



ӘЛ-ФАРАБИ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ УНИВЕРСИТЕТІ  
БИОЛОГИЯ ЖӘНЕ БИОТЕХНОЛОГИЯ ФАКУЛЬТЕТІ  
МОЛЕКУЛАЛЫҚ БИОЛОГИЯ ЖӘНЕ ГЕНЕТИКА КАФЕДРАСЫ

ДӘРІС 12.

ТҰҚЫМ ҚУАЛАЙТЫН ӨЗГЕРГІШТІК.

Лектор: PhD, қауымдастырылған  
профессор Тайпақова С.М.

# Дәріс жоспары:

- **Тұқым қуалаушылық**
- **Өзгергіштік**
- **Мутациялық өзгергіштік**
- **Мутация классификациясы**
- **Мутагендік факторлар**

**Тұқым қуалаушылық** – тірі ағзалардың өз белгілерін ұрпақтарына беру қасиеті.

**Өзгергіштік** – тірі организмдердің жаңа белгілер мен қасиеттерге ие болу қабілеті. Өзгергіштікке байланысты организмдер өзгермелі орта жағдайларына бейімделе алады.

Өзгергіштіктің екі негізгі формасы бар:

**1. Тұқым қуалайтын, немесе генотиптік өзгергіштік** – дара тұлғаның генотипінің өзгеруімен көрінетін организм белгілерінің өзгеруі, демек, жынысты көбею кезінде ұрпаққа беріледі. Ол, өз кезегінде, **комбинативті және мутациялы** болып бөлінеді.

**Комбинативті өзгергіштік** гаметогенез және жыныстық көбею кезінде тұқым қуалайтын материалдың (гендер мен хромосомалардың) рекомбинациялануына байланысты пайда болады.

**Мутациялық өзгергіштік** тұқым қуалайтын материалдың құрылымының өзгеруі нәтижесінде, яғни мутацияның пайда болуына байланысты болады.

**1. Тұқым қуаламайтын, немесе фенотиптік, немесе модификациялық өзгергіштік** – генотиптің өзгеруінен туындамайтын ағза белгілерінің өзгеруі.

**Комбинативті өзгергіштік** - бұл **рекомбинация** нәтижесінде пайда болатын өзгергіштік, яғни ата-анада болмаған, гендердің комбинациясы. Комбинативті өзгергіштік организмдердің жыныстық көбеюіне негізделген, нәтижесінде генотиптердің алуан түрлілігі пайда болады.

**Эукариоттардың көбеюі кезіндегі генетикалық өзгергіштіктің көздері:**

1. Мейоздың 1-анафазасындағы гомологиялық хромосомалардың тәуелсіз бөлінуі
2. Мейоздың 1 профазасында кроссинг
3. Ұрықтану кезінде гаметалардың кездейсоқ кездесуі

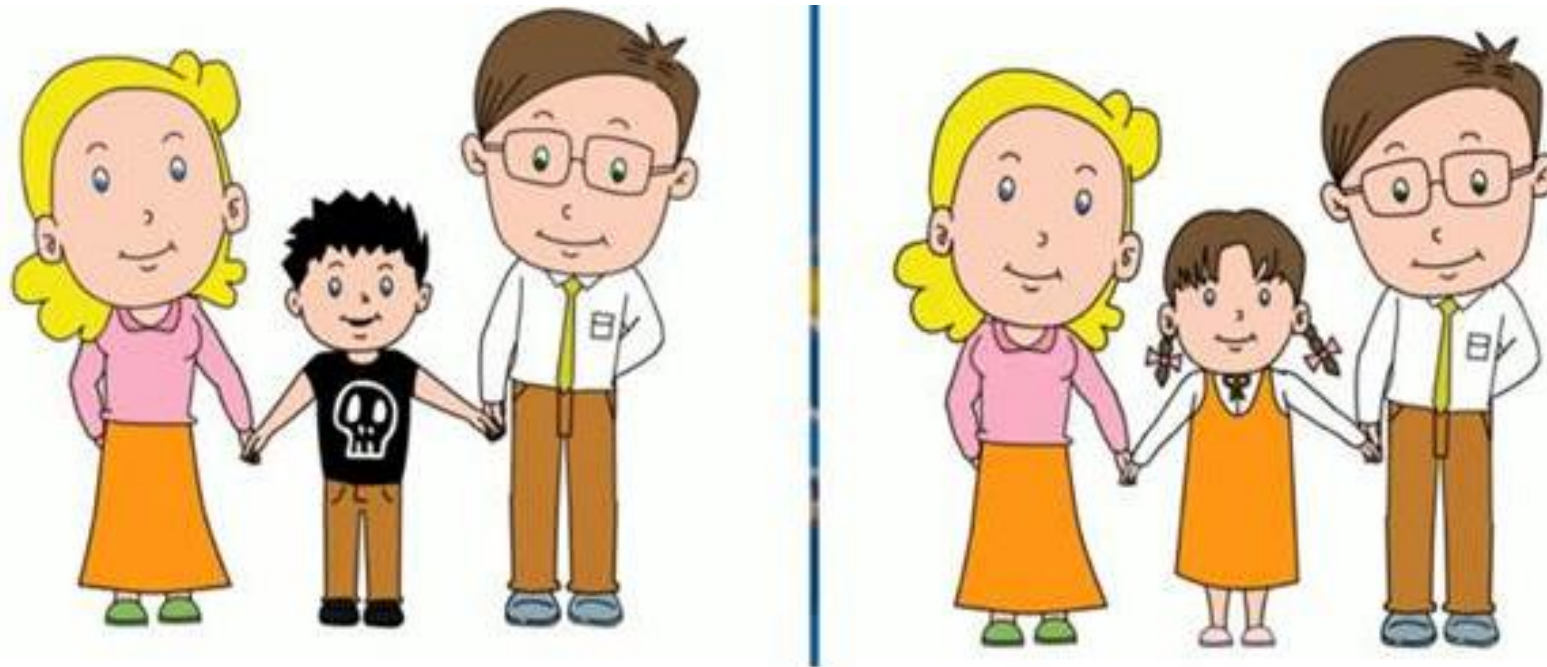


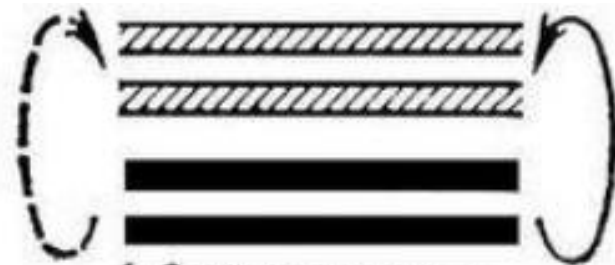
Рис. 1. Формирование нового генотипа и фенотипа

**1. Мейоздың бірінші бөлінуінің анафазасындағы гомологтық хромосомалардың тәуелсіз дивергенциясы** – әрбір гамета өзінің, басқалардан өзгеше, аналық және әкелік таңдаулы хромосомаларды алатын мейоздың бірінші бөлінуі кезінде еншілес жасушалар арасында гомологиялық хромосомалардың кездейсоқ таралуы. Дәл осы мейоздағы хромосомалардың тәуелсіз комбинациясы Мендельдің үшінші заңының негізі болып табылады. Сары тегіс және жасыл кедір бүдір тұқымды бұршақтың шағылысуы нәтижесінде екінші ұрпақта жасыл тегіс және сары кедір бүдір бұршақ тұқымдарының пайда болуы комбинациялық өзгергіштіктің мысалы болып табылады.

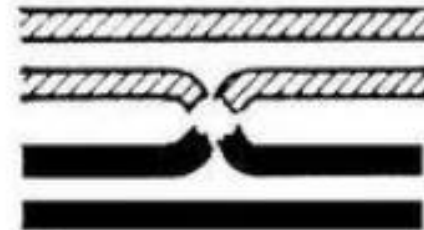


1-анафазадағы гомологтық хромосомалардың тәуелсіз ажырауы ұрпақтардағы хромосомалардың ерекше әртүрлілігін береді: Сонымен, адамда хромосомалардың ажырауының  $2^{23} = 8388608$  мүмкін комбинациясы болады.

2. Мейоздың бірінші бөлінуінің профазасындағы гомологиялық хромосомалардың бөлімдерінің өзара алмасуы. Ол жаңа байланыс топтарын жасайды, яғни аллельдердің генетикалық рекомбинациясының маңызды көзі ретінде қызмет етеді. Рекомбинантты хромосомалар, зиготада ата-аналардың әрқайсысына тән емес белгілердің пайда болуына ықпал етеді.



