

- **ҚММУ**
- Молекулярлық биология және медициналық генетика кафедрасы
- **Дәріс**
- **Тақырыбы:** «Гендік және хромосомалық мутацияның патологиялық эффектері».
- **Мамандығы:** 5В130100 «Жалпы медицина»
- **Курс:** 1
- **Уақыты:** 50 мин.

**Дайындаған: доцент: Есілбаева Б.Т.**

- **Тақырыбы:** «Гендік және хромосомалық мутацияның патологиялық эффектері».
- **Мақсаты:** Гендік мутацияның және моногендік аурулардың жіктелуін, гендік мутацияның алғашқы және екіншілік патологиялық эффектерін және хромосомалық мутацияның жіктелуін оқып білу.
- **Дәрістің жоспары:**
  - Генді мутацияның жіктелуі.
  - Молекулалық, жасушалық, мүшелік және ағзалық деңгейлердегі мутацияның патологиялық эффектері.
  - Моногендік аурулардың жіктелуі.
  - Хромосомалық мутацияның жіктелуі
  - Хромосома құрылымының өзгеруі, оның түрлері.
  - Хромосома санының өзгеруі, онын түрлері, мінездемесі.

## **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:

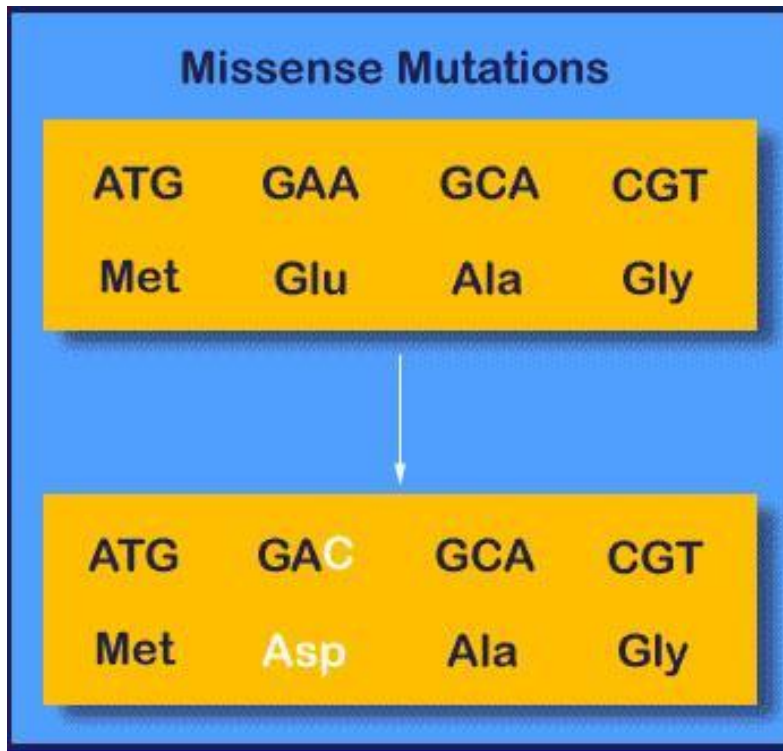
**Транзиция** – пуриннің пуринге немесе пиримидиннің пиримидинге алмасуы А-Г, Т-Ц.

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

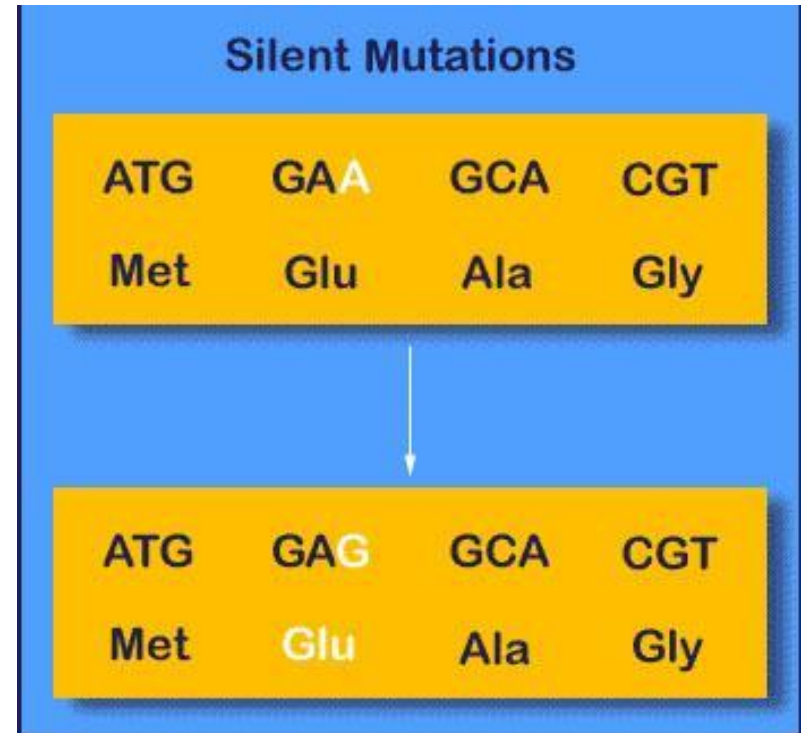




## Нүктелік мутациялар – бір нуклеотидтің алмасуы



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).

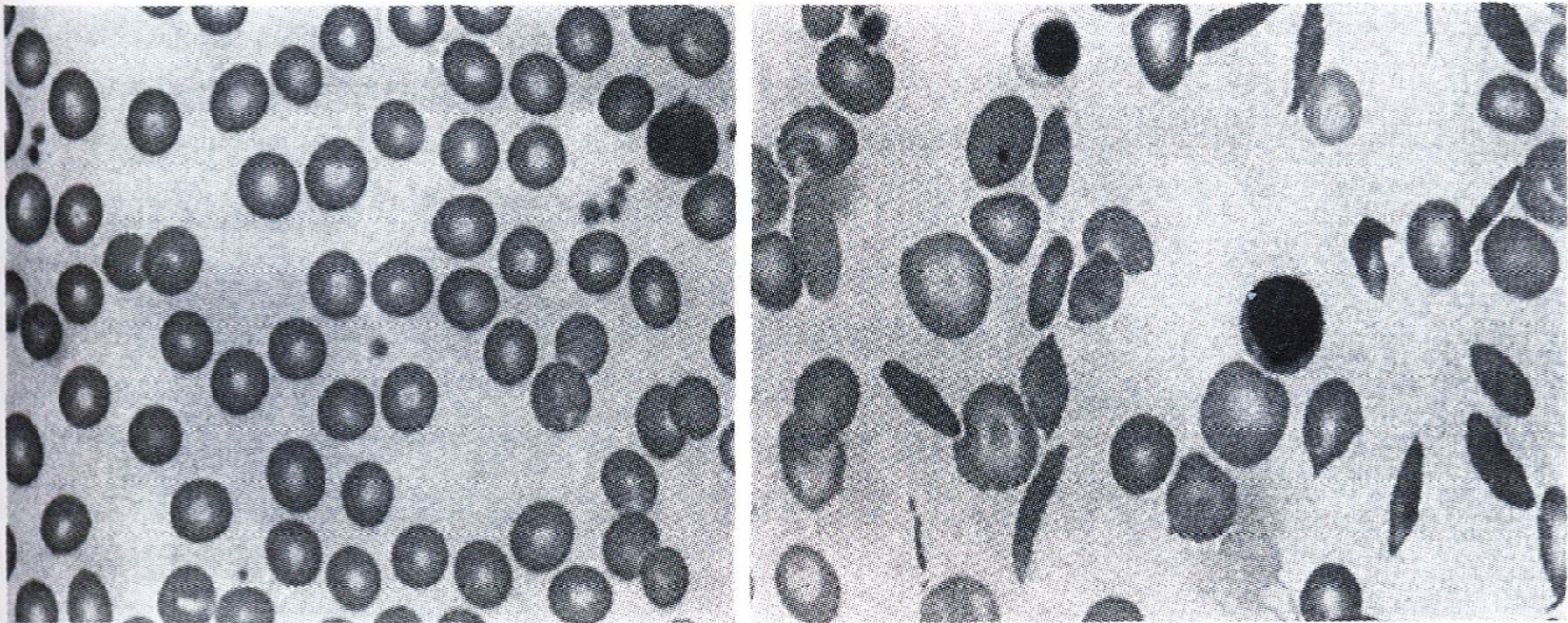
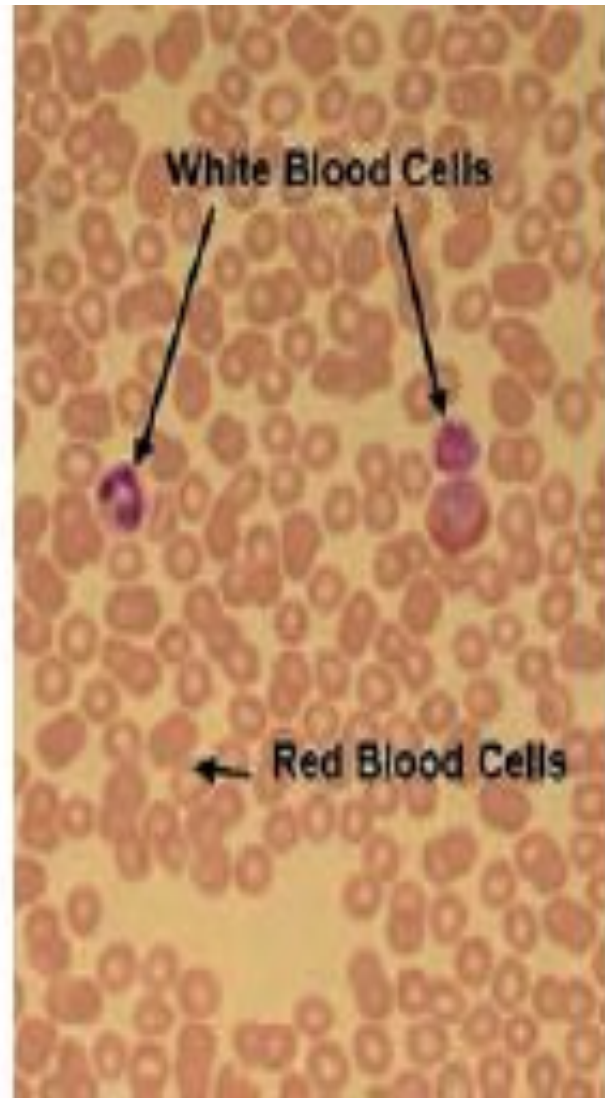
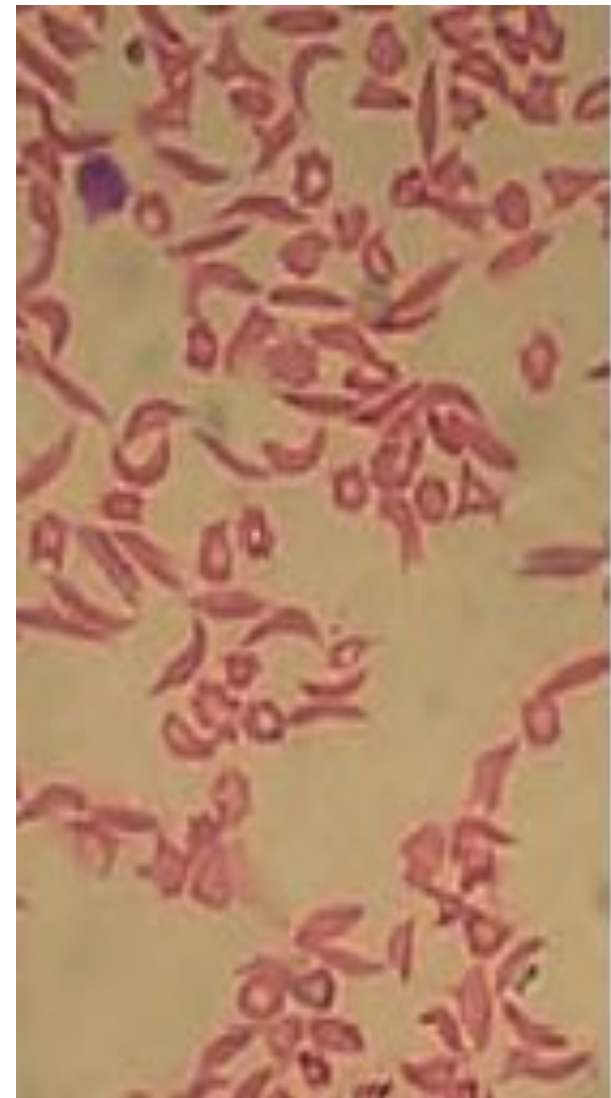


