



AZƏRBAYCAN TİBB UNIVERSİTETİ  
TİBBİ MİKROBİOLOGİYA və İMMUNOLOGİYA KAFEDRASI

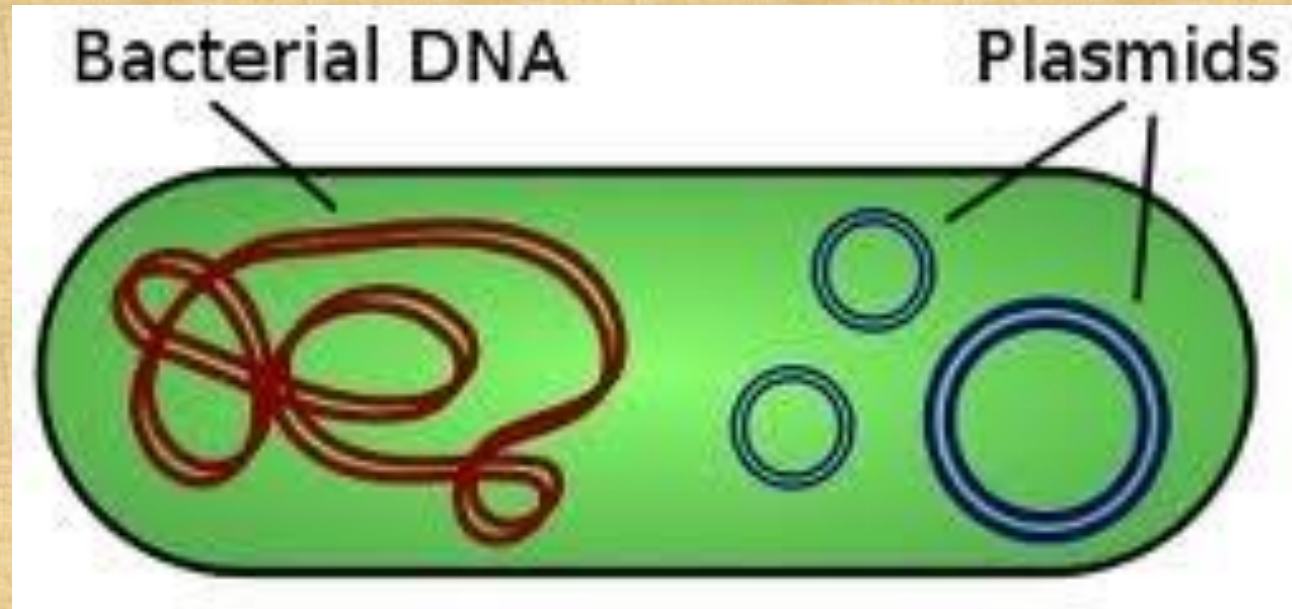
## **IV MÜHAZİRƏ İSF (ü+x)**

**Mikroorqanizmlərin genetikası, genetik dəyişkənliyin növləri. Biotexnologiya və gen mühəndisliyi. Kimyəvi terapiyanın əsasları. Kimyəvi terapevtik preparatlar. Antibiotiklər.**

## Bakteriyalarda genetik aparatın təşkili

- Bakteriyalarda irsi məlumatlar həm *nukleoid (xromosom)* DNT-də, həm də, xromosomdan kənar strukturlarda - *plazmidlərdə*, eləcə də *miqrasiya edən genetik elementlərdə* saxlanılır.
- İrsiyyətin maddi əsasını DNT təşkil edir. Belə ki, orqanizmin bütün əlamətləri DNT molekulunda nukleotidlər ardıcılığı şəklində saxlanılır.
- Yalnız bəzi viruslarda (RNT tərkibli viruslar) irsi məlumat RNT molekulalarında saxlanılır.
- Məlum olduğu kimi DNT molekulu spiral şəkilli iki sapdan (zəncirdən) ibarətdir. DNT molekulunun hər bir zənciri nukleotidlərdən təşkil olunmuşdur.

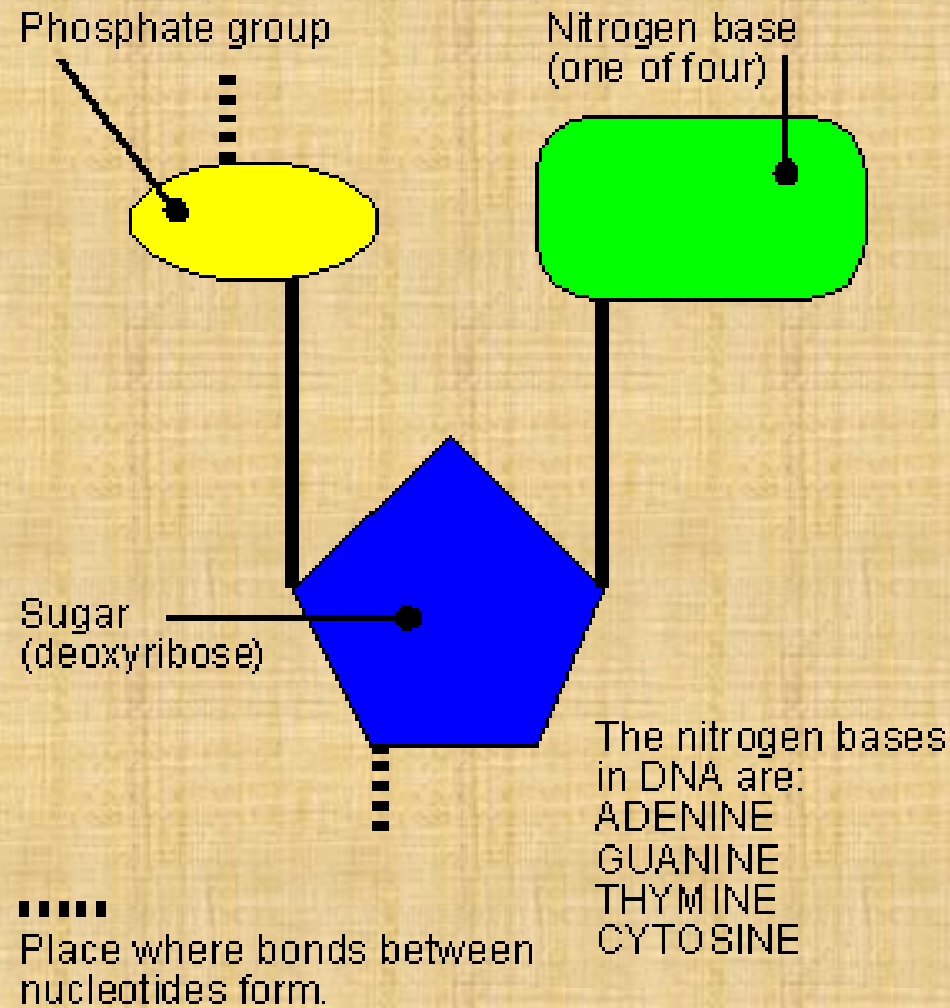
## Bakteriyalarda genetik aparatın təşkili



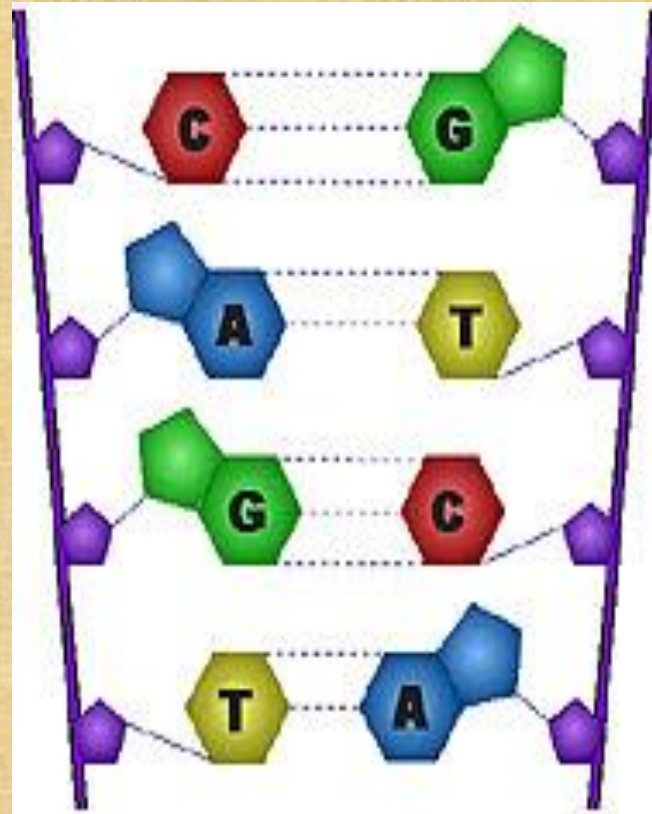
## Bakteriya nukleoidi

- Bakteriyalarda *nukleoid* 4000-ə qədər gendən ibarət bir həlqəvi xromosomdan ibarətdir, yəni bakteriya hüceyrəsi *haploiddir*, xromosomun ikiləşməsi bütün hallarda onun bölünməsinə müşayiət edir.
- İnkişaf etməkdə (bölünməkdə) olan bakteriya hüceyrələrində xromosomların miqdarı adətən 2-4, bəzən isə hətta 10-15-ə qədər ola bilər.
- Bakteriya hüceyrəsinin adi xromosomunun molekulu təqribən  $5 \times 10^6$  nukleotid cütündən ibarətdir (müqayisə üçün, insan genomu  $2,9 \times 10^9$  nukleotid cütündən ibarətdir).
- Bakteriya hüceyrəsinin (*Escherichia coli*) xromosomunun uzunluğu açılmış vəziyyətdə təqribən 1mm-ə qədər olur.

# DNT nukleotidinin kimyəvi quruluşu



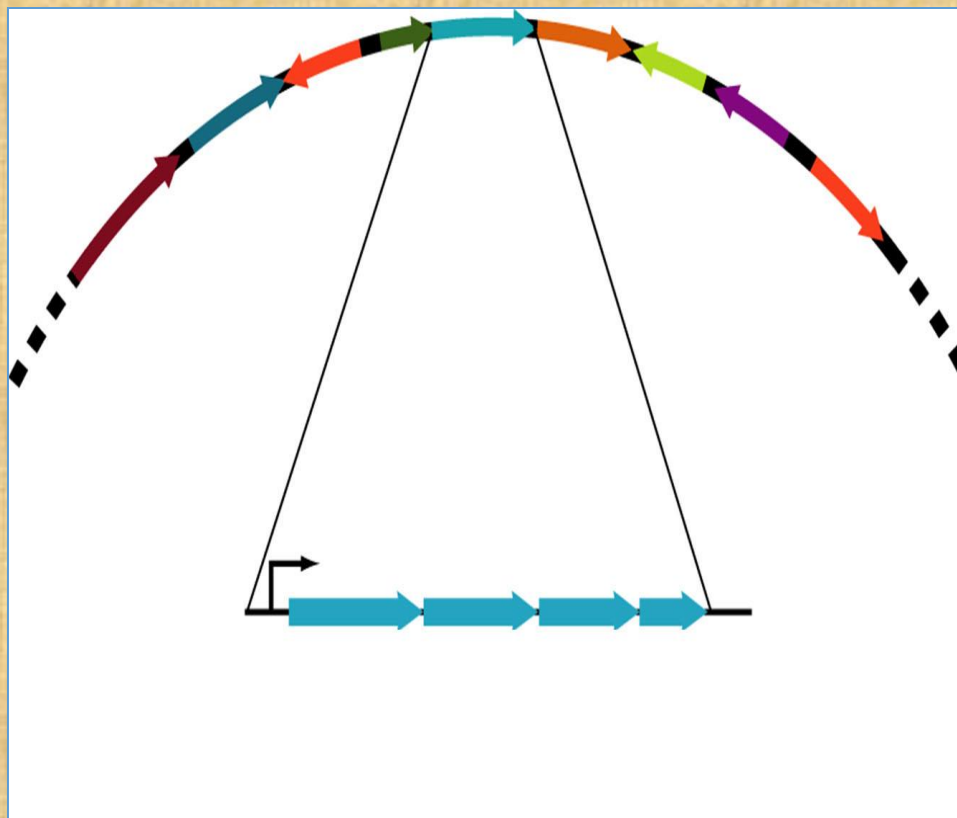
## DNT molekulunun quruluşu



# Genlər

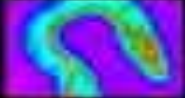
- DNT molekulunda bir zülalın (maddənin) sintezini kodlaşdıran hissə *gen* adlanır. Orqanizmin bütün əlamətləri onun xromosomundakı genlərdə kodlaşdırılmış olur.
- Funksiyasına görə struktur və requlyator genlər fərqləndirilir:
- *Struktur genlər* konkret bir zülalın quruluşu haqqında məlumat daşıyır,
- *Requlyator genlər* isə struktur genlərin işini tənzimləyir.

**Müəyyən bir zülalı (əlaməti) kodlaşdıran  
DNT sahəsi gen adlanır**

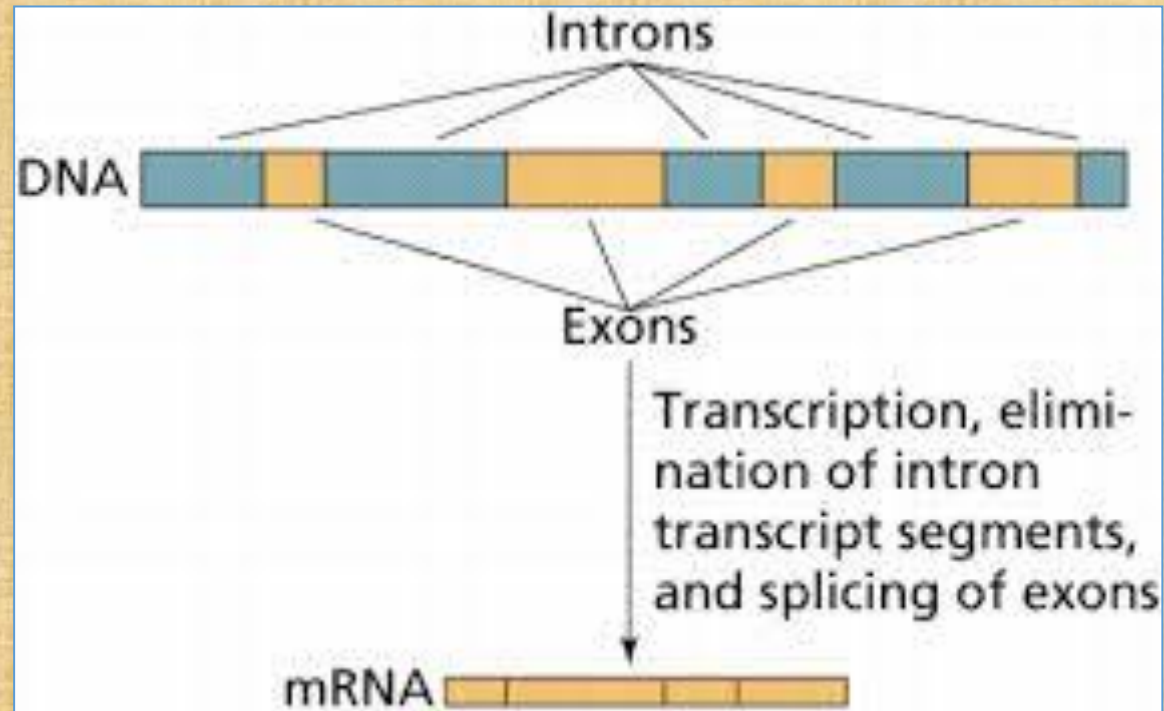


## Müxtəlif orqanizmlərdə genlərin sayı

- Xromosomda (DNT molekulunda) genlərin sayı çox geniş miqyasda təbəddüd edir. Məsələn, *Mycoplasma genitalium*-da cəmi 517 gen olduğu halda, *Neisseria meningitidis*-də onların sayı 2158-dir.
- Müqayisə üçün insanın xromosomlarında təqribən 30 000 gen vardır.

|                                                                                       | Organism                        | Number of genes in the genome |
|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
|    | <i>Mycoplasma genitalium</i>    | 517                           |
|    | <i>Saccharomyces cerevisiae</i> | 6,275                         |
|    | <i>Arabidopsis thaliana</i>     | ~ 20,000                      |
|    | <i>Caenorhabditis elegans</i>   | 19,099                        |
|    | <i>Haemophilus influenzae</i>   | 1,743                         |
|    | <i>Drosophila melanogaster</i>  | 13,601                        |
|   | <i>Neisseria meningitidis</i>   | 2,158                         |
|  | <i>Homo sapiens</i>             | ~ 30,000                      |

Eukariotlardan fərqli olaraq prokariotlarda  
genlər arasında *intronlar* olmur



## Operon konsepsiyası

- Müasir təsəvvürlərə görə mikroorqanizmlərdə genlərin fəaliyyəti *operonla* təmin edilir.
- Operon konsepsiyasına görə bir genin və ya genlər qrupunun ekspressiyası operonla tənzimlənir, yəni sözün həqiqi mənasında operon genin «işləməsini» təmin edir.