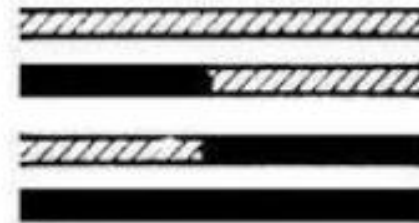
1. Спаривание и скручивание



2. Разрыв двух хроматид

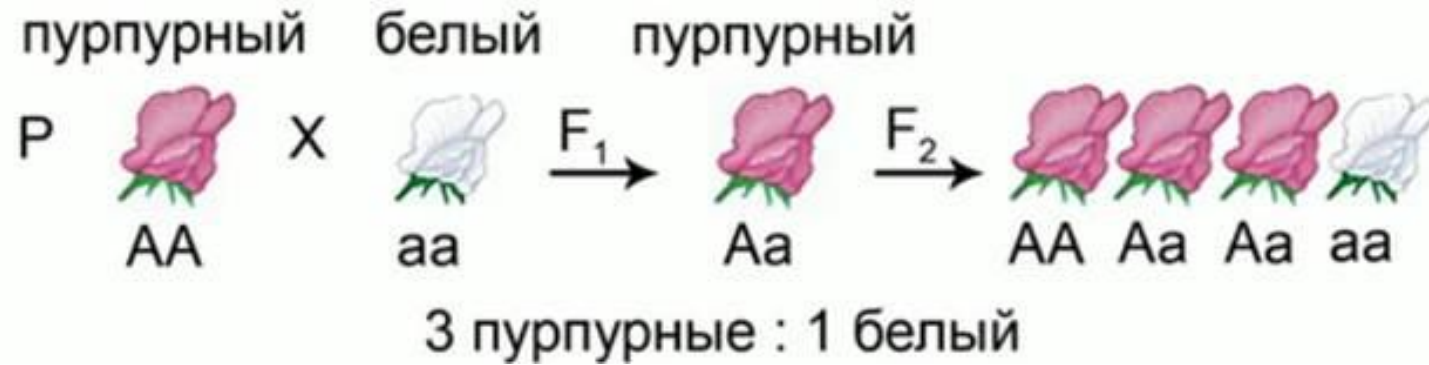


3. Перекрестное воссоединение разорванных хроматид



4. Продукты кроссинговера

3. Ұрықтану кезінде гаметалардың кездейсоқ кездесуі комбинативті өзгергіштіктің үшінші өте маңызды белгісі болып табылады.



Зигота қандай генотипке ие болатыны гаметалардың кездейсоқ комбинациясына байланысты. Моногибридті шағылысуда төрт комбинация түзілуі мүмкін: AA, Aa, aA және aa, яғни  $4^1$ . Дигибридті шағылысу кезінде комбинациялар саны  $4^2 = 16$ -ға дейін артады, ал полигибридті қиылысу кезінде  $4^n$

Тышқандар үшін жоғарыда айтылған шарт бойынша  $4^{20} = 2^{40}$  аламыз. Бұл мүмкін болатын ең төменгі көрсеткіш. Іс жүзінде потенциалды комбинациялардың саны әлдеқайда көп. Комбинациялық өзгергіштіктің бұндай көздері гендердің тұрақты «араласуын» қамтамасыз ете отырып, тәуелсіз және бір мезгілде әрекет етеді, бұл әртүрлі генотипі мен фенотипі бар организмдердің пайда болуына әкеледі (гендердің өзі өзгермейді). Бірақ гендердің жаңа комбинациялары ұрпақтан-ұрпаққа өткенде оңай ыдырайды. Сондықтан ата-аналардың кейбір ерекше белгілеріне ие ұрпақтарында ата-анасынан анық төмен индивидтер пайда болады.

## Мутациялық өзгергіштік

**Мутациялар** – организмнің белгілі бір белгілерінің өзгеруіне әкелетін тұқым қуалайтын материалдың ұйымдасуының әртүрлі деңгейлеріндегі құрылымындағы тұрақты кенет пайда болған өзгерістер.

«**Мутация**» терминін ғылымға Де Фрис енгізген. Ол сондай-ақ негізгі ережелері күні бүгінге дейін өз маңызын жоймаған **мутация теориясын** ұсынды.

### **мутация теориясы:**

1. Мутация кенеттен пайда болады, ешқандай өтпесіз.

2. Мутациялар тұқым қуалайды, яғни. ұрпақтан ұрпаққа тұрақты түрде беріледі, яғни олар бірқатар ұрпақтарда шексіз сақталады.

3. Мутациялар үздіксіз қатар түзбейді, олар белгінің орташа мәні айналасында топтастырылмайтын сапалық өзгерістер болып табылады.

4. Мутациялар бағытталмайды – кез келген локус мутацияға ұшырап, кез келген бағытта мардымсыз және өмірлік белгілердің өзгеруін тудыратын, пайдалы және зиянды, доминантты және рецессивті болуы мүмкін.

5. Мутацияларды анықтау ықтималдығы зерттелетін адамдар санына байланысты

6. Бірдей мутациялар қайталануы мүмкін.

7. Мутациялар индивидуалды – жеке дарактарда болады

Мутацияның пайда болу процесі **мутагенез**, ал мутацияның пайда болуына себепші болатын сыртқы орта факторлары **мутагендер** деп аталады.







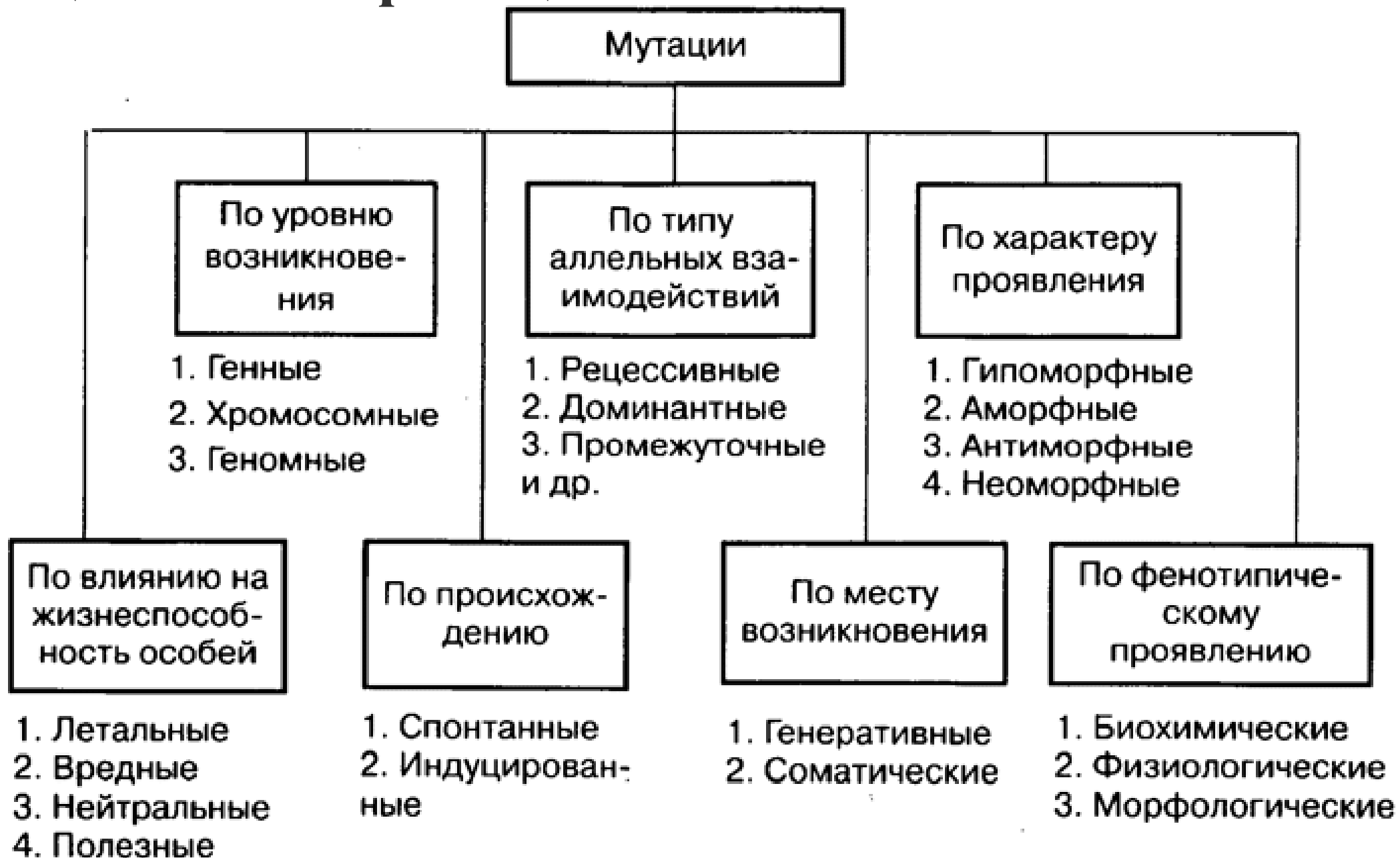
Ослинник  
(*Oenothera glazioviana*)



Ослинник  
(*Oenothera glazioviana*)

1901 жылы Гуго де Фриз Голландияның оңтүстігінде өсетін примула (примула) өсімдігінің белгілерін зерттеді . Ол бұл өсімдіктің тұқым қуалау тәсілі анық және болжамды болғанымен, соған қарамастан ұрпақтарда кейде ата-аналық линиялардың ешқайсысында бұрын пайда болмаған белгілер пайда болатынын анықтады. Де Фрис бұл жаңа белгілер мутацияланған геннің фенотиптік көрінісі немесе басқа гендермен бірге тұқым қуалайтын геннің өзгеруі деп болжады. Ол бұл тұқым қуалайтын өзгерістерді **мутация**, ал организмнің өзін **мутант** деп атауды ұсынды.

