

**Ü.PAVEL PÄRILIKKUS,
GEENID JA HAIGUSED**



A-28225

43672

ÜLO PAVEL

PÄRILIKKUS, GEENID
ja HAIGUSED



KIRJASTUS «VALGUS» TALLINN 1966

1330110 1966
RAKENDUS

Kaane kujundus J. Arrak

TARTU ÜLIKOOLI
RAAMATUKOGU

SAATEKS

Käesolevas brošüüris käsitletakse pärilikkuse kromosoomiteooria põhiseisukohti, esitades neid mõnevõrra lihtsustatud kujul. Selles vaadeldakse kaasaegse geneetika tähtsaimaid sõlmküsimusi, pidades eeskätt silmas meditsiini, veterinaaria ning fütopatoloogia huvisid. Samuti tuuakse uuemaid andmeid, mis näitavad, et geneetika tähtsus ei ole inimese, loomade ja taimede haiguste vältimisel sugugi väike. Brošüür on mõeldud eeskätt bioloogidele, arstidele ja põllumajanduse spetsialistidele.

SISSEJUHATUSE ASEMEL

Geneetika ehk pärilikkusõpetus põhineb kahel peamisel teorial — pärilikkuse kromosoomiteoorial ja mutatsiooniteoorial. Esimene väidab, et organismi pärilikkuse materiaalsed kandjad asuvad rakutuuma osakestes — kromosoomides. Kaasaegse mutatsiooniteooria järgi on pärilikkuse muutumine tingitud tema materiaalsete kandjate — nukleiinhapete — ehituse muutumisest.

Pärilikkuse materiaalsetes kandjates — nukleiinhapetes — on salvestatud isendi omaduste kujunemise «kava», mis on moodustunud eellaste arengu vältel. Geneetika üheks põhiliseks ülesandeks ongi uurida nukleiinhapete hiiglamolekulide osavõttu organismi tunnuste moodustumisest ja ülekandumisest järglastele.

Huvi geneetika vastu on kasvanud eriti viimasel ajal. Ühelt poolt seletub see nende avastustega, mis on tehtud geneetika valdkonnas viimase paarikümne aasta jooksul. Teiselt poolt aga on huvi geneetika vastu tingitud ka sellest, et pärilikkuse mehhanismide tundmine on võtmeks elusorganismide olemuse ja muutumise tunnetamisel ning uurimisel. Saavutused pärilikkuse ühikute — geenide — talitluse uurimisel on tänapäeval tohutud ning neid võib võrrelda aatomituuma ehituse uurimisel saavutatud edusammudega.

Pärilikkust võib uurida väga erinevatel materiaalse organiseerituse tasemel. Nii võib geneetilise informatsiooni ülekandumist uurida molekulaarsel tasemel, jälgides nukleiinhapete molekulide jaotumist järglastel. Samuti võib sel tasemel uurida nukleiinhappe molekuli osade — geenide — talitlust, jälgides nende poolt määratud fermentide moodustumist ja talitlust. Pärilikkuse nähtusi võib uurida ka raku tasemel, pöörates tähelepanu kromosoomide osale nendes nähtustes või kasutades tsütoloogiliste meetodite kõrval teisi meetodeid elusate rakkude uuri-

misel. Pärilikkuse nähtusi võib uurida ka organismi ja populatsiooni (ühete liiki kuuluvate ja ühte ala asustavate indiviidide kogumi) tasemel. Kui molekulaarsel, raku või organismi tasemel uuritakse nii geenide talitlust kui ka nende ülekandumist järglastele, siis populatsiooni tasemel uuritakse geeni eri vormide (alleelide) kohastumuslikkust ümbruskonna tingimustele ja populatsiooni geneetilise struktuuri muutusi. Üldiselt hõlmab pärilikkus geneetilise informatsiooni säilimist, edasikandumist ning selle realiseerumist.

100 aastat tagasi avastas Johann Gregor Mendel pärilikkuse põhilised seaduspärasused, andes ühtlasi bioloogiale kaks olulist printsiipi: pärilikkuse diskreetsuse (pärilikkus põhineb pärilikkuse ühikutel — geenidel) ja pärilikkuse ühikute — geenide — suhtelise püsivuse printsiibi. Ta näitas kätte tee, kuidas on võimalik määrata organismi pärilikke võimeid. Mendel töötas välja geneetilise analüüsi meetodid.

Mendeli ideed ei leidnud aga kahjuks vajalikku tunnustust kaasaegsete poolt ja jäid unustuse hõlma. Umbes 35 aastat hiljem avastati need seaduspärasused uuesti E. von Tschermaki, C. Corrensi ja H. de Vriesi poolt. Viimane formuleeris 1901. aastal ka pärilikkuse muutumist seletava mutatsiooniteooria põhiseisukohad. Käesoleva sajandi algul aset leidnud Mendeli seaduspärasuste uuestiavastamine oli tõukeks geneetika edasisele arengule. Mendeli õpetuse jätkajaks ja edasiarendajaks sai T. H. Morgan oma kaastöötajatega. T. H. Morgan formuleeris ka pärilikkuse kromosoomiteooria.

Edasi järgnes terve rida avastusi, mis kinnitasid pärilikkuse kromosoomiteooria seisukohtade õigsust. 1926. aastal pani nõukogude teadlane S. S. Tšetverikov aluse populatsioonigeneetikale, mis uurib populatsioonide muutumist ja geneetilist struktuuri.

Uueks etapiks geneetika arengus oli biokeemilise geneetika tekkimine, mis püüab geenide talitlust seletada organismis toimuvate keemiliste reaktsioonidega. Käesoleva sajandi algaastail A. Garrod'i poolt püstitatud kontseptsiooni — üks geen määrab ühe keemilise reaktsiooni — avastasid 1941. aastal uuesti G. W. Beadle ja E. L. Tatum. Seega tuli see põhiline idee samuti uuesti avastada.

1944. aastal tehti avastus, mille tähtsust on raske ala-

hinnata. Nimelt läks O. T. Avery'l ja kaastöötajail korda näidata, et pärilikkuse kandjaks on nukleiinhape. Edasised uurimised kinnitasid seda avastust ja näitasid, et peale desoksüribonukleiinhappe (DNH) on teatud eluvormidel pärilikkuse kandjaks ka ribonukleiinhape (RNH). Tekkis geneetika uus haru — molekulaargeneetika, mille põhilised seisukohad formuleerisid 1952. aastal J. D. Watson ja F. H. C. Crick. See geneetika haru uurib pärilikkuse nähtuste, nagu geeni ehituse ja talitluse molekulaarseid aluseid.

Tunduva panuse geneetika arengusse on andnud ka nõukogude teadlased. Nii tõestasid G. A. Nadson ja G. S. Filippov, et uusi pärilikke omadusi võib mikroorganismidel esile kutsuda röntgenikiirgusega. I. A. Rapoport töötas välja nn. keemilise mutageneesi teooria, mis seletab keemiliste ainete pärilikkust muudvat toimet. 1932. aastal määras V. P. Efroimson esimesena geenide muutumise sagedust inimesel, lähtudes seejuures tema enda poolt püstitatud hüpoteesist mutatsiooniprotsessi ja selle kandjate ilmumise sageduse tasakaalust. Inimese kromosoomide uurimisel ja kromosoomihaiguste kindlakstegemisel olid pioneerideks G. A. Andres ja teised. Elusa looduse arengu geneetilisi aluseid uuriva evolutsioonilise geneetika rajajateks ja tuntumateks teoretikuteks on S. S. Tšetverikov ja I. I. Šmalhausen. 1928. a. aga näitas N. P. Dubinin, et pärilikkuse ühik — geen — jaguneb omakorda alaosadeks.

Geneetika üsna kiire harunemine viitab selle teaduse kiirele arengule. Nagu selgus eespool toodust, tuntakse tänapäeval peale looma- ja taimegeneetika mikroorganismide geneetikat, evolutsioonilist geneetikat, populatsioonigeneetikat, biokeemilist geneetikat ja molekulaargeneetikat. Eluõiguse on omandanud sellised uued geneetika harud, nagu meditsiiniline geneetika ja farmakogeneetika. Viimane uurib ravimite toimet loomade ja inimese pärilikkusele. Organismi pärilikku vastupanuvõimet nakkushaigustele ja ebasoodsatele ümbruskonna mõjudele uurib taime- ja meditsiinilise geneetika kõrval veel veterinaargeneetika. Väga perspektiivne on biokeemilise geneetika üks haru — immunogeneetika. See immunoloogia ja geneetika piiril tekkinud teadusharu uurib organismis esinevaid biopolümeere (valgud, polüsahhariidid) ja nende

edasikandumist järglastele. Eriti avar tegevusväli avaneb immunogeneetikal bioloogias, meditsiinis, aretuses, veterinaarias ning taimekasvatuses ja fütopatoloogias.

Nagu lugeja juba eespool öeldust võib järeldada, ei ole geneetika ülesandeks ainult bioloogia teoreetiliste küsimuste lahendamine, vaid ta on tunginud juba paljudesse rakendusteadustesse ja inimese praktilisse tegevusse. Tõepoolest, see üldbioloogiline teadusharu on ühte viisi vajalik nii kala- kui siidiussikasvatuses, meditsiinis, veterinaarias, looma- ja taimekasvatuses.

Perspektiivseks osutub ka uute pärilike omaduste esilekutsumine eriliste keemiliste ainetega, nn. mutageenidega nii mikroorganismidel kui ka kõrgematel taimedel. Nii näiteks on meie maal saadud S. I. Alihanjani juhendamisel uute omadustega mikroorganisme, mis sünteesivad sadu ja isegi tuhandeid kordi rohkem selliseid aineid, nagu penitsilliin ja loomakasvatuses vajatav aminohape lüsiin, rääkimata teistest vähem tuntud antibiootikumide sünteesivate mikroorganismide uutest kõrge produktiivsusega tüvedest.

Ka nn. puhaste liinide ja sisearetuslike liinide¹ kasutamine nii taime- kui ka loomakasvatuses annab aastas lisaks tuhandeid tonne teravilja ja liha. Selleks et saada lopsakakasvulisi ja kõrge saagikusega hübriide (s. t. esile kutsuda hübriidset jõudu), on sageli kasulik ristata sel eesmärgil teatud puhtaid liine. Et aga ära hoida isetolmlemist liini sees, peab ta olema kas kastreeritud või steriilne. Nõukogude geneetik M. I. Hadžinov näitas esimesena, et kahte erinevat isetolmlevat liini on võimalik omavahel ristata, kui kasutada ühe ristatava vormina steriilset liini. See liin omab viljatuse faktorit, mis tingib õietolmu rakkude alaarenemise. Sellest tingituna tolmeldatakse antud liini taime emasõied naabruses kasvava teise liini taimede õietolmuteradega. Nende isasteriilsete liinide kasutamine võrreldes liinidega, kel tuleb isasõied kastreerida, annab majanduslikult tohutut efekti, kuna õite kastreerimine on väga töörohke protsess. Tänapäeval osatakse isassteriilsust põhjustavat geeni sisse viia mitmete liikide puhul. Viimasel ajal on steriilseid liine leitud peale maisi ka nisul ja teistel lii-

¹ Puhast liini kujutab endast ühesuguste pärilike omadustega isetolmleva taime järglaskonda, sisearetuslik liin aga sugulaste enam-vähem ühesuguste pärilike omadustega järglaskonda.

kidel ning on saadud juba esimesed saagikad liinidevahelised hübriidid. Ülaloodud põgus loetelu ei hõlma kaugeltki kõiki nõukogude geneetikute saavutusi. Siia võib lisada ka veel ühe olulise saavutuse: liikidevaheliste ristandite viljakuse taastamise polüploidierimise¹ teel, mille võttis esimesena kasutusele G. D. Karpetšenko 1927. aastal. Meie maa taimekasvatuse edusammud on suurel määral tänu võlgu N. I. Vavilovi tegevusele. Suured on I. V. Mitšurini teened puuviljanduse arendamisel. Eriti tuleb nimetada uurimusi molekulaargeneetika valdkonnas. Piisab, kui mainime R. B. Hessini ja A. S. Spirini nime, kelle tööd geeni talitluse uurimise alal on tuntud kogu maailmas.

NLKP Keskkomitee ja NSVL Ministrite Nõukogu määras bioloogiateaduse edasise arendamise kohta meie maal pööratakse erilist tähelepanu teoreetiliste uurimiste seostamise vajadusele praktikaga. Tänapäev on geneetikutele eriti perspektiivne, kuna on saabunud aeg, kus paljude aastakümnete jooksul laboratooriumides nähtud vaev on viinud selleni, et geneetikute saavutused leiavad vahetult tee laboratooriumist praktikasse. Pole nähtavasti enam kaugel aeg, kus geneetikud on võimelised asendama raku tuuma nukleiinhappeid «parematega» või «haigeid» nukleiinhappeid «tervetega».

Viimastel aastakümnetel on toimunud nihked erinevate teadusharude vahel, mistõttu on kerkinud esile uued probleemid. Ka geneetikas on ühed probleemid ja uurimisobjektid muutunud aktuaalsemateks kui teised. Eriti tuleb uurimisobjektidena esile tõsta baktereid, vetikaid ja alamaid seeni, kuna just need organismid omandavad järjest tähtsama koha inimkonna varustamisel toitainetega. Nii saab inimene juba lähematel aastatel mikroorganismide või nende elutegevuse arvel suurel hulgal defitsiitseid aminohappeid, vitamiine, valke ja süsivesikuid. Inimühiskonna areng ja sellega kaasnev teadmiste kuhjumine viib selleni, et inimkond vabaneb täielikult toitainete vähesusest, rääkimata näljast. Taime- ja loomageneetikute kõrval hakkab selles osas järjest rohkem tunda andma mikroobigeneetikute osa. Nähtavasti on juba lähematel aastatel võimalik osta loodusliku kalamarja kõrval niisama väärtuslikku ja odavamat kunstlikku kalamarja ja ami-

¹ Kromosoomide arvu kordistamine.

nohapetega vääristatud ja maitsestatud juur- ja puuviljakonserve. Kasutamist ootavad veel mitmesugused mereannid — vetikad jt., mis vastava töötlemise järel omandavad head maitse- ja toiteomadused. See kõik avardab aga omakorda võimaluse veelgi laiendada ja intensiivistada võitlust inimkonna teise vaenlasega — haigustega. Seega seisab geneetikute ees toiduvarude suurendamise kõrval veel teine tähtis ülesanne, mis esimesel pilgul näib asuvat sellest teadusest üsnagi kaugel — võitlus nakkavate ja mittenakkavate haiguste vastu.

Nakkushaiguste tõrjes on praegu oluline mikroorganismide pärilikkuse muutumise selgitamine ja peremesorganismi kaitsevalkude sünteesi mehhanismi kindlakstegemine. Nende kahe tähtsa teguri tundmine on vajalikuks eelduseks nakkushaiguste ärahoidmisel. Nakkushaiguste vastu võitlemine on veel tänapäevalgi meditsiini, fütopatoloogia ja veterinaaria üheks tähtsaks ülesandeks. Geneetiliste meetodite kasutamisega võib tulevikus arvata-vasti määrata ka indiviidi eelsoodumust ühe või teise haiguse suhtes.

Järjest suurema tähtsuse omandab võitlus pärilike haiguste vastu nende õigeaegse avastamise (diagnoosimise) ja ravimise teel. Nagu nüüd selgub, on ka pärilikud haigused ravitavad. Siinkohal tuleb rõhutada, et neid ei ole ravitud mitte ainult katseloomadel — hiirtel, küülikutel, vaid ka inimesel. Pärilike haiguste erikaalu pidev suurenemine on akadeemik V. D. Timakovi arvates tingitud eeskätt nakkushaiguste edukast tõrjest, mille tulemusena haigestumise sagedus nakkushaigustesse on tunduvalt langenud. Teise olulise tegurina mainib V. P. Efrogimson inimese eluea pikenedes tingituna vanaduspõlvele iseloomulike haiguste sagenemist. On suurenenud selliste haiguste osa, nagu kilpnäärme hõõtsik (struuma), suhkurtõbi ja mitmesugused teised ainevahetuse haigused, vaimuhaigused, hüpertoonia jt., mille tekkimises mängib pärilikkus, nagu hiljem näeme, suuremat või väiksemat osa. Nii näiteks kannatab kilpnäärme pärilike talitluse häirete ja suhkurtõve ning teiste ainevahetuse haiguste all sadu miljoneid inimesi. Seetõttu peab akadeemik V. D. Timakov üheks olulisemaks meditsiinilise geneetika ülesandeks defektsete geenide esinemissageduse ja esinemispiirkondade kindlakstegemist.

Võib oletada, et eespool toodu kehtib ka uluk- ja koduloomade kohta. Defektsete, haigust põhjustavate või eelsoodumust määravate geenide avastamine on peamiseks veterinaargeneetika ülesandeks.

Pärilike haiguste ärahoidmisel on oluline koht viimasel ajal meditsiinis kasutusele võetud diagnoosimise ekspressmeetoditel¹, mis võimaldavad elanikkonda massiliselt uurida. Mõne haiguse puhul piisab haiguse kindlaksteigmiseks erilise reaktiivpaberi kasutamisest.

Käesoleva brošüüri ülesandeks on tutvustada lugejaid põgusalt geneetika põhiliste printsiipide ja saavutustega. Et materjal oleks paremini arusaadav, selleks on tehtud mõningaid lihtsustusi ja mõned olulised küsimused on jäetud nende keerukuse tõttu käsitlemata. Et lugeja saaks huvi korral tutvuda pärilikkuse nähtuste olemusega lähemalt, on brošüüri lõpus toodud mõned olulisemad teosed, kust on võimalik antud küsimuste kohta saada täiendavaid teadmisi. Mõnede geneetiliste kontseptsioonide keerukust ja brošüüri vähest mahtu arvestades võivad üksikud peatükid näida esimesel pilgul raskepärastena. Nendel juhtudel tuleb loota lugeja kannatlikkusele materjali omandamisel.

¹ Ekspress-meetodid on võrdlemisi vähe aeganõudvad, mistõttu nende abil on võimalik lühikese aja jooksul uurida palju isendeid.

JOHANN GREGOR MENDEL — GENEETILISE ANALÜÜSI RAJAJA

Suguliselt sigiva organismi algeks on viljastatud munarakk. Seemne- ja munaraku ühinemine ongi uue organismi moodustumise lähteks. Toitainete ja vajalike tingimuste, nagu temperatuuri jt. olemasolu korral areneb viljastatud munarakust hulkrakne organism. Järelikult on kogu informatsioon (programm, ehitusplaan) uue organismi moodustumiseks peidetud sugurakkudesse. Samuti ilmneb, et iga organism kannab endas kahekordset informatsiooni komplekti, millest üks on saadud emalt, teine isalt. Kuidas ja kus on see informatsioon kodeeritud, kuidas ja millistes keemilistes ühendites on see informatsioon salvestatud? Teiste sõnadega, tahame teada saada, millised on pärilikkuse materiaalsed kandjad ja kuidas on nendesse kätketud geneetiline informatsioon. Samuti huvitab meid, kuidas see informatsioon realiseerub, s. t. millised on need mehhanismid, mis kindlustavad sugurakkudes oleva informatsiooni realiseerumise näiteks inimorganismiks. Nende küsimuste lahendamisele aitab tunduvalt kaasa see, kui me teame, kuidas kandub geneetiline informatsioon edasi järglastele. Näeme, et küsimuste ring, millega tegeleb geneetika, seisneb geneetilise informatsiooni säilimise, edasikandumise, realiseerumise ning selle molekulaarsete aluste uurimises. Kaasajal on juba võimalik nendele küsimustele vastata enam-vähem ammendavalt.

Järgnevalt peatume teadusliku geneetika rajaja töodel, mis olid ja on geeniteooria nurgakiviks. Geeniteooria rajajaks oli Johann Gregor Mendel, kes 1865. aastal avaldas oma töö tulemused. Mendelile oleme tänu võlgu pärilikkuse põhiliste seaduspärasuste ja pärilikkuse uurimise meetodite avastamise eest. Mendel näitas, kuidas on võimalik uurida organismi pärilikkust (geneetilist informatsiooni). Selle raske ülesandega sai ta hakkama ainult seetõttu, et lähtus eeldusest, mille kohaselt organismi tun-

nused ja omadused on määratud eriliste algete, tänapäeval geenideks nimetatud ühikute poolt. See eeldus oligi peamiseks edu pandiks. Ta taipas, et pärilikkus on diskreetne, s. t. pärilikkus põhineb iseseisvatel pärilikkuse ühikutel — geenidel. Pärilikkuse diskreetse printsiipi tuleb lugeda üheks tähtsamaks bioloogiliseks üldistuseks.

Pärilikkuse seaduspärasusi võimaldasid veel avastada kaks meetodilist võtet. Esiteks, Mendel võttis kasutusele sümboolika, s. t. ta tähistas organismi uuritavad tunnused (ja seega ka neid määravad geenid) tähtedega, mis võimaldas analüüsida geenide jaotumist järglaskonnas. Teiseks, Mendel võttis kasutusele kvantitatiivse analüüsi meetodi, määrates järglaskonnas esinevaid eri vorme arvuliselt. Üheks oluliseks eelduseks pärilikkuse seaduspärasuste avastamisel oli Mendeli seisukoht, et üks ja seesama geen võib looduses esineda mitme eri vormina. Nii näiteks õie värvust määrav geen võib esineda vormina, mis määrab õie punase värvuse, vormina, mis määrab õie sinise värvuse, või näiteks vormina, mis määrab õie valge värvuse. Neid ühe ja sellesama geeni eri vorme nimetatakse alleelideks. Uurides erinevaid allelele, leidis ta, et nende seas on selliseid, mis varjavad teise alleeli toime. Esimesi, varjavaid allelele nimetas ta dominantseteks alleelideks, teisi, varjatavaid aga retsessiivseteks alleelideks.

Selleks et saada paremat ettekujutust Mendeli tööst ja samal ajal ka ülevaadet geenide ülekandumise seaduspärasustest järglastele, peatume järgnevalt Mendeli katsetel. Erinevalt oma eelkäijatest uuris Mendel erinevate tunnusepaaride (näiteks seemne kuju ja seemne värvus) edasikandumist eraldi. Nii jälgis ta näiteks herne seemne kuju määravat tunnusepaari «sile—kortsuline» eraldi seemne värvust määravast tunnusepaarist (alleelipaarist) «roheline—kollane». Mendel tähistas suure tähega (B) kollast (dominantne) ja väikese tähega (b) rohelist seemne värvust (retsessiivne tunnus).

Ristamist teostas Mendel järgmiselt. Ta eemaldas emasvormideks valitud taimedelt tolmukad ja tolmeldas neid kunstlikult isasvormiks valitud taime õietolmuga. Sügisel leidis Mendel, et ristatud õitest moodustunud kaunades olid ainult kollase värvusega (dominantse tunnusega) seemned. Seega ristandid e. esimene tütarpõlvkond (F_1) olid välimikult kõik ühesugused, vaatamata sellele,

et vanemvormid olid erinevate tunnustega. Hübriidi järglased aga (teine tütarpõlvkond, F₂) olid lätevormide sarnased. See asjaolu, et hübriidi järglaskonnas ilmuvad uuesti vanemvormide tunnused, viis Mendeli järeldusele, et hübriidis rohelist seemnevärvust määrav retsessiivne geen ei kao, vaid ta esineb varjatud kujul. Teises tütarpõlvkonnas esinevat lähtetüüpide ilmumist nimetatakse lahknemiseks.