# Operonun quruluşu

- Operon requlyator gendən, promotor sahədən, operator nahiyyədən və sturuktur genlərdən ibarətdir.
- *Requlyator gen* operator nahiyyəsinin DNT-nə çox yüksək uyğunluğa malik *repressor zülalın* sintezini kodlaşdırır.
  - Repressor zülal DNT-yə birləşmək qabiliyyətinə malikdir.
  - Repressor zülalla birləşmiş halda olduqda genin transkripsiyası blokada halında olur.
- *Promotor sahə* RNT-polimerazanın tanıdığı nukliotedlər ardıcılığından ibarətdir. Onun tərkibindəki S-amil promotor sahə ilə spesifik birləşməni təmin edir.
- *Operator* repressor zülalün birləşdiyi sahə olmaqla, promotor və sturuktur genlər arasında yerləşir.

# Gen necə «işləyir»?

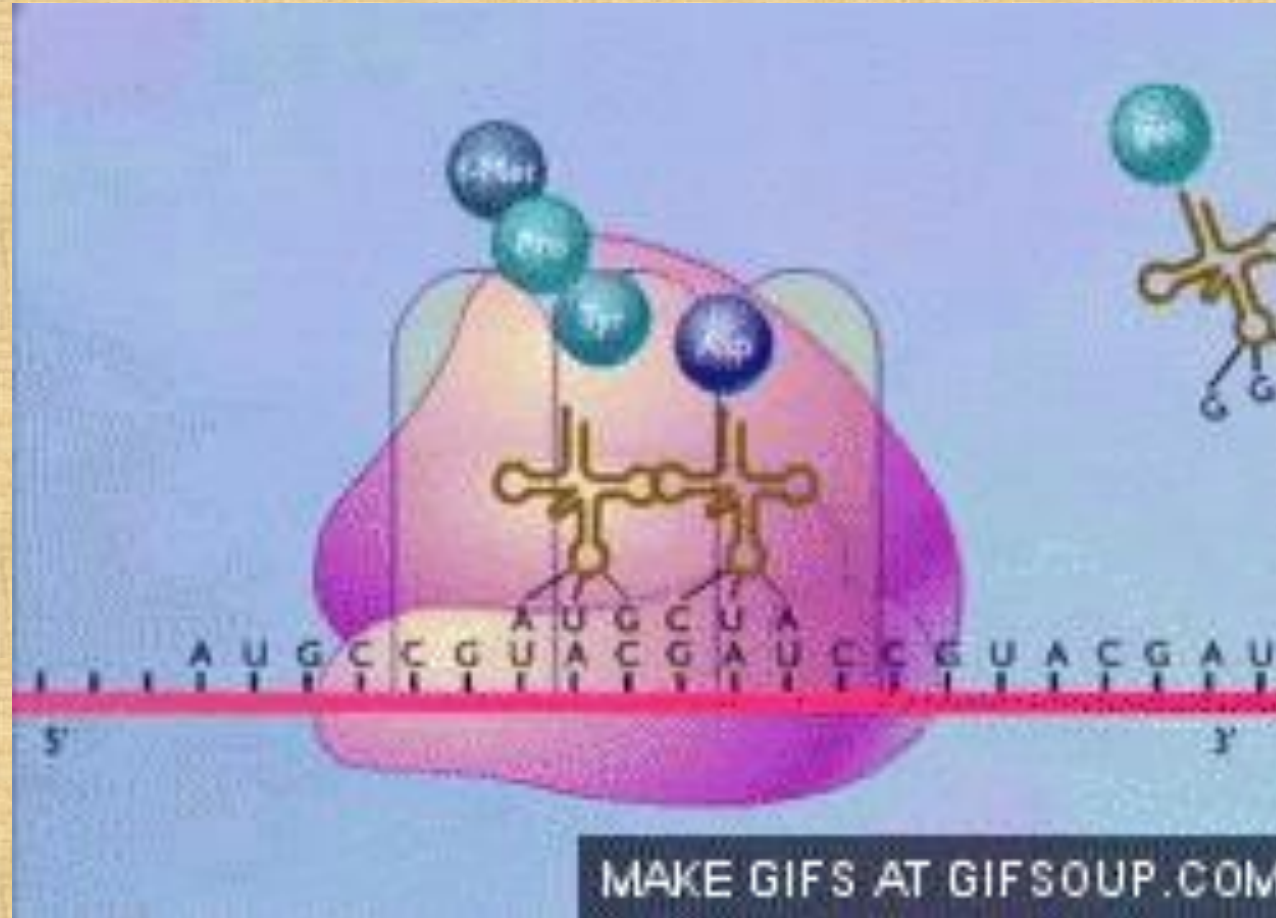
- Repressor zülalla birləşdikdə gen blokada halında olur
- Repressor zülalın kənarlaşdırılması RNT-polimerazanın struktur gen üzərində mRNT sintezini təmin edir



# Transkripsiya



# Translyasiya



# Genotip

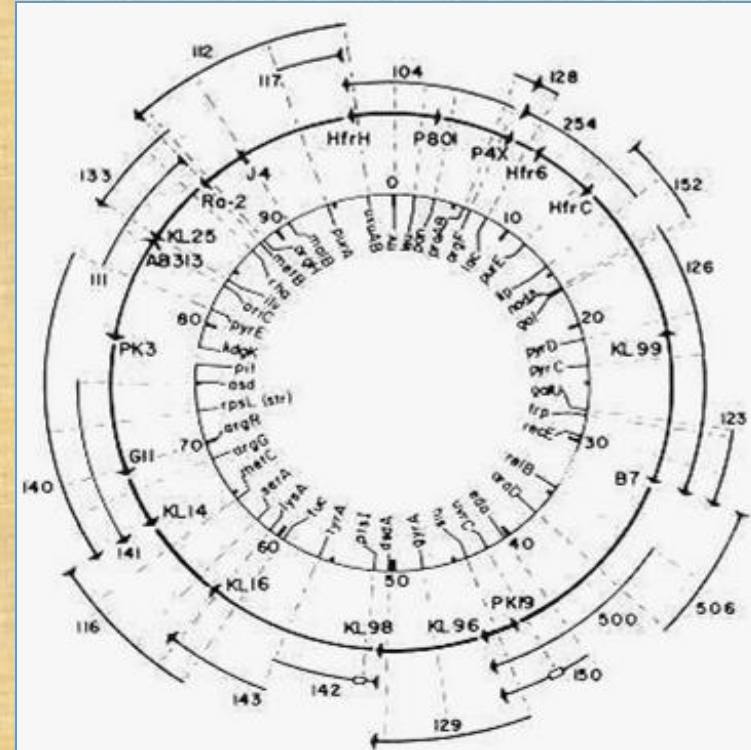
- Hüceyrənin bütün genlərinin toplusu onun irsi əlamətlərini - ***genotipini*** təyin edir.
- Hər hansı bir maddənin sintezini təmin edən genləri müvafiq maddənin adının başlanğıc kiçik hərfləri ilə işarə edirlər. Məsələn, arginin amin turşusunun geni *arg*<sup>+</sup>, laktaza fermentinin geni isə *lac*<sup>+</sup> kimi göstərilir.
- Antibiotiklərə və faqlara həssaslıq *s* (*sensitive* - həssaslıq) hərfi ilə, rezistentlik isə *r* (*resistance* - davamlı) hərfi ilə işarə edilir. Məsələn, streptomisinə həssaslıq geni *str*<sup>s</sup>, davamlılıq geni isə *str*<sup>r</sup> kimi göstərilir.

# Fenotip

- Genotipdən fərqli olaraq ***fenotip*** ancaq müşahidə edilən xarici əlamətləri ifadə edir.
- Fenotip genotipdən asılı olaraq dəyişilə bilər. Genotipin fenotipdəki təzahürü ***ekspressiya*** adlanır. Lakin genotip özünü heç də həmişə fenotipdə göstərmir, yəni ekspresiyya olunmur.
- Bakteriyalarda fenotip də genotip kimi işarə edilir, lakin fenotipin adı böyük hərflə yazılır. Məsələn, *arg*<sup>+</sup> genotipinə *Arg*<sup>+</sup> fenotipi, *lac*<sup>+</sup> genotipinə isə *Lac*<sup>+</sup> fenotipi uyğundur.

# Genetik xəritə

- Genetik analiz vasitəsilə mikroorqanizmlərin xromosomunda genlərin yerləşməsi – lokalizasiyası təyin edilir və bunun əsasında **genetik xəritə** hazırlanır.
- Genetik xəritə xromosomun həlqəvi təsvirindən ibarət olur ki, bunun üzərində bütün genlərin lokalizasiyası göstərilir



## Xromosomdan kənar genetik elementlər

- Bəzi bakteriyalarda xromosomdan kənar elementlərə - **plazmidlərə**, eləcə də **miqrasiya edən genetik elementlərə** rast gəlinir.
- Bunlar mikrob hüceyrəsi üçün həyati əhəmiyyətə malik deyil, yalnız onların dəyişkənliyini və xarici mühit şəraitinə uyğunlaşmanı təmin edir.

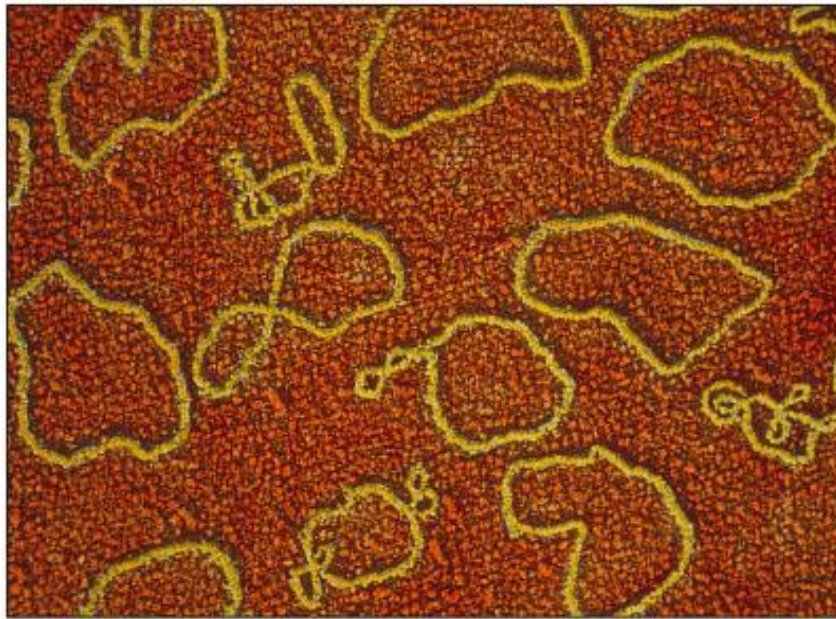
# Plazmidlər

- **Plazmidlər** bakterianın xromosomdan kənar DNT molekulları olmaqla təqribən 40-50 gəndən ibarət olur.
- Bəzi plazmidlər həlqəvi şəkildə bakterianın sitoplazmasında sərbəst yerləşirlər (*episomlar*), bəziləri isə xromosoma birləşmiş şəkildə olurlar ki, bunlara **integrasiya olunmuş plazmidlər** deyilir. Plazmidlər aşağıdakı xüsusiyyətlərə malikdirlər:
  - Xromosomdan kənar kiçik DNT molekullarıdır;
  - Xromosomdan asılı olmadan çoxalırlar;
  - Bir bakteriyadan digər bakteriyaya ötürülə bilirlər;
  - Qapalı həlqə və xətti formada ola bilirlər;

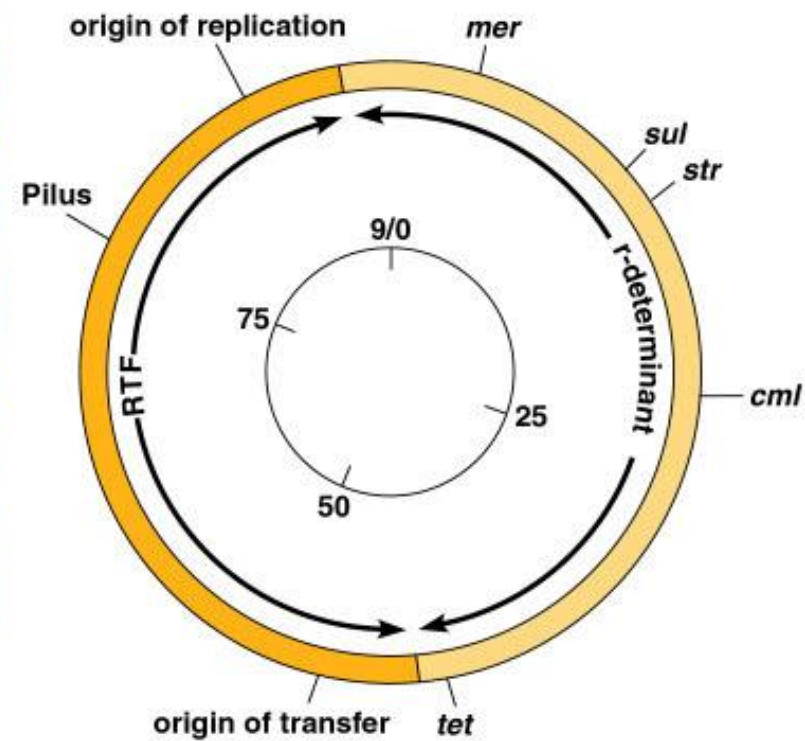
# Plazmidlər

- Plazmidlər bakteriyaların irsi aparatının bir hissəsi olmaqla onlara antimikrob preparatlara qarşı davamlılıq, toksin əmələ gətirmə, bakteriosinlərin sintezi və bu kimi başqa xüsusiyyətlər verə bilir. Göstərilən maddələrin sintezini təmin edən genlər plazmidlərdə yerləşir.
- ***F-plazmidlər*** (ingiliscə, *fertility* – *nəsilvermə*) – konyuqasiyada iştirak edir
- ***R-plazmidlər*** (ingiliscə, *resistance* - *davamlı*) - əsasən dərman preparatlarına qarşı davamlılığı təmin edir
- ***tox<sup>+</sup>-plazmidlər*** - ekzotoksinlərin (məsələn, difteriya və botulizm protoksinlərinin) sintezini təmin edir
- ***Col<sup>+</sup>-plazmidlərlər*** - E.coli -nin kolisini və digər bakteriosinlərin sintezini təmin edir

