MIRZO ULUG‘BEK NOMIDAGI
O‘ZBEKISTON MILLIY UNIVERSITETI

J.A.MUSAYEV, A.A.BEKMUXAMEDOV,
M.S.MIRAXMEDOV, I.T.YAKUBOV, S.G'.BOBOYEV

GENETIKA VA GENOMIKA ASOSLARI

O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI
OLIY TA’LIM, FAN VA INNOVATSIYA VAZIRLIGI

MIRZO ULUG‘BEK NOMIDAGI
O‘ZBEKISTON MILLIY UNIVERSITETI

J.A.MUSAEV, A.A.BEKMUXAMEDOV,
M.S.MIRAXMEDOV, I.T.YAKUBOV, S.G‘.BOBOYEV

GENETIKA VA GENOMIKA ASOSLARI

DARSLIK

Mirzo Ulug‘bek nomidagi O‘zbekiston Milliy universiteti tomonidan 60510100-Biologiya (turlari bo‘yicha), 60510100-Biologiya (matematik biologiya), 60710200- Biotexnologiya (tarmoqlar bo‘yicha) ta’lim yo‘nalishlari bo‘yicha ta’lim olayotgan talabalar uchun darslik sifatida tavsiya etilgan

Toshkent
“Ma’rifat”
2024

ation and
structure
medical
methods,
or their
nded for
ts.

1(075.8)
3.04ya73
G 34

siteti
nlari

ntligi
giya

KORLIK
GIKA
ARM

UO'K: 575.1(075.8)+577.21(075.8)
KBK: 28.04ya73
G 34

Musayev J.A., Bekmuxamedov A.A., Miraxmedov M.S., Yakubov I.T., Boboyev S.G'.Genetika va genomika asoslari. Darslik. –T.: "Ma'rifat", 2024. 516 bet.

Darslik 60510100 – Biologiya (turlari bo'yicha), 60510100 – Biologiya (matematik biologiya), 60710200 – Biotexnologiya (tarmoqlar bo'yicha) ta'lim yo'nalishlari o'quv rejasiga ko'ra tayyorlangan bo'lib, "Genetika va genomika asoslari" fanining qisqacha tarixi, maqsadi, vazifalari va yo'nalishlari, irsiylanish va irsiyat qonuniyatlari, irsiyatning xromosoma nazariyasi, irsiyatning molekulyar genetik asoslari, o'zgaruvchanlik va uning tiplari, populyatsion va evolyutsion genetika asoslari, odam genetikasi, tibbiyot genetikasi masalalari, gen tuzilishi va funksiyalari, epigenetika va epigenomika tushunchalari, tibbiyot genomikasi va farmakogenomika, gen va genomni sekvenslash usullari, bioinformatik va filogenetik ma'lumotlar bazalari va ularni tuzish dasturlari, gen va genomni tahrirlash usullari haqidagi asosiy masalalar yoritilgan. Mazkur darslikdan o'rta ta'lim o'quvchilari, talabalar, magistrantlar va doktorantlar foydalanishlari mumkin.

Данный учебник подготовлен в соответствии учебного плана образовательных направлений 60510100 - Биология (по видам), 60510100 - Биология (математическая биология), 60710200 - Биотехнология (по отраслям). В учебнике приводится краткая история, цель, задачи и направления предмета «Основы генетики и геномики», также рассматриваются - законы наследования и наследственности, хромосомная теория наследственности, молекулярно-генетические основы наследственности, изменчивость и ее виды, основы популяционной и эволюционной генетики, генетика человека, вопросы медицинской генетики, структура и функции генов, понятия о эпигенетике и эпигеномике, медицинская геномика и фармакогеномика, методы секвенирования гена и генома, биоинформационные и филогенетические базы данных и программы их составления, методы редактирования гена и генома.Учебник предназначен для учеников средних школ, студентов, магистрантов и докторантов.

This textbook has been prepared in accordance with the curriculum of educational areas 60510100-Biology (by type), 60510100-Biology (mathematical biology), 60710200-Biotechnology (by industry). The textbook provides a brief history, purpose, objectives and directions of the subject "Fundamentals of Genetiks and Genomics"; it also discusses the laws of inheritance and heredity, the chromosomal theory of heredity, the molecular

Genetik basis of heredity, variability and its types, the basis of population and evolutionary Genetiks, human Genetiks, issues of medical Genetiks, structure and function of genes, concepts of epiGenetiks and epigenomics, medical genomics and pharmacogenomics, gene and genome sequencing methods, bioinformational and phyloGenetik databases and programs for their compilation, methods of gene and genome editing. The textbook is intended for secondary school students, students, undergraduates and doctoral students.

UO'K: 575.1(075.8)+577.21(075.8)
KBK: 28.04ya73
G 34

Mas'ul muharrir:
Amanturdiyev I.G. – biologiya fanlari doktori, dotsent

Taqrizchilar:
B.X.Amanov – Toshkent viloyati Chirchiq davlat pedagogika universiteti **"Genetika va evolyutsion biologiya"** kafedrasi mudiri, biologiya fanlari doktori, professor

M.B.Yakubov – O'zbekiston Respublikasi Innovatsion rivojlanish agentligi qoshidagi Ilg'or texnologiyalar markazi yetakchi ilmiy xodimi, biologiya fanlari doktori

ISBN: 978-9910-665-23-3
© "Ma'rifat" nashriyoti, Toshkent, 2024 y.

DENOV TADBIRKORLIK VA PEDAGOGIKA INSTITUTI ARM
№ 33821

SO‘Z BOSHI

Bugungi kunda dunyoda va, shu jumladan, mamlakatimizda ham biologiya, kimyo va ekologiya kabi fanlarga alohida e’tibor qaratish va bu fanlarni rivojlantirish muhimligi ta’kidlanmoqda. Bu fanlarni chuqur o‘rganish va bu sohada zamonaviy tadqiqotlarni amalga oshirish asosida qator muammolarni hal etish imkoniyati yaratiladi. Tabiiy fanlarni rivojlantirish bo‘yicha mamlakatimiz rahbarining bir nechta qarorlari qabul qilinib, muhim vazifalar belgilab berilgan. Jumladan, O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2020 yil 12 avgustdagi PQ-4805-sonli “Kimyo va biologiya yo‘nalishlarida uzluksiz ta’lim sifatini va ilm-fan natijadorligini oshirish chora-tadbirlari to‘g‘risida”gi va 2020-yil 25 noyabrdagi PQ-4899-sonli “Biotexnologiyalarni rivojlantirish va mamlakatning biologik xavfsizligini ta’minlash tizimini takomillashtirish bo‘yicha kompleks chora-tadbirlar to‘g‘risida”gi qarorlarini keltirib o‘tish mumkin.

Biologiya sohasidagi fanlarni chuqur o‘zlashtirish, fan yutuqlaridan samarali foydalanish va yangi fan yutuqlarini kashf etish orqali epidemiologiya va tibbiyotdan evolyutsiya va sud tibbiyotigacha, organizmning to‘liq genetik tuzilishini ochish yuzasidan duch keladigan savollarga javob topish imkoniyati yaratiladi. Masalan, so‘nggi yillardagi katta yutuqlardan biri inson genomi loyihasi bo‘lib, ushu loyiha bo‘yicha dunyoda minglab olimlar o‘n uch yillik laboratoriya tadqiqotlari o‘tkazishgan va 3 milliard AQSh dollarini sarflashgan. AQShning sobiq prezidenti Bill Klinton genomlar nukleotid ketma-ketligi bo‘yicha kashfiyotlarni “insoniyat yaratgan eng muhim va ajoyib xarita” deb atagan. Hozirda inson genomi nukleotid ketma-ketligini aniqlash bir necha kun davom etadi va 1000 dollargacha turadi. Oddiy bakteriya va viruslarning genomlarini kaftingizga sig‘adigan qurilmada bir necha soat ichida “o‘qish” mumkindir.

Biologiya yo‘nalishidagi asosiy fanlardan biri bu “Genetika va genomika asoslari” fani hisoblanadi. Ushbu fan doirasida irsiyatning moddiy asoslari - xromosomalar, genlar, DNK va RNK molekulalarining struktura va funksiyalari, barcha tirik organizmlar uchun xos bo‘lgan irsiyat, irsiylanish va o‘zgaruvchanlik qonuniyatlari, belgi, xossa va xususiyatlarni nasldan-naslga berish qonuniyatlari, genetik tahlil usullari, tirik organizm genomlarini sekvenirlash, gen va genom darajasidagi yangi texnologiyalar bo‘yicha ma’lumotlar taqdim etiladi.

Ushbu darslik genetika va genomika fani va uning tez sur’atlar bilan kengayib borayotgan usullarini yoritib beradi. Muayyan mavzularni chuqurroq o‘rganmoqchi bo‘lganlar uchun har bir mavzu bo‘yicha qo‘shimcha kitoblar va qo‘llanmalar ro‘yxati kitobning oxirida ko‘rsatilgan.

I BO‘LIM. GENETIKA

I BOB. GENETIKA FANI, GEN, GENETIK XILMA-XILLIK

1-§. Genetika faniga kirish. Genetika fanining predmeti va vazifalari. Genetika fani tarmoqlarining klassifikatsiyasi

Buyuk chex olimi Gregor Mendel (1809-1882) o‘zining no‘xat o‘simligida olib borgan ko‘p yillik tajribalari natijasida biologiya tarixida birinchi bo‘lib irsiylanishning uchta fundamental qonunlarini kashf etdi. U genetikaning asosiy va eng samarali uslubi bo‘lgan – duragaylash yo‘li bilan irsiylanishni o‘rganish metodini yaratdi. Mendel tadqiqotlarining natijasi 1865-yilda chop etilgan bo‘lsa-da, uzoq vaqt u tan olinmadi. 1900-yilda X.De Friz Gollandiyada, K.Korrens Germaniyada va E.Chermak Avstriyada keng ko‘lamda har xil turga kiruvchi o‘simliklar (ko‘knor, makkajo‘xori, no‘xat va boshqalar) da Mendel kashf etgan irsiylanish qonunlarini takroran kashf etdilar. Bu adolatli olimlar taklifi bilan Mendel kashf etgan uchta irsiylanish qonunlari “Mendel qonunlari” deb atala boshlandi va ilmiy jamoatchilik tomonidan tan olindi. Shuning uchun ham 1900-yil biologiya tarixida genetika faniga asos solingan sana hisoblanadi. **Genetika** yunoncha **genesis** so‘zidan olingan bo‘lib “tug‘ilish”, “kelib chiqish” degan ma’noni bildiradi. “Genetika” atamasi fanga 1906-yilda V.Iogansen tomonidan kiritilgan.

Genetika fanining rivojlanish tarixida quyidagi asosiy bosqichlarni belgilash mumkin:

- Mendel va uning izdoshlari tomonidan irsiylanish va irsiyat qonunlarining kashf etilishi;
- T.Morganning xromosoma nazariyasining yaratilishi va uning rivojlanishi;
- mutatsiya nazariyasining yaratilishi va uning rivojlanishi;
- populyatsion genetika va evolyutsiyaning genetik asoslari sohasidagi tadqiqotlar;
- Molekulyar genetika yutuqlari va istiqboli;
- tibbiyot genetikasi asoslari;
- o‘simliklar, hayvonlar va mikroorganizmlar seleksiyasining genetik asoslari.

Mendelgacha bo‘lgan davrda o‘simlik, hayvon va odamlarda turli belgilarning ota-onadan kelgusi avlodlarga berilishiga oid bir qator dalillar yig‘ilgan edi. Masalan: nemis olimi I.G.Kelreyter (1733-1806) tamaki o‘simligi duragaylarini kuzatib, birinchi marta geterozis hodisasini tasvirladi. Tamaki navlari va turlarini har xil kombinatsiyada duragaylab, ularda ota-ona belgilarining rivojlanishini tekshirdi.

Ingliz olimi T.E.Nayt (1759-1838) no'xat o'simligi duragaylarini kuzatib, birinchi avlod duragaylari o'simliklari bir xil, ikkinchi avlod duragaylarning esa xilma-xil bo'lishligini ta'kidladi.

Fransuz olimi O.Sajre (1763-1851) o'simlik duragaylari avlodlarida ota-ona belgilari har xil variantda, qayta taqsimlanib xilma-xillik beradi degan xulosaga keldi.

Evolyutsion ta'limotning asoschisi Ch.Darvin irsiyat va o'zgaruvchanlik tabiiy tanlanish bilan birga organik olam evolyutsiyasining asosiy omillari ekanligini isbotladi.

G.Mendelga qadar bo'lgan tadqiqotchilar irsiylanish qonunlarini ochib bera olmadilar. Buning asosiy sabablari quyidagilar edi:

• ularning tajribalarida qo'llanilgan metodlar mukammal emas edi. Ular, birinchidan, belgilarning irsiylanishini o'rganishda "oddiydan murakkabga" prinsipiga amal qilmadilar, ikkinchidan, barcha belgilarning irsiylanishini bir yo'la o'rganishga harakat qilgan edilar. Uchinchidan, duragay avlodlardagi xilma-xillik, ya'ni belgilarning ajralishini o'rganganda, juda qulay bo'lgan matematik metoddan foydalanmaganlar.

• irsiyatning moddiy asosi - irsiyat omillari haqida oldinga surilgan farazlar ko'p jihatdan taxminlarga asoslangan bo'lib, maxsus genetik tajriba dalillari bilan tasdiqlanmagan edi.

Genetika tarixida irsiylanish qonunlarini dastavval Gregor Mendel (1822-1884) kashf etdi. Bu qonunlarning yaratilishida Mendelga muvaffaqiyat keltirgan omil, avvalo, o'z tajribalarida "oddiydan murakkab" ga prinsipiga amal qilganligi; oldin bitta, so'ngra ikkita va hok. belgilari bo'yicha keskin farq qiluvchi no'xat navlarini chatishtirib olingan duragay avlodlarini alohida - alohida genetik tahlil qilganligi; ikkinchidan, o'zi asos solgan duragaylash yo'li bilan genetik tahlil qilish metodini qo'llaganligida bo'ldi. Bu metodga muvofiq:

• chatishtirish uchun olingan ota-ona organizmlar bir turga mansub bo'lishlari kerak;

• chatishtirish uchun olinayotgan organizmlar bir–biridan keskin farqlanuvchi belgilarga ega bo'lishi kerak;

• o'rganilayotgan belgilar toza, ya'ni konstant bo'lishi lozim;

• ajralish kuzatiladigan avlodlarda miqdor hisob ishlarini olib borish lozim.

G.Mendel tomonidan irsiylanishning uchta qonuni yaratildi:

1. Birinchi avlod (F_1) individlarining o'rganilayotgan belgi bo'yicha dominantlik yoki bir xillilik qonuni.
2. Ikkinchi avlodda (F_2) ota-ona belgilarining ajralish qonuni.
3. Belgilarning o'zaro bog'liq bo'lmagan holda mustaqil taqsimlanib irsiylanish qonuni.

XX asrning dastlabki o'n yilliklarida jinsiy yo'l bilan ko'payuvchi barcha organizmlar uchun G.Mendel prinsiplari mos kelishligi tasdiqlandi. Keyinroq esa irsiylanishning yangi qonuniyatlari kashf etildi. Organizmlar aksariyat

belgilarining irsiylanishi va rivojlanishida ikki va undan ortiq genlar ishtirok etishligi aniqlandi. Genlar o'zaro ta'sirining komplementar, epistaz va polimeriya tiplarida belgilarning irsiylanishi va rivojlanishini ta'min etilishi isbotlandi.

Irsiyatning xromosoma nazariyasining yaratilishi genetika tarixida alohida o'rin tutadi. Bu nazariyaning yaratilishiga amerika olimi T.Morgan va uning shogirdlari - A.Styortevant, K.Bridjes, G.Myollerlar katta hissa qo'shdilar. Bu olimlar tomonidan irsiyatning moddiy asosi xromosomalar ekanligi, irsiy omillar, ya'ni genlarning xromosomalarda to'g'ri chiziq bo'ylab ma'lum tartibda joylashganligi isbotlab berildi. Bu sohadagi tadqiqotlarning rivojlanishi natijasida xromosomaning genetik va sitologik xaritalarini tuzish imkoniyati tug'ildi. Yangi - sitogenetika fani shakllandi.

Irsiyat mutatsiya nazariyasining yaratilishi (gollandiyalik olim X.De Friz, 1903) genetika tarixidagi muhim voqealardan biri bo'ldi. Bu nazariyaga binoan, kuchli ta'sir etuvchi omillar (mutagenlar) ta'sirida organizmlarning genlari tubdan o'zgarib, yangi, turg'un holatda nasldan-naslga beriladigan o'zgaruvchanlik paydo bo'ladi. Bunday o'zgaruvchanlikning paydo bo'lish jarayonini **mutagenez**, irsiy o'zgargan belgini esa **mutatsiya**, mutatsiyaga ega bo'lgan organizmni **mutant** deb ataladigan bo'ldi. Bu nazariya uchun dastlabki dalillar rus olimi S.I.Korjinskiy tomonidan keltirilgan. Nemis olimi G.Myoller (1927) drozofilla pashshasiga radiatsiya nurlarini ta'sir ettirib, sun'iy sharoitda ko'plab mutatsiyalar olish mumkinligini isbotladi. U tajribada hosil bo'layotgan mutatsiyalarni hisobga olish, ularning tabiatini o'rganish metodlarini yaratdi. Rus olimlari G.A.Nadson va G.S.Filippov (1925) rentgen nurlari ta'sirida madaniy o'simliklarda turli xil mutatsiyalar olishga muvaffaq bo'lishdi.

Ingliz olimi Sh.Auerbax, rus olimi I.A.Rapoport ba'zi kuchli ta'sir qiluvchi kimyoviy moddalar ta'sirida ham mutatsiya olish mumkinligini isbotladilar. Qayd etilgan sohadagi tadqiqotlar **mutatsion genetika** yo'nalishining paydo bo'lishiga olib keldi.

Genetika tarixida olamshumul ahamiyatga ega bo'lgan kashfiyotlardan biri Molekulyar genetikaning maydonga kelishi bo'ldi. Molekulyar genetikaning paydo bo'lishida irsiyat birligi bo'lgan genlarning tuzilishi va faoliyatining Molekulyar asoslarini o'rganishda biokimyo, biofizika, matematik modellash, kibernetika metodlari yordamida tekshirish va tahlil qilish hal qiluvchi ahamiyatga ega bo'ldi.

Molekulyar genetika erishgan yutuqlariga binoan, gen - irsiyatning moddiy asosi DNK molekulasining bir qismidir.

DNK molekulasining asosiy qismi xromosomalarda joylashganligi va ozgina qismining esa sitoplazma organoidlarida mavjudligi ko'rsatib berildi. Tarkibida faqat ribonuklein kislotasi bo'lgan viruslargina bu qoidadan mustasno ekanligi aniqlandi. Har qaysi gen ma'lum sondagi ketma-ket joylashgan nukleotidlardan iborat bo'lib, muayyan oqsil moddasining sintez qilinishini

Ingliz olimi T.E.Nayt (1759-1838) no'xat o'simligi duragaylarini kuzatib, birinchi avlod duragaylari o'simliklari bir xil, ikkinchi avlod duragaylarning esa xilma-xil bo'lishligini ta'kidladi.

Fransuz olimi O.Sajre (1763-1851) o'simlik duragaylari avlodlarida ota-ona belgilari har xil variantda, qayta taqsimlanib xilma-xillik beradi degan xulosaga keldi.

Evolyutsion ta'limotning asoschisi Ch.Darvin irsiyat va o'zgaruvchanlik tabiiy tanlanish bilan birga organik olam evolyutsiyasining asosiy omillari ekanligini isbotladi.

G.Mendelga qadar bo'lgan tadqiqotchilar irsiylanish qonunlarini ochib bera olmadilar. Buning asosiy sabablari quyidagilar edi:

• ularning tajribalarida qo'llanilgan metodlar mukammal emas edi. Ular, birinchidan, belgilarning irsiylanishini o'rganishda "oddiydan murakkabga" prinsipiga amal qilmadilar, ikkinchidan, barcha belgilarning irsiylanishini bir yo'la o'rganishga harakat qilgan edilar. Uchinchidan, duragay avlodlardagi xilma-xillik, ya'ni belgilarning ajralishini o'rganganda, juda qulay bo'lgan matematik metoddan foydalanmaganlar.

• irsiyatning moddiy asosi - irsiyat omillari haqida oldinga surilgan farazlar ko'p jihatdan taxminlarga asoslangan bo'lib, maxsus genetik tajriba dalillari bilan tasdiqlanmagan edi.

Genetika tarixida irsiylanish qonunlarini dastavval Gregor Mendel (1822-1884) kashf etdi. Bu qonunlarning yaratilishida Mendelga muvaffaqiyat keltirgan omil, avvalo, o'z tajribalarida "oddiydan murakkab" ga prinsipiga amal qilganligi; oldin bitta, so'ngra ikkita va hok. belgilari bo'yicha keskin farq qiluvchi no'xat navlarini chatishtirib olingan duragay avlodlarini alohida - alohida genetik tahlil qilganligi; ikkinchidan, o'zi asos solgan duragaylash yo'li bilan genetik tahlil qilish metodini qo'llaganligida bo'ldi. Bu metodga muvofiq:

• chatishtirish uchun olingan ota-ona organizmlar bir turga mansub bo'lishlari kerak;

• chatishtirish uchun olinayotgan organizmlar bir–biridan keskin farqlanuvchi belgilarga ega bo'lishi kerak;

• o'rganilayotgan belgilar toza, ya'ni konstant bo'lishi lozim;

• ajralish kuzatiladigan avlodlarda miqdor hisob ishlarini olib borish lozim.

G.Mendel tomonidan irsiylanishning uchta qonuni yaratildi:

1. Birinchi avlod (F_1) individlarining o'rganilayotgan belgi bo'yicha dominantlik yoki bir xillilik qonuni.

2. Ikkinchi avlodda (F_2) ota-ona belgilarining ajralish qonuni.

3. Belgilarning o'zaro bog'liq bo'lmagan holda mustaqil taqsimlanib irsiylanish qonuni.

XX asrning dastlabki o'n yilliklarida jinsiy yo'l bilan ko'payuvchi barcha organizmlar uchun G.Mendel prinsiplari mos kelishligi tasdiqlandi. Keyinroq esa irsiylanishning yangi qonuniyatlari kashf etildi. Organizmlar aksariyat

belgilarining irsiylanishi va rivojlanishida ikki va undan ortiq genlar ishtirok etishligi aniqlandi. Genlar o'zaro ta'sirining komplementar, epistaz va polimeriya tiplarida belgilarning irsiylanishi va rivojlanishini ta'min etilishi isbotlandi.

Irsiyatning xromosoma nazariyasining yaratilishi genetika tarixida alohida o'rin tutadi. Bu nazariyaning yaratilishiga amerika olimi T.Morgan va uning shogirdlari - A.Styortevant, K.Bridjes, G.Myollerlar katta hissa qo'shdilar. Bu olimlar tomonidan irsiyatning moddiy asosi xromosomalar ekanligi, irsiy omillar, ya'ni genlarning xromosomalarda to'g'ri chiziq bo'ylab ma'lum tartibda joylashganligi isbotlab berildi. Bu sohadagi tadqiqotlarning rivojlanishi natijasida xromosomaning genetik va sitologik xaritalarini tuzish imkoniyati tug'ildi. Yangi - sitogenetika fani shakllandi.

Irsiyat mutatsiya nazariyasining yaratilishi (gollandiyalik olim X.De Friz, 1903) genetika tarixidagi muhim voqealardan biri bo'ldi. Bu nazariyaga binoan, kuchli ta'sir etuvchi omillar (mutagenlar) ta'sirida organizmlarning genlari tubdan o'zgarib, yangi, turg'un holatda nasldan-naslga beriladigan o'zgaruvchanlik paydo bo'ladi. Bunday o'zgaruvchanlikning paydo bo'lish jarayonini **mutagenez**, irsiy o'zgargan belgini esa **mutatsiya**, mutatsiyaga ega bo'lgan organizmni **mutant** deb ataladigan bo'ldi. Bu nazariya uchun dastlabki dalillar rus olimi S.I.Korjinskiy tomonidan keltirilgan. Nemis olimi G.Myoller (1927) drozofilla pashshasiga radiatsiya nurlarini ta'sir ettirib, sun'iy sharoitda ko'plab mutatsiyalar olish mumkinligini isbotladi. U tajribada hosil bo'layotgan mutatsiyalarni hisobga olish, ularning tabiatini o'rganish metodlarini yaratdi. Rus olimlari G.A.Nadson va G.S.Filippov (1925) rentgen nurlari ta'sirida madaniy o'simliklarda turli xil mutatsiyalar olishga muvaffaq bo'lishdi.

Ingliz olimi Sh.Auerbax, rus olimi I.A.Rapoport ba'zi kuchli ta'sir qiluvchi kimyoviy moddalar ta'sirida ham mutatsiya olish mumkinligini isbotladilar. Qayd etilgan sohadagi tadqiqotlar **mutatsion genetika** yo'nalishining paydo bo'lishiga olib keldi.

Genetika tarixida olamshumul ahamiyatga ega bo'lgan kashfiyotlardan biri Molekulyar genetikaning maydonga kelishi bo'ldi. Molekulyar genetikaning paydo bo'lishida irsiyat birligi bo'lgan genlarning tuzilishi va faoliyatining Molekulyar asoslarini o'rganishda biokimyo, biofizika, matematik modellash, kibernetika metodlari yordamida tekshirish va tahlil qilish hal qiluvchi ahamiyatga ega bo'ldi.

Molekulyar genetika erishgan yutuqlariga binoan, gen - irsiyatning moddiy asosi DNK molekulasining bir qismidir.

DNK molekulasining asosiy qismi xromosomalarda joylashganligi va ozgina qismining esa sitoplazma organoidlarida mavjudligi ko'rsatib berildi. Tarkibida faqat ribonuklein kislotasi bo'lgan viruslargina bu qoidadan mustasno ekanligi aniqlandi. Har qaysi gen ma'lum sondagi ketma-ket joylashgan nukleotidlardan iborat bo'lib, muayyan oqsil moddasining sintez qilinishini

ta'min etadi. Gen faoliyatining mahsuli bo'lgan oqsil moddalari organizm belgi va xususiyatlarining rivojlanishini bevosita ta'minlaydi.

Molekulyar genetikaning bu kashfiyotini ta'min etishda hal qiluvchi ahamiyatga ega bo'lgan ilmiy tadqiqotlar quyidagilardan iborat:

1. DNK molekulasi strukturasining aniqlanishi (amerikalik biokimyogar Dj.Uotson va ingliz fizigi F.Krik, 1953).

2. Oqsil molekulalari tarkibiga kiruvchi asosiy (20 ta) aminokislotalarning biosintez jarayonida oqsil hosil bo'lishidagi ishtirokini ta'min etuvchi irsiy axborot (kod) birligi nukleotidlar tripletining kashf etilishi (M.Nirenberg. G.Mattey, S.Ochoa va F.Krik 1961; 1962).

3. Genning molekulyar-genetik ta'rifining shakllantirilishi (amerikalik olimlar J.Bidl va E.Teytum).

4. Laboratoriya sharoitida DNK molekulasining sun'iy sintez qilinishi (amerikalik olim A.Kornberg, 1958).

5. Gen funksiyasining, ya'ni oqsil sintezi regulyatsiyasi molekulyar mexanizmining ochilishi (fransuz olimlari F.Jakob, J.Mono, 1961, 1962).

Bu sohada nazariy tadqiqotlarning rivojlanishi natijasida genetikaning amaliy ahamiyatini yanada oshiradigan tarmoq – gen injeneriyasi va biotexnologiyasi paydo bo'ldi.

Organizmlarda genetik qonuniyatlarni populyatsiya darajasida tekshiruvchi va olingan dalillarga asoslanib Ch.Darvin evolyutsion ta'limotining genetik asoslarini yaratuvchi tarmoq – evolyutsion genetika vujudga keldi. Evolyutsion genetika duragaylash, mutagenez, alohidalanish (izolyatsiya), ko'chish . (migratsiya), tanlash, genlar dreyfi, populyatsiya to'lqini kabi omillarning evolyutsiyadagi ahamiyatini aniqlaydi va uning qonuniyatlarini ochadi.

Irsiylanish – genetik axborotning bir avlod organizmlaridan kelgusi avlod organizmlariga uzatilishi. Bu jarayon ota-ona belgi va xususiyatlarining rivojlanishini ta'min etuvchi irsiy birlik – genlarning jinsiy hujayralar orqali kelgusi avlodlarga berilishidir. Irsiylanish jarayoni quyidagi ikki bosqich orqali amalga oshiriladi:

1. Genlarning keyingi avlodlarga o'tkazilishi;

2. Keyingi avlod organizmlarida ota-ona genlarining faoliyat ko'rsatib, belgi va xususiyatlarning rivojlanishini ta'min etishi.

Irsiylanish qonuniyatlarining negizida molekulyar genetik mexanizm yotadi. Genlarning kelgusi avlodlarga berilishi quyidagi jarayonlar orqali amalga oshiriladi:

a) DNK molekulasining replikatsiyasi tufayli DNK va genlarning ko'payishi;

b) jinsiy hujayralarga ota-ona DNK lari va genlarining ikki hissa kamaygan holda o'tishi;

c) gametalarning qo'shilishidan hosil bo'lgan zigotada otalik va onalik DNK lari va ulardagi genlar jamlanib, ularning soni ikki hissa ko'payib, organizm turi uchun xos holatga kelishi.

Irsiylanishning ikkinchi bosqichi kelgusi avlodda ota-ona belgi va xususiyatlarining rivojlanishini ta'min etuvchi molekulyar-genetik jarayonlar quyidagilardan iborat: iRNK ning transkripsiyasi va oqsil molekulalarining biosintez (translyatsiya) qilinishi. Sintezlangan oqsil molekulalari, ya'ni gen faoliyatining mahsuli o'zaro ta'sir qilgan holda, muayyan tashqi sharoitda ota-ona belgilarining yangi avlodda rivojlanishini ta'min etishi. Shuni ham ta'kidlash kerakki, genetik adabiyotda "irsiyat" atamasini keng ma'noda ishlatish holati ko'proq uchraydi. Bu atama yuqorida qayd etilgan tor ma'noda ishlatiluvchi irsiyat hamda irsiylanish atamalarini o'z ichiga oladi. Shuni e'tiborga olib, irsiyatga quyidagi yanada mukammalroq bo'lgan ta'rifni berish mumkin.

Irsiyat deb organizmlarning tana tuzilishi va funksiyasiga oid belgi va xususiyatlari bo'yicha hamda muayyan sharoitda ontogenetik rivojlanish tartibi bo'yicha irsiy o'xshashligini avlodlar osha ta'min etish xossasiga aytiladi.

Kuchli ta'sir etuvchi fizik va kimyoviy omillar ta'sirida irsiyatning turg'unligini ta'min etuvchi irsiy birlik – genlar tubdan o'zgarishi mumkin. Natijada yangi irsiy o'zgaruvchanlik – mutatsiya paydo bo'ladi. Bundan tashqari, duragaylarda genlar kombinatsiyasining o'zgarishi natijasida ham irsiy o'zgaruvchanlik kelib chiqadi. Shunday qilib, irsiyat organizmlarning avlodlararo o'xshashliginigina emas, balki o'zgaruvchanlik tufayli hosil bo'lgan tafovutlarni ham saqlab qoladi. Atrof-muhit omillari ham organizm genotipining fenotipik rivojlanishi darajasiga ta'sir ko'rsatadi. Demak, tirik organizmlar fenotipining qanday bo'lishi uning genotipiga hamda ma'lum darajada sharoit omillariga ham bog'liq.

Irsiyat va o'zgaruvchanlik buyuk olim Charlz Darvin ta'kidlaganidek, organik olam evolyutsiyasining muhim omillari hisoblanadi.

Genetika fanining asosiy vazifasi. Genetika fani biologiyaning bir qator nazariy va amaliy muammolarini hal etadi. Uning hal qilishi lozim bo'lgan nazariy muammolari quyidagilar:

- irsiyatning moddiy asoslari - xromosomalar, genlar, DNK va RNK molekulalarining struktura va funksiyasini tekshirish;
- organizmlar belgi va xususiyatlarining kelgusi avlodlarga berilish va rivojlanish qonuniyatlarini aniqlash;
- turli fizik va kimyoviy omillar ta'sirida organizmlarda irsiy o'zgaruvchanlikning paydo bo'lish qonuniyatlarini ochish;
- irsiy o'zgaruvchanlikning organizmlar evolyutsiyasidagi ahamiyatini tadqiq etish.

Genetika fani nazariy qonuniyatlarga asoslanib, quyidagi katta ahamiyatga ega bo'lgan amaliy muammolarni ham hal etadi:

• madaniy o'simliklarning yangi navlari, xonakilashtirilgan hayvonlarning yangi zotlari, foydali mikroorganizmlarning yangi shtammlarini yaratishning samarali metodlarini ishlab chiqish;

• odamlarda turli irsiy kasalliklarning paydo bo'lishini o'rganish, ularning oldini olish va davolashning samarali metodlarini yaratish;

• ekologik muhit sharoitini sog'lomlashtirish, uning irsiyatga salbiy ta'sir etuvchi omillaridan organizmlar genofondini asrab qolishning genetik metodlarini yaratish.

Genetika fanining tadqiqot metodlari.

Hozirgi zamon genetika fani irsiyat va o'zgaruvchanlikni tiriklikning turli tuzilma darajasida, ya'ni molekula, xromosoma, hujayra, organizm va populyatsiya holatida tadqiq qiladi. Qayd etilgan vazifalarni yechishda genetika fani bir qator metodlardan foydalanadi. Bular qatoriga duragaylash, sitogenetik, molekulyar genetik, ontogenetik, populyatsion - statistik, genetik injeneriya va boshqa metodlar kiradi.

1. **Duragaylash** orqali genetik tahlil qilish metodining mohiyati – chatishtirish natijasida olingan duragay avlodlarida ota-ona belgilarining irsiylanishini o'rganish va uning qonuniyatlarini ochishdan iborat. Bu metod genetikaning asosiy eng muhim metodi hisoblanadi.

2. **Sitogenetik** metod qo'llanilganda ota-ona belgilarining duragaylarda irsiylanishini o'rganish bilan bir vaqtda, ular xromosomalarining holati ham sitologik usulda maxsus mikroskoplar yordamida o'rganiladi.

3. **Populyatsion-statistik** metod yordami bilan murakkab miqdor, jumladan, xo'jalik nuqtayi nazaridan ahamiyatli belgilarning irsiylanishi o'rganiladi. Buning uchun ko'p sonli organizmlar populyatsiyasi ustida kuzatish olib boriladi. Tajriba natijasida olingan miqdor dalillar maxsus matematik – statistik metodlar yordamida tahlil qilinadi. Olingan natijalarga asoslanib belgilarning irsiylanish qonuniyatlari aniqlanadi.

4. **Ontogenetik** metod yordamida organizmlarning individual rivojlanish jarayonida, genotip va tashqi muhit omillari ta'sirida belgi va xususiyatlarining fenotipda namoyon bo'lish qonuniyatlari o'rganiladi.

5. **Molekulyar genetik** metodning mohiyati – irisyatning moddiy asosi bo'lgan nuklein kislotalar (DNK, RNK) ning strukturasi va funksiyasini o'rganishdan iborat.

6. **Genetik injeneriya** metodi bir organizmning noyob genlari yoki xromosomalarini boshqa organizmga ko'chirib o'tkazishga asoslangan.

Irsiyatning moddiy asoslarini tadqiq qilishda sitokimyo, biokimyo, biofizika va fiziologiya metodlaridan tobora keng foydalanilmoqda. Bu tadqiqotlarga zamonaviy asbob-uskunalar, laboratoriya jihozlari jalb etilmoqda.

Genetika fanining asosiy yo'nalishlari.

Genetika fanining tez sur'atlar bilan rivojlanishi natijasida bu fan doirasida ko'plab genetik fan yo'nalishlari paydo bo'ldi. Ularning aksariyati mustaqil genetik fanlar darajasiga ko'tarildi. Shuning uchun ham biz bayon

etgan genetika fanining umumiy genetika deb qo'llanilishi maqsadga muvofiqdir. Umumiy genetika negizida paydo bo'lgan genetik fanlar ikki prinsipda klassifikatsiya qilinadi:

1. Genetik fanlar o'rganayotgan obyektiga qarab quyidagi xususiy genetik fanlarga ajratiladi: odam genetikasi, hayvonlar genetikasi, o'simliklar genetikasi, mikroorganizmlar genetikasi, viruslar genetikasi.

Yuqorida keltirilgan yirik xususiy genetik fanlar, o'z navbatida, ayrim organizmlar turi, turkum genetikasini o'rganadigan kichik xususiy genetik fanlarga bo'linadi. Masalan, o'simliklar genetikasi doirasida quyidagi xususiy genetik fanlar paydo bo'ldi: bug'doy genetikasi, kartoshka genetikasi, g'o'za genetikasi va boshqalar.

2. Genetik fanlar ilmiy tadqiqotlarda qo'llaniladigan metodlariga qarab quyidagicha klassifikatsiya qilinadi:

Ontogenetika (fenogenetika) – genlar faoliyati natijasida organizm belgi va xususiyatlarining ontogenez (shaxsiy rivojlanish) jarayonida uning fenotipida rivojlanish qonuniyatlarini tadqiq qiladi;

Sitogenetika – duragaylash genetik tahlil metodini sitologik metod bilan kompleks holda qo'llaydigan fan;

Mutatsion genetika – organizmlar genotipining mutatsion (irsiy) o'zgarish qonuniyatlarini tadqiq etadi;

Ekologik genetika – organizmlar genotipining fenotip tariqasida rivojlanishiga ekologik omillarning ta'sirini o'rganadi. Ularning genofondini ekstremal omilning salbiy ta'siridan saqlash muammolarini yechish usullarini yaratadi;

Populyatsion genetika – populyatsiya genofondining sifat va miqdor tarkibi, populyatsiyada genlar va genotiplarning tarqalish, hamda taqsimlanish qonuniyatlarini o'rganadi;

Tibbiyot genetikasi – odamlarda irsiy kasalliklarning kelib chiqish sabablarini diagnostika qilish va davolash metodlarining genetik asoslarini ishlab chiqadi;

Molekulyar genetika – irsiyat va o'zgaruvchanlikning moddiy asosi bo'lgan genlarning strukturasi va funksiyasini tadqiq etadi.

Genetik injeneriya – Molekulyar genetikaning nazariy yutuqlariga asoslangan holda gen va xromosoma injeneriyasi bo'yicha amaliy natija beruvchi tadqiqotlar o'tkazadi. Transgen o'simliklar, hayvonlar formalarini yaratish, ayrim xromosomalarni yoki uning foydali gen joylashgan bo'lagini ko'chirib o'tkazish orqali yangi formalar yaratish bilan shug'ullanadi.

Biotexnologiya – genetik injeneriya metodi bilan olingan yangi genotipga ega bo'lgan organizmlar yordamida fiziologik aktiv moddalar, rekombinant oqsillar, dori sifatida ishlatiladigan moddalar olish metodlari va texnologiyalarni yaratadi hamda amaliyotga tadbiq etadi.

O'zbekistonda genetika va seleksiya fanlarining rivojlanishi. O'zbekistonda genetika fanining aksariyat yo'nalishlari bo'yicha ilmiy-tadqiqot

ishlarini hamda yuqori malakali mutaxassislar tayyorlashning samarali bo'lishida O'zbekistonda ko'p yillar ishlagan mashhur olimlar – akademiklar B.L.Astaurov, V.A.Strunnikov hamda rossiyalik olimlar – akademiklar N.P.Dubinin, V.A.Shumniy, professorlar – M.Ye.Lobashev va D.V.Ter-Avanesyanlarning xizmati katta bo'ldi.

O'zbekistonda madaniy o'simliklar dunyo kolleksiyasini yaratish va boyitish sohasidagi ishlar – O'zbekiston o'simlikshunosligi, O'zbekiston Fanlar Akademiyasi Genetika va o'simliklar eksperimental biologiyasi, O'zbekiston G'o'za seleksiyasi va urug'chiligi institutlarida olib borilmoqda. O'zbekistonda madaniy o'simliklar genofondi kolleksiyasini yaratishda atoqli olimlar N.I.Vavilov, D.V.Ter-Avanesyan, G.S.Zaysev, F.M.Mauyer, N.N.Konstantinov va A.A. Abdullayevlarning xizmati katta bo'ldi.

O'zbekistonda g'o'za genetikasi va seleksiyasining barpo etilishi va rivojlanishi vatanimiz atoqli olimlari G.S.Zaysev, S.S.Kanash, A.A.Avtonomov, L.V.Rumshevich, L.G.Arutyunova, V.I.Kokuyev, K.A.Visotskiy, B.P.Straumal, S.S.Sodiqov, A.D.Dadabayev, Sh.I.Ibragimov, A.A.Abdullayev, D.A.Musayev, S.M.Miraxmedov, N.N.Nazirov, A.E.Egamberdiyev, O.J.Jalilovlarning nomlari bilan bog'liq. Ular g'o'zada tur ichida, geografik va genetik uzoq turlar va kenja turlarni duragaylash, eksperimental mutagenez metodlarini qo'llashning nazariy va metodik muammolarini tadqiq qilib, g'o'za seleksiyasining samaradorligini oshirib, qator o'rta va ingichka tolali navlarni yaratdilar. Bu navlarni amaliyotda qo'llash natijasida sobiq Ittifoqda ekilayotgan navlarning o'rniga yuqori samarali navlar ekib almashtirishlar o'tkazildi. Mustaqillik davrida nav almashtirish jarayoni samarali amalga oshirilmoqda. 1922-yildan boshlab to hozirga qadar respublikada 6 marta nav almashtirish o'tkazildi.

O'zbekistonda ko'p yillik amalga oshirilgan fundamental genetik tadqiqotlar natijasida g'o'zaning tola hosildorligining irsiylanishini belgilovchi genlar kashf etildi va ularning funksiyasi aniqlandi. Olingan dalillarga asoslanib, tola hosildorligi (tola chiqishi) ning genetik determinatsiyasi haqida yangi nazariya yaratildi. Bu nazariyaga binoan, tola hosildorligini rivojlantirishda allel bo'lmagan ko'p genlar ishtirok etib, ularning faoliyatida bir vaqtning o'zida polimeriya, komplementariya, dominant va retsessiv epistaz, pleyotropiya tipidagi genlarning o'zaro ta'siri tola hosildorligining irsiylanishi va rivojlanishini ta'min etadi. Bu nazariyaga asoslanib 40 yildan ortiq vaqt ichida izogen (gomozigotali) liniyalar duragaylari avlodlarini genetik tahlil qilish natijasida bu muhim belgi bo'yicha har xil gomozigotali genotipga va alternativ fenotipga ega bo'lgan dunyoda tengi yo'q izogen liniyalar kolleksiyasi yaratildi. Bu mutant va izogen genkolleksiya liniyalari duragay avlodlarida ko'p yillik tanlash va baholash sohasidagi tadqiqotlar natijasida seleksiya uchun katta ahamiyatga ega bo'lgan tola chiqishi 40-42%, chigiti yirik (1000 ta chigit og'irligi 150 g.), ko'sagi yirik (bir dona ko'sakdagi paxta xomashyosi 8-9 gr.) bo'lgan liniyalar yaratildi.

G'o'za o'simligi genetikasining dolzarb muammolari qatoriga g'o'zaning introgressiv liniyalarini yaratish va ulardan g'o'zaning yangi genotipida geografik uzoq yarim yovvoyi va yovvoyi turlarining adaptiv belgilarining genlarini mujassamlashtirgan navlar yaratishning metodik asoslarini ishlab chiqish ham kiradi. Bu boradagi ilmiy-tadqiqot ishlari G'o'za seleksiyasi va urug'chiligi institutida, O'zMU Genetika kafedrasi va Genetika va O'EB institutining hamkorligida tashkil etilgan "Genetik o'quv-ilmiy markaz"da D.A.Musayev rahbarligida A.T.Saidkarimov, H.A.Axmedov va ularning hamkasblari tomonidan olib borilgan.

Xo'jalikka ahamiyatli bo'lgan g'o'za miqdoriy belgilarning genetikasini variatsion-statistik metodlarni qo'llash yo'li bilan N.G.Simongulyan va boshqalar o'rgangan.

G'o'za o'simligining biokimyoviy genetikasi sohasida akademik A.P.Ibragimov, professorlar A.A.Axunov, Sh.Yunusxanov, R.K.Shodmonovlar e'tiborga sazovor ilmiy-tadqiqot ishlarini amalga oshirdilar.

G'o'za o'simligi vilt kasalligining fiziologiyasi va genetikasi sohasidagi tadqiqot ishlarini akademik S.M.Mirahmedov, professor M.X.Avazxodjayev, F.V.Voytenok samarali olib bordilar. Ayniqsa, S.M.Mirahmedovning bu sohadagi ishlari natijasida yaratgan Toshkent-1, Toshkent-2, Toshkent-3, Toshkent-6 navlari O'zbekistondagina emas, balki O'rta Osiyodagi g'o'za ekuvchi respublikalarda ham katta muvaffaqiyat qozondi.

G'o'zaning yangi navlarini yaratishning samarasini oshirish maqsadida yetakchi olimlar – Sh.I.Ibragimov, N.N.Nazirov, O.J.Jalilov, A.E.Egamberdiyev, M-K.Q.G'ulomov va boshqalar eksperimental mutagenezni samarali qo'llab, g'o'zaning yangi istiqbolli navlarini yaratdilar.

O'zbekiston Respublikasi birinchi prezidenti I.A.Karimovning tashabbusi bilan don mahsulotlari bo'yicha ham mustaqil iqtisodiy siyosat olib borish uchun mamlakatimizda bug'doy, sholi, makkajo'xori va boshqa donli ekinlar ekish maydonini kengaytirish va ularning yangi yuqori sifatli mahsulot beruvchi navlarini yaratish va amaliyotga tadbiq etish bo'yicha qator tadbirlar amalga oshirildi. Masalan, bug'doy o'simligining yangi navlarini yaratish sohasida genetik-seleksion va urug'chilik bo'yicha ilmiy institutlar, laboratoriyalar tashkil etildi. Bug'doyning yangi navlarini yaratishda J.Xudoyqulov, S.Boboyev, A.Omonov, A.I.Kovalev va boshqalarning xizmati katta bo'ldi.

O'zbekistonlik olimlardan, akademik M.Mirzayev, professorlar P.K.Soldatov, M.S.Juravel, A.A.Ribakov, S.S.Kalmikov va boshqalarning ayniqsa, meva va tok o'simliklari biologiyasi, genetika va seleksiyasi sohasida xizmatlari katta bo'ldi. O'zbekistonda limon-sitrus o'simligining yangi navlarini yaratishda Z.Faxrutdinovning xizmatlari beqiyosdir. Sabzavot, poliz ekinlari va kartoshka biologiyasi, genetikasi va seleksiyasi sohasida atoqli olimlar D.Abdukarimov, A.S.Shukina, M.I.Kulakova, A.S.Hakimovlar samarali xizmat qildilar. Bu o'simliklarning yangi navlari yaratildi.

O'zbekistonda xonakilashtirilgan **hayvonlarning genetikasi** va seleksiyasi sohasida ham e'tiborga sazovor ishlar qilinmoqda. Ayniqsa, ipak qurti genetikasi va seleksiyasi bo'yicha fundamental ilmiy-tadqiqot ishlari olib borildi, tut ipak qurtida jinsni boshqarish metodlari yaratildi, natijada ipak qurtining yuqori sifatli tola beruvchi serhosil zotlari yaratilib amaliyotda samarali qo'llanildi. Dunyo olimlari tan olgan bu genetik tadqiqotlarni akademiklar B.L.Astaurov, V.A.Strunnikov, U.Nasrillayev va ularning shogirdlari S.S.Lejenko, X.Rasulov, A.Yoqubov, R.Qurbonovlar tomonidan amalga oshirildi.

Qoramolchilik sohasidagi genetik, seleksion tadqiqotlar .....chorvachilik institutida olib borilmoqda. Ilmiy tadqiqotlar natijasida qoramollar - sigirlarning go'sht va sutga ixtisoslashgan, mahalliy sharoitga moslashgan zotlari yaratildi va amaliyotga samarali qo'llanildi (M.M.Bushuyev, A.I.Reshetov, Sh.A.Akmalxonov, M.Ashirov, N.O.Mavlonov, U.N.Nosirov).

Qorako'l qo'ylarining genetikasi va seleksiyasi sohasidagi tadqiqotlar O'zbekiston qorako'lchilik va cho'l ekologiyasi ilmiy-tadqiqot institutida olib boriladi. Qorako'l qo'ylarining har xil rangli mo'ynali terilari jahon bozorlarida haridorgir bo'lib, katta iqtisodiy samara keltiradi. Qorako'l qo'ylarining yuqori sifatli, noyob rangli mo'ynali teri beradigan zotlari yaratildi (A.M.Lisov, I.N.Dyachkov, A.A.Raximov, R.G.Valiyev, I.B.Ataqurbanov, U.Oripov va boshqalar.) Go'shtdor – serjun qo'y zotlarini yaratib, ularni amaliyotga tadbiq etish borasida ham ilmiy-tadqiqot ishlari olib borilmoqda. Bu sohadagi genetik-seleksion tadqiqotlar P.F.Kiyatkin, I.A.Tapilskiy, F.M.Mamadaliyev, A.A.Yo'ldoshev, Y.Qurbonovlar tomonidan bajarilgan.

Molekulyar genetika fanining barpo bo'lish va shakllanishida, uning genetik tadqiqotlarida biokimyo, biofizika, matematika, kibernetika, ayniqsa umumiy genetika va molekulyar biologiya fanlarining ilmiy va amaliy yutuqlari va metodlaridan foydalanish katta ahamiyatga ega bo'ldi. O'zbekistonda molekulyar genetika fanining taraqqiyotiga akademiklar Y.X.To'raqulov J.H.Hamidov, B.O.Toshmuhamedov va ularning shogirdlarini molekulyar biologiya, hujayra biologiyasi, biofizika sohasidagi tadqiqotlari natijalari katta ahamiyatga ega bo'ldi. O'zbekistonda molekulyar genetika va gen-hujayra injeneriyasi sohasida Genetika va O'simliklar eksperimental biologiyasi institutida akademik A.A.Abdukarimov rahbarligidagi ilmiy tadqiqotlar natijalari katta ahamiyatga sazovordir.

S.Jatayev va G'.Muxamedxonovalar tomonidan g'o'za va bug'doy navlariga gerbitsidga chidamlilik geni kiritilib, ushbu muhim belgiga ega bo'lgan transgen g'o'za va transgen bug'doy shakllari yaratildi.

Xonakilashtirilgan hayvonlarda transgen formalar olish muammosi dastavval akademik J.X.Hamidov va shogirdlari (K.Nishonboyev) tomonidan hamkorlikda hal qilindi. Ular quyon zoti zigotasiga o'stiruvchi gormon genini kiritilib, mahsuldor transgen quyon formasini yaratdilar.

Professor O.T.Odilovaning molekulyar genetik tadqiqotlari natijasi O'zbekistonda ekologik vaziyatni sog'lomlashtirishning samarali metodlarini yaratishdagi ahamiyati yuksakdir. O.T.Odilova tuproqda va yerosti suvlarida to'planib qolgan zaharli va mutagen pestitsid kimyoviy moddalarning qoldiqlarini parchalab zararsizlantiruvchi Pseudomonas bakteriyasining maxsus genlarini gen injeneriyasi yo'li bilan ajratib olib, g'o'za ildizlari rizoidlari bakteriyalariga ko'chirib o'tkazdi. Bu tajribadan kutilgan maqsad g'o'za ekiladigan maydonlarda g'o'zaga o'nlab yillar davomida sepilgan gerbitsid va pestitsidlarning qoldig'ini zararsizlantirishdir.

O'zbekistonda tibbiyot sohasidagi molekulyar genetik, gen injeneriyasi, biotexnologiyasi sohasidagi tadqiqotlar Tibbiyot institutlari laboratoriyalari olimlari bilan hamkorlikda olib borilmoqda. Professor Sh.S.Azimova shogirdlari bilan hamkorlikda ipak qurtida olib borilgan fundamental molekulyar genetik va hujayra gen injenereyasi sohasidagi noyob tadqiqotlari natijasida xalqimizda "sariq kasallik" deb nomlangan jigar uchun o'ta xavfli bo'lgan gepatit B kasalligini diagnostika qilish va davolash, kasallikning oldini olish uchun zarur bo'lgan vaksina yaratib va u bu xastalikni davolash uchun amaliy tibbiyotda qo'llanilmoqda.

Professor R.S.Muxamedov, yetakchi ilmiy xodim B.Irisboyevlar rahbarlik qilayotgan ilmiy guruh RCR texnologiyasini qo'llab o'nlab xavfli yuqumli va irsiy kasalliklarning gen injenerlik tashxisi biotexnologiyasini keng tadbiq qildilar. Chunonchi, jigarda rak xastaligini chaqiruvchi NCB virusining (gepatit C virusining) olti xil genotipini mahalliy bemorlardan PCR texnologiya asosida ajratib olinib, ilk bor klassifikatsiyalandi va ulardan faqat ayrim tiplarigina organizm uchun xavfli ekanligi ko'rsatib berildi.

R.S.Muxamedov va A.Ikromovlar Adliya vazirligi sudmed ekspertizasi Instituti "Geninmar" markazi bilan hamkorlikda gen daktiloskopiya (gen daktiloskopiya - genning DNK izchilligi va genlar spektriga binoan noma'lum shaxsni aniqlash) usulini tadbiq etdilar va yana ham takomillashtirdilar.

B.Irisboyev, G.Xamidullayevalar respublika kardiomarkazi bilan hamkorlikda yurakni ko'chirib o'tkazish uchun absolyut ko'rsatkich hisoblangan dilyatatsion kardiomiopatiya kasalligini chaqiruvchi mutatsiya distrofin genining 9- ekzonida (ekzogenning oqsil sintez qilishida ishtirok etuvchi nukleotidlar izchilligi) joylashganligi aniqlandi va bu xastalikning irsiylanish qonuniyatlari o'rganilmoqda.

Mikroorganizmlar biologiyasi, biokimyosi, genetikasi va seleksiyasi sohasidagi ko'p yillik ilmiy tadqiqotlar natijasida akademik A.A.Muzaffarov rahbarligida suv o'tlarining, akademik M.E.Mavloniy rahbarligida mikroblarning boy kolleksiyasi yaratildi. Akademik A.G.Xolmuradov va uning hamkasblari A.S.Rasulev, P.Yu.Yusupov, J.Jumaniyozov, D.K.Ogay tomonidan mikroorganizmlar, viruslar genetikasining ba'zi muhim muammolari tadqiq qilinib, ularda gen injeneriyasi metodlarini qo'llab, oziq-ovqat sanoati, farmakologiya uchun zarur bo'lgan oqsillar, fermentlar, vitaminlar; qishloq

xo'jaligi uchun zarur biologik o'g'itlar sintez qilish, shifobaxsh sut mahsulotlarini tayyorlash biotexnologiyasi yaratildi. Taniqli olimlar Y.T.Dikasova, M.I.Isamuxamedov, A.X.Vahobovlar qishloq xo'jalik o'simliklarida bakteriya, virus va zamburug' qo'zg'atadigan kasalliklarga qarshi kurashning mikrobiologik metodlarini ishlab chiqdilar.

Tibbiyot genetikasining dolzarb muammolarini tadqiq qilishda, odamlardagi yuqumli va irsiy kasalliklarning kelib chiqish sabablarini aniqlash, ularning profilaktikasi, diagnostikasi va davolash metodlarini yaratish, amaliyotda qo'llash sohasiga vatanimizning mashhur olimlari A.T.Oqilov, Y.H.To'raqulov, J.H.Hamidov, N.M.Majidov, M.S.Abdullaxo'jayeva, R.M.Ro'zibakiyev, T.U.Oripova, E.M.Musaboyevlar va ularning shogirdlari katta hissa qo'shdilar.

Akademik M.S.Abdullaxo'jayeva O'zbekistonda tibbiyot sohasidagi yangi yo'nalish - transplantatsion immunopatologiyaga asos soldi.

Xulosa: Genetika, seleksiya, molekulyar genetika va gen injeneriyasi fanla-rining oldida turgan kelgusida bajarilishi kerak bo'lgan mikroorganizmlar, o'simliklar, hayvonlar genetikasi va seleksiyasini yanada mukammal tadqiq qilish; odam belgi va xususiyatlarining normal va patologik holatda irsiylanishi va kelgusi avlodlarda rivojlanish genetikasi va uning molekulyar asoslarining kashf etilishi, jadallanishi kerak. Ayniqsa, tibbiyot genetikasi, hayvonlar, o'simliklar va mikroorganizmlar genetikasi, ularning sermahsul zotlari, navlari, shtammlarini yaratish; ularda hayot uchun zarur bo'lgan va xo'jalikda ahamiyatli belgilarning molekulyar genetikasini tadqiq qilish va ularda hujayra va gen injeneriyasi metodlarini samarali qo'llash sohasida yanada qator dolzarb vazifalar turibdi.

Savollar:

1. "Genetika" atamasining fanga kirib kelishi va uning rivojlanishidagi asosiy bosqichlar haqida nimalarni bilasiz.
2. Irsiylanish va irsiyat deganda nimani tushunasiz?
3. Genetika fanining asosiy vazifalari.
4. Fanning tadqiqot metodlari va uning asosiy yo'nalishlari haqida nimalarni bilasiz?
5. Vatanimizda fanning taraqiyoti va unga hissa qo'shgan olimlar haqida nimalarni bilasiz?

2-§. Gen, genom va genetik tahlil haqida tushuncha Transmission genetika. Turli xil organizmlardagi genlar tuzilisi

DNK ning replikatsiyasi quyidagi molekulyar genetik jarayonlar orqali amalga oshadi:

1) Qurilish bloki - nukleotidlarning sintezlanishi. Yangi DNK molekulalarining sintezlanishi uchun zarur qurilish bloki funksiyasini hujayrada sintezlanib yig'ilgan dezoksiribonukleozid trifosfatlar bajaradi.

Ularni ixchamroq qilib d-nukleozidtrifosfat tarzida atalib, dNP belgisi bilan ifodalanadi. Bundagi lotincha d - harfi dezoksiribozani, N - harfi nukleozid va nihoyat P - harfi fosfatni bildiradi. Nukleotid deb atalgan bu moddaning sintezlanishi quyidagi jarayonlar orqali amalga oshadi:

a) d-nukleozid (dN) ning sintezlanishi azotli asoslar (A, T, G va S) ning bittasi dezoksiriboza bilan birikishi natijasida amalga oshadi. Bu sintez bitta molekula suv ajratish orqali kechadi.

b) d-nukleozid o'z navbatida energiya manbai bo'lmish ATF - adenozin trifosfor kislotasi bilan qo'shilib d-nukleozidtrifosfatni hosil qiladi. Bu jarayon ham kondensatsiya orqali amalga oshadi. Shunday holatda dNP, ya'ni nukleotidlar DNK replikatsiyasining qurilish bloki funksiyasini bajarishga tayyor bo'ladi.

2) Qo'sh spiral holatda buralgan DNK molekulasi buralishini yozilgan holatga keltirish va uni denaturatsiya qilish orqali ikkita polinukleotid zanjiriga ajratish replikatsiya namoyon bo'lishining ikkinchi bosqichidir. Bunda xelikaza fermenti yordamida DNKning ikkita polinukleotid zanjiridagi nukleotidlarni bog'lab turgan vodorod bog'lari olib tashlanadi. Oqibatda, DNK ikkita ayrim-ayrim polinukleotid zanjiriga bir chetdan ajrala boshlaydi. Ikki polinukleotid zanjirlarining har qaysi birining yonida unga parallel komplementar holatda ikkita yangi polinukleotid zanjirlari sintezlanadi. DNKning bunday holatdagi replikatsiyasini yarim konservativ usul deb ataladi (1-rasm).

Shunday qilib, ona DNKning har ikkala polinukleotid zanjiri replikatsiya uchun andozalik (matritsalik) funksiyasini bajaradi.

3) Yangi polinukleotid zanjirlarining sintezlanishi DNK - polimeraza I, DNK - polimeraza II va DNK - polimeraza III fermentlari ishtirokida amalga oshadi. Yuqorida qayd etilganidek DNK replikatsiyasi jarayonida yangi polinukleotid zanjirlarning sintezlanishi uchun qurilish bloki funksiyasini dN trifosfat - nukleotidlar bajaradi. Ularning sintezlanayotgan polinukleotid zanjiriga joylashtirilishi quyidagi uchta jarayon orqali amalga oshadi.

1) Yangi polinukleotid zanjiriga ulanishdan oldin ulardan difosfat nukleaza ferment yordamida kesib tashlanadi. Oqibatda dN trifosfat dN monofosfatga aylanadi. Ularni odatda ixcham va qulay bo'lgan atama mononukleotid yoki ko'proq nukleotid deb yuritiladi. Trifosfatning monofosfatga parchalanishi natijasida ajralib chiqqan energiya hisobiga replikatsiya jarayoni namoyon bo'ladi.

2) Shunday qilib, tayyor nukleotidlar uch xil kimyoviy modda - azotli asos, dezoksiriboza va monofosfatlardan tashkil topgan bo'ladi. Tarkibida qaysi azotli asos mavjudligiga qarab ular 4 xil, ya'ni adeninli - A, guaninli - G, timinli - T va sitozinli S nukleotidlar shaklida bo'ladilar. Ular DNK ning sintezlanayotgan polinukleotid zanjiriga muayyan tartibda, ketma-ket eski zanjirdagi nukleotidlarga komplementar holatda DNK polimeraza fermentlari yordamida ulanadi. Ulanayotgan ikkita nukleotid oralig'ida biri-biri bilan kondensatsiya jarayoni orqali murakkab efir bog'i hosil bo'ladi. Bunda

DENOV TADBIRKORLIK VA PEDAGOGIKA INSTITUTI ARM № 33821

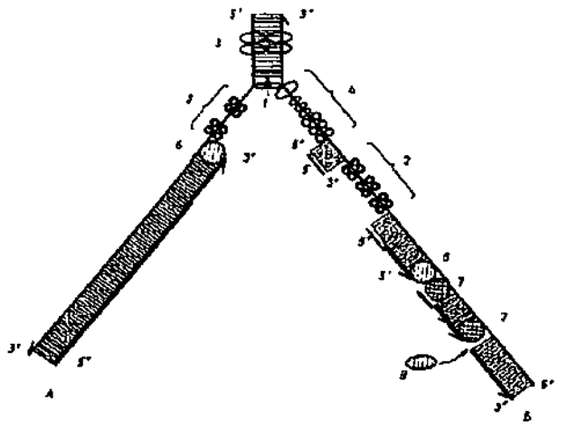
natijasida bitta nukleotidning fosfati bilan ikkinchi nukleotidning dezoksiribozasini bog'lab turuvchi fosfodiefir ko'prigi hosil bo'ladi. Ushbu ko'prik bitta nukleotid dezoksiribozasining 3 uglerod atomini ikkinchi nukleotiddagi 5 uglerod atomi bilan kislorod orqali ulanadi. Bayon etilgan jarayon orqali sintezlanayotgan polinukleotid zanjiriga navbatdagi nukleotid ulanadi.

3) DNK molekulasining sintezlanishida kechadigan so'nggi jarayon uning eski va yangi sintezlanayotgan nukleotid zanjirlarida joylashgan nukleotidlarni bir-biri bilan vodorod bog'lari orqali ulashdan iborat. Bu jarayon renaturatsiya deb ataladi. Renaturatsiya orqali adeninli nukleotid timinli nukleotid bilan ikkita vodorod bog'lari orqali, guaninli nukleotid sitozinli nukleotid bilan uchta vodorod bog'lari orqali ulanadi. Oqibatda bitta qo'sh polinukleotid spiralga ega bo'lgan boshlang'ich DNK dan ikkita yangi qo'sh spiralli DNK molekulalari hosil bo'ladi. Ularning har ikkalasidagi polinukleotid zanjirlarining bittasi boshlang'ich DNK dan o'tgan, ikkinchisi yangi sintezlangan bo'ladi.

DNK replikatsiyasining yuqorida bayon etilgan asosiy prinsiplari prokariot va eukariot organizmlarda o'xshash kechadi. Lekin Molekulyar biologiyada olingan oxirgi dalillar ularning DNK replikatsiyasida ba'zi tafovutlar mavjud ekanligini ko'rsatdi. Shuning uchun biz ulardagi replikatsiyani alohida, tafovutlarini ta'kidlagan holda bayon etamiz.

Prokariot organizmlar – bakteriyalar va DNK ga ega viruslarda eukariotlardan farqli o'laroq, shakllangan xromosoma bo'lmaydi, uning o'rniga halqasimon ko'rinishga ega bo'lgan erkin holdagi DNK molekulasi mavjud. Bundan tashqari, prokariotlarning DNK sida replikatsiya nuqtasi faqat bitta bo'ladi. Binobarin, replikatsiya halqasimon DNK ning faqat bir joyidan boshlanib, yuqorida qayd etilgan uchta jarayon orqali bitta boshlang'ich halqasimon DNK dan ikkita yangi halqasimon DNK sintezlanishi bilan tugallanadi. Ular yangi hosil bo'lgan ikkita hujayraga bittadan bo'lib o'tadi. Shuni alohida ta'kidlash zarurki, DNK replikatsiyasining molekulyar mexanizmi dastlab mikroorganizmlarda kashf etilgan edi. 1956-yilda amerikalik olim A.Kornberg E.coli bakteriyasi ishtirokida quyidagicha tajriba o'tkazdi: E.coli toza holda DNK polimeraza fermentini, dezoksiribonukleozidtrifosfatni (dN-trifosfatni) hamda andoza uchun uning halqasimon DNK sini ajratib olib, ularni zarur sharoitlar sun'iy yaratilgan idishda aralashtirib kuzatildi. Oqibatda, laboratoriya sharoitida DNK replikatsiyasi sodir bo'lishini namoyish qildi. Eukariot organizmlar replikatsiyasini o'rganish sohasidagi tadqiqotlarning rivojlanishida A.Kornbergning 1967-yildagi kashfiyotining natijalari katta ahamiyatga ega bo'ldi. DNK molekulasida mavjud bo'lmish ikkita polinukleotid zanjirlari antiparallel ravishda bo'ladi. Nukleotidlar ularning bittasida $5^1 \rightarrow 3^1$ yo'nalishida, ikkinchisida esa $3^1 \rightarrow 5^1$ yo'nalishida joylashgan bo'ladi. Boshqacha qilib aytganda, ulardagi $5^1 \rightarrow 3^1$ bir-biriga qarama-qarshi joylashgan bo'ladi. Shuning uchun ham, ularda yangi polinukleotid zanjirlari sintezlanishining boshlanish nuqtasi va yo'nalishi qarama-qarshi bo'ladi. DNK

ning yo'nalishi $5^1 \rightarrow 3^1$ bo'lgan polinukleotid zanjiri yonida yangi zanjirning sintezlanishi uzluksiz, yaxlit holda kechadi. Chunki, DNK polimeraza DNK ning faqat bitta $5^1 \rightarrow 3^1$ yo'nalishidagi polinukleotid zanjirinigina uzluksiz sintezlaydi.



1-rasm. DNK molekulasi replikatsiyasining yangi dalillar asosida tuzilgan molekulyar mexanizmi sxemasi

Replikatsiya natijasida sintezlangan birinchi qo'sh spiralli yangi DNK shu tarzda sintezlanadi. DNK ning $3^1 \rightarrow 5^1$ yo'nalishga ega bo'lgan ikkinchi yangi polinukleotid zanjirining sintezlanishi esa: a) teskari yo'nalishda bo'ladi; b) replikatsiyaning boshlanish nuqtalari ko'p bo'ladi; c) bu yo'nalishdagi polinukleotid zanjirining sintezi uchun oldin uning ayrim qismlarini sintezlab olinadi. Bu qismlarni Okazaka fragmentlari deb ataladi. Bu jarayon DNK-polimeraza III fermenti ishtirokida amalga oshadi. Ushbu polinukleotid zanjiri sintezining keyingi bosqichida Okazaka fragmentlar DNK – ligaza fermenti yordamida bir-biriga ketma-ket muayyan tartibda ulana boriladi. Oqibatda ikkinchi yangi polinukleotid zanjiri sintezlanadi. U ikkinchi boshlang'ich polinukleotid zanjiri bilan vodorod bog'lari orqali ulanib, ikkinchi yangi qo'sh spiralli DNK ni hosil qiladi. DNK ning replikatsiyasi hujayra bo'linishi mitotik siklining DNK sintezi fazasida amalga oshadi.

DNK ning segregatsiyasi. **Segregatsiya** deb DNK ning replikatsiyasi oqibatida sintezlanib ko'paygan yangi DNK molekulalarining yangi hosil bo'layotgan hujayralarga xromosoma tarkibida taqsimlanib o'tkazilish jarayoniga aytiladi.

Prokariot organizmlarda DNK molekulasi erkin holatda bo'lgani uchun segregatsiya jarayoni oddiy holatda kechadi. Ularda DNK molekulasining replikatsiyasi natijasida hosil bo'lib ko'paygan yangi DNK molekulalari yangi

hosil bo'layotgan hujayralarga oqsillarsiz – «yalang'och» holatda taqsimlanib o'tkaziladi.

Eukariot organizmlarda esa segregatsiya jarayoni murakkab holatda namoyon bo'ladi. Ularda DNK replikatsiyasi natijasida hosil bo'lgan yangi DNK molekulalari kelgusi hujayra avlodlariga yangi hosil bo'lgan xromosomalar tarkibida taqsimlanib o'tkaziladi. Shuning uchun, biz ushbu jarayonning eukariotlarda qanday kechishi haqida ma'lumot berishdan oldin ulardagi xromosomalarning kimyoviy tarkibi va molekulyar strukturasi va funksiyasi haqida tushuncha beramiz. Xromosomalar organizmlar va ularning barcha hujayralari hayotini ta'min etuvchi quyidagi funksiyalarni bajaradi. 1) O'zida genetik axborot kodlangan DNK molekulasini joylashtirish va saqlash funksiyasi; 2) Boshlang'ich hujayrada replikatsiya oqibatida sintezlangan yangi DNK molekulalarini kelgusi avlod hujayralarga teng miqdorda taqsimlab o'tkazish, ya'ni segregatsiya funksiyasi; 3) Yangi avlod hujayralariga o'tkazilgan genetik axborotning realizatsiyasini (DNK replikatsiyasi, iRNK transkripsiyasi) ta'min etish funksiyasi.

Xromosomalarning molekulyar strukturasi uning qayd etilgan funksiyalarini bajarishga moslashgan holatda bo'ladi. Hujayralarning bo'linib ko'payib faoliyat ko'rsatish (hujayra sikli) davrida ikkita ketma-ket almashib turuvchi strukturaviy – funksional bosqich mavjud: 1) segregatsiyaga tayyorgarlik va uni amalga oshirish, DNK larni saqlash va yangi hujayralarga o'tkazish, ya'ni transport vazifasini bajarish bosqichi. Bu bosqich hujayra siklining bo'linib ko'payish davriga to'g'ri keladi; 2) xromosomalar va ularning tarkibidagi DNK molekulasining funksional aktiv holatda bo'lish bosqichi. Ushbu bosqich hujayra siklining interfaza davriga to'g'ri keladi.

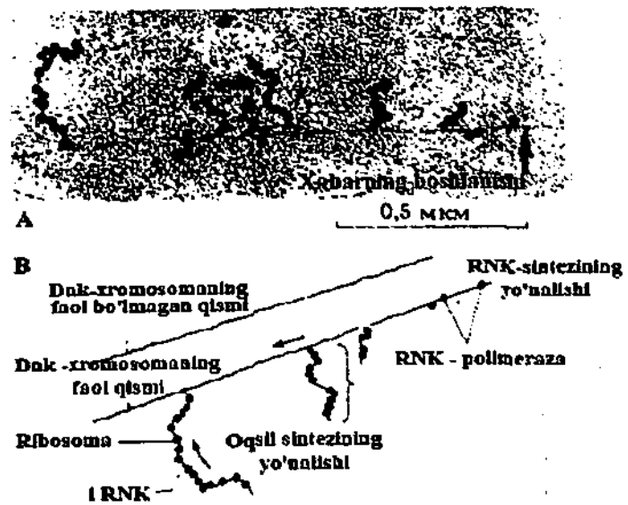
Transkripsiya deb DNK molekulasining bitta polinukleotid zanjirida joylashgan bitta operondagi genlar kopiyasining iRNK molekulasiga ko'chirib joylashtirish jarayoniga aytiladi. Bu jarayon prokariotlarda eukariotlardagiga nisbatan oddiy kechadi. Ularda iRNK sintezi quyidagi jarayonlar orqali amalga oshiriladi.

1) DNK molekulasi transkripsiya qilinishi kerak bo'lgan operon (gen) joylashgan qismidagi qo'sh zanjir nukleotidlari orasidagi vodorod bog'i ferment orqali uziladi. Bu jarayonni lokal holatdagi denaturatsiya deyiladi. Buning natijasida DNKning ushbu qismi o'zaro ajraladi;

2) DNK bitta nukleotid zanjirining shu joyida joylashgan qismi iRNK ning sintezlanishi uchun andozalik funksiyasini bajaradi. RNK-polimeraza fermenti orqali karioplazmadagi erkin holatdagi nukleotidlarni yuqorida aytilgan DNK zanjiri andozasidagi operon (gen) kodiga komplementar holatda o'zaro ulanib, iRNK molekulasi sintezlanadi.

Transkripsiya uchun zarur bo'lgan nukleotidlar DNK ning ochilib qolgan zanjiri qismiga karioplazmada sintezlangan kimyoviy birikma ribonukleozidtrifosfat holatida yetkaziladi. U yerda RNK-polimeraza fermenti yordami bilan uning difosfati ajratib tashlanadi va tayyor nukleotid iRNK

sinteziga ishlatiladi (2-rasm). Difosfatning trifosfatdan ajratilishi natijasida ajralib chiqqan energiya transkripsiyaga sarflanadi. Prokariotlarda sintezlangan iRNK molekulasida bitta operon bir nechta strukturaviy genlar kodi joylashgan bo'ladi.



2-rasm. Bakteriyada transkripsiya jarayoni va polisomaning hosil bo'lishi
A. iRNK ning ketma-ket hosil bo'lish bosqichlarini ko'rish mumkin bo'lgan xromosomaning elektron mikrofotografiyasi va ribosomaning birikishi.
B. Mikrofotografiyada aks etgan jarayon strukturasining sxematik tasviri

Molekulyar genetikaning yangi dalillariga binoan eukariot organizmlarda iRNK ning sintezi murakkab kechadi. Ularda transkripsiya natijasida prokariotlardagi kabi strukturaviy funksional tayyor iRNK emas, balki tayyor iRNK funksiyasini bajara olmaydigan holatdagi xomaki, murakkab strukturaga ega bo'lgan pre - iRNK molekulasi sintezlanadi. pre-iRNK strukturasidagi genlar kodi eukariotlar DNKsidagi bo'lingan genlar kodining kopiyasi bo'lgani uchun ularning strukturasida kodogenga ega nukleotidlar (ekzonlar) va kodogensiz nukleotidlar (intron) lar kodi ketma-ket joylashgan bo'ladi. Eukariotlarda strukturaviy va funksional normal iRNK ning sintezlanishini ta'min etadigan jarayon – splaysing va protsessing sodir bo'ladi.

DNK ning transkripsiya qilinadigan qismidagi qo'shaloq polipeptid zanjirlarni o'zaro bog'lab turgan vodorod bog'i olib tashlanadi. Buning natijasida DNK polinukleotid zanjirlarining ushbu operon (gen) joylashgan qismi yeyilib qo'shaloq zanjir bir-biridan ajraladi. Transkripsiya uchun DNK molekulasining bitta polinukleotid zanjiri andozalik funksiyasini bajaradi. Bu jarayon RNK - polimeraza fermenti orqali amalga oshiriladi.

Transkripsiya jarayoni natijasida avvalo pre-iRNK si sintezlanadi. Buning uchun kerak bo'lgan qurilish bloki vazifasini hujayradagi metabolizm natijasida

sintezlangan ribonukleozidtrifosfatlar (rNTP) bajaradi. Ular 4 xilda bo'ladi: STR sitozinli, GTP-guaninli, UTP-uratsilli va ATR-adeninli rNTP lar tarzida faoliyat ko'rsatadilar. rNTP ribonukleozidlarning ATF bilan reaksiyasi natijasida hosil bo'ladi. Ribonukleozid esa azotli asoslardan bittasi bilan ribozaning qo'shilishi mahsuli hisoblanadi. Transkripsiya uchun qurilish xomashyosi bo'lmish 4 xil rNTPlar DNKga bog'liq RNK polimeraza fermenti yordamida komplementarlik qoidasiga binoan bir-biri bilan DNK ning eski nukleotid zanjiri bilan bog'lanadi. Bu jarayon DNK zanjirining $5^1 \rightarrow 3^1$ yo'nalishida amalga oshiriladi. RNK strukturasiga joylashtirish jarayonida rNTP-ribonukleozidtrifosfatdan ikkita fosfat ajratib tashlanadi. Oqibatda u RNK strukturasiga sitozin - S, guanin - G, uratsil - U va adenin - A li nukleotidlar holatida joylashadi.

RNK-polimeraza prokariotlarda, masalan Esherichia coli bakteriyasida faqat bir xilda bo'ladi. Eukariotlarda esa uch xilda bo'ladi. RNK-polimeraza transkripsiya jarayonining kechishini ta'min etuvchi quyidagi vazifalarni bajaradi: a) DNK ning transkripsiya boshlanishi kerak bo'lgan joyini aniqlaydi; b) DNK ning andoza zanjirini topadi; c) DNKning transkripsiya bo'ladigan joyidagi qo'shaloq zanjirini bog'lab turgan vodorod bog'ini olib tashlab, ularni bir-biridan ajratib, ayrim holdagi zanjirlarga aylantiradi; d) rNTP larning oldin fosfatini ajratib tashlab, ularni komplementar qoidasiga binoan bir-biri bilan va DNK - andoza polinukleotid zanjiriga ulaydi.

Transkripsiya orqali dastavval pre-iRNK sintezlanadi. Uni **dastlabki transkript** deb ham yuritiladi. U tayyor iRNK molekulasiga nisbatan juda uzun bo'ladi. Chunki uning strukturasida genetik axborotga ega bo'lgan nukleotidlar (ekzonlar) tartibidan tashqari ko'p miqdorda unga ega bo'lmaganlari (intronlar) ham mavjud. Pre-iRNK oqsilni sintez qilish funksiyasini hali bajara olmaydi. Boshlanishda gen to'laligicha pre-iRNK molekulasiga ko'chirib olinadi. preiRNK splaysing ta'siridan (intronlarni kesish va ekzonlarni ulash) o'tkaziladi. Natijada olingan iRNK molekulasi endilikda oqsilni uzluksiz kodlovchi nukleotidlarning ketma-ketlik tartibiga ega bo'ladi. O'z navbatida, bu molekula aminokislotalar ketma-ketligini belgilaydi. Shuni qayd etish kerakki, ko'p hollarda intronlarning barcha yig'indisi genning kattagina qismini (gen uzunligini 80 dan 95 foizgacha) tashkil etadi. Pre-iRNK dagi ekzonlarning intronlardan ajratib olib, o'zaro ulanib – tayyor iRNKga aylanish jarayoni protsessing deb atalgan qator jarayonlar majmuasi orqali amalga oshadi. Ular asosan quyidagilardan iborat:

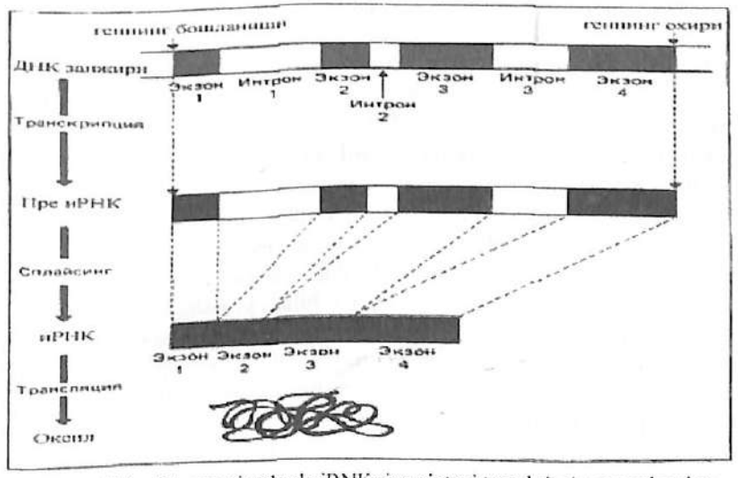
1) **Intronlarning splaysingi.** Splaysing jarayonida pre-iRNK-molekulasidagi intronlar riboza fermenti yordamida kesib olib tashlanadi, ekzonlar esa pre iRNKda joylashgan tartibda bir-biri bilan ulanib, gen yaxlit holga keladi.Ba'zan bitta pre iRNKdar joylashgan ekzonlar alternativ (boshqacha) variantda ixcham holatda taxlanishi mumkin. Bunday vaziyatda bitta pre iRNKdan har xil oqsil sintezlovchi turli iRNKlar hosil bo'lishi mumkin. Splaysingning bu xilini **alternativ splaysing** deb ataladi. Boshqacha qilib aytganda, pre iRNKdagi ekzonlarning odatdagi tartibda va o'zgargan

tartibda ulanishi natijasida har xil oqsil sintezlanishi mumkin. Odatdagi iRNKda faqat Genetik axborotga ega bo'lgan nukleotidlar tartibi joylashgan bo'ladi.

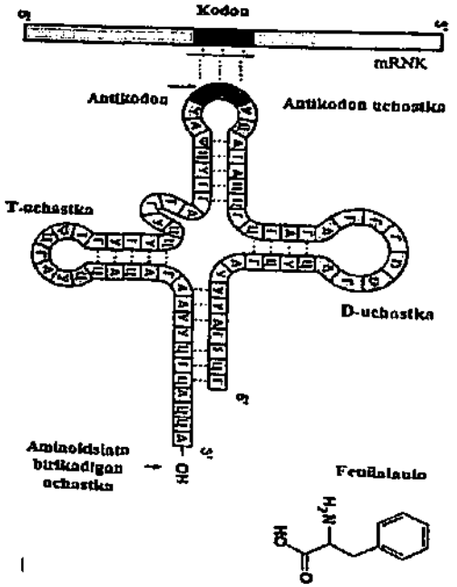
Alternativ bo'lmagan splaysing ba'zi pre tRNK ham pre rRNKlarda ham sodir bo'lib buning natijasida tRNK va rRNK hosil bo'lishi ko'rsatilgan. Intronlarning splaysingi maxsus ferment ba'zan fermentlar guruhi tomonidan amalga oshiriladi 2) pre-iRNKning ikki tomonida joylashgan Genetik axborotga ega bo'lmagan **speyserlar** deb ataluvchi nukleotidlar tartibi hamda boshqa yana ko'p axborotsiz qismlari maxsus fermentlar yordamida kesib olinib tashlanadi. Bu jarayon protsessingning ikkinchi tarkibiy qismini tashkil qiladi.

Eukariot organizmlar hujayrasining yadrosida sintezlangan pre-iRNK ribonukleoproteidlar tarzida sitoplazmaga o'tadi. Sitoplazmada splaysing – protsessing jarayonlari natijasida pre-iRNK tayyor va aktiv holatdagi iRNK ga aylanadi. iRNK hujayradagi barcha RNK larning faqat 5% ni, tRNK esa 10% va rRNK 85 foizni tashkil etadi. Ulardagi rRNK lar uch xil bo'ladi: rRNK1, rRNK2 va sRNK. Ular pre-rRNK dan hosil bo'ladilar va ribosomaning katta va kichik subbirliklariga joylashadi. Shunday qilib, transkripsiya va protsessing natijasida sintezlangan iRNK, tRNK va rRNK lar faol, ya'ni oqsilni sintezlash funksiyasini bajarishga tayyor holatda bo'ladi (3-4 rasm).

Transkripsiya va protsessing natijasida ribonuklein kislota (iRNK, tRNK va rRNK)lar biosintez qilinishi organizmlar Genetik axboroti realizatsiyasining birinchi muhim bosqichi hisoblanadi.



3-rasm. Eukariot organizmlarda iRNKning sintezi transkripsiya va splaysing orqali amalga oshishi.



4-rasm. tRNK strukturasining sxemasi va kodon-antikodon o'rtasidagi o'zaro ta'sir tRNK dagi nukleotid qoldiqlari aylanalar bilan ko'rsatilgan, to'rtburchaklarda tRNK da shu holatda doimo uchraydigan o'sha nukleotidlarning qoldiqlari joylashgan.(iRNK dagi kodonni o'ngdan chapga qarab "o'qish" kerak, chunki RNK ning 5' oxiri o'ng tomonda joylashganligiga e'tibor berish kerak).

Genetik axborot realizatsiyasining ikkinchi, hal qiluvchi bosqichi bo'lgan translyatsiya jarayonining molekulyar mexanizmini aniqlashda genetik axborotning DNK molekulasida kodlanish qonuniyatlarining kashf etilishi katta ahamiyatga ega bo'ladi. **Genetik kod** deb oqsil molekulalari tarkibidagi polipeptid zanjirlarida aminokislotalarning o'zaro bog'lanib joylashishi tartibining DNK molekulasidagi nukleotidlarning joylashish tartibi bilan belgilanishiga aytiladi. Kod so'zi kibernetik atama bo'lib axborotni harflar bilan yozishdan shu axborotning o'zini boshqa belgilar, masalan telegrammada ishlatiluvchi Morze alifbo (nuqta, tire) i bilan yozishga o'tishlikni bildiradi. Molekulyar genetikaning asoschilaridan bo'lgan D.Uotson va F.Krik DNK molekulasining qo'shaloq spiral strukturasi modelini yaratgandan keyin Genetik kodga oid quyidagi fikrni ilmiy bashorat tariqasida taklif qilgan edilar. DNK molekulasida nukleotidlar tartibi shaklida kodlangan genetik axborot oqsil polipeptid zanjirida joylashishi kerak bo'lgan aminokislotalar tartibini belgilaydi. Genetik kod iRNK molekulasi strukturasi va funksiyasini tadqiq qilish natijasida aniqlandi. DNKdagi genetik axborotning transkripsiya orqali iRNKga ko'chirilishi bilan biz tanishdik. Bu sohadagi keng ko'lamda olib

borilgan Molekulyar genetik tadqiqotlar natijasida genetik kodning quyidagi muhim belgilari aniqlandi:

1) Genetik kodning asosida irsiy birlik tripletlar – kodonlar yotadi. Muayyan aminokislotaning polipeptid zanjiriga ulanishini ta'min etish funksiyasini DNK molekulasining polinukleotid zanjirida joylashgan uchta nukleotiddan iborat **triplet** deb atalgan irsiy axborotning kodlanish birligi bajaradi. DNKda joylashgan kod birligi bo'lmish tripletni kodogen, uning iRNK da joylashgan kopiyasi **kodon** va tRNKning muayyan qismida joylashgan triplet **antikodon** deb ataladi.

2) Har qaysi aminokislota ko'pincha bittadan ortiq tripletlar bilan kodlanadi. Kodning bu belgisining mohiyati quyidagicha: Oqsil molekulalari tarkibidagi aminokislotalar xilining soni 20 ta bo'ladi. Nuklein kislotalardagi nukleotidlarning soni esa to'rtta. DNK da: adenine - A, guanine - G, sitozin - S, timin - T; iRNK da: adenine - A, guanine - G, sitozin - S, uratsil - U. Aminokislotalarni kodlaydigan triplet (kodon) lar ketma-ket joylashgan uchta nukleotiddan iborat. To'rt xil nukleotidning uchtadan ulanib hosil qilish mumkin bo'lgan tripletlar kombinatsiyasi soni 43-64 ga teng. Demak, ular 64 xil triplet hosil qilishi mumkin. Binobarin, triplet xillarining soni aminokislotalar sonidan bir necha hissa ko'p. Keng ko'lamda olib borilgan molekulyar-genetik tadqiqotlar natijasida barcha (20) aminokislotalarning genetik kodlari aniqlandi. Olingan dalillar asosida aminokislotalarning iRNK dagi tripletlar (kodonlari ro'yxati) genetik kodda namoyish qilingan. Bu dalillarning ko'rsatishicha, 20 aminokislotadan 18 tasi bittadan ortiq 2, 3, 4 va hatto 6 xil tripletlar bilan kodlana olar ekanlar. Ularning faqat ikkitasi bittadan kodonga ega.

Tripletlarning nukleotid tarkibini qiyosiy tahlil qilib, kodlanishning umumiy qonuniyatlarini aniqlash mumkin. Bitta aminokislotani kodlaydigan tripletlarning hammasida dastlabki ikki nukleotidlar bir xil bo'ladi. Ular bir-biridan tripletlardagi uchinchi nukleotidi bilan farq qiladilar. Faqat bitta leysin aminokislotasining kodlanishida ushbu umumiy qonuniyatning buzilishi kuzatilgan. Bu aminokislotani 6 xil triplet kodlaydi. Ularning to'rttasida oldingi ikkita nukleotidi bir xil ya'ni yuqorida qayd etilgan qonuniyatga mos. Qolgan ikkita tripletning oldingi ikkita nukleotidi bir-biriga o'xshash bo'lsa ham bu to'rttasinikidan boshqacha bo'ladi.

3) Genetik kod tarkibiga kiruvchi har qaysi triplet mustaqil kod birligi hisoblanadi. Bitta kodon tarkibidagi uchta nukleotid tartibi tugagandan keyingina ikkinchi triplet nukleotidlar tartibi boshlanadi. Masalan, iRNKdagi nukleotidlar tartibi uchta tripletdagi nukleotidlar ketma ket AUG/ AGC/ GCA/ tartibida kodda joylashgan bo'lsa, shu holatdagina faoliyat ko'rsatadi. Bu nukleotidlar boshqacha variantda birikib faol triplet hosil qila olmaydilar.

4) Genetik kodda joylashgan AUG tripleti **start kodoni** xizmatini bajaradi. Polipeptid sintezi iRNK ning ushbu kodon joylashgan qismidan boshlanadi.

5) Genetik kodda joylashgan quyidagi uchta nukleotid aminokislotalar kodoni funksiyasini bajarmaydilar. Ular UAG (amper), UAA (ochre) va UGA (opal) ko'rinishida bo'lib, terminator kodonlari funksiyasini bajaradi. Ular oqsil polipeptid zanjiri sintezining tugallanib, to'xtalishini ta'min etadi.

6) Genetik kod universal bo'ladi. Chunki muayyan tripletlar barcha organizmlarda bir xil aminokislotalarni kodlaydi.

Genetik kod strukturasi va funksiyasining Molekulyar asoslarining kashf etilishi qator ilmiy markazlar va atoqli olimlarning fundamental ilmiy tadqiqotlari mahsuli bo'ldi. Genetik kod muammosi va uni tadqiq qilishning ba'zi nazariy tomonlari haqidagi fikrlar dastavval A.Daunsu va G.Gamov (1954) tomonidan aytilgan edi. Genetik kodning asosiy belgilari 1961-yilda F.Krik va S.Bennerlarning genetik eksperimentlari natijasida aniqlandi. Genetik kodning mohiyatini, ya'ni tripletlarning aminokislotalarni kodlash sirlari amerikalik olimlar M.Nirenberg, G.Mattey, S.Ochoa, X.Korana va boshqalarning tadqiqotlari natijasida ochildi va mukammal tasvirlandi.

Gen faoliyatining boshqarilishi. Genetika sohasidagi tadqiqotlar eukariot organizmlar tanasidagi barcha hujayralarda ushbu organizm turiga xos bo'lgan diploid xromosomalar soni va ulardagi genlar majmuasi bir xilda to'liq mavjud ekanligini ko'rsatdi. Lekin shunga qaramasdan organizmlar tanasidagi to'qimalar hujayralari o'zlarining strukturasi va funksiyasi bo'yicha o'zaro kuchli farq qiladilar. Yana shuni ham ta'kidlash kerakki, hatto bitta hujayra ichida oqsillar sintezining tezligi va vaqti har xil bo'ladi. Yuqorida bayon etilgan qonuniyatlarning namoyon bo'lishiga sabab genlar faoliyatining regulyatsiyasi tufayli har bir to'qima hujayralarida muayyan guruh genlargina faol holatda, boshqalari esa passiv holatda bo'lishligi molekulyar genetiklar tomonidan isbotlangan.

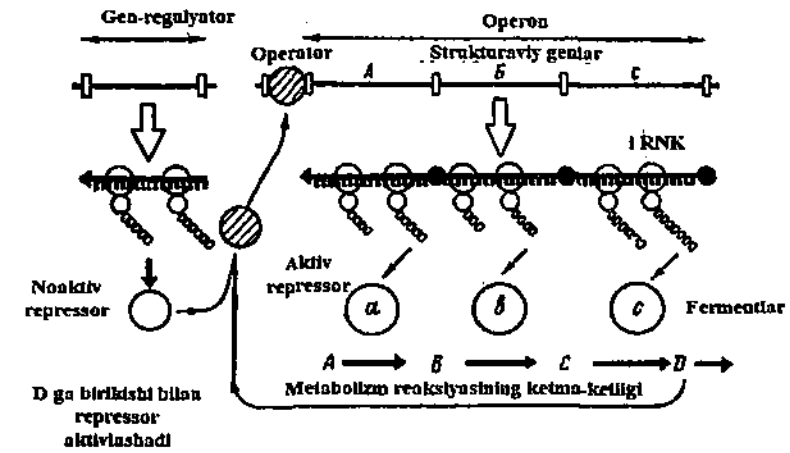
Genlar faoliyatining Genetik regulyatsiyasi haqidagi nazariya va bu nazariyaga asoslangan oqsillarning sintez qilinishini ifodalovchi model 1961-yilda fransuz olimlari F.Jakob va J.Monolar tomonidan kashf etildi. Mazkur kashfiyot prokariot organizmlar vakili ichak tayoqchasi (E.coli) bakteriyasida amalga oshirilgan molecular Genetik tadqiqotlar natijasida "operon nazariyasi" nomi bilan ataldi. Ushbu nazariyaga binoan strukturaviy genlar faoliyatini regulyatsiya qiluvchi genlar funksiyasiga qarab ikkiga bo'linadi:

1. Operator geni iRNK da strukturaviy genlarning oldida joylashgan bo'ladi. Ushbu gen joylashgan iRNKning qismi operon deb ataladi. Operator geni strukturaviy genlar faoliyatini bevosita boshqarish funksiyasini bajaradi.

2. Regulyator geni genotipning operondan boshqa qismida joylashgan bo'lib, operator genining faoliyatini boshqarish funksiyasini bajaradi. Mazkur gen **repressor** deb nomlangan oqsilni sintez qiladi.

Operator geni faoliyatining namoyon bo'lish yoki bo'lmasligi repressor oqsilining faol yoki passiv holatda bo'lishligiga bog'liq. Yangi sintezlangan sof holdagi repressor faoliyatsiz (passiv) bo'ladi. Shu sababli u operator genining faoliyatini to'xtata olmaydi. Agarda hujayrada strukturaviy genlar faoliyati

natijasida sintezlanayotgan so'nggi moddaning (5-rasmda D harfi bilan ifodalangan) miqdori keragicha normal bo'lsa, repressor oqsili faol bo'lmagan holatda bo'ladi. Buning natijasida operator geni strukturaviy genlarning normal faoliyat ko'rsatishini ta'min etadi. Shuning uchun "D" moddasining normal miqdordagi sintezi davom etadi. Agar hujayrada strukturaviy genlar faoliyati natijasida sintezlangan "D" moddasining miqdori keragidan ko'payib, to'planib qolsa, bu modda repressor bilan darrov reaksiyaga kirishib uni faol holatga keltiradi. Faollashgan repressor operator geni bilan ulanib, u orqali "D" moddasini sintezlayotgan strukturaviy genlar faoliyatini to'xtatib qo'yadi. Oqibatda "D" moddasini sintezlash vaqtincha to'xtatiladi. Hujayrada "D" moddasining zaxira qismi tugab, bu moddaning sintezlana boshlashiga zaruriyat paydo bo'lishi bilan repressorning faoliyati to'xtaydi. Natijada operator geni yana strukturaviy genlar faoliyatini tiklaydi. "D" moddaning sintezlanishi yana boshlanadi.



5-rasm. Strukturaviy genlar faoliyatining boshqarilishi

Shunday qilib, hujayrada joylashgan genetik qurilma – regulyator va operator genlar ma'lum strukturaga ega bo'lgan oqsilning sintez qilinishini boshlash yoki to'xtatish zarurligini ifodalovchi induksiya va repressiya signallarini qabul qilish va unga samarali javob berish xususiyatiga ega ekanligi isbotlandi. Strukturaviy genlarning oqsilni sintez qilish funksiyasini regulyatsiya kilish jarayoni mukammal o'zini-o'zi boshqarish prinsipiga asoslangan molekulyar genetik tizim hisoblanadi. DNK molekulasidan ma'lum sifatga ega bo'lgan oqsilning sintezlanishi haqidagi irsiy axborotning realizatsiyasi hujayrada mavjud ushbu oqsil miqdori va unga zaruriyat haqidagi axborotning, o'z navbatida, DNK da sodir bo'luvchi iRNK transkripsiyasiga ta'siri orqali boshqarilishligi ko'rsatilgan.

Jakob va Mono tomonidan strukturaviy genlar faoliyatining regulyatsiyasi haqidagi nazariya va model yaratilgandan keyin bu sohaga oid yana muhim yangi dalillar olindi. Bu dalillarga binoan DNK ning polinukleotid zanjirida operator genining yonida promotor deb atalgan nukleotidlar tartibi mavjud. Promotor quyidagi uchta funksiyani bajaradi:

1) DNK ning promotor joylashgan joyiga RNK-polimeraza fermenti ulanib, shu yerning o'zida struktura genlari joylashgan iRNK sintezi boshlanishini ta'min etadi.

2) Promotor tarkibidagi nukleotidlar tartibi DNK molekulasidagi ikkita polinukleotid zanjiridan qaysi biri o'ziga RNK-polimerazani ulashligini aniqlaydi. Shunday qilib, DNK ning qaysi polinukleotid zanjiri iRNK ning sintezi uchun andozalik vazifasini bajarishligi promotorga bog'liq.

3) Transkripsiya, translyatsiya jarayonlarining yakunlanganligini UAA, UAG, UGA tripletlari belgilaydi.

Bu ma'lumotlarga asoslanib, kengroq ma'nodagi operon tushunchasiga promotor, gen-operator va strukturaviy genlar kiradi. Molekulyar genetikada transkripsiya natijasida sintezlangan iRNK ni transkripton, replikatsiya orqali hosil bo'lgan DNK larni replikon, xromosomani esa segregon, ayrim genlarni sistron deb ham yuritiladi.

Eukariot organizmlarda ham genlar faoliyatining regulyatsiyasi haqidagi Jakob Mono ta'limotida bayon etilgan qonuniyatlarning asosiylari namoyon bo'ladi. Lekin ularda genlar faoliyatining regulyatsiyasi prokariotlarnikiga nisbatan juda murakkab kechadi. Bu jarayon eukariotlarda shu vaqtgacha to'liq tadqiq qilib tugatilmagan. Hozirgacha olingan dalillarga binoan eukariot organizmlarda genlar faoliyatining regulyatsiyasi prokariotlarnikidan quyidagi belgilari bilan tafovutlanadi:

1) Prokariotlarda bitta iRNK operonida bitta operator geni va bir nechta strukturaviy genlar kodiga ega bo'ladi. Eukariot organizmlarda esa iRNK strukturasida kodlangan operon bitta regulyator geni bitta strukturaviy gen irsiy axborotiga ega bo'ladi.

2) Eukariotlarda prokariotlardagi kabi ayrim hujayra doirasidagi genlar faoliyati regulyatsiyasidan tashqari, butun organizm doirasida faoliyat ko'rsatuvchi genlar majmuasi faoliyatining regulyatsiyasi ham mavjud.

3) Prokariotlarda transkripsiya va translyatsiya jarayonlari ketma-ket amalga oshadi. Eukariotlarda esa transkripsiya va translyatsiya jarayonlaridan tashqari ularning orasida uchinchi jarayon splaysing va protsessing hodisasi kechadi. Buning natijasida oldin yadroda pre-iRNK sintezlanadi.

4) Eukariotlarda to'qima hujayralarining differensiatsiyasi va organlarning rivojlanishini ta'minlovchi genlar faoliyatining regulyatsiyasiga gormonlar ta'siri kuchli bo'ladi. Sut emizuvchilarda esa bu jarayonga jinsiy gormonlar ham o'z ta'sirini ko'rsatadi.

5) Molekulyar genetika dalillarining ko'rsatishicha, eukariotlardagi genlar faoliyatining regulyatsiyasiga xromosoma tarkibidagi giston va giston

bo'lmagan oqsillar ham ta'sir ko'rsatadi. Gistonlar ayniqsa H1 gistoni genlar faoliyatini to'xtatishligi, giston bo'lmagan oqsillar esa, aksincha genlar faoliyatining namoyon bo'lishiga ta'sir etadi.

Kelgusi avlodga zigota hosil bo'lishi orqali berilgan genetik axborotning organizmlar ontogenezi davomida belgi va xususiyatlar fenotip shaklida namoyon bo'lish qonuniyatlari mukammal «Ontogenezning genetik asoslari» bobida bayon etiladi.

Genetik injeneriya molekulyar va klassik (umumiy) genetika kashf etgan nazariy qonuniyatlarga va yaratilgan metodlarga tayanib organizmlar genetik axborotini maqsadga muvofiq o'zgartirib transgen organizmlar yaratish va ularni baholab, amaliyotga tavsiya qilish vazifasini bajaradigan amaliy molekulyar genetik fandir. Genetik injeneriya tadqiqot obyektiga qarab quyidagi yo'nalishdan iborat: Gen injeneriyasi hamda xromosoma va hujayra injeneriyasi. Genetik injeneriya o'zining faoliyatida quyidagi molekulyar genetik jarayonlarni amalga oshiradi.

1) Laboratoriya sharoitida genlarni sun'iy sintezlash.

2) Eukariot organizmlar hujayrasidan ayrim genlarni, xromosomaning ayrim qismlarini, ayrim xromosomalarni, hatto yadrolarni ajratib olish. Xromosomaga ega bo'lmagan organizmlar – prokariotlarning va eukariotlarning sitoplazmatik organoidlaridagi plazmogenlarning DNK sida joylashgan ayrim genlarni ajratib olish.

3) Ajratib olingan 2 punktda qayd etilgan gen va genetik strukturalarni maqsadga muvofiq ravishda qayta qurish.

4) Organizmlardan ajratib olingan va laboratoriyada sintezlangan gen va genetik strukturalarning nusxalarini yaratib ularni ko'paytirish – klonlash.

5) Qayd qilingan operatsiya orqali tayyorlangan genlar va genetik strukturalar donor organizmdan maxsus vektorlar yordamida retsipiyentga, ya'ni irsiyati o'zgartirilishi rejalashtirilgan organizmga o'tkazish va uning genomiga joylashtirish va faoliyat ko'rsatishi uchun sharoit yaratish.

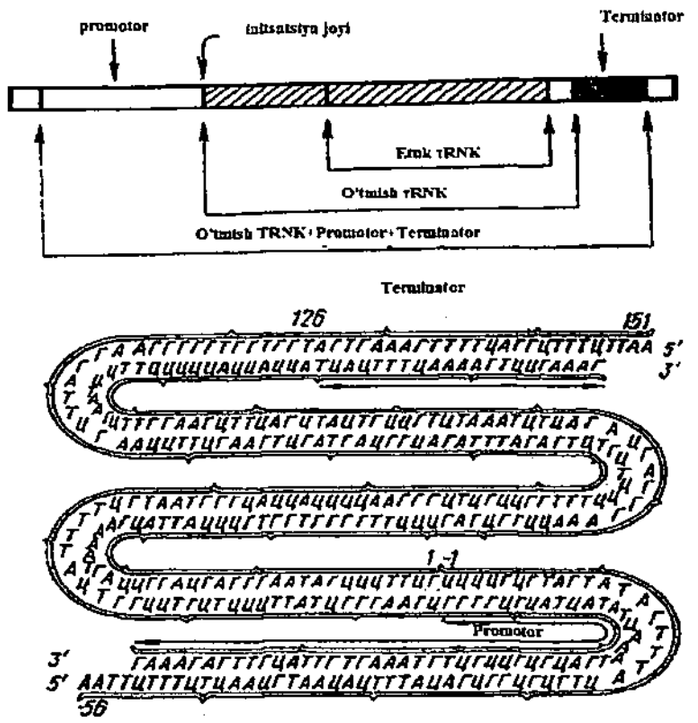
Gen injeneriyasi molekulyar genetikaning muhim bir bo'limi bo'lib eksperimental sharoitda donor organizmlar genetik axborotining birligi bo'lgan genlarni tadqiqot maqsadiga muvofiq ravishda o'zgartirilgan variantini yaratish va uni retsipiyent organizm hujayrasiga o'tkazilganda o'z funksiyasini bajara oladigan holatda transgenoz qilishni bildiradi. Gen injeneriyasida transgenoz uchun mo'ljallangan genlar quyidagi molekulyar genetik jarayonlar orqali olinadi:

1) Genlarni sun'iy sintez qilib retsipiyentga o'tkazish. a) genlarni kimyoviy metod yordamida sun'iy sintezlab retsipiyent organizmiga o'tkazish; b) genlarni fermentativ metod yordamida sun'iy sintezlab retsipiyent organizmiga o'tkazish.

2) Donor organizmlarning genlarini retsipiyent organizmlarga maxsus genetik konstruksiyalar yoki vektorlar yordamida o'tkazish.

Genlarni sun'iy sintez qilish. Hozirgi zamon Molekulyar genetikasida genlarni sun'iy laboratoriya sharoitida sintezlashning ikkita – kimyoviy va fermentativ sintez qilish metodlari qo'llaniladi.

Genlarni kimyoviy metod yordamida sun'iy sintezlash. Funksionalfaol genlarni kimyoviy metod yordamida sintezlashni dastlab 1976-yilda AQSH da ishlovchi hind olimi Korana va uning xodimlari amalga oshirdi. Ular ichak tayoqchasi (E.coli) bakteriyasining supressorlik funksiyasini bajaruvchi tirozin tRNK sining 126 juft nukleotiddan iborat genini sintez qildi. Bu genning funksional faol holatda bo'lishligini saqlab qolish uchun o'sha vaqtning o'zida shu genning yonida joylashgan promotor (52 juft nukleotidga ega), terminator (21 juft nukleotidga ega) AATT, TTAA va EcoRI restriktaza tashiydigan saytlar tetranukleotidlari ham sintezlanadi. Genlarni kimyoviy usulda sintezlash DNK-polimeraza va DNK-ligaza fermentlari ishtirokida amalga oshiriladi. Shunday tarkibda yangi sintezlangan gen funksional aktiv holatda ekanligi isbotlandi. Buni isbotlash uchun sun'iy sintezlangan gen T4 bakteriofagining mutant formasi genomiga ulandi. Ushbu bakteriofag uning genomiga sun'iy sintezlangan genni ulamasdan oldin quyidagi xususiyatlarga ega edi. Unda nonsens mutatsiya deb nomlangan mutatsiya paydo bo'lgan edi. Bu mutatsiya natijasida uning genomidagi tirozinni kodlovchi UATS tripleti mutatsion o'zgarib UAG tripletiga aylangan edi. UAG tripleti to'xtash signali deb nomlangan bo'lib u polipeptidning sintezlanishini to'xtatadi. Shuning uchun ham ushbu mutant bakteriofaglar ichak tayoqchasi (E.coli) bakteriyasining normal hujayralarida ko'paya olmaydi. Chunki ularda fagning hayoti uchun zarur bo'lgan tirozin bo'lmaydi. Biologik obyektning ushbu holati tajriba uchun kontrol variant vazifasini bajardi. Ichak tayoqchasi bakteriyasining ushbu mutanti hujayrasiga sun'iy sintezlangan supressor tirozin tRNKning geni kiritildi. Bu gen faoliyati ta'sirida mutant bakteriofag yangi belgiga – ichak tayoqchasi bakteriyasining normal hujayrasida yashay olish xususiyatiga ega bo'ldi. Buning sababi quyidagicha ekanligi aniqlandi (6-rasm).



6-rasm. Korana tomonidan kimyoviy metod orqali sintezlangan gen strukturasining sxemasi. Raqamlar - nukleotidlarning nomerlari; - 52 dan - 1 gacha promotor; 1 dan 125 gacha tirozinli tRNK ning gen supressori; 127 dan 146 gacha terminator; oxirlarida AATT va TTAA tetranukleotidlarning kesiklari

Sun'iy sintezlangan gen faoliyatining mahsuli bo'lmish supressor tirozin tRNK si odatdagi tirozin tRNKsi kabi o'ziga tirozinning faollashtirilgan molekulasini bog'lab oladi va uni ribosomalarga yetkazadi. Lekin, yuqorida aytganimizdek, ularda AUTS antikodoni mavjud. Bu kodon tirozinning kodlari (UAU, UATS) ga komplementar emas. Bunday tRNK T4 bakteriofagining nonsens kodoni bo'lmish UAG tripletiga komplementar bo'ladi. Shuning uchun yangi sintezlanib bakteriofag hujayrasiga kiritilgan supressor tirozin tRNKsi T4 bakteriofagining nonsens mutatsiyasining faoliyatini to'xtatib qo'yadi ya'ni supressiyalanishiga olib keladi. Buning natijasida u T4 bakteriofagi ichak tayoqchasi bakteriyasining hujayrasida yashay oladigan holatga keladi.

Sun'iy, funksional aktiv genlarni sintezlashga yana bitta misol tariqasida ichak tayoqchasi bakteriyasining laktozali operoni operator genining kimyoviy sintezlanganligini keltirish mumkin.

Yuqorida bayon etilgan tadqiqotlar sun'iy sharoitda kimyoviy usulda organizmlardagi tabiiy genlariga aynan o'xshash genlarni sintezlash mumkin

ekanligini isbot etdilar. Lekin kimyoviy usulda sintezlangan genlar fanga ma'lum bo'lgan genlarning eng kichigi hisoblanadi. Minglab va undan ortiq nukleotidlarga ega bo'lgan oqsil molekulalarini kodlaydigan genlarni kimyoviy usulda sintezlash mumkin emasligi ma'lum bo'ldi.

Genlarni fermentativ metod yordamida sun'iy sintezlash. Murakkab, yirik genlarni sintezlash imkoniyati teskari transkripsiya jarayonining kashf etilishi natijasida mumkin bo'ldi. **Teskari transkripsiya** deb iRNK negizida komplementar DNK molekulasining sintezlanishiga aytiladi. Bu jarayon teskari transkriptaza fermenti ta'sirida namoyon bo'lishligi aniqlandi. Teskari transkriptaza fermenti 1970-yilda Tyomin va Mizutani tomonidan kashf etilgan. 1972-yilda Kasion va uning xodimlari odamning globin genini bu metod yordamida sun'iy sintezlashdi. 1973-yilda Rossiya va Ukrainadagi ilmiy markazlarda quyon va kaptarga xos globin geni sun'iy yaratildi. Genlarni fermentativ sintezlash uchun bitta kimyoviy idishga quyidagi moddalar eritma holatida joylashtiriladi: a) genni sintezlash uchun zarur qurilish materiali bo'lmish dezoksinukleozidtrifosfat; b) teskari transkriptaza fermenti; c) genni sintezlash uchun andoza funksiyasini bajaruvchi sintezlanishi kerak bo'lgan gen kodiga ega iRNK molekulasi; d) magniy (ba'zan marganets) ionlari; e) gen sintezlash reaksiyasini tezlashtirish uchun "zond" vazifasida timinning 8-10 nukleotid tartibi xizmat qiladi. Virus genlarini sintezlashda "achitqi" funksiyasini ba'zi tRNKlar bajaradi. Genni sun'iy fermentativ sintezlash uchun yaratilgan bunday moddalar eritmasi teskari transkriptaza fermenti yordamida iRNK andozasi yonida (komplementar) kDNK molekulasi sintezlanadi. Buning uchun avval unga komplementar polinukleotid zanjiri sintezlanadi. Bundan so'ng transkriptaza fermentining o'zi sintezlangan polinukleotid zanjiriga parallel unga komplementar ikkinchi polinukleotid zanjirini sintezlaydi. Bunday holatda DNK ning muayyan qismi bo'lgan uning tarkibidagi gen sun'iy to'liq sintezlangan hisoblanadi.

Qayd etilgan usul bilan odam, quyon, sichqon, o'rdak va kaptarning globin, sichqonlarning immunoglobulin genlari, ba'zi viruslar va bakteriofaglar kDNK lari sintez qilindi.

Xromosoma va hujayra injeneriyasi

Genetik injeneriyaning mazkur metodlarining mohiyati odatda umumiy (klassik) genetikada qo'llaniladigan quyidagi genetik va sitogenetik metodlarniki kabidir:

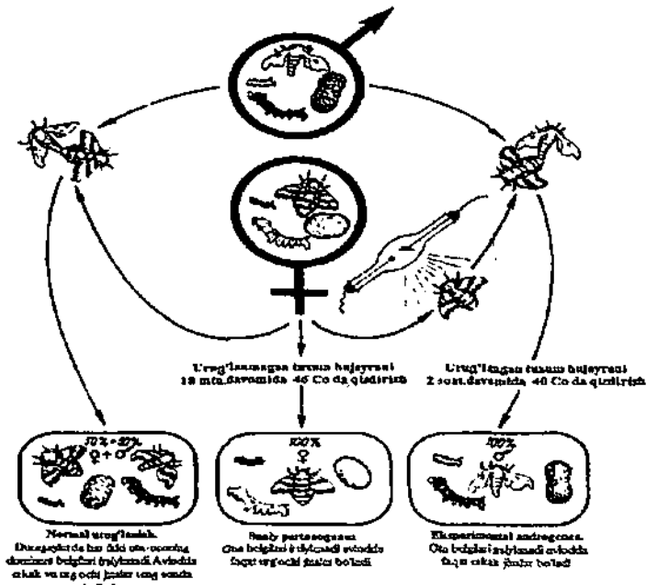
1) Xromosomaning donor gen joylashgan tarkibiy bo'lagining retsipiyent organizmiga rekombinogenez va translokatsiya orqali o'tkazish metodi;

2) Donor gen joylashgan xromosomani butunligicha monosomik liniyalardan foydalanib retsipiyent organizmga o'tkazish metodi;

3) Hujayra injeneriyasi metodi.

Endi molekulyar genetikaning umumiy genetika bilan hamkorlikda xromosoma va hujayra injeneriyasi sohasidagi tadqiqotlari natijasi haqida ma'lumot beramiz.

Xromosoma injeneriya metodini o'zbekistonlik olim akademik V.A.Strunnikov shogirdlari bilan ipak qurtida jinsni boshqarish muammosini hal qilishda samarali qo'lladi. U o'z tajribalarida mutagenez metodi bilan ipak qurtining autosoma (jinsiy bo'lmagan xromosoma) da joylashgan qora rang sintezlanishini ta'min etuvchi gen joylashgan bo'lagini eksperimental translokatsiya metodi bilan jinsiy xromosomaga o'tkazdi. Buning natijasida yaratilgan ipak qurti zotidagi kelgusida urg'ochi ipak qurti chiqadigan tuxumlarning rangi qora, erkak ipak qurti chiqadiganlari odatdagidek och sariq rangda bo'lishiga erishildi (7-rasm). Ularni maxsus fotoelementli moslama yordamida tuxumlarning rangiga qarab urg'ochi va erkak chiqadigan tuxumlarga ajratildi.



7- rasm. Tut ipak qurtida xromosoma injeneriyasini qo'llash natijalari (B.L. Astaurov va boshqalar)

Sanoat miqyosida ko'paytirish uchun erkak ipak qurtlari ko'paytiriladi. Chunki ular 20-25% ko'p va sifatliroq tola berar ekanlar. Bunday natijaning genotipik asosi quyidagidan iborat. Ipak qurtlarida odam va drozofilladan farqli o'laroq urg'ochi organizm geterogamet (ZW), erkak organizm gomogamet (ZZ) bo'ladi. Ularda qora rang sintezlaydigan gen retsessiv xususiyatga ega. Bu genning faoliyat ko'rsatishi uchun u urg'ochilarda gemizigota, erkaklarda esa gomozigota holatida bo'lishi kerak. Shuning uchun bu genning allellari (A-a) bo'yicha ularda jinsiy xromosomalar genotipi har xil bo'ladi. Urg'ochi organizmlarda Z xromosoma bitta bo'lganligi uchun undagi retsessiv gen gemizigota (yolg'iz) "a" holatida bo'lganligi uchun tuxumga qora rang beradi.

Erkak organizmlarda esa Z xromosoma ikkita bo'lganligi uchun bu retsessiv gen geterozigota (Aa) holatda bo'ladi. Ularda qora rang beruvchi retsessiv gen "a" faoliyat ko'rsatmaydi. Shuning uchun ularning tuxum rangi qora emas, balki och sariq holatda qoladi. Bu metod klassik genetikada boshqarilgan rekombinogenez deb yuritiladi. Bu metod xromosomalarning genetik xaritasini tuzishda hamda seleksiya materiallarida irsiy o'zgaruvchanlik doirasini kengaytirib tanlash orqali liniya va navlar yaratishda samarali ishlatilmoqda.

Xromosoma injeneriyasida donor organizmning foydali gen joylashgan xromosomasini butunligicha retsipiyent organizmga o'tkazish metodi ham mavjud. Bu metod asosan madaniy o'simliklar genetikasi va seleksiyasida qo'llaniladi. Masalan: g'o'za o'simligida bu sohadagi tadqiqotlar amerikalik olimlar D.Stelli va S.Saxa, o'zbekistonlik olim A.A.Abdukarimov bilan hamkorlikda o'tkazilmoqda. Buning uchun S.Saxaning laboratoriyasida yaratilgan G.*barbadense* L. turiga mansub navlarning tola sifati genlari joylashgan xromosomalari negizida yaratilgan monosomik holatga keltirilgan noyob sitogenetik liniyalar ishlatilmoqda.

Hujayra injeneriyasini qo'llash natijasida o'simlik va hayvonlarning klonlarini yaratish biotexnologiyasi ishlab chiqildi. Yuksak o'simliklarning klonlari ularning meristema to'qimasining ayrim somatik hujayralarini sun'iy yaratilgan ozuqa sharoitida ko'paytirish orqali olinadi. Yuksak hayvonlarda esa klonlar olish qiyin bajariladi. Buning uchun ularning somatik hujayralarigina emas, balki jinsiy hujayralaridan ham foydalaniladi. Bu murakkab muammoni 1977-yilda ingliz olimi Dj.Gordon nafis tajribalarga asoslangan tadqiqotlar natijasida hal qilishga erishdi.

Xulosa: Shunday qilib, genetik injeneriya biologiyaning jumladan, genetikaning muhim dolzarb nazariy masalalarini samarali tadqiq qila olishini isbotladi. Kashf etilgan nazariy qonuniyatlarga asosan genetik injeneriya organizm genetik axborotini maqsadga muvofiq o'zgartirib qayta qurishning metodlarini yaratdi. Yuqorida bayon etilgan tadqiqotlar natijasida yaratilgan genetik injeneriya metodlarini tibbiyot, insonni ekologik toza oziq-ovqat, suv va havo bilan ta'minlash kabi dolzarb muammolarni hal qilishda qo'llanilmoqda.

Genetikaning muammolarini tadqiq qilishning kelgusida yanada samarali bo'lishini ta'min etish uchun genetik injeneriya metodlarini yanada takomillashtirish va molekulyar genetika yaratgan genlar bankini yanada boyitish zarur. Genetik injeneriya oldida hozircha hal qilinmagan, hal qilinishi uchun uzoq yillar davomida tadqiqotlar o'tkazilishi zarur bo'lgan ilmiy va amaliy muammolar ko'ndalang turibdi.

Savollar

1. Molekulyar replikatsiay nima va uning genetik ahamiyati nimada?
2. DNK segrigatsiyasini asoslang.
3. Transkripsiya, splaysing va protsessing jarayonlari haqida nima bilasiz?
4. Genetik kod nima?

5. Gen faoliyatining boshqarilishida nima nazarda tutilgan?
6. Genetik injeneriya va genlarni suniy sintezlashni asoslang?

3-§. Genetik xilma-xillik. DNK replikatsiyasi va rekombinatsiyasining molekulyar mexanizmlari

Nuklein kislotalarni (NK) shveysariyalik olim F.Misher tomonidan 1869-yilda kashf etilgan edi. Lekin bu kashfiyotning ahamiyati uzoq vaqt tushunilmadi, yetarli baholanmadi. Faqat XX asrning birinchi yarmidan boshlab dunyo biologlari organizm belgilarining irsiylanishini qanday kimyoviy modda ta'min etadi degan masalani atroflicha muhokama qila boshladilar. 1924-yilda nemis biologi R.Felgen Misher kashf etgan nuklein kislotalari xromosomalarda joylashganligini aniqladi. Shu vaqtgacha klassik genetika sohasidagi G.Mendel (1865), T.Morgan (1911) va ularning izdoshlari amalga oshirgan tadqiqotlar natijasida irsiyat birligi genlar ekanligi va ular xromosomada joylashganligi haqidagi ta'limot yaratilgan edi. Keyinchalik hujayra yadrosi DNK va oqsillardan tashkil topganligi aniqlandi. Bayon etilgan dalillarga binoan, DNK genlar xromosomada joylashgan. Lekin bu dalillarga asoslanib o'sha davrda gen tushunchasi bilan DNK molekulasi orasida bog'liqlik borligi DNK genlarning moddiy asosi ekanligi haqida mantiqiy xulosaga kelinmadi. Chunki DNK molekulasining funksiyasi, irsiyatdagi ahamiyati hali aniqlanmagan edi. Bundan tashqari, xromosoma tarkibida DNK dan tashqari deyarli 60% miqdorda oqsil moddalari mukammalroq tadqiq qilingan, ular polifunksional moddalar ekanligi aniqlangan edi. Shuning uchun ham, dastlab irsiyat moddasi oqsil molekulalaridan tashkil topgan degan gipoteza taklif etildi. Rus olimi N.K.Kolsov 1935-yili o'zining «Irsiy molekulalar» degan asarida irsiyatning moddiy asosi oqsil molekulalari degan gipotezani mukammal bayon etdi. Fanda to'plangan boy yangi dalillar ta'sirida bu gipotezanig o'rniga irsiyatning kimyoviy asosi DNK molekulalari ekanligi haqidagi gipoteza shakllana boshladi. DNK molekulasining strukturasi, funksiyasi va irsiyatning molekulyar asoslari sifatidagi roli ko'p yillardan keyin, XX asrning o'rtalariga kelibgina kashf etildi. Endi biz bu buyuk kashfiyotning ochilishini ta'min etgan ilmiy tadqiqotlarning asosiylari, jumladan bakteriyalardagi transformatsiya, transduksiya hodisalarining ochilishi hamda viruslarda olib borilgan ba'zi tajribalar natijasi bilan tanishamiz.

Transformatsiya hodisasining kashf etilishi. **Transformatsiya** deb tashqaridan hujayra ichiga kiritilgan begona DNK molekulasi ta'sirida organizmlar belgi va xususiyatlarining irsiy o'zgarishiga aytiladi. Transformatsiya hodisasi 1928-yilda ingliz olimi Griffit tomonidan kashf etilgan. U o'zining bu sohadagi tajribasi uchun biologik ob'yekt sifatida pnevmokokk bakteriyasi (Diplococcus pneumoniai) ning ikkita o'zaro keskin farq qiluvchi shtammlarini qabul qildi. Ularning birinchisi S shtammi virulent shtamm hisoblanadi. Chunki u odamlarda og'ir o'pka shamollashi (pnevmoniya)

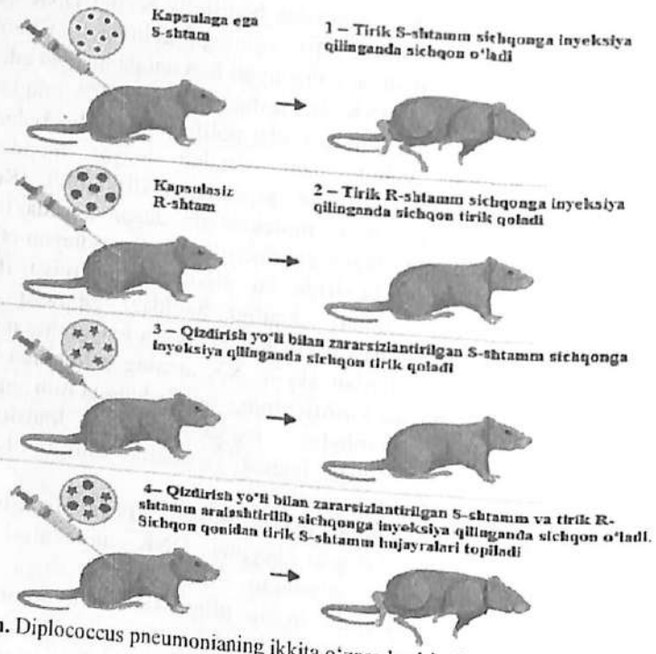
kasalini tug‘diradi. Ularning ikkinchisi R shtamm deyilib, u avirulent hisoblanadi. Chunki ular pnevmoniya kasalini keltirmaydilar.

Pnevmokokkning S va R shtammlarini bir-biridan tashqi ko‘rinishidan ham ajratish mumkin. Virulent S shtammga mansub pnevmokokklar hujayra qobig‘i kapsula-qalin shilliq modda bilan qoplangan. Avirulent R shtamm bakteriyalari hujayra qobig‘i yupqa, g‘adir-budir bo‘lib, ularda kapsula bo‘lmaydi. Pnevmokokk shtammlarining virulentligini o‘rganish uchun biologik obyekt sifatida sichqonlarning bitta inbred liniyasi qabul qilindi. Tajriba to‘rtta variantda rejalashtirilgani uchun sichqonlar to‘rtta teng guruhga bo‘lindi.

Tajribaning birinchi variantidagi sichqonlar tanasiga virulent S shtamm bakteriyalari yuborildi. Sichqonlar hammasi pnevmoniya kasaliga chalinib o‘lib ketdi.

Tajribaning ikkinchi variantidagi sichqonlar tanasiga avirulent R shtamm bakteriyalari yuborildi. Sichqonlar kutilganidek kasal bo‘lmadi.

Tajribaning uchinchi variantida virulent S shtamm bakteriyalariga yuqori harorat ta’sir etilib, so‘ngra u sichqonlar tanasiga yuborildi. Sichqonlar kasalga chalinmadi. Demak, bu tajribada virulent S shtamm bakteriyalar yuqori harorat ta’sirida o‘lib ketganlar.



8-rasm. Diplococcus pneumonianing ikkita o‘zaro keskin farq qiluvchi shtammlarining ta’sirini o‘rganish bo‘yicha tajribalar

Tajribaning to‘rtinchi variantida sichqonlar tanasiga tirik avirulent R shtamm bakteriyalar bilan o‘lik virulent S shtamm bakteriyalar aralashmasi yuborildi. Bu tajribaning natijasi hayron qolarli darajada boshqacha bo‘lib chiqdi. Tajribadagi hamma sichqonlar pnevmoniya bilan kasallanib o‘lib ketdi. Bu metodik jihatdan yuqori darajada amalga oshirilgan tajribalar natijasini tahlil etib Griffit shunday xulosaga keldi: o‘lik virulent shtamm tanasidagi qandaydir modda tirik avirulent shtamm bakteriya tanasiga kirib, uning irsiy avirulentlik xususiyatini o‘zgartirib, unda virulentlik xususiyatining paydo bo‘lishiga olib keldi. Genetikada bu jarayon transformatsiya deb atala boshlandi. Irsiy belgini o‘zgartirgan moddani esa transformatsiya etuvchi modda deb yuritila boshlandi. Bu moddaning kimyoviy tuzilishi va xossalari qanday ekanligi ancha yillargacha aniqlanmay kelindi. Lekin uni shartli ravishda Griffit moddasi deb ham ataldi. Faqat 16 yildan so‘ng, 1944-yilga kelib ingliz olimlari O.Eyversi, S.Mak-Leod, M.Makkarti bilan bu sirli hisoblangan modda dezoksiribonuklein kislotasi ekanligini aniqladi.

Shunday qilib, mikroorganizmlarda kashf etilgan transformatsiya hodisasi DNKning irsiy axborot manbai ekanligini isbotlovchi dalillardan biri bo‘ldi.

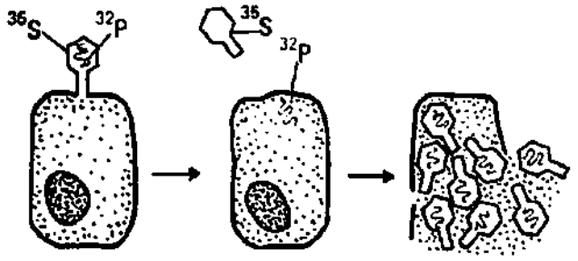
Transduksiya hodisasining kashf etilishi. **Transduksiya** deb, genetik materialning bir bakteriya hujayrasidan ikkinchisiga bakteriofaglar orqali o‘tkazilishiga aytilib, bunda bakterial genlar bakteriofagning DNK siga hujayra lizisi davrida qo‘shib olinadi va keyingi infeksiya davrida yangi qo‘shib olingan bakterial gen boshqa bakteriyaga o‘tkaziladi. Bevosita transduksiya haqida mukammal ma’lumot berishdan oldin viruslar va bakteriofaglar hayoti bilan tanishaylik. DNK moddasining genetik ahamiyati borligini uzil kesil isbot etishda bakteriyalarning paraziti bo‘lmish viruslar – bakteriofaglar ko‘payishini tekshirib o‘rganish natijasi katta ahamiyatga ega bo‘ldi. Amerika olimlari A.Xershi va M.Cheyzlarning 1952-yilda amalga oshirgan tadqiqoti ayniqsa katta ahamiyat kasb etdi. Ularning tajribalari natijasining ko‘rsatishicha viruslar bakteriyalarga hujum qilganda virus tarkibidagi oqsil bakteriya tashqarisida qolib, uning ichiga faqat virus DNK si kirishligi aniqlandi . Bakteriya ichiga kirib joylashgan virus DNKsi o‘zining odatdagi funksiyasini bajara boshlaydi. Virus DNK molekulasi mustaqil replikatsiyalanish orqali ko‘payib, uning soni 100 300 ga yetadi. Shuning bilan birga har qaysi DNK virusga xos oqsil sintez qilib o‘ziga biriktiradi. Oqibatda bakteriya hujayrasi tarkibiy qismining yemirilishi hisobidan 100 300 yangi virus tanachalari hosil bo‘ladi. Ular bakteriya hujayrasi qobig‘ini yorib chiqadi. Ular boshqa bakteriyaga hujum qilib kirgan boshlang‘ich virusning barcha xususiyatlarini o‘zida mujassamlashtirgan bo‘ladi. Yuqorida bayon etilgan viruslar hayotini aks ettirgan jarayon hammasi bo‘lib, 10 45 minut ichida sodir bo‘ladi. Bu tajriba viruslarning ko‘payishi va ular belgi va xususiyatlarining kelgusi avlodlarga irsiylanishini ta’min etuvchi moddiy asos DNK molekulasi ekanligini isbot etdi. 1952-yilning o‘zida Dj.Loderberg va N.Sinder molekulyar genetikaning paydo bo‘lishida katta

ahamiyatga ega bo'lgan tadqiqotni amalga oshirib transduksiya hodisasini kashf etdilar.

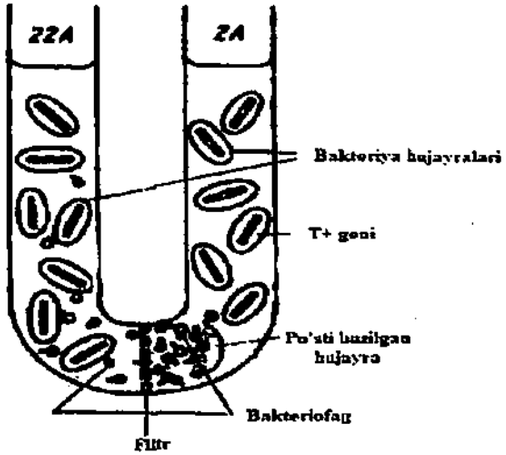
Transduksiya hodisasi quyidagi maxsus tajribani amalga oshirish natijasida kashf etildi. Ular tajriba uchun sichqonlarda tif kasalining paydo bo'lishini ta'min etuvchi Salmonella typhimurium bakteriyasining har xil xususiyatga ega bo'lgan ikkita shtammini oldi. Ularning bittasi 22A shtamm deb atalib u sichqonlarda tif kasalini paydo qildi. 22A shtamm triptofan aminokislotasini sintez qilinishini to'xtatadigan gen mutatsiyasiga ega bo'lib uni T- belgisi bilan ifodalanadi.

Shuning uchun bu shtamm bakteriyalar triptofanni sintez qila olmaydi. Ikkinchi shtamm esa 2A shtammi deb nomlangan bo'lib, u mazkur aminokislotani sintez qila oladigan xususiyatga ega. Bu belgining geni T+ holatida ifodalandi. Demak, bakteriyaning bu ikki shtammi tekshirilayotgan belgilarining genlari bo'yicha o'zaro keskin farq qilgan.

Tajriba uchun olingan bu ikki -shtamm U simon shisha idishga joylashtirilgan. Ularning aralashib ketmasligini ta'minlash uchun U simon idish bakteriya hujayralari o'ta olmaydigan mayda teshikchalari bo'lgan filtrlovchi to'siq bilan ikkiga bo'lingan. Uning o'ng tomoniga 2A (T+) shtamm bakteriyalari, chap tomoniga esa 22A (T-) shtamm bakteriyalari joylashtirilgan. Tajriba uchun yana bitta biologik obyekt – shu bakteriyalar virusi – bakteriofag olinib, uni idishning o'ng qismida joylashgan 2A (T+) shtamm bakteriyalar orasiga aralashtirib yuborildi. Shuni ta'kidlash kerakki, idishdagi ikki shtamm bakteriyalarni ajratib turgan filtr teshiklari juda kichik bo'lib, u orqali idishning ikki tomoniga joylashtirilgan ikkita har xil shtammga mansub bakteriyalar bir-biri tomon o'ta olmas edi. Tajribada biologik obyekt sifatida ishtirok etayotgan viruslar esa bakteriyalarga nisbatan juda kichik bo'lganligi uchun filtr teshiklaridan bemalol o'tib turishlari mumkin edi. Tajriba natijasida quyidagi dalillar olindi (9-rasm). Viruslarni bakteriyaning 2A(T+) shtammi joylashtirilgan idishning o'ng tomoniga quyib yuborildi. Viruslar darrov bakteriyalarga hujum qila boshladilar. Ularning tanalaridagi oqsil bakteriya hujayrasining tashqarisida qoldirilib, DNK molekulalari esa bakteriya ichiga kirib olib tez ko'paya boshlagan. Oqibatda bakteriya hujayrasi ichida virusning ko'p sondagi yangi avlodlari paydo bo'lgan. Ular to'liq rivojlanib bo'lgach, bakteriya hujayrasini yorib chiqib, idish ichiga tarqala boshlagan. Ularning bir qismi filtr teshiklari orqali idishning 22A(T-) shtamm bakteriyalari joylashgan ikkinchi qismiga o'tib ularga hujum qilib, hujayralarida ko'paya boshlagan. Bu yerda ham viruslar DNK lari bakteriyalarga kirib ko'paya boshlagan. Oqibatda, bakteriyaning 22A(T-) shtamm hujayralarida ham virusning ko'p sondagi yangi avlodlari paydo bo'lgan. Idishning chap tomonida joylashgan 22A(T-) shtamm bakteriyalarining ba'zilarida 2A(T+) shtamm bakteriyalarigagina xos bo'lgan xususiyatlar paydo bo'lgan.



T2 bakteriofagining DNK orqali ko'payish chizmasi.



9-rasm. Salmonella typhimurium bakteriyasida transduksiya hodisasini ko'rsatuvchi tajriba sxemasi. 22A bakteriya shtammlari triptofanni sintez qila olmaydi (T-), 2A - triptofanni sintezlovchi (T+) shtamm

Ular ham xuddi 2A(T+) shtamm bakteriyalari kabi triptofan aminokislotasini sintezlash hamda tarkibida triptofan bo'lmagan selektiv ozuqada ham o'sadigan xususiyatiga ega bo'ldi. Bu g'ayritabiiy ko'ringan hodisaning sababi quyidagicha: Virus DNK si 2A(T+) shtamm bakteriyasi ichida reduplikatsiya orqali ko'payish jarayonida bakteriya DNK molekulasining ayrim qismlarini 2A(T+) genini o'ziga qo'shib – tutashtirib oladi. Viruslar filtr orqali o'tib, ikkinchi 22A(T-) shtamm bakteriyalari tanasiga kirib ko'paya boshlaganda uning DNKsiga 2A(T+) shtammdan olib o'tgan T+ genini o'tkazadi. Buning natijasida 22A(T-) shtamm bakteriyalarga 2A(T+) shtammning genlari o'tadi va irsiylanadi. Oqibatda, 22A(T-) bakteriyalari ham 2A(T+) bakteriyalari kabi triptofan moddasini sintezlay olish xususiyatiga ega bo'ldi. Shuning uchun ham ular tarkibida triptofan bo'lmagan selektiv muhitda ham o'sib ko'paya oldi.

Mikroorganizmlar va viruslar ustida olib borilgan yuqorida bayon etilgan ilmiy tadqiqot ishlari natijasida dezoksiribonuklein kislotasi organizmlar irsiyatining moddiy asosi ekanligini va uning organizmlar belgi va xususiyatlarining kelgusi avlodlarga o'tkazish funksiyasini bajarishligi ko'rsatildi.

Gen organizmlar irsiyati va irsiylanishning molekulyar-genetik birligi – moddiy asosini tashkil etadi. Gen – DNK molekulasi polinukleotid zanjirining ma'lum bo'lagi bo'lib, u ma'lum sondagi, ma'lum tartibda ketma-ket joylashgan nukleotidlardan tashkil topgan bo'ladi. DNK da joylashgan gen tarkibidagi nukleotidlar tripletlar tarzida bo'lib, ularni kodogenlar deb ataladi. DNK molekulasi polinukleotid zanjirida joylashgan genetik axborotning ma'lum bir qismi transkripsiya jarayoni natijasida sintezlangan iRNK molekulasiga aynan ko'chirilgan bo'lib, uning tarkibidagi tripletlar kodonlar deb yuritiladi. Kelgusi avlodga genetik axbort iRNK orqali beriladi va u oqsil sintezini boshqaradi. Molekulyar genetikaning so'nggi dalillarining ko'rsatishicha prokariot va eukariot organizmlar genlari o'zaro strukturaviy tuzilishi jihatidan keskin farqlanadilar.

Prokariot organizmlarda gen strukturaviy yaxlit, butun bo'ladi. Bunda genlar erkin yalang'och holatda bo'luvchi DNK molekulasining uzluksiz bo'lagini tashkil etadi. Ularning genlarida genetik axborot uzluksiz kodlangan bo'ladi. Ularni yaxlit genlar deb yuritiladi.

Eukariot organizm genlari esa ayrim strukturaviy qismlarga bo'lingan bo'ladi. Ularni bo'lingan genlar deyiladi. Eukariot genlari strukturaviy va funksional jihatidan ikkita guruhdan iborat: a) genetik kodga ega bo'lgan nukleotidlar ekzonlar deb ataladi; b) genetik kodga ega bo'lmagan nukleotidlar intronlar deyiladi. Ekzon va intron fragmentlari genda ketma-ket ma'lum tartibda joylashgan bo'ladi. Eukariot genlarining funksional holatga kelishi uchun ularning tarkibidagi barcha intronlar qirqib olib tashlanib, barcha ekzonlar esa bir-biri bilan bo'lingan genda joylashgan tartibda ulanib, yaxlit gen holatiga keltiriladi. Pre-RNK tarkibidagi intronlarning qirqib olib tashlanishini splaysing deb nomlanadi. iRNK ning to'laqonli yetishishini ta'min etuvchi molekulyar genetik jarayon protsessing deyiladi.

Prokariot va eukariot organizm genlarining irsiyat va irsiylanishini nazorat qilishdagi funksiyalari haqidagi ma'lumot keyingi mavzularda beriladi.

Organizmlar genotipini tashkil etgan genlar funksiyasiga qarab quyidagi xillarga bo'linadi.

1. Strukturaviy genlar. Ularning strukturasida fermentativ va strukturaviy oqsillar tuzilishi haqidagi irsiy axborot kodlangan bo'ladi.

2. Transport RNK ning sintezlanishini ta'min etuvchi irsiy axborot kodlangan genlar.

3. Ribosoma RNK sining sintezlanishini ta'min etuvchi irsiy axborot kodlangan genlar.

4. Regulyator genlar: gen-regulyator, promotor, gen-operator. Ular strukturaviy genlar faoliyatini boshqarish funksiyasini bajaradi. (Ushbu genlarning funksiyasi va o'zaro munosabati haqidagi mukammal ma'lumot keyingi mavzularda beriladi).

Xulosa: DNK molekulasida joylashgan barcha yuqorida sanab o'tilgan genlar strukturasining umumlashtirilgan yig'indisi organizmlarning genetik axborotini tashkil etadi. Ular organizm belgi va xususiyatlarining genetik nazorati, irsiylanishini belgilaydi. Eukariot organizmlarda genlarning aksariyat qismi (90% ga yaqin) xromosomalarda joylashgan. Ular organizmning genotipini tashkil etadi. Gaploid sondagi xromosomalarning genlari majmuasi **genom** yoki **kariotip** deyiladi. Ular genlarining juda kam qismi sitoplazma va uning organoidlari (plastidalar, mitoxondriyalar va kinetoxorlar) da plazmida, episoma va endosimbiotik plazmogenlar tariqasida joylashgan bo'ladi. Ular **plazmogenlar** deb, ularning yig'indisi **plazmon** yoki **plazmotip** deb yuritiladi.

Savollar

1. DNK molekulasining struktuviy funksiyasi haqida nima bilasiz?
2. Transformatsiya hodisasi nima va uni asoslang.
3. Transduksiya hodisasining kashf qilinishi va uni asoslab bering.
4. Gen va genetik axborot realizasiaysi haqida nima bilasiz?

Test savollari:

1. Genetika fanining predmeti.

A) Irsiyat va o'zgaruvchanlik qonuniyatlarini o'rganish
B) Hayvonlarning rivojlanishini o'rganish
C) O'simliklarning rivojlanishini o'rganish
D) Duragaylash

2. Irsiyat nima?

A) Mikroorganizmlar uchun xos belgi va xususiyatlarning aloddan-avlodga berilishi
B) Odamlar uchun xos belgi va xususiyatlarning avloddan-avlodga berilishi
C) Organizmlar uchun xos belgi va xususiyatlarning avloddan-avlodga beilishi
D) O'simliklar uchun xos belgi va xususiyatlarning avloddan-avlodga berilis

3. Irsiylanish nima ?

A) organizmlar uchun xos belgi va xususiyatlarning dominant yoki retsessiv holatda berilishi
B) genetik axborotning bir avlod organizmlaridan kelgusi avlod organizmlariga uzatilishi
C) organizmlar uchun xos belgi va xususiyatlarning faqat retsessiv holatda berilishi
D) genetik axborotning realizatsiya qilinishi

4.Genetika fanining asosiy usuli bu?

A) Tanlash

B) Mutatsion
C) Sitogenetik
D) Duragaylash

5. Genetika qanday fan?

A) Irsiyat va o'zgaruvchanlik qonuniyatlarini o'rganadigan fan.
B) Organizmlarning ko'payishi haqidagi fan
C) O'simlik va hayvonlardagi belgilarni o'rganuvchi fan
D) O'simlik va hayvonlarning rivojlanish qonuniyatlarini o'rganuvchi fan

6. Genetika fanining tug'ilgan yili.

A)1905
B)1911
C)1925
D)1900

7. Irsiylanishning asosiy qonuniyatlari kim tomonidan kashf qilingan?

A) G. De Friz
B) T.Morgan
C) G.Mendel
D) Ch.Darvin

8. Nima uchun G.Mendeldan avvalgi olimlar irsiylanish qonuniyatlarini to'g'ri ocha bilmaganlar?

A) Tadqiqotlarini to'g'ri shakllantira olmaganlar
B) Soddadan murakkabga qarab yura bilmaganlar. Oddiy matematik usullarni qo'llashni bilmaganlar
C) Duragay avlodni o'rganishdagi chalkashliklar
D) Oddiy matematik usullarni qo'llashni bilmaganlar

9. Qaysi metod yordamida organizm uchun xos belgining irsiylanishi haqida ma'lumotga ega bo'lish mumkin?

A) genetik tahlil
B) duragaylash va tanlash
C) duragaylash
D) duragaylash va genetik tahlil

10. Genetika fanining birinchi galdagi nazariy vazifalari nimadan iborat?

A) Irsiyatning moddiy asoslari DNK va RNKlarning strukturasi va moddiy asoslarini o'rganish
B) organizmlar belgi va xususiyatlarining kelgusi avlodlarga berilish va rivojlanish qonuniyatlarini aniqlash
C) Irsiyatning moddiy asoslari DNK va RNK larning strukturasi va moddiy asoslarini o'rganish va organizmlar belgi va xususiyatlarining kelgusi avlodlarga berilish va rivojlanish qonuniyatlarini aniqlash
D) Irsiyatning moddiy asosi genlarning o'zarishini o'rganish

11. Genetika fanining birinchi galdagi amaliy vazifalari

A) Madaniy o'simliklarning yangi navlari, hayvonlarning va odamlarning yangi mikroshtamplari
B) O'simliklarning yangi navlari, hayvonlarning yangi zotlari, mikroorganizm shtamplari va irsiy kasalliklarni oldini olish
C) nav, zot va mikroorganizmlar seleksiyasi
D) irsiy kasalliklar diagnostikasi va profilaktikasi

12. G.Mendelning birinchi qonuni

A) Birinchi avlod duragaylarining bir xillik qonuni
B) Belgilarning mustaqil holda irsiylanish qonuni
C) Chala dominantlik qonuni
D) Ajralish qonuni

13. G.Mendelning ikkinchi qonuni

A) Dominantlik qilish qonuni
B) Belgilarning ajralish qonuni
C) Gametalarning sofligi qonuni
D) Belgilarning mustaqil holda irsiylanish qonuni

14. G.Mendelning uchinchi qonuni

A) Birinchi avlod duragaylarining bir xillik qonuni
B) Gametalarning sofligi qonuni
C) Belgilarning mustaqil holda irsiylanish qonuni
D) Dominantlik qilish qonuni

15. Dominant belgili organizmning genotipini aniq aniqlash uchun qanday chatishtirish o'tkaziladi?

A) Dominant belgili organizm bilan chatishtiriladi.
B) Qayta chatishtirish o'tkaziladi.
C) Monoduragay chatishtirish o'tkaziladi.
D) Tahliliy chatishtirish o'tkaziladi

16. Gametalarning sofligi qonuni nima?

A) Gametalar genotipida allel genlardan faqat bittasiga ega bo'ladi
B) Gametalar faqat dominant allelga ega bo'ladi
C) Organizm gomozigotali bo'ladi
D) Organizmning genotipi bir xil alleldan tashkil topadi

17. Genotitpda beshta gen, shularning 2 tasi geterozigota holatida necha xil tipdagi gameta olish mumkin?

A) gomozigotalar yo'l qo'ymaydi
B) To'rt xil
C) ikki xil
D) uch xil

18.Genotitpda o'nta gen, shularning 3 tasi geterozigota holatida necha xil tipdagi gameta olish mumkin?

A) gomozigotalar yo'l qo'ymaydi
B) uch va to'rt xil

C) sakkiz xil
D) uch xil

19. Genotipda o'nta gen, shulardan 1, 3 va 9 genlar getero zigota holatida, qolganlari dominant gomozigota holatida, necha xil tipdagi gameta olish mumkin?
A) faqat uch va to'rt xil
B) faqat uch xil
C) faqat to'rt xil
D) faqat sakkiz xil;

20. Translyatsiya - .....
A) Aminokislotalarni polipeptid zanjiriga sintezlanishi
B) Ribosomalarni zanjirini hosil bo'lishi
C) DNK ni ikkilanishi
D) RNK ishtirokidagi oqsilning sintezi

21. Kodon - ...
A) Ma'lum bir aminokislotalar sinteziga javob beruvchi nukleotidlar uchligi
B) Xohlagan nukleotidlar ketma-ketligi
C) Xohlagan aminokislotalar ketma-ketligi
D) DNK va RNK zanjiridagi nukleotidlar uchligi

22. Reparatsiya - ....
A) Hujayraning qayta tiklanishi
B) Hujayra va xromosomaning boshlang'ich holatiga qaytishi
C) O'zgarishlarning qayta takrorlanishi
D) O'zgarishlarning ketma-ketligi

23. Replikatsiya - .....
A) Matritsali asosiga ko'ra DNK ning ikkilanishi
B) DNK miqdorini ko'payishi
C) Nukleotidlarning takrorlanishi
D) DNK molekulasining qayta tiklanisi

24. Agar DNK molekulasining bitta komplementar zanjiridagi nukleotidlar AATSSGTAGTSATGTATSAGTSG tartibida joylashgan bo'lsa, shu DNK ning ana shu qismdan hosil bo'ladigan i-RNKda nukleotidlar qanday tartibda bo'ladi?
A) TTGGSAUTSGUATSATGUTSAGSG
B) UUGGSAUTSAGUATSAUGUTSAGS
C) TTGGSATSGTATSATGTSAGSG
D) UUGTSATSGTATSAUGTSAGSG

25. Transduksiya nima?
A) Birorta organizm xromosomasining boshqa organizm xromosomasi almashib holishi
B) Birorta organizm xromosomasining boshqa organizm xromosomasining ma'lum qismini o'zlashtirib olishi

C) Birorta organizm xromosomasining boshqa organizm xromosomalari bilan almashib ketishi
D) Bir organizm hujayralarini boshqa organizm hujayralari bilan almashtirilishi

26. Transformatsiya nima?
A) hujayraga begona xromosomalarning kirib qolishi
B) hujayraga begona organizmlarning hujayrasidan ayrim organellalarning kirib qolishi
C) hujayraga begona RNK molekulasining kirishi natijasida irsiy xususiyatlarning o'zgarishi
D) hujayraga begona DNK molekulasining kirishi natijasida irsiy xususiyatlarning o'zgarishi

27. Intron deb nimaga aytiladi?
A) xomaki i-RNK genetik axborotni tashimaydigan gen tarkibidagi ma'lum sondagi nukleotidlar ketma-ketligi
B) xomaki i-RNK genetik axborotni tashiydigan gen tarkibidagi ma'lum sondagi nukleotidlar ketma-ketligi
C) t-RNK tarkibidagi nukleotidlar ketma-ketligi
D) Oqsil biosintezida ishtirok etuvchi genning bir qismi

28. Ekzon nima?
A) xomaki i-RNK genetik axborotni tashimaydigan gen tarkibidagi ma'lum sondagi nukleotidlar ketma-ketligi
B) xomaki i-RNK genetik axborotni tashiydigan gen tarkibidagi ma'lum sondagi nukleotidlar ketma-ketligi
C) i-RNK tarkibidagi nukleotidlar ketma-ketligi
D) t-RNK tarkibidagi nukleotidlar ketma-ketligi

29. Kodogen nima?
A) Nukleotidlarning takrorlanishi
B) RNK zanjiri nukleotidlar ketma-ketligidagi kod birligi triplet
C) DNK zanjiri nukleotidlar ketma-ketligidagi kod birligi triplet
D) genetik axborotni o'zida saqlovchi nukleotidlar ketma-ketligidagi

30. Antikodon nima?
A) DNK molekulasining qayta tiklanisi
B) r-RNK ning muayyan qismida joylashgan triplet
C) i-RNK tarkibidagi nukleotidlar ketma-ketligi
D) t-RNK ning muayyan qismida joylashgan triplet

II BOB. GEN ALLELLARINING O‘ZARO TA’SIRIDA BELGILARNING IRSIYLANISHI

1-§. Bir gen allellarining o‘zaro ta’sirida belgilarning irsiylanishi

Avval bayon etilgan ma’lumotlarga asoslanib irsiy omil, ya’ni gen, uning allel va noallel tiplari haqidagi dastlabki dunyoqarashni G.Mendel asoslaganligini bilamiz. Shunga ko‘ra, u yaratgan irsiylanish qonunlaridan kelib chiqqan holda, quyidagi irsiyat qonuniyatlari farqlanadi:

• organizmlarning har qaysi belgisi ayrim irsiy omil (gen) faoliyati natijasida namoyon bo‘ladi;

• har qaysi gen ikki xil – dominant va retsessiv allel holatida bo‘ladi;

• bitta belgining alternativ holatda rivojlanishini ta’min etuvchi genlar **allel genlar** deb ataladigan bo‘ldi. Bu atama, shuningdek, bir gen allellari deb ham yuritiladi;

• ikki va undan ortiq juft belgilarning namoyon bo‘lishini ta’min etuvchi genlarni **noallel genlar** deb yuritila boshlandi.

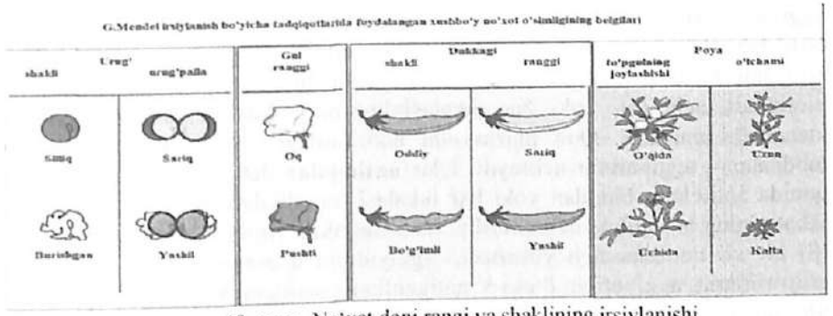
G.Mendel allel genlar (bir gen allellari) o‘zaro ta’sir qilgan holatda faoliyat ko‘rsatishining bitta qonuniyatini – to‘liq dominantlik hodisasini kashf etdi. Mendel noallel genlarning faoliyatida ham bitta qonuniyatni – ularning bir-biriga bog‘liq bo‘lmagan holda irsiylanish hodisasini kashf etdi.

Keyingi tadqiqotlar allel va noallel genlarning o‘zaro ta’sirining murakkabligini va xilma-xil ekanligini isbotladi.

1. Bir gen allellarining o‘zaro ta’sirida belgilarning irsiylanishi.

Hozirgi zamon genetika fanining Mendel yaratgan genetik tahlil metodini turli biologik obyektlarda qo‘llanilishi natijasida olingan dalillarga asoslanib, bir gen allellarining ta’sir etib faoliyat ko‘rsatishining tiplari – to‘liq dominantlik, to‘liqsiz (chala) dominantlik, kodominantlik va ko‘p allellik hodisalari aniqlandi. Endi ana shu tiplarning har biri bilan alohida-alohida tanishib chiqamiz.

To‘liq dominantlik holati. Mendel har bir genning (irsiy omilning) ikki xil – dominant va retsessiv alleliga ega ekanligini va ular to‘liq dominantlik holatida o‘zaro ta’sir qilib faoliyat ko‘rsatishligini no‘xat o‘simligi gulining rangi, no‘xat donining rangi va shaklining irsiylanishini misollarida ko‘rsatib bergan (10-rasm).



10-rasm. No‘xat doni rangi va shaklining irsiylanishi

To‘liqsiz (chala) dominantlik holati bilan yuqorida nomozshomgul o‘simligi gul rangining, g‘o‘zada tola rangining, andaluziya tovuqlarida pat rangining irsiylanishi misollarida ko‘rib o‘tgan edik (11-rasm).

Dominant(Qo'ng'ir rangli tola) $Fr^{Br}Fr^{Br}$

Oraliq shakl (Novvot rang tola) $Fr^{Br}\ Fr^{br}$

Retsessiv (oq) $Fr^{br}\ Fr^{br}$

11-rasm. G‘o‘zada tola rangining irsiylanishi

Kodominantlik holati. Odamlarda kuzatiladigan qon gruppalarining irsiylanishini tadqiq qilish natijasida allel genlar o‘zaro ta’sirining kodominantlik holati kashf etildi. Odamlarda aniqlangan to‘rt tipdagi qon gruppalarining irsiylanishini bitta **I** genining uchta alleli - I^A, I^B, i^O nazorat qilishligi va ularning faoliyatida allel genlar o‘zaro ta’sirining to‘liq dominantlik tipidan tashqari yangi kashf etilgan kodominantlik tipi ham namoyon bo‘lishligi aniqlandi.

Tibbiyotda zaruriyat bo‘lgan hollarda bemor odamga sog‘lom odam - donorning qoni quyilishi muhim davolash tadbiri ekanligi bizga ma’lum. Bemorlarga donor qonini quyishdan oldin bemor qon gruppasi va donor qon gruppasining allel genlari bo‘yicha genotipi albatta aniqlangan bo‘lishi kerak. Ayrim hollarda qon quyilgandan so‘ng vujudga kelgan muvaffaqiyatsizlik yoki og‘ir asoratlarning sabablari 1901-yilda avstriyalik K.Landshteyner va 1903-yilda chex Ya.Yanskiylar tomonidan aniqlab berildi. Ular har xil odamlarning qoni aralashganda ko‘p hollarda eritrotsitlarning bir-biriga yopishish hodisasi -

agglyutinatsiya ro'y berishligini ko'rsatib berdilar. Tadqiqotlar eritrotsitlarning oqsil tabiatli yopishqoq A va B agglyutinogenlar – antigenlarga ega ekanligini ko'rsatdi. Odamlarning har birida bu antigenlar bittadan, yoki har ikkalasining birgalikda uchrashi, yoki har ikkalasining birgalikda uchramaslik holatlari kuzatilishi mumkin. Qon plazmasida ikki turdagi - α va β yopishtiruvchi moddalar – agglyutinin uchraydi. Ular **antitelalar** deb ataladi. Har bir odam qonida antitelalar bittadan yoki har ikkalasi birgalikda uchrashligi, yoxud har ikkalasining birgalikda uchramasligi ham mumkin. Antigen A (V) va antitela α (β) bir xil nomlilar deb yuritiladi. Agglyutinin α antigen A ga ega bo'lgan eritrotsitlarni, agglyutinin β esa V antigenli eritrotsitlarni bir-biriga yopishtiradi. Shu sababli, har bir odamning qonida har xil nomli agglyutinogen va agglyutinin bo'ladi. Bu dalillarga binoan, odamdagi qon gruppalari quyidagi genotiplarga ega ekanligi ko'rsatib berildi.

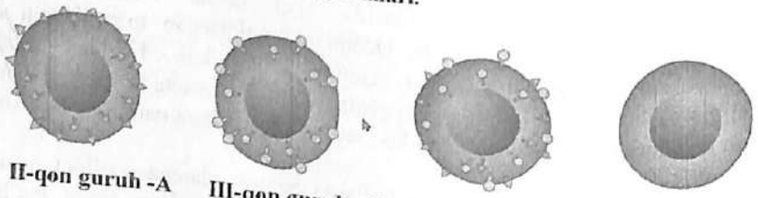
I - O qon gruppa tipi: i^Oi^O;
II- A qon gruppa tipi: I^AI^A, I^Ai^O;
III- B qon gruppa tipi: I^BI^B, I^Bi^O;
IV- AB qon gruppa tipi: I^AI^B.

Odamlarda mazkur to'rtta qon gruppa tiplarining irsiylanishini tadqiq qilish natijasida quyidagi ikkita qonuniyat aniqlandi :

1. II va III qon gruppalarining allel genlari (I^A va I^B) I gruppa (retsessiv gomozigota) alleli (i^O)ga nisbatan to'liq dominantlik qiladi.

2. II va III qon gruppalarini nazorat qiluvchi dominant allel genlar (I^A, I^B) bitta genotipda, ya'ni IV qon gruppasi (I^AI^B) da jamlanib qolsa, u holda dominant I^A va I^B allellar o'rtasida dominantlik – retsessivlik holatlari kuzatilmaydi, har bir dominant allel mustaqil faoliyat ko'rsatib ikkalasi birgalikda IV qon gruppasini belgilaydilar.Bu hodisani bir gen allellarining **kodominantlik** holati deb ataladi (12-rasm).

Odamlarda ko'p allellik va kodominantlik.
Qon guruhlari.



II-qon guruh -A I^AI^A I^Ai

III-qon guruh - B I^BI^B I^Bi

IV-qon guruh - AB I^AI^B

I-qon guruh - O ii

12-rasm. Odamlarda mazkur to'rtta qon gruppa tiplarining irsiylanishini

I gruppadagi odamlar qonini barcha gruppadagi odamlarga quyish mumkin. II gruppadagi odamlar qonini II va IV gruppadagi odamlarga, III gruppadagi odamlar qonini III va IV gruppa odamlariga quyish mumkin. IV gruppadagi odamlar faqat IV gruppa odamlarigagina qon bera oladilar.

Endi, har xil qon gruppalariga ega bo'lgan erkak va ayolning turmush qurishidan qanday tipdagi qon gruppalariga ega bo'lgan farzandlarning tug'ilishi ustida to'xtab o'tamiz.

1. Agarda onaning qon gruppasi I, otaniki esa – II gruppa bo'lsa, bu oilada qanday tipli qon gruppalarga ega bo'lgan farzandlar tug'iladi?

I va IV qon gruppalariga ega bo'lgan odamlar mos ravishda OO va AV genotiplarga ega ekanligi ma'lum. II va III gruppadagi odamlar esa mos ravishda AA va AO (II), VV va VO (III) genotiplarga ega. Yuqoridagi misolda ona I gruppa qonga ega bo'lganligi tufayli uning genotipi – OO bo'ladi. Ota II gruppa qonga ega bo'lganligi sababli AA va AO genotiplardan biriga ega bo'lishi kerak. Shu sababli, oilada tug'iladigan farzandlarning qon gruppalarini ikki variantda ko'rib o'tamiz:

a) P ♀ I gruppa ♂ II gruppa

OO x AA

g O A

F_1 AO

II gruppa

b) P ♀ I gruppa ♂ II gruppa

OO x AO

O A, O

AO OO

II gruppa I gruppa

Agarda ota qon gruppasi bo'yicha AA genotipga ega bo'lsa (1, a - holat) oilada faqat II gruppa qonga ega farzandlar tug'iladi va ular otaning qon gruppasiga ega bo'ladilar. Agarda ota qon gruppasi bo'yicha AO genotipga ega bo'lsa, oilada har ikki ota-onaning qon gruppasiga ega bo'lgan bolalar tug'iladi (1, b - holat).

2. Ona I qon gruppaga, ota esa III qon gruppasiga ega bo'lgan taqdirda:

a) ♀ I gruppa ♂ III gruppa

P OO x BB

g O B

F_1 BO

III gruppa

b) ♀ I gruppa ♂ III gruppa

OO x BO

O B, O

BO OO

III gruppa I gruppa

Agarda ota qon gruppasi bo'yicha BB genotipga ega bo'lsa, tug'iladigan farzandlar III qon gruppasiga, ya'ni otaning qon gruppasiga ega bo'ladilar (2, a-holat). Bordi-yu otaning qon gruppasi BO genotipga ega bo'lsa, farzandlar ota-onalarinikiga o'xshash qon gruppalariga ega bo'ladilar (2, b-holat).

3. Ona I qon gruppaga, ota esa IV qon gruppaga ega bo'lgan taqdirda: Oilada II va III qon gruppalariga ega bo'lgan farzandlar tug'iladi. Farzandlar ota-ona qon gruppalariga ega bo'lmaydilar. Bunday holatlarda farzandlarning qonini onaga quyib bo'lmaydi.

a) I gruppa IV gruppa
P ♀ OO x ♂ AB

g O A, B

F_1 AO BO
II gruppa III gruppa

4. Onaning qon gruppasi II, otaniki esa - III gruppa bo'lgan taqdirda:

a) ♀ II gruppa ♂ III gruppa
P AA x BB
g A B
F_1 AB
IV gruppa

b) ♀ II gruppa ♂ III gruppa
AA x BO
A B,O
AB AO
IV gruppa II gruppa

c) ♀ II gruppa ♂ III gruppa
P AO x BB

g A,O B

F_1 AB BO
IV gruppa III gruppa

d) ♀ II gruppa ♂ III gruppa
AO x BO

A,O B,O

AB AO BO OO
IV gruppa ; II gruppa ; III gruppa; I gruppa

Agarda ona AA genotipga, ota BB genotipga ega bo'lsalar oilada tamomila boshqa gruppadagi (IV) farzandlar tug'iladi (4, a - holat). Ona AA genotipga, ota BO genotipga ega bo'lgan taqdirda ona qon gruppasiga o'xshash (II) va ota-ona qon gruppalariga o'xshash bo'lmagan (IV) gruppali farzandlar ham tug'iladi (4,b - holat). Agarda ona AO genotipga, ota BB genotipga ega bo'lsalar, u holda oilada otaning qon gruppasiga o'xshash (III) farzandlar ham tug'iladi (4, c- holat). Agarda ona va ota AO va BO genotiplariga ega bo'lsalar, 4 xil qon gruppali farzandlar tug'iladi (4, d- holat).

5. Onaning qon gruppasi II, otaniki esa - IV gruppa bo'lgan taqdirda:

a) ♀ II gruppa ♂ IV gruppa
P AA x AB

g A A, B

F_1 AA AB
II gruppa IV gruppa

b) ♀ II gruppa ♂ IV gruppa
AO x AB

A, O A, B

AA AB AO BO
II gruppa; IV gruppa; II gruppa; III gruppa

Ona qon gruppasi bo'yicha AA genotipga ega bo'lsa, tug'iladigan farzandlar ota-ona qon gruppalariga ega bo'ladilar (5, a-holat); agarda ona AO genotipiga ega bo'lsa, u holda ota-ona qon gruppalaridan tashqari boshqa tipdagi - III gruppali farzandlar ham tug'iladi .

6.Ona III qon gruppasiga, ota esa IV gruppaga ega bo'lgan taqdirda:

a) ♀ III gruppa ♂ IV gruppa
P BB x AB

G B A, B

F_1 AB BB
IV gruppa III gruppa

b) ♀ III gruppa ♂ IV gruppa
BO x AB

B, O A, B

AB AO BB BO
IV gruppa; II gruppa; III gruppa; III gruppa

Agarda ona qon gruppasi bo'yicha BB genotipga ega bo'lsa, oilada ota-ona qon gruppalariga ega farzandlar dunyoga keladilar (6, a-holat). Agarda onaning genotipi BO bo'lsa, oilada ota-ona qon gruppasiga o'xshash gruppaga ega farzandlar bilan birga, ularnikiga o'xshamagan qon gruppasiga (II) ega farzand ham tug'iladi (6,b-holat).

Shunday qilib, ota-onalari har xil qon gruppalariga ega bo'lgan oilada tug'iladigan farzandlar bir tomondan ota-ona qon gruppalarga ega bo'lsalar, ikkinchi tomondan esa, ularning qon gruppalariga ega bo'lmasliklari ham mumkin ekan.

Ko'p allellik hodisasi. O'simlik, hayvon va odamlarda bir genning allellari ikkitadan ham ortiq bo'lishi mumkin. Bu holat **ko'p allellik hodisasi** deb yuritiladi. Bunga misol qilib quyon zotlarida jun rangining irsiylanishini ko'rsatish mumkin. Yovvoyi quyonlarga xos jun rangini ta'min etuvchi C genining to'rtta alleli - C^+, c^{ch}, c^h, c^a mavjud. Bular quyonlarda jun rangining har xil bo'lishligini ta'minlaydi.

Quyonlarda albinizm (junlari oq, ko'zlari qizil) normal junli quyonlarga nisbatan retsessiv hisoblanadi. Geterozigotali quyonlar o'zaro chatishtirilganda (Aa x Aa) kelgusi avlodda 75% rangli va 25% albinos quyonchalarni beradi. Himolay rangli quyonlarning ko'zlari qizil bo'lib, junlari asosan oq bo'ladi, ammo oyoqlarining uchlari, tumshug'i, quloqlarining junlari qora bo'ladi. Bunday jun rangi himolay rangi deb ataladi. Junlari tekis to'q kul rangda, ko'zlari qora normal quyonlar (aguti) himolay rangli quyonlar bilan chatishtirilsa (C^+C^+ x c^hc^h) C^+c^h genotipli duragay quyonlar olinadi. Bu xildagi urg'ochi va erkak quyonlar chatishtirilsa (C^+c^h x C^+c^h) keyingi avlodda 75% junlari to'q kul rangli va 25% himolay rangli individlar olinadi. Agarda albinos quyonlar himolay rangli quyonlar bilan chatishtirilsa (c^ac^a x c^hc^h), u holda olingan duragaylarda himolay rang ustunlik qiladi. C geni uchta allelining o'zaro ta'sir etish holatlari quyidagi yo'nalishda boradi. Junning tekis to'q kul rangda bo'lishligi ham himolay rang, ham albinosga nisbatan to'liq dominant; himolay rang albinosga nisbatan to'liq dominant, tekis to'q kul rangga nisbatan

retsessiv, albinos rang esa har ikkalasiga nisbatan ham retsessiv holda irsiylanadi. Bu holatni quyidagicha ifodalash mumkin: $C^+C^+ > c^{ch}c^{ch} > c^ac^a$.

Quyonlarda jun rangi bo'yicha allellar guruhi qator allellardan tashkil topgan bo'lib, ularda bir allelning boshqa allel ustidan to'liq ustunlik qilish holati bilan bir qatorda ayrim geterozigotalarda oraliq xarakterdagi irsiylanish hodisasi ham kuzatiladi (13-rasm). Yuqorida qayd etilgan allellar guruhida shinshilla rangni rivojlantiruvchi allel (c^{ch}) ham mavjud. Agarda shinshilla rangli quyonlar albinoslar bilan chatishtirilsa ($c^{ch}c^{ch}$x c^ac^a) birinchi avlodda olingan barcha quyonlar oraliq – och shinshilla ($c^{ch}c^a$) rangiga ega bo'ladilar. Birinchi avlodda olingan erkak va urg'ochi quyonlar o'zaro chatishtirilsa keyingi avlodda 1 qism shinshilla rangli (cchcch), 2 qism och shinshilla rangli (cchca) va 1 qism albinos (caca) individlar olinadi. To'rtta allellar guruhi quyidagi qator genotip va fenotiplarni beradi:

Genotiplar Fenotiplar
C^+C^+, Cc^{ch}, Cc^h, Cc^a yovvoyi tip (aguti)
$c^{ch}c^h$ shinshilla
$c^{ch}c^a$ och shinshilla
c^hc^h, c^hc^a himolay rang
c^ac^a albinos

Quyonlarda *C* rang genining allellari

Kulrang (Dikiy turi) C_

Shinshilla $c^{ch}c^h$

$C > c^{ch}, c^h, c$
$c^h > c$
$c^{ch} \geq c^h, c$

Och kulrang
$c^{ch}c$ $c^{ch}c^h$

Himolay rang
c^hc^h, c^hc^a

Albinos
c^ac^a

13-rasm. Quyonlarda jun rangining irsiylanishi

Jun rangiga aloqador asosiy C genining allellar guruhi qator sut emizuvchilarda - sichqonlar, kalamushlar, dengiz cho'chqalari, mushuklar va

boshqalarda ham kuzatiladi. Mushuklarda bu genning allellari ichida siam mushuklarining rangini rivojlantiruvchi allel ham bor. Albinizm mutatsiyasi (C ⟶ c) barcha sut emizuvchilarda kuzatiladi.

Qimmatbaho mo'yna beruvchi qorakuzan (norka) larda jun rangining irsiylanishi ham bir genning bir necha allellari tomonidan boshqariladi. Qorakuzanlarda mo'ynaning jigar rang (yovvoyi tip), platina (kumushsimon - havorang) va oq rangi uchraydi. Jigar rangli va platinali rangga ega bo'lgan qorakuzanlar o'zaro chatishtirilsa, F_1 da jigar rang dominantlik qiladi. F_1 da olingan erkak va urg'ochi hayvonlar o'zaro chatishtirilsa, F_2 da 3 qism jigarrang: 1 qism platina rangli individlar olingan. Platina rangli individlar oq rangli individlar bilan chatishtirilsa, birinchi avlodda platina rang ustun keladi va F_2 da 3:1 nisbatda platina rangli va oq rangli hayvonlar olinadi. Qorakuzanlarda mo'yna rangining turlarini rivojlantiruvchi gen allellari P harfi bilan belgilangan. PP - jigarrang; pp - platina rangli; p^hp^h - oq rang belgilanadi. Ko'p allellik holatida belgilarning irsiylanishini o'rganish dominantlik hodisasini yanada chuquroq tushunishga va bu hodisaning nisbiy xarakterga ega ekanligini, aynan bir allelning o'zi shu genning boshqa alleliga nisbatan dominant yoki retsessiv bo'lishligini ko'rsatishga imkon beradi.

Savollar:

1. Bir gen allellarining o'zaro ta'sirida belgilarning irsiylanishi haqida tushuncha bering.
2. To'liq va to'liqsiz (chala) dominantlik holatlarini asoslang.
3. Kodominantlik holati va uning ahamiayti.
4. Belgilarning irsiylanishiga ko'ra ko'p allelik hodisasini asoslab bering.

2-§. Genlarning komplementar, epistatik va polimer ta'siri. Strukturaviy va modifikatsion genlar

Mendeldan keyingi davrda, turli o'simlik va hayvon turlari ustida olib borilgan tadqiqotlar natijasi Mendel kashf etgan irsiylanish qonunlari to'g'ri va umumbiologik ekanligini tasdiqladi. Genetika fanining asoschilaridan biri, ingliz olimi U.Betson o'zining 1909-yilda chop etilgan asarida o'simliklarning 100 dan ortiq, hayvonlarning 100 ga yaqin belgilarining Mendel qonunlariga binoan irsiylanishi aniqlanganligi haqida dalillar keltiradi.

Shu bilan birga, bu tadqiqotlar natijasida, organizm belgilarining genetik asoslariga taalluqli yangi qonuniyatlar ham kashf etildi. Ma'lumki, Mendel kashf etgan irsiylanish qonunlari faqat bitta gen ta'sirida rivojlanuvchi belgilarning nasldan-naslga berilishini tadqiq qilish natijalari asosida yaratilgan edi. Mendelning izdoshlari o'simlik va hayvon organizmlarining aksariyat belgilari ayrim genlarninggina emas, balki bir necha noallel genlarning ishtirokida irsiylanishini isbot etdi. Bu genlarning turli xilda o'zaro ta'sir qilib faoliyat ko'rsatishlari kashf etildi.

Shuni ham ta'kidlash kerakki, genetik adabiyotlarda "belgilar irsiylanadi" degan ibora irsiy jarayonni obrazli, qisqa qilib bayon etish uchun ishlatilgan.

Genetik tadqiqotlar, aslida belgilar emas, balki shu belgilarning rivojlanishini ta'min etuvchi genlar nasldan-naslga berilishini isbotladi. Yangi avlodga o'tgan ota-ona genlari ontogenez davomida faoliyat ko'rsatib, ularning har qaysisi ma'lum sifatga ega bo'lgan oqsilning sintez qilinishini ta'min etadi. Sintezlangan oqsil esa, muayyan belgining rivojlanishiga sababchi bo'ladi.

Genlarning o'zaro ta'sirida irsiylanishda esa, bu genlarning faoliyati tufayli sintez qilingan oqsillar o'zaro ta'sir qilgan holda, bir belgining irsiylanishi va rivojlanishini ta'min etadi. Bu haqda quyiroqda batafsil ma'lumot beriladi.

Mendeldan so'ng organizmlarning ko'p turlari, navlari va zotlari genetikasi sohasida olib borilgan tadqiqotlar natijasida ulardagi aksariyat belgilarning irsiylanishi bitta gen emas, balki ikki va undan ortiq noallel genlarning birgalikda faoliyatiga bog'liq ekanligi isbotlandi.

Noallel genlar faoliyatida o'zaro ta'sir etishning quyidagi tiplari mavjud.

Genlarning o'zaro **komplementar** ta'siri **(komplementariya)**

Genlarning o'zaro **epistatik** ta'siri (epistaz).

Genlarning o'zaro **polimer** ta'siri (polimeriya).

Genlarning o'zaro **kombinirlangan** ta'siri.

Genlarning ko'p tomonlama ta'sirida belgilarning irsiylanishi **(pleyotropiya)**.

Genlarning o'zaro **modifikatsion** ta'siri.

Genlarning komplementar ta'siridabelgilarning irsiylanishi.

Ikki va undan ortiq allel bo'lmagan genlar o'zaro ta'sirining komplementar tipida, duragay organizmlarda ota-onada kuzatilmagan yangi belgi rivojlanadi. Belgining rivojlanishiga ta'sir etuvchi genlarning qimmati bir xil emasligi hisobga olingan holda, komplementar tipda nasldan-naslga o'tishning uch xili kuzatilishini ko'rsatib, ular ustida alohida-alohida to'xtalib o'tamiz.

a) Yangi belgi hosil bo'lishda qatnashuvchi allel bo'lmagan ikki genning mustaqil ravishda biror bir belgini rivojlantirishi: bunga misol qilib, tovuqlarda toj shaklining irsiylanishini ko'rsatish mumkin.Tovuqlarda no'xatsimon, gulsimon, yong'oqsimon va oddiy- bargsimon toj shakllari kuzatiladi (14-rasm).

Agarda no'xatsimon va bargsimon tojli parrandalar o'zaro chatishtirilsa, birinchi avlod jo'jalari no'xatsimon tojli bo'ladi, ikkinchi avlodda esa, 3:1 nisbatda no'xatsimon va bargsimon tojli parrandalar olinadi (1-jadval). Natija tahlili shuni ko'rsatadiki, no'xatsimon toj bargsimon tojga nisbatan dominant ekan. Agarda no'xatsimon tojni rivojlantiruvchi genni P bilan, bargsimon tojni boshqaruvchi genni esa - p bilan belgilasak, u holda:

1-jadval

P	♀ no'xatsimon toj		♂ bargsimon toj
	PP	x	pp
g	P		p
F_1		Pp	
		no'xatsimon toj	
R	no'xatsimon toj		no'xatsimon toj
	Pp	x	Pp
g	P, p		P, p
F_2		1PP : 2Pp : 1pp	
		3 : 1	
		no'xatsimon toj bargsimon toj	

Agarda gulsimon tojli va bargsimon tojli parrandalar ham o'zaro chatishtirilsa, F_1 jo'jalari gulsimon tojli, ikkinchi avlodda esa 3:1 nisbatda gulsimon va bargsimon tojli parrandalar olinadi. Agarda gulsimon tojni R geni bilan, bargsimon tojni r geni bilan belgilasak, u holda:

Olingan dalillarning tahlili shuni ko'rsatadiki, bargsimon tojga ega parrandalar har ikkala genning retsessiv allellarini (rrrr) o'zida saqlar ekan (2-jadval).

2-jadval

P	♀ gulsimon toj		♂ bargsimon toj
	RR	x	rr
g	R		r
F_1		Rr	
		gulsimon toj	
P	gulsimon toj		gulsimon toj
	Rr	x	Rr
g	R, r		R, r
F_2		1RR : 2Rr : 1rr	
		3 : 1	
		gulsimon toj bargsimon toj	

Agarda ikkita dominant belgiga, ya'ni gulsimon va no'xatsimon tojga ega bo'lgan tovuq va xo'rozlar o'zaro chatishtirilsa, F_1 da yangi belgi-yong'oqsimon toj rivojlanadi, ikkinchi avlodda esa toj shakli bo'yicha ajralish sodir bo'lib, to'rtta fenotipik sinf hosil bo'ladi: yong'oqsimon, gulsimon, no'xatsimon va bargsimon tojli parrandalar. Fenotipik sinflarning miqdoriy nisbati 9:3:3:1 ga teng. Ikkinchi avlodda qo'sh retsessiv (rrrr) gomozigotali bargsimon tojli parrandalarning kelib chiqishi, chatishtirish uchun olingan tovuq va xo'rozlar o'z genotiplarida dominant gen allellari bilan bir qatorda ikkinchi genning retsessiv allellarini o'zida saqlovchi ekanligidir. Shularga asoslanib, ota-ona parrandalarning genotiplarini quyidagicha belgilaymiz.

Shunday qilib, F_2 da yana bir butunlay yangi belgi - bargsimon toj ro'yobga chiqdi. Olingan dalillarning qiyosiy tahlili F_1 da va F_2 dagi yangi belgi –yong'oqsimon toj – bu ikkita allel bo'lmagan genlar dominant allellari (R-P-) ning o'zaro komplementar ta'siri tufayli ro'yobga chiqishini ko'rsatadi.

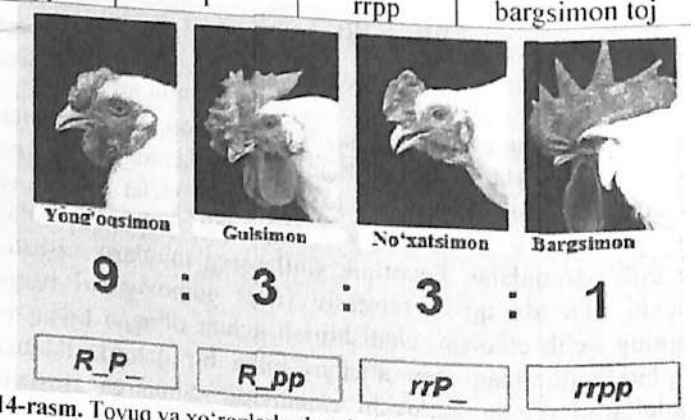
F_2 da ajralib chiqqan yana bir belgibargsimon toj esa, mazkur genlarning retsessiv gomozigota (rrpp) holatidagi komplementar ta'sirining oqibatidir (3-jadval).

3-jadval

P	♀ gulsimon toj		♂ no'xatsimon toj
	RRpp	X	rrPP
g	Rp		rP
F_1		RrPp	
		yong'oqsimon toj	
P	♀ yong'oqsimon toj		yong'oqsimon toj
	RrPp	X	RrPp
g	RP, Rp, rP, rp		RP, Rp, rP, rp

F_2

№	Genotip	Genotipik sinflar		Fenotipik sinflar	
		Takrorlanish soni	Fenotipik radikal	Fenotip	Nisbat
1	RRPP	1	R-P-	yong'oqsimon toj	9
2	RRPp	2			
3	RrPP	2			
4	RrPp	4			
5	RRpp	1	R-pp	gulsimon toj	3
6	Rrpp	2			
7	rrPP	1	rrP-	no'xatsimon toj	3
8	rrPp	2			
9	Rrpp	1	rrpp	bargsimon toj	1



14-rasm. Tovuq va xo'rozlarlarda toj shaklining nasldan-naslga berilishi

b) Yangi belgi hosil bo'lishida qatnashuvchi noallel genlar har birining alohida-alohida ravishda, belgiga mustaqil ta'sir eta olmasligi.

Komplementar holda nasldan-naslga o'tishning bu xilida, F_2 da 9:7 nisbatining qayd etilishi va unga doir misol ustida to'xtalamiz. Misol sifatida, xushbo'y no'xat (Lathyrus odoratus) o'simlik turining irqlarida gul rangining irsiylanishini olamiz. Bu o'simlikning gullari oq ikki irqi o'zaro chatishtirilganda, olingan F_1 duragay o'simliklarning gullari qizil rangda bo'lgan. F_1 o'simliklari o'z-o'ziga changlantirilib olingan F_2 o'simliklarida gul rangi bo'yicha ajralish kuzatilgan. Olingan duragaylarning 9/16 qismi qizil gulli, 7/16 qismi esa oq gulli bo'lgan (15-rasm).

Ota-ona o'simliklarining genotiplari quyidagicha ekanligi isbot etildi (4-jadval):

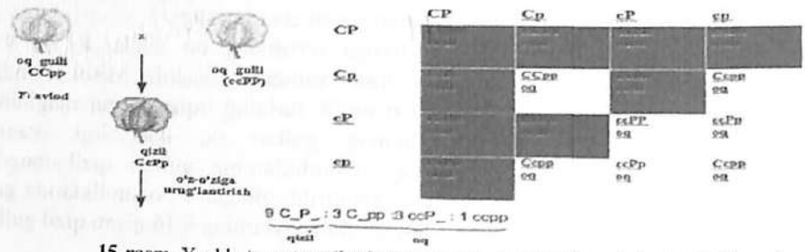
P	♀ oq		♂ oq
	AAbb	X	aaBB
g	Ab		aB
F_1		AaBb	
		Qizil	
P	♀ qizil		♀ qizil
	AaBb	X	AaBb
g	AB, Ab, aB, ab		AB, Ab, aB, ab

F_2

№	Genotip	Genotipik sinflar		Fenotipik sinflar	
		Takrorlanish soni	Fenotipik radikal	Fenotip	Nisbat
1	AABB	1	A-B-	qizil gulli	9
2	AABb	2			
3	AaBB	2			
4	AaBb	4			
5	AAbb	1	A-bb	oq	7
6	Aabb	2			
7	aaBB	1	aaB-		
8	aaBb	2			
9	Aabb	1	aabb		

F_1 va F_2 da gulning qizil rangda bo'lishi A va B genlarining komplementar faoliyati natijasidir.

Komplementar gen (9:7 nisbat)



15-rasm. Xushbo'y no'xat (Lathyrus odoratus) o'simlik turining irqlarida gul rangining irsiylanishini

Qovoqlarda (Cucurbita pepo) meva shaklining irsiylanishi ham komplementariya tipida bo'ladi. Uning sharsimon, gardishsimon, uzunchoq shaklli mevaga ega navlari mavjud. Tadqiqotlar natijasida sharsimon (bir xil fenotip) shakliga ega navlarning shu belgi genotipi bo'yicha o'zaro farq qilishi aniqlandi. Ularning genotiplari AAbb va aaBB. Bu genlarning komplementar ta'sir etib, har xil meva shakllarining rivojlanishini ta'min etishi mumkin ekanligi isbotlandi (16-rasm).

Buning uchun yuqorida qayd etilgan meva shakli bir xil-sharsimon, lekin genotiplari har xil bo'lgan qovoq navlari o'zaro chatishtirilib, AaBb genotipga ega F_1 duragaylari olindi. Ularda ota-ona o'simliklaridan butunlay farq qiluvchi yangi meva shakli-gardishsimon shakl rivojlangan .

Birinchi avlod duragay (F_1) o'simliklarini o'z-o'ziga chatishtirib, olingan F_2 avlod o'simliklarida belgilarning ajralishi kuzatildi. Meva shakli (fenotipi) bo'yicha F_2 o'simliklarini uchta sinfga bo'lish mumkin bo'ldi:

1) gardishsimon mevali;
2) sharsimon mevali;
3) uzunchoq mevali o'simliklar.

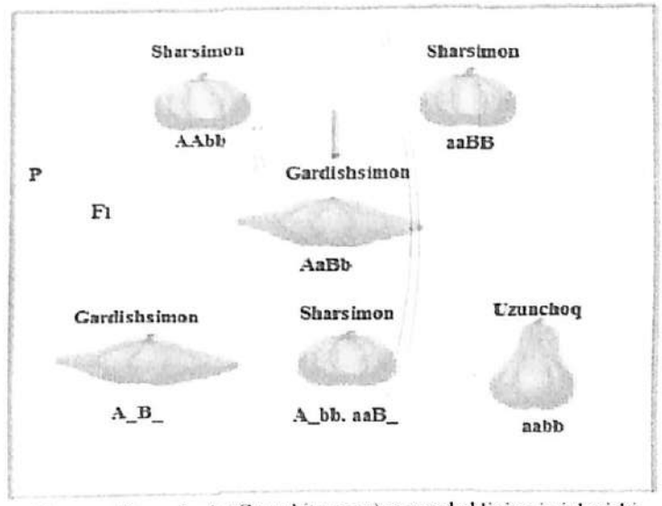
Ularning miqdoriy nisbati 9:6:1. Fenotipik sinflar genotiplarini umumlashtirilgan fenotipik radikal holda quyidagicha ifodalash mumkin:

5-jadval

P	♀ sharsimon mevali		♂ sharsimon mevali
	AAbb	x	aaBB
g	Ab		aB
F_1		AaBb	
		gardishsimon mevali	
P	♀ gardishsimon mevali		♀ gardishsimon mevali
	AaBb	x	AaBb
g	AB, Ab, aB, ab		AB, Ab, aB, ab

F_2

№	Genotip	Genotipik sinflar		Fenotipik sinflar	
		Takrorlanish soni	Fenotipik radikal	Fenotip	Nisbat
1	AABB	1	A-B-	gardishsimon mevali	9
2	AABb	2			
3	AaBB	2			
4	AaBb	4			
5	AAbb	1	A-bb	sharsimon mevali	6
6	Aabb	2			
7	aaBB	1	aaB-		
8	aaBb	2			
9	aabb	1	aabb	uzunchoq mevali	1



16-rasm. Qovoqlarda (Cucurbita pepo) meva shaklining irsiylanishi

Shunday qilib, yuqorida biz ko'rgan F_2 duragay avlodlarida ota-ona organizmlarida bo'lmagan ikki xil yangi-gardishsimon hamda uzunchoq mevali o'simliklar ajralib chiqdi.

Ularning paydo bo'lishi ikki juft allel bo'lmagan genlarning o'zaro komplementar ta'siri natijasidir. Meva shaklining gardishsimon bo'lishi dominant holatdagi (A-B-) allel bo'lmagan genlarning komplementar ta'siri natijasidir. Meva shaklining uzunchoq bo'lishi esa retsessiv gomozigotali holatdagi (aabb) allel bo'lmagan genlarning komplementar ta'siriga bog'liq.

Shuni qayd etish kerakki, ota-ona o'simliklar genotipidagi A va V genlari komplementar faoliyat ko'rsatish bilan bir qatorda, ularning har biri mustaqil holda, o'xshash fenotipli belgini (sharsimon shakl) rivojlantiradi.

c) Komplementar genlardan faqat bittasigina mustaqil ravishda belgining rivojlanishini ta'min etadi. Bunga misol qilib sichqonlarda jun rangining irsiylanishini keltiramiz. Uch xil tipdagi - kul rang (aguti), qora va oq ranglarning irsiylanishini ko'raylik. Aguti rangining namoyon bo'lishi, rang rivojlanishini ta'min etuvchi gen hamda shu rangni junning uzunligi bo'yicha taqsimlovchi ikkinchi bir genning mavjudligi bilan amalga oshadi. Aguti rangli sichqonlarning har bir jun tolasi uzunasiga halqa shaklidagi sariq pigmentga, junning asosi va uchi esa, qora pigmentga ega. Pigmentlarning bunday (zonal tarzda) taqsimlanishi aguti rangini keltirib chiqaradi. Aguti yovvoyi kemiruvchilarga xos rang hisoblanadi. Qora sichqonlarda pigmentning zonal taqsimlanishi kuzatilmaydi, jun bo'yicha tekis bo'yalgan bo'ladi. Oq sichqonlar-albinoslar bo'lib, pigmentdan mahrumdir. Junning aguti rangi ham qora, ham oq rang ustidan dominantlik qiladi.

Qora rangli sichqonlar oq rangli sichqonlar bilan chatishtirilganda F_1 da olingan sichqonlarning barchasi kul rang - aguti bo'lgan. Ikkinchi avlodda, jun rangi bo'yicha ajralish sodir bo'lib, 9/16 qism aguti, 3/16 qism qora va 4/16 qism oq rangli sichqonlar olingan (17-rasm).

Chatishtirish uchun olingan albinos sichqonlar, aftidan rang geni bo'yicha retsessiv gomozigotali, pigmentni taqsimlovchi gen allellari bo'yicha esa dominant gomozigotalidir (aaBB); qora sichqonlar esa, rang genining allellari bo'yicha dominant gomozigotali, junda pigmentni taqsimlovchi genning allellari bo'yicha retsessiv gomozigotali (AAbb) hisoblanadi. F_1(AaBb) organizmlarda, har ikki genning dominant allellarining o'zaro faoliyati tufayli, aguti tipidagi rang rivojlanadi (6-jadval).

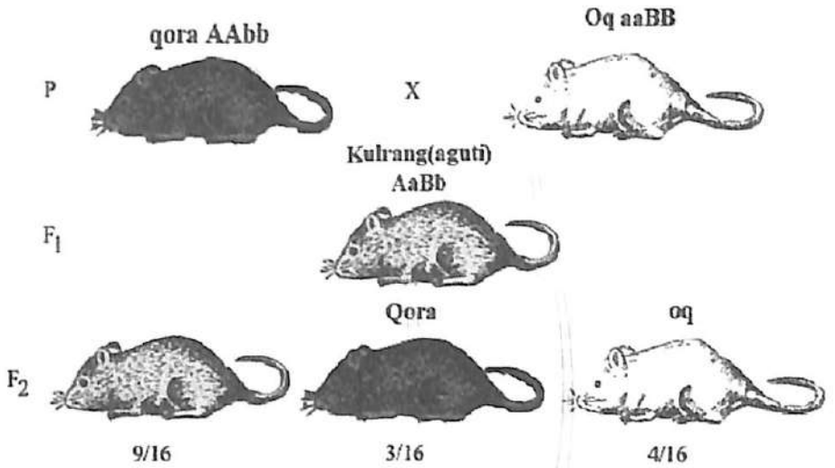
6-jadval

P	♀ qora		♂ oq
	AAbb	x	aaBB
g	Ab		aB
F_1		AaBb	
		kul rang (aguti)	
P	♀ kul rang		♀ kul rang
	AaBb	x	AaBb
g	AB, Ab, aB, ab		AB, Ab, aB, ab

F_2

№	Genotip	Genotipik sinflar		Fenotipik sinflar	
		Takrorlanish soni	Fenotipik radikal	Fenotip	Nisbat
1	AABB	1	A-B-	kul rang (aguti)	9
2	AABb	2			
3	AaBB	2			
4	AaBb	4			
5	AAbb	1	A-bb	qora rang	3
6	Aabb	2			
7	aaBB	1	aaB-	oq rang	4
8	aaBb	2			
9	aabb	1	aabb		

Shunday qilib, ikkinchi avlodda jun rangi bo'yicha ajralish sodir bo'lib, 9/16 qism aguti, 3/16 qism qora va 4/16 qism oq rangli sichqonlar olingan.



17-rasm. Genlarning komplementar ta'sirida sichqonlarda jun rangining irsiylanishi

Genlarning o'zaro epistatik ta'siridabelgilarning irsiylanishi. Mendel qonunlari bilan tanishish jarayonida biz bir juft allel genlarning dominant (A) holati, retsessiv (a) holatiga nisbatan ustunlik qilishini ko'rgan edik. Bu hodisa bir gen allellaridagi dominantlik deb yuritiladi. Genetik tahlil sohasidagi tadqiqotlarning Mendeldan keyingi davrdagi rivoji tufayli, allel bo'lmagan genlarning o'zaro munosabatida ham dominantlik-retsessivlik holatlari namoyon bo'lishining mumkinligi isbotlandi.

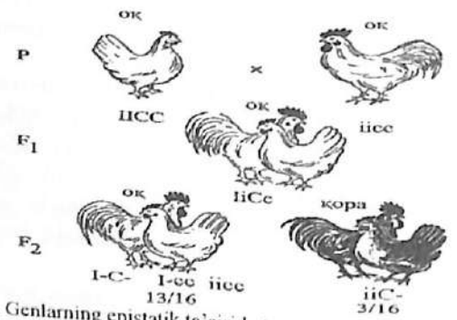
Bir gen allelining ikkinchi bir gen alleliga nisbatan dominantlik qilish (A>B yoki B>A, a>B yoki b>A) hodisasi **epistaz** deb ataladi. Genetik tahlil sohasidagi tadqiqotlar natijasida epistaz dominant va retsessiv holatda bo'lishligi aniqlangan. Boshqa genlar faoliyatini bosib turadigan, ya'ni unga nisbatan dominantlik qiladigan genni **ingibitor** yoki **supressor** deb ataladi. Ular I yoki S simvollari bilan ifodalanadi. **Ingibitor gen epistatik gen** deb ham yuritiladi. Allel bo'lmagan dominant I geniga nisbatan retsessiv holatdagi gen esa **gipostatik gen** deb ataladi. Dominant epistazda noallel strukturaviy genlar

faoliyatini to'xtatib qo'yish funksiyasini ingibitor genining dominant alleli gomozigotali (II) va geterozigotali (Ii) holatda amalga oshiradi. Retsessiv epistazda strukturaviy noallel genlar faoliyatini ingibitor genining retsessiv alleli gomozigota (ii) holatda to'xtatib turadi. Endi dominant va retsessiv epistaz bilan alohida - alohida tanishib o'tamiz.

Irsiylangan belgilar ajralishining 13:3 nisbati. Bunga misol qilib tovuq zotlarida pat rangining irsiylanishini keltiramiz. Patlari oq rangda bo'lgan ikkita tovuq zotlarining fenotipi bir xil bo'lsa ham, ularning bu belgi bo'yicha genotiplari har xil bo'lishligi aniqlandi. Buning uchun oq patli parranda zotlari o'zaro chatishtirilgan. Olingan F_1 duragay parrandalarning patlari oq rangda bo'lgan. F_1 duragay avlodidagi tovuq va xo'rozlar o'zaro chatishtirilib, olingan ikkinchi avlodda (F_2) pat rangi bo'yicha fenotipik sinfga ajralish kuzatildi. Ularning 13/16 qismi oq, 3/16 qismi esa qora patli parrandalar ekanligi aniqlandi.

Tovuqlardagi pat rangining bunday tarzda irsiylanib, F_2 da ajralish kuzatilishining genetik asoslari bilan tanishaylik.

Tovuq zotlarida pat rangining oq-qora bo'lishi ikki juft noallel genlariga bog'liq. Ularning birinchi jufti C-c genidir. Bu genning dominant alleli gomozigota (CC) hamda geterozigota (Cc) holatlarda pat rangining qora bo'lishini ta'min etadi. Allel bo'lmagan ikkinchi juft gen- I-i esa, C-c genining faoliyatini boshqarish vazifasini bajaradi. Bu gen- ingibitor gen deb yuritilib, dominant gomozigota (II) hamda geterozigota (Ii) holatlarda patga rang beruvchi C genining faoliyatini to'xtatadi. Natijada C geni genotipda mavjud bo'lsa ham, patning qora bo'lish xususiyati fenotipda rivojlanmaydi, oqibatda pat rangi oqligicha qoladi (7-jadval, 18- rasm).



18- rasm. Genlarning epistatik ta'sirida tovuq zotlaridapat rangining irsiylanishi

Yuqoridagilarga asoslanib, chatishtirish uchun ota-ona organizmlari sifatida olingan tovuq va xo'rozlarning pat rangi bo'yicha genotiplarini quyidagicha belgilaymiz

7-jadval

P	♀ pat rangi oq		♂ pat rangi oq
	IICC	x	iicc
g	IC		ic
F_1		pat rangi oq	
		IiCc	
P	♀ pat rangi oq		♀ pat rangi oq
	IiCc	X	IiCc
g	IC, Ic, iC,ic		IC, Ic, iC,ic

F_2

№	Genotip	Genotipik sinflar		Fenotipik sinflar	
		Takrorlanish soni	Fenotipik radikal	Fenotip	Nisbat
1	IICC	1	I-C-	oq patli parrandalar	13
2	IICc	2			
3	IiCC	2			
4	IiCc	4			
5	IIcc	1	I-cc		
6	Iicc	2			
7	iicc	1	iicc		
8	iiCC	1	iiC-	qora patli parrandalar	3
9	iiCc	2			

Irsiylangan belgilar ajralishining 12:3:1 nisbati. Bunga misol qilib ot zotlarida jun rangining irsiylanishini olamiz. Ularda jun rangining irsiylanishida, ikki juft noallel gen ishtirok etadi. Ulardan biri dominant S geni bo'z rangni, ikkinchisi – V esa qora rangni rivojlan-tiradi (8-jadval). Dominant epistatik S geni dominant gipostatik V geni ustidan ustunlik qiladi. Chatishtirish uchun olingan biya va ayg'irlarning jun rangi bo'yicha genotiplarini quyidagicha belgilaymiz (19-rasm).

8-jadval

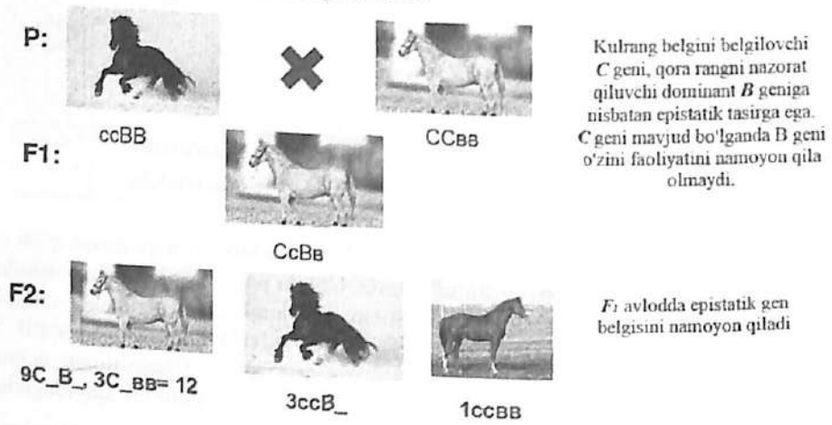
P	♀ bo'z rang		♂ qora rang
	CCbb	x	ccBB
g	Cb		cB
F_1		bo'z rang	
		CcBb	
P	♀ bo'z rang		♀ bo'z rang
	CcBb	x	CcBb
g	CB, Cb, cB,cb		CB, Cb, cB,cb

F_2

№	Genotip	Genotipik sinflar		Fenotipik sinflar	
		Takrorlanish soni	Fenotipik radikal	Fenotip	Nisbat
1	CCBB	1	A-B-	bo'z rang	12
2	CCBb	2			
3	CcBB	2			
4	CcBb	4			
5	CCbb	1	A-bb		
6	Ccbb	2			
7	ccBB	1	aaB-	qora	3
8	ccBb	2			
9	ccbb	1	aabb	Saman (malla)	1

F_2 da olingan toylarni jun rangi bo'yicha uchta fenotipik sinfga ajratish mumkin - 12 qism bo'z rang: 3 qism qora : 1 qism saman.

Otlar misolida dominant epistaz 12:3:1.



19-rasm. Ot zotlarida jun rangining dominant epistaz irsiylanishi

Dominant epistazdan tashqari belgilarning irsiylanishida retsessiv epistaz ham kuzatiladi. Unga misol qilib quyonlarda jun rangining irsiylanishini keltirish mumkin. Qora junli quyonlar (AAbb) oq junli (aaBB) quyonlar bilan chatishtirilganda birinchi avlodda kul rang (aguti) (AaBb) quyonchalar olingan. F_2 da esa olingan quyonchalarning 9/16 qismi kul rang (A-B-), 3/16 qismi qora (A-bb) va 4/16 qismi oq (aaB- va aabb). Bu natija genlar o'zaro ta'sirining komplementar tipida ham kuzatilgan edi. Bu natijani retsessiv epistaz aa>B- va aa>bb mavjud deb qaralgan holat yordamida ham tushuntirish mumkin. Bunday holda aaB- genotiplariga ega bo'lgan quyonchalar oq rangda bo'ladilar, a geni

retsessiv gomozigota holatda qora pigmentning hosil bo'lmasligini ta'minlaydi va u orqali qora pigmentni junning bo'ylamasiga tarqatuvchi B genining faoliyatiga to'sqinlik qiladi.

Yuqorida tavsif etilgan yakka retsessiv epistazdan tashqari har bir genning retsessiv alleli gomozigota holatda bir vaqtning o'zida retsiprok holda komplementar genlarning dominant allellarining ta'sirini bosib turadilar, ya'ni aa>B-, bb>A-. Bunday ikki retsessiv gomozigotaning faoliyati qo'sh retsessiv epistaz deb ataladi. Diduragay chatishtirishda fenotip bo'yicha ajralish 9:7 nisbatda bo'ladi. Noallel genlar o'zaro ta'sirining komplementar tipiga keltirilgan xushbo'y no'xat o'simligida gul rangining irsiylanishi qo'sh retsessiv epistazga misol bo'la oladi.

Shunday qilib, genlarning komplementar va epistaz tipidagi faoliyatlari tufayli duragay avlodlarida yangi, ota-ona organizmlarida kuzatilmagan belgilar paydo bo'ladi. Bu esa kombinativ irsiy o'zgaruvchanlik doirasini kengaytiradi, evolyutsiya va seleksiya jarayonlari uchun qulay sharoit tug'diradi.

Genlarning polimer ta'sirida belgilarning irsiylanishi (polimeriya). Yuqorida ko'rib o'tilgan noallel genlar o'zaro ta'sirining tiplari sifat jihatdan farqlanuvchi belgilarning irsiylanishiga taalluqli edi. Tirik organizmlarning, masalan, hayvonlarning vazni, sut miqdori, g'o'zada tola chiqishi, tola uzunligi, o'simlik poyasining bo'yi, makkajo'xori, bug'doy donlarining endospermidagi oqsillar miqdori kabi belgilarini aniq fenotipik sinflarga taqsimlash mumkin emas; ularni tortish, o'lchash, sanash mumkin, ya'ni miqdor jihatdan baholash mumkin. Bunday belgilar odatda miqdor belgilar deb ataladi. Bu belgilar qay tariqa irsiylanadi degan savol tug'iladi. Bu belgilarning irsiylanishi polimer tipdagi irsiylanish bilan bog'liq bo'lib, uning katta ahamiyati miqdor belgilarning avloddan-avlodga o'tishligini ta'minlab berishligidadir. Polimer irsiylanishda ishtirok etuvchi polimer genlar (poligenlar) o'zlarining funksiyasi, fenotipga ko'rsatadigan ta'sir kuchi jihatidan bir xil bo'ladi. Polimeriyada avlodlarda yangi belgi paydo bo'lmaydi, balki ota-ona organizm belgilari rivojlanadi.

Miqdor belgilarning rivojlanishini ta'min etuvchi polimer genlarni ta'sir darajasiga qarab ikkiga bo'linadi.

1. Noallel genlarning o'zaro kumulyativ polimeriya ta'siri.

Polimeriya hodisasi dastavval organizmlarning ba'zi sifat belgilarining irsiylanishida aniqlangan. Polimeriya 1908 yilda shved genetik olimi G.Nilson-Ele tomonidan bug'doy (*Triticum* L) navlari duragaylarini tahlil qilish natijasida kashf etilgan edi. U kelib chiqishi har xil, don rangi (oq-qizil) bo'yicha gomozigotali bug'doy navlarini o'zaro, turli kombinatsiyada chatishtirib, olingan duragay avlodlarini genetik tahlil qildi. Qizil va oq donli duragaylar oldi. Ikkinchi avlodda esa 3:1 nisbatda qizil va oq donli o'simliklar olishga muvaffaq bo'ldi. Bu odatdagi monoduragay ajralish edi (20-rasm).

