

**O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI
OLY VA O‘RTA MAXSUS TA‘LIM VAZIRLIGI**

**OLY TA‘LIM TIZIMI PEDAGOG VA RAHBAR KADRLARINI QAYTA
TAYYORLASH VA ULARNING MALAKASINI OSHIRISHNI TASHKIL
ETISH BOSH ILMIY - METODIK MARKAZI**

**O‘ZBEKISTON MILLIY UNIVERSITETI HUZURIDAGI PEDAGOG
KADRLARNI QAYTA TAYYORLASH VA ULARNING MALAKASINI
OSHIRISH TARMOQ (MINTAQAVIY) MARKAZI**

**“BIOINFORMATIKA”
moduli bo‘yicha**

O‘ Q U V – U S L U B I Y M A J M U A

Toshkent 2022

Mazkur o‘quv-uslubiy majmua Oliy va o‘rta maxsus ta’lim vazirligining 2020 yil 7 dekbrdagi 648 -sonli buyrug‘i bilan tasdiqlangan o‘quv reja va dastur asosida tayyorlandi.

Tuzuvchi:

**O‘zMU, PhD, dotsenti v.b.
X.S.Ruziboyev**

Taqrizchi:

**O‘zMU, b.f.d., professor
M.M.Abdullayeva**

O‘quv -uslubiy majmua O‘zMUning Kengashining 2021 yil _____dagi ___-sonli qarori bilan nashrga tavsiya qilingan.

MUNDARIJA

I. ISHCHI DASTUR	4
II. MODULNI O‘QITISHDA FOYDALANILADIGAN INTERFAOL TA’LIM METODLARI	10
III. NAZARIY MATERIALLAR.....	14
IV. AMALIY MASHG‘ULOTLAR MATERIALLARI.....	49
V. KEYSLAR BANKI.....	60
VI. MUSTAQIL TA’LIM MAVZULARI.....	62
VII. GLOSSARIY	63
VIII. ADABIYOTLAR RO‘YXATI	68

I. ISHCHI DASTUR

KIRISH

Dastur O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2015 yil 12 iyundagi “Oliy ta’lim muassasalarining rahbar va pedagog kadrlarini qayta tayyorlash va malakasini oshirish tizimini yanada takomillashtirish chora-tadbirlari to‘g‘risida”gi PF-4732-sonli, 2017 yil 7 fevraldagi “O‘zbekiston Respublikasini yanada rivojlantirish bo‘yicha Harakatlar strategiyasi to‘g‘risida”gi PF-4947-sonli Farmonlari, shuningdek 2017 yil 20 apreldagi “Oliy ta’lim tizimini yanada rivojlantirish chora-tadbirlari to‘g‘risida”gi PQ–2909-sonli qarorida belgilangan ustivor vazifalar mazmunidan kelib chiqqan holda tuzilgan bo‘lib, u zamonaviy talablar asosida qayta tayyorlash va malaka oshirish jarayonlarining mazmunini takomillashtirish hamda oliy ta’lim muassasalari pedagog kadrlarining kasbiy kompetentligini muntazam oshirib borishni maqsad qiladi.

Jamiyat taraqqiyoti nafaqat mamlakat iqtisodiy salohiyatining yuksakligi bilan, balki bu salohiyat har bir insonning kamol topishi va uyg‘un rivojlanishiga qanchalik yo‘naltirilganligi, innovatsiyalarni tadbiq etilganligi bilan ham o‘lchanadi. Demak, ta’lim tizimi samaradorligini oshirish, pedagoglarni zamonaviy bilim hamda amaliy ko‘nikma va malakalar bilan qurollantirish, chet el ilg‘or tajribalarini o‘rganish va ta’lim amaliyotiga tadbiq etish bugungi kunning dolzarb vazifasidir. “Bioinformatika” moduli aynan mana shu yo‘nalishdagi masalalarni hal etishga qaratilgan.

