

DUSHANOVA G.A., RUZIYEV F.A.



# GENOMIKA ASOSLARI

(O'quv qo'llanma)



SAMARQAND 2021

**Dushanova G.A., Ruziyev F.A. Genomika asoslari. O'quv qo'llanma. - Samarqand: SamDU nashri, 2021. – 302 bet.**

Mazkur o'quv qo'llanma --- ta bosh mavzularidan iborat bo'lib, bunda kirish, genomika fanining qisqacha tarixi, maqsadi va vazifalari, turli xil organizmlar genomining tuzilishi va xususiyatlari, genom molekulyar tuzilishi, haqidagi asosiy masalalar yoritilgan.

Mazkur o'quv qo'llanmadan universitetda biologiya va biotexnologiya yo'nalishi bo'yicha ta'lim olayotgan talabalar foydalanishlari mumkin.

**Mas'ul muharrir:**

**Taqrizchilar:** Tibbiyot fanlari doktori, professor Sh.X. Ziyadullayev  
Biologiya fanlari nomzodi, dots. M.G. Safin

## SO'Z BOSHI

Genomika asoslari bo'yicha o'quv qo'llanma genetika fanining dolzarb muammolariga bag'ishlangan bo'lib, tirik organizmlar shuningdek inson genomi tarkibini ochish va o'rganish, DNK to'liq strukturasi aniqlashga qilingan ishlar sohasiga bag'ishlanadi. O'quv qo'llanmada genomika molekulyar-genetik asoslari sifatida, organism irsiy materialining strukturaviy va funksional holati yoritilgan. Tahliliy materiallar sifatida, turli xil organizmlarning viruslar va eukariotlar genomi bo'yicha ma'lumotlar keltirilgan. Shu bilan birga, genomlar bo'yicha ma'lumotlar bazalari va ularning Internetdagi manzili yoritilgan. Post genom epohasi davridagi, 2001 yillardan so'nggi turli organizmlarning genomlarini o'rganish bo'yicha olib borilgan tadqiqotlar va inson genomi bo'yicha genom tadqiqotlari to'g'risidagi ma'lumotlariga tasnif berildi.

*Hurmatli talaba!* O'ylaymizki, keltirilgan ma'lumotlar ushbu fan bo'yicha kerakli samarali bilimga ega bo'lishga va amaliyotga qo'llashga katta yordam beradi.

*Dushanova G.A.*

*Ruziyev F.A.*

## KIRISH.

O'tgan asrning 50 yillaridan keyingi davrida, genitika fan sohasida viruslar, prokariot va eukariot organizmlarda molekulyat asoslarini va irsiy ma'lumotni ko'chirish sohasida juda ko'p ilmiy tadqiqot ishlari o'tkazildi. Molekulyat genitika sohasida irsiy materianing tashuvchilari va kodlanish xususiyatlari, genlar faoliyatining boshqarilishi, genetik jarayonlarning molekulyat mehanizmlarini tahlil qilish borasida katta yutuqlarga erishildi.

XXI asr boshlariga kelib, genetic ma'lumot asosiy kontseptsiyasi, irsiy ma'lumotni tashuvchilari genitika va biologia sohasining markaziga aylandi. Bu davrda, irsiy ma'lumot genlarda qanday darajada yozilgan, genomlardagi strktur elementlar, makromolekulalarning bosharuvchi saytari va funksional markazlari, ularning molekulyar funksiyalari va xususiyatlari amalga oshirilishi to'g'risidaga bilimlar to'liq emas edi. Genetik kodno aniqlashda hissa qo'shgan olim Frensis Krikning shunday yozgan: "Genetik kod bu molekulyar biologiya kalitidir, chunki DNK poinukleotidlar tili va oqsillar polipeptid tili bir-biri bilan bog'liqdir" (1966). Genetik kod universal bo'lib, uning asosiy qismi yer yuzidagi hamma tirik organizmlar uchun bir xildir. Bunday xulosalar, biopolimerlarni nuklein kislotalarining va oqsillarning birlamchi strukturasi aniqlashda, sekvenirlash ishlarini o'tkazishda asos bo'lib hizmat qildi. Molekulyar genitika uslublarining rivojlanishi uchta asosiy yo'nalishlarning gen muxandisligi, biotexnologiya va genomika rivojlanishiga turtki bo'lib hizmat qildi. Molekulyar genitikaning eng asosiy yutuqlaridan biri- genomika yo'nalishining rivojlanishi hisoblanadi.

Genitika sohasida eng muhim voqealardan biri bu F.Senger tomonidan bir zanjirli halqasimon  $\phi$ X174 fagining genomini sekvenrlanishi hisoblanadi, bu kashfiyoyi uchun olim 1980 yilda Nobel mukofotiga sazovor bo'lgan. Ushbu kashfiyot molekulyar genitika sohasida yangi era- genomika erasining rivojlanishiga turtki bo'ldi. O'tgan asrning 80 yillaridan so'ng, turli xil organizmar genomini, bakteriyalar, zamburug'lar, o'simliklar, hasharotlar, sut emizuvchilar va

inson genomini sekvenirlash bo'yicha birinchi Halqaro dasturlar faoliyat ko'rsatishdi.

Hozirgi kunda bu sohaning rivojlanishi o'z navbatida bioinformatika yonalishining rivojlanishiga olib keldi- ya'ni makromolekulalar va ular tizimlarini modellashtirish va texnik usublar yordamida tadqiqot qilish ishlarini jadallashtirdi. Ushbu fan yo'nalishlariga kompyuter genomikasi va metabolonomika kiradi yoki boshqacha proteomika fanini anglatadi. "Genomika" atamasi genom so'zidan olingan bo'lib, organizmning barcha genlarining umumiyligi, "proteomika" esa proteom so'zidan olingan bo'lib, eukaryot yoki prokaryot hujayrasidagi tarkibiy va katalitik oqsillar to'plamini bildiradi. Ikkala fan hujayra biologiyasiga yaqin bo'lgan genetika va oqsil kimyosi fanlarining rivojlanishining zamonaviy bosqichining terminologik formulasi deb hisoblash mumkin. Bugungi kunda ushbu fanlar sohasidagi yutuqlar va qo'llaniladigan uslublar texnologiyasi bo'yicha genomika eng muhim ahamiyatga ega, proteomika genomikaga asoslangan bo'lib, u allaqachon tirik mavjudotlarni oqsil darajasida ko'p jihatdan o'rganilgan hisoblanadi.

# GENOMIKA ASOSLARI FANINING PREDMETI, MAQSADI VA VAZIFALARI

## 1- BOB. Genom haqida tushuncha. Genomika uslublari.

19-asr boshlarida genetik fani "gen-xususiyat" darajasida G. Mendel tomonidan taniqli fundamental qonunlarning kashf etilishi natijasida rasmiy tan olindi. Genning mavjudligi aniqlangan, ammo uning moddiy tabiati noma'lum bo'lib qoldi. Faqat 1950-yillarda DNKning ikki spirali va DNK bo'lagi sifatida gen kontseptsiyasi paydo bo'ladi va tezda tasdiqlangandan so'ng, molekulyar genetikaning, individual genlarning o'lchamlari, gendagi funktsional hududlar va boshqalar jadal rivojlanishi boshlandi. Bunga parallel ravishda biokimyogarlar genetiklar ishtirokida genetik kodni DNKdan oqsilga o'tkazish bilan oqsil sintezining matritsali mexanizmini ochib berdilar.

Genom – organizm hujayrasida to'plangan irsiy materialning yig'indisidir. Genom organizmni qurish va saqlab turish uchun kerak bo'lgan biologik axborotni saqlaydi. Barcha genomlar, shu jumladan inson genomi va boshqa qolgan barcha hujayrali hayot formasiga ega bo'lgan genomlar DNK dan tuzilgan, lekin ba'zi bir viruslar genomi RNK dan iborat. Shu bilan birga, "genom" terminining boshqacha talqini ham mavjud. Bunda genom deganda ma'lum turning genetik materiallari xromosomalarni gaploid to'plami yig'indisiga tushuniladi. Eukariotlarning genomi hajmi haqida gapirilganda, aynan genomning mana shu talqini haqida tushuniladi. Odamda (*Homo sapiens*) somatik hujayralar irsiy materiali yadroda joylashgan 23 juft xromosomada (22 juft autosoma va 1 juft jinsiy xromosoma) namoyon bo'ladi. Bundan tashqari hujayra ko'plab nusxadagi mitohondrial DNK ga ega. Odamning 22 juft autosoma, X va Y jinsiy xromosomlari, mitohondrial DNK birgalikda bo'lib taxminan 3,2 mlrd juft asosni tashkil qiladi.

“Gen” termini daniyalik botanik Vilgelm Iogans tomonidan 1909-yili, ya’ni Uilyam Betson “genetika” terminini kiritgandan 3 yil keyin ishlatilgan. Grekchadan tarjima qilinganda “gen” - bu “avlod”, shuning uchun “genetika” – bu ajdoddan avlodga belgilarni o`tishini o`rganuvchi fandır.

Genlarni o`rganish bilan genetika fani shug`ullanadi, uni boshlab bergan Gregor Mendel hisoblanadi. U 1865-yilda no`xatni chatishtirishda belgilarni avlodga o`tishini o`rganishga bag`ishlangan o`zining ilmiy ishlari natijasini e`lon qilgan.

“Genom” termini 1920-yilda Gans Vinkler tomonidan bir biologik tur organizmlarning xromosomalari gaploid to`plamida yig`ilgan genlarni yozish uchun ishlatilgan. Suffiks “-om” ularda qismlarni bir butun qilib birlashtirish ma’nosini beradi, shuning uchun “genom” deganda genlarni bir butunlikka birlashtirishga tushuniladi.

Avvaldan “gen” termini ma’lum irsiy axborotni o`tkazishning nazariy birligi sifatida paydo bo`lgan.

Keyinchalik eksperimental tasdiqlandiki, faqat DNK o`zida irsiy axborotni saqlaydi va bu holat molekulyar biologiyaning markaziy dogmasi sifatida ko`rsatilgan.

Gen (grekcha.-grech. γένος avlod) — tirik organizmlarning strukturaviy va funksional irsiy birligi.

Gen DNK ning shunday uchastkasiki, unda ma’lum bir polipeptid yoki funksional RNK ketma-ketligi berilgan.

Genlar aniqroq, genlar alleli organizmlarning ko`payishida ajdoddan avlodga o`tadigan irsiy belgilarni belgilaydi. Ba’zi organizmlar orasida, asosan bir



**Wilhelm Ludvig  
Johannsen**

1857—1927 yillar.

hujayralilarda, ko`payish bilan bog`liq bo`lmagan holda genlarning gorizontal o`tishi uchrab turadi.

Gen – irsiy axborot birligi bo`lib, genom yoki xromosomada ma'lum o`rinni egallagan va organizmda ma'lum funksiyani nazorat qiladi.

Genning klassik belgilanishi: bitta gen – bitta belgi.

Shunday qilib, gen tushunchasi faqat DNK ni kodlanuvchi uchastkasi bilan cheklanmaydi, balki o`z ichiga regulyator ketma-ketligini olgan keng miqyosdagi konsepsiyani qamrab olgandir.

Genomning o`lchamini DNK uchastkalarining uzunligini odatda ming yoki million juft nukleotidlarda hamda morganiidlarda ko`rsatishadi. Keyingi usul genlarni ulanishini tahlil qilishga asoslangan: genlar orasidagi masofa 1 santimorganid 0,01 morganiid bo`lganda ular o`rtasidagi krossingover ehtimolligi meyoza 1 % ga teng bo`ladi.

Tirik oragnizmlarning genomlari – viruslardan to hayvonlargacha – o`lchami bo`yicha 6 darajaga farq qiladi: bir necha ming juft asosdan bir necha milliard juft asosgacha.

Genlarning soni bo`yicha diapazon ancha qisqa: oddiy viruslarda 2-3 gendan va ba`zi bir hayvonlarda 40 ming gengacha bo`ladi.

Genomning o`lchami va genlarning miqdoriga qarab genomlar 2 ta sinfga bo`linadi:

- 1) katta bo`lmagan kompakt genomlar, ular odatda 10 million juft asosdan ko`p bo`lmaydi;
- 2) katta o`lchamdagi genomlar, ularning tarkibi 100 million juft asosdan ko`p bo`ladi.

Genomikaning 5ta bo`limi mavjud:

- 1) Strukturaviy genomika;
- 2) Funksional genomika;
- 3) Solishtirma genomika;
- 4) Evolyutsion genomika;
- 5) Tibbiyot genomikasi.

Genomikaning uslublari:

- Polimeraza zanjirli reaksiyasi (PZR);
- Elektroforez;
- Xromatografiya;
- DNK ni sekvenirlash;
- DNK ni kartalashtirish.

Genomikaning vazifasi butun hujayraning to'liq genetik xususiyatlarini - tarkibidagi genlar sonini va ularning ketma-ketligini, har bir gen tarkibidagi nukleotidlar sonini va ularning ketma-ketligini aniqlash, har bir genning organizm metabolizmiga yoki umuman hayotiy faoliyatiga bog'liq funksiyalarini aniqlashdan iborat. Genomika organizmning mohiyatini - uning potentsialini, turlarini va hatto individual boshqa organizmlardan farqini, tashqi ta'sirlarga reaksiyasini bashorat qilish, genlarning har biridagi nukleotidlar ketma-ketligini va genlar sonini bilib olishga imkon beradi.

Genomikaning maqsadi - hozirgi vaqtda amalga oshirilmagan hujayraning barcha potentsial xususiyatlari, masalan, "jimjimador genlar" haqida ma'lumot olish, proteomika esa hujayralarni ma'lum bir lahzada xarakterlashga imkon beradi, undagi barcha oqsillarni funktsional "suratga olish" tarzida o'rnatadi. uning proteomi darajasidagi hujayraning holati, ya'ni, ifoda etilmagan genlardan farqli o'laroq "ishlaydigan" barcha fermentativ va strukturaviy oqsillarning to'plamini o'rganadi.

Shu bilan birga, agar genomika birinchi navbatda sekvenirlash texnologiyasining rivojlanishi natijasida paydo bo'lgan bo'lsa, unda proteomika uchun ikki o'lchamli elektroforez texnikasi bir xil asosiy rolni o'ynaydi - oqsillarni bir yo'nalishda molekulyar og'irligi bo'yicha ajratish, ikkinchisida esa - izoelektrik nuqta uslubi qo'llaniladi. Bu usul yangi emas, ammo u sezilarli darajada takomillashtirildi, bu bir vaqtning o'zida yuzlab oqsillarni dinamikada kuzatish imkonini beradi.

Proteomika oqsillarning o'zaro ta'sirini kuzatishga imkon beradi. Bu, masalan, hujayralar yuzasidan signallarni yadrodagı selektiv transkripsiya omillariga yetkazish uchun qo'llaniladi. Uning yordami bilan nafaqat immunosupressiya skrining texnologiyasi, balki umuman signal o'tkazuvchanligi ham o'zgarishi mumkin. Proteomika usullari yangi potentsial antimikrob agentlarning hujayrasi bilan o'zaro ta'sirining to'liqroq, keng qamrovli ko'rinishini beradi. Proteomika yordamida mikroorganizmlarda ikkilamchi metabolik fermentlarning biosintezi dinamikasi bo'yicha tadqiqotlar yangi, yuqori darajaga o'tkazilishi mumkin. Proteomika va genomika o'rtasidagi aloqaga qaytsak, shuni ta'kidlash kerakki, proteomikani funktsional genomikaning davomi deb atash mumkin. Genomikadan farqli o'laroq, proteomikani o'rganish mavzusi hozirgi vaqtda ekspresatsiya qilingan genlar tomonidan kodlangan mahsulotlarga qaratiladi. Ba'zi turlarning mikroorganizmlarning minimal genamlari bir necha yuz genlardan iborat. Inson genomi yuz ming genga yaqinlashmoqda. Maxsus genlarning o'lchamlari mingga yaqin asosiy juftlikdan va undan ko'pdir. Shunday qilib, individual genomni tashkil etuvchi tayanch juftliklari soni kamida yuz minglab, odatda ko'p millionlab tayanch juftliklari bilan o'lchanadi. Shuning uchun organizm genomini to'liq bilish uchun bir necha million nukleotid juftlarining ketma-ketligini aniqlash kerak A-T - adenin-timidin, G-C - guanidin-sitozin komplementarlik asosida. "Sekvenirlanish" ni amalga oshirish uchun, qo'llanilgan ibora bo'yicha, butun genom faqat yuqori texnologiyalar va tegishli uskunar mavjud bo'lganda amalga oshiriladi.

Hozirgi kunda dunyodagi ko'plab o'nlab laboratoriyalarning kundalik ishlarining natijalari bo'yicha bir millionga yaqin bazaviy juftliklar ketma-ketlik tadqiq qilmoqda. Qabul qilingan ma'lumotlarni saqlash va ulardan ba'zilari xalqaro maqomga ega bo'lgan maxsus ma'lumotlar bazalariga murojaat qilmasdan foydalanish mumkin emas. Genomik tadqiqotlar instituti (AQSh) va Heidelberg universiteti (Germaniya) ma'lumotlar bazalari keng tanilgan. Xalqaro ma'lumotlar bazalari gen va uning patogenlar orasida tarqalishi to'g'risida ma'lumot beradi; ushbu gen tomonidan kodlangan mahsulot va ushbu metabolik

sikldagi oqsil molekulasining ishtiroki to'g'risida; uning sikldagi o'ziga xos reaksiyasini katalizatsiyasi haqidagi ma'lumotlarni olish imkonini beradi. Boshqacha qilib aytganda, antimikrob moddalarni, metabolizmning selektiv inhibitorlarini tanlash uchun dastlabki sinov ob'ekti endi mikrobial kultura emas, balki gen aniqrog'i, u kodlaydigan mahsulot hisoblanadi.

Shuni yodda tutish kerakki, turli xil organizmlar genomlarining nukleotidlar ketma-ketligidagi farq, turlararo farqlar mavjud, masalan, biotexnologiya sanoatida ishlab chiqarilgan mikroorganizmlarda bir xil turdagi individual shtammlar uchun genomlardagi farqlar qayd etilgan. Genomlarning turlar ichidagi farqlari odamlarni hisobga olmaganda, tirik mavjudotlarning hamma rivojlanish pog'onasida mavjud bo'lishi mumkin.

**Genomika va molekulyar genetika predmeti.** Genetika fundamental biologik fanlardan bo'lib hisoblanadi. Hamma tirik organizmlarning irsiyat va ularning boshqarish yo'llarini, universal xususiyatlarini o'rganadi.

Genetika atamasi 1906-yilda genetik Uilyam Betson tomonidan fanga kiritilgan.

Genetika tadqiqotlarning turli yo'nalishlarini o'z ichiga oladi:

1. Biokimyoviy genetika spetsifik maxsus genetik nazorat qiladigan tizimlarini o'rganadi.
2. Fiziologik genetika organizmlarning fiziologik funksiyalarini ko'payish, qayta taqsimlanish, irsiy omillarining o'zgarish va ta'sirini.
3. Raditsion genetika genetik materiallarga turli xil nurlar turlarining ta'sirini o'rganadi.
4. Populyatsion va evolyutsion genetika elementar evolyutsion birliklar populyatsiyalar genetik tuzilmasini o'rganishga qaratilgan. Ular genetik tuzilmasi dinamikasining qonuniyatlari, shuningdek, ularning genetik tarkibini o'rganadi.

Tadqiqot obyektlariga ko'ra sitogenetika, o'simliklar genetikasi, mikroorganizmlar genetikasi, hayvonlar va odamlar genetikasi hisoblanadi.

Genetikaning asosiy uslublariga gibrnologik, sitologik va matematik uslublari kiradi. Lekin shu bilan birga boshqa tabiiy fanlardan faol foydalanilmoqda. Shu jihatdan kimyo va biokimyo uslublari moddalar almashinuvining irsiylanadigan belgilarini har tomonlama tavsiflashda, nuklein kislotalar va oqsillar xususiyatlarini o`rganilishida qo`llaniladi. Fizikaviy uslublar keng qo`llanilishi qamrab olingan bo`lib, turli xil makromolekulalarni identifikatsiya va nishonlash yordamida optik va sedimentatsion uslublar qo`llanilmoqda.

Oxirgi o`n yillikda ma`lumotlar nazariyasi asosida bioinformatika va kompyuter genomikasi sohalari rivojlandi. Zamonaviy genetika uslublari turli xil biologik tadqiqotlarda ishlatish mumkin. S.G.Inge-Vechtomov (1989-yil) to`g`ri fikr bildirgan bo`lib: "Genetika zamonaviy biologiya asosidir. Xuddi shuningdek kelajakda biolog bo`lmasdan turib genetik bo`lish mumkin emas va genetikani bilmasdan zamonaviy biolog ham bo`lish mumkin emas" degan fikrni bildirgan. Mantiqiy jihatdan asoslangan genetikaning rivojlanish davrlarini rus genetigi N.P.Dubinina asoslab bergan. Genetika rivojlanish tarixidagi uchta farqlanadigan davrlar ajratiladi:

- Klassik genetika epoxasi (1900-1930);
- Neoklassitsium epoxasi (1930-1953);
- Molekulyar genetika epoxasi 1953-yildan boshlanadi.

**Klassik genetika epoxasi.** Bu davrdagi asosiy bo`lib o`tdigan voqealar, kashfiyotlar quyidagilar:

- G.Mendel tajribalari va uning matematik tahlili; mantiqiy modelning yaratilishi va genning diskretligining topilishi irsiy omilning abstrakt modelini isbotlaydi.
- V.Iogansenn: organizmlar genotipi va fenotipi to`g`risidagi ta`limoti.
- U.Betson: individlarning rivojlanishida genlarning o`zaro ta`siri hodisasi.
- T. Morgan: Irsiyatning xromosoma nazariyasini yaratilishi gen xromosomalar material strukturasi sifatida xromosomalarni xaritalash uslubi.
- N.I.Vavilov: yangi genotiplarni yaratish va seleksiya uchun yer yuzidagi genetik resurslarning mobilizatsiyasi ta`limotini isbotlashdi.

## **Neoklassitsizm epoxasi - ikkinchi davr.**

- Nadson Filippov Myoller tomonidan mutatsion jarayonlar radiatsiya ta'sirining kashf etilishi.
- Chetverikov tomonidan populyatsiyalar evolyutsiyasi va tuzilmasida mutatsiyalarning chatishtirish va tanlash jarayonidagi ahamiyatining ochib berilishi.

-Dubinin, Romashov, 1931-1932 Genetik avtomatlashtirilgan jarayonlar nazariyasi

-Genlar dreyfi hodisasi (Rayt, 1931)

-tanlanishning genetik nazariyasi (Fisher, Xoldeyn, 1931-1935)

-Genlar parchalanishi (Drobimov) va uning chiziqli modeli (Dubinin Serobrovskiy va boshqalar 1929-1934)

-Genlar ta'sirining biokimyoviy asoslari –“bitta gen bitta ferment” aforizmi (Bidl, Tatum, 1945)

-Tut ipak qurtida sitogenetik uslublaridan foydalanilgan holda jinslarni boshqarish (Astaurov, 1937)

-Pnevmonokokklarda transformatsiyalashuvchi DNK faolligining kashf etilishi transformatsiya fenomenining ochib berilishi- bakteriyalarda irsiy belgilarning DNK oqsilli ko`chirilish (Eyveri va boshqalar, 1944).

-T2 bakteriyalarda o`tkazilgan tajribalar DNK ning irsiyatda tutgan ahamiyatining tasdiqlanishi (Xresh Cheyz, 1952).

Oxirgi ikkita kashfiyot genetikada tarixiy ahamiyatga ega bo`lib markazda turgan qiziqishlarni boshqa tomonga burdi. Irsiyatda material oqsil emas, inson xromosomalarida hamma yuqori tashkil etgan organizmlar bo`lgan bakteriyalarida shuningdek ko`pgina virus va faglarda mavjud bo`lgan DNK molekulalari tan olinib boshlandi.

## **Klassik genetikasining yutuqlari qisqacha xotimasi.**

Ushbu ko`rib chiqilayotgan davrda genlarning o`zaro ta'siri va belgilar to`g`risidagi tushuncha quyidagi sxemaga borib taqaladi.

**Gen ----Belgi.**

Buning asosida genlar belgilar shakllanishini nazorat qiladi. Bunday tushunchalar asoslanishining alternativ belgilarning gibridologik tahlili natijalari sabab bo`lib morfologik belgilar- shakl, hajm, shuningdek tananing rangi patogenlarga nisbatdan ta'sirchanligi tahmin qilinadi. Bu belgi Mendel qonuni bo'yicha irsiylanadi. Ular qaytmas bo`lib ontogenezda chidamli bo`ladi. Tashqi muhit ta'siri esa fenotipda modifikatsion o`zgarishlarni keltirib chiqaradi. Genetikaning eng muhim tushunchalarini bir qator klassik genetika mualliflari tomonidan Lobashev 1967; Dubinin 1976; Alihanyan, Akifev, Chernin 1985, Ratner 1983 gen nazariyasi holatini va ularning asosiy xususiyatlarini ishlab chiqishgan:

1. Diskretlik va uning namoyon bo`lishi – boshqa genlarga mutatsiyalarga bog`liq bo`lmagan holda namoyon bo`lishi krossingoverda bo`linmasligi va aralashmasligi genomda avtonomligi va ajralganligi.
2. O`z-o`zidan ikki barobar ko`payish xususiyatlari.
3. Boshqa genlarga bog`liq bo`lmagan holatda mutatsiyalanish, o`zini holatini butunligicha o`zgartira olish.
4. Boshqa genlarga nisbatan aniq lokalizatsiyasi.
5. Belgi rivojlanishini nazorat qilish xususiyati, ushbu genlar mavjudligida ko`rsatilgan.

Ushbu nazariya chegarasida xuddi boshqa nazariya kabi bir qancha dalillar mavjud bo`lib, unga to`g`ri kelmas edi. Xuddi shu dalillar keyingi kashfiyotlarga sabab bo`ldi.

### **Molekulyar genetika epoxasi va uning davri.**

J.Uotson va F.Krik tomonidan DNK molekulasi tahlili va uning gen nazariyasi asosida tahlil qilish genetikada revolyutsion holatni olib kirdi.

### **Molekulyar genetika sohasida qilingan asosiy kashfiyotlar:**

- 1953-yil J. Uotson va F.Krik rentgenogramma asosida DNK ning qo`sh spiral modelini yaratishdi. Rentgenogrammalar F.Franklin va M. Uilkins tomonidan olindi. Ushbu kashfiyot 1962-yil M.Uilkins bilan birgalikda Nobel mukofotlariga sazovor bo`lgan.

- 1956-yil A. Kornberg DNK – polimerdagi fermentlarni kashf qiladi. Uning yordamida DNK da biologik faol molekulasini sintezlaydi. 1959-yilda S.Ochao bilan birgalikda Nobel mukofotiga sazovor bo`lgan.
- 1958-yil M.Mezelson va F.Stal DNK replikatsiyasining yarim konservativ mexanizmini isbotlashgan.
- A.Levan va D.Tiyo inson xromosomalarining strukturasi va soni to`g`risida aniq ma`lumotlar olishadi.
- 1959-yil RNK polimeraza fermenti ochib beriladi. Nuklein kislotalar polimerizatsiyasi qatnashadi. (Veys, Gurvich, Stivens).
- 1961-yil F.Jakob va I.J.Mono operon modelini ishlab chiqishadi. A.Lvov bilan birgalikda 1965-yil Nobel mukofotiga sazovor bo`lgan.
- 1965-1967 R.Xolli alanin t-RNK sini birlamchi strukturasi ochib bergan. A.A.Bayev achitqilarda valin t-RNK si birlamchi strukturasi aniqlagan.
- 1966-yil A.Makkyusik “Insonlarda Mendel bo`yicha irsiyatlanish” nomli katalogini nashr etdi. Unda insonda uchraydigan 1500 xil irsiy kasalliklarni keltirgan.
- 1966-yil M.Nirenberg G.Korana va S.Ochao bilan birgalikda genetik kodni ochib berish bo`yicha keng masshtabli ish olib boradi. Nazariyada mavjud bo`lgan 64 ta trinukleotidlarni sintezlaydi va tajribada sinab ko`radi, kodli lug`atni kompektlaydi. 1968-yilda Nobel mukofotiga sazovor bo`ladi, R.Xolli va G.Korana bilan birgalikda.
- 1967-yilda M.Geller DNK fragmentlarini tikishda ishlatiladigan fermentlar DNK-ligaza fermentini kashf qiladi..
- 

### **Genomika fanining mustaqil fan sifatida shakllanishi.**

Genetika, Genomika fanining bir bo`lagi bo`lib genomlar va alohida olingan genlarni molekulyar darajada o`rganadi. Ularning strukturasi struktur genomika va funksiyalarini (funksional genomika) va shuningdek ularning gen muhandisligida biotexnologiya va gen terapiyasida (tibbiyot genomikasi yoki genom tibbiyoti ishlatilishini o`rganadi.

Genomika vazifalariga quyidagilar kiritiladi.

- Genomlarni to'liq sekvenirlash ularning genetik murakkabligi molekulyar tizim sifatida taqqoslash va baholash.
- Avval ma'lum bo'lmagan genlarni aniqlash turli xil genlar va genomlarni funksional va struktur o'xshashligini qiyosiy tahlil qilish.
- Murakkab hujayraviy molekulyar-genetik tizimni boshqarishning tuzilma prinsiplarini aniqlash.

Rossiyalik (Novosibirsk) genetigi V.A.Ratier talqiniga ko'ra genomika zamonaviy molekulyar genetikaning asosiy usullarining nuqtalaridan biri hisoblanadi. Hujayra avlodlarida genom elementlarining DNK diskert fragmenti sifatida irsiylanadi, ular nukleotidlar tarkibiga ko'ra va funksional belgilariga ko'ra farq qiladi. Ularni quyidagi kategoriyalarga bo'lish mumkin:

- Obligat elementlar – struktur lokuslar, ularning soni va genomda joylashishi doimiydir. Ularning orasida ekspressiya genlarini ajratish mumkin (house keeping genes). Ularning mahsuloti hamma tipdagi hujayralarning hayot faoliyatini ta'minlaydi. To'qima maxsus genlar obligat elementlar sifatida ontogenezning ma'lum davrlarida ma'lum tipdagi hujayra va to'qimalarda maxsuslashgan funksiyalarni ta'minlaydi..
- Fakultativ elementlar – ularga viruslar, Y-xromosomalar, DNK ning amplifikatsiyalashgan nusxalari kiradi.
- Mobil- migratsiyalovchi genetik elementlar – transpozonlarni va retrotranspozonlarni o'z ichiga oladi. Transpozonlar genomda oqsilli komplekslar yordamida transpozonda fermentlarning faolligini ta'minlovchi ular harakatchan elementni tashish xususiyatiga ega bo'lib ularni yangi-yangi joyga ko'chishini amalga oshiradi. Ular inson genomining 3 % ini tashkil qiladi va 300 000 ta nusxada keltirilgan bo'lib, 7 ta turli xil sinflardan iborat, harakatchan elementlarning boshqa sinfi retrotranspozonlardir. Transpozonlardan farq qilib ular xromosomalarda kesilmaydi. Ularning ko'chib yurishi retrotranspozonlarning transkripsiyasiga bog'liq bo'ladi.

DNK matritsasida RNK sinteziga uning orqali orqasidan teskari transkripsiyasi o`tadi, ya'ni RNK dan DNK zanjiri hosil bo`ladi.

### **Mobil elementlar turlicha belgilanadi.**

1. LINE (long interspersed elementlari) uchun diskriptlangan takrorlanishlar. Inson genomida har birining uzunligi 6 ming nukleotidlar juftini tashkil qiladi. Genomda ularning nusxasi  $8,5 \cdot 10^5$  ni tashkil qiladi.
2. SINE (short interspersed elemets) shuningdek– qisqa takrorlanadigan takrorlanishlar orqali ular inson genomi DNK matnida 10 barobar ko`p joyini egallaydigan oqsil kodlaydigan ketma-ketliklarga nisbatan har birining 100-400 nukleotidlar juftini tashkil qiladi. Shuningdek genomga nisbatan nusxalar soni  $1,5 \cdot 10^6$  sm tashkil qiladi.
3. LTR-Transpozonlar ularning o`lchami 1,5-11 ming nukleotid juftlarini tashkil qiladi. Genomdagi nusxalari soni  $4,5 \cdot 10^5$  sm tashkil qiladi. Hujayra genomi genlar tuzilishi tashkil qiladi.

Hujayra genomi genlarnig balansli tizimi sifatida, o`ziga xos genetic ma'lumotlar arxivi hisoblanadi, hujayra metabolizmi o`zini-o`zini ko`paytirish, rivojlanish va morfogenez jarayonlarining nazorati uchun kerakli hisoblanadi. Bu jarayonlarga hamma genetic jarayonlarning- konvariant reduplikasiyasi, transkripsiya, translyasiya, reparasiya, rekombinasiya, segregasiya jarayonlarining genlari kiradi.

Genomika fanining rivojlanishida quyidagi kashfiyotlar katta o`rin tutadi.

- 1966-yil M.Geller, B.Veys va S.Xiranson DNK-ligaza fermentini kashf qildi.
- 1970-yil G.Temin va D.Baltimor bir-biriga bog`liq bo`lmagan holda teskari transkriptaza fermentini kashf qilishadi. RNK matritsasining asosida komplementar DNK si sintez qiladi va 1975-yilda R.Dalbekko bilan hamkorlikda Nobel mukofotining laureati bo`lgan.
- V.Arber, D.Natans va X.Smit - DNK ni maxsus qismlarida, saytlarida kesish xususiyatiga ega bo`lgan, Hind II restriktaza fermentini birinchi bo`lib ajratib olishgan.. 1978-yil Nobel mukofotiga sazovor bo`lishdi. Ushbu ferment yordamida SV-40 virusining genom xaritasini tuzishgan.

- 1972-1973 yy. X.Boyer, S.Koen va P.Berg DNK klonlash texnologiyasini ishlab chiqishgan. Berg birinchi marotaba bakteriya  $\lambda$  virusining va maymun SV-40 virusining rekombinant DNK molekulasini olishga muvaffaq bo'lgan. Ushbu tajriba gen muxandisligi sohasida birinchi tadqiqot ishlaridan bo'lib, plazmida DNK siga drozofila DNK sining fragmenti kiritilgan, va natijada himerali plazmidalar olingan. Ular E.coli hujayrasiga kiritilganda, funksional jihatdan faollikni ko'rsatgan. 1980-yil kimyo bo'yicha Nobel mukofotiga sazovor bo'lishgan.
- 1975 yil k-DNK birinchi marta klonlashtirilgan.
- 1976-yil V.A.Gvozdev, va D.Xogness (AQSH) drozofilada harakatchan mobil elementlarni aniqlashgan.
- 1975-1977 yy. F.Senger va A.Maksam va U. Gilbert bir-biriga bog'liq bo'lmagan holda uzun DNK nukleotid qatorini aniqlashning tezkor uslublarini ishlab chiqishgan (to'g'ridan-to'g'ri sekvenirlash). Bundan tashqari genning mozaik tuzilishi ekzon-intron strukturasi aniqlab berishgan.

1977 yil F.Senger hamkasblari bilan  $\phi$ x10/174 fagining genomidagi ketma-ketliklarni sekvenlashadi. 5386 nukleotid qatoridan iborat halqali bir zanjirli DNK molekulasini fag genomida genlar ichida joylashgan genlar borligini aniqlashadi. Ushbu kashfiyot F.Sengerga ikkinchi Nobel mukofotini olib keladi.

1977-yil molekulyar genetika sohasida yangi era boshlanadi, genomika erasi keyingi bosqich genomlarini sekvenirlash obyektlarning o'sib borishi va uslublar samarasining oshishi bilan bog'liqdir. Ular orasida eng muhim kashfiyotlar quyidagilardir:

- 1981-yilda Kembrij unversitetida molekulyar genetika laboratoriyasida insonning mitohondrial DNK sining nukleotid qatorlarining ochib berishini (F.Senger, S.Anderson va boshqalar).
- K.Myullis va R.Sayki polimerazali zanjirli reaksiya uslubini ishlab chiqishdi. Uning yordamida DNK ning millionlab nusxasi olish imkoni yaratildi. Ushbu

uslub “Inson genomi” dasturini amalga oshirish ishlarini tezlashtirdi. 1993-yilda Nobel mukofotiga sazovor bo`lishgan.

- Applied Biosystems (AQSH) birinchi marta avtomatik DNK – sekvenator ishlab chiqildi. Uning modeli har yili takomillashtirmoqda. Buning natijasida DNK ni molekulyar biologik laboratoriyalarda sekvenirlash uslubi soddalashtirilgan.
- Birinchi yuqori takomillashgan organizmlar sekvenirlangan  $8 \cdot 10^7$  *Caenorhabditis elegans* nematodalari juft nukleotidlarga ega bo`lgan (1998) Arabidopsis o`simligining  $8 \cdot 10^7$  juft nukleotidlarga ega bo`lgan va drozofilaning  $1,75 \cdot 10^8$  (2000) juft nukleotidlari o`lchamli genomlari sekvenirlandi.
- Halqaro konsortsium (IHGSG) va Celera Genomics (2001-yil xususiy firmasi tomonidan inson genomi to`liq sekvenirlangan genom o`lchami  $3,2 \cdot 10^9$  juft nukleotidlarni tashkil qilgan.
- $2,2 \cdot 10^9$  juft nukleotid o`lchamiga ega bo`lgan sichqon genomi (2002) va neandertal genomi to`liq sekvenlandi (2006).

Hozirgi kunda mingga yaqin tur organizmlarning genomlari sekvenirlangan. Asosiy e`tibor patogen xususiyatlarga ega bo`lgan bakteriya va viruslarning genom strukturasi aniqlashga qaratilgan. Turli xil organizmlarni genomini sekvenirlash natijasida olingan ma`lumotlar ularni tizimli saqlash va bu qatorlar uchun ma`lumotlar bazasini yaratishni keltirib chiqardi. Molekulyar genetik va genomika yutuqlari massiv ma`lumotlarini saqlash va qayta ishlash texnik sharoitlarining yaratilmaganda amalga oshishning iloji bo`lmas edi.

Sekvenirlangan DNK nukleotidlar qatorining birinchi yaratilgan elektron bazasi LOS ALAMOS DNA DATABASE (1980) edi. Keyinchalik genetik ketma-ketliklarning boshqa ma`lumotlar bazalari yaratildi va ular internetda o`z manzillariga egadir:

- Gen Bank (AQSH 1982)
- EBL DATA LIBRARY yevropa (1980)
- EMBL Nukleotide Sequence DATABASE yevropa (1994)

- DNA DATA BANK Of Japan Yaponiya (1986)
- INTERNATIONAL Nukleotide Sequence DATABASE
- SWISS PROT Aminokislotalar ketma- ketligining yirik ma'lumotlar bazasi
- WIT (WHAT IS THERE) integreyted genomiks interkorporayshn (AQSH Chikago) kompaniyasi tomonidan ishlab chiqarilgan bo`lib genomlar nukleotidlar ketma-ketligi qiyosiy takrorlashda va xromosoma ketma-ketliklarida metabolizm konstruksiyalash ishlarini qayta o`tkazishda ishlatiladi.
- NUMBIO RFA molekulyar genetika ITI tomonidan inson biologiyasi bo`yicha ma'lumotlar bazasi hisoblanadi.
- Gene Express kompyuter tizimi juda ko`p dasturlar va ma'lumotlar bazasini o`z ichiga oladi. Bu ma'lumotlar transgen o`simliklar yaratishda ishlatiladi. Ushbu kompyuter tizimi RFA sitologiya va genetika institutida ishlab chiqilgan.

Ilmiy adabiyotlarida genomika bo`yicha turli xil iboralar (atamalar) ishlatiladi.

Bioinformatika biologiyasi *-In siliko* biologiyasi, hisoblash biologiyas, bioinformatika, kabi iboralar bo`lib, bu sohalar o`rtasida chegaralarini olib tashlash ehtiyoji tug`iladi.

Bioinformatika – ma'lumotlar nazariyasining tezkor rivojlanayotgan bo`limi bo`lib, ushbu fan ma'lumotlar yaratish qulay kompyuter grafiklar, shuningdek ketma-ketliklar tahlili uchun dasturlarning matematik uslublarini va fazoviy tuzilmalarini ishlab chiqarishga qaratilgan.

Bionformatika maqsadi biologik tizimlar va ular elementlarini tuzish va matematik modellarni tahlil qilish, shuningdek, biologik bilimlarni ishlatishning eng samarali shakllarini ishlab chiqish hisoblanadi.

Bionformatikada maxsus bo`lim mavjud bo`lib, kompyuter genomikasi deb ataladi. Kompyuter matnlarini ochib berish DNK (RNK) nukleotidlar ketma-ketligini saqlaydi.

Metabolonomika (proteomika) bioinformatika bir bo`limi bo`lib hujayraning metabolizmi tuzilishining prinsipial ta`riflarini va genom tomonidan uning boshqarilishini tadqiq qiladi. Uning vazifalariga metabolizmning ma`lum dinamik strukturasi aniqlash va modellashtirish hujayrada mavjud bo`lgan fermentlarning boshqarilishi orqali ta`minlash, bu strukturalarning mavjud bo`lishini ta`minlaydigan genom funksiyasini ta`minlaydi.

In Siliko biologiyasining yoki hisoblash biologiyasining vazifalariga makromolekulalar tizimi dinamikasi tahlili molekulyar genetik tizimlar va jarayonlar butun organizmlar va hujayralar funksiyasining matematik modelini ishlab chiqish, ya`ni genomika va proteomika ishlanmalarini birlashtirish kiradi.

1998-yildan boshlab Germaniyada hisoblash molekulyar biologiyasi bo`yicha halqaro "*In siliko biology*" ilmiy jurnali nashr etiladi.

Elektron internet nashrini Bioinformation systems E.V. (Braunshteyn) bosma nashrini esa IOS Press tayyorlaydi.

Struktur genomikada genetik testlarning tahlilida nazariy informatsion uslub qo`llaniladi. Genetik testlar kompyuter dasturlari bilan o`xshashligini ko`rsatadi masalan boshlangich belgilar mavjudligi (promoter) va oxirgisi transkripsiya jarayonlarining dasturlarining sikl belgilari mavjuddir.

Dasturlarda genetik matnlarning kompyuter tahlilidagi vazifalari belgilab berilgan:

1. Gomologiyalarni qidirish va genetik matnlarni tahrirlash, ko`p marotaba tahrirlash;
2. Genetik matnlarni statistik tahlil qilish, takrorlanadigan ketma-ketliklar strukturasi va ketma-ketliklar belgilarini modulini ishlab chiqishni genom segmentatsiyasini tadqiq qilish;
3. Genlar kodlanadigan qismlarini va ochiq ramkalarini sanashni bashorat qilish. (Inglizcha OPEN READING frame ORF);
4. Funksional signallarni funksional saytlar va boshqaruvchi qismlarni bashorat qilish ;
5. RNK ikkilamchi strukturasi va translyatsiya signallarini tahlil qilish;

6. Oqsillar aminokislotalar qatorlarini tahlil qilish. Aminokislotalar qatoriga ko`ra globulyar oqsil domenlari va funksional saytlarini ikkilamchi strukturasini bashorat qilish.

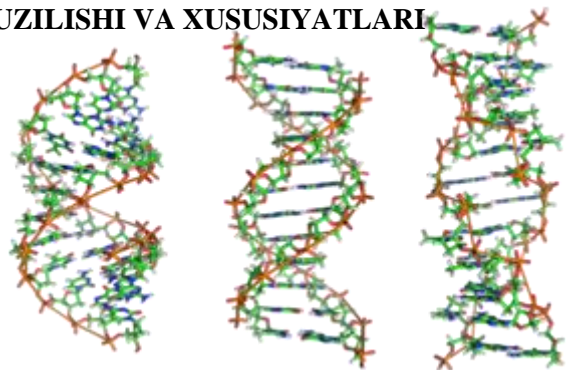
## 2-BOB. DNK, RNK tuzilishi va funksiyasi.

Dezoksiribonuklein kislota (DNK) – bu tirik organizmlarning rivojlanishi va faoliyati uchun genetik dasturni saqlash, avloddan avlodga yetkazish va amalga oshirishni ta'minlaydigan makromolekuladir. DNK molekulasi biologik ma'lumotlarni nukleotidlar ketma-ketligidan iborat genetik kod shaklida saqlaydi. DNKda har xil turdagi RNK va oqsillarning tuzilishi haqida ma'lumotlar mavjud. Eukariot hujayralarda – hayvonlar, o'simliklar va zamburug'larda DNK xromosomalarning bir qismi sifatida hujayra yadrosida, shuningdek ba'zi hujayra organoidlarida – mitoxondriya va plastidlarda joylashgan. Prokariot organizmlar – bakteriyalar va arxeylar hujayralarida aylana yoki chiziqli DNK molekulasi, ya'ni nukleoid deb ataladigan hujayra membranasiga biriktirilgan. Quyi taraqqiy etgan eukariotlar masalan, achitqi zamburug'ida plazmidlar deb nomlangan kichik, avtonom, asosan aylana shaklidagi DNK molekulari mavjud. Bundan tashqari, bitta yoki ikki zanjirli DNK molekulari DNK – tutuvchi viruslarda viruslar genomini hosil qilishi mumkin.

Kimyoviy nuqtai nazardan, DNK bu takrorlanadigan bloklar – nukleotidlardan tashkil topgan uzun polimer molekuladir. Har bir nukleotid azotli asos, shakar – dezoksiriboza va fosfat kislota guruhidan iborat. Zanjirdagi

### 2- Mavzu: NUKLEOTIDLARNING TUZILISHI VA XUSUSIYATLARI

nukleotidlar orasidagi bog'lanishlar dezoksiriboza va fosfat kislota guruhi fosfodiefir bog'lari orqali hosil bo'ladi. Aksariyat hollarda bir qatorli DNKni o'z ichiga olgan ba'zi viruslar bundan mustasno. DNK makromolekulasidagi azotli asoslar bir-biriga komplementar ikkita zanjir asosida tashkil topgan.

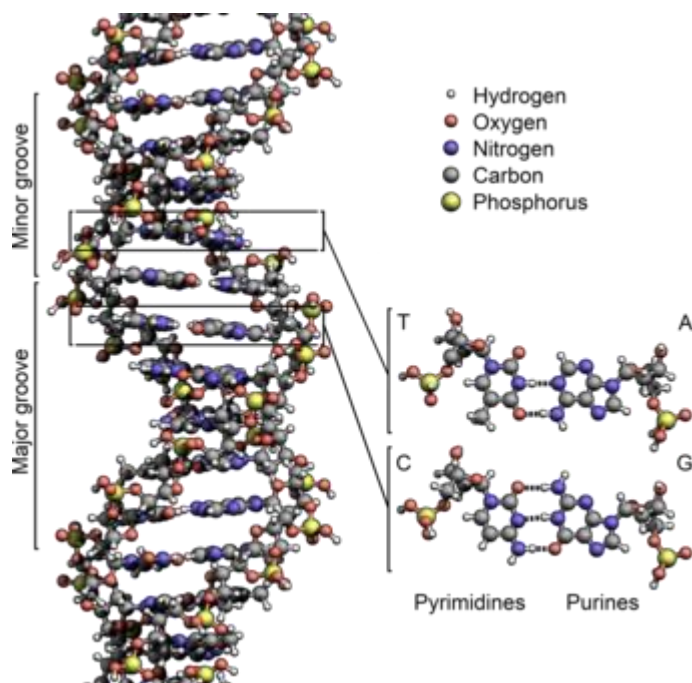


*4-rasm. Ionlarning konsentratsiyasi va molekulaning nukleotid tarkibiga qarab, tirik organizmlarda DNKning ikki karra spirali turli shakllarda mavjud. Rasmda A, B va Z shakllari ko'rsatilgan (chapdan o'ngga)*

Ushbu ikki zanjirli molekula spiral chiziqqa o'ralgan. Umuman olganda, DNK molekulasining tuzilishi an'anaviy "qo'sh spiral" shaklida tan olingan, lekin, ushbu ko'rinish noto'g'ri nomlangan bo'lib, aslida "ikkita vint" shaklidagi nomlanish

to'g'ri hisoblanadi. Spiral o'ng tarafga og'gan bo'lsa, DNKning A- va B shakllari, chap tarafga og'gan bo'lsa, DNKning Z-shakli deb ataladi (4-rasm).

DNKda azotli asoslarning to'rt xili mavjud -adenin (A), guanin (G), timin (T) va sitozin (S). Zanjirlardan birining azotli asoslari boshqa zanjirning azotli asoslari bilan komplementarlik prinsipiga binoan vodorod bog'lari bilan bog'lanadi: adenin (A) faqat timin (T) bilan, guanin (G) – faqat sitozin (S) bilan bog'lanadi (5-rasm). Nukleotidlarning ketma-ketligi har xil turdagi RNK haqida ma'lumotni “kodlash” imkonini beradi, ularning eng muhimi axborot yoki matrisali- mRNK, ribosomal – rRNK va transport -tRNK hisoblanadi. Ushbu barcha RNK turlari DNK matrisasida transkripsiya jarayonida sintez qilingan RNK ketma-ketligiga nusxa ko'chirish



5-rasm. DNK tuzilishi (juft spiral). Tuzilishdagi turli xil atomlar turli xil ranglarda ko'rsatilgan; ikkita asosiy juftlikning batafsil tuzilishi quyida ko'rsatilgan

yo'li bilan sintez qilinadi va oqsillarning biosintezida translyasiya jarayonida ishtirok etadi. Kodlash ketma-ketliklaridan tashqari, hujayra DNKsida boshqaruvchi va strukturaviy funksiyalarni bajaradigan ketma-ketliklar mavjud.

Bundan tashqari, eukariotlarning genomida ko'pincha “genetik parazitlar” ga tegishli mintaqalar, masalan, transpozonlar mavjud

bo'ladi.

DNK tuzilishini aniqlash 1953 yilda, biologiya tarixidagi burilish nuqtalaridan biri bo'ldi. Francis Krik, Jeyms Uotson, va Maurice Wilkins DNK struktursini aniqlashda qo'shgan buyuk hissasi uchun 1962 yilda fiziologiya va tibbiyot soxasi bo'yicha Nobel mukofoti bilan taqdirlandi. Ushbu mukofotga hissa qo'shgan Rozalinda Franklin rentgenografiya usulida DNK tuzilishi to'g'risida ma'lumotlar olgan, ushbu strukturani esa Uotson va Krik ochib bergan.

Birinchi marta DNK moddasini Johann Friedrich Misher 1869 yilda yiringli massadagi hujayra qoldig'idan azot va fosfordan tashkil topgan moddani ajratib olgan. Avvaliga, yangi modda Misher tomonidan nuklein deb atalgan, keyinchalik kislotalik xususiyatlari aniqlangandan so'ng, nuklein kislota deb atala boshlaydi. Yangi kashf etilgan moddaning biologik funksiyasi noma'lum bo'lib, uzoq vaqt davomida DNK organizmda fosfor zahirasi hisoblangan. Bundan tashqari, hatto 20-asrning boshlarida ham ko'plab biologlar DNKning irsiy ma'lumot uzatilishida hech qanday aloqasi yo'q deb hisoblashadi, chunki molekula tuzilishi, ularning fikriga ko'ra, juda monoton-bir xil bo'lib, kodlangan ma'lumotni o'z ichiga olmaydi.

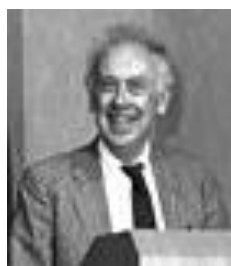
1930 yillarga qadar DNK faqat hayvon hujayralarida, o'simlik hujayralarida esa RNK mavjud deb hisoblangan. 1934 yilda "Hoppe-Seyler's Zeitschrift fur physiologische Chemie" nashrida va 1935 yilda Moskva davlat universiteti olimlari qo'lyozmalarida biokimyogarlari A.N. Belozerskiy va A.R. Kizel tomonidan chop etilgan maqolalarida o'simlik hujayralarida DNK mavjudligi isbotlangan. 1936 yilda Belozerskiy guruhi dukkakli, donli va boshqa o'simliklarning urug'lari va to'qimalaridan DNKni ajratib olishgan. 1939 – 1947 yillarda xuddi shu olimlar guruhining tadqiqotlari natijasida har xil turdagi bakteriyalar tarkibidagi nuklein kislotalarning mavjudligining isbotlanganligi dunyo ilmiy adabiyotlaridagi birinchi ma'lumot bo'ldi.

Asta-sekin, genetik ma'lumot tashuvchisi, ilgari mavjud bo'lgan fikrlar singari, oqsillar emas, balkim DNK ekanligi isbotlandi. Dastlabki hal qiluvchi dalillardan biri Oswald Every, Kolin Maklaud va Maklin Makkartining 1944 yilda bakteriyalarni transformasiyasi bo'yicha olib borgan tajribalaridan kelib chiqqan. Ular pnevmokokklardan ajratilgan DNKni transformatsiya qilishi natijasida, yani zararsiz kulturalarning kasallik qo'zg'atadigan bakteriyalar xususiyatlariga ega bo'lishini isbotlashga muvaffaq bo'lishdi. Amerikalik olimlar Alfred Hershi va Marta Chayzning tajribasi 1952 yilda radioaktiv izotoplar uslubi yordamida bakteriofag DNKlari bilan yuqtirilgan hujayraga faqat fag nuklein kislota o'tkazishini ko'rsatdi va yangi avlod fagida boshlang'ich fag bilan bir xil oqsillar va nuklein kislota mavjud irsiylanishini isbotlashgan.

XX asrning 50-yillariga qadar DNKning aniq tuzilishi, shuningdek irsiy ma'lumotni irsiylanishi uslublari aniq emas edi. DNK bir nechta nukleotidlardan iborat ekanligi aniq ma'lum bo'lgan bo'lsa-da, hech kim bu zanjirlarning miqdori va qanday bog'langanligini aniq bilmagan.

1949-1951 yillarda biokimyogar Ervin Chargaff guruhi olib borgan faoliyati natijasida Chargaff qoidalari shakllantirildi. Chargaff va uning hamkasblari DNK nukleotidlarini qog'oz xromatografiya yordamida ajratishga va har xil turdagi nukleotidlarning aniq miqdoriy nisbatlarini aniqlashga muvaffaq bo'lishdi. Adenin (A), timin (T), guanin (G) va sitozin (S) uchun topilgan nisbat quyidagicha bo'lgan: adenin miqdori timin miqdoriga, guanin esa sitozin miqdoriga teng:  $A = T$ ,  $G = C$ . Ushbu qoidalar rentgenstruktur tahlillar asosida DNK tuzilishini aniqlashda hal qiluvchi rol o'ynadi.

DNK juft spiraling tuzilishi Frensis Krik va Jeyms Uotson tomonidan 1953 yilda Mauris Uilkins va Rozalind Franklin tomonidan olingan rentgen ma'lumotlari va Chargaff qoidalari asosida taklif qilingan.



*Frensis Krik  
Uotson*

*Jeyms  
Moris Uilkins*

*Rosalind Franklin*

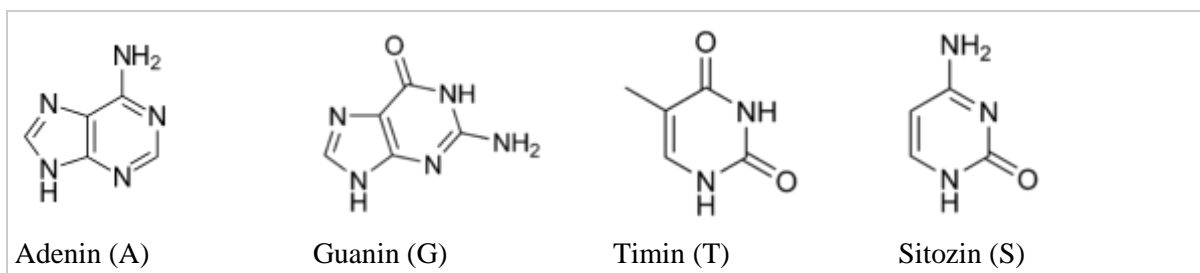
1957 yilda amerikaliklar Aleksandr Rich, Gari Felsenfeld va Devid Devis uchta ipdan tashkil topgan nuklein kislotani tasvirlashdi. 1985-1986 yillarda Moskvada Maksim Davidovich Frank-Kamenetskiy ikkita emas, balki uchta DNK zanjiridan tashkil topgan H-shaklini isbotlashgan va qanday hosil bo'lishini ko'rsatishdi.

### **DNK tarkibining asosiy tuzilmalari.**

Deoksiribonuklein kislotasi (DNK) – bu monomerlar sifatida nukleotidlardan tashkil topgan, biopolimer- polianion hisoblanadi. Har bir nukleotid 5'-holatida shakar deoksiribozasiga birlashtirilgan fosfor kislotaga qoldig'idan iborat bo'lib, unga to'rtta azotli asoslardan biri 1'-holatida glikozid bog'lari (C – N) orqali bog'lanadi. DNK va RNK o'rtasidagi asosiy farqlardan birini tashkil etuvchi xarakterli shakarning

mavjudligi, bu nuklein kislotalarning nomlarida qayd etilgan RNK tarkibida riboza shakari bilan tavsiflanadi.

Molekulalarning tuzilishi asosida nukleotidlarni tashkil etuvchi asoslar ikki guruhga bo'linadi: purinlar – adenin (A) va guanin (G) bir-biriga bog'langan besh va olti a'zoli geterosikllar orqali hosil bo'ladi va pirimidinlar – sitozin (S) va timin (T) olti a'zodan iborat geterosikl orqali hosil bo'ladi (6-rasm).



6-rasm. DNK molekulasida tarkibidagi asosiy azotli asoslari.

Istisno tariqasida, masalan, PBS1 bakteriofagida DNK beshinchi turdagi asoslarni o'z ichiga oladi – uratsil (U), pirimidin asosi, u timindan metil guruhi yo'qligi bilan ajralib turadi, odatda timinni RNKga uratsil bilan almashtiriladi.

Shuni ta'kidlash kerakki, timin (T) va uratsil (U) ilgari mavjud bo'lgan fikrlarga ko'ra, mos ravishda DNK va RNK da mavjud bo'lishi chegaralanmagan, ba'zi RNK molekulalarining sintezidan so'ng, ushbu molekulalardagi uratsillarning katta qismi maxsus fermentlar yordamida timinga aylanib metillanadi. Bunday jarayonlar transport va ribosomal RNKlarda uchraydi.

DNK polimeri juda murakkab tuzilishga ega. Nukleotidlar uzun polinukleotid zanjirlarida kovalent ravishda bog'langan. Bu zanjirlar aksariyat hollarda ayrim bir zanjirli DNK-genomiga ega bo'lgan viruslardan tashqari, o'zaro vodorod bog'lari bilan bog'langan bo'ladi va ikkilamchi strukturalarni hosil qilib, ikkilamchi spiral nomini oladi. Har bir zanjir asosi ketma-ket keladigan fosfatlar va shakardan tashkil topgan. Bir zanjir ichki qismidagi qo'shni nukleotidlar fosfodiefir bog'lar bilan bog'langan, ular o'z navbatida bir nukleotidning dezoksiriboza molekulasining (3'—OH) 3'-gidroksil guruhi va boshqa nukleotidning (5'—PO<sub>3</sub>) 5'- fosfat guruhi o'rtasida vujudga keladi. DNKning assimetrik zanjirlar uchi 3' – va 5' deb ataladi. DNK sintezida zanjir qutblanishi muhim ahamiyatga egadir, zanjir uzayishi faqatgina yangi nukleotidlarning erkin 3'-uchiga qo'shilishi natijasida yuz beradi.

Yuqorida ta'kidlab o'tilganidek, tirik organizmlarning aksariyat qismida DNK bir emas, balki ikkita polinukleotid zanjiridan iborat. Ushbu ikkita uzun zanjir bir-biriga qarama-qarshi bo'lib, uning tarkibidagi zanjirlarning azotli asoslari o'rtasida hosil bo'lgan vodorod bog'lanishlari bilan barqarorlashgan bir-biriga nisbatan spiral shaklida o'ralgan. Tabiatda bu spiral ko'pincha o'ng tomonga og'gan bo'ladi. DNK molekulasini tashkil etuvchi ikkita ipning 3'-uchidan 5'-uchiga yo'nalishlari qarama-qarshi joylashgan bo'lib, iplar bir-biriga "antiparallel" joylashgan.

Ikki karra spiralning kengligi 22 dan 24 A ga tengdir, yoki 2,2-2,4 nm bo'ladi, har bir nukleotid uzunligi 3,3 A yoki 0,33 nm g teng. Shu bilan birga, spiraldagi kichkina 12 A li va katta 22 A li qatorlarni farqlash mumkin. Oqsillar, masalan transkripsiya omillari, ikki zanjirli DNK ning ma'lum ketma-ketliklariga bog'lanadi, asosan katta qatorlarda asoslar uchlari bilan o'zaro ta'sirlashadi.

### **Asoslar orasidagi bog'lar shakllanishi**

DNK zanjiridagi iplarning biridagi har bir tayanch asos ikkinchi ipning bitta aniq asosiga bog'lanadi. Ushbu bunday o'ziga xos majburiy bog'lanish komplementarlik deb ataladi. Purinlar pirimidinlar bilan bir - birini to'ldiradi ya'ni ular bilan vodorod bog'larini hosil qila oladi: adenin faqat timin bilan, sitozin esa guanin bilan bog'lanishni hosil qiladi. Ikki karra spiralning bir-birini to'ldirishi shuni anglatadiki, bir qatorda joylashgan ma'lumotlar ikkinchi qatorda ham mavjud. Bir-birini to'ldiruvchi asos juftlari o'rtasidagi o'zaro ta'sirlarning qaytaruvchanligi va o'ziga xosligi DNKning replikatsiyasi va tirik organizmlardagi boshqa DNK funktsiyalari uchun muhimdir.

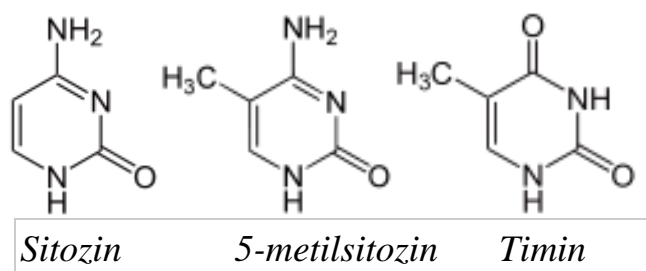
Vodorod bog'lari kovalent bo'lmaganligi sababli, ular osonlikcha buziladi va tiklanadi. Ikki karra spiralning zanjirlari fermentlar- helikaza ta'sirida yoki yuqori harorat ta'sirida ajralib ketishi mumkin. Turli xil asosli juftliklar har xil miqdordagi vodorod bog'lanishlarini hosil qiladi. A-T ikkita, G-C esa uchta vodorod bog'i bilan bog'lanadi, shuning uchun G-C ni uzish uchun ko'proq energiya talab qilinadi. G-C juftlarining ulushi va DNK molekulasining uzunligi zanjirning dissotsiyalanishi uchun zarur bo'lgan energiya miqdorini aniqlaydi: tarkibida G-C miqdori yuqori bo'lgan uzun DNK molekulalari ko'proq chidamli bo'ladi. DNK molekulalarining

ushbu funktsiyalari tufayli osonlik bilan ajralishi kerak bo'lgan qismlar, masalan, bakterial promotorlarda TATA ketma-ketligi, odatda ko'p miqdordagi A va T ni o'z ichiga oladi.

### Azotli asoslarning kimyoviy modifikatsiyalari

DNK tarkibidagi azotli asoslar kovalent ravishda o'zgartirilishi mumkin, bu gen ekspressiyasini boshqarishda qo'llaniladi. Masalan, umurtqali hayvonlar hujayralarida sitozin metillanishi natijasida 5-metilsitozin hosil bo'lishi somatik hujayralar tomonidan gen ekspressiyasini qiz hujayralariga yetkazish uchun ishlatiladi. Sitozin metillanishi DNK juft spiralidagi asoslarning juftlanishiga ta'sir qilmaydi. Umurtqali hayvonlarda somatik hujayralaridagi DNK metillanishi CG ketma-ketligidagi sitozin metillanishi bilan cheklanadi. O'rtacha metillanish darajasi turli xil organizmlarda farq qiladi, masalan, *Caenorhabditis elegans* nematodasida sitozin metillanishi kuzatilmaydi va yuqori metillanish darajasi umurtqali hayvonlarda uchraydi- 1% gacha. Asoslar boshqa modifikatsiyalari bakteriyalarda adenin metillanishi jarayoni va kinetoplastlarda "J-asoslarning" glikozillirlanishi uchraydi.

Genning promotor qismida 5-metilsitozin hosil bo'lishi bilan sitozinni metillashtirish uning faol bo'lmagan holati bilan o'zaro bog'liq. Sitozin metillanishi sut emizuvchilarda X-xromosomaning inaktivatsiyasi uchun muximdir. DNK metillanishi genom imprintingida ishlatiladi. Kanseroqenez jarayonida DNK metillanish profili buziladi. Biologik roliga qaramasdan, 5-metilsitozin spontan ravishda amin guruhini yo'qotish va timinga aylanish xususiyatiga ega, shuning uchun metillangan sitozinlar yuqori sondagi mutatsiyalar hosil bo'lishi manbai hisoblanadi (7-rasm).



7-rasm. Sitosin, 5-metilsitosin va timinning tuzilishi. Timin 5-metilsitozinni deaminirlanishi natijasida paydo bo'lishi mumkin

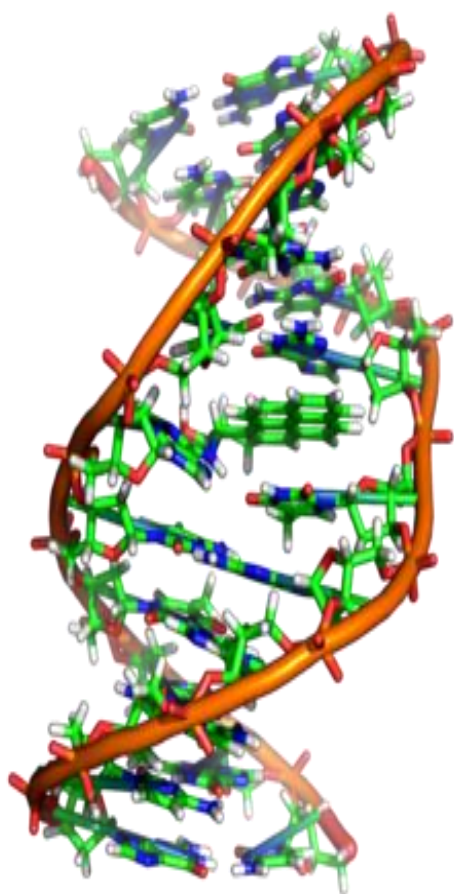
### DNKning shikastlanishi

DNKga turli xil mutagenlar zarar yetkazishi mumkin, ular tarkibiga oksidlovchi va alkillovchi moddalar, shuningdek yuqori energiyali elektromagnit nurlanish – ultrabinafsha va rentgen nurlari kiradi. DNK zararlanish turi mutagen turiga bog'liq. Masalan, ultrabinafsha nurlari DNKga zarar yetkazadi, ular

tarkibidagi timin dimerlarini hosil qiladi, ular qo'shni asoslar o'rtasida kovalent bog'lanish hosil bo'lishidan paydo bo'ladi.

Erkin radikallar yoki vodorod peroksid kabi oksidlovchilar DNKning bir necha turdagi zararlanishiga olib keladi, shu jumladan asoslarda modifikatsiyalar, xususan, guanozin va ikki zanjirli DNK sinishiga sababchi bo'lishi mumkin. Ba'zi hisob-kitoblarga ko'ra, har bir inson hujayrasi kuniga 500 ga yaqin asos oksidlovchi birikmalar tomonidan zarar ko'radi (8-rasm). Zararlarning har xil turlari orasida eng xavflisi qo'sh zanjirda hosil bo'ladigan uzilishlardir, chunki ularni tiklash qiyin va xromosoma mintaqalarining yo'qolishiga – o'chirilishiga va translokatsiyaga olib kelishi mumkin.

Ko'p mutagen molekular ikkita qo'shni zanjir jufti orasiga kiritiladi, yani interkallash ro'y beradi. Bunday birikmalarning ko'pchiligi: masalan, etidiy bromid,



8-rasm. Spiralning o'rtasida joylashgan interkallatsiyalangan kimyoviy birikma benzopiren, tamaki tutunidagi asosiy mutagen

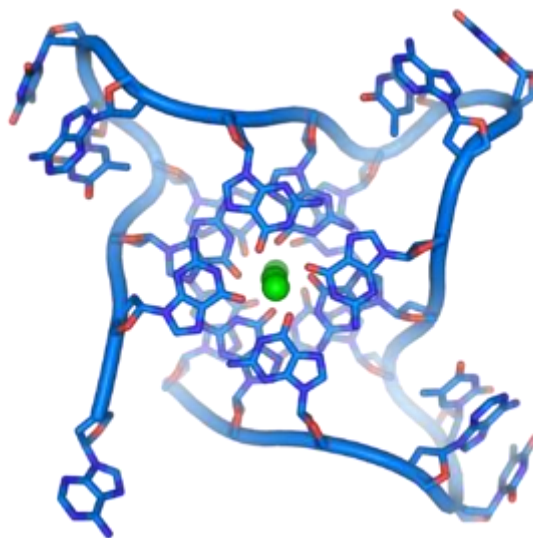
daunorubicin, doksorubicin, talidomid aromatik tuzilmaga egadir. Interkallovchi birikma asoslar o'rtasiga kirishi uchun qo'sh spiral bir-biridan uzoqlashishi, ochilishi va struktura buzilishi kerak bo'ladi. Qo'sh spiraldavujudga kelgan bunday o'zgarishlar transkripsiya va replikasiya jarayonining o'tishiga xalaqit beradi, mutatsiyalar hosil qiladi. Shuning uchun interkallaydigan birikmalar ko'pincha kanserogen hisoblanadi, ular orasida – benzopiren, akridin, aflotoksin, etidiy bromid eng xavflisi hisoblanadi. Lekin bu xususiyatlariga qaramasdan, interkallaydigan birikmalar, onkologik kasalliklarni davolashda o'sma hujayralarining o'sish jarayonini to'xtatishda qo'llaniladi. Ayrim moddalar – cisplatin, mitimicin,

psoralen DNK zanjirlari o'rtasida ko'ndalang tikishlar hosil qila oladi va DNK

sintezini bostirish xususiyatiga ega, shuning uchun o'sma kasalliklarining ayrim turlarini davolashda qo'llaniladi.

*Superspirallashish.* Superspirallashish asosida DNK zanjirining uchlarining yo'nalishlarida burilishi uning qisqarishi, "super spirallar" hosil bo'lishi tushuniladi. Oddiy holatlarda DNK zanjiri har 10, 4 juft asosi uchun bitta burilishni amalga oshiradi, ammo o'ta o'ralgan holatda ham bo'lishi mumkin. Super-burilishning ikki turi mavjud: ijobiy – asoslar bir-biriga yaqinroq joylashgan normal burilish yo'nalishi bo'yicha va qarama-qarshi yo'nalishda buralgan ham bo'lishi mumkin-salbiy superburalish deb ataladi. Tabiatda DNK molekulari odatda salbiy superburalishi uchraydi, bu jarayonlar asosan fermentlar–topoizomerazalar tomonidan amalga oshiriladi. Bu fermentlar DNKda transkripsiya va replikasiya jarayonida hosil bo'lgan qo'shimcha supersprallrni olib tashlaydi.

*Xromosomalarning uchlaridagi strukturalar.* Chiziqli xromosomalarning uchida DNKning telomerlari deb nomlangan ixtisoslashgan tuzilmalari joylashgan. Ushbu mintaqalarning asosiy vazifasi xromosomalar uchlari yaxlitligini saqlashdir. Telomerlar, shuningdek DNK uchlarini endonukleazalar degradasiyasidan saqlaydi va reparasiya tizimining faolligini olidini oladi. DNK-polimeraza fermentlari xromosomalar 3'-uchini replikasiyasini amalga oshira olmagan uchun, bu jarayonni maxsus ferment-telomeraza amalga oshiradi (10-rasm). Inson



10-rasm Telomerlarning tuzilishi. Markazda xelatlangan metall ion yashil rangda ko'rsatilgan.

hujayralarida telomerlar ko'pincha bitta zanjirli DNK bilan ifodalanadi va TTAGGG ketma-ketligining bir necha ming takrorlanishlaridan tashkil topgan. Bu ketma-ketliklarda yuqori miqdorda guanin asoslari uchraydi, ular xromosoma uchlarini stabillashtiradi, va g'ayrioddiy strukturalar – G-kvadruplekslar hosil qiladi, ular

o'zaro ta'sirda bo'lgan ikkita emas, balki to'rtta asoslardan tashkil topgan bo'ladi. To'rtta guanin asoslarining atomlari, bitta tekislikda joylashadi, asoslar o'rtasidagi stabillashgan vodorod bog'lari yordamida markazda metal ioni-ko'pgina hollarda kaliy bilan xelatlangan plastinka hosil qiladi. Ushbu plastinkalar bir-birining ustiga joylashtirilgan bo'ladi. Xromosomalarning uchida boshqa tuzilmalar ham paydo bo'lishi mumkin: asoslar bir zanjirda yoki turli parallel zanjirlarda joylashgan bo'lishi mumkin. Bunday strukturalardan tashqari telomerlar, T-halqalar yoki telomer halqalar deb ataladigan halqasimon tugunli strukturalar hosil qilish xususiyatiga egadir. Bularda bir zanjirli DNK stabillashgan telomer oqsillari yordamida keng halqa shaklida joylashadi. T- tugun oxirgi uchida bir zanjirli telomer DNK ikki zanjirli DNK ga qo'shiladi, va ushbu molekulada zanjirlar qo'shilishini buzadi, va bog'ar faqat bir zanjir bilan bog'langan holda qoladi. Bunday uch zanjirli tuzilma D-tugun den ataladi, ingliz tilidan *displacement loop* ma'nosini anglatadi.

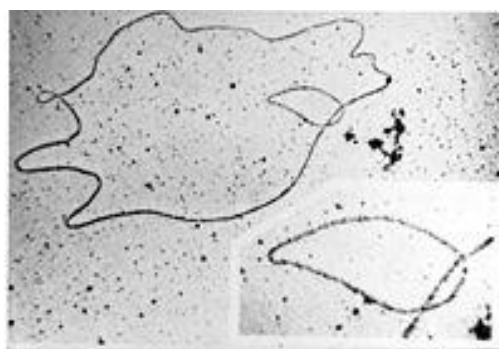
*DNK-biologik funktsiyasi.* DNK genetik ma'lumot tashuvchisi bo'lib, nukleotidlar ketma-ketligi genetik kod yordamida qayd etilgan. Tirik organizmlarning ikkita asosiy xususiyati DNK molekulalari bilan bog'liq- irsiyat va o'zgaruvchanlik. DNK replikatsiyasi jarayonida hujayralar bo'linishi paytida qiz hujayralar tomonidan nasldan-naslga o'tganda DNK zanjirning ikki nusxasi hosil bo'ladi, natijada hosil bo'lgan qiz hujayralarda irsiy ma'lumot genetik jihatdan ota-ona irsiy ma'lumotiga o'xshash bo'ladi. Genetik ma'lumot gen ekspressiyasi, transkripsiya- DNK matritsasida RNK molekulalarining sintezi va translyatsiya- RNK matritsasida oqsillarning sintezi jarayonida amalga oshiriladi .

Nukleotidlar ketma-ketligi turli xil RNK turlari to'g'risidagi ma'lumotlarni kodlaydi: informatsion yoki axborot- mRNA, ribosomal-rRNK va transport- tRNK. Ushbu turdagi RNKlarning barchasi transkripsiya jarayonida DNKdan sintezlanadi. Ularning oqsil biosintezidagi roli turlicha, m-RNK oqsil tarkibidagi aminokislotalar ketma-ketligi haqidagi ma'lumotlarni o'z ichiga oladi, ribosomal RNK ribosomalar uchun asos bo'lib xizmat qiladi, murakkab nukleoproteinlar bo'lib, ularning vazifasi m-RNK asosida aloxida olingan aminokislotalardan oqsillarni shakllantiradi, t-RNK

aminokislotalarni oqsil shakllanadigan manzilga-ribosomalar faol markaziga yetkazib berishda ishtirok etadi.

### **Genom tuzilishi**

Ko'pgina tabiiy DNKlar ikki zanjirli strukturalarga ega bo'lib, chiziqli tuzilishga egadir, eukariotlar, ayrim viruslar va bakteriyalarning alohida olingan avlodlari yoki halqasimon DNK turi prokariotlar, xloroplastlar va mitoxondriyalarda, chiziqli bir zanjirli DNK ayrim viruslar va bakteriofaglarda uchraydi. *In vivo* sharoitida DNK zich spirallashtirilgan bo'lib, kondensirlangan holatda bo'ladi. Eukariotlar hujayrasida DNK yadroda joylashgan va mitozning profaza, metafaza va anafaza bosqichida xromosoma to'plami shaklida yo'rug'lik mikroskopida kuzatish mumkin. Bakterial prokariot hujayralar bitta halqasimon DNK molekulasiga ega bo'lib, sitoplazmada noto'g'ri shaklda joylashgan va nukleoid deb ataladi (11-rasm). Genom irsiy ma'lumoti genlardan tashkil topgan. Gen-irsiy ma'lumotning irsiylanish birligi va DNK ma'lum qismi bo'lib, organizm ma'lum aniq belgisini xarakterlaydi. Gen ochiq transkripsiya jarayonida qatnashadigan faol qismiga ega, shuningdek boshqaruvchi ketma-ketliklarga ega bo'lib, ular promotor va



***11-rasm. Bakteriofag genomining DNKsi: transmissiya elektron mikroskopidagi fotosurat***

enxanserlar deb ataladi, genning bu qismlari faol qismining ekspressiyasini boshqaradi.

Ko'pgina turlarda genom umumiy ketma-ketligining faqatgina kam qismi oqsil kodlash xususiyatiga egadir. Inson genomining 1,5% kodlanadigan ekzonlardan iborat, DNK ning 50% dan ko'p qismi kodlanmaydigan takrorlanadigan ketma-ketliklardan iborat. Bunday kodlanmaydigan DNK ning ko'p miqdordagi genlarning mavjudligi va genomlar hajmidagi farqlari hozirgi kunga fan sohasining yechilmagan muammolarini ko'rsatadi.

*Oqsil kodlamaydigan genomlar ketma-ketligi.* Hozirgi vaqtda "keraksiz DNK" ingliz tilidan "*junk DNA*" atamasi sifatida ishlatiladi, ya'ni kodlanmaydigan DNK ketma-ketliklar to'g'risidagi ma'lumotlar ko'paymoqda. Telomeralar va sentromeralarda oz sonli genlar mavjud, ammo ular xromosomalarning funksiyasi va barqarorligi uchun muhimdir. Odamlarda ko'p uchraydigan kodlanmaydigan genlar-pseudogenlar bo'lib, bular genlar nusxasi hisoblanadi, mutatsiyalar natijasida faolsizlangan shaklda saqlanadi. Bunday ketma-ketliklar molekulyar biologlar tilida, molekulyar qazilma boyliklar deb ataladi va genlar duplikasiyasi va keyingi divergensiyasi uchun boshlang'ich material bo'lib xizmat qiladi. Organizmdagi oqsillar xilma-xilligining boshqa manbaiga—intronlarning alternativ splaysingi jarayonida kesish va yopishtirish jarayonida ishlatilishi hisoblanadi. Bundan tashqari oqsil kodlamaydigan ketma-ketliklar yordamchi hujayra RNK larni, masalan kichik-RNK larni kodlashda ishtirok etadi. Yaqinda inson genomi transkripsiya jarayoni ustida olib borilgan tajribalar ko'rsatishicha, genom 10% i poliadenillangan RNK hosil bo'lishida qatnashishi isbotlangan, uy sichqoni genomida olib borilgan tajribalar ko'rsatishicha, sichqon genomining 62% i transkripsiyalanish xususiyatiga egadir.

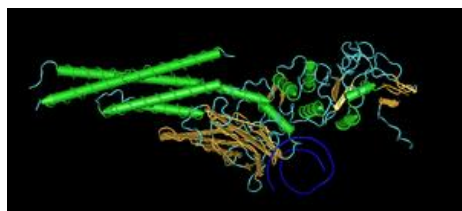
*Transkripsiya va translatsiya.* DNK dagi kodlangan irsiy ma'lumot, oxirgi bosqichda biopolimerlar sitezida o'qilishi zarur bo'lib, ular mahsuloti hujayra tuzilmasida ishtirok etadi. DNK zanjiridagi asoslar ketma-ketligi to'g'ridan-to'g'ri RNK ketma-ketligini belgilaydi va ular transkripsiya jarayonida ishtirok etadi. m-RNK tarkibidagi ma'lumot transkripsiya deb ataluvchi jarayonning aminokislotalar



komplementar ketma-ketliklar DNK-polimeraza fermenti asosida sintezlanadi. Bu ferment asoslarga to'g'ri keladigan nukleotid orqali komplementar juftlashib, unga o'sib kelayotgan zanjirga birlashtirish orqali polinukleotod zanjirini sintezlaydi. DNK-polimeraza yangi zanjirni sintezini mustaqil boshlay olmaydi, balkim mavjud zanjirni o'stirish xususiyatiga ega bo'lib, qisqa nukleotidlar zanjiri –praymerlar asosida praymaza fermenti ishtirokida sintezni boshlaydi.

DNK polimerazalar DNK zanjirini 5'-->3' faqatgina yo'nalishda sintezlash xususiyatiga ega bo'lgani uchun, antiparallel DNK zanjiri har-xil nusxada olib boriladi: birinchi zanjir to'xtovsiz, ikkinchisi esa vaqt oralig'ida sintezlanadi.

*Oqsillar bilan o'zaro ta'sir.* DNKning barcha funktsiyalari uning oqsillar bilan o'zaro ta'siriga bog'liq. O'zaro ta'sirlar nospesifik bo'lishi mumkin, har qanday



*13-rasm STAT3 transkripsiya omilining DNK bilan o'zaro ta'siri (ko'k spiral shaklida ko'rsatilgan)*

DNK molekulasiga oqsil qo'shilganda yoki ma'lum bir ketma-ketlikning mavjudligiga bog'liq (13-rasm). Shuningdek, fermentlar DNK bilan o'zaro ta'sirlashishi mumkin, ulardan eng muhimi RNK-polimerazalar bo'lib, ular DNK asoslarining ketma-ketligini RNK molekulasini transkripsiya jarayonida, yoki yangi DNK zanjirini – replikatsiya jarayonida sintez qiladi.

*Strukturaviy va boshqaruvchi oqsillar.* DNK ning nukleotidlar ketma-ketligiga bog'liq bo'lmagan, oqsillarning DNK bilan o'zaro ta'siri, ularning struktur oqsillar bilan o'zaro ta'siri hisoblanadi. Hujayrada DNK ushbu oqsillar bilan bog'langan bo'ladi va kompakt strukturani hosil qiladi, bunga xromatin deb ataladi. Eukariotlarda xromatin DNKga katta bo'lmagan ishqoriy xususiyatga ega bo'lgan oqsill- gistonlarning bog'lanishi natijasida hosil bo'ladi, prokariotlarda esa xromatin biroz tartibsiz bo'lib, giston-o'xshash oqsillar bilan bog'langan. Gistonlar disksimon oqsil strukturalarni shakllantiradi ularga nukleosomalar deb ataladi, gistonlar xar biriga DNK ikki barobar spiral shaklida o'raladi. Gistonlar va DNK o'rtasidagi nospesifik bog'lar gistonlar tarkibidagi ishqorli xususiyatga ega bo'lgan aminokislotalarning va DNK shakar fosfat

karkasining kislotali qoldiqlarining ion bog'lari hisobiga hosil bo'ladi. Bu aminokislotalar kimyoviy modifikasiyalari metillanish, fosfolirlanish va asetillanish hisobiga ro'y beradi. Bu kimyoviy modifikasiyalar DNK va gistonlar o'rtasidagi o'zaro ta'sir kuchini o'zgartiradi, transkripsiya omillari uchun xizmat qiladigan maxsus ketma-ketliklarning transkripsiya jarayoniga moyilligini oshiradi va transkripsiya tezligini o'zgartiradi. Xromatin tarkibidagi nospesifik ketma-ketliklarga bog'langan boshqa oqsillar gel elektroforezda yuqori harakatchan bo'lib, buralgan DNK ning katta miqdorini tashkil qiladi. Bu oqsillar xromatin tarkibida yuqori tartibdagi strukturalarni tashkil qilishda katta ahamiyatga ega. DNK ga birikadigan boshqa guruh oqsillariga- bir zanjirli DNK bilan bog'lanadigan oqsillar kiradi. Insonda bu guruhga kiruvchi oqsillardan yahshi o'rganilgan oqsillarga-replikasining A oqsili hisoblanadi, ushbu oqsil ikki zanjir ishtirok etadigan zanjir ochilishi bilan bog'liq bo'ladigan jarayonlarda shu jumladan, rekombinasiya va reparasiya jarayonlarida ishtirok etadi. Bu guruh oqsillari bir zanjirli DNKni halqa tugunlar hosil bo'lishi va nukleazalar ta'sirida degradasiya bo'lishidan saqlaydi. Shuningdek, boshqa oqsillar spetsifik ketma-ketliklarga bog'lanadi va tanishda ishtirok etadi. Bunday yahshi o'rganilgan guruh oqsillariga-turli xil transkripsiya omillari kiradi, ya'ni transkripsiya jarayonini boshqaradigan oqsillar. Har bir oqsillar ma'lum ketma-ketlikni taniydi, asosan promotor qismlarda va genlar transkripsiyasini yoki bostiradi, yoki faollashtiradi. Bunday holatlar asosan transkripsiya omillarining RNK-polimeraza bilan to'g'ridan-to'g'ri assotsiatsiyasi yoki, yordamchi oraliq-vositachi oqsillar yordamida yuz beradi. Polimeraza oqsillar bilan avvaliga assotsiyalashadi, keyin transkripsiya boshlanadi. Boshqa xollarda transkripsiya omillari promotor qismlardagi joylashgan gistonlarni modifikasilaydigan fermentlar bilan bog'lanadi va DNK ni polimerazaga ochib beradi. Spetsifik ketma-ketliklar genom ko'p qismida uchragani uchun bitta transkripsiya omili tipining faolligining o'zgarishi minglab genlar faolligining o'zgarishiga olib kelishi mumkin. Shunga ko'ra, bu oqsillar atrof-muhit o'zgarishiga organism javob reaksiyasida, organism rivojlanishida va hujayralar differensirovkasida tez-tez boshqarilib turiladi. Transkripsiya omillarining DNK

bilan o'zaro ta'sirining maxsusligi, aminokislotalar va DNK asoslari o'rtasidagi munosabatlar orqali ta'minlanadi, bu esa o'z navbatida DNK ketma-ketliklarini o'qish imkonini yaratadi. Asoslar bilan o'zaro ta'sirlar asosiy halqada o'tadi, bu yerda asoslar transkripsiya jarayonining o'tishi uchun ochiq bo'ladi.

