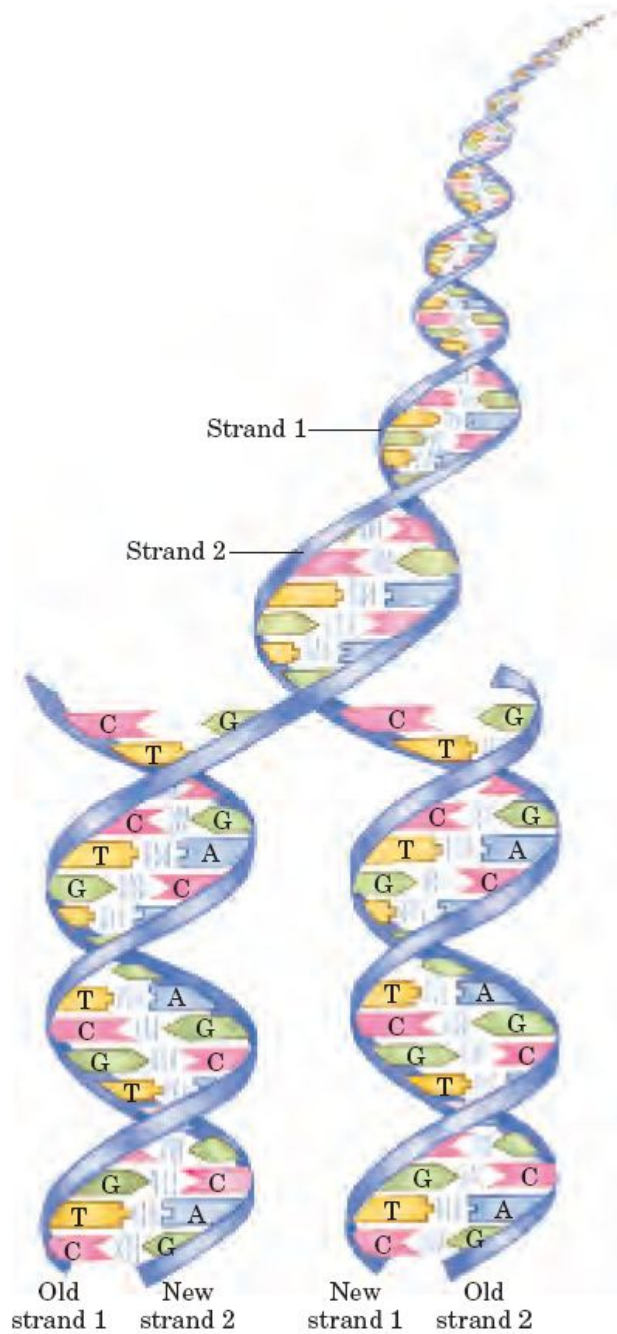


# Тұқым қуалаушылықтың молекулалық негіздері

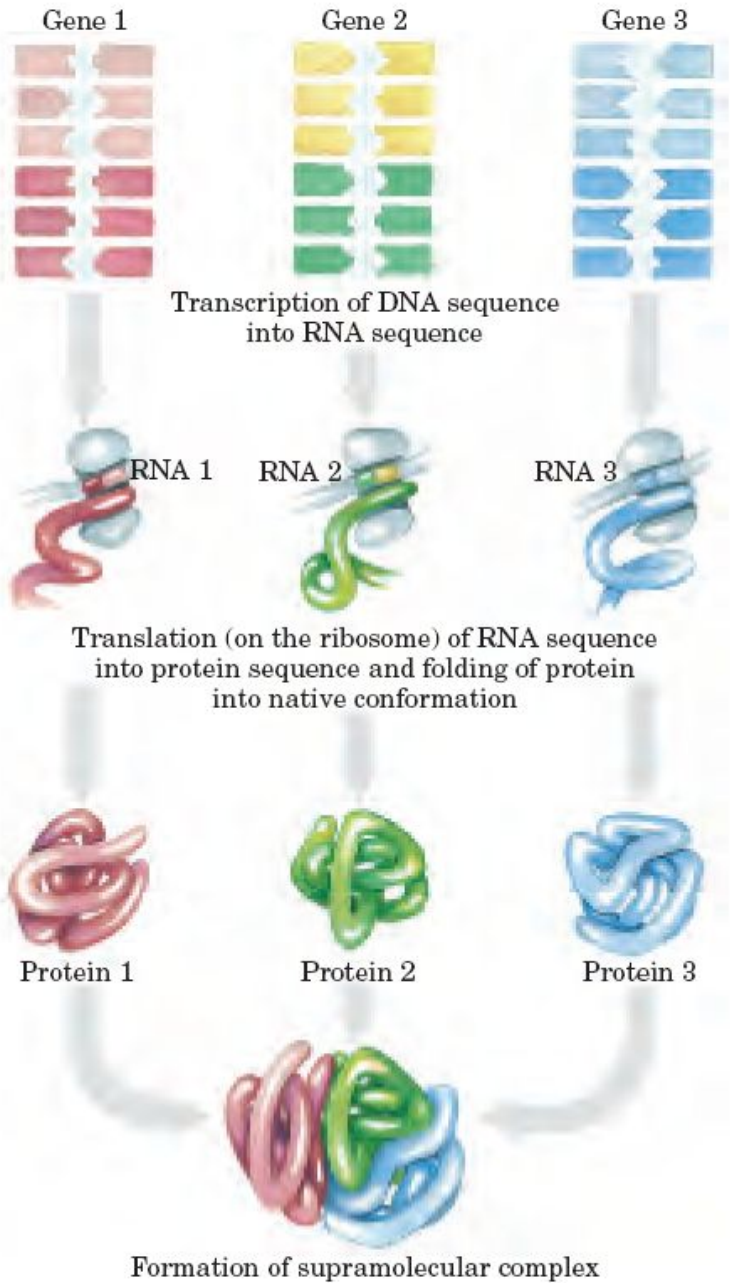
- ДНҚның негізгі бірлігім-сызықты полимер, төрт мономерлі бірлік арқылы ерекшеленетін дезоксирибонуклеотидтер арқылы нақты сызықты тізбекті анықтайды.
- Дәл осы сызықты тізбек генетикалық ақпаратты кодтайды. Осы екі полимерлі тізбек бір бірімен оралған және әр дезоксирибонуклеотид бір тізбекте белгілі бір басқа тізбектің дезоксирибонуклеотидімен жұптұзетін ДНҚның қос спиралін түзеді.
- Жасуша бөлінбес бұрын ДНҚның екі жеке тізбегі ажырайды және жаңа комплементарлы тізбектің синтезі үшін шаблон болып табылады.



**FIGURE 1-30** Complementarity between the two strands of DNA.

- ДНҚдағы ақпарат оның дезоксирибонуклеотидтерінің сызықты тізбегінде коделенген.
- Осы ақпараттың экспрессиясы үшөлшемді жасушаның түзілуіне әкеп соғады. Бірден үшке дейінгі өлшемде өзгеру екі фазада жүреді.
- Сызықты тізбек –аминқышқылының сәйкесінше сызықты қатарымен ақуыздың түзілуі үшін арналғандНҚ кодондарындағы дезоксирибонуклеотидтер.
- Ақуыз ковалентті емес байланыс арқылы тұрақталған және амин қышқылының қатарымен анықталған үшіншілік құрылымға айналады.
- Белоктың нақты немесе ұқсас үшөлшемді құрылымы оның қызметі үшін маңызды болып табылады.

- ДНҚдағы дезоксирибонуклеотидтердің сызықты қатары ribonucleotide – қосымша тізбектермен рибонуклейн қышқылына айналады.
- РНҚ тізбегі содан кейін ақуыздың нақты тізбегіне айналады. Жеке ақуыздр негізінен көпретті әлсіз байланыс арқылы тұрақталған молекулалық кешендердің қалыптасуы үшін басқа ақуыыздрмен байланысқа түседі.
- Бірақ белок тізбегі оның ұқсас құрамына айналу үшін барлық қажетті ақпаратты алып жүреді, бұл дұрыс айналу дұрыс қоршаған ортаны – рН факторды, иондық байланысты, металл ионы концентрациясын қажет етеді.



## Гендер және хромосомалар

- Негізінен әр жасушаның геномы-генетикалық материалы бірдей болады. Хромосомалар, нуклейн қышқылының молекуласы- жасушадағы ең үлкен молекула болып табылады.
- Және мыңдаған гендерден тұрады. 16 хромосомалы *sachoromyces cereviziae* ашытқысының кішкене геномының молекулалық массасы  $1,5 \cdot 10^8 - 1 \cdot 10^9$  daltons тең. Адам хромосомасында 279 млн жұп негіздер бар.

- Гендер туралы біздің түсінік өткен жүздеген жылдықта дамып, белгілі болған. Классикалық ген хромосома бөлігі ретінде анықталған болатын, ол жалғыз белгіні немесе фенотипті анықтайды, мысалы, көз түсін.
- Бидл және Татум 1940 жылы геннің молекулалық анықтамасын ұсынды. Жарияланғаннан кейін рентген сәулесі арқылы *Neurospora crassa* саңырауқұлағының спораларына және басқа агенттер арқылы серету ДНҚның зақымдануы мен өзгеруіне әкеп соқты олар ДНҚның мутантты саңырауқұлақты тізбегін тапты, оған бір немесе бірнеше белгілі бір ферменттер жетіспеді, осының салдарынан метаболиттік жолдардың бұзылуы пайда болады.





George W. Beadle,  
1903–1989



Edward L. Tatum,  
1909–1975

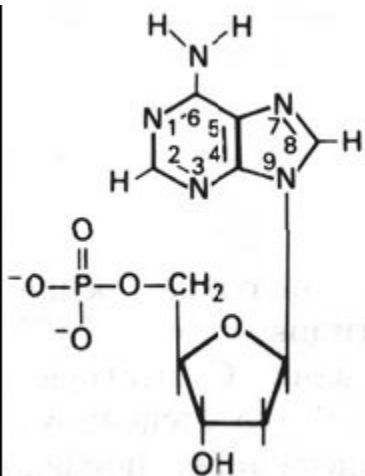
- Бидл және Татум былай қорытындылады: бұл ген – бір ферментті коделейтін және анықтайтын генетикалық материалдың сегменті. Гипотеза бойынша «бір ген бір фермент».
- Кейін бұл түсінік кеңейді: «бір ген бір полипептид». Бұл көптеген гендердің фермент болып табылмайтын белоктарды коделеуімен немесе мультисуббірлікті белок үшін белокты коделеумен байланысты.
- Геннің қазіргі кездегі биохимиялық анықтамасы, ген дегеніміз барлық ДНҚ, ол полипептид немесе РНҚ болып табатын кейбір соңғы гендік өнімнің негізгі қатарын коделейді.
- ДНҚ сонымен қатар басқа да сегменттерден немесе кейбірінде жай ғана реттеуші функциясы бар қатардан тұрады.
- Реттеуші қатар геннің басталуы мен аяқталуын белгілейтін сигналды қамтамасыз етеді. Кей гендер әртүрлі экспрессиялануы мүмкін, яғни ДНҚның бір сегментінен көпретті гендік өнім өндіру үшін. Біз белокты коделейтін геннің толық өлшемін анықтай аламыз.

- Полипептидті тізбектің әр амин қышқылы үш нуклеотид қатарымен кодталған. Олар кодон деп аталады.
- Эукариоттың көптеген гендері және кей прокариоттық гендер ДНҚның кодталмайтын сегменттерімен үзіледі. Жалғыз хромосомада қанша ген орналасады?
- E.coli хромосомасы толығымен секвенирленген және 4639 221 bp-дан тұратын ДНҚ молекуласынан тұрады. Бұл жұп негіздер 4300 генді коделейді және тағы 145 РНҚ молекуласының генін коделейді.
- Эукариоттарда адам геномының шамамен 24 әртүрлі хромосомасында 3,2 жұп негіз 30000-35000 геннен тұрады.

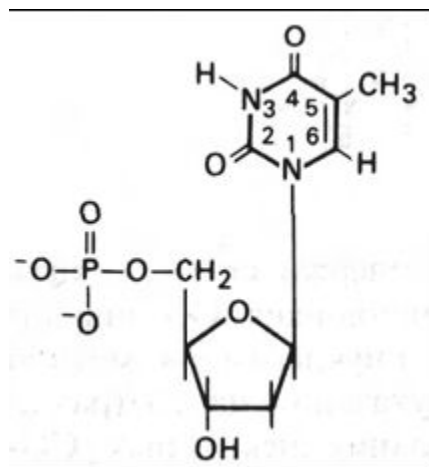
- ДНҚ молекуласы өздері осы ДНҚ дан тұратын клеткаға қарағанда ұзын болып келеді.
- Ашытқылардың эукариоттық клеткасы еколиға қарағанда оның геномындағы ДНҚдан 26 есе ұзын. классикалық генетикалық зерттеулерде қолданылып жүрген дрозофила клеткасы еколи ДНҚсына қарағанда 35есе көп, ал адам жасушасы 700есе ұзын ДНҚдан тұрады.
- Эукариот жасушасының генетикалық материалы хромосоманың диплоидтық жинағында орналасқан.

- Адамның соматикалық жасушасында, мысалы, 46 хромосома бар. эукариоттың әр хромосомасы қос тізбеткі ДНҚдан тұрады.
- 24 түрлі типтегі адам хромосомасындағы ДНҚ молекуласы 25 ретті диапазон бойынша ұзындығы арқылы анықталады.
- Эукариот хромосомасының әр типі гендердің өзіне тән жинағынан тұрады. Бір адам геномының ДНҚсы шамамен бір метр ұзындықты құрайды.
- Адам жасушасының көбісі диплоидты болып келеді, және әр жасушада екі метр ДНҚдан тұрады.
- Ересек адам ағзасы  $10^{14}$  жасушадан тұрады және осы ДНҚның толық ұзындығы  $2 \cdot 10^{14}$  км. Бұл жер шеберінің ұзындығымен теңеседі немесе жер мен күн арасындағы қашықтықпен.

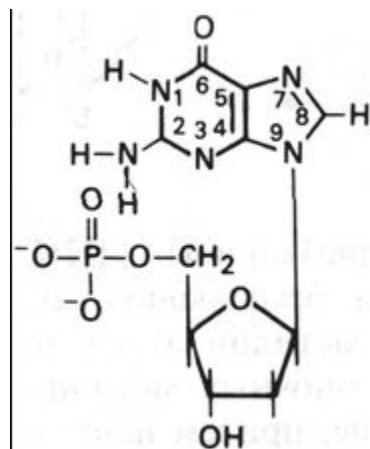
- Эукариот жасушасында сонымен қатар митохондрия және хлоропластар бар. Митохондриялық ДНҚ молекуласы ядролық хромосомаға қарағанда кішкене. Жануар жасушасында митохондриялық ДНҚ 20000 bp дан тұрады.
- Әр митохондрия заң жүзінде митохондриялық ДНҚның екіден онға дейінгі көшірмесінен тұрады. Жне олапдың саны эмбрион жасушалық дифференциацияға ұшыраған кезде жүзге дейін артады. Кейбіреулерінде әр митохондрия мит.
- ДНҚның мыңдаған көшірмесінен тұрады. Олар кинетопласт сияқты күрделі және байлансықан матрицаға ұйымдасқан. Өсімдік жасушасында 200000-2500000 bp mtDNA бар. Сонымен қатар дөңгелек екі камералы түзіліс түрінде диапазоны 120000-160000 bp хлоропласт ДНҚсы бар.
- митохондриялық және хлоропласт ДНҚның эволюциялық қалыптасуы көптеген дискуссиялардың құралы болды. Олар бактериялардың хромосомасының қалдықтары деген ұсыныстар кеңінен тарады жне жасуша цитоплазмасына кіретін болғандықтан олар сол органоидтардың ізашарлары болып табылды.



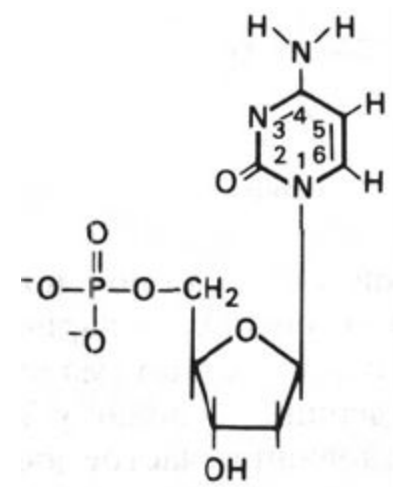
Дезоксиаденозин-  
монофосфат, dAMP



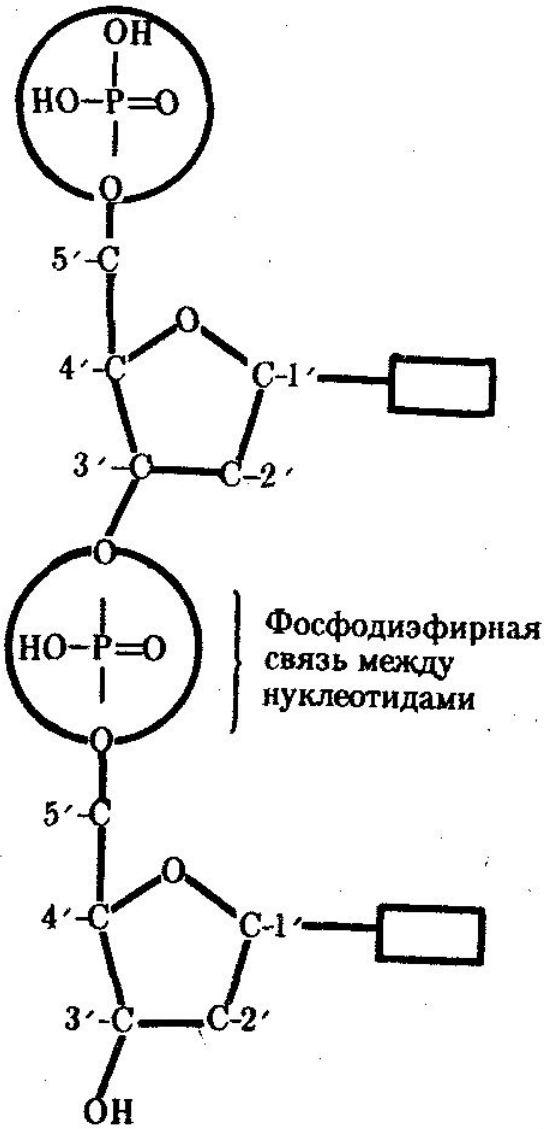
Дезокситимидин-  
монофосфат,  
dTMP



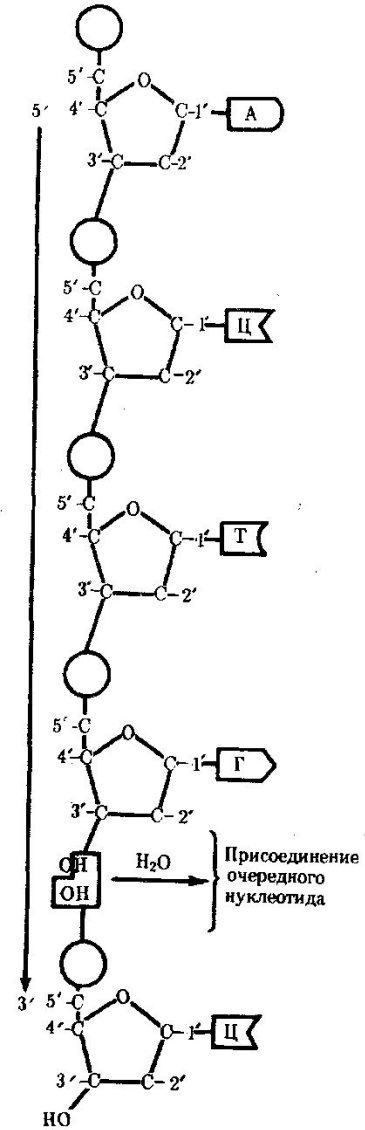
Дезоксигуанозин-  
монофосфат, dGMP



Дезоксицитидин-  
монофосфат, dCMP

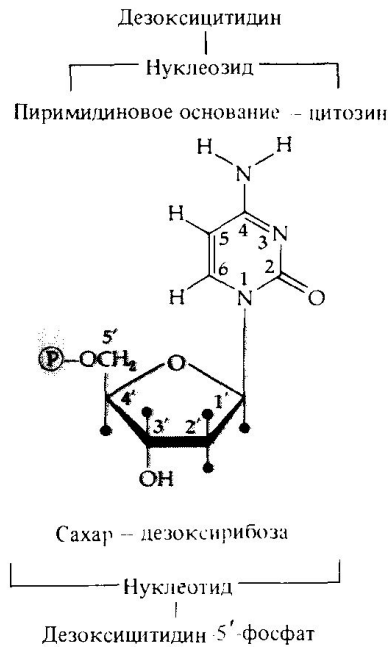
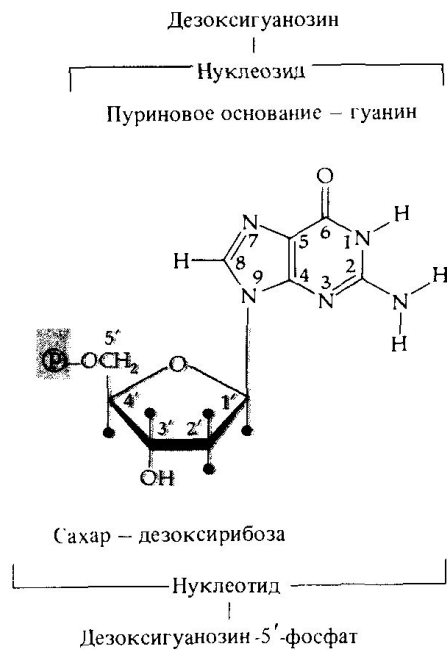
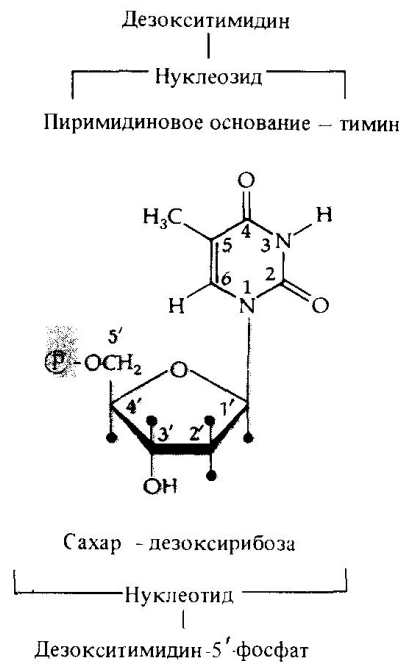
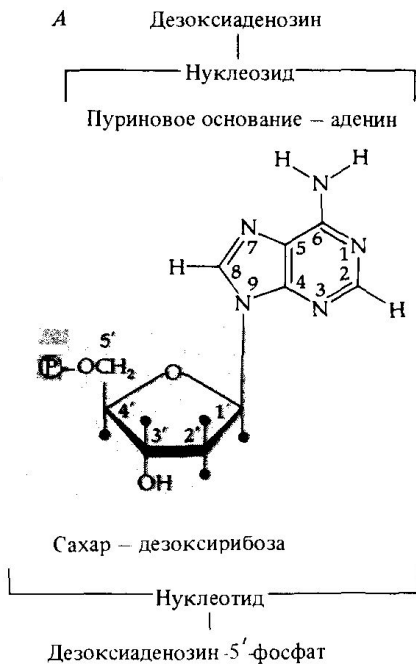


- Полинуклеотидті тізбекке нуклеотидтердің бірігуі сызбасы

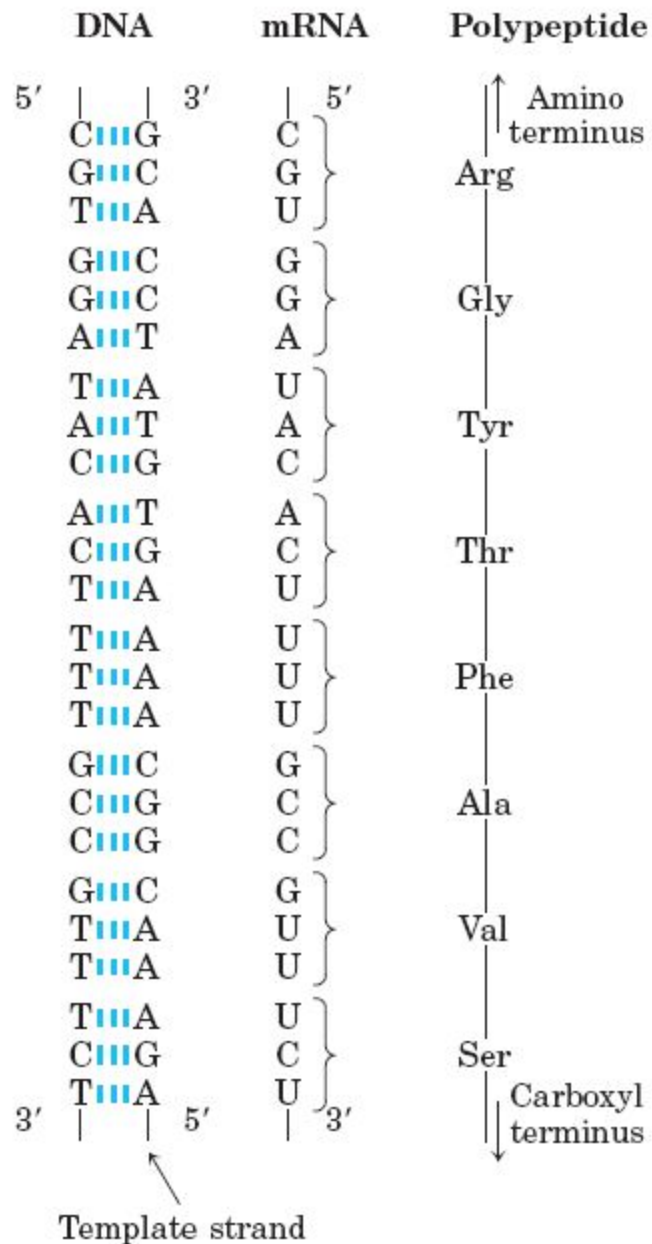


Полинуклеотидті тізбектің  
сызбасы (сілтеуіш сызықтармен  
тізбектің өсу бағыты  
көрсетілген)





- Нуклеотидтер – бұл нуклеинді қышқылдарды құрайтын бірліктер. Қант көміртегінің атомдары үзік сызықты сандармен бөлек нөмірленеді.



(a)



(b)



**FIGURE 24-5** Eukaryotic chromosomes. (a) A pair of linked and condensed sister chromatids from a human chromosome. Eukaryotic chromosomes are in this state after replication and at metaphase during mitosis. (b) A complete set of chromosomes from a leukocyte from one of the authors. There are 46 chromosomes in every normal human somatic cell.



**FIGURE 24-6** A **dividing mitochondrion**. Some mitochondrial proteins and RNAs are encoded by one of the copies of the mitochondrial DNA (none of which are visible here). The DNA (mtDNA) is replicated each time the mitochondrion divides, before cell division.

**TABLE 24-2** DNA, Gene, and Chromosome Content in Some Genomes

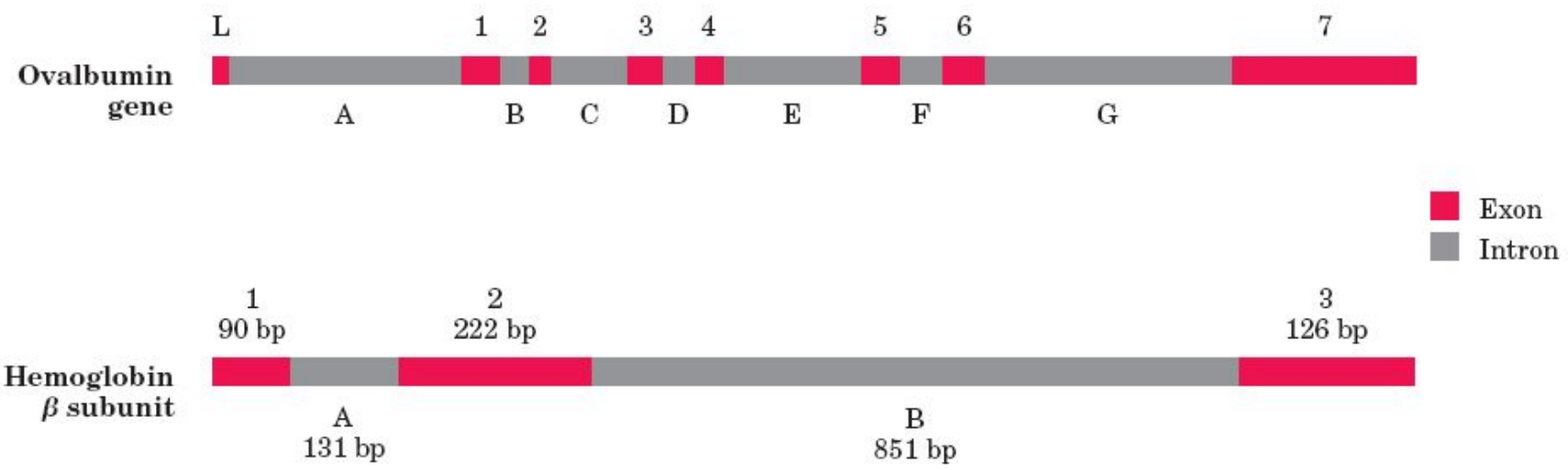
	<i>Total DNA (bp)</i>	<i>Number of chromosomes*</i>	<i>Approximate number of genes</i>
Bacterium ( <i>Escherichia coli</i> )	4,639,221	1	4,405
Yeast ( <i>Saccharomyces cerevisiae</i> )	12,068,000	16 <sup>†</sup>	6,200
Nematode ( <i>Caenorhabditis elegans</i> )	97,000,000	12 <sup>‡</sup>	19,000
Plant ( <i>Arabidopsis thaliana</i> )	125,000,000	10	25,500
Fruit fly ( <i>Drosophila melanogaster</i> )	180,000,000	18	13,600
Plant ( <i>Oryza sativa</i> ; rice)	480,000,000	24	57,000
Mouse ( <i>Mus musculus</i> )	2,500,000,000	40	30,000–35,000
Human ( <i>Homo sapiens</i> )	3,200,000,000	46	30,000–35,000

**Note:** This information is constantly being refined. For the most current information, consult the websites for the individual genome projects.

\*The diploid chromosome number is given for all eukaryotes except yeast.

<sup>†</sup>Haploid chromosome number. Wild yeast strains generally have eight (octoploid) or more sets of these chromosomes.

<sup>‡</sup>Number for females, with two X chromosomes. Males have an X but no Y, thus 11 chromosomes in all.



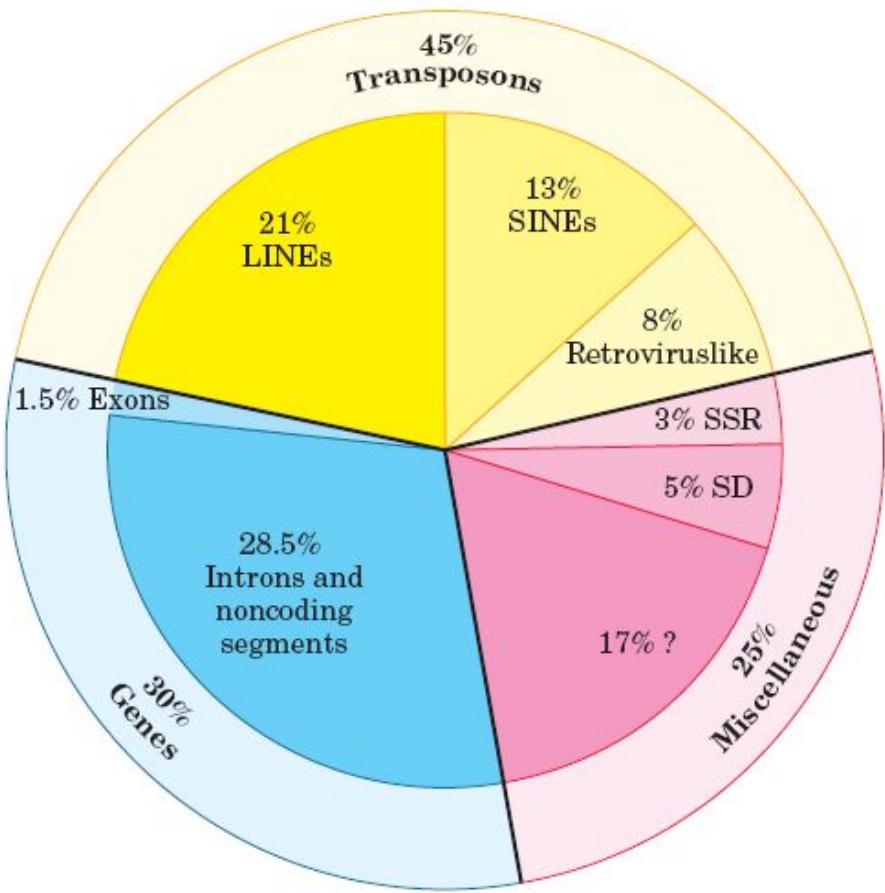
**FIGURE 24-7 Introns in two eukaryotic genes.** The gene for ovalbumin has seven introns (A to G), splitting the coding sequences into eight exons (L, and 1 to 7). The gene for the  $\beta$  subunit of hemoglobin

has two introns and three exons, including one intron that alone contains more than half the base pairs of the gene.

- Эукариоттарда гендер ұйымы күрделірек. Эукариоттық хромосоманың құрылысын зерттеу көптеген күтпеген жағдайларға әкеп соқты. Көптеген эукариоттық гендерде ерекше және құрылымды міндеттелген қасиеті бар: олардың нуклеотидтік қатары ДНҚның бір немесе бірнеше сегментінен тұрады, олар полипептид амин қышқылының қатарын коделемейді.
- Гендердегі бұндай аударылмаған ДНҚ сегменттері интрон деп аталынған, ал кодтаушы сегменттер экзон деп аталған. Кейбір прокариоттық гендерде интрондар болады. Эукариоттардың көбінде типті гендерінде экзондарға қарағанда интрондар көп.
- Мысалы, ovalbumin жұмыртқасының құс ақуызының жалғыз тізбекті полипептиді үшін гендік кодталуда интрондар экзондарға қарағанда ұзынырақ, жалпы жеті интрон ДНҚ генінің 85%-ін құрайды.
- Гистон гендерінде интрон жоқ. Көп жағдайда интрон қызметі белгісіз. Барлығы тек шамамен 1,5 % адамның кодтаушы ДНҚсы ба.
- Егер интрон санына қсатын болсақ, онда адамның геномының 30%-ке жуығы геннен тұрады.

- Бірақ бұл элементтер белоктарды және РНҚны коделемейді, олар адам дамуында маңызды орын алған: транспозондардың қозғалысы басқа геномдық қатарлардың қайта орнығуына йкеп соғуы мүмкін.
- Тағы адам геномының 3 %-і қайталанатын қатардан тұрады, олар қарапайым қатар ДНҚсы немесе қатарлардың қарапайым қайталанулары (SSR) деп аталады.
- Қарапайым қатарлардың ДНҚсы спутниктік ДНҚ деп те аталынады. Зерттеулер бұл simple sequence ДНҚ ның РНҚ мен белокты коделемейтіндігін ұсынады.
- Бұдай айырмашылығы өзара ауысатын элементтер адамның жасушалық метаболизмінде функционалдық маңызы болуы мүмкін, өйткені бұның көп бөлігі eukariotic хромосома анықтамасының екі ерекшелігімен байланысты: центромер және теломер.

