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

Пән атауы: Геномика және молекулалық диагностика

Дәріс 15

Болашақ геномдық технологиялар: наногенетика, синтетикалық биология

Лектор: б.ғ.к., Алтыбаева Н.А.

Дәрістің мақсаты: Наногенетика мен синтетикалық биологияның негіздерін, қолданылу мүмкіндіктері мен шектеулерін түсіндіру.

Оқыту нәтижелері

Дәрісті меңгергеннен кейін магистрант:

1. Болашақ геномдық технологиялардың негізгі бағыттары мен даму перспективаларын түсіндіре алады.
2. Наногенетиканың ғылыми негіздерін және наноматериалдардың молекулалық-генетикалық зерттеулердегі қызметін сипаттай алады.
3. Нанобөлшектердің ДНҚ мен РНҚ молекулаларын тасымалдау механизмдерін түсіндіре алады.
4. Синтетикалық биологияның негізгі қағидаларын және генетикалық жүйелерді жобалау тәсілдерін сипаттай алады.
5. Синтетикалық генетикалық тізбектер мен реттеуші элементтердің функционалдық ерекшеліктерін талдай алады.
6. CRISPR-Cas жүйесінің геномды редакциялау мен синтетикалық биологиядағы қолданылуын бағалай алады.
7. Наногенетика мен синтетикалық биология технологияларының медицина және биотехнология салаларындағы мүмкіндіктерін салыстыра алады.

Дәрістің жоспары

1. Болашақ геномдық технологиялардың даму бағыттары, наногенетиканың молекулалық негіздері және наноматериалдардың генетикалық зерттеулердегі қолданылуы.
2. Синтетикалық биологияның ғылыми қағидалары, жасанды генетикалық жүйелерді жобалау және геномдық инженерия технологиялары.
3. Наногенетика мен синтетикалық биологияның медицинадағы және биотехнологиядағы қолданылуы, даму перспективалары, биологиялық қауіпсіздік пен биоэтикалық мәселелер.

Кіріспе

Геномдық технологиялардың дамуы тұқымқуалаушылық ақпаратты анықтау және талдаумен қатар, оны мақсатты өзгертуге, жасанды құрастыруға және жасушалық үдерістерді басқаруға мүмкіндік берді. Бұл бағыттағы зерттеулер молекулалық генетиканы инженерлік тәсілдермен ұштастырып, геномның құрылымы мен қызметін зерттеудің жаңа әдістерін қалыптастырды.

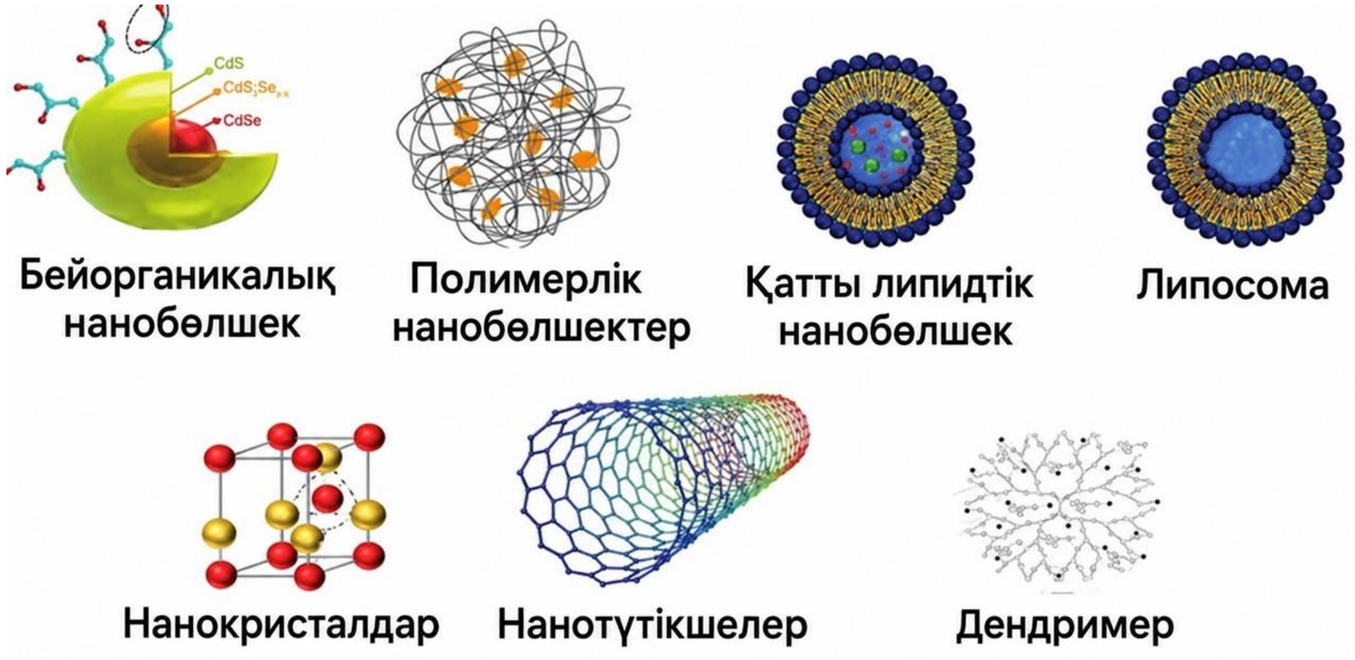
Нанотехнологиялардың генетикада қолданылуы нуклеин қышқылдары мен жасушалық құрылымдар арасындағы өзара әрекеттесуді нанометрлік деңгейде ұйымдастыруға негізделеді. Бұл тәсілдер ДНҚ мен РНҚ молекулаларын анықтау, олардың тізбегін оқу және генетикалық материалды жасушаға жеткізу міндеттерін шешуге бағытталған. Сонымен қатар нуклеин қышқылдарының комплементарлық қасиеті алдын ала белгіленген пішіні мен қызметі бар наноқұрылымдарды құрастыруға негіз болады.

