

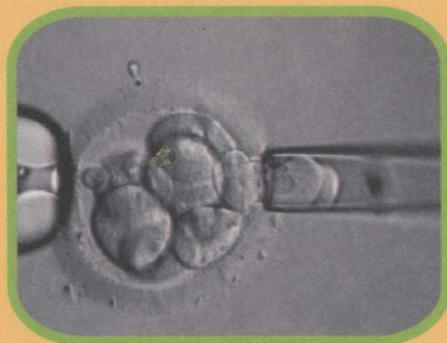
60  
Т-86



ҚР Жоғары оқу орындарының қауымдастығы

**С. Қ. Тұрашева**

# КЛЕТКАЛЫҚ БИОТЕХНОЛОГИЯ



Алматы, 2011

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ  
БІЛІМ ЖӘНЕ ҒЫЛЫМ МИНИСТРЛІГІ

---

**С. Қ. ТҰРАШЕВА**

# **КЛЕТКАЛЫҚ БИОТЕХНОЛОГИЯ**

**ОҚУЛЫҚ**

*Қазақстан Республикасының  
Білім және ғылым министрлігі бекіткен*

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ  
БІЛІМ ЖӘНЕ ҒЫЛЫМ МИНИСТРЛІГІ

АЛМАТЫ, 2011

60 (075,8)

УДК 663.1(075.8)

ББК 30.16 я73

Т 86

*Пікір жазғандар:*

**І. Р. Рақымбаев** – биология ғылымдарының докторы, ҚР Ұлттық ғылыми академияның академигі,

**К. Ж. Жамбакин** – биология ғылымдарының докторы, профессор,

**Ә. И. Сейтхожаев** – биология ғылымдарының докторы, профессор,

**Г. И. Ерназарова** – биология ғылымдарының кандидаты, доцент.

*Ғылыми редакторы*

**Р. Қ. Жексембиев** – биология ғылымдарының кандидаты, доцент

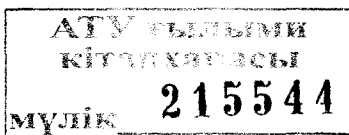
**Тұрашева С.Қ.**

**Т 86 Клеткалық биотехнология: Оқулық.** Алматы: ЖШС РПБК «Дәуір», 2011 – 260 бет.

ISBN 978-601-217-175-4

Оқулықта клеткалық биотехнологияның теориялық және қолданбалы негіздері қарастырылған. Биотехнологияның негізгі салаларына сипаттама берілген. Кітапта әр түрлі организмдерден бөлініп алынған клеткаларды, ұлпаларды, мүшелерді жасанды жағдайда өсірудің теориялық принциптері мен практикалық әдістері толық қамтылған. Өсірілетін клеткалардың физиологиялық, биохимиялық ерекшеліктері, клеткалық биотехнологияда қолданылатын жаңа әдістері мен тәсілдері, технологиялары көрсетілген.

Оқулық биотехнология, биология салаларында маманданатын студенттерге, магистранттарға, жас ғылыми қызметкерлерге арналған.



УДК 663.1(075.8)  
ББК 30.16 я73

© Тұрашева С.Қ., 2011  
© Қазақстан Республикасы  
Жоғары оқу орындарының  
қауымдастығы, 2011

ISBN 978-601-217-175-4

Корпус 3-Б  
Ч/3

## КІРІСПЕ

**Клеткалық биотехнология** – бұл жасуша деңгейіндегі биотехнология, яғни әртүрлі организмдердегі жасушаның физиологиялық пен биохимиялық процестеріне негізделген және жасушалардың немесе жасушалық құрылымдарының қатысуымен жүргізілетін сала. **Биотехнология** (гр. *bios* – тіршілік, *techne* – өнер, шеберлік, *logos* – ғылым) – экономикалық жағынан тиімді де маңызды заттар өндіру және жоғары өнімділігі бар микроорганизмдер штамдарын, өсімдіктердің сорттары мен формаларын, жануарлардың асыл тұқымдарын шығару үшін биологиялық процестер мен нысаналарын пайдалануға негізделген ғылым мен өндірістің жаңа саласы.

Клеткалық биотехнологияның теориялық және қолданбалы мәселелерін шешу үшін *in vitro*-да өсірілетін жасушаларды пайдаланады. Сонымен қатар биотехнологияда мынандай биологиялық жүйелерді: микроорганизмдер, өсімдіктер және жануарлардың жасушалық линияларын, вирустарды, жасушалық макромолекулалық құрылымдарды қолданады. Бірақ бионысаналарды өнеркәсіптік ірі көлемде пайдалану үшін технологияны өндіру, сондай-ақ өнеркәсіптік биотехнологияның теориялық негіздерін білу керек, яғни жеке жасушалардың және жасушалық популяцияның физиологиялық дамуы заңдылықтарын, биосинтезінің ерекшелігін, ферменттердің белсенділігін реттейтін механизмдерді білу қажет.

Клеткалық биотехнология<sup>1</sup> көптеген ғылымдардың түйісуі нәтижесінде пайда болған, сондықтан оның дамуы молекулалық биология, биофизика, биохимия, жасушалық және молекулалық иммунологияның жетістіктеріне және заманауи инженерлік технологияларға негізделеді. Биотехнологияның қалыптасуы ғылым мен техниканың дамуымен тығыз байланысты, себебі биотехно-

---

<sup>1</sup> Клеткалық биотехнология – Мемлекеттік білім беру стандарты бойынша «Клеткалық биотехнология» міндетті базалық пән болғандықтан, оның аталуы өзгертілмеген түрде келтірілген. Негізінде «клетка» деген терминнің аудармасы – «жасуша» деп аталады.

логия ғылыми-техникалық прогрестің маңызды бағыттарының бірі болып табылады. Биологиялық және техникалық ғылымдар саласындағы генетикалық және жасушалық инженериядағы осы замандағы жетістіктердің негізінде, адамдардың өмір сүру деңгейін көтеру үшін мақсатты түрде жасалған тірі жүйелердің (ең алдымен микроорганизмдердің) барлық мүмкіндіктерін пайдалануға болады. Биотехнологиялық өнімнің көмегімен жақын болашақта және стратегиялық тұрғыда да өндірістік-технологиялық, экологиялық және әлеуметтік-экономикалық мәселелер шешілуде.

Жасушалық және гендік инженерия өсімдіктердің жаңа сорттары мен асыл мал тұқымдарын шығаруға мүмкіндік береді. Қазіргі уақытта гендік инженерия дәрі-дәрмек препараттарын өндіруде биотехнологиялық фарминдустрияда жетекші сектор болып табылады. Биотехнологиялық, биохимиялық және микробиологиялық әдістерді өнеркәсіпте қолданып, адамға қажетті өнімдерді (мысалы, биологиялық белсенді заттар, антибиотиктер, витаминдер, гликозидтер, интерферондар, моноклондық антиденелер, т.б.) алуға болады. Биотехнологиялық әдістермен өндірілген фармацевтикалық өнімдер әлемдік бағыттағы биотехнологиялық нарықтың жартысына жуығын құрайды. Оларға емдеу, диагностикалық препараттар, вакциналар, емдік сарысулар, анатоксиндер, иммуноглобулиндер, бактериофагтар, нормофлора дәрі-дәрмектер, аллергия диагностикалар, профилактикалық құралдардың бәрі жатады. Мысалы, ХХІ ғасырда Ресейде иммунобиологиялық препараттардың 300 атауы сатып алынады және 500-ге жуық атауы өндіріледі. Ал Қазақстанда фармацевтикалық дәрілік өнімдердің 550 атауы басқа мемлекеттерден алынады және тек қана 150-ге жуық атауы өндіріледі.

Клеткалық биотехнологиялар ауылшаруашылық дақылдардың өнімділігін арттыруда (*in vitro* жағдайындағы жасушалардың негізінде өнімділігі жоғары, абиотикалық және биотикалық факторларға төзімді өсімдіктерді сұрыптау, асыл тұқымды жануарларды сұрыптау, биоинсектицидтер мен биотыңайтқыштарды алуға болады). Сонымен қатар, тамақ өнімдерін өндіру үшін (аминқышқылдар, органикалық қышқылдарды, ферменттерді алу) бактериялар мен ашытқыларды және балдырларды кең масштабта өсіреді.

Қоршаған органы (ағын суларды тазарту, қалдықтар мен ауылшаруашылығы және өнеркәсіп орындарының қосымша өнімдерін қайта өңдеу) қорғау және тазалауда биотехнологиялық үдерістерді кеңінен қолданылады. Жоғарыда келтірілген экологиялық

жағдайларға қатысты мәселелермен биотехнологияның экологиялық биотехнология саласы айналысады.

Дүниежүзінде тек ғылыми-зерттеу зертханаларымен қуатты өндірістік базаның өзара әрекеттесетін кешендері сыртқы нарыққа сапалы және бәсекеге қабілетті өнімдерді өндіреді. Біріккен Ұлттар Ұйымының сарапшыларының қорытындысы бойынша болашақта биотехнология өзінің барлық қызмет салаларында және ең бірінші кезекте азық-түлік өнімдерін, медициналық препараттарды алуда, ауыл шаруашылығында, экология, энергетика салаларында адамзаттың өмірінің дұрыс дамуын анықтайтын болады.

Соңғы жылдары биологияда болған өзгерістер биотехнологияның дамуында қағидалы жаңа жетістіктерді ашты, өндірісте биологиялық процестерді қолдану шектерін кеңейтті және «осы заманғы биотехнология» деген жалпы атауымен біріктірілген жаңа бағыттардың пайда болуына алып келді.

«Клеткалық биотехнология» оқулығының *мақсаты* – оқырмандарды клеткалық биотехнологияның теориялық және практикалық негіздерін бірдей игеруіне ынталандыру болып табылады. Ұсынылып отырған оқулықтың ерекшелігі – клеткалық биотехнологияның негізгі салаларына толық сипаттаманы беру болып табылады. Сонымен қатар, өсірілетін жасушалардың физиологиялық-биохимиялық ерешеліктеріне негізделген биотехнологияда қолданылатын жаңа әдістермен технологиялар көрсетіледі.

Оқулықта биотехнологиялық өндірістің негізгі принциптеріне шолу жасалынып, әртүлі қосылыстарды (тағам өнімдерін, дәрі-дәрмектерді, биологиялық белсенді заттарды) алуда биохимиялық синтездің қолданылу мысалдары келтіріледі. Биотехнологиялық үдерістерді ұйымдастыру мәселелері өндіріс өнімдерінің сапасын тексеру және клеткалық биотехнологияның экологиялық мәселелері баяндалады.

Оқулық мазмұны – оқырмандар назарына, биологияның көптеген салаларына негізделген, заманауи клеткалық биотехнологияның әртүрлі бағыттарының қолданылуы мен жетістіктерін кеңінен таныстырады.

# Бірінші тарау

## КЛЕТКАЛЫҚ БИОТЕХНОЛОГИЯНЫҢ ТЕОРИЯЛЫҚ НЕГІЗДЕРІ

### 1.1. Биотехнологияның даму тарихы

Биотехнология биологиялық, химиялық, техникалық ғылымдар негізінде түзілді. Биотехнология – өте күрделі, интегралды ғылым. Сондықтан, оның теориялық негізі биология ғылымының көптеген салаларынан нәр алып, ұсыныстарын сіңіріп, олардың басты принциптері мен әдістерін өзіне бағындыру арқылы қалыптасқан. Биотехнология физика, химия, молекулалық биология, цитология, генетика, микробиология, физиология, биоорганикалық химиямен өте тығыз байланысты. Биотехнологияның әдістері мен принциптері осы ғылыми салаларға негізделген, себебі ол тірі организмдердің белгілі биохимиялық процестерді пайдалану арқылы тиімді өнімдерді өндірістік жолмен алудың әртүрлі тәсілдер жүйесінен тұрады.

Клеткалық биотехнологияның мәні – әртүрлі органикалық заттардың түзілуін қамтамасыз ететін бактерия, ашытқы, өсімдік және жануарлар жасушаларын өсіру культурасын, олардың метаболизмі мен биосинтездік мүмкіндіктерін қолдануынан тұрады.

Алғаш рет «Биотехнология» терминді 1917 жылы Карл Эреки енгізді. Венгр инженері К. Эреки шошқаларды қант қызылшасымен қоректендіру кезінде жасалған жұмыстарының нәтижесін алғанда, олардың салмағының жоғарылануын байқаған. К. Эрекидің пікірі бойынша: «Биотехнология – ол тірі организмдердің көмегімен өткізілетін жұмыстар». Биотехнологиялық зерттеулердің нысаналары – тірі организмдердің негізгі тоитарының өкілдері. Олар вирустар, бактериялар, өсімдіктер, жануарлар жасушалары және олардың құрамындағы кейбір заттар мен молекулалар. Биотехнология ағзаның биохимиялық, физиологиялық және қайта қалпына келу мүмкіншіліктерін зерттеп, оның нәсілдік қорларын қолданып, барлық биологиялық бағдарламаларды түзетуге мүмкіндік беретін жолдарын табуға жағдайлар жасайды. Сондықтан, биотехнология тірі жүйелерде өтетін физикалық-химиялық, биохимия-

лық және физиологиялық үдерістерге, сол кезде шығатын қуатқа, өнімдердің жаратылуына, ұйымдастырылған құрылымдардың қалыптасуына сүйенеді.

Биотехнология алғаш рет б.з.д. 5000-6000 ж., яғни адамдар ең алғаш нан пісіріп, сыра ашытып, шарап дайындап үйренген кезден бастап пайда болған. Л.Пастер ХІХ ғасырда ашу үдерісінің табиғатын ашқанға дейін эмперикалық ғылым болып келді. Бұл биотехнологияның дамуындағы екінші кезеңнің басталуы, яғни көптеген ферменттердің ашылуы, микроорганизмдерді арнайы өсіру, микробиологиялық синтездің биохимиясын анықтау және т.б. Биотехнологияның даму тарихын қарастырғанда 1866 ж. бастап 1983 ж. дейін жалпы биотехнологияның даму кезеңдері клеткалық биотехнологияның дамуына сәйкес келетіндігі байқалынады, себебі бұл кезде әртүрлі зерттеулер жасуша деңгейінде жүргізілді.

Голланд ғалымы Е. Хаувинк биотехнологияның пайда болуы мен даму тарихының 5 ғылыми кезеңін ажыратқан. Олар:

*1 кезең (1865 ж.) – Пастер ғасырына дейінгі кезең* – сыра, шарап, нан өнімдері және сыра ашытқыларын, ірімшік алғандағы спирттік және сүт қышқылды ашытуды қолдану, сірке қышқылын және ферментативті өнімдерді алу.

*2 кезең (1866-1940 ж.) – Пастер ғасырлық кезеңі* – этанол, бутанол, ацетон, глицерин, органикалық қышқылдарды, вакциналарды, сондай-ақ көмірсулардан азықтық ашытқыларды өндіру, канализациялық суды аэробты тазалау.

*3 кезең (1940-1960 ж.) – антибиотиктер өндіру кезеңі* – тереңдетілген ферментация жолымен пенициллин және басқа антибиотиктерді, вирустық вакциналарды алу, өсімдік жасушаларын *in vitro* жағдайында өсіру. Стероидтардың микробиологиялық биотрансформациясын жүзеге асыру.

*4 кезең (1961-1975 ж.) – меңгерілетін биосинтез*, яғни микробты мутанттар көмегімен амин қышқылдарын өндіру, тазартылған ферменттік препараттар алу, иммобилденген ферменттерді және жасушаларды өндірісте қолдану, бактериалды полисахаридтерді өндіру. Канализациялық суларды анаэробты тазалау және биогаз алу.

*5 кезең (1973 жылдан бастап)* – жаңа биотехнология – биосинтез агенттерін алу мақсатында жасушалық және генетикалық инженерияны қолдану. Моноклонды антиденелерді өндіретін будандарды, протопласттарды және меристемалы дақылдарды будандастырып алу, эмбриондарды трансплантациялау.



Бүгінгі таңда биотехнология жағынан дамуын қарастырғанда, келесі үлкен заңдылықты байқап көруге болады: мысалы XX-шы ғасырдың 60-шы жылдарына дейін көбінесе көбею технология кеңінен қолданылды, әсіресе селекция салаларында жасанды түрде ұрықтандыру, клондау, ұрықтарды *in vitro* жағдайында өсіру, селекциялық процесті жылдамдату арқылы зерттеулер жүргізілді. Сонымен қатар, 60-шы жылдардың соңында және 70-ші жылдардың басында жасушалық технология саласы жағынан биотехнология оз зерттеулерінде толық қарастырылды: сомалық жасушаларды бір-бірімен будандастыру, экстракорпоралды ұрықтандыру, гермаплазма мен жыныс жасушаларды төменгі температурада ұзақ уақыт ұстап сақтау, дәрілік препараттарды рекомбинанттық және мутанттық микроорганизмдер арқылы алу, бағаналы жасушаларды өсіру, сонымен қатар иммобилденген жасушаларды алу. Биотехнология 1983 жылдан бастап қазіргі уақытқа дейін көбінесе молекулалық зерттеулермен (гендік инженерия, геномика, протеомика, биосенсорика, ақуыздық және инженерлік энзимология, яғни молекулалық деңгейіндегі зерттеулермен) айналысып келеді. Осы орайда биотехнологиялық тәсілдерді пайдалану жасушаның генетикалық аппаратына өзгерістер енгізу, селекциялық көлемі мен уақытын үнемдеуге болады. Бұл ауыл шаруашылығына және коммерциялық өнімді дамытуға үлкен үлесін қосады.

Биотехнологиялық жолмен алынатын коммерциялық өнімдерге көптеген дәрі-дәрмектер, ақуыздар мен ферменттік препараттар, табиғи бояулар, хош иісті заттар, витаминдер және тағы басқа да биологиялық белсенді қосындылар кіреді. Биотехнологиялық әдістердің көмегімен селекция процесін жүргізуде ежелден қолданылып келе жатқан тәсілдерді (будандастыру, мутагенез, сұрыптау т.б.) едәуір жеңілдетуге болады. Биотехнологиялық тәсілдер көмегімен, мұндағы жасушалық және гендік инженерия (биоинженерия тәсілдері) арқылы өсімдіктердің сапалы сорттарын, малдың асыл тұқымдарын, микроорганизмдердің аса өнімді штамдарын алуға болады /1/. Биотехнологияның дамуы қауіпті аурудың ерте кезеңінде диагностикасын іске асыру, жұқпалы ауруларды емдеу жаңа әдістер мен жаңа дәрілерді шығаруға мүмкіндік ашады, табиғи қорларды тиімді пайдалану мен энергияның жаңа көздерін шығару мүмкіндігін кеңейтеді, экологиялық мәселелерді шешеді. Сонымен *клеткалық биотехнология* – биологиялық процестердің өту заңдылықтарын терең зерттеп, ұғу, биологиялық нысаналар-

дың қызметін пайдалану негізінде іске асырылатын өте тиімді де биік деңгейдегі технологиясы болып табылады.

Экономикасы қарқынды дамыған мемлекеттерде биотехнология ғылымының дамуы өте жоғары деңгейде. Олар: Америка Құрамы Штаттары, Ұлыбритания, Германия, Франция, Нидерландия, Жапония. Жалпы биотехнологиялық өнімдердің 50 пайызы – Америка Құрамы Штаттарында, 20 пайызы – Европаға, 11 пайызы – Жапонияға, 9 пайызы қалған мемлекеттер үлесіне тиеді. Биотехнологиялық зерттеулер Қазақстан Республикасының Ұлттық Академиясының ғылыми зерттеу институттарында, Қазақ ауыл шаруашылық ғылым академиясында және бір қатар жоғары оқу орындары мен Қытай, Германия, АҚШ, Польша және т.б. елдердің ғалымдарымен бірлесіп жүргізілуде.

### ***Биотехнология ғылымының Қазақстанда дамуы***

Қазіргі таңда біздің елімізде биотехнология ғылымының дамуына аянбай еңбек етіп, өз тәжірибелерін, үлесін қосқандар аз емес. Мысалға солардың ішінен ерекше атап өтсек: ҚР Ұлттық ғылым академиясының академигі І. Р.Рақымбаев, академик М. Х. Шығайбаев, академик Н. Ә. Айтхожина, әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университетінің профессоры А.А. Жұбанова, профессор Г.Ж. Уәлиханова, академик М. Қ. Қарабаев, академик Р. І. Берсімбаев, академик С. М. Әдекенов және басқа да елге танымал атақты ғалымдар үлкен үлес қосқан.

Қазақстанда кеңестік кезінде мамандырылған мекемелер құрылып, сонымен қатар әскери-өнеркәсіптік кешенге кіретін стратегиялық маңызы бар жабық қалалар тұрғызылды (Отар мен Степногорск қалашығы). Ол кезде биотехнологияның өнеркәсіптік өндірістің дамуына Қазақстан үлкен рөл атқарған. Степногорск қаласында биотехнологиялық өндірісті жетілдіріп қалыптастыру, ары қарай дамыту үшін ашық акционерлік қоғамының «Прогресс» ғылыми-өндірістік бірлестіктің технопаркі ашылды. «Прогресс» ҒӨБТ-та мал және ауыл шаруашылығына қажетті ірі тоннажды биопрепараттардың (жем қоспаға қосатын лизин; тағам өнеркәсібінде пайдаланатын амилосубтилин, глюкаваморин; инсектицидтер бактоларвицид, лепидоцид) өндірісі басталды.

Алматы қаласында «Ауыл-шаруашылық ғылыми зерттеу институты» және Алматы биокомбинаты ашылған. Бұл мекемелерде вирусты және бактериялық этиологиясы бар антропозоонозды

инфекцияның алдын алу және зерттелуі үшін иммунды сарысу мен вакцинаны, диагностикумдарды шығарды.

Алматыда 1975 жылы Қазақстан Республикасы Ғылым Академиясының ботаника институтының Бас ботаника бағында өсімдіктер биотехнологиясы саласында жұмыстар басталды, одан кейін Молекулалық биология мен биохимия институтында, әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университетінде, өсімдіктер физиологиясы, генетикасы және биоинженериясы институтында (қазіргі өсімдіктер биологиясы және биотехнология институты) дамыды. Өсімдіктер биотехнологиясы ғылымының дамуына үлес қосқан ғалымдар М. Айтқожин мен І. Рақымбаев болды.

Қазақстанда өндіріс өнімдерінің басым көпшілігі ішкі нарыққа қарай бағытталған және өнеркәсіптік жолмен өндірілетін биотехнологиялық өнімдердің спектрі онша көп емес. Мысалға алатын болсақ, «Биомедпрепарат» АҚ базасында он алты препараттарға дейін өндіреді. Олар витаминдер, ферменттер, ақуыздар, пробиотикалық препараттар (бифидумбактерин, колибактерин, лактобактерин, бификол), сонымен қатар протеолитикалық иммобилденген ферменттер (профезим, стоматозим, имозимаза, сондай-ақ оның аналогы, глюкаваморин, амилосубтилин кешенді препараттары), тағыда кең спектрлі антибиотиктер (гентамицин, линкомицин, рифампицин) және тағы басқаларын атап өтуге болады. Спирт өнеркәсібінде крахмалы бар субстраттарды қантқау үшін глюкаваморин және амилосубтилин препараттары пайдаланылады. Спирт өндірісіндегі ферменттік препараттарды қолданудың негізгі мақсаты – спирттің өзіндік қаржықұнын төмендету және бидайдың солод тапшылығынан бас тарту, сонымен қатар ашытқыны ашыту процесінің тұрақтылығын қамту. Мұнай өңдеу жөніндегі жобалар өнеркәсіп үшін техникалық этанолдың кең көлемді өндірісін үнемді түрде ұйымдастыруы әзірленуде.

Биотехнологиялық Ұлттық орталығының 1993 жылы құрылуы біздің ел үшін ең маңызды жетістіктердің бірі болды. Осы биотехнологиялық орталықтың ең негізгі фундаменталды және қолданбалы маңызды зерттеулер жүргізетін базалық мекемелер, молекулалық биология мен физиология саласы және биотехнология ғылыми орталықтың ішіндегі ең ірісі М. Ә. Айтқожин атындағы молекулалық биология және биохимия институты, екінші өсімдіктер биотехнологиясы және биология институты болып табылады. Сонымен қатар, Ұлттық биотехнология орталығының құрамына: Микробиология және вирусология институты (Алматы қ.), Ғылы-

ми-зерттеу ауыл шаруашылық институты (қазіргі Жамбыл облысының «Биоқауіпсіздік ғылыми-зерттеу институты»), Республикалық микроорганизмдер коллекциясы (Астана қ.) мекемелері кіреді.

Қазақстандық ғалымдардың зерттеулері нәтижесінде бидай, арпа мен жүгерінің мындаған регенерант өсімдіктері алынып, түрлі экологиялық аймақтарда селекциялық және генетикалық зерттеулер жүргізу үшін қолданылуда. Мысалға алатын болсақ, С. Өмірұлы мен М. Қарабаев жүгеріні генетикалық трансформациялау жүргізудің тиімді жүйесін жете зерттеп дайындады. Ол эмбриондік протопластарға тікелей ДНҚ енгізу арқылы ұрықтана алатын регенерантарды алуға негізделген.

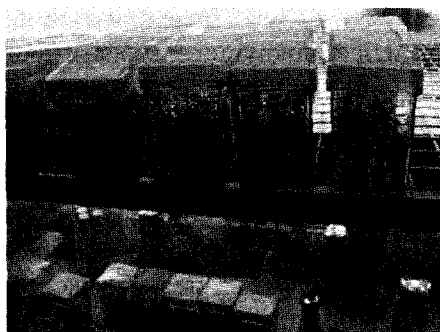
М. Ә. Айтхожин атындағы Молекулалық биология және биохимия институтында «Белок және нуклеин қышқылдары» зертханасында өсімдіктерді тұрақты трансформациялау және регенерациясын жүргізу жұмыстары жөнге қойылған. Алғашқы рет Қазақстанда картоптың Y-вирусына төзімді темекі және картоп трансгендік өсімдіктері алынған. Вирус инфекциясына төзімді өсімдіктерді алу үшін олардың геномына вирус геномының антимағыналық кішігірім бөлігі енгізілген. Антимағыналық бөлігінің экспрессиясы өсімдіктің шаруашылық құндылығын нашарлатпайды. Сонымен қатар, қоршаған ортаның жоғары температурасына төзімді трансгенді жүгері, фосфинатрицин гербицидке тұрақты трансгенді темекі алынып, мәдени өсімдіктердің өсуі үдірісін ынталандыратын цитокиндер деген фитостимуляторлар алынған.

Өсімдіктер биологиясы және биотехнология институтында (ӨББИ) бидайдың құрғақшылыққа төзімді жаңа сұрыптары («Северянка», «Отан») және жоғары өнімділігімен сипатталатын күріштің «Алтынай» сұрыпты, вирусқа төзімді трансгенді жүзім өсімдіктері, зиянкестерге төзімді трансгенді мақта өсімдіктері алынды (*1-сурет*). Сонымен қатар, ӨББ институтында селекциялық үдерістерді жылдамдататын биотехнологиялары, жоғалып бара жатқан өсімдіктердің («Апорт», «Золотая превосходная», «Грушовка Верненская», «Восход» алма ағаштар, алмұрт және т.б.) гермаплазманы сақтау криотехнологиялары, жасанды ұрықтарды алу және өсімдіктерді клондау технологиялары, бидайдың тат ауруларына төзімді өсімдіктерді алу, күріштің трансгенді өсімдіктерін алу ісі жүзінде технологияларды жетілдіруде.

Биоқауіпсіздік ғылыми-зерттеу институтында қоршаған ортаның қолайсыз биотикалық (зиянкестер, вирус және бактериалды аурулар, тат және фузариоз ауру) және абиотикалық (жоғары және төмен температура, радиация, су дефициті және т.б. фактор-



A



B

*1-сурет.* Өсімдіктер биологиясы және биотехнология институтында алынған трансгенді жүзім өсімдіктері (A) және сұйық азотта мұздатып сақталған алма ағаш меристемалардан алынған регенерант-өсімдіктердің коллекциясы

ларға төзімді мәдени өсімдіктерді алады. Қазақстанда құс гриппы эпидемия кезінде Ұлттық бағдарлама бойынша алғаш рет H1N1 грипп вирусына қарсы вакцинаны өндірді.

Микробиология және вирусология институты, әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университетінің микробиология кафедрасы өндірістік микроорганизмдердің өндірілуімен көп жылдар бойы жұмыс істеп келеді. Саңырауқұлаққа қарсы штамм-продуцент розеофунгин антибиотигі сұрыптап алынды. Кұрғақ топинамбур сығындысының қосылуымен бифидобактериялар және лактобациллалар негізінде пробиотикалық консорциум өндірілген. Топырақты және суаттарды ластайтын, ауыр металдарды сорғыш қасиеті бар микроорганизмдерді зерттеген. Мұнайды және мұнай өнімдерін белсенді ыдырататын, мұнаймен ластанған Қазақстан аймақтарынан бацилла және псевдомонад штамдары сұрыпталып, пробиотикалық қасиетке ие сүтқышқылды бактериялар және ашытқы дақылдары зерттелініп алынған.

Республикалық микроорганизмдер коллекциясы биотехнологиялық өндіріс үшін қажетті, өндірістік микроорганизмдер ресурстарының кеңеюіне және сақталуына жауапты.

Қазақстанда бюджеттік бағдарламалар шеңберінде биотехнологияның басым бағыттарына сай зерттеулер жүргізілуде, бұл:

- «Қазақстан Республикасында биотехнологиялық өнімдерінің өндірісін ғылыми-техникалық қамтамасыз ету және ұйымдастыру» республикалық ғылыми-техникалық бағдарламасы;

- Салааралық «Биожем» ЖШС алаңдарында фармацевтикалық өндірісті дамыту бағдарламасы;

- «Агроөнеркәсіптік кешен саласындағы қолданбалы ғылыми зерттеулер» бағдарламасы және тағы басқа бағдарламалар. Қазақстан Республикасы үшін ең маңызды мәселе – ауыл шаруашылығының биотехнология саласындағы технологияларды әзірлеу және жем қоспаларының өндірістегі маңыздылығын артыру – ел үшін негізгі аграрлық сала болып табылады. Республикадағы агроөнеркәсіптік кешеннің стратегиялық бағыты – мал шаруашылығын дамыту болып келеді.

Осы бағдарламаларды іске асыруды көздейтін мына берілген жобалар:

- антибиотиктерді, полимерлерді, аминқышқылдарды, ферменттерді және тағамдық қоспаларды өңдейтін микроағзаларды дамыту;

- паразиттік, вирустік ауруларға, абиотикалық қолайсыз факторларға төзімді өсімдіктердің түрлерін шығару;

- тез өсіп жететін, ауруларға қарсы тұра алатын мүмкіншіліктері жоғары жануарлардың көмегімен асыл тұқымдық малшаруашылықты дамыту;

- қоршаған ортаны тазарту.

Қарағанды қаласында өзімізде дәрілік препараттарды өндіретін «Фитохимия» АҚ Ғылыми-өндірістік орталық ашылды. Бұл орталықтың негізгі ғылыми бағыттары:

- өсімдіктегі жаңа дәрілік препараттарды алу үшін табиғи шикі заттарды зерттеу;

- халықаралық стандарттарға сай дәрілік препараттарды өндіру үшін техника мен технологияларды әзірлеу және ғылыми-зерттеу, конструкторлық жұмыстарды іскі асыру;

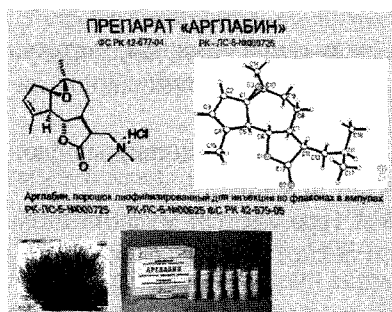
- химия және фармацевтика салаларында даму бағдарламаларын іске асыру;

- білікті мамандарды және ғылыми зерттеушілерді дайындау;

1996-2004 ж. Қарағанды фармацевтикалық зауытында дәрі препараттарын (дәрілік шикі заттарды өндеуден бастап дайын дәрілік препараттардың шығуына дейін) ары қарай өндіру үшін жалпы технологиялық тізбектер (линия) жасалған. Мысалға алсақ Қазақстанның барлық өнірінде өсетін ерменнен (*Artemisia glabella Kar. et Kir., Artemisia leucodes Schrenk.* эндемик өсімдіктерінен) арглабин деген терпеноид және леукомизин сесквитерпенді лактон бөлініп алынған. Қарағандыдағы фармзауытта «Арглабин»

және «Атеролид» деген дәрілік препараттар алғаш рет шығарылған. Олар радиосенсибилизатор және иммуномодулятор ретінде ісік ауруларды, қабыну процестерді, атеросклерозды емдеу үшін медицинада пайдаланылады.

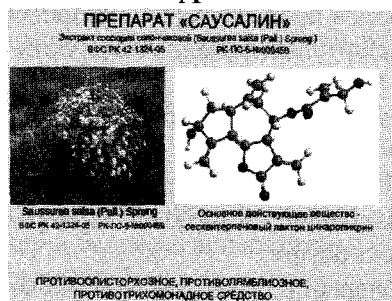
«Фитохимия» ғылыми-өндірістік орталығында *Salsola collina* Pall. және *Saussurea salsa* Pall. эндемик өсімдіктерінен описторхоз, трихоманоз, ляблиоз ауруларына қарсы, гепатопротекторлық емдік қасиеті бар рутин және сесквитерпенді лактон цинаропикринді бөліп алып өнеркәсіптік технологиялар арқылы «Салсоколлин» және «Саусалин» дәрілік препараттары өндірілді. Сонымен



А



В



С



Д

А – Қазақстанда өсетін ермен (*Artemisia glabella* Kar. et Kir.) эндемик өсімдігінен бөлініп алынған терпеноид арглабин және оның негізінде өндірілген дәрілік препарат «Арглабин»; В – *Salsola collina* Pall. эндемик өсімдігінен бөліп алынған рутин және оның негізінде жасалынған дәрілік препарат «Салсоколлин», С – *Saussurea salsa* Pall. эндемик өсімдігінен бөліп алынған сесквитерпенді лактон цинаропикрин; D – *Serratula coronata* L. эндемик өсімдігінен бөліп алынған экдистерон (АҚ ҒӨО веб-сайтынан алынған мәліметтер)

2-сурет. «Фитохимия» АҚ Ғылыми-өндірістік орталығының өнеркәсіптік жолмен алынатын дәрілік препараттары

қатар, *Seratulla coronate L.* өсімдік жасушаларынан экдистерон фитостероидты бөліп алып, оның негізінде анаболикалық, адаптогендік қасиеттері бар «Экдифит» препараты алынды (сурет 2А-Д).

Егіншілік ғылыми-зерттеу Институтында соматклондармен жұмыс істеліп, 200-ге таяу линиялар алынған. Олар изогендік линияларды жасау үшін шаруашылыққа бағалы белгілердің қайнар көзі ретінде пайдаланылады. С. Сейфуллин атындағы аграрлық университетінде (Астана қ.) соматклондық варианттарын сұрыптау негізінде бидайдың «Кенжеғали» деген сұрыпты шығарылды.

Жоғарыда келтірілген мәліметтерге сүйене отырып келесідей қорытынды жасауға болады: Қазақстанда биотехнологияның қарқынды дамуына мүмкіншіліктер бар, сондықтан бұл жұмыстарды жүргізуге болашақта білікті мамандар – биотехнолог және биологтар қажет. Әл-Фараби атындағы ҚазҰУ-дің биология факультетінде көптеген кафедралар осы мамандарды дайындауға қатысады, оның ішінде белсенді жұмыс жасайтындардың бірі – биотехнология, биохимия, өсімдіктер физиологиясы кафедрасы; микробиология; молекулалық биология және генетика кафедралары. Мысалы, биотехнология, биохимия, өсімдіктер физиологиясы кафедрасында гаплоидты технологияға, бағытталған мутагенез әдісіне сүйеніп бидайдың құрғақшылыққа төзімді линиялары, ЦАҰ белгілері бар жүгеріні алды. *In vitro* жағдайында өсірілетін көк-жасыл балдырлардан биологиялық белсенді заттарды алады және ауыр металдармен (сынап, қорғасын, кадмий және т.б.) ластанған суларды тазартады. Сонымен қатар, белсенді лайдың құрамына кіретін  $\beta$ -сәулерімен өңделген гидролитикалық және гетероацетогендік адсорбция қабілетке ие микроорганизмдер арқылы ластанған ағынды суларды тазарту технологиялары әзірленуде. Биоремедиация арқылы ауыр металдармен және пестицидтермен ластанған топырақты тазартады. Биотехнологиялық тәсілдер көмегімен биологиялық белсенді заттармен байытылған «Биогумус» деген биотыңайтқыш өндіріледі.

## **1.2. Клеткалық биотехнологияның негізгі салалары мен міндеттері**

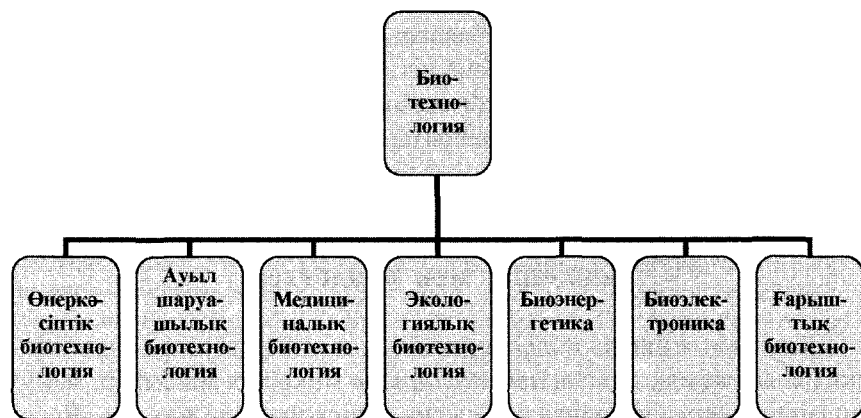
Клеткалық биотехнологиядағы ғылыми-зерттеулер мен технологиялық жұмыстардың *нысаналарына* микроорганизмдер, жануарлар мен өсімдіктердің жасушалары мен ұлпалары жатады. Жасуша физиологиясының метаболизмін, генетикасын зерттеу, зерт-



ханалық жағдайда дақылдандыру әдісін жасау, өндірістік биомасса көлемін арттыру, жасушалық метаболиттерді бөліп алу және тазарту биотехнологияда бір ғана мақсатты көздейді, ол адам тіршілігіне пайдалы өнімдерді түзетін микроорганизм штамын, жануар мен өсімдік жасушасын дақылдандыруды жасау. Бұл жағдайда биологиялық нысаналарының сапалық сипаттамасына биологиялық өнім құндылығы тәуелді болады. Сондықтан продуцент микроорганизмдердің биологиялық қасиеттерін зерттеу, сұрыптап алу, генетикалық түрлендіру, трансгенді жануарлар мен өсімдіктерді алу негізінен биотехнологиялық үдерісте негізгі буын тізбегі, биологиялық технология бастамасы болып саналады.

Сонымен қатар, *биотехнология* – пайдалы-шаруашылық мақсатта медициналық тәжірибе, экологияны жақсарту және т.б. үшін продуцент есебінде жануарларды, өсімдіктерді және микроорганизмдерді қолдануымен, технологиялық үдерістердің туындауымен, жетілдіруін байланыстыратын ғылым. Сондай-ақ, биотехнологияның жетістіктерін экономиканы дамыту үшін қолдануға байланысты *ауылшаруашылық биотехнологиясы, медициналық биотехнология, геобиотехнология, биоэлектроника, биоэнергетика, экологиялық биотехнология, бионанотехнология* сияқты *салалар* қалыптасты (3-сурет). Соңғы онжылдықта биотехнологияның жаңа бағыты – *ғарыштық биотехнология* дами бастады.

Клеткалық биотехнология ғылыми пән және өндірістік технология есебінде тірі жасушаның биоөндіргіштік белсенділігін зерттеуге, сапалы өндірушілік қабілеті бар және әртүрлі салаларда: ауылшаруашылығында, фармацевтикада, медицинада, тағам өнер-



3-сурет. Биотехнологияның негізгі салалары

кәсібінде, биоэнергетикада, қоршаған орта ремедиациясында, биоэлектроникада, тағы басқаларда қолданылатын жаңа нысаналарды құрып, жетілдіру мақсатына арналған жұмыс бойынша орасан көңіл бөлінуде. Биотехнология жоғары технологиялардың қазіргі саласы есебінде, оның тірі организмдер мен биологиялық үдерістерін құрайды және әртүрлі ауылшаруашылық, өнеркәсіптік, экологиялық, иммунобиотехнологиялық өзіндік ғылыми бағыттар бойынша дамиды.

### **Клеткалық биотехнологияның міндеттері:**

- белсенді заттарды, биофармацевтикалық препараттарды өндіру (протеиндерді, ферменттерді, антиденелерді, т.с.с.); дәрілік препараттарды диагностиканы жасау және ауруларды емдеу үшін медицинада пайдалану;

- өсімдіктер мен жануарларды вирустік аурудан сақтайтын және зиян келтіретін құрт-құмырсқадан қорғайтын биологиялық препараттарды еңгізу, сонымен қатар, биотикалық және абиотикалық факторларға тозімді өсімдіктердің жаңа сорттарын алу, оларды ауыл шаруашылыққа еңгізу;

- жем қоспаларды (жем белокпен, аминқышқылдармен лизин және метионинмен – байытылған қоспаларын) мал өнімділігін арттыру үшін оларды өндіріп, практикада қолдану;

- тамақ-тағам өндірісінде, химиялық, микробиологиялық және өнеркәсіптің тағы басқа салаларында қолданылатын экономикалық тиімді заттарды алудың жаңа технологияларын еңгізу;

- ауылшаруашылықтық, өнеркәсіптік қалдықтарды, қоқысты қайта өңдеп, сарқынды суды пайдаланып сапалы тыңайқыштарды және биогазды, биоэтанолды, биогенді көмірсүтектерді (яғни қайта қалпына келетін жанар майдың, энергияның көзі) алу үшін жаңа технологияларды еңгізу, жанармайды биологиялық тәсілдерімен өндіру, яғни, биоконверсияны жасау).

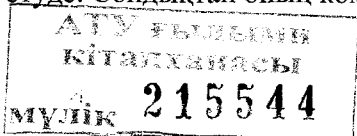
- генетикалық өзгерілген (модификацияланған) өсімдіктерді және жануарларды алу, оларды ауылшаруашылыққа еңгізу және пайдалану;

- өнеркәсіптің әртүрлі салалары үшін ферменттерді және биоматериалдарды шығару;

- жоғары сатыдағы организмдердің геномын белгілеу және түзету (коррекциялау);

- ластанған қоршаған ортаны тазарту.

Қазіргі клеткалық биотехнология адамның практикалық әрекетінің барлық жақтарына үлкен әсер етуде. Сондықтан оның көме-



гімен ондаған аса бағалы биологиялық белсенді заттар алынады. Биотехнологияның жетістіктері, ең алдымен, оның іргелі ғылымдармен тығыз байланысының негізінде пайда болды, мұның нәтижесінде биотехнологияның жаңа салалары мен әдістері – гендік, ақуыздық және жасушалық инженерия, инженерлік энзимология және тағы басқа әдістер кеңінен таралуда.

***Бақылау сұрақтары:***

1. Биотехнологияның даму тарихының қандай негізгі кезеңдері бар?
2. Клеткалық биотехнологияның басқа ғылымдармен қандай байланысы бар?
3. Клеткалық биотехнологияның негізгі бағыттары мен міндеттері қандай?
4. Қазақстанда қандай биотехнологиялық ғылыми-зерттеу институттары бар?
5. Қазақстанда қандай биотехнологиялық жұмыстар жүргізіледі?

## Екінші тарау

### ӘРТҮРЛІ ОРГАНИЗМДЕРДІҢ ЖАСУШАЛАРЫН *IN VITRO* ЖАҒДАЙЫНДА ӨСІРУ ӘДІСТЕРІ МЕН ПРИНЦИПТЕРІ

#### 2.1. Бионысаналар және оларды жасанды жағдайында өсіру тәсілдері

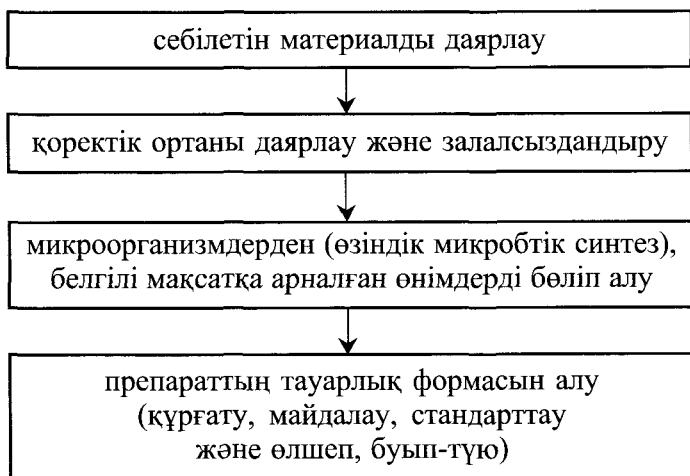
Кітаптың бұл тарауында прокариоттар (микроорганизмдер) және эукариоттардың (жануарлар мен өсімдіктер) жасушаларын өсіру тәсілдері туралы мағлұматтар беріледі.

Биотехнологиядағы ғылыми-зерттеулер мен технологиялық жұмыстарда *нысаналар* ретінде *микроорганизмдер, жануарлар мен өсімдіктердің жасушалары мен ұлпалары* пайдаланады. *In vitro* жағдайында өсетін жасушалар – жаңа жасанды жүйе және оның бірнеше ерекшеліктері бар. Жасушаларды залалсызданған жағдайында, қоректік ортамен қамтамасыз етіп, белгілі физико-химиялық жағдайында, арнайы аспаптарда (биореакторларда, колбаларда, пробиркаларда, мадженттерде, планшеттерде, флакондарда) өсіреді.

Биотехнологияда жиі пайдаланатын биологиялық нысаналарының бірі – *микроорганизмдер* болып табылады. Өнеркәсіптік масштабында қолданылатын микроорганизмдер бірнеше талаптарға сай болуы керек. Өндірістік микроорганизм топтарын 1987 жылы А. Воробьев төмендегідей көрсеткіштермен сипаттады:

- арзан және оңай қол жететін субстратта өсу;
- биомассаның өсімі және субстрат қорына өнімнің жоғары болуы, өнімділігі жағынан тұрақты, генетикалық біртекті болуы;
- бактериофагтарға, зиян тудыратын бөгде микрофлораларға тұрақты болу;
- адамға, қоршаған ортаға зиянсыз болу;
- мүмкіндігінше продуценттер термофилді және ацидофилді болуы керек, сонда бөгде микрофлора инвазиясынан сақталады;
- пайдаланған субстраттан оңай бөлінуі керек.

Микробиологиялық өндірісте қолданылып жүрген технология төмендегідей кезендерден тұрады:



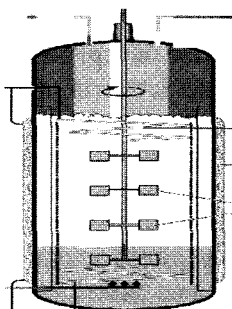
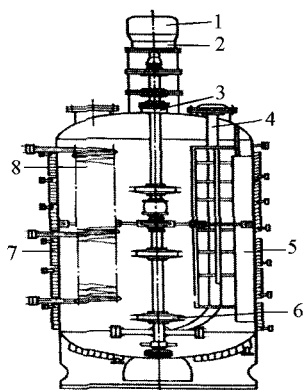
Дайындау кезеңі штамм–продуцентті таңдаудан, оның өнімділігін бағалаудан, яғни қажетті метаболиттің синтезін жылдам және тиімді жүргізу қабілетінен, оның фаголизиске төзімділігінен, рН өзгерісінен және температура тәртібінен, аэрацияға төзімділігінен, арзан қоректі ортада жақсы өсу қабілетінен басталады. Осы кезең бүтіндей биологиялық нысанаға – «өндіріс күшіне» арналған. Одан кейін зертханалық жағдайда ферментация сатысына өту үшін биопродуценттің таза дақылы алынады, бұл тұқымдық материалды дайындау кезеңі. Қоректік ортамен биореакторға енгізілген тұқымдық материал немесе штамм-продуценттің таза дақылы бірден көбеймейді (*1-қосымша*). Микробиологиялық синтездің тиімділігі, субстрат ретінде меласса, сүт сарысуы, мұнай және т.б. өнімдердің қалдықтары мен екіншілік шикізат көздерінің қолданылу мүмкіндігімен анықталады.

Микроорганизмдер қолданылатын өндірістерді екі топқа бөледі: тамақ пен ашу өндірісі және микробиологиялық өнеркәсіп. Микробиологиялық өнеркәсіптің негізгі технологиялық сатысы микроорганизмдерді өсіру болып табылатын өндіріс. Микробиологиялық өнеркәсіпті технологиялық белгілері бойынша екі топқа бөледі: көп тоннажды өндіріс және аз тоннажды өндіріс /2/. Көп тоннажды өндірісінің өнімдері органикалық қышқылдар, спирттер, микробтық биомасса болып табылады. Олардың негізгі белгілері терең, яғни суспензияда өсіру, ал қоректік ортадағы компоненттері қанттар, спирттер, мұнайдың көмірсутектері көптеген микроорганизмдердің өсуін тежейтін концентрацияда болады, кейбір жағ-

дайда аэрацияны қажет етпейтін анаэробтар және т.б. қолданылады. Аз тоннажды өндіріс жоғары физиологиялық белсенділікке ие (витамин, ферменттер) күрделі құрылымды заттар мен бактериялық препараттар алумен байланысты микробиологиялық синтетикалық өндіріс саласы. Өндірісте микроорганизмдерді тереңдетілген өсіру әдісі пайдаланады, сондықтан қолданылатын қоректік орталарды, қоспаларды, аэрацияланатын ауаны залалсыздандыру, жұмыс орындарының герметизациялануы жоғары талаптарға сай орындалуы қажет. Соңғы өнімді бөліп алу және тазалау бірнеше күрделі операциялардан тұрады.

Микроорганизмдерді өндіру үшін микробиологиялық синтезге негізделген ферментативті үдірістер қолданылады. Ферментация үдірісі арнайы жасалған жабдықтарда – **биореакторларда** (немесе ферментаторларда, ферменттерде) жүзеге асады (4-сурет). Өндіріс биореакторлар көлемі ондаған мың литрге дейін жетеді. Ферментациялық жабдықтар – биореакторлар – цилиндрлік сыйымды аппараттар болады, биіктігі диаметрінен 2-2,5 есе артық, тотықпайтын құрыш материалдарынан дайындалады. Аппарат ішінде әртүрлі типті араластырғыштар орналастырылады – турбиндік, пропеллерлы – олардың көлемі аппарат ішкі диаметрінің 1/3 бөлігін алады.

Биореакторда мына үдерістер жүреді:



1 – электро-қозғағыш, 2 – валды айналдыруға арналған редуктор, 3 – бүйірлік тығыздатқыш, 4 – ауа берілетін түтік, 5 – шағылыстырғыш қалқа, 6 – үш ярусты турбинді араластырғыш, 7 – секциялық қабат түріндегі жылу алмастырғыш құрал, 8 – жылан тәрізді түтік

**4-сурет.** Өнеркәсіптік биореакторлар (Гапонов К.П., 1981ж.)

- сұйық фазада микроорганизмдер өседі, дамиды;
- микробтың жасушаларына қоректік заттарды тасымалдайды;
- микробтың жасушаларынан олардың алмасу өнімін алыстатады;

– өсірілген биомассадан жасушалардың тіршілік әрекеті нәтижесінде бөлінген жылуды алыстатады;

Ферментация үдерісін автоматты реттеу үшін өлшеуіш аспаптар қосылған. Аспап санылаусыздығы енгізілетін заттардың залалсыздығы (субстрат, ауа көбік басушылар, жұмысшы ерітінділер), ферментация процессінің негізгі шарттары өсірілетін сұйық биомасса көлемі аппарат сыйымдылығының жалпы көлемінен 7/10 аспауы керек, көбік жиналатын сұйық биомасса бетіндегі бос кеңістік – буфер, сондықтан дақылдың сұйық шығынын болдырмайды. Берілетін ауа фильтрлер арқылы залалсыздандылады және өсіру циклдар бойынша бақыланып, менгеріледі.

Аспаптарды және өткізгіш түтіктерді қаныққан су буымен өңдеу – залалсыздандырудың ең бір кең тараған әдісі болып саналады. Температураның ең аз деңгейі (115-120°C) бір сағаттай уақытта биореактордың ең қиын тексерілетін болігінде байқалады. Биореакторға өне-бойы ендіріліп тұратын сұйық көбік басқыштарды залалсыздандыру үшін ылғалдандырғыш ертінділерді (түз, глюкоза) немесе рН шамасын тексеріп тұратын түзеткіштерді (аммиак суы), сүзу және центрифугалау, жылумен өңдеу, әртүрлі дезинфектанттарды, гамма-ультрақұлгін сәуле сияқты әдістерді қолданады.

Продуцент-микроорганизмге, жұмсалған субстратқа, алынған өнімге байланысты ферментация үдерісінің жағдайы және аспап құрылысының белгілі ерекшеліктері болуы мүмкін. Кезеңдік (үздікті) немесе үздіксіз жұмыс істейтін ферментер пайдаланылады. Үздікті ферментация аспап қоректік орта субстратпен толтырады, себу материалы (продуцент-штамдары) кіргізіледі, ферментация жүргізіледі, белгілі уақыттан кейін биореактор тоқтатылады және биомасса шығарылады. Аппарат залалсыздандырылып, толтырылған кезден бастап, ферментация үдерісі динамикасында биореакторға үздіксіз белгілі жылдамдықпен жаңа қоректік орта беріледі және үздіксіз биомассасының мөлшері алынып тасталынады. Ферментация үдерісі бірнеше тәулікке жалғасады. Сонымен, кезеңдік сатыда жұмыс істегенде реакторға керекті компоненттер салынады, ферментативті үдерісті жүргізіп, түзілген арнаулы өнімді жинап алады. Субстрат қосылып тұратын кезеңдік сатыда, суб-

стратты оқтын-оқтын немесе үздіксіз енгізеді де, қажетті өнімді үдеріс аяқталғаннан соң бірден жинап алады. Жартылай үздіксіз үдерісті, жартылай оқтын-оқтын тәсілмен атқарады да, артынан реактор ішіндегі сұйықтың жартысын құйып алып, яғни өнімді жартылай жинап, ыдысқа сондай мөлшерде жаңа қоректік органы құяды да, ферментацияны ақырына дейін жүргізеді. Кейін жұмысты осы жүйемен қайталап отырады. Бұндай жұмыс тәртібі өндірістік қондырғыны толық пайдалануға мүмкіндік береді.

Биореакторлар жұмыс тәртібі жағынан ғана емес, (кезеңдік, үздіксіз) көлемі алға қойған мақсаты жағынан (зертханалық 3-10, тәжірибе – өндірістік 30-100 л, одан да көп), өсіру жағдайы бойынша (аэробтық және анаэробтық, мезо– және термофильді, беттік және тереңдікте өсіру) ерекшеленеді. Өсірілген жасушылардың биокатализдік қасиеттерін тиімді пайдалану үшін, оларды биореактор ішіндегі ұстағыштарға орнықтырады (иммобилдейді), ал қоректік зат оларды жуып өткен сияқты болады, жасушылар ұзақ уақыт ферментативтік белсенділікті көрсетеді. Нәтижесінде жасушалық биомассадан керекті пайдалы өнімді көп мөлшерде бөліп алады.

*Ферментативтік үдерістің химиялық синтезден елеулі айырмашылығы бар:*

1) аэрацияланған биомассаны араластыруда физико-химиялық әсерлерге, химиялық катализаторға қарағанда жасушалардың сезімталдығы;

2) химиялық реакцияларға қарағанда жасушалардың осу жылдамдығының төмендігі;

3) биореакторда залалсыздықты ұстау, саңылаусыздығын сақтау;

4) жасушалар өсуі, биохимиялық механизмдерді реттеудің біршама күрделілігі.

Алынған ақырғы өнімнің тұрақтылығы химиялық синтезден ферментацияның биореакторда биокатализдік реттеудің белгілі күрделіліктерімен, технологиялық ерекшеліктер көмегімен, биологиялық метаболизмнің өзгешеліктеріне байланысты.

Микроорганизмдердің штамдар, аса жоғары продуценттер көбінесе ауксотрофы болып келеді, сондықтан өндірістік микроорганизмдерді қорларда (коллекцияда) сақтайды. Олардың қорларындағы тіршілік қабілеті мен өндіргіштік қасиетін қолдайды. Дәстүрлі микробиологиялық өндірістерді мейлінше жетілдіру үшін биотехнологияның жаңа бағыттарындағы тәсілдерін кеңейту үшін микроорганизмдердің қорларын пайдаланады. Коллекцияның мін-



деті – микроорганизмдердің тіршілік қабілеттерін қолдау және басқа микрофлора мен ластанудың алдын алу үшін керекті барлық сақтық шараларын іске асыру, белгілі уақытқа дейін сақтау. Микроорганизмдердің қорларын қолдау мен дамыту үшін ерекше жұмыс жүргізеді, микроорганизмдерге таксономикалық зерттеу жүргізу, микроорганизмдерді белсенді түрінде сақтау әдістерін өңдеумен қатар биотехнология орталығында өнеркәсіптік микроорганизмдердің штамдарының қорлары бар. Бұл қорлардың құрамындағы микроорганизмдерді гендік-инженериялық жұмыстарда пайдаланылады.

**Өсімдіктер жасушалары** – өсімдіктер биотехнологиясының (немесе биотехнологияның салалары классификациясы бойынша ауылшаруашылық биотехнологиясының) негізгі нысана болып келеді. Өсімдіктер жасушалардың ерекше қасиеттерінің бірі – тотипотенттік қасиеті – өсімдіктердің сомалық жасушаларының өсуге қабілеттілігін толық көрсете алуы, яғни ядродағы генетикалық информация негізінде организм түзу мүмкіндігін іске асырылуы. Өсімдіктердің тотипотенттік қасиеті болғандықтан, *in vitro* өсірілетін жасушалардан белгілі бір жағдайда регенерант-өсімдіктерді алады. Бұл регенерант-өсімдіктер сапалы, жоғары өнімділігімен сипатталатын, қолайсыз абиотикалық және биотикалық факторларға төзімді мәдени өсімдіктердің жаңа сұрыптаудың немесе өсімдіктердің жаңа формаларының (сомалық будандар, трансгенді өсімдіктер сияқты) көзі болып табылады. Бағалы өсімдіктерді немесе жоғалып бара жатқан өсімдіктерді, сауықтырылған вируссыз өсімдіктерді биотехнологиялық тәсілдермен клондап әрі қарай көбейтуге болады. Сонымен қатар, өсімдік жасушалары құнды биологиялық белсенді заттардың (фитогормондар, майлар, бояушылар, витаминдер, алкалоидтар, аминқышқылдар, ферменттер және т.б.) продуценттері болып табылады.

Өсімдіктер жасушалар микроорганизмдерге қарағанда анатомо-морфологиялық құрылысы жағынан ерекшеленеді. Өсімдік мүшесінің кесіндісін, яғни **эксплантты** залалсызданған қатты немесе сұйық ортаға отырғызады. Әртүрлі тәсілмен залалсыздандырылған нысаналардан керекті ұлпалар бөлініп алынады. Жиі қолданылатын стерильдейтін заттар, атап айтқанда:

- активті (белсенді) хлоры бар натрий және калий гипохлориттері, хлорамин, хлор әгі;
- құрамында сынап бар алмас (сулема), диоцид; сутегі диоксиді;

- этанол;
- суда еритін бром, күкірт қышқылы, фенол;
- кейбір антибиотиктер, фунгицидтер қолданылады. Стериль-

дейтін заттардың түрі, концентрациясы және залалсыздандыру мерзімі зерттелген өсімдікке байланысты. Ол заттар барлық микроорганизмдерді күрту, жою мен қатар өсімдік жасушаларына зиян тигізбеу керек, және де өсірілетін объектіден суға шайқағанда оңай кетуі керек. Осы шарттарға сай келмесе, стерильдейтін заттан жасушалар мен ұлпалар уланады, осының әсерінен өсуі тежеледі. Ұлпаны бөліп алуды және оны қоректік ортаға отырғызуды ламинар боксінде өткізеді. Бұл бокстің ішіне филтрден өткізіліп, микроорганизмдерден тазартылған ауа беріліп тұрады. Организмнің әрбір түрі, тіпті сол бір түрінің кез келген мүшелері мен ұлпалары жақсы өсу үшін белгілі қоректік ортаны талап етеді. Қарапайым қоректік ортаның құрамына минералды тұздар, көмірсулар, витаминдер, фитогормондар, амин қышқылдары кіреді (*1-қосымша*). Негізінде, прокариоттар және эукариоттардың жасушаларын өсіру үшін пайдаланатын қоректік орталар (кұрамы бойынша) қарапайым және күрделі орталарға бөлінеді. Күрделі қоректік ортада минералды заттардан басқа органикалық қосындылар болады. Атап айтқанда, әр түрлі экстрактар (солодтан, ашытқыдан, картоптан, ісік ұлпаларынан, т.с.с.), шырындар (қайын, томат, апельсин), пісіп жетілмеген эндоспермдер (кокос жаңғағы, каштан, жүгері), казеин гидролизаты, амин қышқылдарының қоспалары. Жасушалар *in vitro* жағдайында көмірсутегіне мұқтаж, себебі олар гетеротрофты қоректенеді. Көмірсутегі ретінде сахароза немесе глюкоза қосылады. Қоректік ортаны таңдау организмнің түріне және тәжірибенің мақсатына байланысты болады. Өсімдік жасушаларын сұйық ортада өсіргенде әртүрлі биореакторларды пайдаланады.

Қоректік ортада *in vitro* жағдайында өсетін осімдіктердің маманданған (дифференцияланған) жасушалар, бөліну қабілеті тежелген жасушалар қайтадан бөліне бастайды, яғни меристемалық күйіне оралады. Жалпы, өсімдік жасушаларының, микроорганизмдермен салыстырғанда, физиологиялық және метаболиттік белсенділігі төмен болады. Өсімдік жасушаның генерация уақыты (жасушаның кезекті екі бөлінуі арасындағы мерзім) микроб жасушаның генерация уақытынан 60–100 есе артып түседі. Өсімдік жасушаларының пролиферативтық пулы немесе қоры (бөлінетін жасушалар мен жалпы жасушалардың санының ара қатысы) 50–

60%-дан аспайды, жасушалардың көбісі бөлінуін тез тоқтатып,  $G_0$  тыныштық кезеңіне өтеді.

Толық белгіленген дифференцияланған жасушаларда пролиферация (яғни бөліну арқылы көбею) қабілетінің қайта пайда болуы *дедифференциялану* үдерісі деп аталады. Ал *дифференциялану* – бұл әртүрлі маманданған жасушалардың түзілуі, яғни даму үдерісінде біртекті меристемалық жасушалардан морфологиялық құрылымы және атқаратын қызметі әртүрлі маманданған жасушалардың түзілуі. Мысалы, дифференциялану нәтижесінде меристемадан пайда болған маманданған жасушалар (мезофилл, эпидермис тағы сондай сияқты ұлпаның жасушалар) сол меристемаға да және де өзара бір-біріне мүлдем ұқсамай кетеді. Дедифференциялану үдерісі арқылы маманданған жасуша бөліну күйіне қайта оралады да меристема тәрізді каллус жасушаларына айналады. Бұл жасушалар көбінесе жұқа қабықты болып, паренхималық жасушаларға ұқсайды. *Каллус* – бұл ұлпаның ерекше түрі, өсімдік жасушаларының ретсіз бөлінуі нәтижесінде пайда болған ұлпа, басқаша айтқанда, ол – бүтін өсімдіктің зақымданған жері (жарасы) біте бастаған кезде түзілетін білеуленген бұлтық (*5-сурет*). Каллус ұлпалар борпылдақ, морфогенді (яғни морфогенезге қабілетті) және тығыз морфогенді емес болу мүмкін. Олар түсі бойынша да (сары, жасыл, қоңыр, т.с.с) ерекшеленеді.

Барлық физиологиялық үдерістерді реттейтін фитогормондар болғандықтан, олар қоректік ортаның маңызды құраушылары деп есептеледі. Жасушаларға бөліну және дифференциялану үшін әсіресе ауксин мен цитокинин қажет. Тек қана ісік жасушалары мен «қалыптасқан» ұлпалар гормондары жоқ ортада өсе алады.



*5-сурет.* Морфогенді борпылдақ каллус және одан пайда болған регенерант-өсімдік

«Қалыптасқан» каллус жасушалары гормондарды қажет етпейді, олар гормондарға прототрофты келеді, себебі өздерін-өздері камтамасыз ете алады. Каллус пен эмбриондарды (сомалық ұрық) регенерацияны ынталандыратын қоректік ортада өсіргенде регенерант-өсімдік пайда болады.

Өсірген жасушаларда қосымша метаболиттердің жинақталуы мен олардың дифференциялану дәрежесінде өзара байланысы бар, яғни жасушалардың ұйымдасуы тұтас организмге неғұрлым жақын болса, соғұрлым олардың метаболизм жолдары да ұқсас болуы мүмкін. Дифференциялануына жағдай туғызу үшін жасушаларды иммобилдендіреді (иммобилдендіру – жасуша қозғалысын шектеу). Жасушаларды иммобилдендіру, олардың дифференциялануына жағдай туғызып, қосымша заттарды көбірек синтездеуге жеткізеді. Иммобилденген жасушалар өзара тығыз байланыста өседі. Соның нәтижесінде олардың массасының ішінде тұтас организмдегідей, белгілі химиялық және физикалық градиенттер (бір бағытты өзгеру) пайда болады, ал олар метаболизм мен дифференциялануды реттейді. Сонда химиялық градиенттер деп гормондар, қоректік заттар, оттегі, көмірқышқыл газы мөлшері өзгеруін түсінуге болады. Өндірісте иммобилденген жасушаларды жалпақ түбіне негізделген биореакторларда немесе бағана (колонна) тәрізді биореакторларда өсіреді. Өндірісте қолданылатын иммобилденген жасушаларды өсіру үшін биореактордың бағана тәріздесі қолайлы, өйткені мұнда орын үнемделеді және жасушалар арқылы ағып жатқан қоректік ортаны бақылау оңайланады.

Иммобилденген жасушалар түрлі заттардың биотрансформациясы үшін қолданылуы мүмкін. Көптеген жануар жасушасын антидене сияқты ақуыздарды бөліп шығарады. Бірақ бір жасушаның бөліп шығаратын ақуызының шамасы өте аз болады, қайткенде көп мөлшерде ақуыз шығарып алуға болады, ол үшін зор көлемде жануар жасушасын өсіруі керек.

Жануар жасушаларын *in vitro* өсірудің екі бағыты бар: 1) жасуша түрінде, 2) мүшелер және ұлпалар түрінде. *In vitro* жағдайында дифференцияланған **жануар жасушаларды** өсіру күрделі жұмыс, себебі олардың өсу мерзімі қысқа болады. Жасушаларды өсіру кезінде олар құрылымдық ұлпа ретінде ұйымдаспайды, гистологиялық архитектурасынан айырылады. Сонымен қатар, кейбір биохимиялық белгілерінен де айырылады. Соңдықтан арнайы жағдайды жасамаса, олар өмір сүре алмайды. Жануар жасушасын өсіруге қолданылатын өсіру ертіңдісі өсімдіктер ұлпаны өсіруге қол-

данылатын қоректік ортасына құрамы жақтан ұқсамайды. Жануарлар жасушасын өсіретін ертіндінің құрамында үнемі глюкоза, аминокышқылдар, минералды тұздар, витаминдер, холин мен инозит (көмірсутек көзі) және жануарлардың 5–20% қан сарысуы болады. Қоректік ортадағы минералды тұздар буферлік қызметін орындайды, яғни қышқыл-сілті балансты сақтайды. Ортаның рН-тұрақтылығы – басты талап болып табылады. Мысалы, Эрл-Хенкс тұздар ерітіндісінің адамның фибробластарын өсіру үшін рН 7,3 болу керек, ал тауық фибробластары үшін – 7,12. Әрбір жасушалар үшін осмостық қысымын да белгілі деңгейде ұстау керек, ал  $\text{CO}_2$  мөлшерін сақтау үшін арнайы инкубатор пайдаланады. Қан сарысуы – өте күрделі қоспа, жасушалардың бөлінуін, өсуін арттырады немесе тежейді. Қан сарысуында әртүрлі өте аз мөлшерде өсу факторалы бар. Әр жасуша, ұлпасына тән өсу факторлары (митогендер) болады, мысалы, эпидермистің, фибробластардың өсу факторлары. Глюкокортикоидтер, стероидтер, қалқанша бездің гормондары және басқа гормондар өсуді арттырады немесе тежейді, оларды жасушалар түріне және тығыздығына байланысты пайдаланады. Сонымен қатар, қан сарысуының құрамында коллаген және фибронектин – жасушалардың жапсырылуын және жайылуын қамтамасыз ететін қосылыстар және тасымалдау ақуыздар (альбумин, трансферрин сияқты ақуыздар) бар. Соңғы жылдары қан сарысуы қосылмайтын қоректік орта жасаланады, өте санаулы жасушалар үшін, яғни белгілі түрлері үшін ғана қолданылады. Қан сарысуы қосылмаған қоректік ортаның артықшылығы: 1) тәжірибелерді қайталағанда нәтижелері бірдей болады, себебі қоректік ортаның құрамы тұрақты; 2) жасушалардың вируспен, саңырауқұлақпен, микоплазмалармен залалданудың қауіп-қатері кемиді; 3) жасушалар метаболиттерін (өнімді) тазалауын жеңілдетеді; 4) қан сарысуының жасушаларға улы әсері кемиді.

Өсірілетін жануарлар жасушасының басым көпшілігі жануарлардың эмбрионынан немесе туылғанына көп уақыт болмаған жас жануарлардың орнынан немесе ұлпадан алынады. Ұлпаны ажыратып алғаннан кейін, әуелі трипсин сияқты ферментпен ұлпаны жеке жасушаларға ыдыратады, онан соң белгілі қою жасуша суспензиясын алып, оны өсіру шөлмегіне құйып, өсіру сандығында өсіреді. Осы кезең алғашқы ұрпақты өсіруі деп аталады. Жасуша өсіру шөлмегінің қабырғасына жабысып өседі. Жасушаның өсуіне және көбеюіне ілесіп, өсіру шөлмегіндегі жасушалар барған сайын көбейіп, трипсин арқылы жасушаларды шөлмектің

қабырғасынан түсіріп, жасуша суспензиясын жасауды, екі немесе оданда көп өсіру шөлмегіне бөліп өсіруді қажет етеді. Бұл – ұрпақ жалғастыру деп аталады. Жануардың сомалық жасушалары шектелген мерзім өсе алады, ал ісік жасушалар шексіз ұзақ уақыт өседі. Толық маманданбаған эмбрионалды жасушалардың өсу қарқындылығы өте жоғары болады. Оның себебі – дифференциялану деңгейі әлі төмен және эмбриондарда (ұрықтарда) бөліне алатын бастаушы жасушаларының болуы.

Бірнеше рет жаңа ортаға көшірген соң жасушалар тірі қалса, тұрақты жасушалық линиясына айналады. Бұндай тұрақты жасушалар линиясының белгілері мынадай:

- жасушалар көлемі кішірейеді;
- домалақтанады;
- адгезивтілігі (ыдыс бетіне жабысуы) төмендейді;
- ядро мен цитоплазма арақатынасы өседі;
- өсу қарқындылығы артады (жасушалық циклі: 36–48 сағаттан 12–36 сағатқа айналады.);
- қан сарысуына мұқтаждығы кемиді;
- гетероплоидтылығы және анеуплоидтылығы артады;
- ісік жасушаларын туғызу қабілеті артады.

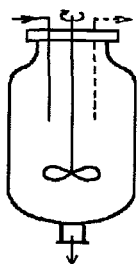
Жануарлар жасушасын өсіру техникасының қолданылатын жақтары көп. Вирусқа қарсы вакциналар, интерферон, моноклоны антидене қатарлы аса бағалы көптеген биологиялық бұйымдар жануарлар жасушасын зор көлемде өсіру арқылы өндіріледі. Өсірілетін жануар жасушасы тағы улы заттарды тексеріп анықтауға қолданылады. Күйген адамның терісінен сау жасуша алып өсірсе, көп мөлшерде өзіндік тері жасушалары өндіріліп, жараланған терісіне жалғау ретінде көшіруге болады.

Жануарлардың репродуктивтік қорларының генетикалық мүмкіншіліктерін жақсарту мақсатымен жануарларды көбейтеді. Жануарлардың көбейту технологияда жыныс жасушаларды ұрықтандырып жасанды жолымен ұрықтарды алады. Қазақстанда жануарлар биотехнологиясының дамуына Мухамедғалиев Ф.М., Жанабеков К.Ж., Абильдинов Р.Б. үлес қосқан. Олар ұрықтармен жұмыс істегенде бірінші рет суперовуляция және трансплантация әдістерді қолданды.

Тірі организмдердің жасушаларды (өсімдік, жануарлар жасушаларды, микроорганизмдерді) әртүрлі тәсіл арқылы өсіріледі. Мысалы, жасушаларды қорландырып *мерзімді өсіреді*, яғни жасушалар суспензиясын жабық ыдыста бастапқы құйылған қоректік

ортасы жаңартылмай өсіреді немесе жасушаларды *үздіксіз өсіреді*. Ол жасушаларды сұйық қоректік ортаның үзілмей беріліп тұратын ағынында өсіру тәсілі. Жоғарыда айтқандай, микроорганизмдерді өсіргенде жасушаларды *ағынды жабық жүйеде* өсіреді. Мұндай жағдайда жасушалар өсетін сұйық орта үздіксіз жаңа қоректік ортамен қамтамасыз етіліп тұрады, сұйық ортаның кіріп құйылу қарқыны мен оның төгіліп сыртқа шығу қарқыны бірдей болады. Сонымен қатар ағынды-ағынсыз жүйеде өсіру мен жасушаларды ағынды ашық жүйеде өсіру тәсілдері бар. *Жасушаларды ағынды-ағынсыз жүйеде өсіруде* сұйық қоректік ортада өскен жасушалар

Турбиналық араластыру



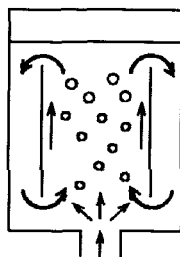
Жиналмалы (мерзімді) өсіргенде клеткалар ферменттердің астынан алынады, үзіліссіз өсіргенде – үстінен алынады

Хемостат

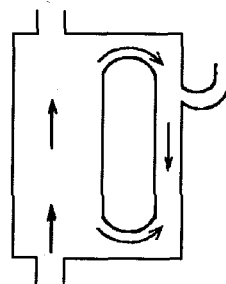


Клеткалардың өсуі ортаның құрамындағы тежегіш зат бақылайды

Ауа үрлеп клеткаларды үзіліссіз өсіру

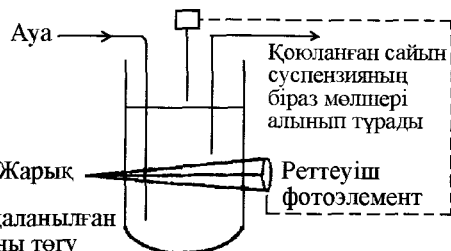


Стерильді ауа ферменттердің астынан үрленеді



Пайдаланылған ауа түтік арқылы шығады

Турбидостат



Клеткалардың өсіп көбею қарқыны суспензияның тығыздығымен реттеледі.

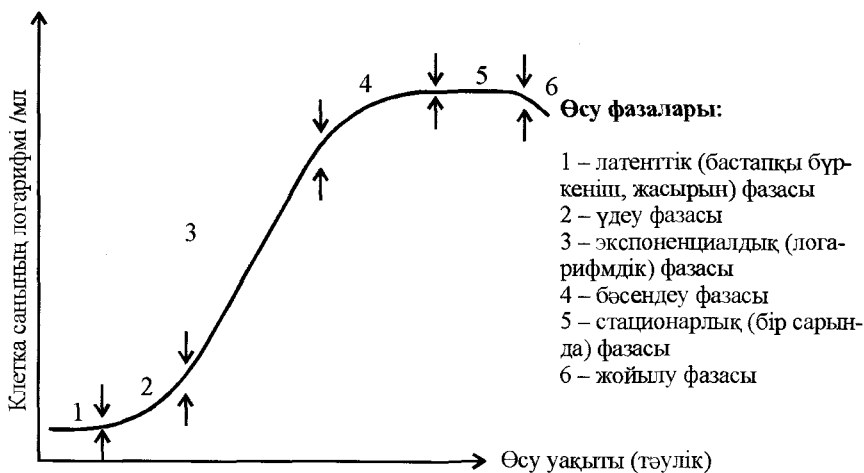
6-сурет. Әр түрлі биореакторлардың үлгілері (Уәлиханова Г.Ж., 2001 ж.)

суспензиясының бір бөлігі оқтын-оқтын алынып тұрады, оның орнына нақ сондай мөлшерде жаңа қоректік орта құйылып тұрады. **Жасушаларды ағынды ашық жүйеде өсіру** – үздіксіз ағып кіріп тұрған жаңа қоректік орта мен төгіліп сыртқа ағып шыққан жасушалар суспензиясының қарқыны (көлемдерінің) тең болуы.

Өндірістік микроорганизмдердің штамдарын, өсімдік жасушаларын әртүрлі тәртібінде өсіріп олардың өсу қарқындылығын бақылайды. Бұл **турбидостатта өсіру** (лат. *turbo* – құйын, шыр айналу) – фотоэлементті қолданып биомасса концентрациясын тікелей бақылау арқылы, жасушаларды сыртқы жағдайдан ешқандай шектеусіз, үздіксіз өсіру және жасушаларды **хемостатта өсіру** (гр. *chemia* – химия), яғни құрамында өсуді тежейтін концентрациясы белгілі құраушылары бар жаңа қоректік орта тұрақты жылдамдықпен биореакторға құйылып түсіп тұрады да, сондай жылдамдықпен өскен жасушалар суспензиясы алынып отырады (6-сурет).

Бірнеше сағат бойы организмдердің жасушалары жаңа жағдайға, жұмсалатын субстрат құрамына бейімделеді – **лаг-фаза** (*буркеулі, жасырын кезеңі*) – бұл кезде су мен қоректік заттарды сіңіру процесі және бөлінуге дайындық белсенді өтіп жатады, жасушалардың өсуі, ферменттер, нуклеин қышқылдарының, әсіресе РНК құмарлығының артуы орын алады. Одан кейін **үдеу кезеңі**, бұл кезде жасушалар бөлініп, созылып өсе бастайды. Келесі **экспоненциалды даму кезеңі** басталады, жасушалар жылдам бөлінеді, жасушалар көбейеді, олардың биомассасының жоғарылауы байқалады. Экспоненциалды немесе лог-фазада өсу жылдамдығы өте қарқынды, уақыт өткен сайын екі еселеніп өседі. Әрі қарай қоректік ортаның қоспа бөлшектері біртіндеп төмендейді, жасуша метаболиттерінің құрамы артады, жасушалар өсуі мен көбею қарқынының төмендесуіне әкеліп соғады. Бұл **баяу өсу кезеңі** (*өсудің бәсеңдеу фазасы*). **Стационарлық кезең** – бұл жаңадан пайда болатын және жасаушалардың тең қатынасы салдарынан қоректік ортада жасушалар санының бірталай тұрақтылығымен сипатталады. Ақырында жасушалардың біртіндеп жойылып құру кезеңі. Өсу мен көбею, жоғарыда көрсетілген кезендердің жүру ұзақтығын биопродуценттің физиология ерекшеліктеріне байланысты. Мысалы, *Baccillus thuringiensis*–тің өсу циклі – 36 сағат, *Aspergillus awamori* – 144 сағат. Жасушалардың өсуі S-тәрізді қисық сызықпен бейнеленеді (7-сурет).





7-сурет. Жасушалар өсуінің S-тәрізді қисық сызығы

## 2.2. Жасушалардың өсуіне әсер етуші факторлар

Ферменттерлерде биомассаның үнемі араласуы, жалпылай алмасуы қоректік ортамен өсірілетін жасушалардың біркелкі жанасуын, оттегінің жасушаларға уақытында жеткізілуін – субстраттың тез шығындалуын, үнемі қажеттілік құнарлықты қамтамасыз етеді, заттардың біркелкі, тұрақты жанасуын, заттар құнарлығын, рН және температураның белгілі тұрақтылығын қамтамасыз етеді. Биореактор қоректік ортаны (субстратты), су және буды, рН-ты реттейтін ортаны, ерітінділерді, көбікті басушыларды, өсірілетін биомассаны азрациялау, залалсыздандырылған ауаны беру үшін түтіктердің арнайы жүйесімен жабдықталған. Биореактордың жоғары жағында жасушалар бөліп шығарған ақуыздар мен полисахаридтерден тұратын көбік біртіндеп жинала бастайды. Өсе келе кейбір жасушалар өзара жабысып, осы көбікте жиналып «қабықты» немесе «безені» түзеді. Жасушалар биомассасы өсе келе бұл қабықта қалыңдайды, ақырында араластыру қарқындылығы төмендеп, жасушалар құриды, сол себептен қоректік ортаның құрамына көбікті басушыларды қосады.

Температуралық тәртіпті ұстап тұру үшін 35–37°C сыртқы және ішкі қабаты берілген температурада су ағыны болады немесе иірілім типті жылу алмасушы орналастырылады.

Жасушалардың өсуіне бірнеше физикалық-химиялық фактор-

лар әсер етеді. **Физикалық факторларға:** температура, қысым, араластыратын айналу жиілігі, көбік түзелу, ауа ағынының жылдамдығы, қоректік ортаны, субстратты беру жылдамдығы, тұтқырлығы; **химиялық факторларға:** қоректік ортасының құрамы және рН көрсеткіштері, тотығу – тотықсыздану потенциалы, еріген оттегі мен көмірқышқыл газының мөлшері, көміртегі, азот, фосфор, магний, калий, кальций, натрий, темір, т.б. иондары мен тұздарының құнарлығы жатады.

Қазіргі микробиологиялық өндірісте ең жиі қолданылатын реактор субстрат пен жасушалар араласатын резервуар болып табылады, онда реакциялар жүру үшін қолайлы жағдайлар жасалынады, температура мен рН көрсеткіштері реттеледі. Қоректік орта арқылы кейде оттегімен қаныққан сүзілген ауа айдалады, химиялық және биологиялық талдау үшін екі тәсілі:

1) барлық кіретін саңылауларды залалсыздандыру;

2) реактор ішінде атмосфералық қысымнан артық қысым жасалыну қолданылады. Бірнеше сағаттан бірнеше күнге дейін созылатын үдеріс аяқталғанда, барлық қоспаны реактордан алып тастайды, өнімді бөліп, тазалауды жүзеге асады.

Оқшауланған жасушалар, ұлпалар, мүшелердің өсуіне қоректік ортадан басқа да жағдайлар әсер етеді. Өсімдіктер жасушаларының қатты және сұйық ортада жақсы өсуі үшін, оның *pH* көрсеткішінің маңызы өте зор. Табиғи жағдайда жасушаның тіршілік әрекеттері сутегі иондарының қолайлы концентрациясында (*pH* 5,5–7,5) өтеді. Қоректік орталардың буферлік сыйымдылығы өте төмен, сондықтан олардың алғашқы *pH* көрсеткіші (5–6) өсімдік жасушаларды өсіргенде тез-ақ бірнеше бірлікке жылжып кетеді. Соның арқасында жасушалардың биосинтездік қабілеттері мен өнімдердің жиналуы өзгереді. Сонымен қатар, агарланған қатты қоректік ортаны дайындағанда агар қышқыл ортада ғана қатады, яғни агардың полимеризациясы *pH* 5-6 сәтті өтеді.

