

- **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 мутациялар.
3. Геномдық мутациялар.

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).

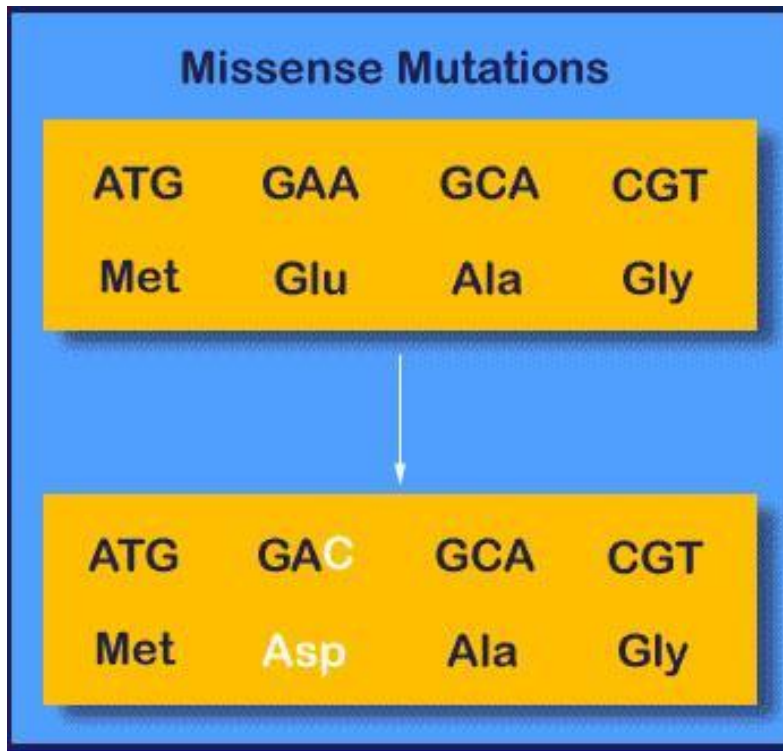
1. Негіздің алмасуы:

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

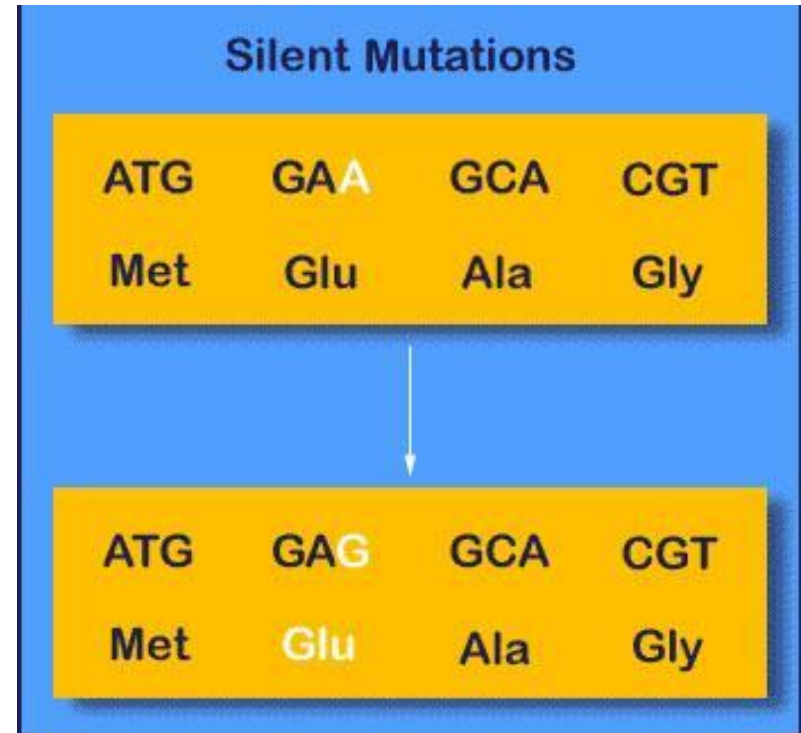
Трансверсия – пуриннің пиримидинге, немесе керісінше А-Т, А-Ц, Г-Ц, Г-Т.



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).

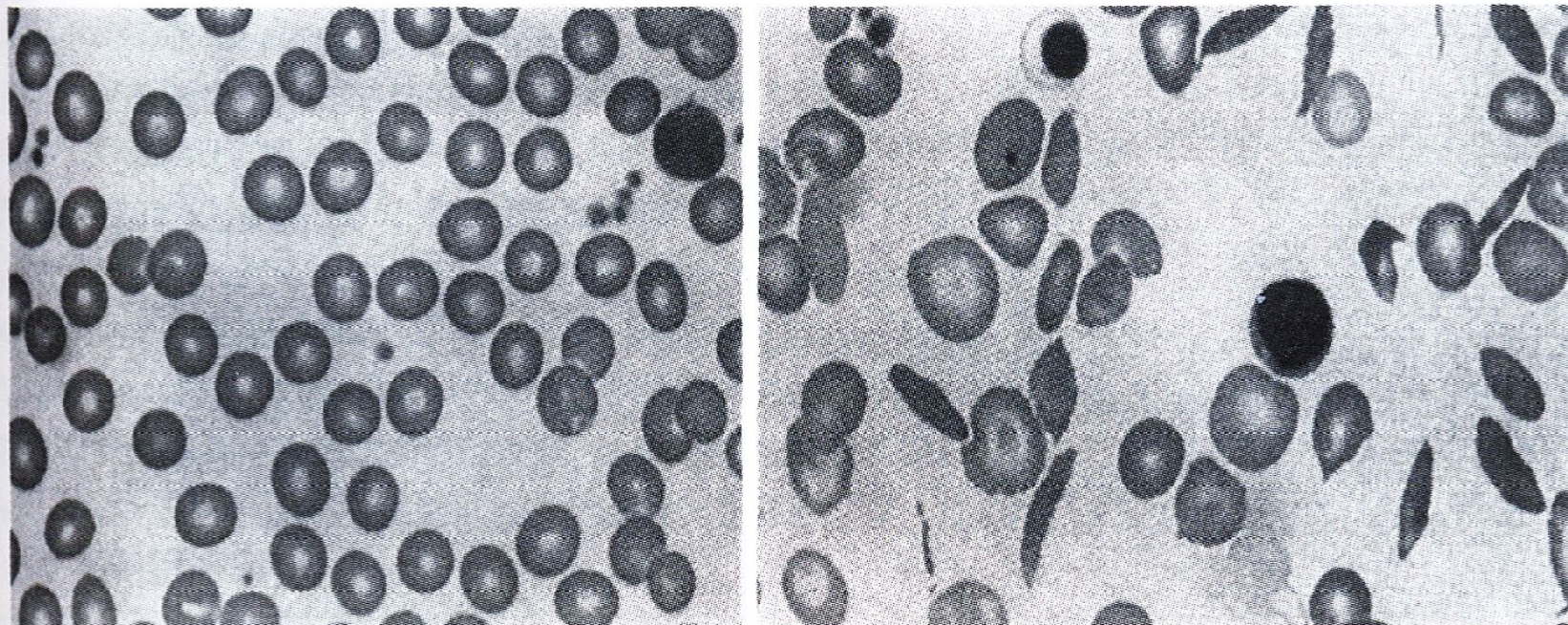
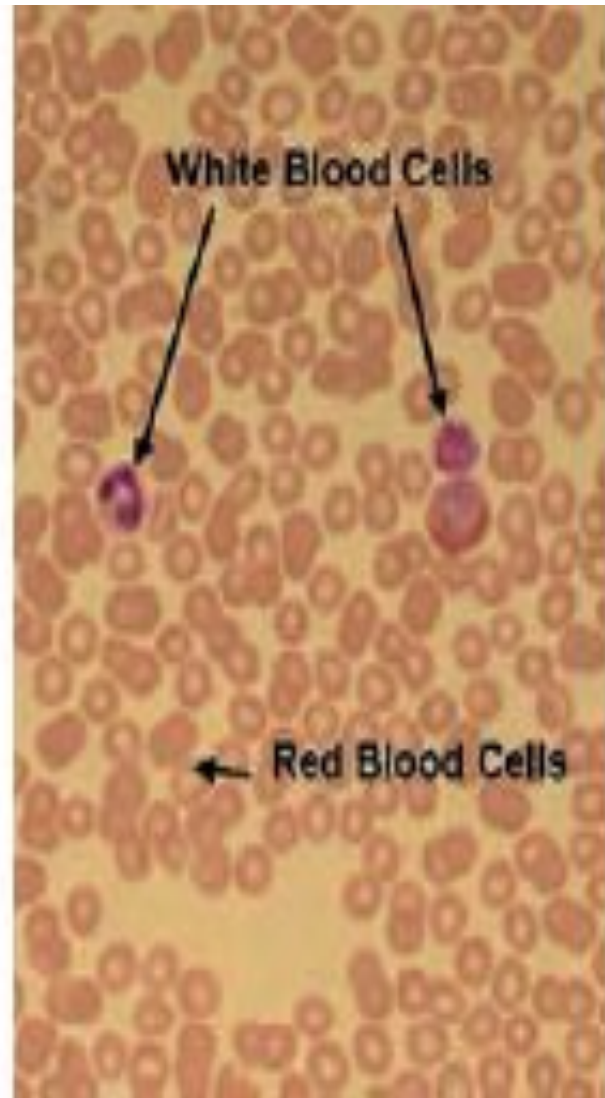
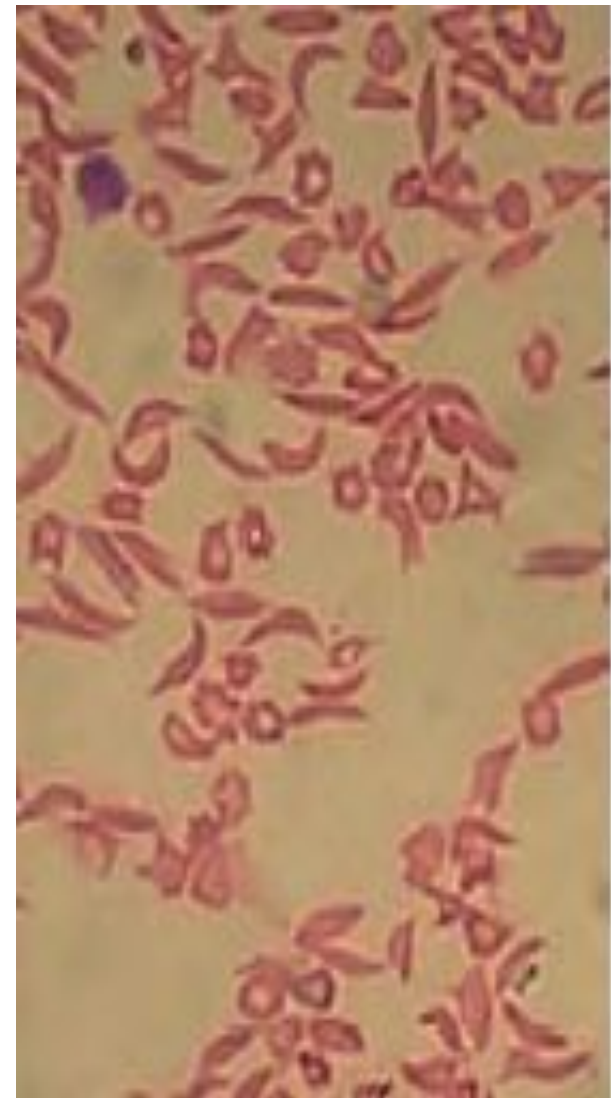