Синтетикалық биология биологиялық жүйелерді мақсатты жобалау және құрастыру қағидаларын дамытады. Оның зерттеу нысандарына жасанды генетикалық тізбектер, реттеуші жүйелер, өзгертілген метаболизмдік жолдар және қайта жобаланған геномдар жатады. Бұл бағыт генетикалық элементтердің жеке қызметін ғана емес, олардың біртұтас жүйе құрамындағы өзара байланысын ескеруді талап етеді.

Наногенетика

Наногенетика - генетикалық материалды зерттеу және оның қызметіне ықпал ету үшін нанометрлік құрылымдар мен құралдарды қолданатын пәнаралық бағыт. Бұл атау ғылыми әдебиетте дербес пән ретінде толық бірізденбеген; оның мазмұны ***генетика, молекулалық биология және нанотехнологиялардың*** тоғысында қарастырылады.

Негізгі ерекшелігі - нуклеин қышқылдарын зерттеу нысаны ретінде де, белгілі бір құрылым мен қызметті қалыптастыратын молекулалық материал ретінде де пайдалану.



Сурет - Нанотасымалдаушылардың негізгі түрлері және олардың құрылымдық ерекшеліктері

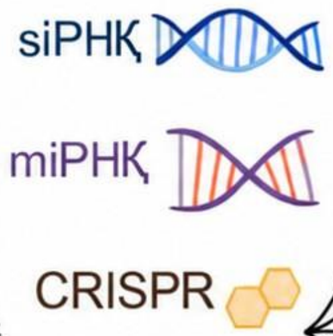
Қант диабетімен байланысты көптеген созылмалы аурулар кезіндегі наногеномдық платформалар және олардың терапиялық нысаналары

Наногеномдық платформалар



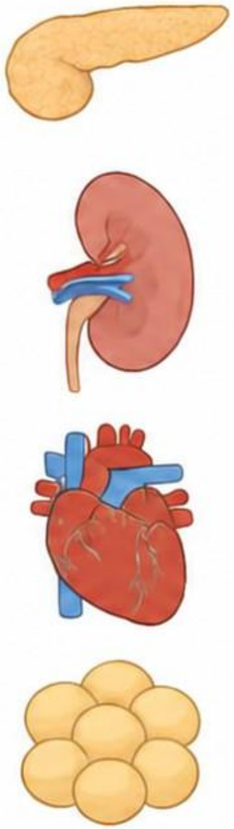
Нысаналы лигандпен функционалдандырылған нанобөлшек