Рис. 4.2. Мазок крови больного серповидно-клеточной анемией (справа) по сравнению с нормой (слева). Патология: серповидные эритроциты, пойкилоцитоз, анизоцитоз, склеенные эритроциты. Пояснения в тексте.







**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

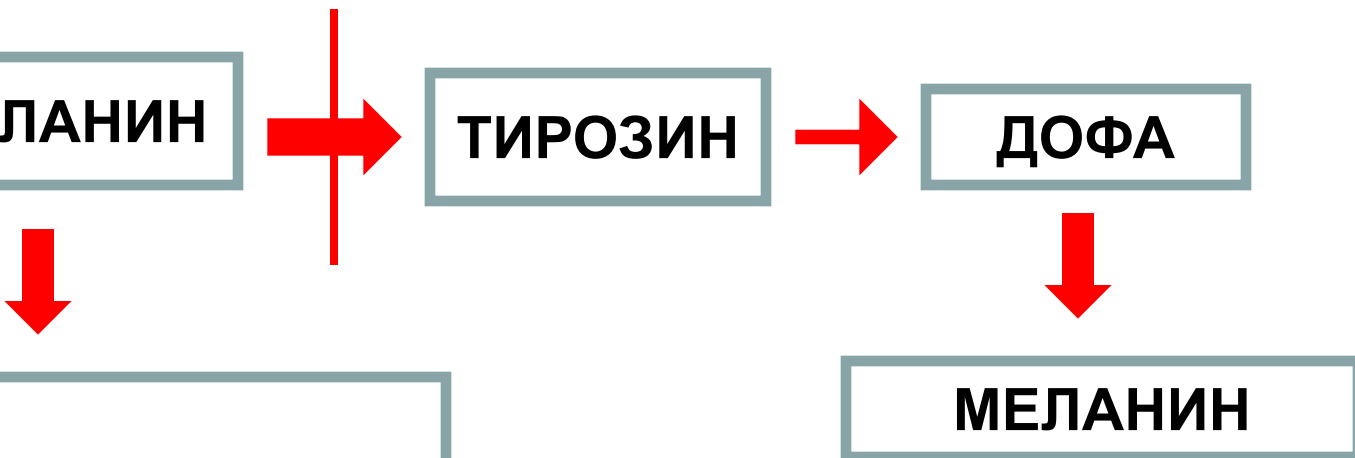
ФЕНИЛАЛАНИН

ТИРОЗИН

ДОФА

МЕЛАНИН

Фенилпирожүзім  
қышқылы  
(фенилкетонурия  
кезінде зәрмен бірге  
шығады)

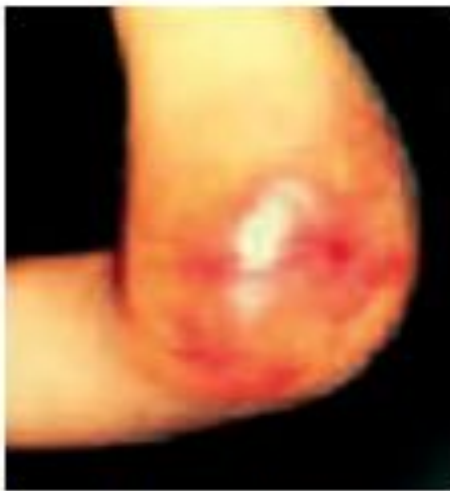


# Гемофилия

Бұл Х-тіркес рецессивті ауыр ауру, қанды ұйытатын VIII фактордың (гемофилия А) немесе IX фактордың (гемофилия В) инактивирленуі нәтижесінде пайда болады.

Көріну жиілігі – шамамен 1:10 000 еркектерде кездеседі.

Негізгі мутацияның типі: А гемофилияның дамуы кезінде – нонсенс (14%), кішігірім делециялар (15%), сплайсингтің мутациясы (4%) және инверсияда (42%).



1. Acute bleeding
2. Chronic consequences



**Clinical manifestations**

**Клиникалық көрінісі:**  
кішігірім жарақат алған кездің өзінде жиі қан кетулер. Нәтижесінде буындардың жүруінің қиындауы, ұлпалардың жұмсақ еттерінің гематомалары.

