

# MOLEKULAAR- BIOLOGIA KÜSIMUSI



A-28044

MOLEKULAAR-  
BIOLOOGIA  
KÜSIMUSI

KIRJASTUS «VALGUS»  
TALLINN 1966

57.02

M 62

Originaali tiitel:

ПРОБЛЕМЫ МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОЛОГИИ

ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЗНАНИЕ»

Москва 1965

Tõlkinud *T. Orav*

Kaane kujundanud *J. Arrak*

Üleliidulise ühingu «Teadus» kesklektuuriumis võtavad vestlusest osa:

bioloogiadoktor G. Georgijev;

bioloogiakandidaat L. Kisseljov;

akadeemik I. Knunjants;

professor A. Prokofjeva-Belgovskaja;

akadeemik V. Engelhardt.

2



## MIS ON MOLEKULAARBIOLOGIA?

Akadeemik V. Engelhardt

Me kogunesime täna siia selleks, et valgustada mõningaid probleeme molekulaarbioloogia valdkonnast. Molekulaarbioloogia on üks kaasaja loodusteaduse noorematest harudest. Ta on tekkinud sõna otseses mõttes meie silmade ees viimase ühe-kahe aastakümne jooksul.

Meie vestlusest osavõtjate esinemistes puudutatakse üksikuid tähtsamaid probleeme, mis seisavad praegu selle noore teadusharu päevakorras.

Peab ütlema, et molekulaarbioloogia valdkond on väga avar ja oleks täiesti ebareaalne arvata, et selles vestluses võiks anda kas või mingil määral ammendava ettekujutuse selle teaduse mitmekesisest sisust. Sellepärast otsustasime täiesti teadlikult valida ainult ühe kitsa valdkonna, mida aga meil on põhjust vaadelda kesksena (eriti molekulaarbioloogia arenemise praegusel etapil).

Enne kui hakata vaatlema üksikuid spetsiaalsemaid probleeme ja osi, tahaksin mõne sõnaga iseloomustada molekulaarbioloogiat, näidata, mida ta endast kujutab ja rõhutada mõningaid selle teadusharu tüüpilisi jooni.

Tuleb öelda, et sellel teadusharul, millest täna räägime — molekulaarbioloogial — ei vedanud alguses kõige paremini, eriti meil. Inimesed, kes olid harjunud mõtlema iganenud kujunditega, isegi kaldusid nägema selles midagi mässulist või ketserlikku, umbes nii nagu küberneetikaski, mida samuti nimetati «ebateaduseks».

Pärast seda, kui olid välja pandud müürilehed tänase vestluse kohta, kuulsin ma mitmelt inimeselt naljatoonis, et esmakordselt olevat nad näinud sõna «molekulaarbioloogia» nii suure kirjaga trükituna. Üksi see fakt räägib enda eest. Praegu on kõnealune teadusharu muutunud küllalt populaarseks ja tõmmanud enesele üldise tähelepanu.

Siin on sobiv koht anda mõningaid selgitusi ja täpsustusi selle uue termini või nimetuse sisu kohta. Sõna «bioloogia» eeldab, et meil on tegu elunähtustega. Tekib küsimus, missugune elu võib olla molekulide ja aatomite tasemel, mis on keemiale ja füüsikale alluvaks valdkonnaks.

On aga selge, et antud juhul ei ole kõne all molekulide elu. Akadeemik Braunšteini õnnestunud väljenduse järgi võiks öelda, et molekulaarbioloogia on niisama vähe molekulide bioloogia kui kvantkeemia on kvantide keemia.

Ma ütleksin, et molekulaarbioloogia ülesandeks on seose selgitamine ühelt poolt elutegevuse olulisemate väljendusvormide ning teiselt poolt molekulaarstruktuuri ja molekulide vastastikuse toime vahel. Molekulaarbioloogia põhijooni võiks formuleerida järgmiselt: see teadus uurib elunähtusi, tegeldes eluta objektidega. Nagu näete, on see määratlus mõneti paradoksaalne.

Molekulaarbioloogia tekkimise ja kogu tema edasise arengukäigu eelduseks oli asjaolu, et väga palju elutegevuse nähtusi, sealhulgas ka kõige põhilisemaid, kõige tähtsamaid, on võimalik reprodutseerida ja uurida eluta süsteemides. Loomulikult ei saa see toimuda selles kompleksis, mis moodustab mõiste «elu», vaid üksikult. Üksikuid omadusi, üksikuid iseloomulikke jooni võivad sellised süsteemid endas mingil määral säilitada. Uurimisobjektiks on rakud, rakkude isoleeritud osad — eraldatud tuumad, kromosoomid jne. Veel võib kasutada lihtsamaid vorme, mis seisavad elusa ja eluta piiril (näiteks viirused) ja lõpuks molekuli tasemel süsteeme, mis koosnevad kindlate keemiliste ainete, eeskätt kahe põhiklassi — valkude ja nukleiinhapete molekulidest.

Selliste lihtsaimate süsteemide kasutamine andis võimaluse viia eksperimente ja uurimusi läbi tõeliste füüsikaliste ja keemiliste katsetena. Praegu võime öelda, et elusa looduse uurimine läheb molekulaarbioloogia arenemisega teaduste radadele, mida klassifitseeritakse täppisteaduste hulka, nagu füüsika, keemia, küberneetika jt.

Molekulaarbioloogia on oma lühikese eluea jooksul teinud erakordselt suuri edusamme, millega ei suuda võistelda ükski teine elusa loodusega tegelev teadusharu. Temas nähakse bioloogia uurimise peamist teed.

Sellega seoses tahaksin ma tuua ühe õnnestunud ütluse molekulaarbioloogia tähtsuse kohta. See on tsitaat Charles Snow' raamatust. Ta on füüsik ja samaaegselt kirjanik,

kuid ühtlasi ka inglise teaduse organisatsioon. Charles Snow sulest on ilmunud rida raamatuid ühise keele leidmisest inimkonna erinevate esindajate — näiteks matemaatikute ja kirjanike, füüsikute ja kunstiteadlaste ning teiste vahel.

Et selgitada, mil määral humanitaarse suunaga inimene orienteerub kaasaegses loodusteaduses, koostas Snow midagi ankeedi taolist. Esimene küsimus selles oli: «Mida te võite rääkida termodünaamika teisest seadusest?» Kui inimene ei osanud vastata esitatud küsimusele, tegi Snow otsekohe järelduse, et tal ei ole ettekujutust kaasaja loodusteaduse saavutustest. Praegu on aga Snow jõudnud veendumusele, et nüüd tuleb see küsimus asendada võimalikult teisega.

Ta ütles selle kohta järgmist: «Ma tõstaksin nüüd esile seda teadusharu, mida peab teadma iga haritud inimene, igal juhul iga koolipoiss. See on ala, mida tähistatakse «molekulaarbioloogiana». Näete, kuidas Snow hindab molekulaarbioloogia tähtsust.

Loomulikult toimub uue teadusharu tekkimine selle laialdasel alusmüüri, mille rajasid sellised teadlased, nagu geneetika, biokeemia, tsütoloogia jt. Kuid täiesti ja sealjuures kvalitatiivselt uued jooned sai uurimistöö sellega, et molekulaarbioloogia probleemide lahendamiseks lülitusid füüsikud, keemikud, kristallograafid ja mõnede teiste erialade teadlased.

Loomulikult oli juba varemgi eksperimentaalses bioloogias suur erikaal mitmesugustel füüsikalistel ja keemilistel uurimismeetoditel. Kuid need olid ainult meetodilisteks vahenditeks bioloogilise ettevalmistuse ja vastava silmaringiga uurijate käes. Sellega aga, mis ei olnud bioloogidele jõukohane, tulid toime füüsikud ja keemikud, kes olid relvastatud mitmesuguste uusimate katsemeetoditega, peale selle aga tõid uude valdkonda need mõtlemise, analüüsi ja järeldamise võtted, mis on omased täppisteaduste esindajatele.

Minu sõnade õigsuse parimaks tõestajaks on asjaolu, et suure hulga teadlaste seas, keda viimaste aastate jooksul on autasustatud Nobeli preemiaga uurimistööde eest bioloogia, meditsiini või keemia valdkonnas (nimelt just bioloogilist laadi uurimuste eest), ei ole ühtki bioloogi. Bioloogiliste uurimuste eest on autasustatud füüsikuid, keemikuid ja kristallograafe.

Ma rääkisin juba, et molekulaarbioloogia ülesandeks on elutegevuse olulisemate, molekulide struktuurist ja vastastikusest toimest sõltuvate nähtuste põhiloomuse selgitamine. Tuleb otsekohe rõhutada, et täiesti erandlik, võib öelda «võtmepositsioon» kuulub siin biopolümeeride — valkude ja nukleiinhapete molekulidele. Just nende omadustele, muundumistele ja kaastoimetele niihästi omavahel kui madalamolekulaarsete komponentidega koondab oma tähelepanu molekulaarbioloogia.

Bioloogiliste katalüsaatorite — fermentide — näol on valgud kogu ainevahetuse ja järelikult ka eranditult kõigi elutegevuse nähtuste aluseks olevate keemiliste reaktsioonide lõpmatu mitmekesisuse liikumapanevaks jõuks. Kuna valgud täidavad samaaegselt ka struktuurset osa mitmesuguste füsioloogiliste mehhanismide materiaalse aluse näol, siis kindlustavad nad eriti selgel kujul bioloogilise struktuuri ja funktsiooni ühtsust.

Teise polümeeride klassi — nukleiinhapete — juures kerkivad esiplaanile nende keemilise struktuuri peenimad iseärasused. Just nendel omadustel põhineb nukleiinhapete juhtiv osa pärilikkuses kui elusa looduse eksisteerimise põhialuse nähtuste kompleksis.

Oleks ekslik mõelda, et molekulaarbioloogia tekkega peaksid mingil määral välja surema need loodusteaduse harud, mida mõnikord, vastandamiseks hiljuti tekkinud teadusharudele, nimetatakse «klassikaliseks bioloogiaks», s. o. zooloogia, histoloogia jt. On selge, et neile jääb juhtiv koht elusa looduse tunnetamisel teistel, keerulisematel arenguastmetel. Ei tule aga kahelda, et molekulaarbioloogia poolt saadud faktilised andmed ja nende najal loodud uued kontseptsioonid võetakse ka bioloogia klassikaliste harude relvastusse, laiendavad ja süvendavad nende ettekujutusi ning avavad uusi teid meid ümbritseva maailma tunnetamiseks. Haiguste (näiteks vähi) tõhusad ravimenetlused, ühe või teise taime- ja loomariigi esindaja muutmine suunatud mutatsioonide abil, immuniteedi nähtuste juhtimine — see ei ole kaugeltki täielik alade loetelu, milles võib õigustatult oodata edusamme molekulaarbioloogia alusel.

Probleemid, mida uurib molekulaarbioloogia, on laialdased ja mitmekesised. Täna peatume neist ühel tähtsal — küsimusel pärilikkuse informatsiooni edasiandmise ja realiseerimise molekulaarsetest alustest. Räägime auto-

reproduktiooni nähtusest, s. o. endaga sarnaste tootmisest, niinimetatud matriitsilise sünteesi nähtustest ja valkude biosünteesi põhiappidest.

A. Prokofjeva-Belgovskaja jutustab meile sellest suurepärasest aparaadist, milles keskenduvad geneetilise informatsiooni funktsioonid. Selleks on kromosoomid oma keerulise muundumiste tsükliga.

G. Georgijev annab ülevaate neist molekulaarbioloogilistest protsessidest, mis toimuvad rakutuuma kromosoomilises osas ja väljaspool tuuma ja mis on osalises seoses geeni toime realiseerimise ning reguleerimise küsimustega.

Valgu molekulide sünteesist jutustab L. Kisseljov, akadeemik I. Knunjants ja N. Lošadkin aga näitavad meile neid perspektiive, mida molekulaarbioloogia uurimine avab praktikale.

Need oleksi sissejuhatavad märkused, mida ma tahtsin teha enne meie tänasest vestlusest osavõtjate üksikute ettekannete juurde asumist.

## KROMOSOOMIGARNITUURI SEADUSED

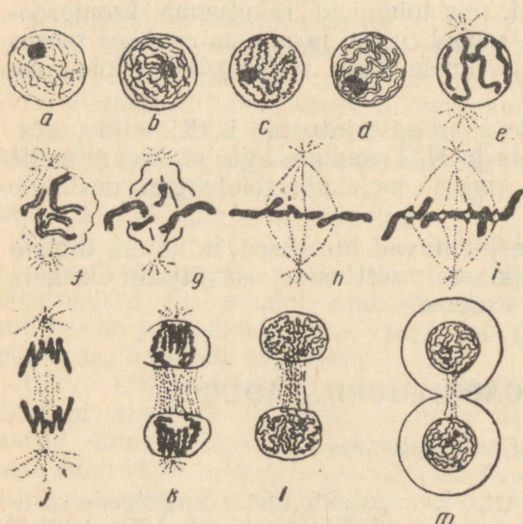
*Professor A. Prokofjeva-Belgovskaja*

Täppisteaduste järgmise aastakümne arenguteede arutamisel ütles üks meie tuntud füüsikutest, et kui XX sajandi esimese poole materialistliku loodusteaduse tähtsaimaks probleemiks oli aatomituuma küsimuse lahendamine, siis XX sajandi teise poole põhiülesandeks on lahendada füüsikute, keemikute ja bioloogide ühiste jõupingutustega rakutuuma probleem ja sellega seotud organismide pärilikkuse ning arenemise juhtimise probleemid. Tuuma tähtsuse raku elutegevuses määrab tema põhjanev osa organismide omaduste järgnevuses rea põlvkondade vältel — see on tema tähtsus pärilikkuses.

See rakutuuma üllatav omadus on tingitud tema organisatsiooni iseärasustest: tuuma moodustab niidikujuliste spiraliseeruvate ja despiraliseeruvate spetsiifiliste struktuuride — kromosoomide — kompleks. Kromosoomides sisalduvad pärilikkuse elementaarosakesed — geenid. Kromosoomide arv on igal organismil kindlalt määratletud ja

evolutsiooni käigus fikseeritud. Nii on maisil 20, lõhel 60 ja inimesel 46 kromosoomi.

Kromosoomide struktuuri ja arvu püsivust kindlustab rakupõlvkondade vaheldumises mitoos, eriline tuuma ja raku jagunemise viis, mille põhilised seaduspärasused on universaalsed. Vaatamata lihtsamate taimede, loomade ja inimese rakkude tohutule mitmekesisusele on nende mitoosi seaduspärasused täiesti ühesugused.



Joon. 1.

Joon. 1 on kujutatud mitoosi, mis on ühtne kõigile organismidele ja mille bioloogiline olemus seisab kromosoomide aine väga täpselt jaotamises kahe tütarraaku vahel.

Möödunud sajandi lõpu mikroskoobitehnika ei võimaldanud jälgida elusa raku jagunemise protsessi. Kuid mitoosi üldisi seaduspärasusi uuriti ja selgitati juba sel perioodil. Möödunud sajandi lõpu tuntud bioloog Wilhelm Roux tegi üksikute kromosoomide pikijagunemist vaadeldes hämmastama paneva teadusliku intuitsiooniga kaks tähtsat oletust.

Esiteks: kui mitoosi käigus iga kromosoom jaguneb pikisuunas pooleks ja pooled lahknevad vastupidistele poolustele, siis järelikult kromosoomid sisaldavad eluliselt tähtsaid struktuure, mis on täiesti hädavajalikud raku elu-

tegevuseks. Ja teiseks: ta väljendas arvamust, et need eluliselt tähtsad faktorid peavad paiknema piki kromosoomi. Ainult sellega võib seletada iga kromosoomi pikisuunas jagunemise vajalikkust. Nagu teada, kinnitas Morgan meie sajandi kahekümnendatel aastatel täielikult Wilhelm Roux' tähelepanuväärset ettenägelikkust.



Joon. 2.

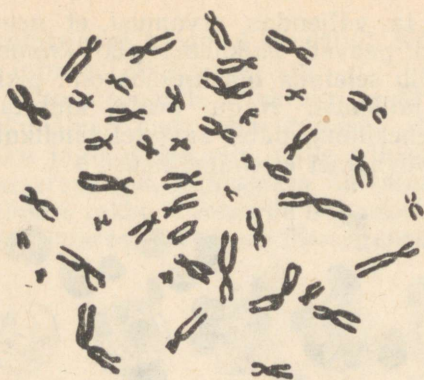
Kui mitoosi põhifunktsiooniks on iga kromosoomi materjali piinlikult täpne jaotumine rakupõlvkondade reas, siis kromosoomide järgnevuse organismide põlvkondade reas kindlustavad erilist tüüpi mitoosi mitte vähem täpsed seaduspärasused. Seda protsessi, mille abil toimub organismi sugurakkude kujunemine, nimetatakse meiosisiks.

Meioosi käigus konjugeeruvad omavahel kaks vastavat (homoloogilist) kromosoomi, mille organism sai isalt ja emalt. Nad moodustavad bivalendid, seejärel lähevad lahku ja liiguvad ilma jagunemiseta tütarakkudesse. Kaks tekkinud pooliku kromosoomide arvuga raku jagunevad mitoosi teel. Neist rakkudest kujunevad sugurakud — spermatoosidid või munarakud (joon. 2).

Järelikult, erinevalt keharakkudest, millel on kahekordne ehk diploidne kromosoomide garnituur isa ja ema poolt, on küpsetel sugurakkudel ainult ühekordne, haploidne kromosoomide garnituur. Inimesel on kõikide keharakkude tuumades 46 kromosoomi, spermatoosidides ja munarakus aga 23 kromosoomi.

Viljastamisel, mille keskseks momendiks on spermatoosidi tuuma ja munaraku tuuma liitumine, ühineb kaks haploidset kromosoomigarnituuri. Nii taastub viljastatud munarakus diploidne garnituur. Selles garnituuris on iga kromosoom esindatud kahekordselt — üks neist on pärit spermatoosidi tuumast, teine munaraku tuumast.

Nii viisi kaitsevad kolm evolutsioonis kinnistunud universaalset protsessi — mitoos, meiosis ja viljastamine — kromosoomide arvu ja struktuuri püsivust iga organismi



Joon. 3.

liigi juures. Kromosoomide arvu või struktuuri rikkumine toob kaasa organismi pärilike omaduste muutumise või tema tunnuste päritavuse seaduspärasuste muutumise.

