

გიყვარს თუ არა რძე?

(ანუ, რას გვეუბნება მოლეკულური ბიოლოგია)

მომზადდა მაია ზიბზიბაძემ

გიყვარს რძე და მისი პროდუქტები?

როგორც არ უნდა იყოს შენი პასუხი, საინტერესოა, რომ რძის სიყვარულს განსაზღვრავს არა მხოლოდ საგემოვნო თვისებები, არამედ შენს ორგანიზმში მოლეკულურ დონეზე მიმდინარე პროცესები. ზოგიერთი ადამიანი იძულებულია, მთელი სიცოცხლის განმავლობაში უარი თქვას რძეზე ან მხოლოდ ულექტოზო რძე და მისი პროდუქტები მიიღოს. რატომ არის მათთვის რძე მავნებელი? ამ კითხვაზე პასუხის გასაცემად ბიოლოგიის სხვადასხვა მიმართულების ერთმანეთთან დაკავშირებაა საჭირო. ამ ნაწილში ვეცადოთ, კითხვას პასუხი გავცეთ მოლეკულური ბიოლოგიის ცოდნაზე დაფუძნებით. ქვემოთ ახსნილია რძის აუტანლობასთან დაკავშირებული ზოგიერთი მიზეზი. მასზე დაყრდნობით და თანმხლები კითხვების დახმარებით, შეგვიძლია ნაბიჯ-ნაბიჯ მივიღეთ პასუხამდე.

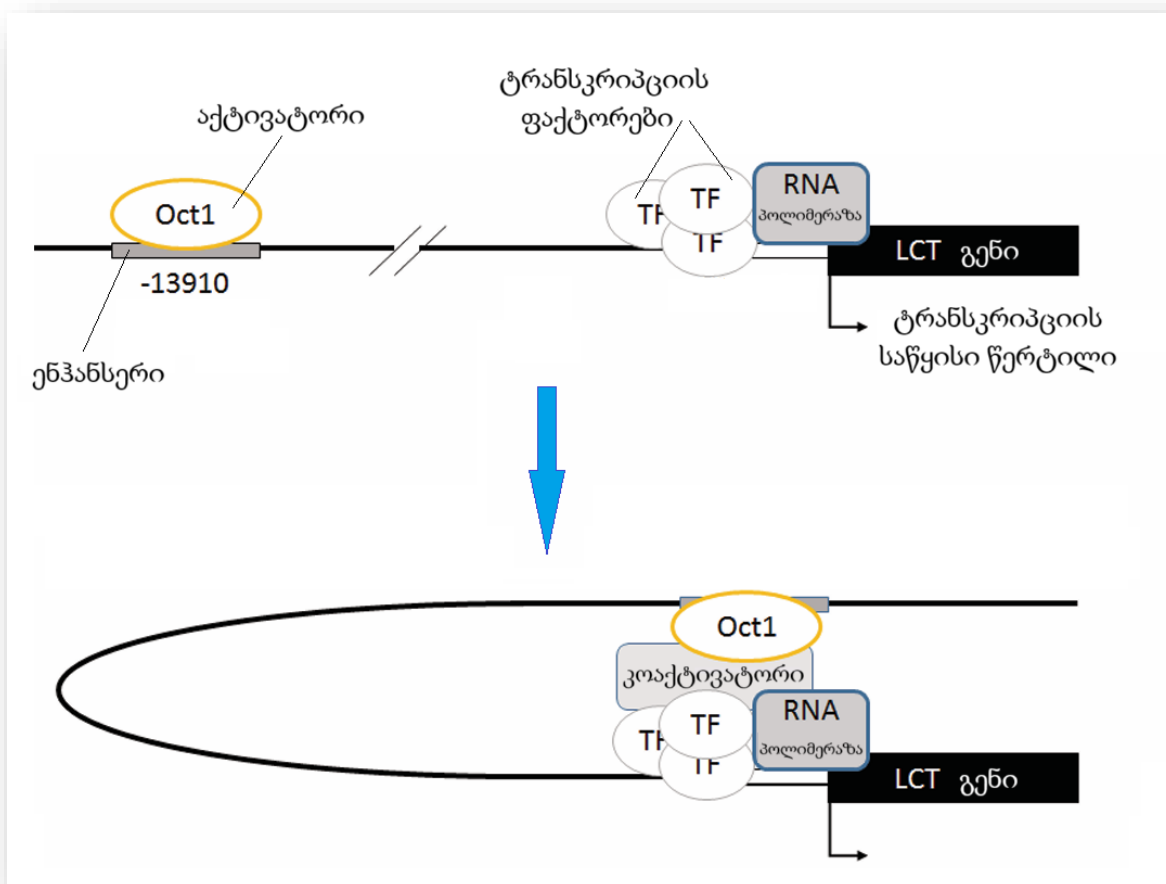
ახალშობილისათვის რძე ენერგიის მთავარი წყაროა. ამას განაპირობებს ლექტოზა, დისაქარიდი, რომელიც ბუნებრივად გვხვდება რძეში. მისი ფერმენტული დაშლის ერთ-ერთი პროდუქტია გლუკოზა, რომელსაც იყენებს ორგანიზმი ენერგიის მისაღებად; მაგრამ ძუძუთი კვების შეწყვეტის შემდეგ ორგანიზმი ბუნებრივად ამცირებს ლექტაზას, როგორც არასაჭირო ფერმენტის გამომუშავებას. აღნიშნულის გამო მოზრდილებში რძის გადამუშავება რთულდება და მიმდინარეობს არასასიამოვნო სიმპტომებით: აირების დაგროვება, მუცლის ტკივილი, დიარეა, ბოყინი, მუცლის “ყურყური” და სხვა. ეს მდგომარეობა ცნობილია ლექტოზას აუტანლობის სახელწოდებით.

