**Дәріс 1**

**Даму биологиясының қолданбалы аспектілері білімнің практикалық маңызының қысқаша тарихы. Жануарлар биотехнологиясы.**

Эмбриология (ұрық және грек. logos – ілім) – жыныс жасушаларының қалыптасуын, дамуын, құрылысын, ұрықтануды, ұрықтың пайда болуын және оның эмбрионалдық дамуының негізгі кезеңдерін зерттейтін биологиялық ғы-лым; қ. Ұрықтың дамуы, Жануарлар, Өсімдіктер эмбриологиясы.

Эмбриология (embryologia, грек, embryon — ұрық, logos — ілім) — ұрықтың пайда болуы және дамуы туралы ілім. Эмбриология жыныс жасушаларының қалыптасуын, дамуын, құрылысын және эмбриондық дамудың негізгі кезеңдерін, ұрықтан тыс мүшелердің дамуын зерттейтін морфология ғылымының саласы. Ол биология ғылымдарының жедел дамып келе жатқан саласы. Эмбриологияның соңғы қол жеткен ғылыми жетістіктері биологияда, медицина мен ветеринарияда кеңінен қолданылуда. Атап айтқанда, қолдан ұрықтандыру, ұрықтануды аналық организмнен тыс пробиркада жүргізіп, ұрықтарды мұздату әдістері, клондау, мал шаруашылығындағы суперовуляция және ұрықтарды басқа организмдерге көшіру және т.б. өдістер. Эмбриология — медициналық және ветеринарлық пәндердің (акушерлік, педиатрия, гинекология) іргетасын қалайды.

Геномында бөтен ген (немесе гендер) бар жануарлар трансгенді (немесе трансформацияланған) деп аталады. Трансгеңді 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 тасымалдауды түсінеді. Трансгенді жануарлар әр түрлі биологиялық активті биотехнологиялық заттарды синтездеу және бағалы белгілері (тұқымдылығы және өсу қарқындылығы жоғары, вирустық ауруларға төзіміді т. б.) бар малдардың, жаңа тұқымдарын алу үшін қолданылуы мүмкін.

Трансгеноз әдісімен бөтен генді эукариоттық жыныс клеткаға енгізіп, оның жұмысын бақылау арқылы генетикалық инженерияиың көптеген іргелі мәселелерін айқындауға болады, өйткені мұнда трансгенді эмбрионның жатырдағы даму ерекшеліктерін зерттеу мүмкін болады. Бұдан басқа ген жұмысы механизмдерінің түр ерекшелік дәрежесін айқындауға болады. Тасымалданған гендер (трансгендер) жаңа иесінің генетикалық аппаратымен құрылымды әрі функциялы байланысқандықтан бұл процесс in vivo жағдайындағы генетикалық рекомбинацияға әкеледі, ал бөтен гендерді, тасымалдау тәсілдері клетка және организмдердің генетикалық инженериясының әдістері болып саналады. Басқа жағынан, трансгенді жануарларды алу бойынша жүргізілген ғылыми іргелі зерттеулер мен олардың нәтижелерінің іс жүзінде қолданылуы арасындағы алшақтық соншалықты емес, демек, осы бағыттағы зертханалық жұмыстарды тек таза теориялық деп қарауға болмайды.

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

**Дәріс 2**

**Жұмыртқа клеткасы мен сперматозоидтардың және жыныс бездерінің морфологиялық және функционалдық ерекшеліктері. Мейоз. Гаметогенез: Сперматогенез және оогенез. Балықтардың, құстардың, сүтқоректілердің ұрықтануы. Ерте эмбрионогенез. Көбеюдің сатылары мофофункционалды жағдайы. Қосмекенділер мен насекомдардағы партеногенез және андрогенез.**

Гаметогенез (gametogenesis; грек, gametos — жыныс, жыныс клеткасы; genesis — шығу тегі) — жыныс жасушаларының жыныс бездеріндегі (ен, жүмыртқалық) даму процесі.

Аталық жыныс жасушалары — сперматозоидтардың даму процесін сперматогенез (спермиогенез), ал аналық жыныс жасушалары — овоциттердің дамуын ''овогенез'' деп атайды.

Сперматогенез процесі аталық жыныс безінің (ен) ирек тұқымдық өзекшелері қабырғаларында жүреді. Ол төрт: көбею, өсу, жетілу және қалыптасу кезендерінен тұрады.

Көбею кезеңінде жас жыныс клеткалары үздіксіз митоздық бөліну арқылы көбейіп, сперматогониялар (алғашқы аталық жыныс жасушалары) түзіледі. Олардың біраз бөлігі митоз арқылы бөлініп, одан әрі көбейе береді. Ал қалған бөлігі бөлінуін тоқтатып, сперматогенездің келесі өсу кезеңіне өтеді.

Өсу кезеңінде сперматогониялар келесі кезеңдердегі бөліну процестеріне қажетті заттармен (ДНҚ, протеиндермен) қорланып, үлкейіп өседі де, біріншілік

сперматоциттерге айналады.

Жетілу кезеңі жыныс жасушаларының қатарынан екі рет бөлінуімен ерекшеленеді.

Бірінші бөліну нәтижесінде екіншілік сперматоциттер, ал екінші рет бөлінуден соң, екіншілік сперматоцитерден ядроларында хромосомалардың гаплоидты (сыңар хромосомалар) жиынтығы болатын сперматидалар пайда болады.

Қалыптасу кезеңінде сперматидалардан сперматозоидтар түзіледі. Әрбір біріншілік сперматоциттен төрт сперматозоид жетіледі.

Овогенез аналық жыныс безінің (жұмыртқалықтың) фолликулды аймағында (жыныс жасушаларының даму процесі жүретін жұмыртқалықтың аймағы) жүреді. Овогенез процесінде овоциттер үш даму кезендерінен: көбею, өсу және жетілу кезеңдерінен өтеді. Аталған кезендерде кезегімен әртүрлі даму сатыларындағы аналық жыныс жасушалары: овогониялар, біріншілік овоциттер, екіншілік овоциттер және пісіп жетілген овоциттер (жүмыртқа жасушалары) дамиды. Әрбір біріншілік овоциттен тек бір ғана жүмыртқа жасушасы (овоцит) пісіп жетіледі. Овоцитпен қатар, кейіннен кері ыдырап кететін 3 бағыттауыш денешіктер де пайда болады.

**Дәріс 3**

**Эмбрионогенез сатылары**

Ұрықтың дамуы, эмбриогенез (грек. embryon — ұрық және грек. genesіs — шығу тегі) — ұрықтанғаннан бастап жұмыртқадан жарып шыққанға немесе туғанға дейінгі ұрықтың даму мерзімі.

Ұрықтың дамуының алдында ұрық алды кезеңі болады. Бұл кезеңде жұмыртқаның пісіп жетілуі, өсуі және белгілі бір пішінге енуі жүреді. Ал ұрықтың дамуынан кейін қарапайым бір жұмыртқа клеткасынан жеке өмір сүруге қабілетті және әр түрлі органдар мен ұлпалардан тұратын көп жасушалы ағза пайда болады, яғни, постэмбрионалдық даму жүреді. Мысалы, кейбір жануарларда (тікентерілілерде) ұрық дамудың ерте кезеңінде қабықшадан шығады, ал негізгі даму процесі постэмбрионалды кезеңде жүреді. Барлық жануарларда ұрықтың дамуы ұрық ұрықтанудан (қараңыз Ұрықтану) немесе жұмыртқаның белсенділігінің артуынан (қараңыз Партеногенез) бөлшектену, гаструляция, нейруляция, гистогенез, органогенез, системогенез кезеңдерінен өтеді. Бір жасушалы ұрықтың бөліну арқылы көп жасушалы ұрыққа айналу кезеңін бөлшектену деп атайды. Бөлшектену нәтижесінде көп жасушалы ұрық — бластула түзіледі. Бластула әр түрлі жануарларда түрліше болады. Ол:

сүтқоректілерде — бластоциста (стерробластула),

құстарда, бауырымен жорғалаушыларда — дискобластула,

қосмекенділерде — амфибластула, қандауыршада — целобластула деп аталады.