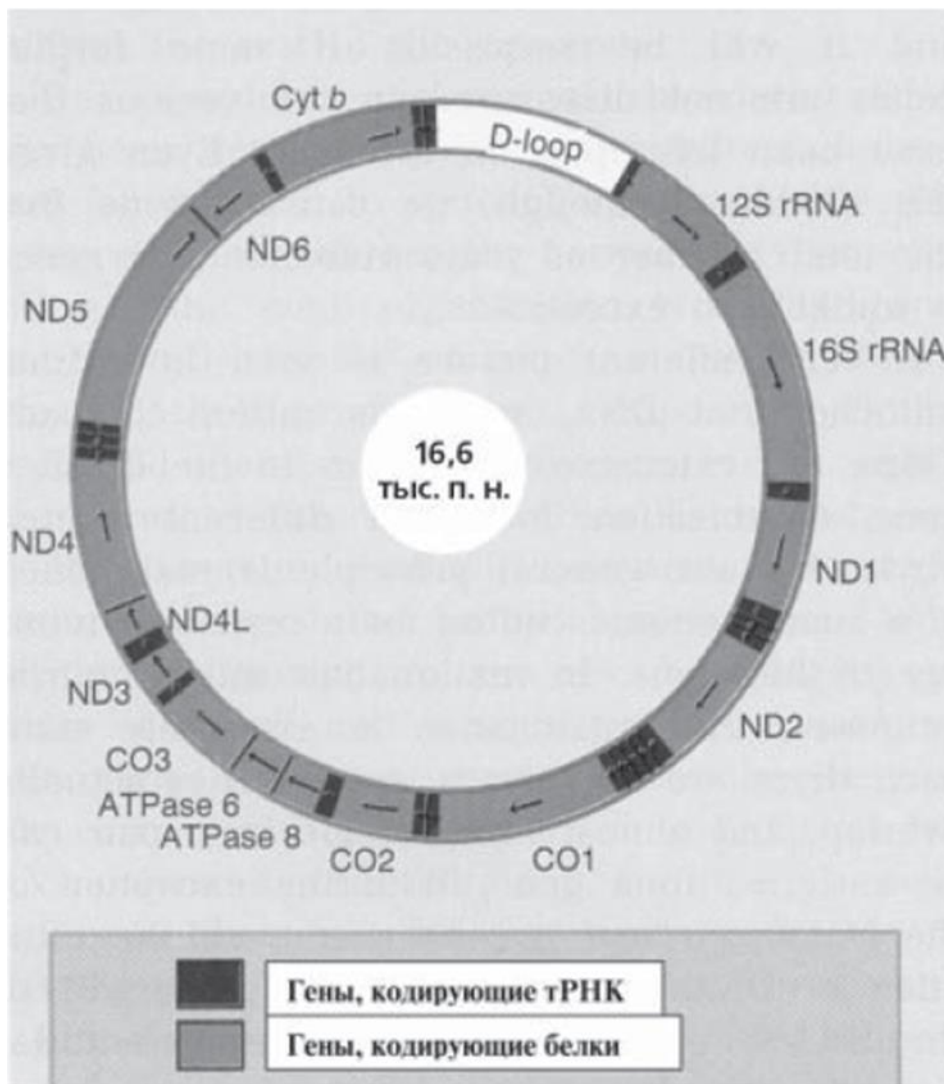
### **Inson mitochondrial DNK**

Oksidlanish-fosfolirlanish jarayoniga hammasi bo'lib, 87 ta gen qatnashadi, lekin 74 tasi yadro genomi tomonidan kodlanadi. Yadro genomida mitochondrial genomga o'hshagan qismlar uchraydi. Evolyutsion jarayonda va turli patologik holatlarda mitochondrial genom ma'lum qismi yadro genomiga ko'chgan deb faraz qilinadi. Mitochondrial genom tuzilishi yadro genomidan farq qiladi. Birichi o'rinda, mitochondrial genomda bakterial genom singari genlar kompakt joylashgan. Yadro genomidan farqli mitochondrial genlar ketma-ket joylashgan bo'lib, genlar orasidagi tanaffuslar bo'lmaydi. Ayrim holatlarda, bitta nukleotid bo'yicha kesishi mumkin, bitta gen ohirgi nukleotidi keying genda birinchi o'rinni egallaydi. Bundan tashqari mitochondrial genlarda yadro gen strukturalari uchun harakterli bo'lgan intron uchastkalari bo'lmaydi. Oxirgi yillardagi ma'lumotlarga ko'ra, mitochondrial DNK metillanish kabi modifikasiyalar uchramaydi, yadro DNK sida esa bunday modifikasiyalar mavjud. Lekin tadqiqotchilar diqqat markazini mitochondrial DNK da ishlatiladigan genetic kod qiziqtirgan, genetic kod universal bo'lsa-da, mitoxondriyalarda boshqacha variantdagi genetic kod ishlatilishi aniqlangan. Mitoxondriyalarda ishlatiladigan genetic kodon yadro uchun ishlatiladigan genetic kodga o'chshasa-da, bir qancha farqlarga ham egadir. Inson mitochondrial DNK si to'rtta kodon mazmuni o'zgartirilgan bo'lib, terminator kodonlarga AGA va AGT ishlatiladi. UGA kodoni yadro DNK si uchun terminator sifatida ishlatilsa, mitochondrial DNK da translasiya jarayonini to'htatish uchun ishlatilmaydi, balkim triptofan aminokislotasini kodlashda ishlatiladi. Metionin aminokislotasini bitta AUG kodonidan tashqari AUA kodoni ham kodlashda ishlatiladi, yadro DNK sida esa bu aminokislota izoleysin aminokislotasini kodlashda ishlatiladi. Hujayrada mitochondrial DNK bir qancha mitochondrial oqsillarni sintezlashda ishtirok etadi, bu oqsillar hujayra faoliyatida katta ahamiyatga ega bo'lib, hujayrani energiya bilan

ta'minlashda ishtirok etadi. Mitochondrial DNK genlarida kodlanadigan oqsillar to'g'ridan-to'g'ri mitoxondriyalar o'zida sintezlanadi, ushbu maqsadlarda mitoxondriyalarning mahsus RNK-polimerazalari ishlatiladi, chunki mitoxondriyalar genetik kodi o'ziga xosdir va o'ziga xos oqsil biosintez tizimi mavjud. Mitoxondriyalarning avtonom tizimda mavjud bo'lishi uchun, hamma oqsillar va ular subbirliklari mitoxondriyalardan tashqari yadro DNK sida sintezlanadi, chunki mitochondrial genom hajmi kichkina bo'lib, oqsillar sitoplazmada hosil bo'ladi va ularning mitoxondriyalarga transportipovkasi amalga oshadi. Shunga ko'ra, yadro va mitochondrial genom o'rtasida kuchli bog'lanish mavjuddir va ular bir-birini to'ldirib turadi. Evolyutsion nuqtai nazardan DNKning ma'lum kichkina qismi yadro DNK sidan ajralib mitochondrial DNK da joylashishining sababi aniq emas. Ushbu bo'yicha bir qancha gipotezalar mavjud bo'lib, eng birinchi gipotezani 1890 yilda R. Altman aytib o'tgan va bugungi kungacha o'z kuchini yoqotmagan. Ushbu gipoteza bo'yicha, mitoxondriyalar yuqori organizmlar hujayrasida hujayra ichki rivojlanishi va differensirovkasi natijasida paydo bo'lmagan, balkim yuqori organizmlar post taraqiy etgan aerob organizmlar bilan simbiozi natijasida paydo bo'lgan. Bunday rivojlanish natijasida, mitochondrial genetik kodning hozirgi zamon organizmlarining genetik kodiga nisbatan qadimiy ekanligidan dalolat beradi. Mitochondrial DNK da ko'pgina mutatsiyalar o'tadi. Bunday mutasiyalar turiga nuqtali, ma'lum DNK yo'qotishlari-delesiyalar, va aksincha qo'shimchalar kirishi-inversiyalar kiradi. Bugungi kunda mitochondrial DNK o'zgarishi bilan bog'liq bo'lgan insonda ko'pgina kasalliklar va patologik holatlar aniqlangan. Patologik mutasiyalar hamma mitochondrial genlarda aniqlangan. Ushbu jarayonda bitta molekulyar shikastlanish bilan bog'liq bo'lgan, turli hil klinik belgilar aniqlangan.

Mitochondrial DNK bilan bog'liq bo'lgan yana bir qiziqarli ma'lumot uning o'ziga hos ekanligida ko'rinadi. Mitochondrial DNK avloddan-avlodga xromosoma DNK sigi nisbatan boshqacha irsiylanadi. Ma'lumki inson organizmi urug'langan tuhum hujayradan rivojlanadi va ota-ona xromosomalariga ega bo'ladi. Urug'lanish jarayonida tuhum hujayraga spermatozoid otalik xromosomalari bilan kiradi, lekin

ota hujayrasining mitoxondriyalariga ega bo'lmaydi va otalik mitochondrial DNK sigga ega bo'lmaydi. Demak zigota faqat ona mitohondrial DNK sigga egadir, oldingi avlodlar shuningdek, ona avlodining hujayrasidagi mitochondrial DNK ga ega bo'lgan. O'gil bolalar qizlardan farqli o'laroq, o'zlarining mitochondrial DNK sini avloddan avlodga o'tkazmaydi. Shunday qilib, DNK klonlarni hosil qiladi- irsiy liniyalar, agar ona liniyada qizlar tug'ilsa, ular tarmoqlanish xususiyatiga egadir, lekin xromosoma DNK sidan farqli, bitta organizmda to'planish xususiyatiga ega emas va yangi genetik kombinatsiyalar hosil qilmaydi. Shu sabab, ko'pgina inson etnik guruhlar populyasilar va irqalarda mitochondrial DNK ning solishtirma tahlillari o'tkazilgan. Bunday solishtirma tahlillar o'tgan asrning 80 yillarida otkazilgan va hozirgi kunga qadar davom etmoqda. Shunga ko'ra, hujayrada o'tadigan asosiy jarayonlar, transkripsiya, translyasiya, replikasiya va mitohondrial DNK reparasiyasi, ma'lum darajada yadro genomidan bog'liq bo'ladi, lekin hozirgi davrgacha ushbu ikki genom bir- biri bilan integrasiyasi ma'lum emas. Ushbu genomlar o'zaro ta'sirlarining mexanizmlarini o'rganish, hamma munosabatlarda foydali bo'lib, hususan, inson turli patologiyalarining kelib chiqishini tushunishda, va o'sma kasalliklarining rivojlanish mexanizmlarini o'rganishda katta ahamiyatga egadir.



*Rasm . Inson mitochondrial genomining strukturasi. Mitochondrial DNK da 22 ta gen mavjud bo'lib, tRNK ni kodlaydi, 2 ribosoma geni (16S va 12 S rRNK) va 13 oqsil kodlaydigan genlar. Transkripsiya yo'nalishi ko'rsatilgan. ND1-ND6, ND4L- NAD-N-degidrogenaza subbirlklari kompleksining genlari, COI-COIII-sitohrom –s-oksidaza subbirlklari genlari, ATF6, ATF8- ATF sintetaza*

### **DNKni modifikasilovchi fermentlar**

Hujayrada DNK kompakt, yani superspirallashgan holatda joylashadi, boshqa holatda hujayra yadrosiga sig'mas edi. Asosiy hayotiy jarayonlari o'tishi uchun DNK ochilishi kerak bo'ladi, ushbu jarayon ikki hil oqsil guruhlari- topoizomerazalar va xelikazalar tomonidan amalga oshiriladi.

*Topoizomerazalar*- nuklezalar va ligazalar faolligiga ega bo'lgan fermentlardir. Ular DNK ning superburalish darajasini o'zgartirish xususiyatiga ega. Bu fermentlarning ayrimlari DNK spiralini kesadi va hosil bo'lgan bitta zanjirning harakatlanishiga imkon yaratadi, superburalish darajasini kamaytiradi, keyinchalik yana kesilgan joyni birlashtirib qo'yadi. Boshqa fermentlar ikki zanjirdan birini kesadi, hosil

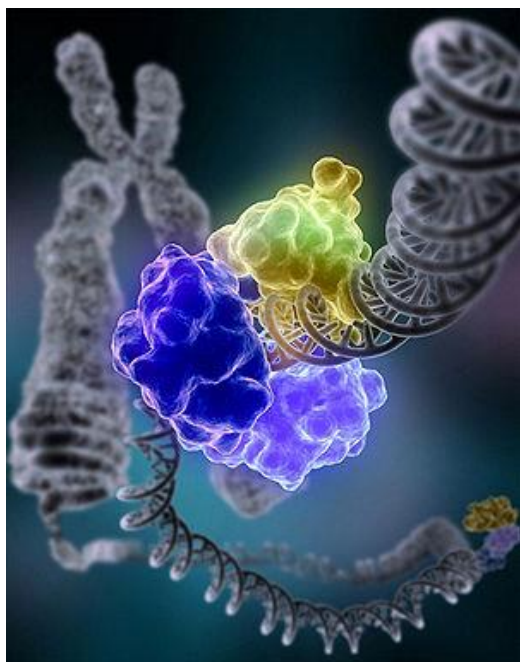
bo'lgan bitta zanjir kesilgan joydan o'tish imkoniga ega bo'ladi, keyinchalik birinchi zanjirdagi kesilgan joyni yana ligirlaydi. Topoizomerazalar DNK bilan bog'liq bo'lgan – transkripsiya va replikasiya jarayonlarida ishtirok etadi.

*Xelikazalar*- molekulyar motor oqsillari hisoblanadi. Ular nukleotiduchfosfatlarning va ko'pgina hollarda ATF kimyoviy energiyasidan foydalanib, asoslar o'rtasidagi vodorod bog'larini uzadi, ikki zanjirni alohida olingan zanjirlarga ajratish xususiyatiga ega.

*Polimerazalar*. DNK metabolizmi uchun kerakli bo'lgan fermentlar guruhi mavjud bo'lib, ular nukleozidtrifosfatlardan polinukleotid zanjirini sintez qiladi, bularga DNK-polimerazalar deb ataladi. Ular DNK zanjiridagi oldingi nukleotidning 3'-gidroksil guruhiga yangi nukleotidlarni qo'shish xususiyatiga ega. hamma polimerazalar 5'--> 3' yonalishda faoliyat ko'rsatadi. Ferment faol markazida substrat-nukleozidtrifosfat-komplementar asos bilan bir zanjirli polinukleotid zanjirdagi-matrisa bilan juftlashadi. DNK replikasiyasi jarayonida DNK bog'liq DNK polimeraza boshlang'ich DNK ketma-ketligining nusxasini sintezlaydi. Bu jarayonda polimerizasiya aniqligi juda katta ahamiyatga ega bo'lib, xatoliklar mutatsiyalarga olib keladi, shuning uchun ko'pgina polimerazalar mustaqil ravishda "tahrirlash" xususiyatiga egadir, xatoliklarni bartaraf eta oladi.

Polimeraza sintez davrida xatoliklarni noto'g'ri nukleotidlar o'rtasidagi juftlashishlarning bo'lmasligi orqali taniydi. Juftlashish yo'qligi aniqlangandan so'ng, fermentning 3'--> 5' yo'nalishdagi ekzonukleazali faolligi oshadi va noto'g'ri juftlashish joylarini kesib tashlanadi. Ko'pgina organizmlarda DNK-polimerazalar katta majmua sifatida faoliyat ko'rsatadi, ularga replisomalar deb ataladi va ular tarkibida ko'plab qo'shimcha subbirliliklar bo'lib, xelikazalar ham ular tarkibida faoliyat ko'rsatishi mumkin.

RNK bog'liq DNK polimerazalar- polimerazalarning maxsuslashgan turi bo'lib, RNK matrisasida DNK sintezini amalga oshiradi. Bu polimerazalar turiga teskari transkriptazalar kiradi, ushbu fermentlar retroviruslarda uchraydi va ular hujayrani zararlantirganda ferment faollashadi, xuddi shuningdek telomeraza, telomerlar replikasiyasi uchun foydalaniladi. Telomeraza- noan'anaviy ferment turlariga kiradi, chunki xususiy m-RNKga ega bo'ladi. Transkripsiya DNK-bog'liq RNK-polimeraza tomonidan amalga oshiriladi, yani DNK matrisasi asosida bir zanjirli m-RNK nusxa tushiradi. Gen transkripsiyasi boshlanishida RNK-polimeraza genning boshlang'ich promotor qismiga bog'lanadi, va DNK zanjirini ochadi. Keyinchalik gen ketma-ketligini m-RNKga terminator qismiga yetguncha nusxa ko'chiradi,



*14-rasm Zararlangan DNK zanjirini bog'laydigan DNK ligaza I (turli xil ranglarda ko'rsatilgan bir nechta bir xil oqsil molekulalaridan tashkil topgan halqa shaklidagi tuzilish)*

terminator qismida to'xtaydi va DNK dan ajraladi. DNK-bog'liq DNK polimeaza singari, RNK-polimeraza II inson genomida genlarning ko'p qismini transkripsiyasini amalga oshiradi, ko'p miqdordagi oqsil majmuasi- boshqaruvchilar va qo'shimcha birliklar tarkibida faoliyat ko'rsatadi.

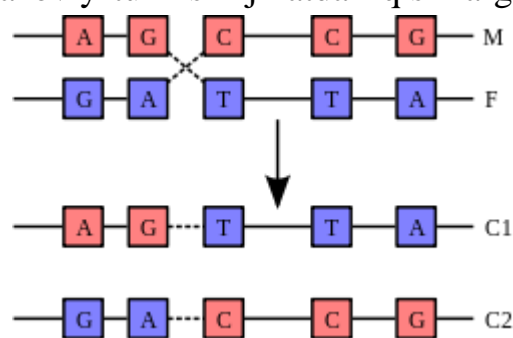
*Nukleazalar va ligazalar.* Hujayrada sodir bo'ladigan turli xil jarayonlar, masalan, rekombinatsiya va reparasiya jarayonlarida, DNK zanjirlarini kesishi va yaxlitligini tiklashi (ligaza, 14-rasm) mumkin bo'lgan fermentlarni o'z ichiga oladi. DNKni kesuvchi fermentlarga nukleazalar deyiladi.

DNK molekulasining uchlarida nukleotidlarni gidrolizlaydigan nukleazalar ekzonukleazalar deb ataladi va endonukleazalar DNKni zanjir ichida kesib tashlaydi. Molekulyar biologiya va genetik muhandislikda eng ko'p ishlatiladigan nukleazalar DNKni ma'lum ketma-ketliklar qismida kesuvchi restriksion endonukleazalar ishlatiladi. Masalan, EcoRV fermenti – E. colidagi ferment olti nukleotidli 5'-GAT | ATC-3' ketma-ketligini

taniydi va DNKni vertikal holda ikki zanjir joyida kesadi. Tabiatda bu fermentlar bakteriyalarni bakteriofaglar bilan zararlanishdan, bakterial hujayraga kiradigan fagni kesish orqali himoya qiladi. Bu holatlarda nukleazalar-restriksiya-modifikasiyalar tizimining asosiy qismi sifatida ishtirok etadi. DNK-ligazalar DNK fragmentlarining uchlarini tikadi, ATF energiyasidan foydalangan holda, fosfodiefir bog'larini katalizlaydi. Restriksion nukleazalar va ligazalar klonlashda va finjerprintingda qo'llaniladi.

### Genetik rekombinatsiya

DNK ikkita zanjiri boshqa DNK segmentlari bilan ta'sirlashmaydi, inson hujayralarida turli xil xromosomalar yadroda fazoviy tuzilishi jihatdan qismlarga bo'lingan shaklda joylashadi. Turli xromosomalar o'ratsidagi bunday masofalar DNK ning irsiy ma'lumotni stabil saqlash xususiyatida katta ahamiyatga egadir. Rekombinatsiya jarayonida fermentlar yordamida DNK ning ikki zanjiri uziladi, va o'sha joylarida ma'lum qismlari o'zaro almashinadi, keyinchalik spirallar ketma-ketligi yana tiklanadi, shuning uchun gomologik bo'lmagan xromosomalar o'rtasida bunday almashinuvlar irsiy ma'lumot buzilishiga olib keladi (15-rasm).



**15-rasm. Rekombinatsiya xromosomalarning (M) va (F) uzilishi va keyinchalik ikkita yangi xromosomalarni (C1 va C2) hosil qilish uchun ulanishi natijasida yuzaga keladi.**

Xromosomalar o'rtasidagi irsiy ma'lumotning almashinuvi natijasida hosil bo'lgan rekombinatsiyalar natijasida genlarning yangi kombinatsiyalari vujudga keladi, o'z navbatida bu tabiiy tanlanish samarasini oshiradi va yangi oqsillar yuqori tezlikda amalga oshadigan evolyutsiyasida katta ahamiyatga egadir. Genetik rekombinatsiya reparatsiya jarayonida ham katta ahamiyatga egadir, asosan hujayraning DNK ikkalla zanjirining uzulishi bilan bog'liq bo'lgan javob reaksiyasida aks etadi.

Krossingover eng ko'p tarqalgan turi- bu gomologik rekombinasiya hisoblanadi, ya'ni xromosomalar rekombinasiyasida ishtirok etadigan ketma-ketliklar bir-biriga o'xshash bo'lishi kerak. Bir xil vaqtlarda gomologik uchastkalar shaklida transpozonlar ishtirok etadi. Gomologik bo'lmagan rekombinasiya hujayraning shikastlanishiga olib keladi, bunday rekombinasiya natijasida translokasiyalar vujudga keladi. Rekombinasiya reaksiyalari fermentlar tomonidan katalizlanadi, ular rekombinazalar deb ataladi, masalan *Cre*. Birinchi reaksiya bosqichida rekombinaza DNKning birinchi zanjirini uzadi, komplementar zanjirdan ajralishini va ikkinchi xromatida zanjirlarining biriga bog'lanishini ta'minlaydi. Ikkinchi xromatida ikkinchi marotaba uzilishi natijasida DNK zanjirining uzilishiga, birinchi xromatidada juftsiz qolgan zanjirga ulanishini ta'minlaydi va Hollidey strukturasi hosil qilishiga olib keladi. Hollidey strukturasi juftlashgan xromosoma bo'ylab xarakatlanish xususiyatiga ega bo'ladi va zanjirlarni o'rin almashtirishini amalga oshiradi. Rekombinasiya reaksiyasi ferment bog'larini uzganga va ikki zanjirning ligirlanishi yuz berganda tugaydi.

*DNK ga asoslangan metabolizm evolyutsiyasi.* DNK tarkibidagi irsiy ma'lumot hamma zamonaviy organizmlarning rivojlanishi, o'sishi, hayot faoliyati uchun amalga oshirish imkonini beradi. Lekin Yerdagi hayotning uzoq to'rt milliard yil tarixi davomida DNK asosiy irsiy axborot manbai bo'lganligi to'g'risida ma'lumot yoq. Mavjud gipotezalarga ko'ra, RNK moddalar almashinuvida markaziy rol o'ynagan, chunki u irsiy ma'lumot o'tkazishda ishtirok etadi va ribozimlar ishtirokida katalizni amalga oshira oladi. Bundan tashqari, RNK-"oqsillar fabrikasi"ning ribosomalarning asosiy komponenti hisoblanadi. Qadimiy RNK dunyosi- yani kataliz uchun va irsiy ma'lumotni tashish uchun xizmat qilgan bo'lsa, to'rtta asosdan tashkil topgan zamonaviy genetik kodning shakllanish manbai bo'lib xizmat qilgan bo'lishi mumkin. Bu jarayon organizmlarda mavjud kam sondagi asoslar, yani replikasiya aniqligini kuchaytirish, va ko'p sondagi asoslar asosida ribozimlar faolligini oshirish hisobiga ro'y bergan deb hisoblanadi.

Afsuski, qadimgi genetik tizimlar hozirgi kunga qadar saqlanib qolmagan. Tashqi muhitda DNK o'rtacha bir million-yil davomida saqlanadi, asta-sekinlik bilan

mayda fragmentlargacha degradasiyaga uchraydi. 250 million-yil ilgari kristall tuzlaridan uchraydigan bakterial sporaladan DNKni ajratish va ularda 16S r-PHK ning ketma-ketligini o'rganish ishlari bo'yicha diskussiya mavzulari davom etmoqda.

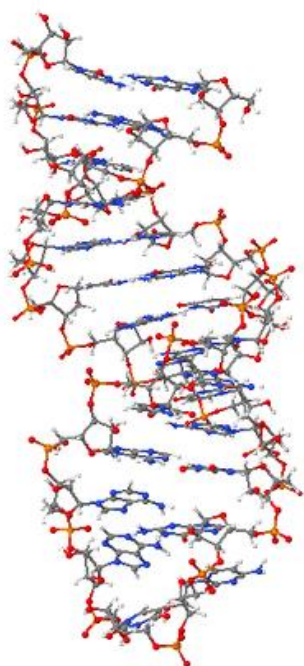
### **Ribonuklein kislota.**

Ribonuklein kislota- uchta asosiy makromolekulalardan biri bo'lib, hamma tirik organizmlar hujayralarida uchraydi va kodlashda, irsiy materialni o'qishda, genlarni boshqarishda va tasvirlashda ishtirok etadi.

DNK singari, RNK uzun zanjirdan iborat, undagi har bir zveno nukleotid deb ataladi. Har bir nukleotid azot asosidan, shakar va fosfar guruhidan iborat. RNK ketma-ketligi irsiy ma'lumotni kodlash imkonini beradi. Hamma tirik organizmlar RNKni oqsil sintezini dasturlashda ishlatiladi. Hujayra RNKlari transkripsiya jarayonida, ya'ni maxsus fermentlar RNK-polimerazalar asosida DNK matritsasida asosida RNK hosil bo'ladi. Keyinchalik matrisali RNKlar translyasiya jarayonida ishtirok etadilar. Translyasiya- bu m-RNK matrisasida oqsil sintezlanishi hisoblanadi. Boshqa RNKlar transkripsiyadan so'ng, kimyoviy modifikasiyalarga uchraydi, undan so'ng hosil bo'lgan ikkilamchi va uchlamchi strukturalar RNK tipiga qarab turli xil vazifalarni bajaradi. Bir zanjirli RNKlar uchun turli xil fazoviy strukturalar xos, ularda bitta zanjirning nukleotidlar bir qismi o'zaro juftlashgan bo'ladi. Ayrim yuqori sturturali RNKlar oqsil sintezida ishtirok etishadi, masalan t-RNKlar kodonlarni tanishda va aminokislotalarni oqsil sintezi jarayonida manziliga yetkazishda, ribosomal RNKlar esa ribosomalar strukturaviy va katalitik vazifalarni ishtirok etishadi. Shu bilan birga, zamonviy tasavvurlarga ko'ra, RNKlar vazifalari faqatgina translayasiya jarayonlari bilan chegaralanib qolmaydi, yadroviy kichik RNKlar eukariot matrisali RNKlar splayasingida va boshqa jarayonlarda ishtirok etadi. Bundan tashqari, RNKlar ayrim fermentlar tarkibiga kiradi masalan telomerazalar, va ayrim RNKlarning fermentativ faolligi aniqlangan, ya'ni boshqa RNKlarni zanjirini kesish xususiyatiga ega bo'lib, va aksincha RNK fragmentlarini tikish xususiyatiga ham ega bo'ladi. Bunday RNKlar ribozimlar deb ataladi.

Ko'pgina viruslar genomi RNK dan tashkil topgan, ya'ni DNK rolini bajaradi. Hujayradagi RNKlarning turli tuman funksiyasiga qarab, hujayra biologiyasida RNK biologik tizimlar paydo bo'lgunga qadar birinchi irsiy ma'lumotni tashuvchi molekulalar degan gipoteza mavjuddir.

Oqsillar sintezida RNK roli 1939 yilda Torbbern Oskar Kaspersson, Jan Brashe va Djek Shuls ishlarida taklif qilingan. Jerard Mairbaks birinchi marta quyon



gemoglobinini kodlaydigan, matrisali RNK ni ajratib olingan, va ushbu RNK oositlarga o'tkazilganda, xuddi shu oqsil kodlanishi aniqlangan. 1956-1957 yillarda A.Belozerskiy, A.Spirin, E.Volkin, L.Astraxan tomonidan hujayralardagi RNK tarkibini va hujayradagi RNK lar asosiy massasini ribosomal RNK tashkil qilishini aniqlaganlar. Severo Ochoa 1959 yilda tibbiyot bo'yicha RNK sinteining mexanizmini ochgani uchun Nobel mukofotiga sazovor bo'lgan. 1990-yillarning boshlarida o'simlik genomiga begona genlarning kiritilishi analog genlarining ekspresiyasini bostirishga olib kelishi aniqlandi. Shu bilan birga 22 nukleotid qatoriga ega bo'lgan RNK lar mikro RNK lar bo'lib, *S. elegans* nematodalar ontogeneizida boshqaruvchi rolini bajarishi isbotlangan (16-rasm).

Monomerlarning kimyoviy tarkibi va modifikatsiyalari. RNK nukleotidlari tarkibida shakar – riboza bo'lib, unga 1' holatida asoslar- adenin, guanin, sitozin yoki uratsillardan biri birikkan bo'ladi. Fosfat guruhi ribozani zanjirga bog'lab, bir ribozaning 3 'uglerod atomi bilan, ikkinchisining 5' holatida bog'lanish hosil qiladi. Fosfat guruhlarini fiziologik pH ko'rsatkichida salbiy zaryadlangan, shuning uchun RNK polianion xususiyatga ega. RNK to'rt asosli – adenin (A), guanin (G), uratsil (U) va sitozinli (S) polimer sifatida transkripsiyalanadi. Ammo "yetuk" RNKda ko'plab o'zgartirilgan asoslar va shakar

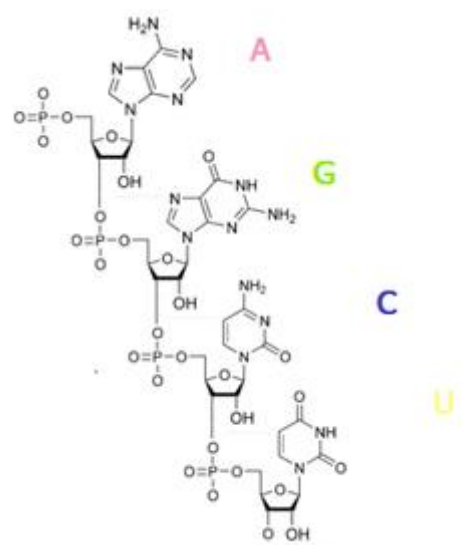
mavjud. Hammasi bo'lib, RNK da 100 ga yaqin modifikasiyalangan turli xil nukleotidlar mavjud bo'lib, ulardan 2'-metilriboza shakarning ko'p uchraydigan modifikasiya variantlari hisoblanadi, psevdouridin esa –asoslarning modifikasiyalari hisoblanadi. Psevdouridin, riboza bilan C-N emas, balkim C-C bog'lari orqali bog'lanadi va RNK molekulasida turli xil xolatlarda uchraydi. Shuningdek, psevdouridin, t-RNK ning funksiyasi uchun muhim hisoblanadi. Ikkinchi modifikasiya turlariga gipoksantin kiradi, adeninning dezaminirlanishi natijasida hosil bo'ladi, va nukleozid inozin nomi bilan ataladi. Inozin genetik kodnig turg'unligini ta'minlashda katta ahamiyatga egadir. Boshqa ko'plab uchraydigan modifikasiyalarning roli oxirigacha o'rganilmagan. Masalan, peptid bog'larni hosil qiluvchi ribonukleotidlar roli shular jumlasiga kiradi.

*Tuzilishi.* RNKdagi azotli asoslar sitozin va guanin, adenin va uratsil, shuningdek, guanin va uratsil o'rtasida vodorod bog'larini hosil qilishi mumkin. Lekin boshqa ta'sirlar ham mavjud bo'lib, bularga bir nechta adenin nukleotidlarining o'zaro tugunlar hosil qilishi, yoki to'rtta adenin o'zaro tugunlar hosil qilib o'zaro ta'sirlar adenin-guanin o'rtasida bo'lishini misol keltirish mumkin (17-rasm).

RNKning uni DNKdan ajratib turadigan muhim tarkibiy xususiyati ribozaning 2' holatida gidroksil guruhining mavjudligidir,

bu RNK molekulasining B-konformatsiyasida emas, balki A konformatsiyada ega bo'lishiga imkon beradi, bu holat ko'pincha DNKda kuzatiladi. DNK ning A-shaklida chuqur- tor qator va chuqur bo'lmagan, keng kichik qatorli struktura uchraydi.

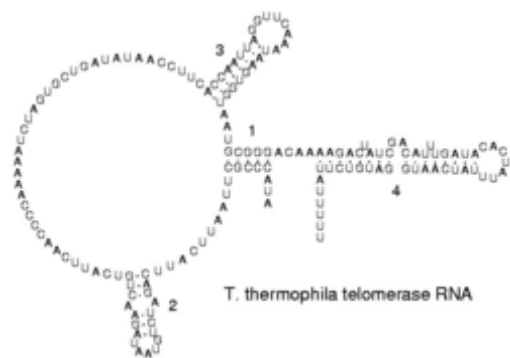
RNK tarkibidagi 2' gidroksil guruhining mavjudligi, konformatsion plastik, ya'ni spiral hosil bo'lishida ishtirok etmaslik imkonini beradi, RNK molekulasining hududlari boshqa fosfat bog'lanishlariga kimyoviy ta'sir ko'rsatishi va ularni



17-rasm. RNK polinukleotidning kimyoviy tuzilishi

uzishida ishtirok etadi. Bir zanjirli RNK ning “ishchi” shakli, oqsillar singari, uchlamchi strukturaga ega bo’ladi. Uchlamchi struktura ikkilamchi struktura elementlari asosida hosil bo’lib, bu strukturaning hosil bo’lishida bitta molekula ichidagi vodorod bog’lari ishtirok etadi. Bir necha turdagi ikkilamchi strukturalar farqlanadi, bularga asos-halqa, halqa va psevdotugunlar shaklidagi strukturalar kiradi. Asoslar juftlashishining ko’p miqdordagi variatsiyalari mavjudligi uchun RNK ikkilamchi strukturasi bashorat qilish, oqsillar ikkilamchi strukturasi bashorat qilishga nisbatan murakkab vazifa hisoblanadi, lekin hozirda RNK ikkilamchi strukturalarini bashorat qilishning samarali dasturlari mavjud bo’lib, *mfold* dasturi shular jumlasiga kiradi (18-rasm).

RNK molekulalarining funksiyasining ularning ikkilamchi tuzilishiga bog’liqligiga ribosoma to’plamlari- IRES misol bo’la oladi. IRES – bu informasion RNKning 5’ uchidagi struktura u oqsil sintezini boshlashning odatiy mexanizmini chetlab o’tish xususiyatiga ega bo’lib, ribosomaning biriktirilishini ta’minlaydi, bu 5’ uchida maxsus modifikatsiyalangan asos- *cap* joylashadi va ushbu jarayonni amalga oshirishda oqsil



18-rasm. Sodda hayvonlar RNK komponentining ikkilamchi tuzilishi

sintezinig innisiasiya omillarini talab qiladi. Dastlab IRES virusli RNKlarda topilgan, ammo hozirda mRNKlar ham stress sharoitida IRESga bog’liq innisiasiya mexanizmidan foydalanishi haqida tobora ko’proq ma’lumotlar to’planib bormoqda. Ko’pgina RNK turlari, masalan, rRNK va mikro RNK, hujayradagi RNK molekulalari sintezlangandan keyin eukariotlar sitoplazmasiga eksportidan so’ng, oqsillar bilan birlashib kompleks hosil qiladi. Bunday RNK-oqsil komplekslari ribonukleoprotein komplekslari yoki ribonukleoproteinlar deb ataladi.

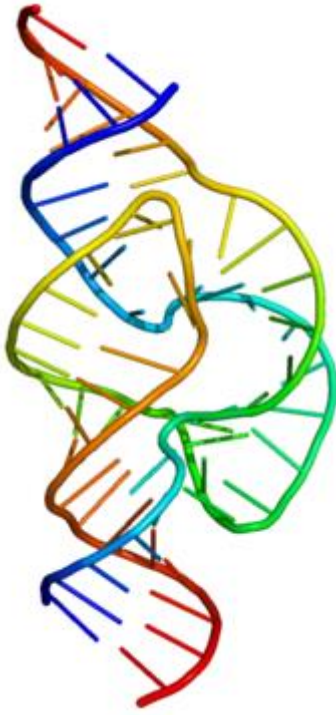
Tirik hujayrada RNK sintezi ferment – RNK polimeraza tomonidan amalga oshiriladi. eukariotlarda RNKning har xil turlari turli xil, ixtisoslashgan RNK polimerazalari tomonidan sintezlanadi. Umuman olganda, ham DNK, ham boshqa

RNK molekulalari RNK sintezi uchun matritsa vazifasini o'tashi mumkin. Masalan, polioviruslar o'zlarining genetik materiallarini takrorlash uchun RNKga bog'liq RNK-polimerazadan foydalanadilar. Lekin ilgari faqat viruslarga hos bo'lgan RNK bog'liq RNK sintezi hujayrali organizmlarda RNK- interfersiya jarayoni natijasida sodir bo'ladi.

DNKga bog'liq bo'lgan RNK polimeraza holatida bo'lgani kabi va RNKga bog'liq RNK polimeraza ham promotor ketma-ketligiga birikadi. Matrisaning molekulasining ikkilamchi strukturasi polimerazaning helikaza faolligi asosida ochiladi, substrat molekulaning 3' dan 5' uchi yo'nalishda harakat qilib RNKni 5'→3' yo'nalishida sintez qiladi. Molekulaning oxirgi uchidagi transkripsiya terminatori sintezning tugashini belgilaydi. Ko'pgina RNK molekulalari boshlang'ich molekulalar sifatida sintezlanadi, ular "tahrirlash" dan o'tadi – RNK-oqsil komplekslari yordamida keraksiz qismlari olib tashlanadi.

Masalan, *Escherichia coli*- da rRNK genlari bitta operonda joylashgan- lokusda joylashish tartibi quyidagicha: 16S – tRNK Glu<sub>2</sub> – 23S-5S, bitta uzun molekula sifatida o'qiladi, so'ngra avval rRNK hosil bo'lishi bilan bir nechta mintaqalarga bo'linadi, va keyin yetuk rRNK molekulalari hosil bo'ladi. Sintezdan so'ng RNKning nukleotidlar ketma-ketligini o'zgartirish jarayoni RNKni qayta ishlash yoki tahrirlash deb ataladi.

Transkripsiya tugaganidan so'ng, RNK molekulalari bajaradigan funksiyalariga qarab modifikasiyaga uchraydi. Eukariotlarda RNK ning yetilish jarayoni ya'ni oqsil sinteziga tayyorlanishi, splaysing jarayonini o'z ichiga oladi: oqsilni kodlamaydigan ketma-ketliklarning intronlarning splaysasoma ribonukleotidi orqali olib tashlanishi ro'y beradi. Keyinchalik eukariotlarda boshlang'ich i-RNK ning 5' uchiga maxsus modifikasiyalangan nukleotid cap qo'shiladi, 3' uchiga esa bir nechta adenin qo'shiladi, ularga poli A- uchi deb ataladi.



*19-rasm. RNKni ajratib turadigan bolg'a ribozimasining tuzilishi*

Matrisali RNK- bu RNK turi DNK dagi kodlangan ma'lumotni ribosomalarga tirik organizmlarning oqsil sintezlovchi molekulyar mashinalarga o'tkazishda vositachi vazifasini bajaradi. i-RNK kodlaydigan ketma-ketliklari oqsil tarkibidagi aminokislotalar ketma-ketliklarini belgilaydi. Lekin ko'p RNK lar oqsilni kodlamaydi. Bu kodlamaydigan RNKlar alohida olingan genlar tomonidan transkripsiyalanadi, masalan, ribosomal RNK lar yoki intronlar hosilalari bo'lishi mumkin. Klassik, yahshi o'rganilgan kodlamaydigan RNK turlari – bular transport RNK

va ribosomal RNK lar bo'lib, translatsiya jarayonida ishtirok etadi. RNK ning i-RNK prosesingida va boshqa vazifalarni bajaruvchi genlarni boshqarishda ishtirok etadigan sinflari ham mavjud (19-rasm). Bundan tashqari, RNK ning kodlamaydigan molekulalari mavjud bo'lib, RNK molekulalarini ligirlash va kesish kabi kimyoviy reaksiyalarni katalizlash xususiyatiga ega. Oqsillar kabi, enzimlar bilan kimyoviy reaksiyalarni katalizlaydi, va RNK ning katalitik molekulalari ribozimlar deb ataladi.

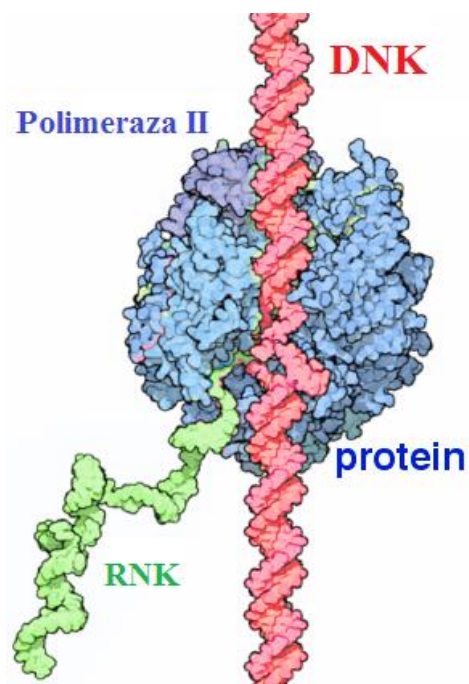
### **Translyatsiya ishtirokchilari**

Oqsil aminokislotalar tarkibi ketma-ketligi to'g'risidagi ma'lumot i-RNK tarkibida joylashgan. Uchta nukleotid kodon ketma-ketligi bitta aminokislotaga to'g'ri keladi. Eukariot hujayralarda transkripsiya qilingan boshlang'ich i-RNK, prosesing jarayonini o'tgandan so'ng, yetuk RNK ga aylanadi. Prosesing jarayonida oqsilni kodlamaydigan ketma-ketliklar –intronlar olib tashlanadi. Shundan so'ng, i-RNK yadrodan sitoplazmaga eksport qilinadi, unga t-RNK ga birikkan aminokislotalar yordamida i-RNK ning tranlyasiyasini amalga oshiradigan ribosomalar bilan qo'shilishi yuz beradi (20-rasm).

Yadrosiz hujayralarda bakteriyalar va arheylarda, ribosomalar i-RNK ga RNK transkripsiya o'tgan qismiga darhol birikishi yuz beradi. Eukariotlar va prokariotlarda, i-RNK ning sikli, ribonukleazalar ta'sirida parchalanashi orqali nazorat qilinadi. Transport-RNKlar –kichkina RNK lar bo'lib, 80 ga yaqin nukleotidlardan tashkil topgan bo'lib, konservativ uchlamchi strukturga egadir. Ular ribosomalarda spesifik aminokislotalarni peptid bog'lari sintezi joyiga tashishda ishtirok etadi.

Har bir t-RNK aminokislotani biriktirib oladigan, i-RNK dagi kodlarni taniydigan antikodon qismlari mavjud. Antikodon kodon bilan birga vodorod bog'larini hosil qiladi, t-RNK da hosil bo'lgan peptid bog'idagi oxirgi

aminokislota va t-RNK dagi aminokislota o'rtasida peptid bo'gining hosil bo'lishiga yordam beradi. Ribosomal RNK lar –ribosomalarni katalizlaydigan tarkibiy qismi hisoblanadi. Eukariotlar ribosomalari to'rtta molekulaga ega bo'ladi: 18S, 5,8S, 28S va 5S. To'rtta ribosomalarning uchta yadrochada sintezlanadi. Sitoplazmada ribosomal RNK lar ribosomal oqsillar bilan birlashadi va nukleoprotein hosil qilishadi, ularga ribosomalar deb ataladi. Ribosoma mRNKga birikadi va oqsilni sintez qiladi. rRNK eukariot hujayralar sitoplazmasida topilgan RNKning 80% gacha bo'lgan qismini tashkil qiladi. Ribosomalarning boshqacha turi t-RNK va i-RNK vazifasini bajaruvchi ti-RNK ko'pgina bakteriyalar va plastidalar tarkibida uchraydi. Ribosomalarning nuqsonli stop kodonlarga ega bo'lmagan i-RNK da to'htab qolganda, ti-RNK katta bo'lmagan peptidga ulanadi va oqsil degradasiyasida ishtirok etadi.



20-rasm. RNK polimeraza II fermenti ishtirokida DNKdan RNK transkripsiyasi RNK turlari

Genlarni boshqarishda ishtirok etish. Tirik hujayralarda RNK ning bir nechta turi mavjud bo'lib, genning yoki iRNK ga komplementar bo'lgan genning namoyon bo'lish darajasini pasaytiradi. Mikro-RNK lar 21-22 nukleotid qatoriga ega bo'lib,



21-rasm. Har xil turdagi RNKlarning oqsil sintezidagi roli (Uotsonga ko'ra)

eukariotlarda topilgan, va RNK-interferensiya mexanizmi orqali ta'sir ko'rsatadi. Bunda mikro-RNK va fermentlar kompleksi genning promotor qismlarida DNK ning metillanishiga olib keladi, va gen faolligini pasaytiradi. mi-RNK ni boshqarishning boshqa turi ishlatilganda, komplementar mi-RNK degradasiyaga uchraydi.

Lekin genlar ekspressiyasini ko'paytiradigan mi-RNK turlari ham mavjuddir. Kichik interferensiyalaydigan RNKlar 20-25 nukleotid qatoridan iborat, ko'pgina hollarda virus RNKlarining parchalanishidan hosil bo'ladi, lekin endogen hujayraviy mi-RNK turlari ham mavjud.

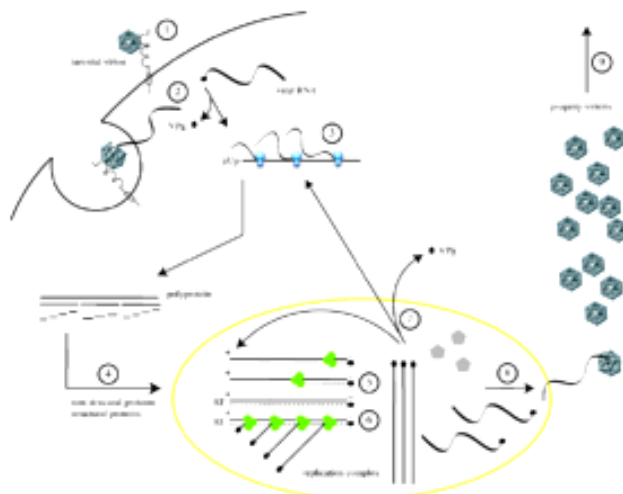
Kichik interferensiyalaydigan RNKlar o'hshash mikro-RNK mexanizmlarining RNK-interferensiyasi orqali harakat qilishadi. Hayvonlarda RNK ning yangi turi topilgan bo'lib, ular pi-RNK 29-30 nukleotiddan iborat bo'lib, Piwi bilan o'zaro ta'sirlasha oladi, jinsiy hujayralarda transpozonlar nusxalarining sonining ko'payishiga yo'l qo'ymaydi va gametalarni hosil bo'lishida asosiy rol o'ynaydi. Bundan tashqari, pi-RNK epigenetik tarzda ona tomondan irsiylanadi, va avlodlarga transpozonlarni ekspressiyasini ingibiraydigan xususiyatlarning irsiylanishini ta'minlaydi. Ma'nosiz RNKlar bakteriyalarda keng tarqalgan bo'lib, i-RNK ga birikadi va genlarni namoyon etuvchi xususiyatlarini bostiradi, lekin bir hillari ekspressiyasini faollashtiradi. Bunday RNKlar i-RNK ga birikkanda, RNK ning ikki zanjirli molekulasi hosil bo'ladi va fermentlar tomonidan degradasiya qilinadi. Eukariotlarda yuqori molekulyar – RNK ga o'hshash RNK molekulari topilgan,

ular oqsil molekulasini kodlamaydi. Ular ham genlarning namoyon bo'lishida ishtirok etadi. Misol tariqasida sut emizuvchilarda Xist genini keltirish mumkin, X-xromosomalarning biriga birikadi va faolsizlantiradi.

Genlarni boshqarishda individual molekulalarning roolidan tashqari, regulyator elementlar mRNKning translyasiya qilinmagan 5' va 3' mintaqalarida hosil bo'ladi. Ushbu elementlar translyasiyaning boshlanishiga to'sqinlik qilib, mustaqil ravishda harakat qilishi yoki oqsillarni biriktirishi mumkin.

*RNK prosessingi.* Ko'pgina RNKlar boshqa RNKlar modifikasiyasida ishtirok etadi. Intronlar boshlang'ich iRNKdan splaysasoma yordamida kesiladi, splaysasomalar tarkibida oqsillardan tashqari bir qancha kichik yadro RNKlari ham bo'ladi. Bundan tashqari, intronlar o'zlarining xususiy kesilishini katalizlaydi. Transkripsiya natijasida sintezlangan RNK

kimyoviy jihatdan modifikasiya qilinishi mumkin. Eukariotlarda RNK nukleotidlarining kimyoviy modifikasiyasi, masalan, ularning metillanishi, kichik yadro RNKlari – 60-300 nukleotidlardan tashkil topgan ketma-ketliklar tomonidan amalga oshiriladi. RNKning bu turi yadrochada va Kahal tanachalarida joylashgan. Kichik yadro RNKlari fermentlar bilan assotsiatsiyasi yuz bergandan so'ng, ular RNK-nishon bilan bog'lanadi ikki molekula asoslari orasida juftliklar hosil qiladi, fermentlar esa RNK-



22-rasm. Poliovirus misolida RNK genomiga ega bo'lgan virusning hayot aylanishi : 1 – asl virionni retseptorga biriktirish; 2 – virion hujayraga kiradi; 3 – virus RNKlaridan virus oqsillarini polipeptid hosil bo'lishi bilan tarjima qilish; 4 – virusli polimerazalar uning RNKini ko'paytiradi

nishonlarining nukleotidlarini modifikasiya qiladi. Ribosomal va transport RNKlar

ko'pgina modifikasiyalarga ega bo'lib, evolyutsiya davomida saqlanib qoladi (22-rasm).

### **RNK genomlari**

DNK singari, RNK ham biologik jarayonlar to'g'risida ma'lumotga ega bo'ladi. RNKlar viruslar genomi va virusga o'hshash strukturalarning genomi sifatida foydalanilishi mumkin. RNK-genomlarini oraliq DNK bosqichiga ega bo'lmagan va ko'payish uchun DNK nusxalarini hosil qiluvchi va qaytadan RNK ga sintezlanadigan turlariga bo'linadi, masalan retroviruslarda.

*RNK- tutuvchi viruslar.* Ko'pgina viruslar, masalan gripp virusi, hamma bosqichlarda faqat RNK dan tashkil topgan genomga ega. RNK asosan oqsil qobig'ining ichida joylashadi va kodlanadigan RNK-bog'liq RNK-polimerazalar yordamida replikasiya jarayonini o'taydi. RNK dan tashkil topgan viruslar genomi quyidagi guruhlarga bo'linadi:

- "RNK ning musbat zanjiriga" ega bo'lgan, i-RNK va genom sifatida qo'llaniladigan
- "minus zanjirga ega" bo'lgan, faqat genom sifatida qo'llaniladi, i-RNK sifatida komplementar molekula foydalaniladi
- ikki zanjirli viruslar

Viroidlar- RNK genomiga ega bo'lgan, patogenlarning boshqa guruhi bo'lib, oqsil molekulalariga ega bo'lmaydi. Ular xo'jayin organism RNK-polimerazalar yordamida replikasiya qilinadi.

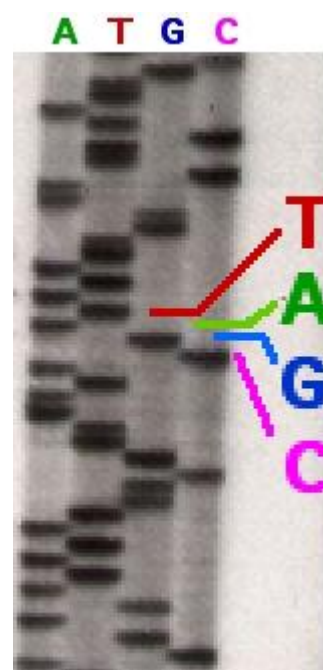
*Retroviruslar va retrotranspozonlar.* Boshqa viruslarda RNK-genom hayotiy siklining birida ega bo'lishi mumkin. Retroviruslar virionlari RNK molekulalariga ega, bu RNK lar ho'jayin hujayrasiga kirganda DNK nusxalarini sintezlashda matrisa bo'lib hizmat qiladi. O'z navbatida, DNK matritsasiidan RNK-genom sintezlanadi. Viruslardan tashqari, teskari transkripsiya jarayonini genomning mobil elementlari- retrotranspozonlar ham qo'llashadi.

## DNK sekvenirlash

Biopolimerlar, nuklein kislotalarni- DNK, RNK, oqsillarni sekvenirlash, ularning nukleotid va aminokislotali ketma-ketliklarini aniqlash bo'lib, lotin tilidan *sequentum*- ketma ketlik ma'nosini anglatadi. Sekvenirlanish natijasida monomerlar ketma-ketliging chiziqli tuzilmasi to'g'risida matn shaklida rasmiy tavsifi hosil qilinadi. DNK sekvenirlangan qismlari odatda 100 nukleotidlar juftidan oshmaydi- *next generation sequencing* va Senger sekvenirlanishi bo'yicha 1000 nukleotidlar jufti hosil qilinishi mumkin. Bir-birini qoplaydigan DNK qismlari sekvenirlanishi natijasida to'liq genlar, umumiy i-RNK yoki organizmlar to'liq genomi to'g'risida ma'lumot beradigan genlar qismlari olinadi (23-rasm).

Sekvenirlash uchun Edman, Senger va boshqa uslublar qo'llaniladi, odatda hozirgi kunda genlarni sekvenirlash uchun Sengerning ddNTP- didezoksinukleoziduchfosfatlar uslubi qo'llaniladi. Sekvenirlashdan oldin DNK ning PZR- *polimerazali zanjirli reaksiya* uslubi yordamida taniladigan ketma-ketligi amplifikasiya qilinadi. To'liq genom sekvenirlanishi yangi avlod sekvenirlash texnologiyalarini *next generation sequencing* uslubini qo'llab amalga oshiriladi.

Didezoksinukleotid yoki "zanjir uzilishi" uslubi F.Senger tomonidan 1977 yilda ishlab chiqilgan bo'lib, hozirgi kunda DNK nukleotid ketma-ketligini aniqlashda keng qo'llaniladi. Senger bo'yicha sekvenirlashda sekvenirlanayotgan zanjirning maxsus 17-20 nukleotid uzunligiga ega bo'lgan sintetik oligonukleotidning gibridizasiyasi amalga oshiriladi. Bu oligonukleotid praymer bo'lib, 3'-gidroksil guruhni matritsaga komplementar bo'lgan, zanjirning inisiasiyasini boshlaydi. Praymerli eritmalar 4 ta probirkaga joylashtiriladi, ularning har birida dATP, dCTP,



**23-rasm. Radiofaol izotop bilan nishonlangan PZR mahsulotlariga ega bo'lgan gel qismlari. Radioavtograf. (Senger uslubida sekvenirlash)**

dGTP, dTTP dezoksinukleotidlar bo'lib, ularning biri radioizotop bilan nishonlangan va 4 ta 2', 3'-didezoksinukleotidlardan ddATP, ddTTP, ddGTP, ddCTP biri bo'ladi. Didezoksinukleotid hamma pozitsiyalar bo'yicha uzayib borayotgan zanjirga qo'shiladi, va uning zanjirga qo'shilish joyida zanjir sintezi to'xtaydi. Buning natijasida har 4 probirkada DNK-polimeraza ishtirokida praymer ketma-ketligiga ega bo'lgan oligonukleotidlarning har hil uzunlikdagi noyob to'plami hosil bo'ladi. Keyinchalik probirkalarga zanjirlarni ajratish uchun formamid qo'shiladi, va poliakrilamid gelida to'rt hil yo'lakchada elektroforez o'tkaziladi. Sekvenirlangan DNK segmentlarini "o'qish" maqsadida radioavtografiya o'tkaziladi. Zamonaviy uslubda didezoksinukleotidlarni to'rt hil turli tuman fluorescent bo'yoqlar bilan bo'yaladi va bitta probirkada PZR o'tkaziladi. So'ngra poliakrilamidli elektroforezda lazer nuri gelning ma'lum qismida fluorescent bo'yoqlarini qo'zg'atadi va gelda migrasiya bo'lgan nukleotidni detector aniqlaydi. Zamonaviy asboblarda yordamida DNK ning kapillyar elektroforezini o'tkazishda foydalaniladi.

### **Oqsil moddalarni tuzilishi va funksiyalari**

Hayot – "oqsil moddalarni faoliyat ko'rsatish usuli". Nima sababdan oqsillar hujayrada va butun organizmda eng ko'p tarqalgan molekulalardan biri bo'ldi?

Bu savolga javobni, oqsil molekulalari bajaradigan funksiyalarni ko'pqirrali ekanligidan axtarish kerak. Oqsillar bajaradigan funksiyalarni asosiylari sifatida quyidagilarni keltirish mumkin: plastiklik (quruvchilik), katalitik (fermentativ), transportlik (tashuvchilik), gormonal, himoya qiluvchilik, harakatga keltiruvchilik, ustun va shakl beruvchilik, energetik, retseptorlik (sezgirlik), zahiralik, antibiotiklik, toksinlik.

Mana shunday funksiyalarni ko'pqirraligi oqsillarni strukturasi va xususiyatlari bilan bog'liq. Ular nimalardan iborat? Oqsil molekulalarini kimyoviy strukturalari qanday? Oqsil molekulalari fazoda qanday tuzilgan?

Oqsil molekulalari – polimerlar. Ularni monomerlari – aminokislotalar. Tabiatda 100 ga yaqin aminokislotalar bor. Shulardan faqat 20 tasi tirik organizmlarni

oqsillari tarkibiga kiradi. Aminokislotalar eng kamida bitta amino ( $-\text{NH}_2$ ) va bitta karboksil ( $-\text{COOH}$ ) guruhga ega. Oqsil molekulasini shakllantirayotganda aminokislotalar birin-ketin, bir-birlari bilan peptid bog`lari bilan bog`lanadi. Peptid (kovalent, azot–uglerod) bog`i – bir aminokislotani aminoguruhi bilan, ikkinchi aminokislotani karboksil guruhi orasidagi o`zaro ta'sir natijasi sifatida hosil bo`ladi. Aminokislotalar bir-birlari bilan peptid bog`lari orqali bog`lanib, har xil uzunlikga ega bo`lgan peptidlar (dipeptidlar, tetrapeptid) hosil qiladi. Ko`plab aminokislotalarni o`zaro bog`lanishidan polipeptid hosil bo`ladi. Oqsillarni ko`pchiligi yuqori molekulari polipeptidlar hisoblanadi. Ularni tarkibida yuzdan bir necha mingga yaqin aminokislotalar bo`lishi aniqlangan.

Polipeptid zanjiri tarkibidagi aminokislotalarni ketma-ketligi oqsilni birlamchi strukturasi tashkil qiladi. Oqsil molekulasini shakli, xususiyatlari va funksiyalari ularni birlamchi strukturalariga bog`liq. Ammo, birlamchi struktura bilan oqsil molekulasini shakllanishi tugamaydi. Oqsillarni strukturasi shakllanishi qanday qilib nihoyasiga yetadi?

Ikkalamchi struktura – polipeptid zanjirini o`ng tomonga qarab buralgan  $\alpha$ - spiraldan shakllanadi. Bu struktura har xil aminokislotalarni – CO – NH – guruhlari orasida shakllangan vodorod bog`lari natijasida kelib chiqadi (21-rasm).

Ko`p oqsillarda polipeptid zanjirlar qiyshayib, o`ziga xos ravishda o`raladi va noto`g`ri dumaloq strukturaga – globulaga aylanadi. Mana shunday tartibda oqsilni uchlamchi strukturasi shakllanadi. Globulani mustahkamligi aminokislotalarni radikallari orasida shakllanadigan har xil bog`lar (disulfid, ion, vodorod va gidrofob) bilan ta'minlanadi.

Oligomer (multimer) oqsillar to`rtlamchi strukturaga ega bo`ladi. Bunday oqsillar bir necha polipeptid bog`laridan iborat bo`ladi. Polipeptidlar o`zaro gidrofob munosabatlar, vodorod va ion bog`lari orqali bog`lanadi.

## **Genomika, proteomika va metabolomika**

Genomika – molekulyar genetikaning tirik organizmlar genomini va genlarini oʻrganishga bagʻishlangan boʻlimi boʻlib, maxsus yoʻnalish sifatida tirik organizmlarning ayrim turlari genomlarini tartiblashtirish boʻyicha birinchi loyihalar paydo boʻlishi bilan birga 1980 va 1990 yillarda paydo boʻldi. Birinchi boʻlib 1977 yilda, 5368 nukleotid ketma-ketlik uzunligiga ega boʻlgan C-X174 bakteriofagining genomi toʻliq oʻrganilgan va tartiblangan.

Genom – bu organizm hujayrasida joylashgan irsiy materiallarning toʻplamidir. Odamlarda- Homo sapiens genom yadroda joylashgan 23 juft xromosomadan, shuningdek mitoxondriyal DNKdan iborat. Yigirma ikkita autosomal xromosoma, ikkita jinsiy xromosoma X va Y, inson mitoxondriyal DNKsi taxminan 3,1 milliard baza juftini oʻz ichiga oladi. Gen bu tirik organizmlar irsiyatining tarkibiy va funktsional birligi boʻlib, maʼlum bir polipeptid yoki funktsional RNKning ketma-ketligini belgilaydigan DNK ketma-ketligi hisoblanadi. Genlar aniqrogʻi, genlarning allellari koʻpayish jarayonida ota-onadan naslga oʻtadigan organizmlarning irsiy xususiyatlarini aniqlaydi. Shu bilan birga, baʼzi organoidlar mitoxondriya, plastidalar organizm genomiga kirmaydigan xususiyatlarini aniqlaydigan DNKlariga ega boʻladi.

Genetik maʼlumot genlardagi DNK yoki RNK molekulalarining maxsus funktsional hududlarida nukleotidlar ketma-ketligi – genetik kod yordamida kodlangan oqsillarning tuzilishi haqidagi maʼlumotdir. Genetika, genomika yoki gen muxandisligida olib boriladigan tajribalar maʼlum model yoki muhitda oʻtkaziladi.

*In vitro* lotincha soʻzdan olingan boʻlib, “probirka ichida” maʼnosini anglatadi – bu tajribalarni oʻtkazish texnologiyasi, tajribalar “sinov probirkasida” – tirik organizmdan tashqarida oʻtkaziladi. Umumiy maʼnoda, bu atama *in vivo* jonli organizmga odamlarda yoki hayvonot modelida eksperimentga qarshi holda olib boriladi. Molekulyar biologiya, biokimyo, farmakologiya, tibbiyot, genetika va boshqalar bilan bogʻliq koʻplab tajribalar organizmdan tashqarida, tirik hujayralar kulturasida yoki hujayrasiz modelda amalga oshiriladi.

*In vivo* lotin soʻzidan olingan boʻlib- soʻzma-soʻz “tiriklikda” maʼnosini anglatadi, yaʼni tajribalar “tirik organizm ichida” yoki “hujayra ichida” olib boriladi.

Amplifikatsiya- lotincha “amplification” – kuchaytirish, ko’payish, molekulyar biologiyada – xromosoma DNK qismlarining qo’shimcha nusxalarini shakllantirish jarayoni, odatda tarkibida ba’zi genlar yoki strukturaviy geteroxromatin segmentlarini ko’paytirish tushuniladi. Amplifikatsiya – bu o’sma hujayralarining rivojlanishi paytida onkogenlarning faollashuv mexanizmlaridan biri, masalan, neyroblastomaning rivojlanishi paytida N-myc onkogen bolalarda to’qima saratonining eng keng tarqalgan shaklini misol keltirish mumkin. Shuningdek, amplifikatsiya – PZR – polimeraza zanjiri reaksiyasi paytida ma’lum bir nukleotid ketma-ketligi nusxalarini ko’paytirish bosqichi hisoblanadi. Bugungi kunda genomika soxasining qo’yidagi bo’limlari mavjud:

*Strukturaviy genomika* – bu genom ma’lumotlarining mazmuni va tashkil etilishi. Maqsad ma’lum tuzilishga ega bo’lgan genlarni o’rganish, ularning funksiyasini tushunish, shuningdek “asosiy” oqsil molekulalarining fazoviy tuzilishini va uning o’zaro ta’sirini aniqlashdir.

*Funksional genomika* – bu gendan xususiyatga qadar genomda qayd etilgan ma’lumotlarning amalga oshirilishi.

*Qiyosiy genomika (evolyutsion)* – turli organizmlar genamlari tarkibi va tashkil etilishini taqqoslovchi tadqiqotlar asosida olib boriladi. To’liq genom ketma-ketliklarini olish turli xil tirik organizmlar genamlari o’rtasidagi farqlar darajasini yoritib berdi. Allellar bir xil genning gomologik xromosomalarning bir xil bo’limlarida lokuslarida joylashgan va bir xil belgi rivojlanishining muqobil variantlarini belgilaydigan turli shakllari. "Allel" atamasi V. Yoxansen tomonidan 1909 yilda taklif qilingan. Genomdagi o’zgarishlar mutatsiyalar orqali sodir bo’ladi. Evolyutsion taraqqiyotda ushbu jarayonlar turlar hosil bo’lishida va jinsiy ko’payish asosida bio xilma-xillikning rivojlanishiga olib kelgan. Mutatsiya lotin so’zidan olingan bo’lib, *mutatio* – o’zgarish ma’nosini anglatadi – tashqi yoki ichki muhit ta’sirida yuzaga keladigan genotipdagi doimiy, ya’ni ma’lum bir hujayra yoki organizmning avlodlariga irsiylanishi mumkin bo’lgan o’zgarish hisoblanadi. Bu atama Gyugo de Friz tomonidan taklif qilingan. Mutatsiyalar paydo bo’lish jarayoni mutagenез deb ataladi. Mutatsiyalar eng ko’p tarqalgan turlariga quyidagilar kiradi:

*Translokatsiya* – bu xromosomaning bir qismi homolog bo'lmagan xromosomaga o'tadigan xromosoma mutatsiyasining bir turi. Duplikatsiya lotinchadan “duplication” – ikki baravar ko'payish – xromosomalarning tuzilishini buzadigan mutatsiya turi hisoblanib, bu genlarni o'z ichiga olgan xromosoma mintaqalarining takrorlanishi. Bu barcha xromosomalarning gomologik rekombinatsiyasi, retrotranspozitsiyasi yoki takrorlanishidagi xatolardan kelib chiqishi mumkin.

Deletsiya bu lotin so'zidan olingan bo'lib, “deletion” – qisqarish ma'nosini anglatadi, bunda xromosomaning qayta tashkil etilishi yuz berib, unda xromosomaning bir qismi yo'qoladi. Xromosomaning qisqarishi orqali buzilishi yoki tengsiz irsiylanish natijasida bo'lishi mumkin. Yo'qotilgan xromosoma mintaqasining pozitsiyasi bo'yicha qisqarishlar ichki -interstitsial va terminal deb tasniflanadi.

Proteomika inglizcha so'zdan olingan bo'lib, *Proteomics*- molekulyar biologiyaning oqsillarni aniqlash va miqdoriy tahliliga bag'ishlangan sohasi hisoblanadi, boshqacha aytganda, oqsillarni yuqori samaradorlik bilan o'rganishdir. “Proteomika” atamasi 1997 yilda taklif qilingan. Barcha hujayra oqsillarining umumiy miqdori proteom deb ataladi.

Oqsillar va ularning tirik organizmlarda, shu jumladan odamlarda o'zaro ta'sirini o'rganish proteomika fan soxasi tomonidan olib boriladi. Proteomika bo'yicha olimlar oqsillarning "sintezi", ularning parchalanishi va organizmdagi sintezlanmaydigan oqsillarni almashtirish bilan shug'ullanishadi. Shuningdek, oqsillar organizmda sintezlangandan keyin qanday o'zgarishlarga uchrashi mumkin bo'lgan jarayonlar tadqiqot qilinadi. An'anaga ko'ra oqsillarni o'rganish biokimyo bo'limlaridan biridir, ammo inson genomi DNKsi va boshqa bir qator organizmlarning tuzilishi aniqlagandan so'ng, tadqiqotchilar oqsillarni o'rganish soxasida yangi molekulyar usullarni qo'llanilishi bilan birga yangi termin proteomika paydo bo'ldi. Xususan, insonning barcha oqsillari tuzilishi va ularning standart sharoitlarda olingan proteolitik bo'laklari haqida keng ma'lumotlar bazalari rivojlandi. Bu oqsillarni bir xil sharoitda olingan proteolitik qismlarini molekulyar og'irligi bo'yicha aniqlashga imkon beradi.

Proteomika hujayra , to'qima yoki organizmda mavjud bo'lgan oqsillar turini o'rganadi. Birinchi proteomika usullari, masalan, Edmanning oqsillar ketma-ketligi texnologiyalari genom texnologiyalardan ancha oldin paydo bo'lgan bo'lsa-da, haqiqatan ham oqsillarni yuqori o'tkazuvchanligi faqat post-genom davrida, ya'ni turli organizmlar genomlarining ma'lum nukleotidlar ketma-ketligi aniqlangandan son'ng mumkin bo'lgan.

Shunga ko'ra, proteomika genomikaga qaraganda ob'ektiv jihatdan murakkabroq, chunki organizm genomi ko'p hollarda hayot davomida o'zgarmaydi, lekin uning barcha oqsillari doimiy ravishda o'zgarib turadi. Hatto bitta organizmning har xil tipdagi hujayralari proteomlari farq qiladi. Bundan tashqari, proteomni o'rganish boshqa holatlar bilan murakkablashadi, masalan, ko'plab oqsillar translyatsiyadan keyingi o'tadigan modifikatsiyalarga asosan, proteomika bo'limlari translyatsiyadan keyingi modifikatsiyani o'rganish bilan shug'ullanadi- fosfoproteomika va glikoproteomika. Ko'pgina oqsillarning faolligi uchun boshqa oqsillar va RNK bilan o'zaro aloqalar juda muhimdir, bu ularning identifikatsiyasini ham qiyinlashtiradi. Va nihoyat, ba'zi oqsillar shu qadar qisqa vaqt ichida mavjud bo'lib, shunchalik tez parchalanadiki, ularni mavjud usullar yordamida o'rganish juda qiyin.

Proteomika usuli bilan olingan ma'lumotlar turli xil kasalliklarning sabablarini, masalan, neyrodegenerativ kasalliklar sabablarini, shuningdek davolash usullarini chuqurroq anglashni shakllantirish uchun ishlatilishi mumkin. Proteomika yangi vaksinalar yaratish uchun mos antigenlarni izlash bilan shig'ullanadi. Turli xil saraton kasalliklarida maxsus oqsillarni aniqlash biomarker diagnostikasi, saraton kasalliklarini tashxis qilishda va davolash uchun katta ahamiyatga ega.

Proteomika tarixi 1950 yilda, Edman oqsillarni sekvenirlash usulini taklif qilganida boshlanadi. 1958 yilda Frederik Senger tadqiqot guruhi insulinning aminokislotalar ketma-ketligini aniqladi. 1959 yilda immunotahlil usuliga asos solindi, bu usul oqsillarni o'rganish uchun katta ahamiyatga ega edi. 1967 yilda Edman usuli yordamida oqsillarning aminokislota ketma-ketligini aniqlaydigan birinchi avtomat sekvenator yaratildi. 1970 yilda Laemmli denaturasiya uslubi asosida poliakrilamidli

gel elektroforez yordamida oqsillarni ajratish usulini taklif qildi va 1975 yilda uning asosida ikki o'lchamli elektroforez texnikasi ishlab chiqildi. 1984 yilda elektrosprey ionizasiya usuli ixtiro qilindi, bu oqsillarni mass-spektrometriya uslubi yordamida o'rganish imkonini berdi va 1985 yilda MALDI ionlash usuli taklif qilindi. MALDI-*Matrix-assisted laser desorption/ionization* ingliz so'zidan olingan bo'lib, matrisali-faollashgan lazerli desorbsiya-ionlanish ma'nosini anglatadi, ya'ni tahlil qilinayotgan modda va matritsaga lazer nurlari impulslarini ta'sir qilishi asosida ionlanish yuzaga kelishi natijasida amalga oshiriladi.

1994 yilda mass-spektrometriya bo'yicha olingan ma'lumotlar asosida shakllangan birinchi peptid xaritalari paydo bo'ldi. 1996 yilda aspirant Mark Uilkins "proteome" atamasini kiritdi va keyingi yil "proteomika" atamasi paydo bo'ldi. 1999 yilda fragmentlarni bashorat qilish uchun birinchi dasturlar paydo bo'ldi, ularning massalari oqsillar ketma-ketligi bo'yicha mass-spektrometriya yordamida aniqlandi. 2001 yilda *дробовик* uslubi asosida proteomika sohasining rivojlanishiga asos solindi va 2014 yilga kelib ushbu usul bitta namunada 20 ming odam oqsilini aniqlashga imkon berdi. Hozirgi vaqtda nafaqat mass-spektrometriyaning har xil turlari kabi proteomika usullarini ishlab chiqish va takomillashtirish, balki proteomik ma'lumotlarni izohlash uchun yangi dasturlar ham mavjud. Proteomika sohasida eng dolzarb muammolardan biri bu oqsil iosintezi va uning genetic boshqarilishi muammosi hisoblanadi.

Oqsil biosintezi – mRNK va tRNK molekulalari ishtirokida ribosomalarda paydo bo'ladigan aminokislotalardan polipeptid zanjiri sintezining murakkab ko'p bosqichli jarayoni. Protein biosintezi jarayoni sezilarli energiya sarfini talab qiladi. Oqsillar yuqori molekulyar organik moddalar bo'lib, ular zanjirga peptid bog'lari bilan bog'langan alfa-aminokislotalardan iborat. Tirik organizmlarda oqsillarning aminokislota tarkibi genetik kod bilan aniqlanadi, aksariyat hollarda 20 ta standart aminokislotalar sintezda ishlatiladi. Ularning ko'plab birikmalari oqsil molekulalarining turli xil xususiyatlarini beradi. Bundan tashqari, oqsil tarkibidagi aminokislotalar ko'pincha translyatsiyadan keyingi modifikatsiyani boshdan kechiradi, bu ham protein o'z vazifasini bajara boshlashidan oldin, ham hujayradagi

"vazifasi" paytida yuz berishi mumkin. Ko'pincha, tirik organizmlarda bir nechta oqsil molekulalari murakkab komplekslarni, masalan, fotosintez kompleksini hosil qiladi.

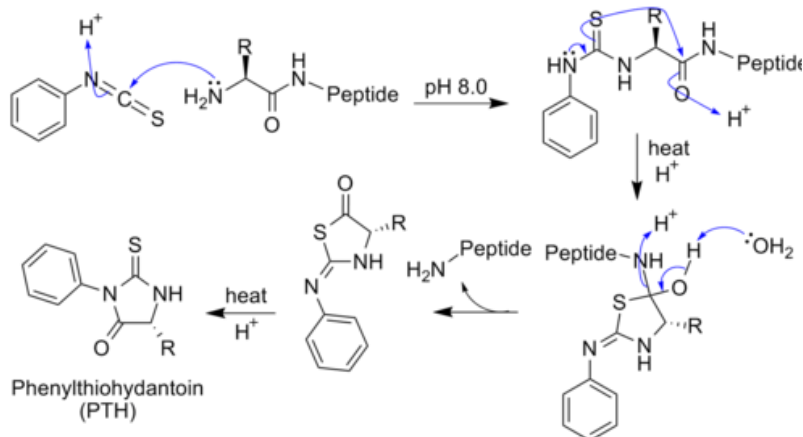
*Oqsillarni o'rganish usullari.* Oqsillarni o'rganishda an'anaviy yondashuv ularni to'qima va hujayralardan ajratib olishni, keyinchalik tozalashni o'z ichiga oladi, buning natijasida tozalangan oqsilning tuzilishi va funksiyasini tahlil qilish mumkin bo'ladi. Proteomika boshqacha yondashuvni qo'llaydi: hujayraning tarkibidagi barcha oqsil tarkibini bir bosqichda ko'rish va tahlil qilish mumkin. Bu mass-spektrometriya va ikki o'lchovli elektroforez kabi usullar va texnologiyalar paydo bo'lishi va rivojlanishi tufayli mumkin bo'ldi. Biroq, proteomika usullari bu ikki misol bilan cheklanib qolmaydi.

*Edman usuli.* *Edmanning degradatsiyalash* usuli peptidlarning birlamchi ketma-ketligini aniqlashning eng qadimgi usullaridan biridir. 1950-1956 yillarda shved biokimyosi Pyer Viktor Edman tomonidan ishlab chiqilgan. Usulning mohiyati o'rganilayotgan peptidni ma'lum reaktivlar to'plami bilan qayta ishlashdan iborat bo'lib, bu ketma-ketlikning N-uchidan bitta aminokislota chiqarib tashlashga olib keladi. Reaksiyani siklik takrorlash va reaksiya mahsulotlarini tahlil qilish peptiddagi aminokislotalarning ketma-ketligi to'g'risida ma'lumot beradi. Edman usuli yigirmanchi asrning ikkinchi yarmida keng tarqaldi. Hozirgi vaqtda usulning o'ziga xos kamchiliklari - reaksiyaning miqdoriy bo'lmagan yo'nalishi, bir nechta jarayonlar tufayli amalda qo'llanilmaydi.

1953 yilda Frederik Senger insulin gormoni aminokislota ketma-ketligini aniqladi. N-terminal qoldig'ini nishonlash va identifikatsiyalash uchun Senger 1-ftor-2,4-dinitrobenzoldan foydalanishni taklif qildi. Oqsilning N-terminal qoldig'i ushbu reagentga bog'langandan so'ng, polipeptid zanjiri xlorid kislota bilan alohida aminokislotalarga gidrolizlanadi va belgilangan qoldiq aniqlanadi. Agar oqsil bir nechta polipeptid zanjiridan iborat bo'lsa, u holda ikkala N-terminal qoldiqlari belgilanadi, ya'ni oqsil tarkibidagi individual polipeptid zanjirlari soni aniqlanadi. Barcha oqsillar ketma-ketligini ketma-ketlashtirish uchun ko'pincha Edmanning sekvens usuli qo'llaniladi. 1960-yillarda Edman uslubini amalga oshiradigan

avtomat sekvenatorlar yaratildi. Sengerni aniqlashi uchun 10 yildan ko'proq vaqtni talab qilgan insulinning birlamchi tuzilishini endi bir necha kun ichida proteinlarni to'g'ridan-to'g'ri sekvenirlanish yo'li bilan olish mumkin.

Hozirda Edman usuli genom ketma-ketligi noma'lum bo'lgan organizmlarni o'rganishda kamdan-kam qo'llaniladi. An'anaviy oqsillar ketma-ketligi, ularning



24-rasm. Edman uslubida oqsilning feniltiogidantoin N-uchini aniqlash

ko'pgina xususiyatlarini masalan, translyatsiyadan keyingi modifikatsiyalar, genlar ketma-ketligining tanib bo'lmaydigan qismlarini o'rganishda ishlatiladi.

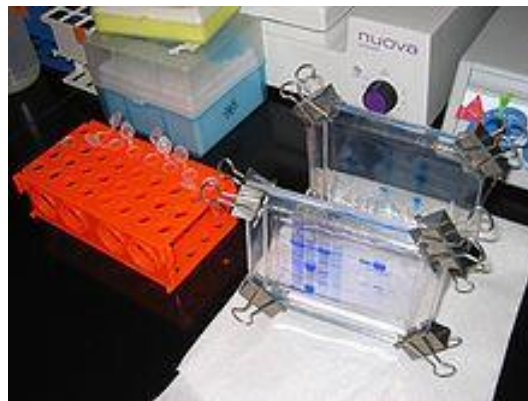
Aksariyat oqsillarni ketma-ketligini aniqlashdan oldin maxsus usulda tayyorlash kerak. Birinchidan, oqsil

tarkibidagi disulfid bog'lanishlari, kislota bilan oksidlanish yoki, ditiotreytol bilan qaytarilish reaksiyasi natijasida yo'q qilinadi. Bundan tashqari, oqsil zanjiri maxsus proteazalar tomonidan bo'laklarga bo'linadi, chunki uzun oqsillarni ketma-ketligi past darajadagi aniqlikka ega. Odatda, gidroliz uchun tripsin fermenti ishlatiladi, ushbu ferment lizin yoki arginin qoldig'iga tegishli bo'lgan peptid bog'lanishlariga ta'sir qiladi. Shuning uchun, to'liq gidroliz paytida oqsil tarkibidagi lizin va arginin qoldiqlari soni tripsin orqali aniqlansa, hosil bo'lgan bo'laklar sonini taxmin qilish mumkin bo'ladi. Olingan bo'laklar elektroforez yoki xromatografiya usuli bilan qo'shimcha ravishda tozalanadi va Edmanga ko'ra ketma-ketlik hosil bo'ladi. Oqsil bo'laklarini ajratib ketma-ketliklarni olish uchun tripsin tomonidan aniqlanadigan qismlar va oqsilning boshqa qoldiqlarini taniy oladigan maxsus ferment bilan bo'laklarga bo'linadi. Olingan ikki hil bo'laklar umumiy oqsilning ketma-ketligiga asoslanib, oqsilning to'liq aminokislotalar ketma-ketligi tiklanadi.

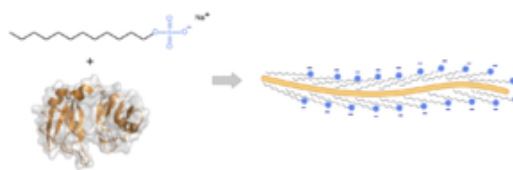
## **Ikki o'lchamli gel elektroforez**

1970-80 yillarda oqsillarni ajratish va tozalash usullari rivojlandi. Ushbu usullar xromatografiya va elektroforez uslublarining prinsiplarini birlashtirdi, ularning ko'plari uzoq vaqtdan beri ishlatilmay qolgan, ammo ba'zilari hali 21-asrda ishlatilmoqda. 1970 yilda shveysariyalik olim Ulrix Laemmli denaturatsiya asosida oqsillarni elektroforez bilan ajratish usulini taklif qildi. Birinchidan, oqsillar molekulyar massasiga ko'ra, qatlamlar shaklida natriy dodesil sulfating. *Natriy dodesil sulfat*, SDS ta'sirida denaturatsiyaga uchratilgan. Oqsil qancha ko'p bo'lsa, SDS shuncha ko'p bog'lanadi va ularning kompleksi shunchalik salbiy zaryadga ega bo'ladi. Shuning uchun, namunalar poliakrilamid gelida tekshirilganda, ular elektr maydon ta'sirida harakatlana boshlaydilar, oqsil molekulalarining harakatlanish tezligi ularning massasiga bog'liq, yengil oqsillar gel bo'ylab tezroq harakatlanadi. Ushbu uslubda molekulyar massasi 5 dan 250 kDa gacha bo'lgan oqsillarni ajratish uchun juda mos keladi. Laemmli usuli yanada rivojlantirildi, 1975 yilda Patrik O'Farell va Yoaxim Kloz mustaqil ravishda ikki o'lchamli elektroforez usulini taklif qilishdi. SDS yordamida ajratishdan oldin oqsillarni izoelektrik nuqtalariga ko'ra oldindan ajratiladi. Birinchidan, oqsillar statsionar pH ko'rsatkichiga ko'ra, maxsus polimerlar bilan to'ldirilgan shisha naychaga kiritiladi. Oqsillar naycha orqali taqsimlanadi, pH ko'rsatkichiga ko'ra, oqsillar izoelektrik nuqtasiga teng bo'lgan maydonlarga joylashadi. Keyinchalik, naychanning tarkibi ajratiladi va an'anaviy Laemmli boyicha gelda elektroforez o'tkaziladi. Shunday qilib, oqsillar avval izoelektrik nuqtaga, so'ngra molekulyar massasiga ko'ra bo'linadi. Ikki o'lchamli elektroforez usulida oqsillar an'anaviy elektroforezdagi kabi tasma bilan emas, balki oqsil konsentratsiyasiga to'g'ri keladigan bo'yalish intensivligi orqali aniqlanadi. Ikki o'lchamli elektroforez yordamida nafaqat turli xil oqsillarni, balki bir xil oqsilning izoformalarini, shuningdek, translyatsiyadan keyingi modifikatsiyalari har xil bo'lgan oqsil shakllarini ajratish mumkin. Ikki o'lchamli elektroforez texnikasini turli xil takomillashtirish taklif qilindi, uning ba'zi bosqichlari, shuningdek gell skanerlarni qayta ishlash tizimlari avtomatlashtirildi. Aslida, ikki o'lchamli elektroforez – bu proteomni tasavvur qilishning yagona usuli hisoblanadi.

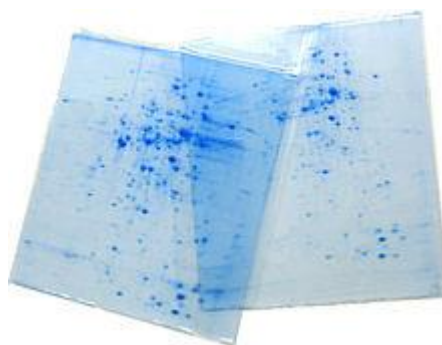
*Western blotting uslub*i. Ba'zi hollarda organizmlardan izolyatsiya qilingan hujayra oqsillarini ma'lum hujayra antitanalar bilan o'zaro ta'sir qilishini aniqlash uchun Western blotting usuli qo'llaniladi. Western blot yoki immunoblot uslub*i* oqsillarni antitanalar orqali aniqlashga asoslangan. Reaksiya birinchi bosqichida poliakrilamid gelida denaturasiyaga uchragan oqsillar uzunligi bo'yicha yoki oqsil nativ holati uchlamchi strukturasi ga ko'ra, SDS tasirida elektroforez o'tkaziladi. Keyinchalik oqsillar natriysellyulozaali yo'ki PVDF-membranalarga o'tkaziladi va oqsillarga nisbatan maxsus bo'lgan monoklonal yo'ki poliklonal antitanalar yordamida deteksiya qilinadi (25-rasm). Western blotting molekulyar biologiya, biokimyo, genetika va boshqa sohalarga keng qo'llaniladi. Xuddi shunga o'xshash, immunoenzim-ELISA yoki immunobo'yash uslub*lari* ham oqsillarni maxsus antitanalar yordamida aniqlashda ishlatiladi. Western blotting uslub*i* George Stark tomonidan Stenford Univeriteti laboratoriyasida ishlab chiqilgan bo'lib, western blot nomlanishi W.Neal Burnett tomonidan berilgan. Uslub nomlanishi southern-blotting DNK ni aniqlash texnologiyasini aniqlagan Edvin Southern nomiga atalgan va western-blotting uslub*i* shunga asosan nomlangan. Huddi shuningdek, analogiyada RNK ni aniqlash uslub*i* Northering-



A) Ikki o'lchamli elektroforez



B) SDS tomonidan oqsillarni denaturasiyasi



C) 2D elektroforez asosida oqsillarni bo'yash intensivligi  
25-rasm. Western blotting uslubida elektroforez o'tkazish

blotting deb ataladi va oqsillar modifikasiyasining post translyasion deteksiyasi uslubi Eastern blotting deb nomlanadi (26-rasm).

*Mass-spektrometriya.* Mass-spektrometriya o'rganilayotgan birikmalarning molekulyar og'irligini aniqlashga qaratilgan bir qator usullarni o'z ichiga oladi. U biologiyada, ayniqsa proteomikada keng qo'llanilishini mumkin. Mass-spektrometriya, mass –spektografiya yoki mass-spektrometrik tahlillarini o'z ichiga oladi va moddalarning kimyoviy, elementli va izotop tarkibiga qarab bu moddalarning konsentrasiyasini aniqlashda va identifikasiya qilishda qo'llaniladi. O'lchash asosini komponentlar ionizatsiyasi hizmat qiladi va massaning zaryadga nisbati asosida modda tarkibini tashkil etuvchi komponentlarni aniqlash, ion tokining intensivligini o'lchash va modda tarkibidagi har bir komponentning hissasini hisoblab chiqish, ya'ni moddaning mass-spektrini aniqlash tashkil qiladi. Har bir komponentning kimyoviy tabiatiga ko'ra, kelib chiqishi va o'ziga xos xususiyatlarga ega bo'lishini hisobga olsak, mass-spektrometriya tibbiyotda, biologiya va sanoatda katta ahamiyatga egadir. Mass-spektrlarni hosil qilish uchun birinchi navbatda, organik yoki noorganik moddani tashkil etuvchi neytral molekula va atomlarni zaryadlangan ionlarga aylantirish lozim. Bu jarayonga ionizatsiya deb ataladi, organik va noorganik moddalar uchun turlicha o'tkaziladi. Ikkinchi navbatda, asosiy shartlardan biri mass-spektrometrning vakuum qismida ionlarni gaz holatiga o'tkaish lozim bo'ladi. Mass-spektrometrlardagi vakuum qismlari chuqur bo'lib, ionlar uning ichida to'siqsiz bemalol harakat qiladi, agar mass-spektrometrlarda vakuum qimlari bo'lmasa, ionlar tarqalib ketadi va rekombinatsiyaga uchraydi, y'ni qaytadan zaryadlanmagan holatga qaytadi. Ko'pgina katta molekulyar massaga ega bo'lmagan molekulalar faqatgina



26-rasm. Western blotting sxemasi. Oqsillar elektroforez (1) bilan ajralib, membranaga (2) o'tkaziladi. Keyin membrana birinchi (3) va ikkinchi (4) antitanalar bilan ishlanadi, shundan keyin antitanalar bilan bog'langan oqsillar aniqlanadi.

bitta musbat va manfiy zaryadga ega bo'lishi mumkin. Molekula qanchalik katta bo'lsa, shunchalik ionizatsiya vaqtida ko'p zaryadli ionga aylanish ehtimoli mavjud. Shuning uchun, bunday samara katta molekulalarda, masalan oqsillar, nuklein kislotalar va polimerlarda namoyon bo'ladi. Ionizatsiyaning ayrim turlarida, masalan elektronlar bilan ta'sir ettirilganda, molekulalar bir nechta xarakterli qismlarga ajralishi mumkin, ushbu holat qo'shimcha identifikatsiya qilish va noma'lum strukturalarni o'rganish imkonini beradi.

1980-yillarda mass-spektrometriya asosida molekulalarning nurga sezgir bo'lgan organik moddalar- matritsalar ishlatila boshlandi, shu bilan birga lazer yordamida ionlashtiruvchi usul ishlab chiqildi. Matritsa o'rganilayotgan moddaning molekulalarini o'rab oladi va lazer ta'sirida qo'shni molekulalarni ionlashtiradi. Yangi ionlash usuli an'anaviy mass- spektrometr detektori bilan birlashtirildi- *MALDI-TOF* deb atala boshladi. Ushbu detektorda ionlar vakuum trubkasida harakatlanib, detektor bo'lgan sezgir plastinkaga yetib boradi. Ion naychaning uzunligini bosib o'tadigan vaqt uning massasiga teskari proportsionaldir. 1990-yillarda va 2000-yillarning boshlarida oqsillarni o'rganish uchun *MALDI-TOF* usuli juda faol ishlatilgan. *MALDI-TOF* yordamida patogen mikroorganizmlarni aniq tur va turga qarab aniqlash mumkin. Proteomikani saraton kasalliklarini tashxislash uchun oqsil biomarkerlari tahlili yordamida, shuningdek o'smaning malignanlik darajasini aniqlash imkoniyati o'rganilmoqda. Ushbu yo'nalishda allaqachon ma'lum yutuqlarga erishilgan. Masalan, Qo'shma Shtatlarda 2015 yilda ishlab chiqilgan Xpresys Lung testiga ruxsat beriladi, unda bir nechta plazma oqsillarining maqsadli mass-spektrometriyasidan foydalaniladi va o'pkada o'sma tugunlarining malignanligi darajasi baholanadi.

Proteomikaning so'nggi yutuqlari – mass-spektrometriya, organellalar oqsillari va membrana oqsillarini ajratish – yurak proteomini o'rganish va modifikatsiyalangan oqsillarni aniqlash shuningdek, ularning modifikatsiyasining xususiyatini aniqlash imkoniyatini yaratishi mumkin. Yurak proteomidagi ma'lumotlar turli yurak-qon tomir kasalliklari mexanizmlarini tushunishga yordam beradi.