Өсімдік жасушаларын өсіру үшін 25°C шамасында температура қажет. Жасушалардың өсуіне әсер ететін сыртқы факторлардың бірі – *жарық*. Жалпы *in vitro* жағдайында өсірілетін өсімдік жасушаларында жасыл пигмент яғни хлорофил түзілмейді, сондықтан олар әдеттегідей фототрофтық (автотрофтық) жолмен емес, гетеротрофты қоректенеді. Жасушаларда қосымша заттар түзілуіне жарықтың сапасы (яғни жарық спектрдің құрамы), қарқындылығы және фотопериодтың әсер ететіндігі дәлелденген, сондық-

тан жасушалық технологияны жасаудағы басты мақсаттың бірі – жасушаларды өсіру үшін қажетті жарықтың сапасы мен қарқындылығын анықтау.

Жасушалардың өсуіне *азрацияның* әсері зор (бұл тұрғыда арнайы суспензияға қажет). Азрация болмаса, жалпы алғанда, суспензияның өсуі мүмкін емес. **Клеткалар суспензиясы** (лат. *suspension* – асып қою) – жеке жасушаларды немесе кішігірім жасушалар топтарын аппаратура арқылы ауамен қамтамасыз етіп және араластыра отырып сұйық қоректік ортада өсіру. Жасушаларды өсіргенде қоректік ортаның осмос қысымын да ескеру керек. Жоғары *осмос қысымы* қоректік заттарды жасушалардың сіңіруін қиындатады. Экспланттан пайда болған морфогенді каллус ұлпаларды әрбір 3–4 апта сайын жаңа қоректік ортаға көшіріліп отырса, олар шексіз ұзақ өсе береді. Осындай морфогенді каллусты жарықта, 27°C температурада өсіргенде регенерант-өсімдік дами бастайды.

Жасушаларды жасанды жағдайда өсіргенде, олардың бір өсу кезеңнен екіншісіне өтуін *ішкі және сыртқы факторлар* бақылайды. *Ішкі факторларға* пролиферативтік қор, созылып өсу ұзақтығы және жасушаның күйі жағады. *Сыртқы факторлар* ретінде қоректік ортаның құрамы, рН көрсеткіші, оттегінің мөлшері, температура, жасушалар тығыздығын қарастырамыз. Жасушалар өскен сайын оларды жаңа ортаға көшіру керек, яғни пассаждау (фр. *passage* – егу) – жасушаларды жаңадан дайындаған қоректік ортасы бар шыны ыдысқа ауыстырып отырғызу керек. Трансплантты немесе сұйық қоректік ортада өскен жасушалардың бөлігін (инокулюмды) жаңа қоректік ортаға отырғызғаннан бастап келесі жаңа қоректік ортаға ауыстырғанға дейінгі өсу кезеңін – **өсіру циклі** (гр. *kyklos* – дөңгелек, шеңбер) деп атайды.

Биореакторлар ішіндегі заттар нысана жасушаларынан, метаболизмнің жасушадан тыс өнімдерінен, организмдер тіршілігі барысында түзілген жасуша ішілік өнімдерден, сонымен қатар өзгеріске ұшырай қоймаған субстрат компоненттері сияқты күрделі қоспалардан тұрады. Заттарды бөліп алу тәсілдеріне қойылатын талаптар әртүрлі болып келеді және олар өсіру ортасының бастапқы қасиетіне, яғни оның температурасына, тұтқырлығына, рН көрсеткішіне, иондық күшіне, өнім концентрациясына, қоспаның түріне байланысты болады. Биотехнологиялық препараттарды бөліп алу мен тазарту бірнеше тәсілдермен атқарылады, мысалы жүйенің ерімейтін компоненттерін ертіндіден сүзу, центрифуга-

лау, тұндыру, декантациялау және диализ арқылы бөлуге болады. Бұл бөлшектерді бөліп алуды 10-100 есе шапшаңдатуға, оларды алдымен жоғары температурада флокулянттар және т.б. жолмен өңдеу арқылы іске жаратуға болады. Центрифугалау биомассаны қоюландырып, паста күйінде алуға көмектеседі. Оның құрамында биомасса бойынша 15 пайызға дейін қатты заттар болады. Минералдық сулы суспензиясынан ұсақ бөлшектерді бөліп шығару үшін, флотация әдісін қолданады. Бұл тәсіл ауаның жоғары қарай көтерілетін ағынымен ерімеген қатты бөлшектермен бірге көтерілуін пайдалана отырып, сулы суспензиядан қатты бөлшектерді бөліп алуға көмектеседі. Жоғары концентрациялы көбігі, тұрақты ақуыздардан еріген күйіндегілерін бөліп алу үшін, флотацияны қолданады.

### 2.3. Биотехнологиялық әдістер

Он жылдың ішінде *сидам химия* (биокатализаторлар, органикалық синтездің өнімдері), *өндіру өнеркәсібі* (биогеотехнологиялар, топырақ биоремедиациясы), *жартылай өткізгіштерді өндіру* (жаңа өткізгіш материалдар), *ақпараттық технологиялар* (микроэлектрондық жүйелер, биоинформатика құралдары, биологиялық қағида негізіндегі құрылғылар, биокомпьютерлер) сияқты экономиканың маңызды салаларында биотехнологияны қолдану аясын кеңінен кеңейту болжанып отыр.

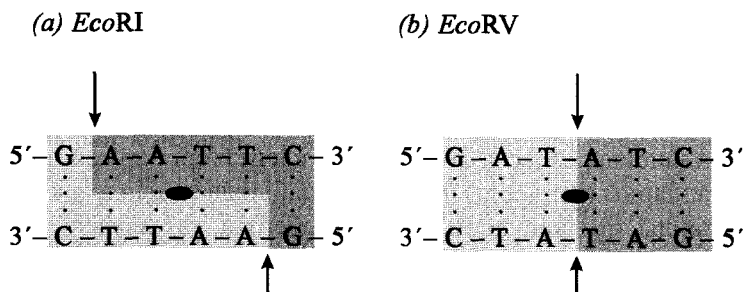
Негізгі **биотехнологиялық әдістерге**:

- гендік инженерия;
- жасушалық инженерия;
- хромосомалық инженерия;
- ақуыздық инженерия;
- инженерлік энзимология;
- криосақтау әдісі жатады.

**Гендік инженерия** – молекулалық және жасушалық биологияның қолданбалы саласы, яғни белгілі қасиеттері бар генетикалық материалдарды (гендерді) *in vitro* жағдайында алдын ала құрастырып, оларды тірі жасушаға енгізіп, көбейтіп, зат алмасу үдерісін өзгеше жүргізу. Негізінде «инженерия» құрастыру деген мағынаны білдіреді. Әлемдік биотехнологияда гендік инженерия кең дамыған. Жасушалық инженерия мен гендік инженерия биоинженерлік әдістеріне жатады, бірақ қазіргі таңда бұл әдістер ірі биотехнологиялық бағытына айналды. Биоинженерияда барлық әлемдік зерт-

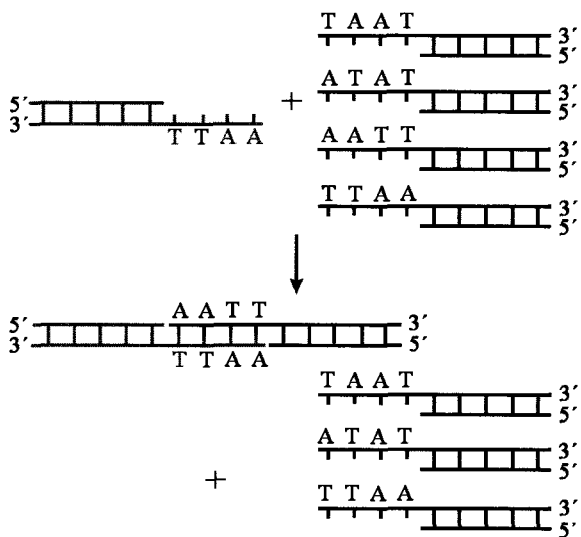
теулердің негізгі бағыты адам үшін пайдалы белгілерге ие генетикалық модификацияланған организмдерді (ГМО) жасауға шоғырландырылған. Гендік-инженериялық қызметтің кең мағынада үш негізгі: фармакологиялық және тамақ өнеркәсібі үшін генетикалық модификацияланған (бұдан әрі – ГМ) өсімдіктерді, ГМ-жануарларды және ГМ-микроорганизмдерді (немесе рекомбинантты микроорганизмдерді) жасау мақсаты бар.

Ғалымдар бірінші рет гендік инженерия әдісін микроорганизмдерге қолданды. *Гендік инженерияның мәні* – жеке гендерді бір организмнен алып басқа организмге көшіріп орналастыру. Бұған рестриктаза мен лигаза ферменттері қатысады. *Рестриктазалар (рестрикциялық эндонуклеазалар)* – ДНҚ молекуласын белгілі жерлерден жеке үзінділерге қиып бөлшектейтін ыдыратушы фермент (8-сурет). Алынған полинуклеотид бөлшектерінің (ДНҚ фрагменттерінің) комплементарлық немесе «жабысқыш» ұштарын ДНҚ лигазасы бір-біріне «желімдеп» реттеп жалғастырып қосады (9-сурет). Қазіргі күнде әртүрлі организмдерінен 2500 астам модификациялық рестрикция ферменттер анықталынған. Рестрикциялық ферменттер белгілі нуклеотидтік тізбекті таниды. Сондықтан 200-ден түрлі аса рестриктазаларының сайттары бар, осы сайттар көбінесе 4-6 нуклеотидтердің жұбынан құрылады. Осындай сайттарды танитын рестрикциялық эндонуклеазалар ДНҚ молекуласын көп жерде үзеді, сондықтан ДНҚ молекуласының үлкен фрагменттерін алу үшін оларды сирек пайдаланады. Көбінесе ДНҚ молекуласын зерттегенде 8 нуклеотидтер жұптарынан құрылған ДНҚ бөліктерін танитын рестрикциялық эндонуклеазаларды қолданады.



Рестриктазалар *EcoR* ДНҚ-ға әсер еткенде «жабысқақ» (a) және «бүгін» (b) шеттер жаратылады

**8-сурет.** Рестрикциялық эндонуклеазалардың әсер ететін механизм

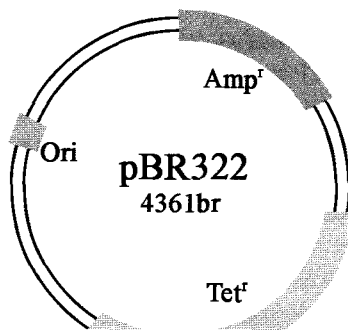


**9-сурет.** ДНҚ-ның комплементарлық немесе «жабықшып» ұштарды лигаза көмегімен қосуы (Глик Б., Пастернак Дж., 2002 ж.)

Рестриктаза және лигаза ферменттердің көмегімен бір ДНҚ молекуласынан қажетті ген бөлініп алынып, басқа ДНҚ молекуласының үзінділерімен құрастырылып **рекомбинанттық**, яғни жаңа **будан ДНҚ** жасалады. Одан кейін рекомбинанттық ДНҚ бірнеше әдістермен тірі жасушаға енгізіледі.

Бөтен генді жасуша ішіне тасымалдап алып баратын арнаулы ДНҚ молекуласын **вектор** дейді. Оған төмендегідей талаптар қойылады:

- өз алдына репликациялану, яғни жасуша ішіне бөтен генді алып кірген соң жасушамен бірге немесе өз алдына көбейе алатын болуы немесе вектор жасуша хромосомасының құрамына еніп, онымен бірге ұрпақ жасушаларға беріліп отыруы керек;
- трансформацияланған жасушаларды анықтау үшін оның ерекше генетикалық белгілері (маркерлері) болуы керек (мысалы антибиотикке төзімділігі);
- құрамында рестриктазалар үзе алатын нуклеотидтер тізбегі болуы және репликацияға қабілетін жоғалтпауы керек;
- векторға орналастырылған бөтен ген оның атқаратын қызметін бұзбауы керек, ал вектор болса, ол да енгізілген геннің ішінде дұрыс реттеліп жұмыс істеуін қамтамасыз ететін болуы тиіс;
- вектордың көлемі кішігірім болуы керек (*10-сурет*).



Ori – ДНҚ репликация басталатың аймағы;  
 Amp<sup>r</sup>, Tet<sup>r</sup> – ампициллин және тетрациклин антибиотиктерге төзімділігін белгілейтін маркерлі гендер (ДНҚ-ның маркерлі бөлігі)

**10-сурет.** Вектор ретінде қолданылатын бактериалды плазмида pBR322 (Genomes. Garland Science, 2007)

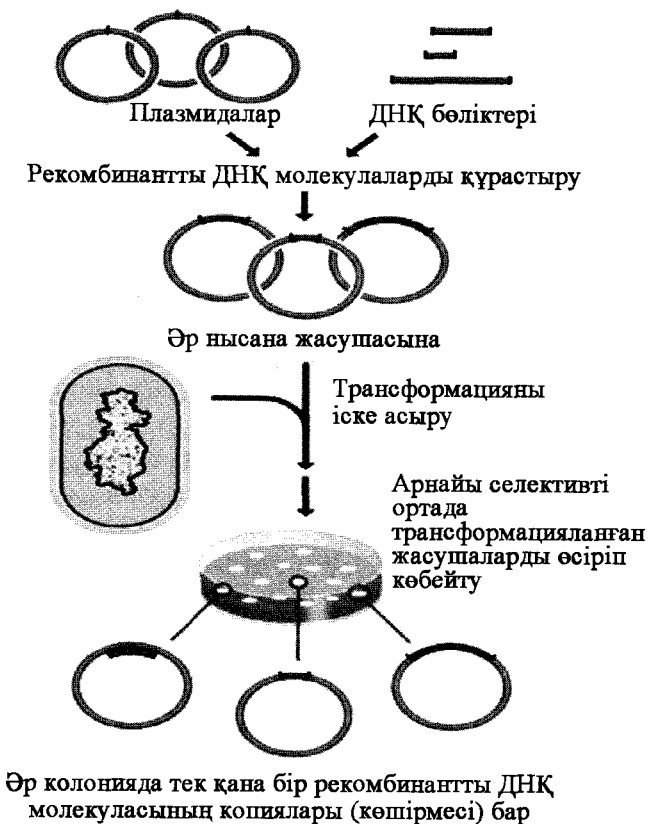
Вектор ретінде *бактериалды плазмидалар, хлоропласт және митохондрия ДНҚ-ы, вирустар мен вироидтар, транспозондар* қолданылады.

Бөтен генді микроинъекция, биобаллистикалық, электропорация тәсілдері арқылы енгізуге болады. Жаңа геннің экспрессиясы өткенен кейін, жасуша сол ген белгілейтін ақуызды синтездей бастайды. Қысқаша айтқанда **рекомбинанттық ДНҚ технологиясы:**

- 1) организмге көшірілетін құрылымдық генді бөліп алу;
- 2) генді вектордың құрамына енгізу, яғни рекомбинанттық ДНҚ жасау;
- 3) рекомбинанттық ДНҚ-ын қожайын жасушасына тасымалдау;
- 4) жасушаларында бөтен ДНҚ-ның экспрессиясын талдау кезеңдерден тұрады (*11-сурет*).

Сонымен, жасушаға рекомбинанттық ДНҚ молекуласы түрінде жаңа генетикалық информацияны енгізіп, ақырында жаңа белгісі бар организмді алуға болады. Бұндай организмді **трансгендік** немесе **трансформацияланған организм** деп атайды, себебі бір организмнің өзгеріп басқа қасиетке ие болуын **трансформация** дейді.

Әлемдік биотехнологияда гендік инженерия кең дамыған. Биоинженерия саласында барлық әлемдік зерттеулердің негізгі бағыты адам үшін пайдалы белгілерге ие генетикалық модификацияланған



**11-сурет.** Рекомбинанттық ДНҚ алу технологиясының кезендері (Genomes. Garland Science, 2007)

организмдерді (ГМО) жасауға шоғырландырылған. Гендік инженерия жолымен алынған дәрі-дәрмек препараттары (атап айтқанда, инсулин, рекомбинанттық интерферон, гепатитке қарсы екпелер) дүние жүзінде ғылыми ортада және тұтынушылардың тұрақты сұранысымен белгілі. ГМ-өнімдердің алғашқыларының бірі инсулин болды – рекомбинанттық ДНҚ-технологиясы арқылы бактерияның ДНҚ-сына инсулинның синтезіне жауапты ген енгізілді. Әлемде барлық инсулин препаратты рекомбинантты бактериялардан өнеркәсіптік тәсілмен алады. Кейінірек ғалымдар көптеген қажетті ақуыздарды бактериялар көмегімен алуға мүмкін емес екенін айқындап, пайдалы сапаларға ие трансгендік өсімдіктер мен жануарларды шығаруымен айналыса бастады. Дәрілік препараттарды өндіру трансгендік жануарлар көмегімен ғана емес, өсім-



діктер арқылы да алуға болады. Ғылыми әзірлемелердің басқа бағыты – ауруларға қарсы жоғары тұрақтылыққа не басқа да пайдалы қасиеттерге ие жануарлар мен өсімдіктерді шығару.

Биоинженерия жолымен алынған дәрі-дәрмек препараттары (атап айтқанда, инсулин, рекомбинанттық интерферон, гепатитке қарсы екпелер) дүниежүзінде ғылыми ортада және тұтынушылардың тұрақты сұранысымен белгілі. Ең алдымен адам мен жануарлар ақуызының негізіндегі гендік-инженерлік дәрі-дәрмек препараттары көбіне, тек биотехнологияның көмегімен ғана алынуы мүмкін және олар ауыр науқастарды емдеу кезінде айырбасталмайтын теңдесі жоқ болып табылады. Мысалы, проурокиназалар – тромболитиканың төртінші шығарылған жаңа түрін пайдалану миокард инфаркттен өлуді бес есеге азайтады. Лактоферринді пайдалану «жасанды тамақтандырылған» балалардың гастроэнтериттермен ауруын 10 есеге азайтады. Қазіргі уақытта әлемде 143 гендік-инженерлік дәрі-дәрмек субстанцияларын өндіруге рұқсат берілді және 26-сы рұқсат алу кезеңінде. Сарапшылардың болжамы бойынша 10 жылдан кейін гендік-инженерлік өнімдер әлемдік фармацевтиканың 15 пайызын өзіне алады, 20 жылдан кейін барлық бүгінгі дәрі-дәрмек құралдарының ең кемінде жартысын алмастырады. Бірақ, мысалы «Greenpeace» экологиялық ұйымы генетикалық модификацияланған өсімдіктерді азық-түлік және жем мақсатында пайдалануға тыйым салуды ұсынады, өйткені бұл өнімдердің ұзақ тұтыну жағдайында адам табиғатына қандай әсерін тигізетіні әлі белгісіз. Бір қатар елдер ГМ (генетикалық модификацияланған) құрамдары бар өнімдерді таңбалауға қатаң талаптар қояды.

2006 жылы «Гендік инженерия қызметті мемлекеттік реттеу туралы» Қазақстан Республикасының Заңы шықты. Осы заң тірі өзгертілген организмдер мен генетикалық түрлендірілген объектілерді жасау, сынау, тұйықталған жүйелерде және ашық жүйелерде пайдалану, қоршаған ортаға шығару, шекаралық орнын ауыстыру, қолдану және жою кезінде туындайтын қоғамдық қатынастарды реттейді. Бұл заңда гендік инженерия қызметті мемлекеттік бақылау және генді-инженерлік қызметті жүзеге асыру қойылатын жалпы талаптар көрсетілген. Түрі өзгертілген организмдер, генетикалық түрлендірілген нысаналарды мемлекеттік тіркеуден өткізіп, талдау жүргізіп содан кейін техникалық және басқа салаларында қолданысқа рұқсат беріледі.

Биоинженерия негізіндегі биотехнологияның негізгі мәні –

тірі организмдерді жетілдіру және жетілдірген қасиеттерге ие және табиғатта аналогы жоқ жаңа биологиялық белсенді қосылыстарды алу. Биоинженерия негізіндегі биотехнология:

– денсаулық сақтау мен фармацевтикада (диагностикумдардың жаңа ұрпағын, рекомбинанттық ақуыздар, ферменттер, гормондар негізінде дәрі-дәрмек препараттарды жасау);

– өнеркәсіптің әртүрлі салаларында (өнеркәсіптік жүйені қарқындалту үшін биокатализаторларды, модификацияланған ферменттерді, рекомбинанттық микроорганизмдерді жасау);

– ауылшаруашылығында (жетілген қасиеттермен және жоғары өнімділігімен трансгендік өсімдіктер мен жануарларды жасау, гендік-инженерлік өсім реттеуіштерін, биотыңайтқыштарды пайдалану);

– қоршаған ортаны қорғауда қолданылады (қалдықтарды пайдаға асыру, ксенобиотиктердің биодеградациясы, суды тазалау, ауыл шаруашылық қалдықтарынан, сабан, көн тағы басқа заттардан, жанғыш биогазды алу, микроорганизмдердің қатысуымен төгілген мұнай мен мұнай өнімдерінен ортаны, микробтардың көмегімен ағынды суды ауыр металдардың иондарынан тазарту).

Өндірудің басталуын екі-үш жылдан кейін күтуге болатын адам геномының мағынасын ашу, таяу арада адамның жаңа реттеуіш ақуыздарының ашылып және олардың негізінде жаңа дәрі-дәрмек препараттары жасалынады деп болжам жасауға мүмкіндік берді. Адам геномын білу медицина үшін өте маңызды. Қазіргі кезде адам генетикасын зерттеуге деген көзқарас бұрынғыдан да артып отыр.

Тұқым қуалайтын аурулар ДНҚ құрамындағы геннің өзгерісін тудыратын мутацияға байланысты болады. Ал, басқа аурулар, әдетте, геннің құрылымынан емес, оның экспрессиясы реттелуінің бұзылуының нәтижесінде түзеледі. Гендік ауруларға – ДНҚ-ның ген деңгейінде бұзылуы нәтижесінде пайда болатын тұқымқуалайтын аурулардың үлкен бір тобы жатады. Популяциядағы гендік аурулардың жалпы жиілігі 1–2% құрайды. Адамдардың геномында 1112 «гендер ауырулары», оның ішінде 94 «құрама» гендер, ісік тудыратын гендер бар.

2005 жылдың наурыз айында адамдарда 24000 ақуызды кодталатын гендер («Адам геномы» жобасы бойынша) анықталған. Оның ішінде 1700 гендердің экспрессиясы ауру тудырады. Осы 1700 гендер арасынан 14500 мутация (орташа 26 ген) гендермен тіркескен сырқаттар табылған, ал қалған 10.000.000 мутация анық-

талмаған. Бұл зерттеулер геномика ғылымы және **хромосомалық инженерия** пайдалануымен ғана жүргізілген. Хромосомалық инженерия деп жеке хромосоманы бір жасушадан екінші жасушаға енгізуді айтамыз. Хромосомалық инженерия анеуплоидтарды алуға негізделген. Хромосомалық инженерияда анеуплоидтар арқылы бір хромосоманы пайдалы қасиеті бар басқа хромосомаға айырбастайды. Хромосомаларды реципиент жасушаларға трансформациялау үшін алдымен оларды донорлық жасушадан бөліп алу қажет. Ол үшін жасуша бөлінуін колхициндінің көмегімен метафаза сатысында тоқтатады. Хромосомалардың таза бөлігін дифференциалды центрифугалау арқылы бөледі. Бүтін хромосома немесе оның бөліктері реципиент жасушаға пиноцитоз жолымен енеді. Жасушаға енген хромосомалар өздерінің құрылымын бірнеше ұрпақ деңгейінде сақтап, тіпті репликацияланады. Нәтижесінде мұндай хромосомалардағы гендері полипептид синтезін іске асырады. Жалпы жасушаға енген хромосомалар ақырында лизосомалық ферменттер әсерінен жеке бөліктерге ыдырайды. Хромосомалық инженерия – трансформация әдісінің бір түрі – бір уақытта көптеген тіркескен гендерді бірге тасымалдауға жол ашады. Бұл бағыттың маңызы, өсімдіктердің құнды қасиеттері мультигендік, яғни көп гендермен кодталатын болады. Өсімдіктер геномында функциясы белгісіз көп қайталанған ДНҚ элементтері (90–95%) орасан зор. Сондықтан, өсімдіктердің бір белгісін кодталатын жеке гендерін теңестіру өте қиын да ауыр жұмыс. Одан басқа, бір-қатар маңызды белгілер тек бір генде емес, көптеген гендерде жазылған. Мысалы, өнімділік, тез пісіп жетілу, азотты сіңіру, ортаның қолайсыз факторларына төзімділік белгілері полигендік болады. Бірақ олардың биохимиялық негіздері белгісіз. Белгілі пайдалы полигендік қасиеттері бар өсімдіктерді алу үшін гендік инженерия емес, хромосомалық инженерия ең лайықты және тиімді әдіс болып саналады.

Хромосомалық инженерияның әдістері жануарлар және адам хромосомаларының генетикалық картасын құрастыруға үлкен мүмкіндіктер береді. Әсіресе, тұқым қуалайтын ауруларды анықтау үшін хромосомалық генетикалық картаны жақсы білу керек. Генетикалық карта адам геномының біріншісі картасы болды, оның негізінде картирлеу бойынша кезекті жұмыстары құрылды. Әрбір адамда әртүрлі нуклеотидтердің репликациялануға қабілеті бар хромосома аймақтары белгіленді. **Құрылымдық геномика** арқылы хромосомалардың бірінші нуклеотидтен соңғысына дейін то-

лық беретін нуклеотидтер жиілігі алынды. Полимеразалы тізбек реакция (ПТР) арқылы ДНҚ фрагментін (сиквенс) *in vitro* синтездеуге және оны химиялық таза зат ретінде алуға болады. Синтез үшін ДНҚ-ның қысқа синтетикалық бөліктері қолданады, оларды *праймер* деп атайды. ПТР-ға қажетті қосылыстар: а) 2 праймер (шамамен 20 нуклеотидтен тұратын РНҚ немесе ДНҚ); б) 100 – 35000 п.н. тұратын ДНҚ; в) жоғары температураға төзімді *Tag* ДНҚ-полимераза (95° жоғары жағдайда белсінділігін жоғалтпайтын *Thermus aquaticus* бактериядан алынған фермент); г) 4 дезоксирибонуклеотид (dNTP), полимеразамен жұмыс жасау үшін және реакцияға қажет жағдайдағы рН реттеу үшін  $Mg^{2+}$  иондары бар буфер ерітіндісі. ПТР амплификация 3 қайталанбалы реакциялардан тұрады:

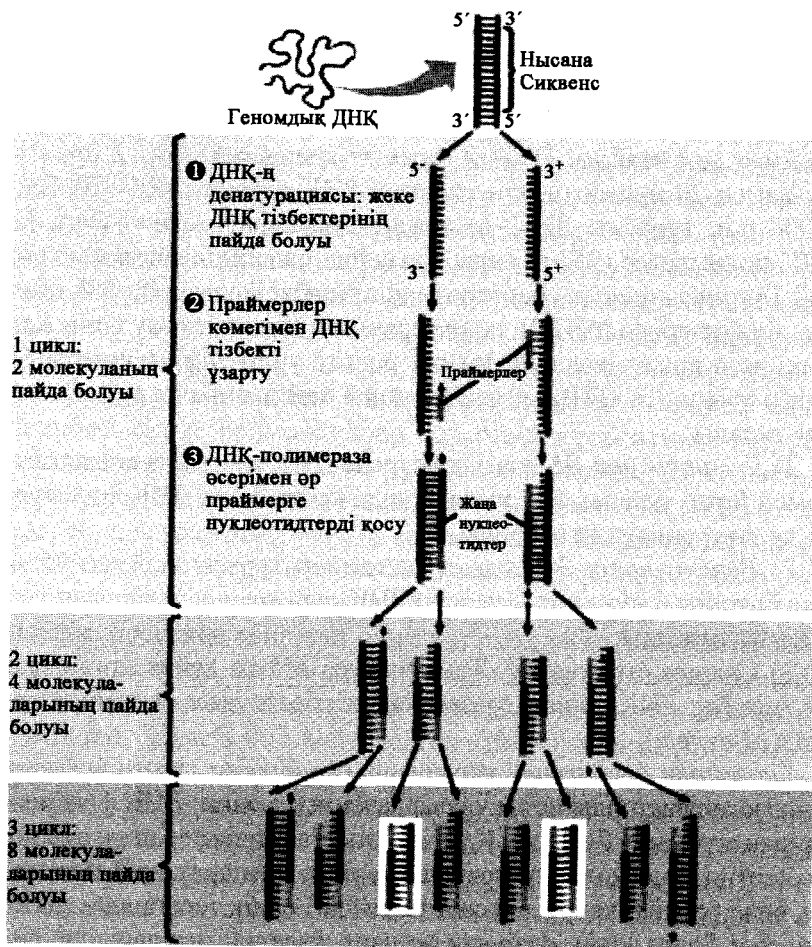
1) *Денатурация*. 95° температурада ДНҚ қосымша қосылыстарымен бірге тұрады, бұл жағдайында қостізбекті ДНҚ молекуласы денатурацияға ұшырайды;

2) *Ренатурация*. Қосылыстың температурасы жаймен 55°-қа түсе бастайды, мұнда праймерлер ДНҚ-ның комплементарлы тізбегімен жұптасады;

3) *Синтез (элонгация)*. Температура 75°-қа дейін жоғарылайды, бұл *Tag* ДНҚ-полимеразаға синтез бастауда ең қолайлы жағдай (*12-сурет*).

Геномның физикалық карталары бір-бірінен тәртіп бойынша орналасқан векторлы молекулаларда клондалынған ДНҚ фрагменттерінен жұбымен беріледі. Қазіргі уақытта гендік терапияда олигонуклеотидтерді қолдану арқылы дәрілік препараттар дайындайды, олар геннің экспрессиясын тежейді. Гендік терапияда ауытқы гендерді бөліп алып, олардың орнына жасанды жағдайында синтезделген гендерді орналыстырады, нәтижесінде, тұқым қуалайтын аурулар емделеді.

**Жасушалық инженерия** – жасушаларды өсіру, оларды будандастыру және қайта құрастыру арқылы жасушаның мүлдем жаңа типін жасау әдісі. Жасушалық инженерияда кең қолданылатын бұл сомалық будандастыру. **Сомалық будандастыру** деп дене жасушаларының яғни сомалық жасушаларының қосылуын айтады. Ең алғаш рет будан 1960 жылы жануар жасушаларынан алынған, әдетте, биология мен медицинаның теориялық мәселелерін шешуге сомалық жасушаларды будандастыру пайдаланылды. Сомалық будандастыруды *өсімдіктің сомалық буданы* және *жануарлар сомалық буданы* деген екі бағытта кең қолданылады. Сомалық



12-сурет. Полимеразалы тізбек реакция (ПТР) және амплификатор-ПТР амплификация реакцияларын қамтамасыз ететін жабдық (Genomes. Garland Science, 2007)

буданның жыныстық буданға қарағанда артықшылығы көп. Жыныстық буданнан алынған ұрпақ ата–анасының қажет емес жарамсыз белгілерін ала жүру мүмкін. Онда бізге қажет бағалы бір ғана белгі болуы мүмкін емес. Осы себептен де жынысты жолмен будан ұрпақ алу генетикада шектелген. Тіпті біз көздеген қасиетімізбен қатарласып, зиянды белгінің де жарыққа шығу мүмкіншілігінде жоққа шығаруға болмайды, осындай белгілердің жарыққа шығуын жою үшін, қайта-қайта будандастыру керек. Ал бұл үшін уақытты зая кетіреді және қаражат жағынан шығынды артырады және жыныстық будан физиологиялық жағынан ғана жақын түрлермен ғана шектеледі. Міне, сондықтан жыныстық будан биотехнологияның даму қажетінің талабынан шыға алмайды, сол себепті ғалымдар көп еңбек ету арқылы сомалық буданды ойлап тапты.

Сомалық будан нәтижесінде жыныстық процесс арқылы емес, басқа жасушалардың қосылу нәтижесінде будан алынады. Бұл будандастыру жыныстық будандастырудағы физиологиялық жақын түрлермен шектелмей, түр аралық қана емес туыс аралық, тіпті, оданда алшақ түрлерді будандастырады.

Жануарлар биотехнологиясында жасушалық инженерияны моноклонды антиденелерді алу үшін пайдаланады. **Моноклонды антиденелер** В-лимфоцитер мен ісік жасушаларды будандастырудың нәтижесінде гибридомадан пайда болған өнім. Медицинада зиянды, уытты заттарды табу үшін, қазіргі кезде әртүрлі патогенді микроорганизмдерді анықтау үшін моноклонды антиденелерді қолданады.

Сомалық жасушаларды химиялық, яғни арнайы химиялық заттармен, әсіресе, фюзогендермен (мысалы, полиэтиленгликольмен) өндеп, және физикалық тәсілдер (мысалы, электро өрісімен өндеп) арқылы будандастырады. Жасушалық инженерия әдістеріне протопластарды, сомалық жасушаларды қосып будандастырудан басқа, жасушалардың жеке бөліктерінен оларды қайта құрастыру (реконструкциялау) да жатады. Жасушаны **қайта құрастыру** (реконструкция) – жасушаның құрамына кіретін ядроны, цитоплазманы, митохондрияларды, хлоропластарды, хромосомаларды бір жасушадан басқа жасушаға көшіру негізінде мүлдем жаңа (химералық) жасушаны жасау.

**Ақуыздық инженерия және инженерлік энзимология әдістері.** Ақуыз заттар тіршіліктің негізгі көзі деп қаралатындықтан, организм денесі тұтас ақуыз заттардың жиынтығы (протеом) болып есептеледі. Осы заттар қазіргі қоғамдағы ең көп сұранысқа ие

болған биотехнологияның ең басты зерттеу нысанысына айналды. **Протеомика** ғылымының мақсаты – организмнің геномындағы кодталған барлық ақуыздарды және олардың бір-бірімен байланысын анықтау. Протеомиканың әдістемелік базасы – тірі жүйедегі ақуыздардың биохимиялық құрамы туралы ақпаратты алу.

Ақуыз инженериясының негізгі мақсаты: табиғи ақуыздардың құрылымына өзгерістер енгізіп өндіріске керек олардың қасиеттерін жақсарту немесе жаңа қасиеттерін беру. Ақуыз инженериясы гендік инженерияның тәжірибелік әдістері мен тәсілдерін пайдаланып ақуыз молекуласының кеңістік құрылымының өзгеруін іске асырады.

Ақуыз инженериясының жетістіктері әртүрлі өнеркәсіптерде және медицинада қолданылады. Ақуыз инженериясының тәсілдерін пайдаланып, табиғи ақуыздардың құрылымы мен қасиеттерін өзгертіп биотехнологиялық үдерістердің талаптарына сай ақуыздар алынады. Қазіргі таңда ғалымдар вирустар мен ісіктердің дамуын қоздыратын, мутантты гендерімен байланысатын ақуыздарды, мутантты гендерді зиянсыздандыратын ақуыздарды, тиімділігі жоғары екпелерді жасайды. Фармацевтикалық препараттардың нысанасы ретінде қызмет атқаратын жасуша қабықшаларының рецептор-ақуыздарын зертейді де дәрілер әсерінің механизмін анықтайды. Ақуыз инженерияны ақуыздардың сапасын өзгерту үшін қолданады, нәтижесінде азық-түліктің бұзылмай сақталуын қамтамасыз етеді, яғни ақуыз инженериясының көмегімен тағамдық азықтарды жақсартады. Ақуыз инженериясының пайдаланатын тағы бір саласы – химиялық және биологиялық зақымдау үшін пайдаланатын заттар мен микроорганизмдерді бейтарапандыратын ақуыздарды құру.

Организмде тіршілік үдерістерінің бірқалыпты жүруі ферменттер әсеріне байланысты. Ферменттік реакцияларда пайда болатын жайсыз өзгерістер әртүрлі паталогияға, дертті өзгерістерге әкеліп соғады. Ферменттердің белсенділігін анықтау арқылы әртүрлі өзгерістерге тұжырым жасап, адамның, жануардың ауру жағдайын, диагностикасын бақылайды. Емханаларда кейбір ауруларды емдеуде пепсин, трипсин, химотрипсин сияқты протеолиттік ферменттерді пайдаланады. Бір қатар ферменттер тамақ және жеңіл өнеркәсіптерде қолданылады. Ферменттерді тоқыма, фармацевтика, былғары, медицина, ауыл шаруашылығы, органикалық жұқа синтезде және т.б. өндірістердің әртүрлі салаларында биологиялық катализаторлар ретінде пайдаланады. Белгілі фер-

менттердің каталитикалық орталықтарын ақуыз инженериясының көмегімен жақсарту нәтижесінде биохимиялық ферментативті үдірістердің тиімділігі күшейеді. Ақуыз инженериясының көмегімен адам қызметінің нәтижесінде табиғатқа енген бөтен зиянды заттарды ыдырататын жаңа ферменттер құрылады. Ақуыз инженериясының міндеттері:

- ферменттердің ерекшелігі мен каталитикалық сипаттамаларын өзгерту. Соның ішінде реакцияның жылдамдығын жоғарлату, Михаэлис константасын төмендету, рН оптимумын өзгерту, тежеу сайтын жою;

- ақуыздардың құрылымдық қасиеттерін өзгерту. Соның ішінде, ферменттің температура мен органикалық еріткіштерге тұрақтылығын арттыру, физикалық-химиялық қасиеттерді және ақуыздың молекулаішілік құрылысын өзгерту;

- жаңа жүйелерді құру (химералы және мультифункционалды ақуыздарды, ерекше домендерді ақуыз молекуласына енгізу)

- фармакология мен медицинада пайдалану үшін ақуыздардың емдеу қасиетінің тиімділігін жоғарлату.

**Инженерлік энзимология** әдістің негізінің бірі – иммобилденген ферменттерді дайындау. **Иммобилденген ферменттер** (лат. *immobilis*–жылжымайтын, қозғалмайтын) – табиғи немесе синтетикалық заттардың беткі қабатына бекіген немесе полимерлік гелдер құрамына енгізілген, қозғалысы шектелген ферменттер.

Бекітілген ферменттерді қолдану бұрыннан белгілі, мысалы, 1916 жылы Дж. Нельсон мен Е. Гриффин көмірге адсорбцияланған инвертаза өзінің каталитикалық белсенділігін сақтайтынын көрсеткен. Иммобилденген ферменттердің нативті ферменттермен салыстырғанда елеулі артықшылықтары бар. Мысалы, олар реакциялық ортадан оңай бөлінеді. Бұл реакцияны кез келген уақытта тоқтатып, катализатормен ластанбаған өнімдерді алуға және фермент препаратын бір немесе бірнеше рет пайдалануға мүмкіндік береді. Иммобилденген ферменттердің технологиялары, сондай-ақ, биотехнологиялық жүйелерді үздіксіз жүргізу, катализдейтін реакцияның жылдамдығын реттеу ағынның жылдамдығын өзгерту жолымен, өнімді шығару мүмкіншілігімен анықталады. Иммобилизация әдістерімен сәйкес тасымалдаушыларын іріктеп алу, ферменттердің арнайылығын көрсететін рН көрсеткішіне, температураға тәуелділігін, сондай-ақ денатурация әсерлерге тұрақтылығы сияқты қасиеттерін мақсатты түрде өзгертуге болады.

Ферментті арнайы тасымалдаушы (органикалық, бейоргани-



калык, синтетикалык) субстратпен байланыстырады. Целлюлоза, декстран, агароза және олардың туындылары сияқты полисахаридтерді тасымалдаушы ретінде кеңірек пайдаланады. Олардың ерекшеліктері: әртүрлі функционалды топтарының болуы, жоғары деңгейдегі гидрофильділігі, қолайлығы болып саналады. Сонымен қатар қосылыс-тасымалдаушылар – каррагинан, альгин қышқылы және олардың тұздары альгинаттар томен температурада қолайлы, белгілі жағдайларда гель түзеді. Соңғы жылдардағы жұмыстарда тасымалдаушы ретінде хитин мен хитозанның пайдаланып жүргені жарияланды. Бұл тасымалдаушыға иммобилденген ферменттердің белсенділігі жоғары, термотұрақты, бактерияларға төзімді келеді.

Ферменттердің иммобилденуіне арналған синтетикалық полимер тасымалдаушылар мына заттардың: стиролдардың негізінде дивенилбензол сияқты тігуші агенттер, полиуретан негізінде полимерлер жасалады, ПААГ, поливинил спирті негізінде тігуші агент ретінде глутар альдегидін пайдаланады.

Органикалық томен молекулалы тасымалдаушылар – бұл табиғи липидтер немесе олардың синтетикалық аналогтары. Липидтік тасымалдаушылар әртүрлі беткейлерде моноқабат түрінде немесе сфера пішінді биқабат (липосома) түрінде пайдаланады.

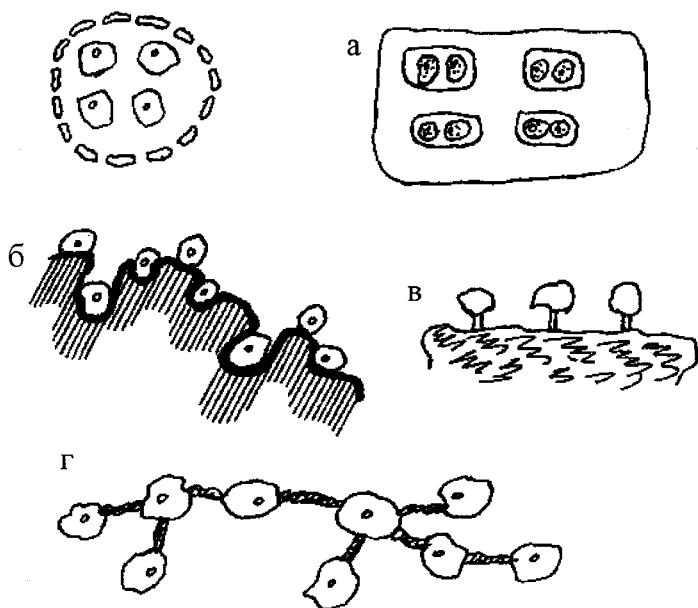
Органикалық емес тасымалдаушылар – силикагель, саз-балшық, керамика, табиғи минералдар және олардың оксидтері негізіндегі саңылаулы және саңылаусыз матрицалар болуы мүмкін және олар түйіршікті түрінде немесе монолиттік түрінде қолданылады. Бұл тасымалдаушылардың артықшылығы – онай регенерацияланады және кез келген құрылымды бере алады.

Иммобилденген ферменттер мен иммобилденген жасушалар биокатализаторлық жүйе ретінде өнеркәсіпте қолданылады. Жылжымайтын және агар қосылған ортада өсірген жасушалар сұйық ортада өсірген клеткаларға қарағанда қосымша метаболиттерді көбірек синтездейді. Иммобилденген ферменттер мен жасушалар технологияда ұзақ уақыт пайдаланылатын болғандықтан биокализ жүйесі арзанға түседі.

*Жасушаларды 4 тәсілмен:*

1) жасушаларды әр түрлі оқшау (инерттік) заттармен қаптаумен (альгинат гельмен, агармен, полиакриламид гельмен -ПААГ, желатинмен, коллагенмен) (*13а-сурет*);

2) оқшау заттың беткі қабатына ферменттерді және жасушаларды адсорбция арқылы орналастырумен (*13б-сурет*);



*13-сурет.* Имобилиденген жасушаларды алуу тәсілдері  
(Уәлиханова Г.Ж., 2001 ж.)

3) оқшау заттың беткі қабатына жасушаларды биологиялық макромолекулалармен (лектиндермен) «тігумен» (*13в-сурет*);

4) ферменттерді және жасушаларды коваленттік байланыстар арқылы оқшау субстратқа орналыстырумен (мысалы, карбоксиметилцеллюлозаға-КМЦ) *имобилдеуге болады (13г-сурет)*.

Биологиялық жағынан оқшау затқа бекіген ферменттер мен жасушалар өз өміршеңдігін сақтайды. Бекіген жасушалар төңірегінде қоректік орта көп мөлшерде жүріп тұрады, оның құрамын өзгертіп, өсу қарқындылығын бәсеңдетіп, қосымша заттарды көбірек алуға болады.

Қазіргі кезде ферменттер имобилденуінен қажетті ферменттерді синтездейтін микроорганизмдерді полимерлерге тұрақтандыру жүзеге асты. Яғни бактериялардың бірнеше есе ұзақ жұмысы мен өндірістік шығындар едәуір төмендегендей болды.

**Криосақтау әдісі.** Жоғары өнімділігі бар өсімдіктердің жаңа сорттарын, жануарлардың асыл тұқымдарын, микроорганизмдердің жаңа штамм-продуценттерін шығару үшін және ескі селекциялық формаларды жақсарту үшін әр алуан бағалы генетикалық ма-

териалдар қажет. Сирек кездесетін және жоғалып бара жатқан түрлердің генофонды және селекция үшін бағалы нысаналар мен штамдарын сақтау үшін *in vitro* жағдайында гендер қорын (гендер банкі) жасау жөнінде зерттеулер өткізілуде. Гендердің негізгі көзі – ұрық, бірақ соңғы кезде биотехнология әдістері дамып, селекцияда қолданыла бастаған соң, генетикалық материал *in vitro* өсірілетін жасушалар мен ұлпалар түрінде қажет болып жатыр. Құнды заттарды беретін жаңа жасушалар линияларын жасау үшін эталон жасушалары бола алатын жасушалар коллекцияларын да сақтау керек.

Көптеген жылдар бойы бастапқы жасушаларды сақтау мақсатымен оларды үзіліссіз ең қолайлы жағдайда өсіруді қолданды. Бірақ мұндай жасушаларда генетикалық өзгерістер өрістеуі ықтимал. Сонымен қатар, бұл еңбек пен қаражатты көп талап етеді. Өсірілетін жасушаларды сақтаудың екі жолы бар: олардың өсуін барынша бәсеңдету немесе оларды мұздатып сақтау – криосақтау.

*Жасушалардың өсуін бәсеңдету.* Бұл тәсілдің міндеті, жасушалардың өсу кинетикасын өзгерту, жаңа қоректік ортаға көшіру уақыт аралығын барынша созу, мысалы 3–4 айға, тіпті бір жылға дейін. Өсуді бәсеңдету үшін ең әрекетті жол, ол температура мен жарықты төмендету немесе қоректік ортаның құрамына кейбір тежегіш заттарды енгізу (мысалы, малеин қышқылының гидрозиді, сукцинаттың 2,2-метилгидразиді, хлорхолинхлорид, абсциз қышқылы, *n*-диметилсукцинамин қышқылы және жоғары концентрациядағы сахароза, маннит, сорбит). Температура объектің суыққа төзімділігіне қарап іріктеліп алынады. Мысалы, картоп жасушаларының коллекциясын сақтағанда температура 10°C, ал алма үшін 1°C болады. Әдетте 20°–25°C температурада өсетін жасушаларға 4°–10°C, ал 30°C өсетін жасушаларға 15°–20°C температура қолайлы.

Аэробты организмдердің өсу үдерісті тежеу үшін гипоксияны да қолданады, яғни оттегін азайтады. Гипоксияны туғызу үшін 90% азот пен 10% оттегі қоспасын пайдаланады. Кейде оттегі концентрациясымен бірге атмосфера қысымын да төмендетеді. Қоректік орта сарқылмау және сорғымау үшін, оның көлемін ұлғайтады. Сұйық орта қолданылғанда, оған оқтын-оқтын қоректік заттар қосылып тұрады. Көптеген жасушалардың өсуі осы тәсілдермен қаншама бәсеңдетілсе де, өсуді мүлдем тоқтату мүмкін емес. Сондықтан өсуді толығымен тоқтату жолы, ол жасушаларды мұздату.

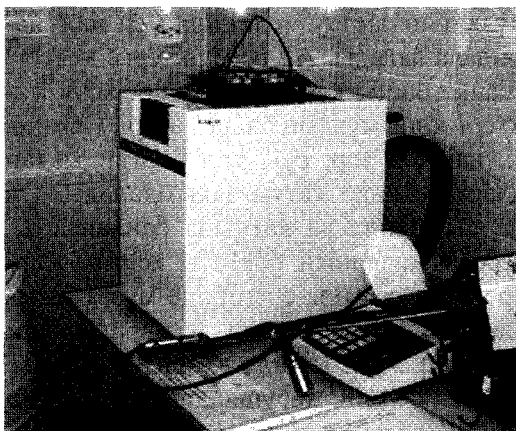
*Мұздатып сақтау (криосақтау)* – жасушаларды қатты мұздатып алып өте төмен температурада сақтау, мысалы сұйық азот температурасында (–196°C). Қазіргі уақытта жасушаларды, ұлпа-

ларды, мүшелерді қатты мұздатып сақтау медицина мен мал шаруашылығында кеңінен пайдаланылады. Ал өсімдіктерге келсек, өкінішке орай, жағдай басқаша. Басты қиындығы, ол өсімдік жасушаларына тән ерекшеліктері және мұздың оларға әсері. Өсімдік жасушалары көлемі үлкен, вакуолі зор, суы көп болғандықтан мұздату және еріту кезеңдерінде олар қатты зақымданады. Ол мұздың жасуша ішінде де, сыртында да қатуына байланысты. Температура баяу төмендесе, жасушаның бос суы жарым-жартылай сыртқа шығып үлгіреді де, сыртқы ерітіндіде мұзға айналады. Ал мұздату өте жедел өтсе, жасушаның дегидратациясы жүріп үлгірмейді де, мұз цитоплазма ішінде түзіле бастайды. Мұндай қиыншылықтарды жену үшін жасушаларды мұздатып сақтағанда арнайы қорғаныш заттарды (криопротекторларды) пайдаланады. **Криопротектор** – жасушаның мұздап қату нүктесін төмендетіп, жасуша ішіндегі сумен байланысып, жасушаны механикалық және осмостық бүлінуден қорғайтын зат. Криопротекторларға диметилсульфоксид (ДМСО), глицерин, пролин, сахароза жатады. Сахароза жақсы табиғи протекторы. Криопротекторлардың өздері осмостық стресске себепкер болмаулары үшін, олардың концентрациялары жеке іріктеліп алынады. Бірқатар клеткалық суспензияларын нәтижелі қорғау үшін, криопротекторлардың қоспаларын және криопротекторлар мен осмотиктер (сорбит, маннит) қоспаларының әр түрлі концентрациясын пайдалану қажет.

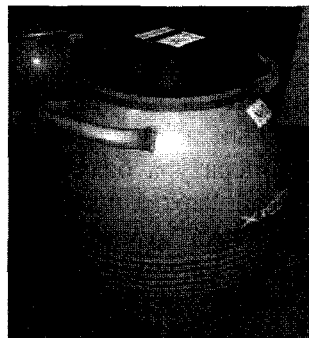
Мұздату баяу, бірте-бірте, жылдам, өте тез, лезде өткізіледі. Баяу біртіндеп мұздатқанда температура 0°C-тан – 40°C арасында минутына 0,5°C– 1°C төмендейді. Жылдам мұздатқанда нысана криопротектор қосылған ампуласымен шапшаң сұйық азотқа салынады. Ал өте тез мұздатқанда нысаның өзі сұйық азотқа лезде салынады.

Криобанктегі нысаналарды көп мөлшерде және ұзақ мерзімде сақтағанда бағдарламалы мұздатуды қолданылады. Бұл үшін арнаулы қондырғыш қажет, оның камерасына бағдарламаланған жылдамдықпен сұйық азоттың буы беріліп тұрады (*14А-сурет*). Басқа түрлі мұздатқышта жасушалар балку температурасы төмен сұйық зат құйылған камераға салынады. Ол камера электрмұздатқышпен суытылып тұрады. Оның температурасы бағдарлама бойынша реттеліп тұрады. Ең қарапайым аспаптар, ол Дьюар ыдыстары (*14В-сурет*) және пенопластан жасалған қораптар.

Өсімдіктер биологиясы және биотехнология институтында ака-



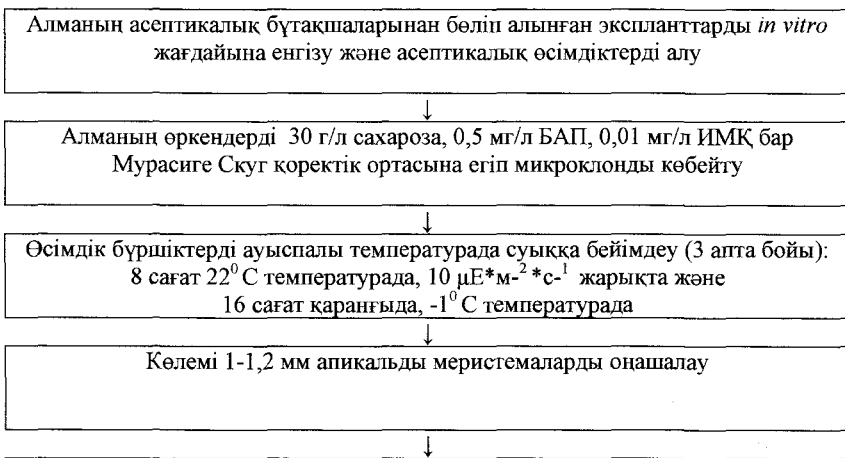
А

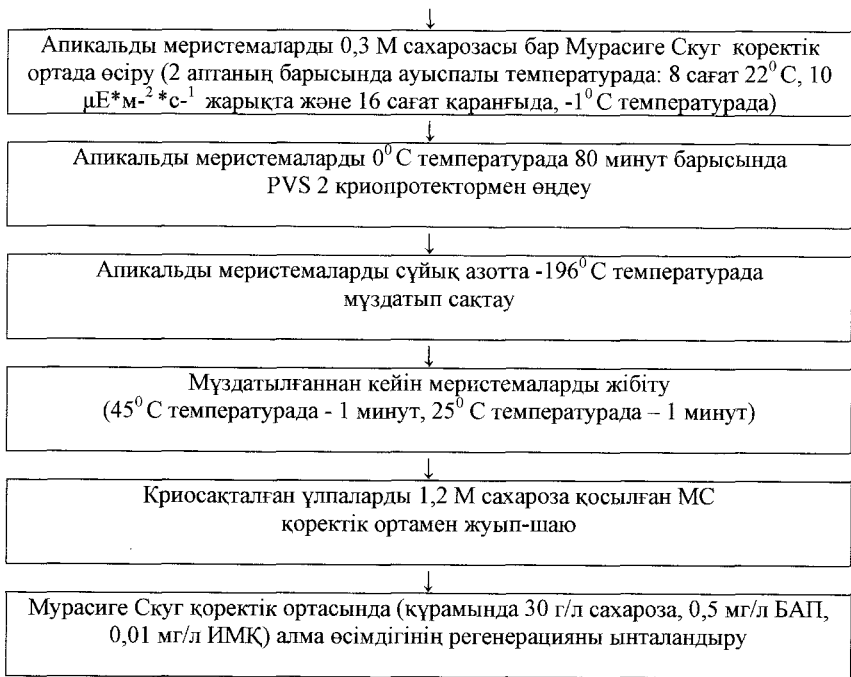


В

**14-сурет.** Криосақтау үшін қолданылатын аспаптар: бағдарламалы мұздатқыш (А) және Дьюар ыдысы (В)

демек І. Р. Рақымбаевтың жетекшілігімен экономикалық маңызды өсімдіктердің гермаплазма криобанкі және жеміс-жидек өсімдіктердің гермаплазмасын криосақтау әдістері үйлестірілді. Бұл үшін витрификация, инкапсуляция-дегидратация және баяу бағдарламалық салқындату әдістері пайдаланылуда (15-сурет). Сонымен, *in vitro*-да сақталатын генофонд – ғылыми зерттеулер мен биотехнологияда қолданылатын гендердің бағалы қайнар бұлағы болғандықтан, дүние жүзінде криобанктерді жасау жұмыстары қарқынды жүргізіледі.





**15-сурет.** Алманың (*Malus domestica* Borkh.) меристемалық ұлпаларының витрификация әдісі бойынша криоконсервирлеудің регламенті (мәліметтер академик І.Р. Рақымбаевтың рұқсатымен алынған)

**Бақылау сұрақтары:**

1. Биотехнологияда пайдаланатын нысаналары қандай?
2. Жасанды ортада өсірілетін жасушалар неліктен биотехнологияның нысаналары бола алады?
3. Ферментациялық жабдықтарға не жатады?
4. Ферментативтік үдерістің химиялық синтезден қандай айырмашылығы бар?
5. Жасушаларды өсіру тәсілдер мен әдістеріне сипаттама беріңіз.
6. *In vitro* жағдайында жасушалардың өсуіне қандай факторлар әсер етеді?
7. Жасушалардың өсуі кезеңі қандай?
8. Биотехнологияда қандай әдістер мен тәсілдер қолданылады?
9. Имобилденген жасушалар мен ферменттер деген не? Оларды қандай жасанды жолмен алады?
10. Биоинженерлік әдістердің мәні неде?
11. Ұрықтарды, ұлпаларды, жасушаларды ұзақ мерзімде сақтау үшін қандай әдісті пайдаланады?

# Үшінші тарау

## КЛЕТКАЛЫҚ БИОТЕХНОЛОГИЯНЫҢ НЕГІЗГІ САЛАЛАРЫ

### 3.1. Микроорганизмдер биотехнологиясы

#### 3.1.1. Биосинтездік өнеркәсібі

Қазіргі уақытқа осы заманға сай адамның тамақтану құрылымы бойынша жиналған деректер тағамның ауыстырылмас құрылымдық бөліктерін жеткіліксіз тұтыну алатындығы кең тарағанын көрсетті. Ұсынылатын тұтыну мөлшерін ескере отырып, қазіргі адамның рационын оңтайландыру денсаулыққа зиян келтірместен табиғи азық-түлік өнімдерін тұтынуды қарапайым жолмен ұлғайтуға қол жеткізу мүмкін емес, бұл жаңа тәсілдер мен шешімдерді қажет етеді. Мұндай тәсілдердің бірі тағамға поливитамин, витаминдік-минералдық қоспалар және өсімдік кешендер түрінде табиғи биологиялық белсенді заттардың биологиялық белсенді қоспалары болып табылады. Биологиялық белсенді заттарды, яғни биоөнімді әртүрлі жіктейді, мысалы, парафармацевтика – дәрі-дәрмекке жақын заттар; нутрицевтика – сауықтыру қоспалары қосылған азық-түлік өнімдері; витаминді-минералдық кешендер. Өсімдік және жануар шикізатынан барлық биологиялық белсенді қосылыс (ББҚ) топтарын химиялық экстракциямен де, биотехнологиялар көмегімен де алады. ББҚ нарыққа шығару дәрі-дәрмек және диагностикалық препараттар шығару сияқты рұқсат беру рәсімдерін талап етпейді, бұл өндірістің тартымдылығын және іс жүзінде барлық ең ірі фармацевтикалық және биологиялық фирмалардың қатысуын шарттайды. Азық-түлік өнімдері өндірісінің көлемін ұлғайтудан гөрі организмді тапшы заттармен қосымша қамтудың тез және қол жетерлік қажеттілігі туралы шешім сұранып тұрғандай. Осындай рөлді бүкіл дүниежүзінде тараған әртүрлі фармацевтикалық түрдегі (тұнбалар, экстракттар, бальзамдар, шырындар, концентраттар, изоляттар, ұнтақтар, дәрілер, капсулалар және т.б.) не биологиялық белсенді заттар қосылған азық-түлік өнімдер түріндегі тамақ ішу кезде тағамға салынатын биологиялық белсенді

коспалар (ББК) орындауы тиіс. Халықтың тамақтануы мен денсаулығын жақсартудың осы жолы биоорганикалық химия мен биотехнологияның (толық және сапалы заттарды бөлу), нутрициология мен фармакологияның (организмде биологиялық белсенді заттардың іс-әрекеті мен айналдыру тетігінің мағынасын ашу) тиімділігіне негізделген.

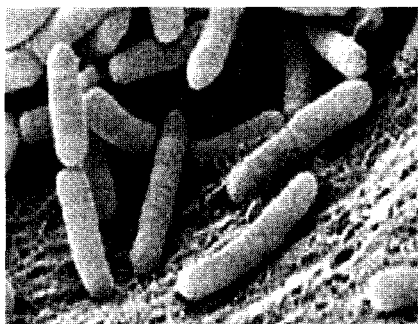
Кез келген тірі организмде зат алмасу үдерісіне қатысатын әртүрлі қосымша заттар синтезделеді. Жасушалар *in vitro* жағдайында организмнің әр түріне тән қосымша заттарды синтездеу қабілетін сақтап қалады. Микроорганизмдер – жасушалары үлкен ерекшеліктермен сипатталатын, зат алмасу үдерісі қарқынды жүретін нысаналар. Бір микробтық жасуша минутына 10-нан 100 мың ақуыз молекуласына дейін синтездейді. Көптеген микроорганизмдердің екі еселену уақыты 0,3 – 2 сағат аралығында болады, бұл ең жоғары өнімді өсімдіктермен салыстырғанда 500 рет, ал жоғары асыл тұқымды малдардан 1000-5000 рет жылдам екендігін көрсетеді. Көптеген **микроорганизмдер биологиялық белсенді заттардың продуценттері** болып табылады, мысалы L-аминокышқылдар, полисахаридтер декстрандар, гликандар, левандар, зимозан, продигиозан, хитин, маннандардың продуценттері – псевдомонадалар, кандидалар, бациллалар және басқа микроорганизмдер. Бұл биологиялық белсенді өнімдер қанның плазма ауыстырушылары, антикоагулянттар, иммуностимуляторлар есебінде, вакциналарды жасауда қолданылады, тағам өндірісінде және ауыл шаруашылығында, мұнай өңдеу мен химиялық өнеркәсіпте пайдаланылады. В<sub>12</sub>, В<sub>2</sub>, Д витаминдердің продуценттері – пропионқышқылды бактериялар, өңездер, сахаромицеттер, актиномицеттер (*Aspergillus niger* – өңездер, *Nocardia eripopolis*, *Aspergillus sp.* және *Penicillium sp.*). Мысалы өнеркәсіптік жағдайда рибофлавиннің (В<sub>2</sub> витамин) синтезін *Eremothecium ashbyi* деген саңырауқұлақ белсенді жүзеге асырады. Жабайы штамды мутагенді заттармен өндесе, онда В<sub>2</sub> витаминнің аса-синтезін іске асыратын мутантты штамдары пайда болады. Егу материалы ретінде 7–8 күн 29–30°C өсірілген *E.ashbyi* спораларын пайдаланады. Сұйық егу материалын залалсыздандырады да, ферменттерге енгізеді. *E.ashbyi* продуцент-штамдарының өсуіне оң әсер ететін қоректік заттарды: соя ұнын, жүгері экстрактін, сахарозаны, кальций карбонатын, натрий хлоридін, калий гидрофосфатын ортаның құрамына кіргізеді. Ферментация үдерісін 3 тәулік бойы жүргізеді. Рибофлавин концентрациясы себінді ортада 1,4 мг/мл жетуді мүмкін.



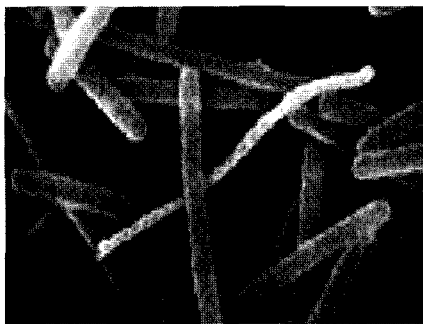
Ферментация біткеннен кейін себінді органы концентрлейді, кептіреді, витаминді бөліп алады да тазартады.

Ертедегі уақыттан әртүрлі заттардың өндірісін іске асырғанда микроорганизмдер қатысуымен ашу үдірісі пайдаланылады (*ашу үдерісі* – бұл микроорганизмдердің қатысуымен іске асатын ферментациялық үдеріс). Түзілген өнімнің түріне байланысты ашу үдерісінің бірнеше түрін ажыратады: сүт қышқылдық ашу, спирттік ашу, пропион және құмырсқа қышқылдық ашу үдерістері, май және сірке қышқылдық ашу үдерістері. Ашу үдерісінің әр түрін пайдаланып, өсімдіктердің және басқада бірқатар субстраттардың көмірсуларын, органикалық еріткіштер, қышқылдар, спирттер сияқты бағалы өнімдерге айналдырады (биотрансформация үдерістің нәтижесі). Ашу үдерісін жүргізетін микроорганизмдердің көбісі облигатты анаэробтар, кейде факультативті анаэробтар да кездеседі.

Көмірсулардың сүт қышқылына дейін ашуы сүтқышқылды гомоферментативті және гетероферментативті сүтқышқыл бактериялардың көмегімен жүзеге асады. Гомоферментативті ашудың негізгі өнімі – сүт қышқылы, ал гетероферментативті ашудың өнімі сүт қышқылымен қатар сірке қышқылы, этанол және көмір қышқыл газы болып табылады. Гомоферментативті сүтқышқыл бактерияларда көмірсулардың ашуы гликолиз жолымен, ал гетероферментативті өкілдерінде пентозофосфатты жолмен жүреді /2/. Сүтқышқыл бактерияларды 4 туысқа: *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus* деп бөледі. Өнеркәсіпте сүт қышқылының өндірушілері ретінде тез өсетін және аз уақыт ішінде көп мөлшерде сүт қышқылын түзетін гомоферментативті таяқша сүтқышқыл бактериялар – *Lactobacillus delbrueckii*, *Lb. bulgaricus*, *Lb. leichmanii*, *Lb. casei* штамдарын қолданады (*16-сүпем*). Сүт қышқылы өндірісі үшін шикізат көзі ретінде меласса, минералды тұздар, солод, жемісті сусындар өндірісінің қалдықтарын, сүт сарысуын, сүттің және сүт сарысуының ультрафилтратын қолдануға болады. Бұл жағдайда ұйытқының құрамды бөлігі *Streptococcus lactis* бактериясы болып табылады. Ашу үдерісін біраз қышқылдандырылған ортада 2–7 тәулік аралығында, 49–50°C температурада мерзімді дақылдау жағдайда жүргізеді, ал сүт қышқылын бөліп алу мен тазалау бірқатар қиыншылықтар туғызады. Сүт қышқылы нашар кристалданады және таза күйінде суды тез сіңіретін түссіз сироп түрінде болады (бұл көбінесе 65%-дық ерітінді күйінде кездеседі). Сүт қышқылды ашу үдерісі арқылы копте-



A



B

**16-сурет.** Сүтқышқыл бактериялар *Lactobacillus casei* (A) және *Lactobacillus acidophilus* (B)

ген сүт қышқылды өнімдер, май және ірімшік дайындалынады, сонымен бірге, орам жапырақты тұздауда, жемістерді консервілеуде, азықтық жемді сүрлеуде негізгі рөлді атқарады. Сүт қышқылды ашудың аралық өнімдері ортада бөгде микрофлораның өсуін тежейді, ферментелінетін қоспаға жақсы органолептикалық қасиет беріп, адам мен жануарлар организміне пайдалы әсерін тигізеді.

***Микроорганизмдерді тағам өнімдерді алу үшін пайдалану.***

Тағам өнеркәсібінде микроорганизмдердің қатысуымен (немесе микроорганизмдердің ферменттер мен метаболиттердің әсерінен) сүт-қышқылды өнімдерді алады (қаймақ, кілегей, сүзбе, ашытылған сусындар – айран, қымыз, шұбат т.б). Көптеген ғасырлар бойы адамзат қоғамы технологияда қолданылатын ғылыми негіздерді білмей-ақ, бірақ үлкен тәжірибелеріне сүйене отырып, сүт-қышқылды өнімдерді алуда, шарап және сыра, нан пісіруде микробиологиялық үдерістерді қолданған. Микроорганизмдердің биологиялық қасиеттерін, ферментативтік белсенділігін қарқынды зерттеу микробиологиялық үдерістердің әртүрлі өндірістік технологиядағы мәнін одан әрі ашты. Мысалы, өнеркәсіпте пайдаланатын сүтқышқылды бактериялардың ферменттер мен метаболиттердің әсерінен әртүрлі сүт өнімдерді алады. Сүт – микроорганизмдердің өсуі және дамуы үшін лайықты субстрат болып келеді. Сүтті ашыту үдерісінде стрептококктар мен сүтқышқылды бактериялар қатысады.

Сүтқышқылды стрептококктар мезофилді (олардың температуралық оптимум 30–35°C) және термофилді (температуралық

оптимум 40-45°C) екі топқа бөлінеді. Майы алынбаған табиғи сүт, жана сауылған сүт, яғни ешбір құрамдасы алынбаған және үстемелер қосылмаған сүт және оның жеке құрамдастары, оның ішінде май, ақуыз, казеин, лактоза сүт өнеркәсібінің шикізаты болып табылады. Сүт сарысуындағы лактозаны ашыту үшін сүт ашытқысы деп аталатын ұйытқыны алу үшін *Kluuveromyces fragilis*, *Kluuveromyces lactis* және т.б. кеңінен қолданады.

Барлық сүт өнімдерді өндіру технологиялық үдерістері екі сатыдан тұрады. Бірінші сатысы *сүтті термиялық өңдеу: сүтті пастерлеу*. Бұл әдіс тағам өнеркәсібінде кеңінен қолданылады. Пастерлеу дегеніміз орта температурасын 100°C жоғары емес, (63°C төмен емес) қыздыра отырып бөгде микроорганизмдерді тамақ өнімдерінен жою тәсілін айтады. Пастерлеудің артықшылығы технологияның арзандығы және қарапайымдылығымен сипатталады. Сонымен қатар пастерлеу кезінде сүт құрамындағы маңызды компоненттер, органолептикалық қасиеті сақталады. Пастерлеудің 3 түрі бар. Олар екі түрлі сипатқа байланысты ажыратылады: қыздыру дәрежесі және сүттің ұстамдылығы. Бірінші түрі, ұзақ мерзімді, өнімді 63–65 градусқа қыздырып 30 минут көлемінде ұстайды. Екінші түрі, қысқа мерзімді, өнімнің қыздыру дәрежесін 72–75 градусқа көтеріп, 15 минуттан 20 минутқа дейін ұстайды. Пастерлеудің соңғы түрінде, лездік пастерлеу, сүтті 85–90 градусқа ұстанымсыз қыздырады. Қазіргі таңда, пастерлеумен қатар *залалсыздандыру* арқылы өңдеу технологиясы да сүт өндірісінде қолданылады. Оның маңызды артықшылығы сүт өнімдерінен бактериялардың өзімен қатар, спораларын да жою болып табылады. Бұл тәсілде шикі өнімді жоғарғы қысымда 125–145 градуста қыздырады. Қыздыру ұзақтығы 2 секундтан 10 секунд аралығында өтеді. Бұдан соң, сүтті арнайы залалсыздандырылған, алдын ала дайындалған ыдыста суытады. Бактериялардың белсенділігін төмендету үшін суыту үдерісі арнайы қондырғыларда өтеді, және оның құрамдық қасиеттері сақталатын температурада тасымалданады. Ол үшін арнайы рефрижераторларды да қолданады. Осы технологиялар өнімнің жоғарғы қасиетін сақтайды.

Сүт өнімдерді өндіру технологияның екінші сатысы – *екінші реттік өңдеуі* (микроорганизмдердің қатысуымен айран, кілегей, казеин, ірімшік биофруктолакт, биолакт деген сүт өнімдерін алады және ферменттердің көмегімен казеин гидролизатын, құрғақ сүтті және т.с.с. сүт өнімдерін алады). Құрғақ сүт – бұл ылғалдылығын алу үшін ерекше технология бойынша құрғатылған және сүтке

тән барлық пайдалы қасиеттері сақталған табиғи сүт. Дәл осындай құрғақ сүт балалар қоспалары мен ботқаларында қолданылады. Пайдалы элементтердің мөлшері бойынша құрғақ сүт майы алынбаған сүттен қалыспайды. Сүтқышқылды стрептококктардың *Str. lactis*, *Str. cremoris*, *Str. diacetylactis*, *Str. acetoinicus* (2–5%) гетероферментативті үдеріс арқылы алғашқы ұйытқыны алады. Ұйытқының қышқылдығы – 80–100Г.

**Ірімшікті** іріген сүттен дайындайды. Қазіргі таңда әлем бойынша ірімшіктің 1000-ға жуық түрі өндіріледі. Бізге ең көне ірімшік жасау әдісі ежелгі Парсы (Иран) елінен 2000 жыл бұрын жеткен. Ірімшік дайындау негізгі алты сатыдан тұрады:

1. *Пастерлеу*. Бұл кезеңде сүтті ең жоғарғы температурада қыздырады. Ескертетін жағдай кейбір ірімшіктің түрлерін жасаған кезде пастерленбеген сүттен жасайды.

2. *Іриту*. Сүтке ашытқы немесе сүтті ұйытқы қосу арқылы ірітеді. Сол кезде ірімшіктің қою массасын сарысуынан бөліп алады.

3. *Сұйылту*. Бұл кезеңде ірімшікті сарысудан бөліп алу процесін өткізеді. Кейде үдерісті жыждамдату үшін қыздырады. Қажет жағдайда арнаулы дәмдеуіштер мен өзге де ингредиенттер қосады. Олар ірімшік дайын болғанда хош иіс беріп тұрады. Осы кезең ірімшіктің құрамы мен дәмін анықтайды.

4. *Престеу*. Ірімшікті арнайы формаларға салып, пресстейді. Престеуді тек ірімшіктің кей түріне ғана қолданады. Ірімшіктің негізгі екі түрі белгілі: қатты ірімшік, жұмсақ ірімшік.

5. *Тұздау*. Ірімшік массасын тұздайды, не болмаса дәмі шығу үшін тұзды ерітіндіге салады.

6. *Пісіп жетілуі*. Бұл соңғы нәтиже беретін кезең болып табылады. Ірімшік пісіп жетілуі үшін, оны арнайы жертөледе не болмаса қоймада сақтайды. Осы сақталу барысында оны баптап, күту керек. Оны аударып отырады, кейде жуады, қылшақпен тазалайды, ал кейбір сорттарын дайындағанда сүрлейді. Пісіп жетілудегі ең маңыздысы сақталатын орынның температурасы мен ылғалдылығы қалыпты болуы шарт.

**Кілегей** бұл сүттің майлы бөлігінің концентрленген бөлігі. Оны сүтті сипаратордан өткізу арқылы алады. Сүтті өндіру өнеркәсібінде термиялық өңдеуіне қарай кілегейлер пастерленген, залалсыздандырылған, УВТ– өңделген кілегейлер деп бөлінеді. Сонымен қоса тамақ өнеркәсібінде шайқалған кілегей және әр түрлі қосындылары бар кілегейлі сусындар дайындалады. Кілегейдің құра-

мындағы май көлеміне байланысты оның майлылығы 10-нан 58% – ға дейін жетеді.

Кілегей жасаудың негізгі технологиясы. *Сүттің құндылығын тексеру.* Сүттің құндылығын тексергеннен кейін сүтті сепаратордан өткізеді. *Гомогендеу.* Майлылығы қалыпқа келтірілген кілегейді 55-50°C температурада және 5 тен 10 МПа дейінгі қысымда гомогендейді. *Пастерлеу.* Кілегейді сүтке қарағанда өте жоғарғы температурада пастерлеуді өткізу қажет. Себебі май тамшылары плазмаға қарағанда баяу қызып, микроорганизмдерге қорғаныш қызметін көрсетуі мүмкін. Сол себептен майлылығы артқан сайын пастерлеу температурасын жоғарылатады: 15–25 секунд 78–80°C температурадан бастап 30 секунд 88-89°C температураға дейін. Залалсыздандырылған кілегейлерді асептикалық жағдайда алдын ала бактерицидті лампамен немесе сутегі пероксидімен дезинфекцияланған арнайы ыдыстарға құяды. *Суыту және сақтау.* Пастерленген кілегейлерді 10°C температураға дейін суытып, арнайы ыдысқа (бөтелке, пакетке не болмаса полимерленген қорапшаға) салып, мұздатқыш камерада 2-4°C температураға дейін қайта суытады. Кілегейді сақтау мерзімі өндіру шартына (термиялық өңделуі, қаптаманың түрі және қаптау әдісі) байланысты болады. Пастерленген кілегейлер үшін 2°C ден 4°C температура, залалсыздандырылғандарға 20°C температураға дейін сақтайды.

**Қаймақ** дайындау үшін майлылығы 25–30% кілегей алынады. Кілегейді +60... +63°C аралығында жарты сағат ұсталыммен қыздырады. Одан сон +22°C дейін суытады және 5% ұйытқы қосады. Алғашқы 3 сағатта кілегейді 2–3 рет араластырады, кейін ұйығанша араластырмайды. Ұйыған қаймақты +5...+8°C дейін суытып бір тәулік уақытта араластырады.

**Айран** бұл ашытылған сусын. Қазақстан мен Әзірбайжан елдерінде кеңінен дамыған. Айранды дайындау үшін бір литр сүтке 100 мл ұйытқы құяды. Ұйытқы ретінде кефир, қышқыл айран және қаймақты қолдануға болады. Сүтті ысығанша қайнату керек, кейін бөлме температурасында суытып, ұйытқы құйып араластырады. Шыны шөлмектерге не болмаса керамикалық ыдыстарға құйып, дайын болғанша жылы жерге бес алты сағатқа сақтап қояды.

**Ацидофилин** дайындау. Бұл үшін екінші рет пайдаланатын сүтті 90–95°C температурада жарты сағат аралығында пастерлеп, 40°C температураға дейін суытады, ацидофильді таяқшалар дақпылын қосып, араластырып 10 сағатқа қойып қояды. Сүтке екінші

ретті ұйытқы дайындау үшін, ұйытылатын сүтке алғаш дайындалған ұйытқыны 1 литрге 50 мл көлемінде қосып алғашқы ұйытқы сияқты дайындалады. Бес-алты сағаттан соң екінші ретті ұйытқы дайын болады. Оны ацидофилиннің келесі порциясын дайындауға қолданады. Қою зат түзілгені ацидофилиннің дайындығын көрсетеді.

**Қымыз** – биенің сүтінен немесе майсызданған басқа түліктің сүтінен жасалынатын диеталық сүтқышқылды сусын. Қымызды сиырдың сүтінен жасау үшін, жаңа сауылған сүтті және майсызданған сүтті, сүттің сарысуын және сүтті қантты араластырып, пастерлейді, суытады, кейін арнайы ұйытқымен ұйытады. Бұл ұйытқы ашу процесіне әсер етіп, сүтқышқылы және спирт түзеді, нәтижесінде антибиотикалық заттардың түзілуін қамтамасыз етеді. Дайын қымыз – ақ түсті, қышқыл сусын. Қымыз: әлсіз қымыз(1% спирт, бір тәуліктік), орташа қышқылды (1.75% спирт, екі тәуліктік), қышқылдығы жоғары (5% спирт, үш тәуліктік). Қымыз тәбетті ашатын, диеталық және емдік қасиетіне ие сусын. Оны ас қорыту жүйесінің және тыныс алу жүйесінің ауруларын емдеуге қолданылады. Сонымен, ашу үдеріс әртүрлі өнімдерді алу үшін биотехнологиялық дәстүрлі әдіс. Қазіргі күнге дейін бұл әдіс кең қолданылады және келешегі бар тәсіл болды.

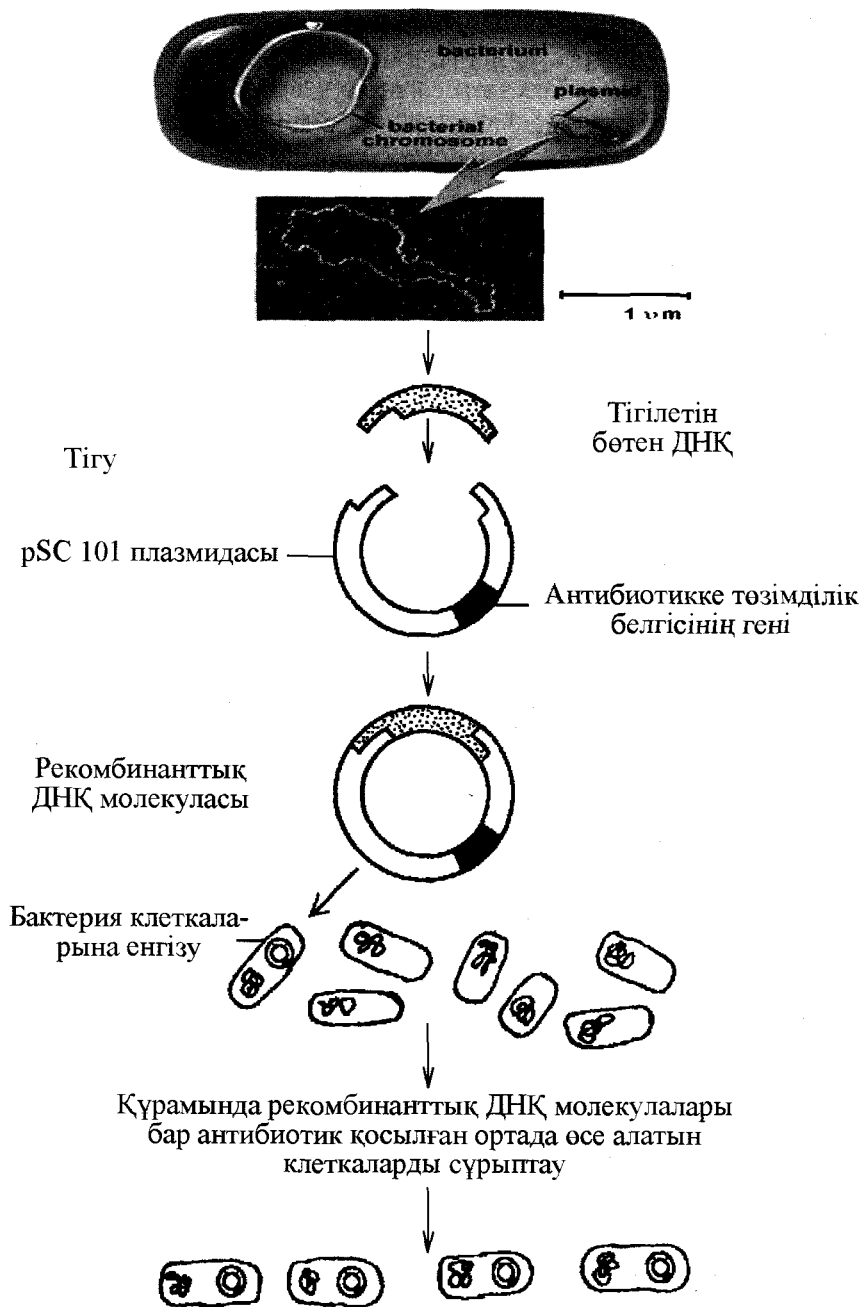
Ферментациялық үдеріс өнімдеріне сүт-қышқылды өнімдерінен басқа да әртүрлі антибиотиктер, дәрі-дәрумендер, ферменттік препараттар жатады. Өнеркәсіптік жолымен алынатын микробиологиялық синтездің өнімдерін 3 түрге бөледі:

1. Негізгі белсенді компоненті ретінде тіршілік етуге қабілетті, тірі микроорганизмдерден тұратын биологиялық препараттар (өсімдіктерді қорғайтын заттар, бактериялық тыңайтқыштар, ұйытқылар т.б.);

2. Инактивирленген жасушалар және олардың өңделген өнімдерінен құрылған биологиялық препараттар (азықтық ашытқылар, саңырауқұлақтың мицелиялары);

3. Микроорганизмдер метаболизмінің тазаланған өнімдері негізіндегі биологиялық препараттар (витаминдер, аминқышқылдар, ферменттер, антибиотиктер т.б.). Бұл өнімдерді гендік инженерия әдісі комегімен рекомбинанттық микроорганизмдерді пайдалану арқылы алады.