მიუხედავად აღწერილისა, ზრდასრული ადამიანების მცირე ნაწილი, რაც მსოფლიო მასშტაბით, საშუალოდ 35%-ია, აგრძელებს ლექტაზას წარმოქმნას ზრდასრულობაში და შეუძლია რძის ადვილად შეთვისება. სხვა სიტყვებით, ის ლექტოზას მიმართ ტოლერანტია. ტოლერანტობის გაჩენა გამოიწვია შემთხვევითმა მუტაციებმა იმ პოპულაციებში, რომლებშიც რძესა და მის პროდუქტებს აქტიურად მოიხმარდნენ. ამ მუტაციების მქონე ინდივიდებს გააჩნდათ უპირატესობა არსებობისათვის ბრძოლაში, ვინაიდან რძე უზრუნველყოფდა მათ სრულფასოვანი საკვები ნივთიერებებითა და ენერგიით. შედეგად, ევოლუციური ძალების მოქმედებით, ლექტოზასადმის ტოლერანტობა ვრცელდებოდა თაობიდან თაობაში როგორც საჭირო ნიშან-თვისება.

ცნობილია რამდენიმე წერტილოვანი მუტაცია, რომლებიც განსაზღვრავს ლექტაზას წარმოქმნას ზრდასრულ ასაკში და განაპირობებს ტოლერანტობას ლექტოზას მიმართ. მათ შორის ყველაზე გავრცელებულია მუტაცია, რომელსაც ადგილი აქვს ლექტაზას გენიდან (LCT გენი) საკმაოდ შორს, აღმავალი მიმართულებით, 13910 ნუკლეოტიდური წყვილის დაშორებით.

განათლების E სახლი

საინტერესოა, რომ ეს რეგიონი ეკუთვნის მეორე გენს, სახელწოდებით MCM6. მუტაციის შედეგად C ნუკლეოტიდი ჩანაცვლება T ნუკლეოტიდით.



მუტაციის შედეგად, შესაძლებელი ხდება დნმ-ის ამ კონკრეტულ უბანს დაუკავშირდეს სპეციფიკური ცილა - Oct1 (C ნუკლეოტიდის არსებობისას დაკავშირება ვერ ხორციელდება). ამის შემდეგ Oct1, ერთი მხრივ, ურთიერთქმედებს LCT გენის ტრანსკრიპციის ფაქტორებთან, მეორე მხრივ კი, ხელს უწყობს ტრანსკრიპციისთვის საჭირო ყველა სხვა კომპონენტის გააქტივებას და მათ ერთად თავმოყრას. ეს ყველაფერი ძალიან ზრდის LCT გენთან ტრანსკრიპციის ფაქტორების დაკავშირების შესაძლებლობას და მნიშვნელოვნად აძლიერებს LCT გენის ექსპრესიას. სწორედ ამის გამოა, რომ ლაქტაზას სინთეზი გრძელდება შეუჩერებლად, ყველა ასაკში.