Uurides F₂ põlvkonnas väljalahknenud vanemtüüpe pani Mendel tähele, et need esinesid kindlas arvulises vahekorras — igast neljast taimest on kolm dominantse ja üks retsessiivse tunnusega. See suhe 3:1 aga ilmneb ainult siis, kui katsematerjal on küllalt arvukas. Ta rõhutas, et väikearvulise katsematerjali puhul esineb sellest suhtest märgatavaid kõrvalekaldumisi. Selle näitena toome Mendeli katseandmed.

Taime nr.	Kollaseid seemneid	Rohelisi seemneid
1	25	11
2	32	7
3	14	5
4	70	27
5	24	13
6	20	6
7	32	13
8	44	9
9	50	14
10	44	18
	355	123

Vastav suhe on $355 : 123 = 2,85$, s. t. $2,85 : 1$. Kui aga Mendel kogus 258 taimelt 8023 seemet, siis sai ta suhteks $3,01 : 1$. Siit ilmneb kujukalt, et lahknemise suhted on oma olemuselt statistilised. Järgmiste põlvkondade (F₃, F₄) analüüs näitas, et retsessiivsete tunnustega taimed andsid ainult püsivaid, s. t. sama retsessiivse tunnusega järglasi kõigis järgnevates põlvkondades. Dominantse tunnusega taimed aga lahknesid edasi, kusjuures püsivateks osutus $\frac{1}{3}$ taimedest¹. Seega koosnevad teise tütarpõlvkonna domi-

¹ Dominantsetest taimedest on $\frac{2}{3}$ heterosügoodid Bb ja $\frac{1}{3}$ homosügoodid BB.

nantse tunnusega vormid nii püsivatest dominantsetest kui ka hübriidsetest vormidest.

Üldse oli teises tütarpõlvkonnas (s. o. hübriidi järglaste hulgas) $\frac{1}{4}$ püsivaid retsessiivseid, $\frac{2}{4}$ hübriidseid ja $\frac{1}{4}$ dominantseid püsivaid vorme. Mendeli katset võime skemaatiliselt ette kujutada järgmiselt.

Vanempõlvkond P:

BB × bb*
kollane roheline

Sugurakud:

↓ ↓
B b

Hübriid (esimene tütarpõlvkond, F₁):

Bb**
kollane

Sugurakud:

↓ ↓
B b

Hübriidi järglased (teine tütarpõlvkond, F₂):

↓ ↓
munarakud
B b

õietolmuterad

{ B b	B	BB kollane	Bb kollane
	b	Bb kollane	bb roheline

Näeme, et F₂ põlvkond koosneb $\frac{1}{4}$ BB : $\frac{2}{4}$ Bb : $\frac{1}{4}$ bb. Seda suhet nimetatakse genotüübiliseks suhteks, kuna siin on järglased rühmitatud nendes esinevate geenide (s. t. genotüübi) alusel. Tegelikult toimub aga seemnete rühmitamine fenotüübi (ilmetüübi) alusel, sest hübriide ei ole vaatluse teel võimalik dominantsetest vormidest eraldada domineerimise nähtuse tõttu. Fenotüübiline suhe F₂ põlvkonnas on seetõttu 3B:1b.

Ülaltoodud katses oli vaatluse all üks alleelipaar ja sellist ristamist nimetatakse monohübriidseks ristamiseks. Mendel jälgis ka mitme tunnuse samaaegset edasikandumist järglastele. Ta tolmeldas ümmargusi (A) ja kollaseid (B) seemneid moodustavaid hernetaimi õietolmuga, mis pärines kortsulisi (a) ja rohelisi (b) seem-

* Kunstlik tolmeldamine.

** Isetolmlemine.

neid moodustavatelt taimedelt. Ristamise $AA\ BB \times aa\ bb$ tulemusena moodustusid ühesugused hübriidseemned (kollased ümmargused, fenotüüp AB). Hübriidseemnetest arenesid järgmisel aastal taimed (F_1 põlvkond), mis moodustasid välimikult nelja erinevat tüüpi seemneid: ümmargusi kollaseid — AB , kortsulisi rohelisi — ab , ümmargusi rohelisi — Ab ja kortsulisi kollaseid — aB . Nendest F_2 seemnetest saadi F_2 taimed, millest püsivateks osutusid ainult retsessiivsed — ab , kuna ülejäänud taimed hiljem lahknesid. Kõige parema ülevaate annab kahe erineva geeni (alleelipaari) pooldest erineva taime ristamisest alljärgnev skeem.

Vanempõlvkond P:

$AABB \times aabb$
 ümmargused kollased kortsulised rohelised

Sugurakud:

↓ ↓
 AB ab

Hübriid (F_1):

↘ ↙
 $AaBb$
 ümmargused kollased

Sugurakud:

↓
 AB, Ab, aB, ab

Hübriidi järglased (F_2):

↙ ↓
 munarakud

		munarakud			
		AB	Ab	aB	ab
{	AB	$AABB$	$AABb$	$AaBB$	$AaBb$
	Ab	$AABb$	$AAbb$	$AaBb$	$Aabb$
	aB	$AaBB$	$AaBb$	$aaBB$	$aaBb$
	ab	$AaBb$	$Aabb$	$aaBb$	$aabb$

Siit näeme, et F_2 põlvkonnas on üheksa erinevat genotüüpi, mis avalduvad nelja erineva fenotüübina: AB , Ab , aB ja ab . Fenotüübid moodustavad suhte $9\ AB : 3\ Ab : 3\ aB : 1\ ab$. Puhtad ehk homosügootsed genotüübid (sisaldavad ainult sama alleeli kahekordses koguses) on järgmised: $AABB$, $AAbb$, $aaBB$ ja $aabb$. Hübriidsed ehk heterosügootsed genotüü-

bid on aga järgmised 5 : AABb, AaBB, AaBb, Aabb ja aaBb.

Tuleb märkida, et tegelikult oli Mendelil saadud katsetulemuste tõlgendamine tunduvalt raskem, kui see nähtub esitatud skeemist. Et tema katsetest paremini aru saada ja neid tõlgendada, tuli meil Mendelist ette jõuda. Skeemil on nimelt näidatud, et hernetaim sisaldab ühte geeni kahekordses koguses (näiteks sisaldab monohübriid geene A ja a, dihübriid Aa ja Bb). See tähendab, et vastav geen ei esine keharakkudes mitte üksikult, vaid alleelide paarina. Homosügoidis on paari moodustavad alleelid, nagu eespool nägime, identsed, kuna heterosügoidis on nad erinevad. Samuti on skeemis näidatud, et sugurakud on puhtad selles mõttes, et sisaldavad vastupidiselt keharakkudele ainult ühe alleelidest. Seda pidi Mendel aga alles tõestama. Mendel taipas, et organismi genotüüpi saab kindlaks määrata, uurides tema poolt moodustatud sugurakke. Seetõttu hakkaski ta otsima meetodit, mis võimaldaks määrata organismi poolt moodustatud sugurakkude genotüüpi. Ta eeldas, et tunnuste ülekandumine järglastele oleneb sellest, milliste omadustega sugurakud viljastumisel ühinevad. Katsete põhjal veendus ta, et püsivate omadustega järglased moodustusid siis, kui munarakud ja õietolm pärinesid uuritava tunnuse suhtes sarnastelt taimedelt.

Eriti pani Mendelit mõtlema nähtus, et hübriidide paljunemisel toimub nende lahkumine püsivate omadustega järglasteks. Mendel püstitas seejuures hüpoteesi, et hübridi sigimikus tekib nii mitut liiki munarakke ja tolmuks nii mitut liiki õietolmuteri, kui palju esineb püsivaid vorme hübridi järglaste hulgas. Mendel viis selle hüpoteesi tõestamiseks läbi terve rea eritüüpi ristlusi, millest väärivad esiletõstmist üks ristluse tüüp, mida käesoleval ajal nimetatakse analüüsivaks ristluseks. See ristlus seisneb selles, et uuritavat hübridi ristatakse retsessiivsete tunnustega isasvormiga. See ristlus võimaldab avastada kõiki hübridi poolt moodustatavaid sugurakutüüpe järglaste välimiku põhjal. Mendel tolmeldas hübridi AaBb retsessiivse tunnustega taima aabb õietolmuga. Ristlusest tekkisid väliselt nelja erinevat tüüpi taimed: AB, Ab, aB ja ab, mis oma genotüübilt kujutavad endast AaBb, Aabb, aaBb ja aabb. Esitades genotüübid murruna, kus retsessiivselt isastaimelt saadud geenid on paigutatud murru-

joone alla, saame: $\frac{AB}{ab}$, $\frac{Ab}{ab}$, $\frac{aB}{ab}$ ja $\frac{ab}{ab}$. Nagu näeme, on isas-taimelt pärit retsessiivsed geenid a ja b «neutraalsed» ning ei avaldu välimikus. Selle suhteliselt lihtsa võttega iseloomustas Mendel organismi genotüüpi tema poolt produtseeritud sugurakkude kaudu. Siit on ka arusaadav, miks ainult vastavaid retsessiivseid tunnuseid kandev õietolm osutus heaks indikaatoriks. Dominantsete tunnustega taimelt pärinev õietolm aga ei kõlba selleks otstarbeks, kuna dominantsed geenid varjutavad uuritava hübriidi retsessiivseid geene.

Nagu juba eespool nägime, moodustab dihübriid AaBb nelja tüüpi munarakke: AB, Ab, aB ja ab. Selles ristluses esines erinevaid tüüpe enam-vähem võrdsetes kogustes (31:26:27:26). Seega leidis kinnitust oletus, et hübriid moodustab nii palju eritüübilisi sugurakke, kui palju esineb püsivaid tüüpe hübriidi järglaste hulgas.

Mendelit tuleb lugeda hübriidoloogilise analüüsi rajajaks, s.o. meetodi rajajaks, mis võimaldab iseloomustada indiviidi pärilikke võimeid (genotüüpi) tema järglaste välimiku (fenotüübi) järgi. Ta avastas ühtlasi lihtsate (mõne geeni poolt määratud) tunnuste järglastele edasikandumise seaduspärasused. Nendeks on hübriidide fenotüübiline ühetaolisus ja hübriidi järglastel esinev lahknemine. Monohübriidne fenotüübiline lahknemissuhe kujutab endast 3:1, kuna dihübriidne 9:3:3:1. Väga tähtis koht hübriidoloogilises analüüsis on Mendeli poolt väljatöötatud analüüsival ristlusel, mis võimaldab määrata uuritava indiviidi genotüüpi.

Tuleb aga märkida, et toodud seaduspärasused kehtivad ainult arvuka järglaskonna puhul, olles seega statistilised. Kõrvalekaldumisi neist kutsub esile teiste tegurite hulgas ka genotüübi nõrk eluvõime. Samuti ei esine need seaduspärasused juhtudel, kus tunnus on määratud paljude geenide poolt.

Need hernel avastatud seaduspärasused on universaalsed ja kehtivad kõikide suguliselt sigivate organismide kohta. Kuna Mendeli analüüsi meetod põhineb ristamisel (hübriidiseerimisel), siis nimetatakse seda meetodit hübriidoloogiliseks meetodiks.

See, et Mendeli poolt avastatud hübriidoloogiline meetod

võimaldab hinnata nii organismi pärilikke võimeid kui ka ennustada tema järglaste omadusi, on erilise tähtsusega pärilike haiguste kindlakstegemisel ja ärahoidmisel. Eriti oluline on see meetod juhtudel, kus vastav haigus on tingitud ainult ühest või defektsest geenist.

Nii näiteks on määratud vastupanu paratüüfuse tekitajatele (*Salmonella enteritidis*) ja mõnedele viirustele hiirel ühe geeni poolt. Paljude teiste haigusetekitajate, nagu udarapõletiku, tuberkuloosi, brutselloosi, mitmesuguste sooleparasiitide suhtes on looma vastupanuvõime määratud mitme geeni talitlusest.

GEENID JA KROMOSOOMID

Mendeli töö, mida oma tähtsusest võib võrrelda Charles Darwini tööga, jäi kahjuks unustuse hõlma. Pärast Mendeli poolt avastatud seaduspärasuste uuestiavastamist käesoleva sajandi algul hakkasid Mendeli geeniteooriat edasi arendama paljud geneetikud. Nendest tuntuim on Thomas Morgan. Selgus, et Mendeli poolt avastatud lahkemissuhted põhinevad kromosoomide jaotumisel sugurakkude valmimise protsessis. Püstitati oletus, et geenide kandjateks on kromosoomid. Need rakutuuma osakesed kujutavad endast nukleoproteiidist¹ koosnevaid spiraale, mille tähtsamaks koostisosaks on desoksüribonukleiinhape (DNH). Talitlevas rakus on need spiraalid suurel määral lahti keerdunud (despiraliseerunud). Despiraliseerumine aga muudab geenid talitlusvõimelisteks (geeni pind vabaneb). Selliselt ei moodusta nad mikroskoobi all nähtavaid iseloomuliku kujuga struktuure. Raku jagunemise ajal aga rakutuuma nukleoproteiidniidid spiraliseeruvad, tõmbudes kokku kepikujulisteks, mikroskoobiga nähtavateks struktuurideks. See protsess on väga tähtis, kuna ta teeb võimalikuks kromosoomide võrdse jaotumise tütarakkude vahel.

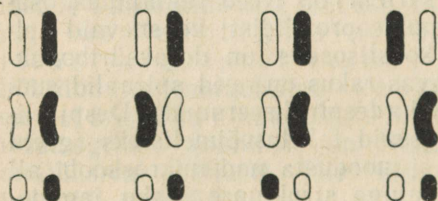
Eelmises peatükis lugesime, et juba Mendel taipas, et organismis on geenid esindatud kahekordselt. Kromosoomide uurimisel selgus, et ka kromosoomid on esindatud kahekordses koguses. Üks on saadud isalt, teine emalt. Sugurakkudes, erinevalt keharakkudest, esinevad kromo-

¹ Nukleoproteiid — ühend, mis koosneb nukleiinhäpest ja valgust.

soomid aga ühe komplektina. Tsütoloogid räägivad sel puhul, et keharakkudes esineb diploidne ($2n$) kromosoomide kogum, kuna sugurakkudes esineb haploidne (n) kogum. Nii näiteks on inimese keharakkudes 46 kromosoomi, kuna sugurakkudes on neid 23. Seega esineb keharakkudes 23 sarnaste (homoloogsete) kromosoomide paari.

Igale liigile on omane kindel kromosoomide arv. Nii näiteks on diploidne kromosoomide arv veisel 60, hobusel 66, lambal 54, küülikul 44, puuviljakärbsel 8, hernel 14 ja mõnedel verdimevatel putukatel koguni 4.

Järgnevalt vaatleme kromosoomide jaotumist moodustuvate sugurakkude vahel. Lihtsuse mõttes oletame, et analüüsitava objekti kromosoomide diploidne arv võrdub kuuega. Sugurakkude moodustumisel on üheks oluliseks momendiks kromosoomide arvu redutseerumine poole võrra. Meie näites 6 kromosoomiga algrakust moodustub kaks kolme kromosoomiga haploidset sugurakku. Seejuures sugurakkude geeniline koostis oleneb sellest, kuidas asetuvad kromosoomid reduktsioonijagunemisel. Jooniselt 1 näeme, et antud juhul esineb kromosoomide jaotumisel neli võimalust.



Joon. 1. Kromosoomide võimalikud asetused reduktsioonijagunemisel. Valgega on tähistatud emalt, mustaga isalt pärinevad kromosoomid.

Kõigi nelja võimaluse puhul satuvad vasemal paiknevad kromosoomid ühte, paremal asetsevad kromosoomid teise tütarakku. Juhul kui indiviidi vanemate kromosoomid on oma geenidelt erinevad, siis indiviid moodustab 8 eri tüüpi sugurakke. (Parema ettekujutuse saame, kui jälgime igas kromosoomis ainult ühte geeni.) Olgu emalt pärit kolmes erinevas kromosoomis geenid A, B ja C, kuna isalt saadud homoloogsetes kromosoomides vastavad alleelid a, b ja c. Sel puhul võivad kromosoomid asetuda järgmiselt:

Aa	Aa	Aa	aA
Bb	bB	Bb	Bb
Cc	Cc	cC	Cc

Reduktsioonijagunemise tulemusena moodustuvad järgmisi alleele sisaldavad sugurakud: ABC ja abc, AbC ja aBc, ABc ja abC ning aBC ja Abc. Seega kolme erineva alleelipaari A—a, B—b ja C—c poolest erinev trihübriid AaBbCc moodustab 8 erinevat tüüpi sugurakke. Sugurakk Abc näiteks sisaldab ühe emalt ja kaks isalt saadud kromosoomi. Kui aga organismi haploidne kromosoomide arv on kaks, siis erinevate sugurakkude arv on veel väiksem — neli. Üldiselt võimalike sugurakutüüpide olenevust kromosoomide arvust väljendab valem 2^n , kus n tähistab hübriidi haploidset kromosoomide arvu.

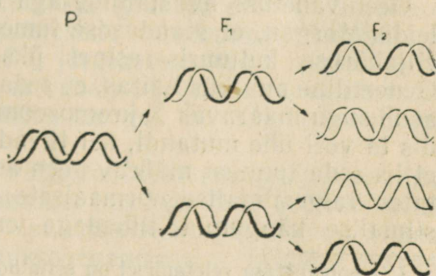
Mendeli oletust, et geenid kanduvad suhteliselt muutmatusena järglaskonda, kinnitavad viimasel ajal teostatud katsed märgistatud kromosoomidega. Selgus tõepoolest, et märgistatud kromosoomid kanduvad edasi järglastele tervikuna. Joon. 2 iseloomustab ilmekalt kromosoomide pidevust.

Seega on tänapäeval läinud korda tõestada juba varem hübriidoloogilise meetodiga näidatud tõsiasja, et kromosoomid on pidevad, kandudes üle ühest põlvkonnast teise.

Käesoleva sajandi algaastail leidsid R. Punnett, W. Bateson ja teised, et mitte kõik geenid ei kandu järglastele edasi Mendeli suhete järgi, vaid esineb ka tunduvald kõrvalekaldeid. Morgani põhiliseks teeneks oligi see, et ta selgitas nende hälvimiste põhjused. Neid on kaks — geenide liitelisus (aheldatus) ja geenivahetus. Viimase nähtuse avastamine aga lõi eelduse ka geenide asukoha määramiseks kromosoomis.

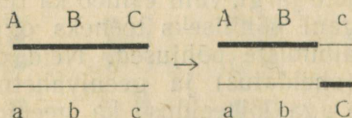
Peatume esmalt geenide liitelisuse nähtusel.

Joon. 2. Märgistatud kromosoomi edasikandumine järglastele. Märgistatud kromosoomid on tähistatud jämedama joonega.



Uurides alleelide jaotumist järglaste vahel, pani Morgan tähele, et need mendeleeruvad (kanduvad üle Mendeli seaduspärasuste alusel) ainult siis, kui nad asuvad erinevates kromosoomides. Geenid aga, mis asuvad samas kromosoomis, on aheldunud ja tavaliselt kanduvad järglastesse koos (aheldunult). See on ka arusaadav, kuna samas kromosoomis esinevad geenid ei saa sugurakkude moodustumisel orienteeruda üksteisest sõltumatult, vaid kanduvad edasi koos kromosoomiga.

See nähtus aga ei ole absoluutne. Nimelt märkas Morgan, et ka liitelised geenid võivad harvadel juhtudel vahetuda homologsete kromosoomide vahel. Nii näiteks kromosoom geenidega ABCDE ... võib vahetada oma gene kromosoomiga abcde ... Selle vahetuse tulemusena moodustuvad rekombinandid, näiteks ABcde ... ja abCDE ... Morgan seletas seda nähtust geenivahetusega (crossing over). See toimub järgmiselt: mõnikord ei asetse reduktsioonijagunemisel raku kesk-tasapinnale orienteerunud kromosoomipaarid paralleelselt teineteise suhtes, vaid satuvad ristamisi. Kui sellega kaasneb veel kromosoomi purunemine, siis võib juhtuda, et edaspidi ühinevad omavahel mitte sama kromosoomi osad, vaid homologsete kromosoomide osad. Selle tulemusena moodustuvad rekombinantsed kromosoomid. Skemaatiliselt võib seda ette kujutada järgmiselt:



Toodust nähtub, et rekombinatsioon on kromosoomide ristumise ja murdunud osade vahetuse tulemus.¹

Geenivahetuse avastamine aga toimus järgmiselt. Kord leidis Morgan, et standardse tumepunaste silmadega puuviljakärbse kultuuris esines üks valgesilmaline isane. Geneetiline analüüs näitas, et seda tunnust kontrolliv geen asub sugu määravas X-kromosoomis. Mõni aeg hiljem leidis ta veel ühe mutandi, kel tiivad olid kängunud. Ilmnes, et ka seda tunnust määrav geen asub X-kromosoomis. Ristates valgesilmalise normaalsete tiivadega isase punasesilmalise kängunud tiivadega emasega, leidis Morgan

¹ Geenivahetuse seletamisel on esitatud ka teisi seisukohti.

järglaste hulgas vanemvormide — punasesilmaliste kängunud tiibadega ja valgesilmaliste normaalsete tiibadega isendite kõrval veel kaht uut tüüpi kärbeid — punasesilmalisi normaalsete tiibadega ja valgesilmalisi kängunud tiibadega kärbeid. Seda vahetust ta nimetaski crossing over'iks.

Uurides geenivahetuse nähtust ka teiste geenide vahel, ilmnes, et nende sagedus kõikus küllaltki suurtes piirides, nimelt 0—50. protsendini (s. t. vahetunud tunnustega isendeid võis esineda järglaste seas 0—50% ulatuses). See varieeruvus näitab, et geenidevaheline aheldatuse aste on eri geenidel erinev. Selle üle järele mõeldes kerkis Morgani väga lihtne, kuid geniaalne idee. Ta seostas kahe geeni vahel toimuva vahetuse sageduse nende geenide vahelise kaugusega kromosoomis! Mida kaugemal kaks geeni teineteisest kromosoomis asuvad, seda suurem on nende vahel toimuvate vahetuste sagedus. Vaatleme näiteks geenide y — m ja y — f vahelisi kaugusi. Geenide y — m vaheline kaugus on väiksem ja tõenäosus kromosoomide purunemiseks nende vahekojal on ka väiksem kui y — f vahel.

y^+ m^+ f^+

y m f

Geenidevaheliste kauguste (vahetuste sageduse) määramine seisneb analüüsival ristamisel moodustuvate rekombinantide sageduse kindlakstegemisel. Tuletades meelde analüüsiva ristluse olemust, tuleb märkida, et määrame neid geenivahetusi, mis leiavad aset munarakkude moodustumisel. Määrates moodustunud järglaste hulgas rekombinantvormide suhtelise esinemissageduse, määrame sellega ühtlasi ka vastavate geenide vahelise kauguse. Näiteks kui geenide y^+ — f^+ vahel toimus vahetus, mille tulemusena moodustus rekombinantseid genotüüpe y^+ — f 7% järglastest, kuna rekombinante y^+ — m (s. o. vahetus y — m vahel) 3% juhtudel, võime väita, et geenide y — m vaheline kaugus on 3, y — f vaheline kaugus aga 7 ühikut.