# Plazmidlər



(a)



(b)

## Miqrasiya edən genetik elementlər

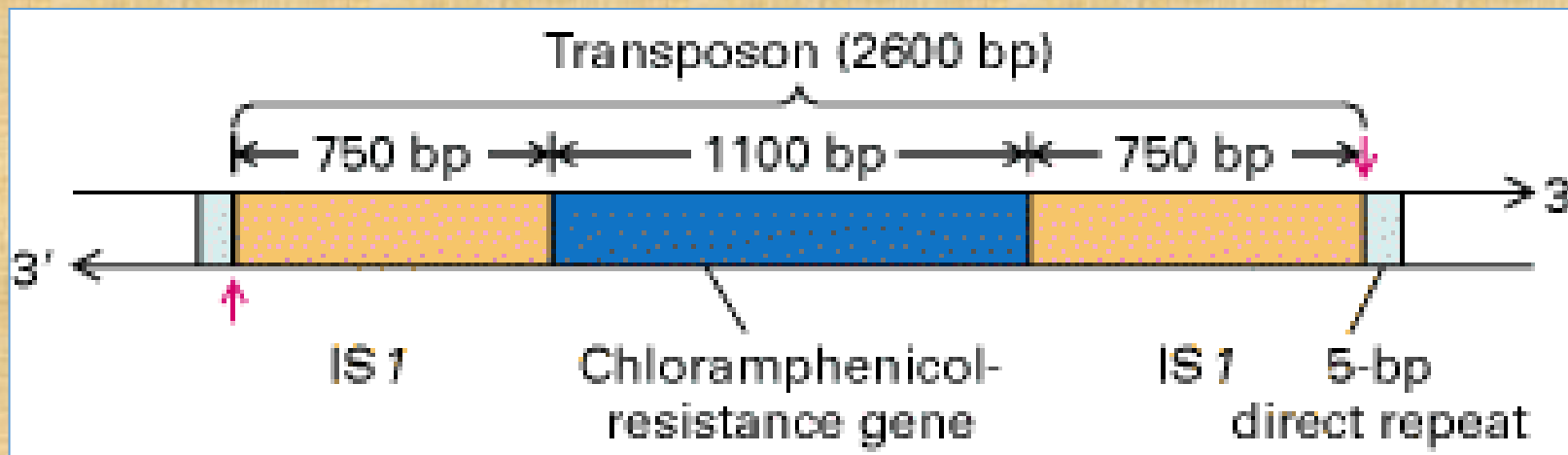
- DNT molekulunun kiçik fraqmentlərindən ibarət olaraq bir xromosomdan digərinə, eləcə də xromosomdan plazmidə və ya əksinə olaraq ***miqrasiya etmək (transpozisiya) xüsusiyyətinə*** malikdirlər.
- Bu xüsusiyyət miqrasiya edən elementlərdə xüsusi rekombinasiya fermentinin – ***transpozazanın*** olması ilə əlaqədardır.
- Miqrasiya edən genetik elementlərə aiddir:
  - insersiya elementləri (IS-elementlər),
  - transpozonlar (Tn-elementlər),
  - qüsurlu faqlar.

## İS-elementlər

- ***Inseriya elementləri, yaxud İS-elementlər*** (ingiliscə, *insertion sequence* – *araya girən ardıcılıq*) miqrasiya edən genetik elementlərin ən sadəsidir.
- Təqribən 1500 nukletid cütündən ibarət olan İS-elementlər bir sahədən digər bir sahəyə yerdəyişmək qabiliyyətinə malikdirlər.
- Onların tərkibinə ancaq öz yerdəyişməsinə təmin edən genlər daxil olur. Bunlar sərbəst replikasiya qabiliyyətinə malik deyillər, ona görə də sərbəst halda aşkar edilmirlər.

# Transpozonlar

- **Transpozonlar (Tn-elementlər).** Bunlar 2000-25000 nukletid cütündən ibarət DNT fraqmentləridir.
- Tərkibinə spesifik struktur gen və iki IS-element daxildir.
- Transpozonun tərkibində olan struktur gen bakteriya hüceyrəsinə müəyyən əlamət, əsasən antibakterial agentlərə qarşı çoxsaylı davamlılıq, toksin əmələ gətirmə və s. xassələr verə bilər.
- Bakteriya hüceyrəsinə daxil olduqda onlar duplikasiya, orada yerlərini dəyişdikdə isə delesiya və inversiya törədirlər



## Bakteriyalarda dəyişkənliyin növləri

- **Qeyri-irsi dəyişkənlik (modifikasiya).** Buna bəzən fenotipik dəyişkənlik də deyirlər, belə ki, bu zaman genotip deyil, ancaq fenotiplə əlaqədar olan dəyişkənliklər baş verir.
- **Irsi dəyişkənlik.** Genotiplə əlaqədar olduğundan buna bəzən genotipik dəyişkənlik də deyilir. Mikroorqanizmlərdə irsi dəyişkənlik *mutasiya və genetik rekombinasiyalar* nəticəsində baş verə bilər.

# Modifikasiya

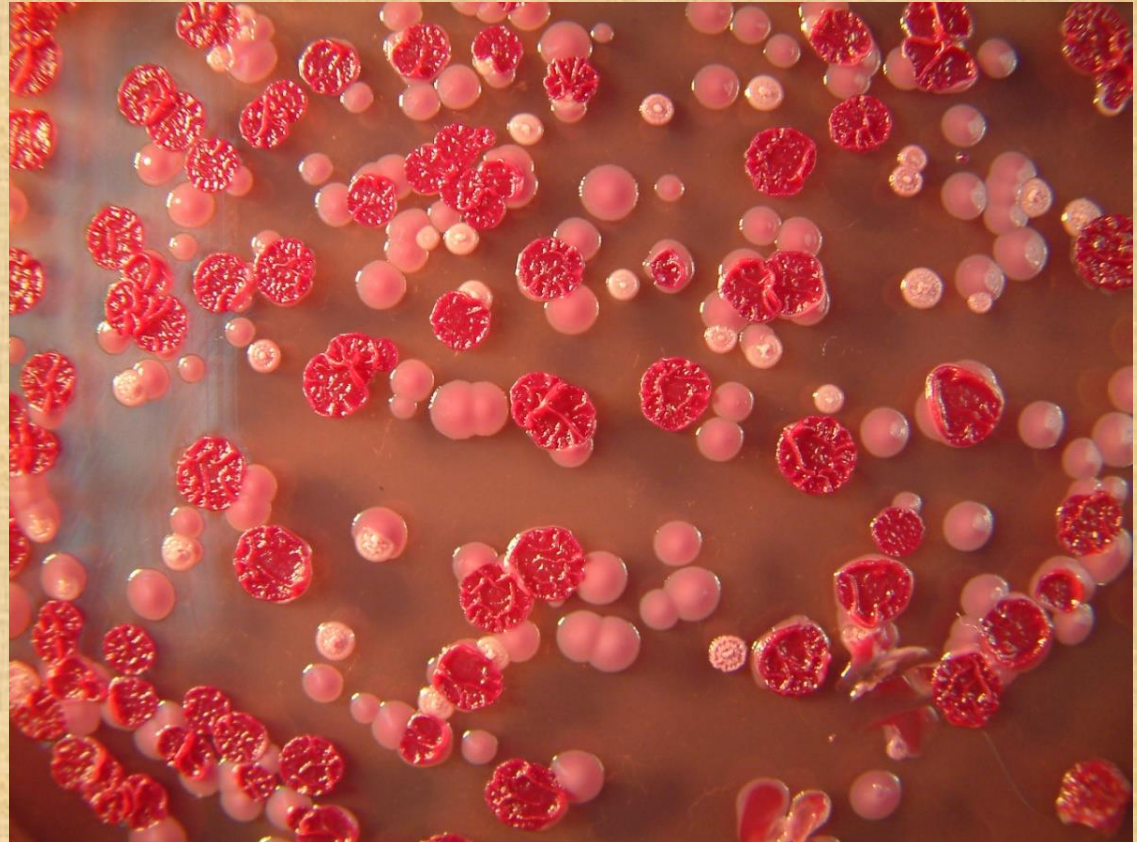
- Modifikasiya nəticəsində mikroorqanizmlərin morfoloji, kultural, biokimyəvi və s. kimi müxtəlif xüsusiyyətlərində dəyişkənliklər baş verə bilər.
- **Morfoloji xüsusiyyətlərdə** modifikasiya dəyişkənliyi özünü mikrob hüceyrələrinin forma və ölçülərinin dəyişməsi ilə göstərə bilər
- Modifikasiya dəyişkənliyi özünü **mikroorqanizmlərin kultural əlamətlərində** da göstərə bilər.
- Modifikasiya dəyişkənliyi **mikroorqanizmlərin biokimyəvi (fermentativ) xassələrində** da ifadə oluna bilər.
- Modifikasiyanın standart təzahürü bəzi mikroorqanizm populyasiyalarında özünü **dissosiasiya** kimi göstərir.

# Dissosiasiya

- Dissosiasiya dəyişkənliyinin mahiyyəti ondan ibarətdir ki, bəzi bakteriyaları bərk qidalı mühitlərdə kultivasiya etdikdə müxtəlif (iki və ya daha artıq) tipli koloniyalar əmələ gətirirlər
- Bunların bəziləri hamar olduğu üçün onları ***S-koloniya***lar (ingiliscə, *smooth*-hamar), qırıxıq koloniyaları isə ***R-koloniya***lar (ingiliscə *rough* – kələ-kötür) adlandırırlar.
- Dissosiasiya nəticəsində bəzən aralıq formalara - selikli ***M-koloniya***lara (ingiliscə, *mucoid* – selikli), çox kiçik ***D-koloniya***lara (ingiliscə, *dwarf* – çox kiçik, cırtdan) da rast gəlinir.

## R - S dissosiasiya

- S-koloniyaclar müəyyən şəraitdə R-koloniyaclarə və əksinə çevrilə bilərlər, lakin R-formanın S-formaya çevrilməsi daha az müşahidə edilir.
- İnsan üçün patogen olan bakteriyaların əksəriyyəti S-koloniyaclar əmələ gətirir, lakin *Mycobacterium tuberculosis*, *Yersinia pestis*, *Bacillus anthracis* və s. istisnaqlıq təşkil edir.



## S- və R-koloniyalardan olan mikroorqanizmlərin müqayisəli xarakteristikası

| <b>S-koloniya</b>                                   | <b>R-koloniya</b>                                       |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Koloniya hamar, parlaq, düzgün qabarıq formalıdır   | Koloniya qeyri-düzgün, bulanıq və qırıqdır              |
| Bulyonda bulanıqlıq əmələ gətirir                   | Bulyonda çöküntü əmələ gətirir                          |
| Hərəkətli növlərdə flagellalar olur                 | Flagellalar olmaya bilər                                |
| Kapsulalı növlərdə kapsula olur                     | Kapsula olmur                                           |
| Biokimyəvi cəhətdən aktivdirlər                     | Biokimyəvi xassələri zəifdir                            |
| Patogen bakteriyalar yüksək virulentlidirlər        | Virulentlikləri zəifdir                                 |
| Əsasən xəstəliyin kəskin fazasında təcrid olunurlar | Adətən xəstəliyin xroniki formalarında təcrid olunurlar |

# İrsi dəyişkənlik

- Genotiplə əlaqədar olduğundan buna bəzən genotipik dəyişkənlik də deyilir.
- Mikroorqanizmlərdə irsi dəyişkənlik ***mutasiya və genetik rekombinasiyalar*** nəticəsində baş verə bilər.

# Mutasiya

- **Mutasiya** (latınca, *mutatio* - dəyişmək) – xromosomlarda və genlərdə baş verən irsi dəyişkənlikdir. Mutasiya nəticəsində hər hansı bir əlamətin itirilməsi və ya əksinə olaraq qazanılması baş verir. Bir qayda olaraq bu dəyişkənlik sonrakı nəsillərə ötürülür.
- ***Təbii (vəhşi) ştammdan*** fərqləndirmək üçün mutasiya nəticəsində yaranan ştammi ***mutant ştamm*** adlandırırlar.

# Mutasiyalar

- ***Spontan mutasiyalar***
  - *geri dönən mutasiya*, yaxud *reversiya*
- ***induktiv mutasiyalar***
  - *mutagenlər* (kimyəvi maddələr, şüalar – ultrabənövşəyi, rentgen, ionlaşdırıcı və s.)
- ***Nöqtəvi (gen) mutasiyaları***
  - *freymşift* (ingiliscə, *frame* - çərçivə, *şift* - dəyişiklik) *mutasiyalar*
  - *missens* (ingiliscə, *mis* - yanlış, *sens* - məna) *mutasiyalar*
  - *nonsens* (ingiliscə, *non* - inkar bildirən ön şəkilçi, *sens* - məna) *mutasiyalar*
- ***Xromosom mutasiyaları (delesiya, inversiya, duplikasiya)***
- ***Fenotipik nəticələrinə görə - neytral mutasiyalar, şərti-letal mutasiyalar, letal mutasiyalar***

## Auksotrof mutantlar

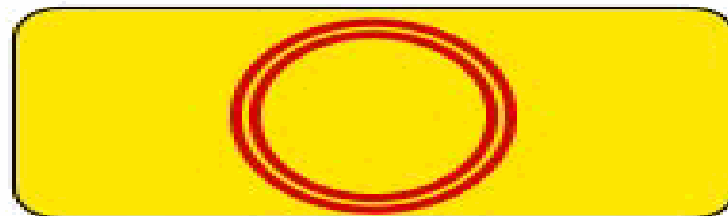
- Mutasiya nəticəsində mikroorqanizmlərin biokimyəvi xüsusiyyətləri – müəyyən fermentlər, aminturşular, boy amilləri və s. sintez etmək qabiliyyəti itirilə bilər.
- Nəticədə ***auksotrof mutantlar*** əmələ gəlir ki, belə mutantlar inkişaf üçün müvafiq substratın əlavə edilməsini tələb edir.