Геномдық / молекулалық жүктер



ДНҚ

Қант диабетімен байланысты көптеген созылмалы аурулар

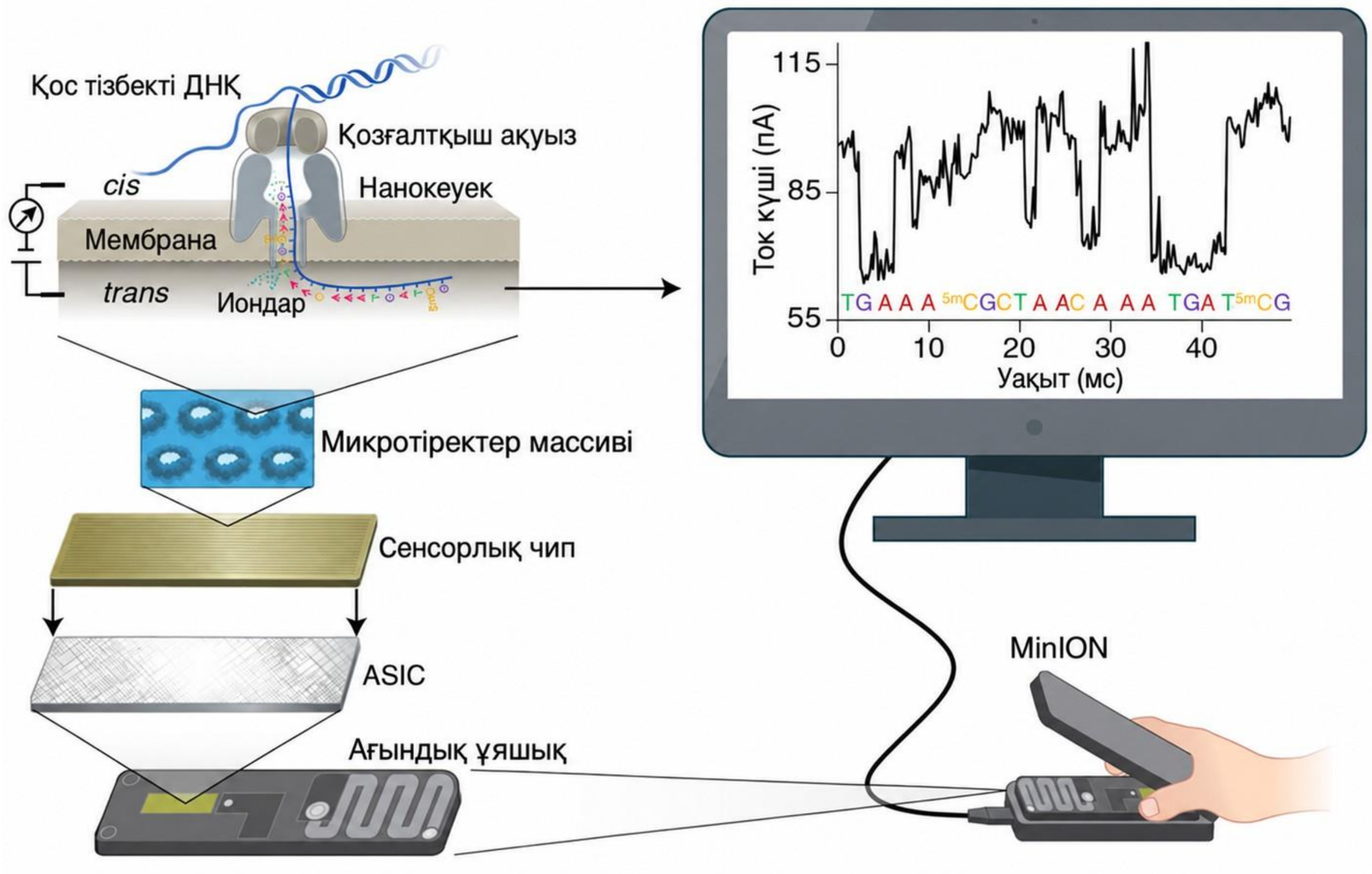


Терапиялық нысаналар

- Инсулиннің сигналдық жолдары
- Қабыну медиаторлары
- Фиброздың даму жолдары
- Тотығу стрессінің реттегіштері
- β-жасушалардың тіршілігін сақтау
- Иммундық модуляция
- Эндотелийдің қалпына келуі
- Метаболизм мен қабынудың мультимодальды жолдары

Наногенетиканың негізгі бағыттары генетикалық ақпаратты анықтауды, нуклеин қышқылдарын жеткізуді және олардың негізінде қызметтік наноқұрылымдар құрастыруды қамтиды.

Негізгі бағыт	Мазмұны және қолданылатын тәсілдер
1. Нуклеин қышқылдарын нанодеңгейде талдау	ДНҚ мен РНҚ молекулаларының тізбегін және құрылымдық ерекшеліктерін зерттеу. Негізгі тәсілдердің бірі — молекуланың нанокеуек арқылы өтуі кезіндегі иондық ток өзгерістеріне негізделген нанокеуекті секвенирлеу.
2. Нанобиосенсорлық анықтау	Нысаналы ДНҚ немесе РНҚ тізбегін арнайы зондпен тану және осы әрекеттесуді электрлік не оптикалық сигналға айналдыру. Генетикалық нұсқаларды, қоздырғыштардың нуклеин қышқылдарын және молекулалық көрсеткіштерді анықтауға бағытталған.
3. Генетикалық материалды жеткізу	Липидтік, полимерлік және басқа нанотасымалдаушылар арқылы ДНҚ, РНҚ мен геномды редакциялау компоненттерін жасушаларға тасымалдау. Негізгі міндеттері — молекулаларды ыдыраудан қорғау, жасушаға енгізу және қажетті жасушалық бөлікке жеткізу.
4. ДНҚ және РНҚ наноқұрылымдарын құрастыру	Комплементарлы жұптасу арқылы пішіні мен өлшемі алдын ала жобаланған құрылымдарды жинақтау. ДНҚ-оригами, молекулалық қаңқалар және нанокапсулалар осы бағытқа жатады.
5. Басқарылатын молекулалық наноқұрылғылар жасау	Белгілі бір молекулаға немесе орта жағдайының өзгеруіне жауап беретін құрылымдар әзірлеу. Оларға ашылып-жабылатын наноконтейнерлер, молекулалық ауыстырып-қосқыштар және ДНҚ негізіндегі наномашиналар жатады.