Рис. 4.2. Мазок крови больного серповидно-клеточной анемией (справа) по сравнению с нормой (слева). Патология: серповидные эритроциты, пойкилоцитоз, анизоцитоз, склеенные эритроциты. Пояснения в тексте.



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

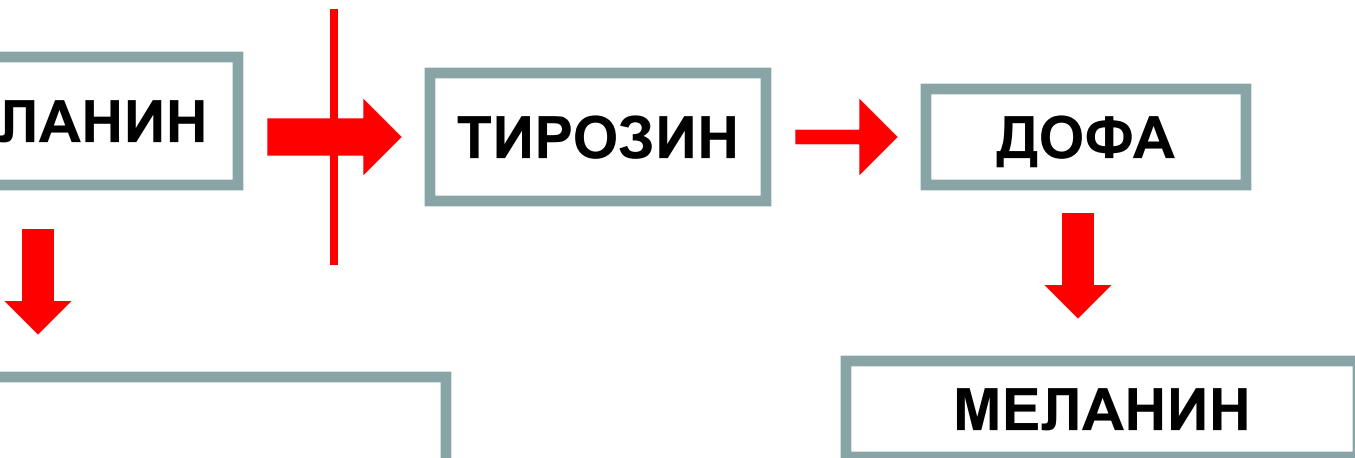
ФЕНИЛАЛАНИН

ТИРОЗИН

ДОФА

МЕЛАНИН

Фенилпирожүзім
қышқылы
(фенилкетонурия
кезінде зәрмен бірге
шығады)

