ӘЛ-ФАРАБИ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ УНИВЕРСИТЕТІ
БИОЛОГИЯ ЖӘНЕ БИОТЕХНОЛОГИЯ ФАКУЛЬТЕТІ
МОЛЕКУЛАЛЫҚ БИОЛОГИЯ ЖӘНЕ ГЕНЕТИКА КАФЕДРАСЫ

Пән атауы: Геномика және молекулалық диагностика

Дәріс 1

Геномика және молекулалық диагностика пәніне кіріспе. Пәннің мақсаты, міндеттері және негізгі зерттеу әдістері

Лектор: б.ғ.к., Алтыбаева Н.А.

Дәрістің мақсаты: Геномика және молекулалық диагностиканың теориялық-әдіснамалық негіздерін, геномның құрылымдық-функционалдық ұйымдасу заңдылықтарын, генетикалық ақпараттың молекулалық деңгейде жүзеге асу механизмдерін және заманауи геномдық зерттеу технологияларының ғылыми-тәжірибелік маңызын түсіндіру.

Оқыту нәтижелері:

Дәрісті меңгергеннен кейін магистрант:

- Геномика және молекулалық диагностика ұғымдарының ғылыми мәнін түсіндіре алады.
- Геномның құрылымдық-функционалдық ұйымдасу ерекшеліктерін сипаттай алады.
- ПТР, электрофорез және секвенирлеу әдістерінің молекулалық принциптерін салыстыра алады.

Геномдық зерттеу әдістерінің аналитикалық мүмкіндіктері мен шектеулерін бағалай алады.

Молекулалық-генетикалық зерттеу нәтижелерінің биомедициналық маңызын талдай алады.

Оқу жоспары

1. Геномика және молекулалық диагностика ғылымының қалыптасуы, зерттеу объектілері, мақсаты мен негізгі міндеттері.
2. Геномның құрылымдық-функционалдық ұйымдасуы және генетикалық ақпараттың жүзеге асу механизмдері.
3. Геномика мен молекулалық диагностикадағы заманауи зерттеу әдістері және олардың биомедициналық қолданылуы.

Кіріспе

Геномика – тірі организмдердің геномдық құрылымын, қызметін, ұйымдасу ерекшеліктерін және генетикалық ақпараттың жүзеге асу механизмдерін кешенді түрде зерттейтін молекулалық биологияның қарқынды дамып келе жатқан ғылыми бағыты. Бұл ғылым генетикалық материалдың нуклеотидтік реттілігін анықтаумен ғана шектелмей, гендердің өзара әрекеттесуін, геномдық реттелу жүйелерін және олардың фенотиптік белгілердің қалыптасуына әсерін қарастырады.

- *Геномдық зерттеулер* организмдердің тұқым қуалаушылық ерекшеліктерін молекулалық деңгейде түсіндіруге мүмкіндік береді.
- *Молекулалық диагностика* биологиялық материалдағы нуклеин қышқылдарын, генетикалық варианттарды және аурулармен байланысты молекулалық биомаркерлерді анықтауға негізделген зертханалық диагностиканың маңызды саласы болып саналады.

Геномика мен молекулалық диагностиканың өзара байланысы аурулардың пайда болу механизмдерін генетикалық және молекулалық деңгейде түсіндіруге бағытталған.

Геномика ғылымының қалыптасу тарихы

1953 жыл — ДНҚ құрылымының ашылуы
Джеймс Уотсон мен Фрэнсис Крик ДНҚ-ның қос спиральдық құрылымының моделін ұсынды

1961–1966 жылдар — Генетикалық кодтың анықталуы
Генетикалық кодтың негізгі ерекшеліктері анықталып, генетикалық ақпараттың ақуыз синтезіне берілу механизмдері түсіндірілді.

1973 жыл — Рекомбинантты ДНҚ технологиясының дамуы
Стэнли Коэн мен Герберт Бойер рекомбинантты ДНҚ технологиясын дамытты.