# Хромосомалық мутация және хромосомалық аурулар

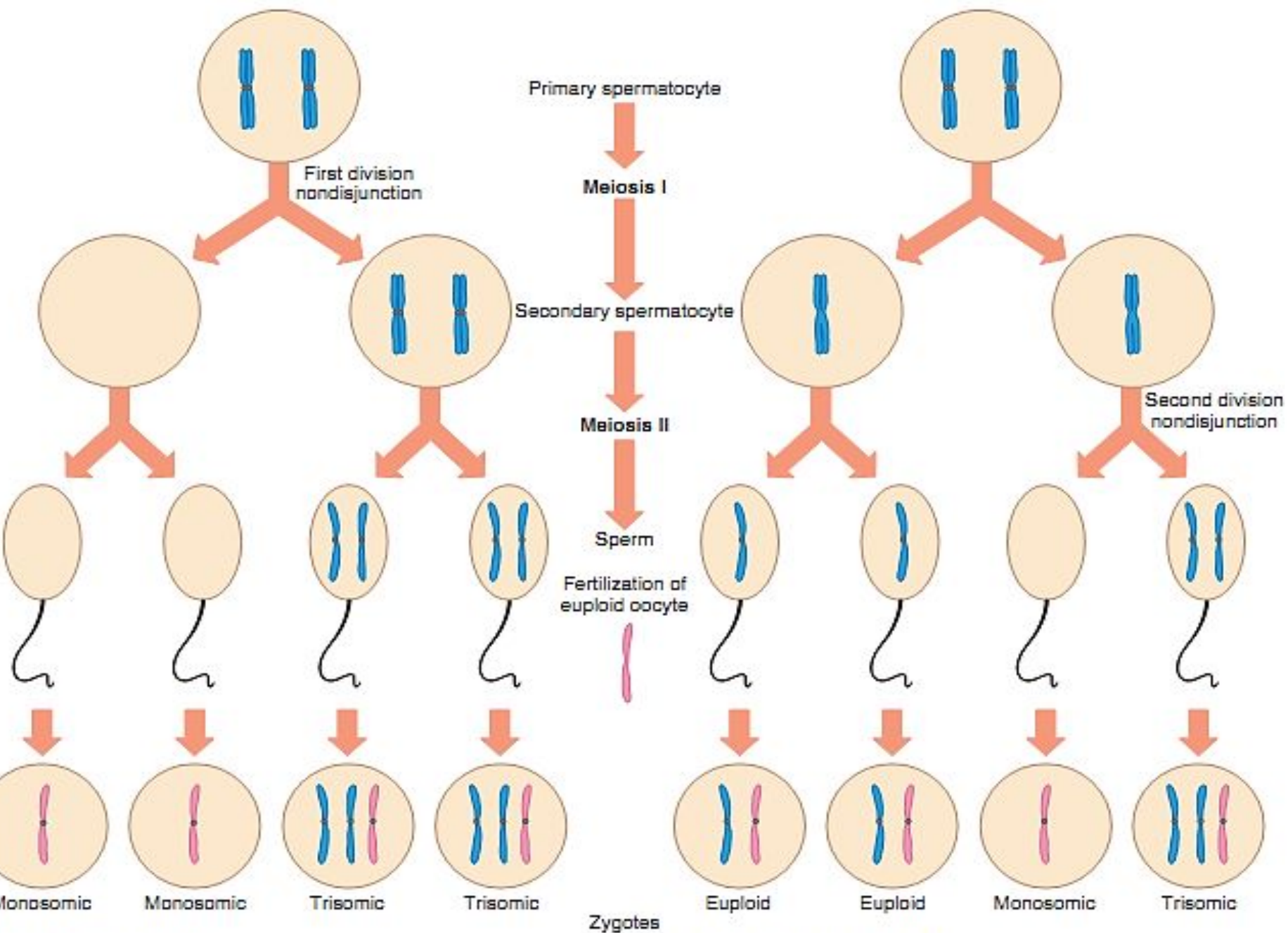
- Хромосомалық мутация 2 түрге бөлінеді:
- 1. Хромосома макроқұрылымының өзгеруі (хромосомалық аберрация).
- 2. Хромосома санының өзгеруі (геномдық мутация).
- **Хромосомалық мутация** – бұл жиі
- мейоз немесе кейде митоз кезіндегі
- қателер.

# Хромосома санының өзгеруінің варианттары:

**Анеуплоидия** – бір немесе бірнеше  
хромосома санының жетіспеушілігі немесе  
артық болуы

**Эуплоидия** – гаплоидты хромосома саны  
жинағының жоғарылауы

Термин	Түсініктері
<b>Анеуплоидия</b>	$2n \pm x$ хромосом
моносомия	$2n - 1$
трисомия	$2n + 1$
тетрасомия, пентасомия және т.б.	$2n + 2, 2n + 3$ және т.б.
<b>Эуплоидия</b>	$n$ екі еселенуі
диплоидия	$2n$
полиплоидия	$3n, 4n, 5n$
<b>Автополиплоидия</b>	Бір геномның гаплоидты жинағының екі еселенуі
<b>Аллоплоидия</b> (амфиплоидия)	Әртүрлі геномдардың гаплоидтық жинағының екі еселенуі



a. Nondisjunction at meiosis I

b. Nondisjunction at meiosis II



- **Хромосома құрылымының өзгеруі** – бұл хромосома құрылымын бұзатын мутация, хромосома санының және гендердің орналасуының өзгеруіне алып келеді.

**Оларға жатады:** делеция, инверсия, дупликация, транслокация.

Инверсия және транслокация кезінде генді локустар жоғалмайды.

**Делеция және дупликация** кезінде генді локустар жоғалады.

- **Хромосомды қайта құрылу бөлінеді:**

## **1. Хромосома ішілік қайта құрылу –**

- делеция
- дупликация
- инверсия
- инсерция;
- изохромосомалар;
- сақиналы хромосомалар

- **2. Хромосома аралық қайта құрылу:**

- транслокация.

- Робертсонды қайта құрылу.

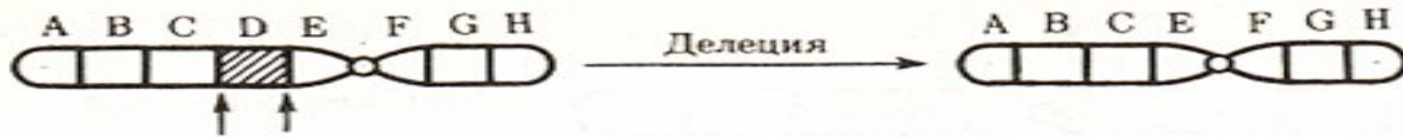
### **Делеция (үзілу)–**

генді локустардың бір немесе бірнеше бөліктерінің жоғалуымен байланысты.

Хромосоманың жиі және қауіпті бұзылу түрі.

**Делеция** эффектісі байланысты болады:

1. Жойылған гендер санына.
2. Осы ген өнімдеріндегі сандық қажеттілікке.
3. Геннің орны мен қызметіне.



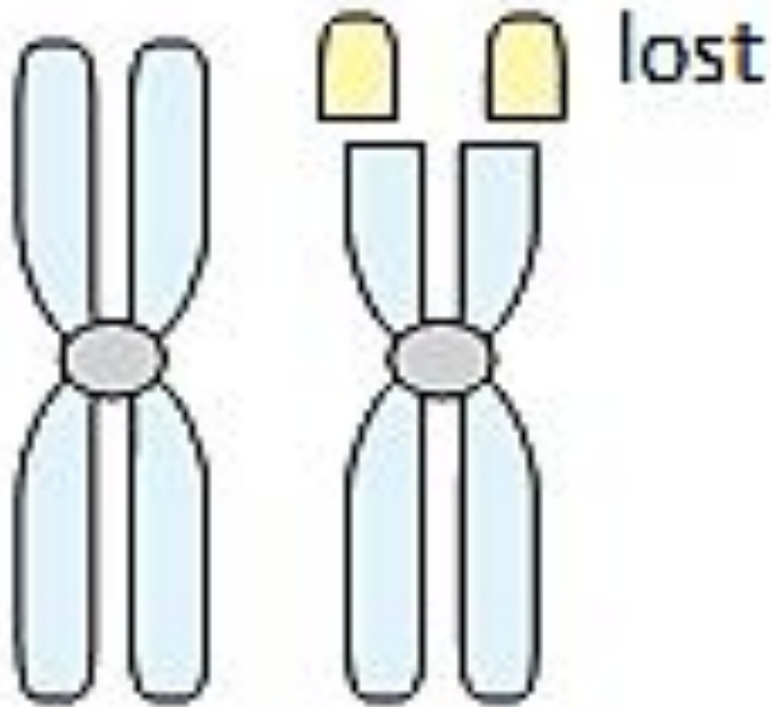
- **Делецияның 2 түрі бар:**

**1-ші типі соңғы үзілу (дефишенси)**

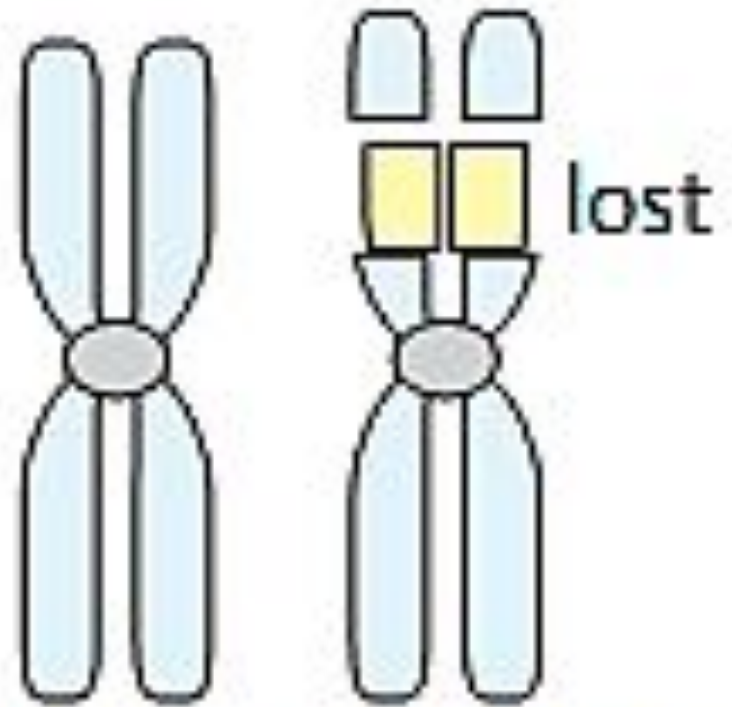
теломераны жоғалтумен жүреді («мысық айқайы  
“синдромы»).

**2-ші типі интерстициальді –**

хромосомалардың ішкі иықтарының  
қандайда бір бөлігі жоғалады (дрозофила  
шыбыны қанатының шеттері араның жүзі  
тәрізді болады).