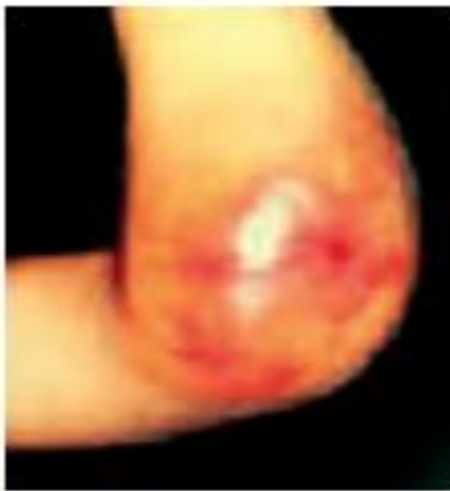


Гемофилия

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

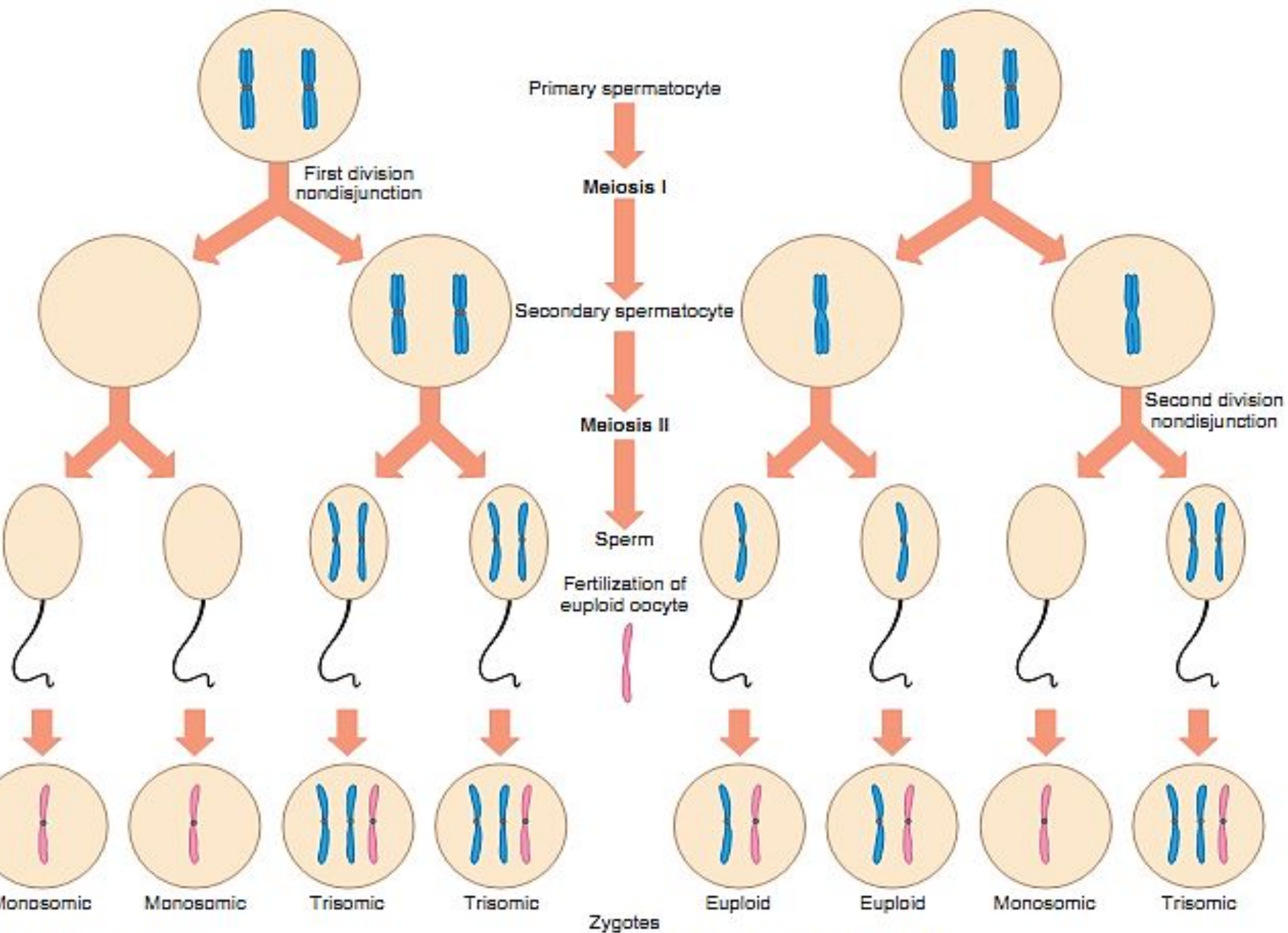
- Хромосомалық мутация 2 түрге бөлінеді:
- 1. Хромосома макроқұрылымының өзгеруі (хромосомалық аберрация).
- 2. Хромосома санының өзгеруі (геномдық мутация).
- **Хромосомалық мутация** – бұл жиі
- мейоз немесе кейде митоз кезіндегі
- қателер.

Хромосома санының өзгеруінің варианттары:

Анеуплоидия – бір немесе бірнеше хромосома санының жетіспеушілігі немесе артық болуы

Эуплоидия – гаплоидты хромосома саны жинағының жоғарылауы

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



- **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.

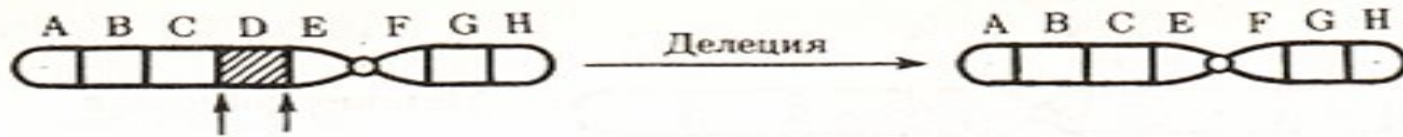
Делеция (үзілу)–

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.



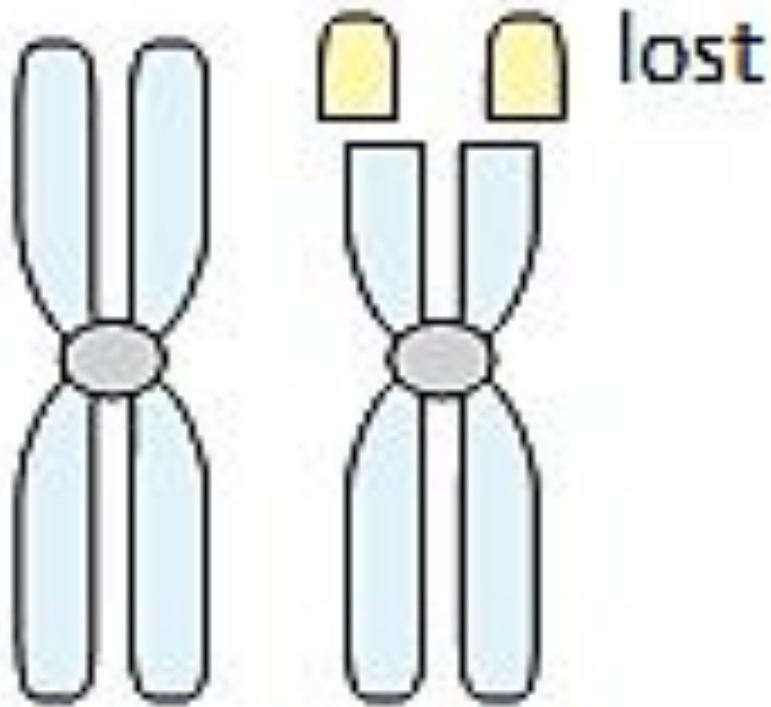
- **Делецияның 2 түрі бар:**

1-ші типі соңғы үзілу (дефишенси)

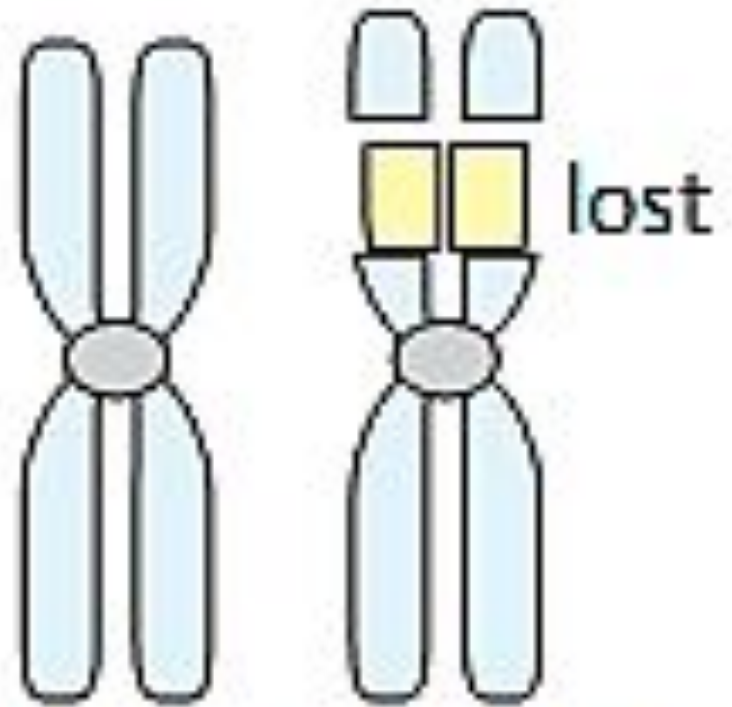
теломераны жоғалтумен жүреді («мысық айқайы
“синдромы»).