Et vaadelda konkreetselt küsimust, missugust osa mängivad kromosoomid organismide arenemise protsessis, võiksime tuua klassikalisi näiteid kromosoomide tähtsusest selliste hästi uuritud objektide pärilikkuses ja arenemises, nagu äädikakärbes, mais ja hiired. Neid näiteid kirjeldatakse arvukate õpikute lehekülgedel. Ma tahan aga esitada teile kaasaegseid andmeid kromosoomide osast inimese arenemises. Uurimistööd selles valdkonnas avasid uue ajastu mitte ainult meditsiinis, vaid ka bioloogias üldse.

Alates möödunud sajandi lõpust püüdsid tsütoloogid selgitada, mida kujutab endast inimese pärilikkuse aparaat, kuid see osutus võimalikuks alles meie sajandi teisel poolel, kui meetodid rakkude kasvatamiseks väljaspool organismi ja kromosoomigarnituuride tsütoloogiliseks analüüsimiseks jõudsid kõrgele täiuslikkuse astmele.

Esimesed täielikud andmed inimese kromosoomide arvust ja struktuurist said rootsi teadlased Tijo ja Levan 1956. aastal. Praegu võib iga inimene, kes ohverdab tüki-kese nahka (umbes 1 mm<sup>3</sup>) või veidi verd (8 ml), mikroskoobi all näha oma kromosoomide garnituuri ja jõuda järeldusele, millised kromosoomid ta annab edasi oma järglastele.

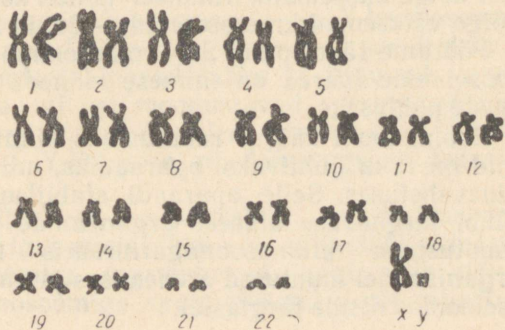
Inimese kromosoomid (vt. joon. 3) näivad esimesel pilgul ühesugustena. Kuid täpne tsütoloogiline analüüs, mis on tehtud paljudes maailma laboratooriumides, näitab, et

kromosoomid erinevad üksteisest kõigepealt suuruselt. Kõige väiksemad on 21. ja 22. paari kromosoomid. Nende mõõted on 1,5  $\mu$  piirides. Kõige suuremad on 1. ja 2. kromosoom — nende pikkus on vastavalt 10 ja 9  $\mu$ .

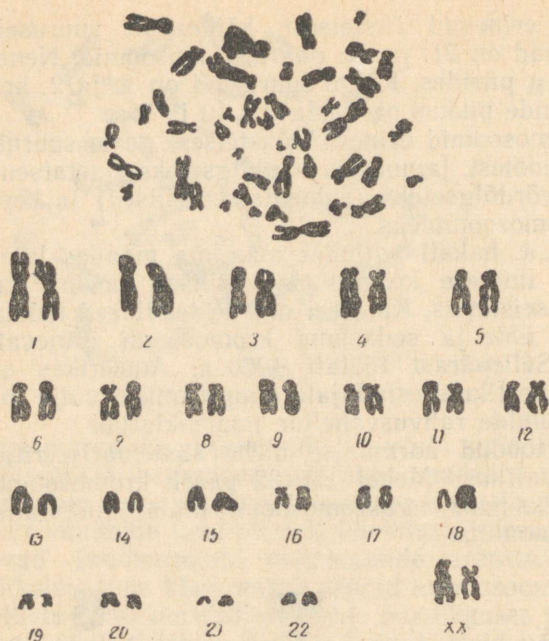
Inimese kromosoomid erinevad üksteisest peale suuruse ka struktuuri poolest, jagunedes võrdõlgseteks (metatsentrilised), mittevõrdõlgseteks (submetatsentrilised) ja kepikujulisteks kromosoomideks.

Pärast 1956. a. hakati paljudes maailma maades laialdaselt uurima inimese kromosoomi niihästi normis kui patoloogilises seisundis. Kuid eri maade teadlased hakkasid tähistama ühte ja sedasama kromosoomi erinevate sümbolitega. Sellepärast töötati 1960. a. Ameerikas eri maade tsütogeneetikute esindajate nõupidamisel välja inimese kromosoomide rahvusvaheline nomenklatuur.

Joon. 4 on toodud normaalse mehe süstematiseeritud kromosoomigarnituur. Mehei on 22 paari kromosoomi-autosoomi ja üks paar sugukromosoomi, mida tähistatakse X- ja Y-kromosoomina.



Joon. 4.



Joon. 5.

Joon. 5 on kujutatud naise kromosoomigarnituur. See vastab igas suhtes mehe kromosoomigarnituurile peale sugukromosoomide. Kui mehe sugukromosoomid on esindatud suure X- ja väikese Y-kromosoomiga, siis naisel on sugukromosoomide paaris kaks ühesugust X-kromosoomi.

Vastavalt inimese kromosoomide rahvusvahelisele klassifikatsioonile tähistatakse esimeste numbritega mõõtmetelt kõige suuremaid, viimasel kahel kohal seisavad aga kõige väiksemad kromosoomid — 21. ja 22. kromosoom.

Pöörame tähelepanu 21. kromosoomipaarile. Nende kromosoomide häired on inimese mõnede väga ohtlike haiguste põhjuseks.

Evolutsiooni käigus rakutuumas kinnistunud kromosoomid on raku juhtivaks aparaadiks, millel on tähtis osa ainevahetuses. Selle aparadi stabiilsus on ainevahetuse tüübi järgnevuse aluseks organismide põlvkondade reas. Muutustega kromosoomigarnituuris kaasnevad kõigil organismidel muutused arenemises ja omaduste päritavuse iseloomus nende järglastel.

Muutused inimese kromosoomide süsteemis võivad olla mitmesugused: esinevad niihästi häired kromosoomide arvus kui ka nende struktuuris. Neid muutusi võib avastada mikroskoobis. Kuid kromosoomi struktuur võib muutuda ka molekuli tasemel. Selliseid muutusi nimetatakse punktmutatsioonideks. Need lokaalsed kromosoomi lõigu muutused ei ole mikroskoopiliselt tuvastatavad.

Kõik loetletud kromosoomigarnituuri muutused toovad kaasa pärilikke haigusi või järske defekte inimese arenmises. Käesoleval ajal on nad tuntud inimese kromosoomhaiguste nime all.

Kromosoomhaiguste avastamine tõi kaasa uue meditsiiniharu sünni, mida kutsutakse meditsiiniliseks tsütogeneetikaks. Terve rida inimese haigusi ja arengudefekte, mille olemus ei olnud selge, osutus seotuks kromosoomide arvu või struktuuri häiretega. Vaatleme mõningaid kromosoomhaiguste juhte.

Algame sugukromosoomide süsteemi häiretest. Lubage meenutada, kuidas toimub normaalne soo kindlaksmääramine inimesel, ehk lihtsamalt öeldes, millest tulevad poisid ja tüdrukud. Soo määramise teaduslik seletus inimesel on väga lihtne ja seaduspärane. Nagu me juba nägime, on naistel kõigis rakkudes kaks ühesugust sugukromosoomi XX. Meioosis need XX-kromosoomid konjugeeruvad omavahel (vt. joon. 2) ja lähevad laiali erinevatesse munarakkudesse. Järelikult on sugukromosoomi osas naiste kõik munarakud ühesugused ja sisaldavad kõik ühe X-kromosoomi. Sellepärast kujutabki naine endast niinimetatud homogameetset sugu: sugukromosoomi osas on tal kõik gameetid ühesugused.

Erinevalt naistest on meestel kõigis rakkudes kaks erinevat sugukromosoomi: X-kromosoom ja Y-kromosoom. Meioosis konjugeeruvad ka nemad omavahel, seejärel aga reduktsioonjagunemises lähevad lahku ja liiguvad erinevatesse rakkudesse, millest moodustuvad spermatoosidid. Järelikult sisaldavad meestel pooled seemnerakud X-kromosoomi, pooled — Y-kromosoomi. Meessugu on heterogameetne sugu.

Viljastamisel ühinevad seemnerakud munarakkudega täiesti juhuslikult: igat munarakku võib viljastada niihästi X- kui Y-kromosoomiga spermatoosid, nagu võib näha tabelist 1. X-kromosoomiga spermatoosidi poolt viljasta-

tud munarakust areneb tütarlaps, Y-kromosoomiga spermatoosoidi poolt viljastatud munarakust areneb poeglaps.

Tabel 1

Munarakud	Spermatoosoidid	
	X	Y
X	XX	XY
X	XX	XY

Järelikult «vastutab» poisi või tüdruku sündimise eest mitte ema, vaid isa. Kuid laiades rahvamassides on sageli levinud just vastupidine arvamus. Nii olin ma ise ühes sünnitusmajas pealtnägijaks juhusel, kus mees süüdistas oma naist selles, et ta kolmandat korda sünnitas tütarlapse. Kui juba kedagi «süüdistada» sel juhul, siis ainult isa.

Nii mitoosi kui ka meioosi mehhanismis võivad vahel esineda häired. Meioosi muutus võib väljenduda selles, et reduktsioonijagunemise käigus kaks X-kromosoomi ei lahkne erinevatesse sugukromosoomidesse ja satuvad ühte munarakku. Teises munarakus ei ole sel juhul ühtki sugukromosoomi.

See oli esimene kromosoomhaiguse juhus, mille avastas Inglismaal 1959. a. Ford. Pärast seda hakati niisamasuguseid juhuiseid suurel hulgal leidma erinevates maades.

Kui kahe X-kromosoomiga munarakk viljastub normaalselt X-kromosoomiga spermatoosoidiga, siis areneb kolme X-kromosoomiga organism — sünnib tütarlaps (tabel 2). Kuid kolme X-kromosoomiga tütarlapsed ei arene tavaliselt normaalselt. Need on enamasti steriilsed tütarlapsed väljaarenemata munasarjadega. Real juhtudel on nad vaimiselt vähe arenenud.

Neil juhtudel, kui X-kromosoomiga spermatoosid viljastab hoopis ilma sugukromosoomita munaraku, tekib viljastatud munarakk-sügoot XO. Selle tulemusel areneb haigus, mida tuntakse Sereševski-Turneri sündroomi nime all. Seda haigust iseloomustab tütarlastel madal kasv, lühike kael, ilmne vaimne mahajäämus ja suguline viljatus.

Tabel 2

Munarakud	Spermatosoidid	
	X	Y
XX	XXX	XXY
O	XO	OY

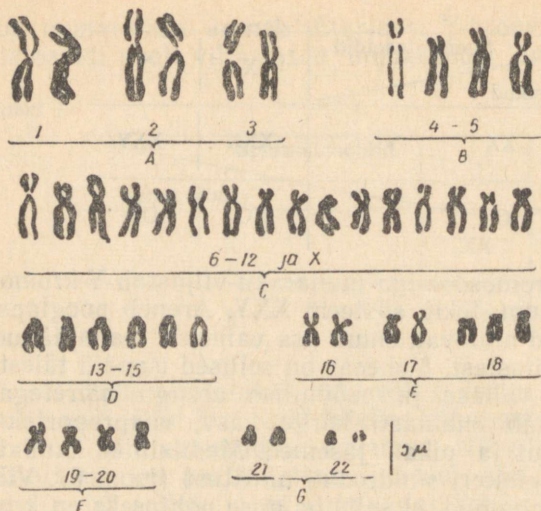
Kui kahe X-kromosoomiga munaraku viljastab Y-kromosoomiga spermium, tekib süsteem XXY. Areneb poeglaps. Need poeglapsed annavad suure osa vaimset mahajäänud laste koolide õpilastest. Meheas on sellised isendid täiesti viljatud, suurte vaimse ja psüühilise arengu häiretega. Neid iseloomustab enamasti kõrge kasv, ebaproportsionaalne kehaehitus ja pikad jäsemed. Meditsiinis kannab see haigus Klinefelteri sündroomi nimetust (joon. 6). Viimasel ajal on selgunud, et selle haiguse põhjuseks on kromosoomigarnituuri häire (kompleks XXY).

Organisme ühe Y-kromosoomiga pole avastatud. Nähtavasti ei ole nad X-kromosoomi täielikul puudumisel üldse arenemisvõimelised ja sellised isendid surevad välja varajastel arengustaadiumidel varsti pärast viljastamist.

Väärrib tähelepanu asjaolu, et Klinefelteri sündroomi korral (XXY) vastandub kahele suurele X-kromosoomile üks Y-kromosoom ja sellest olenemata areneb isasorganism, s. t. Y-kromosoomil on tugevad maskuliniseerivad



Joon. 6.



Joon. 7.

omadused. Hiljuti avastati Ameerikas Klinefelteri sündroomi juhud, kus ühe Y-kromosoomi kõrval esines kolm X-kromosoomi ja ometi arenes isasorganism, kuigi kõigi sellele haigusele tüüpiliste tunnustega.

Nagu öeldud, on inimesel peale X- ja Y-sugukromosoomide paari veel 22 paari niinimetatud autosoome. Lahknematus võib esineda mitte ainult sugukromosoomidel, vaid ka ükskõik millisel kromosoomide paaril neist kahekümnekahest. Teiste sõnadega, võib esineda kakskümmend kaks trisoomia poolt esilekutsutud haigust, sõltuvalt sellest, milline kromosoomide paar jäi lahknemata.

Vaatleme mõningaid autosoomide lahknemata jäämisega seotud haigusi.

Joonisel 7 on toodud trisoomiajuhus 18. kromosoomi juures. See muutus kromosoomigarnituuris põhjustab normaalse arenemise terava häire kõige varasemas arengus.

Sageli puudub sellise defektiga vastsündinutel kael, kõrva asemel leiame aga lihtsalt väljakujunemata nahakurru. Skeletilihased on arenemata. Need vastsündinud ei nuta, vinguvad vaid haledasti ja surevad mõne nädala jooksul pärast sündimist. Vaid vähesed neist elavad mõne kuu vanuseks. Selline haigus on 18. kromosoomi trisoomia tulemuseks.

Raske haiguse põhjustab ka 21. kromosoomi trisoomia. Selle haiguse resultaadid väljenduvad niinimetatud Downi sündroomis, s. t. täielikus nõdrameelsuses. Seda tüüpi haiged annavad psühhiaatriliste raviasutuste patsientide põhiosa.

Statistiline analüüs näitab, et Downi sündroomi sagedus vastsündinutel kasvab ilmselt ema vanuse suurenemisega, s. t. emade vananedes suureneb järsult 21. kromosoomi lahknemata jäämise sagedus munarakkude küpsemisel. Downi sündroomi eest vastutavad kahe 21. kromosoomiga munarakud. Mõnedel juhtudel on näidatud, et 21. kromosoomi trisoomia on seotud kindlate muutustega aminohapete ainevahetuses.

Tähtsaimaks haiguseks, mis on avastatud reas maades, on muutus mitte kromosoomide arvus, vaid struktuuris. Kõne all on jällegi väike 21. kromosoom.

Pöörame tähelepanu 21. kromosoomi paarile (joon. 8): üks selle paari kromosoomidest on normaalse suurusega, teine on aga kaotanud suure osa oma ainesest. Selle kaotusega ongi seotud erakordselt raske haiguse arenemine, mida nimetatakse pahaloomuliseks müeloidseks leukeemiaks. Esmakordselt avastati selline kromosoomihäire üheksal patsiendil Philadelphias, mille järgi vigastatud 21. kromosoomi hakati nimetama filadelfia kromosoomiks. Hiljem leiti sama hälve kromosoomigarnituuris Edinburgis enam kui kümnel pahaloomulist leukeemiat põdeval inimesel.



Joon. 8.

Ka nõukogude tsütoloogid uurisid Moskvas ja Leningradis pahaloomulist müeloidset leukeemiat põdejate kromosoomigarnituuri ja tegid kindlaks, et nendel haigetel on vigastatud 21. kromosoom, milles puudub pool ainet.

Tekib küsimus, millised kromosoomide ehituse iseärasused annavad neile võimaluse kontrollida organismi arenemist, kuidas kindlustavad nad ainevahetuse pärilikku iseloomu, eelkõige aga spetsiifiliste valkude sünteesi protsessi ja missugune side on kromosoomi ja ainevahetuse tüübi päriliku pidevuse vahel? Sellele küsimusele vastamine on üks eluiseelt tähtsatest ülesannetest, mille kallal töötavad paljude maailma maade tsütoloogid, geneetikud ja biokeemikud. Selle probleemi lahendamine on seotud tungimisega kromosoomi organisatsiooni saladustesse ja nende ainete ehituse iseärasuste selgitamisega, millest ta koosneb.

Uurijate rohkearvulisi katsetusi kroonis hiilgav edu: viimase kümne aasta jooksul avastati, et kromosoomi ehituse aluseks on kaks erakordselt olulist ainet — valkalus, mida kromosoomis esindavad histoonid ja desoksüribonukleiinhape. Kummutati arvamus, mille järgi põhiliseks geneetiliseks struktuuriks kromosoomis pidi olema valk. Seetõttu keskendati kõik jõupingutused DNH organisatsiooni iseärasuste ja omaduste lahendamisele. Ka selles osas kroonitsid biokeemikute tööd suured avastused (1953—1960. aastatel).

Millisel kujul on pärilikkuse informatsioon talletatud kromosoomide DNH-s? Sellele küsimusele on pühendatud palju artikleid ajakirjades ja ajalehtedes, seda probleemi arutati korduvalt erinevatel istungitel, erinevates auditooriumides. Lühidalt öeldes määrab nelja lämmastikaluse järjestus DNH pikas molekulis aminohapete järjestuse valgu molekulis.

Niiviisi kandus kromosoomide konkreetsete mõjumehhanismide uurimine raku ainevahetusele mikroskoopiliselt tasemelt üle molekulaarsele. Nende uurimistega selgitatakse probleemi, missugusel kujul on pärilikkuse informatsioon kirjas kromosoomide DNH-s ja kuidas teda antakse edasi tsütoplasmasse.

Meie teadmiste kaasaegset seisundit selles küsimuses valgustab järgmine lektor.

