

**O`ZBEKISTAN RESPUBLIKASI
JOQARI HA`M ORTA ARNAWLI BILIM MINISTRILIGI**

BAS ILIMIY-METODIKALÍQ ORAY

**BERDAQ ATINDAG`I QARAQALPAQ MALEKETLIK
UNIVERSITETI JANINDAG`I PEDAGOG KADRLARDI
QAYTA TAYARLAW HA`M OLARDIN` QA`NIGELIGIN
JETILISTIRIW AYMAQLÍQ ORAYI**

**“BIOINFORMATIKA”
moduli boyinsha**

OQIW-METODIKALIQ KOMPLEKS

NÓKIS-2017

**Bul oqıw-metodikalıq kompleks Joqarı hám orta arnawlı bilim ministrliginiń 2017 jıl «__»-
____dag'i __-sanlı buyırığı menen tastıyqlanǵan oqıw reje hám dástúr tiykarında
tayarlandı.**

Dúziwshi:

doc. G.Begdullaeva

Pıkir bildiriwshi:

doc G.Toremuratova

**Oqıw-metodikalıq kompleks QQMU dın 2017-jıl «__»-____dagı __-sanlı qararı
menen baspaǵa usınıdı**

MAZMUNÍ

I. ISSHI DA`STU`R.....	4
II. MODULDI OQITIWDA PAYDALANILATUG`IN INTERAKTIV METODLARI.....	8
III. TEORIYaLIQ MATERIALLAR.....	11
IV. A`MELIY SHINIG`IWLAR MATERIALLARI.....	49
V. KEYSLAR BANKI	59
VI. O`Z BETINShE TA`LIM TEMALARI.....	61
VII. GLOSSARIY.....	61
VIII. A`DEBIYaTLAR DIZIMI	67

I. ISSHI DA`STU`R

KIRISIW

Bul da`stu`r rawajlang`an shet el ma`mleketlerinin` joqari ta`lim tarawinda ersilgen jetiskenlikler ha`mde arttirilg`an ta`jiriybeleri tiykarinda Biologiya qayta tayarlaw ha`m qa`nigeligin arttiriw bag`dari ushin tayarlang`an u`lgi oqiw reje ha`mde da`stu`r mazmuninan kelip shiqqa`n halda du`zilgen bolip, ol zamanago`y talaplar tiykarinda qayta tayarlaw ha`m qa`nigeligin arttiriw protsesslerinin` mazmunin rawajlandiriw ha`mde joqari ta`lim sho`lkemleri pedagog kadrlardin` ka`siplik kompetentligin turaqli arttiria bariw maqset etiledi.

Bul da`stu`rde ha`r qiyli organizmlar genomlarinin`, misali, adam, haywan, mikroorganizmler ha`mde o`simlikler genomlari strukturasinin` tezlik penen sekvenirleniwi (DNK izbe-izliklerinin` aniqlaniwi) na`tiyjede ju`zege kelgen, zamanago`y bioinformatika pa`ni, onin` a`hmiyeti, aktuallig`i, maqset ha`m waziypalari haqqinda tu`sinikler bayan etilgen.

Moduldin` maqset ha`m waziypalari

Bioinformatika modulinin` maqseti ha`m waziypalari:

- pedagog kadrlardi qayta tayardlaw ha`m qanigeligin arttiriw kursi tin`lawshilarinda molekulyar biologiya, bioximiya, genetika, virusologiya ha`m sonday-aq biopolimerler du`zilisiz bashorat qiliw imkanin beriwdi genomika ha`m proteomika mag`liwmatlari komp`yuter analizlerinin` algoritmlerin ha`m da`stu`rlarin islep shig`iw boyinsha ko`p sanli izertlewler na`tiyjelerin esaplaw metodologiyasi ja`rdeminde analiz qiliwg`a bag`darlarg`an pa`n – bioinformatika haqqinda tu`sinikti qa`liplestiriwden ibarat.

Modul boyinsha tin`lawshilardin` bilimi, ko`nikpesi ha`m kompetentsiyalarina qoyilatug`in talaplar

“Bioinformatika” kursin o`zlestiriw protsessinde a`melge asirilatu`g`in ma`seleler shen`berinde:

Tin`lawshi:

- Biologiyaliq terminler ha`m olardin` inglizshe ataliwi;
- a`meliy matematika, axborot texnologiyalari ha`m da`stu`rlew tiykarlari;
- nuklein kislota ha`m beloklar ximiyasi ha`mde fizikasi;
- prokariot ha`m eukariot organizmler gen elementlerinin` tiykarig`i du`zilisi, olar genomi arasindag`i ayirmashiliqlarda **bilimlerge iye boliwi**;

Tin`lawshi:

- bioinformatika tarawindag`i problemalar, en` son`g`i jetiskenlikler ha`m jumislar;

- bioinformatika tiykari ha`m da`stu`rlewdin` ha`r qiyli usillari ha`mde tarawdag`i mashqalalardi sheshiw ushin qollanilatug`in jan`a da`stu`rler;

- jan`a awlad sekvenirlew texnologiyalari is printsipleri boyinsha ko`nikpelerdi iyelewi;

Tin`lawshi:

- genomlar, beloklar ha`m basqa biologiyaliq xabarlar boyinsha mag`liwmatlar bazasinda jaylastirilg`an axborotlardan aqilg`a muwapiq paydalana aliw;

- aling`an na`tiyjelerdi eksperimental ha`m statistik analizlew;

Moduldi sho`lkemlestiriw ha`m o`tkeriw boyinsha usinislar

“Bioinformatika” kursi lektsiya ha`m a`meliy shinig`iwlar formasinda alip bariladi.

Kursti oqitiw protsessinde ta`limnin` zamanago`y metodlari, pedagogik texnologiyalar ha`m axborot-kommunikatsiya texnologiyalari qollaniliwi na`zerde tutiladi:

- lektsiya sabaqlarida zamanago`y komp`yuter texnologiyalari ja`rdeminde prezentatsion ha`m elektron-didaktik texnologiyalardan;

- o`tkeriletug`in a`meliy shinig`iwlarda texnik qurallardan, ekspress-sorawlar, test sorawlari, aqiliy hu`jim, toparli pikirlew, kishi toparlar menen islew, kollokvium o`tkeriw, ha`m basqa interaktiv ta`lim usillarini qollaw na`zerde tutiladi.

Moduldin` oqiw rejedegi basqa moduller menen baylanislig`i ha`m u`zliksizligi

“Bioinformatika” pa`ni bioximiya, molekulyar biologiya, genetikadag`i tiykarg`i bilim ha`m tu`siniklerge tayanip, molekulyar-biologik izertlewlerde a`meliy matematika, statistika ha`m informatika usillarini paydalaniladi. Pa`n biologik ob`ektlar menen baylanisli bolg`an matematik algoritmlerdi a`melge asiradi, fizik-ximiyaliq biologiya, genomika ha`m proteomikanin` eksperimental ha`m esaplaw mag`liwmatlardi qollaydi. Sol sebepli tin`lawshilar oni toliq o`zlestiriwi ushin tiri organizmlerdi u`yreniwshi uliwma biologiyaliq pa`nler, botanika, zoologiya, bioximiya, fiziologiya, biofizika, na`sillik nizamliqlari, genetika, molekulyar genetika, mikrobiologiya sonday-aq organizmlardi qorshag`an ortaliq penen o`z-ara baylanisin u`yreniwshi ekologiya, tiri organizmda ishki ha`m sirtqi du`zilisin u`yreniwshi anatomiya ha`m morfologiya pa`nleri menen birgelikte ta`biy pa`nler, ximiya, fizika, matematika ha`m zamonaviy kompyuter texnikasi xamanago`y usillar ja`rdeminde organizmlerde bolip

o'tetug'in quramali protsesslerdi uliwmalastiriw ushin jeterli bilim ha'm ko'nikpelerge iye bolwi talap etiledi.

Modul boyinsha saatlar bo'listiriliwi

№	Modul temalari	Tin'lawshinin` oqiw ju`klemesi, saat				
		Ha`mmesi	Auditoriya oqiw ju`klemesi			O`z betinshe ta`lim
			Ja`mi	Sonnan		
				Teoriya	A`meliy shinig`iw	
1.	Kirisiw. Bioinformatikanin` tiykarg`i printsipleri.	6	4	2	2	2
2.	Genomdi redaktsiyalaw texnologiyalari	6	4	2	2	2
	Ja`mi:	12	8	4	4	4

TEORIYaLIQ SHINIG`IWLAR MAZMUNI

1 - tema: Kirisiw. Bioinformatikanin` tiykarg`i printsipleri

Bioinformatika kursina kirisiw. Bioinformatika tu`sinigi ha'm onin` tariyxi. Pa`n sipatinda rawajlaniwi, maqseti ha'm waziypalari. Bioinformatika pa`nindegı jetiskenlikler

2 - tema: Genomdi redaktsiyalaw texnologiyalari.

Genomdi redaktsiyalaw sistemalarinin` predmeti, maqseti ha'm waziypasi. Genomdi redaktsiyalaw sistemalarinin` tiykarg`i bag`darlari. Transgenез. Antisens. Jan`a awlad texnologiyalari: Zinc Finger, TALEN, CRISPR.

A`MELIY SHINIG`IWLAR MAZMUNI

1-a`meliy shinig`iw:

Genomlardi kartalastiriw.

Genomdi kartalastiriw. DNK markerleri ha`m olardin` genomdi kartalastiriwdag`i a`hmiyeti. DNK markerlerinin` tu`rleri. Genetik birikkenlik kartalardi du`ziw. Assotsiatsion kartalastiriw ha`m olardin` tu`rleri (LD – kartalastiriw, QTL – kartalastiriw, NAM – kartalastiriw). Kartalastiriwda qollanilatug`in bioinformatik da`stu`rler.

2-a`meliy shinig`iw:

Mag`liwmatlar bazasi ha`m olardan paydalaniv

Nukleotid izbe-izlikler mag`liwmatlar bazasi (EMBL, DDBJ, NCBI, UniGene, STACK, EMBL-SVA), genom mag`liwmatlar bazasi (Genomes Server, Proteome Analysis, Ensembl), biochip (microarray) mag`liwmatlar bazasi (GEO, ArrayExpress). Belok izbe-izlikleri mag`liwmatlar bazasi; aminokislota izbe-izlikleri mag`liwmatlar bazasi (UniProtKB/Swiss-Prot, GOA, ENZYME) ha`m “ekilemshi” baza (InterPro, PDB).

OQITIW FORMALARI

Bull modul boyinsha to`mendegi oqitiw formalarinan paydalaniladi:

- lektsiyalar, a`meliy shinig`iwlar (mag`liwmatlar ha`m texnologiyalardi an`lap aliw, aqiliy qizig`iwdi rawajlandiriw, teoriyalıq bilimlerde bekkemlew);
- sa`wbetler;

BAHALAW KRITERIYASI

№	Oqiw – tapsirma tu`rleri	Maksimal ball	Bahalaw kriteriyasi		
		2,5	"ayriqsha" "2,2-2,5"	"jaqsi" 1,8-2,1	"ortasha" 1,4-1,7
1.	Test-sinaw tapsirmalarin orinlaw	0,5	0,4-0,5	0,34-0,44	0,28-0,3
2.	Oqiw jumislarin orinlaw	1	0,9-1	0,73-0,83	0,56-0,7
3.	O`z betinshe tapsirmalardi orinlaw	1	0,9-1	0,73-0,83	0,56-0,7

II. MODULDI OQITIWDA PAYDALANILATUG'IN INTERAKTIV METODLARI

“Assisment” metodi

Metodtin` maqseti: bull metod ta`lim aliwshilardin` bilim da`rejesin bahalaw, baqlaw, o`zlestiriw ko`rsetkishi ha`m a`meliy ko`nikpelerdi tekseriwge bag`darlanilg`an. Bul texnika arqali ta`lim aliwshilardin` biliw iskerligi ha`r qiyli bag`darlar (test, a`meliy, ko`nikpeler, mashqalali jag`daylar, salistiriw, simptomlarin aniqlaw) boyinsha analiz qilinadi ha`m bahalanadi.

Metoddi a`melge asiriw ta`rtibi:

“Assisment” lerdin lektsiya shinig`iwlarinda tin`lawshilardin` bilim da`rejesin u`yreniwde, jan`a mag`liwmatlardi bayan etiwde, seminar, a`meliy shinig`iwlarda bolsa tema yamasa mag`liwmatlardi o`zlestiriw da`rejesin bahalaw, sonday-aq o`z-o`zin bahalaw maqsetinde individual formada paydalaniladi. Sonday-aq oqitiwshinin` unamli jantasiwi ha`mde oqiw maqsetlerinen kelip shig`ip, assesmentke qosimsha tapsirmalardi kiritiw mu`mkin.

U`lgi. Ha`r bir ketekshedegi tuwri juwap 5 ball yaki 1-5 balg`a shekem bahalaniwi mu`mkin.



Тест

- 1. Амплификация не?**
- A. РНК молекуласын полимераза ферменти жәрдеминде синтези
 - B. Генди (ДНК молекуласы яки оның фрагменти) изшиллик пенен көп мәртелеп нускаланыўы
 - C. ДНК молекуласының водород байланысларда биригиўи
 - D. ДНК дан РНК синтези



Салыстырыў анализи

- Ампликон процессин анализ қылың?



Түсиник анализи

- ДНК қысқартпасының түсиндириң....



Амелий көникпе

- ПЗР қойыў ушын керекли тәжирийбелерди избе-излиги бойынша орынлаң?

“Tu`sinikler analizi” metodi

Metodtin` maqseti: bull metod tin`lawshilar yaki qatnasiwshilardi tema boyinsha tayanish tu`siniklerdi o`zlestiriw da`rejesin aniqlaw, o`z bilimlerin erkin tu`rde tekseriw, bahalaw, sonday-aq jan`a tema boyinsha da`slepki bilimler da`rejesin aniqlaw maqsetinde qollaniladi.

Metodti a`melge asiriw ta`rtibi:

- qatnasiwshilar shinig`iw qag`iydalari menen tanistiriladi;
- tin`lawshilarg`a temag`a yaki bapqa tiyisli bolg`an so`zler, tu`sinikler ati tu`silgen tarqatpalar beriledi;
- tin`lawshilar bull tusinikler qanday ma`nis an`latadi, qashan, qanday jag`daylarda qollaniliwi haqkinda jazba mag`liwmat beredi;
- belgilengen waqit aqirina jetip oqitiwshi berilgen tu`siniklerdin` tuwri ha`m toliq ma`nisi oqip essittiredi;
- ha`r bir qatnasiwshi berilgen tuwri juwaplar menen o`zinin` jeke qatnasin salistiradi, ayirmashiliqlarin aniqlaydi ha`m o`z bilim da`rejesin tekserip bahalaydi.

U`lgi: “Moduldegi tayanish tu`sinikler analizi:

Tu`sinikler	Sizin`she bull tu`sinik qanday ma`nisti an`latadi?	Qosimsha mag`liwmat
Biosensor		
Surfactant		
Phospholipid		
Hydrogel		
Kevlar		
Kinesin		
Lab-on-a-chip		

Ko`rsetpe ekinshi u`stinshege qatnasiwshilar pikir bildiredi. Bull tu`sinikler haqkinda qosimsha mag`liwmat glossariyda keltirilgen.

U'lgı: Bioinformatika tu'sinigi ha'm onin' tariyxi. Pa'n sipatinda rawajlaniwi



III. TEORIYA LIQ MATERIALLAR

1-tema: Кирисиў. Биоинформатиканың тийкарғы принципери

Реже:

- 1.1. *Биоинформатиканың пән сыпатында қәлипlesiў тарийхы. Оның предмети, ўазыйпалары ҳәм объектлери.*
- 1.2. *Заманагәй биологиялық изертлеўлерде биоинформатиканың әҳмийети*
- 1.3. *Биоинформатика раўажланыў басқышлары ҳәм жетискенликлери*

Tayanish tu`sinikler: *bioinformatika, sekvenirlew, genomika, proteomika, DNK ha`m belok izbe-izlikleri*

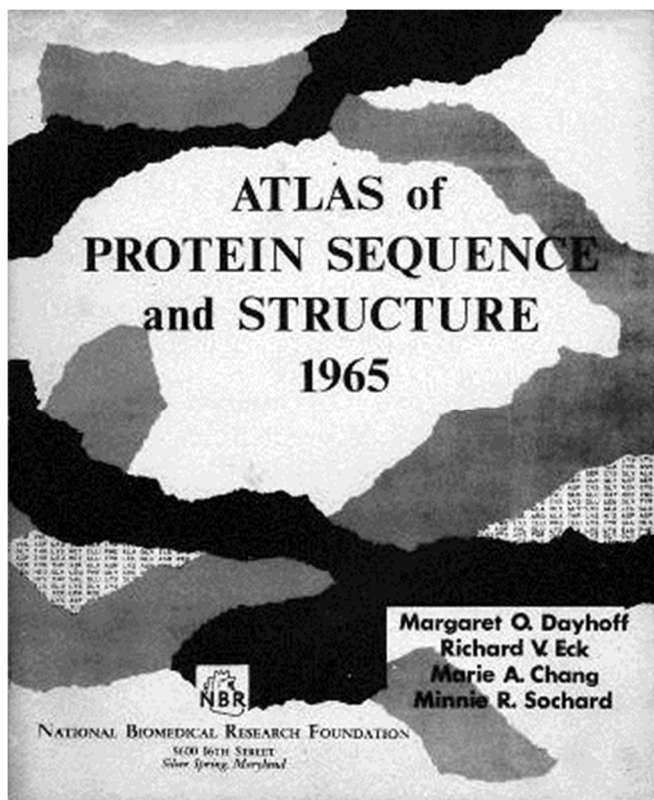
1.1. Bioinformatikanin` pa`n sipatinda qa`liplesiw tariyxi. Onin` predmeti, waziypalari ha`m ob`ektlari

Informatika fanining XX asrning ikkinchi yarmida paydo bwlgan davrdan boshlab fizika-matematika, texnika, gumanitar va boshqa fanlarga ham tadbiiq qilinishi hamda ular bilan hamkorlikda ishlashi tobora kengayib bormoqda. Hozirgi kunda informatika fani usullarini chetlab wtadigan biron-bir fan sohasini topish mushkul. Tabiiy fanlar ham bundan mustasno emas.

Wtgan asrning 60-yillar oxiri 70-yillar boshlarida biologiyada EHM (elektron hisoblash mashinalari) faol qwillanila boshlandi: shu bilan birgalikda ularning xotiralari va operatsion tezliklari oshdi va wlchamlari kichraytirildi. Shu bilan birgalikda biologiya sohasida informatsion tahlillarni talab etuvchi katta miqdordagi eksperimental ma`lumotlar twplanib qoldi. Bunga misol qilib bir qancha davlat olimlari hamkorligida 2003 yildayoq odam genomining sevenirlanishini keltirish mumkin.

Shunday qilib XXI asr boshlariga kelib bioinformatika sohasi jadal sur`atda rivojlana boshladi. Bu esa wz navbatida biologik tadqiqotlar bwyicha olingan ma`lumotlarning shu qadar kwpayib ketganligi va bunda har bir omilning eslab qolinishi va tahlil qilinishida inson imkoniyatlari chegaralanib qolganligi hamda

tobora kwpayib borayotgan axborot xajmini sahlash zaruriyati tug`ilganligi bilan bog`lanadi. Ilk ketma-ketliklari aniqlangan bir necha yuz oqsillar haqida ma`lumotlar kitob-atlas shaklida nashr qilingangan edi (1-rasm). 70 yillar boshlariga kelib aniqlangan ketma-ketliklar miqdori shu qadar kwpaydiki, ularning hajmi tufayli bu ma`lumotlarni kitob shaklida nashr qilishning umuman iloji ywq edi. Inson miyasi bunday axborotlarni tahlil qila olmasligi va ketma-ketliklarni taqqoslash uchun maxsus dasturlar kerak bwla boshladi.



1-su`wret. Belok izbe-izlikleri ha`m olardin` du`zilisi boyinsha atlas kitap.

90-yillarda genomika fani paydo bwla boshladi. Hozirgi kunga kelib bir qancha organizmlar, jumladan odam, sichqon, tovuq, qurbaqa, bir qancha baliq turlari, chuvalchanglar, yuzlab viruslar va bakteriyalar hamda yuzlab wsimlik turlarining genom ketma-ketliklari aniqlandi.¹ Bakteriya genomining wqilishi – bu 2-3 tadqiqotchidan tashkil topgan guruhning vaqt hisobida taxminan 1 yildan kam muddatga twg`ri keladigan vazifasidir. Odam genomi qariyb 3 mlrd.ga teng

¹ Леск А.М. Введение в биоинформатику /Introduction to Bioinformatics / пер. с англ. под ред. А.А.Миронова, В. К. Швядаса. - М.: БИНОМ. Лаб. знаний, 2009. - 318

xarflardan iborat bo'lib bu esa 15000 kitob tomlariga teng keladi.¹ Uni "oqib chiqish" esa biologlar uchun Mendeleevning ximiklar uchun yaratilgan davriylik qonunini ochish bilan tenglashtiriladi.

Shu boisdan ham bunday hajmdagi biologik ma'lumotlarni tahlil qilishda komp'yuter texnologiyasidan foydalanila boshlandi. Gen ketma-ketliklarini tenglashtirish bwyicha birinchi algoritm 1970 yilda yaratildi. Komp'yuterlar axborotlarni virtual ma'lumotlar bazasida saqlash va ular ustida yuqori tezlikda operatsiyalar wtkazish imkonini berdi. Bioinformatika ham boshqa zamonaviy fanlar singari bir qancha fanlar, ya'ni molekulyar biologiya, genetika, matematika va komp'yuter texnologiyalari fanlari birlashuvi asosida vujudga keldi. Uning asosiy vazifasi bu biologik molekulalar, eng avvalo nuklein kislotalar va oqsillar struktura va funktsiyalari bwyicha ma'lumotlarni tahlil qilish va tizimlashtirish uchun hisoblash algoritmlarini ishlab chiqishdir.

DNK nukleotid ketma-ketliklarini sekvenirlashning jadal usuli ishlab chiqilgandan swng ma'lumotlar bazasida twplanayotgan genetik axborotlar hajmi yuqori tezlik bilan orta boshladi. Informatika, lingvistika va informatsiya nazariyasi yutuqlari genetik matnlarni tahlil qilish imkoniyatlarini ochib berdi. Bioinformatikaning boshqa fan sohalari bilan wzaro bog'liq holdagi rivojlanishi organizm va xujayrada yuz berayotgan biologik jarayonlarni tushunishning yangi darajasi shakllantirishga imkon beradi.

Agarda birinchi shaxsiy komp'yuter 1981 yilda va internet (World Wide Web) – 1991 yilda, ya'ni yaqindagina yaratilganligi hisobga olinadigan bwlsa, bioinformatika jadallik bilan rivojlanayotganiga guvoh bwlish mumkin.² Bioinformatikaning asosiy printsiplaridan biri bu dunyo olimlari tomonidan olib borilayotgan tadqiqot natijalarini birlashtiruvchi yagona dunyoviy axborot makonlari printsipidir.