1977 жыл — Сэнгер секвенирлеу әдісінің жасалуы
Фредерик Сэнгер ДНҚ-ның нуклеотидтік реттілігін анықтау әдісін әзірледі.

1983 жыл — Полимеразалық тізбекті реакцияның (ПТР) жасалуы
Кэри Муллис ПТР әдісін ұсынды. Бұл технология ДНҚ-ның белгілі бір бөліктерін зертханалық жағдайда көп мөлшерде көбейтуге мүмкіндік берді.

1990 жыл — «Адам геномы» халықаралық жобасының басталуы
Адам геномының толық нуклеотидтік реттілігін анықтауға бағытталған халықаралық ғылыми жоба басталды.

2003 жыл — «Адам геномы» жобасының негізгі кезеңінің аяқталуы
Адам геномының референстік тізбегінің негізгі нұсқасы аяқталғаны жарияланды.

Геномика және молекулалық диагностика пәнінің мақсаты

- геномның құрылымы мен қызметі, генетикалық өзгерістердің молекулалық механизмдері және заманауи молекулалық-генетикалық зерттеу әдістері туралы жүйелі білім қалыптастыру.

- *Геномдық деректерді талдау, генетикалық өзгерістерді анықтау және интерпретациялау, молекулалық диагностика нәтижелерін ғылыми тұрғыдан бағалау және оларды биологиялық, медициналық зерттеулерде қолдану дағдыларын дамыту.*

Пәннің негізгі міндеттері

- прокариоттар мен эукариоттар геномдарының құрылымдық ұйымдасу ерекшеліктерін салыстырмалы түрде зерттеу.
- ДНҚ репликациясы, транскрипция, трансляция және ген экспрессиясының реттелу механизмдерін молекулалық деңгейде түсіндіру
- генетикалық мутациялардың пайда болу себептерін, жіктелуін және олардың биологиялық салдарын талдау
- молекулалық-генетикалық зерттеулерде қолданылатын негізгі зертханалық әдістердің жұмыс принциптерін меңгеру
- полимеразалық тізбекті реакция, нуклеин қышқылдарының электрофорезі және секвенирлеу технологияларының аналитикалық мүмкіндіктерін бағалау

Геномика ғылымының зерттеу объектілері

Зерттеу объектісі :

- Геномика ғылымының негізі – организмнің тұқым қуалайтын ақпаратын қамтитын генетикалық материалдың толық жиынтығы.

Орналасқан аймақтар:

- Эукариоттық организмдерде генетикалық ақпараттың басым бөлігі **ядролық хромосомалардағы ДНҚ** молекулаларында орналасады.
- Сонымен қатар митохондриялар мен өсімдік жасушаларының пластидтерінде өзіндік геномдық жүйелер болады.

Ақуыз кодтайтын гендер

- Геномдық зерттеулердің маңызды объектілеріне **ақуыз кодтайтын гендер, реттеуші ДНҚ тізбектері** және **кодталмайтын РНҚ гендері** жатады.
- Геномның кодталмайтын аймақтары ген экспрессиясын реттеуде және хромосомалардың құрылымдық ұйымдасуында маңызды қызмет атқарады.

Геномдық өзгерістер

- Генетикалық полиморфизмдер организмдер арасындағы тұқым қуалайтын айырмашылықтардың молекулалық негізін қалыптастырады.
- Құрылымдық геномдық өзгерістер гендердің көшірме санына, орналасуына және функциясына әсер етуі мүмкін.

Геномиканың негізгі ғылыми бағыттары

Заманауи геномика зерттеу мақсаттары мен қолданылатын әдіснамалық тәсілдеріне сәйкес бірнеше дербес ғылыми бағытқа бөлінеді.