Xuddi shunday belgilarga ega bo'lgan boshqa bug'doy navlarini o'zaro chatishtirganda, ikkinchi avlodda 15/16 qism rangli va 1/15 qism oq donli

duragay o'simliklar oldi. Birinchi guruhdagi o'simliklar donlarining rangi to'q qizildan och qizilga qadar bo'lgan. Bu guruh o'simliklarini qizil rangning namoyon bo'lish darajasiga qarab 4 ta sinfga bo'lish mumkin. Umuman, F2 dagi don rangi darajasi bo'yicha fenotipik sinflarning umumiy soni 5 ta bo'lib, ularning miqdoriy nisbati - 1 qizil : 4 och qizil : 6 pushti : 4 och pushti : 1 oq donga ega bo'lgan. Olingan dalillarning tahlili bu kombinatsiyada olingan duragaylarda don rangini ikkita allel bo'lmagan genlar nazorat qilishini ko'rsatdi. Polimeriya tipida o'zaro ta'sir ko'rsatuvchi bu polimer genlar odatda bir xil harflar bilan ifodalanadi. Noallel genlarning har xil ekanligini bildirish uchun, harflar yoniga raqamlar qo'yiladi. Shularni hisobga olgan holda, mazkur F_2 duragaylarida kuzatilgan fenotipik ajralishning genotipik asoslari haqida fikr yuritish mumkin.

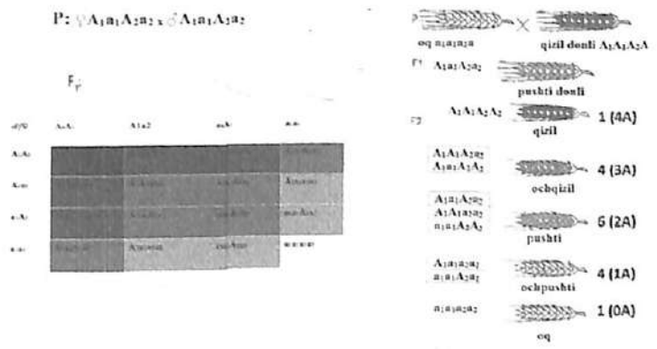
P	♀ qizil donli		♂ oq donli
g	$A_1A_1A_2A_2$ A_1A_2	x	$a_1a_1a_2a_2$ a_1a_2
F_1		pushti donli $A_1a_1A_2a_2$	
P	♀ pushti donli		♂ pushti donli
g	$A_1a_1A_2a_2$ A_1A_2, A_1a_2, a_1A_2, a_1a_2	x	$A_1a_1A_2a_2$ A_1A_2, A_1a_2, a_1A_2, a_1a_2

F_2 da quyidagi genotipik sinflar ajratiladi:

1	$A_1A_1A_2A_2=1$	1 -	4 ta dominant allel- qizil дон
2 3	$A_1A_1A_2a_2=2$ $A_1a_1A_2A_2=2$	4 -	3ta dominant allel - och qizil
4 5 6	$A_1a_1A_2a_2=4$ $A_1A_1a_2a_2=1$ $a_1a_1A_2A_2=1$	6 -	2ta dominant allel - pushti
7 8 9	$A_1a_1a_2a_2=2$ $a_1a_1A_2a_2=2$ $a_1a_1a_2a_2=1$	4 - 1 -	1ta dominant allel - och pushti 4 ta retsessiv allel - oq don

F_2 duragaylarida dominant allellarning soni har xil bo'lgan don genotiplari hosil bo'ladi. To'rtta dominant ($A_1A_1A_2A_2$) allellarga ega bo'lgan o'simliklar barcha o'simliklarning 1/16 qismini tashkil etib, ularning donlarida rang eng kuchli (to'q qizil) namoyon bo'lgan; 4/16 qism o'simlik donlari uchta dominant allelga ($A_1A_1A_2a_2$ tipidagi); 6/16 qism o'simlik donlari – ikkita ($A_1a_1A_2a_2$ tipidagi); 4/16 qism o'simlik donlari - bitta ($A_1a_1a_2a_2$ tipidagi) dominant allellarga ega bo'lganlar. Bu genotiplarning barchasi intensiv qizil va oq orasidagi barcha oraliq ranglarni beradi. Har ikki gen bo'yicha retsessiv

gomozigotali ($a_1a_1a_2a_2$) o'simliklar barcha o'simliklarning 1/16 qismini tashkil etib, donlari oq bo'lgan.



20-rasm. Bug'doy (Triticum L.) duragaylarida don rangini irsiylanishi

F_2 da kuzatiladigan 5 ta genotipik sinflarning takrorlanish darajasi 1+4+6+4+1=16 qatorlar holatida taqsimlanib genotipdagi dominant allellarning soniga qarab don rangi belgisining o'zgarishini ko'rsatadi.

F_2 da 4 ta dominant alleli ($A_1A_1A_2A_2$) va 2 ta dominant alleli ($A_1A_1a_2a_2$ tipidagi) gomozigotali, 4 ta retsessiv alleli ($a_1a_1a_2a_2$) gomozigotali bug'doy duragaylari F_3 da hech qanday ajralish bermaydilar. Olingan duragaylarning donlari mos ravishda qizil, pushti va oq rangda bo'lib qolaveradi. F_2 ning monoduragay ($A_1a_1a_2a_2$ tipidagi) o'simliklari F_3 da 1:2:1 nisbatda pushti donli : och pushti donli : oq donli fenotipik sinflarga ajralish beradi. F_2 ning yana bir monoduragay ($A_1A_1A_2a_2$ tipidagi) o'simliklari F_3 da 1:2:1 nisbatda qizil donli : och qizil donli : pushti donli fenotipik sinflarga ajralish beradi. Digeterozigotali ($A_1a_1A_2a_2$) F_2 o'simliklari F_3 da xuddi F_2 da sodir bo'ladigan tipdagi ajralishni berib 5 ta fenotipik sinfni hosil qiladi. Ularning nisbati 1:4:6:4:1 ni tashkil etadi.

Polimer genlar sonining orta borishi bilan F_2 da genotiplar kombinatsiyasi soni ham ortadi. Buni Nilson-Ele tomonidan o'tkazilgan triduragay chatishtirishda bug'doy doni rangining irsiylanishini ko'rib o'tamiz (9-jadval).

P	♀juda to'q qizil donli $A_1A_1A_2A_2A_3A_3$	x	♂ oq donli $a_1a_1a_2a_2a_3a_3$
g	$A_1A_2A_3$		$a_1a_2a_3$
F_1		och qizil donli $A_1a_1A_2a_2A_3a_3$	
P	♀$A_1a_1A_2a_2A_3a_3$	x	♂$A_1a_1A_2a_2A_3a_3$
g	$A_1A_2A_3$,$A_1A_2a_3$ $A_1a_2A_3$, $a_1A_2A_3$ $A_1a_2a_3$, $a_1A_2a_3$ $a_1a_2A_3$, $a_1a_2a_3$		$A_1A_2A_3$,$A_1A_2a_3$ $A_1a_2A_3$, $a_1A_2A_3$ $A_1a_2a_3$, $a_1A_2a_3$ $a_1a_2A_3$, $a_1a_2a_3$

9-jadval

F_2 da genotip va fenotip bo'yicha quyidagicha ajralish sodir bo'ladi:

Genotipik sinflar					Fenotipik sinflar	
№	Genotip	Takrorlanish soni	Dominant allellar soni	Takrorlanish soni	Fenotip	Nisbat
1	$A_1A_1A_2A_2A_3A_3$	1	6	1	juda to'q qizil don	63 rangli don
2	$A_1A_1A_2A_2A_3a_3$	2	5	6	to'q qizil don	
3	$A_1A_1A_2a_2A_3A_3$	2				
4	$A_1a_1A_2A_2A_3A_3$	2				
5	$A_1A_1A_2A_2a_3a_3$	1	4	15	qizil don	
6	$A_1A_1a_2a_2A_3A_3$	1				
7	$a_1a_1A_2A_2A_3A_3$	1				
8	$A_1A_1A_2a_2A_3a_3$	4				
9	$A_1a_1A_2A_2A_3a_3$	4				
10	$A_1a_1A_2a_2A_3A_3$	4				
11	$A_1A_1A_2a_2a_3a_3$	2	3	20	och qizil don	
12	$A_1A_1a_2a_2A_3a_3$	2				
13	$A_1a_1A_2A_2a_3a_3$	2				
14	$a_1a_1A_2A_2A_3a_3$	2				
15	$A_1a_1a_2a_2A_3A_3$	2				
16	$a_1a_1A_2a_2A_3A_3$	2				
17	$A_1a_1A_2a_2A_3a_3$	8				
18	$A_1A_1a_2a_2a_3a_3$	1	2	15	pushti don	
19	$a_1a_1A_2A_2a_3a_3$	1				
20	$a_1a_1a_2a_2A_3A_3$	1				
21	$A_1a_1A_2a_2a_3a_3$	4				
22	$A_1a_1a_2a_2A_3a_3$	4				
23	$a_1a_1A_2a_2A_3a_3$	4				
24	$A_1a_1a_2a_2a_3a_3$	2	1	6	Och pushti don	
25	$a_1a_1A_2a_2a_3a_3$	2				
26	$a_1a_1a_2a_2A_3a_3$	2				
27	$a_1a_1a_2a_2a_3a_3$	1	0	1	oqdon	1 oq don

2. Noallel genlarning o'zaro nokumulyativ polimeriya ta'siri. Kumulyativ effektga ega polimer genlardan tashqari, nokumulyativ effektga ega bo'lgan polimer genlar ham mavjud. Bunday genlarning faoliyatiga misol qilib, achambiti (*Capsella bursa pastoris*) o'simligida qo'zoq mevasi shaklining irsiylanishini ko'rsatish mumkin. Bu o'simlikning qo'zoq mevalari uchburchak va tuxumsimon shaklda bo'ladi. Agarda qo'zoq mevalari uchburchak shaklda

bo'lgan achambitining bir irqini, mevasining shakli tuxumsimon bo'lgan boshqa irqi bilan chatishtirilsa, birinchi avlodda olingan barcha duragaylarning mevasi uchburchak shaklda bo'ladi.

F_1 duragaylarini o'zaro chatishtirib, ikkinchi avlod duragaylarida bu belgining irsiylanishini tahlil qilsak, u holda, F_2 da ikkita fenotipik sinf hosil bo'ladi: 15/16 qism uchburchak mevali o'simliklar va 1/16 qism tuxumsimon mevali o'simliklar (21-rasm).

Olingan dalillar ota-ona o'simliklarning ikkita noallel genlar bo'yicha farqlanishini ko'rsatadi:

P ♀ uchburchak mevali $A_1A_1A_2A_2$ × ♂ tuxumsimon mevali $a_1a_1a_2a_2$

G A_1A_2 a_1a_2

$A_1a_1A_2a_2$

P ♀ uchburchak mevali $A_1a_1A_2a_2$ × ♂ uchburchak mevali $A_1a_1A_2a_2$

G A_1A_2, A_1a_2, a_1A_2, a_1a_2 A_1A_2, A_1a_2, a_1A_2, a_1a_2

F_2

1.	$A_1A_1A_2A_2=1$	}	15 uchburchak mevali o'simliklar
2.	$A_1A_1A_2a_2=2$		
3.	$A_1a_1A_2A_2=2$		
4.	$A_1a_1A_2a_2=4$		
5.	$A_1A_1a_2a_2=1$		
6.	$a_1a_1A_2A_2=1$		
7.	$A_1a_1a_2a_2=2$		
8.	$a_1a_1A_2a_2=2$		
9.	$a_1a_1a_2a_2=1$		1 tuxumsimon mevali o'simliklar

Shunday qilib, har ikki genning retsessiv allellariga ega ($a_1a_1a_2a_2$) o'simliklarning qo'zoq mevalari tuxumsimon shaklda ekan. Genotipda dominant allelning bo'lishi tufayli meva uchburchak shaklda bo'ladi. Xarakterli tomoni shundaki, uchburchak shaklning rivojlanishi dominant allellarning soniga bog'liq emas. Genotipda 1 ta dominant yoki 2 ta dominant, yoxud 4 ta dominant

F_2 da genotip va fenotip bo'yicha quyidagicha ajralish sodir bo'ladi:

Genotipik sinflar					Fenotipik sinflar	
№	Genotip	Takrorlanish soni	Dominant allellar soni	Takrorlanish soni	Fenotip	Nisbat
1	$A_1A_1A_2A_2A_3A_3$	1	6	1	juda to'q qizil don	
2	$A_1A_1A_2A_2A_3a_3$	2				
3	$A_1A_1A_2a_2A_3A_3$	2	5	6	to'q qizil don	
4	$A_1a_1A_2A_2A_3A_3$	2				
5	$A_1A_1A_2A_2a_3a_3$	1				
6	$A_1A_1a_2a_2A_3A_3$	1				
7	$a_1a_1A_2A_2A_3A_3$	1	4	15	qizil don	
8	$A_1A_1A_2a_2A_3a_3$	4				
9	$A_1a_1A_2A_2A_3a_3$	4				
10	$A_1a_1A_2a_2A_3A_3$	4				
11	$A_1A_1A_2a_2a_3a_3$	2				63 rangli don
12	$A_1A_1a_2a_2A_3a_3$	2				
13	$A_1a_1A_2A_2a_3a_3$	2				
14	$a_1a_1A_2A_2A_3a_3$	2	3	20	och qizil don	
15	$A_1a_1a_2a_2A_3A_3$	2				
16	$a_1a_1A_2a_2A_3A_3$	2				
17	$A_1a_1A_2a_2A_3a_3$	8				
18	$A_1A_1a_2a_2a_3a_3$	1				
19	$a_1a_1A_2A_2a_3a_3$	1				
20	$a_1a_1a_2a_2A_3A_3$	1	2	15	pushti don	
21	$A_1a_1A_2a_2a_3a_3$	4				
22	$A_1a_1a_2a_2A_3a_3$	4				
23	$a_1a_1A_2a_2A_3a_3$	4				
24	$A_1a_1a_2a_2a_3a_3$	2				
25	$a_1a_1A_2a_2a_3a_3$	2	1	6	Och pushti don	
26	$a_1a_1a_2a_2A_3a_3$	2				
27	$a_1a_1a_2a_2a_3a_3$	1	0	1	oqdon	1 oq don

2. Noallel genlarning o'zaro nokumulyativ polimeriya ta'siri. Kumulyativ effektga ega polimer genlardan tashqari, nokumulyativ effektga ega bo'lgan polimer genlar ham mavjud. Bunday genlarning faoliyatiga misol qilib, achambiti (*Capsella bursa pastoris*) o'simligida qo'zoq mevasi shaklining irsiylanishini ko'rsatish mumkin. Bu o'simlikning qo'zoq mevalari uchburchak va tuxumsimon shaklda bo'ladi. Agarda qo'zoq mevalari uchburchak shaklda

bo'lgan achambitining bir irqini, mevasining shakli tuxumsimon bo'lgan boshqa irqi bilan chatishtirilsa, birinchi avlodda olingan barcha duragaylarning mevasi uchburchak shaklda bo'ladi.

F_1 duragaylarini o'zaro chatishtirib, ikkinchi avlod duragaylarida bu belgining irsiylanishini tahlil qilsak, u holda, F_2 da ikkita fenotipik sinf hosil bo'ladi: 15/16 qism uchburchak mevali o'simliklar va 1/16 qism tuxumsimon mevali o'simliklar (21-rasm).

Olingan dalillar ota-ona o'simliklarning ikkita noallel genlar bo'yicha farqlanishini ko'rsatadi:

P ♀ uchburchak mevali $A_1A_1A_2A_2$ × ♂ tuxumsimon mevali $a_1a_1a_2a_2$

G A_1A_2 a_1a_2

$A_1a_1A_2a_2$

P ♀ uchburchak mevali $A_1a_1A_2a_2$ × ♂ uchburchak mevali $A_1a_1A_2a_2$

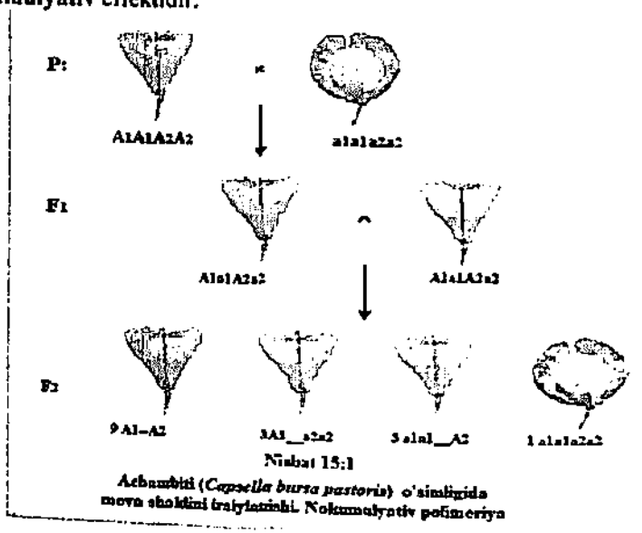
G A_1A_2, A_1a_2, a_1A_2, a_1a_2 A_1A_2, A_1a_2, a_1A_2, a_1a_2

F_2

1.	$A_1A_1A_2A_2=1$	}	15 uchburchak mevali o'simliklar
2.	$A_1A_1A_2a_2=2$		
3.	$A_1a_1A_2A_2=2$		
4.	$A_1a_1A_2a_2=4$		
5.	$A_1A_1a_2a_2=1$		
6.	$a_1a_1A_2A_2=1$		
7.	$A_1a_1a_2a_2=2$		
8.	$a_1a_1A_2a_2=2$		
9.	$a_1a_1a_2a_2=1$		1 tuxumsimon mevali o'simliklar

Shunday qilib, har ikki genning retsessiv allellariga ega ($a_1a_1a_2a_2$) o'simliklarning qo'zoq mevalari tuxumsimon shaklda ekan. Genotipda dominant allelning bo'lishi tufayli meva uchburchak shaklda bo'ladi. Xarakterli tomoni shundaki, uchburchak shaklning rivojlanishi dominant allellarning soniga bog'liq emas. Genotipda 1 ta dominant yoki 2 ta dominant, yoxud 4 ta dominant

allel ishtirok etsa ham, uchburchak shakl rivojlanadi. Bu holat polimer genlaring **nokumulyativ effektidir.**



21-rasm. Achambiti (*Capsella bursa pastoris*) o'simligida qo'zoq mevasi shaklining irsiylanishini (nokummilyativ polemiriya)

Tovuqlar oyoqlaridagi patning "bor-yo'qliligi" belgisi ham xuddi shu tarzda irsiylanadi. Oyoqlari patli va oyoqlari patsiz bo'lgan tovuq zotlari o'zaro chatishtirilganda, birinchi avlodda (F_1) olingan jo'jalar barchasining oyoqlari patli bo'lgan (22-rasm).

F_1 da voyaga etgan xo'roz va tovuqlarni o'zaro chatishtirib olingan F_2 individlarida o'rganilayotgan belgi bo'yicha ajralish kuzatilib 15/16 qism oyoqlari patli va 1/16 qism oyoqlari patsiz parrandalar olingan.

F_2 da olingan natija boshlang'ich tovuq va xo'rozlarning ikki juft genlar bilan farqlanishini ko'rsatadi. Shunga ko'ra, oyoqlari patsiz tovuqlarning genotipini $a_1a_1a_2a_2$ deb, oyoqlari patli bo'lgan xo'rozlarning genotipini $A_1A_1A_2A_2$ deb olamiz. F_1 da olingan parrandalarning genotipi $A_1a_1A_2a_2$.

P	♀ oyoqlari patsiz $a_1a_1a_2a_2$	x	♂ oyoqlari patli $A_1A_1A_2A_2$
g	a_1a_2		A_1A_2
F_1		oyoqlari patli $A_1a_1A_2a_2$	
P	♀ oyoqlari patli $A_1a_1A_2a_2$	x	♂ oyoqlari patli $A_1a_1A_2a_2$
g	$A_1A_2, A_1a_2, a_1A_2, a_1a_2$		$A_1A_2, A_1a_2, a_1A_2, a_1a_2$

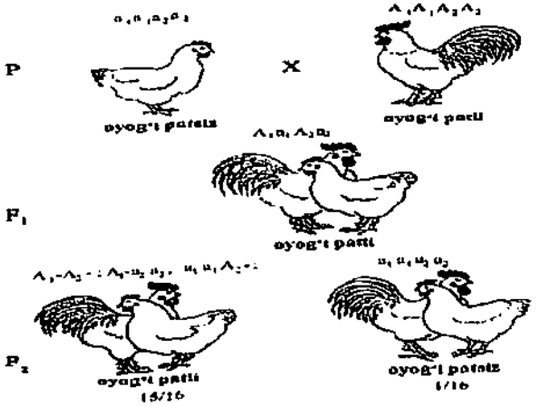
F_2 da esa genotip va fenotip bo'yicha quyidagicha ajralish kuzatiladi:

10-jadval

F_2

Genotipik sinflar				Fenotipik sinflar	
№	Genotip	Takrorlanish soni	Fenotipik radikal	Fenotip	Nisbat
1.	$A_1A_1A_2A_2$	1	$A_1\ A_2$	oyoqlari patli parrandalar	15
2.	$A_1A_1A_2a_2$	2			
3.	$A_1a_1A_2A_2$	2			
4.	$A_1a_1A_2a_2$	4			
5.	$A_1A_1a_2a_2$	1	$A_1\ a_2a_2$		
6.	$A_1a_1a_2a_2$	2			
7.	$a_1a_1A_2A_2$	1	$a_1a_1A_2$		
8.	$a_1a_1A_2a_2$	2			
9.	$a_1a_1a_2a_2$	1	$a_1a_1a_2a_2$	oyoqlari patsiz parrandalar	1

Parrandalar oyoqlarining patli bo'lishligi genotipda bo'ladigan dominant allellarning soniga bog'liq emas. Bitta dominant allel ($A_1a_1a_2a_2$) ham, to'rtta dominant allel ($A_1A_1A_2A_2$) ham bir xil fenotipni – oyoqlarning patli bo'lishligini ta'min etadi.



22-rasm. Tovuqlar oyoqlarida patlarning "bor-yo'qligi" belgisining irsiylanishi

Shunday qilib, noallel genlar o'zaro ta'sirining komplementar, epistaz va polimeriya tiplarini ko'rib o'tdik. Ularning barchasi Mendel tomonidan diduragay chatishtirish uchun belgilangan fenotip bo'yicha (9:3:3:1) ajralishning klassik formulasining ko'rinishini o'zgartiradi. Keltirilgan fenotip bo'yicha

barcha ajralishning tiplari 9:3:3:1 kabi qonuniy hisoblanib, ajralish genetik mexanizmining buzilishining oqibati bo'lmay, balki individual rivojlanishda genlar o'zaro ta'sirining natijasi hisoblanadi.

Savollar:

1. Noallel genlarning o'zaro ta'sirida belgilarning irsiylanishi haqida qanday tushunchaga egasiz?
2. Genlarning komplementar ta'siri haqida nima bilasiz?
3. Genlarning o'zaro epistatik ta'siri haqida nima bilasiz?
4. Genlarning polimer ta'sir xillari va unga ko'ra belgilarning irsiylanishini tushuntiring.

3-§. Pleyotropiya. Miqdor belgilar genetikasi

Bundan oldingi mavzularda, organizm belgilarining irsiylanishini ta'min etuvchi genlar faoliyatida quyidagi hollar bo'lishi mumkinligi bilan tanishgan edik.

1. Bitta belgining bitta gen allellari ta'sirida rivojlanishi. Bunday belgilarning irsiylanishini o'rganish natijasida Mendel irsiylanishning yuqorida qayd etilgan uchta qonunini yaratdi.

2. Bitta belgining ikki va undan ortiq noallel genlar ta'sirida rivojlanishi. Bunday belgilarning irsiylanishini o'rganish natijasida genlar faoliyatidagi komplementariya, epistaz va polimeriya jarayonlari aniqlandi.

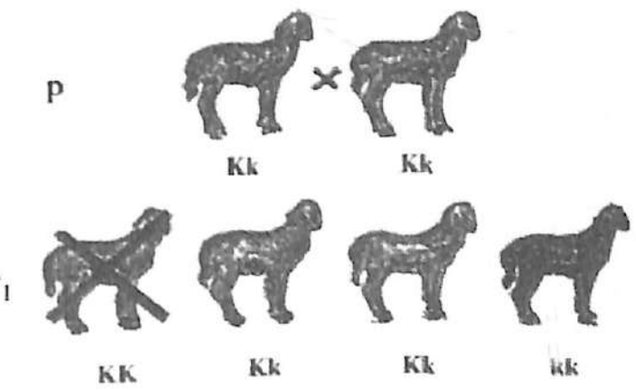
Genlar ustida o'tkazilgan tadqiqotlar natijalari yana bir holat mavjudligini ko'rsatdi. Organizmlarda bir necha belgilarning rivojlanishiga ta'sir etuvchi genlar ham borligi aniqlandi. Bir genning bir necha belgilar rivojlanishiga ko'rsatadigan ta'siri pleyotropiya deb ataladi. Bunga misollar keltiraylik.

Gulli o'simliklarda gullarining to'q qizil (antotsian) rangda bo'lishini ta'min etuvchi gen ularning poya va shoxlarining ham to'q qizil rangda bo'lishiga sababchi bo'ladi. Odamlarda uchraydigan Marfan sindromi (kasalligi) bitta dominant gen tomonidan boshqariladi. Marfan sindromiga ega odamlarda qo'l-oyoq barmoqlari juda uzun bo'ladi.

Barmoqlarning uzun bo'lishini boshqaruvchi gen bir vaqtning o'zida ikkinchi bir belgi-ko'z gavharida nuqson paydo bo'lishiga olib keladi. Bunday odamlarda ko'z gavhari nuqsonga chalinganligi tufayli ko'rish qobiliyati ancha sust bo'ladi. G'arbiy Pokistonda yashovchi ayrim odamlarda tanasining ba'zi qismlarida ter bezlari yo'q. Bu belgini nazorat qiluvchi gen bir vaqtning o'zida jag'larda ayrim tishlarning bo'lmasligini belgilaydi.

Mashhur qorako'l qo'ylarida jun rangining kul rang (sheroziy)-qora (arabi) bo'lishi bir gen allellariga (A-a) bog'liq. Bu gen retsessiv gomozigotali (aa) holda bo'lsa, qo'zichoqlar junining rangi qora bo'ladi. Juni kul rang bo'lgan qo'zichoqlarning doimo geterozigota (Aa) holatida bo'lishi aniqlandi. Kul rang qo'zichoqlar orasida dominant gomozigotali (AA) lar butunlay uchramaydi.

Buning sababi, junning kul rang bo'lishini ta'min etuvchi gen dominant gomozigotali holatda organizmning nobud bo'lishiga olib keladi (23-rasm).



23-rasm. Qorako'l qo'ylarida teri (mo'yna) rangining irsiylanishi

Bunday xulosaga, jun rangi kul rang, genotipi geterozigotali (Aa) ota-ona qo'ylarni o'zaro chatishtirishdan olingan duragay avlodlarda, jun rangining irsiylanishini tahlil qilish asosida kelindi. Ularning avlodidagi qo'zichoqlarni jun rangiga qarab, ikki sinfga bo'lish mumkin: kul rang va qora rangli qo'zichoqlar. Ularning miqdoriy nisbati odatdagidek 3:1 emas, balki 2:1 holatda bo'lgan. Buning sababi, dominant gomozigotali (AA) qo'zichoqlarning tug'ilgandan keyin sal vaqtdan so'ng nobud bo'lishligidadir. Jun rangining kul rang bo'lishini ta'min etuvchi gen, dominant gomozigota (AA) holatida qo'zichoqlarning ovqat hazm qilish tizimida nuqsonlarning rivojlanishini ham boshqaradi va ularni o'limga olib keladi.

P ♀kul rang junli Aa x ♂ kul rang junli Aa

g A, a x A,a

F_1 1 AA kul rang junli : 2 Aa kul rang junli : 1 aa qorajunli

P ♀ kul rang junli Aa x ♂ qora aa

g A, a x a

F_B 1 Aa kul rang junli : 1 aa qora junli

Tahliliy chatishtirish ona sifatida olingan qo'ylarning jun rangi bo'yicha geterozigota ekanligini tasdiqladi. Qorako'l qo'ylarining sheroziy (kul rang) rangli qo'y va qo'chqorlarini o'zaro chatishtirish jarayonida 25% qo'zichoqlarning nobud bo'lishiga yo'l qo'ymaslik uchun amaliyotda sheroziy rangli sovliqlarni qora mo'yna beruvchi qo'chqorlar bilan chatishtirilib 50% sheroziy va 50% qora mo'ynali qo'zichoqlar olish yo'lga qo'yilgan. Natijada qora mo'ynali qo'zichoqlar sonini sheroziy qo'zichoqlar sonini kamaytirmagan holda hech qanday qo'shimcha harajatsiz 25% ga oshirish imkonini beradi.

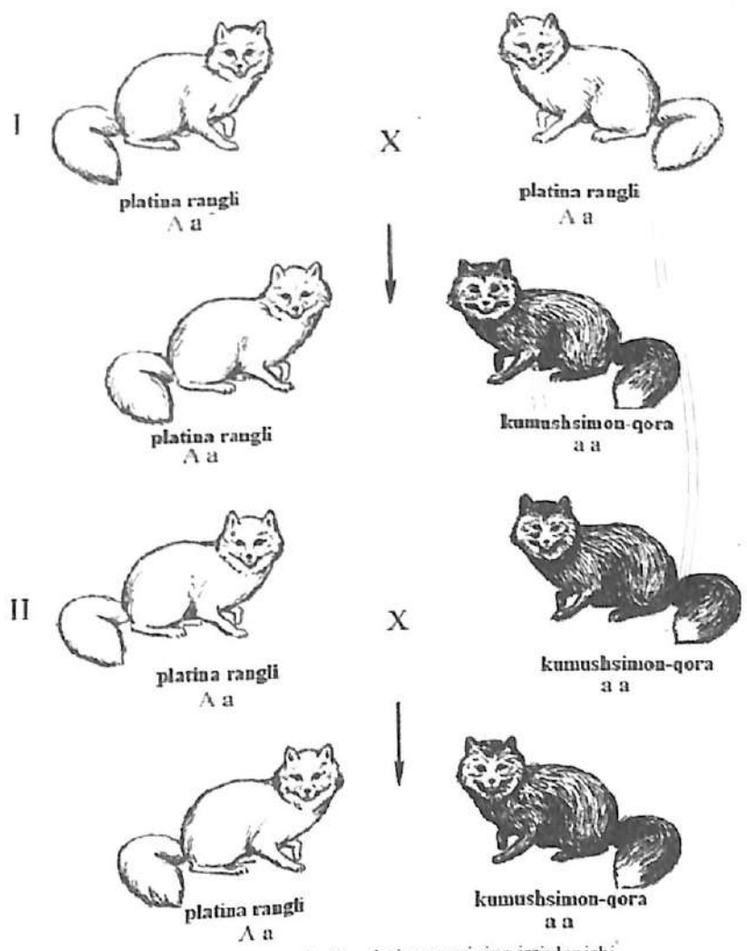
Tulkilarda junning platina rangi geterozigotali organizmlardagina mavjud bo'lgan dominant gen tomonidan boshqariladi. Bu gen retsessiv letal ta'sirga ham ega. Platina rangli erkak va urg'ochi tulkilar o'zaro chatishtirilganda ularning avlodida 2:1 nisbatda platina rangli va kumushsimon - qora tulkilar olingan. Bunday ajralishning sababi dominant gomozigotali tulkilarning nobud bo'lishligidir. Platina rangli tulki-larning geterozigota ekanligi ularni retsessiv kumushsimon-qora rangli gomozigotalar bilan chatishtirish o'tkazilganda tasdiqlandi. Tahliliy chatishtirish natijasi F_B da 1:1 nisbatda platina rangli va kumushsimon - qora rangli fenotipga ega tulkilar olinganligini tasdiqlaydi (24-rasm).

Yuqorida biz noallel genlarning o'zaro ta'siri natijasida rivojlanuvchi belgilarning irsiylanishi va kelgusi avlodda fenotipik namoyon bo'lish va ajralish qonuniyatlari bilan tanishdik. Bunday genlar hozirgi zamon genetikasida strukturaviy genlar deb ataladi. Ular organizm belgilarining rivojlanishi va irsiylanishida hal qiluvchi ahamiyatga egadir. Duragaylash orqali, genetik tahlil qilish metodi yordamida turli biologik obyektlardagi belgilarning ontogenez jarayonida rivojlanishini tekshirish natijasida ularda yana bir guruh genlar mavjudligi aniqlandi. Bu genlar modifikatsion genlar deb ataladi. Ular mustaqil ravishda organizm belgi va xususiyatlarini rivojlantirmaydi.

Modifikator genlar yuqorida qayd etilgan asosiy ya'ni strukturaviy genlarning faoliyatiga qo'shimcha ta'sir ko'rsatadi. Ular asosiy genlarning fenotipik namoyon bo'lishini kuchaytirishlari yoki susaytirishlari mumkin. Bu jihatdan modifikator genlar ikki guruhga bo'linadi: a) asosiy genlarning ta'sirini kuchaytiruvchi modifikator genlar; b) asosiy genlarning ta'sirini susaytiruvchi modifikator genlar. Modifikator genlar, ayniqsa, miqdor belgilarning irsiylanishini ta'min etuvchi strukturaviy genlar faoliyatiga kuchliroq ta'sir ko'rsatadi. Pleyotropiya tufayli organizm belgilarining rivojlanishida to'liq korrelyatsiya (bog'liqlik) namoyon bo'ladi.

Xulosa: Demak noallel genlarning o'zaro ta'siriga ko'ra belgilarning irsiylanishida komplementar,epistatik va polimer tipdagi ta'sir xillari farqlanib, duragaylardagi ajralishning fenotipik nisbati genlarning o'zaro ta'sir xiliga ko'ra turlicha bo'ladi. Belgining rivojlanishida bir vaqtning o'zida bir yoki bir necha gen ishtirok etgani holda ular o'rtasidagi o'zaro ta'sirning yuzaga kelishini munosabatiga ko'ra kelgusi bo'g'inda ikki yoki undan ortiq fenotipik guruhlarni farqlash mumkin,bu esa odatda fenotipik radikal yordamida amalga

oshiriladi.Shuningdek, belgilarning irsiylanishida strukturaviy va modifikator genlar farqlanib, birinchi toifa genlar bevosita belgining rivojlanishiga javobgar bo'lsa, ikkinchi toifa genlar esa strukturaviy genlarning faoliyatini kuchaytirishi yoki aksincha susaytirishi mumkin.



24-rasm. Tulki junlarida platina rangining irsiylanishi

Savollar:

1. Genlarning pleyotrop ta'sirida belgilarning irsiylanishini asoslab bering.
2. Miqdor belgilarini irsiylanishi yoki miqdor belgilar genetikasining o'ziga hos tomonlarini asoslang.

Jadval dalillari F_2 da genotip bo'yicha ajralishi mumkin bo'lgan sinflar ulardagi polimer genlar dominant allellarining soniga qarab, yettita bo'lishligini ko'rsatadi.

1. 6 A=1 =20 qator don
2. 5 A 1a=6 =18 qator don
3. 4 A 2a=15=16 qator don
4. 3 A 3a=20=14 qator don
5. 2 A 4a=15=12 qator don
6. 1 A 5a=6=10 qator don
7. 6 a =1 =8 qator don

Istalgan juftning har bir dominant alleli o'zining gomo- yoki geterozigota holatidan qat'i nazar, $a_1a_1a_2a_2a_3a_3$ genotipi rivojlantiradigan 8 qator donga qo'shimcha yana ikki qator donni rivojlantiradi.

Miqdor belgining irsiylanishini ta'min etuvchi polimer genlar qanchalik ko'p bo'lsa, F_2 duragaylaridagi ajralish ham shunchalik murakkablashadi va fenotipik sinflar orasidagi tafovut susayadi. Quyidagi jadvalda miqdor belgilarning irsiylanishida 1, 2, 3, 4 va 5 ta polimer genlar ishtirok etganda ularning F_2 duragaylarida kuzatiladigan ajralishning qanday namoyon bo'lishligi aks ettirilgan (12-jadval).

12-jadval

Har xil darajali polimeriya ajralishlarida individlar sinflarining soni

Ajraluvchi polimer allellar juftining soni	Geterozigota organizmlarda polimeromillar sonining mavjudligi (n)											Genotipi ksinflars oni
	-5	-4	-3	-2	-1	*n*	+1	+2	+3	+4	+5	
1					1	2		1				4
2				1	4	6	4	1				16
3			1	6	15	20	15	6	1			64
4		1	8	28	56	70	56	28	8	1		256
5	1	10	45	120	210	252	210	120	45	10	1	1024

K.Mazer genetikaga asosiy genlar tushunchasini kiritdi. Uning fikricha, asosiy genlar kuchli ta'sir qiluvchi irsiy omillar bo'lib, u sifat belgilarining alternativ holatda rivojlanishini ta'min etadi. Keyinchalik bunday genlar "oligogenlar" deb ham atala boshlandi. Poligenlar esa har qaysi biri alohida nisbatan sustroq kuchga ega bo'lib, kumulyativ (additiv) holatda faoliyat ko'rsatib miqdor belgilarning irsiylanishini ta'min etadi. Ota-ona organizmlarining polimer genlar bo'yicha genotipining farqlanish darajasiga qarab ularning F_2 duragay avlodida miqdor belgilar bo'yicha ajralish doirasi har xil bo'ladi.

Miqdor belgilar irsiylanishining yana bir muhim tomoni F_2 dagi belgilar ajaralishidagi transgressiya hodisasining namoyon bo'lishidir. Transgressiya ikki xil – ijobiy va salbiy bo'lishi mumkin. Ikkinchi avlod (F_2) duragaylari ichidan ota-ona va qolgan F_2 o'simliklariga nisbatan miqdor belgisi kuchliroq rivojlangan o'simliklarning ajralib chiqish hodisasi ijobiy transgressiya deb, ularga nisbatan miqdor belgilari kuchsizroq rivojlangan o'simliklarning ajralib chiqishi esa salbiy transgressiya deb ataladi.

Transgressiyaning mohiyatini umumlashtirilgan holatdagi genetik tahlil natijasiga tayanib bayon etaylik. Polimer genlari bo'yicha har xil genotipga ega bo'lgan ota-ona organizmlarni o'zaro chatishtirishdan olingan F_2 duragay avlodlarida ajralish jarayonini sxematik tarzda quyidagicha ifodalash mumkin.

P ♀ AAbb (dominant allellar soni 2 ta) x ♂ aaBB (dominant allellar soni 2 ta)

F_1 AaBb (dominant allellar soni 2 ta)

F_2

Dominant allellar soni	4	3	2	1	0
Individlar soni (nisbat)	1	4	6	4	1

Ushbu chizmaga muvofiq F_2 da ijobiy va salbiy transgressiyalar ajralib chiqadi. Buni quyidagicha tushuntirish mumkin.

P AAbb x aaBB
F_1 AaBb
F_2 AABB - ijobiy transgressiya
aabb - salbiy transgressiya

AABB genotipli organizmlarning ajralib chiqishi bu o'simlik belgilarining ota-ona hamda F_1 individlarinikiga nisbatan yaxshilanganligini, aabb genotipli individlar belgilarining susayganligini ko'ramiz. Bu qonuniyat o'simlik va hayvonlarlar seleksiyasida yangi sermahsul nav va zotlar yaratish samarasini oshirishda nazariy asos va metodik qo'llanma bo'lib xizmat qiladi. Shunga asoslanib seleksioner duragay avlodlarida polimer genlarning dominant allellari mumkin qadar ko'p bo'lgan genotiplarni tanlab oladi va u asosda yangi nav va zotlar yaratadi.

Bundan oldingi mavzularda allel va noallel genlarning o'zaro ta'sirida sifat belgilarining irsiylanish va rivojlanish qonuniyatlari (G.Mendel qonunlari, komplementariya, epistaz, polimeriya) bilan tanishdik. Buning uchun genotipi va fenotipi jihatidan alternativ (keskin farq qiluvchi) belgilarga ega bo'lgan gomozigotali ota-ona organizmlarning duragay avlodlari genetik tahlil qilinganligini ko'rdik.

Miqdor belgilarning irsiylanish qonuniyatlari esa belgilari fenotipik alternativ bo'lmagan bir-biridan bu belgining fenotipik rivojlanish darajasi bilangina farq qiluvchi ota-ona organizmlar chatishtirilib, ularning duragaylarida tahlil qilinishi natijasida kashf etildi. Chunki miqdor belgilar bo'yicha odatda alternativ fenotipga ega bo'lgan genetik kolleksiya liniyalari yaratishning iloji yo'q.

Genetik mantiqqa asoslanib shuni ta'kidlash kerakki, miqdor belgilarning ham genotipik asoslarini to'liq aniqlash uchun genetik tahlilga bu belgi bo'yicha alternativ fenotipga, gomozigotali genotipga ega bo'lgan izogen liniyalarni jalb etish zarur. Bu yo'nalishdagi genetik tadqiqotlar O'zbekiston Milliy universitetida amalga oshirildi. Genetik tahlil uchun boshlang'ich genetik obyekt sifatida O'zMU da ko'p yillik genetik tadqiqotlar natijasida yaratilgan g'o'zaning murakkab miqdor belgisi bo'lgan – tola chiqishi (tola hosildorligi) bo'yicha alternativ fenotipga hamda turli gomozigotali genotipiga ega bo'lgan genetik kolleksiyasining izogen liniyalari jalb etildi (2 rasm). Tola chiqishi deb terib olingan g'o'za hosili (chigitli tola) ko'rsatkichidan foiz hisobida ajratib olinadigan tola miqdoriga aytiladi. Masalan, 100 kg g'o'za hosilidan o'rtacha 65 kg chigit, 35 kg tola olinadi. Bu misolda tola chiqishi 35 foiz deb aytiladi. Tadqiqotlar natijasida tola chiqishi ko'rsatkichi chigit yuzasining tuklanish tiplariga muayyan darajada bog'liq ekanligi aniqlandi. Tola chiqishining 1/3 qismiga yaqini tuklanish genlarining pleyotrop ta'siri natijasida rivojlanishi ko'rsatildi. Shuning uchun bu belgilar bo'yicha bajarilgan genetik tahlil natijasini tuk va tolaning o'zaro bog'liqligi holida bayon etamiz.

Chigit tuklanishi tiplarining irsiylanishi. G'o'zada chigit tuklanishi tiplarining irsiylanishi va namoyon bo'lishi to'rtta noallel genlar faoliyati orqali amalga oshadi. Ularni funksiyasi va o'zaro ta'sir tipiga qarab uchta guruhga bo'lish mumkin.

1. Kumulyativ polimeriya tipida o'zaro ta'sir ko'rsatuvchi –Ft_1- ft_1, Ft_2-ft_2 genlari. Ularning dominant allellari g'o'za chigitining mikropile qismidagi tuklanishni rivojlantiradi. Chigit mikropilesidagi tuklanishning rivojlanish darajasi bu ikki gen dominant allellarining soniga bog'liq. Agar genotipda ularning soni to'rtta ($Ft_1Ft_1Ft_2Ft_2$) bo'lsa, mikropiledagi tuklanish kuchli rivojlanadi va quyuq bo'ladi (25-rasm). Agar genotipda bu genlarning dominant allellari bo'lmasa, ya'ni retsessiv digomozigota ($ft_1ft_1ft_2ft_2$) li bo'lsa chigit mikropilesida tuklanish butunlay bo'lmaydi va chigit tuksiz, yalang'och bo'ladi. Genotipda dominant allellarning soni 1, yoki 2, yoki 3 ta bo'lsa, chigit mikropilesidagi tuklanish quyuqligi bo'yicha oraliq xilma-xillik namoyon bo'ladi. Bu genlar strukturaviy genlar jumlasiga kirib ularni tuklanishning asosiy genlari deb ataladi.

2. O'zaro komplementar ta'sirida faoliyat ko'rsatuvchi genlar. Ularga quyidagi ikkita noallel genlar kiradi:

a) Ft_1-ft_1 - geni. Bu genning dominant allellari gomozigota (Ft_1Ft_1) holatda genlarning komplementar ta'sirida qatnashadi.

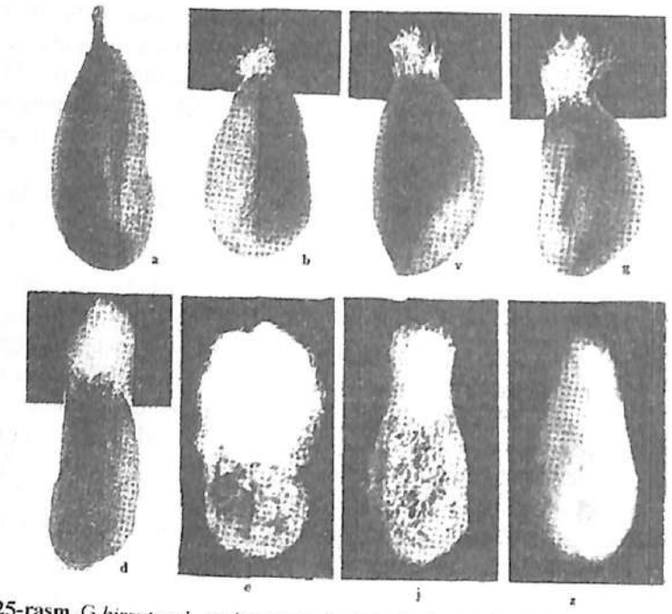
b) Fc-fc - geni. Bu gen Ft_1 genidan farqli o'laroq mustaqil faoliyat ko'rsata olmaydi. Bu genning dominant allellari gomozigota (FcFc) va geterozigota (Fcfc) holatlarida Ft_1Ft_1 geni bilan o'zaro komplementar ta'sir etgan holatda chigitning xalaza va yon tomonlarida tuklanishning rivojlanishini ta'minlaydi. Shuning uchun bu gen qo'shimcha gen deb ataladi. Uning allellari to'liqsiz dominantlik holatida irsiylanadi. Fc-fc geni ham strukturaviy genlarga kiradi.

3. Epistatik ta'sir etuvchi gen gen-ingibitor (I-i). Bu genning domi-nant allellari ham gomo- va geterozigota (II, Ii) holatlarda yuqorida bayon etilgan uchta strukturaviy genlar ($F_{t1}Ft_1$, Ft_2Ft_2 , FcFc) ning faoliyatini butunlay to'xtatadi, natijada $IIFt_1Ft_1Ft_2Ft_2FcFc$ yoki $IiFt_1Ft_1Ft_2Ft_2FcFc$ genotiplarga ega bo'lgan o'simliklarning chigitlari tuksiz (yalang'och) bo'ladi.

Tola chiqishining irsiylanishi. G'o'zada miqdor belgi bo'lgan tola chiqishining irsiylanish qonunlari bilan chigitning tuklanishi va tola chiqishi jihatidan ham genotipi, ham fenotipi bilan alternativ bo'lgan genetik kolleksiyaning ikkita izogen liniyalarini o'zaro chatishtirishdan olingan duragay avlodlarining genetik tahlili misolida tanishib chiqamiz.

Ona sifatida olingan L-70 liniya chigiti tuksiz (yalang'och), tolasi butunlay yo'q - 0% .Ota sifatida olingan L-47 liniyaning chigit tuklanishi qalin va tekis, tola chiqishi 40%. Ularni o'zaro chatishtirilib olingan F_1 duragaylarining barchasi tuksiz (yalang'och), tola chiqishi 28%.

L-70 liniya chigitining tuksizlik belgisi L-47 liniya chigitining tuklanishi ustidan to'liq dominantlik qiladi. Tola chiqishi bo'yicha esa F_1 o'simliklari ota-ona liniyalari ko'rsatkichlariga nisbatan oraliq holatni egallaganliklari holda tola chiqishi yuqori bo'lgan L-47 liniya tomon yon bosganliklarini ko'ramiz.
(A+B) tomonidan boshqariluvchi tolaga ega liniyalar



25-rasm. G.*hirsutum* L. turiga mansub g'o'zalarda chigit tuklanishining tiplari
a – GS-yalang'och urug'li; b – nz-MS-juda kichik mikropilyar tuklanish; v –m-MS-o'rtacha mikropilyar tuklanish; g – p-MS-oraliq mikropilyar tuklanish; d – n-MS-normal mikropilyar tuklanish; ye – b-MS- katta mikropilyar tuklanish; j – PS-chigitning mikropilyar qismida normal tuklanish, xalaza qismida tuklanishning notekis taqsimlanishi; z – OS-chigitning to'liq tuk bilan qoplanishi.

Ikkinchi avlod (F_2) duragaylarida har ikki belgi bo'yicha, ya'ni chigit tuklanishi va tola chiqishi bo'yicha ajralish kuzatiladi. F_2 da chigit tuklanishining tiplari bo'yicha ikkita katta fenotipik sinf ajratildi:

a) duragaylarning 3/4 qismi tuksiz, yalang'och chigitli o'simliklar;

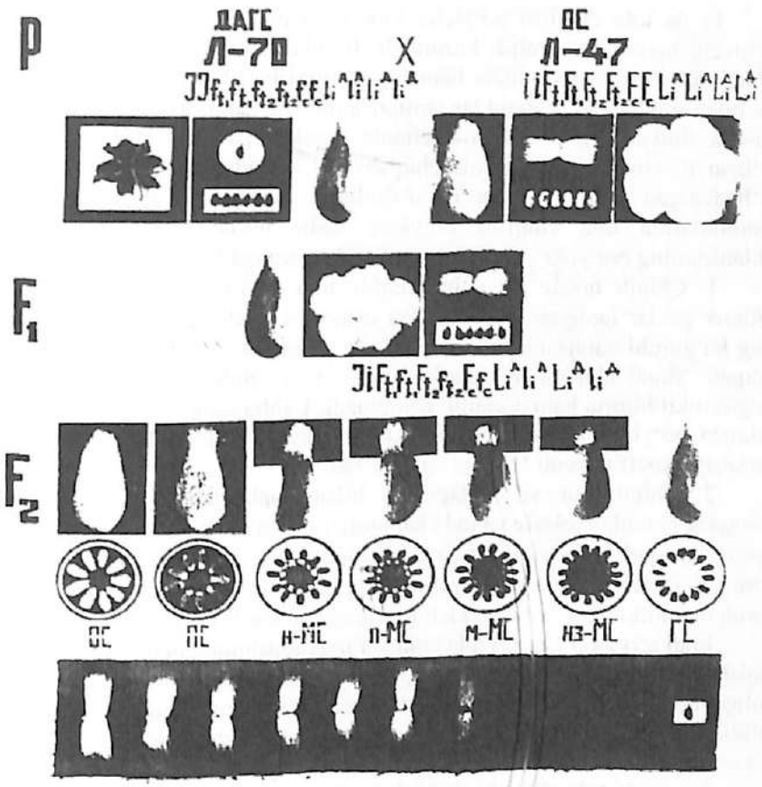
b) duragaylarning 1/4 qismi u yoki bu darajada tuk bilan qoplangan o'simliklar.

Tukli chigitga ega bo'lgan F_2 o'simliklari o'z navbatida uchta sinfga ajralgan:

• tuklanish faqat chigitning mikropile qismida rivojlangan o'simliklar. Bu sinf doirasida belgining rivojlanish darajasiga qarab o'z navbatida yana ajralish kuzatiladi;

• chigit tuki mikropileda qalin, chigitning qolgan qismlarida esa notekis rivojlangan o'simliklar;

• chigit yuzasi qalin va to'liq tuklangan o'simliklar.



26-rasm. G.*hirsutum* L. turiga mansub g'o'zalarda tuklanish va tolaning genetikasi

Ikkinchi avlod (F_2) duragaylarida har ikki belgi bo'yicha, ya'ni chigit tuklanishi va tola chiqishi bo'yicha ajralish kuzatiladi. F_2 da chigit tuklanishining tiplari bo'yicha ikkita katta fenotipik sinf ajratildi (26-rasm):

a) duragaylarning 3/4 qismi tuksiz, yalang'och chigitli o'simliklar;

b) duragaylarning 1/4 qismi u yoki bu darajada tuk bilan qoplangan o'simliklar.

Tukli chigitga ega bo'lgan F_2 o'simliklari o'z navbatida uchta sinfga ajralgan:

• tuklanish faqat chigitning mikropile qismida rivojlangan o'simliklar. Bu sinf doirasida belgining rivojlanish darajasiga qarab o'z navbatida yana ajralish kuzatiladi;

• chigit tuki mikropileda qalin, chigitning qolgan qismlarida esa notekis rivojlangan o'simliklar;

• chigit yuzasi qalin va to'liq tuklangan o'simliklar.

F_2 da tola chiqishi bo'yicha ham ko'p poligenlar ishtirokida namoyon bo'luvchi murakkab ajralish kuzatiladi. Bunda ham tola, ham tuki bo'lmagan yalang'och chigitli o'simliklar hamda tola chiqishi 40 foiz va chigit qalin, tekis tuk bilan qoplangan o'simliklar sinflari ajralib chiqadi. Tola chiqishi bo'yicha ota-ona liniyalariga o'xshash alternativ (keskin farqlanuvchi) fenotipga ega bo'lgan F_2 sinflari orasida tola chiqishi har xil, ularning chegarasini aniqlab bo'lmaydigan fenotipga ega F_2 o'simliklari sinfi ham ajralib chiqqan. F_2 o'simliklarida tola chiqishi bo'yicha sodir bo'layotgan ajralishni chigit tuklanishining bor yoki yo'qligiga qarab ikki guruhga bo'lish mumkin:

1. Chigiti tuksiz F_2 o'simliklarida tola chiqishi bo'yicha ajralish ko'p polimer genlar faoliyati bilan amalga oshuvchi ajralishga o'xshash bo'ladi. F_2 ning bu guruhi darajasida butunlay tolasiz va juda kam tolali o'simliklar ajralib chiqadi. Shuni alohida ta'kidlash zarurki, F_2 o'simliklari orasida tolasi yo'q, chigiti tukli birorta ham o'simlik uchramadi. Ushbu guruh F_2 o'simliklarida tola chiqishi bo'yicha o'zgaruvchanlik ko'lami keng bo'ladi. Shu sababli, ularda variatsiya koeffitsiyenti 55% ga teng bo'ladi.

2. Chigiti har xil tipdagi tuk bilan qoplangan F_2 o'simliklari. Ular doirasida butunlay tolasiz va juda kam tolali o'simliklar uchramaydi. Ularda tola chiqishi yuqori, juda yuqori tola chiqishiga ega o'simliklar ham kuzatiladi. Bu guruh F_2 o'simliklarida tola chiqishi bo'yicha o'zgaruvchanlik ko'lami birinchi guruh o'simliklariga nisbatan kichik. Variatsiya koeffitsiyenti 7% ga teng.

Endi g'o'za o'simligi tola chiqishi irsiylanishining genotipik asoslari bilan tanishamiz. Murakkab miqdor belgi bo'lgan tola chiqishining irsiylanishi ko'p poligenlarning o'zaro murakkab kombinativ ta'siri orqali amalga oshishligi isbot etildi. Tola chiqishi kamida ikki guruh genlar tomonidan boshqariladi.

Xulosa:

G'o'zada tola chiqishi (hosildorligi) ning genetik boshqarilishida polimer genlar ishtirok etib, ular fenotipik namoyon bo'lishlariga qarab, o'z navbatida, ikki guruhga bo'linadi.

Polimer oligogenlar - Fr^A - fr^A va Fr^D - fr^D. Ular polimeriya tipida faoliyat ko'rsatib, tola rivojlanishiga kuchli fenotipik effekt ko'rsatadilar. Bu genlar tola chiqishi polimer genlarining alternativ faoliyatini ta'min etadilar. Oligogenlarning retsessiv allellari retsessiv gomozigota holatda ($fr^Afr^Afr^Dfr^D$) polimer genlarning faoliyatini to'xtatib, polimer tolaning bo'lmasligini ta'min etadilar.

Kumulyativ (additiv) effekt ta'siriga ega bo'lgan odatdagi polimer genlar (Fr_1-fr_1, Fr_2-fr_2, Fr_3-fr_3... Fr_n-fr_n). Bu genlarning dominant allellari oligogenlar dominant allellarining fonida ta'sir ko'rsatib, tolaning miqdor hosildorligini ta'minlaydi.

G'o'za umumiy tola chiqishining 60-70% ana shu kumulyativ polimer genlar tomonidan boshqarilishligi aniqlangan.

Chigit tuklanishi genlarining tola chiqishiga pleyotrop ta'siri. Bu genlar o'z ta'sir doiralariga qarab ikkiga bo'linadi:

Chigit tuklanishini ta'min etuvchi asosiy strukturaviy genlar - Ft_1-ft_1, Ft_2-ft_2. Tola umumiy hosildorligining 30-35% bu genlar dominant allellarining ijobiy pleyotrop ta'siri tufayli rivojlanadi. Bu tola shartli ravishda pleyotrop tola deb ataladi.

Gen ingibitor I-i. Bu genning dominant allellari gomozigota (II) holatda tuklanishni rivojlantiruvchi asosiy strukturaviy genlarning faoliyatini to'xtatib qo'yish orqali bu genlarning tola rivojlanishiga bo'lgan ijobiy pleyotrop effektini yo'qqa chiqaradi.

Shunday qilib, olingan tajriba dalillariga suyangan holda allel bo'lmagan genlar o'zaro ta'sirining yangi tipi-kombinirlangan ta'sir tipi haqidagi nazariya shakllantirildi. Unga muvofiq, g'o'za chigiti tola qoplami (tuk+tola) ning irsiylanishi poligenlar tomonidan boshqarilib, ularning faoliyatida bir vaqtning o'zida genlar o'zaro ta'sirining polimeriya, komplementariya (asosiy va qo'shimcha genlar o'rtasidagi o'zaro ta'sir), epistaz, pleyotropiya kabi tiplari, hamda modifikator genlarning ta'siri kuzatiladi.

Savollar:

1. Miqdor belgilar genetikasining qisqa tarixi haqida nima bilasiz.
2. Miqdor belgilarining irsiylanishida polimeriya va transgressiya hodisasini asoslab bering.
3. Genlarning o'zaro kombinirlangan tipdagi ta'sirida miqdor belgilarining irsiylanishini ochib bering.
4. Chigit tuklanishi tiplarining irsiylanishini asoslang.
5. Tola chiqishining irsiylanishida qanday genlar ishtirok etadi?

Test savollari:

1. Diduragay chatishtirishda F_2 da fenotip bo'yicha qanday nisbatlarda ajralish ketadi?

A) 9:3:3:1, 3:6:3:1:2:1, 1:2:2:4:1:2:1:2:1.
B) 1:2:2:4:1:2:1:2:1
C) 3:6:3:1:2:1
D) 9:3:3:1.

2. Qachon fenotipik jihatdan 6:2 nisbatga erishish mumkin?

A) Ota-onalardan biri gomozigota ikkinchisi bir belgi bo'yicha geterozigota ikkinchi belgi bo'yicha retsessiv gomozigota
B) Ota-onalardan biri digeterozigota ikkinchisi bir belgi bo'yicha geterozigota ikkinchi belgi bo'yicha dominant gomozigota
C) Ota-onalardan biri geterozigota ikkinchisi bir belgi bo'yicha dominant ikkinchi belgi bo'yicha retsessiv gomozigota
D) Bir belgi bo'yicha to'liq ustun ikkinchi belgi bo'yicha to'liqsiz

3. Qachon fenotipik jihatdan 1:1:2:2:1:1 nisbatga erishish mumkin?

A) Ota-onalardan biri gomozigota ikkinchisi bir belgi bo'yicha geterozigota ikkinchi belgi bo'yicha retsessiv gomozigota, to'liq va to'liqsiz ustunlik qilish holatida bo'lsa

B) Ota-onalardan biri geterozigota ikkinchisi bir belgi bo'yicha dominant ikkinchi belgi bo'yicha retsessiv gomozigota, to'liq va to'liqsiz ustunlik qilish holatida bo'lsa

C) Ota-onalardan biri digeterozigota ikkinchisi bir belgi bo'yicha geterozigota ikkinchi belgi bo'yicha retsessiv gomozigota bo'lib, to'liq va to'liqsiz ustunlik qilish holatida bo'lsa

D) Har ikkalasi geterozigota, to'liq va to'liqsiz ustunlik qilish holatida bo'lsa

4. To'liqsiz dominantlik nima?

A) Alternativ belgili organizmlar chatishtirilganda keyingi avlodda yangi fenotipning rivojlanishi

B) Bir genning ikkinchi bir allel bo'lmagan gen ustidan to'liqsiz ustunlik qilishi

C) Bir genning ikkinchi alleli ustidan to'liqsiz ustunlik qilish

D) Alternativ belgili organizmlar chatishtirilganda keyingi avlodda ota-ona belgisiga o'xshamagan yangi belgining rivojlanishi

5. To'liq dominantlik nima?

A) Alternativ belgili organizmlar chatishtirilganda birinchi avlodda ota-ona belgilaridan birining rivojlanishi

B) Birorta gen o'ziga allel bo'lmagan gen ustidan ustunlik qilishi.

C) Ikkita allel bo'lmagan genlarning birgalikdagi ta'siri.

D) Birorta belgining duragay avlodda ota-ona belgisiga qaraganda kuchliroq rivojlanishi

6. Allel genlar deb nimaga aytiladi?

A) Bir xil belgilanadigan va bitta belgining rivojlanishini ta'minlaydigan genlarga

B) Gomologik xromosomalarning gomologik qismlarida joylashgan va bitta belgining rivojlanishini ta'min etuvchi genlarga

C) Gomologik xromosomalarda joylashgan genlarga

D) Har xil xromosomalarda joylashgan, lekin bitta belgining rivojlanishini ta'min etadigan genlarga

7. Allel genlarning o'zaro ta'siri deb nimaga aytiladi?

A) Bir gen o'ziga allel bo'lmagan boshqa gen ustidan dominantlik qilishiga

B) Bir belgining rivojlanishida ikki yoki undan ortiq allel bo'lgan genlar ishtirok etishiga

C) Bir gen o'zining ikkinchi alleli ustidan to'liq yoki to'liqsiz dominantlik qilishiga

D) Ikkita allel bo'lmagan genlarning o'zaro ta'sirida yangi belgining rivojlanishiga

8. Ko'p allellik hodisasida nima ro'y beradi?

A) genotipda dastlabki retsessiv alel mavjud bo'lsa, u fenotipik jihatdan yuzaga chiqadi;

B) genotipda har ikkala dominant va retsessiv allel mavjud bo'lsa, u fenotipik jihatdan yuzaga chiqadi;

C) genotipdagi dominant va retsessiv allellarning farqi yo'q;

D) genotipda dastlabki dominant allel mavjud bo'lsa, u fenotipik jihatdan yuzaga chiqadi;

9. Kodominantlik holatining mohiyati nimada?

A) genotipik holatiga bog'liq holda fenotipik yuzaga chiqishi;

B) belgining rivojlanishida dominant genning ustunlik qilishi;

C) fenotipik rivojlanishda muhitning to'sqinlik qilishi;

D) dastlabki ota-ona formalarga bog'liq;

10. Allel bo'lmagan genlarning o'zaro ta'siri deb nimaga aytiladi?

A) Bir belgining rivojlanishida ikki yoki undan ortiq allel bo'lmagan genlarning ishtirok etishiga

B) Bir belgining rivojlanishida dominant va retsessiv genlarning ishtirok etishiga

C) Bir belgining rivojlanishida ishtirok etayotgan gen o'zining ikkinchi alleli ustidan to'liq dominantlik qilishiga

D) Bir belgining rivojlanishida ishtirok etayotgan gen o'zining ikkinchi alleli ustidan to'liqsiz dominantlik qilishiga

11. Komplementariya deb nimaga aytiladi?

A) Bir genning bir nechta belgining rivojlanishiga ta'sir ko'rsatishiga

B) Ikki va undan ortiq allel bo'lmagan genlarning o'zaro ta'siri natijasida organizmda yangi, ota-onada bo'lmagan belgilar rivojlanishining ta'min etilishiga

C) Bir belgining rivojlanishida bir nechta allel bo'lmagan genlarning ishtirok etishiga

D) Allel bo'lmagan genlarning o'zaro ta'sirida rivojlanadigan belgilarga

12. Polimeriya deb nimaga aytiladi?

A) Allel bo'lmagan genlarning o'zaro ta'sirida retsessiv belgilarning rivojlanishiga

B) Bir xilda ta'sir ko'rsatish kuchiga ega bo'lgan ikki va undan ortiq allel bo'lmagan genlarning o'zaro ta'sirida organizmlarda miqdor va sifat belgilarining rivojlanishiga

C) Ikki va undan ortiq allel bo'lmagan genlarning o'zaro ta'sirida ota-ona belgilaridan birining rivojlanishiga

D) Allel bo'lmagan genlarning o'zaro ta'sirida organizmlarda dominant belgilarning rivojlanishiga

13. Qanday holda F_2 da fenotip bo'yicha 9:6:1 nisbatda ajralish ketadi?

A) Genlarning epistatik ta'sirida

B) Genlarning polimer ta'sirida

C) Bir belgining rivojlanishida ishtirok etayotgan ikkita allel bo'lmagan genlarning komplementar ta'sirida

D) Bir belgining rivojlanishida ishtirok etayotgan genlarning o'zaro ta'sirida

14. Kumulyativ polimeriya nokumulyativ polimeriyadan nima bilan farqlanadi?

A) Kulmulyativ polimeriyada bir belgining rivojlanishida bir necha allel bo'lmagan genlar ishtirok etadi
B) Nokulmulyativ polimeriyada bir necha allel genlar bir belgining rivojlanishida ishtirok etadi
C) Ular farq qilmaydi
D) Kumulyativ polimeriyada belgining rivojlanish darajasi polimer genlarning soniga bog'liq bo'lsa, nokulmulyativ polimiriyada bog'liq emas

15. Allel bo'lmagan genlarning o'zaro ta'sirining komplementar tipida ikkinchi avlodda fenotip bo'yicha qanday nisbatlarda ajralish ketadi?
A) 9:3:3:1; 9:7; 9:6:1; 9:3:4.
B) 9:3:3:1; 9:7; 13:3; 9:3:4.
C) 9:3:3:1; 9:7; 3:6:3:1:2:1; 3:1.
D) 9:3:4; 9:7; 13:3; 9:6:1.

16. Allel bo'lmagan genlarning o'zaro ta'sirining epistatik (epistaz) tipida ikkinchi avlodda fenotip bo'yicha qanday nisbatlarda ajralish ketadi?
A) 9:3:3:1; 9:7; 9:6:1; 9:3:4;
B) 13:3; 12:3:1; 9:7; 9:6:1
C) 9:7; 13:3; 12:3:1; 9:3:4;
D) 15:1; 63:1; 9:7; 12:3:1

17. Allel bo'lmagan genlarning o'zaro ta'sirining polimeriya tipida F_2 da fenotip bo'yicha qanday nisbatlarda ajralish ketadi?
A) 63:1; 3:1
B) 9:7; 13:3
C) 15:1; 1:4:6:4:1
D) 13:3; 63:1

18. Qachon fenotipik jihatdan birinchi avlod duragaylarida 15:1 yoki 1:4:6:4:1 nisbatlarga erishish mumkin?
A) Qachonki har ikkala ota-ona formalar digeterozigota holatida bo'lib, noallel genlarning epistatik ta'siri ro'y bersa;
B) Qachonki har ikkala ota-ona formalar digeterozigota holatida bo'lib, noallel genlarning komplementar ta'siri ro'y bersa;
C) bir noallel gen ikkinchi noallel gen ustidan ustunlik qilsa;
D) Qachonki har ikkala ota-ona formalar digeterozigota holatida bo'lib, noallel genlarning polimer ta'siri ro'y bersa;

19. Qachon fenotipik jihatdan birinchi avlod duragaylarida 13:3 yoki 12:3:1 nisbatlarga erishish mumkin?
A) Qachonki har ikkala ota-ona formalar digeterozigota holatida bo'lib, noallel genlarning epistatik ta'siri ro'y bersa;
B) Qachonki har ikkala ota-ona formalar digeterozigota holatida bo'lib, noallel genlarning polimer ta'siri ro'y bersa;
C) Qachonki har ikkala ota-ona formalar digeterozigota holatida bo'lib, noallel genlarning komplementar ta'siri ro'y bersa;

D) bir noallel gen ikkinchi noallel gen ustidan ustunlik qilsa;

20. Qachon fenotipik jihatdan birinchi avlod duragaylarida 9:3:3:1, 9:3:4, 9:6:1 yoki 9: 7 nisbatlarga erishish mumkin?
A) Qachonki har ikkala ota-ona formalar digeterozigota holatida bo'lib, noallel genlarning komplementar ta'siri ro'y bersa
B) Qachonki har ikkala ota-ona formalar digeterozigota holatida bo'lib, noallel genlarning polimer ta'siri ro'y bersa
C) Qachonki har ikkala ota-ona formalar digeterozigota holatida bo'lib,noallel genlarning epistatik ta'siri ro'y bersa
D) bunday fenotipik ajralish faqat ikkinchi bo'g'inda ro'y beradi

21. Miqdoriy belgilarning rivojlanishida qaysi xil genlar ishtirok etadi?
A) asosan noallel epistatik genlar
B) asosan noallel komplementar genlar
C) asosan noallel polimer va epistatik genlar
D) asosan noallel polimer genlar

22. Miqdor belgilar ning fenotipik jihatdan kuchli namoyon bo'lishi genotipdagi qanday genlarga bog'liq?
A) asosan retsessiv noallel seriyali polimer genlarga
B) asosan noallel seriyali komplementar genlarga
C) asosan dominant noallel seriyali polimer genlarga
D) asosan noallel polimer va epistatik genlarga

23. G'o'za o'simligining chigit ustidagi tuklanishida qanday genlar ishtirok etadi?
A) faqat asosiy yoki strukturaviy genlar
B) asosiy yoki strukturaviy va qo'shimcha genlar
C) faqat qo'shimcha genlar
D) epistatik va strukturaviy genlar

24. G'o'za o'simligining chigit ustidagi tuklanishida yalong'och chigitning yuzaga kelishi qanday genga bog'liq
A) faqat epistatik ingibitor genga
B) komplementar va strukturaviy genlarga
C) faqat asosiy yoki strukturaviy genlarga
D) epistatik va strukturaviy genlarga

25. G'o'za o'simligining chigit ustidagi tuklanishida mikropilyar tuk qaysi genlarning faoliyatiga bog'liq?
A) faqat asosiy va qo'shimcha genlarning
B) faqat epistatik ingibitor genlarning
C) epistatik va strukturaviy genlarning
D) asosiy yoki strukturaviy genlarning

26. G'o'za o'simligining chigit ustidagi tuklanishida to'liq tuklanish qaysi genlarning faoliyatiga bog'liq?
A) epistatik va strukturaviy genlarning
B) komplementar va strukturaviy genlarning

C) faqat epistatik ingibitor genlarning
D) faqat asosiy va qo'shimcha genlarning

27. G'o'za o'simligining chigit ustidagi tukning irsiylanishida qanday genlar ishtirok etadi?
A) asosiy yoki strukturaviy, qo'shimcha genlar (ingibitor va modifikator)
B) faqat asosiy va qo'shimcha genlar (supressor)
C) faqat epistatik ingibitor genlar va asosiy
D) epistatik, strukturaviy genlar va modifikator (komplementar)

28. Miqdor belgilar genetikasining asoschilari ....
A) Mendel (1856), Gugo de Friz (1902), Rasmussen (1933), Mazer (1941).
B) Nilson-Ele (1908), Lang (1911), Ist (1916), Rasmussen (1933), Mazer (1941).
C) Lang (1911), Ist (1916), Timofeev-Serebrovskiy (1935), Michurin (1933)
D) Nayt (1902), Chermak (1903), Nilson-Ele (1908), Lang (1911).

29. Pleyotropiya hodisasi nima bilan asoslanadi?
A) bir belgining rivojlanishini ta'min etuvchi gen boshqa belgilarning rivojlanishiga ta'sir etishi bilan
B) bir belgining rivojlanishini ta'min etuvchi gen bir vaqtning o'zida bir nechta belgilarning rivojlanishiga ta'sir etishi bilan
C) bir belgining rivojlanishini ta'min etuvchi gen boshqa belgilarning rivojlanishiga ta'sir etmasligi bilan
D) pleytrop ta'sir letal holatga olib keladi

30. Qanday genlarga letal genlar deyiladi?
A) Halokatga olib keluvchi genlarga
B) Mutant genlarga
C) Kam uchraydigan genlarga
D) Dominant genlarga

31. Strukturaviy genlar deb nimaga aytiladi?
A) Organizmlarning individual rivojlanishini ta'min etuvchi genlar
B) O'sish va rivojlanishni ta'min etuvchi genlar
C) Organizm belgilarining irsiylanishini ta'min etuvchi genlar
D) Organizm belgilarining rivojlanishi va irsiylanishida hal qiluvchi genlar

32. Modifikatsion genlar deb nimaga aytiladi?
A) Komulyativ polimiyriyada fenotipik namoyion bo'lishni kuchaytiradi
B) Genlarning faoliyatiga qo'shimcha ta'sir ko'rsatadi
C) Asosiy yoki strukturaviy genlarning faoliyatiga qo'shimcha ta'sir ko'rsatib. fenotipik namoyion bo'lishni kuchaytiradi
D) Qo'shimcha ta'sir ko'rsatadi fenotipik namoyion bo'lishni kuchaytiradi

33. Polimeriy necha hil va ulardagi fenotipik nisbat qanday?
A) 2 hil va 1: 4: 6: 4: 1, 15 : 1
B) 1 hil va1: 4: 6: 4: 1, 15 : 1
C) 2 hil va 9: 3: 3: 1, 9: 6: 1
D) 2 hil va 1: 4: 6: 4: 1, 13: 3

34. Dominant epiztazdagi fenotipik nisbatlar?
A) 13 : 3, 15 : 1
B) 12: 3: 1, 13 : 3
C) 12: 3: 1, 15 : 1
D) 15 : 1, 9 : 7

35. Retsessiv epiztazdagi fenotipik nisbatlar?
A) 9: 3: 4, 9: 6: 1, 9 : 7
B) 9: 3: 4, 1: 4: 6: 4: 1
C) 9 : 7, 1: 3: 3: 1
D) 9: 6: 1, 12: 3: 1

36. Retsiprok chatishtirish deb nimaga aytiladi?
A) Birinchi avlod duragaylarini har ikkala ota-ona organizmlari bilan qayta chatishtirishga
B) Ikkita organizm chatishtirilganda ularning biri birinchi marta ona organizm ikkinchisi esa ota organizm sifatida olinsa, ikkinchi chatishtirishda ular aksincha olinishi
C) Dominant belgili organizmlarni retsessiv belgili organizmlar bilan chatishtirishga
D) Alternativ belgili organizmlarni chatishtirishga

37. Trigeterozigotali (Aa Bb Dd) organizmlar nechta va qanday tipdagi gametalar hosil qiladi?
A) 16 tipda-ABSD, ABSd, ABsD, AbSD, aBSD, ABsd, AbSd, AbsD,
B) 6 tipda-ABD, Abd, Abd, aBD, AbD, abd.
C) 8 tipda - ABD, ABd, AbD, aBD, Abd, aBd, abD, abd.
D) 4 tipda-ABD, abd Abd, abD

38. Triduragay chatishtirishda F_2 da nechta genotipik sinflarga ajralish ketadi?
A) 27 ta genotipik sinflarga.
B) 81 ta genotipik sinflarga.
C) 64 ta genotipik sinflarga.
D) 16 ta genotipik sinflarga.

39. Diduragay chatishtirishning ahamiyati nimadan iborat?
A) Yangi fenotipli organizmlar olinadi.
B) G.Mendelning xamma qonunlari aniqlanadi va F_2 da yangi fenotipli organizmlar olinadi.
C) Mendelning 3 qonuni aniqlanadi.
D) Ikkinchi avlodda xilma-xillik olinadi.

40. Diduragay chatishtirishda F_2 da fenotip bo'yicha qanday nisbatlarda ajralish ketadi?
A) 1:2:2:4:1:2:1:2:1
B) 3:6:3:1:2:1
C) 9:3:3:1.
D) 9:3:3:1, 3:6:3:1:2:1, 1:2:2:4:1:2:1:2:1

III BOB. XROMOSOMA, XROMOSOMA NAZARIYASI, GENETIK VA SITOLOGIK XARITALAR

1-§. Xromosoma. Xromosomalarning molekulyar tuzilishi

Organizmlar xromosomalarining kariotipi va morfologiyasi. Tirik organizmlar hujayrasini o'rganuvchi fan **sitologiya** deb ataladi. Bu fanda qo'llaniladigan sitologik metodning irsiyat, irsiylanish va o'zgaruvchanlikning moddiy asoslarini tadqiq qilishda ahamiyati juda katta. Bu metod yordamida hujayraning irsiy axborot manbai bo'lgan genlarni tashuvchi va ularning faoliyatini ta'min etuvchi qismlar, ayniqsa, xromosomalarning tuzilishi va funksiyasiga oid boy dalillar olindi. Bu metod yordamida duragaylarni genetik tahlil qilish metodiga bog'liq bo'lmagan holda, hujayra yadrosining, undagi xromosomalarning irsiyatdagi roli kashf etildi. Sitologik tadqiqotlar natijasida hujayraning mitoz, meyoz usulida bo'linishi, gametalar hosil bo'lishi, ularning qo'shilib zigota hosil qilishi jarayonida xromosomalar holati va faoliyatiga oid qonuniyatlar aniqlandi.

Sitologiyaning genetika fani rivojlanishida katta ahamiyatga ega bo'lgan kashfiyotlari asosan quyidagilardan iborat:

O'simlik va hayvon organizmlarining har qaysi turi ma'lum va turg'un sondagi, har xil shakl va katta-kichiklikdagi (ko'lamdagi) xromosomalar to'plamiga (kariotip) ega (27-rasm);

27-rasm. Bir xil masshtabda tasvirlangan har xil o'simlik va hayvon turlarining kariotiplari. 1-diatom suvo'ti (*Cocconcis placentula*); 2-meva pashshasi (*Drosophila melanogaster*); 3-murakkabgulli (*Crepis capillaris*); 4-chigirtka (*Gomphocerus rufus*); 5-qo'ng'iz (*Gerris lateralis*).

Ularning tana hujayrlarida jinsiy hujayralardagiga nisbatan xromosomalar soni ikki hissa ko'p bo'ladi. Tana hujayralaridagi xromosomalar soni **diploid** deb atalib "2n" bilan belgilanadi. Jinsiy hujayralardagi xromosomalar soni **gaploid** deb atalib "n" bilan ifodalanadi (13-jadval).

Sitologiyaning yuqorida bayon etilgan yutuqlari genetika fani kashf etgan irsiylanish va irsiyat qonunlarining to'g'ri ekanligini tasdiqladi, yangi qonuniyatlar ochish uchun asos bo'lib xizmat qildi.

Mendel qonunlarining qayta kashf yetilishidan ko'p vaqt o'tmasdan 1902-yilda T.Boveri Germaniyada, V.Setton Amerikada bir vaqtning o'zida gomologik va nogomologik xromosomalarning meyoz va jinsiy hujayralarning hosil bo'lishi va ularning urug'lanib zigota hosil qilishi jarayonidagi faoliyati bilan allel va noallel genlarning belgilar irsiylanishini ta'min etishdagi faoliyati orasida parallelizm (o'xshashlik) bor ekanligi haqidagi xulosaga kelishdi.

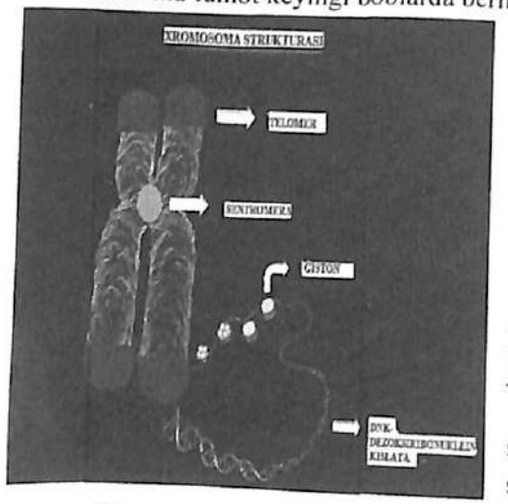
13-jadval

Ayrim o'simlik, hayvon turlari va odamda xromosomalarning gaploid soni

O'simliklar		Hayvonlar	
Xlamidomanada	16	Radiolyariya	800 atrofida
Neyrospora	7	Bezgak plazmodiyasi	1
Jigar moxi	260	Chuchuk suv gidrasi	16
Karam	9	Yomg'ir chuvalchangi	18
Kartoshka	24	Ot askaridasi	1, 2
Piyoz	8	Siklop	2
Pomidor	12	Krab	127
No'xat	7	Uy pashshasi	6
Arpa	7	Tut ipak qurti	14, 28
Yumshoq bug'doy	21	Karas	47
Javdar	7	Sazan	52
Sholi	12	Okun	14
Makkajo'xori	10	Triton	12
G'o'za	13, 26	Kaptar	40
Zig'ir	15	Tovuq	39
Olicha	16	Uy sichqoni	20
Olxo'ri	24	Yirik shoxli qoramol	30
O'rik	8	Echki	30
Shaftoli	8	Qo'y	27
Qarag'ay	12	Ot	33
Dub	12	Shimpanze	24
Buk	12		
Odam - 23			

Qayd etilgan dalillar negizida genlarning xromosomada joylashganligi haqidagi tushuncha shakllana boshlandi. Amerikalik olim T.Morgan va uning shogirdlari - G.Meller, A.Stertevant va K.Bridjes-larning sitogenetik tadqiqotlari natijasida irsiyatning xromosoma nazariyasi yaratildi (1911 y.).

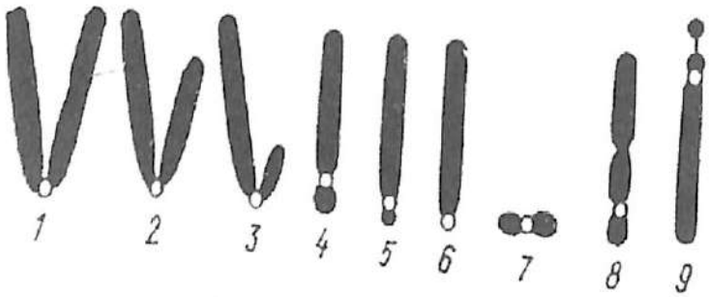
Bu nazariyaga binoan genlar muayyan sonda, muayyan tartibda qator tizilgan holda xromosomalarda joylashgan. Bitta xromosomada joylashgan genlar kelgusi avlodlarga odatda birikkan holda irsiylanadilar. Bu haqda mukammal ma'lumot keyingi boblarda berilgan.



28-rasm. Xromosoma qismlari

Xromosomalar morfologiyasi va o'lchami. Xromosomalar shakli va katta-kichikligi hujayra bo'linishining metafaza davrida o'rganiladi. Chunki bu davrda xromosomalar qisqarib, yo'g'onlashib to'liq shakllanib hujayraning ekvator tekisligida yaxshi ko'rinadigan holatda joylashgan bo'ladilar.

Har bir xromosomaning shakli, asosan unda **sentromera**ning (birlamchi belbog') qaysi qismda joylashganligiga bog'liq. Sentromeralarning joylashishiga qarab xromosomalarni quyidagi guruhlarga bo'lish mumkin (28-rasm).



29-rasm. Metafaza bosqichidagi xromosomalarning har xil tiplari.
1, 7- metasentrik (teng yyelkali); 2- submetasentrik (kuchsiz yyelkalari teng bo'lmagan); 3, 4, 5- akrosentrik (keskin yyelkalari teng bo'lmagan); 6- telosentrik (sentromerasi qariyb xromosoma oxirida); 8- akro-sentrik ikkilamchi belbog'i bilan; 9- yo'ldoshli; sentromeralar oq dumaloq shaklda berilgan.

1. Metasentrik xromosomalar. Ularda sentromera xromosomaning o'rtasida joylashib, uni ikki o'zaro teng qismga bo'ladi. Har bir qism xromosoma yelkasi deb yuritiladi. Agar xromosoma uzun bo'lsa, sentromera uni teng ikkiga bo'ladi va u lotincha V harfiga o'xshash shaklga ega bo'ladi (29 rasmning 1 shakli). Agar sentromera qisqa bo'lgan xromosomaning markazida bo'lsa, u 29 rasmning 7 shaklida ko'rsatilgan holatda bo'ladi.

2. Submetasentrik xromosomalar. Ularda sentromera xromosoma tanasining bir uchiga yaqinroq joylashib, ularni noteng yelkali va bir tomon yelkasi juda qisqa qismlarga bo'ladi. 29 rasmning 2 va 3 shakllari).

3. Akrosentrik xromosomalar. Bu xromosomalar tayoqchasimon shaklda bo'lib, sentromera ular tanasining bir uchida joylashgan bo'ladi. Ularda ikkinchi yelka juda ham kichik nuqtasimon shaklda bo'ladi (29 rasmning 4 va 5 shakllari).

4. Telosentrik xromosomalar. Ularda sentromera xromosoma-ning uchida joylashgan bo'ladi (29 rasmning 6 shakli).

5. Ikkilamchi belbog'ga ega bo'lgan akrosentrik xromosomalar (29 rasmning 8 shakli).

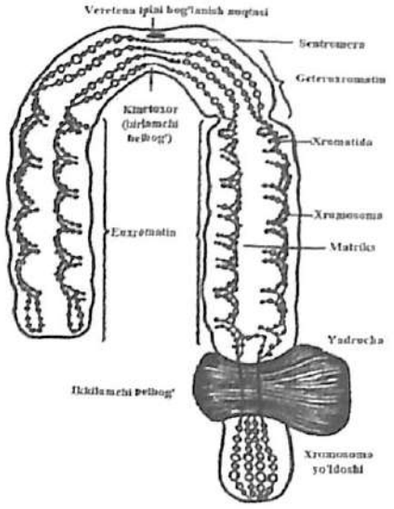
6. Yo'ldoshli akrosentrik xromosomalar. Bu tipdagi xromosomalarda ikkilamchi belbog' uzun bo'lib xromosomaning kichik nuqtasimon bo'lagini ajratib qo'yadi. Bu qismni xromosomaning yo'ldoshi deb ataladi va u ingichka ipsimon qism orqali xromosomaning tanasiga ulangan bo'ladi (29 rasmning 9 shakli).

Sentromeralar (birlamchi belbog')xromosomalarning muhim qismlaridan hisoblanib, ular bo'linish urchug'i iplariga ulanib xromosomalarning hujayra bo'linishi jarayonida uning qutblariga harakatlanishlarini ta'min etadi.

Xromosomalarning strukturasi (tuzilishi). Xromosomalar profazaning boshlang'ich davrida ingichka ikkita ipsimon **xromatidalar**dan iborat bo'ladi.

Metafaza bosqichidagi xromosomalar to'rtta ingichka ipsimon yarim xromatidalardan tuzilgan bo'ladi. Xromatidalar tarkibida xromatin moddasi bo'lib u maxsus fyolgen deb ataluvchi kimyoviy modda ta'sirida qizg'ish-binafsha rangga bo'yaladi. Xromosomalarni shu modda bilan bo'yab, mikroskopda ko'rish va tasvirlash orqali ularning tuzilishiga oid noyob dalillar olinadi. Xromosomaning har xil qismlari bir xilda bo'yalmas ekan. Ularning to'q bo'yaladigan qismini **geteroxromatin** deb yuritiladi. Xromosomaning bu qismlari kuchli spirallashgan bo'lib, ulardagi genlar faoliyati juda sust bo'ladi. Xromosomaning yaxshi bo'yalmaydigan qismlarini **euxromatin** deyiladi (30-rasm). Xromosomaning bu qismlarida aksariyat genlar joylashgan bo'lib, bu

qismning spirallari nisbatan yoyilgan bo'ladi. Euxromatin faoliyat ko'rsatayotgan genlardan tashkil topgan. Geteroxromatin va euxromatin qismlarining xromosomalarda galma-gallanib joylanish tartibi har qaysi xromosoma uchun spetsifik - o'ziga xos va turg'un bo'ladi.



30-rasm. Xromosoma tuzilishining sxemasi

Xromosomalarning ichki tuzilishini maxsus differensiatsiya qiluvchi bo'yoqlar deb atalgan reaktivlar ta'sir ettirib tadqiq qilinadi. Xromosomalarning geteroxromatin va euxromatin qismlardan iboratligi, ayniqsa, politen xromosomalar deb atalgan beqiyos yirik xromosomalarda yaqqol ko'zga tashlanadi. Bunday xromosomalar 1881-yilda E.Balbiani tomonidan drozofilla (meva) pashshasi so'lak bezlarida topilgan. Ular oddiy xromosomalarga nisbatan 100-200 marta uzun va 1000 marta ko'p xromonemalarga ega bo'ladi. Bunday gigant xromosomalar ko'p marta takrorlanuvchi endomitoz oqibatida paydo bo'ladi. Endomitozda xromosoma xromatidalari ko'p marta bo'linib, unga yopishgan holda qola beradi, hujayra esa bo'linmaydi, natijada juda ko'p (1000 dan ortiq) xromatidadan iborat politen xromosoma hosil bo'ladi. Ulardagi geteroxromatinlari yonma-yon joylashib quyuq rangdagi disklarni hosil qiladi. Bunday xromosomalar sitogenetik tadqiqotlar uchun g'oyat qimmatli ob'ekt hisoblanadi.

Xromosomalar hayotida ikkita fiziologik – yadroning bo'linishi va interfaza – yadroning ikki marta bo'linishi orasidagi davrlar mavjud.

Yadroning bo'linish davridagi xromosomalar o'rtacha 0,2-20 mkm bo'lib dastlab bir-biriga yaqin joylashgan o'zaro o'xshash ikkita xromatidadan iborat bo'ladi. Keyinroq xromatidalar bir-biridan to'liq ajralib har qaysi biri ayrim yangi avlod xromosomasiga aylanadi. Yadroning ikki marta bo'linishi orasidagi davrda har qaysi yangi avlod xromosomasi teng bo'linib, o'zaro yaqin joylashgan ikkitadan xromatidalar hosil qiladi. Shunday holatda yangi avlod xromosomalari eski yadroning bo'linishi jarayonida hosil bo'layotgan ikkita yangi yadroga, binobarin, ayrim-ayrim hujayralarga o'tadi.

Xromatidalar tarkibidagi nukleoproteidlar buralib yo'g'onlashganda (15-25 nm) ip shaklida bo'lib, uni **xromonemalar** deb yuritiladi. Xromonemalarda yumaloq yaxshigina ko'rinadigan va to'q bo'yaladigan qurilmalar bo'lib, ularni **xromomeralar** deb ataladi. Ular giston oqsillar atrofida DNK molekulasining zich o'ralishi natijasida hosil bo'lgan. Xromomeralar soni, o'lchami va xromonemalarda joylashish tartibi ikkala xromatidada ham bir xil bo'ladi va har qaysi xromosoma uchun nisbatan turg'un bo'ladi. Ushbu belgiga qarab ayrim xromosomalarni identifikatsiya qilish va boshqa xromosomalardan farq qilish mumkin. Bu davrda DNK molekulasi va unda joylashgan genlar aktiv bo'lmagan holatda bo'ladilar.

Xromosoma faoliyatining 2-davri **interfaza** yoki funksional davr deb ataladi. U hujayraning, binobarin, yadroning bir bo'linishi bilan ikkinchi bo'linishi orasidagi davrni o'z ichiga oladi. Bu davrda hujayra yadrosining keyingi bo'linishiga tayyorgarligi bilan bog'liq jarayonlar namoyon bo'ladi. Interfaza, o'z navbatida, uchta ketma-ket keladigan davrlarga bo'linadi:

1. Sintezdan avvalgi davr. G_1 harfi bilan belgilangan bu davrda hujayra o'sadi va unda DNK sintezlanishini ta'min etuvchi jarayonlar sodir bo'ladi. Bu davrda DNK ning replikatsiyalanishi uchun zarur bo'lgan nukleotidlar, fermentlar, RNK va turli oqsil molekulalari sintez qilinadi.

2. Sintez davri. S harfi bilan ifodalangan bu davrda DNK replikatsiyalanib, uning miqdori ikki hissa ko'payadi. Ular yangi hosil bo'layotgan xromatidalar tarkibiga kiradi. Mitoxondriyalar va xloroplastlardagi DNK miqdori ham ikki hissa oshadi. Shuning bilan birga, RNK va oqsil molekulalari sintezlanishi davom etadi, sentriolalar soni ham ikki hissa ortadi.

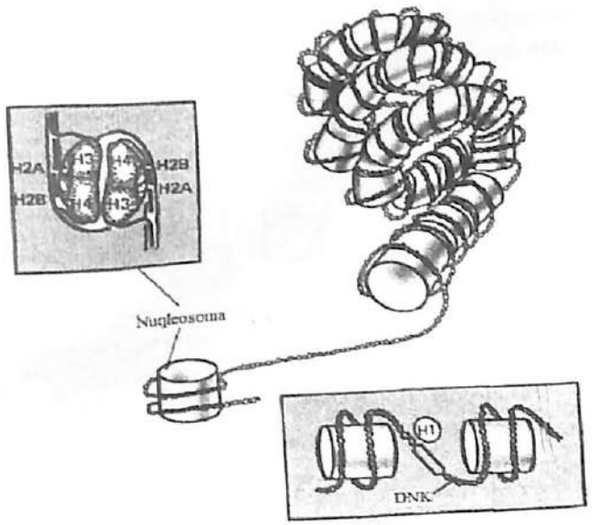
3. Sintezdan keyingi (hujayra bo'linishidan oldingi) davr. G_2 harfi bilan belgilangan bu davrda RNK va oqsillar sintezi davom etadi.

Shunday qilib, interfaza davrida xromosomalar mikroskopda butunlay ko'rinmaydi, chunki uning tarkibidagi xromatida va DNK molekulasi ipsimon holatda kuchli yoyilib karioplazmaning ko'p qismini egallagan bo'ladi. Faqat

shunday holatdagina DNK molekulasi va uning bir qismi bo'lgan genlar aktiv faoliyat ko'rsata oladi. Bu davrning oxiriga kelib har qaysi xromosoma ayrim DNK molekulalariga ega bo'lgan ikkitadan xromatidaga ega bo'lib u DNK molekulasining oqsillar yordamida ko'p marta spirallashib taxlanish natijasida xromosomalar yana tayoqcha holatiga keladi. Shuning uchun ham, ularni mikroskopda ko'rish imkoniyati tug'iladi. Bunday holatdagi xromosomalarga ega bo'lgan yadro binobarin hujayra navbatdagi bo'linishga tayyor bo'ladi.

Xromosomalarning molekulyar strukturasi va funksiyasi. Eukariot organizmlar – yuksak o'simliklar va hayvonlar xromosomalarining kimyoviy tarkibida 40% DNK, 40% giston oqsillari, 20% giston bo'lmagan oqsillar, biroz RNK mavjud. Bu moddalardan tashkil topgan kompleks – xromatidalardir. Ular xromosomalar shaklida namoyon bo'ladilar. Giston ishqor xususiyatiga ega xromosoma oqsillari bo'lib, ularning tarkibida arginin va lizin aminokislotalari ko'p bo'ladi. Gistonlarning beshta xili mavjud: H1 (lizinga boy), H2a va H2b (lizinga boy), H3 (argininga boy), H4 (glitsin va argininga boy). Giston bo'lmagan xromosoma oqsillari kislota xususiyatiga ega bo'ladi. Bunday oqsillarning 100 dan ortiq xillari mavjud. Ular jumlasiga quyidagilar kiradi: xromosomalar harakatini ta'min etuvchi oqsillar (aktin, miozin,tubulin), DNK va RNK ning sintezini ta'min etuvchi fermentlar (polimerazalar), ayrim genlar aktivligini boshqaruvchi oqsillar.

Xromosomalarning molekulyar strukturasi. Eukariot organizm-lar xromosomalaridagi har qaysi DNK molekulasi qo'sh zanjiri bir yoki bir necha santimetr uzunlikda bo'ladi. DNK molekulasining diametri 2 nm ga teng bo'ladi. Hattoki eng ingichka xromosomalarning diametri esa solishtirib bo'lmaydigan darajada katta bo'lib 100-200 nm ni tashkil etadi. Gistokimyoviy, biokimyoviy va sitologik tadqiqotlar natijasida DNKning xromosomalarda joylashishining molekulyar strukturasi haqida anchagina ma'lumotlar olindi, bir necha taxmin va bashorat shaklidagi ba'zi fikrlar taklif etildi. Ularning asosiy mazmuni quyidagilardan iborat. Xromosomaning xromatidalaridagi DNK molekulalari, giston oqsillaridan tashkil topgan qurilmalar, giston bo'lmagan oqsillar ishtirokida ko'p marta spirallashib, taxlanib, zichlantirilib joylashtirilgan holatda bo'ladi. Bu jarayon oqibatida DNKning spirallashish darajasiga qarab quyidagi molekulyar struktura qismlari namoyon bo'ladi (31-rasm).



31-rasm. Xromosoma strukturasining molekulyar sxemasi

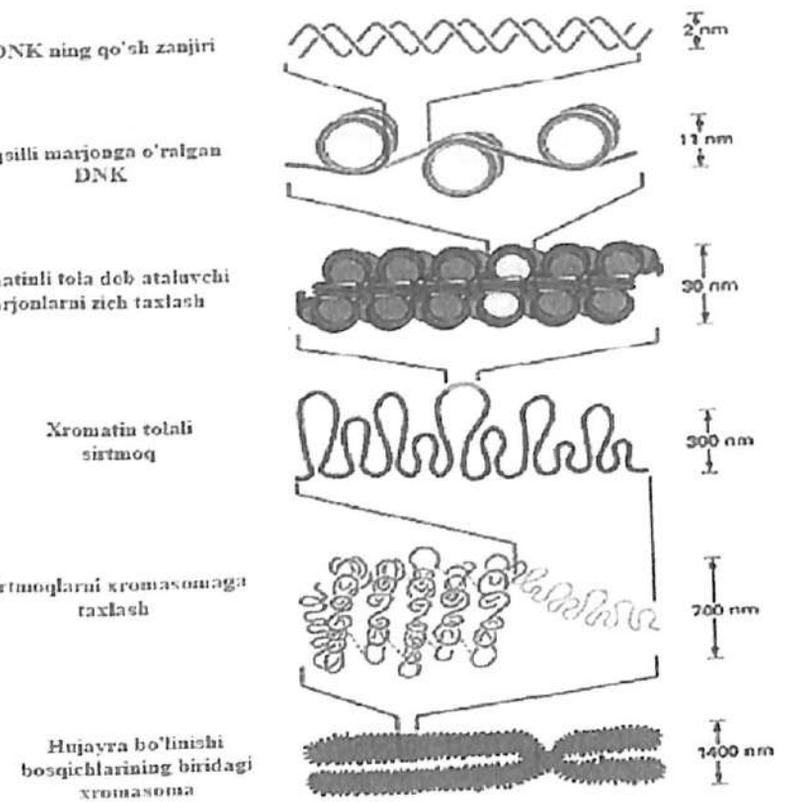
1) DNK ning ramziy o'z o'qi atrofida spirallashishi;

2) DNK ning birinchi darajali superspirali ayrim nukleosomalar shaklida amalga oshadi. **Nukleosoma** DNK molekulasi bilan giston oqsillarining ishtirokida hosil bo'ladigan kompleks qurilma hisoblanadi. Nukleosomaning o'zagi DNK uchun tayanch funksiyasini bajaradi. U sakkiz molekula giston oqsillaridan tashkil topgan. Ular tarkibida har qaysisida ikkitadan H2a, H2b, H3 va H4 giston molekulalari ishtirok etgan bo'ladi. Nukleosomaning oqsil o'zagi atrofida DNK molekulasining 140 ga yaqin nukleotidlari spiralsimon bo'lib ikki marta o'ralib joylashgan bo'ladi. Nukleosomaning eni 11 nm, balandligi 5,5 nm ga teng.

3) DNK ning ikkinchi darajadagi superspirali yuqorida bayon etilganidek spiralsimon o'ralgan uchta DNK molekulasi o'ralgan nukleosomalardan iborat nukleoproteid kompleksi tarzida namoyon bo'ladi. Ular ham o'sha DNK molekulasi davomi bilan o'zaro H1 giston oqsili orqali ulangan bo'ladi. Ushbu uchta nukleosomalar yonma-yon joylashib ikkinchi daraja murakkabligidagi superspiralni hosil qiladi. DNK ning nukleosomalar oralig'idagi qismi 30-100 juft superspiralsiz nukleotiddan iborat bo'lib bu qism H1 gistoni bilan bog'langan bo'ladi.

4) Uchta nukleosomalardan iborat komplekslarning to'rttasi spiral-lashib, zich taxlanib DNKning uchinchi darajadagi superspiralini tashkil etadi. Bu

darajadagi nukleoproteid qurilmasi 12 ta zich taxlanib joylashgan nukleosomalardan iborat bo'ladi. Uning eni 3.6 nm, bo'yi 25 nm ga teng bo'ladi (32-rasm).



32-rasm. DNK ning xromosomada taxlanishi.

5) DNK molekulasining spirallashib qisqarib borishi shu tartibda yana davom etadi va yana yangi qator superspirallashgan nukleosomalar komplekslari hosil bo'ladi. Ularni bir-biri bilan DNK ning 30-100 juft nukleotidlardan tashkil topgan qismi bog'lab turadi. DNKning bu qismi uchun tayanch vazifasini H1 giston oqsili bajaradi. DNK ning bayon etilgan holatini oliy darajadagi **superspirallashgan DNK** deyiladi.

H1 gistoni bilan nukleosomalar yaqinlashganda nukleoproteid strukturaning kondensatsiyalanib superspiralizatsiya qisqaradi. Ularning atrofiga giston bo'lmagan oqsillar joylashadi. Bu jarayonlar natijasida xromosomalar o'zlarining odatdagi shakliga, ko'pincha tayoqcha shakliga ega bo'ladi. Xromosomalar shunday holatda o'zining transport funksiyasini ya'ni o'z tarkibidagi DNK da joylashgan genetik axborotni yangi hosil bo'layotgan

hujayralarga etkazish funksiyasini bajarishga tayyor bo'ladi. Hujayra mitoz bo'linish orqali ko'paysa, autoreproduksiya natijasida ikki hissa ko'paygan xromosomalar yangi tana (somatik) hujayralarga teng miqdorda taqsimlanadi. Agar hujayra meyoz bo'linish natijasida ko'paysa, xromosomalar jinsiy hujayralarga ikki hissa kamaygan (gaploid) holatda taqsimlanadi.

2-§. T.Morgannning irsiyatni xrosoma nazariyasi

Genlarning mustaqil, o'zaro bog'liq bo'lmagan holda taqsimlanib irsiylanishi haqidagi Mendelning uchinchi qonuni allel bo'lmagan (noallel) genlar, ya'ni har biri ayrim-ayrim xromosomalarda joylashgan genlar faoliyatidagi qonuniyatni o'zida aks ettirgan. Lekin, organizmlardagi genlar soni ko'p bo'lib, xromosomalar soni cheklangan, solishtirib bo'lmaydigan darajada kam. Organizmlarning har qaysi turi o'ziga xos bo'lgan turg'un sondagi xromosomalar (kariotip) ga ega. Ushbu dalillarga asoslangan holda, har qaysi xromosomada ko'plab genlar joylashgan degan xulosaga kelina boshlandi. Bir xromosomada joylashgan genlar qanday qonuniyatlar asosida irsiylanadi, degan savol kun tartibida ko'ndalang turadi. Bu savolga javob amerikalik olim Tomas Morgan va uning shogirdlari A.Stertevant, G.Meller, K.Bridjeslar tomonidan berildi. Ular o'z tajribalarini genetik tadqiqotlar uchun juda qulay mavjudot – Drosophila melanogaster deb atalgan meva pashshasi - drozofilla ustida olib bordilar.

T.X.Morgan (1866-1945)

Bu pashshada juda ko'p va xilma-xil o'zaro keskin farqqiluvchi belgilar mavjud. Uning xromosomalari oz bo'lib, diploid holatdagi soni 2n=8. Bu xromosomalar o'zlarining ko'rinishi, katta-kichikligi bilan ham kuchli farqlanadi. Yana shuni ham ta'kidlash kerakki, drozofilla laboratoriya sharoitida osongina ko'payadi. Ular juda serpusht bo'lib, 260 – 270 C da har 10-15 kunda yangi avlod berib ko'payadi. Ko'p yillik tadqiqotlarda genetikaning duragaylash tahlil metodini sitogenetik metod bilan bog'lab olib borildi. Bu sohadagi amalga oshirilgan ilmiy-tadqiqot ishlari asosan quyidagi ikki yo'nalishda bo'ldi:

1) Jinsning genetik belgilanishi va belgilarning jins bilan birikkan holda irsiylanishi;

2) Organizm belgilarining birikkan holda irsiylanishi va krossingover.

Jins belgilanishi va irsiylanishining genetik asoslari. Jins, ya'ni organizmlarning erkak va urg'ochilik xususiyati, ularning boshqa belgilari kabi, moddiy irsiy asosga ega bo'lib, nasldan-naslga beriladi va rivojlanadi. Jinsning

namoyon bo'lishi va irsiylanishida xromosomalarning hal qiluvchi ahamiyatga ega ekanligi isbotlandi.

Hayvon turlari hamda ayrim jinsli o'simlik turlarida, erkak va urg'ochi jinsga mansub organizmlarning miqdoriy nisbati o'zaro teng, ya'ni 50%:50% ga yaqin ekanligi aniqlangan. Quyida har xil tur organizmlaridagi erkak jinsga mansub avlodlar miqdori, foiz hisobida keltirilgan.

Odamlarda - 51	cho'chqalarda - 52	o'rdaklarda - 50
Otlarda - 52	itlarda - 56	kaptarlarda - 50
Qoramollarda - 50-51	sichqonlarda - 50	nashao'simligida - 45
qo'ylarda - 49	tovuqlarda - 49	

Bunday natija tahliliy chatishtirishda kuzatiladigan 1Aa:1aa ajralishga o'xshaydi. Shunga asoslanib, dastlabki davrda, ota-ona organizmlardan bittasi, masalan, urg'ochi jins gomozigotali, erkak jins geterozigotali bo'lsa kerak, deb faraz qilindi. Sitogenetik tadqiqotlar, xromosoma darajasida bu fikrning to'g'ri ekanligini tasdiqladi. Aksariyat hayvon turlari va ayrim jinsli o'simliklarda, jinsni belgilovchi bir juft maxsus jinsiy xromosomalar borligi aniqlandi. Bu juft xromosoma bir jinsga (masalan urg'ochi) mansub organizmlarda bir xil-gomologik, ikkinchi jins (masalan erkak) ga mansub organizmlarda ham bir juft bo'lgani bilan ularning bir-biriga o'xshash emasligi, ya'ni nogomologik bo'lishi ko'rsatildi. Genetik tadqiqotlar natijasida xromosoma orqali jins belgilanishining bir necha tiplari aniqlandi (33-rasm).

Jins belgilanishi va irsiylanishining XY tipi. Drozofilla pash-shalari ustida o'tkazilgan tadqiqotlarda jinsni belgilashning XY tipi aniqlandi. Drozofillaning erkak hamda urg'ochilarida diploid holdagi xromosomalar soni to'rt juft (8 ta) bo'ladi. Ularning 3 jufti (6 tasi), o'lchami va shakli bilan, erkak va urg'ochi organizmlarda bir xil bo'ladi. Bu xromosomalar autosomalar (jinsga bog'liq bo'lmagan xromosomalar) deyiladi. Qolgan bir juft xromosoma esa ulardan farq qiladi. Bu juft xromosomalar jinsiy xromosomalar deb yuritiladi. Urg'ochi organizmlarda bu juft bir xil ko'lam va bir xil shakldagi xromosomalardir. Ular jinsiy "X"-xromosomalar deyiladi. Ulardan, meyoz jarayonida jinsiy xromosomasi bo'yicha faqat bir xil, bitta X - xromosomali gametalar hosil bo'ladi. Shuning uchun ham bunday jinsni gomogametali jins deyiladi. Pashshaning erkaklarida esa, jinsiy xromosomalar bir juft bo'lsa-da, ularda, o'lcham va shakl jihatidan farq kuzatiladi. Ularning biri urg'ochi organizm jinsiy xromosomalariga o'xshash bo'lib, u ham jinsiy X - xromosoma deyiladi. Erkak organizmning ikkinchi jinsiy xromosomasi X - xromosomaga nisbatan anchagina kichik bo'lib, u Y - xromosoma deb ataladi. Shuning uchun erkak pashshalarda, meyoz jarayonida, ikki xil teng miqdordagi gametalar hosil bo'ladi. Ularning 50% X - xromosomali va 50% Y - xromosomali bo'ladi. Shu boisdan bunday genotipga (XY) ega jins geterogametali jins deb yuritiladi.

Agarda urug'lanish jarayonida, onalik gametasi (ularning hammasida bittadan X - xromosoma bor) bilan X - xromosomali otalik gametasi qo'shilsa, undan hosil bo'lgan zigota, ya'ni yangi avlod jinsiy xromosomalari bo'yicha XX

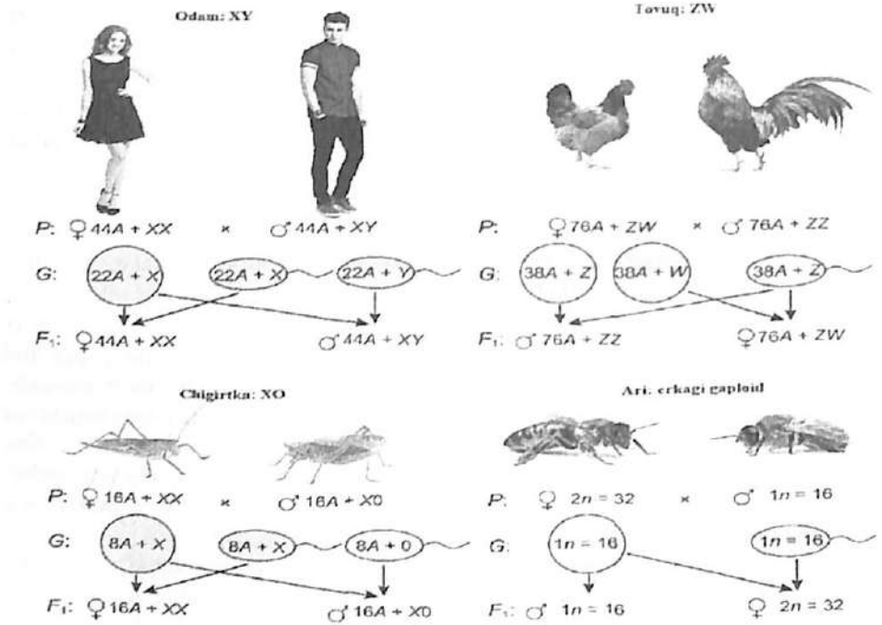
genotipga ega bo'ladi va ularning jinsi urg'ochi bo'ladi. Agarurug'lanish jarayonida, makrogameta Y - xromosomali mikrogameta bilan qo'shilsa, XY genotipga ega erkak avlod paydo bo'ladi. Natijada erkak va urg'ochi organizmlarning miqdoriy nisbati 50:50 (1:1) ga yaqin bo'ladi. Binobarin, kelgusi avlodlarning qaysi jinsga mansub bo'lib rivojlanishi, drozofillada erkak organizm gametalari genotipiga bog'liq ekan.

Odamda ham jins XY tipida belgilanadi va irsiylanadi. Ularning kariotipini ham ikki guruhga bo'lish mumkin.

1. Autosomalar – jinsga bog'liq bo'lmagan xromosomalar, ularning diploid soni 44 (22 juft) bo'ladi. Autosomalar erkak va ayollarda bir xil.

2. Jinsiy xromosomalar – ularning diploid soni 2 ta (1 juft). Jinsiy xromosoma bo'yicha ayol organizm gomogametali jins bo'lib, uning genotipi "XX" tarzida ifodalanadi. Erkak organizm esa geterogametali jins hisoblanib, ular "XY" genotipga ega. Odamda jinsning kelgusi avlodlariga irsiylanishi va rivojlanishini qayd etilgan jinsiy xromosomalar ta'min etadi. Jins belgilanishining bunday (♀ XX : ♂ XY) tipi hamma sut emizuvchi hayvonlar, qo'shqanotli hasharotlar, ba'zi baliqlar va ikki uyli ayrim jinsli o'simliklarda topilgan.

Jins belgilanishi va irsiylanishining ZW tipi. Qushlarda, suvda va quruqlikda yashovchilar, sudralib yuruvchi hayvonlarda, kapalaklar, jumladan, ipak qurtida urg'ochi organizm geterogametali (XY), erkak organizm esa gomogametali (XX) bo'ladi. Genetik adabiyotda, jinsni belgilashning bu (ikkinchi) tipini birinchi (XY) tipdan ajratish maqsadida gomogametali erkak jinsni - ZZ tarzida, geterogametali urg'ochi jinsni ZW shaklida ifodalanadi (33-rasm).



33-rasm. Jinsni belgilashning to'rtta tipi

Jins belgilanishi va irsiylanishining XO tipi. Jinsni belgilashning bu tipi qandala va chigirtkalarda topilgan. Ularning erkaklarida jinsiy xromosoma faqat bitta bo'ladi. Ularning jins bo'yicha genotipi XO tarzida ifodalanadi Shuning uchun ham ular 50% X- xromosomali va 50% O- xromosomasiz ikki xil mikrogameta hosil qiladi.Urg'ochi organizmlar gomogametali bo'lib, ikkita, ya'ni bir juft gomologik (XX) xromosomaga ega. Bu organizmlar bitta X - xromosomali makrogameta hosil qiladi. Ularning avlodlarida jins bo'yicha ajralish 50% ♀ XX : 50% ♂ XO tarzida namoyon bo'ladi.

Jins belgilanishi va irsiylanishining n - 2n (gaploid-diploid) tipi. Jinsni belgilashning bu tipi arilar, asalarilar va chumolilarda aniqlangan. Ularning kariotipida maxsus jinsiy xromosomalar bo'lmaydi. Jinsning namoyon bo'lishi ular kariotipidagi xromosomalarning umumiy soniga, ya'ni 2n yoki n tarzda ekanligiga bog'liq. Arilarning urg'ochilarida xromosomalar diploid (2n=32), erkaklarda esa gaploid (n=16) holatda bo'ladi. Urg'ochilari meyoz bo'linishi orqali gaploid songa ega makrogametalar hosil qiladi

Asalarilarda, ona ari urug'langan tuxum hujayra (2n=32) va urug'lanmagan tuxum hujayralar (n=16) qo'yadi. Urug'langan diploid (2n=32) zigotadan urg'ochi arilar paydo bo'ladi. Lekin ulardan hamma vaqt ham nasl beruvchi urg'ochi arilar hosil bo'lavermaydi. Ularning ayrimlari ontogenezning dastlabki davrlaridanoq yuqori sifatli ozuqa – ona "suti" olib rivojlanadi, natijada, ulardan avlod hosil qilish qobiliyatiga ega, serpusht ona arilar paydo

bo'ladi. Qolgan aksariyat diploid zigotadan (2n=32) pushtsiz, ko'payish qobiliyatiga ega bo'lmagan urg'ochi ishchi arilar paydo bo'ladi. Bunday arilarning lichinkalari rivojlanish vaqtida asal va changlar aralashmasi bilan oziqlantirilgan bo'ladi. Ona asalari qo'ygan urug'lanmagan tuxum hujayradan (n=16) partenogenez yo'li bilan erkak arilar (truten) rivojlanadi. Ularda jinsiy hujayralarning rivojlanishida meyoz mitoz bilan almashingan bo'ladi, shu sababli ularning spermatozoidlari xromosomalarning gaploidli to'plamiga ((n) ega bo'ladilar. Trutenlarning somatik hujayralarida xromosomalarning diploidli to'plami (2n) tiklangan bo'ladi.

O'simliklarda jins belgilanishi va uning irsiylanishi. Yuksak o'simliklarda, jumladan, yopiq urug'li (gulli) o'simliklarda hayvonlardan farqli o'laroq jinsning belgilanishi va irsiylanishi ancha xilma-xil va murakkab kechadi. Ularning guli ikki jinsli (germafrodit) yoki bir jinsli (yoki onalik, yoki otalik) bo'lishi mumkin. Yopiq urug'li o'simliklar gullarining joylashishiga qarab quyidagi guruhga bo'linadi:

a) germafrodit o'simliklar; ular faqat ikki jinsli gulga ega bo'ladilar;

b) bir uyli o'simliklar; ularda bir jinsli gullarning ikkala xili (onalik va otalik) bitta o'simlikda, alohida-alohida joylashadi;

c) ikki uyli o'simliklar; ularda onalik gullari bir o'simlikda, otalik gullari esa boshqa o'simlikda rivojlanadi;

d) ko'p uyli (poligam) o'simliklar; ularda, ham ikki jinsli, ham har ikkala tipdagi bir jinsli gullar rivojlanishi mumkin.

Botanika fanining dalillariga ko'ra, yopiq urug'li o'simliklarning 71-78% ikki jinsli gulga ega. Ularning 5-8% ga yaqini bir uyli, 3-4% ga yaqini esa ikki uyli va 17-21% yaqini ko'p uyli o'simliklar hisoblanadi.

Bayon etilganlarga ko'ra, hayvon obyektlariga asoslanib ishlab chiqilgan, jins belgilanishining xromosoma nazariyasini o'simliklarga qo'llashning anchagina murakkab o'ziga xos tomonlari mavjud.

O'simliklarda maxsus jinsiy xromosomalar faqat ikki uyli, ya'ni otalik va onalik gullari alohida o'simlikda joylashgan yopiq urug'li o'simlik turlarida topilgan. Ularda jins belgilanishi va rivojlanishining ikki tipi aniqlangan:

a) ona o'simligi gomogametali (XX), ota o'simligi geterogametali (XY).

b) ona o'simligi geterogametali (XY), ota o'simligi gomogametali (XX).

O'simliklarda jinsning belgilanishi haqidagi ta'limotga asos solgan olimlardan biri K.Korrens (Correns, 1928) yovvoyi qulupnay (zemlyanika)ning jins bo'yicha ikki uyli turlari Fragaria moshata va Fragaria ananassa o'simliklarida maxsus jinsiy xromosomalar mavjudligini kashf etdi. Korrens bu turlarga mansub ona o'simliklar geterogametali (XY), ota o'simliklar esa gomogametali (XX) ekanligini birinchi bo'lib isbot etdi. U yovvoyi qulupnayning boshqa turlaridagi jins rivojlanishini o'rganib, ular orasida ikki uyli turlardan tashqari bir uyli va germafrodit gullarga ega bo'lgan turlari ham mavjudligini ko'rsatdi. Bundan tashqari, Korrens yovvoyi qulupnay turlarida

jins xillarining rivojlanishini ta'min etuvchi genlarni ham topdi va ularning funksiyasini tasvirladi.

Genetik tadqiqotlar T.S.Fadeyeva tomonidan yangi genetik va sitogenetik metodlarni qo'llash orqali rivojlantirildi va Fragarianing jins bo'yicha har xil genotipga ega bo'lgan gomozigotali liniyalari kolleksiyasi yaratildi.

O'simliklarning boshqa turlarida olib borilgan tadqiqotlar natijasida jinsiy xromosomalar faqat jins bo'yicha ikki uyli o'simliklardagina mavjud ekanligi tasdiqlandi. Shuning bilan birga, yopiq urug'li ikki uyli o'simlik turlarida eng ko'p tarqalgan jins belgilanish tipi aniqlandi. Bunda onalik o'simligi gomogametali (XX), ota o'simligi esa geterogametali (XY) bo'lgan. Jins belgilanishining bunday tipi uzum, nasha, elodeya kabi o'simlik turlarida topildi va tadqiq qilindi.

Gulli o'simliklarning aksariyat turlari ikki jinsli, ya'ni germafrodit bo'lib, ularning kariotipida maxsus jinsiy xromosomalar shu davrgacha topilmagan. Shuningdek, jinsiy xromosomalar bir uyli (otalik va onalik) gullari bir o'simlikda, ammo boshqa - boshqa joylashgan o'simliklarda ham bo'lmas ekan. Ularda jinsning rivojlanishi genotipidagi muayyan genlar faoliyatiga bog'liqligi haqidagi nazariy fikrlar va ayrim dalillarga asoslangan.

Mikroorganizmlarda jinsning belgilanishi. Bakteriyalar (ichak tayoqchasi, salmonella, shigellalar kabi) da butunlay boshqacha, o'zlariga xos jinsiy jarayon formasi (shakli) mavjudligi aniqlangan. Ularning har qaysi turida ikki xil hujayra – urg'ochi va erkak hujayralari faoliyat ko'rsatadi. Erkak hujayralarda odatda mikroorganizmlarda uchraydigan yirik uchlari tutashib aylana shakliga kelgan DNK-xromosomadan tashqari jinsiy faktor (omil) – faktor F+ ham bo'ladi. F+ faktor juda qisqa DNK dan iborat bo'lgan plazmida yoki episomadir. (Plazmidalar haqida mukammal ma'lumot VIII bobda berilgan). F+ faktor ham DNK-xromosoma kabi replikatsiyalanib ko'payadi.

Urg'ochi hujayralarda esa F+ faktor bo'lmaydi. Shuning uchun ularni F- tarzida ifoda qilinadi. Ulardagi jinsiy jarayon quyidagicha namoyon bo'ladi. Jinsiy jarayonda F+(erkak) hujayra F-(urg'ochi) hujayra bilan konyugatsiyalanadi. Bunda F+ hujayra sitoplazmatik naycha hosil qilib, u orqali F- hujayraga jinsiy faktor (F+)ni o'tkazadi. Buning natijasida urg'ochi hujayra (F-) erkak hujayra (F+) ga aylanadi. Shunday qilib F+ hujayra donorlik, F- hujayrasi retsipiyentlik vazifasini bajaradi. F+ hujayralarida rekombinatsiya namoyon bo'ladi. F- hujayralarida esa rekombinatsiya bo'lmaydi. Shuning uchun ham F+ hujayralar mikroorganizm turining hayotchanligini saqlashda hal qiluvchi ahamiyatga ega.

Androgenez, ginogenez, partenogenez va ularda jins belgilanishi. Yuqorida jins genetikasi bilan odatdagi jinsiy jarayon – makro va mikrogametalarning qo'shilib – urug'lanib hosil bo'lgan zigota – duragay organizm avlodlari bilan genetik tahlil orqali tanishgan edik. Tabiatda nisbatan kam bo'lsa-da, urug'lanmagan – zigota hosil qilmagan erkaklik yoki urg'ochilik

gametalari orqali ko'payish holatlari ham mavjudligi isbotlangan. Ana shunday ko'payish tiplaridan biri androgenezdir.

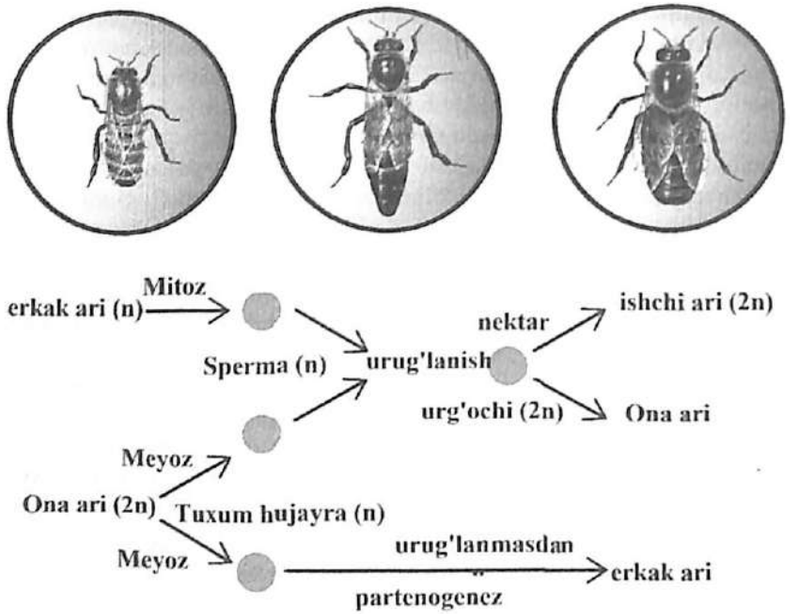
Androgenez deb yangi avlod embrionining faqat spermatozoid yadrosi va tuxum hujayraning sitoplazmasi hisobiga rivojlanishiga, binobarin, uning genotipi ota genotipi tomonidan belgilanishiga aytiladi. Androgenez qandaydir sabablar bilan onalik yadrosining urug'lanish jarayoniga qadar nobud bo'ladigan holatlarda kuzatiladi. Androgen zigotalarning hayotchanligi xromosomalar diploid to'plamining tiklanishi bilan normal holga keladi. Buning uchun ona tuxum hujayrasi ichiga bir vaqtning o'zida bir nechta spermatozoidlar kirishi kerak va ikkita otalik pronukleuslari o'zaro qo'shilib diploidli yadro hosil qilishi kerak. Androgen individlarning yetuk voyaga yetgan holatlari faqat tut ipak qurtida (Bombyx mori) va parazit arilar (Habrabracon hebetor) da kuzatilgan.

Ginogenez. Ginogenez deb yangi avlod embrionining faqat onalik yadrosidan paydo bo'lib rivojlanishiga aytiladi. Onalik sitoplazmasiga kirgan spermatozoid yadrosi tabiiy va sun'iy ta'sir etuvchi omillar ta'sirida buziladi va o'zining urug'lantirish qobiliyatini yo'qotadi. Ammo bunday spermatozoid tuxum hujayraning aktivligini oshiradi. Onalik yadrosi bo'linib ko'payadi va gaploid embrion hosil bo'ladi. Tabiiy ginogenezda rivojlanadigan individlar normal diploid sondagi xromosomalar to'plamiga ega bo'ladilar. Sun'iy ginogenez gaploidiya bilan bog'liq bo'lib, bunday embrionning hayotchanligi past bo'ladi.

Ginogenez germafrodit yumaloq chuvalchanglar, tirik tug'uvchi (Mollienisia formosa) baliqlarda kuzatildi.

Partenogenez. Partenogenez deb urug'lanmagan onalik (makrogameta) yadrosining o'zidan rivojlangan gaploid embrionning hosil bo'lishiga aytiladi.

Hosil bo'lgan partenogenetik gaploid embriondan urg'ochi organizm rivojlanadi. Lekin ularning ham hayotchanligi past bo'ladi. Ularga nisbatan partenogenetik diploid embrion hayotchan bo'ladi. Diploid sondagi xromosomaga ega bo'lgan partenogenetik makrogameta I meyozning anafazasida gomologik xromosomalar tarqalmay bitta makrogametaning o'zida qolishi tufayli hosil bo'ladi. Diploid partenogenez usulida paydo bo'lgan o'simliklar naslli, urug' tugadigan bo'ladilar. Partenogenez ba'zi o'simlik va hayvon turlarida tabiiy holatda uchraydilar. Tajribada ham sun'iy partenogenez va androgenez olish mumkin.

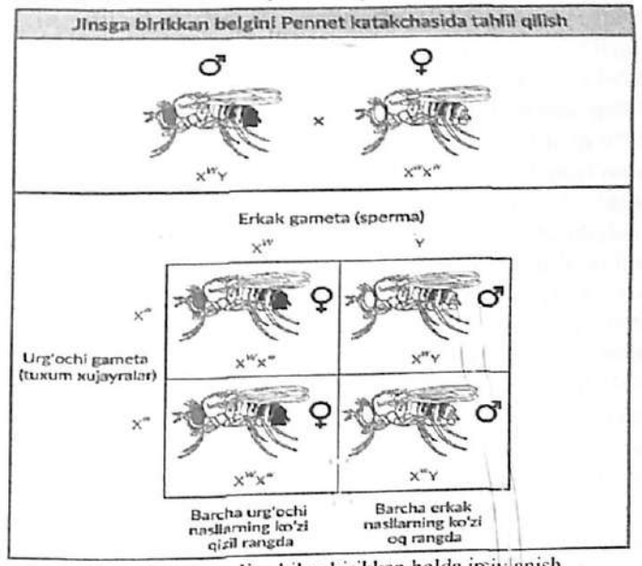


34-rasm. Partenogenez jarayoni

Belgilarning jins bilan birikkan holda irsiylanishi. Jinsiy xromosomalarda joylashgan genlarning irsiylanish qonuniyatlarini T.Morgan va uning shogirdi U.Bridjes drozofillada olib borilgan sitogenetik tadqiqotlar natijasida kashf etdi. Bu qonuniyatning asosiy mohiyati quyidagicha:

Jinsiy xromosomada joylashgan genlar jins bilan birikkan holda irsiylanadi. Autosomalarda joylashgan genlar esa jinsga bog'liq bo'lmagan holda, nasldan-naslga beriladi. Bunday holatlarda, belgilarning jins bilan birikkan yoki birikmagan holda irsiylanishi, ularning rivojlanishini ta'min etuvchi genlar joylashgan xromosomalarning meyoz va gametalar hosil bo'lish, urug'lanish va zigota hosil bo'lish jarayonidagi faoliyatiga bog'liq. Jins bilan birikkan holda irsiylanadigan aksariyat belgilarning genlari X-xromosomada joylashgan. Gomogameta jinsli (drozofilla va odam) urg'ochi organizmda ikkita XX (bir juft gomologik) xromosomalari bo'lganligi sababli ularda joylashgan belgilarning genlari bir juft allel holatida bo'ladi. Shuning uchun ham, ularda jins bilan birikkan genlar dominant (AA), retsessiv (aa) gomozigotali hamda geterozigotali (Aa) holatlarda bo'lishi mumkin. Geterogametali (XY) erkaklari faqat bitta X-xromosomaga ega bo'lib unda joylashgan belgi genlari, gemizigotali (yoki faqat A, yoki faqat a) holatda bo'ladilar. Shuning uchun, ularda genning retsessiv alleli (a) ham faoliyat ko'rsatib retsessiv belgining ro'yobga chiqishini ta'min eta oladi. Chunki, X-xromosomadagi aksariyat

genlarning Y-xromosomada allellari bo'lmaydi. Y-xromosomada juda kam belgilarning genlari joylashgan. X-xromosomada joylashgan genlarning jins bilan birikkan holda irsiylanishini Morganning drozofilla pashshasida o'tkazgan tajribalari misolida ko'rib o'tamiz (34-rasm).



34-rasm. Jins bilan birikkan holda irsiylanish

Shu paytga qadar o'rganilgan belgilarning irsiylanishini genetik tahlil qilganda dominant belgini rivojlantiruvchi dominant allelni bosh harflar (A yoki B) bilan, retsessiv belgini rivojlantiruvchi allelni esa kichik harflar (a yoki b) bilan belgilab keldik. Morgan ishlarida esa dominant allel - w+, retsessiv allel - w simvollari shaklida ham berilganligining guvohi bo'lamiz.

Drozofilla pashshasi ko'zining qizil-oq bo'lishini ta'min etuvchi gen allellari (w+ - w) jinsiy X-xromosomada joylashgan. Drozofilla pashshasida ko'zning qizil rangi w+ geni bilan, oq rangi esa w geni bilan belgilangan. Ko'z rangining jinsga bog'liq holda irsiylanishini tadqiq qilish uchun qizil va oq ko'zli drozofilla pashshalari ikki variantda chatishtirilib olingan duragay avlodlarning qiyosiy taqqoslanganligini ko'rib o'taylik.

Birinchi variantdagi tajribada qizil ko'zli urg'ochi pashshalar oq ko'zli erkak pashshalar bilan chatishtirildi.Olingan F_1 individlarining har ikki jinslari qizil ko'zli bo'lgan. F_1 dagi qizil ko'zli erkak va urg'ochi pashshalar o'zaro chatishtirilib ikkinchi (F_2) avlod individlari olinganda, ularning ¾ qismi qizil ko'zli, ¼ qismi esa oq ko'zli bo'lgan. Olingan dalillar go'yo "qizil ko'zlilik" belgisining dominantlik qilishligini ko'rsatadi. Muhimi shundaki, F_2 da olingan urg'ochi pashshalarning barchasi qizil ko'zli, ammo 50% pashshalar dominant gomozigota, 50% pashshalar geterozigota hisoblanadilar. Erkak pashshalarning yarmi qizil ko'zli, yarmi oq ko'zli bo'lgan.

Ikkinchi variantda oq ko'zli urg'ochi pashshalar qizil ko'zli erkak pashshalar bilan chatishtirildi. "Qizil ko'zlilik" belgisining dominantlik qilishi haqidagi Mendel qonunidan kelib chiqadigan bo'lsak, birinchi avlod duragaylarining barchasi bir xil bo'lishi kerak edi, haqiqatda esa olingan pashshalarning yarmi qizil ko'zli, yarmi oq ko'zli bo'lib chiqqan. Qizig'i shundaki, qizil ko'zli pashshalarning hammasi urg'ochi, oq ko'zli pashshalar esa erkak pashshalar bo'lgan. Ularni o'zaro chatishtirishdan olingan F_2 individlarining yarmi (1/4 qismi emas) oq ko'zli, yarmi qizil ko'zli individlar bo'lgan. 50% qizil ko'zli pashshalarning 25% urg'ochi pashshalar, 25% erkak pashshalar bo'lgan. Oq ko'zli pashshalarda ham analogik holat kuzatiladi.

Morgan olingan natijalarni quyidagicha tushuntiradi: birinchidan ko'z rangini belgilovchi gen allellari X-xromosomada joylashgan; erkak pashshalarning Y-jinsiy xromosomasida ko'z rangiga aloqador gen joylashgan emas. Erkak va urg'ochi pashshalarda jinsni belgilovchi xromosomalar jufti bir-biridan farq qiladi. Urg'ochi pashshalarning hujayrasi ikkita bir xil X-xromosomani, erkak individlarning hujayralari esa – har xil X va Y xromosomalarni o'zida saqlaydi. Urg'ochi pashshalar o'zlaridagi X-xromosomaning birini onasidan, ikkinchisini esa otasidan olgan, u o'z navbatida bitta X-xromosomasini qiz individlariga, ikkinchi X-xromosomasini o'g'il individlariga beradi. Erkak pashshalar esa o'zlaridagi X-xromosomani onasidan, Y-xromosomani otasidan oladi va o'z navbatida X-xromosomasini qiz individlariga, Y-xromosomasini o'g'il individlariga beradi. Erkak pashshalar o'zlarining belgisini mazkur tajribada nevaralariga o'g'illari orqali emas, balki qizlari orqali beradilar.

Demak, gomogametali ona organizmning jinsiy xromosomalari ham o'g'il, ham qiz avlodlarga; geterogametali ota organizm o'zining yagona X-xromosomasini qiz avlodlarga berishini ko'rdik. Ma'lum yo'nalishdagi chatishtirishlarda X-xromosomada joylashgan genlar tomonidan boshqariladigan belgilar onadan o'g'illariga, otadan esa qizlariga o'tishini ko'ramiz.

Odamda ham jins bilan birikkan holda irsiylanuvchi bir qator belgilar mavjud.Ular qatoriga daltonizm (ranglarni ajrata olmaslik), gemofiliya (qonning juda sekin ivishi) kasalliklari kirib, ularni belgilovchi retsessiv genlar X-xromosomada joylashgan. X-xromosomada alleli bo'lmagan, Y-xromosomada joylashgan genlarning irsiylanishi boshqalardan farq qiladi. Bunday holda, ular faqat ota-dan o'g'illariga o'tadi. Bunga misol qilib, erkak odamlarning quloq suprasi atrofida joylashgan tuklarning irsiylanishini ko'rsatish mumkin.

Urg'ochi jinsning geterogametali holatda irsiylanishiga misol qilib tovuqlarda jins bilan bog'liq bo'lgan pat rangining irsiylanishini ko'rsatish mumkin. Shuni qayd etish kerakki, agarda jins bilan birikkan holda irsiylanish nazariyasi to'g'ri bo'lsa, u holda urg'ochi organizmlar geterogametali bo'lgan holatda, X-xromosomada joylashgan barcha genlar erkak organizmlarda emas, balki urg'ochi organizmlarda gemizigota holatida bo'lishi kerak bo'ladi. Tovuqlarda xromosomada joylashgan va patlarda qora pigmentni alohida tipda

taqsimlab, patning ola-chipor rangda bo'lishligini dominant V alleli, pigmentning bir tekisda taqsimlanishi va patning qora rangda bo'lishligi esa retsessiv b alleli tomonidan ta'min etiladi.

Ola-chipor patli tovuqlar (ZW) qora rangli xo'rozlar (ZZ) bilan chatishtirilsa birinchi avlodda ham rang bo'yicha, ham jins bo'yicha 1:1 nisbatda ajralish sodir bo'ladi. Tuxumdan chiqqan bo'lg'usi xo'rozlar patning ola-chipor rangini ta'minlovchi gen joylashgan xromosomani onadan olganliklari uchun patlarining rangi ola-chipor bo'ladi, bo'lg'usi tovuqlar esa qora rangda bo'ladi. Chunki, ular patning qora rangini ta'min etuvchi gen joylashgan xromosomani otadan oladi (35-rasm).

F_1 da olingan erkak va urg'ochi parrandalar o'zaro chatishtirilib F_2 avlodlari olinsa, ularda tovuqlarning yarmi ola-chipor, yarmi qora rangda bo'ladi. Xo'rozlarning ham yarmi ola-chipor, yarmi qora rangda bo'ladi.

P ♀ ola-chipor patli Z^BW g Z^B, W x ♂ qora patli Z^bZ^b Z^b

F_1 ♂ Z^BZ^b, ola-chipor patli; ♀ Z^bW qora patli

P ♀ qora patli Z^bW g Z^b, W x ♂ ola-chipor patli Z^BZ^b Z^B, Z^b

F_2 ♀ Z^BW, ola-chipor patli; ♀ Z^bW, qora patli; ♂ Z^BZ^b, qora patli; ♂ Z^bZ^b ola-chipor patli

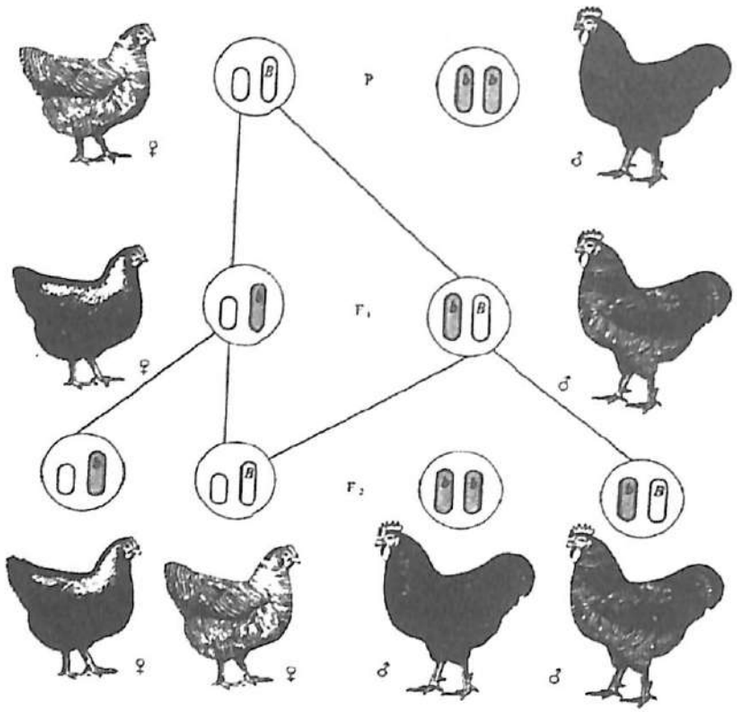
Retsiprok chatishtirishda, ya'ni endi qora rangli tovuqlar, ola-chipor rangli xo'rozlar bilan chatishtirishdan olingan birinchi avlodning har ikkala jinsli organizmlari, faqat ola-chipor rangda bo'ladi. Chunki bo'lg'usi tovuq va xo'rozlar dominant allel joylashgan xromosomani otadan oladi Bularning genetik tahlilini quyidagicha ifodalash mumkin:

P ♀ qora patli Z^bW g Z^b, W x ♂ ola-chipor patli Z^BZ^B Z^B

F_1 ♀ Z^BW, ola-chipor patli; ♂ Z^BZ^b ola-chipor patli

P ♀ ola-chipor patli Z^BW g Z^B, W x ♂ ola-chipor Z^BZ^b Z^B, Z^b

F_2 ♀ Z^BW, ola-chipor patli; ♀ Z^bW, qora patli; ♂ Z^BZ^B, ola-chipor patli; ♂ Z^BZ^b ola-chipor patli



35-rasm. Tovuqlarda jins bilan birikkan holda irsiylanish.
Ola-chipor patli tovuqlar qora rangli xo'roz bilan chatishtirilgan

F_1 da olingan erkak va urg'ochi parrandalar o'zaro chatishtirilsa, ikkinchi avlodda (F_2) olingan tovuqlarning yarmi ola-chipor patli, yarmi esa qora patli; xo'rozlarning barchasi ola-chipor rangda bo'lgan. Shunday qilib, olingan dalillar jins bilan birikkan holda irsiylanish nazariyasining to'g'riligini yana bir karra tasdiqlaydi.

Genetik tadqiqotlar yuqorida bayon etilganlardan tashqari hayvonlarda jins bilan chegaralangan holatda irsiylanadigan belgilar ham mavjudligi tasdiqlandi. Bunday irsiylanishning mohiyati quyidagicha: hayvonlarda shunday belgilar ham borki, ularning genlari har ikki jins organizmlarining autosoma va jinsiy xromosomalarida bo'lishiga qaramay, bu genlar faqat bir jinsda - urg'ochilaridagina rivojlanadi. Masalan, qoramol zotlarida sut va undagi yog' mahsuldorligining genlari har ikkala jinsda bo'lsada, faqat urg'ochi hayvonlarda faoliyat ko'rsatadi. Zotdor buqalarda ham ushbu genlar mavjud bo'lib ular urg'ochi avlodlari - g'unajinlarga o'tib ularning sut va undagi yog' mahsuldoriligini oshiradi. Buqa va uning erkak avlodlarida bu genlar faoliyat ko'rsatmaydilar. Zotdor xo'rozlar xromosomalarida sermahsullilik, yirik

tuxumlilik xususiyatilarini belgilovchi genlar urg'ochi avlodlariga o'tadi va ularda faoliyat ko'rsatadi. Xo'rozning o'zida va uning erkak ajdodlarida xuddi shu genlar mavjudligiga qaramay, ular faoliyat ko'rsatmaydi.

Xulosa: Shunday qilib, T.Morgan va uning shogirdlari drozofilla pashshasining sitogenetikasini tadqiq qilish natijasida ularning kariotipida jinsning belgilanishi va irsiylanishini ta'minlovchi bir juft jinsiy xromosomalar mavjudligini isbot etdilar. Drozofillada urg'ochi organizmlar gomogamet (XX), erkak organizmlar geterogamet (XY) jins ekanligi aniqlandi. Jins belgilanishining bunday tipi (♀XX, ♂XY) odamlarga, aksariyat sut emizuvchilarga, ba'zi baliq turlariga ham xos ekanligi isbotlandi. Jinsiy xromosomalarda joylashgan genlar jins bilan bog'liq holda irsiylanishi ko'rsatib berildi.

Genlarning birikkan holda irsiylanishi. Genetik va sitologik xaritalar. Mendelning uchinchi qonuniga ko'ra, ikki juft genlari (AB va ab) bilan farqlanuvchi organizmlar o'zaro chatishtirilganda olingan duragaylar (AaBb) teng sondagi to'rt xil – AB, Ab, aB, ab gametalarni beradi.

F_1 individlari retsessiv gomozigotali organizm bilan qayta chatishtirilgan vaqtda, F_B da to'rtta fenotipik sinflar paydo bo'lib, ularning miqdoriy nisbati 1:1:1:1 bo'ladi. Faktik dalillarning ko'paya borishi bilan genetiklar mustaqil irsiylanishdan chetga chiqishning orta borishiga duch kela boshladilar. Ba'zi hollarda belgilarning yangi kombinatsiyalari (Ab va aB) F_B bekkross-avlodida umuman uchramay qo'ydi, boshlang'ich ota-ona formalarining teng miqdorda (50 foizdan) gi genlarining to'liq birikishi kuzatila boshlandi. Avlodlarda tez-tez u yoki bu darajada ota-ona belgilarining birikmasi ko'proq, yangi kombinatsiyalarniki esa 50 foizdan kam uchray boshladi. Shunday qilib, mazkur holatda genlar ko'proq boshlang'ich holatdagidek irsiylana boshladi. Bu holatni Morgan genlarning birikkanligi yoki birikkan holdagi irsiylanish deb atadi.

Genlarning to'liq birikkan holda irsiylanishi. Genlarning birikkan holda irsiylanish hodisasining mohiyati bilan Morgan tomonidan o'tkazilgan tajribalar misolida tanishib o'tamiz. Drozofillada tananing kul rangini – b+, qora rangini esa – b, qanotning normal uzun bo'lishini – vg+, qisqa qanotni esa - vg genlari bilan belgilaymiz. Ikki juft birikkan belgilari bilan farqlanuvchi - kul rang tanali, qisqa qanotli $\begin{vmatrix} b+ & b+ \\ vg & vg \end{vmatrix}$ va qora tanali, uzun qanotli $\begin{vmatrix} vg & vg \\ vg+ & vg+ \end{vmatrix}$ pashshalar o'zaro chatishtirilsa, birinchi avlodda olingan pashshalar

$$\begin{vmatrix} b+ & b \\ vg & vg+ \end{vmatrix}$$

fenotip bo'yicha kul rang tanali, uzun qanotli bo'lganlar. Agarda F_1 da olingan digeterozigotali duragay erkak pashshlar har ikki gen bo'yicha retsessiv gomozigotali urg'ochi pashshalar bilan qayta chatishtirilganda, F_B da 1:1 nisbatda kul rang tanali, qisqa qanotli va qora tanali, uzun qanotli pashshalar olingan.Bu xildagi ajralishda mazkur diduragay erkak pashsha to'rt xil emas, balki ikki tipdagi <u>b+ vg</u> va <u>b vg+</u> gametalarni beradi. Mazkur ajralishdan kelib

chiqib erkak pashshada gomologik xromosomalarning ayrim qismlari bilan krossingover sodir bo'lmagan deb taxmin qilishga imkon beradi. Keyinchalik, drozofilla pashshalarining erkaklarida autosoma hamda jinsiy xromosomalarida krossingover haqiqatda kuzatilmagan. Shu sababli, yuqoridagi tahliliy chatishtirishda avlodlarda har ikki ota-onadagi boshlang'ich belgilar kombinatsiyasi qayta tiklanadi: kul rang tanali, qisqa qanotli va qora tanali, uzun qanotli pashshalar. Ular jinslaridan qat'i nazar, miqdoriy jihatdan 1:1 nisbatni beradi. Bu yerda biz autosoma bir juft gomologik xromosomalarda joylashgan genlarning to'liq birikkanlik holatini kuzatdik.

Belgilarning to'liq birikkan holda irsiylanishi makkajo'xori o'simligida ham mukammal tadqiq qilingan. Makkajo'xorining ikki belgisi bo'yicha alternativ (keskin farqlanuvchi) fenotipga, gomozigotali genotipga ega bo'lgan navlari o'zaro chatishtirildi. Ona o'simligining doni sariq (SS) va yuzasi tekis (AA), ota o'simligining esa doni oq rangsiz (ss), yuzasi esa burishgan (aa) bo'lgan. Olingan duragay avlodlarida bu ikki belgi bo'yicha genetik tahlil o'tkazish juda qulay, chunki ota-ona o'simliklarini chatishtirish natijasida ona o'simligida rivojlangan makkajo'xori so'tasida hosil bo'lgan donlar - F_1 o'simligi ontogenezining embrional davri hisoblanadi. Shuning uchun so'tadagi donlarni qayd etilgan ikki belgi bo'yicha tasvirlab, tahlil qilish mumkin. Ularni chatishtirish natijasida olingan F_1 o'simliklarining donlari sariq rang (Ss) da va yuzasi tekis (Aa) bo'lgan. Demak, har ikki belgi bo'yicha to'liq dominantlik holat kuzatilgan.

Bu ikki belgining irsiylanish qonuniyatlarini aniqlash uchun doni bo'yicha SsAa genotipga va sariq, silliq fenotipga ega bo'lgan F_1 o'simligi bu ikki belgi bo'yicha retsessiv gomozigotali (ssaa) nav bilan qayta chatishtiriladi, ya'ni tahliliy bekkross o'tkaziladi. Agar bu ikki belgining rivojlanishini ta'min etuvchi genlar har xil nogomologik xromosomalarda joylashganda edi, u holda quyidagicha holat kuzatilgan bo'lur edi. F_B(SsAa x ssaa)da ona o'simliklar - F_1 duragaylar to'rt xil (SA, Sa, sA, sa) genotipga ega bo'lgan gametalar hosil qilgan bo'lur edi.

Tahliliy chatishtirish uchun olingan ota o'simligi har ikki gen bo'yicha retsessiv gomozigotali (ssaa) bo'lganligi uchun faqat bir xil genotipga ega bo'lgan (sa) gametalar hosil qiladi. Ular jinsiy jarayonda to'rt xil variantda qo'shilib urug'lanadi. Natijada F_B da to'rtta fenotipik sinf ajralib chiqqan bo'lur edi. Ular quyidagi genotiplarga - 25% SsAa, 25% Ssaa, 25% ssAa, 25% ssaa ega bo'lgan bo'lur edi.

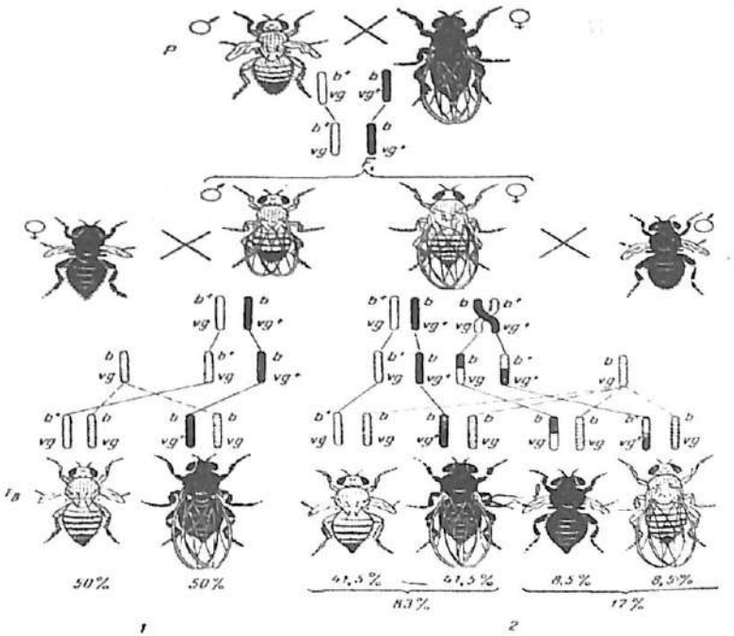
Tajribada butunlay boshqacha, ya'ni bu ikkita gen allellarining bitta xromosomada joylashganligini isbot etuvchi dalillar olindi.

Yuqorida qayd etilgan tajribada olingan F_1 o'simligining doni sariq va tekis bo'lganini ko'rdik. Uning bu belgilar bo'yicha genotipi digeterozigota (SsAa) holatida edi. Uni ushbu ikki belgi bo'yicha retsessiv gomozigotali (ssaa), doni oq va burishgan o'simlik bilan chatishtirilib olingan F_B o'simliklari faqat ikkita fenotipik sinf hosil qilgan: doni sariq va tekis o'simliklar va doni oq, burishgan o'simliklar. Ularning nisbati 1:1, ya'ni 50%:50% bo'lgan. F_B dagi ajralishning genetik tahlili 36-rasmda ko'rsatilgan.

Genlarning to'liqsiz birikkan holda irsiylanishi.

Bitta xromosomada bittadan ortiq genlar joylashgan deb olingan taqdirda gomologik juft xromosomada joylashgan bir gen allellari o'rin almashinishi va bitta gomologik xromosomadan boshqasiga o'tib o'rin almashishi mumkinmi degan savol tug'iladi. Agarda bunday jarayon sodir bo'lmaganda edi, meyozda nogomologik xromosomalarning tasodifiy ajralishlari tufayligina genlarning kombinirlanishlari ro'y bergan bo'lur edi. Bir juft gomologik xromosomalarda joylashgan genlar hamma vaqt birikkan holda irsiylangan bo'lishi kerak edi.

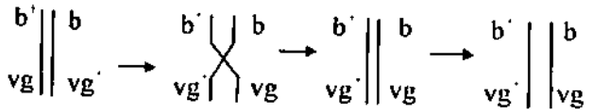
T.Morgan va uning shogirdlari tomonidan o'tkazilgan tadqiqotlarda gomologik juft xromosomalarda genlar almashinuvining bo'lib turishligi ko'rsatib berildi. Genlar joylashgan gomologik xromosomalarning aynan o'xshash qismlari bilan o'zaro o'rin almashinish jarayoni xromosomalar chalkashishi yoki krossingover deb ataladi. Krossingover gomologik xromosomalarda joylashgan genlarning yangi birikmalarini hosil qiladi. Krossingover hamda birikkanlik hodisalari barcha o'simlik, hayvon va mikrorganizmlar uchun umumiy hisoblanadi (36-rasm).



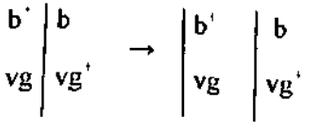
36-rasm. Drozofillada belgilarning birikkan holda irsiylanishi. 1-krossingover kuzatilmagan holat (F_1 ning geterozigotali erkak pashshasi); 2- krossingover ro'y bergan holat (F_1 ning geterozigotali urg'ochi pashshasi). F_B da faqat urg'ochi pashshalar.

Gomologik xromosomalarning aynan o'xshash qismlari bilan o'rin almashinishlarining mavjudligi, genlar rekombinatsiyasini amalga oshirib shu orqali evolyutsiyada kombinativ o'zgaruvchanlikning rolini oshiradi.

Krossingoverning genetik tahlili. Qanday genetik metodlar yordami bilan birikkan holdagi irsiylanish hodisasini genlarning mustaqil kombinirlanish hodisasidan ajratish mumkin? Xromosomalarda ro'y beradigan chalkashishni belgilarning yangi birikmalariga ega bo'lgan organizmlarning paydo bo'lish chastotalarini hisobga olish yo'li bilan aniqlanadi. Krossingover hodisasi drozofilla pashshasida aniqlandi. Genlarning xromosomalarda ma'lum bir tartibda joylanishlarini ko'rsatib beradigan Morgan tomonidan o'tkazilgan mana bu klassik tajribani ko'rib o'tamiz. Yuqorida biz, Morganning genlarning to'liq birikkan holdagi irsiylanishini drozofillaning ona sifatida qora tanali va qisqa qanotli va ota sifatida digeterozigotali kul rang tanali va uzun qanotli pashshalarining o'zaro chatishtirgan tajribasida ko'rib o'tgan edik. Morgan keyingi tajribasida esa ona sifatida F_1 dagi digeterozigotali pashshalarni va ota sifatida esa har ikki gen bo'yicha retsessiv gomozigotali – qora tanali va qisqa qanotli pashshalarni o'zaro chatishtirdi. F_B avlodida boshqacha ko'rinishdagi ajralish, ya'ni genlarning to'liqsiz birikkan holdagi irsiylanishi kuzatildi. Bu holning yuz berishiga sabab birikkan genlar joylashgan gomologik xromosomalarga ega bo'lgan ona sifatida olingan F_1 pashshalarining ba'zilarida, meyoz jarayonida krossingover tufayli gomologik xromosomalar ayrim qismlari bilan o'rin almashadi. Bu jarayonni quyidagicha tasvirlash mumkin:

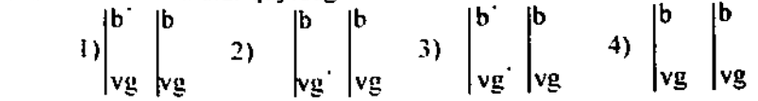


Natijada, yangi genotipda ikki xil yangi gametalar hosil bo'ladi. Ular krossoverlangan gametalar deb ataladi. Chunki ulardagi xromosomalar strukturaviy qayta tuzilib, birikkan genlar krossingover tufayli ajralib o'zaro yangi o'zgargan variantda birikkan bo'ladilar. Krossingoverga duchor bo'lmagan gomologik xromosomalarga ega bo'lgan ona organizmlarning aksariyati meyoz jarayonida ikki xil odatdagi genlar birikmasiga ega bo'lgan gametalarni hosil qiladi.



Bular krossoverlanmagan gametalar deb ataladi. Bu tipdagi gametalar ona sifatida olingan F_1 organizmlari hosil qiladigan gametalarning ko'p qismini tashkil etadi.

Shunday qilib, tahliliy chatishtirishda, ona organizm sifatida qatnashayotgan F_1 duragay pashshalar to'rt xil gameta hosil qilish imkoniyatiga egadir. Tahliliy chatishtirishda qatnashgan ota organizm gomozigota bo'lgani uchun faqat bir xil gameta hosil qiladi. Ularning to'rt variantda qo'shilishi (urug'lanishi) natijasida, to'rt xil genotip va fenotipga ega bo'lgan avlod (F_B) paydo bo'ladi va ular quyidagilardan iborat:



Birinchi va ikkinchi xildagi pashshalar, xuddi ota-ona organizmlaridagidek genotip va fenotipga ega. Boshqacha aytganda, ularda bir xromosomalarda joylashgan ikkala gen birikkanligicha qolgan. Ular krossingoverlanmagan organizmlar deyiladi. Uchinchi va to'rtinchi xil krossingoverlanmagan organizmlar deyiladi. Uchinchi va to'rtinchi xil pashshalarda qayd etilgan ikki gen joylashgan xromosomalar esa krossingover tufayli ayrim qismlarini almashtirgan holatda bo'ladi. Ular krossingoverlangan organizmlar deb ataladi.

Boshqacha aytganda, birikkan genlar ajralib xromosomalarda o'zgargan kombinatsiyada birlashgan bo'ladi. F_B dagi bu to'rt xil sinfga kiruvchi pashshalar son jihatdan ham kuchli farqlanadi. Birinchi va ikkinchi xil pashshalar $F_B$dagi organizmlarning eng ko'p qismini (83%) tashkil etadi. Miqdor jihatdan esa ular o'zaro teng bo'ladi (har biri 41,5%). Uchinchi va to'rtinchi xil pashshalar esa, juda kam uchrab, ularning umumiy miqdori F_B ning faqat 17% ni (har biri 8,5% dan) tashkil qiladi. Bu ko'rsatkich krossingover foizi deb ataladi. Bunday irsiylanish genlarning to'liqsiz birikkan holda irsiylanishi deyiladi. Krossingover foizi xromosomada joylashgan ikki genning orasidagi masofani bildirib foiz yoki morganid bilan belgilanadi. Xromosomalarda genlar bir-biriga qanchalik yaqin joylashgan bo'lsa, krossingover foizi shunchalik kichik, aksincha genlar bir-biridan qanchalik uzoq masofada joylashgan bo'lsa, foiz shunchalik katta bo'ladi. Birikkan genlarning irsiylanishi va ularning krossingover tufayli ajralib, mustaqil irsiylanishini o'rganish natijalari xromosoma nazariyasining yaratilishida yana bir katta ahamiyatga ega bo'lgan daliliy manba bo'lib xizmat qildi.

Drozofilla pashshasida olib borilgan tajribalar natijasida kashf etilgan belgilarning to'liqsiz birikkan holda irsiylanish qonunlarining to'g'riligi makkajo'xorida G.Kreyton va B.Mak-Klintok tomonidan amalga oshirilgan tajribalarida tasdiqlandi. Biz bu tajribalarning birinchi variant – to'liq birikkan holda irsiylanish bilan tanishgan edik. Endi esa o'sha tajribalarning ikkinchi varianti - belgilarning to'liqsiz birikkan holda irsiylanishi bilan tanishamiz.

Tajribaning ikkinchi variantida genetik tahlil qilingan 8368 ta F_B duragay o'simliklarini don rangi va shakli bo'yicha to'rtta fenotipik sinfga ajratish mumkin bo'lgan.

1. Doni sariq va tekis bo'lgan o'simliklar 4032 ta bo'lib, F_B dagi umumiy o'simliklar sonining 48,2 foizini tashkil etadi.

2. Doni oq va burishgan o'simliklar 4025 ta bo'lib, F_B dagi umumiy o'simliklarning 48,2 foizini tashkil etadi.

3. Doni sariq va burishgan o'simliklar 149 ta bo'lib, umumiy o'simliklar sonining 1,8 foizini tashkil etgan.

4. Doni oq va tekis o'simliklar 152 ta bo'lib, umumiy o'simliklarning 1,8 foizini tashkil etadi.

Yuqorida qayd etilgan fenotipik sinflar ota-ona o'simliklari quyidagicha genotipga ega bo'lgan o'simliklarni chatishtirishda hosil bo'ladi.

♀doni sariq, tekis ♂doni oq, burishgan

$$P\ F_1\quad \frac{C\ A}{c\ a} \times \frac{c\ a}{c\ a}$$

g $\underline{C\ A}$, $\underline{c\ a}$ × $\underline{c\ a}$

$\underline{C\ a}$ $\underline{c\ A}$

F_B $\frac{CA}{c\ a}$ doni sariq, tekis; $\frac{c\ a}{c\ a}$ doni oq, burishgan; $\frac{C\ a}{c\ a}$ doni sariq, burishgan; $\frac{c\ A}{c\ a}$ doni oq, tekis

F_B ning birinchi va ikkinchi fenotipik sinflariga kiruvchi o'simliklari ona sifatida olingan F_1 o'simliklarining krossingoverga uchramagan gametalarining ($\underline{C\ A}$, $\underline{c\ a}$) ota organizm gametasi ($\underline{s\ a}$) bilan qo'shilib hosil bo'lgan zigotadan rivojlanganlar. Ular F_B o'simliklari umumiy sonining 96,4 foizini tashkil etib, krossoverlanmagan o'simliklar deb ataladi.

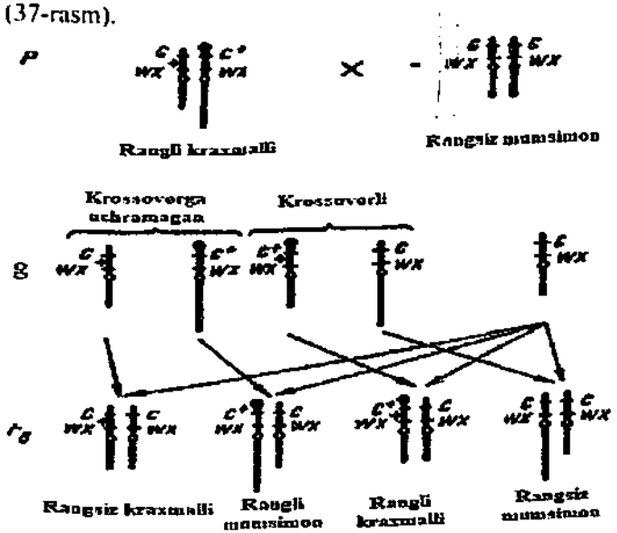
F_B ning uchinchi va to'rtinchi fenotipik sinflariga kiruvchi krossoverli o'simliklari ona sifatida olingan F_1 o'simliklarining ($\underline{C\ a}$, $\underline{c\ A}$) gametalari ota organizm gametasi ($\underline{s\ a}$) bilan qo'shilib hosil qilgan zigotasidan rivojlanganlar. Ularning soni juda kam bo'lib, F_B o'simliklari umumiy sonining faqat 3,6 foizini tashkil etadi. Foiz hisobida belgilangan 3,6 morganid xromosomadagi genlar joylashgan lokuslar orasidagi masofani ko'rsatadi.

Bu sohada keng miqyosda olib borilgan genetik va sitogenetik tadqiqotlar natijasida makkajo'xori eng yaxshi tadqiq qilingan biologik obyektlar qatoriga kirgan. Uning 400 dan ortiq genlari aniqlandi va xromosomalarining mukammal genetik xaritasi tuzildi (bu haqdagi mukammal ma'lumot quyiroqda keltiriladi).

Krossingoverning sitologik isboti va mexanizmi. Krossingoverning sitologik isboti. Gomologik xromosomalarning krossingoverlanish (chalkashish) hodisasi dastavval bundan oldingi mavzuda ko'rganimizdek, genetik tahlil metodini qo'llab rekombinant o'simliklar sonini aniqlash orqali kashf etilgan edi. Sitogenetik tadqiqotlarning keyingi rivojlanishi natijasida krossingoverning sitologik isboti ham topildi. Ayniqsa K.Shternning drozofillada, G.Kreyton va

B.Mak-Klintok-larning makkajo'xorida amalga oshirgan tadqiqotlari natijasi katta ahamiyatga ega bo'ldi. Buning uchun ular genetik tahlil qilinadigan birikkan genlar joylashgan gomologik xromosomalarini sitologik markyorladilar. Shunday liniyalarda genetik va sitologik tahlilni birgalikda (parallel) olib borishdi.

Makkajo'xorida o'tkazilgan tadqiqotlar ustida to'xtalamiz. Dastavval makkajo'xorining gomologik xromosomalari sitologik markyorlangan liniyasini maxsus sitologik metodlar yordamida yaratildi. Bu liniyaning IX juft gomologik xromosomasining bittasi morfologik normal, ikkinchisi markyorlangan bo'lib, uning bir uchi yo'g'onlashib kichik sharsimon holatda, ikkinchi uchi esa normal xromosomanikiga qaraganda uzun bo'lgan. IX juft gomologik xromosomani mikroskopda sitologik ko'rish va aniqlash mumkin bo'lgan. Har ikkala gomologik xromosoma genetik markyor qilingan edi. Normal xromosomada don endospermining rangsiz-oq bo'lishini belgilovchi retsessiv s geni hamda endospermning kraxmalli bo'lishini ta'min etuvchi dominant wx+ geni joylashgan. Sitologik markyorlangan xromosomada esa endospermning sariq rangda bo'lishini belgilovchi dominant s+ geni, hamda don endospermining mumsimon bo'lishini belgilovchi retsessiv wx geni joylashgan. IX juft gomologik xromosomada joylashgan genlar bo'yicha genotipi digeterozigota c+ wx‖ c wx+ bo'lgan makkajo'xori liniyasi bu ikki gen bo'yicha retsessiv gomozigotali c wx‖ c wx juft gomologik xromosomasi normal bo'lgan tahlil qiluvchi liniya bilan chatishtirildi. Bu chatishtirishni quyidagicha ko'rsatish mumkin (37-rasm).



37-rasm. Makkajo'xorida krossingoverning sitologik isboti

♀doni sariq, endospermi kraxmalli ♂doni oq, endospermi mumsimon

P $\frac{c^{+} wx}{c\ wx^{+}}$ x $\frac{c\ wx}{c\ wx}$

g $c^{+} wx$, $c\ wx^{+}$, $c^{+} wx^{+}$, $c\ wx$

F_B da to'rtta genotipik va fenotipik sinflar kuzatiladi:

1) $\frac{c^{+} wx}{c\ wx}$ doni sariq, endospermimumsimon o'simliklar;

2) $\frac{c\ wx^{+}}{c\ wx}$ doni oq, endospermi kraxmalli o'simliklar;

3) $\frac{c^{+} wx^{+}}{c\ wx}$ doni sariq, endospermi kraxmalli o'simliklar;

4) $\frac{c\ wx}{c\ wx}$ doni oq, endospermimumsimon o'simliklar.

Birinchi va ikkinchi fenotipik sinflar krossoverlanmagan zigotalar sinfi hisoblanadi. Uchinchi va to'rtinchi fenotipik sinflar esa krossoverlangan zigotalar sinfi deyiladi.

F_2 dagi ushbu to'rtta fenotipik sinfga mansub o'simliklarning xromosomalarini mikroskopda qiyosiy tadqiq qilish natijasida 3 va 4 fenotipik sinflarga mansub o'simliklarda IX juft xromosomalarning normal va sitologik markyorlanganlari orasida haqiqatdan ham krossingover namoyon bo'lganligi isbot etildi.

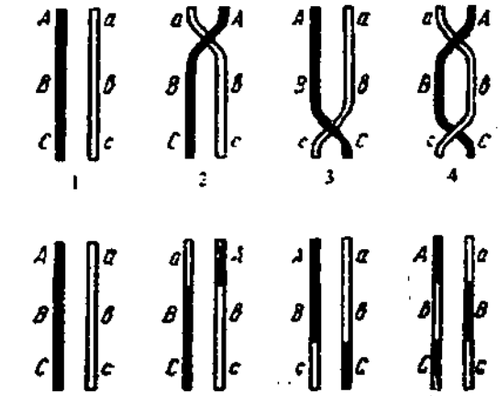
Yuqorida bayon etilgan tajribaga asoslanib G.Kreyton va B.Mak-Klintoklar krossingoverning genetik isbotiga qo'shimcha sitologik isbot olishga erishdilar.

Krossingoverning sitologik mexanizmi. Sitogenetik tadqiqotlarning rivojlanishi natijasida:

- krossingover gomologik xromosomaning bitta, ikkita va undan ortiq qismida namoyon bo'lishi mumkin ekanligi isbotlandi;
- bitta xromosomada sodir bo'ladigan krossingoverlar soni uning uzunligiga va ichki tuzilishiga bog'liqligi ko'rsatildi;
- xromosomada krossingover qanchalik ko'p joyda sodir bo'lsa, ularda birikkan genlar rekombinatsiyasi doirasi shunchalik keng bo'ladi.

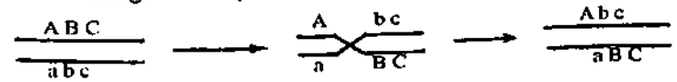
Endi biz xromosomada ikki marta sodir bo'ladigan qo'sh krossingover bilan tanishib chiqaylik.

38-rasmda gomologik xromosomalarda sodir bo'lishi mumkin bo'lgan sitologik jarayon to'rt xil variantda, yuqoridan pastga yo'nalishida tasvirlangan. 1 gomologik xromosomada krossingover sodir bo'lmagan variant (nazorat); 2 va 3 variantlarda gomologik xromosomalarda krossingover faqat bir marta, lekin uning har xil joyida kuzatilgan holatlar; 4 variantda gomologik xromosomalarda birdan ikki joyida krossingover sodir bo'lganligi aks ettirilgan.



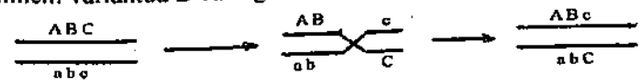
38-rasm. Qo'sh krossingoverning soddalashtirilgan sxemasi.
1-krossingoversiz; 2- A-B qismda yakka krossingover; 3- B-C qismda yakka krossingover; 4- bir vaqtning o'zida har ikki qismda qo'sh krossingover

Shuni ham ta'kidlash kerakki, krossingoverni birikkan genlar rekombinogenezi ko'rsatkichlariga qarab aniqlanadi. Shuning uchun tajribadagi gomologik xromosomada joylashgan birikkan genlar albatta geterozigota holatda bo'lishi kerak. Mulohaza qilinayotgan holatda uchta birikkan genlar gomologik xromosomalarning bittasida dominant A B C, ikkinchisida retsessiv a b c holatda bo'ladi. Shunday qilib rasmda gomologik xromosomalarning to'rtta holati aks ettirilgan. Birinchisida birikkan genlar o'rtasida krossingover sodir bo'lmagan, shu sababli unda ikkita krossover bo'lmagan ($\frac{A\ B\ C}{a\ b\ c}$) gametalar hosil bo'ladi. A va B genlari orasida ro'y beradigan ikkinchi variantda bir martali krossingover tufayli



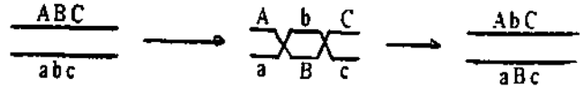
yangi genotip hosil bo'lib, u $\frac{A\ b\ c}{a\ B\ C}$ krossoverli gametalar hosil qiladi.

Uchinchi variantda B va C genlari orasida krossingover sodir bo'lib



genotipda $\frac{A\ B\ s}{a\ b\ C}$ krossoverli gametalar hosil bo'ladi.

To'rtinchi variantda gomologik xromosomada krossingover ikki marta A va B genlari hamda B va C genlari o'rtasida sodir bo'ladi.



Genotipda A b C, a B c krossoverli gametalar hosil bo'ladi. Qo'sh krossingoverlarni, ayniqsa, xromosomalarning xaritalarini tuzish vaqtida hisobga olish muhim o'rin tutadi. Gomologik xromosomalar o'rtasida nafaqat bir marta, balki qo'sh, uch marta, to'rt marta va boshqa krossingoverlar yuz berishi mumkin. Ikki gen orasida sodir bo'ladigan juft sondagi chalkashishlar bu genlar bo'yicha rekombinantlarning paydo bo'lishiga olib kelmaydi, toq sondagi chalkashishlar esa olib keladi.

Xromosomaning bir joyida sodir bo'lgan krossingover uning atrofiga yaqin joylarda krossingover ro'y berish ehtimolligini kamaytiradi, hatto to'xtatib qo'yishligi aniqlangan. Bu hodisa interferensiya deb ataladi. Har xil genotipga ega bo'lgan organizmlarda krossingoverni tadqiq qilish natijasida ularning genotipida krossingover ko'rsatkichini oshiradigan yoki kamaytiradigan genlar mavjud degan xulosaga kelinadi. Shuning uchun tanlash yo'li bilan ba'zi organizmlarda krossingover ko'rsatkichini kamaytirish yoki ko'paytirish mumkin ekanligi ko'rsatiladi. Bundan tashqari krossingover ko'rsatkichiga tashqi muhit omillari, masalan haroratning yuqori yoki past bo'lishligi ham ta'sir etishi mumkin ekanligi ham aniqlangan.

Sitogenetik tadqiqotlarning rivojlanishi natijasida krossingoverning mexanizmiga oid ma'lumotlar olindi. Bu ma'lumotlarga binoan jinsiy xromosomalar hosil bo'lishida namoyon bo'luvchi meyotik krossingover jarayonida butun juft gomologik xromosoma emas, balki ularning tarkibidagi xromatidalar bittadan chalkashadi. Bu jarayon quyidagicha kechadi.

Xromosomalar chalkashishining mexanizmi gomologik xromosomalarning I meyozning profazasidagi holatlari bilan bog'liq. I meyozning profazasida juft gomologik xromosomalar o'xshash qismlari bilan konyugatsiyalanib, bivalent hosil qiladilar. Shu I meyozning profaza davriga kelib juft gomologik xromosomalarning har qaysisi ikkita xromatidaga bo'lingan bo'ladi. Shunday qilib, bivalentdagi har qaysi xromosoma ikkita xromatidadan, bivalent (juft gomologik xromosoma) ning o'zi esa to'rtta xromatidadan tashkil topgan. Maxsus metodika bilan tayyorlangan preparatni mikroskop orqali bivalent to'rtta bir-biri bilan chirmashgan xromatidadan iborat ekanligini ko'rish mumkin. Odatda bivalentdagi juft gomologik xromosomalarning bittadan xromatidalari chalkashib xiazma hosil qiladilar. Oqibatda, shu yerda krossingover hodisasi namoyon bo'ladi va xromatidalar o'zaro muayyan qismlari bilan almashinadilar.

Shu vaqtga qadar birikkan holdagi irsiylanish va krossingover hodisalari shartli ravishda xromosomalar chalkashuvi deb kelindi, aslida esa

xromatidalarning chalkashuvidir. Juft gomologik xromosomalarning ikkinchi xromatidalari normal ilgarigi holatida qoladilar.

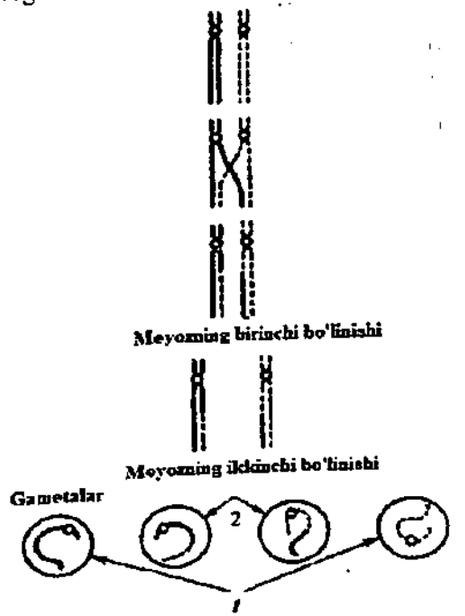
Shunday qilib, meyotik krossingover juft gomologik xromosomaning konyugatsiyasi oqibatida hosil bo'lgan bivalentning to'rtta xromatidadan iboratlik davrida sodir bo'ladigan meyoz bo'linishi natijasida boshlang'ich hujayrada o'tadi. Meyozning keyingi bosqichlarida har qaysi xromosomaning xromatidalari bir-biridan ajralib, yangi to'rtta xromosomalarga aylanadi. Ularning ikkitasi ota-onalarniki kabi krossoverlanmagan xromosoma, ikkitasi krossoverlangan xromosomalarga ega bo'ladi.

Yuqorida bayon etilgan krossingoverning mexanizmi xromatidalar faqat bitta chalkashish sodir bo'lgan variantiga tegishlidir. Lekin meyozdagi juft gomologik xromosomalar xromatidalari faoliyatida nisbatan kam bo'lsa ham boshqacha murakkabroq holatlar ham uchraydi. Shunday holatlardan to'rt xili 40-rasmda namoyish etilgan. Ular quyidagilardan iborat:

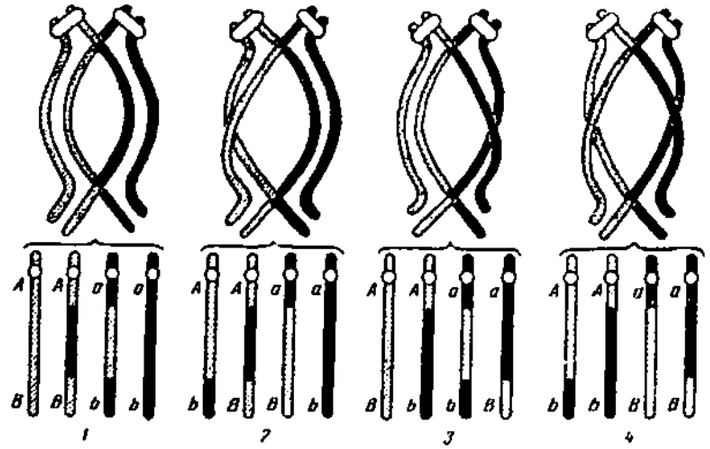
1. Bivalentdagi 4 ta xromatidadan 2 tasi krossoverlanmagan, 2 tasi qo'sh (ikki marta) krossoverlangan.

2. Bivalentdagi 4 ta xromatidadan bittasi krossoverlanmagan, 2 tasi bir martadan krossoverlangan, bittasi qo'sh krossoverlangan.

3. Bivalentdagi barcha 4 ta xromatidalar bir martadan krossoverlangan



39-rasm. Yakka krossingoverdan so'ng gametalarning hosil bo'lishi.
1 - ota-ona genlariga o'xshash gametalar; 2 - rekombinant genli gametalar



40-rasm. Xromosoma xromatidalari o'rtasidagi qo'sh almashinish.
1-xromatidalar o'rtasida retsiprok qo'sh almashinish (ikki ipda almashinish bo'lgan);
4–barcha xromatidalar o'rtasida komplementar almashinish (to'rtta ipda almashinish bo'lgan);
2, 3-uch xromatida o'rtasida diagonal almashinish (uch ipda almashinish bo'lgan).

Yuqorida bayon etilgan krossingover mexanizmini tadqiq qilishni genetik metod deb nomlash mumkin. Bu metodning negizida xromosomalarda geterozigota holda joylashgan birikkan genlarning meyozda bivalent holatdagi xromatidalarning krossoverlanish orqali rekombinant zigotalar miqdorini – morganidlarni aniqlashga asoslangan.

Savollar:

1. Xromosoma nazariyasining yaratilishi, fan rivojlanishidagi tub burilish ekanligini asoslang.
2. Jins belgilanilishi va irsiylanishining genetik asoslari va uning seleksion ahamiyatini tushuntiring.
3. Adrogenez, ginogenez, partenogenez va ularda jins belgilanishi, tabiatan va amaliy ahamiyatini tushuntiring.
4. Belgilarning jins bilan birikkan holda irsiylanishini tirik organizmlar misolida tushuntirib bering.

3-§. Genetik va sitologik xaritalar. Odam kariotipi va xromosoma guruhlari

Xromosomalarning genetik xaritasi. Xromosomalarning genetik xaritasi deb muayyan xromosomada birikish guruhidagi birikkan genlarning ma'lum tartibda va bir-biridan muayyan masofada joylashganligini hamda genlarning nomlarini ifodalovchi simvollar aks etdirgan sxemaga aytiladi. Xromosomalarning genetik xaritasi genetik yaxshi tadqiq qilingan quyidagi organizm turlarigagina tuzilgan: drozofilla, makkajo'xori, pomidor, laboratoriya

sichqonlari, neyrosporalar, ichak tayoqchasi bakteriyasi va boshqalar. Genlar xromosomada ma'lum tartibda chiziq bo'ylab joylashganligi sababli krossingover chastotasi bu genlar orasidagi masofani ko'rsatadi. Shuning uchun olingan dalillarga asoslanib genning xrosmosomada joylashgan o'rnini aniqlash mumkin. Genlarning xromosomada joylashgan o'rinlarini, ya'ni lokuslarini aniqlashdan oldin mazkur gen qaysi xromosomada joylashganligini aniqlash lozim. Bitta xromosomada joylashgan va birikkan holda irsiylanadigan genlar birikish guruhlarini hosil qiladi. Birikish guruhlarining soni har bir turning gaploid sondagi xromosomalar to'plamining soniga teng bo'lishi kerak (14-jadval).

14-jadval

Ayrim hayvon va o'simlik turlarida birikish guruhlari va xromosomalarning gaploid sonlari

Turlar	Xromosomalar gaploid soni	Aniqlangan birikish guruhlarining soni
Makkajo'xori (*Zea mays*)	10	10
Pomidor (*Lycopersicon esculentum*)	12	12
No'xat (*Pisum sativum*)	7	7
Neyrospora (*Neurospora crassa*)	7	7
Drozofilla (*Drosophila melanogaster*)	4	4
Sichqon (*Mus muskulus*)	20	20

Hamma gaploid sondagi xromosomalar – birikish guruhlarining tartib raqamlari belgilanadi. Masalan, drozofillada X-xromosoma 1-tartib raqami bilan, ikkita uzun teng yelkali xromosomalari 2 va 3-tartibli, eng kichik xromosoma 4-tartib raqamlari bilan belgilangan. Makkajo'xorida gaploid sondagi 10 ta xromosomasi 1 dan 10 gacha tartiblangan.

Genetik xarita tuzish uchun dastavval har qaysi xromosoma eng kamida bitta gen bilan markerlangan (nishonlangan) bo'lishi kerak. Genetik xarita tuzish uchun ko'p sondagi genlarning irsiylanish qonuniyatlarini tadqiq qilish kerak. Masalan, drozofillada 500 ga yaqin gen tadqiq qilinib, ularning to'rtta xromosomada joylashish tartibi aniqlangan. Makkajo'xorining 400 ga yaqin genlari tadqiq qilingan va ularning 10 ta xromosomada joylashish tartibi aniqlangan. Xromosomalarning genetik xaritasiga quyidagi ma'lumotlar qo'yiladi:

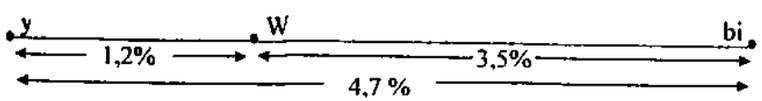
- har qaysi xromosomaning tartib raqami;
- aniqlangan genning to'liq va yoki qisqartirilgan nomi;
- genlarning xromosomada joylashish tartibi;

• orasidagi masofa. Bu masofa xromosomadagi birikkan genlarning krossingover foizi – morganidlar bilan o'lchanadi. Genetik xaritada shu ko'rsatkich ham yoziladi.

Genning qaysi xromosoma birikish guruhiga tegishli ekanligi aniqlangandan so'ng keyingi bosqichga – genning birikish guruhidagi o'rnini (lokusini) aniqlashga kirishiladi. Genning joylashish o'rnini aniqlash krossingover natijalarini hisobga olish orqali amalga oshiriladi. Xromosomada uchta lokusni nishonlash genlarning xromosomada joylashish tartiblari va ular orasidagi masofani aniqlashga yordam beradi.

Drozofilla tanasining sariq rangdaligini belgilaydigan u geni bilan ko'zning oq rangini ta'min etuvchi w geni orasidagi krossingover ko'rsatkichi 1,2% ga teng bo'lgan, w geni bilan qanotning ayrisimon bo'lishini belgilovchi bi geni orasidagi krossingover 3,5% ni tashkil etadi.

Bu ko'rsatkichlar hali u genning w geniga nisbatan chap yoki o'ng tomonda joylashganligini – xuddi shunday w genining bi geniga nisbatan qanday joylashganligini aytish qiyin. Faqat uchinchi juft – u va bi genlari orasidagi krossingover foizi (mazkur holatda 4,7%) aniqlangandan so'ng, w geni albatta u va bi genlari orasida joylashgan bo'lishi kerak degan xulosaga kelinadi (41-rasm).



41-rasm. Xromosomada genlarning joylashish chizmasi. Raqamlar genlar orasidagi krossingover foizini ko'rsatadi

Binobarin, gen birikish guruhida ma'lum bir joyni egallar ekan, bu har bir xromosomada genlarning tartibli joylashish va xromosomalarning genetik xaritasini tuzish imkonini beradi.

Quyidagi rasmlarda drozofilla va makkajo'xori xromosomalarining genetik xaritasi keltirilgan.

Rasmlarning tagida xaritadagi genlarning nomi va ularning ta'sirida rivojlanuvchi belgilarning fenotipi yozilgan. Raqamlar genlar orasidagi masofani ko'rsatadi.

Drozofilla xromosomalarining genetik xaritasi:

I : u-sariq tana (kul rang – belgining normadagi holati); w - oq ko'z (qizil); es-tuklari orasidagi fasetkalari (tuklarning yo'qligi); sv - qanotidagi tomirlardan birining yo'qligi (tomirning borligi); v - kinovar ko'z (qizil); m - kichik qanotlar (normal); s - qora tana (kul rang); f - ayrisimon tuklar (normal); B - qisiq ko'z (yumaloq); car - qalampirmunchoqli ko'z (qizil); bb - kalta tuklar (normal).

II : al - kalta aristlar (normal); dp - kalta qanotlar (normal); d - kalta oyoqlar (normal); b - qora tana (kul rang); pr - to'q qizil (qizil); vg - qisqa qanot (normal); c - qayrilgan qanot (to'g'ri); a - arksimon qanot (to'g'ri); sp - qanotdagi dog' (dog'ning yo'qligi).

III : ru - dag'al fasetkalar (normal); se - jigarrang ko'z (qizil); D - tuklarning kamaygan soni (normal); p - pushti rang ko'z (qizil); ss - kalta tuklar (normal); e - qora tana (kul rang); ro - dag'al fasetkalar (normal); ca - yoqut rangli ko'z (qizil); Mg - kichraygan tuklar (normal).

IV : bt - bukilgan qanot (to'g'ri); ey - ko'zning yo'qligi (borligi).

Makkajo'xori xromosomalarining genetik xaritasi (42-rasm):

I - X - birikish guruhlari; sentromeralar aylana bilan ko'rsatilgan.

I : sr_1 - yo'l-yo'l barglar; ga_6 - gametofitli omil; ms_{17} - erkaklik pushtsizligi; ts_2 - donli ro'vak; P - bo'yalgan perikarp; zl - zigotik letal; as - asinapsis; hm - gelmintosporiozga chidamlilik; br_1 - qisqargan bo'g'im oraliqlari; vg - qisqa popuklar; f_1 - yupqa chiziqli barglar; an_1 - changchilari bo'lgan so'ta; Kn - g'adir barglar; gs_1 - yashil yo'l-yo'lli barg; Ts_6 - donli ro'vak; bm_2 - bargning jigar rangsimon o'rta tomiri;

II : ws_1 - oq o'ram; al - oqish barg; lg_1 - tilchasiz; lg_2 - yaltiroq barg ; B - antotsian rangni kuchaytiruvchi; sk - mayinlikning yo'qligi; fl_1 - kraxmalli endosperm; ts_1 - donli ro'vak; v_4 - sariq-yashil o'simtalar; Ch - shokolad rangidagi perikarp.

III : cr_1 - buralgan barg; d_1 - pakanalik; rt - ildizning yo'qligi; Lg_3 - tilchasiz; Rg - g'adir-budirli barglar; ts_3 - donli ro'vak; ba_1 - naslsiz poyalar; na_1- pakanalik; a_1 - jigar rang perikarp; sh_2 - burishgan endosperm; et - naqshli endosperm; ga_1 - gametofitli omil.

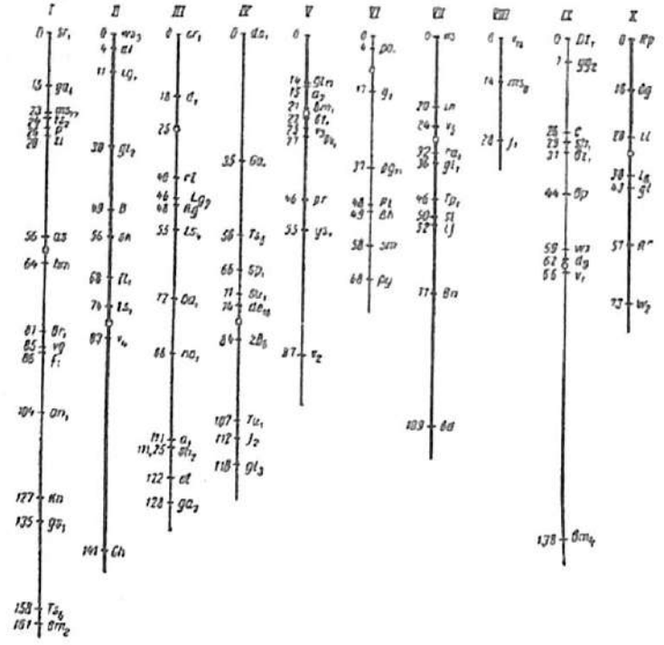
IV: de_1 - rivojlanmagan endosperm; Ga_1 - gametofitli omil; Ts_5 - donli ro'vak; sp_1 - mayda chang; su_1 - qandli endosperm; de_{16} - rivojlanmagan endosperm; zb_6 - ko'ndalang yo'lli barglar; Tu_1 - yupqa pardali; j_2 - "yaponcha" albinos yo'l-yo'lli; gl_3 - yaltiroq barglar.

V: gl_{17} - yaltiroq barglar; a_2 - antotsian rangli o'simliklar; bm_1 - jigar rang o'rta tomir; bt_1 - mo'rt endosperm; v_3 - sariq-yashil o'simtalar; bv_1 - past bo'yli o'simlik; pr - qizil aleyron; ys_1 - sariq yo'l-yo'lli; v_2 - sariq-yashil o'simtalar.

VI: po_1 - ko'psonli mitozlar; y_1 - sariq endosperm; pg_{11} - och-yashil yangi unib chiqqan maysalar; Pl - to'q qizil o'simlik; Bh - dog'li aleyron; sm - pushti rang tumshuqcha; py - mayda o'simlik.

VII: Ns - tukli o'rama; in-aleyron rangini kuchaytiruvchi; v_5 - sariq-yashil o'simtalar; ra_1 - shoxlangan boshoq; gl_1 - yaltiroq barglar; Tp_1 - o'zgargan to'pgul; sl - kesik barglar; ij - yo'l-yo'llik; Bn - jigar rang aleyron; bd - shoxlangan so'ta.

VIII: v_{16} - sariq-yashil o'simtalar; ms_8 - erkaklik pushtsizligi; ji - "yaponcha" yo'l-yo'llik.



42-rasm. Makkajo'xori xromosomalarining genetik xaritasi

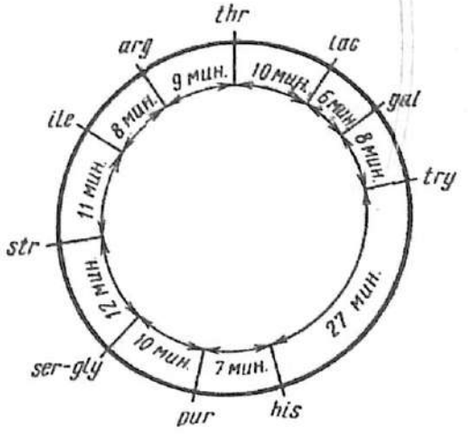
IX : Dt_1 - dog'li aleyron; yg_2 - sariq-yashil o'simlik; c - bo'yalgan aleyron; sh_1 - burishgan endosperm; bz_1 - bronza rangli aleyron; bp - jigar rang perikarp; wx - mumli endosperm; d_3 - pakanalik; v_1 - sariq-yashil o'simtalar; bm_4 - jigar rang tomir.

X : Rp - zang kasaliga chidamlilik; Og - tilla rang yo'l-yo'llik; li - barglardagi ingichka yo'l-yo'llik; l_8 - sariq o'simtalar; gl - gullashdan so'ng o'simliklarning tilla rangi; R^r - rangli aleyron va o'simlik; w_2 - oq o'simtalar.

Drozofilla va makkajo'xori xromosomalarining genetik xaritasi ko'pgina tadqiqotchilarning juda katta sistemali mehnatlarining mevasi hisoblanadi. Genetik xaritalarning tuzilishi xaritalarga tushirilgan genlar tomonidan boshqariladigan belgilar irsiylanishining xarakterini ochishga, seleksion ishlarda chatishtirish uchun ota-ona juftlarini tanlashning osonlashishiga yordam beradi. Xromosomalarning genetik xaritalarini ko'zdan kechirar ekanmiz, drozofilla hamda makkajo'xorining birikish guruhlarida 52 yoki 107 morganidli gen lokuslari qanday aniqla-nadi degan savol tug'iladi. Chunki digeterozigotali organizmlarda krossoverli gametalarning miqdori 50 foizga tenglashishi ham mumkin emas, u holda ota-ona va genlarning yangi tipdagi birikmasiga ega gametalarning nisbati mustaqil irsiylanishdagidek holatga kelib qolgan bo'lar edi. Binobarin, bitta xromosoma doirasiga eng chekka nuqtalar orasidagi masofa

50 foizdan oshmasligi kerak bo'ladi. Nomuvofiqday bo'lib ko'ringan bu holat genlarning xromosoma uzunligi bo'yicha ketma-ket olingan qismlarida ro'y bergan krossingoverlarni hisobga olish orqali aniqlanishi bu bilan tushuntiriladi, genetik xaritalarga esa xromosomaning barcha qismlariga tegishli bo'lgan krossingover kattaligining yig'indisi haqidagi foiz kiritiladi. Shu sababli, genetik xaritaning umumiy uzunligi tajribada olingan xromosomaning qarama-qarshi uchlarida joylashgan genlar orasida ro'y bergan krossingover qiymatidan ancha yuqori bo'lishi mumkin.

Mikroorganizmlarda genetik xaritalar. Ko'p hujayrali organizmlarda genlarning rekombinatsiyasi retsiprok holida bo'ladi. Mikroorganizmlarda esa u bir tomonlama bo'ladi. Bir qator bakteriyalarda, masalan, ichak tayoqchasi (*Escherichia coli*) da genetik axborotni o'tkazish hujayralar konyugatsiyasi vaqtida ro'y beradi (43-rasm). Bakteriyaning yagona xromosomasi yopiq halqa shaklida bo'lib kon'yugatsiya vaqtida ma'lum nuqtalarida uzilish sodir bo'lib, uzilgan qism bir hujayradan boshqasiga o'tadi. Uzatilgan xromosoma qismining uzunligi kon'yugatsiyaning qanchalik uzoq davom etishiga bog'liq. Xromosomada genlarning ketma-ketligi doimiy bo'ladi. Halqa shaklidagi xaritada genlar orasidagi masofa krossingover foizlari bilan emas, balki minutlarda ifodalanib kon'yugatsiyaning davomiyligini aks ettiradi.



43-rasm. Escherichia coli ning genetik xaritasi.
Genlar orasidagi masofa minutlar bilan olingan. Genlarning belgilanishi:
arg, thr, try, his, pur, ser, gly, ile – arginin, treonin, triptofan, gistidin, purin, serin, glitsin, izoleysinga bo'lgan talab; lac, gal – laktoza va galaktozani achitish; str – streptomitsinga chidamlilik.

Xromosomalarning sitologik xaritalarini tuzish. Buning uchun dastavval biologik obyekt – tadqiq qilinadigan organizm turi kariotipining mukammal tavsifi tuziladi. Gaploid holatdagi xromosomalar o'lchami, shakli

tasvirlanadi. Bundan tashqari, xromosomalarni maxsus differensial bo'yoqlar bilan bo'yab, ularning ichki tuzilishida namoyon bo'ladigan ko'ndalang turli qora chiziq shaklidagi qurilmalar aniqlanib tasvirlanadi. Shuni alohida ta'kidlash zarurki, bunday ichki tuzilish belgilari har xil nogomologik xromosomalarda har xil va faqat o'ziga xos ekanligi aniqlanadi.

Yuqorida bayon etilgan belgilar bo'yicha gaploid sondagi har qaysi xromosoma uchun mukammal tavsif tartib raqamlari qo'yiladi. Bundan keyin xromosomalar sitologik xaritasini tuzishning ikkinchi va asosiy bosqichi boshlanadi. Bu bosqichda amalga oshiriladigan ishlar xromosomaning genetik xaritasini tuzish bilan bog'liq holda murakkab sitologik metodlarni qo'llash orqali olib boriladi. Masalan, drozofillada sitologik xarita tuzish uchun quyidagi metodlardan foydalaniladi.

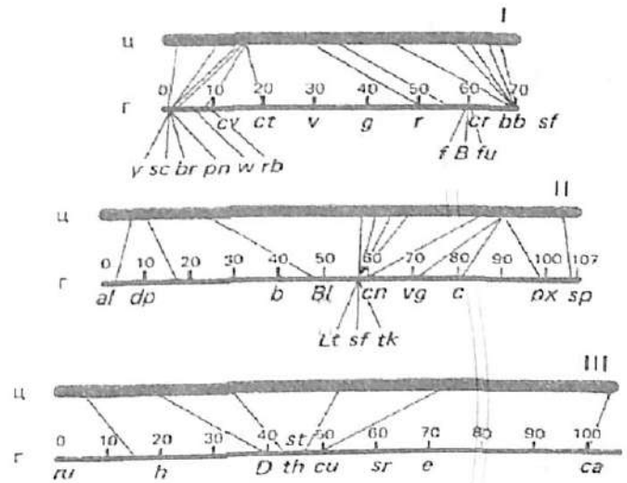
1. Translokatsiyadan foydalangan holda sitologik xarita tuzish. Translokatsiya deb nogomologik xromosomalarning o'zaro ayrim qismlari bilan almashinish jarayoniga aytiladi. Har bir translokatsiya sodir bo'lgan nogomologik xromosomalardan ajralib chiqqan bo'laklarining va qolgan bo'laklarining uzunligi aniqlanadi. Buning uchun genetik metod – krossingover chastotasini aniqlash metodini qo'llash mumkin, yoki sitologik yo'l bilan nogomologik xromosomalarning o'zaro almashgan qismini bevosita o'lchash yo'li bilan aniqlanishi mumkin. Bu jarayon genetik xaritasi tuzilgan xromosomalarda olib boriladi. Shuning uchun markyor genlar holatiga qarab xromosomadagi genlar orasidagi masofa aniqlanadi. Ushbu metodni qo'llab F.Dobjanskiy birinchi bo'lib drozofillada xromosomalar sitologik xaritasini yaratdi va uni xromosomalarning genetik xaritasi bilan solishtirishga erishdi.

Xromosomalarning sitologik xaritalari genetik metod yordami bilan aniqlangan genlarning xromosomada joylanish ketma-ketligining to'g'riligini tasdiqladi. Genetik va sitologik xaritalar o'rtasidagi mos kelmaslik genlar orasidagi masofaning katta-kichikligidagina kuzatiladi, xromosomaning ayrim qismlarida esa bu masofa sitologik xaritalarda kichik, boshqalarda kattaroq bo'lgan. Bu xromosomaning har xil qismlarida sodir bo'ladigan chalkashishlarning bir xilda bo'lmasligi bilan izohlanadi.

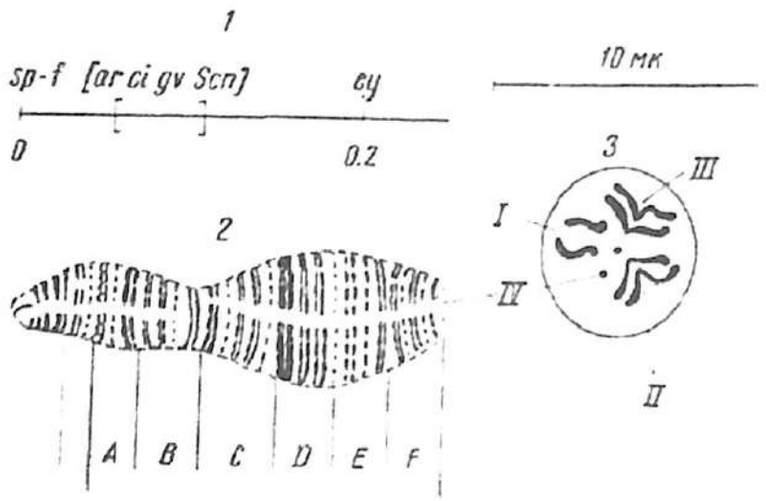
Gigant xromosomalar yordamida sitologik xaritalarni tuzish. Sitologik tadqiqotlar natijasida drozofilla pashshasining so'lak bezlarida juda yirik (gigant) politen xromosomalar mavjudligi aniqlangan. Politen xromosomalar birinchi marta 1881-yilda E.Balbiani tomonidan topilgan edi. Bunday xromosomalar hujayrada bo'ladigan endomitoz jarayoni tufayli hosil bo'ladi. Bunda boshlang'ich xromosoma juda ko'p marta (1000 ga yaqin) ko'payib, bir-biri bilan birikkan holda qoladi. Buning natijasida politen xromosoma kuchli ravishda uzayadi va yo'g'onlashadi.

Ularni bo'yab mikroskop ostida ko'rilganda xromosoma ichida ko'p va har xil joylashgan qora disklarni ko'rish mumkin. Disklarning soni, ko'lami va ularning xromosomada joylashish tartibi har qaysi tur uchun o'ziga xos bo'ladi. Politen xromosomalar genetik va sitogenetik xaritalarni tuzishda hamda

xromosomalarda sodir bo'ladigan translokatsiya kabi ular tuzilishidagi o'zgarish katta ahamiyatga ega. Drozofillada bu metoddan foydalanishqator genlarning xromosomada joylashish tartibini aniqlash imkonini berdi (44-45 rasm). Genlar xromosomaning qaysi joyida joylashganligini T.Paynter metodi bilan aniqlanadi. Buning uchun u xromosomalarning turli kichik hajmdagi qayta qurilishlari - strukturaviy o'zgarishlaridan (duplikatsiya, deletsiya, defishensi) foydalandi.



43-rasm. Drozofilla xromosomalarining (I, II, III,) sitologik (TS) va genetik (G) xaritalarining nisbiy kattaliklarini o'zaro taqqoslash.
Raqamlar genlar orasidagi masofaning morganidlar bilan ifodalanishi



44-rasm. Drozofilla IV xromosomacining sitologik va genetik xaritalarini o'zaro taqqoslash.

1 – genlari ko'rsatilgan genetik xarita (genlarning belgilanishini 53 – rasmdan qarang); 2 – so'lak bezidan olingan gigant xromosomaning sitologik xaritasi. (A – F – ketma-ket joylashgan qismlari); 3 – gangliya hujayrasidan olingan metafaza plastinkasi (so'lak bezining IV xromosomasi bilan metafaza plastinkasi kattaligi taqqoslangan, masshtablari bir xil).

Xulosa: Mendelning irsiylanish qonuniyatlaridan so'ng Morganning xromosoma nazariyasi genetikada ikkinchi buyuk kashfiyot hisoblanadi. Yirik rus olimi N.K.Kolsovning ta'biri bilan aytganda - "Irsiyat xromosoma nazariyasining yaratilishini biologiya fanining yuksak nazariy yutug'i deb hisoblash kerak, chunki bu nazariyaning biologiyadagi o'rni kimyo fanida molekulyar nazariyaning, fizika fanida atom strukturasi nazariyasining egallagan o'rni kabi sharaflidir". Bu nazariya ulug' amerikalik olim Tomas Morgan tomonidan 1911-yilda yaratildi. Bu nazariyaning yaratilishida Morgan va uning shogirdlari Myoller, Stertevant va Bridjeslar tomonidan amalga oshirilgan tadqiqotlar natijasi yetakchi ahamiyatga ega bo'ladi. Bu tadqiqotlar quyidagi yo'nalishlarda amalga oshirilgan edi:

- Jins genetikasi va jinsga bog'liq holdagi irsiylanish.
- Birikkan holda irsiylanish va krossingover.

Genetik va sitogenetik tahlil orqali yuqoridagi ikki yo'nalishda olingan natijalarga asoslanib Morgan tomonidan belgilarning birikkan holda irsiylanish qonuni kashf etildi.

Morgan yaratgan irsiyat xromosoma nazariyasining asosiy mohiyati quyidagilardan iborat:

- Irsiyat birligi bo'lgan genlar xromosomada ma'lum tartibda, ketma-ket, bir chiziq bo'ylab tizilgan holda joylashgan bo'ladilar.

- Bitta xromosomada joylashgan genlar bitta birikish guruhini tashkil etadilar. Genlar birikish guruhlarining soni organizmlar xromosomalarining gaploid holatidagi soniga teng bo'ladi.
- Birikish guruhlardagi genlar birikkan genlar deb nomlanadi. Ular odatda kelgusi avlodlarga birikkan holda irsiylanadilar. Binobarin, birikkan genlar Mendelning uchinchi qonuniga bo'ysunmagan holda irsiylanadilar. Ularning nasldan-naslga berilishi Morgan tomonidan kashf etilgan belgilarning birikkan holda irsiylanishi haqidagi qonunga mos holda amalga oshadi.
- Birikkan genlar ular joylashgan juft gomologik xromosomalarda sodir bo'ladigan krossingover hodisasi tufayli bir-biridan ajralgan holda mustaqil irsiylanishi mumkin.
- Bitta xromosomada joylashgan birikkan genlarning o'rni – lokuslari orasidagi masofa krossingover foizi bilan o'lchanadi. Bu birlik morganid deb ataladi.

Bu sohadagi tadqiqot natijalari xromosomaning genetik va sitologik xaritasini yaratish imkoniyatini yaratdi.

Morganning irsiyatning xromosoma nazariyasi asosida irsiylanish qonunlari va irsiyat qonunlari aniqlandi.

Irsiylanish qonunlari irsiylanish jarayoniga oid bo'lsa, irsiyat qonuniyatlari esa organizm genotipining ya'ni genlarning organizm belgi va xususiyatlari haqidagi genetik axborotni o'zida kodlash, saqlash xossasini aks etdiradi.

Morganning irsiyat xromosoma nazariyasidan kelib chiqadigan irsiylanish qonunlari:

- Belgilarning jins bilan bog'liq holda irsiylanishi.
- Belgilarning to'liq birikkan holda irsiylanishi.
- Belgilarning to'liqsiz birikkan holda (rekombinogenetik) irsiylanishi.