*Proteomikada bioinformatika.* Mass-spektrometriya va chiplar yordamida oqsil bo'laklari haqida ma'lumot olish mumkin, lekin ushbu uslublar oqsillarning to'liq strukturasi haqida ma'lumot bera olmaydi. Shu munosabat bilan, bugungi kunda mass-spektrometriya ma'lumotlari va mikrosxemalardan o'rganilgan oqsil bo'laklaridan deyarli to'liq yig'ilgan oqsillar to'g'risida ma'lumot beradigan dasturlar yaratildi. Ushbu dasturlar UniProt va PROSITE ma'lumotlar bazalari asosidagi oqsillar kichik ketma-ketliklarining tahrirlariga asoslangan. Oqsillarni tahlil qiladigan dasturlarning aksariyati ularning translyatsiyadan keyingi modifikatsiyasini hisobga olmaydi. Translyatsiyadan keyingi modifikatsiyani aniqlaydigan mavjud vositalar faqat taxminiy xarakterga ega.

Biomarker oqsillarini o'rganish uchun bioinformatikaning hisoblash usullari faol qo'llaniladi. Shunday qilib, kompyuter modellari yordamida homiladorlik paytida ona organizmi va homila o'rtasida intensiv ravishda oqsil almashinuvini ko'rsatish mumkin va tahlil uchun onadan faqat invaziv bo'lmagan qon namunalari talab qilinadi. Genom ketma-ketliklaridan olingan ma'lumotlarni tasdiqlash uchun proteomika usullaridan foydalanadigan proteogenomika kabi yo'nalish rivojlanmoqda. Shuningdek, rentgen difraksiyasini tahlil qilish va NMR spektroskopiyasi ma'lumotlari asosida oqsil tuzilmalarini keng miqyosda o'rganish bilan shug'ullanadigan tarkibiy proteomika mavjud.

*Proteomika va tizimlar biologiyasi.* Miqdoriy proteomikaning so'nggi yutuqlari tizimlarni chuqur tahlil qilish uchun ishlatishga imkon beradi. Turli xil ta'sirlarga, tashqi omillarning harakatlari, hujayra tsiklining turli bosqichlari bilan bog'liq holda hujayra fiziologiyasining o'zgarishiga javoban biologik tizimlarning xatti-harakatlarini ta'riflash ko'plab biologik jarayonlarning mohiyatini chuqur anglashga imkon beradi. Shu tufayli proteomika genomika, transkriptomika, epigenomika, metabolomika kabi ilmiy yo'nalishlar – tizimlar biologiyasiga kiritilgan. Shunday qilib, saraton hujayralari proteomining atlasini, inglizcha *Proteome Cancer Atlas* tarkibida ushbu oqsillar uchun genom va transkriptom ma'lumotlarni o'z ichiga olgan, saraton genom atlasini ing. *The Cancer Genome Atlas* da taxminan 200 dan ortiq 4000 dan ortiq tahlil qilingan o'sma namunalariidagi oqsillarning ekspressiyasi

to'g'risida miqdoriy ma'lumotlar mavjud. Proteomika usullari asosida ishlab chiqilgan dori-darmonlarning maqsadga muvofiqligini tasdiqlash, biomarkerlarning samaradorligini aniqlash va dori ta'sir mexanizmi va uning toksikligini o'rganish uchun ishlatiladi. Bir-biri bilan bog'liq bo'lmagan ikki organizmning proteomlarini taqqoslash, bu ikki organizm uchun umumiy bo'lgan ikkala oqsilni va ularning fenotiplaridagi farqlarni aniqlaydigan oqsillarni aniqlashga imkon beradi. Bunday tahlil evolyutsion jarayonni tushunish uchun foydali bo'lgan ma'lumotni berishi mumkin va ba'zida bu oqsillarning ilgari noma'lum funktsiyalarini aniqlashga imkon beradi.

### **Mavzuni mustahkamlash uchun savollar:**

1. DNK azotli asoslarining modifikasiyalari DNK strukturasi qanday ta'sir ko'rsatadi?
2. DNK shikastlanishi qanday o'zgarishlarga olib keladi?
3. Xromosoma uchidagi strukturalar qanday ahamiyatga ega?
4. Oqsil kodlamaydigan ketma-ketliklar ahamiyatini tushuntirib bering?
5. Stukturaviy va boshqaruvchi oqsillar roli nimadan iborat?
6. DNK modifikasiyalovchi fermentlar guruhi tasnif bering?
7. Genetik rekombinasiya tushunchasi nimani anglatadi?
8. M-RNK lar rolini ochib bering?
9. Evolyutsiya nuqtai-nazaridan RNK-genomlarining rolini tushuntirib bering?
10. DNK sekvensida qaysi olim uslubi keng qo'llaniladi va nima uchun?
11. Birinchi marta qaysi organism genomi to'liq ochib berilgan?
12. Inson genomi loyihasining maqsadi qanday muammoga qaratilgan?

### 3-BOB. GEN, GENLARNING TUZILISHI VA XUSUSIYATLARI

Gen biologik axborotning struktura birligi bo`lib, funksional jihatda bo`linmasdir. Gen DNK molekulasining ma`lum nukleotidlar ketma-ketligiga eg bo`lgan qismi, sintezlanayotgan bir molekula oqsil haqidagi axborotni tashiydi.

Barcha turlar ko`p sondagi genlarga ega bo`ladi, bular genomni tuzad xromosomada joylashadi. Har bir xromosomada gen DNK molekulasining nukleotidlari ketma-ketligi tartibida joylashadi.

Gen tushunchasini fanga 1909-yilda V.L.Iogannsen kiritgan. Gen diskret birli sifatida G.Mendelning duragaylash tahlil uslubi yordamida aniqlangan. Gen to`g`risidagi to`liq tasavvur genetik tahlilning imkoniyatlariga bog`liq bo`lib chatishtirish natijasida gen tomonidan boshqariladigan belgilarning avlodlard namoyon bo`lishi bilan aniqlanadi. Genetik tahlil imkoniyatlari to`g`risida so` borganda sun`iy mutageniz jarayonini unutmaslik kerak, chunki bu jarayon tahl imkoniyatlarini kengaytiradi.

Gen to`g`risidagi tasavvurlarni mukammallashtirish T.X.Morganga taalluq bo`lib, u 1926-yilda chop etgan “Gen nazariyasi” asarida genni quyidagicha talqi qilgan: Genlar xromosomalarda joylashgan. Genlar – mutatsiyaning rekombinatsiyaning va funksiyaning bo`linmas birligi.

1. Gen – mutatsiya birligi, ya`ni mutatsiya natijasida butunlay o`zgaradi.
2. Gen – rekombinatsiya birligi, ya`ni krossingover gen chegarasidan tashqarid kuzatilmaydi.
3. Gen – funksiya birligi, ya`ni bitta genning barcha mutatsiyalari bir xil geneti vazifani o`zgartiradi. Bu mutantlar o`zaro chatishtirilganda  $F_1$  da mutatsiyala komplementar bo`lmaydi, deb tushuntiriladi.

Gen elementar belgilarni boshqaradi. Bunga asoslangan holda gen allellarinin asosiy mezonlari: rekombinatsion va funksional mezonlari tavsiya qilingan bo`lib, b mezonlar yordamida mutatsion o`zgaruvchanlik bitta genga yoki turli genlarga kiritilgan.

Genlar genomda DNK ning ketmaket joylashgan davomiylikni tashkil qilib ayrim viruslarda RNK dan tashkil topgan bo'lib, bitta molekulani kodaydi: polipeptid, iRNK, tRNK, rRNK. O'zining tuzilishi bo'yicha genlarviruslar, prokariotlar va eukariotlarda ko'pgina umumiylikka egadir, lekin farqlarga ham egadir. Boshqa tomondan, alternative splaysing hodisasining ochilishi, gen to'grisidagi tushunchalarning gen irsiyatning birligi va faqar bitta polipeptid zanjirini kodladi degan tushunchalarning o'zgarishiga olib keldi.

### **Virus va faglar genomikasi.**

Andrey Avov fikriga ko'ra viruslar bir xil tip nuklein kislotariga ega bo'lgan potentsial jihatdan patologik holatlarni keltirib chiqaradigan o'zining genetik materialidan ko'payadigan o'sish bo'linishni amalga oshira olmaydigan va energenetik almashinuvni fermentlariga ega bo'lmagan organizmlardir (1975-yil).

Zoologiya va botanikaning rivojlanish bosqichida tirik organizmlarning borligini belgilaydigan kriteriyalar shakllanadigan ushbu pozitsiyada kelib chiqadigan holda viruslarni tirik organizm deb qabul qilinmaydi. Shunga qaramasdan viruslar tirik organizmlarning asosiy xususiyatlariga egadirlar. Replikatsiya xususiyati mutatsion o'zgarishlarga va bu o'zgarishlarning avlodlarga irsiylanishidir.

Zamonaviy tushunchalarga ko'ra viruslar hajmining hujayrasiz shakli bo'lib tirik hujayralarga kira olish va ularda ko'payish xususiyatiga ega. Viruslarning apparati virus qismlarining sintezi to'g'risida ma'lumotga biokimyoviy jarayonlar shuningdek biosentetik va energetik tizmlarga ega bo'lib xo'jayin hujayrasida ishlatiladi. Hujayradan tashqarida virus inert holdagi kimyoviy birikmalarning yig'indisi hisoblanadi va xo'jayin hujayrasiga tushganda o'ziga xos tirik organizm bo'lib genetik darajadagi hujayra ichidagi parazit hisoblanadi.

Viruslar 1892-yilda D.I.Ivanovskiy tomonidan kasallangan tamaki o'simligini bakteriya filtri orqali eritmani filtirlash chog'ida aniqlangan. Virus atamasi 1898-yil M.Beyering tomonidan taklif etilgan. Birinchi marta bakteriofaglarni 1933-yilda Maks Shlezinger mikroskopni qorong'i maydonida kuzatgan va sanagan. Bakteriofaglarning birinchi suratlarini Gelmut Ruska 1943-yilda elektron mikroskop

orqali olgan. Elektron mikroskop obyektini 300 000 marotaba kattalashtirish xususiyatiga egadir.

Viruslarning o`lchami 25 dan 500 nm oralig`ida bo`ladi. Ya`ni viruslar ultramikroskopik organizmlardir va o`zining o`lchamiga ko`ra molekula va atomlarga yaqindir.

**Insonda infeksiyalar keltirib chiqaradigan viruslar klassifikatsiyasi  
(Zingchenka Paul 2005).**

t/r	Oila	Nuklein kislota turi	Asosiy vakillari.
1	Daxviridae	DNK	CHechak tabiiy Vina virusi
2	Herpesviridae	DNK	Oddiy chernes virusi 1 va2 turi virus vetryannoyosni opalsvayushiy mishay sitomegalovirus enshteyn barr virusi.
3	Adenoveridae	DNK	Inson adinovirusi sut, sut emizuvchi adino virusi.
4	Parvaviridae	DNK	Kilxem kalamushining mateit virusi adenovirusli satelmetlar
5	Papavaviridae	DNK	SHoun popilomasi virusi poshamo virusi SV-40 vanuolazirlanadigan virus.
6	Hepadnaviridae	DNK	V gepatiti virusi.
7	Orthomyoxoviridae	RNK	A, V va S gripplari virusi
8	Paramyxoviridae	RNK	1, 2, 3 va 4 paragripp vakizamik virus respiratori virusi.
9	Retroviridae	RNK	Inson immunotankisligi virusi Raus sarsonomasi virusi.
10	Bunyaviridae	RNK	Bunyamver virusi. Ukuniem virusi.
11	Togaviridae	RNK	Sinddbie virusi, sarik terlama virusi kann entsefameti virusi, kizilcha virusi.
12	Coronaviridae	RNK	Inson koronavirusi kushlar bronxiti virusi.
13	Reoviridae	RNK	Inson reovirusi. Umurtqalilar reovirusi.
14	Pigornaviridae	RNK	Inson poliomiemeti, A gepatiti virusi YAnzur virusi
15	Arenaviridae	RNK	Limfotsiotar xereomeshengit virusi

16	Rhobdoviridae	RNK	Kuturish virusi Vezgenulyarstomatit virusi.
----	---------------	-----	--

Viruslar hamma guruhdagi organizmlarni shikastlaydi. Bugungi kunda 500ga yaqin issiqqonli hayvonlarning o`simliklarda 300 dan ko`p 30 ming xil turdagi shtamm va tiplari idenfikatsiya qilingan. Hozirgi viruslarning evolyutsion klassifikatsiyasini tuzish uchun kerakli bo`lgan ma`lumotlar yetarlicha emasdir. Bazali taksonlariga oilalar kiradi – viruslarning ma`lum bo`lgan xususiyatlariga asoslanadi. O`lcham morfologiyasi qobiqlarining tashxisda virusli infeksiyalarini aniqlashda qo`llaniladi. 70 dan ortiq oilalarga tasnif berilgan, ular orasida 17 oila inson va hayvon viruslari hisoblanadi.

Viruslar tadqiqot obyektlari sifatida molekulyar biologiya va genetika va gen muhandisligida keng qo`llaniladi.

Bakteriyalarda olib boriladigan tajribalar virus bakteriyalarini va ular xo`jayini bakteriyalarda DNK reparatsiyasi va reparativ fermentlar induksiyasini kashf etilishiga olib kelgan.

### **Viruslarning asosiy xo`jayin hujayrali va virus xususiyatlari.**

Viruslarda xo`jayin hujayrasini tanlash chegaralash o`simliklar va baliq viruslari sut emizuvchilar hujayrasini shikastlay olmaydi va aksincha poliomielit virusi tabiiy sharoitlarda faqatgina yuqori primatlarni shikastlash xususiyatiga egadir. Quturish virusi sut emizuvchilarning xohlagan vakilini shikastlaydi. O`simliklar virus bilan bilan kasallanmaydi.

### **2. DNK (RNK) molekulyar massasi va o`lchami**

Viruslar o`lchami 25-50 nm, ko`plari faqatgina elektron mikroskoplarda ko`rinadi. Katta hajmdagi chechak viruslari va ospavaksina viruslarning diametri 250 nm ga yaqinlashadi. Faglar bosh qismining diametri 50 nm, dum qismi 100-200 nmga teng bo`ladi. Virus DNK si massasi  $1 \cdot 10^6$ - $200 \cdot 10^6$  massasi  $10^6$  dan  $15 \cdot 10^6$  bo`ladi.

### **Yashash shakllari: tuzilishi.**

Viruslarning yashash shakllaridan ikki xil shakli aniqlangan. Virion hujayradan tashqarida tinim davrini o`tayotgan shakllari virus hujayra kompleksi oddiy viruslar nuklein kislota va oqsil qobiqdan iborat kapsida shu bilan birga **seuklakapsid** atamasi

ham ishlatiladi. Oddiy virusning struktur birligi nuklein kislotalar va kapsidlarda tuzilgan murakkab viruslar oqsil kapsiddan va nuklein kislotalardan tashqari mepoproteinli membrana uglevodorodlar struktur bo`lmagan oqsillar fermentlardan tashkil topadi.

Virus va hujayraning o`zaro ta`siri

O`zaro ta`sirlarning 3 xil shakli farqlanadi.

1. Mahsuldor infeksiya – bunda zararlangan hujayralarda virion nuklein kislotalari virus uchun maxsus sintezlarni o`tadi va viruslarning yangi avlodini shakllanishiga olib keladi.
2. Abortiv infeksiya – avlodlar hosil bo`lmaydi. Oraliq bosqichida reproduksiya sikli buziladi.
3. Virogeniya – fag virusining nuklein kislotalari xo`jayin hujayrasiga joylashadi. Virus esa provirus profag holatida bo`ladi. Virusning avtonom reproduksiyasi amalga oshmaydi va virus replikatsiyasi xo`jayin hujayrasining DNK si bilan birgalikda amalga oshadi. Bunday viruslar meyyoriy viruslar deb ataladi. Ularga **sinogenli** virus va faglarga kiradi hamda ular hujayra mezogeniyasini amalga oshiradi. Mezogenlarda bakteriyalarning profag bilan simbioz kuzatiladi.

Ma`lum chastotali mezogenli hujayralar fag qismlarini hosil qiladi va mezogenga uchrashi mumkin. Hujayralar nobud bo`lish va erish xususiyatiga ega.

Bunda kapsid hujayra proteazaga nisbatan ta`sirchanligini namoyon qiladi parchalanadi va nuklein kislota erkin holda ajraladi. Hayvonlarning ko`pgina viruslari hujayraga pinositoz orqali kiradi. Bir xil bakteriofaglarda hujayraga erkin nuklein kislota kiradi.

Viruslar ko`payishini tajribada E.coliga spetsifik bo`lgan 1-faglarda va  $\lambda$ -fagida kuzatish mumkin. Fagning dum qismi hujayraning maxsus retseptoriga yopishadi. Undagi lizotsim fermenti hujayra kobig`ida maxsus teshik hosil qiladi. Fagning ichki qismida DNK ning chiziqli yopishqoq uchlari shaklida joylashgan bo`ladi ular o`zaro komplementar bo`lib bir-biri bilan juftlashishi mumkin. E.coli hujayraning ichiga tushgandan so`ng  $\lambda$  fagining genomi halqasimon joylashadi va bakterial DNK ligaza

fermenti yordamida tiklanadi. Hujayraga fag DNK sining o`tkazishidan so`ng infeksiyaning ikki xil alternativ yo`llari yoritilgan – litik va mezogen yo`llari.

Mateit bosqichi davomiyligida infeksiyaning metik yo`lida fag genomi fag DNK sini va fagning oqsilli qobig`ini sintezga majbur qiladi. Ma`lum vaqtdan so`ng bakteriya hujayra qobig`ining yuza qismiga fag yopishgandan so`ng bakteriyalar parchalanadi lizisga uchraydi yangi hosil bo`lgan qismlar erkin holda tashqariga chiqadi va rivojlanishning yangi sikli boshlanadi. Mezogen yo`lida fag DNK ning yopiq halqa sifatida xo`jayin hujayrasining halqasimon xromosomaga integrirlanadi. Bunday hujayralar mezogen deb ataladi. O`tkazilgan fag DNK si esa profag deb ataladi. Profag DNK si hujayraning normal tarkibiy qismi sifatida faoliyat ko`rsatadi. Hujayra bo`linishi davrida fag DNK sining yangi nusxalari hosil bo`ladi.

Hayvonlar hujayralarida viruslar DNK si metik yo`l bilan ko`payishi mumkin. Permissiv hujayralar permissiv bo`lmagan hujayralarda viruslar ko`payishi bloklanadi. Virus DNK si esa ko`payadi birinchi uslubda xo`jayin hujayrasiga genomiga integratsiyasi va u bilan birgalikda replikatsiya bo`lish ikkinchi uslubda virus DNK si plazmida hosil qiladi – halqasimon DNK molekulasida replikatsiya o`tadi.

## **6. Viruslarning tashqi muhit omillariga nisbatdan chidamliligi**

Hayvonlar virusi xo`jayin hujayrasidan tashqarida bo`lganda faolsizlanadi. Lekin turli xil shakllarda katta farqlar kuzatiladi. Poliomielit virusi oqmaydigan suv havzalaridan bir haftagacha faolligini saqlaydi. Ko`pgina viruslar faolligini pasterizatsiya jarayonida bir necha minut davomida yo`qotadi. Shu bilan birga zardob sariqligini gomologik virusi qaynatilgandan so`ng ham faolligini saqlaydi.

Tamaki mozaikasi virusi quritilgan o`simliklarda yillar davomida saqlanib qoladi. Bir xil viruslar haroratga chidamli bo`lib  $-76^{\circ}\text{C}$  da ham tirik qoladi. Ultrabinafsha nurlar bilan ta`sir qilganda hamma viruslarning tezda nobud bo`lishiga olib keladi. Chunki viruslar nuklein kislotalari nurlar ta`siriga chidamli bo`ladi. Faglar dezinfeksiyalovchi moddalarning kichik konsentratsiyalarida yo`q bo`lmaydi. Ular antibakterialga nisbatan chidamli bo`ladi hamda xrolofer va fermentlarga ham.

Viruslarning tadqiqot qilish molekulari genetikaning paydo bo`lish va rivojlanishi uchun katta ahamiyatga ega. Fransiyalik mikrobiolog va virusolog Andrey Mishel Lvov mezogeniya hodisasini o`rgangani uchun Nobel mukofotiga sazovor bo`ldi. 1965-yilda molekulyar genetika sohasida faglarning faoliyatini o`rganishda Maks Delburyuk Alfred D.Xerish va Salvador E. Muriya 1969-yilda Nobel mukofotiga sazovor bo`lishgan.

### **Viruslarda genom replikatsiyasi va genlar ekspressiyasi.**

Virionlar ichidagi virus genomi DNK yoki RNK shaklida bo`lib bir zanjirli yoki ikki zanjirli va halqasimon yoki chiziqli shaklga ega bo`lishi mumkin. Turli xil guruhlarda viruslar genomikasining o`lchami va tuzilishining murakkab keng diapozonda o`zgaradi. K.B RNK tutuvchi fagda 4 ta gen bo`lsa, DNK tutuvchi virusli chechakda 250 tagacha bo`ladi.

Virusli genom bitta yoki bir nechta nuklein kislotaga ega bo`lishi mumkin. 2 zanjirli RNK tutuvchi retroviruslarda 10 ta molekula yoki segment iborat bo`lsa, bir zanjirli RNK tutuvchi retroviruslarda butun shaklga ega bo`ladi. Yoki segmentlangan bo`ladi. DNK tutuvchi viruslar genomi umurtqali hayvonlarda chiziqli 1ta yoki 2ta zanjirdan tashkil topgan. B gepatiti virusi genomi 2ta zanjirli halqasimon DNK dan iborat bo`ladi. Lekin A va C gepatiti viruslari 1 zanjirli RNK + I tashkil topgan bo`lib RNK musbat qutblanishga egadir.

Hozirgi vaqtda baltimorning klassifikatsion tizimi ishlab chiqilgan bo`lib unda 2 xil parametr nazarda tutiladi. Virionda mavjud bo`lgan nuklein kislota tipi va uning xo`jayin hujayrasida replikatsiya strukturasi molekulasining qutblanishiga ko`ra hamma RNK tutuvchi viruslar 2-guruhga bo`linadi. Pozitiv va negativ guruhlarga pozitiv RNK li viruslar (+RNK) sifatida belgilanadi. Xo`jayin hujayrasida ribosomalarda translyatsiya bo`lish xususiyatiga ega ya`ni i-RNK vazifasini oladi.

Hujayraga virus o`tgandan so`ng virus genomining replikatsiyasi transkripsiya translyatsiya jarayoni bir qancha xususiyatlarga egadir.

Birinchiidan hujayra yadrosi va sitoplasmasida virus genom DNK larini transkripsiya bo`lishi uchun fermentlar bo`lmaydi, ya`ni RNK matritsada sintez bo`lishi uchun shuningdek, sitoplazmada ham transkripsiyalaydigan fermentlar

bo`lmaydi. Shuning uchun DNK tutuvchi viruslar hujayra yadrosiga joylashib oladi va xo`jayin genomidan virus i-RNK sini hosil qila oladi. Boshqa hamma viruslar i-RNK sintezi uchun o`zlarining maxsus fermentlarini yarata oladi, ishlab chiqadi.

Ikkinchidan eukariotlarning oqsil sintezlovchi apparati faqatgina monosistronli i-RNK sintezlaydi. i-RNK ni ichidagi polisistron molekulari initsiatsiyani tashimaydi. Viruslar monosistronli i-RNK ni sintezlash qobiliyatiga va alohida ajralib ketadigan katta molekulari proetinli i-RNK ni kodlamaydi.

### **1-guruh baltimor viruslari (ikki zanjirli DNK).**

Eukariotlar virusi yadroda yoki sitoplazmasida hujayra fermentlaridan foydalangan holda ko`payadi. Bir xil holatlarda replikatsiya va transkripsiya jarayonini hujayraning va o`zining shaxsiy fermentlarini taminlaydi. Replikatsiya DNK DNK sxemasi beradi. Bu guruhga herpes, chechak va boshqa tur viruslari kiradi.

### **Baltimor 2 - guruh viruslari (bir zanjirli DNK).**

Bu guruh viruslarining replikatsiyasi yadroda o`tdi. Infeksiya boshlangandan so`ng hujayra DNK si ishtirokida (+DNK) virus yana bir DNK si transkripsiyalanadi.

### **Baltimor 3-guruhi viruslari (ikki zanjirli RNK).**

Ko`pgina bu guruh viruslari segmentlashgan genomga egadir, ya'ni bir necha tur xil molekularidan iborat. Genomning hamma fragmentlari bitta virus qismi tarkibida joylashgan. Bu guruh viruslar genomi xo`jayin hujayralar sitoplazmasida viruslari RNK ga bog`liq RNK polimeraza fermenti yordamida replikatsiyalanadi. Monosistronli i-RNK transkripsiyasidan so`ng virus oqsillarining translyatsiyasi o`tdi. (+) va (-) RNK zanjirlari kompleks hosil qiladi va ikki zanjirli (+/-) RNK genomi hosil qiladi. U o`z navbatida oqsil qobiq bilan o`raladi. Bu guruhga reoviruslar kiradi.

### **Baltimor 4-guruhi viruslari (bir zanjirli (+) DNK).**

Bu guruh viruslari sitoplazmasida ko`payadi. Bularga fag KB (kyubeta) shuningdek tamaki mozaikasi poliomielit entsefaliti viruslari kiradi. Ularning genomi bir nechta oqsilni kodlaydi. Shuningdek replikaza RNK bog`liq RNK polimeraza fermentini kodlaydi. U o`z navbatida RNK molekularini DNK ishtirokisiz

sintezlaydi. (+) RNK genom matritsasi ishtirokida komplementar (-) DNK sintezlaydi. Virionlardan ajratib olingan (+) RNK ham infeksiyalash xususiyatiga ega bo`ladi.

### **Baltimor 5-guruhi viruslari (bir zanjirli RNK).**

Bir zanjirli (-) RNK) bu guruhga gripp, qizamiq, quturish viruslari mansub. Bu viruslar xususiy RNK – bog`liq RNK polimeraza fermentiga ega ferment virionda hujayraga qulay shaklda yetkazilishi uchun qadoqlangan virus to`liq o`lchamli (+) RNK hosil bo`lishini qadoqlaydi. O`z navbatida bu unda genomli (-) RNK avlodlari sintez bo`lishi uchun matritsa bo`lib xizmat qiladi.

### **Baltimor 6-guruhi viruslari (bir zanjirli (+) RNK).**

Bu guruh viruslari o`zining replikativ siklida teskari transkripsiya bosqichiga va oraliq mahsulot sifatida DNK ga ega bo`lgan retroviridal oilasiga kiradi. Bu oila vakillari faqatgina umurtqalilarni ingitsirlash xususiyatiga ega. Bu sinfning asosiy vakili inson immunotanqislik birinchi OIV bir xil vakillari o`sma kasalliklarining keltirib chiqaradi. Onkogen viruslari Raus sarnomasi virusi qushlarda sichqon sut bezining o`sma kasalligini keltirib chiqaradi. Onkogen viruslar Raus sarnomasi virusini sichqonlarda meykoz virusi moloni virusi maymunlar meykozi virusi Insonlarda T-mimgositor virusi va hokazolar kiradi.

Retroviruslar virion tarkibiga 5-8 xil polimerintidlari kiradi.

Kapsida ichida teskari transkriptazaning bir nechta o`nta molekulasi kiradi. t-RNK molekullari va genomning ikkita bir-biriga o`xshash bir zanjirli RNK molekullari diploid virus genomining noyob hodisasi kiradi.

Infeksiya jarayonida retroviruslarning RNK genomida teskari transkriptaza fermenti yordamida ikki zanjirli halqali DNK nusxa sintezlanadi.

Baltimor 7-guruhining viruslar ikki zanjirli DNK bu guruh viruslari replikativ shaklda teskari transkripsiya bosqichi va oraliq mahsulot shaklida RNK ga ega bo`ladi. Ular retroviruslar bo`lib ularga inson B-gepatiti surgi hepatit virusi yer olmaxon, yumronqoziqlar pekin g`ozlari hepatit va gulkaram mozaikasi guruh viruslari kiradi. Virionlar DNK si va polimerasi xo`jayin hujayrasiga migratsiyasini amalga oshiradi. (+) RNK molekullarini hosil qilish orqali transkriptsiyalanadi.

Teskari transkriptaza ta'sirida avval (-) DNK zanjiri, uning asosida ferment (+) zanjirni sintezlaydi. Virus DNK si hujayra integratsiyasini amalga oshirish mumkin. Lekin bunga hojat bo'lmaydi.

Agar bunga hojat tug'lsa virus DNK si bo'laklarga parchalanadi va ular viruslar DNK yoki RNK molekulalarining nukleotidlar qatoridagi kodlangan genetik ma'lumotning ishga tushishi quyidagi xususiyatlarga ega.

1. Segmentlashmagan bir komplementli va segmentlashgan fragmentli genomlar transkripsiyasi mexazmlari farq qiladi. Bu komplementli genomlar uchun transkripsiyada politsistronli I-RNK da joylashgan bo'lib ularning translyatsiyasi funksional xususiyatlarga ega bo'lmagan protionlar hosil bo'lishiga olib keladi. Hujayradagi maxsus va viruslarning protezalari yordamida poliprotonlar poleitinlar funksional faol oqsillarga parchalanadi. Segmentlashgan genomlar transkripsiyasida monotsistronli I-RNK xosil bo'ladi va turli xil miqdordan har xil oqsil hosil bo'lishini ta'minlaydi.
2. Virusli genom va xo'jayin hujayrasi o'rtasida garmonik munosabatlarni o'rnatish uchun virus RNK si hujayra tomonidan informatsion signallarga ega bo'ladi. Bularga ribosomalar bilan bog'lanadigan saytlar kiradi. Poliadinlanish saytlari DNK tutuvchi viruslarning replikatsiyasining (origin) qismi bog'lanadigan qismlari mansub bo'lib ular hujayraning DNK polimerasini virus genomini replikatsiyasini stimullash xususiyatiga ega bo'ladi.
3. Oddiy viruslar uchun hujayra omillariga bog'liqligi aniqlangan ushbu genom replikatsiyasi uchun muhim hisoblanadi. Murakkab viruslar DNK sintezida ko'p xil oqsillarni kodlaydi. Hujayra omiliga bog'liq bo'lmaydi.

**Viruslar genomining tasnifi.**  $\lambda$  Fagi (Kolifag) ya'ni lyambda va bosh qismlarida oqsillar fag genomi tomonidan kodlanadi va infeksiyalangan E.coli hujayralarda sintezlanadi.  $\lambda$  fagi mo'tadil (umerinni) fag hisoblanadi va sharoitiga qarab hujayrada **metik** yo'l bilan yoki lizogen yo'l bilan rivojlanadi. Fagning yetilgan viruslarida DNK ikki zanjirli chiziqli ravishda joylashadi. O'lchami **48.502** nukleotid

qatoriga teng. Genomning to'liq nukleotid qatori aniqlangan va 60 dan ziyod genlarning xaritalanishi o'tkazilgan.

Fagning ichki qismdagi DNK chiziqli shaklga ega har 5 uchi SOSL yoki SOSR sifatida belgilangan. O'zaro komplementar bo'lgan 12 ta nukleotid uzunlikga ega bo'lgan GC - ga boy yopishqoq uchlar bakteriya hujayrasiga tushgandan so'ng DNK halqa shaklga o'tib funksional holatga ega bo'ladi. Bakteriyaning DNK ligazasi yordamida kovalent bog'langan GOCL va GOCR qismlari GOC saytlar deb ataladi.  $\lambda$  fagining DNK si bakterial xromosoma DNK tarkibida gol va, bio saytlari orasiga integrirlanadi va profag holatida bo'ladi. Bu fagning mezagen tipdagi rivojlanish sxemasi hisoblanadi. Litik rivojlanish yo'lida hujayralar lizisi ro'y beradi va infeksiyalangan fag qismlari hosil bo'ladi.

$\lambda$  fagining genom xaritasida uch xil qismlarini ajratish mumkin chap qismida N saytidan J saytigacha hamma genlarni o'z ichiga oladi. Ular fagning hujayrada litik yo'l bilan rivojlanishiga ta'sir eta olmaydi. Lekin fagning umumiy rekombinatsiya jarayonlarini GC saytlarida kesadi va yopishqoq uchlarga ega bo'lgan bir zanjirli fag qismlarini hosil qiladi. O'z navbatida fag genomlarini qadoqlaydi. R va S gen mahsulotlari hujayra devorining mezasini amalga oshiradi va yangi fag avlodlarini muhitga chiqishini ta'minlaydi.

1. X 174 fagi (fi -10 174 1978-yilda F. Senjer hammualliflari bilan birga Kembrij universiteti molekulyar biologiya laboratoriyasida X147 fag genomining bir zanjirli DNK si nukleotid ketma-ketligini fag sekvensini amalga oshirdi. Fag DNK si o'lchami 5384 nukleotid qatoridan iborat. Ushbu ilmiy kashfiyot molekulyar genetika tarixida katta rol o'ynaydi va genomika erasining rivojlanishiga turtki bo'lib xizmat qiladi. Ushbu fag genomi 9 xil genlardan ya'ni A dan J gacha iborat. Solishtirma tahlil natijalari ko'rsatishicha oqsillar tarkibidagi aminokislotalar qoldig'i soni DNK nukleotidlar sonidan ko'p ekanligini ko'rsatgan ushbu hodisa molekulyar genetikada muhim kashfiyot genlari ichida genlar yoki **prkranvenni genovanning** kashf yetilishiga sabab bo'ldi. Genom xaritasida ko'rsatganidek V – geni A geni ichida joylashgan e geni esa D geni ichiga joylashgan.

Bakterial xromosomaga fag DNK si saytspefirik intragenriyachida (intgeni) va profagning xromosomadan chiqib ketishiga (XIS geni) fag DNK sining (O va R) genlari replikatsiyasi uchun zarur hujayrani mezisi uchun (S va R) genlarini nazorat yetuvchi elementlar hammasi kiradi.

Genomning quyidagi saytlari ahamiyatlidir. Litik genlar bilan rivojlanuvchi genlar transkripsiya parametrlari bunda transkripsiya parametridan chapga N geni orqali Rr parametridan esa o`ngga **scho** geni orqali amalga oshadi.

T2 Tr1 va Tr2 terminatsiyalari.

N geni mahsuloti hujayraning RNK polimerazali fermenti bilan o`zaro ta'sir xususiyatiga ega.

Fag hujayrasi DNK ga tushganda halqa hosil qiladi. Transkripsiya esa parametrdan genlari orqali amalga oshadi. Hujayrada fag DNK si ko`p marotaba replikatsiyasi amalga oshgandan so`ng molekulaga aylanadi. Unda bir nechta fag genomlari joylashgan bo`ladi. N2 va A genlari oqsillari fag DNK ko`pgina holatlarda bitta gen start kodini boshqa gen terminator kodiga ko`chirilishi mumkin. Bu esa hisoblash ramkalarining sonini oshishiga oldib keladi va oxir oqibat fag DNK siga yetishmaydigan nukleotid qatorlarni kompensatsiyalaydi. Genomda DNK miqdorining chegaralangan soni oqsillarni kodlashda ularning iqtisodiy tejash zarurligini belgilaydi

### **3.M13 Fagi E.colining.**

M 13 fagi ipsimon faglar guruhiga mansub (*fd* va *fl*) faglar kapsidi shaklan probirka trubkasiga o`xshaydi. 2700 ta asosiy qobiq RV 3 nusxalarida va R3, R4, R7 va R8 qobiq oqsillarining kapsidlari uchun 900 nm ingichka 7 nm va cho`ziluvchanligi fag virionlari halqali **gibkie** bir zanjirli DNK M13 6407 nukleotiddan tashkil topgan.

**Fag uchun va 6403 nukleotiddan tashkil topgan faglari uchun joylashgan.**

Ipsimon faglar ingichka ipsimon strukturalar **pilyakslarida** absorbsiyalanadi va faqatgina erkak (F+) bakteriyalar hujayralarini zararlaydi. (+) zanjirga ega bo`lgan bir zanjirli DNK hujayra sitoplazmasiga kirgandan so`ng bakterial polimeraza yordamida

ikkinchi (-) zanjirini sintezlaydi. Fag genomining replikativ shakli hosil bo`ladi. Genomning 1R oralig`ida (-) ori va (+) ori qismlari joylashgan.

Replikativ shakllarda molekulalarida fag genlarining keyingi transkripsiyasi va translyatsiyasi sodir bo`ladi.

#### **4-BOB. Eukaryotlar va prokaryotlar genomining tuzilishi va faoliyatining xususiyatlari.**

Prokariotlar – hujayrali organizmlar orasida eng soddalaridirlar. Yerda hayot boshlanganidan keyin, 2 mlrd yil mobaynida ular hayotning yagona shakli bo`lib kelgan. Prokariotlarni 3000 ga yaqin turi aniqlangan. Tabiatda bakteriyalar va arxebakteriyalar, hamda ularni bir hujayrali koloniyali va ipsimon shakllari sifatida namoyon bo`ladi. Prokariot hujayralar eukariotlardan ancha kichik. Ularni o`rtacha diametri – 0,5-5,0 mkm oralig`ida bo`lib, faqat prokariotlarni ba'zi bir turlarining hujayralari bundan ko`ra kattaroq bo`ladi. Prokariot hujayralarni sitoplazmalarida membranali organoidlar bo`lmaydi. Demak, prokariotlarda mitoxondriyalar, Golji apparati, endoplazmatik to`r, plastidalar kabi eukariotlar uchun xarakterli bo`lgan organoidlar yo`q. Ularni ribosomalari eukariotlarnikidan ancha kichik bo`lib, sitoplazmada erkin joylashgan. Prokaryotlarning molekulyar tuzilishining asosiy xususiyati ularning hujayralarida yadro yo`qligi, bu sitoplazmadan yadro membranasi bilan o`ralgan. Yadroning yo`qligi prokaryotlarda genomning maxsus tashkil etilishining tashqi ko`rinishidir.

*Prokaryotlarning genomi* juda ixcham qurilgan. Kodlamaydigan nukleotidlar ketma-ketligi soni minimaldir. Eukaryotlarda ishlatiladigan gen ekspressiyasini boshqarishning ko'plab mexanizmlari prokaryotlarda mavjud emas. Prokariot gen ikki asosiy elementdan iborat: boshqaruvchi va kodlanadigan qismlar. Genning regulyativ qismi genning tarkibiy qismida joylashgan genetik ma'lumotni amalga oshirishning birinchi bosqichlarini ta'minlaydi; genning strukturaviy qismida ushbu gen tomonidan kodlangan polipeptidning tuzilishi to'g'risida ma'lumotlar mavjud. Prokaryotlarda genning tarkibiy qismidagi kodlamaydigan ketma-ketliklar soni minimaldir. Prokaryot genning 5'-uchi boshqaruvchi elementlarning xarakterli

tashkilotiga ega va u promotor deyiladi. Bu gen transkripsiyasi uchun muhim, ammo u RNKning o'zida transkripsiyanmagan. Qarama-qarshi 3-uchi terminator mintaqasi, transkripsiyani tugatish uchun zarur. Shuningdek, u RNKda transkripsiyanmagan. Transkripsiya boshlang'ich nuqtadan boshlanadi.

### **Prokariotlarda gen strukturasi.**

Prokaritlar nukleoidi 2-3 mingga yaqin bir-birini kesishmaydigan tekis genlardan tashkil topgan. Zamonviy qarashlarga ko'ra, gen tarkibi qo'yidagi elementlardan tashkil topgan:

1.Kodlanadigan qismlardan- transkripsiya birliklari, polipepid, tRNK, yoki rRNK ni kodlaydigan qismlar.

2.boshqaruvchi qismlar- genning irsiy ma'lumotinig birlamchi bosqichini amalga oshishida ishtirok etishadi. Prokariot genining 5'- uchidan 50-70 nukleotid jufti uzoqligida joylashgan boshqaruvchi qismlar promotor deb ataladi.

3' uchida joylashgan qismlar transkripsiya tugallanishida ishtirk etadi va terminator qismlar deb ataladi. Promotor va terminator qismlar transkripsiya davomida o'qilmaydi, o'qish +1 qismdan boshlanadi.

#### ***Rasm. Prokariot genining tuzilishi.***

Transkripsiyaning start nuqtasidan 5"- uchi yo'nalishida, transkripsiya yo'nalishi – belgi bilan izohlanadi. 5'- uchidan so'ng, -35 juft nukleotid yo'naishida, RNK-polimerazalar bog'lanshi ro'y beradi, undan – 10 nuleotid juft yo'nalishida Pribnov boksi deb ataladi, RNK polimerazaning local ochilishi yuz beradi, bus a o'z navbatida, transkripsiyada start uchun boshlang'ich sharoitlarni yaratib beradi. 3'- uchida RNK strukturasi G-C juftliklardan tashkiil topgan shpilkalar hosil bo'ladi, o'z navbatida bu transkripsiya jarayonining terminasiyasiga sharoit aratib beradi. Prokariotlarda monotsistronli genlardan tashkil topib, bitta polipeptid kodlanishida ishtirok etadi. Bu genlar boshqaruvchi qismlarga ega bo'ib, ular transkripsiya boshqarilishid ishtirok etishadi. Ko'pgina hllarda E. coli bakteriyasida transkripsiya birligi poltsistron genlarda otadi, ularda bitta oqsilni va bitta metabolik jarayon oqsillarini kodlaydigan ketma-ketliklar joylashadi. Bunday enlar birikkan bo'ladi. Bunday koordinatsiyalangan genlar ekpressiyasini amalga oshiradigan genarga peron

deb ataladi. Bir nechta polipetidlarni kodlashda shtirok etadigan ketma-ketliklar, asosida yetuk iRNK transkripsiyalanadi va translatsiyadan oldin modofatsiyaga uchramaydi. Turli hil RNK larni kodlanganda, ular protsessin jarayonida mdifikatsiyaga uchraydi va yetuk RNK lar hosil bo'ladi. 1961 yilda F. Jakob va M. Mono turli hil operonlar bir-biridan izolyatsiyada faoliyat ko'rsatmsligini isbotla berishdi, ular bir-biri bilan kesishish xususiyatiga ega ekaigini isbotlashdi, ya'ni genetic trigger hosil qila olishini tajribada ko'rsatib berishgan Bu holatda, bir operon kodlagan mahsulot boshqa oqsilning faoliyatini boshqarishini isbotlab berishdi.

### **Prokaritlar genomining nukleotidlar tarkibi, operonlarning genli tuzilmasi.**

1955 yilgacha, mikrobiologiya sohasida, prokariotlar genomi chiziqli strukturaga ega deb hisoblashgan. Lekin E.L.Volman va F.Jakob ishlarida 1955 yilda E.colining genlari xaritalashtirilgan va xromosoma ipli tuzilmasi yopiq halqaga o'ralganligi va sitoplazmaga botgan holatda joylashtirilgani to'g'risidagi ma'lumotlar keltirilgan. Hozirgi kunda, to'g'ridan-to'g'ri olib borilgan tahlil uslublari yordamida ko'rsatilishicha, bkteriyalarning ayrim turlarida bir nechta replikonlarning mavjudigi aniqlangan bo'lib, ularga xromosomalar yoki megaplazmidalar deb ataladi. Kana spiroxetoz kasalligini chaqiruvchi *Borrelia turnefaciens* bakteriyasida, xromosomalar chiziqli strukturaga ega bo'lib, 1 mln. juft nukleotid qatoridan iborat.

Sunga ko'ra, prokariotlar genomi hajmi turli diaazonda o'zgarish xususiyatiga egadir. Eng kichkina genom hajmi 580 ming juft nuleotid qatoridan tashkil topgan organism *M.genitalium* mikoplazmasida aniqlanan. Eng katta genom hajmi 9500 ming juft nukleotid qatoridan tashkil topgan orgnizm *Myxococcus xanthum* bo'gan. *E.coli* genomi 4,6 mln. juft nukleotid qatoridan tashki topgan,  $3 \times 10^9$  molekulyar massaga ega, va DNK zanjirining uzunligi 1,5 mm ni tashkl qiladi.

Prokariotlarda G-C juftliklarining miqdori 23-72% gacha bo'ladi, Ayrim bakteriya turlarida, *E.coli*, *M.genitalium*, *Bacillus subtilis*, *helicobacter pylori* larda matritalsali yetuk DNK zanjirda C nukleotidga nisbatan G nukleotidining replikasiyaning ori va termonasiya joylarining ter uchastkalarida uchrashi aniqlangan. Lekin, boshqa bakteriya turlarida sianobakteriyalar va arxeylarda *Methanococcus*, *Methanobacterium*, *Archaeoglobus* larda nukleotidlarning bunday assimetriyali

uchrashi aniqlanmagan. Bakteriyalar har xil turlarida operonlar turlicha joylashgan. E.coli va B.subtilis bakteriyalarida umumiy 1000 genlar bo'lib, 100 ta genlar bitta operon tarkibida joylashgan.

### Jadval

#### Prokariotlarda xromosomalar shakli

Bakteriyalar	GENOM
<i>Agrobacterium iumefaciens</i>	1 chiziqli xromosoma, 1 ta halqqasimon xromosoma, 2 plamida
<i>Bacelia cereus F083676</i>	1 halqqasimon xromosoma, 1 megaplamida
<i>Bmcelia meliensis</i>	2 halqqasimon xromosom
<i>Leptospira ineterrogates</i>	1 halqqasimon xromosoma, 1 megaplamida
<i>Ehzibium meliloi</i>	1 halqqasimon xromosoma, 2 megaplamida
<i>Rhodobacter sphaeroides</i>	2 halqqasimon xromosoma
<i>R.Jwdococcusfacians</i>	1 chiziqlo xromosoma, chiziqli pazmida
<i>Streptomyces ambofaciens</i>	1 chiziqli xromosoma

### Jadval

#### To'liq nukleotid ktma-ketliklari qatoriga ko'ra genomlar tasnifi

Tur nomlanishi	Domen	Genom hajmi (n.j.)	Kodlanadigan ketma-ketliklar %	GC%	ORF soni
<i>Mycoplazma genitalium</i>	<b>B</b>	580070	89,7	32	479
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<b>B</b>	816394	88,7	40	677
<i>Borrelia burgdoferii</i>	<b>B</b>	910725* 533000**	93	28,6* 23,6 dan	853* 430**

<i>Chlamidia trachomatis</i>	<b>B</b>	1042519+ plazmida 7493		41,3	894
<i>Rickettsia prowazekii</i>	<b>B</b>	1111523	76	29,1	834
<i>Treponema pallidum</i>	<b>B</b>	1138006	92,9	52,8	1041
<i>Chlamidia pneumoniae</i>	<b>B</b>	1230230		40,6	1073
<i>Auifex aeoliticus</i>	<b>B</b>	1551335 Plazmida 39456 2 nusxada	93	43,4 36,4	1512 32
<i>Miehanococcus Jannaschii</i>	<b>A</b>	1660000 Plazmida 58000 16000		31,4 28,2 28,8	1738 44 12
<i>Pyrococcus Horikoshii</i>	<b>A</b>	1738505	90,7	41,9	2061
<i>Metanobacterium Thermoautotrophicum</i>	<b>A</b>	1751377			1855
<i>Haemophilus Influenzae</i>	<b>B</b>	1830137		38	1073
<i>Thermotoga Maritima</i>	<b>B</b>	1860725	95	46	1877
<i>Archeoglobus Fulgidus</i>	<b>A</b>	2178400	922	48,5	2436
<i>Synechosystis Sp. PCC6803</i>	<b>B</b>	3573470	87		3168
<i>Bacillus subtilis</i>	<b>B</b>	4214810	87	43,5	4100
<i>Mycobacterium Tuberculosis H37Rv</i>	<b>B</b>	4411529	91	65,6	4000
<i>Escherichia coli K-12</i>	<b>B</b>	4639221	88,6	50,8	4288
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	<b>E</b>	12068000 16 xromosoma			5885

Izoh: A-arxeylar, B-Bakteriyalar, E-eukariotlar, gram+, Gram-, hujayra devorining turi

\*-Ma'lumotlar *B.burgdorferii* bakteriyasining chiziqli genomiga tegishli

\*\*- *B.burgdorferii* 11 plazmidalarining aniqlangan nukleotid ketma-ketliklari.

Borreliya hujayrasida umumiy 20 ga yaqin plazmidalar bo'lishi mumkin.

### Jadval

#### Pathogen organizmlarning sekvenirlangan genamlari

<i>Organizm</i>	<i>Keltirib chiqaradigan kasalliklar</i>	<i>Genom o'lchami mln. j.n.</i>	<i>Sekvenirlagan tashkilotlar</i>	<i>Nashr yili</i>
<b><i>Sekvenirlangan genamlar</i></b>				
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Meningit, pnevmoniya</i>		<b><i>TIGR</i></b>	<b><i>1995</i></b>
<i>Mycobacterium Tuberculosis</i>	<i>Tuberkuyoz</i>	<b><i>4,4</i></b>	<b><i>Senger markazi, Paster instituti</i></b>	<b><i>1998</i></b>
<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Diareya</i>	<b><i>1,6</i></b>	<b><i>Senger institute</i></b>	<b><i>2000</i></b>
<i>Escherichia coli 0157 (ikkita shtammi)</i>	<i>Ovqatdan zaharlanish</i>	<b><i>5,5</i></b>	<b><i>Viskonsin instituti, Yaponiya konsortsiumi</i></b>	<b><i>2000</i></b>
<i>Vibrio chleae</i>	<i>Holera</i>	<b><i>4,0</i></b>	<b><i>TIGR</i></b>	<b><i>2000</i></b>
<i>Mycobacterium leprae</i>	<i>Mohov</i>	<b><i>3,3</i></b>	<b><i>Senger markazi</i></b>	<b><i>2000</i></b>
<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Meningit</i>	<b><i>2,3</i></b>	<b><i>TIGR, Senger markazi</i></b>	<b><i>2000</i></b>
<i>Streptococcus Pneumoniae</i>	<i>Pnevmoniya</i>	<b><i>2,2</i></b>	<b><i>TIGR</i></b>	<b><i>2001</i></b>
<i>Yersinia pestis</i>	<i>O'lat</i>	<b><i>4,7</i></b>	<b><i>Senger markazi</i></b>	<b><i>2001</i></b>

<i>Salmonella Typhi (CT18)</i>	<i>Qorin tifi</i>	<b>4,5</b>	<i>Senger markazi</i>	<b>2001</b>
<i>Shigella flexn eri</i>	<i>Dizenteriya</i>	<b>4,6</b>	<i>Viskonsin instituti</i>	<b>2003</b>
<b>Sekvenirlanish jarayonidagi genomlar</b>				
<i>Plasmodium falciparum</i>	<i>Malyariya</i>	<b>3,0</b>	<i>Malyariya bo'yicha genom konsortsiumi</i>	
<i>Leishania major</i>	<i>Leishmaniya</i>	<b>33,6</b>	<i>Senger markazi, Evropa konsortsiumi</i>	
<i>Trypanosoma brucei</i>	<i>Afrika uyqu kasaligi</i>	<b>25</b>	<i>TIGR, Senger markazi</i>	
<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Zamburug' kasalligi</i>	<b>30-35</b>	<i>Senger markazi, TIGR, Paster instituti, Slamanki Universiteti, Nagasaki Universiteti</i>	
<i>Bacillus anthracis</i>	<i>Sibir kuydirgisi</i>	<b>4,5</b>	<i>TIGR</i>	

**Izoh: Ma'lumot manbai:** [www.tigr.org](http://www.tigr.org), [www.sanger.ac.uk](http://www.sanger.ac.uk).

<sup>1</sup> *Genom tadqiqotlari bo'yicha institute (The Institute for Genome Research)*

**Paralogik va ortologik genlar. Genomlarni taqqoslash. Prokariotlar genomining minimal hajmi.**

**Prokariotlar genomining tasnifi.**

### **Haemophilus influenzae genomi. (meningit, pnevmoniya qo'zg'atuvchisi)**

Bu grammanfiy bakteryaning to'liq genom nukleotid ketma-ketligini sekvenirlash 1995 yilda AQSH lari genom tadqiqotlari bo'yicha institute TIGR- The Institute for Genome Research tomonidan amalga oshirilgan. Genom hajmi 1830137 j.n. bo'lib, GC juftliklar kam miqdorda uchraydi -38%, lekin genomda 7 ta GC juftliklariga boy bo'lgan uzaytirilgan qismlar topilgan- 50% gacha. Nukleotidlar ketma-ketligi tahlil qilinganda, tahminiy replikatsiyaning origin joyi aniqlangan-replikatsiyanin boshlanish joyi, 280 nukleotid qatoridn tashkil topgn bolib, rRNKning 6 ta operoni, 20 ta aminokislota uchun tRNKning 54 geni aniqlangan. Bu ma'lumotlar H.influenzae uchun halqasimon xromosoma xaritasini tuzish imkonini berdi va 1743 a ORF, ochiq o'qish ramkasining mavjudligi, lekin ulardan 736 tasi uchun kodlanadigan oqsillar funktsiyasi aniqlangan. H.influenzae ning 78% ORF lari boshqa organizmlarning nukleotid keta-ketliklari uchun gomologiya aniqlangan.

### **Escherichia coli genomining tasnifi.**

Bu grammanfiy bakteriya eng mukamma o'rganilgan bakteriyalardan hisoblanadi. Ularda birinchi marta jinsiy omil F-plazmidasi va boshqa plazmidalar turi aniqlangan. Ko'pgina o'ranilgan faglar huddi shuningdek, ho'ayin sifatida E.coli ni ishlatishadi, shuning uchun bu bakteriya, uning plazmidalari va faglari gen muxandisligining birinchi tadqiqot manbai hisoblangan, begona genlarni klonlash va ekspressiyasi bo'yicha birinchi sensatsion natijalar olingan.

E.coli prototroph enterobakteriyalar turiga kiradi-shartli patogen bo'lib, ularning ayrim shtammlari oshqozon zaharlanishlari va enterit kasalligini chaqiradi. Genom tadqiqotlari turli xil shtammlarda-K-12, MG 1655, W3110, 0157 larda o'tkazilgan va genom o'lchamlari va strukturaviy farqlari o'rganilgan. E.colining K12 -MG1655 shtammlarining to'liq sekvenirlinishi 1997 yilda e'lon qilingan. Genom olchami 4639221 n.j. ga teng bo'lib, teng bo'lib, vaqt bo'yicha kalibrlangan 100 min vaqtida E.coli K12 halqasimon irsiy xaritasi, konyugatsion o'tkazish xususiyatini anglatadi. Xarita hisoblash ishlari las T va thr L genlaridan boshlanadi. Genomda GC juftliklarining 50,8% ni tashkil qilgan. Kompyuter tahlili potentsial 4288 nukleotid

juftidan tashkil topgan ORF qismlarini aniqlangan, 38% ORF lar sistronlar uchun kodlanadigan oqsillar funktsiyasi aniqlanmagan. E.coli genomi ko'p genlardan tashkil topgan-88,5%, genlar orasidagi joylar nisbatan kichik qismini 11.1% ni tashkil qiladi. Eng katta sistron 7149 n.j. ga ega bo'lib, 2383 kodonga tengdir, ularning funktsiyasi ma'lum emas. O'rtacha o'lchamga ega bo'lgan sistron 951 n.j. iga ega bo'lib, 317 ta kodonga tengdir. Sistronlar o'rtasidagi o'rtacha interval-118 j.n. larni tashkil qiladi. Shu bilan birga, genlar orasidagi intervallar ko'pgina hollarda, turli xil funktsional saytlarga ega bolib, ya'ni boshqaruvchi vazifasini bajaradi. Bundan tashqari sistronlar intronlarga ichki kodlamaydigan qismlarga ega bolishmaydi. Ma'lumki, sistronlar DNK va iRNK ga genetic kodga kiritilgan boshlang'ich va oxirgi punktuatsiya belgilari asosida ajraladi. E. colida real va potentsial oqsillar uchun start tripletlariga AGT-3542 holatlarda, GTG -612 holatlarda, TTG-130 holatlarda, ATT—1 holatda, CTG- 1 holatda uchraydi. 405 ta genda start va terminator tripletlarida genlar qoplanishi: ATGA-224 holatda, TAATG-98 holatda, TGATG-48 holatda, GTGAA- 28 holatda, TAGTG-4 holatda, TTGA-3 holatda uchraydi. E.coli va H.influenzae genlar farqi tahlil qilinganda, 1743 ta H.influenzae oqsillaridan 1130 tasi E.coli oqsiliga o'hshash bo'lgan. E.coli metabolik to'rlari va boshqaruvchi genlar molekulyar-genetik tizimining murakkabligini qo'yidacha tavsiflash mumkin:

DNK genomi uzunligi, Mb	4,6
Genar toliq soni	4909
Sistronlar soni	4288
Fermentlarni kodlaydigan sistronlar soni	804
Metabolik reaksiyalar soni	988
Metabolik yo'llar soni	123
Metabolizmda ishtirok etadigan kimyoviy moddalar soni	1303
tRNK fraktsiyalar soni (tRNK lar geni)	79(86)
Boshqaruvchi oqsillar soni	60

22 ta funktsional sinflar bo'yicha E.colininig sistronlar va oqsillarining taqsimlanishi

(Blattner va boshqalar, 1997 )

Funksional sinflar	Oqsillar soni	%
Boshqaruvchi funktsiya	45	1,05
Taqribiy boshqaruvchi funktsiya	133	3,10
Hujayra strukturasi	182	4,24
Taqribiy membrane oqsillari	13	0,30
Taqribiy struktura oqsillari	42	0,98
Faglar, transpozonlar, plazmidalar	87	2,03
Transport va bog'lovchi oqsillar	281	6,55
Taqribiy transport oqsillari	146	3,40
Energetik metabolism	243	5,67
Replikatsiya, rekombinatsiya, modifikatsiya va DNK reparatsiyasi	115	2,68
Transkripsiya, sintez, metabolism va RNK modifikatsiyasi	55	1,28
Translyatsiya, oqsillarning posttranslyatsion modifikatsiyasi	182	4,24
Hujayra jarayonlari, adaptatsiya va himoya funktsiyalarni ham o'z ichiga oladi	188	4,38
Kofaktorlar, prostetik guruhlar va tashuvchilar biosintezi,	103	2,40
Taqribiy shaperonlar	9	0,21
Nukleotidlar biosintezi va metabolizmi	58	1,35
Aminokislotalar biosintezi va metabolizmi	131	3,06
Yog' kislotalari va fosfolipidlar metabolizmi	48	1,12
Uglerod birikmalari katabolizmi	130	3,03
Markaziy oraliq metabolizm	188	4,38
Taqribiy fermentlar	251	5,85

Boshq aniqlangan genlar (gen mahsuotlri va ularning mahulotlari aniq emas)	26	0,61
Giptetik, klassifikatsiyalanmagan noma'lum genlar	1632	38,06
Umumiy	4288	100

22 ta funksional sinflar bo'yicha sistronlar tqasimlanishi Jadval # da berilgan. Hujayra resurslarinig 25% kichik molekulalar metabolizmi, 13% makromolekulalar metabolizmi, va 20% hujayra strukturalari va jarayonlari bilan bog'liqdir. Kichik molekulalar metabolizmida asosiy rolni 58 sistronlar nukleotidlar, 131 aminokislotalar, 243 energetik jarayonlar, 146 transport, 188 oraliq markaziy metabolism va boshqa jarayonlarning qayta shakllanishi, parchalanishi va sintezi hal qiladi. Masalan, asosiy genetik jarayonlarni bajaradigan qo'yidagi genlar soniga ega (genomdagi %):

-Replikatsiya, rekombinatsiya va DNK reparatsiyasi- 115 (2,68%)

-RNK transriptsiyasi, sintezi, metabolizmi va modifikatsiyasi- 55 (1,28%)

-oqsillar translyatsiyasi va posttranslyatsion modifikatsiyasi – 182 (4,24%)+21 ta rRNK geni+86 ta tRNK geni

E.coli genomi va enterobakteriyalar uchun boshqariladigan transkriptsiya birliklari-operonlar bo'lishi xarakterlidir. E.colida birinchi operonlar kashf etilgan: lac- operon laktoza shakarini bijg'itishini nazorat etuvchi, trp-operoni triptofan aminokislotasini hosil bo'lishida ishtirok etadigan operonlar shular jumlasiga kiradi.Hammasi bo'lib, E.coli genomida 2584 ta operon aniqlangan ular orasida:

-73% 1 ta sistronga ega

-16% 2 sistronga ega

-4,6% 3 ta sistronga ega

-6% 4 ta sistronga ega

Ularning hammasi transkriptsiya boshlangich omili bo'lgan, 1 tadan kam bo'lmagan promotorga ega. E.coli genomi F.Blattner tomonidan replihor deb atagan replikatsiyaning 2 ta funksional birligiga ega. Replikatsiyaning umumiy ikki tomonlama boshlang'ich nuqtasi –origin, konyugativ otkazish nuqtasida joylashgan bo'lib, 250 n.j.idan iborat. Bu zonada ikki tomonlama replikatsiyaning initsiatsiyasi

boshlanadi. Replihor 1 soat strelkasi bo'ylab, replihor 2 soat strelkasiga chap ravishda harakatlanadi. Ikkala jarayon genetic xaritaning qarama-qarshi uchastkasida -34-35 minut davomiyligida tugallanadi, bu yerda ularning har biri o'zining maxsus terminal belgisiga (ter) egadir- T1 va T2. K12 E.coli genomi kop miqdorda fakultativ qo'shimchalarga- profaglar, plazmidalar va transozonlarga ega. Ular harakatchan bo'lib, genom tarkibiga kirish va ajralib chiqish xususiyatiga ega. Ulardan eng kop o'rganilgani meyoriy  $\lambda$  (lyamda) fagi, F jinsiy omil (plazmida) hisoblanadi va K12 liniyaarida ular bo'lmaydi.

### **Bacillus subtilis pichan tayoqchasi genomi**

B.subtilis- avtotrof grammusbat patogen hususiyatga ega bo'lmagan bakteriya bo'lib, batsillalar ko'p turlari singari mikrobiologik sanoatda fermentlar, antibiotiklar, aminokislotalarni ishlab chiqarishda keng qo'llaniladi. Bu turning shtamm#168 to'liq genomi Halqaro kontsortsium tomonidan olib borilgan bo'lib, tadqiqotlar Evropa, Yaponiya va Janubiy Evropa davlatlari laboratoriyalari tomonidan olib borilgan. B.subtilis genomi o'lchami 4.214.810 j.n. laridan iborat va GC juftliklari- 43,5% ni tashkil qilgan. 4100 ORF qatorlari aniqlangan, 42% uchun ma'lumotlar bazasida gomologiyalar aniqlangan. 87% kodlanadigan jiftliklari mavjud.

B.subtilisda o'tkqazilgan gen-muxandisligi tadqiqotlar, turli xil gram musbat bakteriyalar genlari qoida bo'yicha, bakteriya hujayrasida ekspressiyasi amalga oshishi aniqlangan. Shu bilan birga, gram musbat bakteriyalar ko'pchilik genlari va E.colining genlari B.subtilis hujayrasida faoliyat korsatmagan lekin E.coli hujayrasida ekspressiyasi amalga oshgan. Ma'lumki genetik kod universal va olingan natijalar boshqaruvchi ketma-ketliklarning farqlanishini ko'rsatadi, shuningdek, grammanfiy va grammusbat bakteriyalarda translatsiya va transkripsiya jarayoni fermentlari tizimlari bir-biridan farq qiladi. Tajribalar korsatishicha, B.subtilis hujayrasida, begona genni to'g'ri va samarali ekspressiyasini amalga oshirish uchun, bakteriya promotori batsillaga o'xshash nukleotid ketma-ketliklariga ega bo'lishi kerak, va sintezlangan i-RNKda ribosomalar bilan bog'lanadigan qismlarida batsillalar 16S ribosomalari RNK sining 3' uchiga ga komplementar bo'lgan uzun

davomiy ketma-ketliklarga ega bo'lishi kerak. Boshqa grammusbat bakteriyalar geni shunga o'xshash tuzilgan va batsilallar hujayrasida ekspressiya imkonini beradi.

### **Streptomyces avlodi aktiomitsetlari genomi.**

Streptomitsetlar grammusbat tuproq bakteriyalari hisoblanib, o'zining hayotiy siklidabir nechta differentsiatsiya bosqichlarini o'tadi, sporalar hosil bo'lishidan, fazoviy mitselliylar hosil bo'lguncha davrlrni o'z ichiga oladi. Streptomitsetlar ikkilamchi metabolism maxsulotlari antibiotiklar hisoblanadi, sanoat tomonidan ishlab chiqariladigan antibiotiklar hajmining 70% shu bakteriyalar turiga bog'liqdir. Streptomisetlar asosiy hususiyatlari ularning inson va hayvon organizmi uchun patogen hususiyatga ega emasligi hisoblanadi. Faqatgina *S. Scabies* o'simliklar uchun patogen hisoblanadi. *Streptomyces* avlodi bakteriyalar genomi  $10^4$  ming juft nukleotid o'lchamli bitta halqali ikki zanjirli DNK dan iboratdir, *E. coli* genomiga nisbatan 2,5 baravar uzun bo'lib, ular uchun 73% G-C juftliklarining ko'p uchrashi xarakterlidir. *Escherichia* avlodi bakteriyalarida bu ko'rsatkich 50% ni, *Bacillus* avlodida 32-62% ni tashkil qiladi. Streptomitsetlar ko'pgina shtammlarida jinsiy omillar orqali yo'naltirilgan, konyugatsiya yordamida irsiy material almashinishining tabiiy tizimi mavjud. Bu jarayon mexanizmi oxirigacha o'rganilmagan bo'lsa-da, olib borilgan tadqiqotlar natijasiga ko'ra, *Streptomyces* konyugatsion tizimi genetic jihatdan *E. coli*ning F-omiliga ko'ra, soda tuzilgani aniqlangan. Eng ko'p o'rganilgan genetic tizimlariga *S. coelicolor* A3 (2) va *S. lividans* 66 shtammlari kiradi. Ular uchun juda ko'p turdagi mutant turlari olingan va tasnif berilgan.

### **Eukariotlar genomi tuzilishi.**

Eukariot hujayralar hosil bo'lgan yadroning mavjudligi bilan tavsiflanadi. Ularning genomining axborot makromolekulasi DNK bo'lib, u ko'plab oqsillarga ega komplekslar shaklida bir nechta xromosomalarga notekis taqsimlanadi. Shu bilan birga, ekstraxromosomal DNK molekulalari hayotiy muhim ma'lumotlarni ham o'z ichiga oladi. Eukaryotlarda bu xloroplastlar, mitoxondriyalar va boshqa plastidlarning DNKsi. Hozirgi vaqtda eukariot organizmning genomi deganda xromosomalarning gaploid to'plamining umumiy DNKsi va ko'p hujayrali

organizm mikroblari liniyasining alohida hujayrasida joylashgan ekstraxromosomal genetik elementlarning har biri tushuniladi. Eukariot hujayrada prokariot hujayradan bir necha baravar ko'p genlar mavjud. Eukariot genni ekspluatatsiya qilinadigan birlikni tashkil etuvchi DNK segmentlari to'plami deb hisoblash mumkin, ma'lum bir funksional mahsulotni shakllantirish uchun javobgardir - yoki RNK molekulasi yoki polipeptid. Genni tashkil etuvchi DNK segmentlari quyidagi elementlarni o'z ichiga oladi: transkripsiya birligi - bu asosiy transkriptni kodlovchi DNK bo'lagi, shu jumladan a) yetuk funksional RNK molekularida topilgan ketma-ketlik; b) intronlar (mRNK uchun); c) oraliq ketma-ketliklar - birlamchi transkriptlarni qayta ishlash jarayonida oraliqlar (rRNK uchun), intronlar va oraliqlar ajratib olinadi; d) 5'- va 3'-tarjima qilinmagan ketma-ketliklar (5'-NTP va 3'-NTP). Transkripsiyaning boshlanishi (promotor) va transkripsiyaning oxiri (terminator) uchun zarur bo'lgan minimal ketma-ketliklar. Prokariot genlardan farqli o'laroq, deyarli har doim RNK bilan kollinear bo'lib, ko'plab eukariot genlar mozaik tuzilishga ega. Mosaiklik bu holda transkripsiya birligi ichida kodlash- ekzonlar va kodlamaydigan qo'shilish ketma-ketliklari yoki intronlar ketma-ketligini almashtirishni anglatadi. Eukariot genomning muhim qismi 10 - 30% ma'lum bir tuzilishga ega bo'lgan va genomda bir xromosoma ichida ham, xromosomalar orasida ham harakatlana oladigan takrorlanadigan ketma-ketliklardan iborat. Ular ismni oldilar ***mobil yoki ko'chma genetik elementlar***. Eukaryotlarning ko'chma genetik elementlarining ikkita asosiy klassi mavjud: transpozonlar va retrotranspozonlar (prokaryotlarda, plazmidalarda va faglarda). Garchi harakatlanuvchi elementlar umuman "genetik parazitlar" bo'lsa-da, mezbon organizmning genetik materialida mutatsiyalarni keltirib chiqaradi va parazit oqsillarini ko'paytirish va sintez qilish uchun energiya sarflash bilan uning yaroqliligini pasaytiradi, ammo ular bir xil turdagi organizmlar va turli xil turlari o'rtasida genetik material almashinuvi va almashinuvining muhim mexanizmi hisoblanadi.

Eukariotlarda zamburug'lar, suvo'tlari, oddiy hayvonlar, yuqori o'simliklar va hayvonlarda ikki guruh ajratiladi: bir hujayrali va ko'p hujayrali organizmlar. Genom material eng ko'p o'rganilgan vakillariga qo'yidagilar kiritiladi: *Saccharomyces*

cerevisiae- achitqi zamburug'I, Arabidorsis thaliana, Caenorhabditis elegans-nematodalar, Drosophila melanogaster- meva pashshasi, Mus musculus- uy sichqoni va Homo sapiens- inson.

### Jadval#

#### Turli hil organizmlarning sekvenirlangan genom ma'lumotlari

Organizm	Genom o'lchami n.j. mln	Genlarninh taqribiy soni	Sekvenirlash tugallangan yil
Bakteriya (Haemophilus influenzae)	1,8	1743	1995
Achitqi (Saccharomyces cerevisiae)	12,1	6102	1996
O'simlik (Arabidorsis thaliana)	100	25000	2000
Hasharot (Drosophila melanogaster)	180	13061	2000
Inson (Homo sapiens)	3000	35000-45000	2003 yildan so'ng

#### Saccharomyces cerevisiae achitqi genomi.

Bir hujayrali zamburug' Ascomycetes haltali zamburug'lar sinfiga mansub bo'lib, hujayrada yadro membranasiga ega bo'lgan yadro va boshqa organellalar-mitohondriyalar, ikki hil plazmidalar turi shakllangan. Eukariot organizmlar genetik va biokimyoviy nuqtai-nazardan keng o'rganilgan hisoblanadi. Kurtaklanishga ega bo'lgan gaploid va diploid to'plamdagi hujayralarda mitoz fazasidagi hujayra sikli

batafsil o'rganilgan. Gaploid hujayralar shtammi jinsiy gormonlar feromonlar  $\alpha$  va  $\alpha$  genlarini ekpressiyasini amalga oshiradi, ular qarama-qarshi juftlashish tipini aniqlaydi. Ularning kopulatsiyasi natijasida diploid hujayralarni hosil qiladi ( $2n=32$ ). Ma'lum sharoitlarda, diploid hujayralar diploid hujayralar meyozni boshidan kechiradi, buning natijasida 4 ta gaploid askosporalar hosil bo'ladi. Har bir sporaning o'sishi natijasida, alohida maxsus genotipga va fenotipga ega bo'lgan, gaploid klonlarning o'shishi amalga oshadi. Achitqilar genetik ob'ekt sifatidagi kamchiliklariga, xromosomalar kichik hajmi sabab hisoblanadi- yorug'lik mikroskopular ko'rinmaydi va sitogenetik tadqiqotlarni olib boorish imkoni bo'lmaydi. Mutant shtammlarning genetik tahlili, 400 ta genlarning lokalizatsiyasini o'z ichiga olgan, 16 ta birikkan guruh genlari bo'yicha batafsil genetik xarita tuzilgan. *S. cerevisiae* achitqisi 1996 yilda to'liq nukleotid ketma-ketliklari aniqlangan, birinchi eukariot organism hisoblanadi. Gaploid yadroda DNK umumiy miqdori 12 million 68 ming nukleotid juftliklaridan iborat,  $1,2 \times 10^{10}$  Da molekulyar massaga ega. Bu qiymat *E.coli* bakteriyasi DNK sig'a nisbatan 3 baravar ko'p bo'lib, *E.coli*da genom DNK si 4,638 mln. n.j laridan iborat. Eukariot ko'pgina vakillarida genom hajmi *S.cerevisiae*ning genomidan 2-3 baravar ko'p bo'lib, achitqilar xromosomalari nukleotidlar miqdori 250 dan 2200 n.j. chegarasida bo'ladi. Genlarning taqribiy miqdori 6102, nukleotidlar ketma-ketligini tahlil qilinganda, 6034 potetsial ORF lar aniqlangan.

Achitqilar genomining nisbatan kichik hajmga ega bo'lishi, intronlarga ega bo'lgan (4%) kam sondagi genlarga va DNK tarkibida qaytariluvchi qismlarning past miqdoriga ega bolishidir. Shu bilan birga, XII xromosomada, ko'p miqdorda qaytariladigan rRNKning klaster genlari aniqlangan. Bunday tandem qaytariladigan rRNK genlar birliklari bitta gaploig hujayraga 100-140 nusxa to'g'ri keladi. Har bir birliklar uzunligi 9 ming nukleotid juftliklariga to'g'ri keladi, ular tarkibiga 25S, 18S, 5,8S va 5 S rRNK ni kodlaydigan 4 ta gen kiradi. 5,8S, 18S, va 25S sedimentatsiya konstantasiga ega bo'lgan ribosomal RNK lar yuqori molekulyar 35S RNK dan hosil bo'ladi, 5S rRNK esa alohida boshqa DNK zanjiridan hosil bo'ladi.

Hamma eukariotlar singari, achitqilar hujayrasi mitohondriyalarida mitohondrial DNK (mtDNK)ga ega bo'ladi. Mitohondrial DNK 75 ming juft nukleotlardan tashkil topgan, 50mDa atrofida molekulyar massaga ega bo'lib, halqasimon shaklda bo'ladi. Gaploid hujayrada 10 dan 40 tagacha mtDNK nusxalari uchraydi va mtDNK gistonlar bilan bog'langan bo'lmaydi. Ko'pgina 75% ga yaqin, *S.cerevisiae* laboratoriya shtammlarida, plazmidalar- xromosomadan tashqari ikki zanjirli halqasimon Scp1 deb nomlanadigan DNK molekullari uchraydi. Gaploid hujayrada 30 dan 200 tagacha Scp1 nusxalari uchraydi. Achitqilar hujayrasida plazmidalar funksiyasi aniqlanmagan, Scp1 hujayrada hayotiy muhim funksiyalarni kodlamaydi deb taxmin qilinadi. Scp1 DNK uzunligi 6318 n.j.lariga tengdir. Unda to'rtta gen – FLP, Rep1, REP2, va RAF genlari xaritalangan, ularning oqsil mahsulotlari plazmidani qo'llashda ishtirok etadi.

### **Inson genomining tuzilishi. Polimorfizm hodisasi.**

DNK molekulasini bitta hujayraning barcha xromosomalaridan ajratib olinsa (gaploid to'plami) va ularni bitta qatorga yig'lsa, uning uzunligi taxminan 1,5 metrni tashkil qiladi. Ammo inson genomi tabiatda mavjud bo'lgan genomlar ichida eng kattasi hisoblanmaydi. Salamandrada bitta hujayrada joylashgan DNK molekullari inson hujayrasiga qaraganda o'ttiz baravar ko'p miqdorda bo'ladi. Bir yarim metrli uzunlikdagi insonning DNK molekulasida taxminan 30 ming gen mavjud deb taxmin qilinadi. Bu genlar asosan oqsil tuzilishi haqida ma'lumot olib boradigan genlardir. Ushbu genlardan iRNK transkripsiyalanadi. Olimlarning fikriga ko'ra, ushbu genlar genomning taxminan 1% ni egallaydi. RNKning barcha turlari iRNK, tRNK, rRNK, snRNK va boshqalar hujayraning barcha DNKlarining taxminan 25 - 26% dan sintezlanadi. Bundan kelib chiqadiki, inson genomidagi DNKning asosiy qismi information ma'lumotga ega bo'ib, faoliytsiz DNK emas. Bundan tashqari, genomdagi genlar ketma-ket joylashgan emas, balki bir-biridan kodlanmaydigan mintaqalar ketma-ketliklari bilan ajralib turadi. Umumiy genomdagi oqsillar tuzilishi

to'g'risida ma'lumot beradigan va uni tashimaydigan hududlarga bo'linishi genom haqidagi g'oyalar rivojlanishining dastlabki bosqichlariga xos edi. Hozirgi vaqtda hujayra genomini tashkil etuvchi segmentlarni tasnifi ancha murakkablashdi.

### **Inson hujayralari genomi quyidagi mintaqalardan iborat:**

Ushbu gen oilalari bo'lib, genlar funksiyasini idrok etishda ishtirok etadi. Ma'lum funktsiyaga ega bo'lgan DNKning takrorlanadigan bo'limlari, ya'ni, har qanday genetik jarayonlarda transkripsiya, translyatsiya, replikatsiya, reparatsiya va boshqa jarayonlarda ishtirok etuvchi genlar oilasi kiradi. Hozirgi kunda hech qanday funktsiyasi aniqlanmagan takrorlanadigan DNK mintaqalari ham mavjud. Ushbu mintaqalar DNKning qadoqlash jarayonlarida ishtirok etishi mumkin deb taxmin qilinadi. Yuqorida keltirilgan ma'lumotlar bitta inson genomining tuzilishi uchun hos bo'ib, ikki yoki undan ortiq kishining genomini taqqoslanganda, ular asosan bir xil ekanligi aniqlangan. Ammo inson populyatsiyasida DNKlarining nukleotidlar ketma-ketligidagi mahalliy o'zgarishlarni aniqlash mumkin. Bu farqlar unchalik katta emas, lekin ular insonlarning individual fenotiplarini tavsiflaydi. Ushbu hodisaga polimorfizm deb ataladi.

### **Noyob genlar.**

Bu genomda bitta nusxada taqdim etilgan genlar. Ushbu genlar tarkibiga ba'zi strukturaviy va boshqaruvchi genlar kiradi. Shu bilan birga, strukturaviy va boshqaruvchi genlarning aksariyati genomda bitta nusxada emas, balki ikki, uch yoki undan ortiq nusxada taqdim etiladi. Ehtimol, bu ba'zi bir biologik ma'noga ega, zararli omillarga qarshi turish nuqtai nazaridan - bitta gen zararlanganda uning nusxasi funktsiyani oladi. Boshqa barcha turdagi genlar shu jumladan, turli xil RNKlarni kodlaydigan genlar noyob hisoblanmaydi.

### **Genlar oilasi.**

Inson genomidagi nukleotidlar ketma-ketligini o'rganish natijasida nukleotidlar ketma-ketligida ilgari noyob deb hisoblangan ba'zi strukturaviy va boshqaruvchi genlarga juda o'xshash nusxalari va DNK mintaqalari aniqlangan. **Keyingi tadqiqotlar**

shuni ko'rsatdiki, inson genomida genlarni takrorlaydigan genetik jarayon mavjud. Ushbu jarayon yaxshi tavsiflangan va uni takrorlash ikki baravar oshirish deyiladi. Genomda takrorlanish natijasida noyob gen bilan birga uning nusxasi paydo bo'ladi.

Inson evolyutsiyasi bir necha ming yillarga cho'zilganligini hisobga olsak, bu uzoq vaqt davomida ajdod genining takrorlanishi natijasida uning bir emas, balki bir nechta nusxalari shakllanganligi aniq. Ushbu nusxalar, agar ularda mutatsiyalar yuzaga kelmasa, asosiy gen vazifasini o'tashi mumkin edi. Agar keyinchalik tiklanmagan nusxa tuzilishida zarar mutatsiya sodir bo'lgan bo'lsa, unda bunday nusxaning ekspressiyasi to'xtaydi va genomda ishlamaydigan psevdogen harakatsiz, jim gen paydo bo'ldi. Zarar ko'rgan gen o'z faoliyatini davom ettirganda va aslidan farqli oqsil ribosomalarda sintezlanganda **yana bir narsa yuz berishi mumkin edi**. Agar bu oqsilning funksiyasi hayotga mos keladigan bo'lsa, bunday organizm ko'payib, mutant gen genlar oilasida qolgan holda o'z avlodlariga o'tdi. Ikki nusxadagi va keyingi o'zgarishlar natijasida ma'lum bir ajdod genidan paydo bo'lgan genlar to'plamiga genlar oilasi deyiladi. Oila uchta turdagi genlarni o'z ichiga olishi mumkin:

- Faol gen yoki uning nusxalari,
- Faolsiz nusxalar - pseudogenlar.
- Mutant genlar va boshqalar.

Qoida tariqasida mutatsiyani har doim o'z funksiyasini to'xtatadigan psevdogenda topish mumkin.

So'nggi paytlarda ba'zi mutant genlarning faoliyati masalasi immunologlarni qiziqtirmoqda. Oddiy gen tuzilishidan farq qiladigan mutatsiya natijasida nukleotidlar ketma-ketligiga ega bo'lgan holda, bunday gen transkripsiya qilinadi va keyinchalik tuzilishi o'zgargan nuqsonli oqsilga translyatsiya qilinadi. Ma'lumki, bunday oqsillar organizmda begona bo'lib, turli xil allergik reaksiyalar paydo bo'lishiga olib kelishi mumkin.

Genlar oilalari genomda bir necha marta takrorlanishi mumkin, bir xromosomada, yonma-yon joylashgan tandem yoki bir-biridan minglab tayanch juftlari bilan ajralib turishi mumkin. Ba'zi hollarda ular turli xromosomalarga tarqalishi mumkin. Qanday bo'lmasin, genlar oilasida dublikatsiyalarning mavjudligi genomning zararlanishiga nisbatan ko'proq chidamliligini ta'minlaydi.

DNKning oraliq ketma-ketliklari

Genlar oilasi Bu bir xil xromosomadagi oila

Genlarning oilalarga birikishi ko'plab inson genlariga xosdir - globin, gistonlar, interferonlar, aktin va tubulin, tRNK, rRNK va boshqalarni kodlovchi genlar.

Globin oqsilining a- va b-zanjirlari (inson gemoglobin molekulalari) ikkita gen a va b bilan kodlangan. Voyaga etgan odamda globin genlari ikki oila - a va b tomonidan kodlanadi, a - oilaga ikkita a genlari kiradi, bitta psevdogen a. B oilasi bitta b geni va bitta psevdogendan iborat. Bundan tashqari, har bir klaster globinni kodlovchi tegishli genlarni o'z ichiga oladi

embriogenezning turli bosqichlari. Natijada ancha noqulay tuzilish yuzaga keladi. Globinning zanjirini kodlovchi ikkita bir xil genning a-klasterida va faqat bitta faol genning b-klasterida mavjudligi, b-zanjirga ko'proq zarar yetkazishini ko'rsatadi. va, albatta, yuqorida tavsiflangan 100 ta beqaror gemoglobinning ko'pchiligida mutatsiya b zanjiriga ta'sir qiladi.

Hujayra uchun nihoyatda muhim bo'lgan boshqa oqsillar gistonlardir. DNK molekulasi bilan o'zaro aloqada bo'lib, ular submolekulyar tuzilmalarni - nukleosomalarni hosil qiladi. Ilgari gistonlar beshta turli xil H1, H2A, H2B, H3 va H4 oqsillari bilan ifodalanishini va turli xil funktsiyalar bilan ta'minlanganligini aniqlangan - xromosomalarning kondensatsiyalanishida ishtirok etish, genlarning ekspressiyasini, replikatsiya va boshqalar. Ammo ularning faoliyatida o'z genlarini boshqarish uchun maxsus tizim yaratilishiga olib kelgan bitta xususiyat mavjud: qisqa vaqt ichida DNK replikatsiyasi (gistonlar DNK bilan nukleosomalar hosil qilganda), hujayra ularni zudlik bilan va ko'p miqdorda talab qiladi. Evolyutsiyada ushbu

muammoning universal yechimi topildi - har xil organizmlar genomida barcha 5 giston genlari butun blok - klaster shaklida joylashgan. Ushbu klaster ko'p marta takrorlangan. Tovuq genomida ularning takrorlanish chastotasi 10 ga yaqin, odamlarda 20 ga yaqin, dengiz kirpilarining ayrim turlarida klasterlar 300-600 marta takrorlanadi. Oddiy sharoitlarda, ko'p takrorlanishlardan faqat ahamiyatsiz qismi ishlaydi. Ammo replikasiya paytida genomda mavjud bo'lgan barcha takrorlanishlar transkripsiya qilinadi, bu hujayra uchun zarur bo'lgan gistonlarning sezilarli darajada ko'payishiga olib keladi. Genlarning bir necha marta takrorlanishi nafaqat qisqa vaqt ichida ko'p sonli gistonlarning tezkor sintezini ta'minlaydi, balki bir vaqtning o'zida butun giston-kodlash kompleksining ishonchliligini oshiradi.

Ko'p sonli genlar RNKning ikki turini - transport (tRNK) va ribosomal (rRNK) ni ham kodlaydi. Eukaryotlarda ikkinchisi 5S -, 18S - va 28S - rRNK uch turiga bo'linadi. Ularni kodlovchi genlar ko'p marta takrorlanadi.

Genning bitta nusxasiga mutatsiya zarar normal ishlayotgan o'nlab yoki yuzlab genlar fonida ko'rinmas bo'lib qoladi. **Bundan kelib chiqadiki, mutatsiyalar ta'siri evolyutsiya jarayonida tashlanib ketadigan darajada aniq bo'lgunga qadar genomda yetarli miqdordagi mutatsion nusxalar to'planib qolishi mumkin. Biroq, bu kuzatilmaydi. Savol tug'iladi: qanday qilib zararli mutatsiyalarning doimiy to'planishi takrorlangan genlarda sodir bo'lmaydi? Shubhasiz, mutatsiyalarni evolyutsion tanlash mexanizmi bo'lishi kerak. Bir nechta mexanizmlar mavjud. Biroq, ularning hech biri to'liq isbotlanmagan. Qanday bo'lmasin, takrorlangan genlarni zararli mutatsiyalardan himoya qilishga qaratilgan mexanizm evolyutsion ravishda belgilanadi va hujayra genomining himoya tizimining bir qismidir.**

**Yuqorida aytib o'tilganlarga asoslanib, mutatsiyalarga genlarning qarshiligini oshirish bo'yicha azaliy muammoni hal qilish juda oddiy bo'lib tuyulishi mumkin - genlarning nusxalarini olish va ko'paytirish. Bu ishdan yiroq bo'lib chiqdi. Genlarni E. coli hujayrasida klonlash orqali ko'paytirishga urinishlar induksiya qilingan mutatsiyalarning pasayishiga olib kelmagan, aksincha, o'chirish darajasini oshirgan holatlar mavjud. Buning sababi nima, hozircha aniq emas.**

### **Boshqaruvchi zonalar.**

DNKning ushbu zonolari (yoki mintaqalari) inson genomida doimo mavjud. Bularga terminator, **trejler va etakchi nukleotidlar ketma-ketliklari**, promotorlar, modulyatorlar va boshqalar kiradi. Eukaryotlarda bu DNK segmentlari strukturaviy genlar yonida, ulardan (ba'zida bir necha ming bazaviy juftlik) masofada yoki hatto boshqa xromosomada uchrashi mumkin. Ushbu saytlarning barchasi transkripsiyani va boshqa genetik jarayonlarni boshqarishda ishtirok etadi.

### **Takrorlanishlar.**

DNKdagi nukleotidlar ketma-ketligini tahlil qilinganda, turli xil organizmlar genomida bir xil nukleotidlar ketma-ketligining takrorlanishlari tez-tez uchrashi aniqlangan. Ular genom DNKsining taxminan 50% ni tashkil qiladi. Va ularning umumiy soni 5 millionga yaqin.

Bunday takrorlanadigan ketma-ketliklar yoki takrorlanishlarning ikki turi borligi aniqlangan.

1. Ba'zi bir RNK uchun kodlanish yoki boshqa har qanday ma'lumotlar takrorlanishlari.
2. RNK kodlamaydigan va hech qanday ma'lumotga ega bo'lmagan genlar takrorlanishlari.

### **Kodlash ketma-ketliklari.**

tRNK, rRNKni kodlovchi genlar, shuningdek iRNK va regulyator genlarni kodlovchi ba'zi genlar genomda o'nlab, yuzlab yoki undan ko'p marta takrorlanishi mumkin. Ikkinchisiga, masalan, gistonlarning tuzilishi (H1, H2A, H2B, H3 va H4) va boshqalarning ma'lumotlarini o'z ichiga olgan tizimli genlarning takrorlanishlari kiradi.

Qoida tariqasida, ushbu guruhga genlar kiradi, ularga ehtiyoj hujayraning hayot siklining muayyan davrlarida keskin o'sib boradi (masalan, yangi sintez qilingan

DNKda yangi nukleosomalarning konstruksiyasi intensiv bo'lganda, masalan, DNK replikasi paytida gistonlarning sintezi keskin oshadi).

### **Kodlamaydigan ketma-ketliklar.**

Ular inson genomida o'nlab, yuzlab va minglab marta takrorlanadi. Bitta bitta nukleotid (masalan, A) yoki ikkita nukleotidlar guruhi (masalan, AT), uchta (masalan, ATG) va undan ko'p nukleotidlar (masalan, ATGSTAS) takrorlanishi mumkin. Takrorlanadigan guruh motiv deb ataladi.

Agar takrorlanishdagi motivlar bir-birini ta'qib qilsa, bunday takrorlanishlar tandemli takrorlanishlar deb ataladi. Ikkinchidan, kam miqdordagi nukleotidlar bilan oddiy takrorlanishlar (100 dan ortiq bo'lmagan motivlar) - sun'iy yo'ldosh DNK yoki sun'iy yo'ldoshlar qayd etilgan.