# Мутация классификациясы



**Мутациялар пайда болған жасушалардың түріне қарай олар:** генеративті және соматикалық мутациялар болып бөлінеді.

**Генеративті мутациялар** біріншілік жыныс жасушаларында немесе гаметаларда кездеседі, ағзаның ерекшеліктеріне әсер етпейді, жыныстық көбею кезінде тұқым қуалайды және тек келесі ұрпақта пайда болады. (мысалы, гемофилия, адамдардағы Даун синдромы).

**Соматикалық мутациялар** соматикалық жасушаларда пайда болады, организмде көрінеді және жыныстық көбею кезінде ұрпақтан ұрпаққа берілмейді. Соматикалық мутацияларды тек жыныссыз көбею арқылы ғана сақтауға болады (ең алдымен вегетативті). Олар дененің бір бөлігіне әсер етеді (мысалы, бір гүлдегі жапырақшалардың әртүрлі түстері, адам мен жануарлардың көзінің әртүрлі түстері).



## **Бейімделу мәні бойынша мутациялар бөлінеді:**

**Бейтарап** – жеке дарқтардың өміршеңдігіне әсер етпейді. Қазіргі генетиктер жаңадан пайда болған мутациялардың көпшілігі бейтарап, яғни олар ағзаның бейімделуіне ешқандай әсер етпейді деп санайды. Бейтарап мутациялар генаралық аймақтарда – интрондарда (ақуыздарды кодтамайтын ДНҚ аймақтарында) орын алады; немесе бұл геннің кодтау бөлігіндегі синонимдік мутациялар – бірдей амин қышқылын белгілейтін кодонның пайда болуына әкелетін мутациялар (бұл генетикалық кодтың азғындығына байланысты).

**Зиянды** – жеке дарқтардың өміршеңдігін төмендетеді. Олар жартылай летальді және летальді болуы мүмкін. Летальді мутациялар оны қамтитын ағзаның өліміне әкеледі. Доминантты летальды мутация барлығын (гомозиготаларға да, гетерозиготаларға да) өлімге әкеледі, ал рецессивті летальды мутация тек гомозиготаларға ғана тән. Мутациялардың зиянды әсері өзгерістердің көбінесе бейімделу мәні бар тұқым қуалайтын белгілерге, яғни қоршаған ортаның берілген жағдайында пайдалы қасиеттеріне қатысты болуымен түсіндіріледі.

**Пайдалы** – өміршеңдікті арттырады. Мутациялардың аз ғана бөлігі ағзаның жарамдылығын арттырады, яғни пайдалы.

Алайда мутацияның зияндылығы мен пайдалылығы салыстырмалы ұғымдар, өйткені берілген жағдайда пайдалы (зиянды) нәрсе қоршаған орта жағдайлары өзгерген кезде кері әсер етуі мүмкін. Сондықтан мутациялар эволюцияның материалы болып табылады.

## **Мутацияның көріну сипатына қарай:**

- 1. доминантты мутациялар.** Егер доминантты мутация зиянды болса, онда онтогенездің бастапқы кезеңдерінде оның иесінің өліміне себеп болуы мүмкін.
- 2. Рецессивті мутациялар.** Гетерозиготаларда рецессивті мутациялар айқындалмайды, сондықтан олар популяцияда ұзақ уақыт бойы «жасырын» күйде қалады және тұқым қуалайтын өзгергіштіктің резервін құрайды. Қоршаған орта жағдайлары өзгерген кезде мұндай мутациялардың тасымалдаушылары тіршілік үшін күресте артықшылыққа ие бола алады.

# Генетикалық материалдың өзгеруі ауқымдығы бойынша:

Мутация пайда болған тұқым қуалайтын материалдың деңгейіне байланысты: геномдық, хромосомалық және гендік мутациялар.

**1. Геномдық мутациялар** – хромосома санының өзгеруі. Цитогенетикалық әдістермен анықталады.

- **Полиплоидия ( $3n, 4n, 5n, \dots$ )** (грек. "poly" — көп, "haplos" — жеке, "eidos" — түр) деп жасушаның мейоздық бөлінуінің бұзылуы нәтижесінде хромосомалардың диплоидті санының гаплоидтік жиынтыққа еселеніп артуын айтады.. Өсімдік селекциясында полиплоидия қолданылады және жоғары өнім береді. Сүтқоректілерде және адамдарда бұл өлімге әкелетін мутациялар.

- **Гаплоидия ( $1n$ )** - диплоидты (екі еселенген) хромосома жиынтығының еселеніп кемуі, мысалы, аталық араларда. Гаплоидтардың өміршеңдігі төмендейді, өйткені оларда бүкіл рецессивті гендер айшықталады. Сүтқоректілер мен адамдар үшін - өлімге әкелетін мутация.

- **Анеуплоидия ( $2n \pm 1, 2n \pm 2$ , т.б.)**- жасушада мейоздың және митоздық бөлінуінің бұзылуынан хромосомалар саны өзгеріп, гаплоидтік жиынтыққа еселенбей артады немесе кемиді

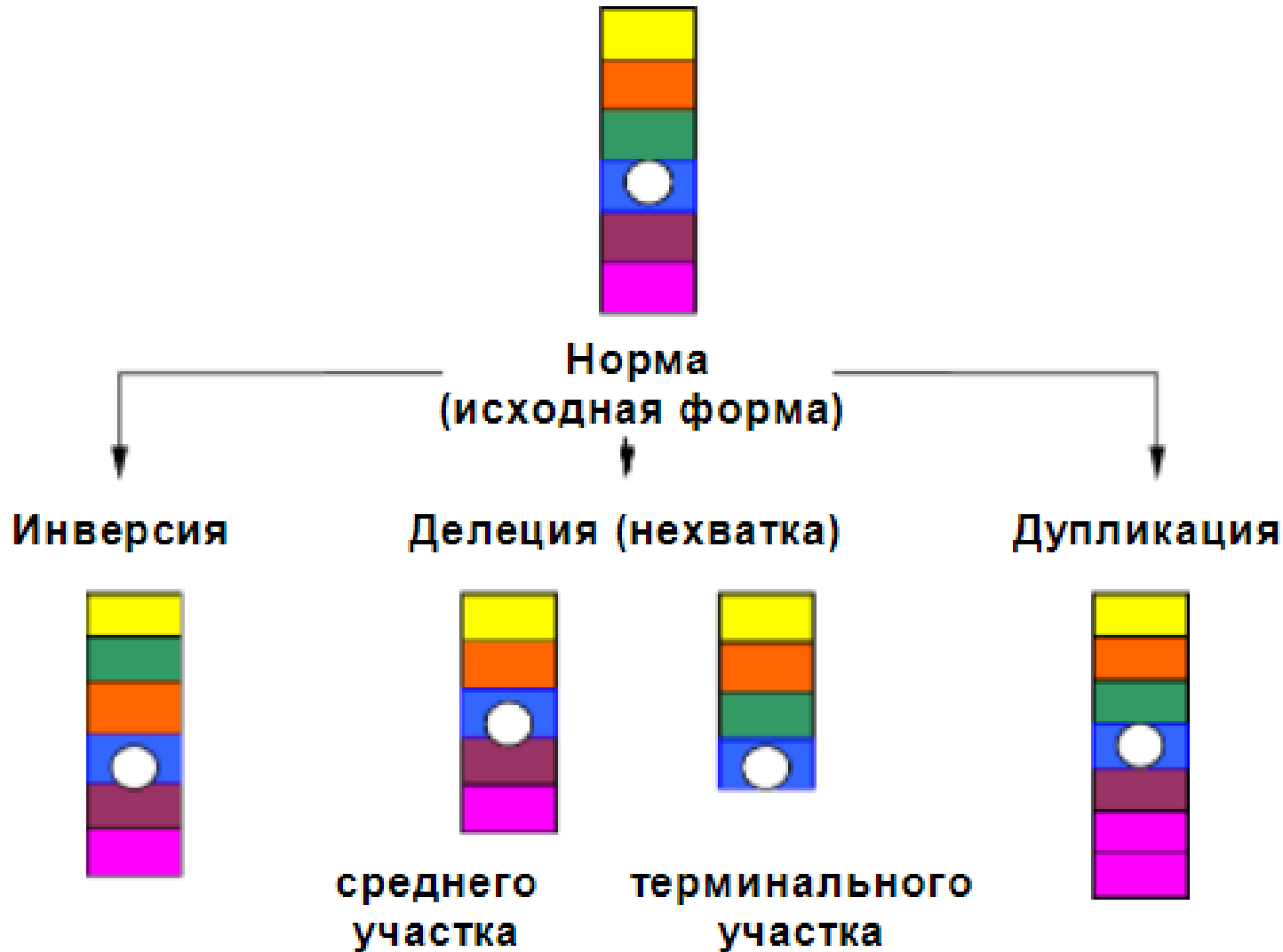
$\frac{3}{4}$  трисомия - кариотипте бір хромосома жұп болудың орнына үшеу болуы ( $2n+1$ )

$\frac{3}{4}$  моносомия - кариотипте бір хромосома жұбында бір хромосома кем болуы ( $2n-1$ ).