¹ Леск А.М. Введение в биоинформатику /Introduction to Bioinformatics / пер. с англ. под ред. А.А.Миронова, В. К. Шведаса. - М.: БИНОМ. Лаб. знаний, 2009. - 318

² Сетубал Ж., Мейданис Ж. Введение в вычислительную молекулярную биологию / Introduction to Computational Molecular Biology / пер. с англ. А. А. Чумичкина; под ред. А. А. Миронова. - М. ; Ижевск : Регуляр. и хаот. динамика: НИЦ "Регулярная и хаотическая динамика", Ин-т компьютер. исслед., 2007. - 420 с.

Bioinformatikaning yaralish tarixi 13 asrlarga borib taqaladi. Matematika tarixiga Fibonachchi (Fibonacci) nomi bilan kirib kelgan yosh ital`yan Pizalik Leonardo (Leonardo of Pisa) biologik jarayonning birinchi matematik modelini tuzgan holda quyonlarnig kwpayishi twg`risidagi masalani tavsiflab bergan. XX asrning 20 yillariga kelib esa yana bir ital`yan olimi Vito Vol`terra (Vito Volterra) “yirtqich-wlja” kwrinishidagi ikki biologik turning wzaro harakati modelini yaratdi. 40 yillar oxirida biologiyaga fizik va matematiklar kirib kela boshladi. Biologiyaning zamonaviya tarixi 1953 yildan, amerika olimlari Jeyms Uotson (James Watson) hamda Frensis Krik (Francis Crick) tomonidan DNK ning qvsh spiralligi kashf qilingan davrdan boshlandi.

Bugungi kunga qadar bioinformatikaga turlicha ta`riflar beriladi, biroq asosan bioinformatika deganda turli biologik axborotlarni tahlil qilishda komp`yuterdan foydalanish tushuniladi.¹ Shuningdek «bioinformatika» termini maydoni ham juda kengaydi va biologik ob`ektlar bilan bog`liq barcha matematik algoritmlardan hamda biologik tadqiqotlarda qvllaniladigan axborot-kommunikatsiya texnologiyalaridan foydalanadi. Bioinformatikada informatikdagi singari amaliy matematik, statistika va boshqa aniq fanlar usullari qvllaniladi. Bioinformatika shuningdek biokimyoy, biofizika, ekologiya, genetika va qator tabiiy fanlar sohalarida faydalaniladi.

Bioinformatika wz ichiga quyidagilarni oladi:

- 1) qiyosiy genomikada komp`yuter tahlilining matematik usullari (genom bioinformatikasi);
- 2) oqsil strukturalarini bashorat qilish uchun algoritmlar va dasturlarni ishlab chiqish (strukturaviy bioinformatika);
- 3) muvofiq hisoblash uslubiyatlari strategiyasi tadqiqoti hamda informatsion murakkablikning biologik tizimlar tomonidan umumiy boshqarilishi.

Amaliy ma`noda bioinformatika – bu biologlar manfaatlari uchun xizmat qiladigan amaliy fandır. Ma`lumotlarni birlamchi tahlil qilish texnik bioinformatika sohasiga tegishlidir. Olingan ma`lumotlarni qaerdadir saqlash va

¹ David W. Mount, Bioinformatics: Sequence and Genome Analysis, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2001

ulardan foydalanish imkoniyatlarini ta'minlash lozim. Bioinformatiklarning eng murakkab va shuning bilan birga eng qiziqarli bo'lgan mashg'ulotlari bu genom haqidagi ma'lumotlar asosida aniq tasdiqlangan natijalar olish, ya'ni masalan; A oqsili qandaydir funktsiya bajaradi, B geni qaysidir jarayonda qatnashadi va h.o.lar. bu esa bioinformatika fanining amaliy ahamiyatidan dalolat beradi.

Bioinformatika biologiya sohasining quyidagi yunalishlarida qo'llaniladi:

- genomika, transkriptomika va proteomika;
- rivojlanish biologiyasida komp'yuter modellashtirish;
- gen tarmoqlarining komp'yuter tahlili;
- populyatsion genetikada modellashtirish.

Bioinformatika dori preparatlarini loyihalashtirish muddatini 5-6 yildan bir necha oylarga qisqartirish imkoniyatini yaratib farmakologiya sohasiga ham osongina kirib bordi. Shuningdek bu fan ko'plab boshqa tibbiyotga va biologiyaga oid fanlar bilan integratsiyalandi.

Bugungi kunda bioinformatikaning quyidagi bo'limlari mavjud:

- umumiy bioinformatika;
- klinik bioinformatika;
- strukturaviy genomika;
- funktsional genomika;
- farmakogenomika;
- klinik proteomika;
- funktsional proteomika;
- strukturaviy proteomika.

Bioinformatika usullari yordamida katta hajmdagi biologik ma'lumotlarni shunchaki tahlil qilish emas, balki har doim ham oddiy tajribalarda aniqlab bo'lmaydigan qonuniyatlarni isbotlash, genlar va ular kodlaydigan oqsillar funktsiyalarini bashorat qilish, hujayradagi genlarning wzaro ta'siri modelini qurish, dori preparatlarini yaratish mumkin.

Yirik genomlar uchun DNK fragmentlarini yig'ish etarli darajada qiyin vazifalardan hisoblanadi. Bu usul hozirda qariyb barcha genomlar uchun

qullaniladi va genomlarni yig'ish algoritmlari bioinformatika sohasida bugungi kunning dolzarb muammolaridan biri sanaladi. Genomda genlarni va regulyator elementlarni avtomatik tarzda qidirish genetik ketma-ketliklarga komp'yuter tahlilini qillashda yana bir misol bula oladi.

Genomika kontekstida anotatsiya – bu DNK ketma-ketligida genlarni va boshqa ob'ektlarni markirovkalash (nishonlash) jarayonidir. Genomlar annotatsii birinchi dasturiy tizimi Owen Uayt (Owen White) tomonidan 1955 yildayoq yaratilgan edi.

Evolyutsion biologiya turlarning kelib chiqish va paydo bulishini, ularning davrlar bwyicha rivojlanishini wrganadi. Informatika evolyutsiyani wrganuvchi biologlarga bir necha jihatlarida yordam beradi:

- 1) barcha DNKdagi wzgarishlarni wrangan holda kwp sonli organizmlar evolyutsiyalarini tadqiq qilishda;
- 2) yanada kompleks evolyutsion hodisalarni wrganish imkonini beruvchi genomlarni bir-biriga taqqoslashda;
- 3) populyatsiyalar komp'yuter modellarini qurishda;
- 4) kwp miqdordagi turlar haqida ma'lumotni wz ichiga oluvchi nashrlarni kuzatib borishda.

Ekotizimning biologik xilma-xilliklari gwyoki bu bir tomchi suv yoki bir hovuch tuproq, yoki Er sayyorasining barcha biosferasi kabi barcha tirik turlardan iborat bulgan ma'lum bir muhitning twla genetik yig'indisi sifatida aniqlanishi mumkin. Ixtisoslashtirilgan dasturiy ta'minot mahsulotlari qidirish, vizualizatsiya qilish, axborotni tahlil qilish va eng muhimi, natijalarni boshqa tadqiqotchilar bilan bulishda foydalaniladi.

Hozirgi zamon ilmiy biologik adabiyotida bioinformatika bilan birgalikda “hisoblash biologiyasi” iborasi ham uchrab turadi. Hisoblash biologiyasi – bu fan sohasi emas, balki biologik jarayonlarni wrganish uchun komp'yuterlardan foydalanishga uslubiy yondashuv hisoblanadi. Garchi “hisoblash biologiyasi” kwproq algoritmlar va aniq hisoblash usullarini ishlab chiqishlar bilan shug'ullansada hozircha “bioinformatika” va “hisoblash biologiyasi” iboralaridan

tez-tez ma`nodosh (sinonim) sozlar sifatida foydalanilmoqda. Hisoblash biologiyasida foydalaniladigan barcha usullar ya`ni, masalan, garchi biologik vazifalar bilan bog`liq bo`lsada matematik modellashtirish – bu bioinformatika hisoblanmaydi.

Bundan tashqari matematik biologiya ham mavjud bo`lib, u ham bioinformatika singari biologik muammolarni echishda ishlatiladi, biroq unda qo`llaniladigan usullar natijasi son bilan ifodalanmaydi va ularni amalga oshirishda dasturiy va jihoz ta`minoti talab etilmaydi.

Oqsillar fazoviy tuzilmalarini bashorat qilishda ishlatiladigan algoritmlar va dasturlar ishlab chiqish bilan shug`ullanuvchi srukturaviy bioinformatika boshqalaridan ajralib turadi.¹ Shunday qilib bioinformatika ham anatomiya, botanika, virusologiya, mikrobiologiya, tsitologiya, paleontologiya, fiziologiya va boshq. kabi biologiya bo`limlari qatoriga qo`shilmoqda.

1.2. Zamanago`y biologik tizimlarda bioinformatikanin` a`hmiyeti

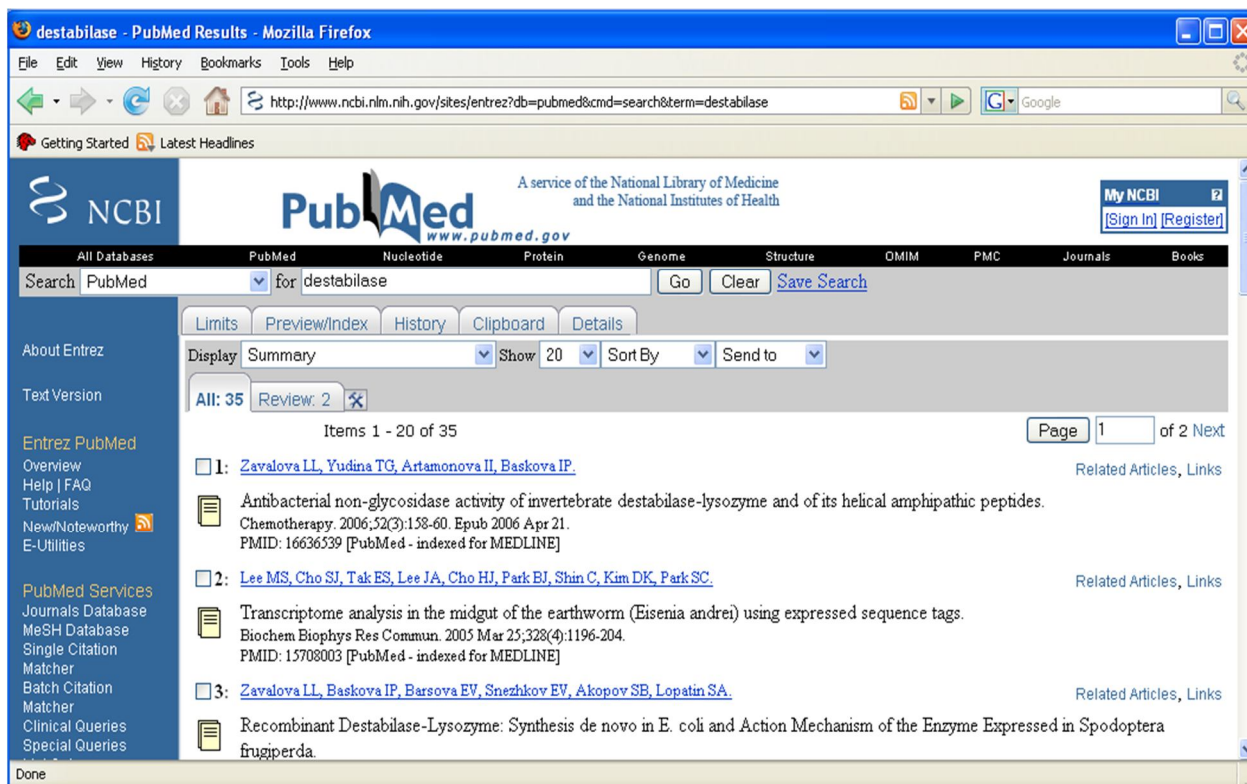
Bioinformatika biologiyaning ilmiy tajribalari asosida olingan natijalarni tahlil qiladi. Olingan ma`lumotlarni tadqiqotchi ma`lumotlar bazasida mavjud bo`lgan barcha tuzilmalar bilan solishtiradi. Bunday, u wzi aniqlagan ketma-ketlikni ma`lumotlar bazasidan topa olmasa bunda u bu ma`lumotni shu joyga 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.²

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 (2-rasm). Eng

¹ Xiong Z.J. // Essential Bioinformatics, Cambridge University Press 2006, 362 p.

² Claverie D.J.-M., Notredame C. // Bioinformatics for Dummies, For Dummies 2006, 456 pages.

katta tibbiy-biologik nashrlar on-line kutubxonasi PubMed swnggi 50 yil mobaynida 16 mln. dan ortiqroq maqolalarni wz ichiga oladi.



2-su`wret Mediko-biologiyaliq baspalar on-line kitapxanasi (PubMed)

Integral ma`lumotlar bazasi va entsiklopediyalar konkret gen, oqsil, organim va h.o. haqidagi barcha ma`lumotlarni wzida jamlash kabi muhim funksiyalarni amalga oshiradi. Ular katta miqdordagi boshqa ma`lumotlar bazalari axborotlarini umumlashtiradi va uni hamisha yangilab turadi.

Har qanday yangidan wqilgan genom harflarning turli xil kombinatsiyalarida takrorlanuvchi ulkan ketma-ketliklar kwrinishida namoyon bwladi. 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 etarli darajada murakkablikni yuzaga keltiradi. Bu holatda bioinformatika funksiyalari allaqachon aniqlangan genlar bilan solishtirib kwrishga tayangan holda ularni bashorat qilishda kwmaklashadi. 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 etarli darajada uzoq va qimmatli jarayon hisoblanadi. Ayrim oqsillar kristall tuzilmalarga ega bo'lmaganligi sababli ularni tahlil qilishning umuman iloji yo'q. Bioinformatika komp'yuter modellashtirish yordamida hech bo'lmaganda oqsil strukturasi uzoqroq va xashash 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 wzaro 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. Komp'yuter resurslaridan foydalanish tahlil jarayonini bir necha marotaba tezlashtiradi hamda olinadigan natijalarning aniqligini va tezligini oshiradi.¹

Bioinformatika texnologiyalaridan foydalanib qilingan biologiya sohasidagi yangi kashfiyotlar tez suratda tibbiyot, farmakologiya, kosmetologiya, biotexnologiya, qishloq xo'jaligi, ekologiya va boshqa sohalarida jalb qilinadi.

Bioinformatika mustaqil ravishda amaliy ahamiyatga ega bo'lgan natijalar beradi va shuningdek biologiyaning turli sohalarida ishlash uchun sharoit bilan ta`minlaydi.

¹ Кузнецов П.Е., Грибов Л.А. Введение в молекулярное моделирование. Учебное пособие. - Саратов: Изд-во СГУ. – 2003.

Bioinformatika bwyicha 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 bwlishi 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 bwlsada biologik axborotlarni tahlil qilish uchun ontologiya va mantiqiy usullardan foydalanish rivojlanib bormoqda.

1.3. Bioinformatikanin` rawajlaniw basqishlari ha`m jetiskenlikleri

Bir qancha xorijiy davlatlarda 20-21 asrlarda bioinformatika jadal suratda rivojlanayotgan dunyo biotibbiyot fanlari sohasiga aylanib bordi. Bioinformatson texnologiyalar iste`molchilari tadqiqotchilar, fundamental ishlanmalar mualliflari bilan bir qatorda tibbiyot, farmakologiya, biotexnologiya hamda wquv muassasalari hisoblanadi. Fanning bu sohasi AQShda va shuningdek boshqa rivojlangan davlatlarda muhim ywnalish safatida qaraladi.

Evropa, Osiyo, AQSh hamda Avstraliya davlatlarida bioinformatika markazlari soni yildan-yilga kwpayib bormoqda. Bioinformatika bwyicha davlat, akademik hamda ta`lim markazlari bilan bir qatorda swnggi yillarda sohada olingan tadqiqot natijalardan tijorat maqsadida foydalanishga ywnaltirilgan sezilarli darajadagi tashkilot va loyihalar yuzaga keldi (3-rasm). Bu eng avvalo genomlarning, shuningdek odam genomining strukturaviy, funktsional hamda qiyosiy tahlili bwyicha faoliyat yurituvchi tashkilotlardir. Bioinformatika sohasi bwyicha yaratilgan usullarni qwllash bilan birga amaliy muammolarni echish ywlida, xususan farmokologiyada texnik hamda dasturiy bazalar jadal suratda rivojlanib bormoqda. Bunday muammolarni bartaraf etishda dasturiy ta`minot sanoati ham takomillashib bormoqda.



3-su`wret Bioinformatika servis oraylari ha`m resurslari

Mamlakatimizda genomika va bioinformatika fanlarining rivojlanishiga qaratilayotgan alohida e`tibor tufayli dunyo fanida wz wrniga ega nufuzli ilmiy maktab va muhit shakllantirildi, zamonaviy laboratoriyalar tashkil etilib, keng miqyosda xalqaro ilmiy aloqalar ywlgga qwyildi.¹ Xususan Wzbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasi Genomika va bioinformatika markazida sohada anchagina muvaffaqiyatli dasturlar amalga oshirildi. Markazda etakchi horijiy ilmiy markaz tajribalariga ega, bioinformatсион texnologiyalar bwyicha bilim va kwnikmalarni puxta egallagan ilmiy xodimlarning faoliyat olib borishi va shular hisobga olingan holda markazda bioinformatika laboratoriyasining tashkil etilganligi bunga yaqqol misol bwla oladi. Markaz ilmiy jamoasi hanuzgacha noaniq bwlgan g`wza genomidagi rekombinatsion bloklar (ya`ni, avloddan-avlodga kwchib wtadigan gen allellari twplami) wlchamlarini topib, zamonaviy tezkor “assotsiativ kartalashtirish” usulini kashf etdi. Natijada g`wza genomidagi

¹ Marketa Zvelebil, Jeremy O. Baum // Understanding Bioinformatics, Garland Science 2007. 798 pages

genlardan foydalanishning yangi imkoniyatlari ochilib, g`wzada zamonaviy markerlarga asoslangan selektsiya usullari ishlab chiqildi.

Gen-nokaut yoki RNK interferentsiyasi molekulyar genetika va bioinformatika usullari mahsuli bwlub, organizmning belgilangan genlari faolligini twxtatish imkonini beradi. Shu tufayli genlari “wchirilgan” (nokaut qilingan) organizm vujudga keladi. Bu nukleotid ketma-ketligi ma`lum bwlgan genlarning funksiyasini aniqlashga yordam beradi. Nokaut qilingan va normal organizm namunalari orasidagi farqlar, wrganilayotgan gen funksiyasini kwrstib beradi. Qishloq xwjaligi ekinlarining biologik kwrstakichlari – hosildorlik, ertapisharlik, zararkunanda va hasharotlarga chidamlilikning namoyon bwlshida ishtirok etuvchi genning tarkibi va funksiyasi aniqlangandan swng maqsadga muvofiq ravishda ushbu gen faoliyatini kuchaytirish yoki aksincha uni twxtatish mumkin. Markaz olimlari erishgan eng swnggi yutuqlardan biri – bu ular tomonidan g`wza uchun yaratilgan dunyodagi ilk gen-nokaut texnologiyasidir.

1.3. Gen ontologiyasi.

Biologiyaning zamonaviy ywnalishlari biotexnologiya, genlar injinerligi, genomika, bioinformatika kabi ywnalishlarining rivojlanishi fanda yangi “gen ontologiya” terminining yuzaga kelishiga sabab bwladi. Gen ontologiyasi predmetlariga mikroorganizmlar, wsimliklar, hayvonlar va inson genlari ularning mahsulotlari malumotlar ba`zasi va ularning annotatsiyalari kiradi.¹

Gen ontologiya loyihasi molekulyar va xujayra biologiyasida bir necha domenlarni ichiga oladi va genlar, gen mahsulotlari va ketma-ketliklar bwyicha ma`lumotlarini tushunishda jamoatchilik foydalanishi uchun keng imkoniyatlar ochib beradi. Kwpgina model organizmlarning ma`lumotlar ba`zalari va genom annotatsiyasi guruhlarini yaratishda gen ontologiyasidan foydalaniladi va ularning annotasiyasida gen ontologiya manbalari wrni beqiyosdir.

¹ Plessis L, Skunca N, Dessimoz C (November 2011). «The what, where, how and why of gene ontology — a primer for bioinformaticians». Brief Bioinform. 12 (6): 723–35.DOI: 10.1093/bib/bbr002. PMID 21330331.

Konsortsiyom gen ontologiya - bu “*gen ontologiyasi*” loyihasida faol ishtirok etayotgan bir qator biologik ma`lumotlar ba`zalari va tadqiqot guruhlaridir. Bu turli xil model organizmlar uchun bir qancha ma`lumotlar ba`zalari, jami oqsillar ma`lumotlar ba`zasi, “*gen ontologiyasi*” dasturiy ta`minot ishlab chiquvchilar va muharrirlar guruhini wz ichiga oladi.

Gen ontologiyasi bioinformatika dasturlar bwyicha loyiha bwlib, barcha organizmlarning genlari va gen maxsulotlari standartlashtirilgan genetik ma`lumotlar ba`zalarini yig`ishga bag`ishlangan. Loyixaning maqsadi genlar va ularning maxsulotlari sifatlaridan birini aniq belgilangan rwyxatini ma`lumotlar bazasiga joylash va yangilash; genlar va gen maxsulotlar uchun qwshimcha annotatsiyalarni rasmiylashtirish; ortib borayotgan ma`lumotlar bazasi loyihasidan foydalanish uchun ma`lumotlar tarqatish. Gen ontologiyasi “*Ochiq biotibbiyot ontologiyasi*” deb nomlangan klassifikatsiyasi keng qamrovli qismi xisoblanadi.

Gen ontologiya deganda murakkab biologik hodisalarni yuzaga kelishi tasvirlangan noma`lum bir biologik ob`ektlarni tushinish kerak. Ontologiya dunyodagi ob`ektlar va ular orasidagi munosabatlar twg`risidagi ma`lumotlar yordamida maxsus bilim ywnalishlarini rasmiylashtirishda qwllaniladi.¹ Biologiya va boshqa tegishli fanlar uchun universal namunaviy terminalogiya etishmasligi yuzaga keldi. Terminlar bu qiyin muloqot qilish kabi tushunchalarni ifodalaydi, lekin ancha bir biridan farq qilishi mumkin, turli tadqiqot soxalarida va xatto turli ywnalish olimlari wrtasida ishlatiladi. Shu munosabat bilan, “Gen ontologiya” loyihasining vazifasi barcha organizmlarning genlarini va ularning mahsulotlarini vazifalari, funktsiyalari, strukturasi va amaldagi ontologik atamalarni yaratishdan iborat.

Gen ontologiya boshqariladigan swzlar terminarlardan tuzilgan. Terminlar ontologiya nizomiga muvofiq uch ywnalish molekulyar funktsiya, biologik jarayonlar va xujayra komponentlariga bwlinadi. Xar bir ontologiya biror gen yoki gen maxsulotlarini funktsional jixatdan hamda terminlar wrtasidagi aloqalarni

¹ Smith B, Ashburner M, Rosse C, Bard J, Bug W, Ceusters W, Goldberg LJ, Eilbeck K, Ireland A, Mungall CJ, Leontis N, Rocca-Serra P, Ruttenberg A, Sansone SA, Scheuermann RH, Shah N, Whetzel PL, Lewis S (November 2007). «The OBO Foundry: coordinated evolution of ontologies to support biomedical data integration». Nat. Biotechnol. 25 (11): 1251–5. DOI:10.1038/nbt1346. PMID 17989687.

tasvirlaydi. Tartibga soluvchi aloqalar ikki quyi sinflari bor: ijobiy tartibga soluvchi va salbiy tartibga soluvchi.

