

«Микробтық генетика және инженерия» пәні бойынша лекциялар мазмұны

Микроорганизмдер генетикасының қазіргі генетиканың негізгі ұғымдарының дамуына қосқан үлесі. Геннің классикалық және заманауи анықтамасы. Геномдардың құрылымдық элементтері

Бактериялар генетика үшін қолайлы материал. Олардың ерекшелігі:

- геномның салыстырмалы қарапайымдылығы (хромосома нуклеотидтерінің жиынтығы);

- гаплоидтылығы;

- дақылдаудың оңайлығы, биомассаның жинақталу тездігі.

Ген-тұқым қуалаушылықтың бірегей құрылымдық бірлігі, өмірді тасымалдаушы және сақтаушы. Оның үш негізгі функциясы бар.

1.Тұқым қуалаушылықтың үздіксіздігі-ДНҚ репликациясының механизмімен қамтамасыз етіледі.

2.Ағзаның құрылымдары мен функцияларын басқару - төрт негізден (А - аденин, Т - тимин, Г - гуанин, Ц - цитозин) бір генетикалық код арқылы қамтамасыз етіледі. Код үштік, өйткені кодон-амин қышқылын кодтайтын функционалды бірлік, үш негізден (әріптерден) тұрады.

3.Организмдердің эволюциясы - мутациялар мен генетикалық рекомбинациялардың арқасында.

Жоғары мамандандырылған жоспарда ген көбінесе ДНҚ-ның құрылымдық бірлігін білдіреді, онда кодондардың орналасуы сәйкес полипептидтік тізбектің (ақуыздың) бастапқы құрылымын анықтайды. Хромосома арнайы функционалды бірліктерден - оперондардан тұрады.

Генетикалық жүйенің дамуының (асқынуының) негізгі кезеңдерін келесі схема түрінде ұсынуға болады:

кодон ген оперон ген вирустар мен плазмидалардың геномы ген прокариоттардың хромосомасы (нуклеоид) эукариоттардың хромосомалары (ядро).

Бактериялардың генетикалық материалы.

1.Бактериялардың ядролық құрылымдары-хроматин денелері немесе нуклеоидтар (хромосомалық ДНҚ). Бактерияларда бір жабық сақина тәрізді хромосома бар (4 мыңға дейін жеке гендер). Бактериялық жасуша гаплоидты, ал хромосоманың екі еселенуі (ДНҚ репликациясы) жасушаның бөлінуімен бірге жүреді. Хромосомалық (және плазмидтік) ДНҚ-ның вегетативті репликациясы генетикалық ақпараттың тігінен-ата - аналық жасушадан еншілес жасушаға өтуін анықтайды. Генетикалық ақпаратты көлденеңінен беру әртүрлі механизмдермен жүзеге асырылады. Трансдукция, трансформация, конъюгация.

2.Хромосомадан тыс ДНҚ молекулалары плазмидалармен, қоныс аударатын генетикалық элементтермен - транспозондармен және инсервациялық (кірістіру) немесе IS тізбектерімен ұсынылған.

Плазмидалар-бактерияларға қосымша пайдалы қасиеттер беретін

экстрахромосомалық генетикалық материал (ДНҚ). Плазмиданың молекулалық салмағы хромосомалық ДНҚ-дан едәуір аз, құрамында 40-тан 50-ге дейін ген бар.

Олардың вирустармен өмірдің бір саласына бірігуі бірқатар ортақ қасиеттердің болуымен байланысты. Энергияны жұмылдыру және ақуыз синтезінің өзіндік жүйелерінің болмауы, геномның өзін-өзі репликациясы, абсолютті жасушаішілік паразитизм.

Олардың жеке сыныпқа бөлінуі вирустардан айтарлықтай айырмашылықтармен анықталады.

1. Олардың тіршілік ету ортасы тек бактериялар (вирустар арасында бактериофаг бактерияларынан басқа өсімдіктер мен жануарлар вирустары бар).

2. Плазмидалар бактериялармен бірге өмір сүріп, оларға қосымша қасиеттер береді. Вирустарда бұл қасиеттер бактериялардың лизогенезіндегі орташа фагтарда ғана болуы мүмкін, көбінесе вирустар теріс әсер етеді, жасуша лизисі.

3. Геном екі тізбекті ДНҚ-мен ұсынылған.

4. Плазмидалар-ешқандай қабығы жоқ" жалаңаш " геномдар, олардың репликациясы құрылымдық ақуыздардың синтезін және өзін-өзі құрастыру процестерін қажет етпейді.

Плазмидалар тігінен (жасушаның бөлінуімен) және көлденеңінен, ең алдымен конъюгациялық тасымалдау арқылы таралуы мүмкін. Масса тасымалдау механизмінің болуына немесе болмауына байланысты (оны tra - оперон гендері басқарады) конъюгативті және конъюгативті емес плазмидалар бөлінеді. Плазмидалар бактериялардың хромосомасына-интегративті плазмидаларға ене алады немесе жеке құрылым түрінде болады - автономды плазмидалар (эписомалар).

Прокариоттардығы хромосомадан тыс генетикалық жүйелер. Бактериялық плазмидалар, олардың жіктелуі және фенотиптік белгілері. Плазмидалар репликациясы

Плазмидалар тігінен (жасушаның бөлінуі кезінде) және көлденеңінен таралуы мүмкін, ең алдымен конъюгация арқылы. Өздігінен берілу механизмінің болуына немесе болмауына байланысты (оны tra-оперон гендері бақылайды) конъюгациялық және конъюгациялық емес плазмидалар окшауланады. Плазмидаларды бактериялардың хромосомасына енгізуге болады - интегративті плазмидалар немесе жеке құрылым түрінде - автономды плазмидалар (эпизомдар).

Плазмидалардың жіктелуі мен биологиялық ролі.

Плазмидалардың функционалды жіктелуі олардың бактерияларға беретін қасиеттеріне негізделген. Олардың ішінде экзотоксиндер мен ферменттерді шығару қабілеті, дәрілік заттарға төзімділік, бактериоцин синтезі.

Плазмидалардың негізгі категориялары.

1. F - плазмидалар - донорлық функциялар, бөлінуді туғызады (құнарлылықтан - құнарлылық). Кіріктірілген F - плазмидалар - Hfr - плазмидалар (жоғары жиілікті рекомбинация).

2. R- плазмидалар (төзімділік) - дәрілік заттарға төзімділік.

3. Col- - плазмидалар - колициндердің синтезі (бактериоциндер) - тығыз байланысты бактериялардың бәсекелестік факторлары (антагонизм). Штаммдардың колицинотиптелуі осы қасиетке негізделген.

4. Hly - плазмидалар - гемолизиндердің синтезі.

5. Ent - плазмидалар - энтеротоксиндердің синтезі.

6. Tox - плазмидалар - токсин түзілуі.

Плазмидалардың биологиялық рөлі әр түрлі, оның ішінде:

- бактериялардың генетикалық алмасуын бақылау;

- патогенділік факторларының синтезін бақылау;

- бактериялардың қорғанысын жақсарту.