Гаструляция процесі кезінде ұрық жапырақшасында жекелену жүреді, яғни, ішкі бөлікте — энтодерма, сыртқы бөлікте — эктодерма, ал ортасында — мезодерма қалыптасады. Жүйке түтігінің түзілуін нейруляция дейді. Ұрық жапырақшаларынан жануарлар ағзасы тіндерінің қалыптасуы — гистогенез, ал тіндерден органдардың түзілуін — органогенез, органдардан жүйелердің қалыптасуын — системогенез деп атайды. Ұрықтың дамуының ерте кезеңінде эмбрионалды жасушалар көптеген бағыттарда дамуға қабілетті болады. Бірқатар факторлардың әсерінен кейін олар детерминияланады, яғни, бағытталған бір жүйеде дамуы барысында олардың құрылымы мен қызметі мамандана бастайды. Мысалы, эктодерманың жүйке жүйесі түзілетін бастамасында бас миы жекеленіп, оның бір бөлігінде көздің бастамасында дамиды да, колба және таяқша тәрізді көру жасушалары қалыптасады. Ұрықтың дамуы жасушада тұқым қуалау аппаратымен анықталады. Ядрода болатын хромосомалар бір белоктың құрылымы туралы ақпарат жазылған көптеген гендерден құралған. Генде кодталған ата-ана ағзасындағы белгілер ұрықтың дамуы кезінде іске асады. Клеткалар бөлінген кезде гендердің толық жиынтығын алады, бірақ та әр тінде сол тінге ғана тән белоктардың синтезін қамтамасыз ететін гендер бөлігі жұмыс істейді. Сондықтан да генетикалық деңгейде ұрықтың дамуы жеке гендердің “жұмыс” істеуіне байланысты болады. Гендер қызметі өсіп келе жатқан жұмыртқа жасушасында сары уыз және РНҚ молекуласының барлық типтері жинақталғанда басталады. Ұрықтың дамуыдың барысында тұқым қуалаушылықтың жүзеге асуы мына бағытта жүреді:

дифференциация факторлары арнайы гендерді іске қосып, олар қажетті белоктарды синтездейді, ал

белоктар болса, жасушалардың дифференциациясының жүруін қамтамасыз етеді.

Бұл процесте көптеген белоктардың қызметтері анықталған. Мысалы, гемоглобин — эритроциттердің қалыптасуы барысында; миозин — бұлшық еттің пайда болу кезінде, ферменттер мен гормондар — әр түрлі бездердің даму барысында түзіледі. Ұрықтың дамуы кезіндегі гендердің қосылуы мен ажырауынының механизмі толықтай анықталған жоқ. Сондықтан жасуша пішінінің өзгерісін, ұрықтың дамуы барысында олардың қозғалысын және бағытын анықтайтын белоктар да аз зерттелген. Ұрықтың дамуының соңында ұрықтың қабықшадан шығуы немесе туылуы үшін қабықшаны ерітетін ферменттер синтезделеді немесе қауызды жарып шығатын арнайы құрылым пайда болады.

**Дәріс 4**

**Ірі қара алудағы классикалық және биотехнологиялық әдістерге бағытталған реттеуші процесстер.**

Көптеген шаруашылықтарда сүтті ірі қара малын асылдандыру жұмысы бұқаларды өз ұрпағы бойынша бағалаудан бастайды және сұрыптау тәсілін қолданып бағаланған бұқаларды кеңінен пайдалануға тырысады. Бұл тәсіл ірі ауқымды селекциялық тәсілдің тууына әсер етеді.

Ірі ауқымды асылдандыру селекциясы деп селекциялық, генетикалық, биотехнологиялық және ұйымдастыру тәсілдеріне сүйене отырып, асыл тұқымды мамандардың өнімін одан әрі көбейту.

Көптеген асыл тұқымды мал шаруашылықтарында әр бұқадан 2-8 жылдың ішінде 20-30 мың доза ұрықты алып, оны мұздатса, ал кейбір жоғары бағалы бұқалардан 100 мыңға дейін доза ұрық алып мұздатады. Кейбір бұқалардың ұрығымен 100 мыңнан аса сиырларды қашыруда. Мысалы, осындай жұмыстар Мәскеу, Ленинград, Литва, Эстония т.б. республикаларда іске асуда.

Ірі аукымды асылдандыру селекция жұмысының негізгі — селекциялық бағдарлама. Бұл бағдарлама бойынша малды ең алдымен өсіп-жетілу кезеңдерінде бағалау, сұрыптау, жұптау және өте бағалы малдарды кеңінен пайдалану. Осындай әрекеттердің нәтижесінде, аса бағалы бұқалардан 50-100 мың-нан астам ұрпақ алуға болады.

Кейінгі уақытта осы бағдарламаны іске асыру үшін компьютер колдануда. Бұл бағдарламаны ірі қара малының кез келген тұқымын асылдандыру үшін қолдануға болады, соның нәтижесінде әр сиырдың басына есептегенде 35-50 кг сүт артық өндіруге болады.

Осы бағдарламаны іске асыру үшін одақ бойынша селекциялық орталык ұйым құрылған.

Электронды есептеу машинасын (ЭВМ) ірі қараны асылдандыру жұмысында пайдалану. Ірі ауқымды асылдандыру селекциялық жұмыстарында электронды есептеу машинасының (ЭВМ) маңызы зор. Оның негізгі міндеті материалды жинау, асылдандыру жұмысының нәтижесін есептеу. Әсіресе ірі қара малын бағалағанда, ірі ауқымды асылдандыру селекцияның бағдарламасын анықтағанда, үлгілеуге (моделирования) келтіргенде электронды есептеу машинасы зор роль атқарады. Әрбір шаруашылық орталық есептеу ұйымына ай сайын және жылына бір рет есептеу бланкілерін беріп тұрады. Оған сүтті сиыр шаруашылығыні: 1-мол. және 2-мол. атты бланкілер жатады.

Есептеу орталығында материалдардың деректері магнит лентасына, перфокартаға, дискке, т.б. техникалық аппараттарға беріледі. Одан өткен материалдар есептеу орталығының (ВЦ) архивіне өткізіледі, ал малдардың жеке карточкалары шаруашылықтарға қайырылып, әрі қарай жалғастырып, толтыруына мүмкіндік жасалынады.

Электронды есептеу машинасына (ЭВМ) ай сайын түсетін деректерге: сиырлардың бұзаулау және қашыру мезгілдері, төлдердің өсіп-жетілуі, сауын сиырлардың айлық өнім көрсеткіші, бұқалардың ұрықтарының буаздандыру қасиеттілігі, ұрық банкісінің кіріс және шығысы т.б. деректер жатады.

Деректердің түсіміне байланысты жылдық қорытынды есеп анықталады. Оған малдардың жылдық өнімі, бонитировканың нәтижесі жөне асыл тұқымды малдарды келешекте қолдану тәсілдері жатады.

2 мол - сүт карточкалары бойынша ірі қара малының асылдығы шешіледі. Осындай атқарылатын жұмыстың нәтижесі өте жоғары.

Әр ай сайын электронды есептеу машинасы арқылы алынатын деректер Латвияда және Эстонияда дұрыс жолға қойылған.

Есептеу орталығы ЭВМ-нен шыққан деректерді әр шаруашылыққа таратады. Онда кеткен кемшіліктерді көрсетіп, көбінесе түзеп жібереді. Ал, егерде берілген тапсырма дұрыс құрылмаса, оны есептеп сырт шығарып тастайды да, оған жеке тізім құрады. Есептеу орталығы ай сайын аудандық, облыстық т.б. өлкелік ұйымдарға малдың өнімі жөнінде мәлімет береді. Бұл ұйымның ірі қара малын асылдандыруда маңызы өте зор.

Ресейде жылына 8-10 миллионға дейінгі сиырлардың деректері осындай ЭВМ-нің есебінен өтеді. Соңғы жылдары ірі ауқымды асылдандыру жұмыстарын жүйелі жүргізу компьютер көмегімен атқарылуда. Ресейде Санкт-Петербург және қазақстандық селекционер-ғылымдар бірлесе қолданбалы жасаған «СЕЛЭКС» бағдарламасы жұмыс атқаруда.

Асыл тұқым және жеке табын жұмыстарын асылдандыру жоспары. Ірі ауқымы селекциялық бағдарламаның шешіміне байланысты 15-20 жылға арналған ірі қара мал шаруашылығын асылдандыру жоспары жасалынады.

Асылдандыру жұмысының жоспары екі бөлімнен тұрады

1) асыл тұқымды малының асылдандыру жұмысының негізі уақыттағы барысы және 2) асылдандыру жұмысының болашағы.