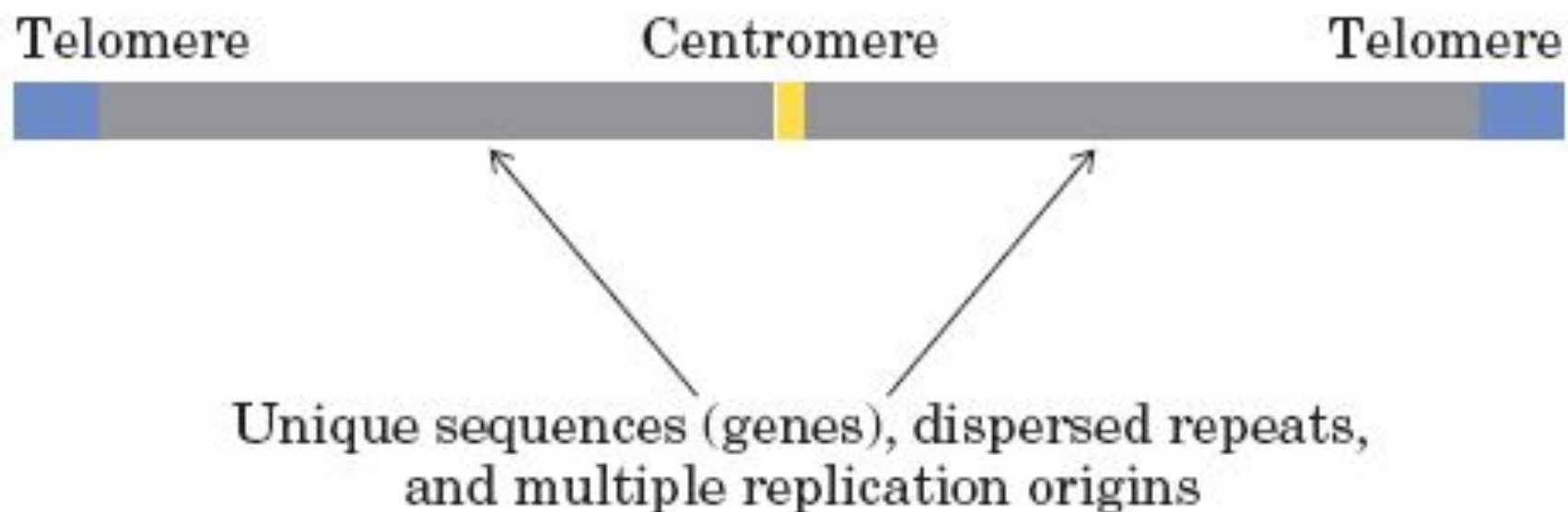




**FIGURE 24-8** Types of sequences in the human genome. This pie chart divides the genome into transposons (transposable elements), genes, and miscellaneous sequences. There are four main classes of transposons. Long interspersed elements (LINEs), 6 to 8 kbp long (1 kbp = 1,000 bp), typically include a few genes encoding proteins that catalyze transposition. The genome has about 850,000 LINEs. Short interspersed elements (SINEs) are about 100 to 300 bp long. Of the 1.5 million in the human genome more than 1 million are Alu elements, so called because they generally include one copy of the recognition sequence for *AluI*, a restriction endonuclease (see Fig. 9-3). The genome also contains 450,000 copies of retroviruslike transposons, 1.5 to 11 kbp long. Although these are “trapped” in the genome and cannot move from one cell to another, they are evolutionarily related to the retroviruses (Chapter 26), which include HIV. A final class of transposons (making up <1% and not shown here) consists of a variety of transposon remnants that differ greatly in length.

About 30% of the genome consists of sequences included in genes for proteins, but only a small fraction of this DNA is in exons (coding sequences). Miscellaneous sequences include simple-sequence repeats (SSR) and large segmental duplications (SD), the latter being segments that appear more than once in different locations. Among the unlisted sequence elements (denoted by a question mark) are genes encoding RNAs (which can be harder to identify than genes for proteins) and remnants of transposons that have been evolutionarily altered so that they are now hard to identify.

- Бұл диаграмма геномды транспозондар, гендер және әртүрлі қатарларға бөледі. Транспозонда рдың төрт басы класы бар.
- Ұзақ дақтанған элементтер, 6-8 kbp ұзақ (1 kbp 1000 bp), тасымалдауды катализдейтін генетикалық кодтың бірнеше ақуыздарын қосу керек. Геномның шамамен 850000 линиясы бар.
- Қысқа дақтанған элемент 100-300 bp ұзақ болып табылады. 1,5 млн адам геномының ішінен миллионнан астамы Alu элементтері болып табылады, геномда сонымен қата тағы ұқсас транспозондар ретровирусының 450000 көшірмесі болады, 11 kb ға 1,5 ұзақ.
- Бірақ олар геномда тұзаққа түскен және бір жасушадан басқа жасушаға ауысы алмайды, олар эволюциялық тұрғыда ретровирустармен байланысқан, олардың құрамында ВИЧ болады.
- Транспозондардың соңғы класы ұзындығы бойынша ерекшеленетін транспозон қалдықтарының әртүрінен тұрады.



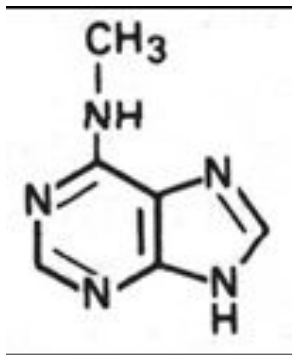
**FIGURE 24-9** Important structural elements of a yeast chromosome.

- ДНҚ бактерияларындағы, бактериофагтердегі және ашықтқылардағы кез келген екі негізіндегі белгілі көршілікте кездесетін жиілік ДНҚ-дағы осы негіздердің мөлшерлік құрамына тәуелді.
- ДНҚ-дағы 5'-CG-3' и 5'-GC-3' жиіліктің кездесуі прокариот шамамен бірдей және кездейсоққа жақын; сол сияқты x 5'-GA-3' и 5'-AG-3' динуклеотидтері жайында да солай айтуға болады. Алайда, жануарлардың, жануарлар мен өсімдіктердің вирустарының ДНҚ-ларында 5'-CG-3' кездесудің жиілігі  $\frac{1}{2}$ -ден  $\frac{1}{5}$ -дейін 5'-GC-3' жиілікті құрайды.
- Демек, 5'-CG-3' реттілігі жоғары эукариот ДНҚ-ларында кездесуі сирек; бұл берілген динуклеотидтің метилдеу кезінде нысананың ролін атқару қабілетіне және гендердің экспрессиясын реттеудегі қызметіне байланысты.

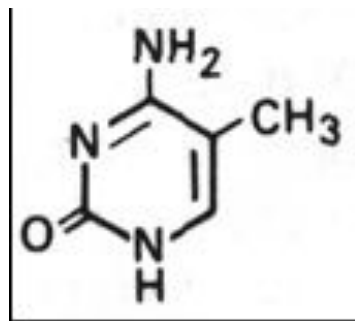
## Әр түрлі ДНҚ-ларындағы кейбір жақын көршілердің кездесуінің жиіліктері

ДНҚ-ның негізі	Қатынас	
	5'-CG-3'/5'-GC-3'	5'-AG-3'/5'-GA-3'
Бактериялардың вирустары		
λ	1,02	0,90
T2	0,82	0,96
Бактериялар		
<i>Escherichia coli</i>	0,95	1,0
<i>Micrococcus lysodeikticus</i>	1,15	0,75
<i>Bacillus subtilis</i>	0,82	0,87
Жануарлардың бактериялары		
SV 40	0,14	1,35
Полиомавирустер	0,35	1,28
Папилломаның вирустары	0,44	1,16
Шоупа		
Бір клеткалы эукариоттар		
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	0,87	0,96
<i>Chlamydomonas</i>	0,68	1,36
Көп клеткалы эукариоттар		
Балапан	0,21	1,28
Адам	0,23	1,15
Тышқан	0,23	1,15
Сыыр	0,36	1,10
Бидай	0,78	0,97

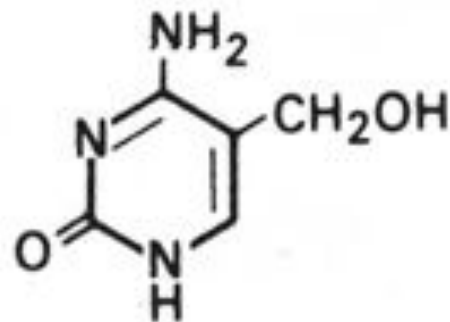
# ДНК-да табылған модификацияланған пуриндер мен пиримидиндердің құрылымды формулалары



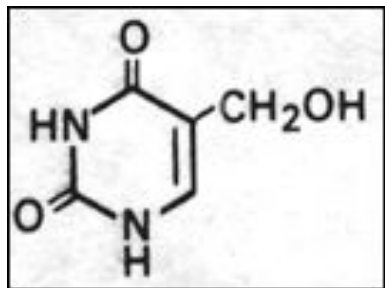
N6-метиладенин



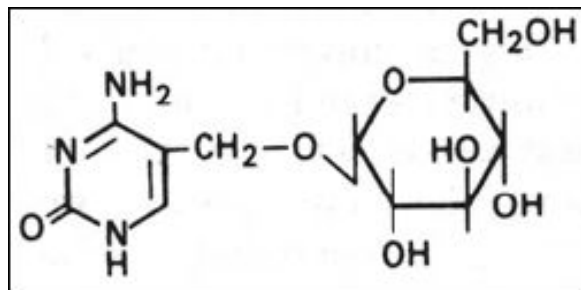
5-метилцитозин



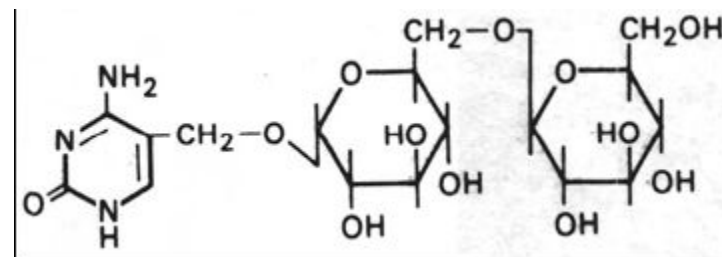
5-гидроксиметилцитозин



5'-гидроксиметил  
урацил

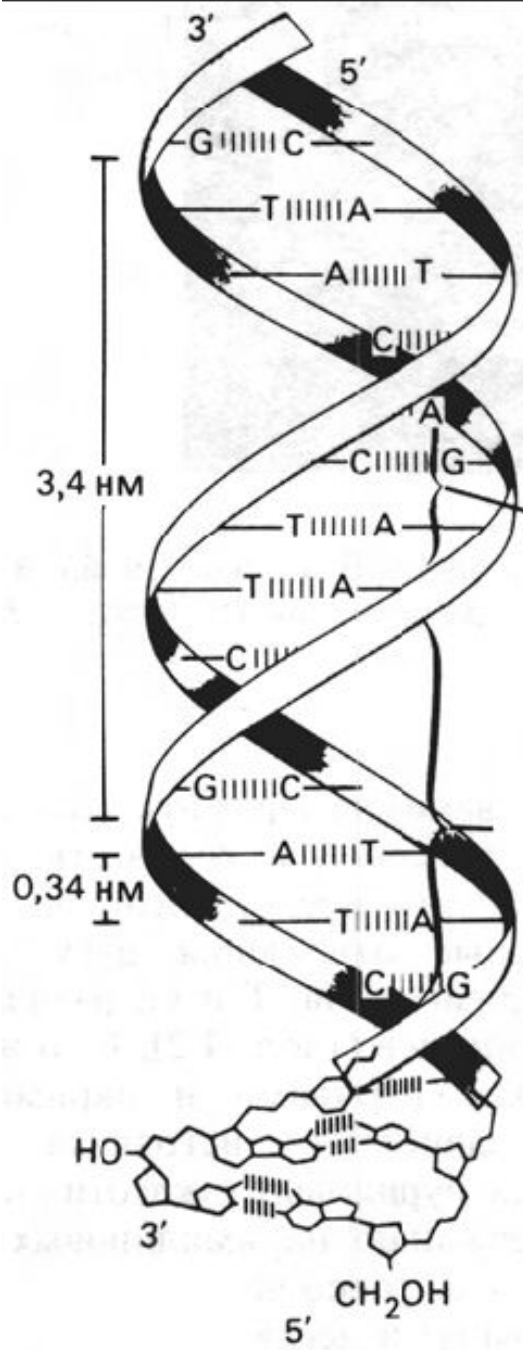


Глюкозил-НМС



Гентиобиозил-НМС

- ДНҚ молекуласы шамамен тұрақты диаметрге ие және жиі орналасқан қайталанатын бөлімдерден тұратындығы белгілі, сонымен бірге оның құрылымы нуклеотидті құрамға тәуелді емес.
- ДНҚ молекуласы әдетте екі полинуклеотидті тізбектермен түзілетін екі спираль түрінде болады.
  - Пуринді және пиримидинді негізде жиірек кездесетін құрылым түрінің әрбір тізбегінде интервалы 0,34 нм болатын жиынға қойылып, спиральдің ішіге бағытталған; сақиналардың жазықтықтары шамамен спиральдің оптикалық осіне перпендикуляр.
- Спираль әрбір 3,4 нм – де толық айналым жасайды, яғни әрбір 10 негізде. Оның сыртқы жазықтығында екі желобок - үлкен және кішкентай бар.



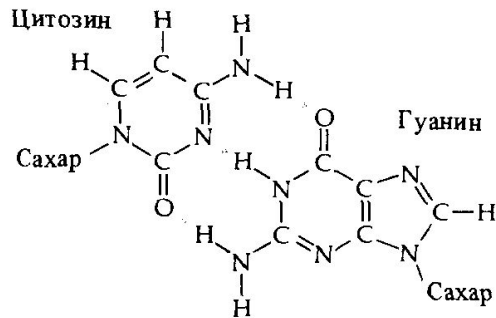
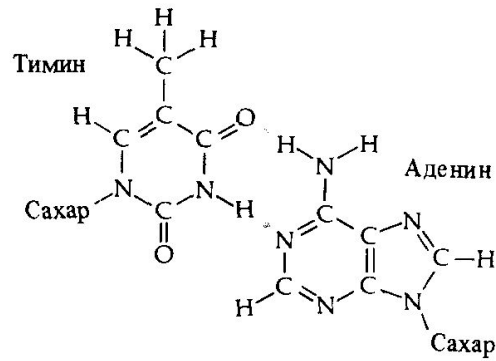
Кішкентай  
желобок

Үлкен  
желобок

- ДНК-ның екі спиралі түріндегі сызбалық кескін.
- Кішкентай және үлкен желобоктар көрініп тұр.
- Жақын негіздердің жұптарының арасындағы арақашықтық және спиральдің адымы көрсетілген.

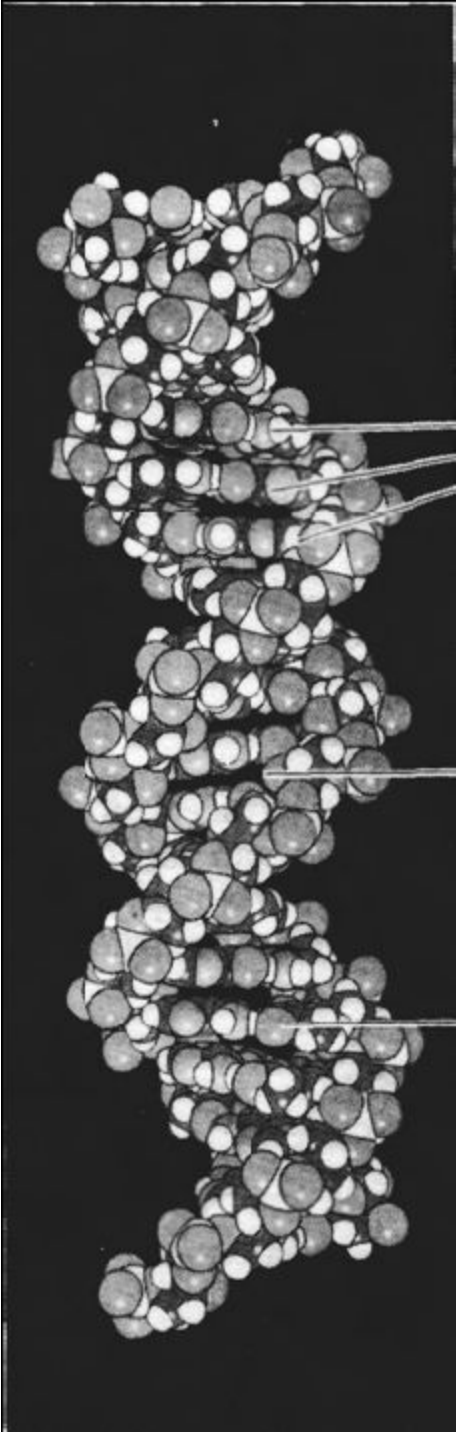


- А және G екі пуриннің және Т және С екі пиримидтердің молярлық қатынастары түрлі ағзалардың ДНҚ-лары үшін әр түрлі.
- Сонымен бірге, пуриндер мен пиримидтер арасындағы қатынас тұрақты және ДНҚ-ның негізгі көзіне тәуелді, дәлірек айтқанда: (А + G) пуриндік нуклеотидтердің құрамы әрқашанда (Т + С) пиримидтік нуклеотидтердің құрамына тең болады; А саны Т санына тең, сол сияқты G және С үшін де дәл солай.
- АТ және GC екі берілген негіздердің жұптарын әдетте **комплементарлық** жұптар деп атайды. Олар ДНҚ-ның басым бөлігін құрайды.
- АТ-жұптарында негіздер екі сутектік байланыстармен біріктірілген: олардың біреуі аминдік- және кето- топтармен, ал басқасы пурин және пиримидтің екі азотының атомдарының арасында түзіледі.
- GC жұптарында үш сутектік байланыстар бар: екеуі аминдік- және кето- топтарының арасында, ал үшіншілері – азот атомдарының арасында түзіледі.



- Сутектік байланыспен ДНҚ-да байланысқан негіздер жұбы. Аденин екі сутектік байланыстың салдарынан тиминмен жұп құрайды, ал гуанин үш сутектік байланыстармен цитозинмен байланысқан.

- Азғантай жиілікпен модификацияланған пуриндер мен пиримидтер ДНҚ-да кездеседі, олар да модификацияланбаған аналогтары сияқты сондай сутектік байланыстарда түзеді, бірақ будандасу ережесі бұзылмайды.
- Екі полинуклеотидтік тізбектерде негіздердің реттілігінің комплементарлығы – ДНҚ-ның қасиеті.
- Екі спиральдің қосымша тұрақтылығы көрші негіздердің иістік сақиналарының өзара әсерін қамтамасыз етеді.
- Негіздердің комплементарлық жұптарының өлшемдері шамамен бірдей; сонымен бірге шамамен дезоксирибоза байланысының – негізінің бұрышы мен бағыты да бірдей.
- Көрші негіздердің арасындағы арақашықтық 0,34 нм, ал бір-біріне қатысты бұрылған бұрышы  $-36^\circ$  тең. Осы мәліметтерден шығатыны спиральдің диаметрі тұрақты, ал спиральдің орамына негіздердің саны 10 тең.



Негіздердің  
жұптары

Кішкентай  
желобок

Үлкен  
желобок

- **Екі спиральді пішінді ДНҚ-ның В-кеңістіктік моделі.**

## Әр түрлі ДНҚ-ның нуклеотидті құрамы.

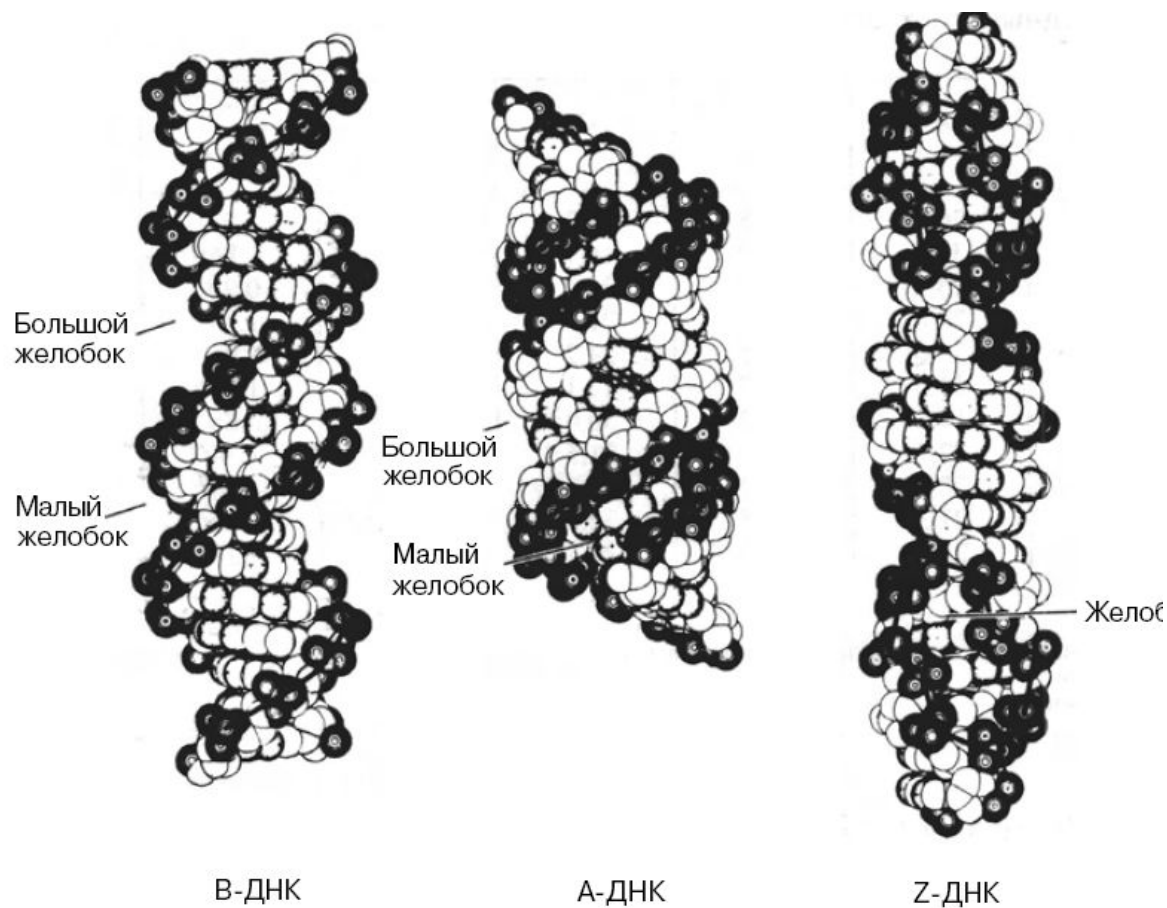
Источник	A <sup>1)</sup>	G	C	T	$\frac{A + T}{G + C}$	$\frac{A + G}{T + C}$	G + C, мол. %
Бактериофаг λ	26,0	23,8	24,3	25,8	1,08	0,99	48
Бактериофаг T2	32,5	18,2	16,7 <sup>2)</sup>	32,6	1,86 <sup>2)</sup>	1,03 <sup>2)</sup>	35 <sup>2)</sup>
<i>Escherichia coli</i>	23,8	26,0	26,4	23,8	0,91	0,99	52
<i>Bacillus subtilis</i>	29,0	20,7	21,3	29,0	1,38	0,99	42
Вирус папилломы Шоупа	26,6	24,5	24,2	24,7	1,05	1,04	49
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	31,3	18,7	17,1	32,9	1,79	1,00	36
<i>Chlamydomonas</i>	19,6	30,2	30,0 <sup>3)</sup>	19,7	0,65 <sup>3)</sup>	0,99 <sup>3)</sup>	60 <sup>3)</sup>
Цыпленок	27,9	21,2	21,5 <sup>3)</sup>	29,4	1,34 <sup>3)</sup>	0,96 <sup>3)</sup>	43 <sup>3)</sup>
Мышь	28,9	21,1	20,3 <sup>3)</sup>	30,0	1,44 <sup>3)</sup>	1,00 <sup>3)</sup>	41 <sup>3)</sup>
Корова	27,3	22,5	22,5 <sup>3)</sup>	27,7	1,22 <sup>3)</sup>	0,99 <sup>3)</sup>	44 <sup>3)</sup>
Пшеница	27,2	22,6	22,8 <sup>3)</sup>	27,4	1,20 <sup>3)</sup>	0,99 <sup>3)</sup>	45 <sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> Использованы общепринятые сокращенные обозначения пуринов и пиридинов.

<sup>2)</sup> 5-гидроксиметилцитозин.

<sup>3)</sup> Включая 5-метилцитозин.

- ДНҚ-дағы екі спиральдің алтернативті пішіндері негіздер мен қант арасындағы бұрыштар өзгеруі мүмкін болатындығының салдары. Ал дезоксирибозды сақина және қант фосфатты альтернативті конфигурация құрастырылу үшін жеткілікті иілгіш.
- А-пішіндер сирек кездеседі, ол тек ылғалдылықтың төмендеуінен болады. В-пішінінен өзгешелігі - негіздер жазықтығы перпендикулярмен оське  $20^\circ$  бұрышты құрайды.
- Сондықтан негіздердің жұптарының арасындағы арақашықтық вертикаль бойынша 0,29 нм-ге дейін кемиді, ал орамдарға жұптарсаны 11-12 дейін кемиді. А-пішінінің биологиялық қызметі әзірше белгісіз.



В-ДНК

А-ДНК

Z-ДНК

В-, А- және Z-ДНК-ның кеңістіктік моделдері. (әрбір модель негіздердің 20 жұбын құрайды). Фосфордың атомдары және олармен байланысты болатын оттегінің атомдары қара шариктер түрінде берілген. Азоттың атомдары – сәл көлеңкеленген шариктер түрінде келтірілген. Фосфатты топтарды біріктіретін тұтас сызықтар әзірше полинуклеотидті спиральдің жүрісін көрсетеді. Z-ДНК остовының зигзаг тәріздес пішініне назар аударыңыздар. В-ДНК-мен салыстырғанда А-ДНК қысқалау және қалындау, ал Z-ДНК кішкене ұзындау және жіңішкелеу. А-ДНК-дағы үлкен желобок тереңірек. Z-ДНК-да желобок тек біреу, ол үлкен желобоктан сәл тереңірек, бірақ А-ДНК-мен салыстырғанда онша терең емес.

- ДНҚ-дағы В-пішініне тән ерекшелік екі тізбектегі қантфосфатты остов оң спиральді құрайды.
- Алайда ДНҚ-ның бөліктері белгілі шарттарда сол спиральдің пішінін иеленеді.
- Бұл кезде негіздердің көрші жұптарының арасындағы арақашықтық 0,77 нм дейін артады, ал бір жұпқа келетін орам саны – 12 дейін кемиді.

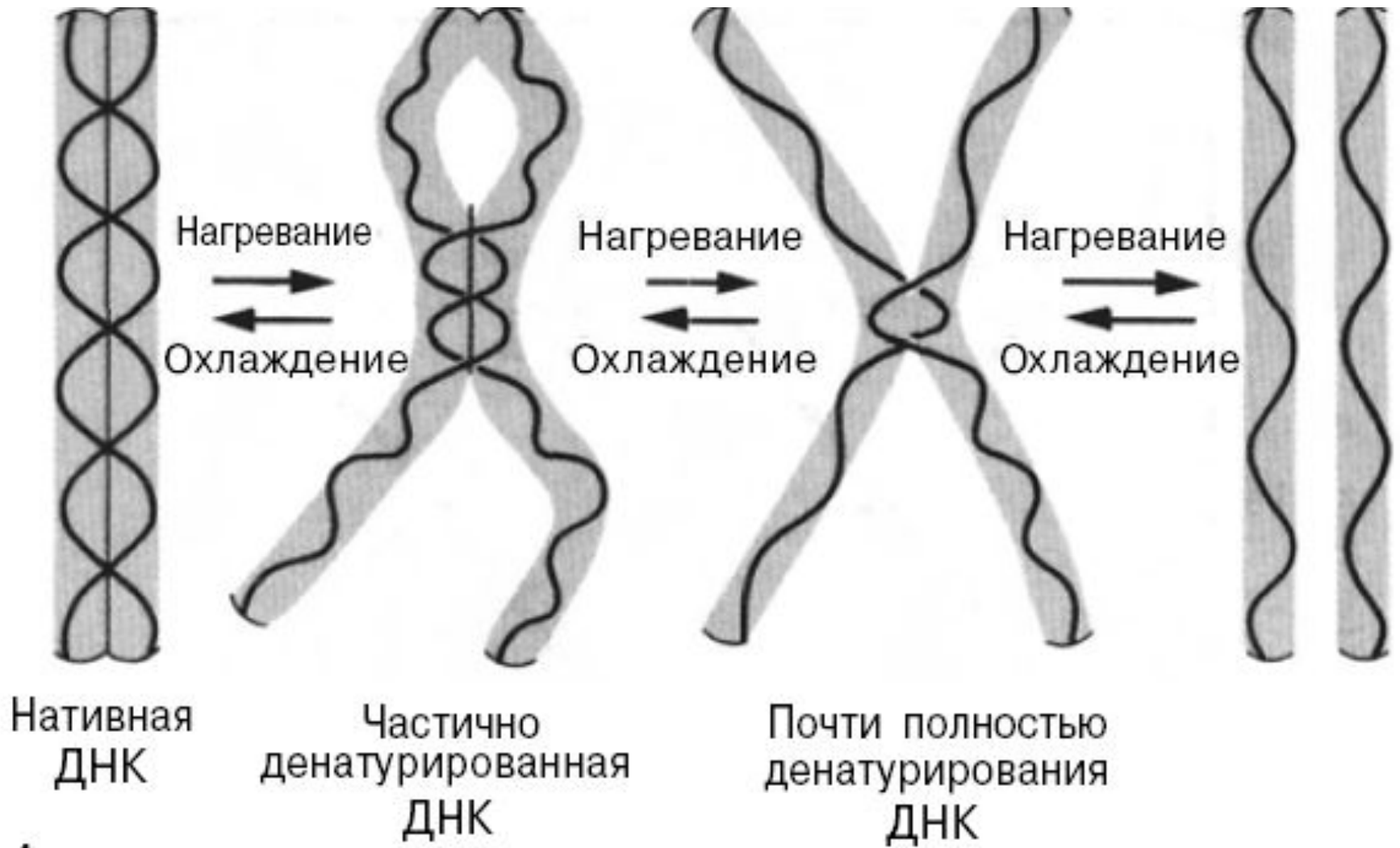


- Әдетте ДНҚ молекуласының өлшемі нуклеоидтер жұбының санында өрнектеледі, сонымен бірге бірлік ретінде нуклеоидтердің мыңдаған жұбын алады.
- ДНҚ-дағы бір т.п.н. молекулалық массасы орта есеппен  $6,6 \cdot 10^5$ , ал ұзындығы 340 нм құрайды.
- Егер бөлу кезінде ДНҚ-ны оларды бұзбау үшін барлық қажет шараларды қолданып, ұзындықты өлшеудің жұмсақ әдістерін қолданылса, онда ДНҚ молекуласы мен үлкен емес бір хромоЕсли принять все необходимые меры, чтобы не разрушить ДНК при выделении, и использовать мягкие методы измерения длины, то обнаружится удивительное соответствие между длиной молекулы ДНК и массой одной небольшой хромосомы.

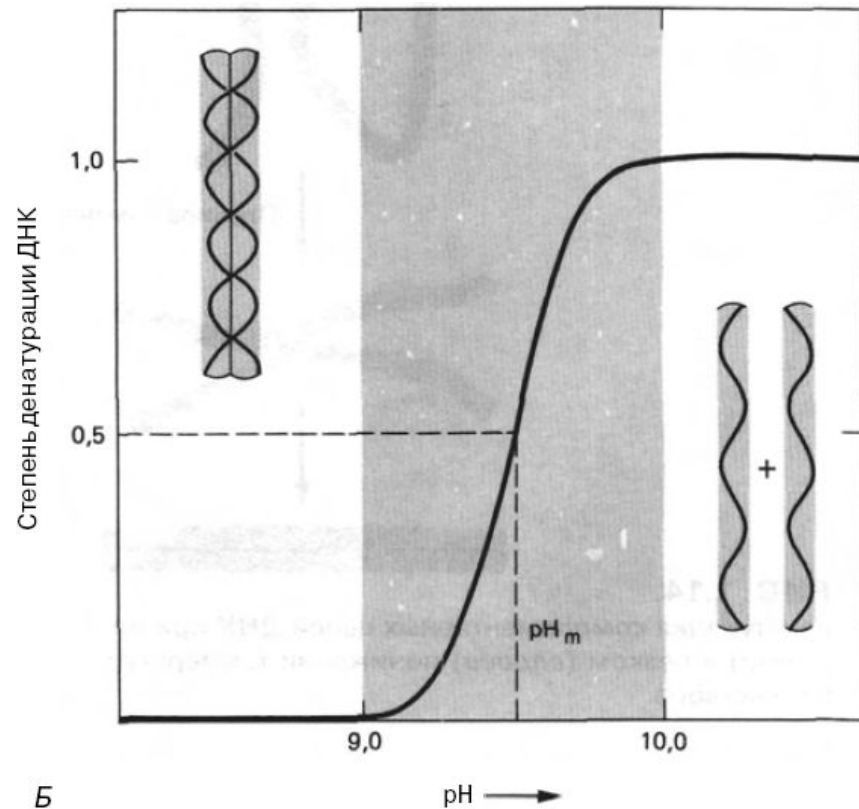
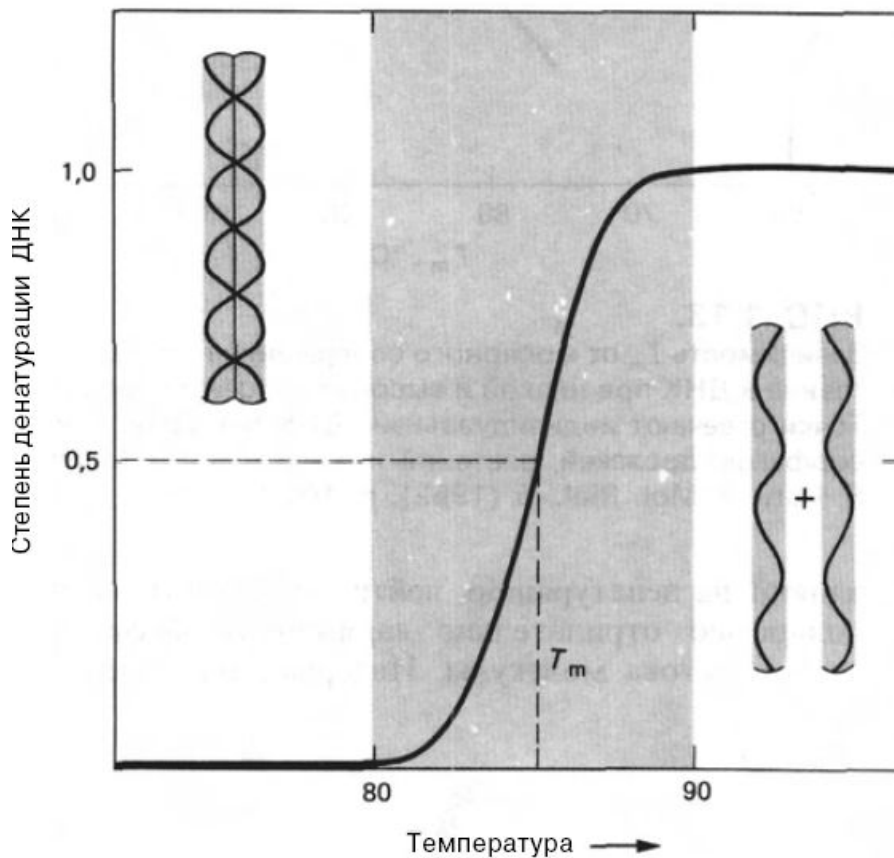
# Түрлі тектің ДНҚ-ның молекулалық массасы, ұзындығы және құрылымы.