Плазмидаларға арналған бактериялар - бұл тіршілік ортасы, олар үшін плазмидалар - табиғатта бактериялардың сақталуын жақтайтын гендер жиынтығымен ауысатын қосымша геномдар.

Көші -қон генетикалық элементтер - бұл транспозазалық рекомбинациялық фермент көмегімен хромосомалар немесе хромосомалар мен плазмидалар арасындағы олардың ауысуын анықтай алатын ДНҚ -ның бөлек бөлімдері. Олардың ең қарапайым түрі - енгізу элементтері (IS элементтері) немесе тек бір транспозаза генін қамтитын кірістіру элементтері, олардың көмегімен IS элементтерін хромосоманың әр түрлі бөліктеріне енгізуге болады. Олардың функциялары - плазмидалардың, қоңыржай фагтардың, транспозондардың және генофорлардың өзара әрекеттестігін репродукцияны қамтамасыз ету, гендік белсенділікті реттеу, мутация индукциясы. IS-элементінің мәні 1500 н.ж. аспайды.

Транспозондар (Tn элементтері) 25 мыңға дейін негізгі жұпты қамтиды, құрамында белгілі бір гендерді тасымалдайтын ДНҚ фрагменті және екі Is элементі бар. Әр транспозон құрамында бактериялар үшін маңызды қасиеттерді енгізетін гендер бар, мысалы, плазмидалар (антибиотиктерге төзімділік, токсиндердің түзілуі және т.б.). Транспозондар-хромосомалар, плазмидалар, қалыпты фагтар арасында интеграцияланатын және қозғалатын ДНҚ фрагменттері. бактериялардың әр түріне таралу мүмкіндігі бар.

Генотип пен фенотип туралы түсінік.

Генотип - ағзаға қол жетімді гендердің толық жиынтығы.

Фенотип - бұл генетикалық анықталған белгілердің жиынтығы, яғни. генотиптің жеке (белгілі бір экологиялық жағдайларда) көрінісі. Тіршілік шарттары өзгергенде, генотипті сақтай отырып, бактериялардың фенотипі өзгереді.

Эукариоттық микроорганизмдердегі генетикалық процестер. Жасуша ядросындағы генетикалық материалдың құрылымдық-функциональдық ұйымдасу деңгейлері және оның қалыптасу механизмдері.

Метаболизм барысында бактериялар сәйкес субстраты жоқ ферменттерді синтездемейді. Алайда, субстрат болған жағдайда оған сәйкес ферментті кез келген уақытта синтездеуге қабілетті. Осы құбылысты *E.coli* мысалында қарастырсақ.

Прокариоттардың эукариоттарға қарағанда мынандай ортақ бірнеше ерекшеліктері бар:

Интрон мен экзондары жоқ бірнеше гендерден оперонды құрайды. Ол құрамдық гендер мен оператор және реттеуші геннен тұратын жүйе;

Екі еселенетін ДНҚ репликациясы арқылы плазма мембранамен байланысады. Ол ДНҚ-ның репликациясымен клетка бөліну процесін қосарланған түрінде жүруін қамтамасыз етеді;

Хромосома – клетканың ең ірі репликациясы. Оның құрамында қажетті “қызмет етуші” гендерімен қатар түрге тән белгілерін анықтайтын гендер болады;

E.coli клеткасында β - галактозид болмаған жағдайда оны ыдырататын фермент молекулалары да болмайды. Фермент функциясы - β - галактозидті қант құрамаларына ыдыратады. Мысалы, лактозаны глюкоза мен галактозаға ыдыратады. Бактериялық клеткаға галактозидті қосқанда, фермент молекулаларының мөлшері 2-3 минутта артады, активтілігі жоғарылайды. Ал бұл субстратты ортадан алып тастаған кезде, фермент мөлшері күрт төмендеп, минимумға жетеді. Гендердің осындай экспрессиясын лактозды оперон реттеп отырады. Оперонның құрылысы: бірнеше компоненттерден тұрады Негізгі компоненттері:

Промотор (p) – ДНҚ-ның нуклеотидтік тізбегі. РНҚ-полимеразаның байланысуын, транскрипция инициациясының жылдамдығын бақылайды.

Транскрипцияның басталу нүктесі (tsp) – транскрипция процесінің инициациясының сайты, транскрипцияның басталу сайты.

L- ауданы (лидерлік РНҚ ауданы) – tsp және 1-ші цистрон арасында орналасады.

Цистрон – белок кодтайтын структуралық ген. Әрбір цистронда старт кодон және стоп кодон болады.

Рибосомамен байланысатын сайт (rbs) – ДНҚ-ның пуриндерге бай, рибосомамен байланысын кодтайтын аудан. rbs – 5 нуклеотидтен тұрады, олар старт кодндардың бастамашысы.

Регуляторлық элемент – промоторға жанасып орналасады. ДНҚ-ның цис-активті нуклеотидтік бірізділігі, белок регулятордың транс-активтілігімен байланысады.

Белгілі бір тіркесулер тобына кіретін гендердің салыстырмалы түрде орналасу схемасын хромосомалардың генетикалық картасы деп атайды. Генетикалық карталар гомологиялық хромосомалардың әр жұбы үшін жасалады. Тіркесулер тобын нөмірлейді. Картаны жасау үшін коптеген гендердің тұқым қуалау заң-дылықтарын зерттеп білу қажет. Мысалы, дрозofilаның төрт тіркесулер тобына жинақталған 500-ден астам, жүгерінің он тіркесулер тобына жинақталған 500-ден астам, үй тышқанының 15 тіркесу

тобынан 200-ге жуық гендері зерттелген. Жануарлардың жоғарғы кластарынан тауықтың 39 жұп хромосомаларынан сегіз тіркесу тобы, адамның 23-нен он тіркесу тобы негізінен көп гендердің Х- және У-хромосомада орналасқаны анықталған. Генетикалық карталар жасағанда тіркесулер тобы, гендердің толық немесе қысқар-тылған аттары, хромосоманың ноль ретінде қабылданған бір шетінен бастап процентпен көрсетілген қашықтығы көрсетіледі, центромераның орны белгіленеді

Генетикалық картаның ұзындығы хромосоманың мөлшеріне байланысты. Генетикалық карталар жасау гендері картаға түсірілген белгілердің тұқым қуалау сипатын болжап айтуға мүмкіндік береді, ал ол селекциялық жұмстарда будандас-тыру үшін аталық-аналық жұбын таңдап алуға жеңілдік келтіреді. Сондықтан генетикалық картаның жалпы ұзындығы эксперимент нәтижесінде алынған хромосоманың қарама-қарсы шеттерінде орналасқан гендер арасындағы кроссинговер шамасынан көп үлкен болуы мүмкін.