ДНҚ-н рекомбинатты технологиясының пайда болғанына дейін, адамзатқа ақуыз, ферменттік препараттарды алу аз мөлшерде ғана жүзеге асатын, сонымен қатар, оларды өндіру өте қымбат тұра-



17-сурет. Рекомбинантты микроорганизмдерді алу технологиясы

тын. Гендік инженерия әдісті, рекомбинантты ДНҚ технологияны иайдаланып микроорганизмге жаңа генді енгізуі немесе олардың гендерін өзгертуі мүмкін (17-сурет). Бұл жұмыстардың негізгі мақсаты – **рекомбинантты микроорганизмдерді құру**, себебі олар жаңа ферменттік белсенділігіне ие болады.

Гендік инженерия әдістерін қолданып ферменттерді таза күйінде және көп мөлшерде алады. Бұл биотехнологиялық өнеркәсібінде ферменттердің көмегімен химиялық реакцияларының ірі масштабта жүзеге асыру үшін мүмкіндік береді. Ферменттер қатысуымен іске асатын реакцияларының тиімділігі органикалық химияның әдістерімен салыстырғанда жоғары. Ферменттердің көбісі өнеркәсіптік жағдайда тұрақсыз, сондықтан өнеркәсіпте кең пайдалуына шек қояды. Белгілі ферменттердің көзі ретінде көбінесе мезофилді организмдерді қолданады. Мезофилді организмдер ортаның қалыпты жағдайында (температура, қысымы, рН көрсеткіштері және т.б.) өмір сүреді.

Микроорганизмдердің бір тобы экстремалды ортаның жағдайында, температура аралығы  $-2^{\circ}\text{C} \dots -15^{\circ}\text{C}$  және  $60^{\circ} \dots +110^{\circ}\text{C}$ , жоғары иондық күші ( $2\text{-}5\text{M NaCl}$ ),  $\text{pH} < 4 \dots > 9$  тіршілік әрекетін жүзеге асырады. Экстремофилдердің ферменттері экстремалды жағдайда іске асатын реакцияларды катализдейді, яғни экстремалды жағдайда өздерінің белсенділігін жоғалтпайды. Бұл ферменттерді экстремозимдер (яғни экстремалды энзимдер) деп атайды. Экстремозимдердің ерекше қасиеттері биотехнологиялық өнеркәсіпте кең таралуына және пайдалуына мүмкіндік береді. Акуыз инженерия, инженерлік энзимология, гендік инженерия әдістерді қолданып табиғи экстремозимдердің химиялық тұрақтылықты жоғарылатуға болады. Сонымен қатар акуыз инженерия әдістерін қолданып белгілі мезофилді ферменттерді түрөзгеріске ұшыратады, алынған модифицирленген ферменттер жаңа қасиеттеріне ие болады да, экстремалды жағдайда белсенділігін жоғалтпайды. Гендік инженерияның нәтижесінде алынған микроорганизмдер бағалы өнімді, мысалы, дәрілік препаратты алу үшін пайдаланады. Қазіргі кезде әртүрлі адам акуыздардың 400 гені клондалған. Олардың көпшілігі дәрілік препарат саналады. Көптеген фармацевтикалық фирмалар акуыз препараттарына көңіл аударуда. Мамандар болжауынша, жылсайынғы әлемдік нарықта адам акуызы негізіндегі дәрілік препараттар 150 млрд. долларды құрайды.



### 3.1.1.1. Антибиотиктерді алу технологиялары

Өнеркәсіптік жолымен медицинада, ветеринарияда, ауыл шаруашылығында және ғылыми зерттеулерде кеңінен қолданылатын антибиотиктерді алады. *Антибиотиктер* – микроорганизмдерді тандамалы зақымдайтын немесе жоятын әсер көрсететін, табиғи биологиялық, химиялық қосылыс болып табылады. «Антибиотик» терминін 1889 жылы А. Вьюимен, ал 1942 ж. З. Ваксман ұсынды. Микроорганизмдерде антибиотиктер түзілетін процесс **антибиоз** деп аталады. Антибиоз процесін қолданбалы пайдалану мүмкіндігі туралы идеяны Л. Пастер мен П. Мечников ұсынды. А. Флеминг антибиоз үдерісін зерттеп 1928 ж. *Penicillium notatum* зен саңырауқұлақ колониясынан стафилококтың өсуіне әсер ететін пеницилинді анықтады. Пенициллин, стафилококк, стрептококк, пневмококк, гонококк және күл ауруы таяқшаларының өсуін тежейді, бірақ *E.coli* мен іш сүзегі таяқшаларына әсер етпейді. Пенициллин – кең қолданбалы пайдаланатын бірінші антибиотик болды.

Микроб текті антибиотиктер тағам өнеркәсібінде қолданылады және инфекциялық ауруларды емдеуде қажет. Кейбір антибиотиктер тамақ өнеркәсібінде тез бұзылатын өнімдерге консервант ретінде қолданылады. Антибиотиктердің түзушілері саңырауқұлақтар, эубактериялар, актиномицеттер және басқа микроорганизмдер. Кейбір микроорганизмдер антибиотиктердің көп түрлерін синтездейді, мысалы филаметозды саңырауқұлақтардың 6 туысы антибиотиктердің 1000 шамасындай түрін, соның ішінде пеницилин мен цефалоспориндер, ал актиномицеттердің 3 туысы 3000 түрін синтездейді. Актиномицеттердің ішінен антибиотиктердің қорына ең жоғары салымы *Streptomyces* микроорганизмдердің, мысалы актиномицеттердің *S.griseus* түрі 50-ден астам антибиотиктерді синтездейді.

Ғалымдар көптеген микроорганизмдердің ішінде антибиотиктерді синтездейтін микроорганизмдерді табу үшін сұрыптау жұмыстарын үнемі жүргізеді. Нәтижесінде жыл сайын 100–200-дей жаңа антибиотиктерді ашады. Жаңа антибиотиктерді іздеп табу қажеттілігінің себептері: белгілі антибиотиктермен емделмейтін аурулар бар; жыл сайын белгілі антибиотиктерге тұрақты микроорганизмдердің түрлері, штамдары көбейеді.

Антибиотиктерге ең бай көзі ретінде өмір сүретін организмдер топырақта кездеседі. Медицина практикасында қолданыла-

тын антибиотиктер актиномицеттермен (сәулелі саңырауқұлақтар), зенді саңырауқұлақтармен, сонымен қатар кейбір бактериялармен өндіріледі. Бұл топтың препараттарына синтетикалық аналогтар мен табиғи антибиотиктердің туындылары да жатады. Жаңа антибиотиктердің тобына жартылай синтетикалық және химиялық, гендік-инженерлік модификацияға ұшыраған табиғи антибиотиктер кіреді. Антибиотиктерді зерттеу антибиотикке тұрақты микроорганизмдердің және антибиотикке тәуелді штамдардың пайда болатынын анықтады. Сонымен қатар, антибиотиктерді ретсіз пайдалану адамдарда және жануарларда кандидомикозды, стафило– және стрептококкты аурулардың пайда болуына және ас қорытудың бұзылуына алып келеді. Осы мәліметтерге орай, антибиотиктерді қолданудан шығару туралы пікірлер туды. Бірақ, қазіргі таңда антибиотиктерді алмастыратын ешқандай дәрілік препарат жоқ.

Көбіне бактерияларға әсер ететін антибиотиктер келесі топтар түрінде ұсынылған:

- құрылымында  $\beta$  -лактамы сақинасы бар антибиотиктер (*пенициллиндер, цефалоспориндер, карбапенемдер, монобактамдар*);

- макролидтер – құрылымында макроциклдік лактонды сақинасы бар антибиотиктер (*эритромицин*) және азалидтер (*азитромицин*);

- тетрациклиндер – құрылымдық негізі 4-конденсациялық 6 мүшелі циклдан тұратын антибиотиктер (*тетрациклин, окситетрациклин, жартылай синтетикалық – миноциклин, метациклин және т.б.*);

- диоксиамино-фенилпропан туындысы – хлорамфеникол (*левомицетин, синтомицин*);

- аминогликозидтер – молекуласында амин қанттары бар антибиотиктер (*стрептомицин, неомицин, канамицин, гентамицин және т.б.*);

- циклдік полипептидтер тобының антибиотиктері (*полимиксиндер В, Е, М*);

- линкозамидтер (*линкомицин, клиндамицин және т.б.*);

- гликопептидтер (*ванкомицин, бацитрацин, ристамицин*);

- полиен антибиотиктер және рифамициндер (*нистатин, амфотерицин В, рифамицин, рифампицин, рифак*);

Антибиотиктер әсеріне байланысты екі топқа бөлінеді: бактерицидтік және бактериостатикалық. Бактерицидтік антибиотик-

тер микроорганизмнің өлуіне әкеледі. Бактерияларға қарсы бактерицидтік антибиотиктердің тобына жатады: β-лактамы антибиотиктер (пенициллиндер, цефалоспориндер, монобактамдар, в-лактамазалардың тежегіштері), аминогликозидтер (гентамицин, амикацин). Бактериостатикалық антибиотиктер микроорганизмдердің ұрпақтануын тежейді, әсері белгілі бір микробтың түріне ғана бағытталған. Бактериостатикалық антибиотиктердің тобына: макролидтер, тетрациклин тобы, левомицитин тобы, линкомицин және т.б. жатады.

Әсер ететін спектрі бойынша антибиотиктер 3 топқа бөлінеді:

- тек қана грам оң бактериялардың өсуін тежейтін антибиотиктер;
- тек қана грам теріс бактериялардың өсуін тежейтін антибиотиктер;
- кең спекторлы антибиотиктер – грам оң және грам теріс бактериялардың өсуін тежейтін антибиотиктер;

Антибиотиктердің *әсер ету молекулярлық механизмі бойынша* мынадай топтарға бөлінеді:

- бактерияның жасуша қабығына әсер ететін антибиотиктер (*пенициллиндер, цефалоспориндер*);
- ақуыз синтезін бұзатын антибиотиктер (*тетрациклиндер, левомицитин, аминогликозидтер және т.б.*);
- генетикалық кодтың тәртібін бұзатын антибиотиктер;
- нуклеин қышқылының синтезін бұзатын антибиотиктер (мысалы, *рифампицин*);
- цитоплазмалық мембрана өткізгішін бұзатын антибиотиктер (мысалы, *полимиксиндер*).

Антибиотиктерді ұзақ мерзімде қолдану осы препаратқа тұрақты патогенді организмдердің дамуына алып келеді. Сондықтан антибиотиктердің бір түрін екінші түрімен алмастырып отыру қажет. Ол үшін антибиотиктердің продуценті болып табылатын микроорганизмдерді табу керек. ***Антибиотик-продуценттерді табудың негізгі кезеңдері:***

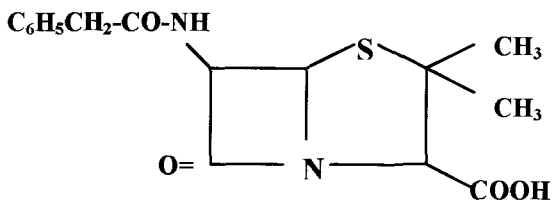
- топырақтан микроб антагонистерді анықтау;
- антагонистік спектрін және белсенділігін анықтау;
- продуценттерін *in vitro* өсіру үшін жағдай жасау;
- антибиотиктерді анықтау және химиялық тазалау;
- физикалық-химиялық және фармакологиялық қасиеттерін анықтау;
- химиялық-терапевтикалық әсерін бақылау;

Өнеркәсіпте антибиотиктерді алу үшін мынадай әдістер пайдаланады: микробиологиялық биосинтез, жартылай синтетикалық әдіс (микробиологиялық синтезді химиялық реакциялармен біріктіргенде пайда болған әдіс), мутасинтез (индуцирленген мутагенез), гендік инженерия әдісі.

**Микробиологиялық биосинтез** – бұл микроорганизмдердің қатысуымен ферментация үдерісі арқылы антибиотиктерді алу. Микроорганизмдердің тіршілік әрекеті кезінде антибиотиктердің синтезі ерекше ферменттердің қатысуымен, ферментация үдерісінің нәтижесінде іске асырылады. Антибиотиктердің микробтық жасушаларының өсуі, дамуы негізгі үдерістерге қажетті заттар емес, сондықтан екінші реттік метаболиттер деп атайтын алмасу өнімдерінің тобына жатады. Микроорганизмдердің (антибиотик-продуценттері) даму үдерісінің ережесі бойынша екі кезендік сипаты бар. Бірінші даму кезеңі – *трофофаза* немесе өсудің теңдестіру кезеңі – антибиотик продуцентінің дақылында биомасса мөлшерінің көбеюімен сипатталады. Ол негізгі субстрат компоненттерін (көміртегі, азот, фосфор және т.б. көздері) қолдану арқылы жүреді. Ортаның рН көрсеткіші томендетіледі, нәтижесінде қышқыл заттар түзіледі. Екінші кезеңі – *идиофаза* – өсудің теңдестіру емес кезеңі, барлық биомасса мөлшерінің төмендеуімен сипатталады. Екінші кезең кезінде микроорганизмдердің өсуі байқалады және жаңа жасушалар түзіледі, бірақ дақылда жалпы биомасса мөлшерін төмендетуге әкелетін автолитикалық үдерістердің басым болуы көрініс береді. Орта зат алмасу өнімдеріне және жасушаның автолиз өнімдеріне байланысты түседі, рН мәні оседі, антибиотиктің биосинтез процесі қарқынды болады. Антибиотиктерді дайындау аяқталған соң, оларды тест-штамдарға қарым-қатынас белсенділігін тексереді.

Шығарылатын антибиотиктердің көп бөлігін пенициллиндер, гентамицин, цефалоспориндер, тетрациклиндер, стрептомициндер және т.б. құрайды. Антибиотиктердің өнеркәсіптік өндірісін пенициллин және гентамицин сульфатының мысалында қарастырамыз. **Пенициллин** – *Penicillium notatum* көгеру саңырауқұлақтардың микробиосинтезбен алынатын антибиотик. Пенициллин синтезі үшін алғы заттары ретінде *L*- $\alpha$ -амидоадипин қышқылы, *L*-цистеин және *L*-валин қызмет атқарады.

*L*- $\alpha$ -амидоадипин қышқылы, *L*-цистеин және *L*-валин өзара әрекеттеседі де, үшпептид түзіледі. Реакцияның өнімі *N*-синтазаның қатысуымен тотықтырғыш конденсация реакция нәтижесінде *N*-



Бензилпенициллин (*G* пенициллин)

**18-сурет.** Бензилпенициллин антибиотиктің формуласы

изопенициллинге айналады. Бұл реакция барысында молекула құрамында  $\beta$ -лактам және тиазолин сақиналары тұйықталынады. *N*-изопенициллин пенициллинацилаза ферментінің әсерінен 6-аминопенициллан қышқылына дейін гидролизденеді. Биосинтез процесінің келесі сатысында 6-аминопенициллан қышқылы фенилсірке қышқылымен әрекеттеседі, реакцияның өнімі – бензилпенициллин немесе *G* пеницилин (*18-сурет*).

Антибиотиктердің түзілетін мөлшері микроорганизм өмірінің ақырғы кезеңінде оған керек мөлшерінен әлдеқайда жоғары. Сондықтан антибиотиктің артық мөлшері ортаға бөлініп шығады. Антибиотиктердің синтезі микроорганизм штамм-продуцентері өсу үшін пайдаланатын ортаның құрамымен реттеледі. Сондықтан антибиотиктің шығымын белгілейтін негізгі фактор – қоректік ортаның құрамы, оптималды құрамы болғанда шығымы жоғарылайды. Мысалы, *C* цефалоспорин өндірісте көміртек атомының көзі ретінде сахарозаны пайдаланады. Сахарозаны глюкозаға ауыстырғанда цефалоспориннің шығымы төмендейді. Мұның себебі, глюкозаны микроорганизмдер тез пайдаланады да, микроорганизмдердің жасушалық популяциясының өсу жылдамдығы жоғары, ал сахарозаның сіңіруі баяу, сондықтан идиофаза тез басталады. Әр антибиотиктің синтезі ерекше ферменттік жүйенің көмегімен іске асады. Биосинтез үдерісінің әр сатысын ерекше фермент катализдейді. Пенициллин биосинтезі кері байланыс принципі арқылы *L*-лизинмен реттеледі. Себебі пенициллин мен лизин синтезі барысында  $\alpha$ -аминоадипин қышқылы аралық зат ретінде түзіледі. Лизин бірінші ферментті, гомоцитратсинтазаны, тежейді де,  $\alpha$ -аминоадипин қышқылының жетіспеушілігі пайда болады, нәтижесінде пенициллиннің шығымы төмендейді. Көптеген антибиотиктердің алғы заты ретінде алмасу процесінде түзілген бірінші реттік метаболиттер қызмет атқарады. Сондықтан қоректік ортаға  $\alpha$ -аминоадипин қышқылын қосса, ол пенициллиннің био-

синтезін тездетеді және лизиннің әсері жойылады. Қазіргі күнде микробиологиялық әдістің барлық сатылары – табиғи пенициллиннің биосинтезі, ацилаза катализдейтін гидролиз және 6-аминопенициллан қышқылының экстракциясы үздіксіз технологиялық үдеріс түрінде іске асырылады.

Антибиотиктерге микроорганизмдердің төзімділігін (резистенттілігін) жену үшін микробтық синтез арқылы алынған табиғи антибиотиктерді өзгертеді, яғни антибиотик молекуласының құрылымына химиялық реакция арқылы өзгерістер енгізеді де, антибиотиктің жаңа түрін алады. Өнеркәсіпте пенициллиндер мен цефалоспориндердің жаңа түрлерін микробиологиялық биосинтез бен химиялық синтездің біріктірілген әдісін, яғни *жартылай синтетикалық әдісті* қолданып алады. Жартылай синтетикалық пенициллиндер мен цефалоспориндер түрлерінің айырмашылығы бетта-лактамы сақинамен байланысқан бүйірлік тобының түріне байланысты (1-кесте). Жартылай синтетикалық пеницилинді алу әдісі екі сатыдан кұралады. Бірінші сатысында микробиологиялық биосинтез арқылы 6-аминопенициллан қышқылын алады. Екінші сатысында 6-аминопенициллан қышқылының амина тобының ацилдеу реакциясын жүзеге асырады. 6-аминопенициллан қышқылына ацил тобын қосып, ациламинопенициллинді, пенициллиннің туындысын алады. Ациламинопенициллин бета-лактамазаның әсерінен өзінің белсенділігін жоғалтпайды сондықтан бета-лактамаза ферментті синтездейтін бактериялар, мысалы, стрептококктар, қоздыратын ауруларды тиімді емдейді.

1-кесте

### Табиғи пенициллиндер және олардың радикалдары

Радикал	Пенициллин атауы	
	Химиялық атауы	Шартты атауы
$C_6H_5-CH_2-$	Бензилпенициллин	Пенициллин-G
$p-HO-C_6H_5-CH_2-$	p-Оксибензилпенициллин	Пенициллин-X
$CH_3-(CH_2)_5-CH_2-$	n-Гептилпенициллин	Пенициллин-K
$CH_3-CH_2-CH=CH-CH_2-$	2-Пентенилпенициллин	Пенициллин-F
$CH_3-(CH_2)_3-CH_2-$	n-Амилпенициллин	Пенициллингидро-F

Ампициллин молекуласына бүйірлік тобы ретінде несепнәр қалдығын қосқанда уреидопенициллиндер (азониллин, пиперациллин) түзіледі. Уреидопенициллиндер бактерицидтік антибиотиктер, бактерияларының қабықшасы арқылы өтіп кетеді, бактерия қабықшасының синтезін тежейді, бірақ бета-лактамазаның әсерінен ыдырайды. Жартылай синтетикалық пенициллиндер жаңа қасиеттерге ие, мысалы, оксациллин, метилциллин, диклоксациллин пенициллиназа ферменттің әсеріне тұрақты және олардың әсер ететін спектрі кең (ампициллин, карбенициллин).

Микроорганизмдердің резистенттілігін тежеу үшін антибиотиктермен бірге басқа препараттарды енгізеді. Мысалы,  $\beta$ -лактамазаны синтездейтін микроорганизмдер пенициллиндерге, цефалоспорииндерге тозімді. Пенициллинмен бірге  $\beta$ -лактамазаны тежейтін затты енгізгенде антибиотикке микроорганизмнің тұрақтылығы төмендейді немесе толық жойылады,  $\beta$ -лактамаза тежегіштерінің тобына кіреді: клавулан қышқылы, сульфбактам, азобактам /4/.

Актиномицеттерден жартылай синтетикалық және мутасинтез әдістері арқылы алынатын антибиотикке гентамицин сульфат жатады. Антибиотиктердің негізгі продуценті актиномицеттерді өсіру үшін, көміртегінің көзі болатын крахмал немесе глицерин қосатын синтетикалық қоректік орталарды пайдаланады (мысалы, Чапек, Игл қоректік орталарды). Азоттың көзі ретінде ортаға нитрат тұздарын қосады. Мұндай орталарда бактериялардың өсуі тездейді, ал саңырауқұлақтар аз мөлшерде дамиды. Антибиотиктердің құрамы мен мөлшерін анықтайды. Егер жаңа антибиотик тапса, алдымен бірінші реттік анықтау және химиялық тазалау жүргізеді, оның улы және химия терапевтикалық әсерін әртүрлі аурулардың қоздырғыштарымен жараланған жануарлар арқылы анықтайды. Анықталған антибиотиктердің штамм-продуценттері тұрақты емес, сондықтан сұрыптау әдісімен бағалы штамды таңдайды, содан соң индуцирленген мутанттарға талдау жүргізеді. Микроорганизмдерге мутантты әсер ету әртүрлі сәуле энергияларын (физикалық факторларын), яғни ультракүлгін сәулесі, рентген сәулесі, нейтрон қолдану арқылы болады.

**Гентамицин сульфат** – аминогликозид тобына жататын антибиотик, *Micromonospora purpurea*-дан түзілген грам оң және грам теріс бактериялардың өсуін тежейтін антибиотик. Гентамицин сульфат антибиотиктің әсер ету механизмі: төмен концентрацияда микробтық жасушаның рибосоманың 30 S суббөлігімен байланысады да ақуыздардың синтезін тежейді, ал жоғары концентра-

цияда цитоплазмалық мембрананың өткізгіштігі мен тосқауыл қызметін бұзады. Препарат негізінен зәр шығару жолдарының, респираторлы және асқазан-ішек ауруларының инфекциясына әсері болады.

Қазіргі күнгі гентамицин сульфатты алу өндірісі – кезекті технологиялық сатылы жүйеден тұрады. Гентамицин сульфаттың массасы көлемді және ақ түсті ұнтақ күйінде болады. Өндірістің бірінші кезеңі – *егу материалын дайындау*. Өнеркәсіпте гентамициннің негізгі дақылы штамы ВНИИ-7 R болып табылады, оны колбада агарлы Гаузе-1 ортада өсіріледі (19-сурет).

Егу материалын дайындау гентамицинді алудағы биотехнологиялық үдірістердің ішіндегі жауапты операциялардың бірі. Егу материалының мөлшері мен сапасына дақылдардың биореакторда дамуы, сондай-ақ гентамициннің биосинтезі жүзеге асады.

*Екінші генерацияның вегетативтік егу материалын алу үшін бірінші генерацияның вегетативтік егу материалын қолданады. Ол төменгі талаптарға жауап беруі керек:*

– биомассаның орташа қоюлығы сарғылттан ашық-қызыл түсіндей болады, шайқаған кезде мицелий флакон қабырғаларын бүркемейді, түбіне шөкпейді және жойылмайды;

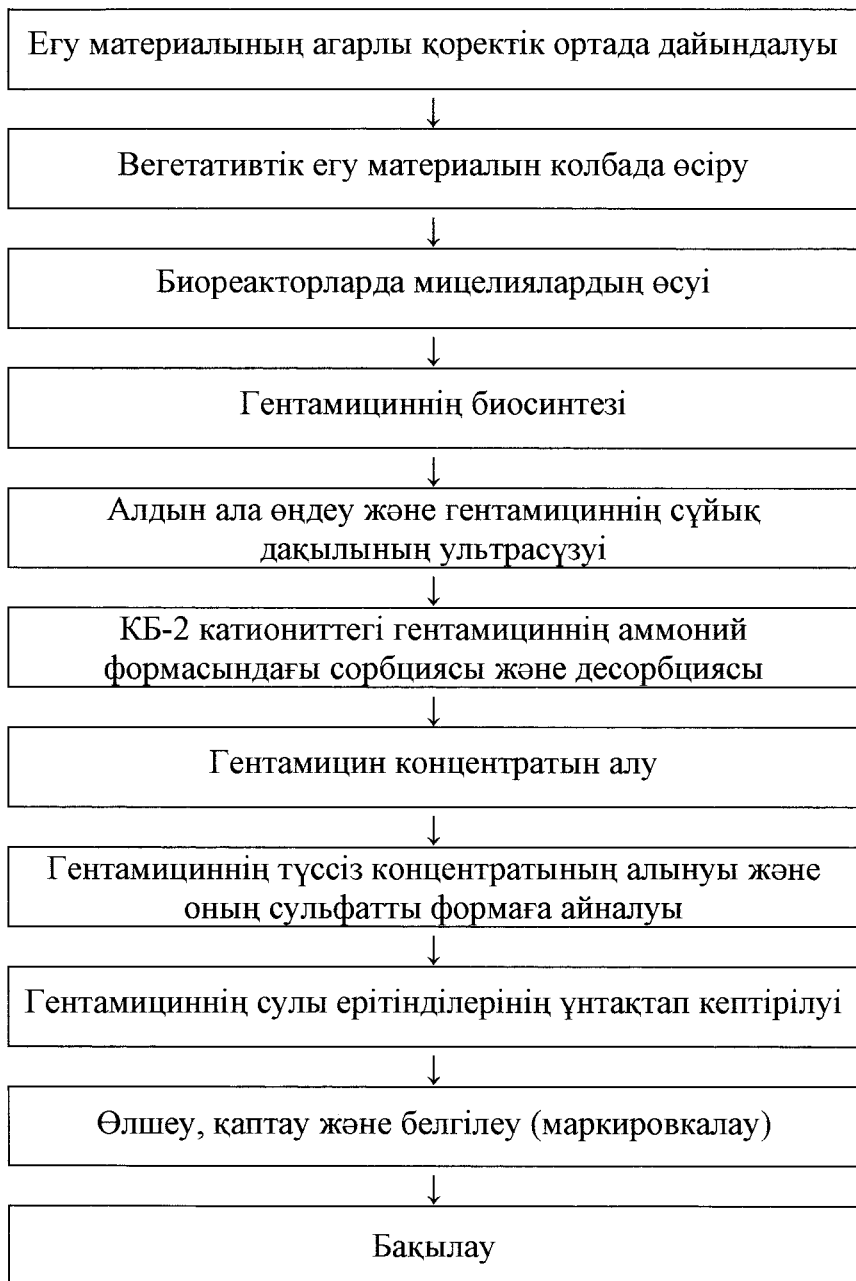
– болған препаратты микроскопиялық әдіс арқылы қарағанда микроколониялар байқалады, гифтері ұзын немесе орташа ұзындықта, толқынды, протоплазмасы базифилды болады;

– басқа микрофлора болмайды.

Екінші генерацияның вегетативтік егу материалдарын өсіру терең дақылдауға арналған егу биореакторларда жүзеге асады. Ол араластырғышпен, ауа бергіш барбатермен, қыздыру және салқындату ортасымен жабдықталған. Егу ортасын БИОР-0,1 биореакторында жүзеге асырады.

Антибиотиктің өндірісінің келесі кезеңі – *гентамицин биосинтезі*. БИОР-0,25 қондырғыдағы гентамицин синтезі мерзімді тереңінен дақылдау әдісімен болады. Егу материалын жалпы көлемінің 5–10% мөлшерін құрайтын ферментті ортаға енгізеді. Дақылдау 6–7 тәулікке созылады. БИОР-0,25 биореактордағы продуценттің дақылдану тәртібі мицелий даму процесінде өзгереді. Биореактордағы азрация тәртібінің өзгерісі сульфидтік мөлшері бойынша қондырғының массалмасу сипаттамасының есебінен жүргізіледі. Биосинтез үдерісіндегі қысым 0,05–0,2 кгс/см<sup>3</sup> шегінде болады. Дақылдық сұйықтықтың көбіктенуі кезінде залалсыздануы көбік өшіргішті қосады.





*19-сурет.* Гентамицин сульфатының алыну жобасы

Дақылдық сұйықтықты алдын ала өңдеу және ультрасүзу кезеңі. Биореактордағы дақылдық сұйықтықты қабылдау құрылғысына енгізеді, араластыру үшін насосы қосып және ақуыздың коагуляциясы мен поливалентті металдарды жою үшін ізінше реагенттерді (қымыз қышқылының ерітіндісі, бромидтің цетилпирдині) қоса отырып, алдын ала өңдеу жұмысын жүргізеді.

Ультра сүзу процесі УСФ-1 типті қондырғыда жүргізіледі. Дақылдық сұйықтықтың ультрасүзу кезінде жоғары молекулалы қосылысты ерітінділердің концентрация процесі жүреді. Сондай-ақ бір уақытта оларды мембрана арқылы өткізіп, төмен молекулалы қосылыстардан арылтуға болады.

Гентамициннің КБ-2 катионитіндегі аммоний формасындағы сорбциясы және десорбциясы кезеңі. КБ-2 катионитіндегі гентамицинді алу және химиялық тазарту үдерісі төмендегіше жүзеге асырылады: нативті ерітіндіден гентамицин сорбциясы, минорлы заттардың жуылып шайылуы, гентамициннің десорбциясы. Гентамициннің сорбциясы кезінде оның нативті ерітіндісі жинағыш құрылғыдан сорғыш аспап арқылы ион алмастырушы колоннаға төменнен жоғары қарай әкелінеді. Десорбция колоннасында химиялық тазарту (гентамицин тәрізді және бояғыш қосылыстардың жойылуы) кезеңі және гентамициннің десорбциясы жүзеге асырылады. Қосылыстардың минорлы заттардан жуылып шайылуы 0,043 Н аммиак ерітіндісімен жүргізіледі. Оны катионит қабатынан ион алмастырушы колоннаға жоғарыдан төмен қарай өткізеді.  $[R(COO)_5\text{-гентамицин-минорлы қосылыстармен комплексі}] \rightarrow 5NH_4OH \rightarrow [R(COO)_5\text{-гентамицин-минорлы қосылыстың комплексі}] + [\text{гентамицин тәрізді минорлы қосылыстар}]^+5$ . Гентамициннің десорбциясы 5% аммиак ерітіндісімен жүреді, оны жоғарыдан төмен қарай катиониті бар колоннада өткізеді.

Гентамицин концентратының алынуы кезеңі. Алынған гентамициннің элюатын температурасы 50–55°C және қысымы 0,085 МПа болатын ИР-10М роторлы буландырғышта аммиакты жою үшін және гентамицинді 60000-70000 мкг/см<sup>3</sup> дейін құнарландыру үшін булайды.

Гентамицин концентратын көмір негізімен түссіздендіру және оны сульфат формаға айналдыру кезеңі. Тазартылған және құнарландырылған гентамицин негізін колбаға орналастырады және рН 6-6,5 дейін 20 % күкірт қышқылының ерітіндісімен қышқылдандырады, активтелген көмір салып (концентрат көлемінен 7%) және 30 мин. араластырып 40-45°C дейін қыздырады, содан кейін көмірді сүзеді.

*Гентамициннің сульфатының сулы ерітіндісін ұнтақтап кептіру кезеңі.* Гентамицин сульфаттың түссізденген ерітіндісін ұнтақтап кептіру УРС-0,5 типті зертханалық кептіргіште жүргізіледі. Тазартылған ауа кептіргіш болып табылады. Жұмыс басталмас бұрын барлық детальдарды кептіргіш камерада жуады, спиртпен сүртеді, кейін жинап және 108°C ыстық ауамен кептіреді. Жылу ұстағыш – ауа температурасын белгілейді: кептіргіш камераға кіру кезінде – 175–185°C, кептіргіш камерадан шығу кезінде – 103–105°C. Кептіргіш камераға берілетін антибиотик ерітіндісін қызған ауа тоғында майда тамшыларға дейін ұнтақтайды.

*Гентамицин сульфат препаратын өлшеу, қаптау және белгілеу кезеңі.* Препаратты кептіргіштен жүктеп және оны түсіру, сондай-ақ оның өлшенуі асептикалық жағдайы бар ғимаратта жүргізіледі. Өлшеу КОН-В ламинар боксте жүзеге асырылады. Гентамицин сульфат ұнтағын бұрандалатын мойны және бұрандалы қақпағы бар, қызыл-сары әйнектен жасалған банкаларға салады да жапсырма жабыстырады. Жапсырмада өндіруші кәсіпорын, оның тауар белгісі, препараттың аты, 1 мл-ғы белсенділігі, ӘБ миллиардындағы белсенді заттардың құрамы, салмағы, тіркелген нөмірі, жарамдылық мерзімі, сақтау жағдайы (бөлме температурасында, қаранғы, құрғақ жерде) белгіленеді.

Аминогликозидтік антибиотиктерді алу үшін көбінесе мутасинтезді пайдаланады. **Мутациялық биосинтез** (мутасинтез) – бұл микроорганизмдердің мутанттарын пайдалану арқылы антибиотиктерді алу. Антибиотиктің түзушілер-штамын мутантты штамына айналдырады.

Рекомбинантты ДНҚ технологиясының көмегімен антибиотик молекуланың құрылымы бірегей, микроорганизмдерге қарсы белсенділігі жоғары, ал қосымша зиянды әсері төмен жаңа антибиотиктерді алуға болады. Өндірісте **гендік-инженерлік антибиотиктерді** алу үшін негізгі рекомбинантты микроорганизм *Streptomyces sp.* пайдаланылады. Бұл микроорганизм мицеллалар түрінде өмір сүреді. Сондықтан оның трансформациясының алдында жасуша қабықшаны бұзып, жеке протопластарды бөліп алады. *Streptomyces sp.* штамының трансформациясы келесі кезеңдерінен тұрады:

– микроорганизмдердің жасуша қабықшасын ферменттің әсерімен бұзады да, протопластарды бөліп алады;

– *Streptomyces sp.* протопластардың ішіне плазмидалық ДНҚ-ны енгізеді, ортаға полиэтиленгликоль қосады. Полиэтиленгликоль плазмидалық ДНҚ-ның протопластарға енуін жеңілдетеді;

– протопластың өзінің жасуша қабықшасы түзілгенге дейін, оны қатты ортаға егеді, ортаның құрамына неомицин немесе тиострептон кіреді. Бұл кезеңінде трансформацияға ұшыраған жасушалардың сұрыпталуы іске асырылады;

Бір антибиотиктің синтезі көптеген (10-30) ферменттік реакциялардың нәтижесінде, яғни мультиферменттік комплекстің көмегімен іске асады.

Антибиотиктер микроорганизмдерге олардың көбеюін (*бактериостатикалық*) баса немесе олардың жойылуын (*бактерицидтік*) тудыра отырып әсер етеді. **Бактерицидтік** заттар микроорганизмнің тез өлуіне себеп болады, микроорганизмдердің цитоплазмалық ақуыздарын өзгертеді, ақуыз молекуласы олардың әсерінен қайтымсыз денатурацияланады. Бұл заттардың әсерінің ерекшелігі болмайды, әр түрлі микроорганизмдерге әсер етеді. Бактерицидтік заттар адам ақуыздарымен де әрекеттеседі, сондықтан олардың әсерінен адам ағзасының ұлпалары да зақымдану мүмкін. Бактерицидтік заттарды дезинфекция үшін пайдаланады. **Бактериостатикалық** заттар микроорганизмнің биохимиялық үдірістеріне әсер етеді, олардың дамуы мен өсуін тежейді. Микроорганизмдердің осу мен ұрпақтануы үшін қолайсыз жағдай туады. Бактериостатикалық зат белгілі бір микробтың түріне ғана өзінің әсерін көрсетеді, себебі әр түрлі микробтардың зат алмасу процестерінде айырмашылығы табылған. Бактериостатикалық заттың әсерінен адам ұлпалары зақымданбайды.

Қазіргі күнде 18000-ға жуық табиғи антибиотиктер белгілі, ал медицина мен ветеринарияда ауруларды емдеу үшін 350-ін ғана пайдаланады. Себебі, белгілі антибиотиктердің ішінен 90%-ы медицина ұсынылатын талаптарына сай келмейді. Медицинада қолданылатын антибиотикалық заттар келесі талаптарына сай болуы керек:

- антибиотиктің өзінің уыттылығы және ағзада түзілетін өнімдерінің уыттылығы болмайды немесе өте төмен;
- тиімді әсері томен концентрацияда іске асады;
- ағза жағдайында микроорганизмге қарсы әсерін көрсетеді;
- антибиотикке қарсы микроорганизмнің тұрақтылығы баяу дамиды;
- қосымша зиянды әсері өте төмен немесе болмайды;
- суда жақсы ериді;
- әдеттегі жағдайда ұзақ уақыттың ішінде микроорганизмдерге қарсы белсенділігін сақтайды;

– органың әр түрлі жағдайында, ағзаның физиологиялық сүйіктік және ұлпалық жағдайында антимикробтық әсерін сақтайды.

Көп мөлшерде пайдаланатын антибиотиктер жанама зиянды көрсету мүмкін. Антибиотиктердің макроорганизмдерге жанама зиянды әсері мынадай: уыттылық әсері, антибиотиктің әсерінен дисбактериоз және аллергиялық реакцияның даму мүмкіндігі, иммунитеттің тежелуі, аурудың асқынуы, ағзада өндірілетін уытты есеңгіреу (шок). Антибиотиктердің микроорганизмдерге жанама әсеріне микробтардың өзгерген штамдары, антибиотиктерге тұрақты және антибиотиктерге тәуелді түрлері түзілуі жатады. Антибиотиктердің әсерінен ағзада жұқпалы аурулардан қорғайтын ерекше және ерекше емес қорғаныштық негізгі факторлары тежеледі (иммуноглобулиндердің түзілуі, комплемент жүйесі, лизоцим ақуыздың әсері).

### 3.1.1.2. Вакциналарды алу өндірісі

Микроорганизмдер қатысуымен вакциналарды да өндіреді. **Вакциналар** – микроорганизмдерден немесе олардың тіршілік әрекетінен түзілетін өнімдерден жасалатын препараттар, оларды профилактикалық және емдік мақсатта адам және жануарлардың иммундық жүйесін жақсартуға қолданады. Вакцинация нәтижесінде ағзаның иммундық қорғаудың жалпы принципін Пастер 1881 ж. тұжырымдады: «Белсенділігі томен қоздырғыштарды пайдаланып сақтандыру екле жүргізгеннен кейін адам жұқпалы ауруларға қарсы тұрақты болады». Бұл принцип қазіргі күнге дейін маңызды.

Вакциналарды өндіргенде антигендер ретінде: тірі белсенділігі томен (*аттенуирленген*) микроорганизмдерді, тіршілік қабілеті жойған, белсенділігі томен (*инактивті*) тұтас микробтық жасушалар немесе вирустардың бөлшектерін; микроорганизмдерден бөлініп алынған күрделі антигенді құрылымдарды яғни протективті антигендер (*суббірлікті вакциналар*); микроорганизмдердің тіршілік әрекеті нәтижесінде түзілген өнімдерді (токсиндер); *гендік инженерия* әдісінің негізінде немесе биосинтез жолымен алынған және химиялық жолымен алынған антигендерді қолданады.

*Тірі вакциналар* микроорганизмдер штамдарынан алынады. Олар адам организмне төмен вирулентті қасиетке ие, антигендердің толық жиынтығы бар және жасанды *аттенуирленген* микро-организмдер штамдарынан тұрады. Тірі вакциналардың құрамында ластағыш вирустар (контаминанттар) болады, олар маймыл

вирусы ИГИС (СПИД) және ісік вирустарына қатысты қауіпті болады. Бірінші алынған аттенуирленген БЦЖ вакцинаны (BCG – *Bacilli Calmette-Guerin*) ұзақ уақыт туберкулезге қарсы пайдаланды. Аттенуирленген вакциналардың алу жолдарының бірі – мутантты штамдарын алу. Жасанды мутагенездің көмегімен микроорганизмнің вируленттілігін толық жояды, одан кейін иммунитетті қалыптастыру қабілеттілігін жоғалтпаған мутантты штаммын сұрыптау арқылы таңдап алады. Мысалы, мутагендердің әсерінен сүзек қоздырғышының вируленттілігі жойылған *S. typhi* Ту-21 штаммы алынды, оның негізінде сүзекке қарсы вакцинаны жасады. Тірі вакциналардың кемшілігі – тірі жасушалардың дұрыс дозасын таңдап алу мен биологиялық бақылау қиынға соғады. Сонымен қатар олар жоғары температураға өте сезімтал, оларды сақтау (томенгі температура) талабы жоғары болады.

*Инактивтелген (өлі) вакциналар* тұрақты және қауіпсіз болады, себебі олар вируленттік реверсиясын тудырмайды. Өлі вакциналар – белсенділігі толық жойылған микроорганизмдердің негізінде жасалған вакциналары. Патогенді микроорганизмнің вируленттілігін толық тежейді, нәтижесінде оның жұқпалы ауруды қоздыратын қабілеті жоғалады. Оларды қыздыру немесе химиялық жолмен алады. Адам немесе жануарлар ағзасына вакцинаны енгізгенде өлі қоздырғыштың барлық антигендеріне қарсы иммундық жауап қалыптасады. Өлі вакциналарды сақтау жеңіл, суықта сақтауды талап етпейді, осы қасиеттеріне байланысты практикада қолдануға өте ыңғайлы болады. Бактериялар мен вирустардың молекулалық антигендерін немесе күрделі протективті антигендерді синтетикалық және жартылай синтетикалық вакциналарды алу үшін қолданады. Соңғылары полимерлі құрылым мен *адьювантан* (иммунитетті күшейтетін химиялық қосылыс) тұратын спецификалық антигенді комплекс болып табылады.

Тірі және өлі вакциналарды мынадай жұмыс жүргізіп жасайды: 1) ауруды қоздыратын табиғи (жабай) штамның түрін таңдап алады, себінді жағдайда өсіреді және тазартады; 2) штамм белсенділігін толық тежейді немесе штамды түрөзгеріске (модификацияға) ұшыратады. Өзгерген штамды енгізгенде адам мен жануарларда тиімді иммундық жауап дамиды.

Вакциналар молекулалық (химиялық) және корпускулярлық деп жіктеледі. *Молекулалық вакциналарды* биосинтездік немесе химиялық жолмен алынған молекулалық спецификалық протективті антигендер негізінде құрастырады. Оларға микробтық клет-

калардан түзілген (дифтериялық, тырысқақ, т.б.) токсин молекулалары формалинмен тазартылған анатоксиндер жатады. *Корпускулярлы вакциналар* физикалық (жылу, ультракүлгін сәулелер, т.б.) немесе химиялық (фенолдық заттар, этанол) жолдармен белсенділігі жойылған біртұтас микроорганизмдерден немесе микроорганизмдерден бөлініп алынған субжасушалық молекулалық-беттік антигендік құрылымдардан алынады (субвиронды вакциналар, сплит-вакциналар).

Химиялық вакциналар ауру қоздырғыштың жасуша қабығынан немесе басқа да бөліктерінен, микробтық жасушалардан тазартып алынған антигенді компоненттерден тұрады. Бұл жағдайда микроорганизмдердің иммуногенді сипаттамаларына ие антигендер ғана қолданылады.

*Суббірлікті вакцинаны* жасау алдында патогенді микроорганизмге қарсы антиденелердің синтезін ынталандыратын ерекше компоненттің түрін және қасиеттерін анықтайды. Мысалы, қарапайым герпес вирустың қабықшасының D гликопротеинді тышқандарға енгізгенде оларда ақуызға қарсы түзілген антиденелер герпес вирусты бейтараптандырады. Одан кейін вирустық материалды фракцияларға бөледі де белсенді бөлігін алады. Фракциялау үшін бірнеше әдістерді: солюбилизация (еру), сепарация (болу), хроматография, адсорбция, центрифугалау пайдаланады. Ең бірінші биохимиялық таза суббірлікті вакцина тұмау вирусына қарсы жасалған. Қазіргі күнде бұл вакцина кең қолдануда. Суббірлікті вакцинаның кемшілігі мынадай: 1) ақуызды таза күйінде алу өте күрделі үдеріс және өте қымбат; 2) ақуыз молекуласының бөліп алу барысында кеңістік құрылымы өзгеруі мүмкін, яғни вирус капсидтің немесе қабықшасының құрамында орналасқан ақуыз молекуласының кеңістік құрылымына толық ұқсас болмайды. Бұл ақуыздың антигенді қасиеттерінің өзгеруіне әкеледі.

Вакциналардың ең қарапайым варианттары – молекулалық вакциналар, жеке иммуногенді ақуыздар (вирустарының сыртқы бетінде орналасқан ақуыздар) және синтезделген аминқышқылдарының 10-15 қалдықтарынан құралған жеке эпитоптарының негізінде жасалған *пептидті* вакциналар және гендік инженерия әдісімен алынған вакциналар. Ақуыз молекуласында антигендік белсенділігін белгілейтін үздіксіз аминқышқылының тізбегі болады. Вирус ақуыздар мен эпитоптарының көбісі синтезделінген және жануарлардың екіпесі ретінде зерттелінген. Мысалы, В гепатитке қарсы егуді іске асыру үшін ерекше антигенді алу өте қиын

мәселе. В гепатит вирусы себінді жасанды жағдайда көбеймейді. Вирус тасымалдаушысының қан сары суын жылу әсерімен өңдеп оның негізінде В гепатитке қарсы вакцинаны жасайды. Одан кейін вирус тасымалдаушы сарысуының құрамына кіретін сфералық бөлшектерін тежеп сыртқы антигендерінің негізінде вакцинаны құрастырады. Бұл вакциналар тиімді және қауіпсіз, бірақ вакциналарды жасау үшін өте көп мөлшерде сарысу керек, қымбат жабдықтар және күрделі қорғаныш жұмыс жүргізу қажет. Биосинтетикалық вакциналар амин қышқылдарынан синтезделген пептидті бөлшектер болып табылады, олар белгілі бір вирустың (бактерияның) ақуызды құрайтын амин қышқылдарының тізбектеріне сәйкес келетіндіктен организмнің иммундық жүйесімен танылып, иммундық жауап реакциясын тудырады. Синтетикалық пептидтік вакциналардың ерекшелігі жоғары, қымбат емес, қауіпсіз және тиімді, сондықтан пептидтік вакциналардың келешегі бар. Бірақ оларды жасау үшін өте көп ерекше зерттеу жүргізу керек.

Тірі вакциналардың штамдарына иммуногенді ақуыздарының бөтен гендерді енгізгенде *ДНК-вакциналар* пайда болады. Организмге ақуыз-антигенді кодтайтын рекомбинантты плазмидаларды тері астына немесе бұлшық етке енгізгенде иммундық жауап дамиды. Экспрессия нәтижесінде аз мөлшерде ақуыз-антиген түзіледі, себебі өте аз клеткалар трансформацияға ұшырайды. Бірақ организмде күшті гуморалдық және клеткалық иммундық жауап дамиды.

Жалпы айтқанда, гендік-инженерлік (*рекомбинантық, векторлық*) вакциналар – жасанды жолмен құрастырылған микроорганизмдердің антиген детерминаторлары бар вакциналар. Рекомбинанты вакциналарды алу вирулентті микроорганизмдегі протективті антиген синтезіне жауап беретін гендерді қауіпсіз микроорганизм геномына тігіп, жасанды жағдайда өсіру нәтижесінде белгілі бір антигенді өндіріп әрі жинақтап алуға негізделген.

Өсімдіктер қауіпсіз және арзан **вакциналардың** продуценттері бола алады. 1998 жылы трансгендік темекі, картоп, банан өсімдіктерінен бірінші жеуге жарайтын вакцина алынды, ол В гепатитінің антигені еді. Малярияға қарсы вакцина трансгендік темекі өсімдігінен алынды, папилломавирусқа (жатыр мойын ісігін туғызады), цитомегаловирусқа (герпес вирусы) т.б. қарсы вакциналарды өсімдіктерден алу үшін жұмыстары қазір қарқынды жүріп жатыр. Түрлі қауіпті ауруларға қарсы (қызамық, полиомиелит, дифтерия, сары безгек т.с.с.) жеуге жарайтын вакциналарды жеміс және көкөніс өсімдіктерден шығарып алу мүмкіндігі көрсетілді.



Вакциналарды өндіруде өсірудің барлық талаптары дұрыс орындалуы қажет, мысалы, аттенуирленген вакциналық штамды өсіру барысында таза штамдардың дақылдарын алу және олардың басқа микроорганизмдермен ластанбауы (микоплазма, ісік вирустар) тиіс, оларды соңғы өнім алу үшін тұрақты өсіріп, стандарттау қажет. Бактериалды вакциналық штамдарды сұйық (құрамында казеин гидролизаты немесе ақуыз бен көмірсулар бар) қоректік орталарда, көлемі  $0,1 \text{ м}^3 - 2 \text{ м}^3$  ферментерлерде өсіреді. Вакциналық штамнан алынған таза дақылдарға протекторлар қосып лиофильді тәсіл арқылы кептіреді. Вирустық және риккетсия тірі вакциналарды алу үшін штамдарды вирустық лейкоздан таза тауық немесе бөдене эмбриондарында немесе микоплазмалардан айрылған жасуша дақылдарында өсіреді. Стандарт талабына сай тазартылған антигендер бірліктерінің иммуногенді қасиетін жоғарылату мақсатында адьюванттар (көбінесе, алюминий тұздары мен гелдер) қосылады.

### **3.1.2. Ауыл шаруашылығында қолданылатын микробтық биопестицидтер, биотыңайтқыштар, зубиотиктер, микробтық жем-қоспалар**

Адамзаттың өмір сүруі мен дамуы алуан түрлі организмдермен тығыз байланысты. Сан қилы организмдер жер шарына мол тіршілік тынысын силаған. Ұзақ уақыт тарихи даму барысында адамдар ауылшаруашылық өндірісімен шұғылданумен жануарлар мен өсімдіктерге қарсы дерт-дербездердің алдын ала дәрі-дәрмекке қатысты білімдерді таратқан. Ауыл шаруашылығында химиялық заттарды (ортаны ластайтын) қолданудан бас тартып, биологиялық (экологияның таза) күрес түріне көшу қажеттілігі кезек күттірмейтін мәселе болып отыр. Пестицидтерді қолдану – ауылшаруашылығын интенсификациялаудың негізгі жолы. **Пестицидтер** – зиянкестер мен өсімдіктер ауруларына қарсы қолданылатын адам қолдан жасаған заттар тобы.

Пестицидтер: *инсектицидтерге* (зиянды жәндіктермен күресте қолданылатын химиялық препараттар), *фунгицидтер* мен *бактерицидтерге* (өсімдіктердің саңырауқұлақтық, бактериялық ауруларына қарсы қолданылатын препараттар), *гербицидтерге* (арамшөптерге қарсы синтетикалық заттар) бөлінеді. Пестицидтер химиялық зат болғандықтан, қоршаған орта арқылы адамға және табиғатқа үлкен зиянды әсерін тигізеді. Көптеген пестицидтер

бір нысанадан екінші нысанаға ауыса отырып, қоршаған ортада ұзақ уақытқа сақталып, одан әрі улы қосындыларға айналады. Инсектицидтердің өндірістік көп мөлшерде өндірілуі ауаны, суда бүлдіретін басқа өнімдердің көбеюіне әкеліп соғады. Сулы ортада инсектицидтердің, фунгицидтердің, гербицидтердің мөлшері көп кездеседі. Синтезделген инсектицидтер негізгі үш: *хлорорганикалық* (2,4-Д, ДДТ және оның туындары – полихлорбифенил-ПХБ, хлордиен, алдрин, ГХЦГ, гепатокс, таксофен, галихлоргинен), *фосфорорганикалық* (карбофос, метафос, трихлорметафос, фосфалид, хлорофос трихлорфос) және *карбанаттар* (севин, анабазин, пиретрум) тобына бөлінеді. Хлорлы органикалық инсектицидтер жартылай ыдырауының өзі ондаған жылдарға созылады, биодеградацияға өте төзімді. ПХБ қоршаған ортаға өндірістік қалдық суларды ағызғаннан және үйінділердегі қатты қалдықтарды жаққаннан түседі. Қатты қалдықтарды жаққаннан ПХБ атмосфералық жауын-шашын, қар арқылы жер шарының барлық аудандарына түседі. Эпидемия тудыратын жәндіктерге (бүрге, қандала, битке) қарсы хлорлы органикалық ДДТ және гексахлоран, гексахлорциклогексен (ГХЦТ), ГХЦГ-ның изомерлі лидан инсектицид қолданылады. Бұл улы заттар жүйке жүйесіне, бауыр, бүйрек, жүрек, ішкі секреция мүшелерін зақымдайды. Альдрин, дильдрин, гептахлор, токсафен, мирекс деген инсектицидтер кейіннен «ең лас» инсектицидтер түріне кіреді, қазіргі кезде халықаралық қауымдастықтың назарында. Инсектицидтердің екінші тобына фосфорорганикалық қосылыстар оның ішінде тиофосфор қышқылы жатады. Бұл қосылыстар класына – инсектицидтер, актаметилдер, тиофостар, меркамтофостар жатады. Химиялық соғыста қолданылатын зарин, зонан – уландырғыш заттар да осы топқа кіреді. Химиялық қару мен пестицидтердің айырмашылығы аз, әскерилер бір қатар жағдайларда пестицидтер қорын стратегиялық жинағы (резерв) ретінде қорап, ал пестицид өндірісін әскери уландыру заттарын шығаратын өндірістің негізгі деп санады. Осы топқа зәр қышқыл (мочевина) синтездерінің өнімдері, синтетикалық фунгицидтер, бактерицидтер, зооцидтер, нематодцидтер жатады. Қазіргі уақытта 900-ден аса зиянкес түрлері инсектицидтер түрлерінен «қорықпайды». Жәндіктердің ондаған түрлерінен көбі, оның ішінде шыбындар, тарақандар, колорад қоңызы, капуста көбелегі инсектицидтердің барлық түріне төзімді келеді. Барлық пестицидтер мутагенді және тұқым қуалаушылыққа кері әсерін тигізеді.

Қоршаған орта үшін зияндылығы томен не неғұрлым тиімді

препараттар, соның ішінде **биопестицидтер** қолданылуы экологиялық қауіпсіз, микробтық, өсімдік және жануар тектес өнімдерді шығаруға көшкен өсімдіктерді қорғау құралдарының өндірушілеріне коммерциялық табыс әкелуде. **Микробтық пестицидтер** белсенді ингредиент ретінде бактериялардың, вирустардың, саңырауқұлақтардың микроорганизмдерін құрайды. Биохимиялық пестицидтер – бұл қоршаған ортаға улағыш әсерінсіз ауру қоздырғыштарын туғызушылардың және ауылшаруашылық өсімдіктерінің зиянкестерінің өсуі мен таралуын бақылайтын табиғи субстанциялар (феромондар, өсуді реттеуіштер, репродуктивтік функцияларын реттеуіштер). Биопестицидтердің құнын төмендету мақсатында фермерлік шаруашылық жағдайында ферменттерлерде өсіруден кейін кептірілген микроорганизмдерді – бактериялар мен саңырауқұлақтарды қолдану технологиялары әзірленуде.

Өндірістік биотехнология халық шаруашылығының түрлі салаларын қамтиды, бұл салаға биопестицидтерді өндіру өндірістік масштабта жұмыс істеуді керек етеді. Табиғи пестицидтер ретінде түймедақ пиретрумның экстракты, тұнбасы, ұнтақ түрінде пайдаланады. Жасыл бұрыш, темекі, сарымсақ т.б. өсімдік ерітінділері колорад қоңызы мен темекі жапырақтарының ауруларынан қорғайды. Теңіз моллюска қабыршақтары, шаян, сауыттары т.б. ұнтақталған түрде топырақтағы зиянды жәндіктерді жояды. Шаруашылықта микроорганизм дақылдарынан өндірілген микробиологиялық препараттар қолданылады. Ресейде И.И. Мечников бидай қоңызына қарсы инсектицидті саңырауқұлақ бактеродекцияден жасады, ол тышқан тұқымдастарда сүзекті (тиф) туғызады. Бунақденелерге (мысалы, колорад биті және т.б.) үшін патогенді саңырауқұлақтар, бактериялар, вирустар (*Bacillus thuringiensis*, *Beauveria bassiana*, *Trichoderma spp*, *Verticillum lecanii*) – жәндіктерге патогенді әсер етуші болып табылады. АҚШ-та 1980 жылдың аяғында биоинсектицид ретінде он алты микроорганизм, биогербицид ретінде екі микроорганизм қолданылады.

Биопестицидтерді өндірістік микроорганизмдердің, әсіресе, саңырауқұлақтар, актиномицеттер, бактериялардың ферменттерді бөліп алып, өндіру арқылы алынады. Өндірістік микроорганизмдер ішінде кең танымал продуценттерге: энтомопатогендік бактериялар *Bacillus thuringiensis*, *Bacillus popilliae*, *Blares tea trispora* жатады. Әсіресе, пестицидтік биопрепараттарды өндіруде ең жиі уытты зат (токсин) шығаратын *Bacillus thuringiensis* пайдаланылады. Ол зиянды шыбын шіркейлерге ұтымды әсер етеді, токсин

адам, жануар және өсімдіктер үшін зиянсыз (зиянкестердің 150-ге жуық түрі препараттарға сезімтал келеді).

Өсімдіктерге зиянсыз болғандықтан инсектицидтерді өсімдіктердің әртүрлі вегетациялық фазаларында қолдануға болады. Мысалы, триходермин (дәндік дақылдары кенеп), мақта өсімдіктерінің ауруларына қарсы *Trichoderma* саңырауқұлақтың негізінде жасалған препарат. Биопестицидтер бактоларвицид, лепидоцид, энтеробактерин, дендробациллин, биотрол, агритрол, динел, спореин т.б. ауылшаруашылық өсімдіктерін, жеміс-жидек дақылдарын қабыршақ қанатты шыбын шіркейлерден (ақ көбелек, қоңыр көбелек, күйе, жібек құрттарынан, шіркейлерден және масалардан) қорғау үшін қолданылады.

Энтомопатогенді бактериялардың ішінде қарапайым қоректік орталарда энтомоцидті токсиндер синтездейтін бактериялар ерекше орын алады, әсіресе, аэробты спора түзуші бактериялар ерекше қызығушылық тудыруда. **Микробтық инсектицидтер** өндірісінің негізі болып табылатын *Bacillus thuringiensis* бактериялар энтомоцидті белсенділігі жоғары спецификалық кристалды токсиндер (18 аминқышқылынан тұратын ақуыздар, 60°C температурада ыдырайды) бөліп шығару қасиетімен ерекшелінеді. Спора түзілгеннен кейін токсиндер сыртқы ортаға босайды, кристалдардың көлемі бактерия штамына қарай 1-3 мкм дейін жетеді. Энтомоцидты кристалл токсиндер қабыршақ қанатты зиянкестерге уытты әсер етеді себебі көбелек құрттың ортаңғы ішегінің парализдеуін тудырады, бірақ жылы қандыларға, бал араларға, балықтарға және өсімдіктерге зиянсыз келеді. *Bacillus thuringiensis* бактерияларының кейбір түрлерінде кристалды токсиндерден басқа ортаға суда еритін энтомоцидты заттар бөледі, олардың ішінде термотұрақты токсин (100-120°C ыдырамайды) немесе β-экзотоксин мамандардың ерекше қызығушылығын тудыруда. Бұл қосылыс томен молекулалы нуклеотидті зат, экзотоксин құрамында туыстығы жағынан жақын А және В турингиензиндер болады. Энтомоцидті және термотұрақты қасиетке ие экзотоксин көптеген зиянкестерге өзінің бірегей таңдағыштық әсер етеді. Энтомоцидті кристалдар мен басқа да бактериалды токсиндердің әсеріне насекомдардың имунитеті және бейімделуі болмайды. Экзотоксин препараттары жылы қандыларға, балықтарға және өсімдіктерге зиянсыз болып табылады.

Инсектицидті препараттарды өндіргенде, түрлі қоспаларды (ағу, жабысу, бұрку қасиеттеріне ие) араластырады, олар бактери-

алды инсектицидті қолданудың тиімділігін арттырады. Препараттардың бүрку нормасы зиянкестердің түріне, метеорологиялық жағдайларға, өнделетін өсімдіктің мөлшеріне, бүркуге тәуелді. Микробтық инсектицидтерді түрлі химиялық қоспалармен қосып пайдалану болашағы зор, себебі олардың энтомоцидті әсерлерінде синергизм байқалады, энтомоцидті әсе ету спекторы ұлғаяды, шығымы азаяды.

*Bacillus popilliae* бактерияларды жапон қонызының тікелей құрттарда өсіреді (имаго сатысында). Өлі, кептірілген құрттарды топыраққа себеді, онда бактериялардың споралары ұзақ уақыт тіршілігін жоймайды әрі қонызға вирулентті болады. Бұл бактерияларды насеком организмінде өсіру қиын әрі көп күш жұмсайтын процесс. Осыған орай, кейінгі жылдары осы бактериялардың табиғаты жетік зерттеліп, оларды жасанды қоректік орталарда өсіру әдістерін жасау көзделуде. Химиялық инсектицидтерге қарағанда *бактериалды инсектицидтерден жасалған препараттардың* сапасы жағымды қасиеттермен:

- 1) таңдамалы әсерімен;
- 2) жоғары белсенділігімен;
- 3) қолдану жиілігінің төмендігімен;
- 4) ондеу дозасының аздығымен;

5) зиянкестердің препараттарға бейімделмейтіндігімен ерекшелінеді. Әйтсе де оларды химиялық инсектицидтермен қосып пайдалану препараттардың сапасын анағұрлым жоғарылататыны дәлелденген.

Микроб биомассасының биоинсектицид, биотыңайтқыш ретінде соңғы өнімі болса, бұл өндірістік микроорганизмді жасауда қарапайым болады. Сонымен, өсімдіктерді зиянкестерден қорғауда биотехнологиялық үдерістерді пайдалану озекті мақсат, бұл үшін пайдаланатын микроорганизмдердің дақылдары қауіпті емес және экологиялық зияны жоқ. Өсімдіктерді қорғайтын бактериалды препараттарды өндіру Қазақстанның қажеттілігін қамтамасыз етіп, өсімдіктерді қорғайтын химиялық препараттардың импортын азайтуға мүмкіншілік тудырады.

***Биотыңайтқыштарды*** азотобактерин, нитрагин, фосфобактерин, т.б. 1986 жылы Албанияда Ноббе мен Гильтнер он тоғыз бүршақтылар түрлері үшін түйнекті бактериялар қоспасы бар коммерциялық препарат – нитрагинді жасап шығарды. Осы күнгі азотобактерин мен нитрагин тыңайтқыштар ретінде түйіндейтін бактериялар мен азотобактериядің биомассасы болып табылады,

оларға тұрақтандырғыштарды (меласса мен тиомочевина) және толтырушыны (бентонит, топырақ) қосады, топырақты азотпен байыту үшін пайдаланылады. Фосфобактерин – фосфордың күрделі органикалық қосылыстарын қарапайым, жеңіл қорытылатын түрге айналдыратын өсімдіктің биопрепаратына жатады. Көбінесе, цитрогин және азотты бактериялар препараттары топырақта байланысқан азотпен байыту үшін қолданылады.

**Эубиотикалық препараттар** – пропиолвит, пропиацид – пропион қышқылы және ацедофилдік бактериялар негізінде, ауылшаруашылық мал төлдері мен құстардың балапандарының асқазан-ішек ауруларының алдын алу мен емдеу мақсатында қолданылады. Антибиотиктер тамақ өнеркәсібінде тез бұзылатын өнімдерді, мысалы, балық, ет, қатты және жұмсақ ірімшік, түрлі көкөністер сақтау үшін консервант ретінде пайдаланылады. Кейбір антибиотиктер, мысалы низин (*Streptococcus lactis* синтездейді), субтилин (*Bacillus subtilis* синтездейді) – томаттарды, жасыл бұршақтарды, түсті орам жапырақтарды, көкөністерді, т.б. консервілегенде қолданады. Оны қосқанда көкөністердің термиялық өңдеуі әжептеуір жұмсарады, бұл витаминдердің, дәмдік сапасын және консервіленген өнімнің консистенциясын сақтауға мүмкіндік береді. Тағам өнеркәсібінде жиі қолданылатын антибиотик низин сүтқышқылды стрептококк *Streptococcus lactis* себіндінен бөлініп алынады. Низин грамм оң және қышқылдың әсеріне төзімді бактериялардың дамуын тежейді, ал грамм теріс бактерияларға, ашытқы және зең саңырауқұлақтарына әсер етпейді. Бұл антибиотик пневмококктар, стрептококктар, *Bacillus*, *Clostridium*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Lactobacillus*, *Corynebacterium* әр түрінің, *Streptomyces*, *Micrococcus pyogenes* кейбір түрлерінің дамуын тежейді, бірақ *E.coli*, *Salmonella tufhi*, *Shigella* және *Neisseria* кейбір түрлеріне әсер етпейді. Низиннің биологиялық белсенділігі  $\alpha$ ,  $\beta$  – қанықпаған аминқышқылдардың,  $\alpha$ ,  $\beta$ -дегидроаланин мен  $\beta$ -метилдегидроаланиннің болуына байланысты. Низин оған сезімтал бактериялардың спораларына әсер етеді. Споралар вегетивті жасушаларға қарағанда катиондарға бай келеді, ал низин катиондық детергент түрінде әсер етеді. Низин споралардың сыртында адсорбцияланады, споралар дамып жатқан уақытта олардың цитоплазмалық қабықшаның өткізгіштігін бұзады, сонымен бактериялар жасушаларының өсуін тежейді. Низин биологиялық маңызды заттардың сульфгидрил (SH) топтарымен реакцияласады да, оларды алмасу реакциялардан шығарады. Низин өндіргенде

*Streptococcus lactis* продуценттерді стерилдейді, рН 6,5-6,8, қоректік ортада колбаларда өсіреді. Қоректік ортаға көміртек атомдарының көзі ретінде глюкозаны, азотпен байытылған пептон, казеин гидролизатын немесе ашытқының автолизатын, органикалық қышқылдардың аммоний тұздарын қосады. Бұл жағдайда антибиотиктің жоғары шығымы байқалады. Низин медицинада пайдаланылмайды, бірақ тағамдық биотехнологияда кең пайдаланылады.

Триходермин мен трихоцетин (*Trichoderma sp.* бөледі) – көкөністік, дәндік және техникалық дақылдардың тамыр шіруімен күресу үшін де керек. Фитобактериомицин (*Str.lavandula* бөледі) бактериоздың, тамыр шіруіне қарсы профилактика мақсатымен үрмебұршақ, бидайдың, соя тұқымдарын өңдеуде. Бластицидин (*Str.griseochromogenes*-дан бөліп алады), күріштің саңырауқұлақтық ауруын емдеуде. Тағам өнеркәсібінде пайдаланылатын антибиотиктерді медицинада қолданбауы керек. Бұл адам үшін ауру тудыратын микроорганизмдерде антибиотиктерге төзімділіктің пайда болуы мен таралуының алдын алумен байланысты. Антибиотиктер ауыл шаруашылығы үшін емдік препарат ретінде өте керекті зат, соның ішінде мал, құс, ара, өсімдік шаруашылықтарында, ал жеке арнайы антибиотиктік заттар өсуін реттеушілер ретінде пайдаланылады.

1966 жылы алғаш рет жануарлар азығына немесе кейбір жағдайларда тағамдарға қоспа ретінде пайдалануға арналған балдырлардың, бактериялардың, ашытқылардың және саңырауқұлақтардың бүтін түрде кептірілген, өлі жасушалар үшін «біржасушалылардың белогы» немесе SCP (Single Cell Protein) термині ұсынылды. **Микробты биомассаны** ақуыздардың орнына пайдалану идеясын Дельбрюк жариялады. Қазіргі кезде биотехнологияның ашытқы жасушаларынан ауылшаруашылығына қажетті ақуыз өндіретін саласы қарқынды дамуда. Мәселен, ашытқылардың биомассасының екі еселенуіне 3 сағат, ал торай мен балапандар үшін 30 тәулік қажет. Сонымен қатар ашытқыларды дақылдау үшін субстрат ретінде – клетчатка, метан, мұнай өндіру орындарының қалдықтарын және басқада арзан шикізаттар қолданылады. Құрғақ биомассаның 40-65%-ға ғана ақуыздан тұратындығы белгілі, мұндай ақуыздардың адам және жануар организміндегі 80–90%, ал өсімдік тектес ақуыз 80%, жануар тектес ақуыз 100% қорытылатындығы көрсетілді. Жем қоспалары – жемнің биологиялық құндылығын жоғарылатуға және жануарлардың ішек микрофлорасын қалыпқа келтіруге арналған қосындылар. Жем қоспа-

ларын алудың ең тиімді әдісі микробиологиялық әдіс, яғни микроорганизмдерді пайдалану. Мысалы, ашытқыларды өсіру арқылы жемдік ақуыздарды алуға болады. Қазіргі таңда үлкен көлемді өнеркәсіптік өндіріске қажетті микроорганизмдердің екі түрі ғана белгілі. Бұларға *n*-алкандарға жататын *Candida* тұқымдасына жататын ашытқылар және *Methylophilus methylotrophus* бактериялары жатады. Сонымен бірге, ақуызды балдырлардан және бактериялардан алуға болады. Балдырлардан алынған ақуыздар тек қана тағамдық мақсаттарда емес, сонымен бірге жем қоспаларында да қолданылады. Фототрофты қоректену және биомасса түзілуі кезінде олар атмосфералық көмірқышқыл газын қолданады. Техникалық жағынан осылардың ішінен ашытқылар ең жақсысы. Олардың ең басты артықшылығы олардың технологиялылығында: ашытқыларды өндірістік жағдайда өндіру оңай. Олар өте жылдам көбейеді, жат микрофлораға тұрақты, кез келген қорек көзіне тез бейімделеді, оңай бөлінеді, ауаны спорамен ластамайды. Ашытқы жасушасының 25% құрғақ заттар. Ашытқы ақуызының биологиялық бағалылығы оның құрамындағы ауыстырылмайтын аминқышқылдарына байланысты.

Бір жасушалы организмдер ақуызын өндірудің артықшылығы орасан зор. Мысалы, 500 килограмм ашытқы бір тәулікте 80 тонна ақуыз береді. Осындай салмақтағы өгіз организмінде бір тәуліктегі жиналатын белок мөлшері 400-500 грамды құрайды. Микроорганизмдерді өсіру арнайы ферментерлерде, үздіксіз дақылдау әдісі арқылы жүргізіледі. Алынған биомассаны дақылдық қоректік ортада сепарациялау және сүзу (фльтрациялау) арқылы бөліп алады әрі қарай оны жуады, концентрлейді және 80-90°C жылуымен ашытқыларды залалсыздандырады. Ондай әдіспен алынған қаймақ тәрізді қою биомассаны ыстық бумен үрлеу арқылы кептіреді, одан кейін қораптарға салынып, тұтынушыларға жіберіледі.

Бір жасушалы организмдерді өсіріп алудың тағы бір жолы – субстрат ретінде өнеркәсіптік қалдықтарды пайдалану. Оған мысалы, қағаз шығаратын өнеркәсіптен өңделген сульфидті ерітінді жатқызуға болады. АҚШ-та бұл ерітінділерде тағамдық ашытқыларды өсіреді. Мал азықтық ашытқы саңырауқұлақтар ақуызы аса құнды. Онда басқа өнімдерде кездеспейтін, мал организміне аса қажетті лизин амин қышқылы бар. Сонымен қатар мұндай жемде В тобына жататын витаминдер, темір, мыс, мырыш, кобальт сияқты микроэлементтермен қатар фосфор, кальций иондары жеткілікті. Ашытқы саңырауқұлақтар жемдің дәмін жақсартта-



ды және түрлі витаминдермен байытады. Мал жем азықтың ашытқы саңырауқұлақтарды өсіру үшін әдетте ағаш ұнтақтары және өсімдік қалдықтары (жүгері тамыры, сабан, мақта қауашағы) қолданылады. Мал жем азығына микробты ақуызын қосқанда олардың өнімділігі артады және одан өнімнің өзіндік құны да төмен болады. ТМД елдерінде жемдік азық ретінде ағаш гидролизаты және мұнай көмірсутегілері негізінде микробтық ақуызды көп тоннажды өндіру өндірісі құрылған. Өндірістегі ашытқылардың бір жылдық өнімі 1 млн тоннаға тең. Бұл өнімде шамамен 20 млн тонна аралас жемдік азықты және тауық шаруашылығы мен шошқа шаруашылығында қосымша 1 млн. тонна етті ақуызбен байытуға мүмкіндік беретін 60%-ға жуық протеин болады.

Микроорганизмдер ылғалды жерде жақсы тіршілік ететіндіктен, көптеген азықтарды сақтағанда ылғалды реттеу қажет. Шырынды мал азығын даярлау үшін сүрлеу әдісі пайдаланылады. Сүрлеу дегеніміз – микробиологиялық және химиялық факторларды пайдалана отырып, жемшөпті маңызды биологиялық қосылыстармен байыту және сақтау. Сүрлеу – сәлді өсімдік массасын консервілеудегі микробиологиялық және биохимиялық үдіріс. Сүт қышқылды бактериялар түзетін қышқылды реакция ортасы жемді сақтаудың негізгі талабы. Микробтар көмегімен түрлі органикалық қышқылдар, витаминдер, амин қышқылдары түзіліп, азық сапасы едәуір жақсарады. Сапалы сүрлемде сүт қышқылы 1-1,5% болады. Осы сүт қышқылы көмегімен жем ұзақ уақыт бойы бұзылмай сақталады, яғни консервіленеді. Сүт қышқылының қажетті мөлшерде түзілуі үшін сүрленетін жемде жеткілікті мөлшерде қант пен оның эпифит микроорганизмдерінің құрамында сүт қышқылы бактериялары мол болуы тиіс. Ұйытқыны сүрлеу кезінде дұрыс қолданса сүт қышқылды ашу үдерісі жоғарлап, жағымсыз микробиологиялық үдерістерді жоюды, нәтижесінде құнды жем алынады. Биологиялық қасиетіне келсек, сүт қышқылды бактериялар шіріткіш микрофлораны тежеп, ақуыздың жақсы сақталуын (10-15%), 2-8 есе құрғақ заттың жоғалуын жоюды, құрамындағы А, С, В<sub>12</sub> витаминдерінің сақталуын қамтамасыз етеді. Ұйытқымен жасалған сүрленген жемді мал жақсы жейді, олардың өнімділігі арттырады. Егер сүрленген жемді шошқаға берсе тәулігіне 5,7–12%, сауылым малына берсе 5–7% сүттегі май 0,1% жоғарылайды, сонымен қатар сүттің қышқылдылығы 1% төмендейді. Химиялық консерванттарға қарағанда сүрлеу ашытқылары әлде қайда пайдалы, себебі оның құрамында пайдалы бактериялар бар, токсин және бөтен иісі, нитрат болмайды. Бұл экологиялық таза өнім.

Жалпы сүрлем даярлаудың салқын және ыстық сияқты екі әдісін ажыратады. Салқын әдіспен жемшөпті сүрлегенде онда температура +30...+35°C-дан аспайды. Бұл үшін алдын ала сүрлем салынатын орға шабылған шөпті турап салады да, оны әбден нығыздайды, үстінен ауа енбейтіндей етіп, қымтап жабады. Сонда сүрлемде тез арада органикалық қышқылдар түзіледі, оның басым көпшілігі сүт қышқылы болады. Ыстық әдіспен сүрлегенде орды азыққа бірден толтырмайды. Алдымен жемшөпті қалыңдығын 1,5 метр етіп салады да 1–2 күндей нығыздамай, сол күйінде қалдырады. Сонда мұндай жемшөп өздігінен қыза бастайды да, температурасы +45...+50°C көтеріледі. Бұдан кейін сол шөптің үстіне қалыңдығын сондай етіп тағы да шөп салады. Осы шөп салмағының әсерінен төменгі қабаттағы ыстық ауа жоғары көтеріліп, сонғы салынған шөпті қыздырады. Мұнда жоғары температурада амин қышқылдары мен қанттар өзара әрекеттесіп, организмге жағымсыз меланоидин деген зат түзеді. Сондықтан бұл әдісті қазір шаруашылықта қолданбайды. Бірақ осы әдіспен құнарсыз азықтарды (топан, сабан, құнарсыз қурап кеткен шөптер) және ірі сабақты өсімдіктерді сүрлеуге болады.

Генетика және микроорганизмдер селекциясы институтында треонин аминқышқылды артық мөлшерде синтездейтін микробтық штамды шығарды (мутантық ішек таяқша бактерияға негізділген штамм). Егер треонинмен байытылған ақуызды малға беретін жемге қосса, малдардың салмағы артады да мал шаруашылығына бірнеше миллиард теңге пайда түседі. Гендік инженерия көмегімен треонинді кодтайтын генді бактериялардың геномына енгізіп треонинмен байытылған ақуыздық биомассаны тез арада алуға болады.

### **3.1.3. Микроорганизмдерді экологияда және биоэнергетикада қолдану.**

#### **Биодеградация және биоконверсия**

Адам әрекетінің әсерінен топырақтың және судың органикалық заттары негізгі биотопты құртады, осыған байланысты микроорганизмдер топтарының арасындағы метаболизм процесі өзгереді де, негізгі тазадау процестері бұзылады. Күнделікті ластанған топырақ микрофлорасында 100 грамм субстратты ластаушылар бар деп есептеледі. Қазіргі таңда да тіршілік үшін өте маңызды топырақтың ластануын экологиялық биотехнология зерттеу үстінде. Табиғатта кездесетін түрлі микроорганизмдер топырақпен

өте тығыз байланыстар құрады. Мәселен, бір грамм бақша топырағынан табылған ондаған миллион микроорганизмдер, атап айтсақ, сапрофиттер, саңырауқұлақтар, олигонитрофильдер, азот сініруші бактериялары, түйнекті бактериялар, бактерия жасушаларына жайылған аммонификатор анаэробты азот фиксаторлар. Микроорганизмдермен бірге топырақты тазалаушы микрофлора тобы құралған метаболизмнің нәтижесінде өлген организмдерді қарашіріктерге айналдыруды іске асырылады. Ластанған экожүйедегі микрофлорадан зиянды микроорганизмдер пайда болады. Бұлардан қаншалықта пайданың бар немесе жоғы жайында биотехнологтар зерттеу жұмыстарын жүргізуде, жалпы техногендік және антропогендік қауіпсіздіктер экологиялық баланстың санитарлық жағдайын төмендетеді.

Экологиялық биотехнологияның бірнеше бағыттары бар және олар алуан түрлі бұл – **биodeградация**, яғни тіршіліктегі зиянды заттарды жою болып табылады және **биоконверсия** – керегі жоқ зиянды заттардың қалдықтарын төгіп тастамай, оларды барынша қажетті пайдалы заттарға айналдыру ретінде жүргізіледі. Әсіресе ауыл шаруашылығына үлкен септігін тигізетін бағыттары әрі пайдалы, яғни бұл – биогаз алу үшін және тағы да басқа түрлі жолдарды қарастырады. Мысалы, биоремедиация деген бағыт – табиғатта адамдардың қатысуынсыз қамтамасыз етілетін экожүйеде табиғатты өз бетінше тазартушы. Экобиотехнологтардың көмегімен топырақтағы органикалық қалдықтарды жасанды ыдыратады (утилиздейді), яғни бұны **биоремедиация** дейді. Бұл сөз грек тілінен аударғанда *bio* – өмір, *remedio* – пайдалы немесе емдеу деген мағынаны білдіреді. Биоремедиация жоғарғы қарқынды түрде ластанған қоршаған ортада экологиялық және гигиеналық қауіпсіздіктерді қалпына келтіруде немесе сақтап қалуда ерекше рөл атқарады. Яғни бұл жағдайда қоршаған ортаның қалпына келтірілуі микроорганизмдердің қатысуымен жүзеге асып отырады. Тазаланған орта немесе өңделген қалдықтардың жоғарғы ерітінділерінен емдік қасиеті бар микроорганизмдер тобын шығаруға болады.

Әрине, бұл үдерістер жасанды орталарда іске асырады. Микроорганизмдердің мүмкіншіліктері шексіз, мәселен олар күрделі органикалық қосылыстарды деградациялау, трансформациялау арқылы ыдыратуға қабілетті және олар қоршаған ортаның химиялық заттармен ластану дәрежесін төмендетуге үлесін қосады. Микроорганизмдердің адсорбциялануға қабілеттіктері сұйылтылған ертінділерден (мысалы, металлургиялық өнеркәсіптің ағын сулары-

нан) сирек кездесетін және түрлі-түсті металдарды бөліп алуға пайдалынады (биогeотeхнологияда).

Бүгінгі биотeхнологияда жасалып жатқан игі шаралардың бірі – түрлі проблемаларды шешу үшін арнайы биопрепараттарды жасау жұмыстары іске асыру. Мәселен, биологиялық препараттың бір түрі – «Микрозим™». Осы биопрепарат арқылы экожүйедегі судың, топырақтың ластануы жайындағы проблемалардың біразын шеше аламыз. Яғни бұл биологиялық тұрғыдан ағын суларды тазарту. Экологиялық жағдайларды шешуге барынша септігін тигізетін биопрепараттардың бізге мәлім түрлері – «Микрозим™», «Гриз Трит», «Вэйст Трит», «Дэйри Трит», «Септи Трит», «Петро Трит». Осылармен ағын суларды тазарту және тағыда басқа процестер іске асырылады. Экожүйені тазарту нәтижесінде биологиялық баланс қалпына келеді.

Қазіргі таңдағы ауаның ластануы үлкен экологиялық шығынға әкеліп соқтыруда, осы мәселені шешу жолында экотeхнологтар қызмет етуде. Ластанған ауаны тазартуда түрлі биотeхникалық құралдар орнатылуы тиіс. Мысалы, биогаз саласында бүгінде ауаны газдың ластануынан сақтау үшін бензин майына – спирттің бір 30-40% қосса, онда бензин құрамы өзгеріп, экологияға барынша аз әсерін тигізеді және «биоотын» мәселесін шешеді. Жалпы ағын суларды ластандыратын заттардың табиғаты және концентрациясы оның шығу көзіне байланысты болады.

Ағын сулар өнеркәсіптік және тұрмыстық болып екі топқа бөлінеді. Тұрмыстық ағын сулар көбінесе көшелердегі қалдық, қоқыс, жуғыш заттармен ластанады. Олар суда (99%) суспензияланған қатты және ұшқыш заттар түрінде кездеседі. Суспензияланған қатты заттардың көп бөлігі целлюлозаның қосылыстары болып табылады, ластанғыш органикалық компоненттерге май қышқылдары, көмірсулар мен ақуыздар жатады. Осы заттардың ыдырауы нәтижесінде түзілетін өнімдер тұрмыстық ағын суларға жағымсыз иіс береді. Бұл судың микрофлорасы әр алуан болып келеді. Оның құрамына әртүрлі топырақ және ішек микроорганизмдердің аэробты, облигатты және факультативті аэробты түрлері бактериялар, ашытқылар, саңырауқұлақтар мен зеңсаңырауқұлақтары және вирустар кіреді.