## Genetik rekombinasiyalar

- Gen mübadiləsi iki mikroorqanizm hüceyrəsi arasında irsi məlumatın - genlərin ötürülməsi vasitəsilə reallaşır. Bu zaman irsi informasiyanı verən fərd **donor**, qəbul edən isə **resipient** adlanır.
- Rekombinasiya nəticəsində resipient hüceyrəyə donor xromosomu bütövlüklə deyil, onun ancaq müəyyən hissəsi ötürülür. Bu, natamam ziqotanın – **meroziqotanın** yaranmasına səbəb olur.
- Rekombinasiya prosesində resipient hüceyrə **rekombinant** hüceyrəyə çevrilir. Beləliklə, rekombinant hüceyrənin genotipi tərkibində donorun müəyyən genləri olan resipient genotipindən ibarət olur.
- Genetik materialın bir bakteriya hüceyrəsindən digərinə ötürülməsi **transformasiya, transduksiya və konyuqasiya** yolu ilə baş verir.

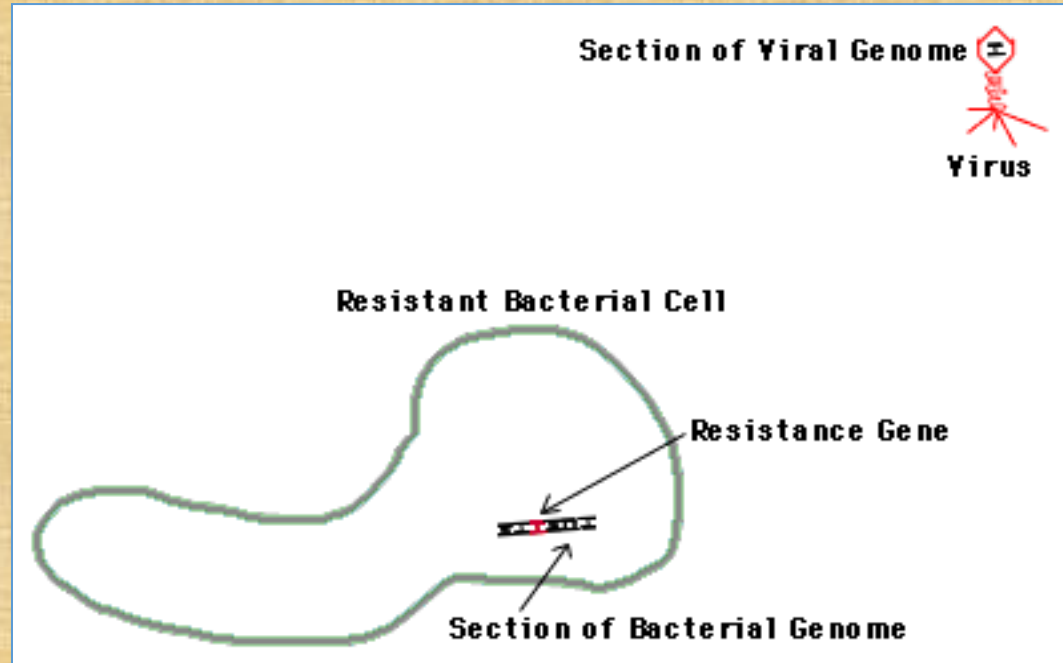
# Transformasiya

**Transformasiya** - donorun genetik materialının (DNT-nin) heç bir vasitə olmadan birbaşa resipient hüceyrəyə ötürülməsinə deyilir



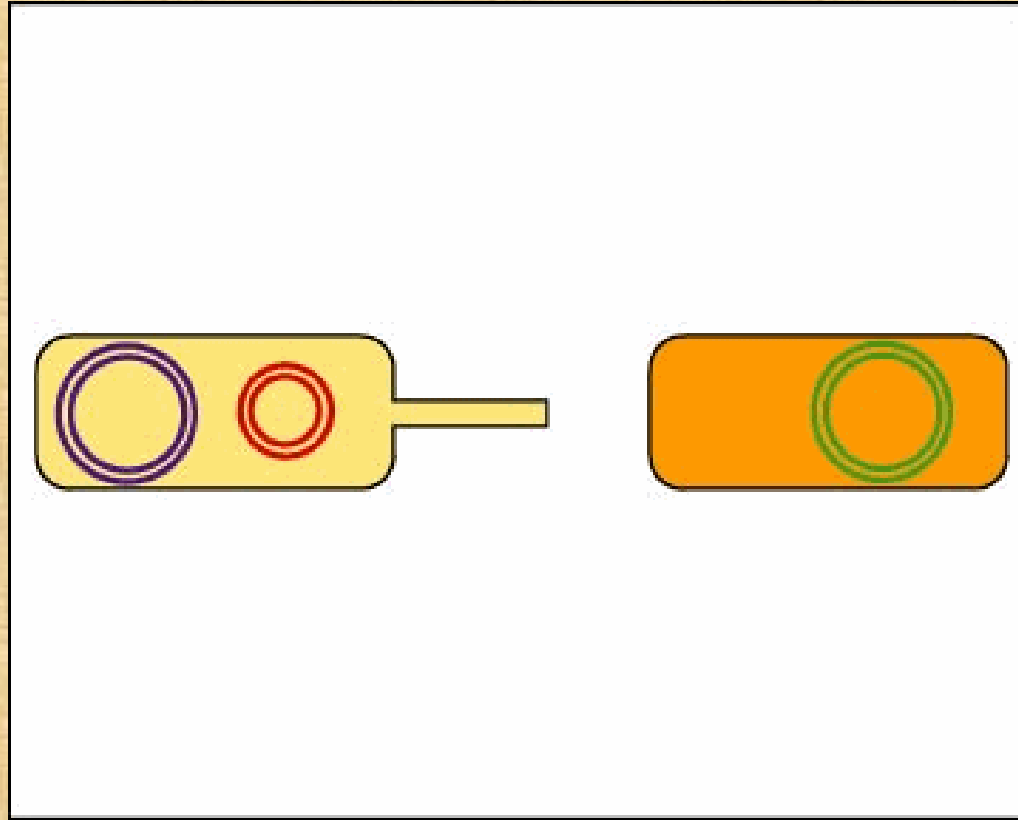
# Transduksiya

**Transduksiya** –  
genetik materialın (DNT  
molekulunun bir  
hissəsinin)  
bakteriofaqlar vasitəsilə  
donor hüceyrəsindən  
resipientə ötürülməsinə  
deyilir

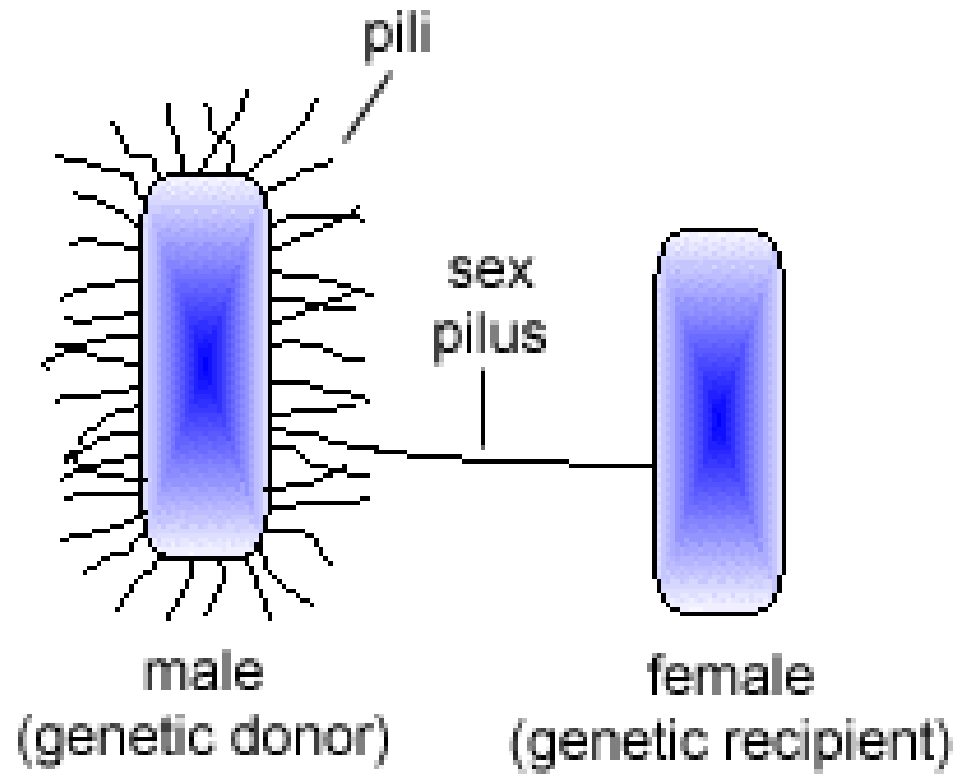


# Konyuqasiya

**Konyuqasiya** - genetik materialın ötürülməsinin ən çox rast gəlinən mexanizmidir. Bu zaman genetik material donordan resipientə bilavasitə təmas vasitəsilə ötürülür.



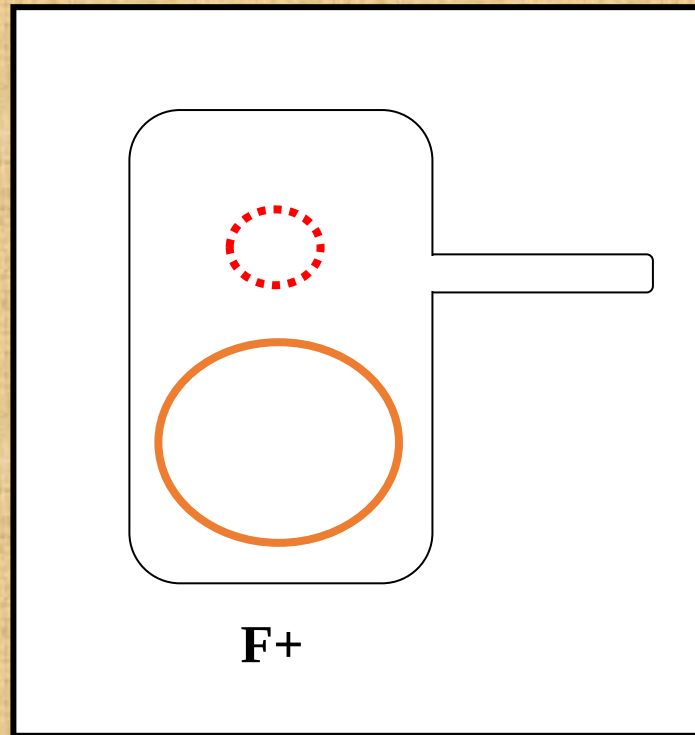
# Konyuqasiya



# Konyuqasiya

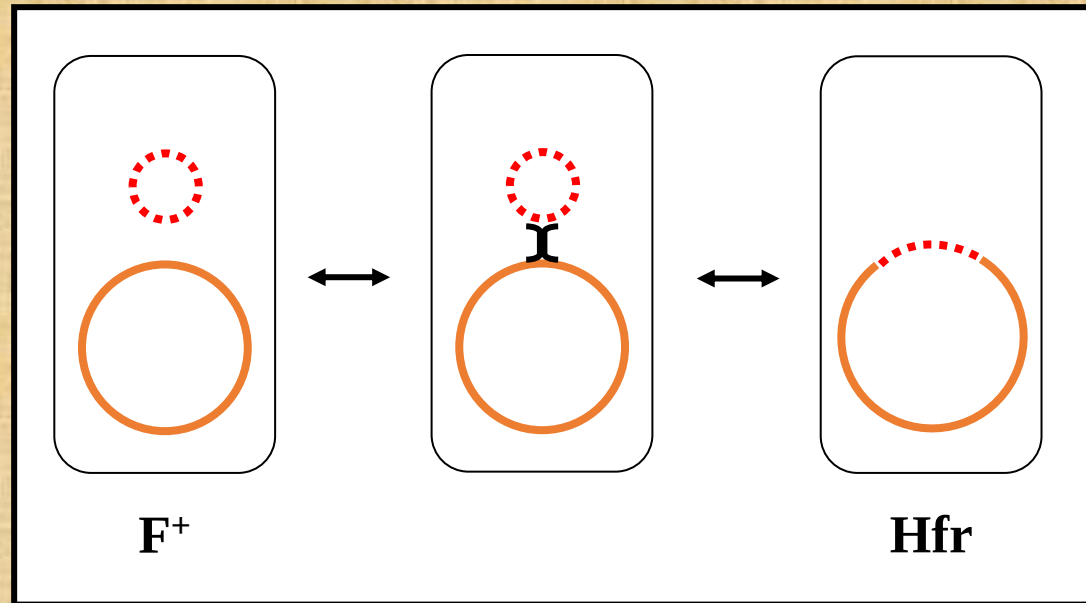
- Konyuqasiya prosesi də digər rekombinasiyalar kimi iki tip hüceyrənin olmasını tələb edir. Bu zaman donor ***F-plazmidinə***, yaxud ***F-amilinə*** (ingiliscə, *fertility* – nəsilvermə) malik olmalıdır, bu hüceyrə  $F^+$  adlanır. Resipient hüceyrədə bu amil olmadığından o,  $F^-$  kimi işarə edilir.
- Konyuqasiya prosesində  $F$ -amil donor xromosomundan asılı olmadan demək olar ki, bütün hallarda resipient hüceyrəyə ötürülür.
- $F$ -amil malik olduğu hüceyrədə cinsi, yaxud konyuqativ pililərin ( $F$ -pili, seks-pili) əmələ gəlməsini kodlaşdıran genlərə malik olur.
- Konyuqasiyadan sonra resipient hüceyrə  $F^+$ -hüceyrəyə çevrilir ki, bu da  $F$ -amili digər  $F^-$ -hüceyrələrə ötürə bilir.