Ushbu dasturda turli organizmlar genomlarining, xususan, odam, hayvon, mikroorganizmlar hamda o‘simliklar genomlari strukturasi shiddat bilan sekvenirlanishi (DNK ketma-ketliklarining aniqlanishi) va genomni tahrirlash texnologiyalari natijasida yuzaga kelgan yangi, zamonaviy bioinformatika fani, uning ahamiyati, dolzarbligi, masad va vazifalari haqida tushunchalar bayon etilgan.

Modulning maqsadi va vazifalari

Bioinformatika modulining maqsadi va vazifalari:

- pedagog kadrlarni qayta tayyorlash va malaka oshirish kursi tinglovchilarida molekulyar biologiya, bioximiya, genetika, virusologiya va shuningdek biopolimerlar tuzilishini bashorat qilish imkonini beruvchi genomika va proteomika ma’lumotlari kompyuter tahlillarining algoritmlarini va dasturlarini ishlab chiqish bo‘yicha ko‘p sonli tadqiqotlar natijalarini hisoblash metodologiyasi yordamida tahlil qilishga yo‘naltirilgan fan – bioinformatika haqida tasavvurni shakllantirishdan iborat. Shuningdek tinglovchilarga dunyo olimlari tomonidan tirik organizmlar genomlarining sekvenirlanishi natijasida genlarning struktura va funksiyalarini o‘rganish bo‘yicha olib borilayotgan bioinformatik ilmiy tadqiqotlar,

bioinformatika metodlaridan foydalanib yaratilayotgan yangi biotexnologik usullar va ularning qonuniyatlari hamda prinsiplari to'g'risida bilim berish ko'zda tutiladi. Fan qishloq va xalq xo'jaligi amaliyotlarda genetika muammolarini yechishda qo'llaniladigan bioinformatika usullari va yutuqlarini yoritib beradi;

Modul bo'yicha tinglovchilarning bilimi, ko'nikmasi, malakasi va kompetensiyalariga qo'yiladigan talablar

“Bioinformatika” kursini o'zlashtirish jarayonida amalga oshiriladigan masalalar doirasida:

Tinglovchi:

- biologik terminlar va ularning inglizcha nomlanishi;
- amaliy matematika, axborot texnologiyalari va dasturlash asoslari;
- nuklein kislota va oqsillar kimyosi hamda fizikasi;
- prokariot va eukariot organizmlar gen elementlarining asosiy tuzilishi, ular genomi o'rtasidagi farqlar haqida **bilimlarga ega bo'lishi**;

Tinglovchi:

- bioinformatika sohasidagi muammolar, eng so'nggi yutuqlar va yangi ishlanmalar;
- bioinformatika asosi va dasturlashning turli usullari hamda sohadagi muammolarni bartaraf etish uchun qo'llaniladigan yangi dasturlar;
- yangi avlod sekvenirlash texnologiyalari ish prinsiplari bo'yicha **ko'nikma va malakalarini egallashi**;

Tinglovchi:

- genomlar, oqsillar va boshqa biologik axborotlar bo'yicha ma'lumotlar bazasida joylashtirilgan axborotlardan oqilona foydalana olish;
- olingan natijalarni eksperimental va statistik tahlil qila olish;
- Mavjud ixtisoslashtirilgan bioinformatsion saytlarni modifikatsiya qila olish va yangilarini yarata olish **kompetensiyalarni egallashi lozim**.

Modulni tashkil etish va o'tkazish bo'yicha tavsiyalar

“Bioinformatika” kursi ma'ruza va amaliy mashg'ulotlar shaklida olib boriladi.

Kursni o'qitish jarayonida ta'limning zamonaviy metodlari, pedagogik texnologiyalar va axborot-kommunikatsiya texnologiyalari qo'llanilishi nazarda tutilgan:

- ma'ruza darslarida zamonaviy kompyuter texnologiyalari yordamida prezentatsion va elektron-didaktik texnologiyalardan;
- o'tkaziladigan amaliy mashg'ulotlarda texnik vositalardan, ekspress-so'rovlar, test so'rovlari, aqliy hujum, guruhli fikrlash, kichik guruhlar bilan

ishlash, kollokvium o'tkazish, va boshqa interfaol ta'lim usullarini qo'llash nazarda tutiladi.

