



**ӨСІМДІКТЕРДЕН  
ЭКОНОМИКАЛЫҚ МАҢЫЗДЫ  
ЗАТТАРДЫ ӨНДІРУДІҢ  
КЛЕТКАЛЫҚ ТЕХНОЛОГИЯЛАРЫ**

- Адам тірі организмдерді өзіне қажет өнімдерді алу үшін ежелден пайдаланып келеді. Мысалы, ауыл шаруашылығында жеке организмдер мен олардың популяциялары қолданылады. Жалпы айтқанда, бүкіл ауыл шаруашылығын биотехнология деп есептеуге де болар еді. Себебі, бұл салада да биологиялық объектілер мен процесстер пайдаланылады. Жаңа биотехнологияда керекті өнімдерді алу үшін *in vitro* жағдайында өсірілетін клеткалар (микроорганизмдер, өсімдіктер мен жануарлар клеткалары), клетка органоидтары, ферменттер мен мультифермент жүйелері, гендік және клеткалық инженерия әдістерімен құрастырылған жасанды тіршілік формалары қолданылады.
- *In vitro* жағдайында өсірген өсімдік клеткалары табиғи өсімдікке тән биосинтездік қасиетін сақтайды, сондықтан оларды экономикалық маңызы бар заттарды өндіру үшін пайдалануға болады. Сөйтіп, өсімдік клеткаларын өнеркәсіпті технологияларда қолданудың әр түрлі жолдары бар. Маңызды заттарды синтездеумен қатар оларды тағы биотрансформацияға, яғни арзан заттарды басқа бағалы заттарға айналдыру үшін пайдаланады.



- Өсімдіктерде алуан түрлі қосымша заттар синтезделеді. Қосымша заттар деп аталса да олардың өсімдіктегі зат алмасудағы орны зор. Олардың көптегені медицинада, техникада, тамақ және парфюмерия өнеркәсібінде, ауыл шаруашылығында кең пайдаланылады.
- Маңызды заттарды синтездейтін клеткаларды өсіру биотехнологияның жаңа саласы. Дағдылы биотехнологиялар бағалы биологиялық активті заттарды алу үшін бүтін организмдерді пайдаланса (өсімдіктерді, жануарларды), осы заманғы биотехнологиясы ерікті немесе иммобилизденген өсімдік клеткаларын өсіруге сүйенген клеткалық технологияларға негізделген. Өсірілетін клеткаларды биосинтездік өнеркәсіпте қолданудың 3 жолы бар: клеткалардың *in vitro* жағдайында биотрансформация жүргізуге мүмкіншілігі болатындығы дәлелденген, яғни кейбір биологиялық активті заттар арзан қарапайым бастаушы заттардан синтезделеді және бұл қарапайым бастаушы заттар химиялық немесе микробиологиялық жолмен өзгертіле алмайды, тек қана өсірілетін клеткалардың ферменттерінің ықпалымен ақырғы бағалы өнімге айналып кетеді.



- Өсімдіктер көптеген маңызды заттардың бірден бір қайнар көзі болып келеді. Бірақ өсімдік шикі затының қоры табиғатта таусылып бара жатыр. Осыны еске алғанда, клеткалық технологиялардың орны болашақта ерекше зор екенін түсінуге болады. Клеткалық технологиялардың ғылыми лабораториялық зерттеулерден соң өнеркәсіпте қолданылуы қазір ғана басталып келе жатыр. Тиімділігі жоғары технологиялардың жасалуы өсімдіктерде қосымша зат алмасу процестерінің генетикалық, биохимиялық, физиологиялық реттелу жөніндегі теориялық білімнің жетіспеушілігімен шектеліп тұр. Себебі бүтін өсімдіктегі зат алмасуында қосымша заттардың қызметі толық зерттеліп бітпеген. Көпшілігінің негізгі функциясы өсімдікті әр түрлі стресс факторларынан қорғау, яғни олар реттеушілер ретінде организмнің тіршілік әрекетін қамтамасыз етуі мүмкін. 1-ші кестеде қосымша метаболиттердің бүтін өсімдік клеткаларында синтезделу және жинақталу орны көрсетілген.