Бірінші бөлімінде ірі қара малын асылдандырудағы осы уакытқа дейінгі жұмыс деңгейі мәлімдемесі. Онда ірі қара қара тұқымының құралу тарихы, таралуы, саны, шығу тегіне-құрамы, бонитировкадан өткен сауын сиырларының сүт өнімі. малды азықтандыру, бұқалардың ұрпақ сапасы бойынша бағалау, ірі қара малының сырт пішіні, аталық із бен аналык ұялардың сипаттамасы, бұқалардың ұрығы жөніндегі мәліметтер, сиыр желіндерінің морфофункцияналдық қасиеті ірі қара малын қашыру мәселелері, асыл тұқымды төл өсіру т.б. мәселелер.

Екінші бөлімде ірі қара мал тұқымының болашақ шығу тегінін құрамы, болашақ асылдандыру мәселелері, «аталық із» және «аналық ұя» жөніндегі жұмыстар, жаңа типті мал шығару, бұқаларды өсіру және бағалау, бұқалардың атасы мен енесін сұрыптау, сиырлардың да ата-енесін сұрыптау, тұқым аралық шағылыстыру, тұқым ішінде жаңадан типтер шығару т.б. мәселелер қамтылады.

Ал, әрбір жеке табындар ушін 5, 10 жылдық асылдандыру жоспарлары тұжырымы бойынша жасалынады. Ондай жоспар үш бөлімнен тұрады:

ірі қара мал табыны жөніндегі мәлімдеме және бұрынғы асылдандыру жоспарларының орындалуы;

ірі қара мал табынын одан әрі асылдандыру жұмысы;

болашақ ірі қара мал шаруашылығын ұйымдастыру мәслелелрі.

Бірінші бөлімде табын құрамы жөніндегі мәлімдемеде, олардың жасы, аталық ізі мен аналық ұясы жөніндегі мәліметтер, малдардың тұқымдық және өнімдік қасиеттері, ірі қара малын азықтандыру, әрі ірі қара мал табынының малдәрігерлік мәлімдемесі т.б. мәселелер талқыланады.

Екінші бөлімде ірі қара мал табынының жалпы асылдандыру бағыты, малдардың болашақтағы типі, аталық ізі мен аналық ұясы, болашақ асылдандыру төсілі, болашақ селекция жетістіктері жөне өнім көрсеткіштері, ірі қара малын азықтандыру деңгейлері белгіленеді.

Үшінші бөлімінде асылдандыру жоспарының орындалу мезгілдері, ұйымдастыру мәселелері, селекциялық — бақылау фермасының жұмысы, ірі қара мал қораларын ұтымды пайлалану және құрылыс мәселелері, ірі қараны азықтандыру, төл әсіру, қашыру және малдәрігерлік шаралар т.б. с.с. мәселелер белгіленеді.

Ірі қараны асылдандыруда белоктың полиморфизмы мен биохимиялық көрсеткіштерді пайдалану. Белоктардың полиморфиялық айырмашылығы оның генетикалық себептеріне байланысты. Сондықтан бұл деректерді малдың шығу тегін анықтау үшін, тұқымаралық туыстық жақындығын білу үшін қолданады. Бұл ілімнің тағы бір ерекшелігі сол бір табын, немесе бір топ малдың ұрпақтан ұрпаққа беретін қасиетін генетикалық маркерлер арқылы анықтайды.

Малдардың асылдық және өнімділік қасиеттерін анықтауда белоктардың полиморфиялық көрсеткіштері мен секлекциялық белгілер аралығындағы корреляция коэффициентін есептеудің маңызы зор.

Ірі қараның шығу тегін анықтау үшін, олардың қан тобының маңызы зор. Ол үшін қан белоктарының полиморфтық тобын және ірі қара қанының ферменттерін зерттеген.

Осы деректердің барлығы да организмде өтетін зат алмасуына көп әсері бар. Гемоглобиннің организмдегі демалу функциясымен және оттегі мөлшерінің процестерімен тікелей байланысты. Көміртегі алмасуына амилазаның, темірдің алмасуына трансфериннің атқаратын ролі күшті. Көптеген ғалымдардың дерегі бойынша трансфериннің топтары арқылы қандағы гемоглобиннің мөлшерін, каталазаның қимылын, өсіп-даму барысын, әр түрлі зат алмасу деңгейін анықтауға болады.

Тәжірибе жүзінде сүтті ірі қара шаруашылығында липидтер мен белок алмасуларынын сүт өнімімен тығыз байланыстығьтн анықтаудың маңызы өте зор болды. В.И. Волгин және А.С. Бибикова ғалымдарының дерегі бойынша тайыншалардың қанында нейтральный майының концентрациясы жоғары, жал-пы липидтер мен уксус қышқылдары да жоғары болса, кейін сауын сиыр уақытында, сүтінің майлылығы бойынша жоғары іріктелген сауын сиырларымен салыстырғанда, сүті 497 кг және сүтінің майы 24,5 кг артык, болған.

Ғалымдар Г.П. Легошин және Л.С. Обуховтардың сүтті ірі қараны зерттегенде белок алмасуының биохимиялық көрсеткіштеріне мән берген. Оған: жалпы белок, азот амины, иодтың белокпен байланысы, альбуминдер, глобулиндер, азот қалдығының белокпен қатынасы жатады. Осылардың 4-6 көрсеткіштерін ескеріп сұрыптағанда үлкен нәтижеге жеткен. Сонымен селекцияның болжау нәтижесі сүт өнімінен 3-4 рет есе жоғарылауына себеп болған. В.И. Волгин және А.С. Бибикова ғалымдарының дерегі бойынша тайыншалардың қанында нейтральный майының концентрациясы жоғары, жал-пы липидтер мен уксус қышқылдары да жоғары болса, кейін сауын сиыр уақытында, сүтінің майлылығы бойынша жоғары іріктелген сауын сиырларымен салыстырғанда, сүті 497 кг және сүтінің майы 24,5 кг артык, болған.Әрине бұл тәсіл шығу тегі бойынша сұрыптаудан көбінесе дәлірек, әрі зор сенім туғызады. Қазіргі уақытта ірі қараның сүтінің, сүттің майлылығының, белогының т.б. көрсеткіштерінің тұқым қуалаушылық коэффициенттері бар.

**Дәріс 5**

**Жануарлардағы жасанды ұрықтандырудың негізгі этаптары. Ұрғашылардағы суперовуляцияға горманальды (стимуляция) күшейткіштер.**

Геномында бөтен ген (немесе гендер) бар жануарлар трансгенді (немесе трансформацияланған) деп аталады. Трансгеңді 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 тасымалдауды түсінеді. Трансгенді жануарлар әр түрлі биологиялық активті биотехнологиялық заттарды синтездеу және бағалы белгілері (тұқымдылығы және өсу қарқындылығы жоғары, вирустық ауруларға төзіміді т. б.) бар малдардың, жаңа тұқымдарын алу үшін қолданылуы мүмкін.

Трансгеноз әдісімен бөтен генді эукариоттық жыныс клеткаға енгізіп, оның жұмысын бақылау арқылы генетикалық инженерияиың көптеген іргелі мәселелерін айқындауға болады, өйткені мұнда трансгенді эмбрионның жатырдағы даму ерекшеліктерін зерттеу мүмкін болады. Бұдан басқа ген жұмысы механизмдерінің түр ерекшелік дәрежесін айқындауға болады. Тасымалданған гендер (трансгендер) жаңа иесінің генетикалық аппаратымен құрылымды әрі функциялы байланысқандықтан бұл процесс in vivo жағдайындағы генетикалық рекомбинацияға әкеледі, ал бөтен гендерді, тасымалдау тәсілдері клетка және организмдердің генетикалық инженериясының әдістері болып саналады. Басқа жағынан, трансгенді жануарларды алу бойынша жүргізілген ғылыми іргелі зерттеулер мен олардың нәтижелерінің іс жүзінде қолданылуы арасындағы алшақтық соншалықты емес, демек, осы бағыттағы зертханалық жұмыстарды тек таза теориялық деп қарауға болмайды.

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

Трансгеноз жұмысы көп жақты және бірнеше сатылардан тұрады. Алдымен, екі проиуклеус (аталық және аналық) сатысындағы зиготаларды алу керек. Бұл үшін синхронды овуляция, уақтылы 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 әр түрлі әдістер мен тәсілдер арқылы сақтау керек. Енгізу кезінде зиготалар вазелин майының астындағы арнайы ерітіндінің тамшысына орналасады, бұл сұйықтықтың кеуіп кетуінен сақтайды. ДНҚ-ны зиготага енгізу үшін диаметрі 0,5-2 мкм аралығындағы шыныдан дайындалған микротүтікшелер қолданылады. Микротүтікшенің көмегімен 0,5 секундтан 2 минут аралығында ең аз дегенде 10-11 мл ДНҢ-ны зиготаға микроскоптан бақылап енгізеді. Микроинъекциялау процесі зиготалар үшін зақымды, сондықтан олардың біраз мөлшері жойылып кетеді. Микроинъекциядан кейін 2 сағатқа жетпей жарамды зиготаларды (трансгенді) алдын ала, арнайы дайындалған аралық — реципиенттерге тасымалдайды. Бұл кезеңде де зиготалардың көп мөлшері зақымданады. Аяғында, трансгенді жануарлардың шығуы 1 %-ке тең болады. Алайда, мұның өзі трансформация және трансдукциямен салыстырғанда өте жоғары көрсеткіш болып саналады. Қазіргі кезде трансгеноз әдісі көптеген ғылыми зерттеулерде қолдану алды.