Gen ontologiyada tez-tez yangi wzgartirishlar bwlib, atamalar yoki eskirgan malumotlar olib tashlanadi. Agar terminlar ontologiyadan wchirilgan bwlsa belgilangan terminlar wz kuchida qoladi lekin eskirgan yorliqlar va termin barcha aloqalari olib tashlanadi. Aloqalarni wzgartirish annotatsiyalarga tasir qilmaydi chunki ularning gen ontologiyada joylashgan wrniga emas balki annotatsiyalar wziga xos maxsus terminlarga ywnaltirilgan. Gen ontologiya loyihasi genlar funktsiyalarini kataloglashtirish uchun katta manba bwlad. Shunday bwlsada undan hali hamma joyda foydalanilmaydi va xanuzgacha murakkabligicha qolmoqda.

Gen ontologiyasi 1998 yilda tadqiqotchilar konsortsium asosida uch model organizmlar *Drosophila melanogaster* (meva pashshasi), *Mus musculus* (sichqon) va *Saccharomyces cerevisiae* (non achitqisi) genomlari wrganilib (4-rasm), ularni wqilishi va genetik ma`lumotlar ba`zasi yaratilishi asosida tashkil etilgan.¹ Swngra boshqa model organizmlar uchun kwp ma`lumotlar ba`zasini shu tariqa kwrish va ma`lumotlaridan foydalanish, qwshimcha annatatsiyalar ba`zasini yaratishni kengaytirish, kabi jarayonlarda gen ontologiyasidan foydalanildi.

Wsimlik, xayvon va mikroorganizmlar eng asosiy genetik ma`lumotlar ba`zalari bu loyixaga xissa qwshmoqda. 2008 yil yanvar xolatiga kwra, gen ontologiya dasturi turli xil biologik organizmlarda qwllaniladigan 24.500 dan ortiq terminlarini wz ichiga oladi. U ma`lumotlar gen ontologiyasini rivojlantirish va undan foydalanish bwyicha adabiyotlarda muxim tayanch xisoblanadi, va u bioinformatika soxasida tegishli standart vositasi bwlib kelgan.

2011 yil sentyabr xolatiga kwra, gen ontologiyasi 360 ming dan ziyod tirik organizmlar uchun 33 mingdan ortiq terminlar va 12 million atrofida gen

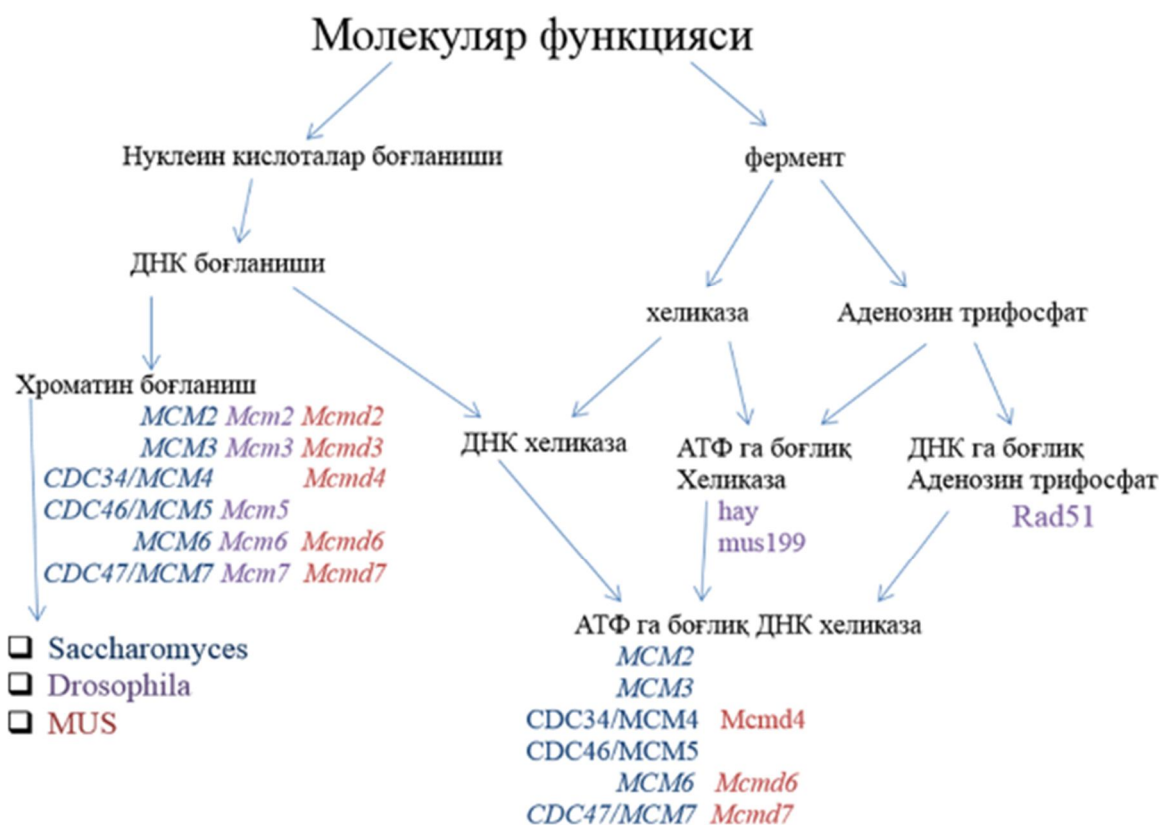
¹ Ashburner M, Ball CA, Blake JA, Botstein D, Butler H, Cherry JM, Davis AP, Dolinski K, Dwight SS, Eppig JT, Harris MA, Hill DP, Issel-Tarver L, Kasarskis A, Lewis S, Matese JC, Richardson JE, Ringwald M, Rubin GM, Sherlock G (May 2000). «Gene ontology: tool for the unification of biology. The Gene Ontology Consortium». Nat. Genet. 25 (1): 25–9. DOI:10.1038/75556.PMID 10802651.

mahsulotlar annotatsiyasi mavjud.¹ Swnggi bir necha yil davomida, gen ontologiya konsortsium gen ontologiya sifati va spetsifik annotatsiya miqdorini oshirish uchun bir qator wzgarishlar amalga oshirildi. 2013 yilga kelib, annotatsiyalar soni 96 milliondan oshdi. Annotatsiya sifati avtomatlashtirilgan sifat nazorati ywli bilan takomillashtirildi.

Gen ontologiya konsortsium swnggi paytlarda biologik jarayonlarning bevosita kichik sinfi sifatida, yangi biologik bosqichini joriy etdi. Bu sinf biologik jarayonlar sodir bwlishi mumkin bwlgan paytida alohida davri yoki bosqichini ifodalaydi. Ular shuningdek, boshqa biologik jarayonlar bilan tartibga solinadi. Biologik jarayonlar murakkab hodisalar bwlub, organizmlar xayoti uchun zarur molekulyar funktsiyalarni amalga oshirilishi demakdir.² Misol uchun turli biologik jarayonlar xujayra bwlinish sikli metafaza va profaza hamda xayz kwrish payti, jinsiy xujayralarni qwshilishi va rivojlanish bosqichi.

¹ Ashburner M, Ball CA, Blake JA, Botstein D, Butler H, Cherry JM, Davis AP, Dolinski K, Dwight SS, Eppig JT, Harris MA, Hill DP, Issel-Tarver L, Kasarskis A, Lewis S, Matese JC, Richardson JE, Ringwald M, Rubin GM, Sherlock G (May 2000). «Gene ontology: tool for the unification of biology. The Gene Ontology Consortium». *Nat. Genet.* 25 (1): 25–9. DOI:10.1038/75556.PMID 10802651.

² The Gene Ontology Consortium (January 2012). «The Gene Ontology: enhancements for 2011.». *Nucleic Acids Res.* 40 (Database issue): D559–64. DOI:10.1093/nar/gkr1028. PMID 22102568.



4-su`wret U`sh tu`rli model oganizmler u`lgileri ja`rdeminde gen ontologiyasin du`zilisi ha`m funktsiyalarin sa`wlelendiriw yag`niy bir ontologiya ishinde genlerdi baylanisi misal etip keltirilgen. Ontologiyalar biologik gilt so`zlerden du`zilgen

Gen ontologiya biologik protsesste "basqishlarin" sa`wlelendiriw

Gen ontologiyasi biologiyaning boshqa ywnalishlari ya`ni, biotexnologiya, genlar injinerligi, genomika, bioinformatika, biokimyoy, fiziologiya, proteomika kabi ywnalishlarda olib borilgan tadqiqotlarning mahsuli asosida ywnalish sifatida yuzaga keldi.¹ Yuqorida kwrsatilgan fanlar gen ontologiyasi ma`lumotlar ba`zasidan foydalanib kelmoqda. Biomeditsinada turli genetik kasalliklarni davolash, ularga tashxis qwyish ishlarida gen ontologiyasi majmuiga kiruvchi inson genomi ma`lumotlar ba`zasidan keng foydalanilmoqda. Bulardan tashqari qishloq hwjaligi maxsulotlarini genomlarini tadqiq qilib, yangi wsimlik navlari, hayvon zotlari yaratilishida, ularni maxsuldorligini oshirishda qwllanilmoqda.

Baqlaw ushin sorawlar

¹ The Gene Ontology Consortium (January 2013). «Gene Ontology annotations and resources.». Nucleic Acids Res. 41 (Database issue): D530–5. DOI:10.1093/nar/gks1050. PMID

1. Bioinformatika ne?
2. Bioinformatika bo`limlerin aytip berin`?
3. Genomlardi annotatsiya qiliw degende nenii tu`sinisiz?
4. O`zbekistanda bioinformatika pa`ninin` rawajlaniw tariyxi?

Paydalanilg`an a`debiyatlar:

1. Lesk A.M. Vvedenie v bioinformatiku /Introduction to Bioinformatics / per. s angl. pod red. A.A.Mironova, V. K. Shvyadasa. - M.: BINOM. Lab. znaniy, 2009. - 318, [2] s. : tsv. il, ris.
2. Setubal J., Meydanis J. Vvedenie v vichislitel`nuyu molekulyarnuyu biologiyu / Introduction to Computational Molecular Biology / per. s angl. A. A. Chumichkina; pod red. A. A. Mironova. - M. ; Ijevsk : Regulyar. i xaot. dinamika: NITs "Regulyarnaya i xaoticheskaya dinamika", In-t komp`yuter. issled., 2007. - 420 s.
3. David W. Mount, Bioinformatics: Sequence and Genome Analysis, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2001
4. Xiong Z.J. // Essential Bioinformatics, Cambridge University Press 2006, 362 pages.
5. Marketa Zvelebil, Jeremy O. Baum // Understanding Bioinformatics, Garland Science 2007. 798 pages

2 - тема: ГЕНОМДЫ РЕДАКЦИЯЛАЎ ТЕХНОЛОГИЯЛАРЫИ

РЕЖЕ

- 2.1. *Геномды редакциялаў технологияларына тийкар салыныўы*
- 2.2. *Геномды редакциялаў системаларының тийкаргы бағдарлары. Жаңа әўлад технологиялары: Zinc Finger, TALEN, CRISPR.*
- 2.3. *Геном инженерлигинде TALEN ҳәм CRISPR/Cas қолланылыўы.*

Tayanish tu`sinikler: *da`stu`rlew, antisens, Zinc Finger, TALEN, CRISPR, tandem, Xanthomonas, domen, genom lokuslari.*

1.1. Genomdi redaktsiyalaw texnologiyalarina tiykar saliniwi

Wsimliklar, hayvonlar va odam genomining twliq sekvenirlanishi natijasida olingan ma`lumotlar bioinformatika usullari orqali biotexnologiya, molekulyar biologiya, qishloq xwjaligi va tibbiyot sohalarida keng miqyosda qwillash uchun katta imkoniyatlar ochib bermoqda. Biroq genomning alohida elementlarining funksional wzaro bog`liklarini va ularning fenotipik belgilarini hamda alohida kasalliklarning patogenezi shakllanishidagi rolini tushunish uchun genomlarning faqatgina nukleotid ketma-ketliklari twg`risidagi ma`lumotlar etarli emas.

Postgenom sohasida genomlardagi DNKlarni manipulyatsiya (boshqarish) qilish, genlar ekspressiyasini va regulyator elementlarning ishlarini boshqarish va vizuallashtirish imkonini beruvchi usullar faol rivojlanib bormoqda.¹ Ammo barcha usullar ham samaradorligi, havfsizligi hamda keng doiradagi tadqiqotchilar qwillashi uchun yuqori talablarga javob bermaydi.²

Swnggi bir necha yillar ichida genomlarni tahrirlash uchun TALEN, Zinc Finger va CRISPR/Cas9 (inglizcha CRISPR - Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats, wzbek tilida - muntazam guruxlarda joylashgan qisqa

¹ Capecchi MR. // Gene targeting in mice: functional analysis of the mammalian genome for the twenty-first century. Nat Rev Genet. 2005 Jun;6(6):507-512.

² Kim Y.G., Cha J., Chandrasegaran S. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1996. V. 93. № 3. P. 1156–1160.

palindromik takrorlar) kabi yangi texnologiyalar vujudga keldi.¹ Ushbu yaqinda paydo bwlgan tizimlar allaqachon genom muxandisligining samarali va ishonchli texnologiyalariga aylanib ulgirdi. Bu innovatsion texnologiyalarni zamonaviy biologiyaning asosiy model ob`ektlari genomlarini tahrirlashda hamda genomlarning funktsional skriningi, odam irsiy kasalliklari xujayra modellarini yaratish, epigenomikasini wrganish va xujayrada sodir bwladigan jarayonlarni vizualizatsiya qilishda qwillaniladi.

Gen muxandisligi sohasining tarixi 1972 yilda amerikalik olim Pol Naim Berg (Paul Naim Berg) laboratoriyasida rekombinant DNK yaratilishi bilan boshlangan. Bu tajribada olimlar ichak tayoqchasi genomini bakteriofag va virus (SV40) genlari bilan birlashtirgan. Ushbu kashfiyotdan swng gen muxandisligi sohasida ulkan yutuqlarga erishildi, molekulyar-genetik mexanizmlar va hodisalar mukammal wrganildi va kashf etildi, endilikda bu hodisalarni *in vitro* sharoitida amalga oshirish mumkin. Bakteriya hamda viruslarning molekulyar genetikasi va biokimyosi sohasidagi izlanishlar bioinformatik usullar yordamida DNKni manipulyatsiya qilish (boshqarish) va turli vektor tizimlari ishlab chiqish, ularni xujayraga kiritish usul va uslublarini yaratish imkonini berdi. Buning natijasida esa nafaqat transgen mikroorganizmlar, balki genetik modifikatsiyalangan wsimliklar va hayvonlar olishga erishildi.

Bioinformatika sohasining shiddat bilan rivojlanishi biotexnologiya va selektsiya ywnalishlari taraqqiyotiga turtki berib, gen muxandisligining amaliy sohasini yuzaga keltirdi. Biroq an`anaviy gen muxandisligi usullari bir qator kamchilik ega bwlib, bulardan bittasi - odam va hayvonlarning katta genomlarini manipulyatsiya qilish wta murakkabligidadir.

Halqaro “Odam genomi” loyihasi doirasida 1990-2003 yillar davomida odam yadro DNKsining nukleotid ketma-ketligi aniqlandi va 20,5 mingga yaqin genlar identifikatsiya qilindi. Bu kabi kwplab loyihalar hozirgi vaqtda ham olib borilmoqda, asosiy biologik model ob`ektlar genomlari - ichak tayoqchasi,

¹ Townsend JA1, Wright DA, Winfrey RJ, Fu F, Maeder ML, Joung JK, Voytas DF. // High-frequency modification of plant genes using engineered zinc-finger nucleases. // Nature. 2009 May 21;459(7245):442-5. doi: 10.1038/nature07845. Epub 2009 Apr 29.

nematoda, drozofila pashasi, sichqon va h.o. nukleotid ketma-ketligi allaqachon wqib bwlingan. Bu loyihalar orqali DNKning faqat nukleotid ketma-ketliklari twg`risidagi ma`lumotlar olish imkoni bor, ammo genom alohida elementlarining funktsiyasi va ularning wzaro butun genom tizimiga bog`liklari twg`risidagi biron ma`lumot olish imkoni ywq. Odam genomidagi funktsional wzaro bog`liklarni anglash, nafaqat irsiy patologiyalarning sabab-oqibatlarini, balki kwp omillarga bog`liq bwlgan kasalliklarning sabablarini aniqlash va ularni davolash uchun nishonlar ham topish imkonini beradi.

Odam genomi Milliy tadqiqot instituti 2003 yilda yangi halqaro loyiha ENCODE (ingl. Encyclopedia of DNA Elements, wzb. DNK elementlari entsiklopediyasi) ustida ish boshladi. Loyihadan maqsad – olimlarning intilish va izlanishlarini birlashtirgan holda RNK va oqsillar darajasida faol bwlgan elementlar, fundamental genetik jarayonlarni (transkripsiya, translatsiya va replikatsiya) nazorat qiluvchi regulyator elementlar va odam genomi funktsional elementlarining twliq rwyxatini olish edi. Bu kabi funktsional wzaro aloqadorliklarni aniqlash uchun quyidagi ikki strategiya qwllaniladi: genni wchirish (nakout yoki nokdaun) hamda gen faoliyatini yoki uning ektopik ekspressiyasini kuchaytirish. An`anaviy usullar - gomologik rekombinatsiyalar qwllangan transgenез sichqonlarda, bundan tashqari virusli va lentivirusli vektorlarning qwllanilishi nafaqat qimmat, balki juda katta mehnat talab etadi, ular wta qat`iy belgilangan genom lokusida aniq wzgarishlar kiritish imkonini bermaydi.

Hozirgi kunda olimlar ixtiyorida bir necha texnologiyalar paydo bwldi, bular orqali wsimliklar, hayvonlar va odam genomlarini wta yuqori aniqlikda tahrirlash imkonini beradi.

1.2. Genomdi redaktsiyalaw sistemalarinin` tiykarg`i bag`darlari. Jan`a a`wlad texnologiyalari: Zinc Finger, TALEN, CRISPR.

Zinc-finger texnologiyasi. *Fok I* – endonukleazalar domeni bilan bog`langan oqsil domeninig “Rux barmoqchalari” tipi sayt-spetsifik nukleaza sifatida faol

bwlib DNKni in vitro sharoitida qat'iy belgilangan uchastkalarini wta aniqlikda qirqishi allaqachon 1996 yilda birinchi marta kwrsatib berilgan edi. Shu kabi ximerik oqsillar modulli strukturaga ega bwlib har bir “rux barmoqchalari” domeni bir nukleotid tripletini taniydi (Zinc-finger Nuclease, ZFN).¹ Bu kulturalanadigan xujayralar jumladan plyuripotent tana xujayralari hamda model hayvonlar va wsimliklarda asosiy tahrirlash usuliga aylandi.² Ammo ZFN texnologiyasi murakkabligi va har bir aniq genom lokuslari uchun oqsil domenlarining konstruktsiyasini tuzishga yuqori harajat talab etilishi, bir nukleotidli almashinuv yoki domenlar aro wzaro notwg`ri ta`sirlar sababli DNK-nishonning noaniq qirqilishi ehtimolliklari kabi bir nechta kamchiliklarga ega.³ Shuning uchun genomni tahrirlovchi yangi texnologiyalar topish maqsadida faol izlanishlar davom etdi. Swnggi yillarda bu izlanishlar genomlarni tahrirlash imkonini beruvchi yangi instrumentlarning yaratilishiga sabab bwldi.⁴

TALEN texnologiyasi. Bu tizimlar – TALEN (Transcription Activator-Like Effector Nucleases, ya`ni transkripsiyani faollashtiruvchilarga wxshash effektor nukleazalar) va CRISPR/Cas9 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats, ya`ni - muntazam bir-biridan bir xil uzoqlikda joylashgan qisqa palindromik guruxlar takrorlari).⁵ Ushbu tizimlar odam, wsimliklar va hayvonlar xujayrasida yuqori samarali ishlarni amalga oshirish va ular uchun konstruktsiyalar tuzishning nisbatan soddaligi bilan farq qiladi. Bu kabi texnologiyalar genomlar ustida turli xil manipulyatsiyalarni amalga oshirishda faol qwllanilmoqda va bu orqali transgen va mutant hayvon va wsimliklar yaratish hamda kulturalanadigan odam plyuripotent xujayralari asosida kasalliklar modelini yaratish va tadqiq etish kabi bir qator murakkab muammolarni hal etish uchun imkon yaratadi. Bundan

¹ Townsend JA1, Wright DA, Winfrey RJ, Fu F, Maeder ML, Joung JK, Voytas DF. // High-frequency modification of plant genes using engineered zinc-finger nucleases. // Nature. 2009 May 21;459(7245):442-5. doi: 10.1038/nature07845. Epub 2009 Apr 29.

² Zhang F1, Maeder ML, Unger-Wallace E, Hoshaw JP, Reyon D, Christian M, Li X, Pierick CJ, Dobbs D, Peterson T, Joung JK, Voytas DF. // High frequency targeted mutagenesis in Arabidopsis thaliana using zinc finger nucleases.// Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 Jun 29;107(26):12028-33. doi: 10.1073/pnas.0914991107. Epub 2010 May 27.

³ Jianbin Wang, Joshua J. DeClercq, Samuel B. Hayward, Patrick Wai-Lun Li, David A. Shivak, Philip D. Gregory, Gary Lee, and Michael C. Holmes // Highly efficient homology-driven genome editing in human T cells by combining zinc-finger nuclease mRNA and AAV6 donor delivery // Nucleic Acids Res. 2016 Feb 18; 44(3): e30.

⁴ Wang J, Friedman G, Doyon Y, Wang NS, Li CJ, Miller JC, Hua KL, Yan JJ, Babiarz JE, Gregory PD, et al. Targeted gene addition to a predetermined site in the human genome using a ZFN-based nicking enzyme. // Genome Res. 2012 Jul; 22(7):1316-26. Epub 2012 Mar 20.

⁵ Keith Joung J. and Jeffry D. Sander // TALENs: a widely applicable technology for targeted genome editing // Nat Rev Mol Cell Biol. 2013 Jan; 14(1): 49–55.

tashqari epigenomikasini wrganish va xromosoma lokuslarini xujayra tsiklida wtkazish uchun TALEN DNK- bog`lovchi domenlari asosidagi ximerik oqsillar va faoliyati twxtatilgan (inaktivatsiya) Cas9 nukleazalaridan genlar transkripsiyasini boshqarish bwyicha olib borilgan tajribalarda foydalanilgan.