## NUKLEIINHAPETE BIOSÜNTEES

*Bioloogiadoktor G. Georgijev*

Praegusel ajal on hästi põhjendatud vaatekoht, mille järgi DNH on pärilikkuse materiaalne kandja. Temas on talletatud informatsioon aminohapete järjestuse määramiseks valgu molekulis. Sealjuures üks geen sisaldab informatsiooni ainult ühe valgu molekuli jaoks. On teada ka see, et valgusünteesi teostab DNH RNH vahendusel.

Peatun lühidalt nukleiinhapete biosünteesi küsimusel.

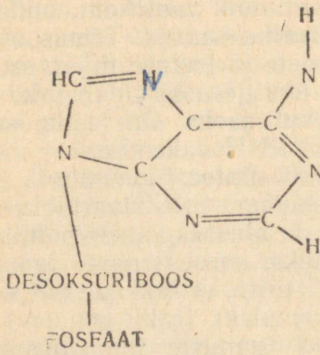
Nukleiinhapete sünteesi probleem on molekulaarbioloogias üks kesksemaid. See süntees on aluseks kahele põhilisele bioloogilisele nähtusele: esiteks, enesesarnaste taastootmisele reas põlvkondades selle tõttu, et rakkude paljunemisel taastoodetakse geenide kompleks (raku genoom), teiseks aga geneetiliselt määratud tunnuste ilmnemisele arenemise protsessis. Teiste sõnadega, uurides nukleiinhapete biosünteesi protsesse, uuritakse molekulaarsel tasemel pärilikkuse ja arenemise kardinaalseid üldbioloogilisi nähtusi.

Informatsiooniteooriast laenatud terminitega tähistatakse nukleiinhapete biosünteesi kui «duplikatsiooni» (või «reduplikatsiooni») ja «transkriptsiooni». «Duplikatsiooni» all mõistame DNH sünteesi, kuna selles protsessis toimub rakkude geneetilise aparadi kahekordistumine, järelikult aga ka temas talletatud informatsiooni kahekordistumine.

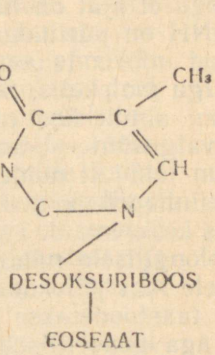
«Transkriptsiooniks» nimetatakse RNH sünteesi, kuna see kujutab endast nagu teate kirjutamist, mis antakse geneetiliselt aparadilt rakule üle RNH kujul, s. o. sellisel kujul, mida edaspidi võib dešifreerida ja «tõlkida» nukleotiidide koodist aminohapete koodi. Niiviisi saadakse ja realiseeritakse genoomis sisalduvat informatsiooni, s. t. toimub tema kasutamine spetsiifiliste valkude sünteesiks.

Nii DNH kui ka RNH sünteesiprotsessid baseeruvad nukleiinhapete koostisse kuuluvate aluste komplementaarsusel, printsiibil, mis on nukleiinhapete vastastikuse toime aluseks ja kindlustab informatsiooni edasiandmise funktsiooni täitmise nende poolt. Alused, mis kuuluvad nukleiinhapete ahelate koostisse, seostuvad üksteisega täiesti kindlal viisil: adeniin tümiiniga (või uratsiiliga) ja guaniin tsütosiiniga (joon. 9). Mõlematel juhtudel moodustuvad aluste vahel vesiniksidemed. Esimesel juhul moo-

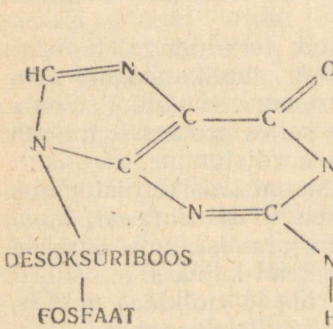
ADENIIN



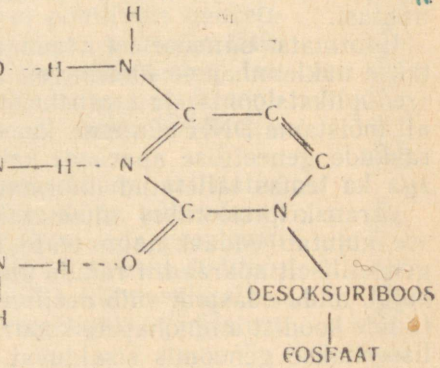
TOMIIN



*Handwritten notes:*  
 e = eH  
 e = eH  
 e = eH  
 N



GUANIIN

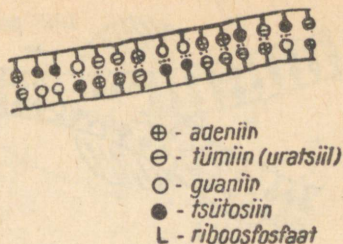


Tsitotosiin

dustub kaks, teisel — kolm vesiniksidet. See vastastikune toime on rangelt spetsiifiline. Selliseid aluste paare nimetatakse komplementaarseteks (teineteist täiendavateks).

DNH molekulid kujutavad endast kaheniidilist struktuuri, mille kumbki niit koosneb vahelduvaist nukleotiididest. DNH kaheniidiline ehitus sõltub tema ahelate komplementaarsusest.

See tähendab, et ühe ahela igale alusele vastab alati teise ahela komplementaarne alus (joon. 10). DNH niidid on spiraalselt teineteisele keritud. Adeniinile vastab alati tümiin, guaniinile tsütosiin. DNH kaheniidiline struktuur sõltub nimetatud aluste vaheliste vesiniksidemete vastastikusest toimest. Ahelate komplementaarsus on nukleiinhapete biosünteesi aluseks.



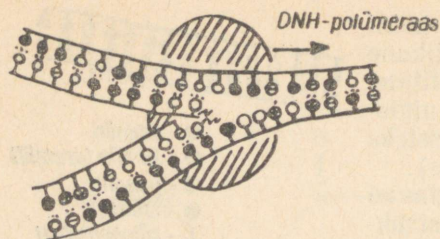
Joon. 10.

Vaatleksime neid protsesse lähemalt.

DNH biosüntees, nagu ka teised organismides kulgevad reaktsioonid, toimub valkkatalüsaatorite — fermentide — osavõtul. Erinevalt enamikust teistest reaktsioonidest on sellel sünteesil niinimetatud matriitsiline iseloom. See tähendab, et reaktsiooniproducti koostis sõltub täielikult väljastpoolt laekuvast materjalist, mis ongi matriitsiks. Vaatleme juhust, kui matriitsiks on üheniidiline DNH, mida on kerge saada tavalisest kaheniidilisest, kui lõhkuda kuumutamiseega vesiniksidemed komplementaarsete aluste vahel.

Valkferment kinnitub DNH molekulile ja hakkab liikuma piki DNH matriitsi molekuli, kasvatades sealjuures uut DNH ahelat. Igal järjekordsel uue nukleotiidbloki juurde-liitmisel ehitatavasse DNH molekulisse peab uus nukleotiid hõivama kindla positsiooni fermentil. Sellesse positsiooni saab aga asuda ainult see nukleotiid, mille alused on komplementaarsed järgmise DNH aluse suhtes, mis on matriitsiks. Kui DNH matriitsis on näiteks tümiin, siis saab ehitatavasse DNH-sse liituda antud kohal ainult adeniinalus. Niiviisi on uus, sünteesitav ahel komplementaarne esimese ahela — matriitsi suhtes.

Otsekohe pärast selle ahela moodustumist seostuvad tema alused matriitsi ahela alustega ja üheniidilisest ahe-



Joon. 11.

last tekib kaheniidiline. Kui ferment liigub edasi piki matriitsi ahelat ja eraldub sellest, siis on üheniidilise molekuli asemel juba kaheniidiline DNH ahel.

Looduses toimub süntees põhiliselt kaheniidilise DNH matriitsil, kuid protsessi sisu jääb sealjuures samaks. Ainsaks täiendavaks momendiks on see, et enne komplementaarsete ahela ehitamist lõheneb DNH kaheniidiline molekul kaheks ja kumbki pool on komplementaarahela sünteesil matriitsiks. Lõhenemise põhjustavad seni veel tundmatud faktorid, mille selgitamine kujutab endast olulist probleemi.

Kui ferment läbib pikisuunas DNH molekuli, siis moodustub kaks DNH molekuli, kusjuures kumbki neist sisaldab ühe vana ja ühe uue ahela. Mõlemad molekulid on identsed selle DNH molekuliga, millest nad põlvnevad.

Selline «kahvel» (joon. 11), mis koosneb DNH ühest vanem- ja kahest tütarahelast, võib olla nähtav mitte ainult elektron-, vaid isegi optilises mikroskoobis. Loomulikult on võimatu näha optilises mikroskoobis DNH molekuli ennast, kuna ta läbimõõt on umbes kaks miljondikku millimeetrit. Bakterite DNH molekuli pikkus on aga kuni 1 mm. Kui DNH tugevasti «märkida» radioaktiivse isotoobiga, seejärel aga viia valgustundlikku emulsiooni, siis võib valgustatud hõbedaterade järgi näha pikki molekule (joon. 12).

Järelikult on DNH komplementaarsete sünteesi protsess selle põhjuseks, et mõlemad paljunemisel tekkivad rakud sisaldavad võrdse informatsioonivaru. Loomulikult on see nii ainult sel korral, kui protsess toimub normaalselt ega esine selliseid häireid, millest kõneles A. Prokofjeva-Belgovskaja.

Pakub huvi asjaolu, et kuigi DNH määrab valgustruktuuri, ei võta ta ise vahetult osa valgustünteesist. Seoses



sellega on juba ammu esitatud hüpotees, mille järgi DNH matriitsil sünteesitakse RNH, mida omakorda seejärel kasutatakse valgu sünteesiks.

See hüpotees leidis katselist kinnitust 1961. a., kui avastati matriits-RNH, mis täidabki kõnesolevat funktsiooni. Rakus on teda umbes 2%, mistõttu ta jäi kauaks ajaks märkamatuks. Suhteliselt palju sisaldavad teda kromosoomid. Kromosoomidest võib matriits-RNH-d saada puhalt kujul suurel hulgal.

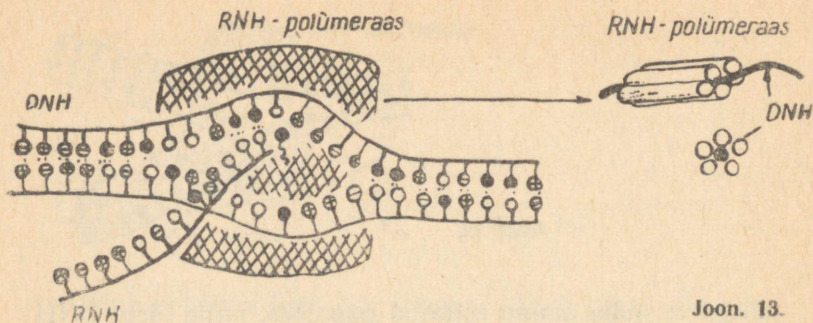
Matriits-RNH süntees ei erine printsiipiaalselt DNH sünteesist (joon. 13). Ferment RNH-polümeraasi toimel eemalduvad DNH molekuli lokaliseeritud osas kaks niiti teineteisest, mille tagajärjel vabanevad nende alused. Komplementaarsuse printsiibi järgi liituvad neile kohtadele need nukleotiidblokid, mis on komplementaarsed vastavate DNH molekuli blokkidega.

Selle tulemusel tekib üheniidiline RNH ahel, mis on komplementaarne ühega DNH ahelatest, mis oli sünteesil matriitsiks. Kui ta aga on esimese ahelaga komplementaarne, siis järelikult on ta identne teise ahelaga.

Seejärel taastub DNH ahela kaheniidiline struktuur, üheniidiline RNH jääb aga vabasse olekusse. Kui RNH-polümeraas läbib oma tee ja vabaneb DNH ahelast, siis vabaneb sealjuures üks matriits-RNH molekul. Kui DNH vastab ühele geenile, siis tema järgi sünteesitud RNH on matriitsiks ühe fermenti sünteesil.

Sellist sünteesi skeemi kinnitab RNH-polümeraasi elektronmikroskoopiline uurimine. Saadi elektronogramm, millel on näha ferment RNH-polümeraas kuue silindri kujul, mille vahel on kanal. Kanali ava läbib DNH niit.

Matriits-RNH sünteesitakse DNH matriitsil kromosoomides. Ta kannab informatsiooni kõigi raku valkude sünteesiks. Kuid matriits-RNH üksi ei suuda luua valku.



Joon. 13.

Valgu loomiseks on vaja vastavat masinat. Selleks masinaks on ribosoomi- ja transport-RNH süsteem. Matriits-RNH programmeerib selle süsteemi ning võib talle anda informatsiooni uue valgu loomiseks.

Sellest valgu sünteesi süsteemist võtab osa veel kaks tüüpi RNH-d: ribosoomi-RNH, mis loob ribosoomi struktuurse aluse (selles toimub valgu süntees) ja transport-RNH.

Neid kaht RNH tüüpi sünteesitakse samuti DNH-matriitsil. Esinevad erilised geenid, mis ei sünteesi mingit spetsiaalset matriits-RNH-d, nende DNH võtab osa ribosoomi- ja transport-RNH sünteesist. Ribosoomi-RNH ja transport-RNH moodustavad rakkude RNH põhiosa. Sealjuures on aga väga vähe gene, millel sünteesitakse need RNH tüübid, nad moodustavad ühe sajandiku kuni kümnendiku kogu raku geneetilisest aparaadist. Seetõttu peavad need geenid töötama erakordselt suure intensiivsusega, et tagada kogu ribosoomi- ja transport-RNH süntees.

Nende RNH tüüpide sünteesi uurimine andis võimaluse asuda ühe ammust ajast kõigile tsütoloogidele tuntud rakukomponendi funktsiooni analüüsimisele, mille tähendus seni mõistatuseks oli. Ma räägin kõikides eluvõimelistes rakkudes esinevast tuumakesest.

Selgus, et tuumake ongi selleks struktuuriks, milles toimub ribosoomi- ja transport-RNH ja nähtavasti ka ribosoomide endi moodustumine. Seega on tuumake raku organiks, milles luuakse masin, mis edaspidi hakkab sünteesima valku. Kuid nendes masinates ei ole veel programme. Nad kõlbavad iga valgu sünteesiks, programm antakse neile aga matriits-RNH abil. Kuidas see toimub, kuulete järgmises ettekandes.

Lõpuks peatun lühidalt ühel praegu päevakorda kerkinud olulisimal probleemil, nimelt küsimusel nukleiinhapete sünteesi regulatsioonist rakus.

Asi on selles, et iga organismi rakk, vaatamata sellele, millise organi või millise koe koostises ta asub, sisaldab täieliku kompleksi informatsiooni, täieliku genoomi, s. t. ta kannab tervet informatsiooni, mis on vajalik kogu organismi valkude ehitamiseks. Kui töötaksid kõik rakkude geenid ja sünteesitaks kõiki matriits-RNH-sid, siis ei oleks mingeid erinevusi ja kõrgeltorganiseeritud inimese asemel eksisteeriks täiesti ühesuguste rakkude kogumik, ühtlik rakumaß.

Kuid tegelikkuses seda ei juhtu. Ei juhtu tänu sellele, et tunduv osa raku genoomist on pärsitud ega võta osa matriits-RNH sünteesist. Ainult suhteliselt väike osa gene igas rakus võtab osa matriits-RNH sünteesist. Just sellest sõltubki erinevate rakkude diferentseerumine — maksa, naha, lihaste jm. rakkudeks.

Nende rakkude loomuse uurimine, mis suruvad maha suurema osa geenide aktiivsuse ja annavad antud raku tegutsemisvõimaluse ainult genoomi väikesele osale, on üks molekulaarbioloogia põhiülesannetest kaasaegsel etapil. Selle probleemi lahendamine annab võimaluse diferentseerimise mehhanismi mõistmiseks, mille läbi ühest diferentseerumata munarakust areneb see mitmekesine ja keeruline organism, mis esineb täiskasvanud olekus.

Sellesuunalised uurimistööd aitavad mõista sellise erakordselt keerulise nähtuse mehhanismi, kui seda on organismi rakkude ja kudede, sealhulgas ka kasvajarakkude normaalne ja patoloogiline kasv.

## KAASAEGSED VAATED VALKUDE SÜNTEESILE

*Bioloogiakandidaat L. Kisseljov*

Suur tähelepanu, mida praegu pööratakse valkude biosünteesi probleemile, on kergesti mõistetav. Just nimelt valgumolekulide moodustumisel toimuvad muundumised, mida hakati uurima alles viimastel aastatel ja mis tõid molekulaarbioloogiale laialdase kuulsuse. Kõne all on valgusünteesi koodi dešifreerimine, polüribosoomide, informatiivse ja transport-RNH avastamine jne. Kuid selleks,

et mõista neid molekulaarbioloogia viimaste aastate suur-saavutusi ja nende tähtsust täiel määral hinnata, tuleb kas või skemaatiliselki esitada põhilised vaatekohad valkude moodustumisele, nii nagu me seda protsessi praegu endale ette kujutame.

Valkude süntees toimub ribosoomidel (või nende sees). Just nimelt ribosoomides ristuvad kaks voolu — tuumast informatiivse (matriits-)RNH kujul tulev informatsiooni vool ja «ehitusplokkide», plasmast laekuvate aminohapete vool. Ma ei räägi matriits-RNH-st, kuna G. Georgijev tutvustas teid selle ühendiga.

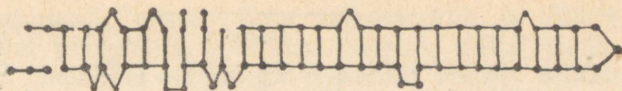
Mis puutub aminohapetesse, siis nad satuvad ribosoomi mitte lihtsalt aminohappe kujul, vaid elavad «tee peal» üle suure «vintsutamise». Seetõttu on mõtet analüüsida «toor-materjali» — aminohapete — teekonda etappide kaupa.

Esimene staadium. Aminohape reageerib teise happega — adenosinotriifosforhappega (ATF). ATF on enamiku elusorganismides kulgevate keemiliste reaktsioonide universaalseks energiaallikaks. Nii nagu akumulatoorit laetakse elektrienergiaga, nii ka aminohappe molekuli pärast kokkupuudet ATF-ga rikastub energiaga ehk keemikute väljenduse järgi, muutub reaktsioonivõimeliseks. Pakub huvi, et kokkupuute tulemusel tekkinud pika ja harjumatu nimetusega ühend aminoatsüüladenülaat (AAA) on nii ebapüsiv, et võib lahuses laguneda isegi tavalise vee toimel, millega ta reageerib energiliselt.