Ushbu irsiylanish qonunlaridan esa Morganning quyidagi irsiyat qonunlari kelib chiqadi:

- Irsiy omil – gen xromosomaning muayyan lokusidir.
- Gen allellari gomologik xromosomalarning aynan o'xshash qismida joylashgan.
- Genlar xromosomalarga ma'lum tartibda chiziq bo'ylab ketma-ket tizilgan holda joylashgan.
- Gomologik xromosomalardagi genlar o'zaro almashinuvi krossingover orqali amalga oshadi.

Savollar:

1. Genlarning to'liq birikkan holda irsiylanishini organizmlar misolida tushuntirib bering.
2. Genlarning to'liqsiz birikkan holda irsiylanishini organizmlar misolida tushuntirib bering.
3. Krossingoverning sitologik isboti va mexanizmini asoslang.

4. Xromosomalarning genetik xaritasi tuzushning mezonlarini asoslab bering.

5. Xromosomalarning sitologik xaritalarini tuzish va ularning genetik xaritalardan farqi asoslang.

Test savollari:

1. Jinsning genetik jihatdan belgilashning qanday tiplarini bilasiz?
A) Urg'ochi jins gomogametali (XX) va erkak jins geterogametali (XY). Urg'ochi (ZW) va erkak (ZZ). Urg'ochi (XX) va erkak (XO) genomdagi xromosomalar soni bilan belgilanadigan tiplar
B) gomogametali (XX) va geterogametali jinslar (XY) tip
C) gomozigotali va (XX) geterozigotali jinslar (XO) tip
D) Erkak (ZZ) va urg'ochi jinslar (ZW)

2. Sut emizuvchi hayvonlar jinsni belgilashning qaysi tipiga kiradi?
A) Genomdagi xromosomalar soni bilan belgilanadigan tipga
B) Urg'ochi jins gomogametali (XX) va erkak jins geterogametali (XY),
C) Urg'ochilari gomogametali (XX), erkaklari geterogametali (XO) tipga
D) Urg'ochilari geterogametali (ZW), erkaklari gomogametali (ZZ) tipga,

3. Jins genetikasini o'rganishning qanday ahamiyati bor?
A) Jinsiy demorfizm sabablarini tushuntirish
B) Irsiy kasalliklarning oldini olish, belgilarni aniqlash
C) Jins bilan birikkan holda irsiylanadigan belgilarni aniqlash, jinsni boshqarish, jinsiy demorfizm sabablarini tushuntirish, irsiy kasalliklarning oldini olish
D) Jins bilan birikkan holda irsiylanadigan belgilarni aniqlash, jinsiy demorfizm sabablarini tushuntirish

4. Tut ipak qurtining jinsini belgilashda qaysi jins gomogametali va qaysi biri geterogametali?
A) erkagi geterogametali, urg'ochisi gomogametali ;
B) gametalar farqlanilmaydi;
C) bir xil tipdagi gametalar hosil qiladi;
D) erkagi gomogametali, urg'ochisi geterogametali

5. Androgenez nima?
A) zigotaning faqat otalik jinsiy hujayralaridan hosil bo'lishi;
B) zigotaning faqat onalik jinsiy hujayralaridan hosil bo'lishi;
C) zigotaning onalik va otalik jinsiy hujayralaridan hosil bo'lishi;
D) zigota o'z-o'zidan hosil bo'ladi;

6. Genogenez nima?
A) zigotaning onalik va otalik jinsiy hujayralaridan hosil bo'lishi;
B) zigotaning faqat onalik jinsiy hujayralaridan hosil bo'lishi;
C) zigota o'z-o'zidan hosil bo'ladi;
D) zigotaning faqat otalik jinsiy hujayralaridan hosil bo'lishi;

7. Partenogenez nima?

A) zigotaning onalanmasdan hosil bo'lishi;
B) zigotaning onalik va otalik jinsiy hujayralarisiz hosil bo'lishi;
C) zigotaning otalanmasdan hosil bo'lishi;
D) zigotaning o'z-o'zidan hosil bo'lishi;

8. Birikkan holda irsiylanishni kashf etgan olimlar ...
A) Meller, Morgan, Nadson;
B) Mendel, Morgan, Bridjes va Stertevan;
C) Uotson,Krik va Stertevan
D) Morgan, Bridjes va Stertevan

9. Birikish guruhi deb nimaga aytiladi?
A) Bitta xromosomada joylashgan birikkan holda irsiylanuvchi genlar yig'indisi
B) Bir belgining rivojlanishi bir qancha genlarning birgalikdagi ta'siriga bog'liq bo'lishligiga
C) Bir necha belgining birgalikda irsiylanishiga aytiladi
D) Ikkita belgini ta'min etuvchi genlar birikkan holda naslga o'tadi

10. Genogenez nima?
A) zigotaning onalik va otalik jinsiy hujayralaridan hosil bo'lishi;
B) zigotaning faqat onalik jinsiy hujayralaridan hosil bo'lishi
C) zigota o'z-o'zidan hosil bo'ladi;
D) zigotaning faqat otalik jinsiy bujayralaridan hosil bo'lishi;

11. Partenogenez nima?
A) zigotaning onalanmasdan hosil bo'lishi;
B) zigotaning onalik va otalik jinsiy hujayralarisiz hosil bo'lishi;
C) zigotaning otalanmasdan hosil bo'lishi;
D) zigotaning o'z-o'zidan hosil bo'lishi;

12. Birikkan holda irsiylanishni kashf etgan olimlar .....
A) Meller, Morgan, Nadson
B) Mendel, Morgan, Bridjes va Stertevan;
C) Uotson, Krik va Stertevan;
D) Morgan, Bridjes va Stertevan;

13. Birikish guruhi deb nimaga aytiladi?
A) Bitta xromosomada joylashgan birikkan holda irsiylanuvchi genlar yig'indisi
B) Bir belgining rivojlanishi bir qancha genlarning birgalikdagi ta'siriga bog'liq bo'lishligiga
C) Bir necha belgin'ing birgalikda irsiylanishiga aytiladi
D) Ikkita belgini ta'min etuvchi genlar birikkan holda naslga o'tadi

14.Birikish guruhlarini aniqlash uchun qanday chatishtirish o'tkaziladi?
A) Monoduragay chatishtirish o'tkaziladi
B) Taxliliy chatishtirish o'tkaziladi
C) Poliduragay chatishtirish o'tkaziladi
D) Triduragay chatishtirish o'tkaziladi

15 Organizmlarda birikish guruhlarining soni nima bilan belgilanadi?
A) Krossoverlarning umumiy soni bilan
B) Xromosomalarning umumiy soni bilan
C) xromosomalar yig'indisining gaploid soni bilan
D) Ikkinchi duragay avlodda hosil bo'lgan fenotipik sinflarning soni bilan

16. **Xromosomalarning genetik kartasi qanday tuziladi?**
A) Xromosomalarning tuzilishi mikroskopda o'rganiladi
B) xromosomalarda ketadigan o'zgarishlar o'rganiladi
C) xromosomalarda ketadigan krossingover xodisasi o'rganiladi
D) Birikish guruhlari aniqlanib, undagi genlarning joylashish tartibi aniqlanadi

17. Irsiyatning xromosoma nazariyasi kim tomonidan va qachon yaratilgan?
A) T.Morgan tomonidan 1911 yilda
B) G. de-Friz, K.Korrens, E.Chermaklar tomonidan 1900 yilda
C) G.Mendel tomonidan 1865 yilda
D) Ch. Darvin tomonidan 1859 yilda

18. Irsiyatning xromosomasi nazariyasda qanday xildagi irsiylanishlar farqlanadi?
A) Jins bilan va birikkan holda irsiylanishlar
B) To'liq birikkan holda irsiylanish;
C) To'liqsiz birikkan holda irsiylanish;
D) jins bilan birikkan holda irsiylanish

19. Jinsni belgilashning XO tipi qanday hayvonlarga tegishli?
A) Odamga, delfin va kitda
B) Ayrim hasharot turlarigan qandala va chigirtka
C) qushlarda va ayrim hasharot turlarida
D) Sut emizuvchilarda

20. Nima uchun tut ipak qurtining erkak jinslari urg'ochi jinslarga nisbatan sifatli ipak va ko'p miqdordagi tola beradi?
A) chunki jinsiy xromosomadagi W geniga bog'liq
B) chunki autosomadagi Y geniga bog'liq
C) chunki jinsiy xromosomadagi Z geniga bog'liq;
D) chunki autosomadagi A_1 geniga bog'liq

21. Drozofilla pashshasida qaysi belgi jins bilan birikkan holda irsiylanadi?
A) tana rangi (kulrang va qora)
B) qanotlari (uzun va kalta)
C) ko'z rangi (qizil va oq) va tana rangi (kulrang va qora)
D) ko'z rangi (qizil va oq)

22. Jinsni belgilashning ZW tipi qaysi hayvonlarga tegishli?
A) Qushlarda, sudralib yuruvchi, suvda va quruqlikda yashovchilarda, kapalak va ipak qurtida
B) Suvda va quruqlikda yashovchilarda, kapalak va ipak qurtida

C) Qushlarda, sudralib yuruvchi, suvda va quruqlikda yashovchilarda
D) Sut emizuvchilarda va suvda va quruqlikda yashovchilarda, kapalak va ipak qurtida

23. Nima uchun qizil ko'zli urg'ochi drozofilla pashshalari bilan oq ko'zli erkak pashshalarning chatishtirilishidan keyingi avlodi olingan duragay pashshalarning xammasi qizil ko'zli bo'ladi?
A) chunki belgini nazorat etuvchi gen Y xromosomada joylashgan;
B) chunki belgini nazorat etuvchi gen X xromosomada joylashgan;
C) chunki belgini nazorat etuvchi gen autosomada joylashgan;
D) chunki belgini nazorat etuvchi gen mustaqil irsiylanadi;

24. Nima uchun erkak jinsli mushuklar orasida toshbaqasimon rangli fenotipga ega bo'lganlari uchramaydi?
A) chunki belgini nazorat etuvchi gen Y xromosomada joylashgan;
B) chunki belgini nazorat etuvchi gen X xromosomada joylashgan;
C) chunki belgini nazorat etuvchi gen autosomada joylashgan;
D) chunki belgini nazorat etuvchi gen mustaqil irsiylanadi;

25. Nima sababdan urg'ochi jinsli mushuklar orasida toshbaqasimon rangli mushuklar uchraydi?
A) chunki belgini nazorat etuvchi gen Y xromosomada joylashgan;
B) chunki belgini nazorat etuvchi gen autosomada joylashgan;
C) chunki belgini nazorat etuvchi gen X xromosomada joylashgan;
D) chunki belgini nazorat etuvchi gen mustaqil irsiylanadi;

26. Geterozigota toshbaqasimon rangli mushuklarni qora rangli erkak mushuklar bilan yuzaga kelgan avlodidagi jinslar va jun rangi bo'yisa nisbat qanday bo'ladi?
A) 2:1; 1:1:1:1
B) 1:1; 2:1:1
C) 3:1; 2:1:0
D) 1:1; 3:1

27. Parranda jo'jalarning qaysi belgisiga ko'ra xo'roz yoki makyonligini aniqlash mumkin?
A) Jinsiy xromosomaga bog'liq holda qora yoki chipor rangli patiga ko'ra
B) Jinsiy xromosomaga bog'liq holda patlarining hurpaygan yoki silliqligiga ko'ra;
C) Autosom xromosomaga bog'liq holda qora yoki chipor rangli patiga ko'ra;
D) Autosom xromosomaga bog'liq holda patlarining hurpaygan yoki siliqligiga ko'ra;

28. Qanday holatlarda tabiatan yoki sun'iy ravishda jinslar nisbati o'zgarishi mumkin?
A) Qachonki urug'lanish jarayonida tuxum yoki urug' hujayra ishtirokisiz zigota hosil bo'lib, embrional rivojlanishdan yangi organizm hosil bo'lsa

B) Qachonki urug'lanish jarayonida tuxum hujayra ishtirokisiz zigota hosil bo'lib, embrional rivojlanishdan yangi organizm hosil bo'lsa;
C) Qachonki urug'lanish jarayonida urug' hujayra ishtirokisiz zigota hosil bo'lib, embrional rivojlanishdan yangi organizm hosil bo'lsa;
D) qachonki urug'lanish jarayonisiz zigota hosil bo'lib, embrional rivojlanishdan yangi organizm hosil bo'lsa

29. O'simliklarda jins belgilashning nechta tipi farqlanadi?
A) Uchta - ona (XX), ota (XY), ota (XX), ona (XY) va ota (ZZ), ona (ZW)
B) Ikkita - ona (XX), ota (XY) va aksincha ota (XX), ona (XY)
C) Ikkita - ona (XX), ota (XO) va aksincha ota (XX), ona (XO)
D) Uchta - ona (XX), ota (XY), ota (XX), ona (XY) va ota (XO), ona (XX)

30. Qaysi olim va qanday o'simlikda jins genetikasi o'rganilgan?
A) T.Morgan (1911) makkalo'hori
B) G.Mendel (1865) no'xat
C) K.Korrens (1928) yovvoyi qulupnay
D) Ch. Darvin tomonidan (1859) bangidevona

IV BOB. O'ZGARUVCHANLIK, MUTATSIYALAR VA POPULYATSION GENETIKA

1-§. Genetik materialning o'zgaruvchanligi. O'zgaruvchanlik va uning xillari

Irsiy va irsiy bo'lmagan o'zgaruvchanlik. O'zgaruvchanlik deb organizmlar belgi, xossa va xususiyatlarining tashqi va ichki omillar ta'sirida bir holatdan boshqa holatga, boshqacha aytganda, bir fenotipik ko'rinishdan boshqa bir fenotipik ko'rinishga o'tishiga aytiladi.

Irsiyat organizmlarga xos belgi va xususiyatlarning nasldan-naslga o'tishi va ma'lum bir tarixiy davr davomida saqlanib turishini ta'minlasa, o'zgaruvchanlik ana shu belgi va xususiyatlarning o'zgarishiga olib keladi, organizmlar olamida xilma-xillikni vujudga keltiradi. Bu tabiiy tanlanish va sun'iy tanlash uchun manba bo'lib xizmat qiladi. Shu tufayli irsiyat va o'zgaruvchanlik organizmlar evolyutsiyasini ta'min etuvchi omillar hisoblanadi.

O'zgaruvchanlik irsiylanish xarakteriga qarab irsiy va irsiy bo'lmagan o'zgaruvchanliklarga bo'linadi. Irsiy o'zgaruvchanlik deb organizm genetik materialining o'zgarish qobiliyatiga aytiladi. Irsiy bo'lmagan o'zgaruvchanlik esa ma'lum genotip zaminida organizmlarning tashqi muhit sharoitlarining ta'sirida reaksiya normasi doirasida bo'ladigan o'zgarishlaridir. Bunday o'zgaruvchanliklar organizmlarning individual rivojlanish davrida vujudga kelib, u naslga berilmaydi. Bunday o'zgarishlar modifikatsion o'zgaruvchanliklar deb ham ataladi. Ko'pchilik modifikatsion o'zgarishlar organizmlar uchun foydali bo'lib, uning o'zgargan muhit sharoitida yashab qolishiga moslashish imkonini beradi. Masalan, qorong'iroq sharoitlarda yashaydigan o'simliklarning barg plastinkalari kattalashgan bo'ladi va ular fotosintez aktivligini oshiradi. Mo'ynali hayvonlarda haroratning pasayishi tivitlarining qalinlashishiga olib keladi. Organizm reaksiya normasini, uning modifikatsion o'zgarishining chegarasini bilish inson uchun foydali bo'lgan o'simlik, hayvon va mikroorganizmlarning yangi formalarini yaratishda katta ahamiyat kasb etadi. Bunday o'zgaruvchanliklarning o'simlik va hayvonlarning mahsuldorligini oshirishda ahamiyatli bo'lgan nafaqat nav va zotlarning o'zlari, balki ularning imkoniyatlaridan maksimal foydalanishdagi ahamiyati katta. Modifikatsion o'zgaruvchanlik qonuniyatlarini bilish hozirgi vaqtda o'zining barcha sa'y-harakatlari odamzotning genetik imkoniyatini o'zgartirishga emas, balki uni saqlab turish, reaksiya normasi doirasida odam organizmining rivojlanishini ta'minlovchi meditsina uchun ham muhimdir.

Irsiy o'zgaruvchanlik, o'z navbatida, kombinativ, rekombinativ va mutatsion o'zgaruvchanliklarga bo'linadi. Kombinativ o'zgaruvchanlik bilan biz Mendel va uning izdoshlari tomonidan olib borilgan tadqiqotlarda tanishgan edik. Keskin farqlanuvchi belgilarga ega bo'lgan organizmlarni o'zaro chatishtirishdan olingan duragay avlodlarda allel va allel bo'lmagan genlarning

kombinatsiyalanishi hisobiga hosil bo‘ladigan o‘zgaruvchanlik – kombinativ o‘zgaruvchanlik deb ataladi.

Morgan va uning shogirdlari tomonidan amalga oshirilgan sitogenetik tadqiqotlar natijasida yaratilgan belgilarning to‘liq va to‘liqsiz birikkan holda irsiylanish qonunlaridan kelib chiqqan holda gomologik xromosomalar o‘rtasida ketadigan krossingoverlar natijasida birikkan genlarning o‘zaro ajralib yangi genotipda yig‘ilishi tufayli olingan o‘zgaruvchanlik – rekombinativ o‘zgaruvchanlik deb ataladi.

Mutatsion o‘zgaruvchanlik esa bevosita tashqi va ichki omillarning genotipga ta’sir qilishi natijasida vujudga keladi va organizmlarning hayotchanligiga hamda ularning jinsiy yoki jinssiz ko‘payishiga salbiy ta’sir etmasa, naslga beriladi.

Organizmlarning individual rivojlanishi davrida vujudga keladigan o‘zgarishlar ontogenetik o‘zgaruvchanlik deb ataladi.

Mutatsion nazariyaning yaratilishi va mutatsiyalarning klassifikatsiyasi.

Mutatsion o‘zgaruvchanlik irsiy o‘zgaruvchanlikning bir turi bo‘lib, kelib chiqish sabablari va tabiatiga ko‘ra boshqa irsiy o‘zgaruvchanliklardan farq qiladi. Biror belgining to‘satdan keskin o‘zgarishi, ya’ni bir ko‘rinishdan boshqa bir ko‘rinishga bo‘lgan irsiy o‘zgarishi fanda mutatsiya atamasi nomini olib, uni birinchi marta fanga gollandiyalik genetik olim X. De Friz olib kirdi. U *Oenothera* o‘simligining har xil turlarida o‘tkazgan tajribalariga asoslanib turib o‘zining mutatsion nazariyasini, aniqrog‘i, mutatsiya nazariyasini yaratdi. Bu nazariyaning asosiy mohiyati quyidagicha:

1. Mutatsiyalar to‘satdan paydo bo‘ladi.
2. Yangi mutatsiyalar turg‘un irsiylanadigan o‘zgaruvchanlik hisoblanadi.
3. Irsiy bo‘lmagan o‘zgarishlardan farqli o‘laroq, mutatsiyalar uzluksiz qatorlar hosil qilmaydi. Ular sifat o‘zgarishlar hisoblanadi.
4. Mutatsiyalar har xil yo‘nalishlarda ketadi.
5. Mutatsiyalar ham foydali, ham zararli bo‘lishi mumkin.
6. Mutatsiyalarni aniqlash ehtimolligi tadqiq qilinayotgan individlar soniga bog‘liq bo‘ladi.
7. O‘xshash mutatsiyalar bir necha marta paydo bo‘lishi mumkin.

Genetika fanining keyingi rivojlanishi shuni ko‘rsatdiki, X. De Frizning mutatsion nazariyasi umuman to‘g‘ri asoslangan bo‘lsa ham, lekin uning ayrim tomonlari evolyutsion nazariyaga qarama-qarshi edi. Uning fikricha, har qanday yangi mutatsiya yangi tur hosil bo‘lishining boshlanishi hisoblanadi. Bu bilan De Friz tabiatda yangi turlarning paydo bo‘lishida evolyutsiyaning bosh omili - tabiiy tanlanishning rolini inkor etadi. Qanday bo‘lganda ham uning sakrash yo‘li bilan bo‘ladigan irsiy o‘zgarishlar haqidagi fikrlari keyinchalik tajriba dalillari bilan o‘z tasdig‘ini topdi.

“Mutatsiya” tushunchasini belgilashning naqadar qiyinligini uning klassifikatsiyasi yaxshi ko‘rsatib beradi. Bunday klassifikatsiyaning bir nechta prinsiplari mavjud.

A. Genom o‘zgarishining xarakteri bo‘yicha:

1. Gen yoki nuqtaviy mutatsiyalar – genlarning o‘zgarishi.
2. Xromosoma mutatsiyalari yoki xromosomalar qayta tuzilishlari – xromosoma strukturasining o‘zgarishi.
3. Genom mutatsiyalari – xromosomalar sonining o‘zgarishi.
4. Sitoplazmatik mutatsiyalar – sitoplazmada joylashgan genlarda yuz beradigan o‘zgarishlar.

B. Geterozigotada namoyon bo‘lishi bo‘yicha:

1. Dominant mutatsiyalar.
2. Retsessiv mutatsiyalar.

C. Normadan chetga chiqish (yovvoyi tipga nisbatan):

1. To‘g‘ri mutatsiyalar.
2. Reversiyalar (teskari mutatsiyalar).

D. Mutatsiyalarni keltirib chiqaruvchi sabablarga bog‘liq holda:

1. Spontan (tabiiy) mutatsiyalar.
2. Indutsirlangan mutatsiyalar.

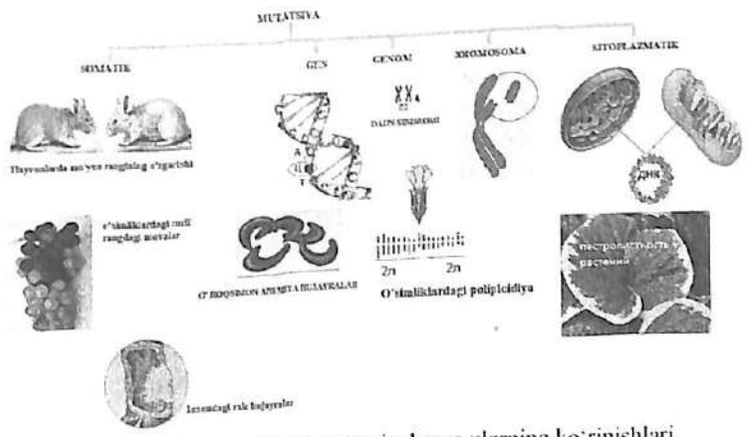
Yuqorida qayd etilgan mutatsiyalar klassifikatsiyasining to‘rtta (A,B,D,G) usuli yetarli darajada qat’iy xarakterga ega bo‘lib, universal ahamiyatga ega. Bundan tashqari, mutatsiyalar klassifikatsiyasiga xususiy yondashishlar ham mavjud.

E. Hujayrada joylashishi bo‘yicha:

1. Yadroli.
2. Sitoplazmatik (bunda yadroga aloqador bo‘lmagan genlar mutatsiyasi nazarda tutiladi).

F. Irsiylanish imkoniyatiga nisbatan:

1. Generativ - jinsiy hujayralarda yuz beradigan.
2. Somatik - somatik hujayralarda yuz beradigan.



45-rasm. Turli mutatsiyalar va ularning ko‘rinishlari

Nihoyat o'zgarayotgan belgiga bog'liq holda mutatsiyalarni klassifikatsiyalash kuzatiladi. Bunga letal, morfologik, biokimyoviy, organizm organlariga shikast yetkazuvchi omillarga nisbatan chidamlilik mutatsiyalari.

Shunday qilib, mutatsiyalar genetik materialning irsiylanadigan o'zgaruvchanligidir. Mutatsiyalar kelib chiqish sabablariga ko'ra tabiiy (spontan) va sun'iy (indutsirlangan) mutatsiyalarga bo'linadi.

Savollar:

1.Irsiy va irsiy bo'lmagan o'zgaruvchanlik, ularning nazariy va amaliy jihatlarini asoslang.

2.Mutatsion nazariyani yaratilishi va mutatsiyalarning klassifikatsiyasini asoslab bering.

2-§. Gen yoki nuqtaviy mutatsiyalar. Xromosoma va genom mutatsiyalari

Gen yoki nuqtaviy mutatsiyalar. Gen (nuqtaviy) mutatsiyalar barcha organik formalarga xos bo'lib, ular ayrim hujayralarda hosil bo'lib, ayrim olingan individlarda (mutantlarda) sakrash tarzida namoyon bo'ladi. Yovvoyi turlarga xos genlar odatda yovvoyi tipdagi genlar, agar u o'zgargan bo'lsa, unda mutant gen deb ataladi. Aslida ular o'rtasida hech qanday farq yo'q. Chunki yovvoyi tipdagi genlar ham bir vaqtida mutant bo'lgan va ular turning evolyutsiyasi davrida tabiiy tanlanishga uchragan va turlarning yashab qolishi uchun xizmat qilgan. Foydali mutant genlarni tabiatda ma'lum turlarning har bir individlarida uchratish mumkin bo'ladi, boshqacha aytganda, ularning har biri shu genning tashuvchisi hisoblanadi.

Ko'pchilik hollarda yangi hosil bo'lgan mutatsiyalar retsessiv holatda bo'ladilar. Bu turlarning mavjudligi uchun juda muhim, chunki ko'pchilik yangi paydo bo'layotgan mutatsiyalar genotipning bir butunlik tizimini buzib, unga zarar yetkazadilar. Ammo ularning retsessivlik xarakteri uzoq vaqt davomida tur individida geterozigota holatida unga zararsiz holda saqlanib kelgusida gomozigota holatga o'tgandagina fenotipda namoyon bo'lishiga imkon beradi. Gen allellarining retsessiv holatdan dominant holatga o'tishi kamroq amalga oshadiganday tuyuladi. Lekin bu hamisha shunday emas. Retsessiv allellarning dominant allelga mutatsiya berishi (a→A) teskari mutatsiya, dominant allelning retsessiv allelga mutatsiya berishi (A→a) to'g'ri mutatsiya deb ataladi. Teskari mutatsiya jarayoni gen reversiyasi deb ataladi. To'g'ri mutatsiyalar ko'proq retsessiv mutatsiyalar, teskari mutatsiyalar esa dominant mutatsiyalar deyiladi. Boshlang'ich gen yangi holatga oraliq bosqichlarsiz o'tadi. To'g'ri mutatsiyalarning kelib chiqish chastotasi har xil genlarda turlicha bo'lib, o'rtacha har 100 ming yoki 1 million genlarga bittadan beshtagacha mutatsiya to'g'ri keladi. Aynan bir xil mutatsiyaning o'zi har xil vaqtda vujudga kelishi mumkin. Bu genlarning bir yo'nalishda bir necha marta mutatsiya berishi demakdir.

Gen (nuqtaviy) mutatsiyalarni o'rganishda asosiy e'tibor DNK molekulasidagi juft nukleotidlar gallanishining o'zgarishiga qaratilgan bo'lishi kerak. Eng avvalo, nuqtaviy mutatsiyalarni hosil qiluvchi ayrim juft nukleotidlardagi o'zgarishlarga e'tibor qaratilishi kerak. Genetik materiallarning yanada yirikroq o'zgarishlari bilan keyingi mavzularda tanishamiz.

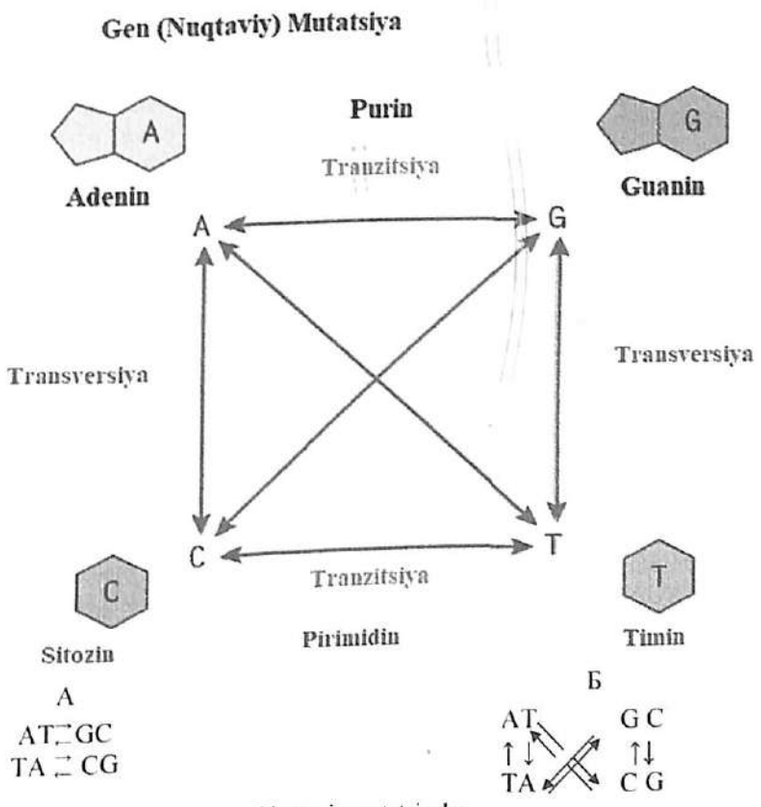
Nuqtaviy mutatsiyalar DNK dagi bir juft nukleotidlar (yoki RNK dagi nukleotid) ning o'zgarishidir (46-rasm). Bu tipdagi mutatsiyalar quyidagi guruhlarga bo'linadi.

a) tranzitsiyalar-oriyentir olishni o'zgartirmaydigan holdagi juft nukleotidlarning almashinishi (AT⊐GC): juftlik doirasida purin-pirimidin;

b) transversiya-oriyentir olishni o'zgartiradigan juft nukleotidlarning almashinishi (AT⊐SG, AT⊐TA, GC⊐CG)

c) ortiqcha nukleotidlarning qo'shilishi;

d) juft nukleotidlarning tushib qolishi.



46-rasm. Nuqtaviy mutatsiyalar.
A-tranzitsiya; B-transversiya.

Ko'p allellilik hodisasi. Hozirga qadar materialni bayon etishda gomologik xromosomalarning aynan bir xil lokuslari ikkita allelga: A va a, B va b, S va s ga ega deb keldik. Lekin ba'zi bir genning o'zi bir qancha holatlarga o'zgarishi mumkin ekan. Masalan, A geni a_1, a_2, a_3 ... a_n holatlarga mutatsiya berishi mumkin. Bitta genning bunday ko'p miqdorda mutatsiyaga uchrashi yoki ko'p miqdorda allellarga ega bo'lishi ko'p allellilik hodisasi deb ataladi. Bu hodisani chuqurroq o'rganish bunday allellar tizimidagi har bir allel mutatsiya yo'li bilan bevosita yovvoyi tip allelidan yoki bo'lmasa turkumdagi istalgan boshqa a'zodan kelib chiqqan bo'lishi mumkin (47-rasm).

47-rasm. Ko'p allellilik tizimining vujudga kelish sxemasi.
1-bir genning ikki alleli. 2-to'rtta alleldan iborat tizim; strelkalar mutatsiyalarning yo'nalishini ko'rsatadi.

Mutatsiya natijasida bitta gendan hosil bo'lgan allellar tizimining a'zolari Mendel qonunlariga bo'ysunadilar.

Ko'p allellilik hodisasiga misol qilib quyonlarda jun rangining irsiylanishi, odamlarda esa qon gruppalarining irsiylanishini ko'rsatish mumkin.

Xulosa: Demak, o'zgaruvchanlik ham irsiyat kabi genetika fanining negizini tashkil etgani holda,irsiy va irsiy bo'lmagan o'zgaruvchanliklarni farqlash, shunga ko'ra irsiy ahamiyatga ega bo'lgan o'zgaruvchanlik organizmlarning evolyutsion taraqqiyotida muhim ahamiyat kasb etishini takidlash lozim. Ro'y buruvchi mutatsiyalarni klassifikatsiyalash bilan birgalikda ularni ilmiy jihatdan hisobga olish,hozirda tirik organizmlarning seleksiyasida, biologik xilma-xillikni asoslashda, qolaversa insonlar salomatligi bilan bog'liq tibbiyotda muhim ahamiyatga ega. Hozirgi fundamental genetik tadqiqotlar doirasida yo'naltirilgan mutatsiyalarni olish asosida seleksion jarayonlarni jadallashtirish imkoniyatlari mavjud.

Xromosoma va genom mutatsiyalari. Genetik materialning yanada yirikroq o'zgarishlari xromosoma mutatsiyalari bilan bog'liq. Bunday mutatsiyalar xromosomalar qayta tuzilishlari yoki xromosoma aberratsiyalari deb ham ataladi. Xromosoma aberratsiyalari kariotip doirasida ya'ni xromosomalar soni o'zgarmagan holatda xromosomalar strukturalarini o'zgarishga olib keladilar. Bunday qayta tuzilishlarga bitta xromosoma yoxud gomologik bo'lmagan xromosomalarning qismlari jalb etilgan bo'ladi. Bu mezonga muvofiq xromosomalar ichidagi va xromosomalararo aberratsiyalar farqlantiriladi.

Xromosomalar ichida ketadigan mutatsiyalar quyidagi mutatsiya tiplariga bo'linadi:

- defishensi va deletsiya – xromosomalarda ma'lum qismining yetishmasligi;
- duplikatsiya – xromosomalar ma'lum qismining ikki martaga ortib yoki ko'payib qolishi;
- inversiya – xromosomalarda ma'lum qismining uzilib, 1800 daraja aylanib, yana o'z o'rniga joylashishi;
- insersiya – xromosomaning bir yoki bir necha genlarni o'z ichiga olgan kichik bir qismining o'zgarishi.

Quyida ana shu mutatsiya tiplarini ko'rib chiqamiz.

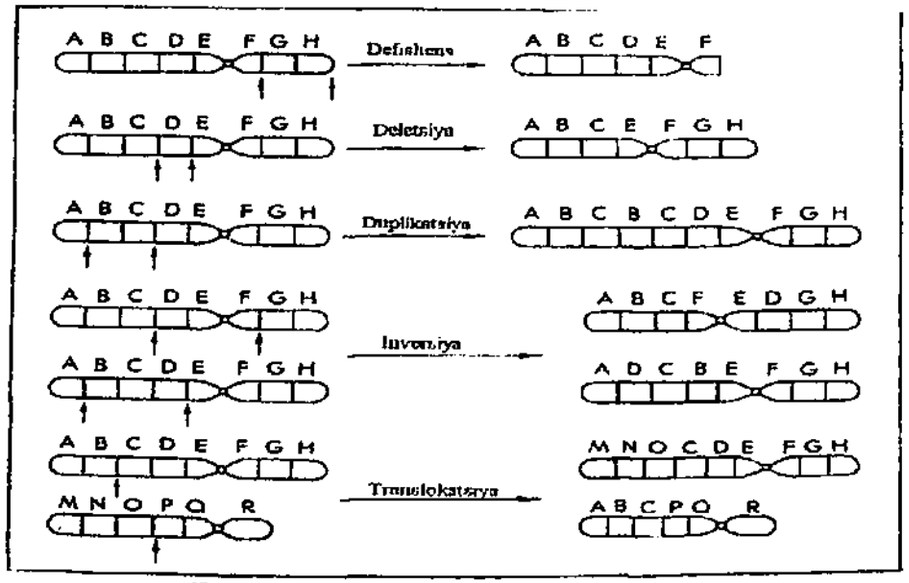
Defishensi va deletsiya. Xromosomalardagi yetishmovchilik xromosomaning har xil uzunlikdagi va har xil joylashgan qismlarini o'z ichiga olishi mumkin. Agarda uzilish xromosoma yelkalaridan birida sodir bo'lsa, bu yelka o'z qismini yo'qotib, kaltalashib qoladi. Agarda uzilish bir vaqtda xromosomaning har ikki yelkasida sodir bo'lsa, u holda xromosomaning har ikki uchi eliminatsiyaga uchrab o'zining ochiq uchlari bilan birlashib, mitozda halqasimon xromosomani hosil qiladi.

Shuningdek, yetishmovchilik xromosoma yelkachalaridan birida bir vaqtning o'zida uning ikki joyida bo'ladigan uzilish natijasida ham hosil bo'ladi. Uzilish joylari o'z uchlari bilan birlashadilar, xromosoma kaltalashib qoladi va bunda uning o'rta qismi eliminatsiyaga uchraydi, metafazada asentrik halqa shaklidagi xromosoma namoyon bo'ladi.

Xromosomalar yelkalari uchlarining uzilishidan hosil bo'ladigan mutatsiyalar defishensi deb ataladi. Xromosomaning o'rta qismida bo'ladigan uzilishlar bilan bog'liq mutatsiyalar deletsiya deb ataladi (48-rasm).

Kichik hajmdagi yetishmovchiliklar – defieshensi va deletsiyalar odatda gomozigota holatida saqlanadi va fenotipda yuzaga chiqadi. Xromosomadagi yirik yetishmovchiliklar ko'p hollarda letal effektga ega bo'ladi. Chunki, ular genotipdagi genlar balansini buzadi. Yirik yetishmovchiliklar faqat geterozigotali hollardagina hayotchan bo'lishlari mumkin.

Defishensi va deletsiya tipidagi mutatsiyalar xromosomalarning bir butunligining va genlar tartibining buzilishiga olib keladi va fenotipda turli o'zgarishlarga sababchi bo'ladi. Shu narsa aniqlanganki, defishensi va deletsiya tufayli hosil bo'lgan mutatsiyalar dominant mutatsiya kabi fenotipda namoyon bo'ladi.



48-rasm. Xromosomalar ichidagi qayta tuzilishlarning tiplari.

Shuni ta'kidlash kerakki, xromosomalardagi yetishmovchiliklar ko'pincha pleyotrop effekt namoyon qiladi. Defishensi va deletsiya tipidagi mutatsiya ko'pincha hayotchanlikning pasayishiga olib keladi.

Duplikatsiya. Xromosomalarda turli omillar ta'sirida ayrim qismlar ko'payib qolishi mumkin. Xromsomalar ichida ma'lum qismning aynan o'ziga o'xshash holda ko'payishi yoki ma'lum qismning takrorlanishi duplikatsiya deyiladi.

Xromosomalarda genlar ABS tartibda joylashgan deb faraz qilsak. u holda birorta genning, masalan, B genining duplikatsiyasini quyidagicha ABBS ko'rsatish mumkin.

Xromosomalarda ma'lum lokuslarning ko'payishi ikki marta emas, balki bir necha marta bo'lishi mumkin. Masalan, uch marta ko'paysa, ABBBS holati hosil bo'ladi.

Ko'pchilik hollarda xromosomalarning ikki, uch va undan ko'proq genlar joylashgan qismlari ABS ABS yoki ABS, ABS, ABS va hokazo tarzda ko'payib qolishi mumkin.

Duplikatsiyalar xromosomalar miqdorining genomdagi oshishi hisobiga ham vujudga kelishi mumkin. Buning natijasida xromosomalar miqdori qaysi xromosoma hisobiga oshgan bo'lsa, shu birikish guruhida joylashgan genlar duplikatsiyalangan hisoblanadi.

Shuni ta'kidlash kerakki, barcha tipdagi mutatsiyalar fenotipik o'zgarishlarga olib kelishi mumkin.

Inversiya. Ayrim xromosomalarda ma'lum qismlar ikki tomonidan uzilib, 1800 ga aylangan holda yana o'z o'rniga qaytadan o'rnashib qolishi mumkin.

Bunday mutatsiyalarni inversiya deb ataladi. Inversiya natijasida xromosomalarda genotip o'zgarmasa ham lekin ularda genlarning joylashish tartibi o'zgaradi. Masalan, ABSD tartibda joylashgan bo'lsa, inversiya natijasida ularning joylanish tartibi ASBD holatiga kelishi mumkin.

Insersiyalar. Xromosomalar ichida ma'lum bir kichik qismining o'rin almashinishlari sodir bo'lishi mumkin. Bunday o'zgarishlarni insersiyalar deb atash qabul qilingan. Insersiya natijasida birorta gen bitta xromosoma ichida bir joydan boshqa joyga ko'chib o'tishi mumkin. Bunday holda shu genning xususiyati saqlanishi yoki o'zgarishi mumkin. Bu gen qanday genlar bilan birikish guruhida joylashishiga bog'liq bo'ladi. Insersiya tipidagi mutatsiyalar genlarning birikish guruhidagi joylashish tartibini o'zgartirish bilan birga gomologik xromosomalar o'rtasida ketadigan genlar rekombinatsiyasini pasaytirishi mumkin.

Xromosomalararo qayta tuzilishlar bilan bog'liq mutatsiyalar. Turli xil qayta tuzilishlar faqat xromosomalararo ham ketishi mumkin. Bunday qayta tuzilishlarga nogomologik xromosomalarning ma'lum qismlarini almashib olishlarini yoki birorta xromosoma qismining uzilib boshqa bir xromosomaga ulanib qolishini aytish mumkin. Bunday qayta tuzilishlarni translokatsiya deb atash qabul qilingan. Translokatsiyalar natijasida birikish guruhlari o'zgaradi. Bunday mutatsiyalar natijasida organizmlarda turli irsiy o'zgarishlar vujudga keladi. Ko'pchilik hollarda translokatsiyalar tufayli meyozning kechishida xromosomalarning normal konyugatsiyasi buzilishi natijasida turli xil anomaliyalar sodir bo'ladi. Bunday anomaliyalar esa to'la yoki yarim pushtsizliklarga olib keladi. Bunday mutatsiyalar birinchi marta 1915-yilda Dj.Belling tomonidan aniqlangan. U dastlab yarim pushtsizlikni dukkakdoshlarda aniqlagan bo'lsa, keyinchalik (1925 y) bangi devona o'simligida aniqladi. 1926-yilda Shtern birinchi marta drozofilla pashshasida Y xromosoma ma'lum qismining X xromosomaga ulanib qolganligini, ya'ni o'ziga xos translokatsiyani aniqladi. Tez orada makkajo'xori o'simligining so'tasi va changining yarim pushtsizligi bo'yicha translokatsiya aniqlandi.

Shuni ta'kidlash kerakki, har qanday xromosomada qayta tuzilishlar ketishi uchun ikkita jarayon sodir bo'lishi kerak: 1) xromosomada ma'lum qismining uzilishi va 2) uzilgan qismining yana o'sha xromosomaga qayta birlashishi (xromosoma ichida qayta tuzilish) yoki boshqa bir xromosomaga ulanishi (xromosomalararo qayta tuzilish) yoki translokatsiya.

Aytaylik, A,B,S va D genlari bir juft xromosomada ABSD tartibda joylashgan, xromosomaning boshqa bir juftida esa EFGH joylashgan deylik. Bu holda nogomologik ikkita xromosomada bir vaqtniing o'zida uzilishlar sodir bo'lsa, ularning o'z o'rinlarini almashib qayta o'rnashishlari natijasida xromosomalarda quyidagi tuzilishlar sodir bo'ladi: ABGH / ABCD va EFCD / EFGH. Buning natijasida almashishlar teng yoki teng bo'lmasligi mumkin. Xromosomalarning bunday tartibda ma'lum qismlarini almashlab olishini retsiprok translokatsiya deb atash qabul qilingan.

Retsiprok translokatsiya natijasida ayrim hollarda bitta xromosoma ikkita sentromeraga ega bo'lib qolishi mumkin. Ikkinchi xromosoma esa sentomersiz qolib, hujayraning bo'linish davrida yo'qolib ketadi.

Shuni ta'kidlash kerakki, translokatsiyalar hamisha ham bir xilda pushtsizlikka olib kelmasliklari mumkin. Bu translokatsiyalarning hajmiga, qaysi xromosomalarda yuz berganliklariga va boshqa sabablarga bog'liq bo'ladi.

Translokatsiya hodisasi hayvonlarda ham uchrab turadi. Bu hodisani ayniqsa chigirtka va chayonlarda ko'p kuzatiladi. Ular o'simliklarda uchraydigan translokatsiyalardan deyarli farq qilmaydi.

Translokatsiya hodisasini o'rganish nazariy ahamiyatga ega bo'lish bilan birga amaliy ahamiyatga ham ega. Masalan, tut ipak qurtida tuxum qobig'ining rangini belgilovchi gen autosomadan jinsiy xromosomaga translokasiya yo'li bilan o'tkazilib, tuxum rangiga qarab, undan qaysi jinsga mansub lichinka chiqishini aniqlash mumkin.

Shunday qilib, biz translokatsiya yordamida hayvon va o'simliklarda birikish guruhlarini o'zimizga ma'qul tushadigan tartibda o'zgartirishimiz mumkin.

Genom mutatsiyalari - Poliploidiya. Organizm xromosomalari sonining o'zgarishi bilan shu organizm belgi va xossalarining o'zgarishiga olib keladigan mutatsiyalar-genom mutatsiyasi deb ataladi. Xromosoma soni, shakli va katta-kichikligi har bir turning sistematik belgilari hisoblanadi. Gaploid to'plam deb har bir gomologik xromosomadan bittadan o'tadigan xromosomalarning yig'indisiga aytiladi. Gaploid to'plamdagi genlarning yig'indisi genom deyiladi. gaploid to'plamdagi xromosomalar soni - asosiy son deb atalib "n" harfi bilan belgilanadi.

Mitoz va meyoz hujayra bo'linishining eng nozik mexanizmlari bo'lib avloddan-avlodga o'tadigan xromosomalar sonining doimiyligini ta'minlab turadilar. Ammo ayrim hollarda bu mexanizm buzilib hujayra qutblariga xromosomalarning teng bo'lmagan ajralishlari sodir bo'ladi. Bunday buzilishlar oqibatida o'zgargan sondagi xromosomalarga ega bo'lgan hujayralar paydo bo'ladi.

Hujayra normal bo'linishining buzilishiga olib keluvchi sabablar talaygina, lekin shulardan asosiylari birinchi navbatda hujayra axromatin apparatidagi, sentromera va sentriolalardagi nosozliklar hisoblanadi.

Xromosomalar sonining o'zgarishi butun bir gaploid to'plamlar yoki ayrim xromosomalar sonining ortishi yoki kamayishi hisobiga bo'lishi mumkin. Butun bir gaploid to'plamdagi xromosomalar sonining ko'payishidan hosil bo'lgan organizmlar poliploid organizmlar deb ataladi. Xromosomalar sonida bo'ladigan o'zgarishlar aneuploidiya yoki geteroploidiya deb ataladi.

Poliploidiya-genom mutatsiyalari tipiga kirib, gaploid to'plamli xromosomalar sonining ma'lum martaga ortishi bilan yuzaga keladi. Har xil sondagi gaploid xromosomalar to'plamiga ega hujayralar quyidagicha nomlanadi: 3n - triploid, 4n - tetraploid, 5n - pentaploid, 6n - geksaploid.

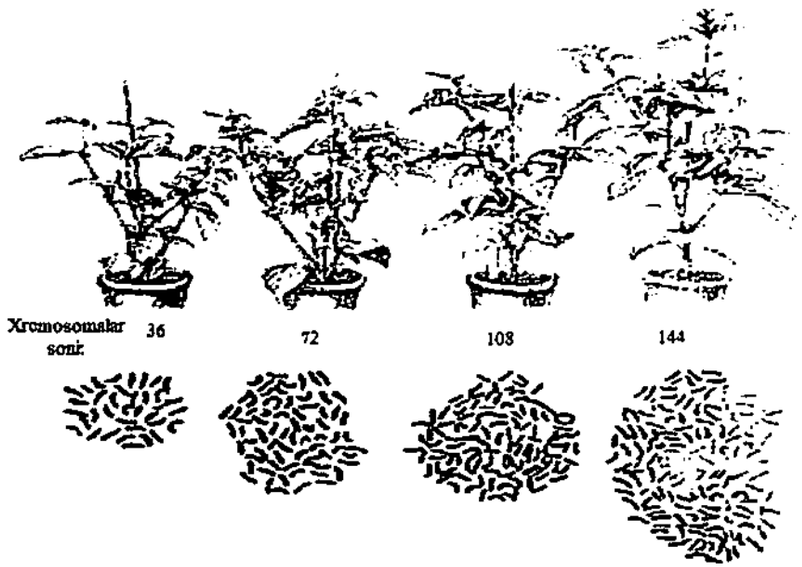
Poliploid hujayralardan rivojlangan organizmlar triploid, tetraploid, pentaploid va geksaploid organizmlar deyiladi.

Poliploidiya organizm belgilarining o'zgarishiga olib keladi, shu sababli u organizmlar evolyutsiyasi va seleksiyasida (ayniqsa o'simliklar) muhim o'zgaruvchanlik manbai hisoblanadi. Ko'pchilik o'simlik turlarining kelib chiqishi poliploidiya bilan bog'liq. Bu hodisa ko'proq yopiq urug'li o'simliklarda kuzatiladi.

Poliploid turlarning kelib chiqishi faqat tabiatdagina kuzatilmay, balki hozirgi davrda sun'iy ravishda ham olish mumkinligi isbotlangan. Sun'iy yo'l bilan poliploid o'simliklar olish mumkinligini birinchi marta 1916-yilda G.Vinkler tomonidan pomidor o'simligida isbotlandi. Shuni aytish kerakki, barcha yopiq urug'li o'simliklarga kiruvchi turlarning 1/3 qismi poliploid turlar ekanligi aniqlangan. Buni birgina bug'doyning har xil turlarining xromosoma sonlarini tahlil qilishning o'zigina, ularning kelib chiqishida poliploidiyaning roli qanchalik katta bo'lganligini ko'rsatadi.

Bug'doyning Triticum turkumi bir qancha turlardan tashkil topgan bo'lib, bu turlar xromosomalarining soni, belgi va xossalari bo'yicha uch guruhga bo'lingan. Birinchi guruhga somatik hujayralarida xromosomalar soni diploid (2n=14) bo'lgan bir donli T.*monococcum*, ikkinchi guruhga xromosomalar soni 28 ta bo'lgan qattiq bug'doy - T.*durum* va uchinchi guruhga 42 xromosomali yumshoq bug'doy - T.*aestivum* kiritilgan. Agarda bug'doyda asosiy son n=7 ga teng bo'lsa, u holda bir donli bug'doy turida hujayralar diploid holda 7x2=14 xromosomaga ega bo'ladi. Qattiq bug'doy-tetraploid 7x4=28, yumshoq bug'doy-geksaploid 7x6=42 xromosomaga ega bo'ladi. Shunday qilib, bug'doy o'simligi poliploid qator hosil qilib unga kiruvchi turlar o'simliklarida xromosomalar miqdori 14, 28, 42 sonlariga teng bo'lishi aniqlangan. Xuddi shunday poliploid qatorni suli (Avena) o'simligida va boshqa o'simliklarda ham uchratish mumkin. Ma'lum turkumlarga kiruvchi turlarda poliploid qatorlar xromosomalar sonining bir tekis karrali oshib borishi bilan belgilanadi, ya'ni yuqoridagi misoldagidek - 14, 28, 42 va hokazo. Atirgullar (*Rosacea*) turkumiga kiruvchi turlarda poliploid qatorni 14, 21, 28, 35, 42 va 56 xromosomali turlar tashkil etib, ularda asosiy xromosomalar soni 7 ga teng. Ituzum (*Solanum*) turkumida poliploid qatorni 12, 24, 36, 48, 60, 72, 96, 108, 144 xromosomali turlar tashkil etadi. Bu yerda xromosomalarning asosiy soni 12 ga teng. Faraz qilinishicha, ituzumdoshlarda asosiy xromosomalar soni 6 ta (6+6=12).

Gossypium turkumiga kiruvchi g'o'za turlari ikkita poliploid qatordan iborat. Diploid g'o'za turlari - 2n=26 (2x). Ularga madaniy diploid g'o'za turlaridan *Gossypium herbaceum* L. va *Gossypium arboreum* L. kiradi. Tetraploid g'o'za turlari - 2n=52 (4x). Ularga madaniy tetraploid turlar *Gossypium hirsutum* L. va *Gossypium barbadense* L. lar kiradi.



49-rasm. Ituzum (Solanum nigrum) da poliploid ko'rinishlari

Poliploid organizmlar kariotipidagi asosiy sondagi xromosomalarining martaga ortish yo'llariga qarab avtopoliploidiya va allopoliploidiyaga bo'linadi.

Bir turga oid genomning martaga ortishi hisobiga kelib chiqadigan poliploidiya avtopoliploidiya deb ataladi. Ulardan rivojlanadigan organizmlar avtopoliploid organizmlar deyiladi. Avtopoliploidlarning xromosomalar yig'indisi bir xil genomdan tashkil topganligi sababli xromosomalarining asosiy soni-gaploid (1x), diploid (2x), triploid (3x), tetraploid (4x) va hokazo sonlarga to'g'ri keladi. Avtopoliploidlar tabiiy sharoitda har xil yo'llar - jinsiy va jinssiz ko'payishi orqali hosil bo'ladilar. Avtopoliploidlar evolyutsion jarayonda turli xildagi mutatsiyalar va xromosomalarda ketadigan qayta tuzilishlar natijasida o'zgaradilar. Bu esa avtopoliploidlarning xilma-xillashishiga olib keladi.

Avtopoliploidlarda xromosomalar miqdori diploidlarga qaraganda ko'p bo'lganligi sababli meyoz jarayonining kechishi diploidlarnikidan farq qiladi. Diploid organizmlarda meyozning I profazasida bivalentlar normal ravishda hosil bo'lsa, avtopoliploidlarda esa bivalentlar bilan bir qatorda ularda barcha gomologik xromosomalar o'zaro konyugatsiyalanish imkoniyatiga ega bo'lgan trivalentlar, kvadrivalentlar, shuningdek, univalentlar hosil bo'ladi. Poliploidlik juda yuqori bo'lganda gomologik xromosomalarning konyugatsiyalanish imkoniyatining bo'lishligi polivalent va multivalentlarning hosil bo'lishiga olib keladi. Ma'lumki, diploid organizmlarda biror bir juft xromosoma qandaydir bir gen bo'yicha geterozigota (Aa) bo'lsa, u holda meyozda 1A : 1a nisbatda ikki xil gametalar hosil bo'ladi. Geterozigotali diploiddan kelib chiqqan AAaa avtotetraploidning reduksion bo'linish davrida gomologik xromosomalarining

qutblarga tarqalishi 2:2, 3:1, 1:3, 4:0, 0:4 kabi nisbatlarda bo'lishi mumkin. AAa va a, Aaa va A, shuningdek O ko'rinishda 3 ta, bitta xromosomali yoki xromosomasiz gametalarning nosog'lom hosil bo'lish holatlari kuzatiladi. Bu esa zigotalarning hayotchanligini pasaytiradi, poliploidlarning pushtliligini kamaytiradi.

Turlararo duragaylarda jamlangan har xil turlarga oid genomning martaga ortishi hisobiga hosil bo'ladigan poliploidiya allopoliploidiya deb ataladi. Har xil genomlarning qo'shilishidan hosil bo'lgan poliploidlarni 1927-yilda M.S.Navashin amfidiploid deb atashni taklif qildi. Masalan, A va B genomlarining qo'shilishidan hosil bo'lgan AABB poliploidni amfidiploid deb atagan. Allopoliploidlarni duragay poliploidlar deb ham atashadi. Bunday poliploidlar har xil turlarni chatishtirishda hosil bo'ladi. Masalan, har xil genomli tur va turkumlar chatishtirilganda uzoq duragay hosil bo'ladi. Javdar bilan bug'doy chatishtirilganda javdar va bug'doyning gaploid genomlari yig'ilgan javdar-bug'doy duragayi hosil bo'ladi. Allopoliploidlarda faqat xromosomalar yig'indisi farqlanmay, balki ular genetik tarkib jihatdan ham farq qiladilar.

Allopoliploidlarda meyozning o'ziga xos tomonlari. Ko'pchilik hollarda bir-biridan uzoqroq turlar (masalan, javdar va bug'doy, turp va karam va boshqalar chatishtirilganda) F1 o'simliklari pushtsiz bo'ladi. Buning sababini quyidagi misolda ko'rib chiqsa bo'ladi. Aytaylik, bug'doy T genomiga va javdar S genomiga ega deylik. Unday holda bug'doy va javdarning chatishidan hosil bo'lgan duragaylarning genomi ota-ona genomining yig'indisi TS ga ega bo'ladi. Xromosomalar soni ikki marta ko'paygan taqdirda TTSS amfidiploid, qaysiki aslida qo'sh diploid ya'ni allotetraploid hosil bo'ladi. Bu yerda zigota yettita javdar xromosomasiga va xuddi shuncha bug'doy xromosomasiga ega bo'ladi. Duragay o'simliklarning tana hujayralarida xromosomalarning umumiy soni 14 ta bo'ladi. Bunday o'simliklarda hujayralar o'z gomologlariga ega bo'lmaganliklari uchun meyozning profaza I da bug'doy va javdar xromosomalarining har biri o'zlarini univalent xromosomalar kabi tutishadi. Meyozda aytilgan duragayda 14 ta univalentlarni sanash mumkin. Anafazada bu xromosomalar juda tartibsiz tarzda qutblarga tarqala boshlaydi. Natijada har xil sondagi 0 dan 14 tagacha xromosomaga ega bo'lgan gametalar hosil bo'ladi. Bunday duragaylarda gametalarning rivojlanishi normal kechmaydi, oqibatda ular pushtsiz bo'ladilar. Ayrim hollardagina xromosomalar gomologiyasi sodir bo'lsa, qisman o'simliklar pushtli bo'lishi mumkin.

Mahsuldor allopoliploidlar olish. Amfiploidlar olish, duragaylash va duragaylarda xromosomalar sonini ikki marta ko'paytirish yo'li bilan yangi konstant formalarni olish imkonini berdi. Allopoliploidlar, jumladan, amfidiploidlar olishda va ulardan foydalanish sohasida genetik olimlardan G.D.Karpechenko, M.S.Navashin va B.L.Astaurovlarning xizmatlari katta. G.D.Karpechenko va M.S.Navashin birinchi marta o'simliklarda amfidiploidlar

olgan bo'lsa, B.L.Astaurov tut ipak qurtining (*Bombyx mori* x *Bombyx mandarina*) turlarini chatishtirish orqali ana shunday amfidiploidlarni oldi.

Yangi formalarni olishning klassik misollaridan biri bu G.D.Karpechenko tomonidan XX asrning 20-yillar boshlarida turpni (*Raphanus sativus*) karam (*Brassica oleracea*) bilan chatishtirish orqali olingan turkumlararo mahsuldor duragaylarning olinishi hisoblanadi. Bu har ikki tur 18ta diploid sondagi xromosomalarga ega. Turp karam bilan chatishtirilganda juda kuchli rivojlangan duragay o'simlik olingan. Bu o'simlik hujayralari boshlang'ich o'simliklar kabi diploid to'plamdan iborat 18 ta xromosomaga ega bo'lgan. Ularning 9 tasi turp R.sativus va 9 tasi karam B.oleracea ning xromosomasi bo'lgan. Duragay o'simlik qiyg'os gullagan bo'lsa ham, urug' tugmagan, chunki meyoz noto'g'ri kechgan. Bu duragay o'simliklardan hosil bo'lgan gametalar turli sondagi (0 dan 18 tagacha) xromosomalarga ega bo'lgan va ular hayotchan bo'lmagan. Ammo ayrim erkak va urg'ochi jinsiy hujayralar har ikki turga xos xromosomalarning 9R+9B to'plamiga ega bo'lgan. Bunday diploid jinsiy hujayralarning o'zaro qo'shilishidan urug' hosil bo'lgan va ulardan turkumlararo mahsuldor (9R+9R)+(9B+9B) allotetraploid o'simliklar hosil bo'lgan. Bunday o'simlik har ikki turning belgilarini o'zida mujassamlashtirgan holda turg'un va mahsuldor bo'lgan, uning somatik hujayralarida 36 tadan xromosomalar bo'lib, uning 18 tasi turpga va 18 tasi karamga tegishli bo'lgan. Ikkita tur genomlarining qo'shilishidan hosil bo'lgan bu yangi o'simlik turpkaram (*Raphanobrassica*) duragayi deb ataldi. Turp karam duragay o'simligi va uning dukkagi. Bu o'simlikda dukkak ko'rinishi kombinirlangan holatda, ya'ni dukkak mevaning yuqori qismi turp va pastki asos qismi esa karam dukkagiga o'xshash bo'lgan.

Turp karam duragay o'simligida gametogenez jarayonida ba'zan turli xildagi gametalar - diploid (9R+9B), tetraploid (18R+18B) kabi gametalar hosil bo'ladi. Bunday gametalar boshlang'ich formalar birining normal gametasi bilan qo'shilsa yoki turpkaram tetraploid gametalari bilan qo'shilsa, somatik hujayralarida har xil xromosomalar to'plami bo'lgan formalar hosil bo'ladi (9R+9R)+(9B+9B) - tetraploidlar, (18R+18B)+9R - pentaploidlar, (18R+18B)+(18R+18B) - oktaploidlar.

Bug'doy, g'o'za, ko'pgina mevali daraxtlar ayrim turlarining shunday yo'l bilan kelib chiqqanligi aniqlangan. Quyida shular ustida to'xtalib o'tamiz. O'simliklarning allopoliploid turlari beqiyos boy irsiy axborotga ega bo'ladi. Chunki ularning genotipidagi genlar soni va ular funksiyasining har xilligi quyidagi ikkita muhim bosqichda amalga oshiriladigan genetik va sitogenetik tadbirlar natijasida ko'payadi, boyiydi:

1) O'zaro genetik uzoq bo'lgan o'simlik turlarini o'zaro chatishtirib olingan duragayda ota-ona turlari genotipidagi genlar birlashib F_1 genotipi boy genetik axborotga ega bo'ladi;

2) Turlararo duragaylash natijasida olingan F_1 avlodi naslsiz bo'ladi. Ularning xromosomalar soni allopoliploidiya metodi bilan ikki hissa ko'paytirilib allopoliploid o'simliklar olinadi. Bunday o'simliklarda nasl berish

qobiliyati tiklanadi, hayotchanlik, mahsuldorlik va har qanday sharoitga moslanish xususiyatlari namoyon bo'ladi.

Shunday qilib, jamlangan ota-ona turlarining genetik axboroti allopoliploidiya natijasida ikki hissa ko'payadi. Oqibatda ular boyitilgan irsiyatga ega bo'ladilar. Shuning uchun allopoliploidiya duragaylardagi geterozis hodisasini ularning avlodlariaro saqlab qolishning muhim genetik metodidir.

Madaniy o'simliklarda allopoliploidiyaning qanchalik muhim o'rin egallaganini bug'doy (*Triticum* L.) va g'o'za (*Gossypium* L.) turkumlaridagi turlar ichidagi poliploid qatorlar va ularning kelib chiqishidagi genetik va sitogenetik jarayonlari bilan tanishamiz.

Triticum L. turkumidagi turlar orasida quyidagi poliploid qator borligi aniqlandi:

1) Diploid tur - *Triticum monococcum* 2n=14 (2x), genom AA.

2) Tetraploid tur - *Triticum durum* 2n=28 (4x), genom AABB.

3) Geksaploid tur - *Triticum aestivum* 2n=42 (6x), genom AABBDD.

Triticum turkumidagi poliploid qatorni tashkil etuvchi turlarning kelib chiqishining genetik va sitogenetik asosini quyidagi sxemada keltiramiz:

I. Allotetraploid tur - *Triticum durum* ning kelib chiqish sxemasi:

1. Turlararo duragaylash metodi

♀ *Triticum monococcum* x ♂ *Aegilops speltoides*

2n=14 (2x)	2n=14 (2x)
genom AA	genom BB

↓

F_1 2n=14 (7A+7B) o'simliklar pushtsiz

2. F_1 o'simliklarida allopoliploid metodini qo'llab xromosomalar soni ikki hissa ko'paytiriladi. Bu sitogenetik jarayon natijasida olingan F_1 o'simliklarining xromosomalar soni ikki hissa ko'payib ularning gomologikligi va avlod qoldirish qobiliyati tiklanadi. Buning natijasida hosil bo'lgan *Triticum durum* genom gruppalari va kariotipi bo'yicha quyidagi holatga keladi: *Triticum durum* 2n=28 (4x), genom AABB.

II. Allogeksaploid tur - *Triticum aestivum* ning kelib chiqish sxemasi:

1. Turlararo duragaylash metodi

♀ *Triticum durum* x ♂ *Aegilops squarrosa*

2n=28 (4x)	2n=14 (2x)
genom AABB	genom DD

↓

F_1 2n=21 (7A+7B+7D) o'simliklar pushtsiz

2. F_1 o'simliklarida allopoliploid metodini qo'llab xromosomalar soni ikki hissa ko'paytiriladi. Oqibatda ularda xromosomalarning gomologikligi va avlod qoldirish qobiliyati tiklanadi. Buning natijasida hosil bo'lgan *Triticum aestivum*

genom gruppalari va kariotipi bo'yicha quyidagi holatga keladi: Triticum aestivum 2n=42 (6x), genom AABBDD.

Bug'doyning bu turiga mansub navlar eng yuqori hosildorlikka ega bo'lib, yuqori sifatli mahsulot beradi. Shuning uchun ular dunyo donchiligining asosiy maydonlarini egallaydi.

Dunyo dehqonchiligida yetakchi o'rinni egallab turgan allopoliploid madaniy o'simliklar qatoriga g'o'za o'simligi turkumining (*Gossypium* L.) turlari ham kiradi. Bu g'o'za turlarida quyidagi 2 ta poliploid qator mavjud: 1) diploid turlar 2n=26 (2x). Ular jumlasiga aksariyat yovvoyi va madaniy g'o'za turlari kiradi. Masalan, diploid madaniy turlar qatoriga *Gossypium herbaceum* va *Gossypium arboreum* kiradi. 2) allotetraploid g'o'za turlari guruhiga *Gossypium hirsutum* va *Gossypium barbadense* turlari kiradi. Ularning navlari dunyo paxtachilik maydonining asosiy qismini egallaydi. Ularning kariotipi va genom guruhi quyidagicha 2n=52 (4x), genom AADD. G'o'zada allotetraploid turlar kelib chiqishining genetik va sitogenetik asoslarining sxemasi quyidagicha:

1) Turlararo duragaylash metodi

♀ *G.herbaceum var.africanum* x ♂ *G.raimondii*

2n=26 (2x), genom AA 2n=26 (2x), genom DD

↓

F_1 2n=26 (13A+13D) o'simliklar pushtsiz

2) F_1 o'simligida allopoliploid metodini qo'llab xromosomalar soni ikki hissa ko'paytiriladi. Oqibatda ularda xromosomalarning gomologikligi va avlod qoldirish qobiliyati tiklanadi. Buning natijasida hosil bo'lgan *G.hirsutum* va *G.barbadense* turlari allotetraploid holatga kelib pushtliligi tiklanib quyidagi kariotip va genom gruppalari bilan xarakterlanadi: 2n=52 (4x), genom AADD. G'o'zaning bu turlariga mansub navlari dunyo paxtachiligining asosiy maydonini egallaydi.

Hayvonlarda poliploidiya

Ma'lumki, poliploidiya hodisasi o'simliklar dunyosida ko'proq kuzatiladi. Buning asosiy sabablari quyidagilar hisoblanadi. O'simliklarda haddan tashqari germafroditizm keng tarqalgan, ya'ni juda ko'p o'simliklar o'z changlari bilan changlanadi. Ularda partenogenez va vegetativ yo'l bilan ko'payish ham ko'p uchraydi. Bularning hammasi o'simliklarda poliploidlarning hosil bo'lishiga olib keladi.

Poliploid hujayralarning, umuman poliploidlarning kam uchrashi ko'proq ayrim jinsli organizmlarda kuzatiladi. Buning asosiy sabablaridan biri organizmlarning bir jinsga taalluqli gomogametali, ikkinchisi esa geterogametali bo'lishi bilan bog'liq deyish mumkin. Shu narsa aniqlanganki, ayrim jinsli hayvonlarda poliploidiya juda kam uchraydi yoki butunlay uchramaydi. Partenogenez yo'li bilan ham ko'payuvchi hayvonlarda esa poliploidlarning hosil bo'lishi deyarli o'simliklardagidek kechadi.

Hayvonlarda poliploid qatorlar juda kam uchraydi. Ayrim hayvon turlaridagina, masalan, askaridalarda, yer (tuproq) chuvalchanglarida, suvda ham quruqlikda yashovchilarda va ba'zi bir hayvonlarda poliploid qatorlar aniqlangan. Tuproq chuvalchangining asosiy xromosomalar soni 11, 16, 17, 18 va 19 bo'lgan turlari aniqlangan. Bunday poliploidlarning hammasi asosan partenogenetik yo'l bilan ko'payadi. Tuproq chuvalchangining poliploidlari odatda o'zlarining yaqin qarindoshlari bo'lgan diploid turlariga qaraganda ancha yirik bo'ladi. Urug'lanmagan tuxum hujayralarining partenogenetik yo'l bilan rivojlanishi qushlarda tez-tez uchraydigan hodisalardan hisoblanadi. Kurkalarning shunday liniyalari aniqlanganki, hatto ayrim hollarda tuxumlarni ochirishdan oldin issiqxonalarga qo'ymasdanoq ularda partenogenetik rivojlanish boshlangan bo'ladi. Bunday liniyalarda hatto 80% tuxum disklari diploid, ba'zan esa gaploid holda ham bo'ladi.

Tut ipak qurtida avtotetraploidli Bombyx mori turining urg'ochilari pushtli, erkaklari esa pushtsiz bo'ladi. Bunga sabab tut ipak qurtining erkaklari gomogametali va urg'ochilari geterogametali bo'lib, erkaklarida meyozning profaza I da polivalentlar hosil bo'lishi va shu sababli aneu-ploid sondagi xromosomalar to'plamiga ega gametalar hosil bo'ladi. Geterogametali urg'ochilarida esa polivalentlar hosil bo'lmaydi, hosil bo'lganda ham ularda krossingover ketmaganligi uchun xromosomalarning takomillanishiga xalaqit berishmaydi. Natijada meyoz ularda normal kechadi.

Sut emizuvchi hayvonlarda, masalan, sichqon va quyonlarda harorat ta'sirida poliploidlar olish mumkinligi isbotlangan. Sichqon yoki quyonning tuxum hujayrasiga issiq yoki sovuq harorat ta'sir ettirilganda tuxum hujayralari diploid holatga kelib qoladi. Bunday diploid xromosoma to'plamiga ega tuxum hujayralari yadrosi otalik gaploid yadrosi bilan sun'iy sharoitda qo'shilganda triploid zigota (meyotik poliploidiya) hosil bo'ladi. Bunday triploidlarning hosil bo'lish mexanizmi hasharotlar, sut emizuvchilar va suvda ham quruqlikda yashovchi hayvonlar uchun umumiy hisoblanadi.

Shunday qilib, triploidlarning hosil bo'lishini quyidagilarga bo'lish mumkin:

1) Poliandriya, ikkita spermaning tuxum hujayraning gaploid yadrosi bilan qo'shilishi:

2) Poligamiya, bitta spermaning tuxum hujayradagi ikkita gaploid yadro bilan qo'shilishi;

3) Aneugamiya, bitta spermaning diploid yetishmagan tuxum hujayra bilan qo'shilishi.

Tovuqlarda tabiiy ravishda hosil bo'lgan autosomalar bo'yicha 3A+XX formula bilan belgilangan triploid tovuq olingan. Bu tovuq hayotchan bo'lib, uning o'ng gonadasi rudimentar holatda, chap gonadasi mozaik, ya'ni uning yarmi erkak gonadasi va yarmi urg'ochi jins gonadasi bo'lgan.

Sut emizuvchi hayvonlarda ham, masalan, kalamushlarda poliandriya va poligamiya natijasida triploidlar hosil bo'ladi. Kalamushlarda triploidlar 1,2-

3,2%, xuddi shunday chastotada sichqon va boshqa sut emizuvchi hayvonlarda kuzatilgan. Triploidiya hatto odamlarda ham uchrashi mumkinligi aniqlangan.

Yuqorida keltirilgan barcha misollar avtopoliploidiyaga tegishli bo'lib, hayvonlarda allopoliploidiya juda kam uchraydigan hodisa hisoblanadi. Allopoliploidlar olish mumkinligi B.L.Astaurov tomonidan birinchi marta tut ipak qurtining turlararo duragaylarida isbotlandi. Ma'lumki, tut ipak qurtining *Bombyx mori*, *B.mandarina* turlarida xromosomalar to'plami 2n=28 ga teng. Bu turlarni chatishtirishdan olingan duragaylarda allotetraploid olish uchun sun'iy partenogenezdan foydalanilgan. Dastlab *B.mori* turida avtopoliploidlar, ya'ni avtotetraploid - 4n va avtogeksaploid - 6n olingan bo'lib, ular urg'ochi jinsli va pushtli bo'lgan. Shundan keyin *B.mori* ning tetraploid urg'ochi kapalaklari *B.mandarina* turining diploid (2n) erkak kapalaklari bilan chatishtirilgan. Bunday chatishtirishdan olingan duragay avlodda 2n *B.mori*+1n *B.mandarina* allotriploid urg'ochi qurtlar olingan. Bunday qurtlar odatdagi sharoitda pushtsiz bo'lishgan, shuning uchun ularni partenogenez yo'li bilan ko'paytirishgan. Bunday holda partenogenetik allogeksaploidlar hosil bo'lgan. Ularda xromosomalar to'plami 4n *B.mori*+2n *B.mandarina* bo'lib, jins bo'yicha urg'ochi bo'lgan. Allogeksaploid urg'ochi kapalaklar diploid erkak kapalaklar bilan chatishtirilganda ularning avlodida har ikkala jinsga taalluqli xromosomalar to'plami ikki marta oshgan 2n *B.mori*+2n *B.mandarina* allotetraploid yoki amfidiploidlar olingan.

Shuni aytish kerakki, poliploidiya hayvonot dunyosida ko'p tarqalmagan bo'lsa ham, lekin tana hujayralarida yoki maxsus vazifalarni bajarishga moslashgan to'qimalarda poliploid hujayralarni ko'plab uchratish mumkin. Bunga muskul to'qimalari hujayralarini keltirish mumkin.

Gaploidiya. Tana hujayralari yoki jinsiy hujayralarda xromosomalar sonining ikki marta kamayishi (2n-n=n) gaploidiya deb ataladi. Gaploidiyada hujayralar har bir juft xromosomadan faqat bittasiga ega bo'ladi. Tana hujayralari xromosomalarning gaploid soniga ega bo'lgan bunday organizmlar gaploid organizmlar deb ataladi. Gaploidlar tabiatda bo'lishi yoki sun'iy ravishda olingan bo'lishi mumkin.

Organizmlarning jinsiy ko'payish vaqtlarida har bir turga xos bo'lgan bittadan xromosomalar to'plamiga ega bo'lgan ota-ona gametalari (hujayraning bunday holati gaploidli holat deyiladi) o'zaro qo'shilib zigota hosil bo'ladi. Zigotada xromosomalar to'plami ikkita (diploid holat) to'plamga ega bo'ladi. Keyinchalik organizm hayot siklining ma'lum bir bosqichida diploidlik holatdan gaploidlik holatga o'tish (meyoz jarayoni tufayli) ro'y beradi. Meyoz jarayonida hosil bo'lgan jinsiy hujayralar yana gaploidlik holatda bo'ladilar. Shu sababli har qanday turda xromosomalar avloddan-avlodga o'zgarmagan bir xil sonda o'tib boradi.

Urug'lanish jarayonida gametalarning o'zaro qo'shilishi va meyoz–jinsiy yo'l bilan ko'payadigan organizmlar hayot siklini ikki fazaga ajratuvchi hodisa hisoblanadi. Birinchi faza zigotalarning hosil bo'lishidan to meyozni o'z ichiga

oladigan davrgacha davom etib hayot siklining bu qism diplofaza deyiladi. Meyoz tugashi bilan boshlanib gameta yoki spora, gaploidli hujayra hosil bo'lgunga qadar bo'lgan davrni o'z ichiga oluvchi faza gaplofaza deb yuritiladi. Diplofaza va gaplofazaning davomiyligi evolyutsiyaning turli bosqichlarida turgan organizmlarda har xil. Buning sababi bu organizmlarda meyoz jarayonining ular hayot siklining turli davrlarida bo'lib o'tishligidir.

Ko'pchilik suv o'tlarida, ayrim zamburug'larda meyoz zigotalar hosil bo'lishi bilanoq yuz beradi. Faqat zigotagina diploidli, keyinchalik paydo bo'ladigan hujayralarning barchasi gaploidli bo'ladi.

Organik olam evolyutsiyasining keyingi bosqichlarida gaplofazaning progressiv qisqarishi tufayli diplofazaning nisbatan davomiyligi vujudga keldi. O'simliklarning hayotiy siklida gaploidli gametofit avlodining diploidli sporofit avlod bilan almashina borishi yuzaga keldi. Meyoz tufayli vujudga keladigan gaploidli sporalardan yangi gametofit avlod beruvchi organizmlar paydo bo'la boshladi.

Moxlarga kelgan vaqtda sporofit hali gametofitga nisbatan kam davrni egallagan, gametofit hayot siklining asosiy qismini tashkil etgan davr edi. Paporotniklarga kelib gametofit avlod kuchli qisqargan, diploid sporofitli avlod hayot siklning asosiy qismini egallashga ulgurgan edi.

Gulli o'simliklarga kelgan vaqtda gaplofaza yanada qisqarishga uchra-gan va u faqat gaploidli embrion xaltachalari va chang nayidagina saqlanib qolgan va o'simliklarning deyarli butun hayotiy sikli diploidli sporofit holatida yuz beradi. Barcha hayvonlarda (ayrim eng sodda hayvonlar bundan mustasno), shu jumladan odamlarda gaplofaza minimum qisqargan darajaga keltirilgan. Meyoz hayotiy siklning ancha kech davriga surilgan.

Dastlab yuksak o'simliklarda gaploidiya 1921-yilda bangidevona o'simligida aniqlangan bo'lsa, keyinchalik bug'doy, makkajo'xori va boshqa o'simliklarda topildi. Hozirgi davrda o'simliklarning ko'plab oilalariga, turkumlariga va turlariga mansub gaploid formalari ma'lum. Gaploid organizmlar o'ziga xos fenotipik ko'rinishga ega bo'lishadi. Ularda xromosomalar o'z gomologlariga ega bo'lmaganliklari uchun dominant belgilar bilan bir qatorda retsessiv belgilar ham fenotipda namoyon bo'ladi. Gaploidlar ko'pgina belgilari bo'yicha o'zlarining boshlang'ich diploid formalaridan unchalik farq qilishmasa-da, ularning organlari - barglari, mevalari, gullari va boshqalar maydaroq bo'ladi. Shuni aytish kerakki gaploidlar ko'pincha kam hayotchan bo'lishadi. Bu ayniqsa chetdan changlanuvchi o'simliklarda ko'proq kuzatiladi. O'z-o'zidan changlanuvchi o'simliklarda gaploidlar nisbatan hayotchan bo'lishadi. Bunga misol qilib tamaki va boshqa o'simliklarda olingan gaploid o'simliklarni olish mumkin. Yana shuni aytish mumkinki gaploidlarda hujayralar maydaroq bo'ladi. Bunga sabab genlar sonining kamayishi bo'lishi mumkin. Gaploidlar asosan pushtsiz bo'lishadi, chunki ularda gametalar to'la qonli hosil bo'lmaydi. Sababi meyozda xromosomalar o'z gomologlariga ega bo'lishmagani uchun xromosomalar kon'yugatsiyasi sodir bo'lmaydi va ular

hujayra qutblariga tasodifan tarqalishadi, natijada gametalar g'ayritabiiy hosil bo'ladi. Juda kam holatlardagina xromosomalar hujayraning bir qutbiga yetishi va natijada xromosomalarning gaploid soniga to'la ega bo'lgan normal gameta hosil bo'lishi mumkin. Bunday gametalarning o'z-o'zidan changlanuvchi o'simliklarda diploid urug'langan zigota hosil bo'lib, ulardan hamma xromosomalardagi genlar bo'yicha gomozigotalik hosil bo'ladi. Tana hujayralarida uchraydigan gaploidlarni diploid holatga keltirish yo'li bilan hamma belgi va xususiyatlari bo'yicha gomozigotalikka erishish mumkin. Bunday o'simliklarda ko'pincha fertillik (pushtlilik) tiklanadi. Bundan seleksiyada keng foydalanish mumkin.

Keyingi vaqtlarda gaploidiya genetik va seleksionerlarning diqqatini ko'proq tortmoqda. Bunga sabab gaploidlarda foydali genlarni ham, letal genlarni ham aniqlash ancha qulay hisoblanadi. Foydali genlarni genotipda to'plash va letal genlarni esa genotipdan chiqarib yuborish imkoniyatlari tug'iladi. Shu yo'l bilan esa seleksioner seleksion jarayonning muddatini qisqartirish va belgi va xususiyatlari bo'yicha bir xillashtirilgan yangi nav va hayvon zotlarini yaratish imkoniyatiga ega bo'ladi. Gaploidiya odatda murtakning partenogenetik yoki androgenetik yo'l bilan rivojlanish jarayonining natijasi hisoblanadi. Gaploidlar olishning bir qancha metodlari ma'lum. Bularga uzoq duragaylash, o'ldirilgan (rentgen nurlari yoki boshqa yo'l bilan) chang hujayrasi bilan changlatish, odatdagidan tashqari harorat ta'sir qilish kabilar.

M.F.Ternovskiy va uning shogirdlari tomonidan uzoq duragaylash yo'li bilan tamakining gaploidlari olingan. Rentgen nurini chang hujayralariga ta'sir ettirib, keyin changlatish yo'li bilan bir donli bug'doy, bangidevona, makkajo'xori, g'o'za va boshqa o'simliklarning gaploidlari olingan.

Geteroploidiya. Hujayrada xromosomalar miqdorining ayrim sonlarga o'zgarishi geteroploidiya yoki aneuploidiya deb ataladi. Ba'zan bunday o'zgarishni polisomiya deb ham yuritiladi. Xromosomalar miqdorining ayrim sonlarga o'zgarish hodisasini birinchi marta drozofilla pashshasida jins bilan birikkan holda irsiylanadigan belgilarni o'rganish natijasida oddiy genetik yo'l bilan birinchi marta K.Bridjes tomonidan aniqlangan. Jinsiy xromosomalar tuxum hujayrasida XX yoki 0 bo'lganda va ular X yoki Y xromosomali sperma bilan urug'langanda, XXX yoki X0 urg'ochi pashshalar va XXY va Y0 erkak pashshalar (Y0-erkak pashshalar o'lib ketadi) paydo bo'ladi. Bu natijalar sitologik yo'l bilan ham isbotlangan. Haqiqatan ham ayrim urg'ochi pashshalarning tana hujayralari sitologik tekshirib ko'rilganda ularning xromosomalar to'plamida bitta X xromosoma ortiq ekanligi, yoki X xromosomalar 3 ta - XXX ekanligi, XXY xromosomali hujayralarda X-xromosoma ortiqchaligi aniqlangan. X0 xromosomali urg'ochi pashshalarning hujayralarida Y xromosoma yetishmasligi aniqlangan.

Xromosomalar sonining hujayrada ayrim songa kam bo'lishi yoki ortiq bo'lishi mitoz jarayonida ayrim buzilishlar, ya'ni juft xromosomalarning qutblarga normal tarqalmasligi natijasida sodir bo'ladi. Bunday buzilishlar tana

hujayralarida ham, jinsiy hujayralarda ham ro'y berishi mumkin. Shuning uchun ham geteroploidiya mitotik va meyotik bo'lishi mumkin. Lekin gomologik xromosomalarning tarqalmasligi va bivalentlarning hosil bo'lishi meyozda ro'y berish ehtimolliklari ko'proq. Bivalentning bitta hujayraga tarqalishi mumkin, natijada ikkinchi hujayrada bu xromosoma yetishmaydi.

Bitta xromosomasi oshiq gameta normal gameta bilan qo'shilsa, zigotada bitta xromosoma ortiq bo'lib qoladi xromosomalar miqdori diploid to'plamda 2n+1 bo'ladi. Bitta xromosomasini yo'qotgan gameta normal gameta bilan qo'shilsa, xromosomalarning to'liq diploid to'plamiga ega bo'lmagan zigota hosil bo'ladi, xromosomalar miqdori diploid to'plamda 2n-1 bo'ladi.

Xromosomalar to'plami 2n+1 bo'lgan organizmlar trisomiklar deb, 2n-1 bo'lgan organizmlar esa monosomiklar deb ataladi. Kam hollarda xromosomalar to'plamida ikkita, uchta xromosoma ortiq bo'lishi mumkin. Agar xromosomalar to'plamida 2 ta xromosoma ortiq bo'lsa (2n+1+1) tetrasomik, 3 ta xromosoma ortiq bo'lsa (2n+1+1+1) pentasomik va hokazo deb ataladi. Ayrim hollarda xromosomalar to'plamida gomologik xromosomalardan bir jufti yetishmasligi (2n-2) mumkin. Bunday xromosomalar to'plamiga ega organizmlar nullisomiklar deb ataladi.

Geteroploidiyaning kashf qilinishi birinchi marta xromosomaning genotipdagi rolini aniqlash imkoniyatini berdi. Bitta yoki bir juft xromosomaning qo'shilib qolishi, aksincha tushib qolishi - yetishmasligi fenotipda katta o'zgarishlarning sodir bo'lishiga sabab bo'ladi. Shundoq ham ma'lumki, geteroploidiyada birinchi navbatda genlar muvozanati buziladi, natijada birinchi navbatda ular hayotchan bo'lmaydilar, yoki hayotchanliklari juda kam bo'ladilar.

Drozofilla pashshasining bitta xromosomasi kam bo'lgan formasi aniqlangan. Bu nuqtasimon shakldagi IV xromosoma. Aniqlangan pashshada ana shu nuqtasimon xromosomaning bittasi yetishmagan organizm gaplo - IV deb nomlangan. Bunday pashshaning xromosomalar to'plami hujayrada 2n–1 bo'lgan, ya'ni monosomik bo'lgan. Yetishmagan xromosomada joylashgan gen allellari o'zlarining dominant allellari yo'qligi uchun fenotipda namoyon bo'ladi. Bunday monosomik pashshada qator belgilar fenotipda yuzaga chiqadi. Masalan, pashsha tanasi kichraygan bo'lib, kam pushtli, morfologik belgilaridan qanotlari, ko'z shakli, muguzsimon tuklari va boshqa belgilari o'zgargan holatda bo'ladi. Aksincha, IV xromosomaning bittaga oshishi (2n+1) - triplo - IV ham jiddiy morfologik o'zgarishlarga sabab bo'ladi. Xromosomalar to'plamida IV xromosomaning bittasi yetishmasligi hayotchanlikka ta'sir qilmagan holda boshqa xromosomalar, masalan II va I, III xromosoma yetishmasa letal holat yuz beradi, ya'ni pashshalar halok bo'ladi. Bu xromosomalar genetik jihatdan bir xil mavqega ega emasliklarini ko'rsatadi.

Geteroploidiya hodisasi bangidevona (Datura stramonium) o'simligida xromosomalar to'plami 2n=24 ekanligi A.Bleksli va D.Belling tomonidan aniq ko'rsatib berilgan. Ular bu o'simlikda tajribalar o'tkazib, har bir juftga

xromosoma qo'shilganda, ya'ni har bir juft xromosoma bo'yicha geteroploidlar olinganda, ularda ma'lum belgilar bo'yicha, masalan, ko'saklarning hajmi kichrayishi, tuzilishining o'zgarishi yoki bir vaqtning o'zida bir qancha belgilari o'zgarishini ko'rsatib berishgan.

Xulosa: Geteroploidiya bug'doy, makkajo'xori, tamaki, g'o'za va boshqa o'simliklarda olingan. Geteroploidlar yoki aneuploidlar olish yo'li bilan har bir xromosomaning genetik tarkibini aniqlash mumkin. Xromosomalarda joylashgan genlar va ular ta'min etadigan belgilarni bilgan holda bir o'simlikning ma'lum xromosomasini boshqa bir o'simlik xromosomasi bilan almashtirish mumkin. Shu yo'l bilan hozirgi vaqtda bug'doy xromosomasi javdar xromosomasi bilan almashtirilgan. Geteroploidiyani o'rganish har bir xromosomaning va shuningdek genom evolyutsiyasini o'rganishga hamda madaniy o'simliklarning kelib chiqish sabablarini o'rganishga yordam beradi.

Spontan va indutsirlangan mutatsiyalar. Tabiiy (spontan) mutatsiyalar. Mutatsion o'zgaruvchanliklarni vujudga keltiruvchi omillarni mutagen omillar deyiladi. Bu omillar tabiatiga ko'ra fizik va kimyoviy mutagenlarga, ular tabiatda yoki sun'iy hosil qilinishiga qarab tabiiy va sun'iy mutagenlarga ajratiladi. Tabiatda hosil bo'ladigan mutagenlarni, masalan, tabiiy radiatsiya, turli xil zaharli kimyoviy moddalar va boshqalar tabiiy mutagenlar deb ataladi. Ular ta'sirida vujudga keladigan mutatsiyalarni esa tabiiy yoki spontan mutatsiyalar deb ataladi. Tabiiy mutatsiyalar tabiiy tanlanish uchun boshlang'ich material bo'lib xizmat qiladi.

Ko'pgina madaniy o'simliklarning, masalan, qo'qongul, shabbo'y, piongul, atirgul kabi o'simliklarning kelib chiqishida tabiiy mutatsiyalar boshlang'ich manba bo'lib xizmat qilgan. Zarang, makkajo'xori, qalampir, enotera kabi o'simliklarda tabiiy ravishda vujudga keladigan "ola-bula" - barg yuzasida yashil qismlar bilan birga sarg'ish qismlarning bo'lishi kabi mutatsiyalar kuzatilgan.

Tabiiy mutatsiyalar hayvonlarda ham uchraydi. Masalan, meva pashshasi-drozofillada tana rangiga, qanot shakliga, ko'z rangi va shakliga, tana shakliga va o'lchamiga, tuklarining shakli va o'lchamlariga oid mutatsiyalar shular jumlasidandir.

Tabiiy mutatsiyalarning takrorlanish soni yoki chastotasi. Shuni ta'kidlash kerakki, tabiiy sharoitda tabiiy mutatsiyalar juda kam uchraydigan hodisa hisoblanadi. Masalan, drozofillada 1:100000 chastotada white oq ko'zlilik mutatsiyasi hosil bo'lsa, bakteriyalarda bitta genning tabiiy mutatsiyasi 1:10000000 gametaga to'g'ri keladi. Odamlarda ayrim genlarning tabiiy ravishda hosil bo'lish mutatsiyalarining chastotasi o'rtacha 1:200000 ga to'g'ri keladi.

Tabiiy mutatsiyalarning ayrim organizmlarda bitta genga nisbatan hosil bo'lish chastotasi juda kamday ko'rinsa ham, lekin bitta organizmga xos genlarning umumiy soniga nisbatan va ularning ma'lum qismi zararli bo'lishligi ham hisobga olinsa, u holda ma'lum darajada ular tirik organizmlar uchun ancha

xavfli ekanligini anglash mumkin. Yana shuni ta'kidlash kerakki, hamma mutatsiyalarni, ayniqsa fiziologik va biokimyoviy mutatsiyalarni aniqlab bo'lavermaydi. Ko'pgina retsessiv mutatsiyalar yashirin holda naslga o'tganligi uchun genetik tahlil davomida drozofilla pashshasining juda kam miqdordagilarigina mutatsiyaga ega emasliklari aniqlangan.

Tabiiy mutatsiyalarning chastotasi organizmlarning genotipiga bog'liq bo'lish bilan birga hujayralarda boradigan fiziologik va biokimyoviy jarayonlarning qanday tarzda ketayotganligiga ham bog'liq. Undan tashqari bu jarayonlar ketish davomida ekologik muhitning organizmga qanday tarzda ta'sir etishiga ham ko'p tomonlama bog'liq ekanligi aniqlangan.

Mutatsiyalarning aksariyat turlari organizmlar uchun zararli bo'lsa ham ularning ayrimlari organizmlarda yangi foydali belgilarning hosil bo'lishiga olib keladi. Boshqacha aytganda, organizmlar evolyutsiyasining yagona boshlang'ich materialini beradi. Tabiiy tanlanish davrida ularning zararlilari eliminatsiya qilinib tashlanadi, foydalilari esa saqlanib boradi. Tabiiy mutatsiyaning kelib chiqishi mumkin bo'lgan sabablardan biri sifatida genotipda u yoki bu moddalarning biosintezlanishiga to'sqinlik qiluvchi mutatsiyalarning to'plana borishi, natijada oldin o'tgan organizmlarda haddan tashqari to'plangan bunday moddalar mutagenlik xossasiga ega bo'lgan bo'lishi mumkin.

Sun'iy (indutsirlangan) mutatsiyalar. XX asrning birinchi choragida genetiklar faqat tabiiy mutatsiyalarga asoslangan o'zgarishlar haqidagi ma'lumotlargagina ega edilar. Indutsirlangan mutagenez metodlari yaratilgandan keyingina tashqi omillarni organizmlarga ta'sir etkazib irsiy o'zgaruvchanlik chastotalarini oshirishga muvaffaq bo'lindi. Harorat, ultrabinafsha va rentgen nurlarining, kimyoviy moddalar va boshqa omillarning mutatsiyalar keltirib chiqarishligi isbotlandi.

Ionlovchi nurlanishning ta'siri. 1925-yilda rus olimlari G.A.Nadson va G.S.Filippovlar tuban zamburug'larga radiy nurlarini ta'sir etkazib irsiy formalar xilma-xilligini oshirishga muvaffaq bo'ldilar. 1927-yilda G.Myoller drozofilla pashshasida rentgen nurlarining ta'sirini o'rganib, bu pashshaning X-xromosomasiga tegishli bo'lgan retsessiv letal mutatsiyalarni hisobga olishning miqdoriy metodini ishlab chiqdi. Nurlantirish yo'li bilan mutatsiya keltirib chiqarishning chastotasini tabiiy chastotaga nisban 100 marta oshirish mumkinligi ko'rsatib berildi. Keyinchalik olimlardan L.Stadler, A.A.Sapegin va boshqalar yuksak o'simliklar - makkajo'xori, tamaki, arpa, bug'doyda radiatsiya ta'sirida mutatsiyalar olishlikka muvaffaq bo'ldilar.

Genetikaning yangi tarmog'i - radiatsion genetika vujudga keldi. Hozirgi vaqtda ionlovchi omillarning mutatsion jarayonga ta'sirini tadqiq qilishga katta e'tibor berilmoqda. Buning sababi ionlovchi nurlanishning oxirgi o'n yilliklarda inson hayotida muhim o'rin egallaganligidir. Ammo, radiatsiya fonining oshishi qanchalik og'ir oqibatlarga olib kelishi mumkinligi insoniyatni ogoh bo'lishga chorlaydi. Ionlovchi nurlanish dozasi (miqdori) ning juda oz miqdori ham mutatsiya chastotasini oshirib yuboradi. Juda ko'p sondagi mutatsiyalarning

aksariyati turli xil irsiy mayib-majruhlik va kasalliklarga olib keladi. Ularning avloddan-avlodga yig'ilib borishi insoniyat boshiga juda katta baxtsizliklar keltirishi mumkin. Shu sababli hozirgi zamon jamiyati oldida turgan muhim vazifa yashab turgan avlodlarning hayoti va sog'ligini saqlabgina qolish emas, balki kelgusi avlodni zararli mutatsiyalar yukidan himoya qilishdir.

Shu bilan birga ionlovchi nurlanish seleksiya va meditsinada mutatsion jarayonni o'rganishda keng ko'lamda qo'llanilmoqda.

Hujayralarni nurlantirishdan so'ng xilma-xil qaytariluvchi va qaytarilmas o'zgarishlar - gigant yadroli hujayralar hamda ko'p yadroli hujayralarning paydo bo'lishi, yadro bo'linishi vaqtida qutblilikning buzilishi, mitotik aktivlikning tormozlanishi, xromosomalarning bir-biriga yopishishi kabi holatlarga olib keladi. Nurlantirish ta'sirida mitozning normal bo'linishining buzilishi poliploid, gaploid yoki aneuploid hujayralarining vujudga kelishini ta'min etishi mumkin.

Ko'pchilik organizmlar uchun ultrabinafsha nurlar ham mutagenlik ta'siriga egadir. Ular barcha turdagi mutatsiyalarni keltirib chiqaradi. Eng muhimi ularda eng yuqori ta'sir effektivligining to'lqinlar uzunligining ma'lum bir spektri bilan bog'liqligidir. Bu ko'rsatgich 2500 A0 dan 2800 A0 gacha bo'lgan oraliqni tashkil etadi. Spektrning aynan shu qismida nuklein kislotalar ultrabinafasha nurlarini yutadi.

Kimyoviy moddalarning mutagenlik ta'siri. Organizmdagi mutatsion jarayonni o'rganish natijasida har qanday tashqi va ichki muhit omillarining mutatsiya keltirib chiqarishligini aniqlashga imkon berdi. Ko'pchilik kimyoviy moddalarning ham mutatsiya keltirib chiqarishligi isbotlandi. Kimyoviy mutagenez ham genetikaning alohida bir tarmog'iga aylandi. XX asrning 30-yillariga kelib drozofillada kimyoviy mutagenez kashf etildi. Dastlab V.V.Saharov (1932), so'ngra M.Ye.Lobashev va F.A.Smirnov (1934) ayrim birikmalarning (yod, uksus kislotasi, ammiak) X-xromosomada retsessiv letal mutatsiyalarni keltirib chiqarishlarini aniqladilar. 1939 yilda S.M.Gershenzon drozofillada ekzogen DNKning kuchli mutagenlik effektini aniqladi. 1946 yilda I.A.Rapoport kuchli kimyoviy mutagen - etileniminni, Sh.Auerbax va Dj.Robsonlar esa - azotli ipritni aniqladilar.

Kimyoviy mutagenlar o'zlarining effektlari bo'yicha juda xilma-xildir. Ularning ayrimlari o'zlarining ta'sir etish aktivligi, keltirib chiqaradigan mutatsiyalarining tiplari bo'yicha ionlovchi radiatsiyaning ta'siriga o'xshasa, boshqa kimyoviy mutagenning ta'sir doirasi ulardan keskin farq qiladi. Qator kimyoviy mutagenlarning (masalan etilenimin) erkak va urg'ochi jinsiy hujayralarga ta'sir etishda kelib chiqadigan mutatsiyalarning chastotasi mutagenlarning dozasiga bog'liq bo'ladi. Kimyoviy mutagenlar o'zgaruvchanlik ko'lamini kengaytirib, seleksiya uchun ahamiyatli bo'lgan yangi original o'zgarishlarni keltirib chiqaradi.

Kimyoviy mutagenez evolyutsion jarayonda qaror topgan seleksiya uchun to'sqinlik qiluvchi belgilar o'rtasidagi korrelyativ bog'liqlikni uzishga yordam beradi.

O'zbekistonda ham kimyoviy mutagenez yo'nalishida bir qator olimlarimiz - Ibragimov Sh.I., N.N.Nazirov, A.E.Egamberdiyev va boshqalar g'o'za va boshqa obyektlarda tadqiqot ishlarini olib borgan va bormoqdalar. Kimyoviy mutagenez yo'li bilan A.E.Egamberdiyev tomonidan g'o'zaning "Oktyabr 60" navi yaratildi.

Shunday qilib, kimyoviy mutagenezni o'rganishning oldida irsiyat va irsiy o'zgaruvchanlik hodisalarining sirlarini ochishdek katta vazifa turibdi.

Irsiy o'zgaruvchanlikda gomologik qatorlar qonuni. N.I.Vavilov turli sistematik guruhdagi o'simliklarda irsiy o'zgaruvchanlikni o'rganib gomologik qatorlar qonunini yaratdi. Bu qonun quyidagicha ta'riflanadi:

"Genetik kelib chiqishi yaqin bo'lgan turlar va turkumlar (avlodlar) irsiy o'zgaruvchanlikning o'xshash qatorlari bilan muntazam shunday tartiblanadilarki, bunda bir tur doirasida formalarning qatorlarini bilgan holda, boshqa turlar va turkumlarda ham analogik formalarning mavjudligini oldindan bilish mumkin". Umumiy tizimda turlar va turkumlarning genetik kelib chiqishi qanchalik yaqin bo'lsa, u holda ulardagi o'zgaruvchanlik qatorlari shunchalik to'liq o'xshash bo'ladi.

N.I.Vavilov o'zining gomologik qatorlar qonunini quyidagi formula bilan izohladi.

S_1 (a + b + v + g + d + ye + yo + j + z + i + y + k)
S_2 (a + b + v + g + … + ye + yo + … + z + i + y + …)
G_1S3 (a + b + … + g + d + … + yo + … + … + i + … + …)
S_4 (a + … + … + g + d + ye + yo + … + … + i + … + …)

Bunda, G_1 – (turkumni), S_1, S_2, S_3, S_4 kelib chiqishi yaqin qarindosh bo'lgan turlarni, a, b, v, g... - har xil belgilarni bildiradi. Bu qonunga muvofiq, bitta avlod (turkum yoki urug') ga kiruvchi yaqin qarindosh turlardan birida, masalan, S_1 turida barcha belgilar yaxshi o'rganilib aniqlangan bo'lsa, shu turkumning qolgan S_2, S_3 va S_4 turlari ham o'xshash belgilar qatorlari bilan xarakterlanadilar, qatorlardagi ayrim aniqlanmagan belgilar aniqlanib tasvirlanishlari kerak bo'ladi.

N.I.Vavilovning bu qonuni quyidagi jadvalda g'alladoshlar oilasi doirasida ayrim belgi va xossalar bo'yicha irsiy o'zgaruvchanlik gomologiyasi misolida keltirilgan. Hozirgi vaqtda shuni ishonch bilan aytish mumkinki, N.I.Vavilovning bu qonuniga asoslanib turib kelib chiqishi umumiy bo'lgan yaqin qarindosh turlarda o'xshash mutatsiyalarning kelib chiqishi aniq. Hatto hayvonlarning har xil sinflariga kiruvchi individlarida morfologik, fiziologik, ayniqsa, biokimyoviy belgilar va xossalar bo'yicha parallelizmni kuzatish mumkin (15-jadval). Masalan, umurtqali hayvonlar tipining har xil sinflarida o'xshash mutatsiyalarni uchratish mumkin: sut emizuvchilarda albinizm va junsizlik, qushlarda albinizm va patlarning yo'qligi, baliqlarda tangachalarning yo'qligi, yirik shoxli qoramollarda, qo'ylarda, itlarda, qushlarda kalta oyoqlilik.

Biokimyoviy belgilarning mutatsion o'zgaruvchanlikdagi gomologik qatorlari nafaqat yuksak organizmlarda, balki sodda organizmlar va mikroorganizmlarda ham uchraydi.

15-jadval

Gramineae oilasi turlarining nav (irq) doirasidagi o'zgaruvchanliklarining umumiy chizmasi (N.I.Vavilov bo'yicha)

O'simliklarning irsiy o'zgaruvchi belgilari			Javdar	Bug'doy	Arpa	Suli	Tariq	Qo'qonjo'xori	Makkajo'xori	Sholi	Bug'doyiq
To'pgul	Donning pardaliligi	Pardali	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		Pardasiz (yalang'och)	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Дон	Qiltiqlilik		+	+	+	+		+	+	+	+
		Qiltiqsiz	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Rangi	Oq	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		Qizil	+	+	+			+	+	+	+
		Yashil	+	+	+	+	+	+		+	+
		Qora	+	+	+			+	+	+	
		Binafsha (antotsian)	+	+	+				+	+	+
	Shakli	Dumaloq	+	+	+	+	+	+	+	+	
		Cho'zinchoq	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Konsistensiya	Oynasimon	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		Unli (kraxmalli)	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Biologik belgilari	Hayot tarzi	Kuzgi	+	+	+	+				+	
		Bahorgi	+	+	+	+	+	+	+	+	
	Ertapisharligi	Kechki	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		Erta	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Sovuqqa chidamliligi	Past	+	+	+	+	+	+	+	+	
		Yuqori	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Mineral o'g'itga talabchanligi	Yuqori	+	+	+	+			+		
		Pas	+	+	+	+			+		

Xulosa: Tabiatda onda-sonda ro'y beruvchi spontan mutatsiyalarni o'rganish natijasida irsiy o'zgaruvchanlikning ko'lami o'zgarishi va bu esa kelgusida evolyutsion jarayonga bevosita ta'sir qilishi mumkinligi olimlar tomonidan isbotlandi. Shuningdek,sun'iy tarzda chaqirilgan mutatsiyalar

hisobiga genetik-seleksion tadqiqotlarni keng yo'lga qo'yib yangi navlar,zotlar va mikroshtamplar seleksiyasida katta yutuqlarga erishilganligini guvohi bo'lish mumkin.N.I.Vavilovning qonuni genetik-seleksion tadqiqotlarda va evolyutsion rivojlanishni asoslashda keng imkoniyatlarni ochib berdi.

Savollar:

1. Gen yoki nuqtaviy mutatsiyalar, ularning mexanizmlari haqida nima bilasiz?
2. Xromosom mutatsiyalarining xillarini asoslang.
3. Genom mutatsiyalari-poliploidiya, genetik mexanizmlarini ochib bering.
4. Avtopoliploidiya va allopoliploidiya,ularning ahamiyatini tushuntirib bering.
5. Hayvonlarda poliploidiya va ulardan amaliy seleksiyada foyidalanishning ahamiyati.
6. Gaploidiya, geteroploidiya va ularning nazariy, amaliy ahamiyatlari.
7. Tabiiy yoki spontan mutatsiyalar va ularning takrorlanish chastotasini, asoslab bering.
8. Fizikaviy va kimyoviy omillar ta'sirida yuzaga keluvchi sun'iy mutatsiyalar, ulardan foyidalanishning ahamiyati.
9. N.I.Vavilovning Irsiy o'zgaruvchanlikning gomologik qatorlari qonuning nazariy va amaliy ahamiyatini asoslab bering.

3-§. Populyatsion genetika

Populyatsiyalarda genlar va genotiplar chastotasi. XIX asrning ikkinchi yarmiga kelib klassik solishtirma–anatomik, embriologik, biogeografik, paleontologik va boshqa metodlar yordami bilan yuqori sistematik taksonlarga kiruvchi organizm guruhlarining evolyutsiyasiga doir qonuniyatlar aniqlandi. Ammo evolyutsion jarayonning boshlang'ich bosqichlari – yangi turlarning kelib chiqishiga ta'sir ko'rsatuvchi evolyutsion jarayonning mexanizmi esa kam o'rganilganicha qoldi. Bu bobda evolyutsion jarayonning sodir bo'lishi uchun zaruriy shart bo'lgan elementar evolyutsion birlik – populyatsiya haqida batafsil ma'lumotlar beriladi.

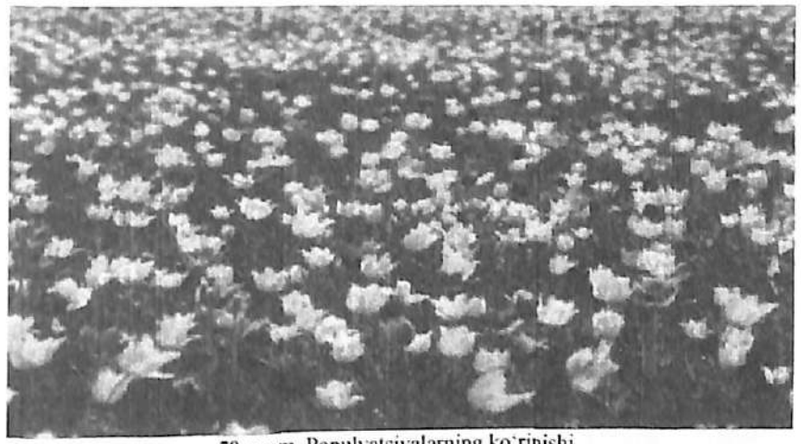
Genetika bir butun holda organizmlarning genetik konstitutsiyasini va irsiy axborotning avloddan-avlodga o'tkazishligining boshqarilish qonuniyatlarini o'rganadi. Populyatsion genetika umumiy genetikaning bir tarmog'i bo'lib organizmlar guruhlarida, ya'ni populyatsiyalarda namoyon bo'luvchi irsiy jarayonlarni o'rganadi. Populyatsion-genetik olimlar populyatsiyalarning genetik tuzilmasini va uning avlodlarda bo'lgan o'zgarishlarini tadqiq qiladilar. Qator avlodlar zaminida sodir bo'ladigan irsiy o'zgarishlar evolyutsion jarayonning asosida yotadi. Shu sababli populyatsion genetikaga ma'lum darajada evolyutsion genetika sifatida ham qarash mumkin. Shunday bo'lsa-da, genetikaning bu ikki tarmog'ini tabaqalash kerak bo'ladi. Populyatsion genetikaning predmeti konkret turlarning populyatsiyalari bo'lsa,

evolyutsion genetika esa bir turga yoxud har xil turlarga mansubligidan qat'i nazar har qanday populyatsiyalar bilan ish ko'radi. Masalaga bu xildagi yondashish evolyutsion genetikaning populyatsion genetikaga qaraganda umumiyroq fan ekanligini, populyatsiya genetikasini o'zining tarkibiy qismlaridan biri sifatida qarashlikni taqozo etadi.

Biologik tadqiqotlarning har qanday jabhasida (tarmog'ida) o'rganilayotgan materialni pirovard natijada endilikda bo'linmaydigan darajaga yetgan birliklarga ajratish talab etiladi. Genetikada bunday birlik bo'lib gen, sistematikada – tur, ekosistemani o'rganishda – biogeosenozlar hisoblanadi. Evolyutsion tadqiqotlarda bunday bo'linmas birlik bo'lib populyatsiya xizmat qiladi.

Tabiatdagi kuzatishlar hayvonlar, o'simliklar, mikroorganizmlar har qanday turining individlari tur areali doirasida notekis taqsimlanganini va ularning zichligi o'zgarib turishligini ko'rsatadi. Notekis taqsimlanish ikki xil – individlar guruhlarining «orolcha» shaklda, hamda individlarning «yig'ilgan» shaklda namoyon bo'lishi kuzatiladi. Individlarning zichligi yuqori bo'lgan yashash joylar individlar zichligi past bo'lgan joylar bilan gallanadilar. Har bir tur individlarining bu xildagi «zichlik markazlari»da yashab turgan qismiga populyatsiyalar deb qaraladi.

Populyatsiya deb uzoq muddat davomida tur arealining muayyan bir joyida yashaydigan, o'zaro erkin chatishib nasl beradigan, mustaqil genetik tizim hosil qiladigan, o'z-o'zini qayta tiklovchi individlar yig'indisiga aytiladi. Populyatsiyaga berilgan bu ta'rifdan shu narsa ayon bo'ladiki – populyatsiya bu katta sondagi avlodlar hayoti davomida ma'lum darajada o'ziga o'xshash individlar guruhidan ma'lum darajada alohidalangan, hammavaqt ham yetarli bo'lgan ko'p sonli individlar guruhidan iborat demakdir (50-rasm). Populyatsiya eng kichik elementar individlar guruhidan iborat bo'lib, ular uchun evolyutsiya xosdir. Nima uchun alohida olingan organizm yoki tur evolyutsiya jarayonining birligi bo'la olmaydi degan savol tug'iladi. Alohida olingan organizmning evolyutsion jarayon birligi bo'la olmasligining sababi shundaki, bu individning genotipi hayotining butun davomida o'zgarmas va uning hayot davomiyligi cheklangan (garchand bir xil organizmlar, masalan, sekvoyyalar bir necha ming yillar yashasa ham). Turlar esa yer yuzasida notekis tarqalgan bo'lib, ko'pincha territorial bo'lingan lokal populyatsiyalar shaklida hayot kechiradilar. Shu sababli, hamda juda ko'p sonliligi va geterogenligi (tur ichidagi o'zgaruvchanlik tufayli) uchun tur evolyutsiya jarayonining birligi bo'la olmaydi. Boshqa tomondan, populyatsiya avlodlarning uzilmas bir qatorini hosil qiladi. Bundan tashqari, populyatsiyaning genetik tuzilmasi avloddan-avlodga o'zgarishi, ya'ni evolyutsion rivojlanishi mumkin. Zamondagi populyatsiya mavjudligining uzluksizligi biologik irsiylanish mexanizmi bilan ta'minlanadi.



50-rasm. Populyatsiyalarning ko'rinishi

Evolyutsion jarayonni o'rganishda genofond haqidagi tasavvur katta ahamiyatga ega. Populyatsiyadagi barcha individlar genotiplarining yig'indisi genofond deb ataladi. Diploidli organizmlarda N sondagi individlarga ega bo'lgan populyatsiyaning genofondi diploidli (2N) genomdan iborat. Har bir genom ota-onalarning biridan olgan barcha genetik axborotni saqlaydi. Shunday qilib, N sondagi individlardan tashkil topgan populyatsiyaning genofondi har bir lokusda 2N bo'lgan genlarni va N juftli gomologik xromosomalarni o'z ichiga oladi. Jinsiy xromosomalar va jins bilan birikkan genlar bundan mustasno bo'lib har bir geterogamet organizmda 1ta ekzemplyardan uchraydi.

Populyatsiyaning genetik tuzilmasi. Har bir organizmda tur uchun xarakterli bo'lgan belgi va xususiyatlar bilan bir qatorda o'zining individual (shaxsiy) genetik xossalari ham bor. Evolyutsiya jarayonida shakllangan turning barcha genetik axboroti, ya'ni genlarning to'liq to'plami ushbu turning genofondi deyiladi. Tur o'z navbatida alohida populyatsiyalardan iborat. O'zgaruvchanlik, tabiiy tanlanish, irsiyat evolyutsiyaning uch asosiy omili bo'lib, ularning jamlangan ta'siri asosida yashash sharoiti ta'sirida populyatsiyalar tashkil topadi. Ularning shakllanishi turning konkret yashash sharoitlariga moslashuv uslubidir. Hayvon zotlari va o'simlik navlari ham populyatsiyalar hisoblanadi, lekin ular sun'iy tanlash yo'li bilan shakllangan. Populyatsiyalarning shakllanish jarayonlari va ularning dinamikasi mikroevolyutsiyani tashkil qiladi. Makroevolyutsion o'zgarishlar mikroevolyutsiyaning populyatsiyalarda sodir bo'layotgan jarayonlari asosida namoyon bo'ladi. Populyatsiyalarning genetik tuzilmasini o'rganishning boshlovchilari deb seleksionerlarni tan olish kerak, chunki nav va zotlarni yaratish uchun ular nafaqat chatishtirish uchun ota-ona juftini tanlash, balki ularning naslini bir qator avlodlar davomida o'rganishi lozim bo'ladi. Ammo populyatsiyalarni genetik o'rganishning ilmiy asoslari faqat irsiyatning miqdoriy

qonuniyatlarini ochib bergan G.Mendelning kashfiyotidan keyingina ishlab chiqilish imkoniyatiga ega bo'lgan.

O'z-o'zidan urug'lanuvchi organizmlar populyatsiyasining genetik strukturasi. Populyatsiyalarni genetik tomondan o'rganishga XX asrning boshlarida daniyalik olim V.Iogansen asos soldi. U 1903-yilda nashr qilingan «Populyatsiyalar va toza liniyalardagi irsiylanish to'g'risida» degan asarida geterozigota genotipli organizmlarda tanlash ta'sirini o'rgandi. Iogansen tadqiqot obyekti sifatida o'z-o'zidan changlanuvchi organizm populyatsiyalarini oldi, chunki ularni o'z-o'zidan changlanuvchi o'simliklar avlodlari guruhlariga, ya'ni sof (toza) liniyalarga ajratishning oson bo'lishligi edi. Poligen belgilanadigan va tashqi muhit omillariga kuchli darajada ta'sirchan bo'lgan loviya (*Phaseolus vulgaris*) urug'larining og'irligi (katta-kichikligi) tahlil qilindi. Tahlilning matematik metodlarini qo'llagan V.Iogansen loviyaning ma'lum bir navining urug'larini tortib, olingan ko'rsatkichlar bo'yicha variatsion qatorlar tuzgan. Urug'larning vazni 150 mg dan 750 mg gacha tebrangan. Keyinchalik 250-350 mg va 550-650 mg vaznli urug'lar alohida ekilgan. Har bir o'sib chiqqan o'simliklarning urug'lari yana tortilgan. Populyatsiya sifatida ajratilgan navning og'ir (550-650 mg) va yengil (250-350 mg) vaznli guruhlarining o'simliklari don vazni bo'yicha o'zaro farq qilganlar. Og'ir vaznli o'simliklar guruhida bitta urug'ning og'irligi o'rtacha 518,7 mg bo'lgan bo'lsa, bu ko'rsatkich yengil vaznli o'simliklar guruhida - 443,4 mg bo'lgan. Bu tajriba loviyaning nav-populyatsiyasi genetik tomondan har xil bo'lgan o'simliklardan tashkil topganligini va shu bilan birga har bir o'simlik sof liniya asoschisi bo'lishi mumkinligini ko'rsatdi. O'z-o'zidan changlanuvchi o'simliklar populyatsiyasining alohida sof liniyalarga ajralish tartibi ko'rsatilgan. Keyinchalik 6-7 avlod davomida V.Iogansen har bir o'simlikdan og'ir va yengil vaznli urug'larni ajratib olib ularni ekib o'stirgan. Hech qaysi liniyada o'rtacha urug' vazni ko'rsatkichi o'zgarmagan. Sof liniya doirasidagi urug'lar og'irligiga doir o'zgaruvchanlik irsiy bo'lmagan modifikatsion o'zgaruvchanlik tabiatiga ega bo'lgan. Shunday qilib, o'rganilgan loviya navi (o'z-o'zidan changlanuvchi o'simlik) populyatsiyasi genetik har xil bo'lgan liniyalardan tashkil topgan bo'lib bunday populyatsiya o'simliklari o'zaro chatishmaydilar. Bunday hollarda populyatsiyaning yashovchanligi ma'lum genotipli liniyalarning tabiiy tanlanishiga, tashqi muhitning bir xil tipli sharoitlariga bo'lgan moslashuv mexanizmlarining umumiyligiga asoslanadi.

O'z-o'zini urug'lantiruvchi alohida olingan organizm yangi irq, kenja tur va tur hamda nav yoki zot yaratilishining asoschisi bo'lishi mumkin. Masalan, bug'doyning yangi navi populyatsiyadan tanlab olingan bitta dondan paydo bo'lishi mumkin. Vegetativ ko'payishda (ayrim sodda hayvonlar, zamburug'lar, suv o'tlari va boshqalar) tanlash obyekti bo'lib, populyatsiyaning alohida klonlari xizmat qiladi.

Chetdan urug'lanuvchi organizmlar populyatsiyasining genetik strukturasi. Tabiatdagi chetdan urug'lanuvchi organizmlar populyatsiyasi har xil

genotipli individlarning erkin chatishishi tufayli, ya'ni panmiksiya asosida shakllanadi. Panmiktik populyatsiyaning strukturasini tushunish uchun amerikalik genetik olimlar D.Djons va Ye.Ist tomonidan sun'iy yaratilgan duragay populyatsiyasi bilan qilingan tajribalarini ko'rib chiqamiz. Ular tamakining gultoj barglari qisqa va uzun bo'lgan ikki tur xilini o'zaro chatishtirganlar. Olingan F_1 duragaylari o'zaro chatishtirilib F_2 duragaylari olingan. F_2 duragaylari ichidan ushbu belgi bo'yicha o'xshash o'zgaruvchanlikka ega bo'lgan A va B liniyalari ajratilgan. Ma'lumki, gultoj barglar uzunligi poligen xarakterga ega, shu sababli F_2 da bu belgi 52 mm dan 88 mm gacha tebranadi. 5 avlod davomida liniyalar ichida, xususan, A liniyasi doirasida qisqa gultoj barglar, B liniyasi doirasida uzun gultoj barglar belgisi bo'yicha tanlov olib borilgan. Har bir avlodda har ikki liniya doirasida, ya'ni A liniyasi doirasida kalta gultoj bargli o'simliklar; B liniyasi doirasida uzun gultoj bargli o'sim-liklar o'zaro chatishtirilib borilgan. Beshinchi (F_5) avlodga kelib A va B liniyalari o'zaro shunchalik farq qilganki, hatto A liniyasi gultoj barglarining maksimal uzunligi B liniyasi gultoj barglarining minimal uzunligidan ham kamayib ketgan, ya'ni A va B liniyalari orasida bir xil ko'rsatkichlar (transgressiya) bo'lmagan. Binobarin, tanlash va chatishtirish yo'li bilan boshlang'ich populyatsiyadan farqli o'laroq belgining boshqacharoq ifodalangan liniyalarini yaratish mumkinligi ko'rsatib berildi. Mazkur tajribada sun'iy tanlash bir belgi bo'yicha olib borilgan. Tabiatda esa tabiiy tanlanish ko'p belgilar bo'yicha amalga oshadi. U populyatsiyani yoxud yaxlit holida saqlab turadi, yoki konkret yashash sharoitlariga muvofiq tarzda uni guruhlarga ajratadi.

Populyatsion genetika metodologiyasining odatdagi genetik tahlil metodologiyasidan asosiy farqi shundaki, u sof liniyalar va individual chatishtirishlar bilan ish tutmasdan, balki genetik tarkibi geterogenli organizmlardan iborat bo'lgan hamjamiyatlardagi nasldan-naslga o'tish qonuniyatlarini o'rganuvchi vositadir. Populyatsiyaning muhim xarakteristikasi bu allellar (genlar) va genotiplarning takrorlanish soni (chastotasi) dir. Genotiplarning takrorlanish soni qiymatlarida populyatsiya genofondi mujassamlangan.

16-jadval

Tamaki o'simligida gultoj barglar uzunligi bo'yicha tanlashning natijalari (o'simliklarning takrorlanish sonlari yoki chastotalari)

Gultoj barglar uzunligi (mm)	Liniyalardagi F_2 dagi ajralish		Liniyalarda o'tkazilgan tanlashdan so'ng F_5 dagi ajralish	
	A	*B*	*A*	*B*
34	—	—	3	—
37	—	—	6	—
40	—	—	48	—
43	—	—	90	—

46	—	—	14	—
49	—	—	—	—
52	2	1	—	—
55	4	5	—	—
58	2	16	—	—
61	24	23	—	—
64	37	18	—	—
67	31	62	—	—
70	38	37	—	—
73	35	25	—	2
76	27	16	—	3
79	21	4	—	8
82	5	2	—	14
85	6	2	—	20
88	1	—	—	25
91	—	—	—	25
94	—	—	—	20
97	—	—	—	8

Panmiktik populyatsiyadagi muvozanat. gen va genotiplarning takrorlanish sonlari. Panmiktik populyatsiyada keyingi avlodning irsiy tuzilmasi urug'lanish vaqtidagi turli xil gametalarning har xil birikmalari hisobiga yaratiladi. Shu sababli u yoki bu genotipning individlar soni ota-ona organizmlar tomonidan yaratilgan har xil tipdagi gametalarning takrorlanish soni bilan belgilanadi. Panmiktik populyatsiya genetikasini o'rganishning yo'llaridan biri – bu alohida genlar bo'yicha gomozigotali va geterozigotali bo'lgan organizmlarning ushbu populyatsiyada taqsimlanishlarining chastotasi va xarakterini o'rganishdir.

Tasavvur qilaylik, qandaydir bir populyatsiyada bir genning har xil allellari bo'yicha gomozigotali formalar, ya'ni AA va aa formalar soni bir xil. Bunday panmiktik populyatsiya A va a genlari bo'lgan erkak va urg'ochi gametalarni teng miqdorda yaratadi. Agarda bu genlarni tashuvchi organizmlar o'zaro erkin chatisha olsalar, u holda urug'lanishdagi gametalarning uchrashuvi tasodifiy bo'lib natijada quyidagi kombinatsiyalar hosil bo'lishi mumkin.

♀ \ ♂	0,5 A	0,5 a
0,5 A	0,25 AA	0,25 Aa
0,5 a	0,25 Aa	0,25 aa

Birinchi avlodda (F_1) dominant gomozigotalar - AA 0,25; geterozigotalar - Aa 0,50 va retsessiv gomozigotalar 0,25 chastota bilan takrorlanishini qayd qilish mumkin. Keyingi avlodda har xil tipdagi gametalarning teng ehtimolli

paydo bo'lish sharti bilan ularning takrorlanish chastotasi quyidagicha bo'ladi. Dominant A allelli gametalar - 0,5 (0,25 dominant gomozigotali AA organizmdan + 0,25 geterozigotali Aa organizmdan) chastota bilan; retsessiv a allelli gametalar -0,5 (0,25 retsessiv gomozigotali aa organizmdan + 0,25 geterozigotali Aa organizmdan) chastota bilan takrorlanadilar. Shuning uchun erkin chatisha oladigan populyatsiyada har xil genotiplar hosil bo'lishining nisbiy takrorlanish soni yana 0,25AA + 0,50Aa + 0,25aa bo'ladi. Har avlodda genning dominant va retsessiv allellari bilan bo'lgan gameta-larining nisbiy takrorlanish soni bir xil: 0,5A va 0,5a holatda saqlanadi. Tabiatda biz bevosita genotip yoki genlarni emas. balki fenotiplarni kuzatamiz. Genofond o'zgaruvchanligi yo genlar, yoki genotiplarning takrorlanish sonlari bilan ifodalanishi mumkin. Agar biz genotiplar bilan ularga muvofiq bo'lgan fenotiplar orasidagi nisbatni bilsak, unda kuzatilayotgan fenotiplar takrorlanish sonlari bo'yicha ularga muvofiq bo'lgan genotiplarning takrorlanish darajasini hisoblay olishimiz mumkin. Deyarli ko'p hollarda populyatsiya har xil miqdordagi AA va aa gomozigotalardan iborat bo'ladi. Masalan, javdar (Secale cereale) da poyaning tukli (A) va tuksiz (a) bo'lishligini belgilovchi bir juft allellar bor. Tasavvur qilaylik, javdarning qandaydir bir populyatsiyasida poyasi tukli bo'lgan o'simliklar poyasi tuksiz bo'lgan o'simliklarga nisbatan 4 marta ko'p. (4 AA : 1aa). Bunday populyatsiyada gametalarning o'zaro nisbati 0,5A : 0,5a bo'lmasdan, balki 0,8A : 0,2a bo'ladi.

Xulosa: Shunday qilib, har 100 ta o'simlikdan 96tasi tukli (64 ta gomozigotali va 32 ta geterozigotali) va 4 tasi (retsessiv gomozigotali) tuksiz bo'ladi. Keyingi avlodda nimani kutish mumkin?

Dominant A allelli gametalar - 0,8 (0,64 AA organizmdan + 0,16 Aa organizmdan) chastota bilan; a alleli gametalar - 0,2 (0,04 aa organizmdan + 0,16 Aa organizmdan) chastota bilan paydo bo'ladi. Bu yerdan shuni ta'kidlash kerakki, mazkur populyatsiyada genlarning boshqa nisbatlari bilan birga bir qator avlodlar davomida genlarning aynan shu (0,8A : 0,2a) nisbatdagi takrorlanish soni saqlanib qoladi. Shunga ko'ra poyasi tukli o'simliklar doimo 96% ni, tuksiz poyalilar 4% ni tashkil etadilar.

Hardi-Vaynberg qonuni. Populyatsiyalarning genetik geterogenligi. 1908 yili ingliz matematigi G.Hardi va nemis vrachi V.Vaynberg bir-birlaridan mustaqil holda bir juft allel genlar bilan farqlanuvchi erkin chatishuvchi populyatsiyada genotipik sinflar chastotalarining taqsimlanishini aks ettiruvchi formulani taklif qildilar. Keyinchalik bu formula Hardi-Vaynberg qonuni deb ataldi. Bu qonun quyidagi shartlarga javob beruvchi populyatsiyalar uchun ishlab chiqilgan:

1) Erkin chatishuv mavjud bo'lganda;

2) Mazkur populyatsiya doirasidan individlarning migratsiyasi sababli bo'ladigan genlar oqimining chetga chiqishligining yo'qligi;

46	—	—	14	—
49	—	—	—	—
52	2	1	—	—
55	4	5	—	—
58	2	16	—	—
61	24	23	—	—
64	37	18	—	—
67	31	62	—	—
70	38	37	—	—
73	35	25	—	2
76	27	16	—	3
79	21	4	—	8
82	5	2	—	14
85	6	2	—	20
88	1	—	—	25
91	—	—	—	25
94	—	—	—	20
97	—	—	—	8

Panmiktik populyatsiyadagi muvozanat, gen va genotiplarning takrorlanish sonlari. Panmiktik populyatsiyada keyingi avlodning irsiy tuzilmasi urug'lanish vaqtidagi turli xil gametalarning har xil birikmalari hisobiga yaratiladi. Shu sababli u yoki bu genotipning individlar soni ota-ona organizmlar tomonidan yaratilgan har xil tipdagi gametalarning takrorlanish soni bilan belgilanadi. Panmiktik populyatsiya genetikasini o'rganishning yo'llaridan biri – bu alohida genlar bo'yicha gomozigotali va geterozigotali bo'lgan organizmlarning ushbu populyatsiyada taqsimlanishlarining chastotasi va xarakterini o'rganishdir.

Tasavvur qilaylik, qandaydir bir populyatsiyada bir genning har xil allellari bo'yicha gomozigotali formalar, ya'ni AA va aa formalar soni bir xil. Bunday panmiktik populyatsiya A va a genlari bo'lgan erkak va urg'ochi gametalarni teng miqdorda yaratadi. Agarda bu genlarni tashuvchi organizmlar o'zaro erkin chatisha olsalar, u holda urug'lanishdagi gametalarning uchrashuvi tasodifiy bo'lib natijada quyidagi kombinatsiyalar hosil bo'lishi mumkin.

♀ \ ♂	0,5 A	0,5 a
0,5 A	0,25 AA	0,25 Aa
0,5 a	0,25 Aa	0,25 aa

Birinchi avlodda (F_1) dominant gomozigotalar - AA 0,25; geterozigotalar - Aa 0,50 va retsessiv gomozigotalar 0,25 chastota bilan takrorlanishini qayd qilish mumkin. Keyingi avlodda har xil tipdagi gametalarning teng ehtimolli

paydo bo'lish sharti bilan ularning takrorlanish chastotasi quyidagicha bo'ladi. Dominant A allelli gametalar - 0,5 (0,25 dominant gomozigotali AA organizmdan + 0,25 geterozigotali Aa organizmdan) chastota bilan; retsessiv a allelli gametalar -0,5 (0,25 retsessiv gomozigotali aa organizmdan + 0,25 geterozigotali Aa organizmdan) chastota bilan takrorlanadilar. Shuning uchun erkin chatisha oladigan populyatsiyada har xil genotiplar hosil bo'lishining nisbiy takrorlanish soni yana 0,25AA + 0,50Aa + 0,25aa bo'ladi. Har avlodda genning dominant va retsessiv allellari bilan bo'lgan gameta-larining nisbiy takrorlanish soni bir xil: 0,5A va 0,5a holatda saqlanadi. Tabiatda biz bevosita genotip yoki genlarni emas, balki fenotiplarni kuzatamiz. Genofond o'zgaruvchanligi yo genlar, yoki genotiplarning takrorlanish sonlari bilan ifodalanishi mumkin. Agar biz genotiplar bilan ularga muvofiq bo'lgan fenotiplar orasidagi nisbatni bilsak, unda kuzatilayotgan fenotiplar takrorlanish sonlari bo'yicha ularga muvofiq bo'lgan genotiplarning takrorlanish darajasini hisoblay olishimiz mumkin. Deyarli ko'p hollarda populyatsiya har xil miqdordagi AA va aa gomozigotalardan iborat bo'ladi. Masalan, javdar (Secale cereale) da poyaning tukli (A) va tuksiz (a) bo'lishligini belgilovchi bir juft allellar bor. Tasavvur qilaylik, javdarning qandaydir bir populyatsiyasida poyasi tukli bo'lgan o'simliklar poyasi tuksiz bo'lgan o'simliklarga nisbatan 4 marta ko'p. (4 AA : 1aa). Bunday populyatsiyada gametalarning o'zaro nisbati 0,5A : 0,5a bo'lmasdan, balki 0,8A : 0,2a bo'ladi.

Xulosa: Shunday qilib, har 100 ta o'simlikdan 96tasi tukli (64 ta gomozigotali va 32 ta geterozigotali) va 4 tasi (retsessiv gomozigotali) tuksiz bo'ladi. Keyingi avlodda nimani kutish mumkin?

Dominant A allelli gametalar - 0,8 (0,64 AA organizmdan + 0,16 Aa organizmdan) chastota bilan; a alleli gametalar - 0,2 (0,04 aa organizmdan + 0,16 Aa organizmdan) chastota bilan paydo bo'ladi. Bu yerdan shuni ta'kidlash kerakki, mazkur populyatsiyada genlarning boshqa nisbatlari bilan birga bir qator avlodlar davomida genlarning aynan shu (0,8A : 0,2a) nisbatdagi takrorlanish soni saqlanib qoladi. Shunga ko'ra poyasi tukli o'simliklar doimo 96% ni, tuksiz poyalilar 4% ni tashkil etadilar.

Hardi-Vaynberg qonuni. Populyatsiyalarning genetik geterogenligi. 1908 yili ingliz matematigi G.Hardi va nemis vrachi V.Vaynberg bir-birlaridan mustaqil holda bir juft allel genlar bilan farqlanuvchi erkin chatishuvchi populyatsiyada genotipik sinflar chastotalarining taqsimlanishini aks ettiruvchi formulani taklif qildilar. Keyinchalik bu formula Hardi-Vaynberg qonuni deb ataldi. Bu qonun quyidagi shartlarga javob beruvchi populyatsiyalar uchun ishlab chiqilgan:

1) Erkin chatishuv mavjud bo'lganda;

2) Mazkur populyatsiya doirasidan individlarning migratsiyasi sababli bo'ladigan genlar oqimining chetga chiqishligining yo'qligi;

3) Mutatsiya tufayli yoki individlarning mazkur populyatsiyaga tashqaridan kirib kelishi bilan bog'liq bo'ladigan genlar oqimining kirib kelishligining yo'qligi;

4) Gomozigotali va geterozigotali organizmlarning teng miqdorda nasl berishi.

Bunday populyatsiya muvozanatli populyatsiya deb ataladi. Olimlar bu qonunga quyidagi nuqtayi nazardan yondashdilar. Allellar chastotalarini o'zgarishga olib kelmaydigan ma'lum bir aniq sharoitlarda populyatsiya dominant va retsessiv belgilarning aniq nisbatlariga ega bo'ladi, har bir allelning nisbiy takrorlanish soni qator avlodlar davomida o'zgarishsiz qolishlik tendensiyasiga ega bo'ladi. Hardi-Vaynberg qonunining birinchi qoidasi quyidagicha ifodalanadi: mazkur populyatsiyada bir gen allellarining uchrash chastotasining yig'indisi doimiy ko'rsatkich hisoblanib quyidagi formula bilan yoziladi: p+q =1, bunda p - dominant A allelining soni, q - retsessiv a allelining soni. Har ikki kattalik birliklarda, kam holda foizlarda (p+q=100) ifodalanadi. Masalan, populyatsiyada dominant A alleli 60% ni, retsessiv a alleli 40% ni tashkil etadi. U holda dominant A alleli - A=p=60% yoki 0,6; retsessiv a alleli - a=q=40% yoki 0,4 birlikda namoyon bo'ladi. Populyatsiyada u yoki bu gen allellarining uchrash chastotasi mazkur allellar boshqaradigan belgilarning adaptiv qiymatiga bog'liq bo'ladi. Binobarin, ma'lum gen allellar juftining chastotalari qator avlodlar davomida tabiiy tanlanish orqali belgilanadi.

Qonunning ikkinchi qoidasi quyidagicha ifodalanadi: mazkur populyatsiyada bir allel bo'yicha genotiplar uchrash chastotalarining yig'indisi doimiy ko'rsatkich hisoblanib, ularning bo'linishi ikkinchi darajali Nyuton binomining koeffitsiyentiga mos keladi. Genotiplarning uchrash chastotalarini hisoblash uchun $p^2+2pq+q^2=1$ formulasidan foydalaniladi. Formulaga muvofiq p^2 - dominant allel bo'yicha gomozigotali individlar soni (AA genotip), 2pq - geterozigotalar soni (Aa genotip), q^2 - retsessiv allel bo'yicha gomozigotali individlar soni (aa genotip). Bu formulani keltirib chiqarish murakkab emas. Muvozanatli populyatsiyada erkak va urg'ochi organizmlar bir xil sondagi A allelli hamda a allelli gametalarni beradi. U holda genotiplarning soni urg'ochi jinsiy gametalarni (p+q) erkak jinsiy gametalar (p+q) soniga ko'paytirilib topiladi: $(p+q)(p+q)=p^2+2pq+q^2$, yoki bizga tanish Pennet panjarasi orqali aniqlanadi.

♀ / ♂	A=p	a=q
A=p	AA p^2	Aa pq
a=q	Aa pq	aa q^2

$AA+2Aa+aa=p^2+2pq+q^2$

Yuqorida keltirilgan misolimizga murojaat qilamiz (p=0,6; q=0,4). Bu qiymatlarni $p^2+2pq+q^2$ formulaga qo'yib quyidagilarni olamiz. $p^2+2pq+q^2=(0,6)^2+2(0,6\cdot0,4)+0,42=0,36+0,48+0,16$ ya'ni dominant gomozigotali AA genotip populyatsiyada 36% ni, geterozigotali Aa genotip 48% ni va retsessiv gomozigotali aa genotip 16% ni tashkil etadi.

Hardi-Vaynberg qonunining yana bir muhim qoidasi shundaki, muvozanatli populyatsiyada allellar hamda genotiplarning takrorlanish sonlari qator avlodlar davomida saqlanib qolishligidir.

Hardi-Vaynberg qonunining qoidalarini ko'p sonli allelizmga ham tadbiq etish mumkin. Uch allelli (A_1, A_2, A_3) genlarning takrorlanish soni p+q+r=1 tarzida ifodalaniladi, genotiplarning takrorlanish sonlari esa quyidagicha bo'ladi: $(p+q+r)^2=p^2+q^2+r^2+2pq+2pr+2qr=(A_1+A_2+A_3)^2=A_1A_1+A_2A_2+A_3A_3+A_1A_2+A_1A_3+A_2A_3$. Bunday ko'phadni kvadratga ko'tarishning analogik usuli bilan har qancha allellar soniga ega bo'lgan genotiplarning muvozanatli takrorlanish sonlarini aniqlash uchun foydalansa bo'ladi. Qayd qilish kerakki allellarning barcha takrorlanish sonlari yig'indisi 1 ga teng bo'lishi lozim. Bu shart genotiplar takrorlanish sonlari yig'indisiga ham tegishli. Agarda faqat ikkita allel bo'lib ular p+q chastotalaridan iborat bo'lsa, u holda p+q=1, va binobarin, $p^2+2pq+q^2=(p+q)^2=1$; agarda p, q va r chastotali uchta allel bo'lsa, u holda p+q+r=1, va binobarin, $(p+q+r)^2=1$ ga teng bo'ladi.

Yuqorida biz ikki allel uchun Hardi-Vaynberg muvozanatini ko'rib o'tgan edik. Endi uch genotip uchun Hardi-Vaynberg muvozanatini ko'rib chiqamiz. Masalan AQSH aholi populyatsiyasining birida oq tanlilarning MN tizimidagi qon gruppalarini belgilovchi uchta genotipi uchun bu qonunning muvozanatlik holatini ko'rib chiqamiz. Aholining 1787 nufuzi M qon gruppasiga, 3039 tasi MN qon gruppasiga, 1303 tasi N qon gruppasiga kirgan. Allellar hamda genotiplarning uchrash chastotalarini aniqlaymiz. Dastlab barcha individlarning umumiy sonini aniqlaymiz: 1787+3039+1303=6129. Hardi-Vaynberg qonuniga binoan M qon gruppali odamlarning uchrash chastotasi $p^2=L^ML^M=0,29156$; $p^2=0,29156$; p=0,5399; L^M allelining uchrash chastotasi $p=L^M=0,5399$; Endi $q=L^N$ allelining uchrash chastotasini aniqlaymiz. $p+q=1=L^M+L^N=1$ formulasiga asoslanib $q=L^N$ chastotasini topamiz $q=1-p=1-L^M=1-0,5399=0,4601$; $L^N=0,4601$. Endi Hardi-Vaynberg qonuniga asoslanib turib nazariy kutilgan genotiplar chastotalarining muvozanatli nisbatini aniqlaymiz: $p^2+2pq+q^2=L^ML^M+2(L^ML^N)+L^NL^N=(0,5399)^2+2(0,5399\cdot0,4601)+(0,4601)^2=0,2914+0,4968+0,2116$ = 0,2914 L^ML^M : 0,4968 L^ML^N : 0,2116 L^NL^N, bu ko'rsatkichlar populyatsiyada genotiplarning kuzatiladigan real nisbatlariga juda yaqinligini (0,292 : 0,496 : 0,212) ko'ramiz.

Allellar takrorlanishining sonlarini ikkinchi bir usul yordamida ham aniqlash mumkin. L^M allelining chastotasi L^ML^M genotipli individlar sonining ikki marta ko'paytirilgani va L^ML^N genotipli individlar sonining 8 yig'indisini barcha individlar sonining ikki marta ko'paytirilgan yig'indisiga bo'lish orqali aniqlanadi. Shunday qilib, L^M allelining uchrash chastotasi [(1787 x 2)+3039] :

(2x6129)=0,5395. Xuddi shu yo'l bilan L^N allelining uchrash chastotasi hisoblanadi va u 0,4605 ga teng. Allellar takrorlanish darajasining qon gruppasining uch genotipi uchun Hardi-Vaynberg muvozanati quyidagicha:

Erkaklarda allellar chastotasi	Ayollarda allellar chastotasi	
	0,5395 (L^M)	0,4605 (L^N)
0,5395 (L^M)	0,2911 (L^ML^M)	0,2484 (L^ML^N)
0,4605 (L^N)	0,2484 (L^ML^N)	0,2121 (L^NL^N)

Yuqorida ikki allel uchun keltirilgan holatdan Hardi-Vaynberg qonunini har qancha allellar soni uchun to'g'ri kelishligini ko'rsatishda ham foydalanish mumkinligi quyida keltirilgan. Unda uchta allelga ega lokus uchun genotiplarning muvozanatli takrorlanish darajasi berilgan. Ushbu uchta allelli populyatsiyada p, q va r ning takrorlanish sonlari va ular yig'indisi p+q+r=1 ga teng. 31-rasmda AB0 tizimida qon gruppalarini belgilovchi allellarning chastotalari bilan genotiplar chastotalarining o'rtasidagi geometrik aloqadorlik tasvirlangan.

17-jadval

Erkak organizm gametalarining chastotasi	Urg'ochi organizm gametalarining chastotasi		
	p (A_1)	q (A_2)	r (A_3
p (A_1)	$p^2(A_1A_1)$	$pq(A_1A_2)$	$pr(A_1A_3)$
q (A_2)	$pq(A_1A_2)$	$q^2(A_2A_2)$	$qr(A_2A_3)$
r (A_3)	$pr(A_1A_3)$	$qr(A_2A_3)$	$r^2(A_3A_3)$

Hardi-Vaynberg qonunining qo'llanilishi. Bu qonunni amalda qo'llash imkoniyatlaridan biri sifatida shuni aytish mumkinki, u ayrim allellarning dominantligi natijasida barcha genotiplar identifikatsiyalanishi mumkin bo'lmagan holda gen va genotiplarning ayrim takrorlanish sonlarini hisoblab aniqlashga imkon beradi. Masalan, odamlarda albinizm hodisasi kamdan-kam uchraydigan retsessiv gen bilan belgilanadi. Agarda normal pigmentlanishning allelini A deb, albinizm allelini esa a deb belgilasak, unda albinoslarning genotipi aa bo'ladi, normal pigmentlangan odamlarniki esa AA va Aa bo'ladi. Aytaylik, qaysi bir odamzot populyatsiyasida albinoslarning takrorlanish soni 10000 taga bitta kishi to'g'ri keladi. Hardi-Vaynberg qonuniga muvofiq aa gomozigotalarning chastotasi q^2 ga teng; shunday qilib, q^2=0,0001 bundan q= =0,01 ga teng. p allelining chastotasi p+q=1 formulasiga muvofiq p=1–q=1 - 0,01=0,99, p=0,99. Normal pigmentli odamlar genotiplarining takrorlanish soni AA genotipi uchun p^2=(0,99)2=0,9801 va Aa genotiplilar uchun 2pq=2(0,99 · 0,01)= 0,0198.

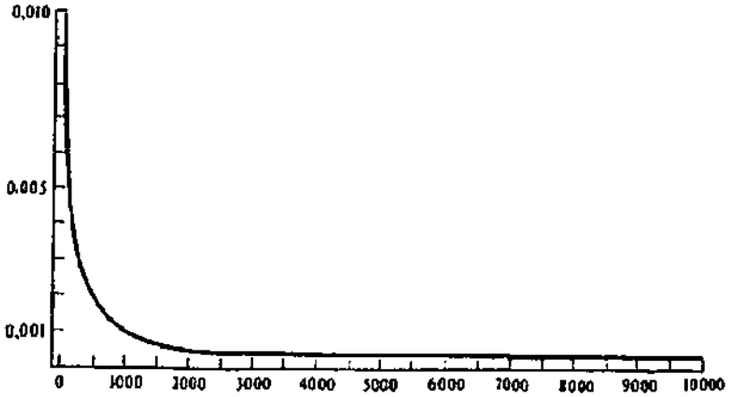
AB0 tizimidagi qon gruppalari uch allelli lokusga misol bo'ladi. Aytaylik, bir necha populyatsiyalarda to'rtta qon gruppalarining quyidagi takrorlanish soni kuzatiladi:

A (I^AI^A va I^Ai^0 genotiplar) = 0,45
B (I^BI^B va I^Bi^0 genotiplar) = 0,13
AB (I^AI^B genotip) = 0,06
0 (i^0i^0 genotip) = 0,36

I^A, I^B va i^0 allellarining chastotalarini mos ravishda p, q va r bilan belgilaymiz. Hardi-Vaynberg qonuniga muvofiq, i^0i^0 genotipining takrorlanish soni r^2 ga teng, bundan r= 0,6 B va 0 qon gruppalari takrorlanish sonlarining yig'indisi $(q+r)^2$. Binobarin, $(q+r)^2$=0,13+0,36=0,49, bundan q+r=0,7, r=0,6 ekanligini bilgan holda I^B allelining uchrash chastotasini aniqlaymiz: I^B=0,7–0,6 =0,1. Nihoyat, I^A allelining uchrash chastotasi p=1-(q-r)=1-0,7=0,3. p=0,3.

Odamlarda alkaptonuriya retsessiv genining takrorlanish darajasi taxminan 0,001 ni tashkil etadi. Alkaptonuriya kasalligiga uchragan odamlarning takrorlanish soni q^2=0,000001 ga teng, ya'ni har 1 million odamga 1 ta kasallik to'g'ri keladi, bu holda geterozigotalar takrorlanish soni 2pq , ya'ni 0,002 ga teng. Demak, geterozigotalarda alkaptonuriya genlarining soni gomozigotalarga nisbatan 1000 marta ko'p.

Boshqacha qilib ifodalaganda, agar a allelining takrorlanish soni 0,01, A alleliniki esa 0,99 bo'lsa, unda geterozigotalarning takrorlanish soni 0,0198, ya'ni taxminan 0,02 ni tashkil qiladi, retsessiv gomozigotalarniki esa 0,0001. Demak, gomozigotali holatga nisbatan geterozigotali holatda retsessiv a alleli 100 barobar ko'p uchraydi. Tasavvur etaylik, «irq tozalash» g'oyasi singdirilgan diktator aholi orasidan albinizmni yo'q qilishga qaror qildi. Dominant allel bo'yicha geterozigotalar gomozigotalardan farq qilmas ekan, u holda diktatorning dasturi retsessiv gomozigotalarni yo'q qilishga yoki bepusht qilishlikka asoslanishi kerak. Bu esa populyatsiyada bu retsessiv allel takrorlanish sonini arzimagan holdagi kamayishiga olib keladi, chunki, albinizmning aksariyat alleli geterozigotalarda saqlanib, fenotipda namoyon bo'lmaydi. Shu sababli keyingi avlodda albinoslarning takrorlanish soni xuddi oldingidagiday bo'lib qola beradi. Retsessiv allelning takrorlanish sonini ma'lum darajada pasaytirish uchun juda ko'p avlodlar davomida tanlash ishini olib borish kerak bo'ladi (51-rasm).



51-rasm. Populyatsiyada retsesciv gomozigotalarni eliminatsiya (nobud) qilinishi tufayli allellar chastotalarining o'zgarishi.
Agarda allelning boshlang'ich chastotasi 0.01 bo'lgan bo'lsa uni 0.001 chastotaga tushirish uchun 900 avlod, 0,0001 chastotaga tushirish uchun 9900 avlod kerak bo'ladi

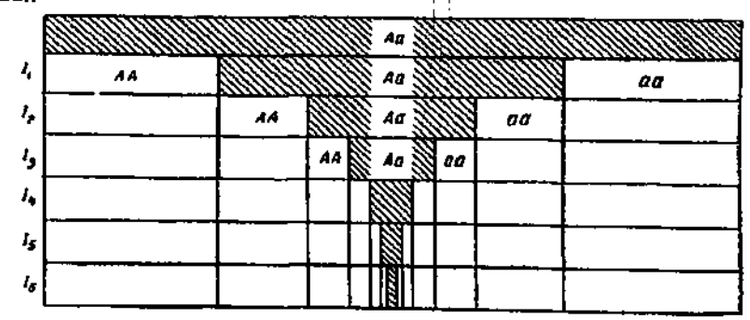
Hozirgi vaqtda odamzot populyatsiyalarida davolash mumkin bo'lgan retsessiv letalli kasalliklarga nisbatan teskari vaziyat sodir bo'lmoqda. Bunga fenilketonuriya (FKU) kasalligi misol bo'ladi. Bu kasallik allelining takrorlanish darajasi 0,006. Hatto barcha gomozigotalilar shi fo topib davolanib chiqsa va normal odamlar singari ko'paygan taqdirda ham FKU genining takrorlanish soni juda sekin orta borgan bo'lardi, bu gen bo'yicha gomozigotalilarning takrorlanish soni yana ham sust borgan bo'lardi. Bordi-yu, FKU bilan kasallangan barcha odamlar shifo topsalar, unda FKU genining takrorlanish soni 0,06 dan bor yo'g'i 0,006036 ($q=q+q^2$) ga o'zgaradi. Yuqoridagilardan kelib chiqadigan asosiy xulosalardan biri – bu allellarning boshlang'ich takrorlanish soni avlodlar davomida bir xilda saqlanib borishligidir. Navbatdagi avlodning genotiplar nisbati keyingi avlodlarda qanday bo'lsa shunday bo'ladi. Populyatsiyaning birinchi avlodida genotiplar muvozanati qaror topib keyingi avlodlar davomida saqlanib boradi. Matematik G.Hardiga ravshan bo'lgan bu qonuniyat aralash populyatsiyada dominant allelning takrorlanish soni avtomatik ravishda oshib boradi deb hisoblagan biologlar uchun katta yangilik bo'ldi.

Qat'iy ma'noda Hardi-Vaynberg qonuni hech qanday tashqi ta'sir bo'lmagan, panmiksiya sodir bo'layotgan cheksiz katta populyatsiyalardagi bir juft autosoma genlar uchun to'g'ridir. Faqat shu shartlar saqlanganda populyatsiya muvozanatli, ya'ni genotip va allellarning takrorlanish soni bir xil doimiy bo'ladi. Ayonki, populyatsiya to'g'risidagi bunday ideal taqdimot tabiiy sharoitda hech qachon amalga oshmaydi. Populyatsiyaga har doim ichki va tashqi muhitning har xil omillari ta'sir qiladi va buning natijasida genetik muvozanat buziladi.

Populyatsiyalar genetik tarkibi dinamikasining omillari.

Tabiiyki, o'z-o'zidan urug'lanuvchi organizmlar uchun Hardi-Vaynberg qonuni to'g'ri kelmaydi. O'z-o'zidan urug'lanish (o'z-o'zidan changlanish) yoki qarindosh chatishish hodisalarining genetik mohiyati populyatsiyaning turli genotipli liniyalarga ajralishidan iboratdir. Bunda geterozigota holatdagi genlar gomozigota holatga o'tadi. Masalan, Aa geterozigotaning o'z-o'zidan urug'lanishi natijasida avlodda 1AA : 2Aa :1aa yoki foiz hisobida 25AA : 50Aa : 25aa nisbatlardagi ajralish bo'ladi. Agar keyingi qator avlodlar davomida o'z-o'zidan urug'lanish yoki bir xil genotipli organizmlar chatishishi (inbriding) sodir bo'lsa, unda gomozigotali individlar soni ko'payib, geterozigotalilar kamayadi. Shuning evaziga o'z-o'zidan urug'lanuvchi organizmlar populyatsiyalari asosan gomozigotali individlardan iborat bo'lib qoladi. Shuning uchun o'z-o'zidan changlanuvchi o'simliklar avlodlarida (sof liniyalarda) tanlash kam samaralidir, chunki gomozigotali o'simliklar genotipik bir xil bo'lgan avlodlarni yaratadi. Lekin shuni ham e'tiborga olish kerakki doimiy bo'ladigan mutatsion jarayon sof liniyalarda ma'lum darajadagi lekin, chetdan changlanuvchilarga nisbatan kam geterogenlikning paydo bo'lishiga imkon tug'diradi (52-rasm).

Shunday qilib, o'z-o'zidan va chetdan urug'lanuvchi organizmlar populyatsiyalari har xil darajada bo'lsa ham geterogendir, tanlash yo'li bilan ulardan turli liniyalarni ajratib olish mumkin. Panmiktik populyatsiya Hardi-Vaynberg qonuni bo'yicha muvozanat holatida bo'ladi, o'z-o'zidan urug'lanuvchi organizmlar populyatsiyasida esa gomozigotlanish jarayoni sodir bo'ladi.



52-rasm. Inbriding vaqtida populyatsiyaning harakati (bir juft allel bo'yicha ajralishda gomo- va geterozigotalar nisbatining dinamikasi).
$l_1 - l_6$ – inbriding avlodlari

Xulosa: Organizmlar evolyutsiyasining borishida populyatsiyalarda sifat jihatdan farqlanuvchi genotiplar nisbatlarining o'zgarishi tufayli doimo bir genotiplarning boshqa genotiplar bilan almashinib borishi sodir bo'ladi. Bu jarayon populyatsiyalar genetik dinamikasining mohiyatini tashkil etadi. Populyatsiyalardagi genetik o'zgaruvchanlik mutatsion va kombinativ

o'zgaruvchanliklardan tashkil topadi. Genlarning nisbiy takrorlanish darajasini saqlashga qaratilgan panmiktik populyatsiyalardagi genotiplarning muvozanati bir qator omillarning doimiy ta'siri tufayli o'zgaradi. Bunday omillar qatoriga mutatsion jarayon, tanlash, populyatsiyalardagi individlar soni, alohidalanish va boshqalar kiradi.

Savollar:

1. Populyatsiya va uning genetik strukturasini tushuntirib bering.
2. Populyatsiyaning genetik tuzilmasi nima ?
3. Populyatsiyadagi irsiylanishni asoslang.
4. Qonuniyatning yaratilishi va uning shartlarini tushuntirib bering.
5. Qonuniyatning muhim qoidalarini asoslang.
6. Hardi-Vaynberg qonunining qo'llanilish sohalari haqida nima bilasiz?
7. Populyatsiyalar genetik tarkibi dinamikasiga ta'sir etuvchi omillarni asoslang.

Test savollari:

1. Mutatsiya deb nimaga aytiladi?
A) Genning bir allel holatdan boshqa bir holatga o'tishini hamda xromosomalar sonining turlicha o'zgarishi va tuzilishi bilan bog'liq bo'lgan naslga beriluvchi o'zgaruvchanlikga
B) Tasodifan hosil bo'ladigan o'zgaruvchanliklarga
C) Tashqi va ichki omillar ta'sirida hosil bo'ladigan, lekin irsiylanmaydigan o'zgaruvchanliklar
D) Sun'iy omillar ta'sirida hosil bo'ladigan irsiy o'zgaruvchanliklarga

2. Letal mutatsiyalar nima?
A) Halokatga olib keluvchi mutatsiyalar
B) Retsessiv mutatsiyalar
C) Dominant mutatsiyalar
D) Tasodifiy vujudga keladigan barcha mutatsiyalar

3. Qanday mutatsiyalar organizm uchun halokatli hisoblanadi?
A) Retsessiv mutatsiyalar
B) Letal mutatsiyalar
C) Xromosomada ketadigan har qanday mutatsiyalar
D) Tasodifiy vujudga keladigan barcha mutatsiyalar

4. Dominant mutatsiyalar deb qanday mutatsiyalarga aytiladi?
A) Retsessiv genlarning mutatsiya natijasida dominant holatga o'tishiga
B) Fenotipda yaqqol ko'zga tashlanadigan mutatsiyalarga
C) Dominant genlarning mutatsiya natijasida retsessiv holatga o'tishiga
D) Kam uchraydigan mutatsiyalar

5. Retsessiv mutatsiyalar deb qanday mutatsiyalarga aytiladi?
A) Kam uchraydigan mutatsiyalarga
B) Dominant genlarning mutatsiya natijasida retsessiv holatga o'tishiga
C) Eng kichik mutatsiyalarga

D) Retsessiv genlarning mutatsiya natijasida dominant holatga o'tishiga

6. Kombinatsion o'zgaruvchanlik deb nimaga aytiladi?
A) Poliduragay chatishtirish o'tkazilganda krossoverlarning hosil bo'lishiga
B) Tashqi va ichki omillar ta'sirida hosil bo'ladigan, lekin irsiylanmaydigan o'zgaruvchanliklarga
C) Tashqi va ichki omillar ta'sirida hosil bo'ladigan irsiy o'zgaruvchanliklarga
D) Poliduragay chatishtirish o'tkazilganda genlarning (xromosomalarning) erkin kombinatsiyalanishi hisobiga bo'ladigan o'zgaruvchanlikka

7. Spontan mutatsiyalar deb nimaga aytiladi?
A) Dab-durustdan ro'y berib, irsiylanuvchi mutatsiyalarga;
B) Allel bo'lmagan genlarning o'zaro ta'sirida yangi fenotipning rivojlanishiga
C) Tabiiy omillar ta'sirida hosil bo'ladigan irsiy o'zgaruvchanliklarga
D) Sun'iy omillar ta'sirida hosil bo'ladigan irsiy o'zgaruvchanliklarga

8. Tabiiy tarzda ro'y beruvchi mutatsiyalar ko'proq qaysi yo'nalishda amalga oshadi?
A) Ko'proq teskari;
B) Ko'proq to'g'ri;
C) To'g'ri va teskari;
D) Dominantdan retsessivga tomon

9. Indutsirlangan mutatsiyalar deb nimaga aytiladi?
A) Tabiiy omillar ta'sirida hosil bo'ladigan irsiy o'zgaruvchanliklarga
B) Genlarning erkin kombinatsiyalanishi hisobiga bo'ladigan o'zgaruvchanliklarga
C) Sun'iy mutagenlar ta'sirida hosil bo'ladigan irsiy o'zgaruvchanliklarga
D) Genlarning o'zaro ta'sirida hosil bo'ladigan o'zgaruvchanliklarga

10. Mutatsion o'zgaruvchanlik chastotasi deb nimaga aytiladi?
A) Mutatsiyalarning ayrim turlariga
B) Makromutatsiyalarga
C) Ma'lum bir tipdagi mutatsiyalarga
D) Mutatsiyalarning umumiy miqdoriga

11. Mutatsion o'zgaruvchanlikning chastotasi nimaga bog'liq?
A) Mutagen turiga, mutagen quvvatiga, mutagen dozasiga, konsentratsiyasiga, genotipga
B) Mutagen turiga, mutagen quvvatiga
C) Mutagen turiga
D) Organizmlarning genotipiga

12. Delesiya nima?
A) xromosomalarning bir-biriga yopishib qolishi
B) xromosomalarda ma'lum bir qismning uzilib tushib qolishi
C) hujayraning bo'linib ko'payish usuli
D) xromosomaga boshqa bir xromosoma qismining qo'shilib qolishi

13. Inversiya nima?

A) xromosomada ma'lum bir qismining uzilib tushib qolishi

B) xromosomada ma'lum bir qismining uzilib, boshqa bir xromosomaga ulanib qolishi

C) xromosomada ma'lum bir qismining ikki tomonidan uzilib, 1800ga aylangan holda yana o'z joyiga qayta ulanib qolishi

D) xromosomalar o'rtasida o'xshash qismlarning o'zaro almashinib olinishi

14. Duplikatsiya nima?

A) hujayrada xromosomalar miqdorining ayrim songa oshishi

B) hujayrada xromosomalar miqdorining ikki marta ortishi

C) xromosomalar sonining ikkitaga oshishi

D) xromosomada ma'lum bir qismining ikki marta ko'payib qolishi

15. Translokatsiya nima?

A) Birorta xromosoma qismining uzilib, boshqa xromosomaga ulanib qolishi

B) Birorta xromosoma qismining uzilib tushib qolishi

C) Birorta xromosoma ma'lum qismining ikki marta ko'payib qolishi

D) hujayrada xromosomalar sonining kam yoki ko'p bo'lishi

16. Delesiya tipidagi xromosoma qayta qurilishi qaysi xildagi xromosoma mutatsiyasiga taalluqli?

A) xromosoma ichidagi fragmentning kamayishi

B) xromosomalararo fragmentning ortishi

C) xromosoma ichidagi va xromosomalararo;

D) xromosomaning o'zgarishi;

17. Duplikatsiya tipidagi xromosoma qayta qurilishi qaysi xildagi xromosoma mutatsiyasiga taalluqli?

A) xromosomalararo; fragmentning ortishi

B) xromosoma ichidagi; fragmentning ortishi

C) xromosomaning o'zgarishi; fragmentning kamayishi

D) xromosoma ichidagi va xromosomalar aro;

18 Defishensiya tipidagi xromosoma qayta qurilishi qaysi xildagi xromosoma mutatsiyasiga ta'luqli?

A) xromosomalararo;

B) xromosoma ichidagi va xromosomalararo

C) xromosoma ichidagi;

D) xromosomaning o'zgarishi;

19. Inversiya tipidagi xromosoma qayta qurilishi qaysi xildagi xromosoma mutatsiyasiga taalluqli?

A) xromosomalararo; fragmentning burilishi

B) xromosoma ichidagi va xromosomalararo; fragmentning 180 C^o ga burilib qayta tuzilishi

C) xromosoma ichidagi; fragmentning 180 C^o ga burilib qayta tuzilishi

D) xromosomaning o'zgarishi;

20. Translokatsiya tipidagi xromosoma qayta qurilishi qaysi xildagi xromosoma mutatsiyasiga taalluqli?

A) xromosoma ichidagi; fragmentning burilishi

B) xromosoma ichidagi va xromosomalararo; fragmentning birikishi

C) xromosomaning o'zgarishi;

D) xromosomalararo; fragmentning birikishi

21. Monosomiya nima?

A) kariotipdagi xromosomalar sonining bittaga kamayishi

B) kariotipdagi xromosomalar to'plamining o'zgarishi

C) kariotipdagi xromosomalarning bittaga ortishi;

D) kariotipdagi xromosomalarning bittaga kamayishi

22. Trisomik nima?

A) kariotipdagi xromosomalarning uchtaga ortishi (2n+1+1+1)

B) kariotipdagi xromosomalar to'plamining bittaga ortishi (2n+1)

C) kariotipdagi xromosomalar to'plamining o'zgarishi;

D) kariotipdagi xromosomalarning uchtaga kamayishi

23. Pentasomik nima?

A) kariotipdagi xromosomalar to'plamining o'zgarishi

B) kariotipdagi xromosomalarning ikkitaga ortishi (2n+1+1)

C) kariotipdagi xromosomalar to'plamining uchtaga ortishi (2n+1+1+1)

D) kariotipdagi xromosomalarning ikkitaga kamayishi

24. Poliploidiya nima?

A) kariotipdagi xromosomalarning karrali ortishi

B) kariotipdagi xromosomalar to'plamining karrali ortishi yoki kamayishi

C) kariotipdagi xromosomalarning karrali kamayishi

D) gaploid to'plamdagi xromosomalar sonining ma'lum martaga ortishi

25. Aneploidiya yoki getoroploidiya deb nimaga aytiladi?

A) xromosomalar to'plamidagi miqdorning ayrim sonlarga o'zgarishi

B) kariotipdagi xromosomalarning karali ortishi

C) kariotipdagi xromosomalarning karrali kamayishi

D) kariotipdagi xromosomalar to'plamining karrali ortishi yoki kamayishi

26. Avtopoliploidiya deb nimaga aytiladi?

A) kariotipdagi xromosomalar to'plamining karrali ortishi yoki kamayishiga

B) bir turga oid genomning martali ortishiga

C) bir tur oid genomning martali kamayishiga;

D) kariotipdagi xromosomalar to'plamining karrali o'zgarishiga

27. Allopoliploidiya deb nimaga aytiladi?

A) har xil turga oid genomning martali kamayishiga;

B) kariotipdagi xromosomalar to'plamining karrali ortishi

C) tutlararo duragaylarda jamlangan har xil turga oid genomning martali ortishi

D) kariotipdagi xromosomalar to'plamining karrali o'zgarishiga

28. Allopoliploid madaniy o'simliklarga misol?

A) Tariq, nuxot, makkajo'xori, beda:
B) Qovun, banan, makkajo'xori, karam:
C) Kartoshka, batat, g'o'za, bug'doy:
D) G'o'za, bug'doy, makkajo'xori, karam

29. Genom o'zgarishining xarakteri bo'ycha mutatsiyalar
A) gen, xromosoma, genom va sitoplazmatik
B) genom va sitoplazmatik
C) gen va xromosoma
D) gen va xromosoma, sitoplazmatik

30. Geteozigotada namoyon bo'lishi bo'ycha mutatsiyalar
A) dominant mutatsiyalar
B) dominant va retsessiv
C) retsessiv mutatsiyalar
D) aralash mutatsiyalar

31. Normadan chetga chiqish bo'ycha mutatsiyalar
A) teskari (reversiya) mutatsiyalar
B) aralash mutatsiyalar
C) to'g'ri va teskari (reversiya) mutatsiyalar
D) dominant va retsessiv mutatsiyalar

32. Mutatsiyalarni keltitib chiqaruvchi sabablarga ko'ra
A) spontan mutatsiyalar
B) indusirlashgan mutatsiyalar
C) genom o'zgarishining xarakteri bo'ycha
D) spontan va indusirlashgan

33. Hujayrada joylashishi bo'ycha mutatsiyalar
A) yadroviy va sitoplazmatik
B) aralash mutatsiyalar
C) sitoplazmatik mutatsiyalar
D) mitoxondrial mutatsiyalar

34. Irsiylanish imkoniyatiga ko'ra
A) generativ va somatik mutatsiyalar
B) hujayraviy mutatsiyalar
C) sitoplazmatik mutatsiyalar
D) yadroviy va sitoplazmatik

35. Irsiy o'zgaruvchanlikning gomologik qatorlari qonuni bu...
A) Turlar qancha yaqin bo'lsa, irsiy o'zgaruvchanlik qatorlari ham o'xshash bo'ladi
B) Turlar va turkumlarning kelib chiqishi qancha yaqin bo'lsa, irsiy o'zgaruvchanlik qatorlari ham o'xshash bo'ladi
C) Irsiylanish qonuniyatlaridan chekkaga chiqish
D) Turkumlar qancha yaqin bo'lsa, irsiy o'zgaruvchanlik qatorlari ham o'xshash bo'ladi

36. Tranzisiyalar nima?

A) Ortiqcha nukleotidlarning qo'shilishi
B) Oriyentir olishni o'zgartiradigan juft nukleotidlarning almashinishi
C) Oriyentir olishni o'zgartirmaydigan holdagi juft nukleotidlarning almashinishi
D) Juft nukleotidlarning tushub qolishi

37. Transversiya nima?
A) Oriyentir olishni o'zgartiradigan juft nukleotidlarning almashinishi
B) Oriyentir olishni o'zgartirmaydigan holdagi juft nukleotidlarning almashinishi
C) Juft nukleotidlarning tushub qolishi
D) Ortiqcha nukleotitlarning qo'shilishi

38. Modifikasion o'zgaruvchanlikni 1- tatbiq etgan olim?
A) K.Negeli (1865)
B) G.Mendel (1865)
C) Ch.Darvin (1872)
D) T.Morgan (1910)

39. Reaksiya normasi nima?
A) Belgining modifikatsion o'zgaruvchanlikdagi ko'lamiga
B) Muhit omillari ta'siridagi belgining modifikatsion o'zgaruvchanlik chegarasiga aytiladi
C) Muhit omillari ta'siridagi o'zgaruvchanlik chegarasiga aytiladi
D) Belgining irsiy bo'lmagan o'zgaruvchanligi

40. Adaptiv o'zgaruvchanlik nima?
A) Tashqi muhit sharoitlarida organizmlarning foydali moshlanishlari reaksiyasi
B) Muhit omillari ta'siridagi o'zgaruvchanlik chegarasiga aytiladi
C) Belgining irsiy bo'lmagan o'zgaruvchanligi

41. Populyatsiya nima?
A) Uzoq muddat davomida bir arealda joylashib qolgan, erkin chatishib nasl beradigan, mustaqil genetik tizimga ega, o'z-o'zini qayta tiklovchi
B) Morfologik, fiziologik va genetik o'xshash individlar guruhi
C) Erkin chatishib nasl beradigan, mustaqil genetik tizimga ega, o'z-o'zini qayta tiklovchi
D) Uzoq muddat davomida bir arealda joylashib qolgan, chatishib nasl beradigan individlar guruhi

42. Genofond nima?
A) O'simlik populyatsiyalarining yig'indisi
B) Populyatsiyadagi barcha individlar genotiplarining yig'indisi
C) Hayvon populyatsiyalarining yig'indisi
D) Tur ichi o'xshash organizmlarning yig'indisi

43. Mikroevolyutsiyani nima tashkil etadi?
A) Populyatsiyda ro'y beruvchi jarayonlarning dinamikasi
B) Populyatsiyda ro'y beruvchi jarayonlarning yig'indisi

C) Populyatsiyaning shakillanish jarayoni va ularning dinamikasi
D) Populyatsiyaning tur tarkibi individlarida ro'y beruvchi jarayonlar

44. Populyatsiyalar genetikasi dastlab kim tomonidan o'rganilgan?
A) Ingliz Ch.Darvin (1865)
B) Fransuz J.Lamark (1856)
C) Avstriyalik K. Ber (1889)
D) Daniyalik V.Iogansen (1903)

45. O'z-o'zidan urug'lanuvchi organizmlar populyatsiyasi nima deyiladi?
A) inbred
B) panmektik
C) izolyant
D) koguliyant

46. Erkin chatishuvchi individlar populyatsiyasi nima deyiladi?
A) inbred
B) panmektik
C) koguliyant
D) izolyant

47. Agar A-geni allellarini uchrashuvlar chastotasi 0.8 ga teng bo'lsa, genotiplar chastotasi qanday bo'ladi?
A) 0.25+0.50+0.25
B) 0.32+0.50+0.25
C) 0.64+0.32+0.20
D) 0.32+0.64+0.20

48. Agar a-geni allellarini uchrashuvlar chastotasi 0.3 ga teng bo'lsa, genotiplar chastotasi qanday bo'ladi?
A) 0,49+0,42+0,9
B) 0.25+0.50+0.25
C) 0.36+0,48+0,16
D) 0.32+0.64+0.20

49.Agar A-geni allellarini uchrashuvlar chastotasi 0.6 ga teng bo'lsa, genotiplar chastotasi qanday bo'ladi?
A) 0.32+0.64+0.20
B) 0.36+0,48+0,16
C) 0.25+0.50+0.25
D) 0,49+0,42+0,9

50. Autbriding atamasining ma'nosi .....
A) individlarning o'zaro chatishuvi;
B) populyatsiyadagi individlarning erkin va o'zaro chatishuvi;
C) populyatsiyadagi individlarning erkin chatishuvi;
D) birgalikdagi nikohdan hosil bo'lgan avlod;

51.Inbriding atamasining ma'nosi .....
A) Qon-qarindosh individlarning o'zaro chatishuvi;
B) populyatsiyadagi individlarning erkin chatishuvi;

C) populyatsiyadagi individlarning erkin va o'zaro chatishuvi;
D) birgalikdagi nikohdan hosil bo'lgan avlod;

52.Populyatsiyalardagi allellar va genotiplar chastotasini qaysi qonuniyat asosida aniqlash mumkin?
A) chex Mendel va nemis olimi Iogansen qonuniyati asosida;
B) ingliz Hardi va nemis olimi Vaynberg qonuniyati asosida;
C) rus Vavilov va ingliz Morgan qonuniyati asosida;
D) ingliz olimlari Uotson va Krik qonuniyati asosida;

53. Populyatsiyadagi dominant allellarning chastotasi nimaga bog'liq?
A) populyatsiyani tashkil etuvchi retsessiv fenotipli individlar soniga;
B) populyatsiyani tashkil etuvchi geterozigota fenotipli individlar soniga;
C) populyatsiyani tashkil etuvchi dominant fenotipli individlar soniga;
D) populyatsiyani tashkil etuvchi gomozigota fenotipli individlar soniga

54. Qanday holatlarda populyatsiyani tashkil etuvchi individlar o'rtasida geterozigotalashish kuchayadi?
A) populyatsiyada erkin chatishish autbiriding susaysa;
B) populyatsiyada erkin chatishish autbiriding kuchaysa;
C) populyatsiyada erkin chatishish autbiriding kuchaysa;
D) populyatsiyada erkin chatishish autbiriding kuchaysa;

55. Populyatsiyalardagi genotiplar chastotasining qiymati nimaga bog'liq?
A) populyatsiyani tashkil etuvchi individlar o'rtasida faqat dominant allellarning uchrashuvlar chastotasiga;
B) populyatsiyani tashkil etuvchi individlar o'rtasida dominant yoki retsessiv allellarning uchrashuvlar chastotasiga;
C) populyatsiyani tashkil etuvchi individlar o'rtasida faqat retsessiv allellarning uchrashuvlar chastotasiga;
D) populyatsiyadagi erkin chatishuvlarga;

56. Irsiy o'zgaruvchanlikning gomologik qatorlari qonuni kim tomonidan kashf etilgan?
A) N.Vavilov (1924)
B) G.Mendel (1856)
C) T.Morgan (1910)
D) Michurin (1933)

57. Irsiy o'zgaruvchanlikning gomologik qatorlari qonuniyatining moxiyati nimada?
A) kelib chiqishi jihatidan uzoq formalarning belgi-xususiyatlari o'rtasida irsiy parallizm mavjud;
B) kelib chiqishi jihatidan o'xshash formalarning belgi-xususiyatlari o'rtasida irsiy parallizm mavjud;
C) kelib chiqishi jihatidan bir-biridan uzoq formalarning belgi-xususiyatlari o'rtasida irsiy parallizm mavjud;
D) belgi-xususiyatlar o'rtasida irsiy parallizm mavjud

58. Hardi-Vaynberg qonuning birinchi sharti?

B) populyatsiya individlarining mugratsiyasi ro'y bermasa
A) populyatsiyaga tashqaridan genlar oqimi kirib kelmasa
C) gomozigot va geterozigot organizmlarning teng nasl berishi
D) erkin chatishuv mavjud bolsa

59. Hardi-Vaynberg qonuning uchinchi sharti?
A) gomozigot va geterozigot organizmlarning teng nasl berishi
B) erkin chatishuv mavjud bo'lsa
C) populyatsiyaga tashqaridan genlar oqimi kirib kelmasa
D) populyatsiya individlarining mugratsiyasi ro'y bermasa

60. Hardi-Vaynberg qonuning ikkinchi sharti?
A) erkin chatishuv mavjud bo'lsa
B) populyatsiya individlarining mugratsiyasi ro'y bermasa
C) gomozigot va geterozigot organizmlarning teng nasl berishi
D) populyatsiya individlarining mugratsiyasi ro'y bermasa

61. Hardi-Vaynberg qonuning to'rtinchi sharti?
A) populyatsiya individlarining migratsiyasi ro'y bermasa
B) populyatsiya individlarining migratsiyasi ro'y bermasa
C) gomozigot va geterozigot organizmlarning teng nasl berishi
D) erkin chatishuv mavjud bo'lsa

62. Qanday populyatsiya muvozanatlashgan hisoblanadi?
A) Hardi-Vaynberg qonuning shartlariga bo'y sinuvchi
B) G.Mendel qonuning shartlariga bo'ysunuvchi
C) Xugo de Friz qonuning shartlariga bo'ysunuvchi
D) Uotson va Krik qonuning shartlariga bo'ysunuvchi

63. Evolutsiyaning eng kichik birligi nima?
A) tur
B) populyatsiya
C) oila
D) oila va populyatsiya

64. Gomogen populyatsiya nima?
A) Chetdan changlanuvchi o'simlik populyatsiyasi
B) mikroorganzmlar populyatsiyasi
C) O'z-o'zidan urug'lanuvchi organizmlar populyatsiyasi
D) O'simlik populyatsiyasi

65. Geterogen populyatsiya nima?
A) O'z-o'zidan urug'lanuvchi organizmlar populyatsiyasi
B) Aralash organizmlar populyatsiyasi
C) O'simlik va hayvon populyatsiyasi
D) Chetdan changlanuvchi o'simlik populyatsiyasi

66. Agar AA=36%, Aa=48%, aa=16% bo'lsa A va a chastotalar qanday bo'ladi?
A) 0,6 va 0,4

B) 0.8 va 0,4
C) 0.7 va 0,3
D) 0,6 va 0,8

67. Agar AA=64%, Aa=32%, aa=4% bo'lsa A va a chastotalar qanday bo'ladi?
A) 0.4 va 0,6
B) 0.8 va 0,2
C) 0.7 va 0,3
D) 0,5 va 0,5

68. Qaysi formula orqali gen allellaning chastotasi aniqlanadi?
A) $p^2+2pq+q^2$
B) L+M=1
C) p+q=1
D) A+a=1

69. Qaysi formula orqali gen allellaning chastotasi aniqlanadi?
A) A+a=1
B) p+q=1
C) $(A+a)^2$
D) $p^2+2pq+q^2$

70. Agar AA=49%, Aa=42%, aa=9% bo'lsa A va a chastotalar qanday bo'ladi?
A) 0.7 va 0,3
B) 0,6 va 0,4
C) 0,8 va 0,2
D) 0,4 va 0,6

V BOB. ODAM VA TIBBIYOT GENETIKASI

1-§. Odamning rivojlanish genetikasi. Odam va tibbiyot genetikasining tadqiqot usullari

Odam genetikasining o'ziga xos tomonlari. Odam irsiyati va irsiy o'zgaruvchanligining qonuniyatlarini odam genetikasi haqidagi fan - antropogenetika o'rganadi.

Odamzot *Homo sapiens* turiga kirib, u organik olamning tarkibiy qismi va uzoq davom etgan evolyutsiya jarayonining mahsulidir. Shuning uchun ham, organizmlarning boshqa hamma turlariga xos bo'lgan umumgenetik qonuniyatlar insonga ham taalluqlidir. Lekin, insonning shakllanishida uning organik olam shajarasining eng yuqori pog'onasiga ko'tarilishida umumgenetik omillardan tashqari, ijtimoiy omillar ham katta ahamiyatga ega bo'lgan. Buning natijasida odamda uning oliy nerv tizimi faoliyati bilan uning psixik va ijodiy faoliyati bog'liq bo'lgan xususiyatlar – aql-idrok, qobiliyat, nutq, ijodiy mehnat qilish kabilar paydo bo'lgan. Bu xususiyatlarning irsiylanishi juda murakkab bo'lib, u genetik va ijtimoiy omillar tizimining jamlangan ta'sirida amalga oshiriladi. Kishilik jamiyatida evolyutsiyaning bosh omili bo'lgan tabiiy tanlanish boshqa organizmlardagi kabi hal qiluvchi ahamiyatga ega emas. Lekin bu holat odam evolyutsiya jarayonini o'tib bo'ldi degan xulosaga olib kelmasligi kerak. Odamning tarixiy rivojlanishi endi biologik evolyutsiyaga qaraganda ko'proq ijtimoiy evolyutsiyaga asoslangan holda davom etmoqda. Shuning uchun olimlarning bir qismi genetika faniga genetik irsiyat tushunchasidan tashqari signal irsiyat (M.Y.Lobashev), ijtimoiy irsiyat (N.P.Dubinin) kabi tushunchalarni ham kiritish kerak degan xulosaga kelishgan.

Signal irsiyat deb odamning ijtimoiy evolyutsiyasini ta'min etgan va etayotgan oliy nerv tizimi faoliyati bilan bog'liq bo'lgan xususiyatlarning avloddan-avlodga berilishi hamda bir avlod miqyosidagi odamlarning biridan boshqasiga o'tishi tushuniladi. Shunday qilib, odamzod faqat biologik evolyutsiyaninggina emas, balki ijtimoiy evolyutsiyaning ham mahsulidir. Shuning uchun ham, odam genetikasini o'rganishda uning tabiatda va jamiyatda tutgan o'rnidan kelib chiqadigan o'ziga xos tomonlari va qiyinchiliklari mavjud. Ular asosan quyidagi holatlardan iborat:

1. Boshqa organizmlar irsiyatini o'rganishda yaxshi samara beruvchi an'anaviy uslubni, ya'ni tadqiqotchining rejasiga muvofiq organizmlarni o'zaro chatishtirib olingan duragay avlodlarda genetik tahlil qilish metodini (usulini) odamda qo'llashning iloji yo'q. Chunki odamlarda oila qurish genetik olimning ilmiy rejasiga qarab emas, balki muhabbat, sadoqat kabi muqaddas insoniy fazilatlar asosida amalga oshiriladi.

2. Odamlarda eksperimental yo'l bilan mutatsiyalar olish mumkin emas va bunday jinoiy ishga insoniy va qonuniy nuqtayi nazardan hech qaysi mamlakatda ruxsat etilmaydi.

3. Odamlarda jinsiy balog'atga yetish davri anchagina kech (odatda o'rta hisobda 15-16 yoshlarda) boshlanadi.

4. Odatda har bir oilada dunyoga keladigan farzandlarning soni nisbatan oz bo'ladi.

5. Har xil oilada tug'ilgan farzandlarning oilaviy hayotida va ularning avlodlari uchun yashash sharoitini, ya'ni irsiy belgilarining fenotipik rivojlanishi uchun zarur bo'lgan sharoitlarni tadqiqotchi rejasiga muvofiq bir xil qilib mo'tadillashtirishning iloji yo'q.

6. Odamda xromosomalar sonining nisbatan ko'pligi (2n=46) hamda kariotip guruhlari ichidagi xromosomalar ko'lami va shakli bo'yicha juda o'xshash bo'lganligi uchun ularni bir-biridan farqlay olishlikning juda qiyinligi.

7. Antropogenetikaning o'rganish obyekti bo'lgan odamlar umrining anchagina uzunligi tufayli genetik olim o'zining ongli hayoti davrida odamning bir necha avlodlarini bevosita kuzatib tekshirish imkoniyatiga ega emas. Irsiy belgilari bo'yicha avlodlar shajarasi esa kamdan-kam holatda ko'pincha podsholar va yirik mansabdor va mashhur odamlar sulolasi uchungina tuzilgan. muammolarini o'rganishga e'tibor kuchayib bormoqda va bu sohada anchagina yutuqlarga erishildi.

1978-yil Moskvada bo'lib o'tgan XIV xalqaro genetiklar kongressida odamlarda 2500 xil irsiy kasalliklar aniqlanganligi haqida axborot berilgan edi. Undan keyingi 10-12 yil ichida aniqlangan yangi irsiy kasalliklarning soni yiliga o'rtacha 100 taga ortib borgan. Natijada 1990-yilga kelib odamlarda o'rganilgan normal va patologik belgilarning umumiy soni 4000 ga yaqinlashib qolgan. Buning sabablari quyidagicha:

Ekologik muhitdagi tobora ko'payib borayotgan fizik, kimyoviy va boshqa omillarning salbiy ta'sirida odamlarda irsiy kasalliklarning xili va miqdori ortib bormoqda. Ayniqsa, atom qurollarini sinash, atom-elektrostansiyalaridagi avariyalar tufayli hamda qishloq xo'jaligida va boshqa sohalarda zaharli kimyoviy moddalarning ko'p miqdorda qo'llanilishi oqibatida paydo bo'luvchi fizikaviy va kimyoviy mutagen omillar inson salomatligiga o'ta salbiy ta'sir qilmoqda.

"Odam genomi" deb nomlangan ilmiy loyiha AQSH da 1988-yilda Nobel mukofotining laureati Djeyms Uotson, Rossiyada 1989-yilda akademik Aleksandr Aleksandrovich Bayevlarning tashabbuslari bilan boshlandi.

Xalqaro ilmiy dastur – "Odam genomi" moliyaviy ko'lami bo'yicha kosmik loyihalarga tenglashib, biologiyadagi ilmiy ahamiyati jihatidan esa kimyoda Mendeleyevning elementlar davriy sistemasining ochilishiga to'g'ri keladi. Bu dunyo fanlarining mavjud bo'lganlaridan buyon biologiyadagi eng yirik loyihadir.

Odam genomi nukleotidlarining to'liq ketma-ketligini aniqlash – bu beqiyos ilmiy yutuqdir. Inson belgi, xossa va xususiyatlarining irsiy axboroti DNK molekulasiga nukleotidlar bilan yozilgandir. Odam DNK molekulasining to'liq to'plamida 3 milliard nukleotidlar bo'lib, ular organizm rivojlanishining

dasturi haqidagi axborotni tashiydilar. Odam genlarida ularning soni 25000 ga yaqin. S.Borinskaya va N.Yankovskiy dalillari bo'yicha biologik tur sifatida odamning umumiy xususiyatlarini belgilovchi organizm rivojlanishining umumiy rejasi yozilgan. Shuningdek, unda ko'plab individual farqlar haqidagi axborot ham joy olgan. Gendagi nukleotidlar ketma-ketligi oqsil molekulasidagi aminokislotalarning ketma-ketligini belgilaydi. Sintezlangan oqsil esa odamning u yoki bu belgi, xossa yoki xususiyatini rivojlantiradi.

Genlarning DNK molekulasida joylanish tartiblari hamma organizmda bir xil emas. Bakteriya singari sodda organizmlarda genlar DNK ning 80-90% qismini egallaydi. Odamda esa oqsilni kodlovchi qismidagi nukleotidlar ketma-ketligi DNK ning 5% qisminigina tashkil etadi. DNK ning qolgan qismi qanday qilib hamda genlarni qaysi tartibda ishga solish haqidagi axborotni o'zida saqlaydi. Ta'bir joiz bo'lsa, DNK ni agarda kitobga qiyos qilsak, u holda 100 sahifali kitobning 95 sahifasi qolgan 5 sahifani qanday qilib o'qish kerakligi haqidagi ko'rsatmalarni o'zida saqlagan bo'lur edi. DNK ning bunday strukturasi organizmning milliardlab har xil hujayralaridagi genlarning kelishilgan holda ishlashlarini ushlab turishlik uchun zarurdir.

Uchinchi ming yillikning ostonasini hatlab o'tgan insoniyat o'zining farovonligi yo'lida genom tadqiqotlari natijasida olingan axborotlar asosida o'zining genetik jarayonlarini nazorat ostiga olishga, unga ba'zi bir tuzatishlar kiritishga harakat qilmoqda.

Odam genetikasining tadqiqot metodlari. Odam genetikasini o'rganishda, uning tabiatda va jamiyatda tutgan o'rnini hisobga olgan holda umumiy genetikaning an'anaviy va eng yangi zamonaviy metodlar (usullar) dan foydalaniladi. Odam genetikasi sohasida hozirgacha olingan anchagina boy ma'lumotlar quyidagi metodlarning qo'llanilishi samarasidir: genealogik, sitogenetik, egizaklarni o'rganish, ontogenetik, populyatsion, molekulyar-biokimyoviy va boshqalar.

Genealogik metod. Odam belgi va xususiyatlarining normal va patologik (kasallik) holatida irsiylanish qonuniyatlarini, ularning ajdod-avlodlarining irsiy shajarasini tuzish orqali tadqiq qilishni genealogik metod deb yuritiladi. Avlodlar irsiy shajarasini tuzishda odam genetikasida qabul qilingan quyidagi belgilardan foydalaniladi.

- Erkak
- Ayol
- Jinsi aniqlanmagan shaxs
- Probandlar-o'rganilayotgan belgini tashuvchi shaxs. Undan boshlab ma'lum bir oilani tadqiq qilish boshlanadi
- O'rganilayotgan retsessiv genni tashuvchi geterozigota
- Bola tashlash
- Tibbiy abort
- Nikoh
- Qarindoshlar orasidagi nikoh
- Erkakning ikkita ayol bilan nikoh qurishi
- Bolalar (sibslar) va ularning tug'ilish tartibi (1-opa, 2-uka)

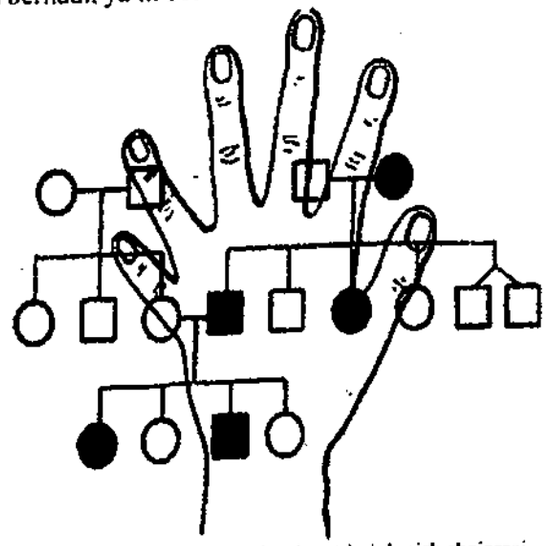
- Majruh bola
- Erta nobud bo'lgan
- O'lik tug'ilgan
- Har xil tuxumdan rivojlangan egizaklar
- Bitta tuxumdan rivojlangan egizaklar

Bu metod dastavval ingliz olimi F.Galton tomonidan ishlab chiqilgan va taklif etilgan.

Genealogik metodning mohiyati quyidagicha: o'rganilayotgan belgi va xususiyatga ega bo'lgan shaxs (proband) ning ona hamda ota tomonidan bir qancha bo'g'in ajdodlari yoki bir qancha avlodlarida ushbu belgining rivojlanish holati o'rganiladi, qiyosiy tahlil qilinadi. Buning natijasida olingan dalillarga asosan ma'lum belgi va xususiyatlarning irsiylanish qonuniyatlari aniqlanadi: ularning dominant yoki retsessivligi, rivojlanishini ta'min etadigan genlarning soni va ularning o'zaro ta'siri hamda belgining rivojlanishiga tashqi muhitning, ijtimoiy sharoit omillarining ta'siri haqida genetik mulohaza taklif qilinadi.

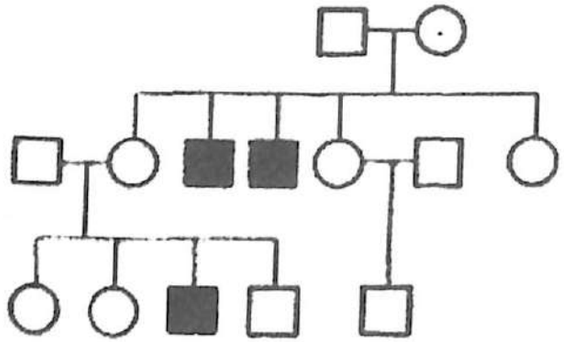
Endi genetik asoslari turlicha bo'lgan belgilarning irsiylanishini shu metod yordamida o'rganish natijalari bilan tanishamiz.

1. Autosomada (jinsiy bo'lmagan xromosomalar) joylashgan genlar ta'sirida dominant holatda irsiylanadigan belgilar qatoriga – braxidaktiliya (barmoqlarning qisqa bo'lishligi), polidaktiliya (ko'p barmoqlilik), xondriodistrofik (pakanalik), ko'z katarakti kasalligi, yuzda sepkillarning bo'lishligi, suyaklarning mo'rtligi kabi belgi va xususiyatlar kiradi. Yuqorida qayd etilgan belgilardan biri – polidaktiliya belgisi bo'yicha irsiy shajara quyidagi 53-rasmda keltirilgan. Probandning belgisi avloddan – avlodga har ikki jins shaxslariga beriladi, ya'ni dominant autosomali belgi sifatida irsiylanadi.



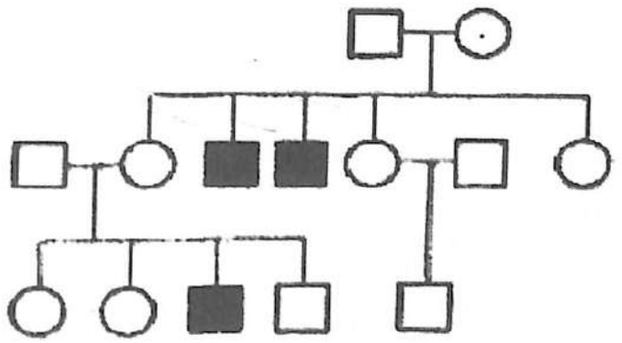
53-rasm. Polidaktiliyaning dominant irsiylanish shajarasi

2. Autosoma xromosomalarida joylashgan genlar ta'sirida retsessiv holatda irsiylanadigan belgilar jumlasiga fenilketonuriya (54-rasm), albinizm, qandli diabet va polimiyelit kasalliklariga moyillik kabi belgilar kiradi. Retsessiv allellar ta'sirida irsiylanuvchi belgilarni genetik tahlil qilish dominant irsiylanishga nisbatan birmuncha murakkabroq, chunki bunday belgilar geterozigota (Aa) holatda rivojlanmaydilar. Bunday belgilarning rivojlanishi uchun uni belgilaydigan gen retsessiv gomozigota (aa) holatida bo'lishi kerak. Retsessiv irsiylanishga doir misol rasmda keltirilgan. Shuni ta'kidlash kerakki, yuqorida bayon etilgan dominant va retsessiv irsiylanish jinsga bog'liq bo'lmagan holda amalga oshadi, chunki bu belgilarning rivojlanishini ta'min etadigan genlar autosoma xromosomalarida joylashgan bo'ladi.



54-rasm. Fenilketonuriyaning retsessiv irsiylanish shajarasi

3. Jinsga bog'liq holda retsessiv irsiylanuvchi belgilarni tadqiq qilishda ham shajara metodidan samarali foydalanish mumkinligi isbot etildi. Gemofiliya, daltonizm kabi 50 ga yaqin retsessiv belgilar jins bilan bog'liq holda irsiylanishi aniqlangan (55-rasm). Rasmda gemofiliya kasalligi bo'yicha irsiy shajara (retsessiv jins bilan birikkan holdagi irsiylanish) keltirilgan. Bu kasallikning sababchisi bo'lgan gen (H-h) jinsiy X-xromosomada joylashgan. Gemofiliya kasalining ayollarda rivojlanishi uchun bu gen retsessiv gomozigota holatda bo'lishi kerak, erkaklarda rivojlanishi uchun esa retsessiv gemizigota holatda bo'lishi zarur, chunki ularda X - jinsiy xromosomasi yolg'iz holatda bo'ladi.



55-rasm. Gemofiliyaning jins bilan birikkan holdagi retsessiv irsiylanish shajarasi

Ayollarda bu gen bo'yicha geterozigota (Hh) holati mavjud bo'lsa, kasallik rivojlanmaydi. Onadagi bu retsessiv allel o'g'il farzandlarida gemofiliya kasalligini tug'dirishligi aniqlangan. Bu shajaradagi holat oydinroq bo'lishi uchun gemofiliya geni bo'yicha erkak va ayol organizmlarda uchrashi mumkin bo'lgan genotiplarni jinsiy xromosomalar bilan bog'liq holda keltiramiz.

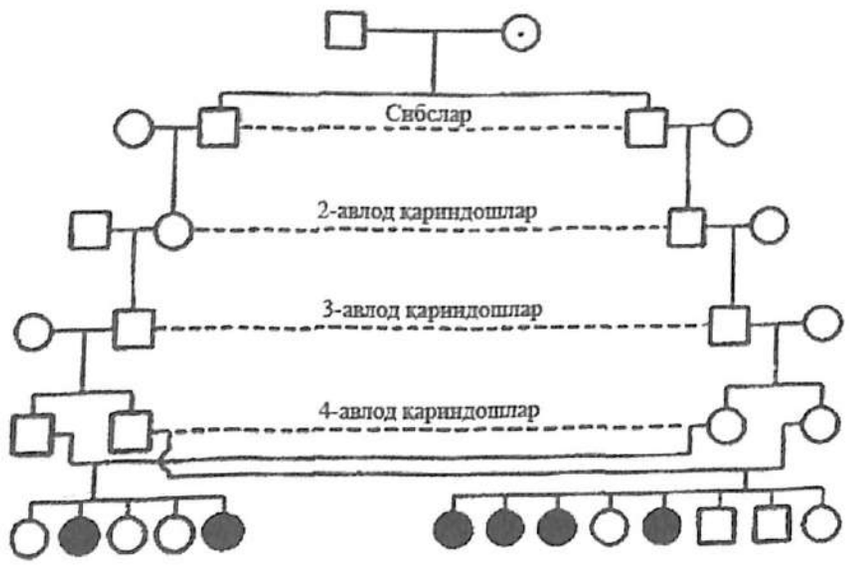
X^HX^H- ♀, fenotipik va genotipik sog'lom
X^HX^h- ♀, fenotipiksog'lom, geterozigota holda kasallik "h" geni bor
X^hX^h- ♀, fenotipik va genotipik kasal
X^HY- ♂, fenotipik va genotipik sog'lom
X^hY- ♂, fenotipik va genotipik kasal

Odamlarda bulardan tashqari turli belgilarning bir-biriga bog'liq bo'lmagan holda, ya'ni mustaqil irsiylanish holatlari (Mendelning uchinchi qonuniga mos holda) hamda belgilarning birikkan holda nasldan-naslga berilishliklari aniqlangan. Masalan, chapaqaylik va qon gruppalari (ABO) mustaqil bir-biriga bog'liq bo'lmagan holda irsiylanadi. Buning sababi qayd qilingan belgilarning rivojini belgilaydigan genlarning boshqa-boshqa xromosomalarda joylashganligidir. Odamdagi fenilketonuriya bilan qon gruppalari (ABO); soch rangi bilan tishning tez yemirilishi (kariyes) belgi va xususiyatlari birikkan holda irsiylanadi. Bu belgi va xususiyatlarning genlari bitta xromosomada joylashgan va ular birikkan genlar deb ataladi.

Genealogik metod yordamida odamlarda yaqin qarindoshlarning oilalarida dunyoga kelgan farzandlar orasida har xil irsiy kasalliklar, o'lik tug'ilish, bolalarning erta nobud bo'lib ketish hollari, har xil nogiron, nimjon bolalar tug'ilish holatlari ko'proq uchraydi. Buning sababi, yaqin qarindoshlarda qarindosh bo'lmagan shaxslarga nisbatan o'xshash genlar ko'proq bo'ladi. Shuning uchun ham ularda genlarning gomozigota holiga kelish ehtimollari ham

ko‘proq uchraydi. Jumladan, farzandlarda kasallik, nogironlikni keltirib chiqaruvchi retsessiv genlarning ham gomozigota holiga kelishlari ko‘proq kuzatiladi. Qarindoshlar nikohidagi oilalarda retsessiv irsiy kasalliklarni aniqlash va shajarasini tuzishga misol qilib amavrotik idiotiyani (bosh miya yarim sharlari po‘stlog‘i va miyacha nerv hujayralarining shikastlanishi tufayli bu kasallik geni bo‘yicha gomozigotalar ilk yoshidayoq nobud bo‘lib ketadilar) keltirish mumkin.

Bitta ota-onadan tarqalgan o‘g‘illarning qarindoshlik darajalari har xil bo‘lgan o‘g‘il va qizlari oila quradilar. Ikki oilaning birida dunyoga kelgan 8 ta farzandlardan 4 tasi, ikkinchi oilada esa 5 ta farzanddan 2 tasi irsiy amavrotik idiotiya kasaliga duchor bo‘lganligi aniqlangan. Bu kasallik genealogiyasini tekshirgan olim K.Shternning fikricha bu xastalikning namoyon bo‘lishini ta’min etuvchi retsessiv gen bu ikki oila ajdodlarida geterozigota holatida paydo bo‘lib, uch avloddan so‘ng retsessiv gomozigota holatga kelgan va har ikkala oilada kasal farzandlar tug‘ilishiga sababchi bo‘lgan (56-rasm).



56-rasm. Amavrotik idiotiyaning ikki qarindosh oilalarda retsessiv irsiylanish shajarasi

Genealogik metod boshqa metodlar kabi yangi oila qurayotgan yoshlarga tibbiy-genetik maslahatlar berib, ular oilasida tug‘iladigan farzandlarning salomatligi haqida ma’lumot berish imkoniyatini yaratadi.

Egizaklar metodi. Inson genetikasini o‘rganishda ularda egizak farzandlarning paydo bo‘lishini, egizaklarning hayotini va avlodlarini kuzatib tadqiq etishning juda katta ahamiyati bor. Tug‘ilgan egizaklarning 25 foizga

yaqini bitta zigotadan, ya’ni bitta urug‘langan tuxum hujayradan rivojlangan bo‘ladi. 75 foizga yaqini esa boshqa-boshqa zigotalardan, ya’ni har xil urug‘langan tuxum hujayradan rivojlangan bo‘ladilar. Egizaklar ikki toifada bo‘ladilar:

1. Bitta onalik jinsiy (tuxum) hujayrasining bitta spermatozoid bilan qo‘shilishi tufayli hosil bo‘lgan bitta zigotadan paydo bo‘lgan egizaklar. Ularni qisqacha BZE (bitta zigotadan rivojlangan egizaklar) deb ifodalash mumkin. Bunday egizaklar bitta zigotaning bo‘linishi natijasida hosil bo‘lgan blastomerlarning bir-biridan ajrab ketib mustaqil rivojlanishib bir necha mustaqil embrion hosil bo‘lishi tufayli dunyoga keladi.

2. Turli, ya’ni ikki va undan ortiq tuxum hujayralarning ayrim-ayrim spermatozoidlar bilan urug‘lanishidan hosil bo‘lgan bir nechta zigotalarning mustaqil rivojlanishi tufayli paydo bo‘ladigan egizaklar. Bunday egizaklarni HZE (har xil ayrim zigotalar rivojlanishidan hosil bo‘lgan egizaklar) tariqasida ifodalash mumkin.

Inson genetikasi muammolarini tadqiq qilishda egizaklar (ayniqsa BZE toifasidagi egizaklar) juda qulay biologik obyekt hisoblanadi. Egizaklardan genetik ilmiy-tadqiqot ishlarida samarali foydalanish uchun ularning qay tariqa, ya’ni bitta zigota yoki ikki va undan ortiq (har xil) zigotadan paydo bo‘lganliklarini aniqlab bilish muhim ahamiyatga ega. Ularni diagnostika qilishda quyidagi qiyosiy farqlarga e’tibor beriladi.

1. Bir zigotadan rivojlangan egizaklar (BZE) albatta bir xil jinsda bo‘ladilar. Har xil (boshqa-boshqa) zigotalardan (HZE) paydo bo‘lgan egizaklarning jinsi esa bir xil yoki har xil bo‘lishi mumkin.

2. BZE egizaklar o‘zlarining belgi va xususiyatlari bilan o‘zaro juda o‘xshash bo‘ladilar. Ular genetik jihatdan eng yaqin organizmlar hisoblanadi. HZE egizaklar esa o‘z belgi va xususiyatlari bilan o‘zaro odatdagi egizak bo‘lmagan farzandlar kabi farq qiladilar. BZE egizaklarning masalan, qon gruppalari bilan o‘xshashligini konkordantlik deb yuritiladi. BZE toifadagi egizaklarning bittasida embrional rivojlanish davrida somatik mutatsiya kabi sabablarga ko‘ra rivojlanishida g‘ayri qonuniy o‘zgarish paydo bo‘ladi. Buning natijasida BZE egizaklar yuqoridagi kam uchraydigan holatlarda o‘zaro ayrim belgilari bilan farq qilishlari mumkin. Buni diskordantlik deyiladi.

3. BZE toifasidagi egizaklarning HZE egizaklaridan eng muhim hal etuvchi farqi borligini isbotlovchi mezon ularning ayrim a’zolarini, to‘qimalarini o‘zaro transplantatsiya ko‘chirib o‘tkazishning samaradorligidir. HZE toifasidagi egizaklarda esa to‘qimaning o‘zaro tabiatan mos kelmaslik darajasi egizak bo‘lmagan odamlardagi kabi yuqori (kuchli) bo‘ladi. Shuning uchun ham, ularda to‘qima va organlarni o‘zaro transplantatsiya qilish samara bermaydi.

Egizak odamlar biologiyaning, xususan genetikaning katta nazariy va amaliy muammolarini o‘rganish, tekshirish sohasidagi ilmiy-tadqiqot o‘tkazishda bebaho biologik obyekt (mavjudot) dirlar.

BZE toifadagi egizaklar bir xil genotipga. HZE egizaklar esa har xil genotipga ega organizmlardir. Shuning uchun ularni bir xil va har xil sharoitlarda qiyosiy o'rganish ularning belgi va xususiyatlarining ontogenez jarayonida fenotipik namoyon bo'lishida irsiyat hamda yashash sharoitining. jumladan ijtimoiy sharoitning ta'siri haqidagi qonuniyatlarni aniqlash imkoniyatini yaratadi.

Egizaklar metodi insonning irsiy kasalliklarga chalinishining moyilligini aniq va mukammal o'rganib uning qonuniyatlarini ochish imkoniyatini beradi. Maxsus o'tkazilgan kuzatishlarning natijasiga asoslanib BZE egizaklarda muayyan kasallikka har ikkalasining ham chalinish holati HZE egizaklarga nisbatan anchagina yuqori deb ayta olamiz. BZE egizaklarda hattoki tuxum hujayralarning yetilish kunlari ham bir-biriga mos keladi.

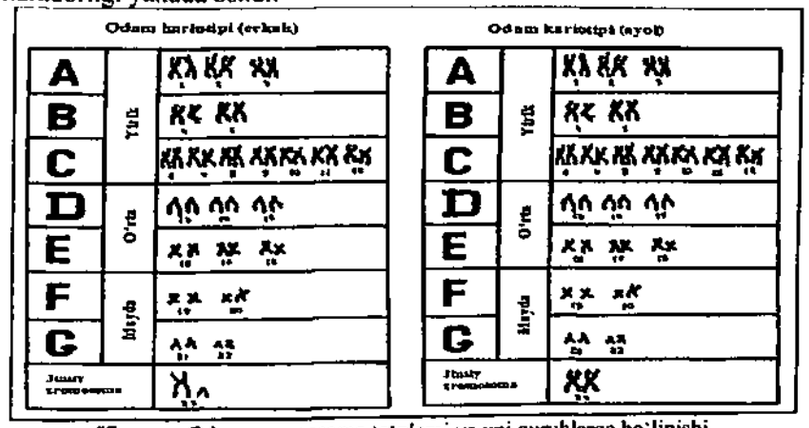
Sitogenetik metod. Odam kariotipi tarkibidagi xromosomalar kompleksining soni, uzunligi, shakli va strukturasini, ularning hujayra mitoz va meyoz bo'linishi, urug'lanib zigota hosil qilish jarayonidagi faoliyatining normal va patologik holatida qanday bo'lishligini maxsus mikroskoplar, zamonaviy mikrotexnikalar yordamida tadqiq qilish sitogenetik metod deb ataladi.