2011 yilda genomlarni yuqori darajadagi aniqlikda tahrirlash imkonini beruvchi usullar qatorida TALEN tizimi ham nufuzli “Nature Methods” halqaro jurnali tomonidan yil texnologiyasi deb tan olindi. Bu texnologiyaning yaratilish tarixi *Xanthomonas* avlodi bakteriyalarining wrganilishi bilan bog`liq. Ushbu bakteriyalar sholi, qalampir, pomidor kabi wsimliklarning patogeni hisoblanib qishloq xwjaligiga katta iqtisodiy zarar keltiradi, bu esa ularning sinchkovlik bilan wrganilishiga sabab bwldi. Aniqlanishicha, bakteriyalar wsimliklar xujayralarining tsitoplazmasiga effektor oqsillarni (TALE, Transcription Activator-Like Effectors) ajratib chiqaradi, bu esa wsimliklar xujayrasidagi jarayonlarga ta`sir etib patogenlarga nisbatan chalinuvchanlik darajasini oshiradi. Keyinchalik effektor (ta`sir etuvchi) oqsillarning faoliyat mexanizmlarini wrganish natijasida, ular eukariotlardagi transkripsiya omillarini takrorlab DNK bilan bog`lana olish va wzlarining gen-nishonlarining ekspressiyasini faollashtirish qobiliyatiga ega ekanligi aniqlandi.

TALE oqsillari DNKga bog`lanishi, domen va yadroda joylashish signali hamda maqsaddagi genning transkripsiyasini faollashtirish uchun javobgar markaziy domendan tashkil topgan. Birinchi marta ushbu oqsillarning DNKga bog`lana olish qobiliyatlari 2007 yilda tavsiflangan edi, bir yil wtib esa ikki gurux olimlar tomonidan TALE oqsillarining nishonlangan DNK izchilliklarini tanib olish kodlari aniqlandi.¹ DNKga bog`lanuvchi domen monomerlardan tashkil topganligi va ularning har biri bitta nukleotid bilan nishonlangan nukleotid ketma-kemligiga bog`lanishi kwrsatib berildi.

Monomerlar ikkitasi yuqori wzgaruvchan (Repeat Variable Diresidue, RVD) 12- va 13- pozitsiyalarda joylashgan 34 aminokislotalar qoldig`idan iborat tandem

¹ Watanabe T, et al. Non-transgenic genome modifications in a hemimetabolous insect using zinc-finger and TAL effector nucleases. Nat Commun. 2012;3:1017.

takrorlarni namoyish etadi.¹ Bunda aynan wsha yuqori wzgaruvchan aminokislotalar belgilangan nukleotidlarni tanib olishga javobgar hisoblanadi. Bu kod tug`ma (degenerativ virojdenniy) hisoblanadi. Ba`zi yuqori wzgaruvchan aminokislotalar bir necha nukleotidlar bilan turli samaradorlik bilan bog`lanishi mumkin. Bunda TALE monomerlari bog`lanadigan 5'- oxir nukleotid ketma-ketligi oldidan nishonlangan DNK molekulasida doim faqat timidin nukleotidi joylashgan bwladi, bu esa bog`lanish samaradorligiga ta`sir etadi.² Swnggi 3'-uchi tanib olish saytiga bog`lanuvchi tandemli takror 20 aminokislota qoldig`idan iborat bwlilib u yarim takror deb nomlanadi.

TALE oqsillari yordamida DNK kodlarining wqilishi aniqlanganidan swng wzining soddaligi (bir monomer- bir nukleotid) bilan butun dunyo olimlarining qiziqishini uyg`otdi va TALEN - ximerik nukleazalar yaratish bwyicha birinchi tajribalar amalga oshirildi.³ Shu maqsadda TALE domeniga bog`lanib DNKni kodirlovchi izchillikni plazmida vektoriga kiritildi, bu vektor ilgari ZFN texnologiyasini yaratishda foydalanilgan. Natijada DNKga bog`lanuvchi domenni va FokI restriksiyalari endonukleazalarining katalitik domenini wz ichiga olgan sun`iy ximerik nukleazalar ekspressiya qiluvchi genetik konstruktsiyalar yaratildi. Bu texnologiya DNK-bog`lovchi domen turli yuqori wzgaruvchan monomerlarni (Repeat Variable Diresidue, RVD) birlashtirgan holda istalgan nukleotid ketma-ketligi nishon bwlgan sun`iy nukleazalar yaratish imkonini beradi. Kwplab hollarda A, T, G, C nukleotidlarini mos ravishda bog`lash uchun Asn va Ile (NI), Asn va Gly (NG), ikki Asn (NN), His va Asp (HD) larni wz ichiga olgan yuqori wzgaruvchan (RVD) monomerlardan foydalaniladi. Bunda yuqori wzgaruvchan monomerlar-RVD NN, A hamda G sifatida bog`lanishi mumkin. Kwplab tajribalarda guaninning yanada spetsifikroq bog`lanishi uchun NH yoki NK monomerlari qwllanilganida keraksiz nishonga bog`lanish xatoliklarini kamaytiradi. Yuqori wzgaruvchan monomerlardagi-RVD (H yoki N) birinchi

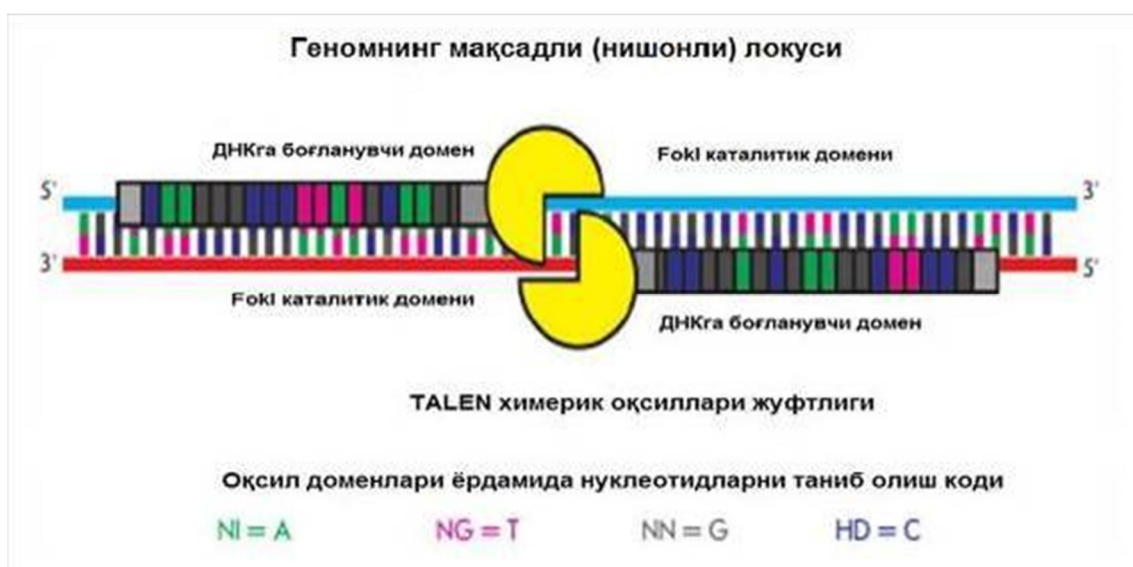
¹ Sander JD, et al. Targeted gene disruption in somatic zebrafish cells using engineered TALENs. *Nat Biotechnol.* 2011;29:697–698.

² Huang P, et al. Heritable gene targeting in zebrafish using customized TALENs. *Nat Biotechnol.* 2011;29:699–700.

³ Bedell VM, et al. In vivo genome editing using a high-efficiency TALEN system. *Nature.* 2012

aminokislota qoldig`i bevosita nukleotidga bog`lanishda qatnashmaydi, lekin fazoviy konformatsiyani stabilash uchun javob berishi aniqlandi. Ikkinchi aminokislota qoldig`i nukleotid bilan wzaro bog`lanadi, bunda bog`lanish tabiati turlicha: D va N azotli asoslar bilan vodorod bog`larini hosil qiladi, lekin I va G Van-der-Vaal`s kuchi hisobiga nishonlangan nukleotidlar bilan bog`lanadi.¹

Domenga bog`lanuvchi sun`iy DNK yadro lokalizatsiyasi signaliga, N- uchi domeni va FokI katalitik domeniga ega bwlgan yarimtakror genetik konstruktsiyaga kirgiziladi. Sun`iy nukleazalar uchun ishonlangan saytlar quyidagicha tanlab olinadi: ular DNKning turli zanjirlarida bwlishi va speyser ketma-ketligida kichik uchastkalarga (12-25 j.n.) ajratilgan bwlishi kerak bwladi. Sun`iy nukleazalarning yadroga borib joylashishi bilan ular nishonlangan saytlar bilan bog`lanadi, natijada S uchlarida joylashgan ximerik oqsillarning FokI domenlari dimerizatsiyalanadi va speyser ketma-ketligiga ikki zanjirli bwshliq hosil qiladi. (1-rasm)



1-su`wret. TALEN ximerik beloklari ja`rdeminde eki jipli bosliq sxemasi.

Nazariy jihatdan DNKga bog`lanuvchi domenlarning ma`lum tanib olish saytlari bilan genomning istalgan uchastkasiga TALEN sun`iy nukleazalari yordamida ikki zanjirli bwshliq kiritish mumkin. TALEN nukleazalari saytlarini tanlashdagi yagona cheklov, bu nishonlangan ketma-ketlikdagi 5`-uchi oldidan T

¹ Lei Y, et al. Efficient targeted gene disruption in *Xenopus* embryos using engineered transcription activator-like effector nucleases (TALENs) Proc Natl Acad Sci U S A. 2012.

ning mavjud bwlsh zaruriyatidir.¹ Ammo speyser ketma-ketligi uzunligini wzgartirish bilan kwp hollarda sayt tanlovlarini amalga oshirish mumkin. DNKga bog`lanadigan domenning W232 qoldig`i N-oxir uchastkasining tarkibida 5'- T bilan wzaro birikadi, bunda u TALEN ning nishonlangan saytlar bilan birikish samaradorligiga ta`sir kwrsatishi aniqlangan.² Ammo A, G, yoki C bilan bog`lana oluvchi TALEN N-oxirli domenining mutant variantlarining seleksiyasi natijasida bu muammoni hal etish imkoni bor.

CRISPR texnologiyasi. TALEN ximerik oqsillari tizimi kashf qilinganidan ikki yil wtib CRISPR genomni tahrirlash texnologiyasini faol qvllash rivojlandi.³ Bu texnologiyaning elementlari kodirlamaydigan RNK va Cas (CRISPR-associated) oqsillari hisoblanadi. TALEN ximerik oqsillaridan farqli ravishda CRISPR/Cas tizimi yordamida tanib olish xususiyati nishonlangan DNK va kodirlamaydigan RNKlarning wzaro komplementar bog`lanishi hisobiga amalga oshiriladi.

Bunda nukleaza faolligiga ega kodirlamaydigan RNK va Cas oqsillaridan iborat kompleks hosil bwladi. Ba`zi bakteriya genlarida 1987 yilda sirli takrorlar aniqlangan, ularning funktsiyalari qariyb 20 yil davomida noma`lumligicha qoldi. Bakteriya genlarining sekvens qilinishi genomda analogik nukleotid ketma-ketligi ega bwlgan kwplab mikroorganizmlarning aniqlanishiga sabab bwldi, bular xarakterli strukturaga ega, ya`ni noyob DNK-speyserlarining qisqa uchastkalari bir-biridan qisqa palindrom takrorlar bilan ajralgan (2-rasm). Aynan ushbu xususiyatiga kwra ular CRISPR deb nomlandi.

¹ Cermak T, et al. Efficient design and assembly of custom TALEN and other TAL effector-based constructs for DNA targeting. *Nucleic Acids Res.* 2011;39:e82.

² Li T, Liu B, Spalding MH, Weeks DP, Yang B. High-efficiency TALEN-based gene editing produces disease-resistant rice. *Nat Biotechnol.* 2012;30:390–392.

³ Wei Zhu et. al // CRISPR/Cas9 produces anti-hepatitis B virus effect in hepatoma cells and transgenic mouse. // *Virus Research*, 2016. 217, 125-132



2-расм. Бактерия хужайраларида CRISPR/Cas9 харакатланиши механизми

Bundan tashqari bu kabi CRISPR kassetalari bevosita oqsil mahsulotlari nukleaza va xelikaza faolligiga ega bvlgan Cas genlari (CRISPR-associated-CRISPR bilan assotsiatsiyalangan) yaqinida joylashgan bwladi.¹ Bir-biridan bexabar bioinformatiklarning uch guruxi speyser DNK kwplab fag va plazmidalarning DNKsiga gomolog ekanligini 2005 yilda ma`lum qildi. 2007 yilda CRISPR speyser lokusida mavjud va bakteriofagga chidamli bvlb borayotgan *Streptococcus thermophilus* xujayralari bakteriofagning genom DNKsiga komplementar ekanligi aniqlandi. Shu tarzda CRISPR/Cas texnologiyasi noyob mexanizm bvlb mikroorganizmlarni begona DNK kirishidan himoyalashi va restriksiya-modifikatsiya tizimi bilan bir qatorda faol bvlb genetik ma`lumotlarni gorizontaal kwchirilishini cheklashi aniqlandi.

CRISPR- tizimlari prokariot organizmlar wrtasida keng tarqalgan: ular 87% arxey va 48% eubakteriyalarda aniqlangan. Shuning uchun har xil organizm turlarida genomdagi (1-18) CRISPR-kassetalari miqdori kabi takrorlarning miqdori

¹ Zhan-Qi Dong et. al // Establishment of a highly efficient virus-inducible CRISPR/Cas9 system in insect cells. // Antiviral Research, 2016. 130, 50-57

(wrtacha 60) va xajmi (wrtacha 23-37 n.j.), shuningdek speyserlarning soni va xajmi (17-84 n.j.) wzgaruvchan bwladi. Bunda bir kasseta ichidagi speyserlar va takrorlarning uzunligi wzgarmas va takrorlar ketma-ketligi esa bir xil bwladi.¹

Himoya mexanizmi uch asosiy bosqichdan iboratdir (2-rasm). Birinchi adaptatsiya bosqichida bakteriya xujayrasiga kirgan begona DNKning kichik fragmenti yangi speyser hosil qilib xwjayin genomining CRISPR-lokusiga wrnatiladi. Virus genomida bu fragment protospeyser sifatida speyserga komplementar va qisqa (2-5 n.j.) flankirlangan konservativ izchillikda mavjud bwladi, bu PAM (Protospacer Adjacent Motif; protospeyserga tegishli motiv) deb nomlanadi. Yangi speyser doim CRISPR kassetasi oldidan AT ga boy lider ketma-ketlik tarafidan wrnashadi, xuddi shu joyda promotor elementlari va regulyator oqsillarning wtkazish saytlari joylashgan. Barcha izlanishlarga kwra, aynan shu tarzda kwpchilik CRISPR/Cas-tizimlarining nishonlari hosil bwladi.

Transkripsiyaning ikkinchi bosqichida barcha CRISPR lokuslari pre-crRNA (poly-spacer precursor crRNA; CRISPR RNKning yarim speyserli wtmishdoshi) uzunligida transkripsiyalanadi (2-rasm). Etilmagan transkripning etilgan crRNA holatiga protsessing qilinishi CRISPR/Cas-tizimlarida kw hollarda Cas6 endonukleazalari tomonidan amalga oshiriladi. 39-45 nukleotid uzunligidagi qisqa crRNA (CRISPR RNK) bir speyser ketma-ketligiga ega bwlib oxirlarida sterjen`-bigiz strukturasi shakllanishida ishtirok etuvchi takrorlar joylashgan: gidroksil guruxiga ega takrorning swnggi sakkiz nukleotidlari 5' uchida sterjen` hosil qiladi, va twg`nog`ichsimon struktura 2', 3'-tsiklik fosfat bilan 3'-uchida ilmoqli urchuq (bigiz)ni hosil qiladi.

Uchinchi bosqich – begona RNK yoki DNKni interferentsiya (faoliyatini susaytirish) qilish, bu jarayon crnA va cas-oqsillari kompleksining wzaro ta`siri hisobiga amalga oshiriladi. CrnA komplementar holda protospeyserning ketma-ketligini tanib oladi va cas-oqsillari ularning buzilishini ta`minlaydi (2-rasm).

¹ Lichun Tang et. al // In vitro CRISPR-Cas9-mediated efficient Ad5 vector modification. // Biochemical and Biophysical Research Communications, 2016. 474(2), 395-399.

DNK-nishonlarni effektor majmuasi bilan degradatsiya qilish uchun crnA nukleotidlarining DNK-nishonlari bilan wzaro -2, -3, -4 pozitsiyalarda (agar +1 protospeyserning birinchi asosiga qabul qilinsa) komplementar birikishi rwy bermasligi kerak. CrnA va DNK-nishonlarning wzaro komplementar birikishi ushbu pozitsiyalarda effektor majmuasining shakllanishini buzadi, bu esa genom DNKsini qirqishga va uning keyinchalik degradatsiyaga uchrashiga twsqinlik qiladi.

Viruslar va ularning xwjayin organizmlarining uzoq koevolyutsiyasi viruslarda crISPr-interferentsiyalarga qarshi himoya mexanizmlarining paydo bvlashiga olib keldi.

Bu bakteriya va arxeylarda crISPr/cas-tizimlarining katta xilma-xilliklarga ega ekanligi bilan tushuntiriladi.

Bioinformatik tadqiqotlar barcha crISPr/cas-tizimlarini asosiy uch tipga (I–III) va bu tiplarni yana kamida 10 ta guruxlarga bvladi. Hozirgi kunda bulardan S. Pyogenes patogenidan ajratib olingan II-A tipining crISPr/cas-tizimi genom muxandisligida faol qwillaniladi. Bu bakteriyada cas genining minimal twplami aniqlangan. Birgina polufunksional cas9 oqsili pre-crrnA protsessingini hamda begona DNKning interferentsiyasini amalga oshiradi.

CrrnA protsessingi kodirlamaydigan kichik RNK - tracrRNA (trans-activating crRNA; transaktiviruyushaya crRNK) bilan ham bog`liq bvladi. TracrRNA molekulalari pre-crrnA ketma-ketliklarining takrorlari bilan dupleks hosil qilib komplementar bog`lanadi, xwjayin xujayralarning ribonukleazalaridan biri - RNKaza III, cas9 ishtirokida 5' uchida 20-nukleotidli speyser ketma-ketligiga ega bvlgan etuk crrnA ning hosil bvlishi bilan dupleksni qirqadi. Butun lokusga Mg²⁺ ionlari ishtirokida cas9 ikki zanjirli ajralish kiritadi, bunda bu fermentning HnH nukleaza domeni crRNA ga komplementar DNK ipini qirqadi va RuvC -domeni nokomplementar ipni qirqadi. Cas9 S. pyogenes uchun DNK-nishon wzida bevosita qirqish amalga oshiriladigan uch nukleotiddan swng 5'-nGG-3' RAM ni tutmog`i lozim. II tipining Cas9 uchun S. thermophilus va Neisseria meningitidis nishonlari mos ravishda boshqa konsensusga ega- 5'-nGGnG-3' va 5'-nnnnGAtt-3'.

Genom muxandisligining umumiy strategiyasi sayt-spetsifik nukleazalar yordamida to'rt asosiy bosqichdan iborat:

1. Genomda maqsadli nukleotid ketma-ketligini tanlab olish.
2. Tanlab olingan nishonga yunaltilgan nukleaza konstruktsiyasini yaratish.
3. Ushbu konstruktsiyani xujayra yadrosiga kiritish.
4. Olingan mutatsiyalarning tahlili.

TALEN va CRISPR/Cas9 texnologiyalari yordamida ikki zanjirli bwinmalarni spetsifik kiritish uchun saytlarni sinchkovlik bilan tanlab olish zarur. Dastlabki bo'informatik tahlillarga ko'ra, genomga ikki zanjirli bwinmalarni kiritish maqsadsiz effektlarning ham ehtimolligi borligi bilan tushuntiriladi.¹ Kerakli saytlarni tanlashda ketma-ketliklarning takrorlanishidan va genomning boshqa rayonidagi yuqori gomologiyalaridan qochish talab etiladi.

TALEN ximerik oqsillari tizimidan foydalanilganda bir necha sabablarga ko'ra maqsadsiz effektlari vujudga keladi. Birinchidan, bu spetsifik nukleotidlar va RVD bog'lanishning effektivligidagi farqlardir. NN va HD monomerleri nukleotidlar bilan kuchli vodorod bog'lar hosil qiladi, bu vaqtda NG va NI – kuchsiz shakllanadi. Bu DNK-taniydigan domenlarni maqsadli saytlardan bir necha nukleotidlarga farqlanuvchi saytlar bilan bog'lanishiga imkon berishi mumkin. Ikkinchidan, kodning tug'ma bwlgni uchun monomerlarning nukleotidlar bilan bog'lanish ehtimolligi mavjud, masalan, NG va A larning wzaro bog'lanishi. Uchinchidan, ikki nukleazalarning FokI domenleri bir hil DNKga bog'lanuvchi domenleri (gomodimerlarning hosil bwlshi) bilan dimerizatsiyaga uchrashi mumkin. Bu muammo majburiy geterodimerlar sifatida ishlovchi FokI domenlariga ega TALEN tizimini yaratish orqali bir qator ishlarni amalga oshirish davomida hal etilgan.² Ehtimolli maqsadsiz effektlar nukleazalar tanish saytlari orasidagi speyzer DNKning xajmi qayd etilmaganligi natijasida sodir bwlshi mumkin. Bu xususiyat FokI domenleri dimerizatsiyalanishi uchun etarli masofada

¹ Ma S, et al. Highly Efficient and Specific Genome Editing in Silkworm Using Custom TALENs. PLoS One. 2012;7:e45035.

² Lei Y, et al. Efficient targeted gene disruption in Xenopus embryos using engineered transcription activator-like effector nucleases (TALENs) Proc Natl Acad Sci U S A. 2012

joylashgan nukleazalarning maqsadsiz saytlar bilan bog'lanishida ikki zanjirli boshliq kiritish imkonini beradi.

S. pyogenes cas9 nukleazalari 5'-NGG-3' konsensusi bilan PAM larning majburiy ishtirokini talab etadi, bunda kam miqdorda bo'lsa ham u nishonlarni tanlashni cheklaydi. Xususan, odam genomida maqsadli (nishon) saytlar har 8–12 n.j. laridan so'ng joylashgan bo'ladi. CRISPR/cas9 tizimining asosiy kamchiligi – maqsadsiz mutatsiyalar paydo bo'lishining nisbatan yuqori ehtimolligidir. In vitro, bakteriyalarda va odam xujayralarida olib borilgan tajribalarda 20 nukleotidli sgRNA (single guide RNA) larning speyser uchastkalarida ba'zi bir nukleotid almashinuvlari CRISPR/cas9 tizimining sezilarli darajada faolligini susaytirishga olib kelishi ma'lum qilingan, ayniqsa agar bu almashinuvlar sgRNA ning so'nggi 10–12 nukleotidlari 3'-oxirlarida joylashgan bo'lsa. Shu bilan bir vaqtda sgRNA ning 5'-oxiridagi almashinuvlar tizimning faoliyati uchun hech qanday ta'sir etkazmaydi. Ammo ma'lumki, agar sgRNA ning 3'-oxiridagi bir yoki ikki nukleotidli almashinuvlar CRISPR/cas9 tizimining faoliyatiga ta'sir etmaydi, va aksincha, agar 5'-oxirida joylashgan bo'lsa faoliyatga ta'sir qiladi. Umuman olganda, maqsadsiz effekt cas9 uchun 5'-oxiri nukleotidlariga nisbatan kam ahamiyatga ega ketma-ketlikni yonaltiruvchi 3'-oxiridagi –8–12 n.j. almashinuvlarning joylashishlari boshqacha aniqlanadi, bunda Cas9 i sgRNA larga kiritiladigan almashinuvlar va aynan nishon-sayt xususiyatlarining konsentratsiyasi va miqdori uchdan oshmasligi lozim. Kuzatilgan kamchiliklarni engish cas9 ortologlarini qayta qurishga asoslangan usullarni qidirish va ishlab chiqishga imkon beradi. Bularning faolligini ta'minlash uchun murakkab konsensus ketma-ketlikka ega PAM zarur hisoblanadi. Masalan, II tip *N. meningitidis* CRISPR/cas PAM larni 5'-NNNNGATT-3', konsensusi bilan tanlaydi, bu jarayonda nishon tanlash imkoniyatini cheklab spetsifiklikni oshirishi mumkin.