- **Құрылымдық геномика** геномның нуклеотидтік реттілігін, хромосомалық ұйымдасуын және гендердің кеңістіктік орналасуын зерттейді.
- **Функционалдық геномика** гендердің биологиялық қызметін, экспрессиялық белсенділігін және реттеуші механизмдерін анықтауға бағытталған.
- **Салыстырмалы геномика** әртүрлі организмдердің геномдарын салыстыру арқылы олардың эволюциялық туыстығын және генетикалық ерекшеліктерін сипаттайды.
- **Эпигеномика** ДНҚ тізбегін өзгертпейтін, бірақ ген белсенділігімен байланысты эпигенетикалық модификацияларды талдайды.
- **Метагеномика** қоршаған ортадан немесе биологиялық үлгілерден алынған микробтық қауымдастықтардың жиынтық генетикалық материалын зерттеуге мүмкіндік береді.
- **Клиникалық геномика** генетикалық ақпаратты аурулардың диагностикасы, болжамы және емдеу тактикасын анықтау мақсатында қолданады.
- **Фармакогеномика** генетикалық варианттардың дәрілік препараттарға жауап беру ерекшеліктерімен байланысын зерттейді.

Геномның құрылымдық-функционалдық ұйымдасуы

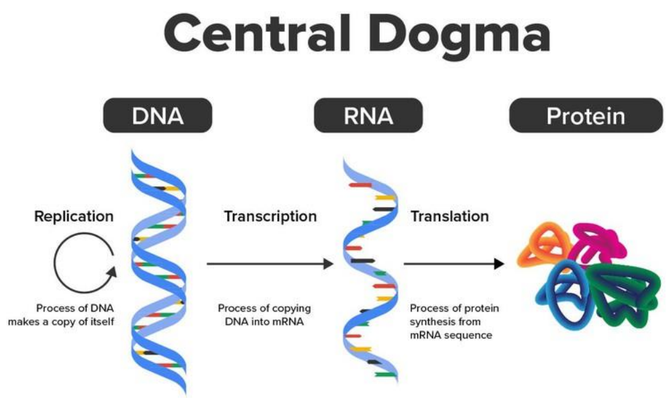
Геном тірі организмдердің тұқым қуалайтын ақпаратын сақтайтын және оның ұрпақтан ұрпаққа берілуін қамтамасыз ететін күрделі молекулалық жүйе болып табылады.

Эукариоттық организмдерде генетикалық ақпараттың негізгі бөлігі жасуша ядросындағы хромосомалар құрамында орналасады. Геномның құрылымдық ұйымдасуы ДНҚ молекуласының **нуклеотидтік реттілігімен, хроматиннің жинақталу деңгейімен және хромосомалардың кеңістіктік орналасуымен** сипатталады.

Геном құрамына **ақуыз кодтайтын гендер, реттеуші элементтер, кодталмайтын РНҚ гендері және қайталанатын нуклеотидтік тізбектер кіреді.**

- Геномның функционалдық белсенділігі ген экспрессиясының транскрипциялық, посттранскрипциялық және эпигенетикалық реттелу механизмдері арқылы жүзеге асырылады.
- Хроматиннің құрылымдық өзгерістері транскрипциялық факторлардың ДНҚ-мен әрекеттесу мүмкіндігіне және гендердің экспрессиялық белсенділігіне әсер етеді.
- Геномның үшөлшемді ұйымдасуы алыс орналасқан реттеуші элементтер мен гендер арасындағы функционалдық байланыстарды қамтамасыз етеді.

Генетикалық ақпараттың жүзеге асу механизмдері



Генетикалық ақпараттың жүзеге асуы жасушадағы негізгі молекулалық-биологиялық процестердің өзара үйлесімді әрекеттесуіне негізделеді. Генетикалық ақпараттың сақталуы мен берілуі **ДНҚ репликациясы** арқылы қамтамасыз етіледі.