Клеткалық метаболиттер	Синтезі	Жинақталуы
Алколоидтар	Пластидтер, цитоплазма	Вакуоль, хлоропластар, бос кеңістік
Терпеноидтар Монотерпендер Тритерпендер	Лейкопластар Хлоропластар, лейкопластар	Бос кеңістік Вакуоль, бос кеңістік, цитоплазма
Фенолдар Флавоноидтар Таниндер Кумариндер Оксикоричтік қышқылдары	Хлоропластар  Вакуоль, пластидтер Вакуоль, ЭПТ хлоропластар ЭПТ, хлоропластар, митохондриялар	Бос кеңістік, вакуольдер, хлоропластар Вакуоль, бос кеңістік, ЭПТ Вакуоль Вакуоль, бос кеңістік, хлоропластар
Цианогендік гликозидтер	ЭПТ	Вакуоль
Гликозинолаттар	ЭПТ	Вакуоль
Бетаиндер	Болжамалы цитоплазмада	Вакуоль



- In vitro жағдайында өсетін клеткалар – жаңа жасанды жүйе, оның ерекшеліктері әлі аз зерттелген. Кейде өсірген клеткалардың зат алмасудың филогенез тұрғысынан бұрын дамыған өсімдіктер тобына тән немесе өсімдіктің ювенильді кезеңіне тән ерекшеліктері байқалады.
- З. Б. Шамина қызметтестерімен эпийн көкнар (*Paraver somniferum*) клеткаларын изогендік өсімдіктер линиясынан шығарып алған. Сабақ ұшындағы меристема клеткаларын бір мезгілде әр түрлі, бірақ жасы бірдей өсімдіктерден бөліп алып, бірдей ортада өсірді. Сондағы шыққан каллустардың өсу және алкалоидтарды синтездеу жағынан айырмашылықтары айтарлықтай болған.
- А. Киннесли мен Д. Дугэлл екі темекі өсімдігінен (*Nicotiana tabacum*) шығарған каллустарда никотин синтезін зерттеді. Сол екі өсімдік бір бірінен тек никотин мөлшерінен айырмашылығы болған, басқа локустары изогендік еді. Никотинді көбірек синтездейтін өсімдіктен шыққан каллус сол қабілетін сақтап қалған.
- Өсірген клеткалардың қосымша метаболизмінде бүтін өсімдікпен салыстырғанда едәуір өзгерістер пайда болуы мүмкін. Кейбір өсімдіктердің өсірген клеткаларында бүтін өсімдікте кездеспейтін заттар анықталған, мысалы, рутада (*Ruta graveolens*) эдулинин мен рутакультин, стефанияда (*Stephania cepharanta*) ароморин. Тегеурінгүлдің (*Delphinium ajacis*) өсірген клеткаларында стериндер құрамындағы компоненттердің саны бүтін өсімдіктен артық болған. *Andrographis paniculata* клеткаларында бүтін өсімдіктен өзге сесквитерпендер табылған. Диоскореяның (*Dioscorea deltoidea*) тамырсабақ клеткаларында in vitro жағдайында стероид сапониндер мен стериндер құрамының алғашқы ұлпадан әжептәуір айырмашылығы болған.



- М. Ценк қызметтестерімен ауксин активтілігі бар 146 химиялық қоспалардың моринда (*Morinda citrifolia*) клеткаларының өсуіне және антрахинон түзілуіне әсерін зерттеген. Сол химиялық заттардың көбі клеткалардың жақсы өсуіне ықпал еткен. Ал тек қана екеуі –  $\alpha$ -нафтилсірке қышқылы мен 2,3,6-үшхлорбензой қышқылы – клеткалардың өсуі мен бірге оларда антрахинонның синтезіне де жақсы ықпал еткен.
- М. Айтқожин атындағы Молекулалық биология және биохимия институтындағы табиғи қосылыстардың алмасу энзимологиясы лабораториясында профессор Р. Қонаеваның жетекшілігімен биологиялық активті заттарға бай Қазақстанның эндемик жабайы дәрілік өсімдігі жантақтың (*Alhagi kirghisorum*) алғаш рет клеткалары *in vitro* өсіріліп, фенолдық қосылыстардың химиялық құрамы зерттелді. Клеткаларды мутагендермен өңдеу нәтижесінде фенолдық қосылыстардың сапалық құрамы өзгерген клеткалар линиясы алынды. Стресс факторларының әсерінен (элиситорлар, гормондық және көмірсу құрамының өзгеруі) *in vitro* жағдайында клеткаларда фенолдық қосылыстардың түзілу ретінің өзгеруі көрсетілді. Сонымен қатар өсірілген ұлпалар мен клеткаларда әр түрлі тұздану (хлоридтық, сульфаттық, карбонаттық, бораттық), осмостық стресс, ғарышқа ұшыру әсерінен фенолдық қосылыстардың алмасуы зерттелді. Стресс жағдайында фенолдық комплексінің сапалық құрамының өзгеретіндігі байқалып, *in vitro* клеткалардағы қорғаныш реакциясында фенол алмасуының негізгі ферменттері фенилаланинаммияк-лиаза және пероксидазаның басты роль атқаратыны анықталды.