1. Terminal deletion



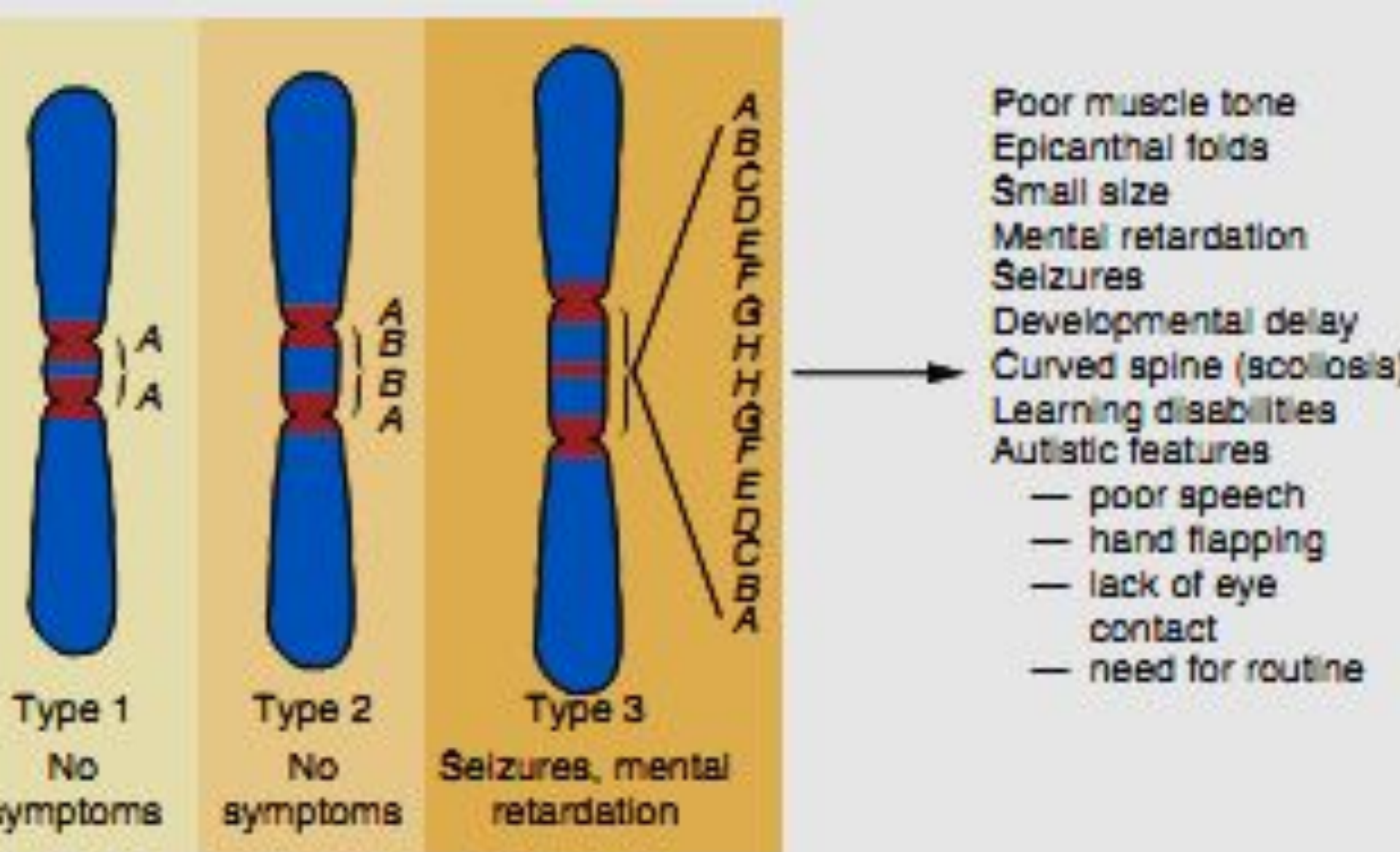
2. Interstitial deletion

**Делеция** – хромосома бөлігін жоғалту.

- **Дупликация**- хромосоманың қандайда бір сегменттері екі еселенеді. Бұл кезде бір сегмент бірнеше рет қайталанады. Қайталану аз болады, егер бір ген зақымдалса немесе көп, егер көптеген гендер көлемінде жүрсе.

**Дупликация** ісік жасушаларының пайда болу механизміне алып келуі мүмкін, бедеулікке алып келеді, летальді аяқталуы мүмкін.



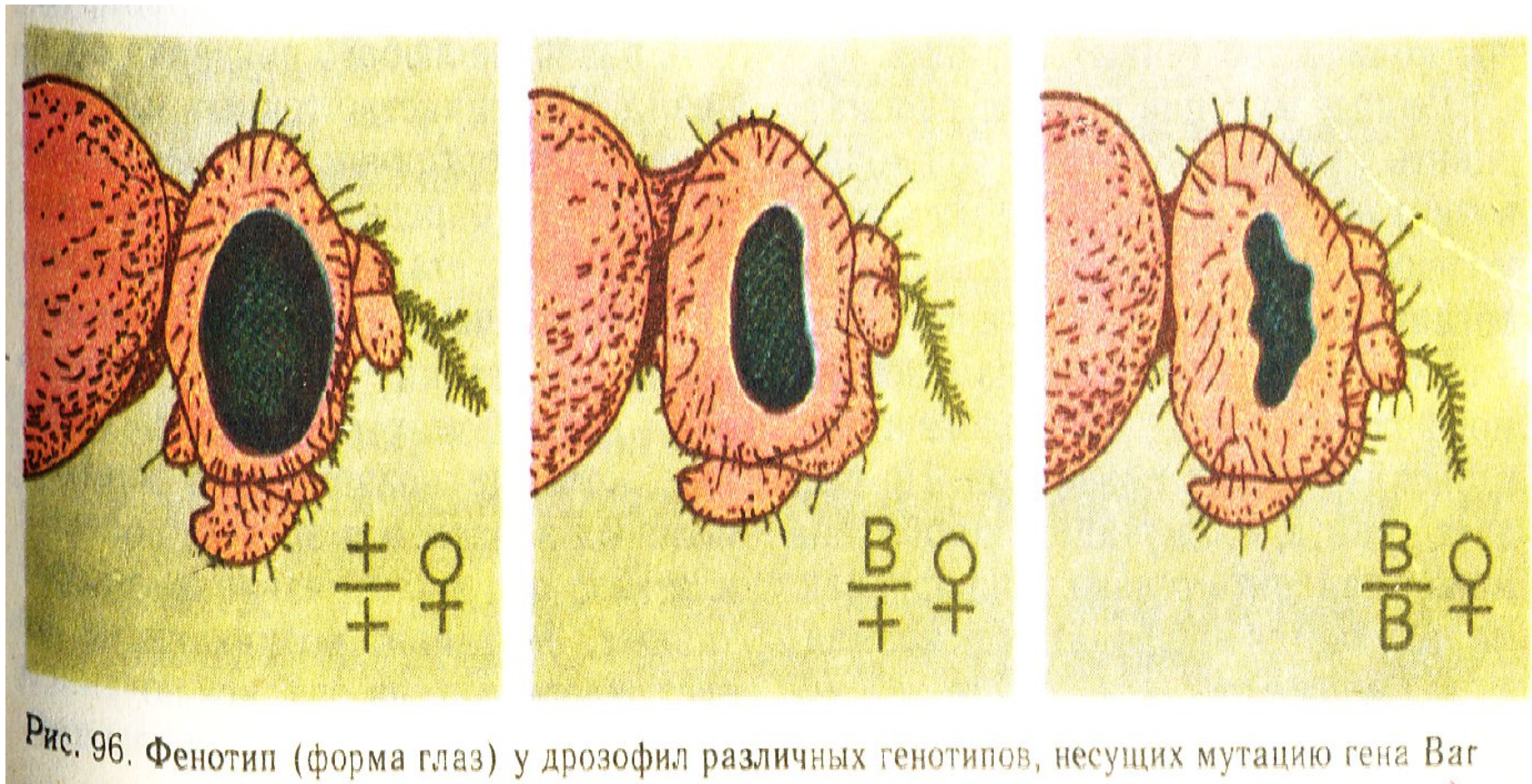


## Дупликация



# Дупликация

Қалыпты жағдайда көзі домалақ, ал дупликация жолақты көздің пайда болуына алып келеді