Источник	Мол. масса	Длина	Число пар оснований	Тип структуры
Бактериофаг φX174	$1,6 \cdot 10^6$	1,6 мкм	$5 \cdot 10^{31)}$	Кольцевая одноцепочечная
SV40	$3,5 \cdot 10^6$	1,1 мкм	$5,2 \cdot 10^3$	Кольцевая двухцепочечная
Бактериофаг T2	$1,2 \cdot 10^8$	50 мкм	$2 \cdot 10^5$	Линейная двухцепочечная
Хромосома <i>Hemophilus influenzae</i>	$7,9 \cdot 10^8$	300 мкм	$1,2 \cdot 10^6$	Неизвестен
Хромосома <i>Escherichia coli</i>	$2,6 \cdot 10^9$	1 мм	$4 \cdot 10^6$	Кольцевая двухцепочечная
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>				
Хромосома 1	$1,4 \cdot 10^8$	50 мкм	$2,1 \cdot 10^5$	Линейная двухцепочечная
Хромосома 12	$1,5 \cdot 10^9$	500 мкм	$2,2 \cdot 10^6$	То же
<i>Drosophila melanogaster</i>				
Хромосома 2	$4 \cdot 10^{10}$	15 мм	$6,0 \cdot 10^7$	» »
Хромосома 3	$4,2 \cdot 10^{10}$	16 мм	$6,3 \cdot 10^7$	» »
Хромосома 4	$4 \cdot 10^9$	1,5 мм	$6 \cdot 10^6$	» »

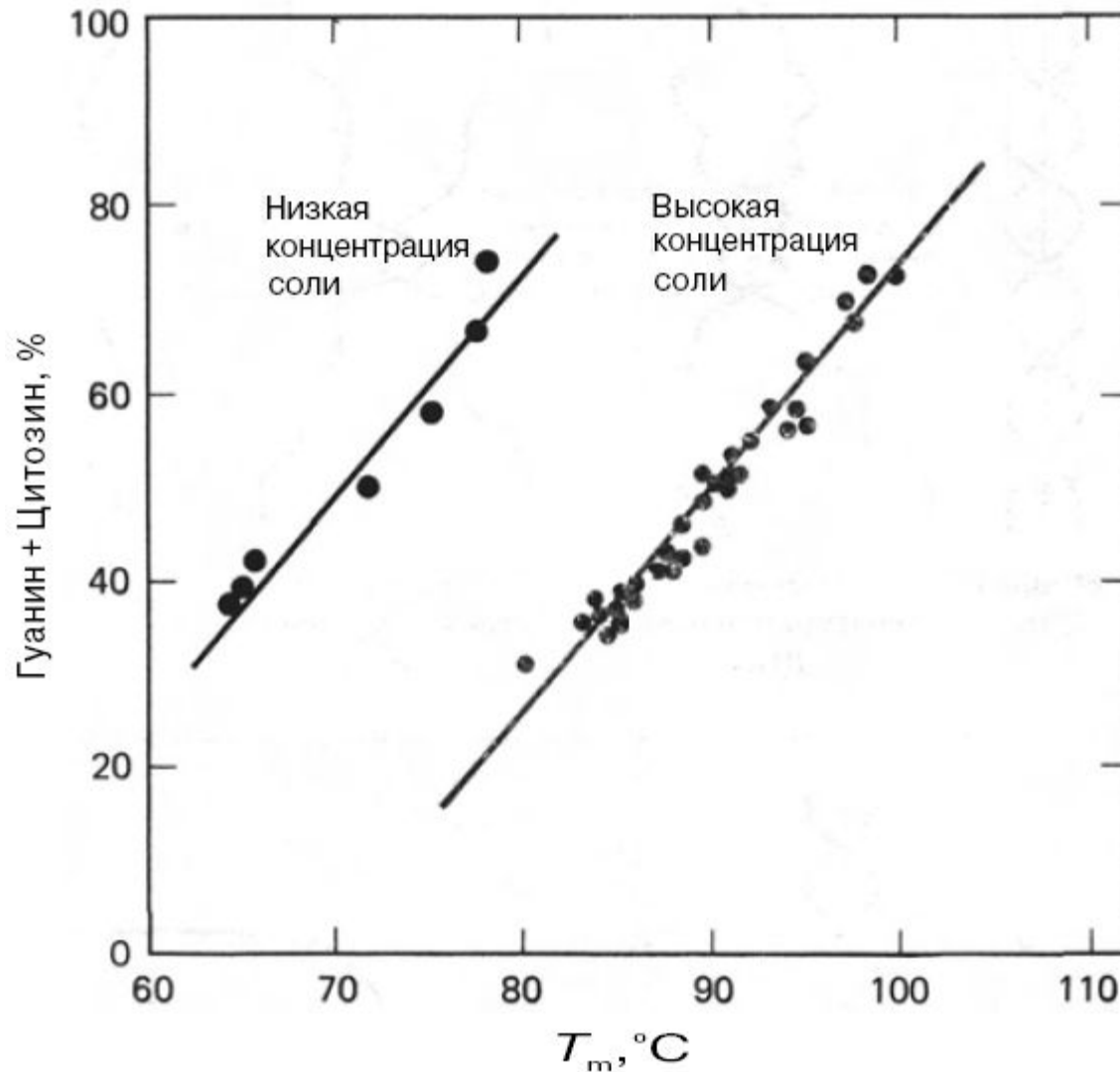
<sup>1)</sup> В данном случае указано число оснований, а не пар оснований.



- Ерітіндінің температурасын арттырғандағы екі тізбекті ДНҚ-ның денатурациясы (диссоциация) және салқындату кезіндегі екі комплементарлы тізбектердің ренатурациясы.

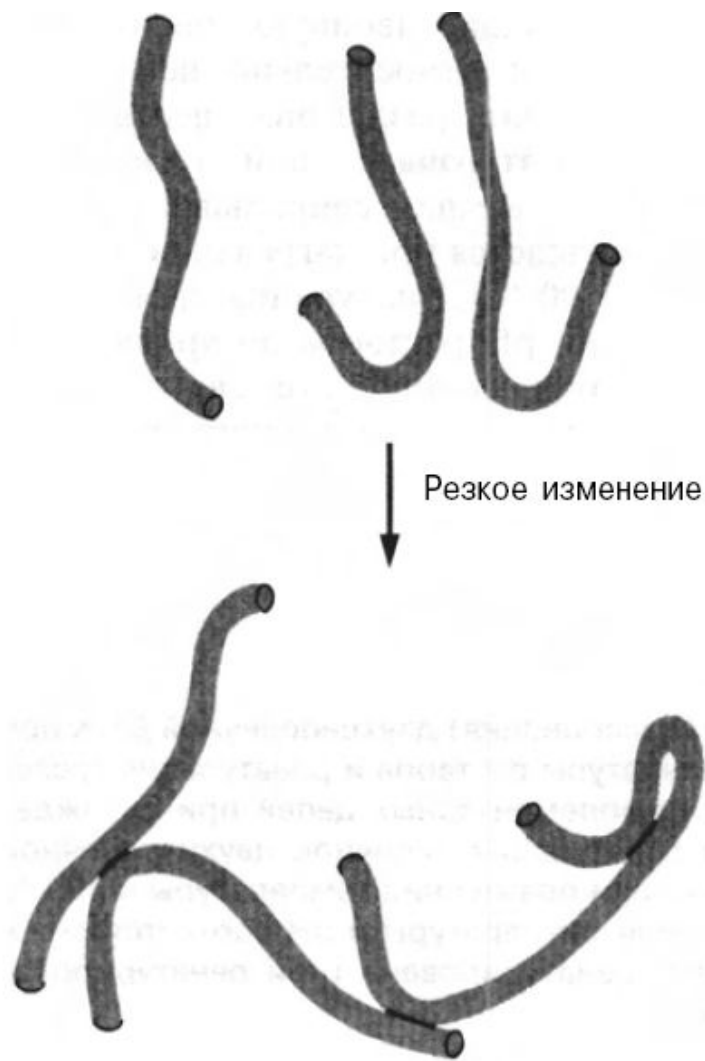


- Температураны және рН арттыру арқылы алатын екі тізбекті ДНҚ тәріздес қисық денатурациялар.  $T_m$  и  $pH_m$  - бұл температураның және рН сәйкесінше мәндері.



- Тұздың төмен және жоғары концентрацияларындағы ДНҚ-ның гуанинінің және цитозинінің молекулалық құрамының T<sub>m</sub> тәуелділігі. Нүктелер бактериялардың, бактериофагтардың, ашытқылардың, өсімдіктердің және жануарлардың жеке ДНҚ-ларына жауапты.

- Денатурация – қайтымды процесс, ол толық ыдыраудың нәтижесінде де қайта қалпына келуі мүмкін.
- Бірігу процесі **ренатурация, реассоциация немесе күйдіру** деп аталады. **Ол температураның рН немесе төмендеуінен болады.**
- Егер температура немесе рН біртіндеп төмендесе, онда тізбектер біртіндеп бірігеді.
- Температура немесе рН күрт төмендесе комплементарлық тізбектердің қайта бірігуі күрделенеді.



**РИС. 1.14.**

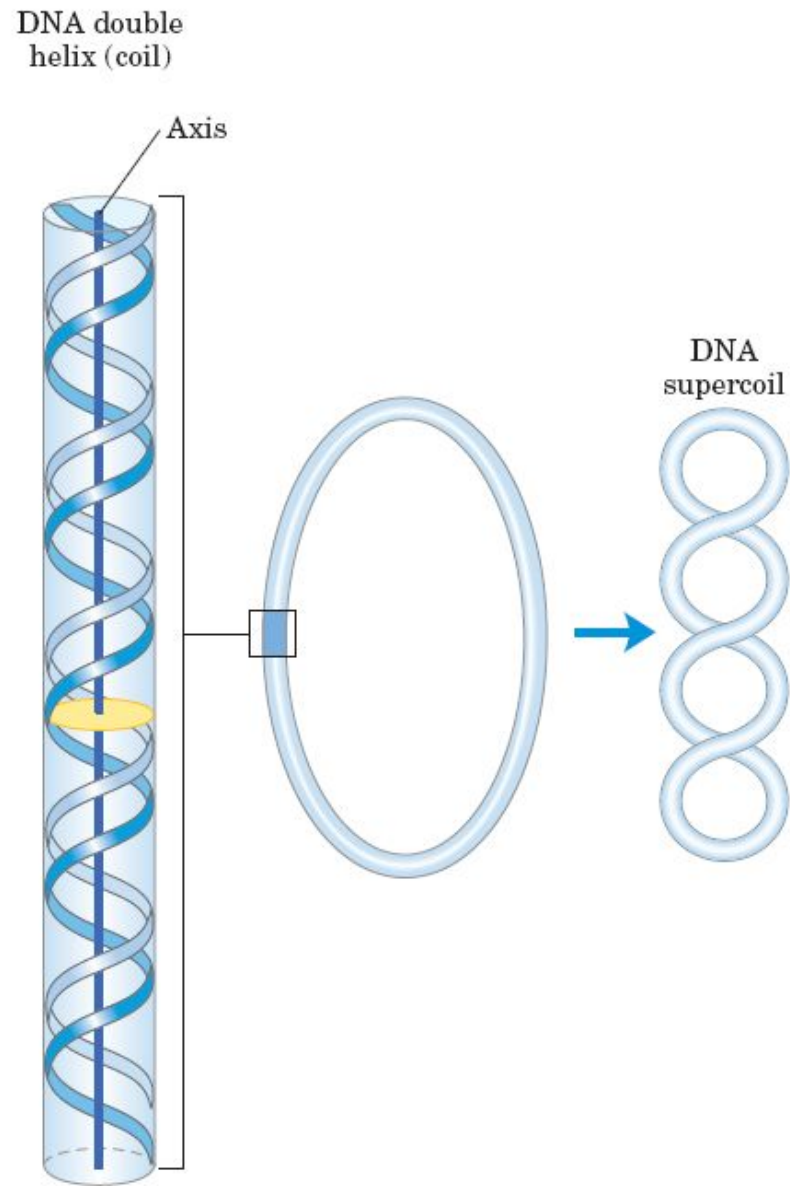
Ренатурация комплементарных цепей ДНК при плавном (слева) и резком (справа) понижении температуры или рН раствора.

- Жасушаларда немесе вирустарда ДНҚ ешқашанда еркін түрде болмайды.  
форме.
  - Ол төмен молекулалық катионмен байланысты.
  - өзара әсер электростатикалық күштердің әсерінен болады.
- Осы өзара әсердің салдарынан көлемнің азаюымен конденсация болады.





**FIGURE 24-10 Supercoils.** A typical phone cord is coiled like a DNA helix, and the coiled cord can itself coil in a supercoil. The illustration is especially appropriate because an examination of phone cords helped lead Jerome Vinograd and his colleagues to the insight that many properties of small circular DNAs can be explained by supercoiling. They first detected DNA supercoiling, in small circular viral DNAs, in 1965.



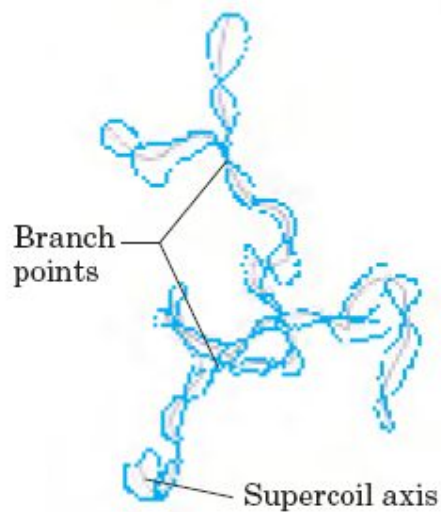
**FIGURE 24-11 Supercoiling of DNA.** When the axis of the DNA double helix is coiled on itself, it forms a new helix (superhelix). The DNA superhelix is usually called a supercoil.



**FIGURE 24-12** Supercoiling induced by separating the strands of a helical structure. Twist two linear strands of rubber band into a right-handed double helix as shown. Fix one end by having a friend hold onto it, then pull apart the two strands at the other end. The resulting strain will produce supercoiling.



(a)

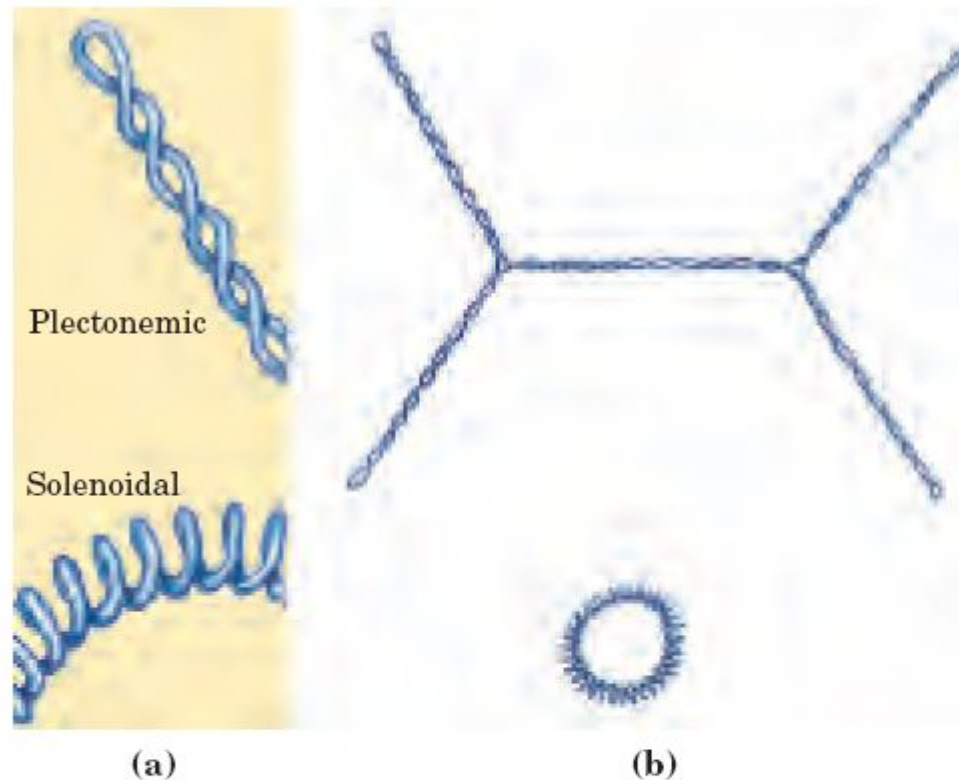


(b)

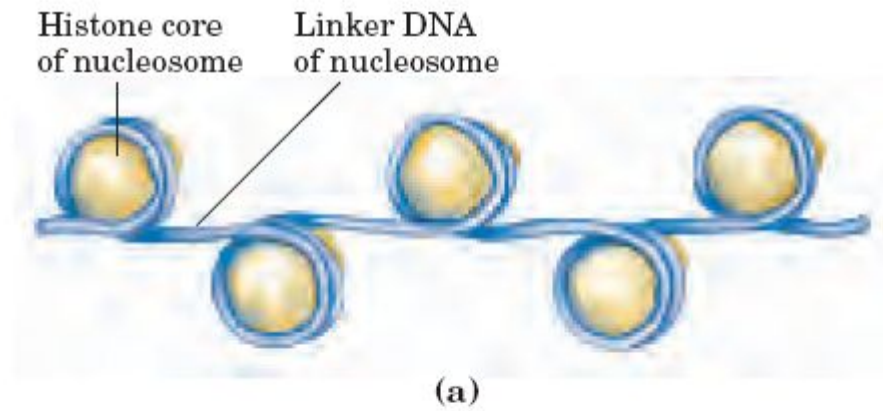


(c)

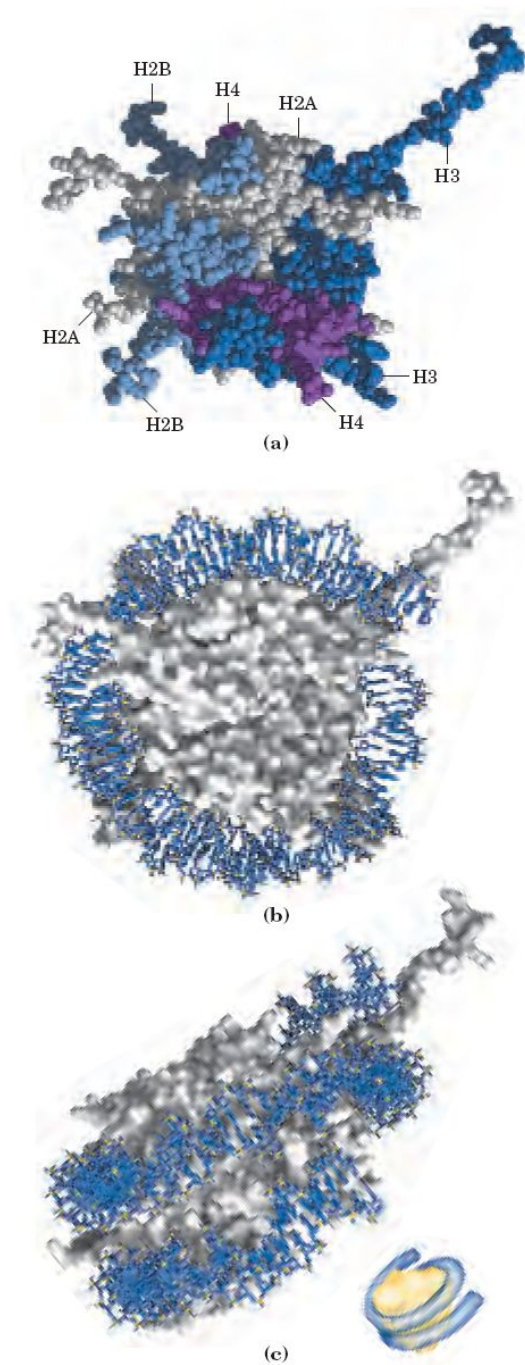
**FIGURE 24-23 Plectonemic supercoiling.** (a) Electron micrograph of plectonemically supercoiled plasmid DNA and (b) an interpretation of the observed structure. The purple lines show the axis of the supercoil; note the branching of the supercoil. (c) An idealized representation of this structure.



**FIGURE 24-24 Plectonemic and solenoidal supercoiling.** (a) Plectonemic supercoiling takes the form of extended right-handed coils. Solenoidal negative supercoiling takes the form of tight left-handed turns about an imaginary tubelike structure. The two forms are readily interconverted, although the solenoidal form is generally not observed unless certain proteins are bound to the DNA. (b) Plectonemic (top) and solenoidal supercoiling of the same DNA molecule, drawn to scale. Solenoidal supercoiling provides a much greater degree of compaction.



**FIGURE 24-26** Nucleosomes. Regularly spaced nucleosomes consist of histone complexes bound to DNA. (a) Schematic illustration and (b) electron micrograph.



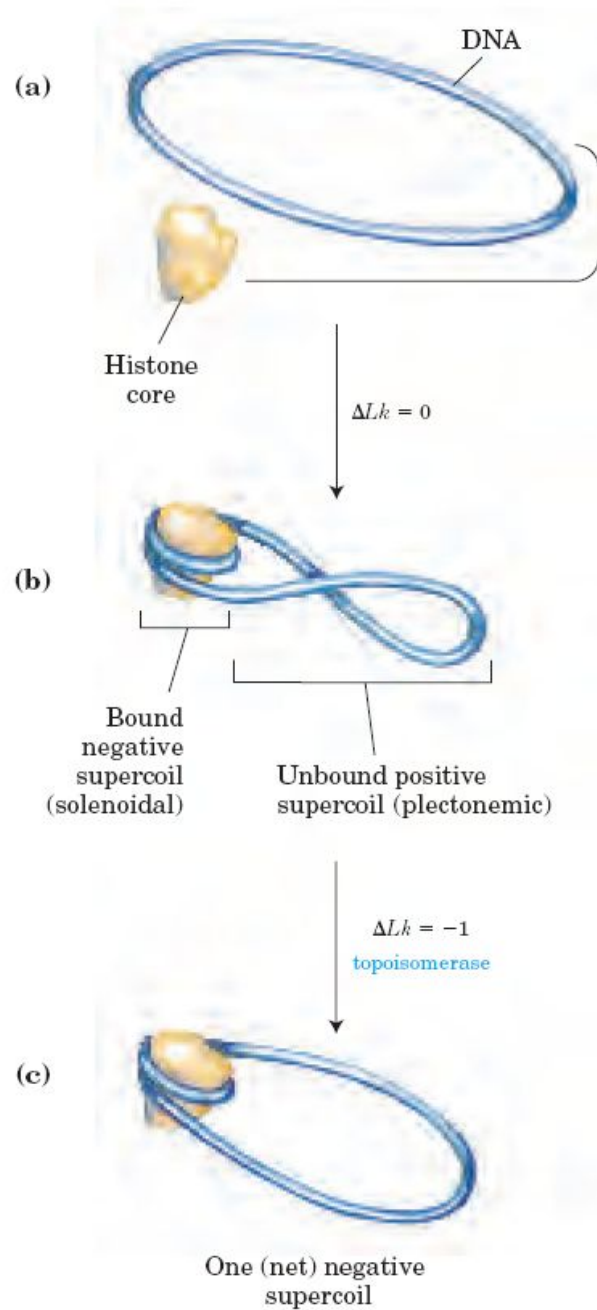
**FIGURE 24-27** DNA wrapped around a nucleosome core. (a) Space-

**TABLE 24-3** Types and Properties of Histones

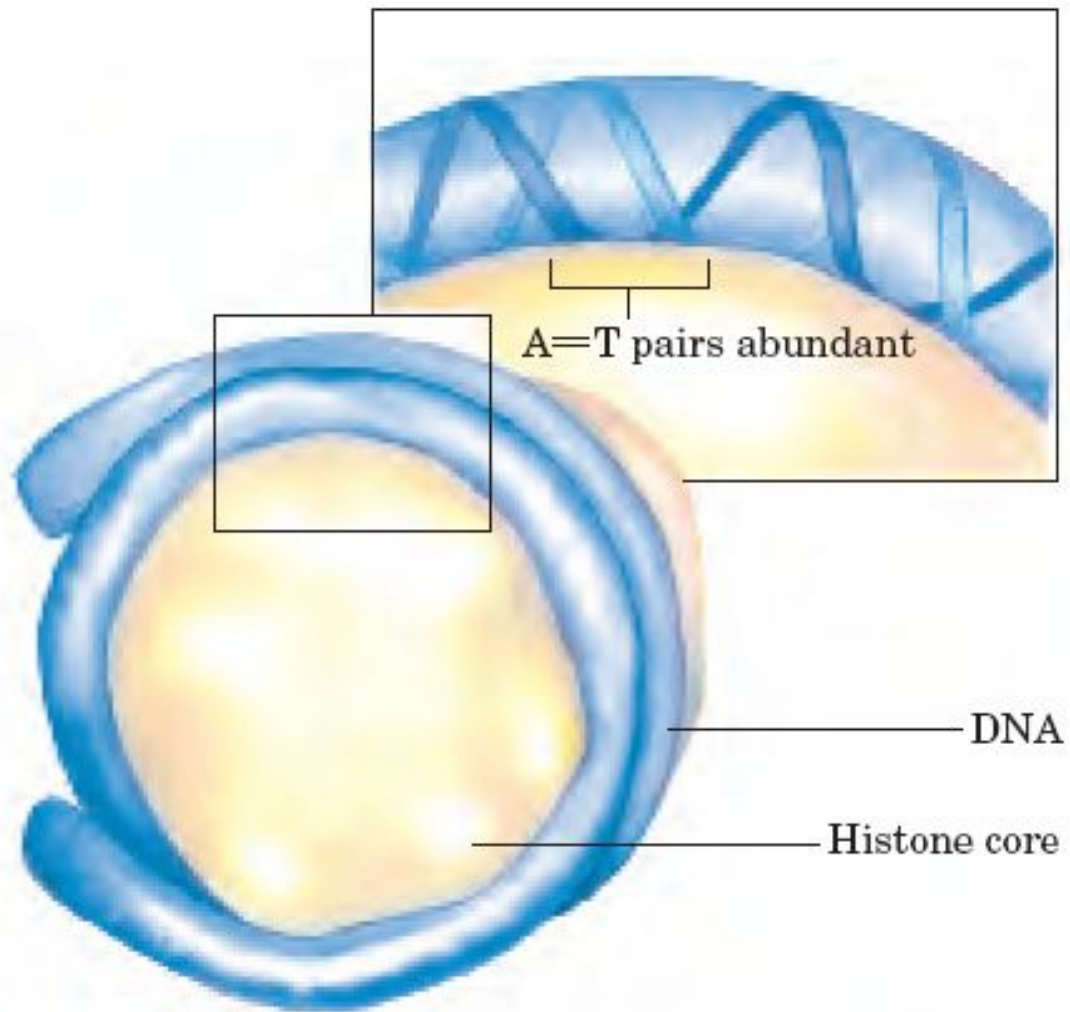
<i>Histone</i>	<i>Molecular weight</i>	<i>Number of amino acid residues</i>	<i>Content of basic amino acids (% of total)</i>	
			<i>Lys</i>	<i>Arg</i>
H1*	21,130	223	29.5	11.3
H2A*	13,960	129	10.9	19.3
H2B*	13,774	125	16.0	16.4
H3	15,273	135	19.6	13.3
H4	11,236	102	10.8	13.7

\*The sizes of these histones vary somewhat from species to species. The numbers given here are for bovine histones.

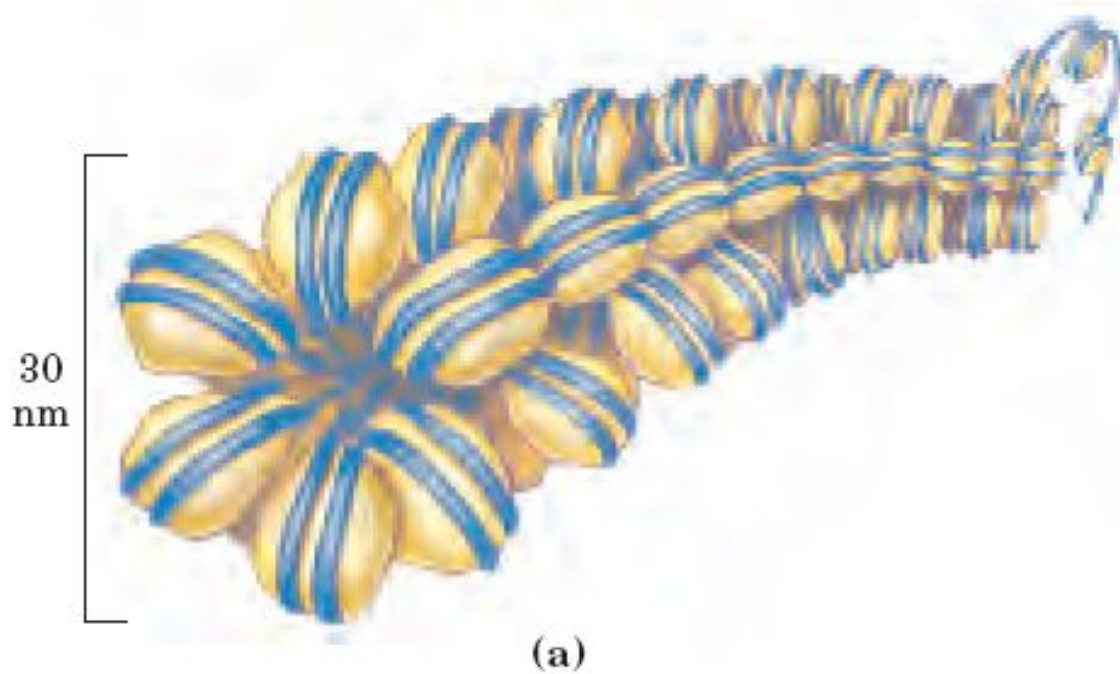




**FIGURE 24-28** Chromatin assembly. (a) Relaxed, closed-circular



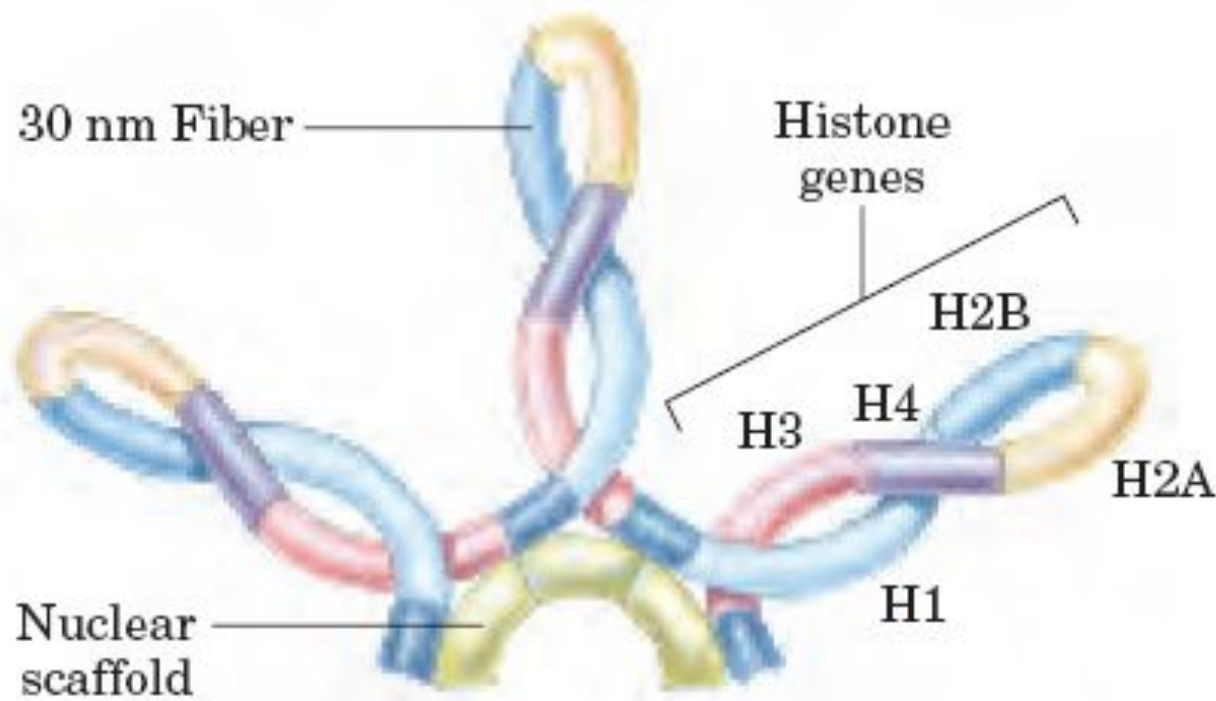
**FIGURE 24-29** Positioning of a nucleosome to make optimal use of A=T base pairs where the histone core is in contact with the minor groove of the DNA helix.



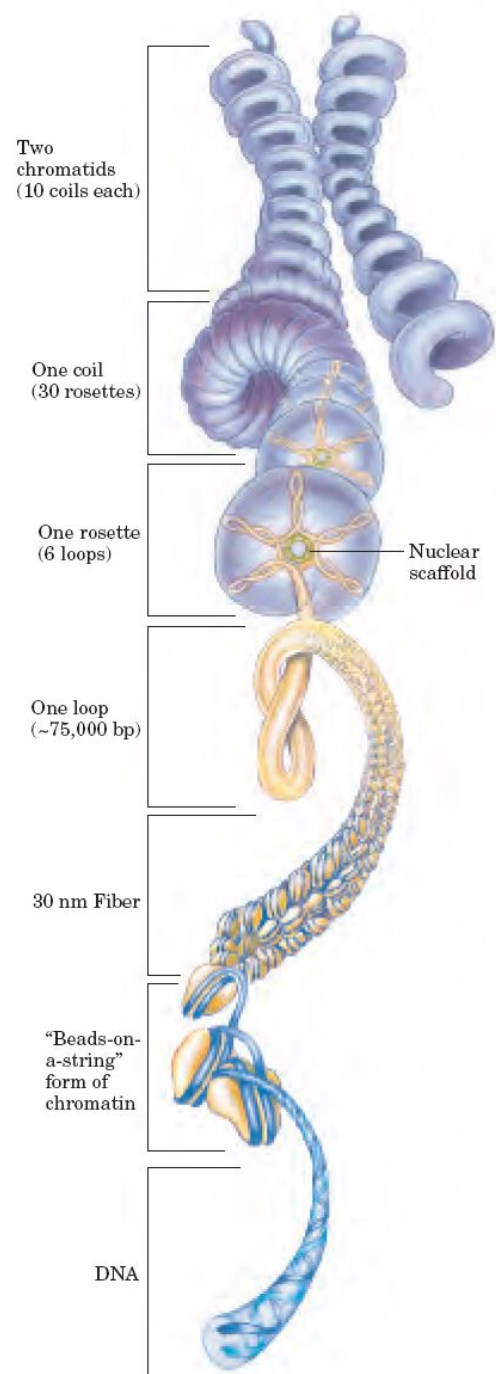
**FIGURE 24-30** The 30 nm fiber, a higher-order organization of nucleosomes. (a) Schematic illustration of the probable structure of the fiber, showing nucleosome packing. (b) Electron micrograph.



**FIGURE 24-31** A partially unraveled human chromosome, revealing numerous loops of DNA attached to a scaffoldlike structure.



**FIGURE 24-32** Loops of chromosomal DNA attached to a nuclear scaffold. The DNA in the loops is packaged as 30 nm fibers, so the loops are the next level of organization. Loops often contain groups of genes with related functions. Complete sets of histone-coding genes, as shown in this schematic illustration, appear to be clustered in loops of this kind. Unlike most genes, histone genes occur in multiple copies in many eukaryotic genomes.



**FIGURE 24-33** Compaction of DNA in a eukaryotic chromosome.

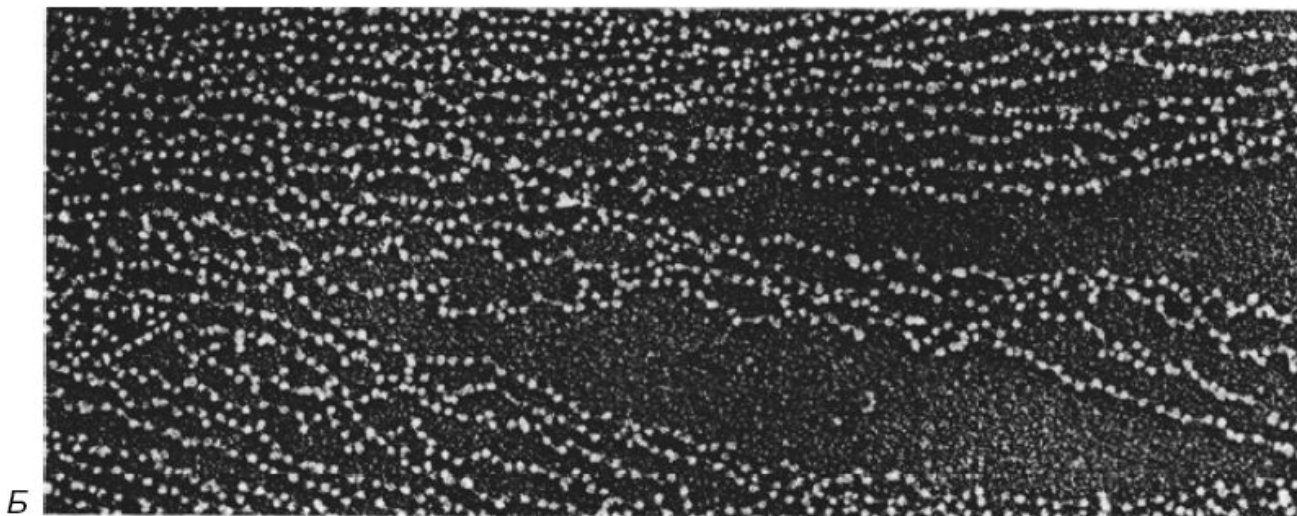
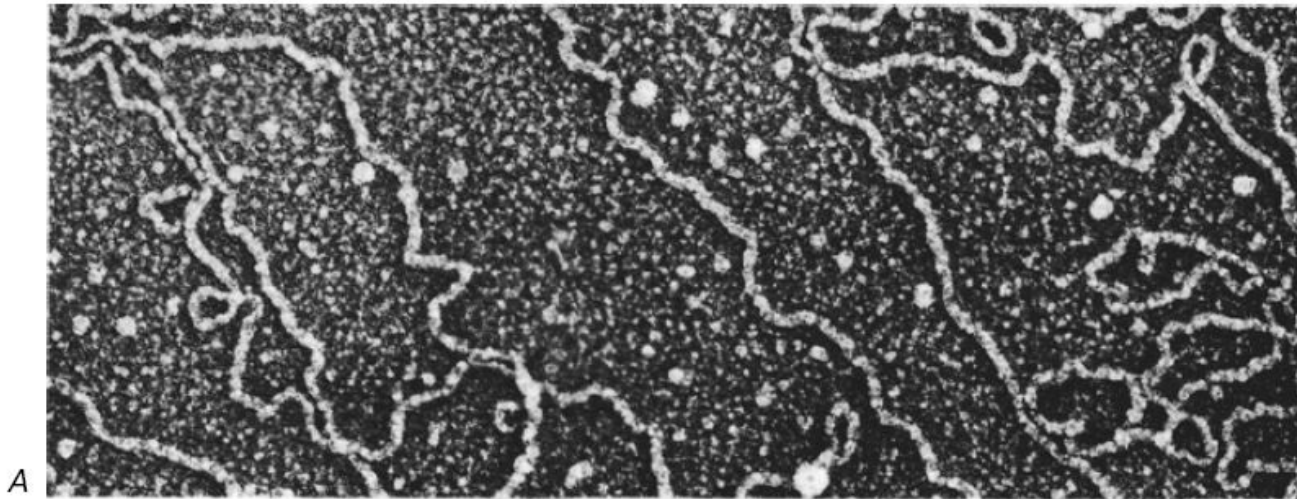
- Эурариоттық жасушалардың хромосомалары негізінен хромотиннен тұрады – екі тізбекті ДНҚ кешенінен және бес гистонды ақуыздардан, олар **H1, H2A, H2B, H3** и **H4** деп белгіленеді.
  - Гистондар ацетилирленген, метилирленген, фосфорилирленген болуы мүмкін, poly(ADP)-рибозилирленген, ал гистондар H2A и H2B – убиквинитті деп аталатын ақуыздармен байланысты болуы мүмкін.
  - Ұсақ қоректілердің H1 гистоны шамамен 215 амин қышшылынан тұрады.
  - Олардың барлығы лизиннің оң зарядталған амин қышқылын құрайды.
  - H3 және H4 басқаларынан аргиннің оң зарядталған амин қышқылдарынын болуымен ерекшеленеді.