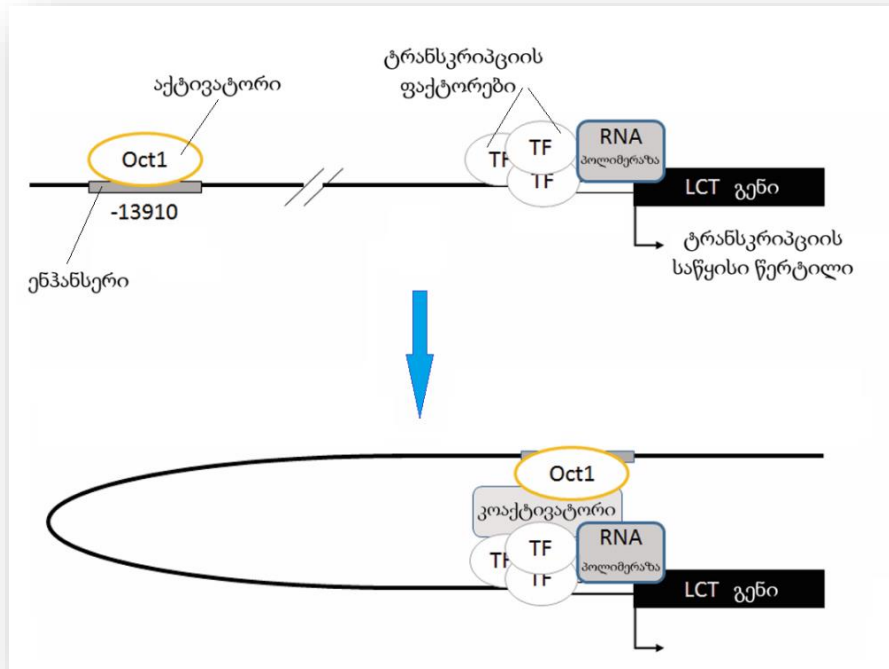
უბანს, რომლის ფარგლებშიც ხდება LCT გენის ექსპრესიის გამაძლიერებელი მუტაცია, უწოდებენ ენჰანსერს (to enhance - გაზრდა, გაძლიერება). როგორც სურათზე ჩანს, Oct1-ის

დაკავშირებას ტრანსკრიპციაში მონაწილე სხვა მოლეკულებთან თან სდევს დნმ-ის მარყუქისებური „მოღუნვა“, რაც ენჰანსერებისთვის დამახასიათებელი მოქმედებაა.

ადამიანში საკმარისია ერთი მუტანტური ალელის არსებობა გენოტიპში, რომ გამოვლინდეს ტოლერანტობა ლაქტოზას მიმართ.

კითხვები:

1. რატომ ცვლის LCT გენის ექსპრესიას მის მარეგულირებელ უბნებში განხორციელებული ცვლილებები?
2. როგორც ცნობილია, ორგანიზმის ყველა უჯრედში (გამეტების გარდა) ერთი და იგივე მემკვიდრული მასალაა, რომელიც ორგანიზმის ზრდა-განვითარების პროცესში, უჯრედების გაყოფის გზით გადაეცემა შვილეულ უჯრედებს. ამავე დროს, თითოეულ უჯრედში არსებული მემკვიდრული მასალა რეალიზდება და აძლევს უჯრედს საჭირო ცილებს. რატომ წყდება ლაქტაზას გენის ექსპრესია ზრდასრულების დიდ ნაწილში მაშინ, როცა გენი რჩება თავის ადგილზე?
3. როგორც ტექსტიდან ჩანს, ლაქტაზას მიმართ ტოლერანტობაზე გავლენას ახდენს წერტილოვანი მუტაციები. ივარაუდეთ, რა შესაძლო გავლენა შეიძლება ჰქონდეს ლაქტაზას გენის ექსპრესიასა და მის საბოლოო შედეგზე წერტილოვან მუტაციებს, თუ მათ ადგილი ექნება:
 - ა) LCT გენის პრომოტორში;
 - ბ) LCT გენის იმ უბანში, რომელიც უშუალოდ აკოდირებს ლაქტაზას ამინომჟავურ შედგენილობას;
 - გ) ლაქტაზას გენის ექსპრესიაზე პასუხისმგებელი ტრანსკრიპციის ფაქტორის გენში.
4. გენების რეგულაციის ერთ-ერთი მექანიზმი დნმ-ის მეთილირებაა. განსაზღვრულ რეგიონებში მეთილის ჯგუფის დაკავშირება ხელს უშლის ტრანსკრიპციის ფაქტორების დაკავშირებას. მათვე შეუძლია ქრომატინის სტრუქტურაში ისეთი ცვლილების შეტანა, რომელიც დნმ-ს უფრო კომპაქტურს და ნაკლებად ხელმისაწვდომს გახდის. რომელი მდგომარეობის განვითარებას შეუწყობს ხელს ლაქტაზას გენის მეთილირება - ლაქტოზას აუტანლობას თუ მის მიმართ ტოლერანტობას?
5. სურათი ასახავს მოლეკულურ მექანიზმს, რომლის შედეგადაც ყალიბდება ტოლერანტობა ლაქტოზას მიმართ. გაანალიზეთ სურათზე მოცემული ინდფორმაცია და უპასუხეთ კითხვებს:



ა) სურათზე არ არის აღნიშნული LCT გენის პრომოტორი; სად მოიპოვება ის - LCT გენის ტრანსკრიპციის სასტარტო წერტილიდან მარჯვნივ თუ მარცხნივ? ახსენით პასუხი.

ბ) რას წარმოადგენს და რა როლი აქვს RNA პოლიმერაზას ამ მექანიზმში?

გ) რა როლი ენიჭება ტრანსკრიპციის ფაქტორებს ლაქტაზას გენის ექსპრესიაში?

დ) Oct1 ცილას, თავისი როლიდან გამომდინარე, აქტივატორს უწოდებენ, ხოლო უბანს, რომელშიც ზემოთ აღწერილი მუტაცია ხდება - ენჰანსერს. ახსენით ამ ტერმინების არსი, მათი ფუნქციონირებიდან გამომდინარე.

ე) სურათზე გამოსახულია კოაქტივატორი - სპეციფიკური ცილა, რომელიც ერთი მხრივ, უკავშირდება აქტივატორს, ხოლო, მეორე მხრივ, ტრანსკრიპციის ფაქტორებს. სურათიდან გამომდინარე, რა მსგავსებასა და განსხვავებას ხედავთ აქტივატორისა და კოაქტივატორის როლში?

ვ) თქვენი აზრით, რატომ მდებარეობს ენჰანსერები საკმაოდ მოშორებით იმ გენებისგან, რომელთა ექსპრესიასაც არეგულირებს?

ზ) გამოიყენეთ სურათი და თანმიმდევრობით ჩამოთვალეთ ეტაპები, რომლებიც ხორციელდება მოლეკულურ დონეზე უჯრედში ლაქტაზას გამოსამუშავებლად.

კითხვები პასუხებით:

1. რატომ ცვლის LCT გენის ექსპრესიას მის მარეგულირებელ უბნებში განხორციელებული ცვლილებები?

ცვლილებები იწვევს ტრანსკრიპციის ფაქტორების უფრო ეფექტურ დაკავშირებას, ანუ გენის აქტიურ ტრანსკრიპციას და საბოლოოდ ცილოვანი პროდუქტის, ფერმენტ ლაქტაზას ბიოსინთეზს.

2. როგორც ცნობილია, ორგანიზმის ყველა უჯრედში (გამეტების გარდა) ერთი და იგივე მემკვიდრული მასალაა, რომელიც ორგანიზმის ზრდა-განვითარების პროცესში, უჯრედების გაყოფის გზით გადაეცემა შვილეთელ უჯრედებს. ამავე დროს, თითოეულ უჯრედში არსებული მემკვიდრული მასალა რეალიზდება და აძლევს უჯრედს საჭირო ცილებს. რატომ წყდება ლაქტაზას გენის ექსპრესია ზრდასრულების დიდ ნაწილში მაშინ, როცა გენი რჩება თავის ადგილზე?

გენების ექსპრესია ექვემდებარება რეგულაციას სხვადასხვა დონეზე. ონტოგენეზის განსაზღვრულ პერიოდებში, უჯრედების დიფერენციაციის პროცესში კონკრეტული მარეგულირებელი მექანიზმები რთავს ან ბლოკავს განსაზღვრული გენების მოქმედებას და არეგულირებს მოლეკულურ პროცესებს როგორც ტრანსკრიპციულ, ასევე პოსტტრანსკრიპციულ დონეზე.