# F<sup>+</sup> hücyrə



# Hfr-ştammlar

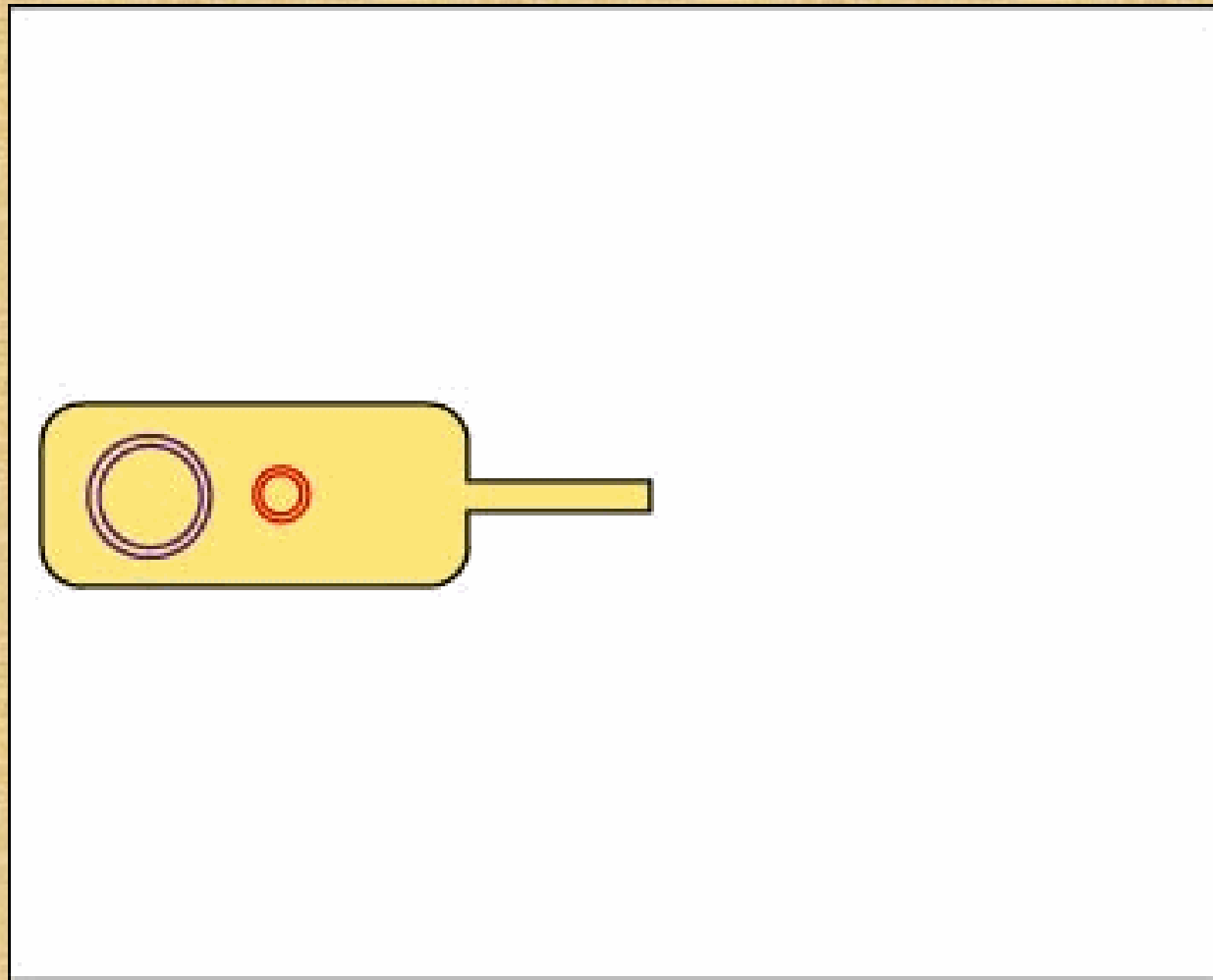
F-plazmid bakteriya xromosomuna integrasiya etdikdə yüksək rekombinasiya qabiliyyətinə malik və **Hfr** (ingiliscə, *high frequency of recombinations* – yüksək rekombinasiya tezliyi) kimi işarə edilən ştammlar əmələ gəlir



## Hfr-ştammla F<sup>-</sup> hüceyrə arasında konyuqasiya

- Hfr-ştammla F<sup>-</sup> hüceyrə arasında konyuqasiya prosesində F-amil bir qayda olaraq ötürülmür, bakteriya xromosomları isə yüksək tezliklə ötürülür.
- Beləliklə, bu cür konyuqasiyadan sonra ***resipient yenə də F<sup>-</sup> hüceyrə olaraq qalır.***
- ***Hfr-konyuqasiya*** zamanı xromosom DNT replikasiya olunur, nəticədə əmələ gəlmiş DNT surətinin bir zənciri resipient F<sup>-</sup> hüceyrəyə ötürülür, beləliklə, donor hüceyrə özünün genetik sabitliyini saxlayır.

## Hfr-ştammla F<sup>-</sup> hüceyrə arasında konyuqasiya



# Virusların genetikası

## Virus genomunun xüsusiyyətləri

- Virusların genomu ancaq bir nuklein turşusundan - ya DNT, ya da RNT-dən təşkil olunur;
- Digər orqanizmlərdə genom DNT-dən ibarət olduğu halda, viruslarda genom rolunu həm də RNT oynayır (RNT tərkibli viruslarda);
- DNT tərkibli virusların genomu ikisaplı, seqmentləşməyən DNT-dən ibarət olub, infeksiya xassəyə malikdir (*Poxvirus* və *Hepadnavirus* cinsləri istisnadır, belə ki, onların DNT-dəki zəncirlər müxtəlif uzunluqlara malikdir);
- Reoviruslardan və retroviruslardan başqa əksər RNT tərkibli virusların genomu təkşaplıdır;
- RNT tərkibli virusların genomu seqmentləşmiş (fragmentlərə ayrılmış), yaxud seqmentləşməmiş ola bilər;
- Pozitiv genomlu (+RNT) virusların genomu infeksiya xassəyə malikdir;
- Negativ genomlu (-RNT) virusların genomu infeksiya xassəyə malik deyil;

# Viruslarda dəyişkənliyin növləri

- **Modifikasiya**
- **Mutasiya**
  - *Fenotipik təzahürü olmayan (neytral),*
  - *Fenotipik təzahürlərə malik mutasiyalar*
    - *letal,*
    - *şərti-letal - temperatura həssas mutantların (ts-mutantlar)*
  - *Virusların infeksiyon spektrinin artması*
  - *Virusların antivirus preparatlarına davamlılığı*

## Viruslar arasında genetik qarşılıqlı münasibətlər

- Həsas hüceyrəyə bir neçə virus eyni zamanda daxil olarkən reproduksiya prosesində onlar arasında müəyyən qarşılıqlı münasibətlər labüddür.
- **Genetik rekombinasiya** iki və daha çox virus arasında ayrı-ayrı genlərin mübadiləsindən ibarətdir. Ən çox DNT tərkibli viruslarda müşahidə edilir, nəticədə iki və daha çox valideyin genlərinə malik olan rekombinant viruslar əmələ gəlir.
- **Genetik reaktivasiya** müxtəlif genləri qeyri-aktiv vəziyyətdə olan iki qohum virus arasında baş verir. Rekombinasiya nəticəsində əmələ gələn viruslarda genlər aktiv vəziyyətə keçir, yəni genlərin yenidən aktivləşməsi (reaktivasiyası) baş verir.

## Viruslar arasında qeyri-genetik qarşılıqlı münasibətlər

- ***Komplementasiya*** - bir virusun genomu ilə kodlaşdırılan zülal digər virusun reproduksiyasını təmin edir. Komplementasiya ayrı-ayrılıqda reproduksiya oluna bilməyən iki qüsurlu virus arasında müşahidə edilir, nəticədə bu virusların biri və ya hər ikisi reproduksiya olunur.
- ***Fenotipik qarışma*** - həssas hüceyrənin iki müxtəlif virusla yoluxması hallarında bəzən bir virus nəslə hər iki valideyin virusun fenotipik əlamətlərinə malik olur.
- ***Fenotipik maskalanma*** - bir virusun genomu digər bir virusun kapsid qışası ilə əhatə olunur, nəticədə ***psevdotiplər*** əmələ gəlir.

# Gen mühəndisliyi

## Gen mühəndisliyi

- Gen mühəndisliyinin əsasında nukleotid ardıcılıqlarına parçaladıqdan sonra DNT-nin prokariot və eukariot hüceyrələrə köçürülməsi durur.
- Nəticədə əmlə gəlmiş belə hüceyrələr – **hibridlər** yad gen fraqmentlərinə malik olmaqla köçürülmüş genin ekspressiyasını təmin edir.
- Gen mühəndisliyinin son məqsədlərindən biri müəyyən genin kodlaşdırdığı məhsulun və ya əlamətin resipient orqanizmdə təmin edilməsindən ibarətdir.



## Gen mühəndisliyi (genin əldə edilməsi)

- Bunun üçün əvvəlcə həmin məhsulu, yaxud əlaməti kodlaşdıran gen (DNT molekulu) əldə edilir, yaxud sintez edilir. Bundan sonra **restriktaza** adlanan fermentlərdən istifadə edərək DNT molekulunu fragmentlərə parçalayırlar. Bu ferment endonukleazalara aid olub, DNT molekulunu ancaq müəyyən yerlərdən parçalamaq qabiliyyətinə malikdir.
- Restriktazaların təsirindən alınmış DNT molekulu fragmentləri **restriktlər** adlanır. Lazım gəldikdə restriktlərin uc hissələrini **DNT-liqazalar** vasitəsilə birləşdirmək də mümkündür.

## Gen mühəndisliyi (genin köçürülməsi)

- DNT-fraqmentlərini vektora birləşdirirlər. **Vektor** yad DNT fraqmentini resipient hüceyrəyə keçirən agentə deyilir.
- Vektor kimi ən çox plazmidlərdən, faqlardan, yaxud da onların kombinasiyasından – ***kosmid*** və ***fazmidlərdən*** istifadə edilir.
- Rekombinant DNT-ni (rDNT) vektor vasitəsilə resipient hüceyrəyə köçürmək ***üçün transformasiya, transfeksiya və mikroinyeksiya*** üsulları tətbiq edilir.

## Gen mühəndisliyi (genin köçürülməsi)

- Təbii **transformasiya** vasitəsilə rDNT *Bacillus subtilis*, *Streptococcus pneumoniae* və *E.coli*-nin bəzi ştammlarına köçürülə bilər.
- rDNT-nin prokariot və eukariot hüceyrələrə faq vasitəsilə köçürülməsi **transfeksiya** adlanır. Bəzi hallarda eukariot hüceyrələrini vektor virusla yoluxdururlar. Bu halda vektor kimi ən çox polioma və SV-40 viruslarından istifadə edilir.
- **Mikroinyeksiya** üsulu vasitəsilə DNT molekulunu, həmçinin rDNT-ni heyvan və bitkilərin kultivasiya edilən hüceyrələrinə şüşə mikroignələrdən istifadə etməklə köçürürlər.
- rDNT-ni resipient hüceyrələrə **liposomlar** vasitəsilə də köçürmək olar. Liposomlar fosfatidilserin və xolesterinin bərabər qarışığı əsasında hazırlanır. rDNT və liposom qarışığını ultrasəsle işləyir, sonra isə onu resipient hüceyrə ilə birlikdə inkubasiya edirlər.

## Gen mühəndisliyi (son məhsulun əldə edilməsi)

- rDNT-ni ***permissiv hüceyrələr*** (ingiliscə, *permission* – icazə, imkan vermə) adlandırılan resipient hüceyrələrə köçürürlər. Bu hüceyrələr elə hüceyrələdirlər ki, köçürülən rDNT parçalanmadan həmin hüceyrənin tərkibində qalır və vektorun replikasiyası mümkün olur, başqa sözlə rDNT-nin ekspressiyası müşahidə olunur.
- Gen mühəndisliyində prokariotlardan *E.coli*, *B.subtilis*, eukariotlardan isə *Saccharomyces cerevisiae* maya göbələkləri daha çox istifadə edilir.
- Hazırda rDNT-də müvafiq genlərin ekspressiyası əsasında insulin, somatotrop hormon, interferonlar, interleykinlər və s. istehsal edən bakteriya və maya göbələkləri ştammlarının superprodusientləri alınmış və biotexnologiyada istifadə edilir.

## Gen mühəndisliyinin müasir imkanları

- rDNT-nin heyvanların rüşeym hüceyrələrinə (yaxud yumurtahüceyrəyə) mikroinyeksiyası yolu ilə **transgen heyvanlar** əldə etmək mümkün olmuşdur. Belə orqanizmlərin genomunun tərkibində donorun müəyyən genlərinin olması hesabına onlar yeni əlamətlər qazanırlar.
- Eyni qayda ilə fitopatogen mikroorqanizmlərə, soyuğa və s. amillərə davamlı xüsusiyyətlərə malik **transgen bitkilər** də alınmışdır. Bəzi mikroorqanizmlərin immunodominant antigenlərinin genlərini bitkilərə köçürməklə tərkibində müəyyən «vaksinlər» olan meyvə və yerkökü sortları alınmışdır.
- Son dövrdə genetikanın uğurlarından biri də **genetik klonun**, yəni **genetik surətlərinin** yaradılmasıdır. Genetik klon ilk dəfə keçən əsrin sonlarında Şotland alimləri Yan Velhmut və Ken Kembpell tərəfindən yaradılmışdır.

# İnsan geninə malik siçan



## Genetik metodların diaqnostikada tətbiqi

- Zəncirvari polimeraza reaksiyası
- Molekulyar hibridləşdirmə üsulu
- Restriksion analiz
- Sekvenləşdirmə üsulu

# Kimyəvi terapiyanın əsasları

- Yoluxucu xəstəliklərin kimyəvi terapevtik preparatlarla müalicəsi ***kimyəvi terapiya*** adlanır.
- Bu preparatların təsiri xəstəliyin ayrı-ayrı simptomlarına qarş deyil, yalnız onu törədən etioloji amilə qarş yönəldiyindən onları ***etiotrop preparatlar*** da adlandırırlar.

## Paul Erlix kimyəvi terapiyanın banisidir

- **P.Erlixin reseptorlar nəzəriyyəsi.** P.Erlix 1885-ci ildə müəyyən etdi ki, kimyəvi maddələrin xəstəlik törədici mikroblara təsiri sonuncularda olan spesifik reseptorlarla əlaqədardır.
- Kimyəvi terapiyanın əsas prinsiplərindən biri P.Erlixin «**sehrli güllə**» **ideyası** idi. Bu, «canlıyı canlıda» məhv etmək, yəni törədiciyi məhv edərkən sahib orqanizmə zərər yetirməmək prinsipindən ibarət idi.
- **Kimyəvi terapevtik indeks** - preparatın törədiciyi öldürə biləcək minimal terapevtik dozasının, orqanizmin davam gətirə biləcəyi ən böyük dozasına olan nisbətini ifadə edən bu indeks müasir dövrdə də kimyəvi terapevtik preparatların qiymətləndirilməsi üçün istifadə edilir.

## Kimyəvi terapeutik preparatlar

- Hazırda antimikrob aktivliyə malik olan minlərlə kimyəvi birləşmələr məlumdur ki, onların yalnız bəziləri kimyəvi terapeutik vasitə kimi istifadə olunur.
- Kimyəvi terapeutik preparatların təsir göstərə biləcəyi mikroorqanizm qrupları onların ***aktivlik spektrini*** müəyyənləşdirir.
- Hansı mikroba təsir göstərməsindən asılı olaraq ***antibakterial, göbələk əleyhinə, ibtidailər əleyhinə, virus əleyhinə və s. antimikrob preparatlar*** ayırd edilir.

# Təsir spektri

- ***Təsir spektrinə*** görə məhdud və geniş təsir spektrli preparatlar ayrılır.
- ***Məhdud təsir spektrli*** preparatlar yalnız bakteriyaların azsaylı növlərinə, ya qram müsbət, ya da qram mənfi bakteriyalara münasibətdə aktivlik göstərilir.
- ***Geniş təsir spektrli*** preparatlar isə həm qram müsbət, həm də qram mənfi bakteriyaların kifayət qədər çoxsaylı növlərinin nümayəndələrinə qarşı aktivlik göstərilir.