CRISPR/cas tizimlari yordamida genomni tahrirlash spetsifikligini oshirish maqsadida sgRNA juftligi (ZFN va TALEN juftlik analoglari singari) bilan ikki Cas9 nukleazalaridan foydalaniladi. Ushbu sgRNA juftligi FokI domenlari bilan faqat

ikki mustaqil oqsillarning ta'siri asnosida DNKga bwshliq (parchalash) kiritadi.¹ Bir katalitik faol domenlarning mutatsiyasi (HNHda D10A va RuvCda H840A) Cas9 nukleazasini DNK-nikazaga aylantiradi. Agar DNKning ikkala zanjirini Cas9 nikaza juftligi bilan qirgilsa sayt spetsifik ikki zanjirli bwshliqlar hosil qilishga olib keladi, bu bwshliqlar DNK uchlarining (oxirlari) nogomologik (NHEJ- non-homologous end joining) tikilishi yordamida qayta juftlashadi, bunda alohida bwlgan bir zanjirli parchalanishlar yuqori ekstsiziya (BER- base excision repair) asosida samarali ravishda qayta juftlashadi. Ikki Cas9 nikazalarini sgRNA juftligi bilan qvllash maqsadsiz mutatsiyalarning hosil bvlishini sezilarli darajada kamaytirishi va bu jarayonda maqsadsiz mutatsiyalarning chiqishi butunlay nukleazalarning qvllanilishiga bog`liqligi kwrsatib berilgan.

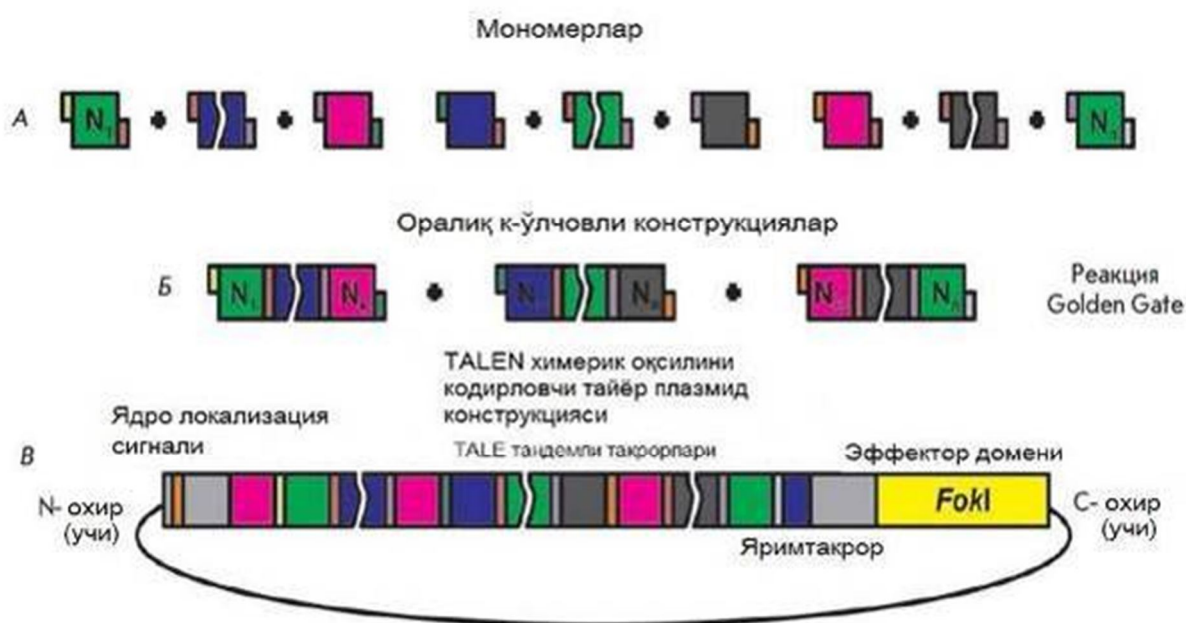
Keltirilgan CRISPR/ Cas9 va TALEN tizimlari yordamida maqsadli (nishonli) saytlarni tanib olish imkoniyatlari shu kabi saytlarni qidirishda qvllash uchun komp`yuter algoritmlarini tuzishda e`tiborga olingan. Hozirda turli kompaniyalar tomonidan yaratilgan onlayn dasturlash ta`minotlari mavjud bvlb, ular CRISPR/ Cas9 va TALEN tizimlarining potentsial saytlarini tanlash, hamda ehtimolli maqsadsiz effektlarni aniqlash uchun ham mwljallangan. DNKga bog`lanuvchi domen deyarli bir xil takrorlardan tashkil topgan, shuning uchun TALEN ni ekspressiya qiluvchi genetik konstruktsiya tuzishda texnik xarakterga ega muammolarni hal etish talab etiladi. Bu borada 20-30 va undan ortiq monomerlardan iborat TALE DNKga bog`lanuvchi domenlarini yaratish imkonini beruvchi bir qator usullar taklif etilgan. Ushba strategiyalardan biri DNKni II tipli restriksiya endonukleazalari va ligirlash-REAL (REstriction and Ligation) bilan gidrolizlash orqali DNKni standart klonlashtirishga asoslangan.² Bunda birinchi bosqichda 5'- va 3'- oxirlaridan (uchlari) restriksiya endonukleaza saytlari kiritilgan monomerlar kutubxonasi tayyorlanadi. DNK gidrolizidan swng juftlikdagi lgirlash jarayonlari wtkaziladi va buning natijasida dimerlar (N_1N_2 ,

¹ Cermak T, et al. Efficient design and assembly of custom TALEN and other TAL effector-based constructs for DNA targeting. *Nucleic Acids Res.* 2011;39:e82.

² Sander JD, et al. Targeted gene disruption in somatic zebrafish cells using engineered TALENs. *Nat Biotechnol.* 2011;29:697–698.

N_3N_4 , $N_{2k-1}N_{2k}$) hosil bvladi, bular keyinchalik tetramerlarga birlashadi. Bunda twg`ri ketma-ketlikka turli restriksiya endonukleazalarini qvllash orqali erishiladi. Bu usul murakkab va uzoq vaqt talab etadi, har bir bosqichda reaksiya mahsulotlarini tozalash hamda ywnalishning twg`riligini tasdiqlab borish ham talab etiladi. Bu jarayonlarni tezlashtirish maqsadida mono-, di-, tri- va tetramerlarni wz ichiga olgan 376 elementlardan iborat kutubxona yaratilgan.

Effektivlikni oshirish va yig`ish jarayonlarini tezlashtirish maqsadida Golden Gate reaksiyasi qvllaniladi, bu bir reaksiya aralashmasida bir vaqtning wzida ligirlash va restriksiya endonukleazalari yordamida gidrolizlash imkonini beradi (3-rasm).



3-su`wret. TALEN химерик beloklarin ekspressiyalawshi genetik konstruktsiyalardi jaratiw ushin Golden Gate klonlaw sistemasini tiykarinda modulli ierarxik ligirlew strategiyasinin` sxemasii.

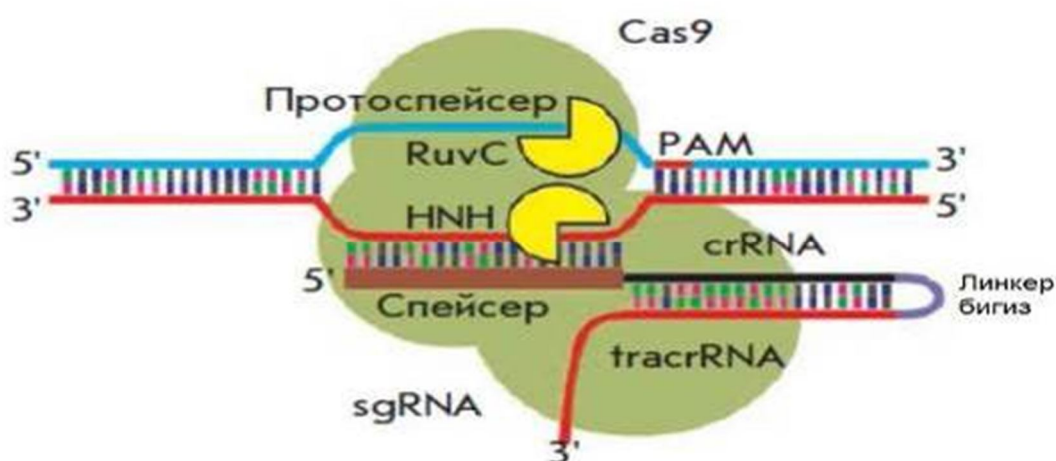
In vitro sharoitlarda va bakteriya xujayralarida CRISPR/ Cas9 yordamida DNKn qirgish uchun quyidagi komponentlar talab etiladi va etarli hisoblanadi: kodirlamaydigan RNK tracrRNA va pre-crRNA, RNKaza III va Cas9 oqsili. Ushbu tizimni sut emizuvchilar xujayralarida qvllash bir qator afzalliklarni beradi.

Birinchi dan, SpCase9 (Cas9 *S. pyogenes*) nukleazasi kodonlar tomonidan optimallashtirilgan yuqori eukariotlar xujayrasidagi transkripsiya jarayoniga

moslashishi zarur hamda yadro kompartmentalizatsiyasini ta'minlash uchun yadro lokalizatsiyasi signallarini birlashtirish lozim (NLS- nuclear localization signal). Ikki NLS Cas9 ni yadroga samarali (effektiv) ywnaltirish uchun etarlidir.

Ikkinchidan, eukariot xujayralarda pre-crRNA larni tayyor bwlishi uchun ekzogen RNKaza III kiritilishi talab etilmaydi, chunki bu vazifani wz xujayra RNKazalari samarali amalga oshiradi.

Uchinchidan, kodirlamaydigan ikki RNK wrniga kwpincha yagona ximerik sgRNA kiritiladi, bunda sintetik struktura “bigiz-asos” yordamida tabiiy crRNA-tracrRNA duplekslarni wrnini bosish maqsadida etuk crRNA tracrRNA qismi bilan birlashgan bvladi (4-rasm). sgRNA transkripsiyasi uchun mos keluvchi promotor talab etiladi, masalan RNK-polimeraza III aloqador U6- promotori.

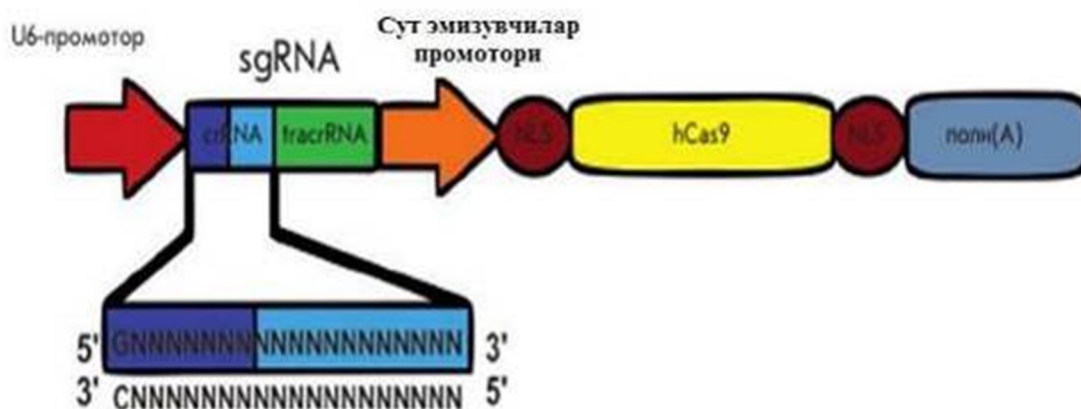


4-su`wret. Maqsetli (nishanli) lokuslarga eki shinjirli bosliq kiritiw ushin ximerik sgRNA.

Feng Zang (Feng Zhang) laboratoriyasida dastlabki plazmida konstruktsiyalari yaratilgan bwlub bu konstruktsiya CRISPR/Cas9 ishlashi uchun talab etiladigan elementlaridan tashkil topgan. PX260/pX334 plazmidalari tarkibida uch ekspressiyalovchi kassetalar mavjud bwlub bular; Cas9-nukleaza/nikaza, CRISPR RNK-matritsasi va tracrRNA (5-rasm). Nishon- ketma-ketligini wzgartirish uchun bu konstruktsiyadan faqatgina dastlabki 30-nukleotidli ywnaltiruvchi izchillikni kesib olish talab etiladi. Bu izchilliklar BbsI flankirlangan saytlar hisoblanib, uni sun`iy sintez qilingan izchilliklar bilan almashtiriladi.

Ushbu jarayonni amalga oshirish uchun maqsadli ketma-ketlikka komplementar va mos ravishda yopishqoq uchlarni wzida tutgan 30-a`zoli oligonukleotidlar birga erib va plazmidaga ligirlanadi.

PX330/pX335 plazmidalari ikki ekspressiyalovchi kassetalarni wzida tutadi: Cas9-nukleaza/nikaza, 85-nukleotidli tracrRNA ni wz ichiga olgan ximerik sgRNA. Ywnaltiruvchi ketma-ketlikni almashtirish printsipti wzgarmagan, lekin uning uzunligi qisqa – 20 nukleotid, bunda 20-m guanin bwlishi kerak, hamda u6-promotor bu asosni transkripsiya boshlanish nuqtasida ushlaydi. Bundan tashqari bu plazmidalarga 2A-GFP yoki 2A-Puro saytlari kabi qvshimcha elementlar kiritilishi mumkin, ularning vazifasi - plazmidalarni wzida tutgan xujayralarni keyinchalik selektsiya qilishdan iborat.



5-su`wret CRISPR/Cas9 sistemalari elementlerin ekspressiyalawshi genetik konstruktsiya sxemasi

Odam, sichqon va boshqa organizmlar xujayra kul`turalarining transformatsiyasi uchun kwpincha plazmidalardan foydalaniladi, bu plazmidalar cas9 va in vitro sgRNA nukleazalarning ishlab chiqarilishini ta`minlaydi. Butun organizm transformatsiyasi uchun Sas9 mRNK lariga va bir xujayrali embrionlarning sgRNA lariga mikroin`ektsiya maxsus usullari ishlab chiqilgan. Bu usul sichqon, danio (Danio rerio) va drozofilalarda faol qvllaniladi. Keng qamrovdagi gen nokauti uchun sgRNAlarning katta kutubxonalaridan foydalanib lentivirus vektorlar qvllaniladi. Xujayralari zich xujayra devoriga ega

wsimliklarda protoplastlarning plazmida transformatsiya usuli hamda *Agrobacterium tumefaciens* yordamidagi agroinfil`tratsiya usuli qullaniladi.

1.3. Genom injenerliginde TALEN ha`m CRISPR/Cas qollaniliwi.

TALEN va CRISPR/Cas9 tizimlarini yaratish genom muxandisligining rivojlanishida muhim bosqichlardan hisoblanadi. Bu tizimlarning yaratilishi, ularning arzon va sodda tuzilishi fundamental va shu qatorda amaliy fanlarning rivojlanishiga kuchli turtki berdi. Bu texnologiyalarni oziq-ovqat, qishloq xwjaligi va tibbiyot kabi turli sohalarda qullanilishi haqiqatdan ham hayratlanarli yutuqlarga sabab bwlmoqda.

Nukleaza	Ob`ekt	Gen	Qwllanishi
TALEN	Odam xujayralari (Homo sapiens)	ccr5, akt2, e17k, angptl3, apob, atgl, c6orf106, celstr2, cftr, ciita, foxo1, foxo3, gli1, glut4, hbb, hdac1, hdac2, hdac6, hmga2, hoxa13, hoxa9, hoxc13, hpvt, il2rg, jak2, kras, linc00116, maoa, map2k4, mdm2, met, mlh1, msh2, mutyh, myc, mycl1, mycn, nbn, ncor1, ncor2, nlrc5, ntf3, pdgfra, pdgfrb, phf8, plin1, pms2, ppp1r12c (aavs1), ptch1, pten, rara, rbbp5, recq14, ret, runx1, sdhb, sdhc, sdhd, setdb1, sirt6, smad2, sort1, sox2, klf4ss18, suz12, tfe3, tp53, trib1, tsc2, ttn, vhl, xpa, xpc, abl1, alk, apc, atm, axin2, bax, bcl6, bmp1a, brca1, brca2, cbx3, cbx8, ccnd1, cdc73, cdk4, cdh4, chd7, cttnb1, cyld, ddb2, ercc2, ewsr1, ext1, ext2, ezh2, fanca, fancf, fancg, fes, fgfr1, fh, flcn, flt4, mstn, aavs2, oct4, pitx3	nokaut, kiritiw
	Achitqi (Saccharomyces cerevisiae)	URA3, ADE2, LYS3	nokaut, kiritish
	Nematoda (Caenorhabditis elegans)	ben-1, tex-1, sdc-2	nokaut
	Drozofila (Drosophila melanogaster)	yellow, crhdr1, ponzr1, bmil, cdh5, dip2a, elmo1, epas1b, fh, golden, gria3, hey2, hiflab, ikzf1, jak3, moesina,	nokaut, kiritiw

		myod, phf6, ppp1cab, ry1a, ryr3, scl6a3, tbx6, tnkb, th, fam46c, smad5	
	Ipak qurti (<i>Bombyx mori</i>)	blos2	nokaut
	Chigirtka (<i>Gryllus bimaculatus</i>)	lac2	nokaut
	Qurbaqa (<i>Xenopus tropicalis</i>)	ets1, foxd3, grp78/bip, hhex, noggin, ptf1a/p48, sox9, vpp1	nokaut
	Sichqon (<i>Mus musculus</i>)	c9orf72, fus, lepr, pak1ip1, gpr55, rprm, fbxo6, smurf1, tmem74, wdr20a, dcaf13, fam73a, mlk1, mstn, pibf1, sepw1, rab38, zic2	nokaut, kiritiw
	Kalamush (<i>Rattus norvegicus</i>)	bmpr2, IgM	nokaut
	Chwchqa (<i>Sus scrofa</i>)	amely, dmd, gdf8, ggta, ghdrhdr, il2rg, ldlr, rag2, rela (p65), sry	nokaut
	Sigir (<i>Bos taurus</i>)	acan, gdf8, ggta, mstn, prnp	nokaut
	Arabidopsis (<i>Arabidopsis thaliana</i>)	adh1	nokaut
	Tamaki (<i>Nicotiana benthamiana</i>)	surA, surB, hax3	nokaut, Kiritiw
	Toroyoq wti (<i>Brachypodium distachyon</i>)	aba1, cxx2, coi1, hta1, rht, sbp, smc6, spl	Nokaut
	Sholi (<i>Oryza sativa</i>)	avrxa7, pthxo3, badh2, cxx2, dep1, sd1	Nokaut
CRISPR/ Cas	Achitqi (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	CAN1, ADE2	nokaut, Kiritiw
	Odam xujayralari (<i>Homo sapiens</i>)	dnmt3b-tdTomato, pou5f1(oct4), emx1, dyrk1a, grin2b, egfp, ccr5, c4bpb, pvalb, aavs, akt2, celsr2, ciita, glut4, linc00116, sort1, ldlr	Kiritiw
	Nematoda (<i>Caenorhabditis elegans</i>)	dpy-11, unc-4, ben-1, unc-36, daf-2, klp-12, lab-1, egfp, dpy-11, lin-5, rol-1, dpy-3, unc-1, dpy-13, unc-119, klp-12	nokaut, Kiritiw
	Drozofila (<i>Drosophila melanogaster</i>)	yellow, white, rosy, cg14251 (k81), cg3708cg17629 (kl-3), light	nokaut, kiritiw

Danio (Danio rerio)	etsrp, gata5, etsrp, gsk3b, apoea, fh, fh1, th1, rgs4, tia11, tph1a, drd3, egfp, tyr, gol, mitfa, ddx19, sema3fb, dre-mir-126a, dre-mir-126b, dre-mir-17a-1–dre-mir-92a-1, dre-mir-17a-2–dre-mir-92a-2, fgd5, ensdarg00000070653, ensdarg00000076787, psmf1, dre-mir-126a, dre-mir-17a-2, dre-mir-92a-2, tardbp, tardbpl, c13h9orf72	nokaut, kiritiw, xromosom ada qayta- quriw
Qurbaqa (Xenopus tropicalis)	tyr, six3	nokaut
Chwchqa (Sus scrofa)	gdf8, p65	nokaut, kiritish
Sichqon (Mus musculus)	tet1, tet2, tet3, sry, uty, rosa26, hprt, egfp, th, rheb, uhrf2	nokaut, kiritish
Kalamush (Rattus norvegicus)	dnmt1, dnmt3a, dnmt3b, tet1, tet2, tet3, mc3r, mc4r	nokaut, kiritish
Arabidopsis (Arabidopsis thaliana)	pds33, fls2, bri1, jaz1, gaj, chl, chl2, 5g13930	nokaut, kiritish
Tamaki (Nicotiana benthiana)	pds	nokaut, kiritiw
Sholi (Oryza sativa)	ods, badh2, mrk2, 02g2s3w8e2e3t, lr1o, cs5w, eseptp1,4 ysa, myb1, cao1, lazy1	nokaut, kiritiw
Bug`doy (Triticum aestivum)	mlo	nokaut

Ammo hozirgacha ularning qvllanishi bwyicha spetsifik va havfsizligiga bog`liq (nojwya ta`sirlari ehtimolligi tufayli) bir necha muammolar ochiqligicha qolmoqda, masalan, davolashda qvllash uchun organizmga qanday kiritish mumkinligi va ushbu tizimlardan qaysi biri samarali va havfsiz degan savollar hanuzgacha ochiqligicha qolmoqda.

CRISPR/Cas9 texnologiyasi ZFN va TALEN usullariga nisbatan bir qancha afzalliklarga ega, ya`ni uni yaratish bir muncha oson va yuqori samarador bwlub,

turli xujayra liniyalari va organizmlari genomlarida yuqori ishlab chiqarish va kwp tarmoqli tahrirlash imkoniyatiga ega.^{1,2}

Bugungi kunda texnologiyalarning qaysi birini qvllash kerakligi bwyicha aniq javoblar mavjud emas. Bu texnologiyalarni juda yaxshi tushinib baholash uchun ularni wz afzalliklariga ega kichik detallarigacha bir-biriga solishtirib wrganish talab etiladi. Shunda ham bu savollarga universal javob topish imkoni bwladi deyish qiyin hamda har bir konkret jarayon uchun turli hil variantlarni qvllash va ularning ichidan maqsad muvofiqlarini tanlab olish kerak bwladi.