Сурет - Нанокеуекті секвенирлеу қағидасы
Қозғалтқыш ақуыз ДНҚ немесе РНҚ тізбегінің нанокеуек арқылы өту жылдамдығын реттейді. Электр өрісінің әсерінен тізбек кеуектен өткенде иондық ток өзгереді. Тіркелген электрлік сигналдар арнайы алгоритмдер арқылы өңделіп, нуклеотидтік тізбек анықталады.

Генетикалық материалды жеткізетін наножүйелер

Генетикалық материалды жеткізетін наножүйелер - ДНҚ, РНҚ және геномды редакциялау кешендерін жасушаларға тасымалдауға арналған нанометрлік құрылымдар. Нуклеин қышқылдарының теріс заряды мен ірі молекулалық өлшемі олардың жасуша мембранасынан еркін өтуін шектейді, ал жасушадан тыс ортадағы нуклеазалар оларды ыдыратады. Нанотасымалдаушылар осы молекулаларды қоршап немесе олармен кешен түзіп, тұрақтылығын арттырады және жасушаға жеткізілуіне жағдай жасайды.

Негізгі тасымалдаушыларға липидтік, полимерлік және бейорганикалық нанобөлшектер жатады.

Липидтік нанобөлшектердің құрамына әдетте иондалатын липидтер, фосфолипидтер, холестерин және полиэтиленгликольмен байланысқан липидтер кіреді. Бұл компоненттер нуклеин қышқылын қаптауға, бөлшектің құрылымдық тұрақтылығын сақтауға және биологиялық ортамен әрекеттесуін реттеуге қатысады. Полимерлік жүйелерде нуклеин қышқылдары зарядталған полимерлермен кешен түзеді немесе полимерлік матрицаға енгізіледі. Бейорганикалық тасымалдаушыларда генетикалық материал бөлшектің бетіне бекітіледі не оның кеуектеріне орналастырылады.