$\frac{3}{4}$  нулисомия – кариотипте жұп хромосомалардың болмауы.

## 2. Хромосомалық мутациялар (аберрациялар) – хромосомалардың құрылымындағы өзгерістер (цитогенетикалық әдіспен анықталады).

**Хромосома ішілік мутацияларға** – бір хромосоманың ішіндегі қайта құрылымдар жатады.



**делеция** – хромосома бөлігінің жоғалуы. Хромосоманың екі иығының жойылуы (теломерлер жойылады) кезінде, қалған құрылым сақинаға тұйықталып – **сақиналы хромосомалар** түзіледі. Центромерлі аймақ жоғалған кезде **децентрик хромосомалар** түзіледі.

**дупликация** – хромосома бөлігінің екі еселенуі. Дрозофила II хромосомасының дупликациясы нәтижесінде жолақ көздің пайда болуы мүмкін.

**инверсия** – хромосоманың бір бөлігінің ажырап, оны  $180^\circ$  бұрылып және бөліну орнына қайта бекінуі. Бұл жағдайда гендердің тәртібінің бұзылуы байқалады. Оның екі түрі белгілі: **перичентрикалық инверсия** және **парацентрикалық инверсия**. **Перичентрикалық инверсия**—хромосоманың екі иінін қамтып, центромера арқылы жүреді. **Парацентрикалық инверсия**-центромераға тиіспей, хромосоманың бір иінінде жүреді.

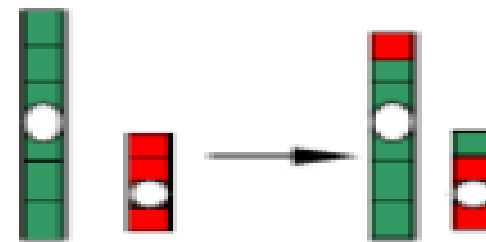
**Хромосома аралық мутацияларға** хромосоманың бір бөлігінің оған ұқсас емес басқа бір хромосомамен ауысып кетуі жатады. Сол сияқты бұған хромосомалар арасында көпірлердің пайда болуын да жатқызуға болады.

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

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

**Робертсондық қайта құрылымдар**-екі акроцентрикалық хромосомалардың ұзын иіндерінің транслокациясы (өзара қосылуы) нәтижесінде бір метацентрикалық не субметацентрикалық хромосоманың түзілуі-центрикалық қосылу.

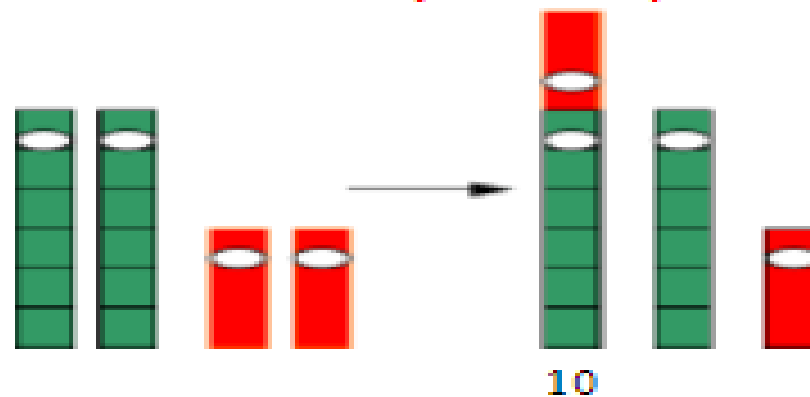
Исходные хромосомы:      После транслокации:



Исходные хромосомы:      После транслокации:



Исходные хромосомы:      После транслокации:

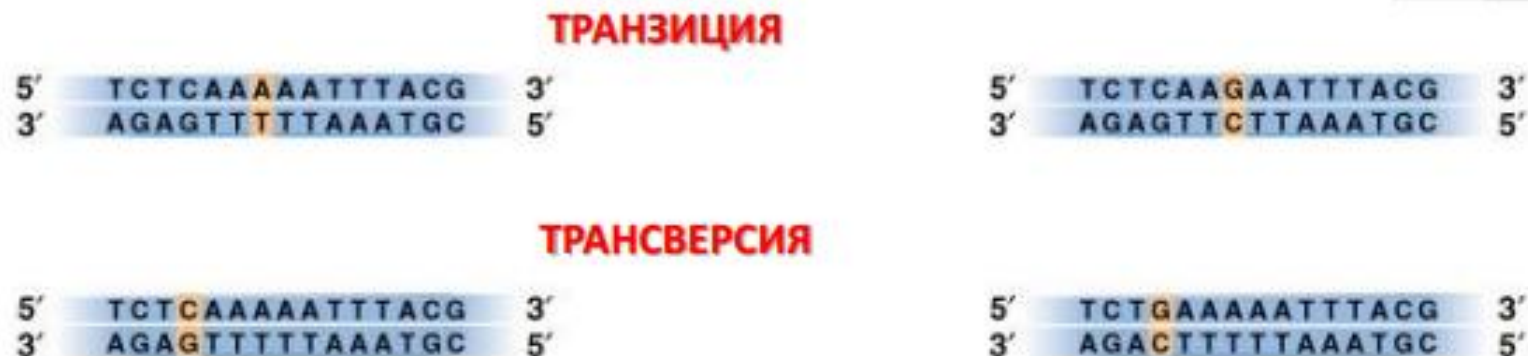




**3. Гендік мутациялар** – ДНҚ молекуласындағы нуклеотидтердің орналасу ретінің өзгеруіне байланысты болады. Соның салдарынан генетикалық код өзгереді де, тиісті белок синтезделмей қалады немесе синтезделген белоктың қасиеті өзгереді. Ол ақыр аяғында келіп, организм белгісінің өзгеруіне апарып соғады. Гендік мутацияның негізінен екі түрін ажыратады: **Азотты негіздердің орын ауыстыруына** және бір азотты негіздердің ДНҚ құрамынан түсіп қалуына *делеция* немесе үстеме келіп қосылуына *инсерция* байланысты болатын **оқылу шегінің ығысу** мутациялары. Мұндай өзгерістердің **нүктелік мутация** деп те атайды. Нуклеотидтердің алмасуы мынадай жолдармен жүреді:

- Бір Пуриннің екіншісіне немесе пиримидиннің басқа біреуінен ауыстырылуы **A ↔ G, Ц ↔ Т-транзиция**
- Пуринді пиримидинге немесе керісінше алмастыру **A ↔ Ц, Г ↔ Т-трансверсия**.
- Белгінің өзгеру бағытына қарай гендік мутация мынадай түрлері бар. Олар:
  - **Гиперморфты** – жабайы типтің аллелі арқылы бақықыланатын биохимиялық өнімдер мөлшерінің азаюы есебінен ген қызметінің әлсіреуі
  - **Неоморфты** – жабайы типтің генінің бақылауымен синтезделетін өнімнен өзгеше заттардың түзілуін кодтайтын мутантты аллельдің пайда болуы
  - **Антиморфты** – Жабайы типті аллельдің қызметіне қарама қарсы.

Мутон – мутацияның ең кіші бірлігі – комплементарлы нуклеотидтер жұбына тең



# Құрылымдық гендердегі өзгерістер мыналарға әкеледі:

**миссенс мутациясы (missense)** - кодонның өзгеруіне алып келетін мутациялар, ақуыздағы амин қышқылы өзгереді және басқа ақуыз түзіледі;

**нонсенс-мутация (nonsense)** - мағыналы кодонның мағынасыз - стоп кодонға (кодон терминаторға) өзгеруіне алып келетін мутациялар, мерзімінен бұрын белок синтезі терминацияланады

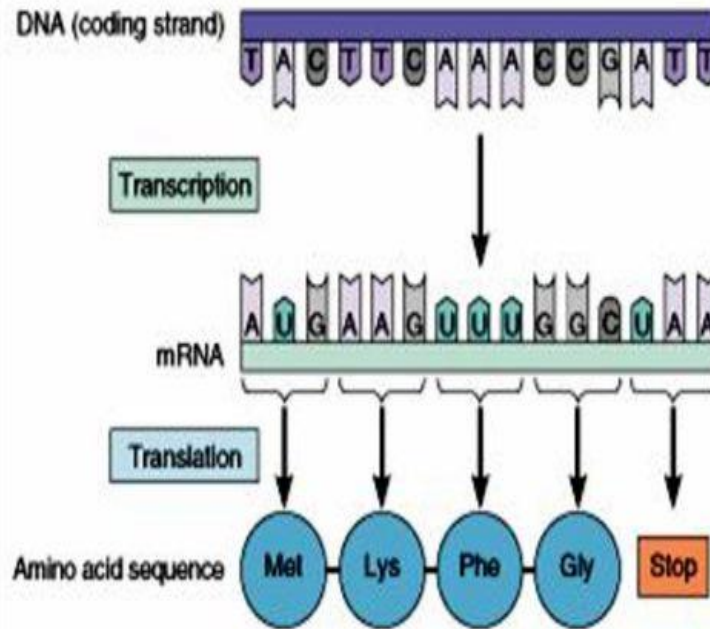
**бейтарап, (silent)** — фенотипті өзгертпейтін мутациялар, нуклеотидтің синонимдік алмастырылуы

генетикалық кодтың азғындығы себебінен кодонның мағынасының сақталуы. Амин қышқылы өзгермейді, триплет синонимі пайда болады.