Modulning o'quv rejadagi boshqa modullar bilan bog'liqligi va uzviyligi

“Bioinformatika” fani bioximiya, molekulyar biologiya, genetikadagi asosiy bilim va tasavvurlarga tayanib, molekulyar-biologik tadqiqotlarda amaliy matematika, statistika va informatika usullaridan foydalanadi. Fan yuzasidan tayyorgarlik – biologik muhim axborotni olish maqsadida biologik makromolekulalar tuzilishi bo'yicha eksperimental ma'lumotlarni tahlil qilish uchun kompyuter texnologiyalaridan nazariy va amaliy bilim va ko'nikmalar olish imkoniyatini beradi. Fan biologik obyektlar bilan bog'liq bo'lgan matematik algoritmlarni amalga oshiradi, fizik-kimyoviy biologiya, genomika va proteomikaning eksperimental va hisoblash ma'lumotlarini qo'llaydi. Shu bois tinglovchilar uni to'liq o'zlashtirishlari uchun tirik mavjudotlarni o'rganuvchi umumbiologik fanlar: botanika, zoologiya, biokimyoy, fiziologiya, biofizika, irsiyat qonuniyatlarini, genetika, molekulyar genetika, mikrobiologiya shuningdek, organizmlarni atrof muhit bilan o'zaro munosabatlarni o'rganuvchi ekologiya, tirik organizmni ichki va tashqi tuzilishini o'rganuvchi anatomiya va morfologiya fanlari bilan birgalikda tabiiy fanlar: kimyo, fizika, matematika va zamonaviy kompyuter texnikasi zamonaviy uslublar yordamida organizmlarda sodir bo'ladigan murakkab jarayonlarni umumlashtirish uchun yetarli bilim va ko'nikmalarga ega bo'lishi talab etiladi.

Modulning oliy ta'limdagi o'rni

Respublikamizning iqtisodiyoti fundamental fanlarning rivojlanishiga va uning yutuqlariga ham bog'liq. Hozirgi zamon biologiyasining keskin ravishda rivojlanuvchi sohasi bu genomika fanidir. Genomika sohasini esa bioinformatika fanisiz tasavvur qilib bo'lmaydi. Bioinformatika fani molekulyar biologiya, genetika, sog'liqni saqlash, farmakologiya, bioximiya hamda xujayra biologiyasi kabi qishloq va xalq xo'jaligi sohalaridagi muammolarni yechishda muhim ahamiyat kasb etadi. Shu sababli ham ushbu modulni o'zlashtirish orqali tinglovchilar zamonaviy bioinformatika fanini amalda qo'llash va genetika sohasidagi mavjud muammolarni baholashga doir kasbiy kompetentlikka ega bo'ladilar.

Modul bo'yicha soatlar taqsimoti

№	Modul mavzulari	Auditoriya uquv yuklamasi			
		Jami	jumladan		
			Nazariy	Amaliy mashg'ulot	Ko'chma mashg'uloti
1.	Bioinformatikaning fan sifatida shakllanish tarixi. Uning predmeti, vazifalari va obyektlari. Zamonaviy biologik tadqiqotlarda bioinformatikaning ahamiyati.	2	2		
2.	Bioinformatika rivojlanish bosqichlari va yutuqlari. Gen ontologiyasi. Genomni tahrirlash texnologiyalariga asos solinishi. Genomni tahrirlash tizimlarining asosiy yo'nalishlari.	2	2		
3	Yangi avlod texnologiyalari: Zinc Finger, TALEN, CRISPR. Genom muhandisligida TALEN va CRISPR/Cas qo'llanilishi.	2	2		
4	Nukleotid ketma-ketliklar ma'lumotlar bazasi (EMBL, DDBJ, NCBI, UniGene, STACK, EMBL-SVA) resurslari bilan tanishish.	2		2	
5	Genom ma'lumotlar bazasi (Genomes Server, Proteome Analysis, Ensembl) resurslari bilan tanishish.	2		2	
6	Oqsil ketma-ketliklari ma'lumotlar bazasi hamda aminokislota ketma-ketliklari ma'lumotlar bazasi (UniProtKB/Swiss-Prot, GOA, ENZYME) resurslari bilan tanishish.	2		2	
7	NCBI ma'lumotlar bazasi, BLAST tahlili va Ugene 1.21.0 dasturiy ta'minotidan foydalanib, genlarni annotatsiya qilishni o'rganish.	4			4
	Jami:	16	6	6	4