Hozirgi vaqtda sitogenetik metodni odam genetikasini tadqiq qilishda qo'llash yaxshigina samara bermoqda. Bu metod yordamida odam genetikasining quyidagi muammolari hal qilinadi:

- xromosoma kasalliklarini diagnostika qilish;
- xromosomalarning genetik va sitologik xaritasini tuzish;
- mutatsion jarayonni o'rganish;
- odamlarda normal holatdagi xromosomalar polimorfizmini o'rganish va normal kariotipini aniqlash;
- odam genetikasining ba'zi evolyutsion muammolarini hal qilish.

Odam xromosomalarini identifikatsiya qilishda, ya'ni ularning har birini boshqalardan ajratish uchun yaqin vaqtgacha ularning quyidagi belgilarigina xromosomaning umumiy uzunligi, shakli, ularda sentromeraning joylashishi asos qilib olinar edi. Lekin shuni alohida ta'kidlash zarurki, odam kariotipida uzunligi va shakli bo'yicha o'zaro o'xshash bo'lmagan xromosomalar guruhlari mavjud. Ushbu belgilari bo'yicha odam kariotipiga oid xromosomalar 8 ta guruhga bo'linadi (57-rasm). Shulardan 22 ta juft autosomalar A, B, C, D, E, F va G guruhlariga va jinsiy X,Y xromosomalari alohida guruhga bo'linib o'rganiladi.Bir guruhga kiruvchi xromosomalarni ularning uzunligi va shakli o'xshash bo'lganligi uchun qayd etilgan usulda identifikatsiya qilish juda qiyin. Bu muammo sitogenetikada ochilgan yangi kashfiyot – xromosomalarni differensial (tabaqalashtirilgan) bo'yash metodi yordamida hal qilindi. Bu metodning mohiyati shundaki, xromosomalarni mikroskopda ko'rishdan oldin maxsus fluoroxrom (Q-metod) yoki gimza (G-metod) deb nomlangan bo'yoqlar bilan bo'yaladi. Buning natijasida har qaysi xromosoma ichki tuzilishidagi tafovutlarga mos holda tabaqalanib o'ziga xos targ'il holatda bo'yaladi. Natijada

uzunligi va shakli bilan o'zaro o'xshash xromosomalarni ham identifikatsiya qilish, ularni bir-biridan ajratish mumkin bo'ldi.Natijada sitogenetik metodning samaradorligi yanada oshdi.



57-rasm. Odam xromosoma to'plami va uni guruhlarga bo'linishi.
(A.A.Prokofeva - Belgovskaya bo'yicha. 1969).

Sitogenetik metodni genealogik, egizaklar, populyatsion hamda genetik injeneriya usullari bilan birga qo'llash natijasida odam xromosomalarining genetik xaritasi tuzildi.

Yuqorida bayon etilgan sitogenetik metod tibbiyot genetikasida xromosomalar anomaliyasiga aloqador irsiy kasalliklarning kelib chiqish sabablarini aniqlash, ularni diagnostika qilishda keng va samarali qo'llanilmoqda. Buning uchun ba'zi tashqi muhitdagi yoki organizmning ichki muhi-tida g'ayritabiiy omillar ta'sirida hosil bo'ladigan xromosoma mutatsiyalari mikroskopda ko'rilib, tasvirlanib, irsiy kasalliklar paydo bo'lish sabablari aniqlanadi, ularni diagnostika qilish usullari yaratiladi.

Ontogenetik metod. Bu metodning mohiyati ota-onadan farzandlarga o'tgan belgi va xususiyatlarning ularning ontogenezi (shaxsiy rivojlanishi) jarayonida rivojlanish qonuniyatlarini aniqlash va bu belgi, xususiyatlarning namoyon bo'lishiga genotip hamda muhit sharoitining ta'sirini o'rganishdir. Bu usul ayniqsa irsiy kasalliklarning rivojlanishiga genlarning gomozigota hamda geterozigota holatlardagi ta'siridagi farqlarni tekshirishda keng qo'llaniladi. Bunday tekshirishlarning natijasi irsiy kasalliklarni diagnostika qilish, oldini olish, profilaktika qilish, samarali davolashda katta ahamiyatga ega. Genlarning retsessiv gomozigota (aa) holati ta'sirida rivojlanadigan kasalliklar geterozigota (Aa) holatida rivojlanmaydi. Shuning uchun ham bunday genotipga (Aa) ega bo'lgan odam o'zi fenotipik kasal bo'lmasa ham kasallik genini (a) yashirin holda saqlovchi, tashuvchi organizm hisoblanadi. Geterozigotali genotipga (Aa) ega bo'lgan fenotipik sog'lom yigit va qiz oila qursalar, ularning farzandlari orasida kasal (aa) bo'lgani ham uchraydi.

Boshqa bir guruh kasalliklarning genlari geterozigota (Aa) holatida kuchsiz (sust) bo'lsa ham sezilarli rivojlangan bo'ladi. Bunday kasalliklarni aniqlash, oldini olish va davolash birmuncha yengilroq. Shuning uchun ham o'zi sog'lom, ammo kasallik genini tashuvchi bunday odamlarni ertaroq aniqlashning katta ahamiyati bor. Hozirgi vaqtda bu vazifani amalga oshirishlik uchun yangi metodlar yaratilmoqda, eski metodlar takomillashtirilmoqda. Hozirgi tibbiyot genetikasida genlarning retsessiv allellari (aa) ta'sirida rivojlanuvchi 40 dan ortiq irsiy kasalliklar bo'yicha geterozigotali (Aa) shaxslarni aniqlashning biokimyoviy testlar uslublari ishlab chiqilgan. Ularning mohiyatini yaqqol ko'rsatuvchi misol sifatida odamlarda kuzatiladigan retsessiv gomozigota holatida paydo bo'ladigan fenilketonuriya kasalligini keltiramiz. Bu kasallik chaqaloq tug'ilganidan keyingi dastlabki oylardayoq namoyon bo'ladi.

Jismoniy va aqliy rivojlanishning orqada qolishiga olib keladi, bu kasallikning geni bo'yicha dominant gomozigota (AA) va geterozigota (Aa) hollarda organizm sog'lom bo'ladi. Kasallik gen allelini (a) tashuvchi geterozigota (Aa) organizmni aniqlab uni dominant gomozigota (AA) dan ajratib olishlik uchun quyidagi usul qo'llaniladi.

Fenotipik sog'lom (AA, Aa) organizmlar qoniga ularning qon tomiri orqali fenilalanin yuboriladi. So'ngra qon plazmasiga o'tgan fenilalanin aminokislotasining miqdori aniqlanadi. Fenotipik hamda genotipik (AA) sog'lom odamlarda qon plazmasidagi fenilalanin miqdori o'zgarmay normal holatda qoladi. Fenotipik sog'lom, lekin genotipik geterozigota (Aa), ya'ni kasallik alleli (a) ni yashirin holatda saqlovchi shaxslarda esa fenilalaninning miqdori ortgan bo'ladi va uning normal holatga qaytishi juda sekin boradi. Bunday shaxslar ajratilib ularni davolash bilan bog'liq tadbirlar qo'llaniladi.

Ba'zi irsiy kasalliklar (Edvars sindromi, Patau sindromi, braxidaktiliya, sindaktiliya) odamning embrional va chaqaloqlik davridan boshlaboq rivojlana boshlaydi. Ayrim guruh irsiy kasalliklar esa odam umrining ma'lum bir yoshida namoyon bo'ladilar. Masalan, odamda xoreya Xantington deb ataluvchi autosoma dominant holatda irsiylanuvchi kasallik (psixika yoki fikrlash qobiliyatining keskin yomonlashuvi) odam 25-45 yoshlarga yetganidagina rivojlanadi.

Ba'zi kasalliklarning ontogenez jarayonida rivojlanishi asosan genotipga bog'liq bo'lib, tashqi muhit omillari deyarli ta'sir ko'rsata olmaydi (Daun, Klaynfelter, Shereshevskiy-Terner sindromlari). Kasalliklarning kelgusi avlodda rivojlanishi ehtimoli bo'lgan irsiylanuvchi gepatit, rak, ba'zi asab kasalliklarning rivojlanishi va namoyon bo'lish darajasiga yashash sharoiti omillari katta ta'sir ko'rsatadi.

Populyatsion metod. Bu metod demografik statistika dalillariga asoslangan bo'lib uning yordamida odamlardagi turli populyatsiyalarning genetik tarkibi qiyosiy o'rganiladi, uning dinamikasi – o'zgarib borish jarayoni aniqlanadi. Natijada populyatsiyani tashkil etuvchi organizmlar genofondi doirasida geterozigotalik va geterogenlik holatlarga ega bo'lgan genotiplarning

miqdoriy ko'rsatkichlari haqida ma'lumot olinadi. Bu vazifa inson populyatsiyalari doirasida ayrim genlar allellarining hamda anomaliyaga (g'ayritabiiy o'zgarishlarga) uchragan xromosomalarning (aneuploidiya, xromosoma aberratsiyalari) qanday miqdorda tarqalganligini aniqlash orqali amalga oshiriladi. Bu metod odamzot populyatsiyalarining geterozigotalik va polimorfizm darajalari haqida axborot beradi, har xil populyatsiyalar o'rtasidagi allellar chastotasi (uchrash darajasi) ning farqlarini aniqlab beradi.

Bu metod yordamida odamlardagi ABO tizimiga kiruvchi qon gruppalarining rivojlanishini ta'min etuvchi I geni allellari (IA, IB, iO) ning har xil odam populyatsiyalarida uchrash darajasi yaxshi o'rganilgan va uning qonuniyatlari aniqlangan. Bu gen muayyan allellarining populyatsiyalaridagi uchrash darajasi ma'lum genotipga ega bo'lgan shaxslarning ba'zi yuqumli kasalliklar (vabo, chechak) ga chidamliligi yoki moyilligiga bog'liqligi ko'rsatib berilgan. Shu sababli har xil populyatsiyalar o'zlarining genetik strukturasi bo'yicha keskin farqlanadilar. Masalan, Hindiston va Xitoydagi odamlar populyatsiyasida IB alleliga ega shaxslar ko'pchilikni tashkil etadi. Bu mamalakatlardan g'arb va sharq tomonga borgan sari bu allelga ega odamlar soni kamaya borib Amerika va Avstraliya yerli xalqlarida bu allel butunlay yo'qolib ketganligi isbotlangan. Shu bilan birga, amerikalik indeyetslarda hamda Avstraliya va Polineziyaning yerli xalqlarida qon gruppasi genining "iO" alleliga ega bo'lgan odamlar juda ko'paygan bo'ladi. "IA" alleli esa Amerikaning yerli xalqlarida, Hindiston, Arabiston yarim orollari, tropik Afrika va G'arbiy Yevropa xalqlarida juda kam uchraydi.

Har xil qon gruppasiga ega bo'lgan odamlar evolyutsiyasi tufayli ularning yuqorida keltirilgan tartibdagi geografik joylanishlari ta'min etilgan. Bu jarayonni ta'min etgan omil – tabiiy tanlanish omili bo'lib, o'sha hududlarda bir zamonlar tarqalgan vabo va chechak kasalliklari epidemiyasi xizmat qilgan.

Odam populyatsiyasida "i^{O}" allelining kamayishi ular yashagan hududlarda vabo kasalligining tarqalganligi ta'sirida yuzaga kelgan, chunki bu kasallikni qo'zg'atuvchi mikrob Pasteuvella pestis antigen O xossasiga ega. Shu sababdan "i^{O}" alleliga ega shaxslar infeksiyaga chalingan vaqtlarida yetarli darajada antitela ishlab chiqara olmaganligi tufayli ular birinchi navbatda halok bo'lib ketganlar. Xuddi shu zayilda chechak virusi ham A qon gruppasiga ega bo'lgan odamlar uchun xavfli bo'lgan va u tarqalgan joylarda birinchi navbatda A qon gruppasiga ega bo'lgan odamlar dastavval nobud bo'lganlar. Osiyoning vabo va chechak kasalliklari tarqalgan hududlarida I^{B} alleliga ega bo'lgan odamlar nobud bo'lgan.

Populyatsion metod ma'lum organizm genotiplarining adaptiv (moslanuvchanlik) qimmatini ham aniqlash imkonini beradi. Odamning belgi va xususiyatlarini ular genining adaptiv qimmatiga qarab uch guruhga bo'linadi:

• Genlari adaptiv neytral bo'lgan belgilar (ko'z va sochlarning rangi, quloq suprasining shakli). Bu guruhga kiruvchi belgilarning genlari odatdagi tabiiy polimorfizm tarzida namoyon bo'ladi;

• Genlari adaptiv qimmatga ega bo'lgan belgilar. Masalan, negrlar tanasi (terisi) ning qora bo'lishi, sochlarining jingalakligi, lablarining qalinligi issiq iqlimga moslanish imkoniyatini yaratadi;

• Genlari shartli ravishda adaptiv qimmatga ega bo'lgan belgilar. Ular jumlasiga o'roqsimon hujayrali anemiya qon kasalligi kiradi. Bu kasallikning kelib chiqishi gemoglobin molekulasida paydo bo'ladigan irsiy illat bilan bog'liq, bunda eritrotsitlar kulchasimon bo'lgan normal shaklidan o'roqsimon (yarim oy) shakliga kiradilar va natijada qonning kislorod tashishlik qobiliyatini keskin kamaytirib yuboradi. O'roqsimon hujayrali anemiya kasalligining geni bo'yicha retsessiv gomozigotali shaxslar erta 2 yoshga yetmay nobud bo'ladilar. Tabiiy tanlanishning bu xildagi manfiy yo'nalishi ta'sirida odamlar populyatsiyasi doirasida bu letal allel allaqachon yo'q bo'lishi kerak edi. Ammo, haqiqatda esa Afrikaning 20 foiz yerli xalqlari, AQSH va Braziliya negrlarining 8-9 foizi, Hindistonning ayrim qismlari va boshqa davlatlar aholisining 10-15 foizi bu gen bo'yicha geterozigota hisoblanadilar. Yuqorida qayd etilgan Yer yuzasining hududlarida letal allelning uchrash darajasining bu qadar yuqori bo'lishligining sababi A.Allison tomonidan aniqlandi. U o'roqsimon hujayrali anemiya bo'yicha geterozigota odamlar normal allellarga ega bo'lgan gomozigotalarga nisbatan bezgak kasalligiga chidamliligi ancha yuqori bo'lishligini aniqladi. Shunday qilib, tabiiy sharoitlarda bezgak kasalligi tarqalgan mahalliy populyatsiyalarda tanlash geterozigotalarda gomozigota holatda zararli bo'lgan allellarni saqlash tomon borganligini ko'ramiz.

Odam populyatsiyalarida, boshqa organizmlarning populyatsiyalarida bo'lgani kabi har xil irsiy kasalliklarning rivojlanishiga olib keluvchi retsessiv allellarning geterozigota holatda saqlanib yig'ila borishi genetik yuk deb yuritiladi. Populyatsiyalarda inbriding darajasini oshirish retsessiv allellarning gomozigotalanish darajasini oshiradi. Bu qonuniyat yaqin qarindoshlar o'rtasida bo'ladigan nikohlardan saqlanishdan ogoh bo'lishlikka chorlaydi. Ota-ona qarindosh bo'lmagan oila avlodlarida irsiy anomaliyalar (normadan chetga chiqish) ning uchrash darajasini yaqin qarindosh (aka-ukalar, opa-singillar) bo'lgan oila avlodlarida vujudga keladigan irsiy anomaliyalar bilan o'zaro taqqoslash, ikkinchi holatdagi nikohlarda ko'proq kuzatilishligi aniqlangan.

18-jadval

Yaqin qarindosh va qarindosh bo'lmagan oilalarda irsiy anomaliyachastotalarining foizi (K.Shtern buyicha)

Davlatlar	Qarindosh bo'lmagan oilalar	Yaqin qarindosh bo'lgan oilalar
Fransiya	3,5	12,8
Yaponiya	1,02	1,69
Shvetsiya	4	16
AQSh	9,82	16,15

Bunday irsiy anomaliyalar turli tabiiy va boshqa sabablarga ko'ra atrofdan ajralib qolgan (okean va dengizlardagi kichik orollar, baland tog'lar orasidagi kichik qishloqlar) joylarda istiqomat qiluvchi odamlar populyatsiyasida ham ko'proq uchraydi. Chunki ularda yaqin qarindoshlarning oila qurish ehtimoli ko'proq bo'ladi. Demografik statistika dalillarining ko'rsatishicha yaqin qarindoshlarning o'zaro nikohlaridan tug'ilgan har 100 boladan o'rta hisobda 11 tasida biror xil irsiy kasallik rivojlangan bo'lar ekan.

Dermatoglifika metodi. Bu metod odamlarning barmoqlari, kaftlari va tovonlari teri relefini hosil qiluvchi chiziqlar tuzilishini o'rganadi. Ma'lumki, har bir odamning barmoq va kaftdagi teri izlari boshqa odamlarnikiga o'xshamagan individual xarakterga ega hisoblanadi. Teri chiziqlarini o'rganish hozirda sud tibbiyotida jinoyatchilarni aniqlashda keng qo'llanilmoqda. Shuningdek, bu metod oilalar va egizaklarni o'rganishda ham keng ishlatilmoqda.

Dermatoglifika metodi uch qismga bo'linadi:

• daktiloskopiya - barmoq chiziqlarini o'rganish;

• palmoskopiya - qo'l kafti chiziqlarini o'rganish;

• plantoskopiya - oyoq tovoni chiziqlarini o'rganish.

Hozirda dermatoglifika metodi tibbiyot genetikasida xromosoma sindromlariga tashxis qo'yishda qo'shimcha usul sifatida foydalanilmoqda.

Pirovardida shuni qat'iyat bilan aytish mumkinki, odam genetikasini o'rganishda qo'llanilayotgan metodlar shunchalar xilma xilki, buning oqibatida odam yaqin kelajakda eng yaxshi o'rganilgan obyektlardan (mavjudot) biri bo'lib qoladi.

Odam uchun xos belgilarining irsiylanishi. Odam ham o'simlik va hayvonlarga o'xshash uzoq evolyutsiya davomida paydo bo'lgan belgi, xossa, xususiyatlarga ega bo'lib, ularning dominant va retsessiv holda irsiylanishlari aniqlangan. Odam belgilari va ularning irsiylanish xarakteri 19-jadvalda keltirilgan.

19-jadval

Odam belgilari va ularning irsiylanish xarakteri (A.T.G'ofurov va S.Fayzullayevlar bo'yicha)

№	BELGILAR	
	Dominant	Retsessiv
	Sochlar, teri va tishlar	
1.	Sochning qora bo'lishi	Sochning oq sariq bo'lishi
2.	Sochning malla bo'lmasligi	Sochning malla bo'lishi
3.	Sochning jingalak bo'lishi	Sochning tekis bo'lishi
4.	Tananing serjun bo'lishi	Tananing kamjun bo'lishi
5.	Erta kallik (erkaklarda)	Normal soch to'kilishi
6.	Bir tutam oq sochning bo'lishi	Sochning birtekis rangda bo'lishi
7.	Teri, soch va ko'zlarning normal rangda bo'lishi	Albinizm

8.	Teri rangining qora bo'lishi	Teri rangining oq bo'lishi
9.	Ixtioz (terining tangachaga o'x-shash qatlam bo'lishi	Normal teri
10.	Tishlarda emalning bo'lmasligi	Normal tishlar
11.	Terida ter bezlarining bo'lish-ligi	Terida ter bezlarining bo'lmas-ligi
12.	Ko'z rangining qora bo'lishi	Ko'z rangining havorang bo'lishi
13.	Ko'z rangining yashil bo'lishi	Ko'z rangining havorang bo'lishi
14.	Epikantusning bo'lishligi	Epikantusning bo'lmasligi
15.	Tug'ma katarakta	Normal holat
16.	Ko'zning yaqindan ko'rishi	Ko'zning normal ko'rishi
17.	Uzoqdagi narsalarni yaxshi ko'rish	Ko'zning normal ko'rishi
18.	Astigmatizm (ko'z nuqsonlardan biri)	Ko'zning normal ko'rishi
19.	Glaukoma	Ko'zning normal holati
20.	Aniridiya (ko'z rangini belgi-lovchi pardaning yo'qligi)	Ko'zning normal holati
21.	Ko'z gavharining tug'ma joyidan siljishi	Ko'zning normal holati
22.	Ko'zning normal holati	Ko'rish nervining atrofiyaga uch-rashi
23.	Labning qalinligi	Labning yupqaligi
24.	Ko'zning katta bo'lishi	Ko'zning kichik bo'lishi
25	Kipriklarning uzun bo'lishi	Kipriklarning kalta bo'lishi
26.	Burun teshiklarining keng bo'lishi	Burun teshiklarining tor bo'lishi
27.	Baland va tor qanshar	Past va keng qanshar
28.	Quyon lab	Normal lab
29.	Yuzda botiqlik bo'lishi	Yuzda botiqlik yo'qligi
30.	Qoshning enli bo'lishi	Qoshning ensiz bo'lishi
31.	Qoshlarning birlashmagan holda bo'lishi	Qoshlarning birlashgan holda bo'lishi
32.	Yuzdagi sepkillik	Yuzdagi sepkillik yo'qligi
33.	Quloqdagi Darvin do'ngligining bo'lishi	Quloqdagi Darvin do'ngligining yo'qligi
34.	Quloqda jun bo'lishi	Quloqda jun bo'lmasligi
	Skelet va muskullar	
35.	Past bo'ylilik	Baland bo'ylilik
36.	Axondrioplaziya (pakanalik)	Bo'yning normal bo'lishi
37.	Polidaktiliya (ko'p barmoqlilik)	Normal barmoqlar
38.	Sindaktiliya (barmoqlarning qis-man yoki to'liq yopishganligi)	Normal barmoqlar
39.	Braxidaktiliya (barmoqlarning kaltaligi)	Normal barmoqlar

40.	Progressiv muskul	Normal holat
41.	Suyaklarning atrofiyasi	Suyaklarning normal qattiqligi
42.	A, V, AV qon gruppalari	0 qon gruppasi
43.	Qonning normal ivishi	Gemofiliya
44.	Eritrotsitlarning normal shakli	Eritrotsitlarning o'roqsimon shakli
45.	Gipertoniya	Normal holat
	Ovqat hazm qilish tizimi	
46.	Yo'g'on ichakning kengayishi	Normal holat
	Endokrin tizimi	
47.	Qonda qandning normal bo'lishi	Qandli diabet
48.	Qandsiz diabet	Normal sog'lik
	Nerv tizimi	
49.	Normal eshitish	Tug'ma karlik
50.	Normal sog'liq	Shizofreniya

Autosoma - dominant irsiylanish. Odamda mavjud belgi, xossa va xususiyatlarning rivojlanib fenotipda namoyon bo'lishi genlarga bog'liq bo'ladi. Odamda qancha gen bor degan savol tug'iladi. Nazariy hisoblar odamda barcha genetik dastur 3,5 million juft genlardan tashkil topganligini ko'rsatdi. O'tgan asrning 80-yillariga kelib odamda 3 mingga yaqin gen tasvirlanib, ularning irsiylanish xarakteri o'rganilgan. Tana xromosomalarda joylashgan genlar – autosoma genlari, jinsiy xromosomalarda joylashgan genlar esa – jinsiy xromosomada joylashgan genlar deyiladi. Tasvirlangan genlarning 1489 tasi autosoma-dominantli, 1117 tasi autosoma-retsessivli genlar, 200 dan ortig'i esa X-xromosomada joylashgan genlardir. Hozirgi vaqtda har yili 10 ga yaqin yangi genlar aniqlanib, ularning tasnifi berilmoqda. Odamda dastlabki o'rganilgan belgilar-braxidaktiliya, sindaktiliya, polidaktiliyalar bo'lgan, bu belgilar autosoma-dominant irsiylanish xarakteriga ega bo'lib, har biri bir gen tomonidan boshqariladi. Yuqorida qayd etilgan belgilar chaqaloq tug'ilgandan so'ng qo'l va oyoq barmoqlaridagi o'zgarishlar tufayli aniqlab olinadi. Bu holatlarda normadan chetga chiqish hollari shaxsning hayotiga xavf tug'dirmaydi, jamiyatning to'la qonli a'zosi bo'lishiga ziyon yetkazmaydi.

Autosoma-dominant tipda irsiylanuvchi belgilar qatoriga ko'z rangi, soch rangi, terida ter bezlarining bor-yo'qligi, labning qalin-yupqa bo'lishligi, kipriklarning uzun-qisqaligi kabilarni ham kiritish mumkin.

Autosoma-retsessiv irsiylanish. Odamlarda albinizm mutatsiyasi mavjud bo'lib, bunda odam terisi, sochlari va ko'zlari deyarli rang beruvchi pigmentdan mahrum bo'ladi. Bu tipdagi mutatsiyalar o'simlik va hayvonlarning ko'pgina turlariga xos. Odam, hayvon va o'simliklardagi albinizm belgisi bitta retsessiv mutatsiya bilan bog'liq. Odamzotning barcha irqlarida albinizm mutatsiyasi aniqlangan bo'lib, har 20-30 ming tug'ilgan chaqaloqqa bitta albinos to'g'ri keladi. Normal teri pigmentatsiyasiga ega bo'lgan ota-onadan ayrim holda

albinos bolalar tug'ilishi mumkin. Bu har ikki ota-onaning bu belgi bo'yicha geterozigota ekanligi hamda albinizm genini tashuvchi ekanligidan dalolat beradi. Agarda albinizm genini "a" harfi bilan belgilasak, u holda albinos bo'lib tug'ilgan bolalarning genotipini aa, ota-onalar har birining genotipini esa Aa shaklida yozamiz.

P	Aa	x	Aa			
	normal pigmentlanish		normal pigmentlanish			
g	A, a		A, a			
F_1	1 AA	:	2 Aa	:	1 aa	
	normal pigmentlanish		normal pigmentlanish, ammo albinizm genini tashuvchi		albinos	

Yuqoridagidan ko'rinib turibdiki ikki geterozigotali ota-onaning avlodida normal teri rangiga hamda albinos farzandlar dunyoga kelar ekan.

Geterozigotali ota-onalar oilasida egizak farzandlar ham tug'ilishi mumkin. Agarda egizaklar bir tuxumdan rivojlangan bo'lsalar, har ikki farzand yo albinos, yoki normal teri rangiga ega bo'ladilar.

Jinsga bog'liq irsiylanish. Yuqorida biz odamning autosomali xromosomalarida joylashgan dominant va retsessiv genlar tomonidan boshqariladigan belgilar va ularning irsiylanishini ko'rib o'tdik. Odamlarda mavjud boshqa bir turkum belgilarining genlari jinsni belgilovchi X va Y xromosomalarda joylashgan bo'lib, ularni jins bilan birikkan holda irsiylanish deb yuritiladi. Ma'lumki, odamlarda jinsni belgilovchi X va Y xromosomalarining shakli, katta-kichikligi bir xil emas. X xromosoma Y xromosomaga nisbatan yirikroq. Har ikki xromosomada gomologik bo'lmagan qismlari ko'proq uchraydi. Masalan, X xromosomada genlar joylashgan qism Y xromosomada yo'q (klassik gemofiliya kasalligi geni), aksincha X xromosomada uchramaydi (quloq suprasining chekkalarida junning rivojlanishi). Agarda ma'lum bir belgini rivojlantiruvchi gen Y xromosomada joylashgan bo'lsa, bu gen avloddan-avlodga ota organizm tomonidan faqat erkak organizmlarga beriladi. Agarda gen X xromosomada joylashgan bo'lsa, u holda bu gen otadan faqat qizlariga beriladi. Onadan esa teng miqdorda ham o'g'il, ham qizlariga beriladi. Agarda gen X xromosomada joylashib retsessiv irsiylanish xarakteriga ega bo'lsa, u vaqtda bu gen ayollarda faqat retsessiv gomozigota holatdagina namoyon bo'ladi. Erkaklarda ikkinchi X xromosoma yo'qligi tufayli bunday gen hamavaqt fenotipda namoyon bo'ladi.

Odamlarda jins bilan birikkan holda belgilarning irsiylanishini daltonizm (ranglarni ajrata olmaslik) kasalligining nasldan-naslga berilishi misolida tanishib o'tamiz. Daltonizm kasalligi retsessiv gen tomonidan boshqariladi va bu gen X-xromosomada joylashgan. Bu kasallik irsiylanishining quyidagi holatlarini ko'rib o'taylik.

1) Ona bu kasallik geni bo'yicha dominant gomozigotali, ota daltonik

P	ranglarni normal ajratadi		daltonik-ranglarni ajrata olmaydi
	X^DX^D		X^dY
g	X^D		X^d, Y
F_1	$\underset{♀}{X^DX^d}$	$\underset{♂}{X^DY}$	

Birinchi avlodda tug'ilgan qizlar fenotipik sog'lom, ammo kasallik genini tashuvchi hisoblanadilar. O'g'il bolalar o'zlaridagi X xromosomani onasidan olganliklari uchun sog'lom bo'ladilar.

2) Ona bu kasallik geni bo'yicha geterozigota, ota esa - daltonik.

P	ranglarni normal ajratadi		daltonik	
♀	X^DX^d x		♂ X^dY	
g	X^D, X^d		X^d, Y	
F_1	X^DX^d,	X^dX^d	X^DY	X^dY
	♀	♀	♂	♂
	sog'lom	daltonik	sog'lom	daltonik

Birinchi avlodda tug'ilgan qizlarning 50 foizi dominant genli X xromosomani onadan, retsessiv genli X-xromosomani otadan olgan, natijada ular geterozigotali, fenotipik sog'lom, ammo kasallikning genini tashuvchi hisoblanadilar. Qizlarning qolgan 50 foizi har ikki ota-onadan retsessiv genli X xromosomalarni olganlari tufayli retsessiv gomozigotali bo'lib ranglarni normal ajrata olmaydilar. O'g'il bolalarning 50 foizi dominant genli X-xromosomani onadan olganlar, shu boiz ular sog'lom, qolgan 50 foiz o'g'il bolalar onadan retsessiv genli X-xromosomani olganlari sababli daltonik hisoblanadilar.

3) Ona bu kasallik geni bo'yicha geterozigota, ota sog'lom.

P	ranglarni normal ajratadi	x	ranglarni normal ajratadi
	♀ X^DX^d		♂ X^DY
g	X^D, X^d		X^D, Y
F_1	X^DX^D X^DX^d		X^DY X^dY
	♀ ♀		♂ ♂
	sog'lom sog'lom ammo gen tashuvchi		sog'lom daltonik

Birinchi avlodda tug'ilgan qizlarning hammasi fenotipik sog'lom, ammo ularnng 50 foizi kasallikning genini tashuvchi hisoblanadi. O'g'il bolalarning 50 foizi sog'lom, 50 foizi daltonik bo'ladilar.

Shunday qilib, yuqorida ranglarni ajrata olmaslik daltonizm kasalligining 3 variantdagi irsiylanishini tahlil qilish natijasida shuni qayd etish kerak bo'ladiki, o'zlarida yagona X xromosomani saqlovchi o'g'il bolalar kasallik genlari joylashgan X xromosomani onadan olganliklari tufayli bu xromosoma bilan bog'liq bo'lgan irsiy kasalliklarga birinchi navbatda duchor bo'ladilar. Qiz bolalarda bu kasalliklarning namoyon bo'lishi uchun genotipida kasallikning retsessiv allellarini o'zida saqlovchi har ikkala X xromosomalarga ega bo'lishlari kerak bo'ladi.

Odamda aql-zakovat, iste'dod va qobiliyatning irsiylanishi. Odamlarning aql-zakovati, iste'dodi va qobiliyati o'rtasida genetik farqlarning mavjudligi rad etib bo'lmas haqiqat. Genetik omillar odamlarning jismoniy xususiyatlariga katta ta'sir ko'rsatib embriogenez jarayonida ko'plab shaxsiy xususiyatlarga ega bo'lgan "*Homo sapiens*" turning vakilini shakllantiradi. Ongni rivojlantirish qobiliyatiga ega bo'lgan miyaning bo'lishligi esa tug'iladigan odamni har qanday hayvonot dunyosining vakilidan farq qilishligini ta'min etadi. Embrional davrda miyaning rivojlanishi genetik dastur tomonidan belgilangan. Ammo inson hayoti boshlanishi bilanok miya bilan tashqi muhitning o'zaro ta'siri qonunlari kuchga kiradi, natijada odam ongining mazmuni shakllanadi. Miyaning axborotlarni qabul qilish va ularni qayta ishlashi, tashqi muhitning omillariga bo'lgan umumiy va o'ziga xos reaksiyalarni yaratishdagi imkoniyati cheksiz. Miya 14 mld. nerv hujayralarini o'zida saqlaydi. Uning har bir hujayrasi o'z navbatida boshqa hujayralar bilan 5000 ga qadar aloqa bilan bog'langan. O'zining barcha insoniy fazilatlari bilan dunyoga kelgan odam tashqi muhit bilan bo'ladigan o'zaro ta'sir faoliyatlarining natijasida inson ongi yaratiladi. Inson yangi insoniyat ijtimoiy taraqqiyotining natijalarini qabul qiladi va uning kelajagini ko'ra oladi. Insoniyatning har bir davri o'z ehtiyojiga zarur bo'lgan aql-zakovatli, iste'dodli, qobiliyatli odamlarga muhtojlik sezadi. Bunday shaxslar genotip (uning barcha tug'ma xossa va xususiyatlarining kompleksi bilan) va uni o'rab turgan muhit o'zaro ta'sirining natijasi hisoblanadi. Konkret olingan har bir belgi (xossa) uchun bu ikki omilning nisbati har xil, ammo yuqorida qayd etilgan sifatning namoyon bo'lishligi uchun har ikkalasining bo'lishligi shart. Bordiyu zarur muhit sharoiti bo'lsa-yu, ammo zarur genlar kompleksi bo'lmasa, bu sifat yuzaga chiqmaydi. Aksincha, yuqoridagi xossalarga moyillik mavjud bo'lib, unga zarur ijtimoiy muhit yaratilmasa, analogik natijaga ega bo'lamiz. Ammo hozirgi zamon fan dalillariga suyangan holda shuni aytish mumkinki, olimning, shoirning, yozuvchining, rassomning genialligida, aql-zakovatida, iste'dodida, qobiliyatida genotipning hissasi ustun turadi. Ammo bu yerda tushkunchilikka o'rin yo'q. Har bir sog'lom odam o'zicha bir iste'dod, jamiyat uchun katta qiymatga ega va jamiyatning (oilaning) vazifasi undagi bu qobiliyatni ilg'ay bilishi, uni rivojlantira olishidadir.

Savollar:

1. Odam genetikasining o'ziga xos tomonlarini asoslab bering.
2. Odam genetikasining tadqiqot metodlarini farqlang va ularni asoslang.
3. Odam uchun xos belgilarning irsiylanishini o'ziga xos tomonlarini tushuntirib bering.

2-§. Irsiy kasalliklar klassifikatsiyasi. Immunogenetika. Genetik xavfsizlik muammolari

Tibbiyot genetikasi antropogenetikaning tarkibiy qismi bo'lib, odamlarda turli irsiy kasalliklarning paydo bo'lish sabablarini, irsiylanish qonuniyatlarini, ularni diagnostika qilish va davolash yo'llarini o'rganish uning predmeti hisoblanadi. Tibbiyot genetikasining ahamiyati ayniqsa insoniyat tarixining hozirgi davrida beqiyos ortib bormoqda. Chunki Yer sharida ekologik muhitning keskin yomonlashayotgani va undagi fizik va kimyoviy mutagen omillarining barcha organizmlarga, xususan, odam nasliga ham o'ta salbiy ta'sir etayotganligi tufayli ularda irsiy kasalliklar ko'payib bormoqda.

Tibbiyot genetikasining asosiy vazifasi odamlarda uchraydigan irsiy kasalliklarning irsiylanish tabiatini, populyatsiyalar doirasida tarqalishini o'rganish, kasalliklarni aniqlash va davolashdir. Shuningdek, irsiy kasalliklarni keltirib chiqaruvchi manba – mutatsiyalarni ham o'rganish, insoniyat avlodini ko'plab xastaliklardan xolis etishlik uchun odam evolyutsiyasining keyingi yo'nalishiga qanday ta'sir ko'rsatishi kabi masalalar ham muhim vazifalar qatoriga kiradi.

Tibbiyot genetikasida odamlarda uchraydigan irsiy kasalliklarni o'rganishda odam genetikasini tadqiq qilishda qo'llaniladigan metodlardan tibbiyot amaliyotiga moslashtirilgan holda foydalaniladi. Bu metodlar ichida yetakchi o'rinni sitogenetik metod egallaydi. Odamlarda uchraydigan irsiy kasalliklar kelib chiqishiga qarab asosan ikki guruhga bo'linadi:

1) Xromosoma mutatsiyalari tufayli paydo bo'ladigan irsiy kasalliklar. Ular xromosoma kasalliklari deb yuritiladi;

2) Gen mutatsiyalari tufayli paydo bo'ladigan irsiy kasalliklar. Ular gen kasalliklari deb ataladi.

Tibbiyot genetikasida yuqorida qayd etilgan sitogenetik metodni samarali qo'llash natijasida odamda xromosomalar sonining hamda ular tuzilishining o'zgarishlari bilan bog'liq anchagina irsiy kasalliklar aniqlandi.

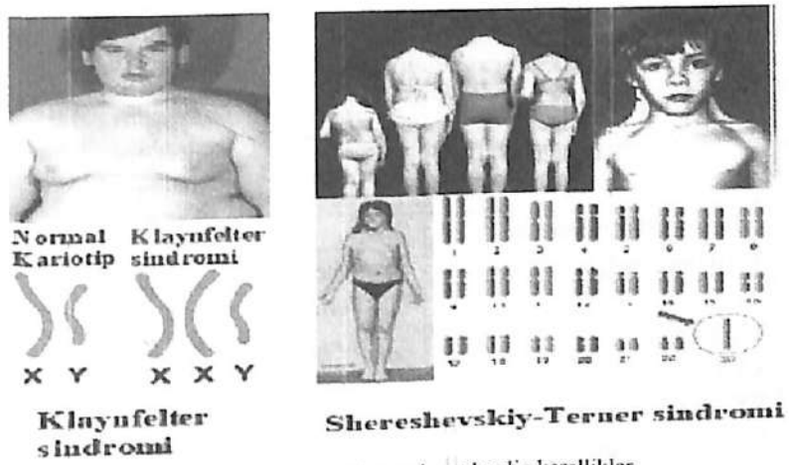
Odam kariotipidagi ayrim juft – gomologik xromosomalar sonining o'zgarishi (ortishi yoki kamayishi) – ya'ni geteroploidiya natijasida paydo bo'ladigan irsiy kasalliklar mavjud. Juft gomologik xromosomalar sonining o'zgarishi ham autosomalar (jinsiy bo'lmagan xromosomalar)da, ham jinsiy xromosomalarda sodir bo'ladi. Agarda har qaysi xromosomada joylashgan genlar sonining ko'pligini e'tiborga olsak, xromosomalar sonining kamayishi undagi hamma genlarning inson genotipidan chetlantirilganiga guvoh bo'lamiz. Binobarin, o'shancha genlar ta'sirida rivojlanishi mumkin bo'lgan belgilar ham

ontogenezda namoyon bo'lmaydi. Agar xromosomalar soni ortsa, aksincha ular tarkibidagi genlar soni ham ko'payadi. Buning oqibatida organizmda kuchli g'ayritabiiy o'zgarishlar (anomaliyalar), jumladan, kasalliklar paydo bo'ladi.

Jinsiy xromosomalar sonining o'zgarishi – geteroploidiya bilan bog'liq irsiy kasalliklar.

Yuqorida biz odamning kariotipi – xromosomalar majmuasi (yig'indisi) tana hujayralarda 23 juft (diploid 2n=46) ekanligi va ularni ikki guruhga bo'lgan edik. Kariotipning 22 juft (gomologik) xromosomalarida odamning aksariyat genlari joylashgan bo'lib, ularning jinsni belgilash, jinsning irsiylanishiga aloqasi yo'q. Kariotip xromosomalarining bu guruhi erkak va ayollarda bir xil bo'lib, ular o'xshashdirlar. Ularni autosoma xromosomalari deb ataladi.

Kariotipning qolgan bir juft xromosomasi jinsni belgilash va jinsning nasldan-naslga berilishini ta'min etadi. Shuning uchun ular jinsiy xromosomalar deb ataladi. Jinsiy xromosomalar o'zlarining ko'lamiga (katta-kichikligi), tuzilishiga qarab har xil bo'ladilar. Ularning bittasi yirik va undagi genlar soni boshqasinikiga nisbatan ko'p bo'lib, uni "X" - xromosoma deb ataladi. Jinsiy juft xromosomaning ikkinchisi anchagina kichik bo'lib, unda joylashgan genlar soni kam bo'ladi. Uni "Y" - xromosoma deyiladi. Odatdagi normal holatda ayollarda jinsiy xromosomalar gomologik bir juft bo'ladilar. Ular – XX holatda belgilanadi. Shuning uchun, odamda ayollar jinsini gomogamet jins deb yuritiladi. Bunday atalishiga sabab ayollarda yetiladigan jinsiy tuxum hujayralarning hammasi genotipik bir xil, ya'ni faqat bittadan X - xromosomaga ega bo'lganligi jihatidan o'xshash bo'ladilar. Normal holatda erkaklar hujayralarida ham jinsiy xromosomalar ikkita, bir juft bo'ladilar. Lekin ular har xil bo'lib nogomologik bo'ladilar (20-jadval). Ulardan biri ayollar jinsiy xromosomasiga o'xshash X xromosoma, ikkinchisi esa Y xromosoma. Shu sababli erkak organizmlar geterogamet jins hisoblanadi. Ularda yetiladigan jinsiy hujayralar – spermatozoidlar o'zidagi jinsiy xromosoma xiliga qarab ikkita teng guruhga - X xromosomali va Y xromosomali spermatozoidlarga bo'linadilar. Odamda jinsiy xromosomalar sonining kamayishi (monosomiya) yoki ko'payishi (polisomiya) tufayli, ya'ni jinsiy xromosomalar aneuploidiyasi natijasida kelib chiqadigan turli kasalliklar aniqlanib tasvirlangan. Jinsiy gomologik X xromosomasining bittaga kamayib (XO) monosomiya holatiga kelishi tufayli ayollarda Shereshevskiy-Terner sindromi deb ataluvchi kasallik rivojlanadi. Ularning kariotipi 45 (44+XO) xromosomadan iborat (58-rasm). Bu tipdagi xromosomalar kariotipiga ega bo'lgan ayollarda jismoniy va jinsiy rivojlanishda ko'pgina patologik o'zgarishlar sodir bo'ladi. Ularning bo'yi past, bo'yni juda qisqa, bo'yin terisi ikki yoniga yassilangan bo'ladi. Ularda aortaning torayishi, umurtqalarning bir-biriga qo'shilib ketishi aniqlangan. Ularda tuxumdonlarning rivojlanmaganligi tufayli ular bepusht (naslsiz) bo'ladilar. Ikkilamchi jinsiy belgilar (ko'krak bezlari, tananing muayyan qismidagi junlarning o'sishi va boshqalar) juda sust, g'ayritabiiy rivojlangan bo'ladi. Bunday kasallar taxminan yangi tug'ilgan 5000 ta qizlardan bittasida uchraydi.



58-rasm. Jinsiy xromosomalarga bogliq kasalliklar

Jinsiy X xromosomalar sonining o'zgarishi bilan bog'liq quyidagi kasalliklar namoyon bo'ladi. 44+XXX=47 kariotipli trisomik ayollar jismonan va aqlan normal nasl beradi. Jinsiy rivojlanishlarda normadan chetlanishlar kuzatilmaydi. Ammo X xromosomalar sonining ortishi bilan normadan chetga chiqishlar darajasi orta boradi : aqliy qoloqlik, tishlarning anomaliyasi, kalla qutisi shaklining o'zgarishi, jinsiy organlar tizimida buzilishlar kuzatiladi. 44+XYY=47 kariotipidan boshqa X va Y xromosomalarining barcha kombinatsiyalari Klaynfelter sindromi nomi ostida birlashtiriladi. Y xromosoma o'g'il bola jinsini belgilar ekan, bunday o'g'il bolalar jinsiy balog'at yoshiga yetguncha normal kariotipli (44+XY) odamlardan farq qilmaydilar. So'ng esa jinsiy organlardan–urug'donlarning normal rivojlanmasligi tufayli erkaklarda kuzatiladigan ikkilamchi jinsiy belgilarning rivojlanishi normal kechmaydi. Bunday kasallarning oyoq va qo'llari juda uzun bo'ladi. Shuning evaziga ularning bo'ylari ham odatdagidan baland bo'ladi. Yyelka chanoqqa nisbatan ancha tor bo'lib, erkaklarga xos ikkilamchi jinsiy belgilar yaxshi rivojlanmaydi. Jinsiy bezlarning rivojlanishi va aktivligi buzilib, pushti susayadi. Balog'atga yetish davridan boshlab bir qadar ruhiy qoloqlik namoyon bo'ladi.

Maxsus o'tkazilgan sitogenetik va genealogik tadqiqot ishlarining ko'rsatishicha yuqorida qayd etilgan kasalliklarning sababi ota-onalar (ajdodlar) da gametalar hosil bo'lish jarayonida jinsiy xromosomalarning o'zaro ajralmay har ikkalasining ham bitta gametaga tushib qolishi, ikkinchi gametaning esa butunlay jinsiy xromosomasiz qolishligidir.

20-jadval

Odamda uchraydigan aneuploidiyaga misollar

№	Xromosomalar	Sindrom	Jins bo'yicha fenotip	Tug'ilgan vaqtdagi takrorlanish darajasi
	Jinsiy xromosomalar (♀)			
1	XO monosomiya	Shereshevskiy-Terner	ayol	1:5000
2	XX normal	Normal	ayol	
3	XXX trisomiya	normal	ayol	
4	XXXX tetrasomiya		ayol	
5	XXXXX pentasomiya		ayol	
	Jinsiy xromosomalar (♂)			
	XY	normal	erkak	
1	XYY trisomiya	normal	erkak	1:1000
2	XXY trisomiya	Klaynfelter	erkak	1:500
3	XXYY tetrasomiya			
4	XXXY tetrasomiya			
5	XXXXXY geksasomiya			
	Autosomalar			
1	Trisomiya (21-xromosoma)	Daun		1:700
2	Trisomiya (13-xromosoma)	Patau		1:5000
3	Trisomiya (18-xromosoma)	Edvars		1:10000

Meyoz bo'linishning buzilishi tufayli jinsiy xromosomalarning ajralmaslik hodisasi har ikki jins vakillarida kuzatiladi. Masalan, ayollarda meyozning buzilishi tufayli ikki xil gameta – tuxum hujayra hosil bo'lishi mumkin: a) 22+XX=24; b) 22+0=22. Ularning normal spermatozoidlar (22+X=23, 22+Y=23) bilan urug'lanishi natijasida 4 xil kariotipga ega normal bo'lmagan zigotalar hosil bo'lishi mumkin: 1) ♀ 44+X0=45 Shereshevskiy-Terner sindromi; 2) ♂ 44+XXY=47 Klaynfelter sindromi; 3) 44+XXX=47 X xromosomasi bo'yicha trisomiya sindromi kuzatiladi. Bunday kariotipga ega bo'lgan shaxslar ayol jinsiga mansub bo'lib, ularning ham jismoniy va jinsiy rivojlanishi g'ayritabiiy bo'lib, anchagina patologik belgilarga ega bo'ladilar. Ularda aqliy zaiflik, tuxumdon va bachadonlarining yetilmay qolishligi kuzatiladi. 4) 44+Y=45 kariotipiga ega bo'lgan shaxslar shu vaqtgacha

topilmagan, chunki ular embrional rivojlanishning dastlabki davridayoq nobud bo'lib, chala yoki o'lik tug'iladi.

Jinsiy xromosomalarning ajralmaslik hodisasi erkaklarda ham spermatozoidlarning hosil bo'lish jarayonida uchrashligi aniqlangan. Meyoz natijasida ikki xil kariotipga ega spermatozoidlar hosil bo'ladi: a) 22+XY=24; b) 22+0=22. Bunday spermatozoidlar bilan normal tuxum hujayralarning (22+X) o'zaro qo'shilishidan quyidagi kariotipga ega bo'lgan normal bo'lmagan zigotalar hosil bo'lishi mumkin: a) 44+XXY=47 Klaynfelter sindromi; b) 44+X0 =45 Shereshevskiy-Terner sindromi.

Yuqoridagi dalillarni qiyosiy tahlil qilish natijasida quyidagi muhim umumiy qonuniyat aniqlandi. Agarda kariotipdagi jinsiy xromosomalar faqat bir xil X xromosomalardan tashkil topgan bo'lsa, ular sonining qanchaligidan qat'i nazar ayol jinsi rivojlanadi; agar kariotipda ikki xil jinsiy xromosoma bo'lsa, X xromosomasining sonidan qat'iynazar, Y xromosoma ishtirok etsa, u holda albatta erkak jinsi rivojlanadi. Shunday qilib, odamda Y xromosoma erkak jinsini belgilashligi haqidagi genetik qonuniyatning naqadar to'g'riligi yana bir karra tasdiqlandi.

Odam hujayrasining interfaza davridagi yadrosida Barr tanachasi yoki jinsiy xromatinning bor yoki yo'qligiga qarab erkak va ayolni farqlantiriladi. Jinsiy xromatin ayollarda bitta bo'ladi, erkaklarda bo'lmaydi. X jinsiy xromosomalar soni ko'paygan hujayralarda jinsiy xromatinning soni ham ko'payadi. Y xromosomaning bor-yo'qligi, sonining qanchaligi jinsiy xromatinning paydo bo'lishiga butunlay ta'siri yo'q. Jinsiy xromatinning soni kariotipdagi X xromosomalar sonidan bittaga kam bo'ladi. Shuning uchun ham jinsiy xromatin X xromosomasi normadan ko'p bo'lgan erkaklar hujayrasida ham bo'ladi. Masalan, XXY va XX ga ega bo'lgan hujayralarda jinsiy xromatin bitta, XXX va XXXY li hujayralarda esa 2 ta bo'ladi. XY, X0, XYY li hujayralarda esa jinsiy xromatin butunlay bo'lmaydi.

Autosoma xromosomalari sonining o'zgarishi bilan bog'liq irsiy kasalliklar odamlarda geteroploidiya faqat jinsiy xromosomalardagina emas, balki autosoma xromosomalarida ham uchrashi isbotlangan. Autosomalar geteroploidiyasi ta'sirida paydo bo'ladigan kasalliklar har ikki jins vakillarida ham uchraydi (59-rasm).

Autosoma majmuasining D guruhiga mansub 21 xromosomaning trisomiyasi tufayli odamda Daun sindromi rivojlanadi. Daun kasaliga uchragan odamlarda bosh shakli va yuz tuzilishining o'ziga xosligi ko'zga tashlanadi. Yuzi keng va dumaloq bo'lib, burni keng, og'zi yarim ochilib turadi, yuqori

jag'i sust rivojlangan, pastki jag'i kuchliroq rivojlanganligi sababli turtib chiqib turadi, ensasi yassi, bo'yi nisbatan past, aqliy qoloqlik kuzatiladi.

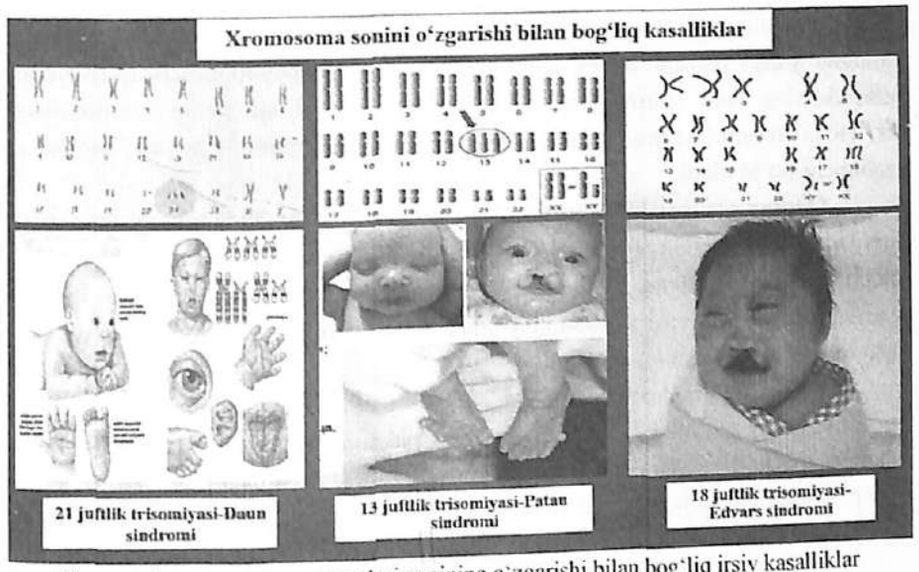
Daun sindromi bilan og'rigan erkaklar naslsiz bo'ladilar. Daun sindromli ayollarda ham asosan naslsizlik kuzatiladi. Ammo ularda ba'zan bola tug'ish qobiliyati saqlanib qolgan bo'ladi. Lekin undan tug'ilgan bolalarning deyarli yarmi bu kasallikka chalingan bo'ladilar. Bu kasallikning xarakterli tomonlaridan biri uning ko'p tarqalganligidir.

Tug'ilgan har 700 chaqaloqdan bittasida Daun sindromi rivojlanadi. Daun kasali bilan tug'ilgan chaqaloqlar miqdori yashash muhiti sharoitida bo'lgan mutagen omillarning salbiy ta'siriga hamda ayniqsa onaning farzandli bo'lish vaqtidagi yoshiga ham bog'liq bo'ladi. Maxsus o'tkazilgan genetik kuzatish natijalarini statistik tahlil qilish yuqorida bayon etilgan fikrlarning to'g'riligini isbotlaydi.

Yoshi 20 gacha bo'lgan yosh juvonlardan tug'ilgan chaqaloqlar orasida Daun sindromining takrorlanish darajasi juda kam (0,01-0,04%). 21-29 yoshgacha bo'lgan ayollar farzandlarida bu kasallik 0,05-0,08 foizni tashkil etadi. 30-34 yoshgacha bo'lgan ayollar farzandlarida 0,11-0,13% ni, 35-39 yoshgacha bo'lgan ayollar farzandlarida 0,33-0,42% ni, 40 yoshdan oshgan ayollarda tug'ilgan farzandlarning 0,29-0,81 foizi bu kasallikka chalingan bo'ladilar.

Autosoma xromosomalarining geteroploidiyasi tufayli paydo bo'ladigan kasalliklar jumlasiga Patau hamda Edvars sindromlari ham kiradi. Bular ham odamda normadan jiddiy chetlangan patologik o'zgarishlarga olib keladi. Patau sindromi autosomalarning D guruhiga mansub 13-xromosomaga oid trisomiya orqali paydo bo'ladi. Bu kasallik bilan tug'ilgan chaqaloqlarda bosh miyaning peshana bo'laklari, miyacha rivojlanmay qolishi, yurak-qon tomirlari tizimi va buyraknng tuzilishida va faoliyatida buzilishlar yuz beradi va tug'ilgan bunday chaqaloqlar 3-4 oylikka yetar-yetmas o'lib ketadilar. Patau sindromi ko'pincha (hozircha noma'lum sababga ko'ra) qiz bolalarda uchraydi. Bu kasallik yangi tug'ilgan 4000 chaqaloq qiz boladan bittasida paydo bo'ladi.

Edvars sindromi autosomalarning Y guruhiga mansub 18 xromosomaning trisomiya holatiga kelishi tufayli paydo bo'ladi. Bu kasallikka chalingan chaqaloqlarning hayoti uchun muhim a'zolarida (bosh miya, yurak, o'pka, buyrak) patologik o'zgarishlar kuzatiladi. Ularning 70 foizi tug'ilgandan so'ng bir oy ichida, 7 foizi bir yil ichida vafot etib ketadilar. Bemorlarning faqat 1 foizi 10 yoshgacha yashashlari kuzatilgan. Edvars sindromi ham Patau sindromiga o'xshash ko'pincha qiz bolalarda uchraydi.



59-rasm. Autosoma xromosomalari sonining o'zgarishi bilan bog'liq irsiy kasalliklar

Autosomalarning A, B va C guruhlariga mansub yirik xromosomalari trisomiya holatiga kelib qolishi chaqaloqlarning embrional davrida yoki ba'zan tug'ilgan paytida o'lib ketishlariga olib keladi.

Xromosomalar anomaliyalarining kelib chiqish sabablari quyidagilardan iborat:

1. Odamdagi qarish (yosh ulg'ayishi) ba'zi kasalliklar hamda jinsiy organlarning shamollashi (yallig'lanishi) tufayli hujayralardagi pH – muhitning kislotali sharoiti hujayra bo'linib ko'payishi jarayonida xromosomalarning ajralmay qolishiga olib keladi.

2. Xromosomalar anomaliyasiga endokrin bezlarining patologiyasi tufayli ulardagi gormonlar faoliyatining o'zgarishi ham ta'sir qilishi mumkin. Buning natijasida Daun sindromli bolalar tug'iladi. Shuni ham ta'kidlash kerakki, endokrin bezlari faoliyatining buzilishi ayniqsa ayollarning yoshi ulg'aya borgan sari kuchayib boradi.

3. Dori-darmon, oziq-ovqat, ichimlik suvi, havo orqali odam tanasiga kirib qolgan ekstremal kimyoviy va fizik omillar, shuningdek narkotik moddalar qabul qilish, ichkilik, chekish kabilar ta'sirida ham xromosomalarda turli anomaliyalar paydo bo'lishi mumkin.

Daun sindromiga uchragan bolalarning tug'ilib qolishi ko'pincha (80 foizga yaqin hollarda) ayollar va (20 foizga yaqin hollarda) erkaklarga bog'liqligi isbot etilgan. Ilgari bu kasallikning kelib chiqishi 98 foiz holatda

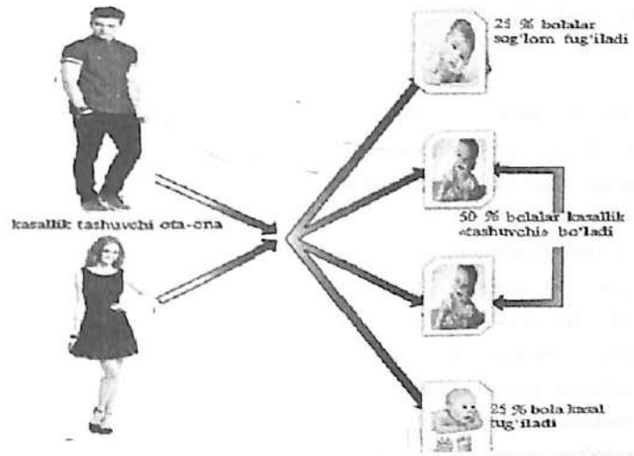
ayollarga, aniqrog'i ularning yoshiga bog'liq deb hisoblab kelingan. Endilikda, olingan yangi dalillar bu kasallikning farzandlarda paydo bo'lib qolishligida erkaklarning ham ishtiroki aniqlandi. Erkaklarda 21 autosoma xromosomasi bo'yicha trisomiyaning vujudga kelishi bu sindromning paydo bo'lishiga sababchi bo'la oladi.

Genlar o'zgarishi bilan bog'liq irsiy kasalliklar. Odamda ayrim normal genlarning mutatsion o'zgarishi natijasida paydo bo'luvchi irsiy kasalliklar anchagina o'rganilgan. Odamning autosoma xromosomalarida joylashgan genlarning mutatsiyasi oqibatida yuzaga keladigan irsiy kasalliklar jumlasiga quyidagilarni kiritish mumkin:

Aniridiya - ko'z kasalligi, ko'z gavharining xiralanishi, ko'rish qobiliyatining pasayishi; Axondroplaziya - pakanalik; Marfan sindromi - skelet, ko'z o'zgarishlari bilan tavsiflanadi, bo'yi uzun, barmoqlari uzun va ingichka, ko'z gavharida yetishmovchilik mavjud. Mikrotsefaliya - kalla yuz qismining g'ayritabiiy katta, bosh qismining esa juda kichraygan bo'lishi, aqliy zaiflik.

Dominant mutatsiyalar bilan bog'liq kasalliklarni erta va nisbatan osonlik bilan aniqlash mumkin. Bu esa zarur davolash tadbirlarini vaqtida boshlash imkonini beradi.

Odamlarda retsessiv mutatsiyalar oqibatida paydo bo'ladigan gen kasalliklarining turlari ham topilgan va o'rganilgan. Retsessiv gen kasalliklari retsessiv gen bo'yicha gomozigota (aa) holatidagina rivojlanadi. Agar shaxs bu gen bo'yicha geterozigota (Aa) bo'lsa, retsessiv kasallik geni yashirin holda faoliyatsiz bo'lib kasallik rivojlanmaydi. Ikkita geterozigotali shaxslarning oilasida ularning avlodlarida retsessiv gomozigota hosil bo'lib gen kasalligi yuzaga chiqadi.



60-rasm. Geterozigota ota-onadan bolalarga kasallikning berilishi

Autosoma-retsessiv holatda irsiylanadigan kasalliklardan biri – fenilketonuriya kasalligi yaxshi o'rganilgan. Bu kasallik moddalar almashinuvi buzilishining kasalligi deb ham yuritiladi. Fenilketonuriya birinchi marta 1934-yilda genetik olim Felling tomonidan tasvirlangan. Bu kasallik nerv tizimining og'ir shikastlanishi bilan xarakterlanib aqliy zaiflikka olib keladi. Olimlarning dalillariga ko'ra bir necha yuz irsiy kasalliklar aqliy zaiflikka olib kelar ekan. Fenilketonuriyaning xarakterli tomoni shundaki, bu kasallik chaqaloqning bir yoshligiga qadar namoyon bo'lib, asta-sekin kuchayib boradi. Chaqaloq qanchalik erta davolanilsa, uni umr bo'yi nogiron bo'lib qolishlikdan saqlab qolish mumkin bo'ladi. Bu kasallik ommaviy skrining metodi bilan aniqlanadi. Bu kasallikda chaqaloq organizmiga ona suti yoki bolalar ozuqasi orqali qabul qilinadigan fenilalanin aminokislotasi fenilalaningidroksilaza fermenti faoliyatining buzilishi tufayli tirozinga aylanmaydi. Natijada fenilalanin fenilpirouzum kislotasiga aylanadi va metabolik reaksiyalar zanjirida buzilishlar keltirib chiqaradi. Fenilpirouzum kislotasi markaziy nerv tizimi hujayralariga ta'sir ko'rsatib, ularda qaytarilmas o'zgarishlarni keltirib chiqaradi va bolaning ruhiy rivojlanishi susaya boshlaydi. Agarda chaqaloq maxsus diyetada oziqlantiriladigan bo'linsa, kasallikning oldi olingan bo'ladi.

Irsiy moyillikka ega kasalliklar. Yuqorida biz odamlarda uchraydigan gen o'zgarishlari bilan bog'liq bo'lgan irsiy kasalliklar ustida to'xtaldik. Ammo gen bilan bog'liq bo'lgan irsiy kasalliklar odamlarda kuzatiladigan barcha kasalliklarning 6-8 foizini tashkil etadi. Ko'pchilik kasalliklarning (90-92 foiz) irsiy moyilligi avloddan-avlodga o'tadi.

Bunday kasalliklar qatoriga qandli diabet, yurak-qon tomirlari va allergik kasalliklar, ateroskleroz, oshqozon va o'n ikki barmoqli ichak yarasi, revmatizm, shizofreniya, tug'ma poroklar va boshqalar kiradi. Yuqorida keltirilgan kasalliklarning konkret kasallikka nisbatan moyilligi avloddan-avlodga beriladi. Konkret olingan kasallikning namoyon bo'lishi genotip va shaxsni o'ragan tashqi muhit omillariga bog'liq bo'ladi.

Shunday omillar qatoriga yashash joyi (shahar yoki qishloq), havoning turli gazlar bilan ifloslanganligi, shovqin, ovqatlanish xarakteri, bajariladigan aqliy yoki jismoniy mehnat, qilingan mehnatdan qoniqish yoki qoniqmaslik kabilar kiradi. Bu omillarning ayrimlari irsiy moyillikka aloqador bo'lgan kasalliklarning namoyon bo'lishiga yordam bersalar, boshqalari esa bu kasallikka nisbatan profilaktika rolini bajaradi. So'z yuritilayotgan kasalliklar poligen boshqarilish xususiyatiga egadirlar. Bu genlar geterozigota holatda ham namoyon bo'lishlari mumkin.

Irsiy moyillikka ega bo'lgan kasalliklarni o'rganish hozirgi zamon tibbiyot genetikasining aktual vazifalaridan biridir. Yurakning ishemik kasali birbutun populyatsiyaga nisbatan kasalning qarindoshlarida 5 marta, qandli diabet 10 marta ko'proq kuzatilar ekan. Qandli diabetning insulinga bog'liq bo'lgan, insulinga bog'liq bo'lmagan va boshqa turlari mavjud. Insulinga bog'liq qandli diabet autosoma-retsessiv tipda irsiylanib ikkita gomozigotalilarning birida namoyon bo'ladi. Populyatsiyada diabetning bu turi 1:7,6 nisbatda uchraydi. Insulinga bog'liq bo'lmagan qandli diabet autosoma-dominant tipda irsiylanib avloddan-avlodga uning berilish moyilligi o'tadi.

Qandli diabet keng tarqalgan kasalliklardan biri. Butun dunyo sog'liqni saqlash tashkilotining dalillariga ko'ra 30 milliondan ortiq kishi qandli diabet bilan kasallangan. Bu kasallikda odamning o'z sog'lig'ini saqlash uning hayot kechirish tarziga bog'liq bo'ladi.

Shunday qilib, shuni ishonch bilan aytish mumkinki, tibbiyot genetikasining yutuqlari inson turli xil kasalliklar oldida kuchsiz, ojiz degan qarashlarni yo'qqa chiqarmoqda. Kasallik omilining xavfi hamma vaqt ham har bir olingan holatda kasallikni yuzaga keltirib chiqara bermaydi. Bu yerda kasallikning profilaktikasi maqsadida ovqatlanish rejimiga e'tibor berish, zararli odatlardan voz kechish, mehnat va dam olish rejimiga itoat etish, jismoniy chiniqish katta ahamiyatga ega bo'ladi.

Immunogenetika. Qon gruppasi odamning tug'ma xossasi bo'lib uning umri davomida (ontogenezida) doimiy hisoblanadi. Hozirgi vaqtda qon gruppalarining bir qancha tizimi mavjud. Har biri o'z yo'liga irsiy xarakterga

ega. Qon gruppalarining irsiylanishidan sud-meditsina ekspertizalarida foydalaniladi. Klinik meditsinada qon quyishda AB0 qon gruppalari tizimini hamda rezus-faktorni yaxshi bilish talab etiladi. AB0 qon gruppalari tizimi XX asrning boshlarida avstriyalik olim K.Landshteyner har xil odamlarning qon plazmasida eritrotsitlarning holatini o'rgandi. Olim ayrim odamlar qon plazmasida eritrotsitlarning normal tarqalganligini, boshqalarda esa bir-biriga yopishib qolganligini kuzatdi. Odamlarda kuzatiladigan AB0 tizimidagi to'rtta qon gruppasi bitta gen (I-i) ning uchta allellari tomonidan boshqariladi. A va B allellari 0 alleli ustidan dominantlik qiladi. Ular bitta organizm genotipiga tushib qolganlarida birgalikda (kodominantlik) ta'sir ko'rsatib IV qon gruppasini rivojlantiradi. Bu qon gruppalarining irsiylanishi II-bobda to'liq bayon etilgan. Ko'pchilik ota-ona va farzandlarning qon gruppalari bir-biriga mos keladi va bir xil deb hisoblaydilar. Bu xatolik hisoblanadi. Barcha holatlarda ham bunday bir xillik kuzatilavermaydi. I va IV gruppalarning fenotiplari genotip-lariga mos keladi. BB va B0 (III qon gruppa), AA va A0 (II qon gruppa) genotiplarini ota-ona qon gruppalarini bilmasdan turib aniqlab bo'lmaydi.

Ota-onalari I va IV qon gruppalariga ega bo'lgan oilada tug'iladigan farzandlar II va III qon gruppalariga ega bo'ladilar. Ammo maxsus adabiyotda bayon etilgan xabarda bir nechta yapon oilalarida ota-onalari I va IV qon gruppaga ega bo'lganlari holda bolalari IV qon gruppasiga ega bo'lgan deb aytilgan. Bunday oilalar chuqur tadqiq etish uchun katta ahamiyatga ega hisoblanadilar. A va B dominant allellar qonning shakliy elementlari eritrotsitlarda bo'ladigan A va B antigenlarni rivojlantiradilar, ularning bo'lmasligi esa qon plazmasida A va B antitelalarning paydo bo'lishiga olib keladi. Agarda eritrotsitlardagi antigen A qon plazmasidagi antitela A bilan uchrashsa, eritrotsitlarning o'zaro yopishishi sodir bo'ladi. Normada bu hol kuzatilmaydi, chunki qon plazmasida antitela A yo'q. O'rtacha 1 foiz yangi tug'ilgan chaqaloqlar AB0 tizimida ona va bola qon gruppalarining mos kelmasligi orqasida gemolitik kasaliga uchraydilar. Bunday mos kelmaslik basharti bola I^AI^0, ona I^BI^0 genotiplariga ega bo'lgan taqdirda bola antigen A ga, ona antitela A ga ega bo'ladilar. Antitela A homila qoniga o'tib eritrotsitlarni dastlab o'zaro yopishtiradi, so'ngra ularni buzadi va yuqorida qayd etilgan kasallikni keltirib chiqaradi. Olimlarning taxmini bo'yicha homilani himoya qiluvchi maxsus genetik tizim mavjud bo'lib, u ona antitelasini homila qoniga o'tgunga qadar neytrallab qo'yadi.

1940-yilda K.Landshteyner rezus qon gruppalari tizimini ochdi. U odam va hayvonlarning qonlarini o'rganib taxminan tekshirilgan odamlarning 85

foizining qoni rezus maymunining qoniga o'xshashligini aniqladi. Bunday odamlarning qoni rezus maymunnikiga aynan o'xshash antigenga ega ekanligi aniqlandi. Aniqlangan antigen rezus-faktor (Rh) deb ataldi. Keyinchalik bu faktorning bor yoki yo'qligini belgilovchi genning irsiylanish xarakteri aniqlandi.

Rezus-faktor ijobiy yoki manfiy bo'lishi mumkin. Birinchi holatda u dominant gen tomonidan, ikkinchi holatda esa – retsessiv gen tomonidan boshqariladi. Agarda har ikki ota-ona bir xil rezus-faktor (ijobiy yoki manfiy) ga ega bo'lsalar, ona organizmi bilan homila o'rtasida immunologik kelishmovchilik bo'lmaydi. Agarda ota ijobiy, ona manfiy rezus-faktorga ega bo'lsa, u holda homila otadan o'tgan ijobiy (dominant) rezus-faktorga ega bo'lib u onaning manfiy rezus-faktori bilan immunologik kelishmovchilikka duch keladi. Ona organizm o'z homilasini begonadek qabul qiladi. Homilaning antigenlari ona organizmida antitelalarning hosil bo'lishiga turtki bo'ladi. Antitelalarning miqdori birinchi homilaning eson-omon tug'ilishiga yetarlicha ta'sir ko'rsata olmaydi. Ammo ikkinchi homila paydo bo'lganda antitelalarning miqdori yetarli darajada bo'lganligi sababli, homilaning eritrotsitlariga kuchli zarar yetkaziladi.

Agarda ona ijobiy rezus-faktorga, ota manfiy faktorga ega bo'lsa, u taqdirda homila onadan o'tgan ijobiy rezus-faktorga ega bo'lib, ona va bola o'rtasida immunologik kelishmovchilik vujudga kelmaydi.

Shunday qilib, odamlarda qon gruppalarini o'rganish natijalaridan meditsina va sud amaliyotlarida, shuningdek, genetikaning qator nazariy masalalarini yechishda foydalanilmoqda.

Odamda mutatsiyalarning kelib chiqish sabablari.

Har xil organizmlarning mutatsiyaga uchrash darajalarini o'zaro taqqoslash mutatsion jarayonning qonuniyatlarini tushunishda muhim ahamiyat kasb etadi. Shu sababli organizmlarning, xususan, odamlarda mutatsiyalarning takrorlanish darajalarini o'rganish ham nazariy, ham amaliy, jumladan, irsiy kasalliklarga chalingan shaxslarning sonini prognoz qilishda, ayniqsa atrof muhitdagi fizik, kimyoviy, biologik mutagen omillarning zararli ta'sirlarini baholashda ahamiyati katta. Infeksion kasalliklarning profilaktikasi va ularni davolash sohasidagi yutuqlarga qaramay odam patologiyasida bu kasalliklarning salmog'i ancha oshganligi tufayli, bu masala hozirgi kunda dolzarb muammolardan biriga aylandi. Bundan tashqari odam genotipining tashqi ta'sirotlar bilan shikastlanish xavfi hozirda har qachongidan ham yuqori, chunki hozirgi zamon odami o'zining faoliyatida juda ko'plab sanoatda qo'llaniluvchi,

dori-darmonlar tarkibiga kiruvchi, kosmetik vositalar, mutagenlik effektiga ega bo'lgan ko'plab gerbitsidlar, insektitsidlar tarkibiga kiruvchi yangi kimyoviy birikmalarga duch kelmoqda, shuning bilan birga ionlovchi nurlanishlarning mutagen ta'sirini ham nazardan qochirmaslik kerak bo'ladi. Albatta, bunda atrof muhitning u yoki bu omilining genetik zararini aniqlash uchun avvalo odamlarda vujudga keladigan tabiiy mutatsiyalarning uchrash chastotalarini bilish zarur bo'ladi.

Organizm genlarida sodir bo'ladigan gen mutatsiyalari ayrim genlarning qat'iy o'zgarishi bo'lib, barcha mutatsiyalarning eng ko'pini tashkil etadi. Barcha tirik organizmlarda vujudga keladigan yangi irsiy xastaliklarning bosh sababchisi – gen mutatsiyalaridir. Genlar xilma-xilligining va kombinativ o'zgaruvchanlikning asosida ham gen mutatsiyalari yotadi. Tabiiy tanlanish va sun'iy tanlash uchun material beradi. Tabiatda sodir bo'ladigan evolyutsiyaning, madaniy formalar evolyutsiyasining asosini tashkil etadi.

Gen mutatsiyalari tufayli har bir belgi turli yo'nalishda o'zgarishga uchraydi. Ma'lumki, odam populyatsiyalarida geterozigotali organizmlarda yashirin holda bo'lgan retsessiv allellar ham turli xil irsiy kasalliklarning rivojlanishiga olib keladi. Populyatsiyalarda bo'ladigan inbriding retsessiv allellarning gomozigota holatga kelish darajalarini oshiradi. Odam populyatsiyalari doirasida retsessiv allellar mutatsiyasi tabiiy yoki atrof muhit omillarining (hozirgi vaqtda ayniqsa antropogen omillari) ta'siri ostida vujudga keladi. Odamlarda bo'ladigan tabiiy mutatsiyalarning takrorlanish chastotalari haqidagi ma'lumotlar haqiqatga birmuncha yaqinroq. Lekin retsessiv mutatsiyalarga nisbatan dominant mutatsiyalarning takrorlanish chastotalarini aniqlash osonroq. Masalan, daniyalik olimlarning dalillariga ko'ra axondroplaziya dominant mutatsiyasining uchrash chastotasi bir avlod davomida 100000 ta gametaning 4 tasiga to'g'ri keladi. Odamlarda kuzatiladigan ba'zi gen mutatsiyalarining takrorlanish chastotalari 21-jadvalda keltirilgan.

Shunday qilib, odamlarda ro'y beradigan gen mutatsiyalarining asosida turli xil tashqi va ichki omillar ta'sirida DNK (RNK) tarkibidagi nukleotidlar tartibida yuz beradigan o'zgarishlar yotadi. Gen mutatsiyalari mutatsion o'zgaruvchanlikning asosiy qismini tashkil etadi.

Irsiy kasalliklarning rivojlanishi, profilaktikasi va ularni davolash usullari. Yuqorida biz odamlarda uchraydigan juda ko'p irsiy kasalliklar, tug'ma nuqsonlarning ayrimlari bilan tanishib o'tdik. Bu kasalliklar odamning turli populyatsiyalarida har xil chastotada uchrashligi va uning aholi genetik strukturasiga bog'liqligiga amin bo'ldik. Shuningdek, bu kasalliklar odam

ontogenezining turli bosqichlarida namoyon bo'lishligini, masalan, ko'rish, eshitish organlari, endokrin va muskul tizimlari anomaliyalari kechroq yuzaga chiqishi, nerv tizimi kamchiliklari (aqliy zaiflik) maktab yoshida, jinsiy tizim anomaliyalari esa jinsiy balog'atga yetish davrida yuzaga chiqishini ko'rsatuvchi dalillar mavjud.

Ma'lumki, embrionning rivojlanishi zigota genotipidagi irsiy dasturning amalga oshishi bilan boradi. Bu irsiy dastur biror sabab tufayli buzilsa, embriogenez jarayonida ham buzilish ro'y beradi. Buzilishning jiddiylik darajasiga qarab embrion nobud bo'lishi yoki chaqaloq nuqsonlar bilan tug'ilishi mumkin.

Genetik buzilishlar xromosomalar soni hamda ularning qayta tuzilishlari, shuningdek, gen mutatsiyalariga bog'liq holda ro'yobga chiqadi. Hozirga kelib tashqi muhit omillarining ta'sirida mayib-majruh bolalarning dunyoga kelishi ortib bormoqda. Fizik omillarning – ultra-binafsha nurlari, rentgen nurlari, α, β va γ nurlarining mutagenlik ta'siri anchadan buyon ma'lum. Biz boshqa omillarning ta'siri ustida to'xtalib o'tamiz.

Allergik kasalliklar. Oxirgi yillarda dunyo miqyosida odamlar orasida bu kasallikning ancha ortganligi qayd etilmoqda. Statistik ma'lumotlarga qaraganda kasalliklarning umumiy sonidan 10 foizi bu kasallik hissasiga to'g'ri keladi. Kasallik sabablari qatoriga odamlarning turmushda va ishlab chiqarishda turli xil kimyoviy moddalar bilan aloqada bo'lishi, dori preparatlarini qabul qilishning ortganligi va boshqalar kiradi. Allergiya – odam organizmining kelib chiqishi har xil bo'lgan omillar – allergenlarga nisbatan g'ayritabiiy javob reaksiyasidir. Bunday kasalliklarga bronxli astma, pollinoz (o'simlik changlariga allergiya), dori-darmonlarga allergiya kabilar kiradi. Odamlarda allergiyaga nisbatan moyillik irsiyat orqali beriladi.

Dori-darmonlar bilan bog'liq allergiya. Hozirga kelib dori-darmonlarning soni 400 mingdan oshib ketgan. Bu kasallik dorilar ta'sirining qo'shimcha effekti tufayli kelib chiqadi. Bunga misol qilib o'tgan asrning 60 yillarida Germaniya Federativ Respublikasida og'riqni qoldiruvchi dori talidomidning irsiyatga ta'siri o'rganilmasdan turib sotuvga chiqarilishi tufayli 6 mingga yaqin nogiron bolalarning tug'ilishiga sababchi bo'lganligini ko'rsatish mumkin. Shu sababli, dorilarni vrach ruxsatisiz qabul qilmaslik kerak, dori orqali allergiya bo'lsa o'z vaqtida vrachga murojaat qilish lozim bo'ladi.

Oziq-ovqat bilan bog'liq allergiya. Bu tipdagi allergiyada ichak-jigar to'siqlarning ozuqa antigenlariga bo'lgan o'tkazuvchanlik xossasi ortib to'liq parchalanmagan ozuqa oqsillarining so'rilishi sababli rivojlanadi. Mutaxassislar fikriga ko'ra, bu xildagi allergiyalarning keng tarqalishiga keragidan ortiqcha ozuqalarni iste'mol qilish, oziq-ovqat sanoatida turli bo'yoqlar va konservantlarni ishlatish, qishloq xo'jaligida ortiqcha holda mineral o'g'itlar hamda zaharli moddalarni ishlatish sabab bo'ladi.

Ovqatlanish va kasallik. To'g'ri ovqatlanish tartibi sog'liqni saqlash garovidir. Vaznning normadan ortiq bo'lishi moddalar almashinuvi jarayonining borishida nosozlikni keltirib chiqaradi. Ortiqcha vazn odamlarda quyidagi noxush holatlarni keltirib chiqaradi:

- qon aylanish organlarining tananing katta miqdordagi to'qimalarini qon bilan ta'minlab turishida ortiqcha yuk;
- harakatda energiyani ko'proq sarflash;
- nafas olish organlarining ortiqcha yuk bilan ishlashi;
- tayanch-harakat tizimi organlarining ortiqcha yuk bilan ishlashi, qo'l-oyoq bo'g'imlari va umurtqa pog'onasida nosozliklar.

21-jadval

Odamda gen mutatsiyalarining kelib chiqishining takrorlanish chastotalari (N.P.Bochkov va boshqalar bo'yicha)

Belgilar (kasalliklar)	1 mln. gametaga to'g'ri keladigan mutatsiyaning takrorlanish chastotasi
Autosoma - dominant	
Axondroplaziya	5,1–13
Aniridiya	2,6–2,9
Mikrotalmiya psixik nuqsonlarsiz	5
Marfan sindromi	4,2–5,8
Leykotsitlarning Pelcherov anomaliyasi	9–27
Neyrofibromatoz	44–100
Yo'g'on ichakning ko'p sonli polipozi	10–50
Retinoblastoma	3–12,3
Xantington xoreyasi	1–10
Tuberozli skleroz	6–10,5
Muskul distrofiyasi	8–11
Aper sindromi	3–4
Takomillashmagan osteogenez	7–13
Buyrak polikistozi	65–120
Ko'p sonli ekzostozalar	6,3–9,1
Gippel-Lindau sindromi	0,18
Autosoma - retsessiv	
Mikrotsefaliya	27
Amavrotik idiotiya	11
Bulezli epidermoliz	5
Ixtioz	11
Retsessiv, jins bilan birikkan	
Gemofiliya A	37–52
Gemofiliya B	2–3
Dyushen tipidagi muskul distropiyasi	43–105
Ixtioz	24

Spirtli ichimliklarning avlodlarga bo'ladigan zarari ilgaridan ma'lum. Ammo so'nggi o'n yilliklarda alkogolizmning genetik aspektlariga bo'lgan qiziqish ortdi, chunki dunyoda spirtli ichimliklar iste'mol qilish yoshlar orasida, ayniqsa, ayollar o'rtasida keng tarqalib bormoqda. Alkogol eng muhim shikastlovchi omil bo'lib, homilaga to'g'ridan to'g'ri yoki bilvosita yo'llar bilan ta'sir ko'rsatadi. Alkogol bilan bog'liq kasalliklar yangi tug'ilgan chaqaloq vaznining normadan kamligi, nerv tizimidagi o'zgarishlar, bolalar aqliy qobiliyatining yomonlashuvi bilan xarakterlanadi.

Insoniyat boshiga og'ir kulfatlar olib keladigan zararli odatlardan biri – bu chekishdir. Hozirgi vaqtda butun dunyoda chekish jamiyat oldida turgan eng dolzarb muammolardan biri hisoblanadi. Ko'pgina davlatlarda yoshlar, ayniqsa yosh ayollar bu zararli odatga duchor bo'lganlar. Chekishning zarari shu darajada yuqori bo'lganligi sababli u bilan kurash davlat homiyligiga olingan. Shu bilan birga chekish kelgusi avlodga juda katta zarar yetkazadi.

Sitologik tadqiqotlar chekishning erkak va ayollarda naslsizlikni keltirib chiqarishligini isbot etgan. Chekish embrionning nobud bo'lishiga yoki chaqaloqning o'lik tug'ilishiga sababchi bo'ladi. Nikotin moddasi jigar hujayralarida oqsilning sintezlanishini tormozlaydi. So'nggi 25 yil ichida chekadigan ayollar o'rtasida o'pka raki kasalligining ortganligi qayd etilgan. Hatto chekuvchi erkakning ayoli, chekmaydigan erkakning ayoliga nisbatan ikki marta ko'proq rak kasaliga chalinar ekan. O'ylaymizki, bu noxush faktlar oila davrasida barcha oila a'zolari o'rtasida muhokama qilinishiga loyiq masala hisoblanadi, chunki har bir inson aqlli mavjudot sifatida bu zararli odatdan voz kechishi – farzandlarimiz kamoloti yo'lida qo'yilgan to'g'ri qadam deb hisoblaymiz.

Shunday qilib, yuqorida biz turli irsiy kasalliklarga olib keluvchi, irsiylanishga moyil bo'lgan kasalliklarning paydo bo'lishida asosiy rolni gen mutatsiyalari, so'ng esa tashqi muhit omillari ham sezilarli ta'sir ko'rsatishligi bilan tanishdik.

Ana shu irsiy kasalliklarni davolashda quyidagi asosiy usullar qo'llaniladi: o'rnini to'ldiruvchi terapiya, vitaminoterapiya, diyetoterapiya, xirurgik davolash.

Irsiy kasalliklarning juda og'ir kechishi, ko'pchiligini davolashning samarali usullari hali ishlab chiqilmaganligi, ularning nasdan-naslga o'tishini hisobga olib, bu kasalliklarning oldini olishning (profilaktikasining) P.N.Bochkov tomonidan ishlab chiqilgan quyidagi yo'nalishlarini ko'rsatish mumkin:

- atrof-muhitni muhofaza qilish;
- jamiyatda oilalarni rejalashtirish, qarindosh-urug'lar o'rtasidagi nikohlarni kamaytirish;
- chaqaloq tug'ilishidan oldin unga tashxis qo'yish;
- genlar ta'sirini idora qilish.

Oxirgi universal yo'nalishning asosida patologik genlar ta'sirini fenotipik tuzatish yotadi. Genlar faoliyatiga ontogenezning turli davrlarida ta'sir ko'rsatish ko'zda tutilgan bo'ladi.

Tibbiyot-genetika maslahati. Respublikamiz ravnaqi, uni boshqarish, rivojlantirish farzandlarimiz qo'lida ekan, ularni aql-zakovatli, jismonan sog'lom, har tomonlama barkamol qilib tarbiyalash hozirgi zamon avlod vakillarining asosiy vazifasidir. Shu sababli sog'liqni saqlash sohasini tubdan isloh qilish, irsiy va irsiy bo'lmagan kasalliklarni oldini olish borasida bir qator qarorlar qabul qilinib, aniq chora tadbirlar ishlab chiqilgan. Xususan, O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2017-yil 25-dekabrdagi 3440-son "2018-2022 yillar davrida bolalarda tug'ma va irsiy kasalliklarni barvaqt aniqlash davlat dasturi to'g'risida"gi, 2019-yil 7-sentyabrdagi PQ-4440-son "Kam uchraydigan (orfan) va boshqa irsiy-genetik kasalliklarga chalingan bolalarga tibbiy va ijtimoiy yordam ko'rsatishni yanada yaxshilash chora-tadbirlari to'g'risida" gi, 2022-yil 25-apreldagi PQ-216-sonli "2022-2026 yillarda onalik va bolalikni muhofaza qilishni kuchaytirish to'g'risida"gi, 2023-yil 8-sentyabrdagi PQ-296-son "Onalar va bolalar salomatligini muhofaza qilish, aholining reproduktiv salomatligini mustahkamlash chora-tadbirlari to'g'risida" gi qarorlarini keltirib o'tish mumkin. Ushbu qarorlarda aniq vazifalar belgilangan bo'lib, ular tizimli ravishda amalga oshirilmoqda.

Achchiq haqiqat bo'lsa ham shuni tan olish kerakki, hamma oilalar ham farzandli emaslar. Dunyoda qayd etilgan nikohlarning 10% naslsiz. Yana 20% oila spontan (tabiiy) abortlar va bola tashlash tufayli farzandlarga ega emas. Farzandsiz bo'lishlikda ham erkak, ham ayolning ishtiroki teng, ammo ular naslsizligining sabablari har xil. Hozirgi vaqtda erkak yoki ayolning naslsiz bo'lishligiga olib keluvchi o'nlab irsiy kasalliklar tasvirlangan.

Xulosa: Shunday qilib, shuni ishonch bilan aytish mumkinki, tibbiyot genetikasining yutuqlari inson turli xil kasalliklar oldida kuchsiz, ojiz degan qarashlarni yo'qqa chiqarmoqda. Kasallik omilining xavfi hamma vaqt ham har bir olingan holatda kasallikni yuzaga keltirib chiqara bermaydi. Bu yerda kasallikning profilaktikasi maqsadida ovqatlanish rejimiga e'tibor berish, zararli odatlardan voz kechish, mehnat va dam olish rejimiga itoat etish, jismoniy chiniqish katta ahamiyatga ega bo'ladi. Tibbiyot genetikasi oldida yana bir muhim masala – oila qurmoqchi bo'lganlarga ular oilasida irsiy yoki tug'ma nogiron farzandlarning bo'lish yoki bo'lmasligini oldindan bilishga yordam beruvchi genetik maslahat berish vazifasi turadi. Tibbiyot-genetika maslahati genetik shifokor tomonidan ko'rsatiladigan ixtisosli tibbiy yordam bo'lib, u maxsus tibbiy muassasa bo'lmish tibbiyot-genetika maslahatxonasida amalga oshiriladi. Bu muassasaning asosiy vazifasi irsiy kasallikka nisbatan notinch bo'lgan oilalarda irsiy patologiyaning namoyon bo'lish ehtimolligini aniqlash va shu asosda profilaktika – irsiy kasal bola tug'ilishining oldini olish choralarini amalga oshirishdan iboratdir. Shuningdek, maslahatxonaga kelganlarga irsiy xatarlik mazmuni va ularga farzand ko'rish mumkin yoki mumkin emasligi ham

tushuntiriladi. Lekin bola ko'rish haqida aniq bir xulosaga kelish oila a'zolarining shaxsiy ishi deb hisoblanadi.

Shunday qilib, insonning biologik taqdiri (irsiy kasalliklarni yengish, umrni uzaytirish), xuddi ijtimoiy taqdiri singari uning o'z qo'lidadir.

Savollar:

1. Tibbiyot genetikasining predmeti va vazifasi.
2. Xromosomalar sonining o'zgarishi bilan bog'liq irsiy kasalliklar.
3. Genlar o'zgarishi bilan bog'liq irsiy kasalliklar.
4. Immunogenetika – rezus omilga ko'ra asoslanadi.
5. Odamlarda mutatsiyalarning kelib chiqish sabablari.
6. Irsiy kasalliklarning rivojlanishi, profilaktikasi va ularni davolash usullari.

Test savollari

1. Odam uchun xos belgi va xususiyatlarni norma va patologiyada o'rgnuvchi fan?
A) Odam va antropogenetika
B) Odam va tibbiyot genetikasi
C) Meditsina genetikasi;
D) Umumiy genetika bo'limi

2. Odam genetikasining tadqiqot obyektlari.....
A) faqat odamlar
B) asosan odamlar, hayvonlar va mikroorganizmlar
C) faqat odamlar va hayvonlar
D) mikroorganizm shtapmlari va hayvonlar

3. Odam genetikasini o'rganishda qo'llaniladigan usullar .....
A) shajara, ontogenetik, duragaylash, dermotoglifika va modellashtirish
B) egizaklar, geneologik, sitogenetik, biokimyoviy, immunogenetik va genetik tahlil
C) geneologik, sitogenetik, biokimyoviy, immunogenetik, dermotoglifika va modellashtirish
D) skrining, dermotoglifika, egizaklar, geneologik, sitogenetik

4. Qaysi metod yordamida muxit omillarining genotipga ta'sirini o'rganish mumkin?
A) geneologik va immunogenetik
B) sitogenetik va biokimyoviy
C) egizaklar va populyatsion-statistik
D) genetik tahlil va skrining

5. Qaysi metod yordamida autosomaga bog'liq mutant genning irsiylanishini aniqlash mumkin?
A) sitogenetik va biokimyoviy
B) genetik taxlil va skrining
C) geneologik va immunogenetik
D) geneologik va biokimyoviy

6. Qaysi metod yordamida jinsiy xromosomaga bog'liq mutant genning irsiylanishini aniqlash mumkin?
A) geneologik va tsitogenetik
B) tsitogenetik va biokimyoviy
C) genetik taxlil va skrining
D) geneologik va immunogenetik

7. Odam uchun xos autosomaga bog'liq qanday tipdagi irsiylanishlar farqlanadi?
A) dominant tipda irsiylanuvchi
B) genotipga bog'liq tipdagi irsiylanuvchi
C) retsessiv tipda irsiylanuvchi
D) dominant tipda irsiylanuvchi

8. Qanday irsiy kasalliklar hujayrada jinsiy xromosomalar sonining o'zgarishi bilan bog'liq?
A) Gemofiliya, daltonizm, polidaktiliya, Daun
B) Shereshevskiy-Terner, Klaynfelter, XXX trisomiyasi
C) Gemofiliya, Shereshevskiy-Terner, polidaktiliya, Daun
D) Daltonizm, albinizm, Klaynfelter, polidaktiliya

9. Odam genetikasini o'rganishda qanday usullardan foydalaniladi?
A) Geneologik, dermotoglifika, populyatsion, daktiloskopiya, duragaylash
B) Geneologik, egizaklar, mutatsion, matematik, biokimyoviy
C) Daktiloskopiya, geneologik, egizaklar, tsitogenetik, dermotoglifika
D) Populyatsion, mutatsion, egizaklar, tsitogenetik, duragaylash

10. Odamlarda uchraydigan qanday irsiy kasalliklarni bilasiz?
A) Gemofiliya, albonizm, daltonizm sochning qora bo'lishi, chapaqaylik, polidaktiliya, gloukoma, katarakta
B) Gemofiliya, polidaktiliya, malla sochlik, tarmning sepkilli bo'lishi
C) Gemofiliya, daltonizm, polidaktiliya, albinizm, katarakta, ko'k ko'zlik , chapaqaylik
D) Gemofiliya, albonizm, daltonizm, katarakta, glaukoma, tishning bo'lmasligi, sochning erta to'kilishi, qandli diabet

11. Odamlarda gemofiliya kasalligi naslga qanday o'tadi?
A) Retsessiv belgi sifatida X xromosoma orqali naslga o'tadi
B) Domimant belgi sifatida autosoma orqali naslga o'tadi
C) Retsessiv belgi sifatida U xromosoma orqali naslga o'tadi,
D) Retsessiv belgi sifatida autosoma orqali naslga o'tadi

12. Odamda daltonizm kasalligi naslga qanday o'tadi?
A) Retsessiv belgi sifatida autosoma orqali naslga o'tadi
B) Retsessiv belgi sifatida X xromosoma orqali naslga o'tadi
C) Retsessiv belgi sifatida U xromosoma orqali naslga o'tadi,
D) Domimant belgi sifatida X xromosoma orqali naslga o'tadi

13. Qaysi metod yordamida rivojlanish qonuniyatlarini aniqlash mumkin?
A) filiogenetik

B) sitogenetik
C) ontogenetik
D) fenogenetik

14. Genom mutasyalariga taalluqli irsyi kasalliklar qanday guruhlangan?
A) 2 somatik va jinsiy hujayralarga bog'liq
B) 2 struktura va xromosomalar soning o'zgarishiga bog'liq
C) 2 gen va xromosomalarga bog'liq
D) 2 autosomaga va jinsiy xromosomaga bog'liq

15. Tana xromosomalarida joylashgan genlar necha guruh va ularning soni...
A) 2 guruh, autosoma-dominant (1489) va autosoma-retsessiv (1117)
B) 4 guruh, autosoma-dominant (1424) va autosoma-retsessiv (1120); jinsyi dominant (200 atrofi) va jinsyi retsessiv (10 dan ortiq)
C) 2 guruh, autosoma-dominant (2000 ortiq) va autosoma-retsessiv (1500 atrofi)
D) 4 guruh, autosoma-dominant (1500ortiq) va autosoma-retsessiv (100); jisiy dominant (200 atrofi) va jinsyi retsessiv (10 dan ortiq)

16. Moddalar almashinuvining buzilishiga bog'liq irsiy kasalliklar necha guruh?
A) 4 oqsillar, uglevodlar, yog'lar va mineral yoki vitaminlar
B) 4 oqsillar, uglevodlar, lipidlar va lipoprotoidlar
C) 3 uglevodlar, oqsillar va lipidlar
D) 3 vitaminlar, lipoprotoidlar va oqsillar

17. Qaysi olim tomonidan irsyi kasalliklarni oldini olishdagi ikkita asosiy yo'nalish ko'rsatilgan?
A) N.I.Pavlov – tug'ilmasdan ilgari tashxis qo'yish, shajarani to'liq tahlil qilish
B) P.N.Bochkov – atrof-muhitni muhofaza qilish, yaqin qarindoshlar o'rtasidagi nikohlarni kamaytirish
C) K.Fadeeva – shajarani to'liq tahlil qilish, homilador aylda skrining tahlil o'tkazish
D) B.Rokitskiy – atrof-muhitni muhofaza qilish, homilador aylda skrining tahlil o'tkazish

18. Quydagi genom kasalliklarining qaysi biri autasom xromosomaga bog'liq?
A) Daun, Sherevskiy-Terner, Patau
B) Edvards, Klaynfelter, Patau
C) Daun, Patau, Edvars
D) Daun, Patau, Klaynfelter

19. Patau va Edvards sindromlari qaysi va nechanchi xromosomada ro'y beradi?
A) Jinsiy xromosomada
B) Autosoma 21 va 18 xromosomalarda

C) Jinsiy X xromosomada
D) Autosoma 13 va 18 xromosomalarda

20. Qaysi genom irsiy kasalliklarining uchrashuvlar chastotasi yuqori?
A) Klaynfelter (1:500), Daun (1:700)
B) Sherevskiy-Terner (1:5000), Patau(1:5000)
C) Daun (1:700) , Sherevskiy-Terner, (1:5000)
D) Edvars (1:10000), Klaynfelter (1:500),

21. Qaysi metodlar yordamida geterozigot tashuvchini aniqlash mumkin?
A) shajara va geneologik
C) shajara va immunologik
B) biokimyoviy va molekulyar genetik
D) biokimyoviy va DNK zondlari

22. Qaysi metod yordamida irsiy kasallikining autosoma yoki jinsiy xromsomaga bog'liq tipi aniqlanadi?
A) molekulyar genetik
B) biokimyoviy
C) shajara (geneologik)
D) DNK zondlari

23. Marfan sindromi qanday kasallik?
A) gen - kalla yuz qismi juda katta, bosh qismi esa kichraygan, aqliy zaiflik
B) ko'z kasalligi, koz gavharining xiraligi, ko'rish qobiliyatining susligi
C) gen - pakanalik, aqliy zaiflk, ko'rish qobiliyatining susligi
D) gen - skelet, ko'z nuqsonlari, bo'y va barmoqlar uzun

24. Axondroplaziya qanday kasallik?
A) gen - pakanalik
B) ko'z kasalligi, koz gavharining xiraligi, ko'rish qobiliyatining susligi
C) gen - skelet, ko'z nuqsonlari, bo'y va barmoqlar uzun
D) gen - kalla yuz qismi juda katta, bosh qismi esa kichraygan, aqliy zaiflik

25. Mikrotsefaliya qanday kasallik?
A) ko'z kasalligi, koz gavharining xiraligi, ko'rish qobiliyatining susligi
B) gen - kalla yuz qismi juda katta, bosh qismi esa kichraygan, aqliy zaiflik
C) gen - skelet, ko'z nuqsonlari, bo'y va barmoqlar uzun
D) gen - pakanalik, aqliy zaiflk, ko'rish qobiliyatining susligi

26. Aniridiya qanday kasallik?
A) gen - skelet, ko'z nuqsonlari, bo'y va barmoqlar uzun
B) gen - pakanalik, aqliy zaiflk, ko'rish qobiliyatining susligi
C) gen - ko'z kasalligi, koz gavharining xiraligi, ko'rish qobiliyatining susligi
D) gen - kalla yuz qismi juda katta, bosh qismi esa kichraygan, aqliy zaiflik

27. Irsiy moyillikka ega kasallikni to'g'ri ko'rsating.
A) allergik kasalliklar, ateroskleroz, rebmatizm, shezofreniya, tug'ma paroklik mikrotsefaliya

B) qandli diabet, yurak-qon tomirlari aniridiya, yurak-qon tomirlari va allergik kasalliklar, ateroskleroz, revmatizm.
C) autosomaga va jinsiy xromosomaga bog'liq kasalliklar
D) qandli diabet, yurak-qon tomirlari va allergik kasalliklar, ateroskleroz, revmatizm, shezofreniya, tug'ma paroklik

28. Haqiqiy gen kasallikni to'g'ri ko'rsating.
A) aniridiya, gemofeliya, mikrotsefaliya, qandli diabet, aniridiya, yurak-qon tomirlari va allergik kasalliklar
B) aniridiya, gemofeliya, mikrotsefaliya, fruktozanuriya, axondroplaziya, mukopolisaharidoz
C) fruktozanuriya, axondroplaziya, yurak-qon tomirlari aniridiya, yurak-qon tomirlari va allergik kasalliklar,
D) mikrotsefaliya, aniridiya, yurak-qon tomirlari allergik kasalliklar, ateroskleroz, rebmatizm, shezofreniya, tug'ma paroklik

29. Autosoma retsessiv tipda irsiylanuvchi kasalliklar
A) mikrotsefaliya, buyrak polikistozi, muskul distrofiyasi
B) Mikrotsefaliya, amavrotik idiotiya, bulezli epidermoliz, ixtioz
C) aniridiya, gemofeliya, mikrotsefaliya, fruktozanuriya, axondroplaziya
D) ateroskleroz, rebmatizm, shezofreniya, tug'ma paroklik, mikrotsefaliya

30. Autosoma dominant tipda irsiylanuvchi kasalliklar
A) axondroplazia, aniridiya, marfan sindromi, buyrak polikistozi, muskul distrofiyasi
B) buyrak polikistozi, aniridiya, gemofeliya, mikrotsefaliya, fruktozanuriya, axondroplaziya
C) mikrotsefaliya, buyrak polikistozi, muskul distrofiyasi, muskul distrofiyasi
D) mikrotsefaliya, buyrak polikistozi, muskul distrofiyasi

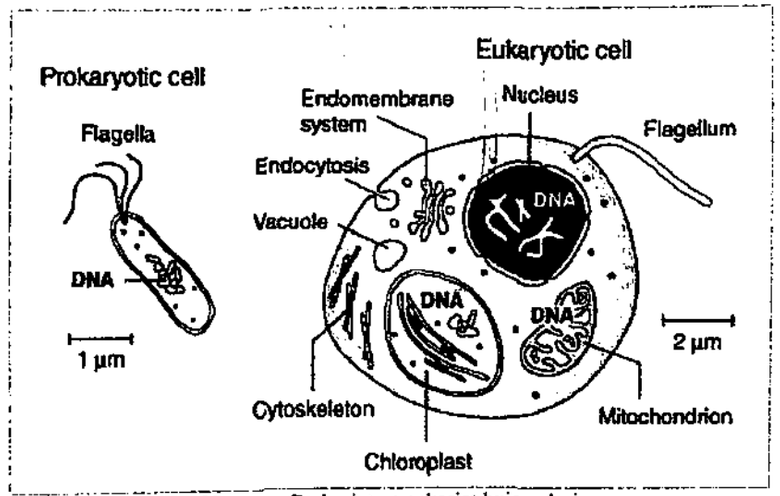
II BO'LIM. GENOMIKA ASOSLARI

VI BOB. GENOMIKA TUSHUNCHASI. GEN VA GEN KONSEPSIYASI, OQSIL SINTEZI

1-§. Genomika tushunchasi va uning rivojlanish tarixi

Genom va genomikaning ta'rifi. Avvalo, genom tushunchasini tushunib olaylik. "Genom" atamasining bir nechta ta'riflari mavjud. "Genetika" ensiklopediya lug'atida N.A.Kartel va boshqalar genom tushunchasiga ikki xil ta'rif beradilar. Birinchidan, genom – bu ma'lum bir turdagi xromosomalarning gaploid to'plamidir. Ikkinchidan, bu alloploid bo'lmagan alohida virus, hujayra yoki organizmning genetik materialidir.

Hujayra genomi – bu hujayra yadrosida yoki organizmning mitoxondriyalarida (plastidlarida) joylashgan DNK ning to'liq to'plamidir. Ushbu ta'rif ko'pincha genom tadqiqotlarida qo'llaniladi. Prokariot va eukariot organizmlar hujayra tuzilishi keskin farqlanadi (61-rasm).



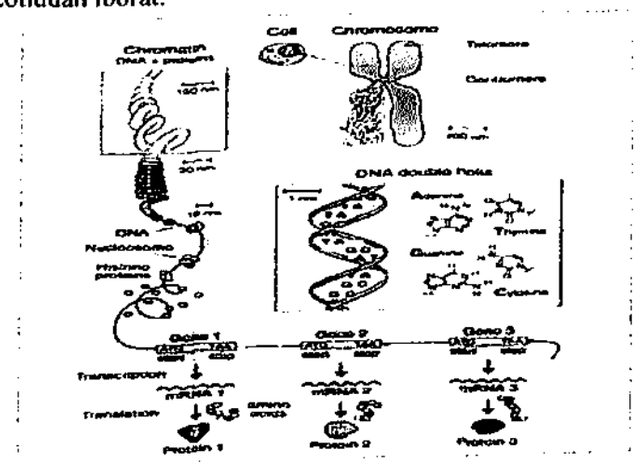
61-rasm. Prokariot va eukariot hujayralari

Genomning tuzilishi va funksiyalarini maxsus fan – genomika o'rganadi. Inson genomini o'rganishdagi muvaffaqiyatga "Inson genomi" xalqaro loyihasining ishlab chiqilishi va uning keyinchalik amalga oshirilishi sabab bo'ldi. Ushbu xalqaro loyiha turli mamlakatlardan yuzlab olimlarni birlashtirgan va 1989-yildan 2000-yilgacha davom etgan. Loyihaning asosiy yo'nalishlari - DNK yoki RNK nukleotid ketma-ketligi aniqlashdir (DNK yoki

RNKdagi nukleotidlarning tartibini aniqlash) va gen xaritalashdir (xromosomalarda genlarning joylashishini aniqlash). Bu harakatning tashabbuskori boshidanoq olim, Nobel mukofoti laureati J.Uotson edi. Mazkur loyihaga 6 milliard AQSH dollaridan ortiq mablag' sarflandi. Rossiyadan akademik A.A.Baev boshchiligidagi guruh ishtirok etdi. Rossiyaning moddiy xarajatlari shunchalik kichik ediki, ular umumiy hisobda hisobga olinmadi. Biroq, rus olimlari 3, 4, 13 va 19-xromosomalarning xaritasini tuzdilar.

Amalda, loyiha inson genomidagi nukleotidlar ketma-ketligini deyarli to'liq ochib berdi. Aslida, bu birinchi tizim bosqichi edi. Funksional bosqich deb ataladigan ikkinchi bosqich genlar funksiyasini aniqlashni o'z ichiga oladi. Genomik tadqiqotlar natijalari 2000-yilda AQSH da K.Kantor va K.Smit tomonidan nashr etilgan birinchi genomika darsligining asosini tashkil etdi.

Genomikaning bo'limlari. Genomika beshta alohida bo'limga bo'lingan. Strukturaviy genomika genomdagi nukleotidlar ketma-ketligini o'rganadi, genlarning chegaralari va tuzilishini, genlar orasidagi joylarni, promotorlarni, kuchaytirgichlarni va boshqalarni aniqlaydi va haqiqatda organizmning genetik xaritasini tuzishda ishtirok etadi. Olimlarning fikricha, inson genomi 3,055 milliard nukleotiddan iborat.



62-rasm. Xromosomalar, trasnkripsiya va translyatsiya jarayonlari

Funksional genomika har bir gen va genom mintaqasining funksiyasini va ularning hujayra tizimidagi o'zaro ta'sirini o'rganadi. Genomikaning eng muhim vazifalaridan biri "gen tarmog'i" deb ataladigan genlarning o'zaro bog'liq ishini

yaratishdir (62-rasm). Masalan, gematopoetik tizimning gen tarmog'i kamida 500 genni o'z ichiga oladi. Ular boshqa genlar bilan ham bog'liqdir.

Qiyosiy genomika – turli organizmlar genomlarini tashkil etishdagi o'xshashlik va farqlarni o'rganadigan fan.

Evolyutsion genomika genomlarning evolyutsion yo'llarini, irsiy polimorfizm va bioxilma-xillikning kelib chiqishini, gorizontal gen almashinuvining rolini o'rganadi. Inson uchun, har qanday organizm uchun, biz inson evolyutsiyasi genomning evolyutsiyasi deb aytishimiz mumkin.

Tibbiy genomika inson genomlari va patogen organizmlar haqidagi bilimlarga asoslangan klinik va profilaktik tibbiyotning amaliy muammolarini hal qiladi. Inson genomikasi tibbiyotning molekulyar asosi bo'lib, uning yutuqlari irsiy va irsiy bo'lmagan kasalliklarni aniqlash, davolash va oldini olishning samarali usullarini ishlab chiqishda qo'llaniladi.

Agar ilgari irsiy patologiya ma'lum genlar yoki tartibga soluvchi zonalar bilan bog'liq deb hisoblangan bo'lsa, endi genlar orasidagi intervallarda joylashgan nukleotidlar ketma-ketligiga ko'proq e'tibor qaratilmoqda. Ular qadimdan "jimjit" deb hisoblangan. Olimlar ularning gen ekspressiyasiga ta'siri haqida tobora ko'proq ma'lumot to'plashmoqda.

Genom tadqiqotlari kasalliklarning oldini olish va davolashda individual yondashuv zarurligini yana bir bor tasdiqladi. Tibbiyot uchun "gen tarmog'i" oqsil mahsulotlari darajasida genlarning o'zaro ta'sirini o'rganish uchun katta qiziqish uyg'otadi. Ushbu tadqiqotlar genomikada yangi fan – proteomikaning rivojlanishiga hissa qo'shdi. Natijalar aniq ko'rsatib turibdiki, kasallikni davolashda individual yondashuv mos keladi. Endi proteomika genomika bilan chambarchas bog'liq bo'lgan mustaqil fanga aylandi.

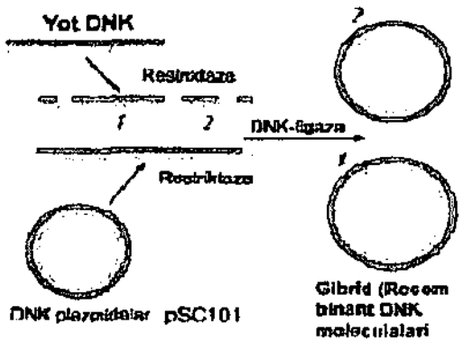
Rekombinant DNK texnologiyasi va genom inqilobi haqida. Hozirgi vaqtda rekombinant DNK texnologiyasi genetik tadqiqotlar chegaralarini kengaytiruvchi va genetik muhandislik asoslarini yaratuvchi asosiy usul hisoblanadi. Bu olimlarga o'ziga xos tuzilishga ega bo'lgan kerakli oqsillarni olish, ularning funksiyalarini aniqlash va genetik kasalliklarning tabiatini tahlil qilish imkonini beradi. Usulning mohiyati genetik materialni bir organizmdan ikkinchisiga o'tkazishdir.

Rekombinant DNK texnologiyasi mikrob genetikasidan bir qancha texnikalarni oladi va birinchi marta bakterial hujayra – ichak tayoqchasi E.coli da namoyish etilgan. Rekombinant DNK ni yaratish uchun yagona universal usullar to'plami mavjud emas, ammo ko'pchilik tajribalar quyidagi sxema bo'yicha amalga oshiriladi (63-rasm).

1) Gen donor organizmdan klonlash yoki begona DNK orqali ajratib olinadi, u fermentativ gidroliz orqali boshqa DNKga biriktiriladi, bu klonlash vektori deb ataladi. Natijada yangi rekombinant molekula xosil bo'ladi;

2) bu konstruksiya hujayra ichiga kiritiladi, u erda takrorlanadi va avlodga o'tadi. Hujayraga vektorni kiritish jarayoni transformatsiya deyiladi;

3) rekombinant DNK ni o'z ichiga olgan hujayralar to'plamini ishlab chiqarish, ya'ni o'zgartirilgan hujayralarni tanlash jarayoni o'zgartirilgan klonlarni tanlash deb ataladi;



63-rasm. Recombinant DNK molekulalrini olish usuli.

4) o'zak hujayralari tomonidan sintez qilingan o'ziga xos oqsil mahsulotini olish. U maqsadli oqsil deb ataladi va tozalash jarayonidan so'ng mo'ljallangan maqsadda ishlatiladi.

Inson genomi loyihasi muvaffaqiyatli yakunlanganidan beri bor-yo'g'i 18 yil o'tdi, biroq genomika innovatsiyalarga qanchalik faol hissa qo'shishi allaqachon ayon bo'ldi. Genom inqilob endigina boshlanmoqda, lekin u allaqachon jahon iqtisodiyotidagi o'zgarishlarning agentiga aylangan, shuningdek, juda istiqbolli bo'lishi va katta ijtimoiy va ekologik foyda keltirishi mumkin.

Birgina Qo'shma Shtatlarida 3,8 milliard dollarlik Inson genomi loyihasi byudjeti allaqachon deyarli 1 trillion dollarlik iqtisodiy foyda keltirdi va 300 mingdan ortiq ish o'rni yaratdi.

OECD tashkiloti genomika inson faoliyati va iqtisodiyotning ko'plab sohalarida, jumladan sog'liqni saqlash, atrof-muhit, qishloq xo'jaligi, veterinariya, biotexnologiya, muqobil energiya, sud ekspertizasi, adliya va xavfsizlik uchun markaziy bo'lishini bashorat qilmoqda.

Genomikada innovatsiyalarning eng muhim sohasi tibbiyotdir. Innovatsiyalar tezlashgani sayin, bu bashorat kutilganidan ham tezroq amalga oshishi mumkin. Biz haqiqatan ham "shaxsiylashtirilgan tibbiyot" ning jadal rivojlanishini ko'rmoqdamiz: bemorning DNK profillari tufayli davolanish yanada individuallashtirilgan, bashorat qilinadigan va profilaktik bo'ladi.

Fanning rivojlanish bosqichlari. Genomika fan sifatida nisbatan yaqinda paydo bo'lgan bo'lsa-da, uning rivojlanishida bir necha bosqichlarni ajratib ko'rsatish mumkin.

Birinchi bosqich. 1900–1940-yillar

Bu bosqichda Mendel odamining belgilari o'rganildi. Tadqiqot usuli – genealogik tahlil. Inson genomini tizimli o'rganish 20-asr boshlarida hayvonlarning irsiy belgilarining Mendel tahlilini ishlab chiqish bilan boshlangan. Odamlar uchun bu nasl-nasabni o'rganishning genealogik usuli edi. Ushbu bosqichda olimlar, asosan, insonning Mendel xususiyatlarini aniqladilar va guruhlarning bog'liqligini tavsiflashga yaqinlashdilar.

Taxminan 400 ta odamning Mendel belgilari va 4 ta biriktiruvchi guruhlar topilgan. 1950-yillardan boshlab kontakt guruhlari va Mendel belgilarini qidirish sekinlashdi. Bizning davrimizda inson genomini sof shaklda o'rganishning genealogik usuli o'z ahamiyatini yo'qotdi.

Ikkinchi bosqich. 1940–1980-yillar.

Bu bog'lanish guruhlarini o'rganish davri edi. Tadqiqot usullari – genealogik, sitogenetik va somatik hujayralarni chatishtirish usuli.

1960-yillarda inson sitogenetikasi, xususan, somatik hujayra genetikasi va genealogik yondashuvlardagi sezilarli yutuqlar inson genomini o'rganish uchun yangi nazariy asos yaratdi. Ilmiy tadqiqot amaliyotida biokimyoviy va immunologik usullardan foydalanish nafaqat Mendelning yangi xossalarini ochishni tezlashtirdi, balki inson genomidagi genlarning yangi bog'lovchi guruhlarini dekodlash jarayonini ham sezilarli darajada tezlashtirdi.

Afsuski, bog'lanish guruhlari haqidagi bilimlar hali ham xromosomalardagi genlarning aniq lokalizatsiyasini aniqlashga imkon bermaydi va ikkinchisi genetik muhandislik va tibbiyot, qishloq xo'jaligi va boshqa sohalarda tegishli amaliy muammolarni muvaffaqiyatli rivojlantirish uchun zarurdir. Shu sababli, gen xaritasi sohasidagi tadqiqotlar tobora kuchayib bormoqda.

Uchinchi bosqich. 1980-yildan hozirgi kungacha. Genomdagi genlarning lokalizatsiyasini o'rganish va ularning nukleotidlar ketma-ketligini aniqlash bosqichi. Tadqiqot usullari – biokimyoviy, immunologik. Bu bosqich 1980-

yillarda molekulyar genetik usullar va genetik muhandislik texnologiyalarining rivojlanishi bilan shakllana boshladi.

Genomni tanib olish jarayoni genlarning sof holda ajratish va ularning nukleotidlar ketma-ketligini sekvenslashgacha o'tdi. Avtomatlashtirilgan genom sekvenslash qurilmalari AQSH va Buyuk Britaniyada ishlab chiqilgan va joriy qilingan. Ularni genomotronlar deb atalgan. Ular soatiga 100 000 dan ortiq polimeraza reaksiyalarini bajaradilar.

Ushbu bosqichda hisoblash va axborot tizimlari muhim rol o'ynaydi. Ularning yordami bilan turli mamlakatlar tadqiqotchilari tomonidan turli manbalardan ma'lumotlarni to'plash, saqlash va ulardan foydalanish vazifalari hal qilindi.

Genomikadagi yutuqlar. 1980-yilga kelib, bakteriyalardan birining genomining to'liq xaritasi, 1986-yilda achitqi hujayrasining DNK xaritasi, 1998-yilda yumaloq chuvalchang genomining to'liq xaritasi tugallandi. Bugungi kunga kelib, hayvonot olamining 50 dan ortiq vakillarining (asosan, kichik genomli – pnevmoniya, sifiliz, rikketsiya, spiroxete, xamirturush, yumaloq chuvalchang va boshqalar) asosiy ketma-ketligini aniqlash yakunlandi. Shunga o'xshash tadqiqot inson genomi uchun ham o'tkazildi. 19000 dan ortiq odam kasalliklari tasvirlangan, ulardan 3000 ga yaqini irsiy kasalliklardir.

Genomikaning eng qiziqarli tashabbuslaridan biri bu – hujayraning avtonom ishlashi uchun zarur bo'lgan minimal genlar to'plamini o'z ichiga olgan sun'iy DNKni yaratishdir. Buning uchun 350 dan 450 gacha gen kerak bo'lishi taxmin qilinmoqda.

Bugungi kunga qadar inson genomining butun nukleotidlar ketma-ketligi aniqlangan va quyidagi vazifa hal qilinmoqda – turli organlar va alohida organlar hujayralarida bir nukleotidli DNKdagi o'zgarishlarni o'rganish va odamlar o'rtasidagi genetik farqlarni aniqlashdan iborat. Bu bizga odamlarning genetik portretlarini (xaritalarini) yaratishga imkon beradi.

Bir tomondan, bu kasalliklarni yanada muvaffaqiyatli davolashga yordam beradi, boshqa tomondan, bu bir qator jiddiy savollarni tug'diradi. Masalan, sug'urta kompaniyalari sug'urta tariflarini aniqlash uchun retsessiv kasallik geni uchun ariza beruvchining genetik profilidagi ma'lumotlardan foydalanishi mumkin.

Boshqa tomondan, genom rivojlanishining keyingi bosqichlarida genomning barcha kodlangan va kodlanmagan mintaqalarining funksional xususiyatlarini shaxsga tatbiq etish bo'yicha tadqiqotlar muhim rol o'ynaydi, deb taxmin qilinadi. Inson genomining tuzilishi va funksiyasini o'rganishga

individual yondashish genetikaning ushbu sohasini rivojlanishiga olib kelishi mumkin. Bir necha ming olimlar ishtirok etgan "Inson genomi" xalqaro loyihasi 2000-yilda yakunlandi.

Ammo bu sohadagi tadqiqotlar to'xtamaydi. Bu sivilizatsiya tarixidagi eng qimmat loyihalardan biri bo'lib, yiliga 500 million dollardan ortiq mablag' sarflanadi.

Shunday qilib, genomika fan sifatida 2003-yildan keyin tez rivojlana boshladi. Amaliy nuqtai nazardan genomika xalq xo'jaligining turli sohalarida, jumladan, tibbiyot, qishloq xo'jaligi va boshqa sohalarda qo'llaniladi. Global koronavirus pandemiyasi genomikaning ahamiyatini yanada oshirdi.

Savollar:

1. Genomika asoslari fanining maqsad va vazifalari, genomikaning bo'limlari haqida tushuncha bering?
2. Genom nima? – ta'rif bering.
3. Rekombinant DNK texnologiyasi va genom inqilobi haqida tushuncha bering.
4. Genomika fanining rivojlanish bosqichlarini tushuntiring.

2-§. Gen va gen konsepsiyasi haqida tushuncha

Genlar, allellar va muqobil belgilar. Genom har qanday organizm uchun genetik ma'lumotlarning to'liq to'plamini o'z ichiga oladi. Fizik nuqtai nazardan, genom nuklein kislotaning turli xil molekulalariga bo'lish mumkin. Funksional nuqtai nazardan genomni genlarga bo'lish mumkin.

Har bir gen alohida oqsilni ifodalovchi nuklein kislota ichidagi ketma-ketlikdir. Genomdagi har bir alohida nuklein kislota molekulasi ko'p sonli genlarni o'z ichiga olishi mumkin. Tirik organizmlarning genlari 500 tadan (mikoplazma, bakteriyalar turi uchun) 40 000 tagacha (odamlar uchun) bo'lishi mumkin.

"Gen" atamasi daniyalik botanik Vilgelm Yoganskiy tomonidan 1909-yilda, Uilyam Betson "genetika" atamasini kiritganidan uch yil o'tgach ishlatilgan. Yunon tilidan tarjima qilinganda "gen" "avlod" degan ma'noni anglatadi, shuning uchun "genetika" xususiyatlarning avloddan avlodga o'tishini o'rganadi. Genetika genlarni o'rganish bilan shug'ullanadi va uning asosichisi Gregor Mendel hisoblanadi. U 1865-yilda no'xatda belgilarning uzatilishi bo'yicha o'z tadqiqoti natijalarini nashr etdi.

"Genom" atamasi 1920-yilda Xans Vinkler tomonidan xromosomalari gaploid to'plamga yig'ilgan genlarni tasvirlash uchun ishlatilgan. "-om"

qo'shimchasi qismlarning bir butunga birlashishini bildiradi, shuning uchun "genom" genlarning bir butunga birikmasini anglatadi.

Ilgari "gen" atamasi ma'lum genetik ma'lumotlarni uzatishning nazariy birligi sifatida paydo bo'lgan. Keyinchalik, faqat DNK genetik ma'lumotni o'z ichiga olishi eksperimental ravishda tasdiqlandi va bu molekulyar biologiyaning markaziy dogmasi ekanligi ko'rsatildi.

Gen (qadimgi yunoncha gonos - avlod) – tirik organizmlarning strukturaviy va funksional genetik birligi. Gen – DNK ning ma'lum bir polipeptid yoki funksional RNK ketma-ketligi haqida ma'lumotni o'z ichiga olgan bo'limi. Genlar (aniqrog'i, gen allellari) organizmlarning ko'payishi jarayonida avloddan-avlodga o'tadigan irsiy xususiyatlarni aniqlaydi. Ba'zi organizmlarda ko'payish bilan bog'liq bo'lmagan, asosan, bir hujayrali, gorizontal gen almashinuvi sodir bo'ladi.

Gen – bu genom yoki xromosomada ma'lum bir joyni egallagan va organizmdagi muayyan funksiyani boshqaradigan genetik ma'lumotlar birligi.

Genning klassik belgilanishi: bitta gen, bitta belgi.

Shunday qilib, gen atamasi DNK ning kodlash hududi bilan chegaralanib qolmaydi, balki tartibga solish ketma-ketligini o'z ichiga olgan kengroq tushunchani ham o'z ichiga oladi.

Genomning kattaligi (DNK segmentining uzunligi) odatda minglab (yoki millionlab) nukleotid juftliklari va morganidlarda ifodalanadi.

Quyidagi usul genlarning o'zaro ta'sirini tahlil qilishga asoslanadi: genlar orasidagi masofa 1 centimorganid (0,01 morganid) bo'lsa, ular orasidagi kesishish ehtimoli 1% ni tashkil qiladi.

Tirik organizmlarning genomlari – viruslardan hayvonlargacha – o'lchamlari 6 darajaga o'zgaradi: bir necha ming nukleotid juftidan bir necha milliard nukleotid juftigacha. Genlar diapazoni soni jihatidan ancha qisqa, oddiy viruslarda 2-3 gendan, ayrim hayvonlarda 40 000 gengacha.

Prokariotlar (prokariot organizmlar) hujayrali organizmlar orasida eng oddiy hisoblanadi. Erda hayot paydo bo'lganidan keyin 2 milliard yil davomida ular hayotning yagona shakli bo'lgan. Prokariotlarning 3000 ga yaqin turlari aniqlangan. Tabiatda bakteriyalar va arxebakteriyalar, shuningdek, bir hujayrali kolonial va filamentli shakllari mavjud.

Prokariot hujayralar eukariotlarga qaraganda ancha kichikdir. Ularning o'rtacha diametri 0,5-5,0 mkm, lekin prokariotlarning ayrim turlarining hujayralari ancha kattadir. Prokariot hujayralar sitoplazmasida membrana organellalari mavjud emas. Demak, prokariotlarda mitoxondriya, Golji

apparati, endoplazmatik retikulum va plastidlar kabi eukaryotik organellalar mavjud emas. Ularning ribosomalari eukariotlarnikidan ancha kichik va sitoplazmada erkin joylashadi.

Gen – bu funksional jihatdan bo'linmagan biologik ma'lumotlarning tarkibiy birligi. Genning DNK molekulasining ma'lum bir nukleotid ketma-ketligiga ega bo'lgan qismi sintezlangan oqsil molekulasi haqida ma'lumotni olib yuradi.

Barcha turlar genomni tashkil etuvchi va xromosomada joylashgan ko'p sonli genlarga ega. Har bir xromosomada gen DNK molekulasining nukleotidlari tartibida joylashgan.

"Gen" tushunchasini fanga birinchi marta 1909-yilda V.L.Iogansen kiritgan. Gen G.Mendelning gibrid tahlil usuli yordamida diskret birlik sifatida aniqlandi.

Genning to'liq tasviri genetik tahlilning imkoniyatlariga bog'liq bo'lib, bu naslda genetik jihatdan boshqariladigan xususiyatlarni yaratish bilan belgilanadi.

Genetik tahlil imkoniyatlari haqida gapirganda, sun'iy mutagenez jarayoni haqida ham unutmaslik kerak, chunki bu jarayon tahlil imkoniyatlarini kengaytiradi.

Genlar haqidagi g'oyalarni takomillashtirish T.X.Morganga tegishli bo'lib, u 1926-yilda "Gen nazariyasi" asarida genni quyidagicha izohlagan: Genlar xromosomalarda joylashgan. Genlar mutatsiya, rekombinatsiya va funksiyaning ajralmas qismidir.

1. Gen mutatsiya birligidir, ya'ni mutatsiya natijasida butunlay o'zgaradi.
2. Gen – rekombinatsiya birligi, ya'ni gen chegarasidan tashqarida krossingover kuzatilmaydi.
3. Gen funksional birlikdir, ya'ni bir gendagi barcha mutatsiyalar bir xil genetik funksiyani o'zgartiradi. Bu mutantlar kesishganida F_1 mutatsiyalari komplementar emasligi tushuntiriladi.

Gen elementar xususiyatlarni boshqaradi. Shunga asoslanib, gen allellarining asosiy mezonlari taklif qilindi: rekombinatsiya va funksional mezonlar, ularning yordamida mutatsion o'zgaruvchanlik bir yoki turli genlarga kiritilgan.

Genning asosiy xatti-harakati bir asrdan ko'proq vaqt oldin Mendel tomonidan kashf etilgan. Ikki qonun bilan umumlashtirilgan holda, gen ota-onadan avlodga o'tadigan "zarracha omil" sifatida tan olinadi. Gen muqobil shakllarda mavjud bo'lishi mumkin. Genlarning bu shakllari allellar deb

ataladi. Ikki xromosomali diploid organizmlarda har bir xromosomaning bitta nusxasi ota-onadan meros bo'lib o'tadi. Bu genlar ko'rsatadigan xuddi shunday xatti-harakatlardir. Har bir genning ikkita nusxasidan biri ota alleli (otadan meros), ikkinchisi esa ona allelidir (onadan meros).

Xromosoma ekvivalenti ular haqiqatan ham genlarni olib yurishini ko'rsatadi. Har bir xromosoma genlarning chiziqli qatoridan iborat. Har bir gen xromosomaning ma'lum bir joyida joylashgan. Bu ko'proq genetik lokus deb ataladi. Keyin biz ushbu genning allellarini shu lokusda joylashgan turli shakllar sifatida aniqlashimiz mumkin.

Genlarning xromosomalarga bo'linishini tushunishning kaliti genetik bog'lanishning kashf etilishi edi. Mendel qonunlari bashorat qilganidek, bir xil xromosoma bo'yicha allellarni mustaqil ravishda saralash o'rniga, ular naslda birga qolishga moyildirlar. Bog'lanish o'lchovi sifatida rekombinatsiya birligi (takroriy assortiment) joriy etilishi bilan genetik xaritalarni yaratish mumkin bo'ldi.

Bu asrning birinchi yarmida yaratilgan yuqori organizmlarning genetik xaritalarida genlar ipda munchoqlar shaklida joylashtirilgan.

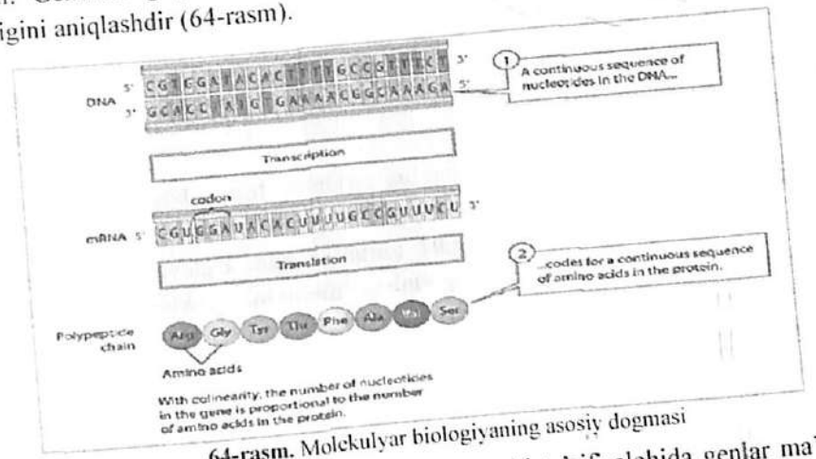
Ular ma'lum bir tartibda sodir bo'ladi va genetik rekombinatsiya gomolog xromosomalar orasidagi zanjirning tegishli qismlarini o'tkazishni o'z ichiga oladi. Gen barcha maqsadlar uchun obyekt (munchoq) bo'lib, uning atrof-muhit (ip) bilan aloqasi aniq emas. Yuqori eukariotlarning rekombinatsiya xaritasining o'lchamlari har bir juftlikdan olingan oz sonli nasl bilan cheklangan.

Qo'shni nuqtalar orasidagi rekombinatsiya kamdan-kam uchraydi, chunki u bir xil gendagi turli mutatsiyalar orasida kamdan-kam uchraydi. Har bir genetik birikmadan ko'plab nasl qoldira oladigan mikrobial tizimga o'tish orqali rekombinatsiya genlar ichida sodir bo'lishini ko'rsatish mumkin bo'ldi. Bu genlar orasidagi rekombinatsiyaning bir xil qoidalariga amal qiladi.

Gen ichidagi mutatsiyalar chiziqli tartibda joylashishi mumkin, bu genning o'zi xromosomadagi bir qator genlar bilan bir xil chiziqli tuzilishga ega ekanligini ko'rsatadi. Bu shuni anglatadiki, genetik xarita bir qator lokuslar bo'ylab chiziqli bo'ladi: u genlar joylashgan uzluksiz ketma-ketlikdan iborat.

Bu xulosa tabiiy ravishda xromosomaning genetik materiali ko'plab genlarni ifodalovchi DNKning uzluksiz uzunligidan iborat degan zamonaviy fikrga olib keladi. Genom – bu har qanday organizm uchun xromosomalarning to'liq to'plamidir.

Shuning uchun u bir qancha DNK molekulalarini (har bir xromosoma uchun bittadan) o'z ichiga oladi, ularning har biri ko'plab genlarni o'z ichiga oladi. Genomning yakuniy ta'rifi har bir xromosomaning DNK ketma-ketligini aniqlashdir (64-rasm).



64-rasm. Molekulyar biologiyaning asosiy dogmasi

Funksional birlik sifatida genning birinchi ta'rifi alohida genlar ma'lum oqsillarni ishlab chiqarish uchun mas'ul ekanligi aniqlangandan keyin qilingan. Genetik DNK va uning oqsil mahsuloti o'rtasidagi kimyoviy farq genlar oqsil uchun kodlar degan fikrga olib keldi.

Bu esa, o'z navbatida, genning DNK ketma-ketligi oqsilning aminokislotalar ketma-ketligini hosil qilish imkonini beruvchi murakkab apparatning kashf etilishiga olib keldi. Genlarni ekspressiyalash jarayonini tushunish uning tabiatini aniqroq aniqlash imkonini beradi. 2.1-rasmda molekulyar biologiyaning asosiy dogmasi keltirilgan.

Gen boshqa nuklein kislota, RNK hosil qiluvchi DNK ketma-ketligidir. DNK ikkita nuklein kislota zanjiriga ega, RNK esa faqat bitta zanjirga ega. RNK ketma-ketligi DNK ketma-ketligi bilan belgilanadi (aslida u DNK zanjirlaridan biriga o'xshaydi). Ko'p hollarda, lekin hamma hollarda emas, RNK to'g'ridan-to'g'ri oqsil ishlab chiqarish uchun ishlatiladi.

Shunday qilib, gen RNK ni kodlaydigan DNK ketma-ketligidir; oqsillarni kodlaydigan genlarda, RNK o'z navbatida oqsilni kodlaydi. Gen DNK dan, xromosoma esa ko'p genlarni ekspressiyalovchi DNK ning uzun bo'lagidan tashkil topganligidan kelib chiqib, DNK ketma-ketligi bo'yicha genomning umumiy tuzilishiga o'tamiz.

Biz genning tuzilishini va uning oqsillarda ekspressiyalanishini batafsil ko'rib chiqamiz. Genomning tarkibida biz genlarning umumiy sonini ko'rib

ataladi. Ikki xromosomali diploid organizmlarda har bir xromosomaning bitta nusxasi ota-onadan meros bo'lib o'tadi. Bu genlar ko'rsatadigan xuddi shunday xatti-harakatlardir. Har bir genning ikkita nusxasidan biri ota alleli (otadan meros), ikkinchisi esa ona allelidir (onadan meros).

Xromosoma ekvivalenti ular haqiqatan ham genlarni olib yurishini ko'rsatadi. Har bir xromosoma genlarning chiziqli qatoridan iborat. Har bir gen xromosomaning ma'lum bir joyida joylashgan. Bu ko'proq genetik lokus deb ataladi. Keyin biz ushbu genning allellarini shu lokusda joylashgan turli shakllar sifatida aniqlashimiz mumkin.

Genlarning xromosomalarga bo'linishini tushunishning kaliti genetik bog'lanishning kashf etilishi edi. Mendel qonunlari bashorat qilganidek, bir xil xromosoma bo'yicha allellarni mustaqil ravishda saralash o'rniga, ular naslda birga qolishga moyildirlar. Bog'lanish o'lchovi sifatida rekombinatsiya birligi (takroriy assortiment) joriy etilishi bilan genetik xaritalarni yaratish mumkin bo'ldi.

Bu asrning birinchi yarmida yaratilgan yuqori organizmlarning genetik xaritalarida genlar ipda munchoqlar shaklida joylashtirilgan.

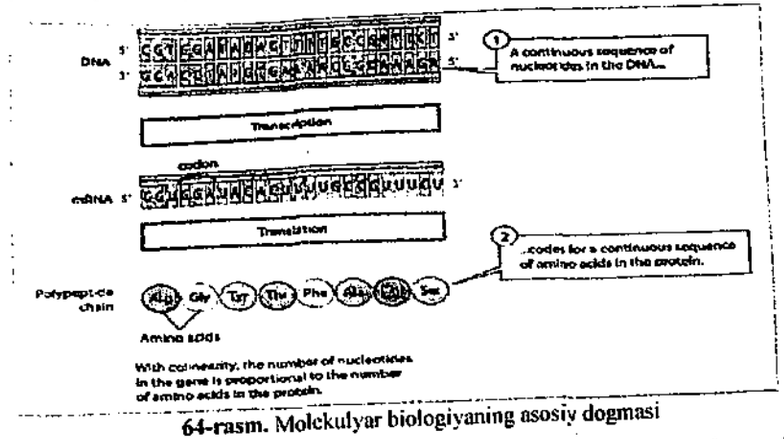
Ular ma'lum bir tartibda sodir bo'ladi va genetik rekombinatsiya gomolog xromosomalar orasidagi zanjirning tegishli qismlarini o'tkazishni o'z ichiga oladi. Gen barcha maqsadlar uchun obyekt (munchoq) bo'lib, uning atrof-muhit (ip) bilan aloqasi aniq emas. Yuqori eukariotlarning rekombinatsiya xaritasining o'lchamlari har bir juftlikdan olingan oz sonli nasl bilan cheklangan.

Qo'shni nuqtalar orasidagi rekombinatsiya kamdan-kam uchraydi, chunki u bir xil gendagi turli mutatsiyalar orasida kamdan-kam uchraydi. Har bir genetik birikmadan ko'plab nasl qoldira oladigan mikrobial tizimga o'tish orqali rekombinatsiya genlar ichida sodir bo'lishini ko'rsatish mumkin bo'ldi. Bu genlar orasidagi rekombinatsiyaning bir xil qoidalariga amal qiladi.

Gen ichidagi mutatsiyalar chiziqli tartibda joylashishi mumkin, bu genning o'zi xromosomadagi bir qator genlar bilan bir xil chiziqli tuzilishga ega ekanligini ko'rsatadi. Bu shuni anglatadiki, genetik xarita bir qator lokuslar bo'ylab chiziqli bo'ladi: u genlar joylashgan uzluksiz ketma-ketlikdan iborat.

Bu xulosa tabiiy ravishda xromosomaning genetik materiali ko'plab genlarni ifodalovchi DNKning uzluksiz uzunligidan iborat degan zamonaviy fikrga olib keladi. Genom – bu har qanday organizm uchun xromosomalarning to'liq to'plamidir.

Shuning uchun u bir qancha DNK molekulalarini (har bir xromosoma uchun bittadan) o'z ichiga oladi, ularning har biri ko'plab genlarni o'z ichiga oladi. Genomning yakuniy ta'rifi har bir xromosomaning DNK ketma-ketligini aniqlashdir (64-rasm).



64-rasm. Molekulyar biologiyaning asosiy dogmasi

Funksional birlik sifatida genning birinchi ta'rifi alohida genlar ma'lum oqsillarni ishlab chiqarish uchun mas'ul ekanligi aniqlangandan keyin qilingan. Genetik DNK va uning oqsil mahsuloti o'rtasidagi kimyoviy farq genlar oqsil uchun kodlar degan fikrga olib keldi.

Bu esa, o'z navbatida, genning DNK ketma-ketligi oqsilning aminokislotalar ketma-ketligini hosil qilish imkonini beruvchi murakkab apparatning kashf etilishiga olib keldi. Genlarni ekspressiyalash jarayonini tushunish uning tabiatini aniqroq aniqlash imkonini beradi. 2.1-rasmda molekulyar biologiyaning asosiy dogmasi keltirilgan.

Gen boshqa nuklein kislota, RNK hosil qiluvchi DNK ketma-ketligidir. DNK ikkita nuklein kislota zanjiriga ega, RNK esa faqat bitta zanjirga ega. RNK ketma-ketligi DNK ketma-ketligi bilan belgilanadi (aslida u DNK zanjirlaridan biriga o'xshaydi). Ko'p hollarda, lekin hamma hollarda emas, RNK to'g'ridan-to'g'ri oqsil ishlab chiqarish uchun ishlatiladi.

Shunday qilib, gen RNK ni kodlaydigan DNK ketma-ketligidir; oqsillarni kodlaydigan genlarda, RNK o'z navbatida oqsilni kodlaydi. Gen DNK dan, xromosoma esa ko'p genlarni ekspressiyalovchi DNK ning uzun bo'lagidan tashkil topganligidan kelib chiqib, DNK ketma-ketligi bo'yicha genomning umumiy tuzilishiga o'tamiz.

Biz genning tuzilishini va uning oqsillarda ekspressiyalanishini batafsil ko'rib chiqamiz. Genomning tarkibida biz genlarning umumiy sonini ko'rib

chiqamiz va klasterlarda va takrorlarda biz genomning boshqa tarkibiy qismlari va uning tashkil etilishini muhokama qilamiz. Nuklein kislotalarning asosiy komponenti nukleotidlardan iborat. Nukleotid uch qismdan iborat: azotli asos; uglevod; va fosfat.

Azotli asos purin yoki pirimidin halqasidan iborat. Pentoza asosi uglevoddagi 1-holatga pirimidinlar N yoki purinlar N 9 ning glikozid aloqasi bilan bog'langan. Sanoq sistemalari va qandlar bilan geterosiklik halqalarning ishlashida noaniqlikni oldini olish uchun pentoza (`) ga o'rnatiladi.

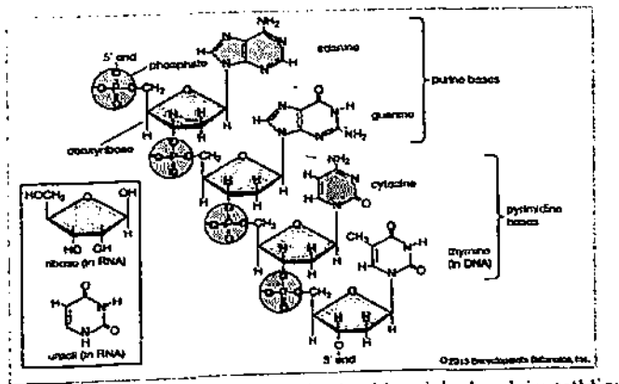
Nuklein kislotalarning nomlari uglevodning turiga bog'liq; DNKda 2'-dezoksiriboza, RNK da esa riboza mavjud. Farqi shundaki, RNKdagi uglevod pentoza halqasining 2' holatida OH guruhiga ega. Uglevodlar 5' yoki 3' pozitsiyasida fosfat guruhiga bog'lanishi mumkin. Nuklein kislota uzun nukleotid zanjiridan iborat.

2.2-rasmda ko'rsatilganidek, polinukleotid zanjirining asosi pentoza (uglevod) va fosfat qoldiqlarining turli ketma-ketliklaridan iborat. Bu fosfat guruhi bitta pentoza halqasining 5' pozitsiyasini keyingi pentoza halqasining 3' holatiga bog'lash orqali hosil bo'ladi. Bu shuni anglatadiki, uglevod-fosfat asosi 5'-3'-fosfodiefir bog'idan iborat.

Har bir nuklein kislota 4 xil asosga ega. Xuddi shu ikkita purin, adenin va guanin ham DNKda, ham RNKda mavjud. DNK molekulasidagi ikkita pirimidin sitozin va timindir; RNK esa timin o'rniga uratsilni o'z ichiga oladi. Uratsil va timin o'rtasidagi yagona farq C5 holatidagi metil guruhidir. Bazalar odatda bosh harflari bilan ataladi. DNK tarkibida A, G, C, T, RNKda esa A, G, C, U mavjud.

DNK juft spiraldir. Zanjirning bir uchidagi oxirgi nukleotid erkin 5'-guruhiga ega; boshqa uchidagi oxirgi nukleotid erkin 3'-guruhiga ega. Nuklein kislotalar ketma-ketligi odatda 5' - >3' yo'nalishda, ya'ni chapdagi 5' uchidan o'ngdagi 3' uchigacha yoziladi (65-rasm). Turli xil turlarning DNKsida asoslarning har xil sonini kuzatish asoslar ketma-ketligi genetik axborotni uzatish shakli degan fikrga olib keldi.

1950-yillarga kelib, genetik axborot tushunchasi keng tarqaldi: ikkita muammo paydo bo'ldi – nuklein kislotaning tuzilishini ishlab chiqish va DNKdagi asoslar ketma-ketligi oqsildagi aminokislotalar ketma-ketligini qanday aks ettirishi mumkinligini tushuntirish.



65-rasm. Juft spiral doimiy kenglikni saqlaydi, chunki purinlar har doim to'ldiruvchi A-T va G-C tayanch juftliklarida pirimidinlarga duch keladi. Rasmdagi ketma-ketlik T-A, C-G, A-T, G-C dir.

1953-yilda Jeyms Dyui Uotson va Frensis Garri Krik DNK ning ikkita spiral modelini yaratish uchun uchta tushunchani birlashtirdilar:

Rentgen nurlari diffraksiyasi ma'lumotlari DNK muntazam spiral shakliga ega ekanligini ko'rsatdi, diametri ~ 20 Å (2 nm) bo'lgan har 34 Å (3,4 nm) da to'liq burilish yasaydi. Qo'shni nukleotidlar orasidagi masofa 3,4 Å bo'lgani uchun har bir burilishda 10 ta nukleotid bo'lishi kerak.

DNK zichligi spiralda ikkita polinukleotid zanjiri bo'lishi kerakligini ko'rsatadi. Agar har bir ipdagi asoslar ichkariga qaragan bo'lsa va purin har doim pirimidinga qarama-qarshi bo'lsa, spiralning doimiy diametri cheklangan, purin-purin (juda keng) yoki pirimidin-pirimidin (juda tor) hamkorlikdan qochish mumkin.

Har bir asosning mutlaq miqdoridan qat'iy nazar, G fraksiyasi DNK dagi C fraksiyasi bilan, A fraksiyasi esa T fraksiyasi bilan bir xil bo'ladi, shuning uchun har qanday DNK tarkibini quyidagicha ta'riflash mumkin. Uning asosiy nisbati G + C. Turli turlar uchun nisbat 26% dan 74% gacha bo'ladi.

Uotson va Krik qo'sh spiraldagi ikkita polinukleotid zanjiri azotli asoslar orasidagi vodorod bog'i bilan bog'lanishini taklif qildilar. G faqat C ga vodorod bog'i orqali, A esa faqat T ga bog'lanishi mumkin. Bu reaksiyalar asos juftlari sifatida tavsiflanadi va asos juftlari (G va C yoki A va T) bir-birini to'ldiradi. 66-rasmda ko'rsatilganidek, model ikkita polinukleotid zanjirning qarama-qarshi yo'nalishda (parallelga qarshi) harakatlanishini taxmin qildi.

Spiralda ko'rinadigan bo'lsak, bir ip 5'->3' yo'nalishda, ikkinchisi esa 3'->5' yo'nalishda harakat qiladi. Tashqi va fosfat guruhlaridagi uglevod-fosfat

aloqasi manfiy zaryadga ega. DNK tanadan tashqarida, eritmada bo'lsa, zaryad metall ionlarining, odatda Na + ning to'planishi bilan neytrallanadi.

Rasmdagi uch o'lchamli modeldan ko'rinib turibdiki, ikkita zanjirning bir-birining ustiga o'ralganligi. 2.4 kichik trubkasi (~12 Å bo'ylab) va katta trubkasi (~22 Å bo'ylab) bo'lgan bir juft spiral hosil qiladi. Ikki tomonlama spiral o'ng qo'l qoidasiga bo'ysunadi; rulonlar spiralning o'qi bo'ylab soat yo'nalishi bo'yicha harakatlanadi.

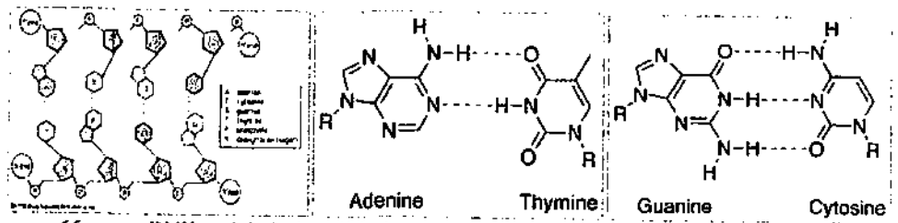
Hujayradagi musbat zaryadlangan oqsillar ma'lum bir neytrallashtiruvchi kuchni ta'minlaydi. Bu oqsillar hujayradagi DNK tuzilishini aniqlashda muhim rol o'ynaydi. Asoslar ichkarida yotadi. Bular spiral o'qiga perpendikulyar juft bo'lib yotadigan tekis tuzilmalardir. 65-rasm sxematik ravishda bir juft spiralni ko'rsatadi.

Spiral bo'ylab harakatlanadigan asoslar bir-birining ustiga, qaysidir ma'noda, yozuvlar to'plamiga o'xshaydi. Har bir asos juftligi boshqa juft asoslarga nisbatan spiral o'qi atrofida ~36° aylanadi. Shunday qilib, ~ 10 ta asosiy juftlik to'liq 360 ° aylanishni yakunlaydi.

Ikkala zanjirning bir-birining atrofiga o'ralganligi 65-rasmning o'lcham modelidan ko'rinib turibdiki, kichik truba bilan (~ 12 A° bo'ylab) va katta truba bilan (~ 22 A° bo'ylab) juft spiral hosil qiladi (66-rasm).

Juft spiral o'ng qo'l qoidasiga bo'ysinadi: burilishlar spiral o'qi bo'ylab qarab soat yo'nalishi bo'yicha harakatlanadi.

Bu xususiyatlar DNKning B-shakli deb nomlanuvchi model uchun qabul qilingan modelni ifodalaydi. B shakli aniq belgilangan tuzilma emas, balki o'rtacha ekanligini tushunish muhimdir. DNK tuzilishi mahalliy darajada o'zgarishi mumkin. Har bir burilishda ko'proq tayanch juftliklari bo'lsa, u qo'shimcha hisoblanadi; agar u har bir harakatda kamroq tayanch juftlariga ega bo'lsa, u shikastlangan deb hisoblanadi. Mahalliy konformatsiyaga fazodagi DNK qo'sh spiralining umumiy konformatsiyasi yoki oqsillarning ma'lum joylarga bog'lanishi ta'sir qilishi mumkin.



66-rasm. DNK molekulasi zanjirlari va A-T va G-C juftligi orasidagi vodorod bog'lari.

Asosiy tushunchalar:

Inson genomining atigi 1,5 foizi kodlangan qismlardan iborat.

Ekzonlar har bir genning 5% ni tashkil qiladi, shuning uchun genlar (ekzon va intronlar) genomning 25% ni tashkil qiladi.

Inson genomida 30-40 ming gen mavjud.

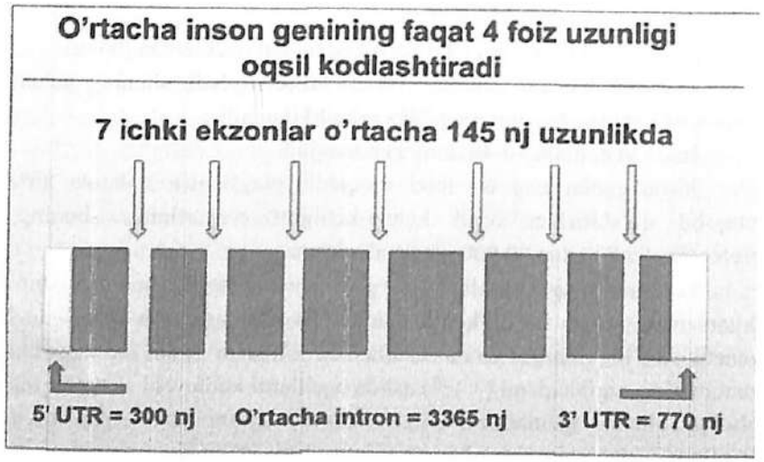
Inson genlarining 60 foizi muqobil splayslanish holatida 80% gacha muqobil qo'shilishlar oqsil ketma-ketligini o'zgartiradi, shuning uchun proteoma -50 000 dan 60 000 gacha a'zolarga ega.

Genomlarning kattaligi va gen sonlari to'liq ma'lum bir nechta organizmlar uchun ketma-ketlik aniqlangan. O'limga olib keladigan lokuslar genetik ma'lumotlarga ko'ra baholanadi. 67-rasm shuni ko'rsatadiki, inson genomining ozgina qismi (~ 1%) aslida oqsillarni kodlovchi ekzonlar tomonidan hisobga olinadi. Genlarning qolgan ketma-ketligini tashkil etuvchi intronlar, oqsillarni ishlab chiqarish bilan bog'liq bo'lgan DNK ning umumiy miqdorini ~ 25% ga yetkazadi.

22-jadval.

Nukleotid ketma-ketligi aniqlangan genomlar 470 dan 40000 tagacha gen tutishi mumkin

Organismlar	Genom (Mb)	Genlar soni
Mycoplasma genitallium	0,58	470
Rixkettsia prowazekii	1,11	834
Hacmophillus influenzae	1,83	1743
Methanococcus jannaschi	1,66	1738
B. subtillus	4,2	4100
E. coli	4,6	4288
S. cerevisiae	13,6	6034
S. pombe	12,5	4929
A thaliana	119	25498
O. sativa (guruch)	466	~40000
D. melanogaster	165	13601
Mus musculus (sichqon)	2500	30000
H. sapiens	3200	~40000



67-rasm. Ekzon va intronlarning tuzilishi

23-jadval

Genomdagi turli xil oqsil kodlovchi genlarning soni va ulushi.

Oqsil genlari	soni	% da	Oqsil genlari	soni	% da
Sinflarga bo'linmagan	4033	23,5	Hujayralarni bog'lovchi	67	0,4
Transkripsiya omillari	2067	12,0	Kalsiya bog'lovchi	63	0,4
Nuklein kislotaga bog'lanuvchi	1466	8,5	Hujayra tashqarisi matriks	72	0,4
Retseptorlar	1076	6,3	Zahira oqsillar	15	0,1
Transporterlar	1098	6,4	Sirt faol moddalari	15	0,1
Signal tashuvchi molekulalar	961	5,6	Virus oqsillari	7	0,04
Ferment modulyatorlari	857	5,0	Transferazalar	1512	8,8
Sitoskelet oqsillari	441	2,6	Oksireduktazalar	550	3,2
Membrana trafik	321	1,9	Proteazalar	476	2,8
Struktura oqsillari	280	1,6	Gidrolazalar	454	2,6
Transfer/tashuchi	248	1,4	Ligazalar	260	1,5
Shaperonlar	130	0,8	Fosfatazalar	230	1,3
Himoya/immunitet	107	0,6	Liazalar	104	0,6
Transmembran retseptor boshqaruvchi/adaptor	84	0,5	Izomerazalar	94	0,5
Hujayra adgeziya molekulalari	93	0,5			

Odamning o'rtacha geni 27 kb uzunlikda, 9 ta ekzon esa 1340 nj umumiy kodlovchi ketma-ketligini o'z ichiga oladi. Shuning uchun o'rtacha kodlash ketma-ketligi gen uzunligining atigi 5% ni tashkil qiladi.

Allellar. Allel genning bir variantidir. Har bir mutatsiya (o'zgarish) yangi alleldir. Shuning uchun bitta gen uchun juda ko'p miqdordagi allellar mavjud. Ko'pincha ikkita muqobil allel mavjud bo'lib, ular katta va kichik harflar bilan belgilanadi. Ko'p allelli genlar uchun indeks belgilari odatda kiritiladi. Masalan, a geni uchun biz a va a belgilaridan yoki A1, A2, A3 va boshqalardan foydalanishimiz mumkin.

Muqobil belgilar. Muqobil belgi-genetika bo'limidan olingan tushuncha yoki umumiy ma'noda – biologiya, uni taniqli avstriyalik olim Gregor Yoxann Mendel kiritgan.

Gregor Mendel fanining rivojlanishiga asosiy hissa irsiyat nazariyasidir. U belgilarni dominant va retsessiv (bostiruvchi va bostiruvchi) ga ajratdi. Va Mendel uchun mos yozuvlar nuqtasi muqobil xususiyatlar edi, ya'ni no'xat navlarida bo'lganlar (u no'xatni kesib o'tish bo'yicha o'tkazilgan tajribalar asosida u o'z nazariyalarini qurgan) aniq farq qiladigan ikkita variant edi. Sinov no'xatining muqobil belgisi silliq yoki ajinlangan urug'lar, oq yoki pushti gul, baland yoki past o'simliklar edi.

Shunday qilib, muqobil belgilar bir vaqtning o'zida ma'lum bir organizmda mavjud bo'lmasligi mumkin bo'lgan sifat belgilaridir, ular bir-birining mavjudligini istisno qiladi. Muqobil belgi faqat ikkita qiymatni oladi: 1-belgining mavjudligi; 0-belgining yo'qligi.

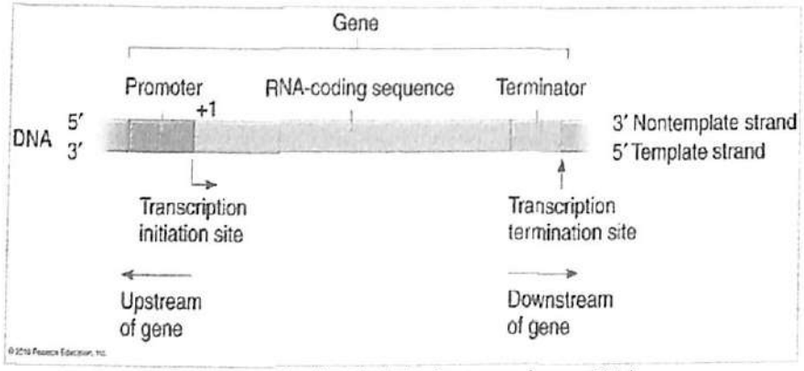
Bu tadqiqotchi Mendelning ongli tanlovi edi. Faqatgina muqobil belgilarga asoslanib, u tadqiqot vazifalarini qisqartirdi va bu merosning umumiy qonunlarini aniqlashga imkon berdi. Yetti yildan ko'proq vaqt davomida Mendel o'z tajribalarini o'tkazdi va faqat 1965-yilda u o'zining "o'simlik duragaylari bo'yicha tajribalar" nomli qo'lyozmalarini tabiatshunoslar jamiyatiga taqdim etishga jur'at etdi.

Ularda u irsiy xususiyatlarni ota-ona organizmlaridan ularning avlodlariga o'tkazish tamoyillarini shakllantirdi. Ushbu tamoyillar klassik genetika uchun asos bo'ldi. Ammo, ko'plab tadqiqot ishlari singari, bu ham ko'p yillar davomida unutish va tushunmovchilikka mahkum bo'lgan va faqat ko'p yillar o'tgach, zamondoshlari tomonidan tan olingan.

Bugungi kunda muqobil xususiyat tushunchasi boshqa maqsadlarga ega bo'lishi mumkin. Masalan, mahsulot nuqsonli bo'lishi yoki standartlarga javob

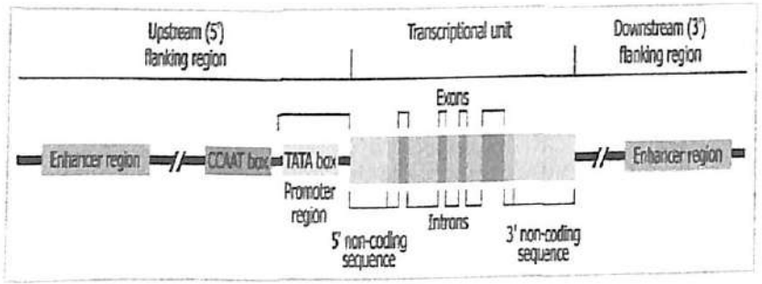
berishi mumkin, shaxs erkak yoki ayol bo'lishi mumkin, davlat aholisi qishloq va shahar aholisiga bo'linadi.

Ekzon va intronlar. Promotor, TATA-blok, CAT-blok haqida tushuncha. Eukariot genlar molekulyar xaritalash yordamida tasvirlanmagan bo'lsa, ular prokariot genlar bilan bir xil tuzilishga ega deb taxmin qilingan. Gen oqsil bilan qoplangan DNK uzunligi bo'lishi kutilgan edi. Biroq, DNK ning tuzilishi va uni mos keladigan mRNK bilan taqqoslash ko'pincha nomuvofiqlikni ko'rsatdi (68 va 69-rasnlar).



68-rasm. RNK ni kodlashtiradigan genning tuzilishi

mRNK doimo genetik kod qoidasiga ko'ra oqsil mahsulotiga to'liq mos keladigan nukleotidlar ketma-ketligini o'z ichiga oladi. Biroq, gen oqsilni ekspressiyalovchi ketma-ketlikni to'xtatadi va kodlash hududida joylashgan qo'shimcha ketma-ketliklarni o'z ichiga oladi.



69-rasm. Eukariotlarda genning tuzilishi.

70-rasmda ko'rsatilganidek, ajralgan genni o'z ichiga olgan DNK ketma-ketligi ikki toifaga bo'linadi:

Ekzonlar etuk RNK da ekspressiyalangan ketma-ketliklardir. Ta'rifga ko'ra, gen RNK ning 5' va 3' uchlariga mos keladigan ekzonlar bilan boshlanadi va tugaydi.

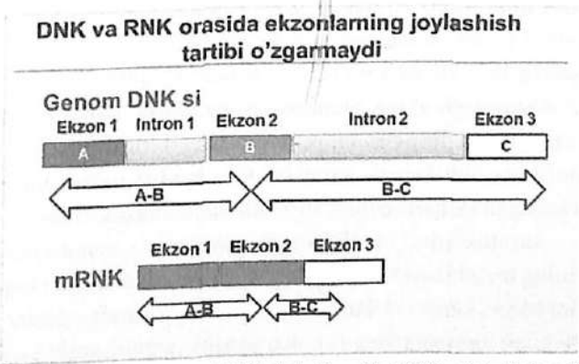
Intronlar birlamchi transkriptni qayta ishlash jarayonida yetuk RNK hosil qilish uchun olib tashlanadigan oraliq ketma-ketliklardir.

To'xtab qolgan genlarning ekspressiyasi uzluksiz genlar uchun sodir bo'lmaydigan qo'shimcha bosqichni talab qiladi. DNK genomning ketma-ketligini to'liq aks ettiruvchi RNK nusxasini (transkript) ishlab chiqaradi. Birinchi qadam – RNK dan intronlarni olib tashlash, ular faqat ekzonlar to'plami bo'lgan mRNK ni ta'minlaydi. Bu jarayon RNK splaycing deb ataladi. Bu birlamchi transkriptdan intronni olib tashlashni o'z ichiga oladi; RNKning har ikki tomonidagi uchlari birlashib, kovalent intakt molekula hosil qiladi.

Strukturaviy gen genomning 5' va 3' uchlaridagi etuk mRNK asoslariga mos keladigan nuqtalar orasidagi joyni o'z ichiga oladi.

Ma'lumki, transkripsiya mRNKning 5' uchidan boshlanadi, lekin odatda uning bo'linishi natijasida RNKning 3' uchidan tashqariga chiqadi.

Bu gen genning har ikki tomonida uning ekspressiyasini boshlash va (ba'zan) to'xtatish uchun zarur bo'lgan tartibga soluvchi qismlarni o'z ichiga oladi, deb ishoniladi. Uzluksiz gen ekzon va intronlardan iborat, shuning uchun intronlar mavjudligi genga qarashimizni qanday o'zgartiradi? Bog'lanishdan keyin ekzonlar DNKda joylashgan tartibda birlashtiriladi.



70-rasm. Eksonlar mRNK da DNK da bo'lgani kabi bir xil tartibda qoladi, lekin gen bo'ylab masofalar mRNK yoki oqsil mahsulotlari bo'ylab bo'lgan masofalarga to'g'ri kelmaydi. Gendagi A-B dan masofa B-C masofasidan kichikroq; lekin mRNK da (va oqsilda) A-B dan masofa B-C masofasidan katta. Rekombinatsiya xaritasida ko'rinib turganidek, genetik masofalar oqsilning tegishli nuqtalari orasidagi masofaga bog'liq emas.

Shunday qilib, gen va oqsilning chiziqliligi alohida ekzonlar va oqsil zanjirining mos keladigan qismlari o'rtasida saqlanadi.

2.9-rasmda gendagi mutatsiyalar tartibi oqsildagi aminokislotalarni almashtirish tartibida saqlanib qolganligi ko'rsatilgan.

2.9-rasm shuni ko'rsatadiki, gendagi mutatsiyalar tartibi oqsil tarkibidagi aminokislotalar o'rnini bosish tartibida saqlanib qoladi.

Genning uzunligi mRNK o'rniga birlamchi (prekursor) RNK uzunligi bilan belgilanadi. Barcha ekzonlar bir xil RNK molekulasi bilan ifodalanadi va ularning birlashishi faqat molekula ichidagi reaksiya sifatida sodir bo'ladi. Odatda, turli RNK molekulalarida ekzonlar qo'shilmaydi, shuning uchun mexanizm turli xil allellarni ifodalovchi ketma-ketliklarni qo'shishni istisno qiladi.

Turli genlarning ekzonlaridagi mutatsiyalar komplementar emas; shunday qilib, ular bir xil to'ldiruvchi guruh a'zolari sifatida belgilanishda davom etadilar. Eksonlarda oqsillar ketma-ketligiga bevosita ta'sir qiluvchi mutatsiyalar bo'lishi kerak. Intronlarga mutatsiyalarining ta'siri qanday?

Intronlar messenjer RNK ning bir qismi bo'lmagani uchun ulardagi mutatsiyalar oqsil tuzilishiga bevosita ta'sir qila olmaydi. Biroq, ular messenjer RNK ishlab chiqarishga xalaqit berishi mumkin, masalan, ekson qo'shilishining oldini olishda. Ushbu turdagi mutatsiya faqat uni o'z ichiga olgan allelga ta'sir qiladi.

Shunday qilib, u bir xil alleldagi boshqa mutatsiyani to'ldira olmaydi va ekzonlar kabi bir xil komplementatsiya guruhiga kiradi. Splicingga ta'sir qiluvchi mutatsiyalar odatda zararli hisoblanadi. Ularning ko'pchiligi intronlar va ekzonlar o'rtasidagi aloqa nuqtasida bitta asosli almashtirishlardir. Ular eksonning mahsulotga tushmasligiga, intronning kiritilishiga yoki "buzilgan" joyga qo'shilishiga olib kelishi mumkin. Eng tez-tez uchraydigan natija – bu oqsil ketma-ketligini qisqartiradigan to'xtash kodonining kiritilishi.

Inson kasalliklarini keltirib chiqaradigan mutatsiyaga uchragan mutatsiyalarning taxminan 15% splaysing buzilishlaridan kelib chiqadi. Eukariot genlar uzilmasligi kerak. Ulardan ba'zilari prokariot genlar kabi oqsil mahsulotlari bilan bevosita bog'liq. Ko'pchilik xamirturush genlari uzluksiz emas.

Yuqori eukariotlarda ko'pchilik genlar uzluksizdir va intronlar odatda ekzonlarga qaraganda ancha uzun bo'ladi va ularning kodlash mintaqalaridan ancha katta genlarni hosil qiladi. DNK dagi ekzon nukleotid ketma-ketligini saqlab qolgan strukturaviy gen o'z genomida yagonami?

Javob noaniq bo'lishi mumkin.

Genning butun uzunligi o'ziga xosdir, lekin uning ekzonlari ko'pincha boshqa genlar bilan bog'lanadi. Odatda, ikkita gen bir-biriga bog'langan bo'lsa, ularning ekzonlari o'rtasidagi munosabatlar intronlar orasidagi munosabatlarga qaraganda yaqinroq bo'ladi. Haddan tashqari holatlarda ikkita genning ekzonlari bir xil oqsil ketma-ketligini kodlashi mumkin, ammo intronlar boshqacha bo'lishi mumkin. Demak, bu ikki gen qandaydir umumiy ajdodlar genining takrorlanishi natijasidir. Keyin to'plamlar orasidagi farqlar to'planib bordi, ammo ular ekzonlarga bo'lgan ehtiyoj bilan cheklangan edi va biz keyinchalik gen evolyutsiyasini ko'rib chiqqanimizdek, ekzonlarni turli kombinatsiyalarda yig'ilgan asosiy qurilish bloklari sifatida ko'rish mumkin edi.

Bir gen boshqa genning ekzonlari bilan bog'langan ba'zi ekzonlarga ega bo'lishi mumkin, ammo boshqa ekzonlar bog'liq emas. Bunda intronlar umuman bog'lanmaydi. Bunday genlar alohida ekzonlarning ko'payishi va harakati natijasida paydo bo'lishi mumkin. Ikki gen o'rtasidagi munosabatni nuqta matritsasini solishtirish orqali qurish mumkin.

Har bir genda har bir pozitsiyani bir xil ketma-ketlik bilan ifodalovchi nuqta bor. Agar ikkita ketma-ketlik bir xil bo'lsa, nuqtalar 45° chiziq hosil qiladi. Chiziq bir-biriga o'xshash bo'lmagan hududlarga bo'linadi va bir-biriga nisbatan yon tomonga yoki vertikal ravishda siljiydi, ketma-ketlikni olib tashlaydi yoki qo'shadi.

Sichqonchaning ikkita beta-globin genini solishtirganda, bunday nasl uchta ekzon va kichik introndan o'tadi. Chiziq yon hududlarda va katta intronda chiqib turadi. Bu kodlash ketma-ketliklari bir-biri bilan chambarchas bog'liq bo'lgan umumiy naqsh bo'lib, munosabatlar ekzon chegaralaridan tashqariga chiqishi mumkin, lekin genning har ikki tomonidagi uzunroq intronlar va bo'laklarda yo'qoladi.

Ikki ekzon o'rtasidagi farqlarning umumiy darajasi oqsillar orasidagi farqlarga bog'liq. Bu asosan asoslarning o'zgarishi bilan bog'liq.

Translyatsiya hududlarida ekzonlar aminokislotalar ketma-ketligini kodlashi kerak, shuning uchun ularning ketma-ketlikni o'zgartirish qobiliyati cheklangan. Ko'pgina o'zgarishlar kodonning ma'nosiga ta'sir qilmaydi, chunki ular bir kodonni bir xil aminokislota bo'lgan boshqasiga o'zgartiradilar. Translyatsiya qilinmagan hududlarda erkinroq o'zgarishlar (5' yetakchi va 3' mRNK treyleriga mos keladi).

Tegishli intronlardagi divergensiya shakli ikkala o'lchamdagi o'zgarishlarni (o'chirish va qo'shimchalar tufayli) va asoslar almashinuvni o'z

ichiga oladi. Intronlar ekzonlarga qaraganda ancha tez rivojlanadi. Genlarni turlar bo'yicha taqqoslaganda, ba'zida ekzonlar gomologik bo'ladi va intronlar ajratiladi, shuning uchun tegishli ketma-ketlikni tanib bo'lmaydi.

Mutatsiyalar ekzonlarda ham, intronlarda ham bir xil tezlikda sodir bo'ladi, ammo salbiy tanlov orqali ekzonlardan samaraliroq chiqariladi. Biroq, kodlash funksiyasi tomonidan qo'yilgan cheklovlar bo'lmasa, intron nuqta va boshqa o'zgarishlarni o'zgartirish uchun juda erkindir. Ushbu o'zgarishlar intronning ma'lum bir ketma-ketlik funksiyasini bajarmasligini anglatadi. Uning mavjudligi genning umuman ishlashi uchun zarurmi yoki yo'qligi aniq emas.

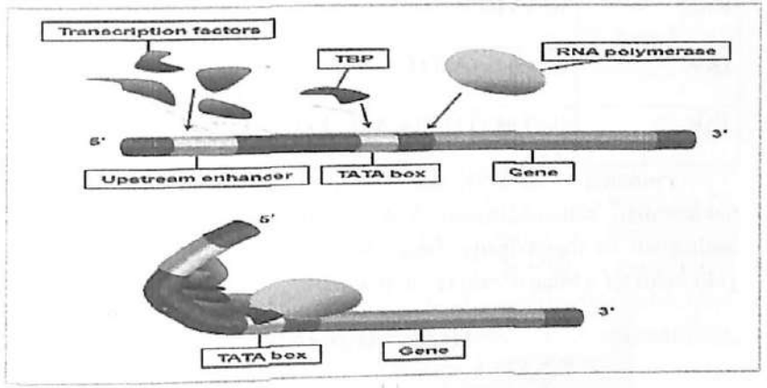
TATA-bloki. TATA bloki genini tartibga soluvchi elementlar har qanday vaqtda genning qaysi qismi transkripsiya qilinishini aniqlashda muhim rol o'ynaydi. Ehtimol, bu elementlarning eng muhimi transkripsiya omillari (eukariotlarda) yoki prokariotlarda sigma omillari (s) uchun bog'lovchi joy vazifasini bajaradigan promotor bo'lib, transkripsiya uchun RNK polimerazasini lokalizatsiya qilishga xizmat qiladi. Ehtimol, promotorning eng mashhur elementi TATA blokidir. Eukariotlarda TATA bloki odatda transkripsiya joyidan 25-35 nukleotid oldinda joylashgan.

TATA bloki o'z nomini ushbu elementni tashkil etuvchi elementlarning kelishilgan ketma-ketligidan yoki eng keng tarqalgan tartibidan oladi. TATA bloki sifatida universal ishlatiladigan yagona ketma-ketlik yo'q, lekin ba'zi ketma-ketliklar boshqalarga qaraganda tez-tez ishlatiladi.

Bu achitqidagi 1024 ta mumkin bo'lgan ketma-ketlikdan TATA konsensusining eng yaxshi ketma-ketligi [TA (A/T) (A/T) N N N N] hisoblanadi (bu yerda N = har qanday nukleotid). Yuqoridagi ketma-ketlik shuni ko'rsatadiki, sakkizta merdan iborat TATA ketma-ketligi to'rtta qoidaga amal qilishi kerak: u "TATA" dan boshlanadi, oltinchi asos - A, beshinchi va yettinchi asoslar - A yoki T, sakkizinchi qolgan - purinlar.

Shunday qilib, konsensus ketma-ketligi faqat bitta to'g'ri harf tartibi bilan so'zning imlosi emas, balki tartiblangan o'zaklarni yaratish uchun eng ko'p ishlatiladigan harflarning aksidir.

TATA blokidan foydalanadigan eukariot genlar uchun ushbu promotor ketma-ketligidagi holat yoki kompozitsion o'zgarish gen ekspressiyasiga sezilarli ta'sir ko'rsatishi mumkin. Agar biz TATA qutisi ketma-ketligida bitta asosni o'zgartirsak, mos keladigan ekzon (lar) ning transkripsiyasi kamayadi, bu intuitiv bo'lishi kerak.



71-rasm. Transkiptsiya omillari va polimeraza fermentining genning promotor qismiga bog'lanish chizamsi

TATA bog'lovchi oqsil (TBP) TATA transkripsiya faktoriga bog'lanadi va RNK polimeraza genlarining bog'lanishiga yordam beradi (71-rasm). RNK polimerazasining faol joyi, TBP bilan bog'langanda, TBP dan ma'lum masofada joylashgan; bu masofa DNK uzunligining 25-35 asosi bosib o'tgan masofaga teng. Transkripsiya mashinalari yig'ilgandan so'ng, RNK polimeraza joyi yonida nima sodir bo'lishidan qat'i nazar, transkripsiya boshlanadi. TATA va RNK polimeraza faol joyi o'rtasidagi asoslarni aniqlash muhim emas, lekin ular egallagan maydon transkripsiya boshlanishi joyini aniqlashga yordam beradi.

CAAT boksi. Ta'riflashga arziydigan yana bir tartibga soluvchi element – bu CAAT blokidir. U GG(T/C)CAATCT konsensus ketma-ketligiga ega va transkripsiyani boshlash joyining yuqori qismida ~75 nj gacha bo'lishi mumkin. Shuni ko'zda tutish lozimki, CAAT boksi, GC boksi va hatto TATA boksi promotor elementlaridir. Ular turli promotorlarda topilgan ketma-ketliklardir. Transkripsiya joyi yonidagi yana bir umumiy konsensus ketma-ketligi 2.3-jadvalda ko'rsatilgan.

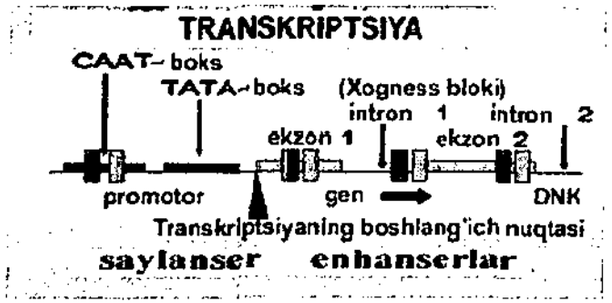
24-jadval

Ko'p transkripsiyani tartibga soluvchi elementlarning konsensus ketma-ketligi

Element	**Konsensus ketma-ketligi**	**Bog'lovchi oqsil**
TATA boks	TATA (A/T) A (A/T) (A/G)	TATA-bog'lovchi oqsil (TBP)
GC boks	GGGCGG	Transkripsiya faollashtiruvchisi Sp1
CAAT boks	GG (T/C) CAATCT	CAAT kuchaytiruvchi bog'lovchi oqsil (C/EBP)

BRE	(G/C) (G/C) (G/A) CGCC	Transkripsiya omili IIB (TFIIB)
DPE	(A/G) G (A/T) C G T G	Transkripsiya omili IID (TFIID)
INR	(C/T)(C/T)AN(T/A)(C/T)(C/T)	Transkripsiya omili IID (TFIID)

Promotor – bu RNK polimerazasini taniydigan va bog'laydigan DNK nukleotidlari ketma-ketligidir. Yoki akseptor zonasi – mRNK sintezi undan boshlanadi va transkripsiya bunga bog'liq yoki yo'q, maxsus repressor oqsil yoki induktor u bilan o'zaro ta'sir qiladi.



72-rasm. Eukariyotlarning gen tuzilishida o'chiruvchi va kuchaytiruvchilarni tuzilishi

Promotorda 2 ta blok mavjud: CAAT blok-faol sayt, 70-80-100 ta nukleotid juftlikdan iborat va CAAT bilan tugaydi. CAAT blokining vazifasi RNK polimerazasini tanishdan iborat; TATA bloki (Xogness bloki) adenin va timin ketma-ketligi bilan boyitilgan 30 ta asosiy juftlikdan iborat. Uning vazifasi RNK polimerazasini bog'lashdir.

RNK polimeraza II promotorlariga TATA, CAAT va CG bloklari kiradi. Eukariotlarda genlarning o'zlari yoki transkripsiyalangan DNK segmentlari bir-biridan transkripsiyalanmagan DNK ning jim, speytserlar yoki izolyatorlar deb ataluvchi kengaytirilgan segmentlari bilan ajratiladi. Biroq, bu hududlarning transkripsiya qilinmaganligi ularning transkripsiyada rol o'ynamaydi degani emas.

Aksincha, genlar funksiyasini, ya'ni transkripsiyani tartibga solishda asosiy rol o'ynaydigan DNK segmentlari asosan speyserlarda joylashganligi haqida tobora ko'proq ma'lumotlar to'planib bormoqda. Bir qator eukariot genlarning birlamchi tuzilishi aniqlangach, olimlar turli genlar oldidagi nukleotidlar ketma-ketligini bir-biri bilan solishtirishga kirishdilar.

D.Xogness (AQSH) 20-30 n.j. (ya'ni transkripsiyaning boshlang'ich nuqtasi), qoida tariqasida, TATAAATA o'rta tuzilishga ega bo'lgan ketma-ketlik edi. Odatda, TATAAATA ketma-ketligi G va C bilan boyitilgan qisqa bo'limlar orqali hosil bo'ladi.

Bu ketma-ketlik dastlab "Xagnes bloki" deb nomlangan, ammo keyinchalik "TATA-boks" yoki TATA-blok deb o'zgartirilgan (72-rasm). Ma'lum bo'lishicha, u butunlay yo'q va eng keng tarqalgan kombinatsiya TATA yoki TATAAA hisoblanadi. TATA bloki transkripsiyaning boshlang'ich nuqtasiga yaqin joylashganligi sababli, u promotor, ya'ni RNK polimerazasini bog'lovchi element sifatida ishlaydi deb taxmin qilish mumkin. Haqiqatan ham, TATA blokidagi ba'zi mutatsiyalar, masalan, A ning G ni almashtirishi, ko'pincha gen transkripsiyasi tezligini keskin kamaytiradi.

Shveytsariyalik olim M.Birnstiel TATA bloklarining transkripsiyadagi rolini quyidagi zukko tizimda o'rgandi. Giston genlarini o'z ichiga olgan dengiz kirpi aylanma DNK si mikroinyeksiya yo'li bilan qurbaqa otsit yadrolariga kiritilgan. Inkubatsiyadan so'ng RNK ajratildi va dengiz kirpisining giston genlarining transkriptlari aniqlandi.

Bundan tashqari, transkripsiyaning boshlang'ich nuqtalari aniqlandi. Ma'lum bo'lishicha, qurbaqa tuxum hujayralarida dengiz kirpi gistonlari genlari to'g'ri yozilgan, ya'ni transkript dengiz kirpi hujayralaridagi kabi bir xil nukleotiddan boshlanadi. Bundan tashqari, TATA blokini o'z ichiga olgan hudud gendan olib tashlandi.

Biroq, mRNK sintezi darajasi deyarli o'zgarmadi, lekin bitta boshlang'ich nuqtasi o'rniga bir nechta yangilar paydo bo'ldi, ya'ni boshlashning o'ziga xosligi buzilgan. TATA bloki transkripsiyaning boshlang'ich nuqtasini aniq belgilaydi, degan xulosaga keldi.

RNK polimeraza II oqsillar omillarini faol holatda, transkripsiyani boshlashga tayyor holda bog'lashi mumkin. Shuni ta'kidlash kerakki, barcha genlar TATA blokiga ega emas. Ba'zi genlar TATA bloki o'rniga butunlay boshqacha ketma-ketlikka ega, lekin ayni paytda transkripsiya boshlanadigan joyni aniq belgilaydi.

Boshqa hollarda (masalan, eng so'nggi SV40 genlari), TATA blokining yo'qligi gen transkripsiyasining bir nechta joylardan boshlanishiga olib keladi. TATA blokiga qo'shimcha ravishda, ko'p hollarda, lekin hamma hollarda emas, -40-100 nj zonasida yaqin nuqtadan uzoqroqda CAAT bloki mavjud bo'lib, uning nomi CCAAT bo'lib, uning o'rtacha tuzilishini aks ettiradi. (Bundan keyin (-) belgisini gendan oldin hududlarni belgilashda ishonchli nuqtaning

yopilish nuqtasini, ya'ni transkripsiyaning boshlang'ich nuqtasini nolga ko'rsatish uchun foydalaniladi). CAAT blokini o'z ichiga olgan qismni olib tashlash ko'pincha transkripsiya tezligini keskin kamaytiradi.

Nihoyat, organizmdagi barcha hujayra turlarida (house-keeping genlari) faol bo'lgan ko'plab genlar bilan CCGCCC yoki GGGGGG (CG bloklari) ketma-ketligi aniqlanadi. Ba'zan bir nechta bunday bloklar mavjud. Ular CAAT bloki bilan bir joyda joylashgan va transkripsiyaning muhim elementlari hisoblanadi. Ehtimol, CAAT bloki kabi, CG bloklari bir qator RNK polimeraza II promotorlarining tarkibiy qismi sifatida ko'rib chiqilishi mumkin. TATA, CAAT va CG bloklari RNK polimeraza II tomonidan transkripsiyalangan genlarning faqat yuqori qismida joylashgan.

RNK polimeraza III tomonidan o'qiladigan genlarning transkripsiyasi odatda gen oldidagi ketma-ketliklarga bog'liq emas, lekin bu genlar ichidagi promotor tomonidan belgilanadi va -20 nj DNK segmenti bilan ajratilgan tRNK genlarida ikkita blokdan iborat. Birinchi blok 8-30 nj da boshlanadi. Transkripsiya boshlang'ich nuqtadan keyin va o'rta shaklda TGGCNNAGTGG ketma-ketligi bilan ifodalanadi. Ikkinchi blok uchun o'rtacha ketma-ketlik (+51 - +72) GGTTCGANNCC hisoblanadi. Shunday qilib, RNK polimeraza III uchun promotor ko'pincha parchalangan promotordir.

RNK polimeraza I promotori yaxshi tavsiflanmagan. rRNK transkripsiyasi boshlanishidan oldin ma'lum masofadagi ketma-ketliklarning o'chirilishi ko'pincha rRNK sintezi darajasining keskin pasayishiga olib keladi.

Biroq, har xil turlarning bu hududlari boshqa tuzilishga ega. Binobarin, ularning xossalarida promotorlarga mos keladigan ajratgichlarni topish mumkin bo'lganda, ularga o'rtacha ketma-ketlikni berish mumkin emas.

Umuman olganda, eukariotlar va bakteriyalardagi promotorlar tuzilishi o'rtasida ba'zi o'xshashliklar mavjud. Eukariotlarning eng muhim promotor elementlari TATA bloki va ko'pincha boshlang'ich nuqtasidan -25 va -40-100 nj da joylashgan CAAT blokidir. Bakteriyalarda ular taxminan 10 nj bo'lgan Pribnov blokiga (TATAAT) mos keladi. Boshidan, darvoqe, tartibda TATA blokiga juda o'xshash va element -35 (TGTTGACA) bilan 35 n.j. boshidan.

Biroq, eukariotlar, keyingi bo'limda ko'rsatilganidek, bakteriyalarnikiga o'xshamaydigan bir qator g'ayrioddiy xususiyatlarga ega bo'lgan boshqa tartibga soluvchi elementlarga ega. Bu kuchaytirgichlar va saylenserlardir.

Uzuq-uzuq va uzluksiz kodlangan ketma-ketliklar.

Genlar genomda teng taqsimlanganmi?

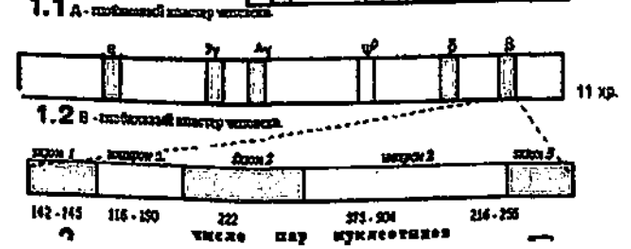
Ba'zi xromosomalar nisbatan kam genlarga ega va ularning ketma-ketligining >25% "cho'llar" - 500 kn.j. dan ortiq bo'lmagan genlardir. Genlarga boy xromosomalarning hatto >10% ham "cho'llar" deb ataladigan o'z ketma-ketligiga ega. Bu shuni anglatadiki, umuman olganda, inson genomining 20% genlari bo'lmagan cho'llardan iborat. Takrorlanuvchi ketma-ketliklar inson genomining >50% ni tashkil qiladi.

Takroriy ketma-ketliklar beshta sinfga bo'linadi:

Transpozonlar (faol yoki nofaol) genomning aksariyat qismini (45%) tashkil qiladi. Barcha transpozonlar bir nechta nusxadan iborat.

Qayta ishlangan psevdogenlar (jami ~ 3000, bu umumiy DNK ning ~ 0,1% ni tashkil qiladi). Bu mRNK ketma-ketligi nusxasini genomga kiritish natijasida hosil bo'lgan ketma-ketliklar;

Oddiy ketma-ketlikni takrorlash $(CA)_n$ yuqori takrorlanadigan DNK ning ~3% ni tashkil qiladi. Segment nusxalari (yangi mintaqada 10-300 nj bloklari takrorlanadi) ~ 5% ni tashkil qiladi. Ushbu takrorlanishlarning kichik bir qismi bir xil xromosomada sodir bo'ladi; boshqa hollarda nusxalar turli xromosomalarda joylashgan,.



73-rasm. Takrorlanuvchi genlar. Genlar klasteridagi globin genlari (A va B).

Tandem takrorlari bir xil turdagi (ayniqsa, sentromera va telomeralarda) bir qator takrorlanuvchi bloklarni hosil qiladi. Inson genomining ketma-ketligi transpozonlarning muhimligini ta'kidlaydi. Transpozonlar ko'payish (ko'paytirish) va harakat qilish qobiliyatiga ega. Ular faqat DNK kabi harakat qila oladigan elementlar yoki RNK ni o'z ichiga olgan faol shaklga ega bo'lishi mumkin.

Inson genomidagi aksariyat transpozonlar ishlamaydi; ularning juda oz qismi hozirda faol hisoblanadi. Biroq, bu elementlar egallagan genomlarning

yuqori nisbati ularning genom shakllanishida faol rol o'ynashidan dalolat beradi. Ularning qiziqarli xususiyatlaridan biri shundaki, mavjud genlarning bir qismi transpozon sifatida paydo bo'lgan va ko'chirish qobiliyatini yo'qotib, hozirgi holatiga qaytgan.

50 ga yaqin gen shu tarzda paydo bo'lgan. Segmental duplikatsiya eng oddiy ko'rinishda xromosomadagi ayrim mintaqaning tandem duplikatsiyasini o'z ichiga oladi (odatda meyozdagi aberrant rekombinatsiya hodisasi tufayli tengsiz kesishgan gen klasterlarini qayta hosil qiladi. Biroq, ko'p hollarda takrorlanuvchi qismlar turli xromosomalarda joylashadi, natijada tandem ikki barobar (duplikatsiya), so'ngra bitta nusxa yangi saytga ko'chiriladi yoki butunlay boshqa mexanizmlar natijasida takrorlanadi.

Segmental replikatsiyaning ekstremal holati genom bo'ylab takrorlanishdir, bu holda diploid genom dastlab tetraploidga aylanadi. Dublikatlar bir-biridan farq qilganda, genom asta-sekin diploid va samaraliroq bo'lishi mumkin, garchi turli nusxalar orasidagi homologlar bu hodisaning dalillarini qoldiradi. Bu, ayniqsa, o'simlik genomlariga to'g'ri keladi. Inson genomini tahlil qilishning hozirgi holati ko'plab aniq takrorlanadigan hududlarni ochib beradi, ammo umurtqali nasllarda butun genomning ko'payishi yoki yo'qligini ko'rsatmaydi.

Savollar:

1. Gen, allellar va muqobil belgilar haqida ma'lumot bering?
2. DNK va DNK tuzilishini yoriting?
3. Ekzon va intronlar. Promotor, TATA-blok, CAT-blok haqida tushuncha bering?
4. Uzuq-uzuq va uzluksiz kodlangan ketma-ketliklar deganda nimani tushunasiz?

3-§. Genomlar xilma-xilligi va ularning tuzilishi

Prokariot va eukariotlarda gen elementlarining asosiy tuzilishi. Genlar polipeptidlar va RNK kabi molekulalarni kodlaydigan DNK molekulalarining bir qismidir. O'tgan asrda bizning genlar haqidagi tushunchamiz sezilarli darajada o'zgardi. Ilgari u xromosoma mintaqasi uchun ko'z rangi yoki fenotipik xususiyat kabi xususiyatni kodlaydigan yoki aniqlaydigan gen deb atalgan.

1940-yilda Jorj Beadle va Edvard Lori Tatum genning molekulyar ta'rifini taklif qilishdi. Olimlar Neurospora crassa qo'ziqorinining sporalari rentgen nurlari va boshqa vositalar ta'sirida DNK ketma-ketligini (ba'zi mutatsiyalar) va ba'zi fermentlarni yo'qotgan zamburug'larning mutant shtammlarini o'zgartirishini aniqladilar, bu esa ba'zi hollarda ularning butun metabolik yo'lining buzilishlarga olib keldi.

Beadle va Tatum gen – bu bitta fermentni aniqlaydigan yoki kodlaydigan genetik material degan xulosaga kelishdi. Bir gen – bir ferment gipotezasi shunday paydo bo'ldi. Keyinchalik bu konsepsiya "bitta gen - bitta polipeptid" ni aniqlash uchun kengaytirildi, chunki ko'plab genlar fermentativ bo'lmagan oqsillarni kodlaydi va polipeptid murakkab oqsil komplekslari to'plami bo'lishi mumkin.

Genning zamonaviy biokimyoviy ta'rifi aniqroq. Genlar DNK qismlari bo'lib, yakuniy mahsulotlarning asosiy ketma-ketligini kodlaydi, ular tarkibiga polipeptidlar, strukturaviy yoki katalitik funksiyani bajaradigan RNK kiradi.

Genlardan tashqari, DNK tartibga solish funksiyasini bajaradigan boshqa ketma-ketlikni o'z ichiga oladi. Regulyator ketma-ketliklar genlarning boshlanishi yoki tugashini belgilashi, transkripsiyaga ta'sir qilishi yoki replikatsiya yoki rekombinatsiya boshlanishini ko'rsatishi mumkin. Ba'zi genlar turli yo'llar bilan ekspressiyalanishi mumkin, bir xil DNK fragmenti turli xil mahsulotlarni shakllantirish uchun shablon bo'lib xizmat qiladi.

O'rtacha oqsilni kodlaydigan genning minimal hajmini taxminan hisoblash mumkin. Polipeptid zanjiridagi har bir aminokislota uchta nukleotid ketma-ketligi bilan kodlangan; bu tripletlar (kodonlar) ketma-ketligi berilgan gen tomonidan kodlangan polipeptiddagi aminokislotalar zanjiriga mos keladi. 350 ta aminokislota qoldig'idan iborat polipeptid zanjiri (o'rta zanjir) 1050 nj ketma-ketligiga to'g'ri keladi. (nukleotidlar juftliklar). Shu bilan birga, ko'plab eukariot genlar va ba'zi prokariot genlar oqsil ma'lumotlariga ega bo'lmagan

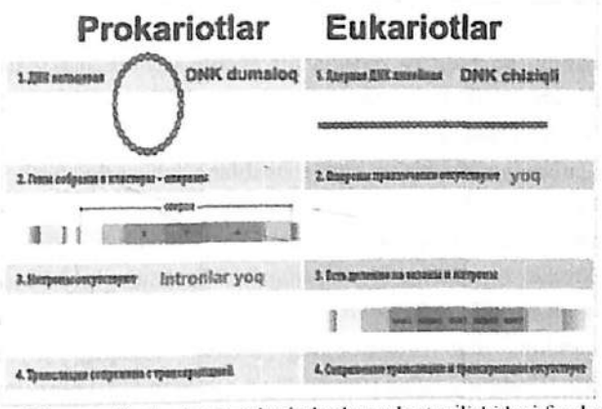
DNK segmentlari tomonidan bloklanadi va shuning uchun oddiy hisob-kitoblarga qaraganda ancha uzoqroqdir.

Prokariotlarning DNK si oddiy: ularning hujayralari yadroga ega emas, shuning uchun DNK bevosita sitoplazmada nukleoid shaklida joylashgan. Bakterial hujayralar ixcham tuzilishga – nukleoidga o'ralgan DNK zanjiri shaklida xromosomaga ega. To'liq aniqlangan prokariot E.coli xromosomasi, genomi 4 639 675 nj aylana shaklidagi DNK molekulasidir (aslida u oddiy doira emas, balki boshi va oxiri bo'lmagan halqadir). Bu ketma-ketlikda 4300 ga yaqin oqsil genlari va barqaror RNK molekulalari uchun 157 gen mavjud. Inson genomida taxminan 3,055 milliard Nukleotid juftligi mavjud bo'lib, bu 24 xil xromosomadagi 29 000 ga yaqin genga to'g'ri keladi.

E. coli bitta dumaloq DNK molekulasiga ega. U 4 639 675 nj dan iborat va uzunligi taxminan 1,7 mm ga etadi, bu E.coli hujayrasining uzunligidan taxminan 850 baravar ko'pdir. Nukleoiddagi katta dumaloq xromosomadan tashqari, ko'p bakteriyalar sitozolda erkin joylashgan bir yoki bir nechta kichik dumaloq DNK molekulalarini o'z ichiga oladi. Xromosomadan tashqaridagi bunday elementlar plazmidlar deyiladi.

Genlarning tuzilishi. Prokariotlar va eukariotlardagi genning tuzilishini, ularning o'xshash va farqlarini ko'rib chiqamiz. Gen RNK ni kodlovchi faqat bitta oqsil yoki DNK fragmenti bo'lsa-da, to'g'ridan-to'g'ri kodlash qismidan tashqari, prokariot va eukariot elementlarda turli tuzilishga ega bo'lgan tartibga soluvchi va boshqa birikmadir.

Kodlash ketma-ketligi – bu aminokislotalar ketma-ketligini kodlaydigan nukleotidlar ketma-ketligini o'z ichiga olgan genning asosiy strukturaviy va funksional birligidir. U boshlang'ich kodoni bilan boshlanadi va to'xtash kodon bilan tugaydi. Kodlash ketma-ketligidan oldin va keyin translyatsiya qilinmagan 5' va 3' ketma-ketliklar mavjud. Ular ribosomaning mRNKga kirishini ta'minlash kabi tartibga solish va yordamchi funksiyalarni bajaradilar.



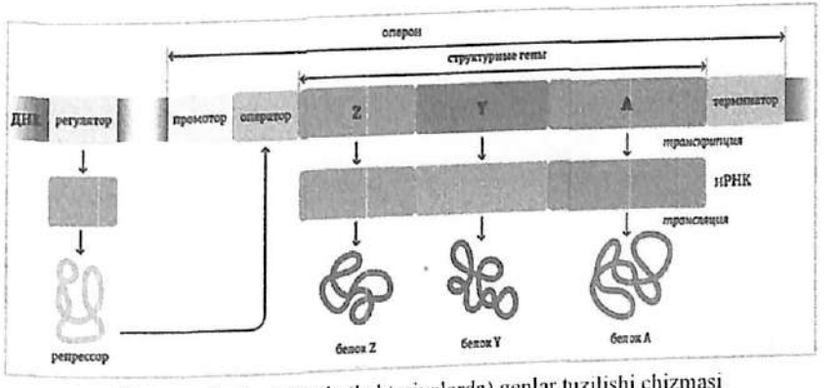
74-rasm. Prokariot va eukariotlarda genlar tuzilishidagi farqlar

Translyatsiya qilinmagan va kodlangan ketma-ketliklar transkripsiya birligini – transkripsiyalangan DNK ning bir qismini, ya'ni DNK ning mRNK sintezi sodir bo'lgan qismini tashkil qiladi (74-rasm).

Terminator – bu RNK sintezini to'xtatuvchi genning oxiridagi yozilmagan DNK bo'lagi. Genning boshida promotor va operatorni o'z ichiga olgan tartibga soluvchi mintaqa joylashgan.

Promotor – bu transkripsiyaning boshida polimeraza bilan bog'langan ketma-ketlik. Operator – bu gendan RNK sintezi faolligini kamaytirishi mumkin bo'lgan, boshqacha aytganda, uning ekspressiyalanishini kamaytiradigan ma'lum repressor oqsillari bog'langan hudud.

Prokariotlarda genlarning tuzilishi. Prokariot va eukarioyot genlarning umumiy tuzilishi bir-biridan farq qilmaydi – ularning ikkalasi ham tartibga soluvchi mintaqaga ega, bu promotor va operator, transkripsiya birligi va kodlangan va tarjima qilinmagan ketma-ketlikda terminator. Biroq, prokariotlar va eukariotlarda genlarning tashkil etilishi boshqacha (75-rasm).



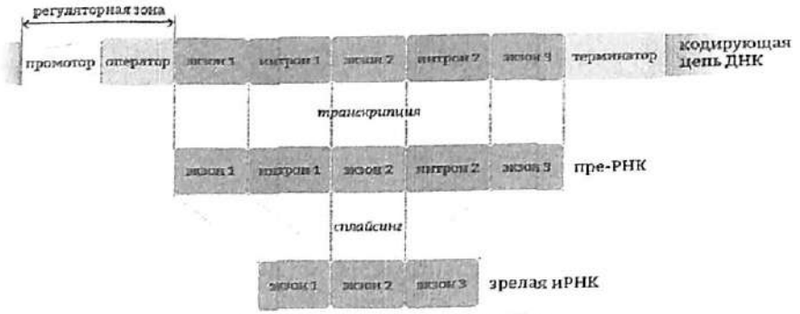
75-rasm. Prokariotlarda (bakteriyalarda) genlar tuzilishi chizmasi

Operonning boshida va oxirida bir nechta tizimli genlar uchun umumiy tartibga soluvchi hududlar mavjud. Bitta mRNK molekulasi operonning transkripsiyalangan hududidan o'qiladi, u bir nechta kodlash ketma-ketligini o'z ichiga oladi, ularning har biri o'zining boshlang'ich va to'xtash kodoniga ega. Ushbu saytlarning har biri bitta oqsilni sintez qiladi. Shunday qilib, bir mRNK molekulasidan bir nechta oqsil molekulalari sintezlanadi.

Prokariotlar bir nechta genlarning bir funksional birlikka – operonga birlashishi bilan tavsiflanadi. Operonning ishi boshqa genlar tomonidan tartibga solinishi mumkin, ular operonning o'zidan uzoqroq joyda joylashgan regulyatorlardir. Ushbu gendan translyatsiya qilingan oqsil repressor deb ataladi. U operon operatori bilan bog'lanadi va undagi barcha genlarning ekspressiyalanishini bir vaqtning o'zida tartibga soladi. Transkripsiya va translyatsiya konyugatsiya hodisasi ham prokariotlarga xosdir.

Eukariotlarda gen tuzilishi. Eukariotlarning genlari va xromosomalari juda murakkabdir. Ko'p turdagi bakteriyalar faqat bitta xromosomaga ega va deyarli barcha hollarda har bir xromosomada har bir genning bitta nusxasi mavjud. Faqat bir nechta genlar, masalan, rRNK genlari ko'p nusxalarga ega. Genlar va tartibga soluvchi ketma-ketliklar deyarli butun prokariot genomni tashkil qiladi. Bundan tashqari, deyarli har bir gen uni kodlaydigan aminokislotalar ketma-ketligini (yoki RNK ketma-ketligini) kodlaydi (3.2-rasm).

Eukariot genlarning strukturaviy va funksional tashkil etilishi ancha murakkabdir (76-rasm). Eukariot xromosomalarni o'rganish va eukariotk genomlarning to'liq ketma-ketligini keyinchalik ajratish ko'plab kutilmagan hodisalarga olib keldi.



76-rasm. Eukariotlarda gen tuzilishi

Ko'pgina eukariot genlarning qiziqarli xususiyati bor: ular nukleotidlar ketma-ketligida polipeptid mahsulotining aminokislotalar ketma-ketligida kodlanmagan DNK ning bir yoki bir nechta hududlariga ega.

Bunday translyatsiyalanmaydigan qo'shimchalar genning nukleotidlar ketma-ketligi va kodlangan polipeptidning aminokislotalar ketma-ketligi o'rtasidagi to'g'ridan-to'g'ri muvofiqlikni buzadi. Genlardagi bu translyatsiyalanmaydigan intronlar yoki o'rnatilgan ketma-ketliklar deb ataladi va kodlash segmentlari ekzonlar deb ataladi. Prokariotlarda faqat bir nechta genlarda intron mavjud.

Shunday qilib, eukariotlarda genlarning operonlarga bog'lanishi deyarli yo'q va eukariot genning kodlash ketma-ketligi ko'pincha translyatsiyalanadigan ekzonlar va translyatsiyalanmaydigan intronlardan iborat hududlarga bo'linadi.

Ko'pgina hollarda intronlarning funksiyasi o'rnatilmagan. Umuman olganda, inson DNKsining atigi 1,5 foizi "kodlangan", ya'ni u oqsillar yoki RNK haqida ma'lumotni olib yuradi. Biroq, katta intronlar hisobga olinsa, inson DNK sining 25-30% genlardan iborat. Genlar inson genomining nisbatan kichik qismini tashkil qilganligi sababli, DNK ning katta qismi hali to'liq aniqlanmagan.

Har bir gendan oldin yetuk bo'lmagan yoki pre-RNK sintezlanadi, u intron va ekzonlarni o'z ichiga oladi. Shundan so'ng, ulanish jarayoni sodir bo'ladi, buning natijasida intronning bo'limlari kesiladi va yetuk mRNK hosil bo'ladi, undan oqsil sintezlanadi.

Prokariotlar va eukariotlar xromosomalarning tuzilishi. Ularning sentromeralari va telomerlari. Xromosomalarning tuzilishi, ularning sentromeralari va telomeralari. 1880-yillarning boshlarida nemis biologi Valter Flemming hujayra bo'linishi paytida yadroviy material o'zini xromosomalar deb ataladigan, asosiy bo'yoqlar bilan bo'yalgan ko'rinadigan ipga o'xshash tuzilmalarga aylantirganini aniqladi. Xromosoma atamasi 1888-yilda V. Valdeer tomonidan kiritilgan.

Sentromeraning tuzilishi. Sentromera – bu kinetoxoralarni yig'ish joyi bo'lgan genetik joy, bu yerda xromosoma kinetoxora mikronaychalariga biriktiriladi. Perisentromer – bu metafazadagi ikki tomonlama kinetoxoraning geometriyasi uchun mas'ul bo'lgan fizik mintaqa. 125 n.j. novda achitqisida kinetoxora to'planishini aniqlash uchun aniq sentromera yetarli.

Xromosoma qo'llarining qolgan qismi bilan taqqoslaganda, lateral mintaqa kozin va kondensin (3X) bilan boyitilgan. Boyitish har bir sentromera atrofida taxminan 30-50 n.j. ni tashkil qiladi.

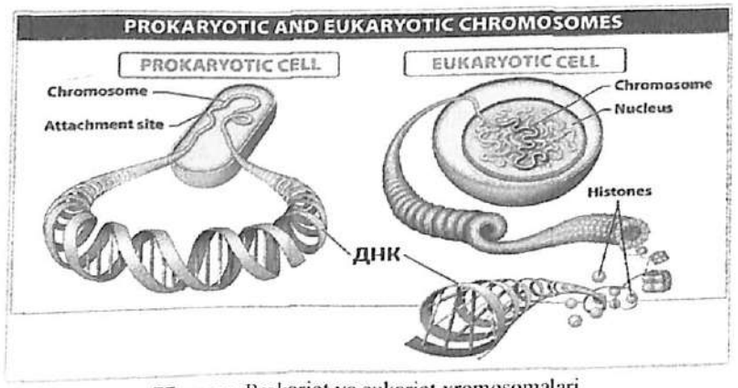
Biz achitqidagi qo'shni xromatinni perisentromera deb ataymiz. Sut emizuvchilarda 5-10 Mb maydoni kinetoxora qayerda joylashganligini aniqlaydi.