Генетикалық материалды жеткізетін наножүйелер

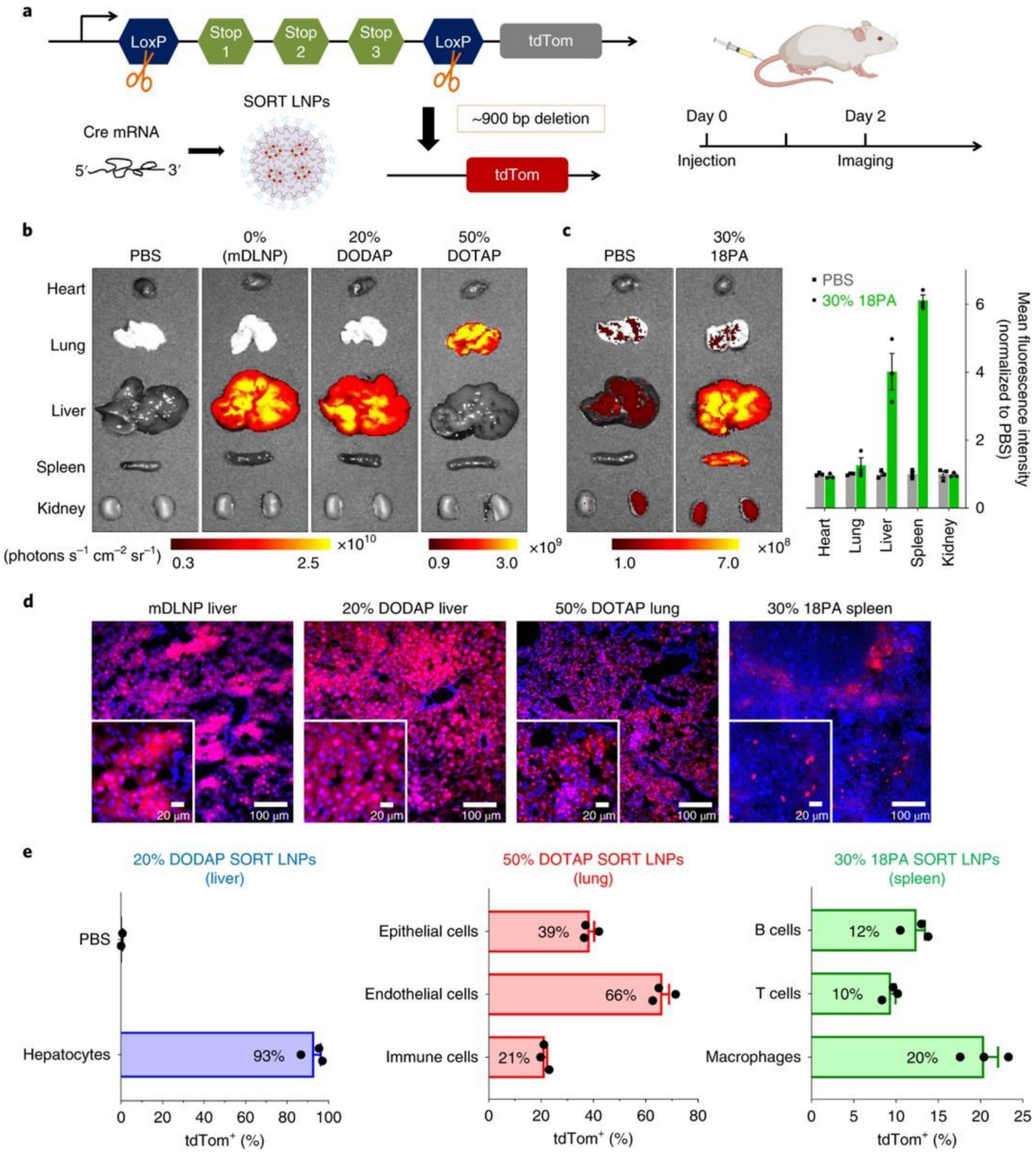
Жасушаішілік жеткізу бірнеше кезеңнен тұрады: нанобөлшектің жасушамен байланысуы, эндоцитоз арқылы жұтылуы, эндосомадан босап шығуы және тасымалданған молекуланың қызмет атқаратын орнына жетуі.

- **Эндосомадан босап шығу** - жеткізу тиімділігін шектейтін негізгі кезеңдердің бірі.

Иондалатын липидтер эндосоманың қышқыл ортасында оң зарядталып, оның мембранасындағы липидтермен әрекеттеседі; бұл мембрана құрылымының өзгеруіне және РНҚ-ның цитоплазмаға шығуына ықпал етеді. Сондықтан бөлшектің жасушаға енуі генетикалық материалдың міндетті түрде қызмет атқаратынын білдірмейді.

Жеткізілетін молекуланың түрі наножүйенің құрылымына қойылатын талаптарды анықтайды.

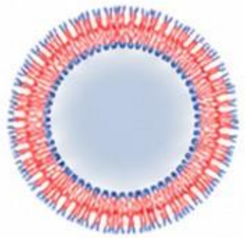
- Матрицалық РНҚ ақуыз синтезі үшін ***цитоплазмаға*** жеткізіледі,
- ал плазмидалық ДНҚ-ның экспрессиясы оның ***ядроға*** өтуін қажет етеді.
- Геномды редакциялау кезінде Cas9 ақуызы мен бағыттаушы РНҚ дайын кешен түрінде немесе Cas9-ды кодтайтын мРНҚ мен бағыттаушы РНҚ бірге тасымалдануы мүмкін. Жеткізу жүйесі молекуланы қорғаумен қатар, оның қажетті уақытта босап шығуын және тиісті жасушалық бөлікке жетуін қамтамасыз етуі тиіс.



Наножүйелердің нысаналылығы олардың өлшеміне, беткі зарядына, химиялық құрамына және қан плазмасындағы ақуыздармен әрекеттесуіне байланысты. Мысалы, ***SORT технологиясында липидтік құрамды өзгерту арқылы тышқандарда мРНҚ мен геномды редакциялау компоненттерінің бауырға, өкпеге немесе көкбауырға жеткізілуін бағыттау мүмкіндігі көрсетілген.*** Мұндай жүйелерді бағалауда нысаналы жасушалардағы қызметтік әсермен бірге жасушалық уыттылық, иммундық жауап, ағзаларда таралуы және ыдырау ерекшеліктері ескеріледі.