NAZARIY MASHG'ULOTLAR MAZMUNI

1 - Mavzu: Bioinformatikaning fan sifatida shakllanish tarixi.

Bioinformatikaning fan sifatida shakllanish tarixi. Uning predmeti, vazifalari va obyektlari. Zamonaviy biologik tadqiqotlarda bioinformatikaning ahamiyati.

2 - Mavzu: Genomni tahrirlash texnologiyalari.

Bioinformatika rivojlanish bosqichlari va yutuqlari. Gen ontologiyasi. Genomni tahrirlash texnologiyalariga asos solinishi. Genomni tahrirlash tizimlarining asosiy yo'nalishlari.

3 - Mavzu: Genomni tahrirlashning avlod texnologiyalari

Yangi avlod texnologiyalari: Zinc Finger, TALEN, CRISPR. Genom muhandisligida TALEN va CRISPR/Cas qo'llanilishi.

MUSTAQIL TA'LIM

Tinglovchi mustaqil ishni modulni xususiyatlarini hisobga olgan holda quyidagi shakllardan foydalanib tayyorlashi tavsiya etiladi:

- o'quv, ilmiy adabiyotlardan va meyoriy xujjatlardan foydalanish asosida modul mavzularini o'rganish;
- tarqatma materiallar bo'yicha ma'ruzalar qismini o'zlashtirish;
- avtomatlashtirilgan o'rgatuvchi va nazorat qiluvchi dasturlar bilan ishlash;
- maxsus adabiyotlar bo'yicha modul bo'limlari yoki mavzulari ustida ishlash;
- tinglovchining kasbiy faoliyati bilan bog'liq bo'lgan modul bo'limlari va mavzularni chuqur o'rganish;
- fanga oid statistik ma'lumotlarni o'rganish, ularni tahlil qilish

O'QITISH SHAKLLARI

Mazkur modul bo'yicha quyidagi o'qitish shakllaridan foydalaniladi:

- ma'ruzalar, amaliy mashg'ulotlar (ma'lumotlar va texnologiyalarni anglab olish, aqliy qiziqishni rivojlantirish, nazariy bilimlarni mustahkamlash);
- davra suhbatlari (ko'rilayotgan loyiha yechimlari bo'yicha taklif berish qobiliyatini oshirish, eshitish, idrok qilish va mantiqiy xulosalar chiqarish);
- bahs va munozaralar (loyihalar yechimi bo'yicha dalillar va asosli argumentlarni taqdim qilish, eshitish va muammolar yechimini topish qobiliyatini rivojlantirish).

JORIY NAZORAT (ASSISEMENT) NI BAHOLASH MEZONI

Joriy nazorat (assisement) ni baxolash O'zbekiston Milliy universiteti huzuridagi pedagog kadrlarini qayta tayyorlash va ularning malakasini oshirish Tarmoq (mintaqaviy) markazida tasdiqlangan shakllari va mezonlari asosida amalga oshiradi.