3.1-jadval

Prokariot va eukariot genomlarning o'lchamlari

Organizm	DNK, n.j.	Xromosomalar soni	Genlar soni, taxminan
E coli (bakteriya)	4 639 675	1	4 435
S.Cerevisiae (xamirturush)	12 080 000	16	5 860
C.Elegans	90 269 800	12	23 000
Arabidopsis (o'simliklar)	119 186 200	10	33 000
Drosophilia	120 367 260	18	20 000
Oryza sativa (guruch)	480 000 000	24	57 000
Mus musculus (sichqoncha)	2 634 266 500	40	27 000
Homo sapiens (odam)	3 055 000 000	46	29 000

Turli organizmlarning xromosomalari bir-biridan kattaligi, genlar soni va sentromerik va telomerik hududlarning tuzilishi bilan farq qiladi.



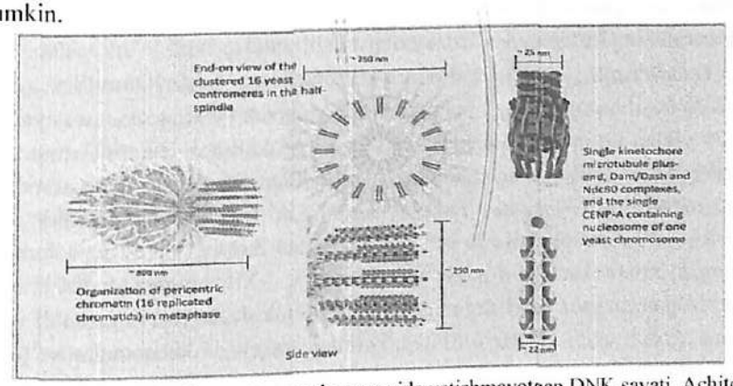
77-rasm. Prokariot va eukariot xromosomalari.

Kinetoxora sentromera yuzasida DNK ning juda kichik qismi bilan o'zaro ta'sir qiladi. Sentromeraning qolgan qismi kinetoxoraning o'rtasida joylashgan. Bu, odatda, sentromer xromatin deb ataladi. Sut emizuvchilar xromosomalari markazidagi takroriy ketma-ketlik tufayli to'g'ridan-to'g'ri mikronaychalarga tarqaladigan xromatin joylarini aniqlab bo'lmaydi.

Shu bilan birga, achitqida ham, sut emizuvchilarda ham metafazadagi mikrotubulalar biriktirilgan joylar orasidagi DNK ning umumiy miqdori yaxshi saqlanadi.

Achitqilarda 16 ta xromosoma diametri 250 nm bo'lgan hududlarga bo'linadi va DNK 800 kn.j. (16-50 kn.j.) yoki 1 Mb opa-singil kinetoxorlar orasida joylashgan. Sut emizuvchilarda kinetoxorlar orasida 5-10 Mn.j. yotadi. Ikkala organizmda opa-singil kinetoxorlar taxminan 1 mkm ga farq qiladi.

Shunday qilib, turli organizmlarning sentromeralari kinetoxorlarning to'planishini aniqlashda farqlanadi (77-rasm), lekin filogenez jarayonida saqlanadigan xromatin sentromeraning muhim funksiyalariga ega bo'lishi mumkin.



78-rasm. Metafaza sentromeralar yuzasida yetishmayotgan DNK savati. Achitqi metafazasida barcha 16 xromosomaning perisentromera chap sohasi.

125 n.j. hududi (nukleosomaning eng o'ng chetida joylashgan pushti nukleosoma, qizil gistonlar bilan o'ralgan sariq DNK sifatida tasvirlangan) perisentrik xromatin halqalarining (11 nm tolasi, sariq iplar) tepasida joylashgan. 125 n.j. asos CEN (qizil gistonlarga o'ralgan sariq DNK sifatida tasvirlangan nukleosoma, chetida pushti bo'sh nukleosoma) birlamchi xromatin halqalarining (11 nm iplar, sariq iplar) tepasida joylashgan. Halqalar keyingi DNK sentromerasining xromosoma o'qiga perpendikulyar cho'ziladi.

Yuqori o'rta panellar: Cse4 ichidagi rivojlangan nukleosomalarning oxirgi nusxasi, taxminan 16 opa-singil xromatidlar, ulardan biri sentromerada silindrsimon va xromosoma yuzasida yozilgan.

Pastki: metafazada yangi DNK sentromera belgisi. 80 n.j. DNK Cse4 o'z ichiga olgan (pushti) yadro bilan bog'lana boshlaganida aloqa qiladi. Xromosoma yozuvidan savat olish uchun gistonsiz DNK nukleosomadan Cse4 taqsimotida olib tashlandi va kiritilgan DNK aza yuqori sezuvchanlikka duchor bo'ldi.

O'ngda: Cse4 o'z ichiga olgan nukleosomalar birinchi markaziy xromatinga yaqin joylashgan (DNKning sariq iplari, pastki), DNKga sezgir hududlarning birinchi bosqichi xromosoma kinazasidan kinetoxora (yuqori) gacha chiqadi. Opa-singil kinetoxorlar singil filamentida qarama-qarshi 800 nm masofada ishlaydi (78-rasm).

Yaqinda sentromer xromatin alfa satellit DNK yordamida in vitro rekonstruksiya qilindi, bu sentromer DNK shakllanishi, replikatsiyasi va stressga javob berishning kutilmagan xususiyatlarini ko'rsatdi.

Telomeraning tuzilishi. Eukariot xromosoma uchlari tasodifiy ajralish natijasida hosil bo'lgan xromosoma uchlariga nisbatan o'ziga xos xususiyatlarga ega. 70 yildan ko'proq vaqt oldin Myuller va Makklintok eukariot xromosoma uchlari boshqa tuzilishga ega ekanligini aniqladilar. Drozofilla xromosomalarini rekonstruksiya qilish uchun rentgen nurlaridan foydalangan Myuller, ichki o'chirish yoki translokatsiyaga ega bo'lganlardan farqli o'laroq, bir uchida olib tashlangan xromosomalarni qayta tiklay olmadi. Xromosoma yaxlitligi uchun zarur bo'lgan maxsus tuzilishga ega bo'lishi kerak degan xulosaga keldi va uni "telomera" deb atadi. Yillar o'tib, Makklintok singan xromosomalar ko'pincha mitoz jarayonida parchalanib, beqaror xromosoma hosil qilishini, natijada xromosomaning bir qismini yo'qotishini ko'rsatdi. Ushbu tajribalar orqali u telomeralarning asosiy vazifasi xromosomalarning ortiqcha qo'shilishidan himoya qilish degan xulosaga keldi.

Bir necha o'n yillar o'tgach, turli xil molekulyar usullar xromosomalarning o'ta chegarasi guaninga boy takrorlanishlardan iborat ekanligini ko'rsatdi. Telomeralar atamasi xromosomalarning chetida joylashgan yirik nukleoproteinlar majmuasini anglatadi, bu yerda ularning tuzilishi boshqa xromatinlardan farq qiladi.

Funksional telomeralar degradatsiyaga, rekombinatsiyaga yoki boshqa xromosoma uchlari bilan birikishga uchramaydigan barqaror tuzilmalardir.

Bundan tashqari, ular DNK shikastlanishini aniqlash tizimlari tomonidan aniqlanmaydi, garchi texnik jihatdan xromosomaning uchi ikkita DNK zanjirining kesishishini tashkil qiladi. Eukariot telomerlarning bu xossalari odatda xromosomaning uchlarida bajariladigan "yopish funksiyasi" sifatida aniqlanadi.

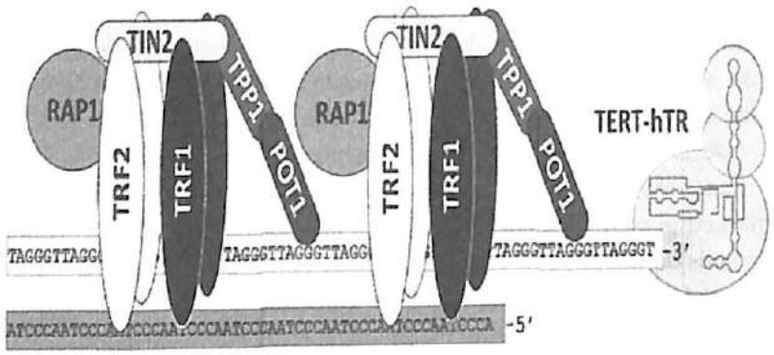
Deyarli barcha eukariot organizmlarning telomera DNK si qisqa va takrorlanuvchi ketma-ketliklardan iborat. Bunday takrorlanishlarning asosiy ketma-ketligi va tashkil etilishi ko'pgina turlarda aniq bog'liqdir, chunki bunday takrorlanishlar odatda 3 yoki undan ortiq G-guruhlarni o'z ichiga oladi va har bir ip (G-chiziq deb ataladi) ularni o'z ichiga olgan har doim xromosomalarning 3' uchlarini hosil qiladi. Telomeradagi takrorlanishlar soni turli organizmlarda, shuningdek, bir organizmning turli telomeralari orasida juda katta farq qiladi. Barcha umurtqali hayvonlar, shu jumladan odamlar uchun takrorlash ketma-ketligi d(TTAGGG) dir.

Telomera DNK ning G ga boy zanjiri har doim xromosomaning 5'-3' uchiga yo'naltiriladi va terminal replikatsiya muammolari natijasida uzunligi ~ 200 nukleotidni tashkil qiladi. Yuqori G tarkibidagi chiquvchi 3' ip murakkab telomera tuzilmalarini, G to'rt burchaklarni hosil qilishi mumkin. G-boxlar turli xil konformatsiyalarni ifodalaydi. 79 va 80-rasmlarda sut'mizuvchilar telomeralari bilan bog'langan turli telomera oqsillar ko'rsatilgan.

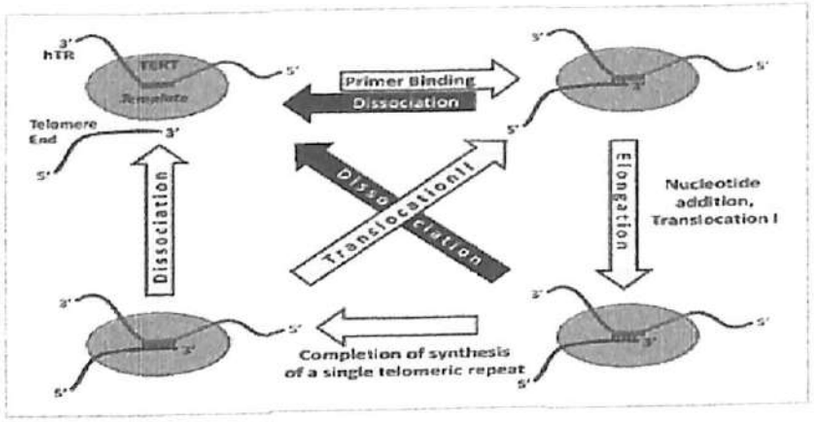
Umumiy tushunchalardan biri telomerlar bilan bog'langan oqsillarning evolyutsiyasidir. Telomera funksiyasi butun organizmlar bo'ylab saqlanib qolgan bo'lsa-da, telomera bilan bog'langan oqsillarning arxitekturasi va tarkibi juda xilma-xildir va evolyutsiya jarayonida tez o'zgarib turadi.

Asosiy telomerik funksiya terminal replikatsiyasi muammosi tufayli DNK xromosomalari uchlarining eroziyasini qo'llab-quvvatlash uchun o'ziga xos bufer vazifasini bajaradi.

An'anaviy DNK polimerazalari bir tomonlama bo'lib, primer olib tashlanganidan keyin barcha 3 ta asosni ko'chira olmaydi. Natijada, xromosomaning ma'lum bir uchi to'liq sintez qilinmaydi va har bir replikatsiya siklida yo'qoladi. Agar organizmlar bu takrorlanadigan muammoni hal qila olmasa, ular genetik materialni avloddan avlodga to'liq o'tkaza olmaydi. Natijada, barcha turlar hech bo'lmaganda jinsiy hujayra darajasida to'liq bo'lmagan genom replikatsiyasini oldini olish mexanizmiga ega bo'lishi kerak.



79-rasm. Telomerlarni bog'lovchi oqsillarning sxematik ko'rinishi



80-rasm. Telomeraza sintezining sxematik tasviri.

Inson telomeraza golofermenti hTERT va RNK komponentlaridan (hRT), ribonukleoproteindan tashkil topgan katalitik subbirlik bo'lib, DNK va maxsus hududlarning 3' uchida dTTAGGG ketma-ketligini va fosfat kislotasini takrorlash uchun tavsiya etilishi mumkin.

Savollar:

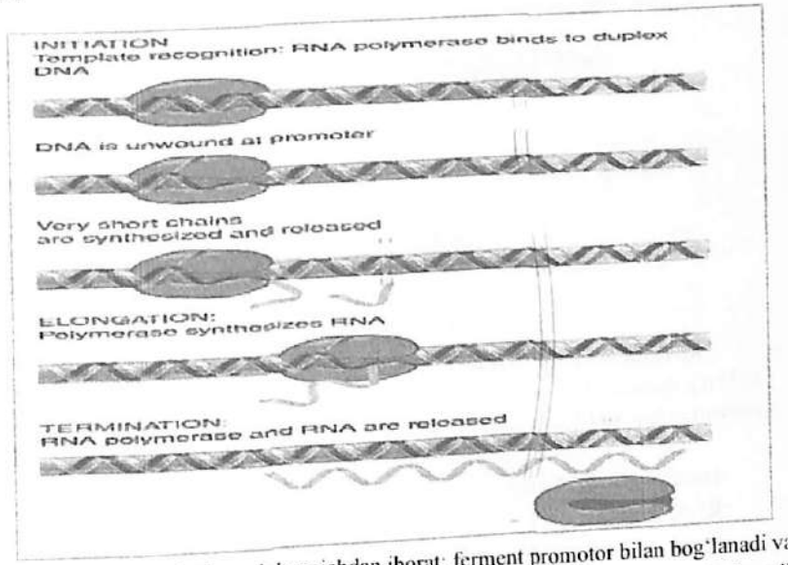
1.Prokariot va eukariotlarda gen elementlarining asosiy tuzilishini yoriting.

2.Prokariotlar va eukariotlar xromosomalarning tuzilishi. Ularning sentromeralari va telomerlari bo'yicha ma'lumot bering.

4-§. Transkripsiya, translyatsiya va oqsil sintezi

RNK sintezi (transkripsiya). RNK polimeraza. Transkripsiya – DNK molekulasining bitta polinukleotid zanjiridagi bitta operondan gen nusxasini mRNK molekulasiga o'tkazish jarayoni. Prokariotlarda bu jarayon eukariotlarga qaraganda oddiyroq. Ularda mRNK sintezi quyidagi jarayonlar orqali amalga oshiriladi.

DNK molekulasi transkripsiya qilinadigan operon (gen) qismidagi ikki zanjirli nukleotidlar orasidagi vodorod bog'i ferment tomonidan buziladi. Bu jarayon mahalliy denaturatsiya deb ataladi. Natijada, DNKning bu qismi ajratiladi;



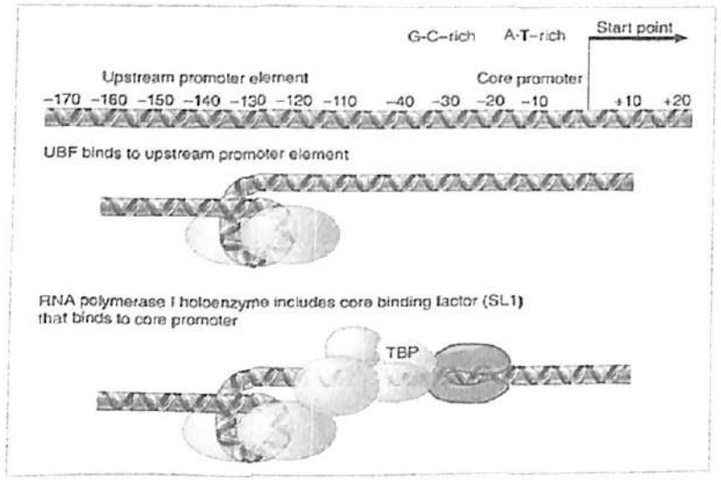
81-rasm. Transkripsiya uch bosqichdan iborat: ferment promotor bilan bog'lanadi va faollashganda harakatsiz bo'ladi; ferment DNK molekulasida shablon bo'ylab harakatlanadi va zanjirning oxirida ajratiladi.

2) DNK yagona nukleotid zanjirining shu joyda joylashgan qismi mRNK sintezi uchun shablon bo'lib xizmat qiladi. RNK polimeraza fermenti yuqorida qayd etilgan DNK zanjiri shablonidagi operon (gen) kodini to'ldirib, karioplazmadagi erkin holatdagi nukleotidlarni to'ldirish orqali mRNK molekulasini sintez qiladi.

3) Transkripsiya uchun zarur bo'lgan nukleotidlar DNK ning ochiq qismiga ribonukleozid trifosfat shaklida karioplazmada sintezlangan kimyoviy

birikma shaklida etkaziladi. Difosfatning trifosfatdan ajralishi natijasida ajralib chiqadigan energiya transkripsiya uchun ishlatiladi (81-rasm).

Prokariotlar tomonidan sintez qilingan mRNK molekulasida bitta operon bir nechta strukturaviy genlar uchun kodni o'z ichiga oladi. Molekulyar genetikaning yangi ma'lumotlariga ko'ra, eukariot organizmlarda mRNK sintezi murakkab jarayondir.



82-rasm. RNK polimeraza I uchun transkripsiya birliklari yuqoridagi promotordan 7070 n.j. iboratdir. UBF ning UPE bilan bog'lanishi yadroviy bog'lanish omilining yadro promotoriga bog'lanish qobiliyatini oshiradi. Yadro bog'lanish omili (SL1) RNK polimeraza I ni boshlang'ich nuqtasida joylashtiradi.

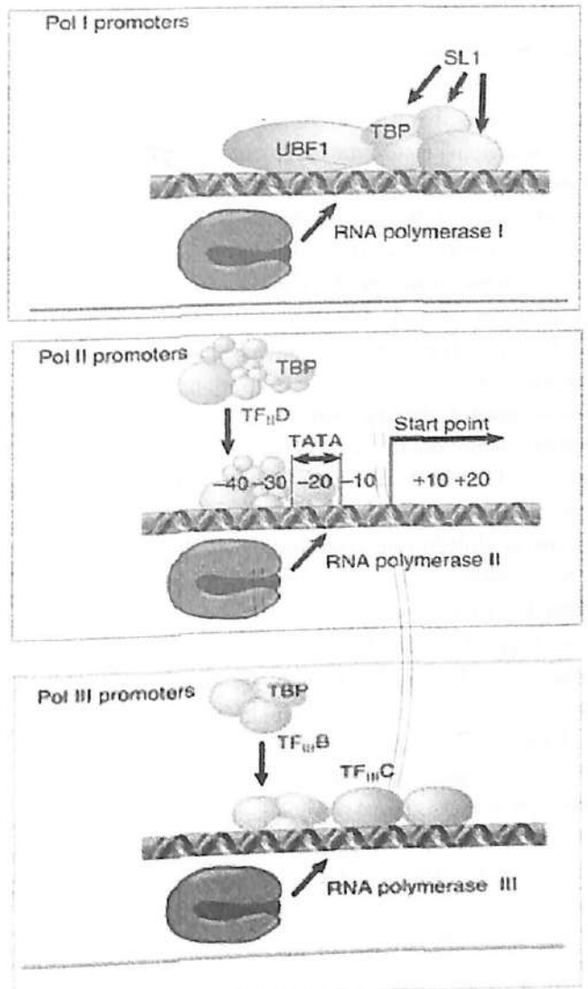
Asosiy tushunchalar.

RNK polimeraza I yadroda rRNK ni sintez qiladi.

RNK polimeraza II nukleoplazmada mRNK ni sintez qiladi.

RNK polimeraza III nukleoplazmadagi kichik RNK larni sintez qiladi.

Barcha eukariot RNK polimerazalarda taxminan 12 ta subbirlik va 500 kDa ga yaqin komplekslar mavjud. Ba'zi subbirliklar uchta RNK polimeraza tomonidan taqsimlanadi. Eng katta RNK polimeraza II bir necha iteratsiyadan iborat karboksi-terminal domeniga (CTD) ega (82- va 83-rasmlar).



83-rasm. TBP ni o'z ichiga olgan omillar bo'yicha RNK polimerazalarning joylashishi

Eukariotlarda prokariotlardagi kabi strukturaviy tugallangan mRNK emas, balki tayyor mRNK vazifasini bajara olmaydigan qo'pol qoralama tuzilishga ega bo'lgan murakkab tuzilishga ega pre-mRNK molekulasini sintez qiladi. Pre-mRNK strukturasidagi gen kodi eukariot DNK dagi umumiy gen kodining nusxasi bo'lgani uchun ular kodogen nukleotidlar (ekzonlar) va

kodogen bo'lmagan nukleotidlar (intronlar) ketma-ketligini o'z ichiga oladi. Eukariotlarda strukturaviy va funksional normal mRNK sintezi jarayoni birikish va qayta ishlashdan iborat. Yuqoridagilar bilan bog'liq holda eukariotlarda mRNK molekulasining sintezi quyidagi jarayonlar natijasida sodir bo'ladi.

DNK ning transkripsiyalangan qismidagi qo'sh polipeptid zanjirlarini bog'laydigan vodorod bog'i olib tashlanadi. Natijada, DNK polinukleotid zanjirining ushbu operon (gen) joylashgan qismi uzilib, qo'sh zanjirlar ajralib chiqadi. Transkripsiya uchun DNK molekulasining bitta polinukleotid zanjiri standart funksiyani bajaradi. Bu jarayon RNK polimeraza fermenti tomonidan amalga oshiriladi. Transkripsiya jarayoni natijasida birinchi navbatda pre-mRNK sintezlanadi.

Buning qurilish bloklari ribonukleozid trifosfatlar (rNTP) bo'lib, ular hujayra metabolizmi orqali sintezlanadi. Ular to'rt xil bo'ladi: CTP-sitozin, GTP-guanin, UTP-uratsil va ATP-adenin (rNTP). rNTP ribonukleozidlarning ATP bilan reaksiyasi natijasida hosil bo'ladi. Ribonukleozid azotli asoslardan biriga riboza qo'shilishi natijasida hosil bo'ladi. Transkripsiya uchun qurilish bloklari qo'shimcha prinsip sifatida DNK ga bog'liq RNK polimeraza fermentidan foydalangan holda eski DNK nukleotid zanjiri bilan bir-biriga bog'langan 4 xil rNTP dir. Bu jarayon DNK zanjirining 5'→3' yo'nalishida sodir bo'ladi. Fosforlanish jarayonida rNTP-ribonukleozid trifosfatdan ikkita fosfat ajratiladi. Natijada, u RNK tarkibida sitozin - C, guanin - G, urasil - U va adenin - A nukleotidlari shaklida joylashadi. RNK polimeraza Escherichia coli kabi prokariotlar uchun yagonadir.

RNK polimeraza transkripsiya jarayonini ta'minlash uchun quyidagi funksiyalarni bajaradi: a) transkripsiya boshlanishi kerak bo'lgan DNK joyini aniqlaydi; b) DNK shablon zanjirini topadi; (c) DNK transkripsiyasi joyida qo'sh zanjirlarni bog'laydigan vodorod bog'larini olib tashlaydi, ularni alohida zanjirlarga ajratadi; d) birinchi navbatda rNTP fosfatlarini ajratadi va ularni komplementarlik prinsipi va standart DNK polinukleotid zanjiri bo'yicha birlashtiradi.

Avval pre-mRNK transkripsiya orqali sintezlanadi. Uni boshlang'ich transkripsiya deb ham ataladi. U tayyor mRNK molekulasidan ancha uzunroqdir. Buning sababi, genetik ma'lumotni o'z ichiga olgan nukleotidlar (ekzonlar) tartibidan tashqari, uni o'z ichiga olmaydigan ko'p sonli intronlar ham mavjud. Pre-mRNK hali oqsil sintezi funksiyasini bajarishga qodir emas. Pre-mRNK dagi ekzonlarni intronlardan ajratish va ularni tayyor mRNK ga

birlashtirish jarayoni protsessing deb ataladigan bir qator jarayonlar orqali sodir bo'ladi. Ular asosan quyidagilardan iborat:

Intronlarning splaysingi. Splaysing jarayonida pre-mRNK molekulasidagi intronlar riboza fermenti tomonidan uziladi va ekzonlar bir-biri bilan mRNK dan oldingi tartibda qanday bo'lsa, bir xil tartibda bog'lanib, genni yaxlit qiladi. Ba'zida bir xil pre-mRNK da joylashgan ekzonlar muqobil ravishda ixlamchalinishi mumkin. Bunday holda, bitta pre-mRNK turli xil oqsillarni sintez qiladigan turli xil mRNKlarni ishlab chiqishi mumkin.

Ushbu turdagi biriktirish alternativ splaysing deb ataladi. Boshqacha qilib aytganda, mRNK dan oldingi ekzonlarni normal va o'zgartirilgan tartibda birlashtirib, turli xil oqsillarni sintez qilish mumkin. Oddiy mRNK faqat genetik ma'lumotni o'z ichiga olgan nukleotidlar ketma-ketligini o'z ichiga oladi. tRNK va rRNK ning shakllanishiga olib keladigan pre-tRNK da alternativ bo'lmagan splayslanish sodir bo'lishi ko'rsatilgan.

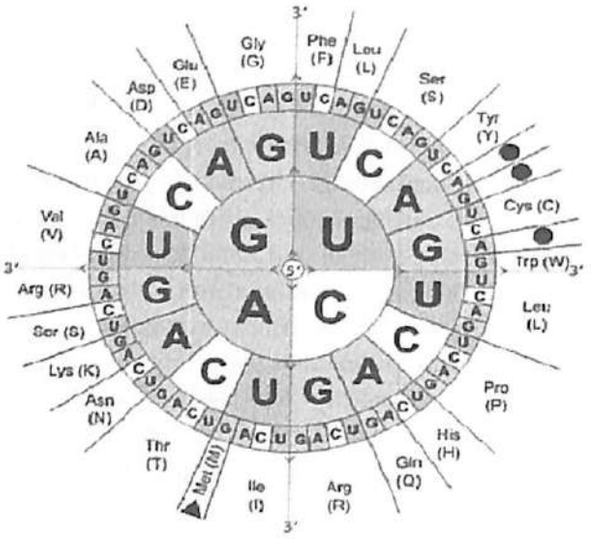
Intron qo'shilishi ma'lum bir ferment, ba'zan fermentlar guruhi tomonidan amalga oshiriladi; Pre-mRNKning ikkala tomonida joylashgan genetik bo'lmagan ajratgichlar deb ataladigan nukleotidlar ketma-ketligi, shuningdek, boshqa ko'plab ma'lumotga ega bo'lmagan qismlar maxsus fermentlar yordamida kesiladi. Bu jarayon qayta ishlashning ikkinchi komponentidir. Eukariot hujayra yadrosida sintez qilingan pre-mRNK ribonukleoproteinlar shaklida sitoplazmaga kiradi.

Sitoplazmada splaysing jarayonlari natijasida pre-mRNK tayyor va faol mRNK ga aylanadi. mRNK hujayradagi barcha RNK ning atigi 5%, tRNK 10% va rRNK 85% ni tashkil qiladi. rRNK ning uch turi mavjud: rRNA1, rRNA2 va rRNK. Ular pre-mRNK dan hosil bo'lib, ribosomaning katta va kichik bo'linmalarida joylashgan.

Shunday qilib, transkripsiya va protsessing orqali sintez qilingan mRNK, tRNK va rRNK oqsil sintezi funksiyasini bajarishga tayyor. Transkripsiya va protsessing natijasida ribonuklein kislotaning (mRNK, tRNK va rRNK) biosintezi organizmlarning genetik ma'lumotlarini amalga oshirishdagi birinchi muhim qadamdir.

Oqsil sintezi. Ribosoma. Protein sintezining bosqichlari. ***Genetik kod.*** DNK molekulasida genetik axborotni kodlash qonuniyatlarini kashf qilish genetik axborotni amalga oshirishning ikkinchi, hal qiluvchi bosqichi bo'lgan translyatsiya jarayonining molekulyar mexanizmini yoritishda katta ahamiyatga ega bo'ladi. Genetik kod deganda aminokislotalarning DNK molekulasida nukleotidlarning joylashish tartibiga muvofiq, oqsil molekulalarining polipeptid

zanjirlarida bir-biriga tikilgan tartibi tushuniladi. So'z kodi — kibernetik atama bo'lib, axborotni harflar bilan yozishdan boshqa belgilarda, masalan, telegrammalarda qo'llaniladigan Morze alifbosi (nuqta, tire) bilan yozishga o'tishni bildiradi.



84-rasm. Genetik kod.

Molekulyar genetika asoschilari D.Uotson va F.Kriklar DNK molekulasining qo'sh spiral modelini yaratib, ilmiy bashorat sifatida genetik kod haqidagi quyidagi g'oyani ilgari surdilar. DNK molekulasidagi nukleotidlar ketma-ketligi shaklida kodlangan genetik ma'lumot oqsil-polipeptid zanjirida joylashishi kerak bo'lgan aminokislotalarning tartibini belgilaydi.

Genetik kod mRNK molekulasining tuzilishi va funksiyasini o'rganish orqali aniqlandi (84-rasm). DNK dagi irsiy ma'lumotlar mRNK ga ko'chirilganligini ko'rdik. Ushbu sohadagi keng ko'lamli molekulyar-genetik tadqiqotlar genetik kodning quyidagi muhim xususiyatlarini aniqladi: 1) Genetik kod genetik birliklarning uchliklari – kodonlarga asoslangan. U yoki bu aminokislotalarning polipeptid zanjiriga bog'lanishini ta'minlash funksiyasi DNK molekulasining polinukleotid zanjirida joylashgan uchta nukleotidning tripleti deb ataladigan genetik ma'lumotni kodlash birligi tomonidan amalga oshiriladi. DNK da joylashgan kod birligi bo'lgan triplet kodogen deb ataladi, uning nusxasi mRNK da topiladi va tRNK ning ma'lum bir qismida joylashgan triplet antikodon deb ataladi.

2) Har bir aminokislota odatda birdan ortiq triplet bilan kodlanadi. Ushbu kod belgisining mohiyati quyidagicha. Oqsil molekulasidagi aminokislotalar soni 20 ga teng. Nuklein kislotalardagi nukleotidlar soni esa to'rtta, DNK da: adenin-A (A), guanin-G (G), sitozin-C (C), timin-T (T); mRNK da: adenin-A (A), guanin-G (G), sitozin-C (C), uratsil-U (U). Aminokislotalarni kodlovchi tripletlar (kodonlar) ketma-ket uchta nukleotiddan iborat. To'rt xil nukleotidning uchtasini birlashtirish orqali hosil bo'ladigan tripletlar soni 43 dan 64 gacha bo'ladi.

Shunday qilib, ular 64 xil uchlik hosil qilishi mumkin. Binobarin, tripletlar soni aminokislotalar sonidan bir necha barobar ko'pdir. Keng ko'lamli molekulyar genetik tadqiqotlar barcha 20 aminokislotalarning genetik kodlarini aniqladi. Xuddi shu aminokislotalarni kodlaydigan barcha tripletlar bir xil dastlabki ikkita nukleotidga ega. Ular bir-biridan uchlikdagi uchinchi nukleotid bilan farqlanadi. Ushbu umumiy qonuniyatning buzilishi faqat bitta aminokislota, leysinni kodlashda kuzatildi. Ushbu aminokislota 6 xil triplet tomonidan kodlanadi. Ularning to'rttasida oldingi ikkita nukleotid mos keladi, ya'ni ular bir xil shablonga qiladi. Boshqa ikkita tripletning oldingi ikkita nukleotidlari o'xshash bo'lsa-da, ular to'rttadan farq qiladi.

3) Genetik kodning bir qismi bo'lgan har bir triplet kodning mustaqil birligidir. Nukleotidlarning ikkinchi triplet ketma-ketligi faqat bitta kodonda uchta nukleotid ketma-ketligi tugagandan so'ng boshlanadi. Masalan, mRNK dagi nukleotidlar ketma-ketligi faqat uchta tripletdagi nukleotidlar AUG/AGC/GCA/ da ketma-ket kodlangan taqdirdagina ishlaydi. Bu nukleotidlar birlasha olmaydi va boshqa har qanday shaklda faol triplet hosil qiladi.

4) Genetik kodda joylashgan AUG tripleti boshlang'ich kodon bo'lib xizmat qiladi. Polipeptid sintezi ushbu kodon joylashgan mRNK joyidan boshlanadi, vertikal kodda joylashgan AUG triplet boshlang'ich kodon bo'lib xizmat qiladi. Polipeptidning sintezi mRNKning ushbu kodon joylashgan qismidan boshlanadi.

5) Genetik kodda joylashgan quyidagi uchta nukleotidli aminokislotalar kodon vazifasini bajarmaydi. Ular UAG (amper), UAA (oxra) va UGA (opal) shakllariga ega va terminator kodonlari vazifasini bajaradi. Ular oqsil polipeptid zanjirlarining sintezini yakunlaydi.

6) Genetik kod universaldir. Chunki ma'lum tripletlar barcha organizmlarda bir xil aminokislotalarni kodlaydi. Genetik kodning tuzilishi va funksiyasining molekulyar asoslarining ochilishi qator ilmiy markazlar va taniqli

olimlarning fundamental ilmiy izlanishlari natijasi bo'ldi. Genetik kod muammosi va uni o'rganishning ayrim nazariy jihatlari haqidagi qarashlar birinchi marta 1954-yilda A.Dauns va G.Gamou tomonidan bildirilgan.

Genetik kodning asosiy belgilari 1961-yilda F. Krik va S. Bennerlarning genetik tajribalari natijasida aniqlangan. Genetik kodning mohiyatini, ya'ni uchliklarning aminokislotalarini kodlash sirlarini amerikalik olimlar M. Nirenberg, G. Matti, S. Ochoa, X. Korana va boshqalar kashf etganlar va tavsiflaganlar.

Oqsil biosintezi. Murakkab tuzilishga ega polifunksional biopolimerlar bo'lgan oqsil molekulalarining biosintezi ikki bosqichda amalga oshiriladi: 1. Oqsillarning birlamchi tuzilishi bo'lgan polipeptidlarning biosintezi – translyatsiya; 2. Oqsillarning ikkilamchi, uchlamchi va to'rtlamchi tuzilmalarining hosil bo'lishi.

1. Polipeptidlarning biosintezi (translyatsiyasi) hujayra ribosomalarida mRNK, tRNK, rRNK ishtirokida maxsus fermentlar yordamida sodir bo'ladi. Bu jarayonda ma'lum miqdordagi aminokislotalar ma'lum tartibda bog'lanib, oqsilning birlamchi tuzilmalari bo'lgan ma'lum sifatli polipeptid zanjirlarini hosil qiladi. Oqsil tarkibiga kiruvchi polipeptid zanjiridagi aminokislotalarning tartibini belgilovchi dastlabki genetik ma'lumotlar DNK molekulasida kodlangan. Biroq, DNK oqsil sintezida, ayniqsa polipeptid zanjirida bevosita ishtirok etmaydi. Bu funksiyani bitta polinukleotid DNK zanjirining ma'lum bir qismida joylashgan nukleotidlar ketma-ketligi asosida sintez qilingan mRNK molekulasi bajaradi.

Eukariot organizmlarda mRNK molekulasi odatda bitta operator geni va bitta struktura genini, prokariotlarda esa bitta operator genini va bir nechta strukturaviy genlarni kodlaydi. Har bir mRNK molekulasi hujayrada bir necha daqiqa faol bo'ladi. Bu qisqa vaqt ichida u quyidagi ikkita funksiyani bajaradi: a) DNK dagi oqsil tuzilishi haqidagi genetik ma'lumotlarni kodlaydi va ribosomalarga o'tkazadi; b) ribosomalarda polipeptid zanjirlarining sintezini ta'minlaydi. Buning o'rniga o'z vazifasini bajargan mRNK yangi mRNK bilan almashtiriladi. Polipeptidlarning biosintezi quyidagicha sodir bo'ladi:

Ribosomalarga mRNK ni bog'lash orqali polisomalarning hosil bo'lishi. Hujayra yadrosida sintez qilingan mRNK yadro teshiklari orqali sitoplazmaga o'tadi, bu erda sitoplazmaning oqsil sintezlovchi organellalari ribosomalarga birikadi. Bir nechta ribosomalar va mRNK ning birikmasidan hosil bo'lgan kompleks poliribosomalar yoki oddiygina polisomalar deb ataladi. mRNK

ribosomalarning katta va kichik bo'linmalari orasidan o'tadi va bir qator marjon donalaridagi bir nechta ribosomalarni bog'laydi.

Aminokislotalarni ribosomalarga tashish. tRNK molekulalari faollashtirilgan aminokislotalarni sitoplazmadan oqsillar va polipeptid zanjirlarining bir qismi bo'lgan ribosomalarga o'tkazish funksiyasini bajaradi. Transfer RNK (tRNK) nisbatan kichik molekula bo'lib, odatda 80 ta nukleotiddan iborat. Uning molekulalari egilib, birlashib, beda barglari kabi tuzilma hosil bo'ladi. Ularning tuzilishi sitoplazmadagi erkin oqsil biosintezi uchun zarur bo'lgan aminokislotalarni ribosomalarga yetkazib berish orqali translyatsiyada ishtirok etishga moslashgan. Har bir aminokislota ribosomalarga faqat o'ziga xos tuzilishga ega bo'lgan tRNK molekulasi orqali yetkaziladi.

Oqsildagi aminokislotalar soni 20 ta bo'lgani uchun tRNK ham kamida 20 ta bo'lishi kerak degan xulosaga keldi. Maxsus tadqiqotlar bu bashoratni tasdiqladi. Aminokislotalar tRNK bilan bog'langanda aminoatsil-tRNK sintetaza va ATP fermenti tomonidan faollashadi. Faollashtirish jarayonida aminokislota adenozin trifosfat (ATP) bilan reaksiyaga kirishib, ikkita difosfatdan tashkil topgan pirofosfatni chiqaradi. Qolgan monofosfat aminokislota bilan birikib, faollashtirilgan aminoatsiladelinat birikmasini hosil qiladi. Bunday holda, aminokislota o'ziga xos riboza tRNK ning 3' uglerod atomi bilan bog'lanadi. Bu aminoatsiladenilat-tRNK kompleksining shakllanishiga olib keladi. Ayrim ilmiy adabiyotlarda bu jarayon tanib olish deb ataladi. Ta'riflangan holatda aminokislotalar ribosomalarga yetkaziladi.

Polipeptidlarning sintezi - translyatsiya. Polipeptidlarning sintezi ribosomalarda sodir bo'ladigan oqsil sintezidagi birinchi, ammo hal qiluvchi bosqichdir. Eukariotlarda translyatsiya hujayraning butun sitoplazmasida emas, balki sitoplazmaning shartli ravishda "translyatsiya bo'linishlari" deb ataladigan ma'lum sohalarida sodir bo'ladi, deb taxmin qilinadi: sekretor va membrana oqsillarining mRNK translyatsiyasi, ya'ni oqsillarni sintez qilishi (3-15%) ribosomalarda sodir bo'ladi.

Klassik tushunchalarga ko'ra, ribosomalarning yana 35-45% sitoskelet bilan bog'langan, qolgan 20-40% ribosomalar esa sitozolda bog'lanmagan. Translyatsiyani qismlarga ajratish oqsil biosintezining yuqori tezligini va bu jarayonni tartibga solish uchun keng imkoniyatlarni beradi.

Hujayrada ko'p o'n minglab, ba'zan esa ko'proq ribosomalar mavjud. Ular 20-30 nm kattalikdagi juda kichik dumaloq ribonuklein zarrachalaridan iborat. Ribosomalar ikkita bo'linmadan iborat. Ularning yirik zarralari 80S

olimlarning fundamental ilmiy izlanishlari natijasi bo'ldi. Genetik kod muammosi va uni o'rganishning ayrim nazariy jihatlari haqidagi qarashlar birinchi marta 1954-yilda A.Dauns va G.Gamou tomonidan bildirilgan.

Genetik kodning asosiy belgilari 1961-yilda F. Krik va S. Bennerlarning genetik tajribalari natijasida aniqlangan. Genetik kodning mohiyatini, ya'ni uchliklarning aminokislotalarini kodlash sirlarini amerikalik olimlar M. Nirenberg, G. Matti, S. Ochoa, X. Korana va boshqalar kashf etganlar va tavsiflaganlar.

Oqsil biosintezi. Murakkab tuzilishga ega polifunksional biopolimerlar bo'lgan oqsil molekulalarining biosintezi ikki bosqichda amalga oshiriladi: 1. Oqsillarning birlamchi tuzilishi bo'lgan polipeptidlarning biosintezi – translyatsiya; 2. Oqsillarning ikkilamchi, uchlamchi va to'rtlamchi tuzilmalarining hosil bo'lishi.

1. Polipeptidlarning biosintezi (translyatsiyasi) hujayra ribosomalarida mRNK, tRNK, rRNK ishtirokida maxsus fermentlar yordamida sodir bo'ladi. Bu jarayonda ma'lum miqdordagi aminokislotalar ma'lum tartibda bog'lanib, oqsilning birlamchi tuzilmalari bo'lgan ma'lum sifatli polipeptid zanjirlarini hosil qiladi. Oqsil tarkibiga kiruvchi polipeptid zanjiridagi aminokislotalarning tartibini belgilovchi dastlabki genetik ma'lumotlar DNK molekulasida kodlangan. Biroq, DNK oqsil sintezida, ayniqsa polipeptid zanjirida bevosita ishtirok etmaydi. Bu funksiyani bitta polinukleotid DNK zanjirining ma'lum bir qismida joylashgan nukleotidlar ketma-ketligi asosida sintez qilingan mRNK molekulasi bajaradi.

Eukariot organizmlarda mRNK molekulasi odatda bitta operator geni va bitta struktura genini, prokariotlarda esa bitta operator genini va bir nechta strukturaviy genlarni kodlaydi. Har bir mRNK molekulasi hujayrada bir necha daqiqa faol bo'ladi. Bu qisqa vaqt ichida u quyidagi ikkita funksiyani bajaradi: a) DNK dagi oqsil tuzilishi haqidagi genetik ma'lumotlarni kodlaydi va ribosomalarga o'tkazadi; b) ribosomalarda polipeptid zanjirlarining sintezini ta'minlaydi. Buning o'rniga o'z vazifasini bajargan mRNK yangi mRNK bilan almashtiriladi. Polipeptidlarning biosintezi quyidagicha sodir bo'ladi:

Ribosomalarga mRNK ni bog'lash orqali polisomalarning hosil bo'lishi. Hujayra yadrosida sintez qilingan mRNK yadro teshiklari orqali sitoplazmaga o'tadi, bu erda sitoplazmaning oqsil sintezlovchi organellalari ribosomalarga birikadi. Bir nechta ribosomalar va mRNK ning birikmasidan hosil bo'lgan kompleks poliribosomalar yoki oddiygina polisomalar deb ataladi. mRNK

ribosomalarning katta va kichik bo'linmalari orasidan o'tadi va bir qator marjon donalaridagi bir nechta ribosomalarni bog'laydi.

Aminokislotalarni ribosomalarga tashish. tRNK molekulalari faollashtirilgan aminokislotalarni sitoplazmadan oqsillar va polipeptid zanjirlarining bir qismi bo'lgan ribosomalarga o'tkazish funksiyasini bajaradi. Transfer RNK (tRNK) nisbatan kichik molekula bo'lib, odatda 80 ta nukleotiddan iborat. Uning molekulalari egilib, birlashib, beda barglari kabi tuzilma hosil bo'ladi. Ularning tuzilishi sitoplazmadagi erkin oqsil biosintezi uchun zarur bo'lgan aminokislotalarni ribosomalarga yetkazib berish orqali translyatsiyada ishtirok etishga moslashgan. Har bir aminokislota ribosomalarga faqat o'ziga xos tuzilishga ega bo'lgan tRNK molekulasi orqali yetkaziladi.

Oqsildagi aminokislotalar soni 20 ta bo'lgani uchun tRNK ham kamida 20 ta bo'lishi kerak degan xulosaga keldi. Maxsus tadqiqotlar bu bashoratni tasdiqladi. Aminokislotalar tRNK bilan bog'langanda aminoatsil-tRNK sintetaza va ATP fermenti tomonidan faollashadi. Faollashtirish jarayonida aminokislota adenozin trifosfat (ATP) bilan reaksiyaga kirishib, ikkita difosfatdan tashkil topgan pirofosfatni chiqaradi. Qolgan monofosfat aminokislota bilan birikib, faollashtirilgan aminoatsiladelinat birikmasini hosil qiladi. Bunday holda, aminokislota o'ziga xos riboza tRNK ning 3' uglerod atomi bilan bog'lanadi. Bu aminoatsiladenilat-tRNK kompleksining shakllanishiga olib keladi. Ayrim ilmiy adabiyotlarda bu jarayon tanib olish deb ataladi. Ta'riflangan holatda aminokislotalar ribosomalarga yetkaziladi.

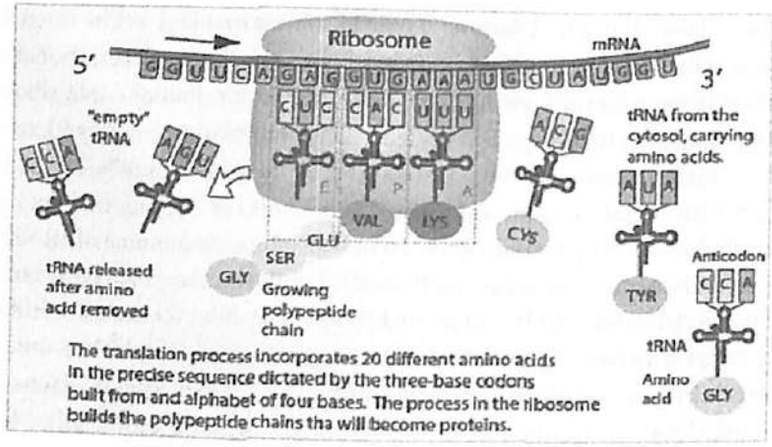
Polipeptidlarning sintezi - translyatsiya. Polipeptidlarning sintezi ribosomalarda sodir bo'ladigan oqsil sintezidagi birinchi, ammo hal qiluvchi bosqichdir. Eukariotlarda translyatsiya hujayraning butun sitoplazmasida emas, balki sitoplazmaning shartli ravishda "translyatsiya bo'linishlari" deb ataladigan ma'lum sohalarida sodir bo'ladi, deb taxmin qilinadi: sekretor va membrana oqsillarining mRNK translyatsiyasi, ya'ni oqsillarni sintez qilishi (3-15%) ribosomalarda sodir bo'ladi.

Klassik tushunchalarga ko'ra, ribosomalarning yana 35-45% sitoskelet bilan bog'langan, qolgan 20-40% ribosomalar esa sitozolda bog'lanmagan. Translyatsiyani qismlarga ajratish oqsil biosintezining yuqori tezligini va bu jarayonni tartibga solish uchun keng imkoniyatlarni beradi.

Hujayrada ko'p o'n minglab, ba'zan esa ko'proq ribosomalar mavjud. Ular 20-30 nm kattalikdagi juda kichik dumaloq ribonuklein zarrachalaridan iborat. Ribosomalar ikkita bo'linmadan iborat. Ularning yirik zarralari 80S

ribosomalari, kichiklari esa 40S ribosomalari deb ataladi. Ularda rRNK va oqsillar mavjud, rRNK ribosoma massasining 50-60% ni tashkil qiladi.

Qolganlari turli xil oqsillardan iborat. Ribosomalarda polipeptid sintezi jarayoni translyatsiya deb ataladi (85-rasm). Translyatsiya natijasida mRNK dagi bitta genni tashkil etuvchi nukleotidlar tartibi u tomonidan sintez qilingan polipeptiddagi aminokislotalarning tartibini belgilaydi.



85-rasm. Translyatsiyaning asosiy "ishtirokchilari"

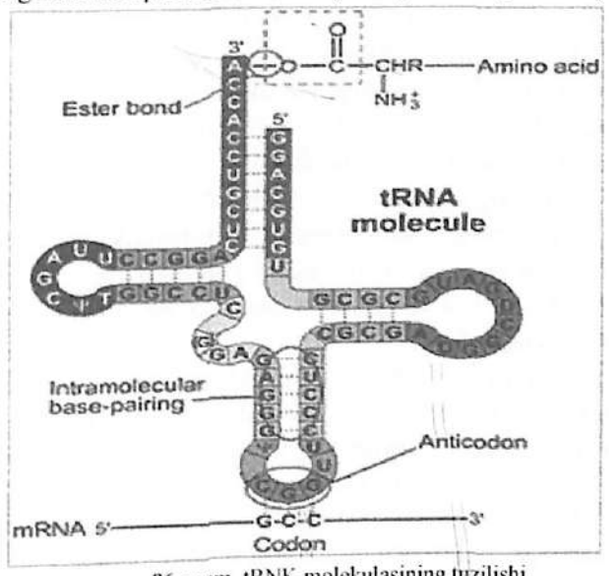
Genning kod o'lchami u sintez qiladigan oqsildagi aminokislotalar soniga bog'liq. Masalan, oshqozon osti bezi tomonidan ishlab chiqarilgan insulin 51 aminokislotadan iborat. Shunday qilib, insulin genida 51 ta triplet kodon mavjud degan xulosaga kelishimiz mumkin.

Bir mRNK ni bir necha ribosomalar bilan bog'lash natijasida hosil bo'lgan polisomalardagi bir xil tuzilishga ega polipeptidlar soni polisomalardagi ribosomalar soniga teng.

Endi translyatsiyaning molekulyar mexanizmi bilan tanishamiz. Translyatsiya boshlanishidan oldin aminoatsil-tRNK sintetaza fermenti ribosomaning kichik bo'linmasidagi mRNK bilan bog'lanadi. Bunday holda, ular translyatsiya jarayonini boshlashga tayyor. Transmissiya mRNK boshlang'ich kodonida, AUG da boshlanadi. Ushbu boshlang'ich kodon mRNK ning 51-uchida joylashgan.

mRNK da joylashgan kodonning boshlang'ich nuqtasi initsiatsiya deb ataladi, ya'ni oqsil zanjiri sintezining boshlanishidir. Translyatsiya paytida har bir aminokislotaning oqsilning polipeptid zanjiri bilan bog'lanishi quyidagicha sodir bo'ladi.

Ribosomaga yetib boradigan tRNK ning aminoatsil adenilat kompleksi (metionin aminokislota tashuvchisi) mRNK dagi uning antikodoni (masalan, UAC) va o'ziga xos komplementar kodon (AUG) bilan bog'lanadi (86-rasm).



86-rasm. tRNK molekulasining tuzilishi

Keyin ribosoma mRNK bo'ylab keyingi triplet kodonga o'tadi va shu bilan keyingi aminokislota tashuvchi tRNK uchun zamin yaratadi. Keyin ikkinchi tRNK o'zining aminokislotasini sintezlangan oqsil zanjiriga o'tkazadi. Birinchi aminokislota ikkinchi aminokislota metionin bilan birlashadi. Bu birikmada birining COON guruhi va ikkinchisining H_2N aminoguruhi o'rtasida peptid bog'i hosil bo'ladi va bitta N_2O molekulasi ajralib chiqadi. Birinchi tRNK molekulasi ribosomadan ajralib, sitoplazmaga qaytadi va yangi aminoatsil adenilat tRNK ni bog'lay boshlaydi.

Sintezlangan polipeptidlarda qancha ko'p aminokislotalar bo'lsa, yuqorida tavsiflangan jarayonlar shunchalik ko'p takrorlanadi va sintez qilingan oqsil zanjiri uzaytiriladi. Oqsilning polipeptid zanjirining elongatsiyasi deyiladi.

Shunday qilib, ribosoma mRNK dagi oqsil haqidagi ma'lumotni oqsil sintezini tugatuvchi kodonga yetguncha "o'qiydi". Bunday kodonlarning vazifasini UAA, UAG va UGA tripletlari bajaradi. Bu tripletlar aminokislotalarni kodlamaydi va terminatorlar deb ataladigan oqsil polipeptid zanjirining sintezi tugallanganligini bildiradi.

Shunday qilib, oqsil biosintezi jarayonining barcha ketma-ket bosqichlari sxematik tarzda 4.3-rasmda ko'rsatilgan. Oqsil sintezining yuqorida tavsiflangan birinchi bosqichi tugaydi va ikkinchi bosqich boshlanadi.

2. *Ikkilamchi, uchlamchi va to'rtlamchi oqsil strukturalarining shakllanishi.* Oqsil yig'ilishi polipeptid zanjirining o'z-o'zidan o'ziga xos tabiiy fazoviy tuzilishga (uchlamchi tuzilish) aylanishi jarayonidir. Shaperon oqsillari oqsillarni yig'ilishida ishtirok etadi. Ko'pgina yangi sintezlangan oqsillar shaperonlar bo'lmaganda ham yig'ila oladi.

Shaperonlar oqsillar sinfining vakili bo'lib, ularning asosiy vazifasi shikastlangan oqsillarning uchinchi darajali tuzilishini tiklash, shuningdek, oqsil komplekslarini shakllantirish va ajratishdir. Oqsilning yig'ilishi endoplazmatik retikulumda sodir bo'ladi. U yig'ilish uchun zarur bo'lgan shaperonlar va fermentlarni o'z ichiga oladi.

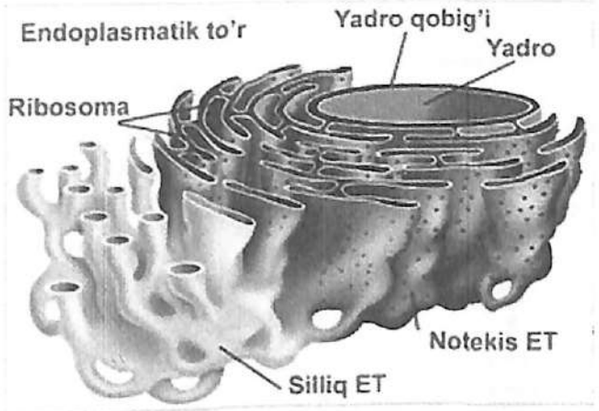
Bundan tashqari, u oqsillarning yig'ilishi paytida disulfid birikmalarining shakllanishiga yordam beradigan noyob oksidlovchi potensialga ega.

Endoplazmatik retikulumdan to'g'ri yig'ilgan oqsillar belgilangan joyga yuboriladi. Yig'ilishlari buzilgan oqsillar endolazmatik retikulumda parchalanadi. Oqsilning birlamchi strukturasi polipeptid zanjiri bo'lib, yuqorida bayon qilingan oqsil biosintezining birinchi bosqichida translyatsiya natijasida hosil bo'ladi. Oqsilning ikkilamchi tuzilishi polipeptid zanjirlarining mahalliy hududlarini spiral segmentlarga joylashtirishdir.

Agar spiral o'ng tomondan boshlansa, α (alfa) spiral polipeptid zanjiri deb ataladi. Agar spiral o'rash chap tomonda bo'lsa, u β (beta) strukturaviy spiral deb ataladi. Bu darajada oqsilning tuzilishi bir xil darajada bo'ladi.

Ma'lumki, oqsillar bir va ko'pincha bir nechta polipeptid zanjirlaridan iborat.

Agar oqsil bitta polipeptid zanjiridan iborat bo'lsa, oqsil sintezi ikkilamchi strukturaning hosil bo'lishi bilan tugaydi va oqsil o'z vazifasini bajarishga tayyor. Bitta ikkilamchi tuzilishga ega bo'lgan mioglobin oqsilining bir nechta bir xil polipeptid zanjirlari ketma-ket bog'lanib, ko'p qatlamli sharni hosil qiladi. Oqsil tuzilishining bu darajasi oqsilning uchinchi tuzilishi deb ataladi.



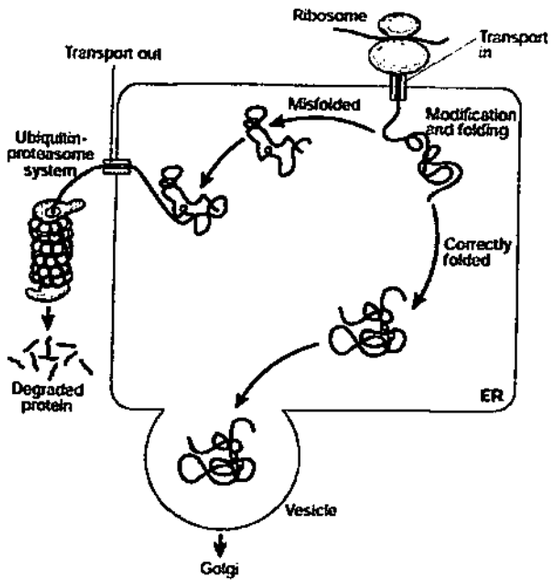
87-rasm. Endoplazmatik reticulum tuzilishi.

To'rtlamchi oqsil tuzilishi ikki yoki undan ortiq uchinchi darajali tuzilishga ega bo'lgan polipeptid zanjirlaridan tashkil topgan oqsillarda uchraydi. Masalan, gemoglobin oqsili to'rt xil uchinchi darajali tuzilishga ega bo'lgan polipeptid zanjiridan iborat. Ulardan ikkitasi α-alfa va ikkitasi β-beta polipeptid zanjirlari. Ularning har biri tuzilishi jihatidan mioglobinga o'xshaydi. Ular bir-biriga ko'p qatlamlarda bog'lanib, sferik to'rtlamchi oqsil tuzilishini hosil qiladi.

Shunday qilib, oqsil to'rtlamchi tuzilish darajasiga ega bo'lgan to'rtta sharsimon qurilma: ikkita alfa (α1,α2) va ikkita beta (β1,β2) gemoglobin oqsilining to'rtlamchi tuzilishini hosil qilish uchun birlashadi. Bunday holda, gemoglobin oqsili o'z vazifasini bajarishga tayyor hisoblanadi.

Oqsillarning parchalanishi. Oqsil foldingi polipeptid zanjirining o'z-o'zidan o'ziga xos tabiiy fazoviy tuzilishga (uchlamchi tuzilish) aylanishi jarayonidir. Oqsil foldingi endoplazmatik retikulumda sodir bo'ladi. U folding uchun zarur bo'lgan shaperonlar va fermentlarni o'z ichiga oladi. Bundan tashqari, u oqsilni konvertatsiya qilish jarayonida disulfid birikmalarining shakllanishiga yordam beradigan noyob oksidlovchi potensialga ega.

Endoplazmatik retikulumdan to'g'ri yig'ilgan oqsillar belgilangan joyga yuboriladi (87-rasm).



88-rasm. Noto'g'ri yig'ilgan oqsillarni parchalanishi.

Oqsil foldingi jarayonida shaperon oqsillari ishtirok etadi. Ko'pgina yangi sintezlangan oqsillar chaperonlar bo'lmaganda yig'ila oladi. shaperonlar oqsillar sinfidir, ularning asosiy vazifasi shikastlangan oqsillarning uchinchi darajali tuzilishini tiklash, shuningdek, oqsil komplekslarini shakllantirish va ajratishdir. Issiqlik shoki oqsillari – Hsp (heat shock protein). Issiqlik oqsilning foldingiga kuchli ta'sir qiladi va ba'zi shaperonlar oqsil foldingi natijasida yetkazilgan zararni tiklashda ishtirok etadilar. Boshqa shaperonlar ribosomadan chiqarilganda yangi hosil bo'lgan oqsillarni foldingida ishtirok etadilar.

Aminokislotalar ketma-ketligi va qatlamlari buzilgan oqsillar endoplazmatik retikulumda parchalanadi. Endoplazmatik retikulum oqsillarning sifatini nazorat qiladi. Agar oqsillar noto'g'ri saqlangan bo'lsa, ular ubiquitin-proteasoma tizimi tomonidan parchalanadi (88-rasm).

Savollar:

1. RNK sintezi (transkripsiya). RNK polimeraza ni tushuntiring.
2. Oqsil sintezi, ribosoma bo'yicha ma'lumot bering.
3. Protein sintezining bosqichlari tushuntiring.
4. Oqsillarning parchalanishini yoriting.

TEST savollari:

1. 1941-yili «Bitta gen - bitta ferment» qoidasiga ta'rif bergan olimlarni aniqlang.
A) J. Bidl va E. Teytum
B) F.Jakob va J.Mono
C) J.Uotson va F.Krik
D) G.Mendel va J.Mono

2. RNK molekulalari orasidagi qaysi biri eng kichik o'lchamli hisoblanadi?
A) tRNK
B) mRNK
C) rRNK
D) miRNK

3. Eukariot hujayra xromosomasi tarkibiga nimalar kiradi?
A) DNK va giston oqsillari
B) RNK va giston oqsillari
C) DNK va aminokislotalar
D) aminokislotalar va giston oqsillari

4. Quyida berilgan oqsillardan qaysi biri gistonlar hisoblanadi?
A) HMG-1, HMG-2, HMG-14; HMG-17
B) H2A, H2B, HMG-1, HMG-2.
C) H3, H4, HMG-1, HMG-2.?
D) H2A, H2B, H3, H4

5. Replikatsiyada ham, reparatsiyada ham DNK sintezi uchun javob beradigan ferment bu .....
A) restriktaza
B) DNK – polimeraza
C) Endonukleaza
D) ligaza

6. Eukariot genining kodlanuvchi qismi bu - ...
A) speyser
B) ekzon
C) intron
D) replikon

7. Xromatin tarkibiy qismlari ?
A) RNK + oqsil
B) DNK + ATF
C) DNK + RNK
D) DNK + oqsil

8. "Inson genomi" loyihasi qaysi yillarda amalga oshirilgan?
A) 1980-1990 yillarda
B) 1989-2000 yillarda
C) 2000-2007 yillarda

D) 1995-2001 yillarda

9. Genom ta'rifi qaysi javobda to'g'ri keltirilgan?
A) Genom – bu hujayradagi RNK lar to'plamidir.
B) Genom – bu hujayradagi lipidlar to'plamidir.
C) Genom – bu hujayradagi DNK lar to'plamidir.
D) Genom – bu hujayradagi uglevodlar to'plamidir.

10. Inson genomi nechta nukleotid juftligidan tashkil topgan?
A) 3055000000
B) 2850000000
C) 1055000000
D) 5200000000

11. "Gen" atamasini birinchi bo'lib fanga kiritgan olimning ko'rsating.
A) Yotson
B) Krik
C) Iogansen
D) McClinton

12. Genning ta'rifi qaysi javobda to'g'ri keltirilgan?
A) Gen – oqsil va RNK molekulalarini kodlashtiruvchi DNK molekulasining bir qismidir.
B) Gen – lipid va RNK molekulalarini kodlashtiruvchi DNK molekulasining bir qismidir.
C) Gen – RNK va uglevod molekulalarini kodlashtiruvchi DNK molekulasining bir qismidir.
D) Gen – oqsil va lipid molekulalarini kodlashtiruvchi DNK molekulasining bir qismidir.

13. Inson genomining necha foizi ekzonlardan iborat?
A) 1,5%
B) 10%
C) 25%
D) 25%

14. Inson genomidagi genlar soni....
A) 40000
B) 30000
C) 25000
D) 15000

15. Inson genomidagi eng ko'p oqsil genlari qaysilar?
A) Struktura oqsillari
B) Tsitoskelet oqsillari
C) Retseptorlar
D) Transkriptsiya omillari

16. Translyatsiya qanday jarayon?
A) mRNK molekulasi asosida oqsil sintezi

B) DNK molekulasi asosida oqsil sintezi
C) DNK mmolekulasidan RNK molekulasiga ma'lumotni ko'chirish
D) DNK mmolekulasidan RNK molekulasiga ma'lumotni ko'chirish

17. Transkripsiya nima?
A) DNK informa tsiyasini mRNK tiliga otishi
B) aminokislotalarni tRNK ga qo'shilishi
C) rRNK ning sintezi
D) oqsilning sintezi

18. Sentromera xromosamaning qaysi qismida joylashgan?
A) Xromosomaning uchlarida
B) Xromosomaning markaziy qismida
C) Xromosomaning qisqa qo'llarida
D) Xromosomaning uzun qo'llarida

19. Xromosamaning telomere qismining vazifasi?
A) Transkripsiya va translyatsiya jarayonlarida
B) Oqsil sintezi va parchalanish jarayonlarida
C) Apoptozis va autofegiya jarayonlarida
D) Xromosomaning butunligini saqlaydi va qarish jarayonida ishtirok etadi.

20. Ikki o'lchamli elektroforezda qaysi usullardan foydalaniladi ?
A) sentrifugalash va poliakrilamid elektroforez
B) sentrifugalash va microchip analizi
C) polimeraza zanjir reaksiyasi va agaroza gel-elektroforezi
D) izoelektrik fokusirlash va poliakrilamid gel elektroforezi

VII BOB. GENOMIKA YO'NALISHLARI

1-§. Strukturaviy genomika

Genlarni aniqlash va ularning funksiyalarini o'rganish usullari. Strukturaviy genomika (SG) strukturaviy biologiyaning nisbatan yangi bo'limi bo'lib, genomdagi oqsil strukturalarini o'rganishni o'z ichiga oladi.

Oqsillarning molekulyar tuzilishini o'rganish genomik tahlil ma'lumotlariga, ya'ni DNK (genotip), messenjer RNK (RNK; transkriptom) dagi hujayra, to'qima yoki organizmning barcha genlarini yoki oqsil (proteom) darajasi o'rganishga asoslanadi.

Darhaqiqat, strukturaviy genomika ma'lum bir maqsadli to'plamdagi barcha oqsillarning tuzilishini tavsiflash uchun ishlatiladi, masalan, oxir-oqibat tuzilmalar yoki modellarning kombinatsiyasi, barcha oqsil oilalari uchun eksperimental, bioinformatika va modellashtirish yondashuvlarida (5.1-rasm).

Shunday qilib, rentgen nurlari diffraksiya tahlili va yadro magnit-rezonans (YAMR) usullaridan foydalangan holda, genomlarni tartiblash markazlari an'anaviy usullar bilan bir qatorda, o'nlab yuzlab, minglab tuzilmalar, lekin alohida emas, oqsillarning tuzilishini aniqlashning samarali (HT) usullarini ishlab chiqish zarurati yuqoridir. Struktruraviy genomika loyihasining boshida bitta maqsad uchun yagona ma'lumot odatda "gipotetik oqsillar" deb ataladigan potensial kodlash mintaqalarining genomik ketma-ketligi (potensial o'qish ramkalari) edi.

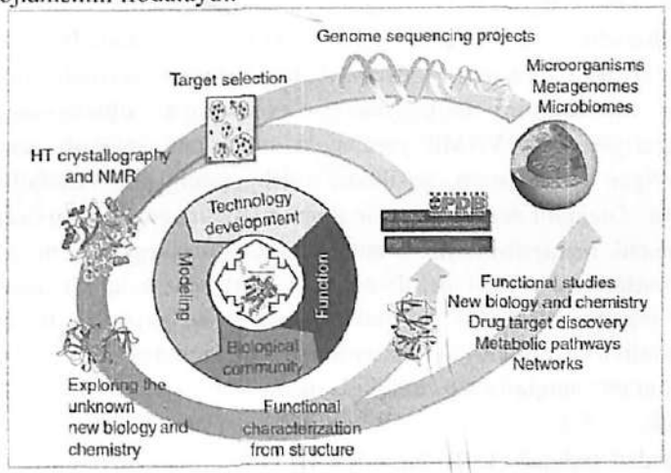
Shunday qilib, struktruaviy genomika odatda gen mahsulotlarining uch o'lchovli (3D) tuzilmalarini o'rganish uchun kashfiyotga asoslangan yondashuv bo'lib, bu erda, ular maqsadli oqsilning haqiqiy funksiyasi va boshqalar haqida ma'lumotga ega bo'lmasligi mumkin. Oqsil strukturasini birlamchi ketma-ketlikdan bashorat qilish mumkin.

Strukturaviy genomikaning umumiy maqsadi oqsilni tavsiflash uchun strukturaviy o'xshashlik asosida endogen ligandlardan har qanday ma'lumotni o'z ichiga olgan funksiyani ajratib olish va shu bilan uning hujayradagi o'ziga xos funksiyasi haqida tasdiqlangan farazlarni taklif qilishdir. Amalda "struktura genomikasi" atamasi ko'pincha HT ning strukturaviy biologiyasiga murojaat qilish uchun ishlatiladi (89-rasm).

Bundan tashqari, ba'zilar strukturaviy genomika atamasi noto'g'ri va ko'p hollarda to'g'ri atama strukturaviy proteomika, ya'ni proteomik miqyosda oqsil tuzilmalarini o'rganish; ammo, ko'pgina loyihalar aniq bir organizm yoki organellani to'liq tizimli qamrab olish, organizmning markaziy metabolik

yo'lini tizimli qayta qurish va oqsil dunyosini tizimli qamrab olish kabi haqiqiy strukturaviy genomika tushunchalarini o'rganmoqda.

Gen ekspressiyasi. Real vaqtdagi PZR. Transkriptomika. Strukturaviy genomikaning o'zi bu asrning boshida mutlaqo yangi fan sifatida paydo bo'ldi. Shunday qilib, bu 21-asr fani bo'lib, strukturaviy biologiyaning tabiiy rivojlanishini ifodalaydi.



89-rasm. Strukturaviy genomika. Milliy Sog'liqni Saqlash Institutlarining (NIH) oqsil tuzilishi tashabbusi tarkibiy genomika bilan ishlash uchun tadqiqot va resurs markazlari tarmog'ini birlashtirdi va uning asosiy maqsadi oqsillar dunyosining o'rganilmagan hududlarini muntazam ravishda qamrab olish, oqsillar ketma-ketligini tez kengaytirishdir. Oqsillar ketma-ketligi va tuzilishi o'rtasidagi munosabatlarni yaxshiroq tushunishga erishish, ularning ko'pchiligining gen ketma-ketligi haqida ma'lumot beruvchi oqsil tuzilishi tashabbusining (PSI) asosiy maqsadiga erishishda muhim muammo hisoblanadi. (Elsliger MA, Deacon AM, Godzik A, et al. 2010).

Bioinformatika va strukturaviy biologiya va umuman biotibbiyot fanlari landshafti so'nggi o'n yil ichida butun dunyo bo'ylab HT genomlari ketma-ketligining paydo bo'lishi, jumladan Inson genomi loyihasi tufayli tez va keskin o'zgardi.

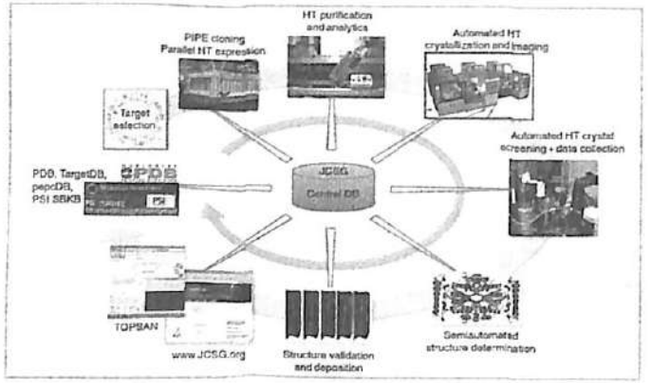
To'liq genom ketma-ketliklarining tarqalishi biologlarga hujayralar va organizmlarning funksional xatti-harakatlarini aniqlash uchun konseptual asoslar va eksperimental usullarni ishlab chiqishga imkon berdi.

Ayrim genlar yoki oqsillarni tahlil qilish texnikasi ishlab chiqilgan va kengaytirilgan, bir vaqtning o'zida bir nechta gen yoki oqsillarni, masalan, bir-biriga bog'langan oqsil guruhlarini tahlil qilish uchun vositalar ishlab chiqilgan. Ammo genom loyihasidan olingan genlar ketma-ketligi haqidagi bilim hujayra

ichidagi gen mahsulotlarining o'ziga xos funksiyasi, ya'ni ushbu genlar tomonidan kodlangan oqsillarning roli bilan bevosita bog'liq emas. Ushbu oqsillarning 3D arxitekturasini yoki atom tuzilishini bilish ularning funksiyasini tushunishda asosiy qadamdir. Ushbu asrning boshlarida texnologik taraqqiyot hal qilinishi mumkin bo'lgan biologik muammolarning soni va murakkabligini oshirdi va ularni kengroq auditoriyaga qo'llashni kengaytirdi.

Escherichia coli geterologik ekspressiya tizimlari va affin xromatografiyasi yordamida oqsillarni tozalashning sezilarli yaxshilanishi natijasida molekulyar biologiyadagi evolyutsiya olimlarning rentgen kristallografiyasi yoki YAMR yordamida strukturani aniqlash uchun odatda zarur bo'lgan milligramm oqsillarni olish qobiliyatini sezilarli darajada kengaytirdi. Qiziqarli maqsadda og'ir atomlarning integratsiyasini osonlashtirish uchun genetik manipulyatsiya va muhandislik bilan birgalikda bu o'zgarishlar rentgen nurlari va YAMR orqali ularning tuzilishini aniqlash uchun mavjud bo'lgan oqsillar doirasini sezilarli darajada kengaytirdi. Rentgen nurli kristallografiya va YAMR dagi asosiy texnologik yutuqlar ma'lumotlarni yig'ish va strukturani aniqlashning aniqligi, tezligi va sifatini sezilarli darajada yaxshiladi.

Bundan tashqari, kristallografiya va bioinformatika dasturiy paketlarini uzluksiz ishlab chiqish va takomillashtirish kabi quruq laboratoriyadagi yutuqlar strukturani aniqlash tezligi, ishonchliligi va sifatini yanada oshirdi.



90-rasm. Uch o'lchovli tuzilmalarni tezkor aniqlash uchun tizimli genomik "naycha". JCSG ning keng ko'lamli ishlab chiqarish markazi an'anaviy va tijorat uskunalarini yuqori parallel tizimli biologik NT trubkasiga birlashtiradi. (500 dan ortiq parametrlar, jumladan, 30 dan ortiq bosqichlar uchun ma'lumotlar JCSG markazlashtirilgan monitoring ma'lumotlar bazasida eksperimental "quvur" kabi saqlanadi. Elsliger MA, Deacon AM, Godzik A, et al. (2010).

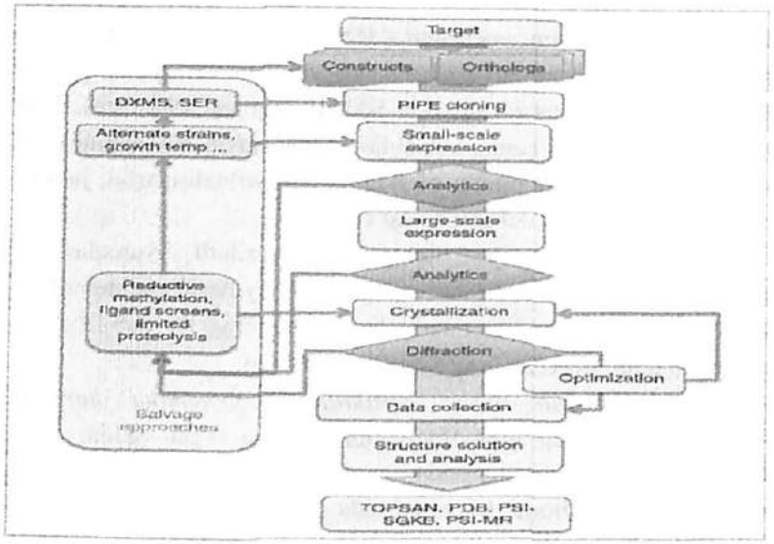
Shunday qilib, strukturaviy genomika biologik molekulalarning uch o'lchovli tuzilmalarini ochishni tezlashtirish uchun HT usullari va avtomatlashtirish texnologiyalarini ishlab chiqqan va ishlatadigan strukturaviy biologiyaning bir tarmog'i sifatida ishlab chiqilgan (90-rasm). Bunday sa'y-harakatlarsiz genomni ketma-ket qidirishning ajoyib natijalarini olish mumkin emas edi, bu esa tadqiqotning mutlaqo yangi yo'nalishlarini, jumladan, odam genomining o'zini ham ochgan bo'lar edi.

Biroq, strukturaviy biologiyada sezilarli yutuqlarga erishildi, strukturaning ochilish tezligi inson genomi loyihasining muvaffaqiyati bilan bog'liq bo'ldi, yangi oqsil ketma-ketligi butun dunyo bo'ylab DNK ning ketma-ket harakati bilan shakllangan va davom ettirilgan.

Dunyo bo'ylab asosiy strukturaviy genomika harakatlari. HT sekvenslashning ulkan muvaffaqiyatini hisobga olgan holda, HT oqsilining tuzilishini aniqlashning maqsadga muvofiqligini o'rganish uchun akademik, davlat sektori va tijorat korxonalarida yirik xalqaro tashabbuslar yaratildi. Tajribali loyihalar 1997-yilda Yaponiya va AQSH da, keyin 1998-yilda Germaniya va Kanadada boshlangan. Ularni 2000-yilda Milliy Umumiy Tibbiyot Fanlari Institutining (NIGMS) Protein tuzilishi tashabbusi (PSI) va 2001-yilda Yaponiyada RIKEN Strukturaviy Genomika/Proteomika Tashabbusi (RSGI) kuzatib bordi. Shunga o'xshash, kichikroq bo'lsa-da, so'nggi yillarda Kanada, Evropa va Isroilda tashabbuslar amalga oshirildi. Dastlabki bosqichda bu tashabbuslar asosan strukturaviy genomika texnologiyasi va fanini rivojlantirishga qaratilgan edi.

Bu davrda strukturaviy genomikaning tijoriy hayotiyligini o'rganish uchun bir qator biotexnologik kompaniyalar ham yaratildi, biroq ko'p hollarda bu korxonalar o'zlarini mustaqil biznes modellari sifatida isbotlay olmadilar; ularning ba'zilari yirik farmatsevtika kompaniyalari tomonidan muvaffaqiyatli qabul qilingan.

Strukturaviy genomika bo'yicha birinchi xalqaro uchrashuv 2000-yilda Buyuk Britaniyaning Hinston shahrida bo'lib o'tdi. Strukturaviy genomika bo'yicha xalqaro ishchi guruhi 2001-yilda tuzilgan va o'zining birinchi hisobotlari va tavsiyalarini Virjiniya shtatining Uorrenton shahrida (Airlie House majlisi, 4-6 aprel) yig'ilishdan so'ng e'lon qilgan. 2001).



91-rasm. HT tizimli Genomika ishlab chiqarishning "naychasi" ga misoldir. JCSG geni-bu tuzilgan HT "quvur liniyasi" ning asosiy bosqichlarini, teskari aloqa maqsadlari va chiqish yo'llarini aniqlaydigan HT quvuri. Elsliger MA, Deacon AM, Godzik A, et al. Deacon AM, Godzik A, va boshq. (2010).

Ushbu hisobotlar strukturaviy genomika ma'lumotlarini to'plash, arxivlash, tuzatish va ommaga oshkor qilishni o'z ichiga oladi. Tegishli ma'lumotlar, tuzilmaning sifatini baholash va ta'minlash mezonlari, strukturaviy genomika maqsadlarini monitoring qilish va ro'yxatga olish siyosatini belgilab beradi.

Strukturaviy genomika markazlari maqsad tanlashdan strukturani aniqlashgacha bo'lgan barcha bosqichlarda yuqori darajadagi tajriba va nou-xau to'pladilar va ular ko'plab tizimlar va oqsillarning turli sinflariga qo'llanilishi mumkin bo'lgan "naychalar" ni muvaffaqiyatli ishlab chiqdilar (91-rasm).

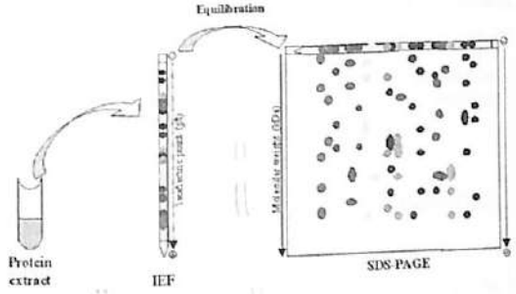
"Quvurlar" ni asl gen-konstruksiyaga yig'ish ancha murakkab edi, lekin texnologiya, avtomatlashtirish va metodologiya sohasidagi katta yutuqlar va tajribalar eksperimental bosqichlarda amalga oshirildi va bu dastlabki harakatlardan olingan saboqlar samarali HT naychalarini yig'ish imkonini berdi.

Proteomikaning usullari. 2D electrophores, Mass-spektrometriya. ***2D electrophores.*** Ikki o'lchovli gel elektroforezi (2-DE) proteomika ishi uchun kuchli vosita hisoblanadi. U biologik namunalardan murakkab oqsil aralashmalarini ajratish va fraktsiyalash uchun ishlatiladi.

2- DE oqsillarni ikki xil bosqichga qarab ajratadi: birinchisi deyiladi izoelektrik fokuslash (IEF) bu oqsillarni izoelektrik nuqtalarga (pI) qarab ajratadi; ikkinchi bosqich SDS-poliakrilamid gel elektroforezi (SDS-sahifa)

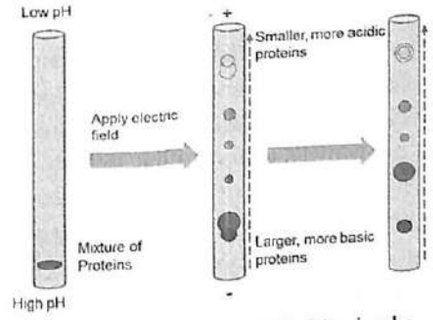
molekulyar og'irliklarga asoslangan oqsillarni ajratib turadi (nisbiy molekulyar og'irlik, Mr). Shunday qilib, minglab oqsillarni ajratish mumkin va IEF va molekulyar og'irliklar haqida ma'lumot olish mumkin. Muvaffaqiyatli 2-DE tahlil qilish uchun bir necha bosqichlar bor (92-rasm).

Namuna tayyorlash. Namuna tayyorlash haqida gapirganda, mahalliy namunalarni IEF birinchi o'lchamiga mos keladigan fizik-kimyoviy holatga o'tkazish va tarkibiy oqsillarning mahalliy zaryadini va Mr ni ushlab turish kerak. Yaxshi natijalarga erishish uchun tegishli namunalarni tayyorlash zarur. Namuna tayyorlash oqsillarning turlari va kelib chiqishi farqi tufayli har xil. Ideal holda, jarayon namunadagi oqsillarning to'liq eruvchanligi, bo'linishi, denaturatsiyasi va kamayishiga olib keladi.



92-rasm. Ikki o'lchamli gel-electrophorez.

Birinchi o'lcham: izoelektrik fokuslash (IEF). Yuqorida aytib o'tganimizdek, birinchi o'lchov oqsillarni pI ga qarab ajratib turadi.



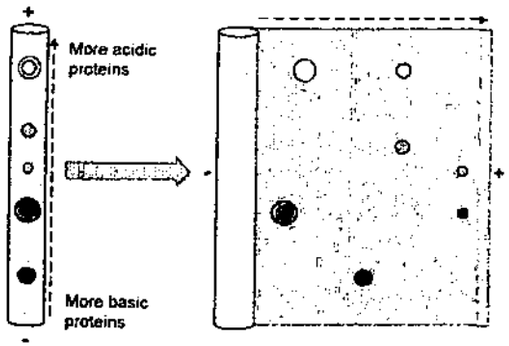
93-rasm. Izoelektrik fokusirovka.

Oqsillar amfoter molekulalar va atrofning pH qiymatiga qarab ular olib boradigan ijobiy, salbiy yoki nol zaryaddir. Izoelektrik nuqta (pI) oqsilning sof zaryadi nolga teng bo'lgan eritmaning pH qiymati sifatida aniqlanadi (93-rasm).

Musbat aniq zaryadga ega bo'lgan oqsil katod tomon siljiydi va pI ga etguncha kamroq musbat zaryadlanadi. Manfiy aniq zaryadga ega bo'lgan oqsil anod tomon siljiydi va u pI ga yetguncha kamroq manfiy zaryadlanadi.

Aniq bo'lishi uchun pH gradiyenti gelining asosiy uchiga oqsil aralashmasi yuklanadi. Elektr maydonini qo'llaganingizdan so'ng, oqsillar zaryadlarga qarab ajratiladi va PL qiymati atrofdagi pH ga teng bo'lgan joylarga qaratiladi. kattaroq oqsillar jel orqali sekinroq harakatlanadi, ammo yetarli vaqt bilan teng zaryadli kichik oqsillarni egallaydi.

Ikkinchi o'lchov: SDS-gel elektrophorez.



94-rasm. SDS-gel elektroporez.

Birinchi o'lchovdan so'ng, ikkinchi o'lchovni ajratish plita gelidagi tekis yoki vertikal tizimlarda amalga oshirilishi mumkin. Ikkinchi o'lcham ko'pincha SDS-PAGE (SDS-poliakrilamid geli elektroforez) tomonidan amalga oshiriladi, bu polipeptidlarning molekulyar og'irliklari (Mr) bo'yicha ajratish uchun elektroforetik usuldir. Bu usul ko'pincha to'rt bosqichni o'z ichiga oladi, jumladan, geliyni tayyorlash, SDS buferidagi immobillangan pH gradiyenti (IPG) chiziqlarini muvozanatlash, SDS geliyga muvozanatlashgan IPG chizig'ini joylashtirish va nihoyat elektroforez bilan ishlash.

SDS oqsillarni denaturatsiya qilishi va doimiy molyar nisbatda orqa miya bilan bog'lanishi mumkin. Disulfid bog'larini uzishi mumkin bo'lgan DTT singari SDS va qaytaruvchi vositani qo'llashda oqsillar polipeptid zanjiri uzunligiga mutanosib manfiy zaryadli chiziqli zanjirlarga aylanadi. Poliakrilamid oqsillarni ajratish uchun mos bo'lgan to'rga o'xshash matritsani

hosil qiladi. Oqsillar SDS-PAGE bilan ajratilgan bo'lsa, kichik oqsillar kam qarshilik beri tezroq ko'chib yuradi (94-rasm).

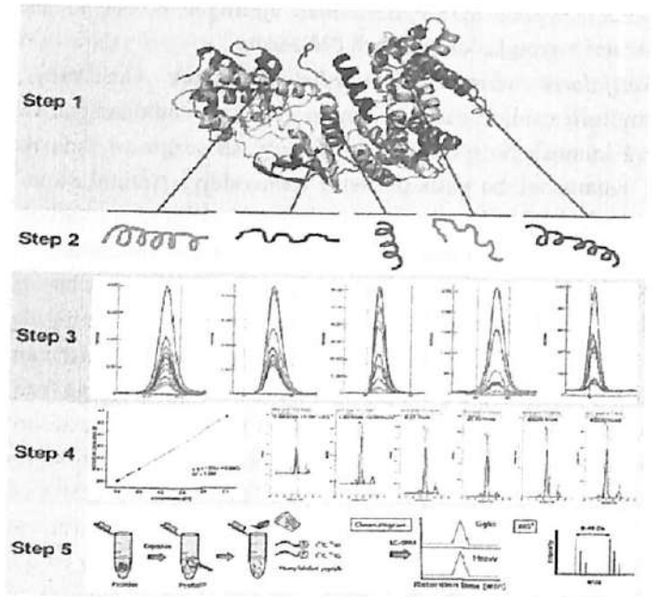
Natijalarni vizualizatsiya qilish: bo'yash. Oqsillarni vizualizatsiya qilishning turli usullari mavjud, ammo eng ko'p ishlatiladigan Coomassie ko'k bo'g'i va kumush bo'g'i. Kumushni bo'yash sezgir va radioaktiv bo'lmagan usuldir. Kumushni bo'yash printsipi juda oddiy. Aminokislota yon zanjirlari kumush ionlari bilan bog'lanib, oqsillarning sulfhidril va karboksil guruhlarini birlamchi, so'ngra erkin metall kumushga kamayishi mumkin.

Natijada, oqsil bantlari kamayish sodir bo'lgan dog'lar sifatida tasavvur qilinadi. Kumushni bo'yash sezgirligi (juda past ng oralig'ida) tufayli past protein darajalariga mos keladi. Coomassie Blue bo'yash nisbatan oddiy usul va kumush bo'yash ko'proq miqdoriy hisoblanadi. 0,2 µg ga yaqin oqsilni o'z ichiga olgan oqsil bantlarini aniqlash mos keladi. Coomassie bo'yog'i oqsillar bilan bog'lanib, Van der Vaals o'zaro ta'sirlari orqali oqsil-bo'yoq kompleksini hosil qiladi. Coomassie bo'yoqlarining ikki turi mavjud, R250 va G-250.

Oqsilning keyingi tahlili. Bir necha ming dog'li yirik tadqiqotlarda bir nechta yangi dog'lar paydo bo'lishini yoki bitta dog'larning yo'q bo'lib ketishini aniqlash uchun deyarli hech qanday imkoniyat yo'q. Bundan tashqari, qo'lda taqqoslash orqali ikkita gelni baholash ham mumkin emas. Shuning uchun tasvirlarni yig'ish apparati va tasvirni baholash dasturlari orqali farqlarni aniqlash va gellardan ma'lumot olish kerak. Ba'zi 2D gel tahlil dasturi mavjud, bunday Melanie sifatida, PDQuest, Progenesis, REDFIN etc. va gellardan mass-spektrometriya yordamida identifikatsiya qilish va boshqa dasturlar uchun foydalanish mumkin.

Mass-spektrometriya. Mass-spektrometriya (MS) texnologiyasi, xu susan tandem mass ektrometriyasi (MS/MS) uchun ishlatilgan ma'lumotlarga bog'liq kvisitsiya (DDA) proteomikada kashfiyot dvigateli sifatida.

Mazkur texnologiya biologik materiallar yuzlab oqsillarni bir vaqtning o'zida sekvenslash imkonini beradi, qaysi jami organizmlar bir qator uchun yaqin-to'liq proteom qamrovi ma'lumotlar bazalari bioinformatika omborlaridan saqlangan boy ma'lumot hosil olib keldi.



95-rasm. Maqsadli proteomikada SRM tahlilining miqdoriy rivojlanishi haqida umumiy ma'lumot: 1 - qadam: maqsadli oqsil barcha tegishli proteoformlar (ya'ni izoformlar, SNPs yoki PTMs), shu jumladan noyob identifikator-qo'shilish raqami (ya'ni UniProtKB, neXtprot, Ensembl) yordamida izohlanadi. 2-qadam: Proteotipik peptidlar mass-spektrometriya yordamida biologik o'ziga xoslik va aniqlanish asosida tanlanadi. 3-qadam: SRM o'tish noyob berilgan fon Proteom muayyan peptid aniqlash uchun tanlangan. 4-qadam: SRM tahlilining miqdoriy o'lchovlari aniqlanadi. 5-qadam: biologik yoki klinik namunalarga miqdoriy SRM tahlilini joylashtirish.

Biroq, oqsil tarkibiga oid keng qamrovli sifatli ma'lumotlar gipotezaga asoslangan fanda qo'llanilishini yo'qotdi. Boshqa tomondan, oldindan belgilangan oqsillarni kuzatish uchun ishonchli miqdoriy tahlillar asosiy biologik va tibbiy tadqiqotlarda juda muhimdir (95-rasm). Ular takrorlanadigan, sezgir va selektiv usulni talab qiladi, bu esa keng konsentratsiyalarda chiziqli javobni ta'minlaydi. Biologiya va tibbiyotda miqdoriy MS texnikasini amalga oshirishni yanada tezlashtirish uchun uchta asosiy yo'nalish mavjud:

1) asbobsozlikdagi yutuqlarni boshqarish, 2) namunalarni fraktsiyalash/immunoaffinitni tozalash protokollarini kengroq integratsiyasini ta'minlash va 3) ishlab chiqish avtomatlashtirilgan dasturiy ta'minot vositalari.

Strukturaviy genomikaning ta'siri. Strukturaviy genomika strukturaviy biologiyaga yangi istiqbollar va yo'nalishlarni qo'shdi, genom bo'yicha

savollarga javob berdi va shu tariqa to'satdan e'tiborni biologik molekulalarni o'rganishdan chalg'itdi. Ushbu yondashuv tez kengayib borayotgan oqsil ketma-ketligi dunyosini tizimli ravishda butun organellalar, organizmlar va inson mikrobiomasi kabi o'ziga xos bo'shliqlarni qamrab olgan holda kengroq o'rganishga imkon berdi. Ko'pgina fan sohalari nafaqat bu sa'y-harakatlardan, balki ishlab chiqilgan uslub va texnologiyalardan ham foyda ko'rdi. Strukturaviy genomika keng ko'lamli yirik tadqiqot dasturlarini tezlashtirdi va biotibbiyot fanlari uchun yangi g'oyalarni taqdim etdi.

Ba'zilar bu evolyutsiya strukturaviy genomikasiz sodir bo'lardi, deb ta'kidlashi mumkin, ammo bu HT tashabbuslari sanoatga sezilarli ta'sir ko'rsatdi va bir vaqtning o'zida ko'plab qadamlarni optimallashtirishi mumkin. Maqsadli tanlashdan oqsil ishlab chiqarish, strukturani aniqlash va tasdiqlashgacha bo'lgan murakkab jarayon katta yo'naltirilgan guruhlarni yaratish orqali rivojlanishga hissa qo'shganini hech kim inkor eta olmaydi. Bugungi kunda ko'plab texnika va texnologiyalar yirik markazlardan alohida tadqiqot laboratoriyalariga o'tkazildi.

Ushbu tashabbuslarning ko'pincha e'tibordan chetda qoladigan "qo'shimcha mahsuloti" – bu tizimli yo'l bo'ylab ishlab chiqariladigan va muvaffaqiyat va muvaffaqiyatsizliklar qayd etiladigan katta ma'lumotlar bazalarida saqlanadigan ma'lumotlarning boyligidir. Ushbu boy ma'lumotlar manbasi mavjud protokollar va metodologiyalarni optimallashtirish orqali "quvur" liniyasi samaradorligini oshirish jarayoniga qaytariladi. Ushbu ma'lumotlar to'plamining statistik tahlili maqsadli ratsional tanlash protokollarini, oqsillarni ishlab chiqarish va biofizik tavsiflashning optimal usullarini va kristall skriningni ishlab chiqishga olib keldi.

Kamaytirish yo'llari bilan nishonga olish qobiliyati, shuningdek, cheklangan va mahalliy proteazning bo'linishi, bir qator ichki kesishlar/o'chirishlar, sirt entropiyasini kamaytirish, reduktiv metillanish va ortologlar tomonidan barcha genom strategiyalaridan foydalanishni o'z ichiga olgan holda keng qamrovli sinovdan o'tkazildi.

Bundan tashqari, strukturani aniqlash jarayonining barcha bosqichlarini qamrab oluvchi kristallografik ma'lumotlarning katta ma'lumotlar bazalari strukturaviy genomika markazlari tomonidan yaratilgan va ko'plab taniqli kristallografik dasturiy ta'minot ishlab chiqaruvchilari tomonidan yangi usullar va algoritmlarni ishlab chiqish va sinab ko'rish uchun ishlab chiqilgan.

Membrana oqsillarining strukturaviy biologiyasi. Membrana oqsillarining tuzilishini aniqlash ham strukturaviy biologiyaning jadal

rivojlanayotgan sohasi bo'ldi. Asrning boshida, sanoatning boshlanishida strukturaviy genomika tashabbuslari va boshqa yirik loyihalar va konsorsiumlarning sa'y-harakatlari qisman ta'sir ko'rsatdi. Ushbu tadqiqotlar HT va strukturaviy genomikaning strukturaviy biologiyasini nafaqat eruvchan oqsillarga, balki integral membrana oqsillariga ham qo'llash mumkinligini ko'rsatdi. Oqsil ma'lumotlar bazasiga (PDB) joylashtirilgan membrana oqsillari soni qisman struktarviy genomika va NT ning tarkibiy biologiyasi doirasida ishlab chiqilgan texnologiya va metodologiya tufayli eksponent ravishda o'sishda davom etmoqda.

Strukturaviy genomikaning sa'y-harakatlari biologiya va biotibbiyot fanlaridagi murakkab muammolarni hal qilish uchun ishlatilishi mumkin bo'lgan samarali va yuqori samarali HT "naychalari" ga aylandi. Genom ketma-ketligi bo'yicha harakatlar hayot shakllari va asosiy hayotiy jarayonlarning boyligi va xilma-xilligini o'rganish uchun qiziqarli yangi imkoniyatlarni taklif qilishda davom etmoqda. HT tizimli biologiya texnologiyalari va platformalarida ko'plab strategiyalar mavjud bo'lib, ular oqsillar, individual organizmlar yoki hujayralar, tarmoqlar, yo'llar, moslashtirilgan dorilar, kengaytirilgan oqsillar va olamiga oid umumiy tadqiqotlardan tortib to moslashtirilgan tibbiyotgacha.

Savollar:

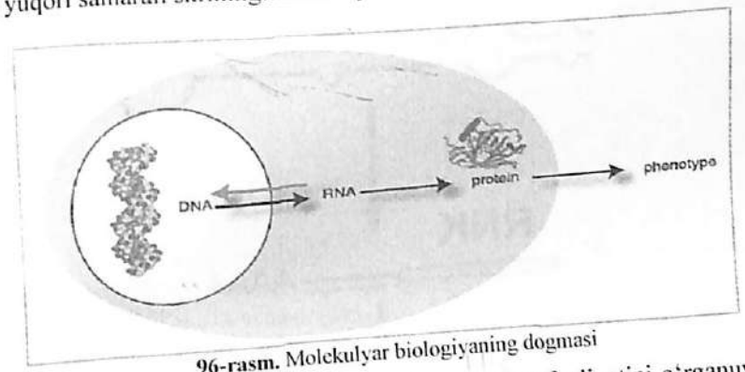
1. Genlarni aniqlash va ularning funksiyalarini o'rganish usullarini tushuntiring.
2. Gen ekspressiyasi haqida ma'lumot bering.
3. Real vaqtdagi PZR.Transkriptomika bo'yicha ma'lumot bering.
4. Proteomikaning usullari, 2D electrophores, Mass-spektrometriya bo'yicha tushunchangiz...

2-§. Funksional genomika

Kichik RNK lar va ularning ahamiyati. kDNK va EST belgilari. Genom – bu organizm o'z ichiga olgan DNK to'plamidir. Funksional genomika – bu DNK funksiyasini (jumladan, genlar va gen bo'lmagan elementlarni), shuningdek, butun genomda DNK tomonidan kodlangan nuklein kislotalar va oqsil mahsulotlarining funksiyasini o'rganadi. So'nggi yillarda tasvirlangan usullaming ba'zi misollarini ko'rib chiqsak, biz funksional genomika atamasining ma'nosini ko'rib chiqishimiz mumkin.

Funksional genomikani DNK (genom), RNK (transkriptom) yoki oqsilni (proteoma) to'liq yig'ish uchun qo'llash mumkin. Funksional genomikaga misol

sifatida rivojlanishning turli bosqichlarida yoki tananing turli qismlarida RNK transkriptlarining ekspressiyalanishini baholash mumkin. Funksional genomika an'anaviy biologik usullardan farqli o'laroq, bitta gen yoki oqsilni o'z ichiga olgan yuqori samarali skrininglardan foydalanishni o'z ichiga oladi (96-rasm).



96-rasm. Molekulyar biologiyaning dogmasi

Ayrim genlar guruhlari va individual genlarning faoliyatini o'rganuvchi funksional genetikadan farqli o'laroq, funksional genomika hujayra, to'qima yoki organizmdagi barcha genlarning funksiyasini tavsiflaydi va katta hajmdagi ma'lumotlardan foydalanadi. Uning jadal rivojlanishi NGS texnologiyalarining paydo bo'lishi (keyingi avlod sekvenslash usuli), mikrochiplar, xromatin va tegishli xromatin immunoprecipitatsiyasi, DNK ketma-ketligini aniqlash (ChIP-sek), DNK-oqsil o'zaro ta'sirini o'rganish va boshqalar bilan bog'liq.

To'liq genom va to'liq transkriptom ma'lumotlari, shuningdek, genlarning genetik va epigenetik regulyasiyasi va transkripsiya omillari va tartibga soluvchi oqsillarning DNK bilan o'zaro ta'siri haqida ma'lumotlardir. Funksional genomikaning rivojlanishi ko'plab biologik muammolarni hal qilishga, shuningdek, tibbiyot, qishloq xo'jaligi, sud ekspertizasi, farmakologiya, sanoat va boshqa ko'plab hayotiy sohalarda muvaffaqiyat va yangi texnologiyalarni joriy etishga yordam beradi.

Mikro RNK. MikroRNK lar (miRNK) hayvonlar va o'simliklarda joylashgan 22-nukleotidli kodlanmagan RNK molekulalaridir (97-rasm). 1990-yillarda kashf etilganidan beri ular gen ekspressiyasini tartibga solishdagi potensial funksional roli tufayli katta qiziqish uyg'otdi. Bu oilaning eng qadimgi vakillari Caenorhabditis elegans qurtlarida aniqlangan lin-4 va let-7 edi. Shuni ta'kidlash kerakki, klonlash strategiyasining pozitsiyasi

rivojlanayotgan sohasi bo'ldi. Asrning boshida, sanoatning boshlanishida strukturaviy genomika tashabbuslari va boshqa yirik loyihalar va konsorsiumlarning sa'y-harakatlari qisman ta'sir ko'rsatdi. Ushbu tadqiqotlar HT va strukturaviy genomikaning strukturaviy biologiyasini nafaqat eruvchan oqsillarga, balki integral membrana oqsillariga ham qo'llash mumkinligini ko'rsatdi. Oqsil ma'lumotlar bazasiga (PDB) joylashtirilgan membrana oqsillari soni qisman struktarviy genomika va NT ning tarkibiy biologiyasi doirasida ishlab chiqilgan texnologiya va metodologiya tufayli eksponent ravishda o'sishda davom etmoqda.

Strukturaviy genomikaning sa'y-harakatlari biologiya va biotibbiyot fanlaridagi murakkab muammolarni hal qilish uchun ishlatilishi mumkin bo'lgan samarali va yuqori samarali HT "naychalari" ga aylandi. Genom ketma-ketligi bo'yicha harakatlar hayot shakllari va asosiy hayotiy jarayonlarning boyligi va xilma-xilligini o'rganish uchun qiziqarli yangi imkoniyatlarni taklif qilishda davom etmoqda. HT tizimli biologiya texnologiyalari va platformalarida ko'plab strategiyalar mavjud bo'lib, ular oqsillar, individual organizmlar yoki hujayralar, tarmoqlar, yo'llar, moslashtirilgan dorilar, kengaytirilgan oqsillar va olamiga oid umumiy tadqiqotlardan tortib to moslashtirilgan tibbiyotgacha.

Savollar:

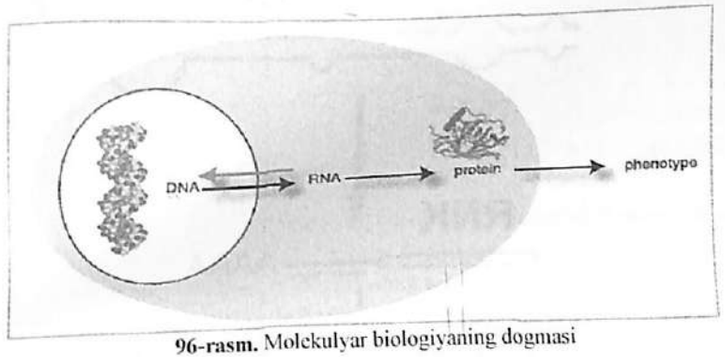
1. Genlarni aniqlash va ularning funksiyalarini o'rganish usullarini tushuntiring.
2. Gen ekspressiyasi haqida ma'lumot bering.
3. Real vaqtdagi PZR.Transkriptomika bo'yicha ma'lumot bering.
4. Proteomikaning usullari, 2D electrophores, Mass-spektrometriya bo'yicha tushunchangiz...

2-§. Funksional genomika

Kichik RNK lar va ularning ahamiyati. kDNK va EST belgilari. Genom – bu organizm o'z ichiga olgan DNK to'plamidir. Funksional genomika – bu DNK funksiyasini (jumladan, genlar va gen bo'lmagan elementlarni), shuningdek, butun genomda DNK tomonidan kodlangan nuklein kislotalar va oqsil mahsulotlarining funksiyasini o'rganadi. So'nggi yillarda tasvirlangan usullaming ba'zi misollarini ko'rib chiqsak, biz funksional genomika atamasining ma'nosini ko'rib chiqishimiz mumkin.

Funksional genomikani DNK (genom), RNK (transkriptom) yoki oqsilni (proteoma) to'liq yig'ish uchun qo'llash mumkin. Funksional genomikaga misol

sifatida rivojlanishning turli bosqichlarida yoki tananing turli qismlarida RNK transkriptlarining ekspressiyalanishini baholash mumkin. Funksional genomika an'anaviy biologik usullardan farqli o'laroq, bitta gen yoki oqsilni o'z ichiga olgan yuqori samarali skrininglardan foydalanishni o'z ichiga oladi (96-rasm).



96-rasm. Molekulyar biologiyaning dogmasi

Ayrim genlar guruhlari va individual genlarning faoliyatini o'rganuvchi funksional genetikadan farqli o'laroq, funksional genomika hujayra, to'qima yoki organizmdagi barcha genlarning funksiyasini tavsiflaydi va katta hajmdagi ma'lumotlardan foydalanadi. Uning jadal rivojlanishi NGS texnologiyalarining paydo bo'lishi (keyingi avlod sekvenslash usuli), mikrochiplar, xromatin va tegishli xromatin immunoprecipitatsiyasi, DNK ketma-ketligini aniqlash (ChIP-sek), DNK-oqsil o'zaro ta'sirini o'rganish va boshqalar bilan bog'liq.

To'liq genom va to'liq transkriptom ma'lumotlari, shuningdek, genlarning genetik va epigenetik regulyasiyasi va transkripsiya omillari va tartibga soluvchi oqsillarning DNK bilan o'zaro ta'siri haqida ma'lumotlardir. Funksional genomikaning rivojlanishi ko'plab biologik muammolarni hal qilishga, shuningdek, tibbiyot, qishloq xo'jaligi, sud ekspertizasi, farmakologiya, sanoat va boshqa ko'plab hayotiy sohalarda muvaffaqiyat va yangi texnologiyalarni joriy etishga yordam beradi.

Mikro RNK. MikroRNK lar (miRNK) hayvonlar va o'simliklarda joylashgan 22-nukleotidli kodlanmagan RNK molekulalaridir (97-rasm). 1990-yillarda kashf etilganidan beri ular gen ekspressiyasini tartibga solishdagi potensial funksional roli tufayli katta qiziqish uyg'otdi. Bu oilaning eng qadimgi vakillari Caenorhabditis elegans qurtlarida aniqlangan lin-4 va let-7 edi. Shuni ta'kidlash kerakki, klonlash strategiyasining pozitsiyasi

rivojlanayotgan sohasi bo'ldi. Asrning boshida, sanoatning boshlanishida strukturaviy genomika tashabbuslari va boshqa yirik loyihalar va konsorsiumlarning sa'y-harakatlari qisman ta'sir ko'rsatdi. Ushbu tadqiqotlar HT va strukturaviy genomikaning strukturaviy biologiyasini nafaqat eruvchan oqsillarga, balki integral membrana oqsillariga ham qo'llash mumkinligini ko'rsatdi. Oqsil ma'lumotlar bazasiga (PDB) joylashtirilgan membrana oqsillari soni qisman struktarviy genomika va NT ning tarkibiy biologiyasi doirasida ishlab chiqilgan texnologiya va metodologiya tufayli eksponent ravishda o'sishda davom etmoqda.

Strukturaviy genomikaning sa'y-harakatlari biologiya va biotibbiyot fanlaridagi murakkab muammolarni hal qilish uchun ishlatilishi mumkin bo'lgan samarali va yuqori samarali HT "naychalari" ga aylandi. Genom ketma-ketligi bo'yicha harakatlar hayot shakllari va asosiy hayotiy jarayonlarning boyligi va xilma-xilligini o'rganish uchun qiziqarli yangi imkoniyatlarni taklif qilishda davom etmoqda. HT tizimli biologiya texnologiyalari va platformalarida ko'plab strategiyalar mavjud bo'lib, ular oqsillar, individual organizmlar yoki hujayralar, tarmoqlar, yo'llar, moslashtirilgan dorilar, kengaytirilgan oqsillar va olamiga oid umumiy tadqiqotlardan tortib to moslashtirilgan tibbiyotgacha.

Savollar:

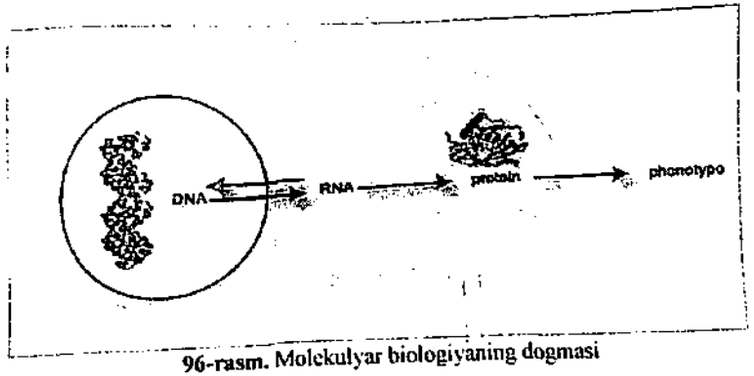
1. Genlarni aniqlash va ularning funksiyalarini o'rganish usullarini tushuntiring.
2. Gen ekspressiyasi haqida ma'lumot bering.
3. Real vaqtdagi PZR.Transkriptomika bo'yicha ma'lumot bering.
4. Proteomikaning usullari, 2D electrophores, Mass-spektrometriya bo'yicha tushunchangiz...

2-§. Funksional genomika

Kichik RNK lar va ularning ahamiyati. kDNK va EST belgilari. Genom – bu organizm o'z ichiga olgan DNK to'plamidir. Funksional genomika – bu DNK funksiyasini (jumladan, genlar va gen bo'lmagan elementlarni), shuningdek, butun genomda DNK tomonidan kodlangan nuklein kislotalar va oqsil mahsulotlarining funksiyasini o'rganadi. So'nggi yillarda tasvirlangan usullarning ba'zi misollarini ko'rib chiqsak, biz funksional genomika atamasining ma'nosini ko'rib chiqishimiz mumkin.

Funksional genomikani DNK (genom), RNK (transkriptom) yoki oqsilni (proteoma) to'liq yig'ish uchun qo'llash mumkin. Funksional genomikaga misol

sifatida rivojlanishning turli bosqichlarida yoki tananing turli qismlarida RNK transkriptlarining ekspressiyalanishini baholash mumkin. Funksional genomika an'anaviy biologik usullardan farqli o'laroq, bitta gen yoki oqsilni o'z ichiga olgan yuqori samarali skrininglardan foydalanishni o'z ichiga oladi (96-rasm).



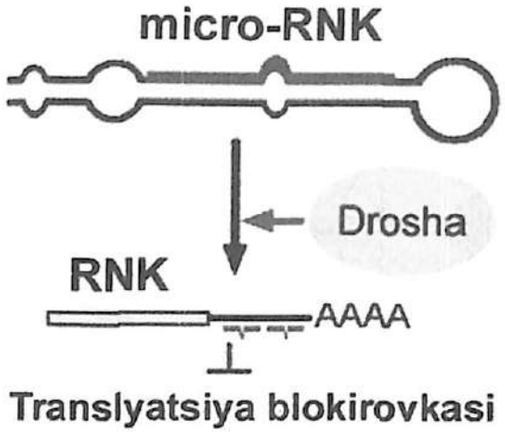
96-rasm. Molekulyar biologiyaning dogmasi

Ayrim genlar guruhlari va individual genlarning faoliyatini o'rganuvchi funksional genetikadan farqli o'laroq, funksional genomika hujayra, to'qima yoki organizmdagi barcha genlarning funksiyasini tavsiflaydi va katta hajmdagi ma'lumotlardan foydalanadi. Uning jadal rivojlanishi NGS texnologiyalarining paydo bo'lishi (keyingi avlod sekvenslash usuli), mikrochiplar, xromatin va tegishli xromatin immunoprecipitatsiyasi, DNK ketma-ketligini aniqlash (ChIP-sek), DNK-oqsil o'zaro ta'sirini o'rganish va boshqalar bilan bog'liq.

To'liq genom va to'liq transkriptom ma'lumotlari, shuningdek, genlarning genetik va epigenetik regulyasiyasi va transkripsiya omillari va tartibga soluvchi oqsillarning DNK bilan o'zaro ta'siri haqida ma'lumotlardir. Funksional genomikaning rivojlanishi ko'plab biologik muammolarni hal qilishga, shuningdek, tibbiyot, qishloq xo'jaligi, sud ekspertizasi, farmakologiya, sanoat va boshqa ko'plab hayotiy sohalarda muvaffaqiyat va yangi texnologiyalarni joriy etishga yordam beradi.

Mikro RNK. MikroRNK lar (miRNK) hayvonlar va o'simliklarda joylashgan 22-nukleotidli kodlanmagan RNK molekulalaridir (97-rasm). 1990-yillarda kashf etilganidan beri ular gen ekspressiyasini tartibga solishdagi potensial funksional roli tufayli katta qiziqish uyg'otdi. Bu oilaning eng qadimgi vakillari Caenorhabditis elegans qurtlarida aniqlangan lin-4 va let-7 edi. Shuni ta'kidlash kerakki, klonlash strategiyasining pozitsiyasi

ko'rsatilgan: mutant qurtning nuqsonli genining gen chizig'ining identifikatori, fenotipni tushuntirish.



97-rasm. miRNK messenjer RNK translyatsiyasini bloklaydi

let-7 kashf etilgandan beri tasodifiy klonlash, ketma-ketlikni aniqlash yoki kompyuter prognozlaridan foydalangan holda viruslar, qurtlar va primatlar kabi organizmlarda 10 000 dan ortiq miRNK topilgan. Hayvonlarda miRNK biogenezi murakkab jarayon bo'lib, yadroda boshlanib, transkripsiyadan keyingi ko'plab o'zgarishlarga uchraydi va sitoplazmada tugaydi. Oqsilni kodlovchi genlarga o'xshash kanonik yetilish yo'li birlamchi miRNK (pri-miRNK) hosil qilish uchun transkripsiyadan (asosan RNK polimeraza II tomonidan) boshlanadi.

miRNK funksiyalari. miRNK va asab tizimini tartibga solish. Oxirgi tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, miRNK nafaqat embrion ildiz hujayralarining omon qolishi va differensiatsiyasi uchun muhim, balki etuk neyronlarning omon qolishi va saqlanishida ham muhim rol o'ynaydi.

Haddan tashqari o'sish va sinaptik plastika uchun to'siqlar asab tizimining ko'plab kasalliklariga, jumladan, Alsgeymer kasalligi, zaif X sindromi (FXS) va autizmga olib kelishi mumkin. O'sish va sinaptik plastisiya miR-134 tomonidan nazorat qilinishi mumkin, bu sinaptik rivojlanish, yetuklik va plastiklikni rag'batlantiradi.

Xususan, u o'rta miyadagi dopaminogen neyronlarda (DN) ekspressiyalangan va Parkinson kasalligi bilan og'rigan bemorlarda o'rta miya to'qimalarida etishmaydi. miR-133b o'rta miya DN etilishini tartibga

soladi va ikki hissa gomodomen transkripsiya faktorini o'z ichiga olgan salbiy teskari aloqa zanjirida ishlaydi. miR-133b ning lokomotiv sifatida dopaminogenik xulq-atvorni nozik sozlashdagi ushbu qayta aloqa zanjiridagi roli ko'rsatildi.

miRNK va hujayralarning differensiatsiyasi va rivojlanishi. Yaqinda o'tkazilgan tadqiqot shuni ko'rsatdiki, let-7 miRNK, somatik hujayralardagi yuqori darajada ekspressiyalangan mRNKlar oilasi, DGCR8−/− da o'z-o'zini yangilashni kamaytirishi mumkin, ammo yovvoyi embrion ildiz hujayralarida (ESC) emas, balki hujayra taqdirining o'z-o'zini yangilanishini barqarorlashtiradi.

miRNK va virusli infeksiya. Viruslar o'z hujayralarini boshqarish uchun miRNK dan foydalanadi: o'z navbatida, xo'jayin hujayralari miRNK dan muhim virusli funksiyalarni nishonga olish uchun foydalanadi. Eksperimental natijalar shuni ko'rsatdiki, miRNK lar tug'ma immunitetda qatnashadi va genlarni nazorat qiluvchi rol o'ynaydi, hujayralarni RNK va DNK tashuvchi viruslardan himoya qiladi.

Antivirus miRNK inson hujayralarida primat ko'pikli virus turi 1 (PFV-1) retrovirusining to'planishini samarali ravishda cheklaydi. SV40 tomonidan kodlangan miR-S1 nomli miRNK infeksiyalangan hujayrani immunitet tizimidan yashirishga yordam beradi. Ushbu virusning replikatsiya siklining oxirida u T antigenini kodlovchi erta virusli mRNK ni parchalanishiga olib keladi, bu esa infeksiyalangan hujayraning sitotoksik T limfotsitlariga ta'sirini cheklaydi. miRNK o'chirish apparati OITC-1 bilan kasallangan donorlarning periferik qon mononuklear hujayralarida ham, yashirin infeksiyalangan hujayralarda ham virus replikatsiyasini ingibirlash orqali OITC-1 replikatsiyasini nazorat qilishda fiziologik rol o'ynaydi.

miRNK va immunitet. miRNK nazorati sut emizuvchilarning immun tizimida muhim tartibga solish tamoyiliga aylandi. miRNK qurilmalarining genetik yo'q qilinishi va ayrim miRNK larning yo'qolishi yoki tartibga solinishi immunitetning rivojlanishiga jiddiy putur yetkazishi va autoimmun va saraton kabi immunitet kasalliklariga olib kelishi mumkin.

Ba'zi miRNK lar yuzlab maqsadli genlardan oqsillarni ishlab chiqarishni modulyatsiya qilishiga qaramasdan, ular ma'lum bir hujayra kontekstida bitta yoki funksional bog'liq yo'lning tarkibiy qismlari bo'lishi mumkin bo'lgan bir nechta asosiy hujayra oqsillari konsentratsiyasini tartibga soladi va ular orqali fiziologik jarayonlarga ta'sir qilishi mumkin.

miRNK va saraton. miR-223 granulotsitlarning shakllanishi va faollashishini nazorat qiladi; sichqonlarda miR-223 ning yo'qolishi hujayradan granulotsitlarning avtonom ko'payishi natijasida granulotsitar bo'linishlarning ko'payishiga olib keladi.

miRNK va xavfli o'simta. Anormal hujayra o'sishi saraton kasalligida bo'lgani kabi miRNK bilan bog'liq. Saraton kasalligida miRNK lar tartibga soluvchi molekulalar rolini o'ynaydi, onkogenlar yoki o'smalarni pasaytiradi. miRNK ni saraton bilan bog'laydigan birinchi tadqiqot surunkali limfotsitik leykemiya bilan og'rigan bemorlarda o'tkazildi. Kalin va boshqalar CLL bilan kasallangan bemorlarning qon namunalarida miR-15 va miR-16 ekspressiyasini tahlil qildilar. Aksariyat hollarda (68%) ikkala miRNK ham normal to'qima yoki limfotsitlar bilan solishtirganda yo'qligi yoki kam tartibga solinishi haqida xabar berilgan. Ushbu natijalar shuni ko'rsatadiki, bu ikki miRNK surunkali limfotsitik leykemiya patogeneziga hissa qo'shadi. Bundan tashqari, M4 yoki M5 tipidagi o'tkir mieloid leykemiya (AML) bilan og'rigan bemorlarning suyak iligi blastlarida miR-155 ekspressiyasining ortishi haqida xabar berilgan.

So'nggi tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, miR-23b AML NBM ga va tozalagan CD34(+) gematopoetik progenitor hujayralariga qarshi repressiyalangan. Oshqozon osti bezi saraton hujayralarida yo'qligi ko'rsatilgan p53 o'simtani bostiruvchi oqsil bilan rag'batlantiriladi. miR-34a ga javob beradigan genlar hujayra siklining rivojlanishini, apoptozni, DNK ni tiklashni va angiogenezni tartibga solishda ishtirok etadilar. miR-34a ekspressiya saratonning ayrim turlarida CpG promotorining metillanishi buzilganligi sababli o'chiriladi. Hozirgi vaqtda asosiy vazifa turli organizmlarning miRNKlarini va ularning maqsadli genlarini, shuningdek ularning funksiyalarini aniqlashdir. miRNK genlari o'sish, rivojlanish va differensiatsiyada ishtirok etganligi sababli, ularning funksiyalarini tushunish tirik organizmlar hodisalarini batafsil tushunishda yangi inqilobga olib keladi.

mikroRNK ni aniqlash usullari. mikroRNK ekspressiyasini ikki bosqichli PZR da miqdoriy aniqlash mumkin: - birinchi qadam: teskari transkripsiyali PZR. - ikkinchi bosqich: real vaqtdagi PZR. mikroRNK lar, shuningdek, yuzlab yoki minglab mikroRNK nishonlarining namunalari bilan mikrochiplarga gibridlanishi mumkin va shu bilan turli namunalardagi mikroRNK larning nisbiy tarkibini aniqlaydi. Yangi mikroRNK larni sekvenslash usullari yordamida kashf qilish va ketma-ketligini aniqlash mumkin.

Ekspress ketma-ketlik yorlig'i (*EST*). EST lar DNK ketma-ketligining kichik qismlari, mRNKdan o'qiladigan qisqa bitta o'tish ketma-ketligidir. Turli organizmlarning alohida hujayralari, to'qimalari yoki organlarida genlarning ekspressiyalanishini ifodalovchi DNK ketma-ketligining bitlari hisoblanadi.

Tag larni tayyorlash. Bu mRNK ning kDNK ga aylanishidir. kDNK barqarorligi. Faqat ekspressiyalangan DNK ketma-ketligidir.

EST ishlatilishi. 1. Noma'lum genni aniqlash va uning genomdagi o'rnini xaritalash. 2. YAngi genni topishning oson va arzon usulini taqdim etadi. 3. Genom xaritasini tuzish. 4. Ekspressiv genning tavsifi.

Gen xaritalash vositasi.

EST - genom belgisi.

Noyobdan aniqlikga.

Osonlik bilan tanib olinadi va genom yoki xromosomada faqat bir marta paydo bo'ladi.

Genni aniqlash resursi.

Gen bilan bog'liq irsiy kasallikni aniqlash uchun vosita.

EST generatsiyasi tez va arzon bajariladi.

kDNK kutubxonasini olishning yangi texnologiyasi. UniGene klasterlari. Bir nechta olim guruhlari genlarga qaratilgan klasterlar, indekslar yoki konsensus ketma-ketliklarini yaratadigan bir qator inson transkriptlarini yaratdilar. Olimlar UNIGENE ni inson genomini talqin qilish uchun boshlang'ich nuqta sifatida tanladilar, chunki boshqa gen indekslaridan farqli o'laroq, u IMAGE, Genemap'99, Locuslink, SAGE oqsil ma'lumotlar bazalariga, shuningdek, sitogenetik va boshqa xaritalash ma'lumotlariga havolalar beradi.

UniGene

EST ni ortiqcha bo'lmagan to'plamlarga bo'lish orqali genga mo'ljallangan klasterlarni yaratish uchun Unique Gene loyihasi (UniGene).

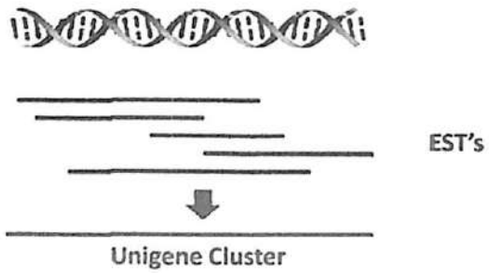
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/unigene

- Oxir oqibatda har bir genda faqat 1 ta klaster bo'lishi kerak
- Odatda xatolar tufayli 1 dan ortiq
- Xatolar turlari

2 yoki undan ortiq klasterlar bir xil genning turli qismlarini ifodalashi mumkin.

Ketma-ketliklardagi xatolar

Klonlash artefaktlari (DNK asl nusxaga mos kelmaydigan cDNK yaratish jarayonida transkripsiyalangan)



98-rasm. UniGene klasterlar.

UniGene NCBI transkript ma'lumotlar bazasi edi va shuning uchun uning nomiga qaramay, asosan genlar uchun ma'lumotlar bazasi emas.

Har bir yozuv bir xil transkripsiya joyidan (ya'ni, gen yoki ekspressiyalangan psevdogen) kelib chiqadigan ko'rinadigan transkriptlar to'plamidir.

Oqsillar o'xshashligi, gen ekspressiyasi, kDNK klonlari va genomik lokalizatsiya haqidagi ma'lumotlar har bir yozuvga kiritilgan. UniGene transkriptiga asoslangan va genomga asoslangan tuzish bosqichlarining tavsiflari mavjud.

UniGene ning joriy versiyasida 2,1 milliondan ortiq individual EST va boshqa kDNK ketma-ketliklaridan yig'ilgan 87 000 takrorlanmaydigan ketma-ketlik klasterlari mavjud (http://www.ncbi.nlm.nih/UniGene/). Biroq, hosil bo'lgan UniGene ma'lumotlar bazasi hali ham individual transkriptlardan iborat bo'lib, ularning har biri o'zidan oldingi klasterdagi eng uzunidir.

Shunday qilib, UniGene ma'lumotlar bazasi inson transkriptlarining konsensusini kengaytirish uchun tuzilgan.

Transkript xaritalash genlarni aniqlashni osonlashtirish uchun ishlatiladi. 370 000 dan ortiq EST va boshqa mRNK ketma-ketliklari Xalqaro radiatsiya gibridlari konsorsiumi (RH) tomonidan allaqachon xaritaga tushirilganligi sababli, barcha konsensus transkriptlarini xaritalash uchun UniGene va Genemap'99 ni birlashtirishga harakat qilindi.

Biroq, faqatgina 19 750 ta UniGene klasterlarida GB4 yoki G3 xaritalarida lokalizatsiya qilinishi mumkin bo'lgan kamida bitta STS yoki EST borligi aniqlandi, bu Gene-map'99 da tasvirlangan 30 000 ta o'ziga xos gendan sezilarli darajada kamroq.

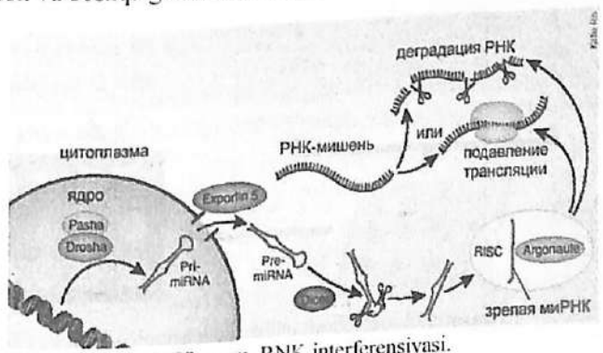
Shunday qilib, inson genomi loyihasidan barcha inson genlarini transkriptlarning tegishli vakili bilan xaritalash uchun foydalanishga harakat qilindi. Inson genomi loyihasi tomonidan aniqlangan nukleotid ketma-ketliklarning tugallangan va to'liq bo'lmagan klonlarning 95% dan ortig'i fizik xaritaga tushirilgan.

Gen nokauti. RNK interferensiyasi (RNKi) va ularning prinsipi. Asosiy xossalari va mexanizmlari.

Qisqa interferensiyalovchi RNK. 1998-yilda Endryu Fair, Kreyg Mello va ularning hamkasblari Caenhorhabditis elegans nematodasiga kiritilgan ikki zanjirli RNK gen faolligini kamaytirishi mumkinligini xabar qilishdi. Bu jarayon RNK interferensiyasi (RNKi) deb ataladi. Ular ikkita sensorli RNK ni ishlatilganda gen ekspressiyasining pasayishi sezilgan yoki sezilmaganligini aniqladilar. Bu o'chirish ular o'rgangan har bir maqsadli genga xos bo'lgan (masalan, 22 bo'lmagan) va intron yoki promotor ketma-ketligidan ko'ra ekzonlarga mos keladigan ikki zanjirli RNK ning kiritilishi bilan bog'liq edi. RNKi tomonidan yuborilgan mRNK translyatsiyasidan oldin degradatsiyaga uchraydi, bunda ikki zanjirli RNK katalitik ravishda gomologik mRNK larni nishonga oladi.

Bu jarayon endonukleaza (mRNK ni parchalash uchun) va ikkita katta zanjirli RNK prekursorlarini qisqa muddatli RNK ga aylantiruvchi Dicer nukleazasini o'z ichiga olgan RNK-induksiyali reduksiya kompleksiga (RISC) asoslangan (98-rasm).

Hozirgi vaqtda RNK interferensiyasi eukariot hujayralarga ko'p funksional ta'sir ko'rsatishi tan olingan. RNK o'simlik va hayvon hujayralarini bir zanjirli RNK viruslari infeksiyasidan himoya qila oladi. Bundan tashqari, RNK hujayralarni endogen transpozonlarning zararli ta'siridan himoya qiladi. Bular inson va boshqa genomlarni tashkil etuvchi mobil genetik elementlardir.



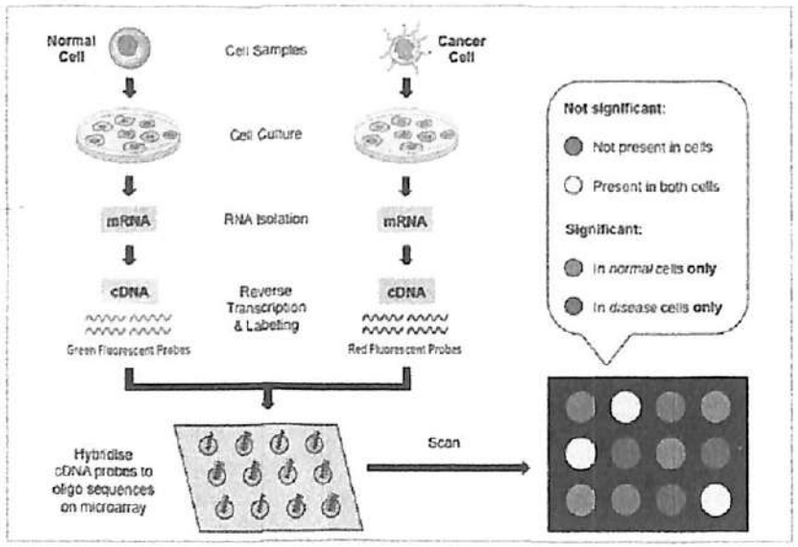
98-rasm. RNK interferensiyasi.

RNK mexanizmi, shuningdek, sut emizuvchilar tizimidagi gen funksiyasini tizimli ravishda bostirishga eksperimental yondashuvni taklif qiladi.

Mikrochiplar va RNK-seq: genomdagi gen ekspressiyasini o'lchash. 2000-yilga kelib, DNK mikrochiplari mRNK transkriptlarini (gen ekspressiyasini) o'lchashning kuchli usuliga aylandi. Ular boshqa biologik namunalardagi mRNK tarkibidagi farqlarni baholash uchun boshqa usullarga qaraganda tez-tez ishlatilgan. Patrik Braun va uning Stenford universitetidagi hamkasblari Jeffri Trent va uning Milliy Sog'liqni saqlash institutidagi hamkasblari ishidan so'ng mikrochiplardan foydalanish tez sur'atlar bilan kengaydi.

2010-yilga kelib, RNK ketma-ketligini aniqlash yanada kuchliroq usul bo'ldi. Ehtimol, RNK ketma-ketligi aniqlash gen ekspressiya profilini tanlash usuli sifatida tez orada mikrochiplarni almashtiradi. Shuning uchun ular umumiy asosiy maqsadga ega – biologik namunalarda mRNKning barqaror darajasini aniqlash.

Mikrochip – bu ma'lum ketma-ketlikdagi DNK molekulasi uzluksiz to'rga (masalan, mikroskop shishasiga) yuritilgan qattiq asosdir. DNK kDNK yoki oligonukleotidlar shaklida bo'lishi mumkin, ammo boshqa materiallar (masalan, genom DNK klonlari) kiritilgan bo'lishi mumkin.

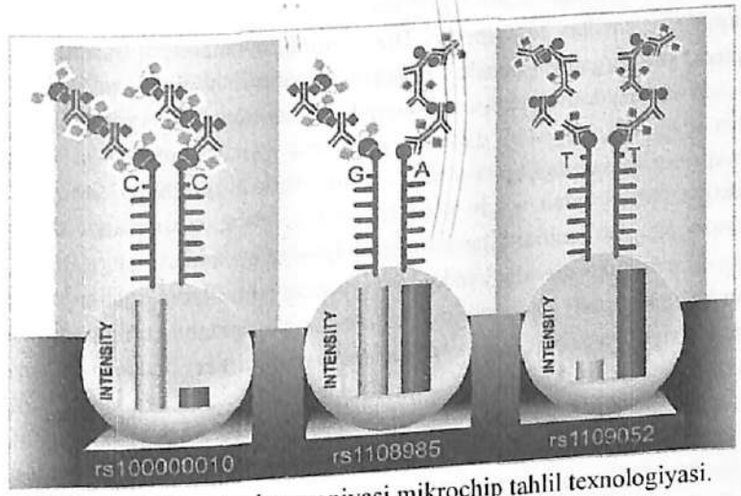


99-rasm. Mikrochiplarni tahlil qilish texnologiyasi.

Odatda, DNK ning bir nechta nanogrammasi massiv yuzasida immobilizatsiya qilinadi. RNK biologik qiziqish manbalaridan, masalan, ishlov berilgan yoki ishlov berilmagan hujayralar, yovvoyi yoki mutant organizmlarning to'qimalari yoki uzoq vaqt davomida o'rganilgan namunalardan olinadi.

RNK (yoki mRNK) ko'pincha kDNK ga (yoki mashhur Affymetrix va Agilent platformasi ko'rinishidagi kRNK) aylanadi, floressent bo'yoq bilan aniqlanadi va mikrochipga gibridizalanadi. Ushbu gibridizatsiya jarayonida biologik boshlang'ich materialdagi RNK molekulalaridan kDNK yoki kRNK mikrochip yuzasida mos keladigan nuklein kislotalarga tanlab gibridizatsiyalanadi (99-rasm).

Chipni yuvgandan so'ng, tasvir tahlil qilinadi va aniqlangan signallar sonini aniqlash uchun ma'lumotlar tahlil qilinadi. Ushbu jarayon orqali mikrochip texnologiyasi bir vaqtning o'zida matritsadagi o'n minglab RNK transkriptlarining (genlarning) ekspressiya tezligini o'lchashi mumkin (100-rasm).



100-rasm. Illumina kompaniyasi mikrochip tahlil texnologiyasi.

RNK ketma-ketligi aniqlash qiziqtirayotgan RNK manbalaridan kDNK ni ketma-ketlashtirish uchun bir xil keyingi avlod sekvenslash texnologiyasidan foydalanadi. O'qishlar transkript bilan taqqoslanadi (masalan, barcha ekzonlar to'plami). Ikki asosiy o'lchovlardan tanlovda mavjud bo'lgan har bir transkript miqdori va muqobil qo'shilish hodisalarini

aniqlashdan iborat. Mikrochiplardan farqli o'laroq, RNK-seq qo'shimcha funksiyalarni taklif qiladi:

Mikrochiplar RNK darajalari o'lchanadigan transkriptlarning oldindan tanlanishiga bog'liq bo'lsa-da, RNK-seq tahlil qilingan namunalarda RNK ning qaysi turlari mavjudligini taxmin qilmaydi. Shunday qilib, yangi ketma-ketliklarni kashf qilish mumkin.

RNK-seq tajribalari kengaytirilishi mumkin: ketma-ketlikni chuqurroq qamrab olish variantlarni (masalan, mutatsiyalar) va past ekspressiyalangan transkriptlarini aniqlash qobiliyatini yaxshilaydi.

RNK-seq transkripsiya manbalari saytlarini (TSS) asosiy juftlik piksellarida xaritalash uchun ishlatiladi.

RNK-seq muqobil bog'lanish modellarini, jumladan, ilgari ekspressiyalanmagan transkriptlarning kombinatsiyalarini aniqlash, shuningdek, maxsus ekzon ekspressiyasidagi farqlarni aniqlash uchun foydalidir.

Proteomika nima? Proteomika – bu proteomalarni keng ko'lamli o'rganish. Proteoma – bu organizm, tizim yoki biologik muhitda ishlab chiqarilgan oqsillar to'plamidir. Biz turning proteomiga (masalan, Homo sapiens) yoki organga (masalan, jigar) murojaat qilishimiz mumkin.

Proteoma doimiy emas, u hujayradan hujayraga o'zgaradi va vaqt o'tishi bilan o'zgaradi. Qaysidir darajada proteoma asosiy transkriptni ifodalaydi. Biroq, oqsilning faolligi (odatda, oqsil ishtirok etadigan jarayonlarning reaksiya tezligi bilan o'lchanadi) tegishli genning ekspressiya darajasidan tashqari, ko'plab omillar bilan ham modulyasiya qilinadi.

Proteomika quyidagi tadqiqotlar uchun ishlatiladi: oqsillar qachon va qaerda ekspressiyalanganligi; oqsillarning ishlab chiqarish tezligi, degradatsiyasi va barqaror konsentratsiyasi; oqsillar qanday o'zgartiriladi (masalan, post-translatsion modifikatsiyalar (PTM), fosforlanish); hujayralararo bo'linmalar orasidagi oqsillarning harakati; oqsillarning metabolik jarayonlardagi ishtiroki.

Proteomika ko'plab biologik muammolarni hal qilish uchun muhim biologik ma'lumotlarni taqdim etishi mumkin, masalan: qaysi oqsillar ma'lum bir protein bilan o'zaro ta'sir qiladi (masalan, p53 onkosupressor oqsili)? Qanday oqsillar (masalan, mitoxondriyalar) hujayralararo bo'shliqda joylashgan? Biologik jarayonda (odam namunasida) qanday oqsillar ishtirok etadi (masalan, sirkad ritmda)?

Funksional genomika, transkriptomika va proteomika. Funksional genomika, ayniqsa transkriptomika, yuqori tezlikda avtomatlashtirilgan protseduralar yordamida biologik tizimdagi (hujayra, to'qima yoki organizm) genlarning transkriptlarini tahlil qilish orqali genlar va ularning mahsulotlari funksiyasini tushunishga qaratilgan tizimli urinishdir. Bu yagona genlar bilan klassik tajribalar hajmini oshirish imkonini beradi. Funksional genomikani konseptual jihatdan gen va fenotipik yondashuvlarga bo'lish mumkin. Genlarga asoslangan yondashuvlar genlarni identifikatsiyalash, klonlash va ekspressiyalash, shuningdek ularni molekulyar darajada tavsiflash uchun genomik ma'lumotlarga tayanadi.

Fenotipga asoslangan yondashuvlar tasodifiy mutatsiyalar skriningi orqali aniqlangan yoki sichqoncha mutatsiyalari yoki inson kasalliklari uchun javobgar bo'lgan tabiiy ravishda paydo bo'lgan gen variantlari bilan bog'liq bo'lgan fenotiplarga tayanib, asosiy molekulyar mexanizmlarni oldindan bilmagan holda javobgar genlarni aniqlash va klonlashga yordam beradi.

Funksional genomika vositalari genomdagi ko'plab genlar, shu jumladan gen qachon va qayerda eksprnessiyalanganligi va mutatsiyaga uchraganida qanday fenotip paydo bo'lishi, shuningdek, gen mahsulotlarini aniqlash va o'zaro ta'siri, ajralib chiqadigan boshqa oqsillar haqida asosiy ma'lumotlarni olishning tizimli yondashuvlarini ishlab chiqish imkonini berdi.

Funksional genomika bir vaqtning o'zida bitta genni ko'rib chiqadigan an'anaviy yondashuvlardan farqli o'laroq, genomdagi barcha genlar uchun bunday savollarga tizimli javob berishga intiladi.

Funksional genomika nuqtai nazaridan, barcha genomlarning funksional joylashuvining muhim qismi har qanday kodlovchi genlar ketma-ketligidan tashqarida joylashgan hududlardir. Ular genlarni ekspressiyasida asosiy rol o'ynaydi. Bu birgalikda epigenom deb ataladi. Epigenetika va epigenomika sohasidagi tadqiqotlar rivojlanish va differensiatsiyani modulyatsiya qilish va tashqi o'zgarishlarga javob berish uchun mas'ul bo'lgan asosiy tamoyillarni o'rnatdi. Hujayra va to'qimalarga xos genlarning ekspressiya namunalari epigenetik markerlar namunalari yordamida genomda o'rnatiladi va saqlanadi.

Ular DNK metillanishi va gistonlarning o'ziga xos kovalent modifikatsiyasidan iborat. Epigenetik belgilar yoki imzolar ko'p sonli "yozuvchilar" tomonidan o'rnatilgan: DNK metiltransferazalari, giston metiltransferazalari va demetilazalar, giston atsetiltransferazalari va

deatsetilazalar, giston kinazalari va fosfatazalar va boshqalar. Ba'zi hollarda kichik RNK molekulalari ketma-ketlikning o'ziga xosligini ta'minlashga yordam beradi. Gen ekspressiyasiga ta'siri epigenetik "o'quvchilar", shu jumladan metillangan DNKni bog'laydigan oqsillar, xromodomain va brodomen oqsillari, bog'lovchi metillangan va atsetillangan gistonlar va boshqalar tomonidan amalga oshiriladi.

Epigenetik modifikatsiyalar natijasida xromatin turli epigenetik "ta'mlar"da mavjud. Asosiy farq geteroxromatin (faol bo'lmagan, repressiya qilingan) va euxromatin (potensial faol) o'rtasidagi farqda yotadi, ammo subtiplar transkripsiya faolligini va promotorlar, kuchaytirgichlar va izolyatorlar kabi tartibga soluvchi elementlarni aniqlaydi.

"Ta'm" oddiy giston kodiga bog'liq emas, balki belgilar turlari va nisbiy miqdorlarning kombinatsiyasiga bog'liq.

25-jadval

Inson genomidagi RNK genlari

RNK namunalari	Funksional genlar soni
Ribosomal RNK	150-200
Transfer RNK	496
Kichik yadroli RNK	91
Kichik nukleolyar RNK	375
Mikro RNK	1733
Piwi-ga bog'liq RNK	114 klasterlar

http://www.miRNAblog.com http://www.piRNAbank.ilab.ac.in

6.1-jadvalda ushbu molekulalarni kodlovchi genlar ro'yxati keltirilgan, ammo ular jiddiy ravishda qayta ko'rib chiqiladi, chunki funksional RNK larni aniqlash va ularni genomda mavjud bo'lmagan ko'p sonli ishlamaydigan variantlardan ajratish juda qiyin.

Murakkab genom va proteom ma'lumotlarini tezkor yig'ishni tahlil qilish va qo'llash kuchli kompyuter dasturlari va tegishli apparat vositalarini ishlab chiqishni talab qildi. Katta hajmdagi ma'lumotlarni saqlash, olish va qayta ishlash tez va aniq hisoblash ko'nikmalarini talab qiladi. Bioinformatika bu ehtiyojlarni biotibbiyot va biotexnologik sohalarning keng doiralarida qondiradi.

Bioinformatikaning roli va ko'lamini batafsil tavsiflovchi bir nechta nashrlar va onlayn resurslar mavjud. O'tgan yigirma yil ichida bir qator biotibbiyot va biotexnologiya fanlari paydo bo'ldi, ularning barchasi -omiks qo'shilishi bilan yakunlandi. Omika ome (yunoncha omoyous) so'zidan kelib

chiqqan bo'lib, to'liq bilim degan ma'noni anglatadi. Ushbu omiklarning ba'zilari bevosita yoki bilvosita genomik fan va texnologiya asoslari bilan bog'liq. Genom, transkriptom, proteom va metabolom yondashuvlari yordamida bir qator biologik modellar ishlab chiqilgan va sinovdan o'tgan. Tizim biologiyasi – bu fanga asoslangan biologik modellarni ishlab chiqish va sinovdan o'tkazishdir. Tizim biologiyasining markaziy dogmasi barcha biologik darajadagi murakkab va keng qamrovli ma'lumotlarni hisoblashdir: genlar, molekulalar, hujayralar, to'qimalar, organlar va umuman organizm.

Savollar.

1. Kichik RNK lar va ularning ahamiyati qanday?
2. kDNK va EST belgilari nima?
3. kDNK kutubxonasini olishning yangi texnologiyasi. UniGene klasterlari haqida ma'lumot bering.
4. Gen nokauti. RNK interferensiyasi (RNKi) va ularning prinsipi, asosiy xossalari va mexanizmlarini yoriting.

3-§. Qiyosiy genomika

Qiyosiy genomika tushunchasi, kompyuter dasturlari yordamida genomlarni bir-biri bilan solishtirish. Barcha fanlar nisbiydir. Asrlar davomida har qanday ilmiy yutuqning ta'rifi oilalar o'rtasidagi qarama-qarshilikning qiymati bo'lib kelgan. Asosiy ilmiy tamoyil – nol gipoteza - mavjud bo'lmagan yoki ma'lum bo'lgan vaziyatni maxsus eksperimental manipulyatsiyalar natijasida paydo bo'lgan yangi natijalar bilan solishtirishni o'z ichiga oladi. Ilk tabiatshunoslar yangi topilgan namunalarni yaxshi tavsiflangan turlar bilan solishtirish orqali tasniflashsa-da, ular "qiyosiy taksonomiya" atamasini ishlab chiqmaganlar. Ekologlar, astronomlar, fiziklar va shifokorlar kabi olimlarning turli guruhlari o'z ishlarida qiyosiy tahlil imkoniyatlaridan foydalanadilar.

Shu bilan birga, katta miqdordagi genom ma'lumotlari bilan ishlaydigan Molekulyar biologlar, molekulyar-evolyutsion biologlar va bioinformatika bo'yicha olimlar guruhi o'zlarining maxsus sohalarini qiyosiy genomika sifatida aniqladilar. Ushbu taqqoslash alohida e'tiborga loyiq ekanligiga nima kafolat beradi?

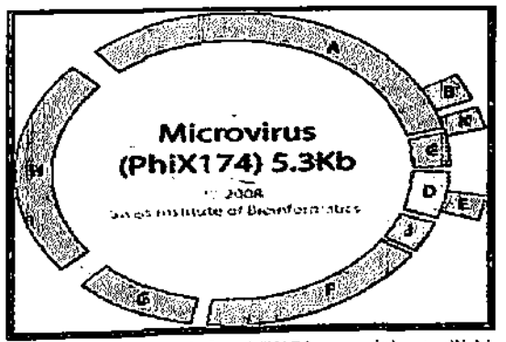
Genom o'rganish uchun qiziqarli mavjudotdir, chunki u ham oxir, ham yangi boshlanishni anglatadi. Har bir inson cheklangan DNK tarkibiga ega. Butun genomning DNK ketma-ketligi oxirgi nukleotidgacha (kamdan-kam uchraydigan) tugallangandan so'ng, ma'lum bir individning, har qanday turning taqdirini belgilovchi genetik "dastur"ning barcha asosiy elementlari

aniqlanganligini ta'kidlash mumkin. Loyiha tugallandi va genomning navbatdagi e'lon qilinishi hikoyaning oxirini aytib beradi.

Biroq, biz hali ham genom faoliyatining barcha nozik tomonlarini tushunishdan uzoqmiz. DNK ketma-ketligining mavjudligi uning evolyutsiyasi, biokimyosi, xatti-harakati va rivojlanishi bo'yicha yangi istiqbollarni ochadi. Inson Genomning kulgili tomoni shundaki, u bir odamni aniqlasa-da, DNK ning hamma joyda mavjudligi erning barcha aholisini, o'tmish, hozirgi va kelajakni bir to'qimalarga bog'laydi. Faqat qiyosiy genom tahlili orqali individuallikni belgilaydigan genetik elementlarni turli xil hayot shakllari o'rtasidagi genetik umumiylikni ta'minlaydigan elementlardan ajratishni boshlashimiz mumkin. Qiyosiy genomika ko'p darajalarda qo'llanilishi mumkin, bir nechta shaxslardan tortib to populyatsiyalar, turlar va boshqalarning katta to'plamlarigacha.

Qiyosiy genomika sog'lom va kasal shaxslarni, shuningdek, dorilar yoki patogenlarga sezgir yoki chidamli guruhlarni farqlash uchun ham qo'llaniladi. Ushbu ilmiy savollarning fundamental ahamiyati qiyosiy genomikaning fundamental fan sifatida ta'rifini oqlaydi. Genomikaning asosiy diqqatga sazovor joylarini asosiy organizmlarning birinchi ketma-ketligi aniqlangan genomlari nuqtai nazaridan ko'rish mumkin. "Organizm" ning birinchi to'liq ketma-ketligi 1977-yilda Sanger va uning hamkasblari tomonidan nashr etilgan phiX174 bakteriofagining 5368 nukleotidli genomidir (101-rasm).

1995-yilda Haemophilus influenzae bakteriyasi genomik DNKning to'liq ketma-ketligiga ega bo'lgan birinchi hujayrali organizmga aylandi. Metazoanlarning genomikasi Caenorhabditis elegans nematodasi va meva pashshasi Drosophila melanogaster genomlarining ochilishi natijasida aniqlangan. O'simlik genomikasi Arabidopsis thaliana genomini aniqlash bilan aniqlansa, mikologlar va molekulyar biologlar birinchi achitqi Saccharomyces cerevisiae genomini aniqladilar. Ehtimol, aniq antropomorfik obyektiv orqali genomikaning cho'qqisi 2001-yilda davlat va xususiy korxonalar tomonidan inson genomining birgalikda nashr etilishidir. Biroq, genomika, barcha fanlar singari, ko'plab sohalarda ilgari kashf etilgan kashfiyotlarga asoslanadi.



101-rasm. Bakteriofag phiX174 genomining tuzilishi

Rekombinant DNK texnologiyasi, DNK ketma-ketligini aniqlash, polimeraza zanjiri reaksiyasi (PZR), 1980-yillardagi Ko'p sekvenslar Institutidagi ma'lumotlar bazasi va BLAST (basic local alignment search tool) algoritmi kabi molekulyar biologiya va informatika sohasidagi ko'plab yutuqlar bu fanning hozirgi holatiga erishish uchun zaruriy asoslardir. Har qanday genomikani o'rganishdan asosiy maqsad genotiplar va fenotiplar o'rtasidagi munosabatlarni chuqurroq tushunishdir. Albatta, turning DNK ketma-ketligini o'qish genetik rejaning bajarilishi haqida kam ma'lumot beradi. Ushbu loyihani talqin qilish, chiqarish va faollashtirish DNK ketma-ketligini genomik so'rov tajribalarini loyihalash uchun boshlang'ich nuqta sifatida ishlatadigan funksional genomikaning sohasidir. Hozir bizda hujayraning ichki faoliyatini molekulyar darajada o'rganish uchun ajoyib vositalar, masalan, DNK mikrochiplari, RNK interferensiyasi (RNKi) texnikasi va proteomik texnologiyalar mavjud.

Genom ma'lumotlari hujayra signalizatsiya kaskadlarini va transkripsiyani tartibga solish tarmoqlarini xaritalash uchun oqsil-nukleotid o'zaro ta'sirini aniqlash uchun maxsus oqsil-oqsil o'zaro ta'siri haqidagi ma'lumotlarni o'z ichiga oladi. Strukturaviy biologiyaning yutuqlari uch o'lchovli (3D) tuzilishga ega bo'lgan oqsillar sonining tez ko'payishiga olib keldi.

Boshqa maxsus ma'lumotlarga genomik ma'lumotlardan olingan kichik molekulalar yoki dorilarning o'zaro ta'siri xaritalari kiradi, masalan, aniq maqsadli genlar bilan bog'lanish va ma'lum biokimyoviy yo'llarning modulyatsiyasi. Ushbu ulkan va tirik ma'lumotlar manbalaridan ma'lumotlarni boshqarish va olish bioinformatika uchun qiyin vazifadir. Ushbu yangi texnologiyalar va ma'lumotlar turlariga qaramay, biz DNK rejasini eng oddiy organizmlarga ham qo'llashning murakkabligini tushuna boshladik.

da topilgan, ammo keyinchalik ko'p hujayrali hayvonlarda ustun ekanligi aniqlangan.

miRNK va qisqa interferentli RNK (siRNK) o'rtasidagi farq shundaki, ular ikki zanjirli emas, balki bir zanjirli RNK larning prekursorlari hisoblanadi. Biroq, siRNK lar singari, miRNK lar ham ba'zi hollarda messenjer RNK degradatsiyasiga ta'sir qilishi mumkin va odatda umumiy biogenez yo'lini bo'lishishi mumkin. miRNK genlari va ularning maqsadli joylashuvi haqidagi kompyuter prognozlari shuni ko'rsatadiki, ko'plab metazoa va o'simlik genomlari kamida bir necha yuz, balki minglab miRNK genlarini kodlaydi va ko'pchilik oqsil kodlovchi genlar miRNK bilan bog'lanadi. Ko'pgina muhim hujayra jarayonlari miRNK lar, shu jumladan to'qimalar morfogenezi va metabolik yo'llar bilan tartibga solinadi.

miRNK lar turli patologik sharoitlarda, shu jumladan saraton va xo'jayin viruslarining o'zaro ta'sirida ham ishtirok etadi.

Boshqa ncRNK lardan, xususan, sichqoncha moyak kutubxonalaridan ajratilgan kichik RNK larning yangi sinfi topildi: bu nkRNK lar RNK yoki piRNK deb ataladi, ular qayta ishlanadigan oqsillarga asoslangan PIWI bilan o'zaro ta'sir qiladi. pIRNA lar genomning muayyan hududlari tomonidan kodlangan va kalamushlar va odamlarda ham saqlanib qoladi va transpozon faollashuvini bostirishda muhim rol o'ynaydi. Bu hayajonli kashfiyotlar qiyosiy genomika yordamida amalga oshirilgan mahalliy antisensor RNK yordamida hujayralarni tartibga solishning muhim mexanizmini ochib berdi.

Qiyosiy genomikaning yangi tendensiyalari. Har xil turdagi genomlarning hayratlanarli darajada tez ketma-ketligini aniqlanishi, shuningdek, genom tadqiqot texnologiyalaridagi innovatsiyalar qiyosiy genomikaning kelajagini bashorat qilishni qiyinlashtiradi. Biroq, ba'zi genom tendensiyalari yaqin kelajakda tezlashishi va keyingi bir necha yil ichida yanada aniqroq bo'lishi mumkin. 2007-yil mart oyida Milliy saraton va qon instituti (NCBI) 471 prokariot genomlari haqida xabar berdi, ulardan 435 tasi bakteriyalar (eubakteriyalar) va 36 tasi arxeya (arxeya).

Turli bosqichlarda (26 genom), yig'ilish bosqichida (128 genom) yoki joriy (191 genom) fazalarda jami 345 ta eukariot genom loyihalari ro'yxatga olingan. Eukariot orasida faqat 50 ta genom loyihalari sut emizuvchilar turlarini o'z ichiga oldi, ulardan 2 tasi tugallandi, qolganlari esa yig'ish va bajarish bosqichlari o'rtasida teng taqsimlandi. Albatta, viruslar ko'pchilik genomlarda aks ettirilgan: 1782 virusli genom uchun 2731 ta mos etalon ketma-ketligi va kichikroq viroidlar uchun 36 ta mos etalon ketma-ketligi.

Genom identifikatsiya qilish uchun turlarni tanlash qiziqarli evolyutsiyani boshdan kechirdi. H.influenzae kabi ba'zi birlamchi subyektlarni tanlash mezonlari asosan ularning kichik o'lchamlari va genomlarining DNK sini to'liq saralash qobiliyatiga asoslangan edi. Nematodalar, mevali chivinlar, sichqonlar va kalamushlar kabi uzoq vaqt davomida genetik jihatdan o'rganilgan model organizmlarga qo'shimcha e'tibor berildi. Biotibbiyotning dolzarbligi inson genomlari loyihasining harakatlantiruvchi kuchi bo'lib, u asosan bakterial genomlarning ketma-ketligi uchun mikrobial patogenlarga ustuvor ahamiyat berdi.

Biroq, taxminan 2001-yildan boshlab, DNK sekvenslashning tezroq texnologiyalari va tobora takomillashib borayotgan kompyuter fanining paydo bo'lishi bilan, asosiy evolyutsion hodisalar bilan bog'liq bo'lgan asosiy turlar genom sekvenslash loyihalari uchun ustuvor ahamiyatga ega bo'ldi. Masalan, hujayrali organizmlarning kelib chiqishi va prokariotlar va eukariotlarning o'tishi arxeya, bakteriyalar va ayniqsa, rudimentar mitoxondriyalar yoki shunga o'xshash organellalar mavjud bo'lmagan eukarioyot protistlarning genom ketma-ketligidan xulosa chiqarish mumkin. Genomika bilan bog'liq bo'lgan asosiy evolyutsion hodisalar umurtqali hayvonlarning evolyutsiyasi va rivojlanish biologiyasi haqida tushuncha beradigan uroxordalar (chig'anoqlar), baliqlar, amfibiyalar va sut emizuvchilar kabi umurtqali hayvonlarning DNK turlarining kelib chiqishidir. Keyingi bir necha yil ichida evolyutsiyaga oid qo'shimcha savollar paydo bo'ladi. hayotning barcha darajalarida genom tadqiqotlar nuqtai nazaridan shakllanadi. NCBI veb-sayti tomonidan o'tkazilgan tadqiqot shuni ko'rsatdiki, bir nechta asosiy bakterial patogenlar bir nechta izolyatorlarda qayta to'plangan, masalan, E.coli (22 shtamm, shu jumladan K12 laboratoriya kalamush shtammlari), Staphylococcus aureus (12 shtamm) va pnevmoniya (14 shtamm) Streptococcus.

Bakteriyalar va viruslarning o'ziga xos o'zgarishlarini tushunish, ularning rekombinatsiyaga va HGT ga moyilligini hisobga olgan holda, ayniqsa muhimdir. Genomikaning yana bir yo'nalishi – turda mavjud bo'lgan ketma-ketliklar chuqurligini oshirish. Biroq, virusli jamiyat bu sohada kashshof bo'lib, 2003-yildagi turli xil parranda va odam grippi viruslari kabi bir qator izolyatsiyalar bilan ajralib turadi.

DNK sekvenslash texnologiyasining tezligi va iqtisodiy samaradorligi, shuningdek, shaxsiylashtirilgan tibbiy imkoniyatlarning paydo bo'lishi inson genomikasida xuddi shunday taktikani aniqlaydi. Onkogen o'zgarishlarni

aniqlash uchun 11 ta ko'krak saratoni va 11 ta yo'g'on ichak saratonining 13 023 genini taqqoslash odamlarning kelajagi va kasallik genomikasi haqida tasavvurga ega bo'ldi.

Yagona nukleotid polimorfizmlaridan tashqari, qiyosiy genomika oddiy shaxslar genomlari orasidagi keng ko'lamli strukturaviy o'zgarishlarni aniqladi, bir tadqiqotda hajmi 8 dan 40 tagacha bo'lgan, lekin bir necha yuzlab og'ish va inversiyalarga ega bo'lgan 297 ta joy aniqlangan. Inson genomidagi nusxalar sonini ko'rib chiqish shuni ko'rsatdiki, bu hududlarda hid, immunitet va oqsil sekretsiyasi bilan bog'liq funksional ahamiyatga ega bo'lgan ko'plab genlar mavjud.

Shunday qilib, inson genomining o'zi dastlab o'ylanganidan ko'ra ko'proq dinamik mavjudotga aylanishi mumkin. Ko'pgina mikrobial organizmlarni laboratoriyada etishtirish mumkin emas; shuning uchun kulturalarni ajratish usullariga asoslangan mikrobial xilma-xillikning an'anaviy ekologik tadqiqotlari turlar xilma-xilligini kam baholaydi. Hozirgi vaqtda genomik usullar ularning tabiiy yashash joyidan kelib chiqqan mikrob jamoalarini o'rganish uchun qo'llanilmoqda, bu DNK genomining katta qismlarini organizmlarni o'stirmasdan ko'paytirish imkonini beradi. Bu hali boshlanishi bo'lsa-da, turli muhitlardan, jumladan, tashqi mikrob planktonlaridan namunalar olindi.

Katta miqyosdagi filogenetik rekonstruksiya. Filogenetik qayta tashkil etish: nima va nima uchun? PubMed ning tasodifiy qidiruvi filogenetik rekonstruksiya paketlariga deyarli 20 000 ta havolalarni topdi va bu raqam so'nggi bir necha yil ichida keskin oshdi.

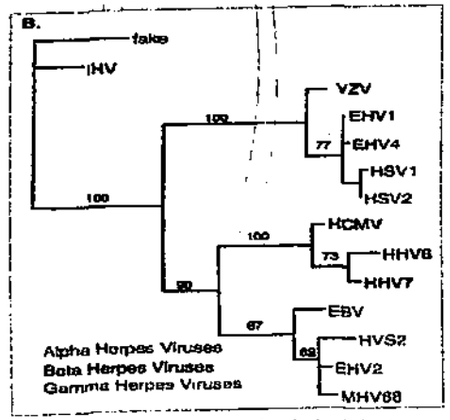
Shunday qilib, biotibbiyot, biologik va farmatsevtika jamoalari filogenetik qayta tartibga solishdan tobora ko'proq foydalanmoqda. Kimyoviy retseptorlarning asosiy oilalari, yirtqichlar va o'ljalar o'rtasidagi munosabatlarni, vaqt o'tishi bilan yuqumli kasalliklarning geografik tarqalishini, saqlanib qolgan oqsil qatlamlarining toifalarini, bemorlarning dori vositalariga sezgirligi va boshqa ko'plab maqsadlar, ma'lumotlar, mavzular va mexanizmlar o'ziga xos xususiyatlarni ko'rishimiz mumkin. Bu filogeniyalar nima va ular so'nggi yillarda nima uchun juda muhim bo'lib qoldi?

Filogeniya. Filogeniya – bu qarindosh shaxslar guruhining evolyutsiya tarixi. Eng aniq holatda, biz tur bilan bog'liq bo'lgan organizmlar to'plamining evolyutsiya tarixi haqida o'ylashimiz mumkin. Bu alohida misol ildizsiz daraxt shaklini oladi va haqiqatan ham filogenezning aksariyati ildiz yoki ildizsiz daraxt shaklida bo'ladi. (Ushbu shaklda istisnolar mavjud, ammo

ular qisman murakkabroq munosabatlarni aniqlash uchun ishonchli metodologiyaning yo'qligi tufayli kamdan-kam hollarda saqlanib qoladi).

Evolyutsiya umumiy tushunchadir, shuning uchun biz parazitlar va xo'jayinlarning qo'shma evolyutsiyasini tavsiflovchi filogeniya, bir xil bakteriya turlarining bir nechta shtammlarida dorilarga chidamlilik mexanizmlarining evolyutsiyasi o'xshash funksiyani bajaradigan ko'plab oqsillarda o'z aksini topadi.

Evolyutsiya umumiy tushunchadir, shuning uchun biz parazitlar va xo'jayinlarning birgalikdagi evolyutsiyasini, bir xil bakteriya turlarining bir nechta shtammlarida dori-darmonlarga chidamlilik mexanizmlarining evolyutsiyasini, o'xshash funksiyaga ega bo'lgan ko'plab oqsillarda o'ziga xos oqsil domenining evolyutsiyasini tavsiflovchi filogeniyani intervallar orasidagi evolyutsiya, shuningdek, yuqumli kasallikning vaqti va boshqalarni tasvirlaymiz. Evolyutsiyaning butun hayot davomida sodir bo'lishi filogeniyani juda muhim qiladi – 1973-yilda Dobjanskiy mashhur "Biologiyada evolyutsiya nuridan boshqa narsa muhim emas" maqolasini yozgan.



102-rasm. Odamlarga yuqadigan gerpes viruslari. (Monteg va Xatchinsondan, Gerpesviruslarning genetik tarkibi va filogeniyasi, AQSh Milliy Fanlar Akademiyasi materiallari, 97: 5334-5339, 2000.)

Evolyutsion nuqtayi nazardan, biologiya, ehtimol, eng qiziqarli va intellektual ilhomlantiruvchi fandir. Bu yorug'lik bo'lmasa, u turli dalillarga aylanadi, ularning ba'zilari qiziqarli yoki qiziq emas, lekin umuman mazmunli rasm yaratmaydi.

Shunday qilib, filogeniya zamonaviy biologiyada axborotni tushunishning asosiy vositalaridan biriga aylandi, ayniqsa turli xil yuqori samarali Molekulyar texnikalar tomonidan yaratilgan katta hajmdagi ma'lumotlar (102-rasm).

Biroq, bu paradoks: biz zamonaviy evolyutsiya natijalarini kuzatishimiz va nisbatan kamdan-kam hollarda oldingi namoyishlar haqida ba'zi ma'lumotlarni to'plashimiz mumkin (masalan, inson kasalliklarining yozuvlari, fotoalbomlar haqidagi paleologik ma'lumotlar yoki bilvosita tanishish usullari, dalillar). Ammo filogeniya bo'lmaganda ma'lumotni tushunishga yordam berish uchun filogeniyadan qanday foydalanishimiz mumkin va har qanday holatda, bu savolga javob berish uchun zarur bo'lgandan ko'ra ma'lumotlarni yaxshiroq tushunishni anglatadimi? Ushbu paradoksning yechimi shundaki, biz, albatta, biz o'rganilayotgan guruhning haqiqiy evolyutsion tarixidan foydalanmaymiz, balki ushbu tarixni zamonaviy ma'lumotlar asosida qayta qurish orqali olingan ma'lumotlardan foydalanamiz. Boshqacha qilib aytganda, filogenetik rekonstruksiya emas, balki filogenetika zamonaviy biologik tadqiqotlarning harakatlantiruvchi kuchi hisoblanadi.

Filogenetik qayta tashkil etish. Darvin o'zining asosiy ishini nashr etganidan beri olimlar turli xil organizmlar guruhlari uchun filogeniyani taklif qilishdi. Kompyuterlar keng qo'llanilishidan oldin ham olimlar filogenezni qayta tiklash yo'llarini taklif qilishgan. O'shandan beri o'nlab dasturiy paketlar yaratildi va minglab maqolalar nashr etildi, ularning har biri filogenezni qayta tiklashning biroz boshqacha usulini taklif qiladi. Biroq, bu usullarning barchasi bir nechta umumiy tamoyillarga asoslanadi: ularning barchasi dastlabki ma'lumotlardan belgilar deb ataladigan narsalarni olishdan boshlanadi. Ularning barchasi faqat belgilar bilan ishlashda davom etadi (xom ma'lumotlar emas) va ularning barchasi mahalliy ma'lumotlarga tayanadi.

Misol uchun, 1980-yillarda tizimli biologiya paydo bo'lishidan oldin, ko'pchilik filogenetik rekonstruksiyalar morfologik belgilarga asoslangan edi, ya'ni organizmlarning ma'lum morfologik xususiyatlarini diskret kodlash bo'yicha – bolani artropodlarda oyoq juftlari sonini yoki paleontologlarning o'lchovlarini hisoblashni tasavvur qilish mumkin.

Tanlangan belgilar ular qayta yaratmoqchi bo'lgan evolyutsion munosabatlarni aks ettirishi kerak, shuning uchun ko'p belgilar odatda oqilona kombinatsiyalarda ishlatilishi kerak. So'nggi bir necha o'n yilliklarda to'plangan ma'lumotlar molekulyar ketma-ketliklar, ko'pincha oqsillarni

kodlovchi ketma-ketliklardir. Bunday hollarda, belgilar nukleotidlarning ketma-ket joylashishi bo'lishi mumkin, har bir belgi to'rtta mumkin bo'lgan pozitsiyadan birini egallaydi. So'nggi paytlarda yuqori darajadagi molekulyar tavsifga qiziqish genlarning genom bo'ylab ketma-ketligiga e'tibor qaratildi, bu holda butun ketma-ketlik bitta nishonni hosil qiladi, keyinchalik u ko'plab mumkin bo'lgan holatlarni qabul qilishi mumkin.

Belgilar to'plami bilan qurollangan holda siz ikkita vazifani o'z ichiga olgan qayta qurish bosqichiga o'tishingiz mumkin: modellashtirish va algoritmni ishlab chiqish. Simulyatsiya o'yinga kiradi, chunki evolyutsion bosim har bir belgidagi o'zgarishlarni belgilaydi; keyin algoritmni ishlab chiqish, modelni invertatsiya qilish uchun hisoblash usuli - uning natijalari asosida evolyutsion ssenariyni tiklash kerak. Modellar tabiatan noaniq asoslardir, shuning uchun siz modellardan mustaqil ravishda harakat qilish yoki model ma'lumotlariga mos keladigan parametrlarni tanlash orqali eng oddiy modellarni ishlab chiqishga harakat qilishingiz mumkin. Ushbu usullarning barchasi ushbu bobda ishlatilgan va qisqacha tavsiflangan.

Filogenetik qayta tashkil etishda foydalanilgan ma'lumotlar. Bu nafaqat filogenetik rekonstruksiyada qo'llaniladigan ma'lumotlarning ajoyib xilma-xilligi, balki molekulyar ma'lumotlarning so'nggi bir necha o'n yilliklarda mashhur bo'lganligi bilan bog'liq.

Bu nafaqat nukleotidlar, aminokislotalar ketma-ketligi, oqsil ketma-ketligi, strukturaviy ma'lumotlar, genom bo'yicha gen tarkibi va ketma-ketligi va boshqa shakllar ko'rinishidagi molekulyar ma'lumotlar bir qator afzalliklarga ega: (1) ular to'g'ridan-to'g'ri, genetik materialni taqsimlash birligi, va shuning uchun evolyutsiya vositasi; (2) ular odatda diskret va shuning uchun doimiy ma'lumotlar bo'lgan shovqinli taxminlar o'rniga aniq ma'lumotlarni ishlab chiqarish qobiliyatini ta'minlaydi; 3) hozirgi vaqtda ular yuqori o'tkazuvchanlik sharoitida ko'p miqdorda ishlab chiqariladi, bu ularni o'rganish uchun nafaqat kombinatsion, balki statistik usullarni ham qo'llash imkonini beradi; va (4) morfologik belgilar kabi yuqori darajadagi ma'lumotlarga qaraganda ularni modellashtirish ancha oson.

Biroq, har xil turdagi molekulyar ma'lumotlar o'rtasida sezilarli farqlar mavjud.

Masalan, tanlangan genga asoslangan nukleotidlar ketma-ketligi 500-2000 nukleotid markerlarini beradi, ularning har biri to'rtta holatdan birini olishi mumkin, ammo 120 genga ega xloroplast organellasining tartibi bir markerli (yo'naltirilgan protseduradir) 2120± 120! mumkin bo'lgan holatlardir.

Ko'p sonli 1-toifa belgilarni yig'ish oson va arzon, lekin mumkin bo'lgan holatlarning juda kam soni, evolyutsiya jarayonida bir xil holatlardan bir necha marta o'tgan bo'lishi mumkinligini anglatadi. Unga nima bo'lganini aniqlash juda qiyin va zamonaviy ma'lumotlarga ko'ra, aksincha, ikkinchi turdagi belgi uchun bir xil vaziyatni bir necha marta qabul qilish deyarli mumkin emas. Boshqa tomondan, bitta nukleotidning evolyutsiyasini modellashtirish genlar tarkibi evolyutsiyasini va butun genomning tartibini modellashtirishdan ko'ra osonroqdir.

Yana bir misol – Yang va boshqalarning tadqiqotida ishlatiladigan molekulyar xususiyatlar, unda muallliflar 174 ta to'liq genom uchun filogenetik keng ko'lamli filogenetik qayta qurish belgisi sifatida oqsil domenlari (aslida buklangan superoilalar) arxitekturasining yo'qligi yoki mavjudligidan foydalanganlar. Bunday ikkilik belgilar faqat ikkita holatdan birini olishi mumkin, shuning uchun ular avvalgi holatga qaytishga ayniqsa moyil bo'lib, ularning ko'rinishi yoki yo'qolishini modellashtirish butunlay to'g'ri emas; i.i.d. yordamida tadqiqot (teng va mustaqil taqsimlangan), model organizmlarning keng doirasi uchun juda yaxshi aniqlikni ko'rsatdi.

Ma'lumotlarni tanlash juda qiyin: bizga katta miqdorda to'plash oson, aniqligi past, tegishli miqyosda rivojlanadigan, ichki izchil va modellashtirish oson bo'lgan ma'lumotlar kerak. Aytish kerakki, bu maqsadlar odatda qarama-qarshidir. Nukleotidlar ketma-ketligi so'nggi 10 yil ichida tanlov ma'lumotlariga aylanganligi, asosan, birinchi ikki omilga bog'liq: ko'p mavjudligi va arzonligi.

Masshtablash muammolari. Tarixiy jihatdan, biologik va biotibbiyot tadqiqotlar o'tkazuvchanlikning past darajasi bilan cheklangan. Kichkina ma'lumotni to'plash uchun juda ko'p vaqt va kuch talab qilinganligi sababli, tadqiqot odatda kichik miqyosda amalga oshirildi – 20-asrda nashr etilgan filogeniyalarning aksariyati 50 varaqdan kam edi. Yuqori samaradorlik usullari hayotni ilmiy o'rganishni tubdan o'zgartirdi: bugungi kunda asosiy to'siq – bu tahlil, chunki ma'lumotlar ketma-ketliklar, mass spektrometrlari, mikrochiplar va boshqalardan olinadi. So'nggi besh yil ichida nashr etilgan daraxtlar ko'pincha 100 dan ortiq barglarga ega, ba'zilarida esa bir necha yuzdan minggacha barglar mavjud.

Bu tendensiya susayib borayotganiga ishonish uchun hech qanday asos yo'q: boshqa sohalarda oliy ta'limga kirishning yangi usullari muntazam ravishda nashr etilmoqda (masalan, metabolizm yaqinda qo'shilgan) va harajatlar, vaqt va xatolarni kamaytirish uchun mavjudlari

takomillashtirilmoqda. Misol uchun, jamiyat ketma-ket bir necha o'nlab bakteriyalarning to'liq genomlarini yig'ish uchun 20 yil vaqt sarflagan bo'lsa-da, bir necha yil ichida yana bir necha mingta to'liq sekvenslash o'tkazilishi kutilmoqda. Shunday qilib, minglab, balki o'n minglab barg ma'lumotlariga filogenetik usullar qo'llaniladigan kun uzoq emas. Joriy usullar bu chaqiruvga tayyor emas.

Umuman olganda, filogenetik rekonstruksiya usullarini ishlab chiquvchi uchta asosiy muammoga duch keladi: Usul qanchalik to'g'ri? Usul qanchalik tez? Va bu usul qanchalik ishonchli? Albatta, aniqlik har qanday usulning asosiy maqsadidir. Xususan, taksonomlar bir yil davomida yagona ma'lumotlar to'plamida mumkin bo'lgan eng yaxshi javobni olish uchun qayta qurish usulini qo'llashlari aniqlandi.

Aniqlikni baholash qiyin: tabiatdan olingan ma'lumotlar to'plami uchun biz "to'g'ri" javobni bilmaymiz (agar mavjud bo'lsa) va shuning uchun rekonstruksiya sifatini baholash qiyin. Modellashtirilgan ma'lumotlar to'plami rejimida rekonstruksiyani haqiqiy javob bilan solishtirish oson bo'lsa-da, natijaning qiymati modellarning o'zidan kam emas, bu esa yana bir katta muammoni keltirib chiqaradi.

Aniqlik, shuningdek, mavjud ma'lumotlar to'plami bilan cheklangan deb talqin etiladi, bu ko'plab muammolarni keltirib chiqaradi, chunki aniq ma'lumotlar to'plamini tiklash uchun eng aniq va samarali "algoritm" eng yaxshi yozma javobni chop etishdir; darhaqiqat, bu jihat uchinchi jihat – ishonchlilikning asosiy sababidir. Tezlik aniqlikka bog'liq: har kim yomon filogeniyani tezda yozishi mumkin, ammo yaxshi varianmi yaratish uchun ko'p vaqt talab etiladi, chunki optimallashtirishning aksariyat mezonlari polinom vaqti bilan belgilanmaydi (NP-qattiq).

Sog'lomlik, rekonstruksiya usulining nafaqat tasdiqlangan (va tez-tez ishlab chiqilgan) ma'lumotlarga, balki butunlay yangi ma'lumotlar to'plamiga ham to'g'ri javob berish qobiliyati, asosan, o'rganilmagan. Taksonomistlar Markov Monte Karlo (MCMC) zanjir usullaridan foydalangan holda daraxtlarning chekkalari uchun yuk chizig'ini yoki daraxtlarning taqsimlanishini baholaydilar, rekonstruksiya usullarining taxminiy qiymati va ishlash ko'rsatkichlarining har qanday namunaviy ma'lumotlar to'plami uchun ahamiyati deyarli noma'lum bo'lib qolmoqda.

Qayta qurish ko'lami kengaygani sari kutilmagan hodisalar ham oshdi. Shunday qilib, joriy usullar, agar ular joriy diapazonda ishonchli tarzda aniq

bo'lsa ham, biz kattaroq miqyosga o'tganimizda ham shunday bo'lib qolishi dargumon.

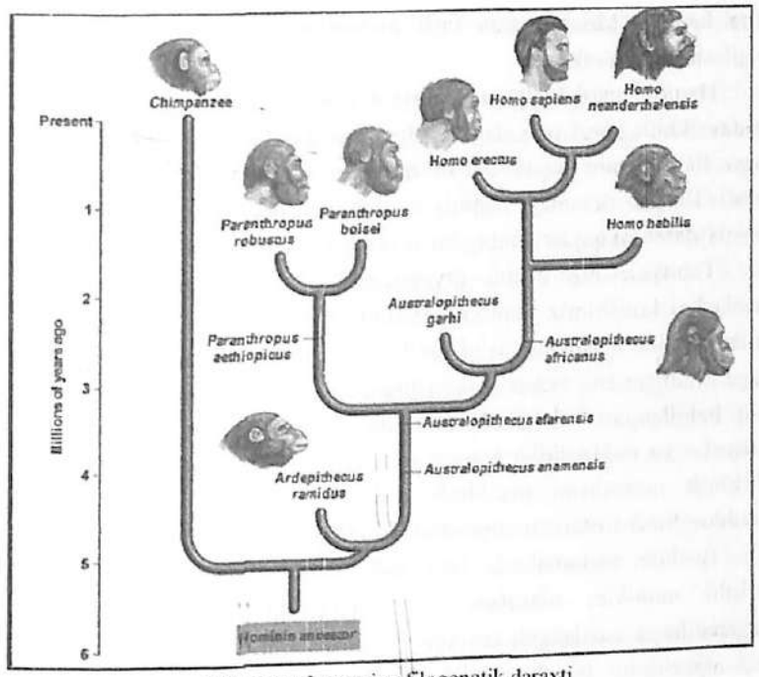
Hayot daraxtini tiklash. Ko'pgina biologlar bir muncha vaqtdan beri jamoatchilikni hayot daraxtini, bu sayyoradagi barcha organizmlarning filogeniyasini qayta tiklashga harakat qilishga chaqirmoqda. Albatta, bu istakning oxiri yo'q. Evolyutsiya uzluksiz va aniq belgilanmagan jarayondir, chunki har kuni bo'lmasa ham, minglab organizmlar nobud bo'ladi.

O'lchov haqiqatan ham juda tashvishlidir: bizda ming barggacha filogeniyani qayta tiklash usullari mavjud bo'lsa-da, bir milliondan ortiq tur tasvirlangan va mavjud raqamlar o'n milliondan bir necha yuz milliongachadir. Nihoyat, bizga bitta gigant filogeniya kerakmi yoki yo'qmi aniq emas; bu filogeniyaning ko'plab tarmoqlari yaxshi aniqlangan va keng tan olingan, shuning uchun ularni boshqalardan mustaqil ravishda o'rganish mumkin.

Biroq, hayot daraxti har bir insonning qalbida alohida o'rin egallashi kerak: u hayotning ajoyib xilma-xilligini tasvirlaydi, sayyora, bizga odamlar qaerdan kelganini va hayotning katta chizmasida qaerda ekanligimizni tushunishga yordam beradi. eng muhimi, bu barchamiz uchun qayerga ketayotganimizni tushunishimiz uchun asos yaratadi. Ushbu filogenetik rekonstruksiya loyihasi, shuningdek, jamoatchilikni filogenetik tahlilning ko'plab jihatlarini, xususan, miqyos va ishonchlilik bilan bog'liq masalalarni qayta ko'rib chiqishga undaydi. Axir, bu sayyorada faqat bitta hayot daraxti mavjud, shuning uchun bizning qayta qurishimizni boshqa hayot daraxtining rekonstruksiyasi bilan solishtirish tez orada imkonsiz bo'ladi.

Amerika Qo'shma Shtatlarda Milliy Ilmiy Jamg'arma daraxtning barcha shoxlaridan ma'lumotlarni to'plash, filtrlash va tahlil qilish uchun 30 dan ortiq guruhlarni moliyalashtirgan daraxtlarni yig'ish dasturini ishga tushirdi.

Boshqa dastur orqali u filogenetik tadqiqotlar uchun Cyberinfrastructure (CIPRES) (www.phylo.org) taqdim etadi, bu esa hisoblash muammolarini hal qilish uchun zarur bo'lgan axborot infratuzilmasi (dasturiy ta'minot ma'lumotlar bazasi, ma'lumotlar bazalari, tahlil modullari, ish jarayoni va apparat platformasi) bilan ta'minlanadi. Jamiyat hayot daraxtini tiklashga urinishlarida to'qnash keladi (103-rasm).



103-rasm. Insonning filogenetik daraxti

Dunyo bo'ylab ko'plab boshqa tadqiqot guruhlari u yoki bu shaklda hayot daraxti ustida ishlamoqda. Keng miqyosdagi filogenetik rekonstruksiya ishlariga kombinatorlar, statistiklar, algoritmlarni ishlab chiquvchilar, yuqori unumli hisoblash mutaxassislari va, albatta, biologlar va biotibbiyot tadqiqotchilarga qiziqish ortib bormoqda.

Filogenetik masofalar. Daraxtning asosiy xususiyati shundaki, u ikkita tugun uchun ularni bog'lashning o'ziga xos usuliga ega. Shunday qilib, biz daraxtdagi ikkita tugun (joriy yoki ajdodlar ma'lumotlari) orasidagi haqiqiy evolyutsion masofani ikkita tugunni bog'laydigan bitta yo'lning uzunligi sifatida belgilashimiz mumkin. Biroq, uzunlik qanday o'lchanishi tanlovga bog'liq. Yo'lning har bir oxirida biz o'tgan vaqtni, evolyutsiya hodisalari sonini (mumkin bo'lgan hodisalar to'plamidan tanlangan) yoki eng yaxshisi, model yordamida rasmiylashtirishimiz mumkin bo'lgan "evolyutsiya miqdori", har bir o'zgarishning chastotasini va, ehtimol, funksional ahamiyatini hisobga oladigan o'zgarishlar. Masalan, nukleotid ma'lumotlari uchun biz 4 dan 4 gacha nukleotidlarni almashtirish matritsasini tekshirishimiz va biokimyoviy prinsiplar yoki eksperimental ma'lumotlarga

ko'ra har bir kirish uchun turli qiymatlarni (ehtimollik yoki harajatlar) belgilashimiz mumkin.

Haqiqiy evolyutsiya masofasi deb ataladigan kirish to'plamining har qanday ikkita bargi orasidagi evolyutsiya darajasining aniq qiymatini olish bizga filogeniyani qayta qurish mumkin bo'lgan qimmatli ma'lumotlarni beradi. Barglar orasidagi haqiqiy evolyutsion masofani hisobga olgan holda, haqiqiy daraxtni qaytarishning bir necha yo'li kafolatlanadi.

Tabiiyki, biz ushbu qiymatlarni biz tanlagan modelga muvofiq baholashni kutishimiz mumkin. Hisoblash uchun asos ikki varaq orasidagi tartibga solish masofasi, ya'ni ma'lumotlarni bir ish varag'idan ikkinchisiga o'zgartiradigan eng arzon o'zgarishlardir. Ushbu harajat modeli doirasida bu aniq belgilangan o'lchovdir; masalan, ikkita nukleotid ketma-ketligi va chuqurlar va nukleotidlar o'rnini bosuvchi model mavjud bo'lsa, biz ushbu tahrirlash masofasini hisoblash uchun dinamik dasturlash texnikasidan (mashhur Smit-Uoterman algoritmi kabi) foydalanishimiz mumkin.

Boshqa sozlamalarda tahrirlash masofasini hisoblash murakkabroq bo'lishi mumkin; masalan, 7-tartibdagi ikkita gen orasidagi teskari o'zgarishlarga asoslangan tartibga solish masofasini hisoblash uchun chiziqli vaqt algoritmini ishlab chiqish uchun taxminan 20 yil kerak bo'ldi, bu hisoblash molekulyar biologiyada eng qiyin nazariy natijalardan biri bo'lib qolmoqda.

Biroq, tabiat har doim eng kichiklari bilan ketma-ket o'zgartirishlar orqali yangi shakllarni yaratishi ma'nosida samarasiz xarajatlar; har qanday modellashtirish tezda ko'rsatganidek, ko'pchilik yangi qoliplar qimmatroq usulda ishlab chiqariladi. Muayyan evolyutsion modelni hisobga olgan holda, ba'zida tahrirlash masofasidan haqiqiy evolyutsion masofani baholash uchun ushbu modelni o'zgartirish mumkin.

Oddiy misol – faqat model – nazariy asosda olingan ikkita nukleotid ketma-ketligi orasidagi masofani tahrirlash uchun Jux-Cantor deb nomlangan tuzatish; ikkinchisi, genomni qayta tartibga solish uchun ishlatiladigan inversiyalar sonini aniqroq baholash uchun empirik tarzda olingan taxminiy empirik tuzatish (EDE). Ushbu sozlangan masofalar bizga tanlangan qiyosiy genomik modeldagi haqiqiy evolyutsiya masofasining statistik bahosini beradi, lekin har doim o'zgaruvchanlikni baholash qiymatida: chunki tahrirlash masofasi berilgan (odatda chiziqli) kirish funksiyasidan oshmasligi kerak. Ammo haqiqiy evolyutsion masofa cheklanmagan, chunki tahrirlash

masofasi maksimal darajaga yaqinlashganda, taxminlar bir-biridan farq qilishi kerak.

Ushbu uch turdagi masofalar, haqiqiy evolyutsion masofa, tahrirlash masofasi va tuzatilgan masofa ushbu bobning qolgan qismida qo'llaniladi. Aslida, biz faqat juftlashtirilgan (tahrirlangan yoki tuzatilgan) masofa matritsasi bilan ishlaydigan rekonstruksiya usullaridan boshlaymiz. Bunday usullarning prototipi Neighbor Junction (NJ) usuli hisoblanadi. Bir juft masofali matritsadan foydalanib, juftlik eng yaqin qo'shnini aniqlaydi; ikkita daraxtni (dastlab ikkita bargni) pastki daraxtga bog'laydi; yangi, kattaroq pastki daraxt uchun matritsaning ikkita satri va ustunini bitta yangi satr va ustun bilan qayta yozish (bu jarayon yangi daraxt va qolgan n-2 pastki daraxt orasidagi juft masofani hisoblashni talab qiladi); va uchta pastki daraxt qolguncha jarayonni takrorlaydi, shundan so'ng ularni yulduzga birlashtiradi.

Bog'lar, agar mavjud bo'lsa, o'zboshimchalik bilan kesilgan. Algoritmni amalga oshirish juda oddiy va hatto oddiy bajarishda ham kubik vaqt ichida ishlaydi. U har doim ikkilik daraxtlarni, ya'ni har bir ichki tugunning darajasi 3 ga teng bo'lgan daraxtlarni yaratadi.

Kriteriya usullari. Barcha mezonlarga asoslangan usullar "haqiqat" uchun o'lchanadigan va optimallashtirilgan surrogatlarga asoslanadi - bu bizning o'lchovsiz maqsadimizdir. Ushbu umumiy toifadagi ko'plab usullardan ikkitasi ajralib turadi: maksimal parsimoniya (MP) usullari va modeldagi (shartli) daraxtlarning ehtimolini baholashga harakat qiladigan usullardir.

Maksimal parsimoniya. Tik turgan daraxt va uning barglari bilan bog'langan belgilar ketma-ketligini hisobga olsak, har biridagi o'zgarishlar sonini kamaytirish uchun daraxtning barcha qirralarini, belgilar ketma-ketligini daraxtning ichki tugunlariga ulashga harakat qilishimiz mumkin.

Ba'zan parsimoniya muammosi deb ataladigan bu muammo, daraxtni kesish, imkoniyatlarni barglardan yuqoriga ko'tarish va keyin cheklovni chekkadan pastga tushirish orqali chiziqli vaqt ichida osonlikcha hal qilinadi. Ushbu algoritm birinchi marta 1977-yilda Fitch tomonidan taklif qilingan. Biroq, agar daraxtni bilmasak, MP uchun umumiy muammo daraxtning o'zgarish miqdorini kamaytiradigan ichki belgilar ketma-ketligi bilan aniqlashdir. Kichik parsimoniya muammosidan farqli o'laroq, MP NP-qattiq va eng yaxshi aniqlik algoritmlari 20-30 taksondan oshadi; Goloboff ning joriy TNT taqsimotiga ko'plab evristik yondashuvlar mavjud bo'lib, ular 500

dan 1000 tagacha taksonni muntazam ravishda oqilona vaqt ichida boshqarishga qodir bo'lgan yaxshiroq dasturiy ta'minotga ega.

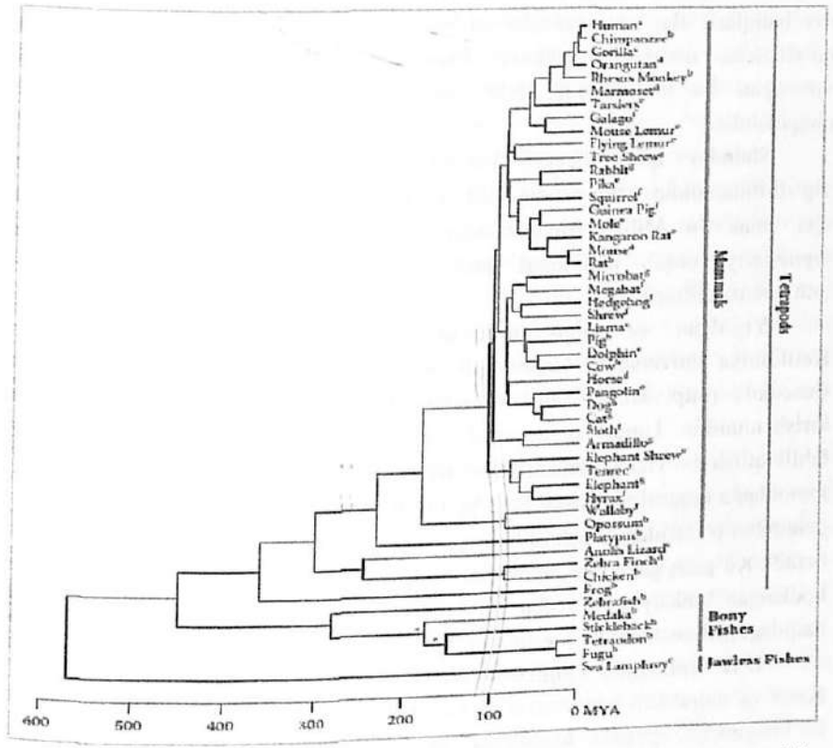
Iqtisodiyotning yaqinda paydo bo'lgan mezonining qiziqarli kashfiyoti uning "to'g'riligi", ya'ni haqiqiy topologiya bilan qanday bog'liqligidir. MP ko'rsatkichlari ancha yuqori bo'lib qolsa-da, yaxshilanishlar (ya'ni, past ballar) daraxt topologiyasining aniqligini oshirish bilan chambarchas bog'liq, ammo MP ballari maqbul darajaga yaqinlashganda, bu korrelyatsiya yo'qoladi va MP ballaridagi qo'shimcha yaxshilanishlar deyarli tasodifiydir.

Tadqiqot davomida paydo bo'lgan yana bir qiziq fakt – bu o'tish: tadqiqotda ishlatiladigan test to'plamlarida o'lchamlari bir necha yuzdan bir necha minggacha bo'lgan "qabul qilinadigan" MP taxminan 0,01% teng edi. Eng yaxshi natija topildi, ammo bu darajada daraxt topologiyasi faqat 95% aniq edi. Ushbu xulosa bizga surrogat mezonlarini qo'llashning foydalari va xavflarini aniq eslatib turadi: ular hisob-kitoblarni yaxshiroq yechimlarga yo'naltiradi, ammo surrogat mezonini va kerakli daraxtni optimallashtirish tafsilotlari farq qilishi mumkin.

Umurtqali hayvonlar genomining nukleotid ketma-ketligi va filogenezi. Barcha zamonaviy umurtqali hayvonlar 500-600 million yil oldin mavjud bo'lgan. Hozirgi vaqtda umurtqali hayvonlarning 50 000 ga yaqin turi mavjud bo'lib, ularni to'rtta asosiy guruhga bo'lish mumkin: tuyoqlilar, ular tarkibiga birikmalar va piyozchalar kiradi; akulalar va nurlarni (skatov) o'z ichiga olgan baliqlar; suyakli baliq, shu jumladan boshqa barcha baliqlar; amfibiyalar, qushlar, sudralib yuruvchilar va sut emizuvchilardan iborat tetrapodlar. Insoniy nuqtayi nazardan, biz shimpanzelar bilan eng yaqin evolyutsion munosabatlarga egamiz, biz undan 5 million yil oldin umumiy ajdoddan ajralganmiz, umurtqali hayvonlar o'rtasidagi munosabatlar jag'siz baliqlar bilan bog'liq bo'lib, bizning oxirgi umumiy ajdodimiz millionlab yillar oldin paydo bo'lgan.

Umurtqali hayvonlar guruhi inson genomlari loyihasi tashabbusi orqali butun dunyo bo'ylab DNK ketma-ketligining ortib borayotgan qobiliyati va hozirgi kunda tan olingan qiyosiy tahlilning genom bo'yicha ketma-ketlik darajasi va inson genomi ketma-ketligini sharhlash qobiliyati tufayli kengayib bormoqda. (104-rasmga qarang) 2006-yil iyun holatiga ko'ra, genom bo'ylab sekvenslash uchun 50 ta umurtqali hayvonlar tanlangan. Tanlangan turlar guruhida sut emizuvchilar (n = 40) va boshqa cheklangan to'rtoyoqlilar (n = 4), suyakli baliqlar (n = 5) va jag'siz baliqlardan (n = 1) chuqur namuna olish amalga oshiriladi. Sut emizuvchilar genomlariga nisbatan kuchli moyillik inson genomidagi funksional elementlarni aniqlash uchun turlararo taqqoslash

samaradorligini oshirishga urinishdir. Aslida, fillar kabi genomlarning butun tartibini aniqlaydigan ko'pchilik sut emizuvchilar eksperimental model tizimlar emas. Ular asosan inson genomini tushuntirish uchun tanlangan. Natijada, bu genomlar bitta genom tartibida faqat 2,5 marta chuqurroq joylashgan.



104-rasm. 50 ta umurtqali hayvonlarning filogeniyasi genom bo'ylab izchil bo'lishi uchun yaratilgan. Bu erda tasvirlangan evolyutsion munosabatlar va vaqt farqlari adabiyotlardan olingan. 2006-yil oktabr holatiga ko'ra, genom sekvenslash loyihasining holati quyidagicha: genom tugallandi; b> to'liq genomik qurollarni yig'ish (WGS) 5 marta; c ~ 6x WGS tasdiqlangan yoki davom etayotgan; d~6x WGS yakunlandi; ye ~ 2x WGS tasdiqlangan yoki davom etayotgan; f~2x WGS yakunlandi; g ~ 2x WGS loyihasi tugallandi va ~ 6x WGS tasdiqlangan yoki davom etmoqda; hBAC va WGS asosidagi ketma-ketlik; ~2x WGS yaratilgan. million yil oldin, million yil oldin; *, mos kelmaydigan kelishmovchilik vaqti.

Shunday qilib, inson genomini talqin qilish uchun qimmatli taqqoslashlar va ushbu genomlarning ketma-ket keng ko'lamli tahlillari bilan bir qatorda, bu

dan 1000 tagacha taksonni muntazam ravishda oqilona vaqt ichida boshqarishga qodir bo'lgan yaxshiroq dasturiy ta'minotga ega.

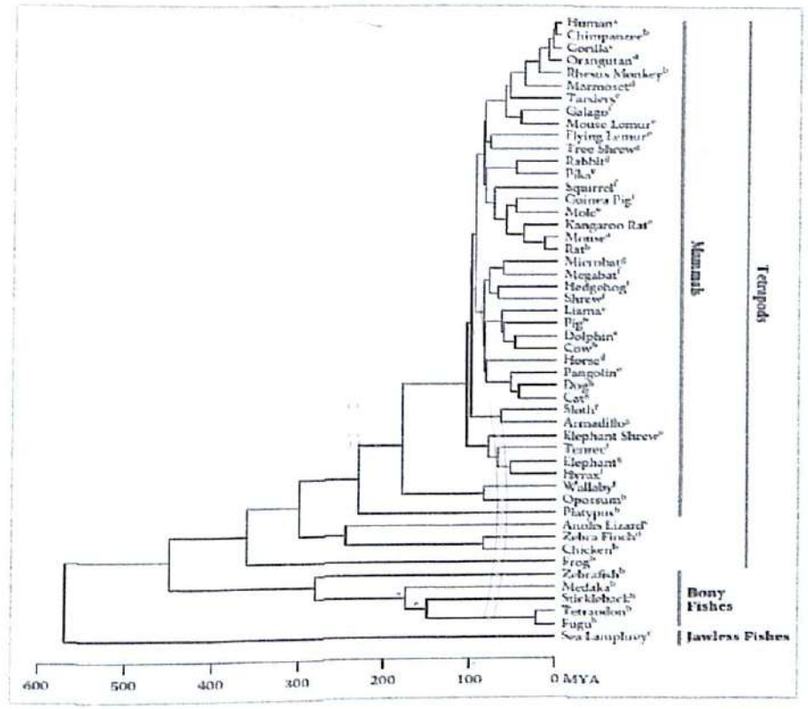
Iqtisodiyotning yaqinda paydo bo'lgan mezonining qiziqarli kashfiyoti uning "to'g'riligi", ya'ni haqiqiy topologiya bilan qanday bog'liqligidir. MP ko'rsatkichlari ancha yuqori bo'lib qolsa-da, yaxshilanishlar (ya'ni, past ballar) daraxt topologiyasining aniqligini oshirish bilan chambarchas bog'liq, ammo MP ballari maqbul darajaga yaqinlashganda, bu korrelyatsiya yo'qoladi va MP ballaridagi qo'shimcha yaxshilanishlar deyarli tasodifiydir.

Tadqiqot davomida paydo bo'lgan yana bir qiziq fakt – bu o'tish: tadqiqotda ishlatiladigan test to'plamlarida o'lchamlari bir necha yuzdan bir necha minggacha bo'lgan "qabul qilinadigan" MP taxminan 0,01% teng edi. Eng yaxshi natija topildi, ammo bu darajada daraxt topologiyasi faqat 95% aniq edi. Ushbu xulosa bizga surrogat mezonlarini qo'llashning foydalari va xavflarini aniq eslatib turadi: ular hisob-kitoblarni yaxshiroq yechimlarga yo'naltiradi, ammo surrogat mezonini va kerakli daraxtni optimallashtirish tafsilotlari farq qilishi mumkin.

Umurtqali hayvonlar genomining nukleotid ketma-ketligi va filogenezi. Barcha zamonaviy umurtqali hayvonlar 500-600 million yil oldin mavjud bo'lgan. Hozirgi vaqtda umurtqali hayvonlarning 50 000 ga yaqin turi mavjud bo'lib, ularni to'rtta asosiy guruhga bo'lish mumkin: tuyoqlilar, ular tarkibiga birikmalar va piyozchalar kiradi; akulalar va nurlarni (skatov) o'z ichiga olgan baliqlar; suyakli baliq, shu jumladan boshqa barcha baliqlar; amfibiyalar, qushlar, sudralib yuruvchilar va sut emizuvchilardan iborat tetrapodlar. Insoniy nuqtayi nazardan, biz shimpanzelar bilan eng yaqin evolyutsion munosabatlarga egamiz, biz undan 5 million yil oldin umumiy ajdoddan ajralganmiz, umurtqali hayvonlar o'rtasidagi munosabatlar jag'siz baliqlar bilan bog'liq bo'lib, bizning oxirgi umumiy ajdodimiz millionlab yillar oldin paydo bo'lgan.

Umurtqali hayvonlar guruhi inson genomlari loyihasi tashabbusi orqali butun dunyo bo'ylab DNK ketma-ketligining ortib borayotgan qobiliyati va hozirgi kunda tan olingan qiyosiy tahlilning genom bo'yicha ketma-ketlik darajasi va inson genomi ketma-ketligini sharhlash qobiliyati tufayli kengayib bormoqda. (104-rasmga qarang) 2006-yil iyun holatiga ko'ra, genom bo'ylab sekvenslash uchun 50 ta umurtqali hayvonlar tanlangan. Tanlangan turlar guruhida sut emizuvchilar (n = 40) va boshqa cheklangan to'rtoyoqlilar (n = 4), suyakli baliqlar (n = 5) va jag'siz baliqlardan (n = 1) chuqur namuna olish amalga oshiriladi. Sut emizuvchilar genomlariga nisbatan kuchli moyillik inson genomidagi funksional elementlarni aniqlash uchun turlararo taqqoslash

samaradorligini oshirishga urinishdir. Aslida, fillar kabi genomlarning butun tartibini aniqlaydigan ko'pchilik sut emizuvchilar eksperimental model tizimlar emas. Ular asosan inson genomini tushuntirish uchun tanlangan. Natijada, bu genomlar bitta genom tartibida faqat 2,5 marta chuqurroq joylashgan.



104-rasm. 50 ta umurtqali hayvonlarning filogeniyasi genom bo'ylab izchil bo'lishi uchun yaratilgan. Bu erda tasvirlangan evolyutsion munosabatlar va vaqt farqlari adabiyotlardan olingan. 2006-yil oktabr holatiga ko'ra, genom sekvenslash loyihasining holati quyidagicha: genom tugallandi; b> to'liq genomik qurollarni yig'ish (WGS) 5 marta; c ~ 6x WGS tasdiqlangan yoki davom etayotgan; d~6x WGS yakunlandi; ye ~ 2x WGS tasdiqlangan yoki davom etayotgan; f~2x WGS yakunlandi; g ~ 2x WGS loyihasi tugallandi va ~ 6x WGS tasdiqlangan yoki davom etmoqda; hBAC va WGS asosidagi ketma-ketlik; ~2x WGS yaratilgan. million yil oldin, million yil oldin; *, mos kelmaydigan kelishmovchilik vaqti.

Shunday qilib, inson genomini talqin qilish uchun qimmatli taqqoslashlar va ushbu genomlarning ketma-ket keng ko'lamli tahlillari bilan bir qatorda, bu

dan 1000 tagacha taksonni muntazam ravishda oqilona vaqt ichida boshqarishga qodir bo'lgan yaxshiroq dasturiy ta'minotga ega.

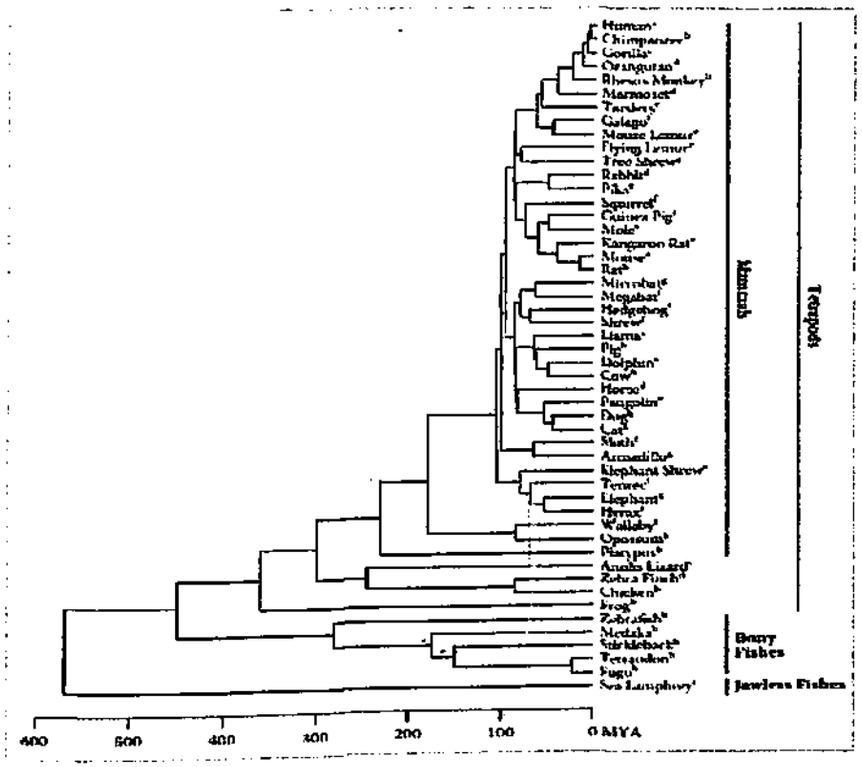
Iqtisodiyotning yaqinda paydo bo'lgan mezonining qiziqarli kashfiyoti uning "to'g'riligi", ya'ni haqiqiy topologiya bilan qanday bog'liqligidir. MP ko'rsatkichlari ancha yuqori bo'lib qolsa-da, yaxshilanishlar (ya'ni, past ballar) daraxt topologiyasining aniqligini oshirish bilan chambarchas bog'liq, ammo MP ballari maqbul darajaga yaqinlashganda, bu korrelyatsiya yo'qoladi va MP ballaridagi qo'shimcha yaxshilanishlar deyarli tasodifiydir.

Tadqiqot davomida paydo bo'lgan yana bir qiziq fakt – bu o'tish: tadqiqotda ishlatiladigan test to'plamlarida o'lchamlari bir necha yuzdan bir necha minggacha bo'lgan "qabul qilinadigan" MP taxminan 0,01% teng edi. Eng yaxshi natija topildi, ammo bu darajada daraxt topologiyasi faqat 95% aniq edi. Ushbu xulosa bizga surrogat mezonlarini qo'llashning foydalari va xavflarini aniq eslatib turadi: ular hisob-kitoblarni yaxshiroq yechimlarga yo'naltiradi, ammo surrogat mezonini va kerakli daraxtni optimallashtirish tafsilotlari farq qilishi mumkin.

Umurtqali hayvonlar genomining nukleotid ketma-ketligi va filogenezi. Barcha zamonaviy umurtqali hayvonlar 500-600 million yil oldin mavjud bo'lgan. Hozirgi vaqtda umurtqali hayvonlarning 50 000 ga yaqin turi mavjud bo'lib, ularni to'rtta asosiy guruhga bo'lish mumkin: tuyoqlilar, ular tarkibiga birikmalar va piyozchalar kiradi; akulalar va nurlarni (skatov) o'z ichiga olgan baliqlar; suyakli baliq, shu jumladan boshqa barcha baliqlar; amfibiyalar, qushlar, sudralib yuruvchilar va sut emizuvchilardan iborat tetrapodlar. Insoniy nuqtayi nazardan, biz shimpanzelar bilan eng yaqin evolyutsion munosabatlarga egamiz, biz undan 5 million yil oldin umumiy ajdoddan ajralganmiz, umurtqali hayvonlar o'rtasidagi munosabatlar jag'siz baliqlar bilan bog'liq bo'lib, bizning oxirgi umumiy ajdodimiz millionlab yillar oldin paydo bo'lgan.