Baqlaw ushin sorawlar

1. Genomdi redaktsiyalaw imkanin beriyashi qanday texnologiyalar bar?
2. Zinc Finger texnologiyasi haqkinda so`ylep berin`?
3. TALEN texnologiyasi haqkinda nelerdi bilesiz?
4. TALEN texnologiyasinin` islep shig`iw mexanizmi qanday?
5. CRISPR texnologiyasinin` mazmuni?
6. CRISPR texnologiyasinin` islew mexanizmi qanday?
7. Genomdi redaktsichlaw texnologiyalarinin` abzallig`i ha`m kemshilkleri nelerden ibarat?

Paydalanilg`an a`debiyatlar:

1. Capecchi MR. // Gene targeting in mice: functional analysis of the mammalian genome for the twenty-first century. Nat Rev Genet. 2005 Jun;6(6):507-512.
2. Kim Y.G., Cha J., Chandrasegaran S. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1996. V. 93. № 3. P. 1156–1160.

¹ Watanabe T, et al. Non-transgenic genome modifications in a hemimetabolous insect using zinc-finger and TAL effector nucleases. Nat Commun. 2012;3:1017.

² Zhan-Qi Dong et. al // Establishment of a highly efficient virus-inducible CRISPR/Cas9 system in insect cells. // Antiviral Research, 2016. 130, 50-57.

IV. A`MELIY SHINIG`IWLAR MATERIALLARI

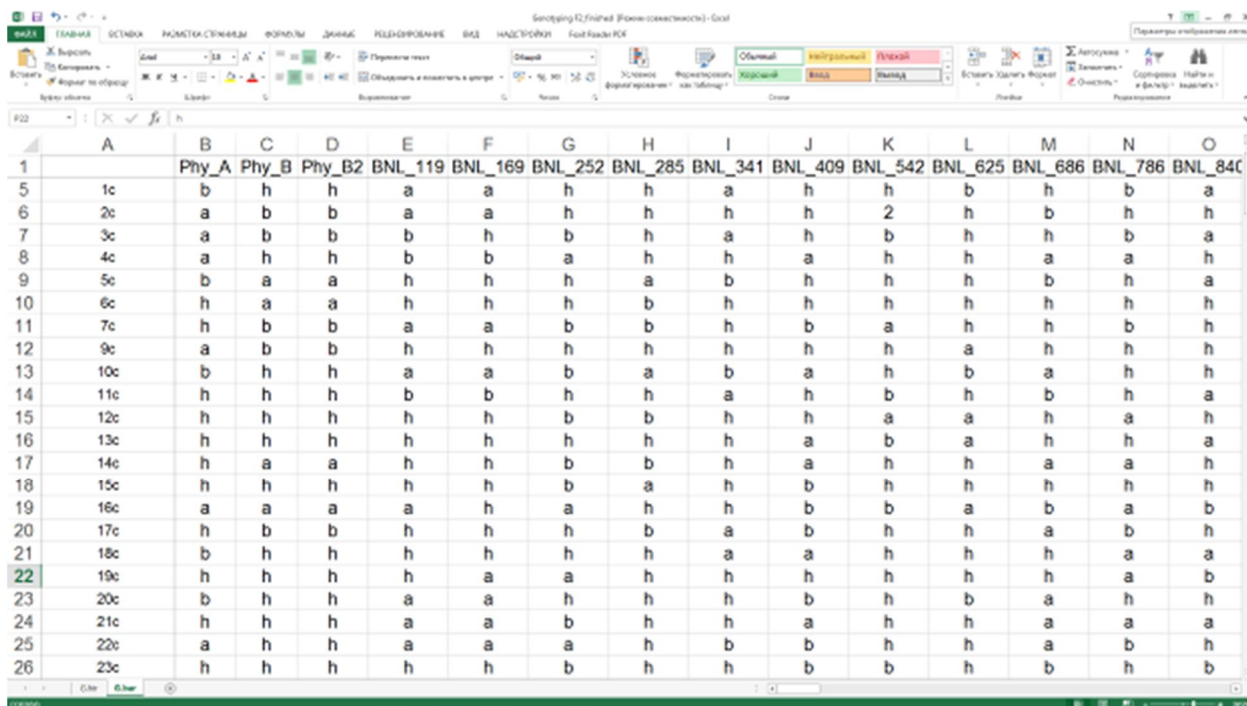
1-a`meliy shinig`iw: Genomlardi kartalastiriw

Jumistan maqset: Genomlarni kartalashtirishda foydalaniladigan DNK markerlari bilan tanishish. Genetik birikkanlik kartalarini tuzish dasturi JoinMap 3.0 dasturiy ta`minoti ishlash printsiplari bilan tanishish. Assotsiatsion kartalashtirish va ularning turlari LD (Linkage Disequilibrium), QTL (quantitative trait locus) hamda NAM (Nested Association Mapping) usullari ish printsiplari bilan tanishish.

Ma`selenin` qoyiliwi: Tinglovchi amaliy mashg`ulotda keltirilgan vazifalarni bajarishi, tahlil qilishi va natija olishi lozim.

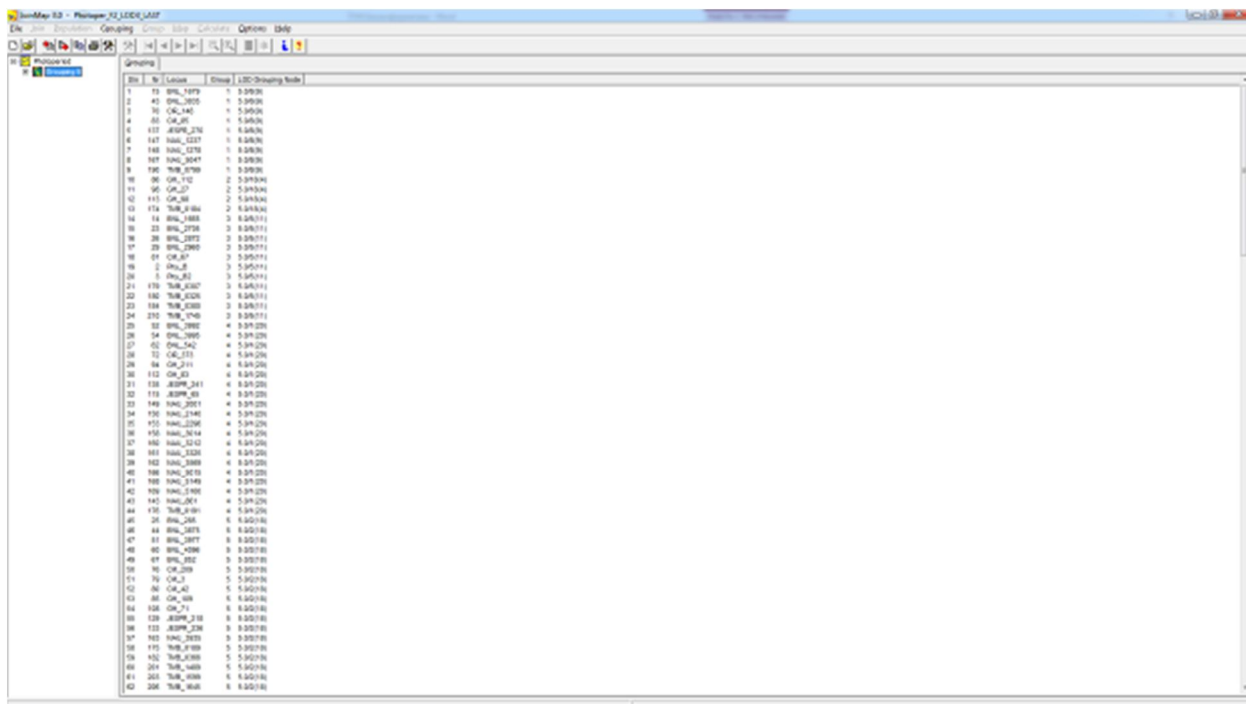
Jumisti orinlaw ushin u`lgi.

1-waziypa. DNK markerlari yordamida PZR skrining qilingan ma`lumotdan foydalanib bir avlodga tegishli bwlgan individlarni genotipik baholang va Microsoft Exel dasturi yordamida kodlang.

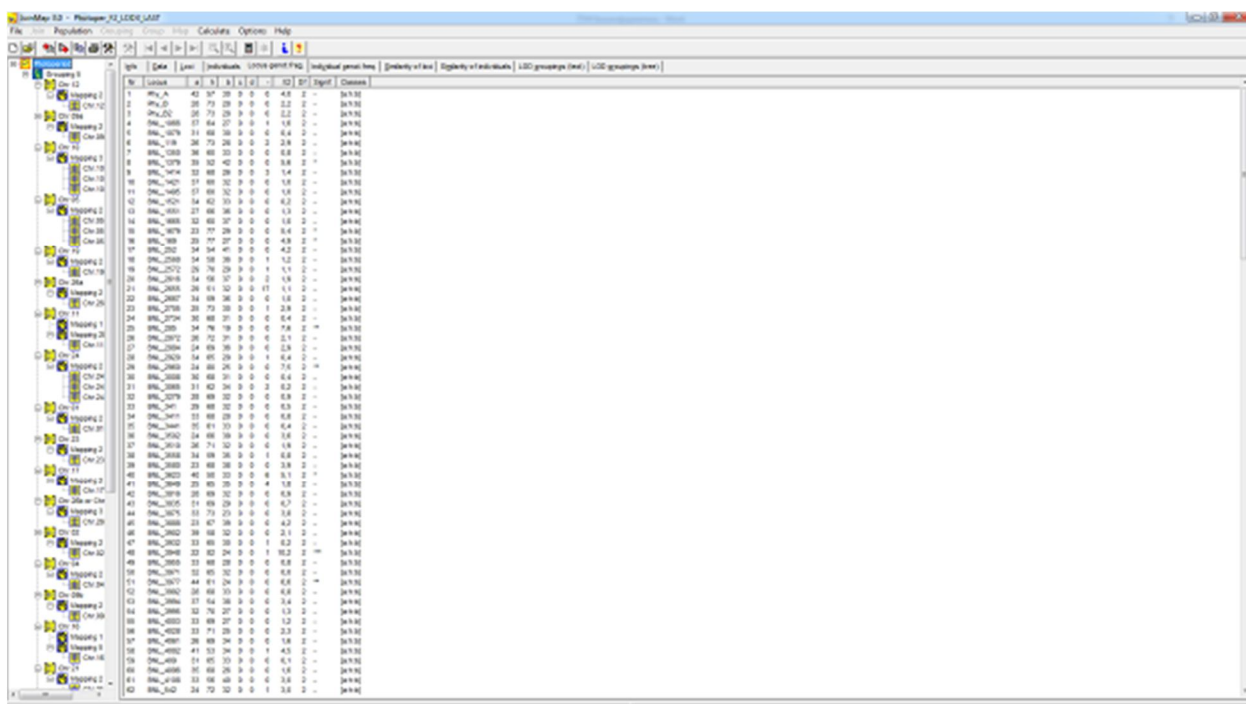


	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O
1		Phy_A	Phy_B	Phy_B2	BNL_119	BNL_169	BNL_252	BNL_285	BNL_341	BNL_409	BNL_542	BNL_625	BNL_686	BNL_786	BNL_84C
5	1c	b	h	h	a	a	h	h	a	h	h	b	h	b	a
6	2c	a	b	b	a	a	h	h	h	h	2	h	b	h	h
7	3c	a	b	b	b	h	b	h	a	h	b	h	h	b	a
8	4c	a	h	h	b	b	a	h	h	a	h	h	a	a	h
9	5c	b	a	a	h	h	h	a	b	h	h	h	b	h	a
10	6c	h	a	a	h	h	h	b	h	h	h	h	h	h	h
11	7c	h	b	b	a	a	b	b	h	b	a	h	h	b	h
12	9c	a	b	b	h	h	h	h	h	h	h	a	h	h	h
13	10c	b	h	h	a	a	b	a	b	a	h	b	a	h	h
14	11c	h	h	h	b	b	h	h	a	h	b	h	b	h	a
15	12c	h	h	h	h	h	b	b	h	h	a	a	h	a	h
16	13c	h	h	h	h	h	h	h	h	a	b	a	h	h	a
17	14c	h	a	a	h	h	b	b	h	a	h	h	a	a	h
18	15c	h	h	h	h	h	b	a	h	b	h	h	h	h	h
19	16c	a	a	a	a	h	a	h	h	b	b	a	b	a	b
20	17c	h	b	b	h	h	h	b	a	b	h	h	a	b	h
21	18c	b	h	h	h	h	h	h	a	a	h	h	h	a	a
22	19c	h	h	h	h	a	a	h	h	h	h	h	h	a	b
23	20c	b	h	h	a	a	h	h	b	h	b	a	a	h	h
24	21c	h	h	h	a	a	b	h	h	a	h	h	a	a	a
25	22c	a	h	h	a	a	a	h	b	b	h	h	a	b	h
26	23c	h	h	h	h	h	b	h	h	b	h	b	h	h	b

2-waziypa. JoinMap 3.0 dasturida yangi loyiha yaratib unga kodlangan ma'lumot kiritilgan faylni yuklang.

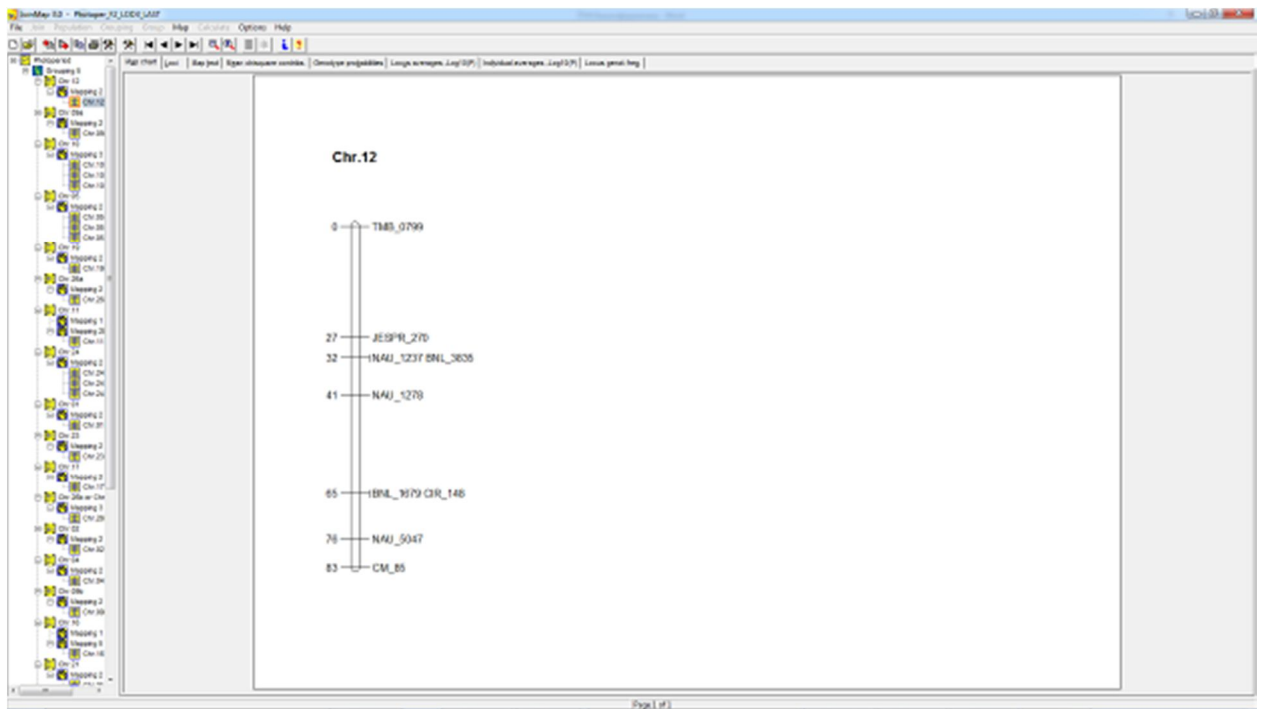


3-waziypa. Har xil algoritmlar bwyicha kalkulyatsiyalar wtkazing.



Chr	Gene	Individual	Linkage group	Individual gene freq	Linkage of loc	Regularity of individuals	LRD (210000000)	LRD (210000000)
12	NAU_5047	1	1	1	1	1	1	1
12	NAU_5047	2	2	2	2	2	2	2
12	NAU_5047	3	3	3	3	3	3	3
12	NAU_5047	4	4	4	4	4	4	4
12	NAU_5047	5	5	5	5	5	5	5
12	NAU_5047	6	6	6	6	6	6	6
12	NAU_5047	7	7	7	7	7	7	7
12	NAU_5047	8	8	8	8	8	8	8
12	NAU_5047	9	9	9	9	9	9	9
12	NAU_5047	10	10	10	10	10	10	10
12	NAU_5047	11	11	11	11	11	11	11
12	NAU_5047	12	12	12	12	12	12	12
12	NAU_5047	13	13	13	13	13	13	13
12	NAU_5047	14	14	14	14	14	14	14
12	NAU_5047	15	15	15	15	15	15	15
12	NAU_5047	16	16	16	16	16	16	16
12	NAU_5047	17	17	17	17	17	17	17
12	NAU_5047	18	18	18	18	18	18	18
12	NAU_5047	19	19	19	19	19	19	19
12	NAU_5047	20	20	20	20	20	20	20
12	NAU_5047	21	21	21	21	21	21	21
12	NAU_5047	22	22	22	22	22	22	22
12	NAU_5047	23	23	23	23	23	23	23
12	NAU_5047	24	24	24	24	24	24	24
12	NAU_5047	25	25	25	25	25	25	25
12	NAU_5047	26	26	26	26	26	26	26
12	NAU_5047	27	27	27	27	27	27	27
12	NAU_5047	28	28	28	28	28	28	28
12	NAU_5047	29	29	29	29	29	29	29
12	NAU_5047	30	30	30	30	30	30	30
12	NAU_5047	31	31	31	31	31	31	31
12	NAU_5047	32	32	32	32	32	32	32
12	NAU_5047	33	33	33	33	33	33	33
12	NAU_5047	34	34	34	34	34	34	34
12	NAU_5047	35	35	35	35	35	35	35
12	NAU_5047	36	36	36	36	36	36	36
12	NAU_5047	37	37	37	37	37	37	37
12	NAU_5047	38	38	38	38	38	38	38
12	NAU_5047	39	39	39	39	39	39	39
12	NAU_5047	40	40	40	40	40	40	40
12	NAU_5047	41	41	41	41	41	41	41
12	NAU_5047	42	42	42	42	42	42	42
12	NAU_5047	43	43	43	43	43	43	43
12	NAU_5047	44	44	44	44	44	44	44
12	NAU_5047	45	45	45	45	45	45	45
12	NAU_5047	46	46	46	46	46	46	46
12	NAU_5047	47	47	47	47	47	47	47
12	NAU_5047	48	48	48	48	48	48	48
12	NAU_5047	49	49	49	49	49	49	49
12	NAU_5047	50	50	50	50	50	50	50
12	NAU_5047	51	51	51	51	51	51	51
12	NAU_5047	52	52	52	52	52	52	52
12	NAU_5047	53	53	53	53	53	53	53
12	NAU_5047	54	54	54	54	54	54	54
12	NAU_5047	55	55	55	55	55	55	55
12	NAU_5047	56	56	56	56	56	56	56
12	NAU_5047	57	57	57	57	57	57	57
12	NAU_5047	58	58	58	58	58	58	58
12	NAU_5047	59	59	59	59	59	59	59
12	NAU_5047	60	60	60	60	60	60	60
12	NAU_5047	61	61	61	61	61	61	61
12	NAU_5047	62	62	62	62	62	62	62
12	NAU_5047	63	63	63	63	63	63	63
12	NAU_5047	64	64	64	64	64	64	64
12	NAU_5047	65	65	65	65	65	65	65
12	NAU_5047	66	66	66	66	66	66	66
12	NAU_5047	67	67	67	67	67	67	67
12	NAU_5047	68	68	68	68	68	68	68
12	NAU_5047	69	69	69	69	69	69	69
12	NAU_5047	70	70	70	70	70	70	70
12	NAU_5047	71	71	71	71	71	71	71
12	NAU_5047	72	72	72	72	72	72	72
12	NAU_5047	73	73	73	73	73	73	73
12	NAU_5047	74	74	74	74	74	74	74
12	NAU_5047	75	75	75	75	75	75	75
12	NAU_5047	76	76	76	76	76	76	76
12	NAU_5047	77	77	77	77	77	77	77
12	NAU_5047	78	78	78	78	78	78	78
12	NAU_5047	79	79	79	79	79	79	79
12	NAU_5047	80	80	80	80	80	80	80
12	NAU_5047	81	81	81	81	81	81	81
12	NAU_5047	82	82	82	82	82	82	82
12	NAU_5047	83	83	83	83	83	83	83
12	NAU_5047	84	84	84	84	84	84	84
12	NAU_5047	85	85	85	85	85	85	85
12	NAU_5047	86	86	86	86	86	86	86
12	NAU_5047	87	87	87	87	87	87	87
12	NAU_5047	88	88	88	88	88	88	88
12	NAU_5047	89	89	89	89	89	89	89
12	NAU_5047	90	90	90	90	90	90	90
12	NAU_5047	91	91	91	91	91	91	91
12	NAU_5047	92	92	92	92	92	92	92
12	NAU_5047	93	93	93	93	93	93	93
12	NAU_5047	94	94	94	94	94	94	94
12	NAU_5047	95	95	95	95	95	95	95
12	NAU_5047	96	96	96	96	96	96	96
12	NAU_5047	97	97	97	97	97	97	97
12	NAU_5047	98	98	98	98	98	98	98
12	NAU_5047	99	99	99	99	99	99	99
12	NAU_5047	100	100	100	100	100	100	100

4-waziypa. Birikanlik kaartasida guruhlarni aniqlang.



5-waziyya. Endi yuqorida foydalanilgan individlar fenotipik xususiyatlari bwyicha (tajriba daftaridan foydalanib) fenotipik baholang va Microsoft Exel dasturi yordamida kodlang.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O
6 1c		120	17	10	10	26	я	4-5	2/0	предел	1	сред	сред	раск	
7 2c		140	7	5	36	42	я	4-5	3/1	не пред	1-2	сред	сред	раск	
8 3c		30								не развивался					
9 4c		110	10	6	18	Опадение плодозлементов				не пред	2-3	слаб	голый	раск	
10 5c		200	10	-	36	45	я	4-5	28/1	не пред	2	сильн	голый	раск	
11 6c		100	вилка		не фотопер.			я	4-5	5/2	не пред	2	сред	голый	раск
12 7c		140	10	4	26	35	я	4-5	7/0	не пред	1-2	сильн		раск	
13 9c		170	13	4	22	34	я	4-5	8/0	не пред	1-2	сильн	голый	раск	
14 10c		190	8	4	36	43	я	4-5	8/0	не пред	2-3	сильн	голый	раск	
15 11c		130	27	4	3	29	-	-	-	не пред	2	слаб	слаб	раск	
16 12c		110	8	-	26	33		3	1/0	не пред	1	слаб	голый	раск	
17 13c		90	7	3	16	22	ш	4-5	18/2	не пред	1	сред	слаб	раск	
18 14c		150	6	-	36	41	я	4-5	14/0	не пред	1	слаб	слаб	раск	
19 15c		80	7	-	22	28	я	4-5	10/2	не пред	1-2	слаб	голый	раск	
20 16c		100	5	2	24	28	я	4-5	8/1	не пред	1-2	слаб	голый	раск	
21 17c		90	6	5	14	19		3-4-5	12/5	не пред	2	сред	голый	раск	
22 18c		180	5	3	40	44	Опадение плодозлементов				сильн	голый	раск		
23 19c		190	25	6	22	46	я	4-5	5/0	не пред	1	сред	голый	раск	
24 20c		170	8	5	26	33	я	4-5	6/0	не пред	1	слаб	голый	раск	
25 21c		50					не развивался						слаб	голый	раск
26 22c		160	7	1	36	42	я	4-5	8/1	не пред	1-2	сред	сильн	раск	

6-waziyya. WinQTL Cartographer 2.5 dasturida yangi loyiha yaratib unga JoinMap 3.0 dasturiy ta'minoti natijasida yaratilgan faylni va kodlangan fenotipik ma'lumot kiritilgan faylni yuklang.