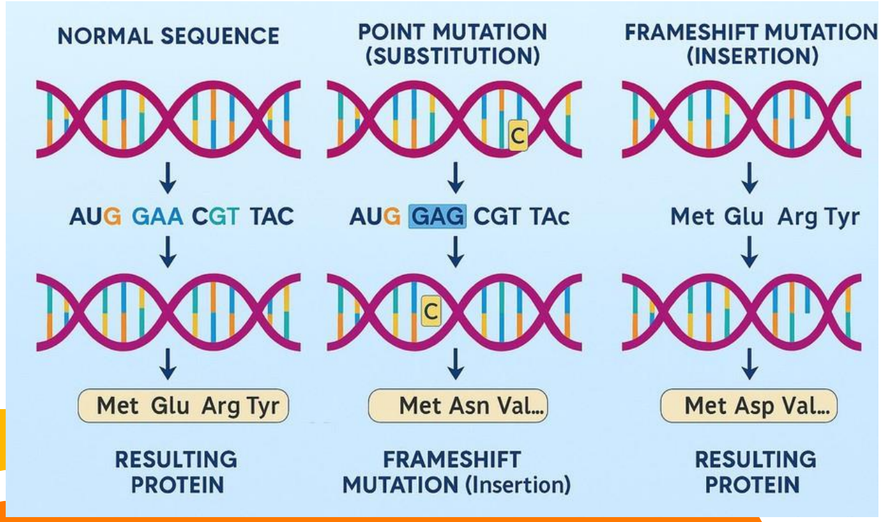
Репликация барысында ДНҚ-ның бастапқы тізбектері жаңа комплементарлық тізбектердің синтезделуіне матрица қызметін атқарады. Транскрипция процесінде ДНҚ молекуласындағы генетикалық ақпарат РНҚ-полимераза ферментінің қатысуымен РНҚ молекуласына көшіріледі.

Эукариоттық жасушаларда бастапқы ақпараттық **РНҚ транскрипттері кэптену, сплайсинг және полиаденилдену сияқты процессинг кезеңдерінен өтеді.** Трансляция барысында рибосомалар ақпараттық РНҚ-дағы кодондар реттілігіне сәйкес аминқышқылдарын полипептидтік тізбекке біріктіреді. Ген экспрессиясының тиімділігі транскрипциялық факторлар, реттеуші РНҚ молекулалары және эпигенетикалық механизмдер арқылы бақыланады.

Генетикалық ақпараттың жүзеге асуындағы өзгерістер **ақуыздардың құрылымына, ферменттік белсенділікке және жасушалық метаболизмге әсер** етуі мүмкін. Молекулалық диагностикада осы процестерді зерттеу ген экспрессиясының бұзылыстарын және патогенді генетикалық өзгерістердің функционалдық салдарын анықтауға мүмкіндік береді.

Генетикалық өзгергіштік және мутациялардың молекулалық негіздері

Генетикалық өзгергіштік организмдердің тұқым қуалайтын ерекшеліктерін қалыптастыратын және биологиялық әртүрлілікті қамтамасыз ететін негізгі молекулалық механизмдердің бірі болып табылады. Геномдық өзгергіштік ДНҚ тізбегіндегі *нуклеотидтік алмастырулар, инсерциялар, делециялар және күрделі құрылымдық қайта құрылулар* арқылы көрініс табады.



Инсерциялар мен делециялар

Инсерциялар мен делециялар генетикалық материалдың белгілі бір бөлігінің қосылуы немесе жоғалуы нәтижесінде қалыптасады. Хромосомалық деңгейдегі құрылымдық өзгерістерге дупликациялар, инверсиялар, транслокациялар және ірі делециялар жатады.

Мутациялар

Мутациялар спонтанды түрде немесе физикалық, химиялық және биологиялық мутагендік факторлардың әсерінен пайда болуы мүмкін.

Генетикалық варианттардың функционалдық салдары олардың геномдағы орналасуына, молекулалық сипатына және ген экспрессиясына ықпалына байланысты болады

Молекулалық-генетикалық зерттеулердің негізгі әдістері

Молекулалық-генетикалық зерттеу әдістері генетикалық материалдың құрылымын, нуклеотидтік реттілігін, мөлшерін және функционалдық белсенділігін анықтауға бағытталған заманауи зертханалық технологиялар жүйесін құрайды. Бұл әдістердің теориялық негізі нуклеин қышқылдарының химиялық қасиеттеріне, комплементарлық байланысу қабілетіне және ферментативтік реакциялардың ерекшеліктеріне негізделеді.