Ushbu modulning joriy nazorat(assisement)ga ajratilgan maksimal ball-**1 ball.**

II. MODULNI O‘QITISHDA FOYDALANILADIGAN INTREFAOL TA’LIM METODLARI

«Xulosalash» (Rezyume, Veyer) metodi

Metodning maqsadi: Bu metod murakkab, ko‘ptarmoqli, mumkin qadar, muammoli xarakteridagi mavzularni o‘rganishga qaratilgan. Metodning mohiyati shundan iboratki, bunda mavzuning turli tarmoqlari bo‘yicha bir xil axborot beriladi va ayni paytda, ularning har biri alohida aspektlarda muhokama etiladi. Masalan, muammo ijobiy va salbiy tomonlari, afzallik, fazilat va kamchiliklari, foyda va zararlari bo‘yicha o‘rganiladi. Bu interfaol metod tanqidiy, tahliliy, aniq mantiqiy fikrlashni muvaffaqiyatli rivojlantirishga hamda o‘quvchilarning mustaqil g‘oyalari, fikrlarini yozma va og‘zaki shaklda tizimli bayon etish, himoya qilishga imkoniyat yaratadi. “Xulosalash” metodidan ma’ruza mashg‘ulotlarida individual va juftliklardagi ish shaklida, amaliy va seminar mashg‘ulotlarida kichik guruhlardagi ish shaklida mavzu yuzasidan bilimlarni mustahkamlash, tahlili qilish va taqqoslash maqsadida foydalanish mumkin.

Методни амалга ошириш тартиби:



тренер-ўқитувчи иштирокчиларни 5-6 кишидан иборат кичик гуруҳларга ажратади;



тренинг мақсади, шартлари ва тартиби билан иштирокчиларни таништиргач, ҳар бир гуруҳга умумий муаммони таҳлил қилиниши зарур бўлган қисмлари туширилган тарқатма материалларни



ҳар бир гуруҳ ўзига берилган муаммони атрофлича таҳлил қилиб, ўз мулоҳазаларини тавсия этилаётган схема бўйича тарқатмага ёзма баён қилади;



навбатдаги босқичда барча гуруҳлар ўз тақдимотларини ўтказадилар. Шундан сўнг, тренер томонидан таҳлиллар умумлаштирилади, зарурий ахборотлар билан тўлдирилади ва мавзу яқунланади.

Namuna:

Genom tahrirlash texnologiyasining qo‘llanilishi					
Odam organizmida		Hayvon organizmida		O‘simlik organizmida	
afzalligi	kamchiligi	afzalligi	kamchiligi	afzalligi	kamchiligi
Xulosa:					

“Assisment” metodi

Metodning maqsadi: mazkur metod ta'lim oluvchilarning bilim darajasini baholash, nazorat qilish, o'zlashtirish ko'rsatkichi va amaliy ko'nikmalarini tekshirishga yo'naltirilgan. Mazkur texnika orqali ta'lim oluvchilarning bilish faoliyati turli yo'nalishlar (test, amaliy ko'nikmalar, muammoli vaziyatlar mashqi, qiyosiy tahlil, simptomlarni aniqlash) bo'yicha tashhis qilinadi va baholanadi.

Metodni amalga oshirish tartibi:

“Assisment” lardan ma'ruza mashg'ulotlarida tinglovchilarning mavjud bilim darajasini o'rganishda, yangi ma'lumotlarni bayon qilishda, seminar, amaliy mashg'ulotlarda esa mavzu yoki ma'lumotlarni o'zlashtirish darajasini baholash, shuningdek, o'z-o'zini baholash maqsadida individual shaklda foydalanish tavsiya etiladi. Shuningdek, o'qituvchining ijodiy yondashuvi hamda o'quv maqsadlaridan kelib chiqib, assesmentga qo'shimcha topshiriqlarni kiritish mumkin.

Namuna. Har bir katakdagi to'g'ri javob 5 ball yoki 1-5 balgacha baholanishi mumkin.



Тест

1. Амплификация нима?

- A. РНК молекуласини полимераза ферменти ёрдамида синтези
- B. Генни (ДНК молекуласи ёки унинг фрагменти) изчиллик билан кўп мартабалаб нусхаланиши
- C. ДНК молекуласининг водород боғлар ёрдамида боғланиши
- D. ДНК дан РНК синтези



Қиёсий таҳлил

- Ампликон жараёнини таҳлил қилинг?