1980 ж. Ф. Раддел және оның қызметтестері алғаш рет герпес вирусының тимидинкиназа генін тышқан клеткасының геномына енгізе алды. Трансгеноз нәтижесінде алынған жеті тышқанның төртеуі ТК гені бойынша трансгенді болып шықты.

Трансгенді тышқандарды алу бойынша кейін жүргізілген көптеген зерттеулер оның тиімділігі әр түрлі факторларға байланысты екендігін дәлелдейді. Рекомбннантты 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 (тузу формалы ДНҚ-ның көп мөлшерін қолданғанда трансформация дәрежесі жоғарылайды) байланысты. (Р. Пальмитер және т. б., 1984; Т. Вагнер және т. б., 1986).

Бөтен геннің иесінің ДНҚ-сымен байланысу сипатын зерттеу үлкен проблема болып саналады. Трансгеннің клетка ДНҚ-сымен байланысатын белгілі орыны болуы керек, алайда көптеген зерттейлер оның хромосоманың әртүрлі бөліктерімен байланыстанын дәлелдейді. Бұ процестіц механизмі әзірше толық түсінікті емес. Дегенмен осыған орай трансген экспрессиясының әр қилы өтуі бүтін проблеманы терең зерттеуді қажет етеді. Трансгеннің иесінің геномымен байланысуы кездейсоқ жүретін болса, онда ол хромосоманың гетерохроматинді бөліктеріне еніп, инактивацияланып кетеді. Бұдан бөлек хромосома бөлігімен байланысқан трансгеннің активтілігі клеткалық ДНҚ-ның реттеуші элементтері-промотор, энхансер және сплансерлерге байланысты болуы да мүмкін.

Трансгенді жануарларды алудың қолданбалы зерттеулерінің бағыттары үшін егеуқұйрықтың соматотропин генін тышқанның геномына енгізу Р. Пальмитер (1982) тәжірибесінің, маңызы өте зор. Егеуқұйрықтың соматотропин генінің клондарын ген инженериясы әдісі көмегімен бактерия клеткасынан алуға бо.пады. Алайда, мұндай генді тышқан клеткасына енгізу үшін оның бактериялық промоторын эукариоттық реттеуіш элементтерімен ауыстыру қажет. Осы мақсатпен Р.Пальмитор тышқанның ДНҚ-сынан металтионеин генінің промотор бөлігін бөліп алды. Бұл геннің синтезі in vivo жағдайында ауыр металдардың иондары (Zn, Cd) арқылы қозады. Микроинъекциялау үшін егеуқұйрықтың өсу гормонының құрылымды генінен және металтионеин промоторынан құрастырылған рекомбинантты ДНҚ қолданылды. Зерттеушілер осындай рекомбинантты ДНҚ-ның 600 көшірмесін әрбір зиготаның аталық пронуклеусіне енгізді. Нәтижесінде 21 ұрпақ алынды, оның 7-інде егеуқұйрықтың гені байқалды. Трансгенді тышқандардың азығына мырыш тұзын —ZnSО4 қосқанда, олардың геномындағы бөтен геннің функциясы іске асты. Мұндай тышқандардың қанын талдау оларда өсу гормонының мөлшері қалыпты жағдайдағыдан 100—800 есе жоғары екендігін көрсетті. Гормон мөлшерінің жоғарылауы ген көшірмелері .санының артуына байланысты болды. Гормонның артық мөлшерінің синтезделуі тышқан салмағының 1,8 есе артуына әкелді. Мұндай трансгенді жануарды алып тышқан деп атайды. Кейін жүргізілген зерттеулер Р. Пальмитер тәжірибесінің нәтижесін әр қилы деңгейлерде дәлелдеді. Неміс ғалымы Г. Брэм (1986) тәжірибесінде алынған трансгенді тышқандардың салмағы бақылау тобындағы тышқандардан 1,51-2,36 есе ауыр екендігін көрсетті. Бірқатар зерттеулер (Е. Вагнер және т.б., 1985; P., Бринстер, 1985; А. Дыбман, С.Тордецвдй, 1987 т. б.) адамның соматотропин т.б. гормондар генін тышқандарға енгізіп, трансгенді ұрпақ алу мүмкіндігін дәлелдеді.

**Дәріс 6**

**Ооциттерді in vivo және in vitro жағдайларында культивирлеу. Жұмыртқа клеткасының өміршеңділігін анықтайтын әдістер.**

Фолликулаға 3 қабатты түйіршікті клетка сатысынан овуляция алды сатысына дейін өсуіне орташа алғанда 6 ай уақыт қажет. Қойларда антрума фолликулалар диаметрі 0,2-0,3 мм-ге жеткенде басталады. 0,4 мм диаметрге дейін фолликулдар өте баяу өседі де, одан кейін 0,7 мм диаметріне жеткенше барынша жылдам өседі. Фолликул мөлшері 2 мм жеткеннен кейін өсуі төмендейді де овуляция алдындағы фолликулда толығымен өсу тоқталады. Фолликуланың алғашқы антрумнан овуляция алды фазасына дейін өсуіне орта мөлшерімен 24 күн қажет деп тұжырымдалған. Бірақ өкінішке орай көптеген дамушы фолликулдар атрезияға ұшырап, тек аз ғана саны аналық безден бөлініп шығып, көбеюге қатысады.

Суперовуляция әдісін қолдану, ұрғашы малдардың келесідей биологиялық ерешектеліктері әсер етті – аналық жыныс безіндегі фолликулдар қорының көптігі, суперовуляцияланған фолликулогенезді қамтамасыз ететін репродукция гормондарының бар болуы.

Биотехнологияның әдістері бір-бірімен өте тығыз байланысты сондықтан олармен жұмыс істегенде өте мұқият болу қажет.

Дамыту биотехнологиясында суперовуляция әдісі жұмыстың жауапты кезеңі деп есептеледі, себебі оған жұмыстын 40 процентті жұмсалады.

Бір жыныстық циклде аналық жыныс безінде қосымша фолликулдардың дамуы және өсуіне түткі болатын экзогормондарды суперовуляция деп атаймыз.

Мал шаруашылығында төлдегіштік қасиет өнімділікке тікелей әсер ететіндігі белгілі. Сондықтан овуляцияланатын фолликулдер өсуі, жетілуі, қалыптасу мехиназімін білу өте қажет. Бұл механизмді түсіну үшін овуляция нормасын білу шарт. Овуляция нормасы – фолликулдерден ооциттердің шығу және аналықтың көбейгіштік қасиетінің көрсеткіші. Басқаша айтқанда аналықтың көбейгіштік қасиетінің сапасын көрсететін овуляция саны. Овуляция нормасы аналық жыныс безінің белсенділігін көрсетеді.

Суперовуляция деңгейін ұсақ малдарда визуальді анықтайды, немесе аналық жыныс безіндегі сары денешіктерді есептеу арқылы ректальді жолмен анықтауға болады /ірі-қара малдарда/. Бұл көрсеткіш эндогенді және экзогенді факторларға байланысты.

Мал өсіруде донорларды ұрықтандырудың екі тәсілі бар – табиғи және қолдан ұрықтандыру. Бұл жерде зерттеуші жуп құруды дұрыс ұйымдастыру керек. Қолдан ұрықтандырғанда спермоны арнайы құрал-жабдықтар арқылы ендіреді. Көбінесе, қолдан ұрықтандыруды – сиыр малында, ал табиғи ұрықтандыруды қой малында жүргізеді.