- **Инверсия-**

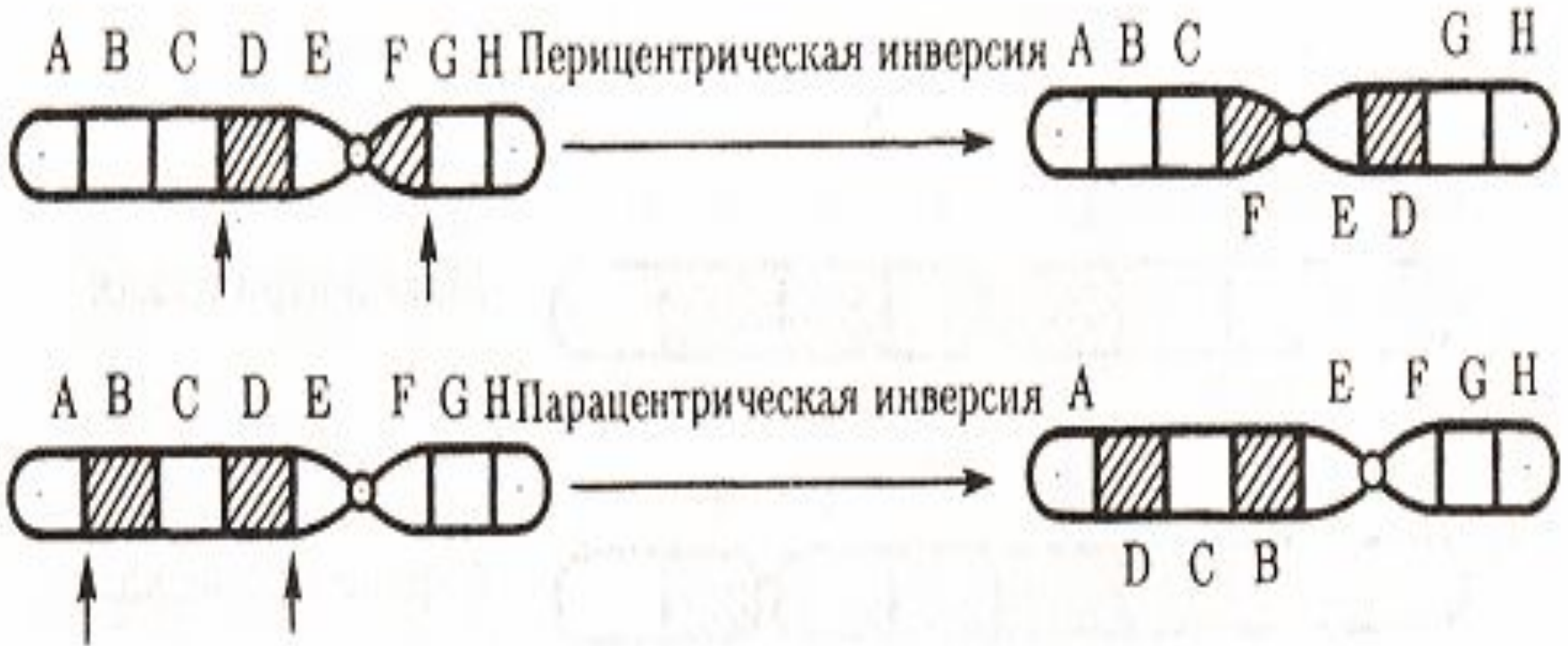
хромосома сегменттерінің 180 градусқа айналуы. 2-ге бөлінеді:

- 1. Парацентрикалық инверсия** (сегментте центромера болмайды).
- 2. Перицентрикалық инверсия** – сегментте центромера болады.

- **Инверсия-хромосома** сегменттерінің 180 градусқа айналуы. 2-ге бөлінеді:

1. **Парацентрикалық инверсия**- сегментте центромера болмайды.
2. **Перицентрикалық инверсия** –сегментте центромера болады.

**Инверсия** дараның фертильділігін төмендетуге алып келуі.



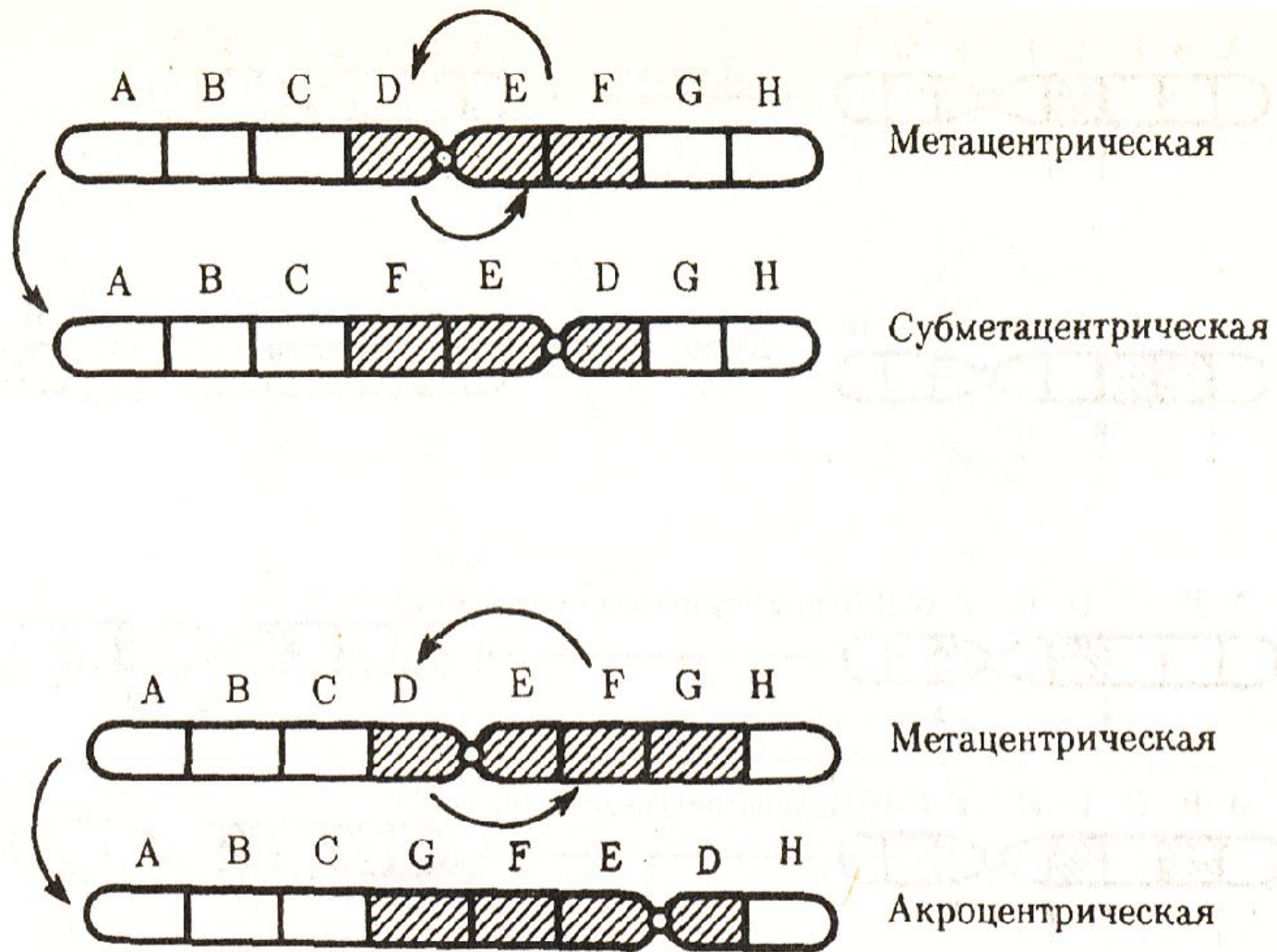
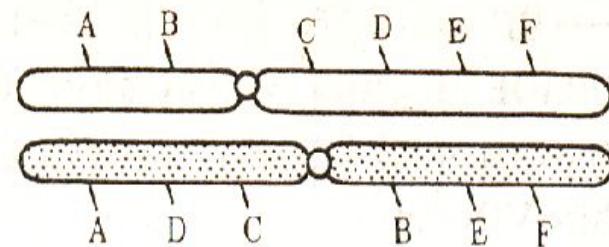
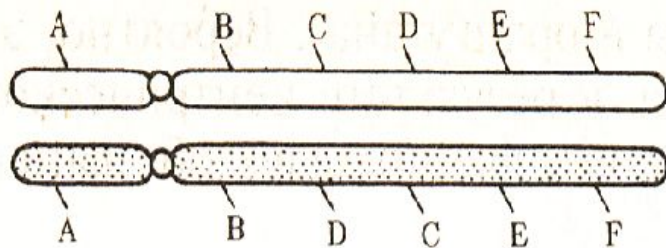
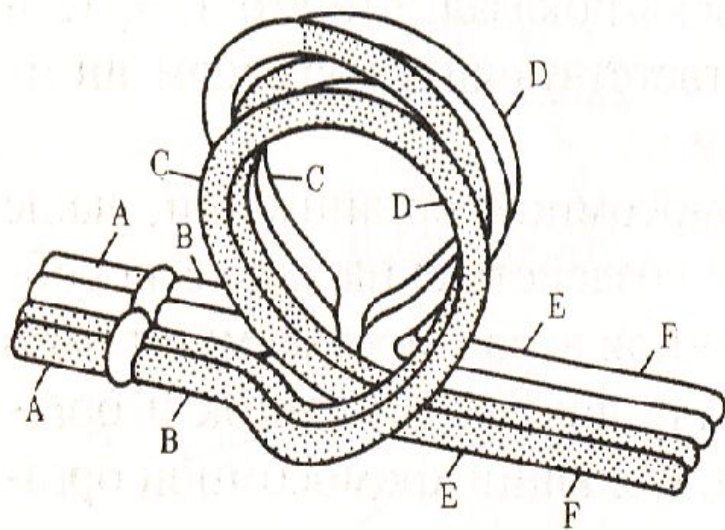