Tegelikuses aga AAA ikkagi on olemas, kuid ainult seotuna erilise valguga — fermenteeriva, mis seostabki aminohappe ATF-ga. Seda fermenti nimetataksegi aktiveerivaks, kuna tema pinnal aminohape muutub aktiivseks ATF molekuli aktiivsuse kaotamise arvel, mis annab aminohapetele üle osa oma energiast.

Edaspidi ilmub reaktsiooniahelasse uus ühend — transport-ribonukleinhape (tRNH). Kuna tal on tähtis osa järgnevatel valkude biosünteesi etappidel, tuleb temast jutustada mõnevõrra üksikasjalisemalt.

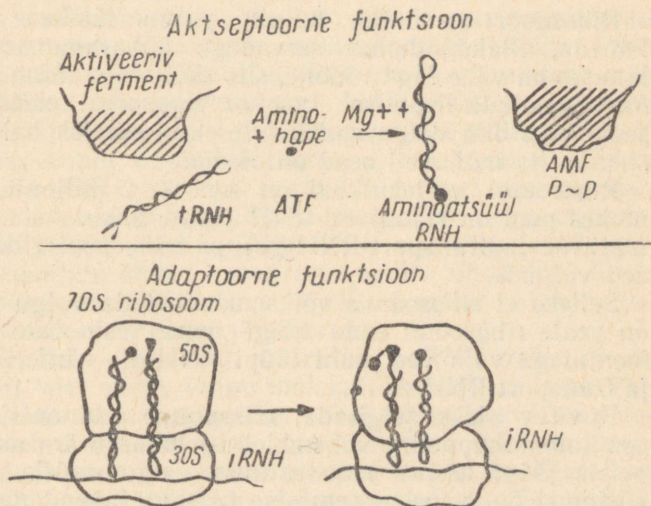
tRNH molekule näeme elektronmikroskoopilistel fotodel umbes 100 Å pikkuste ja 20—25 Å läbimõõduga kepikes-tena. Isegi saja tuhande kordsete suurenduste juures on nende osakeste suurus fotol vaid 2—3 mm. Transport-RNH koosneb ribonukleotiididest, monomeeridest, mida ühes molekulis on 70—80. tRNH molekuli kaal on erinevalt teisest senituntud nukleinhapetest väike — ainult 25 000.



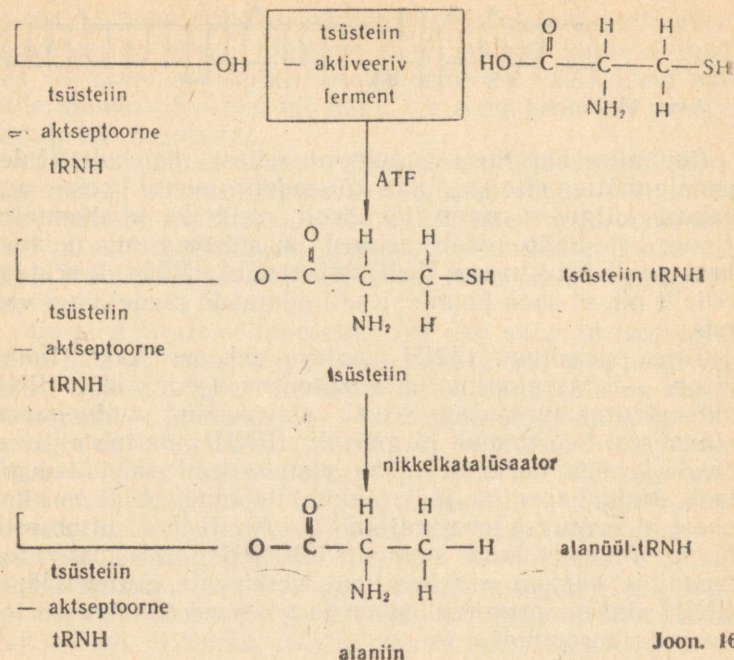
Joon. 14.

Ruumilise kujutluse saamiseks sellest molekulist tuleb endale mõttes ette kujutada kõisredelit, mis ei koosne aga kahest külgtöest nagu tavaliselt, vaid on «katkematu» (joon. 14). Selle redeli astmed on sidemed, mis hoiavad kaht poolt koos nagu tõeliseltgi redelil. Nüüd keerutage redelit nii, et saab kolm spiraali pööret ja mudel ongi valmis.

Teine staadium. tRNH molekulidel on kaks funktsiooni — aktseptoorne ja adaptoorne (joon. 15). tRNH aktseptoorne funktsioon seisab aktiveeritud aminohapete sidumises. See toimub järgmiselt: tRNH kinnitub aktiveerivale fermentile, millel juba «istub» aminoatsüül-ladenulaat. Aminohappeline jääk lahkeb ülejäänud ATF molekuli osast ja kantakse fermenti abil üle tRNH-le — liitub selle lõppu. Moodustunud aminoatsüül-RNH jätab maha fermenti ja hakkab eksisteerima iseseisvalt. Sellega lõpeb tRNH aktseptoorne funktsioon ja edasised sündmused toimuvad ribosoomides.



Joon. 15.



Ribosoom meenutab kujult paksu lühikese jala ja lameda, allakäändunud servadega kübaraga seent. Kui lahuses on vähe  $\text{Mg}^{++}$ -ioone, siis «kübar» eraldub «jalast»,  $\text{Mg}^{++}$ -soolade lisamisel taastub ribosoomi ehitus. Ribosoom võib olla valgu molekulide sünteesimiskohaks ainult siis, kui ta mõlemad osad on olemas.

Ribosoomi molekulkaal on umbes 4 miljonit, millest umbes pool on ribosoomi-RNH (mitte ära vahetada informatiivse ja transport-RNH-ga) ja teine pool ribosomaalsed valgud.

Selleks et ribosoomis võiks moodustuda valgu molekul, on peale ribosoomi enda kõigi temas esinevate valkfermentidega vaja veel kaht tüüpi RNH-d — informatiivset ja transport-RNH-d.

Huvitav oleks selgitada, missugune aminoatsüül-RNH osa (aminohappeline või nukleiin-) määrab ära aminohappelise jäägi asendi moodustuvast valgu molekulis. Seda küsimust õnnestus teravmeelse katsega lahendada prantslasel F. Chapeville'il (joon. 16). Ta tuli toime ühe amino-

happe muutmisega teiseks ilma aminoatsüüli ja tRNH vahelist sidet rikkumata. Kunstlik hübriid, millel «tsüsteiin»-tRNH ühendatialaniiniga tsüsteiini asemel, annab suurepärase võimaluse selle ühendi kummagi osa tähtsuse kontrollimiseks.

Jääb vaid üle jälgida, kuhu satubalaniinijääk molekulis — sinna, kus peab olemaalaniin, või sinna, kus on normaalselt tsüsteiini koht. Katse näitas selgesti, etalaniin hõivas valgus tsüsteiini koha. Teiste sõnadega, aminohappe koha valgu molekulis määrab tRNH, aga mitte aminohape ise. See vormilt paradoksaalne järeldus langeb olemuselt suurepäraselt kokku Cricki ja Hoaglandi adaptoorse hüpoteesiga. Vastavalt sellele hüpoteesile täidavad tRNH molekulid adaptorifunktsiooni aminohappe kohaldamisel nukleiinmatriitsile.

See võib toimuda järgmiselt: iRNH (matriitsmolekul) ja tRNH (adaptormolekul) nukleotiidide vahel tekivad kindlad seosed, mis on spetsiifilised, iga aminohappe jaoks iseloomulikud. Kui matriits sisaldab teatud aluste järjekulisuse, mis on iseloomulik näiteks tsüsteiinile, siis peab selle piirkonnaga seostuma ainult tsüsteiin-tRNH ja ei mingi teine, sõltumata sellest, milline aminohape kinnitub tRNH lõppu, kuna aminoatsüülosa ei seostu matriitsiga ja aminohappe asukoha määrab täielikult tRNH.

Kolmas, ribosomaalne staadium algab arvatavasti oma koha otsimisest ribosoomis, mida teostab tRNH. Selle koha määrab aga iRNH. Kui iRNH koosneb näiteks uridüüljääkidest, siis fenüülalaniini sisaldav tRNH saab sattuda koos aminohappejäägiga ribosoomi ja selles ajutiselt kinnituda. Antud matriitsi juures ei oma sellist võimet ükski teine tRNH. See-eest matriitsi juures, mis koosneb tervikuna adenüülnukleotiididest, saab kõik õigused lüsinispetsiifiline tRNH, ülejäänud on aga õigusetud jne. iRNH keemiline ehitus «programmeerib» ribosoomi, ütleb ette, missugused tRNH-d on vajalikud antud valgu molekuli sünteesiks ja millises järjekorras.

Kuid kontakt ribosoomi, matriitsi ja tRNH vahel ei ole iseenesest veel piisav valgu molekuli moodustamiseks. On vaja, et kahe aminohappejäägi vahel tekiks keemiline side. Selle sideme (peptiidside) moodustumine teostub spetsiaalsete ribosoomides esinevate fermentide osavõtul. Kui kaks aminohappejääki ühinevad omavahel, siis üks kahest tRNH-st jääb ilma aminohappeta ja pöördub tagasi lahu-

sesse uue molekuli järele. Teine tRNH jääb seotuks dipeptiidiga (kahe üksteisega ühinenud aminohappega). Valgu molekuli kasvades asub tema lõpul kogu aja tRNH molekul, mis asendub pidevalt uue, saabuva aminoatsüül-RNH-ga.

Loomulikult oleks naiivne mõelda, et kõik siin kirjeldatud valgu molekuli formeerumise käigus toimuvad reaktsioonid täpselt peegeldaksid asjade tegelikku käiku. See on vaid primitiivne, lihtsustatud ja võib-olla et üksikutes osades ka ebaõige skeem.

Rida küsimusi jääb aga ebaselgeteks ja nõuab teravat tähelepanu. Kuidas tunnevad üksteist ära tRNH ja ühe kindla aminohappe jaoks spetsiifilised aktiveerivad fermenteid? Kuidas töötab see imepäraselt täpne, eksimatu molekulaarmehhanism? Ribosoomis esineb ribosoomi-RNH, mis moodustab kolmandiku kuni poole kogu ribosoomi ainest. Kuid esitatud skeemis saime hakkama täiesti ilma ribosoomi-RNH-ta. Kindlasti on sellel RNH tüübil oluline funktsioon (või funktsioonid), mida me aga praegu täpselt ei tunne. Selle küsimuse kohta käivad hüpoteesid ei ole katseliselt põhjendatud. Samasugune olukord valitseb ka ribosomaalsete valkude suhtes.

Ei ole selge, kuidas algab polüpeptiidahela ehitamine ja kuidas see viiakse lõpule. Me kujutame endale ette konveieri tööd, kuid ei tea, kuidas ta käivitub ja välja lülitub.

Vähem uuritud küsimuste nimekirja võiks jätkata, kuid ka öeldust nähtub, et iseenesest küllalt olulised edusammud valgu sünteesi uurimisel tõstatasid rea uusi ja väga huvitavaid probleeme.

Öeldust võib tekkida mulje, nagu oleks valgu sünteesi probleem puhtteoreetiline, et teadlased püüavad avastada selle üksikasju huvitumata vahetult eluga seotud küsimustest, huvi tundmata praktika vastu. Säärane arvamus on sügavalt ekslik. Sellest, kui hästi me teame, kuidas toimub valgu molekulide kujunemine, sõltub, kui kiiresti me õpime saama mitte neid molekule, mida meile valmistab loodus, vaid neid, mida me ise tahame saada.

Etteantud koostise ja ehitusega valkude süntees pakub hiiglaslikke, tõeliselt fantastilisi perspektiive meditsiinilisi-bioloogiliste, põllumajandus- ja teiste teaduste ning samuti ka paljude rahvamajanduse harude arenguks.

## PÄRILIKKUSE MUUTMINE

*Akadeemik I. Knunjants, N. Lošadkin*

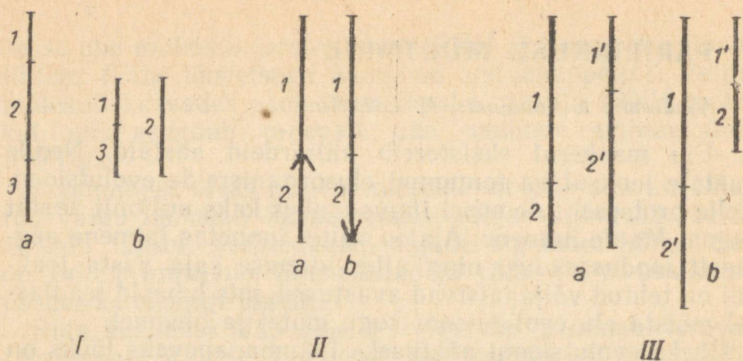
Elu maakeral eksisteerib miljardeid aastaid. Nende aastate jooksul on toimunud elusorganismide evolutsioon. Selle protsessi tulemusel ilmus umbes kaks miljonit aastat tagasi Maale inimene. Ajaloo vältel tunnetas inimene aeglaselt looduseadusi ning alles viimase saja aasta jooksul on tehtud väljapaistvad avastused, mis lubasid teadlastel mõista elu evolutsiooni kogu mõtet ja olemust.

Üheks evolutsiooni põhiliseks liikumapanevaks jõuks on organismide võime muteeruda, s. t. muuta oma pärilikkust. Ilma mutatsiooni ja sellele järgneva valikuta ei oleks muutlikkust ja elu poleks kunagi saanud areneda kaugemale oma esialgsetest vormidest. Viimase aastakümne jooksul on molekulaarbioloogia saavutanud selliseid suurepäraseid tulemusi, mida võib võrrelda vaid edusammudega aatomenergia ja kosmilise ruumi uurimises. Tänu nendele saavutustele saadi ettekujutus pärilikkuse ja mutatsiooniprotsesside olemusest molekulaarsel tasemel. Ei ole kaugel aeg, kus inimene hakkab ise aktiivselt sekkuma looduse tegevusse ja juhtima evolutsiooniprotsessi.

Kromosoomid ja geenid — pärilikkuse kandjad — avastati XX sajandi alguses. Samal ajal märkasid teadlased esmakordselt ka nende häireid, mida hakati kutsuma mutatsioonideks. Selle termini võttis kasutusele Hugo de Vries, kes koos Tschermaki ja Corrensiga tegelikult teistkordselt avastasid pärilikkuse seadused 1900. a., s. o. 35 aastat pärast Gregor Mendelit<sup>1</sup>.

Protsess, mille käigus toimub rakkude jagunemine ja kromosoomide ning geenide kahekordistumine, on erakordselt täpne. Ta viib miljonite ja miljardite rakkude ilmumisele, millel kõigil on täpselt ühesugused kromosoomid ja geenid. Kuid vahetevahel, umbes üks kord iga tuhande kuni miljoni juhtumi kohta, esineb selles protsessis rike. Sel juhul ei ole uue raku kromosoomid enam absoluutselt sarnased vanadega. See ongi mutatsioon.

<sup>1</sup> Pärilikkuse järsud, hüppelised muutused, mida de Vries hakkas kutsuma mutatsiooniks, olid teada tunduvalt varemini. Juba 1590. a. kirjeldas Heidelbergi apteeker Sprenger uue vereurmarohu vormi sügavalt sisselõikunud sulgjaduste lehtedega. Ka selle taime järglaste lehed olid alati sulgjadused. Palju mutatsioone kirjeldati XVII—XIX sajandil, eriti viljapuudel. (*Tõlkija märkus.*)



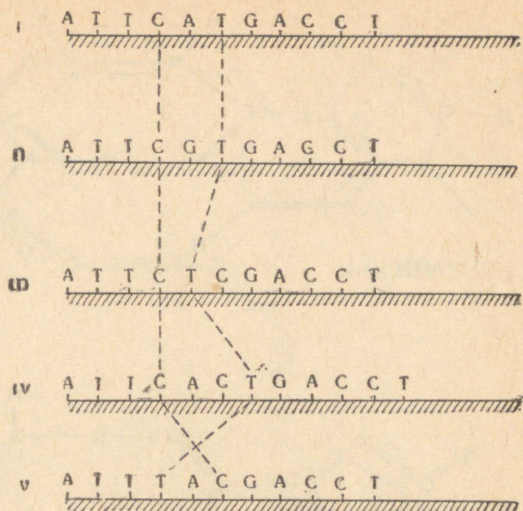
Joon. 17.

Mutatsioon võib toimuda terves kromosoomis või tema suures osas — selliseid mutatsioone nimetatakse kromosoommutatsioonideks. Mutatsioone kromosoomi väikeses osas — geenis — või täpsemalt desoksüribonukleinhappe (DNH) molekuli lõigus nimetatakse geen- ehk punktmutatsioonideks.

Ioniseerivate kiirguste toimel tekkivad kromosoommutatsioonid võivad olla väga erinevad. Eristatakse deletsiaid (kromosoomi fragmendi väljakukkumine), inversioone (osa kromosoomi pöörduv 180° võrra ja liitub kromosoomi ülejäänud osaga vale otsaga), translokatsioone (osa ühest kromosoomist satub teise kromosoomi) ja teisi hälbeid (joon. 17). Sisuliselt võiks sellesse mutatsioonirühma lugeda ka kromosoomide jagunemise häired, mis vahel esinevad meioosis. Niisugused häired võivad viia mõne kromosoomipaari lahknemata jäämisele, mis edaspidi viljastamise ja edasise jagunemise käigus võib viia mõne kromosoomi puudumisele või, vastupidi, liigsele esinemisele rakus. Allpool peatume üksikasjaliselt sellistel kromosoomide muutustel ja nende tulemustel.

Geenmutatsioonid tekivad tavaliselt väikeste kiirgusdooside või keemiliste toimeainete mõjul kromosoomile. Muutuste iseloom võib sel juhul olla samasugune kui kromosoomis — deletsiaid, inversioonid jt. (joon. 18).