Mikrosatellitlar tibbiy amaliyot uchun alohida ahamiyatga ega - takroriy tarkibida 10 dan ortiq nukleotid mavjud. Mikrosatellitlar juda o'zgaruvchan, ya'ni, polimorf xususiyatga ega bo'ladi. Mikrosatellitlar hajmining ko'payishi (kengayishi) bilan bog'liq bir nechta kasalliklar aniqlangan. Masalan, X-xromosomalarning sinuvchanligi sindromida uzun yelkada tanaffuslar sodir bo'ladi. Klinik jihatdan bu o'zini markaziy asab tizimining normal ishlashini buzishda namoyon qiladi. Ushbu kasallik uchun mas'ul bo'lgan genning birinchi ekzonida (FMR1 geni) trinukleotid CHG 6 martadan 20 martagacha takrorlanadigan mikrosatellit borligi aniqlandi.

Motiv – nukleotid «A» ATЦГTAAAAAAAAAAAAATTAЦATT

Motiv – nukleotidlar «AT» ATЦГTATATATATATATATTTAЦATT

Motiv – nukleotid «ATG» ATЦГTATГATГATГATГATГTTAЦATT

Motiv - nukleotidlar «ATGG» ATЦГTATГATГATГATГATГTTAЦATT

**Rasm. Tandem takrorlanislar turlari.**

Patologik holatlarda motiv takrorlanishlar ko'proq takrorlanadi - 200 martagacha. Sakkizta neyrodegenerativ kasalliklarda CAG uchligi glutaminni kodlaydigan motidlari bo'lgan mikrosatellit ko'payadi.

Sun'iy telomerlar DNKning o'zgaruvchanligi asosida odamlar o'rtasidagi oilaviy aloqalar, odamning turli kasalliklarga moyilligi va boshqalar diagnostikasi ishlab chiqilgan.

Tandem takrorlanishlari xromosomalarning uchida joylashganligi ham aniqlangan. Bir nechta tandem takrorlanishlari to'plami va ular bilan bog'liq bo'lgan o'ziga xos oqsillar xromosoma - telomeralarining oxirini tashkil qiladi. Telomer xromosomani fermentlar ta'siridan himoya qiladi, xromosomalarning rekombinatsiyasi va ularning yadro membranasiga birikishiga yordam beradi. Har bir bo'linish bilan telomer kamayadi va ma'lum miqdordagi bo'linishlardan so'ng u shunchalik kamayadiki, yangi bo'linish imkonsiz bo'lib, hujayra o'ladi. Bu telomeralarni umr ko'rish davomiyligi uchun javob beradigan tuzilmalar deb hisoblash uchun asos bo'lib xizmat qildi. Biroq, ushbu yo'nalishda olib borilgan tadqiqotlar noaniq natijalarga olib kelgan.

Agar takrorlanish paytida motidlari bir-biridan qisqa ketma-ketliklar bilan ajratilgan bo'lsa, unda bunday takrorlanish dispers deb ataladi. Orqaga qaytarilgan takrorlanishlar yoki palindromlar mavjud - ikkita qo'shni motivning nukleotidlar ketma-ketligi bir xil bo'lsa, lekin bittasi teskari bo'lsa (bitta motiv chapdan o'ngga o'qiladi, keyingisi esa teskari o'qilgandan keyin) - ATAGC TSGATA. Ushbu palindromlar DNKda o'ramlar hosil qiladi. Odatda takrorlanadigan motidlari ketma-ketligi bloklar yoki klasterlarni hosil qiladi. Bitta klasterdagi motidlari soni ikki dan bir necha yuzgacha o'zgarishi mumkin.

Klaster, o'z navbatida, o'nlab va yuzlab marta takrorlanishi mumkin. Genlar oilasi singari, bunday takrorlanishlar takrorlanish harakatining natijasi deb taxmin qilinadi.

Takrorlanishlarning vazifasi to'liq tushunilmagan. Biroq, ular zaxira DNKni ifodalovchi organizmlarning moslashuvchanligida muhim rol o'ynashi mumkin.

## **Transpozonlar.**

Bu eukariot genomda joylashgan DNK sekvenirlashlarining yana bir turi.

DNKning ayrim segmentlari boshqa genomik lokuslarga o'tish qobiliyatiga ega, ba'zida qo'shni genlarning ekspressiyasini sezilarli darajada o'zgartiradi. Eng oddiy holatda, ular qo'shni genlarning faoliyatini to'xtatadilar.

Harakatlanuvchi DNK segmentlari mobil elementlar yoki transpozonlar deb ataladi. Ko'pincha, mobil elementlarning o'zi boshqaruvchi funktsiyaga ega va genlarning miqdoriy parametrlariga ta'sir qilishi mumkin.

Transpozonlarning tuzilishi har xil organizmlarda turlicha, ammo ularning barchasi, qoida tariqasida, ikki qismdan - markaziy va periferik qismdan iborat. Markaziy qism noyob nukleotidlar ketma-ketligi bilan ifodalanadi. U transpozon uzunligini aniqlaydi va 500 dan 40 000 bp gacha bo'lishi mumkin. Undagi genlar, qoida tariqasida, transpozonning **eksizyoni** va harakatini va ba'zi **uyali** funktsiyalarni nazorat qiladi (antibiotiklarga qarshilik, toksinlar hosil bo'lishi, aminokislotalarning sintezi va boshqalar). Genlardan tashqari, markaziy qism boshqaruvchi elementlarni, masalan, promotorni olib yurishi mumkin.

-Periferik qism

-markaziy qism

-Transposon

-DNK

-Transpozitsiya uchun javobgar bo'lgan genlar

-Antibiotiklarga chidamlilik geni

-Teskari takrorlash

Transpozonlar harakati bilan bog'liq bir nechta mexanizmlar mavjud. Ulardan biri transpozonning to'liq transkripsiyasi va uning RNK nusxasi hosil bo'lishidir. Teskari transkriptaza fermenti va ba'zi boshqa fermentlar ushbu nusxada avval DNKning bir

zanjiri, so'ngra ushbu zanjirda DNKning ikkinchi zanjiri sintezlanadi. Deyarli RNKda transpozonga to'liq o'xshash DNK bo'lagi hosil bo'lgan. Maxsus fermentlar yordamida transpozoning ushbu nusxasi asosiy DNKga qo'shiladi. Yana bir mexanizm - transpozonni DNKdan ko'chirib, uni yangi joyga qo'shib kesish.

Xulosa qilib shuni ta'kidlash kerakki, inson genomida bizning ichaklarimizda yashaydigan viruslar va bakteriyalardan meros bo'lib o'tgan DNK segmentlari mavjud. Qizig'i shundaki, ushbu begona genlarning ko'pi bizning metabolizmimizda katta rol o'ynaydi, masalan, odamlar uchun toksik moddalarni zararsizlantirishda.

### **Transpozitsiya qilingan elementlarning biologik ahamiyati.**

1. Transpozon yangi joyga qo'shilganda, qo'shni genlarning ekspressiyasining yoqilishi yoki kuchayishi mumkin. Ikkinchisi, transpozon tarkibida boshqa genomlar uchun regulyativ mintaqalar bo'lishi mumkinligi bilan bog'liq (masalan, promotorlar, operatorlar va boshqalar).

2. Ba'zi transpozonlarda markaziy qism genlari juda xilma-xil ma'lumotlarni o'z ichiga olishi mumkin, masalan, hujayraning dorilarga chidamliligi to'g'risida. Transpozitsiyani bir bakteriyadan boshqasiga o'tkazish mumkinligi sababli, ushbu genning boshqa bakteriyalarga tarqalishi va ushbu antibiotikga chidamli populyatsiya paydo bo'lishi ehtimoli juda katta. Ikkinchisi yuqumli kasallikni davolashni sezilarli darajada murakkablashtirishi mumkin.

3. Transpozonlar ko'pincha viruslar tomonidan olib boriladi. Ma'lumki, hujayradagi virusning rivojlanish siklida virus DNKsi ho'jayin DNK molekulasiga qo'shilganda bo'ladi. Ba'zi hollarda, virusli DNKning tarqalishi virusning DNKsi xujayraning DNKning qo'shni hududlarini ushlashi bilan birga keladi, bu yerda o'sma kasalliklarini rivojlanishiga javobgar joylar bo'lishi mumkin. Bunday virusni bir hayvon organizmidan boshqasining organizmiga o'tkazilishi, ikkinchisida o'sma jarayonining rivojlanishiga sabab bo'lishi mumkin.

4. Viruslar yordamida genetik material turli xil organizmlarga, ba'zan juda uzoqqa uzatilishi mumkin, bu tirik mavjudotlar evolyutsiyasida yangi xususiyatlar va yangi yo'nalishlarning paydo bo'lishiga olib kelishi mumkin.

### **Polimorfizm hodisasi.**

Polimorfizm - bu populyatsiyadagi shaxslardagi genom ichidagi DNKning nukleotidlar ketma-ketligidagi mahalliy o'zgarishlar. Ushbu o'zgarishlar **semantik** ichida ham (ekzonlar ichida) ham, **semantik** tashqarida ham bo'lishi mumkin (masalan, intronlarda va hokazo) DNK nukleotidlari ketma-ketliklari. Shunday qilib, odamlarning katta qismida CCR5 geni qat'iy belgilangan nukleotidlar ketma-ketligiga ega. Evropada bunday odamlar taxminan 92% ni tashkil qiladi. Ammo aholining taxminan 9% bu genda mutatsiyaga ega (bir nechta nukleotidlar tushib ketgan), bu genning qisqarishiga olib keldi. Qisqartirilgan geni bo'lgan odamlarda inson immunitet tanqisligi kasalligi (OITS) mavjud emas.

Polimorfizmning har xil turlari ma'lum, lekin eng keng tarqalgani bitta nukleotid polimorfizmi (SNP) yoki turli xil odamlarda DNK ketma-ketliklarining variantlari bir juft nukleotidda farqlanganda. Ushbu variantlar butun genomda - ekzonlar, intronlar, boshqaruvchi elementlar, takrorlanishlar va boshqalarda uchraydi. Inson genomida taxminan 3 million tayanch jufti o'zgaruvchan bo'lishi kerak. Snipslar odamdagi bitta nukleotidni boshqasiga almashtirish bilan bog'liq bo'lgan mutatsiyalar natijasidir. Bunday mutatsiyalar shaxsning o'limiga olib kelmasligi va shuning uchun ko'pincha inson genomida o'rnatilishi muhimdir. Shuning uchun muhim xulosa - SNP ko'pincha DNKning ortiqcha qismida (99%) uchraydi, chunki funktsional ravishda harakatsiz undagi mutatsiyalar aksariyat hollarda shaxsning o'limi tufayli ularni yo'q qilishga olib kelmaydi.

A A A T T G G C C A C C T T G

\*

A A T T T Ц Г Г A Ц Ц Г T T Г

***Rasm. Ikki kishida bitta nukleotid polimorfizmi (genomik ketma-ketlikdagi yagona nukleotid farqlari to'rtburchaklar bilan ta'kidlangan). Rasmda DNKning bir zanjiri ko'rsatilgan.***

Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, bitta nukleotid farqlari 1000-2000 nukleotidga 1-2 chastotada aniqlanadi. Genomning butun uzunligi (3,2 milliard baza jufti) 1, 2 - 3,2 million SNP bo'lishi kerak. Demak, nukleotidlar ketma-ketligi bo'yicha ikki kishi 99,9% bir xil, ya'ni, bitta nukleotid farqining atigi 0,1% odamlar orasida katta fenotipik o'zgarishlarni keltirib chiqaradi.

Ba'zi bir gen segmentlari orasidagi bir asosdagi farqlar nafaqat gen kasalliklari, balki patogenlarga nisbatan sezgirlik yoki qarshilik asosida ham yotadi deb taxmin qilinadi. Ma'lum bo'lishicha, taxminan 93% genlarda SNP mavjud. Bemorlarda va nazorat guruhlarida ayrim turdagi SNP chastotalarini taqqoslash kasallik bilan bog'liq bo'lgan SNPlarni aniqlashga imkon beradi. Hozirgi vaqtda SNP xaritalari tuzilmoqda, bu kasallikning paydo bo'lishi, kechishi va og'irligiga individual farqlarning qo'shgan hissasini aniqlashga imkon beradi.

Taxminan 3 million SNP borligi taxmin qilinmoqda. Shuning uchun barcha SNP larni guruhlariga bo'lish taklif qilindi. Birgalikda meros qilib olingan merganlarning bunday guruhlar haplotiplar deyiladi. Gaplotiplarni alohida genlarda ajratish mumkin ekan. Bundan tashqari, ularning soni bir xil genda birliklardan (Ivanov uchun) o'nga (Petrov uchun) o'zgarishi mumkin. Boshqacha qilib aytadigan bo'lsak, odam populyatsiyasida haplotiplar uchun genlar xilma-xilligi mavjud. Matematik hisob-kitoblar shuni ko'rsatdiki, har bir inson geni o'rtacha hisobda populyatsiyada 14 xil o'zgarishi mumkin. Agar odamda mRNK transkripsiyasi qilingan 35 mingga yaqin gen bo'lsa, unda ularning 400-500 ming o'zgarishi mavjud.

So'nggi paytlarda X xromosomasidagi DNK polimorfizmi autosoma DNKiga qaraganda kamroq tarqalganligi haqida dalillar to'planib bormoqda. Bu X xromosomasi evolyutsiyada ancha konservativ ekanligini ko'rsatadi.

Odamlarda polimorfik belgining eng oddiy namunasi qon guruhi tizimidir. Ko'pgina zardob oqsillari, qon plazmasi fermentlari, eritrotsitlar va leykotsitlar sintezini boshqaruvchi genlarda yuqori darajadagi polimorfizm topildi. Bemor va sog'lom shaxslar guruhidagi SNP lar profillarini (joylashishini) taqqoslab, odamning ma'lum bir kasallikka moyilligini, uning metabolizmining xususiyatlarini, organizmdagi giyohvand moddalarning xulq-atvorini aniqlash mumkin.

Odamlar uchun genom polimorfizmi ko'pincha shaxsning hayotiga sezilarli ta'sir ko'rsatmaydi. Shu bilan birga, individual mavjudotning normal sharoitida o'zini namoyon qilmaydigan bir qator genlarning o'zgarishi atrof-muhit o'zgarganda har qanday patologiyada amalga oshirilishi mumkin. Shaxsning mavjud bo'lish shartlari ta'sirida namoyon bo'ladigan genlar, uning turmush tarzi "moyillik genlari" deb nomlanadi. Ko'pincha, genning o'zgarishi faqat bitta nukleotidga ta'sir qilishi mumkin. Yurak-qon tomir kasalliklari, ateroskleroz, saraton, giyohvandlik, alkogolizm va boshqalarga moyillik genlari allaqachon ma'lum.

Yuqorida keltirilgan fukrlarga asoslanib, genom tushunchasi viruslar, bakteriyalar, eukariot hujayra, organizmlarning genetik materiali tushuniladi, shunga ko'ra genomika - bu genomning tuzilishi va funktsiyasini o'rganadigan fan hisoblanadi. Genom tarkibiga qo'yidagi DNK segmentlari kiradi: genlar, regulyator elementlar, gen nusxalari, psevdogenlar, takroriy ketma-ketliklar, polimorf tuzilmalar, DNKdagi mahalliy o'zgarishlar- DNK polimorfizmi, transpozonlar va boshqalar. Psevdogenlar va genlar ichidagi mahalliy o'zgarishlar mutatsiyalar natijasida hosil bo'ladi. Transpozonlar - bu genom atrofida harakatlana oladigan o'ziga xos tuzilishga ega DNK segmentlari hisoblanadi. Yagona nukleotid polimorfizmi - bir juft nukleotidning genomlaridagi farqlari - turli odamlar genomiga xosdir.

### **“Inson genomi” loyihasi**

Inson Genom loyihasi ( ingliz tilidan, *Human Genom Project* , *HGP* ) – Xalqaro ilmiy-tadqiqot loyihasi bo'lib, uning asosiy maqsadi DNK tarkibiga kiruvchi nukleotidlar ketma-ketligini va inson genomini tashkil qilgan 20-25 ming genlarni



**27-rasm. “Inson genomi” loyihasi logotipi**

aniqlash bo'ldi (20-rasm). Ushbu loyiha biologiya soxasida o'tkazilgan eng yirik xalqaro xamkorlik munosabatlaridan biri hisoblanadi. Loyiha 1990 yilda Jeyms Uotson rahbarligida, AQSH lari Sog'liqni saqlash Milliy Tashkiloti tomonidan o'z faoliyatini boshlagan. 2000 yilda genom tuzilmasining qoralama ishchi varianti ishlab chiqildi va 2003 yilda to'liq genom tuzilmasi taqdim etildi, lekin bugungi kunga qadar genom ayrim qismlarining to'liq tahlillari tugatilmagan. Celera Corporation xususiy kompaniyasi tomonidan parallel ravishda xuddi shunday analogik loyiha ishga tushirilgan edi, ushbu loyiha “Inson genomi” loyihasidan sal ilgari faoliyatini tugatgan. Sekvenirlash ishlari asosan AQSH, Kanada, Buyuk Britaniya davlatlarining universitetlari va tadqiqot markazlarida o'tkazilgan. Inson genlarini aniqlash kabi fundamental ahamiyatga ega bo'lgan tadqiqotlardan tashqari, sog'liqni saqlash soxasida yangi dorivor vositalarni yaratish va boshqa yo'nalishlarini rivojlantirish soxasida ko'p ishlar qilindi. Loyiha maqsadiga ko'ra, inson turi genomi genlarini aniqlash, tahrirlash va tushunish ishlari bilan bog'liq bo'lsada, boshqa organizmlar, ayrim bakteriyalar shu jumladan, *Escherichia coli*, hashsrotlardan drozofila, va sut emizuvchilarga mansub bo'lgan uy sichqoni genomi ham tadqiq qilindi. Loyiha faoliyatining bo'shlahg'ich davrida inson gaploid genomini tashkil etuvchi uch milliardga yaqin nukleotidlarni aniqlash rejalashtirilgan. Keyinchalik bir nechta tadqiqot guruhlarini kengaytirish maqsadida, bir nechta xalqaro loyihalar [HapMap](#), «[Applied Biosystems](#)», «[Perlegen](#)», «[Illumina](#)», «[JCVI](#)», «[Personal Genome Project](#)» va «[Roche-454](#)» inson diploid genomi ishlarini olib borishdi. Har bir tirik organizm –bitta tuxumdan rivojlangan egizaklar va klonlangan hayvonlar bundan mustasno bo'lib, loyiha ishlari inson genomini ketma-ketliklarini aniqlash, har bir gen variatsiyasini sekvenirlash ishlarini o'z ichiga oldi. Lekin, “Inson genomi” loyihasi

hujayralar tarkibini tashkil etuvchi hamma DNK larning ketma-ketligini aniqlash kirmagan, balkim genom ayrim geteroxromatin qismlarni sekvenirlash ishlarini tashkil qilgan va hozirga qadar 8% ga yaqin qismlari sekvenirlanmagan.

Ushbu loyiha [AQSH Energetika vazirligi tomonidan](#) qo'llab-quvvatlangan bir necha yillik ishlarning , xususan 1984 va 1986 yillarda bo'lib o'tgan seminarlarning va Energetika Vazirligining qo'llab quvvatlashi natijasida faoliyat boshlaydi. 1987 yildagi hisobotlarga ko'ra "Bu harakat yakuniy maqsadi inson genomini tushunishdan iborat" "Inson genomini bilish tibbiyot soxasining va sog'liqni saqlash borasidagi boshqa fanlarni rivojlanishi uchun zarur" deb ko'rsatilgan. Ushbu vazifalarni hal etish uchun muhim bo'lgan texnologiyalarni yaratish 1980 yillarning ikkinchi yarmidan boshlangan.

1988 yilda Jeyms Uotson AQSH Milliy Sog'liqni Saqlash Tashkilotining (NIH) Inson genomini tadqiq qilish milliy markazining rahbari bo'lib ishlagan. 1993 yildan bo'shlab Frensis Kollinz markaz rahbari sifatida faoliyat ko'rsatadi, va 1997 markazning nomi Inson Genomini tadqiqot qilish Milliy instituti –National Human Genome Resources Institute ga o'zgartirildi.

Mazkur 3 milliard dollarlik miqdordagi loyiha 1990 yilda AQSH Energetika vazirligi va Milliy Sog'liqni saqlash Instituti tomonidan ishga tushirildi, 15 yil davom etilishi rejalashtirilgan. Bu konsorsiumga AQSH idan tashqari, Xitoy, Fransiya, Germaniya, Yaponiya va Buyuk Britaniya davlatlari qatnashgan. Keng masshtabdagi Xalqaro kooperasiya va genomika yo'nalishining sekvenirlash tadqiqot ishlari, shuningdek hisoblash texnologiyalari soxasidagi yutuqlar, genomning qoralama varianti 2000 yilda tugatilgan, AQSH ining shu davrdagi prezidenti Bill Klinton va Buyuk Britaniya premier ministri Toni Bler tomonidan 2000 yil 26 iyunda e'lon qilingan. Sekvenirlash ishlarini davom ettirish 2003 yilda olib borilgan ishlarning to'liq 2 yil oldin muvaffaqiyatli tamomlaganligi, [2006](#) yil may [oyida](#) " [Nature](#) " jurnalida loyihani yakunlash yo'lida yana bir muhim voqea bo'ldi, oxirgi xromosoma, [1-](#) xromosoma ketma-ketligi to'g'risida e'lon qilinadi. Bugungi kunda inson genomining to'liq ketma-ketligi" to'g'risida ta'riflar mavjud. Ularga ko'ra, genom to'liq

sekvenirlangan, boshqalariga ko'ra esa, hali ishlar davom etmoqda. Hozirgi kunda inson DNK zanjiridagi nukleotidlar qatorining navbatli ketma-ketligining tartibini aniqlash bo'yicha olib borilayotgan sekvens ihlari yakunlanmoqda, sekvens ishlarining interpretasiyasi esa hali davom etadi. Bu ishlar yakun topganda inson genomining o'qish ishlari yakun topadi. Loyiha bo'yicha inson genomini sekvens asosida o'qish ishlari 2003 yilda tugatilgan, lekin bir qancha regionlar tugatilmagan hisoblanadi:

Birinchi navbatda xromosomalarning markaziy regionlari- sentromeralar singari ma'lum bo'lib, ularda DNK ketma-ketligining takrorlanuvchi qismlari juda ko'p uchraydi, ularni zamonaviy texnologiyalar asosida sekvenirlash murakkab, bo'lib sentromeralar 1-10 million nukleotid juftliklariga ega bo'lib, ko'p qismlari sekvenirlanmagan.

- Ikkinchidan, xromosomalarning uchi telomerlar deb ataladi, ular ham takrorlanuvchi nukleotidlardan iborat, shuning uchun 46 xromosomalarning ko'pchiligida ular aniqlanmagan.
- Uchinchidan, har bir individuum genomida multigenli oilalar vakillariga ega bo'lgan bir qancha lokuslar mavjud, ularni hozirda mavjud bo'lgan DNK fragmentasiyasi uslubida aniqlash qiyin, bu genlar oilasi asosan immun tizim uchun muhim bo'lgan oqsillarni kodlaydi.
- Bu regionlardan tashqari genomda bir qancha – bo'shliqlar mavjud bo'lib, ularning ayrimlari yirik tuzilgan va aniqlash murakkab hisoblanadi.

DNK ning ko'p qismini tashkil qilgan va qolgan qismi takrorlanuvchi qismlar bo'lib, ularda genlar bo'lishi ehtimoli juda past, va hozirgacha aniq emas, sekvenirlash ishlari bu regionlarda davom etmoqda.

*Maqsadi.* Inson DNKsining ketma-ketligi [Internet](#) tarmogida har qanday foydalanuvchi uchun mavjud bo'lgan [ma'lumotlar bazalarida](#) saqlanadi. [AQSH Milliy Biotexnologiya Axborot Markazi](#) (va uning Evropa va Yaponiyadagi sherik tashkilotlari) genom ketma-ketliklari [GenBank](#) deb nomlanuvchi ma'lumotlar

bazasida, bugungi kunda aniqlangan va gipotetik genlar va oqsillar ketma-ketligi bilan birga saqlaydi. Boshqa tashkilotlar, masalan, [Santa-Kruzdagi Kaliforniya universiteti](#) va [Ensembl](#) ma'lumotlar bazalarida qo'shimcha ma'lumotlar, annotasiyalar hamda vizualizatsiya bilan bog'liq bo'lgan ma'lumotlarni qidirish uchun kuchli dastur vositalari qo'llab-quvvatlaydi. Ma'lumotlar tahlili uchun kompyuter dasturlari ishlab chiqilgan, chunki bu dasturlarsiz ma'lumotlarni aniqlash juda murakkabdir. Genlarning chegarasini identifikatsiya qilish va DNK ketma-ketliklaridagi boshqa ketma-ketliklarini aniqlash genom annotatsiyasi deb ataladi, bu soha bioinformatikagaga tegishlidir.

Ushbu jarayon kompyuterlar yordamida inson tomonidan amalga oshiriladi, lekin ular bu jarayonni juda sekin amalga oshiradi, genomlarning sekvenirlash jarayonini qisqa muddatlarda amalga oshirish maqsadida, maxsus kompyuter dasturlari ishlatiladi. Bugungi kunda annotatsiya texnologiyalari DNK ketma-ketliklari va inson tili asosida parallel olib boriladigan statistik modellarga asoslangan- informakada formal grammatika deb ataluvchi konsepsiyalari ishlatiladi. "Inson genomi" loyihasining boshqa yana bir maqsadi- genom tadqiqotlarining etik, huquqiy va ijtimoiy asoratlarini tadqiqot qilish hisoblanadi.

Hamma insonlar qandaydir darajada noyob genom ketma-ketliklariga egadir. Shining uchun "Inson genomi" loyihasi nashr etgan ma'lumotlar aniq bir tanlab olingan insonga tegishli emasdir. Ma'lumotlar asosan ko'p bo'lmagan miqdordagi anonim donorlarning kombinirlangan genom ma'lumotlariga tegishli hisoblanadi. Olingan genom ketma-ketliklari individuumlar orasida genlarni aniqlash bo'yicha kelgusi ishlarda asos bo'lib xizmat qiladi. Asosiy ishlar asosan bir nukleotidlar polimorfizmini aniqlash tadqiqotlariga bag'ishlangan.

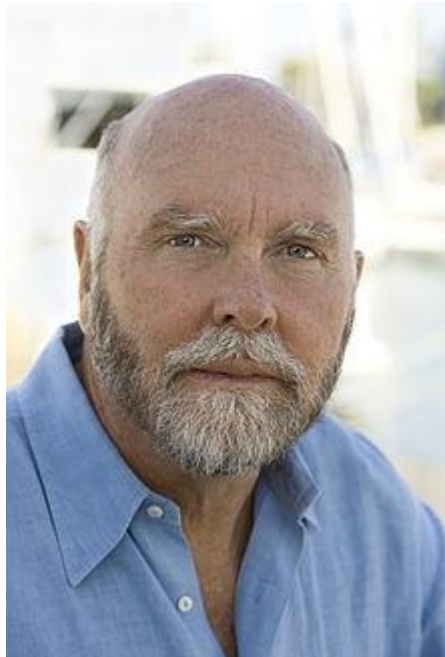
Loyiha o'z oldiga qo'ygan maqsadlarga muddatdan ilgari erishdi. Genomning 95% sekvenirlash ishlarini aniqlash vazifa qilib qo'yilgan edi, tadqiqotchilar sayl harakati bilan genom DNK sining 99,9% sekvenirlandi.

Loyiha asosan AQSH hukumati tomonidan Sog'liqni Saqlash Milliy Instituti orqali va Buyuk Britaniya [Wellcome Trust](#) sahovat mehr-muruvvat jamiyati tomonidan Senger Institutini va dunyo bo'ylab boshqa guruhlarini moliyalashtirildi. Moliyalashtirish bir qancha sekvenirlash markazlariga taqsimot qilindi, bularga: [Whitehead Instituti](#), Senger Instituti, Sent-Luisdagi Vashington Universiteti va Baylor Tibbiyot Kollejlari kiradi.

Tadqiqot ishlrda genom katta bo'lmagan uzunlikdagi qismlarga, 150 000 juft nukleotidlar uzunligida taqsimlanadi, keyinchalik bu qismlar vektorga ulanadi va BAC deb ataluvchi sun'iy recombinant bakterial xromosoma hosil qilingan. Bu bakteriyalar gen muxandisligi uslubida bakteriyalardan yaratilgan. Genlarga ega bo'lgan vektorlarni bakteriyalarga kiritilgan va replikasiya jarayonida genlardan nusxa ko'chirilgan. Genom har bir qismlari drobovik uslubida sekvenirlangan va olingan hamma ketma-ketliklar birgalikda kompyuter matnida terilgan. Natijada butun xromosomaning tuzilishini tiklash uchun to'plangan DNKning katta bo'laklarining kattaligi taxminan 150000 tayanch juftligini tashkil etgan. Ushbu tizim "ierarxik drobovik usuli" deb nomlanadi, chunki genom avval turli o'lchamdagi bo'laklarga bo'linadi, ularning xromosomadagi o'rni oldindan ma'lum bo'lishi kerak.

### **Umumiy va xususiy loyihalar ma'lumotlarini taqqoslash**

1998 yilda amerikalik tadqiqotchi Kreyg Venter va uning Celera Corporation xususiy firmasi xususiy moliyalashtirish asosida genom tadqiqotlari bo'yicha ishlarni olib borgan. 1990 yillarda Kreyg Venter Milliy Sog'liqni Saqlash Institutida ishlaydi va



*Kreyg Venter*

loyihaning asosiy maqsadi sifatida genom sekvenirlash ishlarini qulay, tez va arzon moliyalashtirishga qaratadi. Genom moliyalashtirish ishlariga 300 million dollar miqdoridagi loyiha asosida ish olib boradi. Celera kompaniyasi bakteriyalarning 6 million juft nukleotidlardan iborat bo'lgan uzunlikdagi genom ketma-ketliklarni aniqlashda qo'llaniladigan Drobovik uslubidan foydalanadi, ma'lumki inson genomi 3 milliard nukleotid ketma-ketligidan iborat. 2000 yilda genom tadqiqotlari e'lon qilingan bo'lsada, Celera kompaniyasi, "Inson genomi" loyihasida faoliyat ko'rsatgan olimlar o'z ishlarining batafsil

ma'lumotlarini 2001 yilda e'lon qilishdi. «[Nature](#)» jurnalining maxsus sonida davlat tadqiqotlarining natijalari va «[Science](#)» jurnalida Celera kompaniyasining tadqiqot ishlari nashr qilindi. Bu ma'lumotlarda genom 83% tadqiqot ma'lumotlarining qoralama variantlari keltirilgan bo'lib, 90% euhromatin regionlarining 150 000 bo'shliqlari, va tugallanmagan segmentlarini o'z ichiga olgan. 2003 yildan 2005 yilgacha qoralama variantlarning qayta ishlangan namunalari keltirildi va genom 92% ning aniqlangan qismlari e'lon qilindi.

"Inson genomi"- aniq organizm DNK sekvensiga mo'ljallangan, eng mashxur xalqaro genom loyihasi hisoblanadi. Xozirgi kunda inson DNK sining ketma-ketligi to'g'risidagi bilimlar juda katta foyda keltirmoqda. Biologiya va tibbiyot sohasida erishilgan yutuqlardan tashqari, turli xil organizmlar modelini –drozofila, [Danio rerio](#), achitqilar, nematodalar, ayrim o'simliklar va ko'pgina mikroblar va parazitlarni genomini sekvenirlash fan sohasida yangiliklar olib kelishi kutilmoqda.

2004 yilda “Inson genomi” Loyihasi, Inson genomini sekvenirlash bo’yicha Xalqaro Konsorciy tadqiqotchilari (ingliz tilidan International Human Genome Sequencing Consortium- IHGSC), inson genomidagi genlar soni 20 dan 25 mingtagacha ekanligi to’g’risida ma’lumot berishdi. Bundan oldingi ma’lumotlarga ko’ra, 3 dan 40 mingtagacha, loyiha ish boshlashdan oldin 2 milliongacha degan ma’lumotlar mavjud bo’lgan. Lekin hozirgi davrgacha bu sonlar o’zgarib turmoqda, va yaqin davrlargacha genlar soni to’g’risidagi ma’lumot aniq bir fikrga kelishi mumkin bo’lmaydi.

*Xususiy loyiha tarixi.* 1976 yila Uolter Firs va uning guruhi tomonidan Genta Universitetida (Gent, Belgiya) MS2 bakteriofagining- virus genomi to’liq aniqlandi. DNK ni fragmentlarga bo’lib aniqlash texnikasi – ingliz tilidan shotgun deb ataladi, DNK ning qisqa fragmentlari ketma-ketligi to’g’risidagi ma’lumotni genom rekonstruksiyasida ishlatilgan. Bu texnikani birinchi marta Senger Fi-X174 fagining genomini sekvenirlashda qo’llagan, 1977 yilda birinchi to’liq sekvenirlangan genom hisoblanadi. Texnika “shotgun sequencing” – drobovik uslubi deb atalgan, chunki genom ko’plab bo’lakchalarga bo’linadi. Uslubni keng miqyosda qo’llash uchun sekvenirlash va genom qayta yig’ish uchun uni avtomatlashtirish zaruriyati paydo bo’ldi va bu jarayon 1980 yilda amalga oshdi. 1995 yilda ushbu uslub birinchi 1,8 million juft nukleotidlardan iborat bo’lgan erkin yashovchi organism *Haemophilus influenzae* bakteriya genomiga, va 100 million juft asoslarga ega bo’lgan hayvon genomiga qo’llash mumkinligi ko’rsatildi. Usul avtomatlashtirilgan sekvensdan foydalanishni o’z ichiga oladi, bu esa uzunroq ketma-ketliklarni aniqlashga imkon beradi, o’sha paytda bir marta taxminan 500 ketma-ketlikka ega bo’lgan juftlik olingan. Taxminan 2000 juftlikdagi ketma-ketliklar ikki yo’nalishda "o’qildi", bu muhim elementlar bo’lib, ularning yaratilishi genomni yig’ish uchun va DNKning "contig" deb nomlanuvchi yirik mintaqalarini tiklash uchun zarur bo’lgan birinchi kompyuter dasturlarini ishlab chiqishga olib keldi.

1998 yilda ushbu uslub Celera Corporation tomonidan inson genomini o’qish uchun qo’llanilla boshladi. Ushbu uslubni qo’llashda DNK ni 2 dan 300 mingga ega bo’lgan uzunlikdagi fragmentlarga bo’lish va “DNK kutubhonasini” tashkil qilishdan iborat

bo'lgan. Keyinchalik hosil qilingan 800 nukleotid qatorlariga ega bolgan fragmentlarni, har bir fragmentni ikki tomonidan avtomatik sekvenatorida o'qish amalga oshirilgan. Murakkab algoritm va superkompyuter yordamida, bo'laklar birlashtirilishi amalga oshirilgan va genom millionlab 800 nukleotid uzunligiga ega bo'lgan fragmentlardan rekonstruksiya qilingan.

Davlat va xususiy loyihalar yutuqlari yangi, yuqori avtomatlashtirilgan kapillyar DNK sekvenator *Applied Biosystems 3700* ga bog'liq bo'lgan. Ushbu sekvenator DNK zanjirlarini juda mayin ingichka kapillyar trubkadan o'tkazgan, eski sekvenator modellarida esa yassi gel ishlatilgan. Yana bir kritik omillardan biri hamma inson genomini sekvenirlash uchun, 30-50 milliongacha ketma-ketliklarni qayta ishlaydigan genom ma'lumotlarini yig'ish uchun yangi, mashtabli dastur, assembler zarurati paydo bo'ldi. Celera kompaniyasining katta masshtabli loyihalaridan biri xuddi shunday assemblerni yaratish bo'lib, genomlarni sekvenirlash uchun yuqori avtomatlashtirilgan katta fabrikasini yaratish bilan parallel ravishda olib bordi. Assemblerni ishlab chiqish Brayen Ramos rahbarligida olib borilib, assemblerning birinchi versiyasi 2000 yilda Celera kompaniyasi professor Djerold Rubin bilan kelishilgan holda, olib borildi va meva pashshasi *Drosophila melanogaster* genomi DNK sini fragmentlarga bo'lish uslubi orqali genom ketma-ketliklari o'qildi. Ushbu avtomatlashtirilgan uslub yordamida ular 130 million juft nukleotidlarni dastur orqali qayta ishladilar, va avvalgi ishlarga ko'ra 10 baravar ko'p ma'lumotlar yig'shga muvaffaq bo'lishdi. Bir yildan so'ng Celera Corporation inson genomining 3 milliard juft nukleotidga ega bo'lgan genom ma'lumotlarini e'lon qilishdi.

“Inson genomi” davlatlararo loyihasida, IHGSC tadqiqotchilari ko'pgina insonlardan donor sifatida ayollar qon namunalari va erkaklarning sperma namunalari bilan genom izlanishlarida qo'llanilgan. Lekin olingan namunalardan faqatgina ayrimlari DNK tadqiqotlarida ishlatilgan. Shunga ko'ra donorlar shaxsi anonim xolda saqlangan, xattoki olimlar donorlar haqidagi ma'lumotga ega bo'lishmagan. Umumiy loyiha ishlarida turli xil DNK kutubxonasining klonlari tadqiq qilingan. Bunday kutubxonalarining ko'pchiligi doktor Piter J. De Jong tomonidan tuzilgan. Norasmiy

ma'lumotlarga ko'ra, genetiklar jamiyatida davlat loyihasida DNK tadqiqotlari uchun Buffalo shahrida istiqomat qiluvchi erkak DNK si ishlatilgan- kodli nomi RP11. "Inson genomi" loyihasi tadqiqotchilari tanlanma asosda tanlangan 20 ta donor ichidan ikkita erkak va ikkita ayol donorlarning oq qon hujayralarini ishlatishgan, har bir donor DNK kutubxonasi uchun manba bo'lib qolgan. Kutubxonalardan RP11 donorining ma'lumotlari sifatli ko'rasatichlariga qarab ko'proq ishlatilgan. Albatta erkak sperma namunalari ishlatishda, ularning DNK ma'lumotlarining yarmini saqlashini inobatga olish lozim, yani X va Y xromosomalardan olgan ma'lumotlar ahamiyatga ega bo'lgan, 22 autosomalarga nisbatan, har bir erkak spermatozoid bitta X va Y xromosomaga ega.

"Inson genomi" sekvenirlash fazasi tugagan bo'lsada, DNK ning o'zgaruvchanligi bo'yicha tadqiqotlar HapMap Xalqaro loyihasida davom etmoqda, bu loyihaning maqsadi bir nukleotidli polimorfizm SNP guruhlar strukturasi, boshqacha bunday guruhlar gaplotiplar deb ataladi, identifikatsiyasi hisoblanadi.

HapMap loyihasi uchun umumiy hisobda 270 insondan namuna olingan: Yoruba va Ibadan aholisi (Nigeriya), Yaponiya aholisi (Tokio), Xitoy aholisi (Pekin), va [Centre d'Etude du Polymorphisms Humain \(CEPH\)](#), fransuz manbaidan olingan bo'lib, ularga AQSH rezidensiyasidagi Shimoliy Evropadan kelib chiqqan aholi genom ma'lumotlari kiradi.

Celera Genomics kompaniyasi sekvenirlanish uchun 5 kishining DNK namunasi ishlatilgan. Kreyg Venter kompaniyaning asoschisi Celera kompaniyasi DNK namunalari sifatida 21 kishi donor namunasidan 5 kishinikini tanlab olingan va ular orasida o'zining DNK namunasi ham ishlatilganini e'lon qilgan.

Genom ma'lumotlarini talqin qilish bo'yicha ishlar hali boshlang'ich bosqichida bo'lib, inson genomiga oid batafsil ma'lumot [tibbiyot](#) va [biotexnologiyalarning](#) rivojlanishi uchun yangi istiqbollar kutilmoqda. [Myriad Genetics](#) kabi bir qator kompaniyalar turli kasalliklarga, shu jumladan [ko'krak bezi saratoni](#), [qon ivishining buzilishi](#), [kista fibrozi](#), [jigar](#) kasalligiga moyilligini ko'rsatadigan genetik testlarni

o'tkazishning oddiy usullarini taklif qila boshladilar. Shuningdek, inson genomi haqidagi ma'lumotlar [saron](#), [Altsgeymer kasalligi](#) va boshqa klinik ahamiyatga ega bo'lgan [sabablarni](#) qidirishda yordam berishi va kelajakda ularni davolashda katta yutuqlarga olib kelishi kutilmoqda.

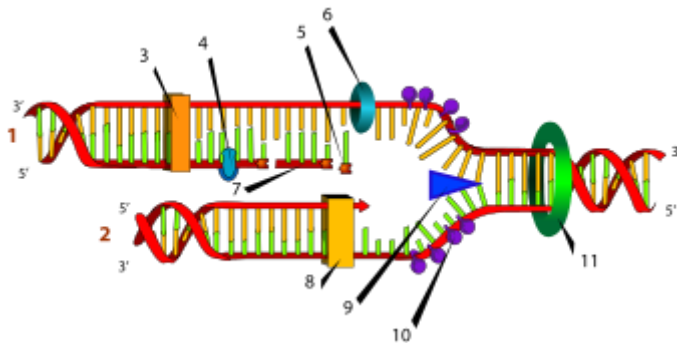
Biologlar uchun ko'plab foydali natijalar ham kutilmoqda, masalan, [saronning](#) ma'lum bir shaklini o'rganayotgan tadqiqotchi izlanishini bitta gengacha qisqartirishi mumkin. [Onlayn](#) genom ma'lumotlar bazasiga tashrif buyurib, ushbu tadqiqotchi boshqa olimlarning ushbu gen haqida nima yozganligini, shu jumladan gen uchun xarakterli bo'lgan oqsilining uch o'lchovli tuzilishi, uning funksiyasi, boshqa inson genlari bilan evolyutsion aloqasi, sichqon, achitqi yoki Drosophila genlari bilan bog'liqligini tasdiqlashi mumkin. Zararli mutatsiyalar, boshqa genlar bilan o'zaro ta'sirlar, gen faollashgan tana to'qimalari, ushbu gen bilan bog'liq kasalliklar yoki boshqa ma'lumotlar tahlil qilinadi. Olib borilgan tadqiqotlarda, turli xil organizmlarning DNK ketma-ketliklaridagi o'xshashliklar evolyutsiya nazariyasi bo'yicha, yangi ma'lumotlar bilan boyitishda, ko'pgina hollarda evolyutsiya masalalarini molekulyar biologiya muammolariga bog'lab o'rganish dolzarb bo'lib bormoqda. Shunga ko'ra, ko'pgina evolyutsion muammolarni ribosomalar va organellalar paydo bo'lishi, umurtqalilarda embrion, immun tizim rivojlanishining molekulyar darajasini kuzatish mumkin. Bu muammolarning o'rganilishi insonlar va ularga yaqin sut emizuvchilar o'rtasida o'xshashliklarni aniqlashda katta ahamiyatga ega.

Inson genomi turli tumanligini aniqlash loyihasi ingliz tilidan Human Genome Differences Project- alohida o'tkazilayotgan loyiha bo'lib, etnik guruhlar o'rtasidagi DNK ketma-ketliklarini xaritalashga bag'ishlangan. Kelajakda HGDP loyihasi bo'yicha olingan ma'lumotlar kasalliklarni nazorat qilishda, inson va antropologiya sohasida yangi ma'lumotlar olishda katta ahamiyatga ega. HGDP etnik guruhlarda alohida olingan kasalliklarga moyilligini aniqlashda va ularni davolashda yangi strategiyalarni ishlab chiqishda qo'llaniladi.

Shuningdek, ushbu loyiha inson populyasilarining bu kasalliklarga adaptasiyasining o'tishini tushuntirishda yangi ma'lumotlar beradi. Inson genomini tadqiqot qilishning asosiy istiqbollari sekvenirlanish yangi avlodining uslublarini ochilishiga zamin yaratadi. Yangi uslublarning rivojlanishi natijasida genom sekvenirlanishining jarayoni soddalashtirildi va tezlashtirildi. Ushbu uslublar katta miqdordagi inson genomining –“1000 ta genom lohiyasi”, bir nukleotidli polimorfizmlarni aniqlashda qo'llanilmoqda. Bundan tashqari, yangi avlod sekvenirlanishi genom elementlarini xaritalash loyihasiga asos soldi- ENCODE, bu loyihada genlarning boshqaruvchi va boshqa ketma-ketliklarini aniqlash maqsad qilib qo'yilgan.

## 5-BOB. REPLIKATSIYA JARAYONLARI

**Replikatsiya** ( lotincha *replikatsiya* - yangilanish) - bu ota-ona DNK molekulasi asosida ikkita DNK molekulalarini sintezlanishi jarayoni hisoblanadi. DNK replikatsiyasi 15-20 xil turli fermentlar ishtirok etadigan murakkab jarayon bo'lib, DNKning ikkita spirali ikkita ipga ajraladi, har bir hosil bo'lgan ipda ikkinchi zanjir sintezi amalga oshadi va ikkita bir xil DNK molekulalarini hosil qiladi, so'ngra ular alohida spirallarga o'raladi. Ona hujayraning keyingi bo'linishi paytida har bir qiz hujayrasi asl ona hujayrasi DNKiga o'xshash bo'lgan DNK molekulasining nusxasini oladi. Ushbu jarayon nasldan naslga genetik ma'lumotlarning aniq uzatilishini ta'minlaydi.

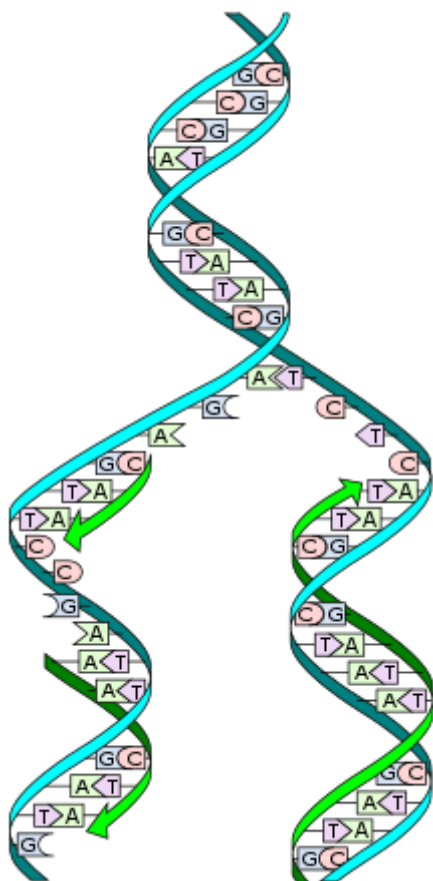


*Расм. Репликация жарайонининг схематик тасвири, белгиланган рақамлар: (1) орқادا қолган ип, (2) етакчи ип, (3) DNK полимераза (Pola), (4) DNK лигаз, (5) RNK праймер, (6) праймаза, (7) Okazaki қисм, (8) DNK полимераза (Pol $\delta$ ), (9) спирал, (10) бitta-qisma DNK bog'lab oqsillar, (11) топоизомерази*

Har bir DNK molekulasi asl ona molekulasining bitta zanjiri va bitta yangi sintez qilingan zanjiridan iborat. Ushbu replikatsiya mexanizmi yarim konservativ deb ataladi. Hozirda ushbu mexanizm Metyu Meselson va Franklin Stol (1958) tajribalari tufayli tasdiqlangan deb hisoblanadi. Ilgari replikatsiya mexanizmlarini o'rganishda ikki xil model mavjud edi: "konservativ"- bu modelda replikatsiya natijasida bitta DNK molekulasi hosil bo'ladi, u ota-ona zanjiridan iborat bo'lib, ikkinchisi yangi hosil bo'lgan zanjir hisoblanadi, ikkinchi model "dispersion"- replikatsiya natijasida hosil bo'lgan DNK molekulasining ayrim qismlari yangi sintezlangan DNK molekulalaridan va ayrim qismlari ota-ona DNK molekulalari qismlaridan iborat bo'ladi deb faraz qilingan.

Hosil bo'lgan DNK molekulasini ikkiga bo'linadi va ikkita shablon hosil bo'ladi. Ikkita shablon replikasiya vilkasidan chiqadi. Agar ularni tog'rilangan shaklda faraz qilinsa, taroqlardan iborat bo'lgan chiziqlarni ko'rish mumkin, ular o'zaro uchlari bilan birikkan bo'ladi, lekin oralarida bo'shliq masofalarni ko'rish mumkin.

Agar DNK taroqlarining birini ko'k rangda, ikkinchisini qizil rangda tasavvur qilsak, pastki beshta taroqdan iborat bo'lgan qizil taroqlarining 5' uchini 3' yuqori uchiga biriktiramiz va zanjirni yuqori va pastki qismidan uzaytirish natijasida, 5'-3'-5' va hakazolarni hosil qilish mumkin. Keyinchalik, bu DNK taroqlariga replikasiyon vilkadan hosil bo'lgan yana ikkita shablonni qo'shsak, bitta DNK zanjiridan, ikkita o'xshash DNK hosil bo'lganini ko'rish mumkin. DNK replikasiyasining bu turiga yarim konservativ turi deb ataladi.



*Рис. Репликация жарайони: DNK juft spiralining ochilishi - DNK polimeraza bilan bir-birini to'ldiruvchi zanjirlarni sintezi - bitta DNK molekularining hosil bo'lishi*

DNK replikasiyasi- hujayra bo'linishida eng asosiy mexanizmlardan biri hisoblanadi. DNK replikasiyasining asosiy printsiplariga hujayra bo'linishi jarayonida bir marta o'tishi va to'liq o'tishi muhim hisoblanadi. Bunday mexanizm

DNK replikatsiyasining boshqarilishi aniq mehanizmlar orqali ta'minlanadi. Replikatsiya uch bosqichda sodir bo'ladi:

1. Replikatsiya initsiatsiyasi
2. Elongatsiya
3. Replikatsiya terminatsiyasi

Replikatsiya boshqarilishi asosan initsiatsiya bosqichida amalga oshiriladi. Ushbu jarayonning amalga oshishi DNK ning faqatgina ma'lun uchastkasida ro'y beradi. Genomda bunday saytlar bitta yoki bir nechta bo'lishi mumkin. Initsiatsiya sayti bilan replicon tushunchasi bog'liq bo'lib, replikon bu- replikatsiya initsiatsiya saytini o' ichiga olgan DNK qismi bo'lib, bu saytdan DNK sintezi amalga oshgandan so'ng replikatsiyalanadi.

Bakteriyalar genomi qoida bo'yicha, bitta replikondan iborat bo'ladi, bunda genom replikatsiyasi bitta replikatsiya initsiatsiyasining bir martalik faoliyatining natijasi hisoblanadi. Eukariotlar genomi, shuningdek, alohida olingan xromosomalar, ko'p sonli mustaqil replikonlardan tashkil topgan bo'lib, alohida olingan xromosomalar replikatsiya vaqtining qisqartirish imkonini beradi. Hujayralar bo'linishi jarayonida, har bir saytda, replikatsiya initsiatsiyasining sonining nazorat qilinishi, nusxalar nazorati deb ataladi. Bakterial hujayralarda, xromosoma DNKdan tashqari, ko'pincha plazmidalar mavjud bo'ladi, ular alohida replikonlarga ega bo'ladi. Plazmidalarda, o'ziga xos nusxalar nazorati mavjud bo'lib, hujayra bitta bo'linish siklida, bitta plazmida nusxasini yoki minglab nusxalarini hosil qila oladi.

Replikatsiya initsiatsiya saytidan boshlanadi, DNK ikki zanjiri ochiladi, bunda DNK ning replikatsiyasi boshlangan joyda, replikatsion vilkalar hosil bo'ladi. HAR bir saytda, bitta yoki ikkita replikatsion vilkalar hosil bo'ladi, ushbu jarayon replikatsiyaning bir yoki ikki taraflama yo'nalishiga bog'liq bo'ladi. Lekin tabiatda ikki taraflama yo'nalishdagi replikatsiya keng tarqalgan. Replikatsion vilkada DNK yirik oqsilli kompleks- replisomadan nusxa ko'chiradi, bunda kalit ferment DNK-polimeraza hisoblanadi. Replikatsion vilka prokariotlarda minutiga 100000 juft nukleotid tezligida, eukariotlarda, 500-5000 juft nukleotidlarni sintez qilish tezligida harakat qiladi.

## Fermentlar va ularning vazifalari

DNK-giraza	Gevşemeyi osonlashtiradigan DNKdagi vaqtinchalik ikki zanjirli tanaffuslarni kiritadi.
Helikaza	Ikki zanjirli DNK molekulasining iplarini bitta zanjirga ajratadi.
SSB oqsillari	Bir zanjirli DNK parchalarini bog'lang va qo'shimcha juftlikni oldini oling.
Primaza	U RNK primerini (primer) sintez qiladi - DNK polimeraza ishining tashabbuskori bo'lgan RNKning qisqa bo'lagi (polimeraza DNKni noldan sintez qilishga qodir emas, lekin mavjudlariga nukleotidlar qo'shishi mumkin).
DNK polimeraza	DNKni primer bilan biriktirish orqali sintez qiladi. Shuni ta'kidlash kerakki, polimeraza ona DNKning bir uchini doimiy va bir yo'nalishda, ikkinchisini esa teskari yo'nalishda bo'laklarda sintez qildi.
Slip-clip oqsillari (mahkamlagichlar)	Ular DNK halqasini o'rab oladilar va oldinga siljigan DNK polimeraza fermenti bilan birga "siljiydilar". Ular fermentning DNK matritsasi dan ajralishini oldini oladi va uning samaradorligini oshiradi.
RNase H	RNK-primerning keraksiz parchalarini olib tashlaydi.
DNK ligazasi	DNK parchalarini birlashtiradi ( Okazaki parchalari ).
Telomeraza	Telomer mintaqalarida DNK zanjirining bir uchiga maxsus takrorlanadigan nukleotid sekvenirlashlarini qo'shadi va shu bilan ularning bo'linish paytida qisqarishini qoplaydi.
Replisome (barcha replikasiya fermentlarining kompleksi)	U DNK matritsasi molekulasi bo'ylab harakatlanadi, uni bo'shatadi va bir-birini to'ldiruvchi DNK zanjirlarini hosil qiladi.

## Molekulyar replikasiya mexanizmi

Helikaza, topoizomeraza fermentlari va DNK-bog'lovchi oqsillar DNK zanjirining ning ochilishida qatnashadi, matritsani suyultilgan holatda saqlaydi va DNK molekulasini buralgan holatga olib keladi. Replikatsiyaning to'g'ri o'tishi,

komplementar nukleotidlarning bir-biriga to'g'ri kelishi va DNK-polimeraza fermentining nukleotidlarni tanishi va hatolarni tog'irlash faolligiga bog'liqdir. Prokariotlarda replikasiya bir necha xil DNK polimeraza fermentlari ishtirok etadi. DNK-polimeraza I fermenti kechikib o'tadigan zanjirda RNK-praymerlarni olib tashlashda va DNK ochilgan qismlarida replikatsiyagacha bo'lgan jarayonlarda ishtirok etadi. DNK polimeraza III- DNK replikatsiyasining asosiy fermenti bo'lib, DNK asosiy yetakchi zanjirini va DNK ikkinchi kechikadigan zanjirida Okazaki fragmentlarini sintezlashda ishtirok etadi. Keyinchalik, sintezlangan molekulalarning superspiralizatsiyasi asosida buralish jarayoni roy beradi va DNK kompaktizatsiyasi amalga oshiriladi. Ushbu jarayon energiya sarfi bilan o'tadi. DNK molekulalarining zanjiri ajraladi, replikatsion vilkalar hosil bo'ladi, har bir zanjir matritsaga aylanadi va har biri asosida, yangi komplementar, ikkita yangi ota-ona DNK sig'a o'xshash ikki zanjirli DNK molekulalari hosil bo'ladi.

Replikatsiya jarayonining tasnifi:

- matritsali- sintezlanayotgan DNK zanjirining ketma-ketligi, komplementarlik asosida ota-ona zanjirining ketma-ketligi bilan aniqlanadi
- yarim konservativ- replikasiya natijasida hosil bo'lgan, bitta DNK zanjirining biri ona zanjiri mahsuli ikkinchisi yangi sintezlangan DNK zanjiri hisoblanadi
- zanjir sintezi 5' uch yo'nalishidan 3' yo'nalishga tomon boradi
- yarimto'xtovsiz- DNK ning bir zanjiri to'xtovsiz sintezlanadi, ikkinchisi kichkina fragmentlar to'plami- Okazaki fragmentlari sifatida sintezlanadi
- replikatsiyaning initsiatsiya sayti- origin sayti (ingliz tiladan) deb ataladigan DNK ning ma'lum qismlaridan boshlanadi,

## **6-BOB. GENOMLAR, ULARNING XILMA-XILLIGI VA STRUKTURASI**

### **Mus musculus genom tuzilishi.**

Uy sichqonchasi ( lot. *Mus musculus* ) - kemiruvchilar turiga mansub bo'lib, odamlar bilan birga yashash qobiliyati tufayli uy sichqonlari butun dunyoga tarqalgan va sutemizuvchilarning eng ko'p sonli turlaridan biri hisoblanadi.

Sichqonlar laboratoriya tadqiqotlarida eng ko'p qo'llaniladigan organizmlardir. Ular uy hayvonlari sifatida ham keng tarqalgan.

Ayni paytda uy sichqonchasining taxminan 130 kichik turi tavsiflangan. Ular 4 asosiy turkumlarga birlashtiriladi:

- *Mus musculus* - Sharqiy Evropa (Polsha va undan sharqqa), Rossiyaning katta qismida tarqalgan.
- *M. m. domesticus* - Evropa, Amerika, Avstraliya, Afrikaning katta qismida tarqalgan.
- *M. m. bactrianus* - Osiyo (Janubi- Sharqdan tashqari).
- *M. m. kastaneus* - Janubi-Sharqiy Osiyoda keng tarqalgan.

So'nggi yillarda beshinchi tur Yaponiyaning qo'yi turi aniqlangan bo'lib, *M. m. molossinus deb atalgan*, ammo so'nggi ma'lumotlarga ko'ra, *M. musculus* va *M. m. kastaneus* orasidagi gibridd deb tahmin qilinadi.

Shunisi e'tiborga loyiqki, qadimgi Rimda sichqonlarni kalamushlardan ajratish odat emas edi, shuning uchun sichqonlar *Mus Minimus*, kalamushlar esa *Mus Maksimus* deb nomlangan.



Tabiiy sharoitda bir xil genga ega bo'lgan ikkita individni topish imkonsiz bo'lgani uchun, laboratoriya sichqonlarining ko'p liniyalari o'zaro qarindosh individlarning chatishishi natijasida yuzaga keladi. 18-20 avlod qarindoshlik aralashuvidan so'ng barcha individlar genetik jihatdan bir hil va bir-biriga o'xshash egizaklar singari liniyalar olingan. Liniyalar maxsus nomenklatura bilan belgilanadi, genomni aniqlash uchun ishlatiladigan sichqonlar C57BL / 6J liniyalariga tegishli bo'lgan. Birinchi nasl liniyalari 1909 yilda ishlab chiqarilgan, sichqonlarda rangning irsiylanishini o'rgangan amerikalik olim Klarens K. Little bo'lib, u och jiggar rangga va sut bezlari o'smalariga ega bo'lgan bir juft sichqonchani o'stirdi va keyingi 5 yil ichida, o'zaro chatishtirilgan 20 dan ortiq avlodlarini hosil

qildi. Shunday qilib, birinchi darajali saraton kasalligiga ega bo'lgan sichqonlarning DBA liniyalari hosil qilingan.

### **Genom tuzilishi**

Uy sichqonchasi genomini aniqlash 2002 yilda tugallandi. Shu bilan birga, u odam genomiga o'xshashligi 80% ga teng ekanligi ma'lum bo'ldi. Sichqoncha genomining uzunligi 2,5 milliard juft nukleotiddan tashkil topgan bo'lib, odamdan ozgina kamligi bilan farq qiladi (2,9 milliard bp), genlar soni esa taxminan 30 000 ga teng, bu esa odamlarning genlari soniga yaqindir. Bu odam genlarining funktsiyalarini tegishli genlarni laboratoriya sichqonlarida genlarni blokirovka qilish orqali o'rganishga imkon beradi. Oxirgi yillarda, insonda turli xil patologik holatlarni o'rganish maqsadida, sichqonlarning turli xil liniyalari va nasllari hosil qilingan.

Mus Muskulus sichqonchasining genomida 40 ta xromosoma mavjud va uning hajmi taxminan 3450 MB ni tashkil qiladi. Uning genomini ketma-ketligi 22-25 ming gen mavjudligini ko'rsatdi, ularning 79% inson genlari uchun gomologik bo'lib, bu M. musculus ni gerontologiya sohasidagi tadqiqotlarni qo'yishda muhim ob'ektlardan biri hisoblanadi.

Sichqonlar boshqa umumiy genetik modellarga qaraganda genetik, anatomik va fiziologik jihatdan odamlarga o'xshashdir. Ularning boshqa afzalliklari - parvarish qilishning nisbatan qulayligi va qisqa umr ko'rishi (maksimal 4 yil), to'liq ketma-ket genom tarkibini o'rganishda, rivojlangan molekulyar biologik usullardan foydalanish imkonini beradi. O'rtacha umr ko'rishi sichqon organizmida metabolizm darajasiga va tana hajmi bilan bog'liqdir. Shuning uchun sichqonlar biokimyoviy moddalarni taqqoslash uchun muhim ob'ekt hisoblanadi.

<b>Gen</b>	<b>Oqsil</b>	<b>Mutatsiyaning umr ko'rish davomiyligiga ta'siri</b>	<b>Funktsiya</b>	<b>Inson gomologi *</b>
Klo tho	Gormon	+ (haddan tashqari ta'sirlanganda)	Insulin / TOG-1 signalizatsiyasini bostiradi	KLOTO

p66 <sup>skc</sup>	Adaigor oqsili	+	Oksidlanish stressi	rbp
InR	Insulin retseptorlari	+	Va n sul va honked r	InR
IGF-1R	YUG-1 retseptorlari	+	Bir xil	IGF-1R
Qisqa p53 izoformlari	Transkripsiya omil	(haddan tashqari ta'sirlanganda)	DNKning zararlanishiga javob	p53
Arf	P53 ijobiy regulyatori	+(haddan tashqari ta'sirlanganda)	Bir xil	R 19
p63	Xromatin bilan bog'lovchi oqsil		Apoptoz, hujayralar ko'payishi va differentsiatsiyasini regulyatori	rbZ

Gen	Oqsil
p21	Qi Kinaz inhibitori
Wrn, Blm	G elikase
Ku86	DNK-z va sim protein kinazning DNK bilan bog'laydigan bo'linmasi
DNK-PKklar	DNK bilan bog'liq B va Sim protein kinazasining katalitik birligi
Haqiqatda	Brkal
× PS SIRT1	Endonukleaz Deadetilaza
SIRT6	Bir xil

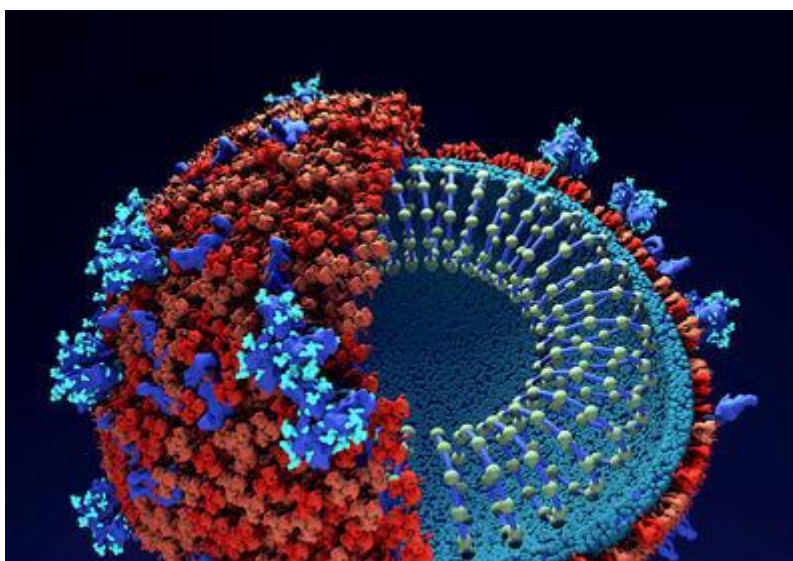
Sichqonlarda uzoq umr ko'rish bilan bog'liq bo'lgan genlar boshqa gen tizimlariga qaraganda kechroq aniqlanganiga qaramay, kemiruvchilarda oziqa kaloriyasining cheklanishi ijobiy ta'siri ko'rsatgan birinchi modellardan biri edi. Ma'lum bo'lishicha, umrni uzaytiradigan va qarishni sekinlashtiradigan universal tashqi muhit ta'siri

ekanligi aniqlangan. Shunga ko'ra, sichqonlar gen ekspressiyasining yoshga bog'liq dinamikasini o'rganish uchun qulay modeldir.

Biroq, sichqonlarda natijalarni odamlarga qo'llash no'to'g'ridir, chunki sichqonlarga tezlashtirilgan qarish, odamlarga esa asta-sekin qarish xosdir. Odam va primat hujayralaridan farqli o'laroq, laboratoriya sichqonlari hujayralari juda uzun telomerlarga ega va shuning uchun replikativ qarishni sezmaydilar. Shu bilan birga, sichqon hujayralari oksidlanish jarayonlari stress tufayli erta qarishi inson hujayralariga nisbatan ancha sezgir. Sichqonlar, nematodalar va *Drosophila* singari, yog 'to'qimalarida insulin retseptorlarini o'chirib qo'yish kabi hususiyatlarining mavjudligi, umrining uzayishiga sabab bo'ladi, odamlarda esa insulin signalizatsiyasining buzilishi diabet kasalligiga olib keladi.

### **COVID-19, SARS-CoV-2 genom tahlili.**

COVID-19 virus genomini o'rganish o'tgan yilning dekabr oyida boshlangan, va birinchi xitoylik olimlar koronavirus genomini aniqlashdi. Patogen genomini aniqlash virus mohiyatini tushunishda muhim hisoblanadi va virusga qarshi vaktsina yaratishda katta ahamiyatga ega bo'ldi. Koronavirusni tadqiqot qilish biologiya sohasining asosiy ob'ektlardan biri hisoblanadi. Uning batafsil genom xaritalari ishlab chiqilgan, olimlar har bir nukleotid qanday ishlashini aniqlashga urinmoqdalar.



Koronavirus - ma'lum bir bitta kasallik qo'zg'atuvchisi bo'lib qolmasdan, balki bir nechta o'nlab vakillarni o'z ichiga olgan keng viruslar oilasi. U o'tgan asrning 30-yillarida topilgan. Koronaviruslar odamlarda va hayvonlarda xavfli kasalliklarni keltirib chiqaradi. 2000-yillarning boshlarida virus SARS epidemiyasini keltirib chiqardi va keyinchalik Yaqin Sharqdagi nafas olish sindromi kasalligining kelib chiqishiga sabab bo'ldi.

Hozirgi kunda epidemiyaning keng tarqalishiga sabab SARS-CoV-2 virusi hisoblanadi. Koronavirus genomi qismlari 2019 yil dekabrda bemorlarning tahlillarida topilgan. 2020 yil 10 yanvarga qadar Xitoy olimlari patogen genomini ochib berdi va natijalarini e'lon qildi. Bugungi kunda, olimlar SARS-CoV-2 koronavirusi genomi tabiiy kelib chiqishi va biotexnologik manipulyatsiya natijasi emasligini isbotlaganlar. Tabiiy mutatsiya natijasida hayvon virusi odamlar uchun xavfli bo'lib qoldi. Rossiyalik olimlar 2020 yil 19 martda koronavirus genomini ochishga muvaffaq bo'lishdi.

### **SARS-CoV-2 genomi.**

SARS-CoV-2 virus zarrachasi oqsil- lipidli tashqi qavatdan iborat bo'lib, ulardan xarakterli shakldagi o'smalar tarqalgan. Ularning mavjudligi tufayli ushbu guruh viruslariga nom berilgan. SARS-CoV-2 kichik bolib, uning o'lchami 200 nanometrdan oshmaydi.

COVID-19 koronavirusi ushbu oila vakillari singari RNK – tutuvchi virus. U taxminan 30 ming nukleotiddan iborat. Virusning RNKsi maxsus oqsil bilan o'ralgan bo'lib, **uni ixcham lasan ichiga joylashtiradi**. Virusning RNK genomga ega bo'lishi, uning kuzsiz tarafini belgilaydi, chunki tashqi va ichki omillar ta'siri tufayli muqarrar ravishda yuzaga keladigan mutatsiyalarni tuzatish uchun imkoniyat bermaydi.

Olimlarning fikriga ko'ra, koronavirus genomining bunday tuzilishi uni yashashga yaroqsiz holga keltirishi mumkin.

SARS-CoV-2 ning qiziqarli xususiyati virus zarrasida juda ko'p miqdordagi subgenomik RNKlarning mavjudligi bo'lib, koreys olimlari bunday shakllanishlarning to'qqiz turini hisoblashgan. Bunday hususiyat patogenning tez rivojlanishiga hissa qo'shadi deb ishoniladi.

SARS-CoV-2 ni o'rganish davomida uning genomida deyarli 150 xil o'zgarish aniqlandi. Patogenning ikkita qo'yi turi mavjud: L va S. Birinchisi tez-tez uchraydi 70% gacha, u ko'proq tajovuzkor va tez tarqaladi.

### **Hujayra penetratsiyasi va viruslarning hayotiy sikli.**

Hujayralarga kirish uchun SARS-CoV-2 o'zining toj o'smlaridan foydalanadi. Ular hujayra membranasidagi oqsillar bilan bog'lanib, ularni kirish nuqtasi sifatida ishlatishadi. Keyin hujayraning o'zi virusni yutib, atrofida kichik pufakchani hosil qiladi.

Hujayra sitoplazmasiga kirgandan so'ng, virus hujayra tuzilmalarini o'z oqsillarini sintez qilishga majbur qiladi, undan keyin yangi virus zarralari hosil bo'ladi. Ko'plab SARS-CoV-2 nusxalari hosil bo'ladi va boshqa hujayralarga zarar yetkazadi.

Aslida, bu juda soddalashtirilgan jarayon modeli. Virus yuqtirilgandan so'ng, hujayra har qanday oqsillarning sintezini to'xtatadi, o'z-o'zini yo'q qilish dasturini ishga tushiradi va tanaga xavfli kimyoviy signal beradi. Bunga javoban murakkab ko'p darajali mudofaa immune tizimi ishga tushiriladi: atrofdagi hujayralar o'zlarining "yuqumli" qo'shnisidan himoya qila boshlaydi va immunitet unga qattiq hujum qiladi. Agar immune tizim mexanizmlari o'z vaqtida tushirilgan bo'lsa, unda infeksiya, qoida tariqasida, faqat kichik sovuq bilan tugaydi yoki umuman odam uchun sezilmasdan o'tadi.

Afsuski, viruslar, shuningdek, muvaffaqiyatli hayot kechirish va ko'payish uchun imkon beradigan "hayot xaklari" ning katta to'plamiga ega. Masalan, ular hujayralarni o'z-o'zini yo'q qilish dasturini o'chirib qo'yishni va har qanday usulda hujayralarni "signal signallari" ni berishni oldini olishni o'rgandilar. Koronaviruslar buni ayniqsa mohirona qilishni o'rgandilar.

### **COVID-19 va inson genomi**

Ho'jayin organizmning tegishli genom xususiyatlarini aniqlash uchun bir nechta yondashuvlardan foydalanish mumkin. Oilaviy, populyatsion va fenotip tahlillari COVID-19 klinik natijalariga hissa qo'shadigan monogen variantlarni aniqlash mumkin. Genom assotsiatsiyani o'rganish (GWAS) va multi usullaridan ho'jayin va

patogen o'rtasidagi eng keng tarqalgan variantlarni va biologik munosabatlarni aniqlash uchun foydalanish mumkin. HLA gaplotiplari, ABO qon guruhleri va poligen xavf omillari (PRS) kabi olingan ma'lumotlar COVID-19 ta'sirchanligini, qarshiligini va asoratlarni ehtimolini tushunish uchun ishlatilishi mumkin. Bundan tashqari, genom ma'lumotlarni elektron tibbiy yozuvlar bilan bog'laydigan biobanklardan SARS-CoV-2 bilan kasallangan bemorlarda ushbu genom xususiyatlarining kasallikning rivojlanish xususiyatlariga ta'sirini o'rganish uchun foydalanish mumkin.

Evropa va Afrika millatiga mansub shaxslarda OIV-1 infeksiyasi bilan CCR5 geni o'zgarishlarining kuzatilgan korrelyatsiyasining kengayishida kuzatildi.

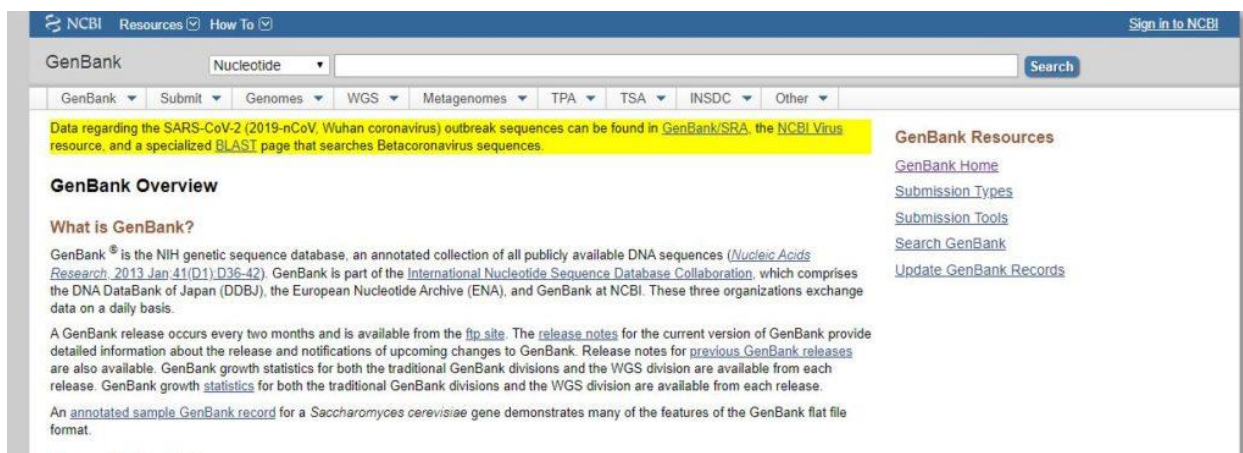
Ho'jayin genomining xususiyatlari allaqachon o'rganilganligi sababli, davolash natijalarini yaxshilash uchun SARS-CoV-2 bilan kasallangan bemorlarni boshqarish bo'yicha yangi strategiyalar sinab ko'riilmoqda. Ushbu g'oyani amalga oshirish infeksiya bilan kasallangan bemorlarga va ularga tegishli tibbiy yordam ko'rsatuvchilarga tegishli genom tahlillari natijalarini taqdim etadigan infratuzilmani talab qiladi.

COVID-19 koronavirus infeksiyasini SARS-CoV-2 virusi keltirib chiqaradi va xavfli kasallik hisoblanadi.

Yangi koronavirus birinchi marta 2019 yil oxirida, Uxan shahrida pnevmoniya tarqalishi paytida aniqlangan. Keyin infeksiyaning bir nechta holatlari qayd etildi, ularning sababi ilgari noma'lum patogen edi. 2019 yil 31 dekabrda Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti bu haqda xabar oldi.

2020 yil 7-yanvarda olingan ma'lumotlar tasdiqlandi. Xitoyning sog'liqni saqlash xizmatlari tomonidan yangi virusning genomi to'liq o'rganildi va 2020 yil 10-yanvarda olingan ma'lumotlar ommaga ma'lum bo'ldi. 12 yanvarga qadar GenBank-da 5 ta genom ro'yxatdan o'tkazildi - AQSh Milliy Biotexnologiya Axborot Markazi tomonidan olib boriladigan va jamoat mulki tarkibida DNK va RNK sekvenirlashlarini o'z ichiga olgan ma'lumotlar annotatsiyalar bazasiga kiritilgan.

Ushbu ma'lumotlar bazasida kodlangan oqsillar ketma-ketligi ham mavjud. 26 yanvarga qadar ro'yxatdan o'tgan genlar soni 28 taga etdi.

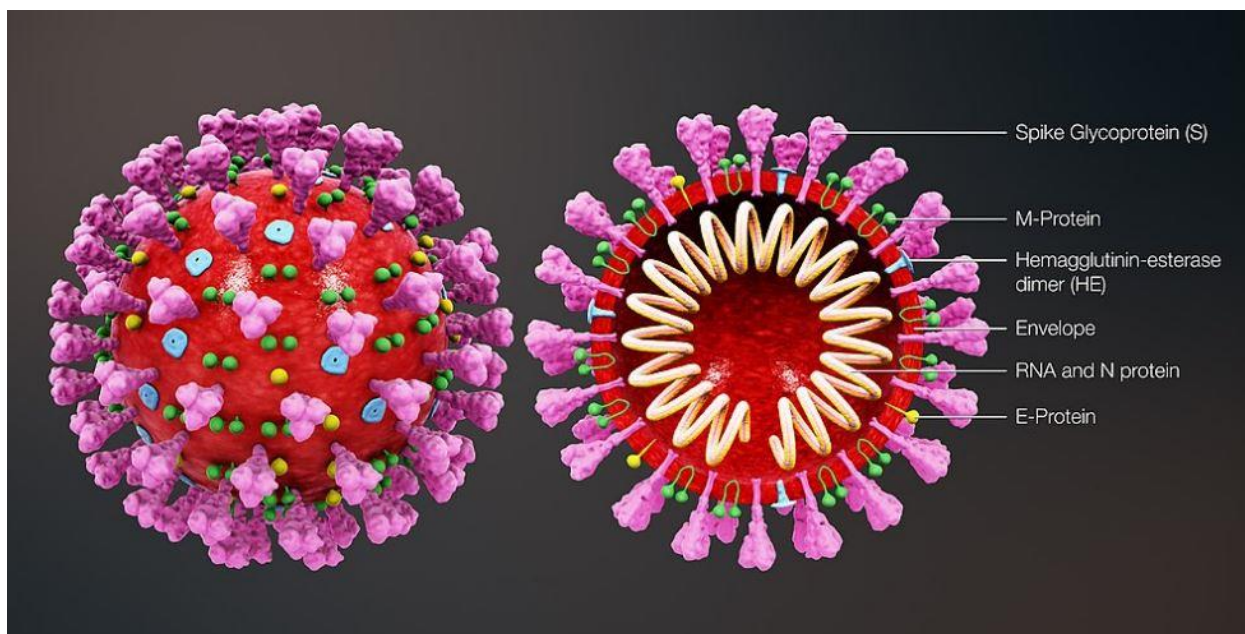


COVID-19 ni keltirib chiqaradigan virusni dekodlashi shuni ko'rsatdiki, beta-koronavirusning ketma-ketliklari ilgari Xitoyda keng tarqalgan virus beta-koronaviruslarga o'xshashligini ochib beradi.

Shu bilan birga, yangi virus boshqa o'tkir koronaviruslardan genetik farqlarga ega, masalan, og'ir o'tkir respirator sindrom (SARS-CoV) (SARS nomi bilan mashhur) va Yaqin Sharqdagi nafas olish sindromi (MERS-CoV).

SARS-CoV-2, xuddi SARS-CoV singari, Beta-CoV B avlodiga kiradi. Evolyutsion tendentsiyalar yangi virusning ajratilgan genomlarida allaqachon sezilib turadi.

Shifrlashdan tashqari, SARS-CoV-2 koronavirusining RNK ketma-ketligi uzunligi 30 mingga yaqin nukleotid ekanligini ko'rsatdi. Yangi tashxis qo'yilgan koronavirusning Wuhan-Hu-1 variantining RNK (GenBank raqami MN908947, RefSeq NC\_045512) tarkibida uzunligi 281 va 325 nukleotid bo'lgan tarjima qilinmagan 29,903 nukleotid mavjud. Bashoratli kodlash mintaqalari 10 ta oqsilga taqsimlanadi.



### **Koronavirusning kesmasi tasviri**

Genetika jihatidan ushbu virus SARS-CoV (Og'ir o'tkir nafas olish sindromi) bilan deyarli 80% bir xil, bu 2002-2003 yillarda SARS kasalligini keltirib chiqardi.

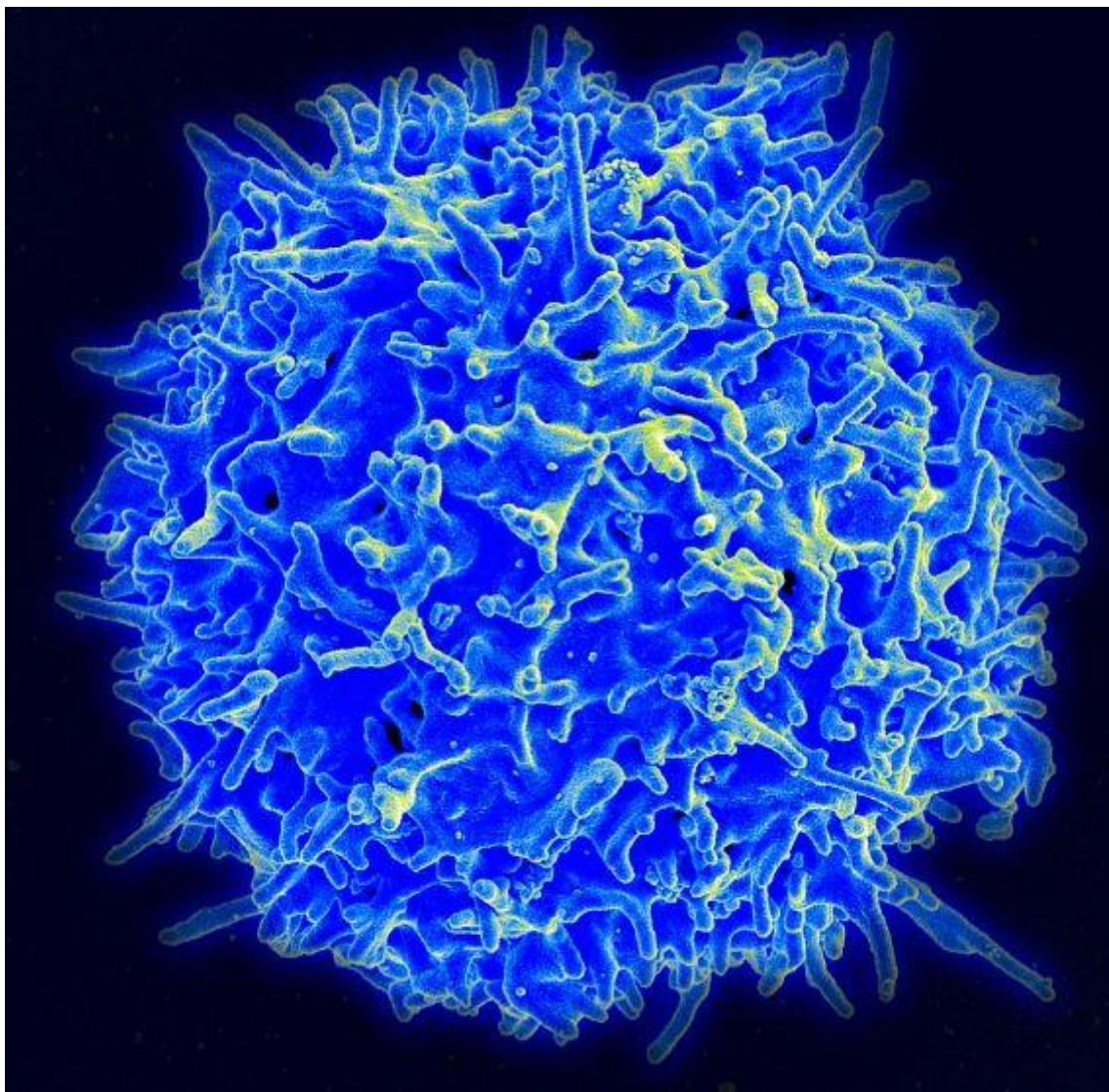
COVID-19 ni keltirib chiqaradigan virus genomini dekodlashdan so'ng oqsillarni modellashtirish amalga oshirildi. Ushbu virusning retseptorlari bilan bog'langan S-oqsili odam oqsillari angiotenzinni o'zgartiruvchi ferment (ACE2) bilan yetarlicha yuqori yaqinlikka ega bo'lishi va uni hujayraga kirish nuqtasi sifatida ishlatishi mumkinligini ko'rsatdi.

2020 yil yanvar oyi oxirida Xitoy va AQSh olimlarining ikki guruhi eksperimental ravishda SARS-CoV-2 virusi kabi SARS-CoV-2 virusi uchun retseptor vazifasini bajaradigan ACE2 ekanligini ko'rsatdi.

Faqatgina bir nechta bemorlarda yuqori nafas yo'llari infeksiyasining alomatlari namoyon bo'lganligi sababli, virusning ko'payishi asosan pastki nafas yo'llarida sodir bo'ladi.

Virus hujayralarga ACE2 retseptorlari orqali kiradi. INFEKTSIya paydo bo'lgandan so'ng, virus nafas olish yo'llari orqali mukus orqali tarqalishni boshlaydi. Shu bilan birga, u sitokinlarning katta miqdorda chiqarilishi va tanadagi immunitetga javoban sabab bo'ladi. Shuningdek, bu vaqtda qondagi limfotsitlar, xususan T-limfotsitlar sonining kamayishi kuzatiladi. Ba'zi tadqiqotchilar COVID-19 ni keltirib

chiqaradigan virusga qarshi kurashda juda ko'p miqdordagi limfotsitlar iste'mol qilinishini taxmin qilishmoqda. Ularning qondagi miqdori kamayishi immunitet tizimining himoya qobiliyatining pasayishiga olib keladi, bu esa o'z navbatida kasallikning kuchayishiga olib kelishi mumkin.



**T-лимфоцит**

Reproduktiv raqamga kelsak, ya'ni bitta yuqtirgan odamdan yuqtirilgan odamlarning sonini ko'rsatadigan raqam, Xitoy kasalliklarni nazorat qilish va oldini olish markazining ma'lumotlariga ko'ra, bu 2 dan 3 gacha. Shu bilan birga, ilgari o'tkazilgan yana bir tadqiqot shuni ko'rsatdiki bu diapazon boshqacha va 3, 3-5.47.

Shuni ta'kidlash kerakki, umuman olganda, 1 dan katta bo'lgan reproduktiv raqamlar epidemiya tarqalishini ko'rsatadi. Ushbu sonni kamaytirish uchun COVID-19 infeksiyasining tarqalishiga qarshi choralar ko'rish zarur.

Og'ir darajadagi nafas olish sindromi koronavirus 2 Wuhan-Hu-1, to'liq genomni ajratib turadi

#### 7-BOB. TRANSKRIPSIYA, TRANSLYATSIYA JARAYONLARI

Gen oqsil sintezi uchun zarur axborotni saqlaydi. Lekin DNK molekulasi qismlari turli-tuman bo'lib, ularda turli genlar joylashgan. Bunday turli-tumanlik 4 ta azot asoslarning – adenin, timin, sitozin, guaninlarning birikishidan kelib chiqadi. Agar miqdor jihatdan A-T, G-S juftlarini turli organizmlarning genetik materialidagi munosabatini ko'rib chiqsak, uning turli-tumanligiga ishonch hosil qilamiz. Odamda T-A juftlari genetik materialning 60 % ni, G-S juftlari esa 40 % ni tashkil qiladi. Bu ma'lumotlar turli organizmlar DNK si o'ziga xos ekanligini ko'rsatadi, lekin DNK ning ayrim qismlarining tuzilishi haqida hech qanday ma'lumot bermaydi. DNK molekulasi tarkibidagi nukleotidlarning umumiy soni juda katta, shuning uchun ular DNK va RNK molekulasida azot asoslarning turli-tuman juftlarining hosil bo'lish imkoniyatini beradi. Organizmlarning murakkablashishi bilan gen tarkibidagi nukleotidlarning soni oshib boradi. Masalan:

- Odam, sichqon, makajo`xori –  $1,0-1,5 \cdot 10^{10}$
- Drozofila –  $1,6 \cdot 10^8$
- Aspergilla –  $8 \cdot 10^8$
- E.coli –  $2 \cdot 10^7$
- Fag –  $4 \cdot 10^5$
- Fag lyambda –  $1 \cdot 10^5$

Genning ta'siri to'g'ridan-to'g'ri DNK, RNK, oqsil sintezi bilan bog'liq bo'lib, buni transkripsiya, ya'ni RNK sintezi, translyatsiya – oqsil sintezi jarayonlarida yaqqol ko'rish mumkin.

**DNK transkripsiyasi.** Transkripsiya – bu axborotni qo'sh zanjirli DNK molekulasidan bir zanjirli RNK molekulasiga ko'chirishdir. Bunda RNK sintezi uchun DNK zanjirining faqat bittasi ishtirok etadi. Bu zanjirga ma'noli zanjir deyiladi. Transkripsiyada, boshqa sintetik jarayonlar kabi uchta davr: initsiatsiya,

elongatsiya va terminatsiyalar o`tdi. Bu jarayonlarni amalga oshirishda DNK – bog`liq RNK-polimeraza yoki RNK-polimeraza fermenti ishtirok etadi.

Transkripsiya jarayonining boshlanishi DNK molekulasining ma`lum nuqtalariga RNK polimeraza fermentining birikishi bilan bog`liq. RNK polimeraza fermenti birikkan nuqtalar DNK molekulasidagi transkripsiyaning boshlang`ich nuqtalari bo`lib, bularga promotorlar deyiladi. Promotor nuqtalari AT nukleotid ketma-ketligiga ega bo`lib, DNK molekulasi RNK-polimeraza fermenti joylashgan nuqtalardan bo`yiga qarab ikkiga ajrala boradi va undan RNK sintezlana boshlaydi. RNK ning sintezi oxirgi 5` qismdan 3` ga qarab yo`naladi. Bu jarayon turli organizmlarda turli vaqtda va turli haroratda o`tdi. Masalan, E.coli da 1 daqiqada 37°C da 45-50 nukleotid juftlaridan iborat RNK sintezlanadi. Sintezlangan RNK ning nukleotid tarkibi bilan DNK nukleotidlarining mos kelishini aniqlash uchun 1957-yilda Y.Volkin va L.Astraxanlar E.coli hujayrasini T-4 fagi bilan yuqtiradilar. Fag genlarining ta'sirida bakteriya xromosomasi yemirilgan, 7 daqiqadan so`ng 37°C da fag DNK si tomonidan sintetik jarayon boshlangan. Yangidan sintezlangan RNK ning nukleotid tarkibini o`rganib, shu narsani aniqlaydilar, RNK ning nukleotid tarkibi fag DNK sining nukleotid tarkibiga to`liq mos keladi. Keyinchalik barcha o`rganilgan organizmlarda RNK ning uncha katta bo`lmagan qismi irsiy axborotni DNK dan oqsilga tashishda ishtirok etishi aniqlangan. E.coli da bitta RNK-polimeraza fermenti hujayradagi RNK ning barcha uch xilini: i-RNK, r-RNK, t-RNK larni sintezlaydi. Eukariotlarda RNK-polimerazaning uch xili: I. r-RNK uchun javobgar; II. i-RNK sintezi uchun javobgar; III. t-RNK sintezi uchun javobgarlari aniqlangan.