- Диаметрі 10 нм болатын талшықтар құрылымы жоғарырақ реттіліктің құрылымының пайда болуының салдарынан келесі конденсацияға ұшырауы мүмкін. Соынмен бірге, нуклеосомдар диаметрі 30 нм болатын соленоид құрайды.
- Гистондармен ДНҚ-ның өзара әсерінің нәтижесінде екі спиральдің сегменті диаметрі 10 нм және ұзындығы 5 нм болатын спиральға айналып кетуі мүмкін.
- Диаметрі 30 нм болғанға дейін осы спиральді ары қарай сығу кезінде конденсация дәрежесі тағы 6 есе артады.
- Алайда осыншама конденсацияның үлкен дәрежесі 5000-есе метафазалық хромосомадағы ДНҚ-ның қалыңдауын түсіндіре алмайды.

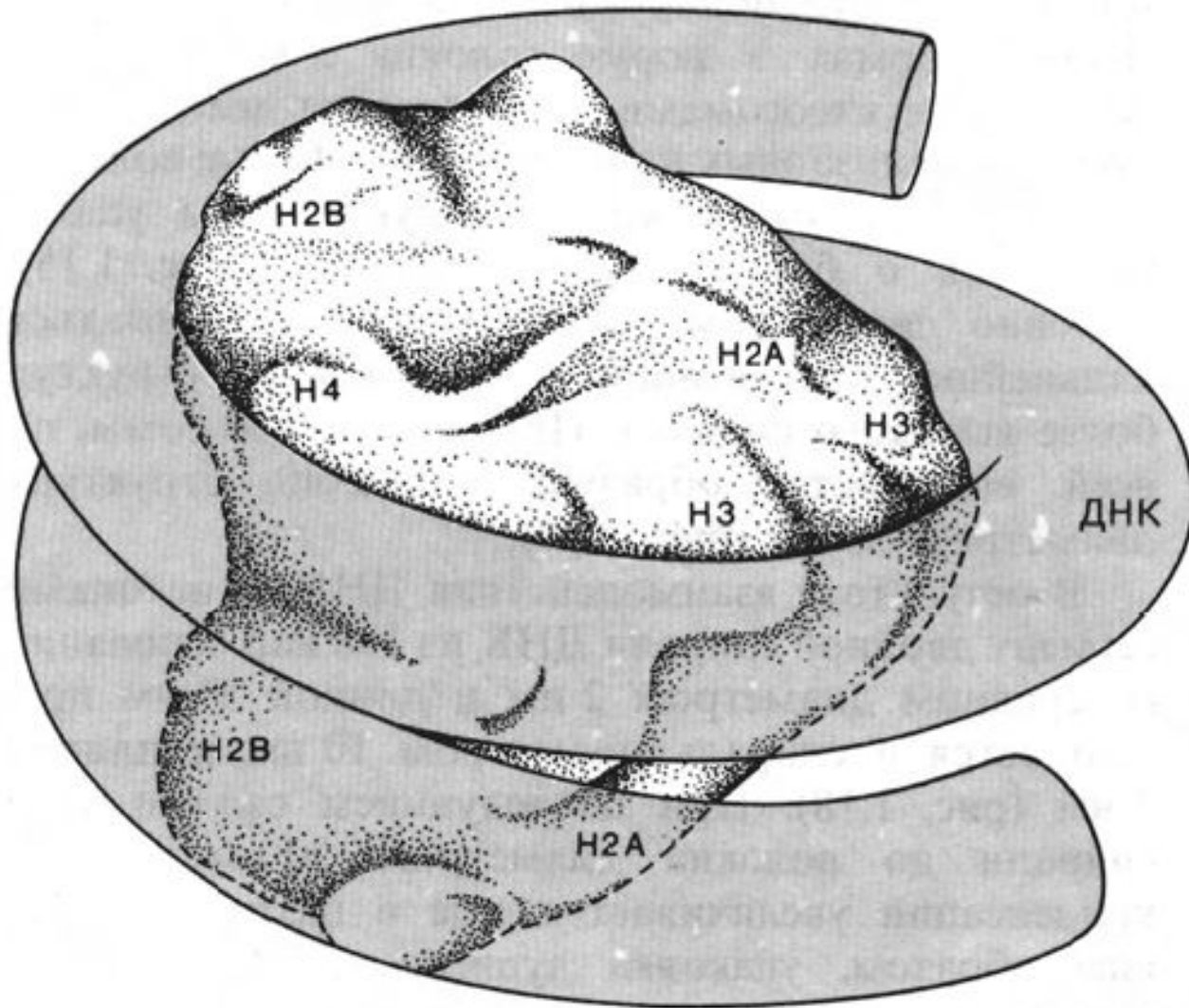


# Ұсақ қоректі гистондардың типті сипаттамалары

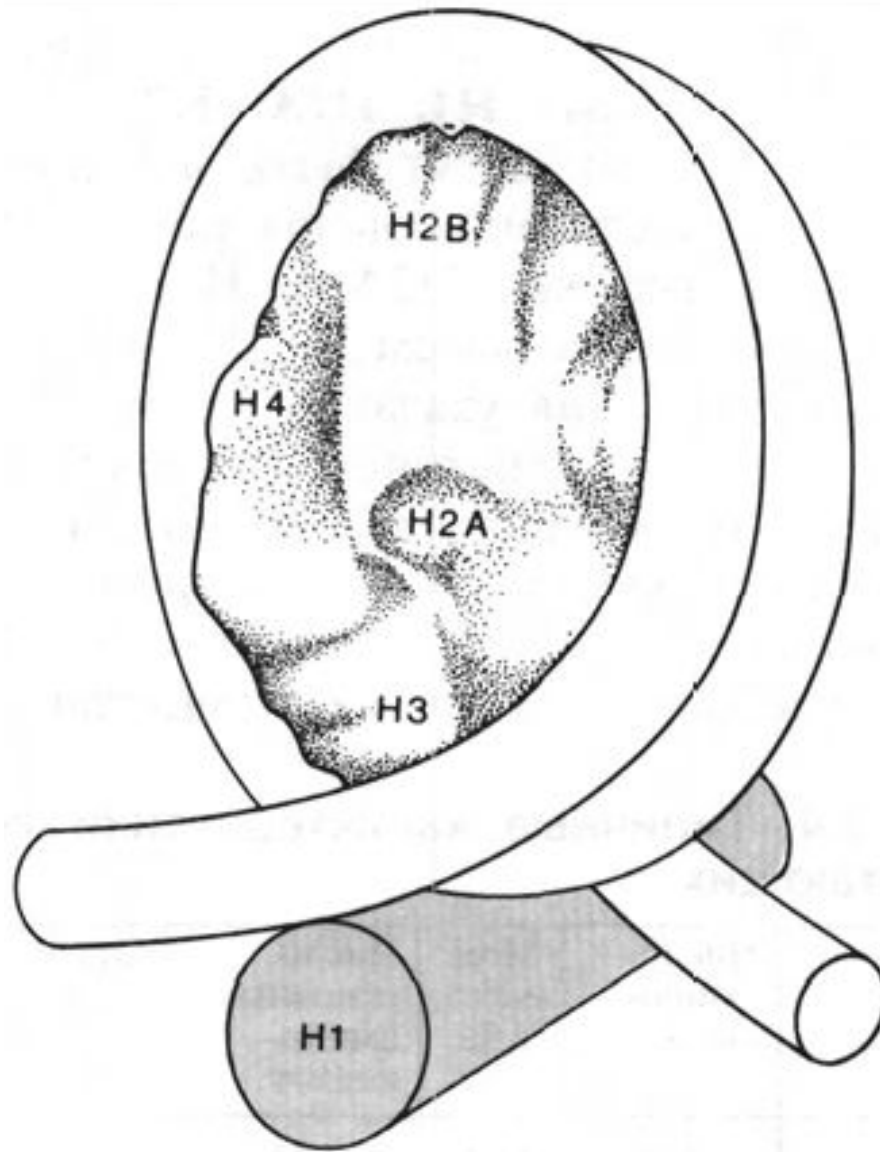
Тип	Число аминокислот	Мол. масса. кДа	Число основных аминокислот	Отношение Lys/Arg	Число кислых аминокислот
H1 (кролик)	213	23,0	65	21	12
H2A (корова)	129	14,0	26	1,2	20
H2B (корова)	125	13,8	28	2,5	16
H3 (корова)	135	15,3	32	0,7	18
H4 (корова)	102	11,3	26	0,8	10



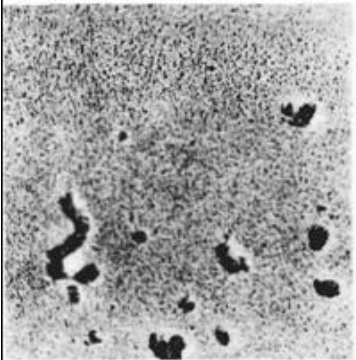
- Хромотиннің электронды микро суреті.
- А. CV1 маймылдың бүйректік жасушаларының хромотинінің диаметрі 10 нм болатын талшықтары.
- Б. Балапанның эритроциттерінен тұратын хроматин .



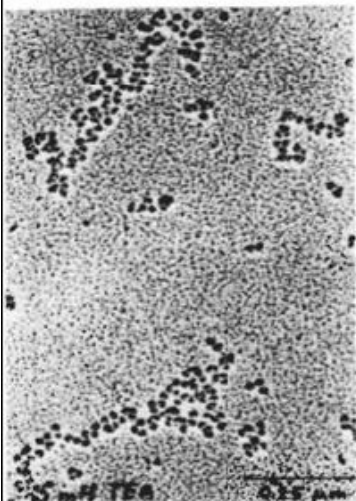
- Төмен және жоғары кеңейтілімнің кристаллографиялық талдауының мәліметтері бойынша салынған нуклеосомды қораның моделі. ДНК сегменті (145 неіздердің жұбы) түтікше түрінде көрсетілген.



- Гистон H1 нуклеосомды қораны орауды бастайтын және аяқтайтын орындарда ДНҚ-ны «араластырады».



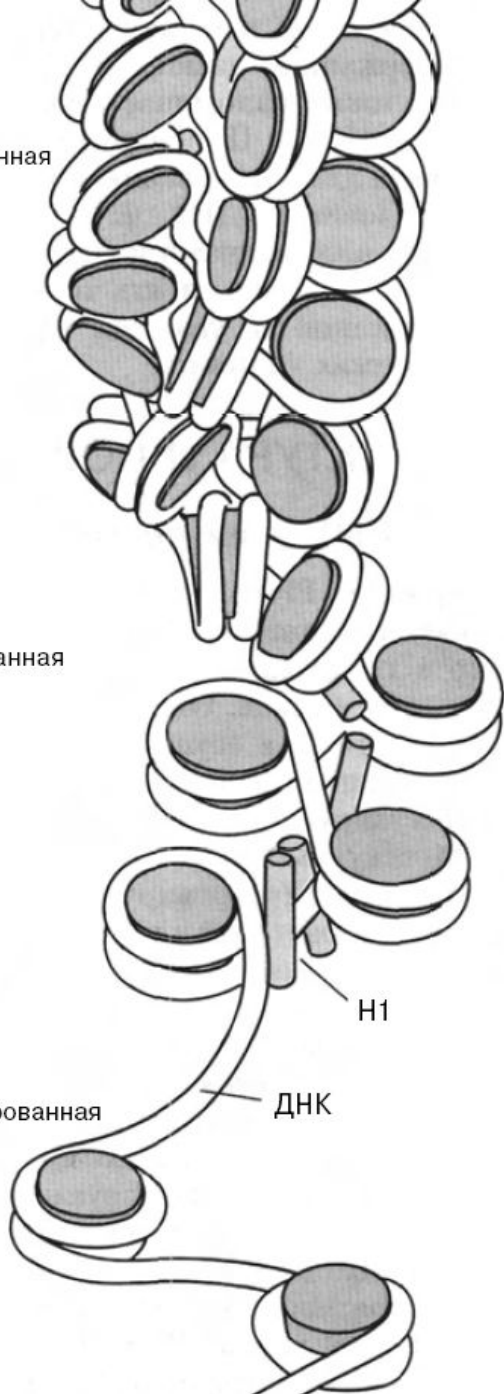
Полностью конденсированная структура



Частично конденсированная структура



Неконденсированная структура

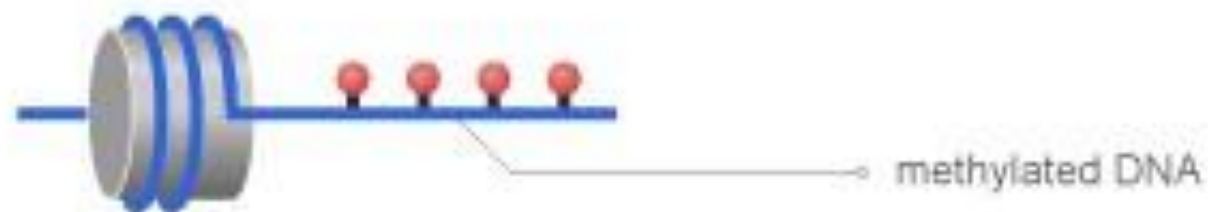


- Конденсацияның түрлі дәрежесіндегі хроматиннің құрылымы. Суреттің төменгі бөлігінде созылған пішіндегі хроматин берілген. Келесі диаметрі 10 нм талшық болатын, бөлшектік конденсацияланған түрдегі хроматин көрсетілген. Суреттің жоғарғы бөлігінде диаметрі 10 нм болатын талшық диаметрі 30 нм болатын соленоид түзетін біршама конденсацияланған хроматин көрсетілген. Әрбір нуклесомамен байланысты болатын Н1 гистонның молекуласының өзара әсеріне назар аударыңыз.

- Гистондар ДНҚ-мен байланыса отырып, өз қызметтерін атқарады. Жоғарыда қарастырылған құрылымдық қызметтерден басқа гистондар гендер белсенділігін реттеуде, ДНҚ рекомбинациясы, репликация, репарацияға қатысады.
- Гистондар посттрансляциялық модификацияға ұшырайды, ол олардың ДНҚ және ядролық белокпен әсерлесуін өзгертеді.
- Негізінен «»құйрығы» модифицирленеді, бірақ сонымен бірге белоктың (H2A и H3) негізгі бөліктері де модифицирленеді. Модификация комбинациясы гистондық кодты құрайды.



↓  
DNA methyltransferase  
Histone deacetylase



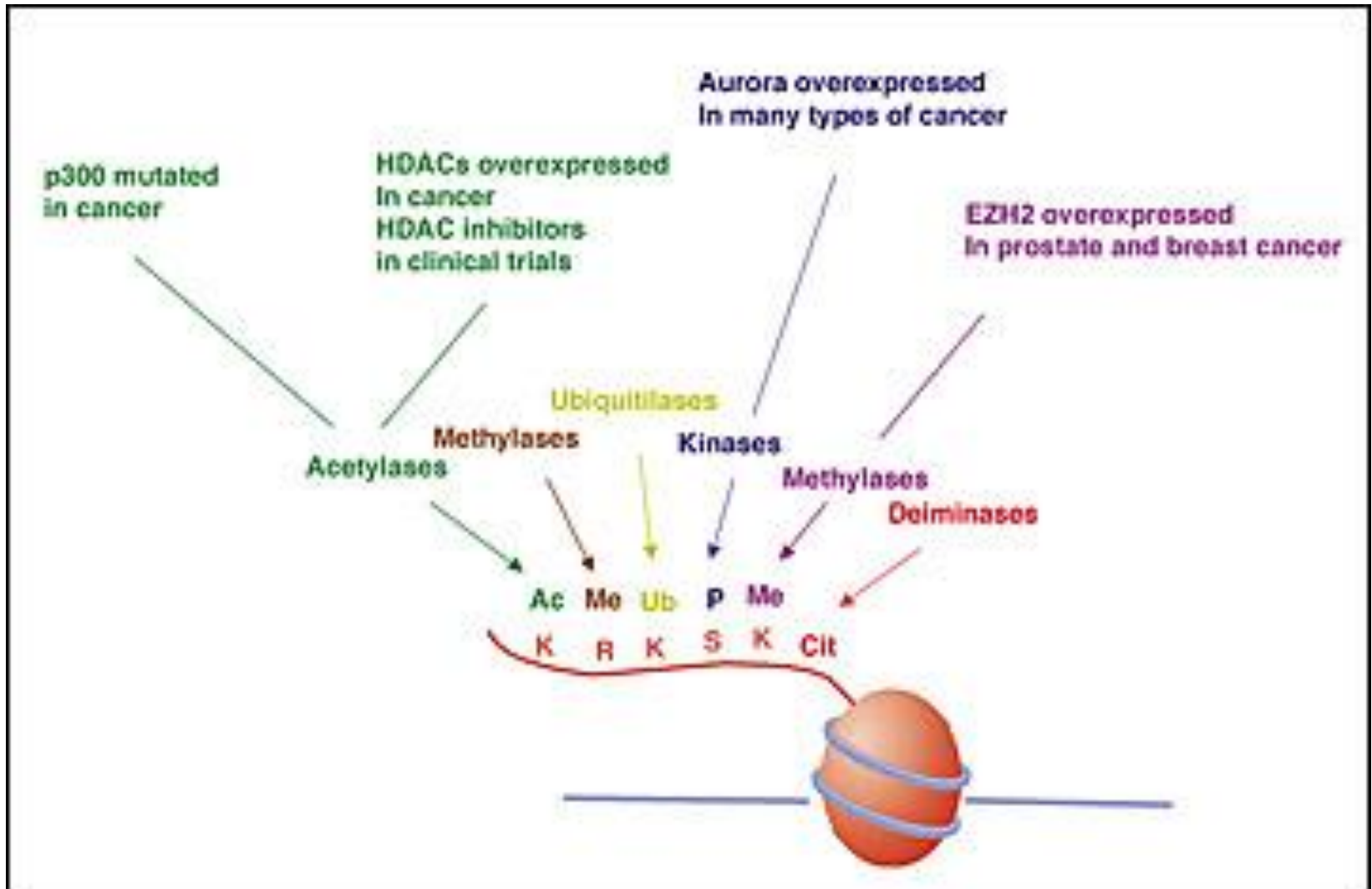
↓  
Chromatin remodelling  
proteins



- Схеманың жоғарғы бөлігінде-ДНҚ метилденбеген, гистон құйрығы ацетилденген, ол транскрипциялық факторға және РҚ полимеразаға ДНҚ тізбегіне отыруға және транскрипцияны бастауға мүмкіндік береді.
- Схеманың орта бөлігі-метилтрансфераза әрекетінің нәтижесінде ДНҚ метилденеді. Ал бұл гистондардың деацетилазасын белсендіруі мүмкін.
- Схеманың төменгі бөлігі- ДНҚ метилденуі және гистондардың деацетилденуі хроматиннің конденсациясына және транскрипциялық факторлардың байланыса алмауына әкеп соғады .

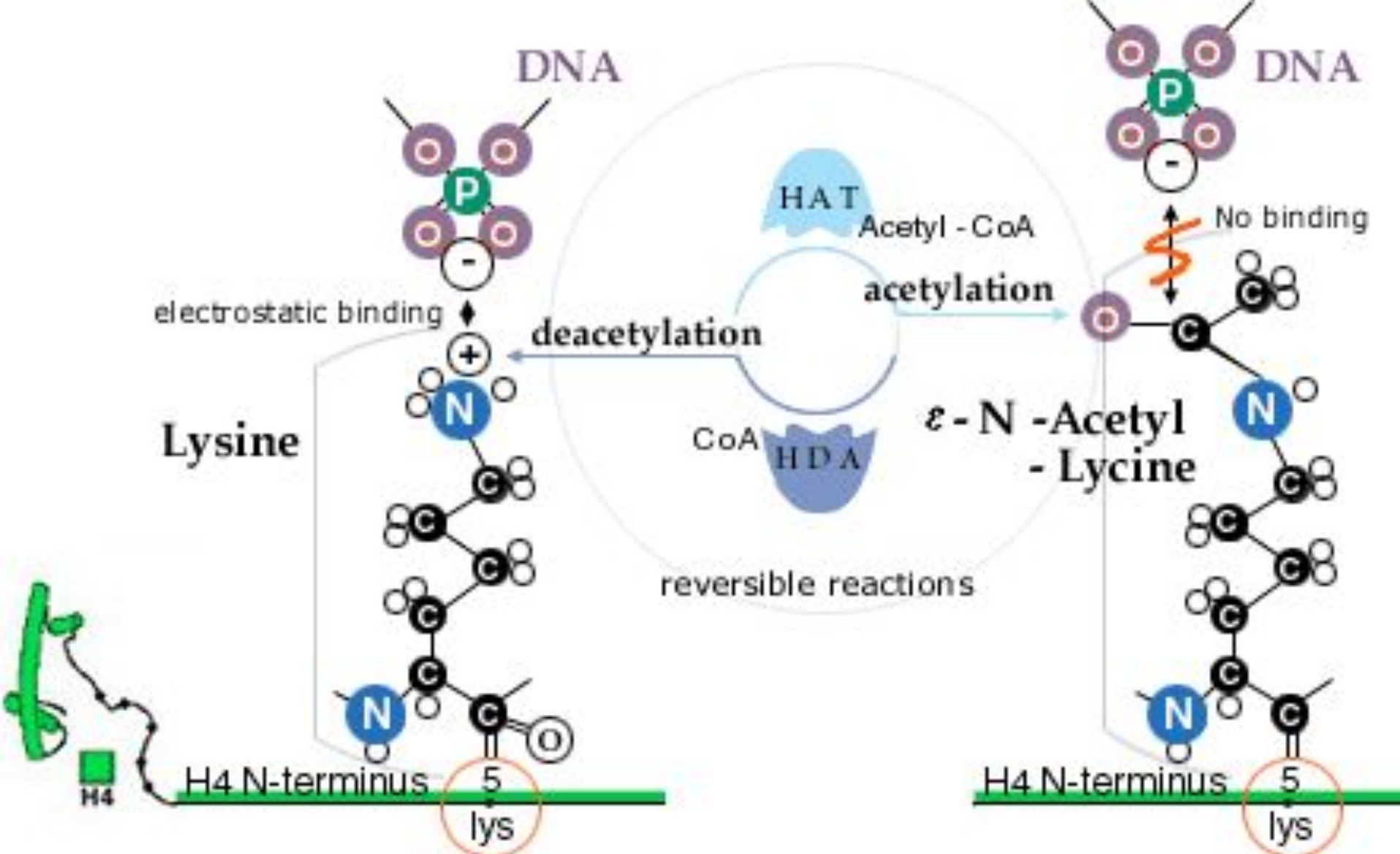


- Гистондар көптеген әртүрлі биологиялық процестердің сигналды жолдарын интеграциялайды, соның ішінде ДНҚ метаболизмін.
- Гистон модификациясы процесінің тепе-теңдікте болмауы қартаю кезінде және жастық ауруларда байқалады, әсіресе онкологиялық ауруларда:



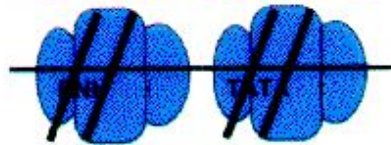
## Гистондардың ацетилденуі

- Гистондардың N- ұштық «құйрықтары" қалдықтарынан тұрады. Құйрықтың аминқышқылдық қатары, әсіресе лизиннің қалдығының орны, қатаң түрде ашытқылардан адамдарға дейін, эукариот жасушаларында консервативті болады.
- Лизин көмірсудың эпсилон-атомында оң зарядталған амин тобы бар. Ол гистондық ацетилтрансферазамен ацетилденеді ([HAT](#)).
- Кері реакция деацетилазаның әсерімен жүреді ([HDA](#)). Оң заряд лизиннің амин тобына ДНҚ-ның теріс зарядымен әсер етеді және гистондық октамердің теріс зарядталған фрагментімен әсер етеді.
- Гистон «құйрығының» негізгі зарядының бейтараптануы ацетилдену арқылы олардың ДНҚ-мен туыстығын төмендетеді және көршілес нуклеосомалар арасындағы гистон- гистондық байланысты, сонымен қатар гистондардың басқа реттеуші белоктармен байланысын өзгертеді. Бұл транскрипцияны мүмкін етеді.



- Белсенді гендер негізінен гиперацетилденген хроматинде орналасқан, белсенді еместері гипоацетилденген хроматинде орналасқан.
- Транскрипцияны белсендіретін транскрипциялық факторлар НАТ-ты белсендіреді, транскрипцияны ингибирлеуші факторлар HDA-ны белсендіреді.

# GROUND STATE

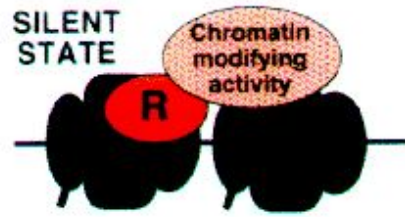


RESTRICTIVE

Chromatin Remodeling Factors (SIR3,4)

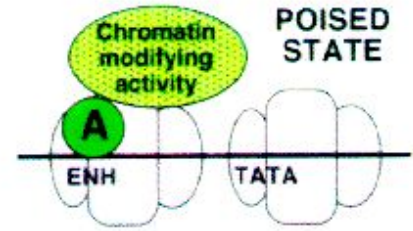
Acetylation

SILENT STATE



(SWI/SNF, ISWI)

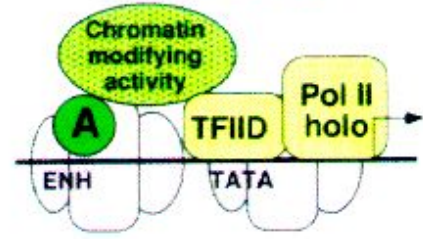
Chromatin Remodeling Factors



POISED STATE

Recruitment of Pol II machinery

ACTIVE STATE



## Гистондардың фосфорлануы

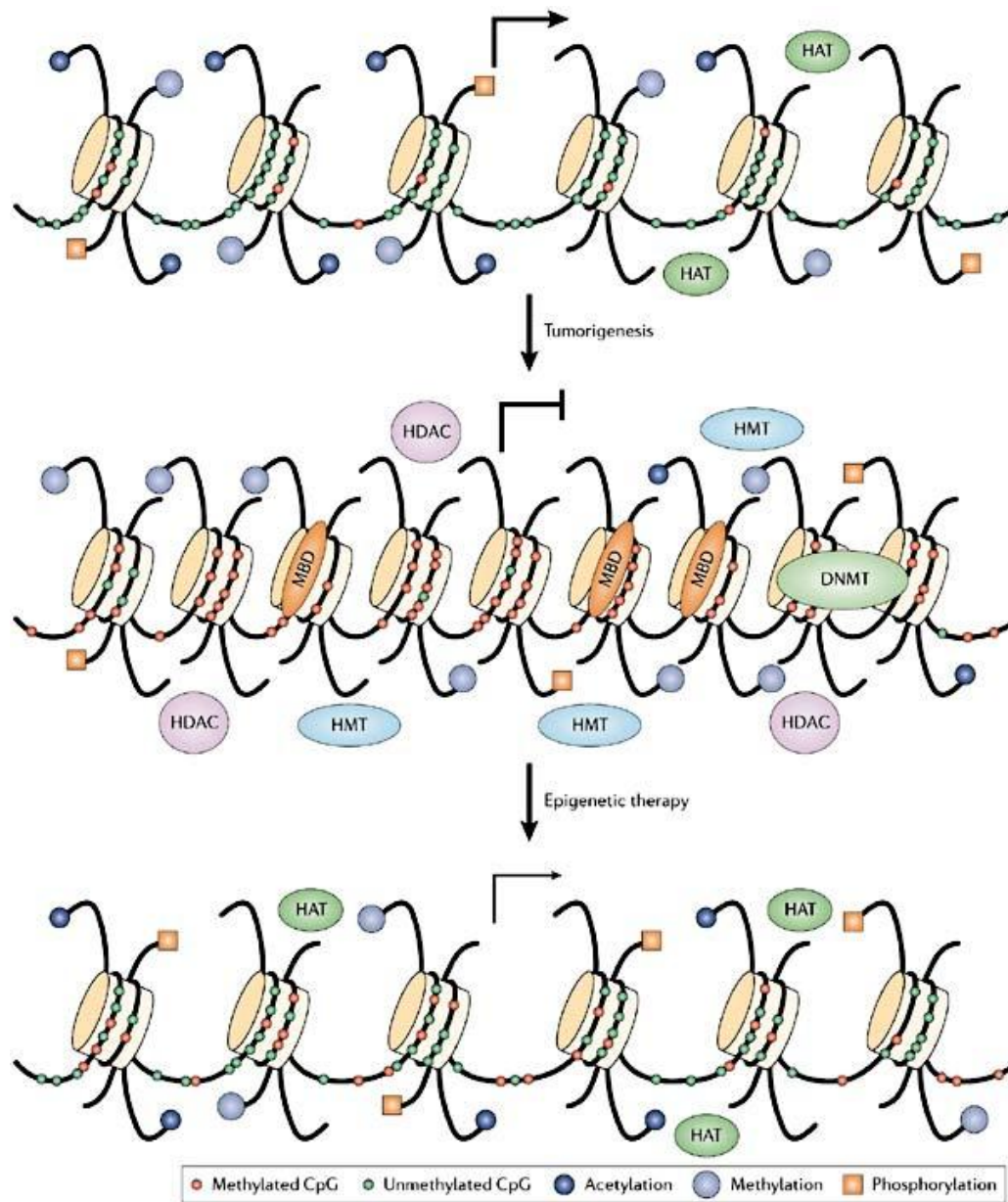
- [Гистондардың фосфорлануы сериндік қалдықтар бойынша жүзеге асады.](#)
- [Н3 гистонының 10 сериннің фосфорлануы сүтқоректілер жасушасында гендердің белсенуімен және транскрипция индукциясымен дрозифилада шок реакциясы кезінде түзетіледі.](#)
- Эпидермистің өсу факторымен өңделген тынышталған фибробластар тез 10 серин бойынша жылдам фосфорланады, ол c-fos сияқты гендердің ерте жауабының индукциясымен сәйкес келеді. Бұл фосфорлану Rsk-2-киназа көмегімен катализденеді, ал пациенттердің жасушалары Rsk-2-дефицитпен ([Coffin-Lowry Syndrome](#)) Эпидермистің өсу факторымен өңделген тынышталған фибробластар тез 10 серин бойынша жылдам фосфорланады, ол c-fos сияқты гендердің ерте жауабының индукциясымен сәйкес келеді. Бұл фосфорлану Rsk-2-киназа көмегімен катализденеді, ал пациенттердің жасушалары Rsk-2-дефицитпен (Coffin-Lowry Syndrome) 10 серин бойынша немесе эпидермистің өсу факторының жауабына [c-fos](#) индукциясы бойынша фосфорлануға ұшырамайды.
- Кері зарядталған фосфатты топтарды гистондардың құйрығына қосу олардың базалық зарядын бейтараптайды және олардың ДНҚға деген туыстығын төмендетеді. Сонымен бірге, кейбір ацетилтрансферазалар 10 серин фосфорланған субстратта жоғары НАТ-белсенділікке ие, ал 10 серин мутациялары реттелетін Gcn5 гендерінің белсенділігін төмендетеді.
- Осылай фосфорлану сол гистондық құйрықтың НАТ белсенділігін стимулдай отырып, транскрипция белсенуіне қатыса алады.

## Гистондардың метилденуі

- Метилденуі интенсивтілігі жасушалық цикл аралығында өзгертіндігі белгілі.
- Гистондардың метилденуі S -дан G2 – фазаға жасушаның ауысуы кезінде байқалады.
- Митоз кезінде, сонымен қатар гистондардың бай аргининмен метилденуі жүреді, ол жасуша өсуінің жылдамдығы мен хроматин ақуызының метилденуінің арасындағы түзелудің болуына себепші болады.
- Осы кезде пісен, эмбриондық және неопластикалық ұлпалардың метилтрансферазасы әртүрлі белсенділікке ие екендігін көрсету керек.
- Бұл мәліметтер метилденудің жасуша дифференциациясы процесіне қатысатындығын дәлелдейді, ал хроматин ақуызының метилденуі жасушаның функционалдық жағдайын сипаттайтын параметрлердің бірі болып табылады.

- Гистондардың модификациясы гетерохроматиндегі негізгі биомолекулалық әсерлесу болып табылатын 9 лизин қалдығы бойынша метилденетін H3 гистонмен байланысатын гетерохроматиндік 1 ақуызы сияқты қосымша факторлар үшін cis-әсер етуші орын ретінде қызмет атқарады және [Suv39h1](#) Гистондардың модификациясы гетерохроматиндегі негізгі биомолекулалық әсерлесу болып табылатын 9 лизин қалдығы бойынша метилденетін H3 гистонмен байланысатын гетерохроматиндік 1 ақуызы сияқты қосымша факторлар үшін cis-әсер етуші орын ретінде қызмет атқарады және [Suv39h1](#) және [Suv39h2](#) гистондық метилтрансферазамен бақыланады.
- гистондардың метилденуі сонымен бірге H3 гистонында 4 лизин позициясында жүреді, бірақ бұл жағдайда метилдену транскрипциялық белсенділік арқылы түзетіледі. ДНҚ-ның өзі цитозин қалдығы бойынша CpG динуклеотидтерінде метилденеді.
- Мұнда, сонымен қатар, метилдену [MeCP2](#) Мұнда, сонымен қатар, метилдену [MeCP2](#), and [MBD1](#) Мұнда, сонымен қатар, метилдену [MeCP2](#), and [MBD1](#), [2](#) Мұнда, сонымен қатар, метилдену [MeCP2](#), and [MBD1](#), [2](#) және [3](#) Мұнда, сонымен қатар, метилдену [MeCP2](#), and [MBD1](#), [2](#) және [3](#) ([Писаржевский](#)) сияқты қосымша белоктар және гетерохроматин арасында биомолекулалық әсерлесу арқылы әсер етеді. Осылай 3 гистонындағы 9 лизин метилденуі және ДНҚ метилденуі өзара байланысты.





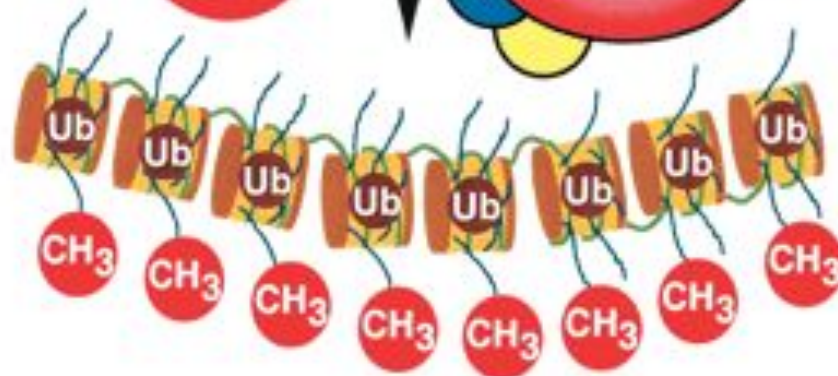
- **Гистондардың убиквитинирленуі**
- Убиквитинирлену дегеніміз үлкен емес ақуыз убиквитиннің ақуызына убиквитин-лигаз арқылы қосылу, деградацияның иницирленуі үшін посттрансляциялы түрде жүзеге асады, сонымен қатар локальденудің реттелуі үшін және ақуыздың қызметі үшін жүзеге асады. Убиквитинирлену сайтының жоғалуы митоз және мейоз дефектісіне әкеледі.