Meenutame, et vastavalt Watsoni ja Cricki mudelile eeldab DNH kahepiraalliline struktuur kahe aluste paari komplementaarsust: adeniin(A)—tümiin(T) ja guaniin(G)—tsütosiin(C). Just ainult nende paaride vahel võivad moo-

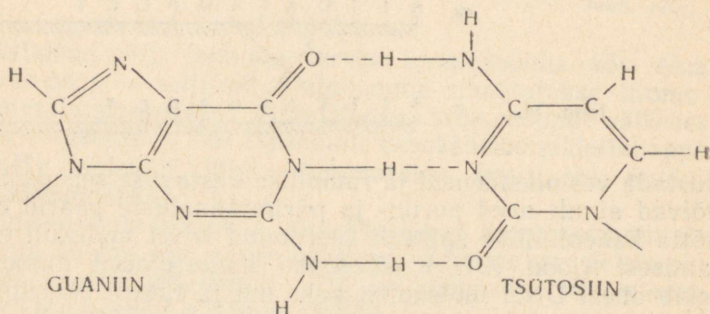
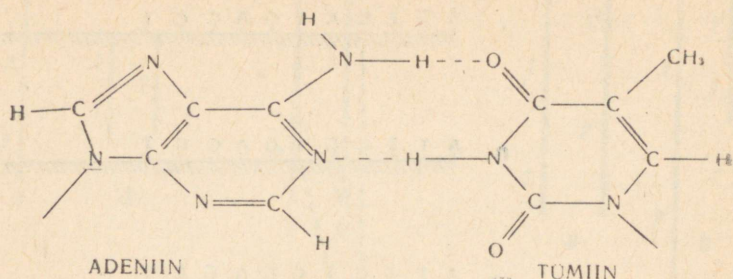


Joon. 18.

dustuda vesiniksidemed ja ruumilise vastavuse seisukohalt võivad ainult need puriin- ja pürimidiinaluste paarid osa võtta kaheniidilise spiraali keerdunud DNH molekuli ehitamisest (joon. 19). Kromosoomi kahestumisel mitosis tekib ühest DNH molekulist kaks uut ja täiesti ühesugust ainult tänu nende kahe aluste paari rangele komplementaarsusele. Kui mingisugused põhjused rikuvad seda komplementaarsust, siis võib see järgmistel jagunemistel viia aluste järjestuse muutumisele nukleinhapete keerulises struktuuris, milles tegelikult peitubki geen- või punktmutatsiooni mõiste (vt. näited joonisel 17).

Kõige rohkem pakuvad selles suhtes huvi mõnede keemiliste toimeainete (nn. keemiliste mutageenide) poolt esilekutsutud mutatsioonid. Nende ainete toimet uurisid esimestena Auerbach ja Rapoport. Selliste ainete hulka kuuluvad lämmastikushape, alküülivad ühendid (ipriidid, etüleenimiinid, alküülsulfaadid jt.), aluste halogeen- ja muud derivaadid (5-broomuratsiil, 5-broomdesoksüüridiin, 2-aminopuriin, 2,6-diaminopuriin jt.), mõned nukleofiilsed reagentid (näiteks hüdroksüülamiin), värvained (akridiinoranž, metüleensinine) ja rida teisi ühendeid. Enamuse selliste ainete toimemehhanism on praeguseks ajaks küllalt hästi teada. Näitena vaatleme mõnede ühendite toimet.

Lämmastikushappe mutageenset toimet uuriti esmakord-

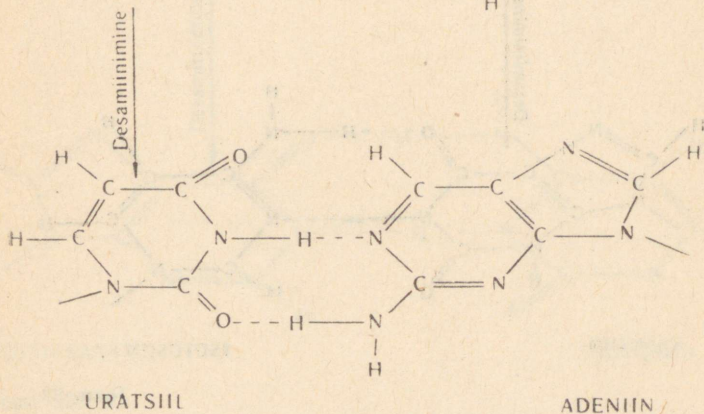
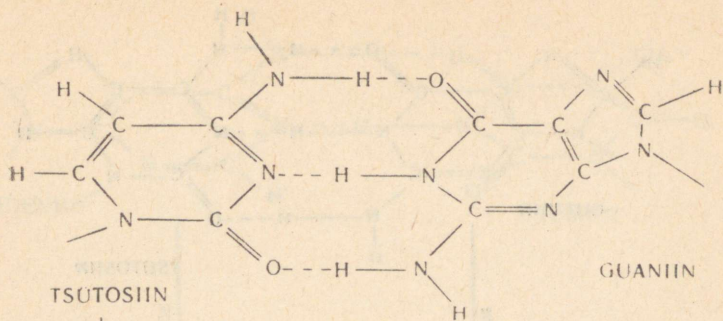


Joon. 19.

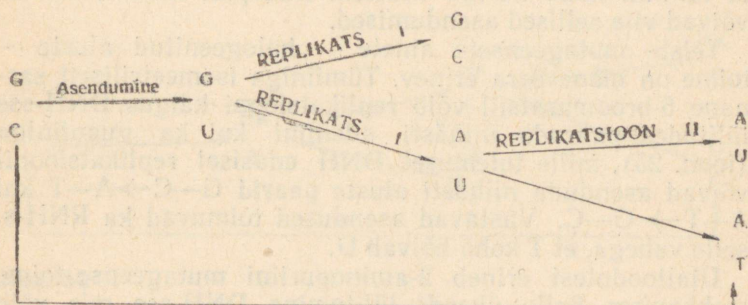
selt mõni aasta tagasi tubaka mosaiigiviirusel ja ta seisneb nukleiinhapete aluste desamiinimises. Sel korral võib esineda mitu juhust. Tsütosiini desamiinimisel saadakse uratsiil, mis moodustab vesiniksideme mitte guaniiniga, nagu seda teeb tavaliselt tsütosiin, vaid adeniiniga (joon. 20), mis viib järgnevatel DNH replikatsioonidel aluste G—C asendumisele paariga A—T (joon. 21).

Guaniini desamiinimisel moodustub ksantiin, mis sarnaselt guaniiniga paarub tsütosiiniga (joon. 22). Sellepärast ei tekita guaniini desamiinimine mutatsiooni. Sellest näitest selgub, et mitte igasugune nukleiinhapete aluste muutus ei vii mutatsioonile.

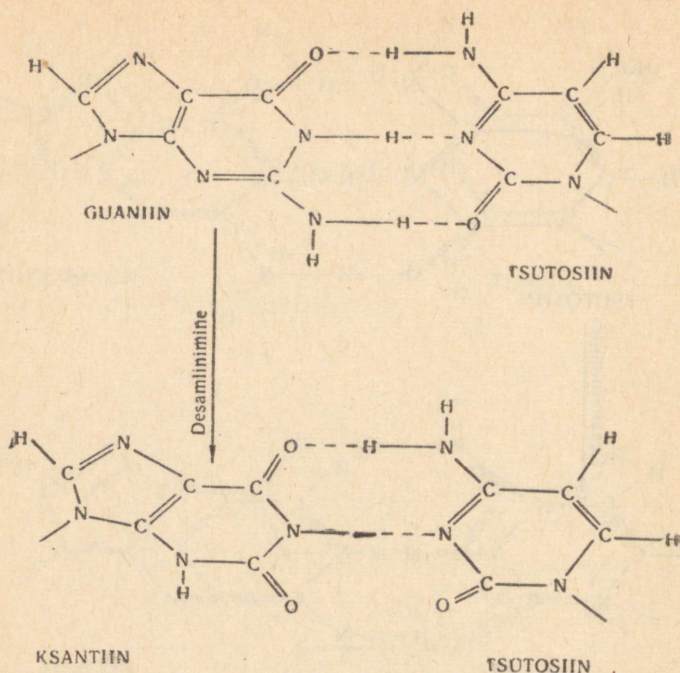
Adeniini desamiinimisel saame hüpoksantiini, mis paarub mitte tümiini, vaid tsütosiiniga (joon. 23), mille tulemusel järgmiste jagunemiste ja replikatsioonide käigus aluste paar A—T asendub paariga G—C (joon. 24).



Joon. 20.



Joon. 21.

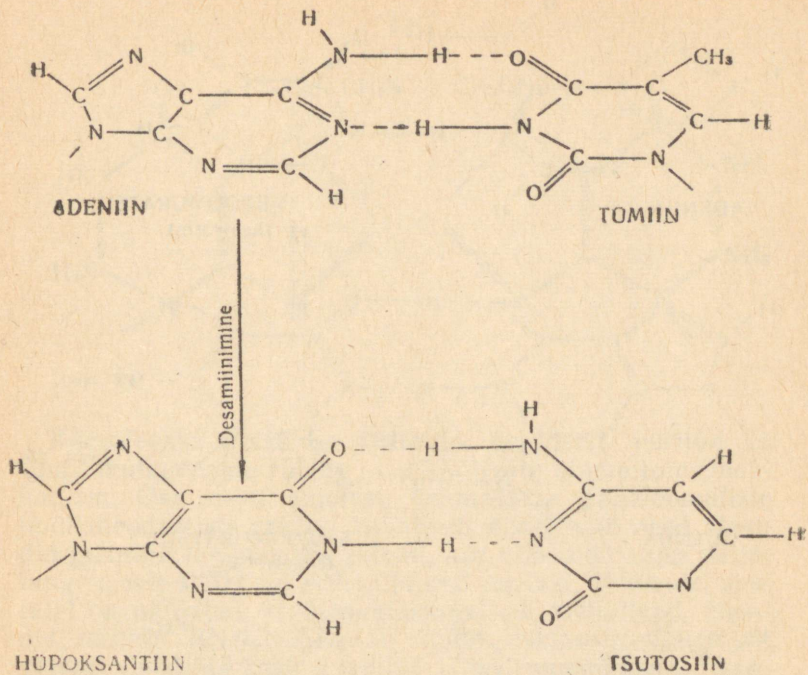


Joon. 22.

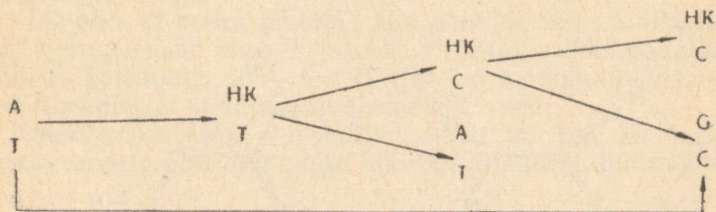
Nii võib lämmastikushappega mõjutamisel oodata paaride asendumist DNH molekulis ( $A-T \rightarrow G-C$  ja  $G-C \rightarrow A-T$ ) ja vastavaid muutusi DNH-s, arvestusega, et tüümiini koha hõivab uratsiil. Edaspidi näeme, millele võivad viia sellised asendumised.

Teiste mutageensete ainete — halogeenitud aluste — toime on mõnevõrra erinev. Tüümiiniga isomeetriliselt sarnane 5-broomuratsiil võib replikatsiooni käigus DNH-sse lülitudes paaruda niihästi adeniini kui ka guaniiniga (joon. 25), mille tulemusel DNH edasisel replikatsioonil võivad asendada niihästi aluste paarid  $G-C \rightarrow A-T$  kui  $A-T \rightarrow G-C$ . Vastavad asendused toimuvad ka RNH-s, selle vahega, et T koha hõivab U.

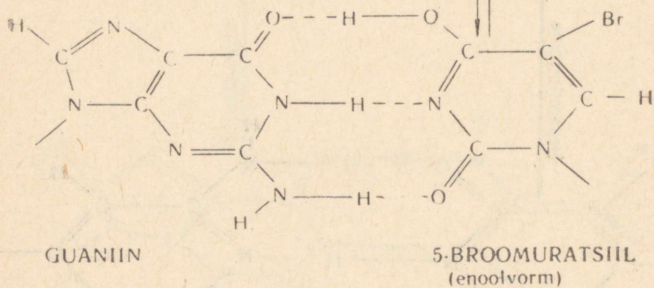
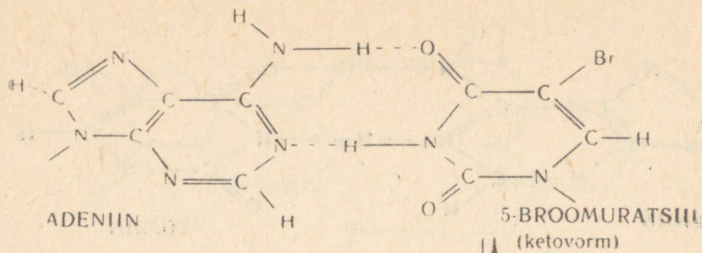
Ülaltoodutest erineb 2-aminopuriini mutageense toime mehhanism. Selle ühendi lülitumine DNH-sse, mis võib paaruda niihästi tüümiini kui tsütosiiniga (joon. 26), viib tavaliselt asendustele  $A-T \rightarrow G-C$  ja  $G-C \rightarrow A-T$ .



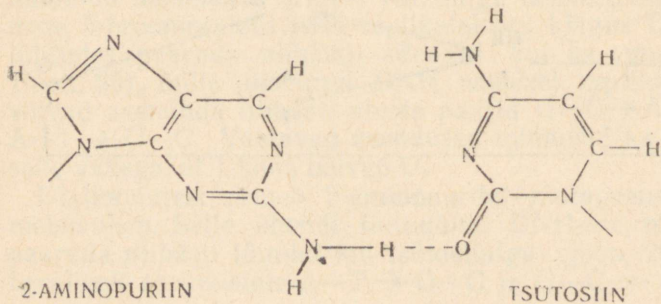
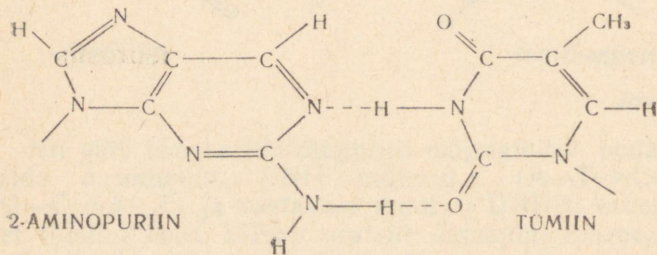
Joon. 23.



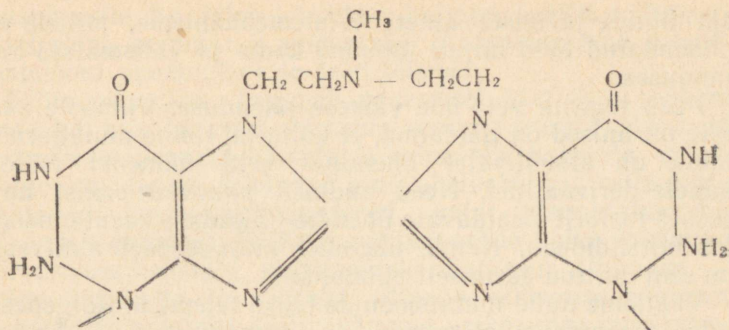
Joon. 24.



Joon. 25.



Joon. 26.



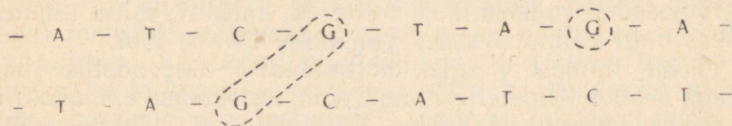
Joon. 27.

Käesolevaks ajaks on küllaltki detailselt uuritud ka suure mutageenide rühma — alküülivate ainete toimemehhanism. Osa neist ainetest kasutatakse pahaloomuliste uudikmoodustiste raviks. Tavaliselt alküülivad need ühendid guaniini lämmastiku aatomi, mis viib selle aluse väljalangemisele DNH või RNH üldisest ahelast. Viimastel aastatel on näidatud, et bifunktsionaalsed alküülivad ühendid, näiteks  $RN(CH_2CH_2Cl)_2$  tüüpi triklorotrietüülamiin, võivad alküülida kaks guaniini jääki, moodustades järgmise fragmendiga ühendid (joon. 27).

Selline ühend eraldati katseliselt pärast nukleiinhapete töötlemist triklorotrietüülamiiniga. See põhjendas vaatekoha, mille järgi bifunktsionaalsed alküülivad ühendid võivad DNH molekulis esile kutsuda muutused korruga mõlemas vastastikusel DNH ahelas, alküülides nende guaniini jäägid (joon. 28).

Võib-olla, et selles peitubki üks põhjusi, miks bialküülivad mutageensed ühendid osutusid efektiivseteks pahaloomuliste kasvajatel ravil, samal ajal kui monofunktsionaalsed ühendid on tunduvalt vähemefektiivsed.

Käesolevaks ajaks on küllalt hästi uuritud ka teiste mutageensete ühendite, nagu hüdroksüülamiini, hüdrasiini,



Joon. 28.

akridiinide ja teiste ainete toimemehhanisme, millele on pühendatud tööd hiljuti ilmunud kodu- ja välismaises kirjanduses.

Peab tegema veel ühe väikese täienduse. Viimaste aastate uurimised on näidanud, et küllaltki ilmne mutageenne toime on atsüülivatel ühenditel, eriti mõnedel fosfori hapete derivaatidel. Need andmed pakuvad erilist huvi seoses fosforit sisaldavate ühendite laialdase kasutamisega insektitsiididena. Nende ühendite mutageenset aktiivsust on seni uuritud äärmiselt puudulikult.

Vaatleme nüüd mutatsioonide tekke tulemusi. Kõigepealt tuleb meenutada, et geenide ja kromosoomide funktsiooniks on valkude ja fermentide sünteesi reguleerimine, mis aga omakorda määravad ära kõik organismi ainevahetusprotsessid. Sellepärast räägitaksegi, et geenid määravad iga organismi ehituse. Nii näiteks määratakse geenidega inimese kehaehitus, kasv, juuste ja silmade värv, veregrupp, fermentide koostis erinevates kudedes. Seetõttu viivad muutused geenides ja kromosoomiaparaadis fermentide sünteesi ja ainevahetuse häiretele organismis. Kui kromosoomide häired on tõsised, nagu läbivate kiirguste suurte dooside toimel või jagunemise häirete korral meiosis (sugurakkude jagunemine), siis muutuvad vahetusprotsessid rakus tunduvalt, mis viib rasketele järeldustele ja mõnikord isegi surmale. Viimasel juhul räägitakse letaalsetest mutatsioonidest. Geenmutatsioonide korral võivad häiruda ainult üksikud fermentatiivsed protsessid.