2-ші типі интерстициальді –

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



1. Terminal deletion



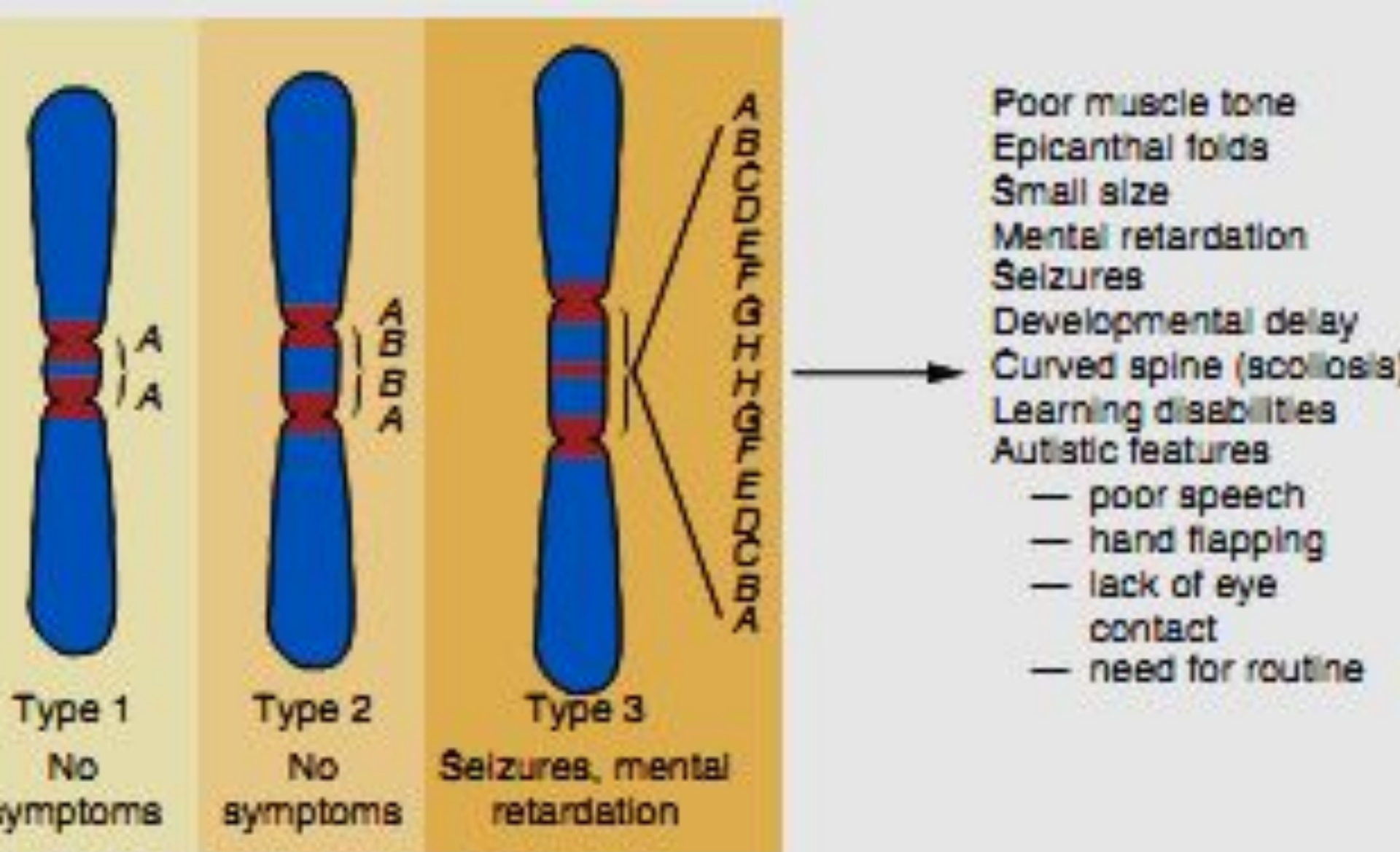
2. Interstitial deletion

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.