Umurtqali hayvonlar guruhi inson genomlari loyihasi tashabbusi orqali butun dunyo bo'ylab DNK ketma-ketligining ortib borayotgan qobiliyati va hozirgi kunda tan olingan qiyosiy tahlilning genom bo'yicha ketma-ketlik darajasi va inson genomi ketma-ketligini sharhlash qobiliyati tufayli kengayib bormoqda. (104-rasmga qarang) 2006-yil iyun holatiga ko'ra, genom bo'ylab sekvenslash uchun 50 ta umurtqali hayvonlar tanlangan. Tanlangan turlar guruhida sut emizuvchilar (n = 40) va boshqa cheklangan to'rtoyoqlilar (n = 4), suyakli baliqlar (n = 5) va jag'siz baliqlardan (n = 1) chuqur namuna olish amalga oshiriladi. Sut emizuvchilar genomlariga nisbatan kuchli moyillik inson genomidagi funksional elementlarni aniqlash uchun turlararo taqqoslash

samaradorligini oshirishga urinishdir. Aslida, fillar kabi genomlarning butun tartibini aniqlaydigan ko'pchilik sut emizuvchilar eksperimental model tizimlar emas. Ular asosan inson genomini tushuntirish uchun tanlangan. Natijada, bu genomlar bitta genom tartibida faqat 2,5 marta chuqurroq joylashgan.



104-rasm. 50 ta umurtqali hayvonlarning filogeniyasi genom bo'ylab izchil bo'lishi uchun yaratilgan. Bu erda tasvirlangan evolyutsion munosabatlar va vaqt farqlari adabiyotlardan olingan. 2006-yil oktabr holatiga ko'ra, genom sekvenslash loyihasining holati quyidagicha: genom tugallandi; b> to'liq genomik qurollarni yig'ish (WGS) 5 marta; holati quyidagicha: genom tugallandi; b> to'liq genomik qurollarni yig'ish (WGS) 5 marta: c ~ 6x WGS tasdiqlangan yoki davom etayotgan; d~6x WGS yakunlandi; ye ~ 2x WGS tasdiqlangan yoki davom etayotgan; f~2x WGS yakunlandi; g ~ 2x WGS loyihasi tugallandi va ~ 6x WGS tasdiqlangan yoki davom etmoqda; hBAC va WGS asosidagi ketma-ketlik; ~2x WGS yaratilgan. million yil oldin, million yil oldin; *, mos kelmaydigan kelishmovchilik vaqti.

Shunday qilib, inson genomini talqin qilish uchun qimmatli taqqoslashlar va ushbu genomlarning ketma-ket keng ko'lamli tahlillari bilan bir qatorda, bu

harakatlar inson genomi bilan bog'liq avtonom va yuqori sifatli yig'ilishlarga olib kelmaydi.

Inson genomining ketma-ketligini tavsiflovchi birinchi nashrlardan so'ng, umurtqali hayvonlar genomining boshqa ketma-ketliklarini tavsiflovchi bir qator maqolalar paydo bo'ldi, ular orasida sichqonlar, kalamushlar, tovuqlar, chuchuk suv baliqlari, itlar, shimpanzelar va boshqalar bor. Nashr etilgan genomlarga qo'shimcha ravishda, genomlar ketma-ketligi loyihalarining o'ziga xos xususiyati bu ma'lumotni nashr etishdan oldin ommaga tezkorlik bilan chiqarishdir.

Shunday qilib, deyarli barcha genom loyihalarida, hatto genom yig'ilishidan oldin, keng jamoatchilik tadqiqot fayllariga deyarli kirish imkoniga ega emas va Milliy Biotexnologiya Axborot Markazi (NCBI) kuzatuv repozitoriyi orqali individual tartib sifatini o'qiydi (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/trace/trace.cgi).

Yig'ilgan va talqin qilingan ketma-ketliklarga Santa-Kruz dagi Kaliforniya universiteti, Genome Browser (http://www.genome.ucsc.edu) va Ensemble (http://asia.ensembl.org/index.html) kabi genom brauzerlar orqali kirish mumkin. Umurtqali hayvonlar genomining ketma-ketligini yaratish va tahlil qilish bo'yicha harakatlar amalga oshirildi. Genomni obyektiv va har tomonlama taqqoslash uchun asos bo'lib, bu o'z navbatida umurtqali hayvonlar genomlari o'rtasidagi o'xshashliklarga olib keldi va juda batafsil va aniq tasvirni beradi. Ko'proq genomlar ketma-ket bo'lganligi sababli, biz genomlar, ulardagi kodlangan funksiyalar va ular qanday qilib aniqroq va murakkab bo'lganligi haqidagi tushunchamizni kutishimiz mumkin.

BAC umurtqali kutubxonalari: Funksional genomikaning manbai. Katta va murakkab genomlarni genom bo'ylab saralash va yig'ish mumkin bo'lmaguncha, genom klonlariga asoslangan jismoniy xarita umurtqali hayvonlar genomlarini saralash uchun zaruriy shablon edi. Yuqori samarali, barqaror va yuqori mahsuldorlikka ega ekanligi isbotlangan bakterial sun'iy xromosomalar katta qo'shimchalar bilan afzal qilingan genom kutubxonasiga aylandi. Oddiy umurtqali hayvonlarning BAC kutubxonasi o'rtacha 100-200 nj qo'shimcha klonlardan iborat bo'lib, ular maqsadli genomdan 10 baravar katta va gibridizatsiyaga asoslangan usullar yordamida osongina tekshirilishi mumkin. BAC kutubxonalari hozirda 91 ta umurtqali hayvonlarning turli to'plamini o'z ichiga oladi.

Kichik qo'shimchalar (~ 3-10 kilo n.j.) va fosmidlar (~ 40 kilo nj) bilan nishonlanmagan va tasodifiy tanlangan plazmidlar kombinatsiyasidan klon

oxirida o'qiladigan juftliklar genom ketma-ketligidagi bir nechta harakatlar uchun asosiy substratdir. U to'liq genom ketma-ketligini to'ldiradigan va kuchaytiradigan bir nechta asosiy ilovalarga ega. Umumiy genom darajasida BAC kutubxonalarining cheklangan ferment barmoq izlarini tahlil qilish orqali tartiblangan va bir-birining ustiga joylashtirilgan BAC ga asoslangan jismoniy xaritalarni yaratish usullari ishlab chiqilgan. Ushbu fizik VAC lar mozaika minimal yo'lini tanlash uchun ishlatilishi mumkin. Sekvenslash va BAC-terminal sekvenslash uchun klonlar bilan bir qatorda, genom bo'ylab ov miltig'ini yaxshilash va genomning maqsadli hududlaridan yuqori sifatli yakuniy ketma-ketlik uchun klonlarni tanlash uchun ishlatilishi mumkin.

BAC-terminal ketma-ketligini odatda genom brauzerlarida ko'rsatiladigan genom birikmalariga moslashtirish, shuningdek, individual tadqiqotchilarga kutubxonaning o'zini tekshirmasdan o'z genlari yoki qiziqishlari mintaqasi uchun genom klonlariga tezda kirish imkonini beradi. BAC klonlari, shuningdek, in situ (FISH) gibridizatsiya zondlari uchun afzal qilingan substratdir va shuning uchun butun genom birikmasidagi pozitsiyani xromosomadagi mos keladigan jismoniy holatga aylantirish mumkin bo'lgan muhim vositadir.

Butun genom ketma-ketligini aniqlashga qaramasdan, BAC kutubxonalari qiyosiy xaritalashda ham samaralidir va genlar ketma-ketligi yoki bir nechta turlar uchun qiziqish hududlari uchun zarur bo'lgan reagentlar, shuningdek, BAC ga asoslangan maqsadli xaritalar uslubiyatlar va resurslarni ta'minlaydi. Bunday loyihalarni qo'llab-quvvatlash uchun umurtqali hayvonlarning genomik kutubxonalari to'plamlari ishlab chiqilgan.

Shunday qilib, BAC asosidagi xaritalash va sekvenslash genomning maqsadli hududlarida turlar xilma-xilligi uchun genom bo'ylab spiral ketma-ketlik bilan erishilgandan ko'ra yuqori sifatli ketma-ketlikni ta'minlashi mumkin.

Misol uchun, ushbu strategiya inson genomining barcha funksional elementlarini sharhlashga qaratilgan ENCODE (Ensiklopediya elementov DNK) kabi loyihalar uchun qiyosiy ketma-ket ma'lumotlar to'plamini yaratish uchun ishlatiladi. Va nihoyat, BAC klonlari genomning bebaho funksional resursini ifodalaydi.

Hajmi, barqarorligi va umumiy mavjudligi tufayli BAC klonlari odatda transgen sichqonlarni yaratish uchun ishlatiladi. Transgen va boshqa funksional tahlillarda BAC klonlaridan foydalanishni qo'llab-quvvatlash va kengaytirish

uchun BAC klonlarida aniq ketma-ket modifikatsiyalarni amalga oshirish usullari ishlab chiqilgan.

Bunday usullar ma'lum bir kasallikni keltirib chiqaradigan mutatsiyalar ta'sirini to'g'ri baholash yoki genlar qachon va qayerda ekspressiyalanishini aniqlaydigan tartibga soluvchi elementlarni aniqlash va tavsiflash uchun BAC yoki eksperimental shablon sifatida foydalanish imkoniyatlarini sezilarli darajada kengaytirdi. Xususan, BAC klonlari bir xil xromosomaning qo'shni DNK segmentlari bo'lganligi sababli. BAC allellar yoki gaplotiplarni funksional taqqoslash uchun shablon sifatida ishlatilishi mumkin. Xuddi shunday, BAC ham turlar orasidagi ortogen gen funksiyasini to'g'ridan-to'g'ri solishtirish uchun ishlatilishi mumkin, bu eksperimental tadqiqotlar va turlarga xos xususiyatlar asosida yuzaga kelishi mumkin bo'lgan genetik farqlarni tasdiqlashda juda muhim bo'ladi.

Shunday qilib, eksperimental paradigmalarda BAC klonlaridan foydalanish oddiy DNK ketma-ketligidan tashqari genomlarning tavsifini kengaytirish usullaridan biri bo'lishni va'da qiladi.

Gomologik genlar, ortologlar va paraloglar.Gen ortologiyasi va analogiyasi. Hech qanday molekulyar obyekt ma'lum bir maqsadni modulyatsiya qilmasligi isbotlanmaguncha, preparatni maqsad sifatida to'liq tasdiqlash mumkin emas, natijada bemor uchun ma'lum klinik foyda keltiradi.

Shunday qilib, dori vositalarini topish jarayonining har bir bosqichi maqsadning ishonchliligiga ishonchni oshirish, shuningdek modulyatorning samaradorligi va xavfsizligini aniqlash uchun mo'ljallangan.

In vivo klinika oldi klinik sinovlari faqat inson hujayralari liniyalarida o'tkazilishi mumkin va klinik sinovlar narxini hisobga olgan holda, moddalar va organizmlar bilan tajriba o'tkazish dori ishlab chiqarish jarayonining har bir bosqichida juda muhimdir. Qiyosiy genomikaning asosiy vazifasi model organizmlarni tadqiq qilish natijalarini sharhlash va odamlarga yetkazishdir. Natijada, molekulyar evolyutsiya tushunchalari va uslubiyatlari dori-darmonlarni kashf qilishda tobora muhim rol o'ynamoqda.

Dori vositalarining ko'p nishonlari ko'p millatli oilalarga tegishli bo'lganligi sababli, aniq maqsadli dori organizmlari va odamlar o'rtasidagi gomologik munosabatlarni aniq tushunish muhimdir. Biroq, ma'lumki, genlar to'plami hatto yaqin bo'lgan organizmlarda ham juda katta farq qilishi mumkin.

Eukariot turlarning genomlari juda xilma-xil asosiy dori maqsadlariga ega. Masalan, kinomlar deb ataladigan eukariot oqsil kinazalarining genomik tadqiqotlari shuni ko'rsatadiki, sichqonlarda 510 ta ortologik va 518 ta odam

kinazalari mavjud. Drozofillada atigi 239 kinaza va dengiz kirpilarida 353 kinaza mavjud, bu kontrast protostomal rivojlanishni tartibga soluvchi signal yo'llaridagi farqlarni va deytrostomiya rivojlanishini aks ettirishi mumkin. Odamlar va dengiz kirpilarida odamlar va mevali chivinlarga qaraganda ko'proq kinaza oilalari mavjud. Tana tuzilishining soddaligiga qaramay, C. elegans 454 kinazaga ega, bu Drozofilladan deyarli ikki baravar ko'p. Biroq, mevali chivin inson kinematikasida nematodalarga qaraganda yaxshiroq homolog genlarga ega, bu qurtlardagi ko'p kinazalar naslga xos o'sish natijasi ekanligini ko'rsatadi.

Har doim ham to'liq tushunilmagan bo'lsa-da, dori kashfiyotining ko'p bosqichlari ko'plab turlarning evolyutsion ekvivalentligi gipotezasiga asoslanadi. Biroq, juda o'xshash yoki gomologik genlar ko'plab evolyutsion munosabatlarga ega bo'lishi mumkin. An'anaga ko'ra, ortologik genlar to'g'ri chiziq sifatida rivojlangan genlardir va shuning uchun turlar o'rtasidagi o'xshashlikni ko'proq namoyon qiladi. Aksincha, o'xshash genlar genetik genlarning replikatsiyasidan kelib chiqadi va turlar bo'yicha ko'proq o'xshashlikni namoyon qiladi.

Ammo, agar gen bir turda takrorlansa, ikkinchisida emas yoki ikkala tur ham oldingi ajdodda takrorlansa, ortologlar bir nechta munosabatlarga ega bo'lishi mumkin. Gen gomologiyasining qo'shimcha nomenklaturasi taklif qilingan bo'lib, unda birinchi holat endi inparalogiya, ikkinchi holat esa autparaloglar deb ataladi. Aurora kinazalarining evolyutsion munosabatlari bunga misoldir.

Aurora serin/treonin kinaza oilasi mitotik xromosoma bo'linishining asosiy regulyatori bo'lib, hujayra bo'linishida muhim rol o'ynaydi. Aurora kinazalaridagi anomaliyalar saraton bilan kuchli bog'liq bo'lib, bu Auroraning adenozin trifosfat (ATF) bog'lanish joyini aniq maqsad qilgan yangi turdagi saratonga qarshi preparatning rivojlanishiga olib keladi.

Evolyutsion nuqtayi nazardan, Aurora kinaz oilasidagi turlarning tarqalishi qiziq. Sut emizuvchilarning uchta kinazlari bor: Aurora, Aurora-A, Aurora-B va Aurora-C ular oldingi ajdoddan, ehtimol, daraxtdagi ichak qobig'i bilan ifodalangan uroxordatdan kelib chiqqan.

Filogenetik rekonstruksiya yordamida ortologik va paralogik ketma-ketlik munosabatlari aniqlanadi. Biroq, bunday daraxtni qurish, ayniqsa, ko'p sonli genlar yoki turlarni tahlil qilish kerak bo'lsa, hisoblash va vaqt talab qilishi mumkin.

Eng o'zaro mos keluvchi – BLAST (RBH) – genom genlarining to'plami bilan ishlashni soddalashtirish uchun keng tarqalgan bioinformatika usuli yordamida gomologik identifikatsiya. 2-toifa gen ortologi, agar BLAST qidiruv tizimi genlardan birini boshqa turning genomiga qarshi ishlasa, uning analogi eng muhim ortologik guruhlar E (COG) bilan eng yaxshisi deb topiladi: Genomik tadqiqotlar institutining EGO ma'lumotlar bazasi (TIGR) 33; va INPARANOID, ortologik kasallik genlari uchun OrthoDisease deb nomlangan alohida bo'limga ega.

Ksenologiya – organizmlar o'rtasida genetik materialning "gorizontal" o'tkazilishi jarayonida turli xil genomlarda gomologik DNK ketma-ketligini shakllantirish.

Gorizontal gen almashinuvi genetik material almashinadigan hujayralar orasidagi jismoniy aloqa paytida sodir bo'ladi, ya'ni parazit, simbiotik yoki assotsiativ tizimlarda, ya'ni ksenologik genlar (ksenologlar) filogenetik jihatdan uzoq, lekin geografik jihatdan yaqin bo'lgan hujayralar yoki organizmlar guruhlarida uchraydi.

Retroviruslar ksenologik DNK tashuvchisi sifatida harakat qilishi mumkin, bitta hujayradan RNK ga aylantirilgan DNK bo'laklarini ushlaydi va ketma-ketlikni boshqa turdagi mezbon hujayralar genomiga joylashtiradi, bu prokariotlar, keyingi infeksiyada: konyugatsiya paytida plazmidlar, transduksiya paytida bakteriofaglar, transformatsiya paytida erkin o'tkazilganda, ksenolog ksenologning genini almashtirishi mumkin.

Bugungi kunda evolyutsion genomika tirik mavjudotlarning tabiiy tizimini yaratishga katta hissa qo'shmoqda. Eukariot genomida ma'lum gen oilalari aniqlangan. Ularning ekzonlari bir xil bo'lmasa ham, bir-biriga juda o'xshash.

Shunday qilib, inson genomida bir yarim mingga yaqin shunday oilalar aniqlangan.

Ko'pgina gen oilalari odamlarga va hatto umurtqali hayvonlarga xos bo'lmaganligi sababli, ular evolyutsiyaning boshida shakllangan degan xulosaga kelish mumkin.

Yuqorida muhokama qilingan takrorlashlarda bo'lgani kabi, gen oilalari bog'lanadi va ajralib turadi. Bog'langan genlar oilasining paydo bo'lishining asosiy evolyutsion yo'li – bitta prekursor genning replikatsiyasi, turli xil gen oilalari uchun esa retrotranspozitsiya. Ko'payish natijasida hosil bo'lgan genlarning nusxalari asta-sekin mutatsiyaga uchraydi va ba'zi farqlarga ega. Bu jarayon divergensiya deb ataladi. Biroq, bundan keyin ular odatda shunga

o'xshash funksiyani bajaradilar. Oiladagi turli genlar turli joylarga, hatto turli xromosomalarda ham tarqalishi mumkin.

Shunday qilib, odamlarda 111 ta keratin teri oqsili, 200 ga yaqin rRNK geni, 500 ga yaqin tRNK genlari, 1000 ga yaqin hid bilish retseptorlari genlari va 5S-RNK genlarining 2000 ga yaqin nusxalari topilgan.

Ko'pgina gen oilalarida genlarning aksariyati genlar emas, balki psevdogenlardir. Taxminlarga ko'ra, ular takrorlash natijasida paydo bo'lgan va nusxalar ekspressiyaning har qanday bosqichlarini buzgan mutatsiyalar natijasida faol bo'lmagan. Boshqa psevdogenlar faqat ekzonlardan iborat. Ularning kelib chiqishi teskari transkripsiya bilan taklif qilinadi, masalan, retroviruslarda. Psevdogenning evolyutsiya jarayonida ishlaydigan genga aylanishi ehtimoli juda qiziq.

Bunday holatlar tasvirlangan, psevdogen faollashuvining turli mexanizmlari ko'rib chiqiladi. Bir versiyaga ko'ra, psevdogenlar eukariot genomning "evolyutsion zaxirasi", boshqasiga ko'ra, ular "evolyutsiyaning o'lik nuqtalari", bir vaqtlar faoliyat ko'rsatgan genlarning qayta joylashishining yon ta'siridir.

Psevdogenlar noaniq evolyutsion rol o'ynaydigan yagona genetik material emas. Inson (va boshqa sut emizuvchilar) genomining 30% dan kamrog'i genlar va genga o'xshash tuzilmalarga bo'linadi va bu hududlarning yarmidan kamrog'i transkripsiya qilinadi va genomning 1% dan ko'prog'i oqsillarni kodlash uchun ishlatiladi. Qolgan transkripsiyalangan DNK hududlari intronlar, RNK genlari va ba'zi psevdogenlardir.

Inson genomining 70% dan ortig'i genlararo DNK dan iborat. Bu maydon turli xil takrorlashlar bilan to'yingan edi, ularning nisbati ilgari o'ylanganidan ancha yuqori edi. Ular nukleotidlarning ma'nosiz yig'indisi kabi ko'rinsa-da, ularning eukariotlardagi soni tuzilish darajasi bilan ortadi.

Shunday qilib, agar pastki umurtqasizlarda genomda takrorlanish chastotasi 5-7% bo'lsa, sut emizuvchilarda bu taxminan 30% ni tashkil qiladi. Odamlarda ko'plab takrorlanishlar topilgan. Bugungi kunga qadar biz intergen DNK ning roli va xususan uning replikatsiyasi haqida juda kam ma'lumotga egamiz. Evolyutsion biologiyada faqat o'zining ko'payishi uchun mavjud bo'lgan "xudbin DNK" gipotezasi uzoq vaqtdan beri faol muhokama qilinmoqda. Bu gipoteza intergen DNK ning funksional rolini aniqlashdagi zaifligimizni ko'rsatadi. Turli versiyalar faqat spekulyativ bo'lib qolmoqda. Ba'zi mualliflar hatto intergen DNK boshqa genetik kodning tashuvchisi ekanligini tan olishadi, uning funksiyasi noma'lum.

STR-markerlar, filogenetik daraxt, gaploidlar haqida tushuncha. STR markerlari (Short Tandem Reductions) bir-birining yonida takrorlanadigan ikki yoki undan ortiq nukleotidlardan tashkil topgan birliklardir. Takrorlashlar juda o'zgaruvchan; ma'lum miqdordagi takrorlashlar bu vaqtning belgilanishiga mos keladigan ifodani (allel) aniqlaydi. STR allellarining ma'lum sonini baholash otalikni aniqlash va baholash uchun asosdir.

STR motiflariga misollar

Takrorlash: -------- CACACACACACACACACACACA ---------- (11 birlik)
Uch marta takrorlash: ------ GATGATGATGATGATGATGATGATGAT ------ (9 birlik)
Tetra takrori: -------- GATGATGATGATGATGATGATGAT ----- (8 birlik)
bir nechta allellar

Agar 2-lokusning ma'lum bir genomik populyatsiyasi haddan tashqari ekspressiyalangan bo'lsa, u "ko'p allel" deb ataladi.
Bu STR markerlari uchun xosdir.

Takrorlashlar soni o'zgaruvchini, iteratsiya belgilarining o'zgaruvchan sonini ifodalaydi. Uzunlik o'lchovlari va allel markeriga mos keladi.
Allel 1: ------- CACACACACACACACACACACACA ---------- ikki takrorlash (11 birlik)
Allel 2: ------- CACACACACACACACACACACACACA ---------- ikki takrorlash (12 birlik)
Allel 3: ------- CACACACACACACACACACACACACACA ---------- ikki takrorlash (13 birlik)

Populyatsiyada nasldan naslga o'tadigan va vaqt o'tishi bilan ma'lum chastotada (allel chastotasi) turli xil ifodalangan populyatsiyada yuzaga keladigan mutatsiyalar natijalari.

Markerdagi bir kishi gomozigot (2 xil bir xil allel) yoki geterozigot (2 xil allel) bo'ladi.

Ilovalar:

1. STR ixtiro qilinganidan beri u individual identifikatorlarni olish va otalikni baholash uchun ulardan foydalanish usuli hisoblanadi.

2. Populyatsiya darajasida ularning turlarining migratsiya va evolyutsion tarixini qayta qurish mumkin, biologik tashkiliylikning turli darajalarida biologik xilma-xillikni baholash kamdan-kam uchraydi.

Borgan sari ommaviy tahlil bilan almashtiriladigan boshqa ilovalar quyidagilardir: genetik xaritalash (xaritalash), genlarni lokalizatsiya qilish, genetik bog'lanish davrlari. Misollar: itlar, otlar, mushuklar, alpakalar va boshqa hayvonlar turlarini individual to'plam uchun STR belgilari bo'yicha ISAG tavsiyalari.

Gaplotip tushunchasi. Umuman olganda, haplotip odatda birgalikda meros bo'lib qolgan bir xil xromosomadagi allellarga (yoki genetik variantlarga) ishora qiladi. Xromosomalar juftligiga kelsak, har bir juft xromosoma uchun har bir odamda ota va onadan meros bo'lib qolgan ikkita gaplotip mavjud.

Populyatsiya genetik tadqiqotlarida odatda bitta nusxali Y xromosomalari yoki odamlarda mitoxondrial DNK (mtDNK) gaplotiplari qo'llaniladi. Y-xromosoma gaplotiplari erkak tomonidan, mtDNK haplotiplari onalik tomonidan o'tadi.

Har bir gaplotip bir xil fraksiya (STR), bir nukleotid almashinuvi (SNP) va boshqa variantlarni takrorlash soni bir xil bo'lgan polimorf (o'zgaruvchan) hududlarni o'z ichiga olishi mumkin. Gaplogrup tushunchasiga qarindosh (umumiy ajdodlar) gaplotiplari guruhi kiritilgan.

Savollar:

1. Qiyosiy genomika tushunchasi, kompyuter dasturlari yordamida genomlarni bir-biri bilan solishtirishni tushuntiring.
2. Gomologik genlar, ortologlar va paraloglar bo'yicha tushunchangiz...
3. Gen ortologiyasi va analogiyasi haqida ma'lumot bering.
4. STR-markerlar, filogenetik daraxt, gaploidlar haqida tushuncha bering.

4-§. Populyatsion genomika

Populyatsion genomika haqida tushuncha. Populyatsion genomika – bu hayot va salomatlik fanlarini, jumladan, populyatsiya biologiyasi, ekologiya, evolyutsiya, tabiatni muhofaza qilish, qishloq xo'jaligi, bog'dorchilik, o'rmon xo'jaligi, baliqchilik va inson salomatligini o'z ichiga olgan tez rivojlanayotgan genetika bo'limi bo'lib, ko'plab sohalarda paradigma o'zgarishiga olib keldi.

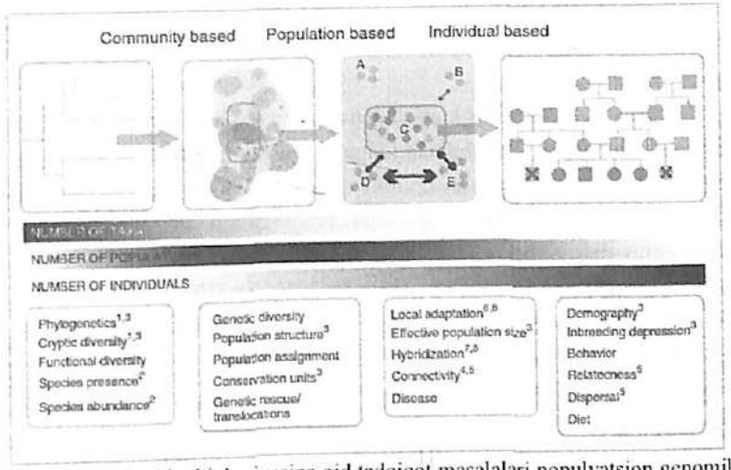
Populyatsion genomika biologiyaning turli fanlarini, jumladan populyatsiya, evolyutsiya, ekologik va tabiatni muhofaza qilish genetikasi, o'simliklar va hayvonlarning ko'payishi, inson salomatligi, genetik tibbiyot va farmakologiya, shuningdek, misli ko'rilmagan yangi va uzoq vaqtdan beri davom etayotgan muammolarni inqilob qildi. U keng miqyosli yoki genomik genetik ma'lumotlardan, shuningdek, shaxslar va populyatsiyalar uchun

bioinformatikadan foydalanadi va genomning keng ko'rinishini va ilgari imkoni bo'lmagan yangi tushunchalarni taklif qiladi.

Populyatsion genomika yangi konseptual yondashuvlarni joriy etdi va mutatsiya, genetik siljish, genlar oqimi va tabiiy tanlanish kabi evolyutsion jarayonlarning individual lokuslar, genomlar va populyatsiyalarda genetik o'zgaruvchanlikni yaratishdagi roli haqidagi tushunchamizni sezilarli darajada kengaytirdi. Ular genom ta'sirlari, genomning funksional elementlarini aniqlash va mahalliylashtirish, populyatsiyaning genetik parametrlarini yoki adaptiv evolyutsiya, samarali populyatsiya hajmi, genlar oqimi, aralashuv, qarindoshlik, tushkunlik, demografiya va biogeografiya, evolyutsiya tarixi va filogenetika kabi jarayonlarni takomillashtirish, mavjud va yo'qolgan turlarning nisbatidir.

Populyatsion genomik tadqiqotlari, shuningdek, moslanuvchanlining genomik asoslari, mahalliy moslashuv, ekologik va iqlim iqlimi va moslashuvi, spesifikatsiyasi, murakkab ekologik va iqtisodiy muhim xususiyatlari, shuningdek, o'simlik, hayvon va odam kasalliklari va hasharotlarga chidamliligi haqida asosiy ma'lumotlarni beradi. Darhaqiqat, populyatsiya genomikasi sohasidagi tadqiqotlar insonning ko'plab kasalliklari bilan bog'liq genlar va genetik variantlarni aniqladi va genetik tibbiyot va farmakologiyaning rivojlanishiga hissa qo'shdi.

Bundan tashqari, populyatsion genomikaga konsepsiya va yondashuvlarni qo'llash o'simliklar va hayvonlarning ko'payishi, sud ekspertizasi, himoyalangan genetik birliklarni aniqlash, resurslarni boshqarish amaliyotining evolyutsion va genetik ta'siri, o'simliklarni saqlashga yordam berish va barqaror boshqaruv, hayvonlarning genetik manbalarini o'z ichiga oladi (105-rasm).



105-rasm. Yovvoyi tabiat biologiyasiga oid tadqiqot masalalari populyatsion genomika bilan bir qatorda turlar populyatsiyalari (markazda), turlar guruhidan (chapda), bir populyatsiyadan (o'ngda) individlar yordamida hal qilinishi mumkin. Turli o'lchamlarda har qanday tadqiqot uchun namuna olinishi kerak bo'lgan taksonlar, populyatsiyalar yoki shaxslarning nisbiy soni farq qiladi (bu darajadagi nisbatan kattaroq namunalar uchun quyuq kulrang). Har bir miqyosda turli tadqiqot savollari aniq tahlillar yoki noto'g'ri genom ma'lumotlari uchun statistik quvvatni ta'minlash uchun to'g'ri genomni tanlash uchun turli xil miqdordagi lokalizatsiyani talab qilishi mumkin.

Evolyutsion genomikaning ahamiyati. Populyatsion genomikasi populyatsiyalarda genom variantlari evolyutsiyasini o'rganadi. Lokus genomdagi ma'lum bir joyni anglatadi. Muayyan joylashuvning o'ziga xos ketma-ketligi odamdan odamga farq qilishi mumkin, har bir o'zgarish allel deb ataladi. Biz kamida ikkita allel polimorfik va invariant lokuslarni monomorfik deb ataymiz. "Polimorfizm" atamasi quyidagilarni anglatadi bir nechta allellarning mavjudligiga, lekin odatda "polimorf lokus" (bitta polimorfizm, ko'p polimorfizm) o'rnini bosuvchi raqamli ot sifatida ishlatiladi.

Allellar nukleotidlarning tarkibiga qarab farq qilishi mumkin, ammo nukleotidlarning qo'shilishi yoki yo'q qilinishi natijasida uzunlik (indel deb ham ataladi) bilan farq qilishi mumkin. Bir xil uzunlikdagi o'zgaruvchan lokuslar to'rt xil allelga (A, C, G yoki T) ega bo'lishi mumkin va ularni bitta nukleotid polimorfizmi (SNP) deb atash mumkin. Hozirgacha SNP lar populyatsiyaning genetik modellari tomonidan hisobga olingan ma'lumotlarning asosiy qismini tashkil qiladi.

Genomni o'zgartiruvchi molekulyar hodisalar mutatsiyalar deb ataladi. Mutatsiyalar qatoriga bir nukleotidni boshqasiga almashtirish, bir yoki bir

nechta nukleotidlarni o'chirish yoki qo'shish, genom qismining ko'payishi kiradi.

Mutatsiya – bu yangi allellarni hosil qilish jarayoni. Cheksiz mintaqa modeli har bir lokus modellashtirilgan evolyutsiya davomida bittadan ortiq mutatsiyaga uchramaganligini taxmin qiladi. Ushbu model, shuningdek, har bir mutatsiya populyatsiyada yangi allel hosil qiladi va "teskari" mutatsiyalar mavjud emas deb taxmin qiladi. Cheksiz sayt modeli odatda oqilona taxmindir, chunki mutatsiya tezligi past va genomlar kattadir. Biroq, bu mutatsiya nuqtalari yoki uzoq evolyutsiya vaqtlari bilan mahalliy o'zgartirilishi mumkin. Shunga asoslanib, har bir lokusda ikkitadan ortiq allel kutilmaydi. Ikki allelli joylashuv dialllik yoki bi-allellik deb ataladi, birinchi atama tarixiy ustunlikka ega, aniqrog'i, ikkinchisi 1990-yillardan beri tez-tez ishlatib kelinmoqda. Bundan tashqari, populyatsiya genomlari ma'lumotlar to'plamida ikkita alleldan biri faqat bitta gaploid genomda mavjud bo'lsa, tanlangan dialekt lokus singlet, agar u ikkita gaploid genomda bo'lsa, dublet deb ataladi.

Oqsilni kodlaydigan genning kodlash hududi DNK kodlash ketma-ketligi (CDS) deb ham ataladi, bu DNK yoki RNK ning oqsilni kodlaydigan qismidir. mRNK da CDS faqat beshta raqamlanmagan translyatsiya qilingan hudud (5-UTR) va ekzonlarga kiritilgan uchta translyatsiya qilinmagan mintaqa (3'-UTR) bilan cheklangan. Kodlash mintaqalaridagi mutatsiyalar turli turlarda sodir bo'ladi: sinonimik mutatsiyalar o'ziga xos bo'lmagan mutatsiyalardan farqli o'laroq, genetik kodning ko'pligi sababli oqsil darajasida aminokislotalarning o'zgarishiga olib kelmaydi. Sinonimik bo'lmagan mutatsiyalar, aminokislota biokimyoviy analogni almashtirishidan qat'i nazar, konservativ va konservativ bo'lmagan (radikal 1/4) deb tasniflanishi mumkin. Genetik kodning tuzilishiga ko'ra, bir joyda (A, C, G yoki T yo'nalishi bo'yicha) to'rt turdagi mutatsiyalar asosan sinonim va sinonim bo'lmasligi mumkin.

To'rtta mumkin bo'lgan mutatsiyadan n tasi sinonim bo'lgan saytlar n-marotaba degenerativ deyiladi. To'rtburchak degeneratsiya sohalari faqat sinonimik mutatsiyalarda uchraydi, null degeneratsiya deb ataladigan sohalardagi mutatsiyalar, albatta, sinonim emas. Ikkinchi kodonning ko'p pozitsiyalari nolga teng va uchinchi pozitsiyalarning aksariyati to'rt marta degenerativdir.

Organizm darajasidagi moslashuvning o'zgarishi mutatsiyalar turini tavsiflaydi: neytral mutatsiyalar moslashuvga ta'sir qilmaydi, zararli yoki zararli bo'lmagan mutatsiyalar esa kam moslashuvlikka olib keladi. Aksincha, foydali mutatsiyalar organizmning yovvoyi genotipga moyilligini oshiradi. Shu

bilan birga, mutatsiyalar tasnifini o'ta zararli, o'rtacha zararsiz, neytral va o'rtacha moslashuvchan mutatsiyalargacha kengaytiradigan selektiv effektlarning keng doirasi mavjud. Ushbu turdagi mutatsiyalarning nisbiy chastotasi moslashish effektlarining taqsimlanishidir.

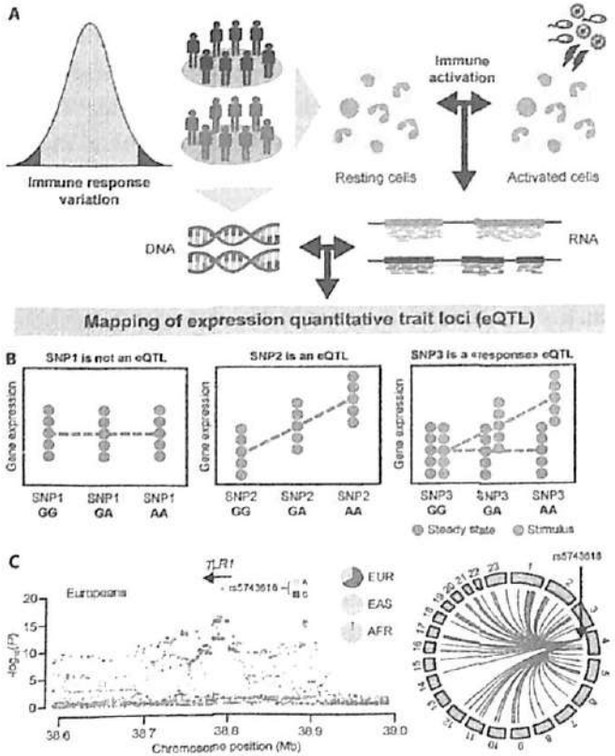
3.Miqdoriy genomikani tushunish. Namunalar koeffitsenti tanlov natijasida yuzaga keladigan genotip chastotalaridagi o'zgarishlarni aniqlaydigan moslanuvchanlikdagi farqlarning o'lchovidir. Bu odatda nisbiy muvofiqlik sifatida ifodalanadi. Ikki allel, A va a bo'lgan bitta lokus mavjud bo'lganda, standart parametrlash gomozigotli AA uchun 1 va gomozigot aaga uchun 1+s muvofiqligini aniqlashdan iborat. Geterozigotli 1 + h - s muvofiqlik bilan belgilanadi, bu erda h - dominantlik koeffitsiyenti. S parametr -1 dan +1 gacha, bu yerda -1 dan 0 gacha bo'lgan qiymatlar salbiy tanlovni va ijobiy qiymatlar ijobiy tanlovni ko'rsatadi.

Biroq, seleksiya samaradorligi ham samarali populyatsiya soni s ga, ham s $\leq$ 1 bo'lgan mutatsiyalarga bog'liq bo'lib, ular neytral mutatsiyalar rolini o'ynaydi, ularning taqdiri faqat genetik siljish bilan belgilanadi.

Tanlov turlari. Ijobiy tanlov vaqt o'tishi bilan populyatsiyada ularning chastotasini oshiradi, moslanuvchanlikni oshiruvchi allellarga ta'sir qiladi, salbiy tanlov (tozalovchi tanlov) esa moslanuvchanlik allellarining kamayishi chastotasini kamaytiradi. Ham ijobiy, ham salbiy tanlovlar genetik xilma-xillikni kamaytiradi. Bundan farqli o'laroq, muvozanatli tanlov populyatsiya genofondidagi ko'plab allellarni faqat dreyf bilan kutilganidan yuqori chastotada ushlab turadi. Uchta mexanizm keng tarqalgan: geterozigotalarning afzalligi, bu erda geterozigotalarning gomozigotlarga qaraganda yuqori jismoniy tayyorgarligi va genetik polimorfizmni saqlab qolish; genotipning mosligi populyatsiyadagi chastotaga bog'liq tanlov, uning chastotasiga teskari proporsionaldir; va genotiplarning atrof-muhitga bog'liqligi (shuningdek, mahalliy moslashuv deb ataladi).

Jinsiy ko'payadigan turlarda rekombinatsiya deganda gomolog bo'lmagan xromosomalarning aralashishi ham, meyoz davrida gomolog xromosomalarning qayta joylashishi tushuniladi. Bunday o'zaro bog'liq hodisalar har bir xromosoma oldingi avlodda ikkita ota-ona xromosomasiga ega bo'lishiga olib keladi, ular o'zlari oldingi avlodlardagi rekombinatsiya hodisalari mahsulotidir. Shuning uchun hozirgi avloddagi har qanday xromosomani o'tmishda mavjud bo'lgan xromosomalarning mozaikasi deb hisoblash mumkin.

Ekologiyadan o'simliklarning ko'payishigacha bo'lgan sohalardagi ilmiy tadqiqotlar o'simlik turlarining fenotipik o'zgaruvchanligini ularning mavjudligini tushuntirish yoki ularning ta'siridan foydalanish uchun baholaydi.



106-rasm. Immunitet reaksiyasining o'zgaruvchanligini o'rganish uchun qtl xaritalash tamoyillari. (A) inson populyatsiyalarida immunitet reaksiyasining o'zgaruvchanligining genetik asoslarini xaritalash uchun umumiy ish oqimi: turli xil infektsiyalarga transkripsiyaviy javoblar yoki sog'lom donorlardan birlamchi immunitet hujayralarining immun stimulyatsiyasi aniqlanadi, keyinchalik genotip o'zgaruvchanligi va eQTL xaritasi orqali gen ekspression fenotiplari o'rtasidagi bog'liqlikni baholash uchun. ((B) Eqtlni ifodalovchi grafikalar; eQTL (chapda) kabi harakat qilmaydigan SNP 1 dan farqli o'laroq, SNP2 eQTL sifatida aniqlanadi, chunki uning genotiplari gen ekspressionining o'zgarishi bilan bog'liq (o'rtada). SNP3 o'zini javob beruvchi eQTL kabi tutadi; genotiplar gen ekspressiyasining o'zgarishi bilan faqat stimulyatsiya qilingan sharoitlarda o'zaro bog'liq bo'lib, bu gen va atrof-muhitning o'zaro ta'sirini ko'rsatadi (o'ngda). (C) TLR1 genomik mintaqasining aniq xaritasi (chapda) rs5743618 SNP ni evropaliklarda eng yaxshi trans-eQTL sifatida aniqladi (Quach va boshq., 2016), uning olingan alleli C Pam3CSK4 monotsitlarini stimulyatsiya qilishda ko'plab genlarning ekspression naqshlari bilan bog'liq (o'ngda). C alleli evropaliklarda (EUR) mahalliy moslashuv belgilarini ko'rsatadi, u erda u juda yuqori chastotada mavjud. Afrika (AFR) va Sharqiy Osiyo (EAS) populyatsiyalarida esa deyarli yo'q.

Ko'pincha bu tabiiy genetik o'zgaruvchanlik miqdoriy belgi lokuslarini (QTL) xaritalash orqali o'rganiladi; ammo asosiy molekulyar mexanizmlarni tushuntirish doimiy muammodir. Transkriptlarni alohida fenotiplar sifatida genomik tahlil qilish QTL ifodasi mintaqasini tahlil qilishga olib keldi (106-rasm). Ushbu soha ushbu transkript o'zgarishining ekologik/evolyutsion ahamiyatini, shuningdek miqdoriy belgilarning molekulyar asoslarini tahlil qilishni tezlashtirish uchun maxsus eQTL lardan foydalanishni o'rganishga kirishdi. Ushbu o'quv qo'llanma eQTL tahlilini taqdim etadi va bu ma'lumotlarni tadqiqotning bir nechta sohalarida qanday qo'llash mumkinligini ko'rsatadi.

Savollar:

1. Populyatsion genomika haqida tushuncha bering.
2. Evolyutsion genomikaning ahamiyati nimada?
3. Miqdoriy genomikani tushuntiring.

TEST savollari:

1. **Oqsillarni uch o'lchamli tuzilishini aniqlashda qaysi usullar ishlatiladi?**
   A) Oqsillar aminokislota ketma-ketligini aniqlash usuli
   B) Oqsillarning xromatografiya ajratish usuli
   C) Mass-spektrometriya usuli
   D) Rentgen kristallografiya usuli
2. **Genomlar tuzilishini aniqlashda qanday ilmiy uskunalardan foydalaniladi?**
   A) Yuqori samaradorli suyuqlik xromatografiyasi
   B) Gas suyuqlik xromatografiyasi
   C) Mass-spetrometr
   D) Yangi avlod sekvenatorlari
3. **DNK molekulasining 3 o'lchamli tuzilishini kimlar aniqlangan?**
   A) Uotson va Krik
   B) Maksam va Gilbert
   C) Sanger va Krik
   D) Gilbert va Sanger
4. **Gen ekspressiyasi nima?**
   A) bu gendan (DNK) irsiy axborot funksional mahsulotlarga RNK yoki oqsilga aylantiradigan jarayondir.
   B) bu oqsildan irsiy axborot funksional mahsulotga DNK ga aylantiradigan jarayondir.
   C) bu gendan (DNK) irsiy axborot funksional mahsulotga polisaxaridlarga aylantiradigan jarayondir.

D) bu oqsildan irsiy axborot funksional mahsulotga lipidlarga aylantiradigan jarayondir.

5. **Transkriptome nima?**
   A) Hujayradagi barcha DNK lar
   B) Hujayradagi bacha RNK lar
   C) Hujayradagi bacha oqsillar
   D) Hujayradagi bacha yog‘ moddalar
6. **Maqsadli molekuladan hosil bo‘lgan ionlarning massa-zaryad nisbatini (m/z) aniqlash orqali molekulaning molekulyar massasini o‘lchash usuli.**
   A) Elektron mikroskopiya
   B) Mass-spektrometriya
   C) 2 o‘lchamli gel-elektrophorez
   D) Polimeraza zanjir reaksiyasi
7. **mRNK larni kDNK ga aylantirish uchun qaysi ferment ishlatiladi?**
   A) DNK ga bog‘liq DNK polimeraza
   B) RNK polimeraza
   C) Topomeraizomeraza
   D) Teskari transkriptaza
8. **Odatda bitta zanjirli, evolyutsion konservalangan, 16-24 nukleotiddan iborat, kodlanmaydigan eukaryotik RNK lar – bu ....**
   A) Ribosomal RNK lar
   B) Transport RNK lar
   C) Micro RNK lar
   D) Piwi interacting RNA
9. **Express Sequence Tag - bu.....**
   A) bu DNK ketma-ketligining kichik qismlari. mRNK dan o‘qiladigan bir martalik ketma-ketlikdir
   B) bu RNK ketma-ketligining kichik qismlari. RNK dan o‘qiladigan bir martalik ketma-ketlikdir
   C) bu DNK ketma-ketligini aniqlash. RNK dan o‘qiladigan bir martalik ketma-ketlikdir
   D) bu kDNK ketma-ketliklarini aniqlash.
10. **Gen klasterlarining ortiqcha bo‘lmagan to‘plamlarida tashkil etilgan GenBank ketma-ketliklaridan iborat ma’lumotlar bazasi, ularning har biri, ehtimol, faqat bitta noyob genni ifodalaydi.**
    A) UniGene
    B) GenBank
    C) BLAST
    D) Primer Select
11. **Gen nokaut texnologiyasi qaysi javobda to‘g‘ri keltirilgan?**
    A) Genning funksiyasini o‘rganish uchun gen nukleotidlar ketma-ketligini o‘chirish.

B) Genning funksiyasini o‘rganish uchun mRNK nukleotidlar ketma-ketligini o‘chirish.
C) Genning funksiyasini o‘rganish uchun mikro RNK nukleotidlar ketma-ketligini o‘chirish.
D) Genning funksiyasini o‘rganish uchun oqsil aminokislotalar ketma-ketligini o‘chirish.

12. **RNK interferensiya nima?**
    A) kichik RNK molekulalari yordamida mRNKning transkripsiyasi, tarjimasi, deadenillanishi yoki degradatsiyasi bosqichida gen ekspressiyasini bostirish jarayoni.
    B) Ribosomal RNK molekulalari yordamida mRNKning transkripsiyasi, tarjimasi, deadenillanishi yoki degradatsiyasi bosqichida gen ekspressiyasini bostirish jarayoni.
    C) DNK molekulalari yordamida mRNKning transkripsiyasi, tarjimasi, deadenillanishi yoki degradatsiyasi bosqichida gen ekspressiyasini bostirish jarayoni.
    D) Lipid molekulalari yordamida mRNKning transkripsiyasi, tarjimasi, deadenillanishi yoki degradatsiyasi bosqichida gen ekspressiyasini bostirish jarayoni.
13. **Genning kimyoviy sintezini 1968 yilda kim bajardi?**
    A) Xorana
    B) Lederberg
    C) Serebrovskiy
    D) Chetverikov
14. **Satellit DNKdan sintezlanadi.....**
    A) sintez bormaydi
    B) iRNK
    C) tRNK va rRNK
    D) RNK ning barcha xillari
15. **XX asr boshlarida mutatsiya nazariyasi kimning ishlari tufayli yuzaga chiqdi?**
    A) G. De Friz
    B) N.I. Vavilov
    C) G. Mendel
    D) T.Morgan
16. **Molekulyar biologiyaning asosiy dogmasi:**
    A) DNK-RNK-oqsil
    B) DNK→ oqsil→RNK
    C) RNK→ DNK→ oqsil
    D) oqsil→ RNK→ DNK
17. **Qaysi olim 1956-yilda birinchi marta E.coli hujayrasidan DNK polimeraza fermentini ajratib olgan?**
    A) A. Komberg

B) G.de-Friz
C) F.Krik
D) T. Morgan

18. STR (Qisqa Tandem takrorlari) qanday maqsadlarda ishlatiladi?
A) otalikni belgilash uchun
B) qarindoshlikni aniqlash uchun
C) Genomni sekvenslash uchun
D) mRNK lar miqdorini aniqlash uchun

19. STR (Qisqa Tandem takrorlari) nima?
A) bir-birining yonida takrorlanadigan ikki yoki undan ortiq nukleotidlardan tashkil topgan DNK mintaqasi.
B) bir-birining yonida takrorlanadigan yuz va undan ortiq nukleotidlardan tashkil topgan DNK mintaqasi.
C) Genomning turli mintaqalarida joylashgan takrorlar.
D) Genomning turli mintaqalarida joylashgan genlar takrorlari.

20. Galotiplar nima?
A) odatda birgalikda meros qilib olingan bitta xromosoma lokuslaridagi alleflar to'plami.
B) odatda birgalikda meros qilib olingan hamma xromosomalar lokuslaridagi allellar to'plami.
C) odatda birgalikda meros qilib olingan hamma xromosomalar takrorlar to'plami.
D) odatda birgalikda meros qilib olingan bitta xromosoma takrorlar to'plami.

VIII BOB. EPIGENETIKA VA EPIGENOMIKA TUSHUNCHALARI, TIBBIYOT GENOMIKASI

1-§. Epigenetika va epigenomika

Epigenom va epigenetika haqida tushuncha. ***Epigenetika*** – bu ota-onadan meros bo'lib o'tgan genlar qanday nazorat qilinishi va ularning atrof-muhit bilan o'zaro ta'siri va genlarimiz bizni qanday yaxshilaydi. "Epi-" qo'shimcha degan ma'noni anglatadi: epigenetika bu qo'shimcha omillarning genlar bilan qanday o'zaro ta'sirini o'rganadi, bu bizning hujayralarimiz va tanamizning ishlashini ta'minlaydigan jarayonlarni boshqarishdir.

Olimlar bu omillarning ba'zilari haqida o'nlab yillar davomida bilishgan, ammo yaqinda ular genetika haqidagi bilimimizdagi ba'zi kamchiliklarni tushuntirish uchun ularning barchasini birlashtira boshladilar. Embrionlar qanday rivojlanishidan turlarning evolyutsiyasigacha, asosiy laboratoriya tadqiqotlaridan dori ishlab chiqarishgacha, epigenetika bugungi kunning dolzarb savollarini hal qilmoqda. Epigenetika tarixi evolyutsiya va rivojlanishni o'rganish bilan bog'liq. So'nggi 50 yil ichida "epigenetika" atamasining ma'nosi eukariotlarda gen ekspressiyasini tartibga soluvchi molekulyar mexanizmlarni tushunishning keskin o'sishidan o'zgardi.

Bizning hozirgi ish ta'rifimiz: "DNK ning nukleotidlar ketma-ketligining o'zgarishi bilan tushuntirib bo'lmaydigan gen funksiyasining mitotik va meiotik irsiy o'zgarishlarini o'rganish".

Biroq 1950-yillargacha "epigenetika" so'zi butunlay boshqacha ma'noda – urug'langan zigotadan etuk organizmgacha bo'lgan barcha rivojlanish hodisalarini, ya'ni genetik materialdan to yakuniy mahsulotgacha bo'lgan barcha tartibga solish jarayonlarini tavsiflash uchun ishlatilgan. Ushbu konsepsiya 19-asr oxiridagi hujayra biologiyasi va embriologiyasidagi ancha oldingi tadqiqotlarga asoslanadi, bu bizning genlar va rivojlanish o'rtasidagi munosabatlar haqidagi hozirgi tushunchamizga asos solgan. Uzoq vaqt davomida embriologlar o'rtasida organizmning rivojlanish rejasini amalga oshirish uchun mas'ul bo'lgan komponentlarning tabiati va lokalizatsiyasi haqida qizg'in bahs-munozaralar mavjud.

Hujayralar va embrionlarni manipulyatsiya qilish bo'yicha ko'plab aqlli, ammo oxir-oqibat ziddiyatli tajribalarni tushunishga urinishlarida embriologlar ikkita maktabga bo'lingan: har bir hujayra faqat rivojlanish jarayonida o'sadigan elementlarni o'z ichiga oladi, deb ishonganlar. Bu jarayon murakkab rivojlanish rejasini amalga oshiradigan eruvchan komponentlar orasidagi kimyoviy reaksiyalarni o'z ichiga oladi.

Bu qarashlar rivojlanish jarayonida yadro va sitoplazmaning nisbiy ahamiyatiga qaratiladi. 1879-yilda Fleming xromosomalar mavjudligini aniqlagandan so'ng, ko'plab tadqiqotchilar, jumladan, Uilson va Boveri tomonidan o'tkazilgan tajribalar rivojlanish dasturining xromosomalarda yozilganligiga kuchli dalillar keltirdi. Nihoyat, Tomas Gent Morgan (Morgan, 1911) bir nechta Drozofilla genlarining X xromosomasiga genetik aloqasini ko'rsatib, bu fikr uchun eng ishonchli dalillarni taqdim etdi.

O'shandan beri xromosomalarning chiziqli xaritalarini yaratishda tez sur'atlar bilan erishildi, ularda individual genlar Drozofilla xromosomalarining ma'lum joylarida joylashgan. Albatta, "epigenez" ning klassik savollari javobsiz qolmoqda: xromosomalardagi qaysi molekulalar irsiy ma'lumotni olib yuradi, ular rivojlanish dasturini qanday boshqaradi va hujayra bo'linishi paytida bu ma'lumot qanday uzatiladi. Nuklein kislota ham, oqsil ham xromosomalarda mavjudligi ma'lum, ammo ularning nisbiy hissasi aniq emas. Albatta, hech kim bitta nuklein kislotaning barcha rivojlanish ma'lumotlarini olib yurishiga ishonmasdi.

Bundan tashqari, sitoplazmaning rivojlanish jarayonlariga qanday hissa qo'shishi haqida eski savollar qolmoqda. Drozofilla genetik ma'lumotlari shuni ko'rsatdiki, fenotipdagi genetik o'zgarishlar "genlar" da tegishli o'zgarishlarsiz sodir bo'lishi mumkin. DNK genetik ma'lumotning asosiy tashuvchisi sifatida aniqlanganda, bu bahsning tabiati keskin o'zgardi. Va nihoyat, epigenetikani DNK nukleotidlari ketma-ketligidagi o'zgarishlar natijasida yuzaga keladigan genetik o'zgarishlarni va bo'lmaganlarni ajratib turadigan tarzda qayta aniqlash foydali bo'ldi.

Genetika va rivojlanish biologiyasining kalitlari. Ushbu ta'rifga nima bo'lishidan qat'i nazar, epigenetikaning zamonaviy konsepsiyasiga asoslangan g'oyalar va ilmiy dalillar 20-asr boshidan beri doimiy ravishda to'planib bordi. 1930-yilda Hermann Myueller (1930) Drozofillada mutatsiyalar sinfini tavsiflab, uni "buzilgan deplaziyalar" deb atadi (bu holda "overport" fenotipik o'zgarishlarning yuqori chastotasini anglatadi).

Ushbu mutantlar xromosomalarning translokatsiyasi (siljishi) bilan bog'liq edi, ammo "xromatinning barcha qismlari normal dozalarda bo'lsa ham - ular bir-biriga nisbatan anormal joylashgan bo'lsa ham – fenotipik natija har doim ham normal emas". Ba'zi hollarda Myueller chivinlarning ko'zini aniqladi.

U buni "ko'zni tashkil etuvchi turli xil hujayralarning genetik xilma-xilligi" bilan bog'liq deb o'yladi, ammo keyingi genetik tahlil uni g'ayrioddiy xususiyatlarni xromosomalarning o'zgarishi bilan bog'lashiga olib keldi. U

"bular qaysidir ma'noda bog'liq, aniqrog'i, individual genlar yoki faraziy "gen elementlari" emas, balki bir vaqtning o'zida turli belgilarga ta'sir qiluvchi xromosoma hududlari" degan xulosaga keldi.

Keyingi 10-20 yil ichida ko'plab laboratoriyalarda olingan ilmiy ma'lumotlar bu nuqta mozaika oq ko'zlar va geteroxromatik hududlar uchun genning yoniga qo'yilganda paydo bo'lganligini tasdiqladi. Bu davrda har xil turdagi xromosomalarni qayta joylashtirishga katta e'tibor berildi.

Ma'lum bo'lishicha, genlar butunlay mustaqil mavjudotlar emas; ularning ishlashiga ularning genomdagi lokalizatsiyasi ta'sir qilishi mumkin – bu mozaiklikka olib keladigan ko'plab Drozofilla mutantlarida, shuningdek, euxromatin pozitsiyasi mintaqasiga ko'chish bilan bog'liq bo'lgan boshqa mutantlarda bir necha bor ko'rsatilgan. Ko'chirilgan elementlarning o'simlik genetikasidagi o'rni ham ko'p jihatdan Makklintok (1965) ishi tufayli aniq bo'ldi.

Ikkinchi dalil rivojlanish tadqiqotlaridan kelib chiqadiki, rivojlanish jarayonida hujayralar va to'qimalar o'rtasida fenotiplarda farq borligini ko'rish mumkin va bunday turli xil fenotipik belgilar hujayralarni bo'linish orqali klonal ravishda meros qilib olinishi mumkinligi aniqlandi. Ushbu bosqichda hujayra uchun maxsus dastur mavjudligi va uni qiz hujayralarga o'tkazish mumkinligi ma'lum bo'lsa-da, bu qanday sodir bo'lishi aniq emas edi.

Bir qator mexanizmlar ixtiro qilingan va ko'rib chiqilgan. Xususan, biokimyoviy tadqiqotchilar uchun hujayra o'ziga xosligini saqlaydigan ko'plab o'zaro bog'liq biokimyoviy reaksiyalar bilan ajralib turadi. Misol uchun, 1949-yilda Maks Delbrbek biokimyoviy reaksiyalarning oddiy zanjirlari, har biri qidiruv tizimi kabi turli yo'l ingibitorini ishlab chiqaradigan ikkita barqaror holatni almashtira oladigan tizimga olib kelishi mumkinligini taklif qildi.

Biroz vaqt o'tgach, bunday tizimlarning haqiqiy namunalari – ichak tayoqchasining lak operonida va lizogen va litik holatlar o'rtasida almashinadigan fagda topildi. Funksional jihatdan ekvivalent modellar eukariotlar uchun ham ishlab chiqilishi mumkin. Qiziqarli muhokama mavzusi va, albatta, yadro va sitoplazmaning rivojlanayotgan embrionda differensiatsiyalangan holatni o'tkazishga qiyosiy hissasi edi; hujayra bo'linishi jarayonida o'z-o'zini barqarorlashtiruvchi biokimyoviy reaksiyalar zanjiri saqlanishi kerak edi.

Epigenetik uzatishning ikkinchi turi Paramecium va boshqa infuzoriylarda aniq namoyon bo'ldi, bu yerda infuzoriylarning shakli organizmdan organizmga farq qilishi va klonik tarzda meros bo'lishi mumkin. Ushbu kortikal naqshning

mikrojarrohlik yo'li bilan o'zgartirilishi yangi naqshning keyingi avlodlarga o'tishiga olib keldi.

Shunga o'xshash mexanizmlar ko'p hujayrali organizmlarda ishlaydi, bu erda mahalliy sitoplazmatik determinantlar hujayra tarkibiy qismlarining shakllanishiga shunday ta'sir qiladiki, hujayra bo'linishi paytida tuzilish o'tkazilishi mumkin.

Shuningdek, DNK tananing barcha somatik hujayralarida bir xil. Xromosoma morfologiyasi barcha somatik hujayralar xromosomalarning to'liq to'plamiga ega ekanligini ko'rsatgan bo'lsa-da, barcha somatik hujayralar urug'lantirilgan tuxumda mavjud bo'lgan DNK ning to'liq to'plamini saqlab qolishlari aniq emas edi. Eyveri, MakLeoda, Makkarti, Xershi va Cheyz ishlari oqsillarni o'z ichiga olmaydigan DNK molekulasi genetik ma'lumotni olib yurishi mumkinligini ko'rsatdi. 1953-yilda Uotson va Krik (1953) DNK tuzilishini kashf qilganlarida, bu kashfiyot kuchli qo'llab-quvvatlandi. Briggs va King (1952) yupqa yashil yoki jigarrang qurbaqa Rana pipiens va Laski va Gourdon (1970) Xenopusdagi ishlari embrion rivojlanishining dastlabki embrion hujayralarining yadrosiz otsitlarga infiltratsiyasi orqali sodir bo'lishi mumkinligini ko'rsatdi.

Ammo 1970-yillarda ham Lasky va Gurdon "katta hayvonlarning somatik hujayralari ularning o'sishi va farqlanishi uchun zarur bo'lganlardan boshqa genlarga ega ekanligini ko'rsatishi kerak" deb bahslashishlari mumkin edi.

Ushbu da'voga bag'ishlangan maqolada ular birinchi taxminiy xulosa sifatida somatik hujayra yadrosidan DNK yadrosiz tuxum hujayrasiga kiritilganda embriogenezni boshqarishga qodir ekanligini ko'rsatdilar. Somatik hujayralarda kuzatilgan ekspressiya repertuarining rivojlanish dasturi va ixtisoslashuvi DNK somatik hujayralarga o'tkazilganda, germplazm DNK si nukleotidlar ketma-ketligidagi hech qanday o'chirish yoki mutatsiya natijasi bo'lmagan signallarni o'z ichiga olishi kerakligini aniq ko'rsatdi.

Albatta, somatik hujayra DNK germplazm DNK dan farq qilishi mumkin bo'lgan usullar mavjud, bu esa hujayra fenotipi uchun tegishli oqibatlarga olib keladi. Misol uchun, Barbara Makklintok va boshqa o'simlik genetiklari ko'rsatganidek, hujayra elementlari hujayraning somatik ekspressiyasini o'zgartirishi mumkin. Xuddi shunday, antitela xilma-xilligining tarqalishi somatik hujayra liniyalarida DNK ni qayta qurish bilan bog'liq. Ushbu qayta tartibga solish (aniqrog'i, uning oqibatlari) Moller tomonidan tasvirlangan mozaik pozitsiya ta'sirining dastlabki kuzatuvlari bilan taqqoslanadigan o'ziga xos epigenetik hodisa sifatida qaralishi mumkin.

Biroq, so'nggi yillarda epigenetikada ko'plab ishlar DNK ni qayta tashkil etish tizimlariga va shuning uchun yadrodagi DNK bilan komplekslarni hosil qiluvchi asosiy modifikatsiyalar va oqsillarga qaratilgan.

DNK va genom fragmentlarining metillanishi. ***DNK metillanishining roli.*** X xromosoma inaktivatsiyasi epigenetik mexanizmning ushbu turi uchun birinchi modellardan biri edi: somatik hujayralarda "jim" X xromosomasi tasodifiy tanlangan va DNK nukleotidlar ketma-ketligidagi o'zgarishlar haqida hech qanday dalil yo'q. Ushbu turdagi inaktivatsiyani qisman tushuntirish uchun Riggs (1975) va Holiday va Puyu (1975) DNK metillanishi epigenetik marker bo'lib xizmat qilishi mumkinligini taklif qildi. Ushbu modelning asosiy tamoyili metillanish joylari palindromik va turli fermentlar bir xil zanjirdagi metillangan DNK va o'zgartirilmagan DNK ning metillanishi uchun javobgardir, degan tushuncha edi. Birinchi metillanish hodisasi ikkinchisiga qaraganda qiyinroq bo'lishi kutilgan edi. Biroq, birinchi qatorni o'zgartirgandan so'ng, bir xil palindromik joydagi to'ldirish chizig'i tezda almashtiriladi. Replikatsiyadan so'ng, ota-ipning nishoni bola ipiga o'tkazilishi mumkin, buning natijasida metillangan holat keyingi avlodga ishonchli o'tkaziladi. Ko'p o'tmay, Berd CpG ketma-ketligini hayvonlarda metillanish uchun asosiy maqsad sifatida ishlatdi, metillanish holatini aniqlash usuli sifatida metillanishga sezgir restriktsiya fermentlardan foydalanishni taklif qildi.

Keyingi tadqiqotlar endogen CpG saytlari to'liq yoki to'liq metillanmaganligini ko'rsatdi.

Shunday qilib, ushbu model asosida qilingan bashoratlar tasdiqlandi: metillanishning yarim konservativ o'sishi orqali metil belgisini epigenetik o'tkazish mexanizmi o'rnatildi.

Ushbu kashfiyotlardan keyingi yillarda DNK metillanishining endogen namunalariga katta e'tibor qaratildi, bu namunalarning "o'tloq" orqali o'tishi mumkinligi, DNK metillanishining gen ekspressiyasini bostirishdagi roli va metillanishni boshlash yoki ingibirlash mumkin bo'lgan mexanizmlari, metillanmagan joyni va metillanish uchun mas'ul fermentlarni aniqlashdir.

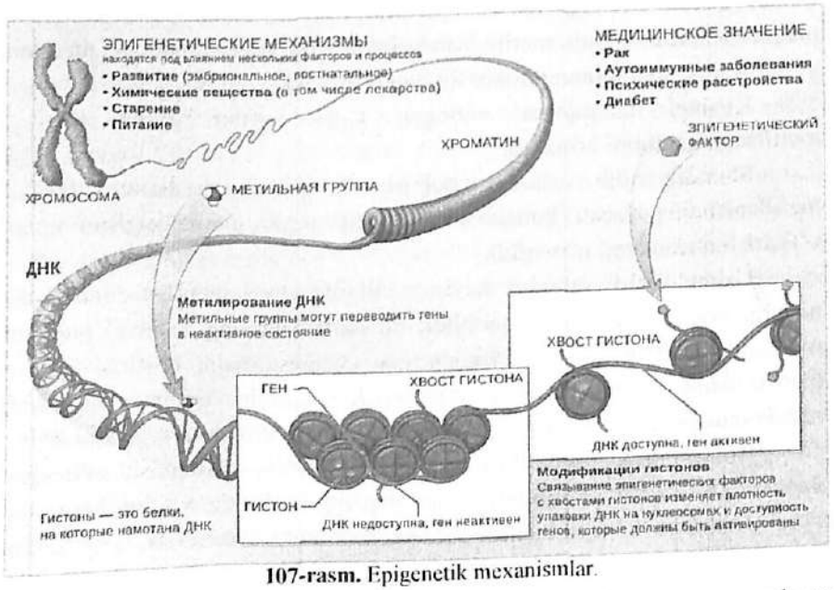
Umurtqali hayvonlarda ko'p miqdorda DNK metillanishi takrorlanuvchi va retrovirus ketma-ketliklari bilan bog'liq bo'lsa-da va bu ketma-ketlikni doimiy sukunatda saqlashga xizmat qilishi mumkin bo'lsa-da, ko'p hollarda bu modifikatsiya epigenetik holatning uzatilishi uchun asosdir. Bu sichqoncha yoki inson Igf2/H19 lokusu kabi aniq belgilangan lokuslarda ko'rsatiladi, bu erda bitta allel DNK metillanishi bilan aniqlanadi va bu o'z navbatida ikkala genning

ekspressiyasini nazorat qiladi. Biroq, bu ma'lumotni epigenetik uzatishning yagona mexanizmi bo'lishi mumkin emasligi aniq edi. Misol uchun, yuqorida ta'kidlanganidek, mozaika joylashtirilish ta'siri ko'p yillar oldin DNK metillanish darajasi juda past bo'lgan Drozofillada kuzatilgan.

Bundan tashqari, so'nggi yillarda Drozofilla bilan ishlaydigan genetiklar Polycomb va Trithorax kabi genlar guruhlarini aniqladilar, ular doimiy ravishda "qulflash" (yoki "yaqin" yoki "qo'shish") holatida gen klasterlarining rivojlanishida ishtirok etadilar. Hujayra bo'linishi paytida bu holatlarning barqaror uzatilishi buning asosida epigenetik mexanizm ekanligini ko'rsatdi.

Xromatinning roli. Ko'p yillar davomida eukariotlar yadrosidagi DNK ni bog'laydigan oqsillar, ayniqsa gistonlar DNK xususiyatlarini o'zgartirishda ishtirok etishi mumkinligi e'tirof etilgan. Ular organizmdagi barcha somatik hujayralar bir xil miqdordagi xromosomalarga ega bo'lganligi sababli, ular bir xil genetik tuzilishga ega ekanligini yozadilar (107-rasm).

Giston modifikatsiyasining nozik tabiatini tushunish hali juda uzoq edi, shuning uchun Stedmans fenotipdagi farqlar kuzatilishi uchun organizmdagi turli xil hujayralar turli xil giston turlariga ega bo'lishi kerak degan gipotezasini asosladi.



107-rasm. Epigenetik mexanismlar.

Gistonlar transkript darajasini prokariotlarda faol bo'lmagan genlarga qaraganda ancha past darajaga tushirishi mumkin. Keyingi ishlar xromatinning

transkripsiya uchun shablon bo'lib xizmat qilish qobiliyatiga va bu qobiliyat hujayraga xos tarzda cheklanganmi yo'qligiga qaratilgan.

Bonner va boshqalar 1963-yilgi ishlarida globulin hosil qiluvchi no'xat o'simligi to'qimasidan xromatin oldi va uni E.coli dan RNK polimeraza qo'shganda va hosil bo'lgan globulin transkripti in vitro ga translyatsiya qilinganda aniqlash mumkinligini ko'rsatdi. Bu natija to'qimalarga xos edi. Gibridizatsiya usullarining paydo bo'lishi bilan transkript populyatsiyasini in vitro tajribalarida o'rganish mumkin edi; ular xromatin olinadigan o'ziga xos to'qimalarga xos bo'lib chiqdi. Boshqa natijalar shuni ko'rsatdiki, bu o'ziga xoslik transkripsiyani boshlash joylariga cheklangan kirishni aks ettiradi. Biroq, gistonlar har doim gen ekspressiyasini passiv ravishda bostiradigan oqsillar deb hisoblangan davr edi. Shu ma'noda, gen faollashuvi shunchaki gistonlarni "yirtib tashlash" degan ma'noni anglatadi; bundan keyin transkripsiya prokariotlarda bo'lgani kabi sodir bo'ladi, deb ishonilgan. Biroq, eukariot hujayralar ochiq DNK ning ko'proq yoki kamroq kengaytirilgan cho'zilishi yo'qligi haqida ba'zi dalillar mavjud.

Bundan tashqari, yalang'och DNK modeli to'g'ri bo'lsa ham, giston bilan qoplangan maydonni tozalash kerakligi to'g'risida qanday qaror qabul qilinganligi noma'lum edi.

Bu muammoning yechimi Allfrey va boshqalar tomonidan topilgan. Giston asetillanishi, u gen faollashuvi gen faollashuvi bilan bog'liq bo'lishi mumkinligini va "faol" xromatin gistonlarsiz qolmasligini taklif qilgani sababli boshlandi. Keyingi o'n yil ichida giston modifikatsiyalari va gen ekspressiyasi o'rtasidagi bog'liqlikni o'rganish katta qiziqish uyg'otdi. Asetillanishdan (metillanish va fosforlanishdan) boshqa modifikatsiyalar aniqlangan, ammo ularning funksional ahamiyati noma'lumligicha qolmoqda edi. Kornberg va Tomas (1974) xromatinning asosiy bo'linmasi bo'lgan nukleosoma tuzilishini kashf etgandan so'ng, bu muammoni o'rganish ancha osonlashdi. Nukleosomaning kristall strukturasini aniqlash, avval piksellar soni 7 angstrom, keyin esa 2,8 angstrom bo'lib, muhim strukturaviy ma'lumotlar, xususan, yadrodan tashqarida aminotermik giston "dumlari" cho'zilishi haqida ma'lumot berdi. "DNK-oqsil oktameri" modifikatsiyalarining mavjudligi aniq isbotlangan. Grunshteyn va uning hamkasblari 1980-yilda tadqiqotni boshlagan va uni yana bir necha yil davom ettirgan, achitqining genetik tahlili yordamida aminotermik giston dumlari kasallik va gen ekspressiyasini tartibga solish, shuningdek jim xromatin domenlarini shakllantirish uchun zarurligini ko'rsatdi.

CpG orollari. CpG orollari 1987-yilda Frommer tomonidan tasvirlangan.

200 nj dan yuqori bo'lgan har qanday DNK uzunligi 50% dan ortiq GC tarkibiga ega va kutilgan CpG nisbati 0,5 dan yuqori (Takai (2002).

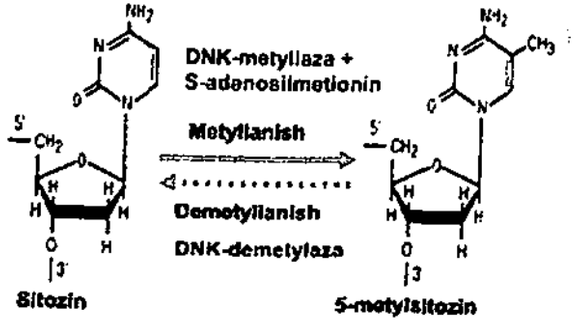
500 nj dan yuqori bo'lgan har qanday DNK uzunligi 55% dan ortiq GC tarkibiga ega va kutilgan CpG nisbati 0,6 dan yuqori.

> 200 nj, ko'p uzunliklar 500-3000 nj.

Nisbatan yuqori GC tarkibi (>50, odatda >60%). CpG motivining zich lokalizatsiyasi (10 nj, o'rtacha genomdan 10-20 baravar yuqori) va uning statistik chastotasi.

Ular odatda CCGCCC motiflarini o'z ichiga oladi (SP1 Transkripsiya omili bog'lanish sayti). Inson genomida 45 000 ga yaqin orollar mavjud. Genlaming 60 foizi CpG joyida kamida bitta orolchani o'z ichiga oladi. Bu deyarli barcha «Housekeeping genes» genlariga tegishli.

DNK metillanishini, genom mintaqalarining metillanishini, gen metillanishini o'rganish usullari.



108-rasm. Tsitozinni metillanishi va demetillanishi

«Epigenetik xotira».

1. Hujayra xotirasi haqida tushuncha.
2. Epigenom, epigenetik kod, epigenomning xususiyatlari.
3. Genomni qayta dasturlash.

Epigenom – bu genlarning faolligini tartibga soluvchi, lekin DNKning asosiy tuzilishini o'zgartirmaydigan o'ziga xos molekulyar belgilar to'plami.

Epigenetik xotira – bu hujayralar bo'linish jarayonida avlodlar uchun saqlanib qoladigan va har bir hujayra turiga xos bo'lgan "epigenetik landshaft" avlodiga o'tish mexanizmi.

Epigenetik irsiyat – orttirilgan belgilarning, ya'ni genlardagi mutatsiyalar emas, balki ularning faolligining o'zgarishi natijasida yuzaga keladigan fenotipik o'zgarishlarning irsiylanishi.

Epigenetik soat shunchaki yosh genlari uchun yoqish/o'chirish sozlamalari to'plamidir. Qaysi yoshda – xronologik yoki biologik? Avvaliga, bu bilan ham, boshqalar bilan ham – axir, yovvoyi tabiatdagi xronologik va biologik holatlar deyarli mos keladi. Ular ichishmaydi, chekishmaydi va McDonaldsda ovqat emaydilar. Shuning uchun, dastlab metillanish vaqti har bir turning xronologik yoshiga qarab belgilanadi (kalibrlanadi), shundan so'ng uni tezlashtirish yoki sekinlashtirishning turli usullari hayotni uzaytiruvchi ta'sirlar bilan bir vaqtning o'zida sekinlashishi yoki yo'qligini tekshirish uchun sinovdan o'tkaziladi.

Chekuvchilarning, qandli diabet. OITS yoki Daun sindromi bilan og'rigan bemorlarning (juda tez qarigan) biologik yoshi ularning xronologik yoshidan yuqori edi. Qarishga qarshi turli xil muolajalarni olgan sichqonlarda esa ularning biologik yoshi ham kamaydi. Turli genlarning yosh profillarini yoqish/o'chirish barcha odamlarda deyarli bir xil o'zgaradi. Qizig'i shundaki, xuddi shu narsa sichqonlar va boshqa hayvonlarda sodir bo'ladi. Sichqonlarning epigenetik qarishi odamlarning epigenetik qarishiga o'xshaydi, faqat 40 marta tezlashadi.

Epigenom haqidagi yaxshi xabar shundaki, u o'zgaruvchandir. Biror narsa sodir bo'lganda, organizm reaksiyaga kirishishi va o'zgarishi uchun jim genlarning ekspressiyasini faollashtirishi kerak. Bu, ayniqsa, embrionning rivojlanishi davrida to'g'ri keladi. Sperma va tuxumlar birlashgandan so'ng, rivojlanishning dastlabki bosqichlarida, masalan, homiladorlikning uchinchi oyida kerak bo'lmagan ko'plab tuzilmalar yaratiladi. Shunday qilib, gen ekspressiyasini yoqish va o'chirish imkonini beruvchi epigenomning moslashuvchanligi va o'zgaruvchanligi haqiqati juda muhimdir.

Hujayralar doimiy ravishda nima qilayotganlarini o'zgartirish uchun signallarni tinglashadi. Signal qo'shni hujayralardan yoki atrof muhitdan kelishi mumkin. Organizmning rivojlanish bosqichi qaysi signal manbai ustuvor bo'lishini belgilaydi. Sperma va tuxum birlashib bo'linishni boshlaganda, atrofdagi hujayralardan keladigan signallar qaysi hujayralar ichida va qaysilari embrionning tashqi qatlamlari ekanligi haqida ma'lumot beradi. Ammo yoshi o'tishi bilan atrof-muhit epigenomga ko'proq ta'sir qila boshlaydi. Parhez, mavsum, giyohvandlik va giyohvand moddalarni iste'mol qilish, jismoniy faoliyat epigenomga ta'sir qiladi va gen ekspressiyasini nazorat qilish usulini

o'zgartirishi mumkin. Epigenom o'zgaruvchan bo'lib, ko'p narsa ta'sir qiladi va qarigan sari atrof-muhit unga ko'proq ta'sir qiladi.

Epigenetik signallar haqida yana bir muhim fakt shundaki, ular sperma va tuxumdan yangi hujayralar paydo bo'lganda chiqariladi. Boshqa har qanday hujayra singari, sperma va tuxumlar ham o'z tanasidan epigenetik signallarni o'z ichiga oladi va ular birlashganda, rivojlanayotgan embrion hujayralar har qanday narsaga aylanishi uchun bu signallarning barchasi o'chirilishi kerak. Agar ular qolsa, birinchidan, ona va otaning xromosomalari o'rtasida ziddiyatli xususiyatlar mavjud bo'lsa, ikkinchidan, embrion uchun zarur bo'lgan barcha a'zolar va to'qimalarni qurish mumkin emas, chunki jinsiy hujayralar o'zlarining rivojlanish yo'lini tugatgan.

Jinsiy hujayralar birlashganda, metillanish sperma DNK sidan juda tez chiqariladi va tuxum DNK siga qaraganda biroz sekinroq bo'ladi, lekin bu faqat hujayra bo'linishining birinchi bosqichida bir nechta metillanish belgilari kerak bo'lganda sodir bo'ladi. Ammo o'sish jarayoni blastotsist, ya'ni implantatsiyaga tayyor urug'langan tuxum bosqichiga o'tishi bilan barcha DNK metillanish signallari o'chiriladi va bu kichik blastotsistdagi barcha hujayralar har qanday narsaga aylanishi mumkin edi.

Olimlar embrion o'zak hujayralari haqida gapirganda aynan shu narsa haqida gapirishadi. Hozirda tadqiqotchilar embrion hujayralarining neyronlar, jigar hujayralari yoki ko'zlardan o'sishiga nima sabab bo'lganini aniqlashga harakat qilmoqdalar. Embrion ildiz hujayralarining sevimli to'qimalarga aylanish qobiliyati ularni tibbiy tadqiqotlarning juda istiqbolli sohasiga aylantiradi.

Embrion bolaning odatiy shaklini oladigan bosqichda, barcha metil belgilari allaqachon ma'lum turdagi to'qimalarni shakllantirish uchun o'rnatiladi. Jigar, yurak, miya hujayralari – mavjud bo'lish va rivojlanishda davom etadigan barcha to'qimalar bolani embrionda ko'rish mumkin bo'lgan bosqichda allaqachon epigenetik belgilarni olgan.

Ota-ona genlarining turli allellari orasidagi tanlov differensiatsiya boshlanishidan oldin amalga oshiriladi va, ehtimol, hujayra buni keyingi rivojlanish uchun kerak bo'lmagan ma'lum oqsillar sonini kamaytirish uchun qiladi.

Bizning hujayralarimiz har bir belgi uchun genning kamida ikkita nusxasiga ega, biri onadan, ikkinchisi otadan (biz genning bir nechta nusxalari mavjud bo'lgan variantlarni hisobga olmaymiz). Hujayra faqat bitta genni

tanlashi mumkin, so'ngra bitta allel variantidan oqsil sintez qilinganda, ular monoallelning ekspressiyasi haqida gapiradilar.

Darhaqiqat, hujayra qachon ma'lum bir allelni tanlaydi?

Kold-Spring-Port laboratoriyasining (AQSh) Devid Spektrning tajribalari shuni ko'rsatdiki, bu hujayra o'z taqdirini, ya'ni embrion holatidan boshqa birovning o'tmishdoshigacha bo'lgan taqdirini belgilay boshlaganda sodir bo'ladi.

Olimlar har qanday narsaga aylana oladigan embrion ildiz hujayralari va faqat nerv hujayralarini ishlab chiqaradigan neyronlarning progenitor hujayralarida genlar qanday ishlashini solishtirdi. Ma'lumki, neyron ajdodlarida monoaltik ekspressiya darajasi ildiz hujayralariga qaraganda bir necha baravar yuqori bo'ladi. Agar genning ikkala varianti ham ildiz hujayralarida ishlay oladigan bo'lsa, neyronlarning prekursorlari ko'pincha bitta bo'ladi.

Bu epigenetik regulyatsiya bilan bog'liq: turli xil allellarning DNKsi bilan bog'langan giston oqsillari turli xil modifikatsiyadan o'tadi, so'ngra bitta allelga ega bo'lgan oqsillar bilan mahkam o'raladi va RNK sintez mashinalariga kira olmaydi. Biroq, bu hujayra umuman barcha genlar uchun bu tanlovni amalga oshiradi degani emas; ularning ba'zilari ikkala nusxada ham o'z faoliyatini davom ettirmoqda. Ayniqsa, qiziq narsa, tanlov amalga oshirilgandan so'ng, bu tasodifan sodir bo'ladi, ya'ni ota yoki ona tomonidan hujayra genining qaysi nusxasi ishlatilishi muhim emas. Ammo bunday tanlovdan nima foyda?

Tadqiqotchilarning fikriga ko'ra, monoallel faollikni ko'rsatadigan genlarning atigi 8 foizi allellardan biri olib tashlanganidan keyin hosil bo'lgan oqsil yetishmovchiligini qoplagan. Ma'lum bo'lishicha, monoalellarning ekspressiyalanishi ma'lum oqsillar miqdorini sezilarli darajada kamaytirishning bir usuli hisoblanadi, chunki hujayra farqlashni boshlash uchun qandaydir tarzda "nozik" bo'lishi kerak. Va, ehtimol, bu oqsillar orasida ba'zida saratonga olib keladiganlar bor, masalan, agar ular juda ko'p bo'lsa.

Va monoalellarning ekspressiyasi tufayli saraton haligacha etib bormaydi. Ammo savollar hali ham qolmoqda: masalan, hujayra qancha va qanday oqilni tark etishi kerakligini qanday biladi? Bularning barchasi keyingi tajribalarda aniqlanishi mumkin.

Epigenomning yana bir muhim vazifasi epigenetik xotiradir. Xuddi shu rivojlanish yo'lidan o'tgan hujayralar uni tark etmasligini ta'minlash kerak. Hujayralar atrofdagi hujayralar signallari ta'sirida asab tizimini shakllana boshlaganda, ba'zi hujayralar bo'linish jarayonida o'pka yoki mushak hujayralari bo'lishga "qaror" qilmasligi kerak.

Shuning uchun hujayralar bo'linish jarayonini boshdan kechirar ekan, epigenetik o'zgarishlar saqlanib qoladi va avloddan-avlodga o'tadi va yangi signallar oldingilarning "ustiga" qo'shiladi. Masalan, bu shunday. Embrionning ildiz hujayrasi bor va u birinchi navbatda qo'shnilaridan signal oladi. U shunday deb qaror qiladi: "Xo'sh, men ichki organning hujayrasiman, chunki signallar har tomondan keladi." Keyin bu hujayra asab tizimidan signallarni oladi. Hujayra bo'linganda, epigenetik belgi qoladi va keyingi hujayraga o'tadi, masalan, orqa miya miyaga aylanishi mumkin. Keyin bu hujayra akson glial hujayraga aylanmayotganligi haqida signal oladi. Va nihoyat, signal bu hujayraning motor neyron ekanligini aytadi.

Rivojlanish oldingi avlod hujayralari tomonidan olingan epigenetik belgilar asosida sodir bo'ladi. Epigenetik rivojlanishdagi hujayralarning "regressiyasini" oldini oladi. Epigenetik belgilarsiz, insonning organlar va to'qimalar bilan o'zaro ta'sirining murakkab tizimi o'rniga oddiy hujayra buzilishi bo'ladi.

Yuqorida aytib o'tilganidek, epigenetik jihatdan o'zgaruvchan va inson yoshi ulg'aygan sari atrof-muhit unga ko'proq ta'sir qiladi. Epigenomga to'g'ridan-to'g'ri ovqatlanish ta'sir qiladi – turli xil diyetaga ega odamlarda epigenetik holat har xil, turli genlar yoqiladi va o'chadi. Biroq, epigenomga bilvosita hodisalar ta'sir qilishi mumkin – o'sish davrida bolaning hayotidagi stress darajasi, ota-onalar o'rtasidagi tez-tez janjal – bularning barchasi epigenomga ta'sir qilishi mumkin. Xususan, ovqatlanishning epigenetikaga ta'sirining yaxshi namunasini asalarilarda ko'rish mumkin. Malika asalarilar va ishchi asalarilar genetik jihatdan bir xil.

Epigenomlar va egizaklar. Atrof-muhitga doimiy ta'sir qilish tufayli epigenetika bo'yicha tadqiqotlar ancha qiyin – bir odamga nima ta'sir qilgan yoki boshqasiga ta'sir qilmasligini aniq aytish qiyin. Epigenomni o'rganishning ajoyib usuli – bir xil egizaklarni kuzatishdir. Xuddi shu egizaklar urug'lantirilgan tuxum ikki qismga bo'linganida paydo bo'ladi, buning natijasida ular genetik jihatdan bir xil bo'ladi. Ikki kishi o'rtasida DNK jihatidan farq yo'qligi sababli, farq faqat epigenomda, ular butun hayoti davomida rivojlanadigan signal tizimida yotadi. Va farqlar sezilarli bo'lishi mumkin.

Siz bir xil egizak xromosomalarning ma'lum bir juftining rasmini ko'rishingiz mumkin. Egizaklardan birining xromosomasidagi metillanish nuqtalari qizil, ikkinchisi esa yashil rangda. Keyin tasvirlar bir birini ustiga qo'yilgan va sariq rang bir xil metillanishini ifodalagan. Uch yoshda egizaklarning DNK metillanishi deyarli bir xil edi. Ba'zi joylarda qizil rang

paydo bo'ladi, yashil rang ba'zi joylarda paydo bo'ladi, bu atrof-muhitdagi kichik farqlarni aks ettiradi, masalan, bir bola oldinga siljishni o'rgandi, boshqasi planseta orqali kamroq ovqat oldi. Ammo umuman olganda, uch yil davomida farq yo'q, epigenom bir xil.

47 yildan keyin rasm keskin o'zgardi. 50 yoshli egizaklarda bo'lgani kabi, metillanish hududlari qizil va yashil rangga bo'yalgan va tasvirlar bir-biriga yopishtirilgan. Xuddi shu metillanish joylari hali ham sariq rangda belgilangan, ammo endi siz juda ko'p yashil va qizil dog'larni ko'rishingiz mumkin. Bu shuni anglatadiki, odamlar genetik jihatdan bir xil bo'lsa ham, ular atrof-muhitda hech qachon 100% bir xil bo'lmaydi.

Egizaklardan biri futbolni sevib qoldi, ikkinchisi netbolni afzal ko'rdi – bu epigenetikaga ta'sir qilish uchun etarli edi. Turli xil ijtimoiy doiralar, televizor ko'rish o'rniga kitob o'qish odati, chekishga qaramlik – har qanday tashqi ta'sir epigenom va gen ekspressiyasini o'zgartirishi mumkin. Shunday qilib, bir xil egizaklar atrof-muhitning ma'lum bir xarakter xususiyatiga ta'sirini aniqlashning ajoyib usuli hisoblanadi. Va bu holatda diqqat qilish kerak bo'lgan xususiyat – bu aql darajasidir.

Shunday qilib, birinchi guruh – bir oilada o'sgan bir xil egizaklar. Agar IQ sof genetik bo'lsa, korrelyatsiya 100% bo'lar edi. 100% korrelyatsiyasizlik bolalar muhitida ularning rivojlanishiga ta'sir qiladigan narsa borligini anglatadi.

Grafikda turli oilalarda o'sgan bir xil egizaklar ko'rsatilgan, bu holda IQ atigi 70% ni tashkil qiladi. Albatta, bu bolalarning o'sib ulg'aygan muhiti ularning qobiliyatlarini rivojlantirishga ta'sir ko'rsatdi.

Har doim ham bir xil egizaklar bir xil sharoitda rivojlanmaydi. "Mos keladigan kasalliklar " va " Mos kelmaydigan kasalliklar" tushunchalari mavjud. Mos keladigan kasalliklar bilan, bu ikkala egizakda ham sodir bo'ladi, mos kelmaydigan kasalliklar bilan biri kasal, ikkinchisi esa kasal bo'lmaydi. Mos kelmaydigan kasalliklar – egizaklarni bir-biridan ajratishning ajoyib usuli, nima uchun biri kasal, ikkinchisi kasal emas. Biz juda oddiy narsalar haqida gapirishimiz mumkin: bir bola sportni yaxshi ko'radi, ikkinchisi esa yo'q; biri uyda qoldi, ikkinchisi Xitoyga uchib ketdi, u erda havoning yuqori darajadagi ifloslanishiga duch keldi va astmaga ko'proq moyil bo'lgan fenotipni rivojlantirdi.

DNK metillanishi va giston modifikatsiyasidagi farqlarni topish epigenetik tadqiqotlarning mutlaqo yangi sohasi va egizaklar bu tadqiqotlarda juda qimmatli manba hisoblanadi. DNK metillanishi uchta vodorod atomiga

Shuning uchun hujayralar bo'linish jarayonini boshdan kechirar ekan, epigenetik o'zgarishlar saqlanib qoladi va avloddan-avlodga o'tadi va yangi signallar oldingilarning "ustiga" qo'shiladi. Masalan, bu shunday. Embrionning ildiz hujayrasi bor va u birinchi navbatda qo'shnilaridan signal oladi. U shunday deb qaror qiladi: "Xo'sh, men ichki organning hujayrasiman, chunki signallar har tomondan keladi." Keyin bu hujayra asab tizimidan signallarni oladi. Hujayra bo'linganda, epigenetik belgi qoladi va keyingi hujayraga o'tadi, masalan, orqa miya miyaga aylanishi mumkin. Keyin bu hujayra akson glial hujayraga aylanmayotganligi haqida signal oladi. Va nihoyat, signal bu hujayraning motor neyron ekanligini aytadi.

Rivojlanish oldingi avlod hujayralari tomonidan olingan epigenetik belgilar asosida sodir bo'ladi. Epigenetik rivojlanishdagi hujayralarning "regressiyasini" oldini oladi. Epigenetik belgilarsiz, insonning organlar va to'qimalar bilan o'zaro ta'sirining murakkab tizimi o'rniga oddiy hujayra buzilishi bo'ladi.

Yuqorida aytib o'tilganidek, epigenetik jihatdan o'zgaruvchan va inson yoshi ulg'aygan sari atrof-muhit unga ko'proq ta'sir qiladi. Epigenomga to'g'ridan-to'g'ri ovqatlanish ta'sir qiladi – turli xil diyetaga ega odamlarda epigenetik holat har xil, turli genlar yoqiladi va o'chadi. Biroq, epigenomga bilvosita hodisalar ta'sir qilishi mumkin – o'sish davrida bolaning hayotidagi stress darajasi, ota-onalar o'rtasidagi tez-tez janjal – bularning barchasi epigenomga ta'sir qilishi mumkin. Xususan, ovqatlanishning epigenetikaga ta'sirining yaxshi namunasini asalarilarda ko'rish mumkin. Malika asalarilar va ishchi asalarilar genetik jihatdan bir xil.

Epigenomlar va egizaklar. Atrof-muhitga doimiy ta'sir qilish tufayli epigenetika bo'yicha tadqiqotlar ancha qiyin – bir odamga nima ta'sir qilgan yoki boshqasiga ta'sir qilmasligini aniq aytish qiyin. Epigenomni o'rganishning ajoyib usuli – bir xil egizaklarni kuzatishdir. Xuddi shu egizaklar urug'lantirilgan tuxum ikki qismga bo'linganida paydo bo'ladi, buning natijasida ular genetik jihatdan bir xil bo'ladi. Ikki kishi o'rtasida DNK jihatidan farq yo'qligi sababli, farq faqat epigenomda, ular butun hayoti davomida rivojlanadigan signal tizimida yotadi. Va farqlar sezilarli bo'lishi mumkin.

Siz bir xil egizak xromosomalarning ma'lum bir juftining rasmini ko'rishingiz mumkin. Egizaklardan birining xromosomasidagi metillanish nuqtalari qizil, ikkinchisi esa yashil rangda. Keyin tasvirlar bir birini ustiga qo'yilgan va sariq rang bir xil metillanishini ifodalagan. Uch yoshda egizaklarning DNK metillanishi deyarli bir xil edi. Ba'zi joylarda qizil rang

paydo bo'ladi, yashil rang ba'zi joylarda paydo bo'ladi, bu atrof-muhitdagi kichik farqlarni aks ettiradi, masalan, bir bola oldinga siljishni o'rgandi, boshqasi planseta orqali kamroq ovqat oldi. Ammo umuman olganda, uch yil davomida farq yo'q, epigenom bir xil.

47 yildan keyin rasm keskin o'zgardi. 50 yoshli egizaklarda bo'lgani kabi, metillanish hududlari qizil va yashil rangga bo'yalgan va tasvirlar bir-biriga yopishtirilgan. Xuddi shu metillanish joylari hali ham sariq rangda belgilangan, ammo endi siz juda ko'p yashil va qizil dog'larni ko'rishingiz mumkin. Bu shuni anglatadiki, odamlar genetik jihatdan bir xil bo'lsa ham, ular atrof-muhitda hech qachon 100% bir xil bo'lmaydi.

Egizaklardan biri futbolni sevib qoldi, ikkinchisi netbolni afzal ko'rdi – bu epigenetikaga ta'sir qilish uchun etarli edi. Turli xil ijtimoiy doiralar, televizor ko'rish o'rniga kitob o'qish odati, chekishga qaramlik – har qanday tashqi ta'sir epigenom va gen ekspressiyasini o'zgartirishi mumkin. Shunday qilib, bir xil egizaklar atrof-muhitning ma'lum bir xarakter xususiyatiga ta'sirini aniqlashning ajoyib usuli hisoblanadi. Va bu holatda diqqat qilish kerak bo'lgan xususiyat – bu aql darajasidir.

Shunday qilib, birinchi guruh – bir oilada o'sgan bir xil egizaklar. Agar IQ sof genetik bo'lsa, korrelyatsiya 100% bo'lar edi. 100% korrelyatsiyasizlik bolalar muhitida ularning rivojlanishiga ta'sir qiladigan narsa borligini anglatadi.

Grafikda turli oilalarda o'sgan bir xil egizaklar ko'rsatilgan, bu holda IQ atigi 70% ni tashkil qiladi. Albatta, bu bolalarning o'sib ulg'aygan muhiti ularning qobiliyatlarini rivojlantirishga ta'sir ko'rsatdi.

Har doim ham bir xil egizaklar bir xil sharoitda rivojlanmaydi. "Mos keladigan kasalliklar " va " Mos kelmaydigan kasalliklar" tushunchalari mavjud. Mos keladigan kasalliklar bilan, bu ikkala egizakda ham sodir bo'ladi, mos kelmaydigan kasalliklar bilan biri kasal, ikkinchisi esa kasal bo'lmaydi. Mos kelmaydigan kasalliklar – egizaklarni bir-biridan ajratishning ajoyib usuli, nima uchun biri kasal, ikkinchisi kasal emas. Biz juda oddiy narsalar haqida gapirishimiz mumkin: bir bola sportni yaxshi ko'radi, ikkinchisi esa yo'q; biri uyda qoldi, ikkinchisi Xitoyga uchib ketdi, u erda havoning yuqori darajadagi ifloslanishiga duch keldi va astmaga ko'proq moyil bo'lgan fenotipni rivojlantirdi.

DNK metillanishi va giston modifikatsiyasidagi farqlarni topish epigenetik tadqiqotlarning mutlaqo yangi sohasi va egizaklar bu tadqiqotlarda juda qimmatli manba hisoblanadi. DNK metillanishi uchta vodorod atomiga

biriktirilgan uglerod atomidan tashkil topgan metil guruhi DNK metiltransferaza fermentlari tomonidan genom DNK dagi sitozin halqasining 5-uglerod holatiga kovalent qo'shilganda sodir bo'ladi.

Bu ko'pincha guanindan keyin sitozinni o'zgartiradi, lekin 5'-CNG-3' kontekstida ham paydo bo'lishi mumkin. Inson genomidagi CG ning 70-80% metillangan, qolgan qismi ko'pincha CpG orollari deb ataladigan genlarning promotor mintaqasida joylashgan yuqori zichlikdagi CG klasterlarida mavjud ("p" nukleotid asoslari orasidagi fosfatni anglatadi).

Metillanishning genom bo'ylab tarqalishi asoslarning ketma-ketligi va tarkibiga qarab bir tomonlama bo'ladi. Dinukleotidlarning 16 ta kombinatsiyasi tasodifiy taqsimlangan bo'lsa-da, inson genomidagi CG dinukleotidlari kutilganidan ancha past. Hujayralarimizda endogen deaminaza fermentlarining mavjudligi, ehtimol, metillangan CG (5mC) mutageneziga mas'ul bo'lib, 5mS ni timinga aylantiradi. Vaqt o'tishi bilan bu bizning DNK imizda CG dinukleotidlarining nisbiy tanqisligiga olib keldi, odatda CpG orollarida mavjud bo'lganlar bundan mustasno.

Biroq, CpG orollarining metillanmagan holatiga bir nechta istisnolar mavjud, shu jumladan X xromosomasidagi genlar, ayollarda faol bo'lmagan va genomlarning bostirilishiga sezgir genomlar. Ushbu istisnolardan tashqari, CpG orollari differensial metillanishni ko'rsatadi, bunda ikkita xromosomadan biri CpG orollari ketma-ketligida to'liq metillanadi, boshqa xromosomadagi bir xil ketma-ketlik esa metillanmagan.

CpG orollarining uzunligi yuzlab dan o'n minglab nukleotid juftlarigacha bo'lishi mumkin. 5 mC bilan bog'langan genomning hududlari, ayniqsa ko'payish hududlari, odatda, transkripsiyaviy repressiya holatida bo'ladi va repressiv modifikatsiyalar bilan belgilangan gistonlar bilan birgalikda geterokromatin deb ataladi. Bundan farqli o'laroq, metillanmagan sitozinlar va faollashtiruvchi giston modifikatsiyalari bilan bog'liq bo'lgan hududlar transkripsiyaga ruxsat etilgan holatda va euxromatin deb ataladi.

Odatda, gen hududida DNK metillanishi mavjud bo'lsa, metillanish darajasi genning sterik to'siqlar bo'ylab transkripsiyasiga va xromatin qisqarishiga teskari proporsional bo'ladi, natijada ba'zi DNK ni bog'laydigan oqsillarning jismoniy ta'siri va ularni tanib olish ketma-ketligiga kirish mumkin.

CG dinukleotidlari va CpG orollari ham genlar ichida joylashgan bo'lishi mumkin va ko'pincha transkripsiya faolligi bilan bog'liq. CG lar birlashma joylariga yaqin yoki ularga ulashgan bo'lsa, sitozinning metillanish holati birgalikdagi saytni tanlashga ta'sir qilishi mumkin, bu esa muqobil transkript

izoformlarini ishlab chiqarishga olib keladi. Genlararo DNK metillanishi keng tarqalgan bo'lib, ketma-ketlik CG ga boy retrotranspozon elementlari mavjudligi bilan bog'liq.

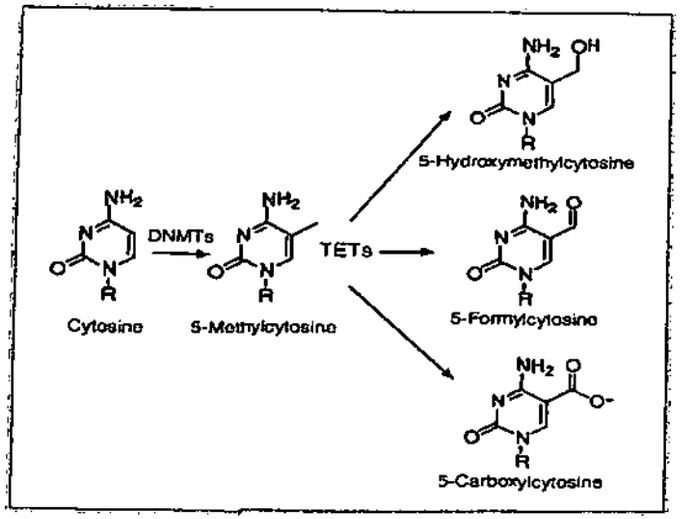
Takrorlanuvchi ketma-ketliklarning metilatsiyasi ularning faolligini va genomning boshqa hududlariga ko'chib o'tish qobiliyatini ingibirlaydi, bu hujayra uchun halokatli oqibatlarga olib kelishi mumkin. Kuchaytiruvchi yoki izolyator elementlarda boshqa intergen metillanish paydo bo'lishi mumkin.

Bunday holda, metillanish ma'lum ketma-ketlikda metillangan CG larni o'z ichiga olgan DNK bilan bog'langan metil bog'lovchi domen (MBD) oqsillari kabi oqsillarni jalb qilish uchun signal bo'lishi mumkin. Aksincha, bog'lanish ketma-ketligidagi CG metillanishi metillanishga sezgir bog'lanishni ko'rsatadigan oqsillar uchun bog'lanish faolligini ingibirlashi mumkin. Agar oxirgi ssenariy repressor elementda sodir bo'lsa, bu transkripsiyaning kuchayishiga olib kelishi mumkin, bu gen ekspressiyasi bilan ijobiy bog'liq bo'lgan DNK metillanishining noyob namunasidir.

Ishchi metillanish. Mitotik hujayralar bo'linishi paytida, asosiy hujayraning epigenomik profillari funksional yaxlitlikni saqlash uchun qiz hujayraga o'tkazilishi kerak. Bu hujayraning o'zi joylashgan to'qimalarga mos ravishda harakatlanishini ta'minlaydi. DNK sitozin metiltransferaza deb ataladigan ferment faolligi bo'lgan uchta ferment metillanish shaklini o'rnatadi va saqlaydi.

DNMT1 metillanmagan sitozinlardan 5-30 baravar ustun bo'lgan va DNK metillanish darajasini saqlab turish uchun zarur bo'lgan gemimetillangan sitozinlarni taniydi. Shuning uchun DNMT1 ko'pincha quvvatlovchi metiltransferaza deb ataladi. Sichqonlarda Dnmt1 to'g'ri rivojlanish uchun talab qilinadi va nokautlar embrionning o'limiga olib keladi.

Genom DNK sining gemimetillanishi DNK replikatsiyasi jarayonida sodir bo'ladi, sintezlangan zanjirda CG dinukleotid mavjud va palindromik matritsaning CG dinukleotidi metillangan ota-ona zanjirini nusxalaydi. Yangi sintez qilingan DNK ga metil guruhini qo'shish uchun DNMT1 barcha hujayrali metillanish reaksiyalari uchun universal metil guruhi donori bo'lgan S-adenozilmetioninning metil guruhini qabul qiladi. Sichqonlarda Dnmt1 ko'payish vilkasidagi proliferatsiya qiluvchi hujayra yadro antigeni (PCNA) bilan vaqtincha bog'lanib, metilatsiya reaksiyasini ikki baravar oshiradi. Keyin u metil guruhini sitozin halqasining 5-uglerodli pozitsiyasiga o'tkazadi, shunda qiz zanjiri endi o'sha pozitsiyadagi ota-ona zanjiri bilan bir xil DNK metillanish ma'lumotlarini olib yuradi.



109-rasm. Sitozin modifikatsiyalari. sitozin DNK metiltransferaza fermentlari tomonidan o'zgartirilib, 5-metilsitozin hosil bo'ladi. O'n bitta translokaza fermenti (TET 1-3) 5-metilsitozinni oksidlab, 5-gidroksimetilsitozin, 5-formilsitozin va 5-karboksitozin hosil qiladi.

Demetillanish. *Passiv demetillanish* – bu hujayra DNK ni replikatsiya qilganda, DNK metiltransferaza fermentlari, ayniqsa DNMT1, namunaning asosiy chizig'ida mavjud bo'lgan metilatsiya ma'lumotlarini qizning yangi sintezlangan DNK zanjiriga o'tkazadi. Agar DNMT lar ushbu quvvatlash funksiyasini bajarmasa, hujayra bo'linishining keyingi turlaridan keyin nasldagi umumiy metillanish darajasi pasayadi. Bu passiv demetillanish deb ataladi va urug'lantirilgandan keyin genomni tiklashning muhim tarkibiy qismidir.

Faol demetillanish. Hujayra bo'linishidan oldin ota pronukleus zigotasida bir necha soat davomida zigotada 5 mC yo'qotishni ko'rsatadigan kinetikani hisobga olgan holda, faol demetillanish yo'llarining mavjudligi ma'lum vaqtdan beri ma'lum. Biroq, bunday mexanizmlar yaqinda aniqlangan. Genom DNK sida o'zgartirilgan sitozin 5-gidroksimetilsitozin (5hmC) mavjudligi birinchi marta 1970-yillarning boshlarida aniqlangan.

Ushbu modifikatsiyalangan sitozinning genom DNK sida mavjudligining ahamiyati dastlab noma'lum edi, buni 1980-yillarning oxirida ikki guruh ko'rsatgan, 5 mC 5 hmC dan olib tashlanadigan va keyin 5 hmC funksiyasini bajaradigan turli xil turlarning genomlarida glikozilaza fermentlari mavjudligi sabablidir. Metillangan sitozinni DNK dan ekssizion tiklash yo'li bilan

fermentativ olib tashlash jarayonida oraliq bo'g'in hisoblanadi. 5 hmC epigenetik qayta dasturlashda ishtirok etishi ko'rsatilgan. 10-11 translokaz dioksigenazalar, TET1, TET2 va TET3 5 mC gacha oksidlanganda 5 hmC ishlab chiqarishga qodir va qo'shimcha ravishda 5-karboksilsitozin (5-kaC) va 5-formilsitozin (5fC) hosil qilishi mumkin (9.3-rasm). Ushbu o'zgarishlar timin DNK glikozilazasi (TDG) tomonidan tan olinadi va olib tashlanadi, so'ngra deaminatsiyalangan bazaning ekssizion tiklash bilan bog'liq holda o'zgarmagan sitozin kiritiladi (109-rasm).

Endi genomdagi 5 hmC ni 5 mC bilan solishtirganda aniqlash va miqdorini aniqlash uchun yangi metodologiyalar mavjud va bu texnologiya yanada rivojlanib borishi bilan biz ushbu modifikatsiyaning funksiyalari va tarqalishi haqida ko'proq bilib olamiz. 5 hmC miyaning Purkine neyronlarida va embrion ildiz hujayralarida joylashgan.

Buning sabablari noma'lum, ammo 5 hmC sichqonchaning embrion ildiz hujayralarida faol ravishda transkripsiyalangan genlar bilan bog'liq bo'lib, 5 mC dan farqli ravishda tartibga soluvchi rolni ko'rsatadi. 5 mC emas, balki 5 hmC mavjudligining muhim oqibatlaridan biri MBD oqsillarini tanib olish ketma-ketligi bilan bog'liq (masalan, MeCP2, MBD va MBD1, MBD2 va MBD4 (Rett sindromiga olib keladigan mutatsiyalar). MBD bog'lash motividagi 5 hmC MBD DNK bilan bog'lanish yaqinligining sezilarli darajada pasayishiga olib keladi yoki hatto o'lchash mumkin bo'lgan MBD ulanishi bo'lmasa ham. Biroq, bog'lanishning kamayishi har doim ham aniq bo'lmasligi mumkin, chunki boshqalar, hech bo'lmaganda miyada, 5hmC va 5mC uchun o'xshash MeCP2 yaqinliklari haqida xabar berishadi.

Umuman olganda, metillangan DNK bilan bog'langanda, MBD oqsillari giston deasetilaza komplekslarini va boshqa xromatinni qayta tiklovchi oqsillarni jalb qiladi, bu esa xromatinning qisqarishiga va transkripsiyaning repressiyasiga olib keladi.

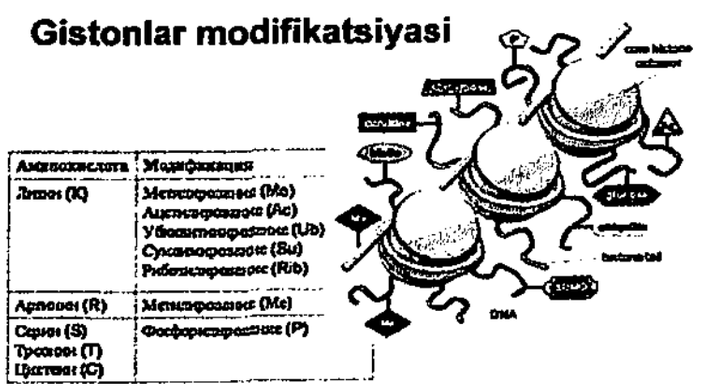
Ushbu bog'lovchi motivlarda 5mC ni 5hmC ga aylantirish ochiq kromatin konfiguratsiyasini tiklashga yordam beradigan tartibga solish mexanizmi bo'lishi mumkin.

Shunday qilib, ketma-ketlikda 5hmC mavjudligi, odatda 5mC, epigenetik modifikatsiyalar DNK transkripsiyasini qanday boshqarishini o'zgartirishi mumkin bo'lgan boshqa tartibga soluvchi ma'lumotlarni qo'shadi.

Giston modifikatsiyalarining turlari. Xromatin nafaqat DNK ning passiv "o'rovchisi", balki epigenetik ma'lumotlarning tashuvchisi hamdir. Epigenetik meros, ya'ni genlarning nukleotidlar ketma-ketligining o'zgarishi

bilan birga bo'lmagan funksional holatidagi genetik o'zgarish ko'p hujayrali organizmlarning rivojlanishini tartibga solishning kalitidir.

Eukariot genomidagi epigenetik o'zgarishlar genlarning funksional holatini faoldan jimlikka va aksincha o'zgartiradi. Bu, o'z navbatida, ko'plab kasalliklar, jumladan, saraton rivojlanishiga olib keladi. Epigenetik ma'lumotni kodlashning asosiy (lekin yagona emas) mexanizmlari DNK metillanishi va dinamik xromatin transformatsiyasidir. Epigenetik nazoratning paydo bo'lishi epigenetik o'zgarishlarning paydo bo'lishi bilan bog'liq – markerlar yoki xromatin (asetillanish, metillanish, ubiquitinillanish, giston fosforlanishi, shuningdek, xromatinga xos, variantni kiritish) – genomning ayrim qismlarida o'ziga xos epigenetik o'zgarishlar transkripsiya uchun DNK mavjudligini o'zgartiradi. Xromatin juda dinamik tuzilma bo'lib, u hujayra ichidagi signallarga tezda javob berishga va genlarni faol yoki faolsiz saqlashga imkon beradi (110-rasm).



110-rasm. Turli giston aminokislotalarining modifikatsiyasi.

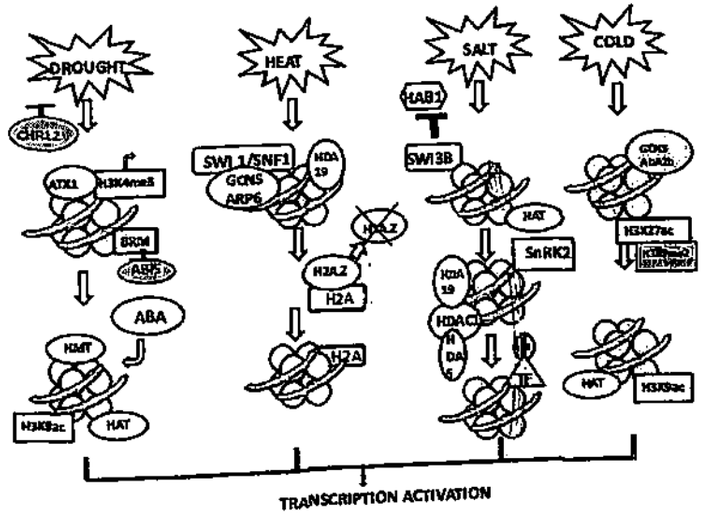
Xromatin o'zgarishi uchta asosiy o'zaro bog'liq mexanizm yordamida sodir bo'ladi:

1. Gistonlarning kovalent modifikatsiyasi,
2. ATP ga bog'liq xromatinni qayta tiklash,
3. Variant gistonlarning xromatin tarkibiga kirishi.

Giston modifikatsiyasiga gen ekspressiyasini boshqarilishi, xromatin tuzilishini saqlash, hujayra differensiatsiyasi, sut emizuvchilarda X xromosomaning inaktivatsiyasi, kanserogenez, turli irsiy kasalliklarning rivojlanishi, qarish, DNK ni tiklash, transkripsiya, replikatsiya va segregatsiya ta'sir qiladi.

Gistonlarning translyatsiyadan keyingi modifikatsiyalari hujayraning keyingi taqdirini aniqlashi mumkin. Masalan, N3 gistonining 10 va 28 pozitsiyalarida serin qoldiqlarining fosforlanishi past transkripsiya faolligining belgisidir.

10-pozitsiyadagi serin fosforillanishi va N3 gistonining 14-pozitsiyasida lizin asetillanishining kombinatsiyasi faol transkripsiya belgisidir. Gistonlarning ma'lum joylarida sodir bo'ladigan bir nechta modifikatsiyalar qaysi oqsillarning giston-DNK komplekslari bilan o'zaro ta'siriga ta'sir qiluvchi koddir va shuning uchun qaysi genlar ushbu oqsillar tomonidan boshqariladi.

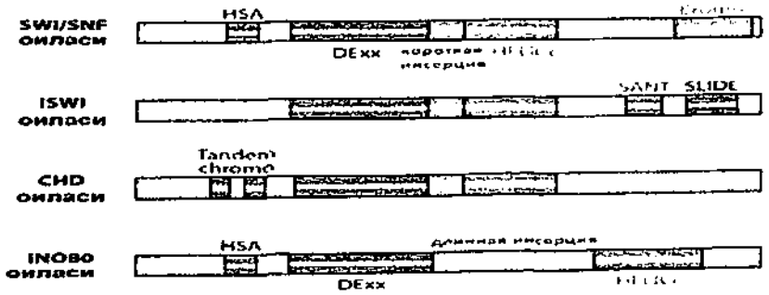


111-rasm. O'simliklarda turli stress ta'sirida xromatinni qayta qurish.

Bundan tashqari, "Epigenetik xotira" degan narsa ham bor. Bu shuni anglatadiki, hujayra giston modifikatsiyalarini "eslab qoladi" va bo'linish paytida uni saqlab turishga qodir. Agar histon kodining ma'lumotlarini uzatish buzilgan bo'lsa yoki uni amalga oshirish muvaffaqiyatsiz bo'lsa, jiddiy buzilishlar nafaqat hujayra darajasida, balki organizm darajasida ham sodir bo'lishi mumkin.

ATP bilan bog'laydigan xromatinni qayta tashkil etuvchi oqsillar DNK-giston kontaktlarini o'zgartirish orqali xromatin tuzilishini o'zgartiradi (111-rasm). Bu omillar xromatin tuzilishini turli mexanizmlar orqali o'zgartirishi mumkin: nukleosomalarning xromatinga to'planishi yoki olib tashlanishi, yadro gistonlarining variantlari bilan almashtirilishi va nukleosomalarning DNK

ketma-ketligiga nisbatan qayta joylashishi. Xromatin konversiya omillari strukturaviy va funksional jihatdan bir-biridan farq qiluvchi aqlli komplekslardir, ammo ularning barchasi katalitik subbirlik sifatida ATP azaning SNF2 oilasi oqsillarini o'z ichiga oladi (112-rasm).



112-rasm. SNF2 oqsillari oilasining domen tuzilishi.

SNF2 oilasining oqsillari gelikaza domenining tuzilishini taqqoslash asosida 24 ta suboilaga bo'linadi. Bu suboila, shuningdek, bromo- va xromo domenlari yoki PHD va RING barmoq domenlari kabi qo'shimcha domenlarning mavjudligi yoki yo'qligi bilan ajralib turadi. Bu kichik oilalar 4-7 ta katta oilalarga bo'lingan, ulardan 4 tasi eng yaxshi tavsiflangan - SWI / SNF, ISWI, CHD i INO80.

Savollar:

1. Epigenom va epigenetika haqida tushuncha bering.
2. DNK va genom fragmentlarining metillanishini yoriting.
3. Giston modifikatsiyalarining turlari haqida ma'lumot bering.

2-§. Tibbiyot genomikasi

Genomlarning biotibbiy tadqiqotlari. Tibbiy genomika – bu tibbiy genetika va genomikaning tibbiy qo'llanilishi bo'yicha rivojlanayotgan tadqiqot sohasidir. Fanning ikki sohasi – tibbiy genetika va genomikaning o'zaro kirib borishi inson kasalliklarining genetik etiologiyasini (monogen, xromosoma va multifaktorial) o'rganishda yangi istiqbollarni ochadi. Bundan tashqari, u inson genomining strukturaviy xususiyatlarini (inson genomining anatomiyasi) tahlil qilish natijasida olingan natijalarni funksional ma'lumotlar bilan (gen tarkibidagi o'zgarishlarning gen ekspressiyasiga va ularning oqsil tuzilishiga ta'sirini tahlil qilish), etnik genomika (turli etnik guruhlarning DNK tuzilishi) va farmakogenetika (ksenobiotiklar, shu jumladan, dorivor moddalar almashinuvida genom hosil qiluvchi xususiyatlarning rolini o'rganish). Tibbiy

genomika simptomatik, prenatal va preimplantatsiya diagnostikasini, shuningdek, irsiy va orttirilgan kasalliklar uchun gen terapiyasini ishlab chiqishni o'z ichiga oladi.

Bu muammo kontekstida ikkita yirik loyiha – "Inson genomi" va "Gaploid genom" hamda yangi texnologiya – DNK ni gibridlash usulini (yuqori zichlikdagi biologik chiplar) yaratish natijalari muhim ahamiyatga ega. Ushbu natijalar genomik assotsiatsiyalarning genomik skriningi – genom assotsiatsiyasi tadqiqoti (GWAS) uchun asos bo'ldi. Genetik assotsiatsiyalarni o'rganishdan farqli o'laroq, gen polimorfizmi va kasallik o'rtasidagi mumkin bo'lgan bog'liqlikning patogenezga asoslangan gipotezasini sinovdan o'tkazuvchi nomzod genlar konsepsiyasiga asoslangan yangi yondashuv yangi, shu paytgacha noma'lum bo'lgan funksional variantlarni izlash uchun intensiv ravishda qo'llanilmoqda.

GWAS uchun hali kelishilgan mezonlar mavjud emas, masalan, genotiplanishi va tadqiqotga kiritilishi kerak bo'lgan bitta nukleotidli polimorfizmlar va namunalarning minimal soni, bitta nukleotidli polimorfizmlarning zichligi va tarqalishi, genomni qamrab olish darajasi, replikatsiya talablari va isbotlash bosqichlari, o'rnatilgan munosabatlarni tasdiqlash.

Retinaning yoshga bog'liq makula nasli rivojlanishi bilan bog'liq CFH geni (komplement omil H) aniqlangan. Bu genotipni yaratish uchun tijorat chipidan foydalangan birinchi tadqiqot edi. Ushbu tadqiqot genomdagi 100000 ga yaqin bitta nukleotid polimorfizmlarini o'rganib chiqdi. U yuqori ta'sir qilish bilan muhim bog'liqlikni topdi: xavf alleli uchun ta'sir hajmi (OR) 4,6 va gomozigot genotip uchun 7,4 edi. Bir yil o'tgach, kasallikning "quruq" (atrofik) shaklini yaratishda ishtirok etgan CFH geni bilan birgalikda HTRA1 geni kashf etildi (kasallikning "nam" (ekssudativ) shaklining serin peptidaza geni, uning mahsuloti insulinga o'xshash omil hisoblanadi, bu hujayra proliferatsiyasini rag'batlantiradi).

Komorbid holatlar genetikasi (sintropiya/distrofiya tushunchasi). Tibbiy genomikani va PSAI ni kengroq klinik qo'llash imkoniyati inson surunkali kasalliklarining sirli hodisalaridan biri – polipatiya (bitta bemorda ko'plab kasalliklar, komorbidlik – ikki yoki undan ortiq kasallik, sindromlar yoki bir-biriga bog'liq bo'lgan ruhiy kasalliklarning bitta bemorda bitta patogenetik mexanizm bilan birgalikda yashashi yoki vaqtga to'g'ri kelishi). 15-75 yoshdagi bemorlarning taxminan 40% bir vaqtning o'zida ikkita kasallikdan aziyat chekadi va deyarli har beshinchi terapevtik bemorlarda to'rtta kasallik tashxisi

qo'yilgan. Uch yil davomida skrining qilingan va kuzatilgan 13 million bemorning ma'lumotlariga asoslanib, qo'shma kasalliklar 17 foizni va metabolik sindromlar 31 foizni tashkil etdi.

Kasalliklarning bu kombinatsiyasi tasodifiy bo'lishi mumkin ("qo'shnichilik kasalligi"). Biroq, ko'pincha bitta bemorda birga keladigan kasalliklar yaqin qarindoshlarda paydo bo'ladi. Bundan tashqari, ular ba'zan o'xshash patogenetik rivojlanish munosabatlariga ega. Ular kasalliklar oilasi deb ataladi. Sintropiyaning zamonaviy ta'rifi shundaki, u tasodifiy bo'lmagan va evolyutsion genetik asosga ega bo'lgan odamda va uning yaqin qarindoshlarida ikki yoki undan ortiq patologik holatlarning (nozologiyalar, sindromlar) tabiiy birikmasidir. Insonda kamdan-kam hollarda birlashtirilgan, bir-biri bilan o'jarlik bilan bog'lanmagan va bir-birini qaytaradigan bunday patologik hodisalar ham mavjud. Mualliflar bu hodisani distrofiya deb atashgan.

Yeng (rukavnoy) antropologiyasining mashhur namunasi metabolik sindromdir: gipertenziya, giperkolesterolemiya, giperglikemiya va semirib ketish. Xuddi shu bemorda, shuningdek qarindoshlarida bir xil kombinatsiyalarda yoki alohida ro'yxatga olinadi. Boshqa sindromlar ham ma'lum: semizlik, narkolepsiya, 1-toifa diabet, autoimmun tireoidit, seliakiya, bronxial astma, atopik dermatit va qonda immunoglobulin E ning yuqori darajasi bilan bog'liq bo'lgan Pikvik sindromi.

O'pka tuberkulyozi va bronxial astma kabi antagonistik munosabatlar (distrofiyalar) ma'lum. Gematopoezning limfoid va miyeloid turlariga asoslangan proliferativ jarayonlar o'zaro bog'liq emas, bu bo'lishi mumkin. Ayrim genlarning mutant allellaridan kelib chiqadigan kasalliklar va boshqa anomaliyalar AQSh da har 100 boladan birida uchraydi. Murakkab kasalliklar (qandli diabet, yurak-qon tomir kasalliklari va saraton kabi) kasallikning katta qismi uchun mas'ul bo'lib, genetik variantlar predispozitsiya qiluvchi omillar sifatida ishlaydi.

Genlar, shuningdek, immunitet tizimi orqali va hujayra yuzasi retseptorlari kabi ko'plab boshqa molekulalardagi o'zgarishlar orqali turli yuqumli va parazitar agentlarga nisbatan sezgirligimizga ta'sir qilishi mumkin. Shifokorlar nazorati ostida bo'lgan bemorlarning katta qismidagi simptomlar ularning genotiplari bilan bevosita yoki bilvosita bog'liq. Hozirgi vaqtda inson genomini tahlil qilishdagi yutuqlar genetik variantlarning kasallikning rivojlanishiga qo'shgan hissasini aniqlashga yordam beradi va ba'zi hollarda hatto optimal davolash sxemalarini rejalashtirish mumkin. Biroq,

shaxsiylashtirilgan tibbiyotda biz hali uzoq yo'lni bosib o'tishimiz kerak va haqiqiy taraqqiyotga hali erishilgani yo'q.

Kasallikni davolashdan oldin, avvalo, uning mavjudligini aniqlash va keyin identifikatsiyalash kerak. Voyaga etgan bemorlarda bu tibbiy yordamga murojaat qilganda sodir bo'ladi. Yangi tug'ilgan chaqaloqlarda tug'ilishda metabolik kasalliklar bo'lmasligi mumkin va bunday hollarda genetik tashxis (genetik skrining) juda foydali bo'lishi mumkin. Ma'lum bo'lishicha, ma'lum bir kasallik faqat irsiy omillar bilan belgilanadimi yoki faqat qisman, uni davolashda klinik vositalarning butun arsenali ishtirok etadi: antibiotiklardan jarrohlikgacha.

Birinchidan, biz maxsus parhezlar yordamida genetik kasalliklarni muvaffaqiyatli davolashning bir nechta misollarini ko'rib chiqamiz. Keyin biz o'zak hujayralarini kasal hujayralarni qayta tiklash yoki almashtirishning istiqbolli vositasi sifatida ishlatish istiqbollarini qisqacha muhokama qilamiz. Bundan tashqari, gen terapiyasining mohiyati bo'lgan nuqsonli genlarni almashtirish yoki tiklash bo'yicha harakatlar olib borilmoqda.

Genomik texnologiyalarni qo'llash. Diagnostika, terapevtik rivojlanish va davolashda genomik yondashuvlarning foydaliligi va qiyosiy samaradorligi hali ham ko'plab ilovalar uchun baholanmoqda va sinovdan o'tkazilmoqda. Genomik tibbiyot bashoratli, shaxsiylashtirilgan profilaktik va ishtirokchi bo'lganligi sababli, u butun sog'liqni saqlash tizimini inqilob qilish imkoniyatiga ega ekanligi keng e'tirof etilgan.

Ilg'or genomik va kompyuter texnologiyalari yordamida bizning genomlarning funksionalligi va kasallikning molekulyar yo'llari haqidagi tushunchamiz asta-sekin kengayib bormoqda va shuning uchun kasalliklarni tashxislash va davolashning yanada yaxshi va aniqroq usullarini kashf qilish va ishlab chiqish, shuningdek, erta tashxis qo'yish sezilarli darajada oshadi.

Tibbiyot mutaxassislari har bir bemorning genomi va mikrobiomasini bilishadi va bu ma'lumotlardan eng samarali davolash usullarini ishlab chiqish, kasalliklarni davolash va bemorlarning umrini uzaytirish uchun foydalanishlari mumkin.

Odamlar o'zlarining genom profillariga ega bo'ladilar va bu omillar ularning sog'lig'i va kasallik holatiga qanday ta'sir qilishini tushunadilar va o'z bilimlarini turmush tarziga, jumladan ovqatlanish, xatti-harakatlar va jismoniy mashqlarga yo'naltirish, sog'liq uchun qo'llashadi. Ular qarish jarayonini sekinlashtirish, surunkali kasalliklarning oldini olish yoki kechiktirish uchun ishlatilishi mumkin.

Mikrobioma va inson salomatligi. Mikrobioma - bu bizning tanamizni tom ma'noda baham ko'radigan, birgalikda mavjud bo'lgan, simbiotik va patogen mikroorganizmlarning ekologik jamjamiyati. Turli tadqiqotlar mikroblar jamoasining tarkibi va funksiyasini inson tanasining turli a'zolari va to'qimalaridagi salomatlik va kasallik holatlari bilan bog'ladi. Mikrobiomalarning keng ko'lamli tadqiqotlari va o'lchovlari klinik ma'lumotlar bilan birga inson salomatligi holati va inson organizmining mikrob ekologiyasi bilan bog'liq kasalliklarga moyilligi haqida qimmatli ma'lumotlarni beradi. Inson mikrobiomasini chuqurroq va aniqroq bilish orqali insonning turli o'tkir, surunkali, mahalliy va tizimli kasalliklarini tashxislash va davolashning yangi usullarini ishlab chiqish mumkin. Tibbiy genomikaga oid keyingi bo'limlarda kasalliklarning oldini olish va salomatlikni boshqarishda mikrobioma bilimlaridan foydalanishning ba'zi misollari keltirilgan.

Bolalar mikrobiomi. Pediatrik populyatsiyada o'tkazilgan bir qator mikrobioma tadqiqotlari shuni ko'rsatdiki, chaqaloqning ovqatlanishi va antibiotiklar bilan davolash chaqaloqning oshqozon-ichak traktining mikrobial tarkibiga sezilarli ta'sir ko'rsatadi. Bundan tashqari, bolalarning mikrobiomasi 1-toifa diabetning erta boshlanishi bilan bog'liq. Genetik moyillik va boshqa omillarga qo'shimcha ravishda, tadqiqotchilar 1-toifa diabet va kam rivojlangan bolalarning ichak mikrobiomasida sezilarli farqlarni aniqladilar.

Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, butirat ishlab chiqaruvchi bakteriyalar mavjudligi ichak sog'lig'ini saqlash va 1-toifa diabetning oldini olish uchun ayniqsa muhimdir.

Bu butun dunyo bo'ylab millionlab bolalarga ta'sir qiladigan va profilaktika choralarini ishlab chiqishda qo'llaniladigan bolalar kasalliklarining rivojlanishini kuzatish uchun mikrobiomaga asoslangan yondashuvdan qanday foydalanish mumkinligiga misoldir.

Mikrobioma va og'iz bo'shlig'i salomatligi. Sog'lom og'iz bakteriyalari sog'lom og'iz to'qimalari va funksiyalarining rivojlanishida muhim rol o'ynaydi. Tadqiqotchilar bir-biri bilan va periodontit bilan bog'liq bo'lgan bir qator bakteriyalarni aniqladilar. Ba'zi bakteriyalarning mavjudligi, ularning tabiiy mustahkamligi bilan birga, og'iz bo'shlig'i kasalliklarida suyak va to'qimalarning tabiiy yo'qolishiga olib kelishi yoki tezlashishi mumkin. Bunday hollarda mikrobiomaga asoslangan bilimlar og'iz bo'shlig'i salomatligini nazorat qilish va og'iz bo'shlig'i kasalliklarini oldini olish uchun tozalash tartib-qoidalari va mahsulotlarini ishlab chiqish uchun ishlatilishi mumkin.

Mikrobioma va oshqozon-ichak salomatligi. Mikroblar inson salomatligi va kasalliklarida ancha murakkab rol o'ynaydi. Bundan tashqari, ushbu mikrobial organizmlarning aksariyati inson tanasi ichida va individual ravishda emas, balki birgalikda harakat qiladi. Mahalliy ichak mikrobiomasining ulkan uslubiy xizmatlaridan tashqari, ko'plab hayotiy funksiyalarga ruxsat beriladi. Ushbu funksiyalardan biri "kolonizatsiyaga barqarorlik" ni ta'minlash va shu bilan zararli bakteriyalarning kirib borishi sababli inson ichaklarini kolonizatsiya qilishdan saqlanishdir. Masalan, pastki ichak mikrobiomasining xilma-xilligi Clostridium difficile uchun antibiotiklarning past samaradorligi va past hayot aylanishi bilan bog'liq.

Mikrobiota xilma-xilligini tiklash va shuning uchun bemorlarning ichaklarining kolonizatsiyasiga qarshilik ko'rsatish orqali 95% dan ortiq muvaffaqiyat darajasi bilan C.difficile ko'p relapsli bemorlarda muvaffaqiyatli davolash mumkinligi ko'rsatildi. Ushbu misol ichak mikrobiomasining xilma-xilligini va uning inson salomatligiga ta'sirini ko'rsatadi va ichak mikrobiomasining xilma-xilligini saqlashga yordam beradi.

1000 ta genom loyihasi va inson genomi tarkibidagi o'zgarishlar. Tibbiy genetika va genomikaning asosiy asoslaridan biri genotip va fenotip o'rtasidagi munosabatlarni tushunishdir. SV lar, jumladan, o'chirish, dublikatsiya, kiritish va inversiya, individual inson genomlari orasida eng xilma-xil tayanch juftliklarni tashkil qiladi. Ko'pgina tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, SV lar inson salomatligi, jumladan, kasalliklarga moyillik va patogenezda muhim rol o'ynashi mumkin.

1000 ta genom loyihasi inson genetik xilma-xilligining keng qamrovli katalogini, jumladan, ko'p sonli inson genomlarini, shuningdek, SNP, SV va ularning gaplotip kontekstlarini ketma-ketligini ta'minlovchi birinchi loyihadir.

2015-yilga kelib ushbu loyiha tajriba bosqichi, 1-bosqich, 2-bosqich va 3-bosqich tadqiqotlarini yakunladi. Genomning sinov bosqichida yuqori samarali platformalar bilan bir hil strategiyalarni ishlab chiqish va solishtirishga urinishlar qilindi.

Tadqiqot to'rtta populyatsiyadan 179 kishining past qamrovli WGS ni, ikkita ota-ona triadasining yuqori qamrovli ketma-ketligini va yetti populyatsiyadan 697 kishining ekson ketma-ketligini o'z ichiga oldi. Taxminan 15 million SNP, 1 million qisqa kiritish va o'chirish (indellar) va 20 000 SV sinov bosqichida qayd etilgan.

1-bosqich tadqiqot byudotida 14 ta populyatsiyadan 1092 kishi qatnashdi va kam qamrovli butun genom va ekzomlar ketma-ketligi kombinatsiyasidan

foydalandi. Ushbu tadqiqot ma'lumoti ma'lumotlar bazasini ketma-ketligini tahlil qilish uchun bir nechta algoritmlarni ishlab chiqdi va optimallashtirdi. 1-bosqich tadqiqot asoslari tahminan 38 million SNP, 1.4 million indel va 14000 dan ortiq kattaroqlarni o'girishga haqli xabar berdi.

Ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, turli guruhlardagi odamlar turli xil noyob va umumiy qobiliyatlarga ega. 2 va 3-bosqich tadqiqotlari Afrika, Sharqiy Osiyo, Yevropa, Janubiy Osiyo va Amerikadagi 26 populyatsiyadan 2504 kishini, kichik genomlar ketma-ketligi, chuqur ekzom sekvenslanishi va zich mikrochip genotiplash kombinatsiyasidan foydalangan holda o'z ichiga oldi. Taxminan 84,7 million SNP, 3.6 million qisqa qo'shish/o'chirish polimorfizmi va 60 000 SV ushbu ikki turdan xabar qilingan.

1000 Genom loyihasidan olingan ma'lumotlar. Ma'lumotlar nafaqat inson evolyutsiyasini, inson fenotiplariga genetik hissasini va kasalliklarga moyilligini yaxshilashga yordam beradi, balki inson genetik xilma-xilligi bilan ma'lumotlar to'plami bo'lib xizmat qiladi va klinik bemorlarda o'xshashliklarni ko'rsatishi mumkin.

Ona qonida hujayradan tashqari DNKni ketma-ketligini aniqlash orqali invaziv prenatal test. Homilalik DNK ni ona qonidagi hujayradan tashqari DNK da aniqlash va ommaviy parallel sekvenslash dasturidan foydalangan holda invaziv bo'lmagan prenatal testni (NIPT) ishlab chiqish prenatal skrining va diagnostikada inqilob qildi. Avvalgi tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, onaning qonidagi homila DNK si asosan yo'ldoshdan olinadi va tug'ilgandan keyin bir necha soat ichida onaning qonidan chiqariladi.

NIPT Amerika akusherlik va ginekologlar kolleji (ACOG) va Amerika tibbiy genetika va genomika kolleji (ACMGG) tomonidan quyidagi shartlardan biriga ega bo'lgan shaxslar uchun tavsiya etiladi: (1) tug'ilishda onaning yoshi 35 yoki undan katta, (2) yuqori xavfli anevrizma ultratovush tekshiruvi, (3) trisomiya bilan oldingi homiladorlik anamnez, (4) aneuploidiya uchun ijobiy birinchi yoki ikkinchi trimestr testi va (5) homilalik trisomiya 13 va 21 xavfi yuqori bo'lgan ota-onaning muvozanatli Roberson translokatsiyasi.

NIPT 13, 18 va 21 trisom skrining uchun tasdiqlangan. Biroq, u an'anaviy invaziv diagnostika muolajalari, xorion vorsinka namunalarini olish va amniotsentezning aniqligi va aniqligini almashtirmaydi. Bundan tashqari, salbiy test natijasi sog'lom homiladorlikni kafolatlamaydi, ijobiy test natijasi invaziv usullar bilan tasdiqlanishi kerak.

2012-yilda ACOG va ACMGG tomonidan klinik foydalanish uchun tavsiya etilganligi sababli, NIPT genomik tibbiyotda eng katta va eng tez

rivojlanayotgan klinik sinovga aylandi. Dunyo bo'ylab millionlab sinovlar o'tkazildi. Zardob skriningi bilan solishtirganda, NIPT yaxshi sezuvchanlik, o'ziga xoslik, ijobiy va salbiy prognoz ko'rsatkichlariga ega va noto'g'ri musbatlar natijalar juda kam.

2013-yildan beri umumiy akusherlik populyatsiyasida o'tkazilgan bir nechta keng ko'lamli klinik tadqiqotlar NIPT zardob biokimyosi va birinchi trimestr testidan ustun ekanligini ko'rsatdi, prognoz ko'rsatkichlari ancha yuqori va noto'g'ri musbatlar natijalar kamroq.

Prenatal aneuploid skriningga kiritilganidan beri NIPT butun dunyo bo'ylab bemorlarni parvarish qilishda katta klinik ta'sir ko'rsatdi, natijada AQSh da an'anaviy invaziv diagnostika muolajalari 70% ga qisqardi. So'nggi paytlarda NIPT 13, 18 va 21 trisomiyalarga qo'shimcha ravishda jinsiy xromosoma aneuploidiyasi va mikrodelesiya/mikroduplikasiyalarni skrining qilish uchun kengaytirildi.

Asosiy muammolardan biri NIPT va homila kariotipi o'rtasidagi nomuvofiqlikdir. Homilador ayol uchun test natijalarining asosini tushunmaslik, agar onaning plazmasiga DNK ketma-ketligini chiqaradigan o'simta bo'lsa, hissiy tanglik va hatto hayot uchun xavfli bo'lishi mumkin. Asosiy biologiya va noto'g'ri pozitivlarning mumkin bo'lgan sabablarini tushunish cheklanganligi sababli, normal xromosomali homilaning keraksiz uzilishi ehtimoli mavjud.

Bir tadqiqot shuni ko'rsatdiki, ayollarning 6% foizi diagnostik homila kariotipisiz homiladorlikni to'xtatgan, natijada NIPT ijobiy natija bergan. Bundan tashqari, nisbiy kasallanish va yopiq plasenta mozaikasining oqibatlarini aniqlash tug'ruqdan oldin o'sishni cheklash va tug'ruqdan keyingi parvarishni yaxshilash xavfi bo'lgan homilalarni aniqlashga olib kelishi mumkin.

Kelajakdagi tadqiqotlar turli xil noto'g'ri-ijobiy NIPT topilmalari bo'lsa, klinik kuzatish uchun dalillarga asoslangan tavsiyalarni ishlab chiqishi kutilmoqda. Ushbu tadqiqotlar natijalari NIPT ga mos kelmaydigan natijalar biologiyasini aniqlash va klinik ko'rsatmalar to'plamini ishlab chiqish orqali tug'ruqdan keyingi parvarish va maslahatni yaxshilaydi. Vaqt o'tishi bilan harajatlarning kamayishi bilan NIPT barcha homilador ayollarda anelopiya va boshqa xromosoma anomaliyalari uchun asosiy skrining vositasiga aylanishi mumkin.

"Kutubxonalardan sakrash" – bu to'liq genom ketma-ketligining prenatal diagnostikasi. Sitogenetik jihatdan muvozanatli xromosomalarni qayta qurishda ishtirok etadigan individual genlarning aniq xaritasi va lokalizatsiyasi fenotipik natijalarni bashorat qilishni yaxshilashga yordam beradi va tug'ruqdan

keyingi parvarish haqida ma'lumot beradi. Muntazam kariotiplash 5 Mb dan kattaroq muvozanatli ko'rinishni aniqlashi mumkin, ammo xromosoma o'zgarishlari ta'sirlangan hududlarda biron bir gen ta'sirlanganligini ko'rsatmaydi. NIPT xromosoma aneuploidiyalarini prenatal skriningning muhim usuliga aylangan bo'lsa-da, u hali sitogenetik muvozanatli xromosomalarning qayta tuzilishini aniqlash uchun o'rnatilmagan va tasdiqlanmagan.

Talkovskiy va boshqalar muvozanatli de novo translokatsiyasi va ko'plab homila anomaliyalari bo'lgan bemorning amniotik suyuqlik hujayralari kulturasidan olingan homila genom DNK sidan iborat WGS "kutubxonalardan sakrash" ni o'z ichiga olgan yondashuvni ishlab chiqdilar. Ushbu tadqiqotda ular gelikaza xromodomeni geni, DNK ni bog'lovchi oqsil 7, ko'z kolobomasi, yurak anomaliyasi, xolesistit, kechiktirilgan va genital va quloq anormalliklari sindromi (CHARGE) bilan bog'liq genni (CHD7) muvaffaqiyatli aniqladilar. Ushbu texnologiya platformasi sitogenetik jihatdan muvozanatli xromosomalarning qayta tuzilishiga ega bemorlarning prenatal diagnostikasi uchun katta imkoniyatlarni ko'rsatdi.

Tug'ruqdan keyingi tashxis. Individual genetik kasalliklar kamdan-kam uchraydi, ammo ular birgalikda bolalar populyatsiyasida uchraydi. Minglab monogen kasalliklar haqida xabar berilgan va bu kasalliklarni ko'pincha tug'ilishdan ajratib bo'lmaydi. Bundan tashqari, tug'ma diafragma churrasi, tug'ma yurak kasalligi, asab naychalari nuqsoni va tug'ma eshitish qobiliyatini yo'qotish kabi turli xil tug'ma nuqsonlarda genetik o'zgarishlar muhim rol o'ynaydi (eshitish qobiliyatini yo'qotish holatlarining taxminan 50% genetik sabablarga bog'liq), shuningdek, autizm spektrining buzilishi (ASD) kabi boshqa murakkab kasalliklardir. Hozirda ushbu genetik kasalliklarning aksariyati uchun klinik sinovlar mavjud emas.

2011-yilda Worthey va boshqalar davolab bo'lmaydigan yallig'lanishli ichak kasalligi (VZK) bo'lgan 15 oylik chaqaloqqa aniq tashxis qo'yilmagan holda WES ni o'tkazdi va keyinchalik apoptoz genining X-bog'langan ingibitorida yangi noto'g'ri mutatsiyani aniqladi. Ushbu mutatsiya tirozinni yuqori darajada saqlanib qolgan sistein bilan almashtirishga olib keldi. Qo'shimcha funksional tadqiqotlar apoptoz paytida apoptotik oqsil funksiyasining normal X-bog'langan ingibitori yo'qolishi bilan mos keladi. Natijada, bu bemorga apoptoz etishmovchiligining X-bog'langan ingibitori tashxisi qo'yilgan. X-bog'langan ingibitori uchun tavsiya etilgan davolanishga ko'ra, bola allogenik gematopoetik ildiz hujayralari transplantatsiyasini oldi va transplantatsiyadan 42 kun o'tgach, IBD ning qaytalanishi kuzatilmadi.

pardaning limbal ildiz hujayralarini (Holoclarw), shuningdek, in vivo gen terapiyasini (Glyberaw) o'z ichiga oladi.

Bundan tashqari, ex vivo gen modifikatsiyasi sohasida erishilgan jadal taraqqiyot genetik jihatdan o'zgartirilgan T hujayralari sinfida erta tasdiqlashni kutish mumkinligini anglatadi. Birgalikda bu terapiyalar boshqa erta bosqichdagi hujayra terapiyaning keng doirasi bilan birgalikda translyatsion qiyinchiliklarni qanday yengish mumkinligini va bemorning ehtiyojlarini qondirish uchun hujayra terapiyani tijoratlashtirishga tezlashtirish uchun o'rganish davrlarini qanday qo'llashimiz mumkinligini ko'rsatadi.

Hujayra terapiyasi texnologiyalarining tasnifi. Kelgusi yillarda hujayra terapiyasini ishlab chiqish va qo'llash holati sezilarli darajada o'zgarishi aniq bo'lib bormoqda, bu so'nggi misollardan biri sifatida immuno-hujayrali terapiya sohasidagi juda ijobiy samaradorlik ma'lumotlari bilan izohlanadi. Immunitet hujayralariga asoslangan terapiya bo'yicha ushbu so'nggi topilmalar o'ziga xos qon saratonini nishonga olish uchun o'zgartirilgan genlarni T hujayralariga etkazish uchun virusli vektor transduksiya texnologiyasidan foydalanadi. Virusli vektor texnologiyasi dastlab 1970-yillarda ishlab chiqilgan va yillar davomida turli maqsadlarda, jumladan, terapevtik ilovalar uchun takomillashtirildi. Erta in vivo gen terapiyasi ushbu texnologiyani ming yillikning oxirida qo'llagan va hozirda u hujayra terapiyasi sohasida qo'llaniladi. Bu takomillashtirilgandan so'ng bemorlarning manfaati uchun klinikada qo'llaniladigan ilovalarga aylangan innovatsion asosiy texnologiyaning bir misolidir.

Shunday qilib, hujayra terapiyasi sohasiga eng keng tarqalgan yondashuv bo'lgan hujayra turi nuqtayi nazaridan emas, balki texnologiya nuqtayi nazaridan qarash foydali bo'lishi mumkin. Yuqoridagi misollarda bo'lgani kabi, texnologiya vaqt o'tishi bilan rivojlanadi, yangi texnikalar qo'shiladi va ba'zida texnologiya hujayra terapiyasi kabi ilovalarni buzadi.

Asosiy fanda yangi texnologiyalar haqida xabardorlikni oshirish ularni o'tkazish olimlari tomonidan erta qabul qilinishiga yordam berishi mumkin, bu esa yangi hujayra terapiyaning rivojlanishiga olib kelishi mumkin.

Hujayra terapiyasi sohasida qo'llaniladigan turli xil texnologiyalarni tahlil qilishni osonlashtirish uchun har bir metodologiyani texnologik sohalarga ajratish foydalidir. Kasalliklarni turli usullar bilan davolash uchun hujayralardan foydalanadigan texnologiyalar uchun quyidagi tasniflar kiritilgan va har bir texnologiya sohasining qisqacha tavsifi quyida keltirilgan va 1-rasmda tasvirlangan:

- somatik hujayra texnologiyalari

- hujayralarni immortalizatsiya texnologiyalari
- virusli vektor texnologiyasidan foydalangan holda hujayralarning gen modifikatsiyasi
- virusli vektor texnologiyasidan foydalangan holda in vivo jonli hujayralarning gen modifikatsiyasi
- genomni tahrirlash texnologiyalari
- hujayra plastikligi texnologiyalari
- 3D texnologiyalari
- yuqoridagi kombinatsiyalar

a) Somatik hujayra texnologiyalari.

Ushbu texnologiya inson tanasidan tozalangan, ko'paytiriladigan va ma'lum bir hujayra mahsulotiga differensiallangan hujayralardan foydalanadi, keyinchalik ular qo'shimcha texnologik xarajatlarsiz muayyan terapevtik davolanish uchun bemorga yuboriladi. Shunday qilib, texnologik nuqtayi nazardan, ushbu texnologik guruhga kiritilgan geterogen hujayra turlariga qaramasdan, o'tkazish muammolari o'xshashdir. Bunday hujayralarga misol qilib, eritrotsitlar, trombotsitlar va xondrotsitlar, shuningdek, to'qimalarning ildiz hujayralari, masalan, gematopoetik ildiz hujayralari (HSC), mezenximal ildiz hujayralari (MSC) va teri ildiz hujayralarini ko'rsatish mumkin. Bu hujayralarni tozalash, ko'paytirish va farqlash metodologiyalari juda ilg'or bo'lishi mumkin bo'lsa-da, umumiy texnologik innovatsiya omili odatda past bo'ladi.

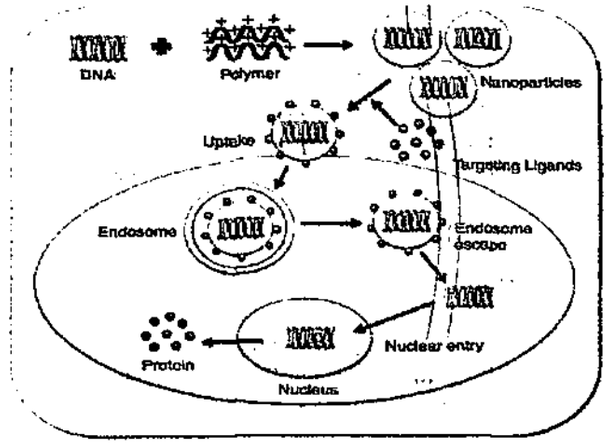
Ushbu texnologiyadan foydalanadigan ba'zi davolash usullari hozirda eng zamonaviy va bir muncha vaqtdan beri mavjud, masalan, qon quyish va suyak iligi transplantatsiyasi, chunki bu hujayralar tarixan aniqlangandan keyin osonlik bilan mavjud bo'lgan va yaxshi sabablarga ko'ra foydalanish nisbatan oson. Ba'zi qo'shimcha hujayra turlari klinikada va butun dunyoda qo'llaniladi, masalan, xondrotsitlar va teri ildiz hujayralari. MSC yoki MSC subpopulyatsiyalari o'tkazish olimlari orasida keng tarqalgan bo'lib, hozirda butun dunyo bo'ylab bir necha yuzlab klinik sinovlar o'tkazilmoqda. Bir nechta sinovlar II/III yoki III bosqichda, va ushbu yirik sinovlarning potensial ishlash ma'lumotlari 24 oy ichida ommaga e'lon qilinishi mumkin.

Ko'pgina boshqa to'qimalarga xos bo'lgan ildiz yoki progenitor hujayralar keyingi o'n yil yoki undan ko'proq vaqt ichida tasdiqlangan terapiyaga aylanish imkoniyatini ko'rsatishi mumkin. Odatda, har bir to'qimada juda oz sonli o'zak hujayralar mavjud va tanadan chiqarilgandan so'ng, ularning bo'linish qobiliyati cheklangan bo'lib, ko'p sonli o'zak hujayralarni olishni

cheklovchi asosiy bosqichlarni aniqlash uchun mexanik tadqiqotlar kerak. Tuzilish-funksiya munosabatlarini aniqlash uchun keyingi tizimli va boshqariladigan tadqiqotlar talab qilinadi. Ushbu kichik bo'limda biz genlarni yetkazib berishning asosiy mexanizmini o'rganamiz va genlarni muvaffaqiyatli uzatish uchun in vitro va in vivo to'siqlarni aniqlaymiz.

Genlarni yetkazib berish mexanizmi. Sut emizuvchilar hujayralariga genlar yoki DNK larni etkazib berish yaxshi tashkil etilgan ko'p bosqichli jarayondir. Asosiy bosqichlar quyidagilardir: DNK kondensatsiyasi, nanozarracha-DNK komplekslarining hujayrada o'zlashtirilishi, degradatsiya pufakchalaridan chiqish, hujayra ichida harakat yadro translokatsiyasi va nihoyat o'rashdan so'ng translyatsiya (113-rasm).

Asosiy tezlikni cheklash bosqichi ishlatiladigan polimer yoki nanozarrachalarning tabiatiga bog'liq bo'ladi.



113-rasm. Genlarni etkazib berish mexanizmining sxematik tasviri. Bu ko'p bosqichli jarayon bo'lib, DNK ning kondensatsiyasi, nanozarracha-DNK komplekslarining hujayrali o'zlashtirilishi, degradatsiya pufakchalaridan chiqish, hujayra ichidagi harakat yoki "trafik", yadro translokatsiyasi va nihoyat o'ramn i ochish, so'ngra translyatsiya.

Kationik polimerlar anion DNK bilan elektrostatik ta'sir ko'rsatadi va uni diametri 20 dan 200 nm gacha bo'lgan ixcham zarrachalarga aylantiradi. DNK ning kondensatsiyasi DNK ning fosfat guruhlari atrofida polikatatsiyaning birlashishi natijasida yuzaga keladi. Muayyan N/P nisbatida DNK molekulasi mahalliy egilish yoki buzilishlarni boshdan kechiradi, bu esa tayoqchalar, toroidlar va sferoidlarning shakllanishiga yordam beradi. N/P nisbati 3 dan 8 gacha bo'lgan xitozan bilan DNK ning kondensatsiyasi past polidisperslik

keyingi parvarish haqida ma'lumot beradi. Muntazam kariotiplash 5 Mb dan kattaroq muvozanatli ko'rinishni aniqlashi mumkin, ammo xromosoma o'zgarishlari ta'sirlangan hududlarda biron bir gen ta'sirlanganligini ko'rsatmaydi. NIPT xromosoma aneuploidiyalarini prenatal skriningning muhim usuliga aylangan bo'lsa-da, u hali sitogenetik muvozanatli xromosomalarning qayta tuzilishini aniqlash uchun o'rnatilmagan va tasdiqlanmagan.

Talkovskiy va boshqalar muvozanatli de novo translokatsiyasi va ko'plab homila anomaliyalari bo'lgan bemorning amniotik suyuqlik hujayralari kulturasidan olingan homila genom DNK sidan iborat WGS "kutubxonalardan sakrash" ni o'z ichiga olgan yondashuvni ishlab chiqdilar. Ushbu tadqiqotda ular gelikaza xromodomeni geni, DNK ni bog'lovchi oqsil 7, ko'z kolobomasi, yurak anomaliyasi, xolesistit, kechiktirilgan va genital va quloq anormalliklari sindromi (CHARGE) bilan bog'liq genni (CHD7) muvaffaqiyatli aniqladilar. Ushbu texnologiya platformasi sitogenetik jihatdan muvozanatli xromosomalarning qayta tuzilishiga ega bemorlarning prenatal diagnostikasi uchun katta imkoniyatlarni ko'rsatdi.

Tug'ruqdan keyingi tashxis. Individual genetik kasalliklar kamdan-kam uchraydi, ammo ular birgalikda bolalar populyatsiyasida uchraydi. Minglab monogen kasalliklar haqida xabar berilgan va bu kasalliklarni ko'pincha tug'ilishdan ajratib bo'lmaydi. Bundan tashqari, tug'ma diafragma churrasi, tug'ma yurak kasalligi, asab naychalari nuqsoni va tug'ma eshitish qobiliyatini yo'qotish kabi turli xil tug'ma nuqsonlarda genetik o'zgarishlar muhim rol o'ynaydi (eshitish qobiliyatini yo'qotish holatlarining taxminan 50% genetik sabablarga bog'liq), shuningdek, autizm spektrining buzilishi (ASD) kabi boshqa murakkab kasalliklardir. Hozirda ushbu genetik kasalliklarning aksariyati uchun klinik sinovlar mavjud emas.

2011-yilda Worthey va boshqalar davolab bo'lmaydigan yallig'lanishli ichak kasalligi (VZK) bo'lgan 15 oylik chaqaloqqa aniq tashxis qo'yilmagan holda WES ni o'tkazdi va keyinchalik apoptoz genining X-bog'langan ingibitorida yangi noto'g'ri mutatsiyani aniqladi. Ushbu mutatsiya tirozinni yuqori darajada saqlanib qolgan sistein bilan almashtirishga olib keldi. Qo'shimcha funksional tadqiqotlar apoptoz paytida apoptotik oqsil funksiyasining normal X-bog'langan ingibitori yo'qolishi bilan mos keladi. Natijada, bu bemorga apoptoz etishmovchiligining X-bog'langan ingibitori tashxisi qo'yilgan. X-bog'langan ingibitori uchun tavsiya etilgan davolanishga ko'ra, bola allogenik gematopoetik ildiz hujayralari transplantatsiyasini oldi va transplantatsiyadan 42 kun o'tgach, IBD ning qaytalanishi kuzatilmadi.

pardaning limbal ildiz hujayralarini (Holoclarw), shuningdek, in vivo gen terapiyasini (Glyberaw) o'z ichiga oladi.

Bundan tashqari, ex vivo gen modifikatsiyasi sohasida erishilgan jadal taraqqiyot genetik jihatdan o'zgartirilgan T hujayralari sinfida erta tasdiqlashni kutish mumkinligini anglatadi. Birgalikda bu terapiyalar boshqa erta bosqichdagi hujayra terapiyaning keng doirasi bilan birgalikda translyatsion qiyinchiliklarni qanday yengish mumkinligini va bemorning ehtiyojlarini qondirish uchun hujayra terapiyani tijoratlashtirishga tezlashtirish uchun o'rganish davrlarini qanday qo'llashimiz mumkinligini ko'rsatadi.

Hujayra terapiyasi texnologiyalarining tasnifi. Kelgusi yillarda hujayra terapiyasini ishlab chiqish va qo'llash holati sezilarli darajada o'zgarishi aniq bo'lib bormoqda, bu so'nggi misollardan biri sifatida immuno-hujayrali terapiya sohasidagi juda ijobiy samaradorlik ma'lumotlari bilan izohlanadi. Immunitet hujayralariga asoslangan terapiya bo'yicha ushbu so'nggi topilmalar o'ziga xos qon saratonini nishonga olish uchun o'zgartirilgan genlarni T hujayralariga etkazish uchun virusli vektor transduksiya texnologiyasidan foydalanadi. Virusli vektor texnologiyasi dastlab 1970-yillarda ishlab chiqilgan va yillar davomida turli maqsadlarda, jumladan, terapevtik ilovalar uchun takomillashtirildi. Erta in vivo gen terapiyasi ushbu texnologiyani ming yillikning oxirida qo'llagan va hozirda u hujayra terapiyasi sohasida qo'llaniladi. Bu takomillashtirilgandan so'ng bemorlarning manfaati uchun klinikada qo'llaniladigan ilovalarga aylangan innovatsion asosiy texnologiyaning bir misolidir.

Shunday qilib, hujayra terapiyasi sohasiga eng keng tarqalgan yondashuv bo'lgan hujayra turi nuqtayi nazaridan emas, balki texnologiya nuqtayi nazaridan qarash foydali bo'lishi mumkin. Yuqoridagi misollarda bo'lgani kabi, texnologiya vaqt o'tishi bilan rivojlanadi, yangi texnikalar qo'shiladi va ba'zida texnologiya hujayra terapiyasi kabi ilovalarni buzadi.

Asosiy fanda yangi texnologiyalar haqida xabardorlikni oshirish ularni o'tkazish olimlari tomonidan erta qabul qilinishiga yordam berishi mumkin, bu esa yangi hujayra terapiyaning rivojlanishiga olib kelishi mumkin.

Hujayra terapiyasi sohasida qo'llaniladigan turli xil texnologiyalarni tahlil qilishni osonlashtirish uchun har bir metodologiyani texnologik sohalarga ajratish foydalidir. Kasalliklarni turli usullar bilan davolash uchun hujayralardan foydalanadigan texnologiyalar uchun quyidagi tasniflar kiritilgan va har bir texnologiya sohasining qisqacha tavsifi quyida keltirilgan va 1-rasmda tasvirlangan:

- somatik hujayra texnologiyalari

Mikrobioma va inson salomatligi. Mikrobioma - bu bizning tanamizni tom ma'noda baham ko'radigan, birgalikda mavjud bo'lgan, simbiotik va patogen mikroorganizmlarning ekologik jamjamiyati. Turli tadqiqotlar mikroblar jamoasining tarkibi va funksiyasini inson tanasining turli a'zolari va to'qimalaridagi salomatlik va kasallik holatlari bilan bog'ladi. Mikrobiomalarning keng ko'lamli tadqiqotlari va o'lchovlari klinik ma'lumotlar bilan birga inson salomatligi holati va inson organizmining mikrob ekologiyasi bilan bog'liq kasalliklarga moyilligi haqida qimmatli ma'lumotlarni beradi. Inson mikrobiomasini chuqurroq va aniqroq bilish orqali insonning turli o'tkir, surunkali, mahalliy va tizimli kasalliklarini tashxislash va davolashning yangi usullarini ishlab chiqish mumkin. Tibbiy genomikaga oid keyingi bo'limlarda kasalliklarning oldini olish va salomatlikni boshqarishda mikrobioma bilimlaridan foydalanishning ba'zi misollari keltirilgan.

Bolalar mikrobiomi. Pediatrik populyatsiyada o'tkazilgan bir qator mikrobioma tadqiqotlari shuni ko'rsatdiki, chaqaloqning ovqatlanishi va antibiotiklar bilan davolash chaqaloqning oshqozon-ichak traktining mikrobial tarkibiga sezilarli ta'sir ko'rsatadi. Bundan tashqari, bolalarning mikrobiomasi 1-toifa diabetning erta boshlanishi bilan bog'liq. Genetik moyillik va boshqa omillarga qo'shimcha ravishda, tadqiqotchilar 1-toifa diabet va kam rivojlangan bolalarning ichak mikrobiomasida sezilarli farqlarni aniqladilar.

Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, butirat ishlab chiqaruvchi bakteriyalar mavjudligi ichak sog'lig'ini saqlash va 1-toifa diabetning oldini olish uchun ayniqsa muhimdir.

Bu butun dunyo bo'ylab millionlab bolalarga ta'sir qiladigan va profilaktika choralarini ishlab chiqishda qo'llaniladigan bolalar kasalliklarining rivojlanishini kuzatish uchun mikrobiomaga asoslangan yondashuvdan qanday foydalanish mumkinligiga misoldir.

Mikrobioma va og'iz bo'shlig'i salomatligi. Sog'lom og'iz bakteriyalari sog'lom og'iz to'qimalari va funksiyalarining rivojlanishida muhim rol o'ynaydi. Tadqiqotchilar bir-biri bilan va periodontit bilan bog'liq bo'lgan bir qator bakteriyalarni aniqladilar. Ba'zi bakteriyalarning mavjudligi, ularning tabiiy mustahkamligi bilan birga, og'iz bo'shlig'i kasalliklarida suyak va to'qimalarning tabiiy yo'qolishiga olib kelishi yoki tezlashishi mumkin. Bunday hollarda mikrobiomaga asoslangan bilimlar og'iz bo'shlig'i salomatligini nazorat qilish va og'iz bo'shlig'i kasalliklarini oldini olish uchun tozalash tartib-qoidalari va mahsulotlarini ishlab chiqish uchun ishlatilishi mumkin.

Mikrobioma va oshqozon-ichak salomatligi. Mikroblar inson salomatligi va kasalliklarida ancha murakkab rol o'ynaydi. Bundan tashqari, ushbu mikrobial organizmlarning aksariyati inson tanasi ichida va individual ravishda emas, balki birgalikda harakat qiladi. Mahalliy ichak mikrobiomasining ulkan uslubiy xizmatlaridan tashqari, ko'plab hayotiy funksiyalarga ruxsat beriladi. Ushbu funksiyalardan biri "kolonizatsiyaga barqarorlik" ni ta'minlash va shu bilan zararli bakteriyalarning kirib borishi sababli inson ichaklarini kolonizatsiya qilishdan saqlanishdir. Masalan, pastki ichak mikrobiomasining xilma-xilligi Clostridium difficile uchun antibiotiklarning past samaradorligi va past hayot aylanishi bilan bog'liq.

Mikrobiota xilma-xilligini tiklash va shuning uchun bemorlarning ichaklarining kolonizatsiyasiga qarshilik ko'rsatish orqali 95% dan ortiq muvaffaqiyat darajasi bilan C.difficile ko'p relapsli bemorlarda muvaffaqiyatli davolash mumkinligi ko'rsatildi. Ushbu misol ichak mikrobiomasining xilma-xilligini va uning inson salomatligiga ta'sirini ko'rsatadi va ichak mikrobiomasining xilma-xilligini saqlashga yordam beradi.

1000 ta genom loyihasi va inson genomi tarkibidagi o'zgarishlar. Tibbiy genetika va genomikaning asosiy asoslaridan biri genotip va fenotip o'rtasidagi munosabatlarni tushunishdir. SV lar, jumladan, o'chirish, dublikatsiya, kiritish va inversiya, individual inson genomlari orasida eng xilma-xil tayanch juftliklarni tashkil qiladi. Ko'pgina tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, SV lar inson salomatligi, jumladan, kasalliklarga moyillik va patogenezda muhim rol o'ynashi mumkin.

1000 ta genom loyihasi inson genetik xilma-xilligining keng qamrovli katalogini, jumladan, ko'p sonli inson genomlarini, shuningdek, SNP, SV va ularning gaplotip kontekstlarini ketma-ketligini ta'minlovchi birinchi loyihadir.

2015-yilga kelib ushbu loyiha tajriba bosqichi, 1-bosqich, 2-bosqich va 3-bosqich tadqiqotlarini yakunladi. Genomning sinov bosqichida yuqori samarali platformalar bilan bir hil strategiyalarni ishlab chiqish va solishtirishga urinishlar qilindi.

Tadqiqot to'rtta populyatsiyadan 179 kishining past qamrovli WGS ni, ikkita ota-ona triadasining yuqori qamrovli ketma-ketligini va yetti populyatsiyadan 697 kishining ekson ketma-ketligini o'z ichiga oldi. Taxminan 15 million SNP, 1 million qisqa kiritish va o'chirish (indellar) va 20 000 SV sinov bosqichida qayd etilgan.

1-bosqich tadqiqot byudotida 14 ta populyatsiyadan 1092 kishi qatnashdi va kam qamrovli butun genom va ekzomlar ketma-ketligi kombinatsiyasidan

foydalandi. Ushbu tadqiqot ma'lumoti ma'lumotlar bazasini ketma-ketligini tahlil qilish uchun bir nechta algoritmlarni ishlab chiqdi va optimallashtirdi. 1-bosqich tadqiqot asoslari tahminan 38 million SNP, 1,4 million indel va 14000 dan ortiq kattaroqlarni o'girishga haqli xabar berdi.

Ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, turli guruhlardagi odamlar turli xil noyob va umumiy qobiliyatlarga ega. 2 va 3-bosqich tadqiqotlari Afrika, Sharqiy Osiyo, Yevropa, Janubiy Osiyo va Amerikadagi 26 populyatsiyadan 2504 kishini, kichik genomlar ketma-ketligi, chuqur ekzom sekvenslanishi va zich mikrochip genotiplash kombinatsiyasidan foydalangan holda o'z ichiga oldi. Taxminan 84,7 million SNP, 3,6 million qisqa qo'shish/o'chirish polimorfizmi va 60 000 SV ushbu ikki turdan xabar qilingan.

1000 Genom loyihasidan olingan ma'lumotlar. Ma'lumotlar nafaqat inson evolyutsiyasini, inson fenotiplariga genetik hissasini va kasalliklarga moyilligini yaxshilashga yordam beradi, balki inson genetik xilma-xilligi bilan ma'lumotlar to'plami bo'lib xizmat qiladi va klinik bemorlarda o'xshashliklarni ko'rsatishi mumkin.

Ona qonida hujayradan tashqari DNKni ketma-ketligini aniqlash orqali invaziv prenatal test. Homilalik DNK ni ona qonidagi hujayradan tashqari DNK da aniqlash va ommaviy parallel sekvenslash dasturidan foydalangan holda invaziv bo'lmagan prenatal testni (NIPT) ishlab chiqish prenatal skrining va diagnostikada inqilob qildi. Avvalgi tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, onaning qonidagi homila DNK si asosan yo'ldoshdan olinadi va tug'ilgandan keyin bir necha soat ichida onaning qonidan chiqariladi.

NIPT Amerika akusherlik va ginekologlar kolleji (ACOG) va Amerika tibbiy genetika va genomika kolleji (ACMGG) tomonidan quyidagi shartlardan biriga ega bo'lgan shaxslar uchun tavsiya etiladi: (1) tug'ilishda onaning yoshi 35 yoki undan katta, (2) yuqori xavfli anevrizma ultratovush tekshiruvi, (3) trisomiya bilan oldingi homiladorlik anamnez, (4) aneuploidiya uchun ijobiy birinchi yoki ikkinchi trimestr testi va (5) homilalik trisomiya 13 va 21 xavfi yuqori bo'lgan ota-onaning muvozanatli Roberson translokatsiyasi.

NIPT 13, 18 va 21 trisom skrining uchun tasdiqlangan. Biroq, u an'anaviy invaziv diagnostika muolajalari, xorion vorsinka namunalarini olish va amniotsentezning aniqligi va aniqligini almashtirmaydi. Bundan tashqari, salbiy test natijasi sog'lom homiladorlikni kafolatlamaydi, ijobiy test natijasi invaziv usullar bilan tasdiqlanishi kerak.

2012-yilda ACOG va ACMGG tomonidan klinik foydalanish uchun tavsiya etilganligi sababli, NIPT genomik tibbiyotda eng katta va eng tez

rivojlanayotgan klinik sinovga aylandi. Dunyo bo'ylab millionlab sinovlar o'tkazildi. Zardob skriningi bilan solishtirganda, NIPT yaxshi sezuvchanlik, o'ziga xoslik, ijobiy va salbiy prognoz ko'rsatkichlariga ega va noto'g'ri musbatlar natijalar juda kam.

2013-yildan beri umumiy akusherlik populyatsiyasida o'tkazilgan bir nechta keng ko'lamli klinik tadqiqotlar NIPT zardob biokimyosi va birinchi trimestr testidan ustun ekanligini ko'rsatdi, prognoz ko'rsatkichlari ancha yuqori va noto'g'ri musbatlar natijalar kamroq.

Prenatal aneuploid skriningga kiritilganidan beri NIPT butun dunyo bo'ylab bemorlarni parvarish qilishda katta klinik ta'sir ko'rsatdi, natijada AQSh da an'anaviy invaziv diagnostika muolajalari 70% ga qisqardi. So'nggi paytlarda NIPT 13, 18 va 21 trisomiyalarga qo'shimcha ravishda jinsiy xromosoma aneuploidiyasi va mikrodelesiya/mikroduplikasiyalarni skrining qilish uchun kengaytirildi.

Asosiy muammolardan biri NIPT va homila kariotipi o'rtasidagi nomuvofiqlikdir. Homilador ayol uchun test natijalarining asosini tushunmaslik, agar onaning plazmasiga DNK ketma-ketligini chiqaradigan o'simta bo'lsa, hissiy tanglik va hatto hayot uchun xavfli bo'lishi mumkin. Asosiy biologiya va noto'g'ri pozitivlarning mumkin bo'lgan sabablarini tushunish cheklanganligi sababli, normal xromosomali homilaning keraksiz uzilishi ehtimoli mavjud.

Bir tadqiqot shuni ko'rsatdiki, ayollarning 6 foizi diagnostik homila kariotipisiz homiladorlikni to'xtatgan, natijada NIPT ijobiy natija bergan. Bundan tashqari, nisbiy kasallanish va yopiq plasenta mozaikasining oqibatlarini aniqlash tug'ruqdan oldin o'sishni cheklash va tug'ruqdan keyingi parvarishni yaxshilash xavfi bo'lgan homilalarni aniqlashga olib kelishi mumkin.

Kelajakdagi tadqiqotlar turli xil noto'g'ri-ijobiy NIPT topilmalari bo'lsa, klinik kuzatish uchun dalillarga asoslangan tavsiyalarni ishlab chiqishi kutilmoqda. Ushbu tadqiqotlar natijalari NIPT ga mos kelmaydigan natijalar biologiyasini aniqlash va klinik ko'rsatmalar to'plamini ishlab chiqish orqali tug'ruqdan keyingi parvarish va maslahatni yaxshilaydi. Vaqt o'tishi bilan harajatlarning kamayishi bilan NIPT barcha homilador ayollarda anelopiya va boshqa xromosoma anomaliyalari uchun asosiy skrining vositasiga aylanishi mumkin.

"Kutubxonalardan sakrash" – bu to'liq genom ketma-ketligining prenatal diagnostikasi. Sitogenetik jihatdan muvozanatli xromosomalarni qayta qurishda ishtirok etadigan individual genlarning aniq xaritasi va lokalizatsiyasi fenotipik natijalarni bashorat qilishni yaxshilashga yordam beradi va tug'ruqdan

keyingi parvarish haqida ma'lumot beradi. Muntazam kariotiplash 5 Mb dan kattaroq muvozanatli ko'rinishni aniqlashi mumkin, ammo xromosoma o'zgarishlari ta'sirlangan hududlarda biron bir gen ta'sirlanganligini ko'rsatmaydi. NIPT xromosoma aneuploidiyalarini prenatal skriningning muhim usuliga aylangan bo'lsa-da, u hali sitogenetik muvozanatli xromosomalarning qayta tuzilishini aniqlash uchun o'rnatilmagan va tasdiqlanmagan.

Talkovskiy va boshqalar muvozanatli de novo translokatsiyasi va ko'plab homila anomaliyalari bo'lgan bemorning amniotik suyuqlik hujayralari kulturasidan olingan homila genom DNK sidan iborat WGS "kutubxonalardan sakrash" ni o'z ichiga olgan yondashuvni ishlab chiqdilar. Ushbu tadqiqotda ular gelikaza xromodomeni geni, DNK ni bog'lovchi oqsil 7, ko'z kolobomasi, yurak anomaliyasi, xolesistit, kechiktirilgan va genital va quloq anormalliklari sindromi (CHARGE) bilan bog'liq genni (CHD7) muvaffaqiyatli aniqladilar. Ushbu texnologiya platformasi sitogenetik jihatdan muvozanatli xromosomalarning qayta tuzilishiga ega bemorlarning prenatal diagnostikasi uchun katta imkoniyatlarni ko'rsatdi.

Tug'ruqdan keyingi tashxis. Individual genetik kasalliklar kamdan-kam uchraydi, ammo ular birgalikda, bolalar populyatsiyasida uchraydi. Minglab monogen kasalliklar haqida xabar berilgan va bu kasalliklarni ko'pincha tug'ilishdan ajratib bo'lmaydi. Bundan tashqari, tug'ma diafragma churrasi, tug'ma yurak kasalligi, asab naychalari nuqsoni va tug'ma eshitish qobiliyatini yo'qotish kabi turli xil tug'ma nuqsonlarda genetik o'zgarishlar muhim rol o'ynaydi (eshitish qobiliyatini yo'qotish holatlarining taxminan 50% genetik sabablarga bog'liq), shuningdek, autizm spektrining buzilishi (ASD) kabi boshqa murakkab kasalliklardir. Hozirda ushbu genetik kasalliklarning aksariyati uchun klinik sinovlar mavjud emas.

2011-yilda Worthey va boshqalar davolab bo'lmaydigan yallig'lanishli ichak kasalligi (VZK) bo'lgan 15 oylik chaqaloqqa aniq tashxis qo'yilmagan holda WES ni o'tkazdi va keyinchalik apoptoz genining X-bog'langan ingibitorida yangi noto'g'ri mutatsiyani aniqladi. Ushbu mutatsiya tirozinni yuqori darajada saqlanib qolgan sistein bilan almashtirishga olib keldi. Qo'shimcha funksional tadqiqotlar apoptoz paytida apoptotik oqsil funksiyasining normal X-bog'langan ingibitori yo'qolishi bilan mos keladi. Natijada, bu bemorga apoptoz etishmovchiligining X-bog'langan ingibitori tashxisi qo'yilgan. X-bog'langan ingibitori uchun tavsiya etilgan davolanishga ko'ra, bola allogenik gematopoetik ildiz hujayralari transplantatsiyasini oldi va transplantatsiyadan 42 kun o'tgach, IBD ning qaytalanishi kuzatilmadi.

Butun ekzon ketma-ketligi (WES) va WGS turli kasalliklarda genetik o'zgarishlarni aniqlash uchun muvaffaqiyatli qo'llanilgan.

Dinwiddie va boshqalar ham WES dan infantil boshlanishi bilan IBD diagnostikasi uchun muvaffaqiyatli foydalanilgan. Ushbu ishda 1 yoshgacha bo'lgan ikki aka-uka chaqaloqlik, rivojlanish kechikishi, teri toshmasi va davolash mumkin bo'lmagan perirektal abssesslar bilan IBD ning og'ir shakli bilan og'rigan. Ular aka-uka WES ni amalga oshirdilar va ikkala bemorda IL10RA da murakkab geterozigot mutatsiyalarni aniqladilar. Keyinchalik aka-ukalar va singillarga gematopoetik ildiz hujayralarini transplantatsiya qilishdi va IBD bilan bog'liq barcha klinik alomatlarda sezilarli klinik yaxshilanishni ko'rsatdilar.

WGS ham bolalar kasalliklarining molekulyar diagnostikasida muvaffaqiyatli qo'llanilgan.

Breynbridj va boshqalar dopa sezgir distoniya tashxisi qo'yilgan va sepiapterin reduktaza (SPR) genida murakkab geterozigotli mutatsiyalarni aniqlagan 14 yoshli qardosh egizaklar juftligi uchun WGS o'tkazdilar. Oldingi tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, SPR ning buzilishi dopamin va serotonin sintezi uchun zarur bo'lgan kofaktor tetragidrobiopterinning pasayishiga olib keladi.

Darhaqiqat, L-dopaning serotonin oldingi avlodi 5-gidroksitriptofan bilan qo'shilishi ikkala aka-uka ham sezilarli klinik yaxshilanishlarga olib keldi. Neonatal intensiv terapiya bo'limlarida (NICU) tegishli klinik qaror qabul qilish uchun ma'lumot berish uchun neonatal kasalliklarning molekulyar diagnostikasi tezkor bo'lishi kerak.

Saunders va boshqalar yangi tug'ilgan chaqaloqlarda genetik o'zgarishlarni aniqlash uchun tezkor WGS platformasini ishlab chiqdilar. Ushbu platforma taxminan 50 soat ichida genetik kasalliklarning differensial tashxisini qo'yish uchun WGS ish jarayonini avtomatlashtirilgan bioinformatika tahlil konveyeriga birlashtirdi. Ular ushbu tezkor WGS platformasini retrospektiv va istiqbolli klinik sharoitlarda sinab ko'rdilar. Retrospektiv tadqiqotda ular molekulyar tashxisi ma'lum bo'lgan ikkita bolada patogen mutatsiyalarni aniqlashga muvaffaq bo'lishdi.

Istiqbolli tadqiqotda ular bir yangi tug'ilgan chaqaloqda og'ir GJB2 bilan bog'liq teri kasalligi va boshqa bolada BRAT1 bilan bog'liq O'limga olib keladigan neonatal qattiqlik va multifokal tutilish sindromi bilan bog'liq potensial patogen mutatsiyalarni aniqladilar. Ushbu tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, WES va WGS ham neonatal va pediatrik bemorlarda genetik kasalliklarni klinik diagnostika qilish va keyinchalik neonatal va pediatrik

kasalliklarning differensial diagnostikasi, davolash va genetik maslahatini yaxshilash uchun ishlatilishi mumkin.

ASD – bu muloqot va ijtimoiy o'zaro ta'sirdagi qiyinchiliklar yoki kamchiliklar bilan tavsiflangan neyrorivojlanish buzilishidir.

Kasalliklarni nazorat qilish va oldini olish markazlarining ma'lumotlariga ko'ra, 2000-yildan beri ASD diagnostikasi darajasi keskin oshdi, 2014-yilda har 150 boladan 1 boladan 68 boladan 1 gacha.

Tashxis mezonlari klinik belgilarning keng doirasini qamrab oladi, jumladan cheklangan, takrorlanadigan va stereotipli xatti-harakatlar, qiziqishlar va faoliyatlar; aloqada buzilish va ijtimoiy munosabatlarning buzilishi.

ASD bilan og'rigan bemorlarga ko'pincha epilepsiya kabi boshqa nevrologik kasalliklar tashxisi qo'yiladi. ASD ning aksariyat holatlari uchun asosiy kasallik yo'llari noma'lum edi. Oxirgi tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, ASD va unga bog'liq kasalliklar de novo yoki kam uchraydigan genetik o'zgarishlar, shu jumladan, katta xromosoma o'zgarishlari yoki bitta nukleotid variantlari (SNV) bilan bog'liq bo'lishi mumkin.

Diagnostika vositalariga CNV larni aniqlaydigan qiyosiy massiv genom gibridizatsiyasi (aCGH) va maqsadli genlar panellaridagi mutatsiyalarni aniqlash uchun NGS asosidagi sekvenslash tahlili kiradi.

Konnektikut shtatining Hartford shahridagi Konnektikut bolalar tibbiyot markazi bilan hamkorlikda Jekson genomik tibbiyot laboratoriyasi olimlari ASD va boshqa rivojlanish kasalliklari uchun WGS asosidagi innovatsion tahlilni ishlab chiqmoqda.

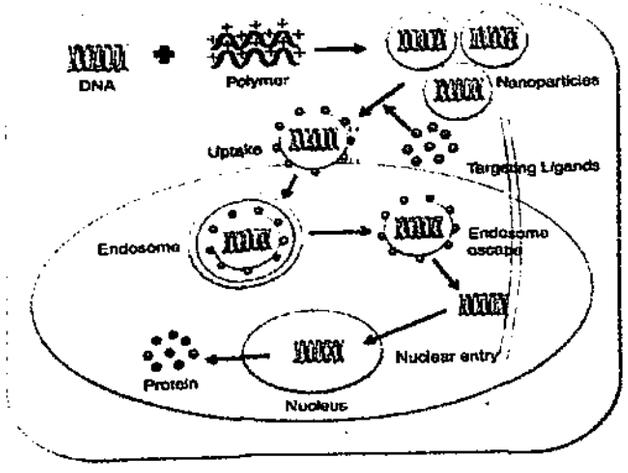
ASD bilan og'rigan bemorlarning sinov ma'lumotlari shuni ko'rsatdiki, bu tahlil aCGH tomonidan kuzatilgan barcha CNV larni va panel gen sekvensiyasi tahlili bilan aniqlangan barcha CNV larni aniqladi. Bu tahlil aCGH-ga asoslangan va gen paneli sekvensiyasi tahlillarini almashtirishi va ASD va boshqa nevrologik kasalliklar uchun yangi klinik sinov bo'lishi mumkinligini ko'rsatdi.

Gen terapiyasi. Gen terapiyasining istiqbollari organizmga genlarni etkazib berish uchun xavfsiz va samarali vektorlarni ishlab chiqishga bog'liq. Virusli vektorlar in vivo jonli genlarni o'tkazish uchun juda samarali bo'lsa-da, ular bilan bog'liq xavfsizlik muammolari kelajakda foydalanishga to'sqinlik qiladi va sintetik tashuvchilarni potensial muqobil qiladi. Kationik liposomalar, polikationlar va nanozarrachalar kabi sintetik vektorlar xavfsizroq muqobildir; biroq gen transferining past samaradorligi tufayli ularning terapevtik qo'llanilishi qiyin. Virusli bo'lmagan genlarni etkazib berish jarayonida tezlikni

cheklovchi asosiy bosqichlarni aniqlash uchun mexanik tadqiqotlar kerak. Tuzilish-funksiya munosabatlarini aniqlash uchun keyingi tizimli va boshqariladigan tadqiqotlar talab qilinadi. Ushbu kichik bo'limda biz genlarni yetkazib berishning asosiy mexanizmini o'rganamiz va genlarni muvaffaqiyatli uzatish uchun in vitro va in vivo to'siqlarni aniqlaymiz.

Genlarni yetkazib berish mexanizmi. Sut emizuvchilar hujayralariga genlar yoki DNK larni etkazib berish yaxshi tashkil etilgan ko'p bosqichli jarayondir. Asosiy bosqichlar quyidagilardir: DNK kondensatsiyasi, nanozarracha-DNK komplekslarining hujayrada o'zlashtirilishi, degradatsiya pufakchalaridan chiqish, hujayra ichida harakat yadro translokatsiyasi va nihoyat o'rashdan so'ng translyatsiya (113-rasm).

Asosiy tezlikni cheklash bosqichi ishlatiladigan polimer yoki nanozarrachalarning tabiatiga bog'liq bo'ladi.



113-rasm. Genlarni etkazib berish mexanizmining sxematik tasviri. Bu ko'p bosqichli jarayon bo'lib, DNK ning kondensatsiyasi, nanozarracha-DNK komplekslarining hujayrali o'zlashtirilishi, degradatsiya pufakchalaridan chiqish, hujayra ichidagi harakat yoki "trafik", yadro translokatsiyasi va nihoyat o'ramn i ochish, so'ngra translyatsiya.

Kationik polimerlar anion DNK bilan elektrostatik ta'sir ko'rsatadi va uni diametri 20 dan 200 nm gacha bo'lgan ixcham zarrachalarga aylantiradi. DNK ning kondensatsiyasi DNK ning fosfat guruhlari atrofida polikatatsiyaning birlashishi natijasida yuzaga keladi. Muayyan N/P nisbatida DNK molekulasi mahalliy egilish yoki buzilishlarni boshdan kechiradi, bu esa tayoqchalar, toroidlar va sferoidlarning shakllanishiga yordam beradi. N/P nisbati 3 dan 8 gacha bo'lgan xitozan bilan DNK ning kondensatsiyasi past polidisperslik

indeksiga (PDI) ega bo'lgan o'lchamlari 100 dan 250 nm gacha bo'lgan zarrachalarning shakllanishiga olib keladi. Xitozan/DNK nanozarrachalari xitozanning belgilangan miqdorini DNK bilan aralashtirish orqali N/P nisbati 5 ga teng bo'lishi uchun tayyorlandi, bu xitozan 92-10 (MW-DDA) uchun eng samarali ekanligi ko'rsatildi. Polikationning transfeksiya samaradorligi uning DNK ni nanozarrachalarga kondensatsiya qilish qobiliyatiga bog'liq. Kation polimerlarning DNK bilan murakkablashishi nafaqat hajmining kamayishiga olib keladi, balki ortiqcha musbat zaryadni ham beradi.

Kation komplekslar hujayra membranasida mavjud bo'lgan anion proteoglikanlar bilan elektrostatik o'zaro ta'sir qiladi, so'ngra endotsitoz sodir bo'ladi ("nospesifik adsorbtiv endotsitoz"). Bu o'ziga xos bo'lmagan, zaryad bilan bog'liq qadam ham majburiy, ham keyingi hujayra ichiga kirishi uchun muhim, ammo in vivo ilovalar uchun muammolarni keltirib chiqaradi. Polikation-DNK komplekslarining o'lchami hujayralarni qabul qilish va gen transfeksiyasiga ta'sir qiluvchi markaziy parametrdir. 100 nm dan katta polikation-DNK komplekslari asosan endotsitoz yoki pinotsitoz yo'li bilan hujayra ichiga kirishi ma'lum bo'ldi.

Hujayralar tomonidan qabul qilingan zarralar endosomalar tomonidan qabul qilinadi, ular lizosomalar bilan birlashadi va ular bir nechta parchalanish fermentlariga ta'sir qiladi. Endosomalar pH ~ 6 dan ~ 5 gacha tushganda va kech endosomalar lizosomalar bilan birlashganda "erta" dan "kech" bosqichgacha pishib yetiladi.

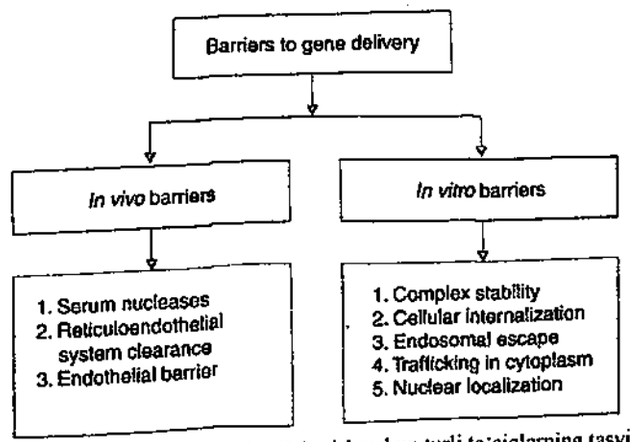
Lizosomalar ichida mavjud bo'lgan gidrolitik fermentlar oxir-oqibat komplekslarning degradatsiyasiga olib keladi, bu esa gen ekspressiyasini ingibirlashga olib keladi. Ammo endosomolitik faollikka ega kationik vektorlar polipleksning lizosomalardan erta ajralib chiqishini ta'minlaydi, bu esa transfeksiya samaradorligining oshishini tushuntiradi. Komplekslar endosomalardan sitozolga chiqqandan so'ng transkripsiyadan o'tishlari uchun yadroga kirishlari kerak. Komplekslarning sitoplazma orqali yadroga o'tishi yaxshi o'rganilmagan, ammo polikationlar DNK ni sitozolik nukleazalardan himoya qiladi, natijada yadroga kirish ehtimoli yuqori bo'ladi.

Kuzatuv tadqiqotlari shuni ko'rsatdiki, yadroda buzilmagan PEI/DNK poliplekslari topilgan, bu yadroga kirishdan oldin polikationni DNK dan ajratish kerak emasligini ko'rsatadi. Yadroga kiradigan komplekslar soni kam bo'lsa-da, in vitro transfeksiyada perinuklear donador mintaqada ko'p miqdordagi komplekslar kuzatildi.

Olimlar transfeksiya samaradorligi va polipleksning dissotsilanish tezligi o'rtasidagi aniq bog'liqlikni kuzatdilar. Eng samarali xitozanlar oraliq barqarorlik va dissotsiatsiya kinetikasini ko'rsatdi, bu lizosomal qochish bilan sinxron ravishda sodir bo'ldi. Aksincha, DDA ning kam miqdori bo'lgan samarasiz xitozan uchun lizosomalarni tark etishdan oldin tez dissotsiatsiya aniqlangan, yuqori molekulyar og'irlikdagi va yuqori DDA tarkibiga ega bo'lgan xitozan tomonidan hosil qilingan juda barqaror va samarasiz kompleks 24 soatdan keyin ham ajralib chiqmagan.

Hujayraning transkripsiya apparatiga DNK ga samarali kirish imkonini beruvchi komplekslardan DNK ning chiqarilishi genlarni ekspressiyalashning oxirgi bosqichidir.

Genlarni yetkazib berishdagi to'siqlar. Gen terapiyasi potensial terapiya sifatida sanoat va akademiyada katta e'tibor oldi. Biroq, gen terapiyasining yashirin potensialini DNK ni boshqariladigan va maqsadli yetkazib berish strategiyalarini ishlab chiqmasdan ochish mumkin emas. Samarali transfeksiya jarayoni uchun hujayra odatda plazmidning 10^6 nusxasini o'z ichiga oladi, ulardan faqat 10^2-10^4 tasi transgen ekspressiyasi uchun yadroga yetib borishi mumkin. Transfeksiyaning bunday past samaradorligi yetkazib berish vektorining to'g'ridan-to'g'ri inyeksiya joyidan hujayra yadrosida lokalizatsiyaga qadar duch keladigan turli to'siqlarni engib o'tishga qodir emasligi bilan bog'liq. Transfeksiya jarayonida nanozarracha-DNK komplekslari samaradorligini pasaytiradigan bir qancha to'siqlarga duchor bo'ladi (114-rasm). Ushbu to'siqlarni in vitro va in vivo to'siqlarga bo'lish mumkin.



114-rasm. DNK ni yetkazib berish uchun turli to'siqlarning tasviri

in vitro dagi to'siqlar. Nanozarracha-DNK komplekslari in vitro da samarali gen yetkazib berish uchun bir qancha qiyinchiliklarni yengib o'tishi kerak. Ushbu to'siqlar in vivo ilovalar uchun ishlatilishi mumkin bo'lgan in vitro gen transfer vektorlarini ishlab chiqishdan oldin ko'rib chiqilishi kerak.

Kompleksning barqarorligi. DNK ning hujayralar tomonidan ichkilashtirilishi uning katta o'lchamlari va anion zaryadining mavjudligi bilan ingibirlanadi. Bir nechta tadqiqotlar elektroporatsiya yoki maqsadli to'qimalarga to'g'ridan-to'g'ri in'eksiya yoli bilan erkin DNK ni hujayralarga kiritishni taklif qilgan bo'lsa-da, bu usullarning terapevtik ahamiyati cheklangan.

Tizimli ravishda kiritiladigan DNK nukleazalar tomonidan tez parchalanadi; bu muammoni hal qilish uchun DNK polikation polimerlar bilan komplekslar hosil qilishi mumkin. Shunday qilib, hosil bo'lgan komplekslarning hajmi DNK konsentratsiyasi, polikation polimer turi, pH, bufer turi va N/P nisbati kabi turli omillarga bog'liq.

Bundan tashqari, polikation polimer/DNK komplekslarining o'lchami polimerning molekulyar og'irligi bilan yaxshi bog'liqdir. Biroq, hujayradan tashqari bo'limlarda vektorlarning kolloid barqarorligi ham jiddiy muammo bo'lib chiqadi. Komplekslarning hujayradan tashqari muhitdagi barqarorligi DNK ning kimyoviy barqarorligiga ham, vektorning fizik barqarorligiga ham bog'liq. Polikation polimerlarning past kolloid barqarorligi ortiqcha musbat zaryadning mavjudligi bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Biroq, bu muammoni hal qilish uchun polikation polimerlar PEG kabi amfifil polimerlarga kovalent bog'langan.

Jismoniy barqarorlikni tavsiflash va miqdorini aniqlash uchun 100-200 nm o'lchamdagi sferik PLA va PMMA nanozarrachalari tayyorlangan. DLS yordamida tuz eritmalar, biologik suyuqliklar, zardob va to'qimalar gomogenatlarining barqarorligi tahlili shuni ko'rsatdiki, PMMA nanozarralari barcha suyuqliklarda barqaror, PLA nanopartikullari esa me'da shirasi va taloq gomogenatida to'plangan. Tripolifosfat (TPP) bilan o'zaro bog'langan xitozan nanozarralarining barqarorligi zarracha hajmi va zichligi bo'yicha 1 oy davomida tekshirildi.

Xitozan-TPP nanozarrachalari turli ionli kuchlarda, xitozan xlorid konsentratsiyasida va TPF/xitozan nisbatlarida tayyorlangan. Zarrachalar suvga nisbatan tuzli sharoitda tayyorlangan va saqlanganda barqarorroq ekanligi kuzatilgan. TPP ning xitozanga nisbati ortishi bilan nanozarrachalarning kattaligi xitozanning yuqori konsentratsiyasi, zarrachalarning agregatsiyasi va

cho'kishining kuchayishi, nanozarrachalarning kolloid barqarorligining pasayishi bilan oshdi.

Internalizatsiyaning qiyinligi. Polipleks va nanozarrachalarni internalizatsiya mexanizmi murakkab jarayon bo'lib, nanozarrachalarning o'lchami, shakli, turi, tarkibi va sirt zaryadi kabi bir qancha omillarga, shuningdek, hujayra turi va membrana tarkibiga bog'liq. Polimer/DNK komplekslarini qabul qilish odatda fagotsitoz yoki klatrin vositachiligidagi endositoz orqali sodir bo'ladi. Polikation komplekslar hujayra yuzasining barcha sirtlarida ko'p bo'lgan geparin sulfat (HSPG) proteoglikanlari bilan o'zaro ta'sir qiladi. PEI/DNK komplekslarini qabul qilish hujayra yuzasida xolesteringa boy bo'lgan to'plamlarga to'plangan sindekanlar deb nomlanuvchi transmembran HSPG larga kompleks bog'lanish orqali sodir bo'lishi taklif qilingan. Ushbu klasterlash protein kinaz C fosforillanishini, so'ngra sindekani bog'lovchi oqsillar orqali aktin skeleti bilan bog'lashni boshlaydi. Bu bog'lanish fagotsitoz orqali kompleksning hujayra ichiga kirib borishiga olib keladi. Bir nechta tadqiqotlar klatrin bilan qoplangan chuqurlarning polikation vektor/DNK komplekslarini internalizatsiyasida ishtirok etishi haqida xabar beradi.

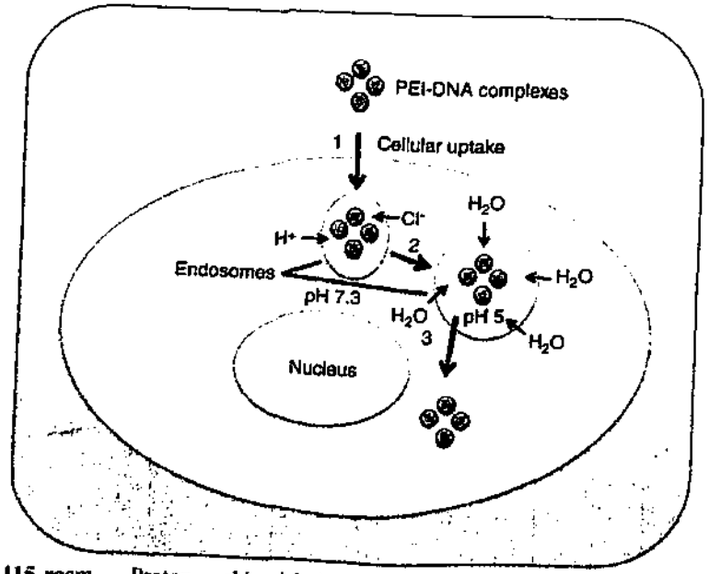
Turli xil hujayra liniyalarida endotsitar yo'llarni qiyosiy o'rganish shuni ko'rsatdiki, kaveola vositachiligidagi endositozning ingibirlanishi HeLa hujayralarining PEI poliplekslari bilan transfeksiyasini kamaytirishda klatrin vositachiligidagi endotsitozni ingibirlashdan ko'ra samaraliroq bo'lgan, COS-7 va HUH-7 hujayralarida esa klatrin – vositachiligidagi endotsitoz eng samarali ekanligini isbotladi.

HepG2 hujayralarida PLL/DNK komplekslarini o'zlashtirishi klatringa bog'liq endotsitoz yoki makropinotsitoz orqali sodir bo'lishi ko'rsatilgan. Komplekslarga folat kislotasi retseptorlari ligandlari kabi maqsadli qismlarning biriktirilishi kaveola vositachiligida internalizatsiyasiga olib keladi.

Klatrin vositali endotsitoz ingibitorlari (xlorpromazin va K+ kamayishi) va kaveola vositassidagi qabul qilish (filipin va genistein) ning fluoretseinizotiotsianat (FITC)-PLL nishonli 1,2-dioleoil-3-trimetilammoniy propan lipoplekslari DOTAP/DNK va PEI/DNKning poliplekslari A549 va HeLa hujayralarida tekshirilgan. Lipoplekslarning o'zlashtirilishi faqat klatrin vositachiligidagi endotsitoz bilan, poliplekslar esa kaveolalar va klatrin vositachiligidagi endositoz bilan sodir bo'lishi kuzatilgan. Bundan tashqari, polipleks vositachiligidagi transfeksiya genistein va filipin tomonidan to'liq bloklangan, ammo klatrin vositachiligidagi endositoz ingibitorleri ta'sir qilmagan. Boshqa bir tadqiqotda trisaharidlar bilan almashtirilgan xitozan

oligomerlarini chiziqli xitozan bilan o'zlashtirish solishtirildi. Chiziqli xitozan poliplekslari ham klatringa bog'liq, ham klatringa bog'liq bo'lmagan yo'llarda, trisaharid esa almashtirilgan xitosan oligomerik poliplekslar faqat klatringa bog'liq bo'lmagan endotsitoz bilan olinadi.

Endosomaldan qochish. Poliplekslarning hujayra ichidagi yo'li endotsitik yo'l bilan belgilanadi. Klatringa bog'liq yo'l bilan internalizatsiyalangan poliplekslar endosomalar va lizosomalar uchun klassik endotsitar yo'lni kuzatib boradi, bu esa degradatsiyaga olib kelishi mumkin. Shuning uchun lizosomal DNK degradatsiyasi terapevtik genning samarali ekspressiyalanishi uchun asosiy to'siqlardan biridir. Endosomal vektordan qochishning bir qancha mexanizmlari taklif qilingan. Ushbu farazlardan biri manfiy zaryadlangan endosoma membranasini kation polimer bilan to'g'ridan-to'g'ri o'zaro ta'sir qilish orqali jismoniy yo'q qilishni o'z ichiga oladi. Poliamidoamin (PAMAM) dendrimerlari va PLL lar ushbu mexanizm orqali endosomadan qochishga duchor bo'lishlari ko'rsatilgan.



115-rasm. Proton shimgichni mexanizmining sxematik tasviri. kation komplekslarning endotsitozidan (1), so'ngra endosoma bo'linmalarining kislotalanishi (2), osmotik bosimning oshishiga olib keladi va nihoyat endosomalarning yorilishi (3).

Ionlashtiriladigan aminokislotalarga ega PEI kabi polikation polimerlar endosomalardan endotsitozlangan poliplekslarning chiqarilishini rag'batlantirish

uchun "proton shimgichi" mexanizmidan foydalanadi (10.3-rasm). Endosomalarning yetilishi davrida membrana bilan bog'langan proton ATFazalar protonlarni sitozoldan endosomalarga faol ravishda o'tkazadi, bu esa endosoma bo'linmalarining kislotalanishiga va gidrolitik fermentlarning faollashishiga olib keladi. Biroq, bu vaqtda polikation poli-mer protonlanadi va endosoma kislotalanishiga qarshilik ko'rsatadi (115-rasm). Polimerlarning bu ta'sirini maskalash uchun past pH ga erishish uchun endosomalarga doimiy ravishda ko'proq protonlar yuboriladi.

Proton nasosining harakati xlorid ionlarining passiv kirishi, ion konsentratsiyasining oshishi, keyin esa suv oqimi bilan kuzatiladi. Oxir-oqibat, osmotik bosimning oshishi endosomalarning shishishi va yorilishiga olib keladi va ularning tarkibini sitozolga chiqaradi. Keyinchalik bu gipoteza PEI va PAMAM bilan birga DNK va bufer bo'lmagan PLL dan tashkil topgan poliplekslarni internalizatsiyadan so'ng xlorid ionlari konsentratsiyasi, rN va endosoma hajmini o'rganish orqali tasdiqlandi.

PEI va PAMAM holatlarida, PLLda yo'q bo'lgan yuqori xlorid ion konsentratsiyasi, hajmiy kengayish va membrana lizisi kuzatildi. Bu buferlash DNK ni endosoma bo'linmasida erta endosomalarning kech endosomalarga etilishi va keyinchalik ularning lizosomalar bilan qo'shilishi paytida parchalanishidan himoya qilishi mumkin.

Shu bilan birga, rN buferlash xususiyatiga ega bo'lmagan xitozan va PLL kabi polikation polimerlar transfeksiya samaradorligining pastligi aniqlandi. Genlarni yetkazib berish samaradorligini oshirish uchun bunday polimerlarga turli funksional fragmentlar biriktirilgan. Ko'p ishlatiladigan molekula bo'lgan gistidin pKa 6 ga yaqin imidazol halqasi mavjudligi sababli buferlik qobiliyatiga ega va kislotali pH da protonlanishi mumkin.

Glutamin-alanin-leysin-alanin peptid (GALA) yoki fuzogen peptid (KALA) kabi hujayraga o'tadigan peptidlar (CPP) ham buferlash qobiliyatini oshirish uchun polimer magistraliga kiritilgan. Xlorokin va faollashtirilgan adenovirus kabi ekzogen qo'shimchalar endosomadan chiqishni ta'minlash va genlarni yetkazib berish samaradorligini oshirish uchun ham ishlatilgan. Xlorokin kislotali bo'linmani zararsizlantiradi va endotsitar pufakchalarning yorilishiga olib keladi va shu bilan polimer/DNK komplekslarining chiqishiga yordam beradi.

Polimer/DNK komplekslari sitoplazmaga chiqarilgandan so'ng, bu kompleksni xo'jayin hujayra yadrosiga yetkazilishiga to'sqinlik qiluvchi sitozoldagi qo'shimcha to'siqlarni engib o'tishlari kerak.

Sitoplazmadagi transport. Hujayralarning perinuklear mintaqasida endosomalarni muvaffaqiyatli tark etadigan vektorlar yadro teshiklariga, yadroga boradigan yo'lga yetib borishdan oldin molekulyar sitoplazma orqali bir necha mikrometrgacha masofani bosib o'tishlari mumkin. Shuning uchun sitoplazma ichidagi komplekslarning yomon harakati genlarni yetkazib berish samaradorligiga jiddiy to'sqinlik qilishi mumkin. PEI/DNK nanozarrachalari mikronaychalar yordamida hujayraning perinuklear hududiga samarali ko'chiriladi, bu esa transfeksiyadan so'ng 30 minut ichida bu hududda tez to'planishiga olib keladi. Bundan tashqari, mikronaychaga asoslangan motor oqsillari nanozarrachalarni tashish uchun mas'ul ekanligi kuzatildi. 100 nm polistirol nanozarralarining PEG illanishi tirik hujayralardagi PEGillanmagan zarrachalarga (vaqt 10 s) nisbatan nanozarrachalarning o'rtacha diffuziya qobiliyatini 100% ga oshirishi aniqlandi.

Bundan tashqari, zarrachalarning tezroq tashishi qiyin tashishdan o'tgan zarrachalar sonining 79,2% dan (o'zgartirilmagan) 48.8% gacha (PEGulangan) sezilarli darajada kamayishi bilan bog'liq edi.

Yadroviy lokalizatsiya. Genni ekspressiyalash uchun DNK yadroga kirishi va hujayra transkripsiya mexanizmiga kirishi kerak. Oddiy hujayralarda DNK yadro teshiklari orqali yadroga kirishi mumkin, bo'linuvchi hujayralarda esa DNK yadro qobig'i parchalanganda mitoz jarayonida yadroga kiradi yoki yadro qobig'ini kesib o'tishi mumkin. Biomolekulalarning yadro bo'ylab harakatlanishi yadro g'ovak komplekslari (YaPK) ichiga joylashtirilgan yadro qobig'i orqali sodir bo'ladi. NPC taxminan 50 xil nukleoporin oqsillaridan tashkil topgan uchta alohida domen, markaziy domen, yadro halqasi va sitoplazmatik halqadan iborat.