Tänu tsütogeneetika edusammudele saj viimastel aastatel võimalikuks selgitada mõnede raskete pärilike haiguste põhjused. Nende haigustega puutus inimkond kokku juba väga ammu ja neid seostati varem endokriinsete häiretega. Alles 1956. aastal selgitati lõplikult inimese kromosoomkompleksi koostis. Viimastel aastatel saadi teada, et Downi tõbi, raske ja küllaltki sageli esinev pärilik haigus (üks juhul iga 650 vastsündinu kohta), kutsutakse esile 21. kromosoomi lahkneishäire poolt meiosis. Selle tulemusel sisaldab viljastatud munarakk — sügoot — ühe kromosoomi rohkem, s. t. mitte 46, vaid 47, mille tulemuseks ongi vaimunõrkuses väljenduv Downi tõbi.

Teine inimese haigus, hormonaalse ainevahetuse häirega seotud Klinefelteri sündroom, kutsutakse samuti esile kromosoomide, sedapuhku X-kromosoomi lahkneishäirega meiosis. Sugukromosoomide ebaõige lahkneimine

kutsub esile ka teisi pärilikke haigusi, näiteks Turneri sündroomi, primaarse amenorröa (kaasasündinud menstruaatsiooni puudumise) ja teisi tõbesid.

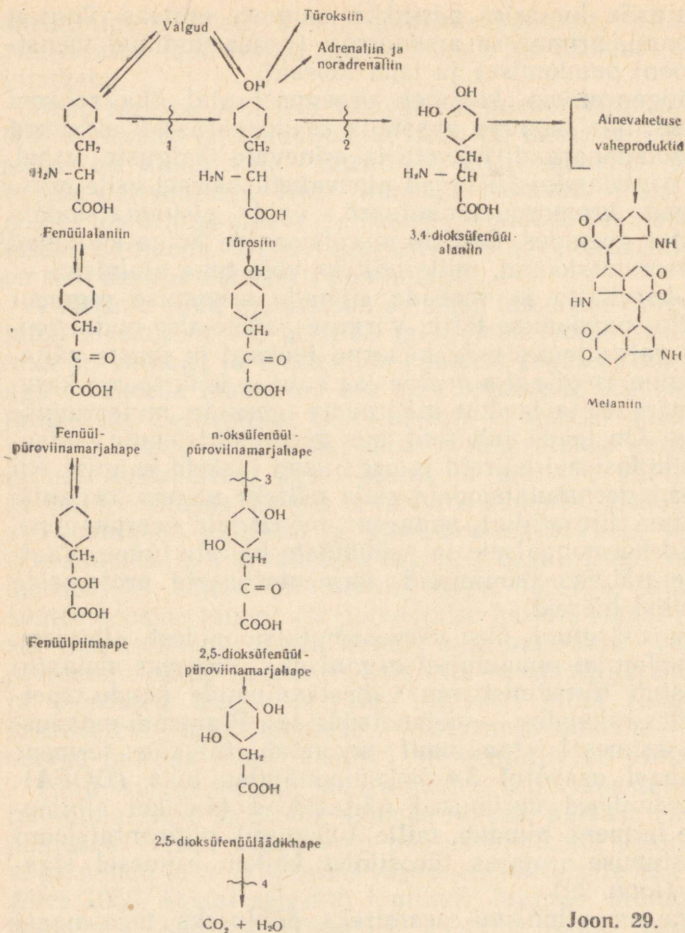
Tsütogeneetikas koguneb praegusel ajal üha rohkem andmeid, mis lubavad avastada seaduspäraseid sidemeid kromosoomaparaadi hälvete ja erinevate haiguste vahel. Kõige sagedamini kutsuvad ainevahetushäireid esile mitte nähtavad kromosoomimuutused, vaid pisimutatsioonid üksikutes geenides. Selliste mutatsioonide hulka kuuluvad värvusemutatsioonid, mille näiteks võib tuua albinismi — valge karvkatte ja roosade silmade esinemise pigment melaniini puudumise tõttu; värvuse paiknemise mutatsioonid — valge juuksesalk; käharad juuksed ja juuste väljalangemine, isegi palja pealae osa kuju — kõik see on karvkatte värvust ja levikut määravate geenide muteerumise tulemus. On teada juhuseid, kus geenmutatsioonid kutsuvad esile tõsisemaid häireid ja organismi raskeid haigusi. Nii kutsuvad geenmutatsioonid esile näiteks nägemisorganite kahjustusi, hemofiiliat, podagrat, mõningaid neeruhaigusi, paljusid hormonaalsete ja psüühiliste häirete tüüpe. Vaatleksime näitena mõningaid fermentatiivsete protsesside geneetilisi häireid.

Nagu märgitud, üks värvusemutatsioonidest, albinism, tekib melaniini puudumisel organismis. Pigment melaniin moodustub türosiinist rea vahestaadiumide kaudu spetsiaalsetes rakkudes — melanotsüütides. Pigmenti moodustumise esimesel staadiumil muundub türosiin ferment türosinaasi osavõtul 3,4-dioksüfenüülalaniiniks (DOFA).

Biokeemilised uurimused näitasid, et täielikel albiinodel see ferment puudub, mille tulemusel pigmentatsiooni moodustumise protsess türosiinist katkeb esimesel staadiumil (joon. 29).

Seega on albinismi peamiseks põhjuseks türosinaasi puudumine organismis geeni mutatsiooni tõttu, mis reguleerib selle fermenti sünteesi.

Teiseks päriliku mutatsiooni näiteks türosiiniainevahetuses on haigus, millega kaasneb alkaptonuuria. Selle haiguse korral on inimese kusi ja mõned koed (näiteks kõhrkude) tumedaks värvunud. Selgus, et see nähtus on seotud suure hulga 2,5-dioksüfenüüläädikhappe (DFÄ) kogunemisega haige kuses ja kudedes, mille hapendumine viib musta pigmenti moodustumisele. Tervetel inimestel lagundatakse DFÄ vastavate fermentide abil süsihappegaasiks



ja veeks. Alkaptonuuriat põdevail inimestel sellist DFÄ lagundamist ei toimu. Nähtavasti tingib selle haiguse DFÄ edasist muundumist soodustava fermendi puudumine haigetel.

1934. a. kirjeldas Fleming veel ühe geneetilise ainevahetuse anomaalia fenüülalaniini-türosiini süsteemis. Fleming näitas, et mõned vaimselt arengult mahajäänud inimesed eraldavad kuses suure hulga fenüülpüroviinamarjahapet, mida ei esine tervetel inimestel. Haige uurimine näitas,

et ka nende sugulastel käivad vaimne arenematus ja kusekoosseisu ebanormaalsus alati teineteisega kaasas. See küsimus ei ole aga veel lõpuni uuritud. Avaldati arvamust, et selle sündroomi juures puudub haigetel ferment, mis soodustab fenüülalaniini muundumist türosiiniks, s. t. on rikutud põhiline tee, mille kaudu organism rahuldab oma türosiinivajadust. Sel puhul muutub feüülalaniin neerudes fenüülpüroviinamarihappeks.

Pärilikud geenmutatsioonid esinevad ka teistes kõige mitmekesisemates ainevahetuse muutustes, näiteks süsivesikinainevahetuses. Tuntakse päriliku suhkruhaiguse juhuseid, mille põhjuseks on insuliini sünteesi häire organismis. Teist tõbe — fruktoosuuriat — seletatakse ferment fruktosinaasi sünteesi rikkumisega, millel on tähtis osa glükogenolüüsis. On teada glükoos-6-fosfaadi sünteesi häired. Ka sel fermentil on tähtis osa süsinikainevahetuses. Taolisi fermentatiivsete protsesside moonutamisi fermentide sünteesi reguleerivate geenmutatsioonide tulemusel võiks tuua veel väga palju, kuid piirduksime ühe näitega, mis on valgu molekuli struktuuri geneetilise muutmise kohta saanud klassikaliseks.

Lõuna-Aafrika epideemilise malaaria rajoonides on levinud raske verehaigus — sirpjas aneemia. Biokeemilised uurimused näitasid, et see haigus on seotud geenmutatsiooniga, mille tulemusel üks hemoglobiini kolmesajast aminohappest asendatakse teisega, nimelt glutamiinhape valiiniga. Selline muutus peptiidahelas toob kaasa hemoglobiini molekulide laengu ja koos sellega nendevaheliste elektrostaatiliste suhete muutmise ning kutsub esile hemoglobiini kristalliseerumise. Sirpjat aneemiat põdevad haiged surevad tavaliselt varases elueas.

Pakub huvi, et inimesed, kes ei põe sirpjat aneemiat, on tundlikumad malaaria vastu kui need, kellel esineb see muteerunud tunnus. Nähtavasti ongi see omapärase «bioloogilise» tasakaalu põhjuseks neis rajoonides, kus on levinud malaaria, mistõttu kirjeldatud mutant neil aladel võib osutada püsivaks. Tuleb märkida, et esineb ka teine mutatsioon, kus tehes ebanormaalses hemoglobiinis peptiidahela samal kohal esineb lüsiin. Sel juhul aga sirpjat aneemiat ei ole täheldatud.

Sirpja aneemia tekkepõhjuste uurimisel õnnestus esmakordselt tunnetada geenmutatsiooni esinemise olemust molekulaarsel tasemel, s. o. näidata, et mutatsioon kutsub

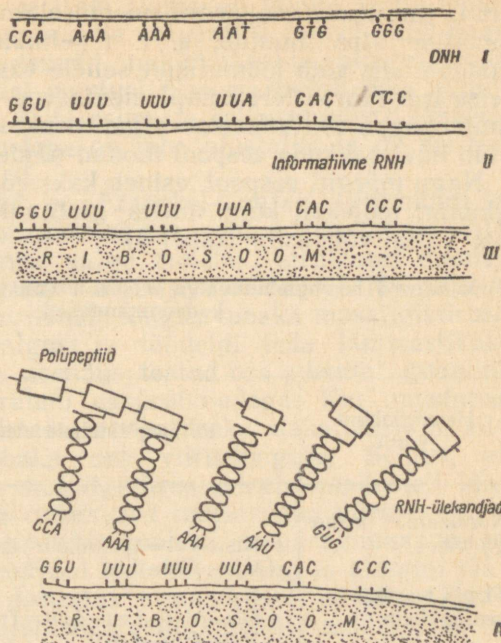
välja teatud muutusi valgus (antud juhul hemoglobiini) aminohappelises koostises. Sellest ajast peale juurdus lõplikult bioloogias termin «molekulaarhaigus».

Niiviisi leidis täielikku kinnitust vaade, mille järgi üksikud geenid kontrollivad valkude ja fermentide sünteesi ja iga geeni häirega muutub ühe või teise valgus (fermenti) struktuur, mis omakorda kutsus esile ainevahetuse häire ja terve rea biokeemilisi häireid kirjeldatud molekulaarhaiguste korral. Biokeemiliste muutuste olemuse selgitamine geneetiliste haiguste korral aitab neid haigusi õigesti ravida. Nii näiteks pärast seda, kui selgus, et fenüülketonuuria põhjuseks on fenüülalaniini türosiiniks muutva fermentisüsteemi puudulikkus, hakati haigeid ravima piiratud fenüülalaniini sisaldusega dieediga.

Loomulikult kerkib küsimus, mil viisil tekitab geeni muteerumine valgusünteesi häire. See küsimus on tihedalt seotud ettekujutusega sellest, kuidas geenides sisalduv informatsioon määrab valkude ehituse. Süvenemata selle väga huvitava ja aktuaalse küsimuse arutamisse, mis viiks meid kaugele ettekande põhiteemast, peatuksime siiski mõnedel kõige olulisematel ja tõeliselt imeks pandavatel saavutustel geneetilise koodi uurimisel, avastustel, mida viimase kolme aasta jooksul tegid Nirenberg, Ochoa, Jones ja teised uurijad.

Praeguseks ajaks on tõestatud, et iga aminohape kodeeritakse aluste rühma (kodooniga), mille koostisse kuulub 3 alust. Järelikult võib DNH neljast alusest (A, G, C, T) või RNH neljast alusest (A, G, C, U) koostada 64 ( $4^3$ ) kodooni, millest piisab kõigi põhiliste aminohapete programmeerimiseks. See oletus kinnitati hiilgavalt. Selgus, et kodoonid paiknevad lineaarselt piki DNH (või RNH) telge, sealjuures omavahel kattumata. Seega on igas geenis 170—350 kodooni. Geenides sisalduva informatsiooni ülekandmine valgusünteesile toimub spetsiaalsete RNH tüüpide osavõtul, milleks on informatiivne RNH (RNH-vahtendaja) ja transport-RNH (ülekandja).

Matriits-DNH šabloni järgi sünteesitakse RNH-polümeraasi abil informatiivne RNH, mis kannab DNH-lt saadud informatsiooni raku ribosoomidele (joon. 30). Ribosoomid on erilised rakuplasma sisaldised, kus toimub põhiline rakuvalgus süntees. Ribosoomide struktuuri ja funktsiooni uurimisse andsid suure panuse nõukogude teadlased A. Spirin ja L. Kisseljov, kes tegid selle küsimuse kohta



Joon. 30.

huvitava ettekande VI rahvusvahelisel biokeemikute kongressil, mis toimus 1964. aastal New Yorgis. Aminohapped kannab vastavale kohale informatiivsel RNH-l RNH-ülekandja. RNH-ülekandja on erilise spiraalselt keerdunud molekuliga ribonukleiinhappe vorm, mille vabal otsal on kindel aluste järjestus, mis täpselt vastab teatud kodoonile informatiivse RNH molekulis. See kodooni ja transport-RNH komplementaarse ala vastavus määrabki transport-RNH koha informatiivse RNH pinnal, järelikult aga ka selle aminohappe koha, mille RNH töö kohale fermentide abil teostatavaks polüpeptiidi sünteesiks.

Nii viisi määrab kodoonide ehitus DNH-s ja informatiivses RNH-s koos kindla kodoonide järjestusega nende nukleiinhapete pikkades molekulides ära valgu primaarse struktuuri. Kodoonide ehitus ei ole veel kindlaks tehtud kõigi aminohapete jaoks, kuid mõnede aminohapete kodooni struktuuri võib lugeda selgitatuks.

Nii on fenüülalaniini kodoon UUU, lüsiini kodoon AAA, proliini kodoon CCC, seriini kodoon CUU, valiini kodoon

GUU jne. Kui mutatsiooni tulemusel kodoonis kas või üks suvaline alus muutub, s. t. tegelikult moodustub uus kodoon, siis võib loomulikult sellele vastavalt muutuda ka teise transport-RNH komplementaarne osa, mis viib uue aminohappe lülitumisele valgu struktuuri. Selles suhtes võib huvi pakkuda eespool toodud näide sirpja aneemiaga.

Nagu märgiti eespool, esineb kaks ebanormaalselt hemoglobiini molekuli kuju, milles glutamiinhappe asemel on kas valiin või lüsiin (tabel 3).

**Muutused hemoglobiini valgu molekuli struktuuris ja eeldatavad kodoonimuutused**

*Tabel 3*

Hemoglobiini vorm	Polüpeptiidahela element	Eeldatav kodooni ehitus
Normaalne hemoglobiin	—His—Val—Leu—Leu—Tre—Pro— —Glu—Glu—Lüs	AGU
Sirpja aneemia hemoglobiin	—His—Val—Leu—Leu—Tre—Pro— —Val—Glu—Lüs	UGU
Teine anormaalse hemoglobiini vorm	—His—Val—Leu—Leu—Tre—Pro— Lüs—Glu—Lüs	AGA

Kui võrrelda nende aminohapete kodoonide struktuuri, näeme, et nad on üksteisega väga sarnased. Võib arvata, et mõlemad ebatavalised hemoglobiinid tekkisid geeni muteerumise tulemusel, mis kontrollib hemoglobiini moodustumist. Nende kolme aminohappe kodoonide struktuur on tõesti selline, et võimaldab täiesti ühe aluse asendamist teisega. Üks tõenäolistest glutamiinhappe kodoonidest on AGU. A asendumise tulemusel U-ga moodustub UGU — võimalik valiini kodeeriv ühik (tekib sirpjas aneemia), U asendamine A-ga annab AGA — ühe lüsiini kodeerivatest rühmadest (moodustub teine ebanormaalne hemoglobiini-vorm). On teada teisigi näiteid, kus aminohapete vahetumist valgu molekulis võib seletada aluste muutustega triplettides.

Kui kõik need arutelud vastavad tegelikkusele, siis tekib

võimalus ette näha ja isegi suunavalt muuta valgu molekuli struktuuri mutageensete reagentide toimel, mis, nagu nägime eespool, kutsuvad nukleiinhapete alustes esile täiesti kindlatüübilisi muutusi. See meenutab juba suurel määral fantastikat. Kuid esimeste sellesuunaliste eksperimentaalsete uurimustega on juba alustatud ja on saadud julgustavaid tulemusi.

Viimastel aastatel on Fraenkel-Conrati, Wittmanni ja teiste uurijate laboratooriumides tehtud huvitavaid töid tubaka mosaiigiviiruse valgu molekuli struktuuri muutumise uurimisel keemiliste mutageenide toimel. Nii näiteks eraldati esimeste uurimuste käigus tubaka mosaiigiviiruse ribonukleiinhape valgust ja töödeldi teda lämmastikuhappega. Seejuures asendus teatud osa adeniini, guaniini ja tsütosiini aminorühmi oksürühmadega. Kui muudetud RNH-d kasutati taimede teistkordseks nakatamiseks, siis kutsus ta esile tubaka uue viirushaiguse. Selgus, et muteerunud tubaka mosaiigiviirus erineb omadustelt lähiviirusest. Avastati erinevused muteerunud viiruse valgu aminohappelises koostises: proliini, asparagiinhappe ja treoniini jäägid asendusid leutsiini, seriini jaalaniini jääkidega. Sel kombel õnnestus esmakordselt siduda täiesti kindla keemilise mõjutusega esile kutsutud nukleiinhapete muutused valgu molekulaarstruktuuri muutustega.