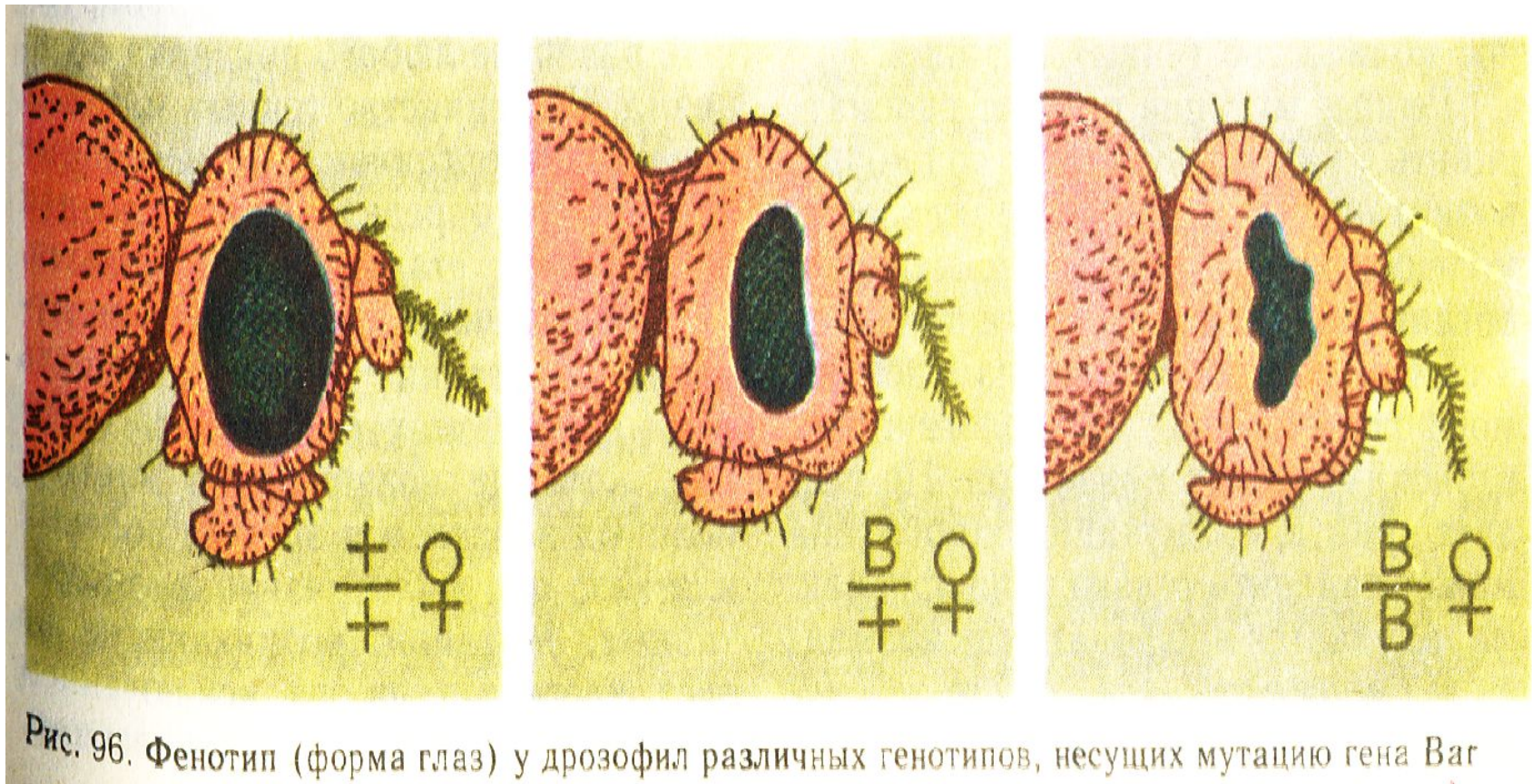




Дупликация

Дупликация

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



- **Инверсия-**

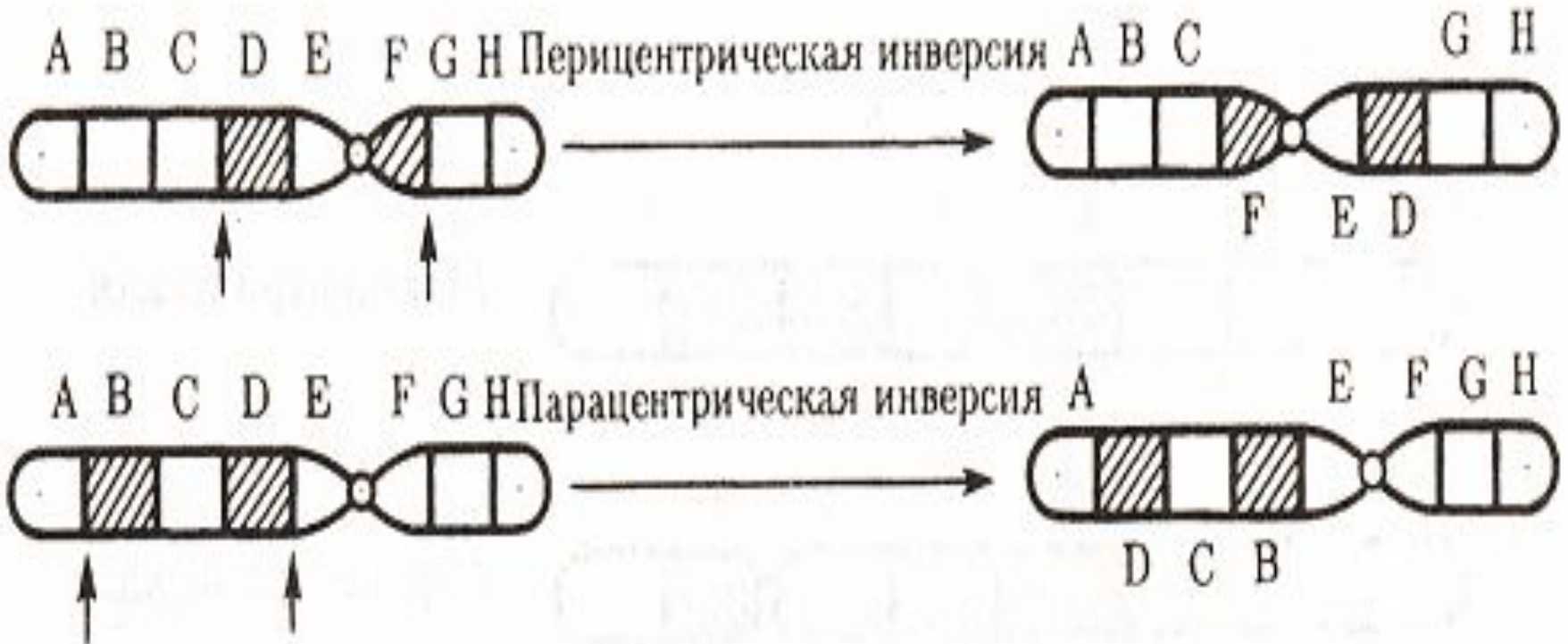
хромосома сегменттерінің 180 градусқа айналуы. 2-ге бөлінеді:

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

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

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

Инверсия дараның фертильділігін төмендетуге алып келуі.



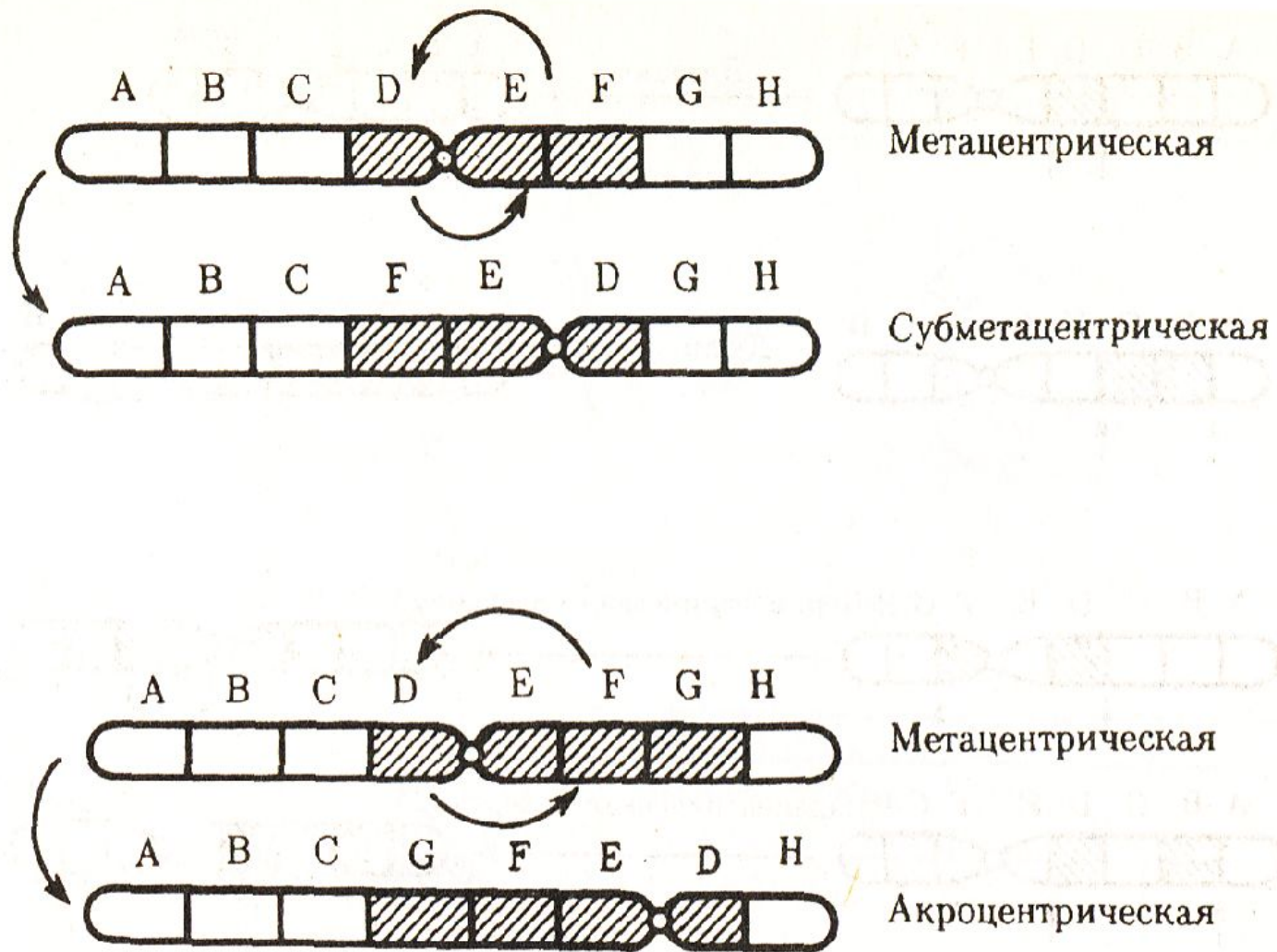
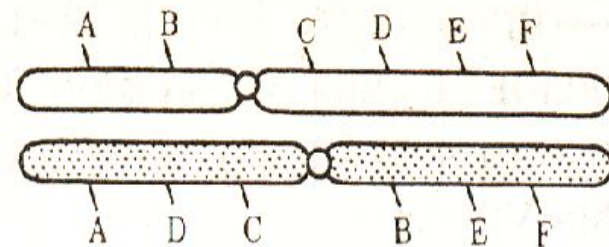
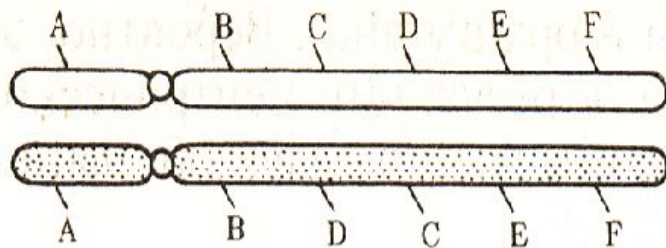
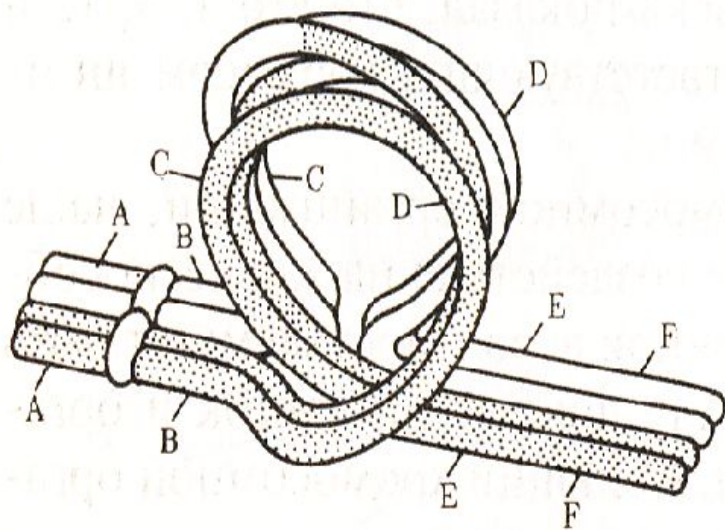