Молекулалық зерттеу

Молекулалық зерттеу биологиялық материалды дұрыс жинаудан, сақтаудан және нуклеин қышқылдарын бөліп алудан басталады.

ДНҚ мен РНҚ молекулаларының концентрациясын, тазалығын және құрылымдық тұтастығын бағалау зерттеу нәтижелерінің сенімділігін қамтамасыз етеді.

Генетикалық зерттеу

Генетикалық материалды зерттеудің негізгі әдістеріне полимеразалық тізбекті реакция, электрофорез, молекулалық гибридизация және секвенирлеу технологиялары жатады. Полимеразалық тізбекті реакция белгілі ДНҚ фрагменттерін амплификациялау арқылы олардың болуын анықтауға мүмкіндік береді.

Электрофорез нуклеин қышқылдарының фрагменттерін өлшемі мен миграциялық қасиеттеріне сәйкес ажырату үшін қолданылады.

Молекулалық гибридизация комплементарлық тізбектердің байланысуына негізделіп, белгілі генетикалық аймақтарды анықтауға бағытталған.

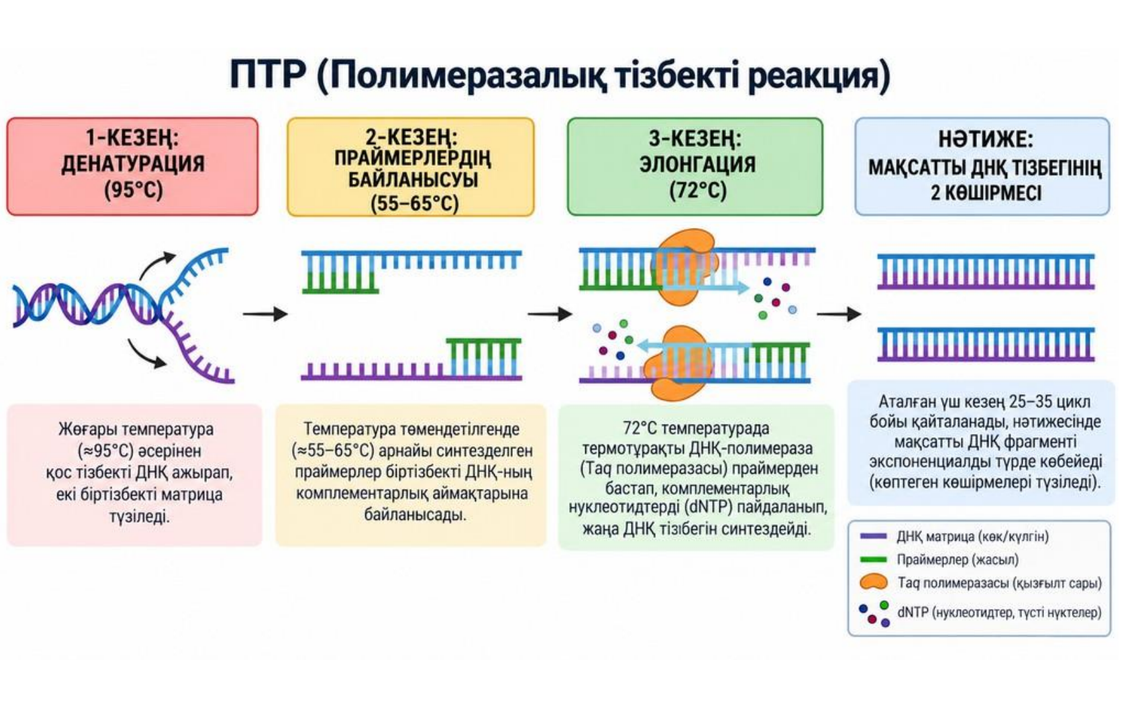
Секвенирлеу технологиялары геномдық ақпаратты нуклеотидтік деңгейде зерттеуге және генетикалық варианттарды сипаттауға мүмкіндік береді.