H2A және H2B гистондарының убиквитинирленуі жасушаішілік процестер үшін, яғни транскрипция инициациясы, элонгациясы, гендер инактивациясы және ДНҚ репарациясы үшін, маңызы бар. Сонымен қатар, гистондардың убиквитинирленуі басқа да олардың модификациясына әсер етеді:

**Active  
chromatin**



**Silenced  
chromatin**



# Гистондардың сумоилирленуі

- Сумоилирлену убикуитинирленумен ұқсас, ол үлкен емес убикуитин тектес ақуыздардың қосылысы болып табылады (Small Ubiquitin-like Modifier -[SUMO](#)).
- Сонымен қатар, убикуитинирлену сияқты сумоилирлену жасушаішілік транспортта, транскрипция реттелуінде, апаптозда, стреске жауап беруде және жасушалық циклдың өтуі кезіндегі көптеген жасушаішілік процестер үшін маңызды болып табылады.
- Убикуитиннен айырмашылығы SUMO ақуызды деградацияға бағыттамайды.
- Қазіргі кезде гистондар сумоилирленуі мен каніцерогенез арасындағы байланыс зерттелуде, ісікке қарсы дәрілер жасаудағы жетістіктер талқылануда.

- Эукариоттармен, геномдармен салыстырғанда прокариот өте ыңшамды құрылған.
  - Кодсыз тізбекті нуклеотидтердің саны минималды, интронды сирек.
- Ақуыздарды кодтауға арналған прокариотта екі немесе барлық үш геннің нуклеотидтерін реттілігін есептеудің рамкалары қолданылады. Бұл оның өлшемін арттырмай-ақ геномның потенциалының артуына алып келеді.

- Хромосомалардағы сияқты эукариот, нуклеоидтің ДНҚ-сы ақуыздармен байланысты болатын көптеген ДНҚ-лармен байланысты. Негізінен гистон тәріздес НU, Н-NS и HNF, сонымен бірге бактериалды хромосомалардың қызметіне және олардың ішкі жасушалы компактизациясына үлкен әсер ететін ақуыздармен
- Алайда лабильді «компактостың» түзілуімен конденсацияның бөлшектік молекулалық механизмдері әзірше белгісіз.



- *a* – криофиксация көмегімен алынған бактериалды жасушалардың қималарының электронды-микроскопиялық суреті. 1 және 2 – бір сурет.
- 2 суретте ақ дақтармен рибосомалардан еркін болатын цитоплазмалардың аумақтары белгіленген. 3 суретте антиденелердің көмегімен арнайы боялған ДНҚ молекулалары көрсетілген. На фотографии 2 белыми пятнами отмечены области цитоплазмы, свободные от рибосом.
- *б* – А. Райтер және А. Чангтың қызметтік-белсенді күйіндегі нуклеоидтің моделі. Белсенді транскрипцияланатын ДНҚ-ның көптеген тозақтары көрсетілген.

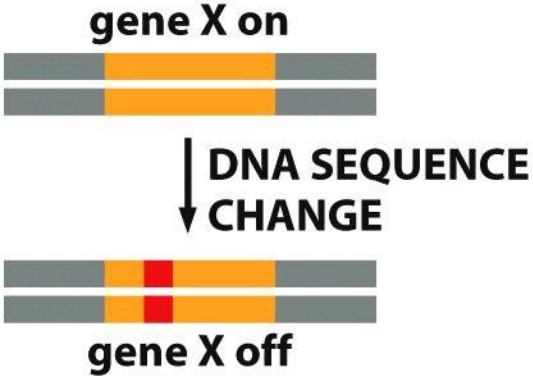
- DE. Coli ДНҚ-ның хросомды ұзындығы  
~4,6 млн. п.о. құрайды.



- Электронды микроскопияның көмегімен жасалған бактериалды жасушаны зерттеу нуклеоидтер рибостардан еркін болатын, диффузиялық боялған аумақтар түрінде болатындығын көрсетті.
- Нуклеоидтердің сыртқы бөлігіндегі ДНҚ-ның шығынқы бөліктері қоршаған цитоплазмаға бағытталған.
- Арнайы антиденелердің көмегімен РНҚ молекулалары-полимераздар, ДНҚ молекулалары-топоизомераздар және HU гистон тәріздес ақуыздардың молекулалары нуклеоидтермен байланысты екендігін көрсетті.
- ДНҚ-ның шығынқы бөліктері нуклеоидтердің перифериялары бойынша әдетте транскрипцияға енгізілген, бактериалды хромосоманың сегменттері сияқты интерпретацияланады. Бұл бөліктер жасушаның физиологиялық күйіне байланысты транскрипциялы-белсенді күйде болатын немесе транскрипцияны басу кезінде нуклеоидтердің ішіне илетіндігі ұйғарылады.

- Хроматиннің құрылымының кейбір түрлері тұқым қуалауы мүмкін; яғни құрылым тікелей клеткалардан ұрпаққа берілуі мүмкін.
- Өйткені бұл жасуша жады ДНҚ тізбегін өзгертпей, ақуыздың тұқым қуалау құрылымына негізделгендіктен, ол эпигенетикалық тұқымқуалаушылыққа тән.
- Грек тіліндегі “ері” префиксі «on» дегенді білдіреді және механизмнің мәніне сәйкес келеді, себебі эпигенетика - ДНҚ негізінде генетикалық тұқымқуалауға негізделген мұра нысандарынан тұрады.

# GENETIC INHERITANCE



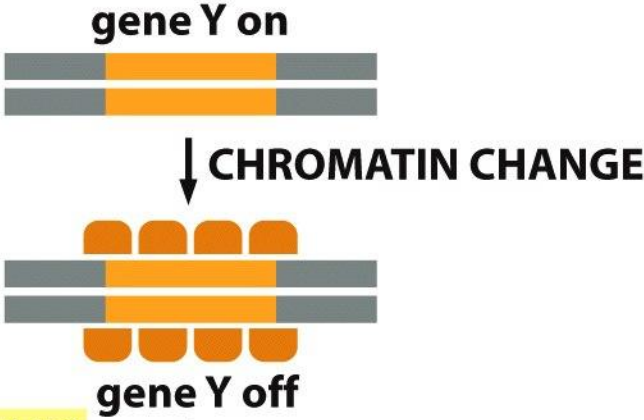
MULTIPLICATION OF SOMATIC CELLS



PRODUCTION OF GERM CELLS



# EPIGENETIC INHERITANCE



# Құбылыс әсері

- ДНҚ-ның гетерохроматин өңірлері, әдетте, транскрипцияланбайды және транскрипциялық реттеудің маңызды факторы болып табылады.
- Егер инверсия немесе транслокация нәтижесінде пайда болған ген гетерохроматикалық аймаққа енсе, ол транскрипцияны жоғалтады және бұл құбылыстың әсері деп аталады.

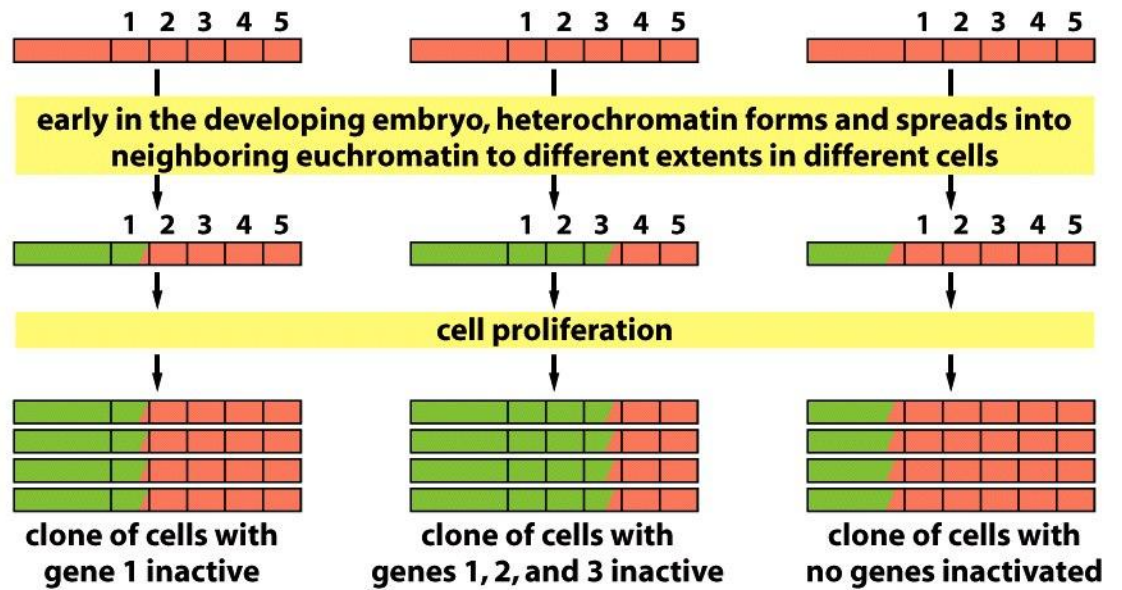
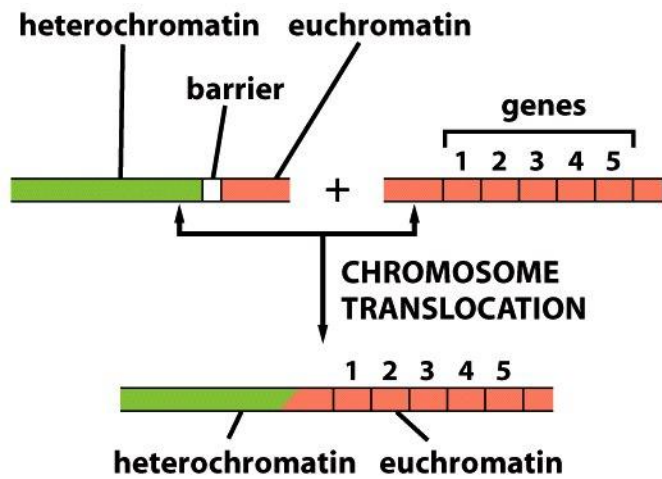
- Көптеген ғалымдар нуклеосомаларды «бейтарап тұрғындар» деп санай отыра, эукариоттардағы гендердің реттелуі нуклеосоманың айналасында жүреді деп есептейді.
- Биохимиктер сүтқоректілердің хроматинінің гистонды және гистонсыз ақуыздардың шамамен тең массасынан тұратындығын анықтады.
- Бұл орта есеппен әрбір 200 жұп ДНҚ нуклеотидінің гистонды емес ақуыздардың 1000 аминқышқылымен байланыстырылғандығын білдіреді.
- Бұл ақуыздардың көбісі нуклеосомаларға байланысты және олардың көптігі гистондардың «орау материалынан» маңыздырақ екенін көрсетеді.

- Гистондардың гендердің реттелуі үшін маңызды емес деген көзқарасқа қарсы тұрудың екінші себебі төрт негізгі гистондардың реттіліктеріндегі эволюциялық өзгерістердің таңқаларлық төменгі жылдамдығына негізделген.
- Мысалы, сүтқоректілердің және бұршақ гистонының H4 тізбектері тек екі аминқышқылымен ерекшеленеді, бұл гистон H4 реттілігіндегі 102 аминқышқылдарының кез келгенін алмастыру сол ағзаларға зиян тигізетіндігін білдіреді.
- Табиғи іріктеу барысында, тек 2 аминқышқылдары 500 миллион жылдан астам кездейсоқ ауытқуда алмастырылды.
- Сонымен қатар, генетика мен цитологияның тіркесімі хроматиннің белгілі бір түрін нуклеотидтік тізбектілігіне қарамастан жинақтайтын гендерді басып тастайды.

- Жасушалардың кейбір субпопуляциясында гендердің репрессияланған күйі тұрақты тұқымқуалауға жақын эухроматикалық аймақтардың гетерохроматизациясы **мозаикалық типті әсер (PVE)** деп аталады.
- Әрбір жасушада геннің инактивациясы дамудың ерте кезеңдерінде орын алады, содан кейін репрессияға ұшыраған әрбір нақты жасушаның ұрпағында сақталады.
- PVE температура мен әртүрлі генетикалық факторларды қоса алғанда, әртүрлі әсерлерге сезімтал: қосымша Y-хромосомасы болғанда, модификаторлы гендердің әсері және т.б.
- Дрозофиланың 120-дан астам локусы белгілі, сол мутациялардың бірі PVE-ге әсер етуі мүмкін.

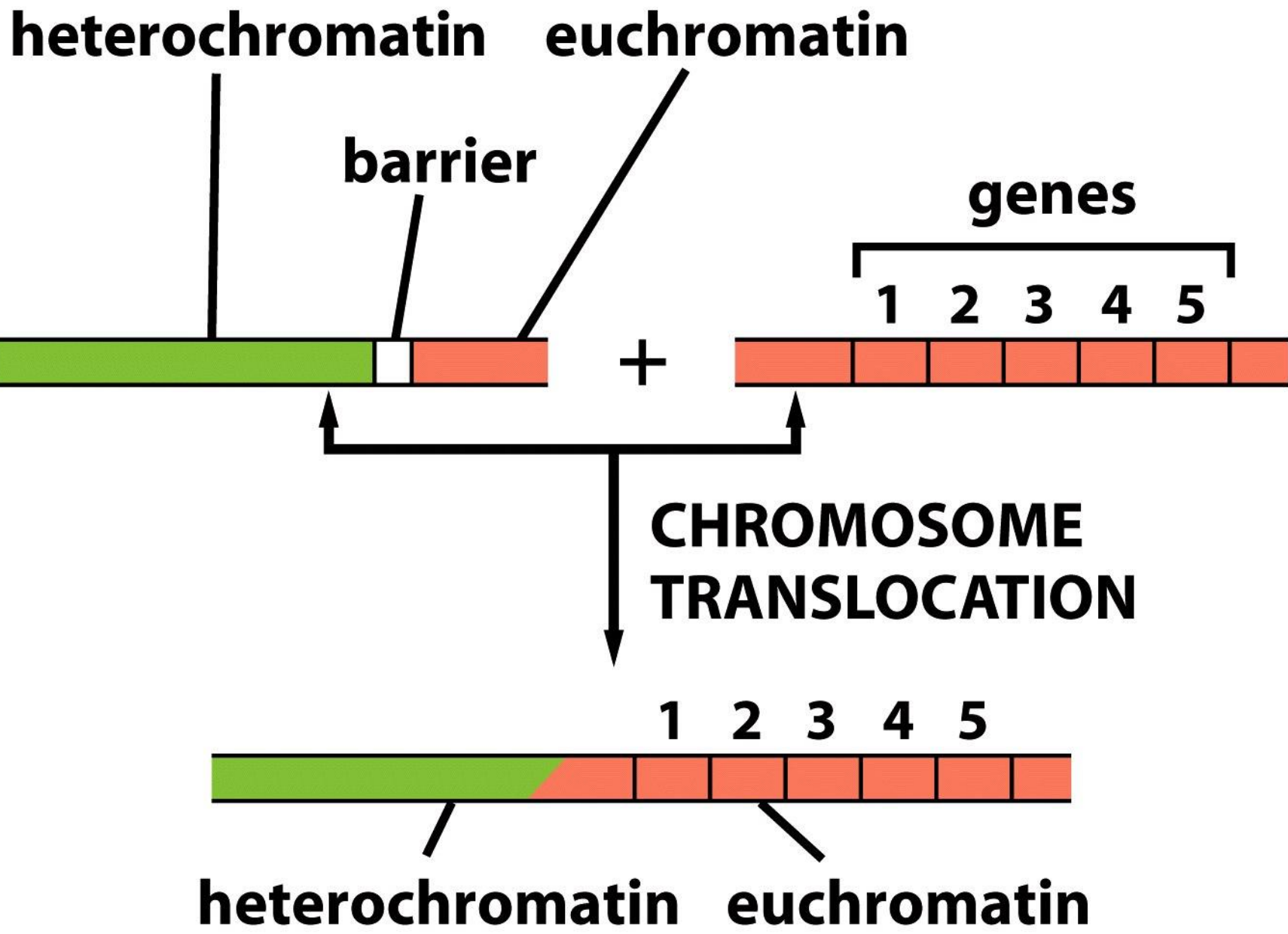
- Дрозофила гетерохроматин аймағын эухроматин аймағына тікелей байланыстыратын, хромосомалық бұзылу жерлеріне жақын эухроматикалық гендерді инактивтеуге бейім.
- Инактивация аймағы шыбын ұрығының әртүрлі алғашқы клеткаларында, әртүрлі қашықтыққа дейін созылады, бірақ гетерохроматиннің күйі генде орнатылса, ол әдетте осы жасушаның барлық ұрпақтары арқылы тұқымқуалаушылыққа ие болады.

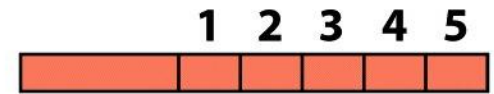
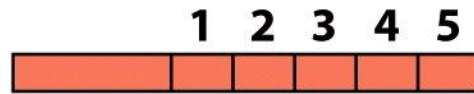
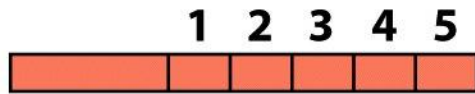




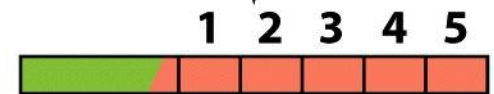
(A)

(B)

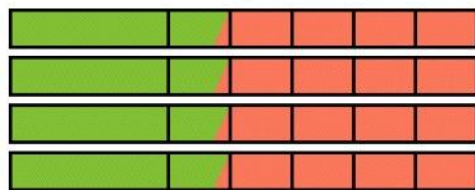




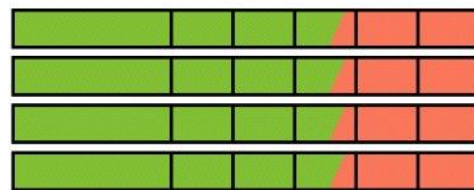
**early in the developing embryo, heterochromatin forms and spreads into neighboring euchromatin to different extents in different cells**



**cell proliferation**



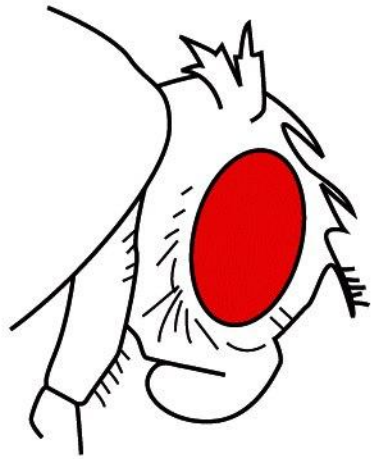
**clone of cells with gene 1 inactive**



**clone of cells with genes 1, 2, and 3 inactive**



**clone of cells with no genes inactivated**



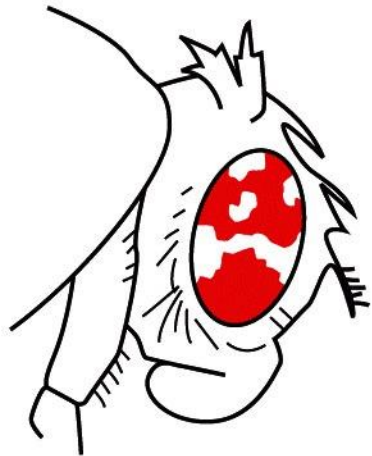
**White gene  
at normal  
location**

**barrier**

**heterochromatin**



**rare chromosome  
inversion**



**barrier**

**White gene  
near heterochromatin**

- И.Ф. Жимулева зертханасында компактивтіліктің басталу орталықтарының айналасында белгілі біртегіздену белоктарының таралуына негізделген мозаика түрінің позицияларының әсерін қалыптастыру моделі ұсынылды.

Осыған қатысты бірнеше болжамдар бар:

- 1) компактивацияны инициациялау орталықтары эухроматин және гетерохроматин түрінде де бар;
- 2) біртегізденуші ақуыз молекулалары тек хроматиндердегі аймақтарға ғана емес, бір-біріне де мультимерлі комплексті қалыптастыра алады.



*Рис. 3.11.* Игорь Федорович Жимулев (член-корреспондент РАН) и Елена Сергеевна Беляева — новосибирские цитогенетики, проложившие новые пути в исследовании функционирования политенных хромосом дрозофилы.

Показали ограниченность концепции “один диск — один ген” и доказали возможность содержания нескольких генов в одном диске. Внесли существенный вклад в исследования механизмов эффекта положения и регуляции генной активности в политенных хромосомах

## **X-хромосома инактивациясы**

- *Гомологтық хромосомалардың және олардың аймақтарының дифференциалдық белсенділігі* гендердің дифференциалды белсенділігінің мысалы болып табылады.
- *Лайонизация феномені* (М. Лайон) - сүтқоректілердің аналарындағы X хромосомаларының біреуінің инактивациялауы, дозаның өтелгендігімен түсіндіріледі.
- XX ұрғашының X хромосомаларының біреуін инактивациялау оның гетерохроматизациясымен және гетеропикнотикалық жыныстық хроматиннің, **Барра денешігінің** құрылуымен қамтамасыз етіледі.

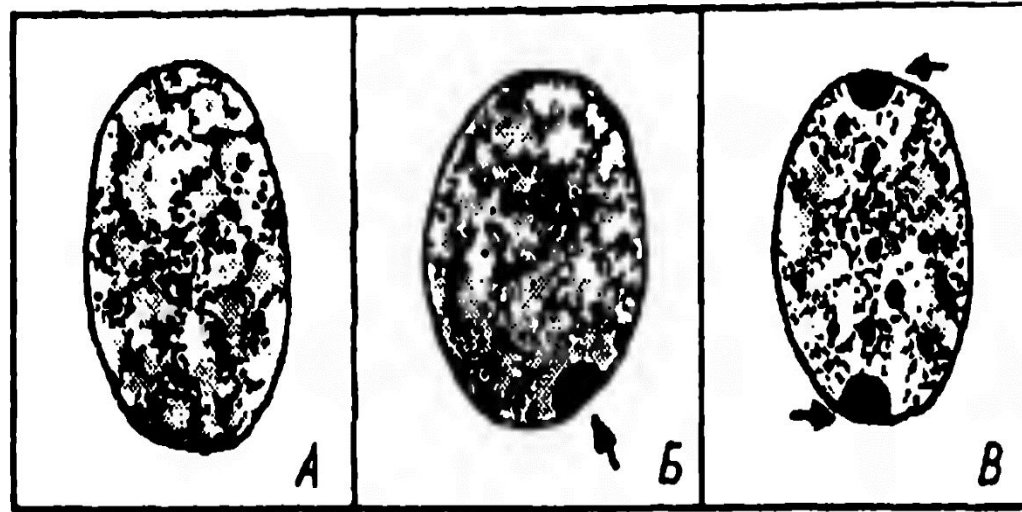


***Рис. 3.14.*** Мэри Лайон. Выдающийся английский цитогенетик.

Открыла инактивацию X-хромосомы у млекопитающих. На основании ее работ в мировой генетике сформировалось целое большое направление, посвященное изучению открытого ею феномена, играющего ключевую роль в дозовой компенсации у млекопитающих



- Лайон көрсеткіштеріне сәйкес:
- 1) гетеропикнотикалық Х хромосомасы бір жануардың әртүрлі жасушаларында атадан немесе анадан шыққан болуы мүмкін;
- 2) бұл хромосома генетикалық белсенді емес.



*Рис. 3.15.* Ядра эпителиальных клеток гортани человека, окрашенные крезил-виолетом (по: *Moore, 1977*).

*А* — клетка нормального мужчины (*XY*) не содержит тельца Барра. *Б* — клетка нормальной женщины (*XX*) содержит одно тельце Барра (указано стрелкой). *В* — клетка женщины с тремя *X*-хромосомами содержит два тельца Барра; активна только одна *X*-хромосома

- X-хромосомалардың біреуі эмбриональдық дамудың ерте кезеңдерінде инактивтенеді.
- X-хромосомалардың екеуі де ооциттерде және ерте бөліну кезінде жұмыс істейді.
- Инактивация индикаторларының бірі - жыныстық хроматин органдарының (Барра денешіктері) қалыптасуы.

- Адамдар мен макакалардың жыныстық хроматині 10-12 күндік бластоцистің трофобласт клеткаларында және 16-19-ші күндерде эмбриональды жасушаларда анықталды; яғни, 2000-5000 жасушалар сатысында.
- Инактивация мезодерма мен эктодерманың бөлінуінен әлдеқайда бұрын эмбриобласт клеткаларының оқшауланғаннан кейінгі уақытқа және **имплантация** уақытына сәйкес келеді.

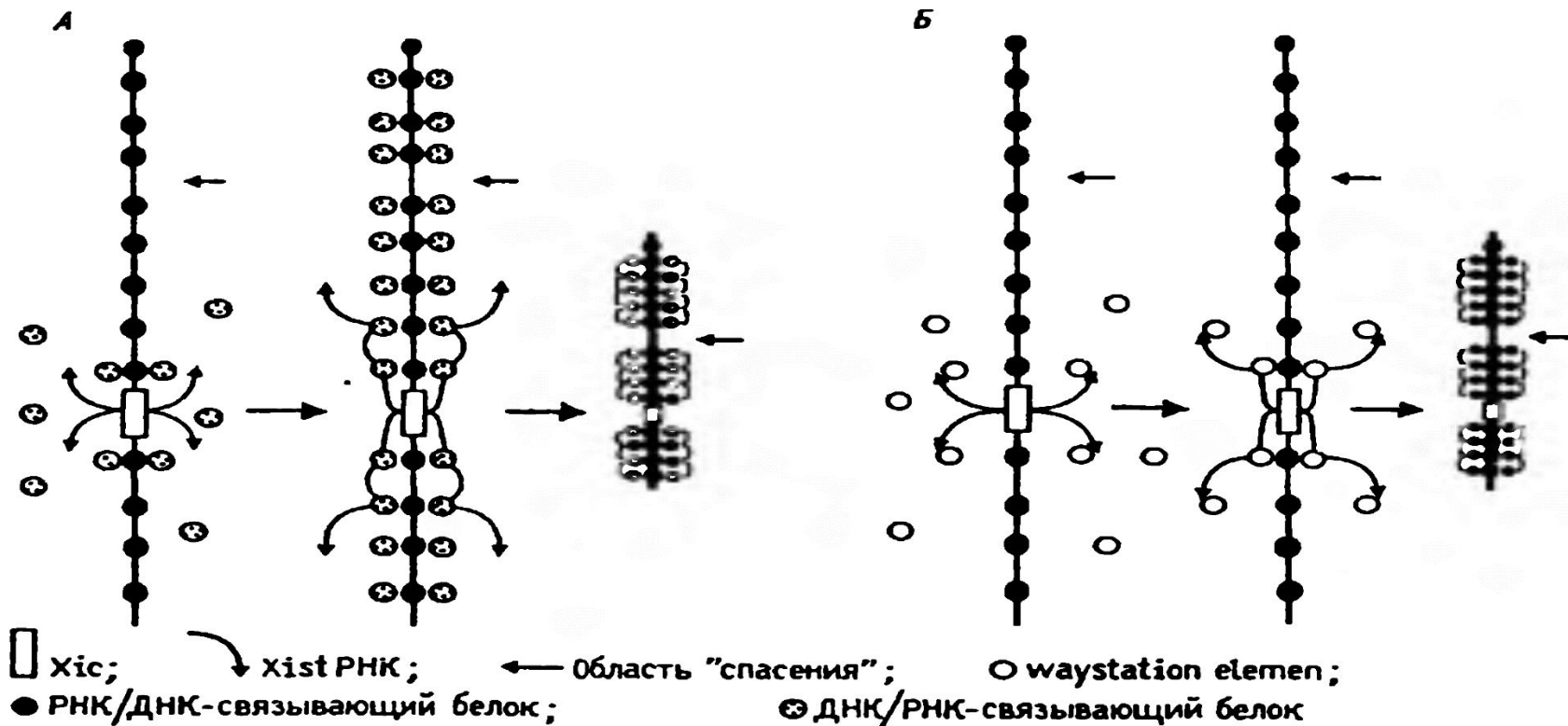
- **П. Рассел 1965 жылы.** X хромосомасының инактивациялануы Xic (X-inactivation center) деп аталатын және адам мен тінтуірдің X хромосомасында локализацияланған жалғыз цис-әрекет ететін локус арқылы жүзеге асырылады деп ұсынды.
- 1991 жылы X хромосомасын инактивтілейтін нақты **Xist** транскрипті анықталды.

- **X хромосомасын инактивациялаудың молекулалық механизмдерінің екі үлгісі ұсынылған.**
- 1. Лайонизация басталмас бұрын, Xist-транскрипт дамудың нақты реттелетін коэффициенті арқылы тұрақсыздандырылады.
- Бұл фактордың деңгейінің төмендеуі бір аллельдің транскрипті тұрақты (Xa) болып отырғанда, сәйкесінше, басқа аллельдің транскрипті жинақтала бастайды (Xi). Ал Xa аллеліндегі Xist генінің транскрипциясы репрессияға ұшырайды.

- 2. РНК-ның тұрақсыз нұсқасы лайонизация басталғанға дейін екі аллельмен де транскрибириленеді.
- X хромосомаларының біреуінің инактивациясының басталуында тұрақсыз нұсқаның синтезі тек бір аллельде (Ха) сақталады, ал басқа аллель тұрақты транскриптті синтез режиміне өтеді. Тұрақсыз транскриптті синтездейтін аллель бірте-бірте репрессияға ұшырайды.

- **X хромосомасы бойынша инактивация қалай таралады?**
- *Бірінші модель.* Xist РНҚ хромосомада «цис-жылжыту» арқылы локализацияланған ақуыздың (way-station elements) жоғары аффинділігі бар РНҚ-мен байланысты.
- *Екінші модель.* Xist RNA белсенді түрде X-хромосомада РНҚ-байланыстыратын ақуыз арқылы way-stations-ға тасымалданады.
- Екі модельде де Xic-локусындағы РНҚ / ДНҚ / белок комплексін қалыптастыру хроматиннің жергілікті конформационды өзгерістерін тудырады, осылайша инактивация «толқынының» таралуын жеңілдетеді.



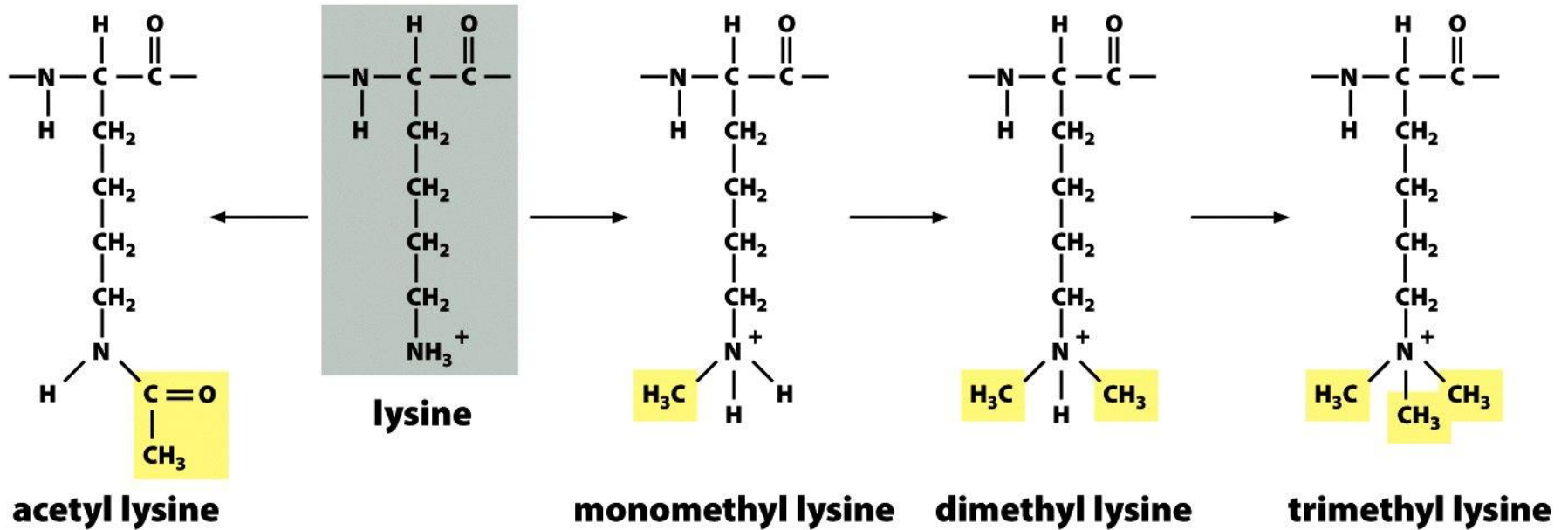


**Рис. 3.16.** Модель распространения X-инактивации (по: Mizzen, 1998).

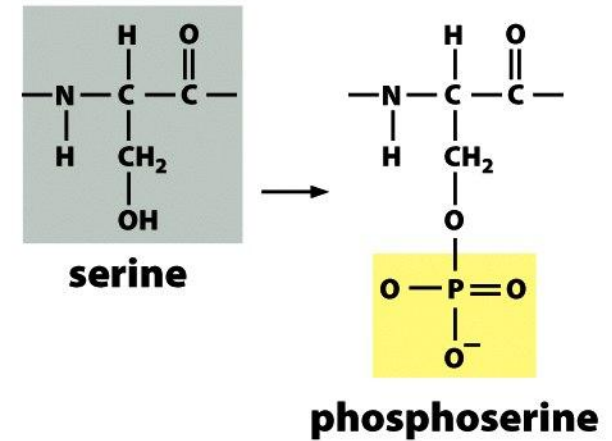
**А** — Xist РНК ассоциируется в *цис*-положении с белками, локализованными в сайтах с высокой аффинностью связывания (way-station elements) в X-хромосоме. **Б** — Xist РНК активно транспортируется РНК-связывающими белками к way-stations в X-хромосоме. В обеих моделях формирование комплекса РНК/ДНК/белок, близкий к Xic (X inactivation center), будет индуцировать локальные конформационные изменения в хроматине, облегчая распространение волны инактивации

- Нуклеосомалық ядроның барлық төрт аминқышқылдарының бүйірлік тізбектері, лизиндердің ацетилденуін, моно-, ди- және триметилденуін қоса әртүрлі ковалентті модификацияға ұшырайды, сондай-ақ сериннің фосфорилденуі жүреді.
- Бүйірлік тізбектердің осындай модификациялануының көп бөлігі нуклеосомадан шыққан сегіз салыстырмалы N-терминалы «гистон құйрығында» кездеседі.
- Дегенмен, нуклеосоманың диск тәрізді ядросындағы бүйірлік тізбектердің белгілі бір модификациясы кездеседі.