Рис. 3.58. Изменение формы хромосом в результате перичентрических инверсий



I



II

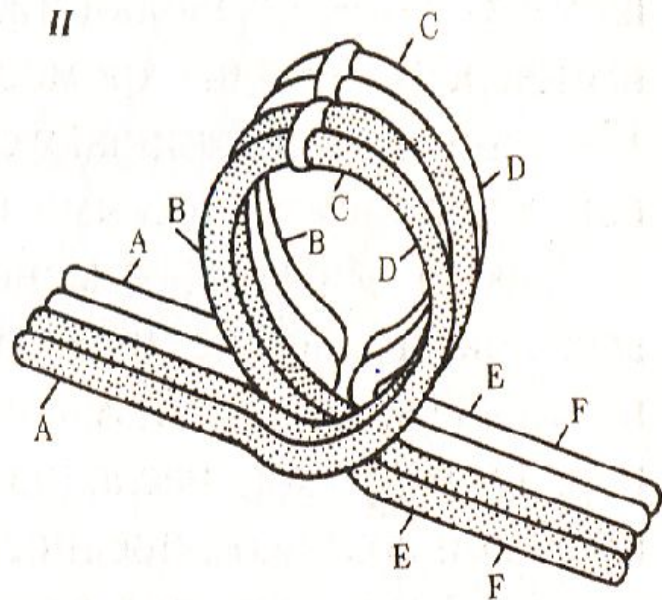


Рис. 3.64. Конъюгация хромосом при инверсиях:

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.

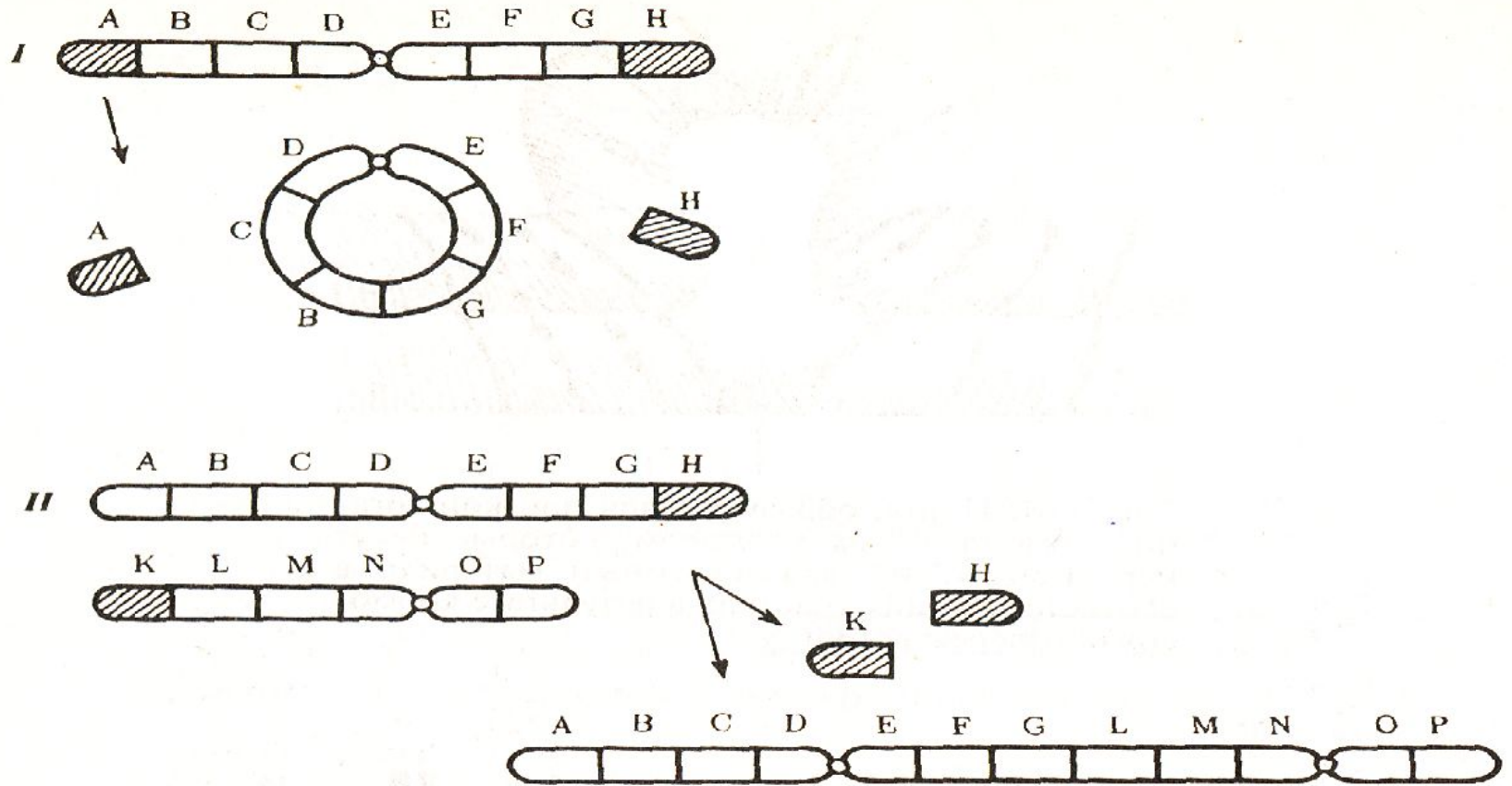
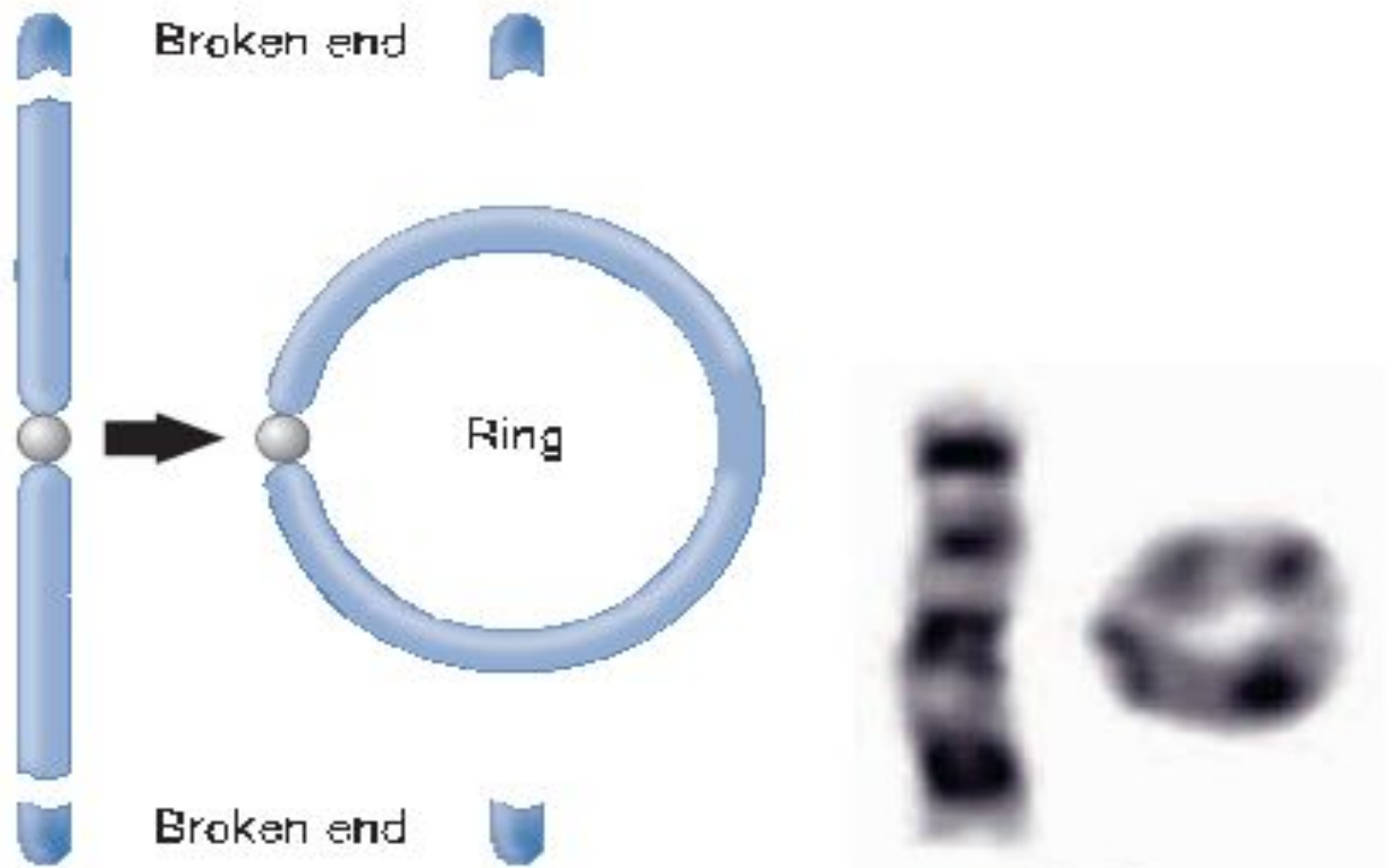