3. როგორც ტექსტიდან ჩანს, ლაქტაზას მიმართ ტოლერანტობაზე გავლენას ახდენს წერტილოვანი მუტაციები. ივარაუდეთ, რა შესაძლო გავლენა შეიძლება ჰქონდეს ლაქტაზას გენის ექსპრესიასა და მის საბოლოო შედეგზე წერტილოვან მუტაციებს, თუ მათ ადგილი ექნება:
 - ა) LCT გენის პრომოტორში;
 - ბ) LCT გენის იმ უბანში, რომელიც უშუალოდ აკოდირებს ლაქტაზას ამინომჟავურ შედგენილობას;
 - გ) ლაქტაზას გენის ექსპრესიაზე პასუხისმგებელი ტრანსკრიპციის ფაქტორის გენში.

ა) პრომოტორში წერტილოვანმა მუტაციებმა შეიძლება შეცვალოს ტრანსკრიპციის ფაქტორების დაკავშირება გენტან - დაბლოკოს, ან პირიქით, შექმნას დაკავშირების დამატებითი შესაძლებლობები; ასეთი მუტაციები გენის ექსპრესიაზე გავლენას მოახდენს ტრანსკრიპციის დონეზე.

ბ) ამინომჟავური თანმიმდევრობის მაკოდირებელ უბანში წერტილოვან მუტაციებს შეუძლია შეცვალოს დასასინთეზებელი პოლიპეპტიდური ჯაჭვის შედგენილობა ან დროზე ადრე დაასრულოს მისი სინთეზი. მეორეს ადგილი ექნება, თუ მუტაციის შედეგად გენის ანტი-სენს ჯაჭვში (ჯაჭვი, რომელიც წარმოადგენს მატრიცას ტრანსკრიპციის დროს) მოხდება რომელიმე

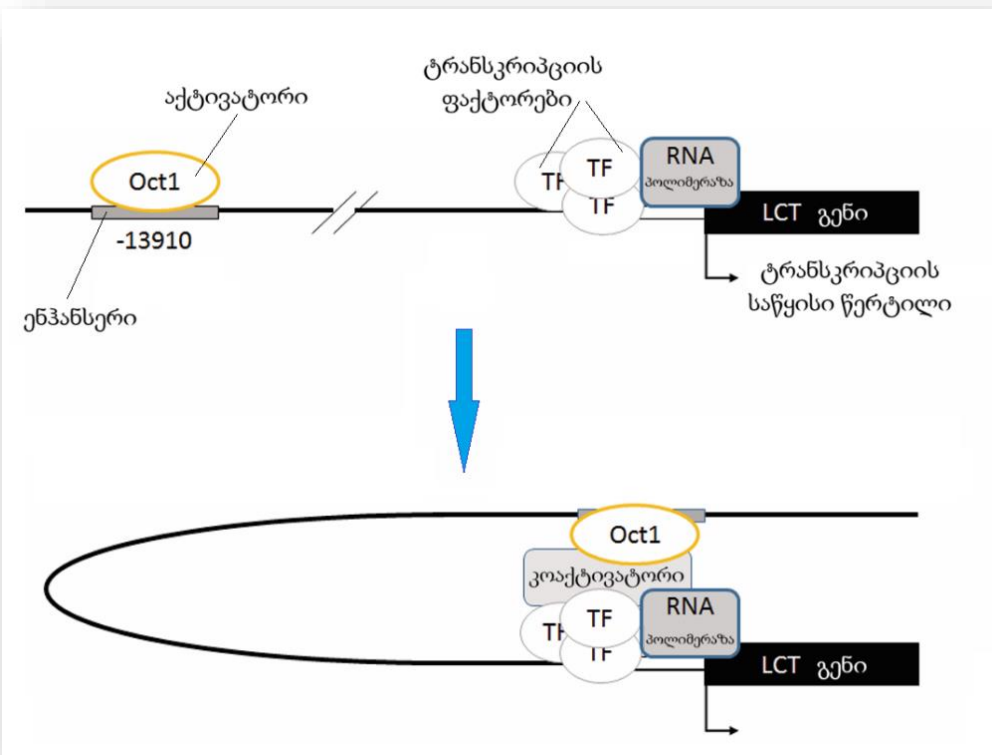
სტოპკოდონის შესატყვისი თანმიმდევრობა). ორივე ამ შემთხვევაში შესაძლებელია არაფუნქციური ცილის (ლაქტაზას) მიღება.

