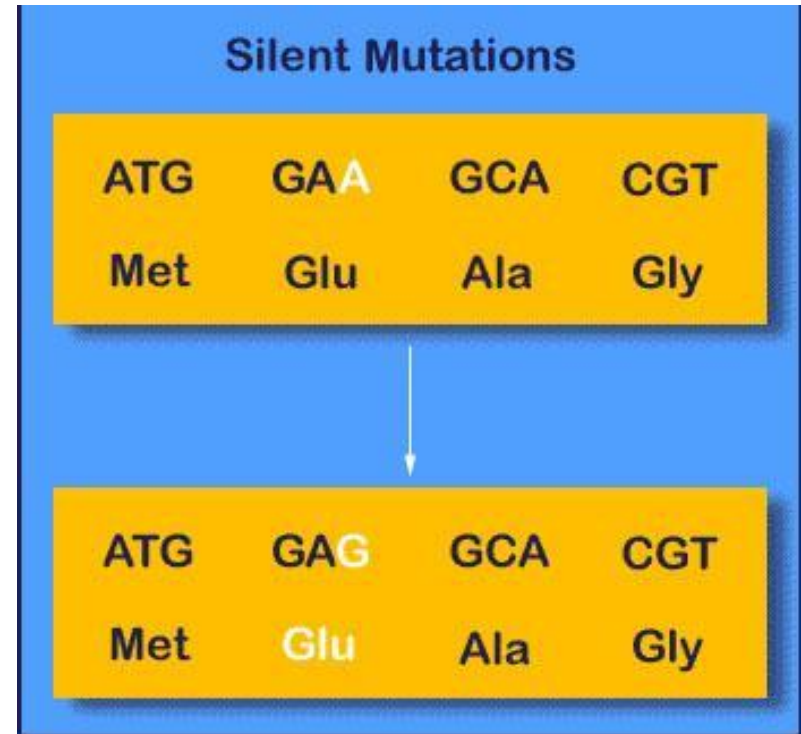
Трансверсия – пуриннің пиримидинге, немесе керісінше А-Т, А-Ц, Г-Ц, Г-Т.



Нүктелік мутациялар – бір нуклеотидтің алмасуы



Миссенс-мутация -
ақуыздағы аминқышқыл
қалдығының асмасуы



Үнсіз алмасу (сайлент-мутация) -
Стыруға әкелмейді

Nonsense Mutations

ATG	GAA	GCA	CGT
Met	Glu	Ala	Gly



ATG	TAA	GCA	CGT
Met	STOP		

Нонсенс-мутация –
аминқышқыл кодонының стоп
кодонға алмасуы

Frameshift Mutation

ATG	GAA	GCA	CGT
Met	Glu	Ala	Gly



ATG	AAG	CAC	GT
Met	Lys	His	

Рамкадан жылжыған мутацияны санау
(фреймшифт) – а/қ бірізділігінің өзгеруі

Негіздің алмасу мутациясы мутантты кодондардың пайда болуына алып келеді, олардың мағынасының өзгеруі-миссенс эффект және мағынасыз-нонсенс-кодон болуы мүмкін.

1. Егер алмасу үшінші нуклеотидте жүрсе, генетикалық кодқа (көптігінен) байланысты мутация көрінбейді.

2. Миссенс-мутация – бір аминқышқылы басқамен алмасады. Ол бөлінеді:

1) Приемлемді –Хикари гемоглобин молекуласында, аспарагин аминқышқылы бета шынжырындағы лизинге алмасады, бірақ та гемоглобин қызметі өзгермейді.

2) Жартылай -приемлемді мутация-

S-гемоглобин -(орақ тәрізді-жасушалы анемия).

Глутаминнің валинге алмасуы байланыс механизмінің өзгеруіне және оттегін босатуға алып келеді.

3) Приемлемді емес миссенс мутация –

жұмыс істемейтін гемоглобинді туғызады (метгемоглобин).

3. Нонсенс-кодон – оның көрінуі ақуыз синтезінің ерте терминациясына алып келеді.

2. Рамкадан жылжуды санау – делециямен, инсерциямен, үшнуклеотидті қайталау санының өзгеруімен және транспозондардың нуклеотидті тізбекке қойылуынан пайда болады.

Инверсия – ДНҚ бөлігінің 180 градусқа айналуы, аминқышқыл тізбектерінің бұзылысына алып келеді.

Алғашқы патологиялық эффект-

генді мутация нәтижесінде пайда болады, жасушада, ұлпада және мүшелерде биохимиялық каскад бұзылысы жүреді.