Сурет - Липидтік құрамына байланысты SORT нанобөлшектерінің мРНҚ-ны бауыр, өкпе және көкбауыр жасушаларына нысаналы жеткізуі

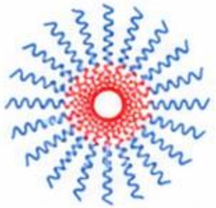
Полимерлік



Полимерсома



Дендример



Полимерлік мицелла



Наносфера

Артықшылықтары
- Бөлшек сипаттамаларын дәл бақылау
- Әртүрлі жүктерді тасымалдау мүмкіндігі
- Бетін модификациялаудың жеңілдігі

Кемшіліктері
- Агрегация және уыттылық қаупі

Бейорганикалық



Кремний диоксидінің нанобөлшегі



Кванттық нүкте



Темір оксидінің нанобөлшегі

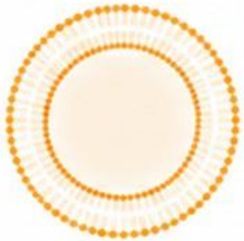


Алтын нанобөлшегі

Артықшылықтары
- Ерекше электрлік, магниттік және оптикалық қасиеттер
- Өлшемінің, құрылымы мен пішінінің әртүрлілігі
- Тераностикада қолдануға жарамдылығы

Кемшіліктері
- Уыттылық пен ерігіштікке байланысты шектеулер

Липидтік



Липосома



Липидтік нанобөлшек



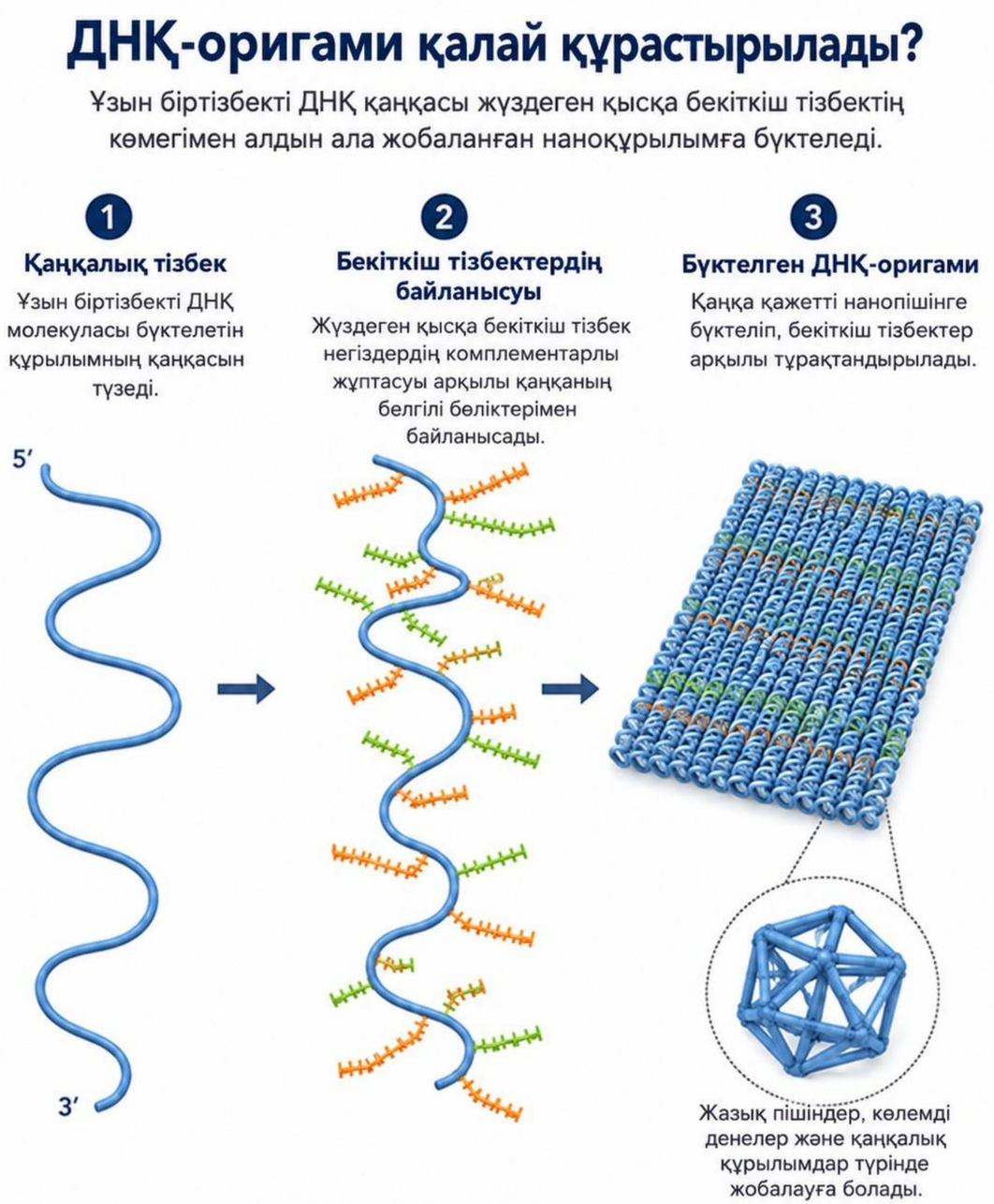
Эмульсия

Артықшылықтары
- Дайындаудың қарапайымдылығы
- Жоғары биожетімділік
- Әртүрлі жүктерді тасымалдау мүмкіндігі