Соңғы кезде қалдық ағынды сулар, біріншіден, су қоймаларындағы тірі мекендеушілерге зиян келтіреді, екіншіден, қалдықтарды өндеудегі аэробты және анаэробты процестерге қатысатын микроорганизмдердің қырылуына әкеледі. Қорыта айтқанда, био-

ремедиация судың, топырақтың және мұнай қорларының түрлі қалдықтарын пайдаланып, өнімді процесті іске асырады.

Кейбір микроорганизмдерде, мысалы *Pseudomonas* туысында арнайы оксидоредуктаза мен гидроксилаза деген ферменттер бар. Олар күрделі көмірсутектер мен әртүрлі ароматикалық заттардың, атап айтса, толуол, бензол, ксилолды ыдыратады. Осы ферменттерді кодтайтын гендер: *OCT* – октан мен гексан ыдырауына, *XYL* – ксилол мен толуол, *NAH* – нафталин, *SAM* – камфораның ыдырауына жауапты гендер плазмидалар құрамында бар. 1979 жылы Чакрабарти сол кезде «General electric» компаниясымен бірлесіп, *XYL* және *NAH* бар плазмидаларды сәтті будандастыру арқылы алды, сонымен қатар *SAM* және *OCT* плазмидаларының бөліктері рекомбинантты гибридті (будан) плазмидалар алынған. Бұл штамм тазартылмаған мұнайда тезірек өседі. Бактериалды тазартудың химиялық тазартудан артықшылығы: қоршаған ортаны ластайтын жаңа бір заттың пайда болмауы.

**Мұнай өндіру өнеркәсібі.** Қазіргі уақытта қоршаған ортаның химиялық ластануы, осы энергия тасушыларын өндіру, тасымалдау және өндеудің орасан ауқымына байланысты, соның ішінде мұнай және одан өндірілген өнімдері ерекше қауіп төндіреді. Мұнай өндіруге байланысты ең өзекті тақырып кәсіптердегі сияқты шегінен тыс құрғақта да, су алаптарының акваторияларында да шикі мұнайдың төгілуін жою болып табылады. Жаппай ластану қауіпті мұнайлық ластанумен күрес әдістерін әзірлеуді ынталандырады. Соңғы уақытта микробиологиялық әдіске көп көңіл бөлінуде. Бұл әдістің сөзсіз артықшылығы тиімділік, үнемділік, экологиялық қауіпсіздік, технологиялық бейімділік және екінші рет ластанбауы болып табылады. Бүгінгі күнде су қабатынан да, құрғақ жер қабатынан да мұнаймен ластануды толық жоюдың бір де бір тәсілі табылмай отыр. Химиялық нейтралды материалдар негізіндегі сорбциялық тәсілдер мұнайды экологиялық таза әдістермен жою мәселелерін шешуге мүмкіндік береді. Мұнай сіңіретін сорбенттер ағынды суларды тазартқан кезде де, мұнай төгілулерімен күрестің барлық кезеңдерінде де пайдалануы мүмкін. Мұнай өндеудің қалдықтарын пайдаға асырудың жаңа бағыты Массачусетс университетінің ғалымдарының бактериялар өндіретін энергетикалық қондырғыны әзірлеуі болып табылады. Отын ретінде кез келген органикалық қалдықтарды, соның ішінде мұнай өндеудің қалдықтарын пайдалануға болады. Құрылымының конструкциясы қарапайым, жақында тіршілік етуі туралы белгілі болған бактерияның

түрі ғана дағдылы емес. Оттегіні талап етпей, көмірсутектерді толық ыдыратып, олар электрондарды тіршілік етуінің жанама өнімі ретінде береді. Мұндай экологиялық қондырғыда электр энергиясын алу мен мұнай өңдеудің қалдықтарын пайдаға асыру пештерде өртегеннен едәуір құнды болып көрінеді.

Көптеген дамыған елдерде *қайта қалпына келетін* (ҚҚК) *энергия көздерінің* пайдаланылуына көп көңіл бөліп жатыр, өйткені олар дәстүрлі энергия көздерінің (көмірдің, мұнайдың, табиғи газдың) пайдаланылуын кемітуіне, қоршаған ортаның экологиясын жақсартуға және қосымша жұмыс орындарының құрылуына себепкер болады. Биотехнологиядағы *биоэнергетика* саласында биогаз бен микробты этанол қолданылуда.

Фотоэлектрлік батареялар, күн жылытушылар, жел және биотермалдық сулар энергиясы негізіндегі шағын электр станциялары, биомассаны жаңартатын энергия көзі ретінде пайдалану жөніндегі әзірлемелер, көптеген жобалар – бұл өткен жүзжылдықтың 70 жылдардың жобалары. Бүгінде жаңартатын ресурсты, атап айтқанда, биомассаны тарту идеясы бар. Егер өсімдіктер фотосинтез көмегімен жыл сайын көмірсудың 30 миллиард тоннаға жуығын бекітетінін ескерсек, ал мұнайды біз он есе аз жоямыз, мұнда ойланудың себебі бар. Биологиялық ресурстар есебінен энергетикалық базаны кеңейту нақты жағдайларды мұқият бағалау мен жүйелік жақындау кезінде ғана мүмкін. Биомассаны пайдаланудың ең тиімді тәсілі – кейіннен газдық турбиналарда қосылуымен оны газдандыру болады. Принстон университетінде жүргізілген алдын ала есептеулер, биомассаны газдандыру өнімдерінде жұмыс істейтін турбогенераторлардың дәстүрлі жылу, ядролық және гидравликалық энергия қондырғыларымен бәсекелесе алатынын көрсетті. Ондай турбогенераторларды қолданудың ең перспективті салалары жақын болашақта биомассаның үлкен көлемдері жинақталған экономиканың салалары (атап айтқанда, қант қамысын өңдейтін қант және шарап, темекі зауыттар) болуы мүмкін. Осылайша, Бразилияда шарап-темекі кәсіпорындарына биомассаны пайдалану кезінде электр энергиясы артылады, оны іске асыру спиртті мұнайдан арзан болады.

Биоэтанол – бензиннің нағыз алмастырушысы болып табылады. Биоэтанол алуда жүзім ашытқылары пайдаланылады. Стэнфорд университетінің ғалымдары *Sacharomyces cerevisiae* ашытқы түрлерінен болашақта биоэтанол алуға болатын үдерісте өте маңызды рол атқаратын ген боліп алды. Ғалымдар геномды анықтаудағы

жаңа технологиялар мен әдістерді пайдалана отырып ашытқы саңырауқұлақтарының белгісіз қасиеттерін ашты, яғни бесатомды көміртек атомының этанолға айналуы секілді. Дж. Венгер мен К. Шварц ашытқы саңырауқұлақтарының ксилозаның ашу үдерістерін ашты және бұл үдеріске жауапты *XDH1* генін бөліп алды. Табиғи ашытқылардың қабілеттілігі әлі де болса аздау және олар ашытқыларды генетикалық өзгертілген түрге алмастыруға қабілетсіз болып келеді. Этанолды алу үшін жетпіс жыл бойы *Saccharomyces cerevisiae* X-11 рессасын пайдаланып келеді. Этанол өндірісінде шикізат ретінде әртүрлі көмірсутегі бар өсімдік тектес материалдар – бидай дәні, картоп, зақымдалған қант қызылшасы, ағаш ұнтағы, меласса және ауыл шаруашылық өсімдіктерді өндеудегі қалдықтар қолданылады. Спирттік ашытқыларды мерзімді дақылдау кезінде бастапқы концентрациясында 20-25% қанттан 10-13% этанол түзіледі. Ферментация уақыты 48-72 сағат. Бұл әдіс 25,5 кг бидайдан 8,7-9,8 л спирт және 7,7 кг құрғақ зат қалдықтарын алуға мүмкіндік береді. Целлюлозалы өсімдік шикізаттары қысым әсерімен қышқылдық гидролизге ұшырайды. Алынған гидролизат шамамен 3,2-3,5% редуцияланатын қанттардан яғни глюкоза, галактоза, манноза және пентозалардан тұрады. Этанолдың биотехнологиялық өндірісі дәстүрлі кішігірім зауыттарда жүзеге асады және өндірістің шектелуі шикізаттың болуымен байланысты. Соңғы кезде зерттеушілердің назарын спирт өндірісінде, субстрат ретінде екіншілік шикізаттарды қолдану мәселелері қызықтыруда. Мәселен, сүтті және майсызданған сүтті ірімшік, сүзбе, казеин және әр түрлі сүт-белоктық концентраттарды өндеуде түзілген екіншілік шикізат – сүт сарысуын пайдалануға көп көңіл бөлінуде. Сүт сарысуы сүттің 50-75% құрғақ заты мен сүт қантылактозаның 4,5% мөлшерінен тұратын биологиялық бағалы және құндылығы жоғары шикізат болып табылады. Сонымен бірге, сүт сарысуынан этанолдан басқа ақуыздар және спирттен кейінгі ашылған заттар сияқты аралық өнімдер түзіледі. Этанолды сүт сарысуынан өндіру, картоп немесе бидай шикізатынан өндірумен салыстырғанда экономикалық тиімділігі жоғары.

Осы заманғы техникалық **биоэнергетикада** органикалық қалдықтарды отын мен энергияның техникалық ыңғайлы түрлеріне айналдырудың екі негізгі бағыты бар:

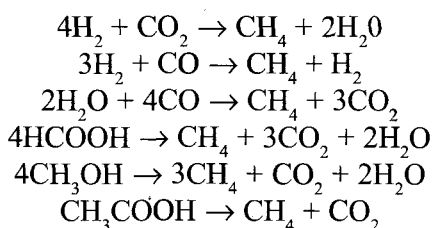
- 1) *термохимиялық конверсия* (тікелей өртеу, пиролиз, газдандыру, сұйықтау синтез);
- 2) *биоконверсия* (биогазды, спирттер, сутегіні, органикалық қышқылдарды, өсімдік майларын және т.б. алу).

Бүкіл дүниежүзінде дәстүрлі емес энергия ресурстарының көзі ретінде биогаз жоғары қызығушылық туғызып отыр. Биогаз – биомассаның метан ашу процесі арқылы алынатын газ. **Биогаз** – бұл 65% метан, 30% CO<sub>2</sub>, 1% H<sub>2</sub>S, усар газының N, O<sub>2</sub>, H<sub>2</sub> қоспасы болып табылады. Биогаздың негізгі артықшылығы қайта қалпына келетін энергия көзі. Мысалы, 28 м<sup>3</sup> биогаз энергиясы, табиғи газдың 16,8 м<sup>3</sup> энергиясына, 20,8 л мұнайдағы, 18,4 л дизель отынға эквивалентті. Биогазды өндіру атмосфераның метан газымен ластануына жол бермейді. Көміртегі газымен салыстырғанда метан газы жылы-жай эффектісінің түзілуіне 21 есе артық әсер етеді, сондай-ақ метан газы атмосферада 12 жыл сақталады. Атмосфераның метан газымен ласталуын болдырмау – әлемдік жылуды болдырмаудың ең тиімді әдісі болып табылады. Өнделген көң, барда, тағы басқа қалдықтар ауыл шаруашылығында тыңайтқыш ретінде пайдаланылады. Бұл химиялық тыңайтқыштарды қолдану мөлшерін азайтады, жер асты суларының ластануына жол бермейді.

Биогаз алу үшін метаногенді ашу немесе *биометаногенезді* (анаэробты ашу үдіріс) жүзеге асырады. Биометаногенез үдірісінде 190-нан астам әртүрлі микроорганизмдер қатысады және де оның 3 сатысы бар. Биомасса құрамындағы ерімейтін органикалық заттар қарапайым органикалық қосылыстарға ыдырайды. Бұл сатыны гидролиз деп атайды, ол ацетогенді бактериялардың қатысуымен жүзеге асады.

Екінші сатысында (ацидогенез) гомоацетатті бактериялардың қатысуымен қарапайым органикалық қосылыстардың бір бөлігі гидролиздік тотығуға ұшырап, нәтижесінде ацетат, көмір қышқылы газы және бос сутек түзіледі.

Үшінші саты метан түзуші бактериялардың (*Methanotrix*, *Methanosarcina*, *Methanococcus*, *Methanogenium*, *Methanospirillum*) қатысуымен өз алдына екі процесс арқылы жүзеге асады. Бактериялардың екі тобы (*мезо- және термофилді метанды бактериялар*) екінші сатыда түзілген қоректік заттарды метанға CH<sub>4</sub>, суға H<sub>2</sub>O, көміртегі оксидіне CO<sub>2</sub> айналдырады:





Метаногенез үдерісіне бірнеше факторлар әсер етеді:

- температура;
- орта ылғалдылығы;
- рН шамасы;
- С : N : P қатынасы;
- субстраттың берілу жиілігі;
- бәсеңдетуші заттар;

Мезофилді метанды бактериялардың температуралық оптимумы 30-40°C, рН 6-8 ал термофилді бактериялардың оптимумы 50-60°C болады. Метаногенді бактерияларымен қатар жіптәрізді таяқшалар, ланцент тәрізделер, коккалар көміртегі оксиді мен сутекті метан мен суға айналдырады және құмырсқа қышқылын ацетон қышқылына және метан мен көміртек оксидіне айналдырады. Биогазды көміртегі газдан тазартқаннан кейін биометан алынады. Метаногенді бактериялар сазды батпақты аудандарда кең таралған, олардың әсерінен батпақ газы – метан түзіледі. Сондай-ақ, олар күйіс қайтаратын сүтқоректілер мен адам ішектерінде тіршілік етеді (метеоризмге жауапты). Метаногендер мұхит түбіндегі археялардың метан биосинтездейтін, сульфат түзілетін аудандарда таралған.

Биогазды өндіру үшін *пайдаға асатын органикалық шығарындылар*: көң, тезек, құс саңғырығы, меласса және дән спирт бардасы, қызылша сықпасы, фекалды қалдықтар, балық және мал сойысынан қалған қалдықтар (қан, май, ішек), шөп, тұрмыстық қоқыстар, сүт зауыт өнімдерінің қалдықтары (тұзды және тәтті сүт сары суы), биодизель өндірісінің қалдықтары (мысалы, рапстан алынған техникалық глицерин), шырын өндірісінің қалдықтары (көкөніс, жеміс-жидек, жүзім, балдырлар), крахмал, сироп өндірісінде шығарылған қалдықтар, картоп өнімдерінен қалған қалдықтар т.б. Биогаз өнімі оны өндіретін шикі зат табиғатынан және мөлшеріне тәуелді болады. Биогазды есептеуде құрғақ зат (КЗ немесе ағылшынның TS) немесе құрғақ зат қалдығы деген ұғымдар пайдаланылады. Практика жүзінде 1 кг құрғақ заттан 300-500 литр биогаз алады. Белгілі бір шикі заттан алынған биогаздың шығымын анықтау үшін зертханалық зерттеулер жүргізу керек немесе анықтамалық мәліметтерге сүйеніп, майлардың, ақуыздың және көмірсулардың мөлшерін айқындау керек. Соңғыларды анықтау барысында тез ыдырайтын (фруктоза, кант, сахароза, крахмал) және баяу ыдырайтын заттардың (целлюлоза, гемицеллюлоза, лигнин) арақатынасын білу маңызды. Шикі зат құрамын



*20-сурет.* Биогаз өндіретін метанотенк

айқындау арқылы, әр заттан шығатын газ шығымын жеке анықтап, сонында оларды қосу арқылы жалпы шығымды есептеп алуға болады. Тұрмыстық қоқыстардан алынатын биогаздың бір түрі бұл қоқыс газы.

Биогаз өндіретін қондырғыларға *метанотенк* жатады (*20-сурет*). Метанотенктерде анаэробты ашыту ең көп таралған өндірістік әдіс болып табылады. Өндірістік қондырғыда: гомогенизаторлар, қатты (сұйық) шикізат салатын жабдық, реактор, араластырғыштар, газгольдер, су мен жылуды араластыратын жүйе, газ жүйесі, насостық станция, сепаратор, бақылау жүйесі, қауіпсіздік жүйесі сияқты құрылғылар болады (*қосымша, сурет 1*). Шикізат қалдықтары насос станциясы немесе қатты (сұйық) шикізат салатын құрал арқылы реакторға беріледі. Реактор темір бетоннан құралған, ішінде миксерлері бар, жылытқыш жүйесі жұмыс істейтін резервуар, реакторда қалдық заттармен қоректенетін «пайдалы бактериялар» тіршілік етеді. Бактериялардың тіршілік ету әрекетінде биогаз түзіледі.

Бактериялардың тіршілігін қолдау үшін оларға қорек көзі – шикізат қалдықтары, сондай-ақ  $35^{\circ}\text{C}$  жылу қажет. Сонымен қатар, биомассаны оқтын-оқтын араластырып тұру керек. Түзілген биогаз газгольдерлерде жинақталады, осыдан кейін биогаз тазартқыш

жүйеден өтіп, тұтынушыларға (қазандықтар мен электрогенераторлар) беріледі. Реакторға ауа жіберілмейді, себебі биогаз алу процесі анаэробты жағдайларда іске асады. Кейбір шикі заттардың ашуына арнайы екі сатылы технология қажет. Мысалы, құс саңғырығы мен спирт бардасынан кәдімгі реакторда биогаз алу мүмкіндігі болмайды. Мұндай шикі заттарды өңдеу үшін қосымша гидролиз реакторы қажет. Мұндай реактор орта қышқылдық деңгейін бақылап, ондағы бактериялардың күшті қышқыл немесе күшті сілтіден қырылып қалуынан сақтайды.

Биогаз өндірісте электр энергия, жылу немесе бу және автокөліктерге жанар-жағар май ретінде қолданылады. Биогаз қондырғыларын фермалардың, құс фабрикалардың, спирт және қант зауыттарының, ет комбинаттарының жанынан арнайы тазартқыш жабдықтар ретінде салуға болады. Биогаз қондырғылары ветеринарлық-санитарлық зауыттарды алмастыра алады, яғни өлекселерден ет және сүйек ұнын өндірудің орнына биогаз өндіруге пайдалануға болады. Ауыл шаруашылығы өндірісінде, егін шаруашылығында органикалық тыңайтқыштардың үнемі жетіспеушілігі, мал шаруашылығындағы фермаларда мал қалдықтардың болуы биогазды өндіру үшін шикізаттың мәселесін, ал өңделген шикізат тыңайтқыштардың жетіспеушілігін, қалдықтар мәселелерін шешіп электр энергиясымен қамтамасыз ете алады.

Өндірісі дамыған елдердің ішінде Данияның жалпы энергобалансының 18% жуығы биогаз өндірісі үлесіне тиеді. Биогаз өндіретін ірі қондырғыларды пайдалану жағынан жетекші орын алатын ел – Германия. Биогаз қондырғылары Қытайда көп таралған, онда бір жылда 7 млрд. м<sup>3</sup> жуық биогаз өндіріледі, бұл 60 млн. шаруаны жылумен қамтамасыз етеді. Швейцария биогазбен жүретін автобустарды жасап шығарады.

### **Бақылау сұрақтары:**

1. Қандай биологиялық белсенді заттарды *in vitro* жағдайында өсірілетін жасушалар арқылы алынады?
2. Антибиотик-продуценттерді табудың негізгі кезеңдері қандай?
3. Антибиотиктерді алу үшін қандай технологияларды пайдаланады? (гентамицин сульфат антибиотикті алу технологияның мысалында)
4. Вакциналар деген не және вакциналар қалай ерекшелінеді?
5. Вакциналарды алу тәсілдері қандай?
6. Биодеградация, биоконверсия, биоремедиация дегеніміз не?
7. Ластанған ағынды суларды тазарту мәселелері неде?

8. Мұнай экологиялық таза өндіру өнеркәсібінің маңызы неде?
9. Биогазды алу технологияның қандай кезеңдері бар?
10. Метанотенк қандай құрылғылардан тұрады?

## 3.2. Өсімдіктер биотехнологиясы

### 3.2.1. Биологиялық белсенді заттар және өсімдік тектес өнімдерді алу биотехнологиясы

Өсімдік тектес биологиялық белсенді заттар химиялық синтезі іс жүзінде мүмкін емес шексіз әртүрлі материалдарды ұсынады. Өсімдік тектес өнімдердің ауқымды тұтынушылары тамақ өнеркәсібі және сусындар болып қалып отыр және 2003 жылға олардың тұтынушылығы 560 млн. долларды құрады. Мысалы, Ресейде қазіргі уақытта женьшень және қызғылт родиола жасушаларының биомассасы негізінде медициналық және парфюмерлік препараттардың шығарылуы жүзеге асырылуда. Өсімдік жасушалары дақылдарын пайдалануымен биологиялық белсенді және дәрілік препараттарды алу кең таралып, үлкен болашағы бар.

Биосинтездік өнеркәсіпте қажетті өнімдерді *биотрансформация* арқылы алуға болады. Жасушалардың *in vitro* жағдайында биотрансформация жүргізуге мүмкіншілігі болатындығы дәлелденген, яғни кейбір биологиялық белсенді заттар арзан қарапайым бастаушы заттармен синтезделеді. Бұл қарапайым бастаушы заттар химиялық немесе микробиологиялық жолмен өзгертеле алмайды, тек қана өсірілетін жасушалардың ферменттерінің ықпалымен ақырғы бағалы өнімге айналып кетеді. Қоректік ортаның құрамы және басқа өсіру жағдайлары өзгеруі арқасында синтезделетін өнімдердің мөлшері тұрмақ сапасы да өзгереді, соның нәтижесінде мүлдем жаңа, негізінде басқаша әсер ететін қосылыстар пайда болуы мүмкін. Өнеркәсіпте өсіруге жарайтын жасушалар жабайы мен екпе дәрілік және техникалық өсімдіктердің, микробиологиялық өндірістің және химиялық синтездің бәсекесінен озып шығуы қажет.

Өсімдіктер көптеген маңызды заттардың бірден-бір қайнар көзі болып келеді. Маңызды биологиялық белсенді заттарға: алкалоидтар, терпеноидтар, гликозидтар, полифенолдар, полисахаридтар, эфир майлар, ерекше пептидтар мен ақуыздар, таза бояғыш заттар, стероидтар, дәм татымдық заттар, витаминдер, илік заттар

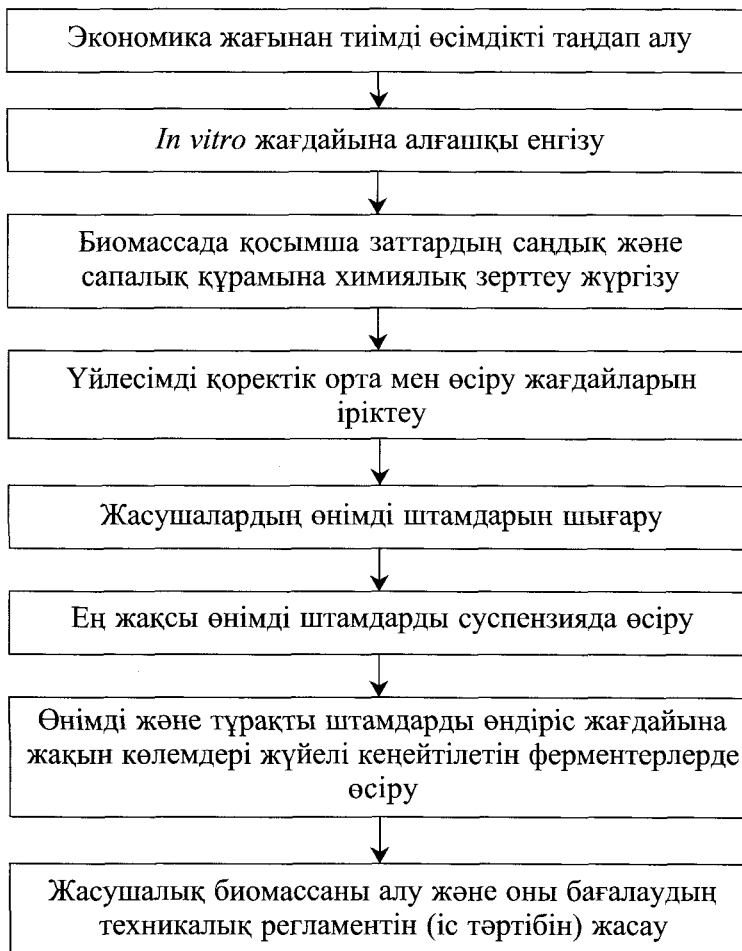
жатады. Өкінішке орай, өсімдік шикі затының қоры табиғатта таусылып бара жатыр. Осыны еске алғанда, клеткалық технологиялардың орны болашақта ерекше зор екенін түсінуге болады. Технологияларды іске асыру үшін зерттеушілер ең алдымен жасушалардың жақсы өсуіне жағдай туғызады, яғни биомассаны жинақтауға, ал одан кейін сол жағдайлардың қосымша метаболиттердің синтезіне әсерін зерттейді /3/.

Өсірілетін жасушаларда *қосымша заттардың қоры жиналуына* бірнеше *факторлар*:

- 1) өсімдіктердің генотипі;
- 2) өсірген жасушалардың әртектілігі;
- 3) фитогормондар;
- 4) қоректік ортаның минералды және органикалық заттар (мысалы, фосфаттар, нитраттар, көмірсулар);
- 5) физикалық-химиялық факторлар – оның ішінде ең маңызды рН көрсеткіші, жарық, температура, газдың құрамы, араластыру тәртібі, аэрация (яғни ауамен, оттегімен қамтамасыздандыру) әсер етеді.

Дағдылы биотехнологияларды бағалы биологиялық белсенді қосылыстарды алу үшін бүтін организмдерді пайдаланса, осы заманғы биотехнология ерікті немесе иммобилденген жасушаларын (немесе иммобилденген ферменттерді) өсіруге сүйенген клеткалық технологияларға негізделген. Өсімдік жасушаларды немесе протопластарды иммобилденуі олардың синтетикалық қасиеттерін, белсенділігін арттады. Иммобилденген жасушаларды алғашқы заттармен көп мөлшерде, бірақ томен концентрацияда қамтамасыз ету керек. Бұл алғашқы заттар биосинтез жолдарында алынып отырған затқа мүмкіншілігінше жақын болуы қажет. Иммобилденген жасушалар ұзақ уақыт өсірілетін болғандықтан, бұл тәсілге өздері табиғи жолмен немесе белгілі факторлардың әсерімен қажетті заттарды сыртқа бөліп шығара алатын жасушаларды қолдану керек. Қажетті затты тек ішінде, мысалы вакуоль мен пластидтерде, жинақтайтын жасушалар иммобилдендіруге жарамайды.

Қосымша заттарды алу үшін *клеткалық технологиялардағы дайындау жұмысының кезеңдері*:



Өсіруге алынатын өсімдіктерде бағалы, экономика жағынан маңызды қосымша заттар айтарлықтай жоғары мөлшерде болуы қажет. Әсіресе бұл жағдайдың сирек кездесетін немесе жоғалып бара жатқан өсімдіктерге қатысы бар. *In vitro* жағдайына енгізу үшін қажетті зат жоғары мөлшерде синтезделетін жеке өсімдіктер алдын ала таңдап алынады. Экспланттардан пайда болған каллустарды қатты ортада өсіреді. Бөлініп жатқан каллус жасушаларында көбінесе қосымша заттардың мөлшері бүтін өсімдіктер мүшелеріне қарағанда аз болады. Бұл тұтас өсімдікте қосымша заттардың синтезі цитодифференцировканың бақылауында болатындығын дәлелдейді.

Қосымша метаболизмді белгілейтін генетикалық ақпарат жүзеге асу үшін ерекше жағдайлар керек. Жасушалардың түріне тән ерекше заттарды синтездеу қабілетін жоғары деңгейде сақтау үшін генетикалық деңгейіндегі әрекеттер мен жасушалық сұрыптауды қолданады. Ең жақсы өнімді штамдарды суспензияда өсіреді, яғни қатты ортада алғашқы шыққан каллустар сұйық ортаға көшіріледі. Өсіру тәртібі өзгергенде штам өзінің сапасын жоғалтпауы керек, сондықтан ол стресс жағдайларына төзімді болу керек. Жетінші кезеңде өнімді және тұрақты штамдарды өндіріс жағдайына жақын көлемдері жүйелі кеңейтілетін ферментерлерде иммобилденген түрде өсіреді. Егер иммобилденген жасушалар осындай жартылай өндіріс жағдайында өсу қарқындылығын сақтап және қажетті заттың синтезін, жинақталуын және оның ортаға бөлініп шығуын өзгертпесе, бұндай штамды ірі масштабтық өндірісте пайдалануға болады. Сонғы кезеңде жасушалық биомассаны алады және оны бағалаудың техникалық регламентін (іс тәртібін) жасайды.

Иммобилденген жасушаларымен қатар инженерлік энзимология көмегімен иммобилденген ферменттерді пайдаланады. Иммобилденген ферменттерді автомат анализаторда қолдану, көп рет көлемді сынамалардың талдауын жүргізуге және көп көлемді сұйықтықтар ағынының көрсеткішін үздіксіз тіркеуге мүмкіндік береді. Әртүрлі өндірісте төменде ферменттердің иммобилденген түрдегі препараттарын кең пайдаланады:

- крахмалдан глюкозальық сироп алу үшін амилазаны;
- глюкозаны фруктозаға изомерлеу үшін глюкоизомераза;
- жеміс-жидек шырындарын жарықтандыру пектинметилэстеразаны;
- инверттік қант алу үшін инвертазаны;
- казеин гидролизатынан және алынған сүт ақуыздарын үздіксіз коагуляциялау үшін пепсинді;
- антибиотиктердің модификациялану реакцияларын катализдеу үшін пенициллинамидазаны және тағы басқа ферменттерді қолданады.

*Төмен сатыдағы өсімдіктер – балдырлар* – көптеген биологиялық белсенді қосылыстардың көзі болып табылады. Мысалы, спирулинада (*Spirulina sp.*) ет өнімдері, бұршақтұқымдас және түрлі жарнақтарға қарағанда В<sub>1</sub> витамині әлдеқайда жоғары. Құрамындағы В<sub>2</sub> витамині бойынша жануартектес өнімдерді де артта қалдырады. РР витамині бойынша спирулина қара малдың бауырын,

бүйрек, тіл, құс пен қоян етінен біршама жоғары, ал фолацин бойынша ол бауыр, бүйрек, ірімшік секілді тағамдарды да артта қалдырады, олардың құрамындағы фолациннің 90%-ы тағамдық өңдеуден өткен кезде жоғалтатынын ескерсек, спирулинаның табиғи түрде пайдалануының әлдеқайда эффективті екенін көрсетеді.

Спирулина құрамында үш бояғыш-пигмент бар: каротиноидтар, хлорофилл және фикоцианин. Жапон және америка дәрігерлерімен өткізілген зерттеулер фикоцианиннің ағзаның лимфалық белсенділігін жоғарылататынын және иммунды жүйесін күшейтетінін көрсетті. Көк-жасыл балдырдан *Chlorella sp.*, ашытқылардан (*Rhodotorula sp.*), актиномицеттерден (*Actinomyces sp.*), мукорлық өңез *Blakeslea trispora*-дан каротиноидтарды алады. Әсіресе,  $\beta$ -каротин – тағам өндірісінде кең пайдаланылатын пигмент.

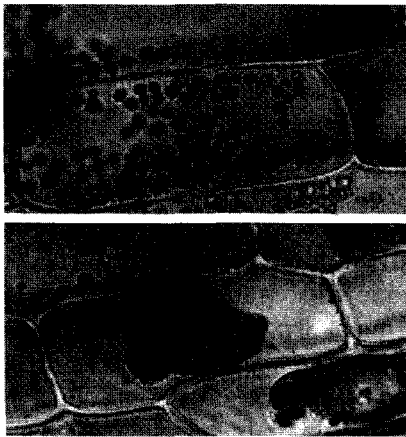
### 3.2.2. Жасушалық инженерия

Ауыл шаруашылығында мәдени өсімдіктердің жаңа сорттарын алу үшін жасушалық инженерияны, гендік инженерияны, жасушалық селекцияны қолдананды. Ал селекциялық үдерісті жылдамдату, жеңілдету, сонымен қатар сауықтырылған вируссыз өсімдіктерді көбейту үшін гаплоидтық технологиямен микроклондық көбейту технологияны пайдаланады.

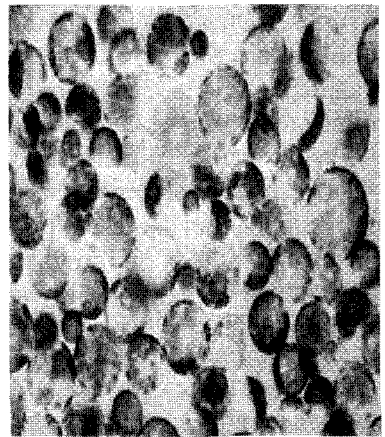
Жасушалық инженерияны қолданып түпкі тектері алыс жатқан өсімдіктерді будандастырып асимметриялық будандарды және цитоплазмалық гендері жағынан гетерозиготаларды алуға болады. Жасушалық инженерия арқылы өсімдіктердің жаңа формалар – *сомалық будандар* – алынады. *Протопластар* – жасуша қабықшасыз жасуша – белгілі жағдайда бірімен-бірі құйылысып қосылып будан жасушасын түзеді, сол жасушадан кейін будан өсімдік пайда болады. Протопластарды алу үшін өсімдік жасушада плазмолиз құбылысты ынталандырып, жасушаны целлюлозо-пектинді қабықшаны ыдырататын ферменттермен өңдейді (*21-сурет*).

Протопластарды қосу арқылы будандастыруды өртүрлі атайды: *сомалық будандастыру*, *парасексуальды будандастыру*, *жыныстық емес будандастыру*, ал пайда болған буданды – *сомалық будан* деп атайды. Протопластар құйылысқанда алдымен олар бір-біріне тоғысып жабысады, оны агглютинация деп атайды. Содан кейін олардың мембраналары да қосылып, екі протопластан үлкен бір протопласт пайда болады.





А



В

**21-сурет.** Плазмолизге ұшыраған өсімдік жасушасы (А) және ферментативтік гидролизден кейін пайда болған протопласт (В)

*Протопластарды нәтижелі бөліп алу көптеген факторларға байланысты, мысалы:*

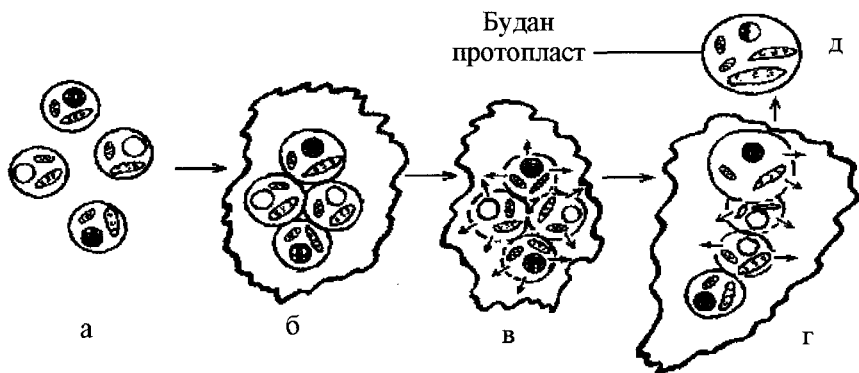
- 1) ұлпаның шығу тегі (жапырақ, тұқымжарнақ, тамыр, тозаң түйіршіктері, каллус ұлпасы, суспензиядағы клеткалар);
- 2) өсімдіктің түрі мен сорты (оның генотипі);
- 3) өсімдіктің физиологиялық күйі;
- 4) ферменттердің құрамы және олардың сапасы;
- 5) ортаның рН және осмостық заттың түрі.

Протопластардың тіршілікке икемділігін, яғни олардың метаболиттік белсенділігін анықтайтын арнайы әдіс бар, ол протопластардың флуоресцеиндиацетатпен (ФДА) боялуы. ФДА – бұл флуоресценциясы жоқ қосылыс, протопластардың мембранасынан жеңіл өтеді. Тірі протопластардың ішінде фермент эстеразаның әсерімен ыдырайды, соның нәтижесінде флуоресцеин босайды, оны протопластардың бүтін мембраналары ұстап қалады. Сондықтан метаболиттік белсенділігі бар (яғни тіршілікке қабілетті) протопластар ультракүлгін сәулесінде көзге көрінеді, себебі іштерінде жинақталған флуоресцеин ультракүлгін сәулесімен қоздырылып, жасыл сәулені тарата бастайды.

Протопластарды *сұйық ортада* өсіргенде олардың тығыздығы жоғары болуы керек. Көбінесе бұл көрсеткіш  $1\text{мл } 10^4\text{--}10^5$  жасуша болады. Протопластарды өсірудің кең таралған әдісі, оларды жо-

ғары ылғалдылықта көлемі 20-40 мкл *тамшыларда өсіру*. 1978 жылы украин ғалымы Ю.Ю.Глеба жеке протопластарды қоректік органың көлемі 1 мкл дейін *микротамшыларда өсіру* әдісін жете зерттеп дайындады және өзінің зерттеу жұмысында осы әдісті қолданды. М.Ә. Айтхожин атындағы Молекулалық биология және биохимия институтында М.Қ. Қарабаев пен Ж.Қ. Жардемалиевтың жетекшілігімен бидай мен жүгері сомалық ұлпаларынан протопластары нәтижелі алынды. Протопластарды ағары бар қатты ортада да өсіруге болады. Ол үшін протопластар суспензиясын 1,2 % ағары бар жылы (45°C) көлемі бірдей ортамен араластырады. Орта суып қатқан соң оның ішіндегі протопластар бір-бірінен алыстау болып бекітіліп орналасып қалады.

Протопластардың сыртында теріс электр заряды болады, сондықтан олар суспензияда бір-бірінен оқшауланады. Құйылысу үшін оларды алдымен бір-бірімен жанастыру керек, сондықтан плазмалемма зарядын өзгерту қажет. Протопластарды құйылысуы үшін *химиялық және электрлік әдістерді* пайдаланылады. *Химиялық әдіс* протопластардың құйылысуына жағдай жасайтын, плазмалемманың электрлік зарядын өзгертетін заттарды, мысалы полиэтиленгликолды, суспензияға қосуға негізделген. Осы әдісімен 10%-тен астам (тіпті 50% дейін) протопластарды қосуға болады (22-сурет). Полиэтиленгликоль (ПЭГ) қосылғанда протопластар дегидратация арқасында бір-біріне жабысады (22а,б-сурет). Суспензиядағы суды ПЭГ өзіне сіңіреді, сондықтан қос қабатты мембраналардың үстіңгісі зақымданып, астыңғы жалаң қабаты басқа мембранамен оңай құйылысады (22в-сурет). Мүмкін ПЭГ су ор-

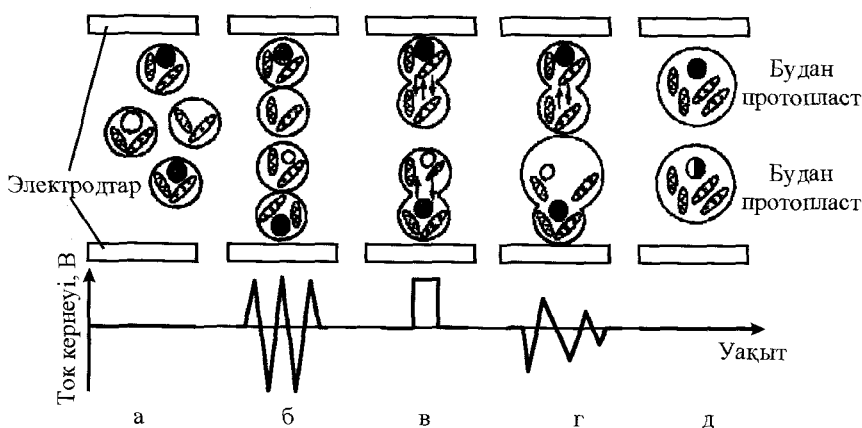


22-сурет. Протопластардың ПЭГ-тің әсерімен құйылысуының кезеңдері (Уәлиханова Г.Ж., 2001 ж.)

тасының полярлығын төмендетеді, соның нәтижесінде мембрананың полярлық және гидрофобтық компоненттері қайта бөлініп, липидтік құрылымдары тұрақталады.

ПЭГ-тың әсерімен мембрана көп жерден тесіледі. Протопластар бір-бірімен жабысқан кезде, сол тесіктер арқылы олардың ішіндегі заттары ары-бері өтеді. Протопластар қосылғаннан кейін де, ең бастапқы кезеңде мембраналардағы тесіктер бітелмейді. Протопластар әбден толығымен қосылған соң ғана олардың мембраналары құйылысып жалпы ортақ бір толық плазмалемма бұдан протопласты қоршайды. Ақырында протопластар дөңгеленіп бұдан протопласт пайда болады (22*г,д-сурет*).

*Электрлік құйылысу* әдістің негізінде электр өрісі пайдаланады. Протопластар суспензиясы екі электродтың арасында орналасады (23*а-сурет*). Айнымалы ток диэлектрфорезді қоздырады, протопластар бір-біріне тақалып бір қатарға тізіледі (23*б-сурет*). Бұл тізбектер тек электр өрісі болған кезде тұрады. Оларға қосымша жеке қатты электр импульсін (600 В/см, 10–20 мксек.) бергенде (23*в-сурет*), қатты қысылып тұрған плазмалық мембраналарда тесіктер пайда болады да, протопластар бір-біріне құйылып кетеді (23*г,д-сурет*). Электр өрісінің әсерінен протопластар болме температурасында және рН-тың физиологиялық молшерінде нәтижелі қосылады. Қысқа қатты импульс мембранаға қысым жасап, протопласт плазмалеммалары қосылып тұрған жерде диэлектрлік бұзылуға себеп болады. Өзгеріліп тұрған электр өрісі



23-сурет. Электр өріс әсерімен протопластардың құйылысуының кезеңдері (Уәлиханова Г.Ж., 2001 ж.)

мембрана ақуыздарының латеральдік диффузиясына апарады, соның арқасында ақуыздары жоқ мембрананың учаскелері пайда болады. Сондай кезде қарама-қарсы тұрған протопластар мембраналары әрекеттесуі мүмкін. Бұнда липид молекулаларымен алмасу, липид көпірлері пайда болуы мүмкін, ақырында мембраналар құйылысады. Электр өрісі көмегімен әр түрлі ұлпалардың және өсімдіктер түрлерінің протопластары қосылады.

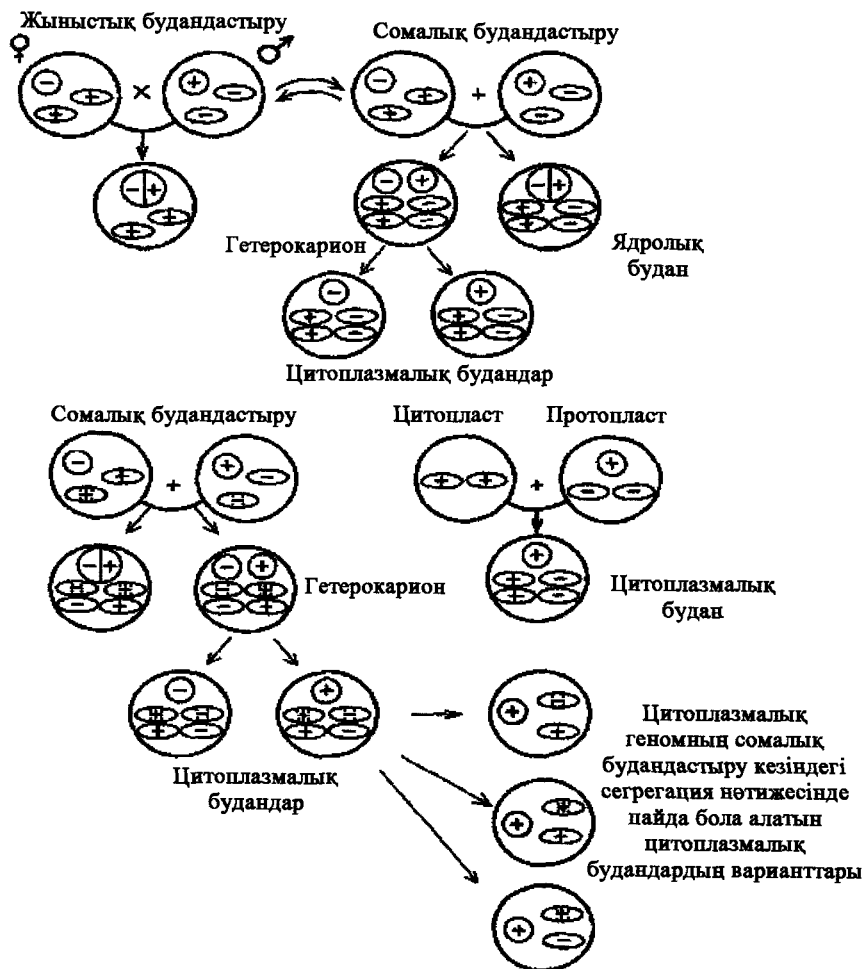
Екі протопласт қосылған кезде, егер олардың ядролары қосылса, нағыз будан жасуша, яғни **ядролық будан** пайда болады. Ядролары қосылмаған будан жасуша **гетерокарион** деп атайды. Гетерокарионды ата-аналық біреуінің немесе екеуінің субпротопластарын будандастыру үшін пайдалануға болады.

**Субпротопласт** – протопластың бөлігі, цитоплазмалық мембранамен қоршалған құрамында кейбір органоидтары бар протопласт; ядросы болса, ол – нуклеопласт, ядросы жоқ болса, ол – цитопласт, ядро мен цитоплазманың бөлігі болса, ол – мини-протопласт. Хлоропластар мен митохондрияларды бір жасушадан екіншісіне көшіру үшін цитопластарды пайдалануға болады. Ата-ананың біреуінің ядросы бар және цитоплазмалық гендерді екеуінен немесе біреуінен болса, онда **цитоплазмалық будан (цибрид)** деп аталады (24-сурет).

Ата-аналық біреуінен цитоплазмалық гендері иеленген будандарды цитоплазмалық **гетерозиготалық будан (цитогет)** деп атайды. Жасушада цитоплазмалық гендер хлоропластар мен митохондрияларда болғандықтан және кейбір ядролық және цитоплазмалық гендері жойылу (сегрегация) арқасында, сомалық будандастыру нәтижесінде будандардың 27 түріне дейін алуға болады.

Сонымен сомалық будандастырудың артықшылығы мынада:

- әдетте жыныстық жолмен будандаспайтын тектер алыс-жақын түрлерді будандастыру;
- асимметриялық буданды алу, оларда аналық немесе аталықтарының гендерінің жиынтығы толығымен болса, сомалық буданда бірнеше хромосомасы болса жеткілікті;
- сомалық буданда үш немесе оданда көп, ата-аналық жасушаларды қосуға болады;
- ядродан тыс цитоплазмалық гендері бойынша гомозиготаларды алу;
- жыныстық жолдармен қобейе алмайтын түрлердің сортын алу.



24-сурет. Сомалық будандастыру барысында ядролық (дөңгелек) және цитоплазмалық (сопақ) белгілерінің тұқым қуалаушылығын көрсететін үлгісі (Уәлиханова Г.Ж., 2001 ж.)

### 3.2.3. Гендік инженерия

Өсімдіктер қоршаған ортаның көптеген қолайсыз факторларының әсеріне: жоғары және төмен температура, ылғалдың жетіспеушілігі (құрғақшылық), топырақтың тұздануы (сор топырақ), ауаның газдануы, минералдық заттардың жетіспеушілігі немесе, керісінше, шектен тыс көбеюі т.с.с. тап болады. Бұл факторлар өте көп болғандықтан олардан қорғану жолдары да әртүрлі –

физиологиялық қасиеттерден құрылымдық өзгерістерге дейін. Өсімдіктің қандай болмасын стресс факторына төзімділігі көптеген гендерге байланысты. Сондықтан, өсімдіктің бір түрінен екінші түріне барлық төзімділік белгілерін толығымен тасымалдап еңгізу тек қана бір әдіспен әрине мүмкін емес. Кейбір жағдайда гендік инженерия арқылы өсімдіктердің төзімділігін арттыруға болады. Мысалы, абиотикалық факторларына өсімдіктің метаболиттік реакциясын бақылайтын жеке гендермен әрекеттер жүргізуге жағдай бар. Қоршаған ортаның жағдайларына жауап реакцияларының физиологиялық, биохимиялық, генетикалық негіздерін, одан әрі зерттеулер гендік инженерия әдістерін қолданып, төзімді өсімдіктерді шығаруға мүмкіндік береді. Генетикалық өзгерілген немесе *генетикалық модификацияланған өнімдер* – бұл ДНҚ-на ерекше табиғаттан берілмеген ген енгізілген өсімдіктерден алынған өнімдер, оның арқасында олардың бойында әртүрлі жаңа қасиеттер пайда болады.

*Өсімдіктердің жаңа түрлерін жасауда үш кезеңді бөледі.* Бірінші-вирустарға, паразиттерге немесе гербицидтерге қандай да бір жаңа тұрақтылық қасиеті бар өсімдіктерді жасау. *Бірінші кезеңде* өсімдіктің түрлерін жасауда салыстырмалы шапшаң жетістік енгізілген тұрақтылық қасиеті бір генмен айқындалатынымен түсіндірілді, ал гендер көзі өсімдіктердің вирустары немесе топырақ бактериялары (жәндіктерге, гербицидтерге тұрақтылықты кодтайтын гендері) болды. Бірінші кезекте – бұл майлы дақылдарында өзгертілген май құрамы, сондай-ақ құрамында витаминдері көп жеміс пен көкөніс, құнарлығы жоғарылатылған бидай дақылдары және т.б. *Екінші кезең* – жаңа агрономдық қасиеттері бар өсімдіктерді жасау. Бүгінде әлемнің жетекші зертханаларында *үшінші кезеңнің* өсімдіктері жасалуда және таяудағы он жылда олардың нарыққа шығуын күтуге болады. Кейбір қағидағы бағыттар туралы сөз қозғасак: өсімдіктер – вакциналар, пластиктің әртүрлі түрлері, бояуыштар (мысалы, индиго), техникалық майлар және қозғауыштарға арналған қондырғылар секілді индустриялы өнімдерді өндіру жөніндегі өсімдіктер – фабрикалар.

Гендік инженерия әдісі көмегімен бактериялардың геномына жаңа гендерді плазмида арқылы яғни сақина тәрізді біртүзбекті ДНҚ арқылы енгізуге болады. Будандық плазмидаларды, яғни құрамында бізге қажетті генмен болатын плазмидаларды, *E. coli* дақылдарына қосады. Бактерияларда плазмида сіңіп ген ретінде қызмет етеді, сонымен қатар плазмида бактериялық жасушаларда кобейіп



25-сурет. Бактериалды Ті-плазмидаға енгізілген жаңа ген  
(Б. Глик, Дж. Пастернак, 2002 ж.)

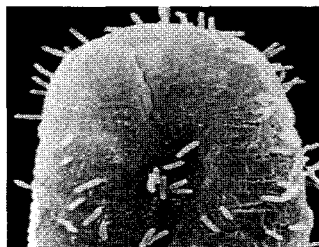
жаңа ақуыздың синтезін қамтамасыз етеді. Одан кейін рекомбинанттық ДНҚ-ы өсімдіктердің тірі жасушасына енгізіледі. Жаңа геннің экспрессиясы өтеді де, жасуша бөтен ген белгілейтін ақуызды синтездей бастайды. *Вектор* ретінде агробактерия плазмидалар, хлоропластық және митохондриялық ДНҚ, жылжымалы генетикалық элементтер, вирустар қолданылады (25-сурет).

Бір өсімдіктің қор ақуызының сапасын жақсарту үшін оған басқа өсімдіктің қор ақуызының генін енгізу жөнінде алғашқы әрекетті Д.Кемп пен Т.Холл жасаған. Олар бұршақтың басты қор белогы фазеолин генін Ті-плазмида көмегімен күнбағыстың геномына енгізген еді (26-сурет).

Ті-плазмида – бұл *Agrobacterium tumefaciens* топырақты бактерияның плазмидасы және өсімдіктердің ісік ауруын қоздыратын (ағ. *tumor inducing* – ісік туғызатын) агент болып табылады. Бұл бактерия өсімдіктің жаракаттанған ұлпасы арқылы жасушаға кіргенде өзінің гендерін бірге ала келіп, өсімдік геномына енгізеді. Соның салдарынан өсімдікті жаңа ақуыздарды синтездеуге мәжбүр еткізеді. Нәтижесінде бактерия гендерін қабылдаған өсімдік жасушалары өте тез көбейіп, тамыр мойынында (тамыр мен сабақтың арасында) ісік, бұлтық пайда болады. Бұл инфекция үдерісі шын мәнісінде табиғи гендік инженерия. Ісік жасушаларында сау жасушаларда болмайтын опиндер деген жаңа классқа жататын химиялық заттар табылды. *Опиндер* – ол аргинин амин қышқылының туындылары. Жақсы зерттелгендер: октопин – аргинин мен пирожүзім органикалық қышқылының туындысы, нопалин – аргинин мен  $\alpha$ -кетоглутараттың туындысы. Ауру туғызған бактерияның штаммына байланысты ісік жасушалары октопинді немесе нопалинді синтездейді. Осы заттарды өсімдік жасушалары пайдаланбайды, ал бактериялар көміртегі мен азоттың көзі ретінде



A



B

*Agrobacterium tumefaciens*  
 бактерияның Тi-плазмидасы  
 (Т-ДНҚ учаскесімен, бактериалды  
 хромосомасымен)



C

A – *Agrobacterium tumefaciens* топырақты агробактерияның Тi-плазмидасы өсімдік жасушаны зақымдаудың нәтижесінде пайда болған ісік; B – өсімдік жасушадағы агробактериялары; C – агробактериялардың Тi-плазмида көмегімен трансгенді өсімдікті алу

**26-сурет.** *A. tumefaciens* агробактерияны гендік инженерияда қолдану

пайдаланады. Бактериялар ісіктерді туғызумен бірге, өсімдіктердің метаболизмін біраз өзгертеді. Өсімдік жасушалары тек бактерияларға қажет амин қышқылдарын синтездеуге кіріседі. Трансформацияланған жасушаларды ажырату үшін маркерлік гендері қажет.



Маркерлік гендердің екі түрі болады: 1) селективтік гендер; 2) репортерлық гендер. *Селективтік гендер* жасушаға антибиотикке (канамицин, неомицин) төзімділік белгісін береді. *Репортерлық гендер* жасушаға зиян әсер етпейтін ақуыздарды кодталады, олардың мөлшері оңай анықталады. Репортерлық гендер ретінде  $\beta$ -глюкуронидаза гені (GUS), жасыл флуоресценттік ақуыз гені (GFP), люцифераза гені (LUC) тағы басқалары пайдаланылады. Трансформацияланған өсімдіктерде селективтік гендердің орнына репортерлық гендерді пайдалану дұрыс, себебі олардың адам денсаулығына және қоршаған ортаға теріс әсері болмайды. Күнбағыс жасушаларында фазеолиндік полипептидтер түзілетіндігі иммунологиялық жолмен анықталды. Әртүрлі тұқымдастарға жататын өсімдіктер арасында гендерді тасымалдауға болатындығын бұл мәселе дәлелдеді.

Бөтен ДНҚ өсімдік жасушасына *электропорация мен биобаллистика* әдістері арқылы тікелей енгізуге болады. Электропорация жасуша мембранасында қосымша саңылаудың пайда болуына әкеледі. Электроток (1-2 кВ/см разряд арқылы) жасушалық мембрананы немесе вольфрам, кремний түйіршіктерді гелий газ көмегімен атқалайды да мембрананы теседі. Өсімдік жасушасына ДНҚ *микроинъекция* арқылы енгізуге болады. Ол үшін микроманипуляторды және арнайы инелерді пайдаланады (иненің сыртқы диаметрі 2 мкм, ішкі диаметрі 1-1,5 мкм болу керек). Биобаллистикалық әдіс барысында алтын немесе вольфрам микробөліктерінің (0,4-1,2 мкм) бетіне кальцийді, полиэтиленгликольді пайдаланып ДНҚ-ны қондырады, одан кейін сол микробөліктермен гелий газдың жоғары атмосфер қысымы арқылы және арнайы қондырғы көмегімен өсімдік жасушаларын атқылайды. Металл бөліктері 300-600 м/с жылдамдығымен жасуша қабығын және мембраналарды тесіп өтеді. Жасушаға енген ДНҚ белгісіз жолымен өсімдік ДНҚ-сына кіреді. Бұл әдіспен әр түрлі өсімдіктерді, соның ішінде даражарнақтылар мен қылқан жапырақтыларды трансформациялауға болады (*27-сурет*). Реципиент ретінде әр түрлі ұлпалар, протопластар, споропластар қолданылады. Биобаллистикаға арналған аспап және пайдаланатын алтын немесе вольфрам микробөліктер қымбат болғандықтан бұл әдісті жиі пайдаланбайды, көбінесе бактериалды плазмидалар арқылы, яғни жанама ген трансформацияны іске асырады.

Жоғары сатыдағы өсімдіктер *атмосферадағы азотты сіңіруі үшін* гендік инженерия көмегімен *Azotobacter*, *Klebsiella* бактериядан (*Rhizobium*-ға жататын) өсімдіктердің геномына азотфикса-



27-сурет. Биобалистика әдісімен трансгенді өсімдікті алу және биобалистика үшін пайдаланатын аспап

циялайтын (азот сіңетін) генді енгізу мүмкін. Бір қиыншылығын туғызатын мәселе – ол азот сіңетін қасиеттерін белгілейтін *nif*-генді астық дәнді өсімдіктерге енгізу, себебі гендік инженерияда қолданылатын Тi- және Ri-плазмидамен тән болатын *Agrobacterium*-лар астық дәнді өсімдіктерді залалдандырмайды (яғни бұл өсімдіктерге тән емес), сондықтан трансгенозға лайықты векторді іздеу керек немесе бактерия мен астық дәнді өсімдіктер бірге тіршілік етуі (яғни симбиоз болуы) үшін *Agrobacterium*-нің геномды өзгерту керек.

Қазіргі таңда бөліп алынған және клонданған *sym*-ген, азот-фиксациялайтын бактериямен бастапқы өсімдік пен арасында болатын симбиотикалық пайдалы қарым-қатынасты реттейтін ген. Егер осы генді азот сіңетін бактерияларға яғни *Klebsiella*, *Azotobacter*-ге еңгізсе, онда бізге қажетті барлық мәдени өсімдіктерімен симбиотикалық қарым-қатынас болу мүмкін.

Болашақта күн сәулелерінің энергияны қайта пайдалану яғни *биоconversion* жасау үшін, оның тиімділігін жоғарлату үшін фотосинтездің жарық және қаранғы фазаларды реттейтін гендерді өзгерту идеясы бар, әсіресе көміртегі газдің сінуін реттейтін *cfx*-генді өзгерту немесе кіші суббірліктегі РБФ-карбоксилазаны белгілейтін генді өзгертуі.

Америкада бактерия мен ашытқылардан бөліп алынған гербицидтерге төзімділігін белгілейтін гендерді *Nicotianum tabacum* темекі өсімдіктеріне енгізді, енді гербицидтерді арам шөптерді жою үшін мәдени өсімдіктер өсетін бүкіл алаңға себуге болады. Жасанды биологиялық жолмен инсектицидтерді алу үшін патогенді бактерияларды қолданады, мысалға келтіретін болса *B.thuringiensis* штамдары зиянкестерге қарсы бірнеше токсиндерді түзеді. Олар зақымдайтын жәндіктер түріне және де тиімділігіне қарай ерекшелінеді. Қазір 20-ға жақын токсиндер белгілі. Түрлі штамдар токсиндерінің гендері клонданған, олардың нуклеотидтік тізбегі анықталған және ол гендер микроорганизмдердің басқа түрлеріне, мысалы *Pseudomonas fluorescens* жасушаларына енгізілген. Бұл кең таралған зиянсыз эпифиттік микроб, көптеген екпе өсімдіктердің нормалы микрофлорасына, соның ішінде тамыр жүйесіне де жатады. Тәжірибелер корсеткендей, токсин түзетін *Ps. fluorescens* трансгендік жасушалары бірқатар өсімдіктерді зиянкестерден қорғай алатын қабілетке жеткен. Осы токсиннің генін осімдікке тікелей енгізу әрекеттері істелген. Зерттеулер көрсеткендей, протоксин молекуласы 1156 амин қышқылынан тұрады, ал инсектицидтік активтігін *N*-үшіндағы бастапқы 646 амин қышқылынан тұратын тізбегі қамтамасыз етеді. Протоксин геннің осы тізбекті кодтайтын қысқартылған түрін томат осімдігіне *Ti*-плазмида көмегімен енгізілді. Трансгендік өсімдіктер кейбір зиянкестерге ғана біршама төзімді болды, яғни тәжірибе тиімділігін арттыру қажет болды. Геннің құрамын толығымен өзгертіп ғалымдар жақсы нәтиже алды. Осы генмен трансформацияланған осімдіктер протоксинді 100 есе артық синтезеді.

Әсемдік өсімдіктердің гүлдері ұзақ мерзім жақсы түрінде солмай сақталуын антимағыналық РНҚ-ны пайдаланып қамтамасыз етуге болады. Тіпті күлте жапырақшасындағы пигменттердің синтезін өзгертіп, гүлдің түсін өзгертуге болады. Гүл өсіру өндірісінде 70% раушан, қалампыр, қызғалдақ және хризантемаға келеді, сондықтан ғалымдар көбінесе осы өсімдіктермен айналысады. Флавоноид тобына жататын антоциандар кеңінен тараған гүл пигмен-

тері. Антоциан биосинтезінің бірінші кезеңінің халконсинтаза жүзеге асырады. Осы ферменттің мағыналық және антимағыналық РНҚ-сын өсімдікке енгізіп, гүлдің түсін өзгертуге болады екен.

### 3.2.4. Жасушалық селекция

Өсірілетін жасушаларда мутацияларды қоздырып, оларды сұрыптап алып, кейін регенерант өсімдіктерін шығару, генетикалық базисті кеңейтудің тағы бір жолы, ол *жасуша деңгейінде өткізілетін селекция*. Практика үшін ең маңыздысы, осы әдіспен жоғары және томен температураға, тұздарға, гербицидтерге, патотоксиндерге төзімді мутант жасушаларын сұрыптап алу. Мысалы, ақуыз бен ауыстыруға болмайтын амин қышқылдарды (лизин, триптофан, треонин) өте мол синтездейтін биохимиялық мутанттарды алу немесе ауыстыруға болмайтын амин қышқылдардың аналогтарына төзімді жасушаларды өсіру арқылы темекінің лизинді 10 есе артық синтездейтін, сасық мендуананың триптофанды 44 есе жоғары синтездейтін жасуша линиялары алынған. *In vitro* өсірілген жасушалардың арасынан нақтылы бір селективтік жағдайға сәйкес өзгеріске ұшырап, пайдалы қасиетке ие болған жасушаларды көбейтіп сұрыптап алуды **жасушалық селекция** дейді. Әрбір жасушадан өсімдік шыға алатын болғандықтан, жасушалық селекцияны қолданып, өсімдіктердің жаңа пішіндерін тез алуға болады. Оларға бастама болған жасуша белгілі бір төтенше факторға төзімді келсе, одан шыққан өсімдікте көбінесе сол қасиетті сақтай алады (28-сурет).

Жасушалық селекцияның артықшылығы: 1) ауа райына және климат факторларына тәуелсіздігі; 2) жасуша деңгейінде жасушалық популяцияны зерттеп тез арада селекцияны (сұрыптауды) өткізу; 3) уақыт пен егіс көлемінің үнемделуі. *In vitro* өсетін жасушалық популяцияның әрбір жасушасын жеке организм деп теңесе, бір тәжірибенің



28-сурет. Селективті ортада пайда болған стресске төзімді өсімдік

өзінде-ақ миллиондаған даракпен айналысуға болады, ал дала жағдайында ең көп дегенде ғалым мындаған ғана өсімдіктермен жұмыс істей алады. Молекулалық және хромосомалық деңгейлердегі өзгерістері мен организм деңгейінде белгілердің өзгергіштігі арасындағы байланыстар туралы мағлұматтардың жеткіліксіздігі жасушалық селекция жөніндегі зерттеулерге үлкен кедергі келтіреді, сондықтан бұл жұмыстар көбінесе эмперикалық жолмен жүргізіледі /3/.

Селекцияны (сұрыптауды) қажетті бір бағытта өткізу үшін, яғни өсіп жатқан жасушалардың арасынан белгілі мутациялары бар жеке жасушаларды сұрыптау үшін оларды арнайы селективтік ортада өсіреді. Сондай жағдайда тек мутант жасушалар ғана өсе алады. Жасушалық селекцияны іске асыру үшін алдымен өсімдік ұлпаларынан протопластарды бөліп алады немесе каллус ұлпадан жасушалық суспензияны алады, содан кейін стрестік факторы бар сұйық ортада өсіреді немесе агарланған ортаға егеді.

Стрестік фактор ретінде: антиметаболиттерді, гербицидтерді, тұздың гипертоникалық ерітіндісін, ауыр металдарды, рН-тың төмен көрсеткіштері, осмостық заттарды, төтенше температура-ларды, патотоксиндерді қолданылады. Жасушалық селекцияның кезеңдері: селективтік факторға төзімді клондарды сұрыптау (төзімді клондарды сұрыптап алады), төзімді каллус ұлпаны алу, органогенезді индукциялау, регенерант өсімдікті алу, соңғы кезең төзімділікті тексеру, әсіресе *in vitro* жағдайында ортадағы стрестік факторына және экологиялық стрестік факторына (яғни тірі патогендерге, топырақтағы ауыр металдарға, қышқыл топыраққа, температураға, ылғалдылыққа, т.б.) төзімділігін анықтауға болады. Сондай-ақ гормондарға, витаминдерге, амин қышқылдарына прототрофтық немесе ауксотрофтық жасушаларды сұрыптайды, яғни сол заттар ортада болмағанда немесе болғанда ғана өсе алатын жасушалар іріктеліп алынады.

Жасушалық селекцияның екі: тура селекция және кері немесе негативтік селекция сияқты негізгі әдістері бар. **Тура селекция** барысында өсімдік жасушаларын (немесе протопластарды) стрестік зат қосылған ортаға егіп өсіреді. Біраз мезгілден соң жасушалардың көбі бөліне алмай, өсе алмай құриды, тек мутация немесе эпигенетикалық өзгерістер арқасында сол факторға төзімділік көрсеткен жасушалар ғана тірі қалады. Осындай тәсілді (тура селекция тәсілді) кейбір метаболиттерді (мысалы, амин қышқылы) көп мөлшерде түзіп ондіре алатын жасушаларды алу үшін

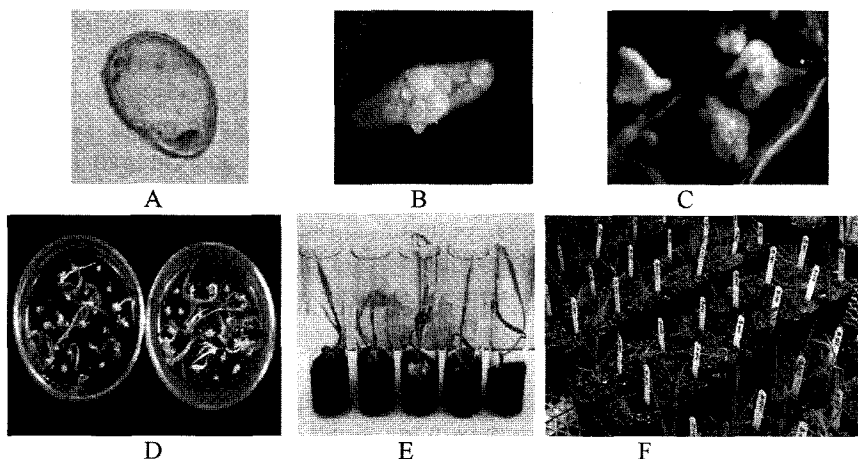
қолданады. **Кері немесе негативтік селекция әдісі** бойынша жабайы жасушалардың жедел бөлінуіне жағдай жасалады. Сонан соң қоректік ортаға әдейілеп тимидиннің аналогін қосады. Оның молекулалары тимидиннің орнына ДНК құрамына енеді. Соның салдарынан ДНК синтезі бүлінеді де, жабайы жасушалар қысқа мерзім ішінде құрып кетеді («летальдық өсу» әдісі), ал мутант жасушалар бөліне алмайды, өспейді, бірақ тірі қалады. Басқаша айтқанда, қажетті қасиеттері бар жасушалар өспеу үшін ерекше жағдай туғызылады. Тірі қалған мутант жасушаларды қолайлы қоректік ортаға көшіріп, көбейтіп өсіруден, тұрақты линиялар пайда болады. Содан кейін бұл тұрақты линиялардан стресске төзімді регенерант-өсімдіктерді сұрыптап алады.

Төзімді жасушаларды сұрыптау әдісі бір сатылы және көп сатылы келеді. **Бір сатылы сұрыптау** кезінде жасушалар селективтік фактор өте жоғары молшерде болған ортада өсіріледі. Бірақ әсерлі фактордың жоғары концентрациялары барлық жасушалар бір мезгілде құрып кетуіне әкеледі, тіпті төзімді жеке жасушалар да тірі қалмауы мүмкін. **Көп сатылы сұрыптау** тиімді әдіс болып келеді. Бұл әдіс бойынша жасушаларды алдымен селективтік заттың томен концентрациясы бар ортада өсіреді. Одан кейін жасушалар өсе келе селективті заттың концентрациясы артығырақ қоректік ортаға көшіріледі. Бұндай жағдайда тезірек өсетін төзімді жасушалар осу жылдамдығынан жабайы жасушалардан оза бастайды. Тежеуші затының концентрациясын біртіндеп өсіре отырып өте жоғары концентрацияда өсетін төзімді жасушаларды сұрыптап алады. Сонымен қатар, көп сатылы сұрыптаудың нәтижесінде төзімділік белгісі ылғи тұрақты болады.

### 3.2.5. Гаплоидтық технология

Өсімдіктердің жаңа сорттарын алу, сауықтырылған өсімдіктерді тез арада алу үшін бірнеше биотехнологиялық әдістерді пайдаланады. Олардың ішінде жасушалық селекция мен гаплоидтық технология, клондық микрокөбейтуді қолданады. **Гаплоидтық технологияның** негізі – аталық (андрогенез) және аналық гаметофит (гиногенез) дақылдарынан екі еселенген гаплоидтар (дигаплоидтар) алу технологиясы. **Андрогенез** – аталық гаметофитті (тозаң мен тозаңқаптар) *in vitro* жағдайында өсіру және гаплоидтық өсімдіктерді алу әдісі.

Асептикалық жағдайда гүлден 1-2 ядролы тозаңдарды (микро-



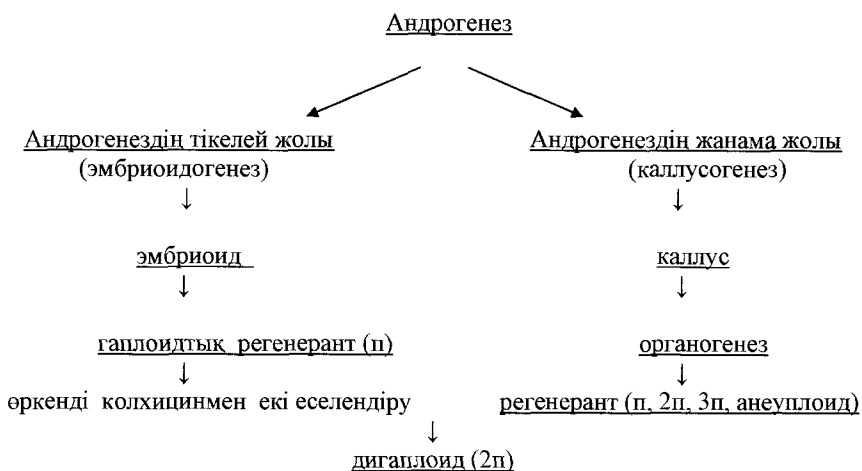
А-бидайдың бір ядролы микроспора (тозан); В, С – тозаңқаптағы микроспоралардан түзілген эмбриодтар (В) мен эмбриогенді каллустар (С); D-эмбриодтардан пайда болған регенерант-өсімдіктер; E-0,1% колхицинмен өңделген бидайдың гаплоидты регенерант-өсімдіктер; F- дигаплоидты бидай өскіндері (оранжерейда)

**29-сурет.** Бидай тозаңдардан пайда болған андрогенді құрылымдар

спораларды) бөліп, алдын ала дайындалған көмірсулармен байытылған қоректік ортаға отырғызады. Тозаңдарды жасанды ортада өсіргенде әртүрлі құрылымдар, мысалы, глобула, полиэмбриодтар, эмбриодтар, морфогенді (эмбриогенді) және морфогенді емес каллустар пайда болады (29-сурет). Одан кейін эмбриод немесе каллус органогенезге айналдыру үшін және регенерацияны дамыту үшін арнайы қоректік орта керек.

Сонымен *андрогенездің тікелей жолы* – эмбриогенез, ал *андрогенездің жанама жолы* – каллусогенез. Көбінесе, өсіп шыққан өсімдіктер гаплоидты хромосома санымен болады. Гаплоидтар ұрықсыз болады, себебі гомологиялық хромосомалары болмағандықтан мейоз процесі бұзылып, аномальдық хромосомалар жиынтығы бар гаметалар түзіледі. Сол себептен дигаплоидты материал алу үшін бұл өсімдіктердің белгілі даму кезеңінде хромосомаларды колхицинмен екі еселендіреді (30-сурет).

Тозаңқаптағы мыңдаған микроспоралардың ішінде тек қана кейбіреулері ғана эмбриодтарды түзеді. Бұл құбылыс генетикалық деңгейде белгіленуі ықтимал. Андрогенезге бірнеше факторлар әсер етеді. Андрогенезде негізгі *бастапқы факторлар*:



**30-сурет.** Андрогенез жолымен гаплоидтық өсімдіктерді алу сызба-нұсқасы

- өсімдіктің дамуы кезеңі;
- қоректік орта компоненттерінің әсері;
- өсіру жағдайлары (физикалық-химиялық факторлар, яғни жарық, температура, ауаның ылғалдығы, колхицинеммен өңдеу тәртібі) болып табылады.

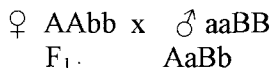
Академик І.Рақымбаевтың ғылыми жетекшілігімен арпаның ұзақ уақыт бойынша өсірген андрогендік құрылымдарынан оқтын-оқтын регенерант өсімдіктерді шығару әдісі жете зерттеліп дайындалған.

*In vitro* жағдайында тәжіриби жолмен гаплоидтарды шығару әдісінің кең таралуына екі кемшілік тегеурін болады: 1) гаплоидтық өсімдіктерінің аз алынуы; 2) олардың арасында (әсіресе, астық тұқымдастарында) альбиностардың көп кездесуі. Жалпы алғанда альбинизмнің себебі белгісіз, мүмкін ол тозаңның дамуының дұрыс емес өтуіне байланысты, әлде ол микроспораларды өсірген кезде пайда болатын мутациялардың салдары шығар. Гаплоидты регенерант-өсімдіктерді 0,1% колхицин ертіндісімен өндегенде, хромосомалардың саңы екі еселенеді, нәтижесінде дигаплоидты өсімдіктер қалыптасады. Бұл дигаплоидтар мәдени өсімдіктердің жаңа сұрыптардың көзі болып келеді, яғни дигаплоидтарды алу арқылы селекциялық үдерісі жылдам өтеді және жаңа (гаметоклонды) қасиеттері бар өсімдік формалары пайда болады. Өсімдіктер биологиясы және биотехнология институтында К. Ж. Жамбакин,



Б. Б. Анапияев және С. Қ. Тұрашеваның жетекшілігімен андрогенез әдісі арқылы картоп, бидай, арпа, рапс өсімдіктерді тұрақты гаплоидизация жүргізу жұмыстары жөнге салынған.

Гаплоидтарды пайдаланып гомозиготаларды (DH) жылдам алуға болады. Хромосомалар екі еселену арқылы гаплоидтық өсімдік гомозиготалық диплоидтық ұрықты өсімдікке айналады (31-сурет).



♀	AB	aB	Ab	ab
DH1	AABB	aaBB	AAbb	aabb

$$DH: AA : aa = 1 : 1$$

$$BB : bb = 1 : 1$$

**31-сурет.** Гомозиготалық дигаплоидтарды (DH) алу сызба-нұсқасы

Гомозиготалық линияларды өзара будандастырып, гетерозистық жоғары өнімді ұрпақ алынады. Гомозиготалық өсімдіктерді тұқым арқылы көбейткенде, ұрығында белгілері ажырамайды, сондықтан бұл экономика жағынан тиімді келеді. Екі еселенген гаплоидтардың негізінде гетерозистық будандарды алу үшін қажетті изогендік линияларын бір жылдың ішінде шығаруға болады, ал әдеттегідей инбридинг әдісімен бұған 4-6 жыл кетеді. Сонымен қатар, гаплоидтық өсімдіктерде рецессивтік гендік мутацияларды анықтау оңай, себебі олар доминанттық аллельдермен бүркелмейді. Бұл селекция процесін шұғыл жылдамдатады. Гаплоидтар ауыл шаруашылық дақылдарды генетикалық сандық талдаудан өткізгенде де пайдаланылады.

Микроспораларды өсіргенде, оларда мутагенезді тудырып мутант өсімдіктерді шығаруға болады. Өсіріп жатқан микроспораларды түрлі химиялық немесе физикалық мутагендік факторлармен, патотоксиндермен, гербицидтармен, зиянды тұздармен т.б. өндегенде, олардың көбісі құрып кетеді. Ал азғана микроспоралар сол факторға төзімді болып тіршілікке икемділігін сақтап қалады. Олар кейін бөлініп андрогендік құрылымдарды және регенерант өсімдіктерін шығарады. Алынған регенерант өсімдігі гаплоидтық болғандықтан, мутант өсімдіктер басқалардан оңай ажыратылады. Осы бағытпен түрлі қолайсыз факторларға, соның

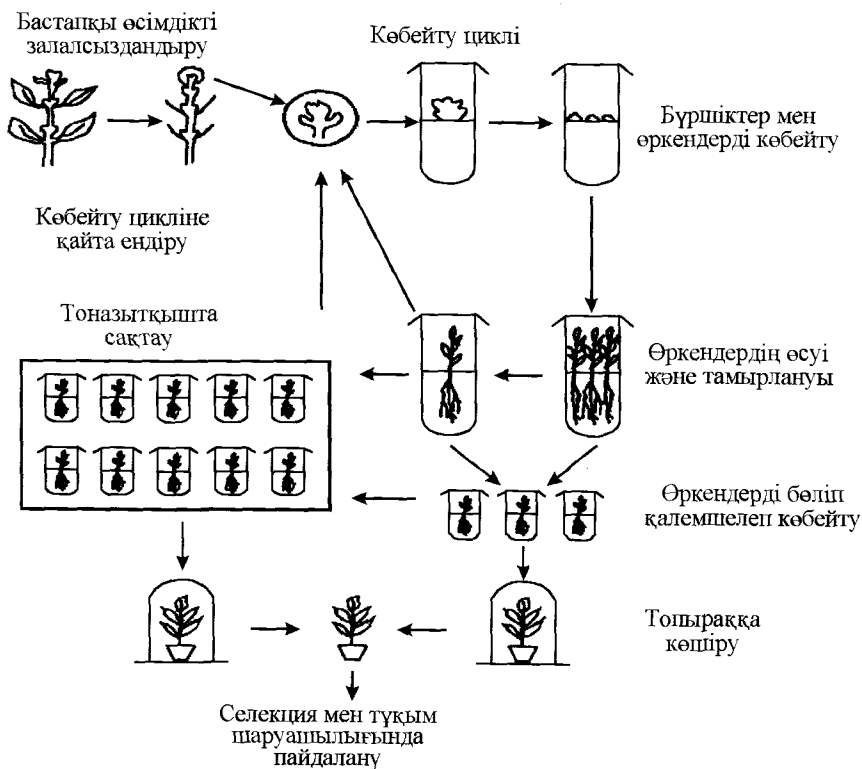
ішінде бактериялар мен саңырауқұлақтар қоздыратын ауруларға төзімді өсімдіктердің жаңа формаларын шығаруға болады.

Тозандықтармен салыстырғанда *ұрықтанбаған түйіндерді өсіру* нәтижесінде жасыл өсімдіктердің түзілу жиілігі жоғары келеді. Тозаң дәндері мен ұрықтанбаған түйіндерден алынған өсімдіктерді салыстыру барысында гиногендік гаплоидтық жасыл өсімдіктердің андрогенез жолымен салыстырғанда көбірек түзілетіндігі байқалды. **Гиногенез** – тұқым бүршігін (аналық гаметофитті) *in vitro* жағдайында өсіріп гаплоидты өсімдіктерді алу әдісі. Гиногенез апомиксистің бір түрі. **Апомиксис** – организмнің жыныссыз жолмен көбеюі. Жалпы алғанда апомиксис табиғи жағдайда кездесетін құбылыс, ал биотехнологиялық әдістермен оның тиімділігін арттыруға болады. Аналық гаметофиттен гаплоидты каллус 1964 жылы жалаңаш тұқымдылардың ежелгі өкілі Гинкго өсімдігінен алынған болатын. Тек осыдан 7 жыл өткеннен кейін ғана жабық тұқымды өсімдіктерде (картоп, жүгері) гаплоидты каллусогенез индукциясын жасауға мүмкіндік туды. Қазақстанда Ә.Е.Ережепов және С.К. Мухамбетжановтың жетекшілігімен бидай мен жүгерінің эмбриогенез және апомиксис түрлерін зерттеп гаплоидты технологияның гиногенез әдісі үйлестірілді.

### 3.2.6. Өсімдіктерді сауықтыру технологиясы

Вирустар қоздыратын аурулармен күресудің негізгі жолы, ол аурудан таза, сауықтырылған қошет алу. Биотехнологиялық әдістерді қолданылып вирустан тазартылған өсімдіктерді алуға болады. Вирусы жоқ өсімдіктерді алу үшін апикалдық меристеманы өсіру әдісі қолданылады. **Апикалдық меристеманы өсіру әдісі** – өсу конусының ең жоғары ұшынан бір немесе екі алғашқы жапырақ бастамасы бар оқшауланған бөлігін залалсыздандырылған қоректік ортада өсіру әдісі. Бұл тәсіл вегетативтік жолмен, яғни жыныссыз жолмен көбейетін өсімдіктерге қолайлы болып келеді. **Апекс** – өсу конусының ең жоғары ұшыны. Апикальдық меристеманы өсіру әдісімен бірге *термоөндеуді, хемотерапияны* және *вирустарды сарапқа салуды (тест өткізу)* табысты қолданылады. Егерде апекс бөлініп алынатын өсімдікті жылумен өндесе, вирустың көбеюі тоқтап, өсіп шыққан өркеннің ұшында вирус болмайды. Ал сол меристемадан өсіп шыққан регенерант вирустан таза болады (32-сурет).