Selle Morgani poolt välja töötatud meetodiga on tänapäeval määratud juba mitmel liigil geenide asukohad vastavates kromosoomides (puuviljakärbes, oder, mais, koduhiir, tomat ja paljud mikroorganismid). Inimese geenide

kaardi koostamine on alles algjärgus ja kujutab endast kaasaegse geneetika ühte olulisemat ülesannet.

Põhiliselt Mendeli ja Morgani töödel rajaneva pärikkuse kromosoomiteooria hiilgavaks kinnituseks on geeni-kaartide ja tsütoloogiliste andmete ühtelangemine. Nimelt teatud rakkudes, nagu puuviljakärbse vastse süljenäärmete rakkudes on kromosoomid tavalistest ligi 1000 korda suuremad. See asjaolu teeb võimalikuks ka kromosoomi ehituse detailsema jälgimise. Nii on leitud, et hübriidoloogiliste meetoditega avastatud genotüübi erinevused langevad ühte kromosoomide struktuuriliste erinevustega. Need tulemused räägivad küllalt selget keelt.

Kuna eespool sai vaid põgusalt puudutatud nn. suguliitelist pärikkust, siis peatume sellel veel lähemalt. Eespool nägime, et tunnuse suguliitelisus põhineb vastava geeni esinemisel sugukromosoomis — X-kromosoomis. Kuna üks sugupool sisaldab ainult ühe, teine aga kaks X-kromosoomi, siis see tingib ka retsessiivse alleeli erineva käitumise eri sugupooltes. Nii avaldub X-kromosoomis esinev retsessiivne geen isasel alati fenotüübiliselt, kuna tal puudub teine X-kromosoom ja seega ka võimalus dominantse alleeli esinemiseks. Emasel on aga tänu kahele X-kromosoomile ühe X-kromosoomis esineva retsessiivse alleeli avaldumise tõenäosus palju väiksem (avaldub ainult siis, kui ka teises sugukromosoomis asub teine samasugune retsessiivne geen, sellise genotüübi esinemissagedus on aga väike). Sellest ongi tingitud asjaolu, et paljud retsessiivse geeni poolt määratud haigused esinevad peamiselt isastel. Nii on lugu veritsustõve ehk hemofiiliaga, mis esineb inimesel ja koeral, värvi- ja kanapimeduse ja mitmete teiste suguliiteliste tunnustega.

Kromosoomide arvu ja kuju uurimine on vajalik mitmesuguste inimesel (ka ulukeil ja koduloomadel) esinevate pärilike haiguste, nn. kromosoomihaiguste kindlakstegemisel. Inimese kromosoomide uurimisel selgus, et ka inimesel esineb vahetevahel munarakkude moodustumisel samasugune viga nagu puuviljakärbtselgi — nimelt kromosoomide mittelahknemine. Sugurakkude moodustumisel teatud juhtudel üks homologsete kromosoomide paaridest ei lahkne, mille tulemusena ühte munarakku satub kaks, teise aga mitte kumbagi vastavast kromosoomipaari. Sugukromosoomide puhul sisaldavad need munarakud vastavalt sugukromosoomi XX ja O. Selliste

munarakkude viljastumisel tekivad järgmised viljastatud munarakud: XXX, XXY, XO ja YO. Viimane, s. o. YO hävib õige peatselt.

Kromosoomide, nende seas ka sugukromosoomide liig või puudumine põhjustab organismi arengu häireid, sealhulgas nõdrameelsust. Suuremate kromosoomide puudumine põhjustab kas loote varast surma või raskeid arenguhäireid, mis võivad lõppeda surmaga lapse- või nooruki-eas, või tekivad rasked ainevahetushäired. Teiste, mõödult väiksemate kromosoomide tasakaalutus (puudumine või lisakromosoomi esinemine) põhjustab väiksemaid, kuid siiski küllaltki tõsisid arenguhäireid.

Kromosoomihaiguste osa on küllaltki märgatav. Nii näiteks on professor V. P. Efroimsoni arvestuse kohaselt ainuüksi üheainsa, 21. kromosoomi lahknematuses tingitud haiguse sotsiaalne tähtsus võrdne gripi tähtsusega. Kui aga arvestada veel teisi kromosoomide häireid ja lahknematusi (viimaseid tuntakse inimesel üle 20) ning ainevahetuse haigusi, siis võime ette kujutada, milline tähtsus on pärilike haiguste õigeaegsel diagnoosimisel ja ravil. Samuti on viimasel ajal välismaal hakatud pöörama tähelepanu ka koduloomade ja ulukite kromosoomide uurimisele.

Püüame mõne sõnaga peatuda ka polüploidisusel, s. o. nähtusel, kus kromosoomide haploidne arv ei ole mitte kahekordistunud, vaid kordistunud kolm, neli või enam korda. Selline nähtus esineb peale taimede ka loomade ja inimese mõnede elundite rakkudes. Ka kasvajarakkudele on omane polüploidisus.

Taimeriigis on polüploidisus üsnagi kasulik nähtus. Nimelt kasvavad polüploidised taimed tunduvalt suuremaks kui diploidised taimed. Seetõttu taimekasvatuses kultiveeritaksegi eeskätt polüploidseid vorme. Võib kindlalt väita, et peaaegu kogu meie söögilaul olev suhkur (süivesikud) on pärit polüploidsetelt taimedelt. Seetõttu pööratakse taimegeneetikas erilist tähelepanu uute polüploidsete vormide saamisele.

Võrreldes teiste raku koostisosadega on kromosoomid seni teadaolevatel andmetel ainsateks struktuurideks, mis jaotuvad võrdselt tütarakkude vahel. See kindlustabki pärilikkuse mehhanismi täpsuse ja põlvkondade vahelise pidevuse.

Pärilikkuse kromosoomiteooria on üheks tähtsamaks

üldistuseks bioloogias. Raske on ülehinnata selle teoreetilist ja praktilist väärtust. Pärilikkuse olemuse tundmine on vajalikuks eelduseks pärilikkuse muutmisel. Et midagi muuta, tuleb teda ka tunda.

KUIDAS GEENID TALITLEVAD

Eespool tutvusime klassikalise geneetika alustega, mille põhilised seisukohad on koondatud pärilikkuse kromosoomiteooriasse. See teooria tekkis kahe uurimismeetodi, meie juba tuntud hübriidoloogilise meetodi ja tsütoloogilise meetodi kasutamise tulemusena. Need meetodid olidki määrava tähtsusega geneetika klassikaliste seisukohtade väljatöötamisel. Paljude oluliste küsimuste lahendamiseks aga nendest üksi ei piisanud. Et lähemalt uurida geeni talitlust, tuli kasutusele võtta veel biokeemiline meetod. Biokeemilise meetodi kasutamine geneetilises analüüsis osutus väga viljakaks nii geneetikale kui ka biokeemiale endale. Biokeemilise meetodi rakendajaks geneetikas ja biokeemilise geneetika rajajaks tuleb lugeda A. Garrod'it. Uurides kaasasündinud ainevahetushäireid inimesel, märkas Garrod, et need kanduvad järglastele edasi Mendeli seaduste alusel. Ta esitas teravmeelse oletuse, väites, et haigel esinev defektiivne geen määrab sellise fermendi moodustumise, mis ei ole võimeline katalüüsima vastavat keemilist reaktsiooni. Selle tulemusena ei moodustu haige organismis vastavat ainet. Nii näitas Garrod, et inimesel esinev albinism on tingitud pigment melaniini puudumisest. Veel enam, tal õnnestus ka tõestada, et inimesel esinev pärilik haigus alkaptonuuria on tingitud organismi võimetusest lõhustada alkaptooni. Ilmnes, et see pärilik ainevahetuse defekt kandus edasi Mendeli seaduste alusel.

Garrod'ile võlgneb geneetika tänu veel selle eest, et ta näitas tee, kuidas sedastada mutantset geeni. Sel eesmärgil söötis ta alkaptonuuriahaigetele alkaptooni arvata-vaid lähteaineid (aineid, millest moodustub rea keemiliste reaktsioonide tulemusena alkaptoon), nagu näiteks fenüülalaniini või türosiini. Ilmnes, et nende söötmine kutsus esile alkaptooni suurenenud eritumise haige organismist. Sel teel õnnestus tal kindlaks teha ühendeid, millest organismis moodustub alkaptoon. Just taolisel võttel põhinebki nn. mutatsioonanalüüs, mis võimaldab kindlaks

teha mutantse fermendi asukoha organismis kulgevate keemiliste reaktsioonide ahelas. Garrod'i põhiliseks panuseks geneetikasse tuleb lugeda järelt, et organismi võimetus läbi viia vastavat keemilist reaktsiooni on tingitud defektsest geenist. Kahjuks jäi aga see tähelepanuväärne idee — üks geen määrab ühe keemilise reaktsiooni — tähele panemata. See biokeemilise geneetika põhiline kontseptsioon avastati uuesti alles 1941. aastal. Siiski suutis Garrod äratada geneetikutes huvi biokeemilise meetodi vastu, mille tulemusena ilmus rida töid eeskätt mitmesuguste pigmentide pärilikkusest.

Alates 1933. aastast hoogustus tunduvalt geeni toime biokeemiline uurimine. Siinkohal tuleb esile tõsta B. Ephrussi ja G. W. Beadle'i töid, kes hakkasid uurima geeni biokeemilist avaldumist puuviljakärbsel. Seda tegid nad võrdlemisi omapärasel viisil — kasutasid elundi algete siirdistutamist. Nad istutasid kärbse vastse silmaalge teisele, geneetiliselt erinevale vastsele ja märkasid ühel päeval, et sellest vastsest koorunud kärbsel esines lisasilm. Katse õnnestumine innustas neid tööd jätkama. Nad arvasid, et see meetod võimaldab jälgida geeni biokeemilist talitlust ja edasised katsed näitasid, et nende oletus pidas paika. Nii näiteks istutades normaalse tumepunase silmavärvusega kärbse vastsele erepunaste silmadega (vermilion, lühendatult v) vastse silmaalge, leidsid nad, et koorunud kärbse lisasilm ei olnud mitte ere, vaid tumepunane! Seda võis seletada ainult asjaoluga, et peremehe rakkudest tungib lisasilma aine, mida see ei ole ise võimeline sünteesima! Seega erepunast silmavärvust määrav geen (v) ei ole võimeline sünteesima ainet, mis on vajalik tumepunase värvuse moodustamiseks. Järelikult geen v on defektne. Uurides teist silmavärvuse tumepunaseks muutumist põhjustavat geeni (cinnabar, lühendatult cn), selgus järgmine huvitav asjaolu. Viies cn silmaalge v vastsesse, areneb pigmenditu lisasilm, kuna v silmaalge istutamine cn vastsesse viis pigmendi moodustumisele lisasilmas. Siit järeldasid nad, et pigmendi moodustamisest võtavad osa geenid järjestuses: v — cn, aga mitte cn — v. Edasi on juba lihtne järeldada, et normaalse tumepunase silmapigmenti biosünteesi vastav lõik on $X \rightarrow A \xrightarrow{v^+} B \xrightarrow{cn^+}$ pigment, kusjuures X, A ja B tähistavad sünteesi üksikute etappideprodukte.

Geeni biokeemilise avaldumise sedastamist hõlbustas tunduvalt mikroorganismide kui uurimisobjektide kasutuselevõtmine. Nende eeliseks, võrreldes kõrgemate taimede ja loomadega, on kiire paljunemine, väikesed mõõtmed ja kasvatamise lihtsus, mis võimaldab lühikese aja jooksul saada rohkearvulise järglaskonna. G. W. Beadle ja E. L. Tatum valisid katseobjektiks leivahallitusseene. Sel seenel on veel see eelis, et produtseeritavad eosed jäävad kõik ühte eeskotti kokku, mis võimaldab saada täieliku ülevaate protsessidest, mis toimusid reduktsioonijagunemise käigus ja enne seda. See on tingitud asjaolust, et reduktsioonijagunemise produktid — eosed — jäävad samasse asendisse, milles olid kromosoomid reduktsioonijagunemisel. Nagu näitas edasine töö, osutus Beadle'i ja Tatumi objekti valik igati õnnestunuks. Eriti tähtis aga oli, et leivahallitusseen kasvas sünteetiliselt söötmel, kuhu ainsate orgaaniliste ainetena on lisatud viinamarjasuhkur ja vitamiin biotiin. Selle hallitusseene «tagasihoidlik menüü» avas avara tee geneetilisele analüüsile. Seene tagasihoidlik toitainetevajadus näitab seda, et ta on võimeline sünteesima peaaegu kõiki temas esinevaid orgaanilisi ühendeid. Seega omab standardne leivahallitusseen kõiki vajalikke fermente aminohapete, vitamiinide jt. ühendite sünteesiks. Eksperimentaatoril on võimalik neid normaalseid geene muuta mutageensete (pärilikkust muutvate) tegurite mõjul defektseks. Täpselt nii talitasidki Beadle ja Tatum. Nad kiiritasid hallitusseeni ultraviolet- või röntgenikiirtega ja said sel teel mutante¹, mis polnud võimalised sünteesima üht või teist toitainet ja kasvasid ainult juhul, kui sööde seda ainet sisaldas. Sel teel said eespool nimetatud uurijad sadu väga erinevaid mutante, kel puudus võime sünteesida teatud aminohapet või vitamiini.

Tekkinud mutante on võrdlemisi hõlpus avastada. Selleks külvati pärast kiiritamist seemned rikastatud söötmele, mis sisaldas kõiki aminohappeid ja vitamiine. Sellel söötmel kasvavad ka mutandid, kuna defektseks muutunud geeni ja sellele vastavat fermenti kompenseerib söötmesse lisatud toitaine. Edasi külvati seene poolt moodustatud eosed juba söötmetele, kus puudus üks toitaine (näiteks trüptofaan, arginiin, histidiin või mõni muu aminohape või vitamiin). Sel teel saadi kindlaks teha vastava mutandi

¹ Mutant — muutunud geeni kandev organism.

toitainetevajadus ja seega ka muutunud (muteerunud) geen.

Omades sellist rikkalikku defektsete geenide valikut, võisid autorid hakata uurima üksikute ainete biosünteesi. Tuletame meelde, et mutante on geneetilises analüüsis vaja sellepärast, et nad on geeni märgistajateks. Mutandi võimetus kasvada vastavat toitainet mittesisaldavas söötmes ongi vastava geeni olemasolu näitajaks.

Tänapäeval kasutatakse mutandi biokeemiliste omaduste (vastava mutantse geeni) määramiseks veel nn. jäljendkülvimeetodit, mis tunduvalt kiirendab ja hõlbustab mutantide avastamist. Selleks puudutatakse tahkel rikastatud söötmel (vajalikke toitaineid sisaldav sööde) väljakasvanud bakteri või pärmi kolooniaid vastavale alusele pingutatud sametriidega. Igast kolooniast jääb sametriidele jäljend, mis sisaldab küllaldaselt hulgal vastavaid mikroorganisme. Seejärel vajutatakse samet järgeomööda erineva koostisega söötmetele, kandes sel teel rikastatud söötmel olevate kolooniate mustri erineva keemilise koostisega söötmetele. Edasi jälgitakse, millistel söötmetel vastav mutant kasvab, ning sellega ongi mutandi fermentid ja ka geenide seisund määratud.

Tänu paljude erinevate mutantide olemasolule osutus võimalikuks kindlaks määrata erinevate fermentide järjestus keemiliste reaktsioonide ahelas. Sel teel saadi andmeid, mis olid ühte viisi vajalikud nii geneetikale kui ka biokeemiale. Biokeemilise geneetika osa hindab eriti kõrgelt akadeemik A. J. Braunštein, kelle arvates biokeemiline geneetika on andnud biokeemiale rohkem kui isotoopide kasutamine.

Neljakümnendateks aastateks olid biokeemilise geneetika saavutused juba sellised, et võimaldasid 1941. aastal Beadle'il ja Tatumil püstitada põhilise hüpoteesi: üks geen → üks ferment. Nagu juba teame, kujutab see sisuliselt Garrodi kuulsa hüpoteesi uuestiavastamist.

Biokeemiliste reaktsioonide jälgimise teel saab uurida geeni toimet vahetult, nagu nähtub hüpoteesist üks geen → üks ferment. Teiselt poolt aga huvitab geneetikut jälgida geeni avaldumist tunnuses, mida diploidisel organismil määrab lihttunnuse puhul vähemalt kaks alleeli (s. o. alleelipaar). Paljudel mikroorganismidel, kel tunduv osa elutsüklist esineb haploidse faasina, on võimalus uurida vastava alleeli toimet vahetult. Kõrgematel organis-

midel, kes on diploidsed, on geen esindatud kahe alleelina. Seetõttu võib esineda organismis ka kaks sama geeni eri vormide (alleelide) poolt määratud fermenti. Seejuures võime retsessiivse alleeli avastamiseks kasutada näiteks mõnda füüsikalist meetodit, mis võimaldab neid kahte fermenti eristada.

Diploidsetel organismidel saame alleeli avaldumist tunnuses jälgida kas tänu lahknemisele, s. t. uurides vastava hübriidi järglasi, või nagu juba mainisime, kasutades meetodeid, mis võimaldavad erinevaid fermenti vorme või nende produkte isoleerida. Seega diploidse organismi omaduse, näiteks võime sünteesida mõnda eluvajalikku ainet, geneetilise määratluse saame kindlaks teha järglaste uurimise kaudu. Seega on geeni (alleeli) talitlust palju hõlpsam uurida haploididel ja diploidsetel homosügootidel (kannavad sama alleeli) kui diploidsetel heterosügootidel (kannavad erinevaid allelele).

Peale domineerimise ja heterosügootsuse teeb alleeli vahetu toime avaldumise keerukamaks veel nn. k o m p l e m e n t a t s i o o n i nähtus, mille puhul üks alleel täiendab teise alleeli talitlust. Lisaks alleelide vahelistele vastastikustele mõjudele (interaktsioonidele) esinevad veel ka erinevate geenide vahel valitsevad interaktsioonid. Kui esimesel juhul on tegemist A — a (teise väljendusviisi kohaselt a⁺ — a) vastastikuse mõjuga, siis teisel juhul on tegu A — B interaktsiooniga. Geenidevahelise toime näitena võib tuua siidiliblika kookoni värvuse. Seda põhjustavad söödas esinevad pigmendid, mis satuvad soolest verre ja sealt edasi siidi eritavasse näärmesse. Valgeverelistel vastsetel aga ei pääse pigment läbi soole seina ja seetõttu ei ole ka kookon pigmenteeritud. Geneetiline analüüs selgitas selle tunnuse määratluse. Nimelt domineerivad geenid A ja I kumbki eraldi ei ole võimelised tagama pigmentide sattumist verre. Nende samaaegsel esinemisel aga pigment satub siidi eritavatesse näärmetesse. Üht lihtsamat geenidevahelise interaktsiooni nähtust kujutab endast e p i s t a a s i nähtus. Sel puhul üks geen A pärsib teise geeni, näiteks B avaldumise. Väga võimalik, et see nähtus põhineb ühe geeni suuremal aktiivsusel. Näi-

teks juhul $X \begin{matrix} \xrightarrow{a} & A \\ \xrightarrow{b} & B \end{matrix}$, kus ferment a on tunduvalt aktiivsem kui ferment b, toimub reaktsioon põhiliselt suunas $X \rightarrow A$.

Teisel olulisel alleeli toime uurimist raskendaval nähtusel — alleelidevahelisel vastastikusel toimel — peatume veel järgmistes peatükkides. Kuid esineb ka allelele, mille avaldumist on võrdlemisi hõlpus jälgida. Need on nn. kodominantsed alleelid. Neid iseloomustab domineerimise puudumine, mistõttu nad on mõlemad fenotüübiliselt avaldunud. Sellele viitab ka nende nimetus — kodominantsed alleelid. Nendeks on organismi valke määravad geenid ning vererühmi määravatest alleelidest näiteks A ja B. Nende mõlema esinemise korral on nende toime punalibledes märgatav.

N. V. Timofejev-Ressovski pani geeni välimikulist ehk fenotüübilist avaldumist uurides tähele, et geen võib avalduda erineva intensiivsusega. Seda nähtust nimetas ta geeni ekspressiivsuseks. Teatud juhtudel aga vastav geen ei avaldu mitte alati, vaid ainult teatud indiviididel. Sellist geeni avaldumise sagedust nimetas ta geeni penetrantsuseks. Seega antud geeni fenotüübiline avaldumine võib olla väga erinev või koguni puududa. Selline geeni avaldumise varieerumine oleneb nii teistest geenidest kui ka ümbruskonna teguritest. Esimesele viitab väga ilmekalt nn. geeni asukoha efekt. Nii näiteks geen a asendis abc talitleb tunduvalt erinevalt kui asendis amn. See näide toob ilmekalt esile naabergeenide toime geeni fenotüübilisele avaldumisele.

Geeni avaldumisele mõjuvad oluliselt ka mitmesugused ümbruskonna tegurid, millel peatume allpool. Siinkohal aga tuleb meelde tuletada, et geeni avaldumist tunnuses on eriti raske määrata juhtudel, kus tunnuse määrab mitu geeni.

Molekulaarsel tasemel ei sega geeni määramist domineerimise nähtus. Biokeemilist või seroloogilist¹ meetodit kasutades on võimalik vahetult kindlaks teha vastava geeni olemasolu.

Kui senini vaatlesime geeni talitluse muutusi, mis on põhjustatud teistest geenidest, siis allpool peatume ka geeni ja ümbruskonna vahelkorral. Geeni avaldumise olenevus ümbruskonna tingimustest ilmneb eriti ilmekalt V. P. Efroimsoni poolt kasutatud haiguste liigitusest. Nii võib tema arvates haigusi jagada kolme rühma. Esiteks haigused, mis on põhjustatud peamiselt

¹ Seroloogiline meetod põhineb valkude ja teiste biopolümeeride kindlakstegemisel vereseerumi abil.