გ) თუ წერტილოვანი მუტაცია შეეხება გენს, რომელიც პასუხისმგებელია ლაქტაზას გენის ტრანსკრიპციის ფაქტორის სინთეზზე, ეს გავლენას მოახდენს ტრანსკრიპციის ფაქტორის კონფორმაციაზე და შეცვლის დაკავშირების სპეციფიკას გენტან. ამან შესაძლოა გამოიწვიოს ტრანსკრიპციის ბლოკირება და შეამციროს ლაქტაზას გენის ექსპრესია.

4. გენების რეგულაციის ერთ-ერთი მექანიზმი დნმ-ის მეთილირებაა. განსაზღვრულ რეგიონებში მეთილის ჯგუფის დაკავშირება ხელს უშლის ტრანსკრიპციის ფაქტორების დაკავშირებას. მათვე შეუძლია ქრომატინის სტრუქტურაში ისეთი ცვლილების შეტანა, რომელიც დნმ-ს უფრო კომპაქტურს და ნაკლებად ხელმისაწვდომს გახდის. რომელი მდგომარეობის განვითარებას შეუწყობს ხელს ლაქტაზას გენის მეთილირება - ლაქტოზას აუტანლობას თუ მის მიმართ ტოლერანტობას?

დნმ-ის მეთილირება თრგუნავს გენის ტრანსკრიპციას. ლაქტაზას გენის მეთილირების შედეგად ლაქტაზა ვეღარ გამოუმუშავდება. ეს გამოიწვევს ლაქტოზას მონელების უნარის გაქრობას და შესაბამისად, ლაქტოზას აუტანლობას.

5. სურათი ასახავს მოლეკულურ მექანიზმს, რომლის შედეგადაც ყალიბდება ტოლერანტობა ლაქტოზას მიმართ. გააანალიზე სურათზე მოცემული ინფორმაცია და უპასუხე კითხვებს:



ა) სურათზე არ არის აღნიშნული LCT გენის პრომოტორი, სად მოიპოვება ის - LCT გენის ტრანსკრიპციის სასტარტო წერტილიდან მარჯვნივ თუ მარცხნივ? ახსენით პასუხი. მარცხნივ, რადგან სასტარტო წერტილიდან აღმავალი მიმართულებით მდებარეობს გენის რეგულატორული ნაწილი, რომელსაც უკავშირდება ტრანსკრიპციის ფაქტორები.

ბ) რას წარმოადგენს და რა როლი აქვს RNA პოლიმერაზას ამ მექანიზმში? ეს არის ფერმენტი, რომელიც წარმართავს ტრანსკრიპციას და ასინთეზირებს ლაქტაზას გენზე ი-რნმ-ს ლაქტაზას ტრანსლიაციისთვის.

გ) რა როლი ენიჭება ტრანსკრიპციის ფაქტორებს ლაქტაზას გენის ექსპრესიაში? ჩვეულებრივ, ტრანსკრიპციის ფაქტორები უკავშირდება გენს პრომოტორის სიახლოვეს და არეგულირებს ტრანსკრიპციის დაწყებას / დაბლოკვას, ანუ ეხმარება ან ხელს უშლის რნმ-პოლიმერაზას ტრანსკრიპციის სასტარტო წერტილთან დაკავშირებაში.

დ) Oct1 ცილას, თავისი როლიდან გამომდინარე, აქტივატორს უწოდებენ, ხოლო უბანს, რომელშიც ზემოთ აღწერილი მუტაცია ხდება - ენჰანსერს. ახსენი ამ ტერმინების არსი, მათი ფუნქციონირებიდან გამომდინარე. ენჰანსერი აძლიერებს LCT გენის ექსპრესიას Oct1-თან დაკავშირების გზით, ხოლო Oct1 ააქტივებს LCT გენის ექსპრესიას ტრანსკრიპციისთვის საჭირო კომპონენტების „თავმოყრით“ და ტრანსკრიპციის დაწყებით.