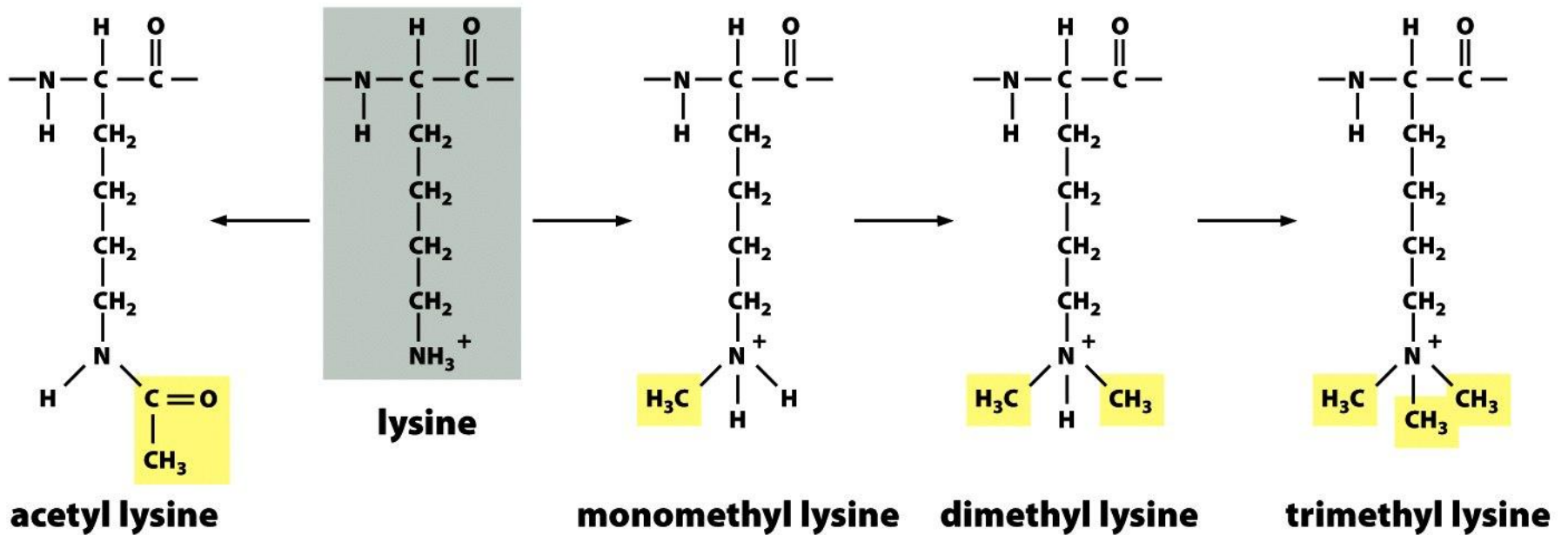
## (A) LYSINE ACETYLATION AND METHYLATION ARE COMPETING REACTIONS



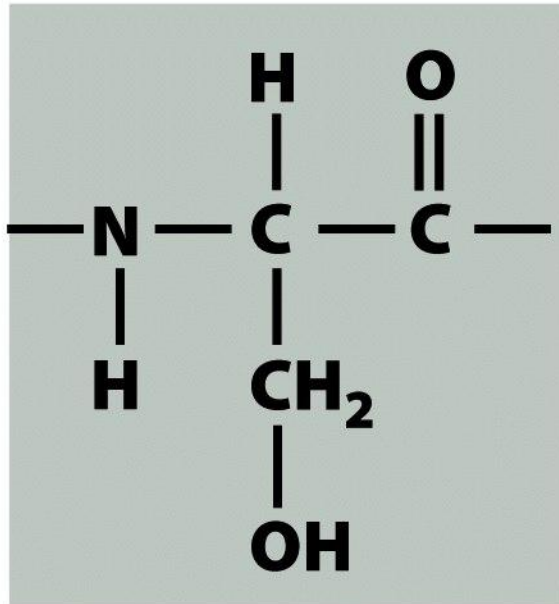
## (B) SERINE PHOSPHORYLATION



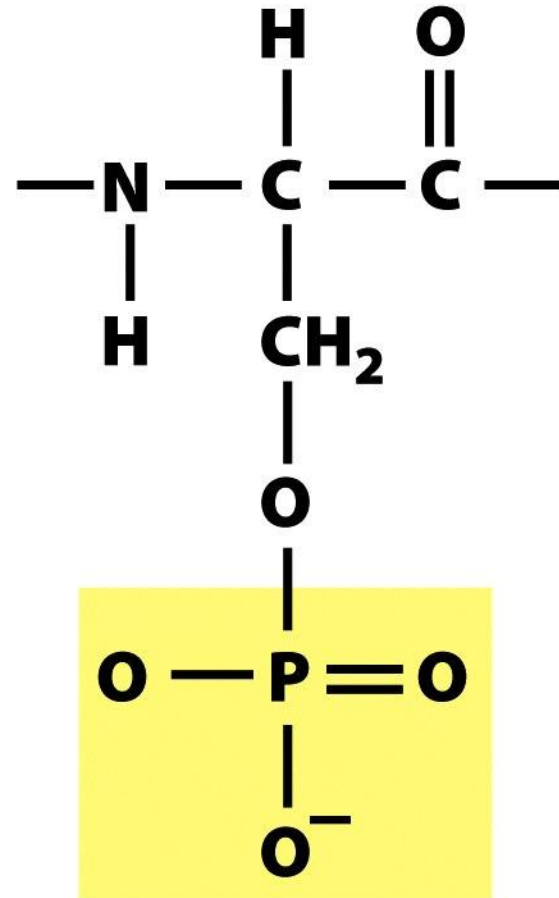
## LYSINE ACETYLATION AND METHYLATION ARE COMPETING REACTIONS



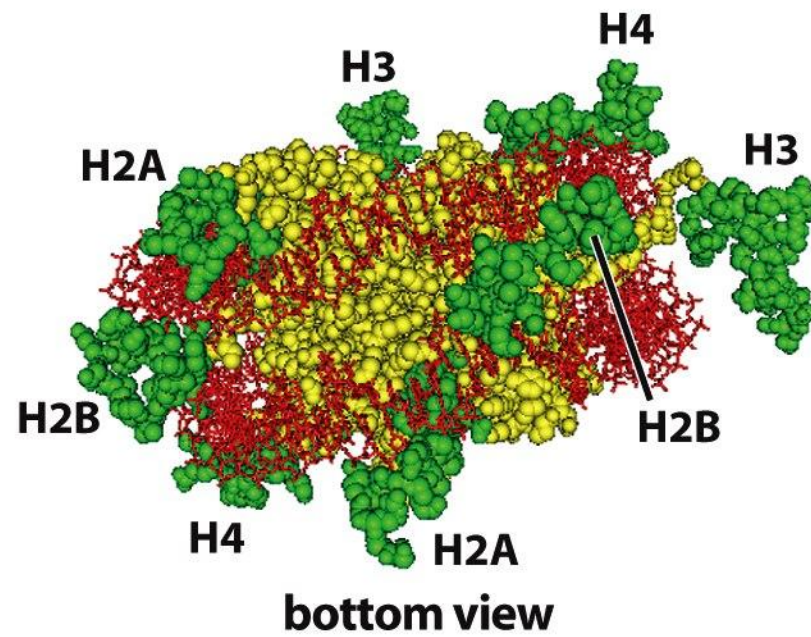
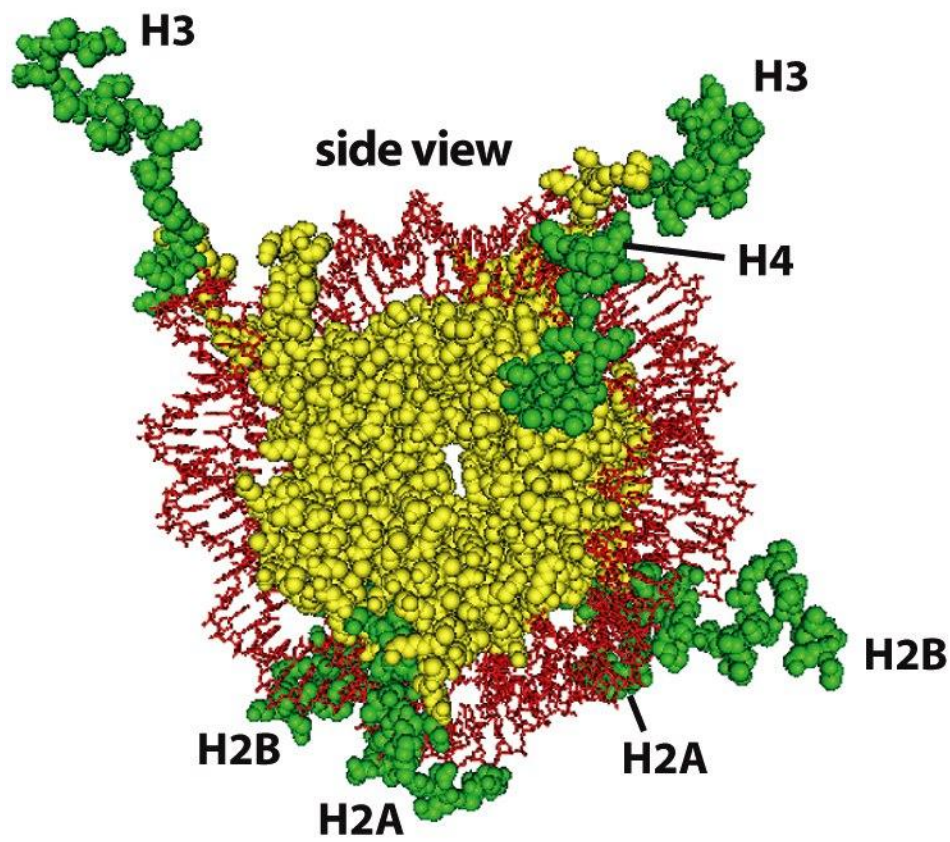
# SERINE PHOSPHORYLATION



**serine**



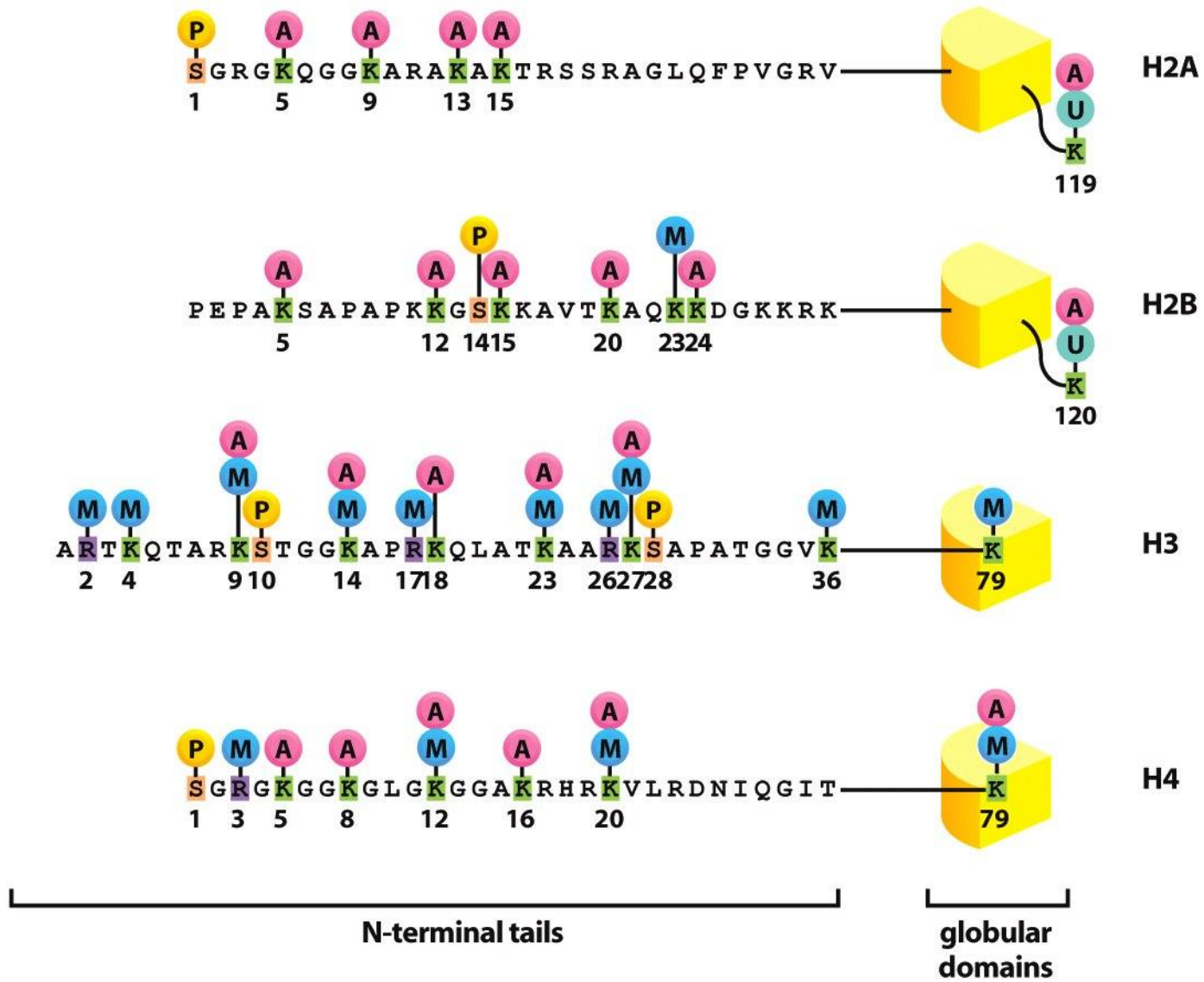
**phosphoserine**



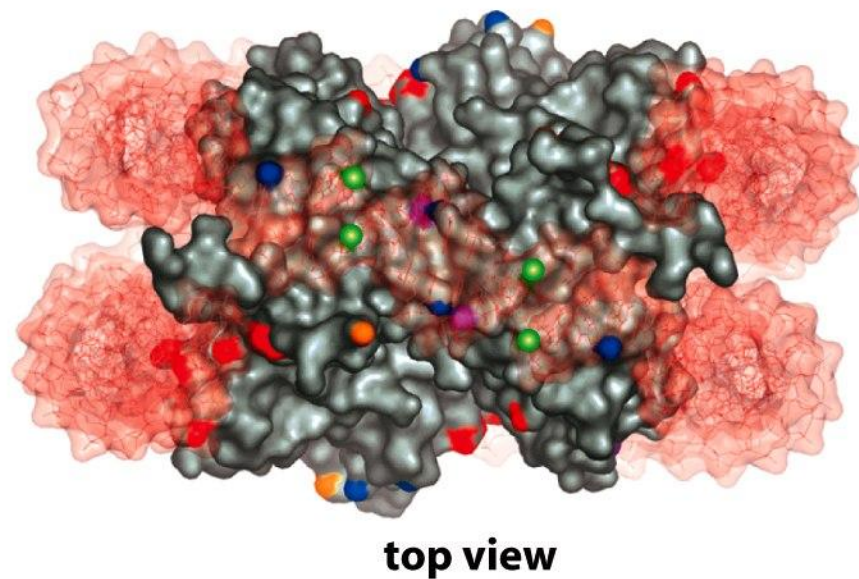
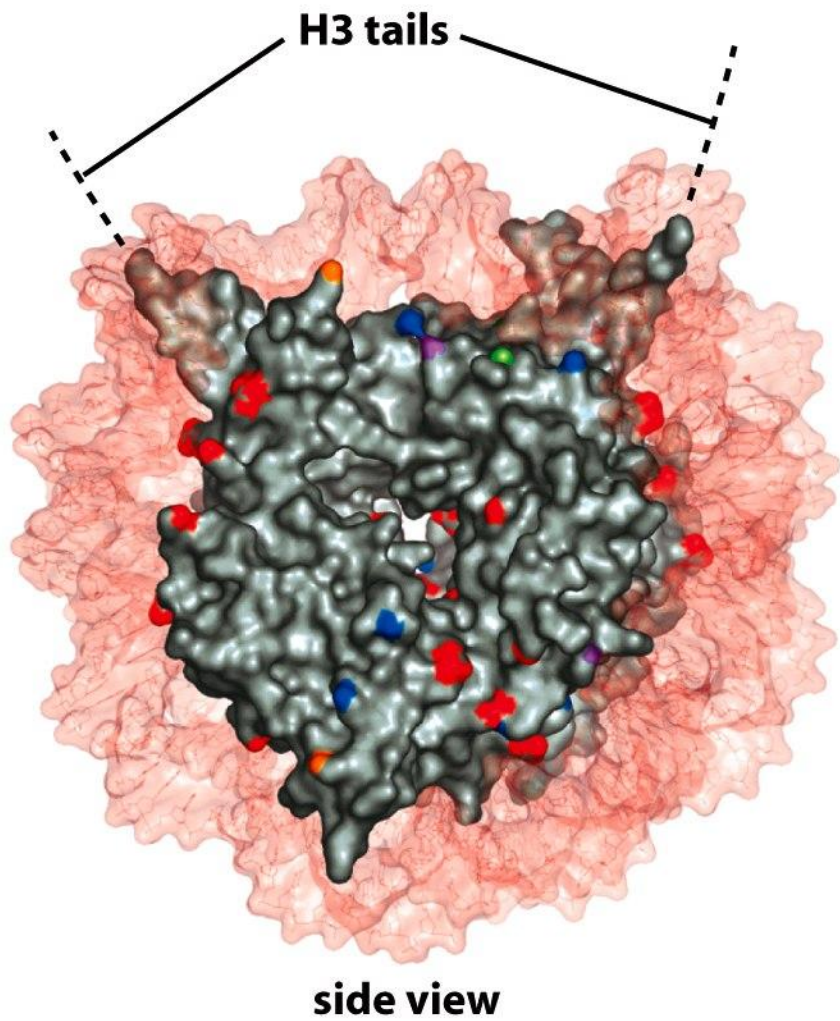
- Нуклеосомадағы аминқышқылдардың модификациясы нақты ферменттермен жүзеге асырылады, бұл тек бір немесе бірнеше аймақта әрекет ететін ферменттер.
- Басқа фермент бүйірлік тізбектің әрбір нақты өзгерісін жоюға жауап береді.
- Мысалы, ацетил топтары әртүрлі гистонацетилтрансфераза (НАТ) жиынтығымен белгілі лизиндерге бекітіледі және гистонды деацетилаз (HDAC) кешендерінің жиынтығымен жойылады.

- Бұл ферменттердің бастапқы «жиналуы» негізінен хромосомалардың ұзындығы бойынша кейбір ДНҚ тізбектерін байланыстыратын гендерді реттейтін ақуыздарға тәуелді және өз кезегінде ағза өмірінің әр түрлі кезеңдерінде жүзеге асады.



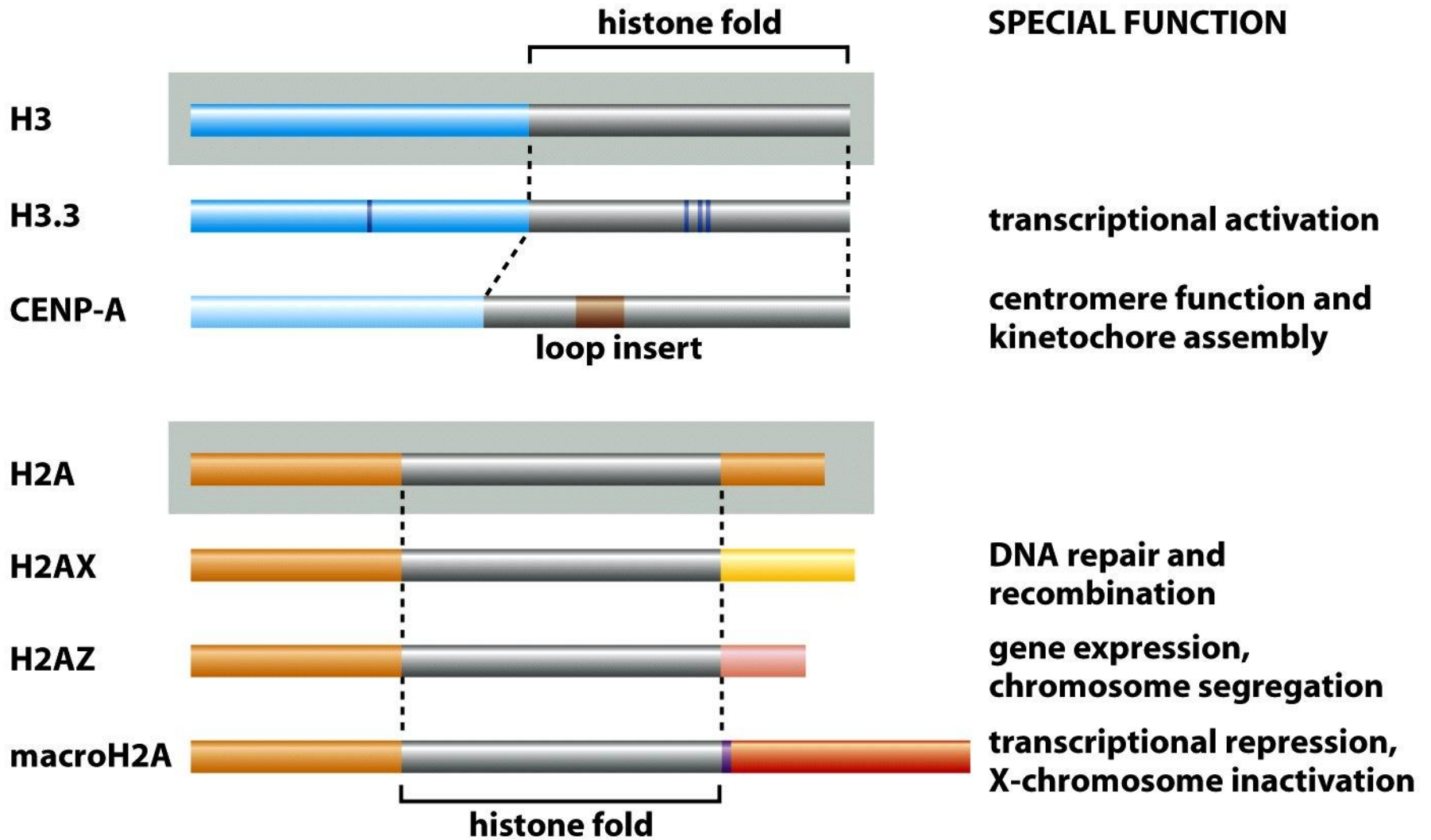


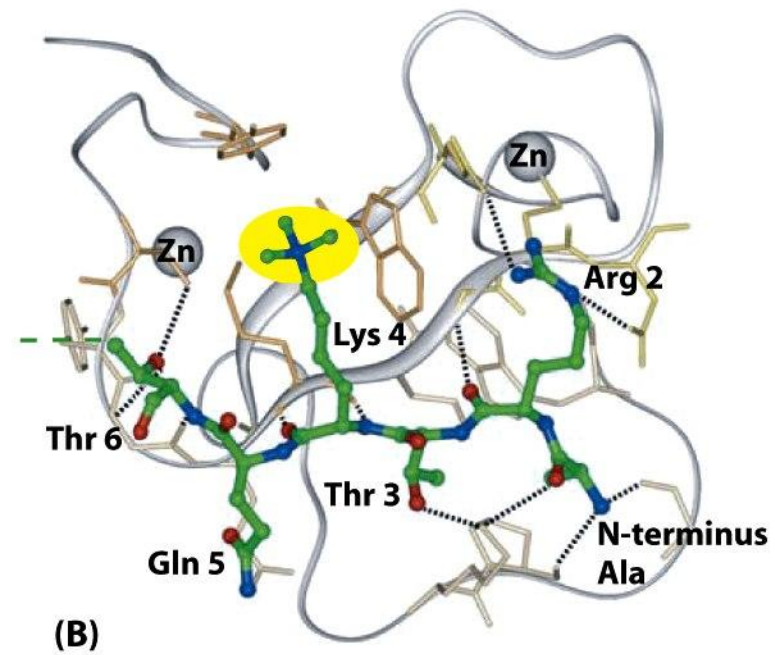
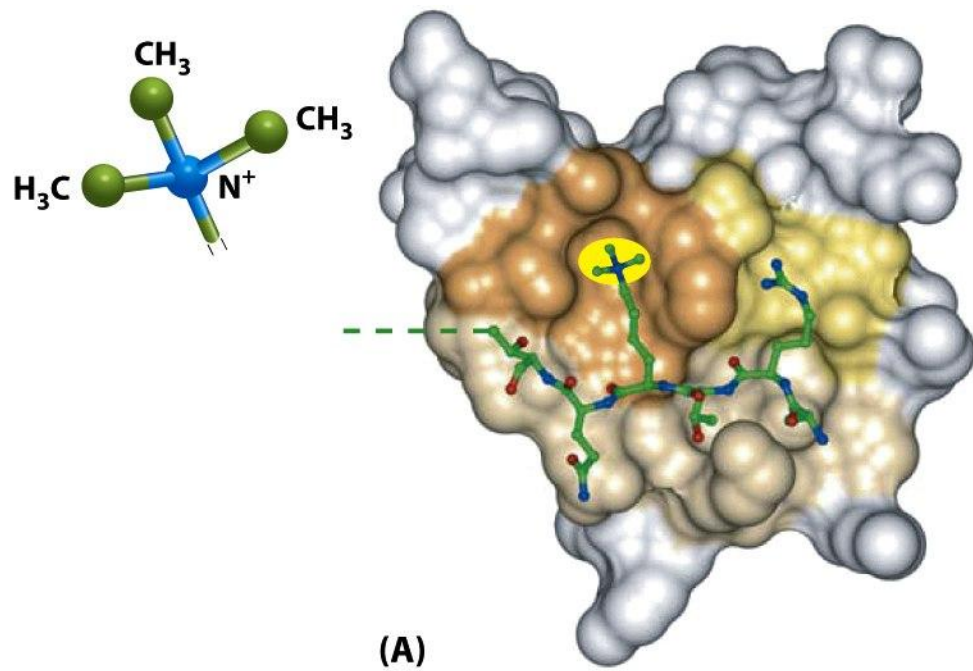
M methylation     
 P phosphorylation     
 A acetylation     
 U ubiquitylation

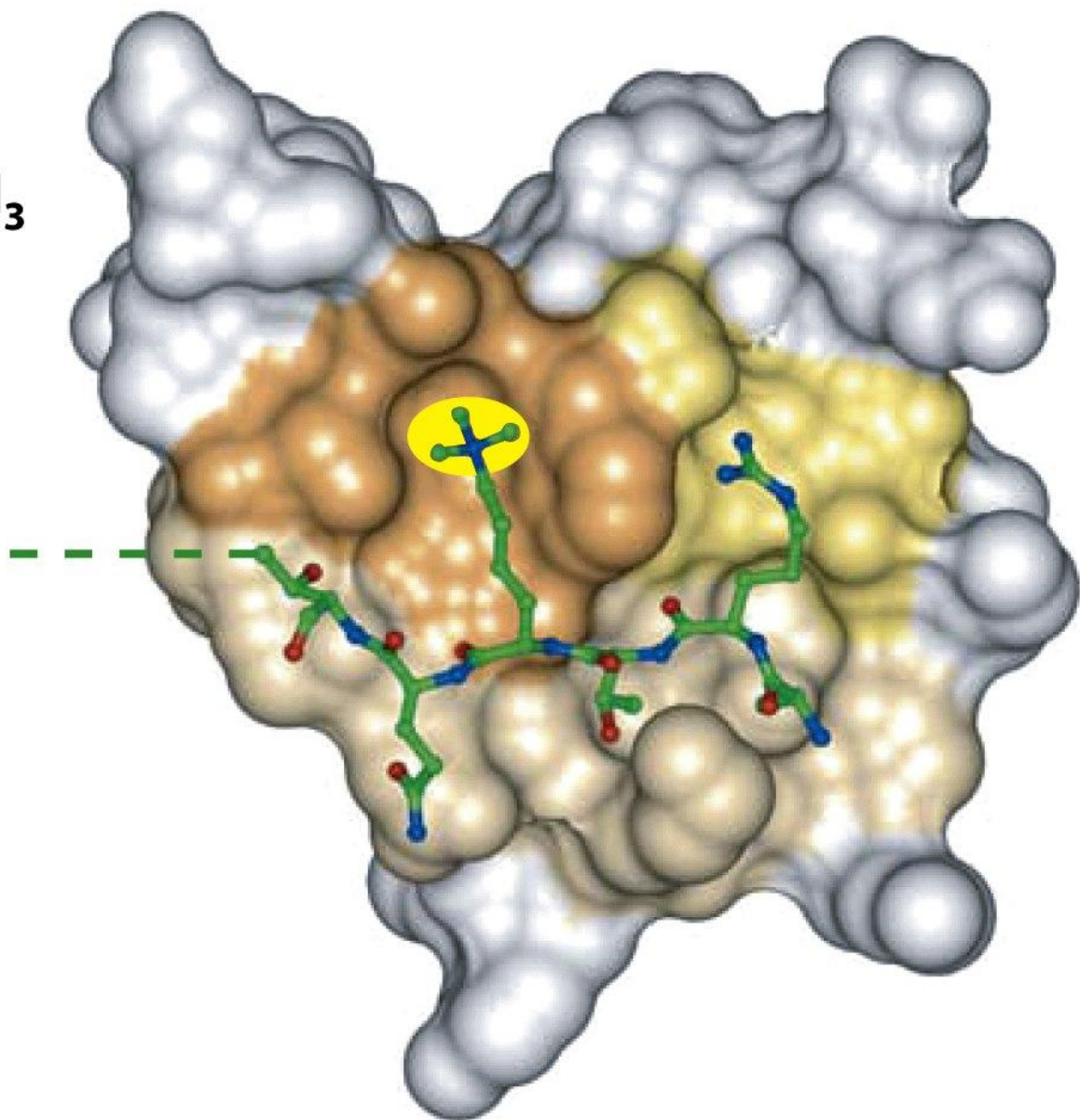
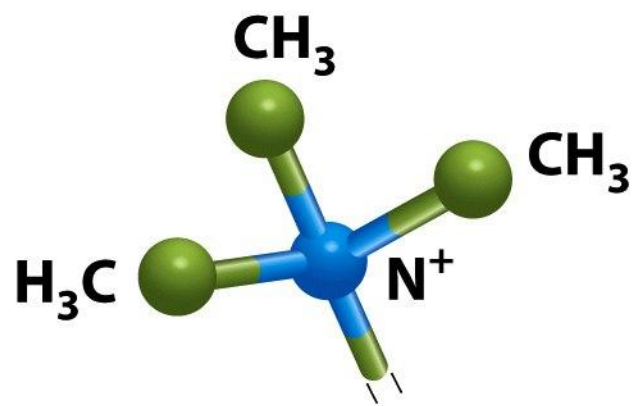


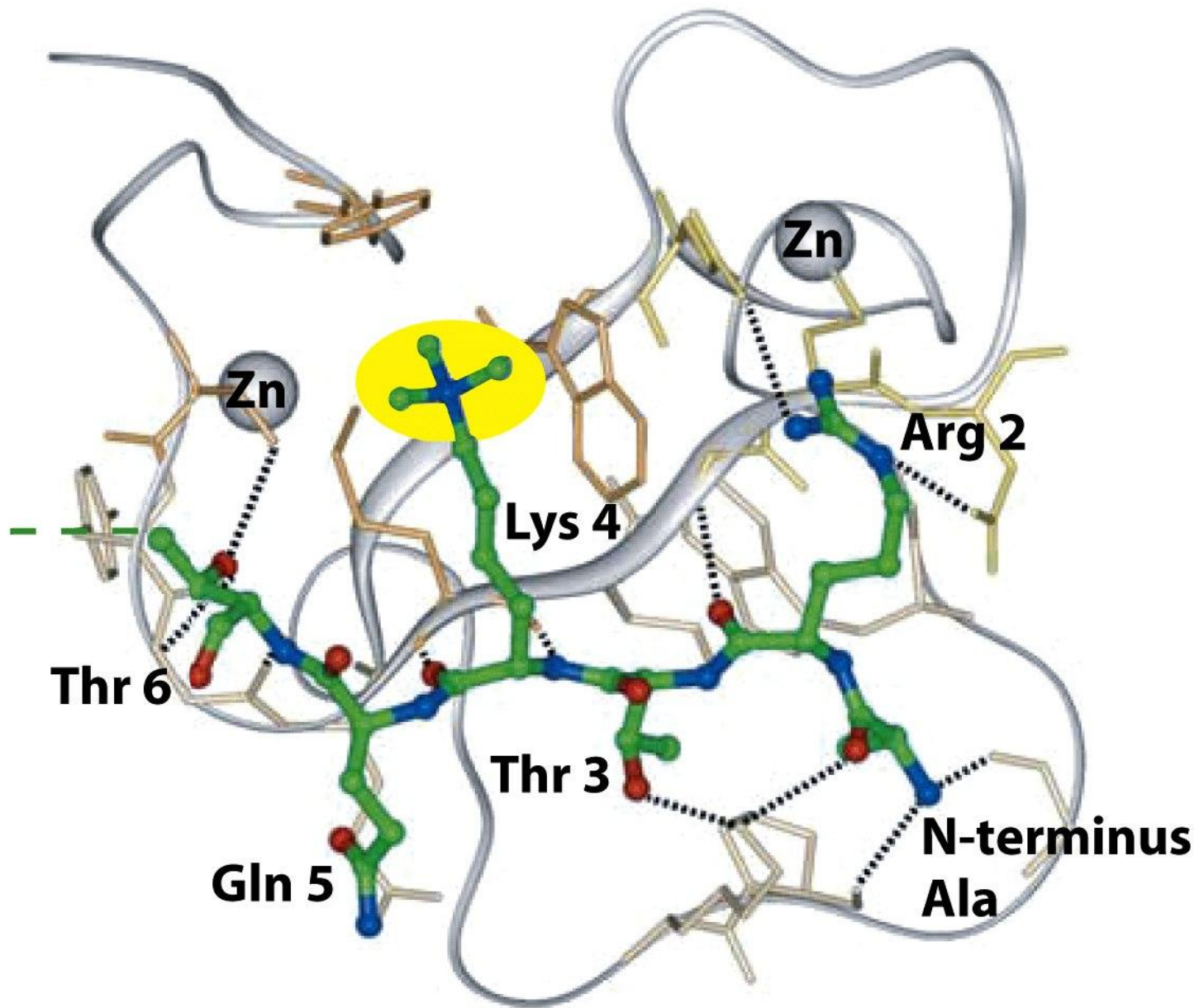
- acetylation
- methylation
- phosphorylation
- ubiquitylation
- acetylation or methylation

- Негізгі гистондар көбінесе жасушалық циклдың S-фазасы кезінде синтезделеді және репликациялық шанышқыдан кейін ДНҚ-ның жаңа түзілген жіпшелері ретінде нуклеосомаларға жинақталады.
- Көптеген кішігірім нұсқалар интерфазада синтезделеді. Олар жиі қазірдің өзінде құрылған хроматинге енеді, бұл АТФ-тәуелді хроматинді қайта құру кешендерімен катализделген гистон алмастыру процесін талап етеді.
- Мұндай реттеу кешендерінде хроматиннің белгілі бір аймақтарын да, гистонның белгілі бір түріне ие гистонды шаперондарын да байланыстыратын суббірліктер бар. Нәтижесінде гистонның әр нұсқасы хроматинге өте селективті түрде салынады.



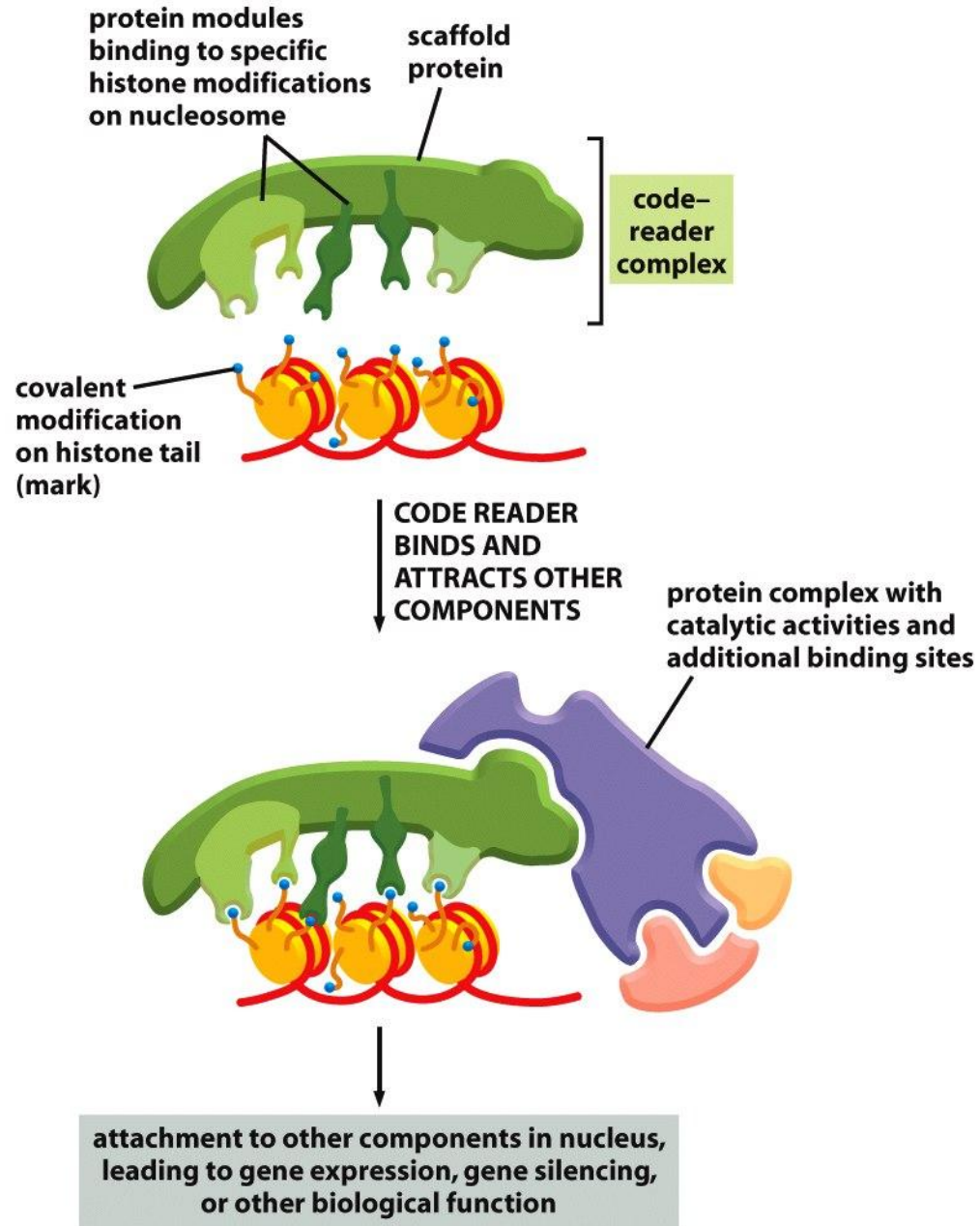




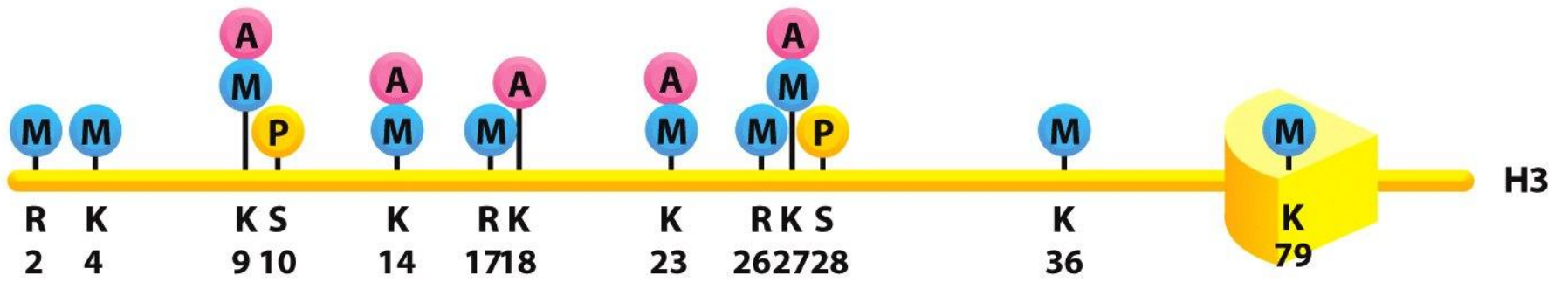


- Шағын ақуыздық модульдер басқа модульдермен бірге жұмыс істеп, кодтық оқу кешені құрамында әрекет етеді; бұл хроматиндегі белгілердің нақты комбинацияларының өздерінің тиісті биологиялық рөлдерін уақытында орындауға мүмкіндік беретін қосымша ақуыздық кешендерді тартуға мүмкіндік береді.