Рис. 3.58. Изменение формы хромосом в результате перичентрических инверсий



*I*



*II*

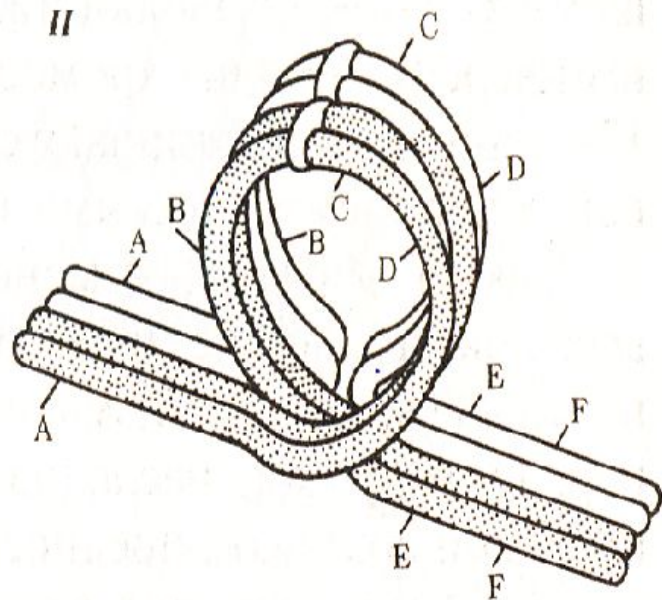


Рис. 3.64. Конъюгация хромосом при инверсиях:

*I*— парацентрическая инверсия в одном из гомологов, *II*— перицентрическая инверсия в одном из гомологов



### Paracentric inversion



### Pericentric inversion



- **ИНСЕРЦИЯ (тігілу) -**

бұл хромосомаға жалғасу.

- **Сақиналы хромосома -**

екі теломерасы жатылған сақина  
тәрізді хромосома пайда болады.

**ИНСЕРЦИЯ (тігілу) - бұл хромосомаға жалғасу.**  
**Сақиналы хромосома - екі теломерасы жатылған сақина тәрізді хромосома пайда болады.**

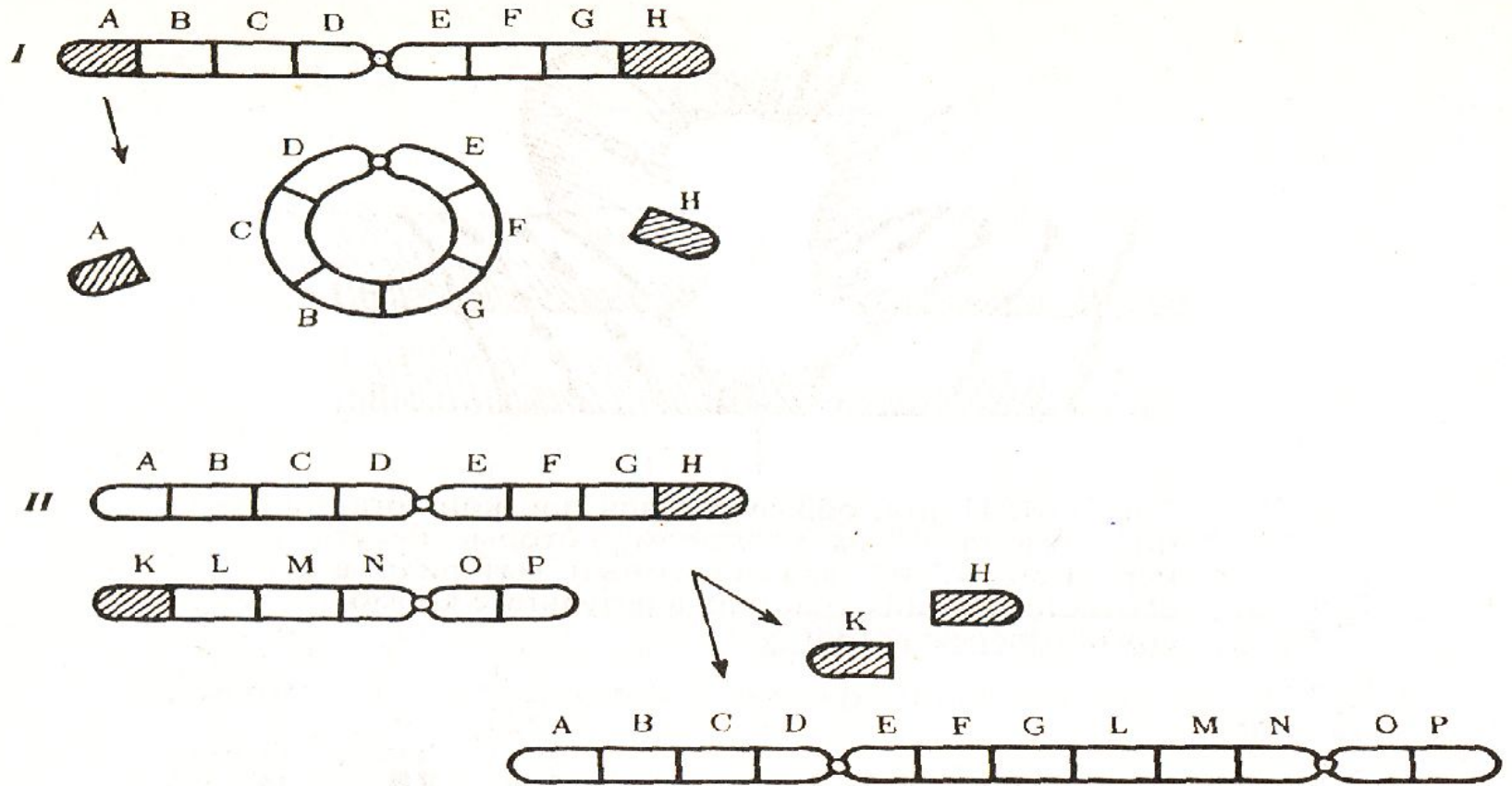
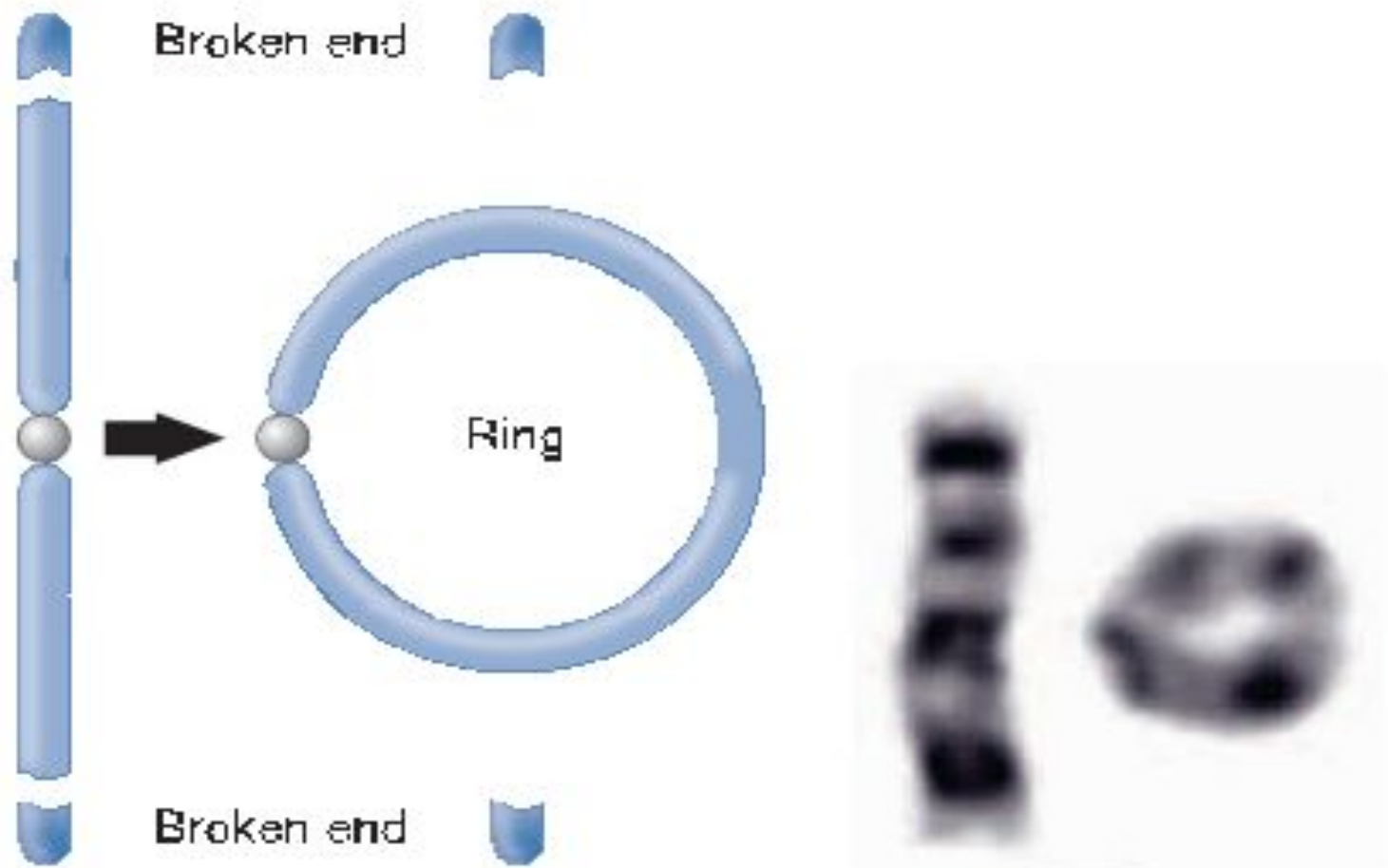