ümbruskonna tegureist, nagu näiteks mitmesugused õnnetusjuhtumid ja teised juhuslikud tervisehäired. Siin mängib pärilikkus suhteliselt väikest osa.¹ Teiseks, haigused, mille tekkimine oleneb nii genotüübist kui ka ümbruskonnast. Nendeks on mitmesugused pärilikud eelsoodumused haigusetekitajatele (tuberkuloos jt.) või ebasoodsatele olelustingimustele. Viimastest võib mainida joodi vähesusest tingitud kilpnäärme haigestumist selleks eelsoodumust omavatel isikutel. Kolmandasse rühma kuuluvad sellised haigused, mille tekkimisele ümbruskonna tingimused avaldavad suhteliselt nõrka mõju (mitmesugused kromosoomihaigused, mõned vaimuhaigused jt.). Seega näeme, et pärilikkus määrab enamiku organismi tunnuseid (ja haigusi, välja arvatud juhuslikud vigastused jt.), nende hulgas ka organismi reageerimise toimetetele, kliimaatilistele teguritele, bakteritele, viirustele, mürkidele ja teistele ümbruskonna teguritele. Organismi reageerimisvõime ja reaktsiooni tugevus toodud teguritele on määratud pärilikkuse poolt. Nii näiteks heale söötmisele reageerib lihatoogu veis kehakaalu tõusuga, piimatõugu veis aga piimatooduktsiooni tõusuga. Või näiteks kutsub teatud kahjulik keskkonna faktor ühel hiireliinil esile haigestumise, teisel mitte. Nõukogude teadlase L. Aisinbudase andmeil moodustavad punataudi tekitaja suhtes erineva vastupanu astinega sead ka erineva koguse antikehi.

Heaks geeni talitluse ja ümbruskonna tegurite sõltuvuse näiteks on himaalaja küüliku ja siiami kassi karva värvus. Siiami kassil oleneb ferment türosinaasi talitus (happendab türosiini pigment melaniiniks) kehaosa temperatuurist. Madalama temperatuuri puhul on ferment aktiivne, kõrgema temperatuuri puhul aga inaktiivne. Seetõttu on jahedamaid kehaosi (kõrvad, nina, saba, jäsemed) kattev karvkate musta värvusega, kuna muud kehaosad on valged. Himaalaja küülikul võib koguni karva värvuse olenevust temperatuurist näidata katseliselt. Valge karvaga kaetud alalt karva väljakatkumine ja selle ala jahutamine põhjustab neil mustavärvuseliste karvade kasvamise!

Teatud juhtudel väljub organismi reaktsioon normi pii-
rest ja muutub haiguslikult ägedaks. See esineb nn. üli-
tundlikkuse (allergia) juhtudel, kus organism rea-
geerib teatud toidu- või raviainele niivõrd ägedalt, et see

¹ Kuid ka õnnetusjuhtumitest tingitud vigastustel on teatav osa pärilikkusel (hajameelsus, flegmaatilisus jt.).

muutub ohtlikuks organismile endale. Ka sellise ülemäärase reageerimisvõime tekkimise määrab pärilikkus.

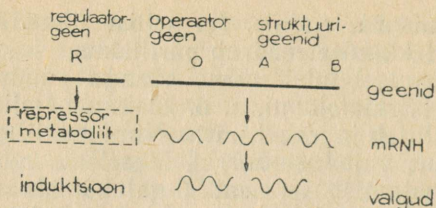
Geeni talitluse vaatlemisel tuleb mõne sõnaga puudutada ka geeni talitluse regulatsiooni, s. o. küsimust, miks ja kuidas geen vahel talitleb ja vahel mitte. Nimelt talitlevad teatud geenid ainult vajaduse korral. Vaatleme näiteks piimasuhkru lõhustamist ferment β -galaktosidaasi poolt. Uurides selle geeni regulatsiooni mehhanismi leidsid F. J a c o b ja J. M o n o d, et oma talitluselt jagunevad geenid kahte rühma. Ühed meile juba varem tuttavad geenid määravad vastavate fermentide sünteesi. Neid nimetavad Jacob ja Monod struktuurigeenideks. Teised aga, nn. regulaatorgeenid reguleerivad struktuurigeenide talitlust. Sellele järeldusele tulid need teadlased pärast erinevate mutantide ristamisel saadud tulemuste läbitöötamist. Ristamistulemuste põhjal jagunesid mutandid järgmisteks tüüpideks:

- 1) sünteesivad fermenti ainult piimasuhkru manulusel (indutseeritavad, i^+);
- 2) sünteesivad fermenti ka siis, kui piimasuhkur söötmes puudub (konstitutiivsed, i^-);
- 3) fermenti sünteesivõimelised (Z^+);
- 4) fermenti sünteesivõimetud (Z^-).

Ristamisel andsid nad neli erinevat kombinatsiooni:

- 1) ristandid Z^+i^+ sünteesivad fermenti ainult piimasuhkru manulusel;
- 2) ristandid Z^+i^- sünteesivad fermenti pidevalt (ka piimasuhkru puudumisel söötmes);
- 3) ristandid Z^-i^+ ja Z^-i^- osutusid aga fermenti sünteesivõimetuteks.

Siit järeldasid autorid, et geen i^+ on regulaatorgeen, mis piimasuhkru manulusel blokeeritakse, võimaldades seega struktuurigeenil Z^+ sünteesida fermenti. Piimasuhkru varude lõppemisel söötmes vabaneb regulaatorgeen blokeeringust ja vaba regulaatorgeen pärsib struktuurigeeni talitluse. Kui aga uuritav mutant on konstitutiivne, s. t. sisaldab inaktiivset regulaatorgeeni i^- , siis juhul kui bakteris esineb funktsionaalne struktuurigeen Z^+ , on see pidevalt aktiivne. Arusaadavalt on indutseeritav (i^+) bakter tunduvalt «ökonoomsem» kui konstitutiivne bakter, kel puudub võime sünteesida fermenti vajaduse korral. Paljud



Joon. 3. Valgu sünteesi geneetilist määratlust iseloomustav skeem (F. Jacob'i ja J. Monod' järgi). Metaboliit, ühinedes regulaatorgeeni poolt määratud repressoriga, vabastab operaatorgeeni blokeeringust. Selle tulemusena aktiveeruvad struktuurigeenid, moodustub mRNH ja vastav valk (ferment). Vastupidiselt fermendi sünteesi induktsioonile on repressiooni korral operaatorgeen blokeeritud repressori poolt. Viimasel juhul struktuurigeenid on inaktiivsed ja fermendi sünteesi ei toimu.

geneetikud arvavad, et selline regulatsiooni mehhanism esineb ka kõrgematel organismidel. L. R. Finchi arvates tagab organismi võime sünteesida antikehi samasugune regulatsioonimehhanism. Organismis esineb veel teisigi geeni regulatsioonimehhanisme. Neil aga peatume edaspidi. Siinkohal võib piirduda ainult veel geeni talitluse regulatsiooni selgitava skeemiga.

Biokeemilise geneetika põhiliseks ülesandeks on geeni talitluse jälgimine ja selle iseloomustamine keemiliste terminitega. Geeni talitluse vahetu jälgimine on eriti oluline mitmesuguste defektsete geenide kindlakstegemisel. See on vajalik defektsete geenide talitluse kompenseerimiseks. Geeni fenotüübiline avaldumine oleneb nii geneetilistest faktoritest — organismi ploidsus, tunnuse geneetiline määratlus, geeni asukoht, geenidevahelised mõjud — kui ka ümbruskonna tegureist. Nendest tingituna varieerub antud geeni avaldumine tunduvalt.

PÄRILIKKUS JA MOLEKULID

Kuigi käesoleva sajandi algul seostati organismi pärilikkus kromosoomidega, jäi pärilikkuse kandjate olemuse keemiline aspekt ikkagi lahtiseks. Geeni keemilise ehituse uurimisele andsid tõuke avastused, mis näitasid, et pärilikkuse nähtuste aluseid tuleb otsida nukleiinhapetes.

1944. aastal avastasid O. T. Avery, C. M. MacLeod

ja M. McCarty, et bakteritel saab pärilikke omadusi üle kanda desoksüribonukleiinhape (DNH) abil. Isoleerides tõvestavatelt bakteritelt DNH ja mõjustades sellega mittetõvestavaid baktereid, ilmnes, et osal mõjustatud bakteritest tekkis võime surmata katselooma. Seega õnnestus Avery'l ja ta kaastöötajatel näidata, et organismi pärilikke omadusi saab üle kanda DNH abil. Sellist pärilike omaduste ülekandumist DNH abil nimetatakse geneetiliseks transformatsiooniks. See avastus oli arvukate uute katsete alguseks. Kõik need näitasid, et DNH abil saab üle kanda väga mitmesuguseid omadusi, nagu resistentsust või vastuvõtlikkust antibiootikumidele, võimet sünteesida mitmesuguseid fermente jpt. Need katsed tõendasid ka, et DNH on pärilikkuse (geneetilise) informatsiooni kandjaks! Organismi pärilikkuse materiaalseks kandjaks osutus keemiline ühend! Veidi hiljem tõestasid A. Gierer ja G. Schramm, et tubaka mosaiigiviiruse (TMV) tõvestavaks algeks ja pärilikkuse kandjaks on ribonukleiinhape (RNH). Seega on teatud eluvormidel pärilikkuse informatsiooni kandjaks ka RNH.

Vajalikud eeldused elu ühe saladusliku omaduse — pärilikkuse molekulaarse mehhanismi uurimiseks olid olemas. Nad andsid aluse uuest aspektist käsitleda ka valgusünteesi. Vana, möödunud sajandist pärinev arvamus, et igasuguste keha omaduste aluse — valgusünteesi määrab teine valk, ei pidanud paika. Olgu märgitud, et juba T. Caspersson ja J. Brachet arvasid, et valgusünteesi määrab nukleiinhape. Siiski suhtusid paljud biokeemikud skeptiliselt DNH transformeerivasse toimesse ja väitsid, et katsed DNH-ga ei ole veenvad, kuna DNH preparaati võib sisaldada ka vähesel hulgal valku. Nendelt kahtlustelt võttis aluse H. Fraenkel-Conrat teravmeelne katse. Ta valis kaks tubaka mosaiigiviiruse tüve ja isoleeris neist eraldi nii RNH kui ka valgusünteesi. Järgnevalt valmistas ta neist «hübriidviirused», ühendades ühe tüve RNH teise tüve valguga. Nende hübriidviirustega nakatas ta tubakataimi. Ilmnes, et haigestumise laadi ja kulu määras RNH, mitte aga valk! See katse näitas veenvalt, et informatsiooni valgusünteesiks ja seega uue viiruse moodustumiseks kannab nukleiinhape. Nukleiinhapete osa avastamine valgusünteesis tõi esile omakorda terve rea uusi probleeme. Keskseks neist oli

geneetilise koodi olemuse küsimus, s. t. mil viisil on geneetiline informatsioon salvestatud nukleiinhappe molekuli. Enne aga kui alustame selle huvitava probleemi vaatlemist, tuleb meil tutvuda nukleiinhapete ja valgu ehituse põhimõtetega. Nagu hiljem näeme, on just nende polümeeride ehituse tundmine vajalik, et saada ettekujutust sellest, kuidas on geneetiline informatsioon kodeeritud. Peatume esmalt valgu molekuli ehitusel.

Valgu molekul kujutab endast polümeeri, mis koosneb üksikutest ehituskividest. Nendeks ehituskivideks on aminohapped. Aminohappeid leidub looduses üle kahekümne. Lihtsuse mõttes arvestame ainult kahekümnega. Valgu molekul koosneb ühest või rohkemast aminohapete ahelast, mida nimetatakse polüpeptiidahelateks. Polüpeptiidahelat võib võrrelda pärlikeega, mille moodustavad kuni 20 erivärvilist pärlit, kusjuures teatud värvusega pärleid võib esineda tunduvalt rohkem võrreldes teiste värvustega. Piltlikult võib polüpeptiidahelat ette kujutada kui kirevat pärlikeed, mille koostisesse kuuluvad 6, 10...20 erineva värvusega pärlit. Kaks või enam pärlikeed — polüpeptiidi — moodustavadki valgu molekuli. Valgumolekuli ehitus on rangelt määratud pärilikkuse poolt. See seisneb selles, et pärilite — aminohapete — järjestuse ahelas määrab nukleiinhape.

Pärilikkuse informatsiooni koodi lahendamise eelduseks oli DNH molekuli ehituse hüpotees, mille esitasid 1952. aastal J. D. Watson ja F. H. C. Crick. Nad formuleerisid ka põhilised molekulaargeneetika¹ kontseptsioonid.

DNH molekul on nagu valgu molekulgi kõrgmolekulaarne polümeer, olles aga viimasest tunduvalt pikem. Ka on DNH ehitus valgu ehitusest keerulisem, kuna teda moodustavad ehituskivid — nukleotiidid — on liitühendid, koosnedes lämmastikalusest, suhkrust ja fosforhappe jäägist, mida skemaatiliselt võib kujutada järgmiselt: lämmastikalus—suhkur—P. Niisuguseid nukleotiide esineb põhiliselt nelja tüüpi. Neid nimetatakse vastavalt adenüülhape, guanüülhape, tümidüülhape ja tsütüülhape. Need erinevad ainult lämmastikaluse poolest. Skemaatiliselt võime neid kujutada vastavalt ade-

¹ See geneetikaharu uurib pärilikkuse molekulaarseid aluseid.

niin—suhkur—P, guaniin—suhkur—P, tümiin—suhkur—P ja tsütosiin—suhkur—P. Kui valgu molekuli põhiliseks lüliks on aminohapetest koosnev polüpeptiidahel, siis nukleiinhapetel on selleks nukleotiididest koosnev polünukleotiid. Skemaatiliselt võime seda kujutada järgmiselt:

A — suhkur — P

G — suhkur — P

C — suhkur — P

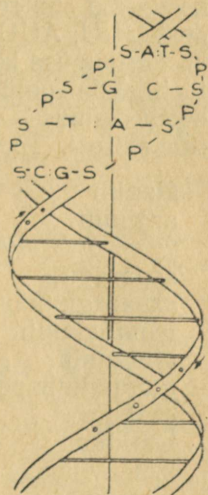
C — suhkur — P

T — suhkur — P

Kuna nukleotiidides on erinevaks komponendiks ainult lämmastikalus, siis lihtsuse mõttes kujutame edaspidi nukleotiidahelat ainult lämmastikalustest koosneva ahelana, antud juhul: — A — G —
— C — C — T —.

Polünukleotiidahel koosneb tuhandetest nukleotiididest, kusjuures erinevate ahelate nukleotiidide järjestus on erinev.

Joon. 4. **DNH kaksikspiraal.** Paralleelsed ahelad kujutavad endast kaht üksikspiraali. A, T, G, C kujutavad vastavaid lämmastikaluseid, P — fosfaatrühma, S — suhkru molekuli. Lämmastikaluseid ühendavad punktid tähistavad vesiniksidemeid.



DNH ja RNH nukleotiidset koostist võrreldes ilmneb, et erinevus esineb ainult selles, et RNH-s on tümidüülhappe asemel uridüülhappe (lühendatult U). Seega

DNH : A G T C
RNH : A G U C

Järgnevalt püüame selgitada, kuidas polünukleotiidi ehitus määrab polüpeptiidi ehituse. Kõrvutades neid kahte polümeeri, ilmneb, et juhul, kui üks nukleotiid määrab ühe aminohappe asetuse polüpeptiidis, siis saab kahekümnest aminohapest

määrata ainult nelja aminohappe asukoht. Vastav arvestus aga näitab, et ühe aminohappe asukoha määrab kolmest nukleotiidist koosnev kolmik ehk tripleet. Seega, projekteerides polünukleotiidi polüpeptiidile, saame:

— GCU UUG AUG UGA —
 — ala — leu — met — trü —

kus «ala» tähistab aminohapetalaniini, «leu» — leutsiini, «met» — metioniini, «trü» — trüptofaani. F. H. Crick postuleeris nukleotiidse koodi tripleetse olemuse ning tõestas ka seda hiljem katseliselt. Seega põhineb kood neljal nukleotiidil, mis on ühendatud kolmekaupa vastavateks «tähtedeks».

Selline on informatsiooni ülekanne RNH-lt moodustuvale valgule. Kaudselt tõendasid koodi tripleetset olemust M. W. Nirenbergi, J. H. Matthaei, S. Ochoa jt. tööd. Nad kasutasid kunstlikke polünukleotiide, mis saadi kas uridüülhappe polümerisatsioonil või uridüül- ja adenüülhappe kopolümerisatsioonil, võttes kas üks osa adenüülhapet ja kaks osa uridüülhapet või vastupidi. Seega koosnesid sünteetilised polünukleotiidid vastavalt tripleetidest UUU, AUU (UAU) ja AAU (AUA). Samuti kasutati ka teistsuguse koostisega kunstlikke polümeere. Tänu sünteetilistele polünukleotiididele tehti kindlaks geneetilise koodi olemus — aminohapete asukohti määravate tripleetide ehitus¹. Toome osa teadaolevatest tripleetidest:

alaniin	— GCA, GCG, GCU, GCC
arginiin	— CGA, CGG, CGU, CGC (AGA, AGG, AGU, AGC)
asparagiin	— AAU, AAC
asparagiinhape	— GAU, GAC
fenüülalaniin	— UUU, UUC
glutamiin	— CAA, CAG
glutamiinhape	— GAA, GAG
glütsiin	— GGA, GGG, GGU, GGC
histidiin	— CAU, CAC
isoleutsiin	— AUU, AUC
leutsiin	— CUA, CUG (CUU, CUC)
lüsiin	— AAA, AAG

¹ Vastavaid aminohappeid määravate tripleetide ehitust jälgides näeme, et tripleetid erinevad ainult viimase nukleotiidi poolest ning et struktuurilt lähedasi aminohappeid määravad tripleetid on sarnased.

metioniin	— AUA, AUG
proliin	— CCA, CCG, CCU, CCC
seriin	— UCA, UCG, UCU, UCC (UAA, UAG)
treoniin	— ACA, ACG, ACU, ACC
trüptofaan	— UGA, UGG
tsüsteiin	— UGU, UGC
türosiin	— UAU, UAC
valiin	— GUA, GUG, GUU, GUC

Tripleetide koostised määrati katseklaasis. Selleks lisati vastava kunstliku polünukleotiidi lahusele aminohappeid ja teisi vajalikke ühendeid. Selgus, et vastaval polünukleotiidil polümeriseerus ainult üks lisatud aminohapetest, mille tulemusena moodustus polüpeptiid, mis koosnes ainult ühest aminohappest. Nii ainult uridüülhappest koosneval polüpeptiidil (sisaldab tripleete UUU) polümeriseerus aminohape fenüülalaniin, kuna uridüül- ja adenüülhappest koosnev polüpeptiid (AAU) määras asparagiini polümersatsiooni. Tripleetide ehitust uurisid tubaka mosaiigiviirusel ka A. Griener, H. Schuster, K. W. Mundry, H. G. Wittmann ja G. Schramm, kes muutsid viiruse RNH nukleotiidset koostist ja jälgisid selle kajastumist viiruse valgu ehituses. Selleks desamineerisid nad viiruse RNH-d, mille tulemusena tsütidüülhape muundub uratsüülhappeks ja adenüülhape hüpoksantiini sisaldavaks nukleotiidiks, mis käitub kui guanüülhape. Saadud andmed langesid täielikult kokku kunstlike polüpeptiidide kasutamisel saadud tulemustega.

Ülaltoodud katsetega tehti kindlaks geneetilise informatsiooni realiseerumise üks etapp: RNH \rightarrow valk. Tegelikult aga, nagu oletasid juba Caspersson ja Brachet, koosneb see kahest etapist: $\text{DNH} \xrightarrow{1} \text{RNH} \xrightarrow{2} \text{valk}$. Kuidas aga määrab siis DNH valgu sünteesi? Teadlastele oli juba varem tuntud, et DNH ei võta vahetult osa valgu sünteesist. Seda demonstreerisid eriti ilmekalt katsed rakkudega, millel oli eemaldatud rakutuum. Nendes katsetes selgus, et pärast tuuma eemaldamist toimub rakus valgu süntees veel mitme päeva jooksul. Siit ilmneb selgesti, et DNH manulus ei ole otseselt vajalik valgu sünteesiks. Mõne päeva möödudes aga lakkas tuumata rakus valgu süntees, kuna lõppesid aine varud, mis

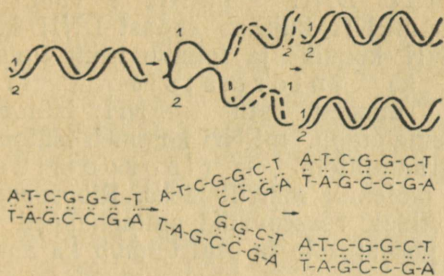
olid vajalikud valgu sünteesiks. Tehti kindlaks, et selleks aineks on nn. informatsiooniline RNH ehk mRNH¹. Seega annab DNH edasi endas peituvat informatsiooni mRNH-le. Ka selle protsessi olemus oli postuleeritud Watsoni ja Cricki poolt. Nad oletasid, et DNH pinnal toimub mRNH polümerisatsioon. DNH-s peituvat informatsiooni täpne edasikandumine polümeriseeruvasse mRNH-sse põhineb komplementaarsete lämmastikaluste paaritudumisel. Nii adsorbeeruvad mRNH-d moodustavad nukleotiidid ainult DNA komplementaarsetele lämmastikalustele:

DNH : A T G C
 mRNH : U A C G

Moodustuvateks paarideks on A—U, T—A ja G—C. Moodustuv mRNH nagu kopeeriks DNH nukleotiidide järjestust, milles seisnebki informatsiooni ülekandumise täpsus.

Komplementaarsest paardumisest ettekujutuse saamiseks tutvume DNH replikatsiooniga (sünteesiga). Watsoni ja Cricki mudeli järgi koosneb DNH kahest omavahel kokkukeerdunud spiraalst. Mõlemad ahelad — spiraalid — püsivad koos tänu molekulaarsetele jõududele (vesiniksidemetele), mis esinevad komplementaarsete lämmastikaluste (adeniini ja tümiini ning guaniini ja tsütoosiini vahel). Aluste vahelisel komplementaarsusel põhineb ka DNH replikatsiooni täpsus. Tänu sellele moodustuvad paare ainult A ja T ning G ja C. DNH replikatsiooni jälgides näeme, et kumbki moodustuv tütarakk saab emarakult samasuguse informatsiooni. Kaksikspiraal hargneb lahti ja vabanenud üksikspiraalidel polümeriseeruvad sinna asetuvad nukleotiidid. Selle tulemusena satub kumbagi tütarakku täpselt sama koostisega kaksikspiraal (vt. joon. 5). Tänu lämmastikaluste komplementaarsele paardumisele saavadki keharaku jagunemisel kaks tütarakku täpselt samasuguse geneetilise informatsiooni. Seega võib öelda, et DNH replikatsiooni mehhanism ja kromosoomide täpne jaotumine tütarakkude vahel ongi pärilikkuse konservatiivsuse põhjuseks. Toodu kehtib keharakkude kohta. Sugurakkude moodustumisel on aga tänu kromosoomide orientatsioonile ja arvu redutseerumisele moodustunud sugurakud oma pärilikelt võimetelt erinevad (vt. lk. 20).

¹ mRNH — informatsiooniline RNH, moodustub DNH pinnal.