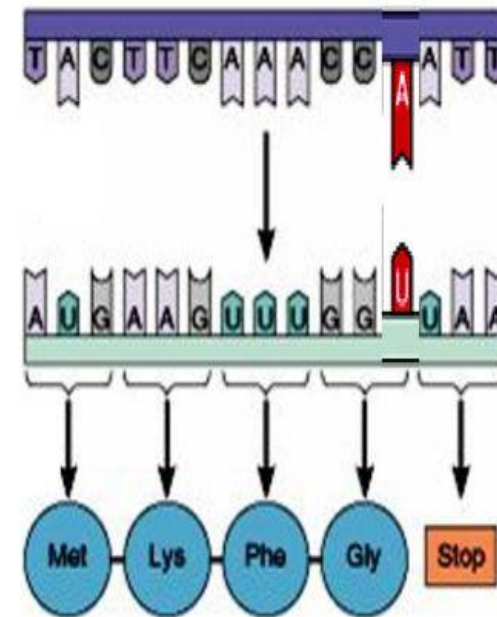
**кері алмастыру** - стоп кодоны аминқышқылын кодтатын мағыналы кодонға айналады (нонсенс мутацияға қарама-қарсы)

# Base Substitutions:

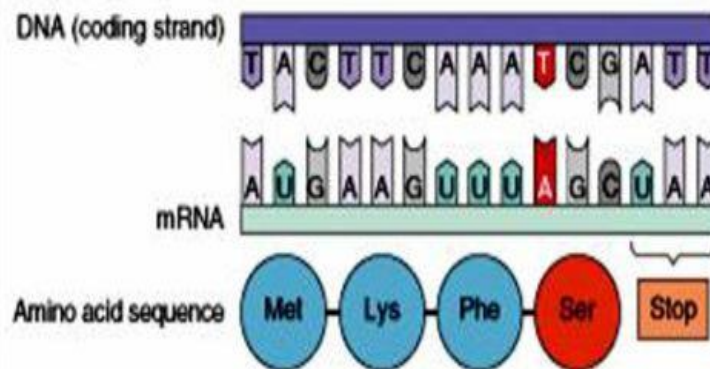
## NORMAL:



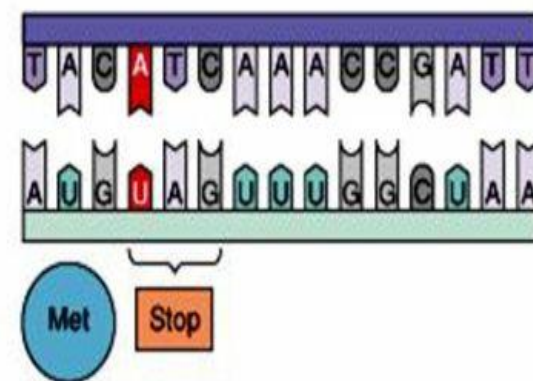
## 1) NUETRAL:



## 2) MISSENSE:



## 3) NONSENSE:



# Адамдардағы зиянды мутациялардың салыстырмалы жиілігі

## Нүктелік мутациялар:

Миссенс	47%
Нонсенс	11%
Сплайсингтің бұзылуы	10%
Реттеуші мутациялар	1%

## Инделдер:

Ауқымды делеция	5%
Шағын делеция	16%
Ауқымды инделдер	1%
Шағын инсерциялар	6%
Прочее	3%

## **Шығу тегі бойынша мутациялар бөлінеді:**

**Спонтанды мутациялар** организмнің тіршілік ету ортасында спонтанды түрде табиғи жағдайда өздігінен пайда болатын мутациялар. Олардың пайда болуына ешқандай сыртқы әсер жоқ деп саналады, олар әрқашан күтпеген жағдайда пайда болады және пайда болуын болжау мүмкін емес және мұндай мутациялардың нақты себептері негізінен белгісіз болып қалады.

### **Спонтанды мутациялардың пайда болу себептері:**

- Табиғи радиоактивті фон
- ЗР қателіктері (репликация, рекомбинация және ДНҚ репликациясы)
- Геном арқылы МГЭ қозғалысы (мутациялардың 80% тудырады)

Табиғи мутациялардың жиілігі төмен (1 мыңға - 1 ... 2 дана) және оларды анықтау өте қиын. Көптеген мутациялар зиянды және бейтарап, кейбіреулері пайдалы болуы мүмкін. Бағалы мутанттарды бөліп алуға және тез көбейтуге болады

**Индукцияланған мутациялар**-Сыртқы факторлардың бағытталған әсері нәтижесінде пайда болады. Мұндай факторлар мутагендік, немесе мутагендер деп аталады. (1925 жылы Г. А. Надсон және Г. С. Филиппов иондаушы сәулелердің әсерінен ашытқылардың мутациясын алды).

Спонтанды мутациялардың пайда болу жылдамдығы  $10^9$  нуклеотид жұбына 1 мутация. Немесе  $10^6$  генге 1 мутация.

Мутагендер мутация жиілігін 1000 есе көбейтеді.

**Мутация жиілігі:**

$$m = n/N$$

мұндағы  $n$ - мутантты клеткалар не дарақтар саны  $N$ - талданатын клеткалар не дарақтардың жалпы саны

**Мутация жылдамдығы:**

$$\mu = n/N * g$$

мұндағы  $g$ - генерация саны

# Мутагендік факторлар

Мутациялар үнемі пайда болатынына қарамастан, мутация ықтималдығын арттыратын **мутагендер** деп аталатын бірқатар факторлар бар.

Мутагендер гендердің құрылымының, хромосомалардың құрылымы мен санының өзгеруін тудыратын әртүрлі факторлар болуы мүмкін.

**Шығу тегі бойынша мутагендер келесідей бөлінеді:**

**эндогендік** – организмнің тіршілік ету процесінде түзілетін

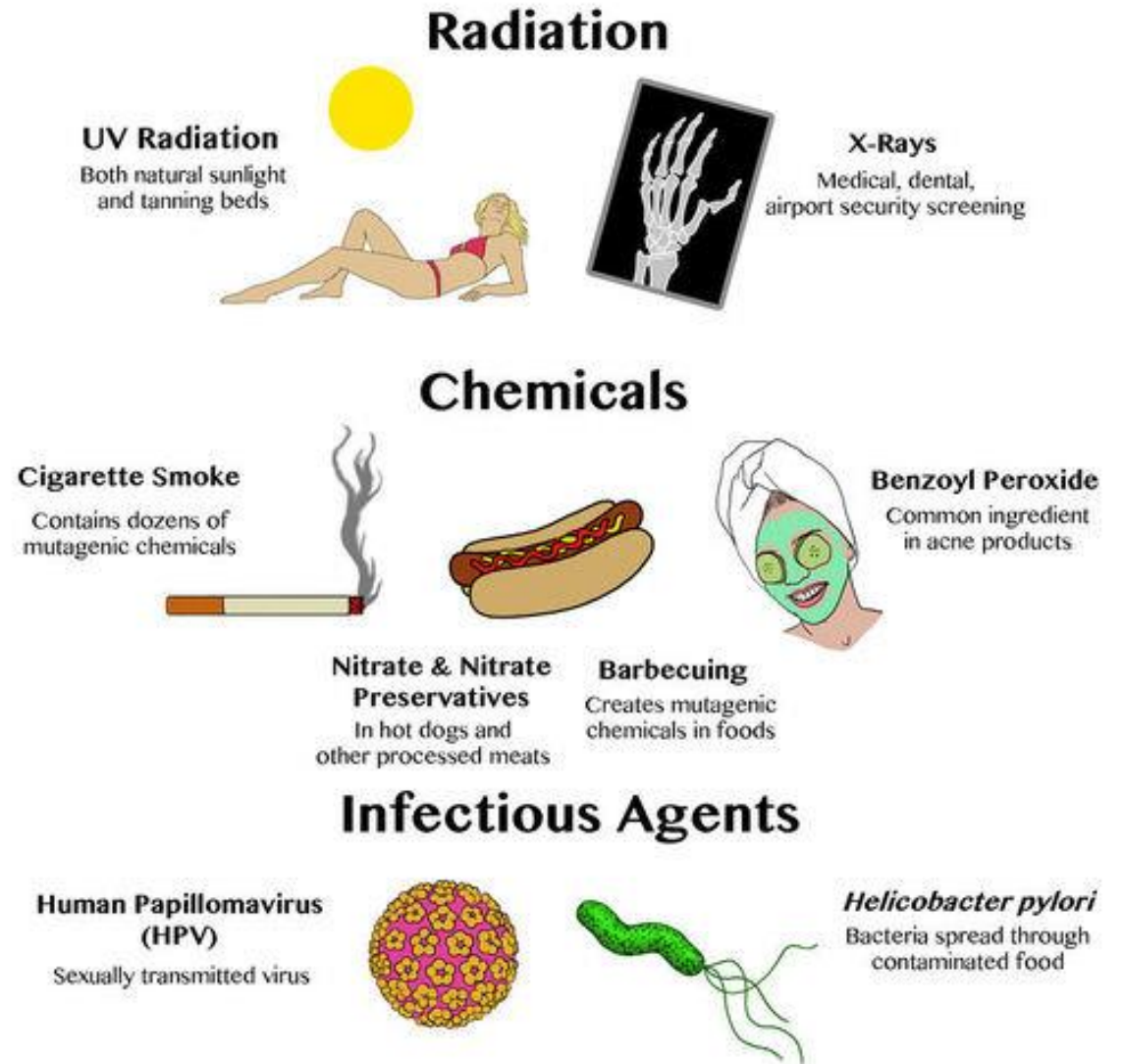
**экзогендік** – барлық басқа факторлар, соның ішінде қоршаған орта жағдайлары.