Жылумен өндегенде өсіп келе жатқан өркен ұштарында вирус-



**32-сурет.** Вируссыз көшет алу технологиясы  
(Уәлиханова Г.Ж., 2001)

тың көбею күшті тежеледі, сондықтан жаңадан пайда болған меристема клеткаларында вирустың болмауы мүмкін. Жылумен өндеу нәтижелі болу үшін донорлық өсімдіктерді жоғары температурада (34-40°C) өсуге жақсы жағдай жасап ұзағырақ ұстау қажет. Вирустардың 34-45°C температурасында көбеюінің тежелуі зат алмасудың өзгеруімен байланысты. Сол кезде жаңадан өсіп шыққан өркендердің ұштары вирустан таза болады. Бірақ барлық өсімдіктер ұзақ мерзімді жылумен өндеуге шыдамайды. Олардың өсуі бәсең келеді және басқа да жағымсыз өзгерістер байқалады. Өсімдіктердің түріне байланысты және вирустың түріне қарай эксплантты 7 күннен 7 аптаға дейін жылумен өндейді. Сонымен қатар эксплант вирустарды тежейтін, бірақ өсімдіктердің өсу қарқынын арттыратын заттармен өңделеді. Танаптық және жеміс-көкөніс дақылдарын сауықтыру үшін термоөндеу, меристеманы

өсіру және вирустық тест арқасында сұрыптау тәсілдері аралас қосыла қолданылады.

Өсімдіктер биологиясы және биотехнология институтының б.ғ.к. С. В. Кушнарченко жетекшілігімен көптеген шаруашылыққа бағалы өсімдіктердің биотехнологиялық клондау әдістері жасалынды және олардан әр түрлі вирустан сауыққан көшеттер алынды. Оларға әсемдік өсімдіктер (раушан, фрезия, қалампыр, орхидея), жеміс-жидектер (алма, алмұрт, қара қарақат, қой бүлдірген, таңқұрай, өрік), дәрі-дәрмекке жататын (қызыл мия, стахис, цикламен), техникалық өсімдіктер (қант қызылшасы, құрқұма, сабында тамыр) жатады. Институтының Микроклондық көбейту зертханасында және Өсімдіктер физиологиясы және биохимия зертханасында б.ғ.к. В. К. Мурсалиеваның және профессор Б. Ә. Сәрсембаевтің жетікшілігімен бағалы дәрі-дәрмек өсімдіктер – стахис пен стевияның дәрілік шикізат алу биотехнологиясы жасалынды. Осы зерттеудің негізінде диабетке қарсы емдік-профилактикалық препарат алу мүмкіншілігі дәлелденді. Стахис пен стевияның биологиялық өсіп дамуын жан-жақты зерттеудің негізінде Қазақстанның климатикалық жағдайда өсіру үшін, оның өнімділігін арттыруға үйлесімді әдістермен әртүрлі ұтымды жолдарын жасауға ұсыныстар жасалынды.

### **3.2.7. Өсімдіктер биотехнологиясын экологияда және биоэнергетика салаларында қолдану**

Экологиялық биотехнологиямен қатар фитобиотехнология да қоршаған ортаның поллютанттармен (ластауштарымен) ластануынан қорғауында және тамақтанудың экологиялық таза өнімдерін алуда маңызды орын алады. Ресейде де, басқа да бірқатар мемлекеттерде өткізілген зерттеулер еркін өмір сүретін фототрофты микроорганизмдер де, олардың су өсімдіктерімен (азолла, эйхорния, ряска) консорциумдары да ауылшаруашылығының және өндірістік кәсіпорындардың лас суларында да өмір сүре беретінін көрсетті. Оларды көмірсутектерден, ароматтық қосылыстарын, фосфаттардан, аммиактан, нитраттардан, сульфидтерден, несепнәрден (фекалий), органикалық қосылыстар мен ауыр металдардан тазалайды.

Тазалау тиімділігі лас суларда эйхорнияның, азолламен және ряскамен бірге бір уақытта өсіру кезінде біршама жоғарылайды. Осы кезде ол биоценозды бұзбай, зиянды бактериялардың даму-

ын шектейді. Эйхорнияның құрғақ биомассасының бір маусымда шығуы 15-30т/га жетуі мүмкін, сондағы 1 тоннада 60 кг  $K^+$ , 20 кг  $N^+$ , 17 кг  $P^+$ , 28 кг ақуыз, көптеген алмаспайтын аминқышқылдары, в-каротин, А, В, С және Е витаминдері болады. Сондықтан, мұнай және табиғи газдың кен орындарының көпшілігі Жердің экваторлы бөлігінде немесе ежелгі кезде климаттық жағдайлар бұл өсімдіктерге тұщы суларда белсенді өсуге мүмкіндік болған жерлерде болуы жайдан-жай емес.

Эйхорния, азолла және ряскамен өткізілген зерттеулер сонымен бірге олардың ауыр металлдармен және фосфор, металл иондарына жоғары тозімділікпен бірге оларды су орталардан және лас сулардан көп мөлшерде сіңіруге және жинау қабілетіне ие екенін көрсетті. Әдетте, бірқатар металл иондарының жоғары концентрациялары немесе жетіспеушілігі тірі организмдердің өсуін тежеп немесе әртүрлі ауруларды туғызатындай улы әсер етеді. Эйхорнияда  $Pb^{2+}$ ,  $Cd^{3+}$  және  $Sr^+$  аккумуляциясы олардың зиянсыздануында және металдарға төзімділігін көрсетуінде қатысатын  $Ca^{2+}$  оксалатының жинақталуымен корреляцияланады (сәйкес болады). Ол металдардың 50%-нан көбісі тамырларда, 30%-ы жапырақтарда және 20%-ы жапырақ сабағында (қалемшелерде) табылған. Өткізілген зерттеулер жоғары көрсетілген су өсімдіктермен қатар хемотрофты және фототрофты (пурпурлы күкірт және күкіртті емес бактериялар, цианобактериялар, жасыл балдырлар) микроорганизмдер де  $Ni^+$ ,  $Ru^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Cr^-$ ,  $Pb^{4+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Se^-$ ,  $Tl^+$ ,  $Te^+$ ,  $Ag^{2+}$  және  $Au^{2+}$ -ның аккумуляциясына қабілетті екенін көрсетті. Бұл оларды лас суларды ауыр металл иондарынан тазалау үшін де, қымбат шашыраңқы металдарды ( $Pt^+$ ,  $Ru^{2+}$ ,  $Au^{2+}$  және т.б.) алу үшін де қолдануға мүмкіндік береді.

Пурпурды бактериялар *Rhodabacter capsulatus*  $Cu^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Ni^+$ -дің, ал *Rhodoseudomonas spp.* түрлі түрлері  $Hg^{2+}$ -ді де аккумуляциялай алады. *Ectothiorhodospira shaposhnikovii* пурпур күкірт бактериясының биополимерлері электролизді өндірістің лас суларының мырыш пен мыстың 99%-нан астамын аккумуляциялайды. Сондықтан фототрофты микроорганизмдер мен өсімдіктердің бірқатарын лас суларды ауыр металл иондарынан тазалауымен бірге құрамында микроэлементозды ауруларды емдеу үшін қажет металл иондары бар гомеопатты препараттарды алу үшін қолдануға болады.

Сонымен, физикалық-химиялық әдістермен салыстырғанда биотехнологиялық әдістердің:

- өңдеудің экологиялық қауіпсіздігі, пайдаға асырудың соңғы өнімдерінің қоршаған орта үшін зиянсыздығы;
- әртүрлі ластауыштарға қатысты жоғары бейімділік пен ерекшелік;
- оңтайлы еңбек көлемі және жұмыстар құны;
- қайта өңделетін топырақтардың табиғи қалпы мен құнарлығын сақтау сияқты бірнеше артықшылықтары бар.

Адамзат алдында тұрған ең өзекті экологиялық мәселелердің бірі топырақтар санациясы, әскери полигондардың аумақтарын тазарту және химиялық қаруды жою мәселелері болып табылады. Бүгінгі таңда ауыр металдармен және басқа да элементтермен ластанған топырақтарды тазарту мәселесі ашық қалып отыр. Металдарды өсімдіктер жинау есебінен топырақтардан алып тастау үшін *фиторемедиация тәсілі* іс жүзіндегі әдістердің (экскавация, жуу) альтернативасы, атап айтқанда аз шығындар салдарынан болып табылады. Өсімдіктер есебінен жел эрозиясы, нөсерлік сулармен шығару және инфильтрация әсерінен ауыр металдардың таралуы азаяды. Өсімдіктер мен металдарды жинау үшін фотобарлау мен кен орындарын әзірлеу, фитоархеология мен ризосузу сияқты басқа да қолданулар жолға қойылды.

Ресейде ғылыми-зерттеу, соның ішінде қорғаныс, топырақтар ремедиациясы және химиялық қарудың детоксикациясы кезінде пайда болатын реакциялық массалар мен сұйық қалдықтарды өңдеудің биотехнологиялық әдістердің (микроорганизмдер мен өсімдіктерді пайдалана отырып) әзірлеуде. Соңғы онжылдықтар қоршаған ортаға тірі организмдер үшін жиі улы болатын құрылымы жағынан әртүрлі синтетикалық органикалық қосылыстардың (ксенобиотиктердің) елеулі санының келіп түсуімен сипатталады.

Өсімдіктердегі көмірсуларды спиртке айналдырып, оны *энергия көзі* ретінде пайдалану болады. Көмірсуларымен бай өсімдіктерге: меласса, картоп, маниок, жүгерінің сабағы, топинамбур, бидай, арпа, қант қамыс, ананас, қызылша, сорго жатады. Қазір осы дақылды өсіретін 80 дамушы елдерде барлық көздермен өндірілетін энергияның 50% тек қант қамысынан өндіріледі.

Өсімдіктер шикі затынан алынған этанолды жанар маймен араластырғанда (1:9 немесе 1:4 арақатынаста) оны *биоотын* ретінде қолданылады. Мысалы, АҚШ-та 6-9% бензин және 1% этанолдан тұратын газохол деген қоспаны автоиндустрияда пайдаланады. Францияда жанар майдың құрамында 10% метанол мен ацетонобутанол болады. Өсімдіктегі спиртті жанармай мен қатар анти-

фриз ретінде, экстрагент, бояуларды субстрат, желім, пластификатор ретінде пайдаланады.

*Биожанармай* бұл биологиялық шикізатты өңдеудің нәтижесінде немесе (жүгері, рапс, соя және тағы басқалар) өсімдіктерден алынатын отын. Целлюлоза және органикалық қалдықтардың әр түрлі түрінен биожанармайдың алу бағытталған. Мысалы, сұйық биожанармай (этанол, метанол, дизель) және газ (биогаз, сутегі) сияқты. Биоотын өндірісі үшін маңызды майлы дақылдың бірі – рапс. Солтүстік аймақтарда оның егіс көлемін 1 млн. гектар. Раппен қатар биодизель өндіруге қыша (горчица) дақылы да тиімді. Қазақстанның ішкі нарықта жылына 5 млн. тоннадан астам бензин және дизель отыны тұтынылады. Экологиялық сапасы жоғары жанармай алу үшін 250 мың тонна биоотын қажет. Биоэтанол – бензиннің нағыз алмастырушысы болып табылады. Биоэтанолды, құрамында қант пен крахмалы бар кез-келген өсімдіктен алуға болады. Биоэтанол көшбасшылары өнеркәсіп саласында қант қамысын және жүгеріні қолданады. Бұл экология үшін өте пайдалы, табиғатқа тарайтын көмірқышқыл газы 80% азаяды.

#### ***Бақылау сұрақтары:***

1. Өсімдіктер сомалық будандары қандай әдістер арқылы алынады?
2. Трансгенді өсімдіктерді қандай тәсілдер арқылы алады?
3. Трансгенді өсімдіктерді алғанда вектор ретінде нені пайдалынады?
4. Гаплоидты өсімдіктерді қандай биотехнологиялық жолымен алады?
5. Андрогенез және гиногенез дегеніміз не?
6. Вируссыз өсімдіктерді қалай алуға болады?
7. Абиотикалық және биотикалық стресс факторларға төзімді өсімдіктерді қандай әдіс арқылы алады?
8. Тура және кері клеткалық селекция дегеніміз не?
9. Бір сатылы және көп сатылы клеткалық селекцияның мәні неде?
10. Вируссыз өсімдіктерді қандай әдіс арқылы алады?
11. Фиторемедиация деген не? Оның мәні неде?
12. Көк-жасыл балдырларды ластанған суларды тазарту үшін қалай пайдаланылады?

### **3.3. Жануарлар биотехнологиясы**

Жануар жасушаларды мал шаруашылығында асыл тұқымдарды жақсарту, кобейту, мал өнімділігін арттыру үшін пайдаланады. Мал тұқымы – белгілі бір малдың (ірі қараның, жылқының, қойдың

және т.б.) біртұтас тұрақты тобы. Бұл топтың шыққан тегі бір, құрылысы мен пайдалы қасиеттері ұқсас болады және ондай белгілер тұқым қуалайды. Жануар жасушаларын диагностика мен медицинада да қолданылады. Сонымен қатар, олар көптеген биологиялық белсенді заттардың продуцентері болып табылады. Атап айтқанда, гормондар, өсу факторлары, дәрі-дәрмектер, иммунды заттар, антиденелер және т.с.с. Молекулалық биотехнология, жасушалық биотехнология, жануарлардың даму биологиясы, малшаруашылық ғылымдардың бәрі жануарлар биотехнологиясына кіреді.

1825 жылы Роукс деген ғалым қоректік ортада тауықтың эмбрионының қабығын тірі күйінде сақтаған. *In vitro* жағдайда жануар жасушаларды, фибробласт дәнекер ұлпаны, эпителий, қаңқа шеміршек, бұлшық ет ұлпаны өсіру осыдан бастап пайдаланылған.

Көзіргі уақытта малшаруашылық биотехнологияда зерттеу нысаналарының бірі – жануарлардың репродуктивтік жасушалары. Малшаруашылықта жасушалық биотехнология өзіне бір-бірін толықтыратын екі ғылыми бағыт кіргізеді:

1. Ұрықтарды өсірудің зерттеулері: жыныс жасушаларының дамуына жағдай жасау және жасанды ұрықтарды алу.

2. Жасушалық технологиялар – жануарлардың генотиптерін жақсарту үшін жасушалардың және ядролардың деңгейінде жүргізетін жұмыстар. Малшаруашылықта жасушалық технологиялардың жұмыстарына сомалық будандастыру, химералық жануарларды алу, клондау жатады.

*In vitro*-да биотехнологиялық жұмыстардың көмегімен келесі талаптар орындалады:

1) экстракорпоралдық ұрықтандыруда – қажетті жынысы бар жануарларды алу;

2) биокөшіруде – клонданған жануарларды алу;

3) трансгенозда – биохимиялық және зоотехникалық көрсеткіштері ерекше жануарларды алу;

4) трансплантацияда – жануарлардың бағалы генотиптерін тездетіп көбейту;

5) криоконсервацияда – гаметалардың және ұрықтардың ген банктерін ашу;

6) жануарлардың экспортында және импортында – гаметалардың және ұрықтардың деңгейінде алмасу.

Жануар жасушаларын көптеген биологиялық белсенді заттарды алу, гендік терапияда тұқым қуалайтын ауруларды емдеу үшін



қолданады, кейбір гендерді ферменттік жүйелер арқылы бөліп алуда, моноклонды антиденелерді алуда және ветеринарияда және жануар жасушаларына вирустарды егіп, вакциналар жасау үшін жануар жасушаларды кең пайдаланылады.

### **3.3.1. Жануар жасушаларын биологиялық белсенді заттарды алу үшін пайдалану**

Өндірісте ХХ ғасырдың 80-жылдарының басына дейін гормондардың көзі ретінде адам және жануарлардың ұлпалары мен мүшелері және донорлық қан пайдаланылды. Бірақ қазіргі күнде гормондарды алу үшін шикі зат көздерін қолдануына шек қойылды, себебі олардың жұқпа қауіпсіздігі, яғни жұқпа вирустарымен, әсіресе АИВ (ВИЧ) – адам иммунитет тапшылығымен зақымдануы байқалуда.

Ең алғаш рет биотехнологиялық тәсілмен алынған өнім – инсулин гормоны болды. 1921 ж. канадалық ғалымдар Ф. Бантинг мен П. Бест бұзаудың ұйқы безінен инсулинді бөліп алды. Инсулин – Лангерганс аралшық ұйқы безінің пептидтік гормоны. Инсулин 51 амин қышқылы қалдығынан құралған глобулярлы ақуыз, молекулалық салмағы – 5700 дальтон, молекуласы дисульфидтік байланыспен байланысқан А және В полипептидтік тізбектерінен тұрады. Организмде инсулин препроинсулин түрінде түзіледі. Препроинсулин молекуласының құрамына N-соңында сигналдық пептид және екі полипептидтік тізбегін байланыстыратын С-пептид кіреді. Белсенді инсулин түзілу үшін, алдымен препроинсулиннің N-соңындағы сигналдық пептид бөлініп кетеді, түзілген проинсулин молекуласынан протеаза ферменттің қатысуымен шектелген протеолиздің нәтижесінде С-пептид бөлініп шығады да, екі полипептидтік тізбегі түзіледі: А және В тізбектері. Белсенді инсулин молекуласында осы тізбектер дисульфидтік байланыстар арқылы тіркескен. Инсулин қан құрамына түскенге дейін Лангерганс аралшықтың В-жасушаларында мырышпен байланысқан гексамер түрінде жиналады. Организмде инсулин көмірсулардың алмасуын реттейді, жасушадағы ақуыздардың синтезін күшейтеді, липидтердің алмасуына әсер етеді, плазматикалық мембрана арқылы глюкоза өткізгіштігін ұлғайтады. Инсулиннің негізгі нысана-мүшелері – бауыр, бұлшық ет және май ұлпасы. Организмде инсулин кем болғанда қант диабеті дамиды. Қант диабеті дамуының се-

бебі – *Ian5* геннің бұзылуы. *Ian5* ген кодтайтын ақуыз бұзылғанда мүше қалыпты қызметін атқармайды, нәтижесінде лимфоциттер ұйқы безінің аралшық жасушаларына әсер етеді де, инсулиннің синтезі тежеледі. Егеуқұйырықтың *Ian5* геніне ұқсас ген адамның 7 хромосомасында табылған. Мүмкін осы геннің бұзылуы адамда диабеттің дамуын ынталандырады.

Инсулин препараттарды келесі әдістерді қолданып алу мүмкін: табиғи шикі заттардан бөліп алу; химиялық синтез және гендік – инженерия әдісі. Инсулин молекуласының химиялық синтезі 170 реакция арқылы жүзеге асырылады, сондықтан өте күрделі қымбат өндіріс, сондықтан өнеркәсіпте пайдаланылмайды. Өнеркәсіпте инсулинді алу үшін шикі зат ретінде жануарлар ұйқыбезін пайдаланады. Фармзауыттарда ұйқыбезінен экстракция арқылы инсулинді бөліп алады, содан соң тазартады. Ұлпаның экстракциясын жүзеге асырғанда ортаның температурасы 30°-тан жоғары болмау керек. Ұсақ дисперсті жасушалық материал, жарым-жартылай бөлінген жасушалар мен жасуша ішіндегі биополимерлер фильтрация (сүзу) немесе центрифугалау арқылы бөлініп кептіріледі. Фильтрацияны вакуумдық фильтрді – ленталық, барабандық немесе фильтр-пресс түрлерін қолданып жүзеге асырады. Сұйықтықты центрифугалау үшін ерекше сепараторларды пайдаланады. Гормон ерітінділерін буландыру, ультрафильтрация және басқа әдістердің көмегімен қоюландырады. Ерітінділерді буландыру арқылы қойылтуы булау пленкалық аспаптарда жүзеге асырылады. Булау аппаратынан кейін тоңазытқыштарды орналастырады, себебі ерітіндінің температурасын өте тез төмендету қажет. Булау процесін вакуумдық жағдайда іске асырғанда ерітіндіні буландыруды 20°C температурада жүргізу мүмкін. Ультрафильтрация екі түрлі қызмет атқарады: ерітіндіні қойылтады және ерітіндіні төмен молекулалық қоспа заттардан тазартады. Инсулинмен бірге экстракция нәтижесінде суға қосымша заттар көшеді. Ультрафильтрациялық әдіс молекулалық салмағына байланысты заттарды бөледі. Келесі сатысында инсулин препаратын тазартуда целлюлоза негізінде жасалған иониттерді, ерекше өңделген крахмалды, сефадекстерді т.б. шайырларды пайдаланып, хроматография әдісінің көмегімен тазалайды. Ұйқыбезінің 800-1000 г салмағынан 100 г кристалдық инсулин алынады. Дәрі ретінде пайдалануға тазалығы жеткілікті инсулин препаратын стандартайды, белсенділігін стандарт көрсеткіштеріне жеткізеді. Содан кейін препараттарды тауарлық формалар түрінде дайындайды /4/.

Жануарлар ұйқыбезінен бөлініп алынған инсулинмен адамдарды емдегенде оның қосымша зиянды әсері жағымсыз салдарға әкелуі мүмкін, мысалы кейбір адамдарда, әсіресе балаларда көздің, бүйректің қызметі бұзылады, аллергия дамиды. Сондықтан дәрі ретінде адам инсулинін ғана пайдалану керек, бірақ адамдардың ұйқыбезін шикі зат ретінде алу мүмкін емес. Жануарлардың ұлпаларынан бөлініп алынған инсулинді адам инсулиніне айналдырудың бір жолы жүзеге асырылды. Жануарлар мен адам инсулинінің айырмашылығы шамалы: шошқа ұйқыбезі инсулинінің В-тізбегінде 30-аминқышқылы – аланин, ал адам инсулинінің В-тізбегінде – треонин. Химиялық реакциялар арқылы шошқа инсулинінің В-тізбегіндегі 30 аланин қалдығын треонин қалдығына ауыстырады, яғни шошқа инсулині адам инсулиніне айналдырылады. Алынған препарат белсенді және адам инсулинімен салыстырғанда оның ұқсастығы көрсетілді.

1978 жылы адам инсулинінің екі полипептидтік тізбегі гендік инженериялық әдіс арқылы алынды. Алдымен адам инсулинінің А және В-тізбектерін кодтайтын гендерінің химиялық синтезі іске асырылады. Синтетикалық гендерді *E.coli* жасушаларына енгізеді де, олардың экспрессиясы нәтижесінде инсулиннің екі полипептидтік тізбегі түзіледі. 1980 ж. АҚШ-та У. Гилберт әріптестерімен адам ұлпаларынан инсулиннің мРНҚ-лын бөліп, оның негізінде кері транскрипция әдісімен қДНҚ-ны құрды. қДНҚ-ны *pBR322* плазидаға енгізіп, одан кейін адам проинсулинінің гені клондалды. қДНҚ-ның экспрессиясын жүзеге асырып, адам инсулинін алды. Инсулин – гендік-инженериялық әдіс арқылы алынған ең бірінші медициналық препарат (оның коммерциялық атауы – хемулин). Гендік-инженериялық инсулин арудың артықшылығы мынадай: 1) инсулин өндірісі шикі заттың жетіспеуіне тәуелді болмайды; 2) адам инсулинін алуға мүмкіндік береді; 3) Адам инсулинді пайдаланғанда жануарлар инсулині сияқты жағымсыз салдарына әкелмейді (аллергия, бүйрек қызметінің бұзылуы т.с.с).

### **3.3.2. Гибридомалар және моноклонды антиденелерді алу технологиясы**

Жануарлар биотехнологиясында сомалық будан жасушаларды, әсіресе моноклонды антиденелерді синтездейтін гибридомаларды алу үшін **жасушалық инженерияны** қолданылады. Жануарлардың сомалық будан технологиясының дамуына келетін бол-

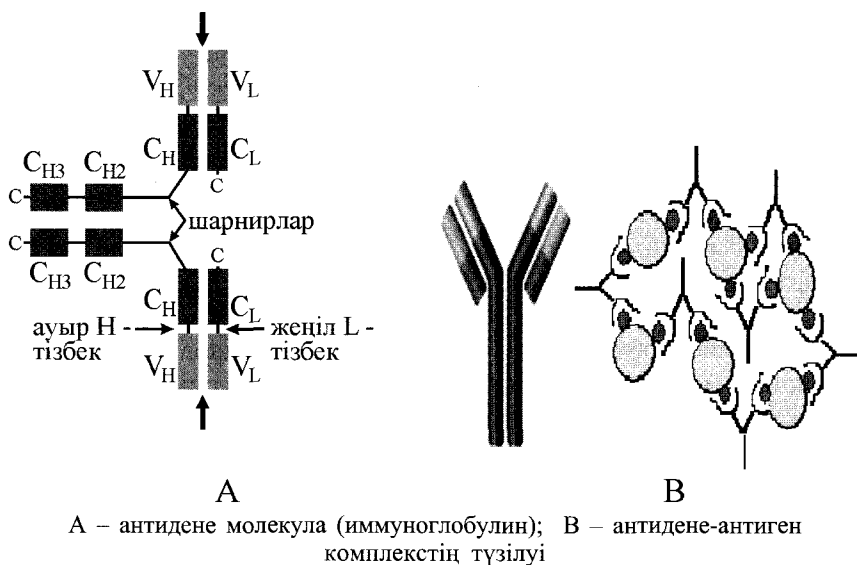
сак, алғаш рет XIX ғасырдың 30-жылдарында ғалымдар өкпе туберкулезі, шешек, ұшпа шешек, қызылша сияқты ауыруға шалдығушылардың ауыру өзгерісі туылған ұлпаларынан көп ядролы жасушаларды байқаған. Сонымен қатар XIX ғасырдың 70-жылдарында ғалымдар бақаның қызыл жасушасынан да (эритроциттерден) көп ядролы құрылымдарды көрген. Бірақ сол кездегі ғылым мен техниканың дамуының шектелуінен, олар мұндай құбылыстың мәніне толық назар аудармаған.

1958 жылы Жапония ғалымдары «Сендай» деген тіршіліктен айырылған вируспен ықпал етіп адамның құрсақ шемінін ісік жасушасына қосып табысқа жетті. Кейін келе ғалымдар тағы түрліше жануарлардың дене жасушасын осындай өлтірілген вирустар ықпалымен қосып жаңалық ашты. Вирустың сыртындағы гликопротеин мен кейбір ферменттер жасуша ферменттерімен гликопротеинмен әрекеттесіп, жасушалар өзара біріктірілді. Әрі қарай бұдан жасушаларды өсіреді. Әдістің ең маңызды жолы – моноклонды антидене дайындау, ал моноклонды антиденені алу үшін ғалымдар белгілі антигенді жануарлар денесіне қайта-қайта құйып, онан соң жануарлардың қан сары суынан қажетті антиденені айырып алу әдісін қолданды. Осы әдіспен алынған антидененің өнім молшері төмен, өзгешелігі нашар, тазалық дәрежесі төмен, реакция белсенділігі жеткіліксіз болды. Бұл қиын мәселені шешу үшін, ғалымдар көп жылдар бойы зерттеп лимфоциттерді пайдаланды. Олар жануарларда иммунитеттің реакциясы пайда болу барысында денедегі В-лимфа жасушаларының көптігінен миллион түрлеріден асатын өзгеше антидене бөліп шығаратынын, бірақ әрбір В-лимфа жасушасын жыныссыз көбейту яғни клондау, жасушалар тобын қалыптастыруы тиіс.

Дене сыртында, яғни сыртқы ортада өсіру жағдайында бір В-лимфа жасушасының шексіз көбеюі мүмкін емес. Бұны Аргентина ғалымы Ц. Мильштейн мен неміс ғалымы Г. Келлер «тапқырлыққа ие» тәжірибе жобасын жасау арқылы шешті. Олардың пікірінше сүйек миы мен көкбауырдан бөлініп алынған біртүрлі В лимфоциттер және оның ағзадан тыс көбейтілген түрлері антиденелерді өндіруге бейімді. Ол үшін алдын ала тышқан организміне екпе антигені егілді, кейін көкбауырдан антидене өндіруші В лимфоциттері бөлініп алынды. В лимфоциттері мен сүйек миының ісік жасушаларының қоспасы полиэтиленгликоль немесе инактивирленген «Сендай» вирусымен өңделіп, нәтижесінде бұдан жасуша пайда болды. Одан ерекше бұдан жасушасын сұрыптап алды.

Будан жасушаларының жеткілікті мөлшерін алу үшін, оларды жасанды өсіру ортасында немесе тышқанның құрсақ қуысында (асциттік сұйықтықта) өсіреді. Нәтижесінде ғалымдар моноклондық антиденелер алу мүмкіндігіне ие болды. Әрі осы екі ғалым еңбегі үшін 1984 жылы Нобель сыйлығымен (медицина саласында) марапатталды. Моноклонды антиденелер өздерінің қасиеттері бойынша біркелкілікпен сипатталады және тек жалғыз ғана антигенмен байланысады. Осыған орай, моноклонды антиденелердің вирустар, бактериялар, саңырауқұлақтар, токсиндер, аллергиялар және ісіктер қоздыратын ауруларды тану және емдеу үшін практикалық маңызы бар. Яғни практикалық медицинада қолдану жақтарынан аурулардың диагностикасын жасау, жұқпалы аурулармен күресу үшін ауруларды емдеуде. Қазіргі кезде клиникаларда зиянды, уытты заттарды, әртүрлі патогенді микроорганизмдерді анықтау үшін моноклонды антиденелерді қолданады.

Негізінде *антидене молекуласы (иммуноглобулин)* 2 жеңіл (L), екі ауыр (H), ақуыз тізбегінен тұрады (33-сурет). Олар өзара сутектік байланыспен байланысып, белгілі жерлерде дисульфидті көпіршелермен орналасқан. N-шеткі бөліктері (L және H тізбек) антигенмен байланыстырушы сайт түзеді. Антидене молекулалары әртүрлі функциялық қызмет атқарады.



**33-сурет.** Антидененің құрылысы және антидене-антиген комплекстің түзілуі (Н.А. Кузьмина, 1999)

Адам мен сүтқоректілердің иммуноглобулиндердің 5 класы табылған: *IgG*, *IgA*, *IgM*, *IgD*, *IgE*. Иммуноглобулиндер түрлерінің айырмашылығы: молекулалық салмағына, жалпы зарядына, аминқышқылдары мен көмірсуларының құрамына байланысты.

*IgG* – адамның қан сары суының иммуноглобулиндерінің негізгі түрі. Қан сары суының иммуноглобулиндерінің жалпы мөлшерінің 70-75%-ын *IgG* құрайды. Антиген ағзаға қайта түскенде *IgG* көп мөлшерде (белсенді) түзіледі, комплемент жүйесін активтендіреді, антигеннің фагоцитозына мүмкіндік туғызады. Молекуласы төрт полипептидтік тізбектен құрылған, молекулалық салмағы – 146 кДа. Адамдарда *IgG* баланың жолдасы (плацента) арқылы ұрықтың ағзасына енеді де, оның неонаталды кезеңінде пассивті иммунитетті қалыптасуына жауапты.

*IgM* – қан сары суының иммуноглобулиндерінің 10%-ы *IgM* болып табылады, антиген ағзаға енгенде ең алдымен түзіледі. Молекуласы, пентамер 5 суббірліктен құрылады, жалпы молекулалық салмағы – 900 кДа. Әр суббірлігі 4 полипептидтік тізбектен тұрады.

*IgA* – шырышты секреттерінің, соның ішінде сілекей, уыз және сүттің иммуноглобулиннің негізгі түрі, қан сарысуының иммуноглобулиндерінің жалпы мөлшерінің 15-20%-ы *IgA* тиісті. Иммуноглобулиннің бұл түрі жергілікті иммунитетті қамтамасыздандырады.

*IgE* – қан сары суындағы концентрациясы өте төмен, барлық адамдардың базофил және бағаналы жасушаларының сыртқы мембраналарында орналасады. *IgE* қызметі көбінесе аллергия реакцияларымен, мысалы, өкпе демікпесі мен қызбамен (лихорадкамен) байланысты.

*IgD* – плазма иммуноглобулиндерінің жалпы мөлшерінің 1%-ы *IgD* тиісті, В-лимфоциттер цитоплазмалық мембранасының сыртымен байланысқан түрінде кездеседі. *IgD*-дің қызметі әлі толық анықталмаған /4/.

Адамның перифериялық қанының В-лимфоциттерінің көбі, сыртқы мембранасымен иммуноглобулиннің екі түрімен байланысады: *IgM* және *IgD*. Қан айналымында *IgG*, *IgA* және *IgE*-нің 10%-дай шамасында В-жасушаның мембранасымен байланысқан. Кейбір мүшелерде *IgG*, *IgA* және *IgE* иммуноглобулиндері бар жасушалар жиі кездеседі. Мысалы, *IgA*-мен байланысқан В-лимфоциттер көп мөлшерде ішек шырыш қабығында табылған. Иммуноглобулиндердің құрамында L-тізбегінің екі түрі табылған – к

(каппа) және л (лямбда), H-тізбегінің бес түрі кездеседі:  $\gamma$ ,  $\alpha$ ,  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ .

Әр түрлі антигендерге қарсы түзілген антиденелердің L- мен H-тізбектерінде N-соңғы бөліктерінің аминқышқылдарының құрамы мен олардың кезектесіп орналасуы өзгеше, сондықтан құбылмалы (V, вариабелді) бөліктері деп аталады. Молекуланың басқа бөліктері ұқсас, олар (C) константты бөліктері. Вариабелді бөліктерінде антигенді байлайтын орталығы орналасады. Әр иммуноглобулиннің вариабелді бөлігінің 20–30 аминқышқылы қалдықтарынан құралған соңғы учаскесі өзіне ғана тән ерекше құрылымына ие, гипервариабельді (гиперқұбылмалы) бөлігі деп аталады. Бұл иммуноглобулиннің антигенмен тікелей байланысатын бөлігі, бір антигенді ғана танып, оны байланыстырады. Антидене молекуласының антигенмен байланысатын екі ұқсас орталығы бар. Осы құрылымына байланысты антиденелер 2 немесе бірнеше антигендік детерминанттары (эпитоптары) бар антигендермен әрекеттеседі, нәтижесінде үлкен агрегаттар түзіледі де тұнбаға шөгеді. Иммуноглобулин молекуласының H-тізбектеріндегі ортасына жақын бір пептидтік байланысы папаин деген ферменттің әсерінен үзілгенде 3 бөлік түзіледі: 2 Fab-фрагмент (*Fragment antigen binding*) және 1 Fc-фрагмент (*Fragment crystallizable*). Fab-фрагменттер молекуланың жоғары жағында, Fc-фрагмент молекуланың төменгі (аяқ) жағында орналасады.

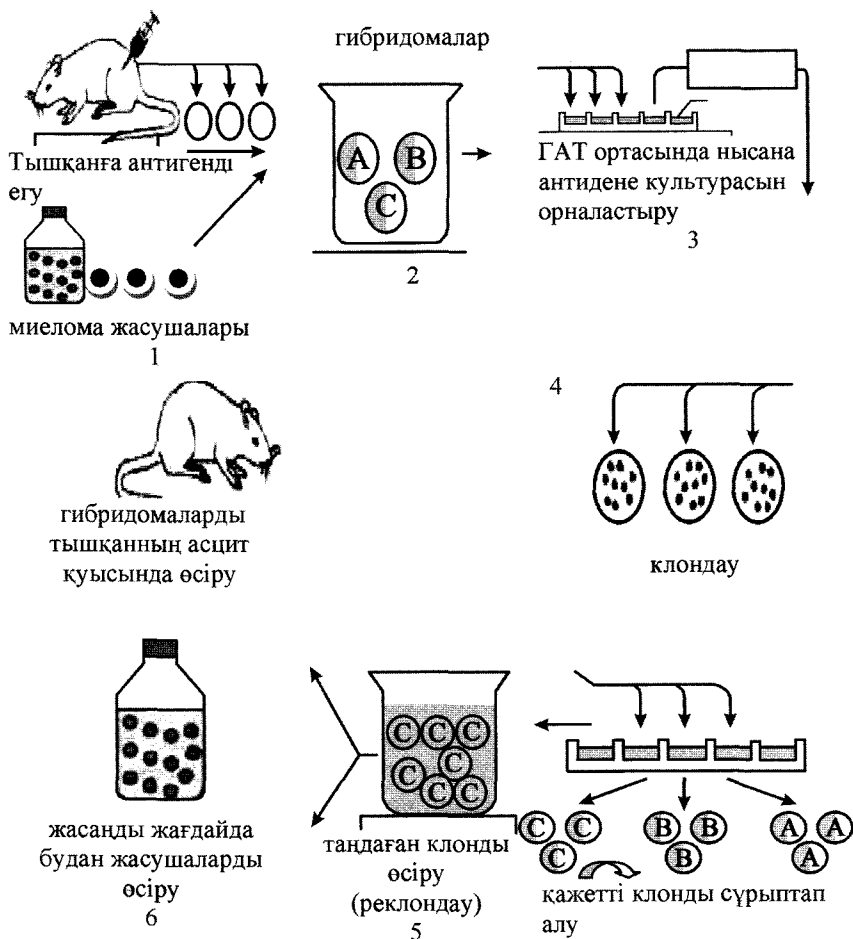
**Fab-фрагмент** антидененің иммунологиялық ерекшелігіне жауапты. Әр Fab-фрагментте бір антигенді байлайтын орталығы орналасады. Fc-фрагмент антигенмен байланыспайды, антиденелердің барлығында ұқсас. Ағзаға микроб түскенде оның антигендері антиденелермен Fab-фрагменттері арқылы байланысады да, микробты толық бүркейді, ал **Fc-фрагмент** антиген-антиденелер комплексінің сыртына қарап орналасады. Fc-фрагменттерден құрылған сыртқы қабықшасы микробтардың лейкоциттерімен сіңіруіне көмектеседі. Лейкоциттердің мембранасының сыртқы жағында Fc-фрагменттер үшін ерекше қабылдағыштар орналасады.

Антиген байланыстырушы сайттар үш бөлімнен тұрады. Ол антидененің антигендік комплементтілігін анықтап, вариабелді бөлігін (VH және VL) түзеді. Әр L тізбекте константты бөлігі немесе домен (C2), ал әр H тізбекте – 3 константты бөлігі немесе домен (CH1, CH2, CH3) болады. Антиденені ферментпен өңдегенде 3 фрагмент түзіледі: 2 бірдей Fab, әрқайсысы интакті L тізбегі,

дисульфидті байланысқан СН<sub>2</sub> және СН<sub>3</sub> доменді Н тізбек. *Fab*-фрагменті – антиген байланыстырушы қасиеті бар. Антигеннің интакті антиденемен байланысынан кейін келесі иммунды жауап реакциясы басталады: комплемент жүйесі активтенеді. Ол жасушалық мембраналарды бұзады. Нәтижесінде *Fc*-бөлігі антиденемен байланысып, *Fc*-рецептор эффекторлы бөтен жасушаны ерітетін бөлінді шығарады. Онымен дене молекуланың *Fab* бөлігі байланысқан. Содан кейін *Fab* бөлігі ерігіш антиген *Fc*-бөлігімен қосылады. Ол антиген-антидене комплексін бұзады.

Қазіргі таңда гибридома алу және моноклондық антиденелер алу технологиясын жетілдіріп медицинада және ветеринарияда пайдаланады. Арнайы антигенге қарсы моноклонды антидене (МКА) алу үшін BALB/c линиясының тышқандарының денесіне оны бірнеше рет егеді. Осының нәтижесінде тышқан организмінде антигеннің әрбір детерминанталарына қарсы бағытталған В-лимфоциттер түзіледі. Иммундеу аяқталған соң тышқанның көк бауырынан оның лимфоциттерін бөліп алып, оларды ісік жасушаларымен араластырады. Сонан соң бұл жасушаларға бір-бірімен қосыла алатындай жағдай жасайды. Көп қолданатын органикалық қоспалардың бірі – полиэтиленгликоль. Бұл жасушалардың гибридизациясы электр тоғінің әсерімен де іске асады. Олар жасуша мембранасын тесіп жасушалардың қосылуына себепкер болады. Дегенмен араластырылған екі түрлі жасушалардың бірлігі бірдей бір-бірімен қосыла бермейді. Тек кейбіреулері ғана гибридомаларды түзейді. Гибридомаларды қосылмаған жасушалардан боліп алу үшін, қоректік ортаға *гипоксантин-амидоптерин-тимидин* (ГАТ) деген қарапайым қосылысты енгізеді. Ісік жасушалары гипоксантин гуанинфосфорибозилтрансфераза (ГГФРТ) деп аталатын ферментті синтездік қабілетінен айырылған, ал В-лимфоциттері және басқада сау жасушалардағы ГГФРТ гипоксантинды басқа қосылысқа айналдырып отырады, жасуша ішіндегі гипоксантин өзгеріске ұшырамаса жасуша үшін улы зат болып табылады. Сондықтан қосылмай қалған ісік жасушалары өледі, бірақ, будан жасушаларымен В-лимфоциттері жоғарыда айтылған ферменттің болғандығынан тіршілік әрекетін сақтайды. В-лимфоциттер біраз уақыттан соң өзінен-өзі өледі, өйткені, ол жасанды ортада өсе алмайды, осылайша гибридомалар бөлініп алынады. Ісік жасушасымен лимфоциттерді бір-бірімен қосып, ГАТ қоспасы бар қоректі ортаға отырғызылған соң әр будан жасушада 10-14 күн арасында клон пайда болады (*34-сурет*).





1-зертханалық тышқандарының денесіне арнайы антигенді егу; көк бауырдан лимфоцитерін бөліп алып, оларды ісік жасушаларымен араластыру; 2– Полиэтиленгликоль (ПЭГ) әсерімен В-лимфоциттері мен ісік жасушалардың қосылуы және гибридомалардың түзілуі; 3-гибридомаларды қосылмаған жасушалардан бөліп алу үшін ГАТ қоспасы бар қоректік ортада өсіру; 4– ГАТ қоспасы бар қоректі ортаға отырғызылған соң әр будан жасушадан 10-14 күн арасында клондардың пайда болуы; 5– арнайы клонды сұрыптап алу және оны қайта көбейтіп өсіру (реклондау); 6– МКА көп мөлшерде алу үшін гибридоманы тышқандардың бүйір қуысына енгізіп өсіру – *in vivo* өсіру немесе жасанды жағдайда өсіріп сақтандыру – *in vitro*-да өсіру.

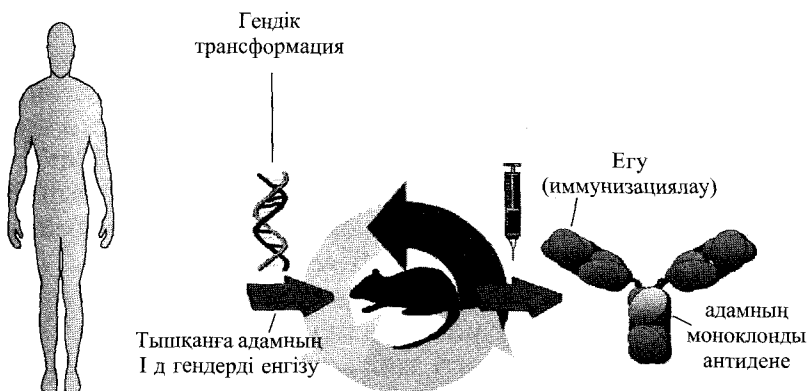
**34-сурет.** Моноклонды антиденелерді алу технологиясының кезеңдері (Б. Глик, Дж. Пастернак, 2002 ж.)

Антигендерге қарсы антиденелерді синтездейтін клонданған будан жасушаларды иммунологиялық тәсілдер көмегімен анықтайды. Клон тек бір түрлі жасушалардан және жасайтын антиденелер бір текті болғандықтан осы гибридомуа өндіретін иммуноглобулиндерді **моноклонды антиденелер** деп атайды. МКА көп мөлшерде алу үшін гибридомуаны сингенді тышқандардың бүйір қуысына енгізіп өсіреді. Бір тышқанның бүйірінде көбейтілген гибридомуадан 40-50 мг-ға дейін МКА алуға болады.

Соңғы жылдарда көп түрлі жаңа қасиеті бар рекомбинантты антиденелер жасалынды: молекулаларының салмағын төмендетіп, антиденелерді поливалентті гибридіті (будан) молекулаларымен біріктіріп олардың антиденемен байланысу қабілетін жоғарлатады. Макромолекулаларды керек жерге жеткізуін қамтамасыздандыру үшін антиденелердің фрагменттерін гендік-инженериялық әдістерінің көмегімен әртүрлі аминқышқылдары тізбектерімен біріктіреді.

Осындай гибридіті молекулаларының құрамына, антиденелерден басқа, генотерапияда пайдаланатын ферменттердің әсерінен белсендіретін цитотоксикалық дәрі преиараттар, токсиндер, вирус бөлшектерінің ақуыздары кіреді және химиотерапияның тиімділігін жоғарылату үшін өздері липосоманың құрамына енгізіледі. Рекомбинантты антиденелердің негізгі қасиеті – белгілі бір антигенмен байланысатын өзіндік ерекшелігі бар. Бұдан басқа рекомбинантты антиденелердің әсерлік қызмет атқаратын қабілеттілігі болу керек.

Рекомбинантты антиденелердің әсерлік қызметіне олардың константы аймақтары жауапты. Адам организмде кең таралған иммуноглобулиндердің *IgG* класы төрт топтарға (изотип) бөлінеді *IgG1–IgG4*. Изотиптердің айырмашылығы эффекторлық жасушаларының (макрофагтардың, табиғи киллердің) сыртында әсерлік орналасқан *Fc*-рецепторларымен олардың әрекеттесуіне және комплементті бекіту қабілетіне байланысты. Рекомбинантты антидененің пайдаланатын изотипінің түрі шешілетін мәселеге тәуелді. Мысалы, антиденелердің көмегімен нысана жасушаны (мысалы ісік жасушаны) жою үшін иммуноглобулиндердің *IgG1* изотипін алады. Бұл изотип *Fc*-рецептормен тиімді әрекеттеседі және комплементті біріктіреді, сонымен киллер жасушаларды жұмылдырады. Антиденелер лиганданы рецептормен әрекеттесуінен сақтап қалу үшін қажет болса, онда олардың *IgG4* немесе *IgG2* изотиптерін алады. Осыған байланысты трансгенді тышқандардың бірнеше линияла-



**35-сурет.** Гендік инженериялық әдіс арқылы рекомбинантты антиденелерді алу

ры алынды, әр линияның тышқандарында адам антиденелерінің бір белгілі изотопы түзіледі (35-сурет).

Будан жасушаларды ерекше стерильді ампулаларда  $-70^{\circ}\text{C}$  немесе сұйық азотта сақтайды. Алдымен ампулаларды  $0^{\circ}\text{C}$ -қа дейін мұздатады, оларға 5% диметилсульфоксид қосылған ұрықтың сары суындағы гибридомды жасушалардың суспензиясын енгізеді, одан кейін ампулаларды мұздатады. Бұл процесте температураны 1 минуттың ішінде  $1^{\circ}\text{C}$ -қа төмендетеді. Гибридті жасушалардың клондарын  $-70^{\circ}\text{C}$ -та және моноклонды антиденелерді синтездейтін гибридома клонды жасанды жағдайда 0,1% азид натрий қосқан ортада  $4^{\circ}\text{C}$  температурада 1 жылға дейін ұзақ уақыт сақтауға болады.

Профессор А. Бұлашевтің ғылыми жетекшілігімен, моноклоналды антиденелер негізінде құс тұмауының жоғары патогенді вирусын (H5N1 штамм) немесе оның антигендерін патологиялық материалдардан және сыртқы орта нысандарынан 4 сағат ішінде анықтауға мүмкіндік беретін экспресс-тест әзірленді. Тест реагенттері «құс тұмауы вирусын иммундық ферменттік талдау әдісімен анықтауға арналған жиынтықта» жиналған, ол зерттеу жұмыстарын зертханалық және алқаптық жағдайларда да жүргізуге мүмкіндік береді. Сонымен қатар, А. Бұлашев жануарлардың бруцеллезі мен туберкулезіне серологиялық диагностика жасау үшін моноклоналды антиденелер негізінде иммундық ферменттік талдауды (ИФТ) жүргізудің технологиялық регламентін әзірледі. Жануарлардың осы ауруларына қатысты ИФТ Отандық тест-жүйесінің өндірісін ұйымдастыру бойынша ұсынымдар дайын-

далды. Ол қан сарысуының 96 сынамасына бір уақытта талдау жүргізуге мүмкіндік береді.

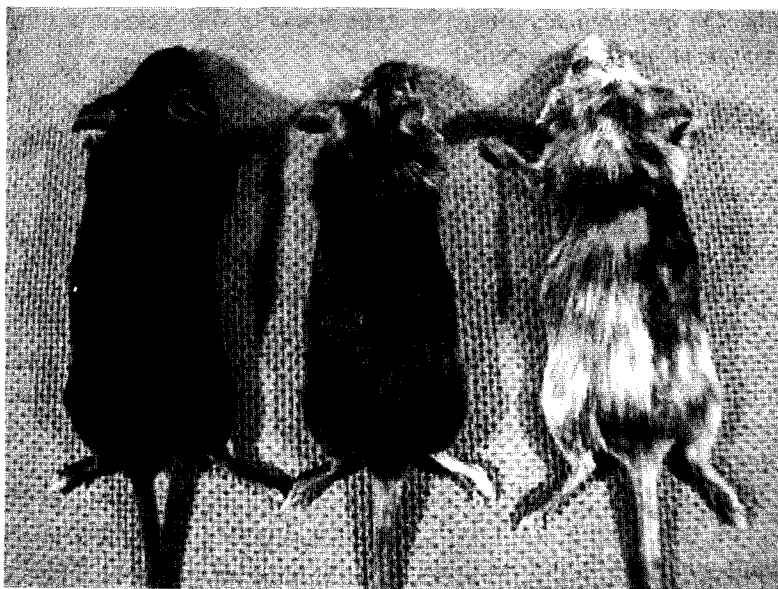
### 3.3.3. Химералы жануарларды алу әдістері

**Химера** – екі немесе одан да көп әртүрлі организм жасушаларынан, ұлпаларынан, мүшелерінен түзілген мозаикалық ағза. Бұл әртүрлі генотиптері екі организмнің сомалық жасушалардан, ұлпаларынан, мүшелерінен тұратын ағза. Химералар сомалық мутациялар нәтижесінде, генетикалық рекомбинация кезінде, жасуша бөлінуінің бұзылуы және де вегетативті екиелер кезінде пайда болады. Жасанды жағдайда химералы жануарларды агрегациялық және инъекциялық әдістерді пайдалану арқылы алады.

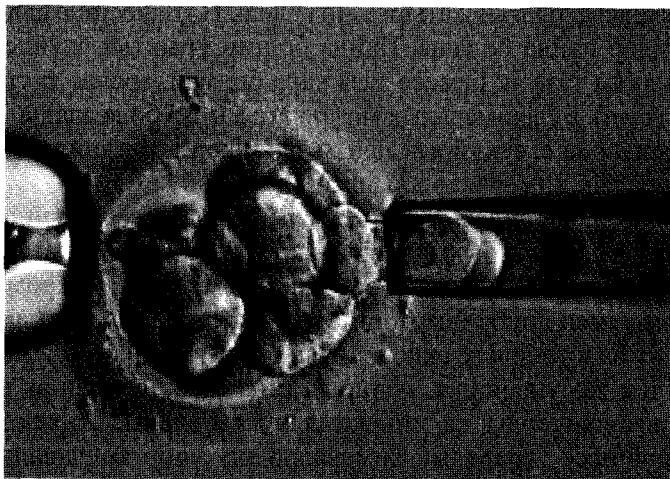
**Агрегациялық әдіс.** Бұл әдіс бойынша тәжірибелік ағзаның жатырынан ұрық сегіз бластомер кезеңіне жеткенде алынады (мысалы, ақ және қара түсті тышқандар). Генотиптері әртүрлі екі ағзадан алынған бластомерлер агрегация жүре алатын және 16-жасушалық ұрық түзіле алатын ортаға орналастырылады. Осы құрама ұрықтар *in vitro* жағдайында бластоциста сатысына дейін түзіледі, осыдан кейін ұрық алдын ала гормондар көмегімен жүктілік шақыртылған жатырға енгізіледі. Нәтижесінде аллофенді организмдер пайда болады. Пайда болған ұрықтың жүндері ата-анасы сияқты таза ақ немесе таза қара болмай, аралас түсті болады (36-сурет). Бұл химералық мозаикаға мысал бола алады. Жетпісінші жылдарда егеуқұйрық пен тышқаннан агрегациялық тәсілмен тұраралық химералар алынған.

**Инъекциялық тәсілді** 1968 жылы Р. Гарднер ойлап тапқан. Химералы жануарларды алу үшін бластоциста сатысындағы эмбриондар (ұрық) қолданылады. Бластоцистаны бекітіп, микроманипулятор көмегімен донор бластоцистадан жасушаішілік зат алынып, реципиент бластоцельге екпе жұмысы жүргізіледі (37-сурет). Бұл әдіспен тек жасушаішілік заттарды ғана емес, сондай-ақ маманданған жасушаларды да инъекциялауға болады. Инъекциялық тәсілді көбінесе тұраралық химералар алу үшін қолданады.

1973 жылы Р. Гарднер мен М. Джонсон алғаш тұраралық химералар *M. musculus* және *M. caroli* тышқандарынан алынған. Сексенінші жылдары ауыл шаруашылығында химералық жануарлар алу көзделді, бірақ нәтижесінде агрегациялық әдісті ірі қара малға қолдануға болмайтыны анықталды. *Bos indicus* + *Bos taurus* (бұзаулар) ірі қара малдарынан химералық ұрықты тек инъекциялық жолмен



*36-сурет.* Аллофенді химералы тышқандар (бұл тышқандар қара мен ақ түсті ата-аналық генотиптерге ұқсамайды; В. Кузьмина, 2006)



*37-сурет.* Микротүтікшімен бластомераларды алу

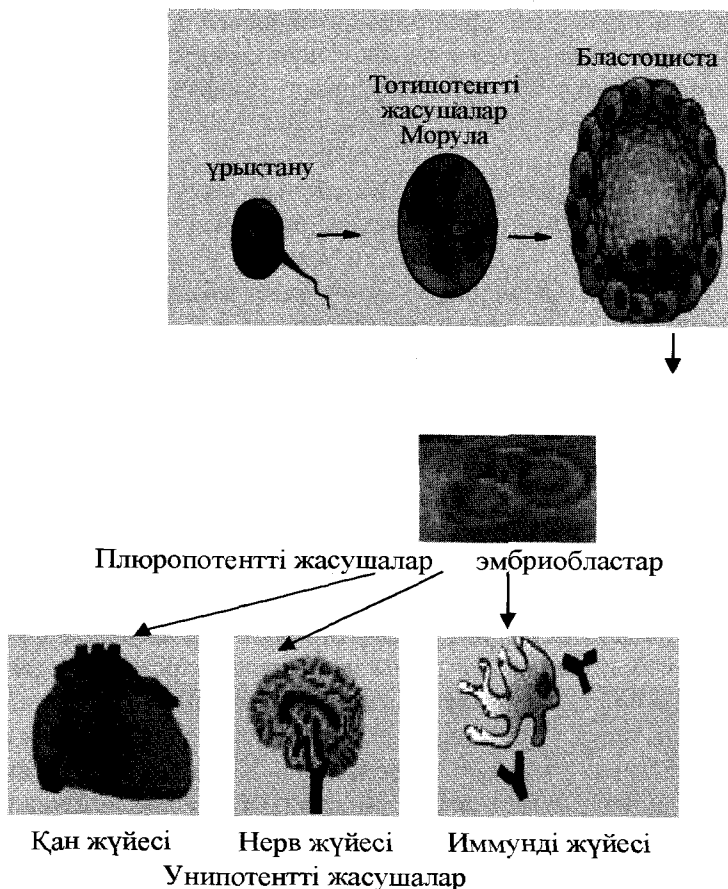
алды. 1984 жылы Англия мен ГФР-да ешкі мен қойдан тұраралық химералар алынды. Оларда әр түрлі хромосомалар жиынтығы болғандықтан, оларды жыныстық жолмен будандастырмайды. Бұл тәжірибеде екі әдіс те қолданылған болатын. Мозаикалылығы хи-

мералық жануарлардың ұрпақтарына берілмейді. Себебі оларда гетерозиготалыларда сияқты ажырау жүргендіктен, генетикалық комбинациясы бұзылады, яғни тек бірінші ұрпақта ғана шаруашылық құндылықтары (еттілігі мен сүттілігі) сақталады.

### **3.3.4. Эмбрионженерия. Бағаналы жасушаларды *in vitro*-да өсіру технологиялары**

*In vitro* жағдайында өсірілетін жануарлар жасушаларының бірі – бағаналы жасушалар. Бағаналы жасушаларды, әсіресе, эмбрионалды бағаналы жасушаларды алып, оны өсіре алса көптеген ауруларды емдеуге болатындығы байқалды. *Эмбрионалды бағаналы жасушалар* гемопоэтикалық және стромалық жасушаларға бастама беретін ең алғаш бағаналы жасушалар болып табылады. Гемопоэтикалық және стромалық бағаналы жасушалар организмді құрайтын барлық ұлпалардың жасушаларының түзілуіне бастама болады. Сондықтан бағаналы жасушаларды *плюропотентті* деп атайды. Организм дамуының жеті тәулік аралығында қалыптасқан оншақты бластомерадан тұратын бластула (ең алғаш эмбрион) құрамына эмбрионалды бағаналы жасушалар кіреді (*38-сурет*). Эмбрионалды бағаналы жасушалар маманданбай өте жылдам өседі, оларды ересек организмге енгізгенде көп жағдайда ісік жасушаларына айналу мүмкін. Эмбрионалды бағаналы жасушаларды алу өте күрделі процесс. Эмбрионалды бағаналы жасушаларды алуға қарағанда оларды белгілі бір бағытта мамандану, яғни белгілі бір ауру түрін емдеуге қажет жасушалар алу үдерісі қиынға соғады. Стромалық бағаналы жасушаларды томен температурада криосақтау әдісі арқылы сақтап, кейінен оларды белгілі бір жағдайда сырқатты емдеуге қолдануға болады.

Медициналық – биологиялық практикада стромалық бағаналы жасушаларды жілік майынан алу әдістері жақсы дамыған. Негізінде гемопоэтикалық бағаналы жасушалар жілік майында көп мөлшерде синтезделеді, ал перифериялық қанда гемопоэтикалық бағаналы жасушалар өте аз мөлшерде кездеседі. Жалпы айтқанда, барлық бағаналы жасушалар клеткалық терапияда косметология, медицина салаларында қолдануда. Қазіргі таңда бағаналы жасушаларды аутоиммундық ауруларды, дерматологиялық, эндокриндік, онкологиялық және жүрек ауруларын емдеу үшін кең пайдаланылады. Гемопоэтикалық бағаналы жасушаларды бала туылысымен оның кіндік қанынан алып криобанкте сақтау ұсынылуда.



**38-сурет.** Плюропотенттік эмбрионалды бағаналы жасушалардың мамандануы жолдары

Жануарлар биотехнологиясының қарқынды даму бағыттарының бірі эмбриоинженерия болып саналады. **Эмбриоинженерия** – эмбрионға әрекет жасау әдісі. Эмбриоинженерия жасанды ұрықтандырумен және эмбриондардың трансплантациямен тығыз байланысты. Жасанды ұрықтандыру – жануарлардың генотиптерін жақсарту үшін асылтұқымды аталық малдардың ұрықтарымен қолданып ұрғашыларға ұрық себу технологиясы. Генетиканың және жасанды ұрықтандыру технологиясының жетістіктерінің көмегімен зоотехниктер мен селекционерлер жануарларды жетіл-

діру үшін қолайлы әдістер тапты, жоғары мүмкіншіліктері бар аталық жануарларды іріктеп алу жағдайлары туды, бүкіл популяциялардың генетикалық жақсарту екпіндері тездетілді. Қарымқатынас жолмен берілетін ауыл шаруашылық малдардың инфекциялық және паразиттік аурулармен күресте жасанды ұрықтандырудың маңызы зор. Жасанды ұрықтандыру жұмыстарының алдында жануарлардың суперовуляциясын ынталандырып, яғни фолликулдарға өсуге және дамуға мүмкіншілік беретін, гормондардың көмегімен ұрғашы-донорларға әсер етеді (овуляция – жануарлардың аналық жыныс безінен, яғни жетілген жұмыртқа жасушаларының босап шығуы). Суперовуляция әдетте эстроген гормондарымен қоздырылады. Жасанды ұрықтандыру организмнен тыс жағдайда жүргізіледі. Жасанды ұрықтандыру (көбейту технологиясы) келесі кезеңдерден: 1) донорлар, жасушалар, реципиенттерді іріктеп алу; 2) донорлардың суперовуляциясын қоздыру; 3) жасанды ұрықтандыру; 4) пайда болған ұрықтардың қасиеттерін бағалау; 5) ұрықтарды реципиенттерге енгізу.

Биотехнологиялық жұмыстардың жетістіктері реципиенттердің жатырларында ұрықтардың имплантациясымен және транспланттардың туумен байланысты (монозиготалы ұрықтарды, бір жұмыртқалы егіздерді алу). Монозиготалы жануарлар алу негізінде тотипотенттік қасиеті (әрбір бластомераның ұрықтан бөлінгенде өмір сүре алатын тұқым беру қасиеті) болып табылады, ал осындай әдіспен клондарды алу – бір жұмыртқалы егіздерді табуға мүмкіндік береді. *Монозиготалы жануарларды* алу әдістемесі келесі процедуралардан тұрады:

1. Аналық-донордың жыныс жолдарынан бөлшектенудің 2-8 бластомералық кезеңіндегі ұрықтарды алу;

2. Пеллюцид зонасын алу. Оны алу үшін екі әдісті қолданылады: 1) микроманипулятор құралдың астында механикалық бөлу; 2) фермент проназаның көмегімен ферментативтық әсер ету;

3. Ұрықты болек бластомераларға болу;

4. Бөлініп алынған бластомераларды энуклеарлық жұмыртқа жасушасына егу;

5. Құрастырылған ұрықты ағары бар цилиндріне енгізу. Ағар ұрғашының жыныс жолында ерімейді, сондықтан ұрыққа дамуға жағдайлар жасалынады;

6. *In vivo*-да өсіру. Ұрықты ағармен бірге реципиенттің жұмыртқа жолына кіргізеді. Реконструкциядан өткен ұрықтарды өсіру үшін реципиент ретінде қойлар қолданады. Ұрықтарды бласто-



циста кезеңіне дейін өсіреді. Кейіннен лапаротомия әдісімен бластоцистаны жұмыртқа жолынан шығарып, ағарды алып тастап, ұрықты бағалайды;

7. Биологиялық толық ұрықтарды ұрғашы-реципиенттің латералдық мүйізшесіне енгізеді.

*Энуклеация әдісі* (ядроны алып тастау) келесі процедуралардан тұрады:

1. Овуляциядан өткен жұмыртқа жасушаны донордың репродуктивтік жолынан алып дайындау;

2. Микроинмен ұрықтандырылмаған жұмыртқа жасушаны полярлы дененің астында кесіп цитохалазин қосылған фосфаттық ортаға салады;

3. Пипеткамен полярлы денені және оның қасындағы цитоплазманы бір сағат өсіруден кейін сорып алады. Сонымен жұмыртқа жасушасы екіге бөлінеді. Полярлы дене бар жартысында метафазаның II-ші кезеңіндегі хромосомасы бар жиынтығы болады (жұмыртқа жасушаның «ядролық» бөлігі). Екінші бөлікте ядролық құрылымдары жоқ («энуклеарлық» бөлігі);

4. Жануарлардың сома жасушаларынан бөліп алған ядроларды «энуклеарлық» (энуклеирленген) жұмыртқа жасушасына салады;

5. Электроқосылудан кейін ұрықтың цитоплазмасымен ядроны фосфаттық буферге салады;

6. Ұрықтарды ағарға салу;

7. *In vivo*-да өсіру. Реципиенттің жұмыртқа жолдарына ұрықтар отырғызылып 4-6 күн өсіріледі;

8. Ұрықтарды алып олардың биологиялық толықтылығын анықтау;

9. «Құрастырылған» ұрықты ақырғы реципиентке енгізу.

Биотехнологияның ірі жетістігі – *эмбриондарды трансплантациялау* әдістерін әзірлеу, бұның мәні – жоғары өнімді ірі қара малдардың, мысалы, сиырдың эмбрионын әдеттегідей салады да, өзінің жоғары текті енесінің белгілері мұраланған бұзауды алады. Эмбриондарды (ұрық) трансплантациялау – жануарлардың репродуктивтік жүйесінің физиологиялық қорын іздеп, оның мүмкіншіліктерін анықтап, бағалы генотиптерді тездетіп көбейту үшін ұрықтарды тасымалдау әдісімен қолданатын малшаруашылығындағы биотехнология әдісі. Мал шаруашылықта трансплантациялаудың (аналық-донордан ұрғашы-реципиентке ұрық тасымалдау әдісінің) мақсаты – асылтұқымды ұрғашы жануарлардың генетикалық қорларымен қолдану болып табылады. Ұрықтарды транс-

плантациялау әдісінің көмегімен ұрғашылардың көбею мүмкіншіліктері кенейді, себебі олардың аналық бездерінде аналық жыныс жасушаларының қоры мол болады. Осы генетикалық қорды толығынан жұмыс істегенде: а) бір асылтұқымды анадан алынған ұрпақтардың саны көбейеді; б) ағзаларды гамета және ұрықтар түрінде апарып жеткізуге және көп уақыт сақтауға болады; в) гаметаларды және ұрықтарды іріктеп қажетті жынысты және ерекше физиолого-биохимиялық қасиеттері жағынан ұрпақтарды алады. Ұрықтандырылғаннан кейін ұрық ұрғашы малдың жыныс мүшелерінде еркін дамиды. Ұрықтандырылған жерден енгізілетін жерге дейін ұрық бірнеше күн жүреді: шошқаларда 2-3, қойларда 4-5, қояндарда 5-7, сиырларда 7-8 күн. Осы кезде жануарлардың ұрықтарымен әр түрлі жұмыстар өткізеді. Мысалы, генотип және фенотип бойынша ұқсас бір жұмыртқалы егіздерді алады. Бір жұмыртқалы егіздер келесі жағдайда туады: имплантация алдындағы кезеңде ұрықтың қабыршығына бір зақым келіп ұрық бөлініп кетіп, екі немесе бір неше ұрықтар пайда болады. Егіздердің нәсілдік, биохимиялық көрсеткіштері бірдей, себебі олар бір ұрықтандырылған жұмыртқалы жасушадан шығады. Осындай көріністің көмегімен көп жасушалы ағзалардан биологиялық ұқсас ағзаларды алуға мүмкіндік туды. Бұл мәселе асылтұқымды мал шаруашылығында өте маңызды.

Жыныс жасушаларды және ұрықтарды (яғни асылтұқымды малдың генетикалық материалын) *криосақтау* әдісі бойынша мұздатып көп мерзімде сақтауға болады. Гаметалардың және ұрықтардың керекті генотиптерінің генбанкі болу келесі жағдайлар тудырады: 1) бағалы генетикалық материалды сақтау; 2) халықаралық тасымалдау жұмыстарын жеңілдету; 3) карантин жұмыстарын жеңілдету; 4) жоғары өнімді ауылшаруашылық жануарлардың селекциясын жетілдіру. Жыныс жасушаларды сақтау үшін сұйық азот пен криопротекторды қолданады. Жасушалармен өзара қарым-қатынасына байланысты криопротекторларды: эндоцеллюлярлық – жасушаға жеңіл кіретін химиялық заттар (диметисульфоксид – ДМСО, глицерин); экзоцеллюлярлық – жасушаға өтпейтін осмотикалық белсенді (мысалы, сахароза) және осмотикалық белсенді емес криопротекторлар деп (поливинилпирролидон – ПВП) екі топқа бөледі.

### 3.3.5. Жануарларды клондау технологиясы

Сомалық жасушаның ядросы организм туралы толық генетикалық ақпаратқа ие екендігі белгілі, егер бұл ақпаратты іске асыру үшін барлық жағдайлар жасалса, онда жекеленген тұқымның генетикалық көшірмелерінің (клондарының) шексіз санын алуға болады. Көп сомалық жасушалар ядролары дифференцияланған жіктелген қалыпта болғандықтан, алғашқы кезеңде бұл мәселені олардың дифференциациясы өтпеген ұрық дамуының белгілі бір сатысында эмбрионалдық жасушаларды пайдалана отырып шешкен. Ядроларды толған бластомерлерді ооциттерге кошіру ондай мүмкіндікті береді, өйткені ооциттердің цитоплазмасы көшірілген ядроны қайта бағдарламалап, жаңа эмбрион дамуының бағдарламасын жіберуге қабілетті өзіндік факторларды құрайды.

Америкалық зерттеушілер С. Стик пен Дж. Робл 1988 жылы 6 тірі ұй қоянын алды. Зерттеуде бір түрге жататын 8 жасушалы эмбрионды алып жұмыртқа жасушасында ядросы жоқ екінші бір түрге енгізді. Пайда болған ұрпақ фенотипі донор фенотипіне сәйкес болып шықты. Бұл тәжірибеде 164 реконструктивті жұмыртқа жасушасының 6 ғана қалыпты жануарларда дамыды. Генетикалық тұрғыдан клонданған жануарлар саны төменгі нәтижені көрсетті. Алайда, зерттеу жұмысының нәтижесінде ұй қоянының ұрығын клондау мүмкіндігінің бары анықталды, оны үлкен жетістік десе де болады. Ауыл шаруашылық жануарларын клондауда алғашқы жемісті нәтижелі зерттеу жұмысын 1986 жылы С. Уилладсин жүргізді. Ол қойдың 8-16 жасушалы эмбрионынан алынған ядросыз жұмыртқа жасушасын бластомермен қосты.

Дж. Робл мен оның әріптестері 1987 жылы ірі қара малдың ядроларының орнын ауыстыру жұмысымен шұғылданды. Олар зиготаға кариопластарды – аталық пен ұрғашы пронуклеусін оны қоршаған цитоплазмамен қоса және 2, 4, 8 жасушалы эмбрионды орналастырды. Алдымен пронуклеусті оны қоршаған саруыз түйіршіктерінен босату үшін жұмыртқа центрифугаға салынды. Осыдан соң микроскоппен қарап ядроларды алып тастайды. Манипулятор мен үшкір шыны микропипетка арқылы жас ұрықтан бір бластомерді ядросымен қоса алып, энуклеирленген зиготаға орнын ауыстырды. Қазіргі таңда жануарларды клондау үшін бірнеше тәсілдерді қолданады.

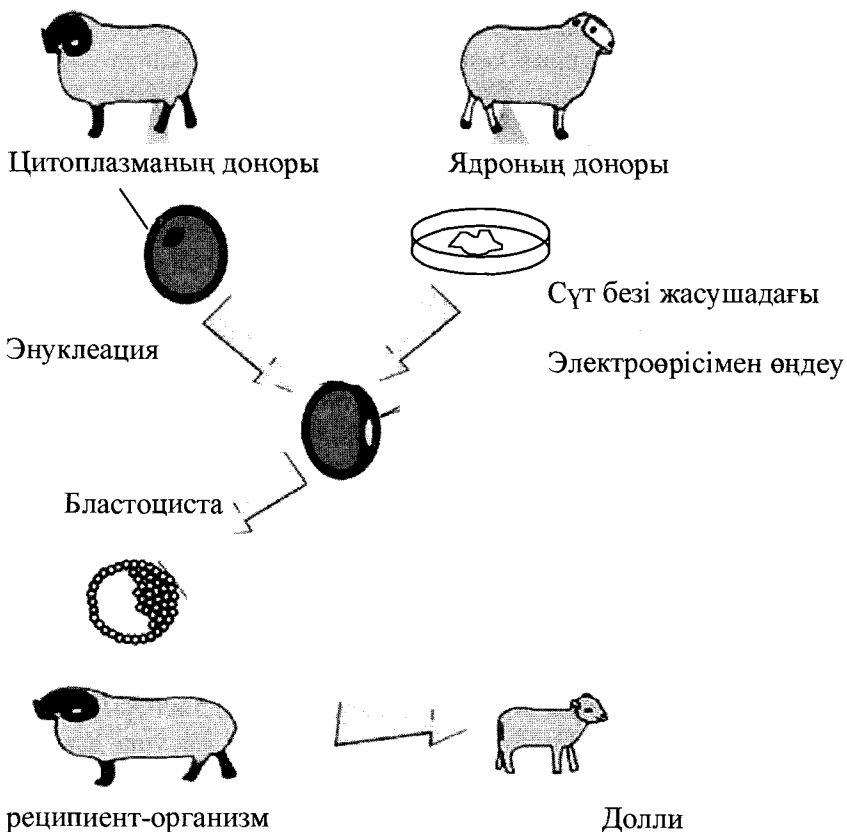
*Энуклеирленген аналық жасушаларға эмбрионалдық жасушалардың ядроларын көшіру жолымен эмбриондарды клондау.*

Эмбрионалдық жасушалардың ядроларын энуклеирленген (ядросыз) аналық жасушаларға көшіргеннен кейін ядро қайта бағдарланады да жаңа эмбрион дами бастайды. Теориялық түрде донордың эмбрионынан барлық бластомерлері бір генетикалық негізде және бірдей тұқымдардың дамуын қамтамасыз етуде қабілетті болады. Ядроларды көшіргеннен кейін дамыған эмбриондар өз кезегінде ядролардың донорлары ретінде пайдаланылуы мүмкін. Бірнеше генерациялардан кейін жүздеген және мыңдаған бірдей эмбриондарды алу мүмкіндігі туады.

*Энуклеирленген аналық жасушаларға сомалық жасушалардың ядроларын көшіру жолымен жануарларды клондау.* Тотипотенттік жасушалардың ядролары эмбрионнан энуклеирленген аналық жасушаларға көшіру жолымен эмбриондарды клондаудан жинақталған тәжірибе сомалық жасушалардың ядроларын энуклеирленген аналық жасушаларға көшіру жолымен жануарларды клондау әдісін өзірлеу үшін негіз болған. Эмбрионалдық жасушалардың ядроларын көшіру жолымен клондаудың қағидалық айырмашылығы тек өзара бірдей жануарларды алуды ғана емес, сондай генотип бойынша донор жануармен ұқсас сомалық жасушаларды алуды қамтамасыз етуінде.

1993–1997 жылдары Рослин институтында Я. Уилмунт бастаған бір топ зерттеушілер доноры эмбрионалды жасуша дақылы болып табылатын 5 бірдей ұқсас қой клоны алынды (39-сурет).

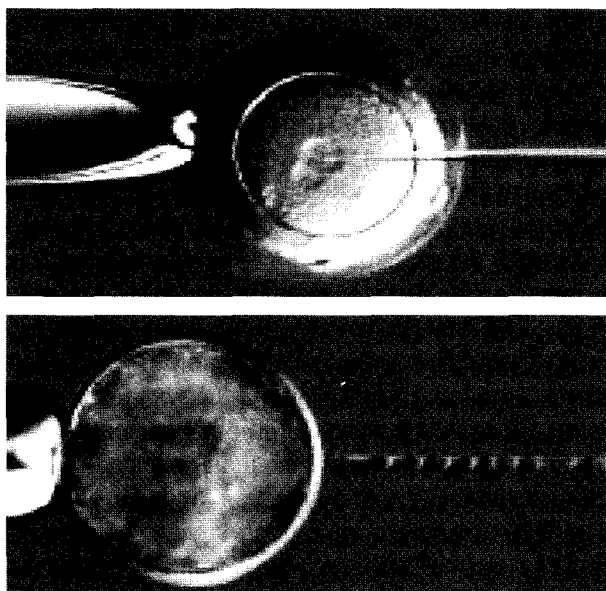
Жасушалық дақылды келесі жолмен: 9 күндік қой эмбрионынан микрохирургиялық жолмен эмбрионалді дискіні бөліп алып, көптеген пассаж бойы жасушаны *in vitro* жағдайында дақылдады. Бұл жасуша дақылы *TNT4* деп аталды. Донорлық ядро мен реципиентті цитоплазма жасуша циклінің бірдей сатысында болуы үшін өсірілген *TNT4* жасушасының бөлінуін белгілі бір сатыда ( $G_0$ ) тоқтатып, осы жасуша ядросын энуклеирленген жұмыртқа жасушасына орналастырды. Бұл эмбрионды агарға орналастырып, қойдың байланған қынабына енгізді де, алты күннен соң алып, реципиентті жасушаны микроскопта қарады. Морула және бластоциста сатысына жеткендерін таңдап алып, қойдың жатырына енгізіп туылғанға дейін бақылады. Нәтижесінде бес қозы алынды, оның үшеуі өліп қалды, ал қалған екеуі қалыпты дамып, 8-9 айлық жақса жетті. Фенотипі бойынша алынған қозылар *TNT4* жасушалық линиясынан шыққан қой түріне ұқсас болды. Осы әдісті пайдаланып, алғаш рет 1997 жылы Долли атты қойды клондады. Бұл генетикалық сараптамада дәлелденді.



39-сурет. Долли қойын клондау технологиясы  
(Б. Глик, Дж. Пастернак, 2002 ж.)

### 3.3.6. Жануарлардың гендік инженериясы

Осы заманғы биотехнологияның негізгі мақсаты – малдың генотипін жаңадан құрастырып, олардан адам үшін бағалы өнім өндіру. Мұны іске асыру үшін қажет генді идентификациялау, бөлу және клонын алу, оларды зиготаларға ендіріп, экспрессиясын іске асырып ұрпаққа тұқым қуалауын шешу керек. Геномында бөтен ген (немесе гендер) бар жануарлар **трансгенді (немесе трансформацияланған)** деп аталады. Трансгенді жануарлар алу трансгеноз әдісі арқылы іске асады. **Трансгеноз** деп генді бір биологиялық жүйеден басқа жүйеге жаңа белгілері бар организмнің жаңа формасын алу үшін жасанды жолмен тасымалдау түсіндіріледі. Трансгенді



**40-сурет.** Қоянның зиготасына гендік конструкцияны енгізу (микроинъекция арқылы)

жануарлар әртүрлі биологиялық активті заттарды синтездеу және бағалы белгілері (тұқымдылығы және өсу қарқындылығы жоғары, вирустық ауруларға төзімді т.б.) бар малдардың жаңа тұқымдарын алу үшін қолданылуы мүмкін. Трансгенез әдісімен бөтен генді эукариоттық жыныс жасушаға енгізіп, оның жұмысын бақылау арқылы гендік инженерияның көптеген іргелі мәселелері шешіледі, өйткені мұнда трансгенді эмбрионның жатырдағы даму ерекшеліктерін зерттеу мүмкін болады. Бұдан басқа ген жұмысы механизмдердің түр ерекшелік дәрежесін айқындауға болады.

Трансгенді жануарларды алу үшін рекомбинантты гендерді микротүтікше және микрокапиллярлар көмегімен ұрықтанған ооциттің (жұмыртқа жасушаның) пронуклеусіне енгізу әдісі кең қолданылады (40-сурет). Трансгенез әдісі арқылы трансгенді тышқандар алу жақсы зерттелген. Мұның басты себебі тышқан ооциттері цитоплазмасының молдір болуы саналады. Басқа жануарлардың, соның ішінде малдың ооциттері молдір емес, сондықтан рекомбинантты ДНҚ-ны пронуклеуске енгізу өте күрделі және қиын іс. Осыған қарамай, соңғы кезде әртүрлі әдістемелік және техникалық жетілдірулер арқасында трансгенді қой, сиыр, шошқа және қоян алу іске асты.

Трансгеноз жұмысы көп жақты және бірнеше сатылардан тұрады. Алдымен, екі пронуклеус (аталық және аналық) сатысындағы зиготаларды алу керек. Бұл үшін синхронды овуляция, уақытылы қолдан ұрықтау немесе шағылыстыру керек, осыдан кейін белгілі уақыт өткеннен кейін зиготаларды хирургиялық жолмен алуға болады. Алынған зиготаларға бөтен ДНҚ-ны енгізбестен бұрын, оны *in vitro* жағдайында әртүрлі әдістер мен тәсілдер арқылы сақтау керек. Енгізу кезінде зиготалар вазелин майының астындағы арнайы ерітіндінің тамшысына орналасады, бұл сұйықтықтың кеуіп кетуінен сақтайды. ДНҚ-ны зиготаға енгізу үшін диаметрі 0,5-2 мкм аралығындағы шыныдан дайындалған микротүтікшелер қолданылады. Микротүтікшенің көмегімен 0,5 секундтап 2 минут аралығында ең аз дегенде онның минус он бір дәрежесі ( $10^{-11}$ ) миллилитр ДНҚ-ны зиготаға микроскоптан бақылап енгізеді.

Микроинъекциялау үдерісі зиготалар үшін зиянды, сондықтан олардың біраз мөлшері жойылып кетеді. Микроинъекциядан кейін екі сағатқа жетпей жарамды зиготаларды (трансгенді) алдын ала, арнайы дайындалған аналық-реципиенттерге тасымалдайды. Бұл кезеңде де зиготалардың көп мөлшері зақымданады. Аяғында, трансгенді жануарлардың шығуы 1% тең болады. Алайда, мұның өзі трансформация және трансдукциямен салыстырғанда өте жоғары көрсеткіш болып саналады. Трансгенді малдарды алу зерттеулерінде тышқандардың трансгеноз әдісінің үлгісі икемделіп, қолданылады (*қосымша*).

Жалпы **трансгенді малдарды алу** бірінің артынан бірі өтетін:

- рекомбинантты ДНҚ-ның молекуласын құрастыру және оның клонын алу;
- трансгенозға жарамды зиготалар алу және олардың пронуклеустерін айқындау;
- рекомбинантты ДНҚ көшірмелерінің белгілі мөлшерін зиготалар пронуклеустеріне (мүмкіндігінше аталық) микротүтікше арқылы енгізу;
- зиготаларды гормондық дайындықтан өткен аталықтардың жыныс жолдарына тасымалдау;
- туылған малдардың генотипі және фенотипі бойынша бағалап, трансгенді екендігін анықтау: бөтен геннің жасуша ДНҚ-мен байланысуын, рекомбинантты ДНҚ-ның экспрессиясын, ген өнімінің синтезделуін анықтау;
- трансгенді малдардың жаңа қасиетінің ұрпаққа тұқым қуалауын бақылау кезеңдерінен тұрады.

1980 жылы Ф. Раддел және оның қызметтестері алғаш рет герпес вирусының тимидинкиназа (ТК) генін тышқан жасушасының геномына енгізе алды. Трансгенез нәтижесінде алынған жеті тышқанның төртеуі ТК гені бойынша трансгенді болып шықты. Трансгенді тышқандарды алу бойынша кейін жүргізілген көптеген зерттеулер оның тиімділігі әртүрлі факторларға байланысты екендігін дәлелдеді. Рекомбинантты генді аталық пронуклеуске енгізу процесінде трансгенді жануарлар жиі шығатыны белгілі болды (Р. Бринстер және т.б. 1985, К. Гордон, Ф. Раддел, 1984). Бұдан басқа олардың пайда болу жиілігі ДНҚ-ның үшінші құрылымына және оның мөлшеріне (түзу формалы ДНҚ-ның көп мөлшерін қолданғанда трансформация дәрежесі жоғарылайды) байланысты.