- Клеткаларды *in vitro* жағдайында өсірген кезде олардың өсуі мен биосинтездеріне өсіретін жүйелердің техникалық көрсеткіштерінің маңызы өте зор. Өсімдіктердің қосымша заттарының биотехнология өндірісі көбнесе сұйық ортада өсетін клеткаларға негізделген. Лаборатория жағдайында қосымша метаболизмді зерттеген кезде клеткалар әдеттегідей колбаларда кішігірім көлемде (40-200мл) өсіріледі және айналмалы тербеуішілерде араластырылады. Колбалардың айналу жылдамдығы (әдетінше минутына 90-120 айналым) клеткалардың өсуіне және метаболиттердің жинақталуына әсер етеді. Мысалы, итжидек пен үйеңкі клеткаларының айналу жылдамдығы төмендегенде, олардың өсуі бәсеңдеген. Ал темекі клеткаларының өсуіне айналу жылдамдығы әсер етпеген, тіпті жылдам айналдыру арқасында оларда никотин синтезі арта түскен.
- Агар қосылған қатты қоректік ортада өсірген клеткалар сұйық ортада өсірген клеткаларға қарағанда қосымша метаболиттерді көбірек синтездейді. Тәжірибелер көрсеткендей, борпылдақ қарқынды өсетін каллусқа қарағанда тығыз баяу өсетін каллус клеткалары алкалоидтарды артық жинақтаған, яғни әдеттегі метаболизм клеткалардың кеңістікте әлдеқандай ұйымдасуын талап етеді.





- Қосымша заттарды алу үшін клеткалық технологияларды дайындау жұмысы төмендегідей бірнеше кезеңдерден тұрады:
- 1. Экономика жағынан тиімді өсімдікті таңдап алу. Өсіруге алынатын өсімдіктерде бағалы, экономика жағынан маңызды қосымша заттары айтарлықтай жоғары мөлшерде болуы қажет. Әсіресе, бұл жағдайдың сирек кездесетін немесе жоғалып бара жатқан өсімдіктерге қатысы бар.
- 2. *In vitro* жағдайына алғашқы енгізу. Ол үшін қажетті зат жоғары мөлшерде синтезделетін жеке өсімдіктер таңдап алынады. Алдымен алғашқы каллустарды қатты ортада өсіріп алады.
- 3. Биомассада қосымша заттардың сандық және сапалық құрамына химиялық зерттеу жүргізу. Бөлініп жатқан каллус клеткаларында көбінесе қосымша заттардың мөлшері бүтін өсімдіктер мүшелеріне қарағанда аз болады. Бұл тұтас өсімдікте қосымша заттардың синтезі цитодифференцировканың бақылауында болатындығын дәлелдейді. Кейбір өсімдіктерде қосымша заттардың метаболизмі өсу процесі бәсеңдегенде басталады, сондықтан оларға алдымен қарқынды өсуге, ал кейін заттардың биосинтезіне лайықты жағдай жасалады.
- 4. Үйлесімді қоректік орта мен өсіру жағдайларын іріктеу. Қосымша метаболизмді белгілейтін генетикалық информация жүзеге асу үшін ерекше жағдайлар керек. Клеткаларды сұйық ортаға көшіріп өсірген кезде, бұл жұмыс одан әрі қиындайды, себебі суспензияны өсіргенде аэрация мен араластыру факторларының әсерін де еске алу қажет.