Полимеразалық тізбекті реакция және оның диагностикалық маңызы

Полимеразалық тізбекті реакция (ПТР) – ДНҚ-ның белгілі бір бөлігін зертханалық жағдайда амплификациялауға негізделген молекулалық-генетикалық әдіс.

Бұл әдіс генетикалық материалдың аз мөлшерін анықтауға мүмкіндік береді. ПТР процесі **денатурация**, **праймерлердің байланысуы** және **элонгация** кезеңдерінен тұрады.

- **Денатурация** кезінде ДНҚ-ның қос тізбегі ажырайды. Праймерлер мақсатты ДНҚ аймақтарына комплементарлық принцип бойынша байланысады.



- **Элонгация** кезеңінде ДНҚ-полимераза жаңа тізбектерді синтездейді.

ПТР инфекциялық ауруларды және генетикалық өзгерістерді анықтауда кеңінен қолданылады. Жоғары сезімталдығы мен ерекшелігі бұл әдістің молекулалық диагностикадағы маңызын арттырады.

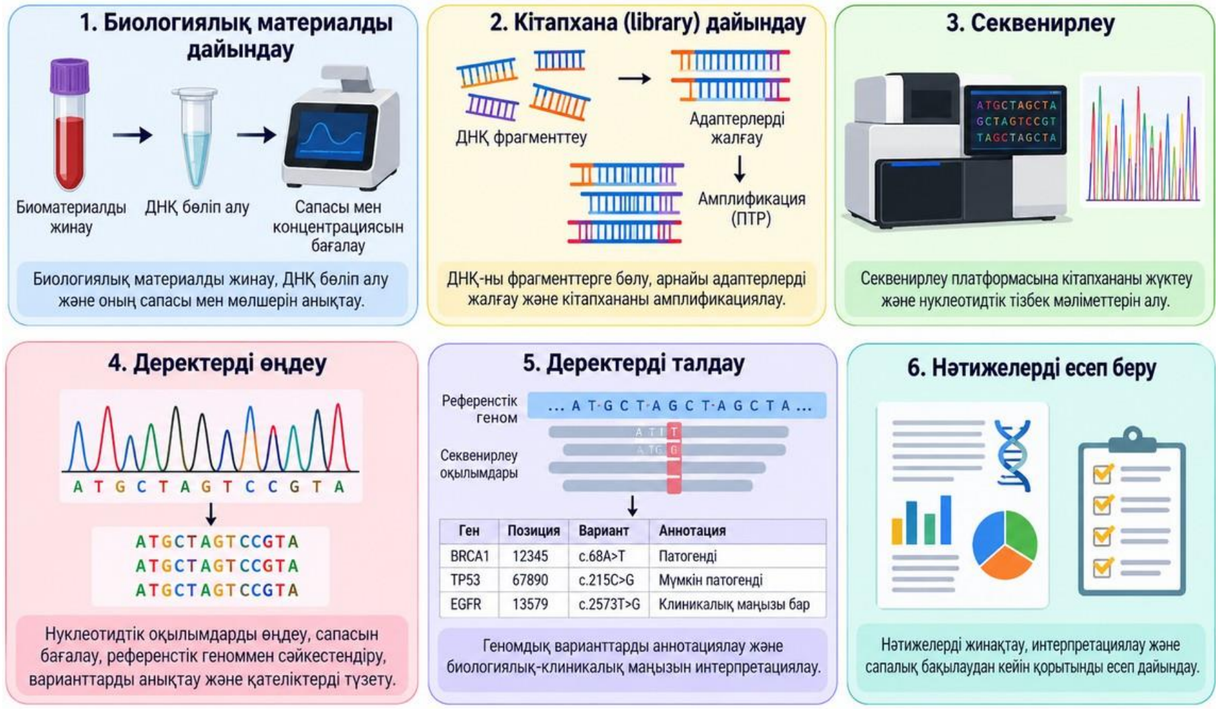
ДНҚ секвенирлеу және жаңа буын секвенирлеу технологиялары

ДНҚ секвенирлеу генетикалық материалдың нуклеотидтік реттілігін анықтайтын молекулалық зерттеу әдісі.