Трансгендік жануарлар маңызды биохимиялық және морфологиялық қасиеттері бойынша озгерудің жоғары деңгейімен сипатталады, бұл кейіннен қалаған жануар түрін іріктеу қызметін арттырады, ал бұл дегеніңіз селекцияның мақсаты болып табылады. Дүниежүзінде аз уақыт аралығында трансгендік сиыр, ешкі, шошқа, қой және үй қояндарының шамамен 20-ға жуық түрі жасалды. Олар тіндік плазминогендік белсендіргіш, моноклондық антиденелер, эритропоэтин, инсулин тектес өсім факторы, интерлейкин, антитрипсин және басқалар сияқты бағалы фармацевтикалық заттарды өндірген. Арнайы векторларды пайдалану өзге гендік конструкцияны генді зигота пронуклеусқа енгізген кездегідей барлық жасушаларға емес, организмнің жекелеген клеткалық популяцияларға ықпалдасуына мүмкіндік береді. Ондай жануарлар (сиырлар, ешкілер, шошқалар) бүкіл Ресей мал шаруашылығы институтының биотехнология бөлімінде шығарылған.

Биотехнологияны дамытудың тағы бір өзекті бағыты жасушалардың және мүшелердің *ксенотрансплантациясы* үшін жануарларды шығару болып табылады. Осы тақырып бойынша жұмыстар Г. Брем профессорының тобымен бірлесе жүргізілуде және алдын ала алынған нәтижелер биотехнологияның осы бағытының келешегі зор екенін растады. Қазіргі таңда осы саладағы зерттеулер бірнеше бағыттар: мал шаруашылығы тұқымдардың түрлеріне тән емес белоктарды шығара алатын жануарларды жасау (мысалы, адамның интерферонын шығаруға қабілетті шошқаларды алуға бағытталған әзірлемелер туралы хабарланды); адамға мүшелерді трансплантациялау кезінде донор болып табылатын трансгендік жануарларды жасау бойынша дамуда.

Трансгенездың тиімді бағыттарының бірі сүтке дәрі-дәрмек



заттарды секреттей алатын сүтқоректі жануарлар – «биореакторларды» жасау болып табылады. Шотландия генетиктері Дж. Кларк және тағы басқа француз биологтарымен бірігіп, қой сүтінің – лактоглобулин белогы генін микроинъекциялау арқылы трансгенді тышқандарды алды. Мұндай тышқандардың сүт бездерінде жаңа белоктың синтезі өтіп, сүттің сапасы өзгерді. АҚШ-та жануарлар биотехнологиясы саласының белгілі маманы Катерина Гордон сүт бездерінде бағалы медициналық препарат – адамның плазминоген белогы синтезделетін трансгенді тышқандарын алды. Қазіргі кезде трансгенді тышқандар зертханада іргелі ғылыми-зерттеулерге үлкен үлес қосуда. Алайда, оларды биотехнологиялық өнімдер өндіру мақсаты үшін қолданудың белгілі қиындықтары бар. Сондықтан 1985 жылдан бастап, трансгенді мал алуда көптеген ғылыми жұмыстар жүруде. Трансгеноз әдісі ауылшаруашылық малдары ішінен алдымен қойда айтарлықтай ғылыми нәтиже берді.

Австралия ғалымдары зиготаға өсу гормоны генін микроинъекциялау арқылы әлемде алғаш рет трансгенді қойлар алды. Зерттеушілер тәжірибеде тышқанның метилтионин промоторын қойдың өсу гормонының құрылымды генімен біріктірді. Бес аптадан кейін трансгенді қозыларға мырыштың аз мөлшерін енгізгенде рекомбинантты ДНҚ тізбегінің реттеуші бөлігі яғни промоторы активтеніп, соматотропин генінің экспрессиясы мен синтезі іске асты. Осының нәтижесінде 2-4 жылдан кейін трансгенді қойлар өздерінің тірі салмағы бойынша «құрдастарынан» 1,5 есе асып түсті. Қазіргі уақытта Австралия ғалымдары құрамында күкірт бар амин қышқылдарының синтезделуіне жауапты екі ферментті кодтайтын жаңа гендерді қойларға енгізу жұмысын жүргізуде. Бишоф бастаған зерттеушілер тобы адам қанының үю факторын трансгенді қойлардың сүтінен алу жобасын іске асыру үшін қызу ғылыми жұмыстар жүргізуде. Олар қой геномына қан үюының IX-факторының генін қойдың В-лактоглобулин промоторымен біріктіріп, енгізу мақсатын алға қойды. Ұю факторы қойдың сүт бездерінде синтезделіп, сүтке бөлінеді деп күтілуде. Зерттеу жұмысының бас кезінде қойдың лактоглобулин белогы тышқанның сүт бездерінде синтезделіп, сүтке бөлінді.

Шотландия генетиктері сүтінде адамның антитрипсин А-1 белогы бар трансгенді қойларды алды. Бұл қосылыстың 1 литр сүттегі мөлшері 35 г. тең болды. Медицинада оны өкпе ауруларын емдеу үшін қолданады. АҚШ ғалымдары (Р.Селтзер және т.б., 1992) трансгенді ешкілердің 1 литр сүтінен адам қанының тромбыларын

ыдырататын плазминогеннің 3 грамын алды. Болашақтағы ғылыми жобаларда қойдың, сиырдың немесе ешкі мен мегежіннің сүт бездерінен интерферон, инсулин сияқты өте құнды дәрі дәрмек алу жолдарын ойластыруда. Бұл мәселелер тышқандарда белгілі деңгейде шешімін табуда. Трансгенді шошқаларды алудың өзіндік қиындығы бар, өйткені мегежін зиготаларының пронуклеустерін тіпті контрасты микроскоптан көру мүмкін болмайды. Оларды центрифугалау арқылы Р. Хаммер және Г. Брэм зертханада трансгенді шошқалар алынды. Р. Хаммер өзінің қызметкерлерімен адамның соматотропин генін (промотор бөлігі метилтионин-1 генінен) 316 зиготаларға және 1719 қос жасушалы эмбриондарға микроинъекциялады. Оларды реципиент – мегежіндерге тасымалдап, 192 торай алды, олардың жиырмасы трансгенді болып табылды. Трансгенді торайлардың онбірінде бөтен геннің қызметі байқалды, яғни олардың қанында адамның өсу гормонының көп мөлшері синтезделді. Г. Брэм зертханасында осы генді зиготалардың пронуклеустеріне инъекцияланғаннан кейін реципиенттерге 268 зигота тасымалданды. Алынған жеті торайдың біреуі трансгенді болып шықты.

Жыл сайын трансгенді малдарды алу ғылыми жұмыстары үдей түсуде. Қазіргі кезде әртүрлі ғылыми зертханаларда трансгенді ірі қара мал, қоян және балықтар алынды. Трансгенді ірі қара мал алу қиындығы биологиялық жарамды зиготалардың жеткілікті мөлшерін алу проблемасы әлі толық шешілген жоқ. Екінші жағынан генетикалық бағалы донор – сиырлардан ұрықтанған жыныс жасушаны алу олардың көбею функциясының төмендеуімен байланысты.

### ***Бақылау сұрақтары:***

1. Қандай биологиялық белсенді заттарды жасанды жағдайында өсірілген жануарлар жасушалар арқылы алады?
2. Сомалық будандастырудың артықшылықтары қандай?
3. Гибридомалар деген не?
4. Гибридомаларды алу тәсілі неде?
5. Моноклонды антиденелерді алу технологиясының негізгі кезеңдері қандай?
6. Трансгенді жануарларды қандай әдіс арқылы алады?
7. Жануарларды клондау әдістері қандай?

### 3.4. Клеткалық биотехнологияны медицинада пайдалану

Биотехнологиялық әдістермен өндірілген фармацевтикалық өнімдердің әлемдік нарық биотехнологиялық нарықтың жартысына жуығын құрайды. Дүниежүзінде тек ғылыми-зерттеу зертханаларымен қуатты өндірістік базаның өзара әрекеттесетін кешендері сыртқы нарыққа сапалы және бәсекеге қабілетті өнімдерді өндіреді. Елде іс жүзінде иммунобиологиялық өнімнің толыққанды нарықтың және өзіндік өндірісінің жоқтығы, біздің әлемдік нарыққа шыға алмауымызға ғана емес, керісінше көп жылдарға әлеуетті импорттаушылар болуымызға әкеліп соғады. Қазіргі уақытта дамыған елдерде биотехнологиялық жолымен алынатын медициналық препараттардың бірі – қан препараттары. Донорлық қан плазмасынан медициналық препараттарды алу өнімді В және С гепатитінің, ЖҚТБ, соз жұқпалы аурулар антигендерімен ғана емес, сонымен бірге цитомегаловирус және Т-жасушалық лейкозбен жұқтырудың жолын кесетін қатаң бақылау стандарттарымен реттеледі. Алайда осындай қан препараттарының өндірісі қазіргі уақытта осы заманғы талаптарына сай деп есептеуге болмайды, өйткені сапалы қан препараттарының құрамында қабықсыз вирустар (А гепатиті, В 19 паравирус және басқалар) болуы мүмкін. Салыстырмалы бірде-бір жоқ вирустарды тасымалдауда қан факторларының рекомбинанттық концентраттары едәуір қауіпсіз деуге болады. Қазіргі уақытта рекомбинанттық та, плазмалық та тазартылған қан факторлары өндірілмейді. Экономикалық жағдай жұқпалы болуы мүмкін қан препараттарының өндірісінде стандарттау қағида-даттарын жеткілікті шамада іске асыруға мүмкіндік бермейді. Бұл медициналық мақсаттар үшін олардың синтезі мүмкін емес немесе өте қиын табиғи биореттеуіштер және биологиялық белсенді заттар. Қазіргі уақытта гендік-инженерлік дәрі-дәрмек препараттарының өндірісі биотехнологиялық фарминдустрияда жетекші сектор болып табылады. Жаңа биотехнологиялық өнеркәсіп өнімдерінің әлемдік нарықта үлесі 18% құрайтын, ақшалай 3 млрд. доллардан астам гендік-инженерлік инсулиннің өндірісі ең ірі өндіріс болып табылады. Соңғы жылдар ішінде гендік-инженерлік дәрі-дәрмектер нарық сауданың көш басы анемия, жүрек-қан тамырлары және онкологиялық ауруларды емдеу кезінде қолданылатын түрлі модификациялары, рекомбинанттық эритропоэтин препараттары болған.

Өте белсенді өзірленіп жатқан гендік-инженерлік өнімдер арасында цитокиндер тобының препараттары – интерлейкиндер, сондай-ақ антагонисттер интерлейкиндер рецепторлары бар. Бұл препараттар ісік, асқынып кеткен аутоиммундық ауруларын, сондай-ақ қан ауруларының ауыр түрлерін емдеу үшін тиімді.

Қазіргі кезде мал шаруашылығында трансгенозді іс жүзінде қолданудың: ауыл шаруашылығы өнімінің сапасын жақсарту, ауруларға тұрақтылық, сүтте және басқа да биологиялық сұйықтарда рекомбинанттық ақуыздарды алу, ксенотрансплантация үшін шошқалардың генетикалық модификациясы, жануарлар модельдерін жасау перспективті мүмкіндіктері қаралуда. Гендік терапия және биоөндіріс үшін сомалық трансгенозді қолдану талқыланды. Трансгендік жануарларды жасау адамзат тарихының барлық ұзақтығында қақтығысқан көптеген мәселелерді шешуге әсерін тигізеді. Бұл ең алдымен азық-түлік өндіру және дәрі-дәрмек препараттарын жасау және оларды жеткілікті көлемде алу мәселесі. Трансгендік тышқандар, үй қояндары және маймылдар генетикалық аурулар модельдерін жасау және гендік терапия тәсілдерін санауға мүмкіндік беретін зертханалық құрал болып табылады. Бұл «жанғыртылған» жануарлар зерттеу ресурсы ретінде канцерогенез табиғатын түсінуді жылдамдатуы тиіс.

**Диагностикалық құралдар.** Бактериологиялық және физика-химиялық талдауға негізделген дәстүрлі анықтау әдістері иммунологиялық және ДНК – анықтауымен белсенді ауыстырылуда. Экспресс талдауды жүргізу және соз аурулары, гепатит, АИВ (ВИЧ), туберкулез және қатерлі ісікті қоса ауруларды ерте кезеңінде анықтау бойынша препараттарды және жабдықтарды жасау саласындағы зерттеулер тез қарқынмен дамуда. Өзінің барлық қолданылу мерзімі (18 ай) ішінде адамның сілекейін талдау бойынша оның бойында АИВ антиденелерінің барын көрсетуге қабілетті экспресс анализаторлар (биочиптер мен биосенсорлар) сынақтан өтуде. Өте қарапайым талдаудың нәтижесі 20 минуттан кейін дайын, оның нақтылығы – 99,6 %. Ақуыз инженериясы жасанды ақуыздарды алуға мүмкіндік туғызады. Бұл жасанды ақуыздарды тест-жүйелерді жасағанда биосенсор ретінде пайдаланады. Биосенсор көмегімен аминқышқылдарды, этил спиртті, глюкозаны, несепнәрді, ацетилсалицил қышқылды, формальдегидті, пестицидтерді және басқа заттарды әртүрлі сұйықтарда табады.

Жасушалық инженерия көмегімен алынған **моноклонды антиденелерді (МКА)** практикалық медицинада пайдаланады, әсіре-

се аурулардың диагностикасын жасауда (мысалы, жұқпалы ауруларды: «В» гепатит, бауырдың қабынуы, ұшық, ИТІС (СПИД), хламидиоз, легионеллез ауруларды анықтауда). Сонымен қатар, МКА жұқпалы аурулармен күресуде, яғни ауруларды емдеу үшін, патогенді микроорганизмдерді анықтауда қолданылады. Қазіргі күнде *моноклондық антиденелер*:

1) полипептидтік гормондарды, өсу гормондарды, пролактинді, тиреотропты гормонды, фолликуллостимулдау гормондарды;

2) ісік жасушаларының маркерді  $\beta$  -интерлейкин;

3) эпидермис осу факторының рецепторын;

4) қуық асты безінің ерекше антигенді;

5) цитокиндерді 1-8 интерлейкиндерді колонияларды стимулдейтін факторды;

6) дәрі-дәрмек препараттарды (теофиллин, гентамицин, циклоспорин);

7) әртүрлі заттарды (тироксинді,  $B_{12}$  витаминді, ферритинді, ферритин ыдырағанда түзілетін өнімдерді) анықтау үшін қолданылады.

МКА пайдалануы иммуноферменттік талдаудың тиімділігін жоғарлайды. Моноклонды анти денелердің негізінде стандартты диагностикалық реагенттер жасалады. Сонымен, иммунодиагностикада, ісік аурулар терапиясында және басқа да ауруларды емдеуде қолданыс тапқан моноклондық антиденелер (МКА) әзірленіп жатқан биотехнологиялық өнімдер арасында жетекші орын алады.

Имунологиялық әдістерді диагностиканы жасау үшін қолданады:

1. Иммундық жүйенің жасушаларының және олардың өнімдерінің санды және функционалды сипаттамаларын адамның және жануарлардың иммундық жүйесінің жағдайын анықтау;

2. Антиденелер мөлшерлерін (титрлерін) (серологиялық диагностика) талдап жұқпалы ауруларды және оларға резистенттілігін, ағзада қоздырғыштардың антигендерін анықтау;

3. Адам және жануардың ағзасынан бөлініп шығарылған вирустардың және бактериялардың дақылдарын серологиялық тестіру;

4. Иммунопатологиялық жағдайларды, аллергияларды, трансплантациялық және ісіктерге қарсы реакцияларды анықтау.

Имунологиялық әдістердің негізінде *серологиялық реакциялар* және *жасушалық реакциялар* жатады. Серологиялық реакцияларды қойғанда антиденелері бар сарысуларды (*serum*) қолдана-

ды. Жасушалық реакциялардың негізінде антигендердің (аллергендердің) Т-жасушалармен қарым-қатынасуы жатыр. Серологиялық реакцияларда антигеннің және антидененің қарым-қатынасу үдерісі екі фазада: *өзіндік* – антиденелердің белсенді орталықтарының (паратоптар) және антигендердің эпитоптарының компонентарлы қосылып қатынасу фазасы өтеді. Осы фаза бірнеше секунд немесе бірнеше минут созылады; *өзіндік емес* – көзге көрінетін иммунды кешендер жаратылатын фаза (бірнеше минуттан бірнеше сағатқа дейін созылады).

*In vitro* жағдайында өсірілген жасушалардан алынған дәрілік заттар, әдетте *in vivo*-да аз әсерлі болады. Олардың мүшелерге немесе жасушаларға керекті концентрацияда жете алмауынан белсенділігі төмен болады. Препарат мөлшерін көтеру мәселені шешпейді, өйткені ол кері әсер туғызуы мүмкін. Дәрілік затты тікелей мүшелерге дейін жеткізу үшін, оларға әсер етудің бірнеше әдістері бар:

- Дәрінің маңызды бөліктерін липосома, липидті қабықшаға қосады;
- Дәрілік заттар молекулаларын моноклонды антиденелерге қосады;
- Белсенді емес формадағы дәрілік заттарды қолданып, оларды ферменттердің аркасында белсенді күйге жеткізеді. Ол үшін дәрілік заттар керекті мөлшерде, тазартылған болуы тиіс, жасуша нысана ақуызбен байланысуы қажет, физиологиялық жағдайда тұрақты болу керек. Токсиндер және радионуклеотидтермен байланысқан антиденелерді терапияда пайдаланады. Антиденелердің көмегімен зақымданған нысана-жасуша немесе нысана-үлпаға улы заттар жеткізіледі.

Медицинада, мал шаруашылығында және күс шаруашылығында бактериялар мен саңырауқұлақтардың жасушаларылары кокцидозға қарсы препараттарды алу үшін пайдаланылады. Бұл микробиологиялық препараттар гельминт пен буын аяқтылар себебінен пайда болған ауруларды емдеу үшін тиімді, сусамыр, семіздік, қанда майдың көбеюі, қанда холестериннің азаюы ауруларын емдеу үшін қолданылады. Жасанды жағдайда өсіретін пропиондық бактериялар (*Propionibacterium sp.*) В<sub>12</sub> цианкобаламинді синтездейді, оны медицинада қаназдық (анемия), бауыр циррозын емдеуде қолданылады, өсу себепкер шарттары ретінде пайдаланылады, ол қан түзеу қызметіне, ақуыз алмасуға жағымды әсер етеді, жемдік өндірісте салмақ қосуды арттыру және ауылшаруа-

шылық малдары мен құстардың ішек инфекцияларының алдын алу үшін маңызды. Жұмыртқа сарысуында витамин В<sub>12</sub> мөлшері төмендеуі балапандардың шығуын күрт азайтады. *In vitro* жағдайында жануар жасушаларын өсіру барысында оларға кейін вирустарды егіп антиденелерді алады, вакциналар, жануар жасушалардан көптеген биологиялық белсенді заттарды (гормондарды, ферменттерді, витаминдерді, т.б.) алады.

Қазақстанда ветеринария үшін ғылыми-зерттеу жұмыстарымен айналысатын және биопрепараттарды дайындайтын, ірі мекемелердің біріне биоқауіпсіздік мәселелерінің ғылыми-зерттеу институты бар. ҚР Білім және ғылым министрлігінің Ұлттық биотехнология орталығында вакциналар мен диагностикумдар дайындалады. **Вакциналар** – адам және жануарлар организмдерінде белсенді иммунитет тудыратын препараттар болып табылады. Бұл *тірі* немесе *аттенуирленген*, *өлтірілген* немесе *инактивтелген* және *суббірліктік* немесе микроб жасушалары компоненттерінен дайындалған вакциналар. *Вакциналарды иммуногенді табиғатына қарай жіктейді*: біртұтас микроорганизмдерден тұратын микробты немесе вирионды вакциналар; химиялық вакциналар; микроорганизмдердің тіршілік әрекеті нәтижесінде түзілген өнімдерден (мысалы, анатоксиндер) немесе оның интегралды компоненттерінен тұратын субмикробты (корпускулярлы) немесе субвирионды вакциналар; гендік-инженерлік вакциналар яғни арнаулы жасуша жүйелерде микроорганизмдердің жеке гендер экспрессияларынан түзілген өнімдер; химералық немесе векторлық вакциналар, мұнда қауіпсіз микроорганизмге протективті (қорғаныш) ақуыз синтезін бақылайтын ген ендіріледі, нәтижесінде ақуыздың синтезі егілген организмде жүзеге асады; синтетикалық вакциналар, бұл вакциналарда иммуноген ретінде протективті ақуыздың химиялық жолмен алынған аналогы қолданылады. Белгілі бір инфекцияға қарсы иммунизацияға арналған дара (моновакцинадан) вакциналарды біріктіріп, құрамында бірнеше моновакциналар бар күрделі препараттар дайындайды. Осындай поливакциналар (немесе ассоциацияланған вакциналар) организмді бірнеше инфекцияларға қарсы иммунитетпен қамтамасыз етеді. Мысалы, АҚДС-вакцина, оның құрамына адсорбты дифтериялық және тырысқақ анатоксиндер мен көк жөтелдің корпускулярлы антигені бар. Сонымен қатар, полианатоксиндердің туыстары: ботулин пентаанатоксин, гангренаға қарсы тетраанатоксин, дифтерия-тырысқақ дианатоксин деген өкілдері бар.

*Аттенуирленген вакциналарға жатады:* туберкулезге қарсы – БЦЖ, түйнемеге (сиырдың, қойдың ауруы – топалаң, ешкінікі – кебенек, жылқыда – жамандат, түйеде – ақшелек, қарабез, сиырда – қарасан ауруларға) қарсы – СТИ вакцина, полиомиелитке қарсы (Полио Сэбин Веро) вакциналар, паротитке қарсы вакциналар (Имовакс Орейон);

*Инактивтеленген вакциналарға:* менингококк инфекциясына қарсы вакциналар, лептоспироздық, көкжөтелге қарсы вакциналар, А гепатитке қарсы вакциналар, құтырғанға қарсы инактивті вакциналар жатады;

*Суббірліктік вакциналарға:* холерогеп-анатоксин, сіреспеге қарсы анатоксин вакциналар жатады;

*Химиялық полисахаридті вакциналарға:* ацеллюлярлы көкжөтел вакциналар, Менинго А+С, Тифим Ви, Пневмо 23 вакциналар жатады;

*Ген-инженерлік (рекомбинанттық) вакциналарға:* ротавирусы инфекцияға қарсы вакциналар, В гепатитке қарсы вакциналар, т.б. вакциналар жатады.

Көптеген **балдырларда** (төмен сатыдағы өсімдіктер биотехнологиясының нысаналары болып табылады) маңызды **иммунитетті күшейтетін заттар** синтезделеді. Бұл заттар медицинада кең қолдануда. Мысалы, спирулинаның биомассасында адамға қалыпты тіршілік етуі үшін қажет барлық заттар бар. Спирулинаның жоғары сапалы тағам өнімі, биологиялық белсенді заттардың көзі ретінде, сонымен бірге фармацевтикалық және косметикалық мақсаттарға шикізат ретінде қолданудың көп жылдық ғылыми және практикалық зерттеулеріне қызығушылық белгілі.

*Спирулина* – жеңілсіңірілетін ақуыздардың (60-70%), микроэлементтердің және дәрумендердің таңғажайып козі. Ерекше заттардың бірқатары – биопротектор, биокорректор және биостимуляторлар – табиғи өнімнің басқа ешқайсысында кездеспейді. Спирулина жиі ауыратын, әлсіз адамдарға өте пайдалы. Ресей ғалымдарының тобы спирулина балдырынан бөлініп алынған хлорофилдің биотехнологиялық жаңа өңдеуін жасады. Хлорофилл экстрактісі белсенді оттегі бөлу есебінен иммунитетті белсендіріп, қайта қалпына келтіреді және күшейтеді. Бұл заттың патенттік атауы – «Радахлорофилл – С». Спирулинада 10-нан 20%-ға дейін қанттар бар. Олар инсулиннің минималды мөлшерімен ғана сіңіріледі. Спирулина – В каротиннің құрамы бойынша ең бай, ол сәбізге қарағанда он есе көп. Спирулинада маңызды витаминдердің – А, В, В<sub>2</sub>,



$B_3, B_5, B_6, B_{12}, PP, C, E$ , биотин, фолий қышқылы, инозитол, пантотенат, – жинақталуы да аса маңызды. Дәріханадағы поливитаминдер секілді синтетикалық емес, керісінше, табиғи, тірі жасушадан синтезделген витаминдер. Олардың қолданылуы әрине эффективті, тиімді.

**Жогары сатыдағы дәрілік өсімдіктер** аз құнарлықта биологиялық белсенді қосылыстарға (флавоноидтар, терпендер, стероидтар, эфирлік майлар, глицерозиндік қышқыл, кумариндер, алкалоидтар, т.б.) ие. **Фитопрепараттар** биомассасының су және этанолдық сығындылары түрінде және биореакторларда өсірілген өсімдік жасушаларының биомассасы түрінде басым, олар: 1) *қабынуға қарсы* (мияшөп, андыз, түймедағы, сәлбен, қызылмай, т.б.); 2) *микроорганизмдерге қарсы* (қырмызыгүл, эвкалипт, шипалы май, шайқурай, сүйелшөп); 3) *иммундық күшейткіш* (жень-шень, қытай серменесі, элеутерококк, каланхоэ, дәрілік сермене, күстык самалдық, т.б.); 4) *антиоксиданттық* (мияшөп, салсоколлин, диаскорейя) қасиеттерге ие.

**In vitro жағдайындағы өсірілетін жасушаларды ақуызды алу үшін пайдалану.** *In vitro* жағдайында өсірілген жасушаларды ақуыздарды алу үшін қолдану деген мәселеде, ең алдымен биология ғылымының дамуына байланысты, жасанды қоректік орта жағдайында өсірілетін жасушаларды, яғни биологиялық нысаналар мен процестерді қолдану арқылы қажетті өнімдерді талабына сай ала бастады. Ферменттерді дәрілік зат ретінде генетикалық немесе басқа да бұзылыстар салдарынан ұлпада болмаған жағдайда пайдаланады немесе жағымсыз компоненттерді, мысалы, зәр қышқылды ыдырататын агенттер ретінде пайдаланады. Адамға қажетті табиғи ақуыздар – интерферондар ( $\alpha$ - $\beta$ - $\gamma$ ), инсулин – асқазан асты безі Лангерганс аймағы үшін негізгі ақуыз болып табылады. Оларды терапевтикалық қолдану үшін жасанды жолмен алады. Қазіргі кезде адам интерферондары ген инженерлік әдіспен алынады. Алғаш ген 1980 жылдары алынған болатын. Содан бері бірнеше интерферондар анықталды. Оларды 3 топқа болуге болады: ИФ  $\alpha$ , ИФ  $\beta$  және ИФ  $\gamma$ . ИФ  $\alpha$  және ИФ  $\beta$  жасушаларда синтезделеді, ИФ  $\gamma$  жасуша өсуін күшейтетін затқа жауап ретінде түзіледі.

$\alpha$ -Интерферондар (HuIFN- $\beta$ ) лейкоцит жасушаларда вирустардың әсерінен түзіледі, лейкоциттік интерферондар деп аталады.  $\alpha$ -Интерферон молекулалары 165–166 аминқышқылы қалдықтарынан құрылады.  $\alpha$ -Интерферондарды кодтайтын 16 жеке генетикалық локустар табылған, көпшілігінің құрылымы анықталған.

Әртүрлі  $\alpha$ -интерферондардың арасында 52% бірінші реттік құрылымы ұқсас келеді.  $\beta$ -Интерферон (HuIFN- $\beta$ ) фибробласт жасушаларда вирустардың әсерінен түзіледі, фибробластық интерферон деп аталады.  $\beta$ -Интерферонды кодтайтын бір ғана гені табылған.  $\beta$ -Интерферон молекуласы 166 аминқышқылы қалдықтарынан құрылған, бірінші реттік құрылымының 35% жуығы  $\alpha$ -интерферонға ұқсас келеді.  $\gamma$ -Интерферондар (HuIFN- $\gamma$ ) иммунды интерферондар деп аталады.  $\gamma$ -Интерферондар митогендер, бактериялар және вирустар антигендерінің әсерінен Т-лимфоциттерде түзіледі немесе лимфоциттердің сыртқы детерминантарына қарсы антисарысу әсерімен, стафиллокок А ақуыздың әсеріне қарсы, фитогеммаглютинин және А конкавалин әсерімен түзіледі.  $\gamma$ -Интерферонды кодтайтын бір ғана ген табылған.  $\gamma$ -Интерферон молекуласы 146 аминқышқылы қалдықтарынан құрылған, бірінші реттік құрылымы  $\alpha$ - және  $\beta$ -интерферондарға ұқсас келмейді. Белгілі  $\alpha$ -интерферондардың молекулаларының құрамына көмірсулар қалдықтары кірмейді, ал  $\beta$ - және  $\gamma$ -интерферондардың молекулалары гликозилделінген. Лейкоциттік интерферон, яғни  $\alpha$ -интерферон – ортасы гидрофобты глобулярлы ақуыз, молекуланың 65%  $\beta$ -қаппарларымен бөлінген  $\alpha$ -спираль түрінде болады. Ісіктердің көбісін және вирус ауруларды емдеу үшін  $\alpha$ -интерферон өте тиімді дәрі болып табылады.  $\alpha$ - және  $\beta$ -интерферондардың вирустарға қарсы белсенділігі  $\gamma$ -интерферондарға қарағанда 10-100 есе жоғары, ал  $\gamma$ -интерферон 100–10<sup>5</sup> есе жоғары иммуномодульдеуші белсенділігін көрсетеді.

*Адам интерферондарды:* гепатит С, түкті лейкоплазия, қуық ісігі, бас және мойын ісігі – қатерлі меланома, АИТ (ВИЧ) – инфекция, ИТИС (СПИД), цирвикальді дисплазия, папилома вирусты емдеу үшін  $\alpha$ -интерферонды пайдаланады, созылмалы склероз, бүйрек ісігі, созылмалы гранулематоз ауруларды емдеу үшін қолданылады. Жалпы айтқанда интерферондар организмде вирус жұқпаға қарсы жасушалардың реакцияларын реттейді. Организмнің жасушаларына вирустың еніп, көбеюіне интерферон кедергі жасайды.

Будан интерферондарды алу үшін екі  $\alpha$ -интерферондардың гендерін бір рестрикциялық эндонуклеаза әсерімен белгілі жерлерде кеседі де N- және C-соңғы бөліктерін бөліп алады. Бір геннің N-бөлігіне екінші геннің C-соңғы бөлігін қосады, екінші геннің N-бөлігін бірінші геннің C-соңғы бөлігімен байланыстырады. Алынған гибриді гендерді бактерия немесе ашытқы жасушаларына

енгізеді де экспрессиясын жүзеге асырады, гибридті интерферондарды алады. Гибридті интерферондардың кейбір варианттардың вирустарға қарсы белсенділігі алғашқы интерферондардан жоғары болады. Сонымен қатар, екі түрлі ақуызды, мысалы  $\gamma$ -интерферон мен 2-интерлейкинді біріктіруге болады. Түзілген полипептидтік тізбегі екі белсенділігін екі есе қарқынды корсетеді.

Гендік инженерия әдіс арқылы көп мөлшерде интерферонды алу үшін адам  $\beta$ -интерферондың клонданған комплементарлы ДНК (кДНК) *E.coli* жасушаларына енгізеді де геннің экспрессиясын жүзеге асырады. Бірақ нативті формасымен салыстырғанда алынған препараттың вирустарға қарсы белсенділігі 10 есе төмен. Генді-инженериялық  $\beta$ -интерферон молекулаларының көбісі димерлер және жоғары молекулалы белсенді емес комплекстер түрінде болады. Димерлер мен олигомерлердің түзілу себебі бос SH-топтары болғандықтан. *E.coli* жасушаларда интерферон молекулаларында дисульфидтік байланыстар түзіледі, ал адам жасушаларында SH-топтары дисульфидтік байланыстарға өзара байланыспайды. Болжам бойынша  $\beta$ -интерферон молекуласында бір немесе бірнеше цистеин кодонды басқа аминқышқылдарының қалдығына ауыстырса, олигомерлер түзілмейді де, белсенділігі өзгермейді.  $\beta$ -Интерферон генінде 17 цистеин кодонды серин кодонына ауыстырып генді *E.coli* жасушаларға енгізді, сонымен ген экспрессиясын жүзеге асырды. Бұл Сер-17  $\beta$ -ИФ-дың белсенділігі мен тұрақтылығы қалыпты  $\beta$ -интерферондың қасиеттеріне ұқсас болды.

Гендік инженерия әдісін немесе жартылай синтез әдісін қолданып жаңа ақуыз алу үдерісті көрсету үшін инсулинді алу әдісті мысал ретінде келтіруге болады. Бұрын диабет ауруларды емдеу үшін шошқаның асқазан асты безінен боліп алынған инсулинді пайдаланған. Адамның және шошқаның инсулині ұқсас келеді, бірақ бір ғана айырмашылығы бар: шошқа инсулинінің молекуласындағы В полипептидтік тізбектің 30-ші аминқышқылы – аланин, ал адамның инсулинінде – треонин. 1980–1983 жылдары шошқа инсулині адам инсулиніне ферменттік айналдыру үшін К. Морихара және Дж.Маркессен екі тәсілді ұсынды. Шошқа инсулинінің гидролизі үшін иммобилденген *Achromobacter lyticus*-дан алынған протеиназа 1 қолданылды. Содан кейін түзілген дез-Ala В-30 инсулин Thr-Obu<sup>1</sup>-пептидпен конденсияланды. Осы әдісті қолдана отырып цитохром с, миоглобин, рибонуклеаза, соматотропин, протеиназа тежегіші, ақуыздар мен биологиялық белсенді пептидтердің ана-

логтары алынды. Аналогтарының көмегімен ақуыздардың құрылымы туралы, ақуыздың қызметінің жеке бөліктері мен аминқышқылы қалдықтарымен өзара байланысы туралы маңызды мәлімет алынды.

**Бағаналы жасушаларды** жасанды жағдайында өсіріп немесе төмен температурада сақтап содан кейін косметологияда, медицинада, ветеринарияда пайдаланады. Стромалық бағаналы жасушалардан организмнің ішкі мүшелері мен ұлпалары түзіледі. Олардан жүрек, қан тамырлары, ми, бауыр, асқазан, асқазан асты без, ішек, тері, сүйек, дене буындары қалыптасады. Осыған байланысты *стромалық бағаналы жасушаларды* көптеген аса қауіпті және созылмалы ауруларды емдеуге болады. Гемопозтикалық бағаналы жасушалар қан жасушалары мен иммунитетке бастама береді. *Гемопозтикалық бағаналы жасушаларды* қан ауруларын емдеуге (ауыр формадағы анемия, лимфогранулематоз т.с.с ауруларды) және түрлі иммундық жетіспеушілікті емдеуге (түрлі мүшелердің ісік ауруын, инфекцияларды, сепсис, үнемі шаршағыш, әлсіздік синдромын емдеуге) қолданады. Гемопозтикалық бағаналы жасушалардан жүрек бұлшық ет және эндотелий жасушаларын алуға болады.

**Гендік терапия.** Барлық тірі организмде ортақ негізі тұқым қуалау заңдылықтары толығымен адамға да тән. Адам геномикасы адам популяциясындағы тұқым қуалаушылық пен өзгергіштік құбылыстарын, белгілердің қалыпты жағдайда тұқым қуалауы мен олардың сыртқы ортаның әсерінен өзгеру ерекшеліктерін зерттейді және медицинаның мәселелері мен болашағына тікелей қатысы бар ғылым саласы болып есептелінеді. **Геномика** – қазіргі кездегі молекулалық биологияның бағыты, басты мақсаты геномдарды *секвенерлеу* (бөлшектендіру), оларды *карталау* (гендердің идентификациясы мен хромосомадағы орнының локализациясы) және басқа организмдердің *геномдың құрылымын салыстырмалы талдау*. Геномиканың нақты шыққан күні – 1990 жылдың қазан айында «Адам геномы» проектіне қол қойылды. Адам геномын түгелімен оқу 2005 жылы жобаланған. Адам геномы зерттеудің бір мақсаты адамның барлық хромосомаларының толық әрі нақты картасын жасау. Онда негізгі молекулалық параметрлер: гендер мен снопстердің таралуы, қайталанып отыратын нуклеотидтер тізбегінің орналасуы кестеде көрсетілген, бұл кестеде адамның жекелеген хромосомаларында болатын ДНҚ молекуласының мөлшері туралы жалпы мәліметтер, әр хромосомадағы адамда әртүрлі аурулар

тудыратын гендердің саны, сол сияқты снопстердің саны келтірілген. Снопстерді зерттеу кейде бір ғана нуклеотидтің орын ауыстыруының өзі адамның қайсыбір аурудың дамуына бейімділігінің арттыратындығын көрсетті. Сонымен қорыта келгенде «Адам геномы» бағдарламасын жүзеге асыру жаңа ғылыми бағыттардың қалыптасуына алып келеді. Олар – *геномика* (ДНҚ-ның жиынтығын зерттейді), *протеомика* (организмдердегі белоктардың жиынтығын зерттейді), *транскриптомика* (организмдегі РНҚ транскриптерінің жиынтығын зерттейді). Геномика, протеомика мен биоинформатика, ең тез дамып келе жатқан салалар, өйткені биологиялық жүйелердің әртүрлілігі, қасиеттері, құрылысы, қызметі туралы жинақталған ақпарат күннен күнге өсіп келе жатыр, сондықтан бұл салаларды дамытпай бүгінгі күнгі биология, медицина, ауылшаруашылығы мен т.б. дамыту мүмкін емес. Биоинформатика, геномика мен протеомиканың ең сұранысқа ие салалары келесі:

- адам ДНҚ мен РНҚ молекулаларының құрылымдық-құрылыстық ұйымдасуын зерттеу;

- биополимерлердің бірінші реттік құрылысының салыстырмалы анализі;

- биополимерлердің және олардың комплекстерінің кеңістік құрылысын анықтау;

- медициналық емдік препараттар жасау үшін макромолекулалардың қасиеттерін анықтау;

- дәрілердің және басқа биологиялық белсенді заттардың ДНҚ-мен байланысу механизмдері.

Қазіргі таңда адам геномы негізінен секвенирленді, яғни барлық хромосомалардың бүкіл ДНҚ молекулаларындағы нуклеотидтердің орналасу реті анықталды. Адам геномына талдау жасаудың нәтижесі оның 3,2 миллиард жұп нуклеотидтерден тұратындығы және құрамында белоктарды кодтайтын 30-40 мыңдай гендердің болатындығын көрсетті. Ол гендердің бір-бірінен мөлшері жағынан айырмашылықтары бар. Адам генінің орташа ұзындығы шамамен 27 мың нуклеотидтерден тұратындығы анықталған. Ондай геннің құрамында орта есеппен 9 экзон және 8 интрон болады. Ең қысқа ген мысалы, ракат сезімін тудыратын полипептидтер эндорфина бар-жоғы жиырма шақты, ал бұлшық ет белоктарының бірі миодистрофинді кодтайтын ең ұзын ген 2,4 миллион жұп нуклеотидтерден тұрады. Адам геномын зерттеудің басты нәтижелерінің бірі қазіргі кезде жедел дамып келе жатқан, медицинаның жаңа саласы – молекулалық медицинаның дүниеге келуі. Соңғы жылдары

гендерді практикалық медицинада қолдану негізінде мүлдем жаңа технология – **гендік терапия** пайда болды. Гендердің құрылымы мен қызметі анықтау тұқым қуалаушылықтың адам денсаулығына әсер етуінің молекулалық негіздерін түсінуге мүмкіндік береді. Бағдарлама шеңберінде көптеген тұқым қуалайтын ауруларға диагноз қойып, емдеудің әдістері қарастырылуда. Адамда кездесетін бес мыңнан астам генетикалық аурулар мен кемістіктердің қазіргі кездегі жүзден артығын ДНҚ – диагностикалық жолмен анықтауға болады. Енді бұрыннан белгілі тұқым қуалайтын аурулардың көпшілігін адам дамуының кез келген кезеңінде анықтап білу мүмкін болып отыр. Қазіргі гендік диагностика, тұтасымен адам геномының құрылымын білумен тығыз байланысты. Егер ауруға қандай гендік мутацияның жауапты екендігі белгілі болса, онда оны аурудың алғашқы белгілері белгіленгенге дейін-ақ тестілеу арқылы анықтауға болады. Қазіргі күнің өзінде мысалы, Жапонияда барлық туылған сәбилер 11 генетикалық аурулар бойынша тестілеуден өтеді, олар Америкада – 7, Ресейде – 2 (фенилкетонурия және гипотиреоз).

Гендік терапия ең алдымен моногендік тұқым қуалайтын аурулар үшін қолданады. Моногенді тұқым қуалайтын аурудың нақты мысалына терапияның көмегімен емдеуге әрекет жасалынып жүрген Дюменнің бұлшық ет дистрофия ауруын алуға болады. Бұрын мұны біз аутосомды – доминантты жолмен тұқым қуалайтын ауыр сырқат деп айтқан болатынбыз. DML – дистрофии генінің өнімсіз бұлшық еттер жиырылмайды да әлсіздік пайда болады. Соған байланысты көкірек клеткасы қозғалмайды, ондай ауру адамның тыныс алу нашарлайды, аяқтары жұмыс істемей қалады. Дистрофин генінен айырылған миодистрофиямен ауыратын адамды емдеуге гендік терапияны қолданған кей жағдайда бұлшық ет талшықтарының бір шама бөлігінің (25% дейін) қызметті бұрынғы қалпына келген. Фармацевтикалық компаниялар, геномдық зерттеулерге үлкен үлесін қосуда. Қазіргі таңда гендік терапия екі бағытта – гендік терапия *ex vivo* және гендік терапия *in vivo* – дамуда.

Гендік терапия *ex vivo* әдіс арқылы емдегенде ақуыздың синтезін іске асыратын генетикалық түрөзгерілген адам өзінің жасушаларын организмге енгізеді. Гендік терапия *ex vivo* бірнеше кезеңдерінен тұрады:

- ауру адамнан жасушаларын алу;
- бөліп алынған жасушаға керек генді енгізіп, генетикалық ақауны түзету;

- генетикалық жағынан өзгерілген, түзеткен жасушаларды сұрыптау және көбейту;

- адам организмге генетикалық қалпына келген жасушаларын енгізу (жасушаларының инфузиясы немесе трансплантациясы). Бұл әдістің тиімділігі – инфузияны немесе трансплантацияны жүргізгеннен кейін енгізілген жасушаларға қарсы иммундық жауап дамымайды.

Гендік терапия *in vivo* әдісті пайдалағанда «емдеу» генді ауру адамның белгілі нысана ұлпа, нысана жасушасына жеткізеді. «Емдеу» генді нысана-ұлпаға жеткізу үшін вирустық және вирустық емес векторлар құрылады. Генді тасымалдайтын векторға келесі талаптар қояды: нысана-жасушалардың «емдеу» генді жұтып алатын қабілеттілігі жоғары, жасушаның ішінде ыдырау деңгейі төмен, геннің экспрессиясы жеткілікті деңгейде болу керек. Бұрын кезінде вектор ретінде герпес вирусына негізделінген ретровирустар мен аденовирустарды қолданылды. Бірақ вирустық векторлардың бірнеше кемшіліктері бар: олар өте қымбат, көбінесе клондайтын көлемі шектелген, вирустық ақуыздар қабыну үдірісіне себеп болуы мүмкін, оларды екінші рет қайта пайдалануға болмайды. Сондықтан нысана-ұлпаға генді жеткізу үшін вирустық емес жүйелерді қарастырып жатыр. Мысалға алатын болсақ, ДНҚ-ны сыртқы беті оң зарядталған катиондық липосомалардың көмегімен тасымалдауға болады. Липосомалар теріс зарядталған ДНҚ молекуласымен байланысады да ДНҚ-липидтік комплексті (липоплексті) қалыптастырады. Липоплекстер жеңіл түзіледі, улылығы мен иммуногенділігі жоқ, бірақ олардың генді тасымалдау тиімділігі төмен, себебі ДНҚ-ның көбісі жасушаға енгеннен кейін лизосомаларымен «жұтылады» да ыдырайды. Гендік терапия арқылы муковисцидоз деген ауру емделінеді. Муковисцидозбен аурған адам өкпеге әсер ететін жұқпалы ауруларға сезімтал болады. Жұқпалы ауруды антибиотикпен емдегенде, патогенді бактериялардың төзімді штамдары пайда болады. Бактериялар және олардың лизисі нәтижесінде түзілген өнімдері өкпеде тұтқырды шырыштың жиналуына себеп болады. Бұл шырышты зат тыныс алуын қиындатады. Бактерия жасушаларының лизисі нәтижесінде шырыштың құрамына жоғары молекулалық ДНҚ шығады. Genentech компаниясының ғалымдары жоғары молекулалық ДНҚ-ны қысқа бөліктерге ыдырататын ферменттің (ДНҚ-азаның) генін бөліп алды да экспрессиясын іске асырды. Муковисцидоз ауру адамдардың өкпелеріне аэрозольдің құрамында ДНҚ-азаны енгізгенде, шырыштың тұтқырлығы төмендейді де тыныс алуы жеңілдейді.

Аурулардың көбісі протеиннің өзгеруінен пайда болуы мүмкін. Мысалы, ДНҚ-дағы генетикалық мутация протеиннің дұрыс өңделмеуіне алып келеді. Мәселен, бұл орақ тәріздес қан аздықта болады. Гемоглобин протеині қызыл қан денешіктерін орақ тәрізді пішінге айналдырады. Аминқышқылының дұрыс құралмауы гемоглобиннің бұрыстығына әкеледі. Протеиндер өзгерісті қажет етіп, қан тромбосын түзейді. Трансляциядан кейінгі дұрыс болмауы протеиннің дұрыс емес қызмет атқаруына екінші себеп тугызады. Мысалы, прионалық аурулар ерекше ақуыз молекуласының кеңістік құрылымының өзгеру нәтижесінде дамиды. Ауру адамда гемоглобин молекуласының  $\beta$ -полипептидтік тізбегін кодтайтын генде бір кодондағы нүктелік өзгерісі болады. Бұл өзгерістің нәтижесінде сау адамның гемоглобин (HbA) молекуласының  $\beta$ -тізбегіндегі 6-ші орындағы глутамин қышқылы валин қалдығына ауысады. Сонымен, ауырған адамның гемоглобин молекуласының (HbS) сау адамның гемоглобинінен (HbA-дан) бір айырмашылығы табылған, теріс зарядталған глутамин қышқылының орнында бейтарап валин тұрады. Мутантты геніне (S) байланысты гомозиготты адамдарда (S/S) эритроциттердің пішіні орақ тәрізді, мұның себебі гемоглобин молекуласының өзгерген кеңістік құрылымы болады. Мутантты гемоглобин оттегі молекуласының тасымалдаушысы ретінде тиімді қызметті атқара алмайды, сондықтан ауру адамда өте қатал анемия дамиды.

Протеиннің тағы бір кемшілігі – полиморфизм. Бұл ДНҚ-ның вариациясы, тірі организмдердің бір-бірінен ажырауын жасайды. Белоктардың өзара өзгеруін бақылауға және аурулармен байланысын байқауға болады. Осы бағытта протеомика саласында дәрі-дәрмектер жасалады. Он жыл бұрын жаңадан геннің инвентаризациясын зерттеп, қазір ақуызды талдауды ете аламыз. Қазір тек болған жағдайды біліп қана емес, модифицирленген (өзгеріленген) және фосфорилденген, гликолизирленген ақуыздардың талдауын жасай аламыз. Ең басты жетістігіміз патологиялық өзгерген ұлпаның белогының диспропорциясын көре аламыз. Протеомдық талдауды мынандай жолмен жүргізеді: бірінші кезең – *екі өлшемді электрофорез*, екінші кезең – *талдау*. Патологиялық өзгерген ұлпаларда белок құрамы көбейеді, ал басқаларында кішірейеді. Үшінші кезең – *масс-спектрометрия*, осының көмегімен белоктың аяғы болатынын оқу. Сол арқылы оларды бөлмей-ақ глюкозаның тұнбасын, белок молекуласындағы фосфор қышқылын, белок қоспаларын білуге болады.



Биологиялық макромолекуларының (ақуыздардың, нуклеин қышқылдарының) және олардың кешендерінің атомдық деңгейінде кеңістік құрылымын анықтау үшін негізгі әдістері рентгенқұрылымдық талдау және ядролық-магниттік резонанс талдау болып табылады. Рентгенқұрылымдық талдау мынадай кезеңдерден тұрады:

1) ақуызды клондау, бөліп алу және тазалау (сұйық хроматография, аффиндік хроматография және гель-филтрация, ионалмасу хроматография арқылы ақуыздардың таза фракцияларды алу);

2) таза ақуыздың кристалдарын алу (бұл күрделі кезең ерекше жағдайларды қажет етеді, әсіресе асқын гравитацияны және салмақсыздық жағдайды (ғарыштадағы сияқты жағдай));

3) компьютерлік арнайы бағдарламаларды қолданып ақуыз құрылымын анықтау.

Рентгенқұрылымдық талдау рентген сәулелері ақуыз кристалдарынан өткеннен кейін дифракциялық суреттің түзілуіне негізделген. Рентгенограммаларды молекуланың үш өлшемді құрылымына айналдыру үшін компьютерлік бағдамаларды пайдаланады. Компьютерлік кеңестік модель бойынша зерттелген ақуыздың конформацияны нормадағы ақуыздың конформациясымен саластырады. Патологиялық (ауру) жағдайда ақуыздың кеңестік конформациясы өзгіріледі. Ақуыздың компьютерлік кеңестік модель арқылы өндірілген жаңа дәрілік препараттардың әсер ету механизмді болжап анықтауға болады. Ядролық-магниттік резонанстық спектроскопия кішігірім молекулалардың құрылымына талдау жүргізгенде пайдаланылады. Қиын кристалданатын ақуыздардың кеңестік құрылымын зерттегенде, ЯМР-спектроскопия ең қолайлы әдіс. ЯМР ақуыздардан басқа молекулаларды зерттеу үшін кең пайдаланылады, мысалы, гликозилденген ақуыздардың көміртек бұтақтарын ЯМР көмегімен зерттейді.

### ***Бақылау сұрақтары:***

1. Биотехнологияны медицинада пайдалану жолдары қандай?
2. Моноклонды антиденелерді практикалық мәселелерін шешу үшін пайдалану жолдары қандай?
3. Қандай биотехнологиялық әдістер арқылы алынған дәрі-дәрмек препараттарды білесіз?
4. Бағаналы жасушаларды медицинада қалай пайдаланады?
5. «Адам геномы» жобасының мәні неде?
6. Гендік терапия дегеніміз не?

### 3.5. Клеткалық биотехнологияның болашағы және даму бағыттары

#### 3.5.1. Биоэлектроника және бионанотехнология

Биотехнологияның дамып бара жатқан бағыты – *биоэлектроника* – биологиялық организмдердің құрылымдарымен және электронды құрылымдарымен тығыз байланысты. Оларға: биологиялық сенсорлар (биосенсор), биологиялық микрочиптер (биочиптер), биотесттер жатады. Соңғы жылдары қол жетімділігі мен бірге жеткілікті дәрежеде сезімталдығымен бірге және талғампаздылығымен сипатталатын талдаулардың экспрессті әдістерін дайындауға аса көңіл бөлінуде. Мұндай аналитикалық құрылғылардың көлемдерін ықшамдау мүмкіндігі үлкен қызығушылық танытып отыр. Аталған қасиеттерге ие аналитикалық жүйелердің анағұрлым жарқын өкілдері болып биосенсорлар табылады.

«*Биосенсор*» деген терминді айқындайтын компоненттің болуын тікелей қоятын биологиялық материал: ферменттер, ұлпалар, бактериялар, ашытқы, антигендер/антиденелер, липосомалар, органеллалар, рецепторлар, ДНК бар сезімталдық қабат. Бұл компоненттің шоғырлануымен функционалды байланысты дабылды шығаратын құрылғыны түсіну қажет. Яғни биосенсордағы сезімталдық қабат анықталатын компонентке тікелей жауап қайтаратын және осы компоненттің концентрациясымен функциясымен байланысатын сигналды шығарады. Конструкциялық түрде биосенсор бір-бірімен тығыз байланыстағы екі биохимиялық және физикалық түрлендіргіш немесе трансдюсерден тұратын құрамдас құрылғы. Биохимиялық бөлігі биологиялық элементті анықтайды, байланысады, ал физикалық бөлімі арнайы қондырғы арқылы бұл қасиетті, белгіні тіркейді. Қондырғыда әртүрлі қасиеттері бар биоматериалдың болуы қажетті, күрделі байланыстарды өзге қосымша манипуляциясыз анықтауға мүмкіндік береді. Қазіргі уақытта биосенсорлардың бірнеше түрлері бар. Бұл – *хеми- және биолюминисценция негізіндегі ферменттік электродтар, ферменттік микрокалориметрлік датчиктер және биодатчиктер*. Кез-келген биосенсор екі функционалды элементтерден: әр түрлі биологиялық құрылымдармен байланысқан биоселективті мембранадан және де концентрациялық сигналды электр сигналына айналдыратын физикалық трансформатордан (трансдюсерден) тұрады. Биоқұралдардағы қолданылатын биоэлементтердің негізгі

типтері: биомолекулалар, ферменттер, рецепторлар, макромолекулярлы кешен, жасушалық элементтер, жасуша мен ұлпа. Физикалық трансдюсерлердің алуан түрі кездеседі: электрохимиялық, спектроскопиялық, термикалық, пьезоэлектрикалық, акустикалық толқын бетіндегі трансдюсерлер т.с.с. Қазіргі кезде электрохимиялық трансдюсерлер кең таралған. Олардың бірі беткі қабатында биоматериалы бар электродта потенциалды синтездейді, ал енді бірі анықталатын заттың электрод бетіндегі биоматериалдан туындаған өнім жасалу реакциясының электр тогын береді.

Биосенсорлардың бірнеше артықшылықтары бар: 1) биосенсорлар арқылы күрделі қоспаларда белгілі бір химиялық заттың бар жоғын арнайы ондеусіз анықтауға болады; 2) биосенсорлар өте сезімтал болып келеді, сол себепті тіпті өте томен концентрацияны кішкене көлемде анықтай алады; 3) олар жылдам жауап қайтарады; 4) қолануда қауіпсіз; 5) көлемі өте кішкене болуы мүмкін; 6) биосенсорлар кең көлемде өндіріске жарамды.

Биосенсордың жұмыс істеу үдерісі:

1. Биоэлементтің мультикомпонентті ортадан өзіне ғана спецификалық затты «тануы» өтеді;

2. Биохимиялық реакцияның сигналы электрлік сигналға айналады;

3. Трансдюсерден келген ақпарат өңделіп жазылады, сонымен 3 кезеңен тұрады.

Биосенсордың талдау жұмыс істеу барысын ұлпалық және жасушалық биосенсорлардың мысалында қарастырамыз. Ұлпалар мен жасушалар тиімді материал болып табылады. Көбінде тәжірибеде микроорганизмдерді, өсімдіктердің, жануарлардың, адамның жасушалары қолданылады. Ферменттерге қарағанда жасушалар мен ұлпалар қымбат тазалау сатыларын қажет етпейді. Имобилдеу тәсілдері арқылы жұмыс істеу кезінде жасушалар мен ұлпалар өздерінде ферменттер 100% белсенділігі мен ұзақ уақыт функционалды қасиеттеріне ие болады. Ұлпалар қажетті құрылымдарды сақтайды және жоғары төзімділік көрсетеді. Бұл көп сатылы үдерістер мен күрделі реакцияларды өткізуге мүмкіндік береді. Ұлпалық және клеткалық биосенсорларды жасау үшін әртүрлі физикалық трансдюсерлерді қолданады. LAPS жүйесінің негізінде жеке жасушалардың физиологиялық жағдайын аңдауға болатын аса сезімтал жүйе. Ұлпалық электродтарда бүйрек кесіндісі мен шошқа бүйрегі, сары асқабақ кескіні, банан және т.б. қолданылады. Жасушалар мен ұлпаларды имобилдеу үшін синтетикалық полимер-

лерге қосу тәсілдері жетілуде. Жасушаларды криоиммобилдеу тәсілінің пайдалануынан аса қызықты және перспективті нәтижелер алынуда. Криоиммобилдену процедурасы жасуша суспензиясын алу сатыларынан тұрады: полимер ерітіндісінде, криоқұрылымды гельдерді суспензияны қатыру арқылы алу, 70-80°C дейін төзімді, механикалық тұрақты, көпіршікті материал түзе отырып қайта еріту. Осы секілді көпіршікті материалға қосылған жасушалар көпке дейін өз белсенділігі мен жұмыс істеу қабілетін бірнеше айға дейін сақтайды. Электродтармен байланысқан тірі жасушалар (мысалы, ашытқы, бактериялар) L-аминқышқылы, спирт, фенол, метан, әртүрлі қанттар, сірке қышқылдары және антибиотиктердің концентрациясын өлшеуге қолданылады. Бұл биосенсорлардың негізгі кемшіліктерінің бірі қалың мембрананың пайдалану қажеттілігіне байланысты электродтың баяу жауап беретіндігінде, және клеткадағы мен ұлпадағы ферментті жүйелердің болуымен байланысты селективтілігі салыстыра қарағанда томен болады.

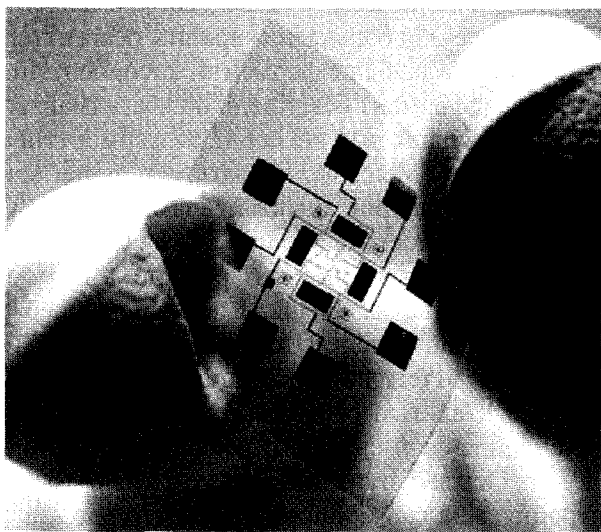
Биохимиялық элементтердің ішінде ең көп қолданылатыны фермент болып табылады. Ферменттік биосенсор (биочип) негізгі болып табылады. Ферментативті реакцияның қасиеті ферменттің табиғатына, оның каталикалық әсеріне байланысты. Биосенсорды құрастыру барысында ферменттің әсерінің ұзақтығын көбейту басты мәселе болып табылады. Сондықтан ферментті иммобилдеу керек. Иммобилдеудің барысында арнайы реагенттер (силикагель, көмір, целлюлоза) арқылы ферментті адсорбенттің беткі жағына бекітеді. Содан фермент бекітіледі, ол қозғалмайтын болғандықтан, биоқабықтан шайылып кетпейді, ал ферменттің каталикалық әсері сақталады. Мысалы, глюкозомер аспап арқылы қан құрамындағы қант мөлшерін анықтай аламыз. Бұл құрал қан диабетін емдеу мен диагностика жасауға қажет. Осы биосенсордың (биочиптің) биологиялық компоненті ретінде – иммобилденген фермент глюкозооксидаза, ал физикалық трансдьюсер ретінде – Кларк электроды болып келеді. Платиналық катодтағы оттегінің тотықсыздану/-тоғы оттегі концентрациясына тура пропорционалды келеді. Анықталатын сұйықтықта (қан плазмасында) субстрат бар болса, онда ферментативті реакция оттегінің мөлшерін күрт төмендетеді. Осылай, оттегінің тотықсыздану/-тоғы субстраттың концентрациясына сай пропорционалды түрде азаяды, яғни:



**Биологиялық микрочиптер** – әртүрлі биохимиялық талдау-

ларды жүргізу үшін қолданылатын кішкентай құрылғылар. Бұл талданатын нұсқалар құрамындағы кез келген заттармен өзара әрекеттесе алатын реакцияға қабілетті агенттері – жиі салынған микропластинкалар. Оларда талданатын ерітпелерде бар заттардың молекулаларын іріктеп байланыстыратын функционалдық жағдайдағы биологиялық белсенді макромолекулалар химиялық байланысқан. Биочиптің негізі ондаған көзбен әрең көрінетін әрқайсысының диаметрі 100 микроннан кем, жартылай сфералық гидродендік ұяшықтар салынған үлкен емес әйнектен жасалған пластинка (*41-сурет*). Биочипке шамалы түрде ерітінді тамызса – санаулы сағаттарда немесе тіпті бірнеше минуттардан соң онда қандай вирус, бактерия, сондай-ақ қандай ДНҚ фрагментінің бар екенін көрсетеді. Бұл әдіс практикалық қолданыста қолдануға дайын – яғни дәріге тұрақты болатын туберкулез, микробтарды, вирустық инфекцияларды тіркейтін, анықтайтын диагностикалар жасалады. Ең бастысы медицинада биочиптерді лейкомия мен рак ауруларының түрлерін анықтауда қолданады.

Молекулалық технология институтының ғалымдары әртүрлі заттарды жылдам және өте нақты айқындауға мүмкіндік беретін биочиптер – тест-жүйелерді ойлап шығарды. Кейбір аурулардың бастапқы кезеңдерінде ақуыз қатарында аздаған өзгерістер болып



*41-сурет.* Биочип – он шақты жай көзбен көрінбейтін диаметрі 100 микрон болатын жартылай сфералы гидродендік ұяшықтар енгізілген шағын шыны пластинка

жатады. Жаңа ғылым – протеомика – ақуыздарды зерттеуге, олардың тірі организмдердегі синтезіне, олардың өзара әрекеттесуіне және күрделі қатынастарға арналған. Ресейлік және француз ғалымдары ақуыздарда өзгерістерді табуға және талдауға қабілетті аппаратураны жасауда. Протеомиканың негізгі бір бағыты ақуыздың өзара байланысын және молекула үсті кешенінде орналасуын анықтайды. Бұл бағыт биохимиялық үдерістер жасушада құрылған және олар ферменттер, рецепторлар және т.б. белсенді байланыстарды таңдау арқылы жасалады.

Ақуыз-ақуыз байланысын анықтау үшін ашытқының екі гибриді жүйесін қолданады. Бұл әдіс ақуыз – ақуыз, ақуыз – ДНҚ, ақуыз – РНҚ байланыстарын анықтайды. Ғалымдар протеомика саласында ақуыздардың өндірілуін және олардың денедегі ақуыздардың ауысуын декомпозициясын, сондай-ақ организмде синтезделуінен кейінгі ақуыздардың қалай модификацияланатынын зерттейді. Тірі жасушаларда ақуыз молекуласының түзілуі екі негізгі үдерістен: 1) полипептидтік тізбегінің синтезінен; 2) полипептидтік тізбегінің үш өлшемді нативті құрылымына бүктелуінен (яғни, фолдинг үдерісінен) құрылады. Фолдинг үдерісті зерттеу нәтижесінде ақуыз молекуласының агрегациясына немесе ақуыз молекуласының кеңістік құрылымының өзгеруіне себеп болатын мутациялар кейбір ауруларға, мысалы Альцгеймер, құркұлақ, сиырдың құтыруы, прионалық аурулар және тағы басқа ауруларға шалдықтыратыны анықталды.

Бүгінгі нарықтағы фармакалогиялық заттардың тоқсан бес пайызы протеиннің әсеріне мақсатталған. «Thermo Finnigan» (АҚШ) компаниясы жоғары технологиялық талдаушы құралдарды жасайды. Бұл компания хроматография, масс спектрометрия және бағдарламалық өнімдерді шығарумен қатар осы бағытта өз күштерін шығарып жаңа құралдар шығарумен айналысуда. Мысалы, ақуыздық чиптер. Күрделі жұмыс *ақуыздық микрочиптерді* әзірлеуде тұр. Ақуыздық микрочиптерді жасау үлкен инвестицияларды тартады. «Ciphergen Inc» компаниясы ең танымал ақуыздық чип шығарушы. Хроматографиялық ақуыздық чиптер мен масс-спектрометрлік детекторды (анықтаушы) байланыстыратын құрылғы жасап шығарды (Protein Chip System). Бұл жүйе күрделі биологиялық ортадағы патологиялық жағдайдағы биомаркерлерді іздейді. Бірінші топ – ДНҚ чиптерінің миниатюралар құрылымы жасалып, моноклонды антиденелер немесе олардың аналогы маркерлерге микроөріс құруға қолданылады. Бұл құралдар гендер

мен оның өнімдерінің өзара жінішке реттеуін зерттеу үшін молекулалық биологияның іргелі міндеттердің бірі болып табылды. Голландиялық фирма «Glaucus Proteomics» осы тармақта лидер болып табылады. Қазіргі күні сатылымда цитокинді, күйзелісті қоздыратын ақуызды анықтайтын ақуыздық чип бар. Екінші топ – *in vitro*-да трансляция арқылы ақуыз-ақуыз байланысы және фазаға азықты жағу. PISA (Protein In Situ Array) трансляцияның жасуша жүйесін және ПТР – азықты қолдану арқылы ақуыздарды тасымалдайды. Ақуыздық чипті шығаратын тағы бір компания «WITA Proteomics». Жасушалық дақылға токсиндік (улы) әсерді анықтайтын 2Д-электрофорезді қолданады, ақуыздық биочип өте қарқынды дамып, медициналық диагностикада және жаңа дәрі-дәрмектерге қолдануда.

Соңғы жылдары ДНК технологияларының-чиптердің дамуымен қатты жазықтарда айқын молекулалардың селективтік сорбция үдерістері, детекцияның физикалық әдістерін қолданатын ДНК-сенсорлар деп аталатын чиптері кеңінен қолданыла бастады. ДНК-сенсор жоғары сезімді, шағын көлемді, кіші көлемде өлшеудің байланыссыз әдісін іске асырады және орындауда арзан болуы мүмкін.

Қазіргі уақытта әртүрлі фирмалардың бағдарламалық қамтамасыз етуімен нейлондық мембраналар – микроорганизмдердің, өсімдіктердің, сүтқоректілердің және адамның гендерімен сүзгіштерге негізделетін ДНК-микрочиптерге қол жеткізілді. Биочипті дайындау әдістері әр түрлі болады. Биочип шығарудан ең үлкен фирма Affimetrix (АҚШ, Калифорния штаты). Олар биочиптерді электр чиптерін шығару тәсілі арқылы шығарады. *Affimetrix* чиптері шыны пластинканың өзінен арнайы микромасса қолдану арқылы фитолитография әдісімен шығарылады. Осы аталған әдістерді электронды микроскопты қолдану үлкен жетістіктерге қол жеткізді. Бір чиптің өзінде бірнеше микрон болатын ондаған мың дақтар орналасқан. Әр бір дақ-ерекше ДНК-ның фрагменті. Оның ұзындығы ондаған нуклеотидтерден тұрады. ДНК немесе олигонуклеотидті биочиптің негізі – комплементарлы аденин (А) және тимин (Т) немесе гуанин (G) және цитозинмен (С) екі тізбектік байланыстарында жасалған. Егер бір тізбектегі ДНК негіздері екінші тізбекке комплементарлы болса, дуплекс деген екі тізбекті спираль түзіледі. Бірақ, дуплексте бір дұрыс емес жұп болса, яғни G-G болса, бұл дуплекстің түзілуін тоқтатады. Егер микрочиптің бір элементіне спецификалық бір тізбекті ДНК-ны немесе олигонуклеотидті

иммобилдесек флюоресцентті бояулармен боялған ДНК фрагменттерімен қосқанда өзіндік әрекеттесу пайда болады. Биочиптің берілген олигонуклеотидтік элементі тек қана бір комплементарлы тізбекті байланыстырады, нәтижесінде флюоресцентті жарық шығару биочиптің тек осы комплементарлы бөлімінде байқалады. Осылайша, биочиптің бір элементі триллион вариантының ішінен бір ғана таңдау жасайды. Ол электронды чиптің элементінен әлдеқайда артық, яғни электронды чипте екі түрлі жауап бар— «Иә» және «Жоқ» (42-сурет).

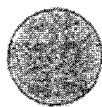
Олигонуклеотидті микрочиптер оннан мыңдаған гендерді және құрылымдық талдауын анықтауға, спецификалық нуклеотидтік тізбек қатарын және құрылымындағы нуклеотидтің орналасуын анықтауда тиімді идентификацияға апаратын жол. Бірақ, геномда гендердің бір немесе бірнеше көшірмесі жоқ болса, олардың алдын ала амплификациясы қажет болады. ДНК-ның амплификациясының тиімді әдісі полимеразалық тізбектік реакциясы болып табылады. Бұл процесте гибридизациялық талдау жүргізуге ДНК молекулаларының бірден миллионға дейін экспоненциалды көбеюі жүреді.

Биосенсорлар клиникалық диагностикада кең қолданылады. Биосенсорлар арқылы диагноз қою қателіктері төмендейді және қаржы аз кетеді. Мысалы, ферментаттік биосенсорлар адамның

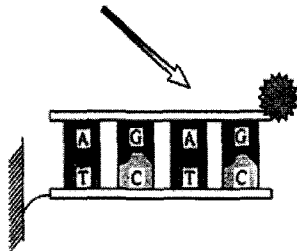
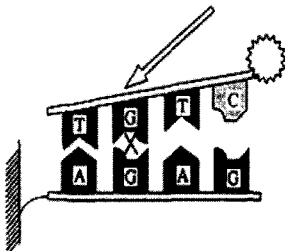
Комплементарлы емес болғанда қара дақ белгілі болады



Комплементарлы болса ақшыл дақ белгілі болады



Флуоресцентті затпен белгіленген ДНК-ның гибридизациясы



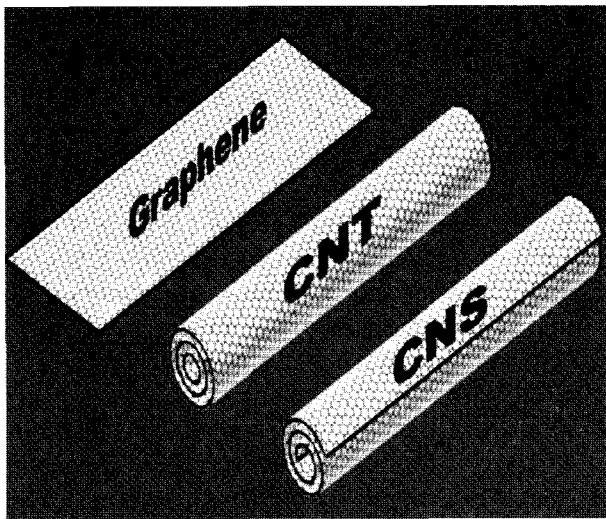
Биочипта орналасқан иммобилденген олигонуклеотидтік зонд

42-сурет. ДНК-чиптің (олигонуклеотидті чип) жұмыс барысы принципі



биологиялық сұйықтықтарындағы метаболиттерді, дәрілерді және гормондарды автоматизацияланған талдау үшін пайдаланылады. Жаңа сенсор аурудың молекулалық-биомаркерлерін анықтау үшін қолдануға болады, яғни дәрігерлерге зертханалық зерттеусіз-ақ ауруды емдеудің тез және дұрыс шешімін табуға көмектеседі. Мысалы, Менно Принс және оның әріптестерімен жасалған құрылғының негізінде иммуноферменттік талдау жатыр, яғни бұл әдісте аналиттың молекулаларын анықтау үшін антиденелер (иммуноглобулиндер) қолданады. Иммунологиялық талдау үшін қолданылатын сұйық үлгілерді, яғни сілекей мен қан сарысуын алдын ала өңдеуден өткізу керек, бұл аналиттың көп қажет етеді. Ал Принстың құрылғысы аналитті көп қажет етпейді, сондықтан бұл әдіс биологиялық үлгілердегі керекті заттарды табу жұмысын оңайлатады. Принс тобының зерттеушілері магнитті нанобөлшектің бетіне антиденені жапсырды, осыдан кейін нанобөлшектерді сұйық үлгілерге және арзан картриджге салған. Үстіңгі және астыңғы беті электромагнитпен жабдықталған картридж негізі сезімталдығымен айқындалады. Нанобөлшектер сұйықтағы антиденелердің сәйкес молекулаларымен байланысады. Бұдан кейін төменгі беттегі электромагниттер көмегімен бөлшектер сенсорлық бетке жақындайды, бұл жерде тек аналит бөлшегінің конъюгаты ғана байланысады. Жоғарғы беті байланысқаннан кейін байланыспаған нанобөлшектер жойылады, осы жоюдан кейін жарықтың қарқындылығы негізінде концентрация өлшемі зерттеледі.

Соңғы онжылдықта нанобөлшектерді (нанотехнологияның нысанаардың бірі) медицинада кең қолданатын болды. Әсерісе, нанобөлшектер көмегімен жасалатын диагностикалық жүйелерді, нанодәрілерді, медициналық нанороботтарды, медициналық наноматериалдарды бионаномедицинада (нанотехнологияның саласы) қолданылады. Негізінде **бионанотехнология** наноғылымымен тығыз байланысты (**наноғылым** – тіршіліктің негізгі фундаменталды процестерін атом, молекула деңгейінде зерттейді). Нанотехнология осы білімнің негізінде адамзатқа қажетті жаңа, ерекше қасиеттері бар материалдарды, түрлі құралдарды, роботтарды, машиналарды алуға көмектеседі. Нанотехнологиялық зерттеулер наноденгейінде іске асырылады, сондықтан нанотехнологияның нысандарының өлшемдері 1–100 нм ( $1 \text{ нм} = 10^{-9} \text{ метр}$ ). Наноденгейінде әртүрлі заттардың қасиеттері өзгеруі мүмкін, атом мен молекулалардың әрекеттесуінде ерекше жағдайлар және кванттық эффекттер болу мүмкін. Бионанотехнологияның дамуы нанокон-



*43-сурет.* Нанолента, нанотүтікше және наноорам көміртектік наноматериалдар

струкциялар мен биожүйелерді молекулалық деңгейде басқаруға мүмкіндік береді. Нанотехнологияның нысандарына: нанобөлшектер, нанотүтікшелер, наноорамдар жатады. Ал бионаноньсандарына – вирус, вирустік капсидтері, нанотүтікше, ақуыз молекуласы, ДНҚ қалыңдығы, көміртегі атомдары жатады.

Көміртектік наноматериалдар (графен, фуллерен және т.с.с) бірнеше жылдан бері анық зерттеуге алынды, дегенмен олардың барлығы әлі зерттелінген жоқ. Мысалы, Қытай ғалымдары графен, наноленталар мен нанотүтікшелерге көміртек наноорамдарды (КНО) қосу арқылы бұндай материалдар тізімін толықтырды (43-сурет).

Наноорам – графеннің ширатылған қабаты – көптеген ерекше қасиеттерге ие. Графенді кремний орнына интегралды микросхемаларда пайдалануға болады. Мысалы, электрондық транспорт сыртқы және ішкі жақтарының п-п өзара әсерлесуіне тәуелді, ал электрөрісі көпқабатты нанотүтікшелер (КҚН) жағдайындағы сияқты тек сыртқы цилиндр арқылы ғана емес, барлық беті арқылы өте алады. Олардың ерекше топологиясы интеркаляцияны қарапайымдайды, өйткені наноорам тұйық емес, және оларды сутек аккумуляторы ретінде тиімді қолдануға мүмкіндік береді. Қазақстан ғалымдары түрлі компаниялармен бірлесе отырып, кремний өндіру арқылы келешекте ауыл шаруашылықтарға арналған күн

батареяларын шығаруды жоспарлады. Дамыған Еуропада жылу көздерін алмастыратын салаға қаржылай қолдау жасалады. Күннің, желдің, судың, қуат көздерін пайдалану жылына 300 тәулік бойына күн шығатын, күшті жел соғатын, оңтүстік шығыс аймақта тау өзендері сарқырап ағатын Қазақстанның экономикалық әлеуметтік дамуы үшін өте пайдалы.

Бионанотехнологияны дамыту басым ғылыми бағыттар мен әлемнің көптеген өнеркәсібі дамыған елдерінде сындарлы технологияларының тізбесіндегі жоғарғы жолдардың бірінен орын алған, бионанотехнологияларды дамыту жөнінде ұлттық бағдарламалар қабылданды. Қазақстанда наноғылымы мен нанотехнологияны дамыту үшін 2007–2009-жылдарға арналып бағдарлама қабылданғаны белгілі. Еліміздің «Жер, металлургия және байыту жөніндегі ғылыми орталығы» АҚ таратқан мәліметтерге қарағанда бұл бағдарламаны орындау үшін қаржыландырудың барлық көздері арқылы 230 миллион теңге бөлінген. Қазақстанда бионанотехнология қатысуымен негізгі бағыттарда жасалып жатқан ғылыми-зерттеу жұмыстар:

- терапeutикалық белсенділігі жоғары, ұзақ мерзім әсер ететін, антибиотиктермен биоүйлесімді полимерлердің дәрілік нанокomплекстері;

- адамның онкологиялық, жүрек, қан тамырларының ауруларын алдын алу мақсатында, ауруларды бастапқы кезеңде анықтайтын молекулалық диагностика әдістерін жасау;

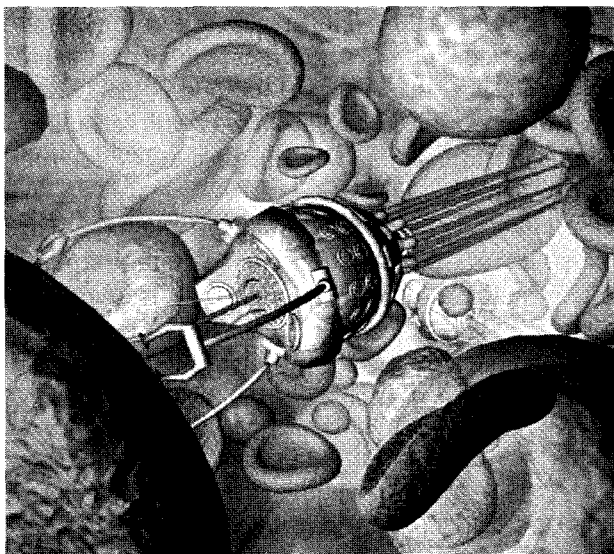
- қан аурулары және басқа да патологиялық күйлердің диагностикасын жасайтын, гаптоглобинмен иммобилденген гемоглобин әрекеттесуінің негізінде құрастырылған тест-жүйелер;

- бидай генотиптерінің физиологиялық-генетикалық және селекциялық қасиеттерін көміртек пен азот изотоптарының дискриминациясы арқылы бағалайтын әдістерді жасау;

- түрлі реакциялық қабілеттілікке ие нанокұрылымды жоғары молекулалық қосылыстардың синтездерінің технологиялары;

- өсімдіктердің өсуі мен дамуын реттейтін жаңа нанокomпозитті реттегіштердің синтезі;

Медицинадағы бионанотехнологияны қолдану мәселелерінің бірі жасушаның құрылысын молекулалық деңгейде өзгерту. Яғни нанороботтардың көмегімен молекулалық хирургия жасау. Қазіргі уақытта дәрігерлер молекулалық роботтардың жасалуын ойластыруда. Нанороботтар жасуша геномын өзгерте алады, яғни гендерді өзгертіп жасушаның қызметін арттыру үшін ауыстыра алады. На-

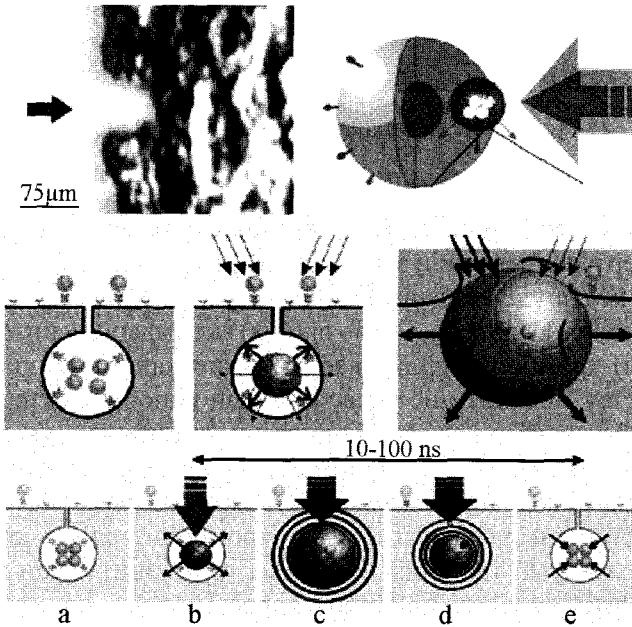


*44-сурет.* Медицинада пайдаланатын наноробот

нороботтар ағзадағы қартаюға әкелетін өзгерістерді атом деңгейінде жояды, сонымен қатар макромолекулалар және жасанды бөлшектер адам денесінің зақымданған жасушалар мен ұлпаларды қалпына келтіруде қолданылады (*44-сурет*). Мысалы, Case Western University (Кливленд, Огайо штаты) ғалымдары «синтетикалық (жасанды) тромбоциттерді» жасады, яғни қан тромбоциттерінің жұмыс істеу механизмiне ұқсас болатын нанобөлшектерді жасады. Осы бөлшектер қан тромбоциттерімен қосылып үю процесін 2 есе жылдамдатады. Тромбоциттер қанда жараланған ұлпа не қан тамырына келіп оны «жамайды». Жасанды тромбоциттер «апат» кезінде қан тамырларынан шығып, тромбоциттермен қосылады, жарақатты жауып тастайды. Жасанды тромбоциттердің полиэтиленгликольмен өңделген полимерлі ядросы болады, полиэтиленгликоль тромбоциттердің бір-бірімен қосылып кетуіне жол бермейді. Ал полиэтиленгликоль үстінде активтелген тромбоциттерді танытын пептидтік тізбектер болады, сондықтан жасанды тромбоциттердің қабылдамауы (отторжение) болмайды. Сонымен бірге, жасанды нанобөлшектерді жүрек ауруларын емдеу үшін пайдаланылады. Медицина саласында қолдан жасалған жүрек қақпақшасы клапан коп қолданылады. Ол титан және тат баспайтын қоспа алтыннан жасалған. Бірақ оны адам денесіне енгізгеннен кейін

ағзаға зақым келуі мүмкін. Ғалымдар кристалды нанобөлшекті пайдаланып антиденелердің зақымдауынан сақтайтын материал жасаған, ұзындығы 10 нм тұратын нанобөлшек. Ол қан тамырда еркін жүріп жинақталған холестеринді тауып ыдыратады. Жүрек қантамырындағы майлар мен ми қантамырындағы тромбыларды ыдыратып, тазалайды.

Ісік ауруларды емдегенде ісік жасушалары нәтижелі түрде нанороботтармен айқындалып, күшті дәрілік препараттармен жояды. Себебі нанороботтар патологиялық жасушаларды тауып, тек сол жасушаға ғана дәрілерді тасымалдайды. Магниттік нанобөлшектермен ісікке қарсы дәріні біріктіріп адам денесіне енгізіп емдейді. *In vitro* ісік жасушалар культураларымен жасалған тәжіри-



А – алтын нанобөлшектер ерекше антиденелері бар ісік жасушаларын танып, ішіне енеді; б -алтын нанобөлшектерді лазермен өңдеуі; с – алтын нанобөлшектері лазердің өңдеуінен кейін өзінің айналасында қызған бу көпіршіктерін түзеді– plasmonic nanobubbles; d – лазер сәуелерін жібергенде, нанобөлшектер өздерінен жарық шығарып, ісіктің пайда болған орнын анықтауға мүмкіндік береді; е – лазердің күшін үлкейтсе, нанобөлшектер жасуша ішінде жарылып, ісік клеткасын жояды

**45-сурет.** Ісік жасушаларды жою үшін алтын нанобөлшектерді пайдалану

беде қатерлі ісікпен күресудің жаңа бағыты ашылды («Алтын нанобомба» жобасы). Белоруссия мен АҚШ ғалымдары организмдегі ісік жасушаларын жою механизмін ойлап тапты (45-сурет). Биологиялық ортада жүрген алтын нанобөлшектері лазердің өңдеуінен кейін өзінің айналасында қызған бу көпіршіктерін түзеді, оларды нанотехнологияда plasmonic nanobubbles – PNB деп атап кеткен. PNB-ді екі мақсатта қолдануға болады: диагностика мен терапияда. Биоортада алтын нанобөлшектері ісік жасушаларына деген арнайы танушы қасиеттерімен ерекшеленеді (спецификалық антиденелер көмегімен). Организмде осы бөлшектер ісік жасушаларын танып, ішіне енеді. Лазер сәулелерін жібергенде, осы нанобөлшектер өздерінен жарық шығарып, ісіктің пайда болған орнын анықтауға мүмкіндік береді (диагностика). Егер де лазердің күшін үлкейтетін болсақ, онда бұл бөлшектер жасуша ішінде жарылып, ісік клеткасын жояды (терапия).