**Дәріс 7**

**Криоконсервацияда қолдану үшін ортаны қатыру. Жыныс циклын табиғи және гормональды бақылау оған орта факторларының әсері.**

Тұқымдық малдың сапсын жақсарту организмдегі гендер жиынтығын дамытуда биотехнолог-селекционер малдар арасында қатаң талдау жүргізеді, бірақ эмбрион және гаметалар үшін қажетті дұрыс шешімдерге талдау жасай білу. Сол сияқты мұндай тәсілді биотехнологиялық клеткалаға қатысты талдама жүргізеді, ал одан кейін – белгілі бір мекендегі жануарлардың туыс саласы жөніндже. Бұдан былай клеткаға қатысты талдама келесілерді жүргізеді – 1. Гормондық өңдеу үшін донордың аналық жыныс безінің реакцияларын оқыту. Осы мақсатта келесі биотехнологиялық ерекшеліктерді оқу – а/ донорды есептеу арқылы анықтау, б/ биологиялық толық жетілген эмбриондарды оқыту, в/ гаметаға, эмбрионға, малға және белгілі мал топтарына эмбриопопуляциялық биотехнологиялық тандама. 2.

Биология бөлімі,төменгі және үстеме төмен температураның факторларында биологиялық объектілерді – криобиология деп атайды.

Мұздату және еріту процестері судың физика-химиялық құрамынан анықталады, оның белсенді ерекшелігі, температураның төмендеуі, ал объектінің мінездемесіне кристалдану және еру процесіне биологиялық сұйықшықтың құрамы және салқындау жылдамдығы әсер етеді.

Жыныс клеткалары мен ұрыққа төменгі температураның әсері тиетін болса, онда 5 температуралық аймақ айқындалады.

Жыныс клеткалары мен ұрықтың баяу мұздауынан бос су клетка ішінде немесе сыртында ірі кристалл түрінде қатады да, олардың өлуіне әкеп соғады. Жыныс клеткалары мен эмбриондардың өлуі, сол сияқты азоттың сұйықтыққа айцналып, нәтижесінде су клеткадан шықпай қалғандықтан болады.

Мұз кристалдары процесінің пайда болуы гамета мен эмбрионның қату кезінде клетка аралығындағы аймақта басталады. Ал осы ортада иондық концентрацияның өсуі клетканың жансыздана бастауына, тұз ерітіндісінің өсуіне әкеп соғады. Осындай процесс нәтижессінде клетканың бүлінуі клетка суының жоғалуынеа, ал бұл компоненттер табиғи емес химиялық байланыстарды тұғызу және де бірінен екіншісіне ауысуы да болуы мүмкін, ад бір жағынан алғашқы жансыздандыру кристалдық мұздың клеткаға әсері кедергісін тоқтатады.

Криоконсервация – бұл жыныс клеткалары мен ұрықтың мерзімі төменгі температура жолымен әсер еткенде ұзақ мерзімде сақталуы. Бұл тәсіл кезінде жыныс клеткалары мен ұрық сұйық азотта, температурасы 196 С сақталады.

Жыныс клеткалары мен ұрықты төменгі температурада сақтау, бүлінуден қорғау сұйық азотта сақтау биологияға мал шаруашылығына және медицинаға өте қажет.

**Дәріс 8**

**Жануарларды клондау тарихы. Ядроларды ауыстырып салу арқылы клондау әдісі. Жұмыртқа клетка энуклеация әдісі. Эмбрион клеткалары және энуклейдті жұмыртқа клеткасының ядросын трансплантациялау үшін микротехникалар қолдану. Г.В. Лопашев, Бригс және Кингтің бақаларға жасаған зерттеулері. Ксенопус объектісін қолдану арқылы жасаған Джон Гердон зерттеулері. Клондау үшін эпигенетикалық тұқымқуалауды өшіру және тотипотентті клеткаларды қолдану. Дифференцировка барьерін алу үшін ядроларын ауыстыру. Қойларды клондау – шотландық «чудо» және т.б. сүтқоректілерді клондау, Ян Вильмут зерттеулері.**

Клондау(грек. clon – ұрпақ, бұтақ) – организмдерді жыныссыз жолмен көбейту арқылы сол организмдерге ұқсас ұрпақтар алу. 20 ғ-дың 60-жылдарының басында кейбір жоғары сатыдағы өсімдіктер мен жануарларды Клондау әдістері жете зерттелді. Бұл әдістерге даму сатысын аяқтап, толық жетілген клеткалар ядросында организмнің барлық белгілері болатыны туралы ақпарат анықталғаннан кейін қол жеткізілді. Клондау кезінде клеткадағы белгілі гендер жоғалмайды (тек Клондау процесіне қосылмаған гендер ғана жойылып отырады). Клондау туралы алғашқы мағлұматты Корнелль универстетінің (АҚШ) профессорлары жүргізген тәжірибелерден көруге болады. Олар өсуге қажетті қоректік заттар мен гормондары бар ортада сәбіз тамырының жеке клеткаларын өсіру арқылы, осы өсімдіктің жаңа формасын алды. Кейінірек Ұлыбританияның Оксфорд университетінің ғалымы Д.Гердон (1933 ж. т.) алғаш рет жануар омыртқасын Клондауға болатынына қол жеткізді. Ол өзінің ядросы алдын ала ультракүлгін сәулелері арқылы жойылған құрбақаның жұмыртқаклеткасына, ішек клеткаларынан алынған ядроны егу (қондыру) арқылы әуелі итбалықты, соңынан сол ядро алған құрбақаға ұқсас дарабасты алды. Бұл тәжірибелер тек дифференциалданған (арнайы) клеткаларда организмнің дамуына қажетті барлық ақпараттардың болатынын дәлелдеп қана қоймай, сондай-ақ, жоғары сатыдағы организмдерді, соның ішінде адамды да, Клондауға болатынын көрсетті. Клондау арқылы өте пайдалы өсімдік сорттарын алуға және мал тұқымын асылдандыруға болады. Бірақ Клондаудың мұндай әдістері (өсімдік сорттары мен асыл тұқымды мал алатын) адамдарға қолдануға келмейді. Теориялық түрде әйелдің де, еркектің де генетикалық көшірмелерін жасауға болады. Бірақ клондалатын клетка даму сатысының барлық кезеңдерінен өтуі керек, міне, сол кезде клеткаға сыртқы ортаның қалай әсер ететіні әлі толық анықталған жоқ.

ДНҚ фрагменттерін Клондау

ДНҚ фрагменттерін Клондау оның бір ғана молекуласынан көптеген молекулаларды алуға мүмкіндік береді. ДНҚ тізбегі, негізінен, бактерияларда клондалады. Себебі, бактерияның геномына қосымша “бөгде” ДНҚ тізбегі жалғанғаннан кейін де, бактериялық плазмида немесе фагтар қалыпты өмір сүруін жалғастыра береді. Бұл жалғанулар – өзінің және “бөгде” ДНҚ-ның тізбекті (гибридті немесе химерлі) плазмидалардың немесе фагтардың түзілуіне әкеледі. Мұндай гибридті тізбектер бактерияларда бастапқы плазмидалар немесе фагтар сияқты екі еселенеді, сондықтан да олар көп мөлшерде болады. Бөгде фрагменттердің көшірмелері клеткалардан қайта таза күйінде бөлініп алынады. Осындай әдіспен қандай да болмасын ДНҚ тізбегін Клондауға болады. Бөгде ДНҚ-ы геномның инертті (сапалы) көшірілуіне мүмкіндік жасайтын болғандықтан, плазмиданы немесе фагты – клондаушы векторлар деп те атайды. Кез келген ДНҚ фрагменттерін Клондау үшін вектор есебінде лямбда фагы мен әр түрлі плазмидалар қолданылады. Құрамында клондалатын ДНҚ фрагменттері бар вектор бактерияның клеткаларын кальций иондарымен өңдегеннен кейін ғана ішіне ене алады. Бұл әдіс – “бөгде” ДНҚ фрагменттері бар белгілі клонды бактериялардың штаммдарын шығаруға және осы клондарды көп мөлшерде көбейтуге мүмкіндік береді. Толық түрдегі геномды Клондау үшін алдымен геномды қолайлы мөлшерде фрагменттерге бөледі. Сонан соң химерлі векторлар популяциясын түзу мақсатында фрагменттерді клондайтын векторға орналастырады. Мұндай клонданған фрагменттер жиынтығын геном кітапханасы немесе гендер банкі деп атайды. Мыс., дрозофила шыбыны геномының ұз. 15 – 20103 нуклеотидті жұпты фрагменттерін Клондау үшін тәуелсіз 40 000 клон керек (мұндағы жалпы геном ұз. 1,5108 жұпты нуклеотидке тең). Адамның толық геномдық кітапханасын құру үшін 800 000 клон қажет. Гендік кітапханада организмнің барлық тұқым қуалайтын ақпараттары жинақталған. Бірақ генетиктер геном кітапханасындағы клондардың қандай тізбекте кезектесіп орналасатындығын әлі толық анықтаған жоқ. Клондау немесе рекомбинантты ДНҚ технологиясы әдістері генетика және биотехнология ғылымдарына үлкен жетістік әкелді. Рекомбинантты ДНҚ әдістері медицина, ауыл шаруашылығы және химия технологиясындағы күрделі мәселелерді шешуге үлкен жол ашады.