Тушунча таҳлили

- ДНК қискармасини изоҳланг...



Амалий кўникма

- ПЗР қўйиш учун керакли тажрибаларни кетма-кетлиги бўйича бажаринг?

“Tushunchalar tahlili” metodi

Metodning maqsadi: mazkur metod tinglovchilar yoki qatnashchilarni mavzu buyicha tayanch tushunchalarni o'zlashtirish darajasini aniqlash, o'z

bilimlarini mustaqil ravishda tekshirish, baholash, shuningdek, yangi mavzu buyicha dastlabki bilimlar darajasini tashxis qilish maqsadida qo‘llaniladi.

Metodni amalga oshirish tartibi:

- ishtirokchilar mashg‘ulot qoidalari bilan tanishtiriladi;
- tinglovchilarga mavzuga yoki bobga tegishli bo‘lgan so‘zlar, tushunchalar nomi tushirilgan tarqatmalar beriladi (individual yoki guruhli tartibda);
- tinglovchilar mazkur tushunchalar qanday ma‘no anglatishi, qachon, qanday holatlarda qo‘llanilishi haqida yozma ma‘lumot beradilar;
- belgilangan vaqt yakuniga yetgach o‘qituvchi berilgan tushunchalarning to‘g‘ri va to‘liq izohini o‘qib eshittiradi yoki slayd orqali namoyish etadi;
- har bir ishtirokchi berilgan tugri javoblar bilan o‘zining shaxsiy munosabatini taqqoslaydi, farqlarini aniqlaydi va o‘z bilim darajasini tekshirib, baholaydi.

Namuna: “Moduldagi tayanch tushunchalar tahlili”

Tushunchalar	Sizningcha bu tushuncha qanday ma‘noni anglatadi?	Qo‘shimcha ma‘lumot
Genom	Genom – bu hujayradagi barcha DNK lar yig‘indisidir.	
Sekvenslash	DNK va RNK molekulalarining nukleotid ketma-ketligini aniqlash.	
Gen	Gen - klassik genetikada - organizmning ma‘lum bir xususiyati yoki funksiyasi to‘g‘risida ma‘lumot olib boradigan va irsiyatning tarkibiy va funksional birligi bo‘lgan irsiy omildir.	
TALEN	Transkripsiyani faollashtiruvchilarga o‘xshash effektor nukleazalar.	
CRISPR	Muntazam bir-biridan bir xil uzoqlikda joylashgan qisqa palindromik guruxlar takrorlari.	
Gen ontologiyasi	Gen Ontologiyasi - barcha biologik turlarning genlari va gen mahsulotlarini izohlash uchun yagona terminologiyani yaratishga bag‘ishlangan bioinformatik loyihadir.	
Ekspressiya	Namoyon bo‘lish - muayyan gen tomonidan aniqlanuvchi belgining fenotipda organizmning yashash	

	sharoitiga qarab namoyon bo'lish darajasi.	
--	--	--

Izoh: Ikkinchi ustunchaga qatnashchilar tomonidan fikr bildiriladi. Mazkur tushunchalar haqida qo'shimcha ma'lumot glossariyda keltirilgan.

Namuna: Bioinformatika tushunchasi va uning tarixi. Fan sifatida rivojlanishi



III. NAZARIY MATERIALLAR

1- mavzu: Bioinformatikaning fan sifatida shakllanish tarixi

Reja:

- 1.1. *Bioinformatikaning fan sifatida shakllanish tarixi.*
- 1.2. *Bioinformatikaning predmeti, vazifalari va objektlari.*
- 1.3. *Zamonaviy biologik tadqiqotlarda bioinformatikaning ahamiyati.*