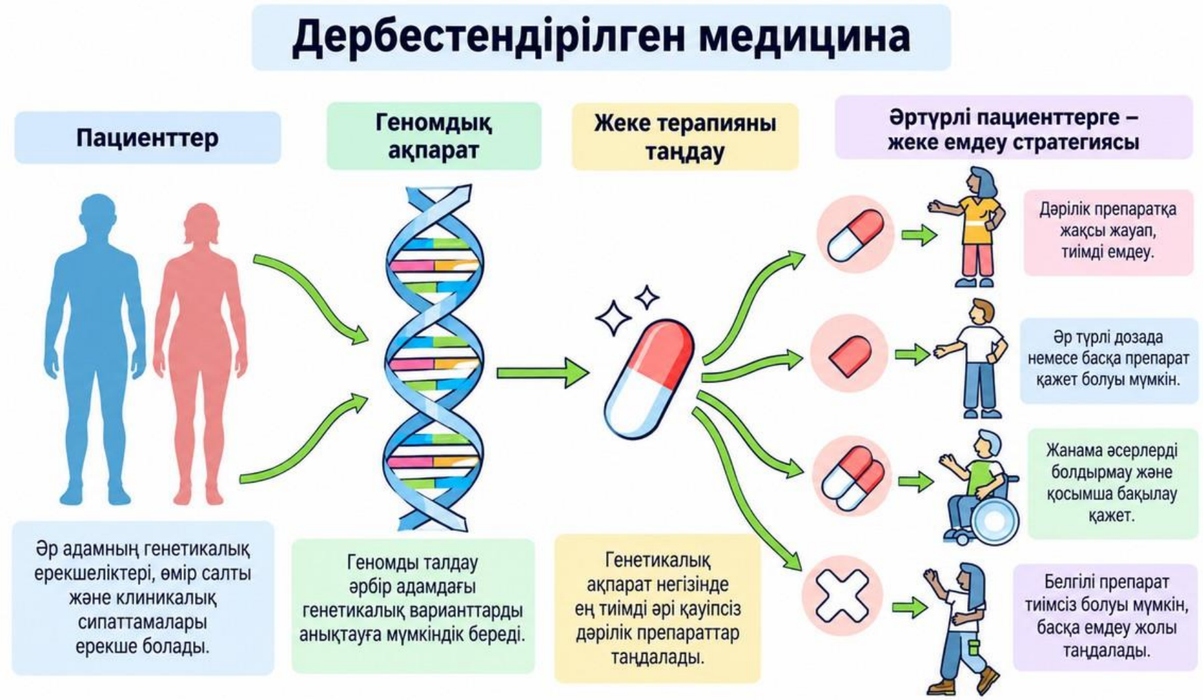
Бұл технология *геном құрылымын және генетикалық өзгерістерді* зерттеуге мүмкіндік береді.

- **Сэнгер секвенирлеуі** ДНҚ тізбегін арнайы дидезоксинуклеотидтер арқылы анықтауға негізделеді.
- **Жаңа буын секвенирлеу технологиялары (NGS)** көптеген ДНҚ фрагменттерін бір мезгілде талдайды. NGS жоғары өнімділігімен және геномдық ақпаратты кең көлемде зерттеу мүмкіндігімен ерекшеленеді.
- **Толық геномдық секвенирлеу** геномның кодтайтын және кодталмайтын аймақтарын қамтиды.
- **Экзомдық секвенирлеу** негізінен ақуыз кодтайтын гендердің экзондарын зерттейді.