**Дәріс 9**

**Репродуктивті клондау. Монозиготалы егіздерді алу әдісі (микрохирургиялық және агрегационды) ұрықты клондау. Эмбриональді клондау. Эмбиональді клеткалар әдісі in vitro. Соматикалық клеткаларды клондау. Соматикалық клеткаларды культивирлеу in vitro.**

Репродуктивті клондау мүмкіндік беруі мүмкін зерттеушілерге клонировать жануарлардың ықтимал пайда үшін облыстардың медицина және ауыл шаруашылығы. Мысалы, сол ең тамырында шотландтық зерттеушілер, олар клонировали Долли, клонировали басқа қойды, ол генетикалық модифицирована үшін беруге сүт құрамында адам негізін ақуыз үшін қан . Біз одан әрі бұл ақуыз мүмкін іріктеліп, сүт және берілуі адамға таза түрінде, бұл өте көмектеседі, адамдарға, олардың төмен қанның ұюы. Сонымен қатар пайдалануға болады жануарлар үшін сынай олардың жаңа түрлері дәрі-дәрмек және әдеттегі өнімге арналған. Үлкен артықшылығы-пайдалану клонированных жануарларды тексеру үшін таблеткалар мынада: олар барлық болып табылады генетикалық бірдей, яғни олардың реакциясы таблетка тиіс-дан астам кем жағынан ұқсас, жануарлардың әртүрлі генетикалық жиынтығы.

Басқа себебі клондау бола ма жануарлар популяциясының тұрған аузында көбейе бастады. 2001 жылы дәл осы себепті ғалымдар өндірді бірінші клон, тартылған қауіп көбейе бастады — азия бұқаны.

Детеныш, ол дамыды жатырда өз ана орынбасары қаза болды тек үш күннен кейін өзінің туылған. Бұл тәжірибе болды перенят және екі жылдан кейін, 2003 жылы, ғалымдар жасайды тип бас бұқаны, сол тұрған жойылу қауіпінде. Көп ұзамай, 3 африкалық жабайы мысықтар болды клонированы келген мұздатылған эмбриондарын алу, пайдаланылған ретінде ДНК. Қарамастан, кейбір сарапшылар пікірінше, клондау спасает дарақтар тұрған гране көбейе бастады; кейбір ғалымдар деп санайды клондау көтереді, жағымсыз сипатқа ие, өйткені барлық бас имею генетикалық ұқсас хромосомалардың жинағы, тұтастай алғанда атқарады теріс рөлі, өйткені тірі қалу үшін түрлері қажет әр түрлі нұсқалары ДНК.

Кейбір адамдар сол қызығушылық танытты, олардың қайтыс болған үй сүйікті командасын клонировали, үмітпен, бұл клоны болады мүлдем келсе және оларды донор қайтыс болған. Бірақ көрсеткендей клондау Мысықтар Сиси, тип емес, әрқашан көрінеді, себебі оның «түпнұсқа», алынды ДНК [4].

Репродуктивті клондау — өте тиімсіз техника мен көптеген клонированных жануарлардың эмбриондарын, дамуы дені сау дарақпен. Мысалы, Долли жалғыз клоном, туса тірі жалпы санынан 277 клонированных эмбриондар. Бұл өте төмен тиімділігі, біріккен беспокойствами қауіпсіздігі жөнінде ұсынады елеулі кедергі үшін қолдану репродуктивті клондау. Зерттеушілер анықтады кейбір мәселелері денсаулығымен қой және басқа да сүтқоректілер, клонированы. Бұл мөлшерін ұлғайту кезінде ұрықтың туу және әр түрлі ақаулар өмірлік органдарда типтегі бауыр, ми және жүрек. Басқа салдары болып табылады ерте қартаю және иммундық жүйесі.

Екінші ықтимал проблема болып табылады жаста хромосоманың клонируемой жасушалар. Барлық жасушалар олардың қалыпты бөлу сатысында. Ұшы хромосоманың деп аталатын теломером әрбір бөлумен укорачивается. Біраз уақыт дене өлшемдерін ұзарту тәсілін тапты айналады соншалықты кішкентай, клетка мүмкін емес көп бөлінеді, және ақыр соңында өледі. Бұл қарапайым процесс қартаю, тән барлық түрлері жасушалар. Демек, клоны құрылған желтоқсандағы жасушалар, қабылданған желтоқсандағы ересек дарақтар болуы мүмкін хромосоманың, қысқа қарағанда, қалыпты, және бұл әсер етуі мүмкін жылдам қартаюы клонированной бас. Және шын мәнінде, Долли, клонирована жылғы жасушалары шестилетней қой, болды хромосоманың, теломеры, оның қысқа, көп қой оның жасы. Долли қайтыс болған 6 жастағы, шамамен жартысы өмір сүру ұзақтығы қой, ол 12 жылды құрайды

**Дәріс 10**

**Терапиялық клондау. Клондау үшін эпигенетикалық тұқымқуалауды өшіру және тотипотентті клеткаларды қолдану.Бағаналы клеткалар және оларды практикада қолдану. Адам және сүтқоректәлерді клондаудың болашағы, социалды және этикалық аспектілері. Клондаудың мәселелері;гипертрофия, ерте қартаю, тератокарцион және ісіктердің дамуы, дамудың бұзушылығы.**

Терапиялық немесе медициналық клондау дегеніміз – теориялық тұрғыда ағзаның жасушасын алып, генетикалық тұрғыдан бірдей ұлпаларға клондауға болады. Оны ағзаның зақымданған ұлпаларын иммундық жүйенің кері қайтаруынан қорықпай-ақ алмастыруға пайдаланады.

Клондау-тірі жаратылыстар, әрине, маңызды технологиялық және іргелі серпін биология репродукциялы соңына ХХІ ғасыр. Сонымен қатар, жаңа технология, ол тез жоғалтады өз фантастичность мүмкін түбегейлі өзгертуге біздің әлем. Мүмкін, мен бұл туралы біздің сарапшылар, болуы мүмкін тек бір көптеген деп аталатын тәуекелді технологиялар. Бұл дилемма, деп санайды ғалымдар, рұқсат етілген барысында одан әрі ғылыми даму феноменін және заңды және этически негізделген моральдық таңдау жасайды адамзат белгілей отырып, жол беріледі моральдық және заңдық немесе болмайды араласу-адамның өмірі.

«Терапия» клондау адами тіршіліктің, шын мәнінде, узаконенный жолы айналып тыйым салу адамды клондау. Әңгіме құру туралы ерте эмбриондарды өз кезегінде банктің донорлық тіндерді, нақты жеке тұлғалар. Дәл осы, оны пайдалана отырып, американдық компания Advanced Cell Technology Inc. жариялады 2001 жылғы қарашада сәтті клонировании адам эмбрионын.

Эксперимент үшін ғалымдар пайдаланды жалпы алғанда 17 әйелдер аналық жасушалар: алып тастау оның ішінде ядро, олар енгізді, олардың ядро, позаимствованные тұрады тері жасушаларының ересек адам. Үш яйцеклетках басталды қалыпты өсу процесі және бөлу. Қашан эмбриондар тұрды 6 жасушаларының әр ғалымдары, сенбілік кездесу, оларды одан әрі дамыту үшін пайдалануға алынған жасушалар үшін одан әрі зерттеу.

Көптеген сендіреді бекіту, адам өмірі бекітіліп, бірегей, тек оған присущую құндылығы ғана адамға айналады тұлға. Тағы бір ұқсас көзқарас қарайтын адам эмбрионы табылды тұрғысынан өсу және даму: рухани құндылық жатырішілік өмір бірге артады жүктілік ағымын және кейінгі оның сатыларында (немесе сәтінде туған) жетеді жалпыадамзаттық деңгейдегі.

Әлбетте, бұл сәйкес биологиялық деректермен, сана, қабілеті, ойлау және сезіну қабілеті дамиды кейінгі кезеңдерінде.

«Имплантационный тәсіл», бірінші қарағанда, меніңше, негізделген. Белгілі бір жағдайларда жүктілікті — қоғам мүддесі үшін; өйткені қорқынышты ойлаймын беруге болады өмір эмбрионам барысында туындаған эксперименттер, мутантным және клонированным.