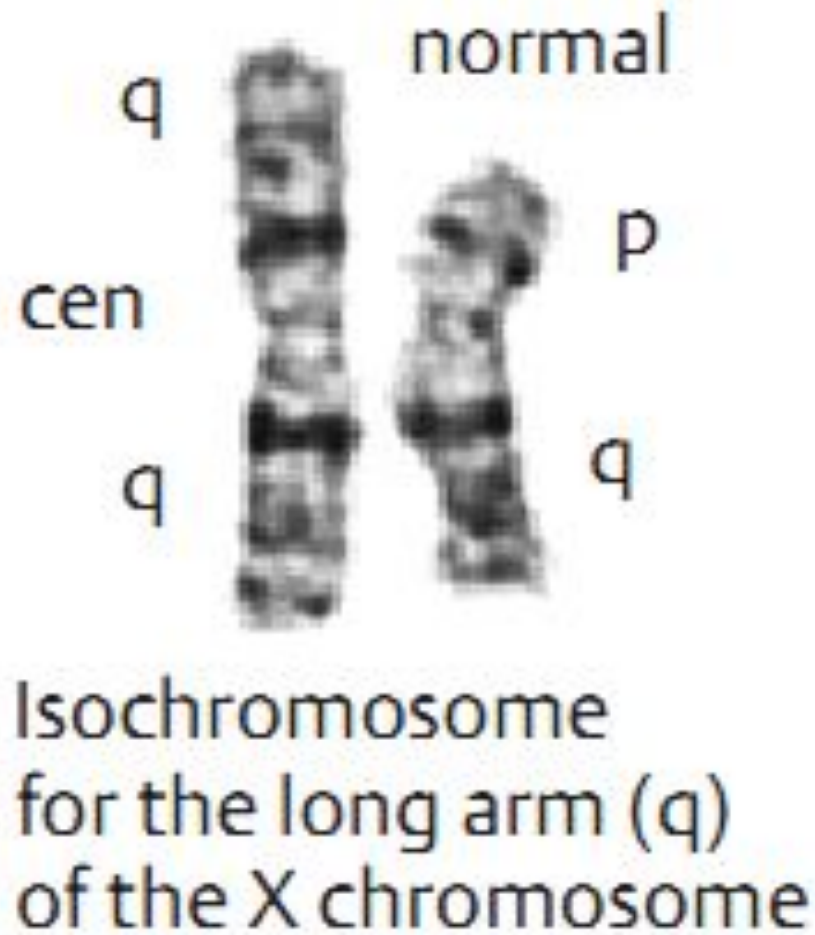
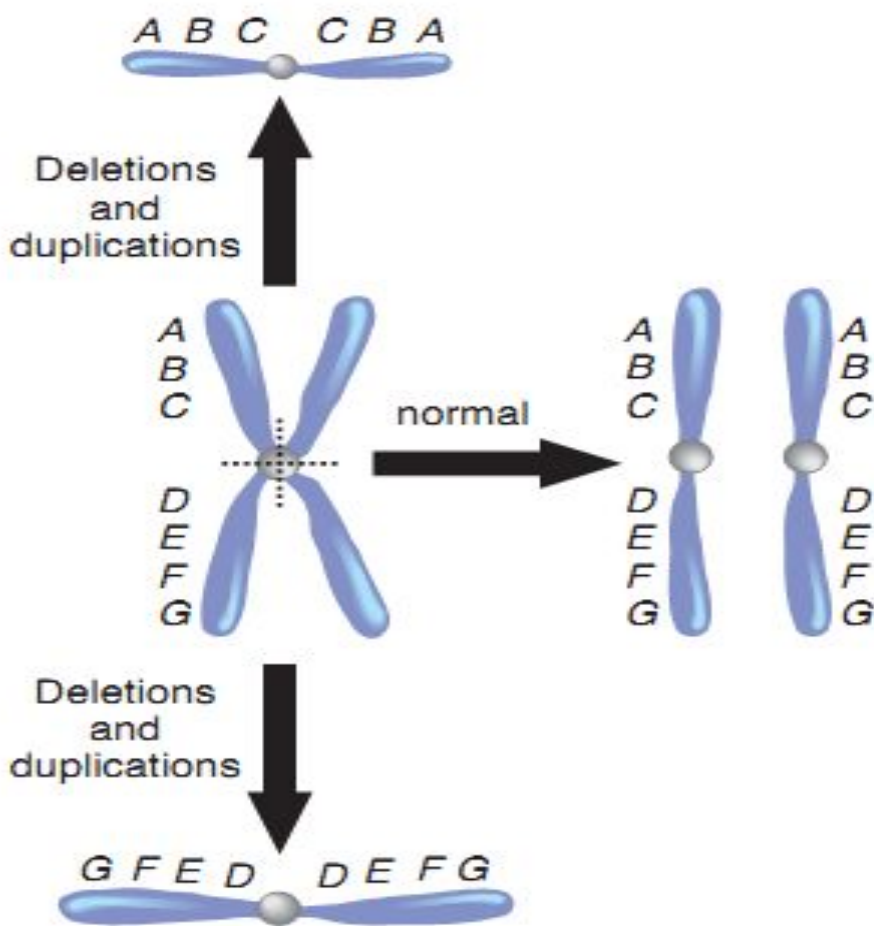
Рис. 3.59. Образование кольцевых (I) и полицентрических (II) хромосом