## Təsir tipi

**Təsir tipinə** görə kimyəvi preparatlar:

- ***mikrobosid*** (bakterisid, funqisid və s.) və
- ***mikrobostatik*** (bakteriostatik, funqostatik və s.) təsirli ola bilər.
- Birinci qrupdan olan preparatlar mikroorqanizmləri məhv etməklə, ikincilər isə mikrobların inkişafını və çoxalmasını ləngitməklə təsir göstərirlər.

## Alınma üsulu

Alınma üsulundan asılı olaraq antimikrob kimyəvi terapevtik preparatlar iki əsas qrupa bölünür:

- **sintetik kimyəvi preparatlar** - əsasən kimyəvi sintez üsulu ilə əldə edilir;
- **antibiotiklər** - əsasən təbii mənşəli olur, bəzən sintez və yarım sintez üsulu ilə əldə edilir.

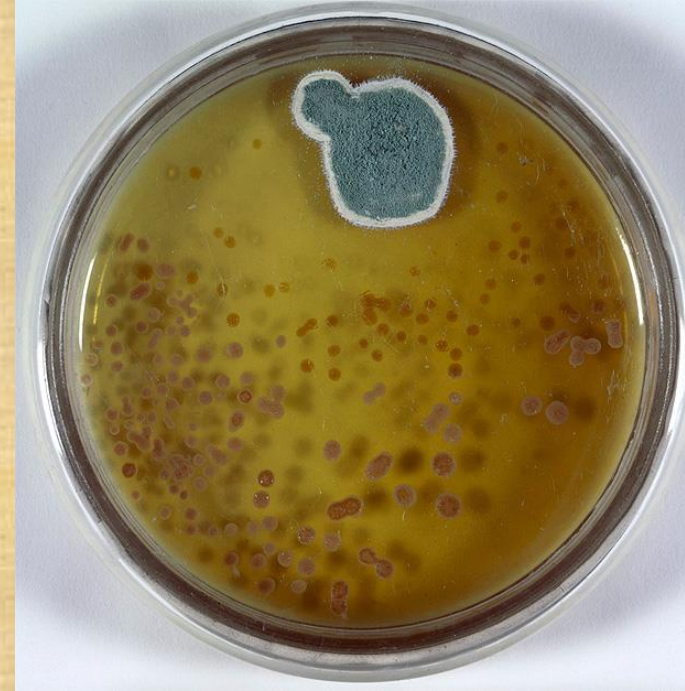
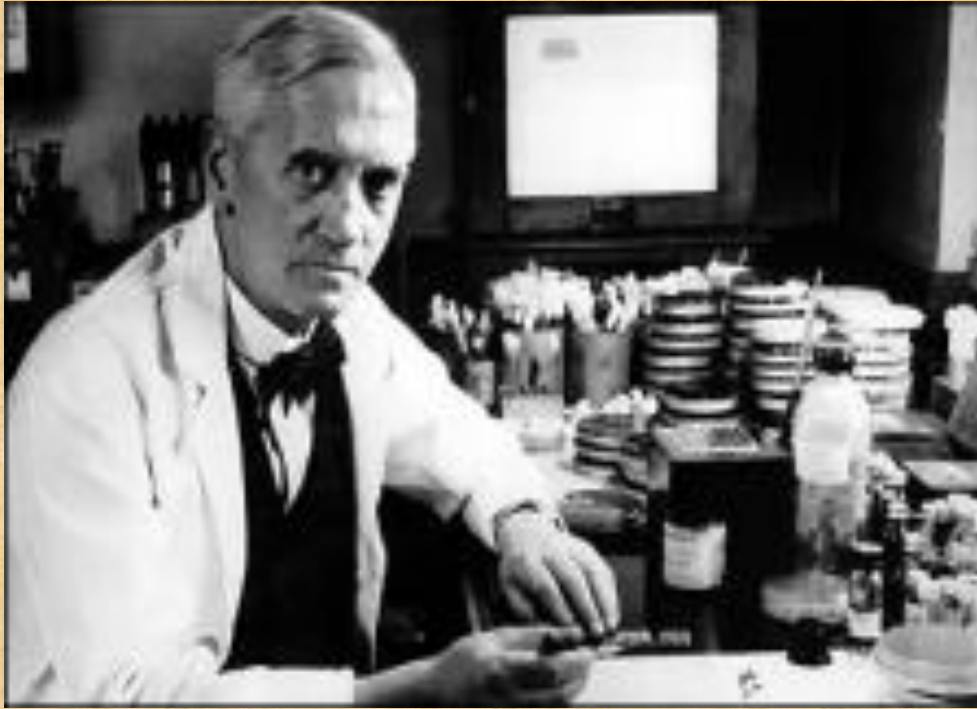
# Sintetik kimyəvi-terapevtik preparatların əsas qrupları

- **Sulfanilamidlər** (streptosid, sulfadimezin, sulfadimetoksin və s.)
- **Antimetabolitlər** - nikotin turşusunun hidrazidləri (izoniazid, ftivazid, tubazid və s.)
- **Xinolon qrupundan** olan preparatlar - nalidiksin turşusu (neviqramon), ofloksasin, siprofloksasin, norfloksasin və s.
- **Nitroimidazol törəmələri** (metronidazol, ornidazol və s)
- **8-oksixinolin törəmələri** (5-nitroksolin, xinozol, intestopan və s.)
- **Nitrofuran törəmələri** (furasilin, furazolidon, furagin və s.)
- **Imidazol törəmələri** (ketokonazol, mikonazol, klotrimazol və s.)
- **Triazol törəmələri** (flukonazol)

# Antibiotiklər

- Antaqonizmin ən çox yayılmış forması mikroorqanizmlər tərəfindən ***antibiotiklər*** (yunanca, *anti* - əksinə, *bios*-həyat) adlanan maddələrin ifrazıdır.
- Bu maddələr çox kiçik konsentrasiyalarda digər mikroorqanizmlərin inkişafını dayandırır.
- «**Antibiotik**» termini elmə ilk dəfə 1942-ci ildə S.Vaksman tərəfindən daxil edilmişdir. Onun təbirincə ***antibiotiklər - müxtəlif mikroorqanizmlərin ifraz etdiyi və müəyyən bakteriyaların inkişafını dayandıran, yaxud onların məhvina səbəb olan maddələrdir.***

## Antibiotiklərin kəşfi



1929-cu ildə ingilis mikrobioloqu **Aleksandr Fleming** təcrübə apararkən Petri kasasındakı qidalı mühitin səthində təsadüfən inkişaf etmiş kif göbələyinin (*Penicillium notatum*) kulturası ətrafında qızılı stafilokok koloniyalarının lizisini müşahidə etmişdir.

# Antibiotiklərin alınması

- Mikroorqanizmlərin kultivasiyası müddətində onlar qidalı mühitə ifraz olunur və qidalı mühitlərin tərkibindən kimyəvi yolla ayırmaqla əldə edilir.
- Bəzi hallarda antibiotikləri yarımsintez və sintez yolu ilə də əldə edirlər. Beləliklə antibiotiklərin alınmasının üç əsas üsulu mövcuddur:
  - ***Biosintez üsulu***
  - ***Yarımsintez üsulu***
  - ***Kimyəvi sintez üsulu***

# Antibiotiklərin təsnifatı

## Mənşəyinə görə:

- ***Mikrob mənşəli antibiotiklər*** aşağıdakı qruplara bölünür:
  - Bakteriya mənşəli antibiotiklər (polimiksin, qramisidin və s.);
  - Aktinomiset mənşəli antibiotiklər (streptomisin, tetrasiklin, xloramfenikol və s.);
  - Göbələk mənşəli antibiotiklər (penisillinlər, sefalosporinlər və s.);
- ***Bitki mənşəli antibiotiklər*** (fitonsidlər)
- ***Heyvan mənşəli antibiotiklər*** (lizosim, interferon və s.)

# Antibiotiklərin təsnifatı

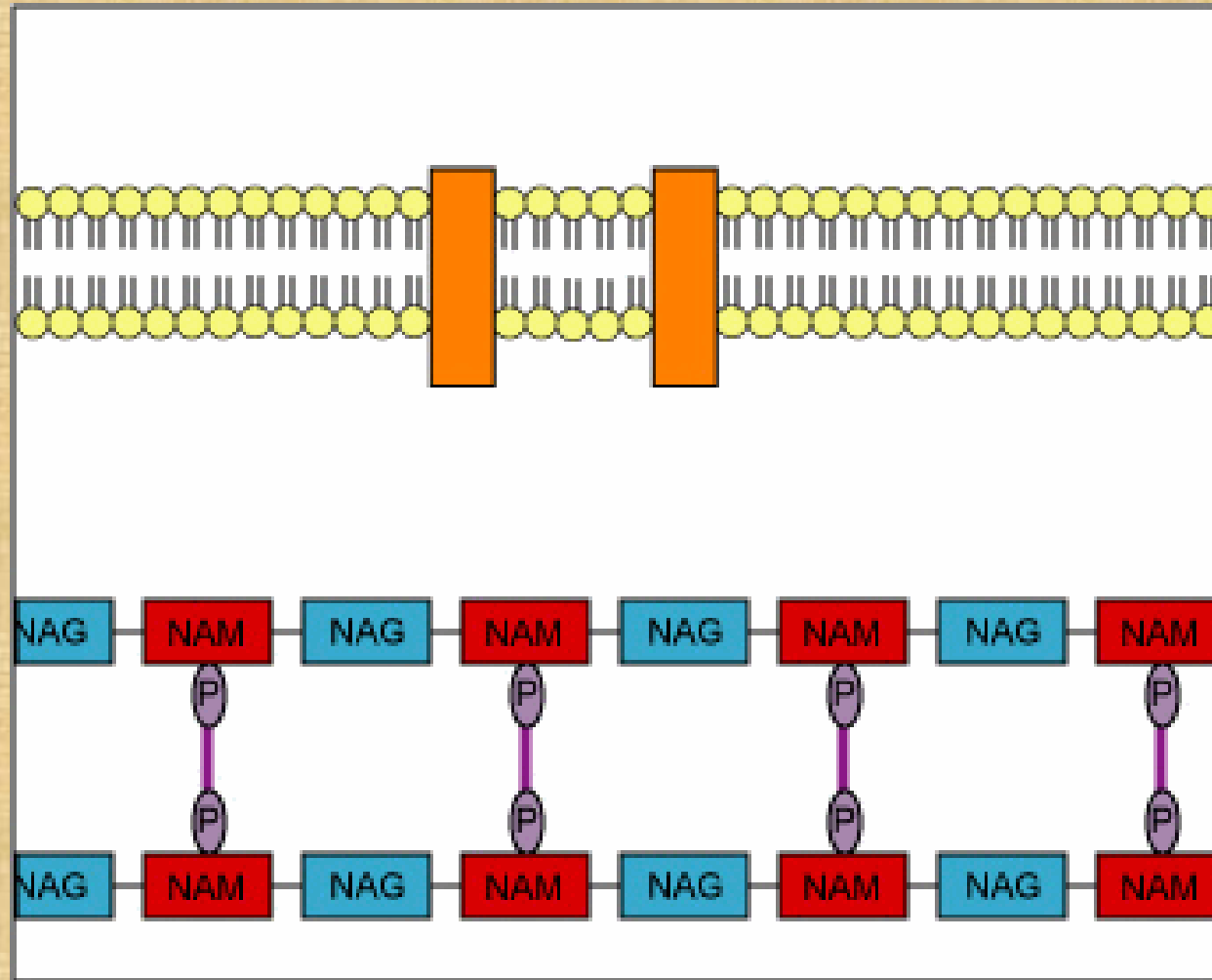
## Kimyəvi tərkibinə görə:

- **beta-laktam antibiotiklər** (penisillinlər, sefalosporinlər, karbapenemlər, monobaktamlar)
- **makrolidlər** (eritromisin, spiramisin, klaritromisin və s.)
- **azalidlər** (azitromisin)
- **tetrasiklinlər** (tetrasiklin, doksisisiklin)
- **aminoqlikozidlər** (streptomisin, kanamisin, gentamisin)
- **levomisetin** (xloramfenikol)
- **qlikopeptidlər** (vankomisin və s.)
- **qlikopeptidlər** (vankomisin və s.)
- **rifamisinlər** (rifampisin)
- **siklik polipeptidlər** (polimiksinlər, basitrasinlər)
- **polienlər** (nistatin, levorin, amfoterisin B və s.)

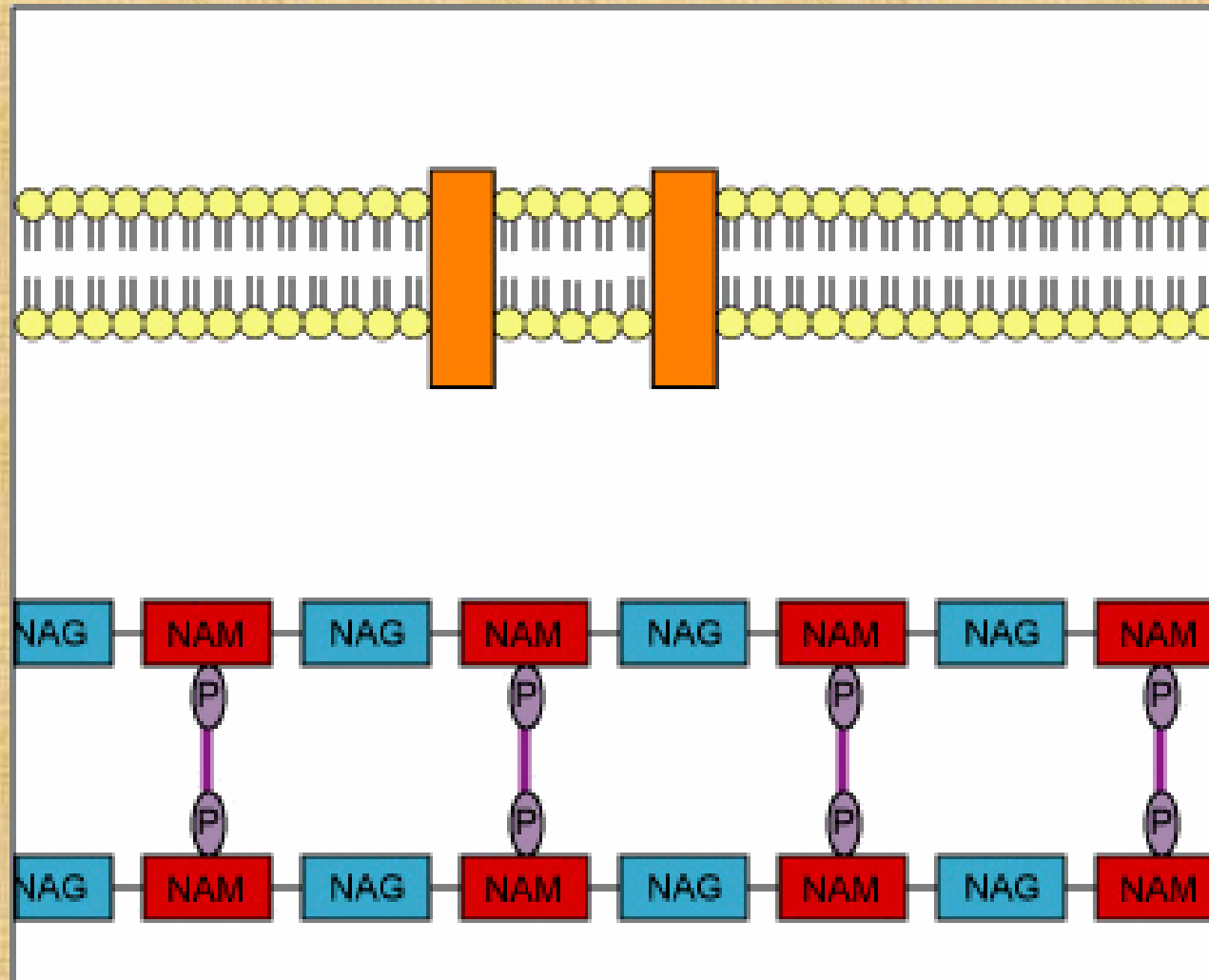
## Antibiotiklərin antimikrob təsirinin mexanizmləri

- **Hüceyrə divarı sintezinin inhibitorları (antipeptidoqlıkan antibiotiklər).** Beta-laktam antibiotiklər (penisillinlər və sefalosporinlər), qlikopeptid antibiotiklər (vankomisin və teykoplanin)
- **Zülal sintezinin inhibitorları (antiribosomal antibiotiklər)** Aminoqlikozidlər və terasiklinlər ribosomların 30S-subkomponentləri ilə, makrolidlər, xloramfenikol və linkozamidlər isə 50S-subvahidləri ilə birləşir, nəticədə bakteriya hüceyrələrində zülal sintezi dayanır.
- **Nuklein turşuları sintezinin inhibitorları** - rifamisinlər (rifampisin) RNT-polimerazaya birləşərək transkripsiya prosesini blokada edir, yəni məlumat RNT-nin sintezini dayandırır.
- **Sitoplazmatik membranın keçiriciliyinə təsir göstərən antibiotiklər (membranotrop antibiotiklər)** - polipeptidlər (polimiksinlər), polien antibiotikləri (nistatin, levorin, amfoterisin B və s.)