Ақтау үшін терапиялық клондау тартылады богословские және утилитарные дәлелдер. Айтылуда ой, бұл қоғам сақтандырылған болуы керек желтоқсандағы неғұрлым айқын қауіп: имплантациялау клонированного эмбрион және, демек, пайда-клондар. Алайда, рұқсат ету әдістерін қолдану ықпал ететін емделуіне диабет, Паркинсон ауруы, Альцгеймер ауруы, рак, жүрек аурулары, артрит, күйіктер мен аурулар, жұлын. Этика емес ақтау мүмкін терапевтік клондау. Біріншіден, жасау мүмкін емес эмбрион жай үшін басқа адамдар оны пайдаланды. Сонымен қатар, егер мұндай эксперименттер табысты болып, онда сұраныс эмбриондар қанағаттандыру үшін адам қажеттіліктері өседі. Оның үстіне, қажет жасауға эксперименттік эмбриондар анықтау үшін, олардың медициналық пайдасы.

Ғылыми эксперименттер, сол сияқты зерттеу болуы тиіс жоғары сапалы. Алдын-ала эксперименттер үстінен жануарларға беруге тиіс жемісті және онда көп үміт күтілетін нәтижелері. Егер мақсатқа қол жеткізу үшін қолданылады әдісі қажет етпейтін эксперименттер над людьми, онда мұндай эксперименттер жүргізілуі тиіс.

Әзірше, барлық химералы жануарлар немесе туады генетикалық ақаулары, немесе көрсетеді емес күйде жүргізуі дүниеге дені сау ұрпақ.

Дәріс 11

Генетикалық трансформацияны зерттеу тарихы. Генетикалық тарнсформация жеке клетка деңгейінде және ағза деңгейінде. Жануарлар клеткаларын геннетикалық трансформация кезеңдерін зерттеу: ДНК –ға тотальді препараттарды енгізу амалы; соматикалық клеткаларды гибридизациялау; клеткалық ядроларды көшіру; метафазды хромосом көмегімен гендерді ауыстыру; жануарлардың соматикалық клеткаларын трансформациялау; жануарлардың ұрық клеткасын тарнсформациялау.

**Дәріс 12**

**Трансгенді жануарларды алу методы. Трансгенді жануарларды алу үшін құрал – жабдықтар мен материалдар. Ұрықтың клеткаларын қолдану. Эмбриональды бағаналы клеткалармен манипулировка. Ұрықтанған бір клеткалы жұмыртқа ДНК – на микроиньекциясы.Трансгенді жануарларды алу үшін мобильді элементтер негізі ретінде векторларды қолдану. Жасанды хромосомалар көмегімен гендерді ауыстыру. Трансгенді ағзаларды алу жолы және негізгі мәселелері.**

Болашақта биотехнология үшін генетикалық химераларды алудың маңызы өте зор. Генетикалық химера деп бірнеше әр түрлі эмбриондарды біріктіру арқылы пайда болған организмдерді түсінеді. Барлық атаөаналық формалардың клеткалары бар генетикалық химералар аллофенді деп те аталады. Біз оны аллофенді тышқанды алу тәжірибесінде организм деңгейіндегі генетикалық инженерияның әдісі ретінде қарастырдық. Енді осындай малды мал шаруашылығында құрастыру мүмкіндігін қараймыз.

Химерлі малдарды алу үлгісі зертханалық жануар – аллофенді тышқан алу үлгісіне сәйкес өтеді. Оларды алудың екі әдісі белгілі – екі және одан көп бластоцист немесе морулаларды бір эмбрионға біріктіру /агрегациялық/ және бір эмбрионның бластоцист ішіне басқа эмбрионның бластомераларын ендіру /инъекциялық/ арқылы. Бірінші әдісті А.Тарковский /1961/ және В.Минц /1962/, ал екінші әдісті Р.Гарднер /1968/ ұсынды.

Е.Такер және т.б. 1974 жылы тқрт ата-аналық формалардан пайда болған эмбриондарды біріктіру арқылыхимерлі қой алғанын баспада жариялады. Қазіргі кезде әр түрлі сиыр тұқымдары эмбриондарын біріктіру арқылы химерлі бұзаулар, ірі қара мен зебу эмбриондарын біріктіріп, түраралық генетикалық химералар да алынды.

Геномында бөтен ген /немесе гендер/ бар жануарлар трансгенді деп аталады. Трансгеноз деп генді бір биологиялық организмнің жаға формасын алу үшін жасанды жолмен тасымалдауды түсінеді. Трансгенді жануарлар әр түрлі биологиялық активті биотехнологиялық заттарды синтездеу және бағалы белгілері бар малдардың жаңа тұқымдарын алу үшін өолданылуы мүмкін.

Трансгеноз әдісімен бөтен генді эукариоттық жыныс клеткаға енгізіп, оның жұмысын бақылау арқылы генетикалық инженерияның көптеген іргелі мәселерін айқындаукға болады, өйткені мұнда трансгенді эмбрионның жатырдағы даму ерекшеліктерін зерттеу мімкін болады. Бұдан басқа ген жұмысы ерекшеліктерін зерттеу механизмдерінің түр ерекшелік дәрежесін айқындауға болады.

Трансгеноз жұмысы көп жақты және бірнеше сатылардан тұрады. Алдымен, екі пронуклеус /аталық және аналық/ сатысындағы зиготаларды алу керек. Бұл үшін синхронды овуляция, уақтылы қолдан ұрықтау немесе шағылыстыру керек, осыдан кейін белгілі уақыт өткеннен кейін зиготаларды хирургиялық жолмен алуға болады. Алынған зиготаларға бөтен ДНҚ-ны енгізбестен бұрын, оны жағдайында әр түрлі әдістер мен тәсілдер арқылы сақтау керек. Енгізу кезінде зиготалар вазелин майының астындағы арнайы ерітіндінің тамшысына оргаласады, бұл сұйықтықтың кеуіп кетуінен сақтайды. ДНҚ-ны зиготаға енгізу үшін диаметрі 0,5-2 мкм аралығындағы шыныдан дайындалған микротүтікшелер қолданылады. Микротүтікшінің көмегімен 0,5 секундтан 2 минут аралығында ең аз дегенде 10 мл ДНҚ-ны зиготаға микроскоптан бақылап енгізеді. Микроинъекциялау процесі зиготалар үшін зақымды, сондықтан олардың біраз мөлшері жойылып кетеді. Микроинъекциядан кейін 2 сағатқа жетпей жарамды зиготаларды алдын ала, арнайы дайындалған аналық-реципиенттерге тасымалдайды. Аяғында, трансгенді жануарлардың шығуы 1 % тең болады.

**Дәріс 13**

**Клеткалық және эмбриогенетикалық инженерияның мақсаттары мен міндеттері. Гендік – инженериялық биотехнологияның негізгі бағыттары. Жануартектес ұлпалардан суперпродуцентті клеткалар алу. Ауылшаруашылық жануарлардан бағалы белгісімен шаруашылық жасау. Үдеме өсетін трансгенді жануарлар алу. Моноклональді және поликлональді антиденелі жануарлар – продуценті.**

Қазіргі кезде тек ген инженериясы ғана адамға қажетті биологиялық активті заттарды химиялық таза күйде алуды қамтамасыз ете алады. Ген инженериясының қарқынды дамуы арқасында адамның бірқатар ауруларын (оның ішінде генетикалық ауруларды) емдеу және ауыл шаруашылық малдарының өнімділігін жоғарылату мүмкін болды. Енді, олардың мысалдарына тоқталайық.

Алғаш рет медицинада ген ннженериясының өнімі —инсулин қолданды. Инсулин ұйқы безінде түзіледі, оның арқасында қандағы глюкозаның артық мөлшері жануар текті крахмал гликогенге айналады. Ұйқы безінде инсулиннің түзілуі бұзылатын болса, адам диабет ауруына ұшырайды: глюкоза гликоген түрінде бөгеліп қалмағандықтан, қанда жүзім қантының мөлшері артады. Есептеу бойынша дүние жүзінде 60 млн. адам диабетпен ауырады, яғни ол жүрек және рак ауруларынан кейін адамның өліміне әкелетін үшінші ауру болып саналады. Диабетпен ауыратын адам тәулігіне гормонның орта есеппен 40 бірлігін қабылдауы қажет. Осы уақытқа дейін инсулиннің негізгі шығу көзі — етке өткізілген сиыр мен шошқаның ұйқы безі болатын. Сиырдың ұйқы безінің салмағы 200—500 г; кристалдық инсулиннің 100 г. алу үшін 800—1000 кг. ұйқы безі қажет. Бұдан басқа, ауру адамдардың біраз бөлігі, әсіресе балаларда бұл гормонға аллергия дамығандықтан, оларды жануар текті гормонмен емдеудің қиындығы бар. Екінші жағынан, инсулинге тәуелді адамдардың саны жылдан жылға арта түсуде. Осы себептерге орай адамның ген-инженерлік инсулинін бактерия клеткасында өндіру қажеттігі туды.