Рис. 3.59. Образование кольцевых (I) и полицентрических (II) хромосом

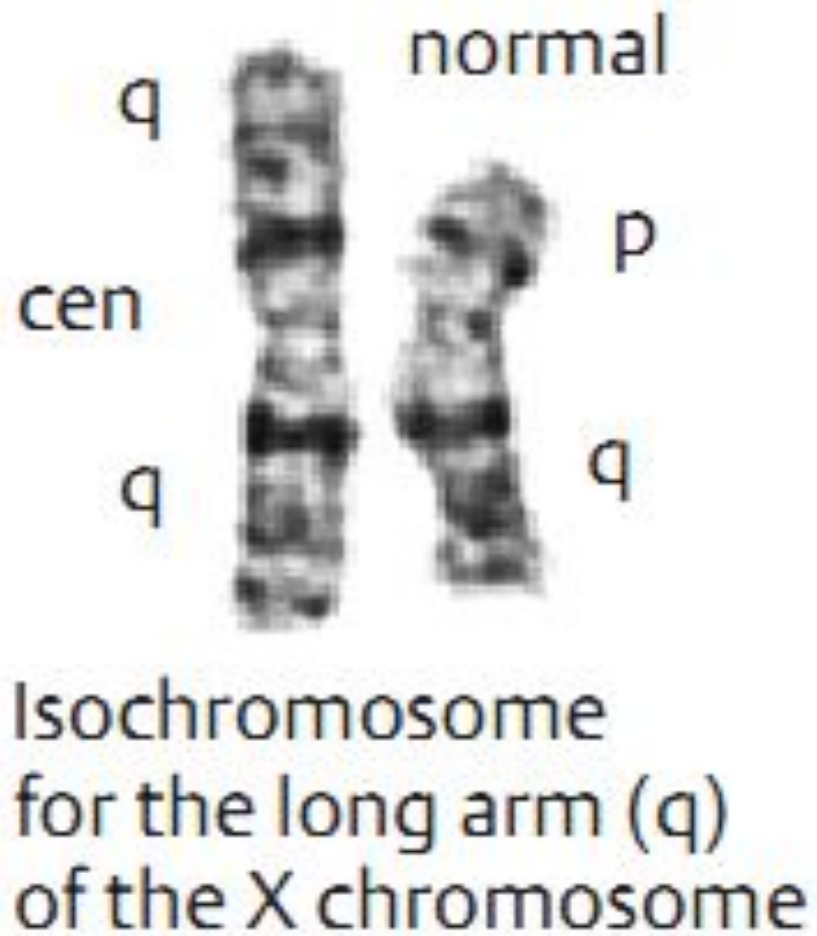
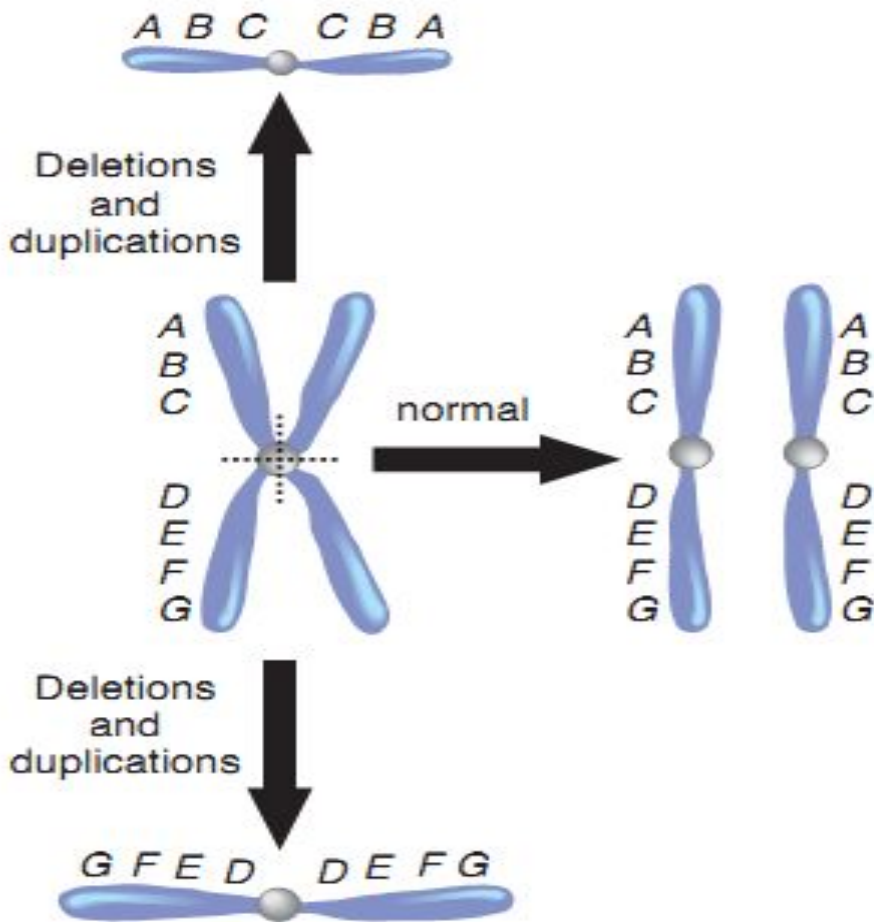


**Сақиналы хромосомалар** - теломерлік бөліктердің жоғалуы нәтижесінде пайда болады



## • **ИЗОХРОМОСОМА**

- Мета- немесе субметацентрикалық хромосомалардың центромера аймағында ажырап, репликациядан кейін бірдей иықтарынан пайда болатын хромосома.



Isochromosome for the long arm (q) of the X chromosome

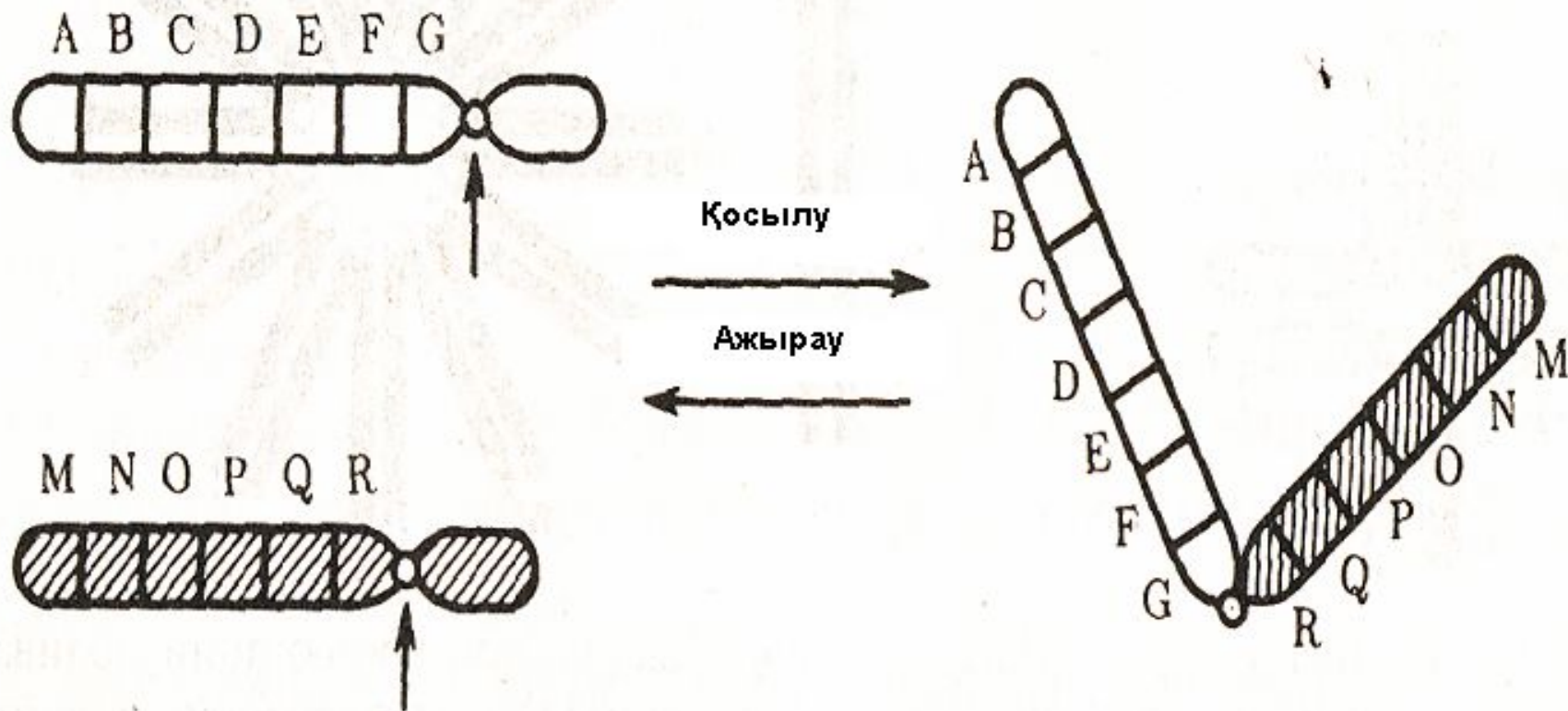
Мета- немесе субметацентрикалық хромосомалардың центромера аймағында ажырап, репликациядан кейін бірдей иықтарынан пайда болатын хромосома. Сондықтан хромосоманың екі иығыда бірдей гендерден тұрады.