Бірақ одан бұрын бұл зерттеулерді жапон ғалымдар зертханалық жануарларды пайдаланып іске асырған. Жапон ғалымдары нано алтын материалды қолданып ішінде дәрі бар нанобөлшек жасаған. Бұл бөлшектің сыртын оттегімен қаптаған, ол жануарлар денесіне енген соң қызыл инфра-күлгін сәулесін шығарып, ісік жасушасын танып, сәулені энергияға алмастырып ісік жасушаларды жояды, бірақ сау жасушаға зақым келтірмейді.

### 3.5.2. Ғарыштық биотехнология

Соңғы онжылдықта биотехнологияның жаңа бағыты ғарыштық биотехнология дамып отыр: 1957 жылдан бастап медициналық-биологиялық тәжірибелер бойынша тірі организмдерге ғарыштағы болатын факторлардың әсерін зерттеулер жүргізілді. Алғашқы, бастапқы зерттеулерді «Бион» бағдарлама бойынша ғарыштық биология, медицина және биотехнология үшін жануарлар мен өсімдіктер организмдерді пайдаланып арнайы биоспутниктерде жүргізген. «Бион М №1» ғарыштық аппарат ұшқан кезінде «Био-Космос 1» жоба бойынша өсімдіктердің өсуіне және дамуына ғарыштық ұшуының факторларының әсерін анықтайтын зерттеулер және ғарыш жағдайында өсімдіктерді өсіру технологиясын оңдеу бойынша зерттеулер жүргізілді (46-сурет).

Ғарыштық ұшуының факторлары ретінде арттырылған (ұлғайтылған) радиациялық фон (радиация), ауыр зарядталған түйіршіктердің тасқын, микрогравитация, Жердің әлсізделген магниттік



Оң жақтан сол жаққа: ӨФГБ институтының директоры – б.ғ.д., профессор І.Р. Рақымбаев, ұшқыш-космонавт М. Бударин (Ресей), ұшқыш-космонавт Т.М. Мусабаев (Қазақстан), «Росавиакосмос» компаниясының өкілдері, ӨФГБ институтының ғылыми қызметкерлері б.ғ.к., а.ғ.к. С.Қ. Мухамбетжанов, а.ш.ғ.к., а.ғ.к. Қ.Ж. Жамбакин.

*46-сурет.* «Росавиакосмос» Ресейлік авиакомпаниясының өкілдері Өсімдіктер физиологиясы, генетика және биоинженерия (ӨФГБ) институтының ғылыми қызметкерлерімен кездесу

өріс, вибрация болады. 1989 жылы «Биопрепарат» акционерлік қоғамының негізінде ғарыштық биотехнология зертхана қалыптасты.

Гравитацияға жасушалық реакциясының өзгеруін бақылау жаңа бейімделудің механизмін көрсетеді (**гравитация** – жердің айналасындағы барлық объектілерді өзінің орталығына тарту күші ( $9.8\text{m/sec}^2$ ). Томенгі гравитациялы ортада жердегі тіршіліктің бейімделуін қамтамасыз ететін негізгі клеткалық механизмдерді түсіну үшін керек. Жасуша қоршаған ортаның ауырлық күштеріне жауап қайтарады деген болжам бар. Ауырлық күшінің механизмі жасуша әсері белгісіз. Бірақ цитобиологияның негізгі механизмдерін түсінуде, биология ғылымдарының дамуына жаңа тәсілдер енгізуде микрогравитация маңызды рөл атқарады. Жасушаға микрогравитацияның потенциалды әсері:

- сигналдық трансдукциясын өзгерту;
- жасушаның бөліну үдерістерін тежеу;
- ген экспрессиясын және ДНК құрылымының өзгеруі;

– жасушалық қозғалысты шектеу;

– макромолекулалардың синтезін өзгерту. Мысалы, микрогравитация жағдайында ақуыздардың кристалдауы байқаланады. Су буланған кезде, ақуыздар кристалл тәрізінде бөлініп шығады. Сол кристаллдарды әрі қарай көлемі мен санын көбейту үшін *in vitro* жағдайы жарамайды. Бұл іс тек қана ғарыштық жағдайда жүзеге асады, кристаллдар өздігінен көбейе береді.

Кез келген өсімдіктің өсіп жатқан ортасын ауыстырса, ол басқа жерге тез арада бейімделе алмайды. Ол әрі қарай өсуін тоқтатуы мүмкін. Ғарыштық жағдайда өсірген кезде, ең бастысы клетка дақылы болып саналады, яғни өсімдік ғарыштық жағдайға бейімделеді, бұл бағыт өсімдіктің қандай да бір ерекшеліктерін көру үшін керек. ДНҚ- және протеин-электрофорезі арқылы ғарышта өсіп шыққан өсімдіктердің молекулалық деңгейінде, яғни ақуыз бен ДНҚ көлеміндегі, жерде өсіп-өнген өсімдіктерден ерекшелігін анықтауға болады.

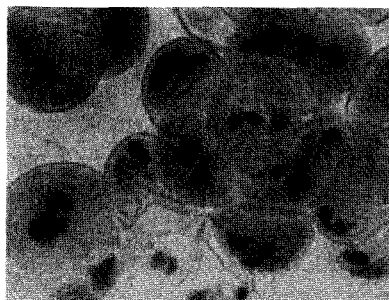
Өсімдіктер жасуша дақылды бөліну, өсу процестерді зерттеу



Оң жақтан сол жаққа: ұнқыш-космонавт Т.М. Мусабаев, ӨФГБ институтының директоры – б.ғ.д., профессор І.Р. Рақымбаев, М.Ә. Айтхожин атындағы Молекулалық биология және биохимия институтының қызметкері – б.ғ.д. Г.Л. Лигай, ӨФГБ институтының ғылыми қызметкері, «Биотехнология» зертханасының меңгерушісі, а.ғ.к. Қ.Ж. Жамбакин

*47-сурет.* Өсімдік жасушаларды фиксациялау (қатыру) үшін арнайы аспаптың жұмыс барысы талқылануда

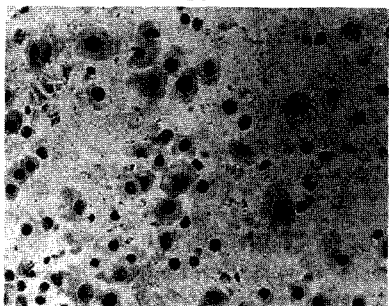




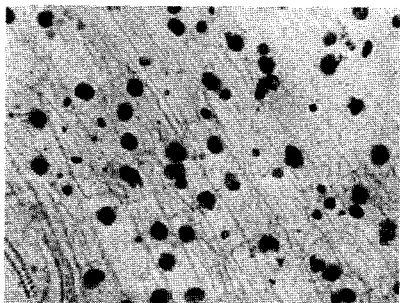
1- A



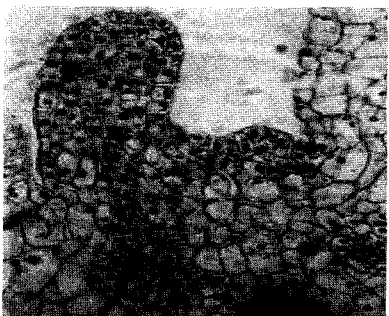
1-В



2- A



2-В



3- A



3-В

Фотосуреттер «Космические исследования в Казахстане» кітаптағы М.А. Бердина, С.К. Турашева, Н.К. Исмагулованың «Бидайдың тозаңқап культурасында клеткалық бөліну процестеріне ғарыштық факторлардың әсерін зерттеу» тарауынан алынған (2002 ж.).

**48-сурет.** 1-Бидай микроспоралардың 12 сағат өсіру барысында бөлінуі, (А -бақылау, В – ғарышта); 2-Бидайдың маманданбаған жасушалардың өсуі (А-бақылау, В-ғарышта); 3-Бидайдың тозаңқап культурасындағы морфогенез (А-бақылау, В-ғарышта).

үшін, каллустардың қалыптасуы, жасушалық дифференциялану, морфогенез процестерді зерттеу үшін модельдік жүйе ретінде қолданылады. Сонымен қатар жасуша дақылын өсімдіктердің әртүрлі абиотикалық стресс факторларға төзімділігін зерттеу үшін модель ретінде өте лайықты болып келеді. Ғарышта қолданылатын аспаптар мынандай талаптарға сай болу керек: кіші салмағы (аспаптың массасы үлкен болмауы керек), шағындау, герметикалық, улы емес, химиялық заттар сұйық болмау гель сияқты болу керек (47-сурет). Осы талаптарға сай Петри табақшасында өсірілетін жасушалық дақыл болып табылады.

Ғарыштағы тәжірибелерде нысана ретінде пайдаланатын жасушалық дақылдың артықшылықтарына:

1) нысаналарды яғни экспланттарды өте оңай өсіру;

2) ғарыш жағдайларында жасуша және ұлпалардың өсуі мен даму процестерді бақылау және реттеу мүмкіндігі;

3) жасушалық дақыл арқылы өсімдіктің барлық даму кезеңдерді (онтогенездің барлық кезеңдерді) зерттеу, яғни жыныс және сомалық жасушалардан бастап, көпжасушалық агрегаттардан, дифференцияланған жіктелген жасушалардан эмбрионид пен бүтін өсімдікке дейін зерттеу жатады (48-сурет).

Қазіргі таңда ғарыштық биотехнология ғарыштық биологияның бір сатысы болып саналады және «Биотрек, Биоэкология және Биоэмульсия» бағдарламалары бойынша «Фотон-М» деген ғарыштық аппараттың ұшуы арқылы іске асады. Жануарлар мен өсімдіктердің жасушаларымен қатар микроорганизмдердің ғарыштағы өсу процестері зерттеледі. Мысалы, «Биотрек» бағдарлама бойынша МКС-экипаж арқылы 2006 жылы ғарыштық кеңістікке микориза саңырауқұлақтардың штамдарымен торт контейнер жіберілді. Сол контейнердің ішінде радиацияны зерттеу үшін және ауыр элементтердің энергияны анықтау үшін, радиодатчиктерді орналастырды. Осы бағдарламаның мақсаты – саңырауқұлақтардың өнімділігіне және биохимиялық қасиеттеріне күшті радиацияның әсерін зерттеу.

Ғарыштық биотехнология қазіргі таңда медицина саласында елеулі жетістіктерге жетті. Тыныс жолдарының ауруларын: астма, туберкулез т.б. аурулардың емдеу жолын тапты. Осыған мысал ретінде туберкулез ауруының «Кох» таяқшасы бар жасуша суспензиясы алынған. Осы тәжірибе алғаш рет адамға 30 жасар әйелге Барселона қаласында жасалды. Бұл тәжірибе арнайы ғарыштық технологияға арналған «айналдырғыш биореакторда» жасалған. *In*

*in vitro* жағдайында жасушаларды өсіргенде, еш өзгеріссіз ауру жасушалар көбейе береді. Осы құбылысты ғарышта байқағанда, жасушалар тез көбейіп, ауру жасушаларының жойыла бастағаны байқалған. Зерттеу нәтижесі бұл жердің әлсіз тартылыс күші, микрогравитация т.с.с. ғарыштық факторлардың әсері екендігі дәлелденді. Бұл тәжірибе сәтті өтті. Ғарыштық жағдайда өндірілген жасушалар әйелге орнатылып, ол төрт айдан кейін өзін жақсы сезінген.

*Ғарыштық биотехнология дамуының негізгі бағыттары:*

1) ғарышта биологиялық құнды заттардың құрылысын анықтау үшін және оларды медицинада, фармакологияда, ветеринарияда қолдану үшін сапалық кристаллдарды алу;

2) ғарыштадағы микрогравитация жағдайында микроорганизмдердің рекомбинанттық штамдарды, өсімдіктердің төзімді және жақсартылған жасушаларды сұрыптап алу, оларды медицинада, фармакологияда, ауыл шаруашылығында, экологияда қолдану;

3) биология және биотехнология салаларында фундаменталдік білімін кенейту үшін бионысаналарға ғарыштық факторлардың әсерін зерттеу.

Қазақстанда 1991 жылдан бастап «Мақсат» атты ғарыштық бағдарлама бойынша әртүрлі ғылыми-зерттеулер:

1. «Өсірілген бидай жасушаларына ғарыштық факторлардың әсерін зерттеу»;

2. «Картоп селекциясында жаңа биотехнологияларды қолдану»;

3. «Ғарыштық факторлардың әсерімен байланысты метаболизмнің ерекшелігін анықтау»;

4. «Бидайдың селекцияда патогенге төзімділігіне микрогравитацияның әсерін зерттеу» жүргізілді.

Екінші бағдарлама бойынша ғарышта өскен картоптың мезофилл жасушалардан пайда болған жасушалық культурадан 5 соматоклонды линиялар алынды. Ал 1998 жылы бұл жасушалық линиялардан картоптың «Тохтар» сортын шығарды. Картоптың «Тохтар» сорты басқа жергілікті сорттарымен салыстырғанда 8 селекция-генетикалық көрсеткіштерлері бойынша және тұздылыққа, құрғақшылыққа төзімділігі бойынша ерекшеленеді.

### **3.5.3. Экологиялық биотехнология**

Жалпы биотехнологияның экологиялық биотехнология саласы көптеген экологиялық жағдайларға қатысты мәселелермен айналысады. Экологиялық биотехнология өнеркәсіптік әртүрлі қалдық-

тарды қайта өңдеу, қоршаған орта нысаналарын әртүрлі ластағыштардан, тазарту сияқты қоршаған орта мәселелерін шешуде биотехнологиялық әдістермен биологиялық емес технологияны біріктіре отырып, биотехнологияны қолдану болып табылады. Экологиялық биотехнология тұрғысынан алып қарағанда ағын суларды тазарту және тұрақтандырудың аэробты процестерін пайдаланудың маңызы зор. Бұл мақсатта әртүрлі конструкциялы реакторлар қолданады.

Биотехнологиялық үдерістердің ерекшелігі – олар суды, ал аэробты жағдайда ауаны көп көлемде тұтынады да, алынатын қатты қалдықтар мөлшері тым жарамсыз болады. Микробиологиялық өнеркәсіптердің мекемелерінде екі мәселе шешіледі:

1. Өнеркәсіптік асептика, яғни биореактор ішіне бөгде микроорганизмдердің ену мүмкіндігін жою.

2. Қоршаған ортаны қорғау, яғни ауа және су қалдықтарына түзгіш жасушалардың еніп кетуін болдырмау.

Бұл құбылыс қауіпті, өйткені адам үшін микроб ақуызы бөлек нәрсе, сондықтан ол халық арасында аллергиялық реакциялар қоздыруы мүмкін. Биотехнологиялық өнеркәсіпте қоректік заттарды даярлау, жуу, бөліп алу үшін және сонымен бірге биореакторлардың режимдерін бір қалыпты дәрежеде ұстап тұру үшін көп мөлшерде су қажет. Айналадағы судың ағыны тұйық болса да, бұны тазалау жұмысы қарастырылып тұрылуы тиіс. Өйткені хладагентке биореакторлардың конструкциялық ақауынан дақылдық жасушалары аз ғана мөлшерде болса да кез келген уақытта еніп кетуі ықтимал. Реакторлардан технологиялық суларды шығарып тазалауда көптеген қиындықтар кездеседі. Көбінесе, мұндай активті (белсенді) лай (түнба) қолданады. Бірақ болашақта су тазалайтын мембраналық технологияны ендіру және бір реактордан шығарып микроорганизмдерден тазартылған технологиялық суларды басқа реакторлардағы жасушаларға қоректік зат ретінде пайдалану сияқты метаболизмдерді айналымда болатын жабық өндірістерде жасау жұмыстары жүргізілуі тиіс.

Қалдық ағынды суларды аэробты өңдеу – судағы ластағыш қалдықтардың жай тұздарға, газдар мен суға дейін толық минерализациясы жүретін, микроорганизмдердің көп пайдаланатын, биотехнологияның үлкен салаларының бірі. Белсенді лайды коммуналды ағынды суларды тазарту үшін қолдануды 1914–1921 ж. Ардерн мен Локс ұсынған. Коммуналды ағынды суларда органикалық заттар (көмірсу, зәр қышқылы, майлы заттар, сабын мен

жуғыш заттар детергенттері), әртүрлі бейорганикалық заттар, патогенді микроорганизмдермен (бациллалар, энтеробактериялар және т.б.) ластануда. Белсенді лай дегеніміз – органикалық ластанулардың ыдырауы үшін қажет ферменттердің әртүрлі тобын құрайтын (протеазалар, липазалар, амилазалар) микроорганизм биомассасы. Белсенді лайда микроорганизмдердің: көміртегіні тотықтыратын флокула түзетін бактериялар; көміртегіні тотықтыратын жіпшелі бактериялар; бактериялар-нитрификаторлар деген үш тобы бар. Сонымен қатар, белсенді лайда *Zoogula ramigera*, *Leucothrix*, *Nitrobacter*, *Aeromonas*, *Pseudomonas*, *Nocardia*, *Rhodococcus* түрлері бар. Белсенді лайдың микроорганизмдері тағамдық қажеттілік бойынша бөлінеді: а) гидролитикалық бактериялар, әдетте оларды ацидогенді деп атайды, себебі олар субстраттың бастапқы гидролизін органикалық қышқылдарға және тағы басқа томен молекулаларға дейін ыдыратады (*Zoogloea*, *Acetobacterium*, *Eubacterium*, *Clostridium*) және басқаларын қамтамасыз етеді; б) гетероацетогенді бактериялар, сірке қышқылын және сутегін өндіреді (*Synthrobacter wolinii*, *Synthrophomonas wolfii*).

Жоғарыда атап өткендей, экологиялық биотехнология қоршаған ортаны табиғи жағынан толық сипаттайды. Мұнда топырақ, су, мұнай тағыда көптеген мәселелерде талқыланып отырады. Соңғы жылдары табиғаттың өзі тазалауы мүмкін емес антропогендік іс әрекеттер нәтижесінен ластану шегі жоғарылауда. Себебі адам табиғатта қалыпты жағдайда ыдырамайтын байланыстарды жасады. Олар әр түрлі синтетикалық полимерлер, бояулар, пестицидтер, фармацевтикалық заттар, жуғыш заттар, сонымен қатар ксенобиотиктер қатарындағы табиғи мұнайды да жатқызуға болады. Ксенобиотиктердің молшерден тыс көп болуы мутагенді, канцерогенді, аллергиялық және тератогендік қасиет тудырады. Адам осы заттарсыз өмір сүре алмағандықтан, осы заттарды ыдырату үшін микроорганизмдерді қолданылады. Биодеградация (биобұзылу) – биологиялық жүйелер арқылы күрделі заттардың жай заттарға дейін ыдырауы. Биодеградациялаушы негізгі биологиялық агенттер – қарқынды метаболизмі мен әртүрлі ферменттік жүйеге ие – микроорганизмдер. Олар кең спектрдегі тұрақты химиялық байланыстарды ыдыратып, сонымен қатар глобальдық заттар айналымына қажетті элементтерді береді және жер бетінде қалдықтардың қалмауын қамтамасыз етеді.

Биодеградацияға қатысатын негізгі микроорганизмдер: топырақ пен судан бөлініп алынған бактериялар мен саңырауқұлақ-

тар. Маңызды грам-теріс бактериялар туысы: *Pseudomonas*, *Sphingomonas*, *Burkholderia*, *Alcaligenes*, *Acetobacter*, *Flavobacterium*, метанотықтырушы және нитрифицирлеуші бактериялар, ал грам-оң бактериялар туысы: *Arthrobacter*, *Nocardia*, *Rhodococcus*, *Bacillus*. Кейбір нитрат– және сульфатыдыратушы бактериялар, сонымен қатар метаноғенді археилер анаэробты биодеградацияға белсенді қатысады. Саңырауқұлақтардан күрделі байланыстарды ыдырататын өкілдері: *Phanerochaete*, *Penicillium*, *Aspergillus*, *Trichoderma*, *Fusarium* туыстары аэробты ыдыратады. Негізінен микроорганизмнің тек бір түрі ғана емес, олардың біріккен ассоциациясы қолданылады. Себебі, бір микроорганизм ксенобиотикті ыдыратса, екіншісі қорекпен қамтамасыз етеді. Бұл кезде әртүрлі микроорганизмнің ферменттік жүйесі қолданылып, субстратқа метаболикалық «шабуыл» немесе көпсубстратты конверсия болады.

Бактерияларға қарағанда саңырауқұлақтар өте тез биодеградациялайды. Олар пентахлорбензол, пентахлорфенол сияқты заттарды ыдыратады. Бір тәжірибеде топырақтың 10000 тоннасын өңдегенде, топырақта алғашқыда пентахлор мөлшері 700 мг/кг болса, бір жыл ішінде оның мөлшері 10 мг/кг болған. Ал бактериялар мұндайға тек 4-5 жыл ішінде ғана өндей алатын еді. Саңырауқұлақтар қыста да белсенді болады. Бактериалды және саңырауқұлақты тазалау құны бірдей, бірақ саңырауқұлақты қолдану деградация уақытын қысқартады және деградация құнын азайтады.

**Биотехнология және қоршаған орта Қазақстандағы экология мәселелері.** Бүгінгі таңда шешілмей жатқан экологиялық мәселелер өте көп. Антропогендік жүктемелер нәтижесінде Қазақстанның іс жүзінде барлық аумағында табиғи ортаның елдің болашақ экономикалық және әлеуметтік дамуын қамтамасыз ету қабілеттілігі бұзылған. Ауыл шаруашылығы өндірісінің қарқынды дамуы жер азуы мен ландшафттың азаюы түрінде із қалдырған, елдің аумағының 60% артығы қатаң шөлге ұшыраған, бұл топырақ құнарлығының төмендеуіне және мал шаруашылығы мен өсімдік шаруашылығының өнімділігінің азаюына әкеліп соғады. Бір ұрпақтық көз алдында Арал теңізінің көлемі екі есеге жуық азайған. Болашақта экологиялық жағдай қадағаланбаса, Балқаш көлін де ұқсас тағдыр күтеді. Республиканың су қажеттілігі бір жылға 100 км<sup>3</sup> кезінде іс жүзіндегі қамтамасыз ету 34,6 км<sup>3</sup> құрайды. Жан басына шаққанда сумен қамтамасыз ету бойынша Қазақстан ТМД елдерінің арасында соңғы орында. Жыл сайын республиканың

сыртқы су қоймаларына 200 млн. м<sup>3</sup> артық ластанған сарқынды сулар төгіледі. Көлемдері бірнешедең жүздеген текше километрге дейін ластанған жер асты суларының 3 мыңнан артық көзі айқындалған.

Өңдеу және энергетикалық кешендердің көптеген кәсіпорындарында жетілмеген технологияларының, негізгі өндірістік қорларының табиғи тозуы бұл зиянды қалдықтардың санының артуына ықпал етеді. Ауаны, суды және топырақты қарқынды ластау, жануарлар мен өсімдіктер әлемінің табиғи ресурстардың азаюы экожүйелердің құлдырауына, шөлге және биологиялық және ландшафттық алуантүрлілігінің жоғалуына, халықтың ауру және өлім-жітімінің өсуіне әкеліп соқты. Мұндай өзгерістердің салдары халықтың өмір сүру сапасының төмендеуі және республиканың дамуының тұрақсыздығы болып табылады. Биотехнология қоршаған ортаны – бактериядан папоротникке дейін (папоротниктің күмәндық қосылыстарды жинау қабілеттілігі), адамға қажет емес сияқты папоротниктен жоғары өсімдіктерге дейін және барлығын қорғауды да адамға қызмет етуге мәжбүр етеді. Егер қоршаған ортаны қорғау үшін әлемдік технологиялар нарығы қазіргі уақытта 235 миллиард долларға бағаланса, кейбір бағалар бойынша 25-тен 40%-ға дейін биотехнологиялар үлесіне тиеді.

Жиырмамыншы ғасырдың аяғында әлемде синтетикалық пластмассалардың өндірісі 30 млн.т/жылға жетті. Пластмассаларды пайдаланудың жылдам дамитын бағыттардың бірі қаптау болып табылады. 1975 жылы полимерлер қаптау үшін қолданылуы бойынша әйнек, қағаз және картоннан кейін үшінші орынға шыққан. Барлық шығарылатын пластиктердің 41% қаптауда пайдаланылады, осы санының 47% азық-түлік өнімдерін қаптауға жұмсалады. Егер әйнек ыдысы тұтыну циклінде болса, ал қағаз табиғи жағдайларда ыдырауға жатады, тұрмыстық қоқымның 40% құрайтын синтетикалық полимерлерден жасалған қаптау іс жүзінде «мәңгі» – ол ыдырауға жатпайды және пластмассалық қоқыммен не істеу және қалай болу керек мәселесі ғалымдық экологиялық мәселеге айналып отыр. Пластмассалық қалдықтар мәселесін шешуде елеулі дәрежеде әлемдегі экологиялық жағдай және жиырма бірінші ғасырдағы синтетикалық пластмассалар өндірісінің дамуының қарқыны мен бағыттары тәуелді болады. Керісінше жағдайда, біз өз-өзімізді пластмассалық қоқыммен көміп тастаймыз. Биотехнологияның дамуымен қатар қаптау материалдарын алу технологиялары да дамуда, сонымен бірге қаптаудың функция-

лары кеңеюде. Азық-түлік пен қоршаған орта арасындағы инертті, индифференттік кедергіден қаптау қазіргі уақытта өндірістің факторына айналуға, өйткені, оның көмегімен:

1) өнім құрамын өзгертуге бағытталған (бұл жағдайда қаптауды жасау үшін иммобилденген ферменттер мен биологиялық белсенді материалдар қолданылады);

2) азық-түлік өнімдерін, олардың «өмірін» ұзартып, микробтық бұзылудан қорғайды. Мысалға, «белсенді» қабықшадағы шұжық өнімінің сақталу мерзімі 2-3 есе артады;

3) қабықша ішінде тиімді газдық ортаны жасайды, бұл азық-түлік өнімдерін модификацияланған және реттелетін ортада сақтау кезінде кеңінен пайдаланылады;

4) микротолқындық жылыту жағдайында азық-түлік өнімдерін өңдеудің температурасын реттейді. Бұл бағыт сөзсіз қызығушылық туғызады, өйткені, қоспаны тамаққа емес, полимерлік қабықшаның матрицасына енгізу оны азық-түлік өніміне жаппай көшірудің жылдамдығын реттеп, қоспаның қолданылуын ұзартуға мүмкіндік береді.

Қазір әртүрлі ксенобиотиктердің деструкция реакцияларын жүзеге асыратын ферменттердің көптеген түрі бар микроорганизмдердің әлеуетін барынша пайдалану міндеті тұр. Бұл әлеуетті пайдалану «биоремедиация» болып табылады. Бүгін өнеркәсіптік өндірістің отыз және одан да көп пайызын тазартушы қондырғылар салуға арналған шығыстар құрайды. Ағынды суларды тазартудың іс жүзіндегі әдістері үнемі жетілдірілуде, бірақ олардың тиімділігі кейде экологиялық талаптарға сай келмейді. Ондай жағдайдан шығу жабық сұйық ағындарды пайдалану жиілігімен қалдықсыз өндірістерді жасау мақсатында дәстүрлі өнеркәсіптік технологияларды қайта қарау болып табылады. Осы мәселедегі қажетті нормаларға дейін тазарту технологиялары бірнеше рет қайталанатын. Ағынды сулардан пайдалы биоөнімдерді алу мәселесімен жергілікті биотазарту технологиялары басты роль атқарады.

Қазақстанда көк-жасыл балдырларды жеке және аралас өсіру, олардан маңызды биологиялық заттар алу және су өсімдіктері, жасыл, көк-жасыл балдырлар көмегімен ластанған су қоймаларын ауыр металдардан тазарту, микробалдырлардан арзан жанармай «биодизель» алу мәселесі зерттелуде. Микробалдырлар мен цианобактериялар бағалы қоспалардың продуценттері болғандықтан, экологиялық және өндірістік биотехнологияның нысаны болып табылады. Осы саламен альголог ғалым С.А. Жөкебаеваның жетек-



шілігімен «Экологиялық биотехнология» зертханасының ғылыми қызметкерлері айналысуда. Кейбір балдырлар арқылы судың тазалығын (мониторинг жасап) анықтауға болады, ондай балдырларды жан-жақты зерттеу арқылы суды биологиялық жолмен тазартудың негізгі әдістерін айқындау тәсілдерінің жолын шешуге болады. Сөйтіп балдырлар шаруашылықта, табиғатта, көптеген биотехникалық мәселелерді шешуде ерекше орын алады. *Anabaena* жасушасын өсіріп жатқан сұйық ортадан жоғары активтілік көрсететін екі гликопептид табылған. Оның бірі гетероцистаның дамуын тежейді, екіншісі күшейтеді. Яғни, жасушалар неғұрлым жас болса, ортаға заттарды бөліп шығару қабілеті жоғары. Сорбулақ су қоймасынан алынған балдырларды таза қоректік орталарда өсіріп, *Anabaena flos-aquae* балдырын бөліп алып культураны әртүрлі тәжірибелер жасауға, құрамынан биологиялық белсенді заттар бөліп алу үшін биомассасын көп жинақтау қажет. Балдырлардың ауылшаруашылықтағы өсімдіктер алқабына пайдаланғанда, олардың өсімін, түсімін арттырып, дамуын тездетіп, өнімділігін жоғарылатқан.

Қазақстанда 2006 жылдан бері биожанармай зауыттары жұмыс істеп келеді. Халықаралық энергетикалық ассоциациясының (ХЭА) болжамы бойынша 2030 жылға қарай биожанармайдың көлемі 150 млн.тоннаға дейін өседі, 2006 жылы оның көлемі 40 млн. тоннаны құраған. Қазіргі таңда бензин, дизель – ауаның ластануына үлкен экологиялық шығынға әкеліп соқтыруда. Ал биожанармайлар ауаны газдың ластануынан сақтап, экологияға барынша аз әсерін тигізеді.

#### **Бақылау сұрақтары:**

1. Биоэлектроникада қандай биосенсорларды пайдаланады?
2. Биосенсорлар неден тұрады?
3. Белоктық чиптің маңызы неде?
4. ДНҚ-чиптерді не үшін пайдаланады?
5. Ғарыштағы тәжірибелерде нысана ретінде қандай жүйелерді пайдаланады?
6. Ғарыштық биотехнология дамуының негізгі бағыттары қандай?
7. Қазақстандағы ғарыштық бағдарламалардың маңызы неде?
8. Ғарыштық биотехнологияның болашағы қандай?
9. Экологиялық биотехнологияның қандай шешелмеген өзекті мәселелері бар?

## ТЕРМИН СӨЗДЕРГЕ ТҮСІНІК (ГЛОССАРИЙ)

**Аллель** (*гр.* allelon – бір-бірін, өзара) *ор.* аллель *ағ.* allele – геннің бірнеше баламалы формаларының бір түрі.

**Альбинизм** (*лат.* albus – ақ) *ор.* альбинизм *ағ.* albinism – организмнің өзіне тән пигментінен айырылуы, ақ түсті өсімдік болуы.

**Амфидиплоид** (*гр.* amphі – айнала, жанында; diploos – қос; eidos – түр) *ор.* амфидиплоид *ағ.* amphidiploid – тұраралық будандастыру нәтижесінде екі диплоидтық хромосомалар жиынтығы қосылады да ( $2n \times 2 = 4n$ ), будан организм (клетка) пайда болады. Оны аллотетраплоид деп те атайды, себебі хромосомалардың диплоидтық екі жиынтығы да екі бөтен түрлерден дарыған.

**Андрогенез in vitro** (*лат.* andros – еркек; *гр.* enesis – тері) *ор.* андрогенез in vitro *ағ.* in vitro androgenesis – аталық гаметофитті жасанды қоректік ортада (in vitro) өсіргенде, тек қана аталық хромосомалар жиынтығы бар өсімдіктің пайда болу процесі.

**Анеуплоид** (*гр.* an – бір нәрсенің немесе құбылыстың болмауы, eu – жақсы, әбден ; ploos – еселі; eidos – түр) *ор.* анеуплоид *ағ.* aneuploid – ядро, клетка, организм хромосомалар жиынтығының (кариотиптің) бір немесе бірнеше хромосомаға артуы не кемуі. Мысалы, диплоидтық хромосомалар жиынтығы жалғыз бір хромосомаға кемісе – моносомик, бір жұп хромосомалары жойылса – нуллисомик деп аталады.

**Антигендер** (*лат.* anti-қарсы, қарама-қарсы, *гр.* genos-туыс, шығу тегі), *ор.* антиген, *ағ.* antigen – иммундық жүйеде антиденелерді түзу қоздыратын ақуыздар, антиденелер антидене түзетін затпен арнайы өзара байланысуға қабілетті.

**Апикальдық меристеманы өсіру** (*лат.* apex – ұшы, *гр.* meristos – бөлінетін) *ор.* культура апикальной меристемы *ағ.* apical meristem culture – осу конусының ең жоғары ұшынан бір немесе екі алғашқы жапырақ бастамасы бар оқшауланған бөлігін залалсыздандырылған қоректік ортада өсіру.

**Антисарысу** (*ор.* сыворотка) – бөтен агенттерге қарсы антиденесі бар иммунизацияланған жануар мен адамның сарысуы.

**Антидене** (*ор.* антитело) – иммундық жүйемен шығарылатын ақуыздар, олар бөтен патогендік агенттердің, ақуыздардың (антигендер) әсерін тежейді.

**Апомиксис** (*гр.* apo – бір нәрсенің немесе құбылыстың болмауы;

mixis – араластыру) *ор.* апомиксис *аг.* apomixis – организмдердің жыныссыз жолмен пайда болған ұрықтар арқылы көбеюі.

**Асептикалық жағдай** (*гр.* а – бір нәрсенің немесе құбылыстың болмауы; *septikos* – шірік) *ор.* асептические условия *аг.* aseptic conditions – толық залалсыздандырылған жағдай (шіріктің болмауын, шірімеуді қамтамасыз етеді).

**Ауксотрофтық жасуша** (*гр.* auxo – өсіремін, tropho – қоректену) *ор.* ауксотрофные клетки *аг.* auxotrophic cells – қалыпты (прототрофтық) жасуша қажет етпейтін, өзінің бөлініп өсуі үшін сыртқы ортаның қосымша бір факторын талап ететін жасушалар.

**Бағдарламалы мұздату** (*ор.* программное замораживание *аг.* programmed freezing) – алдын ала жасалған бағдарлама бойынша сұйық азот буын қосып, арнайы камерада жасушаларды мұздату.

**Басымдылық** (*лат.* dominans – басым, үстемдік етуші) *ор.* доминирование *аг.* dominance – буден жасушада не аталық, не аналық геномының біреуінің гені экспрессияланып, қызметі белсенді болып айқындалса, екіншісінің гомологтық гені бола тұра оның белгісі білінбейді, яғни оның экспрессиясы өтпейді.

**Беккрос** (*аг.* back– кері қарай, cross – будандастыру) *ор.* беккросс (возвратное скрещивание), *аг.* – backcross – қайыра будандастыру, буданды аталық немесе аналық форманың біреуімен қайта будандастыру.

**Биоқауіпсіздік** (*ор.* биобезопасность, *гр.* bios–тіршілік) – табиғи немесе гендік инженериялық түрлендірілген биологиялық нысандарда және олардан алынған өнімдерде болатын улы және аллергиялық заттар мен қосылыстардың зиянды, өмір мен денсаулыққа қауіпті әсерінен адам, қоғам, өркениет және қоршаған ортаның қорғалу күйі.

**Биогаз** (*гр.* bios–тіршілік, *аг.* biogase, *ор.* биогаз) – субстраттың анаэробтық ашуы нәтижесінде түзілетін газ, ол негізгі метанның (60%), көмірқышқыл газдан (35-40%), және басқа газдардың аз мөлшерінен: күкірт, сутегі (2%-ға дейін) тұрады.

**Биомасса** – беттің бірлігіне немесе тұрған жерінің көлеміне сай бір түрдің дараларының, түрлер тобының немесе толық қауымдастықтардың жалпы массасы.

**Биореактор (ферментер)** (*гр.* bios–тіршілік, *аг.* reactor–құрылғы) *ор.* биореактор (ферментер) *аг.* bioreaktor (fermenter) – биотехнология өндірісінде микроорганизмдерді, өсімдік және жануар жасушаларын өсіру үшін қолданылатын аппарат.

**Биотехнология** (*ep.* bios-тіршілік, *techne* – өнер, шеберлік, *logos* – сөз) *op.* биотехнология *ag.* biotechnology – экономикалық жағынан тиімді де маңызды заттар өндіру және жоғары өнімділігі бар микроорганизмдер штаммдарын, өсімдіктердің сорттары мен формаларын, жануарлар асыл тұқымдарын шығару үшін биологиялық процестер мен объектілерді пайдалануға негізделген ғылым мен өндірістің жаңа саласы.

**Биотехнология жаңаша** – генді-инженериялық және жасушалық әдістермен генетикалық трансформациялаған (түрлендірілген) өсімдіктердің, жануарлардың, микроорганизмдер мен вирустардың әртүрлі бағытқа арналған жаңа өнімдерін алу мен өндірісті интенсификациялау мақсаттарында пайдалану жөніндегі ғылым.

**Биотрансформация** (*ep.* bios – тіршілік, *lat.* trans formatio – айналу) *op.* биотрансформация, *ag.* biotrans formation – қоректік ортада өскен клеткалардың ферменттері қатысуымен арзан және қоры мол бастапқы заттардан биологиялық активті қосылыстарды синтездеу (биологиялық жолмен бір затты басқа затқа айналдыру).

**Будан ядро** (*op.* гибридное ядро *ag.* hibrid nucleous) – аталық және аналық ретінде қосылысқан клеткалардың екеуінің де бүкіл гендерін (геномдарын) толығымен иемденген будан жасушаның ядросы.

**Будан ядролық (нағыз будан)** (*op.* гибрид ядерный (истинный гибрид), *ag.* hibrid nuclear (hibrid true) – аталық және аналық ретінде қосылысқан жасушалардың екеуінің де тек қана ядролық гендерін (геномдарын) қабылдаған будан жасушаның ядросы.

**Будан асимметриялық** (*op.* гибрид асимметричный, *ag.* hibrid asymmetric) – аталық және аналық ретінде қосылысқан жасушалардың біреуінің ядролық гендерінің толық жиынтығымен қатар екіншісінің тек цитоплазмалық гендерін қабылдаған будан жасуша.

**Будан цитоплазмалық (цибрид)** (*op.* гибрид цитоплазматический (цибрид) *ag.* hibrid cytoplasmic) – аталық және аналық ретінде қосылысқан жасушалардың тек қана біреуінің ядросын (ядролық гендерін) қабылдау мен қатар екеуінің де, немесе баламалы біреуінің ғана цитоплазмалық гендерін бойына дарытқан будан жасуша.

**Будан гетероплазмалық** (*ep.* heteros-басқа, plasma-күрылған, түзілген), *op.* гетероплазматический гибрид, *ag.* hibrid heteroplasmic) – цитоплазмалық гендері (плазмагендер) бойынша гетерозиготалық будан жасуша.

**Вектор** (*lat.* vector -алып жүруші, *op.* вектор, *ag.* vector – өз алдына репликациялана алатын және бөтен генетикалық информацияны жасу-

шаға тасымалдай алатын генетикалық элементтер (мысалы, плазмидалар мен вирустар).

**Вируленттік** (*лат. virulentus*-улы, *ор. вирулентный аг. virulent*) – микроорганизмдердің ауру тудырғығыштық қабілеті.

**Вирусты айқындаушы өсімдіктер** (*ор. растения-индикаторы, аг. indicator plant*) – вируспен зақымданған өсімдіктен алынған шырынды жапырақ бетіне тамызғанда, сол шырында вирустар бар екендігі туралы арнайы сезімталдық реакция арқылы белгі беретін өсімдіктер (жұққан вирусқа тән морфологиялық өзгерістер тез арада айқын көрінеді).

**Гаплоид** (*гр. haploos* – сынар, жалғыз, *eidos* – түр *ор. гаплоид аг. haploid*) – сынар дара (гаплоидтық) хромосомалар жиынтығы болатын ядро, жасуша, организм; гаметаларда сынар хромосомалар жиынтығы.

**Гемморизогенез in vitro** (*лат. gemma* – бұршік, *гр. rhiza* – тамыр, *ор. гемморизогенез in vitro, аг. gemmorhizogenesis in vitro*) – ұлпаларды жасанды қоректік ортада (*in vitro*) өсіргенде бұршіктін де тамырдың да пайда болуы.

**Ген** (*гр. genos*-туыс, шығу тегі, *ор. ген, аг. gene*) – тұқым қуалау информациясының генетикалық бірлігі; ДНҚ молекуласының нақтылы бір бөлігі, РНҚ-ның немесе полипептидтің құрылымы туралы мәлімет сақтайды.

**Гендер амплификациясы** (*лат. amplificatio*-өсу, көбею, *ор. амплификация генов аг. gene amplificacion*) – гендер көшірмелері (копиялар) санының көбеюі.

**Гендер цитоплазмалық (цитоплазмон)** (*ор. цитоплазматические гены, аг. cytoplasmic genes*) – ядродан тыс, митохондриялар мен хлоропластарда орналасқан гендер.

**Гендік ex vivo терапия** (*ор. генная терапия ex vivo, аг. ex vivo gene therapy*) – науқастың бөлінген жасушаларына генді енгізу. Өсіру мен трансформациялаудан кейін жасушаларды трансфузия, инфузия немесе инъекция жолымен науқасқа кіргізеді. Бұл емшалар генетикалық дефекттерді болдырмауға мүмкіндік береді.

**Генезис** (*гр. genesis* – шығу тегі, *ор. генезис, аг. genesis*) – шығу, пайда болу тегі («ата тегі»).

**Генетикалық (гендік) инженерия** *ор. генетическая (генная) инженерия аг. gene(tic) engineering* – белгілі қасиеттері бар генетикалық материалдарын *in vitro* алдын ала құрастырып, оларды тірі клеткаға енгізіп, көбейтіп, зат алмасу процесін өзгеше жүргізу.

**Генетикалық өзгергіштік** (*ор.* генетическая изменчивость *ағ.* genetic variability) – ДНҚ-нің бірінші реттік құрылымындағы тектік өзгерістер (мутациялар, гендер комбинациясы).

**Ген репрессиясы** (*лат.* repressio – басу, *ор.* репрессия гена *ағ.* gene repression) – ген активтігін тежеу, көпшілік жағдайда транскрипция процесін шектеу арқылы жүреді.

**Ген экспрессиясы** (*лат.* expressio – әйгілену, *ор.* экспрессия гена *ағ.* gene expression) – ДНҚ молекуласындағы нуклеотидтер тізбегіндегі генетикалық информацияны жүзеге асыру. Ол: транскрипция, процессинг, трансляция сияқты негізгі үш сатыдан тұрады.

**Геном** (*нем.* Genom, *ор.* геном *ағ.* genome) – белгілі бір түрге жататын организмдердің тек өзіне ғана тән сыңар (гаплоидтық) хромосомалар жиынтығы құрамына кіретін тек өзіне ғана тән барлық гендер.

**Генотип** (*гр.* typos – із, таңба, үлгі, қалып, *ор.* генотип *ағ.* genotype) – организмнің немесе жасушаның тұқым қуалаушылық негізін құрайтын гендердің жиынтығы.

**Гетерозис (будандық күш)** (*гр.* heteroiosis-өзгеру, айналу, *ор.* гетерозис *ағ.* heterosis) – аталық-аналық формалармен салыстырғанда, олардан шыққан бірінші ұрпақ буданның бірқатар көрсеткіштері мен қасиеттерінің асып түсуі, басымдылығы.

**Гетерокарион** (*гр.* heteros – басқа, karyon – жаңғақ, жаңғақтың дәні, *ор.* гетерокарион *ағ.* heterokarion) – генетикалық айырмашылықтары бар екі жасушаның қосылуынан түзілген, бірақ онда ядролар бірікпеген будан жасуша.

**Гомокарион** (*гр.* homos – бірдей, тең, ортақ, *ор.* гомокарион *ағ.* homokaryon) – генетикалық айырмашылықтары жоқ екі жасушаның қосылуынан пайда болған, бірақ онда ядролар бірікпеген будан жасуша.

**Гибридома** (*ор.* гибридома, *ағ.* hybridoma) – қалыпты антидене түзуші жасушалар (лимфоциттер) мен миеломдық жасушалардың бірігуінен алынған, шексіз өсу мен моноклоналдық антиденелерді синтездеуге қабілетті жасушалық линия.

**Гиногенез in vitro** (*гр.* gyne – әйел, genesis – шығу тегі, *ор.* гиногенез in vitro *ағ.* gynogenesis in vitro) – аналық гаметофитті жасанды қоректік ортада өсіргенде, аналық хромосомалар жиынтығы бар өсімдіктің пайда болу процесі.

**Гистогенез in vitro** (*гр.* histos-үлпа, *ор.* гистогенез in vitro, *ағ.*

histogenesis) – каллус ұлпалардың *in vitro* өсіргенде, әртүрлі ұлпалардың пайда болып, қалыптасуы; мысалы, ксилемалық және флоэмалық элементтердің түзілуі (ксилемогенез, флоэмогенез).

**Гомозигота** (*гр.* homos – бірдей, тең, ортақ, *zygon* – жұп, *ор.* гомозигота, *ағ.* homozygote) – диплоидтық немесе полиплоидтық жасушаа, организм; олардың гомологиялық хромосомалары белгілі бір геннің ұқсас аллельдерін ұстайды.

**Детерминациялану** (*лат.* determinacio – шек қою, анықтау, *ор.* детерминация, *ағ.* determinacion – жасушалардың, ұлпа, мүше және организмнің белгілі бір даму жолына түсуіне дайындылығы. Сонымен қатар басқа жолмен дамуға шек қойылады. Детертерминациялану кезінде морфологиялық жаңа бағыттың дамуына түрткі болуға қажет ішкі жағдайлар туады.

**Дедифференциялану** (*лат.* de-жою, болдырмау, *differentia*-айырмашылы, *ор.* дедифференциация, *ағ.* dedifferentiation – маманданған, бөліну қабілетінен айырылған клеткалардың жаңадан пролиферацияға (бөлінуге) көшуі.

**Дифференциялану** (*ор.* дифференциация, *ағ.* differentiation) – даму процесінде біртекті жасушалардың морфологиялық белгілері және атқаратын қызметі әртүрлі жасушалар түзілуі (жасушалардың мамандануы).

**Дифференцировка** (*ор.* дифференцировка, *ағ.* cell differentiation) – жасуша лардың басқа жасуша лардан ерекшеленіп, маманданған жағдайға көшуі.

**Диплоид** (*гр.* diploos – қос, екі есе, *eidos* – түр, *ор.* дилоид, *ағ.* diploid) – гаплоид гаметаға қарағанда хромосомалар саны екі еселенген, яғни әрбір хромосомасы жұптасып келетін ядро, жасуша, организм. Диплоидтық хромосомалар жиынтығы сомалық (дене) жасушаларда болады.

**ДНҚ-ның лигазасы** (*ор.* ДНК-лигаза, *ағ.* DNA-ligase) – ДНҚ-ның полинуклеотидтер бөлшектерін (фрагменттерін) бір-біріне реттеп қосатын, жалғастыратын фермент.

**ДНҚ-ның репарациясы** (*лат.* reparatio – бұрынғы қалпына келу, *ор.* репарация ДНК, *ағ.* DNA repair) – барлық организмдердің жасуша ларындағы нормалы биосинтез кезінде немесе түрлі физикалық және химиялық себептерінен матрицалық ДНҚ-ның зақымданған жерлерінің дұрысталып жаңадан түзілуі.

**ДНҚ-ның репликациясы** (*лат.* replicatio – қайталану) *ор.* репли-

кация ДНК *ag.* DNA replication – ДНҚ-ның молекуласының екі еселеніп көбеюі. ДНҚ-ның екі спиралі жазылады, сутектік байланыстар ажырайды, жеке (матрицалық) тізбекке үйлесімді, сәйкес жаңа тізбек (реплика) түзіледі.

**Идиотип** (*гр.* idios-өзіне тән, typos – із, таңба, үлгі, қалып, *ор.* идиотип, *ag.* idiotype) – организмнің барлық гендерінің (ядродағы, митохондриядағы, хлоропластардағы) жиынтығы.

**Иммобилденген жасушалар** (*лат.* immobilis – жылжымайтын, қозғалмайтын, *ор.* иммобилизованные клетки, *ag.* immobilised cells) – табиғи немесе синтетикалық заттардың беткі қабатына бекіген немесе полимерлік гельдер құрамына енгізілген, қозғаласы шектелген, осы ортада өсетін жасушалар.

**Имуноферменттік талдау** (*лат.* immunitas – құтылу, босану, *ор.* иммуноферментный анализ, *ag.* enzyme immunoassay – «антиген-антидене» комплексінің ферменттік активтігін анықтауға негізделген иммунодиагностикалық әдіс; сезімталдығы өте жоғары.

**Индукциялау** (*лат.* induction – козу, *ор.* индукция, *ag.* induction) – сыртқы орта факторлары немесе өсімдіктің бір бөлігінің екінші бөлігіне әсер етіп, өсімдіктің даму жолын белгілеу. Олар индукторлар, мысалы: гормондар, сыртқы ортаның түрлі факторлары, кейбір метаболиттер. Индуктор организмнің, мүшенің даму жолын бір жүйеге келтіреді, себебі сол жүйенің ғана индукторлық әсерді қабылдауға мүмкіндігі бар.

**Инокулюм** (*лат.* inoculatio – егу, *ор.* инокулюм, *ag.* inoculum) – жаңадан дайындалған қоректік ортаға көшіріп отырғызу үшін қолданылатын суспензияның азғантай бөлігі.

**In vitro** (*лат.* in vitro – шыныда)– шыныда, жасанды жағдайда.

**In vivo** (*лат.* in vivo – тірі организмнің құрамында) – тіршілік иесінде, оның құрамында, бөлінбеген күйде.

**Каллус** (*лат.* callus – қалың тері, *ор.* каллус, *ag.* callus – ұлпа, өсімдік жасушаларының ретсіз бөлінуінің нәтижесінде пайда болады.

**Клеткалық циклі** (*гр.* kyklos – дөңгелек, шеңбер, *ор.* клеточный цикл, *ag.* cell cycle) – клетканың бір бөлінуінен екінші рет бөлінуіне дейінгі клеткада жүретін тіршілік процестердің жүйесі, ол митоздан (мейоздан) және интерфазадан (G1, S, G2) тұрады.

**Өсімдік жасушаларын өсіру** (*ор.* культура клеток растений, *ag.* plant



cell culture) – өсімдіктердің жасушаларын, ұлпаларын және мүшелерін өсіру.

**Клеткалар суспензиясы** (*лат. suspension*-асып қою, *ор. суспензионная культура клеток*, *ағ. suspension cell culture*) – жеке жасушаларды немесе кішігірім жасушалар топтарын аппаратура арқылы ауамен қамтамасыз етіп және араластыра отырып, сұйық қоректік ортада өсіру.

**Жасушаларды қорландырып (мерзімді) өсіру** (*ор. накопительное (периодическое) культивирование*, *ағ. accumulation (batch) cell cultivation*) – жасушалар суспензиясын жабық ыдыста бастапқы құйылған қоректік ортасы жанартылмай өсіру.

**Жасушаларды үзіліссіз өсіру** (*ор. непрерывное культивирование*, *ағ. continuous – flow cell cultivation*) – жасушаларды сұйық қоректік ортаның үзілмей беріліп тұратын ағынында өсіру.

**Жасушаларды ағынды жабық жүйеде өсіру** (*ор. закрытая проточная система культивирования*, *ағ. closed continuous – flow cell cultivation*) – жасушалар өсетін сұйық орта үздіксіз жаңа қоректік ортамен қамтамасыз етіліп тұрады, сұйық ортаның кіріп құйылу қарқыны мен оның төгіліп сыртқа шығу қарқыны бірдей болады.

**Жасушаларды ағынды-ағынсыз жүйеде өсіру** (*ор. полупроточная система культивирования клеток*, *ағ. continuous half-flow cell cultivation*) – сұйық қоректік ортада өскен жасушалар суспензиясының бір бөлігі оқтын-оқтын алынып, оның орнына нақ сондай мөлшерде жаңа қоректік орта құйылып тұрады.

**Жасушаларды ағынды ашық жүйеде өсіру** (*ор. открытая проточная система культивирования клеток*, *ағ. open continuous – flow cell cultivation*) – үздіксіз ағып кіріп тұрған жаңа қоректік орта мен төгіліп сыртқа ағып шыққан жасушалар суспензиясының қарқынның (көлемдерінің) тең болуы.

**Жасушаларды турбидостатта өсіру** (*лат. turbo* –құйын, шыр айналу, *ор. культивирование клеток в режиме турбидостата*) – фотоэлементті қолданып биомасса концентрациясын тікелей бақылау арқылы, жасушаларды сыртқы жағдайдан ешқандай шектеусіз, үздіксіз өсіру.

**Жасушаларды хеMOSTатта өсіру** (*гр. chemia* –химия, *ор. культивирование клеток в режиме хеMOSTата*, *ағ. chemostat*) – құрамында өсуді тежейтін концентрациясы белгілі компоненті бар жаңа қоректік орта тұрақты жылдамдықпен биореакторға құйылып түсіп тұрады да, сондай жылдамдықпен өскен жасушалар суспензиясы алынып отырады.

**Жасушаларды жаңа қоректік ортаға көшіру (пассаж)** (*фр.* passage-egy), *ор.* субкультивирование, пассаж, пассирование, *ағ.* subculture) – жасушаларды жаңадан дайындаған қоректік ортасы бар шыны ыдысқа ауыстырып отырғызу.

**Жасушаларды мұздатып сақтау** (*ор.* криосохранение клеток, *ағ.* cryopreservation) – мұздатып алып, өте төмен температурада сақтау, мысалы, сұйық азотта -196°С температурада.

**Клеткалық инженерия** (*ор.* клеточная инженерия, *ағ.* cell engineering) – қайта құрастыру, будандастыру негізінде клетканың жаңа типін жасау әдісі. Жасушаларды жасанды жолдармен будандастырғанда, сомалық (жыныстық емес) жасушаларды бір-біріне қосқанда будан геномы түзіледі. Ал жасушаларды қайта құрастырғанда жасушаның құрамына кіретін ядроны, цитоплазманы, митохондрияларды, хлоропластарды, хромосомаларды әртүрлі жасушалардан алып жаңа жасушаны жасайды.

**Клеткалық селекция** (*лат.* selectio-таңдау, сұрыптау, *ор.* клеточная селекция, *ағ.* cell selection) – сұрыптаушы қоректік ортаны қолданып мутант жасушалар мен соматоклондық варианттарын бөліп алу әдісі.

**Жасушалардың кері немесе негативтік селекциясы** (*ор.* непрямая или негативная селекция клеток, *ағ.* negative selection) – белгілі бір жағдайлар жасап сұрыптау. Бұндай жағдайда жасушалардың жабайы типтері ғана бөлінеді де, біраздан кейін өліп қалады, ал керек қасиеттері бар мутант жасушалар бұл ортада өспейді, бірақ тірі қалады.

**Жасушалардың тура селекциясы** (*ор.* прямая селекция клеток, *ағ.* straight selection) – жасушаларды тежегіштердің (ингибитор) қатысуында өсіріп, бұзылған метаболизмді қалпына келтіре алатындарын, яғни мутанттарды сұрыптау.

**Клон** (*гр.* клон – ұрпақ, бұтақ, *ор.* клон, *ағ.* clone – қоректік ортада жалғыз бір жасушадан көбейген жасушалар.

**Клондау** (*ор.* клонирование, *ағ.* cloning) – құрамында трансформация жолымен енгізілген ДНҚ-ы молекуласы бар, бактериялық жасушаларды агарға сеуіп, ДНҚ молекулалары қоспасын бөлу. Бір бактериялық колонияны бір клетканың ұрпағы деп түсіну керек, оның барлық жасушалары құрамында бір типті рекомбинанттық ДНҚ молекуласы бар.

**Криопротектор** (*гр.* kryos – суық, аяз, мұз, *лат.* protector – қорғаушы, *ор.* криопротектор, *ағ.* cryoprotectant) – жасушаның мұздап қату нүктесін төмендетіп, жасуша ішіндегі сумен байланысып, жасушаны механикалық және осмостық бұлінуінен қорғайтын зат.

**Моноклондық антиденелер** (*ор.* моноклональные антитела, *ағ.* monoclonal antibodies) – бір эпителий (антигендік детерминант) қатынасты қатаң арнайы біртегі антиденелер. Қалыпты антидене түзеуші жасушалармен шексіз осуге қабілетті миеломдық ісіктік жасушалармен біріккенде гибридомалармен синтезделеді.

**Морфогенез in vitro** (*гр.* morphe – түр, қалып, genesis-шығу тегі, туыс, *ор.* морфогенез in vitro, *ағ.* in vitro morphogenesis) – in vitro жағдайындағы морфогенез, организмнің дамуын қамтамасыз ету үшін форманың немесе құрылымдардың дамуы, жетілуі.

**Мутация** (*ор.* мутация, *ағ.* mutation) – генетикалық материалдың кенеттен табиғи немесе жасанды түрде өзгеруі салдарынан, организмнің қандай да бір тұқым қуалайтын белгілерінің өзгеруі. Мутацияның: генеративтік мутациялар (жыныс жасушаларында жүретін), сомалық, ядролық және цитоплазмалық мутациялар, сияқты бірнеше түрі бар.

**Органогенез in vitro** (*гр.* organon-мүше, genesis-шығу тегі, *ор.* органогенез in vitro, *ағ.* in vitro organogenesis) – ұлпаларды жасанды қоректік ортада өсіргенде бұрынғы бар тамыр, бүршіктерден және бастаушы (инициаль) жасушалардан емес, жаңадан мүшелердің түзілуі.

**Өсіру циклі** (*гр.* kyklos – дөңгелек, шеңбер, *ор.* цикл выращивания, *ағ.* growth cycle) – трансплантты немесе сұйық қоректік ортада өскен жасушалардың бөлігін (инокуломды) жаңа қоректік ортаға отырғызғаннан бастап келесі жаңа қоректік ортаға ауыстырғанға дейінгі өсу кезеңі.

**Плазмида** (*ор.* плазмида, *ағ.* plasmid) – бактерияларда хромосомадан бөлек кездесетін, өздігінен репликациялана алатын, кішігірім сақина тәрізді ДНК молекуласы.

**Пролиферация** (лат. proles – бұын, ұрпақ, fero-алып жүремін), *ор.* пролиферация, *ағ.* proliferation – бастапқы бар клеткалардың көбеюі арқылы жасушалар мен ұлпалардың жаңадан пайда болуы.

**Протопласт** (*гр.* protos – бірінші, алғашқы, plastos – жасалған, *ор.* протопласт, *ағ.* protoplast) – өсімдік жасушасы ішіндегі заттардың жалпы атауы; ферменттердің әсері немесе механикалық әдістермен қабығы түгел жойылған өсімдік жасушасы.

**Регенерант** (лат. regeneratio – жаңғыру, қайта басталу, *ор.* регенерант, *ағ.* regenerated plant) – in vitro жағдайында қоректік ортада өсімдік жасушалары мен ұлпаларын өсіргенде пайда болған өсімдік.

**Сомаклондық өзгергіштік** (*гр.* soma – дене, clon – ұрпақ, бутақ, *ор.* соматическая изменчивость, *ағ.* somaculture variability) – өсімдік жасу-

шаларының ядролық және органоидтық геномдарының тұрақты еместігінен болатын фенотиптік өзгергіштіктер. Нақты мутациялардан айырмашылығы жиі кездесуі және өзгерістердің (геннің, хромосоманың, геномның құрылысының өзгеруі) комплекстік түрде жүруімен айқындалады.

**Сомалық будандастыру** (*гр.* soma-дене, рага-маңында, жанында, *фр.*sexe-жыныс, *ор.*somaticеская (парасексуальная) гибридизация, *ағ.* somatic hibridization) – будандастырудың жыныстық шағылыстыру жолынан басқа жолы. Бұндай жағдайда ата-аналық жасушалар ретінде оқшауланған сомалық протопластарды пайдаланады; қосылған протопластардан кейіннен регенерация арқылы будан, тұтас өсімдіктер пайда болады, өседі.

**Сомалық эмбриогенез** (*гр.*embryoп-ұрық, genesis-шығу тегі, *ор.*somaticеский эмбриогенез, *ағ.* somatic embryogenesis) – ұлпаларды және жасушаларды қоректік ортада өсіргенде ұрық тәрізді құрылымдардың түзілу процесі, табиғи жағдайдағы ұрықтың дамуына өте ұқсас болады.

**Тотипотентік** (*лат.*totus-барлығы, тұтас, potentia-күш, *ор.*тотипотентность, *ағ.* totipotence) – өсімдіктердің сомалық жасушаларының өсуге қабілеттілігін толық көрсете алуы, яғни ядродағы генетикалық информация негізінде организм түзу мүмкіндігін іске асыруы.

**Транспозондар** (жылжымалы генетикалық элементтер) (*лат.* transpositio – орын аустыру, *ор.*транспозоны (мобильные генетические элементы), *ағ.*transposon) – құрылымы және генетикасы жағынан жеке ДНК бөлшектері (фрагменттері); жасуша геномындағы орнын ауыстыруға қабілетті.

**Трансформация (трансгеноз)** (*лат.*transformatio – айналу, трансарқылы, *гр.*genos-шығу тегі, *ор.*трансформация (трансгеноз), *ағ.* transformation – бөтен генетикалық информацияны жасушаға енгізу.

**Ұрғашы-реципиент** (*ор.*самка-реципиент, суррогатная мать) – әрі қарай жеткізу үшін жұмыртқаларды немесе эмбриондарды ұрғашының жыныстық жолына кіргізеді (синонимдер: қабылдаушы ана, жалғанбуазды ұрғашы)

**Цитопласт** (*ор.*цитопласт, *ағ.*cytoplast ) – ядросы жоқ протопласт.

**Эксплант** (*лат.* ex – сыртында, тыс, plantare – егу, отырғызу, *ор.*эксплант, *ағ.* explant – мүшенің немесе ұлпаның бөлігі, оны жеке өсіруге немесе одан бастапқы каллус алуға болады.

**Эмбрионд** (*гр.*embryoп – ұрық, eidos -түр), *ор.*эмбрионд, *ағ.*embryoid – ұрық тәрізді құрылым, сомалық жасушаларынан пайда болады, дамиды.

**Эмбрионалдық ұрпақ жасушалары, ES-жасушалары** (ағ. embryonic stemcells) – бластоциста сатысындағы эмбриондардың жасушалары, олар жасушалардың кез келген типіне жетілуге қабілетті, оның ішінде бластоциста сатысында басқа эмбрионға кіргізгенде ұрықтық линиялар жасушаларына айнала алады.

**Электропорация** – жасуша мембранасында қосымша саңылауды өзін инкубациялау немесе алғашқы каллусты алу үшін пайдалану.

**Ядролық клондау** (ор. ядерное клонирование, ағ. nuclear cloning) – бекітілген диплоидтық сомалық ядролы ядросыз жұмыртқадан тірі организмді алу.

## ҚОСЫМША

1-кесте

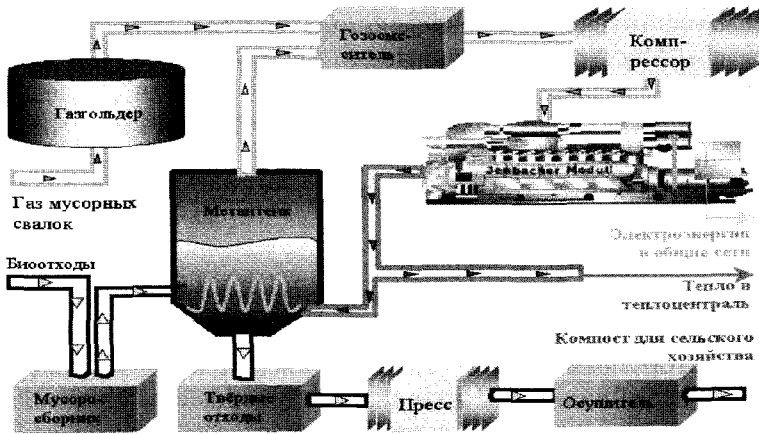
**Өсімдік жасушаларын *in vitro* жағдайында өсіру үшін  
кеңінен пайдаланылатын қоректік орталардың құрамы**

Орғаның компоненттері	Ортадағы концентрациясы, мг/л					
	Мурасиге-Скуг ортасы	Уайт ортасы	Шенк- Хильдебранд ортасы	В <sub>5</sub> ортасы	Хеллер ортасы	Линсмайер- Скуг ортасы
<b>Макроэлементтер</b>						
Ca(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-	142	-	-	-	-
KNO <sub>3</sub>	1900	81	2500	3000	-	1900
NaNO <sub>3</sub>	-	-	-	-	600	-
NH <sub>4</sub> NO <sub>3</sub>	1650	-	-	-	-	1650
NH <sub>4</sub> H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	-	-	300	-	-	-
(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	-	-	-	134	-	-
MgSO <sub>4</sub> x 7H <sub>2</sub> O	370	74	400	500	250	370
CaCl <sub>2</sub> x 2H <sub>2</sub> O	440	-	200	150	75	440
KCl	-	65	-	-	750	-
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	170	12	-	-	-	170
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> x H <sub>2</sub> O	-	-	-	150	125	-
<b>Микроэлементтер</b>						
MnSO <sub>4</sub> x H <sub>2</sub> O	-	-	10	10	-	-
MnSO <sub>4</sub> x 4H <sub>2</sub> O	22,3	-	-	-	0,1	22,3
KJ	0,83	-	1	0,75	0,01	0,83
H <sub>3</sub> BO <sub>3</sub>	6,2	-	5	3	1	6,2
ZnSO <sub>4</sub> x 7H <sub>2</sub> O	8,6	-	1	2	1	8,6
CuSO <sub>4</sub>	-	-	0,2	0,25	-	-
CuSO <sub>4</sub> x 5H <sub>2</sub> O	0,025	-	-	-	0,03	0,025
Na <sub>2</sub> MoO <sub>4</sub> x 2H <sub>2</sub> O	0,25	-	0,1	0,25	-	0,25
CoCl <sub>2</sub> x 6H <sub>2</sub> O	0,025	-	0,1	0,025	-	0,025
AlCl <sub>3</sub>	-	-	-	-	0,03	-
NiCl <sub>2</sub> x 6H <sub>2</sub> O	-	-	-	-	0,03	-
<b>Темір иондары</b>						
FeCl <sub>3</sub> x 6H <sub>2</sub> O	-	-	-	-	1	-
FeSO <sub>4</sub> x 7H <sub>2</sub> O	27,8	-	15	-	-	27,86
Fe <sub>2</sub> (SO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	-	2,46	-	-	-	-
Сиквестрен-330 Fe	-	-	-	28	-	-
Na <sub>2</sub> ЭДТА	37,3	-	20	-	-	37,26
<b>Органикалық заттар</b>						
Мезо-инозит	100	-	1000	100	-	100
Тиамин-НСІ	0,1	-	5	10	-	0,4
Никотин қышқылы	0,5	-	0,5	1	-	-
Пиридоксин-НСІ	0,5	-	0,5	1	-	-
Ашытқы экстракты	-	100	-	-	-	-
Сахароза	30000	20000	30000	20000	20000	30000
<b>РН</b>	5,6-5,8	-	5,9	5,5	-	5,8

## Микроорганизмдерді өсіру үшін қоректік ортаның құрамы

Компоненттер, мг/л	Эрл ерітіндісінде Иглдің негізгі ортасы (BME)	Хенкс ерітіндісінде Иглдің негізгі ортасы	Эрл немесе Хенкс ерітіндісінде Игл ортасы (MEM), минималданған
<i>Аминқышқылдары:</i>			
L-аргинин HCl	21,06	21,06	126,40
L-цистин	14,21	14,21	-
L-цистин x2 H <sub>2</sub> O	-	-	31,30
L-глутамин	292,3	292,3	292,3
L-гистидин HCl x H <sub>2</sub> O	10,50	10,50	41,90
L-изолейцин	26,23	26,23	52,50
L-лейцин	26,23	26,23	52,50
L-лизин HCl	36,53	36,53	73,06
L-метионин	7,46	7,46	14,90
L-фенилаланин	16,51	16,51	33,02
L-треонин	23,82	23,82	47,64
L-триптофан	4,08	4,08	10,20
L-тирозин	22,51	22,51	36,22
L-валин	23,43	23,43	46,90
<i>Витаминдер:</i>			
Биотин	1,00	1,00	-
Са-пантотенат	1,00	1,00	1,00
Холин хлорид	1,00	1,00	1,00
Фолий қышқылы	1,00	1,00	1,00
I-инозитол	2,00	2,00	2,00
никотинамид	1,00	1,00	1,00
Пиридоксаль HCl	1,00	1,00	1,00
Рибофлавин	0,10	0,10	0,10
Тиамин HCl	1,00	1,00	1,00
<i>Бейорганикалық тұздар:</i>			
Эрл ерітіндісі			265,0
CaCl <sub>2</sub> x 2 HCl	264,9	-	400,0
KCl	400,0	-	200,0
MgSO <sub>4</sub> x 7 H <sub>2</sub> O	200	-	6800,0
NaCl	6800	-	1860,0
NaHCO	850,0	-	158,3

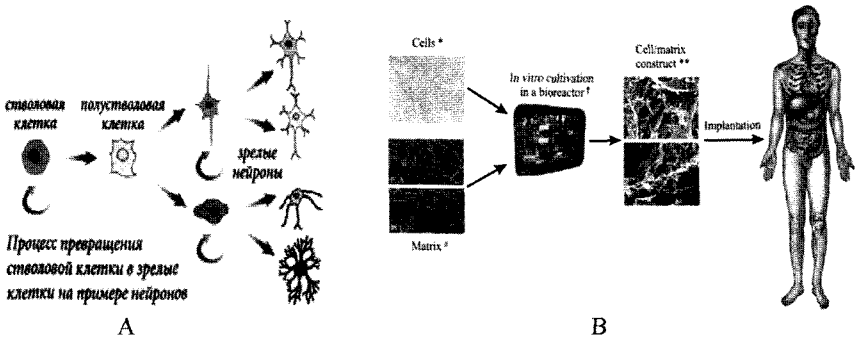
## Биогазды алу



Ауыл- және малшаруашылық биоқалдықтарды анаэробты жағдайында метантузуші бактериялар ыдырағанда метанотенкте метан газ пайда болады. Биогаз жылу мен энергияның көзі болып табылады. Сонымен қатар қалған қатты органикалық қалдықтарды пресстен өткізіп, кептіріп компост ретінде ауылшаруашылықта қолданылады.

**1-сурет.** Метанотенкт арқылы биогазды алу сызба-нұсқасы (Кузнецова, 2006)

## Бағаналы жасушалардың плюропотенттік қасиеті



А – Нейрондардың мысалында бағаналы жасушалардың «ісіп жетілген маманданған» жасушаларына айналдыру: бағаналы жасуша → жартылай бағаналы жасуша → «маманданған» нейрондар. В – Бағаналы жасушаларды бөліп алу → *in vitro* жасанды жағдайында өсіру → маманданған ұлпаны алу → имплантацияны іске асыру

**2-сурет.** Бағаналы жасушалардың «мамандану» жолдары және жасанды жағдайында өсірілген бағаналы жасушаларды имплантологияда пайдалану



## СӨЖ тапсырмалары

1. Биосинтездік өнеркәсібі.
2. Имобилденген ферменттерді және жасушаларды қолдану (инженерлік энзимологияда, медициналық биотехнологияда).
3. Микроорганизмдерді дәрі-дәрмек алу үшін пайдалану.
4. Биоконверсия.
5. Клондық технология (жануарларды клондау, генді клондау технологиясы).
6. Биосенсорларды қолдану.
7. Гендік инженерияда қолданылатын вектор жүйесі.
8. Адам геномы.
9. Фиторемедиация.
10. Рекомбинанттық микроорганизмдерді алу және оларды ақуыз синтезін жүргізу үшін пайдалану.
11. Витаминдерді өнеркәсіптік жолымен алу.
12. Трансгенді жануарларды алу және оларды пайдалану.

## Бақылау тест-сұрақтары

### «Биотехнологияның дамуы тарихы» тарауы бойынша тест

1. Қай ғалым «Биотехнология» деген терминді ұсынды:

- A) Ч. Дарвин;
- B) Э. Дженнер;
- C) К. Мильштейн;
- D) П. Эрлих;
- E) К. Эрки.

2. Биотехнология қандай салаларымен (ғылымдарымен) байланысты?

- A) Генетика;
- B) Микробиология;
- C) Инженерия;
- D) Физиология;
- E) Барлығы дұрыс.

3. Биотехнологияның даму тарихында қандай кезең дұрыс көрсетілмеген:

- A) меңгерілетін биосинтез кезеңі;
- B) Дарвин ғасырына дейінгі эра;
- C) антибиотиктер кезеңі;
- D) жаңа биотехнология кезеңі;
- E) Пастер ғасырлық кезеңі.

4. *In vitro*-дағы биотрансформациясы дегеніміз не?

- A) бөгде генді тасымалдау;
- B) биологиялық белсенді заттар арзан қарапайым бастаушы заттардан алу;
- C) қалдық өнімдерді жою;
- D) бұзылған (зақымдаған) жасушаларды қайта қалпына келтіру;
- E) барлығы дұрыс.

5. Биотехнологияда қолданылатын негізгі нысаналары:

- A) өсімдіктер жасуша культурасы;
- B) жануарлар жасуша культурасы;
- C) микроорганизмдер культурасы;
- D) вирустар;
- E) барлығы дұрыс.

6. «Экономикалық жағынан тиімді де маңызды заттар өндіру

және жоғары өнімділігі бар микроорганизмдер штамдарын, өсімдіктердің сорттары мен формаларын, жануарлардың асыл тұқымдарын шығару үшін биологиялық процестер мен нысаналарын пайдалануға негізделген ғылым мен өндірістің жаңа саласы» деген анықтама қандай терминге сәйкес келеді?

- A) Физиология;
- B) Биотехнология;
- C) Инженерия;
- D) Ауылшаруашылық;
- E) Биология.

**7. *In vivo* терминің мағынасы:**

- A) латынша, жасанды жағдайында (шыныда) деген мағынаны білдіреді;
- B) латынша, табиғи жағдайында, тіршілік иесінде, оның құрамында, бөлінбеген күйде деген мағынаны білдіреді;
- C) грекше, жаңадан пайда болуы деген мағынаны білдіреді;
- D) латынша, пайдалану деген мағынаны білдіреді;
- E) латынша, қосылу деген мағынаны білдіреді.

**8. Медициналық биотехнологияның міндет(тер)і:**

A) өсімдіктер мен жануарларды вирустік аурудан сақтайтын және зиян келтіретін күрт құмырсқадан қорғайтын биологиялық препараттарды енгізу, сонымен қатар биотикалық және абиотикалық факторларға төзімді өсімдіктердің жаңа сорттарды алу, оларды практикаға енгізу;

B) белсенді заттарды, дәрілік препараттарды, диагностиканы жасау және ауруларды емделу үшін медицинада пайдалану;

C) ауылшаруашылықтық, өнеркәсіптік қалдықтарды, қоқысты қайта өңдеп, сарқынды суды пайдаланып сапалы тынайқыштарды және биогазды, биоэтанолды, биогенді көмірсутектерді (яғни қайта қалпына келетін жанар майдың, энергияның көзі) алу үшін жаңа технологияларды енгізу, яғни, биоконверсияны жасау).

D) тамақ тағам өндірісте, химиялық, микробиологиялық және өнеркәсіптің тағы басқа салаларында қолданылатын экономикалық тиімді заттарды алудың жаңа технологияларды енгізу;

E) барлығы дұрыс.

**9. Биотехнологияда пайдаланатын бионысаналары қандай талаптарына (критерийлерге) сай болу керек?**

A) тірі организмдердегі клеткалардың биосинтетикалық қабілеті жоғары болу керек;

B) жасушаларды өсіру технологиялары арзан болу керек;

C) жасушалық цикл қысқа болуы;

D) жасушалардың биомассасы тез арада ұлғаюы;

Е) барлығы дұрыс.

**10. Биотехнологияда бионысаналар ретінде қолданылатың суб жасушалық құрылымдарына жатады:**

- А) плазмидалар;
- В) ядролық ДНК;
- С) макромолекулалар;
- Д) ферменттер;
- Е) барлығы дұрыс.

**11. Қай ғалым «Биотехнология» деген терминді ұсынды:**

- А) Х. Игл;
- В) Ф. Сэнгер;
- С) К. Эреки;
- Д) Ф. Скуг;
- Е) Т. Шван.

**12. ДНК-ның қос тізбек екендігін кім дәлелдеді?**

- А) Р. Франклин;
- В) Ф. Сталь;
- С) Дж. Уотсон, Ф. Крик;
- Д) Э. Чаргафф;
- Е) дұрыс жауабы жоқ.

**13. *In vitro* терминің мағынасы:**

- А) латынша, жасанды жағдайында (шыныда) деген мағынаны білдіреді;
- В) грекше, табиғи жағдайында деген мағынаны білдіреді;
- С) грекше, жаңадан пайда болуы деген мағынаны білдіреді;
- Д) латынша пайдалану деген мағынаны білдіреді;
- Е) латынша қосылу деген мағынаны білдіреді.

**14. Клеткалық биотехнологияда қолданылатың негізгі нысаналарына жатпайды:**

- А) өсімдіктер жасуша культурасы;
- В) нанобөлшектер;
- С) микроорганизмдер культурасы;
- Д) вирустар;
- Е) жануарлар жасуша культурасы.

**15. «Қоректік ортада өскен жасушалардың ферменттері қатысуымен арзан және қоры мол бастапқы заттардан биологиялық белсенді қосылыстарды синтездеу (биологиялық жолмен бір затты басқа күрделі тиімді затқа айналдыру)» деген анықтама қандай терминге сәйкес келеді?**

- A) биоремедиация;
- B) гендік трансформация;
- C) биотрансформация;
- D) биоконверсия;
- E) фиторемедиация.

**16. Ауылшаруашылық биотехнологияның міндет(тер)і:**

A) өсімдіктер мен жануарларды вирустік аурудан сақтайтын және зиян келтіретін құрт құмырскадан қорғайтын биологиялық препараттарды енгізу, сонымен қатар биотикалық және абиотикалық факторларға төзімді өсімдіктердің жаңа сорттарды алу, оларды практикаға енгізу;

B) белсенді заттарды, дәрілік препараттарды, диагностиканы жасау және ауруларды емделу үшін медицинада пайдалану;

C) ауылшаруашылықтық, өнеркәсіптік қалдықтарды, қоқысты қайта өңдеп, сарқынды суды пайдаланып сапалы тынайқыштарды және биогазды, биоэтанолды, биогенді көмірсүтектерді (яғни қайта қалпына келетін жанар майдың, энергияның көзі) алу үшін жаңа технологияларды енгізу, яғни, биоконверсияны жасау).

D) тамақ тағам өндірісте, химиялық, микробиологиялық және өнеркәсіптің тағы басқа салаларында қолданылатын экономикалық тиімді заттарды алудың жаңа технологияларды енгізу;

E) барлығы дұрыс.

**17. «Биосинтез агенттерін алу мақсатында жасушалық және генетикалық инженерияны қолдану кезеңі. Моноклонды антиденелерді өндіретін будандарды, протопласттарды және меристемді дақылдарды будандастырып алу, эмбриондарды трансплантациялау кезеңі» деген анықтама биотехнология даму тарихының қай кезеңге сәйкес келеді?**

- A) Пастер ғасырына дейінгі кезең;
- B) Пастер ғасырлық кезеңі;
- C) меңгерілетін биосинтез кезеңі;
- D) жаңа биотехнология кезеңі;
- E) антибиотиктер кезеңі.

**18. Биотехнологияның салалары:**

- A) өнеркәсіптік биотехнология;
- B) ауылшаруашылық биотехнология;
- C) медициналық биотехнология;
- D) экологиялық биотехнология;
- E) барлығы дұрыс.

**19. Биотехнология қандай қолданбалы және фундаменталды (негізгі) ғылымдарымен байланысты?**

- A) Генетика;
- B) Микробиология;
- C) Инженерия;
- D) Физиология;
- E) барлығы дұрыс.

**20. Биотехнологияның даму тарихында қандай кезең дұрыс көрсетілмеген:**

- A) Пастер ғасырлық кезеңі;
- B) Пастер ғасырына дейінгі эра;
- C) вакциналар алу кезеңі;
- D) жаңа биотехнология кезеңі;
- E) меңгерілетін биосинтез кезеңі.

### **«Биотехнологиялық әдістері» тарауы бойынша тест**

**1. Жасушалық инженерияға не жатады?**

- A) жасушаларды *in vitro*-да өсіру;
- B) жасушаларды қайта құрастыру;
- C) жасушаның жаңа типін жасау;
- D) сомалық жасушаларды будандастыру;
- E) аталғандардың барлығы.

**2. Төменгілердің қайсысы векторға жатады:**

- A) митохондриялы ДНҚ молекуласы;
- B) липосома;
- C) рецепторлық G-белок;
- D) гибридома;
- E) тасымалдаушы ақуыздар (белоктар).

**3. Гендік инженериядағы жетістіктері немен байланысты?**

- A) рестриктаза (рестрикциялық эндонуклеаза) мен лигаза ферменттерді ашылуы;
- B) генді синтездеу және клондау;
- C) тасымалдаушы вектор пайдалану;
- D) трансформацияланған клеткаларды сұрыптап алу;
- E) барлығы дұрыс.

**4. Имобилденген ферменттер қандай талаптарға сай болу керек?**

- A) жоғары химиялық тұрақтылық;
- B) жоғары биологиялық белсенділігі;
- C) реакциялық ортадан оңай бөлініп алу;

- D) жоғары гидрофильдік;
- E) барлығы дұрыс.

**5. Рекомбинанттік ДНҚ молекула деген не?**

- A) Адам ДНҚ молекуласы мен жануарлар ДНҚ молекуласының комбинациясы;
- B) бөтен организмнен бөліп алынған ДНҚ молекусының фрагменті (гені) бар ДНҚ;
- C) эмбрионалды бағаналы клеткалардан құрастырылады;
- D) Адамды клондау үшін керекті құрылым;
- E) бұзылған ДНҚ молекуланы қайта қалпына келтіру үшін қолданылатын әдіс.

**6. «Молекулалық және клеткалық биологияның қолданбалы саласы, яғни белгілі қасиеттері бар генетикалық материалдарды (гендерді) *in vitro* жағдайында алдын ала құрастырып, оларды тірі жасушаға енгізіп, көбейтіп, зат алмасу процесін өзгеше жүргізу» деген анықтама қандай терминге сәйкес келеді?**

- A) жасушалық инженерия;
- B) гендік инженерия;
- C) инженерлік энзимология;
- D) клондау технология;
- E) жасушалық терапия.