Алғашқы патологиялық эффектiнiң 4 варианты бар:

1. Ген белсенділігінің күшті болуына байланысты артық өнімдер түзіледі.

2. Аномальді ақуыздардың түзілуі-

осы ақуыз қызмет ететін жердегі жасушаларда және мүшелерде бұзылыстар болады (орақ-тәрізді жасушалы анемия).

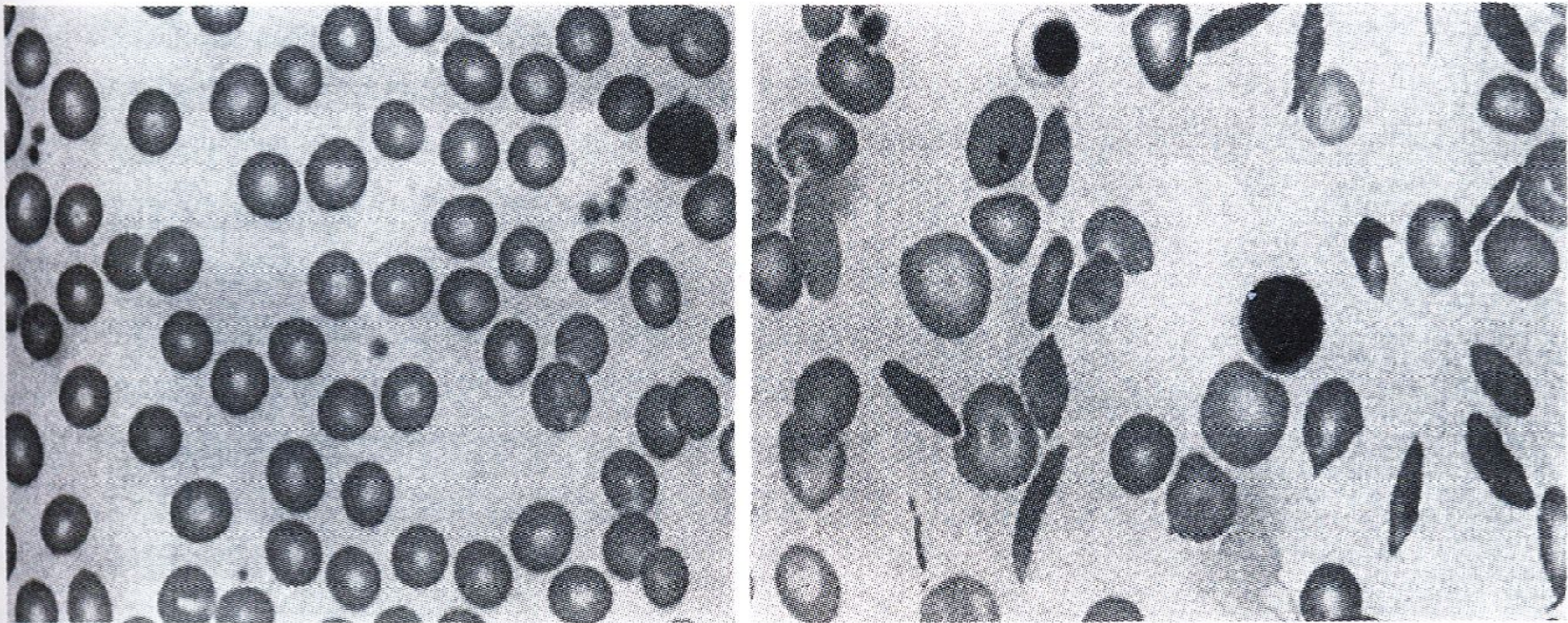
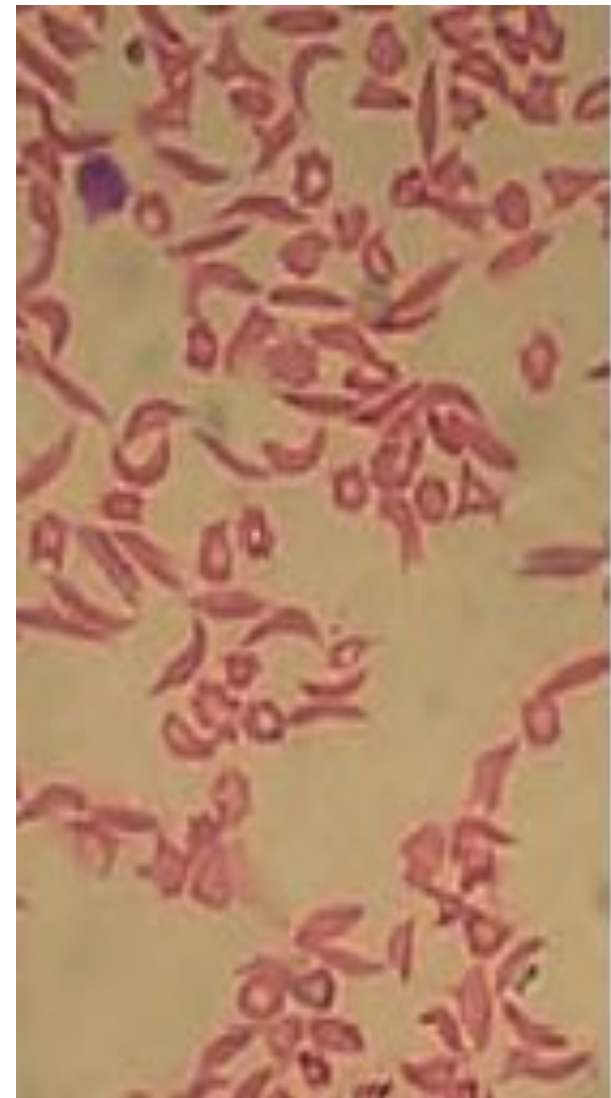