РНҚ синтезі

РНҚ полимеразалары-жасушаның транскрипциялық аппараты.

Бактериялық РНҚ полимеразаның суббірлік құрылымы. Сигма факторы, оның жұмыс циклі. Минималды фермент суббірліктерінің функциялары. Транскрипцияны бастаудың жүйелік ауысулары.

Фаг инфекциясының әртүрлі кезеңдеріне тән Сигма факторлары.

Әрбір сигма факторы үшін өзінің консервативті тізбегі болуы мүмкін – 35 және – 10.

In vitro жүйесінде Терминаторларды анықтау.

R-тәуелді және R-тәуелсіз Терминаторлар. Р факторы қалай жұмыс істейді? Транскрипцияны тоқтатудағы инверттелген қайталанулар мен палиндромдардың рөлі.

Транскрипцияны тоқтату және РНҚ тізбектерін бөлу. Прокариоттардағы РНҚ өңдеу.

Транскрипцияның антитерминациясы. Белгілі бір ДНҚ сайттарына тәуелділік.

Фаг геномымен басқарылатын антитерминация механизмі.

Фаг РНҚ полимеразалары.

Промоторлар: транскрипцияны бастау сайттары. *E. coli* промоторларындағы консервативті реттілік.

Ген экспрессиясын күшейтетін және әлсірететін промоторлық мутациялар. Промотордағы негізгі байланыс нүктелері

ПРОМОТОРЛАРДЫ тану және ДНҚ Қос спиралын өру. Промоторлардың жұмысын оң реттеу.

Транскрипция жүйелері *in vivo* және *IN vitro*.

In vitro жүйесіндегі Терминаторларды анықтау. R-тәуелді және R-тәуелсіз Терминаторлар.

Оперондық транскрипцияны реттеу

Лактоза гендерін ұйымдастыру мысалындағы Оперон.

Оперонды басқару жүйесі. Репрессордың әрекетін анықтайтын Конституциялық мутациялар. Репрессордың транскрипцияны блоктауы.

Оператор функциясы. Оператордағы байланыстар.

Репрессор бөлімшелерінің өзара әрекеттесуі. Репрессор-ДНҚ-мен байланысатын ақуыз. Репрессорды ДНҚ-дан бөлу. Артық репрессордың жиналуы. Индукция парадоксы.

Фаг геномымен басқарылатын антитерминация механизмі.

Литикалық цикл кезеңдері. Ламбда фагының литикалық дамуының каскадты реттелуі. T7 және T4 фагтарында байланысты функциялары бар ген кластерлерінің түзілуі. Репрессордың құрылымы. Әр оперондағы репрессорды кооперативті байланыстыру. Литикалық инфекцияға қажетті репрессор синтезі және антирепрессор. Аутогендік цикл және лизогения. Сезімтал тепе-теңдік: лизогения және лизис. Бактериофагтың өмірлік цикліндегі гендік экспрессияның уақытша реттелуі λ .

Бақылау жүйелері: оперондарды реттеу құралдары

Бақылау жүйелері: оперондарды реттеу құралдары. Оң және теріс бақылау арасындағы айырмашылықтар.

Триптофан опероны. Үйлестірілген реттеуді өзгерту

Триптофан оперонын аттенуация арқылы бақылау.

Аттенуатордағы балама қайталама құрылымдар. Аттенуация құбылысының таралуы.

Микроорганизмдердің өзгергіштігінің түрлері. Саңырауқұлақтар, балдырлар және бактериялардағы мутациялар. Бактериофагтардың мутациясы. Кері мутациялар.

Мутациялық өзгергіштік көп өзгергіштіктің бір түрі ғана болып табылады. Тірі организмдердің маңызды қасиеттерінің ең елеулісінің бірі ұрпақтан ұрпаққа таралатын өзгергіштіктің (мутацияның) пайда болуы. Мутация со-нымен қатар коптеген апаттың себебі болып табылады: ор түрлі аурулардың қоздырғыштарының эпидемиясы, қатерлі ісіктер, тұқым қуатын аурулардың пайда болуы т. б. Сонымен қатар мутация өсімдіктер, жануарлар және микроорганизмдер селекциясында қолданылатын көптеген пайдалы өзгерістер де береді.

Мутагендер (мутагендік факторлар) деп мутацияның жүруіне өсер ететін заттарды атайды. Бұған физикалық әсерлер (ультракүлгін сәуле, рентген сәулесі, нейтрондар б, в, г-бөлшектері т. б.), химиялық заттар (алкидті қосылыс-тар, алколоидтар, нуклеин қышқылдарының аналогтары т.б.) жатады. Мутагендердің өсері, олардың табиғатына, мөлшеріне, өсер ету жағдайына, сондай-ақ организмнің генотипіне, даму сатысына және физиологиялық жағдайына байланысты. Мутагендер организм өзгергіштігін кенет жеделдетеді, бұл селекция жұмысының нәтижелі өтуіне жағдай

туғызады. Мутант — организмнің мутация нәтижесінде алғашқы типіне ұқсамайтын, тұқым қуатын өзгеше қасиеттері бар тұлғалары. Мутанттардың селекцияда, микроорганизмдердің биохимиялық мутанттарының генетикалық аппаратын зерттеуде үлкен мәні бар.

Мутациялар табиғи жағдайда немесе лабораториялық жағдайда жануарлармен өсімдіктерде пайда болады, мұндай мутацияларды спонтанды (лат. "спонтанеус" —өздігінен) дейді. Жасаиды жолмен ор түрлі мутагендік факторлармен осер ету арқылы адамның тікелей басшылығымен алынған мутациялардың индукциялық (лат. "индукцио" —қоздыру) деп атайды.

Жаңа мутациялар аутосомдағы, жыныс хромосомала-рындағы гендер болады. Олар барлық органикалық форма-ларда кездеседі.

Түрдің жабайы формаларына тән гендер аллелін жабайы, ал өзгергендерін мутантты гендер деп атайды. Олардың арасында принципті айырмашылық жоқ. Түрдің жабайы формаларына тән көптеген гендерге бір кезде мутантты гендер болған, одан соң қолайлы мутанттық, аллельдер түр эволюциясының барысында сол түрге жататын особь-тардың бөріне таралатындай байытылған.

Нуктелік мутациялар ДНҚ молекуласының бір жерінде нуклеотидтің түсіп қалуы немесе бір нуклеотидтің басқасымен орын ауыстыруы нәтижесінде пайда болады. Бірінші жағдайда и-РНҚ дұрыс хабарды цитоплазмаға апармайды, себебі ДНҚ молекуласындағы кодонның құрамы (реттілігі) нуклеотид түсіп қалған, не жаңадан кірген жерден бастап өзгереді.