**7. ДНҚ фрагменттерінің (полинуклеотид бөлшектерінің) комплементарлық немесе «жабысқыш» ұштарын бір-біріне «желімдеп» реттеп жалғастырып қосатын фермент:**

- A) рестриктаза (рестрикциялық эндонуклеаза);
- B) лигаза;
- C) липаза;
- D) РНК-аза;
- E) фосфокиназа.

**8. Криопротекторларға қандай зат(тар) жатпайды?**

- A) осмотиктер;
- B) глицерин;
- C) ДМСО;
- D) сахароза;
- E) ПААГ.

**9. Жасушалық реконструкциялау дегеніміз:**

- A) жасушаларды бөлшектеу;
- B) жасушаларды қайтадан құрастыру;
- C) жасушаларды *in vitro* жағдайда өсіру;
- D) жаңадан құрастырылған жасушаның бөлінуі;

Е) жоғарыдағылардың барлығы дұрыс.

**10. Генді бір биологиялық жүйеден басқа жүйеге жаңа белгілері бар организмнің жаңа формасын алу үшін жасанды жолмен тасымалдауды не деп атаймыз?**

- А) дедифференциациялау;
- В) трансгеноз;
- С) биоконверсия;
- Д) регенерация;
- Е) биотрансформация.

**11. Төмендегілердің қайсысы вектордың талапқа сай келмейді:**

- А) вектордың репликациялануы қасиеті болуы керек;
- В) таңбаланған(маркерлі) гендері болуы;
- С) вектордың көлемі үлкен болуы керек;
- Д) векторға орналастырылған бөтен ген оның атқаратын қызметін бұзбауы керек, ал вектор болса, ол да енгізілген геннің ішінде дұрыс реттеліп жұмыс істеуін қамтамасыз ететін болуы керек;
- Е) құрамында рестриктазалар үзе алатын нуклеотидтер тізбегі болуы.

**12. Полимеразалық тізбекті реакция (ПТР) деген әдіс:**

- А) ақуыз синтез үшін қолданылатын әдіс;
- В) ДНҚ молекуланы сиквендеу (бөлшектеу);
- С) кішігірім үлгіден (тірі материалдан) алынған ДНҚ молекуласының белгілі фрагменттің амплификациясы (көбеюі);
- Д) РНҚ матрицасында ДНҚ-нің пайда болуы;
- Е) барлығы дұрыс.

**13. ДНҚ молекуласын белгілі жерлерден жеке үзінділерге қиып бөлшектейтін ыдыратушы фермент:**

- А) рестриктаза (рестрикциялық эндонуклеаза);
- В) лигаза;
- С) трансфераза;
- Д) РНК-аза;
- Е) фосфокиназа.

**14. Жасушаларды өсіру, оларды будандастыру және қайта құрастыру арқылы жасушаның мүлдем жаңа типін жасайтын әдісті атаңыз:**

- А) инженерлік энзимология;
- В) жасушалық инженерия;
- С) жасушалық селекция;
- Д) эмбриоинженерия;
- Е) гендік инженерия.



**15. Имобилденген ферменттердің артықшылық(тар)ы неде (нативті бос ферменттермен салыстырғанда)?**

A) катализдейтін реакцияның жылдамдығын реттеу мүмкіншілігі бар;

B) биотехнологиялық жүйелердегі биохимиялық процестерді үздіксіз жүргізу, яғни фермент препаратын бірнеше рет пайдалануға мүмкіндік береді;

C) реакциялық ортадан оңай бөлінеді;

D) реакцияны кез келген уақытта тоқтатып, катализатормен ластанбаған өнімдерді алуға мүмкіндік береді;

E) барлығы дұрыс.

**16. Қандай тәсіл(дер)мен жасушаларды имобилдеуге болады?**

A) жасушаларды әр түрлі оқшау (инерттік) заттармен қаптау;

B) оқшау заттың беткі қабатына жасушаларды адсорбция арқылы орналастыру;

C) оқшау заттың беткі қабатына жасушаларды биологиялық макромолекулалармен (лектиндермен) «тігу»;

D) жасушаларды коваленттік байланыстар арқылы оқшау субстратқа орналастыру;

E) барлығы дұрыс.

**17. Геномында бөтен гені бар өсімдік қалай аталады?**

A) трансгенді өсімдік;

B) клонданған өсімдік;

C) буданды өсімдік;

D) дигаплоидты өсімдік;

E) барлығы дұрыс.

**18. Төменгілердің қайсысы векторға жатады:**

A) бактериалды плазида;

B) ашытқы жасушалары;

C) сомалық будан жасуша;

D) бағаналы жасуша;

E) дұрыс жауабы жоқ.

**19. Функционалдық белсенді генетикалық құрылымдарды рекомбинанты ДНҚ молекулалары түрінде қолдан құрастырумен айналысатын биотехнологияның қай саласы?**

A) гендік инженерия;

B) клеткалық инженерия;

C) инженерлік энзимология;

D) ақуыздық инженерия;

E) эмбриоинженерия.

**20. Бір организмнен бөлініп алынған генді басқа туыс алыс реципиент организмнің жасушаға тасымалдану деген мағынаны білдіретін процесс:**

- A) биоконверсия;
- B) трансгенез;
- C) реверсия;
- D) пролиферация;
- E) трансдукция.

**21. Криопротекторларға қандай зат(тар) жатады?**

- A) осмотиктер;
- B) глицерин;
- C) ДМСО;
- D) сахароза;
- E) барлығы дұрыс.

**22. Дене жасушаларының яғни сомалық жасушаларының қосылуын не деп айтады?**

- A) трансгенез;
- B) регенерация;
- C) сомалық будандастыру;
- D) дедифференциация;
- E) иммобилдендіру.

**23. Жасушаның құрамына кіретін ядроны, цитоплазманы, митохондрияларды, хлоропластарды, хромосомаларды бір жасушадан басқа жасушаға көшіру негізінде мүлдем жаңа жасушаны жаңау деген мағынаны білдіретін термин:**

- A) жасушаны қайта құрастыру (реконструкция);
- B) трансгенез;
- C) репарация;
- D) фолдинг;
- E) клондау.

**24. Биоинженерлік әдістерге жатады:**

- A) жасушалық инженерия;
- B) биометрия;
- C) криосақтау;
- D) гаплоидтық технология;
- E) эмбриокультура.

**25. Өсімдік жасуша инженериясында қолданылатын тәсіл(дер):**

- A) *in vitro* жағдайда регенерант-өсімдіктерді будан жасушалардан өсіріп алу;
- B) өсімдік жасушаны қайта құрастыру;

- C) өсімдіктің дене жасушаларды будандастыру;
- D) протопластарды бөліп алу және өсіру;
- E) аталғандардың барлығы дұрыс.

**26. Вектор дегеніміз не?**

- A) генетикалық материалды тасымалдауға қабілетті делдал белок молекуласы;
- B) сомалық будандастырудың нәтижесінде пайда болған жасуша;
- C) генетикалық материалды тасымалдауға қабілетті делдал ДНҚ молекуласы;
- D) ДНҚ-ның бір бөлігі;
- E) клетка қабықшасыз өсімдік жасуша.

**27. Гендік инженерияда генетикалық ақпараттың өзгертуді қалай аталады?**

- A) дифференциация;
- B) регенерация;
- C) аглютинация;
- D) витрификация;
- E) гендік модификация.

**28. Гендік трансформация үшін жасалынған векторлардың құрамында антибиотикке төзімділігін кодтайтын гендер не себептен болуы керек?**

- A) трансформацияланған жасушаларды анықтау үшін, яғни скрининг (талдау) жасау үшін керек;
- B) плазмидалардың тіршілік қабілетін арттыру үшін керек;
- C) трансформацияланған (еңгізілген) гендің экспрессияны ұлғайту үшін керек;
- D) гендік трансформацияның эффективтілігін (тиімділігін) арттыру үшін керек;
- E) барлығы дұрыс.

**29. Рекомбинанттық ДНҚ технологиясы қандай кезеңдерден тұрады?**

- A) организмге көшірілетін құрылымдық генді бөліп алу;
- B) генді вектордың құрамына енгізу, яғни рекомбинанттық ДНҚ жасау;
- C) рекомбинанттық ДНҚ-ын қожайын жасушасына тасымалдау;
- D) жасушаларында рекомбинантты ДНҚ-ның экспрессиясын талдау;
- E) барлығы дұрыс.

**30. Дене жасушаларының яғни сомалық жасушаларының қосылуы не деп атайды?**

- A) жыныстық емес гибридизация;
- B) асимметриялық будандастыру;
- C) сомалық будандастыру;
- D) парасексуалды будандастыру;
- E) барлығы дұрыс.

**31. Биотехнологиялық әдістерге жатады:**

- A) гендік инженерия;
- B) жасушалық инженерия;
- C) инженерлік энзимология;
- D) хромосомалық инженерия;
- E) барлығы дұрыс.

**32. Жасушаларды қатты мұздатып алып өте төмен (сұйық азот температурасында (-196°C)) температурада сақтау қандай әдіске сәйкес келеді?**

- A) жасушалық инженерия;
- B) жасушалық селекция;
- C) криосақтау;
- D) трансплантология;
- E) барлығы дұрыс.

**33. Өсімдік жасушалық инженерияға не жатпайды?**

- A) протопластарды алу және өсіру;
- B) протопластарды құйылыстыру;
- C) жасушаны қайта құрастырып, жасушаның жаңа типін жасау;
- D) будан жасушалардан регенерант-өсімдіктерді алу;
- E) бөгде генді өсімдік геномына енгізу.

**34. РНҚ қандай мономері бойынша ДНҚ-дан ерекшеленеді?**

- A) Тимин;
- B) Аденин;
- C) Гуанин;
- D) Урацил;
- E) барлығы дұрыс.

**35. Гендік инженерияда қолданылатын векторлардың маңызы неде?**

- A) жасушаның бөліну қасиетін арттыру;
- B) жасанды жолымен синтезделген генді немесе бөгде генді реципиент жасушаға тасымалдау;
- C) сомалық жасушалардың қосылуын жеңілдету;
- D) морфогенез процестерді белсендіру немесе тежеу;
- E) барлығы дұрыс.

**36. Қайсы ферменттің көмегімен қысқа олигонуклеотидті (ДНҚ-ның керекті бөлігін) бөліп алуға болады?**

- A) рестриктаза;
- B) оксидаза;
- C) лигаза;
- D) полимераза;
- E) липаза.

**37. Қандай ДНҚ молекулалар вектор ретінде болуы мүмкін?**

- A) вирустардың;
- B) плазмидалардың;
- C) хлоропластардың;
- D) митохондриялардың;
- E) барлығы дұрыс.

**38. «Табиғи немесе синтетикалық заттардың беткі қабатына бекіген, немесе полимерлік гелдер құрамына енгізілген, қозғалысы шектелген белок молекулалары» деген анықтамасына қандай термин сәйкес келеді?**

- A) иммобилденген ферменттер;
- B) хромосомадағы гистонды ақуыздар;
- C) денатурацияланған ақуыздар;
- D) кофермент;
- E) барлығы дұрыс.

**39. Биоинженерлік әдістерге жатады:**

- A) гендік инженерия;
- B) биометрия;
- C) криосақтау;
- D) гаплоидтық технология;
- E) эмбриокультура.

**40. Биотехнологиялық әдістерге жатпайды:**

- A) гендік инженерия;
- B) жасушалық инженерия;
- C) инженерлік энзимология;
- D) спектрофотометрия;
- E) хромосомалық инженерия.

**41. Алдын ала өңделген өсімдік материалды қай температурада терең мұздатып сақтайды?**

- A) +5...+7°C;
- B) -5...-7°C;
- C) -100°C;

- D)  $-196^{\circ}\text{C}$ ;
- E)  $-96^{\circ}\text{C}$ .

**42. Адамның генетикалық объект ретінде генетикалық зерттеуді қиындататын көптеген қайшылықтар бар. Дұрыс жауабын табыңыз.**

- A) жыныстық жағынан кеш пісіп жетілгенді;
- B) әр отбасынан тарайтын ұрпақ санының аздығы;
- C) барлық ұрпақтардың тіршілік ортасын теңестіру мүмкін еместігі;
- D) хромосома санының көп болатындығы;
- E) барлық жауап дұрыс.

**43. Адамның тұқым қуалаушылығының зерттейтін әдіс(-тер). Дұрыс жауабын табыңыз.**

- A) Генеологиялық;
- B) Цитогенетикалық;
- C) Егіздік;
- D) Молекулалы-биологиялық;
- E) барлық жауап дұрыс.

**44. Геномиканың бағыттары:**

- A) эволюциялық геномика;
- B) функционалдық геномика;
- C) құрылымдық геномика;
- D) этногеномика;
- E) берілген жауаптардың барлығы.

**45. Ең алғаш рет анықталған адам хромосомасы:**

- A) 1-хромосома;
- B) 22-хромосома;
- C) 20-хромосома;
- D) 2-хромосома;
- E) 7-хромосома.

**46. Функционалдық активті генетикалық құрылымдарды рекомбинанты ДНҚ молекулалары түрінде қолдан құрастырумен айналысатын биотехнологияның қай бағыты?**

- A) Молекулалық биотехнология;
- B) Экологиялық биотехнология;
- C) Медициналық биотехнология;
- D) Тағамдық биотехнология;
- E) Ауылшаруашылық биотехнология.

**47. Экзон дегеніміз:**

- A) ДНҚ-ның кодтайтын мағына бөлігін түсіндіреді;
- В) ақуыздың амин қышқылдары тізбегі туралы ДНҚ-ның ақпараттық бөлігі;
- С) Полинуклеотидтік бөлігі;
- Д) ақуызды кодталатын ДНҚ-ның мағыналы бөлігі;
- Е) барлығы дұрыс.

**48. Жасушадағы протеом:**

- A) микрочипта орналыстыру мүмкіндікшілігі бар;
- В) көмірсулар, ақуыздар, липидтерден тұрады;
- С) жасушалық ДНҚ-мен кодталынады;
- Д) вектор арқылы басқа рецепиент жасушаға еңгізуге болады;
- Е) барлығы дұрыс.

**49. Процессингтегі интрон бөліктерінің арнайы ферменттік жүйелері арқылы алынып тасталуы:**

- A) трансгеноз;
- В) сплайсинг;
- С) репликация;
- Д) денатурация;
- Е) регенерация.

**50. Ағзаның бүкіл тұқым қуалау ақпаратын анықтайтын гендердің жиынтығы:**

- A) протеом;
- В) кариотип;
- С) пластом;
- Д) геном;
- Е) дұрыс жауабы жоқ.

**«Организмдердің жасушаларын *in vitro* жағдайында өсіру әдістері және принциптері» тарауы бойынша тест**

**1. Биотехнология саласында залалсыздандыру деп нені атайды?**

- A) саңырауқұлақтарды жоюды;
- В) бактерияларды жоюды;
- С) вирустарды жоюды;
- Д) барлық микроорганизмдерді жоюды;
- Е) макроорганизмдерді жоюды.

**2. Ламинар-боксты қалай залалсыздандырады?**

- A) ультрақұлгін сәулелермен және этил спиртімен;

- В) рентген сәулелермен және сірке қышқылымен;
- С) инфрақызыл сәулелермен және ксилолмен;
- Д) кварц арқылы және изоамил спиртімен;
- Е) ультракүлгін сәулелермен және метанолмен.

**3. Бактерицидтік затты белгілеңіз:**

- А) Фосфоенолпируват;
- В) Сулема;
- С) Метан;
- Д) Малат;
- Е) Оксалоацетат.

**4. Ламинар-боксты не үшін пайдаланады?**

- А) зерттейтін нысананы бір ыдыстан екіншісіне көшіргенде залалсыздандырылған жағдай тудыру үшін;
- В) қоректік ортаны залалсыздандыру үшін;
- С) құрал-жабдықтарды залалсыздандыру үшін;
- Д) пробиркалық өсімдіктерді өсіру үшін;
- Е) ыдыстарды залалсыздандыру үшін.

**5. Жасушаларды өсіру үшін қажетті жағдай:**

- А) стерильдік жағдай;
- В) 70°C температурасы;
- С) рН = 2;
- Д) абсолюттік температурасы;
- Е) вакуум.

**6. Қоректік ортаның құрамына кіреді:**

- А) минералды тұздар;
- В) құм;
- С) шымтезек;
- Д) целлюлоза;
- Е) пектин.

**7. Өсімдік материалын залалсыздандыру үшін пайдаланылатын зат:**

- А) фитогормондар;
- В) сұйық азот;
- С) этил спирті;
- Д) йод;
- Е) алкалоидтер.

**8. Қоректік ортаның құрамына кірмейді:**

- А) витаминдер (дәрі-дәрумендер);



- В) гормондар;
- С) амин қышқылдар;
- Д) минералдық тас;
- Е) сахароза.

**9. Өсімдік жасушаларын өсіру үшін пайдаланатын қоректік ортаның құрамына кірмейді:**

- А) минералдық тұздар;
- В) витаминдер;
- С) залалсыздандыратын улы заттар;
- Д) фитогормондар;
- Е) сахароза.

**10. Инокулюм деген, ол –**

- А) қосымша метаболит;
- В) жасушаларды иммобилдендіру үшін пайдаланатын субстрат;
- С) басқа қоректік ортаға көшірілетін суспензияның бөлігі;
- Д) маманданбаған ретсіз бөлінетін ұлпа;
- Е) ағарланған қоректік ортада өсетін жасушалар және олардың кішігірім топтары.

**11. Жасушаларды суспензияда өсіру деген не?**

- А) араластырылып тұратын жасушаларын және олардың кішігірім топтарын сұйық қоректік ортада өсіру;
- В) қатты қоректік ортада жасушаларды өсіру;
- С) микрокамерада жасушаларды өсіру;
- Д) микротамшыда жасушаларды өсіру;
- Е) «Бағушы» ұлпа бетінде жасушаларды өсіру.

**12. Суспензияда жақсы өсетін жасушалардың өсу сызығының пішіні қандай болады?**

- А) парабола пішінді;
- В) гипербола пішінді;
- С) S-пішінді;
- Д) абсциссаға параллельді түзу сызық;
- Е) түзу сызық.

**13. Суспензиядағы жасушалардың өсу үдерісіндегі латенттік фазаны (лаг-фазаны) қалай сипаттауға болады?**

- А) өсу үдерісі байқалмайды, бірақ су, қоректік заттар жиналып, бөлінуге дайындық өтеді;
- В) жасушалардың қарқынды түрде бөлініп көбеюі байқалады;
- С) өсу үдерісінің меншік қарқындылығы бір деңгейде сақталады;

Д) өсу қарқындылығы төмендейді, жасушалардың гетерогенділігі күшейеді және қосымша заттардың синтезі жүреді;

Е) қоректік орта құрамындағы заттар қоры сарқылып жасушалар тіршілігі жойылады.

**14. Суспензиядағы жасушалардың өсу үдерісіндегі экспоненциалдық фазаны (логарифимдік фазаны) қалай сипаттауға болады?**

А) өсу үдерісі байқалмайды, бірақ су, қоректік заттар жиналып, бөлінуге дайындық өтеді;

В) жасушалардың қарқынды түрде бөлініп көбеюі байқалады;

С) жасушалардың көлемі ұлғаяды;

Д) өсу қарқындылығы төмендейді, жасушалардың гетерогенділігі күшейеді және қосымша заттардың синтезі жүреді;

Е) қоректік орта құрамындағы заттар қоры сарқылып жасушалар тіршілігі жойылады.

**15. Суспензиядағы жасушалардың өсу үдерісіндегі стационарлы фазаны қалай сипаттауға болады?**

А) өсу үдерісі байқалмайды, бірақ су, қоректік заттар жиналып, бөлінуге дайындық өтеді;

В) жасушалардың қарқынды түрде бөлініп көбеюі байқалады;

С) жасушалардың өсуі тұрақты өтеді;

Д) өсу қарқындылығы төмендейді, жасушалардың гетерогенділігі күшейеді және қосымша заттардың синтезі жүреді;

Е) қоректік орта құрамындағы заттар қоры сарқылып жасушалар тіршілігі жойылады.

**16. Суспензиядағы жасушалардың өсу үдерісіндегі жасушалардың біртіндеп жойылу фазаны қалай сипаттауға болады?**

А) өсу үдерісі байқалмайды, бірақ су, қоректік заттар жиналып, бөлінуге дайындық өтеді;

В) жасушалардың қарқынды түрде бөлініп көбеюі байқалады;

С) өсу үдерісінің меншік қарқындылығы бір деңгейде сақталады;

• Д) өсу қарқындылығы төмендейді, жасушалардың гетерогенділігі күшейеді және қосымша заттардың синтезі жүреді;

Е) қоректік орта құрамындағы заттар қоры сарқылып жасушалар тіршілігі жойылады.

**17. Суспензиядағы жасушаларды қандай белгілеріне қарай сипаттайды?**

А) тіршілікке қабілеттілігі, топтасу дәрежесі, тығыздығы және өсу қарқындылығына қарай;

В) жасушалардың морфологиясы және көлеміне қарай;

С) жасушалардың цитогенетикалық түрлілігіне қарай;

- D) жасушалардың тотипотенттік қабілетіне қарай;
- E) жасушалардың пішіне қарай.

**18. Суспензиядағы жасушалардың өсу қарқындылығын қандай көрсеткіш арқылы анықтайды?**

- A) жасушалардың ұлғаятын санына, тығыздығына қарай;
- B) тіршілікке қабілеттілігіне қарай;
- C) жасушалардың топтасу дәрежесіне қарай;
- D) жасушалардың тотипотенттік қабілетіне қарай;
- E) жасушалардың витальдік бояуларды сіңіруіне қарай.

**19. Клеткалық суспензиясының тығыздығы деп нені атайды?**

- A) 100 мл суспензиядағы жасушалардың ылғал массасын;
- B) 1 мл – дағы жасушалар санын;
- C) 100 мл суспензиядағы жасушалардың құрғақ массасын;
- D) жеке және топтасқан жасушалардың тұнбаға түсу жылдамдығын;
- E) 1 см суспензия қабатынан өткен жарық сәулесінің күшін.

**20. Суспензиядағы жасушалардың тіршілікке қабілеттілігін қалай анықтайды?**

- A) жасушалар тобын мацерациядан өткізіп, фиксация (қатыру) жүргізген соң ацетокарминмен бояйды;
- B) жасушаларға этидийдің бромидімен әсер етіп тірі жасушаларды микроскоп арқылы есептейді;
- C) жасушаларға йодпен әсер етіп боялған жасушаларды санайды;
- D) виталдік бояулармен бояу арқылы;
- E) жасушаларды метилоранжбен бояу арқылы.

**21. Виталдік деп қандай бояу аталады?**

- A) жасушалар тіршілігін жоймайтын бояу;
- B) жасушалар тіршілігін жоятын бояу;
- C) өлі жасушаларға сіңірілмейтін бояу;
- D) жасуша ядросын ғана бояйтын бояу;
- E) митохондрияларды ғана бояйтын бояу.

**22. Бактерицидтік затты белгілеңіз:**

- A) метил спирті;
- B) этил спирті;
- C) изоамил спирті;
- D) изопропил спирті;
- E) бутил спирті.

**23. Қоректік ортаның жоғары температураға шыдамайтын заттардың ерітінділерін қалай залалсыздандырады?**

- A) Пастеризация арқылы;
- B) ультра құлгін сәулелермен өңдеу арқылы;
- C) автоклавта өңдеу арқылы;
- D) бактериальдік сүзгіден (фильтр) өткізу арқылы;
- E) тиндализация арқылы.

**24. Өсімдік материалын қалай залалсыздандырады?**

- A) Рентген сәулелерімен өңдеп;
- B) ультрақұлгін сәулелерімен өңдеу арқылы;
- C) химиялық заттармен өңдеу арқылы;
- D) Пастеризация арқылы;
- E) автоклавта өңдеу арқылы.

**25. Қоректік органы қалай залалсыздандырады?**

- A) құрғатқыш шкафта жоғары температурамен өңдеу арқылы;
- B) ламинар-бокста ұстау арқылы;
- C) автоклавта жоғары температурада, белгілі атмосфер қысымы арқылы;
- D) Пастеризация арқылы;
- E) Рентген сәулелерімен өңдеу арқылы.

**26. Макроэлементтерді белгілеңіз:**

- A) K, Zn, N;
- B) Mg, K, P;
- C) C, Cu, Ca;
- D) H, C, B;
- E) S, Fe, Mn.

**27. Микроэлементтерді белгілеңіз:**

- A) C, Pt, Au;
- B) B, I, Cu;
- C) Ag, N, Ni;
- D) Ng, H, Os;
- E) O, P, Se.

**28. Термотерапия әдісінің маңызы қандай?**

- A) өсімдік ұлпаларында вирустардың көбеюі тежеледі;
- B) өсімдік ұлпаларында вирустар қарқынды түрде көбееді;
- C) өсімдік ұлпаларында эндогендік микрофлораның дамуы тежеледі;
- D) өсімдік ұлпаларында эндогендік микрофлораның дамуы қарқынды өтеді;
- E) барлық жауаптар дұрыс.

**29. Бактерицидты затты белгілеңіз?**

- A) этилендиаминтетра сірке қышқылы;
- B) хлорамфеникол;
- C) хлоралгидрат;
- D) хлорамин;
- E) пиридоксин.

**30. «Қалыптасқан» каллус ұлпалары өсуі үшін жасанды қоректік ортада аталған заттардың қайсысының қажеті жоқ?**

- A) көмірсулардың;
- B) витаминдердің;
- C) макроэлементтердің;
- D) микроэлементтерің;
- E) гормондардың.

**31. Жасанды қоректік ортаны даярлауда қандай фитогормондар жиі қолданылады?**

- A) ауксиндер мен гиббериллиндер;
- B) ауксин мен цитокининдер;
- C) цитокининдер мен гиббериллиндер;
- D) ауксиндер мен абсциз қышқылы;
- E) зеатин мен этилен.

**32. Қоректік ортаға белсенді көмірді қандай мақсатпен қосады?**

- A) тұздардың тұнбаға түсуін тежейді;
- B) улы заттарды байланыстырып олардың жасушаға теріс әсерін жояды;
- C) ағардың қатуын тездетеді;
- D) орта қышқылдығының бір деңгейде сақталуын қамтиды;
- E) қоректік заттардың жасушаға жеткізілуін реттейді.

**33. Эндогенді микрофлора деген не?**

- A) нысана ұлпаның бетіндегі микроорганизмдер;
- B) нысана ұлпаның бетіндегі саңырауқұлақтар;
- C) нысана ұлпаның бетіндегі вирустар;
- D) нысана ұлпаның бетіндегі балдырлар
- E) нысана ұлпаның ішіндегі микроорганизмдер.

**34. *In vitro* өсірілетін өсімдік жасушаларының қоректік ортасына көмірсулардың қосылуы неге байланысты?**

- A) автотрофтылығына;
- B) компетенциясына;
- C) «Қалыптасқан» маманданған ұлпаның пайда болуына;
- D) гетеротрофтылығына;
- E) барлығы дұрыс.

**35. Витаминдерді (дәрі-дәрумендерді) белгілеңіз:**

- A) оксалоацетат, пируват;
- B) темір хелаты, кальций пантотенаты;
- C) тиамин, пиридоксин;
- D) аскорбин қышқылы, аспартат;
- E) фолий қышқылы, фосфоенолпируват.

**36. Агар қандай заттарға (химиялық тегі жағынан) жатады?**

- A) ақуыздарға;
- B) полисахаридтерге;
- C) терпеноидтерге;
- D) май қышқылдарына;
- E) липидтерге.

**37. Даму үдерісінде жасушаларда гендердің экспрессиясын индукциялатын факторлар (теріс жауапты белгілеңіз):**

- A) көрші жасушалардың әсері;
- B) жасушаның орны;
- C) қоректік ортаның компоненттері;
- D) фитогормондар;
- E) фитохром.

**38. pH көрсеткішінің қандай мәнінде агар қатайды?**

- A) pH = 7;
- B) pH < 6;
- C) pH > 8;
- D) pH = 1;
- E) pH = 10.

**39. Көміртегі көзі ретінде қоректік ортаға көбінесе қандай көмірсу қосылады?**

- A) Маннит, белсенді көмір;
- B) Сахароза, глюкоза;
- C) Крахмал, целлюлоза;
- D) Агар, агароза;
- E) Амилоза.

**40. Фитогормондарды белгілеңіз:**

- A) Глутамин, рибофлавин, кинетин;
- B) Зеатин, этилен, бензиладенин;
- C) Аспарагин, путресцин, кинетин;
- D) Кадаверин, абсциз қышқылы, триптофан;
- E) Тирозин, аланин, тимин.

**41. Жасушаларды иммобилдеу не үшін қажет (теріс жауапты көрсетіңіз):**

- A) өнімді (метаболитті) жоғары мөлшерде алу;
- B) жасушаларды ұзақ мерзім өсіру;
- C) жасушаларды залалсыздандыру;
- D) жасушаларды қоректік ортамен жан-жақтан қамтамасыз ету;
- E) жасушаларды сұйық ортада үздіксіз өсіру.

**42. Жасушаларды иммобилдеу тәсілдері (теріс жауапты көрсетіңіз):**

- A) жасушаларды инерттық субстратпен қаптау;
- B) жасушалардың инерттық субстратына адсорбциялау;
- C) биологиялық макромолекулалар көмегімен жасушалардың инерттық субстратына адсорбциялау;
- D) жасушаларды ыдысқа желіммен жабыстыру;
- E) жасушалардың инерттық субстратымен коваленттік байланыстыру.

**43. Клеткалық технологияларды пайдаланудың қандай артықшылықтары бар?**

- A) климат факторлары ықпалынан тәуелсіздігі;
- B) барлық қосымша заттардың алыну технологияларының тиімділігі жоғары;
- C) экологиялық таза өнімді алу;
- D) негізінде сапалы, пайдалы өнімдерді алу;
- E) барлығы дұрыс.

**44. Дедифференциация бұл – ....**

- A) өсімдіктегі сапалық өзгерістері;
- B) әр жасушаның даму жолдарының анықталуы;
- C) онтогенезде өтетін морфогенез үдерісі;
- D) онтогенезде өтетін даму үдерісі;
- E) маманданған, бөліну қабілетінен айырылған жасушалардың жаңадан бөлінуге көшуі.

**45. Иммобилденген жасушалар дегеніміз, ол –**

- A) қарқынды бөліне алатын жасушалар;
- B) қозғалысы шектелген жасушалар;
- C) ретсіз бөліну жолымен пайда болған жасушалар;
- D) бір жасушасының бөліну жолымен пайда болған жасушалар;
- E) индукциялау әсерін қабылдай алатын жасушалар.

**46. Тотипотенттік қасиеті:**

- A) сомалық жасушасының өзінің даму потенциалын, генетикалық апаратын толық жүзеге асыруы;

- В) жасушалардың шексіз ұзақ өсуге қабілеті;
- С) жасушалардың *in vitro* жағдайда қосымша метаболиттерді синтездеуге қабілеті;
- Д) жасушалардың қатты және сұйық ортада өсуге қабілеті;
- Е) жасушаларының детерминациясы.

**47. Регенерант деген не?**

- А) өсімдіктің зақымданған жерінде пайда болатын ұлпа;
- В) *In vivo* жағдайында пайда болған өсімдік;
- С) геномына бөгде ген енгізілген организм;
- Д) *in vitro* жағдайында қоректік ортада өсірген жасушалардан пайда болған өсімдік;
- Е) ретсіз бөлінетін маманданбаған ұлпа.

**48. Эксплант дегеніміз ол:**

- А) ісік жасуша;
- В) өсіру үшін алынған өсімдік кесіндісі;
- С) *in vitro* жағдайында пайда болған өсімдік;
- Д) ядросы жоқ жасуша;
- Е) қоректік орта құрамындағы зат.

**49. Қоректік орталарды қалай залалсыздандырады?**

- А) 120-124°C ыстық бумен, қысымы 0,8–1 атмосфер;
- В) 200°C құрғақ ыстықпен, 2 сағат;
- С) 70°C-да 15 минут;
- Д) ағым бумен;
- Е) қайнатумен.

**50. Залалсыздандыру дегеніміз ол –**

- А) материалдар мен еріткіштерді барлық бөгде тірі организмдерден босату;
- В) микрофлораны азайту;
- С) ауруқоздырғыш микроорганизмдерді жою;
- Д) вегетативті жасушаларды жою;
- Е) штамдардың өртүрлілігін азайту;

**«Микроорганизмдер биотехнологиясы»  
тарауы бойынша тест**

**1. Антибиотиктер – бұл:**

- А) өсімдіктердің өсуін стимулдейтін биологиялық белсенді заттар;
- В) микроорганизмдердің өсуі мен дамуын тежейтін биологиялық белсенді заттар;



С) жануарларда зат алмасу үдерісінде түзілетін биологиялық белсенді емес заттар;

Д) өсімдіктердің өсуін тежейтін биологиялық белсенді заттар;

Е) қарапайымдылардың тіршілігін ынталандыратын биологиялық белсенді заттар.

**2. Зертханалық жағдайда өнеркәсіптік штамдарды өсіруге арналған қоректік орталарға қойылатын негізгі талаптар:**

А) физиологиялық қажеттілігіне сәйкес;

В) залалсыздандыруға жеңіл;

С) ортаның консистенциясы;

Д) МемСТ-қа сәйкес;

Е) құрамының күрделілігі.

**3. Аталған дәрумендердің (витаминдердің) қайсысы микроорганизмдер арқылы ғана алынады?**

А) А витамині;

В) Е витамині;

С)  $B_{12}$  витамині;

Д)  $B_6$  витамині;

Е) К витамині.

**4. Қазіргі замандағы биотехнологияның өзіндік ерекшелігі неде?**

А) генетикалық өзгерген микроорганизмдерді пайдалануда;

В) арнайы аппаратураларды (аспаптарды) пайдалануда;

С) өндірістің масштабында;

Д) тағам өнімдерін алуда;

Е) органикалық қышқылдарды алуда.

**5. Жартылай синтетикалық пенициллиндерді алу үшін табиғи қоспалардың қайсысы негізгі болып саналады?**

А)  $\alpha$ -лактам шеңбері;

В) феноксиметилпенициллин;

С) 6-аминопенициллин қышқылы;

Д) оксалацетат;

Е) этамбутол.

**6. Аминқышқылды алуда микробиологиялық тәсілдің химиялық тәсілден артықшылығы неде?**

А) аминқышқылдың D-изомерінің түзушілігінде;

В) L-изомерлерді түзушілігінде;

С) DL-изомерлердің қоспаларын алу;

Д) түзушілерді жеңіл іріктеуінде;

Е) барлығы дұрыс.

**7. Өнеркәсіптік ферментацияға арналған құбырларды қалай атайды?**

- A) биореакторлар;
- B) автоклавтар;
- C) аэротенктер;
- D) мадженталар;
- E) реакторлар.

**8. Микроорганизмдердің өсу кезеңінің қайсында антибиотиктердің синтезі болады?**

- A) трофофазада;
- B) идиофазада;
- C) лаг-фазада;
- D) лог-фазада;
- E) стационарлық фазада.

**9. Пенициллиндер және цефалоспорины антибиотиктердің қай класына жатады?**

- A) макролидтерге;
- B) тетрациклиндерге;
- C) бетта – лактамдарға;
- D) азалидтерге;
- E) пептидтерге.

**10. Кім бірінші вакцинаны пайдаланды?**

- A) Кох;
- B) Листер;
- C) Дженнер;
- D) Гиндаль;
- E) Мичурин.

**11. Вакциналардың қай түрін ең алғаш қолдана бастады?**

- A) тірі вакциналар;
- B) өлі вакциналар;
- C) анатоксиндер;
- D) химиялық вакциналар;
- E) рекомбинантты вакциналар.

**12. Бактериялардың протопластарын қандай келесі жолмен алады?**

- A) жылу есеңгіреу (шок) арқылы;
- B) қабықшаларды механикалық бұзу арқылы;
- C) температураны алмастыру арқылы;
- D) жасуша қабықшасына энзиматикалық әсер арқылы;

Е) жасуша қабықшасының синтезін бұзу арқылы.

**13. Қандай антибиотик химиялық синтез арқылы алынады?**

- А) пуромидин;
- В) пенициллин;
- С) стрептомицин;
- Д) цефалоспорин;
- Е) левомидитин.

**14. Өнеркәсіпте микроорганизмдердің көмегімен қандай қосылысты алады?**

- А) органикалық қышқылдарды;
- В) витаминдерді;
- С) аминқышқылдарды;
- Д) антибиотиктерді;
- Е) аталған қосылыстардың барлығы.

**15. Ашытқы өнімдерін бөліп алуға арналған құрал-жабдық:**

- А) Гомогенизатор;
- В) Жинағыш;
- С) Сепаратор;
- Д) Изолятор;
- Е) Компрессор.

**16. Аэробты микроорганизмдер арқылы ластанған суларды тазалау үшін пайдаланатын қондырғысын таңданыз:**

- А) Септотенк
- В) Метанотенк
- С) Аэротенк
- Д) Сепаратор;
- Е) Автоклав.

**17. Микробалдырлардың көмегімен ластанған суларды тазалауға арналған қондырғылар қалай аталады?**

- А) Аэротенк;
- В) Альготенк;
- С) Метанотенк;
- Д) Септотенк;
- Е) Олиготенк.

**18. Спирт өндірісінде пайдаланатын микроорганизмдер:**

- А) *Sacharomyces cerevisiae* ашытқыдан;
- В) *Pseudomonas aeruginosa* бактериядан;
- С) *Mycobacterium* бактериядан;

- D) *Chlorella vulgaris* балдырдан;
- E) *Bacillus turgiensis* бактериядан.

**19. Биотехнологиялық өндіріске асептика принципін алғаш енгізген кім?**

- A) Л. Пастер;
- B) А. ван Левенгук;
- C) Е. Н. Мишустин;
- D) Де. Фриз;
- E) С. Н. Виноградский.

**20. Бактерицидтік антибиотиктердің тобына кіреді:**

- A) тетрациклин;
- B) пенициллин;
- C) линкомицин;
- D) левомоцитин;
- E) аталған қосылыстардың барлығы.

**21. Микроорганизмдер арқылы алынатын сұйық отынды белгілеңіз:**

- A) бензин;
- B) этанол;
- C) ацетон;
- D) бутанол;
- E) метанол.

**22. Пеницилин әсер ететін механизмі қандай?**

- A) бактериялардың жасуша қабықшасының синтезін тежейді;
- B) жарғақшалардың қызметін бұзады;
- C) РНҚ-ның синтезін тежейді;
- D) ДНҚ-ның синтезін тежейді;
- E) ақуыздардың синтезін тежейді.

**23. Микроорганизмдердің даму және өсу үдерісінің қандай кезеңінде антибиотиктердің суперсинтезі жүзеге асады?**

- A) бастапқы кезеңінде;
- B) стационарлық кезеңінде байқалады;
- C) барлық кезеңдерінде;
- D) трофаза кезеңінің басында;
- E) идиофазада.

**24. Макроциклдік ланктонды сақинасы бар антибиотиктерге не жатады?**

- A) цефалоспориндер;

- В) тетрациклиндер;
- С) аминогликозидтер;
- Д) эритромициндер;
- Е) монобактамдар.

**25. Полимиксиндердің әсер ететін механизмі қандай?**

- А) бактериялардың жасуша қабықшасының синтезін тежейді;
- В) цитоплазмалық мембрана өткізгішін бұзады;
- С) РНҚ-ның синтезін тежейді;
- Д) ДНҚ-ның синтезін тежейді;
- Е) ақуыздардың синтезін тежейді.

**26. Гентамицин антибиотиктердің қай тобына жатады?**

- А) макролидтерге;
- В) тетрациклиндерге;
- С) бетта – лактамдарға;
- Д) аминогликозидтерге;
- Е) пептидтерге.

**27. Тетрациклиннің әсер ету механизмі қандай?**

- А) бактериялардың жасуша қабықшасының синтезін тежейді;
- В) генетикалық кодтың тәртібін бұзады;
- С) РНҚ-ның синтезін тежейді;
- Д) ДНҚ-ның синтезін тежейді;
- Е) ақуыздардың синтезін тежейді.

**28. Төрт конденсациялық 6-мүшелі циклдан тұратын антибиотиктерге не жатады?**

- А) цефалоспориндер;
- В) тетрациклиндер;
- С) аминогликозидтер;
- Д) эритромициндер;
- Е) монобактамдар.

**29. Құрамында амин қанттары бар антибиотиктерге қандай антибиотиктер жатады?**

- А) карбапенемдер;
- В) тетрациклиндер;
- С) аминогликозидтер;
- Д) эритромициндер;
- Е) линкозамидтер.

**30. Рифампициннің әсер ету механизмі қандай?**

- А) бактериялардың жасуша қабықшасының синтезін тежейді;
- В) цитоплазмалық мембрана өткізгішін бұзады;

- С) нуклеин қышқылының синтезін тежейді;
- Д) ақуыздардың синтезін тежейді;
- Е) бактериялардың өсуін тежейді.

**31. Вакциналарды организмге енгізгенде не болады?**

- А) антигендер пайда болады;
- В) жұқпалы аурудың қоздырғышы сол уақытта жойылады;
- С) вирустың белсінділігі (активтілігі) томендейді;
- Д) антиденелер синтезделеді;
- Е) барлығы дұрыс.

**32. Суббірлікті вакциналарды алу әдістеріне жатады:**

- А) солқубилизация;
- В) сепарация;
- С) тазалау;
- Д) патогенді микроорганизмдерді пайдалану;
- Е) барлығы дұрыс.

**33. Иммунды реакцияны ынталандыру (стимулдеу) үшін вакцинаға қосылатын ерекше компонент:**

- А) протопласт;
- В) плазмида;
- С) цитопласт;
- Д) адьювант;
- Е) барлығы дұрыс.

**34. Антибиотиктердің бактериостатикалық тобына жатады:**

- А) аминогликозидтік антибиотиктер;
- В) пенициллин;
- С) цефалоспорин;
- Д) тетрациклин;
- Е) лактамазалардың тежегіші.

**35. Микробты биомассаны ақуыздардың орнына пайдалану идеясын алғаш рет кім ұсынды?**

- А) Д. Дельбрюк;
- В) Ц. Мильштейн;
- С) Р. Габерланд;
- Д) К. Михаэлес;
- Е) Ю. Глеба.

**36. Әлемде кең таралған антибиотиктер түрлерінің төрт тобына жатпайтыны қайсы?**

- А) пенициллин;

- В) цефалоспорин;
- С) эритромицин;
- Д) тетрациклин;
- Е) аспирин.

**37. Әсер ету спектрі бойынша антибиотиктерді неше топқа бөледі?**

- А) 4;
- В) 3;
- С) 2;
- Д) 5;
- Е) 6.

**38. Антибиотиктер өндірушілерге жатпайды?**

- А) өсімдіктер;
- В) актиномициттер;
- С) жануарлар;
- Д) саңырауқұлақтар;
- Е) эубактериялар.

**39. Тыныс алу процесін тежейтін антибиотиктердің қайсысы жатады?**

- А) Эритромицин;
- В) Нистатин;
- С) Олигомицин;
- Д) Канамицин;
- Е) Хлорамфеникол.

**40. Пурин мен пиримидин синтезінің тежегіштер (антибиотиктер):**

- А) Азасерин;
- В) Олигомицин;
- С) Эритромицин;
- Д) Пирозамин;
- Е) Тетрациклин.

**«Өсімдіктер биотехнологиясы»  
тарауы бойынша тест**

**1. Екінші реттік метаболиттерге жатады:**

- А) фитонцидтер;
- В) алкалоидтар;
- С) гликозидтер;

- D) эфир майлар;
- E) барлығы дұрыс.

## 2. Жасушалық селекция деген не?

- A) жасушалардың қабықшасын жойып оқшауланған протопластарды алу;
- B) екі биологиялық түрге жататын протопластарды электропорация арқылы біріктіру;
- C) гибридтерді алу;
- D) протопластарды полиэтиленгликоль арқылы жабыстырып сомалық будандарды тұзу;
- E) жаңа тұқымқуалаушылық белгілерге ие болған жасушалық линиялар мен өсімдіктерді *in vitro* жағдайында өсірілетін жасушалар деңгейінде сұрыптау.

## 3. Өсімдіктердің жасушалық селекциясының артықшылығы неде?

- A) бір уақытта көптеген өсімдік жасушаларымен жұмыс істеуге болады;
- B) өте сирек кездесетін мутацияларды сұрыптап алуға болады;
- C) гаплоидтық жасушаларды пайдаланғанда рецессивті мутацияларды бірден сұрыптап алуға болады;
- D) селективтік орталарды пайдаланып, белгілі жолмен өзгерген жасушаларды сұрыптап алуға болады;
- E) жоғарыда айтылғанның бәрі дұрыс.

## 4. Өсімдіктердің жасушалық селекциясын жүргізу үшін қандай селективті факторларды (заттарды) пайдаланады?

- A) амин қышқылдар аналогтарын;
- B) патотоксиндерді;
- C) гербицидтерді;
- D) ауыр металдарды;
- E) жоғарыда аталған факторлардың бәрін де.

## 5. Өсімдіктердің жасушалық селекциясы қандай құбылысқа негізделген?

- A) өсімдік жасуша цитоплазмасының тұтқырлығына және оның осмостық қасиетіне;
- B) йсімдік жасушасының тотипотенттілігіне және сомаклондық өзгергіштікке;
- C) өсімдік жасушасының плазмолизге қабілеттілігіне;
- D) өсімдік жасушасының осмостық қасиеттеріне және оның өткізгіштігіне;
- E) өсімдік жасушасының электрлік қасиеттеріне.



**6. Каллус ұлпасы қандай құбылыс нәтижесінде пайда болады?**

- A) ризогенез;
- B) дифференциация;
- C) органогенез;
- D) дедифференциация;
- E) геммогенез.

**7. Өсімдіктерді клондық микрокөбейтуде қандай факторлар әсер етеді?**

- A) эксплант алынатын өсімдіктің жасы;
- B) коректік ортаның гормоналды құрамы;
- C) экспланттың көлемі;
- D) физикалық факторлар;
- E) жоғарыда айтылғанның бәрі де әсер етеді.

**8. Өсімдіктердің жасушалық селекциясын жүргізгенде нысана ретінде нені пайдаланады?**

- A) суспензияда өсірілетін жасушалар;
- B) алғашқы каллустар;
- C) ұзақ өсірілген каллус ұлпалары;
- D) оқшауланған протопластар;
- E) жоғарыда аталғанның бәрі де пайдаланады.

**9. Протоклон деген не?**

- A) бір протопласт бөлінгенде пайда болған субпротопластар;
- B) прокариот жасушадан пайда болған колония;
- C) бір протопластан пайда болған жасуша клоны;
- D) прокариоттардың геномы;
- E) протопластың компартменттері.

**10. Клеткалық химера деген не?**

- A) бір түрдің хлоропластары мен екінші түрдің ядросы бар жасуша;
- B) екі немесе одан да көп жасуша генотиптерінен құрылған организм;
- C) бір түрдің митохондриялары және басқа түрдің митохондриясы бар жасуша;
- D) бір түрдің хлоропластары, екінші түрдің митохондриялары және үшінші түрдің ядросы бар жасуша;
- E) екі түрдің ядроларына иеленген жасуша.

**11. Гетерокарион деген не?**

- A) бір түрдің хлоропластары мен екінші түрдің ядросы бар жасуша;
- B) екі немесе одан да көп жасуша генотиптерінен құрылған организм;

С) бір түрдің митохондриялары және басқа түрдің ядросы бар жасуша;

Д) екі түрдің ядролары қосылмаған будан жасуша;

Е) бір түрдің хлоропластары, екінші түрдің митохондриялары және үшінші түрдің ядросы бар жасуша.

**12. Клондық микрокөбейту әдістерінің қайсысында көбейту процесімен қатар көптеген вирус ауруларынан сауықтыру орын алады?**

А) сабақтың апикальдік меристемасы арқылы көбейткенде;

В) қолтық меристемаларды белсендіру арқылы көбейткенде;

С) адвентивтік бүршіктер алу арқылы көбейткенде;

Д) каллус ұлпасының пролиферациясы арқылы көбейткенде;

Е) сомалық эмбриоидогенез арқылы көбейткенде.

**13. Өсірілетін жасушалардан қосымша заттарды алу жұмысының кезеңдері (теріс жауапты белгілеңіз):**

А) жасушалардың құрамын химиялық талдау;

В) жасушаларды *in vitro* жағдайына енгізу;

С) жасушалардың жоғары өнімді линияларын алу;

Д) жасушалардың өсуін тежейтін заттарды қолдану;

Е) өсіру жағдайларын жетілдіру.

**14. Протопластарды көбінесе қайдан (өсімдіктің қай мүшесінен) бөліп алады?**

А) түйнектен;

В) сабақтан;

С) жапырақтан;

Д) тамырдан;

Е) пиязшықтан.

**15. Өсімдіктердің клондық микрокөбейтуіне қандай факторлар әсер етеді?**

А) өсімдік генотипі;

В) эксплант табиғаты (тегі);

С) жасанды қоректік ортадағы заттар;

Д) өсіру жағдайлары;

Е) жоғарыдағы аталған факторлардың бәрі де.

**16. Өсімдіктердің клондық микрокөбеюі төмендегі әдістердің қайсысымен орындалады?**

А) апикальдік меристемалар өсіру арқылы;

В) қолтық меристемалардың активтенуі арқылы;

С) сомалық эмбрионидтар түзілу арқылы;

- D) адвентивтік бүршіктер түзілу арқылы;
- E) жоғарыда аталған әдістердің бәрімен.

**17. Тұзға төзімді жасушалық линияларды қалай сұрыптауға болады?**

- A) жасушаларды тұзсыз қоректік ортада өсіру арқылы;
- B) жасушаларды тұз концентрациясы өте төмен қоректік ортада өсіру арқылы;
- C) жасушаларды тұз концентрациясы жоғары қоректік ортада өсіру арқылы;
- D) жасушаларды пролин концентрациясы жоғары қоректік ортада өсіру арқылы;
- E) жасушаларды бетаин концентрациясы жоғары қоректік ортада өсіру арқылы.

**18. Суспензияда өсетін жасушаларды алудың негізгі жолдары қандай?**

- A) өсімдік ұлпасын ұсақ бөлшектеп, сұйық араластырылып тұратын ортаға орналастыру;
- B) борпылдақ каллус ұлпасын сұйық араластырылып тұратын ортаға орналастыру;
- C) өсімдік ұлпасын агарланған ортаға орналастыру;
- D) өсімдік ұлпасын ұсақ бөлшектеп, тұз ерітіндісіне салып қою;
- E) эпидермисінен айырылған жапырақты пектиназа ферментінің ерітіндісіне салып қою.

**19. *In vitro* өтетін андрогенезге әсер ететін факторлар (теріс жауапты көрсетіңіз)**

- A) экспланттың физиологиялық күйі;
- B) донорлық өсімдіктің генотипі;
- C) микроспоралардың даму кезеңі;
- D) индукцияланған мутагенез;
- E) физикалық өсіру жағдайлары.

**20. Өсімдіктердің клондық микрокөбейтуінің негізгі мақсаты қандай?**

- A) алғашқы өсімдіктің физиологиялық қасиеттері сақталған ұрпақтарды алу;
- B) алғашқы өсімдіктің биохимиялық қасиеттері сақталған ұрпақтарды алу;
- C) алғашқы өсімдіктердің морфологиялық қасиеттері сақталған ұрпақтарды алу;
- D) алғашқы өсімдіктердің цитогенетикалық қасиеттері сақталған ұрпақтарды алу;

Е) бастапқы өсімдіктің генетикалық көшірмелерін алу.

**21. Эмбрионд деген не?**

- А) жыныстық жасушадан пайда болған ұрық;
- В) зиготадан пайда болған ұрық;
- С) ұрықтанған аналық жасушадан пайда болған ұрық тәрізді құрылым;
- Д) аталық жасушадан пайда болған ұрық тәрізді құрылым;
- Е) сомалық жасушадан пайда болған ұрық тәрізді құрылым.

**22. Сомалық будандастырудың мүмкіндіктері (теріс жауапты белгілеңіз)**

- А) филогенезде түпкі тектері алыс жатқан өсімдіктерді будандастыру;
- В) асимметриялық будандарды алу;
- С) цитоплазмалық гендері бойынша гетерозиготаларды алу;
- Д) генеративтік жүйелерінің сыйымсыздығын жеңу;
- Е) белгілі гендері бар жыныс будандарды алу.

**23. Қандай әдіс арқылы аталық геномына ғана иеленген өсімдікті алуға болады?**

- А) гиногенез;
- В) андрогенез;
- С) жыныстық будандастыру;
- Д) инженерлік энзимология;
- Е) барлығы дұрыс.

**24. Селекция үдерісінде гаплоидтық өсімдіктердің маңызы неде (немен байланысты)?**

- А) изогендік линиялар мен гетерозистік будандарды алуда;
- В) рецессивтік мутациялардың айқындалуы мен гаплоидтық деңгейдегі сұрыптаудың жоғары қарқындылығына байланысты;
- С) летальдік және сублетальдік гендердің популяциядан жойылуына байланысты;
- Д) өсімдіктердің сандық генетикалық талдауын оңай жүргізу мүмкіндігіне байланысты;
- Е) жоғарыдағы мүмкіндіктердің бәріне байланысты.

**25. Rі-плазмида қандай бактериядан табылған?**

- А) *Staphylococcus aureus* бактериядан;
- В) *Agrobacterium tumefaciens* бактериядан;
- С) *Bacillus subtilis* бактериядан;
- Д) *Escherichia coli* бактериядан;
- Е) *Agrobacterium rhizogenes* бактериядан.

**26. Өсімдік организмдерінің гендік инженериясында қандай бактерияның плазмидалары пайдаланады?**

- A) *Mycobacterium tuberculosis* бактериядан;
- B) *Salmonella thyphimurium* бактериядан;
- C) *Streptococcus pyogenes* бактериядан;
- D) *Lactobacterium bulgaricum* бактериядан;
- E) *Agrobacterium tumefaciens* бактериядан.

**27. Гиногенез деген не?**

- A) аталық гаплоидты хромосомалар жиынтығы бар организмнің пайда болуы;
- B) аталық хромосомалардың гаплоидтық жиынтығы және аналық хромосомалардың гаплоидтық жиынтығы бар организмнің пайда болуы;
- C) аналық гаплоидты хромосомалар жиынтығы бар организмнің пайда болуы;
- D) диплоидтық аталық хромосомалардың жиынтығы және диплоидтық аналық хромосомалардың жиынтығы бар организмнің пайда болуы;
- E) полиплоидтық хромосомалардың жиынтығы бар организмнің пайда болуы.

**28. Ті-плазида қандай бактериядан табылған?**

- A) *Pseudomonas denitrificans* бактериядан;
- B) *Azotobacter agile* бактериядан;
- C) *Bacillus brevis* бактериядан;
- D) *Agrobacterium tumefaciens* бактериядан;
- E) *Corynebacterium diphteriae* бактериядан.

**29. Клондық микроекөбейту деген не?**

- A) өсімдіктерді *in vitro* жағдайында жаппай жыныссыз көбейту;
- B) өсімдіктерді *in vivo* жағдайында жаппай жыныссыз көбейту;
- C) будандастыру арқылы біртекті ұрпақтарды алу;
- D) реципрокты будандастыру арқылы көптеген ұрпақтарды алу;
- E) кері қайтара будандастыру арқылы бірыңғай өсімдіктер клонын алу.

**30. Ауруларға төзімді өсімдіктерді алу үшін жасушалық селекцияда қандай әдісті пайдаланады?**

- A) өсімдік жасушаларын *in vitro* жағдайында патогенмен бірге өсіреді;
- B) өсімдік жасушаларын патотоксин қосқан селективті қоректік ортада өсіреді;
- C) өсімдік жасушаларын патоген өскен ортаның фильтраты қосылған ортада өсіреді;

Д) индукцияланған мутагенезді және жасушалық селекцияны пайдаланады;

Е) жоғарыда айтылғанның бәрі де дұрыс.

**31. *Agrobacterium tumefaciens* залалына ұшыраған өсімдіктің тәжі тәрізді өсіндісінде қандай ерекше заттар пайда болады?**

А) кадаверин мен путресцин;

В) ацетил-Ко А мен фумар қышқылы;

С) нопалин мен октопин;

Д) диоксиацетон мен а-кетоглутар қышқылы;

Е) гидрохинон мен триптофан.

**32. Қандай тәсілдермен гендерді өсімдікке енгізеді (теріс жауапты белгілеңіз):**

А) инъекция (егу);

В) липосомдарды қолдану арқылы;

С) электропорация;

Д) агробактерияларды протопластармен бірге өсіру;

Е) жасушалық селекция.

**33. Трансгенді өсімдіктерін алу үшін ең қолайлы вектор:**

А) агробактерияның Ті-плазмидасы;

В) фазмида;

С)  $\lambda$  (лямбда) фаг;

Д) транспозондар;

Е) митохондриялық ДНҚ.

**34. Мобильдік генетикалық элемент деген не?**

А) орташа қайталанатын бір локустан басқа локусқа ауысуға қабілеті бар ДНҚ бөлігі;

В) тасымалдаушы РНҚ;

С) информациялық (ақпараттық) РНҚ-ның жалғыз молекуласымен байланысқан екі және одан да көп рибосома;

Д) транскрипция басталуы үшін РНҚ-полимераза байланысатын ДНҚ бөлігі;

Е) гомологиялық емес хромосомаға қосылған хромосоманың бөлігі.

**35. Гендік инженерия жұмысының кезеңдері (теріс жауапты белгілеңіз):**

А) құрылымдық генді бөліп алу;

В) рекомбинанттық ДНҚ-ны жасау;

С) рекомбинанттық ДНҚ-ны жасушаға енгізу;

Д) нуклеин қышқылдарын молекулалық будандастыру;

Е) құрылымдық генді векторға тігу.

**36. Вирустардан тазарту үшін өсімдіктердің сабағының апикальдік меристемасын не себептен бөліп алады?**

- A) апикальдік меристемада вирустар аз немесе мүлдем болмайды;
- B) генетикалық тұрғыдан алғанда меристема жасушалары тұрақты болады;
- C) меристема жасушалары түзуші ұлпа жасушалары ретінде ұдайы бөлінуге қабілетті;
- D) инфекциядан таза меристеманы криоконсервация әдісі арқылы ұзақ уақыт бойы сақтауға болады;
- E) жоғарыда аталған жауаптардың барлығы дұрыс.

**37. Өсімдік сабақтың апикальдік меристемасында вирустардың аз немесе мүлдем болмауы неге байланысты?**

- A) сабақ апексінде (ұшысында) өткізгіш ұлпасы болмауына;
- B) плазмодесма диаметрлері өте кішкентай болғандықтан вирустар кең таралмауынан;
- C) сабақ апексінде ДНҚ репарациясының қарқындылығы жоғары болуына;
- D) апикальдік меристема жасушаларының метаболизмі ерекше өтуінен вирустардың көбеюі тежеледі;
- E) жоғарыда аталған себептердің барлығы дұрыс.

**38. Вируссыз өсімдік алу үшін эксплант ретінде нені пайдаланады?**

- A) қолтық меристеманы;
- B) протопластарды;
- C) тамырдың меристемасын;
- D) қалемшелерді;
- E) сабақтың апикальдік меристеманы.

**39. Протопластарды бөліп алу үшін қандай ферменттер пайдаланылады?**

- A) целлюлаза, каталаза;
- B) гидролаза, пероксидаза;
- C) лигаза, изомераза;
- D) целлюлаза, пектиназа;
- E) протеиназа, липаза.

**40. Цитопласт дегеніміз не?**

- A) қабығынан айырылған өсімдік жасушасы;
- B) екі және одан көп субпротопластардың бірігуі нәтижесінде пайда болған будан жасуша;
- C) бір протопласт екінші жасушасының ядросымен бірігуі нәтижесінде пайда болған будан жасуша;

- D) екі түрлі жасушалардың ядролары қосылмаған будан жасуша;  
E) қабығынан айырылған ядросы жоқ өсімдік жасушасы.

**«Жануарлар биотехнологиясы»  
тарауы бойынша тест**

**1. Гибридоманың қандай ерекше қасиеті бар?**

- A) гибридома ісік жасушалар сияқты шексіз бөлінеді;  
B) гибридомалар антиденелерді синтездемейді;  
C) гибридомалар өздігінен жиналады;  
D) гибридомалар ешқашан бөлінбейді;  
E) гибридомаларды *in vitro* жағдайында өсірмейді.

**2. Геномында бөтен ген бар жануарларды қалай аталады?**

- A) трансгенді жануарлар;  
B) буданды (гибридты) жануарлар;  
C) химералы жануарлар;  
D) клонданған жануарлар;  
E) барлығы дұрыс.

**3. Ісік жасушасы мен басқа сомалық жасушаны (мысалы В-лимфоцит) будандастыру арқылы алынған будан жасуша қалай деп аталады:**

- A) гибридома;  
B) нуклеопласт;  
C) протопласт;  
D) зигота;  
E) барлығы дұрыс.

**4. Трансгенді жануарлар қандай мақсатта қолданылады?**

- A) биологиялық белсенді заттарды алу үшін;  
B) ауруларға төзімді мал тұқымын алу үшін;  
C) өсу қарқындылығы жоғары, асыл тұқымды малды алу үшін;  
D) мал өнімдердің сапасын жақсарту және тұқымдылығы жоғары малды алу үшін;  
E) барлығы дұрыс.

**5. Жануарлар жасуша инженериясында қолданылатын тәсіл(дер):**

- A) жануарлар жасушасын өсіру;  
B) гибридомаларды алу;  
C) химераларды алу;  
D) жасушаны қайта құрастыру;  
E) аталғандардың барлығы дұрыс.



**6. Гибридомаға тән қасиет(тер):**

- A) В-лимфоциттер сияқты антиденелерді синтездей алады;
- B) шексіз бөлінуге қабілетсіз;
- C) *in vitro* жағдайда ұрпақ (жасушалық линияны) бере алмайды;
- D) поликлонды антиденелерді синтезде алмайды;
- E) барлығы дұрыс.

**7. Бөгде ген енгізу арқылы жануарлардың өзгерген түрін қалай атайды?**

- A) трансгенді жануарлар;
- B) мутантты жануарлар;
- C) асимметриялық жануарлар;
- D) химералы жануарлар;
- E) барлығы дұрыс.

**8. Трансгенді жануарларды алуда рекомбинантты ДНҚ молекуланы ненің көмегімен енгізеді?**

- A) Ті-плазмидалар көмегімен;
- B) Rі-плазмидалар көмегімен;
- C) микротүтікше, микроманипулятор және микрокапилляр көмегімен;
- D) хлоропласттық ДНҚ көмегімен;
- E) барлығы дұрыс.

**9. Бір қалыпты немесе патологиялық белгінің бірнеше ұрпақ бойы бір жанұяның мүшесі мен туыстары арасында тұқым қуалау ерекшелігін анықтайтын әдіс:**

- A) цитологиялық;
- B) физиологиялық;
- C) генеологиялық;
- D) биохимиялық;
- E) физикалық.

**10. Инсулин қандай заттарға жатады?**

- A) витаминдерге;
- B) көмірсуларға;
- C) пептидтік гормондарға;
- D) терпеноидтерге;
- E) полифенолдарға.

**11. Адам инсулинін алу үшін өндірісте пайдаланбайтын әдіс:**

- A) толық химиялық синтез;
- B) мүйізді ірі қараның ұйқы безінен бөліп алу;
- C) шошқа ұйқы безінен бөліп алу;

- D) гендік-инженериялық әдіс;
- E) шошқа инсулиннің химиялық түрөзгерісі.

**12. Гендік-инженерия әдіспен бірінші алынған дәрілік препараты:**

- A) инсулин;
- B) соматотроптық гормон;
- C) тиреотропты гормон;
- D) глюкагон;
- E) паратгормон.

**13. Адьоват ретінде пайдаланады:**

- A) антибиотиктерді;
- B) микроэлементтерді;
- C) гормондарды;
- D) протеолитикалық ферменттерді.
- E) алюминий гидроксидті  $[Al(OH)_3]$ .

**14. Жасуша қоспасында моноклонды антиденелерді синтездейтін гибридті (будан) жасушалар ғана өмір сүретін орта:**

- A) Мурашиге-Скуг орта;
- B) Дюлбек орта;
- C) ГАТ орта;
- D) алмаспайтын аминқышқылдары бар Игл орта;
- E) цитозин, тимидин, аденин, гуанин қосқан Эрл орта.

**15. Қандай қасиет гибридомаларға тән емес?**

- A) фагоцитозға қабілеті болады;
- B) антиденелерді синтездейді;
- C) шексіз бөлінеді;
- D) *in vitro* жағдайда пролиферация қабілеті болады;
- E) *in vitro* жағдайда және жануарлардың құрсақ қуысында өседі.

**16. Құрамында микроорганизмнің бір бөлігі бар вакцина қалай аталады?**

- A) суббірліктік;
- B) аттенуирленген;
- C) рекомбинантты;
- D) векторлық;
- E) пептидтік.

**17. Қандай қасиет моноклонды антиденелерге тән емес?**

- A) иммуноглобулиндердің бір класына жатады;
- B) құбылмалы бөліктері бірдей;

- С) құрылымы бірдей;
- Д) аффинді қасиеті бірдей;
- Е) бірнеше эпитопты танытын ерекше қасиетіне ие.

**18. Гибридома – бұл:**

- А) дәнікер ұлпасының жасушалардың пролиферациясы нәтижесінде түзілген жасуша;
- В) антигенді енгізгенде иммундық жүйенің активтенген жасушалары;
- С) вируспен жұқтырылған жасушалар;
- Д) екі сомалық жасушаның қосылуы нәтижесінде алынған және антиденелерді синтезде алатын будан жасушалар;
- Е) жүйке жүйесінде қызмет атқаратын жасушалар.

**19. Гибридома алу әдісін ұсынған:**

- А) Г. Келлер және Ц. Мильштейн;
- В) Л. Пастер;
- С) И.И. Мечников;
- Д) Г. Мендель;
- Е) Н. Эрне және Ф.М. Бернет.

**20. Интерферонды алу әдісінде шикі зат ретінде пайдалынады:**

- А) адам қаны;
- В) жануарлар бұлшық еті;
- С) шошқаның ұйқыбезі;
- Д) бұзау қалқанша безі;
- Е) сиырдың мүйізі.

**21. Қан құрамына кіретін қандай жасушалар антиденелер түзілу үшін жауапты?**

- А) В-лимфоциттер;
- В) Т-лимфоциттер;
- С) нейтрофилдер;
- Д) моноциттер;
- Е) аталған жасушаларының барлығы.

**22. Жасушалық инженерияда қолданылатын фюзогендерге қандай қосылыс жатпайды?**

- А) ПЭГ;
- В) ФДА;
- С) лизолецитин;
- Д) әлсізденген (инактивтеленген) Сендай вирусы;
- Е) глицерин моноолеаты.

**23. Антиденелер немесе иммуноглобулиндер қандай қосылыстарға жатады:**

- A) жоғары арнайы ақуыздар;
- B) фосфолипидтер;
- C) көмірсулар;
- D) органикалық қышқылдар;
- E) барлығы дұрыс.

**24. ГАТ ортаның құрамына не кіреді?**

- A) триптофан, глюкоза, аминоптерин;
- B) гипоксантин, аминоптерин, тимидин
- C) лимон қышқылы, B<sub>12</sub> витамині, тимидин;
- D) аспарагин қышқылы, триптофан, глюкоза;
- E) тимидин, амилаза, глюкоза.

**25. Лимфоциттер мен ісік жасушасының бірігуінде біріктіру агенттер қызметін атқарады:**

- A) полиэтиленгликоль;
- B) лизолецитин;
- C) Сендай вирусы;
- D) электрлік өріс;
- E) барлық жауап дұрыс.

**26. Жануарлар жасушасын қосуда қолданылатын әдістердің бірі:**

- A) инактивтеленген (әлсізденген) вирустың ықпалымен қосылуы;
- B) белсенді вирустың ықпалымен қосылуы;
- C) нитрозометилзәр қышқылы әсерімен қосылуы;
- D) ПААГ әсер етуімен;
- E) FDA өңдеумен.

**27. Қазіргі кезде аурулардың диагностикасын жүргізу үшін пайдаланылатын әдіс?**

- A) иммуноферменттік әдіс;
- B) ион алмасу хромотография;
- C) ультрацентрифугалау;
- D) диализ әдіс;
- E) лиофилизация әдісі;

**28. Гиппериммунизация әдісімен алынған антиденелер:**

- A) моноклонды (моновалентты);
- B) диклонды;
- C) поликлонды (поливалентты);
- D) гибридты;
- E) барлығы дұрыс;

**29. Антиденелер молекулаларының пішіні?**

- A)  $\alpha$ -түрінде;
- B)  $\beta$ -түрінде;
- C)  $\chi$ -түрінде;
- D)  $\phi$ -түрінде;
- E)  $\gamma$ -түрінде.

**30. Антиденелердің молекулалары қанша пептидтік тізбектерден құралған?**

- A) 4, екі жеңіл (L), екі ауыр (H) тізбектерден;
- B) 3, екі жеңіл (L), бір ауыр (H) тізбектерден;
- C) 2, бір жеңіл (L), бір ауыр (H) тізбектерден;
- D) 5, екі жеңіл (L), үш ауыр (H) тізбектерден;
- E) 3, бір жеңіл (L), екі ауыр (H) тізбектерден.

**31. Қандай әдіс көмегімен химералы жануарлар алынады?**

- A) трансгенез әдісімен;
- B) агрегациялық әдісімен;
- C) жыныстық будандастыру әдісімен;
- D) клондау әдісімен;
- E) криосақтау әдісімен.

**32. Қандай әдіс көмегімен химералы жануарлар алынады?**

- A) инъекциялық әдісімен;
- B) трансгенез әдісімен;
- C) жыныстық будандастыру әдісімен;
- D) энуклеирлеу әдісімен;
- E) криосақтау әдісімен.

**33. Трансгенді жануарларды алуда вектор ретінде не пайдаланылады?**

- A) Ti-плазмиданы;
- B) хлоропласттық ДНК;
- C) аденовирустарды;
- D) Ri-плазмиданы;
- E) барлығы дұрыс.

**34. Моноклонды антиденелер қолданылмайды:**

- A) жұқпалы ауруларды анықтау үшін;
- B) дәрі-дәрмек препараттарын дайындау, тазалау үшін;
- C) полипептидтік гормондарды табу үшін;
- D) өсімдік тұқымын жақсарту үшін;
- E) иммундық диагностиканы іске асыру үшін.

**35. Эмбрионалды бағаналы жасушаларды неден алады?**

- A) *in vitro*-да өсірілетін ұрықтанған жұмыртқа жасушаларынан алады;
- B) қан плазмасынан алады;
- C) 32-жасушалық зиготаның бөліну арқылы алады;
- D) 150-жасушалық бластуланың ортасында орналасқан кішігірім клеткалық популяциядан алады;
- E) барлығы дұрыс.

**36. Бағаналы жасуша – бұл:**

- A) маманданған жасуша;
- B) тұтас организмді түзе алатын тотипотентті жасуша;
- C) қатерлі ісік жасуша;
- D) әртүрлі маманданған жасушаларына бастама бере алатын (әртүрлі бағыттарда дамиды) маманданбаған жасуша;
- E) барлығы дұрыс.

**37. Сомалық жасушалардың ядроны бір жасушадан алып басқа жасушаларға тасымалдауды не үшін жасалынады?**

- A) трансгенді сомалық жасушаға енгізу үшін;
- B) сомалық жасушалардың белсенді заттарды алу үшін;
- C) клондарды алу үшін;
- D) ісік жасушаларды табу үшін;
- E) барлығы дұрыс.

**38. *In vitro* жағдайда өсірілетін ісік жасушалардың ерекше қасиеті:**

- A) 50 рет бөлінеді;
- B) 100 рет бөлінеді;
- C) шексіз бөлінеді;
- D) бөлінбейді;
- E) бір бағытта маманданады.

**39. Ағзаның бүкіл тұқым қуалау ақпаратын анықтайтын гендердің жиынтығы:**

- A) протеом;
- B) кариотип;
- C) пластом;
- D) геном;
- E) барлығы дұрыс.

**40. Адам геномы жануарлар геномынан қандай көрсеткіш бойынша ерекшелінеді:**

- A) гендердің саны;
- B) уникалды ерекше генетикалық код;
- C) қайталынатын ДНҚ бөлігінің саны;
- D) мутацияға тұрақсыздылығы;
- E) барлығы дұрыс.

## ТЕСТТЕРДІҢ ДҰРЫС ЖАУАПТАРЫ

### «Биотехнологияның дамуы тарихы» тарауы бойынша тесттің дұрыс жауаптары

Сұрақтың номері	Жауап	Сұрақтың номері	Жауап	Сұрақтың номері	Жауап	Сұрақтың номері	Жауап
1	Е	6	В	11	С	16	А
2	Е	7	В	12	С	17	Д
3	В	8	В	13	А	18	Е
4	В	9	Е	14	В	19	Е
5	Е	10	Е	15	В	20	С

### «Биотехнологиялық әдістері» тарауы бойынша тесттің дұрыс жауаптары

Сұрақтың номері	Жауап	Сұрақтың номері	Жауап	Сұрақтың номері	Жауап	Сұрақтың номері	Жауап	Сұрақтың номері	Жауап
1	Е	11	С	21	Е	31	Е	41	Д
2	А	12	С	22	С	32	С	42	Е
3	Е	13	А	23	А	33	Е	43	Е
4	Е	14	В	24	А	34	Д	44	Е
5	В	15	Е	25	Е	35	В	45	В
6	В	16	Е	26	С	36	А	46	А
7	В	17	А	27	Е	37	Е	47	Е
8	Е	18	А	28	А	38	А	48	С
9	Е	19	А	29	Е	39	А	49	В
10	В	20	В	30	Е	40	Д	50	Д

### «Организмдердің жасушаларын *in vitro* жағдайында өсіру әдістері және принциптері» тарауы бойынша тесттің дұрыс жауаптары

Сұрақтың номері	Жауап	Сұрақтың номері	Жауап	Сұрақтың номері	Жауап	Сұрақтың номері	Жауап	Сұрақтың номері	Жауап
1	Д	11	А	21	А	31	В	41	С
2	А	12	С	22	В	32	В	42	Д
3	В	13	А	23	Д	33	Е	43	Е
4	А	14	В	24	С	34	Д	44	Е
5	А	15	С	25	С	35	С	45	В
6	А	16	Е	26	В	36	В	46	А
7	С	17	А	27	В	37	Е	47	Д
8	Д	18	А	28	А	38	В	48	В
9	С	19	В	29	Д	39	В	49	А
10	С	20	Д	30	Е	40	В	50	А

**«Микроорганизмдер биотехнологиясы»  
тарауы бойынша тесттің дұрыс жауаптары**

Сұрақтың номері	Жауап	Сұрақтың номері	Жауап	Сұрақтың номері	Жауап	Сұрақтың номері	Жауап
1	<b>В</b>	11	<b>А</b>	21	<b>В</b>	31	<b>Д</b>
2	<b>А</b>	12	<b>Д</b>	22	<b>А</b>	32	<b>Е</b>
3	<b>С</b>	13	<b>А</b>	23	<b>Е</b>	33	<b>Д</b>
4	<b>А</b>	14	<b>Е</b>	24	<b>Д</b>	34	<b>Д</b>
5	<b>С</b>	15	<b>С</b>	25	<b>В</b>	35	<b>А</b>
6	<b>В</b>	16	<b>С</b>	26	<b>Д</b>	36	<b>Е</b>
7	<b>А</b>	17	<b>В</b>	27	<b>Е</b>	37	<b>В</b>
8	<b>В</b>	18	<b>А</b>	28	<b>В</b>	38	<b>С</b>
9	<b>С</b>	19	<b>А</b>	29	<b>С</b>	39	<b>С</b>
10	<b>С</b>	20	<b>В</b>	30	<b>С</b>	40	<b>Д</b>

**«Өсімдіктер биотехнологиясы»  
тарауы бойынша тесттің дұрыс жауаптары**

Сұрақтың номері	Жауап	Сұрақтың номері	Жауап	Сұрақтың номері	Жауап	Сұрақтың номері	Жауап
1	<b>Е</b>	11	<b>Д</b>	21	<b>Е</b>	31	<b>С</b>
2	<b>Е</b>	12	<b>А</b>	22	<b>Е</b>	32	<b>Е</b>
3	<b>Е</b>	13	<b>Д</b>	23	<b>В</b>	33	<b>А</b>
4	<b>Е</b>	14	<b>С</b>	24	<b>Е</b>	34	<b>А</b>
5	<b>В</b>	15	<b>Е</b>	25	<b>Е</b>	35	<b>Д</b>
6	<b>Д</b>	16	<b>Е</b>	26	<b>Е</b>	36	<b>Е</b>
7	<b>Е</b>	17	<b>С</b>	27	<b>С</b>	37	<b>Е</b>
8	<b>Е</b>	18	<b>В</b>	28	<b>Д</b>	38	<b>Е</b>
9	<b>С</b>	19	<b>Д</b>	29	<b>А</b>	39	<b>Д</b>
10	<b>Д</b>	20	<b>Е</b>	30	<b>Е</b>	40	<b>Е</b>

**«Жануарлар биотехнологиясы»  
тарауы бойынша тесттің дұрыс жауаптары**

Сұрақтың номері	Жауап	Сұрақтың номері	Жауап	Сұрақтың номері	Жауап	Сұрақтың номері	Жауап
1	<b>А</b>	11	<b>А</b>	21	<b>А</b>	31	<b>В</b>
2	<b>А</b>	12	<b>А</b>	22	<b>В</b>	32	<b>А</b>
3	<b>А</b>	13	<b>Е</b>	23	<b>А</b>	33	<b>С</b>
4	<b>Е</b>	14	<b>С</b>	24	<b>В</b>	34	<b>Д</b>
5	<b>Е</b>	15	<b>А</b>	25	<b>Е</b>	35	<b>Д</b>
6	<b>А</b>	16	<b>А</b>	26	<b>А</b>	36	<b>Д</b>
7	<b>А</b>	17	<b>Е</b>	27	<b>А</b>	37	<b>С</b>
8	<b>С</b>	18	<b>Д</b>	28	<b>С</b>	38	<b>С</b>
9	<b>С</b>	19	<b>А</b>	29	<b>Е</b>	39	<b>Д</b>
10	<b>С</b>	20	<b>А</b>	30	<b>А</b>	40	<b>С</b>



## ӘДЕБИЕТТЕР

### Негізгі әдебиеттер:

1. Әлмагамбетов Қ. Х. Биотехнология негіздері. Астана, 2007. – 208 б.
2. Жұбанова А. А., Абдиева Ж., Шөпшібаева Қ. К. Биотехнология негіздері. Алматы: Қазақ университеті, 2006.
3. Уәлиханова Г. Ж. Өсімдік биотехнологиясы: Оқулық. Алматы: Қазақ университеті, 2001. – 350 б.
4. Бейсембаева Р. Ұ. Медициналық және ветеринарлық биотехнология. Алматы: Қазақ университеті, 2009. – 202 б.
5. Глик Б., Пастернак Дж. Молекулярная биотехнология. Принципы и применение. М.: изд. Мир. 2002.
6. Егорова Т.А., Клунова С.М., Живухина Е.А. Основы биотехнологии (3-е изд.) М.: Издательский центр «Академия», 2006. – 208 с.
7. Антипова Л.В., Жаринов А.И. Прикладная биотехнология. Воронеж. ВГТА. 2001, – 332 с.

### Қосымша әдебиеттер:

1. Егорова Т. А., Клунова С. М., Живухина Е. А. Основы биотехнологии (3-е изд.) М.: Издательский центр «Академия», 2006. – 208 с.
2. Антипова Л.В., Жаринов А.И. Прикладная биотехнология. Воронеж. ВГТА. 2001, – 332 с.
3. Шевелуха В. С., Калашникова Е. А., Дегтярев С. В. и др. Сельскохозяйственная биотехнология. М.: Высш. шк., 2004.
4. Кершанская О. В. Генетическая инженерия растений. Практический подход. Алматы, 2007. – 152 с.

## МАЗМҰНЫ

КІРІСПЕ .....	3
---------------	---

### Бірінші тарау.

#### КЛЕТКАЛЫҚ БИОТЕХНОЛОГИЯНЫҢ ТЕОРИЯЛЫҚ НЕГІЗДЕРІ

1.1. Биотехнологияның даму тарихы .....	6
1.2. Клеткалық биотехнологияның негізгі салалары мен міндеттері.....	15

### Екінші тарау

#### ӨРТҮРЛІ ОРГАНИЗМДЕРДІҢ ЖАСУШАЛАРЫН *IN VITRO* ЖАҒДАЙЫНДА ӨСІРУ ӘДІСТЕРІ ЖӘНЕ ПРИНЦИПТЕРІ

2.1. Бионысаналар және оларды жасанды жағдайында өсіру тәсілдері .....	19
2.2. Жасушалардың өсуіне әсер етуші факторлар .....	32
2.3. Биотехнологиялық әдістер .....	35

### Үшінші тарау

#### КЛЕТКАЛЫҚ БИОТЕХНОЛОГИЯНЫҢ НЕГІЗГІ САЛАЛАРЫ

3.1. Микроорганизмдер биотехнологиясы .....	54
3.1.1. Биосинтездік өнеркәсібі .....	—
3.1.1.1. Антибиотиктерді алу технологиялары .....	64
3.1.1.2. Вакциналарды алу өндірісі .....	76
3.1.2. Ауыл шаруашылығында қолданылатын микробтық биопестицидтер, биотыңайтқыштар, эубиотиктер, микробтық жем-қоспалар .....	80
3.1.3. Микроорганизмдерді экологияда және биоэнергетикада қолдану. Биодegradация және биоконверсия.....	89
3.2. Өсімдіктер биотехнологиясы .....	99
3.2.1. Биологиялық белсенді заттар және өсімдік тектес өнімдерді алу биотехнологиясы .....	—
3.2.2. Жасушалық инженерия.....	103
3.2.3. Гендік инженерия.....	108
3.2.4. Жасушалық селекция .....	115

3.2.5. Гаплоидтық технология .....	117
3.2.6. Өсімдіктерді сауықтыру технологиясы .....	121
3.2.7. Өсімдіктер биотехнологиясын экологияда және биоэнергетика салаларында қолдану .....	123
3.3. Жануарлар биотехнологиясы .....	126
3.3.1. Жануар жасушаларын биологиялық белсенді заттарды алу үшін пайдалану .....	128
3.3.2. Гибридомалар және моноклонды антиденелерді алу технологиясы .....	130
3.3.3. Химералы жануарларды алу әдістері .....	139
3.3.4. Эмбриоинженерия. Бағаналы жасушаларды <i>in vitro</i> -да өсіру технологиялары .....	141
3.3.5. Жануарларды клондау технологиясы .....	146
3.3.6. Жануарлардың гендік инженериясы .....	148
3.4. Клеткалық биотехнологияны медицинада пайдалану .....	154
3.5. Клеткалық биотехнологияның болашағы және даму бағыттары .....	169
3.5.1. Биоэлектроника және бионанотехнология .....	—
3.5.2. Ғарыштық биотехнология .....	181
3.5.3. Экологиялық биотехнология .....	186
Термин сөздерге түсінік (гlossарий) .....	193
ҚОСЫМША .....	205
СӨЖ тапсырмалары .....	208
Бақылау тест-сұрақтары .....	209
ӘДЕБИЕТТЕР .....	256