ე) სურათზე გამოსახულია კოაქტივატორი - სპეციფიკური ცილა, რომელიც ერთი მხრივ, უკავშირდება აქტივატორს, ხოლო, მეორე მხრივ, ტრანსკრიპციის ფაქტორებს. სურათიდან გამომდინარე, რა მსგავსებასა და განსხვავებას ხედავთ აქტივატორისა და კოაქტივატორის როლში?

განსხვავება: აქტივატორი უშუალოდ უკავშირდება და ურთიერთქმედებს დნმ-თან, ხოლო კოაქტივატორი - არა. ის უკავშირდება სხვა ცილებს.

მსგავსება: ორივე ააქტივებს გენის ექსპრესიას. პირველი - ენჰანსერთან დაკავშირებით და მისი ჩართვით პროცესში, მეორე - ტრანსკრიპციისთვის საჭირო ყველა კომპონენტის ურთიერთდაკავშირებით.

ვ) თქვენი აზრით, რატომ მდებარეობს ენჰანსერები იმ გენებისგან საკმაოდ მოშორებით, რომელთა ექსპრესიასაც არეგულირებს?

ენჰანსერების მოქმედების ერთ-ერთი თანმხლები პროცესია დნმ-ის მარყუჟისებური მოღუნვა, რათა შესაძლებელი გახდეს ენჰანსერთან დაკავშირებული აქტივატორის მიახლოება დასარეგულირებელ გენთან. აღნიშნულის განსახორციელებლად საჭიროა საკმაოდ დიდი მანძილი დასარეგულირებელ გენსა და ენჰანსერს შორის

ზ) გამოიყენეთ სურათი და თანმიმდევრობით ჩამოთვალეთ ეტაპები, რომლებიც ხორციელდება მოლეკულურ დონეზე უკრედში ლაქტაზას გამოსამუშავებლად.

- Oct1-ის დაკავშირება ენჰანსერთან - 13910 პოზიციამდე.

განათლების E სახლი

- კოაქტივატორებისა და ზოგადი ტრანსკრიპციის ფაქტორების თავმოყრა LCT გენის პრომოტორთან.
- ტრანსკრიპციისთვის საჭირო კომპლექსის აწყობა, რნმ პოლიმერაზას ჩათვლით.
- LCT გენის ტრანსკრიპცია და *o*-RNA-ს სინთეზი.
- *o*-რნმ-ის მატრიცაზე ლაქტაზას პოლიპეპტიდური ჯაჭვის სინთეზი.

გამოყენებული წყაროები:

1. Lactase Persistence. Colwin Yee. University of the Pacific.
[10.4: Lactase Persistence - Biology LibreTexts](#)
2. T₋₁₃₉₁₀ DNA variant associated with lactase persistence interacts with Oct-1 and stimulates lactase promoter activity *in vitro*. Rikke H. Lewinsky, Tine G.K. Jensen, Jette Møller, Allan Stensballe, Jørgen Olsen, Jesper T. Troelsen. *Human Molecular Genetics*. Volume 14, Issue 24, 15 December 2005, Pages 3945–3953.
<https://academic.oup.com/hmg/article-abstract/14/24/3945/2355865>
3. World-wide distributions of lactase persistence alleles and the complex effects of recombination and selection. Anke Liebert; Saioa López; Bryony Leigh Jones; Nicolas Montalva; Pascale Gerbault; Winston Lau; Mark G. Thomas; Neil Bradman; Nikolas Maniatis & Dallas M. Swallow. *Human Genetics*. Volume 136, pages 1445–1453, (2017)
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00439-017-1847-y>
4. Why Did Europeans Evolve Into Becoming Lactose Tolerant? Brian Handwer. NATURE. 2022.
<https://www.smithsonianmag.com/science-nature/famine-and-diseases-likely-drove-europeans-ability-to-digest-milk-180980483>
5. How humans' ability to digest milk evolved from famine and disease - Landmark study is the first major effort to quantify how lactose tolerance developed. Ewen Callaway. NATURE. 2022.
<https://www.nature.com/articles/d41586-022-02067-2>
6. Got lactase? (berkeley.edu)
<https://evolution.berkeley.edu/evo-news/got-lactase/>
7. Case Study: Understanding Lactose Intolerance.
https://docs.google.com/document/d/1duo6wUs_OEtcAH9kWHJKXvNrrGDjuzmActkwJxrvls/edit?tab=t.0