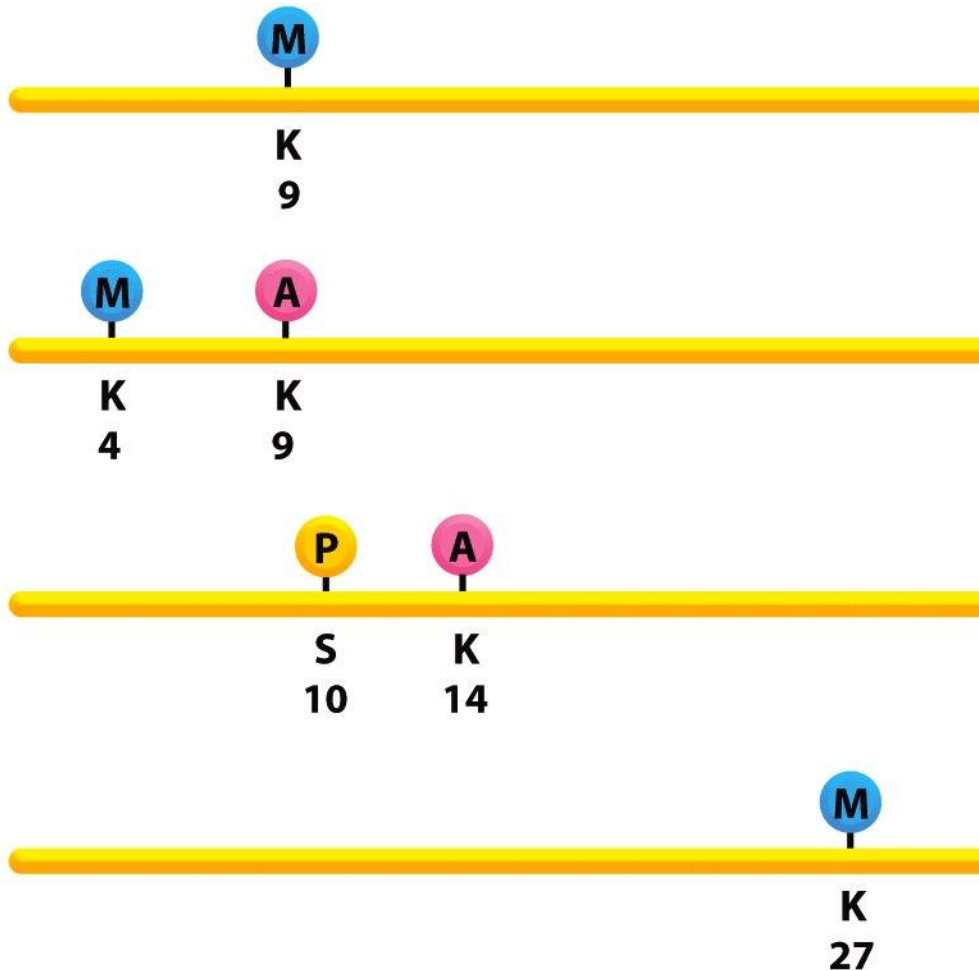


- Мозаикалық әсердің құбылысы хроматиннің кейбір модифицирленген формаларының хромосомалық ДНҚ молекуласы бойында елеулі қашықтыққа таралуын талап етеді.
- Нуклеосомаларда гистондарды модифицирлейтін ферменттер мультисуббірлікті комплекстің бөлігі болып табылады. Олар бастапқыда ДНҚ-байланыстыратын ақуыз тізбегіне тән учаскелердің біреуі арқылы хроматиннің белгілі бір аймағына жеткізілуі мүмкін. Бірақ фермент бір немесе бірнеше нуклеосомаларға «жазады» деген таңба қалдырғаннан кейін ғана тізбекті реакцияға ұқсас процестер орын алуы мүмкін.
- Бұл жағдайда код-жазушы фермент сол ақуыздық жүйеде орналасқан ақуыз санаушы кодпен бірге жұмыс істейді. Екінші ақуызда жапсырманы танитын және оған жақындастырылған нуклеосоманың жанында тіркелген ферменттерді орналастыру арқылы жаңадан өзгертілген нуклеосомамен қатты байланыстыратын кодты оқу модулі бар.
- Осындай оқу-жазу циклдарының арқасында, оқу ақуызы хромосома бойындағы «қолдан қолға» тізбегі бойынша жапсырманы таратып, ДНҚ-дағы жазу ферментін тасымалдай алады.



**modification state**

**“meaning”**

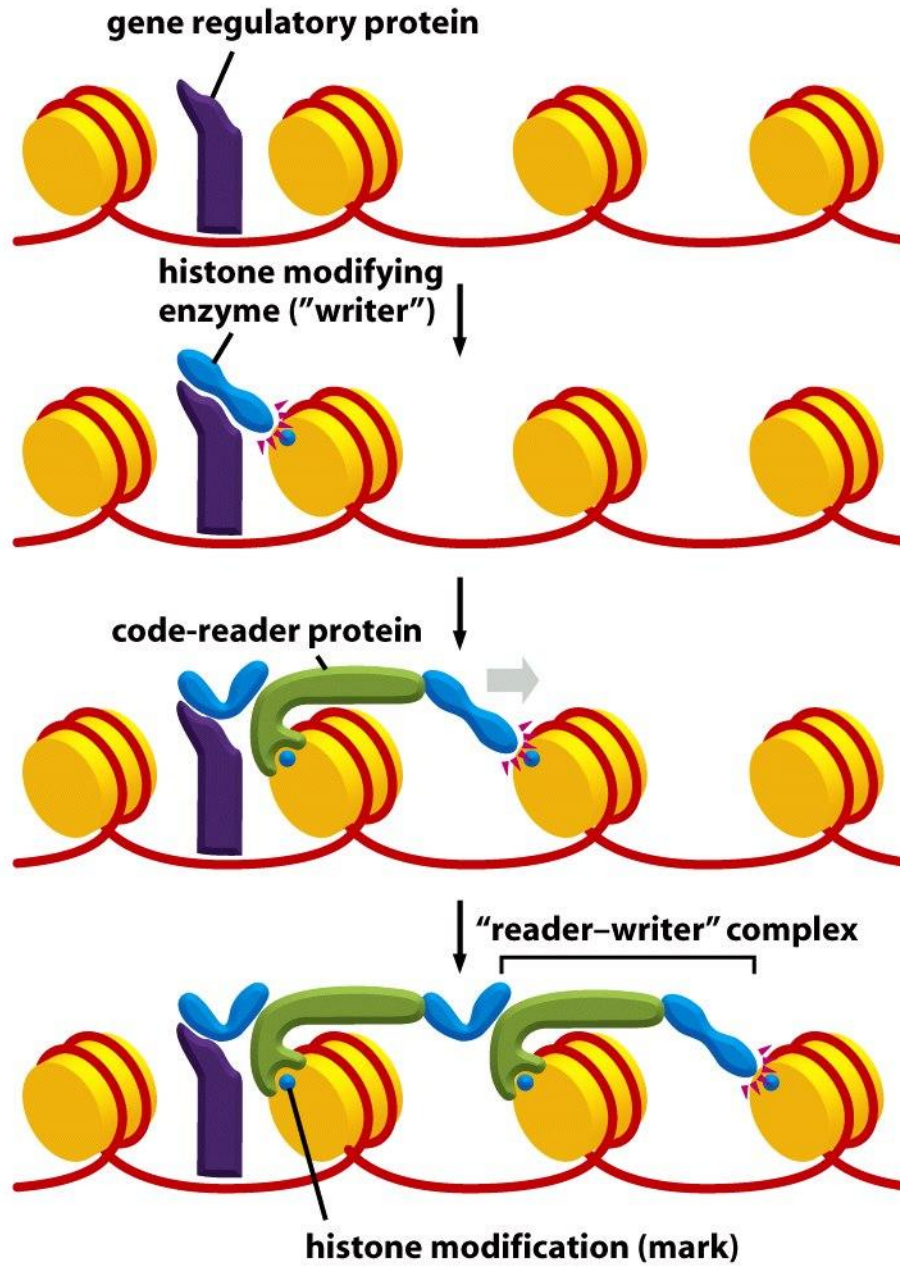


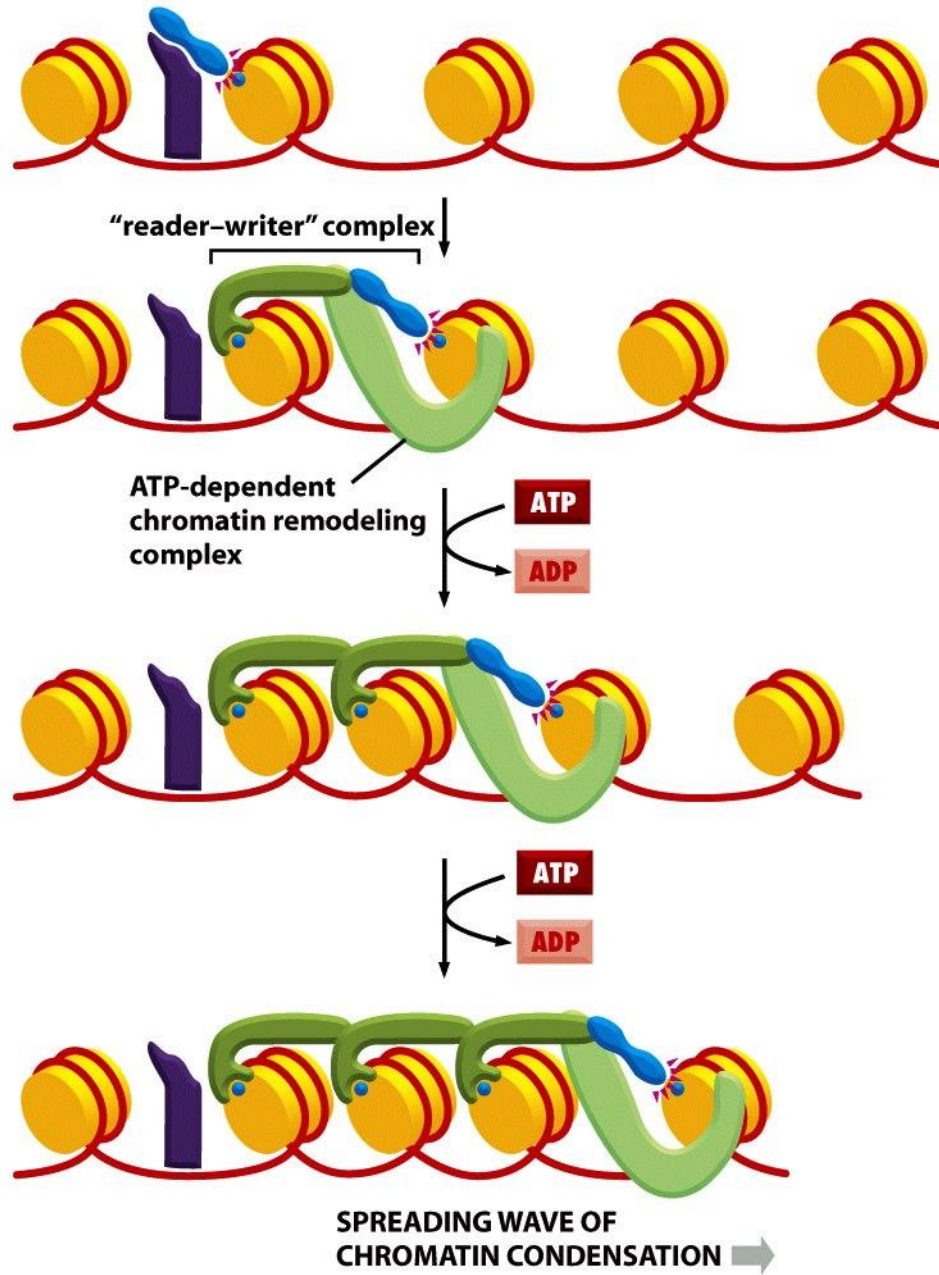
**heterochromatin formation,  
gene silencing**

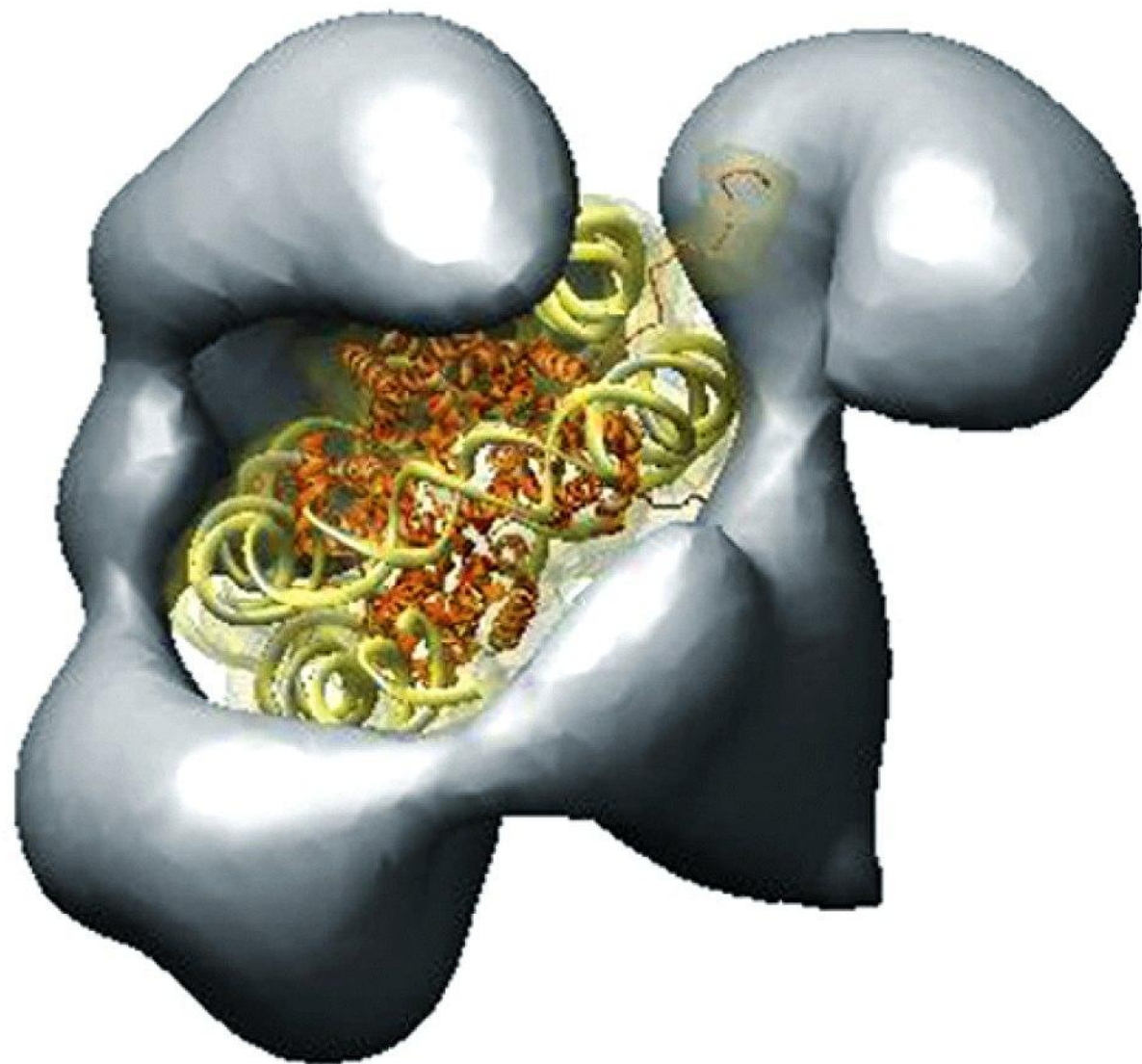
**gene expression**

**gene expression**

**silencing of Hox genes,  
X chromosome inactivation**



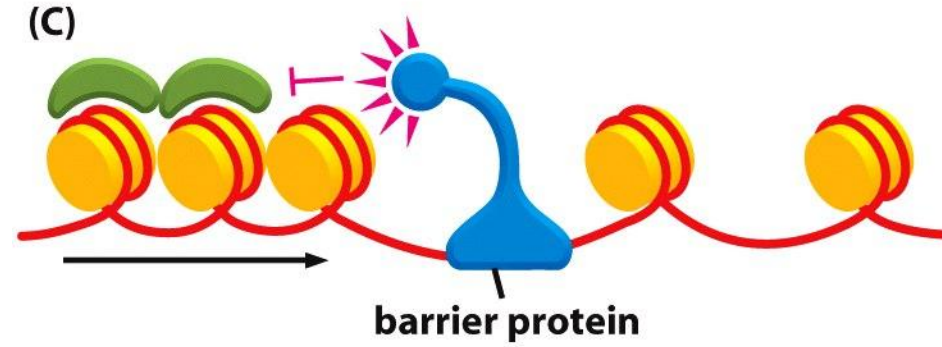
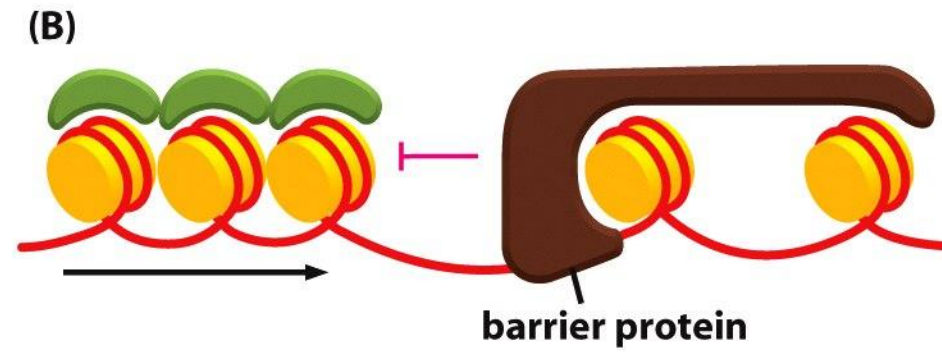
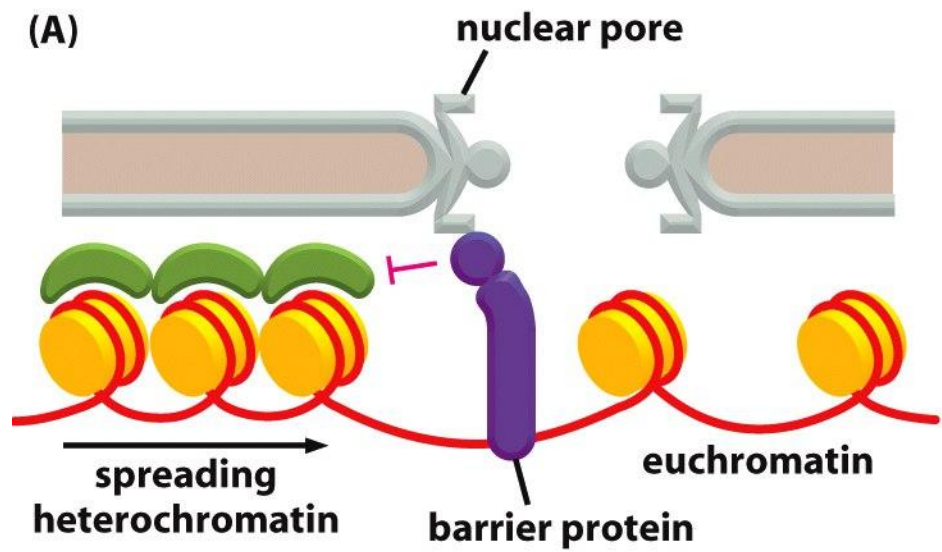


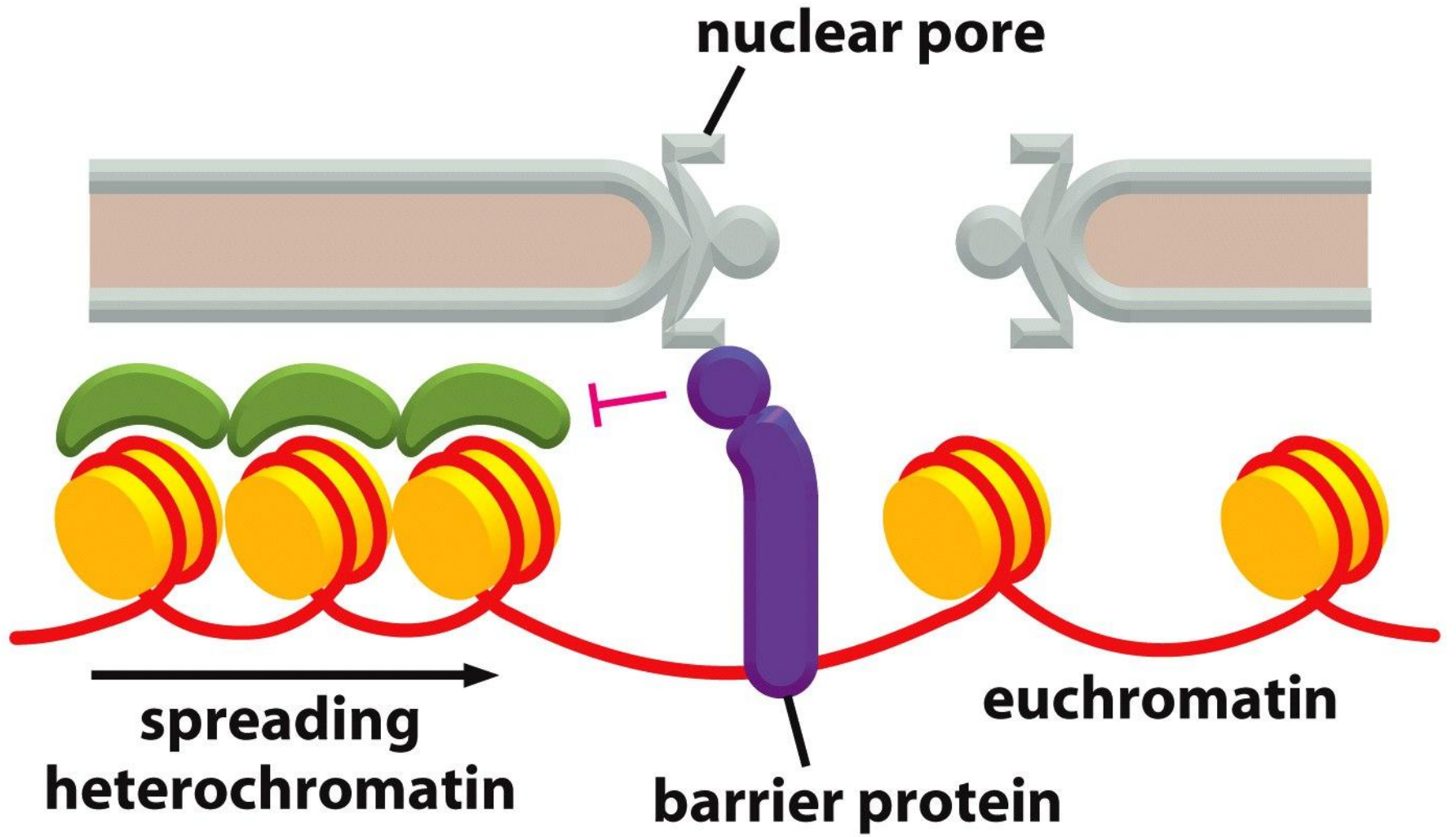


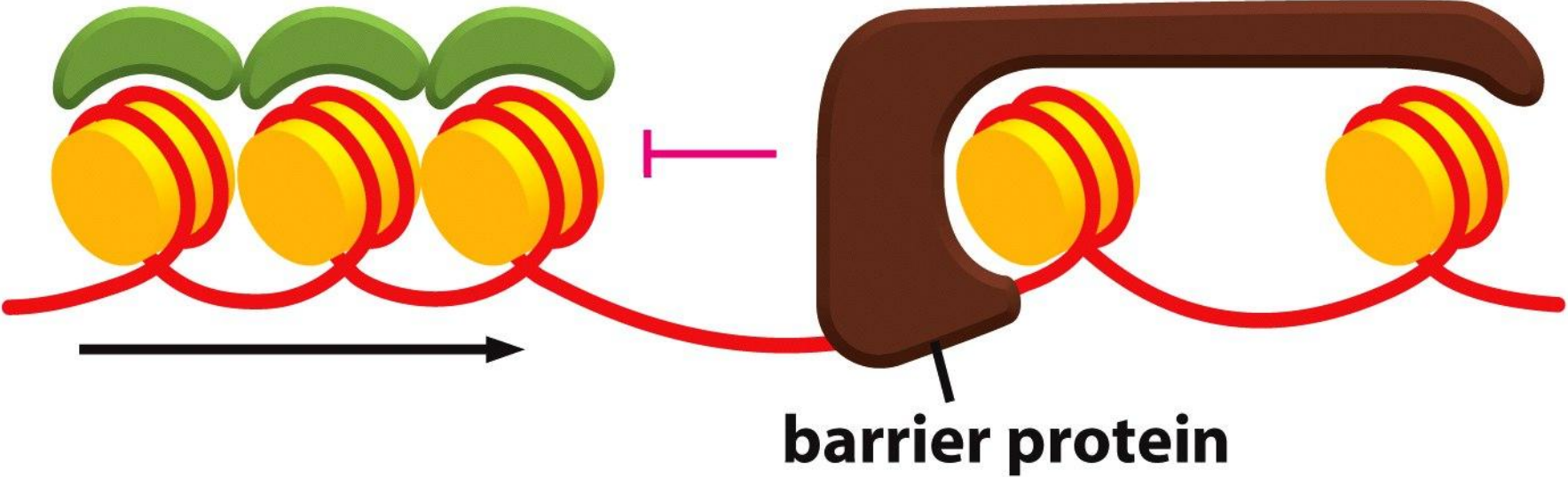
**10 nm**

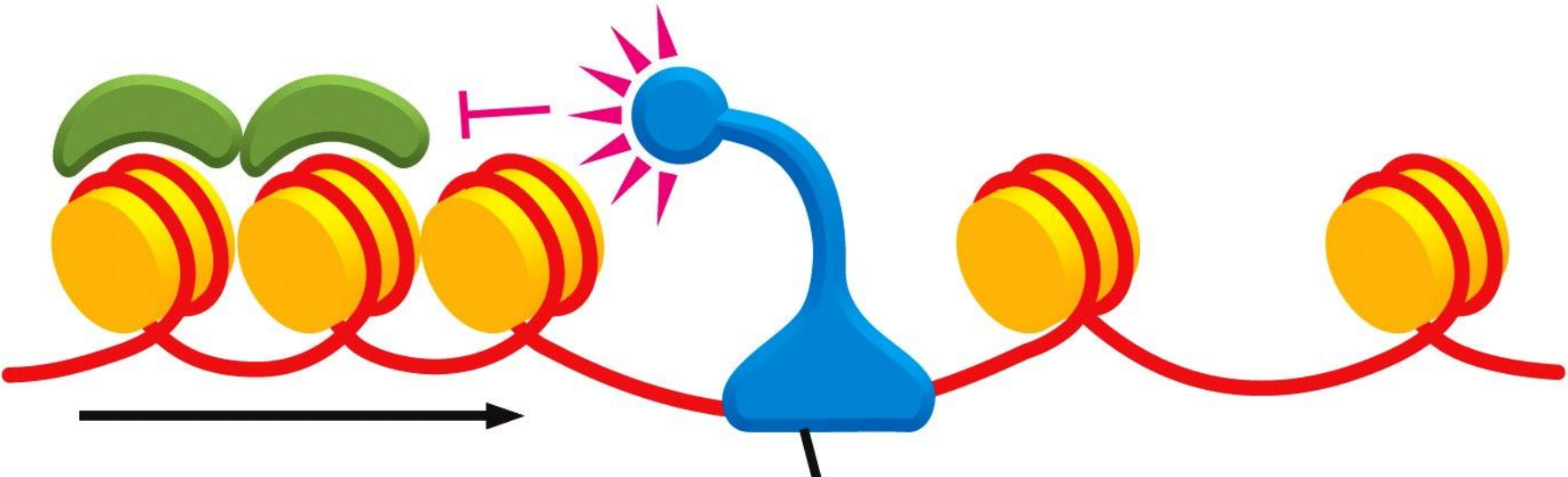
- Қазіргі таңда ДНҚ тізбегінің кейбір аймақтарын хромосомаларға қосуға немесе шығаруға мүмкіндік беретін бірнеше «тосқауыл» ДНҚ тізбегі анықталды.
- Мысалы, HS4 деп аталатын реттілік, әдетте,  $\beta$ -глобин аймағын қамтитын белсенді хроматиндердің доменін, эритроциттердегі тығыз аймақты конденсирленген хроматиндерден ажыратады.
- Егер бұл реттілік жойылса, онда  $\beta$ -глобинінің локусы конденсирленген хроматиндерге енеді.
- Аталмыш хроматин өзі жаулап алған гендерді жояды және әртүрлі жасушаларда әртүрлі қашықтықта тарайды, бұл дрозофилаларда байқалған ұстанымның әсерін бейнелейді.
- Мұндай шабуылдың қайғылы салдары бар: глобиннің гендері нашар экспрессияланады, ал ондай делециясы бар индивидтер анемияның ауыр формасына шалдығады.



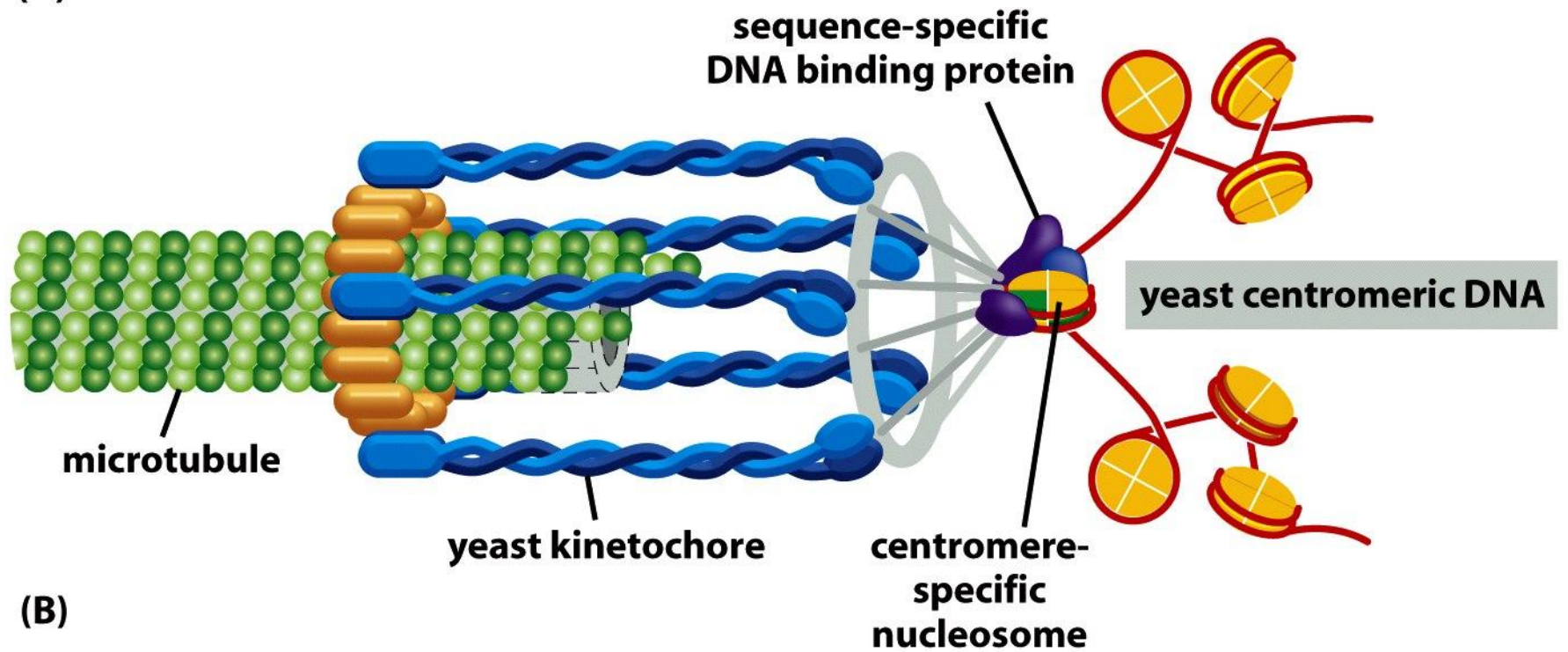
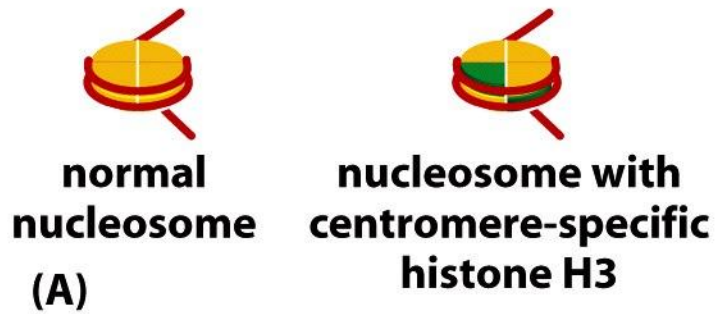






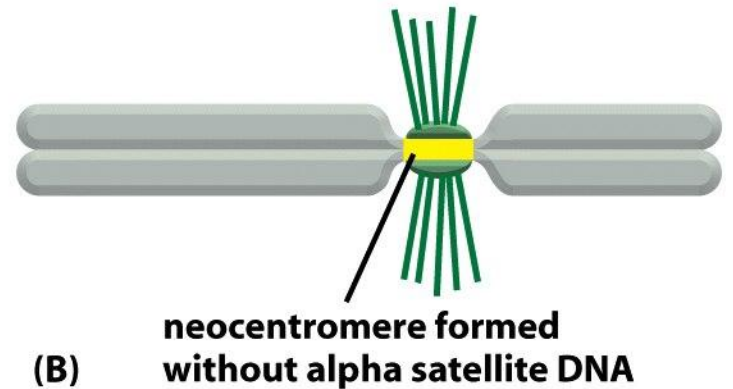
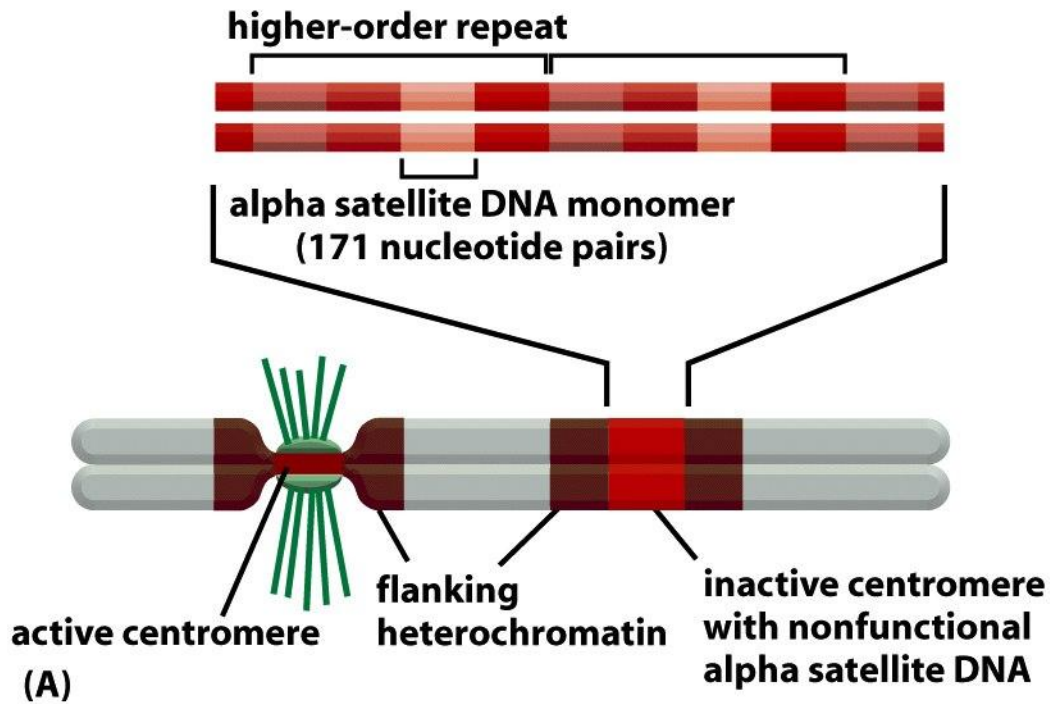


**barrier protein**



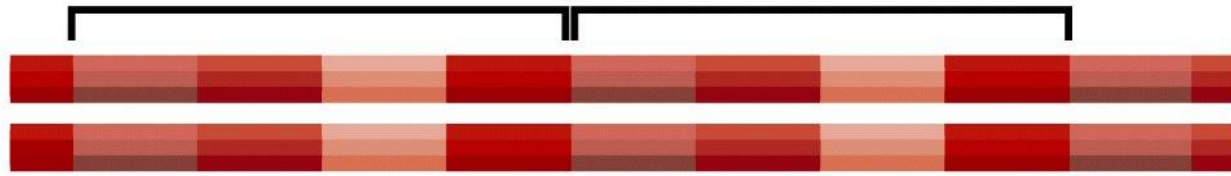
- Көптеген күрделі ағзалардың, соның ішінде адамдардың әрбір центромері интерфазада сақталатын арнайы центромерлік гетерохроматиннің сегментінде сақталған.
- Бұл хроматин CENP-A деп аталатын H3 гистонының ерекшелігі бар центромерге тән нұсқасы және нуклеосомалардың ерекше тығыз құрылымдары, кинетохорды құрайтын қосымша ақуыздары митотикалық бөліну ұршықшасы үшін қажетті арнайы құрылымды құрайды.