Секвенирлеу технологиялары тұқым қуалайтын және онкологиялық аурулардың молекулалық диагностикасында маңызды орын алады.



Геномика және молекулалық диагностиканың медицинадағы қолданылуы



Геномика және молекулалық диагностика заманауи медицинаның маңызды ғылыми бағыттары болып табылады.

Молекулалық-генетикалық зерттеулер **тұқым қуалайтын аурулардың генетикалық себептерін анықтауға** мүмкіндік береді.

- Онкологияда геномдық технологиялар ісік жасушаларындағы мутацияларды зерттеу үшін қолданылады.
- Инфекциялық аурулар диагностикасында ПТР қоздырғыштардың генетикалық материалын анықтайды.
- Фармакогеномика генетикалық ерекшеліктердің дәрілік препараттарға жауапқа әсерін зерттейді.
- Геномдық ақпарат кейбір аурулардың даму қаупін бағалауға мүмкіндік береді.
- Дербестендірілген медицина диагностикалық және терапиялық шешімдерді пациенттің молекулалық ерекшеліктеріне сәйкес бейімдеуге бағытталған.

Сондықтан молекулалық диагностика ауруларды ерте анықтау мен емдеу тиімділігін арттыруда маңызды рөл атқарады.

Өзін-өзі тексеруге арналған сұрақтар

- Геномика мен классикалық генетиканың негізгі айырмашылығы қандай?
- Геномның құрылымдық және функционалдық ұйымдасуы қалай сипатталады?
- Геномиканың негізгі ғылыми бағыттары қандай?
- Генетикалық ақпараттың жүзеге асу механизмдерін түсіндіріңіз.
- ПТР әдісінің молекулалық принципі қандай?
- Сэнгер секвенирлеуі мен NGS технологияларының айырмашылықтары қандай?
- Биоинформатикалық талдаудың геномдық зерттеулердегі рөлі қандай?
- Молекулалық диагностикалық әдістің сенімділігі қандай көрсеткіштер арқылы бағаланады?

Қорытынды

Геномика және молекулалық диагностика генетикалық ақпаратты молекулалық деңгейде зерттейтін маңызды ғылыми бағыттар болып табылады. Геномдық зерттеулер ДНҚ құрылымын, гендердің қызметін және генетикалық өзгергіштікті анықтауға мүмкіндік береді. Генетикалық ақпараттың жүзеге асуы репликация, транскрипция және трансляция процестері арқылы қамтамасыз етіледі.

ПТР, секвенирлеу және электрофорез молекулалық-генетикалық зерттеулердің негізгі әдістеріне жатады. Жаңа буын секвенирлеу технологиялары геномдық деректерді кең көлемде талдауға мүмкіндік береді. Биоинформатика генетикалық ақпаратты өңдеу және интерпретациялау үшін қолданылады.

Молекулалық диагностика тұқым қуалайтын, онкологиялық және инфекциялық ауруларды анықтауда маңызды орын алады. Геномдық технологиялардың дамуы дербестендірілген медицинаның және биомедициналық зерттеулердің жаңа мүмкіндіктерін қалыптастырады.

Пайдаланылған әдебиеттер

1. Нотова, С. В. Лабораторные методы исследования в биохимии и молекулярной биологии : учебное пособие / С. В. Нотова, С. В. Лебедев, Е. А. Сизова, Т. В. Казакова, О. В. Маршинская. – Оренбург : ОГУ, 2019.
2. Молекулярная и прикладная генетика : сборник научных трудов / Институт генетики и цитологии НАН Беларуси ; под ред. А. В. Кильчевского [и др.]. – Минск : Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, 2022. – Т. 33.
3. Бияшева, З. М. Статистические методы в биологии с программным обеспечением / З. М. Бияшева, А. В. Ловинская [и др.]. – Алматы : Қазақ университеті, 2019.