Егер бір нуклеотид екінші бір нуклеотидпен ауыстырылса, мысалы адениннің орнына гуанин түрсе, онда бір триплеттің ғана құрамы өзгереді. Осының салдарынан син-тезделген белоктың құрамына бір амин қышқылының орнына басқасы келеді. Мысалы, адам гемоглобинінің құрамындағы глутамин амин қышқылы бірде валинмен, екіншісінде лизинмен, үшіншісінде глицинмен ауыстырылған делік. Код кестесінің (5-кесте) осы амин қышқылдарына сәйкес кодондарды салыстырып, олардың арасындағы ұқсастықты байқауға болады; біріншіде глутамин кодоны ЦАГ-да Ц негізі А-ға ауысқандықтан лизинге сәйкес кодон; екіншісінде Ц мен А-ның орнын Г басқан —ол глицинге сәйкес; ақырында тағы Ц мен А-ның орнына валинге сәйкес Г және У негіздері келген. Өте бағалы жаңалықтар, әсіресе нуктелік мутацияның химиялық табиғатын білуде микроорганизмдерді зерттегенде ашылған. Ішек таяқшасында триптофан синтезіне қажетті фермент триптофансинтета-за бар. Оның амин қышқылдар құрамы белгілі. Осы триптофансинтетазаның молекуласының белгілі бір жерінде қалыпты жағдайда глицин амин қышқылы орналасқан. Қалыпты штамдар ішінде триптофан синтезін бұзатын бірнеше мутациялар табылады. Бір жағдайда глицин глутаминмен, екіншісінде аргининмен орын ауыстырған болып шықты.

Нуктелік мутациялар доминантты, жартылай доминантты және рецессивті болады. Рецессивті мутациялар жиірек кездеседі. Мутациялар белок жүйесін бұзғанда белок олсізденеді немесе организм даму барысында істен шығады, сондықтан рецессивті мутациялардың болуы табиғи жағдай.

Егер екінші хромосоманың гендері өзгермесе, онда белок синтезі осы хромосоманың ДНҚ-сының көмегімен жүреді, сондықтан гетерозиготаларда мутациялық өзгерістер байқалмайды, олар тек гомозиготалық күйде ғана шығады.

Тура және кері мутациялар. Геннің жабайы түрінен жаңа күйге мутациялануын - тура, ал мутант күйден жа-байы қалпына келуін - кері мутация деп атайды. Ал кері мутацияланудың езін гсн реверсиясы (тегіне тарту) деп атайды. Тура мутациялар жиірек кездеседі. Бастапқы гена-ралық сатысыз-ақ жаңа жағдайға және керісінше мутацияланады.

Гендік, генетикалық және жасушалық инженерия. Гибридті молекулаларды жобалау әдістері ДНҚ in vitro.

Физикалық және химиялық мутагендердің әсер ету механизмдері және индукцияланған мутагенез

Барлық байқалған өзгерістерді екі түрге бөлуге болады. Біріншісіне сыртқы жағдайлар өзгерген кезде популяциядағы даралардың басым көпшілігінде пайда болатын және осы өзгерістерді тудырған фактор әрекет еткенге дейін байқалатындар жатады. Өзгергіштіктің бұл түрі тұқым қуалаушылық немесе модификация деп аталмайды, бірақ құбылыстың өзі модификация деп аталады.

Модификациялық өзгерістердің механизмі қандай, олар тұқым қуалай ала ма және олардың организмдер эволюциясындағы рөлі қандай екендігі ұзақ уақыт бойы белгісіз болды. Қазіргі уақытта модификация фенотип деңгейінде болатын және жасушалық генотипке әсер етпейтін өзгеріс екендігі көрсетілген. Жасушаның барлық белгілері оның генотипімен анықталады, бірақ белгілі бір жағдайларда ол өзіне тән барлық генетикалық ақпаратты пайдаланбайды, олардың саны жасушаның белгілі бір жағдайларда өмір сүруі үшін қажет мөлшерден әлдеқайда көп. Жасушаның сыртқы жағдайлардың өзгеруіне реакциясы бастапқы мәдениетте анықталмаған кейбір жаңа белгілердің, қасиеттердің көрінуіне әкеледі. Алайда, бұл белгілерді көрсету үшін қажетті ақпарат міндетті түрде жасуша геномында болады. Модификация-бұл белгілі бір жағдайларда "үнсіз" гендердің фенотиптік көрінісіне әкелетін жасушалық метаболизмнің икемділігінің нәтижесі. Осылайша, модификациялық өзгерістер өзгермейтін жасушалық генотипте орын алады.

Модификациялық өзгерістердің бірнеше түрі бар. Ең танымал бейімделу модификациялары, яғни ағзаға пайдалы және оның өзгерген жағдайларда өмір сүруіне ықпал ететін тұқым қуалайтын емес өзгерістер. Модификациялық өзгергіштік организмнің генетикалық Конституциясына әсер етпейді, яғни тұқым қуалайтын емес. Сонымен бірге ол эволюция процесіне белгілі бір үлес қосады. Адаптивті модификациялар организмнің сыртқы орта жағдайларының кең ауқымында өмір сүру және көбею мүмкіндіктерін кеңейтеді. Осы жағдайларда туындайтын тұқым қуалайтын өзгерістер табиғи сұрыпталумен қабылданады және осылайша жаңа

экологиялық тауашалардың белсенді дамуы жүреді және оларға тиімді бейімделуге қол жеткізіледі. Модификацияның стандартты көрінісі - біртекті популяцияны екі немесе одан да көп екі түрге бөлу-диссоциация. Мысал-қоректік ортадағы өсу үлгісі: S- (тегіс) колониялар, R- (өрескел) колониялар, M- (мукоидты, шырышты) колониялар, D - (ергежейлі) колониялар. Диссоциация әдетте s SR R бағытында жүреді. Диссоциация патогендердің биохимиялық, морфологиялық, антигендік және вируленттік қасиеттерінің өзгеруімен қатар жүреді.

Екінші типке бастапқыда жеке адамдар популяциясында сирек кездесетін оқиғалар ретінде пайда болатын белгілердің өзгеруі жатады. Егер өзгертілген даралардың өсу қарқынының жоғарылауымен немесе өміршеңдігімен көрінетін өзгермегендерге қарағанда біршама артықшылығы болса, олар біртіндеп популяцияда жиналып, бастапқы дараларды есыстырады. Өзгерістердің екінші түрінің ерекшеліктерін зерттеу соңғысы кездейсоқ пайда болады деген қорытындыға келді. Ақырында, бұл өзгерістер тұрақты, яғни организмнің көбеюі кезінде ұрпақтан-ұрпаққа беріледі. Өзгергіштіктің бұл түрі тұқым қуалайтын немесе мутациялық деп аталды.