**Пайда болу сипаты бойынша мутагендер келесіге бөлінеді:**

Физикалық

Химиялық

Биологиялық



## Физикалық мутагендер:

**Иондаушы сәулелену** (рентген және гамма-сәулелену) – заттарды иондауға қабілетті фотондардың және басқа элементарлы бөлшектердің немесе атомдық ядролардың ағындары;

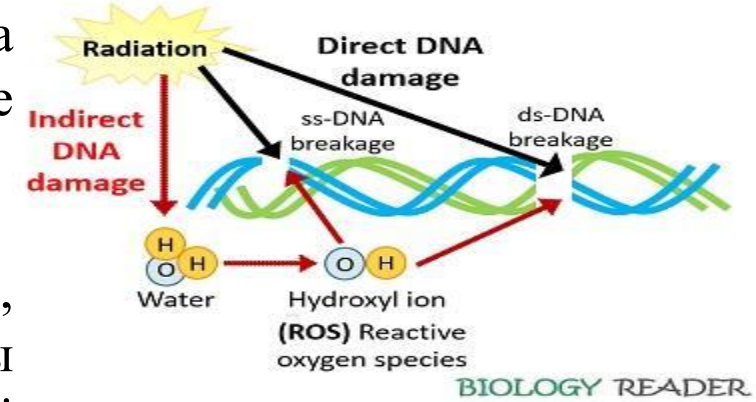
**Электромагниттік сәулелену** (ультракүлгін сәуле, көрінетін жарық);

**Радиоактивті ыдырау** (латын тілінен *radius* «сәуле» және *activus* «тиімді», француз тілінен *radioactif*, лат. — «радиоактивтілік») — элементарлы бөлшектерді, гамма кванттарды және/немесе ядролық фрагменттерді шығару арқылы тұрақсыз атом ядроларының құрамының (Z заряды, массалық саны A) немесе ішкі құрылымының өздігінен өзгеруі. Радиоактивті ыдырау процесін **радиоактивтілік** деп те атайды, ал сәйкесінше нуклидтер **радиоактивті (радионуклидтер)** болып табылады. Құрамында радиоактивті ядролары бар заттарды да **радиоактивті** деп атайды.

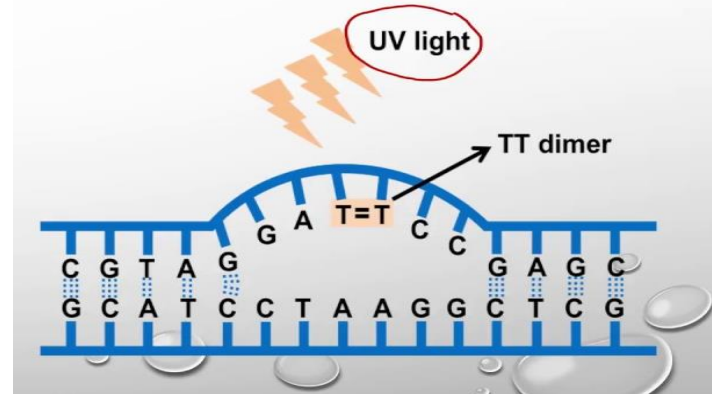
**Иондаушы сәулелену** - жасушада өте реактивті және ДНҚ-ны зақымдауы мүмкін бос радикалдардың (жұпталмаған электрондары бар молекулалар) пайда болуына әкеледі.

**Қысқа толқынды ультракүлгін (УК) сәулесі** де мутагенді, әсіресе тері жасушаларында. Ультракүлгін сәулелену әсерінен болатын ең көп таралған химиялық өзгеріс - екі іргелес тимин негізі бір-бірімен ковалентті байланысуы нәтижесінде тимин димерлерінің түзілуі. Бұл репликация және транскрипция кезінде ДНҚ оқуында қателіктерге әкеледі.

## Mechanism of DNA Damage through Radiation



NON-IONIZING RADIATION



Physical Mutagens: **Ionizing Radiations**



X-rays

Radioactive rays

- Gamma rays
- Alpha rays
- Beta rays



BIOLOGY READER

## Химиялық мутагендер:

Мутагендер ішінде ең көп таралған химиялық мутагендер. Оларға келесі қосылыс топтары кіреді:

- кейбір алкалоидтар: колхицин – селекцияда кең тараған мутагендердің бірі, винкамин, подофиллотоксин;
- тотықтырғыш және тотықсыздандырғыш заттар (нитраттар, азот қышқылы және оның тұздары – нитриттер, реактивті оттегі түрлері);
- алкилирлеуші заттар (мысалы, йодоацетамид, эпоксибензантрацен);
- мочевианың нитротуындылары: нитросометилмочевина, нитрозоэтилмочевина, нитрозодиметилмочевина – ауыл шаруашылығында жиі қолданылады;
- этиленимин, этилметансульфонат, диметилсульфат, 1,4-бисдиазоацетилбутан (ДАВ ретінде белгілі);
- кейбір пестицидтер (алдрин тобының пестицидтері, гексахлоран); кейбір тағамдық қоспалар (мысалы, ароматты көмірсутектер (бензол және т.б.), цикламатытар);
- мұнай өңдеу өнімдері;
- органикалық еріткіштер;
- кейбір дәрілік препараттар (мысалы, цитостатиктер, сынап препараттары, иммуносупрессанттар).
- Бірқатар вирустарды да шартты түрде химиялық мутагендерге жатқызуға болады (вирустардың мутагендік факторы олардың нуклеин қышқылдары – ДНҚ немесе РНҚ).



Көптеген химиялық мутагендердің ішінен мұнда бірнеше мысал ғана келтірілген.

**Азот қышқылы** ( $\text{HNO}_2$ ) және **гидроксиламин** ( $\text{NH}_2\text{OH}$ ) азотты негіздерді дезаминдендіреді, яғни цитозинді урацилге, аденинді инозинге айналдырады.

**Алкирлеуші қосылыстардың** ДНҚ-да азотты негіздермен ковалентті байланыс түзе алатын реактивті топтары бар.

**Метилнитрозаминдер** ыдырап, ДНҚ-дағы  $\text{OH}$  және  $\text{NH}_2$  топтарын метилдендіретін реактивті метил катионын ( $\text{CH}_3^-$ ) түзеді.

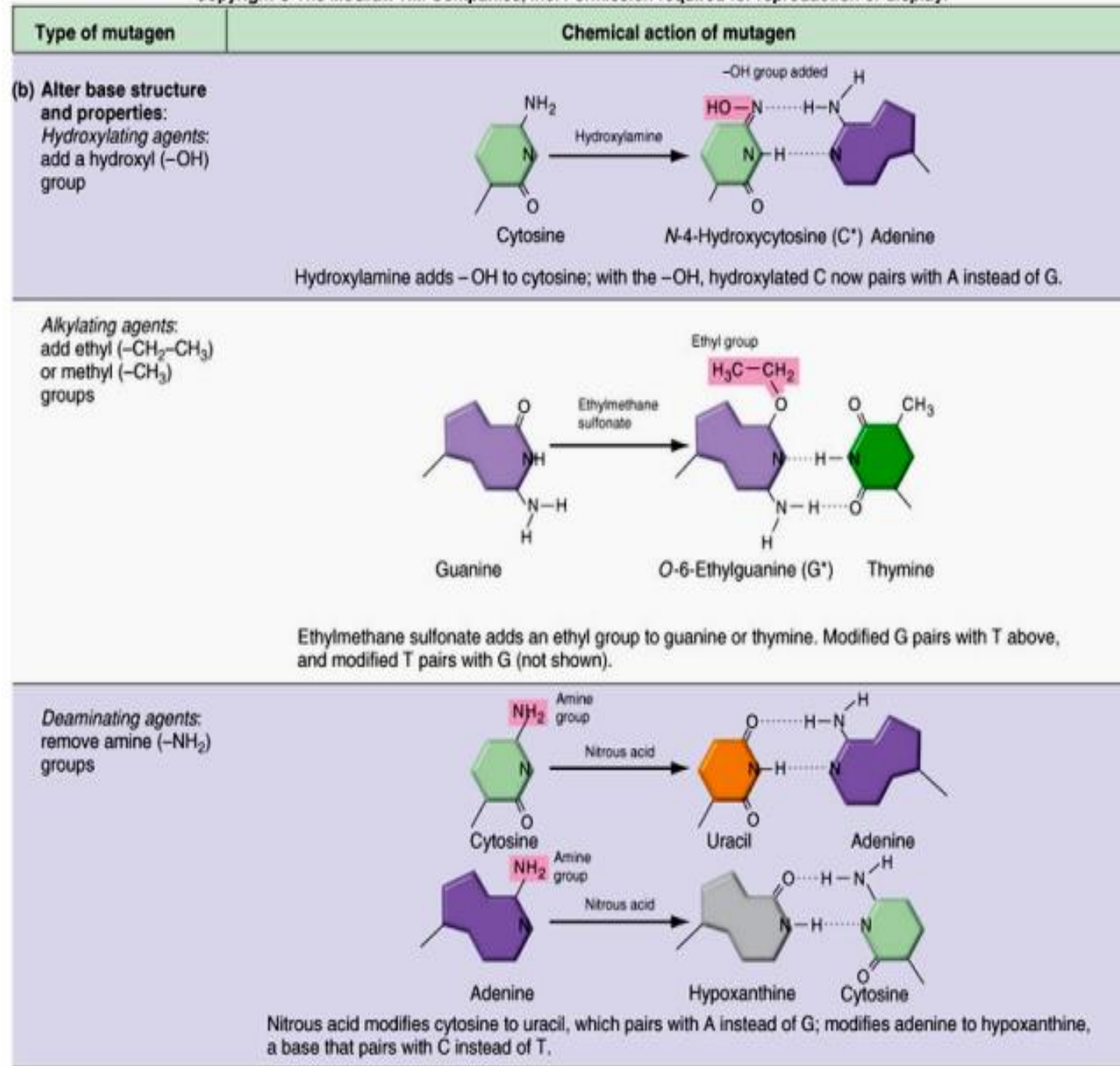
**Хош иісті көмірсутекті бензпирен** өздігінен зиянсыз, бірақ метаболикалық