Peale tubaka mosaiigiviiruse RNH aluste desamiinimisel saadud mutatsioonide uuriti ka teisi mutatsioone, mis saadi broomimisel ja alküülimisel. Sõna otseses mõttes paar kuud tagasi ilmus töö, milles üldistati sellesuunaliste uurimuste resultaate. Tabelis 4 on toodud tubaka mosaiigiviiruse kaart, millel on näidatud aminohapete koostises keemiliste mutageenide mõjul tekkivad muutused. Saadud andmete võrdlemisel eeldatavate kindlate keemiliste ainete mõjul tekkivate muutustega RNH kodoonides leiti enamikul juhtudel hea vastavus. Näidetena on tabelites 5—7 esitatud sagedamini kohatavad aminohappelise koostise muutused ja eeldatavad muutused RNH kodoonides, mis võiksid tekkida desamiinimisel, broomimisel ja metüülimisel. Vaatleme üht tabelis 5 esitatud juhtudest. Aluse desamiinimist esilekutsuva mutageeni toimel asendub tubaka mosaiigiviiruse valgu 25. asendi asparagiinhape (vt. tabel 4) seriiniga. Üks tõenäolistest asparagiinhappe kodoonidest on ACA. A asendumisel G-ga, mis on eespool toodu alusel desamiiniva mutageeni kasutamisel täiesti

## Mutageensete ainete toimel tekkivad muutused tubaka mosaiigivilruse peptiidahelas

1	5	10	15	
Atsetüül-N-Ser-Tür-Ser-Ileu-Tre-Tre-Pro-Ser-Glu-Fen-Val-Fen-Leu-Ser-Ser-Ala-Tri-Ala-Asp-Pro	NH <sub>2</sub>	Met		Leu-Tre
40 NH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	35 NH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> Ser	30 NH <sub>2</sub>	Ser NH <sub>2</sub>	Tre Val
Ala-Glu-Glu-Tre-Glu-Fen-Glu-Asp-Glü-Leu-Ala-Asp-Tre-Tsüs-Leu-Asp-Ileu-Leu-Glu-Ileu ↓				
↓	NH <sub>2</sub> 45 Glü, Lüs NH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> 50		55 NH <sub>2</sub>	60 Glü
Arg-Tre-Val-Glu-Val-Arg-Glu-Fen-Ser-Glu-Val-Tri-Lüs-Pro-Ser-Pro-Glu-Val-Tre-Val-Arg				
Ala 80	75 NH <sub>2</sub>	70	65 Glü	
Ala-Tre-Val-Leu-Pro-Asp-Leu-Val-Ala-Asp-Tür-Arg-Tür-Val-Lüs-Fen-Asp-Ser-Asp-Pro-Fen				
85	90 NH <sub>2</sub>	95	Glü NH <sub>2</sub> Arg NH <sub>2</sub> 100 NH <sub>2</sub>	
Leu-Leu-Glü-Ala-Fen-Asp-Tre-Arg-Asp-Arg-Ileu-Ileu-Glu-Val-Glu-Asp-Glu-Ala-Asp-Pro				
↓	Glü 120	115	110	105
Arg-Ileu-Ala-Val-Tre-Ala-Asp-Val-Arg-Arg-Tre-Ala-Asp-Leu-Tre-Glü-Ala-Tre-Tre				
125 Ser NH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> Val 130		Glü 135	Fen NH <sub>2</sub> 140	
↓	Ser-Ala-Ileu-Asp-Asp-Leu-Ileu-Val-Glu-Leu-Ileu-Arg-Glü-Tre-Glü-Ser-Tür-Asp-Arg-Ser			
	158 Leu 155	150 Fen	145	
	Tre-Ala-Pro-Glü-Ser-Tre-Tür-Val-Leu-Glü-Ser-Ser-Ser-Glü-Fen-Ser			

Ridade kohal on näidatud need aminohapped, mis antud kohal võivad lülituda polüpeptiidahelasse mutatsiooni tulemusel

tõenäoline, moodustub GCA — üks võimalikest seriini kodoonidest.

Protsessi lõpptulemusena lülitub polüpeptiidahela antud kohta asparagiinhappe asemel seriin. C desamiinimisel treoniini kodoonis CAA moodustub isoleutsiini kodoon UAA jne.

Analoogilised andmed tuuakse tabelis 6 ja 7 tubaka mosaiigiviiruse valgu aminohappelise koostise muutumise kohta aluste broomimisel ja alküülimisel.

Uurimused, milles jälgitakse valkude polüpeptiidahela muutusi nukleinhapete kodoonide struktuurimuutuste tulemusel keemiliste mutageenidega mõjutamisel, on geneetilise koodi teoreetiliste aluste ja keemilise mutageneesi kohta käivate kaasaegsete vaadete hiilgavaks eksperimen-

Tabel 5

RNH aluste desamiinimisel sagedamini esinevad muutused tubaka mosaiigiviiruse valgu molekuli aminohappelises koostises ja eeldatavad muutused kodoonides

Aminohapete muutused valgus	Eeldatavad muutused RNH kodoonides
Asp(NH <sub>2</sub> ) → Ser	ACA → GCA
Tre → Ileu	CAA → UAA
Ser → Fen	CUU → UUU
Pro → Ser	CCU → UCU
Leu → Fen	CUU → UUU
Arg → Glü	AGA → GGA
Pro → Leu	CUC → UUC
Ileu → Val	AUU → GUU

Tabel 6

RNH aluste broomimisel sagedamini esinevad muutused tubaka mosaiigiviiruse valgu molekuli koostises

Aminohapete muutused valgus	Eeldatavad mutused RNH kodoonides
Asp (NH <sub>2</sub> ) → Ser	ACA → GCA
Ser → Fen	CUU → UUU
Pro → Leu	CUC → UUC
Ser → Glü	ACG → GCG

RNH aluste metüülimisel sagedamini esinevad muutused tubaka mosaiigiviiruse valgu molekuli koostises

Aminohapete muutused valgus	Eeldatavad muutused RNH kodoonides
Ser→Fen Pro→Leu Arg→Glü	CUU→UUU CUC→UUC AGA→GGA

taalseks kinnituseks. Neil on ka vastuvaieldamatu praktiline tähtsus. Mutageensete ainete toimetehhanismi ja nukleiinhapete kodoonides ning valkude struktuuris esinevate muutuste uurimine aitab nähtavasti omakorda dešifreerida kodoonide järjestust nukleiinhapetes. On selge, et alguses on seda kõige kergem teha monotoonse ehitusega valkudel.

Nii lubavad kaasaja bioloogia ja geneetika edusammud mõista molekulaarsel tasemel kindla fermentatiivse protsessi häirimise põhjusi, mis tekib selle fermendi moodustumist reguleeriva geeni muteerumise tulemusel. Sellelt positsioonilt lähtudes tulebki mõista eespool toodud näiteid fermentatiivsete protsesside geneetiliste häirete kohta, keemilise mutageneesi molekulaarmehhanismi ja läbivate kiirguste toimet. Kõik need protsessid tekivad kromosoom-aparaadi häirete tulemusel. Sellest vaatekohast on ka organismi vananemine vaid järkjärguline väikeste, märkamatu muutuste kogunemine, mis alguses ei avalda organismi ainevahetusele kuigi suurt mõju. Aste-astmelt aga hakkavad nad muutma ainevahetuse detaile, mutatsioone koguneb üha rohkem ja lõpptulemusena kutsuvad nad organismis esile vanaduse ja surma.

Loomulikult võib esineda ka positiivseid mutatsioone, mis tugevdavad üht või teist liiki fermentatiivset tegevust ja soodustavad organismi paremat kohastumist väliskeskkonna mõjule. Nagu teada, on see nähtus evolutsiooni tõukejõuks. Selliseid mutatsioone uurivad hoolikalt sordaretajad ja teadlased selleks, et saada uusi, soovitud omadustega organismide liine.

Käesolevaks ajaks on NSV Liidus ja välismaal saavutatud tõsist edu madala produktiivsusega seente, üherakuliste vetikate, kiirikseente ja bakterite liinide selgelt väljendunud soovitatavate kasulike tunnustega mutantide saa-

misel. Lühikese aja jooksul aretati meie maal üle 1000 alamate organismide liini (tüve), millel on soovitatavad omadused ja mis leiavad edukat rakendamist ravimite tootmisel ja toiduainete tööstuses, põllumajanduses ja teistes rahvamajandusharudes.

Tuleb meenutada ka mutageensete ainete kasutamist pahaloomuliste uudikmoodustiste raviks. Just mõnede alküülivate ühendite mutageensete omaduste tundmaõppimine (näiteks eespool mainitud ipriidid ja etüleeniimiinid) viis uute ja küllaltki efektiivsete vähivastaste preparaatide loomisele. Võib julgesti öelda, et vähirakuvastase «Ehrlichi kuuli» loomine ei ole praegusel ajal eriti keeruline. Kuid selleks, et ta oleks kõrgel astmel spetsiifiline ja tabaks vaid vähiraku kindlat biokeemilist lüli, tuleb tunda erinevate rakkude pahaloomulise muundumise kogu järjestikulist ahelat, milleks aga bioloogia kahjuks veel võimeline pole. Viimased edusammud vähi etioloogia uurimisel lubavad aga loota, et see probleem lahendatakse peatselt.

Praegu on alust arvata, et vähi tekkimises mängivad olulist osa viirused, kuigi inimese juures neid eraldatud ei ole. Kuid viiruslik vähitekke teooria ei suuda ammendavalt vastata paljudele uurijaid huvitavatele küsimustele. Arusaamatu on näiteks see, miks real juhtudel vähk organismis ei teki, kuigi viirusega on nähtavasti nakatatud kogu inimkond. Nähtavasti peab selleks, et inimene haigestuks vähki, juhtuma midagi erakordset. Meile tundub, et selliseks faktoriks võib nähtavasti olla iselaadne mutatsioon. Tõenäoliselt satub kromosoomide duplikatsiooni momendil, kui kromosoomid jagunevad kromatiinniitideks, päritavasse kromosoomi viirus, mis kujutab tegelikult endast desoksüribonukleiinhapet. Seejärel hakkab ta andma vähitüübilist informatsiooni, mis muutub somaatiliste rakkude jaoks pärilikuks. Vähtõbi on nähtavasti keeruline geneetiline haigus ja tuleb tõenäoliselt omaks võtta ta viiruslik-geneetiline tekketeooria.

Pakub huvi paljude teadlaste arvamus, kes peavad väga tõenäoliseks, et läbiva kiirguse toime on üheks vähitekke põhjuseks ning et esineb peaaegu otsene võrdelisus kiirguse doosi ja pahaloomuliste kasvajate esinemissageduse vahel. Sealjuures võib selle doosi suuruseks olla vaid paar röntgenit, mille inimene saab kogu oma elu jooksul. On teada, et kiiritusele allunud elanikkonna rühmadel esineb

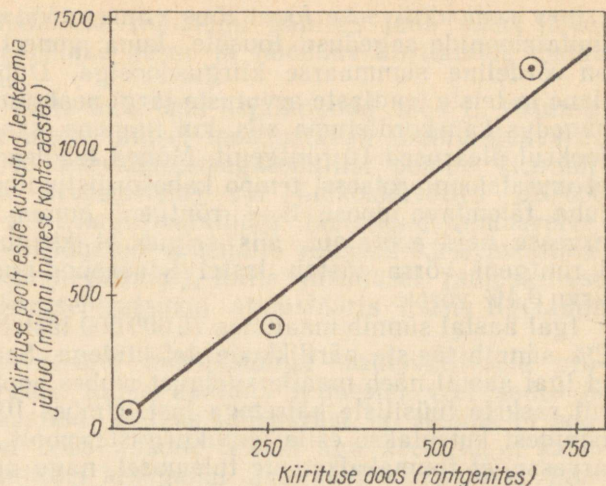
sageli leukeemia. Seda tõendavad näiteks andmed leukeemiasse haigestumiste sagedusest inimeste seas, kes elasid üle aatomipommirünnakud Hirošimale ja Nagasakile. Saadud andmete analüüs (joon. 31) lubab kinnitada, et leukeemiasse haigestumiste arv on otseselt võrdeline kiirituse doosiga. See kehtib isegi inimeste kohta, kes said kiiritada ainult 25-röntgenilise doosiga.

Igal aastal esineb maailmas umbes 150 000 leukeemiasse haigestumist. Mõned uurijad arvavad, et neist 15—30 tuhat kutsutakse esile kosmiliste kiirte või loodusliku radioaktiivsuse poolt.

1927. a. tegi Muller kindlaks, et röntgenikiirte mõjul suureneb taimedel ja loomadel mutatsioonide esinemis-sagedus. Selle avastuse eest anti talle 1946. a. Nobeli preemia. Varsti pärast Mulleri avastust tõestati, et kiirguse toimetekivad mutatsioonid kõigil organismidel, alates viirustest ja lõpetades imetajatega ning et kõik ioniseerivad kiirgused on mutageensed inimese jaoks.

Sellega seoses tõstasid paljud teadlased eesotsas Mulleriga 30-ndates aastates küsimuse inimese sugunäärmete kiiritamise geneetilisest ohtlikkusest. Sel ajal oli aga maailma avalikkuse tähelepanu seotud teise, reaalsema hädahuga, ähvardusega, mida kujutas endast taassündiv fašistlik militarism. Varsti algas sõda ja 1945. a. vapustasid maailma Hirošimale ja Nagasakile heidetud aatomipommide plahvatused. Inimkond leiutas uue võimsa relva ja asus tema täiustamisele, mis oli seotud rohkearvuliste aatomipommikatsetuste seeriatega läbiviimisega. Selle tulemusel tõusis looduslik kiirgusfooni, mis aga omakorda viis mutatsioonide sageduse tõusule inimese sugurakkude kromosoomides. Sellepärast ongi teadlaste poolt tõstatatud küsimus hiiglaslikust hädahüst, mida endast kujutab kiirguse toime sugurakkudele tulevaste põlvkondade jaoks, meie päevil omandanud erilise aktuaalsuse.

Aasta jooksul saab inimene looduslike kosmiliste kiirte ja teiste kiirgusetüüpide arvel umbes 0,1 röntgenit. Seega saab ta 30 aasta vältel (keskmine lapsevanemaks saamise vanus) ainult umbes 3 röntgenit. Keegi ei tea täpselt, kui palju mutatsioone kutsub organismis esile see foonikiirgus, kuid mõned uurijad peavad neid kolme röntgenit selle asjaolu peamiseks põhjuseks, et ühes põlvkonnas ühe inimese kohta esineb keskmiselt üks mutatsioon. See arv on tuletatud tohutu arvu spontaansete mutatsioonide sagedusest.



Joon. 31.

duse määramise katsete alusel. Keskmiselt võetakse selleks arvuks  $1 \cdot 10^{-5}$ — $1 \cdot 10^{-3}$  muutust ühe geeni kohta põlvkonnas. Kuna aga inimesel on 50—100 tuhat geeni, siis järeldubki sellest, et keskmiselt esineb ühe inimese kohta põlvkonnas üks mutatsioon. Niiviisi on meist igaüks läbi teinud vähemalt ühe mutatsiooni ja omandanud ühe päriliku tunnuse, mida ei olnud ühelgi meie vanematest.

Võib tuua ka teisi iseloomustavaid näitajaid mutatsioonide sageduste kohta elusorganismidel. Nii tehti viimase 40 aasta jooksul kindlaks 600 mutatsiooni äädikakärbsel ja 400 mutatsiooni maisil. Kindel mutatsioonide sagedus esineb ka inimesel. Näiteks on Taanis, Ameerika Ühendriikides ja Inglismaal umbes 3% sündivatest lastest ühe või teise mutatsiooniga. On tehtud kindlaks, et 40 000 vastsündinud poeglapse kohta esineb keskmiselt ühel, mõnede andmete järgi aga kolmel muteerunud geen, mis tingib hemofiilia arenemise.

Teine näide. Ühel igast 1200 vastsündinust on akondroplaasia geen. Selle haiguse juures on häiritud kõhrede ja toruluude kujunemine. Neil indiviididel, kellel on see geen ja kes jäävad ellu, on suured käelabad, suured pead ja lühikesed toruluud (akondroplastilised kääbused).

Nagu märkisime eespool, peab igasugune aatomirelva katsetamisel tekkivate sademete väljalangemise tulemusel

esinev radioaktiivsuse fooni tõus viima möödapääsmatule mutatsioonide sageduse tõusule, kuna geneetiline kahju on võrdeline summaarse kiirgusdoosiga. Dubinini, Haldane ja teiste teadlaste arvutuste järgi peab mutatsioonide sagedus kahekordistuma siis, kui inimene saab 30 aasta jooksul ülearused 10 röntgenit. Mõned teadlased arvavad, et mutatsiooniprotsessi tempo kahekordistumine leiab aset juba täiendava doosi, 3—4 röntgeni juures. Kui võtta arvesse neid näitajaid, siis selgub, et kiirgusfooni kasv 1 röntgeni võrra tõstab lastel kaasasündinud defektide arvu 0,4% võrra.

Igal aastal sünnib maailmas 75 000 000 last. Neist umbes 2% sünnib tõsiste pärilikkude defektidega. See tähendab, et igal aastal näeb maailmavalgust umbes poolteist miljonit raskete füüsiliste häiretega last. Umbes 10% mutatsioonidest kutsutakse esile foonikiirguste poolt. Kui võtta arvesse, et tuumakatsetuste tulemusel, nagu arvavad paljud teadlased, nende seas L. Pauling, inimese kiirgusfooni tõusis 30 aasta kohta 0,3 röntgeni võrra, s. t. 10% võrra keskmisest kiirgusfoonist, siis kasvab nende tulemusel mutatsioonide esinemissagedus 1% võrra. Teiste sõnadega, aatomirelvakatsetuste läbiviimine neis mastaapides, nagu see toimus kuni 1964. aastani, viis sellele, et maailma sündis ainuüksi nende katsetuste tulemusel igal aastal 15 000 raskelt haiget last.