Тұқым қуалайтын өзгерістерді генетикалық материалдың мутациялары мен рекомбинациялары нәтижесінде пайда болатын өзгерістерге бөлуге болады. Мутациялар-тұқым қуалайтын белгінің секірмелі өзгерістері. Соңғылары эволюция үшін бастапқы материал (шикізат) ретінде қызмет ететін тұқым қуалайтын өзгерістер қорын құрады. Мутациялар ДНҚ-ның ақпараттық молекула ретінде жұмыс істей бастауымен бір уақытта пайда болған тұқым қуалайтын вариацияның ең алғашқы түрі болуы мүмкін, өйткені олар үшін қосымша құрылымдар мен механизмдер қажет емес. Мутация қабілеті ДНҚ молекуласының химиялық құрылымында жатыр, ал мутациялық өзгерістердің көрінісі жасушаның әдеттегі генетикалық ақпаратымен бірдей арналар арқылы жүреді. Мүмкін, ұзақ уақыт бойы мутациялық өзгерістер өзгергіштіктің жалғыз түрі болды. Миллиондаған жылдар бойы мутациялар табиғи сұрыпталумен бірге қазір белгілі бактерия түрлерінің пайда болуында шешуші рөл атқарды.

Эволюция жылдамдығы мутация жиілігімен анықталды. Биологиялық эволюцияның басында мутация жиілігі қазіргі кездегіден едәуір жоғары болды және организм үшін "пайдалы" мутациялардың "зиянды" арақатынасы біріншіге қарай жылжыды деп болжауға болады. Эволюцияның ерте кезеңіндегі мутация жиілігінің жоғарылауының пайдасына, сол кезеңде қысқа толқынды сәулеленудің прокариоттық жасушасына тиісті жөндеу механизмдері түрінде қорғаныс құралдары болмаған кезде әсер ету едәуір қарқынды болғандығы айтылады.

Биологиялық мутагенез

Биологиялық факторлар, ең алдымен, қоныс аударатын элементтер (транспозондар және is-элементтер).

Көші-қон генетикалық элементтері-транспозаза рекомбинация ферменті арқылы хромосомалар немесе хромосома мен плазмида арасындағы

тасымалдануды анықтауға қабілетті ДНҚ-ның жеке аймақтары. Олардың ең қарапайым түрі-инсерция тізбегі (is элементтері) немесе тек бір транспозаза генін тасымалдайтын кірістіру элементтері, оның көмегімен is элементтері хромосоманың әртүрлі аймақтарына ене алады. Олардың функциялары-репродукцияны қамтамасыз ету үшін плазмидалардың, қалыпты фагтардың, транспозондардың және генофордың өзара әрекеттесуін үйлестіру, ген белсенділігін реттеу, мутация индукциясы. IS-элементтердің шамасы 1500 базалық жұптан аспайды.

Транспозондар (Tn элементтері) 25 мың жұп нуклеотидтерді қамтиды, құрамында арнайы гендерді тасымалдайтын ДНҚ фрагменті және екі Is элементі бар. Әрбір транспозонда плазмидалар сияқты бактериялар үшін маңызды сипаттамаларды беретін гендер бар (антибиотиктерге бірнеше төзімділік, токсиндердің пайда болуы және т.б.). Транспозондар-өзін-өзі біріктіретін ДНҚ фрагменттері, хромосомалар, плазмидалар, қалыпты фагтар арасында ене және қозғала алады, яғни бактериялардың әртүрлі түрлеріне таралу мүмкіндігі бар.

Мобильді элементтердің әртүрлі түрлері. Прокариоттардың транспозициялық элементтері. Ретротранспозондар. I класс ретротранспозондарының жалпы қасиеттері. Ретрогендер.

Ту-ашытқы элементтері. Ретровирустармен салыстыру.

Бағдарламаланбаған транспозициялардың жалпы қасиеттері. Мақсатты сайттардың қайталануы. Мобильді элементтер дисперсті қайталанатын тізбектер ретінде. Бағдарламаланған қайта құру және ген экспрессиясының модуляциясы.

Прокариоттық модельдер-флип-флоп инверсиялары арқылы транслокация.

Ашытқыдағы жұптасу түрлері-кассета механизмі.

Жөндеу жүйелері және мутагенез

Жасушаның генетикалық материалындағы жаңа белгілерге әкелетін секіргіш өзгерістер мутация деп аталды. Мутациялар жеке адамдар популяциясында әрқашан пайда болады, көбінесе популяцияға көрінетін әсер етпейді. Мұндай мутациялар, олардың пайда болу себептері бізге белгісіз, стихиялы деп аталады. Мутациялар, олардың өздігінен пайда болғанына немесе қандай да бір мутагенмен индукцияланғанына қарамастан, ДНҚ-да болған қайта құру сипаты бойынша ДНҚ молекуласының бір нуклеотид қалдығының өзгеруінен тұратын мутацияларға бөлуге болады. нүктелік мутациялар және ДНҚ молекуласының бір нуклеотидтен үлкен бөлігінің өзгеруі байқалатын мутациялар. Нүктелік мутациялар, өз кезегінде, бір нуклеотид қалдығының бөлігі ретінде ДНҚ молекуласында қандай химиялық қайта құрулар болатынына байланысты бірнеше кластарға бөлінуі мүмкін: ауыстыру, енгізу немесе пролапс. Бактериялық хромосома сегментіне әсер ететін мутацияларға бірнеше негіздердің немесе тіпті гендердің пролапсы, оларды бір хромосоманың ішінде жылжыту, хромосоманың бір бөлігінің көбеюі немесе екі еселенуі жатады.

Мутация жасушаның тұқым қуалайтын материалындағы тұрақты өзгеріс болғандықтан, ол кез келген басқа генетикалық ақпарат сияқты арналар арқылы жүзеге асырылады. Бұл жолда мутациялардың тағдыры әртүрлі. Олардың кейбіреулері "үнсіз" қалу арқылы дененің белгілеріне әсер етпейді. Мұндай мутациялар трансляция процесінде көрінбеуі мүмкін, яғни синтезделген ақуыздың аминқышқылдарының тізбегінің өзгеруіне әкелмейді. Басқа жағдайда өзгеріс ферменттің белсенді орталығынан алыс болуы мүмкін, сондықтан оның қызметіне әсер етпейді. Егер мутация белсенді орталықтың өзгеруіне әкелсе немесе оның құрылымына күрт әсер етсе, бұл бірден ферменттің қызметіне әсер етеді. Бұл жағдайда ферменттің функционалдық белсенділігінің өзгеру ауқымы үлкен: белсенділіктің шамалы төмендеуінен оның толық жоғалуына дейін. Екінші жағдайда, бұл көбінесе дененің өліміне әкеледі.