### **i-RNK translyatsiyasi**

Translyatsiya – bu i-RNK orqali olib kelingan axborotga binoan ribosomalarda oqsilning sintezlanishidir. Bunda 4 nukleotid tomonidan tashiladigan axborotning 20 ta aminokislotalar ketma-ketligidagi polipeptid zanjiriga ko`chiriladi.

Translyatsiya jarayonining boshlanishi – tashkil etish markazi ribosoma hisoblanadi. Ribosoma murakkab molekulyar agregat bo`lib, oqsil (36 %) va ribonuklein kislotadan (64 %) iborat. Translyatsiya jarayonida juda ko`p murakkab vazifalarni bajaradi. Ribosomalarning tuzilishi va ishi bakteriyalarda, ayniqsa

E.colida yaxshi o`rganilgan. Har bir ribosoma 50S va 30S subzarralardan iborat bo`lib, tarkibida 2 molekula r-RNK bo`ladi. 50S subzarracha bir molekula r-RNK va 34 xil turli oqsillardan iborat, 30S subzarracha bir molekula r-RNK va 21 xil oqsildan iborat.

Elektron mikroskoplarda olingan ma'lumotlarga ko`ra ribosomalarning shakli, subzarrachalik tuzilishi barcha organizmlarda deyarli bir xil.

Oqsil sintezi jarayoni o`tishi uchun t-RNK katta ahamiyatga ega. t-RNK bir zanjirdan iborat bo`lib, molekulyar og`irligi – 26 000, 70-80 nukleotid ketma-ketligiga ega. Sitoplazmada 20 ta t-RNK birorta aminokislotani ribosomaga tashiydi. t-RNK molekulasidagi nukleotidlar ketma-ketligini bilish katta ahamiyatga ega, chunki u maxsus genlarning nusxasi hisoblanadi. t-RNK tomonidan aminokislotani birlashtirib olishda uning faollanishi kuzatiladi. Faollanish maxsus ferment aminoatsil – t-RNK-sintetaza fermenti orqali amalga oshadi. Faollashgan aminokislotalar t-RNK orqali ribosomalarga tashiladi. U yerda i-RNK dagi axborotga binoan aminokislotalar polipeptid zanjiriga bog`lanadi.

i-RNK molekululari 5` ning oxiri bilan ribosomaning subzarrachasiga birlashadi. Katta subzarrachaga aminokislota bilan birlashgan 2 molekula t-RNK kiradi. Ribosomaga t-RNK ning i-RNK ga komplementar bo`lgan qismlarga ega bo`lgan molekulalari kiradi. i-RNK ribosoma bo`ylab 5`-3` yo`nalishda harakat qiladi va ribosomadan chiqib boshlaydi. Bu vaqtda aminokislotalardan bo`shalgan t-RNK ham ribosomadan chiqib boshlaydi, qoldirilgan aminokislotalar bog`lanib polipeptid zanjirini hosil qiladi, bu sintezlanadigan oqsilning birlamchi tarkibi hisoblanadi.

Polipeptid zanjirining tuzilishida i-RNK kodonlari t-RNK dagi aminokislotalarning polipeptid zanjiridagi o`rnini aniqlab beruvchi t-RNK ning ma'lum nukleotid izchilligiga ega bo`lgan qismi antikodon deyiladi.

Antikodon tripletlari i-RNK kodonlariga mos keladi. Sxematik tarzda t-RNK shaklini “sebarga bargi” shaklida ifodalash qabul qilingan.

**Genetik kod.** Genda sintezlanadigan oqsilning birlamchi tarkibi haqidagi axborotning joylashganligi F.Krik tomonidan “izchillik” gipotezasida aytilgan. Bu gipoteza bo`yicha, gen nukleotidlarining izchilligi, polipeptid zanjirida aminokislotalarning izchillik bilan joylashishini aniqlaydi.

Kod to`g`risidagi nazariy ishlar 1953-yilda J.Uotson va F.Kriklar tomonidan DNK molekulasi tuzilishi e`lon qilinganidan keyin boshlangan. Avvalo, kod triplet ekanligi DNK tarkibidagi 4 ta nukleotid juftlari A-T, T-A, S-G, G-S lar kod tarkibini aniqlashi 4 juft nukleotid ( $4 \times 4 \times 4$ ) 64 ta kodonni hosil qilishi aniqlangan.

F.Krik va uning shogirdlari T-4 fagi ustida olib borgan tajribalariga asoslanib, kod 3 ta nukleotiddan iborat, kodonlar orasida ajratuvchi belgi yo`q, kodning o`qilishi bir gen chegarasida, bir nuqtadan, bir yo`nalishda boradi deb ko`rsatadilar.

Ular genetik kodni o`rganishni davom ettirib, kodlar bir-birini yopib keladimi yoki yo`qmi, shuningdek har bir juft nukleotid 1 ta kodga yoki 3 ta kodonga to`g`ri keladimi degan savolga quyidagicha javob berishadi:

“Agar kodlar bir-birini yopib kelsa, u holda kodning 1 ta asosining o`zgarishi oqsil tarkibida birdaniga 2 ta yoki 3 ta aminokislota o`rnining o`zgarishiga sabab bo`ladi. Ko`pincha 1 ta mutatsiya 1 ta aminokislota o`zgarishiga sabab bo`ladi. Demak, kodlar bir-birini yopib kelmaydi”.

Mualliflar oldida yana bir savol, kod tug`mami? – degan savol turgan. 20 ta aminokislota uchun 20 tripletli kodonlar yetarli, sinonim kodonlar mavjudmi yoki qolgan 44 kodon ma`nosiz kodlar hisoblanadimi? F.Krik va shogirdlari T-4 fagining rII genida yuzaga kelgan mutatsiyalarni o`rganib shunday xulosalarga keladilarki, gen tarkibida biron nukleotidning tushib qolishi yoki qo`shib olinishi faqat 20 aminokislota joylashgan qismida o`zgarish yuzaga keltiradi. Agar kod tug`ma bo`lmaganda edi, nukleotidlarning tushib qolishi yoki qo`shib olinishi ma`nosiz tripletlarning paydo bo`lishiga sabab bo`lar, bunda kodlarni o`qish imkoniyati bo`lmas edi. Demak, kod tug`ma.

**Gen ta`sirining boshqarilishi.** Oqsil sintezini boshqaruvchi genlarga struktura genlari deyiladi. Lekin bu genlar alohida (avtonom holda) ishlamaydi, ularning ta`siri boshqa genlar tizimiga bog`liq bo`lib, ular struktura genlarning ishini boshqaradi.

Bakteriya hujayrasida ikki tur ferment bor. Fermentlarning bir turi bakteriya hujayrasida doimo bo`ladi, ikkinchi turi esa bakteriya yashaydigan muhitda biror induktor bo`lsagina hosil bo`ladi. Bundan tashqari, hujayrada ferment sintezini yo`q qiladigan modda bo`lib, bu ferment hosil bo`lishiga ta'sir etadi. 1961-yilda F.Jakob va J.Monolar hujayrada o`tdigan bunday jarayonlar gen ta'sirining boshqarilishiga bog`liq ekanligini ochadilar.

E.coli yashaydigan muhitga laktoza (sut shakari) ni kiritganlarida E.coli bir necha daqiqadan so`ng laktozani o`zida to`plab, uni oddiy moddalarga parchalay boshlaydi. Bu uchta ferment:  $\beta$ -galaktozidaza,  $\beta$ -galaktozidpermiaza va  $\beta$ -galaktozidtransatsetilazalarning hosil bo`lishi bilan bog`liq bo`lib, bu fermentlarning hosil bo`lishiga muhitga kiritilgan modda sabab bo`lgan. E.colida laktoza lokusida bir qator mutatsiyalar bo`lib, ular laktozaning achitish xususiyatini yo`qotgan. Mutantlardan bir guruh (z) galaktozidaza fermentini sintez qila olmaydi, laktozani glukoza va galaktozaga parchalaydi. Boshqa guruh mutantlar (y) permiaza fermentini sintez qila olmaydi. Uchinchi gen bu tizimda atsetilaza fermentining sintezi bilan bog`liq. Bu uchala genning ta'siri laktoza tomonidan boshqariladi. Bu kuzatish mavjud 3 guruh genni boshqaruvchi gen mavjudligidan dalolat beradi. Bunday genga operon deyiladi.

Genetik tahlil shuni ko`rsatadiki, E.coli hujayrasida i gen mavjud. Bu gen z va y genning ishini to`xtatadi. Agar i gen mutatsiyaga uchrasa va uning nofaol alleli – I z va y ishini yuritadi. Albatta I gen to`g`ridan-to`g`ri struktur genning ishiga ta'sir eta olmaydi. U oraliq genlar orqali ishlaydi. Bunday genlarga operator genlar deyiladi. Aynan ana shu operator genlar operon tarkibidagi barcha genlarning ishini ta'minlaydi. Shunday qilib, bu tajribada i gen regulyator vazifasini bajaradi, operondagi bir qator struktur genlarning vazifasini belgilaydi va ular orqali bir necha oqsilning sinteziga ta'sir etadi. Operator gen regulyator genlarga va struktur genlarga buyruq beradi. O`z navbatida operator genning faoliyati hujayrada genga ta'sir etadigan moddaning bor yoki yo`qligiga bog`liq. Agar hujayrada operator genning faoliyatiga ta'sir etuvchi modda bo`lmasa, u holda operonning struktur genlari ishlaydi va ularning har biri alohida oqsil sintezini boshqaradi. Hujayrada operator

genning faoliyatiga ta'sir qiladigan modda bo'lsa, struktur genlar ishlamaydi. E.colining laktoza (Lac) lokusida induktor sifatida laktoza ishtirok etadi. Hujayra muhitida laktoza oz bo'lsa, operon nafaol bo'ladi. Laktoza ko'paysa, u induktor sifatida operonning ishini faollashtiradi va laktozaning achishi kuzatiladi. Agar gen-regulyator mutatsiyaga uchrasa, operon doim ishlaydi, chunki uni nafaol holga keltiruvchi gen yo'q.

B.Mak-Klintok eukariot organizmlarda ham operonlar tizimi mavjudligini makkajo'xori ustida olib borgan tajribalariga qarab aniqlagan. Makkajo'xorida donining oq bo'lishi Ds (dissosiator) geniga bog'liq. Bu gen dominant holda, supressordir. Xromosomada Ds genga yaqin qismlarda uzilish yuzaga kelishi aniqlangan. Ds geni makkajo'xori donining rangini belgilovchi genga yaqin joylashgan bo'lib, uning ta'sirini don rangining oq bo'lishida ko'rish mumkin. Don rangining to'liq shakllangunicha xromosomadagi uzilishlar natijasida mazkur gen tushib qolsa, ya'ni rangini belgilovchi gendan uzoq bo'lsa, makkajo'xori doni rangli bo'lgan. Agar Ds geni xromosomaning boshqa qismiga birikib qolsa, yaqin joylashgan genlar ta'sirining yo'q bo'lishiga olib kelgan. Ds gen ta'sirida xromosomalarda uzilishni yuzaga kelishi Ds genining faolligi boshqa xromosomada joylashgan As (aktivator) geni tomonidan boshqariladi. Xromosomada bitta Ds geni bo'lib, As geni bo'lmasa yoki bitta, ikkita, uchta As geni bo'lsa, makkajo'xorilar olingan. As geni bo'lmasa makkajo'xori doni oq bo'lgan. Bu shuni ko'rsatadiki, As gen bo'lmasa Ds genining o'zi xromosomalarda uzilishni yuzaga keltirmaydi. As gen vazifasini bajaradi, Ds gen esa operator gen sifatida ishtirok etadi.

**DNK reparatsiyasi yoki reparatsion jarayon.** DNK molekulasining turg'unligi uning konservativligida emas, balki tirik organizm hujayralarida maxsus tizim – reparativ tizimning mavjudligidadir. Bu tizim DNK molekulasida yuzaga kelgan har qanday zararni bartaraf qilish xususiyatiga ega bo'ladi. Reparatsiya yoki hujayraning hayot faoliyatini unga gamma va rentgen nurlari bilan ta'sir ettirilgandan keyin tiklanishi 1958-yilda V.I.Korogodin tomonidan diploid achitqi zamburug'larida ochilgan. Ion nurlari va kimyoviy moddalar ta'sirida DNK molekulasida yuzaga keladigan har qanday zarar DNK ning Uotson-Krik modelini o'zgartirishga olib

keladi. Bu esa o`z navbatida replikatsiya jarayonining o`zgarishiga sabab bo`ladi. Hozir DNK molekulasi reparatsiyasining 3 ta mexanizmi aniqlangan. Bular:

1. Fotoreaktivatsiya.
2. Ekssizion reparatsiya.
3. Postreplikativ reparatsiyalar.

**Fotoreaktivatsiya.** Bunda hujayraning yoki DNK molekulasining UB nurlar ta'sirida zararlangan qismining biologik faolligi yorug`lik nuri ta'sir etgandan keyin tiklanadi.

Fotoreaktivatsiyada timinning siklobutan dimerlari va pirimidin dimerlari monomer holiga o`tadi. Yorug`lik nuri (300-400 nm, spektrning faol qismi) ishtirokida o`tadigan fotoreaktivatsiya 1949-yilda aniqlangan.

1960-yillarda K.Rupert mikroorganizmlar hujayrasidan fotoreaktivatsiya fermenti – dezoksiribopirimidinofotoliaza ajratib olgandan so`ng, fotoreaktivatsiya holatining mexanizmi aniqlandi. Ajratib olingan achitqi ekstrakti yorug`likda DNK ning zararlangan qismini tiklash xususiyatiga ega bo`lgan.

Fotoreaktivatsiya fermenti tabiatda keng tarqalgan bo`lib, o`simlik va hayvon hujayralarida ham topilgan. Fotoreaktivatsiya fermentining asosi sifatida pirimidin asoslarining dimerlari xizmat qiladi. Eukariot hujayralarda fotoreaktivatsiya fermenti yadroda, prokariotlarda esa sitoplazmada nukleoidga yaqin joyda joylashgan.

**Ekssizion reparatsiya.** Reparatsiyaning bu xili DNK ning zararlangan qismini kesib tashlaydi. Kesib tashlanadigan qism timin dimerlari joylashgan qismda bo`ladi. Ekssizion reparatsiya bir necha bosqichda boradi:

- 1) dimerni tanish;
- 2) DNK ning bitta zanjirida, dimer yaqinidagi qismni kesish – insiziya;
- 3) dimerni yo`qotish – ekssiziya;
- 4) DNK resintezi;
- 5) kovalent bog`larining hosil bo`lishi hisobiga DNK molekulasining replikatsiya zanjirining tiklanishi.

DNK molekulasining zararlangan qismini endonukleaza fermenti taniydi. Bu ferment nafaqat timin dimerlarini, balki DNK tarkibini o`zgartirgan (buzgan) boshqa

o`zgarishlarni ham taniydi. Bu endonukleaza fermenti insiziya uchun ham javobgar, ya'ni DNK ning bitta zanjirini kesadi, fosfodiefir bog`lar uziladi.

Ekssiziya, ya'ni kesilgan qismni yo`qotish boshqa nukleaza ferment tomonidan olib boriladi. Ekssizion reparatsiyaning oxirgi jarayoni, ya'ni DNK zanjirini tiklash jarayoni DNK-ligaza fermenti tomonidan amalga oshadi.

Ekssizion reparatsiyaning turli xillari prokariot va eukariot organizmlarda keng tarqalgan. Sodda hayvonlarda va sutemizuvchilarda ham aniqlangan. Sutemizuvchilar hujayrasidan timin dimerlarini yo`qotish DNK molekulasini hujayra bo`linishining S stadiyasiga bog`liq bo`lmagan holda sintezlanishi orqali amalga oshadi. Ekssizion reparatsiya jarayonida sutemizuvchilarda har bir timin dimeri 20 tadan yangi nukleotidlarni qo`shib oladi.

DNK da reparatsiya jarayonining mavjudligi odamlarda ham aniqlangan. Bunday jarayon odamlarda kseroderma – irsiy teri kasalligining yuzaga kelishiga sabab bo`lgan. Bu kasallikning bir necha xillari – XPI, XPII, XPvar ma'lum bo`lib, bular uchun umumiy holat – quyosh nuriga ta'sirchanlikdir. Quyosh nuri ta'sirida kserodermaning barcha turlari teri raki kasalligiga olib keladi. XPI bilan kasallangan odamlarning hujayrasi ultrabinafsha nurlarga ta'sirchan, ion nurlariga ta'sirchan bo`lmaydi. XPII xili ultrabinafsha nurlariga va rentgen nurlariga ta'sirchan bo`ladi. XPvar xilida timin dimerlarining ajralishi to`g`ri borsa ham hujayralarda o`zgarish kuzatiladi.

**Postreplikativ reparatsiyalar.** Reparatsiyaning bu xili E.coli ning mutant hujayralarida aniqlangan. Bular timin dimerlarini yo`qota olmaydi. Bunday hujayralar UB nurlar bilan nurlansa ham replikasiya jarayoni sekin bo`lsa ham davom etadi, lekin ayrim uzilishlar bo`ladi. Keyinchalik bu qismlar yo`qoladi, bu reparatsiya nurlangandan keyin darhol o`tadi.

Postreplikativ reparatsiya o`ziga xos, bu yerda zararlangan qismlarni tanish davri yo`q. Reparatsiyaning bu xili rekombinatsiya bilan bog`liq. Bunda rekombinatsiya jarayonida buzilgan qismlar tez tiklanadi. Timin dimerlari DNK ning boshlang`ich iplarida saqlanadi. Postreplikativ reparatsiya faqat bakteriya hujayralarida emas, balki eukariot hujayralarda ham kuzatiladi. Sutemizuvchilarda

uzilgan qismlarning tiklanishi rekombinatsiya hisobiga emas, balki DNK molekulasining yangidan sintezi (de novo) hisobiga tiklanadi.

Postreplikativ reparatsiyaning yana bir xili sust boruvchi reparatsiya mavjud. Buning uchun bir necha soat talab etiladi. Chunki bu reparatsiya uchun talab qilinadigan ferment nurlanmagan hujayrada bo`lmaydi. Ularni nurlanish ta'minlaydi. Bunday mexanizmga SOS – reparatsiya deyiladi. Buning o`ziga xos tomoni shundaki, bunda DNK molekulasining birlamchi tarkibi aniq tiklanmaydi. Shuning uchun bunga xatoga yo`l qo`yiladigan reparatsiya deyiladi.

Postreplikativ reparatsiya faqat bakteriyalarda emas, balki eukariot organizmlarda ham aniqlangan. Odamlarda aniqlangan kserodermaning XPvar xili postreplikativ reparatsiya bilan bog`liq.

Transduksiya – ma`lum sharoitda maxsus tuzilishga ega bo`lgan bakteriofag DNK bo`lagining bakteriya xromosomasiga birikishi va undan ajralib chiqish jarayonida bakteriya xromosomasining bir bo`lagini o`ziga biriktirib olib chiqish jarayoni.

DNK irsiyatning moddiy asosi ekanligi ikkinchi marotaba 1952-yili A.Xershi va M.Cheyz bakteriofaglar ustida o`tkazgan tajribasida isbotlandi. Ular N.Zinder, J.Lederberglar bilan bir vaqtda transduksiya hodisasini kashf etdilar. Transduksiya atamasi ostida DNK molekulasini bir bakteriyadan ikkinchi bakteriyaga bakteriofaglar yordamida o`tkazilishi tushuniladi.

Mazkur tajribaga qadar bakteriofaglar bakteriya tanasiga kirganda ularning hujayrasida ko`payib bakteriyalar yorilib o`lishi va natijada bakteriofaglar bilan zararlangan bakteriya koloniyasi lizis bo`lishi ma`lum edi. Bu jarayon faglarning litik reaksiyasi deb ataladi. Ayrim hollarda fag bilan zararlangan bakteriya hujayralarining ba`zilari ofatdan qutilib qolishi mumkin. Buning asl sababi bakteriya tanasiga tushgan fagning irsiy molekulasi bakteriya xromosomasining maxsus nukleotidlari izchilligini kesib, unga birikishi va faol holatdan ko`paya olmaydigan ya`ni bakteriyani lizis qila olmaydigan nofaol – profag holatga o`tishi bo`lgan. Ofatdan qutilgan bakteriya lizogen bakteriya, bu jarayon esa lizogen reaksiyasi deb nomlanadi. Ayrim holatlarda o`z-o`zidan yoki fizik-kimyoviy omillar ta`siri tufayli bakteriya xromosomasidagi fag

irsiy molekulasi ajralishi va boshqa bakteriyalarni zararlantirishi, o`ldirishi yoki bakteriya xromosomasi bilan birikib profag holatga o`tishi mumkin. Binobarin, transduksiya hodisasi ham organizmlar irsiyatini moddiy asosi DNK ekanligidan dalolat beradi.

Irsiyatning moddiy asosi DNK ekanligini isbotlovchi yana bir misol bakteriyalarning konyugatsiyasidir. Bakteriyalar odatda jinssiz bo`linish yo`li bilan ko`payadilar. Lekin ularda "jinsiy" ko`payish – bakteriyalar konyugatsiyasi ham sodir bo`ladi. Konyugatsiya paytida bakteriyalar ayrim qismlari bilan yaqinlashib, ikki bakteriya yadrosi orasida sitoplazmatik ko`prik hosil bo`ladi va u orqali donor bakteriya xromosomasining ayrim bo`lagi retsiptent bakteriya tanasiga o`tadi va natijada retsiptent bakteriya fenotipda donor bakteriya xossasini o`zida namoyon etadi.

Transpozonlarning kashf etilishi genetik muhandislikning rivojlanishida muhim ahamiyatga ega bo`ldi.

Ko`chib yuruvchi genetik elementlar – transpozonlarni o`simlik organizmida AQSH olimasi Barbara Mak Klinton, mikroorganizmlarda AQSH olimi Ahmad Buxoriy va hasharotlarda Rossiya olimi Georgiy Georgiev kashf etgan.

Ko`chib yuruvchi genetik elementlar ayni vaqtda transpozitsion elementlar yoki transpozonlar deb ham ataladi. Transpozonlar xilma-xil strukturaga ega bo`lsalar-da, barcha transpozon molekulalarining ikki chetida maxsus nukleotidlar izchilligi, markaziy qismda esa DNK molekulasi belgilangan joyida "yopishqoq" uchlar hosil qilib notekis kesuvchi transpozaza fermentini sintez qiluvchi gen mavjuddir.

Transformatsiya – ma'lum sharoitda bir organizm irsiy molekulasi har qanday bo`lagining ikkinchi organizm irsiy molekulasi tarkibiga birikish hodisasidir. Bu yo`l bilan organizm irsiylantiriladi.

DNK ning genetik roli birinchi marotaba zotiljam kasalligini qo`zg`atuvchi yumaloq shakldagi bakteriyalar – pnevmokoklarda isbotlangan. Pnevmonokoklardagi transformatsiya hodisasi 1928-yili ingliz bakteriologi F.Griffit tomonidan ixtiro qilingan. Uning tajribasi pnevmokoklarning ikki S va R formalari ustida o`tkazilgan.

Bakteriyalarning S shtammi agar-agardan tayyorlangan quyuq ozuqa muhitida tekis, yorqin koloniya hosil qiladi. U polisaxarid kapsulaga ega bo`lib sichqonlarga yuqtirilgach ular o`limiga sababchi bo`ladi. Bakteriyalarning R shtammi kapsulasiz bo`lib, quyuq ozuqa muhitida g`adir-budur koloniya hosil etadi va shtamm sichqonlarga yuqtirilganda, ular omon qoladilar. Tajribada S shtammi bakteriyalar 65-70°C issiqlik ta'sirida o`ldirilgach, ularning patogenlik xususiyati yo`qoladi. F.Griffit tajribalarining birida o`lgan S shtamm qoldig`i bilan tirik R shtamm bakteriyalar aralashgan holda sichqonlar tanasiga yuqtirilganda, ba'zi bir sichqonlarning o`lganligi kuzatilgan. O`lgan sichqonlar tanasi tekshirilganda ularda tirik S bakteriyalar borligi aniqlangan. Boshqa sichqonlarga issiqlik ta'sirida o`lgan S shtammi bakteriyalar yoki tirik R bakteriyalar alohida-alohida yuborilganda sichqonlar o`lmay, tirik qolgan. O`tkazilgan tajriba asosida agar o`lgan S bakteriya va tirik R shtamm birga bo`lsa, u holda R shtamm o`lgan S shtamm xossasiga ega bo`lishi mumkin degan xulosaga kelindi. Lekin olim bakteriyalar qanday moddasi irsiy xossani tashib yurishini bila olmadi.

1944-yilga kelib O.Everi, K.Mak Leod va M.Mak Karti Griffit tajribasini qaytadan takrorladilar va S shtammida uning patogenlik xususiyatini tashib yuruvchi DNK ekanligini ma'lum qildilar. Shunday qilib dastlab bakteriyalarda DNK ning irsiyatga aloqadorligi isbotlab berildi.

## 8-BOB. OQSIL BIOSINTEZI VA UNING AHAMIYATI

Hujayralar tuzilishi va xossalari asosan undagi oqsillarga bog`liq. Modomiki shunday ekan u holda ona hujayra qanday oqsillar sintezlasa, qiz hujayra ham shunday oqsillarni sintezlaydi. Oqsillar sintezi fan tarixida eng muhim muammolardan biri bo`lib kelgan. Hozirgi vaqtga kelib bu muammo deyarli hal qilindi. Respublikaning mashhur olimi akademik Yo.X.To`raqulov qayd etishicha hujayradagi oqsillar sintezida yuzga yaqin fermentlar, maxsus oqsil faktorlar, 200 ga yaqin makromolekulalar qatnashadi. Makromolekulalarning ko`pchiligini ribosomalar tashkil etadi. Oqsil molekulasida biopolimer bo`lib, uning monomerleri aminokislotalar sanaladi. Har bir oqsil molekulasida aminokislotalar tarkibi izchilligi, soni shu oqsilga xos bo`ladi. Oqsil strukturasi aniqlashda DNK asosiy rol o`ynaydi. Oqsil molekulasiga nisbatan DNK molekulasida bir necha o`n, hatto yuz barobar uzun. DNK ning har xil qismlari turli oqsillar sintezlanishida hal qiluvchi ro`l o`ynaydi. Lekin shuni qayd etish lozimki oqsil molekulasini sintezida DNK ning o`zi bevosita ishtirok etmaydi, chunki u yadro tarkibida, oqsil esa sitoplazmadagi ribosomalarda sintezlanadi. Odatda oqsil strukturasi haqidagi axborot DNK da bo`ladi va saqlanadi. DNK dagi oqsil biosintezi to`g`risidagi axborotni RNK sintetaza fermenti i-RNK ga ko`chiradi, hosil bo`lgan i-RNK lar esa ribosomalariga yo`naladi.

Hujayradagi oqsil biosintezi matrisali prinsipga asoslanadi. U transkripsiya hamda translyatsiyadan iborat.

Transkripsiya – bu qo`sh zanjirli DNK dagi irsiy axborotni bir qavat zanjirli i-RNK ga ko`chirishdir.

Mazkur jarayon ferment orqali amalga oshadi. i-RNK nusxa ko`chirilishi DNK spiralining 5'-3' tomon yo`nalgan bo`ladi. Odatda organizm hayoti va rivojlanishi uchun zarur fermentlar va oqsillar sintezi interfazagacha ya'ni DNK sintezlanishi davrigacha ro`y beradi. Transkripsiya uch bosqichdan: initsiatsiya, elongatsiya va terminatsiya bosqichidan tashkil topgan.

i-RNK sintezi transkripsiyaning initsiatsiya bosqichidan boshlanadi. Bu sintezlanishi lozim bo`lgan gen oldidagi promotor qismidir. Promotor 80 nukleotidlar juftligidan tashkil topgan. Virus va bakteriyalarda esa promotor 10 ta nukleotidlar

juftligidan iborat. Promotordagi nukleotidlar izchilligida AT juftligi tez-tez takrorlanganligi sababli u TATA izchilligi deb ham ataladi. Transkripsiya RNK polimeraza fermenti yordamida amalga oshadi. Eukariotlarda RNK polimerazani uch xil tipi mavjud. Ulardan biri i-RNK, ikkinchisi r-RNK, uchinchisi t-RNK sintez qilishda qatnashadi. I-RNK sintezlanishi uchun RNK polimeraza fermenti promotorga mustahkam bog`lanadi.

So`ngra bu ferment DNK molekulasini bo`ylab harakatlanib uning molekulasini ikkiga ajratadi. Ma`noli zanjir qismida komplementarlik prinsipiga muvofiq adenin o`rniga uratsil, guanin o`rniga sitozin, timin o`rniga adenin, sitozin o`rniga guanin va boshqa nukleotidlar sintezlana boshlaydi. I-RNK sintezi yakunlanganini terminator tripletlar belgilaydi.

Terminator va promotordagi tripletlar izchilligi RNK polimeraza faolligini tartibga soluvchi maxsus oqsillar tomonidan bilinadi. I-RNK bosh qismida metillashgan guanin joylashadi. U «qalpoq» deb nomlanadi. Taxmin qilinishicha mazkur qalpoq i-RNK ni ribosomaning kichik bo`lagi bilan birikishida qatnashadi.

Oqibatda polimeraza tomonidan sintezlangan i-RNK DNK dan sekinlik bilan ajraladi. Oqsil biosintezi to`g`risida mulohaza yuritilar ekan albatta prokariotlar bilan eukariotlar orasidagi DNK tuzilishidagi farqni bilish kerak. XX asrning 70-yillarigacha gen tuzilishi tuban organizmlar – bakteriyalar va viruslarda o`rganilgan. So`ngra molekulyar genetikada faoliyat ko`rsatayotgan olimlar diqqati yuksak organizmlar – sutemizuvchilar, qushlar, yuksak o`simliklarning gen tuzilishiga qaratildi. Natijada bu organizmlarda gen tarkibi bir xil emasligi, unda aminokislotalarni kodlaydigan qismlar bilan bir qatorda aminokislotalarni kodlamaydigan qismlar borligi aniqlandi.

V.Jilbet taklifi bilan bunday qismlar ekzon va intron deb atala boshlandi. Tabiiyki bunday ekzon va intron qismi DNK qo`sh qavat zanjirida bo`lgani sababli transkripsiya paytida ular i-RNK zanjiriga o`tadi. i-RNK DNK qo`sh qavat zanjiridan ajralib yadro shirasiga tushgach, u yadro membranasi teshiklari orqali sitoplazmaga o`tish davrida eukariot hujayralarida DNK da sintezlangan pre-i-RNK ko`p nukleotidlardan tashkil topgan bo`lsa, undan hosil bo`lgan i-RNK da nukleotidlar soni

oz bo`ladi. Bunga sabab yetilmagan pre-i-RNK tarkibidagi ekzon va intron qismlar bir-biridan ajraladi. So`ngra ekzon qismlari o`zaro birlashib yetilgan pre-i-RNK hosil etadi. pre-i-RNK dan shunday yo`l bilan i-RNK hosil bo`lishi splaysing deyiladi.

Translyatsiya deganda to`rt xil nukleotiddan tashkil topgan i-RNK dagi irsiy axborotni 20 xil aminokislotadan iborat polipeptid zanjiriga ko`chirish tushuniladi. Mazkur jarayon uch bosqichda amalga oshadi:

1. Aminokislotalarning faollashishi ya'ni aminokislotaning ATF ishtirokida adenozin monofosfat bilan birikib aminoatsil adenilat hosil qilish reaksiyasi.
2. Faollashgan aminokislotalarni t-RNK ga birikishi. Bu maxsus aminoatsil sintetaza ferment ishtirokida ro`y beradi.
3. Aminoatsil sintetaza fermenti har bir aminokislota uchun o`ziga xos bo`ladi. t-RNK yadroda sintezlansa ham sitoplazmada erkin holda bo`ladi. t-RNK ning bir molekulasida 76-85 nukleotiddan iborat. Uning tuzilishi beda bargiga o`xshash. t-RNK ning uch qismi nihoyatda ahamiyatli sanaladi.
  - a) antikodon – bu uchta nukleotiddan tuzilgan u t-RNK dagi triplet ketma-ketligini i-RNK dagi tripletga komplementar mos.
  - b) t-RNK maxsus aminokislotaga birikkanligini aniqlovchi qism.
  - c) t-RNK ning aminokislota joylashadigan akseptor qismi.

Translyatsiyani uchinchi bosqichi – faollashgan va t-RNK ga birikkan aminokislotalarni ribosomalarga tashib keltirish va i-RNK dagi nukleotidlar izchilligi to`grisidagi irsiy axborotning oqsil tarkibidagi aminokislota izchilligiga ko`chirish ya'ni chin ma'nodagi translyatsiyadir.

Translyatsiyani uchinchi bosqichi sitoplazmadagi ribosomalarda amalga oshadi. Ribosomani kattaligi prokariot va eukariot hujayralarida har xil. Prokariot hujayralarda uning kattaligi o`rtacha 30x30x20, eukariotlarda esa 40x40x20 nm ga teng. Ribosomalarning kattaligi sedimentatsiya birligi bilan o`lchanadi. Sedimentatsiya maxsus ozuqa muhitida ribosomalarning sentrifugalashdagi cho`kish tezligini ifodalaydi.

Ichak tayoqchasi bakteriyasining ribosomasi ikki: katta va kichik qismdan tashkil topgan. Ular 64 % ribosomal RNK, 36 % oqsildan tuzilgan. Ichak tayoqchasi bakteriyasidan farqli o'laroq eukariotlar ribosoma subbirlklari birmuncha yirik.

Har bir ribosomada aminoatsil va peptidil markazlari bo'ladi. Birinchi aminokislota (metionin) avvalo ribosomaning aminoatsil markaziga o'rtnashadi. Bu aminoatsil markazda metionin aminokislotasini ribosomaga olib kelgan t-RNK antikodoni ribosomaning aminoatsil markazidan o'rin olgan i-RNK kodiga qarama-qarshi joylashadi va kod bilan antikodon o'zaro birikadi. Shundan so'ng t-RNK olib kelgan metionin aminokislotani ribosomaning katta bo'lagiga qoldiradi, o'zi esa aminoatsil markazdan peptidil markazga suriladi. Bo'shagan aminoatsil markazga keyingi i-RNK ning kodi joylashadi va u keyingi aminoatsil t-RNK antikodoni bilan birikadi. Shu lahzadan boshlab translyatsiyaning ikkinchi bosqichi – elongatsiya amalga oshadi. Elongatsiya bu polinukleotid zanjirini uzayishi. Oqibatda peptidil transferaza fermenti yordamida birinchi aminokislotaning karboksil guruhi (COOH) ikkinchi aminokislotaning amino guruhi (NH<sub>2</sub>) bilan birlashadi va ular o'rtasida peptid bog' (-CO-NH-) hosil bo'ladi. Natijada suv molekulasini ajraladi. Shunday usul bilan elongatsiya jarayonining keyingi bosqichlarida i-RNK kodi t-RNK antikodoni bilan ham ribosomaning aminoatsil markazidan peptidil t-RNK surilgan sari dipeptid, tripeptid, polipeptid sintezi davom etaveradi. Bunda albatta ribosomal translokaza fermenti elongatsiyani oqsil omili sifatida davom ettiradi. Ribosomaga tashib kelgan aminokislotadan ozod bo'lgan t-RNK va u bilan aloqada bo'lgan i-RNK kodoni ribosomaning tashqarisiga chiqadilar. Ribosomaning aminoatsil va peptidil markazlarida oqsil sintezi aminoatsil markazga uchta terminator kodon UAA, UAG yoki UGA lardan biri kelib joylashgach to'xtaydi. Ribosomaning aminoatsil markaziga terminator kelib tushgach polipeptid sintezining uchinchi bosqichi terminatsiya boshlanadi. Terminatsiya – bu translyatsiyaning oxirgi bosqichi. Terminatsiya sintezlangan polipeptid zanjirini ribosomaning katta subbirligidan ajralishiga olib keladi. Natijada erkin holdagi ribosoma yangi polipeptid zanjirining sintezida qatnashishi mumkin bo'ladi. Barcha eukariot organizmlarda translyatsiya jarayoni umuman olganda shunday kechadi.

Oqsil biosintezida hosil boʻlgan polipeptid zanjir translyatsiya jarayonida oʻziga xos maxsus funksiyani oʻtaydi. Oqsilning birlamchi strukturasi polipeptid zanjirda aminokislotalarning izchilligi bilan belgilanadi. Biroq oqsil molekulasida hujayra ichida toʻgʻri chiziqda tortilgan aminokislotalar zanjiridan iborat boʻlmay, spiral shaklida buralgan, koptok shaklida oʻralgan, globulyar boʻladi. Bu ularning ikkilamchi, uchlamchi strukturalaridir. Ikkilamchi, uchlamchi strukturalar hosil boʻlishida disulfid bogʻlar, ionli bogʻlar, gidrofob, qutblangan guruhlar orasidagi aloqalar muhim rol oʻynaydi.

**Genetik axborot koʻchirishning maxsus turlari.** Hozirgi davrga kelib genetik axborot koʻchirishning uchta maxsus turi aniqlangan.

4. RNK dagi genetik axborotni RNK ga koʻchirish, virus bilan zararlangan hujayralarda kuzatiladi. Bu tamaki mozaikasi va oʻsimliklarning boshqa viruslarida hamda RNK ga ega bakteriofaglarda va hayvonlar polioviruslarida uchraydi. Aytilgan viruslarning genomi RNK dan tuzilgan bir zanjirli boʻladi. RNK molekulasidan RNK molekulasini sintezlanishi komplementar prinsipga asoslanadi.
5. Teskari transkripsiya. RNK dan genetik axborotni DNK molekulasiga koʻchirish yoki teskari transkripsiya viruslarning ayrim tipi bilan zararlangan hayvon hujayralarida aniqlangan. Bunday RNK ning oʻziga xos tipi retrovirus deb ataluvchi viruslar genomida mavjud. Hozirgi vaqtda gepatit B ni qoʻzgʻatuvchi virus genomidagi RNK ham DNK ni sintez qilishi maʼlum boʻldi. Retrovirusning RNK si “xoʻjayin” hujayrasiga kirgach virus genomida teskari transkripsiya hodisasi roʻy beradi. Odatda retroviruslar genomida RNK nusxasi 2 ta boʻladi. Shunga koʻra oldin RNK-DNK duplesi hosil boʻladi. Soʻngra qoʻshaloq zanjirli DNK molekulasini sintezlanadi. RNK komplementar asosda DNK sintezlanishi teskari transkriptaza ferment ishtirokida amalga oshadi. Bu ferment odatda retrovirus zarrachalari (varionlari) boʻlib, virus hujayraga kirgach faollashadi hamda uning lipidoglikoprotein qobigʻini parchalaydi.

6. DNK transkripsiyasi va translyatsiyasi. DNK dagi genetik axborotni to`g`ridan-to`g`ri oqsil molekulasiga ko`chirish laboratoriyadagi in vitro da aniqlangan. Bunday sharoitda ba`zi bir antibiotiklar, xususan, streptomitsin, neomitsin ribosomalar bilan o`zaro aloqada bo`lib ularning xossasini shunday o`zgartirib yuboradiki, oqibatda ribosomalar oqsil molekulasini hosil etuvchi axborot qolipi sifatida i-RNK emas, aksincha bir zanjirli DNK dan foydalanadilar.

Biotexnologik jarayonlarni muvofiqlashtirish tirik organizmlar ishtirokida o`tadi, bunda asosiy e`tibor ularning genetik xususiyatlarini yaxshilashga qaratiladi. Buning uchun an`anaviy usullarda sun`iy mutagenizatsiya metodlaridan ya`ni irsiyatga turli xil fizik va kimyoviy faktorlar ta`sir ettirib mutatsiyalar hosil qilish kabilardan foydalaniladi. Bugungi kunda rekombinant DNK texnologiyasiga asoslangan yangidan-yangi metodlarning ishlab chiqilishi va amaliyotda qo`llanilishi bu sohada ulkan o`zgarishlarga olib keldi. Genetik materiallarning modifikatsiyasi har xil usullarda (in vivo va in vitro) sharoitlarda amalga oshiriladi, shunga ko`ra u ikki yo`nalish – genetik muhandislik va hujayra muhandisligiga bo`linadi.

Gen muhandisligi – biotexnologiyaning tez rivojlanib borayotgan yo`nalishlaridan biri bo`lib, molekulyar biologiya, genetika, biokimyo fanlarining uzviyligida vujudga kelgan va turli xil organizmlarda genetik manipulyatsiyalar olib borish imkonini beradi.

Birinchi marotaba F.Misher 1869-yilda nuklein kislotalar haqida xabar qilgan bo`lsa, 1944-yilga kelib O.T.Everi va uning hamkasblari aynan DNK irsiy axborotlarni saqlashda xizmat qilishini isbotlashdi. Ular tozalangan dezoksiribozali kislota yordamida kasallik chaqirmaydigan pnevmokok shtammni kasallik chaqiradigan shtammiga transformatsiyasini o`rgandilar. 1953-yilda D.Uotson va F.Kriklar DNK strukturasi modelini yaratishgan bo`lsa, 1966-yilda M.Nirenberg, S.Ochao, X.Mattei va N.Koranalar genetik kod tripletlarini aniqlashdi va nuklein kislotalar metabolizmida ishtirok etadigan fermentlarni (ligaza va restriktazalar) ajratib olishdi.

Yangi biotexnologiyaning dastlabki asosiy bosqichlari

Kashf etilgan vaqti	Bajarilgan ishlar
1973-yil	Birinchi gen klonlangan
1974-yil	Birinchi bakteriya genlarini klonlash ekspressiyasi amalga oshirildi.
1975-yil	Birinchi gibridoma yaratilgan
1976-yil	Rekombinant DNK texnologiyasidan ishlab chiqarishda foydalanish boshlangan.
1980-yil	Gen muhandisli usullari yordamida olingan mikroorganizm shtammlarini patentlash haqidagi qaror qabul qilingan.
1981-yil	Monoklonal antitella to`plamlaridan foydalanish mumkinligi to`g`risidagi qaror qabul qilingan. Birinchi marta genlarni avtomatik sintezatori sotuvga chiqarildi.
1982-yil	Tibbiyotda rekombinant DNK - insulini va hayvonlar uchun birinchi rekombinant DNK dan foydalanishga ruxsat berildi.
1983-yil	Birinchi marotoba gen ekspressiyasidan bir o`simlikdan boshqa turida foydalanish mumkinligi isbotlandi.

Gen muhandisligining asosiy vujudga kelish davri 1973-yil deb hisoblash mumkin, chunki 1972-1973-yillarda P.Berg, G.Boyer, S.Koen va ularning hamkasblari birinchi rekombinant DNK ni yaratdilar. Bu SV40 virusining DNK fragmenti,  $\lambda$  bakteriofag va E.colining laktoza operonini tutgan rekombinant DNK edi. Bu kashfiyotdan 10 yil o`tib transgen o`simlik, keyinroq transgen sichqon va 20 yildan so`ng transgen qo`y olindi. Bugungi kunga kelib esa gen muhandisligi yo`li bilan hatto tug`ilajak bolani ota-onasining xohish istagiga ko`ra oldindan programmashtirish yo`llari yaratilgan. Masalan, Virjiniya shtatida tug`ilgan Jessika Kollinz dunyoga kelmasdanoq mashhur bo`ldi, chunki u dunyoda birinchi ota-onasining buyurtmasi asosida jinsi tanlangan bola bo`ldi. Olimlar odamdagi barcha belgi xususiyatlarni genlar belgilab berishiga asoslanib oldindan tug`ilajak bolani buyurtma asosida unda ko`zi va sochining rangi, quloq, burun kabi a`zolarining tuzilishini hatto uning xulq-atvorini ham tanlash mumkinligini aytishmoqda.

Gen muhandisligi o`zida in vitro fundamental aktiv genetik strukturalarni rekombinant DNK yoki bo`lmasa sun`iy yaratilgan genetik dasturlarni namoyon

qiladi. E.S.Piruzyan fikricha gen muhandisligi – bu ekperimental tajribalar sistemasi bo`lib, laboratoriya sharoitida probirkalarda sun`iy genetik strukturalar, rekombinant yoki gibrid DNK molekulasini yaratish imkonini beradi. Gen muhandisligining asosiy tadqiqot obyekti DNK molekulasini bo`lib, unda tirik hujayraning tuzilishi va funksiyalari haqidagi irsiy axborotlar kodlangan bo`ladi.

DNK – komplementarlik qonuniyati asosida qurilgan qo`sh zanjirli polimer molekuladir. Komplementarlik birinchidan – molekulaning turg`unligini, ikkinchidan – qiz zanjirning sintezi vaqtida aniq qayta tiklanishini ta`minlaydi. DNK monomeri to`rt xil tipdagi nukleotidlardan tashkil topgan va ularning har biri uglevod – dezoksiriboza, fosfat kislota qoldig`i va azot asoslaridan tuzilgan. Nukleotidlar bir-biridan azotli asoslari bilan farqlansa ularning o`zi ham purinli (adenin va guanin) va pirimidinli (sitozin va timin) azot asoslari bo`lishi bilan farqlanadi. RNK da timin o`rniga uratsil uchraydi.

DNK molekulasining o`lchami komplementar nukleotidlar juftligi bilan hisoblanib ularda nukleotidlar jufti bir necha milliontagacha bo`lishi mumkin. Odamning birinchi xromosoma DNK si 263 million nukleotid juftidan iborat.

Hujayrada sintezlanadigan har qanday oqsil haqidagi informatsiya genlarda saqlanadi, DNK ni esa shunday genlar yig`indisi deb qarash mumkin. DNK dagi genlarning aksariyat qismi oqsil sintezi uchun javobgar bo`lsa boshqalari ayrimlari molekulalarni (masalan, ribosomal RNK) sintezi uchun javobgar bo`ladi.

Ko`rinib turibdiki, gen muhandisligi asosida ma`lum bir maqsadga yo`naltirilgan sun`iy genetik sistemani organizmdan tashqarida yaratish va uni tirik organizmlarga kiritish yo`li bilan yangi organizmlar (yoki mavjudlarini modifikatsiyalash) olish maqsadi yotadi. Bunda ma`lum bir genni maxsus fermentlar yordamida bir organizm DNK molekulasidan (donor DNK) kesib olib ikkinchi retsiptiyent organizmga kiritishni ko`zda tutadi. Genlarning bu tariqa ko`chirilishi transgenoz, ko`chirib o`tkazilgan yot gen tutgan DNK li organizm esa transgenli deyiladi.

Gen muhandisligining tadqiqot obyektlari viruslar, bakteriyalar, zamburug`lar, hayvonlar va o`simliklarning hujayralaridir. Bu tirik mavjudotlarning DNK

molekulasi hujayraning boshqa moddalaridan tozalab olingandan keyin ular orasidagi moddiy farq yo`qoladi. Har qanday manbadan ajratib tozalangan DNK molekulasi enzimlar vositasida spetsifik bo`laklarga parchalanishi va qaytadan bu bo`laklarni ulovchi enzim vositasida ehtiyojga mos ravishda ulanishi mumkin. Hozirgi zamon gen muhandisligi usullari vositasida probirkada har qanday DNK molekulasi bo`laklarini aynan ko`paytirish yoki DNK zanjiridagi xohlagan nukleotidni boshqasi bilan almashtirish mumkin.

Biotexnologik jarayonning mohiyatini belgilovchi asosiy bo`g`in hujayra hisoblanadi. Unda kerakli mahsulot sintezlanadi. Yu.A.Ovchinnikov aytganidek hujayra o`ziga xos kichkina kimyoviy zavod bo`lib, unumdorlikda, kelishilgan holda ma`lum dastur asosida ishlaydi. Unda minutida yuzlab murakkab birikmalar, gigant biopolimerlar va birinchi navbatda oqsillar sintezlanadi.

Hozirgi biotexnologik ishlab chiqarishning asosi – bu mikrobiologik sintezdir, ya`ni har xil moddalarni mikroorganizmlar yordamida sintezlanishidir. Bunda o`simlik va hayvon obyektlari keng qo`llanilmaydi, chunki ularni o`stirish sharoitiga talabi yuqori, bu esa ishlab chiqarishni qimmatlashtiradi. Obyekt tabiatidan qat`iy nazar biotexnologik jarayonning boshlang`ich davrida hujayra va to`qimaning toza kulturasini olish zarur. Bu kulturalar bilan manipulyatsiyalar bajarish mikrobiologiyaning klassik usullariga asoslangan. Mikroorganizmlar dunyosi xilma-xil bo`lib, ularga bakteriyalar, aktinomitsetlar, rikketsiyalar – prokariotlar va achitqi, ipsimon zamburug`lar, sodda hayvonlar, suv o`tlari kabi eukariotlar kiradi. Hozirgi vaqtda 100 mingdan ortiq mikroorganizmlar turlari mavjud. Bu mikroorganizmlar ichidan bizni qiziqtiruvchi formalarni topish zarur. U yoki bu modda hosil qiluvchi mikroorganizmni qanday tanlash mumkin?

Bu masalani hal qilish uchun mikroorganizmlar tanlanib, ularning namunasi ular yashaydigan joydan olinadi. Masalan, uglevodorodlarni oksidlaydigan mikroorganizmlar benzokolonka yaqinidagi tuproqda, vino achitqisi uzumda ko`p uchraydi, anaerob selluloza parchalovchi va metan hosil qiluvchi mikroorganizmlar kavsh qaytaruvchi hayvonlar qatqorinida uchraydi. Olingan namunalar maxsus tarkibli suyuq oziq muhitiga solinadi. Bunday muhit elektiv deb ataladi. Har qanday

muhitdagi har xil faktorlar o`zgartirilib bizni qiziqtiruvchi produsent rivojlanishi uchun sharoit yaratiladi. Bunday omillarga energiya, uglevod, azot, pH qiymati, harorat, osmotik bosim va boshqalarni kiritish mumkin.

Xolesterinoksidaza to`planishi uchun uglerodning eng birinchi manbai sifatida xolesterindan foydalaniladi. Uglevodorod oksidlovchi mikroorganizmlar uchun o`stirish muhiti sifatida parafin olinadi. Mikroorganizmlarni to`plovchi muhiti shunday olinadi. Keyingi bosqich toza kulturalar ajratish bo`lib, buning uchun qattiq oziq muhiti olinadi, unda to`plovchi muhitdan namunalar olinib ekiladi. Mikroorganizmlarning alohida hujayralari qattiq muhitda koloniyalar hosil qiladi. Bu koloniyalar qayta ekilib produsentning toza kulturasi olinadi.

Sanoatda nisbatan kam, ya'ni 100 tur mikroorganizmlardan foydalanilib, ularga bir necha ming shtammlar kiradi. L.I.Vorobyeva (1987-yil) fikricha sanoat shtammlari quyidagi talabarga javob berishi kerak.

- arzon va ko`p miqdorda bo`lgan substratlarda o`sishi;
- biomassa o`sish tezligi yuqori bo`lishi va oxirgi mahsulot paydo qilishi yuqori bo`lib, oziq substratni oz iste'mol qilishi;
- chet mahsulotlar hosil bo`lishi minimal bo`lib, yo`llanma biosintetik faollik namoyon etishi;
- genetik bir jinsli bo`lishi, mahsuldorligi turg`un va oziq substratiga talabi, o`stirishga talabi turg`un bo`lishi;
- fag va boshqa yot mikrofloriga chidamli bo`lishi;
- odam va tashqi muhit uchun zararsiz bo`lishi;
- produsentlar termofil bo`lishi kerak, chunki bunda substratning yot mikroflora bilan ifloslanishi sodir bo`lmaydi;
- biosintezning oxirgi mahsuloti iqtisodiyot va xalq xo`jaligi uchun muhim bo`lishi va substratdan oson ajralishi zarur;
- tez o`sish qobiliyatiga ega bo`lishi;
- o`z hayot faoliyatida arzon substratlardan foydalanishi;
- yot mikroflora bilan zararlanishga chidamli bo`lishi zarur.

Bular hammasi mahsulot tannarxini tushiradi. 500 kg massaga ega bo`lgan sigir 1-sutkada 0,5 kg oqsil sintezlasa, xuddi shuncha oqsilni 5 gr massaga ega bo`lgan achitqidan olish mumkin. Fotosintezlovchi mikroorganizmlar biotexnologik ishlab chiqarishda katta qiziqish tug`dirib kelmoqdaki, ular o`z hayot faoliyatida yorug`lik energiyasidan foydalanadi va uglekislota qaytarilishi natijasida hujayraning har xil moddalarini sintezlaydi. Sianobakteriyalar va eukariotlar atmosfera havosini o`zlashtirish, ya'ni energiyaning eng arzon manбайдan, foydalanadi. Fototrof mikroorganizmlar ammiak, vodorod, oqsil va har xil biopreparatlar ishlab chiqarishda perspektiv hisoblanadi.

Biotexnologiyada optimal obyekt bo`lib termofil mikroorganizmlar xizmat qiladi, chunki ular 60-80°C da, ba'zilar 180°Cda, dengizlar ostidagi suvlarda esa atmosfera bosimi ostida 300°C da mikroorganizmlar kislorod produsentlari hisoblanishi aniqlangan. Termofillarni ishlab chiqarishda qo`llash sterilizatsiyada sarfalanadigan xarajatlarni kamaytiradi, bundan tashqari ulardan olingan fermentlar masalan proteazalar qizdirishga va organik erituvchilarga chidamli bo`ladi. Obyektni ajratish va tanlash biotexnologik jarayonning muhim davri hisoblanib, undan keyingi bosqichlarda seleksion usullari yordamida produsent organizmlar ma'lum yo`nalishda o`zgartiriladi. Seleksiya bu mutantlarni ma'lum maqsadlar uchun tanlash, ya'ni DNK ning nukleotidlar tartibida saqlash yo`li bilan strukturali modifikatsiya natijasida sodir bo`lgan irsiy o`zgarishdir. Seleksiyaning bosh yo`li produsentlarni ko`r-ko`rona tanlashdan ma'lum programma asosida ularning genomini konstruksiyalash. Spontan mutasiyalarni tanlash mikroorganizmlarni har xil texnologik jarayonlarda qo`llashda muhim rol o`ynadi. DNK strukturasi o`zgarishi juda kam uchraydi. Mutasiya sodir bo`lishi uchun gen o`rtacha  $10^{10}$  marta ikkilanishi ya'ni, reduplikasiyalanishi zarur. Mikroorganizmlar populyatsiyasi juda zich bo`lib 1 ml da 10 ta hujayra bo`lishi mumkin. Agar ular bir necha avlod ko`paytirilsa va katta hajmda o`stirilsa ancha ko`p mutatsiyalar olish imkonini beradi.

## 8-BOB. GENOMNING DNK DARAJASIDAGI TAHLILI

(Boshqatdan qilish kerak)

DNKni to'qimalardan ajratish uchun hujayra organoidlari va membranalarining bo'laklari sentrifugalsh uslubi yordamida homogenatdan olinadi. DNKni to'qimalardan ajratish jarayonida u parchalanadi. Olingan DNK molekulari dastlabki molekularlarga qaraganda ancha kichik, ammo ular yuqori molekulyar massaga ega bo'ladi. Bunday molekular tadqiqot uchun qulay emas va ular yana parchalanishi kerak. Parchalanish uchun bakteriyalardan ajratilgan restriktaza fermentlari ishlatiladi.

**Polimeraza zanjiri reaksiyasi (PZR)**- Ba'zi tadqiqotlar uchun juda ko'p miqdordagi yaxshi tozalangan yuqori molekulyar og'irlikdagi DNK juda muhimdir. PCR usuli DNKning *in vitro* kichik qismlarini tanlab sintez qilishga va 3-4 soat ichida o'rganilayotgan fragmentning bir necha million nusxasini olishga imkon beradi. DNK ob'ektlari sifatida qon, to'qima biopsiyasi, so'lak, siydik, amniotik suyuqlik va boshqalarni ishlatish mumkin.

**Gibridizatsiya.** Gibridlanish usuli nuklein kislotalarning turlarga xosligini o'rganish uchun ishlatiladi. U DNKni qizdirilganda (80-90°C) denaturatsiya qilish va sovutilganda qayta tiklanish qobiliyatiga asoslangan. Gibridlanish usuli nuklein kislotalarning birlamchi tuzilishidagi o'xshashlik va farqlarni o'rnatishi mumkin.

**DNK biosintezi (replikatsiya).** Replikatsiya - bu matritsali jarayon. Replikatsiya paytida DNKning 2 ta zanjirining har biri yangi zanjirning shakllanishi uchun shablon bo'lib xizmat qiladi. Insonning DNK molekulari juda katta, bunday katta molekularning replikatsiyasi (daqiqada 50 nukleotidning sitezi tezligi) 800 soatni tashkil qiladi. Shu nuqtai nazardan, DNK sintezining boshlanishi xromosomaning bir nechta nuqtalarida sodir bo'ladi, ular replikatsiya boshlanish nuqtalari yoki kelib chiqishi deb nomlanadi. Replikatsiya tugagandan so'ng, ikkitadan ikkita DNK molekulari hosil bo'ladi, ularning har biri bittadan ona va bitta yangi sintezlangan zanjirni o'z ichiga oladi. Mitoz natijasida ular qiz hujayralariga taqsimlanadi. Shunga ko'ra, replikatsiya jarayoni yangi avlodlarda genotipning ko'payishini ta'minlaydi.

Agar 19-asr jahon tsivilizatsiyasi tarixiga haqli ravishda Fizika asri sifatida kirgan bo'lsa, 20-asrda Biologiya va Genetika asri deb tan olindi.

Darhaqiqat, Mendel qonunlari qayta kashf etilgandan 100 yil o'tmay, genetika sohasida irsiyat va o'zgaruvchanlik qonunlarini tabiiy-falsafiy ma'nosini ocib berishdan, genetika fanining mohiyati, genlar tuzilishi va funksiyasini molekulyar-biologik nuqtai nazardan anglashgacha bo'lgan yo'lni bosib o'tdi. Irsiyatning mavhum birligi sifatida gen haqidagi nazariy tadqiqotlardan tortib, uning moddiy mohiyatini, oqsilning aminokislota tuzilishini kodlovchi DNK molekulasi bo'lagi sifatida anglashgacha, individual genlarni klonlash, odam va hayvonlarning batafsil genetik xaritalarini yaratish, mutatsiyalari- og'ir irsiy kasalliklar bilan bog'liq genlarni aniqlash, belgilangan irsiy xususiyatlarga ega organizmlarni maqsadli ravishda ishlab chiqarishga imkon beradigan biotexnologiya va gen muhandisligi usullarini ishlab chiqish, shuningdek, mutant odam genlarini maqsadli tuzatishni, ya'ni irsiy kasalliklarning gen terapiyasini amalga oshirish kabi ishlar amalga oshirildi. Molekulyar genetika hayotning mohiyati, tirik tabiat evolyutsiyasi, individual rivojlanishni boshqarishning tarkibiy va funktsional mexanizmlari haqidagi tushunchalarimizni sezilarli darajada chuqurlashtirdi. Uning yutuqlari tufayli insoniyatning genofondini himoya qilish bilan bog'liq global muammolarini hal qilish boshlandi.

Tabiiyki, odamlar va hayvonlarning individual genlarini manipulyatsiya qilish imkoniyati hali ham butun genomning funksiyasini, uning tashkil etilishini, ontogenez mexanizmlarining butun xilma-xilligini ta'minlashda uning qismlarining o'zaro ta'sirini, ya'ni butun bir organizmga bitta hujayraning rivojlanishini tushunish uchun etarli emas. Agar har qanday turdagi genomda nafaqat individual rivojlanish dasturi, balki evolyutsiyasi, ya'ni uning filogenezi kodlanganligini qo'shsak, "Inson genomi" Xalqaro ilmiy dasturi qanchalik mantiqiy va metodik jihatdan o'z vaqtida bo'lganligi aniq bo'ladi. Boshqa turlarga laboratoriya sichqonlari, nematodalarni genomini tadqiqot qilish kabi dasturlar bilan bir qatorda, "Inson Genom dasturi", 2000 yilga kelib DNKning birlamchi tuzilishini to'liq ochib berishga, ya'ni barcha inson genlarini aniqlashga imkon berdi, ularning boshqaruvchi elementlari aniqlandi.

DNKni har qanday turdagi to'qima va yadro o'z ichiga olgan hujayradan ajratish mumkin. DNK izolatsiyasi bosqichlari hujayralarni lizis qilish, hujayra organoidlari

va membranalarining parchalarini sentrifugalash yo'li bilan olib tashlash, oqsillarni fermentativ yo'q qilish va ularni fenol va xloroform yordamida eritmadan ajratib olish va DNK molekularining etanolda konsentratsiyasini o'z ichiga oladi. Odatda 1 gramm xom to'qimadan yoki  $10^9$  hujayradan 2 milligramm DNK olinadi. Odamlarda DNK ko'pincha qon leykotsitlaridan ajratib olinadi, buning uchun 5 dan 20 ml gacha venoz qon steril naychada qon ivishining oldini oluvchi eritma bilan to'planadi (masalan, geparin bilan). Keyinchalik, leykotsitlar ajratiladi va hujayralar va yadro membranalari denatuartsiya qiluvchi moddalar bo'lgan bufer eritmalar qo'shib yo'q qilinadi. DNK izolatsiyasida eng yaxshi natijalar proteinaza-K yordamida parchalanib fenol-xloroform bilan ekstraksiyasidan olinadi. DNK etanolda cho'ktiriladi va bufer eritmasida eritiladi. Ekstraksiya qilingan DNKning sifatini baholash oqsil va nuklein kislotalaar yutilish spektrlari mintaqasidagi DNK eritmasining optik zichligini o'lchash asosida amalga oshiriladi. Sof DNK namunalarida  $A(260) / A(280) > 1.8$  nisbati bo'lishi kerak. Aks holda, tozalash jarayonini takrorlash kerak, chunki DNKni muvaffaqiyatli ishlatish va saqlash uchun oqsillarni butunlay yo'q qilish kerak.

Murakkab va xilma-xil ishlash jarayonida xromosomalarning va DNKning turli qismlari turli xil tartibga solinadigan va asosan qaytariladigan o'zgarishlarga uchraydi. Ushbu modifikatsiyalar maxsus oqsillar - fermentlar yordamida amalga oshiriladi.

Zamonaviy molekulyar diagnostika asoslarini tushunish uchun ayniqsa muhim bo'lgan DNK fermentlarining faqat ikkita sinfi- polimerazalar va restriksion endonukleazalarni qisqacha ko'rib chiqamiz. DNK sintezini olib boradigan fermentlar DNK polimerazalari deb ataladi. Ham bakterial hujayralar, ham eukariot hujayralar DNK polimerazalarining uch xil shaklini o'z ichiga oladi, ularning barchasi sintez qiluvchi faollikka ega va DNK zanjirlarini 5' - 3' yo'nalishda uzaytira oladi, ketma-ket bitta nukleotidni 3'-OH oxirigacha hosil qiladi va sintezning aniqligi asoslar juftlikning o'ziga xosligi bilan belgilanadi. Shunday qilib, DNK-polimeraza uchun molekulaning 3' uchida ikkita ipli mintaqasi bo'lgan bitta zanjirli shablon DNK kerak. Bundan tashqari, trifosfatlarning to'rt turi (dATP, dCTP, dGTP va dTTP) -

asoslardan- A, C, G yoki T, shakar – deoksiriboza va uchta fosfat qoldiqlaridan iborat molekulalar muhitda bo'lishi kerak. Eukariot hujayralarda replikasiya DNK-polimeraza alfa, va E. coli hujayralarida - DNK-polimeraza III ishlatiladi. DNK-polimerazalar turli xil faolliklarga ega, shu jumladan 3' - 5' yo'nalishda ekzonukleaza, bu ularni raparatsiyalash - tiklash, nuqsonlarni yaratishga imkon beradi, bir-birini to'ldiruvchi asoslarni tanlashda tan olingan. E. coli DNK polimeraza I DNK sinishida replikasiyani boshlashga va DNK qo'sh zanjiridagi gomologik mintaqani almashtirishga qodir

Endonukleaza faolligi bo'lgan bakterial fermentlarning kashf etilishi - restriksion endonukleazalar yoki restriksion endonukleazalar - DNK tuzilishini o'rganish va DNK molekulalarini genetik muhandislik sohasida manipulyatsiya qilish imkoniyatlarini sezilarli darajada rivojlantirdi. In vivo jonli sharoitda bu fermentlar tanib olish va himoya qilishda va begona DNKni yo'q qilishda ishtirok etadi. Kesish fermentlari DNKning ikki zanjirli molekulasida 4-6, kam hollarda 8-12 nukleotidning aniq ketma-ketligini tan oladi va uni ushbu ketma-ketliklarni lokalizatsiya joylarida, kesish joylari deb nomlangan qismlarga ajratadi. Natijada paydo bo'lgan restriksiya DNK fragmentlarining soni kesish joylarining paydo bo'lish chastotasi bilan belgilanadi va ularning kattaligi ushbu joylarning asl DNK molekulasi uzunligi bo'yicha tarqalish xarakteriga ko'ra belgilanadi. Kesish joylari qanchalik tez-tez joylashgan bo'lsa, uzilgandan keyin DNK bo'laklari shuncha qisqa bo'ladi. Hozirgi vaqtda bakteriyalar 500 dan ortiq har xil turdagi restriktiv fermentlari ma'lum va bu fermentlarning har biri o'ziga xos ketma-ketlikni tan oladi. Kesish fermentlari har xil turdagi bakteriyalardan biokimyoviy tozalash yo'li bilan ajratiladi va bakteriyalar turlarining lotincha nomining birinchi uchta harfiga mos keladigan uchta harf bilan belgilanadi va ushbu turdagi bakteriyalarda ushbu fermentni kashf etish xronologiyasiga mos keladigan rim raqami bilan belgilanadi. DNK molekulasida uzilish joylari paydo bo'lishining chastotasiga qarab, uchta, ko'pincha, to'rta va kamdan-kam bo'linadigan fermentlar sinfi ajratiladi. Tabiiyki, uzun ketma-ketlikni taniydigan kesish fermentlari (8-12 bp), qoida tariqasida, kamdan-kam hollarda parchalanadi (masalan, Nor1), kalta (4-5 bp) ni nukleotid qatorlarini taniydiganlar

Taq1, EcoR1 larni kiritish mumkin. Kesish joylari genetik DNK markerlari sifatida ishlatilishi mumkin. Darhaqiqat, uzilish natijasida hosil bo'lgan DNK fragmentlari agarozga yoki poliakrilamid gelida elektroforez uslubi bilan uzunligi bo'yicha va shu bilan ularning molekulyar og'irligi va nukleotidlar orasidagi fizik masofani aniqlash mumkin. Geldagi DNKni, shuningdek RNKni aniqlashning odatiy usuli, ko'pincha etidiyum bromid bilan bo'yash va geldan o'tuvchi ultrabinafsha rangda ko'rish mumkin. Bunday sharoitda DNKni lokalizatsiya qilish joylari qizil rangga ega bo'ladi. Kesish uchun bir nechta endonukleazadan foydalanilganda, so'ngra nukleotidlar umumiy uzunligi aniqlash uchun, DNK bo'laklarini elektroforetik tahlil qilishda, fermentlarning har biri uchun va o'rganilayotgan DNK molekulasida mavjud bo'lgan boshqa belgilarga nisbatan tanib olish joylarini to'liq tartiblash asosida erishish mumkin. Ushbu jarayon fizik xaritalash deb ataladi va plazmid, virusli, bakterial DNK va eukariot DNKning nisbatan kichik bo'laklarini tahlil qilishning ajralmas elementidir.

Asl DNKni restriktaza fermenti bilan qayta ishlagandan so'ng, uzunligi bo'yicha DNK molekulasining uchlaridan tortib uzilish joylariga qadar uzunligiga mos keladigan ikkita bo'lak hosil bo'ladi. Ikkala endonukleaza bilan birgalikda ta'sir ettirilganda, elektroforegrammada yangi parcha paydo bo'ladi, uning kattaligi kesish joylari orasidagi masofaga to'g'ri keladi. Shubhasiz, ushbu ma'lumotlar kesish joylarining DNK molekulasining uchlariga nisbatan o'rnini aniq belgilashga hali imkon bermaydi. Ammo, asl DNK molekulasini, unda joylashgan uzilish joylari sonidan qat'i nazar, aniq fizik xaritasini tuzish uchun kamida bitta markerning joylashishini bilish kifoya. Umumiy genom, eukariot DNKsi, xususan inson DNKsi qayta ishlanganda juda ko'p turli uzunlikdagi (o'rtacha 1 millionga yaqin) bo'laklar hosil bo'ladi, ularni elektroforez bilan ajratib bo'lmaydi, ya'ni elektroforezda individual DNK bo'laklarini vizual ravishda aniqlash mumkin emas. Genom DNKsining elektroforezi to'xtatilgandan so'ng, gelning butun uzunligi bo'ylab bir xil bo'yash o'tkaziladi. Bunday gelda kerakli DNK fragmentlarini aniqlash faqat belgilangan DNK zondlari bilan gibridlanish orqali amalga oshirilishi mumkin. Bunga Southern blot duragaylash usuli yordamida erishiladi.

## **Southern blot duragaylash usuli.**

Elektroforez bilan ajratilgan bo'laklar orasida ma'lum DNK molekulalarini aniqlashning eng samarali usullaridan biri 1975 yilda ushbu usulni taklif qilgan muallif Edvard Southern nomi bilan atalgan hozirgi kunda klassik Southern blot duragaylash usuli hisoblanadi. Usulning mohiyati shundan iboratki, genom DNKsi bir yoki bir nechta restriktiv fermentlar tomonidan kesiladi, shundan so'ng hosil bo'lgan bo'laklar agaroz yoki akrilamid gjellarida molekulyar og'irligi orqali ajratiladi. Keyin DNK denaturatsiya qilinadi va gjeldan qattiq tashuvchiga, odatda nitrosellyuloza filtri yoki neylon membranaga ko'chiriladi. O'tkazgichda blotting, kapillyar kuchlar, elektr maydon yoki vakuum ta'sirida amalga oshiriladi. Filtrga ko'chirilgan va yopishgan DNK, radioelementli DNK yoki RNK zond bilan gibridlanadi. Genom DNKsining kerakli qismining elektroforegramdagi o'rni avtoradiografiya usuli bilan aniqlanadi. Blot gibridizatsiyasi DNKning aniq sekvenirlangan qismlarini aniqlash uchun juda sezgir usuldir. Yetarli darajada uzoq vaqt ta'sir qilishda bir necha kun ichida va DNK zondining yuqori o'ziga xos radioaktivligi asosida, 0,1 pikogGacha bo'lgan DNKni aniqlashga imkon beradi.

Usul shuningdek, juda qisqa oligonukleotid zondlari (20 bp) bilan ishlashga imkon beradi, shu bilan birga, usul namunalarni nishonlash va filtrning uzoq vaqt ta'sirlanishini talab qiladi. Sof DNK preparatlari bilan ishlash zarurati, aniq yuqori darajada nishonlangan radioaktiv zondlardan foydalanish, umumiy tadqiqotlarning davomiyligi va unga ketadigan mehnat sarfi usulni juda qimmatga tushiradi. Shunga qaramay, bir qator holatlarda, bugungi kunda ham bu usul o'z ahamiyatini yo'qotmagan, shu jumladan genetik kasalliklar diagnostikasida keng qo'llaniladi. So'nggi paytlarda DNKni nitrat kislota kumush bilan bo'yashning radioaktiv bo'lmagan nishonlash yoki bo'yashning turli xil versiyalari ko'pincha qo'llanilmoqda. Oldindan fragmentlarga bo'lish va elektroforezsiz, qattiq matritsaga tomchilab tomizilgan DNK yoki RNK preparatlarining nishonlangan DNK namunasini gibridlash, mos ravishda dumaloq yoki cho'zinchoq filtrda DNK dog'ining konfiguratsiyasiga qarab nuqta yoki teshikli duragaylash usuli qo'llanilmoqda. Bunday DNK zondlarini elektroforez yordamida ajratilgan RNK

molekulalari bilan duragaylash usuli Northern blot deb ataladi. Western blot yoki immunoblot esa filtrlarga o'rnatilgan elektroforez usulida ajratilgan oqsillarni nishonlangan antitanalarga bog'lash tushuniladi. Ushbu usullarning nomi - DNKni tahlil qilish uchun qo'llaniladigan eksperimental yondashuvlarning rivojlanishiga beqiyos hissa qo'shgan molekulyar genetika fanlari doktori Edvard Southern hissasi katta bo'lib, ba'zi hollarda DNK zondlari bilan duragaylash DNKni oldindan ajratib olish va tozalashni talab qilmaydi. Gibrizatsiya uslubi nafaqat gel, filtrlarda yoki eritmada, shuningdek gistologik yoki xromosoma namunalari o'tkaziladi. Ushbu usul duragaylash deb ataladi. Ftorxromlar bilan nishonlangan DNK yoki RNK namunalari zond sifatida ishlatilishi usulining bir variantiga FISH (fluorescein in situ hybridization) deyiladi. Nishonlangan DNK namunasi turli xil rangga bo'yalgan va hibridizatsiya uchun tayyorlangan denaturatsiya qilingan metafaza xromosomalarining namunalari qo'llaniladi. Gibrizatsiya jarayonini maksimal darajada engillashtiradigan shartlarni tanlash ham muhimdir. Bog'lanmagan DNK molekulalarini yuvgandan so'ng, nurga sezgir emulsiyani, biotin yoki lyuminestsin bilan belgilangan DNK zondlaridan foydalanganda, ishlatilgan DNK zondini to'ldiruvchi DNK sekvenirlashlarini lokalizatsiya joylarini mikroskop ostida, ma'lum xromosomalarning tegishli maydonlari ustidagi xarakterli nuqtalarni to'g'ridan-to'g'ri kuzatish mumkin. In situ sharoitida gibrizatsiya qilish, xromosomalardagi DNK zondini to'ldiruvchi DNK sekvenirlashlarini xaritalashning eng samarali usullaridan biridir. Ushbu uslub, xususan, takrorlanadigan DNK ketma-ketliklarining genom bo'yicha tarqalishini o'rganishda, noma'lum kelib chiqadigan klonlangan DNK ketma-ketliklarida, nafaqat xromosoma bog'liqligini, balki tegishli DNK zondlari mavjud bo'lgan holatlarda xromosomalararo lokalizatsiyasini va noyob genlarini aniqlashda ham samaralidir.

So'nggi ma'lumotlarga ko'ra, odamlarda maxsus tayyorlangan va uzaytirilgan fazalararo xromosomalari bo'yicha o'tkazilgan tajribalarda FISH usulining natijalari 50 kb ga yetishi mumkin, bu o'rtacha xromosoma bandining atigi 1/20 qismidir. Klonlangan DNK parchalarini bir xil xromosoma joylashuvi ichida ham

o'zaro joylashtirish muammolari FISH usuli bilan muvaffaqiyatli hal qilinmoqda, gistologik namunalarda olib boriladigan RNK molekulalari va kDNA zondlari o'rtasida in situ sharoitida o'tkazilgan gibridizatsiya iRNK to'qimalarga xos tarqalishini va hujayra ichidagi lokalizatsiyasini tahlil qilishning eng samarali usullaridan biridir. Ushbu va boshqa zamonaviy molekulyar va sitogenetik tahlil usullari, shuningdek ularning ko'p sonli modifikatsiyalari va variantlari haqida tafsilotlarni bir qator ishlar, ko'rsatmalar va sharhlarda topish mumkin.

### **DNK zondlari, klonlash, vektor tizimlari.**

DNK zondalari kattaroq molekulada yoki turli xil DNK molekulalari ichida bir-birini to'ldiruvchi ketma-ketlikni izlash uchun foydalaniladigan, kesilgan har qanday kattalikdagi bir zanjirli DNK bo'lishi mumkin. Ba'zi hollarda, zond sifatida sun'iy ravishda sintez qilingan oligonukleotid DNK sekvenirlashlari ishlatiladi, ularning hajmi odatda 30 nukleotiddan oshmaydi. Genomdan ajratilgan DNK sekvenirlashlari ham zond sifatida xizmat qilishi mumkin. Biroq, ko'pincha bunday ketma-ketliklarni istalgan vaqtda va cheksiz miqdorda olish uchun oldindan klonlanadi. Klonlash tashqi ekzogen DNKni vektorli DNK molekulasiga kiritishni o'z ichiga oladi, bu esa konstruksiyaning bakterial hujayralariga kirib borishini ta'minlaydi. Ximerik DNK molekulalari kelib chiqishi turlicha bo'lgan bo'laklaridan iborat, rekombinant DNK deb ataladi. O'zgartirilgan plazmidlar, faglar, kosmidlar, retro va adenoviruslar hamda boshqa ba'zi genetik tuzilmalar klonlovchi vektor sifatida ishlatiladi. Klonlangan DNK zondlarining o'lchamlari yuzdan bir necha minggacha nukleotidlarni tashkil qiladi, bu asosan vektorning begona DNK fragmentini saqlab qolish qobiliyatiga qarab belgilanadi. Plazmid DNKsi, ayniqsa, vektor sifatida keng qo'llaniladi.

Plazmidalar bakteriyalar hujayralarida turli xil nusxa ko'chirish hususiyatiga ega bo'lgan, kichik dumaloq, ikki zanjirli DNK molekulalari hisoblanadi. Plazmidalarning kashf etilishi antibiotiklarga chidamliligining genetik mohiyatini o'rganish bilan bog'liq. Hujayralarga turli xil antibiotiklarga qarshilik ko'rsatadigan genlarni tashiy oladigan plazmidalar ekanligi aniqlandi va yuqumli bakteriyalarning ta'siriga sezgirligini yo'qotish aynan shu genetik ma'lumotlarga

ega plazmidalarni o'z ichiga olgan shtammlarning tanlanishi bilan bog'liq. Bakteriyalar hujayrasida plazmada mavjudligi uning hayotiy faolligini ta'minlash uchun umuman zarur emas, chunki bakteriyalar muhitida antibiotiklar bo'lmagan taqdirda ham plazmidalarni o'z ichiga olmaydigan shtammlar mavjud.

Plazmidalar avtonom replikatsiyani boshqarish tizimiga ega, hujayralardagi ularning sonini ma'lum darajada ushlab turilishini ta'minlash, har bir hujayra uchun plazmada genomlaridan bir yuzdan bir necha yuzgacha bo'lishi mumkin. Odatda klonlash uchun replikatsiya boshqaruvi zaiflashgan plazmidalar tanlanadi, bu ularning hujayrada ko'p nusxada to'planishiga imkon beradi.

Plazmidani klonlash vektorlarining konstruktsiyasi replikatsiyani boshqarish tizimiga o'zgartirishlar kiritish va antibiotiklarga chidamlilik genlarini yoki klonlash uchun qulay bo'lgan boshqa genetik elementlarni qo'shish yoki kesishdan iborat: maxsus kesish joylari, transkripsiyani boshlash va boshqaruvchi qismlarga ega. Plazmidlar pBR322, Cole1 yoki ularning hosilalari ko'pincha klonlash uchun ishlatiladi. Halqasimon plazmada DNK molekulasi kesish joyida bitta tanaffus bilan osonlikcha chiziqli shaklga aylanishi mumkin. Kirish, joylashtirish, begona DNK fragmentini chiziqli molekulaning uchlariga kiritish maxsus fermentlar-ligazalar yordamida amalga oshiriladi, shundan so'ng gibril plazmada yana aylana shaklga ega bo'ladi. Bakteriyalarni konvertatsiya qilish uchun juda oddiy va samarali usullar ishlab chiqilgan, ya'ni plazmidalarni bakteriyalar hujayralariga sun'iy ravishda kiritishda, plazmidalarda mavjud bo'lgan antibiotiklarga chidamlilik genlari tegishli selektiv muhitda ularni tanlash uchun transformatsiyalangan bakteriyalarning markerlari sifatida ishlatiladi. Transformatsiya qilingan bakteriyalar ko'payganda, kiritilgan DNK fragmentining nusxalari ko'payadi. Shunday qilib, bakteriyalarga begona bo'lgan genetik materialni deyarli har qanday miqdorda olish mumkin. DNK zondlari sifatida bakteriyalardan ajratilgan plazmid DNKsi yoki plazmidadan ajratilgan qo'shilgan qism ishlatilishi mumkin. Ba'zi maqsadlarda klonlash vektori sifatida faglardan - bakterial viruslardan foydalanish qulayroq bo'lib chiqdi. Fag DNKsi faqat chiziqli shaklda mavjud, shuning uchun kesish vaqtida, ikkita bo'lak hosil bo'lib, ular

begona DNK bilan bog'lanib, ximerik fag hosil qiladi. Faqatgina texnik nuqtai nazardan, bu operatsiya plazmidaga kiritilgandan ko'ra osonroq. Shuning uchun, vektorni qurishda, fagning hayotini ta'minlash uchun juda muhim bo'lmagan fag DNK bo'laklari kesiladi. Bunday bakteriyofag, fag DNKsi bilan kattaligi jihatidan o'xshash bo'lgan, begona DNK bo'ladi. Eng muvaffaqiyatli vektorlarga  $\lambda$  fag - lambda gt10, lambda gt11, lambda zap asosida olingan. Molekulyar genetikaning ko'plab muammolari ho'jayin hujayralardagi begona oqsillarni sintezini ta'minlaydigan boshqaruvchi ketma-ketliklarni o'z ichiga olgan ekspressiya qilinadigan vektorlar yordamida muvaffaqiyatli hal qilinmoqda. Shunday qilib,  $\lambda$ gt11 misolida, faglariga qo'shilgan DNK ekspressiyasini ta'minlovchi replikativ sharoitda o'stirilishi mumkin. DNK odatda ximerik faglarni tanlashga imkon beradigan marker genining lokalizatsiya hududiga kiritilishi sababli, polipeptid zanjirining bir qismi marker oqsiliga to'g'ri keladigan va zanjirning bir qismi kiritilgan DNK fragm yoki xorijiy DNK tomonidan kodlangan ma'lum mintaqalarga entidagi ma'lumotlarga muvofiq translatsiya jarayonida oqsil sintezi amalga oshiriladi. Ushbu oqsilni marker oqsilining bir qismini antitanalar yordamida aniqlash mumkin. Yaqinda kosmidalarni klonlash, plazmidalar va faglarning afzalliklarini birlashtirgan konstruktsiyalar keng tarqalmoqda. Kosmidalar plazmidlar asosida olinadi, ammo ular fag zarrasida DNKning qadoqlanishi uchun javob beradigan  $\lambda$  fagining genetik elementlarini o'z ichiga oladi. Bunday vektorlar nafaqat plazmidalar shaklida, balki in vitrosharoitida fag zarralari shaklida ham mavjud bo'lishi mumkin. Kosmidalar plazmida va fag vektorlari bilan taqqoslaganda klonlash qobiliyatiga ega va kiritilgan DNKning 40-45 ming tagacha juftligiga ega bo'ladi. Yuqoridagi barcha vektorlar prokariot tizimlarda klonlash uchun ishlatiladi. Eukariot hujayralarga ko'chirish uchun mos bo'lgan vektorlar, prokariot yoki achitqi plazmidalari asosida tuzilgan, bular eukariot hujayralarda mavjud bo'lgan yagona plazmidalar, shuningdek, turli xil ekaryot viruslarni, ko'pincha retroviruslarni, adenoviruslarni yoki adeno bilan bog'liq viruslar ishlatadi. Plazmidalar klonlovchi vektor sifatida ishlatilganda, ularga replikatsiya boshlanishi uchun javobgar bo'lgan viruslar nukleotid qismlari

kiritiladi. Eukariot hujayralarga vektorlarni kiritish ko'pincha kotransformatsiya orqali amalga oshiriladi, ya'ni plazmida va begona DNK segmenti bir vaqtning o'zida kiritiladi. Eukariot hujayralarga kiritilgan vektor ketma-ketliklari bir necha kun davomida o'ralgan ekzogen molekulalari sifatida saqlanib turishi mumkin. Kamdan kam hollarda ekzogen DNKni xromosoma DNKga qo'shilishi mumkin. Bunday hollarda kiritilgan ketma-ketliklar ho'jayin hujayralar genomida barqaror saqlanib qoladi va Mendel qonuniga ko'ra irsiylanadi. Hamma genlarni o'z ichiga olgan subxromosomal DNK bo'laklarini klonlash uchun achitqi minixromosomalari tizimi ishlab chiqilgan. Sun'iy achitqi xromosomalari (YAC) achitqi xromosomalarning ma'lum tsentromer va telomer ketma-ketliklarini o'z ichiga olgan plazmida vektorlari asosida quriladi, ular ho'jayin hujayralarida vektorlarni saqlash va takrorlash uchun zarurdir. Bunday tizimlar bir necha yuz minglab yoki hatto millionlab asosiy juftlardan iborat begona DNK fragmentlarini ushlab turishga qodir.

Vektorlarni ho'jayin hujayralariga kiritish usullariga plazmida DNKsining bakteriyalar hujayralariga kiritilishi transformatsiya deb ataladi. Agar genlarni kiritish fag yordamida amalga oshirilsa, bu jarayonga transduktsiya deb ataladi. Eukariot hujayralarga ekzogen DNKni kiritish jarayoni transfektsiya deb ataladi. Ushbu usullarning barchasi plazmida yoki fag DNKlarining hujayra va yadro membranalari orqali o'tishini osonlashtiradigan shartlarni tanlashga asoslangan. Membrana o'tkazuvchanligini oshirish uchun ikki xil yondashuv qo'llaniladi. Birinchi holda, vektorli DNK va ho'jayin hujayralari hujayra va yadro membranalarining o'tkazuvchanligini oshiradigan eritmalar bilan ishlanadi - kaltsiy fosfat yordamida qizdirish usuli, DEAE dekstran vositasi yordamida transfektsiya amalga oshiriladi. Ikkinchi holda, membranalar mikroporalari orqali DNK makromolekulalarining o'tish uchun hujayralarga qisqa muddatli jismoniy ta'sir qo'llaniladi- elektroporatsiya usuli - yuqori voltli elektr maydoniga ta'sir qilish, oltin zarralari bilan "bombardimon" qilish va boshqalar.

**Genom va k-DNK genlar kutubxonalari.**

Genomni DNK darajasida tahlil qilish yoki DNKni zondlar sifatida ishlatish uchun zarur bo'lgan DNK fragmentlarini ajratib olish va aniqlash usullarini ishlab chiqilgan. Ushbu fragmentlarning asosiy manbai sun'iy ravishda qurilgan gen kutubxonalarini bo'lib, unda kerakli ketma-ketliklarning o'ziga xos xususiyatlariga qarab kerakli DNK sekvenirlashlari qidiriladi yoki skrining qilinadi. Gen kutubxonasi - ma'lum bir manbadan ajratilgan umumiy DNKni kesish yoki mexanik ravishda kesish natijasida olingan, klonlangan, bir-biriga qo'sh zanjir gibridizatsiya qilingan DNK fragmentlarining to'liq to'plamidir. DNKning kelib chiqishiga qarab genom va kDNA gen kutubxonalarini ajratiladi. Genom kutubxonalarini qurish uchun to'qimalardan, hujayra kulturalaridan, alohida xromosomalardan yoki ularning bo'laklaridan ajratilgan DNK ishlatiladi. kDNK kutubxonalarini yaratishda total mRNA to'qimalardan yoki o'stirilgan hujayralardan ajratib olinadi, ularda tadqiqotchini qiziqtirgan genlar aniq keltirilgan. Keyingi bosqichda kDNK teskari transkripsiya (RNK-DNK) orqali sintezlanadi. Keyin u kesiladi va klonlash uchun tanlangan vektorga qadoqlanadi kDNK kutubxonalarini faqat kodlanadigan - ekzon, gen mintaqalaridan iborat. Kiritilgan DNKning eng qulay hajmi sutemizuvchilar genining o'rtacha kattaligi bilan taqqoslanadi va 15-25 ming tayanch juftligini (kb) tashkil qiladi.

Har bir kutubxonaning axborot hajmi, ya'ni DNKning har xil qismlari joylashtirilgan klonlar soni asl genomning kattaligi va uning har bir ketma-ketligi kamida bitta klonda bo'lish zarurati bilan belgilanadi. Shu sababli, sutemizuvchilarning genom kutubxonalarida odatda kamida  $8 \cdot 10^5 - 10^6$  turli xil klonlar mavjud. Kutubxonalar ko'pincha fag yoki kosmidalarning klonlash vektorlari asosida quriladi, chunki bu shaklda ximerik DNKni ko'p miqdorda saqlash osonroq.  $\lambda$ fag vektorlari, masalan, EMBL3 yoki EMBL4, inson genlari kutubxonalarini yaratish uchun juda qulaydir. Ushbu vektorlarning qadoqlash hajmi 9 dan 23 kb gacha va ular tarkibida ko'plab qulay klonlash joylari mavjud, shuning uchun DNKni kiritish uchun turli xil restriktaza fermentlaridan foydalanish mumkin. Bundan tashqari, ushbu vektorlarda klonlash uchun eng ko'p ishlatiladigan plazmidalar ketma-ketliklari mavjud emas: pBR322 va ColE1. Bu

ilgari kiritilgan bo'laklarni kesmasdan fag DNK yordamida kerakli klonlarni tanlashga imkon beradi. Sun'iy achitqi xromosomasi-YAC texnologiyasi DNKning katta mintaqalarini o'z ichiga olgan klon kutubxonalarini yaratish uchun ishlatiladi.