трансформация нәтижесінде канцерогендік әсер ететін туындылар түзеді. Сақиналардың

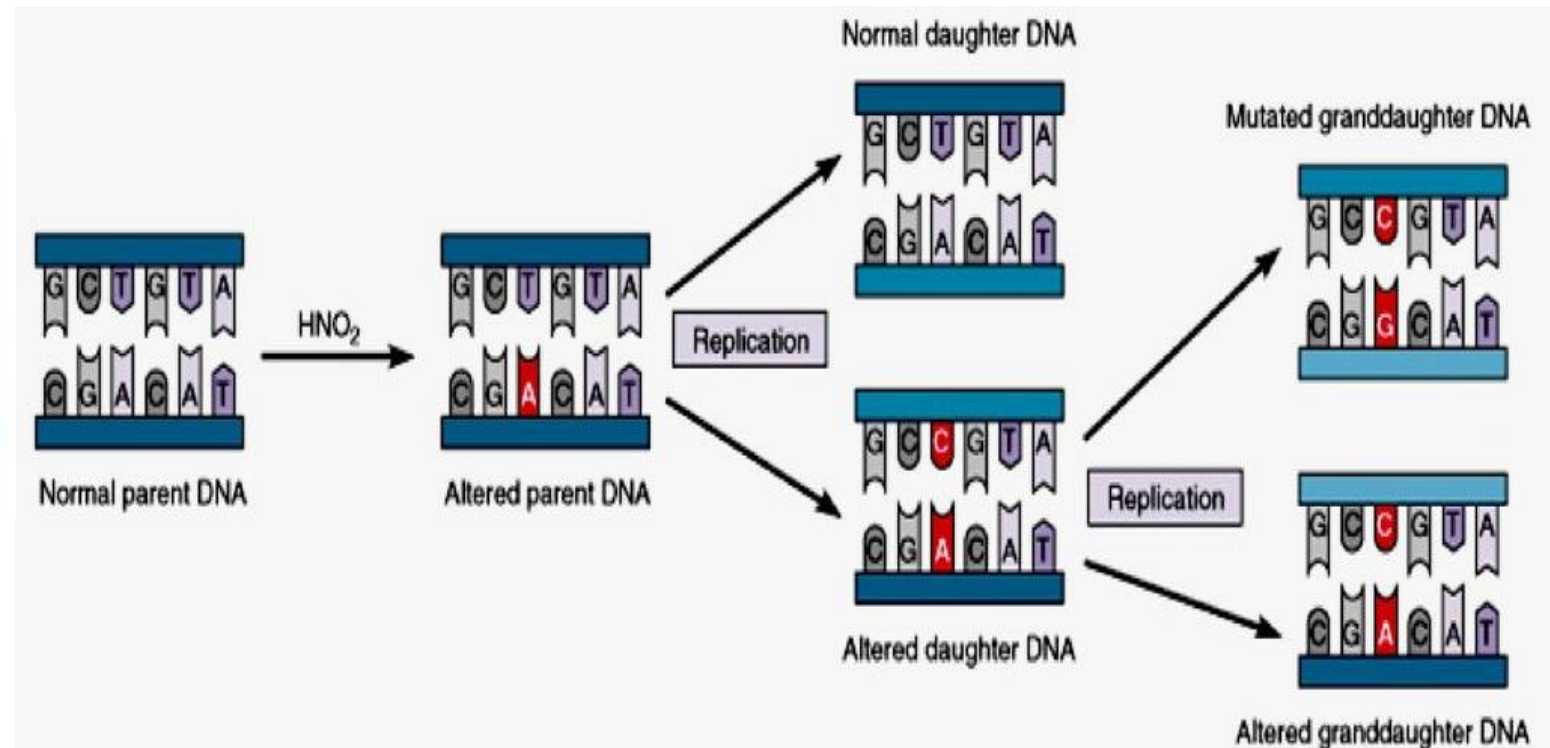
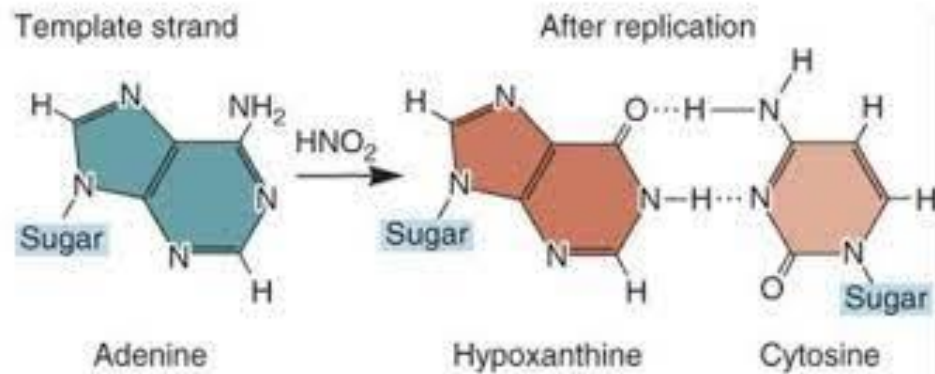
біреуінің гидроксилденуіне байланысты ол гуаниннің және басқа азотты негіздердің

амин тобын алкилдендіретін реактивті эпоксидке айналады. Бензпиреннің бос

радикалы да улы.

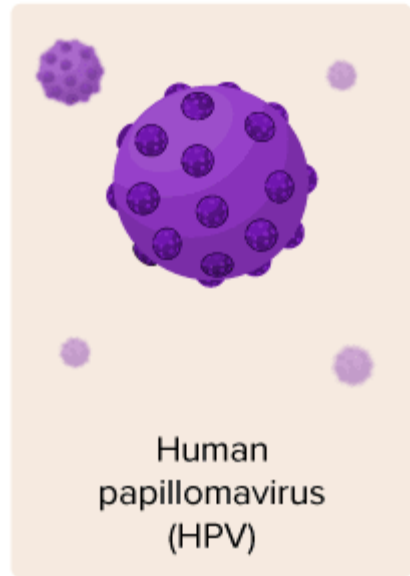


**Химиялық мутагендердің әсер ету механизмі** нуклеиндік негіздермен ДНҚ аддуктыларының түзілуіне негізделген. Молекулада мұндай ДНҚ аддуктары неғұрлым көп түзілсе, соғұрлым нативті ДНҚ құрылымы өзгереді, бұл ақуыз биосинтезі процестерінің дұрыс жүруінің мүмкін еместігіне әкеледі (транскрипция және репликация) және сол арқылы мутант белоктарының экспрессиясын тудырады. Барлық дерлік химиялық мутагендер қатерлі ісіктердің көзі болып табылады (олар канцерогенді), бірақ барлық канцерогендер мутагендік қасиет көрсетпейді.