Мутацияның көрінісі үшін нуклеотидтер тізбегінің өзгеруі (премутация) бастапқыда орын алған ДНҚ репликациясының кем дегенде бір циклі болуы керек. Егер бұл бастапқы өзгеріс еншілес ДНҚ молекуласында репликациядан кейін бекітілсе ғана, ол тұрақты болады және осылайша тұқым қуалайды. Фенотиптегі мутацияны білдіру үшін транскрипция және трансляция кезеңдерінен өту қажет. Кейде мутациялық өзгерген белгіні, яғни мутацияның фенотиптік көрінісін көрсету үшін бірнеше жасушалық бөліністер қажет. Сонымен, егер мутация тиамин сияқты кез-келген дәруменді синтездеу қабілетінің бұзылуына әкелсе, онда бірнеше ұрпақ ішінде мутантты жасушаларда тиаминге деген қажеттілік анықталмайды. Осы кезеңде мутантты жасушалар бастапқы мутантты емес жасушада кездесетін тиаминді толық пайдаланады. Витамин қоры таусылғанда, мутанттар экзогендік тиамин қосылған кезде ғана көбейе алады.

Мутантты белгілердің көрінісіне жасушадағы хромосоманың көшірмелерінің саны да әсер етеді. Барлық прокариоттар гаплоидты, бір хромосомада локализацияланған Гендер жиынтығы бар. Белгілі бір жағдайларда жасушада бір хромосоманың бірнеше көшірмесін табуға болады. Егер мұндай жасушада белгілі бір метаболиттің синтезінің бұзылуына әкелетін мутация болса, онда ол бірден пайда болмайды (репликация—транскрипция—трансляцияның бір циклінен кейін), өйткені жасушаға қажетті метаболиттің синтезі қалған хромосомалық көшірмелердегі бүтін гендердің жұмыс істеуі нәтижесінде жүзеге асырылады. Мутантты геннің фенотиптік көрінісі үшін оның жасушада "таза" түрде болуы қажет, яғни жасушада мутантты гені бар хромосоманың бір көшірмесі немесе жасушадағы хромосоманың барлық көшірмелері бірдей генотипке ие болуы керек. Бұл бірнеше жасушалық бөлінулер арқылы жүреді.

Стихиялық фонмен салыстырғанда мутация жиілігін арттыру, яғни оларды индукциялау жасушаның генетикалық материалына әсер ететін физикалық, химиялық және биологиялық факторларды қамтуы мүмкін. Физикалық факторлар, ең алдымен, қысқа толқынды сәулелену (ультрақұлгін және рентген сәулелері). Химиялық мутагендерге негіз аналогтары, акридин

туындылары, алкилдеуші және дезаминдеуші агенттер жатады. Биологиялық факторлар, ең алдымен, қоныс аударатын элементтер (транспозондар және іс-элементтер).

Ультракүлгін сәулеленуден туындаған ДНҚ-ның құрылымдық зақымдануының жалпы түрі іргелес пиримидин негіздерінің ковалентті байланысуы нәтижесінде пиримидин димерлерінің түзілуі болып табылады. Көбінесе ультракүлгін сәулелер сутегі байланыстарының үзілуіне, ДНҚ мен ақуыз арасындағы тізбекаралық айқаспалы байланыстардың және айқаспалы байланыстардың пайда болуына әкеледі. Барлық түрдегі иондаушы сәулелер негізінен ДНҚ-да бір тізбекті үзілістерді тудырады; екі тізбекке де әсер ететін үзілістер әдетте азырақ болады. Өртүрлі химиялық мутагендер тізбекішілік және тізбекаралық айқаспалы байланыстарды және бір тізбекті ДНҚ үзілістерін тудырады.

Эволюция процесінде прокариоттар генетикалық материалды сәулеленудің зиянды әсерінен және өртүрлі химиялық факторлардан қорғау жолдарын ойлап тапты. Прокариот жасушаларында мутациялық зақымдануды қалпына келтірудің тиімді жүйелері табылды.

ДНҚ зақымдануын қалпына келтірудің ең көп зерттелген механизмдері фотореактивация, зақымдануды кесу және репликациядан кейінгі немесе рекомбинациялық қалпына келтіру болып табылады. Фотореактивация-Пиримидиндік димерлердің түзілуімен қатар жүретін ультракүлгін сәулеленуден туындаған ДНҚ зақымдануын ғана қалпына келтіретін ең қарапайым механизм. Фотореактивацияның ерекшелігі - оның әсері тек бір ДНҚ тізбегіне таралады және ДНҚ-дағы молекулалардың "бір немесе екі тізбекті " болуына байланысты емес. Фотореактивация пиримидин димерлерінің спецификалық ыдырауын қамтамасыз ететін жарыққа тәуелді фотореактивациялаушы фермент арқылы жүзеге асырылады .

Зақымдануды кесу-өртүрлі Бір тізбекті ДНҚ зақымдануын, соның ішінде пиримидин димерлерін қалпына келтірудің негізгі қараңғы механизмі. Бұл жөндеу механизмінің ерекшелігі - бір тізбекті зақымдануды қалпына келтіру ДНҚ молекуласының комплементарлы тізбегі бұзылмаған кезде ғана жүреді. Қараңғы жөндеу процесінде ДНҚ молекуласының бір тізбегінде зақымдалған аймақты қамтитын қысқа сегменттер (ұзындығы шамамен 30 нуклеотидтер) кесіліп, содан кейін шаблон ретінде бүтін ДНҚ тізбегін қолдана отырып, пайда болған саңылауды комплементарлы НУКЛЕОТИДТЕРМЕН толтырылады.

ДНҚ молекуласының екі тізбегіндегі зақымдануды қалпына келтіруді қамтамасыз ететін механизмдер зақымдану сипатына байланысты. Схема келесідей. ДНҚ репликациясын катализдейтін ДНҚ полимераза оның жолында зақымдануды "кездестіреді", ол арқылы " секіреді " және репликация процесі жалғасады. Екі еншілес молекула түзіледі, олардың біреуі бір тізбекте бастапқы зақымдануды, екіншісінде репликация кезінде пайда болған және зақымға қарама — қарсы орналасқан саңылауды қамтиды.

Саңылауды тығыздау апалы-сіңлілі қос тізбекті молекулалардың бірдей тізбектері арасындағы генетикалық алмасу арқылы жүреді. Нәтижесінде

олардың әрқайсысында әр түрлі зақымдануды қалпына келтіру процесінде матрица ретінде қызмет ете алатын бір бүтін тізбек бар.

Прокариоттардағы рекомбинация жүйелері

Келесі маңызды сатып алу-әртүрлі адамдарға жататын генетикалық материалдың алмасу механизмдерін "көлденеңінен" қалыптастыру және оның негізінде рекомбинантты геномы бар адамдардың пайда болуы. Генетикалық рекомбинацияда генофондта жаңа гендер пайда болмайды. Бұл олардың мутациялардан түбегейлі айырмашылығы. Генетикалық рекомбинациялардың маңыздылығы мынада, нәтижесінде әртүрлі гендерді біріктіру және прокариоттық жасуша геномында гендік комбинациялардың әртүрлі нұсқаларын жасау мүмкіндігі қамтамасыз етіледі. Іріктеу организмнің барлық белгілерінің жиынтығына әсер ететіндіктен, генетикалық рекомбинация таңдау әрекеті үшін қосымша материал береді, осылайша эволюция процесін жеделдетеді.