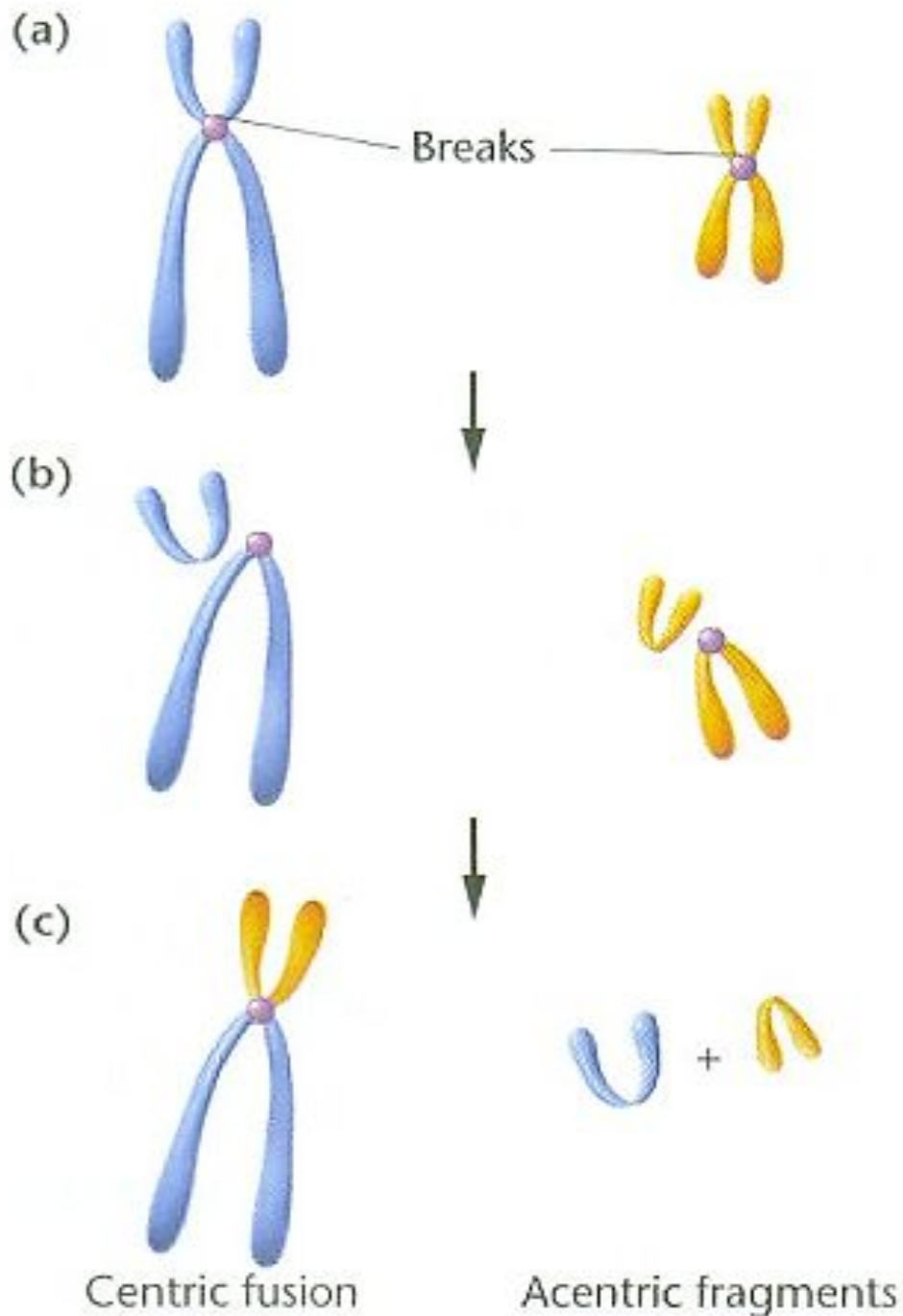
## Хромосома аралық қайта құрылу:

**1. Транслокация** – гомологиялық хромосома бөліктері гомологиялық емес хромосома бөліктерімен алмасады.

## **2. Робертсонды қайта құрылу**

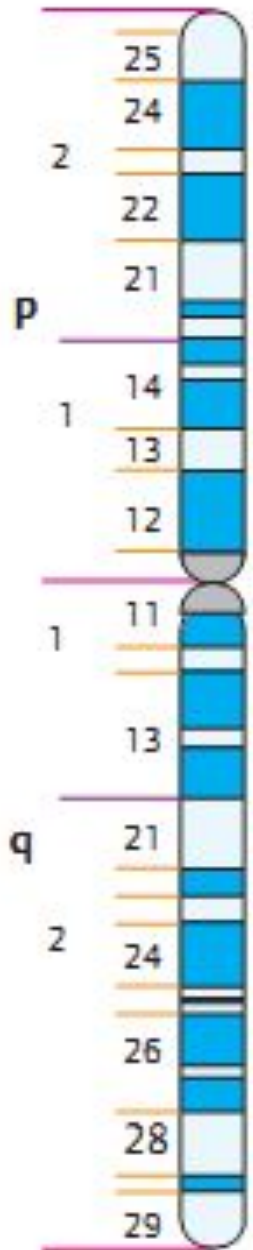
**Бөлінеді:** центрикалық қосылу және центрикалық ажырау.





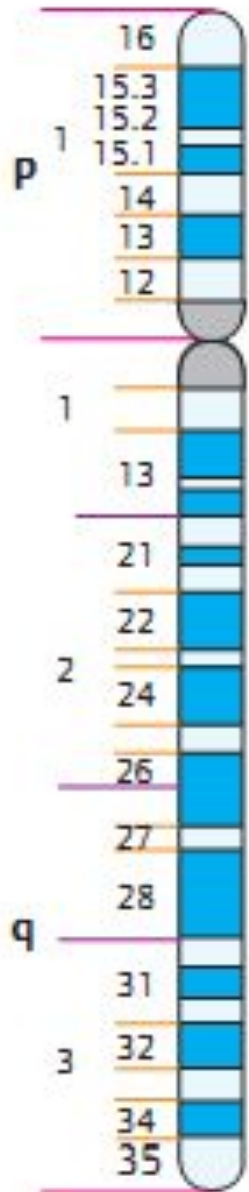
**Робертсонды қайта құрылу –**  
ГОМОЛОГИЯЛЫҚ ЕМЕС  
хромосомалардың  
бірігуі (**центрикалық  
қосылу**) немесе бір  
хромосоманың 2-ге  
үзілуі (**центрикалық  
ажырау**).

3



214Mb

4



203Mb

## Хромосома жолақтарының сипаттамасы

**Диск** – басқа бөліктерінен айырмашылығы жақсы көрінетін хромосома бөлігі.

Әрбір хромосома центромерадан теломерлерге қарай нөмерленетін бірнеше дисктерден тұратын бөліктерге бөлінеді. Дискінің ішкі бөліктері сол бағытта нөмірленеді.

**Номенклатура:** дискінің нөмері бөліктер нөмерінен кейін орналасады. Мысалы: 3p21 бірінші диск, екінші район, қысқа иығы, үшінші хромосома.

- **Ата-аналық дисомия**

Дараларда жалпы хромосома саны қалыпты, бірақ бір жұп хромосомалар ата-анасының біреуінен түзілген.

# • ГЕНОМДЫҚ МУТАЦИЯЛАР

Хромосоманың сандық мутациясының 3 типі бар:

1. Полиплоидты
2. Гаплоидты
3. Гетероплоидты (анеуплоидия)



## • ГАПЛОИДИЯ-

барлық хромосома жиынтығының төмендеуі түріндегі (өсімдіктерде кездеседі) мутация.

## ГЕТЕРОПЛОИДИЯ-

қалыпты хромосома санының бұзылуы түріндегі мутация.

## **Бөлінеді:**

**1.Моносомия** – екі гомологиялық хромосомада бір жұп болмаса ( $2n - 1$ ).

**2.Нулисомия** – екі гомологиялық хромосомада екі жұп болмаса ( $2n - 2$ ).

**3.Полисомия** – хромосоманың біреуі көп болады 2-ші экземплярға қарағанда, ( $2n + 1$ )- трисомия, ( $2n + 2$ ) - тетрасомия.

- **Бақылау сұрақтары:**
- Алғашқы патологиялық эффектердің варианттарын сипаттаңыз.
- Миссенс-эффект дегеніміз не және оның салдары.
- Генді ауруларды сипаттау ерекшеліктерін атаңыз.
- Хромосомалық патологиялардың негізі принциптерін .
- Хромосома аралық мутациялар.
- Хромосома ішілік мутациялар.