Рис. 4.2. Мазок крови больного серповидно-клеточной анемией (справа) по сравнению с нормой (слева). Патология: серповидные эритроциты, пойкилоцитоз, анизоцитоз, склеенные эритроциты. Пояснения в тексте.



3. Алғашқы өнімдердің болмауы – ақуыздың болмауына байланысты биохимиялық реакция жүрмейді, яғни токсинді өнімдер түзіледі (фенилкетонурия, пигментті ксеродерма).

4. Қалыпты алғашқы өнімдер санының мөлшері аз түзіледі (талассемия).

Фенилаланингидроксилазаның болмауы

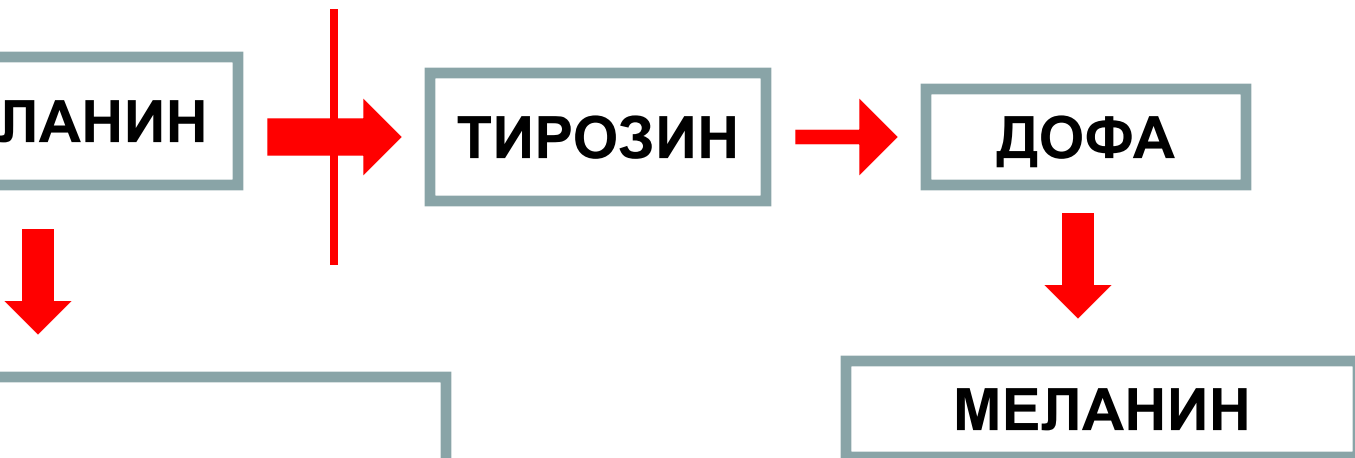
ФЕНИЛАЛАНИН

ТИРОЗИН

ДОФА

МЕЛАНИН

Фенилпирожүзім
қышқылы
(фенилкетонурия
кезінде зәрмен бірге
шығады)



- **Бақылау сұрақтары:**
- 1. Комутагендер, десмутагендер және антимутагендерге жалпы сипаттама.
- 2. Физикалық, химиялық және биологиялық мутагендерге сипаттама.
- 3. S –тәуелді және S- тәуелсіз мутагендер.
- 4. Мутагенез этаптары. Конститутивті және индуцибельді репарация жүйесіне сипаттама.