Прокариоттар әлеміндегі генетикалық ақпаратты ұйымдастырудың ерекшелігі-оның үлкен көлемін хромосомалық емес элементтерге тарату. Осыдан генетикалық ақпараттың "көлденең" алмасуының екі түрлі мүмкіндігі туындайды: біріншісі хромосомалық, екіншісі хромосомалық емес ДНҚ — мен байланысты. Прокариоттарда хромосомалық ДНҚ алмасуына әкелетін үш негізгі процестің ішіндегі ең жақсысы конъюгация процесі болып табылады, өйткені ол екі жасушаның генетикалық материалының толық алмасуына мүмкіндік береді. (Қолайлы жағдайларда бүкіл донорлық ДНҚ реципиент жасушасына енуі мүмкін.) Алайда, бұл процестердегі генетикалық рекомбинация механизмдерінің тиімділігі бір-бірімен тығыз байланысты прокариоттық организмдер үшін жоғары. Бактериялардағы хромосомалық ДНҚ аймақтарының алмасуы көп жағдайда бір түрдің шегімен шектеледі. Генетикалық ақпаратты үлкен таксономиялық қашықтыққа "көлденең" беру мүмкіндігі автономды репликацияға қабілетті хромосомалық емес ДНҚ молекулаларын тасымалдау кезінде жүзеге асырылады. Тұқым қуалайтын вариацияның екінші түріне прокариоттарда екі жасуша геномдарының ішінара бірігуі болатын генетикалық материалдың рекомбинациясы нәтижесінде пайда болатын өзгерістер жатады. Хромосомалық ДНҚ-ның берілу механизмдерімен ерекшеленетін прокариоттардың генетикалық материалының (конъюгация, трансформация және трансдукция) рекомбинациясына әкелетін үш негізгі әдіс белгілі.

1. Конъюгация-бұл тұқым қуалайтын материалды беру тәсілі, ол жасушалардың тікелей жанасуымен жүреді. Оперонмен tra (transfer) бақыланады. Негізгі рөлді конъюгативті F-плазмидалар атқарады. Бактериялық жасушалар арасындағы тікелей байланыс қажет болатын конъюгация кезінде генетикалық материалды донор жасушасынан реципиент жасушаға бағыттау жүзеге асырылады. Әдетте, донор

жасушасының генетикалық материалының бір бөлігі ғана реципиент жасушасына тасымалданады, нәтижесінде толық емес зигота немесе донор геномының бір бөлігі және реципиент жасушасының толық геномы бар мерозигота пайда болады. Донордан тасымалданатын ДНҚ учаскелері реципиенттің ДНҚ молекуласында гомологиялық учаскелерді табады, олардың арасында генетикалық алмасу жүреді. Нәтижесінде донорлық ДНҚ-ның бір бөлігі реципиент геномына енгізіледі (біріктіріледі) және реципиент ДНҚ-ның тиісті бөлігі одан шығарылады. Генетикалық материалдың тасымалдануы қатаң бағытталған: хромосома көшірмесінің үзілуі және ДНҚ-ның берілуі жыныстық фактор шегінде 0 локуста жүреді. Белгілі бір штамм үшін бірдей жағдайда тасымалдау жылдамдығы тұрақты. Әдетте бүкіл хромосома реципиент жасушаға өте алмайды, өйткені жасуша байланысы өте тұрақсыз және ауысу аяқталғанға дейін жиі үзіледі.

Бірінші реципиентке әрқашан бірдей, әр штаммға тән хромосома бөлімі берілетіндіктен, оның артындағы гендердің берілу жиілігі оларды сол локусқа қатысты орналастыруға және хромосоманың генетикалық картасын жасауға мүмкіндік береді.

Прокариоттардағы генетикалық материалдың тасымалдануы осы мүмкіндікті қамтамасыз ететін гендері бар белгілі бір типтегі плазмидалардың көмегімен жүзеге асырылады. Мұндай плазмидалар өздерінің генетикалық материалдарын тасымалдаудан басқа, өздігінен тасымалдау қабілеті жоқ хромосомалық гендердің, плазмидалардың тасымалдануын қамтамасыз ете алады, сондай-ақ транспозондарды плазмидадан хромосомаға немесе басқа плазмидаға беруді жүзеге асыра алады. Донорлық жасушада автономды немесе хромосомаға интеграциялануы мүмкін жыныстық плазмида деп аталатын фактор болуы керек. F-фактор донорлық жасушаның реципиентпен байланысқа түсу, жыныстық F-пили қалыптастыру, сондай-ақ генетикалық материалды беру қабілетін шарттайды. Хромосомаға F-факторды интеграциялау кезінде мұндай беріліс жоғары жиілікте (Hfr штамдары) жүзеге асырылады.

Плазмидалар арқылы генетикалық ақпаратты берудің барлық белгілі әдістері әртүрлі бактериялардың жасушалары арасында қарқынды генетикалық алмасуға үлкен мүмкіндіктер жасайды. Плазмидалар мен басқа хромосомалық емес генетикалық элементтер генетикалық ақпаратты "көлденеңінен" беруде басты рөл атқарады. Табиғатта кез-келген генетикалық ақпарат прокариоттардың кез-келген жасушасына, егер тікелей болмаса, делдалдар арқылы берілуі мүмкін деп болжауға болады. Мұны растау эукариоттық ДНҚ-ның бактериялық жасушасына инженерлік плазмиданы енгізу және оның сол жерде көбеюі туралы мәліметтер болуы мүмкін. 10⁻⁴-10⁻⁷ жиілікте болатын сирек оқиға ретінде олардың құрамына кіретін плазмидалар немесе жеке гендер бактериялық хромосомаға қосылуы мүмкін. ПЛАЗМИДА мен бактерия жасушасының ДНҚ-сында бірдей нуклеотидтер тізбегі болмағандықтан, яғни олар гомологиялық емес, олардың арасындағы рекомбинация алмасу механизмі бойынша емес,

ендіру механизмі бойынша жүреді . Бұл типтегі рекомбинациялар транспозондар мен IS элементтерінің қатысуымен, олардың хромосома ішінде қозғалуы (транспозициясы) кезінде де жүреді. Плазмидалар мен қоныс аударатын элементтердің ендірілуі хромосомаға қосымша генетикалық материалдың енгізілуіне әкеліп соқтырумен қатар, бактериялық геномның қайта құрылуын тудыруы мүмкін: гендердің тұтастығын немесе олардың жұмысын реттеуді бұзу, яғни мутацияны тудыруы мүмкін.2. Трансформация-басқа біреудің ДНҚ фрагменттерін алу және сіңіру және осы рекомбинант негізінде түзілу. Бактериялардың трансформациясы кейбір жасушалардан оқшауланған ДНҚ-ны басқаларға тасымалдаудан тұрады. Бұл жағдайда басқа бактериялардан оқшауланған экзогендік еріген ДНҚ әсерінен кейбір бактериялардың қасиеттерін өзгерту процесі жүреді.