Summary information:

- Population: 1
- File name: [empty]
- File ID number: [empty]
- Marker values: [empty]
- Analysis: [empty]
- Source data manipulations: Basic Info, Individual, Chromosome, Trait, DTrait

```

## Graphic Format of Mapping Result ##
## Used by Windows QTL Cartographer V2.5 ##

-tmax 15 Buds_number Category_Buds_number Days_1st_bud Hours_1st_bud Flowering_time total_hours_end Height hs Monopod Sispod No_Open_Bolls Anthocy
-cvax 25
C01 7 TMB1421 0.0000 JESPR289 7.0000 TMB0062 16.0000 BNL3888 27.0000 CM92 29.0000 BNL3580 34.0000 GB75 53.0000
C02 4 GB198 0.0000 TMB0471 0.0000 BNL3971 3.0000 JESPR179 22.0000
C03 5 BNL3275 0.0000 BNL2441 7.0000 CM156 8.0000 TMB0064 8.0000 TMB1989 32.0000
C04 3 BNL2572 0.0000 GR117 18.0000 TMB0089 29.0000
C05 20 C18373 0.0000 NAB3212 11.0000 NAB5815 17.0000 NAB1560 23.0000 NAB3325 26.0000 NAB3014 42.0000 NAB61 45.0000 BNL3992 59.0000 GB3 60.0000 BNL542 73.0000 JESPR241 82.0000 N
C06 6 JESPR119 0.0000 TMB1538 16.0000 TMB0154 16.0000 GB32 19.0000 GB39 21.0000 GB82 55.0000
C07 4 TMB0184 0.0000 GB132 6.0000 GB27 6.0000 GB96 9.0000
C08 3 GR118 0.0000 BNL1414 17.0000 BNL4028 22.0000
C09 11 PNB0 0.0000 PNB02 0.0000 BNL2872 4.0000 TMB0325 4.0000 TMB0307 4.0000 BNL2705 4.0000 TMB0380 11.0000 CM67 14.0000 BNL2960 15.0000 BNL1665 25.0000 TMB1745 29.0000
C10 17 BNL1066 0.0000 JESPR296 17.0000 Pava 19.0000 NAB1014 21.0000 TMB0064 32.0000 BNL625 36.0000 TMB0359 41.0000
C12 9 CM85 0.0000 NAB5047 7.0000 C1848 17.0000 BNL1679 18.0000 NAB1279 42.0000 BNL3835 58.0000 NAB1237 51.0000 JESPR270 55.0000 TMB0759 82.0000
C13 6 BNL1495 0.0000 TMB0083 14.0000 BNL3582 20.0000 JESPR165 26.0000
C14 4 NAB2138 0.0000 TMB0083 14.0000 BNL3582 20.0000 JESPR165 26.0000
C15 14 BNL786 0.0000 TMB1181 0.0000 BNL1350 12.0000 BNL3902 17.0000 TMB0375 17.0000 BNL4082 19.0000 JESPR298 23.0000 JESPR180 23.0000 TMB0201 31.0000 BNL2920 34.0
C16 10 TMB4089 0.0000 BNL3008 1.0000 BNL2734 1.0000 JESPR277 5.0000 JESPR237 6.0000 TMB1271 7.0000 JESPR32 7.0000 JESPR128 7.0000 GB2 7.0000 BNL3065 37.0000
C17 4 JESPR195 0.0000 BNL4003 6.0000 BNL3955 7.0000 TMB218 8.0000
C18 3 BNL2667 0.0000 BNL1079 29.0000 BNL3558 40.0000
C19 50 TMB1579 0.0000 GB71 1.0000 BNL292 12.0000 NAB3935 23.0000 TMB0307 29.0000 TMB0189 30.0000 GB109 31.0000 TMB0366 39.0000 BNL4096 40.0000 BNL3075 47.0000 TMB1407 60.0000 BNL3
C20 10 CM82 0.0000 JESPR235 0.0000 BNL169 1.0000 GB48 2.0000 BNL119 4.0000 TMB1629 9.0000 GB59 12.0000 GB54 15.0000 BNL3948 19.0000 TMB1630 46.0000
C21 6 JESPR158 0.0000 CM23 14.0000 TMB028 30.0000 TMB040 42.0000 JESPR118 42.0000 BNL2649 58.0000 BNL1551 52.0000 BNL2779 88.0000
C22 6 JESPR110 0.0000 TMB0382 9.0000 TMB1425 24.0000 JESPR151 45.0000 TMB1701 46.0000 BNL696 75.0000
C24 6 TMB0423 0.0000 BNL2568 11.0000 GR171 13.0000 BNL2655 14.0000 GB72 15.0000 BNL1521 22.0000 BNL2616 23.0000 BNL252 28.0000
C25 6 GB224 0.0000 JESPR215 0.0000 JESPR227 0.0000 CM27 0.0000 CM13 0.0000 NAB3171 29.0000
C26 14 NAB0255 0.0000 NAB1119 27.0000 BNL2518 38.0000 BNL5816 38.0000 C18939 39.0000 JESPR92 39.0000 NAB2195 39.0000 NAB3006 40.0000 NAB2913 70.0000
C26 4 BNL3994 0.0000 TMB0120 3.0000 GB52 3.0000 GB200 20.0000

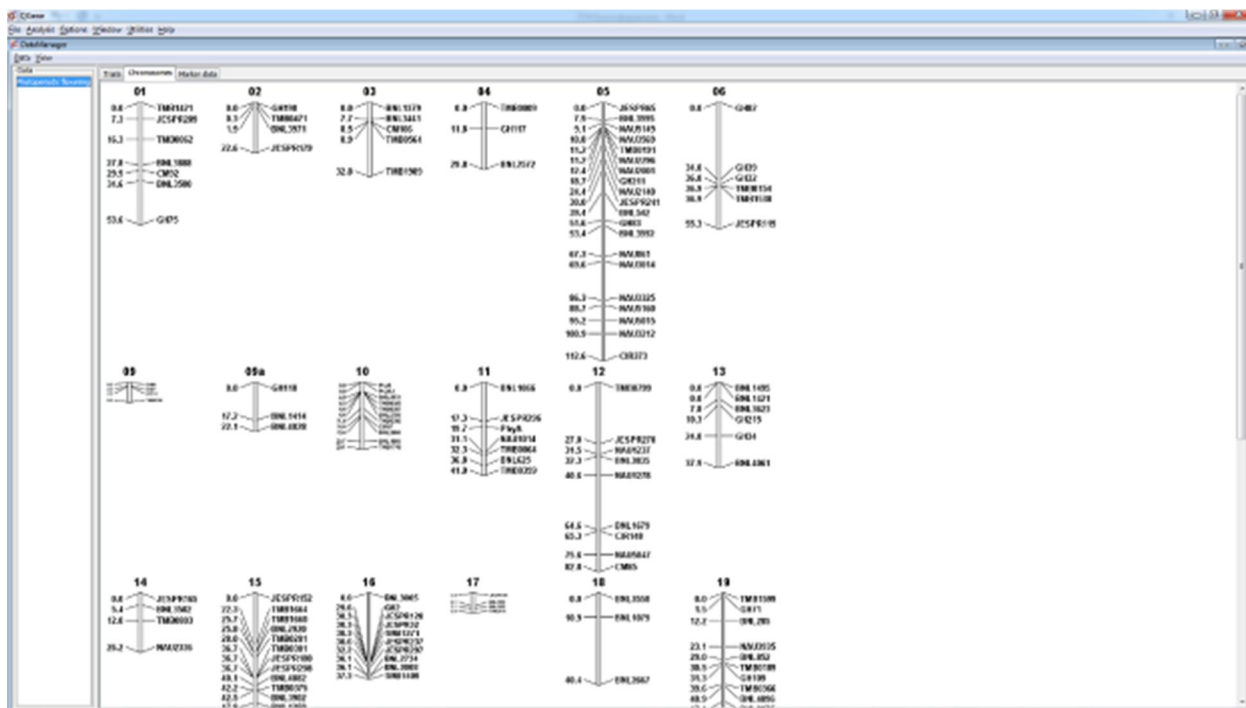
-threshold 11.50 11.50 11.50 11.50 11.50 11.50 11.50 11.50 11.50 11.50 11.50 11.50 11.50 11.50 11.50 11.50
-traits 220
-otrait 0
-cvax SF2

#The position is from the left telomere on the chromosome
-window 10.00
-background 5 Background parameters in model 6
-model 6 Model number
-otrait 1 Analyzed trait [Buds_number]
-cvax SF2
Cross

#
# Note that our Likelihood ratio test statistic compares two nested hypotheses
# and is two times the negative natural log of the ratio of the likelihoods. For example,
# assume that hypothesis H0 is nested within H1 and that they have likelihoods L0 and L1 respectively.
# Then, the "Likelihood Ratio Test Statistic" is -2ln(L0/L1).

```


7-waziypa. Endi 6-vazifa bwyicha tajribalarni QGene 4.3.10 dasturida bajaring. QGene 4.3.10 da yangi loyiha yaratib unga JoinMap 3.0 dasturiy ta'minoti natijasida yaratilgan faylni va kodlangan fenotipik ma'lumot kiritilgan faylni yuklang. Birikkanlik kartalarini tekshirib oling.



Baqlaw ushin sorawlar:

1. Kartalastiriw haqinda nelerdi bilesiz?
2. Birikkenlik kartalari degende nenii tu`sinisiz?
3. Genom kartalari neler haqinda mag`liwmatlar beredi?
4. QTL kartalastiriwda paydalanilatug`in qanday bioinformatik da`stu`rlerdi bilesiz?

Paydalanilg`an a`debiyatlar:

1. Miles, C; Wayne, M (2008). "Quantitative trait locus (QTL) analysis". Nature Education (1.1).
2. Ricki Lewis (2003), Multifactorial Traits, McGraw-Hill Higher Education.
3. Proud, Virginia & Roberts, Helen (31 December 2005). "Medical Genetics: Multifactorial Inheritance". Children's Hospital of the King's Daughters. Retrieved 6 January 2007.
4. "Multifactorial Inheritance". Pregnancy and Newborn Health Education Centre. The March of Dimes. Archived from the original on 2 November 2006. Retrieved November 12, 2014.
5. Emery's Elements of Medical Genetics
6. Tissot, Robert. "Human Genetics for 1st Year Students: Multifactorial Inheritance". Retrieved 6 January 2007.

2-A`meliy shinig`iw

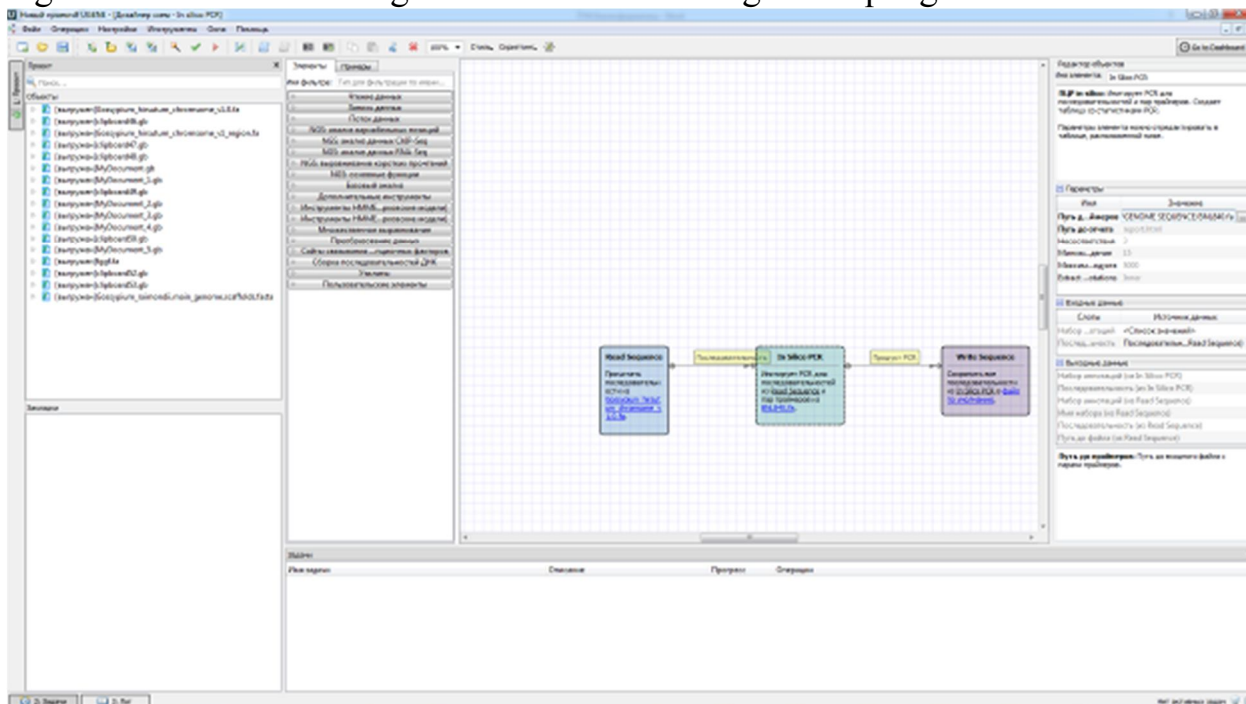
Mag`liwmatlar bazasi ha`m olardan paydalaniw

Jumistan maqset: Nukleotid ketma-ketliklar ma`lumotlar bazasi (EMBL, DDBJ, NCBI, UniGene, STACK, EMBL-SVA) resurslari bilan tanishish. Genom ma`lumotlar bazasi (Genomes Server, Proteome Analysis, Ensembl) resurslari bilan tanishish. Oqsil ketma-ketliklari ma`lumotlar bazasi hamda aminokislota ketma-ketliklari ma`lumotlar bazasi (UniProtKB/Swiss-Prot, GOA, ENZYME) resurslari bilan tanishish. NCBI ma`lumotlar bazasi BLAST tahlili va Ugene 1.21.0 dasturiy ta`minotidan foydalanib genlarni anotatsiya qilishni wrganish.

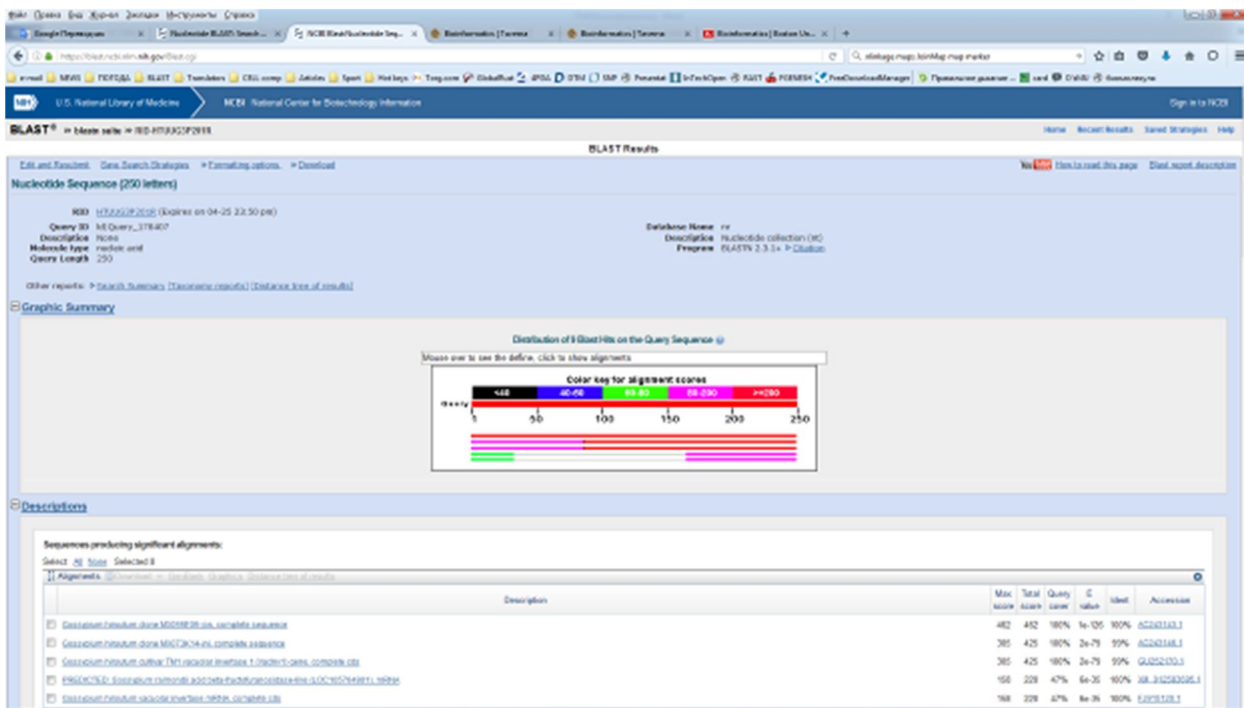
Ma`selenin` qoyiliwi: Tinglovchi amaliy mashg`ulotda keltirilgan vazifalarni bajarishi, tahlil qilishi va natija olishi lozim.

Jumisti orinlaw ushin u`lgi

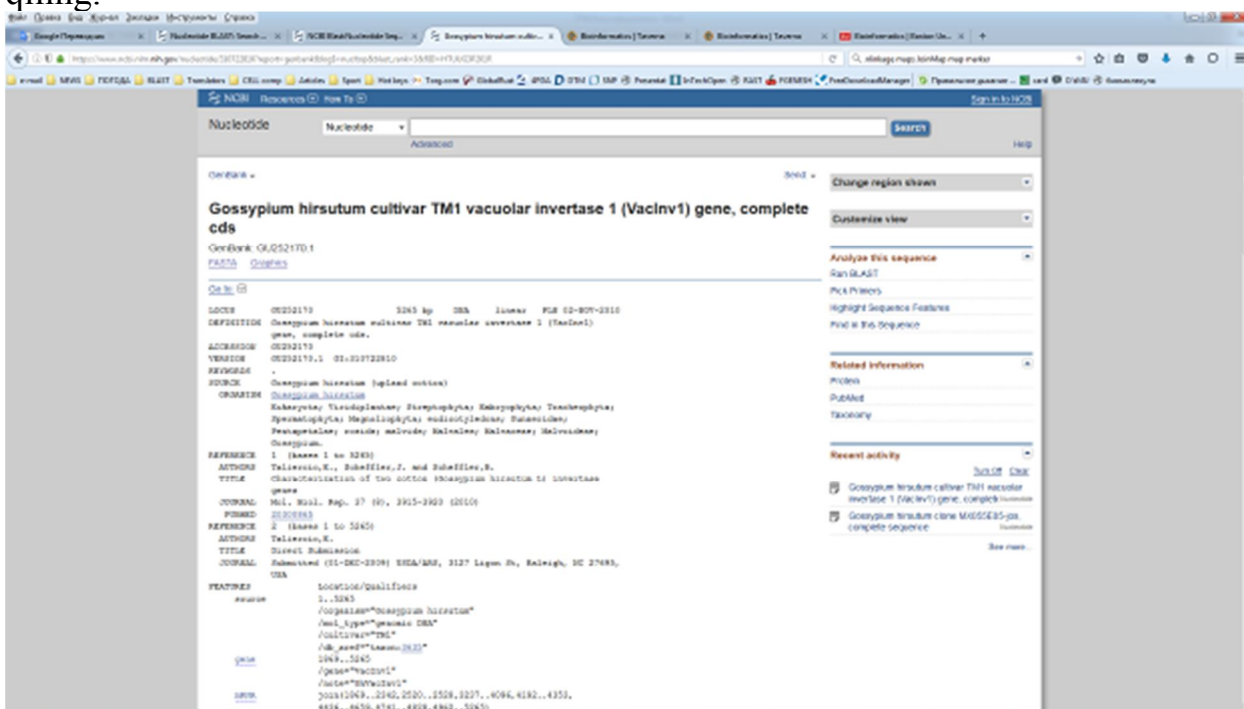
1-waziypa. 1-amaliy mashg`ulot natijasida aniqlangan QTL markerining G.hirsutum g`wza turi twliq genomidan foydalanib In silico PCR algoritmi bilan Ugene 1.21.0 dasturida tegishli DNK ketma-ketligini aniqlang.



3- waziypa. NCBI ma'lumotlar bazasiga yuklangan DNK ketma-ketligini tahlil qilish uchun BLAST tugmasini bosing.



4- waziypa. Qidiruv natijasida topilgan ketma-ketliklarni birma-bir tahlil qiling.