- Адамдар мен шыбындардың центромерлері жүздеген мың жұп нуклеотидтерге таралады және ДНҚ реттілігіне сай спецификалық центромерасы болмайды.
- Бұл центромерлер көбінесе адамдарда *α-сателлитті ДНҚ* деп аталатын қысқа қайталанушы ДНҚ реттілігінен тұрады. Бірақ сол қайталанушы тізбектер басқа хромосомалардың центромерлі емес ұстанымдарында кездеседі, бұл олардың центромераларды қалыптастыру үшін әлі жеткіліксіз екендігін көрсетеді.
- Кейбір ерекше жағдайларда жаңа центромерлер пайда болып, олар *неоцентромерлер* деп аталады. Алғашқы кездерде ұстанымдардың кейбірі эухроматинді болған, сондай-ақ құрамында мүлдем *α-сателлитті ДНҚ* болмаған.

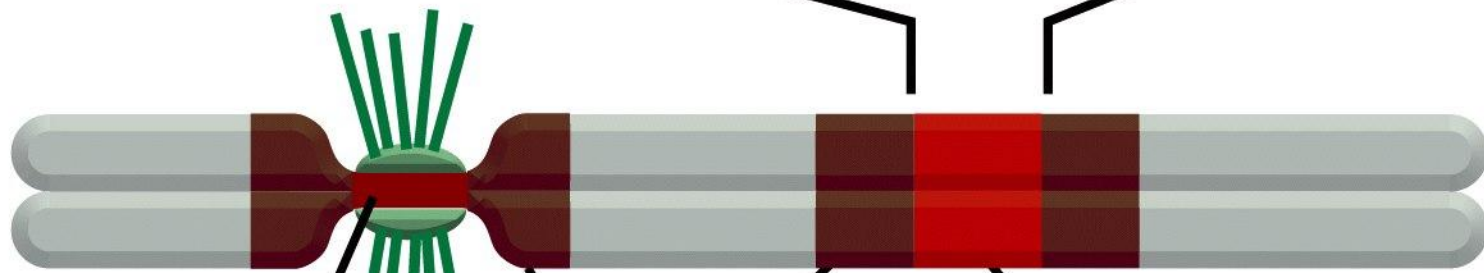




**higher-order repeat**



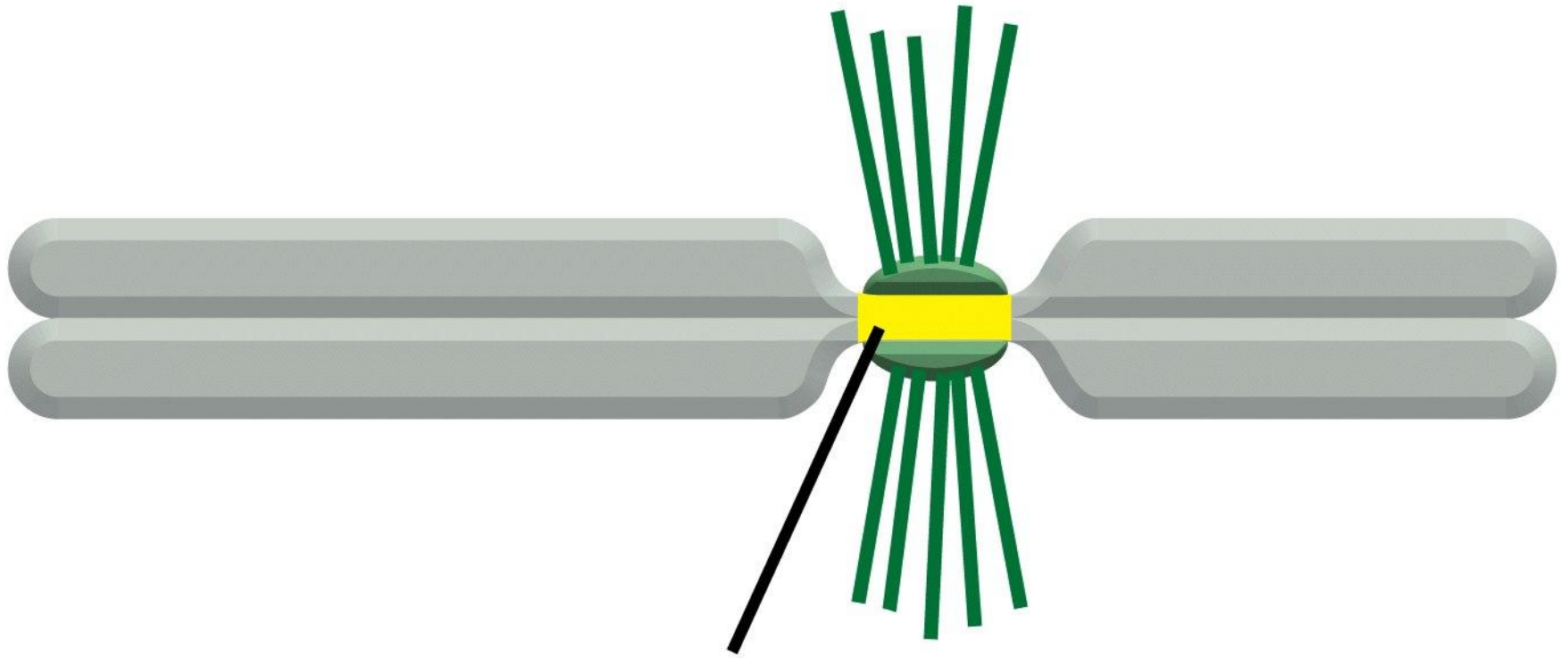
**alpha satellite DNA monomer  
(171 nucleotide pairs)**



**active centromere**

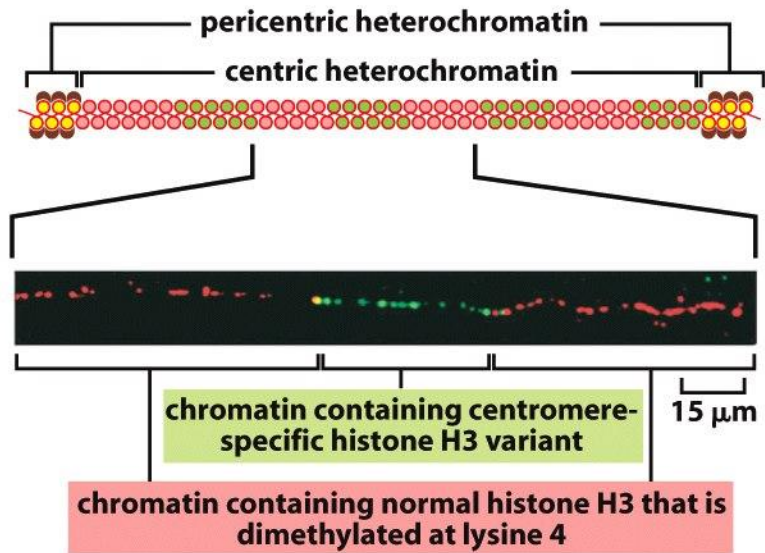
**flanking  
heterochromatin**

**inactive centromere  
with nonfunctional  
alpha satellite DNA**

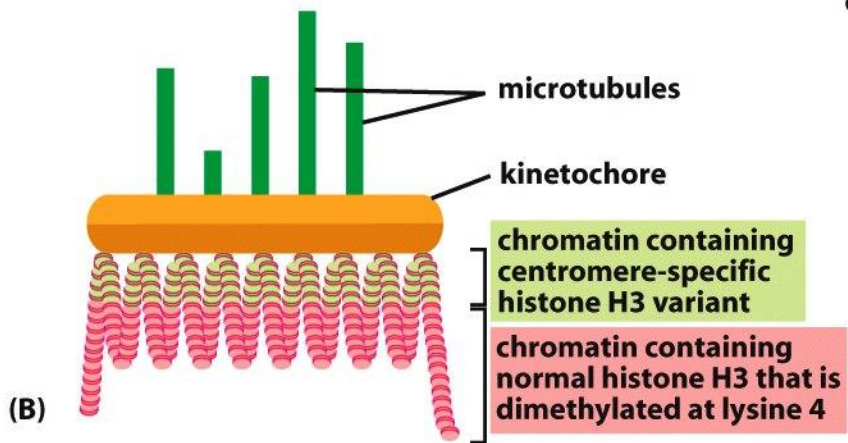


**neocentromere formed  
without alpha satellite DNA**

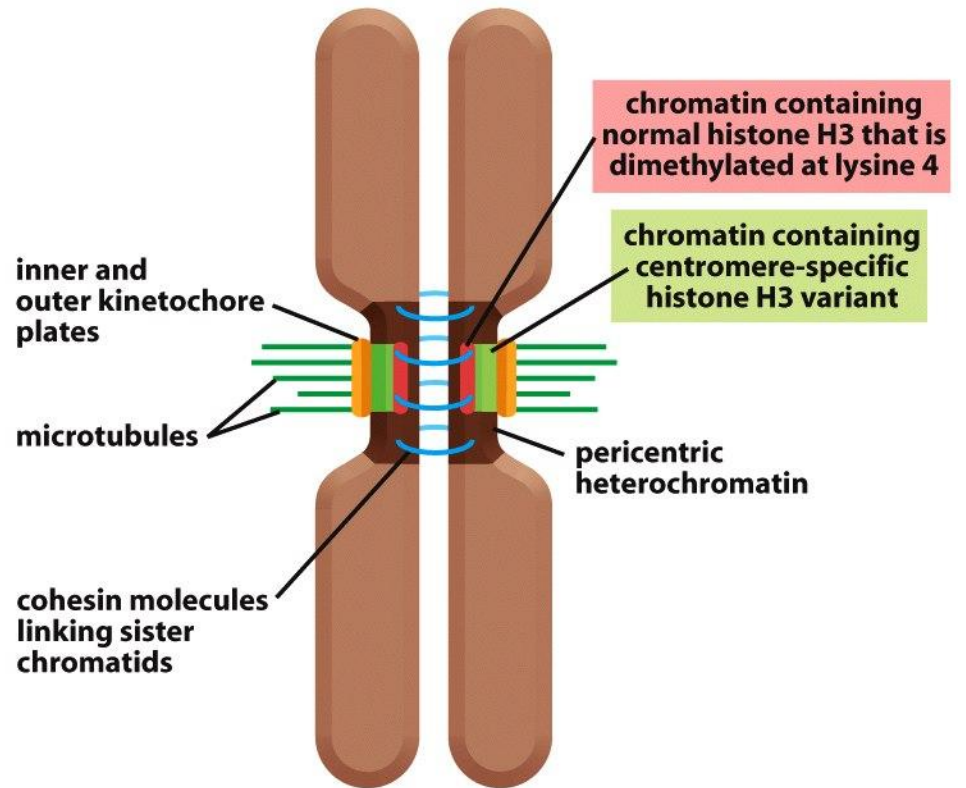
- De novo центромерасының қалыптасуы бастапқы бастаушы нүктені талап етеді, оның мәні H3 гистонының CENP-A нұсқасының қатысуымен құрылған нуклеосомалары бар мамандандырылған ДНҚ ақуызының құрылымын құру болып табылады.
- Адамдарда бұл егу ағымы басқа ДНҚ тізбектеріне қарағанда,  $\alpha$ -сателлитті ДНҚ-ның массивтерінде оңайырақ жүзеге асады.



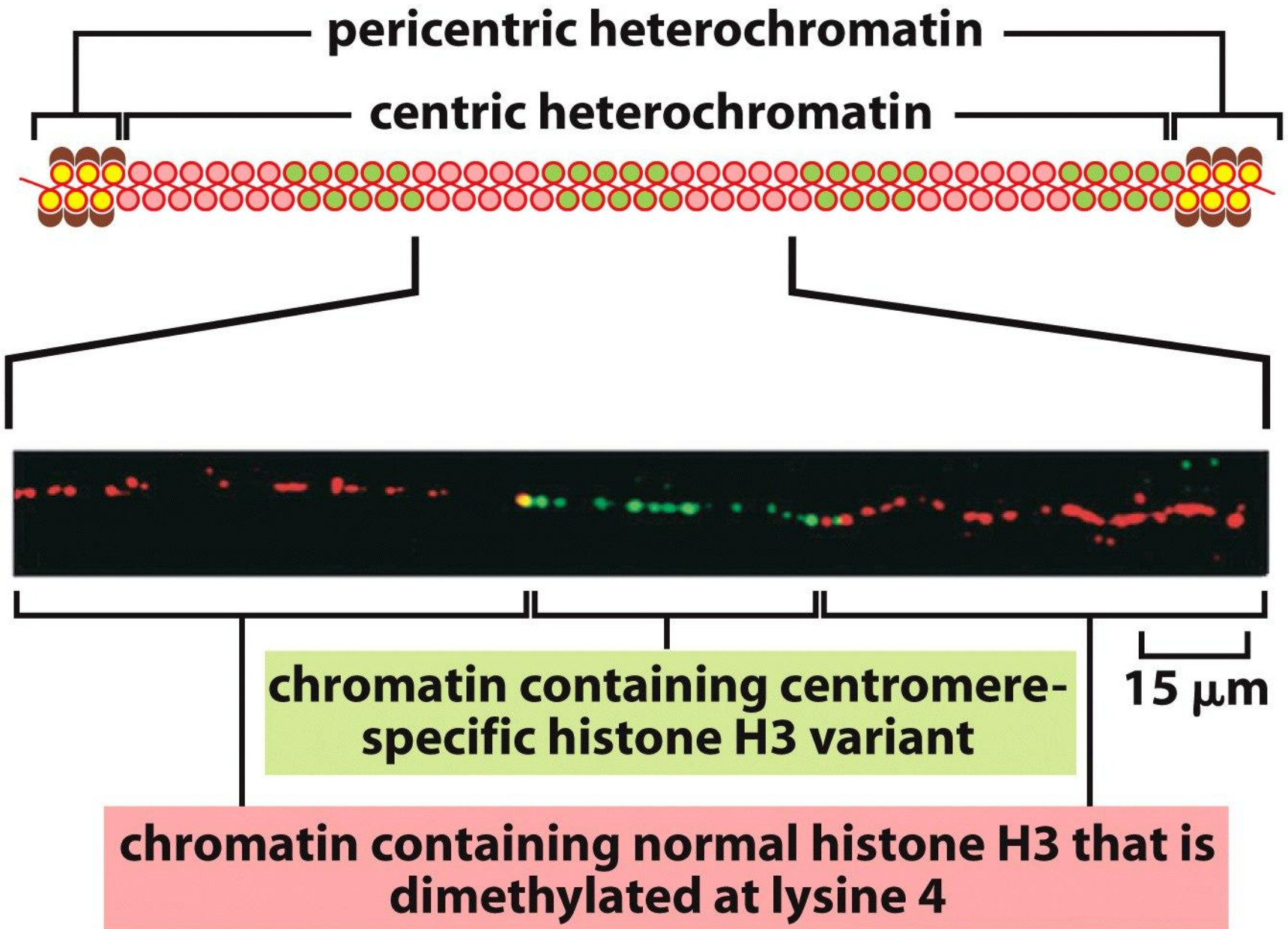
(A)



(B)



(C)



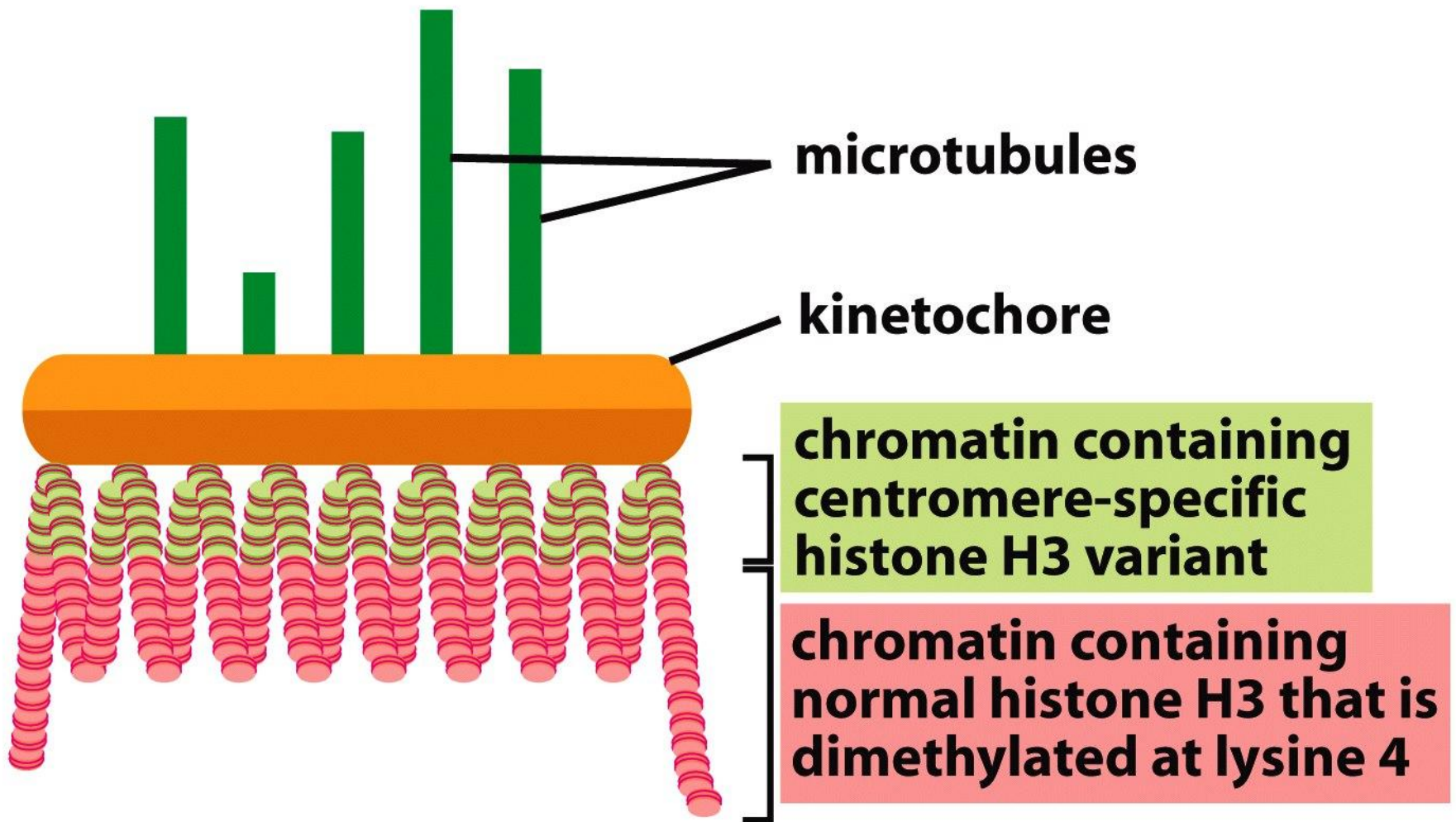
**pericentric heterochromatin**

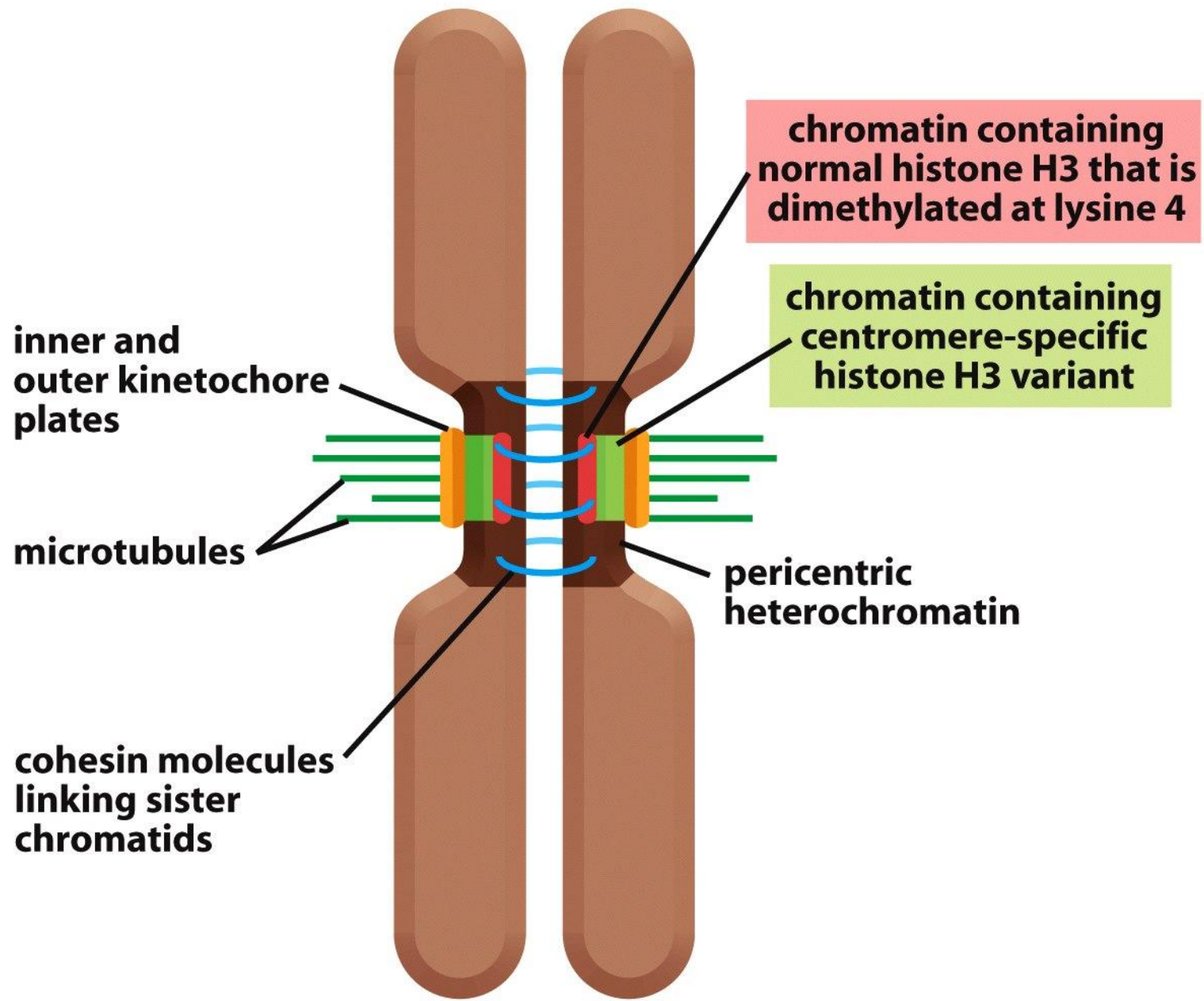
**centric heterochromatin**

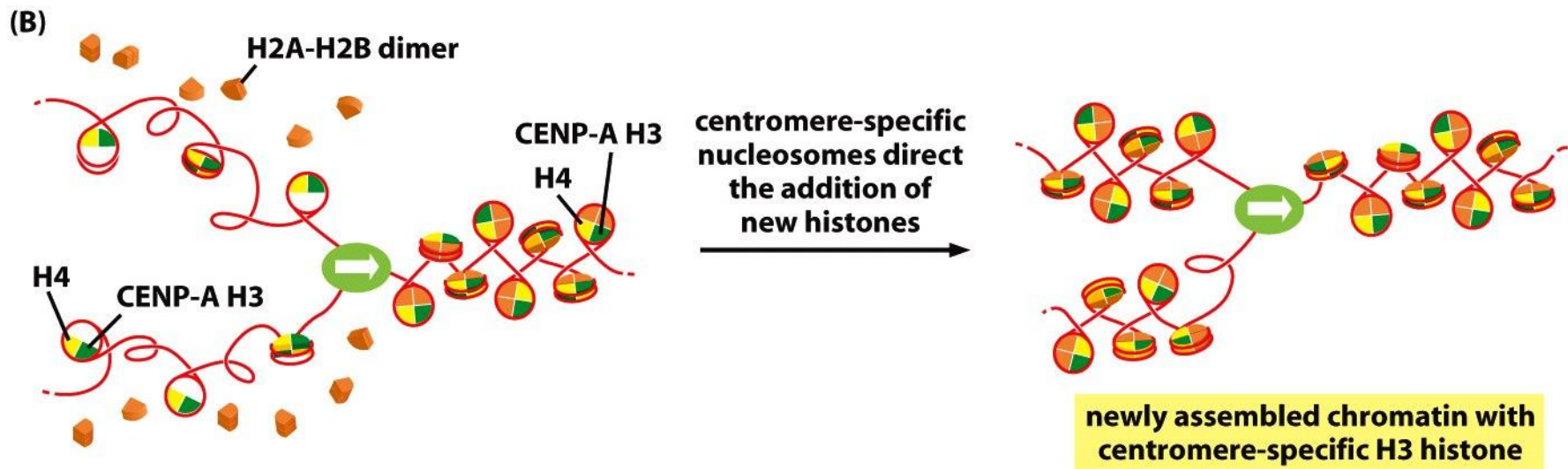
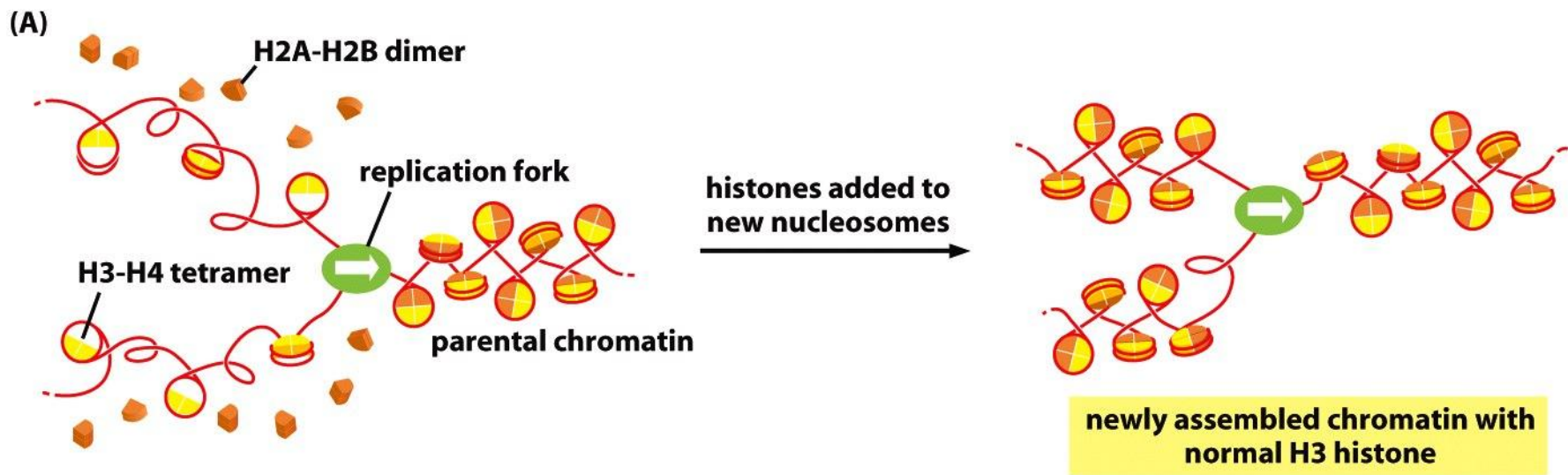
**chromatin containing centromere-specific histone H3 variant**

**chromatin containing normal histone H3 that is dimethylated at lysine 4**

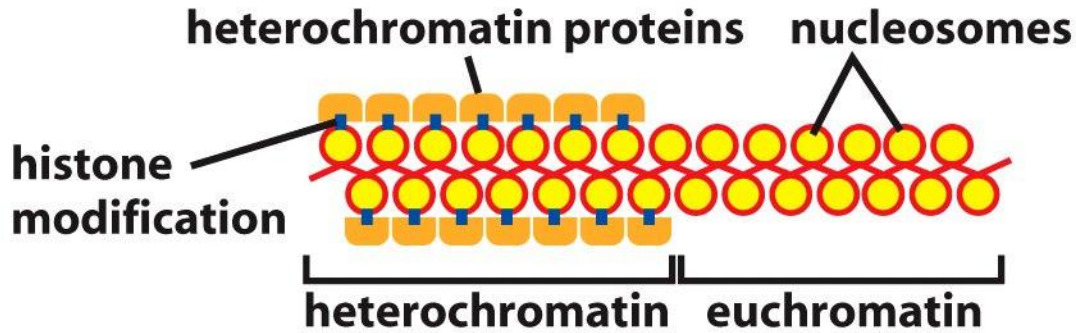
**15 μm**



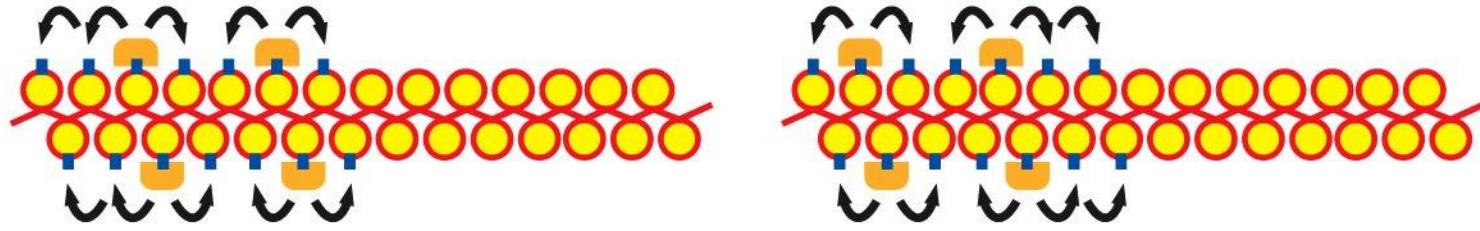




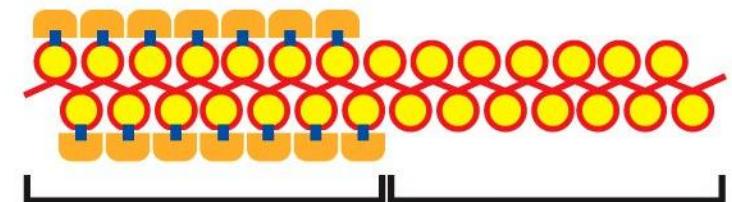
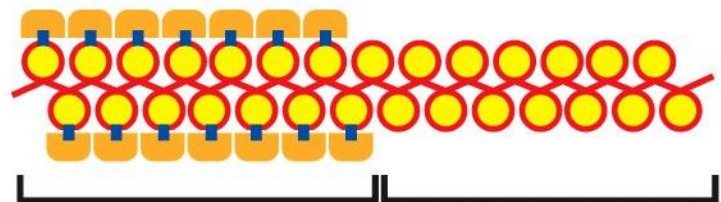




**CHROMOSOME  
DUPLICATION**

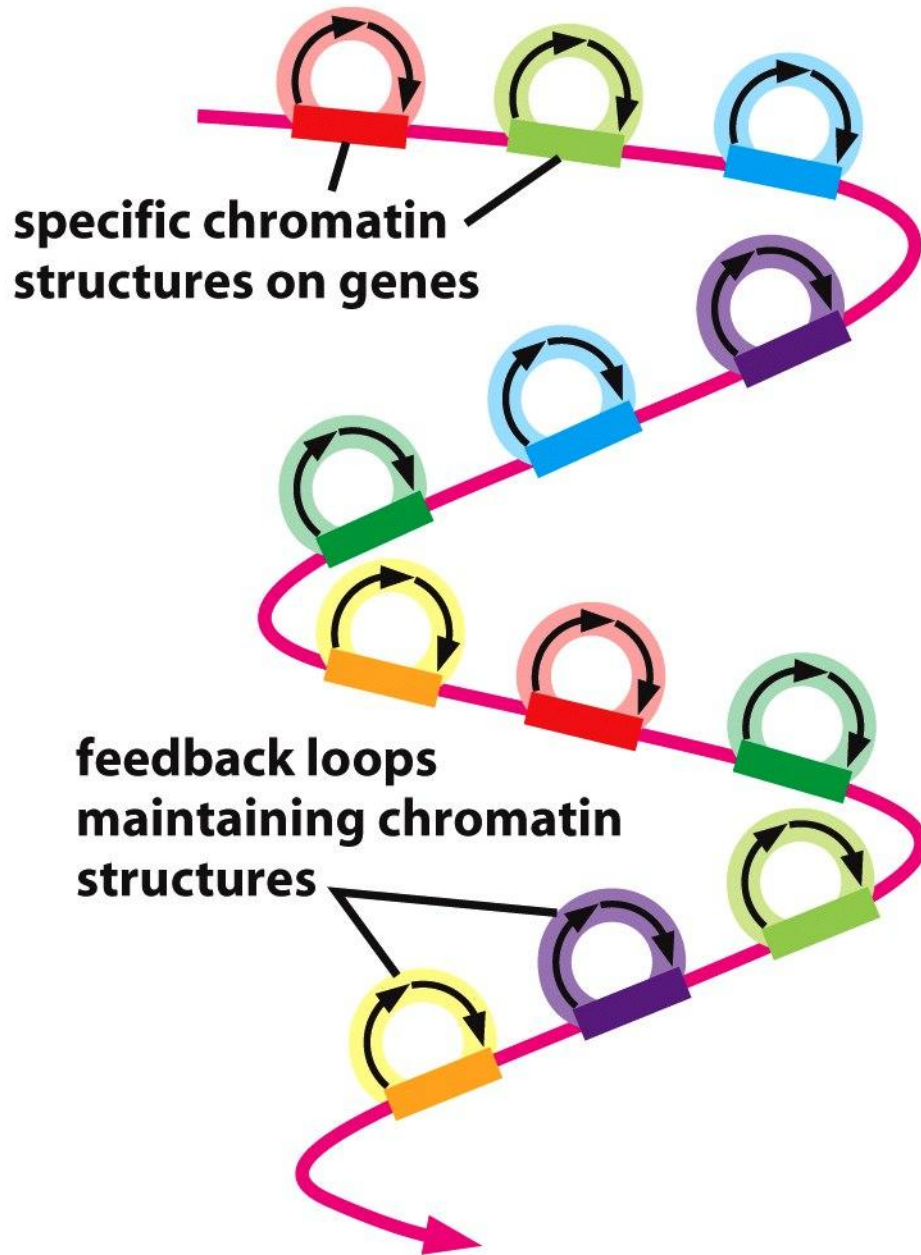


**NEW HETEROCHROMATIN  
PROTEINS ADDED TO  
PROPERLY MODIFIED HISTONES**



heterochromatin    euchromatin    heterochromatin    euchromatin

Гетерохроматиндер    Эухроматиндер    Гетерохроматиндер    Эухроматиндер



- Эукариот гендерінің хроматинге негізделген эпигенетикалық ақпарат түрінде сақталатын жасуша жадысының тізбектік сызбасы.
- Эукариоттық жасушалардағы гендер алуан-түрлі түстерде көрсетілген әртүрлі хроматин құрылымдарымен толтырылып, қапталуы мүмкін. Осындай хроматиннің кейбір құрылымдарының жасуша бөлінуінде эпигенетикалық ақпарат ретінде тікелей тұқым қуалауы ген экспрессиясына ерекше әсер етеді.
- Бұл реттеуші ақуыз гендерінің бір бөлігінің тек бір рет қолдануына мүмкіндік береді.