Yadro transporti kinetikasi bo'yicha tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, har bir NPC soniyada 1000 ga yaqin harakat hodisalarini, shu jumladan faol va passiv transportni boshqarishga qodir. Yadro teshiklari diametri 9 nm dan kichik bo'lgan molekulalarning passiv tarqalishiga imkon beradi; ammo, 26 nm dan katta molekulalarning harakati qisqa peptid ketma-ketliklarining qayta tashkil etilishi bilan boshlangan ATP ga bog'liq jarayondan foydalanadi. Erkin plazmid DNK (pDNK) dan foydalanishga qaraganda polikation vektor bilan komplekslangan DNK yordamida transfeksiya qilinganda gen ekspressiyasining sezilarli darajada yuqoriligi kuzatildi, bu musbat zaryadlangan vektor yadroviy lokalizatsiya ta'siriga ega bo'lishi mumkinligini ko'rsatadi.

Polimer/DNK komplekslarining yadroviy tutilishini rag'batlantirish uchun polimerlarga bir nechta yadroviy lokalizatsiya signallari (NLS) kiritilgan.

Polikation polimerlar mitoz davrida, yadro qobig'i demontaj qilinganda, yadro materiali bilan bog'lanish orqali DNK ning yadroga kirib borishini kuchaytirishi kuzatilgan. Hujayra siklining turli bosqichlarida transfeksiya qilinganida erkin DNK bilan solishtirganda polikation polimerlar bilan transfeksiya samaradorligi yaxshilangani haqida xabar berilgan. Yadro tutib olish mexanizmidan qat'i nazar, polikation polimerlar bilan komplekslangan DNK bilan transfeksiya eksperimentlari erkin DNK ga qaraganda foydaliroq ko'rinadi.

in vivo dagi to'siqlar. DNK ni yuborish uchun hujayradan tashqari to'siqlar yuborish yo'liga bog'liq (masalan, tomir ichiga, intranazal, intratraxeal, teri ostiga, intratumoral, mushak ichiga yoki og'iz orqali), bu esa o'z navbatida maqsadli kasallikka bog'liq. Shuni ta'kidlash kerakki, mahalliy oligonukleotidlar, ya'ni miRNK lar, antisens molekulalar yoki aptamerlar duch keladigan to'siqlar turli polimer nanozarralari bilan bog'liq bo'lgan oligonukleotidlar duch keladigan to'siqlardan juda farq qiladi. Bu yerda biz in vivo DNK ni kiritishda uchraydigan ba'zi umumiy to'siqlarni eslatib o'tamiz.

Zardob nukleazasi yordamida degradatsiyasi. Tizimli ravishda etkazib beriladigan erkin DNK yoki oligonukleotidlar (ODN) zardobdagi nukleazalar tomonidan tez parchalanadi, yarim yemirilish davri daqiqadan soatgacha teng. Plazmadagi asosiy enzimatik faollik 3'-ekzonukleazadir, ammo nukleotidlararo bog'lanishlarning parchalanishi ham sodir bo'lishi mumkin. Kimyoviy modifikatsiyalar, shu jumladan ODN magistralining o'zgarishi biologik muhitda ODN barqarorligini sezilarli darajada yaxshilaydi.

Fosfodiefir zanjirining ko'prik bo'lmagan kislorodini oltingugurt bilan almashtirish fermentativ degradatsiyaga chidamliligi oshishi bilan fosforotioat ODN sinteziga olib keldi. Biroq, fosforotioat ODN oqsillarga o'ziga xos bo'lmagan tarzda bog'lanishga intiladi, bu esa toksiklikni keltirib chiqaradi. Boshqa kimyoviy modifikatsiyalarga ko'prik bo'lmagan kislorodni metil guruhi bilan almashtirish, natijada metilfosfonat DNK, 2'-ON modifikatsiyasi, yopiq nuklein kislotalar (LNA), peptid nuklein kislotalari (PNA), morfolin birikmalari va geksitol nuklein kislotalari kiradi (VNA).

Biroq, polimer nanozarrachalari bilan bog'langan ODN lar bu to'siqni osongina yengib o'tadi, chunki eritilgan ODN lar endi 3'-nukleaza bilan bog'lanish va keyingi parchalanish uchun mavjud emas.

Retikuloendotelial tizim orqali tozalash: Yana bir muhim to'siq – bu RES ning buyrak klirensi. Fagotsitar RES hujayralari, aniqrog'i, jigardagi Kupffer hujayralari va taloqdagi makrofaglar DNK ni, shuningdek uni etkazib berish uchun ishlatiladigan tashuvchilarni endotsitlashi mumkin.

Qondagi DNK molekulalari kabi begona zarralar immunoglobulinlar, komplement oqsillari va boshqa zardob oqsillaridan tashkil topgan opsoninlar bilan bog'lanadi. Ushbu opsonlashtirilgan zarralar makrofaglarning hujayra yuzasida joylashgan turli xil retseptorlar tomonidan tanib olinadi. Immunoglobulin G-opsonlangan zarrachalar Fc retseptorlari tomonidan tan olinadi va komplement-opsonizatsiyalangan zarralar komplement retseptorlari orqali internalizatsiyalanadi, bu esa ularning degradatsiyasiga olib keladi. Biroq, nanozarrachalarning sirtlari PEG kabi gidrofilik polimerlar bilan o'zgartirildi, ular opsoninlarning adsorbsiyasini kamaytiradi va natijada fagotsitoz orqali klirensni kamaytiradi. Polimerlarning PEG bilan kovalent bog'lanishi polikationlarning sirt zaryadini skriningga olib keladi. PEG zaryadining neytralligi va suvda eruvchanligi tufayli ushbu sterik stabilizatsiya uchun afzal qilingan nomzoddir.

Endotelial to'siq. Tomir lyumeni yuzasida joylashgan endotelial hujayralar oligonukleotidga asoslangan terapevtiklar uchun ham to'siq, ham afzallik hisoblanadi. Bir tomondan, ular tizimli ravishda qo'llaniladigan dorilar uchun tayyor bo'lgan asosiy hujayra turini ifodalaydi. Ma'lumki, endotelial hujayralar o'smalar va qon bosimi kabi bir qancha patologiyalarda muhim rol o'ynaydi va shuning uchun ular potensial terapevtik maqsad bo'lib ko'rinadi. Boshqa tomondan, ODN to'qimalarning parenxima hujayralariga yetkazib berish uchun endoteliydan o'tishi kerak bo'lganda, bu jiddiy to'siq bo'ladi. Ko'pgina to'qimalarda endotelial struktura zich bo'lib, bu 4 yoki 5 nm dan kattaroq materiallarning chiqishini cheklaydi.

Faqat jigar, taloq, suyak iligi va ba'zi o'smalar kabi tartibsiz fenestratsiyasi bo'lgan organlar va to'qimalarda yirik hujayrali endoteliy mavjud. Shuning uchun nanozarrachalar ayrim turdagi o'smalarga va fenestrlangan endoteliyga ega oddiy to'qimalarga etkazib berish uchun foydali bo'lishi mumkin. Shu munosabat bilan kompleksning o'lchami muhim rol o'ynaydi, chunki faqat kichik zarralar kengaytirilgan o'tkazuvchanlik va ushlab turish (EPR) deb nomlanuvchi fenestrali to'siqlardan o'tishi mumkin. Biroq, hujayra ichiga kirishdan oldin, etkazib berish tizimi ularni ishlab chiqaradigan hujayralar yuzasida ko'plab polisaharidlar va oqsillardan tashkil topgan plazma membranasi to'sig'ini engib o'tishi kerak.

Xulosalar. Barqarorlik va samaradorlik bilan bog'liq muammolar sezilarli darajada rivojlangan bo'lsa-da, samarali hujayra ichidagi etkazib berish hali ham asosiy muammo bo'lib qolmoqda. in vitro gen yetkazib berishdan in vivo gen yetkazib berishga o'tishda muammolar yanada kuchayadi. Ideal holda,

nanozarrachalarga asoslangan etkazib berish tizimi plazma oqsillari bilan o'zaro ta'sir qilishdan va makrofaglar tomonidan qabul qilinishidan qochishi kerak. Gidrofil polimerlardan foydalanish samarali bo'lishi mumkinligi ko'zda tutilgan, ammo bio-asoslangan strategiyalarga katta e'tibor berish kerak. Shuning uchun in vivo jonli genlarni etkazib berishning samarali strategiyalarini izlashda hujayra va organ darajasida bir nechta omillarni hisobga olish kerak.

Hujayra terapiyasi texnologiyasi. Hujayra terapiyasi tibbiyotdagi biotexnologik inqilobning so'nggi bosqichidir. Ko'pgina dorilar singari, hujayra terapiyasi ham ilg'or ilmiy kashfiyotlar va texnologik yutuqlarga asoslanadi. Ko'pgina hujayra terapiyasi hozirda eksperimental hisoblanadi, bir nechta istisnolar, masalan, gematopoetik ildiz hujayralarining (GSK) transplantatsiyasi, bu allaqachon qon bilan bog'liq kasalliklarni davolash uchun yaxshi tasdiqlangan. Hozirgi vaqtda paydo bo'layotgan hujayra terapiyasining keyingi avlodi turli sinflarga tegishlidir.

Hujayra terapiyasini, masalan, yo'naltirilgan terapevtik ko'rsatkichga ko'ra tasniflash mumkin: nevrologik, yurak-qon tomir, oftalmologik; ularda bir kishidan olingan va unga kiritilgan qilingan hujayralar bo'ladimi (autolog) yoki donordan olingan (allogeneik); yoki ko'pincha Yevropa Ittifoqining tartibga soluvchi tasnifidan foydalangan holda hujayra turi bo'yicha.

Yevropa Ittifoqining hujayra terapiyasining me'yoriy tasnifi gomologik foydalanish uchun minimal davolangan hujayralarni ajratib turadi (transplantatsiya yoki qon quyish) va sifatida mavjud bo'lishidan oldin ro'yxatdan o'tish guvohnomasini olish uchun sifat, xavfsizlik va ular savdo samaradorlik standartlarini namoyish etishi kerak bo'lgan dorilar sifatida tartibga solinadiganlar (ilg'or terapevtik dorilar deb ataladi; ATMP lar), bu somatik hujayralar, gen terapiyasi va to'qimalarni muhandislik mahsulotlariga bo'linadi.

Hujayra terapiyasining xilma-xilligini ko'rib chiqishning yana bir usuli – uni asosiy texnologiyaga muvofiq tasniflash. Amaldagi texnologiya, ya'ni hujayralarning o'ziga xos turiga emas, balki metodologiya ko'pincha ishlab chiqarish, tartibga solish va klinik muammolarni umuman hal qilish uchun hisobga olinishi kerak bo'lgan xususiyatdir.

Shunday qilib, texnologiyalarni tasniflash hujayra terapiyasining turli turlari o'rtasidagi o'tkazish muammolarining umumiyligini ta'kidlashi mumkin. Hujayra terapiyasining xilma-xilligi va ular qanday tasniflanishiga qo'shimcha ravishda, o'tkazish muammolarida umumiy mavzular mavjud bo'lib, ular klinik

rivojlanish jarayonida bemorlarga ushbu terapiyalar mavjud bo'lishi uchun engish kerak.

Oxirgi tahlillar shuni ko'rsatdiki, ko'pchilik hujayra terapiyasi hali rivojlanishning dastlabki bosqichlarida (I va II bosqich klinik sinovlari xavfsizlik va samaradorlikning erta namoyon bo'lishini ko'rsatishga qaratilgan) va nisbatan kamroq klinik sinovlar va marketing ruxsatnomalarining keyingi bosqichlariga yetib boradi. Bundan tashqari, dorivor moddalarni ishlab chiqishning ushbu sohasi g'ayrioddiy ekanligi aniq, chunki yirik farmasevtika kompaniyalari ortib borayotgan ishtiroki va biotexnologiya kompaniyalari yaratilishiga qaramay, ushbu sohadagi aksariyat klinik sinovlar hali ham universitetlarda akademik tadqiqotchilar va kasalxonalar tomonidan amalga oshirilmoqda.

Ushbu sohadagi tajriba shuni ko'rsatdiki, u hali ham rivojlanayotgan fan sohasidir. Shuning uchun laboratoriya tadqiqotchilari va klinik sinov shifokorlari o'rtasidagi yaqin munosabatlarga ega bo'lgan iterativ o'rganish sikllari erta klinik sinovlar ma'lumotlarini tahlil qilish, mahsulotni takomillashtirishga va davolashning keyingi avlodlariga qaytish uchun juda muhimdir.

Buning o'ziga xos misollari genetik jihatdan o'zgartirilgan T hujayralari sohasiga tegishli bo'lib, bu yerda ximerik CD19 antigen retseptorlari (CAR) ga qarshi T hujayralari terapiyasining hozirgi avlodi (ekspresslangan CD19 antitanasiga o'xshash antigenni tanib olish imkonini beradigan genlar bilan o'zgartirilgan T hujayralari) dir. Hozirda B-hujayrali leykezida ishonchli samaradorlikni ko'rsatayotgan B hujayralarida 20 yillik klinik tadqiqotlar natijasi va takomillashtirish uchun laboratoriyaga qaytishni ko'rsatdi.

Ushbu sohada duch keladigan o'tkazish muammolarining turlari ilmiy va klinikadan klinik rivojlanishgacha farq qiladi. Ushbu kichik bo'lim klinik rivojlanish muammolariga, hujayra terapiyasi klinik sinovlarini rejalashtirish va o'tkazishning murakkabligidan ular qanday boshqarilishi va ishlab chiqarilishiga, so'ngra tushunish va ularni qoplashni erta rejalashtirish muhimligiga qaratilgan. Ularning barchasi o'tkazish muammolari sifatida haqli ravishda tasvirlangan bo'lsa-da, tobora ko'payib borayotgan hujayra va gen terapiyasi rivojlanish jarayonidan muvaffaqiyatli o'tdi, hozirda Yevropa Ittifoqida tasdiqlangan beshta ATMP tasdiqlangan.

Tasdiqlangan ATMR lar nafaqat somatik deb tasniflangan hujayra turlarini, shu jumladan, immun tizimining dendritik hujayralarini (Provengew), tog'aydan kelib chiquvchi xondrositlarni (ChondroCelectwand MACIw) va shox

pardaning limbal ildiz hujayralarini (Holoclarw), shuningdek, in vivo gen terapiyasini (Glyberaw) o'z ichiga oladi.

Bundan tashqari, ex vivo gen modifikatsiyasi sohasida erishilgan jadal taraqqiyot genetik jihatdan o'zgartirilgan T hujayralari sinfida erta tasdiqlashni kutish mumkinligini anglatadi. Birgalikda bu terapiyalar boshqa erta bosqichdagi hujayra terapiyaning keng doirasi bilan birgalikda translyatsion qiyinchiliklarni qanday yengish mumkinligini va bemorning ehtiyojlarini qondirish uchun hujayra terapiyani tijoratlashtirishga tezlashtirish uchun o'rganish davrlarini qanday qo'llashimiz mumkinligini ko'rsatadi.

Hujayra terapiyasi texnologiyalarining tasnifi. Kelgusi yillarda hujayra terapiyasini ishlab chiqish va qo'llash holati sezilarli darajada o'zgarishi aniq bo'lib bormoqda, bu so'nggi misollardan biri sifatida immuno-hujayrali terapiya sohasidagi juda ijobiy samaradorlik ma'lumotlari bilan izohlanadi. Immunitet hujayralariga asoslangan terapiya bo'yicha ushbu so'nggi topilmalar o'ziga xos qon saratonini nishonga olish uchun o'zgartirilgan genlarni T hujayralariga etkazish uchun virusli vektor transduksiya texnologiyasidan foydalanadi. Virusli vektor texnologiyasi dastlab 1970-yillarda ishlab chiqilgan va yillar davomida turli maqsadlarda, jumladan, terapevtik ilovalar uchun takomillashtirildi. Erta in vivo gen terapiyasi ushbu texnologiyani ming yillikning oxirida qo'llagan va hozirda u hujayra terapiyasi sohasida qo'llaniladi. Bu takomillashtirilgandan so'ng bemorlarning manfaati uchun klinikada qo'llaniladigan ilovalarga aylangan innovatsion asosiy texnologiyaning bir misolidir.

Shunday qilib, hujayra terapiyasi sohasiga eng keng tarqalgan yondashuv bo'lgan hujayra turi nuqtayi nazaridan emas, balki texnologiya nuqtayi nazaridan qarash foydali bo'lishi mumkin. Yuqoridagi misollarda bo'lgani kabi, texnologiya vaqt o'tishi bilan rivojlanadi, yangi texnikalar qo'shiladi va ba'zida texnologiya hujayra terapiyasi kabi ilovalarni buzadi.

Asosiy fanda yangi texnologiyalar haqida xabardorlikni oshirish ularni o'tkazish olimlari tomonidan erta qabul qilinishiga yordam berishi mumkin, bu esa yangi hujayra terapiyaning rivojlanishiga olib kelishi mumkin.

Hujayra terapiyasi sohasida qo'llaniladigan turli xil texnologiyalarni tahlil qilishni osonlashtirish uchun har bir metodologiyani texnologik sohalarga ajratish foydalidir. Kasalliklarni turli usullar bilan davolash uchun hujayralardan foydalanadigan texnologiyalar uchun quyidagi tasniflar kiritilgan va har bir texnologiya sohasining qisqacha tavsifi quyida keltirilgan va 1-rasmda tasvirlangan:

- somatik hujayra texnologiyalari

- hujayralarni immortalizatsiya texnologiyalari
- virusli vektor texnologiyasidan foydalangan holda hujayralarning gen modifikatsiyasi
- virusli vektor texnologiyasidan foydalangan holda in vivo jonli hujayralarning gen modifikatsiyasi
- genomni tahrirlash texnologiyalari
- hujayra plastikligi texnologiyalari
- 3D texnologiyalari
- yuqoridagi kombinatsiyalar

a) Somatik hujayra texnologiyalari.

Ushbu texnologiya inson tanasidan tozalangan, ko'paytiriladigan va ma'lum bir hujayra mahsulotiga differensiallangan hujayralardan foydalanadi, keyinchalik ular qo'shimcha texnologik xarajatlarsiz muayyan terapevtik davolanish uchun bemorga yuboriladi. Shunday qilib, texnologik nuqtayi nazardan, ushbu texnologik guruhga kiritilgan geterogen hujayra turlariga qaramasdan, o'tkazish muammolari o'xshashdir. Bunday hujayralarga misol qilib, eritrotsitlar, trombotsitlar va xondrotsitlar, shuningdek, to'qimalarning ildiz hujayralari, masalan, gematopoetik ildiz hujayralari (HSC), mezenximal ildiz hujayralari (MSC) va teri ildiz hujayralarini ko'rsatish mumkin. Bu hujayralarni tozalash, ko'paytirish va farqlash metodologiyalari juda ilg'or bo'lishi mumkin bo'lsa-da, umumiy texnologik innovatsiya omili odatda past bo'ladi.

Ushbu texnologiyadan foydalanadigan ba'zi davolash usullari hozirda eng zamonaviy va bir muncha vaqtdan beri mavjud, masalan, qon quyish va suyak iligi transplantatsiyasi, chunki bu hujayralar tarixan aniqlangandan keyin osonlik bilan mavjud bo'lgan va yaxshi sabablarga ko'ra foydalanish nisbatan oson. Ba'zi qo'shimcha hujayra turlari klinikada va butun dunyoda qo'llaniladi, masalan, xondrotsitlar va teri ildiz hujayralari. MSC yoki MSC subpopulyatsiyalari o'tkazish olimlari orasida keng tarqalgan bo'lib, hozirda butun dunyo bo'ylab bir necha yuzlab klinik sinovlar o'tkazilmoqda. Bir nechta sinovlar II/III yoki III bosqichda, va ushbu yirik sinovlarning potensial ishlash ma'lumotlari 24 oy ichida ommaga e'lon qilinishi mumkin.

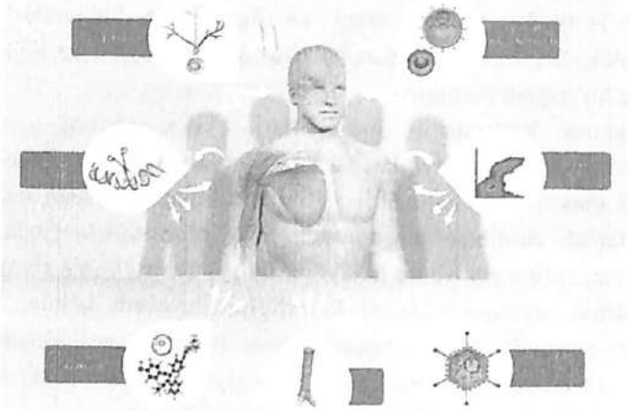
Ko'pgina boshqa to'qimalarga xos bo'lgan ildiz yoki progenitor hujayralar keyingi o'n yil yoki undan ko'proq vaqt ichida tasdiqlangan terapiyaga aylanish imkoniyatini ko'rsatishi mumkin. Odatda, har bir to'qimada juda oz sonli o'zak hujayralar mavjud va tanadan chiqarilgandan so'ng, ularning bo'linish qobiliyati cheklangan bo'lib, ko'p sonli o'zak hujayralarni olishni

qiyinlashtiradi. Bunday terapiya tijorat nuqtai nazaridan foydali bo'lishidan oldin ushbu asosiy muammolarni hal qilish kerak. Biroq, so'nggi tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, inson yuragi va jigar ildiz hujayralari uchun xabar qilinganidek, hech bo'lmaganda ba'zi to'qimalarning ildiz hujayralarida etarli miqdorda ko'payish mumkin.

O'simta infiltratsion limfotsitlari (TIL), virusni qayta tikłash T hujayralari, dendritik hujayralar, gd T hujayralari, tartibga soluvchi T hujayralari (Treg) va makrofaglar kabi turli xil immun hujayralari ham hujayra terapiyasi sifatida ishlab chiqilayotgan somatik hujayralardir. Ular juda ixtisoslashgan ta'sir mexanizmiga ega va bu hujayralarning barchasi klinik rivojlanishning turli bosqichlarida, ayniqsa saraton kasalligini davolash uchun. Ushbu immun hujayralar somatik hujayra texnologiyasi ta'rifiga mos keladigan bo'lsa-da, translyatsiya muammolari ba'zida texnologiyaning ushbu sohasida odatda duch keladiganidan ko'ra murakkabroq bo'lishi mumkin.

Boshqa tomondan, virusli vektorlardan foydalangan holda genetik jihatdan o'zgartirilgan T hujayralari qo'llaniladigan modifikatsiyalash metodologiyasi tufayli boshqa texnologik maydonga tegishli va shuning uchun quyida batafsilroq tavsiflanadi.

(б) Immortalizonlangan hujayra liniyalari. Ushbu texnologik sohaning eng mashhur namunasi CTX neyron ildiz hujayralari liniyasidir. Xomilaning korteks to'qimalaridan olingan CTX - bu retrovirus tomonidan yuborilgan c-mycERTAM transgenining bitta nusxasini o'z ichiga olgan klonal hujayra liniyasidir (116-rasm).



116-rasm. Potensial terapevtik foydalanish bilan bog'liq holda uyali texnologiyalarning tasnifi tasviri. Kalit: Inson tanasi tomon uzun o'q autologik yondashuvni ko'rsatadi; qisqa o'qlar allogenik yondashuvlarning imkoniyatlarini ko'rsatadi; chiziqli strelka 3D texnologiyalarida hujayralardan kombinatsion foydalanishni ko'rsatadi; GM genetik modifikatsiyani anglatadi. Har bir tasnifga hamroh bo'lgan pufakchalar o'ziga xos texnologiyalarning quyidagi xarakteristikalarini grafik tarzda tasvirlaydi: Virusli vektorlar bilan GMO ex vivo: qiziqish genlar ketma-ketligini o'z ichiga olgan vektorni o'z ichiga olgan somatik hujayra va umumiy lentivirus; Somatik hujayralar: oqim sitometriya diagrammasi, bu usul ko'pincha hujayra yuzasi markerini ekspressiyalash asosida somatik hujayralarni tozalash yoki tavsiflash uchun ishlatiladi; Virusli vektorlar bilan in vivo GM: qiziqish genlar ketma-ketligini o'z ichiga olgan vektorni o'z ichiga olgan umumiy adenovirus; 3D texnologiyalari: traxeya, ya'ni biologik uch o'lchamli ramka; Hujayra immortalizatsiyasi: umumiy hujayra va 4-gidroksi tamoksifenning molekulyar tuzilishi, immortalizatsiya regulyatori sifatida ishlatiladigan birikma; Genom tahriri: qaychi DNK ipini kesib tashlaydi; Hujayra plastikligi: plyuripotent ildiz hujayralarining differensiatsiyasi daraxti, hujayra plastikligini anglatadi.

4-gidroksi tamoksifen (4-OHT) tomonidan shartli ravishda tartibga solinganida, c-mycERTAM CTX hujayralarini keng miqyosda ishlab chiqarish imkonini beradi. Hujayralar hozirda insultda II bosqich klinik sinovlaridan o'tmoqda. Immortalizatsiya texnologiyalari ma'lum vaqtdan beri mavjud, ammo ular hozirda hujayra terapiyasi sohasida yaxshi qo'llanilmaydi. Agar joriy klinik sinovlar muvaffaqiyatli o'tsa, biz ushbu texnologiya sohasiga e'tiborning oshishini kutishimiz mumkin.

(6) Virusli vektor texnologiyalaridan foydalangan holda hujayralarning ex vivo gen modifikatsiyasi. Hujayra terapiyasi maqsadlarida virusli vektor texnologiyasidan foydalangan holda ex vivo gen modifikatsiyalari bir nechta hujayra turlari uchun qo'llaniladi, ulardan eng keng tarqalgani T hujayralari, HSC va MSC. HSC larning genetik modifikatsiyalari ADA SCID (og'ir kombinatsiyalangan adenozin deaminaza immunitet tanqisligi) kabi kasalliklarni davolash uchun va'da beradi va genetik jihatdan o'zgartirilgan MSC lar rivojlangan adenokarsinoma kabi ko'rsatkichlar uchun klinik sinovlarni endigina boshlamoqda.

Hozirgi vaqtda ushbu texnologiya sohasida dominant hujayra turi bo'lgan T hujayralariga kelsak, yondashuv T hujayralarini turli usullar bilan genetik jihatdan o'zgartirish va ularni bir qator o'ziga xos saratonlarni tanlab o'ldirish uchun faollashtirishdan iborat.

Yuqorida aytib o'tilganidek, so'nggi bir necha yil ichida tadqiqotlar sezilarli darajada rivojlandi va ko'plab potensial davolanishlar klinik sinovlarga kirdi. Ushbu tadqiqot shunchalik istiqbolli ekanligi keng e'tirof etilganki, kelgusi bir necha yil ichida u gematologik xavfli o'simtalarni va ehtimol onkologik tibbiyotning boshqa sohalarini davolashda paradigma o'zgarishiga olib keladi. Natijada, genetik jihatdan o'zgartirilgan T-hujayra terapiyasini translyatsiya qilish hozirda so'nggi bir necha yil ichida katta investitsiyalarni amalga oshirgan farmasevtika kompaniyalari uchun faol yo'nalish bo'lib, GMP (yaxshi ishlab chiqarish amaliyoti) ishlab chiqarishda ishlab chiqarish quvvatini oshirish zarurati vektorlar va transduksiyalangan T hujayralari murakkab translyatsiya hududini ifodalaydi.

(c) virusli vektor texnologiyalari yordamida in vivo jonli hujayralarning gen modifikatsiyasi. in vivo gen terapiyasi genetik materialni inson tanasiga to'g'ridan-to'g'ri kiritishni anglatadi. Bir nechta yetkazib berish usullari ishlab chiqilayotgan bo'lsa-da, eng ko'p qo'llaniladigan yetkazib berish tizimi in vivo infeksiya orqali inson hujayralariga kiritilgan maqsadli virus vektorlarini tashuvchi o'zgartirilgan viruslardan foydalanishdir. ex vivo gen modifikatsiyasi bo'limida aytib o'tilganidek, ATMP da eng ko'p ishlatiladigan virusli vektorlar retrovirus, lentiviral, adenovirus yoki adeno bilan bog'liq virusli (AAV) vektorlardir.

Virusli vektor texnologiyasining tabiatiga ko'ra, u mo'ljallangan davolashga qarab turli xil hujayra turlariga qo'llanilishi mumkin. Potensial ko'rsatkichlar juda ko'p va saraton gen terapiyasi, nevrologik kasalliklar, (mono) genetik kasalliklar, yuqumli kasalliklar va yurak-qon tomir

anomaliyalarini o'z ichiga oladi. Texnologik soha keng va murakkab bo'lib, ba'zi bir o'ziga xos translyatsiya muammolari, masalan, hujayrani nishonga olish o'ziga xosligi va boshqariladigan ekspressiyani saqlab turish, ishlab chiqilayotgan ko'plab davolash usullari uchun eng muhim masalalardan biridir. Ushbu texnologiya ko'pincha gen terapiyasi deb ataladi va hujayra terapiyasi sohasida katta salohiyatga ega bo'lgan maxsus texnologik soha sifatida tan olinadi.

d) genomlarni tahrirlash texnologiyalari. Meganukleazalar, sink barmoq nukleazalari (ZFN) va transkripsiya faollashtiruvchilari (TALEN) kabi effektor nukleazalar turli xil hujayralar va organizmlarda genomni tahrirlash uchun keng qo'llanilgan. TALEN ning meganukleazlar va ZFN larga nisbatan soddaligi ularni so'nggi bir necha yil ichida keng doiradagi olimlar tomonidan qabul qilinishiga olib keldi.

Biroq, yaqinda, CRISPR-Cas9 tizimlaridan foydalangan holda maqsadli genomni tahrirlash samaradorlik va harajat maqsadlilik va samaradorlikning yangi darajasiga ko'tarilishi tufayli ko'plab hayotshunoslik tadqiqotchilari tomonidan qo'llaniladigan asosiy texnologiyadan tez rivojlandi. Maqsadli genlarni tahrirlash hali ham translyatsiya nuqtai nazaridan rivojlanayotgan va dastlabki bosqich metodologiyasi sifatida qaralishi mumkin, ammo u keyingi o'n yil ichida hujayra terapiyasi sohasida yutuq texnologiyasiga aylanishi mumkin. Ushbu gen-tahrirlash terapiyasining maqsadli ko'rsatkichlari qon hujayralari bilan bog'liq va monogenetik kasalliklardan boshlanishi mumkin. Genni tahrirlovchi T hujayralari (CCR5 gen disfunksiyasi) bilan OITS ni autologik davolash ZFN texnologiyasidan foydalangan holda klinikaga borishning birinchi ko'rsatkichidir (I bosqich yakunlandi).

(e) Hujayra plastiklik texnologiyalari. Hujayra plastisitivligi texnologiyasi sohasi so'nggi 50 yildagi topilmalarga asoslanadi, agar ko'pchilik bo'lmasa ham, ba'zi hujayralar ilgari odatdagi farqlash repertuaridan tashqarida deb hisoblangan hujayra turlarini keltirib chiqarish qobiliyatiga ega.

1962-yilda Jon Gurdon urug'lantirilgan qurbaqa tuxumining yadrosini olib tashladi va uning o'rniga qushqo'nmasning ichaklaridan olingan yetuk hujayra yadrosini qo'ydi. Ushbu o'zgartirilgan tuxum yangi qurbaqaga aylandi, bu yetuk hujayra hali ham barcha hujayra turlarini shakllantirish uchun zarur bo'lgan genetik ma'lumotni o'z ichiga olganligini ko'rsatdi. Hujayra plastikligining shunga o'xshash dalillari 1990-yillarda yadro uzatish texnologiyasidan foydalangan holda sut emizuvchi, dunyoga mashhur Dolli qo'y yaratilganda olingan.

Sichqoncha va inson embrion ildiz hujayralarining yaratilishi yana bir bor yutuq bo'lib, rivojlanish biologiyasi va in vitro hujayra plastikligi tadqiqotlarini yangi cho'qqilarga ko'tardi va ushbu texnologiyadan foydalangan holda hujayra terapiyasiga eshik ochdi. So'nggi paytlarda bu soha sichqoncha va odam tomonidan qo'zg'atilgan pluripotent o'zak (IPS) hujayralarining kashf etilishi va transdifferensiallanish jarayoni, ya'ni plyuripotentlik bosqichidan butunlay qochib, bir differensiatsiyalangan hujayra turining boshqasiga o'tishi bilan keyingi inqilobiy rivojlanishga erishdi.

Xulosa qilib aytganda, hujayra plastikligiga asoslangan texnologiyalar katta istiqbolga va aniq klinik salohiyatga ega, birinchi navbatda deyarli cheksiz hujayralar sonining yuqori ehtimoli tufayli, shuningdek, natijada olingan hujayra mahsulotini qabul qiluvchi bemor bilan qisman immunitet bilan moslashtirish imkoniyati tufayli.

ж) 3D texnologiyalari. Regenerativ tibbiyotning yana bir tarmog'i, to'qima muhandisligi, ko'pincha jarrohlik yoki immunologik xarakterga ega bo'lgan tizimli muammolarni hal qilish uchun yuqorida tavsiflangan somatik hujayra texnologiyalar i yoki hujayra terapiyasi turlarini biomos keluvchi materiallarning har xil turlari bilan birlashtiradi.

Uch o'lchovli (3D) texnologiyalar, shu jumladan biomateriallar karkaslari, hujayraning hayotiyligini saqlash, hujayralarni differensiatsiyasini qo'zg'atish, hujayra o'sishi uchun substrat bilan ta'minlash va to'qimalarning yangilanishini qo'llab-quvvatlash, kerakli to'qimalarning shakli, ko'lami va hajmini ta'minlash, o'sish omillari va kapsulalashni ta'minlash kabi ko'plab maqsadlarga ega bo'lishi mumkin. Himoya qilish uchun hujayra transplantatsiyasi mezbon immun tizimidan mahsulot, rad oldini olish uchun va bu faqat bir necha muhim misoldir.

Shunday qilib, hujayra terapiyasining tarkibiy qismi sifatida 3D texnologiyalarni to'rtta kichik turdagi texnologiyalarga bo'lish mumkin:

- gialuron kislotasi, suyak o'rnini bosuvchi moddalar yoki alginat-kapsullangan orolchalar kabi oddiy biomateriallar;
- organ shaklini va hujayra o'sishi uchun biorezorbsiyali substratni ta'minlovchi 3D/qoliplangan karkas (masalan, siydik pufagi, traxeya yoki 3D bosib chiqarish texnologiyalari);
- uch o'lchamli, ammo tabiiy biomexanik kuch va qizilo'ngach yoki traxeya kabi matritsa omillarining qo'shimcha foydasiga ega bo'lgan to'qima karkaslar;

- aqlli (yoki ikkinchi avlod) biomateriallar, ular tiksotrop, termosezgir, o'sish omili kapsulyatsiyasi yoki in situ da o'zini o'zi yig'ish xususiyatlariga ega bo'lishi mumkin.

Terapevtik innovatsiyalar uchun ushbu 3D texnologiyalarning salohiyati juda yuqori va ko'p qirrali bo'lib, o'quvchilar ajoyib sharhlarni olishlari mumkin.

3) texnologiyani oldinga siljitish. Hujayra terapiyasi sohasida hozirda rivojlanishning dastlabki bosqichlarida bo'lgan barcha qiziqarli metodologiyalarni kiritish ushbu kichik bo'lim doirasiga kirmaydi.

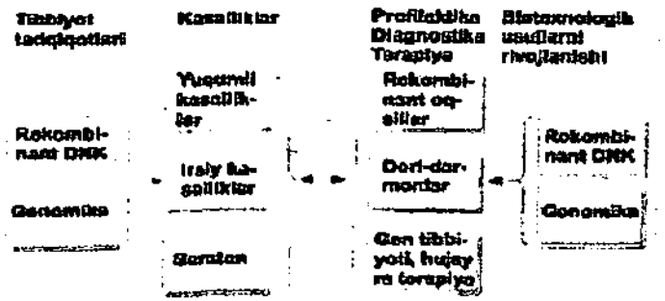
Organlarning murakkab rudimentlarini organga o'xshash tuzilmalarga, ya'ni organoidlarda o'z-o'zidan shakllanishi kabi potensial yangilik texnologiyalari halokatli bo'lishi mumkin bo'lgan, ammo kichik bobda tasniflanmagan yangi texnologiyaning bir namunasidir.

Hujayra terapiyasi texnologiyalarini tasniflashdan maqsad, ushbu aralashuvlar oldida turgan umumiy translyatsiya muammolarini yaxshiroq tushunish uchun bir xil asosiy texnologiyalardan foydalangan holda turli xil terapiya usullarini ishlab chiqishga yordam beradigan vositani taqdim etishdir.

Quyida batafsilroq tavsiflangan ushbu masalalar ishlab chiqarish jarayoni, klinikadan oldingi, tartibga solish va klinik masalalarni, shuningdek, klinik amaliyot va sog'liqni saqlash iqtisodiyotini o'z ichiga oladi.

Hujayra terapiyasining kelajakdagi rivojlanishi nafaqat translyatsiya maydoniga va klinik rivojlanish muammolarini hal qilishga, balki muvaffaqiyatli tijoratlashtirishga olib keladigan strategiyalarga ham ko'proq e'tibor qaratmoqda (117-rasm). Dastlabki terapiyalar, shu jumladan Yevropa Ittifoqida hozirda tasdiqlangan beshta ATMP, muvaffaqiyatli marketing ruxsatnomalarini olish mumkinligini ko'rsatadi va shuningdek, bemorlarning ehtiyojlarini qondirish uchun tasdiqlangan terapiya sonini va ularning rivojlanish tezligini oshirishda bunday ishlanmalarning ahamiyatini ko'rsatadi.

Genomikaning yuqumli, irsiy va onkologik kasalliklarni davolashdagi o'rni. ***Patogen mikroorganizmlar.*** Kasallik qo'zg'atuvchi mikroblar ko'pincha patogenlar yoki virulent mikroblar deb ataladi. Bu shuni anglatadiki, ularning soni, kirish yo'li yoki boshqa mikroorganizmlar mavjudligidan qat'i nazar, ular infeksiyani keltirib chiqaradi, ya'ni patogenlar tomonidan virulentlik omillarining ekspressiyalanishi patogen bo'lmaganlardan farq qiladi.



117-rasm. Tibbiy genomikaning tadqiqotlari va usullari

Bu konsepsiya faqat oddiy xo'jayinlarda kasallik keltirib chiqaradigan ba'zi mikroblar uchun amal qiladi; amal qilmaydigan boshqa ko'plab mikroorganizmlar mavjud.

Virulentlik mikroblarga xosdir, lekin u faqat zararlangan xo'jayinlar (organizmlar) zararlanganda namoyon bo'ladi.

Shunday qilib, virulent deb ataladigan organizmlar o'ziga xos immunitetga ega bo'lgan xo'jayin uchun avirulent bo'lishi mumkin, odatda avirulent bo'lgan mikroblar infeksiyaga olib kelishi mumkin.

27-jadval

Ayrim patogen organizmlar genomlari ketma-ketligi

Patogen	Kasallik genomi	Genom hajmi (Mb)
Bacillus anthracis	kuydirgi	4.5
Bordetello pertussis	ko'k yo'tal	3.88
Borrela burgdorferi	Lyme kasalligi	0,95
Helicobacter pylori	Oshqozon yarasi	1.67
Leishania major	Leyshmanioz	33.6
Mycobacterium leprae	Moxov	2.8
Plasmodium falciparum	Tuberkulez	23
Riccetsia prowazekii	Tif	1.1
Salmonella typhi	Tif isitmasi	4.5
Treponerma pallidum	Sifilis	1.1
Trypanosoma brucei	Uyqu kasalligi	54

Odamlar uchun xo'jayin va mikrob o'zaro ta'sirining eng muhim jihati tanaga yetkazilgan zararning tabiati va darajasidir. Kasallik qo'zg'atuvchi mikroblar to'rt toifaga bo'linadi: viruslar, bakteriyalar, zamburug'lar va protozoalar. Viruslar organizmlarning boshqa uch guruhidan bir necha asosiy jihatlari bilan farqlanadi.

Hozirgi vaqtda xromosoma anomaliyalari bo'lgan bemorlarga yordam beradigan deyarli hech narsa yo'q. Biroq, biotexnologiya va genomikaning so'nggi yutuqlari monogen kasalliklarga chalingan bemorlar uchun bir qator ajoyib davolash usullarini taqdim etdi. Ushbu yutuqlarga quyidagilar kiradi: terapevtik protein ishlab chiqarish, antisens terapiyasi, gen terapiyasi va genlarni tahrirlash. Yangi molekulyar diagnostika usullarining rivojlanishi prenatal tashxisni ham yaxshiladi.

Genetik polimorfizm uchun preparatlar aniq fenotipga ega emas, bu dori vositalarining yo'qligida namoyon bo'ladi. Bu bemorlar uchun tegishli davolash usullarini tanlashda va yangi dori vositalarining klinik sinovlari uchun bemorlarni tanlashda oldindan aytib bo'lmaydigan elementni o'z ichiga oladi. Ikkala holatda ham oqibatlarning narxi juda yuqori. Agar odamning genotipi oldindan ma'lum bo'lsa, yaxshiroq klinik qaror qabul qilinishi mumkin edi.

Saraton kasalligini tashxislash va davolash. Saraton - bu anormal yoki nazoratsiz hujayra proliferatsiyasi bilan bog'liq kasalliklar uchun umumiy atama. Tanadagi foydali funksiyalarni bajarmaydigan yangi hujayralar o'simta hujayralari deb ataladi. Saratonning ko'p turlarida o'simta hujayralari birlashib, shish hosil qiladi. Yaxshi sifatli o'simtalar normal hujayralarga o'xshash hujayralarni o'z ichiga oladi va ular hujayradan tashqari materialning tolalari bilan o'ralganligi sababli, birlamchi kelib chiqish joyiga joylashadi.

Xatarli o'simtalarda g'ayritabiiy hujayralar mavjud bo'lib, ular parchalanib, tananing boshqa qismlariga o'tib, yangi o'simtalar paydo bo'lishiga olib keladi. Ushbu tarqalish jarayoni metastaz deb ataladi va uni nazorat qilish qiyin. Shuning uchun saraton kasalligini imkon qadar erta aniqlash va davolanishni boshlash juda muhimdir. Odamlarda saratonning 200 dan ortiq shakllari mavjud bo'lib, ular har xil turdagi to'qimalar va hujayralarga ta'sir qilishi mumkin.

Saratonning eng keng tarqalgan turlaridan ba'zilari.

O'pka saratoni har ikki jinsdagi saraton o'limining asosiy sababidir. Chekish, asbest, mishyak.

Ko'krak bezi saratoni ayollar orasida saraton o'limining asosiy sababidir. Yosh oshishi bilan xavf ortadi.

Prostata saratoni erkaklarda saraton o'limining asosiy sababidir. Yosh oshishi bilan xavf ortadi.

Teri saratoni 30 yoshgacha bo'lgan saratonning keng tarqalgan turi hisoblanadi. Teri kimyoviy moddalar, radiatsiya, ultrabinafsha nurlanishiga ta'sir qiladi.

Leykemiya – o'tkir va surunkali shakllar. Bu oq qon hujayralarining nazoratsiz ko'payishi natijasida yuzaga keladi.

Tuxumdon saratoni – 40 yoshdan oshgan ayollarda. Estrogen darajasi yuqori va ovqatlanish darajasi yetarli emas.

Eng yaxshi davolash yoki turli xil davolash usullarining eng samarali kombinatsiyasi kasallikning o'ziga xos turiga bog'liq. Saratonning uchta asosiy toifasi mavjud: karsinomalar, sarkomalar va gematologik saraton.

Karsinomalar – ichki organlarni yoki tananing tashqi yuzasini (teri, oshqozon shilliq qavati, ko'krak yo'llari va o'pka) qoplaydigan epiteliya hujayralaridan kelib chiqadigan o'simtalar.

Sarkomalar tayanch-harakat tizimidagi hujayralar (suyaklar, mushaklar va bo'g'inlar) tufayli yuzaga keladi.

Gematologik saraton qon hujayralari yoki ularning prekursorlaridan kelib chiqadi; Bularga leykemiyalar, limfomalar va miyelomlar kiradi.

Saratonning molekulyar asosi. Boshqa kasalliklardan farqli o'laroq, saraton irsiy yoki yuqumli kasallik emas.

Saraton genetik kasallikdir, chunki u doimo DNK ning o'zgarishi bilan bog'liq, lekin u har doim inson hayoti davomida somatik hujayralardan olinadi va keyingi avlodga o'tmaydi.

Nihoyat, saraton hujayra o'sishi va ko'payishini nazorat qiluvchi genlardagi mutatsiyalar tufayli yuzaga keladi. Saraton paydo bo'lishi uchun bitta gendagi bitta mutatsiya yetarli emas, chunki odamlarda hujayra bo'linishini nazorat qilish uchun murakkab tartibga solish tizimi ishlab chiqilgan.

Saraton rivojlanishiga yordam beruvchi genetika va tashqi omillar.

Genetik moyillik. Saraton kasalligiga moyillik asosan polimorfik variantlarga bog'liq bo'lib, ularning har biri o'zining kichik kumulyativ ta'siriga ega. Ushbu variantlar saraton rivojlanishining umumiy xavfini oshirishi mumkin, ammo boshqa genetik va atrof-muhit omillari ham muhimdir.

Jins ayollarda ko'krak saratoni va erkaklarda prostata saratonidir.

Atrof-muhit omillari - asbest, benzol, radiatsiya, chekish.

Stress uzoq muddatli stress bo'lib, uning mexanizmi noma'lum.

Oziqlantiruvchi qo'shimchalar. Natriy nitrat DNK ga zarar etkazuvchi kanserogen bo'lishi mumkin.

Viruslar. Inson papillomaviruslari va gerpes viruslari bachadon bo'yni saratoniga olib kelishi mumkin. Ular hujayra proliferatsiyasini nazorat qiluvchi oqsillar bilan o'zaro ta'sir qiladi.

Terapiya. Estrogen terapiyasi ko'krak va tuxumdon saratoni bilan bog'liq. Chunki bu gormon hujayra proliferatsiyasini rag'batlantiradi.

Turmush tarzi - jismoniy faoliyatning yetishmasligi, noto'g'ri ovqatlanish.

Saraton tadqiqotlarida genomikaning roli. Saraton rivojlanishida ishtirok etuvchi genlarni aniqlashning bir necha yaqin usullari mavjud (boshqa inson kasalliklari genlaridan farqli o'laroq). Misol uchun, dominant onkogenlar bir qator asosiy o'sish omillarini allaqachon yo'qotgan hujayra liniyalarida funksional tahlil qilish orqali aniqlanishi mumkin. Tug'ilganda genning bitta nusxasi bo'lmagan odamlarda o'simtalarda geterogenlikning yo'qolishini tahlil qilish orqali o'simtani bostiradigan va saratonga moyil bo'lgan genlarni aniqlash mumkin.

Asosan, bu oddiy hujayralarda mavjud bo'lgan, ammo o'simta hujayralarida mavjud bo'lmagan DNK qismlarini aniqlash uchun Souzern gibridizatsiyasi yoki odatda PZR tahlilidan foydalangan holda diagnostika usulidir.

Qiyosiy genom gibridizatsiyasining zamonaviyroq usuli (CGH - comparation genome hybridization - inglizcha taqqoslash genom gibridizatsiyasi) genomning saratonga olib keladigan genlarni kuchaytiradigan hududlarini aniqlash uchun ishlatilishi mumkin. Xromosoma plastinkalari yordamida ushbu standart yondashuv endi genomik mikro-chiplardan foydalanishga asoslangan qulayroq usullar bilan almashtiriladi.

Genomika saraton bilan bog'liq genlarni aniqlash va funksional tavsiflash uchun kengroq imkoniyatlarni taklif etadi. Eng muhimi, genlar o'rtasidagi funksional munosabatlarni o'rnatish uchun eksperimental usullarni ham taqdim etadi.

Inson genomining to'liq nukleotidlar ketma-ketligi xromosomaning istalgan mintaqasidagi barcha genlar ro'yxatini o'z ichiga oladi, bu o'simtani bostiruvchi genlar yoki onkogen nomzodlarini aniqlash uchun ishlatilishi mumkin, gomozigot yo'qotish yoki qiyosiy duragaylash tahlili bilan aniqlanadi.

Funksional genomika saraton genlarini aniqlash uchun tobora ko'proq foydalanilmoqda. Misol uchun, sekvenslash, mikrochiplar va proteom tahlillari saraton kasalligida ekspressiyasi kamaygan yoki oshgan genlar va oqsillarni aniqladi.

Ushbu ma'lumotlar saratonning har bir shakli uchun to'liq molekulyar tasvirni taqdim etishga qaratilgan "Saraton genomining anatomiyasi" loyihasi tomonidan to'plangan (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/CGAP/).

Saraton kasalligini o'rganishda muhim rol o'ynaydigan boshqa funksional genomik yondashuvlar oqsil-oqsil o'zaro ta'sirini, xususan, achitqi ikki gibrid tizimiga asoslangan xaritalash usullarini o'z ichiga oladi. Misol uchun, birinchi ikkita yirik gibrid skrining tajribalaridan biri yangi hujayra sikli regulyatorlarini kashf qilish uchun Drozofilla sikli bilan bog'liq kinazlardan bayt oqsili sifatida foydalanishga asoslangan edi.

Mass-spektrometriya epidermal o'sish omili signalizatsiya yo'lining yangi komponentlarini aniqlash uchun ishlatilgan, ularning haddan tashqari faolligi ko'pincha ko'krak saratoniga olib keladi. Oqsillarning o'zaro ta'sirini tahlil qilish, ayniqsa, sirt oqsillari bilan bog'lanish uchun raqobat natijasida hujayralar ko'payishini bloklaydigan saratonga qarshi dorilarni ishlab chiqish uchun muhimdir.

Saraton kasalligini aniqlashning yangi usullari. Saraton tashxisi odatda fizik tekshiruvdan so'ng, odatda o'simta hujayralari yoki ularning mahsulotlari mavjudligini tasdiqlovchi dalillarni olish uchun namunalar (qon, siydik) yoki to'qima biopsiyasi tahlilidan so'ng amalga oshiriladi.

Chuqur o'simtalarning mavjudligini tasdiqlash uchun ultratovush, bariy rentgenogrammasi va aksial kompyuter tomografiyasi (AKT) kabi yanada murakkab usullar qo'llaniladi. Biotexnologiya va genomikaning saraton tashxisiga qo'shgan hissasi o'ziga xos o'simtalarni aniqlashning yangi immunologik usullarini ishlab chiqishda va kasallikni tasniflash va uning bosqichini aniqlash uchun transkript va proteomik tahlillardan foydalanishda ifodalanadi.

Ba'zi saratonlarni mRNK darajasidagi o'zgarishlar bilan aniqlash mumkin, lekin ko'pincha oqsillar darajasi eng yaxshi ma'lum, chunki ular (oqsillar) hujayraning haqiqiy funksional molekulalaridir. Agar transkripsiyadan keyin kasallik bilan bog'liq o'zgarishlar yuzaga kelsa, u holda oqsil darajasi o'zgarishi mumkin, ammo transkripsiyaning tegishli miqdori o'zgarmaydi.

Proteomikaning asosiy texnologik asosi bo'lgan ikki o'lchovli elektroforezdan so'ng, mass spektrometriyasi sog'lom va kasal odamlardan olingan namunalarni solishtirish va simptomlar sifatida foydali bo'lgan oqsillarni aniqlash uchun ishlatilishi mumkin.

Saraton kasalligini davolashda yangi yondashuvlar. Saratonni davolashda to'rtta asosiy yondashuv mavjud: jarrohlik, radiatsiya terapiyasi, kimyoterapiya va bioterapiya. Jarrohlik saraton kasalliklarining 30 foizini, ayniqsa erta bosqichdagi o'simtalarni davolashning yetakchi usuli bo'lib qolmoqda. Jarrohlik saraton kasalligini davolash, uning bosqichini aniqlash

(to'qimalarning biopsiyasi) va kuzatuvi (birinchi operatsiyaning muvaffaqiyatini tekshirish yoki muqobil davolash usulini tanlash uchun qayta operatsiya deb ataladigan) uchun ishlatilishi mumkin. Rivojlangan saraton uchun jarrohlik palliativ davo sifatida qo'llaniladi (ya'ni, simptomlarni engillashtirish uchun o'simtani qisqartirish).

Qolgan uchta davolash qandaydir tarzda rekombinant DNK texnologiyasi va genomika bilan bog'liq. Genomik tadqiqotlar bu muammolarni metabolik yo'llar va tartibga solish tizimlari haqida ko'proq ma'lumot berish orqali hal qiladi. Bundan tashqari, yuqori samarali funksional tahlil usuli asosiy tartibga soluvchi genlarni aniqlash imkonini beradi.

Misol uchun, genomga tasodifiy qo'shiladigan va qo'shni genlarni faollashtiradigan "faol ton tuzoqlari" konstruksiyasidan foydalanish alkaloid biosintezi yo'lining bir necha bosqichlarini muvofiqlashtiruvchi asosiy transkripsiya omilini aniqlash imkonini berdi.

Shunga o'xshash xususiyatlarga ega bo'lgan yana bir transkripsiya omili DNK ni ma'lum bir nukleotidlar ketma-ketligiga bog'laydigan oqsillarni aniqlash uchun mo'ljallangan xamirturush ikki gibrid tizimlarining variantlaridan biri yordamida topildi. Shu bilan bir qatorda, barcha metabolik yo'llarni yangi xo'jayinlarga o'tkazish hisoblanadi. Misol uchun, yaqinda A vitaminini boshqa manbalardan metabolik yo'lning barcha komponentlarini kiritish orqali guruch donlarida sintez qilish mumkinligi ko'rsatildi.

Bioterapiya saraton kasalligini davolashning so'nggi tendensiyasi bo'lib, u oqsillar (shu jumladan antitanalar), peptidlar, nuklein kislotalar, viruslar va butun hujayralar kabi biologik vositalardan foydalanadi. Turli xil bioterapiya turlari o'rtasidagi chegaralar birlashtirilgan bo'lsa-da, biz terapevtik vositalar sifatida oqsillardan foydalanishga e'tibor qaratamiz va nuklein kislotasi terapiyasini (shu jumladan saraton gen terapiyasini) bir muncha vaqtga kechiktiramiz.

Hozirgi vaqtda ishlab chiqilgan farmasevtika vositalarining taxminan 20% antitanalar va ularning hosilalari; ularning aksariyati saraton kasalligini davolash uchun ishlatiladi. O'simta antigenlarini taniydigan monoklonal antitanalar komplement kaskadini va boshqa sitotoksik effektor mexanizmlarini faollashtiradi va shu bilan saraton hujayralarini yo'q qilishga va ularni tanadan olib tashlashga yordam beradi. Biroq, ba'zi hollarda antitanalar nafaqat o'simta hujayralarini yo'q qilish, balki ularning o'sishini tartibga solish orqali ham ishlaydi.

Saraton kasalligini davolashda yangi terapevtik nishonlar. Saraton kasalligiga olib keladigan molekulyar yo'llarni o'rganish orqali olimlar ushbu jarayonda yangi va kutilmagan o'yinchilarga duch kelishdi, ular dori ishlab chiqarishda yangi maqsadlarni ifodalaydi. Masalan, telomeraza xromosomalarning uchlariga telomerlar deb ataladigan himoya tuzilmalarini biriktirish uchun mas'ul bo'lgan fermentdir. Telomeraza embrion hujayralarida mavjud, ammo uning faolligi bizning hujayralarimizning ko'pchiligida kamayadi, shuning uchun u xromosoma replikatsiyasining har bir davri uchun taxminan 100 nj ga kamayadi.

Yana bir yangi markerlar guruhi DNK metillanishi va xromatin tuzilishini nazorat qiluvchi fermentlardir. Ko'pgina saratonlarda epigenetik modifikatsiyalar kuzatilgan va shu tarzda olib tashlangan genlar ro'yxati ortib bormoqda. Bu genlar nafaqat o'simtani bostiruvchi genlarni, balki apoptoz, DNK ni ta'mirlash, potensial kanserogenlarning metabolizmi va metastazda ishtirok etadigan genlarni ham o'z oladi. DNK metillanishiga (masalan, 5-azatsitidin) yoki giston asetillanishiga/deasetillanishiga (masalan, fenilbutirat) tanlab ta'sir qiluvchi dorilar ham klinik sinovlarni o'tmoqda.

Nihoyat, angiogenez (o'simta to'qimalarida yangi qon tomirlarining rivojlanishi) o'simta rivojlanishining asosiy jarayonidir. Shishlar ma'lum bir o'lchamga erishgandan so'ng, ularning o'sishini ta'minlash uchun mustaqil qon ta'minoti bo'lishi kerak.

HIF-la (gipoksiyani keltirib chiqaruvchi omil) da u yo'lning asosiy maqsadi hisoblanadi, chunki u past kislorod sharoitida qo'zg'aladi va qon tomirlarining o'sishi va rivojlanishi uchun zarur bo'lgan 40 yoki undan ortiq genni faollashtiradi.

Shuning uchun o'simta o'sishini cheklash uchun HIF-la ni ingibirlovchi va genning yuqori hududlarida joylashgan genni (shu jumladan PI3K) faollashtiradigan ba'zi elementlarni o'z ichiga olgan yondashuvlardan foydalanish mumkin.

Terapiya. Estrogen terapiyasi ko'krak va tuxumdon saratoni bilan bog'liq. Chunki bu gormon hujayra proliferatsiyasini rag'batlantiradi.

Turmush tarzi - jismoniy faoliyatning yetishmasligi, noto'g'ri ovqatlanish.

Saraton tadqiqotlarida genomikaning roli. Saraton rivojlanishida ishtirok etuvchi genlarni aniqlashning bir necha yaqin usullari mavjud (boshqa inson kasalliklari genlaridan farqli o'laroq). Misol uchun, dominant onkogenlar bir qator asosiy o'sish omillarini allaqachon yo'qotgan hujayra liniyalarida funksional tahlil qilish orqali aniqlanishi mumkin. Tug'ilganda genning bitta nusxasi bo'lmagan odamlarda o'simtalarda geterogenlikning yo'qolishini tahlil qilish orqali o'simtani bostiradigan va saratonga moyil bo'lgan genlarni aniqlash mumkin.

Asosan, bu oddiy hujayralarda mavjud bo'lgan, ammo o'simta hujayralarida mavjud bo'lmagan DNK qismlarini aniqlash uchun Souzern gibridizatsiyasi yoki odatda PZR tahlilidan foydalangan holda diagnostika usulidir.

Qiyosiy genom gibridizatsiyasining zamonaviyroq usuli (CGH - comparation genome hybridization - inglizcha taqqoslash genom gibridizatsiyasi) genomning saratonga olib keladigan genlarni kuchaytiradigan hududlarini aniqlash uchun ishlatilishi mumkin. Xromosoma plastinkalari yordamida ushbu standart yondashuv endi genomik mikro-chiplardan foydalanishga asoslangan qulayroq usullar bilan almashtiriladi.

Genomika saraton bilan bog'liq genlarni aniqlash va funksional tavsiflash uchun kengroq imkoniyatlarni taklif etadi. Eng muhimi, genlar o'rtasidagi funksional munosabatlarni o'rnatish uchun eksperimental usullarni ham taqdim etadi.

Inson genomining to'liq nukleotidlar ketma-ketligi xromosomaning istalgan mintaqasidagi barcha genlar ro'yxatini o'z ichiga oladi. bu o'simtani bostiruvchi genlar yoki onkogen nomzodlarini aniqlash uchun ishlatilishi mumkin, gomozigot yo'qotish yoki qiyosiy duragaylash tahlili bilan aniqlanadi.

Funksional genomika saraton genlarini aniqlash uchun tobora ko'proq foydalanilmoqda. Misol uchun, sekvenslash, mikrochiplar va proteom tahlillari saraton kasalligida ekspressiyasi kamaygan yoki oshgan genlar va oqsillarni aniqladi.

Ushbu ma'lumotlar saratonning har bir shakli uchun to'liq molekulyar tasvirni taqdim etishga qaratilgan "Saraton genomining anatomiyasi" loyihasi tomonidan to'plangan (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/CGAP/).

Saraton kasalligini o'rganishda muhim rol o'ynaydigan boshqa funksional genomik yondashuvlar oqsil-oqsil o'zaro ta'sirini, xususan, achitqi ikki gibrid tizimiga asoslangan xaritalash usullarini o'z ichiga oladi. Misol uchun, birinchi ikkita yirik gibrid skrining tajribalaridan biri yangi hujayra sikli regulyatorlarini kashf qilish uchun Drozofilla sikli bilan bog'liq kinazlardan bayt oqsili sifatida foydalanishga asoslangan edi.

Mass-spektrometriya epidermal o'sish omili signalizatsiya yo'lining yangi komponentlarini aniqlash uchun ishlatilgan, ularning haddan tashqari faolligi ko'pincha ko'krak saratoniga olib keladi. Oqsillarning o'zaro ta'sirini tahlil qilish, ayniqsa, sirt oqsillari bilan bog'lanish uchun raqobat natijasida hujayralar ko'payishini bloklaydigan saratonga qarshi dorilarni ishlab chiqish uchun muhimdir.

Saraton kasalligini aniqlashning yangi usullari. Saraton tashxisi odatda fizik tekshiruvdan so'ng, odatda o'simta hujayralari yoki ularning mahsulotlari mavjudligini tasdiqlovchi dalillarni olish uchun namunalar (qon, siydik) yoki to'qima biopsiyasi tahlilidan so'ng amalga oshiriladi.

Chuqur o'simtalarning mavjudligini tasdiqlash uchun ultratovush, bariy rentgenogrammasi va aksial kompyuter tomografiyasi (AKT) kabi yanada murakkab usullar qo'llaniladi. Biotexnologiya va genomikaning saraton tashxisiga qo'shgan hissasi o'ziga xos o'simtalarni aniqlashning yangi immunologik usullarini ishlab chiqishda va kasallikni tasniflash va uning bosqichini aniqlash uchun transkript va proteomik tahlillardan foydalanishda ifodalanadi.

Ba'zi saratonlarni mRNK darajasidagi o'zgarishlar bilan aniqlash mumkin, lekin ko'pincha oqsillar darajasi eng yaxshi ma'lum, chunki ular (oqsillar) hujayraning haqiqiy funksional molekulalaridir. Agar transkripsiyadan keyin kasallik bilan bog'liq o'zgarishlar yuzaga kelsa, u holda oqsil darajasi o'zgarishi mumkin, ammo transkripsiyaning tegishli miqdori o'zgarmaydi.

Proteomikaning asosiy texnologik asosi bo'lgan ikki o'lchovli elektroforezdan so'ng, mass spektrometriyasi sog'lom va kasal odamlardan olingan namunalarni solishtirish va simptomlar sifatida foydali bo'lgan oqsillarni aniqlash uchun ishlatilishi mumkin.

Saraton kasalligini davolashda yangi yondashuvlar. Saratonni davolashda to'rtta asosiy yondashuv mavjud: jarrohlik, radiatsiya terapiyasi, kimyoterapiya va bioterapiya. Jarrohlik saraton kasalliklarining 30 foizini, ayniqsa erta bosqichdagi o'simtalarni davolashning yetakchi usuli bo'lib qolmoqda. Jarrohlik saraton kasalligini davolash, uning bosqichini aniqlash

(to'qimalarning biopsiyasi) va kuzatuvi (birinchi operatsiyaning muvaffaqiyatini tekshirish yoki muqobil davolash usulini tanlash uchun qayta operatsiya deb ataladigan) uchun ishlatilishi mumkin. Rivojlangan saraton uchun jarrohlik palliativ davo sifatida qo'llaniladi (ya'ni, simptomlarni engillashtirish uchun o'simtani qisqartirish).

Qolgan uchta davolash qandaydir tarzda rekombinant DNK texnologiyasi va genomika bilan bog'liq. Genomik tadqiqotlar bu muammolarni metabolik yo'llar va tartibga solish tizimlari haqida ko'proq ma'lumot berish orqali hal qiladi. Bundan tashqari, yuqori samarali funksional tahlil usuli asosiy tartibga soluvchi genlarni aniqlash imkonini beradi.

Misol uchun, genomga tasodifiy qo'shiladigan va qo'shni genlarni faollashtiradigan "faol ton tuzoqlari" konstruksiyasidan foydalanish alkaloid biosintezi yo'lining bir necha bosqichlarini muvofiqlashtiruvchi asosiy transkripsiya omilini aniqlash imkonini berdi.

Shunga o'xshash xususiyatlarga ega bo'lgan yana bir transkripsiya omili DNK ni ma'lum bir nukleotidlar ketma-ketligiga bog'laydigan oqsillarni aniqlash uchun mo'ljallangan xamirturush ikki gibrid tizimlarining variantlaridan biri yordamida topildi. Shu bilan bir qatorda, barcha metabolik yo'llarni yangi xo'jayinlarga o'tkazish hisoblanadi. Misol uchun, yaqinda A vitaminini boshqa manbalardan metabolik yo'lning barcha komponentlarini kiritish orqali guruch donlarida sintez qilish mumkinligi ko'rsatildi.

Bioterapiya saraton kasalligini davolashning so'nggi tendensiyasi bo'lib, u oqsillar (shu jumladan antitanalar), peptidlar, nuklein kislotalar, viruslar va butun hujayralar kabi biologik vositalardan foydalanadi. Turli xil bioterapiya turlari o'rtasidagi chegaralar birlashtirilgan bo'lsa-da, biz terapevtik vositalar sifatida oqsillardan foydalanishga e'tibor qaratamiz va nuklein kislotasi terapiyasini (shu jumladan saraton gen terapiyasini) bir muncha vaqtga kechiktiramiz.

Hozirgi vaqtda ishlab chiqilgan farmasevtika vositalarining taxminan 20% antitanalar va ularning hosilalari; ularning aksariyati saraton kasalligini davolash uchun ishlatiladi. O'simta antigenlarini taniydigan monoklonal antitanalar komplement kaskadini va boshqa sitotoksik effektor mexanizmlarini faollashtiradi va shu bilan saraton hujayralarini yo'q qilishga va ularni tanadan olib tashlashga yordam beradi. Biroq, ba'zi hollarda antitanalar nafaqat o'simta hujayralarini yo'q qilish, balki ularning o'sishini tartibga solish orqali ham ishlaydi.

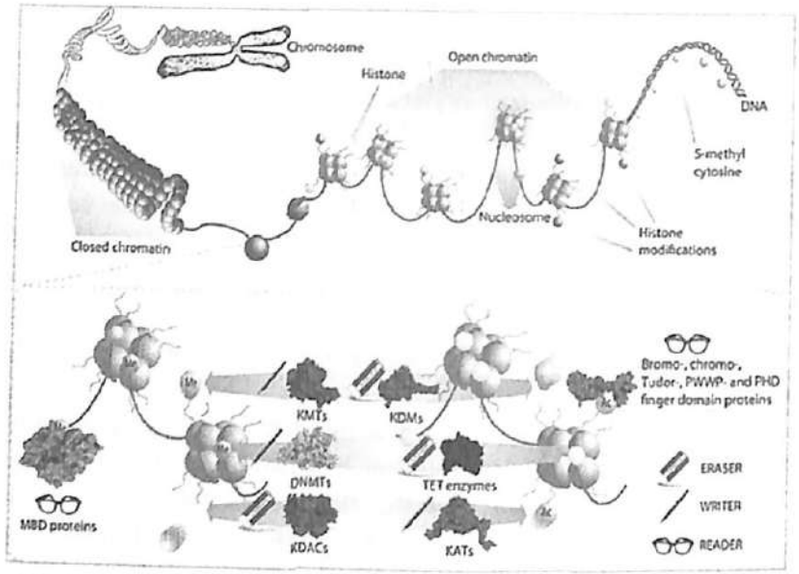
Saraton kasalligini davolashda yangi terapevtik nishonlar. Saraton kasalligiga olib keladigan molekulyar yo'llarni o'rganish orqali olimlar ushbu jarayonda yangi va kutilmagan o'yinchilarga duch kelishdi, ular dori ishlab chiqarishda yangi maqsadlarni ifodalaydi. Masalan, telomeraza xromosomalarning uchlariga telomerlar deb ataladigan himoya tuzilmalarini biriktirish uchun mas'ul bo'lgan fermentdir. Telomeraza embrion hujayralarida mavjud, ammo uning faolligi bizning hujayralarimizning ko'pchiligida kamayadi, shuning uchun u xromosoma replikatsiyasining har bir davri uchun taxminan 100 nj ga kamayadi.

Yana bir yangi markerlar guruhi DNK metillanishi va xromatin tuzilishini nazorat qiluvchi fermentlardir. Ko'pgina saratonlarda epigenetik modifikatsiyalar kuzatilgan va shu tarzda olib tashlangan genlar ro'yxati ortib bormoqda. Bu genlar nafaqat o'simtani bostiruvchi genlarni, balki apoptoz, DNK ni ta'mirlash, potensial kanserogenlarning metabolizmi va metastazda ishtirok etadigan genlarni ham o'z oladi. DNK metillanishiga (masalan, 5-azatsitidin) yoki giston asetillanishiga/deasetillanishiga (masalan, fenilbutirat) tanlab ta'sir qiluvchi dorilar ham klinik sinovlarni o'tmoqda.

Nihoyat, angiogenez (o'simta to'qimalarida yangi qon tomirlarining rivojlanishi) o'simta rivojlanishining asosiy jarayonidir. Shishlar ma'lum bir o'lchamga erishgandan so'ng, ularning o'sishini ta'minlash uchun mustaqil qon ta'minoti bo'lishi kerak.

HIF-la (gipoksiyani keltirib chiqaruvchi omil) da u yo'lning asosiy maqsadi hisoblanadi, chunki u past kislorod sharoitida qo'zg'aladi va qon tomirlarining o'sishi va rivojlanishi uchun zarur bo'lgan 40 yoki undan ortiq genni faollashtiradi.

Shuning uchun o'simta o'sishini cheklash uchun HIF-la ni ingibirlovchi va genning yuqori hududlarida joylashgan genni (shu jumladan PI3K) faollashtiradigan ba'zi elementlarni o'z ichiga olgan yondashuvlardan foydalanish mumkin.



118-rasm. Xromatinning markaziy roli. 147 nj genom DNK nukleosomaga sakkiz giston oqsili bilan o'ralgan bo'lib, genomni xromatin va xromosomalarga aylantiradi. Gistonlar va genom DNK ning kovalent modifikatsiyalari, masalan, metillanish, xromatinning transkripsiya omillari va boshqa tartibga soluvchi oqsillarga kirishini nazorat qiladi. Ushbu xromatin belgilari "yozuvchilar" tomonidan kiritiladi, "o'quvchilar" tomonidan talqin qilinadi va "o'chirgichlar" tomonidan olib tashlanishi mumkin. Yadro oqsillari orasidagi bu o'zaro ta'sirlar gen ekspressiyasini nazorat qilish uchun muhimdir.

Rivojlanayotgan qon tomirlari yuzasida mavjud bo'lgan antigenler immunoterapiya uchun mos maqsad bo'lib xizmat qilishi mumkin, chunki bu yondashuv o'simtaga kirishni talab qilmaydi. Bir qator qon tomir maqsadlariga, jumladan, qon tomir endotelial o'sish omiliga, angiogenin va endoglinga qarshi antitanalar ishlab chiqilgan. Yuqori o'tkazuvchanlik tahlili va proteomika ham muhim rol o'ynaydi, chunki ular oddiy qon tomirlarida emas, balki o'simta tomirlarida ifodalangan xususiyatlarni aniqlashga yordam beradi.

So'nggi o'n yil ichida "epigenetika"/"epigenomika" atamasi nafaqat biotibbiyot, masalan, onkologiya yoki ovqatlanish, balki odatda genetika bilan bog'liq bo'lmagan ekologiya, fiziologiya va psixologiya kabi sohalarga ham qiziqish uyg'otdi.

Ba'zi olimlar asosan epigenomika atamasidan gen ekspressiyasidagi o'zgarishlarni tasvirlash uchun foydalansalar, boshqalari bu atamadan transgeneratsiya ta'siri yoki genetik ekspressiya holatlariga ishora qilish uchun foydalanadilar.

O'rtacha odam hujayrasida bor-yo'g'i 100 000 ga yaqin xromatin zonalari mavjud, ya'ni genomning 99% i DNK ga bog'lanuvchi oqsillar bilan bog'lanish mavjud emas (118-rasm). Biroq, mavjud bo'lgan xromatinning aksariyat hududlari xromatinni o'zgartiruvchi va o'zgartirmaydigan oqsillar tomonidan dinamik ravishda boshqariladi. Ushbu oqsillarning ba'zilari giston lizin asetiltransferazalari (CAT), giston lizin metiltransferazalari (KMT) va DNK metiltransferazalari (DNMT) kabi fermentlar ("yozuvchilar" deb ataladi) yordamida giston oqsillari yoki sitozinlarga asetil yoki metil guruhlarini qo'shadi.

Ushbu xromatin markerlari metil CpG-bog'lovchi domen (MBD) oqsillari kabi ma'lum bir oqsil sinfi ("o'rganuvchilar") tomonidan talqin qilinadigan "ko'rsatma kodini" hosil qiladi. Deyarli barcha xromatin markerlari lizin deasetilaza (KDAC), lizin demetilaza (KDM) va DNK demetilaza (TET) oilasi kabi fermentlarning boshqa sinflari tomonidan olib tashlanishi mumkin.

Xulosa qilib aytish mumkinki, genomikaning tibbiyotda roli juda kattadir. Inson turli kasalliklarini tez va aniq aniqlashda ishlatilayotgan zamonaviy yangi genomik va proteomik usullar kasallikning diagnostikasini, davolashini va yangi dori-darmonlar ishlab chiqarishni tezlashtiradi.

Savollar:

1. Genomlarning biotibbiy tadqiqotlarni yoriting.
2. Gen va hujayra terapiyasi haqida ma'lumot bering.
3. Genomikaning yuqumli, irsiy va onkologik kasalliklarni davolashdagi o'rnini tushuntiring.
4. Genomikaning yuqumli, irsiy va onkologik kasalliklarni davolashdagi o'rni bo'yicha ma'lumot bering.

3-§. Farmakogenomika

Farmakogenetik tadqiqotlar: fenotiplash va genotiplash.

Farmakogenetika tibbiy genetika va klinik farmakologiyaning bo'limi bo'lib, dori ta'sirining o'zgaruvchanligining genetik asoslarini o'rganadi va bemorlar tomonidan dorivor moddalarni iste'mol qilishning samaradorligi va xavfsizligini (nojo'ya reaksiyalarni) bashorat qiladi. Farmakogenetika shaxsiylashtirilgan tibbiyotni rivojlantirishning eng samarali va istiqbolli yo'nalishlaridan biridir.

I- va II- fazalar (tsitoxrom R450, glyukuronil transferaza (GUT) va boshqalar) biotransformatsiya fermentlarining genetik polimorfizmlari, shuningdek, dori tashuvchilari (ABCB1, SLCO1B1 va boshqalar), shuningdek,

oqsil komponentlari (membrana retseptorlari va transport kanallarida) polimorfizmlarining eng faol tadqiqotlaridir

Bunday holda, o'ziga xos genetik belgilarning tashilishi farmakoterapiyaning samaradorligi va xavfsizligiga ta'sir qiladi, odatda preparatning farmakokinetikasini o'zgartirish (ya'ni, so'rilishi, tarqalishi, metabolizmi, chiqarilishi) yoki preparatning farmakodinamikasini o'zgartirish (masalan, preparatni o'zgartirish, preparatni buyurish yoki biologik yo'llarni buzish) preparatning farmakologik ta'sirga sezgirligini o'zgartiradi. Bunday genetik biomarkerlar farmakologik javob buzilishlarining 20 dan 50% gacha prognoz qilish imkoniyatiga ega va standart farmakologik terapiya fonida dori sezgirligini oshiradi, bu esa salbiy reaksiyalarning rivojlanishida muhim omil hisoblanadi.

Ijtimoiy ahamiyatga ega kasalliklarda keng qo'llaniladigan hayot uchun xavfli bo'lgan dori vositalariga sezgirlik (nojo'ya reaksiyalarning rivojlanishi yoki samarasizligi) klinik amaliyotga farmakogenetik simptomlarni kiritishi mumkin.

Hozirda "farmakogenetika" atamasi bilan bir qatorda "farmakogenomika" atamasi ham keng qo'llanilmoqda va ular xuddi shu narsani o'rganadilar, biroq farmakogenomikada axborot sifatida inson genomining butun ketma-ketligi, farmakogenetikada esa barcha mumkin bo'lgan gen ketma-ketligi qo'llaniladi.

Dorivor moddalarga irsiy ta'sirning paydo bo'lishini Ser Archibald Garrott o'zining "Kasallikning tug'ma omillari" (1931) kitobida va J.B.S. Haldane o'zining "Kasalliklar va evolyutsiya" (1949) maqolasida yoritganlar. Bizga ma'lumki, bugungi kunda farmakogenetika 1950-yillarning oxirida farmakologiya va genetika fanlarining birlashishi natijasida yangi ilmiy obyekt sifatida paydo bo'ldi.

Farmakogenetika irsiyat va dori ta'siri bilan shug'ullanadi. Bu dori vositalarining o'zgaruvchanligini tushuntirishga va bunday farqlarning genetik asoslarini topishga qaratilgan fan sohasidir. Bu sohadagi birinchi ishlanmalar alohida subyektlar o'rtasidagi farqlarni hisobga olish bilan boshlandi, ammo tadqiqot davom etar ekan, u populyatsiyalar o'rtasidagi genetik farqlar bilan bog'liq edi. Farmakogenetikaning ko'p qismi birinchi navbatda odamlar bilan bog'liq va bu fan dori yoki zaharli kimyoviy moddalarga javob berishga qodir bo'lgan yer yuzidagi barcha yashash joylari uchun qo'llaniladi.

Atrof-muhit va farmakogenetik omillarga ko'plab genetik javoblar o'ziga xosdir. Farmakogenetikada inson farqlari oziq-ovqatga javoban inson o'zgarishlariga o'xshaydi. Misol uchun, hozirgi vaqtda tuzni iste'mol qilish tuzi

kam bo'lgan joylardan kelgan odamlarda yurak-qon tomir kasalliklarining rivojlanishi bilan bog'liq. Umumiy to'yib ovqatlanmaydigan aholi orasida 1-toifa diabet ko'pincha yuqori darajada topiladi. Infeksiyalarga qarshi kurashish uchun turli xil genetik mexanizmlar mavjud. Silga qarshi kurashadigan gen mavjud va u immunitet reaksiyasi paydo bo'lishidan oldin ishlaydi. Kavkazlik va afrikaliklarda OITS ning tarqalish mexanizmi boshqacha.

Demak, farmakogenetika noyob holat emas, lekin uning rivojlanishini ko'rib chiqamiz.

Farmakogenetikaning rivojlanishi. So'nggi yillarda ko'plab tegishli kuzatuvlar amalga oshirildi. Misol uchun, Uesell va Peydj bir nechta dorilarning metabolizmi ustidan genetik nazoratni ko'rsatish uchun egizak tadqiqotlardan foydalangan. Biroq, debrisokun etishmovchiligi metabolizmining hisoboti farmakogenetikada muhim rivojlanish bo'ldi. Londonda preparatni eksperimental qo'llashdan so'ng, doktor Robert Smitning shaxsan o'zi hayot uchun xavfli bo'lgan bunday holatda etishmovchilikni boshdan kechirdi – qon bosimining pasayishi.

Ilgari, Eykselbaum, o'z dissertatsiyasida spartein metabolizmidagi metabolik yetishmovchilik haqida ma'lumot bergan. Hozirda ikkala nuqson ham P450 CYP2D6 sitoxromining yetishmasligidan kelib chiqqanligi ma'lum. Ushbu yetishmovchilik 50 dan ortiq dori vositalarining metabolizmiga ta'sir qiladi; har qanday dori yetishmovchiligining klinik ahamiyati dori bilan bog'liq bo'lgan bir qator mezonlarga va xavfsizlik omillariga bog'liq. CYP2D6 ning 70 dan ortiq turli xil variantlari ma'lum, ularning aksariyatida faollik izlari yo'q.

Boshqa tomondan, ba'zi subyektlarda genlarning ko'payishi yoki ko'payishi juda yuqori CYP2D6 faolligiga olib keladi. Ushbu o'zgarishlarning tibbiy ta'siri CYP2D6 o'zgarishlariga oid 2000 ta maqolani ro'yxatdan o'tkazgan Medline qidiruvi orqali ko'rsatildi.

CYP2D6 inson CYP eng o'zgaruvchan, lekin uning o'zgaruvchanligi noyob emas: 11 xil dori-metabolizuvchi CYP lar ro'yxati (CYP2D6 bundan mustasno) 168 ta allelga tegishli bo'lib, ularning aksariyati bir nechta mutatsiyaga ega va 97 tasi o'zgarishlarga olib keladi. Farmakogenetikada ko'plab ilk kashfiyotlar dori almashinuvi fermentlari bilan bog'liq bo'lganligi ajablanarli emas; dori vositalari va ularning metabolitlarini o'lchash umumiy qabul qilingan xarakterga ega bo'lgan ko'proq yoki kamroq an'anaviy kimyoviy tahlil usullarini talab qildi.

Dori retseptorlaridagi o'zgarishlarni o'rganish odatda retseptorlarning DNK ketma-ketligini bilishni talab qiladi, shuning uchun anormalliklarni turli

odamlarning oq qon hujayralaridagi retseptorlari uchun genlarni tekshirish orqali aniqlash mumkin.

Shunday qilib, yaqinda retseptorlar yoki shunga o'xshash ion kanallari va tashuvchilarning farmakogenetikasi bo'yicha ko'plab tadqiqotlar boshlandi.

Faqat endi biz genetik o'zgaruvchanlik darajasini tushunishimiz mumkin. Keling, bir nechta raqamlarni ko'rib chiqaylik: inson genomida taxminan 3 milliard 55 million nukleotid juftligi mavjud va bitta nukleotid o'zgarishlar (bitta nukleotid polimorfizmlari uchun SNP deb ataladi) o'rtacha 1/1000 asosda sodir bo'ladi.

Ma'lumki, 100 dan ortiq saratonni keltirib chiqaradigan onkogenlar va o'nga yaqin saratonni bostiruvchi genlar va ularning funksiyalari DNK ni tiklash, hujayralar bo'linishi, metabolizm, immunitet reaksiyalari, embrional rivojlanish va hujayralar migratsiyasini aniqlaydigan genlar tomonidan boshqarilishi mumkin.

Shunday qilib, imkoniyatlar soni va inson genetik o'zgaruvchanligining kattaligi biz farmakogenetik deb ataydigan narsaning mavjudligini tushuntiradi.

Ko'pgina atrof-muhit omillari dori-darmonlarga javob berishga ta'sir qilishi mumkinligini yodda tutish kerak. Ulardan ba'zilari, shu jumladan dorilar, gen ekspressiyasini o'zgartirib, bu ta'sirni keltirib chiqaradi. Yagona farmakologik ta'sir ko'p yillar davomida ma'lum bo'lib, ba'zi dorilar, oziq-ovqat va gormonlar bilan birga, dori almashinuviga to'sqinlik qiluvchi fermentlarning shakllanishiga olib kelishi mumkinligi aniqlandi.

Shunday qilib, ba'zi dorilar genlarning funksiyasini o'zgartirishi mumkin! An'analardan qat'i nazar, ushbu preparat tomonidan kelib chiqqan genlarning ekspressiyasidagi o'zgarishlar farmakogenetikaning bir jihati sifatida qaralishi mumkin. Gen ekspressiyasini o'rganish hozirda genetikaga kuchli ta'sir ko'rsatmoqda.

Farmakogenetika hali ham asosan odamlarning dori metabolizmi va reaksiyasidagi farqlari tarixidir. Oddiy organizmlarni ko'rib chiqsak, kengroq ko'rinish samaraliroq bo'ladi. Farmakogenetik o'zgaruvchanlik aholi uchun himoya mahsuloti bo'lishi mumkinligini tushunish uchun insektitsidlarga chidamliligi yoki antibiotiklarga bakterial qarshilikni ko'rib chiqamiz. Alohida hasharotlarning insektitsidning halokatli ta'siriga farmakogenetik chidamliligi odamlarning bunday ta'sirida omon qolishiga olib keladi, shuning uchun bu hasharotlarning avlodlari ko'payadi va uzoq umr ko'radigan chidamli turini hosil qiladi. Bakteriyalarning antibiotiklarga chidamliligi bir xil mexanizmdir. Biz odamlarda farmakogenetikaning bunday dramatik ta'sirini ko'ra olmaymiz,

chunki ekologik xavf omillari odatda ularni to'g'ridan-to'g'ri o'ldirmaydi va inson naslini yaratish vaqti juda uzoq emas. Shaxslararo farqlarga birinchi urg'u bir tomonlama; farmakogenetik xilma-xillik insonning turli populyatsiyalarini ham xarakterlaydi.

1970-yillarning boshlarida Toronto universitetida 140 nafar tibbiyot talabalari sinfida bir nechta xitoyliklar bor edi. O'sha paytda keng qo'llaniladigan barbituratlar almashinuvini o'rganildi va amobarbitalning metabolizmi buzilgan oilani kuzatildi. Tibbiyot talabalaridan amobarbitalning keng tarqalgan yoki kam uchraydigan nuqson ekanligini aniqlash uchun tadqiqotda qatnashish uchun ixtiyoriy ravishda qatnashish so'ralgan. Laboratoriya tadqiqotlari natijalarini olgandan so'ng, 7 ta ma'lumot qolganlarga mos kelmasligi aniqlandi.

Avvaliga u o'lchov xatosidan shubhalanib, tadqiqotni takrorlashni xohladi. Faqat talabalar raqamlari ma'lum edi, keyin esa 7 ta raqam xitoycha ismli talabalardan kelganligi ma'lum bo'ldi. Keyingi tadqiqotlar amobarbitalning metabolik o'zgarishlaridan biri xitoylik talabalarda kavkazlik talabalarga qaraganda o'rtacha tezroq sodir bo'lganligini tasdiqladi.

Dorilar almashinuvining monogenik nazorati.

Dori vositalarining monogen va multigen variantlari. Odamlarda turli xil dori reaksiyalari turli sabablarga ko'ra yuzaga kelishi mumkin, masalan, yuqorida aytib o'tilganidek, dori almashinuvining o'zgaruvchanligidir. Boshqa potensial farqlar dori maqsadlari yoki retseptorlari yoki so'rilish joylarida, qon-miya to'sig'ida yoki umuman hujayra membranalarida harakat qiluvchi dori tashuvchilarning o'zgarishi bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Muayyan genlar bilan ishlash nisbatan oddiy vazifa bo'lib, u hozirgacha farmakogenetikaning ko'p jihatlarini tavsiflab berdi. Biroq, odamlar o'rtasidagi farqlarning aksariyati ko'plab genlar o'rtasidagi farqlarga, shuningdek, atrof-muhit ta'siriga bog'liqligini e'tibordan chetda qoldirmaslik kerak.

Farmakologiya subyektlar o'rtasidagi doimiy farqlar tan olingandan keyingina fanga aylandi va konsepsiya Trevan tomonidan "ED50" atamasi kiritilishi bilan rasmiylashtirildi, bu sinovdan o'tgan aholining 50 foizida aniq ta'sir ko'rsatish uchun yetarli dozani aniqladi.

Odamning 50% past yoki undan yuqori dozaga bo'lgan ehtiyoji ko'plab omillarga bog'liq bo'lishi mumkin, jumladan, preparatning so'rilishi, dori yuborish hajmi, dori tashilishi, qon oqimi, maqsadli javob, metabolik buzilishlar, buyrak yetishmovchiligi yoki ichak orqali chiqarilishi. Bularning barchasi ular orasidagi farqga hissa qo'shishi mumkin.

Ushbu omillarning har biri bir yoki bir nechta mahsulot bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Ko'p genli o'zgaruvchanlik muhim ahamiyatga ega.

Mas'ul fermentning tuzilishidagi genetik o'zgarish tufayli metabolizm buzilishi mumkin. Biroq, u ham muvaffaqiyatsiz bo'lishi mumkin, chunki yetarli miqdorda fermentlar ishlab chiqarilmagan, ehtimol transkripsiya yoki translyatsiya muvaffaqiyatsizligi tufaylidir. Induktor yoki regulyatorning yo'qligi ishlab chiqarilmaydigan yoki juda tez yo'q qilinadigan gormonmi? Rag'batlantiruvchi mintaqadagi genetik anomaliya induktorning normal javob berishiga to'sqinlik qilgan bo'lishi mumkin. Albuminga haddan tashqari bog'langanligi yoki tashuvchisi yo'qligi sababli preparat fermentga kira olmagan bo'lishi mumkin.

Shunday qilib, odamlar o'rtasidagi genetik farqlarning aksariyati murakkab va ko'plab genlar hissa qo'shadi.

Murakkabligi tufayli shaxslararo farqlar odatiy hisoblanadi va sabablar odatda e'tiborga olinmaydi. Biroq, populyatsiyalar o'rtasidagi multifaktorial farqlar diqqatga sazovordir. Misol sifatida, Shvetsiya va Xitoy populyatsiyalari va ularning kodeinni metabolizatsiya qilish qobiliyati o'rtasidagi taqqoslashni ko'rib chiqamiz. Preparat uchta asosiy metabolik reaksiyaga uchraydi: glyukuronidlanish, N-demetilatsiya natijasida nor-kodein va O-demetilatsiya natijasida morfin hosil bo'lishi. Bu reaksiyalarning barchasi ikki populyatsiyada farqlanadi.

Xitoyda morfinning sekin shakllanishi CYP2D6 ning ma'lum etnik o'zgarishini aks ettiradi, ammo glyukuronidlanish va norkodein hosil bo'lishidagi metabolik farqlarni tushuntirish uchun hech qanday ferment o'zgarishi ma'lum emas. Xususan, glyukuronidlanish egri chizig'i ikkala populyatsiyada ham normal taqsimotni ko'rsatadi, bu potensial tibbiy ahamiyatga ega bo'lgan multifaktorial o'zgarishlarni ko'rsatadi. Bu ko'p faktorli populyatsiya farqlarini matematik tarzda qanday hal qilish kerakligi haqidagi savolni tug'diradi.

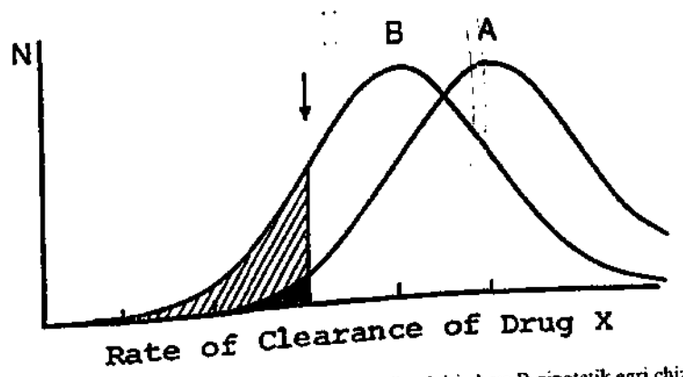
Ko'p omilli o'zgaruvchanlik muammosi irsiy omillar va atrof-muhit omillarining ta'sir darajasi bilan belgilanadi; ikkalasi ham o'zgarishga hissa qo'shishi mumkin. Javob muammoni o'rganishda yordam berishi mumkin: ilmiy tadqiqotlar birinchi navbatda genlar yoki atrof-muhit ta'siriga qaratilgan bo'lishi mumkin. An'anaga ko'ra, har qanday inson variantining genetikasini aniqlash uchun parallel tadqiqotlar ishlatilgan.

Dori ta'siri kelgan va ketganligi sababli, farmakologiya egizaklardan qochishi, bir guruh odamlarni birlashtirishi va har bir mavzuga ikki yoki undan

ortiq dozani berishi mumkin; bu fanlararo va subyektiv ichidagi o'zgarishlarni statistik taqqoslash imkonini beradi. Taqqoslash har qanday farmakologik o'zgarishlarga hissa qo'shadigan genetik komponentni hisoblash uchun ishlatilishi mumkin (119-rasm).

Javob muammoni o'rganishda yordam berishi mumkin: ilmiy tadqiqotlar birinchi navbatda genlar yoki atrof-muhit ta'siriga qaratilishi mumkin. An'anaga ko'ra, egizak tadqiqotlar har qanday inson variantining genetikasini aniqlash uchun ishlatilgan. Preparatning ta'siri kelib-ketganligi sababli, farmakologiya egizaklardan qochishi, bir guruh odamlarni to'plashi va har bir subyektga ikki yoki undan ortiq dozani berishi mumkin; bu fanlararo va subyekt ichidagi o'zgarishlarni statistik taqqoslashga imkon beradi. Taqqoslash har qanday farmakologik o'zgarishlarga yordam beradigan genetik komponentni hisoblash uchun ishlatilishi mumkin.

8



119-rasm. Farmakologik taqsimotning periferik ta'siri. A va B gipotetik egri chiziqlari ikki populyatsiyada X ni yo'q qilish qobiliyati uchun normal chastota taqsimotini ifodalaydi: abssissa preparatni tashqariga chiqarilish tezligini ko'rsatadi, ordinata - tashqariga chiqarilishning o'ziga xos tezligini ko'rsatuvchi subyektlar sonini ko'rsatadi. O'q preparatning toksik bo'lishining kritik tezligini ko'rsatadi.

A va B egri chiziqlari bir xil standart og'ishlarga ega, ammo ularning o'rtacha qiymatlari bir-biridan bir standart og'ish. Ya'ni, har bir populyatsiya ichidagi o'zgaruvchanlik diapazoni asboblar orasidagi farq bilan solishtirganda kichikdir. O'q mos ravishda A va B mashinalaridan ikkita va bitta standart og'ishda joylashgan. Ushbu ma'lumotlar A populyatsiyasining taxminan 2% (qora hudud) va B populyatsiyasining 16% (soyali va qora hudud) X preparatining standart dozalariga ta'sir qilishini ko'rsatadi. O'q harakatlanar ekan, farq x o'qi bo'ylab sakkiz barobar ortadi. Agar faqat o'rtacha yoki aholining o'rtacha ko'rsatkichlari hisobga olinsa, farq "statistik ahamiyatga ega emas" deb yozilishi mumkin va bu klinik jihatdan noto'g'ri hisobotdir.

"Farmakogenomika" so'zi, birinchi navbatda, insonning genomni tadqiq qilish texnik qobiliyatining o'zgarishini aks ettiradi, faqat bitta genlar emas, balki genlarning bir nechta o'zgarishlari, o'zaro ta'siri va funksiyalarini aniqlashni bildiradi. Bu muhim o'zgarish: inson genomining faqat bir necha foizi standart oqsil ishlab chiqaruvchi genlar ekanligi ma'lum bo'ldi; umumiy genomning funksiyalari turli turlarning genomlarini solishtirish orqali o'rganilmoqda.

Tibbiyot nuqtai nazaridan farmakogenetika va farmakogenomikani turli mavzularga aylantiradigan uchta asosiy jihat mavjud:

1. Genomik usullardan foydalanish genotiplashni yaxshilaydi va kengaytiradi. Fenotiplash usullari diagnostikada kamroq qo'llaniladi, ammo ular genetik o'zgarishlarning tibbiy ahamiyatini baholash vositasi sifatida hali ham muhimdir.

2. Farmakogenetika, birinchi navbatda, mutatsiyalar natijasida kelib chiqadigan genlarning strukturaviy o'zgarishlari bilan bog'liq bo'lsa, farmakogenomika genlarga ta'sir etuvchi, shu orqali gen ekspressiyasini o'zgartiruvchi dorilar bilan ham shug'ullanadi.

3. Genomik usullardan foydalanish bizga yangi dori nishonlarini olib kelishi kerak. Yuqori qon bosimi, astma yoki shizofreniya kabi keng tarqalgan kasalliklarga inson genlari yoki ularning oqsillari sabab bo'lishi mumkin. Xuddi shunday, yuqumli mikroblarning genomik tekshiruvi ularda ularning yashashi uchun muhim bo'lgan va yangi antibiotiklar tomonidan hujumga uchragan dog'larni aniqlashi mumkin.

Shunday qilib, farmakogenomika uzoq muddatda dorilar va gen mahsulotlari o'rtasidagi o'zaro ta'sirni yaxshiroq tushunishga olib keladi.

Farmakogenomikaning istiqbollari shundan iboratki, kasallikka qarshi kurashish uchun preparatni tanlash ma'lum bir subyektdagi qaysi gen yoki genlar kasallikka hissa qo'shishi bilan tobora ko'proq belgilanadi; boshqacha qilib aytganda, biz genga bog'liq bo'lgan individual dori terapiyasining rivojlanishini kutishimiz mumkin. Farmakogenetika tarixan dori vositalarining eng katta xavfsizligi bilan bog'liq bo'lib, bu hali ham tashvishga solmoqda, ammo farmakogenomikaning asosiy ta'siri dori vositalarining samaradorligini oshirishga va'da beradi.

Farmakogenomika va shaxsiylashtirilgan tibbiyot. Shaxsiy dori terapiyasi konsepsiyasi o'nlab yillar davomida klinik farmakologiya va tibbiyotning diqqat markazida bo'lib kelgan. Amalda, individual terapiya bilan

bog'liq ikkita asosiy element mavjud: dozalash rejimini tanlash va preparatning o'zidir. Bu ikkala omil ham shaxsiy tibbiyotga ta'sir qiladi.

Oddiy ko'rinishiga qaramay, davolanishni individuallashtirish inson kasalliklarining molekulyar xilma-xilligi va bemordan bemorga va aholiga dori ta'siri, shuningdek, kerakli terapevtik dozalar o'rtasidagi sezilarli farqlar tufayli juda qiyin vazifadir.

Terapiya fan sifatida dori vositalarining ta'sirini bashorat qilish darajasiga va ularning prognozini belgilaydigan mexanizmlarga tayanadi. Dozaga ta'sir etuvchi omillarni va dori ta'sirining davomiyligini aniq tushunish dorilar va ularning dozalarini oqilona tanlash imkonini beradi.

Shaxsiylashtirilgan tibbiy darajalar ham mavjud. Moslashish to'g'risidagi qaror, bir tomondan, bemorlarning individual xususiyatlaridan qat'i nazar, juda kichik odamlar guruhi uchun mo'ljallangan dori-darmonlardan katta populyatsiyada foydalanish uchun mo'ljallangan dorilargacha farq qilishi mumkin. Oxirgi guruh, shuningdek, blokbaster dorilar sifatida ham tanilgan va hozirda klinik amaliyotda qo'llaniladigan dori vositalarining aksariyat qismini ifodalaydi.

Shunday qilib, shaxsiylashtirilgan tibbiyot konsepsiyasi an'anaviy farmakoterapiya konsepsiyasidan fundamental konseptual farqni aks ettiradi, uning dori vositalarining samaradorligi va optimal xavfsizligini ko'rsatishi mumkin bo'lgan kichikroq subpopulyatsiyalarda emas, balki bemorlarning katta populyatsiyalarida bir xilda qo'llanilishini tasdiqlaydi.

Ko'pgina joriy dorilar va tavsiya etilgan dozalash rejimlari klinikada dori toksikligi yoki davolanishning samarasizligi xavfi bilan bog'liq.

Qo'shma Shtatlarda dorivor moddalar bilan kasallanish va O'lim yiliga 137 milliard dollarga baholanadi. Yaqinda AQSh da o'tkazilgan istiqbolli tadqiqotlarning meta-tahlili shuni ko'rsatadiki, kasalxonaga yotqizilgan bemorlarning 6,7% va 0,32% da og'ir va o'limga olib keladigan nojo'ya ta'sirlar kuzatiladi. Bu faqat Qo'shma Shtatlardagi ikki milliondan ortiq jiddiy qo'shimcha ta'sir va har yili 106,000 bemorning o'lim darajasidir. Ushbu hisob-kitoblarga ko'ra, nojo'ya ta'sirlar baxtsiz hodisalar, diabet va pnevmoniyadan keyin o'limning to'rtinchi sababidir.

Dori xavfsizligi an'anaviy ravishda ko'plab tadqiqotlar va ommaviy axborot vositalarining e'tiborini tortgan bo'lsa-da, dori samaradorligi farmakoterapiyaning bir xil darajada muhim, ammo ko'pincha e'tibordan chetda qoladigan o'lchovidir. ADR bilan taqqoslaganda, dorivor moddalar bilan bog'liq terapevtik etishmovchilikning sog'liqqa ta'siri va iqtisodiy harajatlari

"Farmakogenomika" so'zi, birinchi navbatda, insonning genomni tadqiq qilish texnik qobiliyatining o'zgarishini aks ettiradi, faqat bitta genlar emas, balki genlarning bir nechta o'zgarishlari, o'zaro ta'siri va funksiyalarini aniqlashni bildiradi. Bu muhim o'zgarish: inson genomining faqat bir necha foizi standart oqsil ishlab chiqaruvchi genlar ekanligi ma'lum bo'ldi; umumiy genomning funksiyalari turli turlarning genomlarini solishtirish orqali o'rganilmoqda.

Tibbiyot nuqtai nazaridan farmakogenetika va farmakogenomikani turli mavzularga aylantiradigan uchta asosiy jihat mavjud:

1. Genomik usullardan foydalanish genotiplashni yaxshilaydi va kengaytiradi. Fenotiplash usullari diagnostikada kamroq qo'llaniladi, ammo ular genetik o'zgarishlarning tibbiy ahamiyatini baholash vositasi sifatida hali ham muhimdir.

2. Farmakogenetika, birinchi navbatda, mutatsiyalar natijasida kelib chiqadigan genlarning strukturaviy o'zgarishlari bilan bog'liq bo'lsa, farmakogenomika genlarga ta'sir etuvchi, shu orqali gen ekspressiyasini o'zgartiruvchi dorilar bilan ham shug'ullanadi.

3. Genomik usullardan foydalanish bizga yangi dori nishonlarini olib kelishi kerak. Yuqori qon bosimi, astma yoki shizofreniya kabi keng tarqalgan kasalliklarga inson genlari yoki ularning oqsillari sabab bo'lishi mumkin. Xuddi shunday, yuqumli mikroblarning genomik tekshiruvi ularda ularning yashashi uchun muhim bo'lgan va yangi antibiotiklar tomonidan hujumga uchragan dog'larni aniqlashi mumkin.

Shunday qilib, farmakogenomika uzoq muddatda dorilar va gen mahsulotlari o'rtasidagi o'zaro ta'sirni yaxshiroq tushunishga olib keladi.

Farmakogenomikaning istiqbollari shundan iboratki, kasallikka qarshi kurashish uchun preparatni tanlash ma'lum bir subyektdagi qaysi gen yoki genlar kasallikka hissa qo'shishi bilan tobora ko'proq belgilanadi; boshqacha qilib aytganda, biz genga bog'liq bo'lgan individual dori terapiyasining rivojlanishini kutishimiz mumkin. Farmakogenetika tarixan dori vositalarining eng katta xavfsizligi bilan bog'liq bo'lib, bu hali ham tashvishga solmoqda, ammo farmakogenomikaning asosiy ta'siri dori vositalarining samaradorligini oshirishga va'da beradi.

Farmakogenomika va shaxsiylashtirilgan tibbiyot. Shaxsiy dori terapiyasi konsepsiyasi o'nlab yillar davomida klinik farmakologiya va tibbiyotning diqqat markazida bo'lib kelgan. Amalda, individual terapiya bilan

bog'liq ikkita asosiy element mavjud: dozalash rejimini tanlash va preparatning o'zidir. Bu ikkala omil ham shaxsiy tibbiyotga ta'sir qiladi.

Oddiy ko'rinishiga qaramay, davolanishni individuallashtirish inson kasalliklarining molekulyar xilma-xilligi va bemordan bemorga va aholiga dori ta'siri, shuningdek, kerakli terapevtik dozalar o'rtasidagi sezilarli farqlar tufayli juda qiyin vazifadir.

Terapiya fan sifatida dori vositalarining ta'sirini bashorat qilish darajasiga va ularning prognozini belgilaydigan mexanizmlarga tayanadi. Dozaga ta'sir etuvchi omillarni va dori ta'sirining davomiyligini aniq tushunish dorilar va ularning dozalarini oqilona tanlash imkonini beradi.

Shaxsiylashtirilgan tibbiy darajalar ham mavjud. Moslashish to'g'risidagi qaror, bir tomondan, bemorlarning individual xususiyatlaridan qat'i nazar, juda kichik odamlar guruhi uchun mo'ljallangan dori-darmonlardan katta populyatsiyada foydalanish uchun mo'ljallangan dorilargacha farq qilishi mumkin. Oxirgi guruh, shuningdek, blokbaster dorilar sifatida ham tanilgan va hozirda klinik amaliyotda qo'llaniladigan dori vositalarining aksariyat qismini ifodalaydi.

Shunday qilib, shaxsiylashtirilgan tibbiyot konsepsiyasi an'anaviy farmakoterapiya konsepsiyasidan fundamental konseptual farqni aks ettiradi, uning dori vositalarining samaradorligi va optimal xavfsizligini ko'rsatishi mumkin bo'lgan kichikroq subpopulyatsiyalarda emas, balki bemorlarning katta populyatsiyalarida bir xilda qo'llanilishini tasdiqlaydi.

Ko'pgina joriy dorilar va tavsiya etilgan dozalash rejimlari klinikada dori toksikligi yoki davolanishning samarasizligi xavfi bilan bog'liq.

Qo'shma Shtatlarda dorivor moddalar bilan kasallanish va O'lim yiliga 137 milliard dollarga baholanadi. Yaqinda AQSh da o'tkazilgan istiqbolli tadqiqotlarning meta-tahlili shuni ko'rsatadiki, kasalxonaga yotqizilgan bemorlarning 6,7% va 0,32% da og'ir va o'limga olib keladigan nojo'ya ta'sirlar kuzatiladi. Bu faqat Qo'shma Shtatlardagi ikki milliondan ortiq jiddiy qo'shimcha ta'sir va har yili 106,000 bemorning o'lim darajasidir. Ushbu hisob-kitoblarga ko'ra, nojo'ya ta'sirlar baxtsiz hodisalar, diabet va pnevmoniyadan keyin o'limning to'rtinchi sababidir.

Dori xavfsizligi an'anaviy ravishda ko'plab tadqiqotlar va ommaviy axborot vositalarining e'tiborini tortgan bo'lsa-da, dori samaradorligi farmakoterapiyaning bir xil darajada muhim, ammo ko'pincha e'tibordan chetda qoladigan o'lchovidir. ADR bilan taqqoslaganda, dorivor moddalar bilan bog'liq terapevtik etishmovchilikning sog'liqqa ta'siri va iqtisodiy harajatlari

etarlicha o'rganilmagan. Bir nechta muhim kasalliklarda qo'llaniladigan muhim dori vositalarining samaradorligi to'g'risida nashr etilgan ma'lumotlarning yaqinda o'rganilishi bu borada aniqlik kiritmoqda.

Spear va boshqalar bemorlarning 80% va Cox-2 ingibitorlariga, 25% saraton kimyoterapiyasiga va 30% Alsgeymer kasalligiga javob berish bilan, turli terapevtik sohalarda javob tezligi sezilarli darajada farq qilganligini aniqladi (1-jadval). Umuman olganda, bemorlarning faqat 50% asosiy terapevtik sinflarga javob beradi (yoki aksincha, bemorlarning 50% o'rtacha farmakoterapiyaga javob bermaydi).

Har qanday farmakogenomik tadqiqotning zaruriy sharti maqsadli farmakologik xususiyat (yoki fenotip) muhim genetik nazorat ostida bo'lishidir. Shu maqsadda, dorivor moddalarning ta'siri odatda kasallik hodisalari fonida sodir bo'lishini tushunish muhimdir. Ko'pgina inson kasalliklari turli xil genetik komponentlarga ega.

Bundan tashqari, ba'zi asosiy kasallikning biologik yo'llari dori aralashuvi uchun maqsad bo'lishi mumkin yoki muqobil ravishda gomeostatik mexanizmlar orqali dorilarning bevosita farmakologik ta'sirini o'zgartirishi yoki qarshilik ko'rsatish potensialiga ega bo'lishi mumkin.

11.1-jadval

Tanlangan terapevtik sohalarda dori vositalarining asosiy sinflariga, bemorning javob tezligi

Terapevtik yo'nalishlar	Tezlik samaradorligi,%
Alsgeymer	30
Analgetiklar (Cox-2)	80
Astma	60
Yurak aritmiyasi	60
Depressiya (SSRI)	62
Qandli diabet	57
OITS	47
Xavotirlik	40
Migren (o'tkir)	52
Onkologiya	25
Osteoporoz	48
Revmatoid artrit	50
Shizofreniya	60

Farmakologiyada irsiyatning o'rni haqida to'g'ridan-to'g'ri dalillarni farmakokinetik jarayonlarda kuzatish mumkin. Farmakogenomikaning kelib

chiqishi 1950-yillarga to'g'ri keladi, o'shanda dori almashinuvidagi monogen o'zgarishlar tadqiqotning asosiy yo'nalishi bo'lgan.

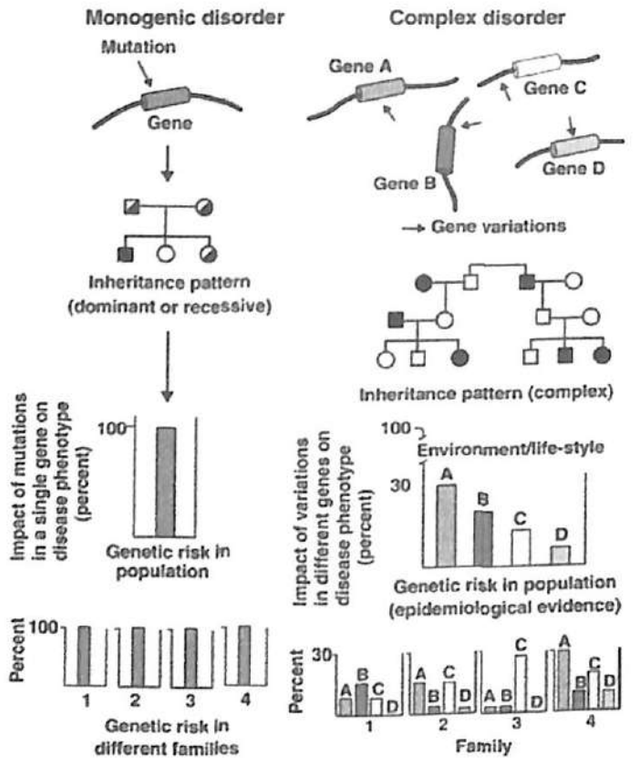
Shunday qilib, kasallik yoki fiziologik yo'llarning genetik regulyatsiyasi dori ta'sirining o'zgaruvchanligiga bilvosita ta'sir qilishi mumkin.

Farmakologiyada irsiyatning rolini to'g'ridan-to'g'ri dalillar farmakokinetik jarayonlarga bog'lash mumkin. Farmakogenomikaning kelib chiqishi 1950-yillarga borib taqaladi, o'shanda dori moddalar almashinuvidagi monogen o'zgarishlar tadqiqotning asosiy yo'nalishi bo'lgan. Dastlab, bir xil asosiy muhitda sog'lom ko'ngillilar ustida o'tkazilgan egizaklarning bir qator urug' tadqiqotlari shuni ko'rsatdiki, monozigotik egizaklardagi farmakokinetik ko'rsatkichlar (genomda deyarli 100% o'ziga xoslik) dizigotik egizaklardagiga o'xshash, o'rtacha atigi 50% genomlari sezilarli darajada yuqori takrorlash tezligini ko'rsatdi.

Bu kuzatishlar dori o'zgaruvchanligiga potensial ta'sir ko'rsatishi mumkin bo'lgan ko'plab ekologik va klinik omillarga qaramasdan, irsiyat dori almashinuvida muhim rol o'ynashining birinchi aniq dalillarini keltirdi. Debrisokin/spartein (CYP2D6) polimorfizmi keyinchalik Smit tomonidan Londonda, Angliyada va Germaniyaning Bonn shahridagi Eyxelbaumda aniqlangan. O'shandan beri ko'plab genetik polimorfizmlar keng qamrovli hujjatlashtirilgan va turli dori-darmonlarni metabolizatsiya qiluvchi fermentlar va dori tashuvchilarda funksional tavsiflangan. Farmakogenomikaning aksariyat mutaxassislari dorilarni joylashtirishda genetik omillar muhim rol o'ynashiga rozilar.

Retseptorlar, ion kanallari va boshqa turdagi dorilarning genetik modifikatsiyasi irsiyatni va uning dori samaradorligi va xavfsizligidagi rolini tasdiqlovchi yangi, ammo o'sib borayotgan dalillar to'plamidir.

Astmada mos ravishda ALOX5 ingibitorlari va b2-agonistlariga javoban araxidonat-5-lipoksigenaza (ALOX5) va b2-adrenergik retseptorlarini kodlovchi genlardagi o'zgarishlarning klinik ahamiyatini tasdiqlovchi dalillar allaqachon to'plangan; atipik antipsixotik preparat klozapinga javoban serotonin retseptorlari; va an'anaviy antipsixotiklar, tardiv diskineziyaga moyillik uchun dopamin D3 (DRD3) retseptorlari geni (DRD3) tufayli kelib chiqqan harakat buzilishlari.



120-rasm. Monogen va murakkab (multifaktorial) kasalliklarning irsiylanishi.

Monogen kasalliklarda bir gendagi mutatsiyalar klinik fenotipning shakllanishi va kasallikning boshlanishi uchun zarur va yetarli. Kasallikning genetik xavfiga genning ta'siri barcha oilalarda bir xil. Ko'p sabablarga ega bo'lgan murakkab kasalliklarda turli xil oqsillarni kodlaydigan bir qator genlardagi o'zgarishlar klinik fenotipga genetik moyillikka olib keladi. Tanlash Mendelning irsiyatini aniqlamaydi. Shunday qilib, poligenik nazorat ostida bo'lgan murakkab kasalliklar patogen genlar va biologik yo'llarning har bir to'ldiruvchisiga qaratilgan bir nechta bitta dori yoki dorilar kombinatsiyasini talab qilishi mumkin.

Shuni ta'kidlash kerakki, tez-tez uchraydigan va nazorat qilinmagan nojo'ya ta'sirlar qisman dori maqsadlaridagi genetik o'zgarishlar va dori joylashuvidagi genetik jihatdan noma'lum genetik farqlar, masalan, II fazadagi dori-darmon almashinuvchi fermentlari bilan bog'liq va dori tashuvchilarga bog'liq bo'lishi mumkin. Inson genomi loyihasining tugallanishi inson genomidagi 30 000-40 000 ga yaqin oqsillarni kodlovchi genlar ketma-ketligi uchun mos yozuvlar asosini yaratdi (120-rasm).

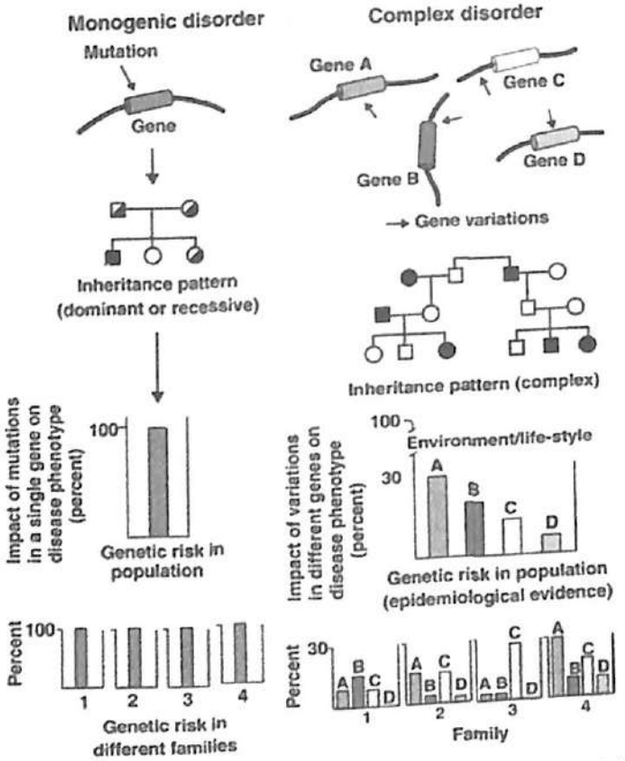
O'sha paytda inson genomining yuqori zichlikdagi xaritasi ham mavjud edi. u 1,42 million bitta nukleotid polimorfizmidan (SNP) iborat (hozir > 3,7 million). Shu bilan birga, ushbu yutuqlar yuqori samarali genomik texnologiyalar va tegishli infratuzilmaning rivojlanishiga guvoh bo'ldi; bu so'nggi bir necha yil ichida genotiplash harajatlarining sezilarli darajada qisqarishida ijobiy aks etdi. Boshqa tomondan, ba'zi muqobil nuqtai nazarlar IGL ni genetik tadqiqotlar uchun vositalar va texnologiyalarni ishlab chiqish bilan yanada texnik g'alaba deb bilishadi.

Hozirgi genomik davrda asosiy maqsad inson genomining gaplotip xaritasidan inson kasalliklarining kelajakdagi genetik assotsiatsiyasini, shuningdek, dori samaradorligi va xavfsizligini o'rganish uchun asos sifatida foydalanishdir. Yana bir muhim jihat shundaki, dori ta'sirining o'zgaruvchanligi asosidagi genetik variantlar genlarning kodlash elementlari bilan chegaralanib qolishi dargumon. Tartibga soluvchi hududlardagi o'zgarishlar ko'proq bog'liq bo'lib, gen transkripsiyasiga ta'sir qiluvchi kodlanmagan intron elementlari ham muhim rol o'ynashi mumkin. Ushbu fikrlar hisobga olinadigan genetik ta'sir doirasini sezilarli darajada kengaytiradi. Kasallikning o'tkir belgilarini davolash va yengillashtirish uchun an'anaviy tibbiyot ishlatilgan.

Xavf omillari va inson kasalliklarining molekulyar asoslari haqidagi tushunchamizdagi yuqorida aytib o'tilgan yutuqlar kasallik hodisalarining oldini oladigan yoki kechiktiradigan dori vositalarini ishlab chiqishga olib keldi. Ba'zi neyrodegenerativ kasalliklar, masalan, shizofreniya, Alsgeymer kasalligi yoki Parkinson kasalligi, yakuniy klinik belgilarga (patogen) olib keladigan fiziologik jarayonlarni to'xtata oladigan dori vositalarini ishlab chiqish maqsadida asab tizimining rivojlanish nazariyalari asosida tekshirilmoqda.

Uzoq muddatli yurak-qon tomir kasalliklari va O'limning oldini olish uchun statinlar va boshqa lipidlarni kamaytiradigan dorilar darajasini oshirish profilaktik farmakoterapiyaning yana bir misolidir. Shuni ta'kidlash kerakki, shaxsiylashtirilgan tibbiyotga bo'lgan qiziqish vakuumda paydo bo'lmaydi va uni so'nggi o'n yil ichida sog'liqni saqlash va davolash siyosatidagi so'nggi o'zgarishlar kontekstida ko'rish kerak.

Inson kasalliklari genetikasi va farmakologik fenotiplar o'rtasidagi assimetriya. Inson genetikasining asosiy e'tibori genlar va fenotiplar o'rtasidagi sabab-oqibat munosabatlarini o'rnatishga qaratilgan. 1990-yillarning oxiridan boshlab farmakogenomikaga bo'lgan qiziqish ilgari murakkab kasalliklar bilan shug'ullangan ko'plab genetiklarni jalb qildi. Bu dori vositalarining o'zgaruvchanligiga klassik farmakologik yondashuvlarni katta darajada qo'llab-



120-rasm. Monogen va murakkab (multifaktorial) kasalliklarning irsiylanishi.

Monogen kasalliklarda bir gendagi mutatsiyalar klinik fenotipning shakllanishi va kasallikning boshlanishi uchun zarur va yetarli. Kasallikning genetik xavfiga genning ta'siri barcha oilalarda bir xil. Ko'p sabablarga ega bo'lgan murakkab kasalliklarda turli xil oqsillarni kodlaydigan bir qator genlardagi o'zgarishlar klinik fenotipga genetik moyillikka olib keladi. Tanlash Mendelning irsiyatini aniqlamaydi. Shunday qilib, poligenik nazorat ostida bo'lgan murakkab kasalliklar patogen genlar va biologik yo'llarning har bir to'ldiruvchisiga qaratilgan bir nechta bitta dori yoki dorilar kombinatsiyasini talab qilishi mumkin.

Shuni ta'kidlash kerakki, tez-tez uchraydigan va nazorat qilinmagan nojo'ya ta'sirlar qisman dori maqsadlaridagi genetik o'zgarishlar va dori joylashuvidagi genetik jihatdan noma'lum genetik farqlar, masalan, II fazadagi dori-darmon almashinuvchi fermentlari bilan bog'liq va dori tashuvchilarga bog'liq bo'lishi mumkin. Inson genomi loyihasining tugallanishi inson genomidagi 30 000-40 000 ga yaqin oqsillarni kodlovchi genlar ketma-ketligi uchun mos yozuvlar asosini yaratdi (120-rasm).

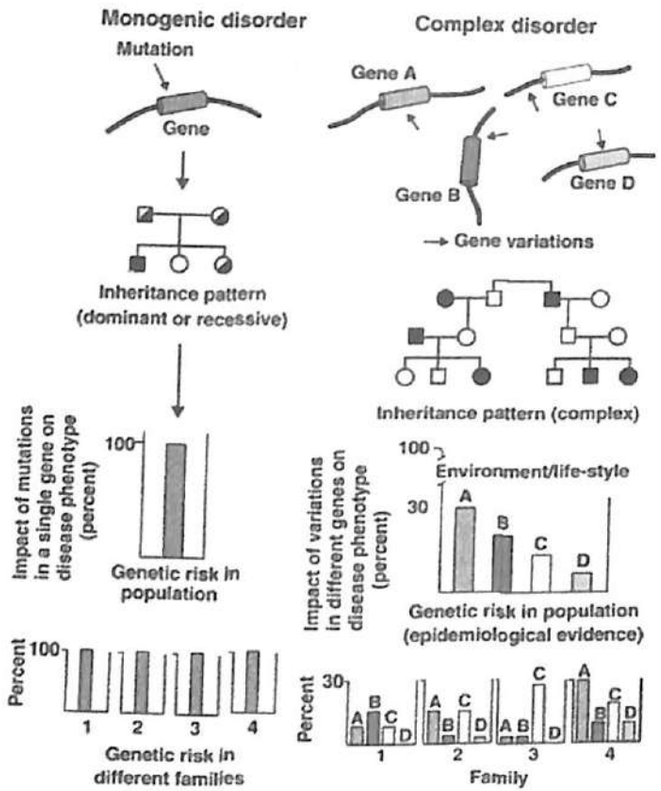
O'sha paytda inson genomining yuqori zichlikdagi xaritasi ham mavjud edi, u 1,42 million bitta nukleotid polimorfizmidan (SNP) iborat (hozir > 3,7 million). Shu bilan birga, ushbu yutuqlar yuqori samarali genomik texnologiyalar va tegishli infratuzilmaning rivojlanishiga guvoh bo'ldi; bu so'nggi bir necha yil ichida genotiplash harajatlarining sezilarli darajada qisqarishida ijobiy aks etdi. Boshqa tomondan, ba'zi muqobil nuqtai nazarlar IGL ni genetik tadqiqotlar uchun vositalar va texnologiyalarni ishlab chiqish bilan yanada texnik g'alaba deb bilishadi.

Hozirgi genomik davrda asosiy maqsad inson genomining gaplotip xaritasidan inson kasalliklarining kelajakdagi genetik assotsiatsiyasini, shuningdek, dori samaradorligi va xavfsizligini o'rganish uchun asos sifatida foydalanishdir. Yana bir muhim jihat shundaki, dori ta'sirining o'zgaruvchanligi asosidagi genetik variantlar genlarning kodlash elementlari bilan chegaralanib qolishi dargumon. Tartibga soluvchi hududlardagi o'zgarishlar ko'proq bog'liq bo'lib, gen transkripsiyasiga ta'sir qiluvchi kodlanmagan intron elementlari ham muhim rol o'ynashi mumkin. Ushbu fikrlar hisobga olinadigan genetik ta'sir doirasini sezilarli darajada kengaytiradi. Kasallikning o'tkir belgilarini davolash va yengillashtirish uchun an'anaviy tibbiyot ishlatilgan.

Xavf omillari va inson kasalliklarining molekulyar asoslari haqidagi tushunchamizdagi yuqorida aytib o'tilgan yutuqlar kasallik hodisalarining oldini oladigan yoki kechiktiradigan dori vositalarini ishlab chiqishga olib keldi. Ba'zi neyrodegenerativ kasalliklar, masalan, shizofreniya, Alsgeymer kasalligi yoki Parkinson kasalligi, yakuniy klinik belgilarga (patogen) olib keladigan fiziologik jarayonlarni to'xtata oladigan dori vositalarini ishlab chiqish maqsadida asab tizimining rivojlanish nazariyalari asosida tekshirilmoqda.

Uzoq muddatli yurak-qon tomir kasalliklari va O'limning oldini olish uchun statinlar va boshqa lipidlarni kamaytiradigan dorilar darajasini oshirish profilaktik farmakoterapiyaning yana bir misolidir. Shuni ta'kidlash kerakki, shaxsiylashtirilgan tibbiyotga bo'lgan qiziqish vakuumda paydo bo'lmaydi va uni so'nggi o'n yil ichida sog'liqni saqlash va davolash siyosatidagi so'nggi o'zgarishlar kontekstida ko'rish kerak.

Inson kasalliklari genetikasi va farmakologik fenotiplar o'rtasidagi assimetriya. Inson genetikasining asosiy e'tibori genlar va fenotiplar o'rtasidagi sabab-oqibat munosabatlarini o'rnatishga qaratilgan. 1990-yillarning oxiridan boshlab farmakogenomikaga bo'lgan qiziqish ilgari murakkab kasalliklar bilan shug'ullangan ko'plab genetiklarni jalb qildi. Bu dori vositalarining o'zgaruvchanligiga klassik farmakologik yondashuvlarni katta darajada qo'llab-



120-rasm. Monogen va murakkab (multifaktorial) kasalliklarning irsiylanishi.

Monogen kasalliklarda bir gendagi mutatsiyalar klinik fenotipning shakllanishi va kasallikning boshlanishi uchun zarur va yetarli. Kasallikning genetik xavfiga genning ta'siri barcha oilalarda bir xil. Ko'p sabablarga ega bo'lgan murakkab kasalliklarda turli xil oqsillarni kodlaydigan bir qator genlardagi o'zgarishlar klinik fenotipga genetik moyillikka olib keladi. Tanlash Mendelning irsiyatini aniqlamaydi. Shunday qilib, poligenik nazorat ostida bo'lgan murakkab kasalliklar patogen genlar va biologik yo'llarning har bir to'ldiruvchisiga qaratilgan bir nechta bitta dori yoki dorilar kombinatsiyasini talab qilishi mumkin.

Shuni ta'kidlash kerakki, tez-tez uchraydigan va nazorat qilinmagan nojo'ya ta'sirlar qisman dori maqsadlaridagi genetik o'zgarishlar va dori joylashuvidagi genetik jihatdan noma'lum genetik farqlar, masalan, II fazadagi dori-darmon almashinuvchi fermentlari bilan bog'liq va dori tashuvchilarga bog'liq bo'lishi mumkin. Inson genomi loyihasining tugallanishi inson genomidagi 30 000-40 000 ga yaqin oqsillarni kodlovchi genlar ketma-ketligi uchun mos yozuvlar asosini yaratdi (120-rasm).

O'sha paytda inson genomining yuqori zichlikdagi xaritasi ham mavjud edi, u 1,42 million bitta nukleotid polimorfizmidan (SNP) iborat (hozir > 3,7 million). Shu bilan birga, ushbu yutuqlar yuqori samarali genomik texnologiyalar va tegishli infratuzilmaning rivojlanishiga guvoh bo'ldi; bu so'nggi bir necha yil ichida genotiplash harajatlarining sezilarli darajada qisqarishida ijobiy aks etdi. Boshqa tomondan, ba'zi muqobil nuqtai nazarlar IGL ni genetik tadqiqotlar uchun vositalar va texnologiyalarni ishlab chiqish bilan yanada texnik g'alaba deb bilishadi.

Hozirgi genomik davrda asosiy maqsad inson genomining gaplotip xaritasidan inson kasalliklarining kelajakdagi genetik assotsiatsiyasini, shuningdek, dori samaradorligi va xavfsizligini o'rganish uchun asos sifatida foydalanishdir. Yana bir muhim jihat shundaki, dori ta'sirining o'zgaruvchanligi asosidagi genetik variantlar genlarning kodlash elementlari bilan chegaralanib qolishi dargumon. Tartibga soluvchi hududlardagi o'zgarishlar ko'proq bog'liq bo'lib, gen transkripsiyasiga ta'sir qiluvchi kodlanmagan intron elementlari ham muhim rol o'ynashi mumkin. Ushbu fikrlar hisobga olinadigan genetik ta'sir doirasini sezilarli darajada kengaytiradi. Kasallikning o'tkir belgilarini davolash va yengillashtirish uchun an'anaviy tibbiyot ishlatilgan.

Xavf omillari va inson kasalliklarining molekulyar asoslari haqidagi tushunchamizdagi yuqorida aytib o'tilgan yutuqlar kasallik hodisalarining oldini oladigan yoki kechiktiradigan dori vositalarini ishlab chiqishga olib keldi. Ba'zi neyrodegenerativ kasalliklar, masalan, shizofreniya, Alsgeymer kasalligi yoki Parkinson kasalligi, yakuniy klinik belgilarga (patogen) olib keladigan fiziologik jarayonlarni to'xtata oladigan dori vositalarini ishlab chiqish maqsadida asab tizimining rivojlanish nazariyalari asosida tekshirilmoqda.

Uzoq muddatli yurak-qon tomir kasalliklari va O'limning oldini olish uchun statinlar va boshqa lipidlarni kamaytiradigan dorilar darajasini oshirish profilaktik farmakoterapiyaning yana bir misolidir. Shuni ta'kidlash kerakki, shaxsiylashtirilgan tibbiyotga bo'lgan qiziqish vakuumda paydo bo'lmaydi va uni so'nggi o'n yil ichida sog'liqni saqlash va davolash siyosatidagi so'nggi o'zgarishlar kontekstida ko'rish kerak.

Inson kasalliklari genetikasi va farmakologik fenotiplar o'rtasidagi assimetriya. Inson genetikasining asosiy e'tibori genlar va fenotiplar o'rtasidagi sabab-oqibat munosabatlarini o'rnatishga qaratilgan. 1990-yillarning oxiridan boshlab farmakogenomikaga bo'lgan qiziqish ilgari murakkab kasalliklar bilan shug'ullangan ko'plab genetiklarni jalb qildi. Bu dori vositalarining o'zgaruvchanligiga klassik farmakologik yondashuvlarni katta darajada qo'llab-

Ushbu tadqiqot sohasi hozirda funksional genomika deb ataladigan narsaning yaxshi namunasidir. Bugungi kunda mavjud bo'lgan molekulyar genetik usullar bilan yagona nukleotid polimorfizmlari (SNP) osongina aniqlanadi va ularning biokimyoviy va klinik ta'siri keyinchalik ko'rsatilishi yoki ko'rsatilmasligi mumkin.

CYP3A5 genining aniq polimorfizmi mavjud va qora tanli afrikaliklarda funksional allellarning chastotasi kavkazliklarga qaraganda ancha yuqori. Vong va boshqalar yaqinda CYP3A5*1/*3 bo'lgan bemorlarda midazolam klirensi CYP3A5*3/*3 klirensidan yuqori ekanligini ko'rsatdilar. bu uning CYP3A5 fermenti uchun ahamiyatini ko'rsatadi. Xuddi shunday, yaqinda in vivo xinin 3-gidroksillanishi Tanzaniyaliklarda CY3A5 genotipi bilan aniq bog'langanligi ko'rsatilgan.

CYP2D6 polimorfizmi. PM fenotipining ochilishi va tarqalishi. 1977-yilda ingliz tadqiqotchilari antigipertenziv dori debrisokininning gidroksillanishi tabiatda polimorfik ekanligini ta'rifladilar. Yeichelbaum va boshqalarning mustaqil ishlari sparteynning (Germaniya) oksidlanishi ham polimorf bo'lganligini ko'rsatdi. Ikki dorining (MN: asosiy dori/metabolit) metabolik nisbatlari bir-biri bilan chambarchas bog'liq bo'lib, hozirda CYP2D6 deb ataladigan bir xil ferment ikkita metabolik reaksiya uchun javobgar ekanligini ko'rsatadi.

Debrisokin/spartein PM infeksiyasi ko'plab populyatsiyalarda o'rganilgan, ularning aksariyati juda kam subyektlarga ega. Shvetsiyaning 1011 kavkazlik aholisi orasida 69 (6,3%) PM qoldiqlari topilgan. Bu hodisa boshqa Yevropa va Amerika Kavkaz xalqlariga juda o'xshaydi. Professor Lu va Pekindagi hamkasblari bilan hamkorlikda Kavkaz populyatsiyalarida topilgan MN 12,6 surmadan foydalangan holda, 695 xitoylik orasida PM bilan kasallanish atigi 1,0% ni tashkil etdi. Yaponiya va Koreyada PM darajasi xuddi shunday past.

CYP2D6 fermentini kodlovchi gen 22-xromosomada joylashgan. Restriksiya fragmenti uzunligi polimorfizmi (PDRF) tahlili va Kavkazda allelga xos polimeraza zanjiri reaksiyasi (PZR) tahlili uchta asosiy mutant allelni aniqladi. Endi ular CYP2D6*3, CYP2D6*4 va CYP2D6*5 deb nomlanadi.

29-jadval

Oddiy CYP2D6*1 ili CYP2D6*2 allellarining chastotasi va ba'zi allellarning uch xil populyatsiyasida CYP2D6 faolligining mavjudligi yoki yo'qligi

CYP2D6 Allellar	Funksional mutatsiya	Oqibatlari	Allel chastotasi		
			Shvesiya	Xitoy	Zimbabve
*1 yoki *2 (wt)	A2637 del	Frame siljishi	69	43	54
*3 (A)	G1934A	Birlashtirish nuqsoni	21	0	0
*4 (B)	Delesiya gena	Fermentlarsiz	22	0-1	2
*5 (D)	C188T		4	6	4
*10 (Ch)	C1111T	Nostabil ferment	-	51	6
*17 (Z)			-	-	34

Shvetsiya kavkazliklarida CYP2D6*4 alleli 22% chastotada uchraydi, bu populyatsiyadagi mutant allellarning 75% dan ko'prog'ini tashkil qiladi. CYP2D6*4 alleli Xitoyda deyarli yo'q va bu populyatsiyada PM 1% ning pastligi sababi kavkazliklarda 7% ni tashkil qiladi. Genlarni yo'q qilish chastotasi (CYP2D6*5) juda o'xshash: Shvetsiya, Xitoy va Zimbabveda 4-6%. Bu shuni ko'rsatadiki, bu 100 000 dan 150 000 yil oldin, uchta asosiy irqning ajralishidan oldin sodir bo'lgan juda qadimiy mutatsiyadir. Biroq, Efiopiya, Gana va Tanzaniyada olib borilgan tadqiqotlar genotipga nisbatan pastroq CYP2D6 faolligini ko'rsatdi, bu Afrikada genetik omillarga qo'shimcha ravishda infeksiyalar yoki oziq-ovqat iste'mol qilish kabi atrof-muhit omillari muhimligini ko'rsatdi. Efiopiya yoki Shvesiyada yashovchi efiopiyaliklarni solishtirish orqali CYP2D6-katalizlangan debrisokin gidroksillanishiga atrof-muhit ta'sirining dalillari ko'rsatildi.

Genlarning ko'payishi va kuchayishi CYP2D6 faolligi oshishiga sabab bo'ladi. CYP2D6 polimorfizmi kashf etilganidan beri bir necha yil davomida debrisokin RM ni turli dorilar bilan davolash muammosi keng muhokama qilinmoqda. MRT diapazonining boshqa uchida joylashgan bemorlarga, o'ta tezkor gidroksilatorlarga kamroq e'tibor beriladi.

Debrizokin MR 0,07 depressiyaga uchragan ayollarda tavsiflangan, ularga har kuni 500 mg nortriptilin qabul qilish tavsiya etiladi. Bu tavsiya etilgan dozadan 3-5 baravar ko'p. Professor M. Ingelman-Sundbergs guruhi bilan samarali hamkorlik qilish natijasida ushbu bemorda va klomipraminning

megadozalari bilan davolanishga muhtoj bo'lgan boshqa bemorda juda tez metabolizmning molekulyar genetik asoslari aniqlandi.

Ushbu ikki bemorda CYP2D lokusuda ikkita turli funksional CYP2D6 genlarini o'z ichiga olgan 42 kilo nj XbaI fragmenti bor edi, bu esa fermentning ko'proq ekspressiyalanishiga olib keldi. Shuningdek, 1993-yilda ota, uning qizi va o'g'li CYP2D6 genining 12 ta qo'shimcha nusxasi bilan tavsiflangan. Bu dori almashinuvi fermentini kodlovchi faol genning genetik amplifikatsiyasining birinchi namoyishi edi. Bu subyektlar MR 0,01-0,02 bo'lgan ultra tezkor debrisokin gidroksilatorlari edi. EcoRI RFLP tahlili natijasida olingan 12,1 kilo nj fragment replikatsiya qilingan yoki takrorlangan CYP2D6*2 genining mavjudligiga mos keladi. Hozirgi vaqtda CYP2D6*1 va CYP2D6*4 dublikat genlarining bir nechta misollari mavjud.

TPMT polimorfizmi. Klinik farmakogenomikaning eng ilg'or namunalaridan biri tiopurin-S-metiltransferaza (TPMT) polimorfizmini o'z ichiga oladi (EC 2.1.1.67).

TPMT sitozolik ferment bo'lib, uning aniq fiziologik roli noma'lum. Metil donor sifatida S-adenozin metionin yordamida tiopurin agenti azatioprin, 6-merkaptopurin va 6-tioguaninning S-metillanishini katalizlaydi. U birinchi marta kalamush va sichqonlarning buyraklari va jigarlarida aniqlangan va keyinchalik ko'plab to'qimalarda, shu jumladan qon hujayralarida mavjudligi ko'rsatilgan. Boshqa to'qimalarda TPMT faolligi bilan bog'liqligi sababli, TPMT faolligi eritrotsitlarda osongina o'lchanadi. TPMT faolligi polimorf bo'lib, Kavkazda trimodal taqsimotga ega. Taxminan 300 ta subyekt TPMT allel nuqsoni uchun gomozigot bo'lgan va juda past yoki fermentativ faollikka ega emas edi. O'n bir foizi oraliq faoliyat uchun geterozigotdir. TPMT faolligini yo'qotish chastotasi turli populyatsiyalarda farq qiladi. Kamomad Osiyo aholisida 0,006-0,04%, Kavkazda esa 0,3% ni tashkil etdi.

TPMT geni 6-xromosomada joylashgan va 10 ta ekzonni o'z ichiga oladi. TPMT*3A, eng keng tarqalgan mutatsiyali allel, 7-ekzonda (G460A va Ala154Thr) va 10-ekzonda (A719G i Tyr240Lys) ekzonlarida ikkita nuqta mutatsiyasini o'z ichiga oladi. Qolgan ikkita allelda bitta mutatsiya, birinchi SNP (TPMT*3B) va ikkinchi SNP (TPMT*3C) mavjud.

Aarbakke va boshqalar TPMT genining variant allellari va uning TPMT yetishmovchiligi bilan bog'liqligini o'rganib chiqdi. Kavkazda TPMT*3A mutatsiyaga uchragan allellarning taxminan 85% ni tashkil qiladi va bunday populyatsiyalarda ma'lum allellarni tahlil qilish fenotipni (TPMT faolligini) bashorat qilishi mumkin. Koreya aholisida TPMT*3A yo'q edi va eng keng

tarqalgan allel TPMT*3C edi. Biroq, dastlabki tadqiqotlar faqat to'rtta allel uchun allelga xos skriningga qaratilgan: TPMT*2, TPMT*3A, TPMT*3B i TPMT*3C.

Bir populyatsiyaga xos bo'lgan tanlangan allellarning cheklanishi boshqa populyatsiyalarda muhim allellarni e'tiborsiz qoldirishi mumkinligini anglatadi. Etnik jihatdan o'ziga xos TPMT allellarining chastotalarini ko'plab tadqiqotlarda cheklangan metodologiya tufayli, butun genlarni ketma-ketlashtirish yoki shunga o'xshash usullardan foydalangan holda turli populyatsiyalarda doimiy tadqiqotlar talab qilinadi. Bugungi kunda farmasevtika sanoatida mavjud bo'lgan yuqori o'tkazuvchanlik skrining usullari bilan, masalan, CYP2D6 ni metabolizatsiya qiluvchi va ingibirlaydigan dori nomzodlarini tekshirish mumkin.

Yuqori organizmlarning ekzogen kimyoviy moddalarga, shu jumladan dori vositalariga bo'lgan javobining ko'p qismi retseptorlar orqali sodir bo'ladi. Shuning uchun retseptor oqsillarining o'zgaruvchan shakllari haqidagi ma'lumotlar insonning ushbu moddalarga nisbatan sezgirligini tushunish uchun muhimdir.

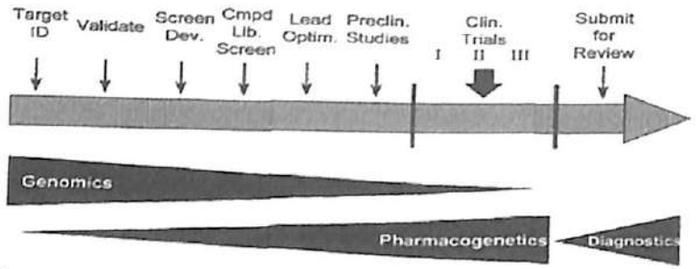
Dori-darmonlarni metabolizadigan fermentlardagi genetik o'zgarishlar farmakogenetik xronikalarda dolzarb bo'lsa-da, tadqiqotchilar retseptorlardagi genetik o'zgarishlar, ehtimol uzoq QT sindromi, malign gipertermiya va insulin qarshiligi kabi farmakogenetik qiziqishning bir qancha kasalliklarining sababi degan xulosaga kelishdi.

Dori vositalarining biologik membranalar orqali o'tishi odatda passiv jarayon hisoblanadi. Shu bilan birga, individual tashuvchilarni klonlash va ekspressiya bo'yicha so'nggi yutuqlar turli xil dori vositalariga qodir bo'lgan tashuvchilarning mavjudligini, shuningdek oqimda tashuvchi vositachiligida tashish uchun mexanik asosni ta'minlab berdi.

Retseptor tashuvchilar dorilarni hujayralarga tashishni osonlashtirish orqali harakat qiladilar Ularning harakatlantiruvchi kuchi asosan hujayra ichidagi va hujayradan tashqari ionlarning almashinuvi yoki tashishi bilan ta'minlanadi (masalan, Na^+, H^+ yoki HCO_3^-), shuning uchun ularning faolligi barqaror elektrokimyoviy gradiyentga bog'liq. Ushbu tashuvchilar sinfiga organik anion tashuvchi polipeptid (OATP), organik anion tashuvchi (OAT), organik kation tashuvchi (OCT), yangi organik kation tashuvchi (OCTN) va peptid tashuvchi (PepT) oilasi a'zolari kiradi.

3.Farmakogenetik texnologiyalar va muammolar. Tegishli texnologiyani tanlash eng yaxshi loyiha yoki ta'lim sohasi talablariga asoslanadi. Genlarni identifikatsiyalash texnologiyalari odatda populyatsiyalarni o'rganish yoki bemorlarni tasniflash uchun ishlatilmaydi.

11.3-rasmda dori vositalarini ishlab chiqishda genomik va genetik texnologiyalarning eng keng tarqalgan qo'llanilishi ko'rsatilgan. Jarayon asosiy maqsadni aniqlashdan yetakchi birikmalarning rivojlanishiga qadar davom etar ekan, genomik texnologiyaning ta'siri kamayadi va genetik texnologiya ortadi.



121-rasm. Dori-darmonlarni ishlab chiqish bosqichlari va genomikaning nisbatan qo'llanilishi, bu jarayonda farmakogenetika va diagnostika

Klinik diagnostika laboratoriyalarida ishlatilishi mumkin bo'lgan cheklangan miqdordagi texnologiyalarning terapevtik seleksiya uchun qo'shimcha yoki talab sifatida genetik testni rivojlantirishga ta'siri tegishlidir (121-rasm).

Yagona nukleotid polimorfizmlarini tahlil qilish texnologiyalari. SNP genotipini tahlil qilishda moslik uchun mavjud va yangi texnologiyalarni taqqoslashda potensial oxirgi foydalanuvchilarning ehtiyojlari va resurslarini hisobga olish muhimdir.

Shunday qilib, tadqiqot dizayni va namunalar soni tegishli genotiplash texnologiyasining identifikatsiyasi va mavjudligi bilan cheklanishi mumkin. Tahlil xarajatlari usulni tanlashda muhim omil bo'lib, o'rganishni loyihalashda sezilarli amaliy cheklovlarni keltirib chiqarishi mumkin. Genotiplash texnologiyasining asosiy komponenti analitik biokimyoda mavjud.

Shu munosabat bilan, birinchi navbatda o'ziga xoslik uchun differensial gibridlanish o'ziga xosligiga tayanadigan usullar va fermentativ reaksiya mahsulotini aniqlash qobiliyatidan o'ziga xoslikni keltirib chiqaradigan usullarni umumiy farqlash mumkin. Bir qator usullar, shuningdek, ikki komponentning har biri uchun turli darajadagi o'ziga xosliklarga hissa qo'shadigan gibridlanish va fermentativ reaksiyalarning kombinatsiyasidan foydalanadi. SNP genotipiga gibridizatsiya yondashuvlarining o'ziga xosligi DNK-DNK yoki DNK-RNK duragaylarining erish nuqtasi mos kelmasligidan yuqori ekanligiga asoslanadi.

Shunday qilib, SNP lar mavjudligida yuzaga keladigan asosiy nomuvofiqliklar uchun ham, differensial gibridlanish tezligi yoki muvozanat darajalari farq qilishi mumkin bo'lgan eksperimental sharoitlarni topish mumkin.

Inson genom DNK sining Souzern blotlarida radioaktiv nishonlangan oligonukleotidlarni gibridlashdan foydalangan holda gibridizatsiyaga asoslangan original yondashuvlar. PZR reaksiyasi mahsulotlaridan foydalanish va radioaktiv bo'lmagan maqsadlarni almashtirish tahlilni yaxshiladi, ammo gel elektroforeziga bo'lgan ehtiyoj yuqori o'tkazuvchanlikni muammoli qildi.

Dinamik allelga xos gibridizatsiya (DASH) deb ataladigan gibridlanish harorati o'zgarishi bilan DNK ni maqsadli qilish uchun zond gibridizatsiya kinetikasidan foydalanadigan yangi usullar endi faqat gibridizatsiyaga asoslangan diskriminatsiya usulida ko'proq o'ziga xoslik va yuqori o'tkazuvchanlikni ta'minlaydi.

Fermentlarning substratlari uchun kataliтik o'ziga xosligi yuqori bo'lganligi sababli, fermentga asoslangan SNP genotiplash yondashuvlari, odatda, ularning o'ziga xosligi bo'yicha gibridizatsiyaga asoslangan bo'lganlarga qaraganda yuqori darajadagi analitik ishonchlilikka ega. Tarixiy jihatdan, SNP va boshqa turdagi genetik variantlarni genotiplashning standart usuli RFLP tahlili bo'lgan, bu DNK zanjirining bo'linishi uchun tanib olish joylari sifatida ishlaydigan, aniqlangan DNK ketma-ketligining qisqa muddatlari uchun bakterial cheklovchi endonukleazlarning ajoyib selektivligiga asoslangan fermentativ yondashuvdir.

Shunday qilib, SNP restriksiya fermentni tanib olish ketma-ketligini o'zgartirganda, normal va variantli ketma-ketlikning differensial degradatsiyasi kuzatilishi mumkin.

Ushbu yondashuvga birinchi o'zgartirish katta miqdordagi genomik DNK ni parchalash, parchalarni elektroforetik ajratish, parchalarni nitrosellyuloza yoki neylon membranalarga o'tkazish va parchalarni to'ldiradigan radioaktiv nishonli zond yordamida gibridizatsiyalash orqali zarrachalar o'lchamidagi farqlarni aniqlashni talab qildi.

Ushbu usulning yutuqlari, xususan, SNP saytlarini o'z ichiga olgan aniqlangan DNK segmentlarini PZR bilan ampilifikatsiyalash va PZR orqali yangi restriksiya joylarini joriy etish, boshlang'ich materialni saqlashni talab qilmasdan gellardagi fragmentlarni vizual ravishda aniqlash qobiliyati, etiketli zondlarni gibridlashtirish, va genomdagi SNP kengroq variantlarni yaxshilaydi.

Biroq, bunday usullarning asosiy kamchiliklari hali ham parchalanish mahsulotlarini elektroforetik ajratish zarurati bo'lib, bu usulning o'tkazuvchanligi va avtomatizatsiyasini sezilarli darajada cheklaydi, shuningdek, reagentlar va mehnat harajatlarini oshiradi.

DNK ketma-ketligini aniqlashning didaktik usuli – bu genotiplashga fermentativ yondashuvning yana bir misoli, bu DNK polimerazasining o'ziga xos xususiyatlaridan foydalanib, astarlangan nukleotid asoslarini qo'shadi, aksincha astarlangan bitta zanjirli DNK matritsasi belgilangan joylarda nukleotid variantlarini aniqlash uchun tayyor polimeraza bilan mustahkamlangan. Joylashgan joylar gel elektroforez yordamida reaksiya mahsulotlarini o'lchamiga qarab ajratiladi.

Belgilangan joylarda nukleotid variantlarini aniqlash. DNK ketma-ketligi aniqlash boshqa genotiplash usullari bilan taqqoslanadigan oltin standart bo'lib qolmoqda va populyatsiyalardan olingan DNK namunalari orasida yangi SNP larni aniqlash yoki bitta zanjirli konformatsion polimorfizm (SSCP) va denaturatsiya sharoitida VEJX tahlilidan foydalangan holda natijalarni tekshirish va mahalliylashtirish uchun tanlov usulidir.

Kapillyar elektroforez. Molekulyar diagnostikaning eng muhim yutuqlaridan biri kapillyar elektroforez bo'lib, unda an'anaviy plastinka elektroforez gellari kapillyarlar bilan almashtiriladi. Namuna elektroforez matritsa bilan to'ldirilgan ingichka kapillyar naychada amalga oshiriladi va kapillyarlar orqali DNK molekulalarining harakati aniqlanadi va qayd etiladi.

Kapillyar elektroforez avtomatlashtirish uchun javob beradi, chunki namunalar reaksiya planshetlaridan avtomatik ravishda yuklanishi mumkin. Kapillyar elektroforez an'anaviy ravishda plastinka gelida tahlil qilinadigan ko'plab genetik testlarga, shu jumladan takroriy mutatsiyalar, fragmentlarni tahlil qilish va to'g'ridan-to'g'ri sekvenslashga osonlik bilan qo'llanilishi mumkin.

Kapillyar elektroforez, 96-384 kapillyarni o'z ichiga olgan asbob-uskunalar bilan, ba'zi Molekulyar diagnostika testlari, xususan, mutatsiyani aniqlash uchun to'g'ridan-to'g'ri ketma-ketlik uchun zarur bo'lgan mehnatni sezilarli darajada kamaytirdi.

DNK chiplar texnologiyasi. DNK chiplari yuqori zichlikdagi massivlar bo'lib, ularda ko'plab nuklein kislotalar ketma-ketligi mikroskop slaydlariga o'xshash shisha asoslarga biriktirilgan DNK chiplari qo'llanilishiga qarab ma'lum formatlarda ishlab chiqilishi mumkin. Diagnostika uchun dolzarb bo'lgan DNK massivi texnologiyasining joriy qo'llanilishi turli to'qimalarda

gibridizatsiya, SNP yoki gen ekspressiyasi orqali noma'lum bo'laklarning ketma-ketligini aniqlash uchun foydalanishni o'z ichiga oladi. Ushbu ilovalar uchun DNK chiplaridan foydalanishning asosiy afzalligi shundaki, minglab genetik hududlar haqidagi ma'lumotni bitta chip tajribasidan olish mumkin. Misol uchun, turli genlarning ekspressiya profillarini aniqlash uchun ishlatiladigan bir chipda minglab RNK fragmentlarini tahlil qilishi mumkin.

Ushbu xavfli shish to'qimalarda qaysi genlar boshqacha tartibga solinishini aniqlash uchun o'simta to'qimalarining gen ekspressiyasi profili oddiy to'qimalarga solishtirilgan holda saraton kasalligida qo'llanilishi uchun ishlatilgan. Hozirgi vaqtda DNK chiplari gen ekspressiyasini o'rganish uchun juda mos keladi. Biroq, sekvenslash va SNP massivlari klinik molekulyar diagnostika laboratoriyalarida genetik o'zgarishlarni aniqlashda muntazam foydalanish uchun hali ham yetarlicha aniq emas.

Bundan tashqari, hal qilinishi kerak bo'lgan ko'p sonli genlar yoki DNK chipidagi mutatsiyalarning molekulyar diagnostik testlarini o'tkazish uchun axloqiy jihatlar mavjud.

Denaturatsiya sharoitida yuqori bosimli suyuqlik xromatografiyasi tahlili. Denaturatsiyada yuqori bosimli suyuqlik xromatografiyasi (VEJX) uchun yangi ilovalar genetik o'zgaruvchanlikni sinash uchun kelajakdagi muhim ilovalarga ega bo'lishi mumkin. VEJX qisman denaturatsiyada bo'laklarni ajratish uchun DNK fragmentlarini tahlil qilish uchun moslashtirilgan.

Mutatsiya uchun tahlil qilingan fragmentlar PZR orqali amplifikatsiyalanadi va keyin denaturatsiya sharoitida VEJX kolonkasida ishlaydi. Mutatsiya mavjudligi sababli mos kelmaydigan asosni o'z ichiga olgan DNK geteroplekslari geterodupleksning erish haroratining o'zgarishi tufayli VEJX ustuni orqali odatdagidek mos keladigan gomodupleksларga qaraganda turli xil harakatchanlikka ega. Oddiy va mutant namunalar orasidagi harakatchanlikdagi farq fragmentlarni genetik o'zgarishlar uchun sinovdan o'tkazish imkonini beradi.

Diagnostika uchun DHPLC texnologiyasining asosiy qo'llanilishi uni sekvenslashdan oldin genetik o'zgarishlarni tekshirish vositasi sifatida ishlatish bo'lishi mumkin, bu prinsipial jihatdan bir zanjirli konformatsion polimorfizm tahlili (SSCP) va denaturatsiya qiluvchi gradient gel elektroforezi (DGGE) kabi an'anaviy usullardir. Biroq, DHPLC ilgari ma'lum bo'lgan mutatsiyalar uchun prob testi ham bo'lishi mumkin. DHPLC ning afzalliklari uning avtomatik tabiati, fragmentlar tahliliga tayyorgarlikning qulayligi va fragmentlarni tahlil qilish uchun zarur bo'lgan qisqa vaqtdir.

MALDI-TOF - mass-spektrometriyasi. Mass-spektrometriya matritsali lazerli desorbsiya/ionizatsiya (MALDI-TOF) massa spektrometriyasi yordamida genetik tahlilda ham qo'llaniladi.

Ushbu dasturning prinsipi shundan iboratki, ketma-ketlik farqlari to'rtta nukleotid asoslarining o'ziga xos massa farqlarini tahlil qilish orqali aniqlanishi mumkin. Molekulyar diagnostika dasturlari uchun MALDI-TOF ning eng aniq qo'llanilishi o'zgartirilgan praymer kuchaytirish tahlillaridan foydalanish bo'lib, unda kengaytirilgan baza ma'lum bir ketma-ketlik o'zgarishining nukleotid joyida joylashgan. MALDI-TOF yuqori o'tkazuvchanlik dasturlari uchun istiqbolli, chunki bir vaqtning o'zida bir nechta genetik hududlar yoki mutatsiyalar tahlil qilinishi mumkin. Diagnostikada MALDI-TOF dan foydalanishga misol sifatida mukovissi-dozni keltirib chiqaradigan CFTR mutatsiyalarini aniqlash mumkin.

Real vaqtdagi PZR. PZR texnologiyasidagi yutuqlar molekulyar diagnostikaga ham ta'sir ko'rsatmoqda. Eng muhim ishlanmalardan biri real vaqtdagi PZR deb ataladigan PZR reaksiyasi paytida mahsulot shakllanishini aniqlay oladigan PZR mashinalarining rivojlanishi edi. Tahlillar ishlab chiqilishi mumkin, bunda ketma-ketlikka xos zondni uning gomologik PZR mahsulotiga ulash PZR reaksiyasi davomida flyuoressensiyaning oshishiga olib keladi va bu real vaqtda PZR mahsulotini aniqlash imkonini beradi. Bunga fluoressent reporterni yong'inga qarshi bo'yoqqa yaqin tutadigan turli xil prob konstruksiyalaridan foydalanish orqali erishiladi. Muayyan ketma-ketlik bilan gibridizatsiyadan so'ng, yong'in o'chirgichi reporterdan ajratiladi va shu bilan bo'yoqdan lyuminessent signal hosil qiladi.

Ushbu texnologiya irsiy kasalliklarni keltirib chiqaradigan mutatsiyalarni aniqlash uchun, shuningdek, farmakogenomik tadqiqotlarda qo'llaniladi. Haqiqiy vaqtda PZR usullarining afzalligi shundaki, ular gel elektroforez kabi post-PZR tahlillarini talab qilmaydi, chunki ma'lum bir mahsulotni kuchaytirish va aniqlash PZR reaksiyasi davomida tugallanadi.

Metabonomika - endogen metabolitlarni tahlil qilish va o'lchashga qaratilgan omica texnologiyasining bir tarmog'i. Metabonomika ishchi kuchi yadro magnit-rezonans (NMR) spektroskopiyasini o'z ichiga olgan ilovalar va yondashuvlardan tobora ko'proq foydalanmoqda, ammo yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi (VEJX), gaz xromatografiyasi (GC) va massa spektrometriyasi (MS) kabi ajratish usullaridir. Metabonomik yondashuvlar botanika va biotibbiyot tadqiqotlarida, jumladan diagnostika tibbiyoti va fundamental tadqiqotlarda keng qo'llaniladi.

Farmakogenomikada genlar ekspressiyasini tahlil qilish usullari. Farmakogenomika genomikani birlashtiradi; bir vaqtning o'zida ko'p sonli genlarning tuzilishi yoki funksiyasini o'rganish va fenotiplar va ayniqsa dori reaksiyalari bilan bog'liq xususiyatlarni o'rganish. Gen ekspressiyasini tahlil qilish muhim va keng qo'llaniladigan genomik vositadir. Yagona gen darajasida gen ekspressiyasini tahlil qilish yoki genom bo'yicha yondashuvlarni qo'llash dorilarning qanday ishlashini, ularning samarali ekanligini va aholining bir qismi ma'lum bir dori vositasidan foyda ko'rayotganini tushunish uchun muhimdir.

Genetik o'zgaruvchanlik genlarning funksiyasiga bir necha jihatdan ta'sir qiladi. Translyatsiya qilingan hududlarda sinonim bo'lmagan variantlar oqsil funksiyasini o'zgartirishi mumkin bo'lgan aminokislotalarning o'zgarishiga olib keladi.

Ekson yoki intron variantlari kengayishga ta'sir qilishi mumkin, translyatsiya qilinmagan gen hududlarida (UTR) esa ular transkript barqarorligiga ta'sir qilishi mumkin.Va nihoyat, transkripsiya qilingan hududlardan tashqarida, lekin tartibga soluvchi elementlar ichidagi variantlar genning transkripsiya chastotasi va ekspressiya tezligiga, to'qimalarning proliferatsiyasiga yoki ontogenetik yoki vaqtinchalik ifodasiga ta'sir qilishi mumkin. Ekspressiya darajasidagi o'zgarishlarning gen funksiyasini to'liq yo'qotmasdan, fenotiplarda kamtarona (shuning uchun rivojlanish jihatdan yashovchan) farqlarni keltirib chiqarish qobiliyatini hisobga olgan holda, gen ekspressiyasi darajasidagi farqlar keng tarqalgan murakkab genetik kasalliklar uchun o'zgaruvchanlikning eng muhim turlaridan biridir.

Haqiqatan ham, promotor variantlari qon bosimi va revmatoid artrit kabi kasalliklarga moyillik kabi murakkab xususiyatlarga ta'sir ko'rsatdi. Genlarni tartibga solishga ta'sir qiluvchi genetik variantlar bitta nukleotid polimorfizmini (SNP) yoki kiritish yoki o'chirishni ("indels") o'z ichiga olishi mumkin. Gen regulyatsiyasiga ta'sir qiluvchi SNP lar ba'zan tartibga soluvchi SNP yoki "rSNP" deb ataladi.

Bunday variantlarni genetik assotsiatsiyani o'rganishga kiritish farmakologik ahamiyatga ega fenotiplar va boshqa murakkab genetik kasalliklar uchun nomzod genlarni baholash uchun muhim bo'ladi.

Genetik o'zgaruvchanlikning gen ekspressiyasiga ta'sirini o'rganish oqsilning tuzilishi yoki funksiyasini o'zgartiruvchi variantlarni o'rganishdan orqada qolmoqda. Bu qisman ko'plab sinonimik o'zgarishlarning ta'sirini aniqroq talqin qilish va genetik jihatdan aniqlangan gen ekspressiyasidagi

farqlami, ayniqsa, har bir genning normal xromosoma kontekstida farqlarni aniqlash uchun samarali tahlillarning yo'qligi bilan bog'liq. Bundan tashqari, biz individual genlar yoki genlar guruhlarini ekspressiyalash va tartibga solish uchun zarur bo'lgan ketma-ketlik elementlarini to'liq tushunmaymiz.

Ma'lumki, kuchaytirgichlar kabi ketma-ketlik elementlari gen transkripsiyasi boshlanganidan boshlab nisbatan katta masofalarda (100 knj tartibida) topilishi mumkin, bu muhim tartibga soluvchi elementlarni o'z ichiga olgan genomik hududni aniq aniqlashni qiyinlashtiradi. Shu va boshqa sabablarga ko'ra, inson genlarining tartibga soluvchi hududlarida variantlarni o'rganish qiyinlashdi va hozirgi vaqtda katta e'tibor mavzusi bo'lib, uning asosiy jihati – genlarni rivojlantirish uchun o'ziga xos genetik variantlarning gen ekspressiyasining yuqori samaradorligidir.

Ketma-ketlik va gaplotiplarning individual variantlarining ta'siri. Gen ekspressiyasi va fenotipi.

Hozirgi vaqtda fenotipik o'zgaruvchanlikning asosiy sababi individual ketma-ketliklarga asoslangan gen ekspressiyasining o'zgaruvchanligi hisoblanadi. Bunday ta'sirlarning farmakogenetik misollari in vitro da gen ekspressiyasiga ta'sir ko'rsatishi ko'rsatilgan tiopurin metiltransferaza (TPMT) genining promotor mintaqasidagi iteratsiyalar sonini o'zgartirishni o'z ichiga oladi. Immunosupressantlar va sitotoksik birikmalar kabi tiopuringa sezuvchanlik bu gendagi individual genetik o'zgarishlarga ta'sir qiladi.

Majburiy ta'sir genetik variantlarining misollar non-irsiy ichak saratoni va VNTR polimorfizm (tandem iterpsiyalar o'zgaruvchan soni) boshlanishi yoshga ta'sir siklin D1 genining 242 kodoni SNP o'z ichiga oladi, kist beta sintaza bir necha muqobil gen joylashtirish oldini oladi.

Genlarning funksiyasi, ekspressiyasi va fenotipiga ta'sir qiluvchi genetik o'zgaruvchanlikning ayniqsa yaxshi tavsiflangan misoli b2-adrenergik retseptorlari (ADRB2) gen. ADRB2 katexolaminlar (adrenalin va noradrenalin) uchun G-oqsil bilan bog'langan retseptor bo'lib, yurak etishmovchiligi va astmani davolash uchun asosiy maqsad dori hisoblanadi.

Ile164, Gly16 i Gly16/Gln27 kombinatsiyasi yurak etishmovchiligi bo'lgan bemorlarda depressiv mashqlar bilan bog'liq. ADRB2 alleliga xos konstruksiyalardan yoki reportyor gendan foydalangan holda in vitro ekspressiv tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, genning etakchi peptidining Cys19 varianti mRNK darajasida oqsil ekspressiyasini unga ta'sir qilmasdan oshiradi.

Draysdale va boshqalar ADRB2 da 13 ta SNP dan etnik guruhlar o'rtasida chastotada o'zgarib turadigan 12 ta umumiy gaplotiplarni tasvirlash uchun

foydalanganlar. Keyin ular gen va oqsil ekspressiyasini, shuningdek, b2-adrenergik agonist bo'lgan albuterolga in vivo javobini bir qator shaxslar uchun gaplotip juftlari bilan korrelyatsiya qildilar va gen ekspressiyasi va dori reaksiyasi o'ziga xos ADRB2 gaplotip juftlari bilan sezilarli darajada bog'liqligini aniqladilar.

Muhimi shundaki, ADRB2 gaplotip juftlari dori reaksiyasini bashorat qiladi, bitta SNP variantlari esa bunday qilmaydi, bu gaplotip ichidagi bir nechta SNP larning noyob o'zaro ta'siri biologik va terapevtik fenotiplarga ta'sir qilishi mumkinligini ko'rsatadi. Agar bu kuzatuv boshqa ko'plab inson genlari uchun to'g'ri bo'lsa, gaplotip tahlili farmakogenetika va farmakogenomika uchun juda muhim bo'ladi.

Gen ekspressiyasi profillari miqdoriy belgilar (eQTL). Yuqorida tavsiflangan eksperimental yondashuvlar yuqori o'tkazuvchanlik tahlillari uchun mos bo'lsa-da, ekspressiya darajalarini genetik baholashni talab qiladi. Yana bir kuchli yondashuv genomik bog'lanish tahliliga keng ko'lamli mikrochip asosidagi ekspressiyani moslashtirishdir. Yansen va Nap tomonidan "genetik genomika" deb nomlangan birinchi usul, Frend va uning hamkasblari uni qo'llash tahlilini "ekspressiyadagi miqdoriy xususiyat" (eQTL) deb atashadi va u makkajo'xori, sichqonchani va inson genomlarida genlarni ekspressiyalash darajasini o'z ichiga oladi. Genetik tahlil qilish uchun ishlatiladi.

eQTL yondashuviga misol sichqonlarning ikkita tug'ma shtammi o'rtasidagi o'zaro ta'sirlar uchun F_2 avlod tahlillari seriyasidir. Ushbu F2 sichqonlarining har birining genomlari bir yoki boshqa ota-ona shtammidan olingan ketma-ketliklarning yamoq blokining bir qismidir. Klassik belgilar miqdorini aniqlash (QTL) tahlilida genetik korrelyatsiya tahlili ushbu miqdoriy xususiyat uchun mas'ul bo'lgan genomik lokuslarni aniqlash uchun F_2 seriyasidagi sichqonlar o'rtasida miqdoriy belgilovchi vazn yoki o'lcham kabi belgilarga qo'llaniladi.

eQTL tahlilida ishlatiladigan miqdoriy belgilar F_2 sichqonlarining gen ekspressiya profilidagi genlarning ekspressiya darajalaridir. Ushbu F_2 sichqonlari ulanishni tahlil qilish uchun genetik ma'lumotni olish uchun mikrosatellit genomi bilan skanerdan o'tkaziladi. Agar, masalan, 10 000 genni ifodalovchi gen ekspressiya chipi ishlatilsa, u genom skanerlash ma'lumotlaridan foydalangan holda bog'lanish tahlili uchun 10 000 miqdorini beradi, ya'ni 10 000 fenotip uchun butun genom bog'lanish tahlili!

Shadt va boshqalar 23 574 profilli genni tahlil qildilar va 7 861 (33%) sichqon ota-ona shtammlari (C57BL/6J va DBA/2J) yoki ularning F_2 avlodlari

jigarida differensial tarzda ekspressiyalanganligini aniqladilar. eQTL xaritasi LOD balli 4,3 dan yuqori bo'lgan 2123 genni va LOD balli 7,0 dan yuqori bo'lgan 965 genni aniqladi. Tasodifiy ravishda to'planmagan bir nechta sichqoncha xromosomalarida bir nechta eQTL faol nuqtalari kuzatildi.

Bunday issiq nuqtalar, ehtimol, ko'p genlarning ekspressiyalanishiga ta'sir qiluvchi lokuslar yoki ekspressiyasi genetik jihatdan boshqariladigan gen klasterlari bo'lishi mumkin. Bir nechta gen ekspressiyasi bir nechta eQTL lokuslari bilan, ba'zilari esa uchta lokuslar bilan bog'liq bo'lgan kuzatuvlar gen ekspressiyasi murakkab xususiyat ekanligini ko'rsatdi.

Shadt va boshqalar Nnmt dori almashinuvi geni DBA va B6 sichqonlarining ota-ona shtammlari o'rtasida ekspressiyada farqlanishi ma'lum ekanligini ta'kidladilar va ular Nnmt genining pozitsiyasiga mos keladigan eQTL (LOD balli 15,3) ni ham kuzatdilar. Qizig'i shundaki, ko'plab genlarning ekspressiya darajalari ushbu genning pozitsiyasiga mos keladigan eQTL lar bilan taqqoslanadi, boshqalari esa genomning boshqa joylarida gen ekspressiyasiga ta'sir qiluvchi genetik omillarga mos kelishi mumkin bo'lgan eQTL larni aniqladilar.

Dori-darmonlarni davolashni moslashtirish va optimallashtirish uchun gen ekspressiyasini tahlil qilish. Farmakogenomikada genni ekspressiyalash tahlili keng qo'llaniladi, shu jumladan, dori-darmonlarni davolashni optimallashtirish uchun bemorlarning molekulyar profilini aniqlash, maqsadli genlarni tanlash va dori vositalarini ishlab chiqish yo'llari va yangi dorilarning toksikologik profillarini aniqlash (masalan, dori-darmonlarni metabolizatsiya qiluvchi fermentlarni faollashtirish namunalarini aniqlash). Optimal davolash strategiyasini baholash va qo'llashdan oldin dori dozasini sozlash uchun o'simtalar va to'qimalarning Molekulyar profilini olish foydalidir va ba'zi terapevtik birikmalar uchun mavjud.

Bunday chora-tadbirlarning amalga oshirilishi individuallashtirilgan Molekulyar tibbiyotning yangi davriga olib kelishi kutilmoqda. Umuman olganda, bemorlar, ayniqsa saraton kasalliklari, ilg'or yuqori o'tkazuvchanlik texnologiyalaridan foydalangan holda gen ekspressiyasini tahlil qilish orqali profillanishi mumkin.

Xususan, DNK mikrochip texnologiyasi, yuqori samarali DNK ketma-ketligi va proteomik tahlil sohasidagi yutuqlar doimo pasaygan harajatlar bilan yuqori sifatli bemor profillarini yaratishni tezlashtirdi. Ushbu usullarning ma'lumotlarni tahlil qilish uchun murakkab bioinformatika vositalari bilan kombinatsiyasi dori-darmonlarni kashf qilish (maqsadli genlar va yo'llarni

aniqlash) va bemorlarning Molekulyar profilini (dorilarga javoblar va javob bermaganlarni aniqlash) asoslarini kengaytirdi.

DNK mikrochip texnologiyasining keng qo'llanilishi kelajakdagi farmakologik tadqiqotlarda inqilob qiladi degan umiddamiz. Gen ekspressiyasi profillarini monitoring qilish (a) turli kasalliklarning molekulyar barmoq izlari, shu jumladan saraton, markaziy asab tizimi va yurak-qon tomir tizimi kasalliklari, (b) davolashning terapevtik usullari, (c) atrof-muhit omillari, (d) zaharlanishning oldini olish va shaxsiylashtirish usullari davolashga erishish va (g) yakuniy maqsad ushbu kasalliklarning to'liq oldini olishdir.

Yuqori samaradorlik bilan gen ekspressiyasini tahlil qilish. DNK mikrochiplari ko'pincha gen ekspressiya namunalarida genom o'zgarishlarini tahlil qilish uchun ishlatiladi.

Gen ekspressiyasini tahlil qilish uchun kDNK mikrochiplari yoki oligonukleotidga asoslangan gen chiplaridan foydalanish mumkin. kDNK mikrochipida shisha slaydlar yoki neylon membranalarda jismoniy aniqlanishi mumkin bo'lgan ko'p sonli kDNK fragmentlari mavjud.

Shu bilan bir qatorda, o'ziga xos genlar yoki EST larga mos keladigan oligonukleotidlar asosida mikrochiplarni ishlab chiqarish uchun fotolitografiya jarayonidan foydalangan holda miniatyuralashtirilgan massivda in situ sintezlanishi mumkin. Oligonukleotidga asoslangan DNK chiplari genom DNK dagi o'zgarishlarni tahlil qilish orqali odamlarda DNK mutatsiyalari va polimorfizmlarini tekshirish uchun ham ishlatilishi mumkin.

Farmasevtika tomonidan qo'zg'atilgan gen sinteziga an'anaviy gen yondashuvi Nousern mRNK bloti, mRNK teskari transkripsiya bilan bog'langan polimeraza zanjiri reaksiyasi (TT-PZR). oqsil vestern bloti va turli fermentativ tahlillarni o'z ichiga oladi.

Biroq, bu usullar har bir tadqiqotda bir necha o'nlab yoki maksimal yuzlab gen/gen mahsulotlarini baholash imkonini beradi. DNK mikrochip texnologiyasining paydo bo'lishi bilan bir vaqtning o'zida minglab yoki o'n minglab genlarning ekspressiyasini, shu jumladan turli xil dori metabolit fermentlarining (DME) genlarini, shuningdek farmakologik (potensial terapevtik maqsadlar sifatida) yoki genlar oilasini aniqlash mumkin bo'ldi, toksikologik bo'lishi mumkin (dorilarning kiruvchi yoki toksik ta'sirini keltirib chiqaradi) farq qilishi mumkin.

Mikrochip ma'lumotlari ham yaqinda atrof-muhit toksinlari, kimyoterapevtik vositalar va sitokinlarga javoban gen ekspressiyasidagi o'zgarishlarni tahlil qilish uchun ishlatilgan.

Farmakologik jihatdan kichik molekulalar va atrof-muhit toksinlari ta'siriga duchor bo'lgan hujayralardagi genlarni ekspressiyalash namunalarini o'rganish uchun DNK mikrochiplaridan foydalanish dori yoki kimyoviy toksiklik va kanserogenez mexanizmlarini tushunishga yordam beradi.

Mikrochip asosidagi gen ekspressiya tahlilining muhim qo'llanilishi saraton subklassifikatsiyasidir. Hozirgi vaqtda ikkita usul qo'llaniladi: boshqariladigan va nazoratsiz tahlil. Nazorat ostidagi tahlil avval namuna toifalarini aniqlaydi, so'ngra ikki guruhda boshqacha ekspressiyalangan genlarni qidiradi. Ekspressiya ma'lumotlarini nazoratsiz tahlil qilish (yoki klasterlash) ekspressiya profillari nuqtai nazaridan sezilarli darajada bog'liq bo'lgan tabiatan fenotipik bo'lmagan namunalarda gen ekspressiyasining "klaster" larine aniqlaydi. Ekspressiya profili xususiyatlariga ega bo'lgan namunalar umumiy fenotipik xususiyatlarga ega bo'lishi mumkin, masalan, patologik jihatdan aniq davolash natijalari.

Asosiy biologik jarayonlar haqidagi bilimimizni kengaytirish va kasallikning rivojlanishi bilan bog'liq signalizatsiya yo'llari haqida batafsil tushunchani ishlab chiqish diagnostika va terapevtik aralashuvlar uchun imkoniyatlar ochdi. Bemor populyatsiyalarida dori maqsadlarini tekshirish juda muhim va mo'ljallangan maqsad izchil, amaliy va iqtisodiy jihatdan samarali tarzda mavjudligini aniqlash uchun muvaffaqiyatli klinik foydalanish uchun juda muhimdir.

Farmakodinamik gen polimorfizmlarining klinik ahamiyati.

Saratonning molekulyar profilini aniqlash. Ixtisoslashgan molekulyar terapevtlarga misollar orasida saratonning har xil turlarini davolash uchun tezkor profillash tajribalari natijasida yaratilgan kashfiyotlar natijasida ishlab chiqilgan odam/sichqonchaning kimerik antitanalari kiradi.

Rituximab (Rituxan; Genentech Inc.; San-Fransisko, Kaliforniya), 1997 yildan beri qo'llanilayotgan CD20-ga qarshi antitana, CD20-musbat Hodgkin bo'lmagan limfomani davolash uchun FDA ruxsatini olgan birinchi ximerik monoklonal antitana edi.

Hodgkin bo'lmagan limfoma hujayralarining aksariyati bu antigeni o'z yuzasida ekspressiyalaydi. Trastuzumab (Gerseptin; Genentech Inc.), insonning epidermal o'sish omili 2 retseptoriga (HER2) qaratilgan bo'lib, tez orada ko'krak saratoni uchun tasdiqlangan; endi u metastatik kasallikning klinik boshqaruvining bir qismidir.

Klinik amaliyotda qo'llaniladigan monoklonal antitanalarning boshqa misollari orasida tomir endotelial o'sish omili (VEGF) bilan reaksiyaga

kirishadigan setuksimab (Erbitux; ImClone Systems Inc.) va bavacizumab (Avastin; Genentech Inc.) kiradi. Farmakologik nuqtayi nazardan, ushbu Molekulyar terapiya ilgari qo'llanilgan "bitta dori hammaga mos keladi" yondashuvini o'zgartiradi.

Haqiqiy maqsadlari va harakat usullari to'liq tushunilmagan ko'plab klassik terapevtlarda bo'lgani kabi, bu yangi avlod terapevtlari faqat saraton to'qimalarida maqsadli oqsil mavjud bo'lganda samarali bo'ladi.

Bitta gen mahsulotini maxsus sinovdan o'tkazish murakkab mikrochip tahlilini talab qilmaydi. Minglab genlardan ko'ra o'nlab yoki minglab shaxsiy real vaqt rejimida miqdoriy PZR platformalaridan tashkil topgan maxsus tahlillar yoki kichik shaxsiy to'plamlar klinik foydalanish uchun muqobil variantlarni ifodalaydi.

Saratonni davolashda klinik amaliyotda qo'llaniladigan diagnostik testlarga misollar HER2 va EGFR ekspressiya darajalarini baholashni o'z ichiga oladi. Dako (Kopengagen, Daniya) va Abbott Laboratories (Abbott Park, IL), tomonidan sotiladigan HER2 diagnostik testlari mos ravishda HER2 oqsilining haddan tashqari ishlab chiqarilishi va genlarning amplifikatsiyasini aniqlaydi. Dako shuningdek, FDA tomonidan tasdiqlangan EGFR-PharmDx test to'plamini sotadi, u EGFR-musbat o'simtalarni aniqlaydi va shu bilan bemorga setuksimab terapiyasidan foyda ko'rayotganini aniqlashga yordam beradi. Ushbu noyob gen ekspressiyasiga asoslangan diagnostika vositasi amaliy farmakogenetika/ genomika va shaxsiylashtirilgan tibbiyot yo'lidagi dastlabki qadamlardan biridir.

Klinik sharoitda farmakogenomikaning kelajakdagi muammolari bitta oqsil diagnostikasidan bir nechta biomarkerlarni aniqlashga va kerak bo'lganda butun genom integratsiyasiga o'tadi.

Yuqori zichlikdagi mikrochiplar ma'lum bir hujayradagi tizimdagi barcha transkriptlarni parallel tekshirish imkonini beradi. Genlarni ekspressiyalashning global tahlili genlar va dorivor moddalar bilan bog'liq yo'llarni, genlarning funksional tavsifini va o'simtalarning subklassifikatsiyasini aniqlashga yordam beradi. Molekulyar testlar klinik amaliyotda tobora ko'proq qo'llanilsa-da, inson saratonining ko'pchiligining aniq tashxisi va prognozi hali ham asosan tavsiflovchi gistopatologik natijalarga asoslanadi.

Muayyan morfologik parametrlar bilan bog'liq kuchli molekulyar belgilarni aniqlash diagnostika va prognostik baholashda yordam beradi.

So'nggi bir necha yil ichida DNK mikrochip texnologiyasi saraton tadqiqotlari kontekstida keng qo'llanildi, buning yordamida saratonning barcha turlariga xos bo'lgan kichik toifadagi saraton uchun molekulyar o'zgarishlarni

3. Metillangan citozin aminoguruh olib tashlansa qaysi nukleotid hosil bo'ladi?
A) guanine
B) citozin
C) adenine
D) timin

4. Inson genomida taxminan nechta CpG orolchalari mavjud?
A) 5000
B) 45000
C) 35000
D) 25000

5. Qaysi holatda DNK metillanishining asosiy funksiyasi keltirilmagan?
A) Genom imprintingi
B) X-xromosoma inaktivatsiyasi
C) Gen ekspressiyasini boshqarilishi
D) Translyatsiya jarayoni

6. Euxromatin holati .....
A) Diffuziyalangan, dekondensirlangan, spiral bo'lmagan ishchi holat
B) kondensirlangan, spiral, ishchi bo'lmagan holat
C) Diffuziyalanmagan, spiral bo'lmagan nofaol holat
D) Xromatinning mitoxondriyadagi holati

7. Epigenomga berilgan ta'rifning qaysi biri to'g'ri?
A) RNK metillanishing oqsil sinteziga ta'siri
B) genom metillanishi va gistonlar modifikatsiasi holatlarining umumlashganidir.
C) DNK atsetillanishi va gistonlar tuzilishining o'zgarishi
D) DNK va giston oqsillarining parchalanishing umumlashganidir.

8. Mitoxondriya genomida nechta gen mavjud?
A) 52
B) 25
C) 37
D) 44

9. Diagnostikaning molekulyar-genetik metodi (PZR, DNK-duragaylash) qo'llaniladi...
A) Klinik materialdagi qo'zg'atuvchining nuklein kislotasini aniqlash
B) Antibiotiklarga sezgirlikni aniqlash
C) Qo'zg'atuvchining biokimyoviy faolligini aniqlash
D) Antitananing spetsifikligini aniqlash

10. Biotexnologiya uchun «gen-marker» kerak:
A) rekombinant tanlash uchun
B) substrat bilan restriktazaning o'zaro ta'sirini
C) modifikatsiyalash uchun e'tiborli xo'jayin hujayrani tashkil etish uchun

D) rekombinant faolligini oshirish uchun

11. Xromosoma mutatsiyasi nimalarni hosil bo'lishiga olib keladi?
A) yangi bog'lanishlar guruhi
B) yangi allellar
C) yangi genomlar
D) xromosomalarning sonini karra ortishi

12. Fizik mutagenlarga nima kiradi?
A) ionlanuvchi nurlar
B) viruslar
C) dorilar
D) pestisidlar

13. Qaysi nuklein kislotasi genoterapevtik agent hisoblanadi?
A) tRNK
B) Peptid-nuklein kislotalar
C) Mitoxondrial DNK
D) rRNK

14. SNP (single nucleotid polymorphism) nima?
A) Xromosomalardagi o'zgarishlar
B) Gendagi poligen o'zgarishlar
C) Bir nukleotidli polimorfizm
D) Genomdagi keng o'zgarishlar

15. Insonda saratonning nechta turi mavjud?
A) 50
B) 100
C) 200
D) 150

16. Kartsinoma - ....
A) Tananing mushak - skelet tizimining tuzilishi hujayralaridan kelib chiqadigan o'simta
B) Epithelial hujayralarda hosil bo'ladigan o'simta
C) qon hujayralari yoki ularning qizil avlodlaridan kelib chiqadigan o'simta
D) Lipidlardan kelib chigadigan o'simta

17. Saraton qanday kasallik?
A) Lizosoma kasalligi
B) Genetik kasalligi
C) Goldji kasalligi
D) Membrana kasalligi

18. Telomeraza fermenti.....
A) xromosomalari uchlariga qo'shish uchun mas'ul bo'lgan ferment
B) xromosomalari markazlariga qo'shish uchun mas'ul bo'lgan ferment
C) Replikatsida ishtirok etadigan ferment

D) Transkriptsiyada ishtirok etadigan ferment

19. Farmakogenomikaning molekulyar-biologik asosi – bu....

A) polisaharidlar ketma-ketligidagi farqlar
B) DNK ketma-ketligidagi farqlar
C) Lipidlar orasidagi farqlar
D) Mikroelementlar orasidagi farqlar

20. Farmakogenomikaning maqsadi nima?

A) Dori-darmonlarning inson genomiga tasirini organishdan iborat.
B) Dori-darmonlarning insonning bitta geniga tasirini organishdan iborat.
C) Dori-darmonlarning insonning tanasiga tasirini organishdan iborat.
D) Dori-darmonlarning insonning ruhiy holatiga tasirini organishdan iborat.

IX BOB. BIOINFORMATIK TAHLILLAR

1-§. Genomikaning o'rganishda bioinformatikaning roli

Bioinformatikaning maqsadi va uning genomikaning rivojlanishidagi roli. ***Bioinformatikaning asosiy tamoyillari.*** 1960-yillarning oxiri – o'tgan asrning 70-yillari boshlarida kompyuterlar (elektron kompyuterlar) biologiyada faol qo'llanila boshlandi: vaqt o'tishi bilan ularning xotirasi va tezligi ortdi, hajmi qisqardi. Biologiya sohasidagi ma'lumotlarni tahlil qilishni talab qiladigan katta miqdordagi eksperimental ma'lumotlar to'plangan. Bunga misol qilib 2003-yilda aniqlangan inson genomining ketma-ketligini keltirish mumkin. 21-asr boshlarida bioinformatika jadal rivojlandi. Bunga biologik tadqiqot natijalari sonining ko'payishi yordam berdi, bunda har bir omilni eslab qolish va tahlil qilish qobiliyati insonning imkoniyatlari va katta hajmdagi ma'lumotlarni saqlash zarurati bilan cheklangan. Genomika 1990-yillarda paydo bo'lgan. Bugungi kunga qadar odamlar, hayvonlar va o'simliklarning genomlari aniqlangan. 1 yil davomida 2-3 tadqiqotchi bakterial genomning nukleotid ketma-ketligini aniqlay oldilar.

Inson genomi taxminan 3,055 milliard harfdan iborat bo'lib, bu 15 000 kitobga joylashadi. Shuning uchun bunday katta hajmdagi biologik ma'lumotlarni tahlil qilish uchun kompyuter texnologiyalaridan foydalanildi. Birinchi genlarni ketma-ketlashtirish algoritmi 1970-yilda ishlab chiqilgan.

Kompyuterlar virtual ma'lumotlar bazasida ma'lumotlarni saqlash va unda yuqori tezlikda operatsiyalarni bajarish imkonini beradi. Bioinformatikaning asosiy vazifasi biologik molekulalar, birinchi navbatda, nuklein kislotalar va oqsillarning tuzilishi va funksiyalari to'g'risidagi ma'lumotlarni hisoblash tizimlashtirish algoritmlarini ishlab chiqish uchun tahlil qilishdir.

Bioinformatika tushunchasi va uning tarixi. Bioinformatikaning zamonaviy tarixi 1953-yilda amerikalik olimlar Jeyms Uotson va Frensis Krik tomonidan DNK qo'sh spirali kashf etilishi bilan boshlangan. Bioinformatika turli xil ta'riflarga ega, lekin asosan turli biologik ma'lumotlarni tahlil qilish uchun kompyuterdan foydalanishdir.

"Bioinformatika" atamasining qamrovi ham kengaytirilib, biologik obyektlar va biologik tadqiqotlarda qo'llaniladigan axborot-kommunikatsiya texnologiyalari bilan bog'liq barcha matematik algoritmlarni o'z ichiga oladi. Bioinformatikada, shuningdek, informatikada amaliy matematika, statistika va boshqa aniq fanlar metodlaridan foydalaniladi.

Fanning rivojlanishi, maqsad va vazifalari. Bioinformatikaga quyidagilar kiradi: qiyosiy genomikada kompyuter tahlilining matematik usullari (genom bioinformatikasi); oqsillar tuzilishini bashorat qilish algoritmlari va dasturlarini ishlab chiqish (strukturaviy bioinformatika); biologik tizimlardan foydalangan holda hisoblash metodologiyasi va axborot murakkabligini umumiy boshqarish uchun tegishli strategiyalarni ishlab chiqish.

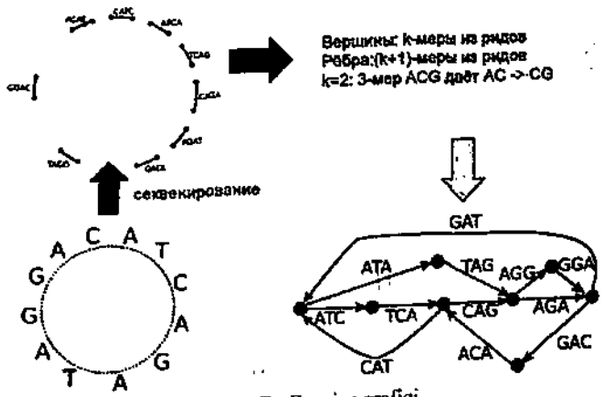
Amalda bioinformatika biologlar manfaatlariga javob beradigan amaliy fandir. Birlamchi ma'lumotlarni tahlil qilish texnik bioinformatika sohasiga tegishlidir. Qabul qilingan ma'lumotlarning saqlanishi va boshqa joylarda foydalanish mumkin bo'lishini ta'minlash ham muhimdir. Bioinformatikadagi eng qiyin va qiziqarli mashq bu genom haqida aniq tasdiqlangan ma'lumotni olishdir, A proteini ma'lum funksiyani bajaradi, B geni ba'zi jarayonlarda ishtirok etadi.

Bioinformatika biologiyaning quyidagi yo'nalishlarida qo'llaniladi: - genomika, transkriptomika, proteomika va metabolomika, rivojlanish biologiyasida kompyuter modellashtirish, gen tarmoqlarini kompyuter tahlili, populyatsiya genetikasida modellashtirish. Bioinformatika farmakologiya sohasiga osonlik bilan kirib keldi, bu esa dori vositalarini ishlab chiqish davrini 5-6 yildan bir necha oygacha qisqartirish imkonini berdi. XX-XXI asrlarda bioinformatika ko'plab xorijiy mamlakatlarda jadal rivojlanayotgan dunyoga aylandi. Bioaxborot texnologiyalari iste'molchilari tadqiqotchilar, fundamental ishlanmalar mualliflari, shuningdek, tibbiy, farmakologik, biotexnologik va ta'lim muassasalaridir. Ushbu fan sohasi AQSh va boshqa rivojlangan mamlakatlarda muhim jihat hisoblanadi. Bioinformatika usullaridan foydalanib, nafaqat katta hajmdagi biologik ma'lumotlarni tahlil qilish, balki genlar o'rtasidagi o'zaro ta'sir modelini yaratish, oddiy tajribalarda, genlar va ularni kodlash oqsillarining funksiyalarini bashorat qilishda har doim ham aniq bo'lmagan qonuniyatlarni isbotlash mumkin.

Inson genomini to'liq identifikatsiyalash uchun algoritmik qo'llanmalarning ahamiyati. Katta genomlar uchun DNK bo'laklarini yig'ish eng qiyin vazifalardan biridir. Bu usul barcha genomlar uchun qo'llaniladi va genom yig'ish algoritmlari zamonaviy bioinformatikaning dolzarb muammolaridan biridir. Genetik ketma-ketlikni kompyuter tahlilidan foydalanishga misol sifatida genomdagi genlar va tartibga soluvchi elementlarni avtomatik qidirish mumkin.

Genom yig'ish muammosining dolzarbligi. Ko'pgina bioinformatika loyihalari genomni yig'ish bilan boshlanadi. «de novo assembly» so'zini o'z ichiga olgan maqolalar soni yildan-yilga ortib bormoqda.

de novo genomni yig'ish vazifasining murakkabligi. Biologik jihat: geterozigotali, qaytariladigan, boshqa DNK bilan ifloslanishi. Muvofiqlik: ketma-ketlik xatolarining mavjudligi, xatolar ehtimoli va fragment uzunligi.



122-rasm. De Bryuine grafigi.

Hisoblash: yuqori xotira talablari (yuzlab katta GB genomlari uchun). Aniqlik: Yig'ishning aniqligini aniqlab bo'lmaydi.

Xuddi shu ma'lumotlarga ko'ra, ular butunlay boshqacha tarzda – kontiglar to'plami (genomning uzun bo'limlari) bilan reaksiyaga kirishadilar. Asosiy algoritmik tushuncha graf de Bryuyn hisoblanadi (122-rasm). Turli Asosiy algoritmik tushuncha graf de Bryuyn hisoblanadi (122-rasm). Turli javoblar sabablari: grafikni soddalashtirish va o'qish filtrlash uchun evristik algoritmlar.

123-rasm. Asosiy genom yig'uvchilari

De Bryuyn grafigida o'qishlar k o'lchovli, k o'lchamli: k belgilar ketma-ketligiga bo'linadi. De Bryuyne grafigi cho'qqilari: barcha k o'lchovlari, de Bryuyne grafigi qirralari: barcha (k + 1) o'lchamlar, chekka (k + 1) old qo'shimchani va o'lchov qo'shimchasini bog'laydi. Genom de Bryuyne grafigidagi Eyler yo'lidir.

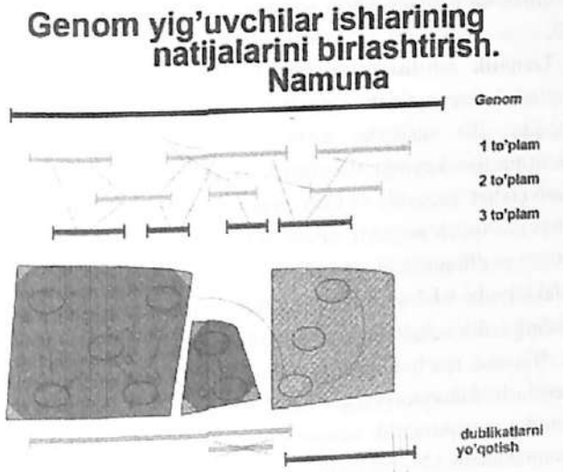
Genom yig'ilishining ta'riflari.

Assembly (yig'ish) – yig'uvchi ishining natijasi, kontiglar to'plami (genomning uzun qismlari)

Read (o'qish) – genomning qisqacha qismi

Paired read (juftlangan o'qish) – o'qish, o'tkazib yuborish <= 500 nj, 1 o'qish

Mate-pair (juftlik o'qish katta interval bilan) – o'qish, o'tkazib yuborish >= 1 knj, o'qish 1



124-rasm. Genom yig'uvchilar ishlarini namunalarini birlashtirishi

k-mer – k uzunlikdagi ketma-ketlik

Contig (kontig) – gaps(N) tutmagan yig'ish jarayonida olingan ketma-ketlik

Scaffold (скаффолд) – gaps(N) tutgan yig'ish jarayonida olingan ketma-ketlik (123- va 124-rasmlar).

Pretensioz tibbiyot, kelajak tibbiyoti tashxis va terapiya borligini biladi. Aytaylik, ma'lum bir kasallikni davolovchi beshta dori bor. Agar onkologiya haqida gapiradigan bo'lsak, bu beshta dorining har biri aqldan ozgan pulga olinadi – oyiga o'n minglab dollar. Bunday terapiyadagi xato bemorning hayotini hisobga olmaganda, katta pul talab qiladi. Ushbu bemorga mos keladigan terapiyani tanlash uchun uning hujayralari qanday joylashganligini, qanday genomga ega ekanligini, qanday kasallik borligini va u bilan qanday kurashish kerakligini aniqlash kerak. Bu kelajak dorisi deb ataladi.

U nafaqat bioinformatikani, balki ancha murakkab fanlarni ham o'z ichiga oladi. Bioinformatika bu jarayonning faqat kichik bir qismidir.

Shunga qaramay, unda muhim rol o'ynaydi, chunki o'rganilayotgan jarayonlar juda murakkab, ular haqida juda ko'p ma'lumotlar mavjud. O'rtacha odam, bu ma'lumotlarga qarab, ko'p narsani tushuna olmaydi. Bu yerda axborot texnologiyalari yordamga keladi, bu ma'lumotlarni to'plash, tizimlashtirish,

tahlil qilish va natijani oddiy odam uchun tushunarli shaklda berishga yordam beradi.

Genetik ma'lumotlar banki. Takomillashtirilgan usullar va tadqiqot xarajatlarini kamaytirish tufayli genom tadqiqotlari yanada qulay bo'lib bormoqda. Bir nuqtada, ushbu tadqiqotlar ko'lamini sezilarli darajada o'zgartirmasdan keyingi rivojlanish mumkin emasligi ma'lum bo'ldi: ma'lum bir universitet bazasida o'nlab genomlarni o'rganish darajasida endi muhim kashfiyotlar qilish mumkin emas. Bugungi kunda katta ma'lumotlar bazalarida genetik ma'lumotlarni to'plashning faol jarayoni mavjud. Ko'pgina mamlakatlarda biologik ma'lumotlar banklarini yaratish milliy miqyosdagi loyihalarga olib keladi, keyinchalik ular jahon ilm-fanining asosiga aylanadi.

Biobank ma'lumotlari taxminan har 7 oyda ikki baravar ko'payadi. DNK sekvenslash laboratoriyalari har yili bir necha petabayt ma'lumot oladi. Genomika va salomatlik uchun global alyans (GA4GH) ma'lumotlariga ko'ra, 32 mamlakatdan 326 dan ortiq a'zolar DNK natijalarini erkin almashishmoqda.

Ushbu ma'lumotlarni tahlil qilish asosida fundamental kashfiyotlar qilish mumkin bo'ladi va sof amaliy vazifalar - yangi dori vositalarini yaratish va sinovdan o'tkazish, turli kasalliklarning biomarkerlarini qidirish va hokazo. Tadqiqotchilarning asosiy e'tibori saraton va noyob genetik kasalliklarni o'rganishga qaratilgan.

Katta loyihalar. Jahon iqtisodiyotining barcha yetakchi mamlakatlarida genetik axborot banklarini yaratish bo'yicha loyihalar amalga oshirilmoqda va bu ishga katta mablag' sarflanmoqda.

Mana eng kattalari: 3 million genom loyihasi. Xitoy. Loyihaning ishga tushirilishi 2015-yilda e'lon qilingan edi. Uning vazifasi bir million inson genomini, bir million o'simlik va hayvonni va inson tanasi (mikrobiota) hayoti uchun zarur bo'lgan bir million bakteriyani to'plash va kashf qilishdir.

2016-yilda 215 million dollar - genom tadqiqotlari uchun. AQSh. 2015-yil oxirida AQSh prezidenti Barak Obama inson genomini o'rganishga misli ko'rilmagan sarmoya kiritilishini e'lon qildi. Muammo million kishining genomlarini aniqlashdir. 130 million dollar fundamental tadqiqotlarga sarflanadi: olimlar genetik xususiyatlar, atrof-muhitga ta'sir va turmush tarzi salomatligining turli ko'rsatkichlari o'rtasidagi bog'liqlikni qidirmoqda. Yana 70 million dollar saraton kasalligining rivojlanish mexanizmlarini o'rganishga yo'naltirilishi rejalashtirilgandi. Ayni paytda tadbirkorlar mablag'lari hisobidan genom bo'yicha bir qancha yirik tadqiqot loyihalari ishlab chiqilmoqda. Misol uchun, 23andMe loyihasi 600 000 genom to'plash maqsadini e'lon qildi.

GHC (Germaniya milliy kogorti). Germaniya. Germaniya har besh yilda 100 000 dan ortiq erkaklar va 100 000 ayollarni ixtiyoriy skrining, biomateriallar va salomatlik ma'lumotlari uchun so'rov o'tkazadigan loyihani boshladi.

Biobank Buyuk Britaniya. Bu 2006-yildan 2010-yilgacha bo'lgan davrda 500 000 kishidan ma'lumotlarni to'plagan birinchi genetik ma'lumotlar banklaridan biri edi. Olimlarga genetik axborot bilan samarali ishlash imkonini beruvchi onlayn platforma yaratish ustida ish olib borilmoqda.

100 000 genom loyihasi. Buyuk Britaniya. Yana bir istiqbolli Britaniya loyihasi. Uning yaratuvchilari saraton va kam uchraydigan irsiy kasalliklar bo'yicha tadqiqotlarga e'tibor qaratdilar va ma'lumotlarni to'plashdan tashqari, tadqiqotlar faol olib borilmoqda, bu allaqachon birinchi natijalarni bermoqda. "Nauchnoy Rossii"ning yaqinda e'lon qilgan hisobotiga ko'ra, birinchi muvaffaqiyatlardan biri to'rt yoshli qizchada aniqlanmagan kasallikni keltirib chiqarishi mumkin bo'lgan yagona gen mutatsiyasining topilishi bo'ldi.

Niderlandiyada 200 ta biobanklar. Niderlandiyada allaqachon 200 ga yaqin biobanklar tashkil etilgan bo'lib, ular 900 000 kishini yoki mamlakat umumiy aholisining 5 foizini qamrab oladi. Dasturni ishlab chiqishning navbatdagi bosqichi mavjud banklar o'rtasida hamkorlik va axborot almashinuvini ta'minlashdan iborat.

Savollar:

1. Bioinformatikaning maqsadi va uning genomikaning rivojlanishidagi rolini yoriting.
2. Inson genomini to'liq identifikatsiyalash uchun algoritmik qo'llanmalarning ahamiyati bo'yicha ma'lumot bering.
3. Genetik ma'lumotlar banki haqida ma'lumot bering.

2-§. Genlarni xaritalashtirish

Molekulyar markerlarning ahamiyati va ularni xaritalash.

Genetik va fizik xaritalar. An'anaviy ravishda genom xaritalash usullari ikki toifaga bo'linadi. Genetik xaritalash genomdagi genlarning joylashuvi va boshqa ketma-ketlik xususiyatlarini ko'rsatadigan xaritalarni yaratish uchun genetik usullardan foydalanishga asoslangan. Genetik usullar odamlarda chatishtirish yoki oila tarixi (najara) tajribalarini o'z ichiga oladi. Fizik xaritalash DNK molekulalarini bevosita o'rganish uchun ketma-ket elementlarning, shu jumladan genlarning joylashishini ko'rsatadigan xaritalarni yaratish uchun molekulyar biologiya usullaridan foydalanadi.

Genetik xaritalar. Har qanday turdagi xaritalarda bo'lgani kabi, genetik xarita ham xususiyatlarning joylashishini ko'rsatishi kerak. Geografik xaritada bu belgilar daryolar, yo'llar va binolar kabi taniqli landshaft komponentlarini ifodalaydi. Genetik landshaftda qanday markerlardan foydalanishimiz mumkin?

Birinchi ishlatilgan markerlar genlar edi. 20-asrning boshlarida genlar meva chivinlari kabi organizmlar uchun yaratilgan birinchi genetik xaritalarda marker sifatida ishlatilgan. Ko'p yillar oldin genlar DNK molekulalarining segmentlari ekanligi aniqlangan. Buning o'rniga, genlar genetik xususiyatlarni ota-onadan naslga o'tkazish uchun mas'ul bo'lgan mavhum mavjudotlar sifatida qaraldi. Genetik tahlilda foydali bo'lishi uchun genetik xususiyat kamida ikkita muqobil shaklda yoki fenotiplarda mavjud bo'lishi kerak, masalan, Mendel tomonidan o'rganilgan no'xat o'simliklaridagi baland yoki qisqa jarohatlar.

Har bir fenotip tegishli genning bitta alleli bilan aniqlanadi. Birinchidan, o'rganish mumkin bo'lgan yagona genlar vizual tekshirish orqali aniqlanishi mumkin bo'lgan fenotipik genlar edi. Misol uchun, meva chivinlarining birinchi xaritalarida tana rangi, ko'z rangi, qanot shakli va boshqalar kabi genlarning joylashishi ko'rsatilgan.

Avvaliga bu yondashuv yaxshi edi, lekin genetiklar tez orada meros bo'lishi mumkin bo'lgan vizual fenotiplar soni cheklanganligini va ko'p hollarda tahlil qilish qiyinligini tushunishdi, chunki har bir fenotip uchun bir nechta genga ega bo'lish "sir bo'lishi mumkin". Masalan, 1922-yilga kelib meva pashshasining to'rtta xromosomasida 50 dan ortiq genlar chizilgan, ammo ularning to'qqiztasi ko'z rangi bilan bog'liq edi. Keyingi tadqiqotlarda meva chivinlari genetiklari qizil, yorqin qizil, kinobar, anor, chinnigullar, kinobar, yoqut, malina, pushti, kardinal, bordo, binafsha yoki jigarrang chivinlarning ko'zlarini farqlashni o'rganishlari kerak edi. Gen xaritalarini yanada kengroq qilish uchun vizual xaritalarga qaraganda xarakterli va murakkab bo'lmagan xususiyatlarni topish kerak bo'ladi.

Javob, fenotiplarni farqlash uchun biokimyodan foydalanish edi. Bu, ayniqsa, ikki turdagi organizmlar – mikroblar va odamlar uchun juda muhimdir. Bakteriyalar va xamirturush kabi mikroblar juda kam vizual xususiyatlarga ega, shuning uchun bu organizmlarning gen xaritasi biokimyoviy fenotiplarga asoslangan bo'lishi kerak. Vizual xususiyatlar odamlarda ishlatilishi mumkin, ammo 1920-yillardan boshlab inson genetik o'zgarishini o'rganish asosan qon guruhlari yordamida baholangan biokimyoviy fenotiplarga asoslangan.

Ushbu fenotiplar nafaqat ABO seriyasi kabi standart qon guruhlarini, balki zardob oqsillari va inson leykotsit antijeni (HLA tizimi) kabi immunologik oqsillarni ham o'z ichiga oladi. Ushbu markerlarning katta afzalligi shundaki, ko'plab mos keladigan genlar bir nechta allellarga ega. Misol uchun, HLA-DRB1 geni kamida 290 allelni o'z ichiga oladi, HLA-B esa 400 dan ortiq.

Bu genning odamlarda qanday namoyon bo'lishi bilan bog'liq. Meva chivinlari yoki sichqonlar kabi eksperimental organizmlarda ko'plab protseduralarni bajarish o'rniga, bir oila a'zolari tomonidan aniqlangan fenotiplarni o'rganish orqali inson genlarining irsiyatiga oid ma'lumotlarni to'plash kerak. Agar barcha oila a'zolari o'rganilayotgan genning bir xil alleliga ega bo'lsa, unda foydali ma'lumotni olish mumkin emas.

Shunday qilib, turli xil allellardagi odamlar o'rtasida tasodifiy nikohlar bo'lishi kerak. Agar o'rganilayotgan gen ikkita allel emas, balki 290 bo'lsa, bu ko'proq.