Кемшіліктері
- Инкапсуляция тиімділігінің төмендігі

ДНҚ-оригами

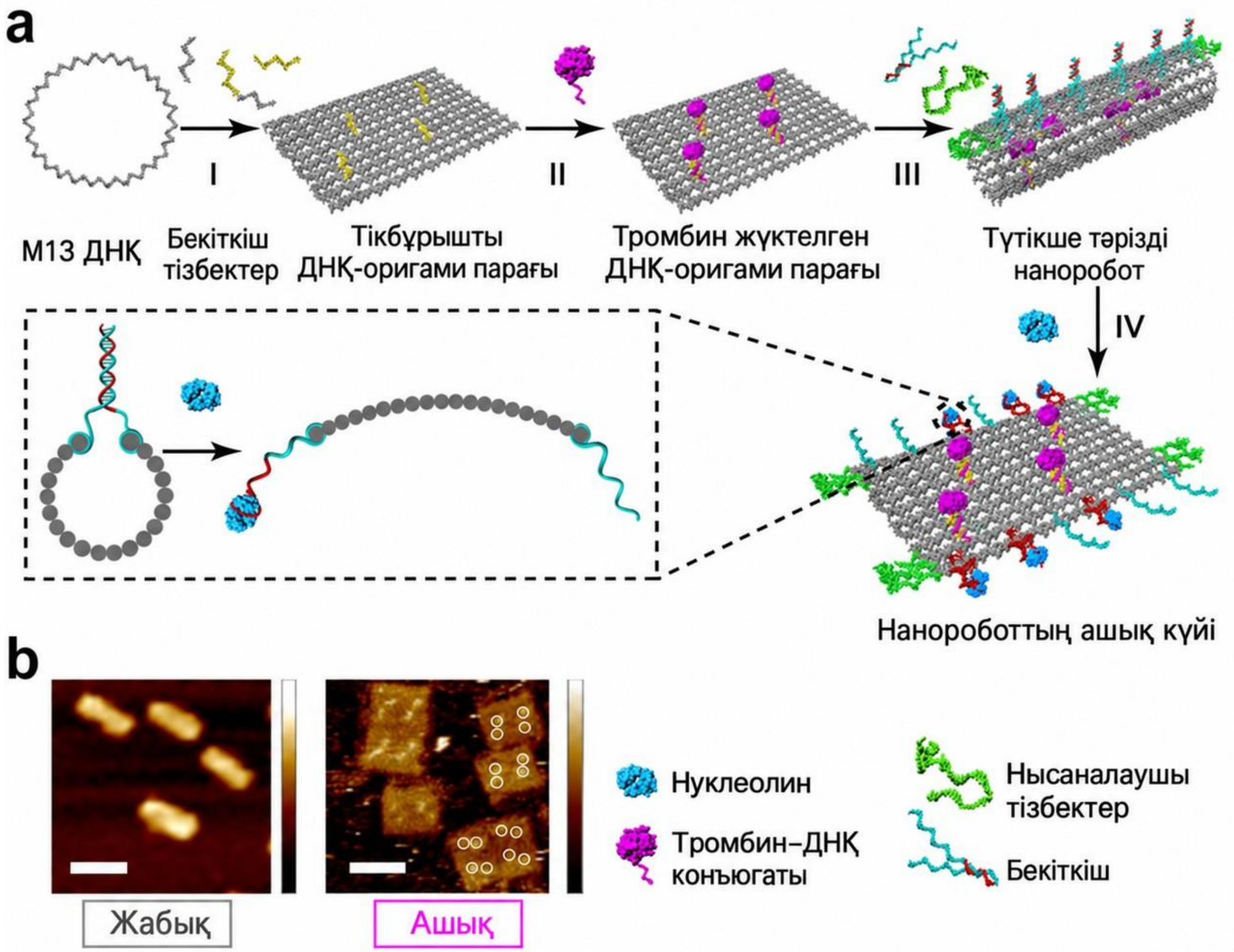
ДНҚ-оригами - ұзын біртізбекті ДНҚ молекуласын көптеген қысқа олигонуклеотидтердің көмегімен қажетті пішінге келтіру әдісі. Ұзын тізбек құрылымның қаңқасын түзеді, ал қысқа «бекіткіш» тізбектер оның бір-бірінен алшақ орналасқан бөліктерімен байланысып, оларды жақындастырады және белгіленген қалыпта ұстайды. **Пол Ротемунд 2006 жылы** ұсынған бұл тәсіл ДНҚ-дан әртүрлі жазық пішіндер мен нанометрлік өрнектер құрастыру мүмкіндігін көрсетті.