Bunday kutubxonalarda begona DNK fragmentlari kiritilgan kerakli klonlar aniqlangandan so'ng, ikkinchisi fag yoki kosmida kutubxonalarida subklonlashtirilishi mumkin. Kutubxonalarni skrining qilish oligonukleotid, kDNA yoki boshqa har qanday DNK zondlari bilan filtrlarda duragaylash, shuningdek, kutubxona ekspressiyalanadigan vektori asosida tuzilgan bo'lsa, antitanalardan foydalanish orqali amalga oshiriladi, buning uchun kutubxonani tashkil etuvchi ximerik faglar Petri idishlarida ozuqa muhitlarida zich o'stirilgan. Hujayralarni bitta rekombinant fag bilan yuqtirish natijasida alohida lizasga uchragan hujayralar hosil bo'lishi natijasida, bakteriyalar, barcha kulturalar boshqa Petrining idishlariga ko'chiiriladi, toza kulturalar hosil qilinadi. Keyin toza kulturalar uchun filtrlar qo'llaniladi va o'sayotgan va lizisga uchragan koloniyalar ularga o'tkaziladi, oqsillarni va DNKni filtrga biriktirish va belgilangan antitanalar bilan nishonlangan DNK zondi yoki immunoblot bilan blot gibridizatsiyasi (ekspression kutubxonalarini uchun) amalga oshiriladi. Filtrlarga bog'lanmagan zondlarni radioavtografiyadan o'tkazilgandan so'ng, kiritilgan DNK fragmentidagi ketma-ketlikni o'z ichiga olgan koloniyalar joyida rentgen plyonkasida zondni yoki o'ziga xos antigenlar bo'lgan joylarda qorong'u dog'lar paydo bo'ladi. Takrorlangan kulturalarda faglarning ijobiy koloniyalarini tanlash namunalard dog'lar hosil bo'lgan joylarda amalga oshiriladi.

### **DNK sekvenirlashlarini ketma-ketligi.**

Tanlangan va klonlangan DNK fragmentini tahlil qilishning keyingi bosqichlari uning fizik xaritasi va nukleotidlar ketma-ketligini aniqlash, ya'ni ketma-ketliklar hosil qilinadi. Sekvenirlash metodologiyasi juda sodda va uzunligi bir asosga farq qiladigan bir-birini to'ldiruvchi DNK molekulalarini olishdan iborat. Ammo amalda kengaytirilgan DNK molekulalarining nukleotidlar ketma-ketligini aniqlash juda mashaqqatli vazifadir. Ikkita asosiy sekvenirlash usullari mavjud:

kimyoviy - Maksam-Gilbert usulida va sekvenirlash - Sanger usulari. Birinchi holda, bir asosda DNKning kimyoviy parchalanishi, ikkinchisida kerakli DNK zanjiri in vitro sharoitida sintezlanadi, xususan ma'lum asosda sintezni to'xtatadi, ko'pincha sekvenirlash uchun Sanger usuli qo'llaniladi, chunki u yanada ishonchli va amalga oshirishi osonroq bo'lgan usullardan biri hisoblanadi. Birinchi bosqichda DNK denaturatsiyadan o'tkazilib, bitta zanjirli molekulalar hosil bo'ladi. Keyin ketma-ketlik praymeri qo'shiladi - sun'iy ravishda sintezlangan oligonukleotidlar ketma-ketligi asl DNK molekulasining ma'lum bir mintaqasini to'ldiradi. DNKni duragaylash uchun, ya'ni ikki zanjirli mintaqani hosil qilish uchun sharoitlar yaratiladi va DNK polimeraza va trifosfatlar - dATP, dCTP, dGTP va dTTP qo'shilishi bilan DNK sintezi boshlanadi, ulardan biri radioaktiv hisoblanadi. Sintez to'rtta parallel naychada amalga oshiriladi, ularning har biriga o'ziga xos didezoksinukleotidlar yoki terminatorlardan biri - ddATP, ddCTP, ddGTP yoki ddTTP qo'shiladi. Tegishli nukleotid o'rniga ddNTP qo'shilganda DNK sintezi to'xtaydi. Naychalarning har birida molekulaning oxiridagi ma'lum bir naychaga xos bo'lgan bir xil nukleotid terminatori bilan har xil uzunlikdagi radioaktiv ravishda nishonlangan DNK fragmentlari to'plami olinadi. Ushbu bo'laklarni to'rtta qo'shni yo'lda va radioavtografiyada bir vaqtning o'zida elektroforez ajratishdan so'ng, sintez qilingan fragmentlarning hajmini aniqlash mumkin va shuning uchun didezoksinukleotidlarning lokalizatsiyasi va asl DNK molekulasida tegishli nukleotidlarning tartibi aniqlanishi mumkin. Har bir sekvenirlanish gelida jami 500 ot kuchiga teng bo'lgan birlamchi ketma-ketlikni aniqlash mumkin. Dastlabki versiyasida bu usul ancha zahmatli va qimmatga tushganligini ta'kidlash kifoya. Xalqaro genom dasturida DNK zanjiridagi bitta zvenoning (pog'onaning) narxi bir necha yil oldin 1 dollarga baholangan edi. Sanger usulining modifikatsiyasi sifatida, M13 fag asosida ishlab chiqilgan vektorlarda DNKni oldindan klonlash, denaturatsiya va to'g'ridan-to'g'ri ketma-ketlikda bo'lishi mumkin bo'lgan kengaytirilgan bir zanjirli DNK mintaqalarini olish uchun ishlatiladi. Mp8 va mp9 vektorlari tizimi juda samarali bo'lib, ketma-ketlikni ikkala yo'nalishda bir vaqtning o'zida ketma-ketligini va

katta uzunlikdagi bo'laklarni o'qishga imkon berdi. Avtomatik ravishda DNK sekvenirlash metodologiyasi jadal ishlab chiqilmoqda. Turli xil floroxromlar bilan belgilangan didezoksinukleotidlardan foydalanish avtomatik rejimda ommaviy ketma-ketlik uchun ayniqsa istiqbolli bo'lib chiqdi. Ushbu variantda nukleotidlarning har biri geldagi tasma rangiga mos keladi, bu osonlikcha avtomatik ravishda hisobga olinadi. Ushbu usul inson genomi dasturini amalga oshirishda ayniqsa keng qo'llanilishini topdi. So'nggi ma'lumotlarga ko'ra, avtomatik sekvenatorlarning rivojlanishi bitta tahrirning narxini \$ 0,5 ga pasaytirdi va ushbu jarayonning samaradorligini keskin oshirdi. Masalan, Amaliy Biosistemalardan 30 ta avtomatik sekvenatorlar 1994 yilda bir hafta davomida 1 million tagacha juftliklarni ketma-ketlikda to'plashlari mumkin edi. So'nggi yillarda printsipial ravishda yangi, yanada samarali va tejamkor sekvenirlash usullari faol ravishda ishlab chiqilmoqda. Oligonukleotid matritsasi deb ataladigan oligonukleotidlar to'plami bilan o'rganilgan DNK ketma-ketligini duragaylash usuli bilan ketma-ketlik usuli ishlab chiqilgan. Buning uchun eng qulay bo'lgan matritsalar to'plamlari - hujayralarida oktanukleotidlar tikilgan (immobilizatsiya qilingan) chiplar ishlatiladi. Ushbu yondashuvning mohiyati ma'lum bir uzunlikdagi 4 ta standart nukleotid (A, G, C, T) mutatsiyasining barcha mumkin bo'lgan variantlari to'plami bashorat qilinib, oktanukleotidlar uchun mumkin bo'lgan nukleotid variantlari soni 65536 ni tashkil qiladi. DNK bo'lagi faqat sekvenirlashlari uning mintaqalarini to'ldiruvchi oktanukleotidlar bilan duragaylashadi. Shunday qilib, tekshirilayotgan DNK fragmentida mavjud bo'lgan barcha mumkin bo'lgan oktanukleotidlar to'plami aniqlanadi. Shundan so'ng, maxsus kompyuterni qayta ishlash yordamida o'rganilgan DNK fragmentida ushbu oktamerlarning joylashuvi buyuriladi. Ushbu istiqbolli usul jarayonni avtomatlashtirish orqali ketma-ketlik vaqtlarini sezilarli darajada tezlashtirishi mumkin.

### **Polimeraza zanjiri reaksiyasi.**

DNK zondlari bilan gibridizatsiya va klonlash keyingi yillardagi tadqiqotlarda genom yoki k-DNK ketma-ketliklarini topish va ajratishning yagona usuli edi. Ushbu

usullar uchun qilinadigan katta mehnat sarfi bilan bir qatorda tub kamchiliklar va cheklovlarga egadir. Birinchidan, o'rganilayotgan DNK bo'laklari zondlarga nisbatan ancha uzun va to'g'ridan-to'g'ri molekulyar uslublar yordamida tahlil qilish noqulay hisoblanadi. Ushbu ketma-ketliklarning uchlarini tahminan tanlash mumkin emas, chunki ular o'rganilayotgan DNK molekulasida tegishli ravishda kesilgan joylarida mavjud bo'ladi. Ikkinchidan, muvaffaqiyatli kesish va gibridazatsiya uchun katta miqdordagi yaxshi tozalangan yuqori molekulyar og'irlikdagi genom DNKsi talab qilinadi (reaktsiya uchun kamida 10 mikroG). Ushbu DNK miqdori odatda 3-5 ml qondan olinadi. Bundan tashqari,  $-20^{\circ}\text{C}$  da DNK ni saqlash sharoitidan tashqari qon ajratib olinganda zudlik bilan ishlatish zarurati tug'iladi va uzoq masofalarga tashish yoki markazlarga yetkazishda namunaning buzilish ehtimoli tug'iladi. Uchinchidan, genom DNK sini duragaylash uchun, qoida tariqasida, kamida  $10^8$ - $10^9$  cpm / mG yuqori spetsifik faollikka ega bo'lgan radioaktiv DNK zondlari talab qilinadi va ulardan juda qisqa vaqt ichida foydalanish talab qilinadi. Bundan tashqari, radioaktiv materiallar bilan ishlash zarur xavfsizlik choralariga rioya qilishni va maxsus izotop bo'linmasining mavjud bo'lishini talab qiladi, bu faqat ayrim diagnostika markazlarida mavjuddir.

Polimerazali zanjirli reaksiya- molekulyar biologiya uslublaridan biri bo'lib, biologic namunada DNK yoki RNK nuklein kislotalari ma'lum kichik konsentrsiyali fragmentlarining ko'poyishi imkonini beradi. Amplifikatsiya jarayonidan tashqari, PZR, nuklein kislotalar bilan boshqa manipulyatsiyalar o'tkazish imkonini beradi (mutatsiyalarni kirgizish, DNK fragmentlarini o'stirish), biologik va tibbiy amaliyotda patologik holatlarning irsiy va infeksiyon kasalliklar tashxisida, otalikni aniqlashda, genlarni klonlashda va yangi genlarni ajratib olishda keng qo'llaniladi. 1983 yilda taklif qilingan va 1993 yilda ushbu ixtiro uchun Nobel mukofotiga sazovor bo'lgan amerikalik tadqiqotchi Kori Mullis tomonidan genom DNKsini tahlil qilishning muqobil usuli - polimeraza zanjirli reaksiyasi (PCR) usuli asrimizning molekulyar biologiyasida epoxa kashfiyoti bo'ldi.

Uslub birinchi marta ishlab chiqilganda, har bir qizdirish-sovutish siklida reaksiyon aralashmaga DNK-polimeraza fermentini qo'shish kerak bo'lgan, chunki yuqori

haroratda ferment faolligini yo'qotgan. Shuning uchun reaksiyani o'tkazish samarasi kam bo'lgan, ko'p vaqt va ferment sarfini talab qilgan. 1986 yilda polimeraza zanjirli reaksiya uslubi modifikatsiyalashadi va uslubni o'tkazishda termofil bakteriyalar DNK-polimeraza fermentini qo'llash taklif qilinadi. Bu fermentlar termostabil bo'lib, reaksiyalarning bir necha silkini o'tkazishda faolligini yo'qotmaydi. Bu fermentlarni qo'llash, PZR reaksiyasini avtomatlashtirish va soddalashtirish imkonini berdi. Birinchi termostabil DNK polimerazalar- *Thermus aquaticus* bakteriyalaridan ajratib olingan va *Taq-polimeraza* nomi bilan atalgan. Bu polimerazaning kamchiligi, hato nukleotidni kiritish ehtimilligining yuqori bo'lishida va fermentda hatolarni tuzatish mexanizmi mavjud emas, ya'ni 3'→5' ekzonukleaza faolligiga ega bo'lmaydi. Arxeylardan ajratib olingan *Pfu* polimerazalari bunday mexanizmga ega bo'lib, ularni RZR reaksiyalarida ishlatish, DNK da mutatsiyalar sonini kamaytiradi, lekin ularning ish tezligi Taq polimerazaga nisbatan past hisoblanadi. Hozirgi kunda Taq va Pfu polimerazalar PZR reaksiyalarida aniq va tez nusxa ko'chirish maqsadlarida keng qo'llaniladi.

Uslub ixtiro etilgan vaqtda Keri Mullis Tsetus corporation kompaniyasida kimyogar-sintetik lavozimida ishlab kelgan va asosan nuqtali mutatsiyalarni aniqlash uchun genom DNKsida gibrizatsiya uslubida, oligonukleotidlarni sintezi bilan shug'ullanagan. Ushbu kompaniya tomonidan birinchi marta PZR reaksiyasi patent qilinadi. 1992 yilda Tsetus taq-polimeraza asosida PZR reaksiyasini ishlatish huquqini Hofman-La-Rosh kompaniyasiga beradi.

### **PZR ni o'tkazish.**

Ushbu uslub in vitro sun'iy sharoitda ferment ta'sirida, ma'lum tanlab olingan DNK nuklein kislotasining qismini ko'p martalab nusxa ko'chirishiga asoslangan. Bunda faqatgina tanlab olingan DNK qismlarining namunalarda mavjud bo'lsa, nusxalari ko'chiriladi. Tirik organizmlarda tabiiy sharoitda o'tadigan amplifikatsiya jarayonidan (replikatsiya) farqli o'laroq, PZR da faqatgina DNK ning qisqa fragmentlarining nusxasi ko'chiriladi. Oddiy PZR jarayonida nusxa ko'chirilayotgan DNK- qismlari 3000 n.j. lariga ya'ni, 3 kbp ga teng bo'ladi. Turli xil polimerazalar aralashmasi yordamida va qo'shimchalar ishtirokida ma'lum sharoitda, PZR-

fragmenti uzunligi 20-40 ming juft nukleotidgacha yetadi. Lekin bu masofa baribir eukariot hujayra xromosoma uzunligidan qisqa bo'ladi. Masalan, inson genomi taqribam 3 mlrd. Juft asoslardan tashkil topgan.

### **Reaksiya komponentlari:**

PZR sini o'tkazish uchun eng oddiy holatlarda qo'yidagi komponentlar talab qilinadi:

-DNK-matritsa- DNK ning amplifikatsiya qilinadigan qismi

-ikkita praymer- o'rganilayotgan DNK fragmentining ikkita qarama-qarshi uchiga komplementar bo'lgan praymerlar

- - Termotabil DNK polimeraza fermenti- DNK polimerizatsiya reaksiyasini katalizlaydi. PZR reaksiyalarida ishlatiladigan polimerazalar yuqori haroratda uzoq vaqt davomida o'z faoliyatini yo'qotmasligi zarur, shuning uchun termofillardan ajratib olingan qo'yidagi polimerazalar ishlatiladi: *Thermus aquaticus* (Taq-ploimeraza), *Pyrococcus furiosus* (Pfu-polimeraza), *Pyrococcus woesei* (Pwo-polimeraza), *Thermus thermophilus* (Tth-polimeraza) va boshqalar.

-Dezoksiribonukleozidtrifosfatlar (dATP, dGTP, dCTP, dTTP).

-Mg<sup>2+</sup> ionlari polimeraza faoliyati uchun asosiy komponentlardan hisoblanadi.

-Bufer eritmalar, muhit pH, eritma ion kuchini ta'minlaydi. Tarkibida qoramol zardob albuminiga ega bo'ladi.

Reaksiyon aralashmaning bug'lanish jarayonining oldini olish maqsadida, probirkaga yuqori haroratli qaynab turgan vazelin moyi qo'shiladi. Lekin amplifikatorida yuqori haroratli qopqoq bo'lsa, ushbu jarayon ishlatilmaydi.

Reaksiyon aralashmaga pirofosfataza qo'shilsa, RZR ni maxsuldorligini oshiradi. Bu ferment pirofosfat gidrolizini katalizlash hususiyatiga ega bo'lib, nukleotidtrifosfatlarning o'sib borayotgan DNK zanjiriga bog'lanishini va ortofosfat hosil bo'lishining oldini oladi. Pirofosfat PZR sini ingibirlash hususiyatiga egadir.

### **Praymerlar.**

PZR spetsifikligi matritsa va praymerlar orasida komplementar komplekslar hosil bo'lishiga asoslangan. Praymerlar 18-30 ta nukleotidlardan iborat bo'lgan, sintetik oligonukleotidlar hisoblanadi. Praymerlar har biri, ikki zanjirli matritsaning bir

zanjiriga va amplifikatsiya qxorgi uchiga nisbatan komplementar bo'ladi. Matritsaning prayme bilan gibrizatsiyasidan so'ng (kuydirish), ushbu matritsadan DNK polimeraza yordamida, komplementar zanjir sintezi uchun boshlang'ich nuqta (zatravka) bo'lib xizmat qiladi. Praymerlar asosiy tasnifiga praymer-matritsaning erish harorati-  $T_m$  kiradi.

$T_m$  — bu DNK-matritsalarining yarim qismi oligonukleotid praymerlar bilan birga kompleks hosil qilish harorati hisoblanadi.

Praymerlarni tanlashda qo'yidagi kriteriyalarga e'tibor berish kerak:

- GC-tarkib ~ 40—60 %;
- Praymerlar  $T_m$  haroratining yaqinligi ( 5 °C dan farqlar oshmasligi kerak);
- Maxsus bo'lmagan ikkilamchi strukturalarning bo'lmasligi- shpilkalar va dimerlar
- 3' uchida guanine yoki sitozin bo'lishi kerak, chunki ular molekulyar matritsa bilan uchta vodorod bog'lari hosil qiladi va gibrizatsiya sharoitini kuchaytiradi.

### **Amplifikator**

PZR raektsiyasi amplifikatorda o'tkaziladi. Amplifikator- bu probirkalarni ma'lum vaqt davomida 0,1 °C aniqlikda isitish va sovutishini ta'minlab beruvchi asbob hisoblanadi. Zamonaviy amplifikatorlar murakkab dasturlarga ega "issiq start", Touchdown PZR va amplifikatsiyalangan molekullarni 4 °C imkoniga ega. Real vaqtdagi PZR uchun flyuoessentli detektorga ega bo'lgan asboblar ishlab chiqilgan.



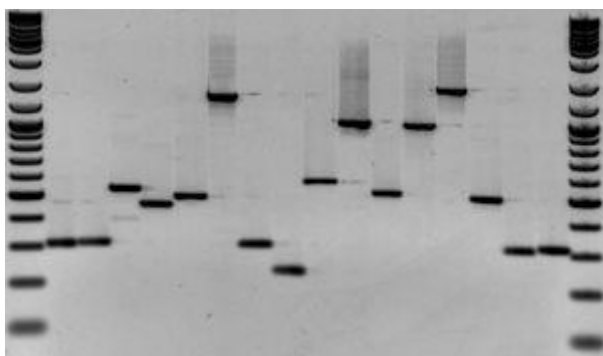
Amplifikator

### **PZR reaksiyasini o'tkazish.**

Asosan PZR da 20-35 sikllar o'tkaziladi, ularning har biri uch bosqichdan iborat.

### **Denaturatsiya**

Ikki zanjirli DNK-matritsa 94-96°C gacha isitiladi yoki agar termostabil polimeraza ishlatilsa, DNK zanjiri ochilishi uchun 98°C haroratda 0,5-2 minut qizdiriladi. Bu bosqich erish harorati denaturatsiya deb ataladi, ushbu jarayonda DNK tarkibidagi vodorod bog'lari ochiladi. Odatda, birinchi bosqichdan oldin reaksion aralashma 2-5 minut matritsa va praymerlarning to'liq denaturatsiyasi uchun uzoq qizdirish o'tkaziladi.



Rasm. Birinchi va ohirgi yo'laklarda DNK markerlarining tasviri, Qolgan yo'laklarda PZR mahsulotlarining tasviri.

### **Qizdirish.**

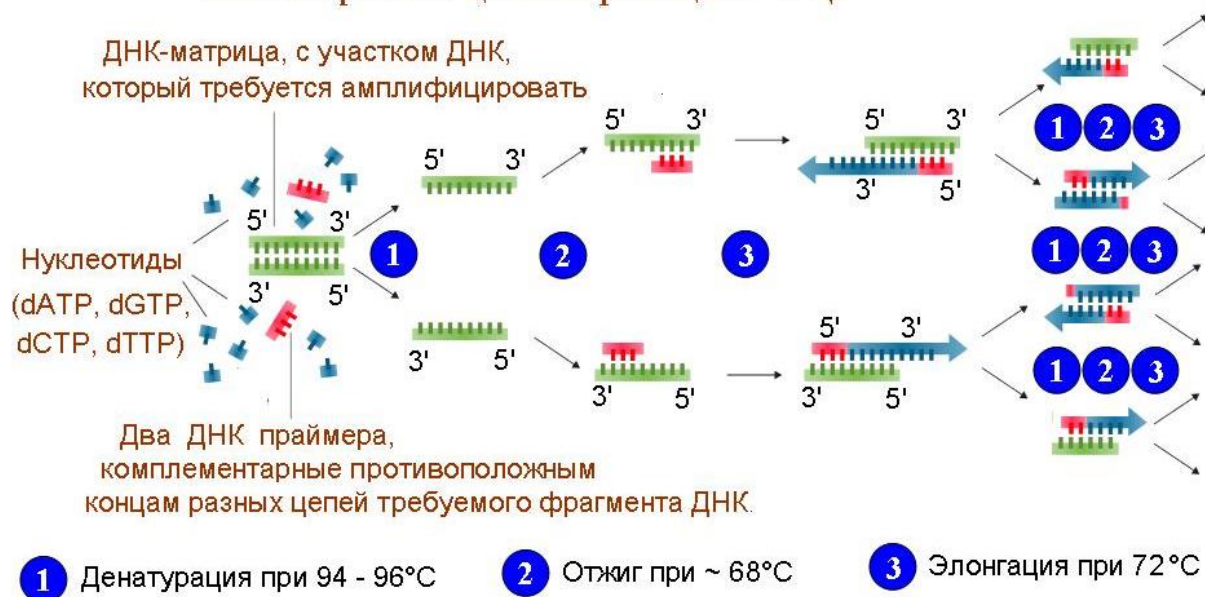
DNK zanjirlari ochilgan keyin, harorat tushiriladi, bunda parymerlar bir zanjirli matritsa bilan bog'lanadi. Ushbu bosqich kuydirish bosqichi deb ataladi. Kuydirish harorati praymerlar tarkibiga bog'liq bo'lib, praymerlar erish haroratidan 5 gradus past harorat tanlab olinadi. Kuydirish haroratini noto'g'ri tanlash, praymerlarning matritsa bilan noto'g'ri bog'lanishiga- yuqori haroratda, yoki noto'g'ri joyda bog'lanishiga va maxsus bo'lmagan mahsulotlarning hosil bo'lishiga olib keladi- past haroratda. Kuydirish bosqichining vaqt oralig'i- 30 sekundni tashkil qiladi, bir vaqtning o'zida, bu vaqt davomida polimeraza bir necha yuz nukleotidlarni sintez qilishga ulguradi. Shuning uchun 60<sup>0</sup> va undan yuqori erish haroratiga ega bo'lgan praymerlar tanlab olinadi va kuydirish va elongatsiya bosqichlari bir vaqtda 60-72<sup>0</sup> da olib boriladi.

### **Elongatsiya.**

DNK-polimeraza matritsa zanjirida replikasiya o'tkazadi, bunda birlamchi nukleotid sifatida (zatravka) praymer ishlatiladi. Bu bosqichga elongatsiya deb ataladi. Polimeraza ikkinchi zanjir sintezini praymer 3' ohirgi uchidan boshlaydi, u zanjir bo'ylab matritsa bilan bog'lanadi, va matritsa bo'ylab, yangi zanjirni 5' uchidan 3' uchiga qarab sintez qilib boradi. Elongatsiya harorati polimerazaga bog'liq bo'ladi. Ko'p ishlatiladigan *Taq* va *Pfu* polimerazalar 72 ° haroratda faol bo'ladi. Elongatsiya vaqti DNK-polimeraza tipiga bog'liq bo'lib, amplifikatsiya qilinadigan fragment turiga ham bog'liq bo'ladi. Odatda elongatsiya vaqti har bir ming nukleotidga nisbatan bir minutga to'g'ri keladi. Hamma sikllar tugaganidan so'ng, bir zanjirli fragmentlarni ohirigacha qurish maqsadida, qo'shimcha final elongatsiya bosqichi o'tkaziladi. Bu bosqich 7-10 minut davom etadi. Reaksiya mahsus mahsulotlarining soni nazariy jihatdan proporsional  $2^n - 2n$  songa ko'payadi, bu yerda n- reaksiya sikllarining sonini anglatadi. Umuman olganda, har bir sikl samarasi 100% darg am bo'lishi mumkin, shuning uchun aniqlikda  $P \sim (1+E)^n$  to'g'ri keladi, bu yerda P- mahsulot soni, E- siklning o'rtacha samarasini anglatadi. DNK uzun nusxalarining soni chiziqli ravishda ortadi, shuning uchun reaksiya mahsulotlarida spetsifik fragment ko'p uchraydi.

Kerakli mahsulotlarning geometrik progressiyasi reagentlar miqdori, ingibitorlar mavjudligi va nojo'ya mahsulotlarning hosil bo'lishi hisobiga chegaralangan. Ohirgi sikllarda reaksiya o'sishi pasayadi, bu jarayonga "plato samarasi" deb ataladi.

## Полимеразная цепная реакция - ПЦР



### PZR variantlari:

- **RPA** (*Recombinase Polymerase Amplification*) —
- Rekombinazali polimerazali amplifikatsiya — DNK/RNK amplifikatsiyasi 15 minut termosiklersiz o'tkazilganga qo'llaniladi (izptermal reaksiyada).
- Kiritilgan PZR (*nested PCR*) — Reaksiya nojo'ya mahsulotlarining kamaytirish maqsadida qo'llaniladi. Bunda, ikkita praymer ishlatiladi va ikkita ketma-ket reaksiyalar o'tkaziladi. Praymerlar ikkinchi jufti birinchi reaksiya mahsuloti ichidagi DNK qismlarini amplifikatsiya qiladi.
- Invertirlangan PZR- (*inverse PCR*) — Kerakli nukleotidlarning ichki qismidagi kichik qismlar ma'lum bo'lgandagina ishlatiladi. Bu uslub juda foydali bo'lib, genomga DNK kiritilganda, qo'shni ketma-ketliklarni aniqlashda ishlatiladi. Invetirlangan PZR o'tkazish uchun DNKni restriktazalar bilan kesish va fragmentlarni o'zaro tikish (ligirlash) o'tkazish kerak bo'ladi.

Buning natijasida, ikkala noma'lum uchidagi ma'lum fragmentlar joylashadi va PZT o'tkazish imkonini beradi.

- Teskari transkripsiyali PZR- (*Reverse Transcription PCR, RT-PCR*) — RNK kutubhonalaridan ma'lum bo'lgan ketma-ketliklarni identifikatsiya, ajratish va amplifikatsiya qilish uchun qo'llaniladi. Oddiy PZR reksiyasidan oldin iRNK matritsasida revertaza fermenti ishtirokida bir zanjirli DNK sintez qilinadi, va bir zanjirli kDNK hosil qilinadi, bu DNK PZR uchun matritsa vazifasini bajaradi. Bu uslub ma'lum genlarni qachon va qayerda ekpressiyasini aniqlashda ishlatiladi.
- Assimetrik PZR (*asymmetric PCR*) — ko'proq birlamchi DNK zanjirlaridan birini amplifikatsiya qilishda qo'llaniladi. Sekvenirlash va gibrizatsiya tahlillarining ayrimlarida qo'llaniladi. PZR odatda, praymerlarning biri ko'p qo'llanilganda ishlatiladi. Bu uslubning modifikatsiyasi *Linear-After-The-Exponential-PCR (LATE-PCR)* bo'lib, bunda past konsentratsiyali praymerlar ishlatiladi va past konsentratsiyali praymerlar yuqori haroratda erish haroratiga qarab tanlanadi. PZR yuqori haroratda kuydirish o'tkaziladi, shu bilan hamma sikllar davomida reaksiya samarasi ta'minlanadi.
- Miqdoriy PZR (*quantitative PCR, Q-PCR*), yoki, real vaqtdagi PZR (*real-time polymerase chain reaction*), — reaksiya har bir siklida aniq PZR mahsulotining hosil bo'lish miqdorini to'g'ridan-to'g'ri kuzatish uchun ishlatiladi. Bu uslubda reaksiya mahsulotlarini yig'ilishini tahlil qilish uchun fluoretsent nishonlangan DNK-zondlari yoki *SYBR Green* bo'yoqlari ishlatiladi, *Sybr Green* real vaqtdagi PZR reaksiyasida PZR mahsulotlarining miqdoriy aniqlash va deteksiyasida ishlatish uchun iqtisodiy jihatdan samarali va oddiy hisoblanadi. Uslubda mahsus fluoretsent zondlari va praymerlar ishlatilmaydi. Amplifikatsiya davomida *SYBR Green I* bo'yog'i PZR mahsulotlarining DNK kichik (borozdkasiga) bog'lanadi va ko'k lazer nurlarida bog'lanmagan bo'yoqlarga nisbatan kuchli fluoretsent signal hosil qiladi. *SYBR Green I* uchun nur yutish qobilayati maksimumi 494 nmni tashkil qiladi. Bundan tashqari, bo'yoq spektrlarida- ikkita katta bo'lmagan

qo'shimcha yutish maksimumlari mavjud- 290 nm va 380 nm. *SYBR Green I* uchun maksimum chiqarish 521 nm da to'liq uzunligida yashil spektrlarda joylashgan.

- Bosqichli PZR (*touchdown PCR*) — bu uslub yordamida praymerlarning nospetsifik bog'lanishi ta'sirini kamaytirish amalga oshiriladi. Birinchi sikldni kuydirish bosqichining optimal haroratidan yuqori bo'lgan haroratda o'tkaziladi, keyinchalik bir necha sikl davomida kuydirish bosqichining optimal haroratiga keltiriladi. Bunday jarayonning o'tkazilishi praymerning butun zanjir bilan komplementar gibrizatsiyasini amalga oshirish uchun zarur bo'ladi, vaholanki kuydirish jarayoni optimal haroratida praymerkomplementar zanjir bilan qisman gibrizatsiyasi amalga oshadi. Genom DNK sida praymer qisman gibrizatsiyasi agar praymer bog'lanishi uchun ko'p joy mavjud bo'lsa, nospetsifik amplifikatsiyaga olib keladi. Ko'p hollarda, PZR birinchi o'nta siklini 72-75 °C kuydirish haroratida o'tkazish mumkin, keyinchalik 60-65°C optimal haroratga tushirish mumkin.
- Molekulyar koloniyalar uslubi (geldagi PZR, *colony PCR*) — akrilamid gelda PZR komponentlarida polimerizatsiya o'tkaziladi, PZR o'tkaziladi. Tahlil qilinayotgan nuqtalardagi DNKning amplifikatsiyasi o'tadi va molekulyar koloniyalar hosil bo'ladi.
- kDNK uchlarida tez o'tadigan amplifikatsiya asosidagi PZR- (*rapid amplification of cDNA ends, RACE-PCR*).
- Uzun fragmentlar PZR (*long-range PCR*) — DNK uzun qismlarining amplifikatsiyasiga modifikatsiya qilingan PZR – 10000 va undan uzun asoslar uchun yaratilgan. Polimerazalar ikki xil aralashmasi ishlatiladi- ularning biri yuqori faollikka ega bo'lgan *Taq* polimeraza bo'lib, bir o'tishda DNK uzun zanjirini sintezlash qobiliyatiga ega, ikkinchisi- DNK- polimeraza 3'-5'-endonukleaza faolligiga ega bo'lib, bu *Pfu* polimerazalar turiga kiradi. Ikkinchi polimeraza *Taq*- polimeraza tomonidan ro'y bergan hatolarni to'g'irlashda ishlatiladi, chunki *Taq*- polimeraza DNK tarkibida nokomplementar nukleotid paydo bo'lsa, sintezni to'htatadi. Bu komplementar bo'lmagan nukleotidni *Pfu*-

polimeraza olib tashlaydi. Polimerazalar arlashmasi 50:1 nisbatda olinadi, yoki 100:1 ham bo'lishi mumkin, bu yerda *Taq-* polimerazalar 25-100 baravar *Pfu* polimerazaga nisbatan ko'p ishlatiladi.

- **RAPD** (Random Amplification of Polymorphic DNA) – polimorf DNK ni tahminan amplifikatsiyasi asoslangan PZR bo'lib, bir- biriga yaqin bo'lgan organizmlar irsiy ketma-ketliklarini aniqlashda ishlatiladi, masalan madaniy o'simliklar turli xil navlari, itlar zoti yoki yaqin qarindosh mikroorganizmlar. Bu uslubda odatda, katta o'lchamga ega bo'lmagan praymer ishlatiladi, 10 juft nukleotid qatoriga ega bo'lgan. Bu praymer tadqiqot qilinyotgan organism tahminiy qismlaiga qisman komplementar bo'ladi. Sharaitlar praymer uzunligi, uning tarkibi va harorat tanlab olingan holda, ikki xil organism uchun mavjud bo'lgan farqlarni aniqlash mumkin.
- Mahsus guruhli PZR (*group-specific PCR*) — bir turga yoki turli xil turlar o'rtasidagi qarindosh ketma-ketliklarni konservativ praymerlar orqali aniqlash hisoblanadi. Masalan, ribosomal 18S va 26S genlarga nisbatan universal praymerlar tanlab olinib, ularni turga xos genlararo speyserlarni amplifikatsiya qilish, 18S va 26S ketma-ketliklar turlar o'rtasida konservativ bo'lib, PZR tadqiqot qilinyotgan turlar hammasida bu genlar o'rtasida o'tadi. Bu uslubga qarama- qarshi unikal PZR si (*unique PCR*), bo'lib, bunda muammo, hamma qaraindosh bitta ketma-ketlik amplifikatsiyasi uchun mahsus praymer tanlab olinadi.
- Qaynoq start asosidagi PZR (*hot start PCR*) — DNK- polimeraza ishlatilagn holatdagi PZR modifikatsiyasi bo'lib, polimeraza faolligi hona haroratida reaksiya birinchi bosqichigacha, DNK birinchi denaturatsiyasida, antitanalar yordamida bloklanadi yoki bloklash uchun imitatsiya antitanalari Affibody deb ataladigan katta bo'lmagan molekulalar ishlatiladi. Birinchi denaturatsiya asosan odatda, 95 °C haroratda 10 minut davomida o'tkaziladi.
- Virtual PZR (*in silico PCR*, raqamli PZR, electron PZR, e-PZR) — praymer yoki DNK zondlarining ketma-ketliklarining ro'yhatidan foydalangan holda, PZR ning nazariy matematik uslubiga yondashgan kompyuter tahlili tadqiqot

qilinayotgan genom, xromosoma, halqasimon DNKning yoki DNK hohlagan DNK qismining potentsial DNK amplifikatsiyasi bashorat qilinadi.

#### **9- BOB. TIBBIYOT GENOMIKA VA UNING AHAMIYATI**

Tibbiy genomika - tibbiy genetika va genomika sohasidagi yangi tadqiqot yo'nalishi bo'lib, ilm-fanning ikkita sohasi - tibbiy genetika va genomikaning integratsiyasi asosida, inson kasalliklarining irsiy etiologiyasini monogen, xromosoma va multifaktorial kelib chiqishini o'rganishda yangi istiqbollarni ochib beradi.

Bundan tashqari, u inson genomining strukturaviy xususiyatlarini inson genomining anatomiyasini tahlil qilishda, genlar tarkibidagi o'zgarishlarning, genlarning ifodasiga va ularning oqsil mahsulotlarining tuzilishiga ta'sirini tahlil qilish, etnik genomikada turli etnik vakillarning DNK tuzilish xususiyatlarini tahlil qilishda, populyatsiya guruhlari va farmakogenetika, genomga ksenobiotiklar ta'sirini, shu jumladan dorilar almashinuvidagi rolini o'rganishda qo'llaniladi. Tibbiy genomika yo'nalishida qilingan ishlar doirasida kasalliklarni presimptomatik, prenatal va preimplantatsiya diagnostikasi usullari, shuningdek irsiy va orttirilgan kasalliklarda genlarni davolash usullari ishlab chiqilmoqda.

Ushbu muammo kontekstida ikkita yirik loyiha - "Inson genomi" va "Haploid genom" loyiha natijalari, shuningdek yangi texnologiya - DNKni gibrizatsiya usuli yuqori aniqlikdagi biologik chiplarni yaratish muhim ahamiyatga ega. Ushbu natijalar genom bo'yicha assotsiatsiyalar - genom bo'yicha assotsiativ tadqiqotlar (PHAI) genom skriningini amalga oshirish uchun asos bo'ldi. Genetik assotsiatsiyalarni tadqiq qilishdan farqli o'laroq, gen polimorfizmi va kasallik o'rtasidagi mumkin bo'lgan bog'liqlikning patogenetik asosidagi gipotezani sinovdan o'tkazadigan nomzod genlar kontseptsiyasiga asoslangan yangi yondashuv genomni yangi, shu paytgacha noma'lum funksional gen variantlarini izlash uchun aniq yagona nukleotid polimorfizmlari to'plamini sekvenirlashni o'z ichiga oladi.

Hozirgacha PSAI uchun konsensus mezonlari mavjud emas, masalan, genotiplashtirilishi va o'rganishga kiritilishi kerak bo'lgan yagona nukleotid polimorfizmlari va namunalarining minimal soni, zichligi va yagona nukleotid polimorfizmlarining tarqalishi, genomni qamrov darajasi, replikatsiya talablari va dalillar bosqichlari, belgilangan aloqalarni tasdiqlash.

Komorbid holatlarning genetikasi (sintropiya / distrophiya tushunchasi). Tibbiy genomika va PSAIni yanada kengroq klinik tadqiq etish imkoniyati odamlarning surunkali kasalliklarining sirli hodisalaridan biri - polipatiya bir bemorda ko'p sonli kasalliklar, komorbid haqida tushunchalarni chuqurlashtiradi. 15-75 yoshdagi bemorlarning taxminan 40% bir vaqtning o'zida ikkita kasallikdan aziyat chekadi va deyarli har beshinchi terapevtik bemorda to'rt kasallik qayd etiladi. So'nggi paytlarda uch yil davomida tekshirilgan va kuzatilgan 13 million bemorning kasalliklari to'g'risidagi ma'lumotlarga asoslanib, komorbidlik 17 foizni, metabolik sindromlar uchun esa 31 foizni tashkil etganligi aniqlandi.

Kasalliklarning bunday kombinatsiyasi tasodifiy xarakterga ega bo'lishi mumkin. Shunga qaramay, bitta bemorda birlashtirilgan kasalliklar uning eng yaqin qarindoshlarida paydo bo'lishi odatiy hol emas. Bundan tashqari, ba'zida ular o'xshash patogenetik rivojlanish aloqalariga ega. Ular kasalliklar oilasi deb ataladi. Zamonaviy

ta'rifida sintropiya - bu tasodifiy bo'lmagan va evolyutsion genetik asosga ega bo'lgan shaxs va uning eng yaqin qarindoshlaridagi ikki yoki undan ortiq patologik holatlarning (nozologiyalar, sindromlar) tabiiy o'ziga xos birikmasi ekanligi ta'kidlangan. Sintropiyaning eng mashhur namunasi metabolik sindrom: gipertoniya, giperxolesterinemiya, giperglikemiya va semirish. U bitta bemorda, shuningdek qarindoshlarida bir xil kombinatsiyalarda yoki alohida holda qayd etiladi. Boshqa sintropiyalar ham ma'lum: semizlik, narkolepsiya, birinchi turdagi qandli diabet, autoimmun tiroidit, bronxial astma, atopik dermatit va qonda yuqori miqdordagi immunoglobulin E ni o'z ichiga olgan Pikkvik sindromi.

Antagonistik munosabatlar (dystrophiylar), masalan, o'pka tuberkulyozi va bronxial astma uchun ma'lum. Gematopoezning limfoid va miyeloid turlariga asoslangan proliferativ jarayonlar ham bo'lishi mumkin.

Qo'shma Shtatlarda yagona genlarning mutant allellari keltirib chiqaradigan kasalliklar va boshqa g'ayritabiiy holatlar har 100 tug'ilgan chaqaloqning bittasida uchraydi. Murakkab kasalliklar (diabet, yurak-qon tomir kasalliklari va saraton kabi) kasallikning katta qismi uchun javobgardir, bunda genetik variantlar predispozitsiya qiluvchi omillar sifatida ishlaydi.

Shuningdek, genlar immunitet tizimi orqali va boshqa ko'plab molekulalarning o'zgarishi, masalan, hujayralar yuzasidagi retseptorlari orqali turli yuqumli va parazitlar vositalarga sezgirligimizga ta'sir qilishi mumkin. Shifokorlar nazorati ostida bo'lgan bemorlarning sezilarli qismida paydo bo'ladigan alomatlar u yoki bu tarzda ularning genotiplari bilan bevosita yoki bilvosita bog'liqdir. Odam genomini tahlil qilishda erishilgan yutuqlar hozirgi vaqtda kasalliklarning paydo bo'lishiga genetik variantlarning qo'shgan hissasini aniqlashga yordam beradi va ba'zi hollarda hatto optimal davolash rejimlarini rejalashtirish mumkin. Biroq, individual tibbiyotga yondoshish haqiqiy muvaffaqiyatlar kelajakda kutmoqda.

Kasallikni davolashdan oldin, uning mavjudligi avval tan olinishi va keyin aniqlanishi kerak. Yangi tug'ilgan chaqaloqlarda metabolik anormalliklar tug'ilish paytida

namoyon bo'lmashligi mumkin va bunday holatlarda genetik tashxis (genetik skrining) nihoyatda foydali bo'lishi mumkin. Ko'rinib turibdiki, ma'lum bir kasallik faqat genetik omillar bilan belgilanadimi yoki faqat qisman, uni davolashda klinik vositalarning butun arsenali ishtirok etadi: antibiotiklardan tortib jarrohlikgacha.

### **Genetik skrining**

Genetik skrining o'tkaziladigan populyatsiyalar juda xilma-xildir. Hozirgi vaqtda yangi tug'ilgan chaqaloqlarning genetik tekshiruvi monogen kasalliklarni aniqlashga qaratilgan. Kattalar uchun genetik skrining ko'pincha bolalarga ta'sir qilish xavfi yuqori bo'lgan turmush qurgan juftliklarni aniqlash uchun oila darajasida amalga oshiriladi. Ba'zida kattalar skriningi genomida ko'krak bezi saratoni kabi murakkab kasallikning rivojlanish ehtimolini sezilarli darajada oshirishi ma'lum bo'lgan ozmi-ko'pmi umumiy mutatsiyalarni o'z ichiga olgan odamlar guruhlari orasida o'tkaziladi. Kelajakda har bir yangi tug'ilgan chaqaloqda odamning yurak-qon tomir kasalliklari, artrit va diabet kabi turli xil murakkab kasalliklarga moyilligiga ta'sir qiluvchi katta polimorfizmlar to'plamini sinab ko'rish mumkin bo'ladi.

Turli mamlakatlarda o'tkazilgan tadqiqotlar natijasida to'plangan statistik ma'lumotlar aholining 5 foiziga yaqini ota-onalari, ajdodlarida ro'y bergan mutatsion o'zgaruvchanlik tufayli paydo bo'lgan turli xil morfologik, fiziologik, biokimyoviy kasalliklarga ega ekanligini ko'rsatmoqda. Atrof-muqitning ifloslanishi tufayli odamlarda uchraydigan irsiy kasalliklar soni yildan-yilga ortib bormoqda.

A.Stivensonning bergan ma'lumotlarga ko'ra Shimoliy Irlandiyada yangi tug'ilgan bolalarning 40 % irsiy kasallikga chalingan bo'lar ekan. Bularga tabiiy abort natijalari (ular 14 % ga yaqin) kirmaydi. Odamlarda uchraydigan irsiy kasalliklar ikki toifaga: gen kasalliklari va xromosoma kasalliklariga ajratiladi. Gen kasalliklari N.P.Bochkov, A.I.Zaxarov, V.I.Ivanov klassifikatsiyasiga binoan monogen va poligen kasalliklarga bo'linadi. Monogen kasalliklar o'z navbatida autosoma dominant, autosom retsessiv va jinsiy xromosoma bilan bog'liq kasalliklarga ajraladi.

Amniosintez – irsiy kasalliklarni homilalik davrida aniqlash usuli.

Gen kasalliklari nihoyatda ko`p. Ularga misol qilib modda almashinishi bilan bog`liq bo`lgan galaktozemiya, qandli diabet, fenilketonuriya, daltonizm, gemofiliya kabi kasalliklarni olish mumkin. Xromosoma kasalliklari ayanchli oqibatlarga olib keladi. Xromosoma kasalliklariga chalinganlar homilalik davridan boshlab nobud bo`ladilar yoki tug`ilgandan keyin o`ladilar. Masalan, odamning 18 xromosomasining uchta bo`lishi natijasida paydo bo`ladigan Edvards sindromida bola kichik vaznda, chala tug`ilgan, nerv sistemasi rivojlanmagan, bosh suyagi, ko`z kosalari kichik, barmoqlari changak holda bo`ladi. Hayot kechirish muddati ko`pincha 6 oydan oshmaydi.

13 xromosomaning uchta bo`lishi tufayli Patau sindromi hosil bo`ladi. Bunday bolaning vazni haddan tashqari kichik bo`ladi, yurak qon-tomir sistemasi buzilgan bo`lib, chaqaloq 3-4 oy yashaydi. Shereshevskiy-Terner, Daun, Klaynfelter sindromli bolalarda ham ko`pgina irsiy anomaliyalar kuzatiladi. Bolalarning irsiy kasalliklar bilan tug`ilish ehtimolini aniqlash, uning oldini olish chora-tadbirlarini belgilashda tibbiy-genetik maslahat muhim rol o`ynaydi.

#### Tibbiy-genetik maslahat

Sog`lom, aqliy va jismoniy jihatdan baquvvat, har tomonlama kamol topgan shaxsni voyaga yetkazish doimo hukumatimiz diqqat markazida bo`lgan. O`zbekiston respublikasining prezidenti I.A.Karimov qilgan nutqlarining birida, “Sog`lom avlod deganda shaxsan men, eng avvalo sog`lom naslni tushunaman. Sog`lom bolaning tug`ilishi eng avvalo onaning sog`lg`iga bog`liq” deb ta`kidladi. Ona-bolaning sog`lom bo`lishida tibbiyot xodimlarining roli beqiyos. Shu sababli barcha homilador ayollar tibbiyot xodimlarining nazoratida bo`ladilar. Tibbiy ko`rikdan o`tayotgan homilador ayollar orasida u yoki bu irsiy kasalligi bor, nuqsonli bola tuqqan, yoshi 35 dan oshgan yoki yaqin qarindoshiga turmushga chiqqan, bolasi turmaydigan shaxslar bo`lsa, ular tibbiy-genetik maslahatxonalarda maxsus ko`rikdan o`tadilar.

Tibbiy-genetik maslahatxonalarda homilador ayolning qoni, siydigi tekshirib ko`riladi va uning o`zi, turmush o`rtog`i, oila a`zolari bilan suhbat o`tkazilib irsiy kasali bor deb taxmin qilinayotgan ayol va uning tug`ilajak homilasiga dastlabki tashxis qo`yiladi. Qo`yilgan tashxisni qanchalik to`g`ri ekanligini aniqlash maqsadida

xomilaning o`rab turgan amnion suyuqligi shprints orqali olinib u sitogenetik, biokimyoviy, molekulyar biologik, fizikaviy metodlar yordamida tekshiriladi. Tekshirish natijalari atroflicha o`rganilib, tahlil qilinadi. Unga asoslanib ona va homiladagi taxmin qilinayotgan irsiy kasalliy genga yoki xromosomaga bog`liqligi, uning dominant yoki retsessiv holatda irsiylanishi, jinsiy xromosoma yoki autosomaga bog`liqligi aniqlanadi. Olingan ma'lumotlar homilador ayolga beriladi. Agar homiladagi irsiy kasallik o`ta xavfli bo`lmasa, uni oldini olish yoki rivojlanib ketmasligi uchun tibbiy xodim tavsiya etgan dorilarni ichish, parxezni saqlash, fizikoterapevtik shifo olish tavsiya etiladi. Yaqin vaqtga qadar monogen irsiy kasallikni homilador ayolda namoyon bo`lishi kasallikni paydo bo`lish ehtimoligiga qarab taxmin qilinsa, endilikda DNK tuzilishidagi nuqsonlarga qarab belgilanadi.

Mobodo homiladagi irsiy kasallik xromosomalar sonini o`zgarishi yoki aberratsiyasi bilan aloqador bo`lsa, vrach-genetik eru-xotinni xohishiga ko`ra irsiy kasali bor homilaning dunyoga keltirish yoki keltirmaslik to`g`risida homilador ayol va uning turmush o`rtog`iga atroflicha maslahat beriladi. Sog`lom bolaning dunyoga kelishi bir tomondan ota-onaning irsiy omillariga, ikkinchi tomondan esa tashqi muhit omillariga bog`liq.

Irsiy kasalliklarni oldini olishda faqat tibbiy genetik maslahat berish emas, balki atrof-muhitni muhofaza qilish, ayniqsa uni radioaktiv moddalar bilan ifloslanishini oldini olish muhim ahamiyatga ega. Shu bilan birga suvni, havoni, tuproqni sanoat, transport, maishiy xizmat chiqindilari bilan ifloslanishiga yo`l qo`ymaslik zarur.

## **10-BOB. GENOMIKANI O`RGANISHDA BIOINFORMATIKANING ROLI**

Bioinformatika biologiyaning ilmiy tajribalari asosida olingan natijalarni tahlil qiladi. Olingan ma'lumotlarni tadqiqotchima'lumotlar bazasida mavjud bo`lgan barcha to`plamlar bilan solishtiradi. Bordini, u o`zi aniqlagan ketma-ketlikni ma'lumotlar bazasidan topa olmasa bunda u bu ma'lumotni shu joyga kiritib qo`yadi va bu bilan bazani yanada boyitadi. Ma'lumotlar bazasi funksiyalariga saqlash,

tizimlashtirish, axborotlarni yangilab turish unga kirish huquqi bilan ta'minlashlar kiradi.

Bu operatsiyalar esa katta qudratlardagi kompyuterlarni talab qiladi. Shuningdek biologik mavzular majmuidagi ilmiy nashriyotlar bazalari ham mavjud. Biologiya bo'yicha istalgan ilmiy jurnalning barcha sonlarida chiqadigan har bir maqola ma'lumotlar bazasiga joylashtiriladi izlanuvchi uni internet tarmog'i orqali oson topib olishi uchun qisqa ta'rif berib qo'yiladi. Eng katta tibbiy-biologik nashrlar on-line kutubxonasi PubMed so'nggi 50-yil mobaynida 16 mln. dan ortiqroq maqolalarni o'z ichiga oladi.

Integral ma'lumotlar bazasi va entsiklopediyalar konkret gen, oqsil, funksiyalarni amalga oshiradi. Ular katta miqdordagi boshqa ma'lumotlar bazalari axborotlarini umumlashtiradi va uni hamisha yangilab turadi.

Har qanday yangidan o'qilgan genom harflarning turli xil kombinatsiyalarida takrorlanuvchi ulkan ketma-ketliklar ko'rinishida namoyon bo'ladi. Bioinformatika bunday xilma-xillikdagi matndan genlarni ajratib olish imkoniyatini beradi. Genomdan genni ajratib olish kabi bunday operatsiya genomni belgilash deb ataladi.

Barcha genlar funksiyalarini tajribalar asosida aniqlash yetarli darajada murakkablikni yuzaga keltiradi. Bu holatda bioinformatika funksiyalari allaqachon aniqlangan genlar bilan solishtirib ko'rishga tayangan holda ularni bashorat qilishda ko'maklashadi. Oqsil molekulasida biologik vazifalarning har xil turlariga javob beruvchi uchastkalar mavjud.

Bioinformatika usullari yordamida ushbu uchastkalarni aniqlash konkret bir oqsilning barcha spektr funksiyasini ochib beradi.

Oqsil strukturalarini tajribalar asosida, ya'ni masalan oqsil molekulalaridan tashkil topgan mikroskopik kristalni rentgen nurlari bilan nurlantirish orqali aniqlash mumkin. Bu esa yetarli darajada uzoq va qimmatli jarayon hisoblanadi. Ayrim oqsillar kristall tuzilmalarga ega bo'lmaganligi sababli ularni tahlil qilishning umuman iloji yo'q.

Bioinformatika kompyuter modellashtirish yordamida hech bo'lmaganda oqsil strukturasi uzoqroq o'xshash ketma-ketligi ma'lum bo'lgan holatlarda oqsilning fazoviy modelini yasashda yordam beradi.

Bioinformatika metodlari asosida olingan molekulaning fazoviy strukturasi bilgan holda uning qanday ishlashini va uning ishlashiga qanday ta'sir eta olishni bashorat qilish mumkin.

Dori preparatlarini fazoda har xil ximiyoviy bog'lanishlar bilan oqsil-nishonlarning o'zaro ta'sirini modellashtirish asosida tayyorlash mumkin. Bunda katta miqdori bog'lanishlarni saralash va eng maqbullarini tanlab olish kerak bo'ladi.

Biologiya, kimyo, fizika, matematika hamda informatika fanlarini birlashtirish biologik tizimni har tomonlama tavsiflash imkonini beradi.

Kompyuter resurslaridan foydalanish tahlil jarayonini bir necha marotaba tezlashtiradi hamda olinadigan natijalarning aniqligini va tezligini oshiradi.

Bioinformatika texnologiyalaridan foydalanib qilingan biologiya sohasidagi yangi kashfiyotlar tez suratda tibbiyot, farmakologiya, kosmetologiya, biotexnologiya, qishloq xo'jaligi, ekologiya va boshqa sohalarda jalb qilinadi.

Bioinformatika mustaqil ravishda amaliy ahamiyatga ega bo'lgan natijalar beradi va shuningdek biologiyaning turli sohalarda ishlash uchun sharoit bilan ta'minlaydi.

Bioinformatika bo'yicha ishning katta qismi biologik axborotni saqlash va uni tahlil qilish uchun ma'lumotlar bazasidan foydalanish texnologiyalari atrofiga jamlangan. Bunday ma'lumotlar bazasi ommabop yoki shaxsiy bo'lishi mumkin. Ularga ochiq standartlar orqali ommaviy kirish huquqini olish esa muhim ahamiyat kasb etadi. Garchi ma'lumotlar bazasidan foydalanishga nisbatan bu usullar anchagina keng tarqalgan bo'lsada biologik axborotlarni tahlil qilish uchun ontologiya va mantiqiy usullardan foydalanish rivojlanib bormoqda.

Bioinformatikaning rivojlanish bochqichlari va yutuqlari.

Bir qancha xorijiy davlatlarda 20-21 asrlarda bioinformatika jadal suratda rivojlanayotgan dunyo biotibbiyot fanlari sohasiga aylanib bordi.

Bioinformatsion texnologiyalar iste'molchilari tadqiqotchilar, fundamental ishlanmalar mualliflari bilan bir qatorda tibbiyot, farmakologiya, biotexnologiya hamda o'quv muassasalari hisoblanadi.

Fanning bu sohasi AQSHda va shuningdek boshqa rivojlangan davlatlarda muhim yo'nalish sifatida qaraladi.

Evropa, Osiyo, AQSH hamda Avstraliya davlatlarida bioinformatika markazlari soni yildan-yilga ko'payib bormoqda. Bioinformatika bo'yicha davlat, akademik hamda ta'lim markazlari bilan bir qatorda so'nggi yillarda sohada olingan tadqiqot natijalardan tijorat maqsadida foydalanishga yo'naltirilgan sezilarli darajadagi tashkilot va loyihalar yuzaga keldi. Bu eng avvalo genomlarning, shuningdek odam genomining strukturaviy, funksional hamda qiyosiy tahlili bo'yicha faoliyat yurituvchi tashkilotlardir. Bioinformatika sohasi bo'yicha yaratilgan usullarni qo'llash bilan birga amaliy muammolarni yechish yo'lida, xususan farmakologiyada texnik hamda dasturiy bazalar jadal suratda rivojlanib bormoqda. Bunday muammolarni bartaraf etishda dasturiy ta'minot sanoati ham takomillashib bormoqda.

Mamlakatimizda genomika va bioinformatika fanlarining rivojlanishiga qaratilayotgan alohida e'tibor tufayli dunyo fanida o'z o'rniga ega nufuzli ilmiy maktab va muhit shakllantirildi, zamonaviy laboratoriyalar tashkil etilib, keng miqyosda halqaro ilmiy aloqalar yo'lga qo'yildi. Xususan O'zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasi Genomika va bioinformatika markazida sohada anchagina muvaffaqiyatli dasturlar amalga oshirildi. Markazda yetakchi horijiy ilmiy markaz tajribalariga ega, bioinformatsion texnologiyalar bo'yicha bilim va ko'nikmalarni puxta egallagan ilmiy xodimlarning faoliyat olib borishi va shular hisobga olingan holda markazda bioinformatika laboratoriyasining tashkil etilganligi bunga yaqqol misol bo'la oladi. Markaz ilmiy jamoasi hanuzgacha noaniq bo'lgan g'o'za genomidagi rekombinatsion bloklar (ya'ni, avloddan avlodga ko'chib o'tadigan gen allellari to'plami) o'lchamlarini topib, topib, zamonaviy tezkor "assotsiativ kartalashtirish" usulini kashf etdi. Natijada g'o'za genomidagi genlardan

foydalanishning yangi imkoniyatlari ochilib, g`o`zada zamonaviy markerlarga asoslangan seleksiya usullari ishlab chiqildi.

Gen-nokaut yoki RNK interferensiyasi molekulyar genetika va bioinformatika usullari mahsuli bo`lib, organizmning belgilangan genlari faolligini to`xtatish imkonini beradi. Shu tufayli genlari “o`chirilgan” (nokaut qilingan) organizm vujudga keladi. Bu nukleotid ketma-ketligi ma`lum bo`lgan genlarning funksiyasini aniqlashga yordam beradi. Nokaut qilingan va normal organizm namunalari orasidagi farqlar, o`rganilayotgan gen funksiyasini ko`rsatib beradi. Qishloq xo`jaligi ekinlarining biologik ko`rsatkichlari – hosildorlik, ertapisharlik, zararkunanda va hasharotlarga chidamlilikning namoyon bo`lishida ishtirok etuvchi genning tarkibi va funksiyasi aniqlangandan so`ng maqsadga muvofiq ravishda ushbu gen faoliyatini kuchaytirish yoki aksincha uni to`xtatish mumkin. Markaz olimlari erishgan eng so`nggi yutuqlardan biri – bu ular tomonidan g`o`za uchun yaratilgan dunyodagi ilk - nokaut texnologiyasidir.

*Genomika* organizmlar genomlarini o`rganish bilan shug'ullanadi (odatda DNK sekvenirlashlari). Uning kelib chiqishi va genomikasi bo'yicha

*in silico* - "kremniy yilda", ba'zan o`rganish faqat hisoblash (kompyuter) usullari yordamida amalga oshiriladi, deb ko'rsatish uchun ishlatiladi. Kremniyni eslatish zamonaviy kompyuterlarning elementar bazasi kremniy yarimo'tkazgichlariga asoslanganligi bilan bog'liq.

Birinchi ketma-ket virusli genomga ega bo'lgan Nikla, genomikaning asosiy sa'y-harakatlari turli xil organizmlarning DNK ketma-ketliklarini aniqlashga va genetik xaritalash masalalariga - genomning alohida qismlarining funkcionalligini aniqlashga qaratilgan.

Keyinchalik, genomika genlarning o'zaro ta'siri (epistaz) va bir xil genning (pleiotropiya) ta'sirining ko'plab namoyishlari bilan bog'liq turli xil intragenomik hodisalarni o`rganish bilan bog'liq ishlarni ham o'z ichiga boshladi. Shu bilan birga, genlarning funktsiyalarini tushuntirish vazifalari hali ham asosan genetika va molekulyar biologiya muammolariga bog'liq. Hozirgi vaqtda genomika bilan

shug'ullanadigan masalalar ro'yxatiga RNK sintezi (transkripsiyasi) va transkriptning o'zaro ta'siri (transkriptomika) ham kiradi.

Ushbu o'quv qo'llanma tez rivojlanayotgiz rivojlanayotgan genomika sohasi - hisoblash genomikasiga bag'ishlangan (*Computational genomics*) yo'naltirilgan. Nomidan ko'rinib turibdiki, hisoblash genomikasi genomika tomonidan o'rganilgan jarayonlar va ob'ektlarning kompyuter modellarini yaratish orqali ularning xatti-harakatlarini bashorat qilishga harakat qiladi va shuningdek, genomika bilan bog'liq molekulyar biologik tadqiqotlar bilan birga xizmat qiladi.

Hisoblash genomikasi echishga urinayotgan masalalar quyidagi savollarni o'z ichiga oladi:

- • organizmlar genomlaridagi ba'zi nukleotidlar ketma-ketliklarining funksiyalarini aniqlash va bashorat qilish;
- • mavjud bo'lgan natijalarni qayta ishlash nuqtai nazaridan ham, yangi vazifalar va tadqiqot maqsadlarini qo'yishda ham klassik molekulyar tadqiqotlarni matematik qo'llab-quvvatlash;
- • ayrim tashqi ta'sir va ogohlantirishlarga javob beradigan genlarni aniqlash;
- • nukleotidlar ketma-ketligidagi to'liq bo'lmagan / noto'g'ri tandem takrorlanishlarini aniqlash;
- • nukleotid kontekstining genomdagi regulyativ ketma-ketliklarning ishlashiga ta'sirini tahlil qilish;
- • "keraksiz" DNK muammosini hal qilish, ya'ni. genomning turli qismlari, shu jumladan funksional yuki hozirda bizga noma'lum bo'lgan qismlarning ahamiyatini tahlil qilish.

## 11-BOB. FARMOKOGENETIKA.

Farmakogenetika- tibbiyot genetikasi va klinik farmakologiyada dorivor moddalar ta'sirida irsiy o'zgaruvchanlikning asoslarini o'rganadigan bo'limi va bemor insonlarda dorivor moddalarni iste'mol qilishi natijasida, dorilar ta'siri samaradorligi va xavfsizlik choralari, dorilar nojo'ya reaksiyalarining kelib chiqishining oldini olish choralari ishlab chiqish imkonini beradi. Farmakogenetika individual ravishda yondoshish asosida tibbiyotni rivojlantirishning eng samarali va istiqbolli yo'nalishlaridan biridir. Shu kungacha, farmakogenetika sohasida sitoxrom P450 (CYP), glyukuroniltransferaza (UGT) va ko'pgina biotransformatsiya fermentlarining genetik polimorfizmi, shuningdek, dorilarni tashuvchilarn- ABCB1, SLCO1B1, hujayra retseptorlari va transport kanallarida faol ishtirok etadigan oqsillarning polimorfizmi boyicha tadqiqotlar olib borilgan va o'rganilgan.

O'ziga xos genetik belgilarning irsiylanishi, farmakoterapiyaning samaradorligi va xavfsizligiga ta'sir qiladi, qoida tariqasida, dorivor vositaning farmakokinetikasini o'zgartirib ya'ni so'rilishi, tarqalishi, metabolizmi, eliminatsiyasi, yoki farmakodinamikasini modulyatsiya qilish, masalan, maqsadli ta'sir etishini o'zgartirishi yoki dorivor vositaning farmakologik ta'siriga sezgirligini o'zgartiradigan biologik xususiyatlarni aniqlash muhimdir. Bunday genetik biomarkerlar farmakologik reaksiya buzilishining 20 dan 50 foizigacha bashorat qilishga qodir va standart farmakoterapiya fonida dori-darmonlarga nisbatan sezgirlikning oshishi va nojo'ya reaksiyalar rivojlanishining muhim omilidir. Ijtimoiy ahamiyatga ega bo'lgan kasalliklarda keng qo'llaniladigan dori-darmonlarga nisbatan sezgirlik, nojo'ya reaksiyalarni yoki samarasizlikning rivojlanishini, farmakogenetik belgilarini klinik amaliyotga joriy etish muhim

ahamiyat kasb etmoqda. Farmakogenetika atamasi bilan bir qatorda, hozirda ko'pincha farmakogenomika atamasi qo'llaniladi. Ushbu fan sohalari yuqorida keltirilgan malumotlarni o'rganadi, ammo farmakogenomika ma'lumot sifatida insonning to'liq genomining ketma-ketligini, farmakogenetika esa barcha mumkin bo'lgan ketma-ketliklarni qo'llaydi.

Farmakogenetika tarixini qadimgi davrlardan boshlash mumkin, miloddan avvalgi 510 yilda Pifagor loviya o'limga olib kelishi mumkin bo'lgan reaksiyaning barcha odamlarda emas, balki bir nechtasida namoyon bo'lganligini qayd etgan. O'shandan beri farmakogenetikani alohida ilmiy yo'nalish sifatida aniqlashga imkon beradigan ko'plab voqealar ro'y berdi. Sovet Ittifoqi va undan keyin Rossiya Federatsiyasida farmakogenetikaning rivojlanishi Rossiya Fanlar akademiyasining akademigi Sergey Borisovich Seredeninning nomlari bilan bog'liq - eksperimental farmakogenetika sohasidagi tadqiqotlar, V.V. Zakusov nomidagi Farmakologiya ilmiy-tadqiqot instituti va Rossiya Fanlar akademiyasining akademigi Kukes Vladimir Grigorievich - klinik farmakogenetika klinikasi sohasida olib borilgan tadqiqotlar va Sechenov universiteti ichki kasalliklari propedevtikasi kafedrasini olimlari tomonidan keng tadqiqotlar olib borilmoqda.

<b>Yil</b>	<b>Kashfiyotni amalga oshirgan shaxs</b>	<b>Tadbir</b>
Miloddan avvalgi 510 yil	Pifagor	Dukkaklilarning oziq-ovqat sifatida xavfli ekanligi to'g'risida ma'lumot bergan (keyinchalik bu glyukoza-6-fosfat dehidrogenaza yetishmovchiligi bilan bog'liq bo'lib chiqdi )
1866 yil	Mendel	Irsiyat qonunlarining ochilishi
1906 yil	Garrod	"Metabolizmning tug'ma xatolari" nashri

1932 yil	Snayder	Autosom- retsessiv kasallik sifatida fenilketonuriyani tavsifladi
1956 yil	Karson va boshq.	Glyukoza-6-fosfat dehidrogenaza yetishmasligining kashf etilishi
1957 yil	Motulski	Irsiy metabolik nuqsonlar dori terapiyasiga javoban individual farqlarni tushuntirishi mumkin degan tushunchani ilgari surdi
1957 yil	Kellu va Genest	Psevdokolinesteraza yetishmovchiligining tavsifi
1957 yil	Vogel	"Farmakogenetika" atamasining ixtirosi
1960 yil	Narx Evans	Asetilator polimorfizmining tavsifi
1962 yil	Kalov	"Farmakogenetika - irsiyat va dori terapiyasiga javob" kitob nashri
1977/79	Mahjub va boshq. va Eyxelbaum va boshq.	Debrisokin gidroksilaza va spartein oksidaza polimorfizmining kashf etilishi
1988 yil	Gonsales va boshq.	CYP2D6 deb nomlangan debrisokin gidroksilaza genetik nuqsonining xarakteristikasi
1988 - 2000 yillar		Dori almashinuvining turli bosqichlari fermentlarida va dori tashuvchilarida o'ziga xos polimorfizmlarni aniqlash
2000 yil	Inson genomining loyihasi	Inson genomining birinchi loyihasini yakunlash
2000 yil	Xalqaro SNP xaritasi ishchi guruhi	1,42 million dona bitta nukleotidli polimorfizmlarni o'z ichiga olgan inson genamlari ketma-ketligi o'zgarishi xaritasini to'ldirish

### **Dori vositalarining o'zaro ta'sirini bashorat qilishdagi yutuqlar. CYP2C19**

Yon ta'sirga olib keladigan dorilarning aksariyati asosiy metabolik oqsillarning genomlaridagi ma'lum polimorfizmlar bilan bog'liq. Terapevtlar va onkologlar dori tanlash va davolash strategiyasini boshqarish uchun farmakogenetik testdan foydalanadilar.

Klopidogrel - bu preparat, uning faol tarkibiy qismlaridan biri trombositlar agregatsiyasining inhibitori hisoblanadi. Dori vositasi dunyodagi eng ko'p sotiladigan dori hisoblanadi va ko'pincha aterotrombotik asoratlarni oldini olish uchun ishlatiladi. Ammo tarqalishiga qaramay, ma'lum bir guruh odamlar uchun u qabul qilingan dori dozasida qat'iy cheklovlarga ega ekanligi ma'lum. GWAS tadqiqotida CYP2C19 geni va dori metabolizmasidagi anormalliklar o'rtasida bog'liqlik o'tkazildi. Olimlar klopidogrel, agar qabul qiluvchida genomda ma'lum bir polimorfizm bo'lsa, bemorlarda erta koagulyatsiyani keltirib chiqarishini aniqladilar.

**E vitamini.** Ma'lumki, E vitamini inson organizmida juda ko'p funktsiyalarga ega bo'lgan yog'da eriydigan vitamin. E vitamini odam genotipiga qarab diabetga chalingan odam organizmiga ijobiy va salbiy ta'sir ko'rsatishi isbotlangan.

Gaptoglobin antioksidant bo'lib, gemoglobinning oksidlanish faolligini neytrallashtiradi. Ushbu oqsilning ikkita alleli mavjud: allel 2 birinchi allelga qaraganda kamroq oksidlanish xususiyatiga ega. Shu munosabat bilan gaptoglobin 2-2 genotipi bo'lgan diabet kasalliklarida yurak-qon tomir kasalliklari xavfi yuqori bo'ladi. Shuningdek, bu protein yuqori zichlikdagi lipoproteinlarning faoliyatini ta'minlashda muhim bo'g'in hisoblanadi- qondan xolesterolni olib tashlaydigan lipoproteinlar turi hisoblanadi. O'z navbatida, E vitamini ularning faolligini oshiradi. Shunday qilib, gaptoglobin 2-2 genotipi bo'lgan odamda E vitamini kam faol gaptoglobinga qaraganda HDL funktsiyasini sezilarli darajada oshiradi, bu esa yurak-qon tomir kasalliklari xavfini kamaytiradi. Ammo gaptoglobin 2-1 genotipi bilan E vitamini va gaptoglobin birgalikda HDL faoliyatini oshiradi, bu esa yurak-qon tomir kasalliklari xavfini oshiradi.

**Gepatit C.** Inson interferon genining polimorfizmi gepatit C ni davolash samaradorligiga turlicha ta'sir ko'rsatadi. Genotip 1 uchun gepatit C interferon- $\alpha$ -2a yoki interferon- $\alpha$ -2b, savdo nomlari: Pegasys va Pegintron bilan birgalikda ribavirin bilan davolanadi. Interferon  $\lambda$  3 ni kodlovchi IL28B genining genetik polimorfizmlari bemorning davolanishga bo'lgan ta'siriga sezilarli ta'sir ko'rsatishi ko'rsatilgan. Ehtimol, IL28B geni ma'lum bir genetik jihatdan ajralib turadigan allellariga ega bo'lgan gepatit C li bemorlarda davolanishdan keyin viruslarga nisbatan bo'lgan javob reaksiyasi boshqalarga qaraganda yaxshiroq samaraga ega bo'lgan va bu genetik tafovutlar, gepatit C ning tabiiy rezistentligi bilan bog'liq ekanligi isbotlangan.

**Onkologiyada farmakogenetika.** Farmakogenetika klinik onkologiyada kuchli vosita hisoblanadi, chunki saratonga qarshi dorilarning aksariyati juda tor terapevtik spektrga ega va zaiflashgan bemorlarni dori-darmonlar zararsizlantirishi mumkin. Amalda genetik regulyatsiya DPD, UGT1A1, TPMT, CDA va CYP2D6 genlari bilan bog'liq. Shunday qilib, genomik ma'lumotlar asosida 5-FU va kapesitabin, irinotekan, merkaptopurin va azatiyoprin, gemtsitabin va kapesitabin, AraC va tamoksifen kabi dori o'rtasida tanlov bilan bog'liq terapiya tanlanadi.

Farmakogenetikani sog'liqni saqlashga integratsiyasi

Giyohvand moddalarni davolashda ko'plab yutuqlarga qaramay, aksariyat dorilar GWAS yordamida sinovdan o'tkazilmaydi. Shu bilan birga, keng tarqalgan tibbiy usullarning 25% dan ortig'i tibbiyot sohasida ishlatilishi mumkin bo'lgan genetik ma'lumotlarga tayanishi aniqlandi. Agar shaxsiy tibbiyot keng tarqalgan bo'lib, ba'zi bir genotiplarda nojo'ya ta'sirlari tufayli samarasiz yoki o'ta xavfli deb topilgan retsept bo'yicha dori-darmonlarni bekor qilish orqali dori terapiyasi samaraliroq va arzonroq bo'ladi. Aholining ozgina qismi jiddiy yon ta'sirga uchraganligi sababli farmatsevtika kompaniyalari uchun dori-darmonlarni ishlab chiqarishni to'xtatish juda qimmatga tushadi, ammo farmakogenetika yordamida zararli nojo'ya ta'sirlarga genetik jihatdan moyil bo'lgan ushbu guruh uchun dori ishlab chiqarish va litsenziyalash mumkin.

Muayyan dori organizmga singib ketishini aniqlash uchun shaxsning DNKini tahlil qilish qobiliyati tibbiyotning barcha sohalarida qo'llaniladi. Farmakogenetika har yili dori-darmonlarning yon ta'siridan o'limning katta sonini oldini olish uchun potentsial yechimdir. Ushbu testlar uchun mas'ul bo'lgan kompaniyalar yoki laboratoriyalar har qanday turdagi - gipotenziv, antianginal yoki diuretik dori tahlil qilishlari va organizm qaysi dorilarni o'zlashtirishi va aniq anormalliklarni keltirib chiqarishi mumkinligini ko'rsatishi mumkin. Faqatgina bir marta tahlil qilish favqulodda vaziyatlarda yordam berishi mumkin bo'lgan shaxsning genetik polimorfizmlari haqida umumlashtirish kabi qimmatli ma'lumotlarni beradi.

Farmakogenetik tadqiqotlar natijalarini to'playdigan eng to'liq manba PharmGKB bo'lib, u shuningdek farmakogenetik test asosida dori-darmonlarni va ularning dozalash rejimlarini (ayrim dorilar uchun) shaxsiylashtirilgan tanlovi bo'yicha tavsiyalar nashr etadi.

2016 yildan buyon Rossiyada Farmakogenetika, farmakokinetika va shaxsiy terapiya jamiyati (OFPT) mavjud bo'lib, u faol faoliyat yuritmoqda Prezident - tibbiyot fanlari doktori, prof., Rossiya Fanlar akademiyasining muxbir a'zosi Dmitriy Alekseevich Sychev. Jamiyat har yili yosh olimlar va shifokorlar uchun farmakogenetika va shaxsiy terapiya bo'yicha Rossiya qishki maktabini tashkil etadi (2018 yildan beri yiliga bir marta fevralda). "Farmakogenetika va farmakogenomika" jurnali OFFFT homiyligida nashr etiladi, u RSCIda indeksatsiya qilinadi (2015 yildan beri, yiliga 2 marotaba nashr etiladi), ularning sonlari erkin mavjud.

Rossiya tibbiyot uzluksiz kasb-hunar ta'limi akademiyasining Klinik farmakologiya va terapiya kafedrasida 2014 yildan boshlab shifokorlar uchun "Shaxsiylashtirilgan tibbiyot asoslari bilan klinik farmakogenetik" o'quv tsiklini olib bormoqda (<https://rmapo.ru/sveden/struct/dekanat-terapevt/terapevt/80-kafedra-klinicheskoy-farmakologii-i-terapii.html>). 2015 yildan buyon Yosh olimlar maktabi xuddi shu kafedrada ishlaydi - yig'ilishlar oyiga bir marta o'tkaziladi.

Farmakogenetika bioetika sohasida munozarali mavzuga aylandi. Aslida, bu nafaqat tibbiyot uchun, balki butun jamoatchilik uchun yangilikdir - bu jamiyatga katta ta'sir ko'rsatishi mumkin, chunki u keng tarqalgan va noyob kasalliklarni davolashning

standart usullarini o'zgartirishni o'z ichiga oladi. Shu munosabat bilan, ba'zi axloqiy muammolar allaqachon paydo bo'lib, ularning aksariyati, ta'kidlash joizki, hal qilinmoqda. Farmakogenetikani joriy etishda paydo bo'lgan ushbu turdagi axloqiy masalalarni uch guruhga bo'lish mumkin. Birinchidan, dori vositalarining rivojlanishi aynan qanday o'zgaradi va testlar barcha bemorlar uchun mavjud bo'ladimi. Ikkinchi muammo genetik ma'lumotni saqlash va ulardan foydalanishning maxfiyligiga taalluqlidir. Uchinchidan, bemorlar bunday testlarni nazorat qila oladimi.

Farmakogenetika - bu yangi terapiya, dori terapiyasini yaxshilaydi va shu bilan birga nojo'ya ta'sirlar ehtimolini sezilarli darajada kamaytiradi. Ammo o'tkazilgan testlarning axloqiy muammolari hali ham savol ostida va kelajakda qattiq siyosat joriy etilishini talab qiladi.

#### **11- BOB.KARTALASHTIRISH DASTURLARI, GENLARNING FILOGENETIK SHAJARALARINI O`RGANISH**

Genetik harita-strukturaviy genlar, boshqaruvchi gen qismlari va genetik markerlarning nisbiy joylashuvi hamda ular orasidagi nisbiy masofalarning xromosoma (birikish guruhlari) bo'yicha diagrammasidir. Genetik haritalarni tuzish usuli genetik haritalash deb ataladi.

*Genetik haritalash tarixi.* Dastlab xromosomalarda genlarning o'zaro joylashishi ular orasidagi krossingover chastotasi bilan aniqlandi. Birinchi marta xromosomalarning genetik haritalarini bu uslubda tuzish imkoniyati 1913-1915 yillarda T. Morgan, A. Stertevant va Morganning laboratoriyasi hodimlari tomonidan genlarni birikish va krossingover hodisalariga asoslangan holda eksperimental usulda ishlab chiqildi. Ushbu tarihiy sanadan boshlab, genetik masofa odatda santimorgan-yoki santimorganidlar, sM sifatida o'lchanadi, 1 sM 1% larda krossingover chastotasiga mos keladi.

Genetik harita ishlab chiqilgan birinchi organizm qorin qismi qora rangli *Drosophila melanogaster* pashshasi bo'lgan. Keyingi bosqichda boshqa turlar uchun genetik haritalash amalga oshirildi. SHunday qilib, genetik harita ishlab chiqilgan

birinchi qush va birinchi xayvon uy tovug'i hisoblanadi. Uy tovug'ining birinchi genetik haritasini ishlab chiqqan va 1930 yilda uni nasr etgan olimlar A. S. Serebrovskiy va S. G. Petrovga tegishli edi.

### **Haritalashning dasturiy turlari.**

*BFAST*. Ingiliz abbreviaturasida *Blat-like Fast Accurate Search Tool*. Dasturni ishlab chiqqanlar, [SNP](#) va indellarga (insertsiya + deletsiya) xatoliklariga nisbatan ta'sirchanlikni xisobga olishgan, o'tkazilgan tajriba va aniqlik o'rtasidagi balans tanlanadi.

Juftlashgan uchlarning sekvenirlanishi amalga oshiriladi. Tajriba oxirida tahrirlash uchun Smita-Vaterman algoritmidan foydalanadi. Parallel rejimda klasterda ishlay oladi. Dasturning bfast+bwa versiyasi mavjud. Illumina, ABI SOLiD 454, Helicos formatlariga ega.

*BLAST*. BLAST – tahrirlash vositasi. Har bir o'xshashlikda bitta almashtirish imkonini bajaradi.

*Bowtie*. Barrouz—Uiler algoritmidan indeksatsiya uchun foydalanadi. Dastur tezligi va xotiraning ishlashi bo'yicha optimallashtirilgan, protsessor bir nechta yadrosini ishlatishga mo'ljallangan. Bir xil sharoitda MAQ dan 35 marta, SOAP ga nisbatan 300 marta tez tezlikda ishlaydi. Ketma-ketliklar to'g'ri kelmasligiga yo'l qo'yadi. Bowtie bazasida TopHat dasturi ishlab chiqilgan, RNA-seq taxriri uchun.

*BWA*. [BWA \(biologik ketma-ketliklarni taxrirlaydi\)](#) — dastur uch komplektdan iborat: BWA-backtrack, BWA-SW va BWA-MEM. BWA-backtrack 100 juft nukleotidgacha o'qiy oladi, BWA-SW va BWA-MEM 70 dan 1 mln.gacha bo'lgan uzun nukleotid qatorlarini o'qiydi. BWA-MEM dasturning oxirgi versiyasi aniq va sifatli ishlab chiqilgan.

BWA-SW va BWA-MEM ximerli ketma-ketliklarni topa oladi.

BWA-SW, Barrouza—Uiler qayta qurishlarini Smit—Vaterman taxriri orqali foydalanadi. Uzun ketma-ketliklar bilan ishlay oladi, BLAST ga nisbatan aniq va tezroq ishlaydi.

*ELAND*. Efficient Local Alignment of Nucleotide Data ni anglatadi. Solexa kompaniyasi tomonidan ishlab chiqilgan keyinchalik Illumina sotib olgan.

paired-end – o’qishlardan foydalanadi, struktur variantlarni topa oladi, 32 juft nukleotid uzunligigacha o’qiy oladi, nukleotid ketma-ketligida 2 ta farqga yo’l qo’yadi, lekin indellar (insertsiya + deletsiya) bilan ishlay olmaydi.

*MAQ*. Geplarsiz (gep inglizcha “gap” dan olingan bo’lib, indel ya’ni qo’shimcha nukleotid yoki deletsyani bildiradi, bo’shliqlar “-” beligi bilan belgilanadi) taxrirlaydi. single-end – ketma-ketliklarni o’qishda 3 hil farqlarni topa oladi, paired-end – ketma-ketliklarni o’qishda 1 farqlarga yo’l qo’yadi.

Statistik model asosida konsensus quradi.

*SHRiMP*. SHRiMP2 dasturi yuqori aniqlikka qaratilgan, polimorfizmli qatorlarning taxirini o’tkazadi va sekvenirlash xatoliklarini aniqlaydi.

Smit-Vaterman algoritmidan foydalanadi, 1 versiyasi ketma-ketliklarni o’qishni, 2 versiyasi esa genomni indeksatsiya qilishda foydalaniladi, shunga ko’ra katta tezlikka ega. Illumina/Solexa, Roche/454 i AB/SOLiD kompaniyalari tomonidan ketma-ketliklarni o’qishda va va parallel ravishda hisoblash ishlarini olib borishda qo’llaniladi.

*SOAP*. single-read va pair-end fragmentlarining taxirini bajaradi va asosan intronlarni aniqlashda qo’llaniladi. 2way-BWT (2BWT) indeksini ishlatish qobiliyatiga ega. SOAP3 versiyasi GPU bilan ishlashga optimallashtirilgan va maxsus GPU-2BWT indeksidan foydalanadi.

*TopHat*. RNA-seq taxrirlarini o’qishga moslashgan, Bowtie bazasi asosida ishlab chiqilgan. Illumina Genome Analyzer tomonidan ishlab chiqilgan va boshqa dasturlar tomonidan ishlangan taxrirlar bilan ishlaydi. 75

nukleotid qatorlarigacha bo'lgan nukleotid qatorlarini aniqlaydi, paired va single-end ni aralashtirishga yo'l qo'ymaydi.

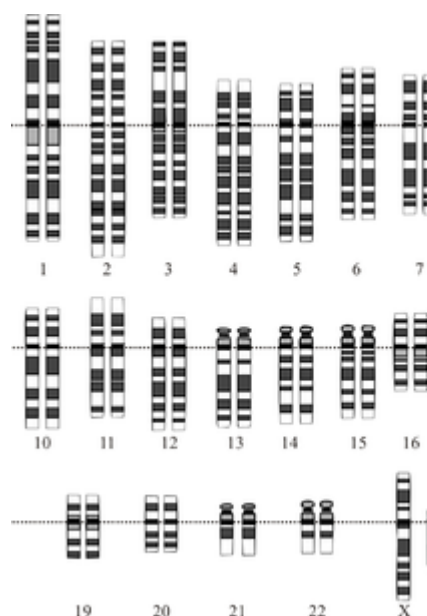
Normal inson karyotipining barcha xromosomalarining ideogrammalari sifatidagi grafik tasviri genetik haritalardan tashqari, boshqa xromosoma haritalari ham ishlab chiqilgan:

Sitogenetik harita – xromosomalarining strukturaviy elementlarini (masalan, idiogrammalarda ularning differentsial rangli bo'limlarini) o'zaro joylashish tartibini yoki nishonli DNK namunalarining gibridlanish lokuslarini (in sitida lyuminesstent gibridlanish) fazoviy tasavvuridir.

Fizik harita – fizik belgilar (DNK molekulasining bo'laklari) nukleotidlar juftligida orasidagi masofalar uzunlagini tartiblashtirish hisoblanadi.

Restriksion harita – fizik harita bo'lib, DNKning restriktaza ta'sirida hosil bo'lgan bo'laklari orasidagi masofa va ularning ketma-ketligi aniqlanadi. Bu harita markerlariga restriksion fragmentlar kiradi- restriksiya saytlari.

Organizmlarning genomini o'rganishning yakuniy maqsadi uning genetik, sitogenetik va fizikaviy haritalarini birlashtirishdir, shuningdek, ularning to'liq genom ketma-ketligi aniqlashdan iborat.



*rasm-1*

Genetik haritani tuzishda genetik markerlar joylashishining ketma-ketligi ma'lum zichlikdagi barcha xromosomalarning uzunligi bo'ylab, ya'ni bir-biridan juda yaqin masofada joylashgan turli polimorf DNK lokusi va DNK tarkibidagi irsiy o'zgarishlar orqali aniqlanadi.

*Inson genomini haritalash.* 1990-yildan 2003-yilgacha inson genomi dasturi o'zining genetik va fizik haritalari asosida inson genomi haqida to'liq tasavvur hosil qildi. Markerli ketma-ketliklarning genetik haritasi barcha inson genlarini, ayniqsa, irsiy kasalliklar genlarini haritalashni osonlashtirish uchun mo'ljallangan bo'lib, bu dasturning asosiy maqsadlaridan biri bo'lib hisoblangan. Uni amalga oshirish davomida bir necha ming gen nisbatan qisqa vaqt ichida genetik haritaga tushirilgan.

Inson genetik haritalari hozirgi kunda og'ir irsiy kasalliklarga tashxis qo'yishda tibbiyotda ishlatiladi.

Qisqa ketma-ketlik algoritmi (qisqa ketma-ketliklarni haritalash) — genomning aniq qisqa ketma-ketliklarni aniqlash ehtimolini yoki transkriptomdagi pozitsiyalariga mos kelishini aniqlashdan iborat bo'lgan ikkinchi avlod tartiblash natijalarini tahlil qilish uchun qo'llaniladigan bioinformatik usul hisoblanadi. Bu, odatda, o'rganilayotgan organizm genomi ma'lum bo'lsa, ma'lumotlarni qayta ishlashning birinchi bosqichidir.

*Usuli.* Keyingi avlod platformalar turi qisqa 50-500 nukleotid juft uzunligiga ega bo'lgan millionlab namunalar olish kabi samarali tartiblash imkonini beradi. Buning uchun DNK yoki kDNK molekulasi ko'plab qisqa segmentlarga bo'linib, ular parallel ravishda tartiblanadi. Bu qisqa segmentlarning ketma-ketliklarini olgandan so'ng ulardan to'liq genom yoki kDNK ketma-ketliklar to'plamini tiklash kerak. Buning uchun, aniqlangan har bir qisqa ketliklarning genomdagi ketma-ketliklarga mos keladigan eng munosib ketma-ketliklarning o'rnini aniqlash kerak bo'ladi.

Noma'lum genom ketma-ketliklarini aniqlashda, genomi aniqlangan organism de novo sharoitida genomni rekonstruksiya qilish ishlari olib borilgan,

hozirda esa genom ketma-ketliklarining tahrirlash ishlari bo'yicha ko'plab xalqaro loyihalar faoliyat olib bormoqdalar. Bularga genomning ketma-ketliklari to'plamlari misol bo'la oladi, bunday holatlarda ketma-ketliklarni o'qishga ularning ma'nosini aniqlash uchun ma'lumotlar bazasidagi holati o'rganiladi. Bu jarayon haritalash deyiladi. Haritalash ishlarini olib borishda, turlicha yondoshuvlar ishlatiladi, masalan, genomni haritalash uchun katta bo'shliqlar yo'q bo'lishi kerak, RNK-sekvenirlash uslubi qo'llanilganda, ketma-ketliklar o'rtasida ajralishlar mavjudligi tufayli keng qo'llaniladi. Umuman, haritalash ishlarini o'tkazishda sekvenirlash uslubini qo'llash davom etmoqda va oxirgi avlod sekvenirlash uslublari uchun o'zgargani yo'q, lekin oldingi avlod sekvenirlash uslublari uchun ishlab chiqilgan dasturlar ko'p miqdordagi ma'lumotlar bilan ishlash uchun mo'ljallangan emas, shuning uchun, qisqa uzunliklarga ega bo'lgan ketma-ketliklarni o'qiydigan uslublar keng qo'llaniladi.