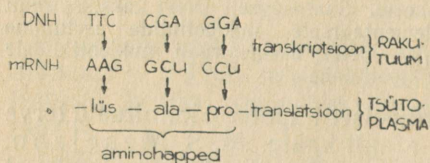
Joon. 5. DNH replikatsiooni skeem. Samaaegselt DNH kaksikspiraali kahenemisega toimub komplementaarsete nukleotiidide asetumine sobivatele (komplementaarsetele) DNH üksikspiraali nukleotiididele ning nende polümerisatsioon nukleotiidahelaks.

Watsoni ja Cricki teravmeelset hüpoteesi kinnitasid terve rida fakte. Mainime neist ainult kahte. M. S. Meselson, F. W. Stahl ja J. Vinograd näitasid katseliselt, et üks kaksikspiraali pooltest satub tõepoolest ühte, teine aga teise tütarrakku. Nende poolt teostatud katse seisis järgmises. Nad kasvasid baktereid mitme põlvkonna vältel söötmel, mis sisaldas lämmastiku isotoopi ^{15}N . Saadi märgistatud DNH-ga baktereid, mida külvati üle uude söötmesse, mis sisaldas N allikana isotoopi ^{14}N . Pärast bakterite jagunemist isoleeriti neilt DNH ja seda uuriti ultratsentrifuugi abil. Selgus, et tütarrakud sisaldavad tõepoolest kahesugust DNH-d: ^{15}N ja ^{14}N isotoopi sisaldavat DNH-d.

Veelgi veenvamaid tulemusi sai A. Kornberg koos kaastöötajatega, kes teostasid DNH replikatsiooni katseklaasis. Neil õnnestus näidata, et moodustunud DNH ei erine oma koostiselt sellest DNH-st, mida alguses viidi katseklaasi. Reaktsiooniks võtsid nad peale DNH veel nelja erinevat nukleotiidi ja teisi polümerisatsiooni kulgemiseks vajalikke aineid. Uue moodustunud DNH lämmastikaluste koostis vastas teoreetilisele.

Ka DNH-s esineva informatsiooni ülekannet RNH-le põhineb samuti nukleotiidide komplementaarsel paardumisel. Seda kinnitavad ka S. Weissi andmed, kes viis läbi mRNH sünteesi katseklaasis. Seega leidsid tõestust T. Casperssoni ja J. Brachet' hüpoteesi, mille kohaselt valgusüntees (geneetilise informatsiooni ülekannet)

on kahe-etapiline: $DNH \xrightarrow{1} mRNH \xrightarrow{2} \text{valk}$. Esimene etapp, $DNH \rightarrow mRNH$ kujutab endast DNH koodi ümberkirjutamist RNH koodiks ja toimub raku tuumas. Seda nimetatakse ka informatsiooni transkriptsiooniks. Tuumast satub mRNH tsütoplasmasse, kus toimub teine etapp. mRNH koguneb tsütoplasmas esinevatele graanulitele — ribosoomidele, muutes need valgu molekuli matriitsideks. Ribosoomidel asuva mRNH tripleetidele reastuvadki aminohapped vastavalt nukleotiidide järjestusele ja seal toimub ka amino-



Joon. 6. Nukleotiidse koodi muundumine peptiidseks koodiks.

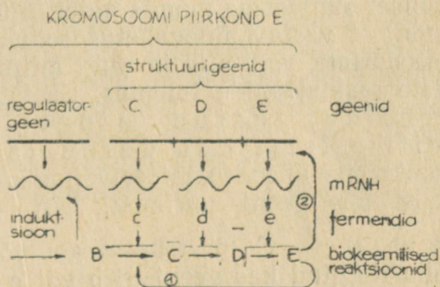
hapete liitmine polüpeptiidahelaks. Seda protsessi — nukleotiidse koodi muundumist peptiidseks — nimetatakse ka informatsiooni translatsiooniks (vt. joon. 6).

Seega läks katseliselt korda näidata, et informatsioon valgu sünteesiks esineb kromosoomi DNH-s. Selle polümeeri ainsaks funktsiooniks ongi geneetilise informatsiooni säilitamine. Teatud viiruste puhul aga on geneetilise informatsiooni säilitajaks ka RNH. Seega on pärilikkuse materiaalseks kandjaks DNH.

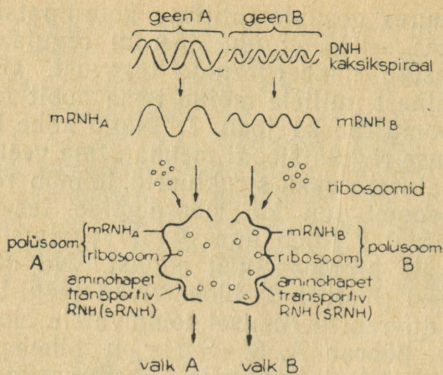
F. Jacob ja J. Monod püstitasid funktsionaalse ühiku — operoni idee. Selle järgi kujutab operon endast mitmest alaosast koosnevat ühikut, mis tervikuna määrab fermenti sünteesi. Mis puutub geenide talitluse regulatsiooni ja koordineerimise, siis selles osas on teadmised veel küllaltki lünklikud. Jacob ja Monod oletavad, et nende poolt esitatud regulatsiooni idee ei kehti mitte ainult geenide kohta, mis määravad indutseeritud¹ fermentide sünteesi, vaid nähtavasti ka kõigi geenide kohta

¹ Indutseeritud fermenti (nn. adaptiivse fermenti) süntees erinevalt konstitutiivsest ei toimu pidevalt, vaid ainult vajaduse korral.

(vt. joon. 3). Seejuures geenide talitluse koordinatsioon seisneb nende arvates selles, et ühe operoni regulaatorgeeni talitlus mõjustab naabergeenide tegevust. Geeni talitluse olemevust ainest, millele mõjub tema poolt määratud ferment, iseloomustab ka joon. 7. Nagu kohe kuuleme, on geeni talitluse regulatsiooni mehhanisme veel teisi. Näiteks võttes aluseks raku struktuurid, toimub regulatsioon nii kromosoomi kui ka ribosoomide tasemel. R. B. Hessini arvates tuleb aga geeni regulatsiooni olemust otsida eeskätt kromosoomist endast. Nii oletatakse, et teatud valgud (histoonid) blokeerivad geeni talitlust. Toetudes raku diferentseerumisel toimuvatele biokeemilistele muutustele, pöörab A. S. Spirin tähelepanu ka geeni regulatsiooni teisele tasemele — ribosoomidele. Tema arvates toimub ka seal geeni talitluse regulatsioon. Nii võivad ka ribosoomid olla kas aktiivsed või inaktiivsed. Nimelt esineb juhtumeid, kus mRNH-d sünteesitakse, kuid ribosoomide blokeerituse tõttu fermenti ei moodustu. Kontrolli all on nii mRNH süntees kui ka ribosoomide aktiivsus. Seega on geeni talitluse regulatsioon kahekordne. Võib arvata, et ribosoomide aktiivsusele avaldavad mõju ka seal sünteesitud fermenti talitluse produktid. Üldiselt võib öelda, et raku tsütoplasmas tekkinud



Joon. 7. Geeni talitluse regulatsioon (osaliselt J. P. Changeux' järgi). Joonisel on toodud kromosoomi piirkond E, mis kontrollib aine E biosünteesi. Eellase B manulus, millest moodustub E, on signaaliks regulaatorgeenile. Selle tulemusena aktiveeruvad struktuurigenid ja sünteesuvad fermentid, mis on vajalikud eellase B muutmiseks aineks E. Juhul kui aine E kontsentratsioon tõuseb üle teatud piiri, leiab aset nii reaktsiooniahela esimese fermenti aktiivsuse pärssimine (1) kui ka geenide talitluse pärssimine (2) aine E poolt.



Joon. 8. Geeni talitlust iseloomustav skeem (J. Brachet' järgi). Rakutuumas sünteesitud ribosoomid moodustavad tsütoplasmas agregaatide. Need ühendab rakutuumas sünteesitud mRNH, moodustades valgu sünteesiks vajaliku matriisi.

muutused, mis on esile kutsutud kas teiste geenide talitluse tagajärjel või ümbruskonna tegurite poolt, kutsuvad samuti esile muutusi geenide talitluses.

Lõpuks peatume ühel asjaolul, mis võib vahel tekitada arusaamatusi. Nimelt uuritakse geneetilises analüüsis geeni tema avaldumise järgi, määrates näiteks organismi võimet sünteesida mõnda ainet. Siinjuures tuleb arvestada seda, et vastav ainevahetusprodukt, mille sünteesivõimet me uurime, võib olla ja ongi mitmete järjestikuste keemiliste reaktsioonide tulemus. Seetõttu võimetus sünteesida teatud ainet võib olla põhjustatud mitme fermenti defektist. Järelikult ei kujuta konkreetse ühendi sünteesivõime uurimine veel endast igakord ühe geeni uurimist. Nii näiteks reaktsioonides

$A \xrightarrow{a} B \xrightarrow{b} C \xrightarrow{c} \text{trüptofaan}$ võib trüptofaani vajakus olla tingitud kas geeni a, b või c defektsusest. Seejuures tähistatakse neid mutantseid geene näiteks $trü_1$, $trü_2$ ja $trü_3$.

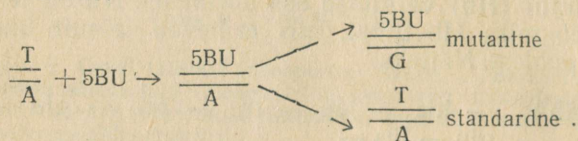
Molekulaargeneetika üheks ülesandeks on ka pärilikkuse muutumise (mutatsiooni) molekulaarsete aluste uurimine. Selles osas on viimastel aastatel saavutatud tähelepanuväärseid tulemusi.

Enne kui asume mutatsiooni molekulaarsete aluste käsit-

Seega desamineerub adenüülhape guanüülhappeks ja viimane paarub tänu komplementaarsusele juba tsütidüülhappega.

Samuti kasutatakse aineid, mis asendavad või suruvad ühe nukleotiidi ahelast välja (akriflaviin, etüületaansulfoonaat jt.). Mutatsioone on hõlpus esile kutsuda ka ainetega, mis asendavad lämmastikaluseid. Nendeks on näiteks 5-broomuratsiil, 2-aminopuriin jt. Nende mutageenne efekt seisab selles, et, asendades teatud aluse, nad komplementeeruvad (moodustavad paari) mitte asendatud alusele omase alusega, vaid juba endale omase ainega.

Näiteks:



Neid mutatsioone iseloomustab ühe aminohappe asendumine teisega. Muutus tripleedis kaasneb selles esineva informatsiooni muutumisega. Näiteks CCU asendumine UCU-ga kaasneb polüpeptiidis proliini asendumisega seriiniga.

Muutusi genotüübis saab esile kutsuda veel DNH abil, kandes üle terveid geene. Nagu juba eespool mainiti, oli geneetilise transformatsiooni nähtus esimeseks tõendiks, mis näitas, et pärilikkuse molekulaarseid aluseid tuleb otsida nukleiinhapetes. Geneetilise transformatsiooni nähtust võib skemaatiliselt esitada järgmiselt: doonor ^{DNH} → retsipient → normaalsed järglased + transformeerunud järglased (transformandid). Transformatsiooni abil on võimalik uurida ka organismi genotüüpi, näiteks geenide aheldatuse nähtust.

Täiendava geneetilise informatsiooni raku viimine omab suurt tähtsust mikroorganismidel. Võimalus viia mikroorganismi ühe geeni avab tee uute omadustega mikroorganismide saamiseks. Käesoleval ajal uuritakse ka transformeerimise võimalikkust kõrgematel organismidel.

Geeni ehituse muutumine (muteerumine) on mitmesuguste fermentide pärilike defektide põhjuseks. Nii näiteks punalibledes esinev defektne ferment katalaas on igemete põletiku ja hammaste väljalangemise põhjuseks.

Teatud fermendi struktuuri muutumine põhjustab piimasuhkru omastamise võimetust, kuna terve rida defektseid geene kutsuvad esile häireid loomse varuaine — glükogeeni moodustamises ja kasutamises. Geeni muutumine põhjustab mitmesuguste ainevahetushaiguste kõrval ka kääbuskasvu (näiteks veisel, lambal, küülikul), karvkatte puudumist (veisel, küülikul), sulestiku puudumist kanal, jäsemete alaarenemist ning mitmeid kasvivate raskeid haigusi.

Pärilikkuse molekulaarse mehhanismi avastamist tuleb lugeda suurimaks saavutuseks käesoleva sajandi bioloogias. Geneetilise informatsiooni olemuse tundmine on vajalikuks eelduseks selle muutmisel. Pärilikkuse mehhanismide avastamine loob avara perspektiivi selle muutmiseks inimesele vajalikus suunas. Esimesed tööd selles osas näitavad, et juba lähemas tulevikus võib muuta organismi genotüüpi teatud kindlas suunas. Nukleiinhapete muutmine võib osutada väga oluliseks nii mitmesuguste pärilike kui ka järglastele mitte edasikanduvate haiguste ravimisel, nagu näiteks vähktõbi.

MIKROORGANISMIDE GENEETIKA

Geneetika kiire arenemise üheks põhjuseks on mikroorganismide kui uurimisobjektide kasutuselevõtmine. Nende lühike elutsükkel ja väikesed mõõtmed on oluliseks eeliseks võrreldes kõrgemate organismidega. Väikeste mõõtmete tõttu on võimalik korruga analüüsida väga palju isendeid. Uuritavate isendite arvust aga sõltub geneetilise analüüsi lahutusvõime¹. Mida rohkem on uuritavaid indiviide, seda suurem on ka lahutusvõime. Nii näiteks uurides 100 järglast piirdub lahutusvõime ühega sajast (1:100). Kus aga järglaste arv küünib juba 100 000-ni, siis tõuseb lahutusvõime juba ühele saja tuhandest (1:100 000). Viimasel juhul on tõenäosus tabada üht haruldast vormi (näiteks rekombinanti) palju suurem.²

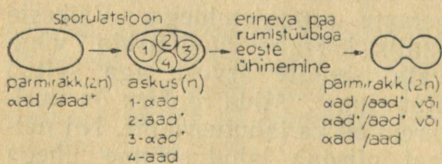
¹ Suure isendite arvu puhul on võimalik uurida ka geeni üksikuid lähestikuseid osi ning määrata nende asetus geenis. See on võimalik just suure isendite arvu korral, kuna tõenäosus geenisiseseks vahetuseks on tunduvalt suurem kui väikesearvulise järglaskonna puhul.

² Tabame nähtuse, mis esineb juba ühel saja tuhandest.

Seega on meil võimalik kindlaks teha protsesse, mis esinevad suhteliselt harva. Niisugusteks protsessideks on naabergeenide vahel ja geeni sees toimuvad rekombinatsioonid. Järelikult, mikroorganismid võimaldavad uurida geeni sees toimuvaid muutusi! Avaneb isegi võimalus uurida muutusi, mis leiavad aset meid huvitavas tripleedis. See tähendab, et on võimalik määrata teineteisele lähedal asuvate nukleotiidide muutumisi. Teiseks väga oluliseks teguriks on analüüsi kestuse tunduv lühenemine.

Mikroorganismidel kasutatavad geneetilise analüüsi meetodid ei erine oma põhimõttelt kõrgemate organismide juures kasutatavatest. Mikroorganismidel kasutatavate geneetilise analüüsi meetodite näitena võib tuua viiruste puhul kasutatava rekombinatsiooni analüüsi. See meetod seisneb erinevate viiruste kromosoomide vahel toimuvate vahetuste jälgimises. Mikroorganismide juures on eriti hõlbus läbi viia ka meile juba tuntud mutatsioonanalüüsi. Selle meetodi abil on võimalik kindlaks teha fermentide järjestuse järjestikku kulgevates biokeemilistes reaktsioonides.

Suguliselt sigivate alamate seente «vooruseks» on see, et lahkumise produktid — eosed jäävad ühte eoskotti (leivahallitusseen, õllepärm jt.). Nii moodustab pärmseene hübriid $\frac{ad^-}{ad^+} \frac{lac^+}{lac^-}$ eoskoti, kus esinevad kõik neli reduktsioonjagunemise produkti: $ad^- lac^+$, $ad^+ lac^-$, $ad^- lac^-$ ja $ad^+ lac^+$. See asjaolu annab uurijale ülevaate reduktsioonijagunemise üksikasjadest.



Joon. 9. Pärmil paljune-mine.

sioonijagunemise üksikasjadest. Uurides nendest eostest arenenud haploidsete pärmide toitainete vajadusi, teeme ühtlasi kindlaks ka hübriidi genotüübi. Külvates need vastavatele söötmetele, näeme, et $ad^- lac^+$ on võimeline kasutama toitainena piimasuhkrut (laktoosi) ja vajab elutegevuseks adeniini (ad^-), $ad^+ lac^-$ ei vaja adeniini, kuna sünteesib seda ise (ad^+), kuid ei ole võime-

line kasutama laktoosi (lac⁻), kuna ei sünteesi vastavat fermenti. Kolmas tüüp on auksotroofne — ta vajab oma elutegevuseks mõlemaid uuritavaid ühendeid, kuna neljas on prototroofne — moodustab vastavaid aktiivseid fermente. Kui aga uurida kahte samas kromosoomis asuvat geeni, võime määrata geenide vahelise kauguse.

Uurides korraka tuhandete hübriidide ($\frac{n}{n^+} \frac{m}{m^+}$) lahkemist, võime määrata geenide n—m vahelist kaugust hinnates rekombinantide (n m⁺, n⁺ m) esinemissagedust. Moodustunud rekombinantsete kromosoomide (õieti neid omavate eoste) avastamiseks kasutatakse jällegi selektiivsöötmeid¹. Mida rohkem on käepärast erinevaid mutante, seda rohkem geene saab määrata ka geenikaardil.

Geeni ehitust uuritakse järgmiselt. Võetakse terve rida mutante, mis ei ole võimelised sünteesima teatud aminohapet, näiteks trüptofaani. Lastes mutantsetel rakkudel kopuleeruda (sugulise sigimise viis, kus kaks erinevat raku ühinevad), saadakse hübriidid. Need moodustavad eoseid, mille käigus võib aset leida ka kromosoomide vahetus. Rekombinantide esinemissageduse alusel määratakse muteerunud osade kaugused. Eriti hõlpus on pärmiidel teostada ka komplementatsioonianalüüsi, mille juures uuritakse, kas mutatsioonid täiendavad teineteise talitlust või mitte. Komplementatsiooni efekti määramisel uuritakse korraka mitut mutanti. Selleks tehakse igast haploidsest mutandikultuurist (a₁ — a₁₁) joonkülvid tahkele söötmele ja ristikülvid mutantidest a₂ — a₁₂ jäljendkülvi teel.

Juhul kui muteerunud tripleedid asuvad teineteisest küllaldasel kaugusel, leiab aset komplementatsioon. Kopulatsiooni tulemusena moodustunud hübriidis alleelid täiendavad teineteist ja hübriid on võimeline sünteesima vastavat ühendit, mis söötmes puudub. Selle tõttu tekib külvijoonte ristumiskohal koloonia. Kui aga kaks mutantset alleeli ei täienda teineteist, siis ei ole moodustuv hübriid võimeline paljunema ja kolooniat ei moodustu.

Alates käesoleva sajandi neljakümnendatest aastatest hakati intensiivselt uurima ka bakterite geneetikat. Seda põhjustas sugulise sigimise avastamine bakteritel J. Lederbergi ja E. L. Tatumi poolt. Selle nn. konju-

¹ Erinevaid toitaineid sisaldavad söötmed, millel kasvavad ainult vastava sünteesivõimega mikroorganismid.

	2	4	6	8	10	12
1						
3						
5						
7						
9						
11						

gatsiooniprotsessi tulemusena ilmusid järglastel doonori¹ omadused. Segades kahte erineva genotüübiga tüve, näiteks doonorit ABCDEF ja retsipienti abcdef, ilmuvad järglaskonnas rekombinandid, kel esineb üks või enam doonori tunnustest (näiteks ABcdef). Geneetilise informatsiooni ülekandumine oli ühesuunaline, kuna retsiprookseid (vastastikuseid) rekombinante (s. o. antud juhul abCDEF) ei moodustunud. Konjugatsioonilise sigimise lähem uurimine näitas, et doonorit ja retsipientbakterit ühendab konjugatsiooni ajal tsütoplasmatoruke, mille kaudu kandub üle doonori kromosoom (DNH). Ülekandumine vältab umbes kaks tundi. Selle aja jooksul tungib doonori kromosoom peaaegu tervikuna retsipienti. Kui aga vahepeal purustada konjugantide vaheline ühendus, siis kromosoomi ülekanne katkeb ja retsipienti satub ainult osa doonori kromosoomist. Konjugantide vahelise ühenduse katkemist saab esile kutsuda näiteks kultuuri intensiivse raputamise teel. Eri aegadel teostatud konjugeerivate bakterite lahutamise tulemusena saame retsipiente, millesse on tunginud pikem või lühem doonori kromosoomi osa. Raputades kultuuri 5, 10, 15...120 minutit pärast konjugatsiooni algust, saame kindlaks teha, milline geen millisel ajal üle kandub. Seega määratakse antud juhul geenidevahelisi kaugusi ajaühikuis — minutites. Kui näiteks doonor sisaldas standardseid allele, retsipient aga

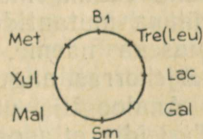
¹ Doonor — andja («isane»), retsipient — saaja («emane»).

defektseid, siis, külvates konjugante pärast lahutamist erineva koostisega söötmele, on rekombinante kerge avastada.

W. Hayes, E. L. Wollman ja F. Jacob leidsid, et doonorbakteril on eriline viljakuse faktor. See võib esineda kahe seisundina — F^+ ja Hfr. F^+ -tüvedel esineb see faktor tsütoplasmas. Hfr-tüvedes aga on viljakuse faktor kinnitunud kromosoomi lõppossa, mistõttu ta retsipienti ei satu. Küll aga satub retsipienti F^+ faktor. Seega Hfr ja F^- (retsipient) bakterite konjugatsioonil viljakuse faktor retsipienti ei satu ja viimase omadus selles suhtes ei muutu. Tüvede F^+ ja F^- konjugatsioonil satub aga viljakuse faktor retsipienti ja see muutub doonoriks ($F^+ \times F^- \rightarrow F^+$).

Ka bakteri kromosoomi uurimine konjugatsioonilise ristluse teel tõendab Morgani oletust, et geenid asuvad kromosoomides nagu pärlid kees. Teatud geeni sisenemine retsipienti toimub alati kindla aja möödumisel pärast konjugatsiooni algust. Näiteks ühel soolekepikese tüvel siseneb proliini määrav geen retsipienti 28. minutil, uratsiili sünteesi kontrolliv geen aga 35. minutil pärast konjugatsiooni algust.

Joon. 10. Soolekepikese kromosoomikaart. Sümbolid tähistavad geenide asukohti: Tre — treoniin, Leu — leutsiin, Lac — laktoos, Gal — galaktoos, Sm — resistentsus või vastuvõtlikkus streptomütsiinile, Mal — maltoos, Xyl — ksüloos, Met — metioniin, B_1 — vitamiin, B_1 (tiamiin).