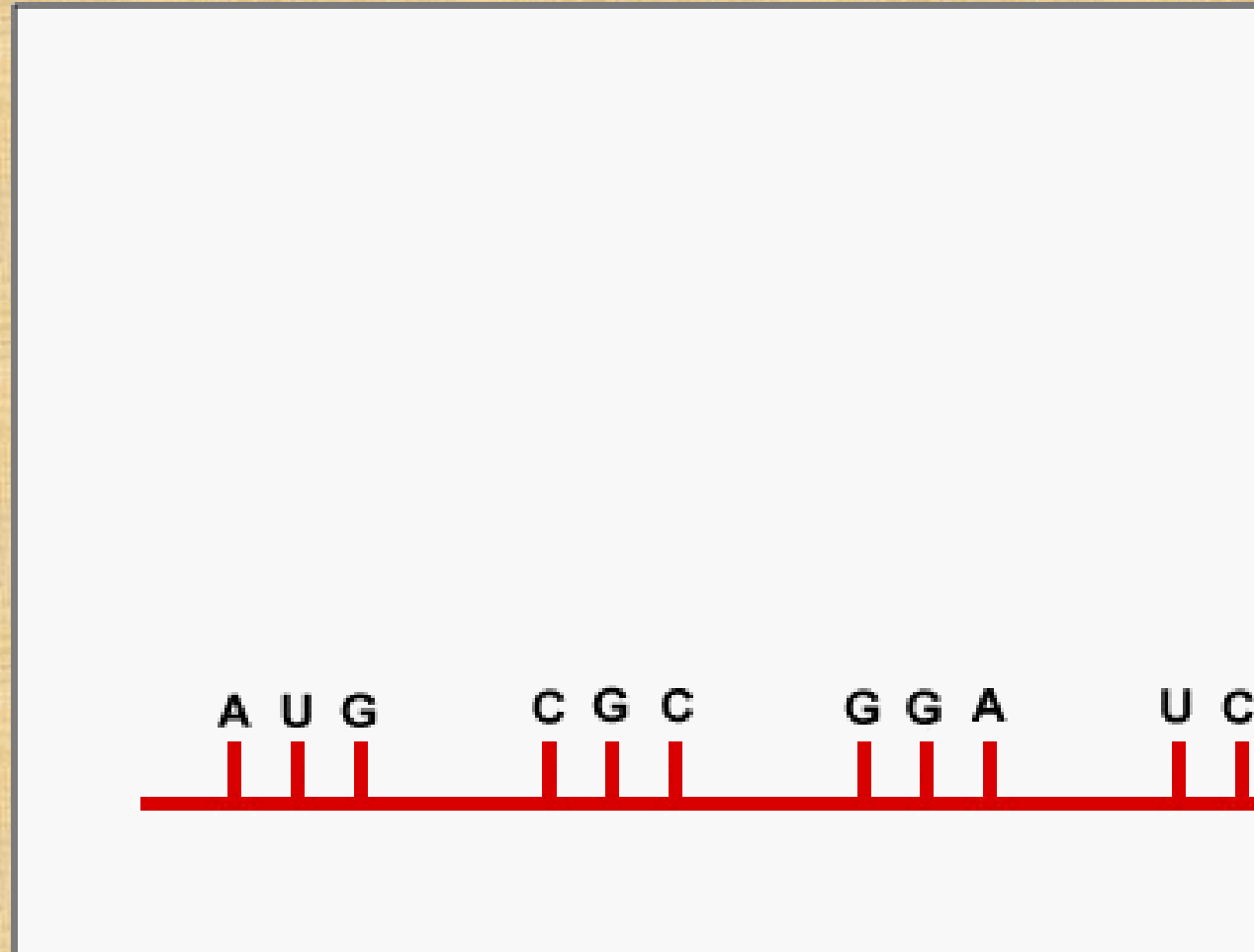
## Hüceyrə divarında peptidoqlikanın sintezi



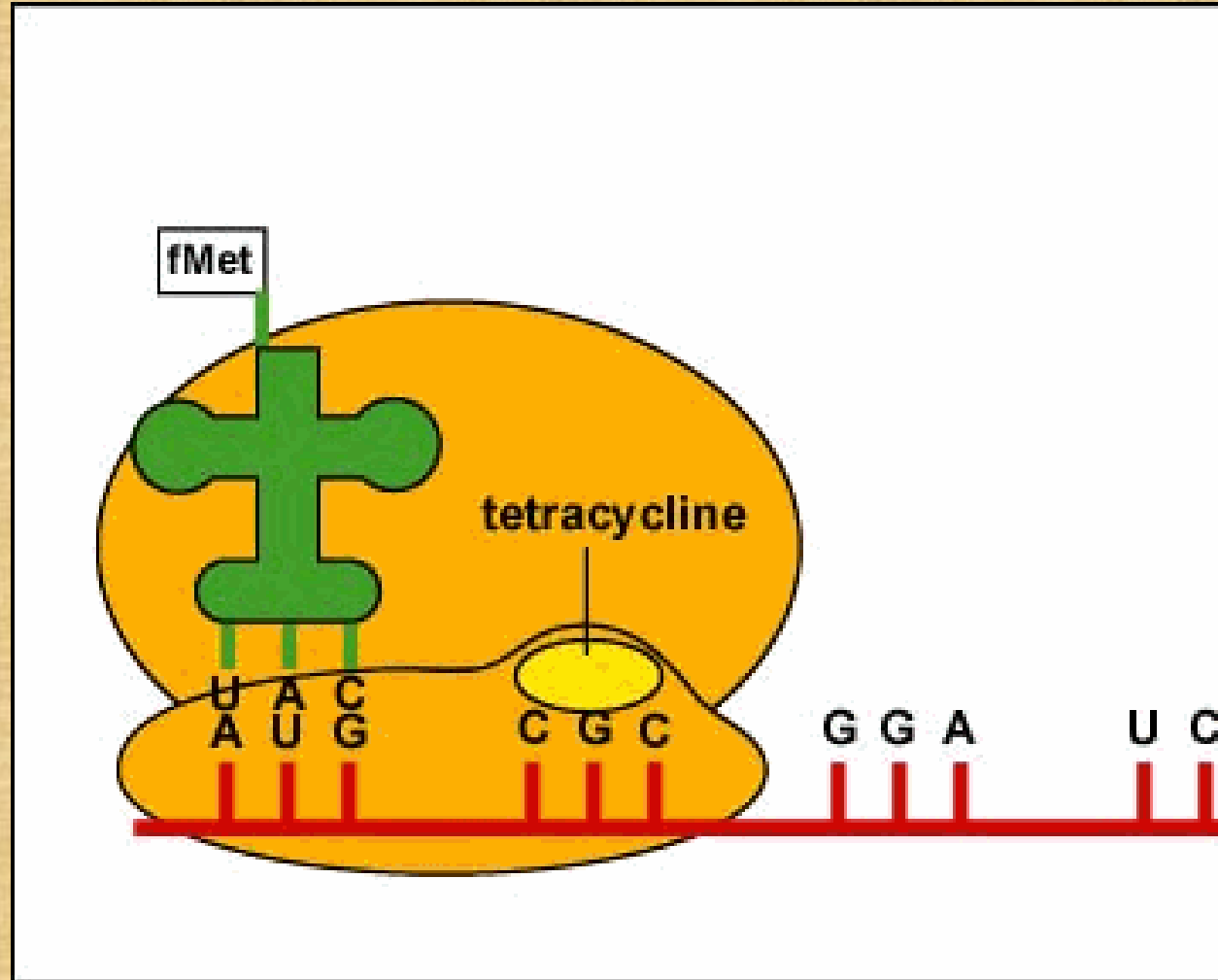
## Hüceyrə divarında peptidoqlikan sintezinin penisillinlə inhibisiyası



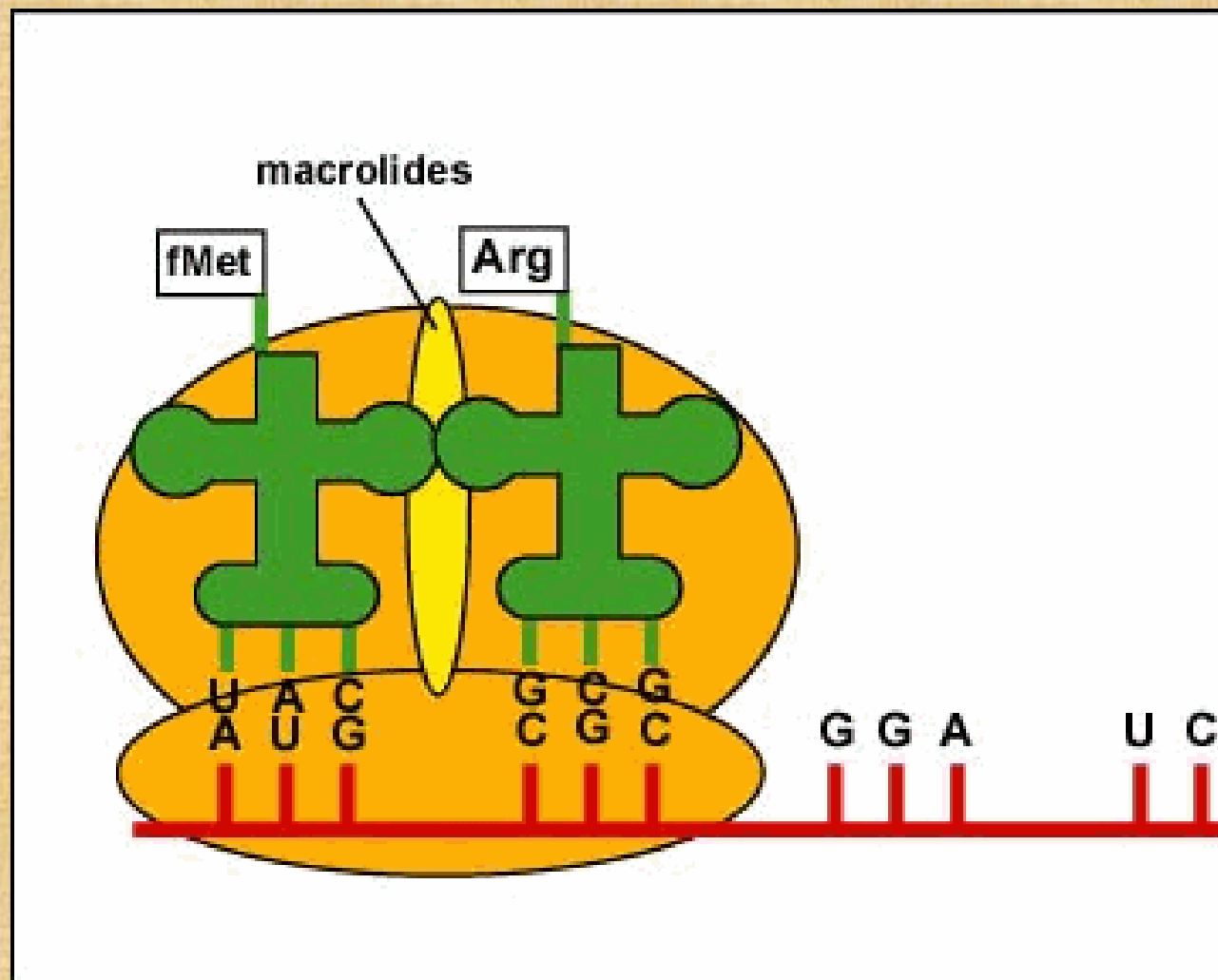
**Aminoqlikozidlər ribosomların 30S-subkomponentləri ilə birləşək bakteriya hüceyrələrində zülal sintezini dayandırır**



**Tetrasiklinlər ribosomların 30S-subkomponentləri ilə birləşək bakteriya hüceyrələrində zülal sintezini dayandırır**



**Makrolidlər ribosomların 50S-subkomponentləri ilə birləşək bakteriya hüceyrələrində zülal sintezini dayandırır**



# Mikroorqanizmlərin antibiotiklərə davamlılığı və onun mexanizmləri

Antibiotiklərə davamlılıq təbii və qazanılmış olmaqla iki cür olur.

- **Təbii davamlılıq** mikroorqanizmlərin struktur və bioloji xüsusiyyətləri ilə əlaqədardır.
- **Qazanılmış davamlılıq** mikroorqanizmlərin xarici mühit şəraitinə uyğunlaşması ilə əlaqədardır və antibiotiklərin təsiri nəticəsində baş verir.
  - *Hüceyrə divarının antimikrob agent üçün keçiriciliyinin azalması və onun hüceyrədaxili hədəflərə daşınmasının pozulması*
  - *Antimikrob agentin hüceyrədən çıxarılmasının sürətləndirilməsi.*
  - *Antimikrob təsir hədəfinin modifikasiyası*
  - *Antimikrob agentin inaktivləşdirilməsi*

## Hüceyrə divarının antimikrob agent üçün keçiriciliyinin azalması və onun hüceyrədaxili hədəflərə daşınmasının pozulması

- Dərman preparatlarının mikroorqanizmə daxil olması hüceyrə divarının təbiətindən asılıdır.
- Müxtəlif amillərin, məsələn, mutagen amillərindən təsirindən porinlərin strukturlarının dəyişilməsi onların keçiriciliyinin azalması ilə müşayiət olunur.
- Polisaxarid kapsuladan məhrum və lipopolisaxaridin miqdarı nisbətən az olan R-formalar əksər antibiotiklərə qarşı həssaslığı ilə fərqlənirlər.