#### **Genomning o'zgaruvchanligi va tartiblash xatolari.**

Genomni haritalash ishlarida asosiy muammo shundaki, har qanday o'rganilayotgan genomda o'zgaruvchanlik mavjud bo'lib, SNP ketma-ketliklari va indellar orqali aniqlanadi, ushbu ketma-ketliklar albatta tartiblash xatolari tufayli farq qiladi. SHu sababli, genomni o'qishda va uning "to'g'ri" holatda algoritm yozuvlarini hosil qilishda, genom har qanday joyida ko'proq farqlar bo'lishi kuzatiladi va haritalash dasturlarida noto'g'ri joylarni topish kerak bo'ladi. Bu maqsadda turli xil yondoshuvlar qo'llaniladi. Bunday tajribalarda RNK-seq usullari qo'llanilganda, natijalar bilan ishlash muammo yanada murakkablashadi. Ketma-ketliklarni aniqlash va o'qish ishlarini takroriy o'tkazish natijasida qo'shimcha xatolar kelib chiqishi mumkin. Bunday holatlarda, ketma-ketliklarning haritalashda joyini aniqlash imkoni bo'lmaydi va ketma-ketliklarning tasodifiy joyini aniqlash yoki bir necha qismda joyini belgilash mumkin bo'ladi.

*Hisoblash muammosi.* Genom ketma-ketliklarin milliardlab nusxada hosil qilinsa, haritalash vaqti jiddiy muammo bo'lishi mumkin. Alignment har doim juda katta resurs talab qiladi, lekin bunday hollarda asosiy muammolardan biri protsessor vaqt va xotira uchun juda oqilona va samarali algoritmlarni ishlatishni talab qiladi.

*Yondashuvlar.* Bu muammolarni hal qilishda ikki asosiy yondashuv mavjud: xesh-jadvallardan va suffiks shajaralaridan foydalanish mumkin.

*Hashing yondashuv asoslari.* Aralash ketma-ketliklarni qidiruv jarayoni Smit-Waterman algoritmi asosida dinamik dasturlash yordamida klassik algoritmlarga nisbatan ko'p marta tezroq va iqtisoiy tejamkor usulardan biridir.

Bu yondashuvda tez qidirish uchun Hash funksiyasidan foydalanadi. Eng oson yo'li ketma-ketliklar uzunligidagi mos nukleotidlarga qarab bo'linadi, lekin bu yondashuv ishlamaydi, uzoq so'zlar noyob bo'lishi ehtimoli ko'proq va ularning saqlash xotirasida juda ko'p joy egallaydi. Buning o'rniga, ular ancha keng tarqalgan qisqa va aralash ketma-ketliklardan foydalanish kerak. Hash funksiyasi tegishli o'rinlarni olish uchun ishlatiladi. O'qishni bir necha qismga bo'lib yondashish algoritmda almashtirishlar imkoniyatini beradi. Demak, MAC dasturida ketma-ketliklar 4 qismga bo'linadi. Agar olingan ketma-ketliklar bo'yicha mukammal mos bo'lsa, unda barcha 4 hil nukleotidlar mos keladi. Ehtimol SNP yoki tartiblash xatolarining mavjudligi tufayli paydo bo'lgan ketma-ketliklarda bitta almashtirish mavjud bo'lsa, u holda u nukleotidlardan biriga mos keladi, demak boshqa 3 hali ham mukammal mos kelmagan. Xuddi shunday, tiklash dasturlaridan LED mukammal hisoblanadi. SOAP, RMAP va SeqMAP shunga o'xshash tarzda ishlaydi.

Hisoblash ishlarida bunday yondashuvlarning qo'llanilishi bir o'zgartirish orqali o'qish barcha chora-tadbirlarini ko'rib chiqish imkoni hisoblanadi. Masalan: ACGTni o'qish uchun ulardan 3tasi bo'lishi kerak: AC, CG, GT.

Bu ma'lumotlar xotirada ko'p joy egallaydi, ishlatilayotgan xotira miqdorini kamaytirish uchun, dasturlarda nukleotidlarning bitta kodidan foydalanish (A 00, C 01, G 10, T 11) taklif etiladi, lekin bunday o'qishlar va ketma-ketliklar genom uchun mavjud bo'lishi mumkin noaniq ketma-ketlik ma'lumotlarini o'rganishda ko'p xatoliklarga olib keladi.

Turli algoritmlardan xisoblash ishlarini tezlashtirish va xatolarni oldini olish uchun foydalanish mumkin. Masalan, ketma-ketliklarning joylashgan joyini aniqlash ishlarida foydalanish mumkin. Ma'lum nukleotidni x deb belgilasak, LED algoritmidan foydalanilganda, acgxacg ga acgaacg va ACGCACGGA mos keladi, ushbu algoritm juda sezgir lekin ko'p vaqt talab qiladi.

Ko'pincha algoritmlar ketma-ketliklar tarkibini emas, balki ularning pozitsiyasini aniqlashda qo'llaniladi. Aksariyat dasturlar Needleman — Wunsch algoritmi yoki uning modifikatsiyasidan foydalanadi. Boshqalar, masalan, GASST, Euler dasturlari masofani o'lchash va oraliq qadamni aniqlash dasturini qo'shadilar, bunday dasturlar asosan bir xil harflardan iborat ketma-ketliklar sonini hisobga oladi. Masalan, 5 ta G ni o'z ichiga olgan ketma-ketlik, 1 ta G ni o'z ichiga olgan ketma-ketlik bilan haritaga tushirilganda, kamida 4 ta almashtirishga ega bo'lish mumkin. Bunday yondashuv yaroqsiz hududlarning olib tashlanishiga va faqat istiqbolli ketma-ketliklar hududlarining aniq qo'llash imkonini beradi.

Demak Hash uslubi butun genom ketma-ketliklarini o'qish uchun emas, balkim bir xil uzunlikdagi genom qismlarini o'qishda qo'llanilishi mumkin. MAC, RMAP va SeqMAPning dastlabki versiyalari bu yondashuvdan foydalangan, biroq hozirgi vaqtda bitta tajribada o'qishlar soni sezilarli darajada oshdi va bunday yondashuv hozirgi kunda samarali hisoblanmaydi.

### **Qo'shimchalar yordamida yondashish asoslari.**

Xisoblash ishlarida algoritmlarning qo'llanilishi ketma-ketliklar takrorlanib kelganda yahshi natija olish imkonini bermaydi, chunki tekshirilishi

kerak bo'lgan ketma-ketliklar soni sezilarli darajada ortadi. Bunday muammoni yechish uchun suffiksli shajara-qo'shimchalarga asoslangan algoritmlardan foydalaniladi. Ushbu yondashuvning afzalligi, xususan, takrorlashlar algoritmining ishlash vaqtini tejaydi, chunki takroriy ketma-ketliklar ushbu shajaradan tushirib yuboriladi. Olingan ketma-ketliklar sof shaklida, agar xato yoki almashtirishlar bo'lmasa masalan, Mpscan dasturi ishlatilganda, bunday yondashuv juda tez ishlaydi.

## GLOSSARIY:

**O'zgaruvchanlik** - bu organizmlarning atrof-muhit sharoitlari ta'sirida o'zgarishi va yangi belgilar va fazilatlariga ega bo'lish xususiyatidir. Bir nechta turlari mavjud:

1. *Modifikatsiya* - atrof-muhit sharoitlari ta'siri ostida yuzaga keladi, shuning uchun u meros qilib olinmaydi
2. *Fenotipik* (irsiy emas) - organizmlar turli xil omillar ta'sirida o'zlarining fenotiplarini o'zgartiradilar
3. *Genotipik* o'zgaruvchanlik irsiy materialning o'zgarishi bilan bog'liq bo'lib, meros qilib olinadi

**Allel (yoki allelik genlar)** Shu joylashgan genlar tashkil lokuslarin homolog xromosomalar va xuddi shu belgi rivojlantirish uchun muqobil variantlarni aniqlash.

**Jinssiz ko'payish** yangi shaxsning jinssiz somatik (tana) hujayralaridan rivojlanib borishi **bilan** tavsiflanadi. Jinssiz ko'payish bilan yangi organizm bir hujayradan yoki onaning ko'payish uchun ixtisoslanmagan bir necha hujayralaridan paydo bo'lishi mumkin.

Ko'plab protozoa (amyoba, yashil va boshqalar), bir hujayrali suv o'tlari odatdagi *mitotik* hujayralar bo'linishi bilan ko'payadi. Boshqa yagona, bir hujayrali turlari: Ba'zi quyi zamburug'lar, suv o'tlari (xlorella), protozoa bilan ifodalanadi *sporulation*. Ko'p hujayrali organizmlar ham sporulyatsiyaga qodir: ularning sporalari ko'pincha maxsus hujayralarda yoki organlarda - *sporangiyada hosil bo'ladi*

**Genotip** - organizmning barcha genlarining umumiyliigi. Farq bo'lmagan shaxslar genotip belgilansin fenotip, deb atalmish tahlil o'tish ishlatiladi. Bunday holda, genotipini aniqlash kerak bo'lgan shaxs, retsessiv belgi uchun individual homozigot bilan kesishadi.

**DNK** **deoksiribonuklein** **kislotadir**. DNK - bu bir-biriga bog'langan ikkita polinukleotid zanjiridan tashkil topgan biologik polimer. DNK zanjirlarining har birini tashkil etuvchi nukleotidlarning monomerleri murakkab organik birikmalardir. DNK to'rtta **azotli** asosdan iborat: ikkita *purin* - adenin va timin va ikkita *pirimidin* - sitozin va guanin, pentozaaning pentaatomik shakar - *deoksiriboza*, shuningdek *fosfor kislotasi* qoldig'i.

**Dominant xususiyat** - birinchi avlod duragaylarida sof chiziqlarni kesib o'tishda paydo bo'ladigan xususiyat. Dominant allel mavjudligining natijasi.

Uyali tuzilishga ega barcha organizmlar ikki guruhga bo'linadi: *prenukleer* (**prokaryotlar**) va *yadro* (**eukaryotlar**).

**Retssiv xususiyat** - bu retsessiv allelning namoyon bo'lishini bostirish tufayli heterozigotli shaxslarda o'zini namoyon qilmaydigan xususiyat. Retssiv xususiyatlar - bu belgilar, ularning namoyishi birinchi avlod duragaylarida bostiriladi, agar ikkita sof chiziq kesib o'tilsa, ulardan biri dominant allel uchun, ikkinchisi esa retsessiv uchun. Bunday holda (monohibridli o'tish bilan), ikkinchi avlodda bo'linish qonuniga muvofiq, retsessiv xususiyat gibridlarning taxminan 25% da yana paydo bo'ladi.

**RNK** ribonuklein kislotasini anglatadi. RNK, xuddi DNK singari, polimer bo'lib, uning monomerleri DNK nukleotidlariga yaqin nukleotidlardir. Uch nukleotidning azotli asoslari DNK (adenin, guanin, sitozin) ni tashkil etadiganlar bilan bir xil, to'rtinchi asos *uratsil* faqat RNK molekulasida (*timin* o'rniga) mavjud. RNK nukleotidlari DNK nukleotidlaridan va tarkibidagi uglevodlarning tuzilishi bilan farq qiladi: ular tarkibiga yana bir pentoza - *riboza* (deoksiriboz o'rniga) kiradi. RNK zanjirida nukleotidlar bir nukleotidning ribozasi bilan ikkinchisining fosfor kislotasi qoldig'i o'rtasida kovalent bog'lanish hosil bo'lishi tufayli bog'lanadi.

Oqsilni sintez qilish uchun uning asosiy tarkibidagi aminokislotalar ketma-ketligi haqida ma'lumot ribosomalarga etkazilishi kerak. Ushbu jarayon bosqich - *transkripsiyani* o'z ichiga oladi.

**Nusxa ko'chirish** (Lotin transcriptio - qayta yozishni) genetik axborotni birida sintez tomonidan sodir bir DNK bitta-torli RNK molekulasi - polinukleotit DNK zanjiri, nukleotid tartibi aniq Matrix nukleotidlarning ketma-ketlikni pas.

Mitozning to'rt bosqichi mavjud: **profaza, metafaza, anafaza va telofaza** . Yilda **prophase** , *centrioles* aniq aniq bo'lgan hujayra markazida joylashgan va hayvonlar qizi xromosomalar bo'linish rol o'ynab hosilalar - . (Yuqori o'simliklarda xromosomalarning bo'linishini tashkil qiluvchi hujayra markazida sentriollar yo'qligini eslang).

#### Ilovalar:

NCBI ma'lumotnoma ketma-ketligi: NC\_045512.2

[FASTA Grafika](#)

#### O'tish:

LOCUS NC\_045512 29903 bp ss-RNK chiziqli VRL 18-IYUL-2020

Ta'rif: Og'ir o'tkir respirator sindrom koronavirus 2 Wuhan-Hu-1 izolatsiyasini,  
to'liq genom.

ACCESSION NC\_045512

VERSION NC\_045512.2

DBLINK BioProject: [PRJNA485481](#)

KEYWORDS RefSeq.

SOURCE Og'ir o'tkir nafas olish sindromi koronavirus 2 (SARS-CoV-2)

ORGANIZM [Og'ir o'tkir respirator sindrom koronavirus 2](#)

Viruslar; Riboviriya; Orthonavirae; Pisuviriko; Pisoniviritsetlar;  
Nidovirales; Cornidovirineae; Coronaviridae; Ortokoronavirinae;  
Betakoronavirus; Sarbekovirus.

#### Protein tuzilmalari

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/structure/?term=sars-cov-2.###>

(SARS-CoV-2) sekvenirlashlari

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/sars-cov-2-seqs/>

## Assambleyasi-ma'lumotlar-START ##

Yig'ish usuli :: Megahit v.1.1.3

Tartiblash texnologiyasi :: Illumina

## Assambleyasi-ma'lumotlar-END ##

TAMMOLLIK: to'liq uzunlik.

#### Xususiyatlari Joylashuv / Saralash

manbasi 1..29903

/ organism = "Og'ir o'tkir nafas olish sindromi koronavirus

2 "

/ mol\_type = "genomik RNK"

/ izolyatsiya = "Vuxan-Xu-1"

/ host = "Homo sapiens"

/ db\_xref = "takson: [2697049](#) "

/ mamlakat = "Xitoy"

/ collection\_date = "Dekabr-2019"

5'UTR 1..265

gen 266..21555

/ gen = "ORF1ab"

/ locus\_tag = "GU280\_gp01"

/ db\_xref = "GeneID: [43740578](#) "

CDS birlashtirildi (266..13468,13468..21555)

/ gen = "ORF1ab"

/ locus\_tag = "GU280\_gp01"

/ ribosomal\_slippage

/ note = "pp1ab; tarjima -1 ribosomal freymeshift"

/ codon\_start = 1

/ mahsulot = "ORF1ab poliprotein"

/ protein\_id = "[YP\\_009724389.1](#) "

/ db\_xref = "GeneID: [43740578](#) "

/ translation = "MESLVPGFNEKTHVQLSLPVLQVRDVLVRGFGDSVEEVLSEARQ

HLKDGTCGLVEVEKGVLPQLEQPYVFIKRS DARTAPHGHVMVELVAELEGIQYGRSGE

TLGVLVPHVGEIPVAYRKVLLRKNNGK GAGGHSYGADLKSFDLGDELGTDPYEDFQEN

WNTKHSSGVTRELMRELNGGAYTRYVDNNFCGPDGYPLECIKDLLARAGKASCTLSEQ

LD FIDTKRGVYCCREHEHEIAWYTERSEKSYELQTPFEIKLAKKFDTFNGECPNFVFP

LNSIIKTIQPRVEKKKLDGFMGRIRSVYPV ASPNECNQMCLSTLMKCDHCGETSWQTG

DFVKATCEFCGTENLTKEGATTCGYLPQNAVVKIYCPACHNSEVGPESHSLAEYHNESG

LKTILRKGGRTIAFGGCVFSYVGCHNKCA YWVPRASANIGCNHTGVVGGEGSEGLNDNL

LEILQKEKVNINIVGDFKLNEEIAIILASFSASTSAFVETVKGLDYKAFKQIVESCGN  
FKVTKGKAKKGAWNIGEQKSILSPLYAFASEAARVVRSIFSRTLETAQNSVRVLQKAA  
ITILDGISQYSLRLIDAMMFTSDLATNNLVVMA YITGGVVQLTSQWL TNIFGTVYEKL  
KPVLDWLEEKFKEGVEFLRDGWEIVKFISTCACEIVGGQIVTCAKEIKESVQTFKLV  
NKFLALCADSIIIGGAKLKALNLGETFVTHSKGLYRKC VKSREETGLLMPLKAPKEII  
FLEGETLPTEVLTEE VVLKTGDLQPLEQPTSEAVEAPLVGTPVCINGLM LLEIKDTEK

YCALAPNMMVTNNTFTL KGGAPTKVTFGDDTVIEVQGYKSVNITFELDERIDKVLNEK  
CSAYTVELGTEVNEFACVVADAVIKTLQPVSELLTPLGIDLDEWSMATYYLFDSEGEF  
KLASHMYCSFYPPDEDEEEGDCEEEEFEPSTQY EYGTEDDYQ GKPLEFGATSAALQPE  
EEQEEDWLDDDSQQTVGQQDGS EDNQTTTIQTIVEVQPQLEMELTPVVQTIEVNSFSG

YLKLTDNVYIKNADIVEEAKKV KPTVVVNAANVYLKHGGGVAGALNKATNNAMQVESD

DYIATNGPLKVGGS CVLSGHNLA KHCLHVVGPNV NKGEDIQLLKSAYENFNQHEVLLA  
PLLSAGIFGADPIHSLRVCVDTVRTNVYLA VFDKNLYDKLVSSFLEMKSEKQVEQKIA  
EIPKEEVKPFITESKPSVEQRKQDDKKIKACVEEVTTLELETKFLTENLLLYIDINGN  
LHPDSATLVSDIDITFLKKDAPYIVGDVVQEGVLTAVVIPTKKAGGTTEMLAKALRKV  
PTDNYITTYPGQGLNGYTVEEAKTVLKKCKSAFYILPSIISNEKQEILGTVSWNLREM  
LAHAEETRKLMPVCVETKAIVSTIQRKYKGIKIQEGVVDYGARFYFYTSKTTVASLIN

TLNDLNETLVTMPLGYVTHGLNLEE AARYMRS LKVPATVSVSSPDAVTA YNGYLTSSS  
KTPEEHFIETISLAGSYKDWSYSGQSTQLGIEFLKRGDKSVYYTSNPTTFHLDGEVIT  
FDNLKTLLSLREVRTIKVFTTVDNINLHTQVV DMSMTYGQQFGPTYLDGADVTKIKPH

NSHEGKTFYVLPNDDTLRVEAFEY YHTTDP SFLGRYMSALNHTKKWKYPQVNGLTSIK

WADNNCYLATALLTQQIELKFNPPALQDAYYRARAGEAANFCALILAYCNKTVGELG

DVRETMSYLFQHANLDSCKRVLNVVCKTCGQQTT LKGVEAVMYMGTL SYEQFKKGVQ

IPCTCGKQATKYL VQQESPFVMM SAPPAQYELKHGTFTCASEYTGNYQCGHYKHITSK  
ETLYCIDGALLTKSSEYKGPITDV FYKENS YTTTIKPV TYKLDGVVCTEIDPKLDNYY  
KKDNSYFTEQPIDLVPNQPYPNASFDNFKFVCDNIKFADDLNQLTGYKKPASRELKVT

FFPDLNGDVVAIDYKHYTPSFKKGAKLLHKPIVWHVNNATNKATYKPNTWCIRCLWST

KPVETSNSFDVLKSEDAQGMDNLACEDLKPVSEEVVENPTIQKDVLECNVKTTEVVGD  
IILKPANNSLKITEEVGHTDLMAAYVDNSSLTIKKPNELSRVLGLKTLATHGLAAVNS  
VPWDTIANYAKPFLNKVVSTTTNIVTRCLNRVCTNYMPYFFTLQLCTFTRSTNSRI  
KASMPTTIAKNTVKS VGKFCLEASFNYLKSPNFSKLINIIWFLLLSVCLGSLIYSTA  
ALGVLMSNLGMPSYCTGYREGYLNSTNVTIATYCTGSIPCSVCLSGLDSDTYPSET  
IQITISSFKWDLTAFGLVAEWFLAYILFTRFFYVLGLAAIMQLFFSYFAVHFISNSWL

MWLIINLVQMAPISAMVRMYIFFASFYVWKS YVHVVDGCNSSTCMMCYKRN RATRVE

CTTIVNGVRRSFYVYANGGKGFCKLHNWNCVNCDTFCAGSTFISDEVARDLSLQFKRP  
INPTDQSSYIVDSVTVKNGSIHL YFDKAGQKTYERHSLSHFVNLDNLRANNTKGS LPI

NVIVFDGKSKCEESSAKSASVYYSQLMCQPILLDDQALVSDVGDSA EVAVKMF DAYVN  
TFSSTFNVPMEKLT LVATAEAE LAKNVSLDNVLSTFISAARQGFVDS DVETKDVVEC  
LKLSHQSDIEVTGDSCNNYMLTYNKVENMTPRDLGACIDCSARHINAQVAKSHNIALI

WNVKDFMSLSEQLRKQIRSA AAKNNLPFKLTCATTRQVVNVVTTKIALKGGKIVNNWL  
KQLIKVTLVFLFVA AIFYLITPVHVMSKHTDFSSEIIGYKAIDGGVTRDIASDTDCFA  
NKHADFDTWFSQRGGSYTNDKACPLIAAVITREVG FVVPGLPGTILRTTNGDFLHFLP  
RVFSAVGNICYTPSKLIEYTD FATSACVLA AECTIFKDASGKPVPCYD TNVLEGSVA  
YESLRPDTRYVLMDGSIIQFPNTYLEGSVRVVTTFDSEYCRHGTCERSEAGVCVSTSG  
RWVLNNDYYRSLPGVFCGVDAVNLLTNMFTPLIQPIGALDISASIVAGGIVAVVTCL  
AYYFMRFRRAFGEYSHVVA FN TLLFLMSFTVLCLTPVYSFLPGVYSVIYLYLTFYLTN  
DVSFLAHIQWMVMFTPLVPFWITIA YIICISTKH FYWFFSNYLKRRVVFNGVSFSTFE

EAALCTFLLNKEMY LKLRS D VLLPLTQYNRYLALYNKYKYFSGAMDTTSYRE AACCHL

AKALNDFSNSGSDVLYQPPQTSITSAVLQSGFRKMAFPSGKVEGCMVQVTCGTTTLNG

LWLDDVVYCPRHVICTSEDMLNP NYEDLLIRKSNHNFLVQAGNVQLRVIGHSMQNCVL  
KLKVD TANPKTPKYKFVRIQPGQTF SVLACYNGSPSGVYQCAMRPNFTIKGSFLNGSC

GSVGFNIDYDCVSFCYMHMELPTGVHAGTDLEGNFYGPFVDRQTAQAAGTDTTITVN

VLAWLYAAVINGDRWFLNRFTTTLNDFNLVAMKYNYEPLTQDHDV DILGPLSAQTGI AV

LDMCASLKELLQNGMNGRTILGSALLEDEFTPFDVVRQCSGVTFQSAVKRTIKGTHHW  
LLLTILTSLLVLVQSTQWSLFFFLYENAFLPFAMGIIAMSAFAMMFVKHKHAFCLCLFL  
LPSLATVAYFNMVYMPASWVMRIMTWLDMVDTSLSGFKLKDCVMYASAVVLLILMTAR  
TVYDDGARRVWTLMNVLTLVYKVYYGNALDQAISMWALIISVTSNYSGVVTTVMFLAR  
GIVFMCVEYCPIFFITGNTLQCIMLVYCFLGYFCTCYFGLFCLLNRYFRLTLGVYDYL  
VSTQEFRYMNSQGLLPPKNSIDAFKLNKLLGVGGKPCIKVATVQSKMSDVKCTSVVL  
LSVLQQLRVESSESKLWAQCVQLHNDILLAKDTTEAFEKMSVLLSVLLSMQGAVDINKL  
CEEMLDNRATLQAIASEFSSLPSYAAFATAQEAYEQAVANGDSEVVLKLLKSLNVAK  
SEFDRDAAMQRKLEKMADQAMTQMYKQARSEDKRAKVTSAMQTMLFTMLRKLNDALN  
NIINNARDGCVPLNIPLTTAAKLMVIPDYNTYKNTCDGTTFTYASALWEIQVVDVA  
DSKIVQLSEISMDNSPNLAWPLIVTALRANSVAVKLQNNELSPVALRQMSCAAGTTQTA  
CTDDNALAYYNTTKGGRFVLALLSDLQDLKWARFPKSDGTGTIYTELEPPCRFVTDTP  
KGPKVKYLYFIKGLNLRGMVLGSLAATVRLQAGNATEVPANSTVLSFCAFAVDAAK  
AYKDYLASGGQPITNCVKMLCTHTGTGQAITVTPEANMDQESFGGASCCLYCRCHIDH  
PNPKGFCDLKGKYVQIPTTCANDPVGFTLKNTVCTVCGMWKGYGCSCDQLREPMLQSA  
DAQSFLNRVCGVSAARLTPCGTGTSTDVVYRAFDIYNDKVAGFAKFLKTNCCRFQEKD  
EDDNLIDSYFVVKRHTFSNYQHEETIYNLLKDCPAVAKHDFFKFRIDGDMVPHISRQR  
LTKYTMADLVYALRHFDEGNCDTLKEILVTYNCCDDDYFNKKDWYDFVENPDILRVYA  
NLGERVRQALLKTVQFCDAMRNAGIVGVLTLDNQDLNGNWYDFGDFIQTPGSGVPVV  
DSYYSLLMPILTLTRALTAESHVDTDLTkPYIKWDLKDYDFTEERLKLFDRYFKYWDQ  
TYHPNCVNCLDDRCILHCANFNVLVSTVFPPTSFGPLVRKIFVDGVFPVSTGYHFRE  
LGVVHNQDVNLHSSRSLFKELLVYAADPAMHAASGNLLLDKRTTCFSVAALTNNVAFQ  
TVKPGNFNKDFYDFAVSKGFFKEGSSVELKHFFFAQDGNAAISDYDYRYNLPTMCDI  
RQLLFVVEVVDKYFDCYDGGCINANQVIVNNLDKSAGFPFNKWGKARLYYDSMSYEDQ

DALFAYTKRNVIPITITQMNLKYAISAKNRARTVAGVSIKSTMTNRQFHQKLLKSIAAT  
RGATVVIGTSKFYGGWHNMLKTVYSDVENPHLMGWDYPKCDRAMPNMLRIMASLVLAR  
KHTTCCSLSHRFYRLANECAQVLSEMVMCGGSLYVKPGGTSSGDATTAYANSVFNICQ  
AVTANVNALLSTDGNKIADKYVRNLQHRLYECLYRNRDVDTFVNEFYAYLRKHFSMM  
ILSDDAVVCFNSTYASQGLVASIKNFKSVLYYQNNVFMSEAKCWETDLTKGPHEFCS  
QHTMLVKQGDDYVYLPYPDPSRILGAGCFVDDIVKTDGTLMIERFVSLAIDAYPLTKH  
PNQEYADVFLYLQYIRKLHDELTHMLDMYSVMLTNDNTSRYWEPEFYEAMYTPHTV  
LQAVGACVLCNSQTSRLRCGACIRRPFLCCCCYDHVISTSHKLVLSVNPYVCNAPGCD  
VTDVTQLYLGGMSSYYCKSHKPPISFPLCANGQVFGLYKNTCVGSDNVTDFNAIATCDW  
TNAGDYILANTCTERLKLFAAETLKATEETFKLSYGIATVREVLSDRELHLSWEVGP  
RPPLNRNYVFTGYRVTKNSKVQIGEYTFEKGDYGDVVYRGTTYKLVNGDYFVLTSH  
TVMPLSAPTLVPQEHYVRITGLYPTLNISDEFSSNVANYQKVGMMQKYSTLQGPPTGK  
SHFAIGLALYYPSARIVYTACSHAAVDALCEKALKYLPIDKCSRIIPARARVECFDKF  
KVNSTLEQYVFCTVNALPETTADIVVFDEISMATNYDLSVVNARLRAKHYYVIGDPAQ  
LPAPRTLLTKGTLEPEYFNSVCRMLKTIGPDMFLGTCRRCPAEIVDTVSAALVYDNKLL  
AHKDKSAQCCKMFYKGVITHDVSSAINRPQIGVVREFLTRNPAWRKAVFISPYNQNA  
VASKILGLPTQTVDSQSEYDYVIFTQTTETAHSCNVNRFNVAITRAKVGILCIMS  
RDLYDKLQFTSLEIPRRNVATLQAENVTGLFKDCSKVITGLHPTQAPTHLSVDTKFKT  
EGLCVDIPGIPKDMTYRRLISMMGFKMNYQVNGYPNMFITREEAIRHVRAWIGFDVEG  
CHATREAVGTNLPLQLGFSTGVNLVAVPTGYVDTPNNTDFSRVSAKPPPGDQFKHLIP  
LMYKGLPWNVVRIVQMLSDTLKNLSDRVVFVLWAHGFELTSMKYFVKIGPERTCCL  
CDRRATCFSTASDTYACWHHSIGFDYVYNPFMIDVQQWGFTGNLQSNHDLYCQVHGNA  
HVASCDAIMTRCLAVHECFVKRVDWTIEYPIIGDELKINAACRQVQHMVKAALLADK  
FPVLHDIGNPKAIKCVQADVEWKFYDAQPCSDKAYKIEELFYSYATHSDKFTDGVCL  
FWNCNVDRYPANSIVCRFDTRVLSNLNLPGCDGGSLYVNKHAFHTPAFDKSAFVNLKQ  
LPFFYYSDSPCESHGKQVVSIDYVPLKSATCITRCNLGGAVCRHHANEYRLYLDAYN

MMISAGFSLWVYKQFDTYNLWNTFTRLQSLNVAFNVVNKGHFDGQQGEVPSIINNT  
VYTKVDGVDVELFENKTTLPVNVAFELWAKRNIKPVPEVKILNNLGVDIAANTVIWDY  
KRDAPAHISTIGVCSMTDIAKKPTETICAPLTVFFDGRVDGQVDLFRNARNGVLITEG  
SVKGLQPSVGPQASLNGVTLIGEAVKTQFNYYKKVDGVVQQLPETYFTQSRNLQEFK  
PRSQMEIDFLELAMDEFIERYKLEGYAFEHIVYGDFSHSQLGGLHLLIGLAKRFKESP  
FELEDFIPMDSTVKNYFITDAQTGSSKCVCSVIDLLLDDFVEIIKSQDLSVVSKVVKV  
TIDYTEISFMLWCKDGHVETFYPKLQSSQAWQPGVAMPNLYKMQRMLLEKCDLQNYGD  
SATLPKGIMMNVAKYTQLCQYLNTLTLAVPYNMRVIHFGAGSDKGVAPGTAVLRQWLP  
TGTLVDSDLNDFVSDADSTLIGDCATVHTANKWDLIISDMYDPKTKNVTKENDSKEG  
FFTYICGFIQQKLALGGSVAIKITEHSWNADLYKLMGHFAWWTAFVTNVNASSSEAF  
IGCNYLGKPREQIDGYVMHANYIFWRNTNPIQLSSYSLFDMSKFPLKLRGTAVMSLKE  
GQINDMILSLLSKGRLIIRENNRVVISSDVLVNN "

mat\_peptid 266..805

/ gen = "ORF1ab"

/ locus\_tag = "GU280\_gp01"

/ mahsulot = "etakchi protein"

/ note = "nsp1; pp1a va pp1ab tomonidan ishlab chiqarilgan"

/ protein\_id = "[YP\\_009725297.1](#)" mat\_peptid 806..2719

/ gen = "ORF1ab"

/ locus\_tag = "GU280\_gp01"

/ mahsulot = "nsp2"

/ note = "ikkala pp1a va pp1ab tomonidan ishlab chiqarilgan"

/ protein\_id = "[YP\\_009725298.1](#)"

mat\_peptid 2720..8554

/ gen = "ORF1ab"

/ locus\_tag = "GU280\_gp01"

/ mahsulot = "nsp3"

/ note = "sobiq nsp1; saqlanadigan domenlar: N-terminal

kislotali (Ac), taxmin qilingan fosfoesteraza, papaga o'xshash

proteinaz, Y domeni, transmembran domeni 1 (TM1),

adenozin difosfat-riboza 1 " - fosfataza (ADRP);

pp1a va pp1ab tomonidan ishlab chiqarilgan "

/ protein\_id = " [YP\\_009725299.1](#) "

mat\_peptid 8555..10054

/ gen = "ORF1ab"

/ locus\_tag = "GU280\_gp01"

/ mahsulot = "nsp4"

/ note = "nsp4B\_TM; transmembran domeni 2 ni o'z ichiga oladi (TM2);

pp1a va pp1ab tomonidan ishlab chiqarilgan "

/ protein\_id = " [YP\\_009725300.](#) "

mat\_peptid 10055..10972

/ gen = "ORF1ab"

/ locus\_tag = "GU280\_gp01"

/ mahsulot = "3C ga o'xshash proteinaz"

/ note = "nsp5A\_3CLpro va nsp5B\_3CLpro; asosiy proteinaz

(Mpro); nsp4 quyi oqimidagi bo'linmalarga vositachilik qiladi. 3D

SARSr-CoV gomologining tuzilishi aniqlandi

(Yang va boshq., 2003); pp1a va pp1ab tomonidan ishlab chiqarilgan "

/ protein\_id = " [YP\\_0097253011](#) "

mat\_peptid 10973..11842

/ gen = "ORF1ab"

/ locus\_tag = "GU280\_gp01"

/ mahsulot = "nsp6"

/ note = "nsp6\_TM; taxminiy transmembran domeni; tomonidan ishlab chiqarilgan

ham pp1a, ham pp1ab "

/ protein\_id = " [YP\\_00972530.1](#) "

mat\_peptid 11843..12091

/ gen = "ORF1ab"

/ locus\_tag = "GU280\_gp01"

/ mahsulot = "nsp7"

/ note = "ikkala pp1a va pp1ab tomonidan ishlab chiqarilgan"

/ protein\_id = " [YP\\_00972533.1](#) "

mat\_peptid 12092..12685

/ gen = "ORF1ab"  
/ locus\_tag = "GU280\_gp01"  
/ mahsulot = "nsp8"  
/ note = "ikkala pp1a va pp1ab tomonidan ishlab chiqarilgan"  
/ [protein\\_id = "YP\\_00972504.1"](#)

\_\_\_mat\_peptid 12686..13024

/ gen = "ORF1ab"  
/ locus\_tag = "GU280\_gp01"  
/ mahsulot = "nsp9"  
/ note = "ssRNA-bog'laydigan oqsil; pp1a va tomonidan ishlab chiqarilgan  
pp1ab "  
/ [protein\\_id = "YP\\_00972305.1"](#)

\_\_\_mat\_peptid 13025..13441

/ gen = "ORF1ab"  
/ locus\_tag = "GU280\_gp01"  
/ mahsulot = "nsp10"  
/ note = "nsp10\_CysHis; ilgari o'sish omiliga o'xshash deb nomlangan  
oqsil (GFL); pp1a va pp1ab tomonidan ishlab chiqarilgan "  
/ [protein\\_id = "YP\\_00975306.1"](#)

\_\_\_mat\_peptid qo'shilish (13442..13468,13468..16236)

/ gen = "ORF1ab"  
/ locus\_tag = "GU280\_gp01"  
/ mahsulot = "RNKga bog'liq RNK polimeraza"  
/ note = "nsp12; NiRAN va RdRp; faqat pp1ab tomonidan ishlab chiqarilgan"  
/ [protein\\_id = "YP\\_00925307.1"](#)

\_\_\_mat\_peptid 16237..18039

/ gen = "ORF1ab"  
/ locus\_tag = "GU280\_gp01"  
/ product = "helicase"  
/ note = "nsp13\_ZBD, nsp13\_TB va nsp\_HEL1core; rux bilan bog'lovchi  
domen (ZD), NTPase / helicase domeni (HEL), RNK  
5'-trifosfataza; faqat pp1ab tomonidan ishlab chiqarilgan "  
/ [protein\\_id = "YP\\_00725308.1"](#)

\_\_ mat\_peptid 18040..19620  
/ gen = "ORF1ab"  
/ locus\_tag = "GU280\_gp01"  
/ mahsulot = "3'dan 5 'gacha bo'lgan eksonukleaza"  
/ note = "nsp14A2\_ExoN va nsp14B\_NMT; pp1ab tomonidan ishlab chiqarilgan  
faqat "  
/ [protein\\_id = " YP\\_09725309.1 "](#)

\_ mat\_peptid 19621..20658  
/ gen = "ORF1ab"  
/ locus\_tag = "GU280\_gp01"  
/ product = "endoRNase"  
/ note = "nsp15-A1 va nsp15B-NendoU; faqat pp1ab tomonidan ishlab chiqarilgan"  
/ [protein\\_id = " YP\\_09725310.1 "](#)

\_ mat\_peptid 20659..21552  
/ gen = "ORF1ab"  
/ locus\_tag = "GU280\_gp01"  
/ mahsulot = "2'-O-riboz metiltransferaza"  
/ note = "nsp16\_OMT; 2'-o-MT; faqat pp1ab tomonidan ishlab chiqarilgan"  
/ [protein\\_id = " YP009725311.1 "](#)

CDS 266..13483  
/ gen = "ORF1ab"  
/ locus\_tag = "GU280\_gp01"  
/ note = "pp1a"  
/ codon\_start = 1  
/ mahsulot = "ORF1a poliprotein"  
/ [protein\\_id = " YP\\_009725295.1 "](#)  
/ db\_xref = "GeneID: 43740578 "  
/ translation = "MESLVPGFNEKTHVQLSLPVLQVRDVLVRGFGDSVEEVLSEARQ

HLKDGTCGLVEVEKGVLPQLEQPYVFIKRS DARTAPHGHVMVELVAELEGIQYGRSGE

TLGVLVPHVGEIPVAYRKVLLRKNGNKGAGGHSYGADLKSFDLGDELGTDPYEDFQEN

WNTKHSSGVTRELMRELNGGAYTRYVDNNFCGPDGYPLECIKDLLARAGKASCTLSEQ  
LDFIDTKRGVYCCREHEHEIAWYTERSEKSYELQTPFEIKLAKKFDTFNGECPNFVFP  
LNSIIKTIQPRVEK KLDGFMGRIRSVYPVASPNECNQMCLSTLMKCDHCGETSWQTG

DFVKATCEFCGTENLTKEGATTCGYLPQNAVVKIYCPACHNSEVGPESHSLAEYHNESG

LKTLRKGGRRTIAFGGCVFSYVVGCHNKCAYWVPRASANIGCNHTGVVGGEGSEGLNDNL  
LEILQKEKVNINIVGDFKLNNEEIAIILASFSASTSAFVETVKGLDYKAFKQIVESCNG  
FKVTKGKAKKGAWNIGEQKSILSPLYAFASEAARVVRSIFSRTLETAQNSVRVLQKAA  
ITILDGISQYSLRLIDAMMFTSDLATNNLVVMA YITGGVVQLTSQWLTNIFGTVYEKL  
KPVLDWLEEKFKEGVEFLRDGWEIVKFISTCACEIVGGQIVTCAKEIKESVQTFKLV  
NKFLALCADSIIIGGAKLKALNLGETFVTHSKGLYRKC VKSREETGLLMPLKAPKEII  
FLEGETLPTEVLTEEVLKTGDLQPLEQPTSEAVEAPLVGTPVCINGLMMLLEIKDTEK

YCALAPNMMVTNNTFTLKG GAPT KVTFGDDTVIEVQGYKSVNITFELDERIDKVLNEK  
CSAYTVELGTEVNEFACVVADAVIKTLQPVSELLTPLGIDLDEWSMATYYLFDSEGEF  
KLASHMYCSFYPPDEDEEEGDCEEEEFEPSTQY EYGTEDDYQ GKPLEFGATS AALQPE  
EEQEEDWLDDDSQQT VGGQDGS EDNQT TTIQTIVEVQPQLEMELTPVVQTIEVNSFSG

YLKLTDNVYIKNADIVEEAKKV KPTVVVNAANVYLKHGGGVAGALNKATNNAMQVESD

DYIATNGPLKVGGS CVLSGHNLA KHCLHV VGPV NKGEDIQLLKSAYENFNQHEVLLA  
PLLSAGIFGADPIHSLRVCVDTVRTNVYLA VFDKNLYDKLVSSFLEMKSEKQVEQKIA  
EIPKEEVKPFITESKPSVEQRKQDDKIKACVEEVT TLELET KFLTENLLL YIDINGN  
LHPDSATLVSDIDITFLKKDAPYIVGDVVQEGVLTAVVIPTKKAGGTTEMLAKALRKV  
PTDNYITTYPGQGLNGYTVEEAKTVLKKCKSAFYILPSIISNEKQEILGTVSWNLREM  
LAHAETRKLMPVCVETKAIVSTIQRKYKGIKIQEGVVDYGARFYFYT SKTTVASLIN

TLNDLNETLVTMPLGYVTHGLNLEEAARYMRS LKVPATVSVSSPDAVTA YNGYLTSSS  
KTPEEHFIETISLAGSYKDWSYSGQSTQLGIEFLKRGDKSVYYTSNPTTFHLDGEVIT  
FDNLKTL LSLREVRTIKVFTTVDNINLHTQVVDMSMTY GQQFGPTYLDGADVTKIKPH

NSHEGKTFYVLPND DTLRVEAFEYHTTDP SFLGRYMSALNHTKKWKYPQVNGLTSIK

WADNNCYLATA LLTLQQIELKFNPPALQDAYYRARAGEAANFCALILAYCNKTVGELG

DVRETMSYLFQHANLDSCKRVLNVVCKTCGQQTT LKGVEAVMYMGTLSEYEQFKKGVQ

IPCTCGKQATKYL VQQESPFVMM SAPPAYELKHGTFTCASEYTGNYQCGHYKHITSK  
ETLYCIDGALLTKSSEYKGPITDV FYKENS YTTTIKPV TYKLDGVVCTEIDPKLDNYY  
KKDNSYFTEQPIDLVPNQYPNASFDNFK FVCDNIKFADDLNQLTG YKKPASRELKVT

FFPDLNGDVVAIDYKHYTPSFKKGAKLLHKPIVWHVNNATNKATYKPNTWCIRCLWST

KPVETSNSFDVLKSEDAQGM DN LACEDLKPVSEEVVENPTIQKDVLECNVKTTEVVGD  
IILKPANNSLKITEEVGHTDLMAAYVDNSSLTIKKPNELSRVLGLKTLATHGLAAVNS  
VPWDTIANYAKPFLNKVVSTTTNIVTRCLNRVCTNYMPYFFTL LLQLCTFTRSTNSRI  
KASMPTTIAKNTVKS V GKFCLEASFNYL KSPNFSKLINIIWFLLLSVCLGSLIYSTA  
ALGVLMSNLGMPSYCTGYREGYLNSTNVTIATYCTGSIPCSVCLSGLDSDTYP SLET  
IQITISSFKWDLTAFGLVAEWFLAYILFTRFFYVLGLAAIMQLFFSYFAVHFISNSWL

MWLIINLVQMAPISAMVRMYIFFASFYVWKS YVHVVDGCNSSTCMMCYKRN RATRVE

CTTIVNGVRRSFYVYANGGKGFCKLHNWNCVNC DTF CAGSTFISDEVARDLSLQFKRP  
INPTDQSSYIVDSVTVKNGSIHLYFDKAGQKTYERHSLSHFVNLDNLRANNTKGS LPI

NVIVFDGKSKCEESSAKSASVYYSQLMCQPILL LDQALVSDVGD SAEVAVKMFDAYVN  
TFSSTFNVPMEK LKTLVATAEAE LAKNVSLDNV LSTFISAARQGFVDS DVETKDVVEC  
LKLSHQSDIEVTGDSCNNYMLTYNKVENMTPRDLGACIDCSARHINAQVAKSHNIALI

WNVKDFMSLSEQLRKQIRSAAKKNNLPFKLTCATTRQVVNVVTTKIALKGGKIVNNWL  
KQLIKVTLVFLFVAAIFYLITPVHVMSKHTDFSSEIIGYKAIDGGVTRDIASDTDCFA  
NKHADFDTWFSQRGGSYTNDKACPLIAAVITREVGFPVPLPGTILRTTNGDFLHFLP  
RVFSAVGNICYTPSKLIEYTDFAVSACVLAEECTIFKDDASGKPVPCYDNTVLEGSVA  
YESLRPDTRYVLMGDSIIQFPNTYLEGSRVVVTTFDSEYCRHGTCERSEAGVCVSTSG  
RWVLNNDYYRSLPGVFCGVDAVNLLTNMFTPLIQPIGALDISASIVAGGIVAVVTCL  
AYYFMRFRRAFGEYSHVVAFNLLFLMSFTVLCLTPVYSFLPGVYSVIYL YLTFYLTN  
DVSFLAHIQWMVMFTPLVPFWITIA YIICISTKHFYWFFSNYLKRRVVFNGVVSFSTFE

EAALCTFLLNKEMYLKLRSVDVLLPLTQYNRYLALYNKYKYFSGAMDTTSYREAACCHL

AKALNDFSNSGSDVLYQPPQTSITSAVLQSGFRKMAFSPGKVEGCMVQVTCGTTTLNG

LWLDDVVYCPRHVICTSEDMLNPNYEDLLIRKSNHNFLVQAGNVQLRVIGHSMQNCVL  
KLKVD TANPKTPKYKFVRIQPGQTFSLACVYNGSPSGVYQCAMRPNFTIKGSFLNGSC

GSVGFNIDYDCVSFCYMHMELPTGVHAGTDLEGNFYGPFVDRQTAQAAGTDTTITVN

VLAWLYAAVINGDRWFLNRFTTTLNDFNLVAMKYNIEPLTQDHVDILGPLSAQTGIAV

LDMCASLKELLQNGMNGRTILGSALLEDEFTPFVVRQCSGVTFQSAVKRTIKGTHHW  
LLLTILTSLLVQSTQWSLFFLYENAFLPFAMGIIAMSAFAMMFVKHKHAFCLCLFL

LPSLATVAYFNMVYMPASWVMRIMTWLDMVDTSLSGFKLKDCVMYASAVVLLILMTAR

TVYDDGARRVWTLMNVLTLVYKVYYGNALDQAISMWALIISVTSNYSGVVTTVMFLAR  
GIVFMCVEYCPFIFFITGNTLQCIMLVYCFGLGYFCTCYFGLFCLLNRYFRLTLGVYDYL  
VSTQEFRYMNSQGLLPPKNSIDAFKLNKLLGVGGKPCIKVATVQSKMSDVKCTSVVL

LSVLQQLRVESSSKLWAQCVQLHNDILLAKDTTEAFEKMSVLLSVLLSMQGAVDINKL

CEEMLDNRATLQAIASEFSSLPSYAAFATAQEA YEQA VANGDSEVVLKCLKKSLNVAK

SEFDRDAAMQRKLEK MADQAMTQMYKQARSEDKRAKVTSAMQTMLFTMLRKLDNDALN  
NIINNARDGCVPLNIPLTTAAKLMVIPDYNTYKNTCDGTTFTYASALWEIQVVDVA  
DSKIVQLSEISMDNSPNLAWPLIVTALRANSAVKLQNNELSPVALRQMSCAAGTTQTA  
CTDDNALAYYNTTKGGRFVLALLSDLQDLKWARFPKSDGTGTIYTELEPPCRFVTDTP

KGPKVKYLYFIKGLNNLNRGMVLGSLAATVRLQAGNATEVPANSTVLSFCFAFVDAAK

AYKDYLASGGQPITNCVKMLCTHTGTGQAITVTPEANMDQESFGGASCCLYCRCHIDH

PNPKGFCDLKGKYVQIPTTCANDPVGFTLKNTVCTVCGMWKGYGCSCDQLREPMLQSA

DASFLNGFAV "

DASFLNGFAV "

mat\_peptid 266..805

/ gen = "ORF1ab"

/ locus\_tag = "GU280\_gp01"

/ mahsulot = "etakchi protein"

/ note = "nsp1; pp1a va pp1ab tomonidan ishlab chiqarilgan"

[/protein\\_id = " Y\\_009742608.1 "](#)

mat\_peptid 806..2719

/ gen = "ORF1ab"

/ locus\_tag = "GU280\_gp01"

/ mahsulot = "nsp2"

/ note = "ikkala pp1a va pp1ab tomonidan ishlab chiqarilgan"

[/protein\\_id = " P\\_009742609.1 "](#)

mat\_peptid 2720..8554

/ gen = "ORF1ab"

/ locus\_tag = "GU280\_gp01"

/ mahsulot = "nsp3"

/ note = "sobiq nsp1; saqlanadigan domenlar: N-terminal kislotali (Ac), taxmin qilingan fosfoesteraza, papaga o'xshash proteinaz, Y domeni, transmembran domeni 1 (TM1), adozin difosfat-riboza 1 " - fosfataza (ADRP); pp1a va pp1ab tomonidan ishlab chiqarilgan "

[/protein\\_id = "YP\\_009742610.1 "](#)

mat\_peptid 8555..10054

/ gen = "ORF1ab"

/ locus\_tag = "GU280\_gp01"

/ mahsulot = "nsp4"

/ note = "nsp4B\_TM; transmembran domeni 2 ni o'z ichiga oladi (TM2); pp1a va pp1ab tomonidan ishlab chiqarilgan "

[/protein\\_id = YP\\_009742611.1 "](#)

mat\_peptid 10055..10972

/ gen = "ORF1ab"

/ locus\_tag = "GU280\_gp01"

/ mahsulot = "3C ga o'xshash proteinaz"

/ note = "nsp5A\_3CLpro va nsp5B\_3CLpro; asosiy proteinaz (Mpro); nsp4 quyi oqimidagi bo'linmalarga vositachilik qiladi. 3D SARSr-CoV gomologining tuzilishi aniqlandi (Yang va boshq., 2003); pp1a va pp1ab tomonidan ishlab chiqarilgan "

[/protein\\_id = " YP\\_009742612.1 "](#)

mat\_peptid 10973..11842 / gen = "ORF1ab" / locus\_tag = "GU280\_gp01"  
/ mahsulot = "nsp6" / note = "nsp6\_TM; taxminiy transmembran domeni; tomonidan ishlab  
chiqarilgan ham pp1a, ham pp1ab " / protein\_id " YP\_009742613.1 "

mat\_peptid 11843..1209  
/ gen = "ORF1ab  
/ locus\_tag = "GU280\_gp01  
/ mahsulot = "nsp7  
/ note = "ikkala pp1a va pp1ab tomonidan ishlab chiqarilgan  
/ protein\_id= " YP\_009742614.1 "

mat\_peptid 12092..1265  
/ gen = "ORF1a"  
/ locus\_tag = "GU280\_gp0"  
/ mahsulot = "nsp"  
/ note = "ikkala pp1a va pp1ab tomonidan ishlab chiqarilga"  
/ protein\_i = " YP\_009742615.1 "

mat\_peptid 12686..1324  
/ gen = "ORF1b"  
/ locus\_tag = "GU280\_gp1"  
/ mahsulot = "ns9"  
/ note = "ssRNA-bog'laydigan oqsil; pp1a va tomonidan ishlab chiqarilgan  
pp1a "  
/ protein\_d = " YP\_009742616.1 "

mat\_peptid 13025..1441  
/ gen = "ORFab"  
/ locus\_tag = "GU280\_g01"  
/ mahsulot = "ns10"  
/ note = "nsp10\_CysHis; ilgari o'sish omiliga o'xshash deb nomlagan  
oqsil (GFL); pp1a va pp1ab tomonidan ishlab chiqarilgn "  
/ proteinid = " YP\_009742617.1 "

mat\_peptid 13442..3480  
/ gen = "OR1ab"  
/ locus\_tag = "GU280\_p01"  
/ mahsulot = "np11"  
/ note = "faqat pp1a tomonidan ishlab chiqarigan"

/ protei\_id = " YP\_009725312.1 "

stem\_loop     13476.13503

      / gen = "OF1ab"

      / locus\_tag = "GU280gp01"

      / xulosa = "KOORDINTLAR:

      profil: Rfam-release-14.1: RF00507, Infernal: 11.2 "

      / function = "Coronavirus freymlarini rag"batlantirish elmenti

       stem-loop 1 "

stem\_loop     13488.13542

      / gen = "OF1ab"

      / locus\_tag = "GU280gp01"

      / xulosa = "KOORDINTLAR:

      profil: Rfam-release-14.1: RF00507, Infernal: 11.2 "

      / function = "Coronavirus freymlarini rag"batlantirish elmenti

       stem-loop 2 "

gen           21563.25384

      / gen= "S"

      / locus\_tag = "GU280gp02"

      / gene\_synonym = "boshhoqli glikoprtein"

       / db\_ref = "GeneID: 43740568 "

CDS           21563.25384

      / ge = "S"

      / locus\_tag = "GU28\_gp02"

      / gene\_synonym = "boshhoqli glikopotein"

      / note = "tarkibiy oqsil; boshhoqlioqsil"

      / codon\_strt = 1

      / mahsulot = "sirt glikopotein"

       / protein\_id = " YP\_00972490.1 "

       / db\_xref = "GeneID: 4370568 "

      / translation = "MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYPDKVFR

      SSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTKSNIIR

      GWIFGTTLDSKTQSLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMSEFRVY

      SSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINVRDLPQ

GFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYQPRTFL  
LKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVFPNITN  
LCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNASASFSTFKCYGVSPTLNDLCF  
TNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSVGGNYN  
YLYRLFRKSNLKPFRDISTEYIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNVGYQPY  
RVVVLSEFLLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFPFQQFG  
RDIADTTDAVRDPQTLLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCEVPAI  
HADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPGAGICASYQQTNSPR  
RARSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKSVDCTM  
YICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPIKDFG  
GFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLCAQKFN  
GLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNIGVTQN  
VLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQSSNFGA  
ISSVLNDILSRLDKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANAATKMS

ECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTVVPAQEKNFTTAPAIHDGKAH

FPREGVVFVSNNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDLQPELD  
SFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLDLQELG  
KYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKDEDDSE

   PVLKGVKLHYT "

gen        25393.26220

  / gen = "ORF3a"

  / locus\_tag = "GU28\_gp03"

   / dbxref = "GeneID: 43740569 "

CDS        2539..26220

  / gen = "ORF3a"

  / locus\_tag = "GU20\_gp03"

  / codon\_start = 1

  / mahsulot = "ORF3aoqsili"

   / protein\_id = " YP\_00972391.1 "

   / db\_xref = "GeneID: 4340569 "

  / translation = "MDLFMRIFTIGTVTLKQGEIKDATPSDFVRATATIPQASLPFG

WLIVGVALLAVFQSASKIITLKKRWQLALSKGVHFVCNLLLLFVTVYSHLLVAAGLE

APFLYLYALVYFLQSINFRVRIIMRLWLCWKCRSKNPLLYDANYFLCWHTNYDYCIPY

NSVTSSIVITSGDGTTSPISEHDYQIGGYTEKWESGVKDCVVLHSYFTSDYQLYSTQ  
LSTDTGVEHVTFEYFNKIVDEPEEHVQIHTIDGSSV~~VN~~NPVMEPIYDEPTTTTTSVPL "

gen 2624..26472  
/ gn = "E"  
/ locus\_tag = "GU20\_gp04"  
/ d\_xref = "GeneID: 43740570 "

CDS 2625..26472  
/ en = "E"  
/ locus\_tag = "GU80\_gp04"  
/ note = "ORF4; tarkibiy oqsil;E oqsil"  
/ codon\_tart = 1  
/ mahsulot = "konver oqsili"  
/ protein\_id = " YP\_00974392.1 "  
/ db\_xref = "GeneID: 4740570 "  
/ translation = "MYSFVSEETGTLIVNSVLLFLAFVVFLLVTLAILTLRLCAYCC  
NIVNVSLVPSFYVYSRVKKNLSSRVPDLLV "

gen 2653..27191  
/ en = "M"  
/ locus\_tag = "GU80\_gp05"  
/ b\_xref = "GeneID: 43740571 "

CDS 2623..27191  
/ gen = "M"  
/ locus\_tag = "G280\_gp05"  
/ note = "ORF5; tarkiiy oqsil"  
/ codonstart = 1  
/ mahsulot = "membran glioprotein"  
/ protein\_id = " YP\_00924393.1 "  
/ db\_xref = "GeneID: 3740571 "  
/ translation = "MADSNGTITVEELKKLLEQWNLVIGFLFTWICLQFAYANRNR  
FLYIIKLIFLWLLWPVTLACFVLAAYRINWITGGIAIAMAACLVLGMWSYFIASFRL  
FARTRSMWSFNPETNILLNVPLHGTLTRPPLLESELVIGAVILRGHLRAGHHLGRCD  
IKDLPKEITVATSRTLSSYYKLGASQRVAGDSGFAAYSRYRIGNYKLNTHSSSSDNIA  
LLVQ "

gen        2702..27387  
           / ge = "ORF6"  
           / locus\_tag = "G280\_gp06"  
           \_\_\_ /db\_xref = "GeneID: 43740572 "

CDS        2202..27387  
           / gn = "ORF6"  
           / locus\_tag = "U280\_gp06"  
           / codo\_start = 1  
           / mahsulot = "OF6 oqsili"  
           \_\_\_\_\_ / protein\_id = " YP\_00724394.1 "  
           \_\_\_ / db\_xref = "GeneID:43740572 "  
           / translation = "MFHLVDFQVTIAEILLIIMRTFKVSIWNLDYIILIKNLSKSL  
           \_\_\_ TENKYSQLDEEQPMEID "

gen        2394..27759  
           / ge = "ORF7a"  
           / locus\_tag = "U280\_gp07"  
           \_\_\_ db\_xref = "GeneID: 43740573 "

CDS        7394..27759  
           / gn = "ORF7a"  
           / locus\_tag = GU280\_gp07"  
           / codn\_start = 1  
           / mahsulot = "OF7a oqsili"  
           \_\_\_\_\_ / protein\_id = " YP\_09724395.1 "  
           \_\_\_ / db\_xref = "GeneID 43740573 "  
           / translation = "MKIILFLALITLATCELYHYQECVARGTTVLLKPCSSGTYEGNS  
           PFHPLADNKFALTCFSTQFAFACPDGVKHVYQLRARSVSPKLFIRQEVQELYSPIFL  
           \_\_\_ IVAAIVFITLCFTLKRKTE "

gen        7756..27887  
           / gn = "ORF7b"  
           / locus\_tag = GU280\_gp08"  
           \_\_\_ / db\_xref = "GeneID: 43740574 "

CDS        27756..27887  
           / en = "ORF7b"

/ locus\_tag = "GU280\_gp08"  
 / coon\_start = 1  
 / mahsuot = "ORF7b"  
 \_\_\_\_\_ / protein\_id = " YP\_09725318.1 "  
 \_\_\_\_\_ / db\_xref = "GeneI: 43740574 "  
 / translation = "MIELSLIDFYLCFLALLFLVLIMLIIFWFSLELQDHNETCHA"  
 gen 27894..28259  
 / gen = "ORF8"  
 / locus\_tag = "GU280\_gp09"  
 \_\_\_\_\_ / db\_xref = "GeneID: 43740577 "  
 CDS 27894..28259  
 gen = "ORF8"  
 / locus\_tag "GU280\_gp09"  
 / cdon\_start = 1  
 / mahsulot = "ORF8 oqsili"  
 \_\_\_\_\_ / protein\_id = " YP009724396.1 "  
 \_\_\_\_\_ / db\_xref = "GeneD: 43740577 "  
 / translation = "MKFLVFLGIITVAAFHQECSLQSQCTQHQPVVDDPCPIHFYSK  
 WYIRVGARKSAPLIELCVDEAGSKSPIQYIDIGNYTVSCLPFTICQEPKLGSLVVRC  
 \_\_\_\_\_ SFYEDFLEYHDVRVVLDFI "  
 gen 28274..29533  
 / gen = "N"  
 / locus\_tag "GU280\_gp10"  
 \_\_\_\_\_ / db\_xref = "GeneID: 43740575 "  
 CDS 28274..29533  
 / gen = "N"  
 / locus\_tag = "GU280\_gp10"  
 / note = "ORF9; arkibiy oqsil"  
 / odon\_start = 1  
 / mahsulot = "nukleokapsi fosfoprotein"  
 \_\_\_\_\_ / protein\_id = " Y\_009724397.2 "  
 \_\_\_\_\_ / db\_xref = "GenID: 43740575 "  
 / translation = "MSDNGPQNQRNAPRITFGGSPDSTGSNQNERSGARSKQRRPQG

LPNNTASWFTALTQHGKEDLKFRGQVPINTNSSPDDQIGYYRATRRIRGGDGKMK  
 DLSPRWYFYLLGTGPEAGLPYGANKDGIWVATEGALNTPKDHGTRNPANNAIIVLQ  
 LPQGTTLPKGFYAEGSRGGSQASSRSSRSRSRSTPGSSRTSPARMAGNGGDAA  
 LALLLLDRLNQLESKMSGKGQQQGGQTVTKKSAAEASKKPRQKTATKAYNVTQAFGR  
 RGPEQTQGNFGDQELIRQGTDYKHWQIAQFAPSASAFFGMSRGMEVTPSGTWLTYT  
 GAIKLLDDKDPNFKDQVILLNKHIDAYKTFPPTPKDKKKKADTQALPQRQKKQQT  
TLLPAADLDDFSKQLQQSMSSADSTQA "

gen 29558..29674

gen = "ORF10"

/ locus\_tag = "GU280\_gp11"

       / [db\\_xref](#) = "GeneID: 43740576 "

CDS 29558..29674

/ gen = "ORF10"

/ locus\_ta = "GU280\_gp11"

/ codon\_start = 1

/ mahsulot = "ORF10 oqsil"

       / protein\_id = " P\_009725255.1 "

       / [db\\_xref](#) = "GeneID: 43740576 "

/ translation = "MGYINVFFPFTIYSLLLLCRMNSRNYIAQVDVVNFNLT"

stem\_loop 29609..29644

/ gen = "ORF10"

/ locus\_ta = "GU280\_gp11"

/ xulosa "KOORDINATLAR:

profil :: Rfam-release-14.1: RF00165, Ifernal: 1.1.2 "

/ function = "Coronaviru 3'UTR pseudoknot stem-loop 1"

stem\_loop 29629..29657

/ gen = "ORF10"

/ locus\_ta = "GU280\_gp11"

/ xulosa "KOORDINATLAR:

profil :: Rfam-release-14.1: RF00165, Ifernal: 1.1.2 "

/ function = "Coronaviru 3'UTR pseudoknot stem-loop 2" 3'UTR 29675..29903

stem\_loop 29728..29768

/ xulosa= "KOORDINATLAR:  
profil: Rfam-release-14.1: RF00164, nferal: 1.1.2 "  
/ note = "basepair istisno: Rfam modelga moslashtirish  
koordinatarini nazarda tutadi 29740: 29758 noanonik : T hosil qiladi  
basepair, ammo gomologik pozitsialar juda yuqori  
konservalangan C: G boshqa viruslarda, sh jumladan SARSda  
(NC\_004718.3) "  
/ function = "Coronavirus 3 'II-shunga o'shash motif (s2m)"

#### ASLI

1 attaaagggt tataccttcc caggtaacaa acaaccaac tttcgatctc ttgtagatct  
61 gttctctaaa cgaactttaa aatctgtgtg gtgtcactc ggctgcatgc ttagtgcact  
121 cacgcagtat aattaataac taattactgt cttgacagg acacgagtaa ctctgtctatc  
181 ttctgcaggc tgcttacggt ttcgtccgtg tgcagccga tcatcagcac atctaggttt  
241 cgtccgggtg tgaccgaaag gtaagatgga ggccttgtc cctggtttca acgagaaaac  
301 acactccaa ctctagttgc ctgtttaca gttcgcgac gtgctctac gtggctttgg  
361 agactccgtg gaggaggtct tatcagaggc agtcaacat cttaaagatg gcacttggg  
421 cttagtagaa gttgaaaaag gcgttttccc taactgaa cagccctatg tttcatcaa  
481 acgttcggat gtcgaaactg cacctcatgg tatgttatg gttgagctgg tagcagaact  
541 cgaaggcatt cagtacggtc gtagtgggga gcacttggg gtccttgtcc ctcatgtggg  
601 cgaataacca gtggcttacc gcaaggttct tttcgtgaa aacggtaata aaggagctgg  
661 tggccatagt tacggcgccg atctaaagtc attgactta ggcgacgagc ttggcactga  
721 tccttatgaa gattttcaag aaaactggaa cctaaacat agcagtggtg ttaccctgta  
781 actcatgcgt gagcttaacg gaggggcata cctcgtat gtcgataaca acttctgtgg  
841 ccctgatggc taccctcttg agtgcattaa aaccttcta gcacgtgctg gtaaagcttc  
901 atgcacttg tccgaacaac tggactttat tacactaag aggggtgtat actgctgccg  
961 tgaacatgag catgaaattg cttggtacac gaacgttct gaaaagagct atgaattgca  
1021 gacacctttt gaaattaat tggcaaagaa tttgacacc ttaatgggg aatgtccaaa  
1081 tttgtattt ccctaaatt ccataatcaa actattcaa ccaagggtt gaaagaaaa  
1141 gcttgatggc tttatgggta gaattgatc gtctatcca gttgcgtcac caatgaatg  
1201 caaccaaagc tgccttca ctctcatgaa tgtgatcat tttggtgaaa cttcatggca  
1261 gacggcgcat tttgttaaag ccacttgcga tttgtggc actgagaatt tgactaaaga  
1321 aggtgccact acttgtggtt acttacccca aatgctgtt gttaaaattt attgtccagc  
1381 atgtcacaat tcagaagtag gacctgagca agtcttggc gaataccata atgaatctgg

1441cttgaaaacc attcttcgta aggggtgctg actattgcc ttggaggct gtgtgttctc  
1501 ttatgttggg tgccataaca agtgtgccta tgggttcca cgtgctagcg ctaacatagg  
1561 ttgtaacat acagggttg ttggagaagg tccgaagg ctaaatgaca accttctga  
1621 aatactccaa aaagagaaag tcaacatcaa attgttgg gactttaaac ttaatgaaga  
1681 gatgccatt attttggcat cttttctgc tccacaagt gcttttgg aaactgtgaa  
1741 aggtttgat tataaagcat tcaacaaat gttgaatcc tgggtaatt taaagttac  
1801 aaaaggaaaa gctaaaaag gtcctggaa attggtgaa cagaaatcaa tactgagtc  
1861 tctttatgca ttgcatcag aggctgctg gttgtacga tcaatttct cccgactct  
1921tgaaactgct caaattctg tgcgtgttt cagaaggcc gctatacaa tactagatgg  
1981 aatttcacag tattactga gactcattga gctatgatg tcacatctg atttgctac  
2041 taacaatcta gttgtaatgg cctacattac ggtggtgtt gttcagttga cttgcagtg  
2101 getaactaac atctttgca ctgttatga aaactcaaa cccgtcctg attgcttga  
2161 agagaagttt aaggaagggt tagagttct agagacggt tgggaaattg taaattat  
2221 ctcaacctgt gcttggaaa ttgctggtgg caaattgc acctgtgcaa aggaaattaa  
2281 ggagagtgt cagacattct ttaagctgt aataaatt ttggcttgt gtgctgactc  
2341 tatcattatt ggtggagcta aactaaagc ttgaattt ggtgaaacat ttgtcacgca  
2401ctcaaagga ttgtacagaa agtgtgttaa tccagagaa gaaactggcc tactcatgcc  
2461 tctaaaagcc caaaagaaa ttatcttct gagggagaa acacttcca cagaagtgtt  
2521 aacagaggaa gttgtctga aaactggtga ttacaacca ttagaacaac ctactagtga  
2581 agctgtttaa gctccattgg ttggtacacc gttgtatt aacgggctta tgtgctcga  
2641 aatcaagac acagaaaag actgtgccct gcacctaat atgatggtaa caacaatac  
2701 cttcacactc aaaggcgtg caccaacaaa gttactttt ggtgatgaca ctgtgataga  
2761 agtgcaagggt tacaagagtg tgaatatcac ttgaactt gatgaaagga ttgataaagt  
2821 acttaatgag aagtctctg cctatacagt gaactcgg acagaagtaa atgagttcgc  
2881ctgtgttgg gcatgctg tcataaaaac ttgcaacca gtatctgaat tacttacacc  
2941 actgggcatt gatttagatg agtggagtat gctacatac tacttattg atgagctgg  
3001 tgagtttaaa ttgcttcac atatgtattg tctttctac cctccagatg aggatgaaga  
3061 agaaggtgat tgtgaagaag aagagtttga ccatcaact caatatgagt atggtactga  
3121 agatgattac caaggtaaac ctttgaatt ggtgccact tctgctgctc ttcaacctga  
3181 agaagagcaa gaagaagatt gtttagatga gatagtaa caaactgtg gtcaacaaga  
3241 cggcagtgag gacaatcaga caactactat caaacaatt gttgaggttc aacctcaatt  
3301 agagatggaa cttacaccag ttgtcagac attgaagtg aatagttta gtggttattt  
3361aaaacttact gacaatgtat acataaaaa gcagacatt gtggaagaag ctaaaaaggt

3421 aaaaccaaca gtggttgta atgcagccaa gttfacctt aaacatggag gaggtgtgc  
3481 aggagcctta aataaggcta ctaacaatgc atgcaagtt gaatctgatg attacatagc  
3541 tactaatgga ccacttaaag tgggtggtag tgtgttfta agcggacaca atcttgctaa  
3601 aactgtctt catgtgtcg gcccaaatgt aacaaaggt gaagacattc aacttctaa  
3661 gactgcttat gaaaattfta atcagcacga gttctactt gcaccattat taccagctgg  
3721 tatttttggg gctgacccta tacattcttt agagtttgt gtagatactg ttcgcacaaa  
3781 tcttactta gctgtctttg ataaaaatct tatgacaaa cttgtttcaa gctttttgga  
3841aatgaagagt gaaaagcaag ttgaacaaaa atcgctgag attcctaaag aggaagftaa  
3901 gccattata actgaaagta aaccttcagt gaacagaga aaacaagatg ataagaaaaat  
3961 caaagcttgt gttgaagaag ttacaacaac ctggaagaa actaagtcc tcacagaaaa  
4021 cttgttactt tatattgaca ttaatggcaa ctcatcca gattctgcca ctctgttag  
4081 tgacattgac atcactttct taaagaaaga gctccatat atagtgggtg atgtgttca  
4141 agagggtgtt ttaactgctg tggttatacc actaaaaag gctggtggca ctactgaaat  
4201 gctagcgaaa gctttgagaa aagtccaac gacaattat ataaccactt acccgggtca  
4261 gggtttaaat ggttactctg tagaggaggc aagacagtg cftaaaaagt gtaaaagtgc  
4321ctttacatt ctaccatcta ttatctctaa gagaagcaa gaaattctg gaactgttc  
4381 ttggaattg cgagaaatgc ttgcacatgc gaagaaaca cgcaaattaa tgctgtctg  
4441 tgtgaaact aaagccatag ttcaactat cagcgtaaa tataagggtg taaaatata  
4501 agagggtgtg gttgattatg gtgctagatt tacttttac accagtaaaa caactgtagc  
4561 gtcacttacc aacacactta acgatctaaa gaaactctt gttacaatgc cactgggcta  
4621 tgtaacacat ggcttaaatt tggagaagc gctcgggtat atgagatctc taaagtgcc  
4681 agctacagtt tctgtttctt cacctgatgc gttacagcg tataatgggt atcttactt  
4741 ttcttctaaa acactgaag aacattttat gaaaccatc tcaactgctg gttcctataa  
4801agattggcc tattctggac aatctacaca ctaggata gaatttcta agagagggtg  
4861 taaaagtgtg tattacacta gtaatcctac acattccac ctagatgggtg aagtatcac  
4921 cttgacaat ctaagacac ttctttctt agagaagtg aggactatta aggtgtttac  
4981 aacagtagac aacattaacc tcacacgca gttgtggac atgtcaatga catatggaca  
5041 acagtttggg ccaacttatt tggatggagc gatgttact aaaataaac ctcataattc  
5101 acatgaaggt aaaacatttt atgtttacc aatgatgac actctacgtg ttgaggctt  
5161 tgagtactac cacacaactg atctagttt ctgggtagg tacatgtcag cattaatca  
5221 cactaaaaag tggaaatacc cacaagftaa ggtttaact tctattaaat gggcagataa  
5281caactgttat cttgccactg cattgttaac ctccaacaa atagagtga agtttaatcc  
5341 acctgcteta caagatgctt attacagagc agggctggt gaagctgcta acttttgtgc

5401 acttatctta gcctactgta ataagacagt ggtgagtta ggtgatgta gagaacaat  
5461 gagttacttg ttcaacatg ccaattaga tcttgcaaa agagtctga acgtggtg  
5521 taaaacttgt ggacaacagc agacaaccct aagggtgta gaagctgta tgtacatggg  
5581 cacacttct tatgaacaat ttaagaaagg gttcagata cctgtactg gtgtaaaca  
5641 agctacaaaa tatctagtag aacaggagtc cctttgtt atgatgcag caccacctg  
5701 tcagtagaa ctaagcatg gtacatttac tgtgtagt gactacactg gtaattacca  
5761 gttggtcac tataaacata taacttctaa gaaacttg tattgcatag acggtgctt  
5821 acttacaag tctcagaat acaaaggcc attacggat gtttctaca aagaaaacag  
5881 ttacacaaca accataaac cagttactta aaattggat ggtgtgtt gtacagaaat  
5941 tgaccctaa ttggacaatt attataagaa gacaattct tattcacag agcaaccaat  
6001 tgatctgta ccaaccaac catatccaaa gcaagctc gataattta agttgtatg  
6061 tgataatc aaattgctg atgattaaa cagttaact ggtataaga aacctgctc  
6121 aagagagctt aaagtacat tttccctga ttaaatggt gatgtggtgg ctattgatta  
6181 taaactac acaccctct ttaagaaagg gctaaattg ttacataaac ctattgtt  
6241 gcatgtaac aatgcaacta ataaagccac tataacca aatacctggt gtacagttg  
6301 tcttggagc aaaaaccag ttgaaacatc aattcgtt gatgtactga agtcagagga  
6361 cgcgcaggga atggataatc ttgctgca gatctaaa ccagtctctg aagaagtagt  
6421 ggaaaatcct accatacaga aagacgttct gactgtaat gtgaaaacta ccgaagtgt  
6481 aggagacatt atacttaac cagcaataa agttaaaa attacagaag aggttgcca  
6541 cacagatc atggctgct atgtagaca tctagctt actattaaga aacctaatga  
6601 attatctaga gtattaggt tgaaccct gctactcat ggttagctg ctgtaatag  
6661 tgccttgg gatactatag ctaattatg aagccttt ctaacaaag ttgtagtac  
6721 aactactaac atagttacac ggtgtttaa cgtgttgt actaattata tgcctatt  
6781 cttacttta ttgtacaat tgtgactt actagaagt acaattcta gaattaaagc  
6841 atctatgcc actactatag caagaatac gtaagagt gtcgtaaat tttgctaga  
6901 ggcttcatt aattattga agtcaccaa tttctaaa ctgataata ttataattg  
6961 gttttacta ttaagtgtt gcctaggct ttaactac tcaaccgctg cttaggtg  
7021 ttaatgtct aattaggca tgccttcta tgfactggt tacagagaag gctattgaa  
7081 ctactaat gctactatg caacctact actggttct atacctgta gtttgtct  
7141 tagtggtta gattcttag acacctatc tcttagaa actatacaaa ttaccattc  
7201 atcttttaa tgggattaa ctgctttgg ttagtgca gactggtt tggcatat  
7261 tctttact aggtttct atgfactgg ttgctgca atcatgcaat tgtttcag  
7321 ctatttga gtacattta ttagtaatc tggctatg tggtaataa ttaactgt

7381 acaaatggcc ccgatttcag ctatggtag atgtacatc tctttgcat cattttatta  
7441 tgtatggaaa agttatgtgc atgtttaga gggtgtaat tcatcaactt gtatgatgtg  
7501 ttacaaacgt aatagagcaa caagagtcga tgtacaact attgtaatg gtgttagaag  
7561 gtcctttat gtctatgcta atggaggtaa ggcttttc aaactacaca attggaattg  
7621 tgtaattgt gatacattct gtgctgtag acatttatt agtgatgaag ttgcgagaga  
7681 cttgtcacta cagtttaaaa gaccaataaa cctactgac cagtcttctt acatcgttga  
7741 tagtgttaca gtgaagaatg gttccatcca ctttacttt gataaagctg gtcaaaagac  
7801 ttatgaaaga cattctctct ctcaatttgt aacttagac aacctgagag ctaataacac  
7861 taaagggtca ttgctatta atgttatagt tttgatgg aaatcaaaat gtgaagaatc  
7921 atctgcaaaa tcagcgtctg tttactacag cagcttatg tgtaaccta tactgttact  
7981 agatcaggca ttagtgctg atgttggga agtgcggaa gttgcagta aatgtttga  
8041 tgcttacgtt aatacgtttt catcaacttt aacgtacca atggaaaaac tcaaaacact  
8101 agttgcaact gcagaagctg aactgcaaa aatgtgtcc ttagacaatg tcttatctac  
8161 ttttattca gcagctcggc aagggtttgt gattcagat gtagaaacta aagatgttgt  
8221 tgaatgtctt aaattgtcac atcaatctga atagaagt actggcgata gttgtaataa  
8281 ctatagctc acctataaca aagttgaaaa atgacaccc cgtgacctg gtgcttctat  
8341 tgactgtagt gcgctcata ttaatgcgca gtagcaaaa agtcacaaca ttgctttgat  
8401 atggaacgtt aaagatttca tgcattgtc gaacaacta cgaaaacaaa tacgtatgtc  
8461 tgctaaaaag aataacttac ctttaagtt acatgtgca actactagac aagttgttaa  
8521 tgttgaaca acaaagatag cacttaaggg ggtaaaatt gttataaatt ggttgaagca  
8581 gtaataaaa gttacactg tttcctttt gttgctgct atttctatt taataacacc  
8641 tttcatgtc atgtctaac atactgactt tcaagtga atcataggat acaaggctat  
8701 tgatgggtgt gtcactcgtg acatagcatc acagatact tgtttgcta acaaacatgc  
8761 tgatttgac acatggttta gccagcgtgg ggtagtat actaatgaca aagcttgccc  
8821 attgattgct gcagcataa caagagaagt ggtttgtc gtgcctggtt tgcctggcac  
8881 gatattacgc acaactaatg gtgactttt catttcta cctagagttt ttagtcagt  
8941 tgtaacatc tttacacac catcaaaact atagagtac actgactttg caacatcagc  
9001 ttgtgtttg gctgctgaat gtacaattt aaagatgct tctgtaagc cagtaccata  
9061 ttgttatgat accaatgtac tagaagggtc gttgcttat gaaagttac gccctgacac  
9121 acgttatgtg ctcatgatg gctctattat caatttctt aacacctacc tgaaggttc  
9181 ttttagagt gtaacaactt ttgattctga tactgtagg cacggcactt gtgaagatc  
9241 agaagctggt gtttgtgtat ctactagtgg agatgggta cttacaatg attattacag  
9301 atctttacca ggagtttct gtgggtgtaga gctgtaaat ttacttacta atatgtttac

9361 accactaatt caacctattg gtgctttgga atacagca tctatagtag ctggtggtat  
9421 tgtagctatc gtagtaacat gcctgccta tattttatg aggtttagaa gagcttttgg  
9481 tgaatacagt catgtagttg cctttaatac ttactattc cttatgcat tcaactgtact  
9541 ctgtttaaca ccagttfact cattcttacc ggtgtttat tctgttattt actgttactt  
9601 gacattttat cttactaatg atgtttcttt ttagcacat attcagtgga tggttatgtt  
9661 cacaccttta gtacctttct ggataacaat gcttatatc atttgtattt ccacaaagca  
9721 tttctattgg ttcttagta attacctaaa agacgtgta gtctttaatg gtgtttcctt  
9781 tagtactttt gaagaagctg cgctgtgcac tttttgta aataaagaaa tgtatctaaa  
9841 gttgcgtagt gatgtgctat tacctcttac caatataat agatacttag ctctttataa  
9901 taagtacaag tatttttagtg gagcaatgga acaactagc tacagagaag ctgcttggttg  
9961 tcactcgcga aaggctcctca atgacttcagtaactcaggt tctgatgttc ttaccaacc  
10021 accacaaacc tctatcacct cagctgttttgcagagtgg ttagaaaaa tggcattccc  
10081 atctggtaaa gttgaggggt gtaggtacaagtaactgt ggtacaacta cacttaacgg  
10141 tctttggctt gatgacgtag ttactgtccaagacatgtg atctgcacct ctgaagacat  
10201 gcttaaccct aattatgaag atttactatcgtagtct aatcataatt tcttggta  
10261 ggctggtaat gtcaactca gggttattggacattctatg caaaattgtg tacttaagct  
10321 taagttgat acagccaatc ctaagacacctaagtataag ttgttcgca ttcaaccagg  
10381 acagactttt tcagtgttag cttgttacaatggttcacca tctgggtttt accaatgtgc  
10441 tatgaggccc aatttacta ttaagggttcattccttaat ggttcattgtg gtagtgttgg  
10501 ttttaacata gattatgact gtgtctctttttgttacatg caccatattg aattaccaac  
10561 tggagttcat gctggcacag acttagaaggttaactttat ggacctttg ttgacaggca  
10621 aacagcacia gcagctggtg cggacacaactattacagtt aatgttttag cttggttga  
10681 cgctgctgtt ataaatggag acaggtggtttctcaatga ttaccacia ctctaatga  
10741 cttaacctt gtggctatga agtacaattatgaacctta acacaagacc atgttgacat  
10801 actaggacct cttctgctc aaactggaattgccgtttta gatatgtgtg cttcattaaa  
10861 agaattactg caaatggta tgaatggacgtaccatattg ggtagtgtt tattagaaga  
10921 tgaattaca cctttgatg ttgtagacaatgtcaggt gttacttcc aaagtgcagt  
10981 gaaaagaaca atcaaggga cacaccactggtgttactc acaattttga cttcactttt  
11041 agttttatgc cagagtactc aatgtctttgtcttttt ttgatgaaa atgcctttt  
11101 accttttget atgggtatta ttgctatgtctgcttttga atgatgttg tcaaacataa  
11161 gcatgcattt ctctgtttgt tttgttaccttctcttccc actgtagctt attttaatat  
11221 ggtctatatg cctgctagtt gggatgacgtattatgaca tggttggata tggttgatac  
11281 tagttgtct ggttttaagc taaaagactgtgttatgtat gcatcagctg tagtgttact

11341 aatccttatg acagcaagaa ctgtgatgatgatggct aggagagtgt ggacacttat  
11401 gaatgtcttg aactcgttt ataaagtttattatggtaat gcttttagatc aagccatttc  
11461 catgtgggct cttataatct ctgttacttctaactactca ggtgtagtta caactgcat  
11521gttttggcc agaggattg ttttatgtgtgtgagtat tgcctattt tctcataac  
11581 tggtaataca cttcagtga taatgctagtattgtttc ttaggtatt tttgacttg  
11641 ttactttgac ctctttgtt tactcaaccgctactttaga ctgactcttg gtgtttatga  
11701 ttacttagtt tetacacagg agtttagatatgaattca cagggactac tcccaccaa  
11761 gaatagcata gatgcctca aactcaacattaaattgtg ggtgttggtg gcaaaccttg  
11821 tatcaaagta gccactgtac agtctaaatgtagatga aagtgcacat cagtagtctt  
11881 actctcagtt ttgcaacaac tcagagtagaatcatcatct aaattgtggg ctcaatgtg  
11941 ccagttacac aatgacattc tcttagctaaagataactact gaagcctttg aaaaaatggt  
12001ttcactactt tctgtttgac tttccatgcagggtgctgta gacataaaca agctttgtga  
12061 agaaatgctg gacaacaggg caacctacaagctatagcc tcagagtta gttccctcc  
12121 atcatatgca gcttttgta ctgctcaagaagcttatgag caggctgttg ctaatggtga  
12181 ttctgaagtt gttcttaaaa agttgaagaagctttgaat gtggctaaat ctgaattga  
12241 ccgtgatgca gccatgcaac gtaagttggaaaagatggct gatcaagcta tgaccaaat  
12301 gtataaacag gctagatctg aggacaagagggcaaaagtt actagtgcta tgcagacaat  
12361 gcttttact atgcttagaa agttggataatgatgcactc aacaacatta tcaacaatgc  
12421 aagagatggt tgtgttccct tgaacataatacctcttaca acagcagcca aactaatggt  
12481tgtcatacca gactataaca catataaaaatacgtgtgat ggtacaacat ttacttatgc  
12541 atcagcattg tgggaaatcc aacaggtttagatgcagat agtaaaattg tcaacttag  
12601 tgaattagt atggacaatt cacctaatttagcatggcct cttattgtaa cagctttaag  
12661 ggccaattct gctgtcaaat tacagaataatgagcttagt cctgttgcaac tacgacagat  
12721 gtcttgct gccggtacta cacaaactgctgactgat gacaatgctg tagcttacta  
12781 caacacaaca aaggagga ggtttgactgactgtta tccgattac aggattgaa  
12841 atgggctaga ttcctaaga gtgatggaactggtactatc tatacagaac tggaaacc  
12901 ttgtaggttt gttacagaca cacctaaaggctctaaagt aagtattat actttattaa  
12961aggattaaac aacctaaata gaggtatggtacttgtagt ttagctgcca cagtactct  
13021 acaagctggt aatgcaacag aagtgcctgccaattcaact gtattatctt tctgtgctt  
13081 tgetgtagat gctgctaaag cttcaaaagattatctagct agtgggggac aaccaatcac  
13141 taattgtgtt aagatgtgt gtacacacactggtactggt caggcaataa cagttacac  
13201 ggaagccaat atggatcaag aatcctttggtggtgatcg tttgtctgt actgccgtg  
13261 ccacatagat catccaaatc ctaaaggattttgtactta aaagtaagt atgtacaaat

13321 acctacaact tgtgctaag accctgtgggttttactt aaaaacacag tctgtaccgt  
13381 ctgcggtatg tggaaagggt atggctgtagttgatcaa ctccgcgaac ccatgctca  
13441gtcagctgat gcacaatcgt ttttaaacgggttgcgggtg taagtgcagc ccgctttaca  
13501 ccgtgcccga caggcactag tactgatgctgtatacaggg ctttfgacat ctacaatgat  
13561 aaagtagctg gttttgctaa attcctaaaaactaattgtt gtcgcttcca agaaaaggac  
13621 gaagatgaca attaattga ttctactttgtagttaaga gacacacttt ctctaactac  
13681 caacatgaag aaacaattta taattfacttaaggattgtc cagctgttgc taaacatgac  
13741 ttctttaagt ttagaataga cggtgacatggtaccacata taccacgtca acgctttact  
13801 aaatacaciaa tggcagacct cgtctatgctttaaggcatt ttgatgaagg taattgtgac  
13861 acattaaaag aaactactgt cacatacaattgttggatg atgattattt caataaaaag  
13921gactggatg atttttaga aaaccagatatattacgcg tatacggcaa cttagtgtaa  
13981 cgtgtacgcc aagctttgtt aaaaacagtacaattctgtg atgcatgcg aatgctggt  
14041 attgttggtg tactgacatt agataatcaagatctcaatg gtaactggta tgattcggg  
14101 gatttcatac aaaccacgcc aggtagtggagttcctgttg tagattctta ttattcattg  
14161 ttaatgcta tattaacctt gaccagggctttaactgcag agtcacatgt tgacactgac  
14221 ttaacaaagc ctacattaa gtgggatttgttaaaatag acttcacgga agagaggta  
14281 aaactcttg accgttattt taaatattgggatcagacat accacccaaa ttgtgtaac  
14341 tgttggatg acagatgcat tctgcattgtgcaacttta atgttttatt ctctacagtg  
14401ttcccaccta caagtttgg accactagtgagaaaaatatt ttgtgatgg tgttccattt  
14461 gtagtttcaa ctggatacca ctfcagagagctaggtgttg tacataatca ggatgtaaac  
14521 ttacatagct ctgacttag ttttaaggaattacttgtgt atgctgctga ccctgctatg  
14581 cacgctgctt ctgtaatct attactagataaacgcacta cgtgcttttc agtagctgca  
narxi savollaringiz 14641 ctactaaca atgttcttt tcaaactgtcaaaccggta atttaacaa agacttctat  
14701 gactttgctg tgtctaaggg ttctttaaggaaggaagt ctgtgaatt aaaacacttc  
14761 ttctttgctc aggatggttaa tgctgctatcagcgattatg actactatcg ttataatcta  
14821 ccaacaatgt gtgatatcag acaactactattttagttg aagttgttga taagtacttt  
14881gattgttacg atgggtgctg tattaatgctaaccaagtca tegtcaacaa cctagacaaa  
14941 tcagctggtt ttccatttaa taaatgggtaaggctagac ttattatga ttcaatgagt  
15001 tatgaggatc aagatgcact ttcgcatatacaaaacgta atgtcatccc tactataact  
15061 caaatgaatc ttaagtatgc cattagtcaagaatagag ctgcaccgt agctgggtgc  
15121 tctatctgta gtactatgac caatagacagtttcatcaaa aattattgaa atcaatagcc  
15181 gccactagag gagctactgt agtaattggaacaagcaaat tctatggtgg ttggcacaac  
15241 atgttaaaaa ctgtttatag tgatgtagaaaaccctcacc ttatgggttg ggattatcct