- 5. Клеткалардың өнімді штаммдарын шығару. Барлық клеткаларда қосымша заттарды жоғары мөлшерде шығару өте қиын мақсат. Өйткені, клеткалар ұзақ уақыт өсіргенде бағалы затты синтездеу қабілетінен айырылады. Клеткалардың түріне тән ерекше заттарды синтездеу қабілетін жоғары деңгейде сақтау үшін әжептәуір күш жұмсау керек. Ол үшін генетикалық деңгейіндегі әрекеттер мен клеткалық сұрыптауды қолданады. Клеткалық технологияға негізделген тиімді ірі масштабты өндірісті ұйымдастыру үшін гормондарды қажет етпейтін (прототрофтық), қоректік ортаны талғамайтын, осмостық және механикалық стресстерге төзімді мутант клеткалары керек. Мысалы, жылан раувольфиясы клеткаларына этиленминмен әсер етіп мутагенез жүргізіп, жүрек аритмиясын емдейтін аймалин алкалоидын жоғары мөлшерде синтездейтін клеткалар линиясы алынған. Өсіру жағдайларын жақсарту нәтижесінде, осы линияда аймалин өнімділігі одан әрі өсіп, тұтас өсімдікпен салыстырғанда 10 есе артқан.



- 6. Ең жақсы өнімді штаммдарды алдымен суспензияда өсіру. Қатты ортада алғашқы шыққан каллустар сұйық ортаға көшіріледі. Өсіру тәртібі өзгергенде штамм өзінің сапасын жоғалтпауы керек, яғни ол стресс жағдайларына төзімді болу керек. Ерекше қиын кезең – клеткаларды лабораториялық тәжірибедегі кішкене колбалардан үлкен ферментерлерге көшіру. Қазір биотехнологиялық өндірісте клеткаларды әр түрлі факторлар (температура, газдар құрамы, жарық, қышқылдық, физиологиялық активті заттардың мөлшері) автоматтық реттелетін ферментерлерде өсіреді.



- 7. Өнімді және тұрақты штаммдарды өндіріс жағдайына жақын, көлемдері жүйелі кеңейтілетін ферментерлерде өсіру. Егер клеткалар осындай жартылай өндіріс жағдайында өсу қарқындылығын сақтап және қажетті заттың синтезін, жинақталуын және оның ортаға бөлініп шығуын өзгертпесе, бұндай штаммды ірі масштабтық өндірісте пайдалануға болады. Штаммның бұдан басқа маңызды қасиеті, оның генетикалық тұрақтылығы, өзіне тән биологиялық активтілігін сақтауы.



- 8. Клеткалық биомассаны алу және оны бағалаудың техникалық регламентін (іс тәртібін) жасау. Өндірістік технология тиісті аппаратураны талап етеді. Мысалы, Жапонияда қолданылатын көлемі 20000 л ферментерде темекі клеткалары үш ай бойынша үзіліссіз өсіріледі. Сол клеткалар күніне әрбір литрден 5,582 г убихинонды өндіреді. Жапонияда басқа қосымша заттардың да ірі масштабтық өндірісі іске қосылған



Өнім	Өсімдік	Қолдану
Шиконин	Дәрілік торғайшөп	Күйік, кесік жара, тері аурулары
Убихинон -10	Темекі	Жүрек аурулары
Аймалицин	Қызғылт қабыршөп	Қан қысымын төмендететін дәрі
Камптотецин	Өткір ұшты камптотека	Ісік ауруына қарсы дәрі
Берберин	Жапон коптисі	Бактерицидтер, ішек қызметінің бұзылуына қарсы дәрі
Антоциан	Гүлдер жинағы, жүзім	Бояу (пигмент)



- Қазіргі уақытта кей елдерде 100-ге жуық өсімдік түрлері маңызды қосымша заттарды алу үшін биосинтездік өндірісте қолданылады. Олардың ішінде: жень-шень, жылан раувольфиясы, жүн және қызғылт оймақгүлдері, дельта тәрізді диоскорея, торғайшөп, итжидек, бөліктенген алқа, кәдімгі сасықмеңдуана, май меруертгүлі, үпілмәлік, агава, тіс амми, апиын көкнәр, т.б.
- Жалпы жасанды қоректік ортада өсірілген клеткаларда генетикалық информация сақталады, бірақ оның жүзеге асуы үшін ерекше жағдайлар қажет. Шамамен, жоғары өнімді өсімдіктер мен ұлпалардан бөлініп алынған клеткаларда сол метаболиттердің биосинтезіне қажет генетикалық информациясы болады.
- Ал болашақта өнімді штаммдарды шығарудың ең тиімді жолы, ол клеткалық және гендік инженерия әдістерін пайдаланып жаңадан өте өнімді қажетті клеткаларды құрастыру болып табылады.