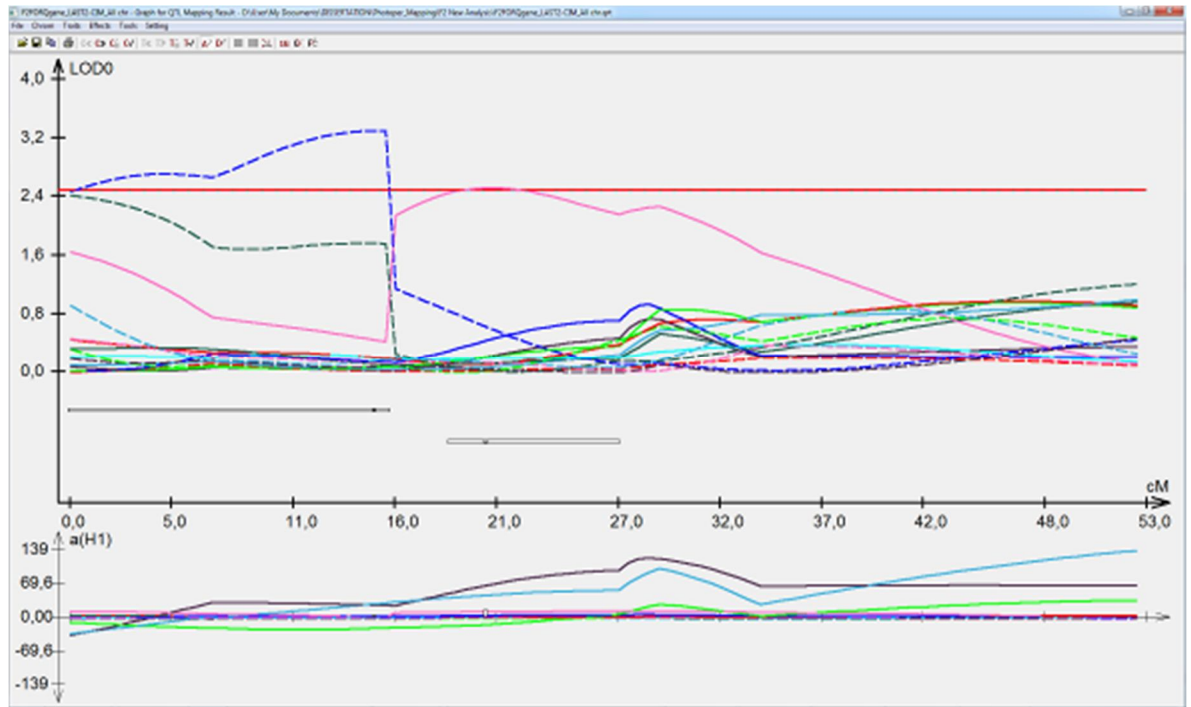


Paydalanilg`an a`debiyatlar:

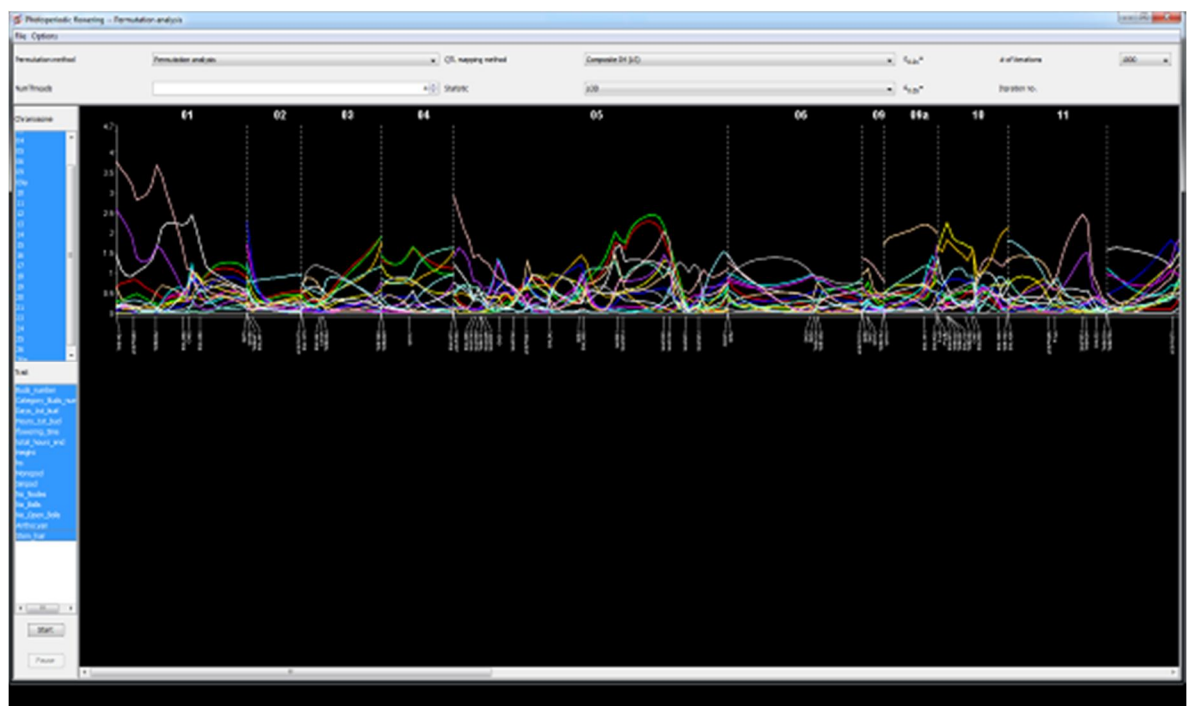
1. Altschul, S.F., Gish, W., Miller, W., Myers, E.W. & Lipman, D.J. (1990) "Basic local alignment search tool." *J. Mol. Biol.* 215:403-410. PubMed
2. Gish, W. & States, D.J. (1993) "Identification of protein coding regions by database similarity search." *Nature Genet.* 3:266-272. PubMed
3. Madden, T.L., Tatusov, R.L. & Zhang, J. (1996) "Applications of network BLAST server" *Meth. Enzymol.* 266:131-141. PubMed
4. Altschul, S.F., Madden, T.L., Schäffer, A.A., Zhang, J., Zhang, Z., Miller, W. & Lipman, D.J. (1997) "Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs." *Nucleic Acids Res.* 25:3389-3402. PubMed
5. Zhang Z., Schwartz S., Wagner L., & Miller W. (2000), "A greedy algorithm for aligning DNA sequences" *J Comput Biol* 2000; 7(1-2):203-14. PubMed
6. Zhang, J. & Madden, T.L. (1997) "PowerBLAST: A new network BLAST application for interactive or automated sequence analysis and annotation." *Genome Res.* 7:649-656. PubMed
7. Morgulis A., Coulouris G., Raytselis Y., Madden T.L., Agarwala R., & Schäffer A.A. (2008) "Database indexing for production MegaBLAST searches." *Bioinformatics* 15:1757-1764. PubMed
8. Camacho C., Coulouris G., Avagyan V., Ma N., Papadopoulos J., Bealer K., & Madden T.L. (2008) "BLAST+: architecture and applications." *BMC Bioinformatics* 10:421. PubMed
9. Okonechnikov K., Golosova O., Fursov M., the UGENE team. // Unipro UGENE: a unified bioinformatics toolkit. Vol. 28 no. 8 2012, pages 1166–1167 doi:10.1093/bioinformatics/bts091

V. KEYSLAR BANKI

1-keys. Biron bir belgiga genetik birikkan miqdoriy belgilar lokuslari (QTL) larni aniqlang.



2-keys. Biron bir belgiga genetik birikkan miqdoriy belgilar lokuslari (QTL) larni aniqlang.



3-keys. Tabiiy fanlar, jumladan biologiya fani bioinformatika bilan chambarchas bog`liq. Bioinformatika biologiya sohasining qaysi ywnalishlarida kwproq qwillaniladi?

Pikirin`izdi tiykarlap berin`.

4-keys. Genlarni kattalashtirish uchun eng avvalo birikkanlik kartalarini tuzish talab etiladi. Qaysi dasturiy ta`minot asosida birikkanlik kartalarini tuzish mumkin?

Da`stu`rdi islew printsipn tu`sindirin`.

5-keys. Markerlarni identifikatsiya qilish uchun miqdoriy belgilar lokuslari aniqlab olinadi. Miqdoriy belgilar lokuslarini kartalashtirishda foydalaniladigan dasturiy ta`minotni ayting hamda uning ishlash printsipini tushuntirib bering.

VI. O`Z BETINSHE TA`LIM TEMALARI

O`z betinshe jumisti sho`lkemlestirivdin` formasi ha`m mazmuni

Tin`lawshi mustaqil ishni muayyan modulni xususiyatlarini hisobga olgan xolda quyidagi shakllardan foydalanib tayyorlashi tavsiya etiladi:

- wquv, ilmiy adabiyotlardan va me`yoriy xujjatlardan foydalanish asosida modul mavzularini wrganish;
- tarqatma materiallar bwyicha ma`ruzalar qismini wzlashtirish;
- maxsus adabiyotlar bwyicha modul bwlmlari yoki mavzulari ustida ishlash;
- tinglovchining kasbiy faoliyati bilan bog`liq bwlgan modul bwlmlari va mavzularni chuqur wrganish

O`z betinshe ta`lim temalari:

- 1) 1 va 16 kapillyarli ABI Prizm 3100, ABI Prizm 3130 sekvenatorlar ishlash printsiplari
- 2) Internet tarmog`ida nukleotid ketma-ketliklar ma`lumotlar bazasida ishlash va gomolog genlarni topish.
- 3) yangi avlod sekvenatori Roche/454 Life Sciences ning ishlash printsiplari
- 4) UGene genlarni annotatsiyalash bioinformatik dasturi bilan ishlash va In silico PCR wtkazish.
- 5) "Odam genomi" loyihasi
- 6) Oqsil ketma-ketliklarini qiyoslash.
- 7) NCBI, ENTREZ va BLAST – maqsadi va vazifalari
- 8) Filogenetik shajaralar yaratish bwyicha dasturiy ta`minotlar
- 9) Tibbiyot genomikasi, gen diagnostikasi va genoterapiya. Farmakoinformatika.
- 10) Biopolimerlar fazoviy stukturasi.

VII. GLOSSARIY

Termin	Wzbek tilidagi sharhi	Ingliz tilidagi sharhi
Allel	Gen. Genlar holatining biri. Masalan: A yoki a.	One of several alternative forms of a gene that occur at a given locus on a chromosome. Most often there are two paired copies of a gene on homologous chromosomes. For each of your gene you get one copy (allele) from each parent. They may be nearly

		identical in DNA sequence or have slight variations (i.e. mutations).
Aminokislota	Organik kislota molekulasida bir yoki bir nechta vodorod atomini aminogruppa NH ₂ ga almashinishidan hosil bvladi. Bunda NH ₂ gruppaga kwpincha karboksil gruppaga qwshni uglerod (al`fa (α) uglerod) atomining vodorodi wrniga kiradi va α aminokislota hosil bvladi.	Any of a class of 20 molecules that are combined to form proteins in living things. The sequence of amino acids in a protein and hence protein function are determined by the genetic code
Antikodon	t RNK wrta qismidagi 3 ta nukleotid (triplet)dan iborat, i RNK ning kodoniga mos keladi. Kodon va antikodon komplementar bwlsa, t RNK olib kelgan aminokislota ribosomaning katta birligida qoldiriladi va sintezlanayotgan zanjiriga ulanadi.	An anticodon is a unit made up of three nucleotides that correspond to the three bases of the codon on the mRNA. Each tRNA contains a specific anticodon triplet sequence that can base-pair to one or more codons for an amino acid. Some anticodons can pair with more than one codon due to a phenomenon known as wobble base pairing.
Biopolimerlar	Yuqori molekullari tabiiy brikmalar (oqsillar, nuklein kislotalar, polisaxaridlar) bwlib, molekulasi kwp marotaba takrorlanadigan kichik molekullari monomer yoki ular qismlaridan iborat.	Polymers produced by living organisms; in other words, they are polymeric biomolecules.
Genealogiya	«Genealogia» - swzidan olingan bwlib, shajara degan ma`noni bildiradi. Odanning biror belgi-xossasining avlodlarda irsiylanishini tadqiq etadi.	Genealogy is a family history, is the study of families and the tracing of their lineages and history.
Genetik injeneriya	Gen muhandisligi rekombinant DNKlar texnologiyasi. Genetik va biokimyoviy usullar yordamida organizm yoki	Modification of the natural DNA sequence of a gene or genes. Genetic engineering is the basis of the modern biotechnological revolution,

	<p>hujayra biologik axborotni wzgartirish bilan tabiatda uchramaydigan, yangi xususiyatga ega bwlgan genlar twplamini va shu asosda yangi shtamm, nav va zotlarni yaratish.</p>	<p>to which we owe such inventions as insulin-producing bacteria.</p>
<p>Genetik kod</p>	<p>Nuklein kislotalar molekulasida irsiy axborotning nukleotidlar ketma-ketligida berilishidan iborat. Genetik kod 3ta xarf nukleotiddan iborat bwladi. Bu triplet deyiladi.</p>	<p>Three bases (e.g. 5'CGC3') in a DNA or RNA sequence specify a codon, which codes for an amino acid (e.g. arginine) in a protein. Genes are frequently tens of thousands of base-pairs long. Usually the codons of an exon are in phase within an uninterrupted open reading frame giving rise to long chains of amino acids after ribosomal translation.</p>
<p>Genlar dreyfi (genetik avtonom jarayonlar)</p>	<p>Tasodifiy omillar ta`sirida kichik populyatsiyalarda genlar uchrash tezligining wzgarishi. Odatda populyatsiyalarda irsiy wzgaruvchanlik kamayishga olib keladi. Qarindosh-urug`lar orasidagi nikohlar ortib ketganida bu holat kuchayadi. Bunda populyatsiyada selektiv ahamiyati bwlmgan genlar saqlanib qolishi va kwpayishi mumkin.</p>	<p>Practice of "stimulating biased inheritance of particular genes to alter entire populations. It has been proposed as a technique for changing wild populations of harmful organisms such as mosquitoes to be less dangerous.</p>
<p>Genom</p>	<p>Genlar yig`indisi. Xromosomalarning gaploid twplami. Genomning genotipdan farqi shundaki, u ayrim zot yoki navni emas, balki bir turni xarakterlab beradi.</p>	<p>A complete set (n) of chromosomes (hence, of genes) inherited as a unit from one parent plus one sex chromosome from the other parent in heterogametic individuals. The full genome sequences are available for hundreds of bacteria and viruses, human, and model organisms like mouse, frog,</p>

		worm and fruit flies.
Genotip	Organizmning irsiy asosi. Diploid twplamdagi barcha genlar yig`indisi.	he part (DNA sequence) of the genetic makeup of a cell, and therefore of an organism or individual, which determines a specific characteristic (phenotype) of that cell/organism/individual. Genotype is one of three factors that determine phenotype, the other two being inherited epigenetic factors, and non-inherited environmental factors.
Gomologik xromosoma	Kattaligi, shakli, genlari bir xil bwlgan juft xromosomalar.	A couple of homologous chromosomes, or homologs, are a set of one maternal and one paternal chromosomes that pair up with each other inside a cell during meiosis.
Dnk	Dezoksiribonuklein kislota. Faqat odamdagina emas, balki barcha boshqa eukariotlarda, shuningdek, prokariotlarda irsiy axborot saqlovchi sanaladi.	The molecule that encodes genetic information. DNA is a double-stranded molecule held together by weak bonds between base pairs of nucleotides. the four nucleotides in dna contain the bases stranded molecule held together by weak bonds between base pairs of nucleotides. The four nucleotides in DNA contain the bases: adenine (A), guanine (G), cytosine (C), and thymine (T). In nature, base pairs form only between A and T and between G and C; thus the base sequence of each single strand can be deduced from that of its partner.
I rnk	informatsion RNK. U wzida DNK dan kwchirib olingan axborotni saqlaydi va oqsil sintezi jarayonida matritsa (qolip, andaza) vazifasini	RNA that serves as a template for protein synthesis.

	bajaradi. Shuning uchun u i-RNK, matritsa-RNK si deb ham yuritiladi.	
Intron	i RNK nig «axborotsiz» qismlar yig`indisi.	The DNA base sequences interrupting the protein-coding sequences of a gene; these sequences are transcribed into RNA but are cut out of the message before it is translated into protein. Compare exons.
Irsiyat	Irsiylanish jarayoni orqali organizmlarning avlodlar almashinishi davomida irsiy ma`lumotlarni avloddan-avlodga wtkazish jarayoni.	The passing of familial elements from one generation to the next.
Modifikator genlar	Organizmdagi belgi va xususiyatlarning rivojlanishida ishtirok etmay, balki boshqa asosiy genlarning ta`sirini wzgartiruvchi, ya`ni bevosita emas, bilvosita ta`sir etuvchi genlardir.	Genes that have small quantitative effects on the level of expression of another gene
Nuklein kislota	Yuqori molekulyar biopolimer bwlib, juda kwp monomerlardan tuzilgan organik birikma. Uning monomeri nukleotidlar bwlib, nuklein kislota polinukleotid hisoblanadi.	A large molecule composed of nucleotide subunits.
Pirimidin	DNK ning birinchi zanjiridagi purin azotli asosiga komplementar holatda 2 chi zanjirida joylashgan azotli asos.	Nitrogen-containing organic bases made from a single ring structure. Includes cytosine and thymine (DNA) and uracil (RNA) that base-pair with purines to form the rungs in the DNA double helical ladder.
Polimorfizm	Kwp shakllilik bir tur doirasida bir-biridan keskin farq qiluvchi individlarning mavjudligi.	A Difference in DNA sequence among individuals. Genetic variations occurring in more than 1% of a population would be considered useful

		polymorphisms for genetic linkage analysis. Compare mutation.
Promotor	Operondan oldinda joylashgan triplet guruhlaridan biri bwlub, RNK va DNK sintezini katalizlovchi RNK polimeraza bilan birikish xususiyatiga ega.	A site on DNA to which RNA polymerase will bind and initiate transcription.
Purin	Qwsh zanjirli DNK molekulasining 1-zanjirida adenin va timindan iborat asos. Komplementarlik qoidasiga binoan 1-zanjirdagi purin asosi qarshisida 2-zanjirda pirimidin asosi turadi.	A nitrogen-containing, single-ring, basic compound that occurs in nucleic acids. The purines in DNA and RNA are adenine and guanine.
R rnk	RNKlar ribosomaning har ikkala subbirliklari tarkibida bwladi.	A class of RNA found in the ribosomes of cells.
T rnk	Transport ribonuklein kislota. RNK polimeraza fermenti ishtirokida DNK matritsasida sintezlanadi. t RNK quyi molekulyar massaga ega bwlub, 75-85 nukleotiddan tashkil topgan. U beda bargi tipidagi kwrinishda bwladi. Ribosomalarga aminokislotalarni tashish vazifasini wtaydi.	A class of RNA having structures with triplet nucleotide sequences that are complementary to the triplet nucleotide coding sequences of mRNA. The role of tRNAs in protein synthesis is to bond with amino acids and transfer them to the ribosomes, where proteins are assembled according to the genetic code carried by mRNA.
Uratsil	Pirimidin asoslari; RNK va erkin nukleotidlar tarkibiga kiradi.	A common pyrimidine found in RNA, it base pairs with adenine and is replaced by thymine in DNA. Methylation of uracil produces thymine. It turns into thymine to protect the DNA and to improve the efficiency of DNA replication. Uracil can base pair with any of the bases depending on how the molecule arranges itself on the helix, but readily

		pairs with adenine because the methyl group is repelled into a fixed position.
Tsitozin	Nuklein kislotalarning tarkibiy qismi bwlgan nukleotidlarni hosil qiluvchi 4 ta azotli asosning bittasi. Komplementarlik printsiptiga asosan tsitozinli azotli asos qarshisida guanin azotli asos turadi.	Pyrimidine base found in RNA and DNA. Cytosine (C ₄ H ₅ N ₃ O) forms base-pairs with guanine only. It may become methylated where it occurs consecutively to guanine in the DNA sequence (see 5-methylcytosine).
Ekzon	Gen (DNK)ning genetik axborotga ega bwlgan aminokislotalar ketma-ketligini ifodalovchi (kodlovchi) qismi. Ekzonlar intron bilan gallashib turadi.	The protein-coding DNA sequences of a gene. Compare introns.
Ekspressiya	Namoyon bwlsh - muayyan gen tomonidan aniqlanuvchi belgining fenotipda organizmning yashash sharoitiga qarab namoyon bwlsh darajasi.	Production of observable/detectable characteristics of an organism, usually due to the synthesis of protein.

VIII. A`DEBIYATLAR DIZIMI

1. Lesk A.M. Vvedenie v bioinformatiku /Introduction to Bioinformatics per. s angl. pod red. A. A. Mironova, V. K. Shvyadasa. - M.: BINOM. Lab. znaniy, 2009. - 318, [2] s. : tsv. il, ris.

2. Setubal J., Meydanis J. Vvedenie v vichislitel`nyu molekulyarnuyu biologiyu / Introduction to Computational Molecular Biology / per. s angl. A. A. Chumichkina; pod red. A. A. Mironova. - M. ; Ijevsk : Regulyar. i xaot. dinamika: NITs "Regulyarnaya i xaoticheskaya dinamika", In-t komp`yuter. issled., 2007. - 420 s.

3. Capecchi M.R. // Nat. Rev. Genet. 2005. V. 6. № 6. P. 507–512.

4. Bibikova M., Golic M., Golic K.G., Carroll D. // Genetics. 2002. V. 161. № 3. P. 1169–1175.

5. Miles, C; Wayne, M (2008). "Quantitative trait locus (QTL) analysis". Nature Education (1.1).

6. Ricki Lewis (2003), Multifactorial Traits, McGraw-Hill Higher Education.

7. Proud, Virginia & Roberts, Helen (31 December 2005). "Medical Genetics: Multifactorial Inheritance". Children's Hospital of the King's Daughters. Retrieved 6 January 2007.
8. "Multifactorial Inheritance". Pregnancy and Newborn Health Education Centre. The March of Dimes. Archived from the original on 2 November 2006. Retrieved November 12, 2014.
9. Emery's Elements of Medical Genetics
10. Tissot, Robert. "Human Genetics for 1st Year Students: Multifactorial Inheritance". Retrieved 6 January 2007.
11. Zhang Z., Schwartz S., Wagner L., & Miller W. (2000), "A greedy algorithm for aligning DNA sequences" J Comput Biol 2000; 7(1-2):203-14. PubMed
12. Morgulis A., Coulouris G., Raytselis Y., Madden T.L., Agarwala R., & Schäffer A.A. (2008) "Database indexing for production MegaBLAST searches." Bioinformatics 15:1757-1764. PubMed
13. Camacho C., Coulouris G., Avagyan V., Ma N., Papadopoulos J., Bealer K., & Madden T.L. (2008) "BLAST+: architecture and applications." BMC Bioinformatics 10:421. PubMed
14. Okonechnikov K., Golosova O., Fursov M., the UGENE team. // Unipro UGENE: a unified bioinformatics toolkit. Vol. 28 no. 8 2012, pages 1166–1167 doi:10.1093/bioinformatics/bts091

Internet resurslari

1. <http://www.jcbi.ru/> – Ob`edinenniy Tsentr vichislitel`noy biologii i bioinformatiki, russkoyazichniy informatsionniy sayt s veb-adresami i kratkoy karakteristikoy molekulyarno-biologicheskix baz dannix
2. <http://beta.uniprot.org/> – SWISS-PROT|UniProt the protein sequence data bank, baza dannix UniProt
3. <http://www.ebi.ac.uk/uniprot/> – baza dannix UniProt na servere Evropeyskogo instituta bioinformatiki (European Bioinformatics Institute, EBI)
4. <http://www.expasy.org/sprot/> – bazi dannix Swiss-Prot, TrEmbl, UniProt na servere ExPASy (Expert Protein Analysis System) Shveytsarskogo Instituta Bioinformatiki SIB
5. <http://www.rcsb.org/> – Protein Data Bank, baza dannix PDB.
6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/> (<http://www.pubmed.com/>) – server Natsional`nogo tsentra biotexnologicheskoy informatsii SShA (NCBI): bazi dannix GenBank, NCBI Protein Database, UniGene, HomoloGene i dr.
7. <http://cmm.info.nih.gov/modeling/> – server Tsentra modelirovaniya molekul Natsional`nogo Instituta Zdorov`ya NIH, SShA
8. <http://www.genebio.com/> – sayt kompanii GeneBio (Geneva Bioinformatics S.A.), rasprostranyayushey informatsiyu iz proteomnix baz dannix: SWISS-PROT, PROSITE, SWISS-2DPAGE i sootvetstvuyushie programmnie prilozheniya

9. <http://www.genebee.msu.su/> – regulyarno obnovlyaemaya kopiya (zerkalo) bazi kompanii GeneBio v Rossii, na sayte Instituta fiziko-ximicheskoy biologii im. A.N. Belozerskogo
10. <http://molbiol.ru/> – Klassicheskaya i molekulyarnaya biologiya
11. <http://molbiol.edu.ru/> – Prakticheskaya molekulyarnaya biologiya
12. <http://proteome.ru/> – russkoyazichniy sayt proekta “Proteom cheloveka”