Loomulikult kerkib lugejal küsimus, miks viib mutatsioonide esinemissageduse tõus inimesel ainult negatiivsete ja mitte positiivsete tunnuste ilmumisele. Printsiipaalselt ei saa eitada tõenäosust, et iga saja tuhande mutatsiooni kohta võib ilmuda üks positiivne, s. t. iga saja tuhande negatiivse tunnusega lapse kohta võib ilmuda üks väljapaistvate võimetega laps. Sellisest või väga lähedast juhtumist teatati mõni aasta tagasi ajakirjanduses: Jaapanis sündis ühes aatomirünnaku üleelanud perekonnas tütarlaps, kes päris noorelt saavutas 20-aastasele neiule omase vaimse arengu astme. Kuid esiteks ei ole organism alati võimeline taluma sellist ebaharilikku koormust, mis võib viia lapse hukkumisele (ka kirjeldatud tütarlaps suri väga noorelt) ja teiseks, mis on eriti oluline — positiivseid mutatsioone esineb erakordselt harva, tavaliselt üks kümnete tuhandete muutuste kohta.

Negatiivsed mutatsioonid säilivad inimese looteplasmas ja selles peitub üks suurimaist ohtudest kiirguste toime

juures pärilikkusele. Inimsugu kannab juba suurt hulka kahjulikke pärilikke geene ja täiendav kiiritamine tõstab nende hulka.

Huvitava näite toob oma äsjailmunud töös L. Pauling. Teadlase arvutuste alusel moodustavad tuumarelvavarud praegu 16 000 kahekümnemegatonnilist pommi (trotüül-ekvivalendile arvestatuna) või üldkokkuvõttes 320 000 megatonni. Seni kogu maailmas läbiviidud tuumarelvakatsetel oli lõhatud vahendite võimsus 0,2% maailmavarudest (600 megatonni), mille tulemusel radioaktiivse süsinik-14 kontsentratsioon atmosfääris tõusis ligikaudu 10% võrra.

Tuumaplahvatustel moodustunud radioaktiivsete produktide kiirguse toime avaldub inimestel veel sadu ja tuhandeid aastaid; esiteks sellepärast, et süsinik-14 poolestusaeg on 5568 aastat, teiseks aga seetõttu, et kahekümnenda sajandi keskpaiku aatomirelvakatsetuste tulemusel tekkinud mutatsioonid tulevad esile paljudes järgmistes põlvkondades. Selle tulemusel võib L. Paulingi arvutuste järgi tulevikus umbes 16 000 000 last sündida surnult või kannatada tõsiste defektide all. See ongi põhjuseks, miks kogu maailma teadlased ja kogu progressiivne inimkond võitleb lakkamatult igasugust tüüpi aatomirelva katsetuste lõpliku keelustamise eest ja tervitab palavalt Moskva lepingu sõlmimist.

## VASTUSED KÜSIMUSTELE

### V. Engelhardt:

On laekunud rida küsimusi üksikutele ettekandjatele ja ilma individuaalse aadressita. Küsimustel on erinev iseloom: mõned puudutavad väga spetsiaalseid detaile ning neile vastamine viiks meid paratamatult puhtkeemiliste näitajate sügavustesse ja oleks raske enamikule osavõtjatest; teine osa puudutab üldisi probleeme, mis ei kuulu meie tänase istungi päevakorda, s. t. ei kuulu molekulaarbioloogia probleemistikku.

Kuna meie aeg on piiratud, tuleb teha valik ja vastata ainult olulisematele küsimustele, millele saab anda lühikese, selge ja kindlapiirilise vastuse.

**K ü s i m u s.** Küsitakse põhilist elementaarkirjandust tänase vestluse kohta.

**V a s t u s.** Nimetaksin kolme allikat: Willi raamatut «Bioloogia»; millest hiljuti ilmus teine väljaanne. Selles raamatus on erakordselt kättesaadavalt ja kaasaegselt valgustatud kogu laiuses küsimusi, mida täna siin arutatakse. Seejärel tulevad arvesse Bresleri «Molekulaarbioloogia alused» ja N. Dubinini «Molekulaargeneetika»<sup>1</sup>.

Võib viidata veel raamatuseeriale, mida trükkimiseks valmistab ette molekulaarbioloogia probleeminõukogu. Selles seerias on ilmunud praegu kolm raamatut ja seeria väljaandmine lõpetatakse 1966. a. alguses.

Need on põhilised kirjanduslikud allikad, mida võib soovitada.

Nüüd aga palun vestlusest osavõtjaid vastata neile laekunud küsimustele.

<sup>1</sup> Вилли К. Биология. Изд. «МИР», М., 1964.

Бреслер С. Е. Введение в молекулярную биологию. М., 1963.

Дубинин Н. П. Молекулярная генетика и действие излучений на наследственность. Госатомиздат, М., 1963.

## G. Georgijev:

**K ü s i m u s.** Missugused on geenide ja DNH suhted? Kas geen on DNH molekul?

**V a s t u s.** Geen on DNH ahela lõik ja on mõõtmetelt lühem DNH molekulist. Järelikult võib geenide arvu lugeda suuremaks kui DNH molekulide arvu.

**K ü s i m u s.** Kas on tsütoplasmas geene (või DNH-d)?

**V a s t u s.** DNH-d on leitud mõnedes tsütoplasma struktuurides — mitokondrites ja kloroplastides. Seal on teda tunduvalt vähem kui kromosoomides ja ta kannab nähtavasti informatsiooni nende struktuuride (mitokondrid, kloroplastid) valkude jaoks.

**K ü s i m u s.** Tuntakse huvi iRNH matriitsist eraldumise mehhanismi ja ribosoomi-RNH tähtsuse kohta.

**V a s t u s.** Selle protsessi mehhanismi ei tunta veel. Võib-olla, et sellest võtavad osa mingid erilised valgud.

Ribosoomi-RNH tähtsus ei ole praegu veel selge, kuid nähtavasti luuakse selle abil ribosoomide niisugune struktuur, mis kindlustab ruumilised tingimused matriits- ja transport-RNH spetsiifiliseks koostöök.

**K ü s i m u s.** Kuidas paiknevad DNH molekulid kromosoomides?

**V a s t u s.** Ka see küsimus on lõplikult lahendamata. Nähtavasti paiknevad DNH molekulid piki kromosoomi ja mõnemolekulised rühmad võivad moodustada kimpe.

**K ü s i m u s.** Kus paikneb erinevate DNH ja RNH tüüpide süntees?

**V a s t u s.** DNH ja matriits-RNH süntees toimub kromosoomides, ribosoomi-RNH süntees — tuumakeses ja transport-RNH süntees nähtavasti samuti tuumakeses.

**K ü s i m u s.** Küsitakse geeni suuruse ja tripleetide arvu kohta.

**V a s t u s.** Geeni mõõtmed sõltuvad selle valguga mõõtmetest, mida ta kodeerib. Kui geen kodeerib 200 aminohappest koosnevat valku, siis on temas 200 tripleeti, s. t. 600 nukleotiidi. Geen hõivab umbes ühe kümnetuhandiku terve kromosoomist.

**K ü s i m u s.** Kas on võimalik vastupidine informatsioonivool — valgult RNH-le ja DNH-le?

**V a s t u s.** Mingeid eksperimentaalseid tõestusi selle kasuks ei ole.

**K ü s i m u s.** Kas te võiksite jutustada polüribosoomidest?

**V a s t u s.** Selle struktuuri moodustab mitu ribosoomi. Igaüks neist liigub piki RNH molekuli viimase informatsiooni lugemise protsessis. Sellist struktuuri, mis sisaldab iRNH ja mitu sellega seotud ribosoomi, nimetatakse polüribosoomiks.

**K ü s i m u s.** Kas tõesti raku spetsiifika sõltub kindlate kromosoomide valikulisest aktiivsusest?

**V a s t u s.** Mitte kromosoomide, vaid kindlate geenide aktiivsusest, sest antud raku töötavad geenid võivad olla hajutatud erinevatesse kromosoomidesse. Raku spetsiifika sõltub sellest, et selles rakus töötab piiratud ulatusega geenide rühm, ülejäänud geenid on aga pärsitud seisundis.

### **L. Kisseljov:**

**K ü s i m u s.** Palutakse jutustada valgu sünteesimisest akadeemik Engelhardti laboratooriumis.

**V a s t u s.** Kui kõne all on polüpeptiidide süntees, siis selliseid struktuure võivad sünteesida paljud nende küsimustega tegelevad laboratooriumid. Seda tehakse fermentide kaasabil mitterakulistes süsteemides.

Kui aga kõne all on asjaolu, et õnnestus keemiliselt sünteesida valgu molekuli, siis seda õnnestus tõesti teha Ameerika Ühendriikide ja saksa teadlastel. Sünteesi teostamine õnnestus mitte fermenti kasutamise, vaid puhtkeemilisel teel, mille tulemusel saadi insuliini molekul.

### **A. A. Prokofjeva-Belgovskaja:**

Mulle laekus suur hulk küsimusi, kuid kõigile vastata ei ole võimalik. Suur osa neist käsitleb kromosoomihaigusi ja kui ma mõnedele küsimustele ei vasta ja seltsimehed ei ole sellega rahul, palun pöörduda meie poole NSVL Meditsiiniteaduste Akadeemia tsütogeneetika laboratooriumi.

Mõnedele küsimustele ma püüaksin siiski vastata.

**K ü s i m u s.** Kas kromosoomihaiguste korral esineb ebanormaalne kromosoomigarnituur igas keharakus või ainult sugurakkudes?

**V a s t u s.** Kui sugukromosoomide mittelahknemine leidis aset sugurakkude moodustumisel, siis on juba viljastatud munarakus ebanormaalne kromosoomigarnituur. Mit-

oosi seaduspärasuste toimel taastoodetakse see ebanormaalne garnituur kõigis keharakkudes.

Kui lahknemata jäämine esineb munaraku teisel kolmandal või neljandal jagunemisel, siis tekivad kromosoomigarnituuri suhtes mosaiiksed isendid. Mõnedel rakkudel on normaalne kromosoomigarnituur, teistel aga ebanormaalne. Kui viimaseid on palju, siis sünnivad häiritud ainevahetusega organismid. Kui aga see kromosoomigarnituuride muutus toimus ainult mõnedes rakkudes, siis ei kajastu see arenemises.

K ü s i m u s. Kuidas seletada hermofroditide, s. t. mees- ja naissoo tunnustega isendite esinemist?

V a s t u s. Neid arengudefekte võib esile kutsuda kaks täiesti erinevat põhjust.

Põhjuseks võib olla näiteks primaarsed defektid kromosoomigarnituuris. Sellised defektid esinevad sugukromosoomide süsteemis, kui kahele X-kromosoomile lisandub üks Y-kromosoom.

Teisest küljest võivad sugutunnuste kujunemist häirida sisesekretsiooninäärmete haigused. Sellesse kromosoomigarnituur ei puutu, need on sekundaarsed haigused, mis mõjutavad ainevahetust endokriinsete näärmete haigestumise tagajärjel.

Igal antud juhul tuleb välja selgitada põhjused, et määrata haiguse loomust.

K ü s i m u s. Kas kromosoomigarnituur on olemas kõigis organismi rakkudes või ainult sugurakkudes.

V a s t u s. Kromosoomid on kõigis organismi rakkudes. Spermatoosidi tuuma ja munaraku tuuma ühinemisel moodustub viljastatud munaraku tuum. Mitoosi seaduspärasuste toimel taastoodetakse tema kromosoomigarnituur kõigis organismi rakkudes.

K ü s i m u s. Miks te nimetate kromosoomigarnituuri anomaaliat haiguseks? See on lihtsalt ebanormaalsus, aga mitte haigus.

V a s t u s. Osalt käsitles seda küsimust I. Knunjants, kes vaidles termini «kromosoomhaigus» vastu. Muidugi on meil täpselt lähenedes tegu inimese enda haigusega, mis on esile kutsutud kromosoomigarnituuri kahjustusest või muutusest. Selle termini võtsid kasutusele meedikud analoogia põhjal viirushaigustega.

On silmaga nähtav, et haigus ei puuduta viirust, vaid viiruste poolt kahjustatud organismi rakku. Kui räägime

kromosoomhaigusest, siis peame silmas antud haiguse loomust.

**K ü s i m u s.** Mida võiks meditsiini praktikale anda iga inimese kromosoomide koosseisu määramine?

**V a s t u s.** Praegu uuritakse paljudes maailma maades elanikkonna kromosoomide koosseisu nende hälvete selgitamiseks normaalses kromosoomigarnituuris, millega ei kaasne järsud häired inimese arenemises. Äsja kirjeldati näiteks ühes ameerika ajakirjas kahe Y-kromosoomiga patsienti, kelle sugukromosoomide süsteemi moodustasid kromosoomid X-Y-Y. See avastati täiesti juhuslikult. Väliselt ei täheldatud tal mingeid kõrvalekaldumisi normaalsest arengutüübist. Kuid ta arvukatel järglastel esines terve rida selle liigse Y-kromosoomiga seotud häireid.

**K ü s i m u s.** Kus ja millises laboratooriumis võib määrata oma kromosoomigarnituuri?

**V a s t u s.** Nõukogude Liigus organiseeritakse vastavaid laboratooriume mitu. Üks sellistest laboratooriumidest asub NSVL TA Kiirgusliku ja Füüsikalise-keemilise Bioloogia Instituudis. Seoses asjaoluga, et oma kromosoomigarnituuri määrata soovijate arv pidevalt kasvab, organiseeriti Moskvas veel teine niisugune laboratoorium NSVL Meditsiiniakadeemia Inimese Morfoloogia Instituudis, Leningradis aga NSVL Meditsiiniakadeemia meditsiinilise tsütogeneetika laboratooriumi juures.

**K ü s i m u s.** Kas on lootust võidelda niisuguse haiguse vastu, nagu näiteks Downi tõbi?

**V a s t u s.** Kromosoomhaiguste ravi on kaasaja meditsiinilise geneetika kõige olulisemaks uurimisalaks. Praegu töötatakse välja kromosoomhaiguste raviprintsiipe. Kromosoomidel ja neis sisalduval DNH-l on kõige suurem tähtsus ainevahetusprotsessides. Järelikult langevad kromosoomhaiguste tulemusel välja või häiruvad mingid ainevahetuse lülid. Mida varem selline haigus diagnoositakse, seda efektiivsem võib olla ta ravi.

Neid funktsioone, mida vigastatud kromosoomigarnituurid ei täida või täidavad valesi, võib normaliseerida ravimpreparaatide abil.

Probleemi lahendamine seisneb täpses seose määramises kromosoomide arvu ja muutuste ning nende kahjustuste vahel ühelt poolt ja kindla ainevahetuse häire ning varajase kromosoomhaiguse diagnostika vahel teiselt poolt.

**K ü s i m u s.** Kas trisoomiat kutsuvad esile ainult emasugurakud või võivad seda teha ka isassugurakud?

**V a s t u s.** Selles suhtes on Inglismaal läbi viidud laialatuslikud statistilised uurimused, mille eesmärgiks oli selgitada isa vanuse tähtsust erinevate haiguste arenemises. Tehti kindlaks, et kui Downi sündroomi (21. kromosoomi trisoomia) korral on otsustav tähtsus ema vanusel, siis mõnede haiguste korral omab tähtsust ka isa vanus. Naistel ei esine valikut liigse 21. kromosoomiga munarakude vastu. Sellised munarakud on eluvõimelised.

On põhjust arvata, et ka meestel esineb meioosi käigus 21. kromosoomi lahknematust. Kuid liigse 21. kromosoomiga spermiumid ei ole eluvõimelised. Teistel juhtudel aga ei esine meestel valikut muutunud kromosoomigarnituuriga spermiumide vastu. Siis on hilises elueas isad vastutavad niinimetatud kromosoomhaiguste ilmumise eest.

**K ü s i m u s.** Jutustage, palun, mõne sõnaga rakuplasma osast pärilikkuses.

**V a s t u s.** On täiesti selge, et igal isepaljunemiseks võimelisel rakustruktuuril on tähtsus temaga seotud ainevahetuse lülide iseärasuste üleandmisel järglastele, sõltumata sellest, kas ta asub tuumas või rakuplasmas. Sellise struktuuri näiteks võib tuua taimerakkude plastiidid.

**K ü s i m u s.** Kas on teada radioaktiivse kiirguse mõjul tekkinud pärilike kromosoomihäirete juhte (Jaapanis või kusagil mujal)? Kas tehakse sellisuunalisi katseid loomadel?

**V a s t u s.** Meie ajal, mida iseloomustab ioniseerivate kiirguste intensiivne kasutamine, tegeleb nende mõjuga rakutuumale eriline bioloogiaharu, mida nimetatakse kiirgusgeneetikaks.

Maa kiirgusfooni tõus on üheks kromosoomide mitte-lahknemiste ja katkemiste ning geenmutatsioonide arvukuse kasvu põhjuseks. Sellepärast propageeribki Nõukogude delegatsioon ÜRO-s aatomiplahvatuste katkestamist. Kui arvesse võtta, et 3—10-röntgeniline doos kahekordistab mutatsiooniprotsessi sageduse inimesel, siis on selge, et ioniseerivate kiirguste fooni tõus kujutab endast erakordselt suurt hädaohtu meie järglastele.



## SISUKORD

<i>V. Engelhardt.</i> Mis on molekulaarbioloogia? . . . . .	3
<i>A. Prokofjeva-Belgovskaja.</i> Kromosoomigarnituuri seadused . . . . .	7
<i>G. Georgijev.</i> Nukleinhapete biosüntees . . . . .	19
<i>L. Kissel'ov.</i> Kaasaegsed vaated valkude sünteesile . . . . .	25
<i>I. Knunjants, N. Lošadkin.</i> Pärilikkuse muutmine . . . . .	31
Vastused küsimustele . . . . .	56

ПРОБЛЕМЫ МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОЛОГИИ

На эстонском языке  
Оформление Ю. Аппак  
Издательство «Валгус»  
Таллин, Пярнуское шоссе, 10

Toimetaja J. Metsar  
Kunstiline toimetaja A. Säde  
Tehniline toimetaja H. Peel  
Korrektor H. Kull

Ladumisele antud 6. VII 1966. Trükkimisele antud  
9. IX 1966. Paber 54×84, 1/16. Trükipoognaid 4. Ting-  
trükipoognaid 3,4. Arvestuspoognaid 3,36. Trüki-  
arv 5000. Tellimise nr. 5146. Hans Heidemanni nime-  
line trükikoda, Tartu, Ülikooli 17/19. III

Trükipaber nr. 2 — Kohila Paberivabrik

Hind 11 kop.

2—10—3

11 kop.

A-28044

TÜ RAAMATUKOGU



1 0300 00411096 3