Сақиналы хромосомалар - теломерлік бөліктердің жоғалуы нәтижесінде пайда болады

• **ИЗОХРОМОСОМА**

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



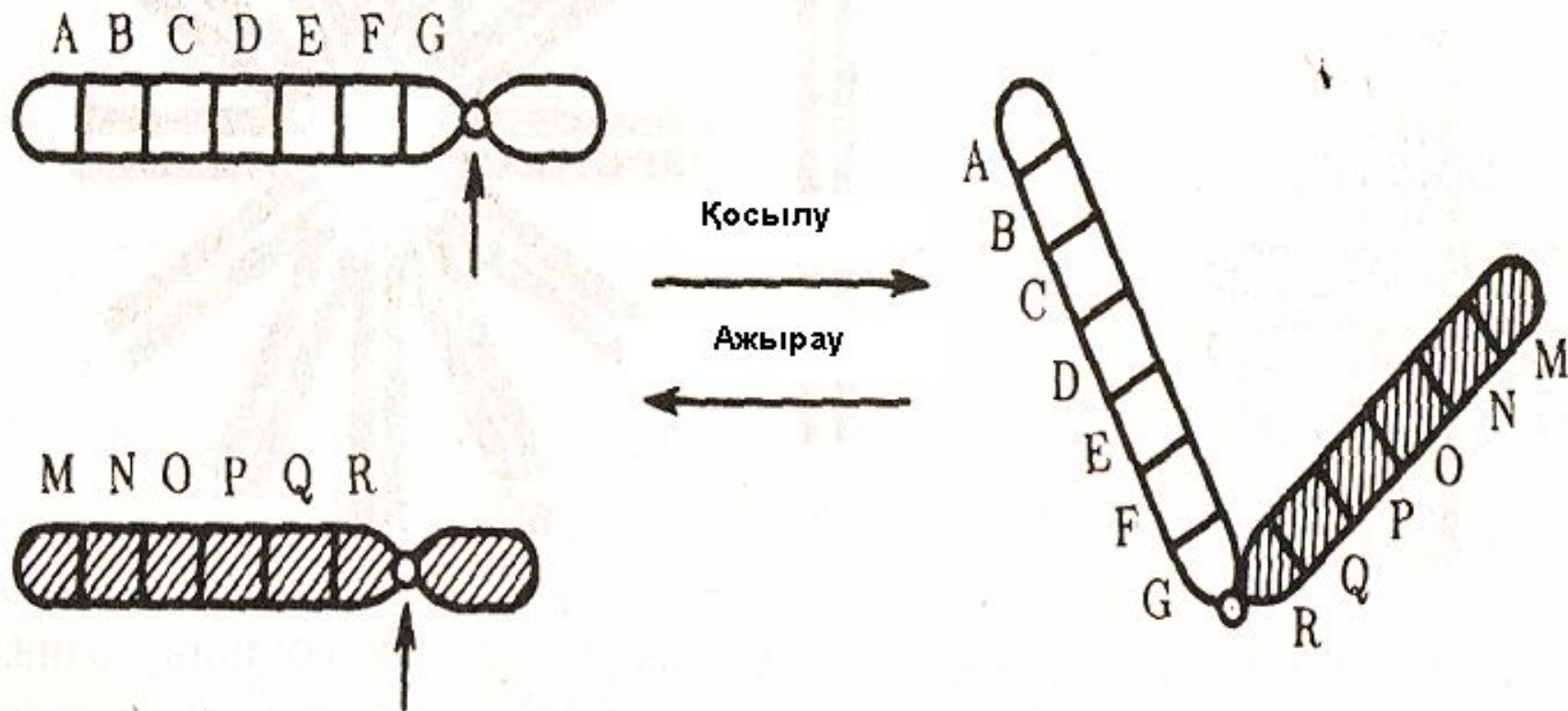
Мета- немесе субметацентрикалық хромосомалардың центромера аймағында ажырап, репликациядан кейін бірдей иықтарынан пайда болатын хромосома. Сондықтан хромосоманың екі иығыда бірдей гендерден тұрады.

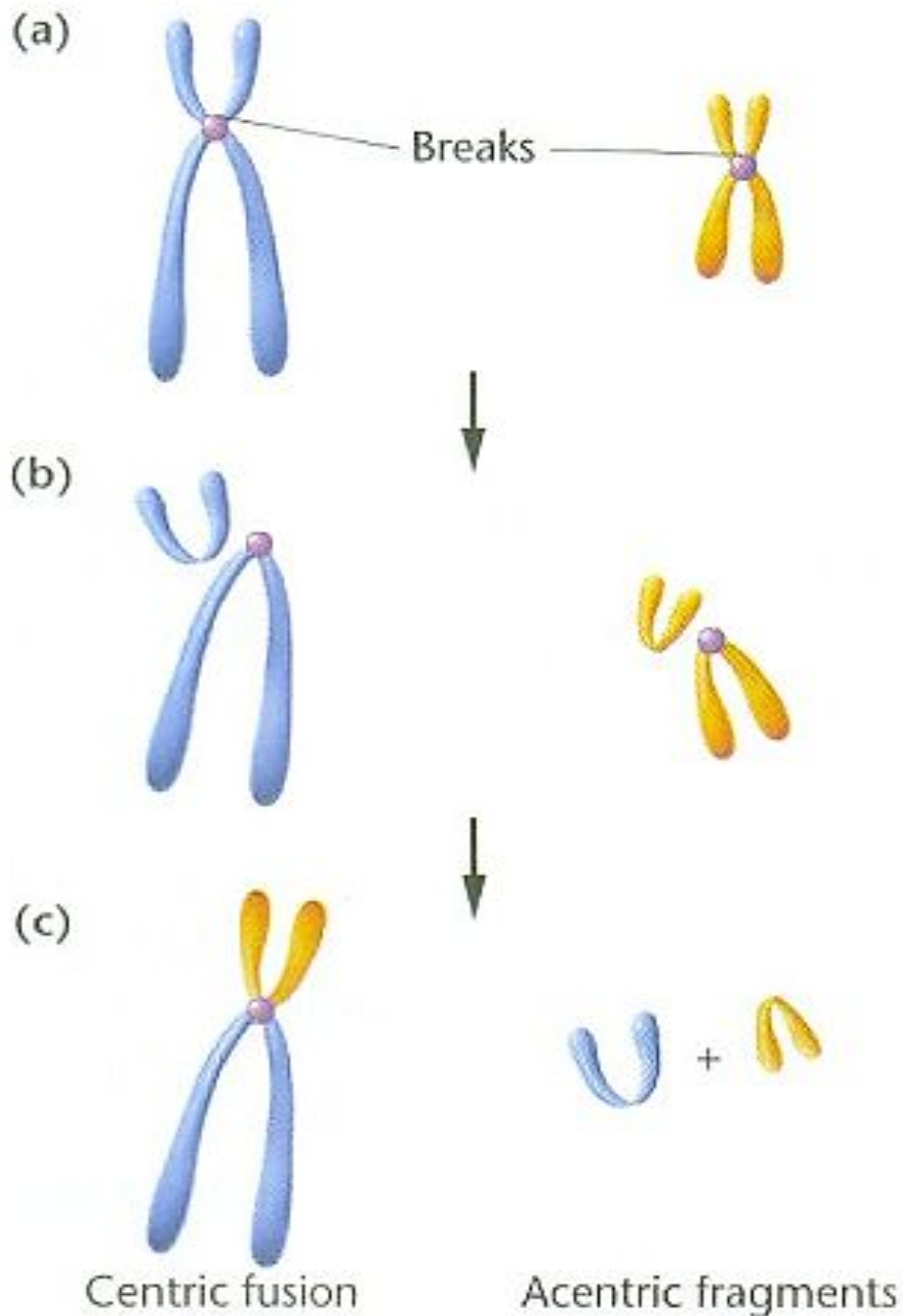
Хромосома аралық қайта құрылу:

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

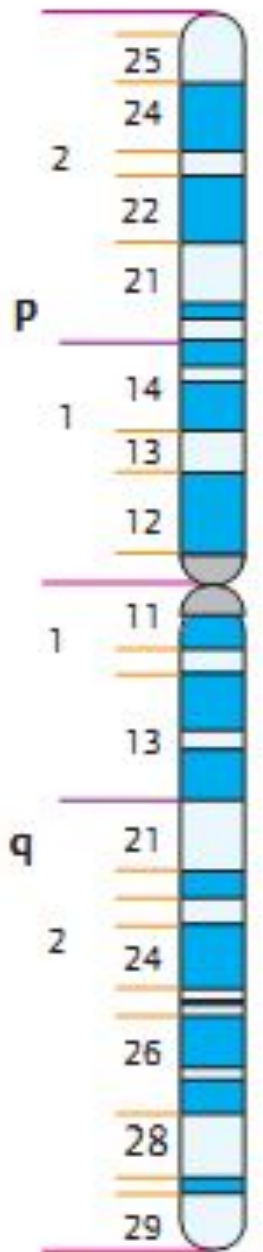
2. Робертсонды қайта құрылу

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.