## Antimikrob agentin hüceyrədən çıxarılmasının sürətləndirilməsi

- Bəzi bakterialar antibiotiklərin (məsələn, tetrasiklinin) hüceyrədən çıxarılmasını təmin edən daşıyıcı zülalların sintezini artırmaqla davamlılıq yaradırlar.

## Antimikrob təsir hədəfinin modifikasiyası

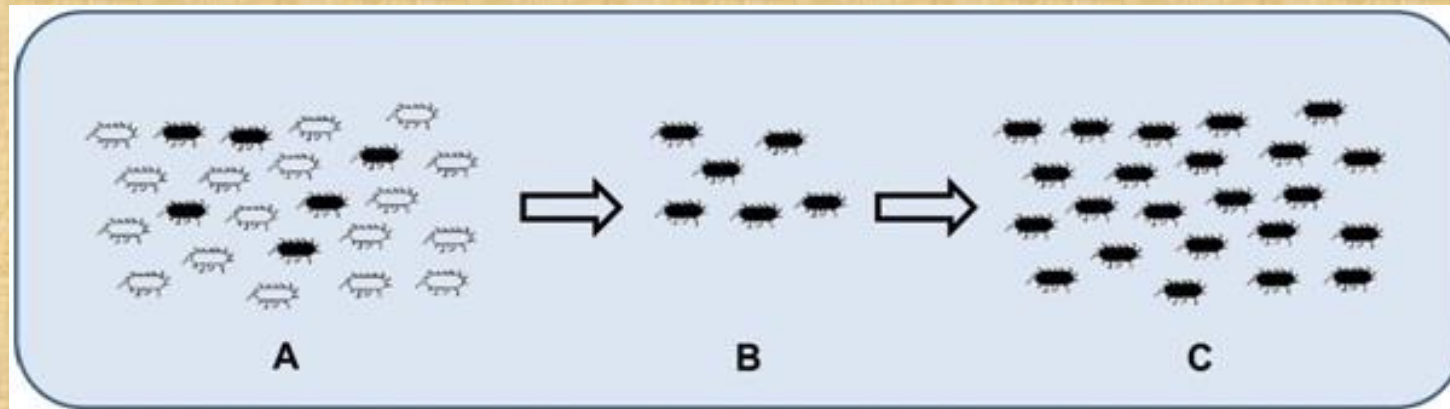
- Ribosomların 50S-subkomponentinin tərkibindəki RNT-nin (ribosom RNT-nin) metilləşdirilməsi makrolidlərə və linkozamidlərə qarşı davamlılığın əsas mexanizmlərindəndir.
- Cəmi iki adenin nukleotidinin metilləşdirilməsi göstərilən antibiotiklərin 50S- subkomponentləri ilə birləşməsinə mane olur. Bu prosesi kataliz edən fermentin – metilazanın sintezi R-plazmiddə kodlaşdırılmışdır.

## Antimikrob agentin inaktivləşdirilməsi

- Mikroorqanizmlərin dərman davamlılığının əsas mexanizmlərindəndir.
- Bəzi bakteriyalar antibiotikləri inaktivləşdirən xüsusi fermentlər sintez etmək xüsusiyyətinə malikdirlər.
- Bu fermentlər arasında penisillinlərin və sefalosporinlərin tərkibindəki beta-laktam həlqəsini qeyri-aktiv birləşmələr əmələ gətirməklə parçalayan ***beta-laktamaza*** (***penisillaza***) fermenti daha yaxşı öyrənilmişdir.
- Beta-laktamazaların sintezi R-plazmiddə kodlaşdırılmışdır.

# Antibiotiklərə davamlılığın genetik əsasları

- Antibiotiklərə davamlılıq əsasən rezistentlik genləri (r-genlər) ilə təmin olunur. Rezistentlik genlərinə malik plazmidlər ***R-plazmidlər***, yaxud ***R-faktor*** adlanır. Rezistentlik genləri ilk növbədə mikroorqanizmlərin dərman davamlılığını təmin edən fermentlərin (məsələn, beta-laktamaza və s.) sintezini kodlaşdırır.
- Antibiotiklər r-genlərinin əmələ gəlməsini induksiya etmir, yalnız bu genlərə malik ***mikrob populyasiyasının seleksiyasına*** səbəb olur

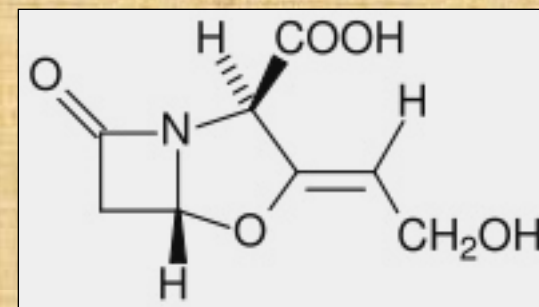


## Antibiotiklərə davamlılığın genetik əsasları

- Mikroorqanizmlərin antibiotiklərə davamlılığının təmin olunmasında mikrob populyasiyasında baş verən **mutasiyalar** da müəyyən rol oynayır.
- Məsələn, bəzi *S.aureus* ştammlarının metisillinə davamlılığı onlarda gen mutasiyaları ilə əlaqədardır ki, bunun nəticəsində beta-laktam antibiotikləri ilə birləşməyə qabil olmayan penisillinbirləşdirici zülalların sintezi kodlaşdırılır. Bu səbədən də, **metisillinə rezistent *S.aureus* (MRSA)** ştammları bütün beta-laktam antibiotiklərinə qarşı rezistent olurlar.

# Antibiotiklərə qarşı davamlılığın qarşısının alınma yolları

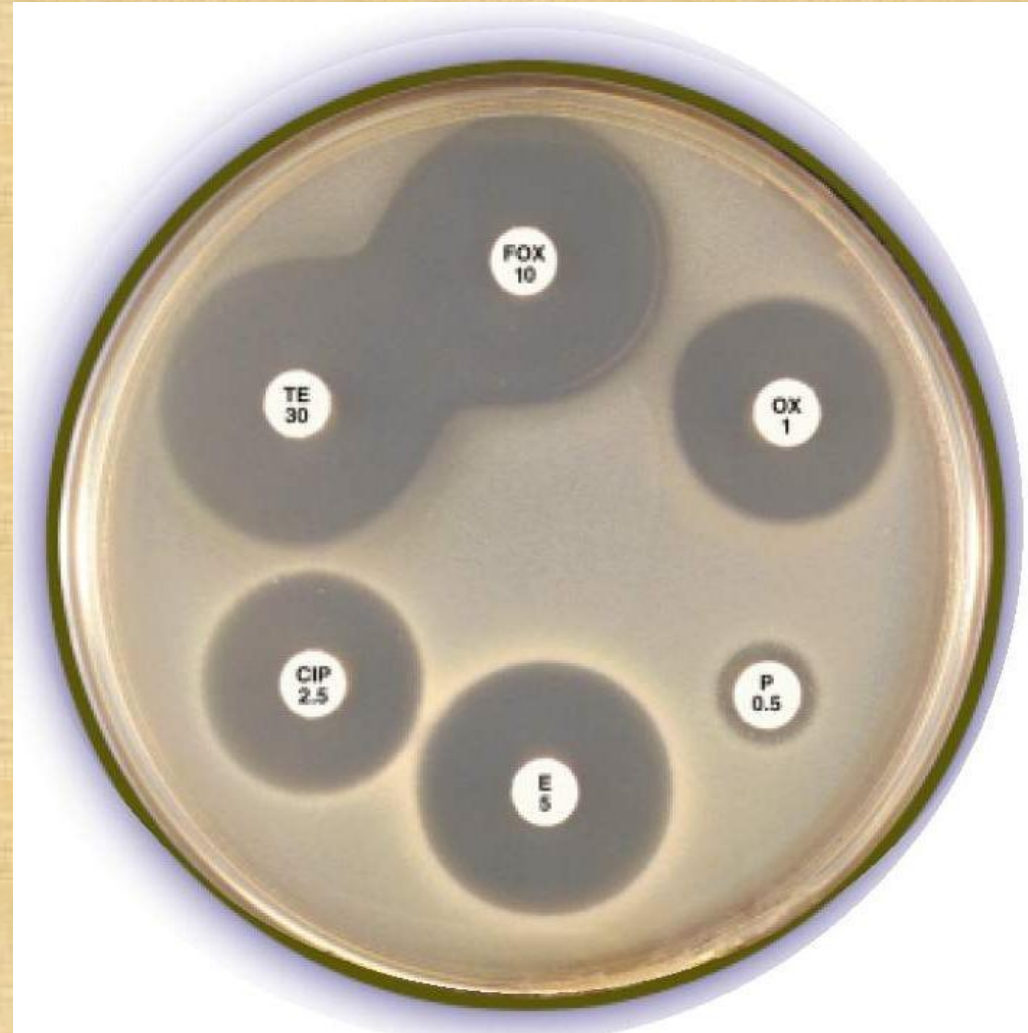
- antimikrob preparatların rəşional istifadəsi
- yeni antibiotiklərin sintezi
- bəzi antibiotiklərin ***beta-laktamaza fermentinin inhibitorları (sulbaktam və klavulan turşusu)*** ilə kombinasiya edilməsi:
  - bu maddələrin tərkibindəki beta-laktam həlqəsi beta-laktamazalarla birləşərək onları neytrallaşdırır, nəticədə bu fermentlərin beta-laktam antibiotiklərinə təsirinin qarşısı alınır.
  - ampisillininin sulbaktamla ( ampisid və s.), amoksisillinin isə klavulan turşusu ilə (auqmentin, amoksiklav və s.) kombinasiya edilmiş preparatları tibb praktikasında geniş tətbiq edilir



## Antibiotiklərə qarşı davamlılığın qarşısının alınma yolları

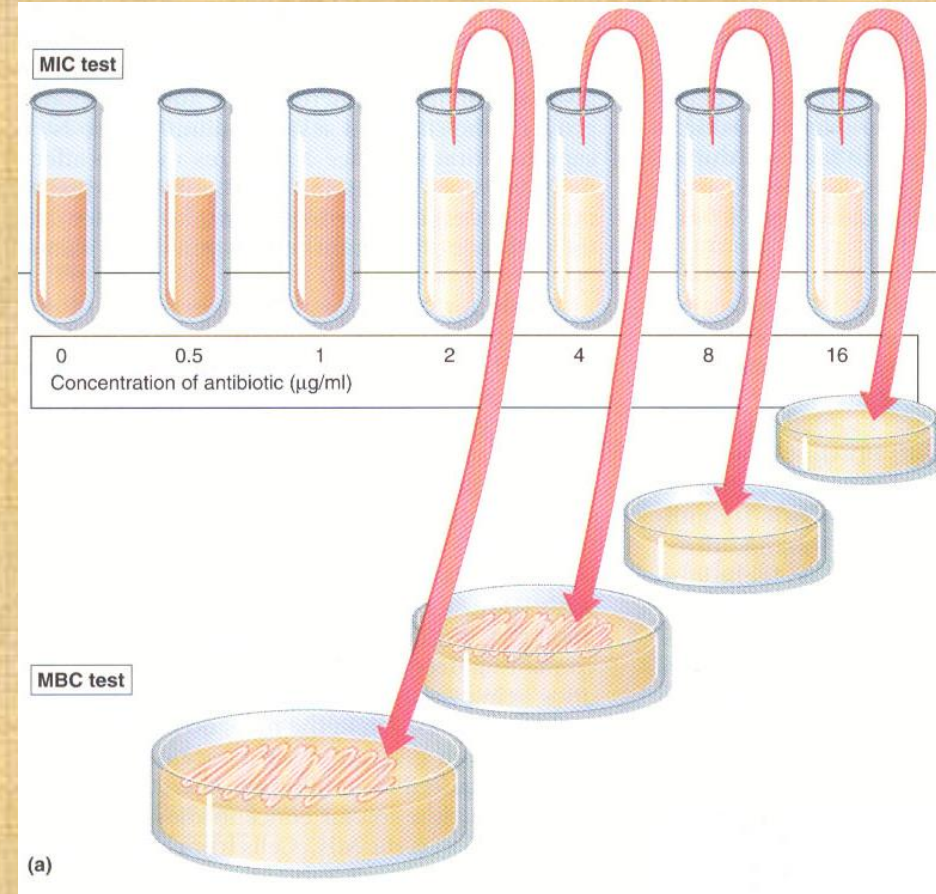
- Mikroorqanizmlərin antibiotiklərə davamlılığının qarşısının alınması üsullarından biri də müalicə zamanı **antibiotiklərə həssaslığın** nəzərə alınmasıdır.
- Bakteriyaların antibiotiklərə həssaslığını təyin etmək üçün keyfiyyət və kəmiyyət üsullarından istifadə edilir.
- **Keyfiyyət üsulu.** Disk-diffuziya üsulu (Kirbi-Bauer üsulu) daha çox tətbiq edilir.
- **Kəmiyyət üsulu** antibiotiklərin minimal inhibisiya və bakterisid konsentrasiyalarını təyin etməyə imkan verir.

## Disk-diffuziya üsulu



# Minimal inhibisiya konsentراسياسının ardıcıl durulaşa üsulu ilə təyini

Üsulun prinsipi  
antibiotikin müəyyən  
konsentراسiyaları əlavə  
edilmiş qidalı mühitdə  
mikroorqanizmlərin  
inkişafının dayanmasına  
 saslanır



# Minimal inhibisiya konsentrasiyasının aqarda diffuzuya usulu ilə təyini (E-test)



# **Antibiotiklərin təsirindən baş verə bilən fəsadlaşmalar və onların qarşısının alınma yolları**

- **Yüksək həssaslıq reaksiyaları - allergik reaksiyalar**
  - yüksək həssaslıq reaksiyalarının nəzərə alınması
- **Disbioz və disbakteriozlar**
  - uzunmüddətli istifadə zamanı antibiotiklərin göbələk əleyhinə preparatlarla kombinasiyası
  - uzunmüddətli istifadə zamanı normal mikroflora nümayəndələrindən – eubiotiklərdən istifadə
- **Toksik təsir**
  - əks göstərişlərin və əlavə təsirlərin nəzərə alınması

## Virus infeksiyalarının kimyəvi terapiyasının prinsipləri

- Təsir xarakterinə və klinik əhəmiyyətinə görə virus infeksiyalarının müalicəsi üçün tətbiq edilən preparatları aşağıdakı qruplara ayırmaq olar:
- **Etiotrop (antivirus) preparatlar;**
- **Patogenetik preparatlar (xəstəliyin inkişaf mexanizmlərinə təsir göstərən preparatlar);**
- **Simptomatik (xəstəliyin əlamətlərini aradan qaldıran preparatlar).**

# Etiotrop preparatlar

- Virus xəstəliklərinin müalicəsində istifadə edilən etiotrop preparatları bir neçə qrupa bölmək olar:
- **kimyəvi preparatlar**
- **interferonlar və onların induktorları**