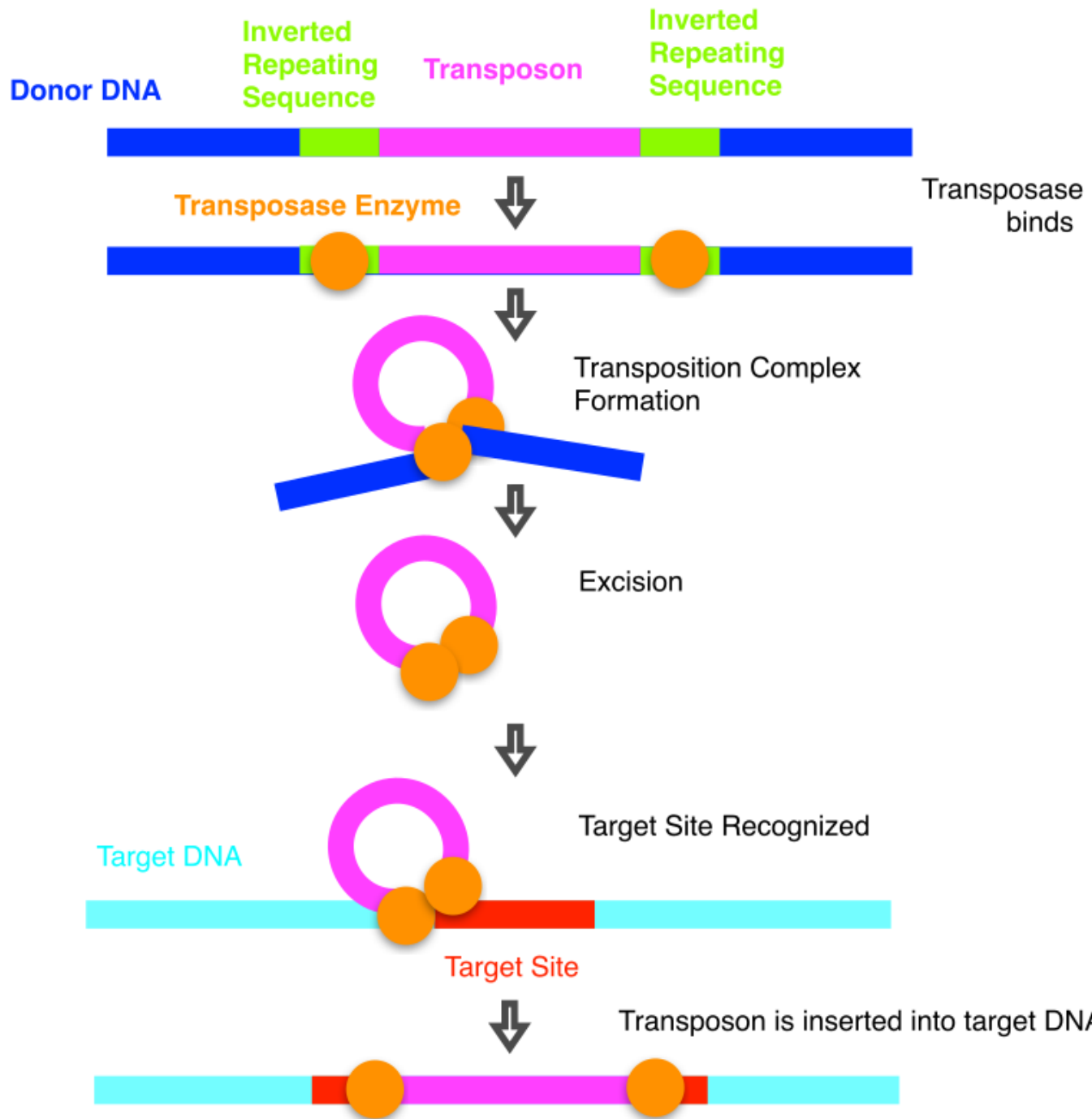
## Биологиялық мутагендер

- спецификалық ДНҚ тізбектері – транспозондар;
- кейбір вирустар (қызылша, қызамық, тұмау);
- метаболизм өнімдері (липидтердің тотығу өнімдері);
- бактериялар.



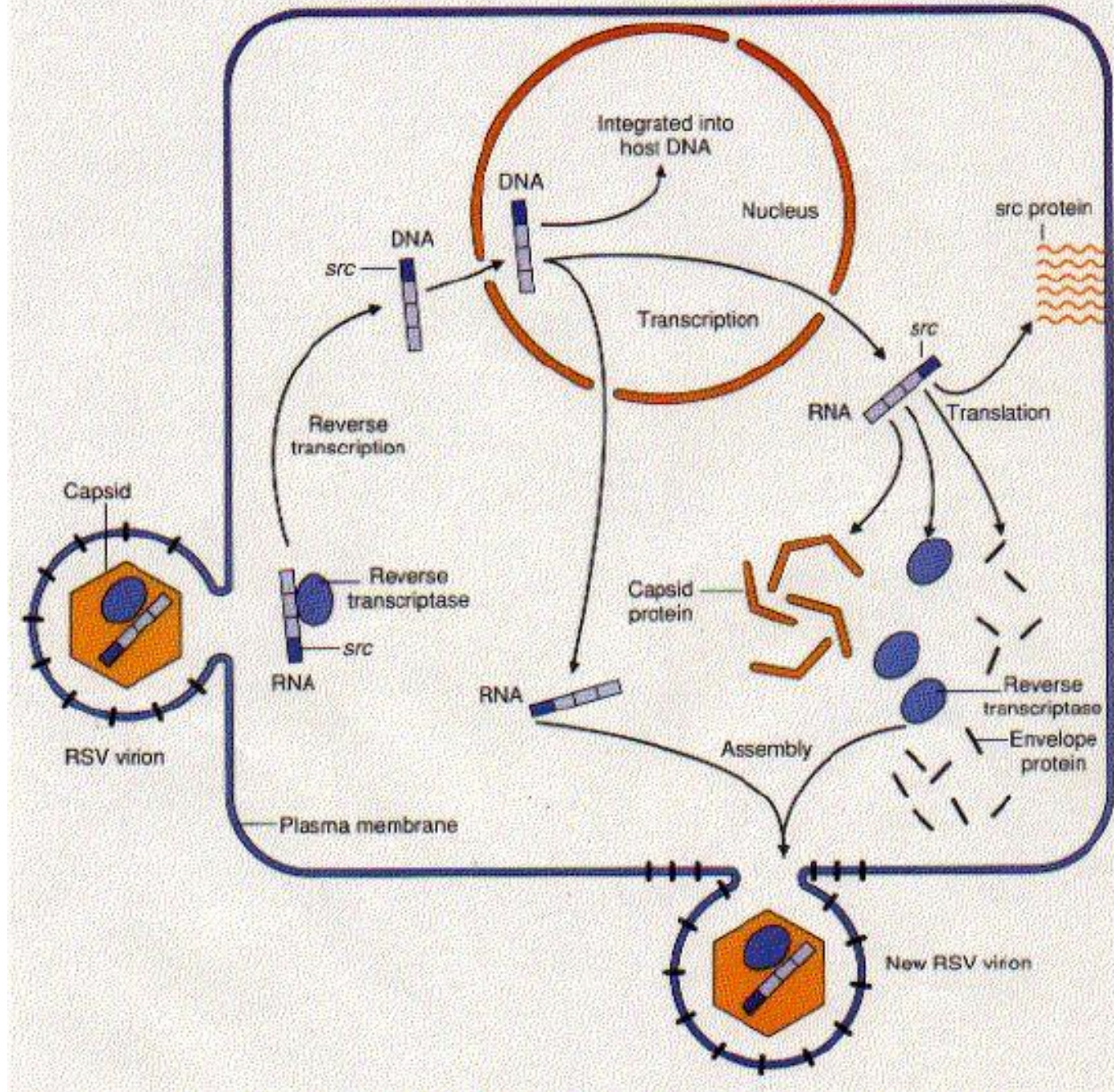
## Транспозондар және кірістіру тізбектері (IS).

Олар ДНҚ фрагментінің өздігінен бағытталған қозғалысын/көбейтуін жүзеге асыратын ДНҚ бірліктері. Транспозондардың ең қарапайым түрі (ұзындығы ~ 10-50 негізгі жұп) кірістіру тізбегі немесе IS ретінде белгілі. IS және транспозон - секіргіш гендер ретінде де белгілі, өйткені олар ДНҚ фрагменті бойымен қозғалады. Хромосомалық ДНҚ-ға транспозондардың қосылуы гендердің функционалдығын бұзады. IS және транспозондар ДНҚ-да жаңа транспозиция орнын құруға көмектесетін транспозаза ферменті үшін ақпаратты кодтайды. Транспозондардың үш түрі жиі кездеседі: Репликативті транспозондар: бастапқы локусты сақтайтын және оның көшірмесін транспозициялайтын транспозондар. Консервативті транспозондар: Бұл транспозондарда бастапқы транспозон өзін-өзі транспозициялайды. Транспозициялық ретротранспозондар: бұл транспозондар РНҚ мессенджерлер арқылы орын ауыстырады.



## Вирустар.

Генетикалық функцияның бұзылуы вирустық ДНҚ-ның геномға енуінен туындауы мүмкін. Кейбір вирустар, мысалы, Раус саркома вирусы қатерлі ісік тудырады. Осылайша, вирустар мутагенді болуы мүмкін деп айтуға болады.



## Бактериялар.

*Helicobacter pylori* сияқты кейбір қабынуды тудыратын бактериялар ДНҚ-ның зақымдалуына және ДНҚ жөнделуінің төмендеуіне әкелетін реактивті оттегі түрлерін шығарады. Бұл мутация ықтималдығын арттырады.