Erinevatel doonori tüvedel asub kromosoomi algus ehk «pea» eri kromosoomi kohas. See viis uurijad mõttele, et bakteri kromosoom kujutab endast rõngast. Konjugatsiooni ajal see nähtavasti puruneb kohas, mis on iseloomulik igale tüvele (vt. joon. 10).

Järgnevalt peatume mõne sõnaga ka mutatsioonanalüüsil. Selle meetodiga, nagu varem juba nägime, on võimalik määrata teatud ühendi moodustumise käiku. Meetod seisab selles, et vastavat ühendit vajavatel mutantidel määratakse selle ühendi arvatavate eellaste kasutamise võime. Nii uuris D. M. Bonner arginiini vajavaid mutante ja leidis, et need jagunevad oma võimelt kasutada

TARTU ÜLIKOOLI

RAAMATUKOGU

arginiini lähteaineid erinevatesse rühmadesse. Esitame tema tulemused alljärgnevas tabelis.

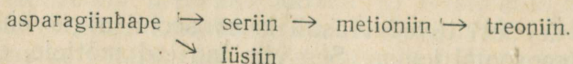
Arginiini lähteainete kasutamise võime arginiini vajavatel mutantidel

Rühm	Gluta- miin- hape	Pro- liin	Orni- tiin	Tsit- rul- liin	Argi- niin
1	—	—	—	—	+
2	—	—	—	+	+
3	—	—	+	+	+
4	—	+	+	+	+

ferment: $\xrightarrow{1}$ Glu $\xrightarrow{2}$ Pro $\xrightarrow{3}$ Orn $\xrightarrow{4}$ Tsi $\xrightarrow{5}$ Arg

Esimese rühma mutantid olid võimelised kasvama ainult söötmel, mis sisaldas arginiini. Eellaste lisamine ei kindlustanud arginiini sünteesi ja seega bakterite kasvu ja paljunemist. Seega selle rühma mutantidel on inaktiivne ferment 5. Kolmanda rühma mutantidel kindlustas arginiini sünteesi nii ornitiin kui ka tsitrulliin. Järelikult on selle rühma mutantidel inaktiivne ferment 3. Neljanda rühma mutantidel aga on defektne ferment 2. Lõpptulemusena näeme, et arginiini biosüntees toimub sellises järjekorras, nagu see on toodud tabelis.

Analoogilisi uurimisi teostas bakteritel M. Demerec. Ta leidis, et asparagiinhappe moodustumine toimub teatud bakteritel järgmiselt:



Demerec tegi seejuures huvitava avastuse. Nimelt mutantid, kel seriini biosüntees oli blokeeritud, kuhjasid söötmesse suurtes kogustes lüsiini. S. I. Alihanjan sai mutandi, mille lüsiini sünteesi aktiivsus ületas lähtetüve oma ligi 2500 korda! Käesoleval ajal kasutatakse selliseid mutante aminohapete tööstuslikul tootmisel.

Sääraste mutantide rahvamajanduslik tähtsus on suur. Nad kujutavad endast mikrobioloogiatööstuse «uut tehnikat» ja võimaldavad tõsta tunduvalt vastavate ainete toot-

mist ilma täiendava kapitalimahutuseta. Juba lähemas tulevikus peavad mikroorganismid toime tulema sellega, mida ei suuda taimekasvatust — varustama loomakasvatust kõrgväärtuslike asendamatute aminohapetega. Peale selle kindlustab aminohapete, vitamiinide, mitmesuguste orgaaniliste hapete jt. ainete mikrobioloogiline tootmine ka inimesele täisväärtusliku toidu.

Viiruste geenide uurimine on kujunenud üheks paljutootavaks geneetikaharuks. Just nendel objektidel on saadud hulgaliselt andmeid pärilikkuse molekulaarsetest alustest. Nii on viirustel näidatud, et geneetilise informatsiooni kandjaks on nukleiinhape, kusjuures selle ehituse muutmisega HNO_2 abil kaasnevad muutused viimase valkkestast aminohappelises koostises. Sobivateks objektideks osutusid ka bakteriviirused (bakteriofaagid ehk faagid). Süsteem bakter—faag hõlmab mõlema komponendi eeliseid. Esiteks, viiruste massilist tootmist võimaldab bakteri kui peremeesorganismi elutsükli lühidus. Siia lisandub veel viiruse suur paljunemiskiirus, mis võimaldab saada lühikese aja jooksul tohutul hulgal viiruse järglasi. Lisaks sellele teeb neid mõlemaid väärtuslikeks objektideks veel asjaolu, et mutatsioonide esilekutsumine on neil võrdlemisi hõlpus.

Ülaltoodu tõttu ongi süsteem bakter—faag muutunud laialdaselt kasutatavaks mudeliks geeni ehituse uurimisel. Kuidas aga teostada nende geneetilist analüüsi? Seda raskena näivat ülesannet saab lahendada küllaltki lihtsalt. Selleks et võimaldada kahel erineval viiruse kromosoomil vahetumist, tuleb ühte bakterit lihtsalt nakatada samaaegselt kahe erineva viirusega. 20 minutit pärast bakterite nakatamist vabanevad faagi järglased, kusjuures üks faag annab umbes 100 järglast. Kuna faagide paljunemise protsessis leiab aset ka geenivahetus, siis teoreetiliselt on see tõttu võimalik uurida isegi ühes tripleedis toimuvaid vahetusi $\frac{\text{CCA}}{\text{CAG}} \rightarrow \frac{\text{CCG}}{\text{CAA}}$. Sellise küllaltki madala tõenäosusega sündmuse toimumist võimaldab tohtu uuritavate faagide arv. Arusaadav, et siin, kus faagi järglaste arv ulatub miljonitesse, on teatud tüüpi rekombinantide tekkimise sageduse määramiseks vaja valikut. Selektiivse söötme aset täidavad siin mitmesugused bakterimutandid.

S. Benzer ja teised kasutasid seda mudelit geeni

peenstruktuuri uurimisel. Selgus, et N. P. Dubinini, kes kasutas sel eesmärgil töömahukat objekti — puuviljakärbest —, oli õigus. Vahtused toimuvad tõepoolest ka geeni sees! Puuviljakärbe kaitseks tuleb siinkohal aga öelda, et tal on ka omad «voorused». Kui mikroorganismid on sobivad selliste nähtuste, nagu geeni peenstruktuuri ja protsesside geen—ferment uurimisel, siis puuviljakärbes on just sobiv keerulisemate tunnuste uurimiseks.

Kahe erineva faagiga samaaegselt nakatatud baktereid hakkavad sisse tunginud faagide kromosoomid kiiresti paljunema (replikeeruma). Mõne aja pärast moodustuvad faagi kromosoomi kontrolli all ka tühjad faagi valkkestad. Järgmises etapis faagi kromosoomid tungivad valkkestadesse, moodustades valmis faagi osakesi. Sellele järgneb bakteri lõhustumine ehk lüüs ja vabad faagi osakesed satuvad ümbruskonda, kus nad nakatavad uusi baktereid.

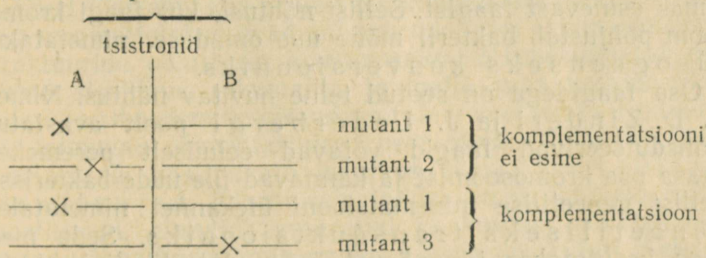
Faagi järglaskonda lähemalt uurides ilmneb, et vanemvormide kõrval esineb ka mitmesuguseid rekombinantvorme. See seletub faagi kromosoomide vahel toimuva vahetusega:



Selle tulemusena tekib üks kaksikmutant ja üks standardfaag. Nagu juba teame, saab moodustunud rekombinante kindlaks teha indikaatorbakterite abil. Toodu kujutabki endast rekombinatsioonianalüüsi. Viiruste geenide uurimiseks võttis Benzer kasutusele ka komplementatsiooninähtusel põhineva funktsionaalsuse ehk cis-trans testi. Selle testi abil ta määras, kas muteerunud osakesed asuvad samas funktsionaalses ühikus või erinevates ühikutes. Benzer, nakatades baktereid korraka standardse ja mutantse faagiga (mis ei ole võimeline paljunema antud bakteri tüves), pani tähele, et ka mutantne faag paljunes. Nähtavasti varustas standardne faag ka mutanti fermentidega, mille sünteesiks viimane ei ole võimeline. Benzeril tekkis mõte uurida, kas ka kaks mutantset faagi on võimelised teineteist täiendama. Nakatades baktereid erinevate mutandipaaridega, ilmses, et osa mutandipaare komplementeerusid, sest mõlemad nakatuseks võetud mutandid replikeerusid bakterites ja moodustasid valmis faagi osakesi. Nähtavasti moodustasid need mutandid

kahe peale aktiivse fermentide kogumi, mis on vajalik viiruse DNH replikeerumiseks ja valkkesta moodustamiseks. Kui aga mutandipaar ei ole võimeline sünteesima kas või ühte paljunemiseks vajalikku fermenti, siis nad ei paljune. Benzer oletas, et juhul kui mutatsioonid asuvad erinevates tsistronites¹, siis sünteesub kahe mutantse faagi kohta ikkagi vajalik aktiivne ferment. Kui aga mutatsioonid asuvad mõlemal mutandil samas tsistronis, siis see tsistron ei ole suuteline enam suunama vastava aktiivse polüpeptiidi sünteesi. Skemaatiliselt võime seda ette kujutada järgmiselt:

kromosoomipiirkond r II



Kuigi mutantidepaari 1—2 puhul tsistroni B poolt määratud polüpeptiid on aktiivne, on polüpeptiid, mida määrab tsistron A, muteerunud. Polüpeptiidide ühinemisel moodustuv ferment aga on seetõttu talituslikult inaktiivne. Mutandipaari 1—3 puhul aga kummagi faagi tsistron määrab ühe aktiivse polüpeptiidi. Seega moodustuvad fermenti inaktiivsete molekulide kõrval ka aktiivsed molekulid.

Tuleb märkida, et geeni peenstruktuuri saab hõlpsasti uurida ka bakteritel. Üheks võtteks on geenisiseste rekombinatsioonide, nende seas ka tripleedi sees toimuvate rekombinatsioonide uurimine. Nii heterosügoidis $\frac{AAU}{AUA}$, kus AAU määrab asparagiini ja AUA metioniini, tekivad vahetuse tulemusena rekombinanttripleedid, mida näitab asjaolu, et rekombinantidel esineb tripleet AUU või

¹ Tsistron on cis-trans testiga määratav pärilikkuse ühik, lähedane geenile.

AAA, millele viitab rekombinandil esinev isoleutsiin või lüsiin.

Looduses esineb veel üks tüüp huvitava omadusega faage. Nende, nn. mõõdukate faagide kromosoomid, sattunud bakterirakku, liibuvad sellele kromosoomile ja jäävad erilisse nn. lüsogeensesse seisundisse. Bakteri kromosoomile liibunud viiruse kromosoom paljuneb samaaegselt peremehe kromosoomiga, sattudes põlvkonnast põlvkonda. Ainult teatud juhtudel vabaneb viimase kromosoom bakteri kromosoomilt, hakkab paljunema ja kutsub esile bakteri lõhustumise. Teatud juhtudel põhjustab faagi kromosoom bakteris ka mõne uue omaduse tekkimise. Nii näiteks on difteeriabakteri mürgisus tingitud temas esinevast faagist. Sellist nähtust, kus faagi kromosoom põhjustab bakteril mõne uue omaduse, nimetatakse lüsogeenseks konversiooniks.

Osa faagidega on seotud teine huvitav nähtus. Nimelt N. D. Zinderi ja J. Lederbergi poolt avastatud transdutseerivad faagid võtavad eelmiselt peremehelt kaasa osa kromosoomist ja kannavad üle uude bakterisse. Sellist geneetilise informatsiooni ülekannet nimetatakse geneetiliseks transduktsiooniks. Seda meetodit kasutatakse tänapäeval üsna ulatuslikult bakterite kromosoomide uurimisel.

Mikroorganismide kasutuselevõtmine uurimisobjektidena avas geneetikas uued võimalused pärilikkusenähtuste mehhanismide ja nende molekulaarsete aluste uurimisel. Eriti tähtis on asjaolu, et geeni peenstruktuuri uurimine on nüüd geneetikutele täiesti jõukohane ülesanne. Mikroorganismide pärilikkuse uurimine on vajalik veel seetõttu, et nende osa toitainete ja loomasööda tootjatena suureneb iga aastaga. Samuti on vaja mikroorganismide pärilikkust ja selle muutumist uurida haigusetekitajatel mikroorganismidel, kuna patogeensete mikroobide pärilike võimete ja muutuste tundmine on vajalikuks eelduseks nakkushaiguste vastu võitlemisel.

GEENID JA ORGANISMI ARENEMINE

Eelmistes peatükkides nägime, et kogu vajalik geneetiline informatsioon suguliselt sigiva organismi arenemiseks esineb juba viljastatud munarakus, mille tuuma DNH-s on kodeeritud uue areneva organismi fermentide sünteesivõime. Pärilikkuse molekulaarsete aluste käsitlemisel selgitasime, kuidas rakutuum määrab rakus esinevate fermentide sünteesi. Sel puhul saime ainult ülevaate vees lahustuvate valgumolekulide—fermentide moodustumisest. Käsitlemata jäi aga küsimuse üks oluline aspekt. Nimelt ei kujuta rakk endast sugugi kotti, mis on täidetud mitmesuguste fermentide vesilahustega, vaid keeruliselt organiseeritud süsteemi, kus peale vees lahustuvate valkude esinevad vees mittelahustuvad valgud, mis ongi rakus esinevate struktuuride põhiliseks koostisosaks. Mitmesuguseid fermente sisaldava rakumahla ja meile juba tuntud rakutuum ja ribosoomide kõrval on rakus veel teisi struktuure, kus toimuvad fermentatiivsed protsessid. Eelmistes peatükkides jäi käsitlemata küsimus, kuidas tekivad struktuurid. Küsimusele, kuidas on struktuurid (raku koostisosad, elundid) määratud ja kuidas nad tekivad, osutus võimalikuks anda vastus alles üsna hiljuti. Selgus, et vastus on ootamatult lihtne. Nimelt on struktuuride moodustumise võimalused salvestatud valgu molekulides endas nn. peptiidse koodi näol. See tähendab, et valgu molekuli aminohappeline järjestus määrabki, millise struktuuriga valk võib kujuneda. Akadeemik V. A. Engelhardt'i poolt juhendatud tööd ja välismaal teostatud uurimused näitavad, et valgu vesilahuses algab struktuuride moodustumine ainult kindlates füüsikalises-keemilistes tingimustes. Nendeks on vesilahuse happesus ja ionide sisaldus. Ilmnes, et vastavas valgu lahuses moodustuvad ainult sellele valgule omase kujuga struktuurid! Kui arvesse võtta, et struktuuride moodustumisest võtavad osa veel ka teised ühendid, nagu lipiidid ja polüsahhariidid, siis on mõistetav, kuidas tekivad ka kõige keerulisemad raku struktuurid.

Kokkuvõttes võib öelda, et struktuuride moodustumine on määratud nii tuuma aktiivsuse kui ka tsütoplasma seisundi (happesus jne.) poolt. Kuna tsütoplasma seisund on fermentide talitluse tulemus, siis laiemas mõttes on ka tsütoplasmas tingitud muutused tuuma aktiivsuse tulemus

ja seega võib öelda, et struktuuride moodustumise võimalused on määratud geenide poolt. Nüüd on meil teatud ettekujutus, kuidas on määratud raku, olgu siis keha- või suguraku, ja selle koostisesse kuuluvate struktuuride moodustumine.

Järgnevalt peatume ka sellel, kuidas toimub struktuuride moodustumine organismis. Ehk teisiti öeldult, hakkame vaatlema organismis toimuva vormitekke ehk morfogeneesi aluseid. Tuleb märkida, et ka organismi tasemel toimuvad protsessid (morfogeneetilised protsessid) põhinevad molekulaarsetel mehhanismidel. Viimastele lisanduvad veel protsessid, mis neist tulenevad ja on omased ainult kõrgematele hulkraksetele organismidele. Peatume nendel ainult põgusalt, pöörates seejuures põhilise tähelepanu molekulaarsele tasemele — geenide talitluse tähtsusele indiviidi arengus.

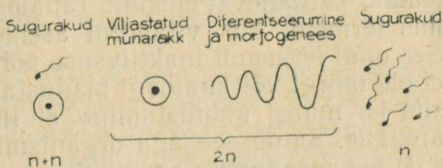
Morfogeneetiliste protsesside aluseks on kaks põhilist nähtust — rakkude spetsialiseerumine ja erinevate raku tüüpide koondumine ning kombineerumine mitmesuguste elundite algeteks. Esimese, rakkude spetsialiseerumise ehk diferentseerumise põhjuseks on üksikute geenide erinev aktiivsus erinevates rakkudes. Sellele kaasnebki erinevate raku tüüpide moodustumine, nagu näiteks lihas- ja närvirakud. Esimene tõuge rakkude diferentseerumiseks peitub viljastatud munarakus. Asi seisneb selles, et munaraku tsütoplasma eri osad sisaldavad erineval hulgal vastavaid struktuure.¹ Selle tulemusena on ka viljastatud munaraku jagunemisel moodustuvate rakkude tsütoplasma erinev. Viimased (tsütoplasma koostisosad) aktiveerivad erinevaid geene, mistõttu moodustuvadki eri tüüpi rakud. Rakkude edasise diferentseerumise tingivad uute tegurite ilmumine, nagu näiteks mitmesugused rakkudevahelised mõjud. Erinevate rakkude koondumine annab aluse organite tekkele. Organite ja nende süsteemide moodustumisega arenevad juba uut tüüpi suhted. Näiteks leiab aset hormoonide jt. ainete moodustumine, mis teatud kudede ja elundite rakkudes kutsuvad esile vastavate geenide aktiveerumise või inaktiveerumise.

On täiesti arusaadav, et organismi arengu esimestel etappidel on loote arenguks vaja peale sisemiste faktorite veel mitmesuguseid välisfaktoreid, nagu toitaineid, sobi-

¹ Munaraku tsütoplasma koostise erinevuse üheks põhjuseks on raskusjõud.

vat temperatuuri ja teisi tingimusi, mida imetajatel kindlustab emasorganism, kus toimubki loote arenemine ehk geneetilise informatsiooni realiseerumine. Skemaatiliselt kujutab seda joon. 11.

Haploidse seemneraku ja haploidse munaraku ühinemisel moodustub diploidne (kahekordse kromosoomide arvuga) viljastatud munarakk. Saades emalt toitained, areneb viljastatud munarakust hulkrakne loode. Seejuures



Joon. 11. Organismi arengu skeem.

esineb programm arenemiseks lootes endas. Emasorganism varustab loodet ainult vajalike toitainetega ja tagab loote arenguks vajalikud tingimused.

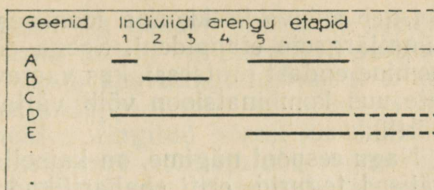
Et saada ettekujutust arenevas organismis toimuvatest muutustest ja nende põhjuste molekulaarsetest alustest, on vaja jälgida erinevate geenide talitlust indiviidi arengu vältel. Teiste sõnadega on vaja teada, millised geenid indiviidi vastaval arenguetapil talitlevad. Seda võib teha kolmel viisil. Esiteks, geenide talitlust saab jälgida, uurides areneva organismi valkude ja fermentide koostist arengu erinevatel momentidel. Teiseks, vastavate fermentide ja valkude tähtsusest indiviidi arengu antud momendil saame ülevaate, kutsudes esile nende inaktiveerumise. Sel eesmärgil on sobiv kasutada mitmesuguseid nn. morfogeneetilisel aktiivseid aineid. Viimaste seas esineb ka koguni ravimeid. Kolmandaks võimaluseks on erinevates arengufaasides olevate koetükikeste või nendest eraldatud ainete viimine lootesse ja selle mõju jälgimine loote arengule.

Tõepoolest on selgunud, et loote arengu erinevatel etappidel on tema valkude koostis erinev. Ühel arenguetapil on ülekaalus ühed, teisel teised valgud. Leidub koguni valke, mis esinevad ainult arengu teatud perioodil. Ka fermentidega on lugu samasugune. On kindlaks tehtud, et ferment esineb erinevate vormidena, nn. isosüümidena.

Arengu vältel toimuvaid muutusi võib jälgida ka, nagu kuulsime, kasutades fermentide mürke. Need on ained, mis blokeerivad vastava fermendi, ühinedes sellega pöördumatult. Inaktiivse fermendi sünteesi kutsuvad organismis esile ka mitmesugused fermendi ühele koostisosale sarnanevad ained. Nimelt koosnevad fermentid tavaliselt kahest komponendist — kõrgmolekulaarsest valgust ja ühest mittevalgulisest madalmolekulaarsest aimest, näiteks vitamiinist. Juhul kui organismi viiakse vitamiini asemel temale sarnanevat ühendit (analoogi), sünteesub organismis ferment, kus vitamiini asemel esineb selle analoog. See ongi fermendi inaktiivsuse põhjuseks. Kui vastav geen ei ole mürgi või analoogi manustamise momendil aktiivne, siis ka mürgi manustamine ei kutsu esile häireid loote arengus. Satub see aga organismi ajal, kui geen talitleb, s. t. kui moodustub vastav ferment, blokeeritakse viimane ja tekib arengu häire. Ühe taolise näitena võib tuua mõni aasta tagasi Lääne-Saksamaal ja ka teistes riikides aset leidnud traagilised sündmused, mille põhjustas uue ravimi omaduste puudulik kontrollimine. Selle kasutamise tulemusena sündis tuhandeid vigaseid lapsi. Nimelt kutsus uinuti — talidomiidi — kasutamine raseduse ajal esile loote öla- ja küünarvarre alaarenemise. Seega pärsib talidomiid rakkude paljunemist, mis annavad aluse käte moodustumisele. Seda põhjustab morfogeneetilise aine blokeerimine nendes rakkudes.