Инсулин гормонының ұзындығы 20 және 30 амин қышқылдарына тең А және В екі полипептидтік тізбектен құралған, олар бір-бірімен қос дисульфидтік байланыс құрады. Организмде инсулин алғашқы кезде 109 амин қышқылдарынан құралған препроинсулин құрамына енеді. Препроинсулиннің ұйқы безі — клеткаларында синтезделуінде алғашқы 23 амин қышқылы молекуласының клетка мембранасынан өту үшін қажет болады; бұл амин қышқылдар ажырап, 86 амин қышқылдарынан тұратын проинсулин түзіледі. ІІроинсулиннің орта бөлігі ферменттің әсер етуімен ыдырап кетеді, мұның нәтижесінде инсулин түзіледі.

Адам инсулин генін алғаш рет 1978 ж. «Генентек» фирмасы (АҚШ) синтездей алды. Соматостатин гені сияқты инсулиннің синтетикалық, гені плазмидаға — галактозидаза генімен, соңына енгізілді. Мұнда әрбір бактериялық клеткада инсулиннің шамамен 100 000 молекуласы синтезделді. Е.СоІі клеткасында проинсулиннің биосинтезі іске асты; ол үшін кері транскриптазаның көмегімен РНҚ-дан оның ДНҚ-көшірмесі (кДНҚ) синтезделді. Америкалық «Эли Лилли» фирмасының зерттеушілері Е. СоІі клеткасының 20% көлемін проинсулин немесе инсулин алатынын атап көрсетті. Көлемі 1000 л бактерия культурасынан 200 г дейін инсулин өндіруге болады, әншейінде гормонның мұндай мөлшерін өндіру үшін сиырдың немесе шошқаның 1600 кг ұйқы безін өңдеу қажет болар еді. 1982 жылы АҚШ-тың азық-түлік өнімдері, косметикалық заттар, дәрі-дәрмектер Федералдың Басқармасы (FDА) «Эли Лилли» компаниясы шығаратын «Хемулин» (инсулиннің саудалық аталуы) препаратын сатуға рұқсат берді. Ұлыбритания мен СССР-де рДНҚ технологиясы арқылы бактерия клеткасында инсулин өндіру 1980 жылдары ойдағыдай шешілді.

Инсулиннен кейін генинженерлік фармокология соматотропин деп аталатыи өсу гормонын бактериялық клеткада синтездеуді шындап қолға алды.

**Дәріс 14**

**Репаративті және физиологиялық регенерация. Эпиморфоз, морфолаксис, компенсаторлы және регенерационды гипертрофия. Омыртқалы және омыртқасыз жануарлар қатарында репаративті регенерация әдістері мен масштабы және олардың онтогенезде өзгерісі. Регенерацияның клеткалық негізі. Клетка және ұлпа регенерациясы.**

Регенерация деген сөз (лат. – regeneratіo) жаңару немесе бұрынғы қалпына келу деген мағынаны білдіреді. Биологиялық тұрғыдан айтқанда, регенерация деген, организмнің жоғалтқан немесе жарақатталған бөліктерінің қайта қалпына келуі. Негізінде регенерацияның екі түрін ажыратады: физиологиялық және репаративтік.

Физиологиялық регенерация дегеніміз, организмнің қалыпты тіршілік барысындағы ұлпалар мен мүшелердің жаңаруы. Организмдегі көптеген клеткалар мен ұлпалар бұзылып және қайта құрылып тұрады. Ол процесс көптеген факторлармен байланысты: клеткалар мен ұлпалардың қызмет мерзімімен, мамандану дәрежесімен, бұзғыш факторлардың әрекетімен және т.б.

Клетканың белсенді қызметі оның құрылымының бұзылуымен және энергия ресурсының әлсіреуімен бірге жүреді. Егер дифференцировка нәтижесінде клетка биосинтетикалық аппаратын жартылай немесе толық жоғалтса, онда ол жойылып кетеді. Клеткалардың жойылуының тағы да бір себебі – сыртқы физикалық немесе химиялық агенттердің тікелей бұзу әрекеті, өзінің немесе басқа клетканың метаболизм өнімдерімен улануы.

Физиологиялық регенерация 2 деңгейде өтеді:

Молекулалықсубклеткалық биосинтетикалық аппараттың көмегімен клетканың ішкі элементтерінің қайта қалпына келуі. Бұл деңгейде нерв ұлпасы жаңарады. Себебі нерв ұлпасының клеткалары бөліне алмайды.

Пролиферативтік регенерация – клетка бөліну арқылы жүреді. Көптеген ұлпаларда (мысалы дәнекер, эпителиалды) арнайы камбиалды клеткалар және олардың пролиферация ошағы болады (эпидермистің базалды қабаты, сүйектің қызыл кемігі, ішектің крипталары). Аталған ұлпалар клеткаларының арнайы мамандану нәтижесінде биосинтетикалық аппараты жойылған. Сондықтан клетка өзінің бұзылған структураларын жөндей алмайды да соңында өледі. Мысалы эритроцит 24 ай, ішек эпителиясының клеткасы 2 тәулік өмір сүреді. Регенерация нәтижесінде камбиалды клеткалар бөлініп, маманданып тұрады. Омыртқалылар эволюциясы барысында ұлпалар қызметінің жоғарылауына байланысты физиологиялық регенерациясының белсенділігі де артады.

Репаративтік регенерация – түрлі зақымданулардан кейін өтетін дене бөліктерінің өзінің сау қалпына келуі. Репаративті регенерацияның әр түрлі классификациясы бар. Көптеген зерттеушілер негізгі 4 түрін сипаттайды:

Эпиморфоз. Құйрықты амфибияларда жақсы зерттелген. Амфибиялардың аяққолдарын зақымдағанда кішкентай қалдықтан бүтін орган дами алады. Эпиморфоз қайта өсу деген мағынаны білдіреді.

Морфаллаксис. Гидра, планария денелерін бөлшектеп кесіп тастағанда, әр бөлшектен бүтін дене қалыптасады.

Эндоморфоз (регенерациялық гипертрофия) немесе диффузді регенерация жылы қанды жануарларға тән. Мұнда клеткалардың бөлінуі ұлпа жарақатының бетінде жүрмей мүшенің ішінде диффузді түрде жүреді. Соның нәтижесінде мүшенің көлемі мен салмағы өседі (мысалы бауырдағы регенерация). Регенерация нәтижесінде мүшенің көлемі бұрынғы қалпына келсе де пішіні өзгереді.

Компенсаторлық гипертрофия. Жұп мүшелердің біреуі зақымданғанда немесе жойылғанда екіншісінің көлемі мен салмағының өсуі. Мұндай регенерация бүйректе, аталық жыныс безінде, өкпеде жүреді.

**Дәріс 15**

**Экспериментальді бағаналы клеткалардың ашылу тарихы. Морфофизиологиялық және молекуло –биологиялық бағаналы клеткалардың жаңа өзгешелігі.**

Экспериментальді эмбриология (алдымен – даму механикасы) өзінің дамуымен В. Рудың, Х. Дришаның, Х. Шпеманның, Д.П. Филатовтың жұмыстарына міндетті. Эмбриология тарихында эпигенез бен преформизм арасында ұзақ уақыт бойы дау жалғасты. Зерттеудің тапсырмалары мен əдістеріне байланысты жалпы, салыстырмалы, экспериментальді, популяциялық жəне экологиялық эмбриологияны ажыратады. Осы салыстырмалы эмбриологияда белгілі деңгейде жануарлардың табиғи жүйесі құрылады. Экспериментальді эмбриология организмнен тыс ұрық мүшелерін жəне ұлпаларын алып тастау, жасанды ортада өсіру жəне орын ауыстыруының көмегімен олардың онтогенездегі даму мен пайда болу механизмдерінің себептерін қарастырады. Эмбриологияның медицинада жəне ауыл шаруашылығында маңызы зор. Соңғы он жылдықта цитологиямен, генетикамен жəне молекулалық биологиямен қатар эмбриологияда даму биологиясы пайда болды.