Трансформация үшін екі жасуша арасындағы тікелей байланыс қажет емес. ДНҚ-ның жасушаға ену қабілеті реципиент ДНҚ-ның табиғатына да, реципиент жасушасының физиологиялық жағдайына да байланысты (құзыреттілік). Трансформациялық ДНҚ тек жоғары молекулалы қос тізбекті фрагменттер болуы мүмкін, бактериялық жасушаға әртүрлі биологиялық көздерден оқшауланған ДНҚ енуі мүмкін, бірақ геномға енуі мүмкін — тек белгілі бір ГОМОЛОГИЗМ дәрежесі бар ДНҚ. Жасушаға енген экзогендік ДНҚ фрагменті жасушаның гомологты ДНҚ фрагментін тапқаннан кейін, олардың арасында генетикалық алмасу конъюгацияның соңғы сатысында болған жағдайға ұқсас жүреді.3. Конъюгация және трансформация генетикалық материалды берудің жалғыз жолы емес. Гендер бір бактериялық жасушадан екіншісіне қалыпты фагтар арқылы тасымалдануы мүмкін. Бактериялық гендердің мұндай тасымалдануы Трансдукция деп аталады. Бұл жағдайда векторлардың қызметін фагтар орындайды, жетілген фаг бөлшектерінің пайда болу процесінде бактериялық хромосоманың кездейсоқ ұстайтын фрагменттері. Реципиент жасушаны осындай фагпен жұқтырған кезде гомологты учаскелер арқылы алмасу арқылы басқа жасушаның ДНҚ фрагменті қосылуы мүмкін. Егер фагтың көбею процесінде бөлшектердің бірі бактериялық хромосоманың фрагментін кездейсоқ басып алса, әдетте гендердің өте аз саны болса, Трансдукция мүмкін болады. Мұндай фаг бөлшегі бактерияны жұқтырған кезде реципиент, бактериялық ДНҚ жасушаға фаг тәрізді жолмен енеді. Трансдукцияланған бактериялық ДНҚ мен бактериялық хромосоманың гомологиялық орны арасында алмасу жүруі мүмкін, нәтижесінде донор жасушасының генетикалық материалының аз бөлігін алып жүретін рекомбинанттар пайда болады. Фагтар арқылы белгілердің берілуі әртүрлі тұқымдастарға жататын бактериялар үшін көрсетілген.

Генетикалық инженерия. Биотехнология. Бактериялар жасушаларындағы гендерді клондау. Әр түрлі салалардағы гендік инженерия.

Клондалған және прокариоттық ДНҚ сегменттерімен кодталған полипептидтердің синтезі. Экспрессия жүйесін таңдау. ДНҚ және РНҚ сегменттерін ферментативті күшейту.

E. coli жүйелері: хост жасушалары. *E. coli* - де қолданылатын экспрессиялық векторлар. Хосттың жан-жақтылығы. Иесінің "қонақжайлылығы". Хосттың қол жетімділігі.

E. coli жүйелері: плазмидтік векторлар. Плазмидалардың модульдік құрылымы. Таңдау үшін векторларды жобалау. Плазмидтік вектор *ivr322*. Әр түрлі мақсаттарда қолданылатын басқа векторлар.

E. coli жүйелері: фаг векторлары. Плазмидалар мен фаг векторлары арасындағы кейбір айырмашылықтар. Фаг λ . Фаг λ негізінде жасалған векторлар. Λ -векторлық молекулаларды фаг бөлшектеріне орау. Фаг M13.

E. coli жүйелері: плазмид-фаг векторлары. Космидтер. Фазмидтер.

Басқа прокариоттық хост-векторлық жүйелер. Грам теріс организмдер. Грам-позитивті организмдер. Шаттл векторлары.

Эукариоттық хост-векторлық жүйелер: ашытқы. Әмбебаптық және ыңғайлылық. Ашытқы жасушаларында қолданылатын экспрессиялық векторлар. Ашытқы геномымен рекомбинация кезінде тұрақты трансформация.

Гендік, генетикалық және жасушалық инженерия. Гибридті молекулаларды жобалау әдістері ДНҚ *in vitro*.

Рекомбинация өнімдерінің сипаттамасы және манипуляциясы.

Клондалған кірістіру макроқұрылымы. Кірістіру өлшемі. Эндонуклеазды шектейтін сайттарды картаға түсіру

Кірістірудегі қызығушылық сегментінің орнын анықтау. Клондалған кірістірудің жұқа құрылымы: нуклеотидтер тізбегі.

Клондау принциптері. Субклондау. Жалпы принциптер.

Геномдардағы клондалған сегменттердің орнын анықтау. Молекулалық локализация. Хромосомалық локализация. Клондау кезіндегі тұрақсыздық.

Геномдағы берілген тізбектің көшірмелерінің санын анықтау. ДНҚ-ДНҚ будандастыру арқылы көшірме санын бағалау. Қанықтыру жағдайында будандастыру арқылы көшірмелер санын бағалау. ДНҚ реассоциациясының кинетикасы бойынша көшірме санын бағалау.

Клондалған сегменттерді өзгерту: мутанттарды алу. Жою мутанттары. Инсерциялық мутанттар. Нүктелік мутанттар.

Клондалған ДНҚ сегменттерінің функцияларын зерттеу. Клондалған ДНҚ сегменттеріне сәйкес келетін жасушаішілік транскрипттердің сипаттамасы. Клондалған ДНҚ функционалды тестілеу

Генетикалық диагностика, тұқым қуалайтын аурулардың диагностикасы. Гендік терапия.

Биофармацевтикалық препараттардың әртүрлі түрлері.

Биофармацевтикалық препараттарды өндіру үшін қолданылатын микроорганизмдер. Экспрессиялық жүйелер.

Моноклоналды антиденелер өндірісі.

Радиоиммунотерапия және диагностикалық бейнелеу.

Биофармацевтикалық тазарту процедураларын жеңілдету үшін генетикалық манипуляциялар.

Жаңа дәрі-дәрмекті анықтау процесі. Жоғары тиімді скрининг. Жақын қашықтықтағы сцинтилляциялық талдау. Антибиотиктердің жасушалық скринингінің мақсатты гендері.

Препараттың тиімділігі мен жануарлар моделін растау. Комбинаторлық химия. Дәрі-дәрмектің ұтымды дизайны. Дивергентті синтез.

Динамикалық комбинаторлық кітапханалар. Виртуалды скрининг. Комбинаторлық биосинтез және химиялық биосинтез.

Дәрілік заттардың метаболизмі. Токсикогеномика.

Гендік терапия. Генді жеткізу жүйелері. Генді жеткізуге арналған вирустық векторлардың қасиеттері.

Вакцинациялаудың жаңа тәсілдері. ДНҚ вакциналары.

Ауру үлгілері. Адам ауруларын модельдеу үшін қолданылатын микроорганизмдер.