Geenide ajalisele talitlusele pööras suurt tähelepanu I. A. Rapoport. Ta kasutas selle uurimisel väga mitmesuguseid morfogeneetiliselt aktiivseid aineid. Viimaste abil õnnestus tal katseliselt näidata, et morfogeneetiliselt aktiivsed ained avaldavad mõju ainult teatud arenguetappidel. Ka ilmnes, et arengu muutusi kutsuvad esile väga mitmesugused ained, nagu neutraalpunane, akridiinvärvid ja teised, mis moodustavad valkudega ioonsidemeid. Näiteks teatud arengumomendil manustatuna põhjustavad hõbedasoolad puuviljakärbsel kollase kehavärvuse tekkimise. Ka teiste uurijate tööd näitavad ilmekalt, et mõne teguri (näiteks mõne keemilise ühendi või füüsikalise teguri, nagu kõrge temperatuuri) morfogeneetiline aktiivsus piirdub ainult teatud arenguetapiga. See aga seletub vastava fermendi olemasoluga või vastava valgu tähtsusega struktuuride tekkimises sel ajal. Geenide ajalist aktiivsust skematiseerib joon. 12. Seega on arengu

Joon. 12. Geenide ajalise talitluse iseloomustav skeem. Joontega on tähistatud vastavate geenide talitluse perioode.



muutuste (morfooside või fenokoopiate) esilekutsumise teel võimalik kindlaks teha vastava morfogeneetilise aine või valgus esinemise aega.

Geenide diferentseeritud aktiivsusele viitavad organismi arengus aset leidvad sügavad füsioloogilised ja morfoloogilised muutused. Need on eriti silmatorkavad moonde teel arenevatel putukatel, kuid samuti pole neid raske täheldada ka kõrgematel loomadel, eriti lootelise arengu perioodil. Samuti on nad, kuigi vähemal määral, täheldatavad ka sünnijärgsel perioodil. Näiteks võrreldes lapse, nooruki ja täiskasvanu reageerimist mitmesugustele teguritele, märkame, et selles on tunduv erinevus. Geenide diferentseerunud aktiivsusele viitab ka tsütoloogiline analüüs. Seda võib järeltada faktist, et kromosoomide erinevad piirkonnad on aktiivsed (neis esinevad RNH-d sisaldavad paksendid) raku arengu eri staadiumides.

Ülal peatusime õige lühidalt indiviidi arengu sisemistel põhjustel. Sisemiste, esijoones määravate faktorite kõrval aga avaldavad mõju mitmesugused ümbruskonna tegurid.¹ Nende, mittegeneetiliste faktorite osa geneetilise informatsiooni realiseerumisel on eriti soodne uurida lindudel, kelle loote arenemist hautatavas munas on suhteliselt hõlpus jälgida. Siinkohal võib mainida, et eriti B. Petrucci ja teiste tähelepanuväärsete tööde tulemusena on tänapäeval võimalik ka imetaja loote arengut jälgida vahetult, kasvatades teda kunstlikult. Katsed viljastatud munaraku üleviimisega teise looma emakasse näitavad, et ema mõju loote pärilikkusele avaldub munaraku kaudu. Hiljem on ema organism aga ainult loote toitja ja selle arengu kindlustaja. Seega ema organismi osa indiviidi arengus kõrgematel loomadel ei seisne ainult suguraku moodustamises, vaid ka selles esineva geneetilise informatsiooni realiseerumise tagamises. Viimane

¹ Ka ema organismi võib vaadelda kui ümbruskonna faktorit.

seisneb sobiva keskkonna loomises lootele ja ulatub veel sünnijärgsete etappideni. Seega ei kujuta organismi arenemine endast protsessi, kus vastavate ümbruskonna tegurite uus kombinatsioon võib välja kujundada täiesti uue pärilikkuse.

Nagu eespool nägime, on katseliselt selgitatud, et lootevälised tegurid, eriti ebaharilikud muutused loodet ümbritsevas keskkonnas kutsuvad esile loote arengu nihkeid. Olenevalt mõjust võivad need olla üsna ebatavalised. Selliseid arengu muutusi nimetatakse morfoosideks, ka fenokoopiateks¹. Tavaliselt on aga ümbruskonna tegurite osa tagasihoidlikum, määrates ainult geneetilise informatsiooni realiseerumise ulatuse. Näiteks halva söötmise korral areneb loom ka aeglasemalt ja tema keha mõõtmed jäävad väiksemaks. Et indiviidi arengus on genotüüp juhtival kohal, näitab kas või see fakt, et eri genotüübid reageerivad ümbruskonna vastavale tegurile erinevalt. Ümbruskonna osa indiviidi arengus iseloomustab hästi järgnev näide. Külvates samasordilist viljaseemet erinevatele maalappidele, millest üks on hästi väetatud, kuna aga teine on väetamata, kurnatud maa, näeme, et seesama sort on arenenud eri maatükkidel erinevalt. Esimesel maatükil on vili kõrge ja hektarisaagiks on 20 tsentnerit, teisel aga on vili madal ja hõre, hektarisaagiga 7 tsentnerit. Sordi reaktsioon väetamisfoonile on küllaltki tunduv. Seega võime rääkida reaktsiooni *a m p l i t u d i s t* (reaktsiooni normist). Siinkohal tuleb rõhutada, et reaktsiooni norm on pärilik omadus. Mõni teine sort aga võib väetamisfoonile reageerida tunduvalt nõrgemini, andes näiteks hektarisaakideks vastavalt 17 ja 10 tsentnerit.

Külvates järgmisel kevadel erineva agrofooniga põldudelt sügisel kogutud terad ühesugusele põllulapile, näeme, et agrofoon ei avaldanud mõju organismi pärilikkusele. Nii kõrgel kui madalal agrofoonil kasvanud taimedest saadud terad andsid ühesugustes kasvutingimustes samasuguse saagi. Seega mingisugusest «*o m a n d a t u d t u n n u s e p ä r i l i k k u s e s t*» ei saa juttugi olla. Teatud juhtudel aga võivad eelmise kasvuaasta tingimused avalduda ka järgmisel aastal. See võib aset leida siis, kui vastav mõjur

¹ Fenokoopia all mõistetakse ümbruskonna teguri poolt esile kutsutud arengu muutust, mis jäljendab mõnda mutatsiooni (mutatsiooni fenokopeerimine). Erinevad genotüübid võivad konkreetsetes arengutingimustes kujuneda fenotüübilt sarnasteks organismideks.

on väga intensiivne. Kuid ka nendel juhtudel pärilikkus ei muutu. Asi seisab selles, et terades moodustuv idu arenes eelmise aasta kasvutingimustes, s. t. uue põlvkonna esimene arenguetapp toimus eelmisel aastal. Seega on käsitletav nähtus tingitud kõrreliste elutsükli omapärasest. Et saada selgemat ettekujutust, toome ühe näite ka loomariigist. Sööttes looma tiinuse ajal halvasti, sünnib järglane, kelle kehakaal ja mõõtmed on väiksemad, kui nad oleksid piisava söötmise puhul. Edaspidine noorloomaa täisväärtuslik söötmine ei pruugi igakord tagada loomas peituvate pärilike võimete täieulatuslikku realiseerumist ja arenebki keskmise või alla keskmise kehakaaluga loom. Siin ei ole tegu pärilikkuse muutumisega, mille kutsus esile ema ebapiisav söötmine (analoogiliselt teraviljadel eelmise aasta agrofoon), vaid pärilikkuse realiseerumisega antud tingimustes. Selliseid näiteid võib tuua palju. Lisaks märgime vaid, et mitte kõik organismi tunnused ei allu ühesugusel määral keskkonna mõjule.

Taalisi individuaalses arengus tekkivaid fenotüübilisi muutusi iseloomustab nende massilisus, mis näitab, et vastava sordi või tõu geenid reageerivad enam-vähem ühesuguselt vastavale mõjurile. Seega on sordile või tõule omane iseloomulik reaktsiooni norm.

Teatud juhtudel võivad aga arengu muutused püsida ka kauem, kandudes edasi ka teise või koguni kolmandasse tütarpõlvkonda. See leiab aset siis, kui vastava mõjuri intensiivsus on väga tugev või kui samaaegselt mõjuvad mitu tegurit. Selliseid püsivaid fenotüübilisi muutusi nimetatakse *vältemodifikatsioonideks*. Need esinevad tavaliselt mittediiploidse sigimise puhul, kus tekkinud muutused geenide aktiivsuses kanduvad edasi tütar-rakkudele. Klassikaliseks näiteks on selles suhtes ainurak- sed, kel suguline sigimine vaheldub sugutu sigimisega. Nendel püsivad mitmesuguste välise mõjurite poolt esile kutsutud geenide talitluse muutused (tsütoplasma seisundid) kuni sugulise sigimise asetleidmiseni. Nähtavasti on see tingitud sellest, et sugutu sigimine (ühed diploidsest rakust kahe diploidse tütar-raku moodustumine) ja suguline sigimine (toimub kromosoomide arvu reduktsioon) ei erine ainult moodustunud produktide kromosoomide sisalduse poolest. Võib arvata, et suguline sigimine kaasneb ka tunduvate muudatustega raku tsütoplasmas, kuna sugutu sigimise puhul emaraku tsütoplasma seisund kandub edasi

ka tütarakkudele, mistõttu säilib vastav geenide talituslik seisund.

Mis puutub püsivatesse arengulistesse muutustesse (vältemodifikatsioonidesse) kõrgematel taimedel ja loomadel, siis näib, et mida kõrgemal arenguastmel vastav organism asub, seda väiksem on nende vältus. Näiteks kanduvad kõrgematel loomadel organismi kaitsemehhanismides esile kutsutud muutused edasi ainult järgmisse põlvkonda.

Indiviidi arengu geneetilise määratluse tundmine on vajalik pärilike haiguste ärahoidmisel. Teades vastava kahjuliku geeni talitluse perioode on võimalik ka seda vastaval arengumomendil kompenseerida. Seetõttu on pärilike haiguste vältimise oluliseks eelduseks vastava kahjuliku või madala aktiivsusega geeni talitluse uurimine indiviidi arengu eri etappidel. Näiteks suhkrute hulka kuuluva galaktoosi lõhustamise võimetusest tingitud haigust saab ära hoida, kui last sööta galaktoosivaba toiduga.

Teise näitena võib tuua fenüülketonuuria, millega kaasneb idiotism. Haigus seisneb selles, et maksa rakkudes esineva defektse fermendi tõttu toiduga organismi sattuvat fenüülalaniini ei muudeta türosiiniks. Vahepealsete ainevahetusproduktide kuhjumine põhjustab häireid peaaju rakkude arengus, mille tulemuseks on idiotismi väljakujunemine. Kuna haigetel kuhjub uriini oksüfenüüläädikhapet, siis on seda haigust võrdlemisi kerge diagnoosida. Selleks kasutatakse väävelhappe ja raudkloriidi lahuses immutatud indikaatorpaberit. Haige lapse uriiniga kokku puutumisel muutub paberi kollane värvus roheliseks. Seda ainevahetuse defekti saab kompenseerida sel teel, et ülemäära organismis esinevat fenüülalaniini ja selle muundumise produktide kuhjumist välditakse fenüülalaniini hulga vähendamisega toidus. Tulemuseks on arengu edasine normaliseerumine ja raske haigus jääb välja arenemata.

Ka päriliku eelsoodumusega määratud võimalust haigestuda struumasse saab vältida, kui laps saab toiduga vajatava koguse joodi. Selle vähesust toidus püüab arenev organism kompenseerida kilpnäärme ülemäärase kasvuga. See aga ei kindlusta kahjuks vähemalgi määral aktiivse hormooni produktsiooni tõusu.

Mitmesugused mikroelemendid mängivad olulist osa ka loomorganismi arengus. Seda tõendavad ka meie vabariiki-

gis professor J. Kaarde ja teiste poolt teostatud uurimused. Ka loomadel võib esineda pärilik tundlikkus teatud mikroelemendi vähesusele söödas või joogiveses.

Toodust näeme, et pärilike haiguste ravimise põhimõte seisneb defektse geeni talitluse korrigeerimises. See seisneb kas ainevahetuses tekkiva teatud aine kuhjumise vältimises või defektse geeni talitluse kompenseerimises vajaliku ühendi viimise näol organismi (näiteks insuliin suhkurtõve puhul).

Vanemorganismi defektne geen võib põhjustada koguni loote surma. Nii tingib kana loote surma munas eba piisav riboflaviinisaldus. Eriti tundlikud on riboflaviini vähesusele musta värvusega looted, kuna sulestiku pigmendi moodustumiseks kulub neil tunduvalt rohkem riboflaviini kui teistel tibudel.

Siiani käsitlesime vanematelt saadud mutantsete geenide avaldumist indiviidi arengu vältel. Tekib küsimus, kas mutatsioonid võivad tekkida ka indiviidi eluajal. Sellele küsimusele tuleb vastata jaatavalt. Tekkida võib kahesuguseid mutatsioone. Ühed, nn. generatiivsed mutatsioonid tekivad sugurakkudes. Need kanduvad edasi järglastele. Teised, nn. somaatilised mutatsioonid tekivad keharakkudes. Need ei kandu üle järglastele, vaid kaovad koos indiviidiga. Osa teadlasi arvab, et ka vähktõbi kujutab endast somaatilise mutatsiooni tagajärge.

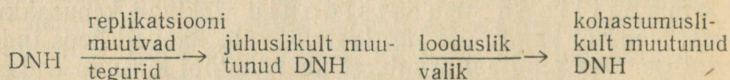
Käesoleva sajandi kolmekümnendatel aastatel arvutasid V. P. Efroimson ja J. Haldane välja, et ühe geeni kahjuliku mutatsiooni tekkimise sagedus on 1:100 000 (üks muutunud geen 100 000 geeni kohta).

Organismi arenemise, tema omaduste ja võimete väljakujunemise määrab viljastatud munarakus esinev geneetiline informatsioon. Selle realiseerumiseks uueks organismiks aga on vaja vastavaid tingimusi. Teatud juhtudel mõned ümbruskonnategurid, muutes või neutraliseerides mõne geeni produkti, põhjustavad muutusi individuaalses arengus (morfoose), mis ei ole aga pärilikud. Tundes geenide talitluse perioode (s. o. momente, mil vastavad geenid on aktiivsed), avaneb võimalus ka nende korrigeerimiseks.

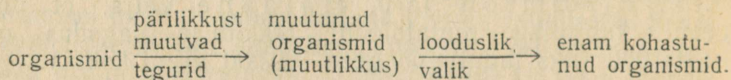
GEENI MUUTUMISEST JA POPULATSIOONI GENEETILISEST STRUKTUURIST

Kunagi asustasid maakera hiidsisalikud, mammutid ja mitmesugused teised käesolevaks ajaks välja surnud taime- ja loomariigi esindajad. Nende asemele on asunud teised organismid, kes praegusaegsete olustingimustega on paremini kohastunud. Ühtede eluvormide muutumise ja teistega asendumise põhjused esitas 1859. aastal Charles Darwin oma raamatus «Liikide tekkimine». Darwin näitas, et uued liigid tekivad olemasolevate liikide muutumise teel. Muutumine kujutab endast samal ajal ka kohastumist olustingimustega. Tahtmatult ker-
kib üles küsimus — mis on siis evolutsiooni põhjuseks? Millised on need jõud, mis kutsuvad esile muutusi elu-
sas looduses? Millised sündmused leiavad aset selles protsessis?

Evolutsiooniprotsessist võtavad osa järgmised komponendid: organism (pärilikkus), seda muutvad tegurid ja looduslik valik, mis määrab uue vormi kohastumuse olustingimustele. Seda võib skemaatiliselt kujutada järgmiselt:



ehk teisiti:



Pärilikkuse muutumine võib aset leida mutatsiooni teel, mille põhjuseks võivad olla väga mitmesugused tegurid. Samuti võib pärilikkus muutuda tänu geenivahetusele¹. Mutatsioonid ja nende kombinatsioonid (di- ja polüploidsetel organismidel) põhjustavad pärilikkuse mitmekesisuse e. muutlikkuse. Viimane ongi loodusliku valiku

¹ Käesolevas töös mõistetakse pärilikkuse muutumise all mutatsioon, sellest tulenevat populatsiooni mitmekesisust nimetatakse aga geneetiliseks polümorfismiks. Erinevate geenide (alleelide) kombinatsioonidest tingitud muutlikkust organismidel nimetatakse kombinatiivseks muutlikkuseks.

objektiks. DNH nukleotiides koodis aset leidnud muutused (mutatsioonid) on juhuslikud selles mõttes, et paljudest võimalikest tripleetidest toimub see ainult ühes. Muidugi on sel juhuslikkusel oma põhjus. Näiteks võib selleks olla muutunud või asendava nukleotiidi sattumine replikeerual polinukleotiidil just antud kohta. Tekkinud muutuste otstarbekuse antud olelustingimustes hindab looduslik valik — muutunud organismidest jäävad alles eluvõimelised indiviidid.

Vaatlemegi järgnevalt muutusi geneetilises koodis ja nende edasist saatust, kasutades selleks meelevaldset tähistust, et tagada paremat mõistetavust. Olgu meil heterosügoot $\frac{AIT}{SAA}$.

Mutatsiooni tagajärjel asendus T alusega S ja seetõttu heterosügoot moodustab nüüd sugurakke AIS ja SAA, mitte aga AIT ja SAA. Eeldame, et tekkinud mutatsioon ei avalda mõju organismi viljakusele ja eluvõimele. Seega suurendab see mutatsioon populatsiooni mitmekesisust ehk muutlikkust (polümorfismi). Kuid uus mutantne tripleet AIS, moodustades tripleediga SAI uue heterosügooti (neid kandvate sugurakkude ühinemise tulemusena), võib omakorda muutuda tänu geeni sees toimiva

vahetusele. Nii näiteks $\frac{AIS}{SAI}$ moodustab sugurakkude AIS ja SAI kõrval kaksikvahetuse korral (vahetuvad keskmised nukleotiidid I ja A) sugurakke AAS ja SII. Tripleet AAS võib kombinatsioonis teatud tripleediga, näiteks ASI, anda nende kandjale tunduva eelise, võrreldes teiste

genotüüpidega. Seega heterosügoot $\frac{AAS}{ASI}$ või teatud määral ka homosügoot $\frac{AAS}{AAS}$ võib olla vastupidavam antud piirkonnas levinud ohtliku nakkusalge või mõne muu teguri suhtes. Sel juhul antud genotüüp toodab järglasi, samal ajal kui teised hävivad.

Kuid mutatsiooni tagajärjel moodustunud uus tripleet AIS võib ka edasi muteeruda, andes uusi mutante SIS, TIS ja ATS, millest näiteks ainult viimane on eluvõimeline.

See tripleet aga homosügootses seisundis $\frac{ATS}{ATS}$ ei ole nii viljakas kui näiteks kombinatsioonis $\frac{ATS}{SAI}$.

Tänu rekombinatsioonile võib tripleedist ATS moodustuda ka ATT, STS jt. Kuid tripleedi AIS mutatsiooni või ka rekombinatsiooni tulemusel moodustuv SIS võib aga põhjustada kandja surma. Viimasel juhul nimetatakse seda dominantseks leta aliks. Tripleet TIS aga on näiteks retsessiivne leta al, põhjustades kandja surma ainult homosügootses seisundis $\frac{TIS}{TIS}$. Populatsiooni evolutsiooni seisukohalt on viimased võrdlemisi kahjuliku toimega, kuna tänu asjaolule, et heterosügootses seisundis nende kahjulik toime fenotüübiliselt ei avaldu, see tripleet levib. Retsessiivsed homosügootid hakkavad populatsioonis ilmuma siis, kui tripleedi TIS sagedus on juba küllalt suur, s. t. kui tunduv osa populatsiooni indiviididest on heterosügootid. Olgu märgitud, et antud tripleet ei pruugi sugugi põhjustada surma, vaid mõnda pärilikku ainevahetuse defekti.¹

Suhteliselt kergesti võib populatsiooni geneetilise struktuuri muutus aset leida mikroorganismidel tänu nende lühikesele elutsüklile. Kõrgematel organismidel aga, kelle elutsüklil vältab aastaid, toimuvad taolised muutused palju aeglasemalt.

Teoreetiliselt on mutatsioonide tekkimise tõenäosus küllaltki suur. Võttes aluseks Hb (hemoglobiini) ühe polüpeptiidahela, mis koosneb 150 aminohapest, võib arvutada, mitu erinevat polüpeptiidahelat võib tekkida. Lähtudes asjaolust, et 20 aminohapet võivad esineda kõikvõimalikes järjestustes, tuleb G. W. Beadle järeldusele, et Hb selle polüpeptiidahela erinevaid tüüpe võib olla 20^{150} ehk 10^{195} (s. o. üks saja üheksakümne viie nulliga). Teoreetiliselt võimalike tüüpide ja olemasolevate tüüpide suur arvuline erinevus näitab, et looduses toimib looduslik valik. Mutantidest jäävad alles ja levivad vähesed. Nii näitab Hb molekuli polüpeptiidide uurimine, et erinevaid tüüpe esineb vastaval liigil (näiteks inimesel) nähtavasti ainult paarikümne ümber. Inimese Hb lähemal vaatlusel ilmneb, et põhiliselt esinevad muutused ainult polüpeptiidi ühes tripleedis, mistõttu Hb tüübid erinevad ainult ühe aminohappe poolest.

¹ Tuleb märkida, et defektne geen võib aga samaaegselt anda ka kandjale eelise, mis avaldub mõnes teises tunnuses.

Normaalne	HbA:	— his — leu — tre — pro — glu — glu — l ü s —
Mutantne	HbS:	— his — leu — tre — pro — val — glu — l ü s —
Mutantne	HbC:	— his — leu — tre — pro — lüs — glu — l ü s —

Toodu tõendab ilmekalt, et ainult teatud tripleetide muutused alluvad positiivsele valikule. Juhul kui muutub tripleedi viimane, s. o. kolmas nukleotiid, ei toimu veel aminohappe asendumist polüpeptiidahelas. Kui aga muutub esimene või teine nukleotiid, kaasneb sellega aminohappe asendumine. Esimest tripleedi muutumist võime nimetada tinglikult indiferentseks mutatsiooniks (vt. lk. 38).

Nagu juba mainisime, viitab loodusliku valiku toimele erinevate valgutüüpide suhteliselt piiratud arv. Nii on vastavas populatsioonis valgutüüpide arv limiteeritud, kusjuures mõni valk on esindatud ainult kahe tüübina. Näiteks hobusel, veisel, lambal, kilpkonnal, pardil, kanal ja tuvil on ainult kaks Hb tüüpi, kuna hiirel on neid neli. Inimesel ulatub aga Hb tüüpide arv paarikümneni. Samuti on veisel esindatud mõned piimavalgud kahe tüübina. Lamba vereseerumi β -globuliin on juba esindatud kolme vormina, kuna veisel on see arv veelgi suurem. Nähtavasti on see muutlikkuse «tagasihoidlikkus» aga põhjustatud ka vähesest uurimisest. Sellest kõneleb näiteks avastatud Hb tüüpide suurem arv inimesel. Tõepoolest, allpool toodud näited räägivadki sellest. Rakumembraani ainetest põhjustatud polümorfismi on rohkem uuritud ja seetõttu on ka andmed palju rikkalikumad. Nii näiteks on kanal üle 40 antigeeni¹, kuna veisel ulatub see arv juba 80-ni. Ka inimesel esineb peale ABO-süsteemi veel teisi vererühmi määravaid süsteeme.