Genetik xaritalash uchun DNK markerlari. Genlar juda foydali xususiyatdir, lekin ular mukammal emas. Bir muammo, ayniqsa umurtqali hayvonlar va gulli o'simliklar kabi katta genomlar bilan bog'liq, xarita butunlay genlarga asoslangan va unchalik batafsil emas. Har bir genni xaritalash mumkin bo'lsa, bu ham to'g'ri bo'lar edi, chunki ko'pchilik eukariot genomlarida genlar bir-biridan katta bo'shliqlar bilan ajralib turadi. Muammo shundaki, genlarning umumiy sonining faqat bir qismi ajratilishi oson bo'lgan allel shakllarda mavjud. Shunday qilib, gen xaritalari kamroq to'liqdir. Bizga boshqa turdagi markerlar kerak.

Xaritadagi genetik bo'lmagan xususiyatlar DNK markerlari deb ataladi. Gen belgilarida bo'lgani kabi, foydali bo'lishi uchun DNK markerida kamida ikkita allel bo'lishi kerak. Ushbu talabga javob beradigan uch xil DNK ketma-ketligi mavjud: cheklangan fragment uzunligi polimorfizmlari (RFLP), oddiy ketma-ketlik uzunligi polimorfizmlari (SSLP) va bitta nukleotid polimorfizmlari (SNP).

DNK markerlarining turlari.

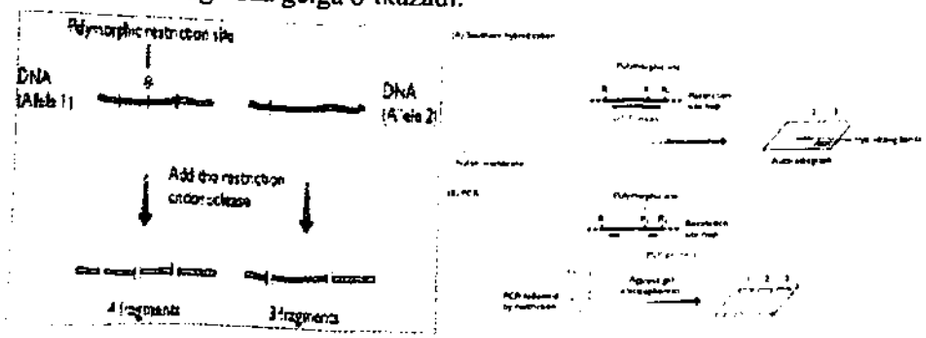
Restiriksiya bo'laklari uzunligi polimorfizmlari (RFLP). RFLP lar o'rganilgan DNK belgilarining birinchi turi edi. Eslatib o'tamiz, restriksiya fermentlari DNK molekulalarini ma'lum bir tanib olish ketma-ketligiga muvofiq kesib tashlaydi. Ushbu ketma-ketlikning o'ziga xosligi shuni anglatadiki, DNK molekulasini restriksiya fermenti bilan ishlov berish har doim bir xil bo'laklarni berishi kerak. Bu genom DNK si molekulalari bilan har doim ham sodir

bo'lmaydi, chunki ba'zi restriksiya joylari polimorf bo'lib, ikkita allel sifatida mavjud bo'lib, bitta allelni cheklash joyi va shuning uchun DNK fermenti uchun to'g'ri ketma-ketlikni ko'rsatadi, allelning ketma-ketligi shunday o'zgartiriladiki restriksiya joyi endi tan olinmaydi.

Ketma-ket modifikatsiyaning natijasi shundaki, ferment bilan ishlov berilgandan so'ng, ikkita qo'shni restriksiya fragmentlari bir-biriga bog'lanadi, natijada bo'ylama polimorfizmi paydo bo'ladi. Bu genlar marker sifatida ishlatilgani kabi, RFLP va uning genom xaritasida uning allellarini meros qilib olish orqali joylashishini kuzatish orqali aniqlanishi mumkin. Inson genomida 105 ga yaqin RFLP mavjud deb taxmin qilinadi, lekin, albatta, har bir RFLP uchun faqat ikkita allel bo'lishi mumkin (sayt bilan va saytsiz).

Shunday qilib, RFLP ning inson genlarini xaritalashdagi ahamiyati shundaki, o'rganilayotgan RFLP tegishli oila a'zolari o'rtasida o'zgaruvchanlikni ko'rsatmaydi. RFLP ni baholash uchun mos kelmaydigan qismlar fonida bir nechta turli qismlarni o'lchash kerak. Bu juda oddiy muammo emas: EcoRI restriksiya fermenti kabi 6-raqamli tanib olish ketma-ketligiga ega, uni har 46 = 4096 nj da kesish kerak va shuning uchun inson genom DNK si bilan foydalanilganda, taxminan 800 000 fragmentlar hosil bo'ladi.

Agaroza gel elektroforezi yordamida bo'linganda, 800 000 dog'ni olish kerak va RFLP ni bo'lib bo'lmaydi. Restriksiya uchastkasi polimorfizmini qamrab oluvchi zondlash sauzern gibridizatsiya RFLP tasvirlash usuli bilan amalga oshiriladi (125-rasm), lekin hozirda PZR orqali amalga oshiriladi. PZR primerlari shunday tuzilganki, ular polimorf hududning har ikki tomonini tasvirlaydi, RFLP bilan restriksiya fermenti ishlov berishni davom ettiradi va keyin namunani agaroza gelga o'tkazadi.



125-rasm. Restriktsiya bo'laklari uzunligi polimorfizmi (RFLP)

Oddiy ketma-ketlik polimorfizmlari (SSLP). SSLP – bu turli xil takrorlash birliklari tomonidan qabul qilingan vaqtni o'zgartiradigan turli xil

allellarni ifodalovchi takroriy ketma-ketliklar to'plami. RFLP-lardan farqli o'laroq, SSLP-lar ko'p allel bo'lishi mumkin, chunki har bir SSLP turli uzunlikdagi bir nechta variantga ega bo'lishi mumkin. SSLP ning ikkinchi turi mavjud. Minisatellitlar odatda o'zgaruvchan tandem takrorlash (VNTR) deb ataladi, har bir takrorlash birligi uchun 25 tagacha.

Mikrosatellitlar yoki oddiy tandem takrorlari (STR) qisqaroq uzluksiz dinukleotid yoki tetranukleotid takroriy birliklardir.

Mikrosatellitlar ikki sababga ko'ra minisatellitlar bilan bog'liq DNK belgilari haqida ma'lumot olish uchun mashhur. Katta va kichik satellitlar genom bo'ylab notekis taqsimlangan va xromosomalar uchida telomerik mintaqalarda joylashgan. Geografik jihatdan bu mayoq xaritasidan orol harakati harakatga teng. Mikrosatellitlar genom bilan ishlashda davom etmoqda. Ikkinchidan, bo'ylama polimorfizmlarni qayta ishlashning eng tezkor usuli bu PZR, ammo 300 nj dan past ketma-ketlikda PZR ni qayd etish ancha tez va aniqroqdir. Keyingi mikrosatellit replikatsiyasi davomiyligi 4 nj dan kam bo'lgan 10-30 nusxani tashkil etdi, bu ularning PZR yordamida tahlilini sezilarli darajada osonlashtiradi. Inson genomida 6,5 x 10^5 mikrosatellit mavjud.

Yagona nukleotid polimorfizmlari (SNP). Bular genomdagi pozitsiyalar bo'lib, barcha odamlarda bitta nukleotid (G) va boshqa nukleotid boshqasida (C) mavjud. Har bir genomda juda ko'p SNP mavjud, lekin ko'pchilik kabi emas. Biroq hech qanday ferment xizmati tashabbuskor sifatida tan olinmaydi. Inson genomida 1,42 million SNP bo'lishi mumkin: SNP mavjud 100 000 RFLP tarkibiga kiritilgan (SNP Group, 2001).

Xaritalash dasturlari.

Bog'lanish tahlili genetik xaritaning asosidir. Endi biz genetik xaritani yaratishda foydalanishingiz mumkin bo'lgan belgilar to'plamini to'pladik, biz xaritalash usullariga o'tamiz. Bu usullarning barchasi genetik aloqaga asoslangan bo'lib, bu o'z navbatida XIX asr o'rtalarida Gregor Mendel tomonidan genetikaning asosiy kashfiyotlaridan kelib chiqqan.

Meros va zanjirni aniqlash tamoyillari. Genetika xaritasi birinchi marta 1865-yilda Gregor Mendel tomonidan tasvirlangan meros tamoyillariga asoslanadi. No'xat yetishtirish tajribalaridan Mendel, har bir no'xat o'simligida har bir gen uchun ikkita allel bor, lekin faqat bitta fenotip bor degan xulosaga keldi. O'simlikning ma'lum bir belgi uchun irsiy yoki gomozigota ekanligini

aniqlash oson, chunki u ikkita bir xil allelga ega va mos keladigan fenotipni ko'rsatadi.

Ammo Mendel turli xil fenotipli ikkita o'simlik turi kesishganda, barcha nasllar (F1 avlodi) bir xil fenotipni ko'rsatishini ko'rsatdi. Bu F1 o'simliklari geterozigot bo'lishi kerak, ya'ni ular turli fenotiplar uchun ikkita turli allelga ega, biri onadan, ikkinchisi otadan meros bo'lib o'tadi.

Mendel bu geterozigotli holatda bir allelning boshqasiga ta'sirini bekor qilishni taklif qildi; shuning uchun u F_1 o'simliklarida ifodalangan fenotipni ikkinchi, retsessiv fenotipga nisbatan dominant deb ta'riflagan. Bu Mendel tomonidan o'rganilgan allel juftlarining o'zaro ta'sirining to'g'ri talqini, ammo endi biz ushbu oddiy dominant-retsessiv qoida sodir bo'lmagan holatlar bilan murakkablashishi mumkinligini tushunamiz. Ulardan biri to'liq bo'lmagan dominantlikdir, bunda geterozigot fenotip ikki gomozigotli shakl o'rtasida oraliq pozitsiyani egallaydi. Masalan, qizil chinnigullar oq rang bilan. F_1 geterozigotlari esa pushti ranglar bilan bir-biriga mos kelishi mumkin. Yana bir murakkablik – geterozigotalarda ikkala allelning kodominantligi. Kodominantlik DNK markerlari uchun odatiy holatdir.

Qisman bog'lanishdan genetik xaritalashgacha. Morgan qisman bog'lanishni meyoz vaqtida kesish orqali tushuntirish mumkinligini tushungach, u genlarning xromosomadagi nisbiy o'rnini xaritalash usulini ishlab chiqdi. Darhaqiqat, eng muhim ishni Morganning o'zi emas, balki uning laboratoriyasi talabasi Artur Sturtevant 1913-yilda amalga oshirgan. Sturtevant o'tish tasodifiy hodisa bo'lib, bu erda tenglashtirilgan xromatidalarning paydo bo'lish ehtimoli teng ekanligini taxmin qildi. Agar bu taxmin to'g'ri bo'lsa, u holda bir-biriga yaqinroq bo'lgan ikkita gen bir-biridan uzoqroq bo'lgan ikkita genni kesib o'tish orqali ajratiladi. Bundan tashqari, genlarning o'zaro o'tish chastotasi ularning xromosomalarida qanchalik uzoqda joylashganiga to'g'ridan-to'g'ri proporsionaldir.

Shunday qilib, rekombinatsiya tezligi ikki gen orasidagi masofaning o'lchovidir. Agar siz turli xil genlar uchun rekombinatsiya chastotalarini aniqlay olsangiz, ularning xromosomadagi nisbiy o'rnini xaritada ko'rsatishingiz mumkin.

Savollar:

1. Molekulyar markerlarning ahamiyati va ularni xaritalashni tushuntiring.
2. DNK markerlarining turlari bo'yicha ma'lumot bering.
3. Xaritalash dasturlari haqida ma'lumot bering.

3-§. Genlar va genomlarning sekvenslash

Genlarni sekvenslash usullari. O'ttiz yil oldin Fred Sanger va uning hamkasblari tomonidan DNK ni tez sekvenslash usulini ishlab chiqish genlarni va oxir-oqibat butun genomlarni ketma-ketlashtirish jarayonini boshladi.

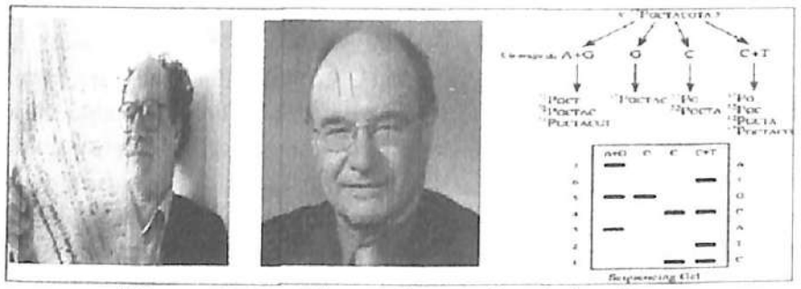
Inson genomini sekvenslashning asosiy maqsadi bo'lgan mahsuldorlikning tez o'sishi texnikada sezilarli yaxshilanishlarga olib keldi va avtomatik kapillyar elektroforez bilan tasvirlangan. Yaqin vaqtgacha genomlarni sekvenslash yuqori darajadagi avtomatlashtirish va ko'plab xodimlarga ega bo'lgan yirik sekvenslash markazlarida amalga oshirildi. DNK ni sekvenslash sanoat miqyosida amalga oshirilganda ham, inson genomini aniqlash uchun 10 million dollar va 10 yil kerak bo'ldi.

Bunday xarajatlar bilan populyatsiyaning fenotip-genotip munosabatlari bo'yicha tadqiqotlari kichik edi va tadqiqotlarni statistik jihatdan ishonchli xulosalarga aylantirish qiyin edi. Natijada, kasalliklar va o'ziga xos genlar o'rtasidagi taxmin qilingan assotsiatsiyalarning aksariyati ilmiy jihatdan o'rganilmagan.

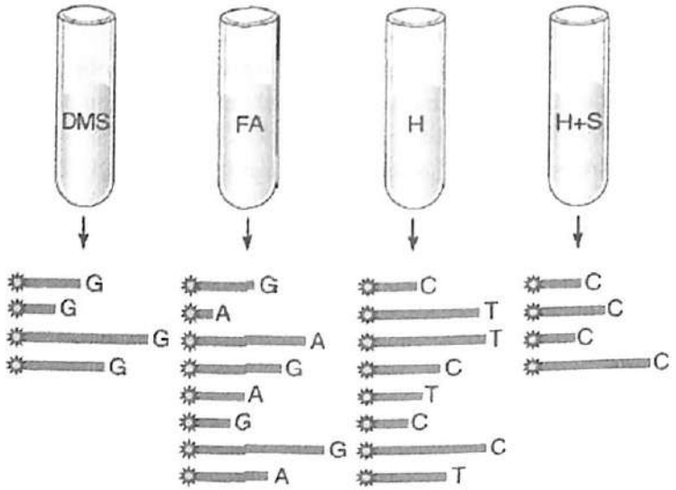
2004-yilda ommaviy parallel pirosekvensiyaning birinchi usulini tijoratlashtirish deyarli har qanday genomni tez va arzon narxlarda shifrlash uchun birinchi imkoniyatni ochdi. Tez orada bozorga boshqa etkazib beruvchilar kirib kelishdi, ular o'zlari bilan inson genomining ketma-ketligini aniqlash g'oyasini atigi 1000 dollarga olib kelishdi.

Genlar sekvenslashining Maxam-Gilbert usuli.

Maksam-Gilbert DNK sekvenslash usuli 1976–1977-yillarda Allan Maksam va Valter Gilbert tomonidan ishlab chiqilgan (126-rasm). Ushbu usul DNK ning nukleozidga xos qisman kimyoviy modifikatsiyasiga va keyinchalik o'zgartirilgan nukleotidlarga ulashgan joylarda DNK parchalanishiga asoslangan. DNK ning bir xil belgilangan segmentini turli nuqtalarda ajratish turli o'lchamdagi belgilangan bo'laklarni hosil qiladi (127-rasm). Keyin bo'laklarni gel elektroforezi yordami ajratish mumkin. Maksam-Gilbert sekvenslash usuli DNK sekvenslash uchun birinchi keng qo'llanilgan usul bo'lib, Sanger dideoksi usuli bilan birga DNK sekvenslash usullarining birinchi avlodini ifodalaydi. Maksam-Gilbert usuli endi keng qo'llanilmaydi, yangi avlod sekvensiyasi usullari bilan almashtirildi.



126-rasm. Maxam-Gilbert va ularning sekvenslash usuli



127-rasm. Maksam-Gilbert): DNK molekulasining nukleotidlarini parchalaydigan kimyoviy reagentlarning to'rtta guruhi: • G (DMS - dimetilsulfat, dimetil sulfat) • A yoki G (FA - chumoli kislotasi, chumoli kislotasi) • T yoki C. (N - gidrazin , gidrazin) •C (N+S - gidrazin + tuz)

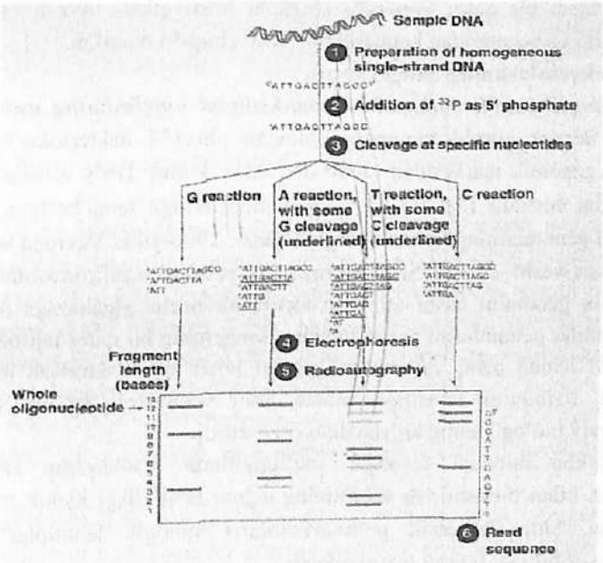
Garchi Maksam va Gilbert Frederik Sanger va Alan Koulson plyus-minus sekvensiyasi bo'yicha ishlarini nashr etganlaridan ikki yil o'tgach, kimyoviy sekvenslash usulini nashr etishgan bo'lsa–da, Maksam-Gilbert usuli tezda ommalashib ketdi.

Chunki tozalangan DNK to'g'ridan to'g'ri ishlatilishi mumkin edi. Dastlabki Sanger usuli esa har bir o'qilgan startni bitta-minus sekvenslashni bir zanjirli DNK ishlab chiqarish uchun klonlashni talab qildi. Biroq, zanjirni tugatish usuli takomillashtirilishi bilan Maksam–Gilbert sekvenslash usuli

standart molekulyar biologiya to'plamlarida foydalanishni taqiqlovchi texnik murakkabligi, xavfli kimyoviy moddalardan keng foydalanish va masshtabdagi qiyinchiliklar tufayli foydasiga tushib qoldi.

Allan Maksam va Valter Gilbertning 1977-yildagi "DNK ni sekvenslashning yangi usuli" nomli maqolasi 2017-yil uchun Amerika kimyo jamiyatining kimyo tarixi bo'limidan kimyoviy yutuq uchun iqtibos mukofoti bilan taqdirlandi. U Garvard universiteti molekulyar va hujayra biologiyasi bo'limiga taqdim etildi.

Maksam-Gilbert sekvenslash usuli DNK fragmentining 5' uchida radioaktiv yorliqlashni (odatda gamma-^{32}P ATP yordamida kinaza reaksiyasi bilan) va DNK ni tozalashni talab qiladi.



128-rasm. Maxam-Gilbert usulining bosqichlari: Gomogem bir zanjirli DNK tayyorlash, 5'-phosphate sifatida P32 qo'shiladi, nukleotidlarni o'ziga xos parchalash, Electrophorez, radioavtografiya va ketma-ketlikni o'qish.

Kimyoviy ishlov berish to'rtta reaksiyaning har birida (G, A+G, C, C+T) to'rtta nukleotid asoslaridan birining yoki ikkitasining kichik qismida uzilishlar hosil qiladi. Masalan, purinlar (A+G) chumoli kislotasi yordamida depurinatsiya qilinadi, guaninlar (va ma'lum darajada adenin) dimetil sulfat bilan metillanadi va pirimidinlar (C+T) gidrazin yordamida gidrolizlanadi. Gidrazin reaksiyasiga

tuz (natriy xlorid) qo'shilishi timinning faqat C reaksiyasi uchun reaksiyasini ingibirlaydi. Keyin o'zgartirilgan DNK lar issiq piperidin bilan bo'linishi mumkin; $(CH_2)_5NH$ o'zgartirilgan asos holatida. Modifikatsiyalovchi kimyoviy moddalarning konsentratsiyasi DNK molekulasiga o'rtacha bitta modifikatsiyani kiritish uchun boshqariladi. Shunday qilib, radiolabellangan uchidan har bir molekuladagi birinchi "kesilgan" joygacha bir qator etiketli bo'laklar hosil bo'ladi (128-rasm).

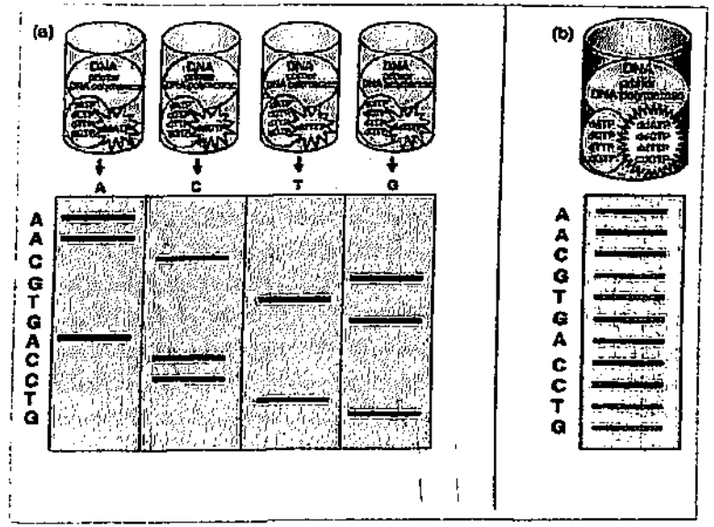
To'rt reaksiyadagi fragmentlar o'lchamlarni ajratish uchun akrilamid gellarida denaturatsiya holatida yonma-yon elektroforezlanadi. Fragmentlarni tasavvur qilish uchun gel avtoradiografiya uchun rentgen plyonkasiga ta'sir qiladi va har biri bir xil radiolabellangan DNK molekulalarining joylashishini ko'rsatadigan bir qator qorong'u chiziqlar hosil qiladi. Ayrim bo'laklarning mavjudligi va yo'qligidan ketma-ketlik kelib chiqishi mumkin.

Sekvenslashning Sanger usuli.

Sanger usulda nukleotid ketma-ketligini aniqlashning asoslari. 1977-yilda F.Sanger guruhi tomonidan olingan phix174 bakteriofag genomining birinchi genomik markeridan (5000 dan ortiq doimiy DNK asoslari), genomik tadqiqotlar instituti (TIGR) tomonidan megabazaga teng bo'lgan bir nechta bakterial genomlarning ketma-ketligiga qadar. 1996-yilda Yevropa konsortsiumi tomonidan kashf etilgan Saccharomyces cerevisiae xamirturushining birinchi eukariotik genomini nashr etishdan tortib, bir necha gigabazaga o'xshash sut emizuvchilar genomlarini yaratishgacha, Sangerning bir qator tajribalari so'nggi o'ttiz yil ichida uzoq va samarali yo'lni bosib o'tdi. Saralash texnologiyasi biologik tizimlarni tavsiflash uchun aniq vositalarni taqdim etish orqali zamonaviy biologiyaning ko'rinishini o'zgartirdi.

Ushbu mintaqa fenotipik ma'lumotlarni hisoblangan DNK ketma-ketliklari bilan birlashtirish va shuning uchun DNK dagi kichik o'zgarishlarni (masalan, bitta nukleotid polimorfizmlari) biologik fenotiplar bilan aniq bog'lash qobiliyati tufayli tez rivojlandi.

1977-yilda nashr etilgan klassik Sanger ketma-ketligi DNK dagi to'rt xil nukleotidga mos keladigan to'rtta alohida reaksiyada ("A", "G", "C" va "T") bog'langan iplarning tugashiga asoslangan. Barcha to'rtta 2'-deoksinukleotid trifosfat (dNTP) mavjud bo'lganda, har bir reaksiyaga o'ziga xos 2',3'-dideoksinukleotid trifosfat (ddNTP) qo'shiladi; masalan, "A" reaksiyasi uchun ddATP va boshqalar (129-rasm).



129-rasm. Sanger usuli yordamida ketma-ketlikni aniqlash chizmasi.

ddNTP ni ketma-ket reaksiyada ishlatish o'sha paytda mutlaqo yangi yondashuv edi va xuddi shu jamoa tomonidan ishlab chiqilgan plus-minus usuli deb nomlangan 1975-yilgi prototip usuliga qaraganda ancha yaxshi natijalarga erishdi. Yangi sintez qilingan DNK zanjirining uzayishi har safar tegishli ddNTP faollashtirilganda tugaydi. ddNTP juda oz miqdorda mavjud bo'lganligi sababli, uzilish kamdan-kam hollarda va stoxastik tarzda sodir bo'ladi, natijada cho'zilgan mahsulotlar kokteyli paydo bo'ladi, bu erda har bir "N" tayanch pozitsiyasi tegishli mahsulotga olib keladi va 3' - ddNTP qo'shilishi bilan tugaydi.

Usulning ikkinchi yangi jihati har bir mahsulotni rentgen nurlari yordamida aniqlash uchun etiketli prekursor (dNTP yoki ketma-ketlik primeri) orqali yangi sintez qilingan DNK zanjiriga kiritilgan fosfor yoki oltingugurtning radioaktiv izotoplaridan foydalanish edi.

Va nihoyat, har bir uzayish reaksiyasi katta radioaktiv DNK mahsulotlarining juda murakkab aralashmasiga olib kelganligi sababli, ushbu molekulalarni ajratish va aniqlash usullarini ishlab chiqish, ehtimol, eng muhim yutuqdir.

Poliakrilamid gelining (PAG) innovatsion qo'llanilishi elektroforez yordamida, so'ngra joyida avtoradiografiya yordamida reaksiya mahsulotlarining o'lchamini aniq o'lchash imkonini berdi. Keyinchalik

avtoradiografiya qisman xavfsiz usullar bilan almashtirildi, masalan, DNK ni PAAG da kumush bilan bo'yash. 30 yil oldin qanchalik innovatsion bo'lsa ham, ular juda sekin harakat qilishdi va ko'p vaqt talab qilishdi va ularni katta genomlarga qo'llash oson emas edi.

Keyingi ikkita yirik texnologik yutuqlar (i) 1986-yilda Caltech (Leroy Gud boshchiligidagi) va ABI kompaniyalarining xodimlari bitta PAG-da to'rtta rang bilan belgilangan reaksiya mahsulotlarini lyuminessent aniqlash yordamida avtomatlashtirilgan platformani ishlab chiqqanlarida va (ii) 1990-yilda fluoresent aniqlash elektroforez bilan PAG, ya'ni kapillyarlar kichik versiya yordamida birlashtirilganda sodir bo'ldi. Kapillyar elektroforez (CE) lazer parchalarini aniqlash bilan birgalikda DNK ni ajratishning fizik moslamasidan foydalanib, oxir-oqibat 96 va 384 chuqurchali DNK planshetlari formatlariga moslashib, yuqori darajadagi parallel avtomatlashtirishga erishdi. Va nihoyat, dideoksi-fluorescent yorliqlash, kapillyarlarda ajratish va DNK ning kompyuter parchalanishiga asoslangan to'xtatish kimyosining kombinatsiyasi zamonaviy ishlab chiqaruvchining Sanger seriyasining zamonaviy rivojlanishi uchun to'rtta oqlangan asos yaratdi.

Hozirgi vaqtda kompaniyalar suyuqlik bilan ishlash uchun mos platformalarni ishlab chiqish bilan bir qatorda Sanger sekvenslash usuli yuqori avtomatlashtirilgan bosqichga olib chiqishi mumkin, bu yerda avtonom 96 kapillyar mashina yarim millionga yaqin nukleotidlarni (0,5 MB) tashiydi va bir kunda DNK nukleotid ketma-ketligini o'qiy oladi. 1980-yillarning oxirida C.Venter boshchiligidagi TIGR guruhi "juda parallel ketma-ketlik" konsepsiyasini taklif qildi va keyinchalik uni inson genomlari loyihalarida va boshqa yirik loyihalarda muvaffaqiyatli qo'lladi. Yuzlab kapillyarlar Sanger ko'rsatkichlarini o'qish uchun kun davomida plazmid DNK klonlari tayyorlanadigan maxsus laboratoriyalarga joylashtirildi. Ushbu ketma-ketliklarning katta hajmiga bo'lgan ehtiyoj, namunalarni tayyorlash uchun avtomatik naychalarga parallel ravishda ishlaydigan va oyiga bir necha million ko'rsatkichlarni ishlab chiqaradigan avtomatlashtirilgan mashinalarning katta massivlari bo'lgan "ishlab chiqarish fabrikalari" ni yaratishga olib keldi. Bu inson genomi va boshqa milliardlab dollarlik genom loyihalari bilan yakunlangan yirik genom loyihalarini amalga oshirishga imkon berdi.

Shu bilan birga, yuqori o'tkazuvchanlik ketma-ketligi bo'lgan naychali matritsalarni ishlab chiqarishni samarali qo'llab-quvvatlash uchun ko'plab usullar ishlab chiqilgan. TIGR va butun Celera genomi (WGS) yoki alohida lokuslar va butun xromosomalarning fizik xaritalari asosida YAC, BAC va

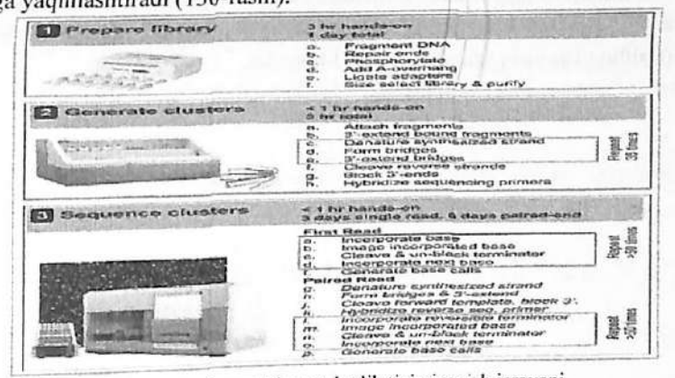
kosmid klonlarining subgenomik namunalarini birlashtirish strategiyasi kabi usullar (bu strategiya asosan inson genomining xalqaro loyihasi jamoasi tomonidan qo'llanilgan). Eng yangi texnologiyalar nafaqat DNK ketma-ketligini arzonroq va tezroq qilishga yordam berdi, balki genomning ta'rifini ham ancha osonlashtirdi.

Yuz minglab qisqa DNK bo'laklarini yig'ish bosqichi qiyin vazifadir. Ba'zi murakkab algoritmlar ketma-ket tuzilmalar yoki DNK tuzilmalarining katta xaritalaridan juftlikdan oxirigacha ishlab chiqilgan, masalan, jismoniy xaritalardan bosilgan barmoq izlari bo'lgan BAC.

Sekvenslashning keyingi avlodlari.

Sekvenorlarning yangi avlodi. Illumina Genome Analyzer II tizimlari. Illumina genom analozatorlarning birinchi avlodi bir vaqtning o'zida 60 000 000 dan ortiq DNK bo'laklarini ketma-ket yig'ishga qodir, bu laboratoriyalarga juda kam xarajat bilan bir hafta ichida katta miqdordagi ketma-ket ma'lumotlarni ishlab chiqarishga imkon beradi. Ilgari genom markazining resurslarini, ko'plab olimlarning ko'p oylar davomida sa'y-harakatlarini va millionlab dollar xarajatlarni talab qilgan ma'lumotlar o'zgartirildi.

Genom analizatorining ommaviy parallel ketma-ketlik texnologiyasi, ish oqimining soddaligi va qo'llaniladigan ilovalarning xilma-xilligi tufayli xarajatlar 100 baravar kamayadi, bu bizni genotip va fenotip o'rtasidagi munosabatni tushunishga va ko'plab kasalliklarning molekulyar asoslarini o'rnatishga yaqinlashtiradi (130-rasm).



130-rasm. Genom Analyzer II ketma-ketlik tizimi va ish jarayoni.
((1) kutubxonani yaratish uchun namunalar to'plami, (2) oqim hujayrasida klonal klasterlarni yaratish uchun avtomatlashtirilgan Klaster stantsiyasi va (3) uch komponentli modulli genom analizatorida orqaga asta-sekin ketma-ketlik.

Tizim komponentlari. Genomik DNK kutubxonalarini tayyorlash, gen ekspressiyasini tahlil qilish (raqamli gen ekspressiyasi), kichik RNK lar va xromatin immunopresipitatlari (ChIP-sec) uchun to'plamlar.

Klaster stantsiyasi: klonal klasterlarni avtomatik ravishda shakllantirish uchun suyuqlik tizimi. Imkoniyatlari: 1 ta oqim kamerasi (sakkizta mustaqil havo o'tkazmaydigan kanal bilan 17 mm x 66 mm), 18 ta nozul forsunkalar va 1 ta suyuq chiqindi, zavod va foydalanuvchi tomonidan belgilangan protokollar. To'plamlarga bir yoki ikkala uchida ketma-ketlik uchun klasterlar hosil qilish uchun oqim kyuvetlari va reaktivlar kiradi.

Genom analizatori II: klonal klasterlarni avtomatik ravishda ketma-ketlashtirish uchun tasvir va suyuqlik tizimi. Ish stoli tizimi, 1 ta oqim kamerasi, 3 ta lazerli yoritish tizimi. Barcha ilovalar uchun ko'p qirrali ketma-ketlik paketlaridan foydalanadi

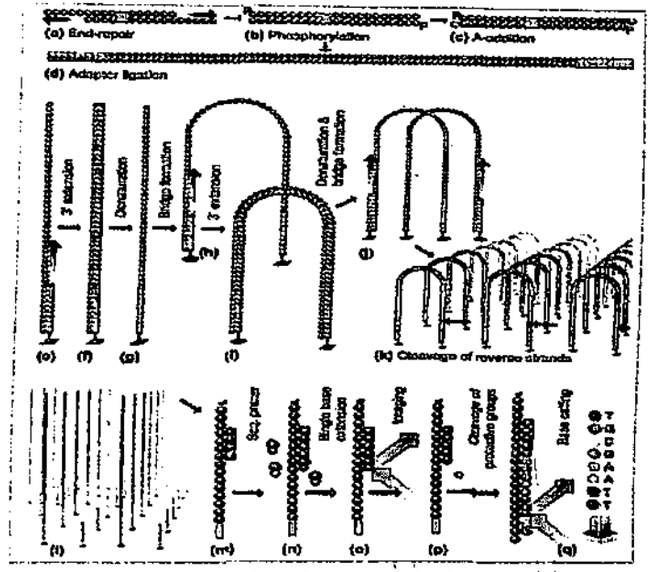
Ulangan juftlik moduli: tugallangan ketma-ketlikni ulash uchun genom analizatorini ulash

IPAR tahlil tizimi: 32 GB tezkor xotira, 8 yadro, 9 TB RAID, Real vaqtda ma'lumotlarni boshqarish va ma'lumotlarni avtomatik uzatish.

O'tkazish qobiliyati ketma-ket chiqishi ~ 1500 MB/kun, ~ 3700 MB/bitta o'qish sikli, 7500 MB/juftlikning oxiri

Qabul qilish muddati - bitta o'qish uchun 2,5 kun (50 ta asos), bir juft maslahat uchun 5,5 kun (2 × 50 ta asos).

Klasterni tayyorlash: 1 soatdan kam amaliy mashg'ulotlar, jami 5 soat. har bir oqim kyuvetasi uchun sakkiztagacha namunalar, oqim kyuvetasi uchun 50 milliondan ortiq samarali klonal klasterlar.



131-rasm. Sintez orqali sekvenslash jarayoni. Kutubxonani tayyorlash: DNK bo'laklari to'mtoq (a), fosforillangan (b), a-kattalashtirish (c) qo'shiladi va keyin adapterlarga (d) ulanadi. Klasterlash: denaturatsiyalangan DNK hujayra yuzasida (e) primerlar bilan oqadi, uzayadi (f), keyin denaturatsiyalanadi (g). | SSDNA qo'shni maysazor primerlari uchun ko'prik (h) hosil qiladi, yana cho'ziladi, ikki simli ko'prik (i) hosil qiladi, denaturatsiyalanadi va gibridlanadi va yangi ssDNA (j) ko'priklarini hosil qiladi. Jarayon ~ 2000 molekuladan (k) diskret klasterlarni olish uchun 35 marta takrorlanadi. Orqa iplar kesilgan (o'q, k), 30 uchi tiqilib qolgan va iplar ketma-ket primerlar (m) bilan gibridlangan. Saralash: DNK polimeraza teskari terminatorni (n) o'z ichiga oladi, lyuminestsent asos (o) ko'rsatiladi, so'ngra lyuminestsent yoriq ajratiladi va Terminator (p) blokdan chiqariladi. (Q) ketma-ketlikni aniqlash uchun jarayon 50 sikl davomida takrorlanadi.

Kutubxonani tayyorlash: 3 soatlik amaliy mashg'ulotlar, genomik DNK kutubxonalari uchun jami 6 soat.

Aniqlik

3x va undan ortiq qoplamada ~ 99,999% aniqlik (E. coli K12 da 36 BP juft uchlarini o'qiyotganda)

~ 98,5% aniqlik, ~ 90% nol xato o'qish

Namuna miqdori

Har bir hujayrada ~ 2 pm DNK bo'laklari, kutubxonani tayyorlash uchun ~ 100 ng genomik DNK.

131-rasmda yangi avlod usullari bilan DNK ni sekvenslashga tayyorlash jarayonining asosiy bosqichlarining umumiy diagrammasi

ko'rsatilgan. Birinchi bosqich-uzun DNK molekulalarining ultratovush yoki fermentativ parchalash orqali 50-1000 nj gacha parchalanishi.

Undan keyin DNK fragmentlarining uchlarini qayta ishlash bosqichi bo'lib, natijada fragmentlarning chiqadigan uchlari olib tashlanadi yoki tugatiladi, so'ngra adapter oligonukleotidlari bog'lanadi. Keyin olingan kutubxona har bir DNK fragmentining vakilligini oshirish uchun ampilifikatsiyalanadi. Oxirgi qadam-kutubxonaning har bir qismini qattiq yuzaga (substrat yoki mikrosfera) klonal ravishda ampilifikatsiyalash orqali molekulyar koloniyalarni yaratishdir. Ushbu bosqichda DNK fragmentlari kutubxonasining konsentratsiyasini aniq o'lchash juda muhimdir, chunki u Klaster zichligini optimallashtirishga imkon beradi, shu bilan birga uning substratda toshib ketishiga yo'l qo'ymaydi. Mikrosferalarga kelsak, ular suv-yog' emulsiyasining tarkibida reaksiya aralashmasi bo'lgan har bir mikrodropletda bittadan ko'p bo'lmagan mikrosfera va u bilan bir-birini to'ldiruvchi tarzda bog'lana oladigan bitta DNK bo'lagi mavjudligiga erishadilar. Keyingi nukleotidning komplementar zanjiriga aniqlovchi qo'shilish signalini kuchaytirish yoki ketma-ketlik jarayonida primerni zond bilan o'zaro bog'lash uchun klonal kuchaytirish zarur (DNK ning bir zanjirli matritsasi bo'ylab komplementar zanjirni to'ldirish). Klonal ampilifikatsiyadan so'ng, signal tahlil qilingan bitta DNK fragmentining yuz minglab nusxalaridan keladi.

Shu tarzda tayyorlangan DNK kutubxonasi ketma-ketlikka joylashtiriladi, bu yerda ketma-ketlik uchun reaktivlarni yetkazib berish bosqichlari sirtni skanerlash va olingan signallarni ro'yxatdan o'tkazish bosqichlari bilan almashtiriladi.

Endi genomlarning yuqori sifatli sekvenshlash (99,999% va undan yuqori aniqlik) kamida 30 marta ularning ketma-ketligini "o'qish" dan so'ng erishiladi, bu holda to'liq inson genomining ketma-ketligi kamida 90 milliard DNK nukleotid juftligini o'qishni talab qiladi. Yangi avlod sekvensionerlarining so'nggi modellari faqat bitta ish siklida o'n oltita to'liq inson genomlarining ketma-ketligini amalga oshirishi mumkin.

Yuqori samarali DNK pirosekvenslash. Yuqori samarali DNK pirosekvenslash 2004-yilda "454 Life Sciences" kompaniyasi pirosekvenslash usulini zamonaviy texnologiyalar imkoniyatlari bilan to'ldirdi. Modifikatsiyaning asosi emulsiya PZR - dan foydalanish bo'lib, ularni ketma-ketlashtirish uchun bir vaqtning o'zida ko'p yuz minglab DNK bo'laklarini parallel ravishda tayyorlash edi. Namuna tayyorlashning barcha dastlabki

bosqichlaridan so'ng, pirosekvenslash uchun boshqa reagentlar bilan aralashtirilgan to'rt turdagi nukleotidlarning har biri ketma-ket oqim kamerasiga yuboriladi, u yerda mikrosferalar bilan to'ldirilgan bir necha milliard teshiklari bo'lgan substrat joylashtiriladi (bitta teshik bitta mikrosfera). Har bir mikrosfera emulsiya PZR dan keyin o'z yuzasida asl DNK bo'laklaridan birining yuz minglab nusxalarini o'z ichiga oladi. Agar DNK shablonining to'ldiriladigan bitta zanjirli zanjiridagi keyingi nukleotid bilan to'ldiriladigan nukleotid turi teshikka kirsa, u holda polimeraza bu nukleotidlarni joylashtiradi, bu reaksiyalar kaskadi orqali pirofosfatning chiqarilishiga va teshikdan umumiy yorug'lik signalini hosil bo'lishiga olib keladi. Har bir chuqurchadan signalning intensivligi reaksiya aralashmasining bir o'tishida DNK zanjiriga kiritilgan bir turdagi nukleotidlar soniga mutanosibdir. Substratning pastki qismi optik tolali yorug'lik qo'llanmasi bilan optik aloqada bo'lib, bu bir vaqtning o'zida ko'plab yuz minglab teshiklarning pastki qismidan chiqarilgan fotonlarni ro'yxatdan o'tkazishga imkon beradi, bunda pirosekvenslash jarayonida keyingi ma'lum nukleotid DNK ning to'ldiriladigan qo'shimcha zanjirlariga joylashtirilgan.

Yuqori o'tkazuvchanlik pirosekvenslash usuli bilan ketma-ketlashtirilgan DNK ning bitta bo'lagining uzunligi 99% gacha aniqlik bilan 1000 nj ga etadi.. Modellarning oxirgisi – "GS FLX Titanium XL+" ketma-ketligining ishlashi 1 milliard nj ga yaqin, bir ish siklida konsensus aniqligi 99,997% gacha (15 marta o'qish bilan).

Fluoressent nishonlangan prekursorlardan foydalangan holda molekulyar klasterlarda sekvenslash. 2005-yilda Illumina kompaniyasi Solexa platformasi sifatida amalga oshirilgan fluoressent nishonlangan prekursorlardan foydalangan holda molekulyar klasterlarda DNK ni ketma-ketligini aniqlash usulini taklif qildi. Ushbu usulda DNK shablonining bo'laklari primerlar bilan birga substratga o'rnatiladi va ularning ampilifikatsiyasi amalga oshiriladi, natijada har bir boshlang'ich DNK bo'lagi atrofida uning 1000 ga yaqin nusxasi hosil bo'ladi. Umuman olganda, substratda bir milliardgacha bunday to'plamlar – klasterlar hosil bo'ladi. Bundan tashqari, DNK denaturatsiyalanadi va uning bir zanjirli bo'laklari sekvenslash amalga oshiriladi.

Buning uchun erkin suzuvchi primerlar va har xil rangdagi fluoressent bo'yoqlar bilan nishonlangan barcha to'rt turdagi tugatish nukleotidlari qo'shiladi, shunda har bir bitta ipli DNK bo'lagiga primer va faqat 1 nukleotid qo'shiladi, ularning rangini lazer yordamida aniqlash mumkin. Keyin biriktirilgan nukleotid kimyoviy jihatdan o'zgartiriladi, shunda keyingi tugatish nukleotidi unga qo'shilishi mumkin, shuning uchun qo'shimcha zanjirning

ketma-ketligi (tugallanishi) davom ettiriladi va asbob bir vaqtning o'zida yuz millionlab nuqta klasterlaridan fluoressentsiyasini aniqlaydi.

Ushbu usul bilan ketma-ketligi aniqlangan bitta DNK fragmentining uzunligi 99% aniqlik bilan 300 nj ga yetadi. Illumina tomonidan chiqarilgan so'nggi sekvenslash tizimi-HiSeq X bir siklda 30 marta (1600 milliard nj) bir-birining ustiga chiqadigan va konsensus aniqligi 99,999% gacha bo'lgan 16 ta to'liq inson genomini sekvenslashga qodir.

Siklik ligaza yordamida sekvenslash. 2007-yilda Applied Biosystems (hozirda Life Technologies korporatsiyasining bir qismi) siklik ligaza yordamida sekvenslash texnologiyasiga asoslangan SOLiD platformasini taqdim etdi.

Ushbu usulda emulsiya PZR ham qo'llaniladi, shundan so'ng mikrosferalarning har biri o'z yuzasida asl DNK bo'laklaridan birining millionga yaqin nusxasini o'z ichiga oladi.

Keyin DNK bo'laklari denaturatsiyalanadi va 3' uchida o'zgartiriladi, bu esa DNK bo'laklari bilan qoplangan milliardlab mikrosferalarni substrat bilan kovalent bog'lash imkonini beradi. Keyin siklik ligaza yordamida sekvenslash jarayoni kuzatiladi. Primer bitta zanjirli DNK shabloniga biriktiriladi va sintez qilingan fluoressent nishonli sakkiz a'zoli oligonukleotid zondlari qo'shiladi. 1- va 2-pozitsiyadagi har bir zondda ikkita ma'lum nukleotid mavjud bo'lib, ular quyidagi uchta asos bilan birgalikda matritsaning tegishli qisqa qismlarini to'ldiruvchi ketma-ketlik kombinatsiyasiga ega bo'lishi kerak.

Barcha zondlar uchun bir xil (universal) bo'lgan oxirgi 3 ta asosning oxirida fluoressent nishon bor. Zondlardan biri bir zanjirli DNK shablonidagi primerdan dastlabki beshta asos bilan bir-birini to'ldirgandan so'ng, ligaza uni primer bilan tikadi. Bunday holda, nishon aniqlanadi va zondning oxirgi uchta universal nukleotidlari bilan birga olib tashlanadi. Keyin keyingi beshta asos bilan bir-birini to'ldiruvchi boshqa zondning o'zaro bog'lanishi (bog'lanishi), ilgari biriktirilgan zonddan va hokazo DNK shablonining oxirigacha sodir bo'ladi.

Shundan so'ng, qurilgan komplementar zanjir olib tashlanadi va matritsaga primer qo'shiladi, u oldingi primerning joylashishiga nisbatan qo'nish joyida bitta nukleotidga siljiydi va ligirlash usuli bilan ikkinchi zanjirni tugatishning butun jarayoni takrorlanadi.

Skanerlangan qismning to'liq ketma-ketligini aniqlash uchun siz ushbu jarayonni beshta primer bilan bajarishingiz kerak, ularning har biri qo'nish joyidagi oldingi primerga nisbatan bitta nukleotidga siljiydi.

Ligirlash usuli bilan sekvenslashdan bitta DNK fragmentining uzunligi 99,99% gacha aniqlikda 75 nj ga yetadi. "Applied Biosystems" tomonidan chiqarilgan "5500xl SOLiD System" qurilmasi 30 marta qamrab olingan va 99,9999% aniqlik bilan bitta siklda 3 ta to'liq inson genomini sekvenslashga qodir.

Yarimo'tkazgichlar yordamida sekvenslash. 2010 yilda ion Torrent (AQSh) (hozirda Life Technologies korporatsiyasining bir qismi) taqdim etildi yarimo'tkazgich chipida DNK sekvensiyasi usulini (Semiconductor sequencing) taqdim etdi. Ushbu usul nukleotid asoslarini, xemiluminestsent yoki fluoressent teglarni o'zgartirishni talab qilmaydi. Nukleotid polimeraza tomonidan to'ldiriladigan qo'shimcha DNK zanjiriga kiritilganda, vodorod ioni qo'shimcha mahsulot sifatida ajralib chiqadi, bu reaksiya aralashmasining pH qiymatini o'zgartiradi, bu pH o'zgarishini aniqlash yarimo'tkazgichlar sekvenslashda DNK nukleotidlari ketma-ketligini aniqlash uchun asos bo'ldi.

Ushbu usulda DNK namunalarini tayyorlash ligaza yordamida sekvenslash uchun tavsiflanganidan deyarli farq qilmaydi. Dastlabki ishlarni bajarish bu erda emulsiya PZR pH qiymatidagi o'zgarish signalini kuchaytirish uchun kerak. Chipdagi har bir chuqurchadagi pH ning bu o'zgarishi mikrosfera yuzasiga biriktirilgan asl DNK bo'laklaridan birining millionga yaqin nusxasini beradi. Buning uchun shu tarzda tayyorlangan DNK kutubxonasi denaturatsiya qilinadi va sensorlar bilan bog'langan ionli sezgir yuzaga ega bo'lgan millionlab mikrochuqurchalarga (bitta chuqurcha – bitta mikrosfera) ega bo'lgan mikroelektron chipga taqsimlanadi.

Keyin reaksiya PZR aralashmalari ketma-ket qo'shiladi, ular tarkibida nukleotidlarning 4 turidan faqat bittasi borligi bilan farqlanadi va bu nukleotidlar DNK shablonlarining qo'shimcha zanjirlariga joylashtirilgan teshiklarda pH o'zgarishini aniqlaydi.

Ushbu texnologiyaga asoslangan "Personal Genome Machine" (PGM) sekvenator hozirda bitta siklda 2 milliard nj ni tashkil etadi, bitta o'qish uzunligi 99,5% aniqlik bilan 400 nj dan oshadi. Yarimo'tkazgichlar yordamida sekvenslash usuli tez sur'atlar bilan takomillashtirilmoqda va so'nggi yillar ichida uning mahsuldorligini 100 baravar oshirdi.

Ushbu texnologiyaga asoslangan yangi "Ion Proton" qurilmasi inson genomini sekvenslashga qaratilgan. 2014-yilda ushbu platforma bir siklda 60 milliard nj gacha aniqladi.

30-jadval

NGS va NNGS sekvenatorlarining qiyosiy tavsiflari (2014 yil yanvar).

Tavsiflanayotgan ko'rsatkich	Sekvenator modellari							
	NGS							NNGS
	GS Junior	ELX Ti+	MiSeq	HiSeq X	5500 xl	Ion proton	PGM	PacBio RS
	Roche		Illumina		Life Technologies			Pacific Bio sciences
Bitta "o'qilgan" ning uzunligi, n.j.	450	800	300	150	60	200	400	8500
Bosqich davomiyligi, kunlar	0,42	0,42	0,3	3	7	0,17	0,3	0,1
Bir sikldagi ketma-ket nukleotidlar soni, n.j.	0,035	1	15	1600	180	10	2	6
Bir siklning narxi (kutubxonani tayyorlash dan tashqari), ming $/	0,8	8	0,7	12	4	1,3	0,5	0,1

Ta'riflangan ikkinchi avlod sekvenslash tizimlari ishlash, xarajat va ish siklining davomiyligi jihatidan sezilarli darajada farq qiladi. Ushbu parametrlarning barchasiga ko'ra, "HiSeq X", "NextSeq 500" va "Ion Proton" tizimi tibbiyotni shaxsiylashtirish uchun eng maqbul ko'rinadi va bakterial genomlarni ketma-ketlashtirish uchun - "MiSeq" yoki "PGM" (14.1-jadval).

Eng yangi avlod sekvensiyasi usullari. Uchinchi avlod ketma-ketligi usullari (NNGS) ikkinchi avlod usullarining asosiy kamchiliklarini tuzatishga qaratilgan, ya'ni: murakkab namuna tayyorlash, bitta o'qishning qisqa uzunligi, tahlil qilingan DNK bo'laklarining har biridan signalni kuchaytirish zarurati, ularni ampilifikatsiya, uzoq sikl vaqti, ko'p sonli qayta sekvenslash zarurati.

Bitta molekulali ketma-ketlik texnologiyasi. 2008-yilda Helicos BioSciences birinchi marta o'z qurilmasida DNK bo'laklarining nukleotidlar ketma-ketligini oldindan kuchaytirmasdan sekvenslash usulini namoyish etdi. Ushbu texnologiya - "tSMS" (true Single Molecule Sequencing) juda yuqori sezgirlikka ega, chunki kompaniya tomonidan ishlab chiqilgan substrat yuzidagi juda kichkina fon chaqnashi, sekvenslash reaktivlari va tasvirlash usuli.

Yangi usulga ko'ra, DNK kichik bo'laklarga bo'linadi va har bir bo'lakning uchlaridan biriga maxsus ferment yordamida adenin molekulalarining uzun ketma-ketligi biriktiriladi va oxirida yorug'lik nishoni

bo'ladi. Timin molekulalarining ketma-ketligi har bir parchani alohida tahlil qilishga imkon beradigan masofada maxsus substratga biriktirilgan. Namunalar substratga taqsimlanganda, uning yuzasiga biriktirilgan timin ketma-ketliklarining DNK bo'laklari bilan bog'langan adenin ketma-ketliklari bilan bir-birini to'ldiruvchi bog'lanishi sodir bo'ladi.

Keyinchalik, substrat skanerdan o'tkaziladi va belgilar porlashi bilan DNK molekulasining har bir biriktirilgan segmentining holati topiladi. Keyin nishon olib tashlanadi va to'rt turdagi etiketli nukleotidlarning har biri o'z navbatida qo'shilib, bog'lanish joylarida porlashni aniqlaydi, shundan so'ng biriktirilgan nukleotidlardan teglar olib tashlanadi va etiketlangan nukleotidlarning keyingi turi kiritiladi. Shunday qilib, nukleotiddan keyin nukleotid ketma-ketlik DNK ning bir-birini to'ldiruvchi zanjiri bo'ylab to'ldiriladi, bu esa 55 nj gacha bo'lgan qismlarni sekvenslashga imkon beradi.

Kompyuter har bir reaksiyadan keyin millionlab chaqnashlarning holatini qayd etadi. Bunday tizim kuniga milliardlab nukleotidlarni 99,999 % aniqlik bilan 20 marta bir-birining ustiga qoplanishini ta'minlaydi. Biroq, ushbu texnologiyaga asoslangan qurilma ("Heli Scope") juda qimmat bo'lib chiqdi, reaktivlarning chiqimi nukleotidlar ketma-ketligini o'qishning qisqa uzunligi bilan yuqoridir.

2012-yil noyabr oyida Helicos Biosience bankrot deb e'lon qilindi va o'z faoliyatini to'xtatdi.

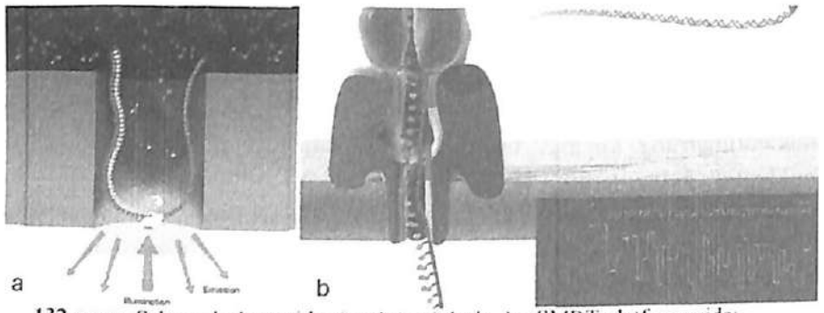
Haqiqiy vaqtda yagona molekulalarning sekvenslash. 2009-yilda Pacific Biosciences tomonidan ishlab chiqilgan "Single Molecule RealTime" (SMRT) sekvenslash usuli joriy etildi.

Ushbu kompaniyaning sekvenatori DNK ning har bir qismini o'nlab marta "o'qish" imkonini beradi, uning nukleotidlar ketma-ketligini aniqlashning konsensus aniqligi 99,9 % ga etadi. Ushbu usulning texnologiyasi DNK polimeraza yordamida uzunligi 10 000 nj yoki undan ko'p bo'lgan bir ipli DNK fragmentlarini Real vaqtda sekvenslashga asoslangan. Shaffof oynada joylashgan maxsus hujayrachalarning pastki qismida bitta DNK polimeraza molekulalari biriktirilgan. Immobilizatsiyalangan ferment atrofidagi joy maxsus lazer yordamida ko'rsatiladi.

Har bir hujayrachaga har xil nurli markerlar bilan nishonlangan barcha to'rt turdagi nukleotidlar qo'shiladi. Lazer tahlil qiladigan mintaqa shunchalik kichikki, nishonlangan nukleotidlar uning ichida yetarlicha uzoq vaqt qolmaydi, shunda ularning chaqnashi asbob tomonidan qayd etiladi. Agar DNK bo'lagi polimeraza tomonidan ushlab turilsa, u holda uning qo'shimcha zanjirini

tugatish paytida har bir biriktirilgan nukleotiddan signal skanerlangan hududda qayd etiladi. Keyingi nukleotid biriktirilgandan so'ng, uning yorqin nishoni olib tashlanadi (132-rasm, A).

Ushbu texnologiyaga asoslangan "PacBio RS" qurilmasi yuqori narxga ega, ammo shu bilan birga tezkor namuna tayyorlash, yuqori tezlik va DNK sekvenslashini arzonligidir (14.1-jadval).



132-rasm. Sekvenslash vaqtida signalni aniqlash. A - SMRT platformasida; B - Oksford Nanopore texnologiyasidan foydalangan holda

Nanoporalar orqali sekvenslash. DNK ni tez sekvenslash uchun nanoporali shablonlardan foydalanish qobiliyati 15 yildan ortiq vaqt davomida Yevropa va AQSh ilmiy markazlarida o'rganilgan.

Nanoporalar biologik bo'lishi mumkin bo'lgan nano teshiklardir, masalan, membranadagi teshik hosil qiluvchi oqsil lipid ikki qatlami sifatida yoki qattiq holatda (kremniy nitridi yoki Grafen kabi sintetik materiallardan) tayyorlangan. Nanoporlar orqali sekvenslash DNK molekulasida ularni aniqlash uchun nukleotid asoslari orasidagi phizik farqdan foydalanadi. Bir necha ming nukleotid uzunlikdagi manfiy zaryadlangan bir zanjirli DNK bo'lagi diametri 2-5 nm bo'lgan membranadagi teshik orqali tortilib, nanoporaning elektr o'tkazuvchanligi o'zgarishini elektrodlar yordamida qayd etib, u orqali nukleotidlar navbatma-navbat o'tadi.

Asosning har bir turi ularning o'lchamlari orasidagi farq tufayli elektr o'tkazuvchanligining o'zgarishiga mos keladi, shuning uchun ular teshikni katta yoki kichik darajada va turli muddatlarda yopadilar. Shunga ko'ra, elektr o'tkazuvchanligi ham o'zgaradi (132-rasm, B).

Biroq, ushbu texnologiya amalga oshirish uchun kamida ikkita jiddiy texnik to'siqlarga ega: nanoporlar orqali DNK ning o'tishini nazorat qilishda ishonchli yondashuvning yo'qligi va yetarlicha kichik sensorlarni yaratishda texnik qiyinchiliklar.

Variantlardan birida DNK fragmentining nanoporlar orqali o'tishini sekinlashtirish uchun uning uchiga magnit mikrosfera biriktirilgan. Molekulani mikrosferadan tortib olish uchun magnit ishlatiladi, shu bilan birga elektr maydoni DNK ni nanopora teshigiga tortib, qarama-qarshi tomonga tortadi.

Shunday qilib, nanoporalar orqali DNK ning harakatlanish tezligi ushbu kuchlarning muvozanati bilan belgilanadi. Bunday holda, nukleotidlar ketma-ketligini o'qish standart sekvenslash usullariga nisbatan yuz minglab marta tezroq sodir bo'ladi. Inson genomining ketma-ketligini aniqlash atigi 20 soat davom etadi, chunki matritsani bir necha marta ampilifikatsiyalash kerak bo'lmaydi.

IBM kompaniyasi tomonidan taklif qilingan texnologiyaning yana bir versiyasi – DNK Transistori ko'p qatlamli (dielektrik metall) membranadan foydalanadi. Membranadagi metallning manzil qatlamlari orasidagi kuchlanishning o'zgarishi nanoporalar ichida elektr maydonlarini hosil qiladi, ularni siklik ravishda yoqish va o'chirish orqali DNK ni nanoporalar orqali har bir siklda bitta nukleotid qadam bilan harakatlantirish mumkin, bu esa datchiklar tomonidan mumkin bo'lgan to'rtta asosiy variant o'rtasidagi farqni aniqlaydi.

Nanoporalar orqali DNK sekvensiyasini amalga oshirishning boshqa variantlari ham mavjud, ammo hozirgi vaqtda nanopora sekvenatorlarining ilmiy-tadqiqot ishlari rivojlanish bosqichida.

Yaqinda Oxford Nanopore Technologies kompaniyasi nanoporaga asoslangan sekvenslash texnologiyasini tijorat apparat mujassamlanishidan oldin deyarli takomillashtirganligini e'lon qildi. Ushbu kompaniyaning "GridION" va "MinION" deb nomlangan birinchi nanopora sekvenatorlarining chiqarilishi yaqin kelajakda amalga oshirilishi mumkin. Ushbu texnologiyaning xato darajasi 0,1–1% ni tashkil qiladi va DNK ning o'qiladigan bitta bo'laklarining uzunligi o'n minglab nukleotidlarga etadi. Bu DNK ni sekvenslash sohasidagi yana bir yutuq bo'ladi, chunki bu jarayonga sarflangan vaqt va uning narxi kattalik tartibiga kamayadi.

Bugungi kunga kelib, uchinchi avlodni ketma-ketlashtirishning amalda qo'llanilgan usullaridan faqat "SMRT" (tinch okeani Biosciences) platformasi ishlaydi. Ehtimol, bir necha yil ichida nanoporlar orqali DNKni ketma-ketlashtirish usuli dominant bo'lib, amalda qo'llaniladigan ikkinchi avlod usullarini almashtiradi.

Shunday qilib, klassik, yangi va eng yangi sekvenslash usullari DNK ning nukleotidlar ketma-ketligini aniqlash bilan bog'liq turli xil vazifalarni bajarishga qaratilgan. Uchinchi avlod sekvensiyasi usullari tez orada o'zlarining

o'tmishdoshlarini almashtirishi mumkin, shu jumladan klassik DNK sekvenlash usullari uchun amaliy alternativ hisoblanadi.

Nazorat savollari:

1. Genlarni sekvenslash usullarini yoriting.
2. Sekvenslashning Sanger usuli haqida ma'lumot bering.
3. Sekvenslashning keyingi avlodlari bo'yicha ma'lumot bering.

4-§. Genomlarni tahrirlash

Sekvenslashning keyingi avlodlari. Yapon olimi Takashi Yamamotoning so'zlariga ko'ra, maqsadli nukleazalar yordamida genomlarni tahrirlash bakteriyalardan o'simlik va hayvonlargacha bo'lgan organizmlar genomlarini aniq o'zgartirish uchun yangi texnologiyadir. Uning eng jozibali xususiyati shundaki, u maqsadli genomini o'zgartira olmaydigan deyarli har qanday organizm uchun ishlatilishi mumkin.

Bugungi kunga qadar hujayra kulturalarida va ko'plab organizmlarda turli xil modifikatsiyalar, shu jumladan vektorni nishonga olish va xromosomalarga asoslangan genlarni nokaut qilish va nok-in qilish tajribalari haqida xabarlar mavjud. Darhaqiqat, ushbu texnologiyaning jadal rivojlanishi va uning imkoniyatlari doimo hayratlanarli.

TALEN ning 2010-yildagi rivojlanishi model bo'lmagan organizmlarning genomlarini o'zgartirishga imkon berdi va 2013-yilda CRISPR/Cas9 tizimining paydo bo'lishi bizga genomlarni tahrirlash bo'yicha yangi tadqiqotlar davri yaqinlashishini taxmin qilishimizga imkon berdi. Genomni tahrirlash boshqa biotexnologiyalarga qaraganda ancha tez rivojlandi. Shuning uchun, ba'zi tadqiqotchilar uning mavjudligini bilishmaydi va ko'pchilik bu usullar o'z tanalarida asoslar yoki texnologiyalarni qanday qo'llashini to'liq tushunishmaydi.

Shunday qilib, ushbu bob ikki tomonlama maqsadga ega. Birinchi qism yangi boshlanuvchilarni ZFN, TALEN va CRISPR/Cas9 kabi genomlarni tahrirlash vositalarining rivojlanish tarixi bilan tanishtirishga qaratilgan. Ikkinchi qism turli organizmlarda genomni tahrirlashni qo'llashni muhokama qiladi. Yaqin kelajakda hujayralar va organizmlar kulturalarida aniqroq va murakkab modifikatsiyalar bashorat qilinadi, masalan, bir nechta lokuslarda bitta nukleotidni almashtirish va xromosomalarni tahrirlash.

Bundan tashqari, bunday qulay va xavfsiz usulni ishlab chiqish, shubhasiz, tibbiy tadqiqotlarda katta ahamiyatga ega bo'ladi. Ko'p o'tmay, genomni tahrirlash orqali davolash usullarini ishlab chiqish endi orzu bo'lmaydi.

Kelajakda genomlarni tahrirlash foydali ekinlar va chorva mollarini ishlab chiqarishda ham foydalanish mumkin bo'ladi. Ushbu imkoniyatlarni hisobga olgan holda, genomlarni tahrirlash biotexnologiyaning keyingi avlodi bo'ladi deb aytishimiz mumkin. DNK sekvenslash texnologiyasining rivojlanishi bilan hozirgi vaqtda ko'plab organizmlarning genomining nukleotidlar ketma-ketligi aniqlandi. Ko'pgina tadqiqotchilar hayot rejasi genom DNK sida yozilgan deb hisoblashadi va uning kodini, ayniqsa gen funksiyalarini tushuntirish to'g'ridan-to'g'ri tirik mavjudotlarni tushunishga olib kelishi mumkin.

Bugungi kunga kelib, gen funksiyasini o'rganishga ko'plab yondashuvlar ishlab chiqilgan. Ular orasida gomologik rekombinatsiyaga asoslangan genlarni o'zgartirish gen funksiyalarini aniq tahlil qilishning eng yaxshi usuli hisoblanadi, ammo bu usul faqat achitqi va sichqonlar kabi cheklangan organizmlar uchun mavjud. Ushbu usulning mavjudligi achitqi va sichqonlarning genomik funksiyalarini boshqa organizmlarga nisbatan batafsilroq o'rganishga imkon beradi. Biroq, individual model organizmlarning har biri muayyan tadqiqot sohalarini o'rganish uchun o'ziga xos kuchli tomonlarga ega.

Masalan, kalamushlar sichqonlarga nisbatan kattaligi va manipulyatsiya qulayligi tufayli kasallik modellari uchun afzal qilingan hayvondir. Dengiz kirpilari, astsidiya, qurtlar va danika baliqlari kabi kichik, shaffof embrionlari bo'lgan hayvonlar bir hujayrali bo'lib, in vivo kattalikdagi morfogenez kuzatuvlariga mos keladi.

Shunday qilib, tirik mavjudotlarni tushunish uchun ko'plab organizmlar haqida keng ma'lumotga ega bo'lish kerak.

Ko'pgina organizmlar gomologik rekombinatsiyaga asoslangan genetik modifikatsiyaning yetishmasligini bartaraf etish uchun ikkita yondashuvdan foydalanadilar.

Birinchisi, ma'lum turdagi oqsillarni ishlab chiqarishni ingibirlovchi yoki ba'zi oqsillarni ortiqcha ishlab chiqarishda oqsillarning funksiyalarini tushunish uchun qisqa shpil RNK larini (shRNK) expressiyasi, ikkinchisi esa ekzogen DNK elementlarining tasodifiy birikmasi va kimyoviy birikmalar ishlab chiqarish yoki oqsillarning o'ziga xos turlari yoki funksiyani ingibirlash qisqa ingibirlovchi RNK lar bilan ishlov berish (siRNA).

Shu bilan birga, genom DNK siga tasodifan qo'shilgan transgenlar ba'zan uzoq vaqt davomida saqlanib qolmaydi va ularni birlashtirish orqali endogen genlarning to'g'ri expressiyasi yoki funksiyasiga xalaqit berishi mumkin.

Aksincha, aksariyat hollarda kimyoviy birikmalar yoki siRNK yordamida oqsil funksiyasini ingibirlanishi vaqtinchalik va nomukammaldir.

Boshqa usullar tasodifiy mutagenez transpozonlari kimyoviy mutagenlardan foydalangan holda rivojlangan genetika deb ataladi va gen funksiyalarini tushunishda ham samaralidir. Biroq, bu yondashuvlar mehnat harajatlari, qiziqish mutantlarini olish uchun ko'p vaqt talab etadi va o'ziga xos, qiziqish mutatsiyalaridan farq qiladigan aniqlanmagan genetik mutatsiyalarni o'z ichiga oladi.

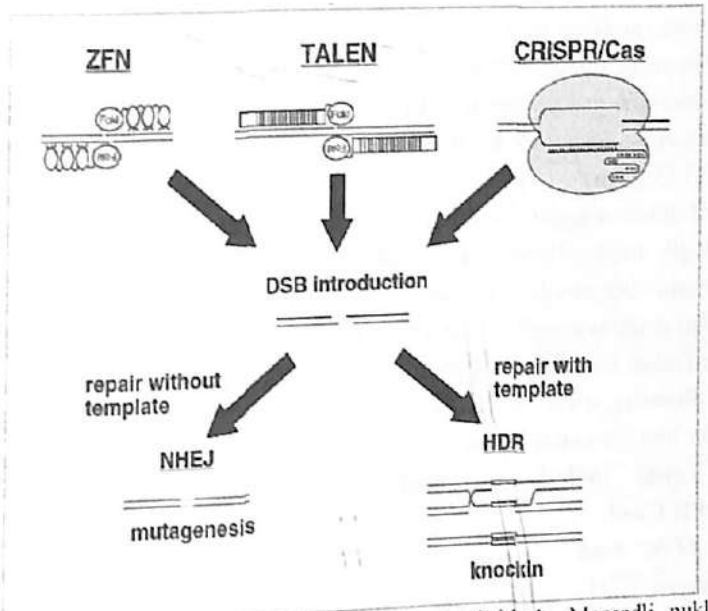
Maqsadli nukleazalar (masalan, nukleazalar-sink barmoqlari (ZFN) (Urnov va boshq., 2010), transkripsiya aktivatorlariga o'xshash effektor nukleazalar (TALEN) va CRISPR bilan bog'liq genomni tahrirlash texnologiyasining paydo bo'lishi) / CRISPR bilan bog'liq (Cas), masalan, klasterlar bilan muntazam intervalgacha qisqa palindromik takrorlash hayot haqidagi fanlarning ko'p jihatlari.

Ushbu texnologiya ikkita asosiy o'yinchidan foydalanadi: maqsadli nukleazalar, ular foydalanuvchining maqsadli joylariga ikki zanjirli DNK ajralishlarini kiritadi va ularni tiklash mexanizmlari hujayralardagi ikki zanjirli DNK ajralishlari (15,1-rasm). DSB lar asosan ikki yo'l bilan ta'mirlanadi: xatolarga moyil bo'lgan gomologik bo'lmagan ulanish (NHEJ) va gomologik yo'naltirilgan tiklash (HDR), bu NHEJ bilan taqqoslaganda aniq, ammo tiklash uchun shablonni talab qiladi.

Shunday qilib, maqsadli nukleazalar yordamida o'ziga xos IGE ni kiritish mutatsiyalarni qiziqish uyg'otadigan joylarda samarali joriy etishga imkon beradi (133-rasm).

Bundan tashqari, maqsadli nukleazalar va ekzogen tuzatuvchi donorlarni (yoki yo'naltirilgan vektorlarni) birgalikda yuborish HDR vositachiligidagi transgenik integratsiyani (yoki knok-in) an'anaviy genlarga nisbatan oshiradi.

Bugungi kunga kelib, ushbu texnologiyalar yordamida ko'plab model organizmlarning genomik ketma-ketliklari o'zgartirildi. Modulli tizimlarga CRISPR/Cas yordamida tahrirlash uchun inson embrional ildiz (ES) va Pluripotent ildiz (iPS) hujayralar hosilalari, nematodalar, ipak qurtlari, dengiz kirpilari, astsidiya, baliqlar, amfibiyalar va sichqonlar kiradi. TALEN usuli kalamushlar, sichqonlar va o'simliklarning genlari va genomlarini tahrir qildi.



133-rasm. Nukleaza vositachiligidagi genomni tahrirlash. Maqsadli nukleazalar, masalan, sink barmoq nukleazalari (ZFN), transkripsiya aktivatoriga o'xshash effektor nukleazalari (TALEN) va muntazam intervalgacha qisqa palindromik replikatsiya (CRISPR)/CRISPR bilan bog'langan (Cas) klasterlari zanjirni uzish (DSB) uchun kiritiladi.

ZFN konstruksiyasi bilan bog'liq bo'lgan texnik farqlar, o'ziga xos, qiziqish ketma-ketligiga qaratilgan bo'lsa-da, ZFN vositachiligidagi genom tahririning kengayishiga to'sqinlik qildi. Genomlarni tahrirlash texnologiyasining asoslari shundan iboratki, qayta tiklash ikki zanjirli DNK ajralishlari yordamida tadqiqotlarga asoslangan ikki zanjirli DNK ajralishlari, bu genetik materialning yo'qolishiga olib kelishi mumkin va onkogen bo'lishi mumkin. Translokatsion mutatsiyalar orqali yo'q qilish va konvertatsiya qilish va shuning uchun darhol hujayralarda tiklanadi. Ikki zanjirli DNK ajralishlari asosan NHEJ yoki HDR tomonidan tuzatiladi (133-rasm).

Albatta, xato qilgan NHEJ larni tuzatish shablonni talab qilmaydi va hujayra sikliga bog'liq emas. Ko'pgina hollarda, kichik olib tashlashlar va ikki zanjirli DNK ajratmalari NHEJ ni tiklash orqali qo'shimchalar saytlarda amalga oshiriladi

Boshqa tomondan, HDR boshqa gomologik mintaqa yoki ekzogen tuzatish donori bo'lgan opa-singil xromatid kabi gomologik tuzatish matritsasini talab qiladi va asosan hujayra siklining S/G2 fazasida uchraydi. HDR odatda

Aksincha, aksariyat hollarda kimyoviy birikmalar yoki siRNK yordamida oqsil funksiyasini ingibirlanishi vaqtinchalik va nomukammaldir.

Boshqa usullar tasodifiy mutagenez transpozonlari kimyoviy mutagenlardan foydalangan holda rivojlangan genetika deb ataladi va gen funksiyalarini tushunishda ham samaralidir. Biroq, bu yondashuvlar mehnat harajatlari, qiziqish mutantlarini olish uchun ko'p vaqt talab etadi va o'ziga xos, qiziqish mutatsiyalaridan farq qiladigan aniqlanmagan genetik mutatsiyalarni o'z ichiga oladi.

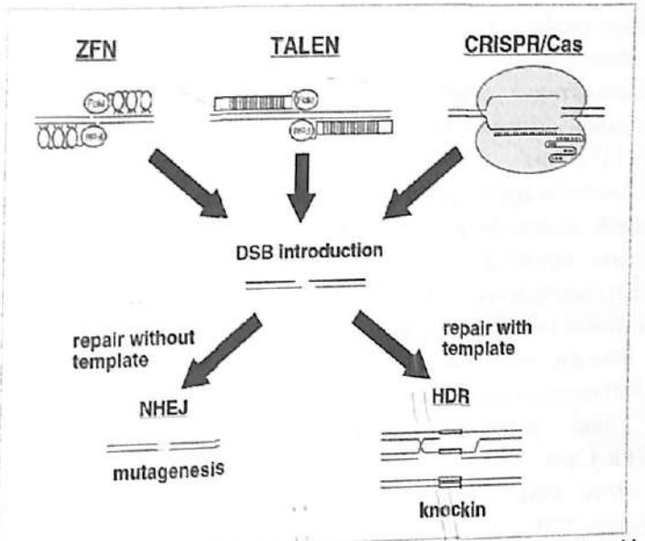
Maqsadli nukleazalar (masalan, nukleazalar-sink barmoqlari (ZFN) (Urnov va boshq., 2010), transkripsiya aktivatorlariga o'xshash effektor nukleazalar (TALEN) va CRISPR bilan bog'liq genomni tahrirlash texnologiyasining paydo bo'lishi) / CRISPR bilan bog'liq (Cas), masalan, klasterlar bilan muntazam intervalgacha qisqa palindromik takrorlash hayot haqidagi fanlarning ko'p jihatlari.

Ushbu texnologiya ikkita asosiy o'yinchidan foydalanadi: maqsadli nukleazalar, ular foydalanuvchining maqsadli joylariga ikki zanjirli DNK ajralishlarini kiritadi va ularni tiklash mexanizmlari hujayralardagi ikki zanjirli DNK ajralishlari (15,1-rasm). DSB lar asosan ikki yo'l bilan ta'mirlanadi: xatolarga moyil bo'lgan gomologik bo'lmagan ulanish (NHEJ) va gomologik yo'naltirilgan tiklash (HDR), bu NHEJ bilan taqqoslaganda aniq, ammo tiklash uchun shablonni talab qiladi.

Shunday qilib, maqsadli nukleazalar yordamida o'ziga xos IGE ni kiritish mutatsiyalarni qiziqish uyg'otadigan joylarda samarali joriy etishga imkon beradi (133-rasm).

Bundan tashqari, maqsadli nukleazalar va ekzogen tuzatuvchi donorlarni (yoki yo'naltirilgan vektorlarni) birgalikda yuborish HDR vositachiligidagi transgenik integratsiyani (yoki knok-in) an'anaviy genlarga nisbatan oshiradi.

Bugungi kunga kelib, ushbu texnologiyalar yordamida ko'plab model organizmlarning genomik ketma-ketliklari o'zgartirildi. Modulli tizimlarga CRISPR/Cas yordamida tahrirlash uchun inson embrional ildiz (ES) va Pluripotent ildiz (iPS) hujayralar hosilalari, nematodalar, ipak qurtlari, dengiz kirpilari, astsidiya, baliqlar, amfibiyalar va sichqonlar kiradi. TALEN usuli kalamushlar, sichqonlar va o'simliklarning genlari va genomlarini tahrir qildi.



133-rasm. Nukleaza vositachiligidagi genomni tahrirlash. Maqsadli nukleazalar, masalan, sink barmoq nukleazalari (ZFN), transkripsiya aktivatoriga o'xshash effektor nukleazalari (TALEN) va muntazam intervalgacha qisqa palindromik replikatsiya (CRISPR)/CRISPR bilan bog'langan (Cas) klasterlari zanjirni uzish (DSB) uchun kiritiladi.

ZFN konstruksiyasi bilan bog'liq bo'lgan texnik farqlar, o'ziga xos, qiziqish ketma-ketligiga qaratilgan bo'lsa-da, ZFN vositachiligidagi genom tahririning kengayishiga to'sqinlik qildi. Genomlarni tahrirlash texnologiyasining asoslari shundan iboratki, qayta tiklash ikki zanjirli DNK ajralishlari yordamida tadqiqotlarga asoslangan ikki zanjirli DNK ajralishlari, bu genetik materialning yo'qolishiga olib kelishi mumkin va onkogen bo'lishi mumkin. Translokatsion mutatsiyalar orqali yo'q qilish va konvertatsiya qilish va shuning uchun darhol hujayralarda tiklanadi. Ikki zanjirli DNK ajralishlari asosan NHEJ yoki HDR tomonidan tuzatiladi (133-rasm).

Albatta, xato qilgan NHEJ larni tuzatish shablonni talab qilmaydi va hujayra sikliga bog'liq emas. Ko'pgina hollarda, kichik olib tashlashlar va ikki zanjirli DNK ajratmalari NHEJ ni tiklash orqali qo'shimchalar saytlarda amalga oshiriladi

Boshqa tomondan, HDR boshqa gomologik mintaqa yoki ekzogen tuzatish donori bo'lgan opa-singil xromatid kabi gomologik tuzatish matritsasini talab qiladi va asosan hujayra siklining S/G2 fazasida uchraydi. HDR odatda

yuqori sifatli ta'mirlash jarayoni deb hisoblansa-da, aksariyati ikki zanjirli DNK ajratishlari xatolarga yo'l qo'yadigan NHEJ-ni tuzatadi.

Shuning uchun, DNK ning ikki zanjirli uzilishlari maqsadli nukleazlar tomonidan qiziqish geniga kiritilishi, NHEJ vositachiligida ta'mirlash natijasida mutatsiyaning samarali kiritilishi va yo'q qilinishi genning buzilishiga olib keladi (133-rasm).

Bundan tashqari, ikki zanjirli DNK uzilishlari maydonidan taxminan 1 knj gomologik mintaqalarni o'z ichiga olgan maqsadli nukleazalar va maqsadli vektorlarni birgalikda kiritish HDR orqali DSB maydoniga transgenlarni kiritishni osonlashtiradi (133-rasm). DNK ning ikki zanjirli uzilishlarini tuzatish mexanizmlari ko'pchilik organizmlarda rivojlangan.

Shunday qilib, nukleaza vositachiligidagi maqsadli genomni tahrirlash hech bo'lmaganda hayvonlar va o'simliklar uchun mos bo'lishi mumkin.

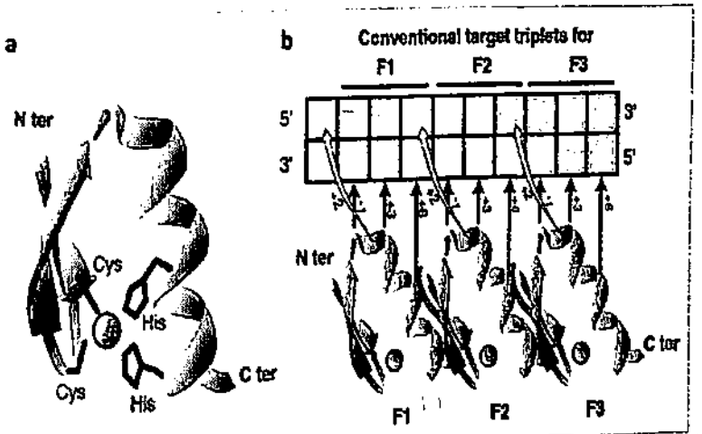
Yangi avlod texnologiyalari - sink barmoqlari, TALEN, CRISPR/Cas9.

ZFN. Sink – barmoq domenii. ZFN-bu sink (ZF) ning DNK bilan bog'langan C2H2 domeni va FokI restriktsiya fermenti nukleaza domenidan tashkil topgan o'ziga xos oqsillar (133-rasm). S2H2 ning ZF domeni taxminan 30 ta aminokislotadan iborat bo'lib, ikkita antiparallel beta-varaq va alfa-spiralni o'z ichiga oladi va beta-varaqlardagi ikkita sistein qoldig'i va alfa-spiraldagi ikkita histidin qoldig'i bilan muvofiqlashtirilgan sink ioni bilan tavsiflanadi (134-rasm).

Tabiiy oqsillarda C2H2 ZF domeni asosan DNK ni bog'lashda ishtirok etadi. Asosan, har bir barmoq uch nukleotidli Subregionni tanib oluvchi spiral deb nomlangan α-spiral orqali taniydi (maqsadli uchlik, rasm.15.2). Spiral aminokislotalar -1, +3 va +6 maqsadli uchlikning faqat bitta zanjirini tanib olish va bog'lashda ishtirok etadi deb faraz qilinadi.

Bundan tashqari, ZFN lar asosan DNK ga dimer sifatida ajratilganligi sababli (15.1 va 15.3-rasmlar), uch barmoqli ZFN uchun maqsad 18 juft nukleotid bo'lib, inson genomidagi yagona nishonni aniqlash uchun juda uzoqdir.

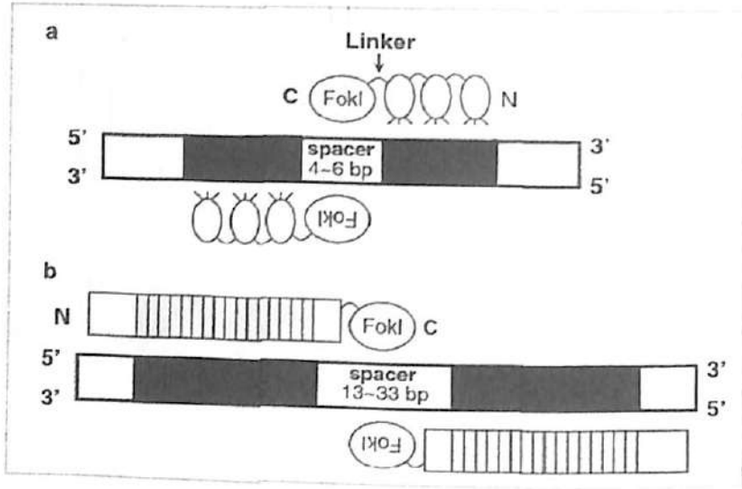
Aminokislotalarning o'ziga xos nukleotid asoslari bilan birlashishi ma'lum darajada spiral qoldiqlarda kuzatiladi. Shu bilan birga, asosni aniqlash har bir barmoq ichidagi yoki tashqarisidagi boshqa aminokislotalar bilan birikmalar va maqsadli DNK nukleotid tarkibi bilan bog'liq deb o'ylashadi.



134-rasm. Sink barmoq (ZF) domenining tuzilishi. (a) Sink barmoq domenining 3D tuzilishining sxematik tasviri. Ikki sistein qoldig'i va ikkita histidin qoldig'i sink ionlarini muvofiqlashtiradi. (b) uch barmoqli ZF ning asosiy tan olinishi. Asosan, har bir ZF domenida (F1, F2 va F3) spiral holatida -1, +3 va +6 bo'lgan uchta aminokislotalar har bir maqsadli trio yoki pastki bandni (qora o'qlar) to'g'ridan-to'g'ri to'ldiradi. Ba'zan spiral holatdagi +2 aminokislota ham qo'shni pastki qismning antisens ipida (oq o'qlar) asosni tanib olishda ishtirok etadi.

Bundan tashqari, spiral holatdagi +2 qoldig'i ba'zan nukleotid asosini qo'shni uchlikning antisens yo'nalishida taniydi (134-rasm), bu qo'shni barmoqlarning identifikatsiya ketma-ketliklari o'rtasidagi o'xshashlikka olib keladi. Ushbu murakkabliklar ba'zi nukleotidlarni taniydigan de novo ZFN larni yaratishni qiyinlashtiradi. Bundan tashqari, har bir barmoq GNN triosiga ularni tanib olishda katta ustunlik beradi. Bu xususiyat ZFN juftligi uchun saytlar repertuarini keskin cheklaydi (masalan, NNCNNCNNNNNNNNNGNNGNNNN, pastki qatorlar 6 juft oraliq nukleotidlar ketma-ketligini ifodalaydi (135-rasm).

FokI ning nukleaza domeni. FokI – bu DNK ni uzoq masofali tanib olish joylaridan ajratib turadigan II turdagi restriktsiya fermenti. Chandrasegaran va uning hamkasblari FokI DNK ni bog'lash va o'ziga xos bo'lmagan DNK ni yo'q qilish funksiyalarini turli domenlarga bo'lish mumkinligini aniqladilar.



135-rasm. ZFN (a) va TALEN (b) ning sxematik tasviri. Qora qutilar maqsad ketma-ketligini ifodalaydi. Maqsadli nukleotidlar orasidagi nukleotidlar ketma-ketligi spacer ketma-ketliklari deyiladi.

Ular yangi o'ziga xos sintetik nukleazalarni yaratish uchun FokI nukleaza domenini ZF bilan birlashtirdilar. Bu ZFN ning birinchi namoyishi edi. DNK ni kesish uchun FokI fermenti dimerizatsiya bo'lishi kerak.

Maqsadli sayt bilan bog'langan to'liq o'lchamli FokI eritmada boshqa bog'lanmagan FokI bilan dimerlashtirilishi va keyin DNK molekulasini kesishi mumkin. Aksincha, past ehtimollik tufayli ZFN dagi nukleaza domenlari ikkala ZFN o'zaro bog'lanib, bo'shliqlari bilan kesishganda DNK ni samarali ravishda qisqartiradi va kesadi.

Shunday qilib, ZFN lar ushbu xususiyat uchun yuqori darajadagi o'ziga xoslikka ega. Ammo, agar genomda nafaqat ZFN juftligiga, balki ZFN lardan biriga bag'ishlangan sayt palindromlari bo'lsa, ikkala sayt ham ZFN tomonidan ajratilishi mumkin (135-rasm). Ikkinchi holda, ZFN-ni bexosdan saytlarga qo'shish "bexosdan" uzilish deb ataladi. Ushbu hodisaning oldini olish uchun FokI nukleazalarini bog'laydigan heterodimer mutantlar ixtiro qilindi (15.4-rasm).

Ushbu mutantlarning gomodimerizatsiyasi sezilarli darajada ingibirlanadi, bu esa sitotoksiklikning keskin pasayishiga olib keladi. Bir juft yovvoyi turdagi mutantlar (WT) va nukleazalardan o'lgan mutantlar, FokI nukleaz domenlari bilan faqat bitta ZFN DNK zanjirini chiqaradi. Bunday bitta chiziqli uzilishni noto'g'ri NHEJ tomonidan tiklash mumkin emas, lekin HDR tomonidan o'zaro

bog'langan. Shunday qilib, ushbu "ZFN-nikkazalar" HDR vositachiligida genomni tahrirlashga deyarli hech qanday kiruvchi ta'sirlarsiz imkon beradi.

Biroq, nikkaza dan kelib chiqqan HDR samaradorligi juda past. ZFN lar nafaqat FokI nukleaza domenlari bilan, balki boshqa funktsional domenlar bilan birlashtirilib, saytga xos aktivatorlar, metiltransferaza va rekombinaza hosil qiladi.

Bog'lovchilar. ZFN va nukleaza domenlari o'rtasidagi atomlararo bog'lanish turlari ZFN o'ziga xosligiga ta'sir qilishi ma'lum. Mualliflar TGAAAR bog'lovchisidan foydalanish bo'linish oralig'ining uzunligini 6 juft nukleotid bilan cheklashini ko'rsatdi (135-rasm). Ajratilgan oraliq uzunligining noaniqligi kutilmagan maqsadlar sonini ko'paytiradi va yuqori sitotoksiklikka olib keladi.

ZF muhandislik usullari. Umurtqali hayvonlarda oqsillarni kodlovchi genlarning taxminan 2% C2H2 ZF domenlarini o'z ichiga oladi. Bundan tashqari, ushbu domenlar nukleotidlar ketma-ketligining keng doirasi bilan bog'lanish qobiliyatiga ega. Shunday qilib, bunday domenlar foydalanuvchilarga qulay saytlar bilan bog'langan DNK ni bog'laydigan oqsillarni yaratish uchun potensial maqsadlardir.

Berg va uning hamkasblari ZFN larning o'ziga xosligini o'zgartirish uchun ishlab chiqarilishi mumkinligini muvaffaqiyatli namoyish etdilar. Keyinchalik, quyida tavsiflanganidek, ZF ning bog'lanish xususiyatlarini loyihalashning bir necha usullari ishlab chiqilgan. Kristalli tuzilishga ega sichqoncha zf268 i (Kim va Berg, 1996) ZFN ni rivojlantirish uchun asosiy ramka sifatida keng qo'llanilgan.

ZFN ning o'ziga xosligi. Umuman olganda, DNK ni bog'laydigan oqsillar nafaqat o'zlarining eng maqbul saytlari (maqsadli saytlari) bilan, balki boshqa o'xshashliklarga o'xshash (maqsaddan tashqari) boshqa saytlar bilan ham bog'lanishga qodir. Maqsadli nukleazalarda bu maqsadsiz ta'sirlar kutilmagan mutatsiyalar va sitotoksiklikka olib kelishi mumkin.

Shuning uchun genomni aniq tahrirlash uchun yuqori o'ziga xos maqsadli nukleazalardan foydalanish zarur. Ikki tadqiqot guruhi (Gabriel va boshq., 2011; Pattanayak va boshq., 2011) inson hujayralarida va in vitro tajribalarda TNFN ning maqsadli ta'sirini o'rganishdi. Gabriel va boshqalar joyni aniqlash uchun ajralmas fermentlarsiz qiziq bo'lmagan ferment lentiviral vektorlardan (IDLV) foydalanilgan ikki zanjirli DNK uzilishlari inson hujayralari madaniyatida.

Integraza bo'lmagan ferment lentiviral vektorlari infektsiyalangan xo'jayin yadrosidagi chiziqli shakl bo'lib, u xo'jayin genomidagi ikki zanjirli

DNK uzilishlari saytlarga qo'shilishga intiladi Mualliflar integraza bo'lmagan ferment lentiviral vektorlarni K562 inson miyelogen leykemiyasining immortallashtirilgan liniyasiga kiritdilar va ajralmas ferment lentiviral vektorlari qaerda birlashishini o'rganishdi.

Buning o'rniga Gabriel va boshqalar tasodifiy maqsadlar kutubxonasini yaratdilar va ZFN oqsillarini tozalashdi. Keyin bu komponentlar in vitro reaksiyaga kiritildi. Ular parchalangan bo'laklarni to'plashdi va ZFN uchun qanday nukleotidlar kerakligini aniqladilar. Maqsadsiz tahlil qilish uchun ikkala guruh ham bir xil ZFN CCR5 dan foydalangan va ilgari yaqin atrofdagi CCR2 genida bir xil maqsadsiz saytni aniqlaganligi haqida xabar berilgan. Ikkala guruhda ham maqsadga muvofiq bo'lmagan ta'sirlar kam bo'lsa-da, ZFN ning majburiy heterodimer versiyasi kutilganidek bu ta'sirlarni sezilarli darajada kamaytirdi.

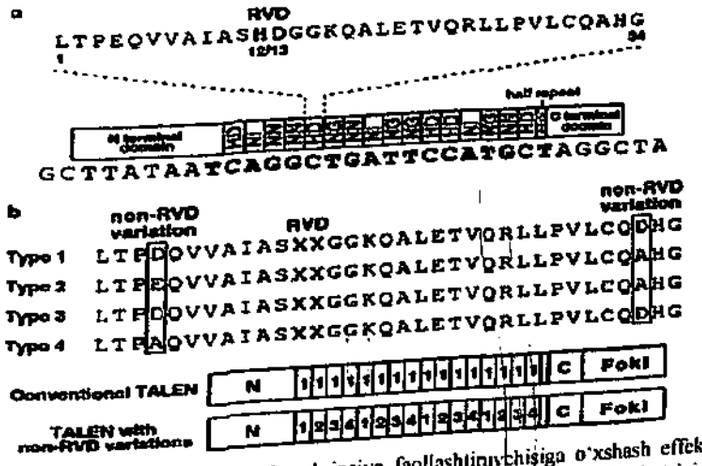
Qizig'i shundaki, in vivo va in vitro tahlil orqali past chastotada aniqlangan maqsadsiz saytlar biroz boshqacha edi. Har bir analitik tizimdagi noaniqliklar farqlarning asosiy sabablari bo'lib tuyulsa-da, in vitro tizimda mavjud bo'lmagan boshqa omillar, masalan, xromatin tuzilishi va DNK metillanishi ikki zanjirli DNK uzilishi kiritilishiga ta'sir qilishi mumkin.

ZFN ga qaraganda qurish ancha oson bo'lgan TALEN larning paydo bo'lishi genomni tahrirlash uchun ZF ni tanlagan tadqiqotchilarning o'sishini sekinlashtirdi. Biroq, Sigma-Aldrich va Sangamo BioSciences tomonidan yaratilgan to'rtdan oltitagacha ZFN lar o'ziga xos xususiyatlarga va juda yuqori faollikka ega, bu ZFN ning juda yuqori samaradorligini ko'rsatdi.

TALEN. Xanthomonas o'simliklarining bakterial qo'zg'atuvchisi va undan olingan TALE oqsillari N-terminal domeni, DNK ni bog'laydigan domen va faollashtiruvchi domenni o'z ichiga olgan C-terminal domeniga tegishli. DNK bilan bog'lanish joyi deyarli bir xil takrorlanishlardan (7-30) iborat bo'lib, ularning har biri taxminan 34 aminokislotadan iborat (15.4-rasm). TALE oqsillari bakteriyalar tomonidan III turdagi sekretsiya tizimi orqali hujayralarga kiritiladi, o'ziga xos DNK ketma-ketliklari bilan bog'lanadi va patogenlarning ko'payishiga yordam beradigan o'ziga xos xo'jayin genlarining ekspressiyasini oshiradi.

2009-yilda TALE oqsillarining DNK ni aniqlash mexanizmlari ikkita tadqiqot guruhi tomonidan aniqlandi. Ular DNK bilan bog'langan domenlarning aminokislotalar ketma-ketliklari va ularning maqsadli ketma-ketliklarining katta to'plamidan foydalangan holda in silico da tahlil qilish ustida ishladilar va nishonga olishda ikkita asosiy aminokislotalar ishtirok etishini aniqladilar.

Ushbu aminokislotalar 34 ta aminokislota birligining har birida 12 va 13 holatda bo'ladi (136-rasm). Ushbu pozitsiyalar takrorlanadigan birliklar orasidagi juda o'zgaruvchan va takrorlanadigan o'zgaruvchan ikki baravar qoldiq (RVD) deb nomlanadi. Har bir iteratsiya bitta nukleotidni taniydi. Aminokislotalar va taniladigan RVD nukleotidlari yaxshi o'rganilgan, ular A uchun NI, T uchun NG, C uchun HD va G yoki A uchun NN. RVD NH guaninni aniqlash uchun ishlatilishi mumkinligi haqida xabar berilgan.



136-rasm. TALE tuzilishi. (a) Transkripsiya faollashtiruvchisiga o'xshash effektor oqsili (TALE) va uning bog'lovchi nukleotidlar ketma-ketligining sxematik ko'rinishi. Takrorlashlardan birining aminokislotalar ketma-ketligi panelning yuqori qismida ko'rsatilgan. (b) TALE iteratsiyasida 4 va 32-pozitsiyalarda RVD siz o'zgarishlar.

DNK bilan bog'lanish domenining so'nggi iteratsiyasi RVD ni o'z ichiga oladi, lekin iteratsiyaning faqat N-terminal yarmi saqlanib qoladi. Bundan tashqari, N-terminal domeni DNK bilan bog'lanish joyi tomonidan tan olingan nukleotidlar ketma-ketligiga qo'shni timinni taniydi. Shuning uchun TALE oqsillari uchun maqsadli ketma-ketliklar timin bilan boshlanadi (136-rasm). TALE-ni tegishli takrorlanadigan birliklar bilan birlashtirib, Bosch va boshqalar ularni maxsus ketma-ketliklar bilan bog'lanish uchun qayta ishlash mumkinligini ko'rsatdi.

Bir nechta tadqiqotchilar ushbu oqsillarni aktivator, nurni stimulyatsiya qiluvchi aktivator, repressor, giston modifikatori, DNK demetilaza, rekombinaza va, albatta, FokI nukleazasi kabi bir nechta funktsional oqsillar bilan birlashtirib, ularning ko'p qirrali xususiyatlarini namoyish etdilar. Xususan, turli xil ilovalar uchun turli xil kelib chiqadigan bir nechta TALE ishlatilgan. N - va C-terminal

domenlarining aminokislotalar ketma-ketligi biroz farq qilsa-da, ular odatda bir xil xususiyatlarga ega deb hisoblanadi. N-va C-terminal domenlarining uzunligi TALEN ning ikki zanjirli DNK uzilishlari amalga oshirish xususiyatlariga ta'sir qiladi.

Bir nechta qisqartirilgan mutantlar haqida xabar berilgan bo'lsa-da, +136 (yoki -152) N-terminal domeni va +63 C-terminal domeni bo'lgan TALEN lar eng ko'p ishlatiladigan va eng faol hisoblanadi. C-terminal domenining uzunligi, shuningdek, ushlab turiladigan intervalning uzunligiga ta'sir qiladi (1-rasm). 15.4). Eng faol arxitektura + 136/+63 13-33 juft nukleotid oralig'ini kesib tashlashi mumkin. Qizig'i shundaki, har bir replikatsiya birligidagi RVD bo'lmagan aminokislotalarning o'zgarishi TALEN ning genomni tahrirlash faoliyatiga ta'sir qiladi (15.4-rasm).

Ko'pgina maqolalarda ishlatiladigan TALEN dagi har bir takrorlanadigan birlikda RVD bilan bog'liq bo'lmagan bunday farqlar mavjud emasligiga qaramay, ba'zi aminokislotalar, ayniqsa 4 va 32-joylarda, tabiiy TALE dagi takrorlanadigan birliklar o'rtasida ba'zi o'xshashliklar mavjud (15.4-rasm). Bir nechta tadqiqotlar ushbu takroriy o'zgarishlarni TALEN ga tatbiq etdi va an'anaviy TALEN larga qaraganda yuqori muvaffaqiyat va faollik ko'rsatkichlarini ko'rsatdi.

Sakuma va boshqalar TALEN samaradorligini bunday o'zgarishlar bilan yoki bo'lmagan holda taqqosladilar va TALEN o'zgaruvchilari an'anaviy TALEN larga qaraganda yuqori faollikka ega ekanligini aniqladilar. Biroq, RVD bo'lmagan o'zgarishlar TALEN faolligiga ta'sir qiladigan molekulyar mexanizmlar ochiq qoladi.

TALEN uchun qurilish usullari. ZF bilan taqqoslaganda, TALE tanib olish kodi sodda va har qanday kontekstga bog'liq emas. Bundan tashqari, TALE deyarli har qanday ketma-ketlikni bog'lash uchun ishlab chiqilishi mumkin. TALE-ning ushbu xususiyatlari genomlarni tahrirlashga qiziqqan ko'plab tadqiqotchilar uchun jozibalidir. Bugungi kunga qadar TALE dizaynini soddalashtirish uchun ko'plab yig'ish usullari haqida xabar berilgan. Quyida ushbu tadqiqotda tez-tez ishlatiladigan ba'zi usullar keltirilgan.

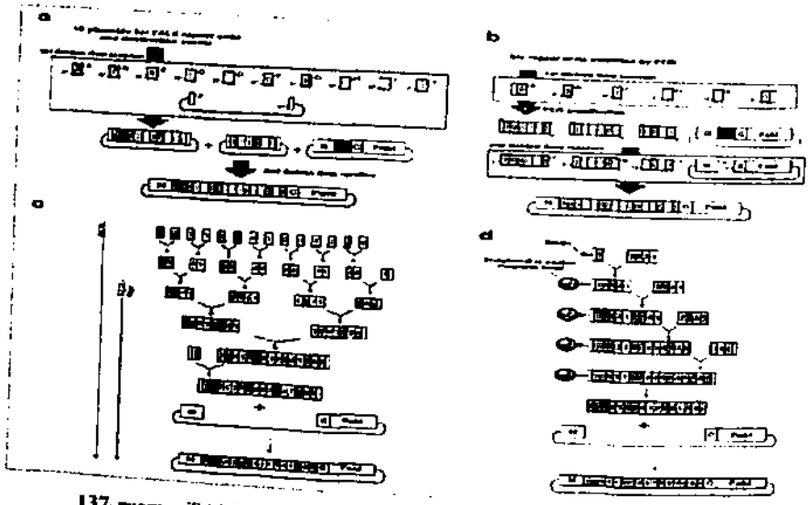
"Oltin darvoza (Golden Gate)" asosida klonlash. Golden Gate klonlashda TALE replikatsiya birliklari, DNK ligaza arxivi va IIS tipidagi restriktsiya fermentlari ishlatiladi, ular DNK ni bog'lanish joyidan turli joylarda kesib tashlaydi (15.5-rasm). Ushbu fermentlarni tegishli plazmidlar to'plami bilan aralashtirish ularni bitta reaksiyada 2-10 ta takrorlashga qo'shishga imkon beradi. Shunga o'xshash reaksiyani takrorlash orqali siz 5 kun ichida 12-31

marta takrorlanadigan TALE yaratishingiz mumkin. Bugungi kunga kelib, bu dunyodagi ko'plab tadqiqotchilar tomonidan qo'llaniladigan eng oson usul. Turli guruhlar "Oltin darvoza" uchrashuvining o'zgartirilgan versiyalari haqida xabar berishdi.

Golden Gate klonlashiga asoslangan TALEN larning aksariyati RVD-da hech qanday o'zgarishsiz takrorlanadigan bloklarga ega bo'lsa-da, bunday o'zgarishlarga ega TALEN-larda Platinum Gate tuzilmalari deb nomlangan Golden Gates to'plami mavjud. Yuqorida aytib o'tilganidek, bu TALEN lar odatdagi TALEN larga qaraganda faolroq. Platinali TALEN lar turli xil model tizimlarida genomni samarali tahrirlashga imkon beradi.

PZR yordamida "Oltin darvoza" ni yig'ish. Ushbu usulda takroriy birliklar dastlab NN, NG, NI yoki HD tomonidan to'rtta plazmid kodlovchi takroriy birliklar va "Oltin darvoza" ni yig'ish uchun osilgan ustunlarga mos keladigan primerlar yordamida kuchaytiriladi (137-rasm b). Ampilifitsirlangan qismlar tozalanadi va birinchi tur oltin darvozani yig'ish uchun ishlatiladi. Ulangan qismlar PZR tomonidan ampilifitsirlanadi va ikkinchi turni yig'ish uchun ishlatiladi. Klonlashga asoslangan yig'ish usuli bilan taqqoslaganda, PZR asosidagi yig'ish transformatsiya bosqichlaridan birini olib tashlash asosida kamroq plazmidlar va qisqa ishlov berish vaqtini talab qiladi. Biroq, bu usul PZR mahsulotlarini tozalashni talab qiladi va deyarli bir xil takrorlanadigan PZR amplifikatsiyasi ba'zida amplikon mutatsiyalariga olib keladi.

Restriksiya fermentlari va bog'lanish (REAL) yordamida yig'ish. Restriksiya va bog'lash fermentlarini yig'ish (REAL) IIS tipidagi restriksiya fermentlariga asoslangan (15.5-rasm). Ushbu usul dastlab TALE ning ikkita takrorlanishini birlashtiradi. Keyin ikkala to'plam bir-biriga ulanadi va hokazo (137-rasm). RVD bo'lmagan modifikatsiyalari bo'lgan TALEN lar mualliflar tomonidan taqdim etilgan tegishli takroriy birliklarni tanlash orqali yaratilishi mumkin. REAL-TALENS ni yig'ishning eng oson usuli, ammo klonlashning bir necha bosqichlari tufayli boshqa usullarga qaraganda ko'proq vaqt talab etiladi.



137-rasm. TALE uchun dizayn usullari. TALE qurish usullarining sxematik ko'rinishlari ko'rsatilgan. Rangli to'rtburchaklar TALE takrorini ifodalaydi. Rangli qutilarga o'ralgan harflar IIS tipidagi cheklovchi fermentlar tomonidan hosil bo'lgan o'simtalarning turlarini ko'rsatadi. Yulduzcha harflar yulduzchadan boshqa harflar bilan to'ldirilgan qo'shimchalardir. Qutilardagi raqamlar RVDsiz o'zgarishlarga ega iteratsiyalarni ifodalaydi. (a) Oltin darvozani klonlash. (b) Oltin darvoza yig'ilishining PZR (c) restriksiya fermenti va bog'lovchi birikma (REAL). Orqa vektor tasvir aniqlik uchun olib tashlandi. (d) Tez ulanishga asoslangan avtomatlashtirilgan qattiq fazali yuqori samaradorlik (FLASH) tizimi.

Ushbu usulning takomillashtirilgan versiyasi REAL Fast bo'lib, u bitta o'rniga 2 dan 4 gacha oldindan o'rnatilgan modullardan foydalanadi. TALE-ni yig'ish uchun REAL usuliga qaraganda kamroq vaqt talab etiladi, oldindan yig'ilgan arxiv juda katta (350 dan ortiq plazmid).

Tez ulanishga asoslangan avtomatik qattiq fazali yuqori samarali tizim (FLASH). Ushbu usul REAL-Fast bilan deyarli bir xil takrorlanadigan birliklardan foydalanadi. Asosiy farq shundaki, TALE iteratsiyasi FLASH tizimidagi qattiq fazali magnit zarralarda to'planadi (137-rasm d). Dastlab biotin bilan belgilangan N-terminal bo'limi va oldindan yig'ilgan 4 qismli modul biriktirilgan va streptavidin bilan qoplangan magnit donalar mahkamlangan. Tozalashdan so'ng, REAL-Fast-da bo'lgani kabi, RVD bo'lmagan modifikatsiyalari bilan TALE-ni yig'ish uchun bir qator demontaj va bog'lash bosqichlari amalga oshiriladi. Mualliflarning ta'kidlashicha, jarayonni avtomatlashtirish orqali ular 1 kundan kam vaqt ichida TALE-ning 96 xil takrorlanishini to'plashdi.

TALEN ning o'ziga xosligi. TALEN lar genomni o'zgartirish faolligiga va ZFN larga qaraganda kamroq toksiklikka ega. Bu TALEN ning yuqori

darajadagi o'ziga xos xususiyatlarida, boshqacha qilib aytganda, noo'rin ta'sir bilan sodir bo'lishi mumkin. Yaqinda in vitro TALEN ning o'ziga xosligini tahlil qilish ZFN ga o'xshash. Mualliflarning ta'kidlashicha, TALE-ning har bir takrorlanishi tegishli nukleotid asosini mustaqil ravishda taniydi va in vitro da, TALEN bilan uzoqroq mos kelmasligiga qaramay, ular inson hujayralarida o'ziga xos o'ziga xoslikni ko'rsatdi. Shuningdek, ular TALEN ning ortiqcha DNK bog'lanish energiyasi o'ziga xoslikni kamaytirishini aniqladilar.

ZFN va TALEN dasturlari. Ushbu bo'limda biz nukleaza vositachiligidagi maqsadli genomni tahrirlashning bir nechta misollarini keltiramiz. Ushbu texnologiya qo'shilishiga bog'liq ikki zanjirli DNK uzilishlari foydalanuvchilar uchun qulay saytlarga. Shuning uchun, maqsadli nukleazaning bir turi uchun olingan natijaga boshqa turdagi nukleazalar bilan ham erishish mumkin.

Avval aytib o'tganimizdek, NHEJ vositachiligidagi gen buzilishlari turli xil model tizimlarida ishlatilgan. Bu bizga gen funksiyasining chuqur tomonlarini o'rganishga imkon beradi. Bundan tashqari, Sangamo BioSciences inson immunitet tanqisligi virusi (OIV) keltirib chiqaradigan orttirilgan immunitet tanqisligi sindromini (OITS) T hujayralarida OIV infeksiyasida ishtirok etadigan CCR5 ning NHEJ vositachiligida yo'q qilinishi orqali davolashga harakat qiladi. Ular klinik tadqiqotlar natijalarini baholaydilar.

Yaqinda chop etilgan maqolada (Texas va boshq., 2014) mualliflar bemorlardan CD4+ T hujayralarini to'plashdi va bu hujayralarga CCR5 ZFN kiritishdi. Keyin 11-28% ZFN bilan genetik modifikatsiyalangan hujayralarning autologik infuziyasi o'tkazildi. Ular bemorlarning ko'pchiligida qonda OIV DNK darajasining pasayishini aniqladilar va CCR5 bilan CD4 + T hujayralari infuziyalari xavfsiz degan xulosaga kelishdi.

Bir vaqtning o'zida ikkita genomik joyni kesish NHEJ ni tiklash orqali jiddiy uzilish, inversiya va translokatsiyaga olib kelishi mumkin. Bundan tashqari, maqsadli genomik sayt va plazmid vektorini bir vaqtning o'zida kesish NHEJ orqali vektorlarning integratsiyasini osonlashtiradi. HDR vositachiligidagi genomni tahrirlash NHEJ vositachiligidagi genomni tahrirlashga qaraganda ancha murakkab va aniq genom modifikatsiyasini ta'minlaydi. Tanlov markerini yoki GFP ni ma'lum bir genomik maydonga kiritish uchun gomologik qo'llar bilan tekshirilgan ekzogen g elementining taxminan 1 knj ni o'z ichiga olgan plazmid vektori an'anaviy HDR yordamida genomni tahrirlash uchun ishlatilgan. Biroq, DSB ni ta'mirlash asosan NHEJ orqali amalga oshiriladi.

Shunday qilib, aksariyat hollarda HDR vositachiligidagi genom modifikatsiyasi hujayra klonlarini samarali implantatsiya qilish uchun dori tanlashni talab qiladi. Binobarin, nisbatan kam sonli xabarlar ko'p hujayrali organizmlarda HDR yordamida genomning kultura hujayralarga nisbatan muvaffaqiyatli modifikatsiyasini ko'rsatdi, rekombinant hujayralarni tanlashning deyarli samarali usullari yo'q edi. HDR vositachiligidagi genomni tahrirlash ham bitta nukleotid o'rnini bosishi mumkin. Bu nafaqat kasallik modellarini yaratishga imkon beradi, balki gen terapiyasini qo'llashga imkon beradi.

Bir zanjirli oligodeoksinukleotidlar (ssODN), shuningdek, ikki zanjirli DNK HDR uchun tuzatuvchi shablon bo'lib xizmat qilishi mumkin. An'anaviy maqsadli vektorlar bilan taqqoslaganda, ssODN xo'jayin genomiga kiritilmagan. Maqsadli nukleazalar va sdnlarni birgalikda kiritish kichik nukleotid o'zgarishlarini (bitta nukleotidni almashtirish yoki loxP saytlari va restriksiya fermenti saytlari kabi qisqa DNK elementlarini kiritish) samarali amalga oshirishga imkon beradi.

Xulosalar. Ushbu qismda asosan ZFN va TALEN ni qurish funksiyalari va usullariga e'tibor qaratdilar. Umuman olganda, yuqori o'ziga xos xususiyatlarga ega ZFN ni yig'ish TALEN va CRISPR/Cas kabi oson emas. Bundan tashqari, bir nechta maqolalarda TALEN lar uchta ZFN ga qaraganda yuqori o'ziga xosliklarga ega deb taxmin qilingan. Shuning uchun ko'plab tadqiqotchilar CRISPR/Cas tizimi paydo bo'lishidan oldin genomni tahrirlash uchun ZFN o'rniga TALEN ni tanladilar va bu genomni tahrirlashga tayyorgarlik ko'rish uchun maqsadli nukleazalar orasida eng oson bo'ldi. Biroq, TALEN ning o'ziga xos o'ziga xosligi CRISPR/Cas ga qaraganda ancha yuqori.

Shunday qilib, TALENLAR hali ham genomlarni tahrirlash uchun muhim vositadir. Ularning aksariyati, Sangamo BioSciences yoki Sigma-Aldrich tomonidan yaratilgan to'rtdan oltitagacha ZFN lar ajoyib genomlarni tahrirlash qobiliyatiga ega. Sangamo BioSciences OIVni davolash uchun ZFN dan foydalanishi haqida xabar berilgan, bu ZFN ning genomni tahrirlash uchun yuqori imkoniyatlarini ko'rsatadi.

CRISPR / Cas9: genomni tahrirlash texnologiyasining yetakchi tomoni. ZBN va TALEN yordamida muhandislik endonukleazasi yordamida genomni tahrirlash kontseptual jihatdan in vitro restriksiya endonukleaza DNK manipulyatsiyasiga o'xshaydi. Dasturlashtiriladigan nukleazalarni ishlab chiqishdagi so'nggi yutuqlar maqsadli ketma-ketlikdagi barcha cheklovlarni deyarli butunlay yo'q qilganini hisobga olsak, ayniqsa TALEN uchun restriksiya endonukleazalaridan foydalanish cheklanmagan ko'rinadi.

Boshqa tomondan, endonukleaza vositachiligida hosil bo'lgan genomlarni tahrirlash strategiyalari har doim berilgan genom ketma-ketligiga mos keladigan moslashtirilgan nukleazalarni yaratishni talab qiladi. Xuddi shunday, prinsip ishqoriy fosfataza bilan bevosita konjugatsiyalangan birlamchi antitanalardan foydalangan holda immunosupressiya operatsiyasiga o'xshaydi.

Ma'lumki, ikkita komponent, hech qanday konjugatsiyasiz birlamchi antitanalar va ishqoriy fosfataza bilan konjugatsiyalangan birlamchi antitanalarni taniydigan ikkilamchi antitanalar immunokimyoviy manipulyatsiyani osonlashtirishi mumkin, chunki fosfataza bilan bog'liq ikkilamchi antitanalardan har qanday asosiy antigen uchun har xil antigenler bilan foydalanish mumkin. Xuddi shu hodisa genomlarni tahrirlash texnologiyasida kutilmoqda va prokariot immunitet bunday ikki komponentli genlarni nishonga olish uchun "ishlanmagan olmos" ni ifodalaydi.

Prokariotlarning adaptiv immunitetidagi CRISPR/Cas tizimi. Klasterli muntazam intervalgacha qisqa palindromik takrorlashlar (CRISPR) ba'zi bakteriyalar va arxeya genomlarida uchraydi. U tandem takrorlashlari va ajratuvchilarni o'z ichiga oladi, bunda takrorlashlar bir xil ketma-ketlikni o'z ichiga oladi va ajratuvchilar ekzotik DNK dan turli ketma-ketliklarni oladi. CRISPR lokusi CRISPR (Cas) bilan bog'langan oqsillar tomonidan begona DNK ning kirib kelishiga qarshi moslashuvchan immunitet tizimi vazifasini bajaradi (CRISPR/Cas tizimi; rasm. 15.6). Tizimda invaziv DNK CRISPR lokusidagi ajratuvchi mintaqaga yopishadi va bir nechta takrorlashlar va intervallarni o'z ichiga olgan uzun pre-crRNA (CRISPR RNK) sifatida transkripsiyalanadi.

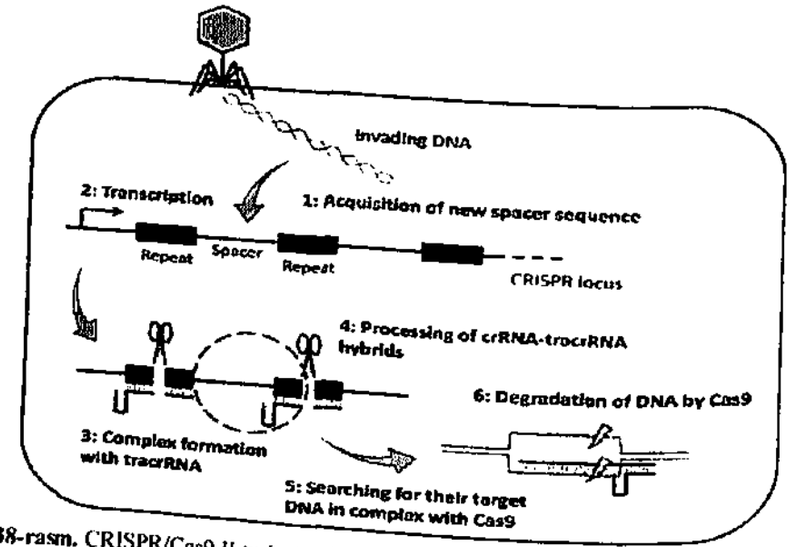
Keyinchalik, II turdagi CRISPR/Cas tizimida pre-crRNA crRNA ga aylanadi, bu boshqa joydan transkripsiya qilingan yana bir qisqa RNK molekulasini ifodalaydi va yagona спейсер ketma-ketligini saqlaydigan begona trans-crRNA DNK (tracrRNA) ni to'ldiradi. Olingan heterodupleks crRNA-tracrRNA crRNA bilan bir xil ketma-ketlikdagi ekzogen DNK ni nishonga olish uchun mos etalon molekulasi vazifasini bajaradi va Cas (C) oqsillari bilan bog'lanish joyida ikki zanjirli DNK (DSB) bo'linishini keltirib chiqaradi.

Genomni tahrirlash uchun CRISPR/Cas9 dan foydalanish. CRISPR/Cas tizimidan foydalanganda genomni tahrirlash uchun faqat ikkita komponent kerak bo'ladi: crRNA-tracrRNA kompleksini taqlid qiluvchi ximerik yo'naltiruvchi RNK (gRNA) va nukleaza faolligiga ega bo'lgan Cas9 oqsili (138-rasm).

Aniqlangan o'ziga xoslik asosan mRNK ketma-ketligiga bog'liq bo'lsa-da. Cas9 protospaceers (PAM) ga qo'shni motiflar deb nomlanuvchi bir nechta asoslami talab qiladi. RAM ketma-ketligi har xil turlar uchun farq qiladi.

Masalan, Streptococcus pyogenes Cas 9 (SpCas9) 5'-NGG-3', Streptococcus thermophilus Cas9 (StCas9) NNAGAAW-3' va Neisseria meningitidis Cas9 (NmCas9) 5'-NNNNGATT-3'ni talab qiladi. SpCas9 hozirda genetik muhandislikda eng ko'p qo'llaniladi.

Ma'lumki, SpCas9-gRNK kompleksi avval genomdagi PAM ketma-ketligini qidiradi, so'ngra DNK-RNK asosida maqsadli juftlik hosil qilish uchun ikki zanjirli DNK ni ochadi. Kiritilgandan so'ng ikki zanjirli DNK uzilishlari HNH va RuvC ning ikkita nukleaza domeni mustaqil ravishda Watson va Crick zanjirlarida uzilishlar hosil qiladi, natijada chiziqli ikki zanjirli DNK uzilishlari PAM ketma-ketligining yuqori qismidagi 3 va 4-juft nukleotid asoslari o'rtasida bo'ladi.

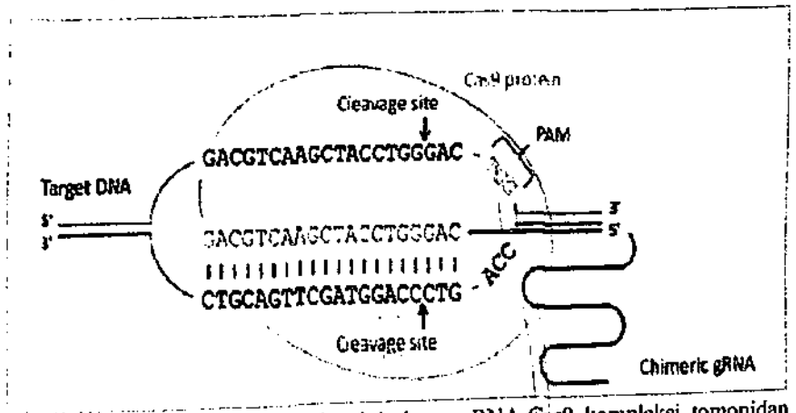


138-rasm. CRISPR/Cas9 II turi adaptiv immun tizimining tabiiy mexanizmidir. Virusli DNK yoki plazmidlar kabi begona nukleotidlar mezbon genomidagi CRISPR lokusuga kiritilgan. Yangi spacerni qo'lga kiritgandan so'ng, pre-crRNK oldindan transkripsiyalanadi va tracrRNK ga gibridlanadi. Qayta ishlashdan so'ng crRNA-tracrRNA kompleksi maqsadli DNK ketma-ketligida Cas9 oqsili bilan ishtirok etadi va Cas9 ning nukleaza faolligi tufayli buzilish sodir bo'ladi.

gRNK tuzilishi CRISPR/Cas9 asosidagi genomlarni tahrirlashning yana bir muhim omilidir. CrRNA va tracrRNA, masalan, tabiiy CRISPR/Cas tizimi kabi alohida transkripsiyalanishi mumkin bo'lsa-da, ximerik gRNA tuzilishi

juda oddiy va ko'pincha yuqori faollikka olib keladi. Ximerik gRNK 5-uchida joylashgan mintaqaning sgRNK hosilasidan va tracrRNK ning 3-uchidan olingan mintaqadan iborat bo'lib, ikkala sohada ham bir nechta guruhlar tomonidan turli xil modifikatsiyalar qabul qilingan (139-rasm).

Asosan, crRNA mintaqasida DNK ni tanib olish ketma-ketligi 20 juft nukleotid uzunligini tashkil qiladi, ammo bir nechta asoslarni qo'shish yoki olib tashlash o'ziga xoslikni yaxshilashi mumkin.



139-rasm. Maqsadli DNK ni aniqlash va gRNA-Cas9 kompleksi tomonidan parchalanishning sxematik tasviri. SpCas9 dastlab maqsadli DNKda PAM (5'-NGG-3') ketma-ketligini qidiradi. Maqsadli DNK va gRNK o'rtasidagi nukleotid juftligi keyinchalik PAM tomonidan bosqichma-bosqich shakllanadi. 20 nj gibridizatsiyadan so'ng maqsadli DNK Cas9 nukleazasi tomonidan bo'linadi, natijada PAM saytining yuqori qismida 3-nj to'mtoq uchi paydo bo'ladi.

crRNA mintaqasining 3' uchi va tracrRNA ning 5' uchi odatda to'rtta nukleotid (5'-GAAA-3') bilan bog'lanib, to'rtta halqa deb nomlangan asosiy ildiz halqasini hosil qiladi. tracrRNA mintaqasi 3' tomonida qo'shimcha mayda halqalarga ega va bu ketma-ketliklar yuqori gRNA ekspressiyasi uchun muhim ekanligi ma'lum. Bundan tashqari, ba'zi tadqiqotlar poli-A yoki poli-T mintaqalarida AU almashinuvini moslashtirdi.

CRISPR/Cas9 ning aniq o'ziga xosligini nishon qilish. Yuqorida aytib o'tilganidek, taxminan 20 juft gRNA nukleotidlar ketma-ketligi va 3 juft PAM nukleotidlar ketma-ketligi aniq maqsadli o'ziga xoslik bilan SpCas9 CRISPR/Cas9 deb nomlanadi. Biroq, ushbu ketma-ketliklarda asosni tanib olishning qattiqligi bir xil emas. PAM ketma-ketligiga kelsak, SpCas9 5'-NGA-3 'va 5'-NGG-3' saytlari bilan aloqa o'rnatishga qodir.

Maqsadli gRNA ketma-ketligiga kelsak. PAM maydonidan uzoqlashganda o'ziga xoslik pasayadi. PAM maydoniga biriktirilgan 12 juft nukleotidni o'z ichiga olgan ketma-ketlik urug' ketma-ketligi deb ataladi va nishonga nisbatan yuqori o'ziga xoslikka ega. Hujayra kulturasining ayrim turlarida, ayniqsa U2OS, HEK293T va K562 kabi immortalizatsiyalangan hujayra liniyalarida ko'plab guruhlar tomonidan juda tez-tez maqsadsiz mutatsiyalar kuzatilgan va in vitro tahlillar ham yuqori chastotali maqsadsiz aloqani ko'rsatgan. Biroq, sichqonchaning embrion hujayralari (EKM) kabi oddiy hujayralarda va sichqonlar va kalamushlar kabi organizmlarda maqsadli bo'lmagan mutatsiyalar chastotasi unchalik yuqori emas.

Bundan tashqari, yaqinda bir nechta guruhlar genom-modifikatsiyalangan hujayralardagi maqsadsiz mutatsiyalarni tahlil qilish uchun to'liq genom ketma-ketligini o'tkazdilar, natijada CRISPR/Cas9 va TALEN hujayralarining alohida klonlari bilan islobv berilgan inson ildiz hujayralari orasida kutilmagan mutatsiyalarning past chastotasi paydo bo'ldi. Ushbu natijalar shuni ko'rsatadiki, maqsadli bo'lmagan joylarda mutatsiya darajasi hujayralar turlari va turlari o'rtasida farq qiladi, chunki ularni tiklash usullaridagi farqlar ikki zanjirli DNK uzilishlaridir.

Qizig'i shundaki, xromatin immunopresipitatsiyasi va keyingi (ChIP-seq) sekvenslash yordamida SpCas9-gRNA bilan bog'liq saytlarning genom miqyosidagi tadqiqotini PAM da 5'-GG-3 'o'z ichiga olgan yetti nukleotidning konsensus ketma-ketligi sifatida aniqlash mumkin.

Bundan tashqari, minglab maqsadsiz bog'lanish joylari aniqlangan bo'lsa-da, tahlil qilingan potentsial nishonlardan faqat bittasi mES hujayralarida sezilarli mutatsiyalarga uchragan (1/295; 0,34%). Shunga o'xshash natijalar haqida yana ikkita guruh xabar berishdi. Boshqa tomondan, SpCas9-gRNA bog'lanish joylarining 70% saytlari bog'langan genlar ekanligi aniqlandi.

Ushbu natija shuni ko'rsatadiki, transkripsiyani tartibga solishdagi o'zgarishlar keraksiz genlar uchun CRISPR/Cas9 tomonidan qo'zg'atilishi mumkin, chunki turli tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, katalitik faol bo'lmagan Cas9 ning kodlash mintaqasi yoki tartibga solish mintaqasi bilan bog'lanishi transkripsiyani ingibirlaydi, natijada ingibirlanish (CRISPRi) paydo bo'ladi.

Ushbu masalani aniqlashtirish uchun qo'shimcha tadqiqotlar o'tkazish zarur bo'lsa-da, biz CRISPR/Cas9 dan foydalanganda mutatsiyasiz bunday mumkin bo'lgan nojo'ya ta'sirlar ehtimolini tan olishimiz kerak.

FokI-dCas9 ning yuqori darajadagi genomni tahrirlash uchun ikki va dimer strategiyalari. Maqsadsiz mutatsiyalar haqidagi jiddiy xavotirlarga

asoslanib, CRISPR/Cas9 vositachiligida yuqori darajada o'ziga xos genomni tahrirlash uchun bir nechta ilg'or strategiyalar ishlab chiqilgan. CRISPR/Cas9 o'ziga xosligining asosiy muammosi, dimerik ZFN va TALEN dan farqli o'laroq, uning monomer arxitekturasida.

An'anaviy CRISPR/Cas9 genomini tahrirlash tizimida bitta gRNA va Cas9 nukleazasi mavjud. Cas9 nukleazasi ikkala DNK zanjiri uchun parchalovchi faollikka ega bo'lganligi sababli, induksiya qilingan mintaqa ikki zanjirli DNK uzilishlari bitta gRNA yordamida aniqlanadi. Endonukleazalar bo'yicha oldingi tadqiqotlar o'ziga xoslik muammosini hal qilish bo'yicha ba'zi maslahatlar berdi.

TALE: ixcham TALEN (cTALEN) nomi bilan tanilgan Tevi arxitekturasi monomer sifatida ishlatilganda tikanlar hosil qilishi mumkin, lekin juftlikda ishlatilganda ikki zanjirli DNK uzilishlarini hosil qilishi mumkin (Beurdeley va boshq. 2013).

Ikki tikan orasidagi bo'shliq uzunlik oralig'ida (9-18 juft nukleotid) bo'lsa, bu juftlashish faqat DNK ni yo'q qilishi mumkin. Xuddi shunday, CRISPR/Cas9 sabab bo'lgan ikkita taxallus DNK ning ikki zanjirli tanaffuslarini taqdim etgani xabar qilingan. D10A yoki H840A mutatsiyasi kiritilganda Cas9 ning nukleaza faolligi nikaza faolligiga aylanishi mumkin.

Nazariy jihatdan, bu nikazalar olib kelmaydi ikki zanjirli DNK uzilishlari, agar ikkita ipga ikkita qo'shni chiziqlar kiritilmasa. Shuning uchun, Cas9 nikazadan foydalanganda, maqsadli sayt ikkita alohida grnk tomonidan tan olinishi kerak, ya'ni maqsadli mutagenez yuqori darajadagi o'ziga xoslik bilan amalga oshirilishi mumkin. Bundan tashqari, bu ikki tomonlama taxalluslar strategiyasi nafaqat hujayra kulturalarida, balki sichqonlar kabi hayvonlarning embrionlarida ham ishlaydi.

O'ziga xoslikni yaxshilashga qaratilgan yana bir urinish katalitik faol bo'lmagan Cas9 (dCas9) va FokI nukleaza domeni (RNK tomonidan boshqariladigan FokI nukleazasi; RFN) o'rtasida bog'lovchi oqsil hosil qilishni o'z ichiga oladi. dCas9 D10A va H840A mutatsiyalariga ega va DNK ni yo'q qilish faolligiga ega emas.

Tsai va boshqalar (2014) FokI-dCas9 ZFN va TALEN ga o'xshash dimerik nukleaza sifatida ishlatilishi mumkinligini ko'rsatdi. FokI-dCas9 oraliq uzunligi 13-18 juft nukleotid bo'lganida ikki zanjirli DNK uzilishlarini o'rnatishi mumkin. Darhaqiqat, juft nikling aslida dimer strategiyasi emas, chunki Cas9-nikaza katalitik jihatdan faol va Nikki ba'zida mutatsiyalarni keltirib chiqaradi. Boshqa tomondan, FokI-dCas9 to'g'ridan-to'g'ri dimer

nukleaza vazifasini bajaradi. Hujayra kulturalaridan tashqari, kelajakdagi tadqiqotlar turli organizmlarda RFN dan foydalanishni o'rganishi kerak.

RNK nishonlarini ishlab chiqish va maqsadsiz nomzodlarni bashorat qilish uchun veb-dastur. Asosan, CRISPR/Cas9 bilan nishonga olish uchun ketma-ketlikni cheklash faqat PAM saytidir. Amalda boshqa haqiqiy cheklovlar mavjud: 1) poli-T tomonidan saqlangan ketma-ketliklardan gRNA ning maqsadli ketma-ketligi sifatida qochish kerak, chunki poli-T transkripsiya terminatori vazifasini bajarishi mumkin; va 2) nishon qilib bo'lmaydigan saytlar sonini kamaytirish. Hozirda internetda CRISPR/Cas9 maqsadli saytlarini ishlab chiqish va noto'g'ri saytlarni bashorat qilish uchun ko'plab vositalar mavjud.

CRISPR dizayn vositasi (http://crispr.mit.edu/), MTI-dagi Feng Zhang laboratoriyasi tomonidan ishlab chiqilgan, maqsadli gRNA ketma-ketligini ishlab chiqish va baholash uchun eng ko'p ishlatiladigan manbadir. CRISPR dizayn vositasi nafaqat dizayn uchun, balki odamlar, kalamushlar, sichqonlar, zebralar, qushlar va nematodalar kabi ba'zi turlarning genomlarida nishonlarni topish uchun ham ishlatiladi.

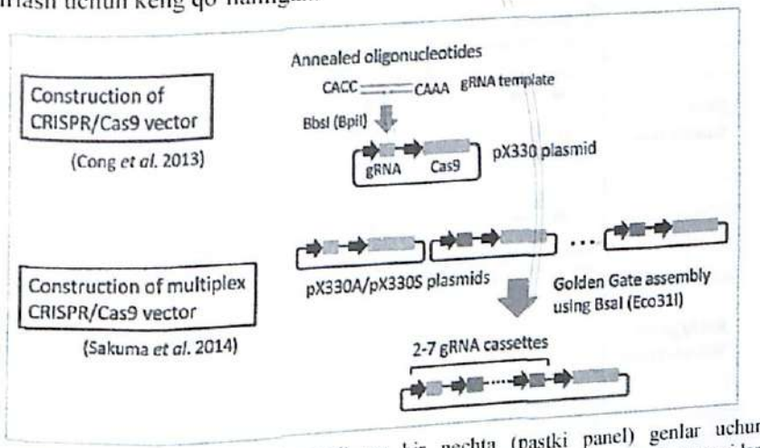
ZiFiT Targeter (http://zift.partners.org/ZiFiT/) (Sander et al. 2007, 2010; Hwang et al. 2013; Fu et al. 2014), shuningdek, Zinc Finger Consortium veb-saytida mavjud. gRNA dizayni uchun ishlatiladi.

Boshqa E-CRISP veb-manbalari (http://www.e-crisp.org/E-CRISP/) (Heider va boshq. 2014), CRISPRdirect (http://crispr.dbcls.jp/), CRISPR Optimal Target Finder (http://tools.fl ycrispr.molbio.wisc.edu/targetFinder/) (Gratz et al., 2014), CasOT (http://eendb.zfGenetiks.org/casot/) (Xiao et al., 2014), CAS-OFFinder (http://www.rgenome.net/cas-of fnder /) (Bae va boshq., 2014), CHOPCHOP (https://chopchop.rc.fas.harvard.edu/) (Montague et al., 2014), sgRNAcas9 (http://www.biootools.com/col.jsp?id=103) (Xie et al., 2014) va CRISPy (http://staff.biosustain.dtu.dk/laeb/crispy/) (Ronda va boshq., 2014).

CRISPR genom analizatori, CRISPR-GA (http://crispr-ga.net/) (Guell va boshq. 2014), Джордж Черч Jorj cherkovi laboratoriyasi tomonidan ishlab chiqilgan, boshqa turdagi veb-vositadir. CRISPR-GA yordamida biz Miseq sekvenlashdan olingan ketma-ketliklarning to'g'ridan-to'g'ri va teskari ko'rsatkichlarini yuklash orqali genetik jihatdan o'zgartirilgan hujayralar yoki organizmlarning amplikonlaridan analitik ma'lumotlarni olishimiz mumkin. Xatoga olib keladigan gomologik bo'lmagan qo'shimchaning foizi hisoblab chiqiladi va o'chirishlar va qo'shimchalarning o'lchamlari va joylashuvi avtomatik ravishda rasmlarni yaratadi.

CRISPR/Cas9 vektorlarini konstruksiyalash. gRNA va Cas9 maxsus ekspressiya vektorlarini yaratish uchun plazmidlar Adsense (https://www.addgene.org/) va boshqa bir qator tijorat kompaniyalari, shu jumladan Life Technologies, OriGene va System BioSciences sotib olinadi.

Konstruksiyalash jarayoni faqat bog'langan oligonukleotidlarni vektorlarga joylashtirishni o'z ichiga oladi, bu ZFN yoki TALEN protseduralariga qaraganda ancha soddadir. gRNA va Cas9 alohida vektorlar yoki bitta kombinatsiyalangan vektor yordamida ekspressiyalanishi mumkin. PX330, gRNA va Cas9 nukleazasini inson U6 va tovuq gibrid beta aktin (CBh) promotorlari bilan ekspressiyalovchi yagona vektor dastlab Feng Zhang laboratoriyasi tomonidan ishlab chiqilgan va hujayra va hayvon genomlarini tahrirlash uchun keng qo'llanilgan.



140-rasm. Yagona (yuqori panel) va bir nechta (pastki panel) genlar uchun CRISPR/Cas9 vektorlarini yaratish usullari. Dastlab Feng Chjan laboratoriyasi tomonidan ishlab chiqilgan pX330, ehtimol, eng keng tarqalgan CRISPR/Cas9 vektoridir. gRNK uchun shablon DNK ketma-ketligi bog'langan oligonukleotidlar sifatida tayyorlanishi va BbsI bilan ishlov berilgan pX330 vektoriga kiritilishi kerak.

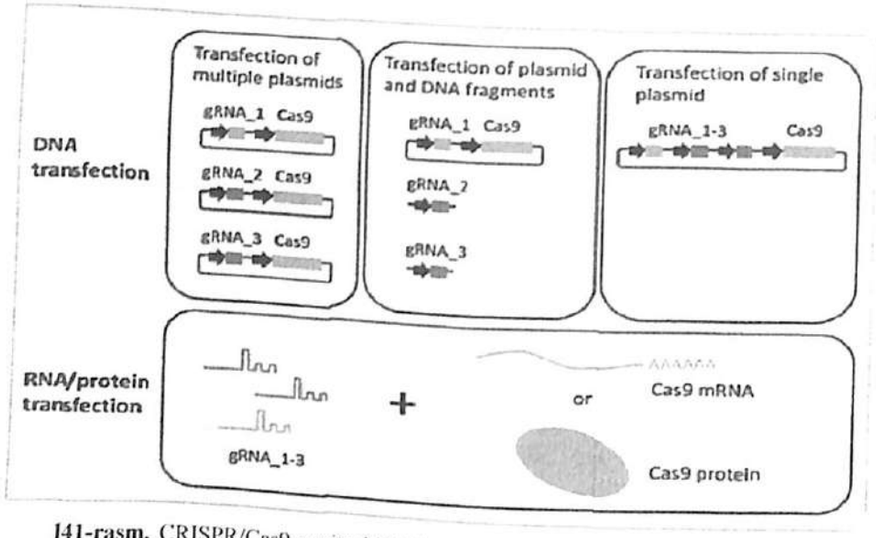
Ayni paytda, Sakuma va boshqalar (2014) pX330 plazmidini o'zgartirdi va multipleks genom muhandisligi uchun CRISPR/Cas9 vektor tizimini ishlab chiqdi. Ularning tizimida ettita ekspression gRNA kassetalari bitta vektorga va Cas9 nukleaza/nikkaza kassetasiga TALE DNK bog'lovchi modulini yig'ish uchun ishlatiladigan "Oltin darvoza" yig'ish usuli yordamida bog'langan.

Ushbu tizim tomonidan ishlab chiqilgan All-in-One vektoridan bir vaqtning o'zida ettita va uchta genom lokuslarini mos ravishda standart nukleaza va juftlashgan nikkaza strategiyasiga ega genlarga yo'naltirish uchun

foydalanish mumkinligi isbotlangan. Konstruksiyalash uchun materiallar Addgene tomonidan "Multiplex CRISPR/Cas9 Assembly System Kit" shaklida tarqatiladi.

Multipleks genom muhandisligi bir nechta gRNA va Cas9 kassetalarini o'z ichiga olgan All-in-One vektor tizimidan foydalanadi. Tizim gRNA kassetalarini birlashtirish uchun BsaI vositachiligidagi "Golden Gate" yig'ish usulini o'z ichiga oladi.

CRISPR/Cas9 ni hujayralar va organizmlarga kiritish usullari. CRISPR/Cas9 vositachiligidagi genetik muhandislikka erishish uchun ikkita komponent - gRNA va Cas9 ni etkazib berish uchun ikki xil metodologiya ishlab chiqilgan va amalga oshirilgan.



141-rasm. CRISPR/Cas9 vositachiligidagi multipleks genom muhandisligi uchun transfer strategiyalariga misollar. Bir nechta plazmidlar, DNK bo'laklari yoki alohida plazmidlar DNK transplantatsiyasi uchun ishlatilishi mumkin (yuqori panellar). Shu bilan bir qatorda, uzun transkriptlarning Csy4 vositachiligida bo'linishi bir nechta gRNK larni ishlab chiqishi mumkin. in vitro va Cas9 dan mRNK dan DNK siz yoki oqsildan transkripsiyalangan bir nechta gRNK siz uzatish uchun foydalanish mumkin.

Hujayra kulturalari va hayvon embrionlari uchun ikkita komponent DNK/RNK/oqsil transplantatsiyasi yoki mikroinyeksiya orqali kiritilishi mumkin. Multipleks genom muhandisligi, shuningdek, bir nechta plazmidlar, DNK bo'laklari, individual plazmidlar yoki RNK/oqsil kiritilganda ham qo'llaniladi (141-rasm).

Tozalangan Cas9 oqsili va gRNA in vitro ribonukleoproteinlarni (RNP) hosil qilishi mumkin, ular elektroporatsiya orqali hujayralarga kiritilishi mumkin.

Agar gRNA uchun hujayra ichidagi peptid qo'shilsa va Cas9 bilan konyugatsiya qilingan bo'lsa, RNP larni hujayra ichidagi peptidlar bilan TALEN lichinkalariga o'xshash hujayralarga oddiy qo'shilish orqali hujayralarga yetkazish mumkin. Lentiviruslarning hujayralar va hayvonlarga yuqishi haqida ham xabar berilgan. Shuni ta'kidlash kerakki, CRISPR/Cas9 lentivirus kutubxonasi hujayra kulturasida genetik tekshiruvning ilg'or imkoniyatlariga ega. O'simliklar uchun protoplast transformatsiyasi yoki agrobakteriyalar infeksiyasi odatda qo'llaniladi.

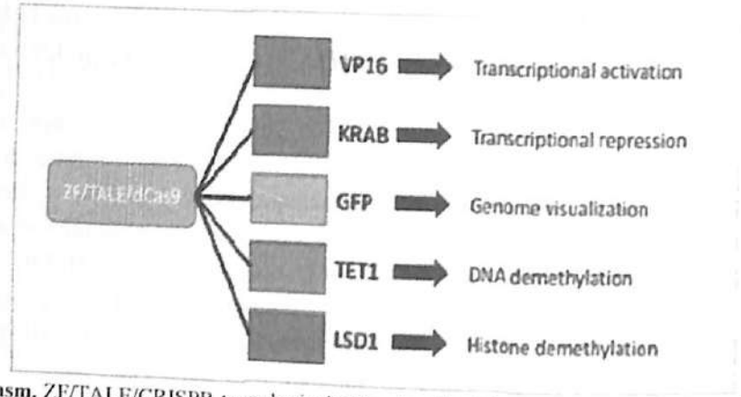
Ilmiy tadqiqotlarda CRISPR/Cas9 dan kengaytirilgan foydalanish. ZFN va TALE ga asoslangan texnologiyalar singari, turli xil funksional domenlarga ega bo'lgan birlashtirilgan dCas9 oqsillari turli saytlarga xos DNK bilan bog'laydigan effektor oqsillari vazifasini bajarishi mumkin. Transkripsiyani faollashtirish uchun herpes simplex virusidan olingan VP16 aktivator domeni VP48, VP64 va VP120 kabi dCas9 bilan birlashtiriladi.

Transkripsiya repressiyasiga kelsak, dCas9 ning o'zi KRAB kabi repressor domeni bilan bog'liq dCas9 genining ekspressiyasini yanada samarali ingibirlash orqali transkripsiyani ingibirlashi mumkin. Chen va boshqalar tomonidan ishlab chiqilgan dCas9-GFP, hujayra kulturalarida genomik lokuslarning dinamik xaritalashiga imkon beradi.

Saytga xos epigenomni tahrirlash dCas9 bilan birlashtirilgan strategiya yordamida ham mumkin bo'lishi kutilmoqda, ammo hozirda faqat TALE ga asoslangan strategiyalardan foydalanadigan CRISPR texnologiyasi haqida hech qanday ma'lumot yo'q. Nukleazadan mustaqil genetik muhandislik fermentlari ZFN/TALE estrodiol arxitekturalarida ham qabul qilingan.

ZFN/TALE rekombinazalari va ZFN/TALE transpozazalari quyidagi maqolalarda qayd etilgan: Gordley va boshqalar (2007), Gersbach va boshqalar (2011), Mercer va boshqalar (2012) va Gaj va boshqalar 2013 rekombinazlar uchun; Li va boshqalar (2013C) va Ouens va boshqalar transpozazalar uchun (2013). Yaqin kelajakda CRISPR dasturlari shu maqsadda ishlab chiqilishi kutilmoqda (142-rasm).

CRISPR/Cas9 ga asoslangan transkripsiyani boshqarish metodologiyalari sintetik biologiyaning yangi sohasini, shuningdek TALE ga asoslangan transkripsiyani modulyatsiya qilish usullarini ochib beradi.



142-rasm. ZF/TALE/CRISPR texnologiyalaridan foydalanish. Genomni tahrirlash usullari saytga xos nukleazalardan tashqariga chiqishi mumkin. Misol uchun, birlashtirilgan VP16 va KRAB oqsillari ma'lum genlarning transkripsiya faollashuvi va repressiyasiga olib keladi. GFP sintezida o'ziga xos genomik lokuslarning vizualizatsiyasi va birlashtirilgan TET1 va LSD1 oqsillarini saytga xos epigenetik modifikatsiyalar uchun sintezlanadi

Boshqalar qatorida Nissim va boshqalar (2014) CRISPR transkripsiyasini boshqarish vositalaridan foydalangan holda RNK Triple spiral tuzilmalari, intronlar, mikroRNA lar va ribozimlar kabi turli xil RNK modifikatsiya tizimlaridan foydalangan holda murakkab gen tarmoqlarini qurdi. Shu bilan birga, ushbu qiyin ish texnologiyani yanada kengaytirish va chuqurlashtirishni talab qiladi.

DNK bilan bog'langan molekula vositachiligida xromatin immunopresipitatsiyasi enChIP, CRISPR/Cas9 yordamida noyob usullardan biridir. EnChIP yordamida genomning ma'lum hududlarini samarali tozalash mumkin va ular bilan bog'liq oqsillarni mass-spektrometriya yordamida aniqlash mumkin.

Xuddi shu guruh shunga o'xshash tajribalarni CRISPR/Cas9 o'rniga TALE bilan o'tkazish mumkinligini ko'rsatdi. Kim va boshqalar (2014a) in vitro polimorfizmlarni genotiplash uchun CRISPR/Cas9 tizimidan foydalanganlar. Restriksiya fragmenti uzunligi polimorfizmini (RFLP) tahlil qilish ko'pincha genom tomonidan o'zgartirilgan allellarning genotipini aniqlash uchun ishlatiladi.

Biroq, an'anaviy RFLP tahlilidan faqat sayt atrofida foydalanish mumkin ikki zanjirli DNK uzilishlari restriktsiya fermentini tanib olish ketma-ketligi mavjud.

Boshqa tomondan, in vitro sintez qilingan gRNA va Cas9 oqsilidan foydalangan holda CRISPR/Cas9 vositachiligidagi RFLP usuli, agar maqsadli

sayt atrofida PAM ketma-ketligi mavjud bo'lsa, har qanday ketma-ketlikni genotiplash imkonini beradi.

Savollar:

1. Genomlarni tahrirlash asoslari bo'yicha ma'lumot bering.
2. Yangi avlod texnologiyalari-sink barmoqlari, TALEN, CRISPR/Cas9 haqida ma'lumot bering.

TEST Savollari

1. **Bioinformatikada qo'llaniladigan asosiy dasturlarni ko'rsating.**
   A) cDNA
   B) RNAi
   C) LAN
   D) ACT, Arlequin, Bioconductor
2. **Odam genomi nechta nukleotiddan tashkil topgan?**
   A) 1 milliondan ortiq
   B) 3,2 milliard
   C) 10 million
   D) 30 - 40 ming oralig'ida
3. **Odam genomidagi genlar soni nechta?**
   A) 1 milliondan ortiq
   B) 30 - 40 ming oralig'ida
   C) 2,5 milliard
   D) 100 mingdan ortiq
4. **Miqdoriy belgilar lokuslarini kartalashtirishda foydalaniladigan dasturiy ta'minot?**
   A) BLAST
   B) Ugene
   C) PubMed
   D) MapQTL.
5. **Bakterial genomlarni umumlashtirishda fordalaniladigan dastur?**
   A) JalView
   B) MacClade
   C) MEGA
   D) SPAdes
6. **DNK ketma-ketligi polimorfizimi tahlili qaysi dastur yordamida amalga oshiriladi?**
   A) DnaSP
   B) Muscle
   C) UGENE
   D) MacClade
7. **Polulyatsion-genetik tahlil dasturi?**

A) ACT
B) PHYLIP
C) Genepop
D) Velvet

8. Molekulyar-evolyutsion, Genetik tahlil qilishda foydalaniladigan dastur?
A) Populations
B) MEGA
C) UGENE
D) Muscle

9. Genetik xilma-xillik populyatsiyadagi tahlil qilishda qo'llaniladigan dastur?
A) BLAST
B) Clustal
C) DnaSP
D) PopGene

10. Biologik tajribalarni kompyuter modellashtirish (simulyatsiya) qanday ataladi?
A) In vivo
B) In silico
C) CRISPR
D) Zinc Finger.

11. Genomlar annotatsiyasi birinchi dasturiy tizimi kim tomonidan qachon yaratilgan?
A) Vito Volterra tomonidan 1920 yilda
B) Owen White tomonidan 1955 yilda
C) Paul Naim Berg tomonidan 1972 yilda
D) Feng Zhang tomonidan 2015 yilda

12. Filogenetik tahlilda qo'llaniladigan dastur?
A) Seaview
B) FigTree
C) Populations
D) Sequin

13. Genomlarni umumlashtirishda foydalaniladigan dastur??
A) MEGA
B) JalView
C) Velvet
D) SPAdes

14. Transksiyani faollashtiruvchilarga o'xshash effektor nukleazalar usuli....
A) TALEN
B) RNAi

C) CRISPR
D) ZFN

15. "Odam genomi" loyihasi qachon bajarilgan?
A) 1990-2005 yillar
B) 2000-2015 yillar
C) 1980-2000 yillar
D) Hali tugatilmagan

16. Genomlarni tahrirlashda qaysi nukleaza ishlatiladi?
A) Hind III
B) Xbal
C) EcoRI
D) Fok I

17. AQSh dagi Biotexnologik ma'lumotlar milliy markazining veb saytini ko'rsating.
A) https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
B) http://www.ddbj.nig.ac.jp/
C) https://www.ebi.ac.uk/
D) https://www.ebi.ac.uk/GOA

18. Fok I nukleazasi qanday maqsadda ishlatiladi ?
A) Genomlarni tahrirlashda
B) Genomlarni sikvenslashda
C) Genomda genlar joylashishini aniqlashda
D) mRNK larni aniqlashda

19. CRISPR технологиясининг элементлари ....
A) кодлаштирмайдиган РНК ва Cas оксиллари
B) Рух бармоклари ва нуклеаза
C) TALE оксиллари ва нуклеаза
D) эндонуклеазалар

20. DNK nukleotid ketma-ketligini aniqlashda Senger usulida qanday moddalar ishlatiladi?

A) Radioaktiv fosfor va kimyoviy moddalar
B) Didezoksiribonukleotidlar va DNK polimeraza fermenti
C) RNK polimeraza va ribonukleotidlar
D) DNK polimeraza va ribonukleotidlar

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO'YXATI

1. Mirziyoyev Sh.M. Buyuk kelajagimizni mard va olijanob xalqimiz bilan birga quramiz. – Toshkent: "O'zbekiston", 2017. – 488 b.
2. 2019 yil 17 iyundagi PQ–4358-son "2019-2023 yillarda Mirzo Ulug'bek nomidagi O'zbekiston Milliy universitetida talab yuqori bo'lgan malakali kadrlar tayyorlash tizimini tubdan takomillashtirish va ilmiy salohiyatni rivojlantirish chora-tadbirlari to'g'risida" Qarori. O'zbekiston Respublikasi qonun hujjatlari ma'lumotlari milliy bazasi. – Toshkent. 2019 yil. 19 iyun. 3308-son.
3. O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2019 yil 8 oktyabrdagi "O'zbekiston Respublikasi oliy ta'lim tizimini 2030 yilgacha rivojlantirish konsepsiyasini tasdiqlash to'g'risida"gi PF-5847-sonli farmoni.
4. Айала Ф. Введение в популяционную и эволюционную генетику. Пер. с англ. М.: «Мир», 1984.-232 с.
5. Айала Ф., Кайгер Дж. Современная генетика в 3-х т. Т.1. Пер. с англ. М.: «Мир», 1987.-295 с. Т.2 Пер. с англ. М.: «Мир», 1988.-368 с.
6. Алиханян С.И., Акафьев А.П., Чернин А.С. Общая генетика. М.:Высшая школа, 1985. – 448 с.
7. Бекмухамедов А.А., Насриллаев Б.У., Бобоев С.К., Рахимов А.К., Эргашев М.М., Латипова Э.А. "Ўсимликлар генетикаси ва генетик инженерия" Услубий қўлланма. Тошкент ЎзМУ, 2014. 170 бет.
8. Биологический энциклопедический словарь. Москва. «Советская энциклопедия». 1986.-831 с.
9. Боринская С.А., Янковский Н.К. Люди и их гены: нити судьбы. Фрязино Моск., ООО «Век 2», 2006. -64 с.
10. Гутман Б., Э.Гриффите. Д.Сузуки. Т.Куллис Генетика. М.:ФАИР-ПРЕЕС, 2004.10-400 с.
11. Дубинин Н.П. Общая генетика. М., «Наука», 1976.-590 с.
12. Жимулёв И.Ф. Общая и молекулярная генетика. Сибирское университетское издательство. Новосибирск, 2007. 12-421 с.
13. Инге-Вечтомов С.Г. Генетика с основами селекции. Учебн. Для студентов высших учебных заведении-СПб. "Изд-во Н-Л" 2010. -728 ст.
14. Лобашев М.Е. Генетика. Изд-во Ленинградского университета. 1967.-750с.
15. Льюин Б. Гены. Пер. с англ. – М.: Бином, 2012. 400 с.
16. Мусаев Д.А., Алматов А.С., Турабеков Ш. и др. Генетический анализ признаков хлопчатника. Ташкент, Национальный университет Узбекистана, 2005. -121 с.
17. Musaev D.A., Turabekov Sh., Saidkarimov A.T., Almatov A.S., Rahimov A.K. Genetika va seleksiya asoslari. Toshkent, 2012. 436 b.
18. Мусаев Д.А., Турабеков Ш., Саидкаримов А.Т., Алматов А.С., Рахимов А.К. Генетика ва селекция асослари. Тошкент, 2011. 485 б.

19. Мутовин Г.Р. Клиническая генетика. Геномика и протеомика наследственной патологии. Изд. ГЭОТАР-Медиа, 2010. 89-825 с.
20. Нишонбоев К.Н., Хамроева Ф.Н., Эшонкулов О.Э. Тиббиёт генетикаси. Тошкент, «Абу Али ибн Сино», 2000.-183 б.
21. Ostonaqulov T.E., Ergashev I.T., Shermuxammedov K.K., Normatov B.A.Genetika asoslari. – Toshkent, 2003. – 194 b.
22. Попов В.В. Геномика с молекулярно-генетическими основами. Изд. Либроком, 2012. 304 с.
23. Примроуз С., Р. Тваймен - Геномика. Роль в медицине (2008, Бином. Лаборатория знаний). 282 с.
24. Свердлов Е.Д. Проблемы и перспективы молекулярной генетики. М.:Наука. 2003 г.
25. Свердлов Е.Д. Проблемы и перспективы молекулярной генетики. М.:Наука. 2003 г.
26. Смирнов В.Г. Цитогенетика. Москва, «Высшая школа», 1991.-247 с.
27. Телесманич Н.Р., О.Г.Саркисян, Т.Э. Харатян; под ред. З.И. Микашинович: Геномика и генная инженерия: учебное пособие / ФГБОУ Изд-во РостГМУ, 2018. – 90 с.
28. Тўрақулов Ё.Х. Молекуляр биология. Тошкент «Ўқитувчи», 1993.- 136 б.
29. Ўзбекистон миллий энциклопедияси. I-XII томлар. «Ўзбекистон миллий энциклопедияси» Давлат илмий нашриёти. 2000-2005 йй.
30. Fayzullayev S.S., Gofurov A.T., Matchonov B.E. Odam genetikasi Toshkent «Ijod dunyosi», 2003.-176 b.
31. Xamdamov I.H. Hozirgi zamon tabiiy fanlar konsepsiyasi. – T.: Mehnat, 2008. – B. 160–180.
32. Эллиса С.Д., Т. Дженовейна, Д. Рейнберга. Эпигенетика. Под ред. Москва: Техносфера, 2010. - 496 с.
33. Arthur M. Lesk. Introduction to Genomics. Second edition. 2017. Oxford University. 420 pages.
34. Anders, Mason. DNA, genes, and chromosomes (2017-2018, Capstone Press). 33 pages.
35. Anders Liljas, Mans Ehrenberg. Structural Aspects of Protein Synthesis. 2013, World Scientific Publishing Company. 495 pages.
36. Carsten Carlberg,Ferdinand Molnár (auth.). Human Epigenomics. 2018, Springer Singapore. 234 pages.
37. Dhavendra Kumar, Stylianos Antonarakis - Medical and Health Genomics. 2016., Academic Press). 339 pages.
38. Elsliger M-A., Wilson I.A. Structural Genomics. The Scripps Research Institute. La Jolla. CA. USA. 2013 Elsevier Inc. 5 pages.
39. Erich Grotewold. Joseph Chappell, Elizabeth A.Kellogg. Plant Genes, Genomes and Genetiks.WILEY Blackwell. USA. 2015.
40. Goldstein, Elliott S.Kilpatrick, Stephen T.Krebs, Jocelyn E. Lewin's genes XII. 2018. Jones & Bartlett Learning. 3194 pages.

41.Giorgio Bernardi - Structural and Evolutionary Genomics. Volume 37. Natural Selection in Genome Evolution. 2006. Elsevier Science. 459 pages.
42.Jamil Momand, Alison McCurdy. Concepts in Bioinformatics and Genomics. 2016. Oxford University Press. 500 pages.
43.John M. Archibald. Genomics333 a very short introduction. 2018. Oxford University Press. 162 pages.
44.João C. Setubal,Jens Stoye,Peter F. Stadler (eds.)-Comparative Genomics_ Methods and Protocols. 2018. Humana Press. 486 pages.
45.Kaufmann M., C.Klinger. A.Savelsbergh (eds.) - Functional Genomics_ Methods and Protocols.2017. Humana Press. 385 pages.
46.Karvita B. Ahluwalia. GENETIKS. New Age International (P) Ltd.. Publishers. 2009. India. p. 156.
47.Nigel G Halford. Crop Biotechnology_ Genetik Modification and Genome Editing. 2018. World Scientific Publishing Company. 233 pages.
48.Om P. Rajora - Population Genomics. Concepts. Approaches and Applications. 2019, Springer International Publishing. 824 pages.
49.Pharmacogenomics Executive Editor James Swarbrick. 2005. Taylor. 657 pages.
50.Takeshi Kawashima. Comparative and Evolutionary Genomics. Encyclopedia of Bioinformatics and Computational Biology. doi:10.1016/B978-0-12-809633-8.20236-7
51.Takashi Yamamoto (eds.) - Targeted Genome Editing Using Site-Specific Nucleases_ ZFNs. TALENs. and the CRISPR/Cas9 System. 2015. Springer Japan. 206 pages.
52.Vijai Singh (editor). Pawan Kumar Dhar (editor). Genome Engineering Via Crispr-cas 9 System. 2020. Academic Pr. 357 pages.
53.Vektor Kennedy. Fundamentals of Genomics. (Larsen and Keller Education) 2018. 237 pages.
54.Weimin Cai, Zhaoqian Liu, Liyan Miao, Xiaoqiang Xiang. Pharmacogenomics in Precision Medicine_ From a Perspective of Ethnic Differences. 2020, Springer Singapore. 290 pages.
55.Yakubov I.T. Boboyev S.G'. "Genomika asoslari" O'quv qo'llanma. Toshkent. 2022. 316 b.
56.www.ziyonet.uz
57.www.referat.ru
58.www.biology.com
59.www.biotechnology.com
60.www.genetika.uz
61.www.genetika.uz
62.https://www.khanacademy.org
63.www.edu.ru

GLOSSARIY

3' translyatsiya qilinmaydigan hudud (UTR) – mRNK dagi terminatsiya kodoni va xabarning oxiri o'rtasidagi hududdir.

5' translyatsiya qilinmaydigan hudud (UTR) – mRNK dagi xabarning boshlanishi va birinchi kodon o'rtasidagi hududdir.

Adapter-bitta tumtoq, bitta yopishqoq uchga ega bo'lgan, ikki zanjirli sintetik oligonukleotid adaptorni tumtoq uchi bilan DNK-nishonga tikilgandan keyin, DNK-nishon to'g'ri mos keladigan vektorga kirishi mumkin, bunda yangi hosil bo'lgan yopishqoq uch yordam beradi. 2.O'z-o'zidan gibridizasiya bo'lgandan keyin, yopishqoq uchlar va restriktaza-endonukleazalar uchun ichki sayt paydo bo'ladigan bir zanjirli sintetik oligonukleotid.

Adenin-timin va uratsilga komplementar bo'lgan purinli asos. DNK va DNK ni tarkibiga kiruvchi azotli asoslardan biri.

Allel -genning muqobil struktura formasining ikkitasidan (birnechtasidan) biri.

Alloploid-shaxsda uchraydigan xromosoma to'plamlari strukturaviy jihatdan farq qiladigan va ikki yoki undan ortiq marta ifodalanishi mumkin bo'lgan hodisa

Alternativ splaysing - bu qo'shilish birikmalaridan foydalanishni o'zgartirish orqali bitta mahsulotdan turli xil mRNK mahsulotlarini hosil qilish.

Alu element - har biri taxminan 300 bp uzunlikdagi bir-biriga bog'liq bo'lmagan ketma-ketliklar to'plamidan biridir. Inson genomida (SINE oilasining a`zolari). Alohida a`zolarning har bir uchida Alu yorilish joylari mavjud.

Aminokislota-oqsil molekulasining monomer birligi («quruvchi blok»)

Amplifikatsiya - bu xromosoma DNK ketma-ketligining qo'shimcha nusxasini hosil qilishdir.

Amplifikon-PZR yoki TT-PZR reaksiyalari praymerdan praymerga ikki zanjirli nuklein kislotaning aniq mahsuloti.

Antibiotik-bir mikroorganizm tomonidan sintez qilinib, boshqa mikroorganizmlarga va rak hujayralariga nisbatan ingibirlovchi xususiyatga ega bo'lgan modda.

Antigen-organizm tomonidan begona sifatida qabul qilinib, spesifik immun

javob-antitela hosil bo'lishini chaqiruvchi modda.

Antikodon-mRNK molekulasidagi spesifik kodonni nukleotidlariga komplementar bo'lgan t RNK molekulasidagi nukleotidlar tripleti.

Antiparallel orientasiya-nuklein kislotalarining ikki zanjirli molekulalarida zanjirlarni qarama-qarshi (5'→3' va 3'→5' yo'nalishi).

Antitana-organizmga har xil antigenlar kirishiga javoban V-limfositlar sintez qiluvchi va ular bilan o'zaro munosabatga kiruvchi oqsil (immunoglobulin).

Aptamer - kichik molekulani bog'laydigan RNK domeni: bu RNK konformatsiyasining o'zgarishiga olib kelishi mumkin.

Autosoma-jinsiy bo'lmagan har qanday xromosoma. Odamni somatik hujayralarida 22 juft autosoma va bir juft jinsiy xromosoma bor

Autosom meros qoldirish-qandaydir belgilarni jins bilan yopishmagan, bog'lanmagan holda meros qoldirish.

Biologik sistematika-tirik organizmlar tasnifi tamoyillarini ishlab chiquvchi fan bo'lib, bu tamoyillarni tizimni qurish uchun amaliy ilova sifatida ishlatadi. Tasnif deganda barcha mavjud bo'lgan va qirilib ketgan organizmlarni tizimda joylashtirish va ta`riflash tushuniladi

Bakteriofag-bakteriyalarni kasallantiruvchi virus.

Ballistik transfeksiya-o'simlik va hayvon hujayralariga yoki organellalarga volfram yoki oltin shariklar yordamida DNK kiritish. DNK ni cho'ktirilib, u bilan shariklarni qoblab (o'rab), o'ralgan shariklar bilan hujayralarni "otiladi"

Bioinformatika - biologik masalalarni yechishda kompyuter, matematik va statistik usullardan foydalanish.

Binar vektorli tizim-DNK ni klonlangan genlar tutuvchi uchastkasini o'simlik hujayrasiga o'tqazishga mo'ljallangan Agrobacteriumni ikki plazmali sistemasi. Plazmidani bir tomonida virulentlik geni, ikkinchi tomonidan tDNK bo'lagi ulangan

Binar bo'linish-prokariot hujayralarni, taxminan bir xil kattalikka ega bo'lgan qiz hujayralariga bo'linishini jinsiy jarayonlar bilan bog'liq bo'lmagan, to'g'ri yo'li.

Blotting-ajratilgan molekulalarni bir muhitdan (masalan, geldan) qattiq tashuvchilarga (qog'oz, nitrosellyulazali fil'tr) o'tqazish.

Birlamchi kultura-to'g'ridan-to'g'ri organizmdan olingan hujayralar va

to'qimalar kulturasi.

CpG orolchalari-1 dan 2 kb gacha bo'lgan o'lchamdagi orollar CpG hududlari. CpG dinukleotidlari bilan boyitilgan sut emizuvchilar genomlarida; ko'pincha genlarning promotor hududlarida topiladi.

Gen banki (genom kutubxonasi)-DNK klonlanuvchi molekulasining to'plami bo'lib, genom har bir ketma-ketligining bittadan kam bo'lmagan nusxasini saqlaydi

Gen muhandisligi-usullar va texnologiyalar; rekombinant ribonuklein va dezoksiribonuklein kislotalar olish texnologiyasi, organizmlardan genlarni ajratish, ular bilan turli manipulyasiyalar o'tkazish va ularni boshqa organizmlarga kiritish texnologiyalari.

Gameta-ko'p hujayrali organizmni, reproduktiv gaploid hujayrasi.

Gaploid-bir organizm turiga xos bo'lgan butun to'plamning yarmi, xromosomalar to'plamining bilan xarakterlanuvchi yadro, hujayra, organizm.

Gen-genetik axborotlarning yagona strukturasi muayyan regulyator funksiya, bir yoki bir nechta polipeptid zanjirlar, yoki RNK molekulasi strukturasini kodirlovchi xromosoma qismi (DNK molekulasi).

Genetik kod-nuklein kislotalar izchilligi ko'rinishidagi nuklein kislotalari molekulalarida nasliy axborotning yozma tizimi. GK birligi bo'lib kodon yoki triplet xizmat qiladi. GK sintezlanayotgan polipeptid zanjiriga aminokislotalarning birikish tartibini aniqlaydi.

Genli immunizasiya-hujayraga antigen-oqsil kodlovchi gen kiritish yo'li bilan organizmni immun javobini induksiya qilish.

Genom-muayyan tur organizmning hujayra xromosomalarini gaploid to'plamida joylashgan irsiy material yig'indisidir

Genom bibliotekasi, genlarning banki-yig'ilganda alohida (gruppa, tur) genom hosil qiluvchi, DNK ni fragmentlarini to'plami. Agar, yirik genom haqida so'z ketsa, (sut emizuvchilarni genomlari), xromosoma spesifik biblioteka hosil bo'ladi.

Genomika - bu organizmning to'liq genomini DNK nukleotid ketma-ketligini, DNK tuzilishini va funksiyalari yig'ish va tahlil qilish orqali o'rganishga bag'ishlangan biologiyaning bo'limi.

Genotip-organizmni genetik konstruksiyasi, uni barcha allellarini to'plami (muqobil formalar).

Geterozigota-genomida bir yoki bir necha juft, bir-birlaridan farqlanuvchi allellar saqlagan organizm.

Genetik modifikatsiyalangan transgen organizmlar (GMO)-gen muhandisligi usullari yordamida genomiga begona genlarni kiritilishi orqali irsiyati o'zgargan o'simlik, hayvon, mikroorganizm va viruslar.

Genetik xavf -insonlar hayoti va sog'ligi, atrof-muhit uchun havfli bo'lgan kutilmagan irsiy o'zgarishlarning genomda paydo bo'lishi va organizmlar sifatining o'zgarishi.

Genlar ekspressiyasi-genda ribonuklein kislota, oqsil va fenotipik xususiyatlar shaklida yozilgan genetik axborotlarning yuzaga chiqishi

Gibrid oqsil, ximer oqsil-har xil genlardan olingan, ikki yoki undan ko'proq kodlovchi ketma-ketlikka ega bo'lgan genlarni klonlangan mahsuloti; bitta polipeptid zanjirdan iborat.

Gibrid gen-ikki yoki bir necha genlarni bo'lakchalaridan hosil bo'lgan va birta butun gen sifatida ekspressiyalanib, gibrid (ximer) oqsil hosil qiluvchi gen.

Gistonlar - Eukariotlarda xromatinning asosiy bo'linmasini tashkil etuvchi DNK ni bog'laydigan oqsillardir. H2A, H2B, H3 va H4 oktamer yadro hosil qiladi, uning atrofida DNK o'ralib, nukleosoma hosil qiladi. Bog'lovchi gistonlar nukleosomadan tashqarida joylashgan.

Histon atsetiltransferaza (HAT) - atsetil guruhlarini qo'shib gistonlarni o'zgartiruvchi ferment; ba'zi transkripsiya koaktivatorlari bu faollikka ega. Lizin atsetiltransferaza (CAT) sifatida ham tanilgan.

Giston kodi - bu o'ziga xos giston qoldiqlarining o'ziga xos modifikatsiyalari kombinatsiyasi xromatin funksiyasini aniqlash uchun birgalikda harakat qiladi degan gipotezadir.

Histon deasetilaz (HDAC) - histon atsetil guruhlarini olib tashlaydigan ferment; transkripsiyaviy repressorlar bilan bog'liq bo'lishi mumkin.

Giston burmasi - uchta a-spiral ikkita halqa bilan bog'langan barcha to'rtta asosiy gistonda uchraydigan motivdir.

Giston variantlari - asosiy gistonlardan biri (H2A, H2B, H3 yoki H4) bilan chambarchas bog'liq bo'lgan bir qator gistonlarning har qandayi, tegishli asosiy giston o'rniga nukleosomaga yig'ilishi mumkin; ko'pchilik maxsus xususiyatlar yoki mahalliylashtirishga ega. Shuningdek, bog'lovchilarning ko'plab variantlari mavjud.

Guanin-sitozinga komplementar bo'lgan purinli asos; DNK va RNK tarkibiga kiruvchi 4 ta asoslardan biri.

Dezoksiriboza-DNK tarkibiga kiruvchi, besh uglerodli monosaharid

Dezoksiribonukleaza, DNKaza-Ikki zanjirli DNK ni parchalovchi ferment. RNK preparatlarini va hujayrasiz ekstraktlarni tozalash uchun ishlatiladi.

Delesiya-xromosomani ichki qismidan bir qismini tushib qolishi.

Denaturatsiya-1.Ikki zanjirli (DNK yoki RNK zanjirlarini ajratish). 2. Kovalent (vodorod) bog'lanishlarning uzilishi natijasida biologik makromolekulalarning faol konformatsiyasining buzilishi.

Dideoksisekvenslash-sintetik primerlarga asoslangan mashhur DNK sekvensiya usuli. U Sanger texnikasi deb ham ataladi. DNK polimerazalari o'sayotgan ipga nukleotidlar qo'shib, bitta zanjirli DNK shablonini nusxalash uchun ishlatiladi. Zanjir matritsaga tavlanadigan oligonukleotid bo'lgan primerning 3'uchiga cho'zilgan. Cho'zilishga qo'shilgan deoksinukleotidlar tayanch juftlarini matritsaga moslashtirish orqali aniqlanadi.

Diploid-mazkur turga xos sonlarni ko'rsatuvchi gomologik xromosomalarning ikkita to'plami bilan xarakterlanuvchi yadro, hujayra va organizm

DNK-zond-DNK molekulasini spetsifik uchastkasi bilan gibridizatsiya qilish uchun ishlatiladigan, har xil yo'llar bilan nishonlangan DNK fermenti. O'ziga komplementar bo'lgan nukleotid ketma-ketligini identifikatsiya (aniqlash) qilishga imkon beradi.

DNK-ligaza-DNK-molekulasini bir zanjirli uzilish joyidagi 3^1 –gidroksil guruh bilan yondagi nukleotidlarni 5^1 –fosfati orasidagi fosfoefir bog'ni hosil qilish reaksiyasini kataliz qiladi.

DNK metiltransferaza - bu DNK substratiga metil guruhini qo'shadigan ferment.

DNK-polimeraza-DNK ni bir zanjirini matritsa sifatida ishlatib, alohida nukleotidlardan polinukleotid zanjir sintez qilish reaksiyasini kataliz qiluvchi ferment.

Ikki zanjirli uzilishlar (DSB) - DNK dupleksining ikkala zanjiri bir joyda ajralganida yuzaga keladigan uzilishlardir. Genetik rekombinatsiya bunday tanaffuslar bilan boshlanadi.

Domen-polipeptid zanjirni ma'lum funksiyani bajaruvchi qismi (masalan,

sitoplazmatik domen, transmembranalik domen va x.k.).

Zond-1.Murakkab nusxa tarkibidagi bir-biriga qarindosh bo'lgan biokimyoviy molekulalarni aniqlash uchun ishlatiladigan, u yoki boshqa usul yordamidan nishonlangan birikma.2.Gibridizatsiya yordamida komplementar ketma-ketlikni aniqlash uchun ishlatiladigan oligonukleotid.

Genlarni xaritalash-xromosomada muayyan genni boshqa genlarga nisbatan holatini aniqlash.

Immun javob-begona antigenlar tushganda, kuchayadigan fiziologik jarayonlar majmuasi.

Immobilizatsiya (harakatni cheklash)-membranalarda hujayra, fermentlarni harakatini cheklashda foydalaniladigan fizik va kimyoviy jarayon.

Immunologik analiz-biologik nusxada, antitelolarning spesifik komponentlarni tanish xususiyatiga asoslangan metod.

Imprinting - bu sperma yoki tuxum orqali o'tayotganda yuzaga keladigan genning o'zgarishi, buning natijasida ota va ona allellari eng erta embrionda turli xil xususiyatlarga ega. Bu DNK metilatsiyasi bilan bog'liq.

Ingibitor-to'xtatuvchi-fermentlar, faolligini to'xtatuvchi tabiiy yoki sintetik modda (sun'iy olingan).

Induksiya-induktor ta'sirida genni yoki genlar guruhini repressiyadan chiqarish.

Inisiasiya-biopolimer sintezini boshlanishi.

Integratsiya-begona DNK ni xo'jayin hujayrani xromosomasiga kiritilishi (odatda gomologik rekombinasiya yordamida amalga oshadi).

Intron-genni kodon saqlamaydigan, transkripsiyasiga uchrovchi qismi. Bu qism (uchastok) jarayonida birlamchi transkriptdan funksional DNK hosil qilib kesilib olinadi.

Iteratsiya-bu harakatni takrorlash.

Klon-bitta ajdod hujayra yoki molekulaga aynan o'xshash bo'lgan hujayra populyatsiyasi yoki molekula.

Klonlash-klonlar olish uchun ishlatiladigan protseduralar to'plami.

Genlarni klonlash-klonlangan DNK olish uchun ishlatiladigan uslublar tizimi: qandaydir organizmdan kerakli genni ajratib olish, uni plazmidaga kiritish, xo'jayin-organizm hujayrasiga kiritish, ko'p marotabalab replikatsiyalash.

Klonlovchi vektor - DNK-mishenni klonlashga mo'ljallangan DNK molekulasi (plazmidalik yoki virusli DNK).

Kodon-ma'lum aminokislotani kodlovchi uchta yonma-yon turgan nukleotidlar 64 ko'rinishga ega bo'lganlari ma'lum bo'lib, ularni 61 tasi 20 ta aminokislotani kodlaydi, 3 tasi nonsens-kodonlar hisoblanadilar.

Komplementar DNK, kDNK-RNK-matritsada, RNK-ga bog'liq bo'lgan DNK polimeraza (qaytma transkriptaza) ishtirokida sintezlangan DNK molekulasi.

Komplementar nukleotid ketma-ketlik-asoslarni juftlanish qoidasi asosida o'zaro munosabatlarga kiruvchi polinukleotid ketma-ketligi: adenin-timin (yoki urasil), guanin-sitozin.

Kэп-Eukariotik mRNK ning 5' uchining qalpoq tuzilishi; u transkripsiyadan so'ng fosfat terminali 5'-guanozin trifosfat (GTP) mRNK ning terminal bazasiga bog'lash orqali kiritiladi.

Kultura-In vitro sharoitida nazoratli sharoitda o'stirilayotgan hujayralar yoki mikroorganizmlar populyatsiyasi.

Kul'tural muhit-In vivo sharoitida mikroorganizmlarni o'stirish uchun ishlatiladigan suyuq yoki qattiq muhit.

Ligirlash-molekulyar biologiyada ishlatiluvchi atama bo'lib, nuklein kislota ikkita molekulasining DNK-ligaza fermenti yordamida birikishini anglatadi

Lizis-lizosomalarda saqlanuvchi fermentlar yoki boshqa agentlar ta'sirida hujayra devorini parchalanishi.

Linker-restriksiya sayti saqlagan sintetik oligonukleotid. Vektorli va klonlanuvchi DNK larni biriktirish uchun ishlatiladi. Klonlovchi DNK ni oxirida linkerlar ulangan.

Yopishqoq uchlar-ikki zanjirli DNK ni uchidagi bir-biriga komplementar bo'lgan bir zanjirli uchastkasi; ikki zanjirli DNK ni qatlam qilib kesganda hosil bo'ladi.

Lokus-xromosomadagi spesifik gen turgan joy.

Marker (DNK)-elektroforez gelida fragmentlar o'lchamini aniqlashda foydalaniladigan ma'lum o'lchamdagi DNK fragmenti.

Marker gen-joylashgan joyi aniqlangan va aniq fenotipik ko'rinishga ega gen

Mitoz-eukariot somatik hujayralarning bo'linish jarayoni

Meyoz-xromosomalar sonini reduksiyasiga va genlar rekombinatsiyasiga

olib keluvchi jinsiy hujayralarning bo'linish jarayoni.

mikroRNK lar (miRNK lar) - kichik (21 dan 23 gacha nukleotidlar). evolyutsion tarzda saqlanib qolgan kodlanmaydigan RNKlar bo'lib, RNK repressiyasida va gen ekspressiyasini post-transkripsiyadan tartibga solishda ishlaydi. Ular maqsadli mRNK larining 3' tarjima qilinmagan mintaqasidagi (UTR) komplementar ketma-ketliklarga bog'lanadi va mRNK parchalanishini tezlashtirish va mRNK translyatsiyasini inhibe qilish orqali oqsil ifodasini salbiy tartibga soladi.

Mikrosatellit-DNK kam sonli takrorlangan juda qisqa (odatda 10 bp dan kam) birliklarning tandem takrorlanishidan iborat.

Minisatellit-Qisqa takrorlanuvchi ketma-ketlikning tandemli takrorlangan nusxalaridan tashkil topgan minisatellit DNK, mikrosatellitdan ko'ra ko'proq, lekin sun'iy yo'ldoshdan kamroq takrorlangan nusxalar. Takrorlanuvchi birlikning uzunligi o'nlab tayanch juftlikda o'lchanadi. Takrorlanishlar soni individual genomlar orasida farq qiladi.

Mikrochip analizi - DNK yoki oligonucleotide mikrochip taxlili bir vaqtning o'zida ko'plab o'ziga xos DNK ketma-ketligini aniqlash uchun mo'ljallangan elektron mikrosxemalar (chiplar) bilan o'xshashlik asosida yaratilgan usuldir.

Molekulyar diagnostika-patogen mikroorganizmlarni spetsifik moddalarni yoki u yoki bu kasallikka javobgar bo'lgan nukleotid ketma-ketlikni molekulyar-biologik metodlar orqali aniqlash.

Morganida - (amerikalik biolog T.H.Morgan nomidan), genlar orasidagi nisbiy (genetik) masofa birligi, kesishish chastotasi bilan belgilanadi. Bitta M. 1% lik krossover chastotasiga to'g'ri keladi. M.da ifodalangan genetik masofa taxminan genlar orasidagi haqiqiy jismoniy masofani aks ettiradi. lekin 1 M.ga tayanch juftlik soni har xil bo'lishi mumkin.

Mutagenez-mutagenez o'zgarishning (mutagenezning) ro'y berishi-organizmda irsiy o'zgarishlar-mutatsiyalarnin

Mutant-mutatsiya natijasida o'zgargan organizm; Odatda dastlabki formadan (yovvoyi tipdan) farq qiladi.

Mutatsiya-gen, xromosomadagi nukleotid izchillik, genomning birorta belgining o'zgarishiga va ularning avlodlarda saqlanishiga olib keluvchi spontan va indusirlangan o'zgarishi

NGS-sekvenslashning keying avlodi

Nomzod- gen-inson genomidagi struktura geni. Bu genni mutatsiyasi, merosli kasalliklarni kelib chiqishiga sabab bo'ladi.

Nishon-gen-1.Klonlangan gen. 2. Spetsifik ta'sirga beriluvchan gen. 3. Tadqiqotchilarni qiziqtiradigan gen.

Nukleotid-bir yoki undan ko'proq fosfat gruppa bog'langan nukleozid. Fosfat gruppani bog'lanishi, shakar halqasining 5l-uglerod atomi orqali amalga oshirilgan. Riboza bilan bog'langan nukleozidlar-ribonukleozidmonofosfatlar, ribonukleoziddifosfatlar yoki ribonukleozidtrifosfatlar deb ataladilar. Dezoksiribozalar bilan bog'langan nukleozidlar uchun esa, mos ravishda dezoksiribonukleozidmono-di-, va trifosfatlar deb ataladi.

Nokdaun-maqsadli genning ifodasini (odatda tarjimasini) kamaytirish uchun vektor yoki silensing molekulasini kiritish orqali genni inhibe qilish jarayoni.

Nok-in-nokautga o'xshash jarayon bo'lib, unda genomga yangi genlar yoki nozik mutatsiyalarni o'z ichiga olgan genlar kiritiladi.

Nokaut-bu funksional genni olib tashlash jarayoni, odatda kodlash ketma-ketligining ko'p qismini tanlangan in vitro marker bilan almashtirish va o'zgartirilgan genni gomologik rekombinatsiya orqali genomga o'tkazish.

Okazaki fragmenti-intervalgacha replikatsiya paytida olingan 1000 dan 2000 gacha asoslarning qisqa segmentlari; keyinchalik ular kovalent buzilmagan zanjirga ulanadi.

Qaytma transkriptaza-DNK ni komplementar zanjirini sintezi uchun matritsa sifatida RNK molekulasidan foydalanuvchi RNK ga bog'liq bo'lgan DNK-polimeraza.

Qaytma transkripsiya-polimeraza zanjirli reaksiya-katta miqdorda kDNK olish usuli. Ikki bosqichdan iborat. Dastlab matritsa sifatida m RNK ishlatib, va teskari transkriptazadan foydalanib, in vitro sharoitida kDNK sintez qilinadi, keyin esa, polimeraza zanjirli reaksiyada (PSR) kDNK amplifikasiya qilinadi.

Operon-genetik regulyator strukturaning birligi, tarkibida bitta yoki bir nechta o'zaro birikkan struktura, operon va regulyator qismlar genlarini tutadi.

Peptid-peptid bog'lari bilan o'zaro bog'langan aminokislotalarni qisqa zanjiri.

Peptid bog'- bir aminokislotaning α-uglerod atomida erkin turgan karboksil gruppa va qo'shni aminokislotani amin gruppasi orasidagi kovalent bog'.

Pyrosekvenslash - bu nukleotidlarning bir zanjirli DNK ga qo'shilishi natijasida pirofosfatning ajralib chiqishini aniqlashga asoslangan DNK ketma-ketligi usuli. DNK polimeraza faolligini aniqlash uchun xemilyuminessent ferment ishlatiladi. DNK polimeraza faolligini aniqlash uchun xemilyuminessent ferment ishlatiladi. Bu usul DNKning bir zanjirini uning bo'ylab bir-birini to'ldiruvchi zanjirni. bir vaqtning o'zida bir tayanch juftini sintez qilish va har bir bosqichda qo'shilgan asoslarni aniqlash orqali ketma-ketlikda bo'lishiga imkon beradi. A, C, G va T nukleotid eritmalari ketma-ket qo'shiladi va reaksiyadan chiqariladi.Nukleotid eritmasi matritsaning birinchi juftlanmagan asosini to'ldirgandagina yorug'lik hosil bo'ladi. Xemilyuminessent signallarni beruvchi eritmalar ketma-ketligi matritsaning ketma-ketligini aniqlash imkonini beradi.

Poliploidiya-organizm gaploid xromosomalar yig'indisining karrali ortishi bilan bog'liq bo'lgan irsiy o'zgaruvchanlik

Plazmida-avtonom replikasiyalanishga qodir, tarkibida resipiyentlarning begona genlarini va boshqa DNK izchilligini tutish va genomga kiritish xususiyatiga ega, ikki zanjirli halqasimon DNK plazmid vektori asosi

Plastida -o'simlik hujayralaridagi organella (masalan, xloroplast). Ko'p plastidalar, o'zini geniga ega bo'ladilar.

Polimeraza zanjirli reaksiya-(PSR)-molekulyar biologiyaning tadqiqot metodi bo'lib, biologik materialda (namunada) nuklein kislota (DNK) fragmentlarini sezilarli darajada kattalashtirishga imkon beruvchi usuldir

Restriksiya fragmentlarini polimorfizmi-DNK ni restriktazalar ta'sirida parchalanganda hosil bo'ladigan fragmentlar uzunligining o'zgarib turishi. Bunday hodisalar yoki restriksiya bo'ladigan (uziladigan) saytlarni mutasion o'zgarishi yoki yangi saytlarni mutastion o'zgarishi yoki yangi saytlarning paydo bo'lishi tufayli sodir bo'ladi. Ular, gel'-elektroforez yordamida fragmentlarni bir-birlaridan ajratish orqali aniqlanadilar.

Rekombinant gen-turli genlar komponentlaridan tarkib topgan gen.

Rekombinant DNK-turli manbalardan olingan DNK qismlaridan iborat DNK

Praymer-bu DNK molekulasidagi qisqa RNK- saqlovchi fragment bo'lib, *replikasiyani initsiatsiyasi* uchun muhimdir

Prokariotlar-membranalar bilan ajralgan yadro va boshqa organellalarga ega bo'lmagan organizmlar. Masalan bakteriyalar.

Promotor-DNK ni RNK polimeraza bog'lanadigan uchastkasi. Bu jarayon natijasida, tegishli genlarni transkripsiyasi kuchayadi.

Promotor markazi-bu RNK polimeraza transkripsiyani boshlashi mumkin bo'lgan eng qisqa ketma-ketlikdir (odatda qo'shimcha elementlarni o'z ichiga olgan promouternikidan ancha past darajada). RNK polimeraza II uchun bu bazal transkripsiya apparati yig'ilishi mumkin bo'lgan minimal ketma-ketlikdir va uchta ketma-ketlik elementini o'z ichiga oladi: Inr, TATA qutisi va quyi oqim transkripsiya bloki promouter elementi (DPE). Odatda bu taxminan 40 bp. uzunligi.

Proteom - ma'lum bir vaqt ichida hujayra, to'qima yoki organizm tomonidan ishlab chiqarilgan tana oqsillari to'plami. Yoki, aniqroq aytganda, bu ma'lum bir turdagi hujayra yoki organizmda, ma'lum bir sharoitda ma'lum bir vaqtda ekspressiyalangan oqsillar to'plamidir.

Protoplast-hujayra devori fermentativ yoki kimyoviy yo'llar bilan buzilgan, bakteriya, achitqi zamburug'i, zamburug'lar yoki o'simlik hujayralari.

Purinlar-nuklein kislotalar tarkibiga kiruvchi ikki tipli azotli asoslardan biri: Purinlarga adenin va guanin kiradi. Ikkinchi tip asoslar-pirimidinlar deb atalib, ularga timin, urasil va sitozinlar kiradilar.

Rekombinant DNK-har xil, tabiatda birgalikda uchramaydigan DNK fragmentlarini bir-birlariga in vitro sharoitida qo'shish orqali olingan DNK molekulasi.

Rekombinant plazmida-gen injeneriyasi metodi bilan o'zgartirilgan plazmida. Har xil plazmidalarni uchastkalaridan tashkil topadi yoki boshqa organizmlarni DNK segmentlarini saqlaydi.

Rekombinant oqsil-klonlangan rekombinant DNK kodlaydigan oqsil.

Replikasiya-DNK ni o'zidan ko'payish (sintez) jarayoni.

Repressiya-genlarni boshqarishni muqobil mexanizmlaridan biri (induksiya qatori).

Repressor-oqsilni operon bilan bog'lash orqali transkripsiyani yoki translyatsiyani sekinlatishdan iborat.

Restriktaza, restriksiya qiluvchi (kesuvchi) endonukleaza-ikki zanjirli DNK molekulasini spesifik saytlaridan kesuvchi, bakteriyalardan olinadigan ferment.

Retrotranspozon (retropozon)-RNK shakli orqali mobilizatsiya qilingan transpozon; DNK elementi RNKga transkripsiyalanadi va keyin DNKga qayta ko'chiriladi, u genomning yangi joyiga kiritiladi. U yuqumli (virusli) shaklga ega emas.

Ribonuklein kislota (RNK)-shakar qismi riboza, pirimidin asoslardan biri-urasil (timinni o'rniga) saqlagan ribonukleotidlardan tuzilgan nuklein kislotalar.

RNK interferensiya (RNKi)-uzoqroq ikki zanjirli RNKlardan olingan uzunligi 21-23 nukleotid bo'lgan qisqa antisensli RNKlar translyatsiya yoki degradatsiyani inhibe qilish orqali mRNK ifodasini modulyatsiya qilishi mumkin bo'lgan jarayondir.

piRNA-Piwi RNK, jinsiy hujayralarda topilgan siRNK ning o'ziga xos shakli.

Ribosoma-hujayra organellasi, ribonukleoproteid bo'lakcha bo'lib, uning ishtirokida oqsil sintezi (translyatsiya) amalga oshadi. Ikki, katta va kichik subbo'lakchalardan tashkil topgan.

RNKni saylaysingi-bu gen transkripsiyasini oldini olish uchun RNK ning, ayniqsa ncRNKning xromatin tuzilishini o'zgartirish qobiliyatidir.

RNK-polimeraza-ribonukleozidtrifosfatlardan RNK sintezini amalga oshiruvchi ferment.

Qisqa interpersiangan yadro elementlari (SINE)-qisqa (500 bp dan kam) avtonom bo'lmagan retrotranspozonlarning asosiy sinfi bo'lib, inson genomining taxminan 13% ni egallaydi (retrotranspozonlar).

Somatik hujayra-ko'p hujayrali organizmlarni jinsiy bo'lmagan har qanday hujayrasi.

Sekvenslash-ketma-ketlikni aniqlash, sekvenirlash-oqsildagi aminokislota qoldig'ini va nuklein kislotalardagi nukleotidlarning ketma-ketligini aniqlash

Shtamm-genetik bir xil mikroorganizmlar kul'turasi.

Sitozin-DNK va RNK tarkibiga kiruvchi 4 ta azotli asoslardan biri.

Sitokininlar-hujayrani bo'linishini kuchaytiruvchi o'simlik gormoni.

Splaysing-mRNK old molekulasidan intronlarni kesib olib, ularga ekzonlarni kovalent bog'lanishi orqali, mRNK ni etilgan molekulasini hosil bo'lishi.

Struktura geni-qandaydir bir oqsil sintezini kodlovchi gen.

Substrat-o'zgarilishi maxsus ferment bilan kataliz qilinadigan modda.

TATA boks-AT ga boy bo'lgan konservativ oktamer, taxminan 25 bp topildi. har bir eukariotik RNK polimeraza II transkripsiya birligining boshlang'ich nuqtasiga qadar: u to'g'ri boshlash uchun fermentni joylashtirishda ishtirok etadi.

Telomeraza-ribonukleoprotein fermenti bo'lib, u fermentning RNK komponentidagi RNK ketma-ketligiga muvofiq DNK ning 3' uchiga alohida asoslar qo'shib telomerada bitta zanjirning takrorlanuvchi birliklarini hosil qiladi.

Telomerlar - Telomerlar xromosomalarning uchlaridir. Xromosomalarning telomerik hududlari boshqa xromosomalar yoki ularning qismlari bilan bog'lanish qobiliyatining yo'qligi bilan va himoya funksiyasini bajarishi tavsiflanadi.

Timin – pirimidinli asos; DNK tarkibiga kiruvchi 4 asosdan biri.

To'rt xil asosiy gistonlarning - (H2A, H2B, H3 va H4) har birining ikkita nusxasidan iborat giston oktamer kompleksi; DNK nukleosomani hosil qilish uchun ushbu kompleksni o'rab oladi.

Transgen organizm-genomi begona genetik material saqlagan organizm.

Transkripsiya-RNK-polimeraza fermenti kataliz qiladigan RNK sintezi jarayoni. Bunda matrisa sifatida DNK zanjiridan biri ishlatiladi.

Translokatsiya-1.Xromosomali qayta qurish, bunda xromosomani bir qismi (uchastkasi) shu xromosomani boshqa joyiga yoki boshqa xromosomaga yoki butun xromosomani boshqa xromosomaga o'tqaziladi.

2.Translyatsiya vaqtida m RNK ni bir kodonga o'zgartirish (o'tqazish).

Transkriptom - bir hujayra yoki hujayralar guruhi, shu jumladan mRNK va kodlanmaydigan RNK tomonidan sintez qilingan barcha transkriptlar to'plami. "Transkriptom" atamasi ma'lum bir organizmdagi transkriptlarning to'liq to'plamini yoki ma'lum turdagi hujayralarda mavjud bo'lgan ma'lum bir transkript (RNK molekulalari) to'plamini anglatishi mumkin.

Translyatsiya -Axborot, transport RNKsi va boshqa omillar ishtirokida ribosomalarda oqsillar sintezi.

Transpozon-bu ketma-ketlik va maqsadli lokus o'rtasida hech qanday bog'liqliksiz genomning yangi joyiga qo'shish (yoki o'zini nusxalash) qobiliyatiga ega bo'lgan DNK ketma-ketligi.

Transport RNK (tRNK)-translyatsiya jarayonida aminokislotalarni o'sib borayotgan polipeptid zanjiriga spetsifik o'tkazishda. adaptor rolini bajarayotgan RNK molekulasi.

Transduksiya-bakteriofaglar yordamida genetik materialni donor hujayradan resipient hujayraga olib o'tish.

Tumtoq uch-ikki zanjirli DNK molekulasidagi zanjirlarni birortasi ham chiqib turmaydigan holatdagi uchi.

Transkripsiya faktori-RNK -polimerazaga transkripsiyani barcha bosqichlarini o'tishga yordamlashadigan va bu jarayonni tanlanishini ta'minlovchi oqsil.

O'zak hujayralar-mitotik faol o'zak hujayralar. Ularni bo'linishi natijasida. ko'p hujayrali organizmda, o'lgan hujayralarni almashinuvi amalga oshadi.

Vektor-gen injeneriyasida genlarni donor organizmidan. resipient organizmga o'tqazishda hamda nukleotid ketma-ketlikni klonlashda ishlatiladigan. o'z-o'zidan replikatsiyalanuvchi DNK molekulasi (masalan. bakterial plazmida).

Sentromera-xromosomaning toraygan qismi bo'lib. u mitotik yoki meiotik shpindelga biriktirilgan joyni (kinetoxora) o'z ichiga oladi. U noyob DNK ketma-ketligi va xromosomaning boshqa hech bir joyida uchramaydigan oqsillardan iborat.

Tsistron-Komplementatsiya testi bilan aniqlangan sistron-genetik birlik: u genga tengdir.

Ekzogen DNK-donor-organizmdan ajratib olinib, vektorga yoki xo'jayin organizmni xromosomali DNK siga o'tqazilgan DNK; u. ba'zida begona va geterologik DNK ham deb yuritiladi.

Ekzon-birlamchi transkriptlarni tarkibiga kiruvchi va prosessingdan keyin ham unda qoladigan (intronlar kesib olib tashlangandan keyin ham) gen uchastkasi. Boshqa ekzonlar bilan birga etilgan mRNK hosil qiladi.

Ekspressiya qiluvchi vektor-plazmida vektori shunday konstruksiya qilinganki. unda klonlangan gen faqat hujayra siklini ma'lum fazasida va faqat ma'lum vaqtda ekspressiya bo'ladi. Buning uchun plazmidaga. kuchli boshqariluvchan promotor kiritiladi.

Ekspressiya-genni transkripsiyasi va translyatsiyasi.

Ekspressiyalangan ketma-ketlik yorlig'i (EST)-bu faol ekspresslangan genni aniqlash uchun ishlatilishi mumkin bo'lgan qisqa ketma-ketlik cDNK ketma-ketligi fragmenti.

Elektroforez-zaryadlangan makromolekulalarni (DNK, RNK. oqsil) elektr maydonida harakatlanish tezligiga qarab ajratish metodi.

Elongasiya-monomerlarni polimer zanjirga birin-ketin bog'lanishi.

Endonukleaza-ikki fosfodiefir bog'larini gidroliz qiluvchi va DNK va RNK molekulalarini parchalovchi ferment.Endonukleazalar. rekombinasiya. reparatsiya va restriksiya jarayonlarida ishtirok etadilar: Restriksiyada ishtirok etilsa, restriktazalar (restriksiya qiluvchi endonukleazalar) deb ataladi.

Epigenetik-Genotipni o'zgartirmasdan fenotipga ta'sir qiluvchi epigenetik o'zgarishlar. Ular hujayraning meros qilib olingan xususiyatlarini o'zgartirishdan iborat. ammo genetik ma'lumotlardagi o'zgarishlarni ifodalamaydi.

Eukariotlar-1.Yadrosi bor, yadroda xromosomasi bor bo'lgan organizm. 2.Sitoplazmasida har xil organellalar-metoxondriyalar, xloroplastlar va boshqa ishtirok etadigan organizmlar. Eukariotlarga-hayvonlar, o'simliklar, zamburug'lar ba'zi suv o'tlari kiradilar.

Hashamatli gen-bu ma'lum hujayra turlarida ko'p miqdorda sintezlangan (odatda) maxsus funksiyani kodlaydigan gen.

Xromosoma-asosini kondensatsiyaga uchragan DNK molekulasi tashkil qiladigan struktura: genetik axborotni tashuvchisi; qator avlodlarda o'zini individual strukturasini va funksiyasini saqlagan holda ko'payish xususiyatiga ega. Eukariot organizmlarda. hujayra yadrosida turadi, prokariotlarda esa-to'g'ridan to'g'ri sitoplazmada joylashadi.

Xromatid-hujayra bo'linishining dastlabki bosqichlarida xromosomalarning ko'payishi paytida hosil bo'lgan ikkita ipga o'xshash iplarning har qandayidir. Ikki ip sentromerada birga ushlab turiladi va anafazada qiz xromosomalariga bo'linadi.

Xromatin-hujayra yadrosining tarkibini tashkil etuvchi DNK va oqsillar to'plamidir. Uning asosiy vazifalari DNKni hujayra ichiga sig'adigan kichikroq hajmga to'plash. DNKni mitoz va meiozga ruxsat berish va DNKning shikastlanishini oldini olish uchun mustahkamlash. gen ekspressiyasini, DNK replikatsiyasini va ta'mirlashni nazorat qilishdir. Proteinning asosiy komponentlari DNKni kondensatsiya qiluvchi gistonlardir.

Xromosomani integratsiya sayti-xromosomaga begona DNK kirishi mumkin bo'lgan joy, ko'p holatlarda xo'jayin-organizmiga hech qanday zarar etkazmaydi.

MUNDARIJA

SO‘Z BOSHI 4

I-BO‘LIM. GENETIKA

I BOB GENETIKA FANI, GEN, GENETIK XILMA-XILLIK

1-§. Genetika faniga kirish. Genetika fanining predmeti va vazifalari. Genetika fani tarmoqlarini klassifikatsiyasi 5

2-§. Gen, genom va genetik tahlil haqida tushuncha. Transmission genetika. Turli xil organizmlardagi genlar tuzilisi 16

3-§. Genetik xilma-xillik. DNK replikatsiyasi va rekombinatsiyasining molekulyar mexanizmlari 35

II BOB GEN ALLELLARINING O‘ZARO TA’SIRIDA BELGILARNING IRSIYLANISHI 46

1-§. Bir gen alleflarining o‘zaro ta’sirida belgilarning irsiylanishi 46

2-§. Genlarning komplementar, epistatik va polimer ta’siri. Strukturaviy va modifikatsion genlar 53

3-§. Pleyotropiya. Miqdor belgilar genetikasi 72

4-§. Genlarning kombinirlangan tipdagi ta’sirida miqdor belgilarining irsiylanishi 76

III BOB XROMOSOMA, XROMOSOMA NAZARIYASI, GENETIK VA SITOLOGIK XARITALAR 92

1-§. Xromosoma. Xromosomalarning molekulyar tuzilishi 92

2-§. T.Morganning irsiyatning xrosoma nazariyasi 101

3-§. Genetik va sitologik xaritalar. Odam kariotipi va xromosoma guruhlari 124

IV BOB O‘ZGARUVCHANLIK, MUTATSIYALAR VA POPULYATSION GENETIKA .....

1-§. Genetik materialning o‘zgaruvchanligi. O‘zgaruvchanlik va uning xillari 139

2-§. Gen yoki nuqtaviy mutatsiyalar. Xromosoma va genom mutatsiyalari 142

3-§. Populyatsion genetika 165

V BOB ODAM VA TIBBIYOT GENETIKASI .....

1-§. Odamning rivojlanish genetikasi. Odam va tibbiyot genetikasining tadqiqot usullari 188

2-§. Irsiy kasalliklar klassifikatsiyasi. Immunogenetika. Genetik xavfsizlik muammolari 207

II-BO‘LIM. GENOMIKA ASOSLARI

VI BOB GENOMIKA TUSHUNCHASI. GEN VA GEN KONSEPSIYASI, OQSIL SINTEZI .....

1-§. Genomika tushunchasi va uning rivojlanish tarixi 229

2-§. Gen va gen konsepsiyasi haqida tushuncha 235

3-§. Genomlar xilma-xilligi va ularning tuzilishi 257

4-§. Transkripsiya, translyatsiya va oqsil sintezi 267

VII BOB GENOMIKA YO‘NALISHLARI .....

1-§. Strukturaviy genomika 284

2-§. Funksional genomika 294

3-§. Qiyosiy genomika 307

4-§. Populyatsion genomika 333

VIII BOB EPIGENETIKA VA EPIGENOMIKA TUSHUNCHALARI, TIBBIYOT GENOMIKASI .....

1-§. Epigenetika va epigenomika 343

2-§. Tibbiyot genomikasi 362

3-§. Farmakogenomika 403

IX BOB BIOINFORMATIK TAHLILLAR .....

1-§. Genomikani o‘rganishda bioinformatikaning roli 439

2-§. Genlarni xaritalashtirish 445

3-§. Genlar va genomlarning sekvenslash 451

4-§. Genomlarni tahrirlash 468

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO‘YXATI 496

GLOSSARIY 499

J.A.MUSAEV, A.A.BEKMUXAMEDOV,
M.S.MIRAXMEDOV, I.T.YAKUBOV, S.G'.BOBOYEV

GENETIKA VA GENOMIKA ASOSLARI

DARSLIK

Muharrir Z.N.Buranov

Bosishga ruxsat etildi 13.08.2024y. Bichimi 60X84 $^{1}/_{16}$.
Bosma tabog'i 32,25. Shartli bosma tabog'i 32,25. Adadi 18 nusxa.
Buyurtma № 97. Bahosi kelishilgan narxda.
"Ma'rifat" nashriyoti. Toshkent, Salorbo'yi kochasi, 35A.
O'zbekiston Milliy universiteti bosmaxonasida bosildi.
Toshkent, Talabalar shaharchasi, O'zMU.

J.A.MUSAEV, A.A.BEKMUXAMEDOV,
M.S.MIRAXMEDOV, I.T.YAKUBOV, S.G'.BOBOYEV

GENETIKA VA GENOMIKA ASOSLARI

DARSLIK

Muharrir Z.N.Buranov

Bosishga ruxsat etildi 13.08.2024y. Bichimi 60X84 $^{1}/_{16}$.
Bosma tabog'i 32,25. Shartli bosma tabog'i 32,25. Adadi 18 nusxa.
Buyurtma № 97. Bahosi kelishilgan narxda.
"Ma'rifat" nashriyoti. Toshkent, Salorbo'yi kochasi, 35A.
O'zbekiston Milliy universiteti bosmaxonasida bosildi.
Toshkent, Talabalar shaharchasi, O'zMU.

ISBN 978-9910-665-23-3