ДНҚ-оригами

Құрылымды әзірлеу қажетті пішінді жобалаудан басталады. Одан кейін қаңқалық тізбектің орналасу жолы мен бекіткіш олигонуклеотидтердің тізбектері анықталады. Компоненттерді тиісті жағдайда біріктіргенде, комплементарлы бөліктердің жұптасуы нәтижесінде молекулалар өздігінен жинақталады. ***Әдістің маңызды ерекшелігі*** - құрылымның жекелеген нүктелерін нуклеотидтік тізбек арқылы нақты белгілеу мүмкіндігі. Осы нүктелерге басқа молекулаларды бекіту арқылы олардың өзара арақашықтығы мен орналасуын басқаруға болады.

ДНҚ-оригами негізінде сыртқы молекулалық сигналға жауап беретін құрылғылар да жасалады. Мысалы, ***2018 жылғы зерттеуде ішкі қуысында тромбин орналасқан ДНҚ нанотүтігі құрастырылған.*** Оның сыртындағы аптамер нуклеолинмен байланысқанда құрылым ашылып, тромбиннің қоршаған ортамен әрекеттесуіне мүмкіндік берген. Ісік тасымалдаушы тышқандарда бұл жүйе ісікке байланысты қан тамырларында ұю үдерісін іске қосу үшін зерттелді. Бұл жұмыс ДНҚ наноқұрылымының молекулалық тану, жүк тасымалдау және басқарылатын ашылу қызметтерін бір жүйеде біріктіре алатынын көрсетті.



Сурет - ДНҚ-оригами негізіндегі тромбин тасымалдаушы наноқұрылғының құрастырылуы және молекулалық сигналға жауап ретінде ашылуы

Қорытынды

Геномдық технологиялардың дамуы генетикалық ақпаратты анықтау, мақсатты өзгерту және оның негізінде қызметтік жүйелер құрастыру мүмкіндіктерін кеңейтеді. Наногенетика нуклеин қышқылдарын жеке молекулалар деңгейінде талдауға, генетикалық материалды жасушаларға жеткізуге және бағдарламаланатын наноқұрылымдар жасауға негізделеді. Синтетикалық биология генетикалық элементтерді өзара үйлестіріп, алдын ала белгіленген қызмет атқаратын биологиялық жүйелерді жобалауға бағытталады.

Бағыттардың бірігуі молекулалық диагностика, геномды редакциялау және нысаналы терапия үшін жаңа ғылыми негіз қалыптастырады. Алайда тәжірибеде алынған нәтижелерді кеңінен қолдану жеткізу дәлдігін, құрылымдық тұрақтылықты, биологиялық қауіпсіздікті және әсердің ұзақ мерзімді салдарын бағалауды талап етеді. Сондықтан болашақ геномдық технологиялардың практикалық құндылығы олардың күрделілігімен ғана емес, қызметінің болжамдылығымен, нәтижелерінің қайталанымдылығымен және дәлелденген тиімділігімен анықталады.

Өзін-өзі тексеруге арналған сұрақтар

1. Болашақ геномдық технологиялардың негізгі даму бағыттары қандай?
2. Наногенетика дегеніміз не және оның молекулалық биологиядағы маңызы қандай?
3. Нанобөлшектер генетикалық материалды тасымалдауда қалай қолданылады?
4. Нанотехнологиялардың молекулалық диагностикадағы негізгі артықшылықтары қандай?
5. Синтетикалық биология дегеніміз не және оның гендік инженериядан айырмашылығы қандай?
6. Жасанды генетикалық жүйелерді жобалаудың негізгі принциптері қандай?
7. CRISPR-Cas технологиясы синтетикалық биологияда қандай мақсаттарда қолданылады?
8. Синтетикалық генетикалық тізбектер мен реттеуші элементтердің қызметі қандай?
9. Наногенетика мен синтетикалық биологияның гендік терапиядағы қолданылу мүмкіндіктері қандай?

Пайдаланылған әдебиеттер тізімі

1. Берсімбаев Р. І. Молекулалық биология. – Алматы: Қазақ университеті, 2016.
2. Огурцов А. Н., Близнюк О. Н., Масалитина Н. Ю. Основы генной инженерии и биоинженерии. Часть 1: Молекулярные основы генных технологий. – Харьков: НТУ «ХПИ», 2018.
3. Уилсон К., Уолкер Дж. Принципы и методы биохимии и молекулярной биологии. – Лаборатория знаний, 2021.