15301 aaatgtgata gagccatgcc taacatgcttagaattatgg cctcacttgt tcttgctcgc  
15361aaacatacaa cgtgtttag ctgtcacaccgtttctata gattagctaa tgagtgtgct  
15421 caagtattga gtgaaatggt catgtgtggcggttcactat atgttaaacc aggtggaacc  
15481 tcatacaggag atgccacaac tgcttatgctaataagtgttt ttaacattg tcaagctgtc  
15541 acggccaatg ttaatgcact ttatctactgatgtaaca aaattgccga taagtatgtc  
15601 cgcaattac aacacagact ttatgagtgtctctatagaa atagagatgt tgacacagac  
15661 tttgtgaatg agttttacgc atatttgcgtaaacatttct caatgatgat actctctgac  
15721 gatgctgttg tgtgtttcaa tagcacttatgcatctcaag gtctagtggc tagcataaag  
15781 aactttaagt cagttcttta ttatcaaaacaatgtttta tctctgaagc aaaatgttgg  
15841actgagactg accttactaa aggacctcatgaatfttct ctaacatac aatgctagt  
15901 aaacagggtg atgattatgt gtaccttcttaccagatc catcaagaat cctaggggccc  
15961 ggctgtttg tagatgatat cgtaaaaacagatggtacac ttatgattga acggttcgtg  
16021 tctttagcta tagatgctta cccacttactaaacatccta atcaggagta tgctgatgtc  
16081 tttcatttgt acttacaata cataagaaagctacatgatg agttaacagg acacatgtta  
16141 gacatgtatt ctgttatgct tactaatgataaacacttcaa ggtattggga acctgagttt  
16201 tatgaggcta tgcacacacc gcatacagtcttacaggctg ttggggcttg tgttctttgc  
16261 aattcacaga cttcattaag atgtggtgcttgcatacgtg gaccattctt atgttgtaaa  
16321tgctgttacg accatgtcat atcaacatcacataaattag tctgtctgt taatccgtat  
16381 gtttgaatg ctccagggtg tgatgtcacagatgtgactc aactttactt aggaggtatg  
16441 agctattatt gtaaataca taaaccaccattagtttct cattgtgtgc taatggacaa  
16501 gttttgggt tatataaaaa tacatgtgttgtagcgata atgttactga cttaatgca  
16561 attgcaacat gtgactggac aaatgctggtgattacattt tagctaacac ctgactgaa  
16621 agactcaagc tttttgcagc agaaacgctcaaagctactg aggagacatt taaactgtct  
16681 tatggtattg ctactgtacg tgaagtgtctgtctgacagag aattacatct tcatgggaa  
16741 gttggtaaac ctagaccacc acttaaccgaattatgtct ttactggfta tegttaact  
16801aaaaacagta aagtacaaat aggagagtacaccttgaaa aaggtgacta tggatgctgct  
16861 gttgtttacc gaggtacaac aacttacaataaattgttg gtgattattt tgtgctgaca  
16921 tcacatacag taatgccatt aagtgcacctacactagtgc cacaagagca ctatgttaga  
16981 attactggct tataccaac actcaatatctcagatgagt tttctagcaa tgttgcaaat  
17041 tatcaaaagg ttggtatgca aaagtattctacactccagg gaccacctgg tactggttaag  
17101 agtcattttg ctattggcct agctcttactaccttctg ctgcatagt gtatacagct  
17161 tgetctcatg ccgctgttga tgcactatgtgagaaggcat taaaatattt gcctatagat  
17221 aaatgtagta gaattatacc tgcacgtgctcgtgtagagt gtttgataa attcaaatg

17281aattcaacat tagaacagta tgtctttgtactgtaaatg cattgcctga gacgacagca  
17341 gatatagttg tctttgatga aatttcaatggccacaaatt atgatttgag tgttgcaat  
17401 gccagattac gtgctaagca ctatgtgtacattggcgacc ctgctcaatt acctgcacca  
17461 cgcacattgc taactaaggc cacactagaaccagaatatt tcaattcagt gtgtagactt  
17521 atgaaaacta taggtccaga catgttcctcggaactgtc ggcgttgcc tgctgaaatt  
17581 gttgacactg tgagtgcctt ggtttatgataataagctta aagcacataa agacaaatca  
17641 gctcaatgct ttaaaatgtt ttataagggtgttatcacgc atgatgttc atctgcaatt  
17701 aacaggccac aaataggcgt ggtaagagaattccttacac gtaaccctgc tggagaaaa  
17761gctgtcttta ttcaccta taattcacagaatgctgtag cctcaaagat tttgggacta  
17821 ccaactcaaa ctgttgattc atcacagggtcagaatag actatgcat attcactcaa  
17881 accactgaaa cagctcactc ttgtaatgtaaacagattta atgttgctat taccagagca  
17941 aaagtaggca factttgcat aatgtctgatagagacctt atgacaagtt gcaatttaca  
18001 agtcttgaat tccacgtag gaatgtggcaactttacaag ctgaaaatgt aacaggactc  
18061 ttaaaagatt gtagtaaggc aatcactgggttacctca cacaggcacc tacacacctc  
18121 agtgttgaca ctaaattcaa aactgaagggtttatgtgtg acatacctgg catacctaag  
18181 gacatgacct atagaagact catctctatgatgggttta aaatgaatta tcaagttaat  
18241ggttaccta acatgtttat cacccgcaagaagctataa gacatgtacg tgcattgatt  
18301 ggcttcgatg tcgaggggtg tcactgactagagaagctg ttggtaccaa tttacctta  
18361 cagctagggt tttctacagg tgtaacctagtgtgtac ctacagggtta tgttgataca  
18421 cctaataata cagattttc cagagttagtgtctaaaccac cgcctggaga tcaatttaa  
18481 cacctcatac cacttatgta caaaggactccttggatg tagtgcgtat aaagattgta  
18541 caaatgttaa gtgacacact taaaatctctctgacagag tcgtattgtt cttatgggca  
18601 catggctttg agttgacatc tatgaagtttttgaaaa taggacctga ggcacctgt  
18661 tgcctatgtg atagactgac cacatgctttccactgct cagacactta tgcctgttg  
18721catcattcta ttgatttga ttactctataatccgtta tgattgatg tcaacaatgg  
18781 ggttttacag gtaacctaca aagcaacctgatctgtatt gtcaagtcca tggtaatgca  
18841 catgtagcta gttgtgatgc aatcatgactaggtgtctag ctgtccacga gtgctttgtt  
18901 aagcgtgtg actggactat tgaatcctataattgggtg atgaactgaa gattaatgca  
18961 gctttagaa aggttaaca catggtgttaagctgcat tattagcaga caaattcca  
19021 gttcttcacg acattgtaa ccctaaagctattaagtgtg tacctcaagc tgatgtagaa  
19081 tggaaagtct atgatgaca gcctttagtgacaaagctt ataaaataga agaattattc  
19141 tattctatg ccacacattc tgacaaattcacagatgggtg tatgcctatt ttggaattgc  
19201aatgtcgata gatcctgc taattccattgtttgtagat ttgacactag agtgctatct

19261 aaccttaact tgcctgggtg t gatggggcagttgtatg taaataaaca tgcattccac  
19321 acaccagctt ttgataaaag tgcctttgtaatttaaac aattaccatt ttctattac  
19381 tctgacagtc catgtgagtc tcatggaaaacaagtagtgt cagatataga ttatgtacca  
19441 ctaaagtctg ctacgtgtat aacacgttgcaatttaggtg gtgctgtctg tagacatcat  
19501 gctaatgagt acagattgta tctc gatgcttataacatga t gatctcagc tggctttagc  
19561 ttgtgggttt acaacaatt tgatactataacctctgga acactttac aagactcag  
19621 agtttagaaa atgtggcttt taatgttgtaataaggac actttgatgg acaacagggt  
19681 gaagtaccag ttctatcat taataacactgtttacacaa aagttgatgg tgttgatgta  
19741 gaattgttg aaaataaac aacattacctgttaatgtag catttgagct tgggctaag  
19801 cgcaacatta aaccagtacc agaggtgaaaatactcaata atttgggtgt ggacattgct  
19861 gctaatactg t gatctggga ctacaaaagagatgctccag cacatatac tactattggt  
19921 gtttgtteta t gactgacat agccaagaaaccaactgaaa cgatttgc accactcact  
19981 gtctttttg atggtagagt t gatggcaagtagacttat ttagaaatgc ccgtaatggt  
20041 gttcttatta cagaaggtag t gttaaaggttacaacat ctgtaggtcc caaacaagct  
20101 agtcttaatg gactcatt aattggagaagccgtaaaaa cacagtcaa ttattataag  
20161 aaagttgat g tgtgtcca acaattacctgaaacttact ttactcagag tagaaatfa  
20221 caagaatfa aaccaggag tcaaatggaaattgattct tagaattagc tatggatgaa  
20281 tcattgaac ggtataaatt agaaggctatgccttcgaac atatcgtta tggagatftt  
20341 agtcatagtc agttagggtg ttacatctactgattggac tagctaaacg ttttaaggaa  
20401 tcacctttg aattagaaga tttattcctatggacagta cagtaaaaa ctattcata  
20461 acagatgctc aaacaggtc atctaagtgtgtgttctg ttattgattt attactgat  
20521 gattttgtg aaataataaa atccaagatttatctgtag ttctaaggt t gcaaaagt  
20581 actattgact atacagaaat ttcattatgctttggtgta aagatggcca t gtagaaaca  
20641 ttttaccacaa aattacaatc tagtcaagcgtggcaaccgg gtgttctat gcctaactt  
20701 tacaaaatg aaagaatgct attagaaaagtgacctc aaaattatgg t gatagtga  
20761 acattaccta aaggcataat gatgaatgctgcaaaatata ctcaactgtg tcaatatta  
20821 aacacattaa cattagctgt acctataatagagagta tacattttgg t gctggttct  
20881 gataaaggag ttgcaccagg tacagctgttttaagacagt ggtgcctac ggttacgctg  
20941 ctgtcagatt cagatcttaa t gactttgtctctgatgag attcaactt gattggatg  
21001 t gcaactg tacatacagc taataatgggatctcatta ttatgatat g tacgaccct  
21061 aagactaaa atgttacaaa agaaaatgactctaagagg gtttttcac ttacattgt  
21121 gggtttatac acaaaaagct agctctggagggtccgtg ctataaagat aacagaacat  
21181 tcttgaatg ctgatctta taagctcatgggacacttc catgggtggac agcctttgt

21241 actaatgtga atgcgtcatc atctgaagcattttaattg gatgtaatta tcttgcaaa  
21301 ccacgcgaac aaatagatgg ttatgcatgcatgcaaatt acatatttg gaggaataca  
21361 aatccaattc agttgcttc ctattcttattfgacatga gtaaattcc ccttaaatta  
21421 aggggtactg ctgttatgctc ttaaaagaaggtaaatca atgatatgat ttatctctt  
21481 cttagtaag gtagacttat aattagagaaaacaacagag ttgtatttc tagttagtt  
21541 cttgtaaca actaaacgaa caatggttgttttctgtt ttattgccac tagtctctag  
21601tcagtgtgtt aatcttacia ccagaactcaattaccct gcatacacta attcttcaac  
21661 acgtggtgtt tattaccctg acaaagtttcagatcctca gtttacatt caactcagga  
21721 ctgttctta ctttctttt ccaatgttacttggtccat gctatacatg tctctgggac  
21781 caatgttact aagaggttg ataaccctgtctaccattt aatgatggtg tttatttgc  
21841 tccactgag aagttaaca taataagaggctggattttt ggtactact tagattcgaa  
21901 gaccagtcct ctacttattg ttaataacgctactaatgtt gttattaaag tctgtgaatt  
21961 tcaatttgt aatgatccat tttgggtgttattaccac aaaaacaaca aaagttggat  
22021 ggaaagtgag ttcagagttt attctagtgcgaataattgc acttttgaat atgtcttca  
22081gccttttct atggacctg aaggaaaacaggtaatttc aaaaatctta gggaaattgt  
22141 gtttaagaat atgtatggtt atttaaaatatattctaag cacacgccta ttaatttagt  
22201 gcgtgatctc cctcagggtt ttcggctttagaaccattg gtagatttgc caataggtat  
22261 taacatcact aggttcaaa ctttactgctttacataga agttatttga ctctggtga  
22321 ttcttctca ggttgacag ctggtgctgcagcttattat gtgggttacc tcaacctag  
22381 gacttttcta ttaaatata atgaaatggaaccattaca gatgctgtag actgtgcact  
22441 tgacctctc tcagaaaca agtgtacgttgaatcctc actgtagaaa aaggaatcta  
22501 tcaaacttct aactttagag tccaaccaacagaatctatt gttagatttc ctaatattac  
22561aaacttgc cttttgggtg aagttttaacgccaccaga tttgcatctg tttatgcttg  
22621 gaacaggaag agaatcagca actgtgttctgattattct gtctatata attccgcat  
22681 attttccact ttaagtgtt atggagtgtctctactaaa ttaaatgac tctgctttac  
22741 taatgtctat gcagattcat ttgaattagaggtgatgaa gtcagacaaa tgcctccagg  
22801 gcaaactgga aagattgctg attataattataaattacca gatgatttca caggctgcgt  
22861 tatagcttg aattctaaca atctgattctaaggttggg ggtaattata attacctgta  
22921 tagattgttt aggaagtcta atctcaaaccctttgagaga gatatttcaa ctgaaatcta  
22981 tcagccgggt agcacacctt gtaatggtgttgaaggttt aattgttact ttctttaca  
23041atcatatggt ttccaacca ctaatggtgttggttacaa ccatacagag tagtagtact  
23101 ttctttgaa ctctacatg caccagcaactggttggga cctaaaaagt ctactaatt  
23161 ggttaaaaac aatgtgtca atttcaactcaatggtta acaggcacag gtttcttac

23221 tgagtctaac aaaaagtffc tgccittccaacaattggc agagacattg ctgacactac  
23281 tgatgctgc cgtgatccac agacacttgagattcttgac attacacat gttcttttgg  
23341 tgggtgcagt gttataacac caggaacaataacttctaac cagggtgctg ttctttatca  
23401 ggatgtaac tgcacagaag tcctgttgctattcatgca gatcaactta ctctacttg  
23461 gcgtgtttat tctacaggtt ctaatgttttcaaacacgt gcaggtgtt taataggggc  
23521tgaacatgac aacaactcat atgagtgtgacataccatt ggtgcaggta tatgcgctag  
23581 ttatcagact cagactaatt ctctcggcgggcacgtagt gtagctagtc aatccatcat  
23641 tgcctacact atgtcacttg gtgcagaaaattcagttgct tactctaata actctattgc  
23701 catacccaca aattttacta ttagtgttaccacagaaatt ctaccagtgt ctatgaccaa  
23761 gacatcagta gattgtacaa tgtacatttgggtgattca actgaatgca gcaatctttt  
23821 gttgcaatat ggcagttttt gtacacaattaaccgtgct ttaactggaa tagctgttga  
23881 acaagacaaa aacacccaag aagtttttgcacaagtcaaa caaatttaca aaacaccacc  
23941 aattaaagat tttgggtggt ttaattttcacaatatta ccagatccat caaaaccaag  
24001caagaggta tttattgaag atctacttttcaacaaagt acacttgacg atgctggctt  
24061 catcaaacaa tatgggtatt gccttggatattgctgct agagacctca tttgtgcaca  
24121 aaagttaac ggccttactg tttgccaccttggctcaca gatgaaatga ttgctcaata  
24181 cacttctgca ctgtagcgg gtacaatcacttctggttgg accttggtg cagggtgctgc  
24241 attacaata ccatttgcta tgcaaatggcttataggttt aatggtattg gagttacaca  
24301 gaatgttctc tatgagaacc aaaaattgattgccaaccaa ttaaatagt ctattggcaa  
24361 aattcaagac tcaacttctt ccacagcaagtgcacttggaa aaactcaag atgtgtgcaa  
24421 ccaaatgca caagctftaa acacgcttftaacaact agctccaatt ttggtgcaat  
24481ttcaagtgt ttaaatgata tctttcacgtcttgacaaa gttgaggctg aagtgcaaat  
24541 tgataggtg atcacaggca gactcaaagttgacagaca tatgtgactc aacaattaat  
24601 tagagctgca gaaatcagag ctctgctaacttctgctgct actaaatgt cagagtgtgt  
24661 acttgacaaa tcaaaaagag ttgatttttgggaagggc tatcatctta tgccttccc  
24721 tcagtcagca cctcatggtg tagtcttcttgcattgact tatgtccctg cacaagaaaa  
24781 gaactcaca actgctcctg ccatttgcattgatggaaaa gcacacttcc ctcgtgaagg  
24841 tgcctttgtt tcaaatggca cactggtttgtaacacaa aggaattttt atgaaccaca  
24901 aatcattact acagacaaca catttgtctggttaactgt gatgttata taggaattgt  
24961caacaacaca gtttatgac ctttgaacctgaattagac tcaatcaagg aggagttaga  
25021 taatatattt aagaatcata catcaccagatgttattta ggtgacatct ctggcattaa  
25081 tgettcaagt gtaaacattc aaaaagaaattgaccgctc aatgagggtg ccaagaattt  
25141 aatgaatct ctcatgatc tccaagaacttgaaagtat gagcagtata taaaatggcc

25201 atgttacatt tggctagggt ttatagctggcttgattgcc atagtaatgg tgacaattat  
25261 gctttgctgt atgaccagtt gctgtagttgtctcaagggc tgtgttctt gtggatcctg  
25321 ctgcaaattt gatgaagacg actctgagccagtgtctaaa ggagtcaaat tacattacac  
25381 ataaacgaac ttatggattt gttatgagaatcttcacaa ttggaactgt aactttgaag  
25441caaggtgaaa tcaagatgc tactcctcagattttgttc gcgctactgc aacgataccg  
25501 atacaagcct cactccctt cggatggcttattgttgcg ttgcacttct tgctgtttt  
25561 cagagcgctt ccaaaatcat aacctcaaaaagagatggc aactagcaact ctccaagggt  
25621 gttcactttg tttgcaactt gctgttgttgttgaacag ttactcaca ccttttgctc  
25681 gttgctgctg gccttgaage ccttttctctatctttatg ctttagtcta ctcttgca  
25741 agtataaact ttgtaagaat aataatgaggctttggcttt gctggaaatg ccgttccaaa  
25801 aaccattac ttatgatgc caactatttctttgctggc atactaattg ttacgactat  
25861 tgtatacctt acaatagtgt aacttctcaattgtcatta cttcaggtga tggcacaaca  
25921agtcctattt ctgaacatga ctaccagattggtgggtata ctgaaaaatg ggaatctgga  
25981 gtaaaagact gtgtgtatt acacagtacttcacttcag actattacca gctgtactca  
26041 actcaattga gtacagacac tgggttgaacatgttacct tcttcatcta caataaatt  
26101 gttgatgagc ctgaagaaca tgcctcaattcacacaatcg acggttcac cggagtgtt  
26161 aatccagtaa tggaccaat ttatgatgaaccgacgacga ctactagegt gcctttgtaa  
26221 gcacaagctg atgagtacga acttatgtactcattcgttt cggaagagac aggtacgtta  
26281 atagttaata gcgtacttct tttcttgccttcgtggat tcttctagt tacactagcc  
26341 atcctactg cgcttcgatt ggtgcgtactgctgcaata ttgtaactg gactcttga  
26401aaaccttctt ttacgttta ctctcgtgttaaaatctga attcttctag agttcctgat  
26461 cttctgctt aaacgaacta aatattatattagttttct gtttgaact ttaattttag  
26521 ccatggcaga ttccaacggt actattaccgttgaagagct taaaagctc ctgaacaat  
26581 ggaacctagt aataggttct ctattcctacatggattg tcttctacaa tttgctatg  
26641 ccaacaggaa taggttttg tatataattaagtaatttt cctctggctg ttatggccag  
26701 taactttagc ttgttttgct cttgctgctgtttacagaat aaattggatc accggtggaa  
26761 ttgctatcgc aatggcttgt cttgtaggcttcatgtggct cagctacttc attgcttctt  
26821 tcagactgtt tgcgcgtacg cgttccatgtggtcattcaa tccagaaact aacattctc  
26881tcaacgtgcc actccatggc actattctgaccagaccgct tctagaaagt gaactcgtaa  
26941 tggagctgt gatccttctg ggacatcttcgtattgctgg acaccatcta ggacgctgtg  
27001 acatcaagga cctgcctaaa gaaatcactgttgctacatc acgaacgctt tcttattaca  
27061 aattgggagc ttgcagcgt gtgacaggtgactcaggttt tgctgcatac agtcgctaca  
27121 ggattggcaa ctataaatta aacacagaccattccagtag cagtgacaat attgctttgc

27181 ttgtacagta agtgacaaca gatgttcatctcgttgact ttcaggttac tatagcagag  
27241 atattactaa ttattatgag gacttttaaagtttccattt ggaatcttga ttacatcata  
27301 aacctcataa ttaaaaattt atctaagtcactaactgaga ataaatattc tcaattagat  
27361gaagagcaac caatggagat tgattaaacgaacatgaaaa ttattctttt ctggcactg  
27421 ataacactcg ctacttgtga gctttatcactaccaagagt gtgftagagg tacaacagta  
27481 cttttaaag aaccttgctc ttctggaacatacgagggca attcaccatt tcacctcta  
27541 gctgataaca aatttgcaact gacttgccttagcactcaat ttgctttgc ttgtcctgac  
27601 ggcgtaaac acgtctatca gttactgtccagatcagttt cacctaaact gttcatcaga  
27661 caagaggaag ttaagaact ttactctcaatttttctta ttgtgcggc aatagtgtt  
27721 ataacacttt gcttcacact caaaagaaagacagaatgat tgaacttca ttaattgact  
27781 tctatttgtg ctttttagcc ttctgctattcctgtttt aattatgctt attatcttt  
27841ggttctact tgaactgcaa gatcataatgaaactgtca cgcctaaacg aacatgaaat  
27901 ttctgtttt cttaggaatc atcacaactgtagctgcatt tcaccaagaa ttagtattac  
27961 agtcatgtac tcaacatcaa ccatatgtagttgatgaccc gtgtcctatt cacttctatt  
28021 ctaaatgga tattagagta ggagctagaaaatcagcacc ttaattgaa ttgtcgtgg  
28081 atgaggctgg ttctaaatca cccattcagtacatcgatat cggtaattat acagtttct  
28141 gtttaccttt tacaattaat tgccaggaacctaaattggg tagtcttga gtgcgttgt  
28201 cgttctatga agactttta gagtatcatgacgttctgtg tgttttagat tcatctaaa  
28261 cgaacaaact aaaatgtctg ataattggaccccaaatcag cgaatgcac cccgcattac  
28321gtttggtgga ccctcagatt caactggcagtaaccagaat ggagaacgca gtggggcgcg  
28381 atcaaaaca cgctggcccc aaggtttaccataataact gcgtcttggc tcaccgctc  
28441 cactcaacat ggcaaggaag acctaaattccctcgagga caaggcgttc caattaacac  
28501 caatagcagt ccagatgacc aaattggctactaccgaaga gctaccagac gaattcgtgg  
28561 tggtagcggc aaaatgaaag atctcagtccaagatggtat ttactactacc taggaactgg  
28621 gccagaagct ggaactccct atggtgctaacaagacggc atcatatggg ttgcaactga  
28681 gggagccttg aatacacia aagatcacattggcaccgc aatctgcta acaatgctgc  
28741 aatcgtgcta caactcctc aaggaacaacattgcaaaa ggcttctacg cagaagggag  
28801cagagggcgc agtcaagcct cttctcgttctcctcactcgt agtcgaaca gttcaagaaa  
28861 ttcaactcca ggcagcagta ggggaacttctcctgctaga atggctggca atggcgtga  
28921 tgetgctctt gctttgctgc tgettgcagattgaaccag cttgagagca aatgtctgg  
28981 taaaggcaa caacaacaag gccaaactgtcactaagaaa tctgctgctg aggcttctaa  
29041 gaagcctcgg caaaaacgta ctgccactaaagcatacaat gtaacacaag ctttcggcag  
29101 acgtgtcca gaacaaacc aaggaaatftggggaccag gaactaatca gacaaggaac

29161 tgattacaaa cattggccgc aaattgcacaatttgccccc agcgcttcag cgttcttcgg  
29221 aatgtcgcgc attggcatgg aagtcacaccttcgggaacg tggttgacct acacaggtgc  
29281catcaaattg gatgacaaag atccaaatttcaaagatcaa gtcattttgc tgaataagca  
29341 tattgacgca tacaaaacat tcccaccaacagagcctaaa aaggacaaaa agaagaaggc  
29401 tgatgaaact caagccttac cgcagagacagaagaacag caaactgtga ctctcttcc  
29461 tgctgcagat ttggatgatt tctccaaacaattgcaacaa tccatgagca gtgctgactc  
29521 aactcaggcc taaactcatg cagaccacacaaggcagatg ggctatataa acgttttcgc  
29581 tttccgttt acgatataa gtctactcttgtgcagaatg aattctcgta actacatagc  
29641 acaagtagat gtagttaact ttaatctcacatagcaatct ttaatcagtg tgtaacatta  
29701 gggaggactt gaaagagcca ccacatttcaccgaggcca cgcggagtac gatcgagtg  
29761acagtgaaca atgctagga gagctgcctatatggaagag ccctaatgtg taaaattaat  
29821 tttagtagtg ctatcccat gtgattttaatagcttctta ggagaatgac aaaaaaaaaa

## **Ilovalar:**

### **Xromosoma 1**

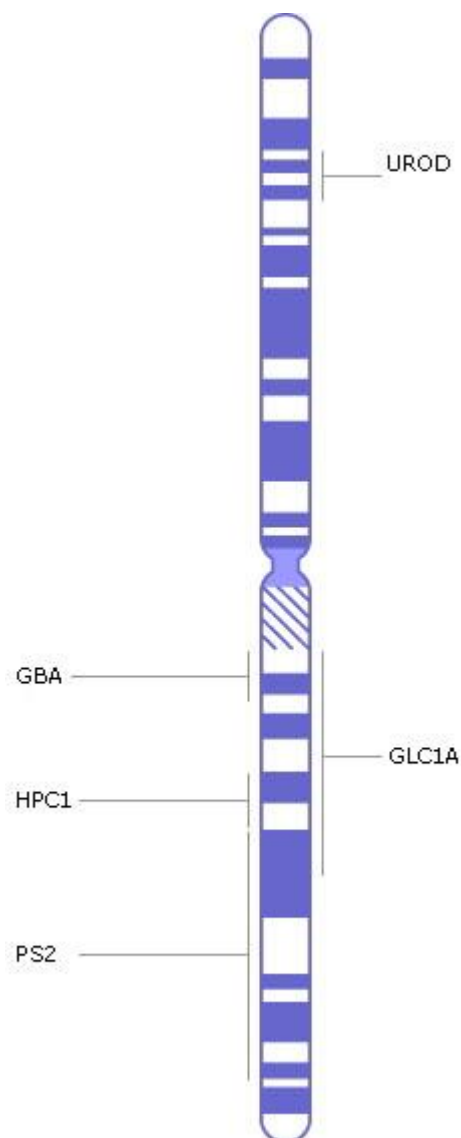
**Genlar soni - 3000**

**Nukleotidlar soni - 240 million**, shundan 90 foizdan ortig'i aniqlandi

Bugungi kunga kelib xromosoma 1 bilan bog'liq bo'lgan 890 ta genetik kasallik ma'lum bo'lib, ularning buzilishi kasalliklarni keltirib chiqaradigan asosiy genlarning joylashuvi rasmda ko'rsatilgan.

Quyida 1-xromosoma genlari bilan bog'liq ba'zi kasalliklar ro'yxati keltirilgan:

- Altsgeymer kasalligi (PS2)
- Gaucher kasalligi (GBA);
- Galaktozemiya;
- gemoxromatoz;
- Glaukoma (GLC1A);
- homosistinuriya;
- 3-gidroksi-3-metilglutaril-KoA liaza yetishmovchiligi;
- O'rta zanjirli asil koenzim A dehidrogenaza yetishmovchiligi;
- mikrocefaliya;
- kech teri porfiriya (UROD geni);
- prostata saratoni (HPC1);
- Ehlers-Danlos sindromi;



## **Xromosoma 2**

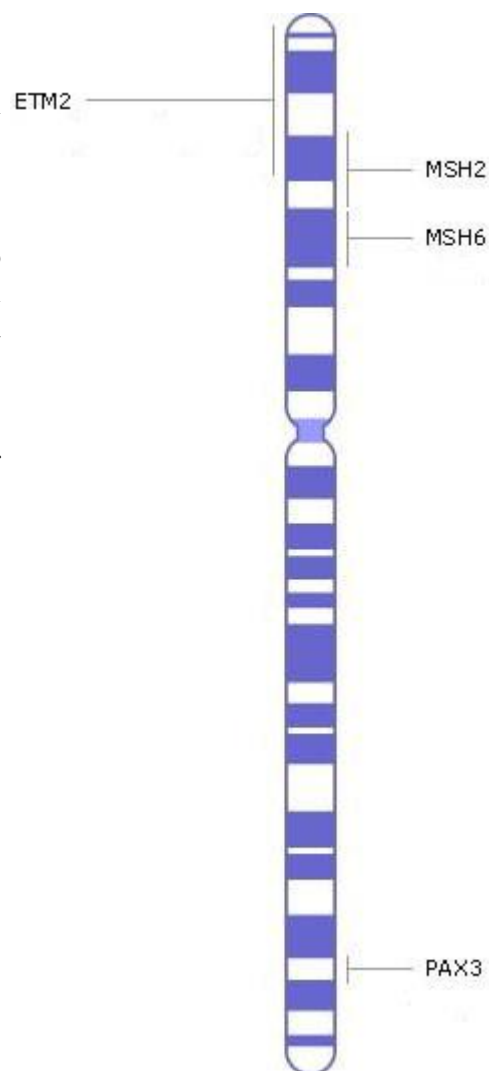
**Genlar soni - 2500**

**Nukleotidlar soni - 240 milliondan ortiq**, shundan 95 foizdan ortig'i aniqlanadi

Bugungi kunda xromosoma 2 bilan bog'liq bo'lgan ko'plab ma'lum **genetik kasalliklar mavjud**, ularning buzilishi kasallikni keltirib chiqaradigan asosiy genlarning joylashuvi rasmda ko'rsatilgan.

Quyida 2 - xromosoma **genlari** bilan bog'liq ba'zi kasalliklar ro'yxati keltirilgan :

- **amiotrofik lateral skleroz** ;
- **gemoxromatoz**;
- **koenzim A dehidrogenaza etishmovchiligi** ;
- yo'g'on ichak saratoni (MSH2, MSH6);
- Vaandenburg sindromi (PAX3);
- Ehlers-Danlos sindromi;
- titroq kasalligi (ETM2);



### **3-xromosoma**

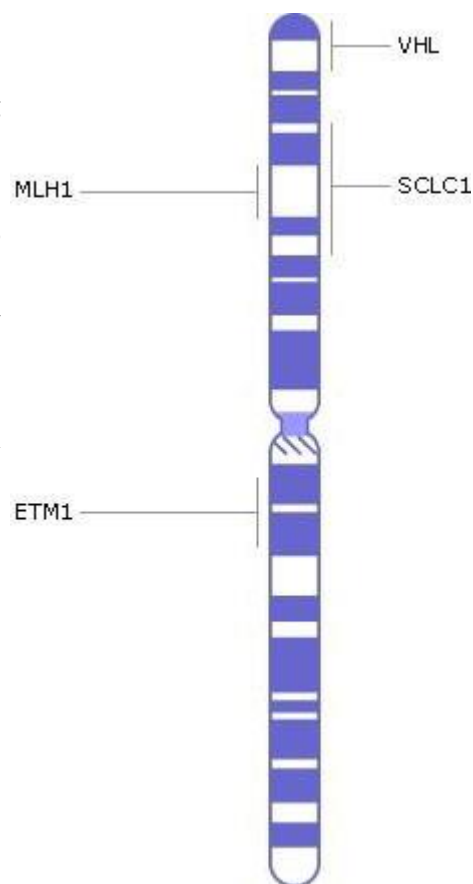
**Genlar soni 1900**

*ga yaqin. Nukleotidlar soni 200 millionga yaqin bo'lib*, ularning 95 foizdan ortig'i aniqlangan

Hozirgi kunda 3-xromosoma bilan bog'liq bo'lgan ko'plab ma'lum **genetik kasalliklar mavjud**, ularning buzilishi kasallikni keltirib chiqaradigan asosiy genlarning joylashuvi rasmda ko'rsatilgan.

Quyida 3-xromosoma **genlari** bilan bog'liq ba'zi kasalliklar ro'yxati keltirilgan :

- alkaptonuriya;
- fon Xippel-Lindau kasalligi (VHL);
- 3-metilkratonil-CoA karboksilaza yetishmovchiligi;
- biotinidaza yetishmovchiligi;
- propion kislotali;
- o'pka saratoni (SCLC1);
- yo'g'on ichak saratoni (MLH1);
- Brugada sindromi;
- titroq (ETM1);



#### 4-xromosoma

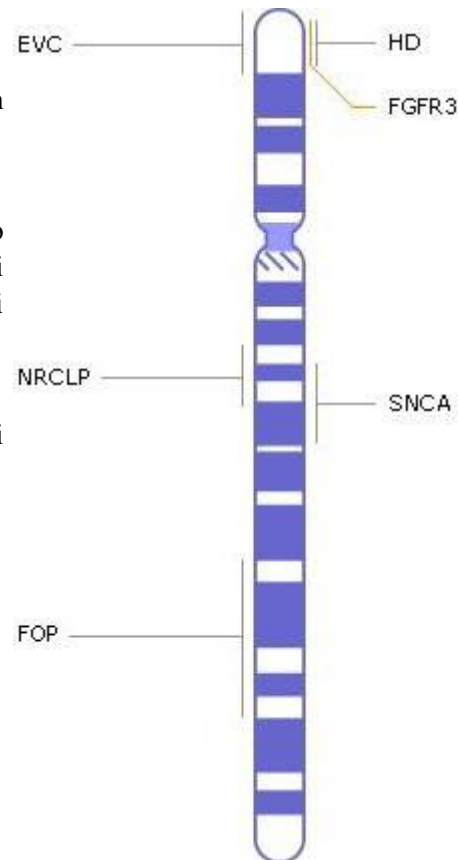
**Genlar soni 1600 ga yaqin.**

*N soni taxminan 190 millionni tashkil etadi*, shulardan 95% dan ortig'i aniqlangan.

Bugungi kunda 4-xromosoma bilan bog'liq bo'lgan ko'plab ma'lum **genetik kasalliklar mavjud**, ularning buzilishi kasalliklarni keltirib chiqaradigan asosiy genlarning joylashuvi rasmda ko'rsatilgan.

Quyida 4 - xromosoma **genlari** bilan bog'liq ba'zi kasalliklar ro'yxati keltirilgan :

- akondroplaziya (FGFR3);
- Parkinson kasalligi (SNCA);
- Xantington kasalligi (HD);
- gemofiliya C;
- metilmalonik atsemiya;
- Narkolepsiya (NRCLP);
- buyrakning polikistoz kasalligi;
- progressiv ossifikatsiya qiluvchi fibrodisplaziya (FOP);



- Elis van Klivld sindromi (EVC);

### 5-xromosoma

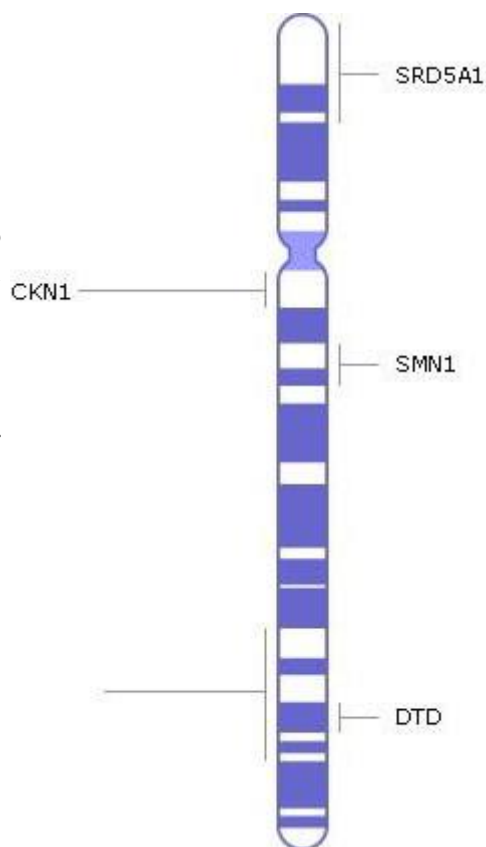
*Genlar soni 1700 ga yaqin.*

*Nukleotidlar soni 180 millionga yaqin bo'lib*, ularning 95 foizdan ortig'i aniqlangan

Bugungi kunda 5-xromosoma bilan bog'liq bo'lgan ko'plab ma'lum **genetik kasalliklar mavjud**, ularning buzilishi kasalliklarni keltirib chiqaradigan asosiy genlarning joylashuvi rasmda ko'rsatilgan.

Quyida 5 - xromosoma **genlari** bilan bog'liq ba'zi kasalliklar ro'yxati keltirilgan :

- 5-alfa reduktaza (SRD5A1);
- Astma;
- Sandhoff kasalligi;
- homosistinuriya;
- 3-metilkratonil-koenzim A karboksilaza etishmovchiligi;
- diastrofik displazi (DTD);
- Kokan sindromi (SKN1);
- mushuk yig'lash sindromi;
- Ehlers-Danlos sindromi;
- o'murtqa mushak atrofiyasi (SMN1);



### 6-xromosoma

*Genlar soni 1900*

*ga yaqin. Nukleotidlar soni 170 millionga yaqin bo'lib , ularning 95 foizdan ko'prog'i aniqlangan*

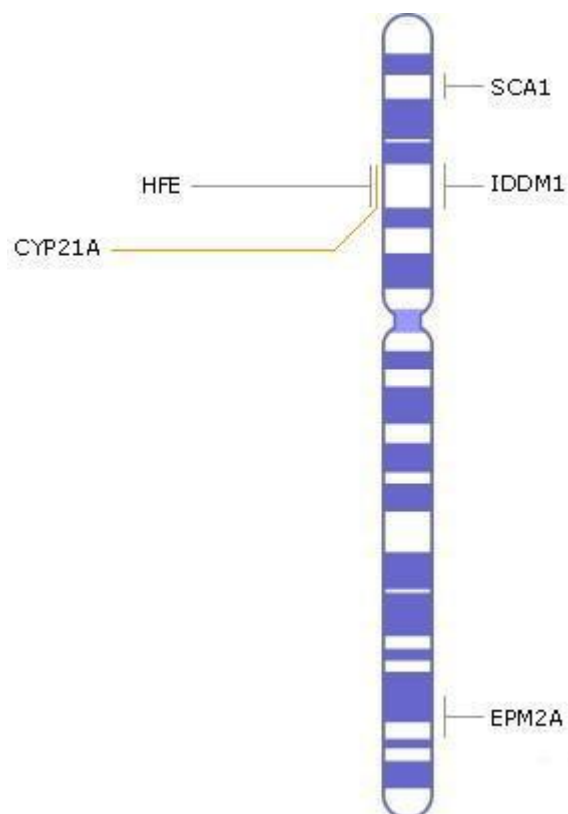
Bugungi kunda 6-xromosoma bilan bog'liq ko'plab ma'lum **genetik kasalliklar mavjud** .

Buzilishi kasalliklarni keltirib chiqaradigan asosiy genlarning joylashuvi rasmda ko'rsatilgan.

Quyida 6-xromosoma **genlari** bilan bog'liq ba'zi kasalliklar ro'yxati keltirilgan :

- chinor siropi siydik kasalligi;
- 21 gidroksilaza (CYP21A) etishmovchiligi tufayli tug'ma buyrak usti displazi.
- gemoxromatoz (HFE);
- diabet (IDDM1);
- epilepsiya (EPM2A);
- metilmalonik atsemiya;
- buyrakning polikistoz kasalligi;
- Ehlers-Danlos sindromi;
- spinotserebellar ataksiya (SCA1)

### **7-xromosoma**



**Genlar soni - taxminan 1800**

**Nukleotidlar soni - taxminan 150 million**, shundan 95 foizdan ortig'i aniqlangan

Bugungi kunda 7-xromosoma bilan bog'liq bo'lgan ko'plab ma'lum **genetik kasalliklar mavjud**, ularning buzilishi kasalliklarni keltirib chiqaradigan asosiy genlarning joylashuvi rasmda ko'rsatilgan.

Quyida 7 - xromosoma **genlari** bilan bog'liq ba'zi kasalliklar ro'yxati keltirilgan :

- argininosuksinat kislota;
- chinor siropi siydik kasalligi;
- gemoxromatoz;
- diabet (GCK);
- kist fibrozisi (CFTR);
- semirish (OB);
- Uilyams sindromi (ELN);
- Pendred sindromi (Pendrin);
- Ehlers-Danlos sindromi;
- sitrulinemiya;

### Xromosoma 8

**Genlar soni taxminan 1400**

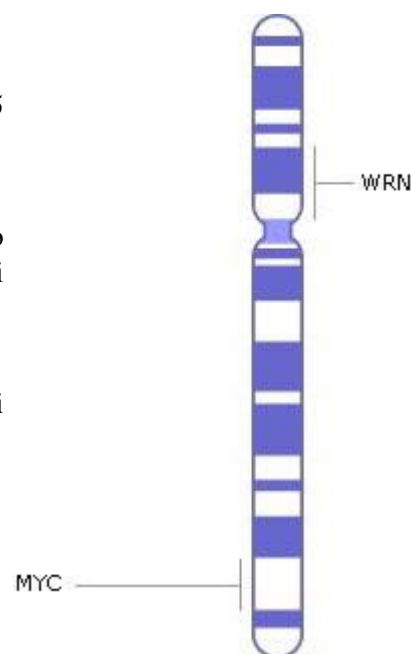
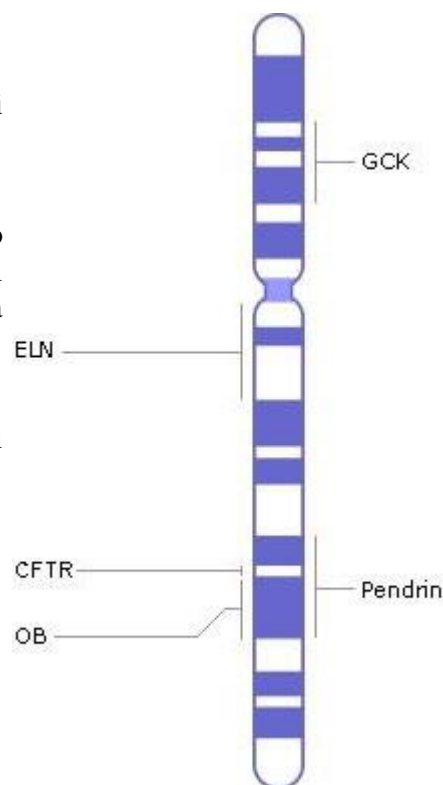
**dan oshadi . Nukleotidlar soni 100 milliondan ortiq bo'lib**, ularning 95 foizdan ortig'i aniqlanadi

Bugungi kunda 8-xromosoma bilan bog'liq bo'lgan ko'plab ma'lum **genetik kasalliklar mavjud**, ularning buzilishi kasallikni keltirib chiqaradigan asosiy genlarning joylashuvi rasmda ko'rsatilgan.

Quyida 8-xromosoma **genlari** bilan bog'liq ba'zi kasalliklar ro'yxati keltirilgan :

- Burkitt limfomasi (MYC) - Verner sindromi (WRN) ;

### 9-xromosoma



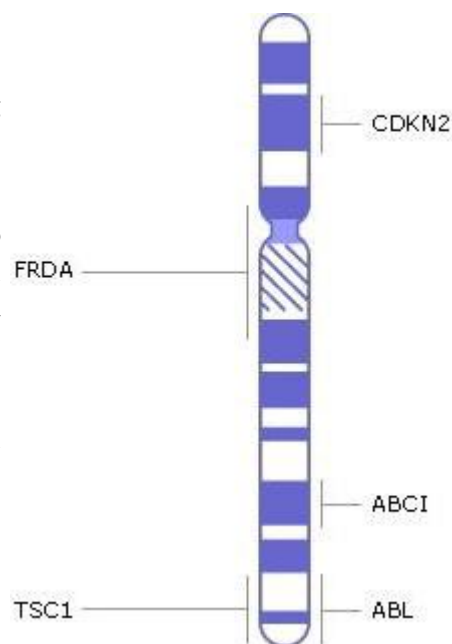
**Genlar** **soni** **1400**

**dan oshadi Nukleotidlar soni 130 milliondan ortiq bo'lib** , ularning 85% dan ortig'i aniqlanadi

Bugungi kunda 9-xromosoma bilan bog'liq bo'lgan ko'plab ma'lum **genetik kasalliklar mavjud** , ularning buzilishi kasalliklarni keltirib chiqaradigan asosiy genlarning joylashuvi rasmda ko'rsatilgan.

Quyida 9 - xromosoma **genlari** bilan bog'liq ba'zi kasalliklar ro'yxati keltirilgan :

- Frenrixning ataksiyasi (FRDA);
- Tanjer kasalligi (ABCI);
- galaktozemiya;
- malign melanoma (CDKN2);
- oilaviy dysautonomiya
- Ehlers-Danlos sindromi;
- tuberoz skleroz (TSC1);
- surunkali miyeloid leykemiya (ABL)
- sitrulinemiya



### Xromosoma 10

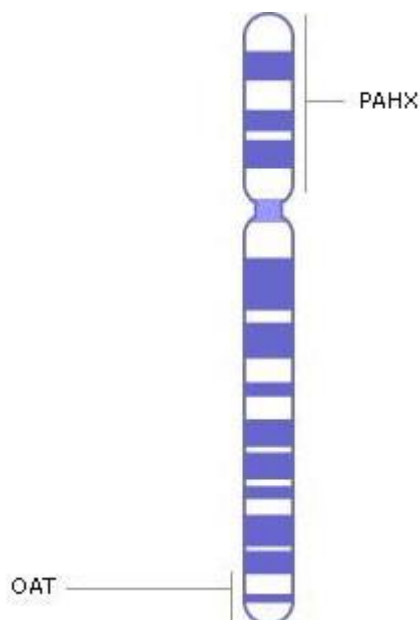
**Genlar** **soni** **1400**

**dan oshadi. Nukleotidlar soni 130 milliondan ortiq bo'lib** , ularning 95% dan ortig'i aniqlanadi

Bugungi kunda 10-xromosoma bilan bog'liq bo'lgan ko'plab ma'lum **genetik kasalliklar** mavjud, ularning noto'g'ri ishlashi kasallikka olib keladigan asosiy genlarning joylashuvi rasmda ko'rsatilgan.

Quyida 10-xromosoma **genlari** bilan bog'liq ba'zi kasalliklar ro'yxati keltirilgan :

- Girat atrofiyasi (OAT);
- Refsum kasalligi (PAHX);



### Xromosoma 11

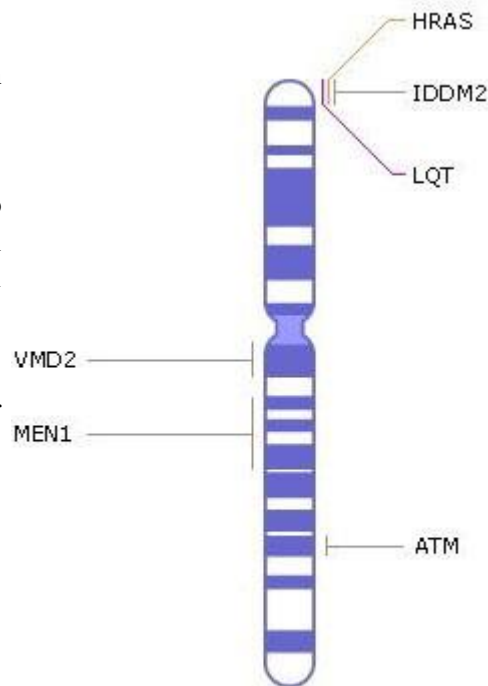
**Genlar soni 2000 ga yaqin.**

**Nukleotidlarr soni 130 milliondan ortiq bo'lib** , ularning 95% dan ortig'i aniqlangan

Bugungi kunda 11-xromosoma bilan bog'liq bo'lgan ko'plab ma'lum **genetik kasalliklar mavjud** , ularning buzilishi kasalliklarni keltirib chiqaradigan asosiy genlarning joylashuvi rasmda ko'rsatilgan.

Quyida 11 - xromosoma **genlari** bilan bog'liq ba'zi kasalliklar ro'yxati keltirilgan :

- ataksiya talangiektaziyasi (ATM);
- beta talassemiya;
- Best kasalligi (VMD2);
- Niman-Pik kasalligi;
- beta-ketotiyolaza etishmovchiligi;
- diabet (IDDM2);
- ko'p sonli endokrin neoplaziya (MEN1);
- onkogen HRAS (HRAS);
- oilaviy O'rta er dengizi isitmasi;
- o'roqsimon hujayrali anemiya ;
- uzoq intervalli sindrom (LQT);



### **Xromosoma 12**

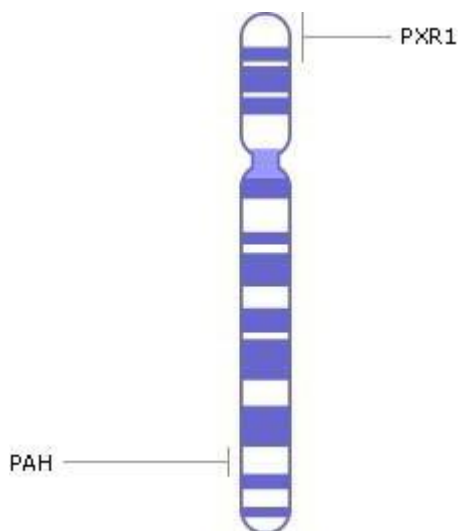
**Genlar soni 1600**

**dan oshadi. Nukleotidlar soni 130 milliondan oshadi** , shulardan 95% dan ortig'i aniqlanadi

Bugungi kunda 12-xromosoma bilan bog'liq bo'lgan ko'plab ma'lum **genetik kasalliklar** mavjud, ularning noto'g'ri ishlashi kasallikni keltirib chiqaradigan asosiy genlarning joylashuvi rasmda ko'rsatilgan.

Quyida 12-xromosoma **genlari** bilan bog'liq ba'zi kasalliklar ro'yxati keltirilgan :

- fon Villebrand kasalligi;
- metilmalonik atsemiya ;
- Zelveger sindromi (PXR1);
- tirozinemiya;



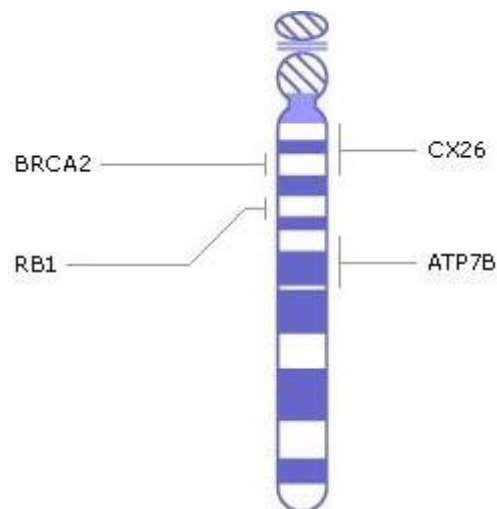
- fenilketonuriya (PAH);

### Xromosoma 13

*Genlarning soni 800 ga yaqin*

*Nukleotidlar soni - 110 milliondan ortiq*, shundan 80 foizdan ortig'i aniqlandi

Bugungi kunda 13-xromosoma bilan bog'liq bo'lgan ko'plab ma'lum **genetik kasalliklar mavjud**, ularning buzilishi kasallikni keltirib chiqaradigan asosiy genlarning joylashuvi rasmda ko'rsatilgan.



Quyida 13 - xromosoma **genlari** bilan bog'liq ba'zi kasalliklar ro'yxati keltirilgan :

- autosomal retsessiv sensorinural karlik (CX26);
- Uilson kasalligi (ATP7B)
- **propion kislotali** ;
- ko'krak bezi saratoni (BRCA2);
- retinoblastoma (RB1);
- **Patau sindromi** ;

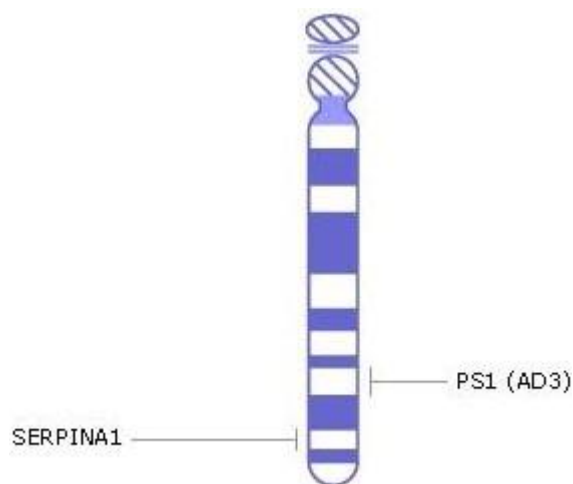
### Xromosoma 14

*Genlarning soni 1200 ga yaqin*

*Nukleotidlar soni - 100 milliondan ortiq*, shundan 80 foizdan ortig'i aniqlandi

Bugungi kunda 14-xromosoma bilan bog'liq bo'lgan ko'plab ma'lum **genetik kasalliklar** mavjud,

ularning noto'g'ri ishlashi kasallikni keltirib chiqaradigan asosiy genlarning joylashuvi rasmda ko'rsatilgan.



Quyida 14 - xromosoma **genlari** bilan bog'liq ba'zi kasalliklarning ro'yxati keltirilgan :

- Altsgeymer kasalligi (PS1 (AD3));
- Krabbe kasalligi;
- Niman-Pik kasalligi;
- alfa-1-antitripsisin etishmovchiligi (SERPINA1);

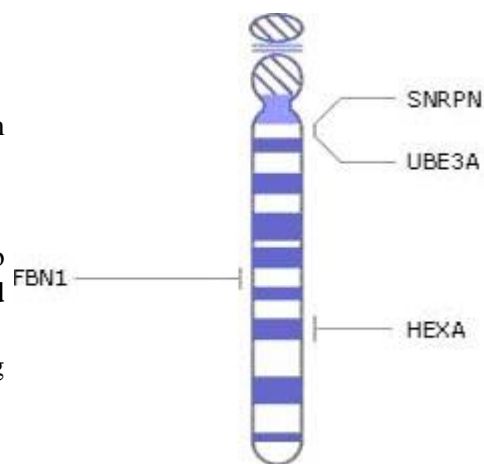
### Xromosoma 15

### **Genlarning soni 1200 ga yaqin**

**Nukleotidlar soni taxminan 100 millionni tashkil etadi** , shundan 80% dan ortig'i aniqlangan

Bugungi kunda 15-xromosoma bilan bog'liq bo'lgan ko'plab ma'lum **genetik kasalliklar mavjud**

, ularning buzilishi kasallik keltirib chiqaradigan asosiy genlarning joylashuvi rasmda ko'rsatilgan.



Quyida 15 - xromosoma **genlari** bilan bog'liq ba'zi kasalliklar ro'yxati keltirilgan :

- Tay-Saks kasalligi (HEXA);
- izovaleriyatsidemiya;
- Bloom sindromi;
- Marfan sindromi (FBN1);
- Prader-Villi sindromi (SNRPN);
- Engelman (Angelman) sindromi (UBE3A);
- tirozinemiya;

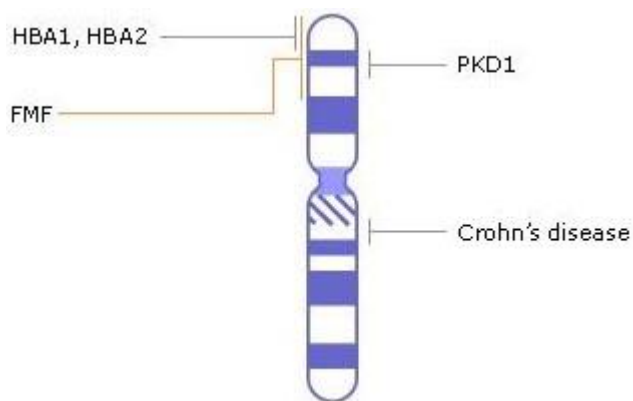
### **16-xromosoma**

**Genlar soni - taxminan 1300**

**Nukleotidlar soni qariyb 90 millionni tashkil etadi** , shundan 85 foizdan ortig'i aniqlangan

Bugungi kunda 16-xromosoma bilan bog'liq bo'lgan ko'plab **genetik kasalliklar**

ma'lum. Nosozligi tufayli kasallik keltirib chiqaradigan asosiy genlarning joylashuvi rasmda ko'rsatilgan.



Quyida 16 - xromosoma **genlari** bilan bog'liq ba'zi kasalliklar ro'yxati keltirilgan :

- alfa talassemiya (HBA1, HBA2);
- Kron kasalligi
- buyrak polikisoz kasalligi (PKD1);
- O'rta er dengizi isitmasi (FMF)

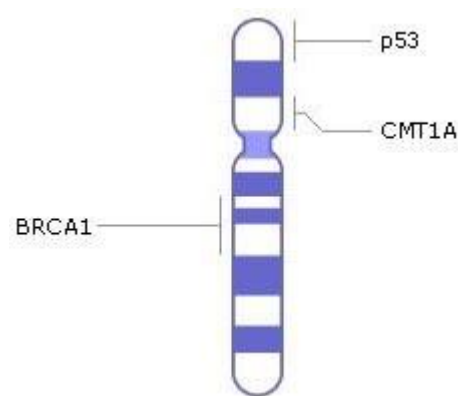
### **17-xromosoma**

**Genlar soni - 1600 dan ortiq**

**Nukleotidlar soni - taxminan 80 million**, shundan 95 foizdan ortig'i aniqlandi

Bugungi kunda 17-xromosoma bilan bog'liq bo'lgan ko'plab **genetik kasalliklar**

ma'lum. Nosozligi tufayli kasallik keltirib chiqaradigan asosiy genlarning joylashuvi rasmda ko'rsatilgan.



Quyida 17 - xromosomadagi **genlar** bilan bog'liq ba'zi kasalliklar ro'yxati keltirilgan :

- onkogenga qarshi oqsil (p53);
- kanavan kasalligi;
- galaktozemiya;
- koferment A dehidrogenaza etishmovchiligi;
- ko'krak bezi saratoni (BRCA1);
- Shark-Mari-Tish sindromi (CMT1A);
- Ehlers-Danlos sindromi;

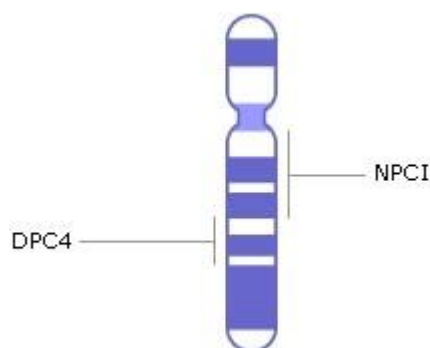
### 18-xromosoma

**Genlar soni - 1600 dan ortiq**

**Nukleotidlar soni - 70 milliondan ortiq**, shundan 95 foizdan ortig'i aniqlandi

Bugungi kunda 18-xromosoma bilan bog'liq bo'lgan ko'plab ma'lum **genetik kasalliklar mavjud**

, ularning buzilishi kasalliklarni keltirib chiqaradigan asosiy genlarning joylashuvi rasmda ko'rsatilgan.



Quyida 18 - xromosomadagi **genlar** bilan bog'liq ba'zi kasalliklar ro'yxati keltirilgan :

- Niman-Pik kasalligi (NPC1);
- oshqozon osti bezi saratoni (DPC4);
- Edvards sindromi;

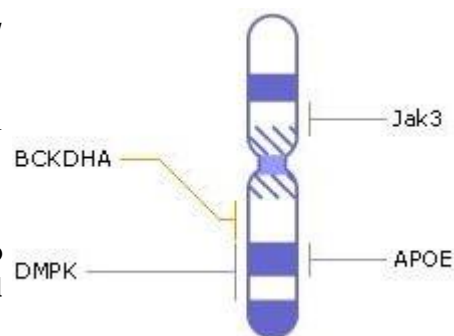
### 19-xromosoma

**Genlar soni - 1700 dan ortiq**

**Nukleotidlar soni - 60 milliondan ortiq**, shundan 85 foizdan ortig'i aniqlangan

Bugungi kunda 19-xromosoma bilan bog'liq bo'lgan ko'plab ma'lum **genetik kasalliklar mavjud**

, ularning buzilishi kasalliklarni keltirib chiqaradigan asosiy genlarning joylashuvi rasmda ko'rsatilgan.



Quyida 19 - xromosoma **genlari** bilan bog'liq ba'zi kasalliklar ro'yxati keltirilgan :

- ateroskleroz (APOE);
- mochevina kasalligi (BCKDHA);
- gemoxromatoz;
- glutarik asidemiya (I tip);
- myotonik distrofiya (DMPK);
- Glanzmann-Riniker sindromi (Jak3);
- Marfan sindromi;

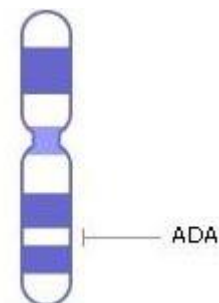
### 20-xromosoma

**Genlar soni - 900 dan ortiq**

**Nukleotidlar soni - 60 milliondan ortiq**, shundan 90% dan ortig'i aniqlandi

Hozirgi kunda 20-xromosoma bilan bog'liq bo'lgan ko'plab ma'lum **genetik kasalliklar mavjud**

, ularning noto'g'ri ishlashiga sabab bo'lgan asosiy genlarning joylashuvi rasmda ko'rsatilgan.



Quyida 20-xromosoma **genlari** bilan bog'liq ba'zi kasalliklar ro'yxati keltirilgan :

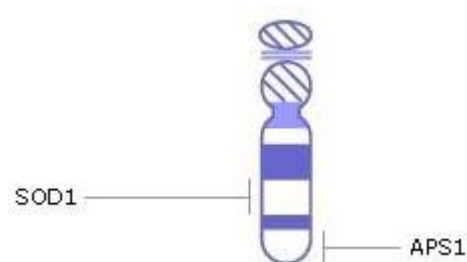
- Alagil sindromi ; - Glanzmann - Riniker sindromi ( ADA ) ;

### 21-xromosoma

**Genlarning soni 400 dan ortiq**

**Nukleotidlar soni - 40 milliondan ortiq**, shundan 70 foizdan ortig'i aniqlandi

Hozirgi kunda 21-xromosoma bilan bog'liq



bo'lgan ko'plab **genetik**

**kasalliklar**

ma'lum. Va buzilishi kasallikni keltirib chiqaradigan asosiy genlarning joylashuvi rasmda ko'rsatilgan.

Quyida 21 - xromosoma **genlari** bilan bog'liq bo'lgan ba'zi kasalliklar ro'yxati keltirilgan :

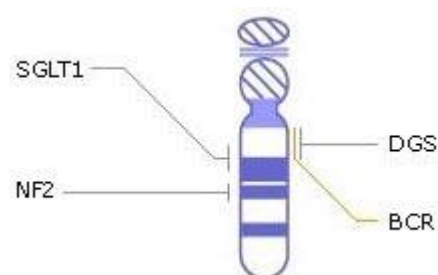
- otoimmun poliglandular sindrom (APS1);
- **amiotrofik lateral skleroz (SOD1)**;
- homosistinuriya;
- holokarboksilaza sintetaza etishmovchiligi;

### 22-xromosoma

*Genlarning soni - 800 dan ortiq*

*Nukleotidlar soni - 40 milliondan ortiq*, shundan 70 foizdan ortig'i aniqlandi

Bugungi kunda 22-xromosoma bilan bog'liq bo'lgan ko'plab ma'lum **genetik kasalliklar mavjud**.



Noto'g'ri ishlashi kasalliklarni keltirib chiqaradigan asosiy genlarning joylashuvi rasmda ko'rsatilgan.

Quyida 22-xromosoma **genlari** bilan bog'liq ayrim kasalliklar ro'yxati keltirilgan :

- **lateral amiotrofik skleroz** ;
- ning malabsorpsiyon glyukoza va galactase ( SGLT1 ) ;
- neyrofibromatoz ( NF2 ) ;
- Di - Georgie sindromi ( DG3 ) ; - surunkali miyeloid leykemiya ( BCR ) ;

### X xromosoma

**Genlarning soni - 1400 dan ortiq**

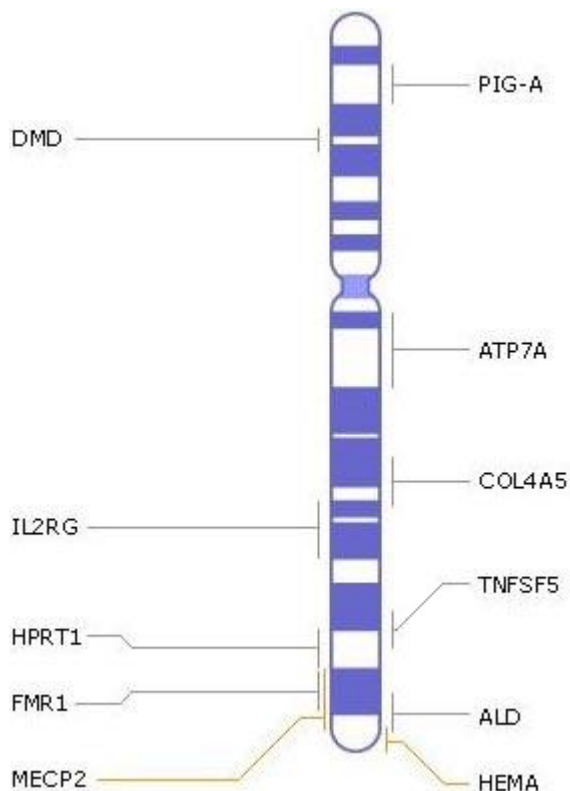
**Nukleotidlar soni - 150 milliondan ortiq**, shundan 95 DMD foizdan ortig'i aniqlangan

Ayollarda ikkita X, erkaklarda bitta X va bitta Y xromosomalari mavjud. Bitta X xromosoma onadan, ikkinchisi (faqat ayollarda) avloddan meros bo'lib o'tgan.

Bugungi kunda X xromosomasi bilan bog'liq ko'plab ma'lum **genetik kasalliklar mavjud**.

Faoliyatining buzilishi kasallik keltirib chiqaradigan asosiy **genlarning** joylashuvi rasmda ko'rsatilgan.

Quyida X xromosomasidagi genlar bilan bog'liq ba'zi kasalliklar ro'yxati keltirilgan:



- almenoleukodistrofiya (ALD);
- gemofiliya A (HEMA);
- giper IgM sindromi (TNFSF5);
- **Duxen mushak distrofiyasi (DMD)**;
- paroksizmal tungi gemoglobinuriya (PIGA);
- Alport sindromi (COL4A5);
- Lesha-Nayan sindromi (HPRT1);
- Martin-Bell sindromi (FMR1);
- Menkes sindromi (ATP7A);
- Reth sindromi (MECP2);
- X xromosoma bilan bog'liq bo'lgan og'ir kombinatsiyalangan immunitet tanqisligi (IL2RG)



**Y xromosoma**

**Genlar soni 200 dan ortiq**  
**nukleotidlar soni 50 millinodandan ortiq**, ulardan 50% dan ortig'i-

Y da aniqlanadi-xromosoma tarkibida erkak jinsini belgilaydigan va moyaklar faoliyatini tartibga soluvchi SRY geni mavjud. Ayollarda ikkita X-xromosoma, erkaklarda bitta X-xromosoma va bitta Y-xromosoma mavjud.

- mavjud misollar , qachon hujayralari erkak organi comprise ikki X - xromosomal va bir Y - xromosoma ( sindromi Klinefelter ) yoki ikki Y - xromosomal va bir X - xromosoma ( HYY sindromi ) ;

- ba'zi hollarda , XY ayol tanasining shakllanishi bilan SRY genining shikastlanishi kuzatiladi ; - juda kamdan-kam hollarda , ammo, bor holatlar qachon hujayralari erkaklar ko'proq o'z ichiga bir nechta qo'shimcha nusxasi Y xromosoma ( XYYYY ) ;

#### Adabiyotlar:

1. Robert Krulvich ( ingliz. *Robert Krulvich tomonidan* ). *Hayot kodini ajratish ( Ing. Cracking Life Code )* [TV show]. PBS . ISBN 1-5375-16-9.
2. *Bio biologiya sohasida amalga oshirilgan eng yirik xalqaro hamkorlik* <https://www.theguardian.com/en Environment/2015/mar/16/what-is- the-welcome- trust>
3. *Kuk-Deegan R.* Alta sammiti, 1984 yil dekabr (aniqlanmagan) // *Genomika . - Academic Press , 1989. - T. 5 . - S. 661-663 . - doi : 10.1016 / 0888-7543 (89) 90042-6.*
4. *Barnhart, Benjamin J.* DOE Inson genamlari dasturi (aniqlanmagan) // *Inson genomi har chorakda. - 1989 yil. - T. 1 . - S. 1 . Qabul qilingan 2005-02-03.*
5. *DeLisi, Charlz.* Genomlar: 15 yildan keyin HGP Pioneer (Ingliz tili) Charlz DeLisining istiqboli // *Human Genome News: jurnal. - 2001. - jild 11 . - P. 3-4 . Arxivlangan 2005 yil 8 sentyabr.*
6. UCSC Genome Browser Home
7. Ensembl Genome brauzeri
8. *Xalqaro genomni tartiblashtirish bo'yicha xalqaro konsortsiyumi.* Inson genomini dastlabki tartiblash va tahlil qilish. (Ingliz tili) // *Tabiat: jurnal. - 2001. -jild 409. -P. 860? 921. -doi:10.1038 / 35057062.*
9. Orqaga o'tish:<sup>1,2</sup> *Venter, JC va boshq.* Inson genomining ketma-ketligi. (Ingliz tili) // *Ilm. - 2001. - jild 291. -P. 1304? 1351. -doi:10.1126 / science.1058040. -PMID 11181995.*
10. *IHGSC.* Inson genomining evkromatik ketma-ketligini tugatish. (Ingliz tili) // *Tabiat: jurnal. - 2004. - jild 431 . - P. 931-945 . - doi : 10.1038 / nature03001.*
11. Fiers W, Contreres R, Duerinck F, Haegeman G, Izerentant D, Merregaert J, Min Jou V, Molemans F, Raeymaekers A, Van den Berghe A, Volckaert G, Ysebaert M. MS2 RNA bakteriyofagining to'liq

- nukleotidlar ketma-ketligi: replikaza genining ikkilamchi tuzilishi , Tabiat. 1976 yil 8-aprel; 260 (5551): 500-7.
12. Sanger F, Air GM, Barrell BG, Brown NL, Coulson AR, Fiddes CA, Hutchison CA, Slocombe PM, Smith M., Phi X174 DNK bakteriyofagining nukleotidlar ketma-ketligi. 1977 yil 24-fevral; 265 (5596): 687-95.
  13. *Fleischmann, RD va boshq.* Haemophilus influenzae Rd ning genomini tasodifiy tartiblash va yig'ish. (Ingliz tili) // Fan: jurnal. - 1995. - jild 269 . - P. 496? 512 . - doi : 10.1126 / science.7542800 . - PMID 7542800.
  14. *C. elegans ketma-ketligi konsortsiumi. Caenorhabditis elegans* nematodining genom ketma-ketligi : biologiyani o'rganish platformasi. (Ingliz tili) // Fan: jurnal. - 1998. - jild 282 . - P. 2012-18 . - doi : 10.1126 / science.282.5396.2012 . - PMID 9851916.
  15. *Adams, tibbiyot fanlari doktori. va boshq. Drosophila melanogaster*ning genom ketma-ketligi . (Ingliz tili) // Fan: jurnal. - 2000. - jild 287 . - P. 2185? 2195 . - doi : 10.1126 / science.287.5461.2185 . - PMID 10731132.
  16. *Waterston RH, Lander ES, Sulston JE* Inson genomining ketma-ketligi to'g'risida (ingliz tili) // Amerika Qo'shma Shtatlari Milliy Fanlar Akademiyasining materiallari : jurnal. - 2002. - jild 99 . - P. 3712-6 . - doi : 10.1073 / pnas.042692499 . - PMID 11880605.
  17. *Waterston RH, Lander ES, Sulston JE* Inson genomining ketma-ketligi haqida ko'proq ma'lumot (ingliz tili) // Amerika Qo'shma Shtatlari Milliy Fanlar Akademiyasining materiallari : jurnal. - 2003. - jild 100 . - P. 3022-4 . - doi : 10.1073 / pnas.0634129100 . - PMID 12631699.
  18. *Osoegava, Kazutoyo.* Bakterial sun'iy xromosoma Inson genomini to'liq ketma-ketlashtirish uchun kutubxona (ing.) // Genom tadqiqotlari (ing.) Rus. : jurnal. - 2001. - jild 11 . - P. 483-496. - doi : 10.1101 / gr.169601 . - PMID 11230172 .
  19. *Kennedi D.* Balki yovuz emas, balki muloyim (inglizcha) // Ilm. - 2002. - jild 297 . - P. 1237 . - doi : 10.1126 / science.297.5585.1237 . - PMID 12193755 .
  20. *Venter D.* Inson genamlari ketma- ketligining bir qismi (Ingliz tili) // Fan. - 2003. - jild 299 . - P. 1183-1184 . - doi : 10.1126 / science.299.5610.1183 . - PMID 12595674 .
  21. *Levy S., Satton G., Ng PC, Feuk L., Halpern AL va boshq.* Individual odamning Diploid Genom ketma-ketligi (Ingliz tili) // PLoS Biology : jurnal. - 2007. - jild 5 , yo'q. 10 . - P. e254 . - doi : 10.1371 / journal.pbio.0050254 .
  22. Inson genomining xilma-xilligi loyihasi
  23. Odamlar, sichqonlar, qishloq xo'jaligi hayvonlari va boshqa ko'plab organizmlarning xromosomalarning genetik xaritalari; kompyuter ma'lumotlar bazalari: NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mapview/>), Genethon (carbon.wi.mit.edu:8000/cgi-bin/contig/phys\_map), CEPH-Genethon ([www.cephb.fr/bio/ceph-genethon-map.html](http://www.cephb.fr/bio/ceph-genethon-map.html)), GDB (Genom ma'lumotlar bazasi) (<http://www.gdb.org/>)
  24. Aulchenko Yu.S. (2000) Segregatsiya tahlili usullarini ishlab chiqish: murakkab belgilar va nasabnomalar. Biologiya fanlari nomzodi ilmiy darajasi uchun dissertatsiya. Novosibirsk, Sitologiya va genetika instituti.
  25. Jdanova N.S. // Genetika. 2002. T. 38. № 5. S. 581.
  26. Zabarovskiy E.R. // Molekulyar biologiya. 2001. T. 35.No.2.P.24-bet.
  27. 5) Zabarovskiy E.R., Domninsky D.A., Kiselev L.L. // Molekulyar biologiya. 1994. T. 28.V. 6. P. 1231.

28. Staley JT Bakterial turlar dilemmasi va genomik-filogenetik turlar tushunchasi (Ingliz tili) // *Filos. Trans. R. Soc. London., B, Biol. Ilmiy ish. : jurnal.* - 2006. - jild 361 , yo'q. 1475 . - P. 1899-1909 . - doi : 10.1098 / rstb.2006.1914 . - PMID 17062409 .
29. Tsukerkandl E., Poling L. Molekular evolyutsion tarix hujjatlari sifatida (aniqlanmagan) // *J. Theor. Biol. ..* - 1965. - T. 8 , № 2 . - S. 357-366 . - doi : 10.1016 / 0022-5193 (65) 90083-4 . - PMID 5876245 .
30. Talbert PB, Henikoff S. Giston variantlari - epigenomning qadimgi o'ralgan rassomlari (Ingliz tili) // *Nature Review Molecular Cell Biology: jurnal.* - 2010. - jild 11 . - P. 264-275 . - doi : 10.1038 / nrm2861 .
31. Sandman K., Reeve JN Archaeal histonlar va giston katlamining kelib chiqishi (Ing.) // *Curr. Opin. Mikrobiol: jurnal.* - 2006. - jild 9 . - P. 520-525 . - doi : 10.1016 / j.mib.2006.08.003 .
32. Zillig W. Arxeyava bakteriyalarning qiyosiy biokimyosi (aniqlanmagan) // *Curr. Opin. General Dev ..* - 1991. - dekabr (1-jild,4-son). -S. 544-551. -doi:10.1016 / S0959-437X (05) 80206-0. -PMID 1822288.
33. Bell SD, Jekson SP Arxeyadagi transkripsiyaning mexanizmi va boshqarilishi (inglizcha) // *Curr. Opin. Mikrobiol. : jurnal.* - 2001. - aprel ( 4-jild , 2-son ). - P. 208-213 . - doi : 10.1016 / S1369-5274 (00) 00190-9 . - PMID 11282478 .
34. JN Archaeal xromatin va transkripsiyasini (aniqlanmagan) olib tashlang // *Mol. Mikrobiol ..* - 2003. - May ( 48-jild , 3-son ). - S. 587-598 . - PMID 12694606 .
35. Kelman LM, Kelman Z. Archaea: replikasiya boshlash tadqiqotlari uchun arxetipmi? (Ingliz tili) // *Mol. Mikrobiol. : jurnal.* - 2003. - may ( 48-jild , 3-son ). - P. 605-615 . - PMID 12694608 .
36. Phillips G., Chikwana VM, A. Maksvell va boshqalar. Archaeal tRNA modifikatsiyasida ishtirok etgan amidinotransferaza kashfiyoti va tavsifi (inglizcha) // *J. Biol. Kimyoviy. : jurnal.* - 2010. - aprel ( 285-jild , 17-son ). - P. 12706-12713 . - doi : 10.1074 / jbc.M110.102236 . - PMID 20129918 .
37. Cavalier-Smith Smith . Eukaryotlarning fagotrofik kelib chiqishi va Protozoa filogenetik tasnifi (Ingliz tili) // *Int. J. Syst. Evol. Mikrobiol. : jurnal.* 2002. mart ( 52-jild , no. Pt 2 ). - P. 297-354 . - PMID 11931142 .
38. Chen B., D. The Zhong, Monteiro A. Genspika va HSP90 genlar oilasi evolyutsiyasining barcha organizmlar shohliklari bo'ylab taqqoslanishi (Ing .) // *BMC Genomics: jurnal.* - 2006. - iyun ( 7-jild ). - doi : 10.1186 / 1471-2164-7-156. ...
39. Spang A. , Saw JH , Jorgensen SL , Zaremba-Niedzwiedzka K. , Martijn J. , Lind AE , van Eijk R. , Schleper C. , Guy L. , Ettema TJ Kompleks arxeylari , prokaryotlar va eukariotlar orasidagi bo'shliqni ko'paytirish. (Ingliz tili) // *Tabiat.* - 2015 yil .-- doi : 10.1038 / tabiat14447 . - PMID 25945739 .
40. Woese CR, Kandler O., Wheelis ML Organizmlarning tabiiy tizimiga qarab: Arxeya, bakteriyalar va evkarya domenlari uchun taklif // *Proc. Natl. Akad. Ilmiy ish. AQSH.* - 1990 yil. - T. 87 . - S. 4576-4579 .
41. O.-Ya. L. Bekish. Tibbiy biologiya. - Vitebsk: Urjay, 2000 yil.
42. Mikrobiologiya: talabalar uchun o'quv qo'llanma. yuqori. o'rganish. muassasalari / A. I. Netrusov, I. B. Kotova - M.: "Akademiya" nashriyot markazi, 2006. - 352 p. ISBN 5-7695-2583-5
43. Mikrobiologiya: talabalar uchun darslik. biol. universitetlarning mutaxassisliklari / M.V.Gusev, L.A.Mineeva - 4-nashr, o'chirildi. - M.: "Akademiya" nashriyot markazi, 2003. - 464 b. ISBN 5-7695-1403-5
44. Mushegian A., Koonin EV To'liq bakterial genomlarni taqqoslash natijasida olingan hujayra hayoti uchun minimal gen (Eng.) // *Milliy Fanlar Akademiyasi materiallari : jurnal.* - Milliy Fanlar Akademiyasi , sentyabr 1996. - Vol. 93 . - P. 10268-10273 .

45. Rosario Gil, Fransisko J. Silva, Juli Pereto, Andres Moya. To'liq bakterial genomlarni taqqoslash natijasida olingan hujayra hayoti uchun minimal gen (ing.) // Mikrobiologiya va molekulyar biologiya sharhlari (ing.) Rus. : jurnal. - Amerika Mikrobiologiya Jamiyati (Ingliz tili) rus tili. , Sentyabr 2004. - Vol. 68 , yo'q. 3 . - P. 518-537 . - doi : 10.1128 / MMBR.68.3.518-537.2004 .
46. Klayd A. Xetchison III, Skott N. Peterson, Stiven R. Gill, Robin T. Klayn, Ouen Uayt, Kler M. Freyzer, Xemilton O.Smit, J. Kreyg Venter. Global Transposon Mutagenezi va Minimal Mikoplazma Genomi (Ingliz tili) // Fan: jurnal. - 1999 yil 10-dekabr. - Vol. 286 , yo'q. 5447 . - P. 2165-2169 . - doi : 10.1126 / science.286.5447.2165 .
47. John I. Glass, Nacyra Assad-Garcia, Nina Alperovich, Shibu Yooseph, Matthew R. Lyuis va boshq. Minimal bakteriyaning asosiy genlari (Ingliz tili) // Milliy Fanlar akademiyasi materiallari . - Milliy Fanlar Akademiyasi , 2006 yil 10 yanvar. - Vol. 103 , yo'q. 2018-04-02 121 2 . - P. 425-430 . - doi : 10.1073 / pnas.0510013103 .
48. Waters, E. va boshq. Nanoarxei ekvitalari genomi: Dastlabki arxeologik evolyutsiyaga oid tushunchalar va kelib chiqadigan parazitizm (ing.) // Milliy Fanlar akademiyasi materiallari : jurnal. - Milliy Fanlar Akademiyasi , 2003. - Vol. 100 . - P. 12984-12988 . - doi : 10.1073 / pnas.1735403100 .
49. Rosario Gil, Beatriz Sabater-Muñoz, Amparo Latorre, Fransisko J. Silva, Andres Moya. Buchnera spp-da genomning haddan tashqari kamayishi: simbiotik hayot uchun zarur bo'lgan minimal genomga qarab (ingliz tili) // Milliy Fanlar akademiyasi materiallari : jurnal. - Milliy Fanlar Akademiyasi , 2002 yil 2 aprel. - Vol. 99 , yo'q. 7 . - P. 4454-4458 . - doi : 10.1073 / pnas.062067299 .
50. Atsushi Nakabachi, Atsushi Yamashita, Hidehiro Tox, Xajime Ishikava, Xelen E. Dunbar va boshqalar. Bakterial endosimbiont karsonellasining 160 kilobazali genomi (inglizcha) // Fan: jurnal. - 2006 yil 13 oktyabr. - Vol. 314 , yo'q. 5797 . - S. 267 . - doi : 10.1126 / science.1134196 . Arxivlangan 2008 yil 9-dekabr. Maqolani ko'rib chiqish: Markov A. Eng kichik genom o'qildi .
51. Shintani M. , Sanches ZK , Kimbara K. Mikrobiai plazmidlarning genomikasi: replikasiya va ko'chirish tizimlari va mezbon taksonomiya asosida tasniflash va identifikatsiya qilish. (Ingliz tili) // Mikrobiologiyada chegara. - 2015. - jild 6 . - P. 242-242 . - doi : 10.3389 / fmicb.2015.00242 . - PMID 25873913.
52. Piter Laun va boshq. Xronolohik va reproduktiv qarish uchun xamirturush namunasi sifatida - Taqqoslash (Ing.) // eksperimental gerontologiya: jurnal. - 2006. - jild 41 . - P. 1208-1212 .
53. Martin, Uilyam. Voy - hayot daraxti. Mikrobiai filogeniya va evolyutsiyasi: tushunchalar va qarama-qarshiliklar (tahr. Jan Sapp). Oksford: Oksford universiteti matbuoti, 2005: 139.
54. Vitzani, Gyenter. Telomeralar va telomerazalarning virusli kelib chiqishi va ularning eukaryogenezdagi muhim o'rni va genomni saqlash (ing.) // Biosemiotics: jurnal. - 2008. - jild 1 . - P. 191-206 . - doi : 10.1007 / s12304-008-9018-0 .

## MUNDARIJA:

---

<b>1-BOB.</b> Bioinformatikaning fan sifatida shakllanish tarixi, predmeti va vazifalari.....	765
Zamonaviy biologik tadqiqotlarda bioinformatikaning ahamiyati.....	89
Bioinformatikaning rivojlanish bosqichlari va yuruqlari.....	676
Biinformatikaga oid asosiy atamalar va tushunchalar.....	
<b>2-BOB.</b> DNK, RNK va oqsil.....	
DNK tarkibidagi asosiy tuzilmalari.....	
Asoslar orasidagi bog'lar shakllanishi.....	
Azotli asoslarning kimyoviy modifikatsiyasi.....	
DNK shikastlanishi.....	
Genom tuzilishi.....	
DNK ni modifikasilovchi fermentlar.....	
Genetik rekombinasiya.....	
Ribonuklein kislota.....	
Translyasiya ishtirokchilari.....	
RNK genamlari.....	
DNK sekvenirlash.....	
Genomika, proteomika va metabolomika.....	
Ikki o'lchamli gel elektroforez .....	
“Inson genomi” loyihasi .....	
<b>3-BOB.</b> Zamonaviy bioinformatik ma'lumotlar bazalari.....	
Zamonaviy nukleotid ma'lumotlar bazasi. Nukleotidlar ketma-ketligi bazalari turlari va ahamiyati.....	
DDJB-ma'lumotlar bazasi-YAPONIYA.....	

EMBL – tadqiqot markazi – EVROPA.....	
NCBI – ma’lumotlar bazasi – GenBank-AQSH.....	
INSDC – nukleotidlarning ketma-ketligi bo’yicha halqaro ma’lumotlar bazasi.....	
<b>4-BOB.</b> Zamonaviy protein ma’lumotlar bazalari. Protein bazalari turlari va ahamiyati.....	
PDB – protein ma’lumotlar banki.....	
PIR – protein axborot resursi.....	
UniProt ma’lumotlar bazasi.....	
SWISS-PROT – proteinlar ketma-ketligi ma’lumotlar bazasi.....	
<b>5-BOB.</b> Zamonaviy metabolik yo’llari ma’lumotlar bazalari.....	
MetaCyc metabolik yo’llari ma’lumotlar bazasi.....	
HLSL metabolik yo’llarining ma’lumotlar bazalari.....	
<b>6-BOB.</b> Genomlarni tahrirlash. Genomni tahrirlash texnologiyalariga asos solinishi.....	
TALEN – Transkripsiya aktivatorga o’xshash effektli nukleazalar.....	
CRISPR texnologiyasi.....	
CRISPR -Cas9.....	
Rux barmoqlar nukleazalari.....	
Birlamchi nukleotidlar ketma-ketligini tahrirlash va identifikatsiyalash.....	
<b>7-BOB.</b> Molekulyar filogenetika. Filogenetikaning asosiy tushunchalari....	
Nukleotidlar ketma-ketligini GenBank bazasiga joylashtirish. <i>Clustaw-2</i> phylogeny dasturi yordamida filogenetik daraxtni tuzish.....	
UPGMA usulida filogenetik daraxt tuzish.....	
Genom tahlillari natijalari haqida.....	
<b>8-BOB.</b> Molekulyar DNK va oqsil markerlar.....	
RFLP tahlil.....	
PCR tahlili.....	
DNK markerlari.....	
<b>9-BOB.</b> Biologik ketma-ketliklarni taqqoslash. NCBI ma’lumotlar bazasi..	
BLAST algoritmi.....	
FASTA algoritmi.....	
FASTA fayllarini tahlil qilish.....	
<b>10-BOB.</b> Eukariot organizmlarning strukturalarini bashorat qilish. Genetik axborot uzatilishi.....	
Genlarning ekzon-intron strukturalarini bashorat qilish.....	
Psevdogenlarni basorat qilish.....	
<b>11-BOB.</b> Genom evolyutsiyasi. Gen stukturasini bashorat qilish metodlari...	

Prokariot genom evolutsiyasi.....	
Eukariot genom evolyutsiyasi.....	
Mobil genetik elementlar.....	
Genetik materialni gorizontaal o'tkazishning roli.....	
<b>12-BOB.</b> Pangenom tushunchalari va ular bilan ishlash.....	
Pangenom hajmini belgilovchi omillar.....	
Genom ketma-ketliklariga asoslangan usullar.....	
<b>13-BOB.</b> Gen ontologiyasi.....	
<b>14-BOB.</b> Epigenomika haqida tushuncha.....	
DNKning metillanishi.....	
Gistonlarning modifikatsiyasi.....	
15.4.RNK interferensiyasi.....	
15.5."Rux barmoqlar" usuli.....	
<b>15-BOB.</b> Biologik makromolekulalarni vizuallashtirishning zamonaviy usullari.....	
Oqsillarning strukturasi va xususiyatlarini in silico sharoitida o'rganish.....	
Polipeptid birlamchi strukturasi uchlamchi strukturaga o'tishi.....	
Global va mahalliy alignmentlarni solishtirish.....	
<b>16-BOB.</b> Molekulyar biologik jarayonlar va ularning tahlili.....	
Sun'iy neyronlar orasidagi bog'lanishlar.....	
<b>17-BOB.</b> Kartalashtirish dasturlari, genlarning filogenetik shajaralarini o'rganish.....	
Xaritalashning boshqa turlari.....	
Genomning o'zgaruvchanligi va tartiblash xatolari.....	
Qo'shimchalar yordamida yondashuv asoslari.....	

**Dushanova G. A., Ruziyev F. A.**

## **BIOINFORMATIKA**

(O'quv qo'llanma)

*Muharrir:*

**Musahhah:**

**Tex.muharrir:**

<http://vlab.amrita.edu/index.php?sub=3&brch=273>

*00.00.00 yilda bosishga ruxsat etildi.*

*№ 97 buyurtma 18 bosma taboq,*

*hajmi 60x84 1,16. Adadi 100 nusxa*

---

*SamDU Nashr-matbaa markazi bosmaxonasida chop etildi.*

*104004, Samaršand sh., Universitet xiyoboni, 15.*