Populatsiooni geneetilisele polümorfismile pööras tähelepanu juba 1926. aastal S. S. Tšetverikov, kes väitis, et iga populatsioon sisaldab arvukalt mutatsioone. Nagu juba mainitud, alluvad mutatsioonid loodusliku valiku toimele. Kliimatiliste ja teiste toitiliste tegurite kõrval on seejuures üheks tähtsamaks ka parasitaarne tegur (viirused, bakterid, ainuraksed, helmindid jt.) ja kiskjad, mis kujutavad endast loodusliku valiku faktoreid. Viimasel ajal teostatud uurimused näitavad, et teatud valgu tüübist võib olla tingitud organismi resistentsus mõnele parasiidile. Nii näi-

¹ Mõistel *antigeen* ei ole midagi ühist geeniga. Antigeen on immunoloogiline mõiste ja hõlmab kehale omaseid biopolümeere (proteiide ja liitsuhkruid).

teks võib üks Hb tüüp oma kandjale anda suurema eelise kui teine, mis on tingitud erinevustest hapniku sidumisvõimes. Lammastel on kindlaks tehtud, et parasitaarhaigustest tingitud verevaeguse korral põhjustab suurema hapniku sidumisvõimega Hb tüüp kergema haiguse kulu, kuna kudede varustatus hapnikuga on tunduvalt parem. Ka inimesel ei ole kaugeltki ükskõik, millist Hb tüüpi ta kannab. Nii normaalse tüübi kandja homosügoot $Hb^A Hb^A$ on vastuvõtlik malaaria tekitajale. Heterosügoot $Hb^A Hb^S$ on aga selle haigusetekitaja suhtes resistentne. Ainult mutantset geeni $Hb^S Hb^S$ kandev homosügootne indiviid kannatab raskekujulise haiguse all.

Eri polüsahhariidide ja valgutüüpide (nn. allotüübid) geograafilist jaotumist jälgides torkab silma teatud allotüüpide sagedane esinemine teatud maakera piirkonnas ja nende puudumine teistes kohtades. Inimese vererühmade leviku uurimine näitab, et O vererühm esineb harvem piirkondades, kus sageli esineb katk (näiteks India, Türgi), kuna A rühma kohtame suhteliselt harva rōugete piirkondades (Ameerika, Austraalia, Polüneesia). Need faktid olid mitmesuguste hüpoteeside põhjuseks. Kõige tõenäolisemad viimastest on need, mis seostavad organismi biokeemilise polümorfismi loodusliku valikuga, kus valivaks teguriks on infektsioonid.

Allpool peatume lühidalt V. P. Efrogsoni vaadatel, kes omistab parasitismile olulise osa loodusliku valiku protsessis. Tema mutatsioonilise immuunsuse teooria järgi on peremehe keha koostisained — valgud, polüsahhariidid ja teised lihtsamad ühendid parasiitidele toitaineteks. Kui aga peremehes vastav komponent (õigemini geen) muteerub, siis võib sellele teatud juhtudel kaasneda immuunsuse tekkimine. See sünnib näiteks siis, kui asendub või langeb välja valgu puhul üks nendest aminohapetest, mis satub kokku parasiidi fermendi aktiivse pinnaga. Selline muutunud valk aga ei ole enam parasiidile toitaineks, vaid fermendi blokaatoriks. Muteerunud valk kujutab endast nagu võtit, mille keele üks osa on kukkumisel kõverdunud. Võti (valk), sattunud lukku (fermenti), blokeerib luku, nii et osutub võimatuks nii ust avada kui ka võtit lukust välja tuua. Tagajärjeks on see, et parasiit (näiteks bakter) ei saa endale eluvajalikku toitainet või ei ole võimeline sünteesima teatud ühendit, kuna üks ferment vastavas reaktsiooniahelas on blokeeritud. Mutat-

sioon võib anda oma kandjale seega tähelepanuväärse eelise. Sellele viitab ka vastavate valgutüüpide jaotumine maakeral. Juhul kui muteerub omakorda parasiidi vastav geen, mille tulemusena parasiit on võimeline kasutama peremehe mutantset valku, on eelistatud seisundis juba parasiit. Vastava genotüübiga peremeesorganismid hävivad esmajoones. Nähtavasti viitab teataval määral selle võimalikkusele ka ühe vererühma täielik väljalangemine populatsioonist (B rühm indiaanlastel ja A rühm bušmanitel).

Nagu näeme, on biokeemilise polümorfismi uurimine tähtis haiguste vältimisel, sest selle tundmine aitab teatud juhtudel ennustada organismi vastupanuvõimet teatud haigusetekiitajatele. Mida rohkem me organismi ehitust tundma õpime, seda täpsemalt saab ka ette määrata organismi võimeid.

Loodusliku valiku tegurid ei ole ainult organismist sõltumatud ja organismivälised. Ka organism ise, nagu nägime, võib olla valiku teguriks, määrates parasiidi sobivuse astme. Juhul kui vastav parasiit ei leia peremehes sobivaid paljunemistingimusi, hävib ta. Veel enam, organism võib olla ka oma liigis valiku faktoriks. Nimelt kuuluvad siia juhud, kus valik toimub ema organismis. Juhtudel, kus ema ja areneva loote keemiline ehitus on tunduvalt erinev, hakkab emasorganism võitlema temas areneva loote vastu. See võib lõppeda kas aboriginaaliga või haige järglase sündimisega. Emakasisene valik on kindlaks tehtud peale inimese veel sinivaalal ja teistel loomad. Nähtavasti esineb see kõikidel imetajatel.

Erinevate alleelide (valgutüüpide) erinevale osale organismi resistentsuses mitmesugustele haigusetekiitajatele viitab fakt, et ühe populatsiooni piires on võimalik kunstliku valiku teel saada liine, mis on resistentsed ainult teatud haiguse tekitaja suhtes. See asjaolu näitab, et resistentsus vastava haiguse tekitaja suhtes põhineb vähestel geenidel. Mida lihtsam on aga tunnuse geneetiline määratlus, seda lihtsam on ka nende geenide suhtes homosügootse organismi saamine või nende viimine teatud genotüüpi. Vastavad uurimused on näidanud, et ühe haiguse suhtes resistentne genotüüp on teise haiguse suhtes vastuvõtlik. Universaalset resistentsust seega ei esine. Arvestades eespool toodut on arusaadav, miks populatsiooni polümorfismi uurimine peab juba lähemas tulevikus

kujunema üheks oluliseks ülesandeks bioloogias ja veterinaarias.

Järgnevalt vaatleme põgusalt ümbruskonna osa mutatsiooni tekkimisel ja mutatsiooni määratletust keskkonna tingimuste poolt. Juba Darwini-eelsel perioodil valitses arvamus, et evolutsioon toimub elu ajal omandatud kasulike tunnuste (modifikatsioonide, fenokoopiate, fenotüübiliste muutuste) pärilikuks muutumise teel. Teisiti ei osatud sel perioodil seletada organismide kohastumist ümbruskonna teguritele. Kuigi Darwin seletas organismide kohastumist ümbruskonna teguritele loodusliku valikuga, jäi talle selgusetuks pärilikkuse muutumise olemus. Alles H. de Vriesi poolt 1901. aastal avaldatud mutatsiooniteooria löi eeldused selle seletamiseks.

Nagu juba eespool selgus, kujutab mutatsioon endast vastava tripleedi suhtes juhuslikku protsessi. Rida fakte aga näitavad, et raku (organismi) talituslik seisund ja tema genotüüp avaldavad märgatavat mõju mutatsiooni tekkimisele. Nii esineb näiteks puuviljakärbse tüvesid, millel mutatsioonide tekkimise sagedus on tunduvalt suurem võrreldes teiste tüvedega. M. J. Lobašov tõstabki esile organismi talitusliku seisundi määrava osa mutatsiooni tekkimises. Genotüüpide erinevat reageerimist võib seletada kas tripleetide erinevustega või teatud ainevahetuse lüli, näiteks nukleotiidide lämmastikaluste sünteesi iseärasustega. Peale selle muteeruvad teatavad geenid teistest sagedamini, mis paneb meid kahtlema oletuses, et mutatsioon on juhuslik nähtus. Tegelikult on see aga näiv. Nimelt ei kutsu enamik mutageenseid aineid ja tegureid esile mitte ühe, vaid mitme geeni muutumist. Vastavate geenide kõrgemat mutaablust võib nähtavasti seletada asjaoludega, et 1) vastav geen sisaldab rohkem teatud lämmastikaluseid, mis alluvad kergemini muutustele või asendamisele kui teised, või 2) nagu arvab R. B. Hessin, vastav geen määrab väga olulise aminohappe sünteesi, mille defekt avaldub fenotüübiliselt väga ilmekalt, või 3) vastav geen sisaldab palju ühetähenduslikke tripleete. Kahtlemata on siin veel teisigi võimalikke põhjusi. Tuletades lisaks ülalmainitud oletustele meelde veel seda, et erinevad mutageensed ained tabandavad või asendavad erinevaid lämmastikaluseid, näeme, et molekulaarsel tasemel esineb teatav spetsiifilisus, mis oleneb suurel

määral kasutatavast mutageenist. Minnes aga üle järgmisele tasemele: mutatsioon → tunnus, peab ka vahekord mutageense faktori ja esilekutsutud efekti vahel olema madalama spetsiifilisusega, sest tunnuse geneetiline määratlus ei pruugi piirduda kaugeltki ühe geeniga.

Kui mutatsioon on juhuslik nähtus, siis uue tunnuse moodustumine ei tarvitse olla adekvaatne teda esile kutsuva mõjuri suhtes. Seda tõestasid 1943. aastal S. E. Luria ja M. Delbrück. Nad näitasid, et bakterite resistentsuse tekkimiseks penitsilliinile ei ole vajalik selle antibiootikumi manulus. Seega ei kujuta resistentsuse tekkimine endast omandatud tunnuse pärilikuks muutumist, kus ümbruskonna tegur (penitsilliin) kutsub esile mutatsiooni.

Looduslikust valikust tingituna võib mutatsioon levida niivõrd kiiresti, et pealiskaudsel vaatlusel võib tekkida koguni mulje, et see kujutab endast omandatud kasuliku tunnuse muutumist pärilikuks. Eriti kergesti võib selline mulje tekkida bakterite puhul, mille elutsükkel on väga lühike. Ühe «suunatud» mutatsiooni näitena võib tuua mustade liblikate ilmumise Inglismaa teatud tööstuspiirkondades, kes eelistavad laskuda tolmu või nõega määrdunud kohtadele. Teiseks võib tuua C. H. Waddingtoni poolt korraldatud katse. Waddington kasvatas puuviljakärbseid söötmel, mis sisaldas hulgaliselt keedusoola. Selle kõrge kontsentratsioon aga tingib ka soola kiirema eritamise organismist, mida tagab suurenenud anaalpapill. Kasvatades kärbeid pidevalt sellel söötmel, ilmus 18. põlvkonnas mutante, kelle järglastel anaalpapill oli suurenenud ka normaalse keedusoolasisaldusega toidu puhul. Eelmistes põlvkondades aga suurenes kärbeste järglastel anaalpapill ainult kõrgeenenud keedusoolasisaldusega söötmel. Seega toimus 18. põlvkonnas, kasutades Waddingtoni väljendust, «kohastumusliku reaktsiooni assimileerimine». Mis toimus aga tegelikult? Kas see katse näitab, et põlvkondade vältel esinenud ümbruskonna tegur, kutsudes esile vastava muutuse ainevahetuses, lõi seega soodsad tingimused «suunalise» mutatsiooni tekkimiseks? Asjaolu, et mutatsioon tekkis 18. põlvkonnas, aga mitte esimeses või teises põlvkonnas, räägib aga ennem selle poolt, et antud mutatsiooni tekkimine on juhuslik.

Eriti ilmekalt aga saab demonstreerida mutatsiooni tek-

kimise juhuslikkust, kasutades teatavat selektsioonivõtet. Selle puhul jaotatakse iga ristluse järglaskond kahte rühma. Ühte mõjustatakse kas mürgi või tõvestavate bakteritega, teist mitte. Kui nüüd ühe ristluspaari pooled mõjustatud järglastest osutuvad teiste omast tunduvalt resistentsemateks, siis valitakse selle mittemõjustatud järglased ja nende järglased jagatakse omakorda kahte rühma, millest üks allub mõjustamisele. Teostades nii mitme põlvkonna jooksul, ilmneb, et õnnestub selekteerida kõrge resistentusega liinid, kelle eellased ei puutunud vastava kahjuliku teguriga kokku. Analoogiliselt võime selekteerida ka madala resistentusega liine. Seega ilmneb täie selgusega, et vastav ümbruskonna tegur ei põhjusta resistentuse moodustumist.

Ainevahetuse defektide avastamine on ühteviisi vajalik nii populatsioonides, kus valitseb põhiliselt looduslik valik, kui ka populatsioonides, kus peamiseks valiku vormiks on inimese tahe, s. t. kunstlik valik. Mõlema populatsioonitüübi puhul levib ainevahetuse defekti määrav retsessiivne geen, kuna selle fenotüübiline avaldumine ilmneb alles siis, kui antud retsessiivse geeni suhtes heterosügootsed isendid esinevad populatsioonis juba tunduval hulgal. Selle tõttu tõuseb heterosügootide omavahelise paarumise tõenäosus ning järglaskonna hulgas ilmub ka homosügootseid retsessiivseid defektiga indiviide. Eriti suur tõenäosus retsessiivse geeni levikuks võib esineda koduloomadel, kui väliselt tervet ja produktiivset heterosügootse isaslooma genotüüpi levitatakse suures ulatuses kunstlikult (kunstlik seemendus). Biokeemilise polümorfismi uurimine on vajalik ka seetõttu, et ta avab võimaluse avastada mitmesuguseid pärilikke eelsoodumusi haigustele.

Päriliku biokeemilise mitmekesisuse uurimine, eriti looduslikes populatsioonides, võimaldab saada andmeid ka ühe või teise valgutüübi selektiivsest väärtusest. Inimese poolt aretatavates populatsioonides aga osutuvad tähtsateks indikaatoriteks erinevate valgutüüpide selektiivse väärtuse kindlakstegemisel nakkushaigused.

Kuigi käesolevas brošüüris on materjal esitatud küllalt kokkusurutult, mis teataval määral raskendab selle jälgimist, oli lugejal siiski võimalik tutvuda geneetika kaas-aegsete seisukohtadega. Geneetika on kiirelt arenev teadus.

Võimalik, et mõned esitatud seisukohad leiavad juba lähemal ajal täpsustamist. See aga on paratamatu teaduse kiire arengu tõttu.

Geneetika kiirele arengule viitab kas või see, et uute harude arv kasvab kiiresti. Kui käesoleva sajandi esimestel aastatel oli geneetika veel teoreetiline teadusharu, mis vaevalt ulatus kaugemale laboratooriumist, siis kaasajal on teadmised pärilikkusest vajalikud paljudes tootmisharudes ja tervishoius. Geneetikat on vaja selleks, et kindlaks teha, kas näiteks ravimid muudavad organismi pärilikkust (farmakogeneetika). Samuti eeldab kõrge produktiivsusega ravimtaimede aretamine geneetika tundmist. Nii taimkui loomorganismi haiguste ravi ja kahjurite tõrje täiustumine on mõeldamatu ilma geneetiliste kontseptsioonide rakendamiseta, nagu haiguste pärilike eelsoodumuste kindlakstegemine ja haiguste ravimine. Geneetiliste printsiipide tundmine on vajalik nii metsakasvatuses kui ka taime- ja loomakasvatuses. Neid teadmisi läheb vaja ka inimese väljakujundamisel ja ettevalmistamisel üldhariduslikus koolis. Geneetikutel on korda läinud tõsta saja- ja isegi tuhandekordselt mikroorganismide tootlikkust. Geneetikud on pannud mikroobe kahjutustama reovett ja vabrikute jääkprodukte ning kaitsma seega loodust, sealhulgas ka inimest. Samal ajal aga toodavad needsamad mikroobid inimesele vajalikke aineid ja ravimeid! See kõik on saavutatud paljude uurijate töö tulemusena. Seega on teooria muutunud praktikaks. Praktika aga omakorda tõstatab uute teoreetiliste probleemide lahendamise vajaduse.

SOOVITATAV KIRJANDUS

- Ш. Ауэрбах.** Генетика. Атомиздат, 1966.
- М. Е. Лобашев.** Генетика. Изд. Лен. гос. ун-та, Ленинград, 1963.
- В. П. Эфроимсон.** Введение в медицинскую генетику. Гос. изд. мед. лит., Москва, 1964.
- Н. П. Дубинин.** Молекулярная генетика и действие излучений на наследственность. Атомиздат, Москва, 1963.
- Живая клетка.** Изд. иностр. лит., Москва, 1962.
- Структура и функция клетки.** «Мир», Москва, 1964.
- А. Мюнцинг.** Генетические исследования. Изд. иностр. лит. Москва 1963.
- Р. Сэджер и Ф. Райн.** Цитологические и химические основы исследования. Изд. «Мир», Москва, 1964.
- К. Штерн.** Основы генетики человека. Изд. «Медицина», Москва, 1965.
- М. Б. Мирский.** Генетика микробов. «Знание», Москва, 1966.
- Селекция микробов.** Ред.-изд. отдел СО АН СССР, Новосибирск, 1965.
- Молекулы и клетки.** «Мир», Москва, 1966.
- T. Orav.** Kiirgused ja organismid. «Valgus», Tallinn, 1965.

SISUKORD

Saateks	3
Sissejuhatuse asemel	5
Johann Gregor Mendel — geneetilise analüüsi rajaja	12
Geenid ja kromosoomid	19
Kuidas geenid talitlevad	25
Pärilikkus ja molekulid	34
Mikroorganismide geneetika	47
Geenid ja organismi arenemine	57
Geeni muutumisest ja populatsiooni geneetilisest struktuurist	66

Павел Юло Георгиевич. НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ,
ГЕНЫ И БОЛЕЗНИ. На эстонском языке. Обложка
Ю. Аррак. Издательство «Валгус». Таллин, Пярну-
ское шоссе, 10.

Toimetaja J. Metsar. Kunstiline toimetaja A. Säde.
Tehniline toimetaja O. Mullari. Korrektorid V. Leibak
ja H. Kahar. Laduda antud 23. V 1966. Trükkida antud
i. XII 1966. Paber 54×84, 1/16. Trükipoognaid 5. Ting-
trükipoognaid 4,2. Arvestuspoognaid 4,17. Trükiary 6000.
MB-10928. Tellimise nr. 6328. Trükikoda «Kommunist»,
Tallinn, Pikk tn. 2. Trükipaber nr. 2 — Kohila Paberi-
vabrik. Hind 25 kop. 2—10—2.

Sari «TEADUS JA TERVIS»

J. Beltšikov. UROLOOGILISED HAIGUSED, NENDE VÄLTIMINE JA RAVI.

Ilmunud 1966. a.

Populaarteaduslik brošüür, mille eesmärgiks on tutvustada sagedamini esinevaid neerude, kuseteede ja kusepõie haigusi: põletikke, kivitõbe, tuberkuloosi ja kasvajaid. Peale selle käsitletakse ka vanemaealistel meestel esinevaid eesnäärme haigusi ja laste õist kusepidamatust. Lõpuks antakse juhendeid uroloogiliste haigete põetamiseks, hooldamiseks ja ravitoitlustamiseks ning puudutatakse ka nende kuurordi- ja sanatooriumiravi küsimust. Tekst on täiendatud selgitavate joonistega.

H. Jänes. AUTOJUHI TÖÖ JA TERVIS.

Ilmunud 1966. a.

Kas iga inimene võib olla autojuht? On autojuhtimine raske töö? Kuidas on seotud väsimus ja maanteehüpnos?

Neile küsimustele vastab meditsiinikandidaat H. Jänese populaarteaduslik brošüür «Autojuhi töö ja tervis». Ühtlasi tutvustab autor lugejaid autojuhi «ohutustehnikaga» tervise seisukohalt, pöörab tähelepanu selle kutseala spetsiifilistele haigustele ja nende ravile. Nimetatud brošüür peaks huvi pakkuma nii kutselisele kui ka amatöörautojuhile.

V. Rätsep. KROONILISTEST MAOHAIGUSTEST.

Ilmunud 1966. a.

Populaarteaduslik brošüür, milles autor annab ülevaate inimese seedeelunditest ja nende tegevusest ning selgitab seedimise ja töövõime seost. Krooniliste maohaiguste, nagu gastriidi, haavandtõve, polüüptide jne. käsitlemisel kirjeldatakse nende tunnuseid ning rõhutatakse tervishoiunõuetele vastava eluviisi tähtsust nende vältimisel. Juhtides tähelepanu iseravimise ohtlikkusele, soovitatakse haiguslike nähtude puhul varakult arsti poole pöörduda. Lõpposas antakse juhendeid kodusel ravil olevate krooniliste maohaigete dieetitoitlustamiseks.

V. Sui. MIDA PEAB TEADMA RAVIMITEST.

Ilmunud 1966. a.

Arstidel on oma igapäevases kutsetöös tulnud pahatihti kogeda, et patsiendid sageli ei tea, miks arsti poolt väljakirjutatud ravimit peab tingimata ettekirjutuste kohaselt ja täpselt määratud annuses tarvitama. Ei teata, miks üht ravimit antakse suu kaudu, teist süstitakse veresoonda, kolmandat lastakse sisse hingata jne.; miks tuleb kinni pidada ravimite sissevõtmise aegadest; miks võib normist suurem ravimiannus osutada organismile kahjulikuks jpm.

Kõigile nimetatud küsimustele ning paljudele teistele probleemidele samast valdkonnast vastabki V. Sui populaarteaduslikus vormis kirjutatud brošüür.

K. Kõrge. ALLERGIA EHK ÜLITUNDLIKKUS.

Ilmub 1967. a.

Selles populaarteaduslikus brošüüris selgitatakse, miks allergia, oma olemuselt küll kaitsereaktsioon, siiski organismis haigusnähte esile kutsub, ning vaadeldakse allergiat põhjustavaid aineid ja seda soodustavaid tegureid. Seejärel leiavad käsitlemist allergiast tingitud haigused, nagu bronhiaalastma, heinapalavik, reumatism, allergilised südame-, neeru- ja nahahaigused jne. Järgnevates peatükkides antakse juhendeid allergia kindlakstegemiseks ning allergiliste haiguste vältimiseks ja ravimiseks. Teksti täiendavad tabelid ja joonised.

E. Rõigas. SUGUHAIGUSED JA NENDE VÄLTIMINE.

Ilmunud 1966. a.

Suguhaigused, nende levik ja tõrje on suur ning keerukas probleem, mis on läbi põimunud ühiskonna paljude eluavaldustega. Kõik, mis puutub veneerilistesse haigustesse ja nende vältimisse, on lahutamatu eelkõige noorsoo kasvatamisest ning ka täiskasvanute ümberkasvatamisest, võitlusest alkoholismiga ja üldse kõige igandlikuga meie elus. Suguhaiguste tõrje puudutab seega praktiliselt igaühte meist.

E. Rõigase brošüüri eesmärgiks ongi tutvustada elanikkonnale suguhaiguste tõrje põhimõtteid ja nende rakendamist tegelikkuses.

25 kop.

-20
44

T

A
28225

TÜ RAAMATUKOGU



1 0300 00816040 2