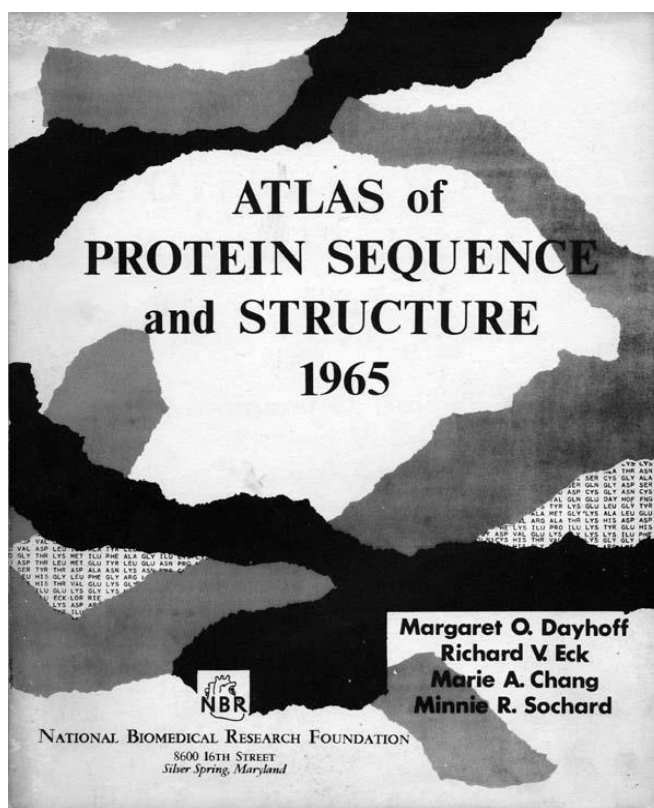
Tayanch iboralar: *bioinformatika, sekvenirlash, genomika, proteomika, DNK va oqsil ketma-ketliklari.*

1.1. Bioinformatikaning fan sifatida shakllanish tarixi.

Informatika fanining XX asrning ikkinchi yarmida paydo bo'lgan 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 o'tadigan biron-bir fan sohasini topish mushkul. Tabiiy fanlar ham bundan mustasno emas.

O'tgan asrning 60-yillar oxiri 70-yillar boshlarida biologiyada EHM (elektron hisoblash mashinalari) faol qo'llanila boshlandi: shu bilan birgalikda ularning xotiralari va operatsion tezliklari oshdi va o'lchamlari kichraytirildi. Shu bilan birgalikda biologiya sohasida informatsion tahlillarni talab etuvchi katta miqdordagi eksperimental ma'lumotlar to'planib qoldi. Bunga misol qilib bir qancha davlat olimlari hamkorligida 2003 yildayoq odam genomining sekvenirlanishini keltirish mumkin.

Shunday qilib XXI asr boshlariga kelib bioinformatika sohasi jadal sur'atda rivojlana boshladi. Bu esa o'z navbatida biologik tadqiqotlar bo'yicha olingan ma'lumotlarning shu qadar ko'payib ketganligi va bunda har bir omilning eslab qolinishi va tahlil qilinishida inson imkoniyatlari chegaralanib qolganligi hamda tobora ko'payib 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 ko'paydiki, ularning hajmi tufayli bu ma'lumotlarni kitob shaklida nashr qilishning umuman iloji yo'q edi. Inson miyasi bunday axborotlarni tahlil qila olmasligi va ketma-ketliklarni taqqoslash uchun maxsus dasturlar kerak bo'la boshladi.



1-rasm. Oqsil ketma-ketliklari va ularning tuzilishi bo'yicha atlas-kitob

90-yillarda genomika fani paydo bo'la boshladi. Hozirgi kunga kelib bir qancha organizmlar, jumladan odam, sichqon, tovuq, qurbaqa, bir qancha baliq turlari, chuvalchanglar, yuzlab viruslar va bakteriyalar hamda yuzlab o'simlik turlarining genom ketma-ketliklari aniqlandi.¹ Bakteriya genomining o'qilishi – bu 2-3 tadqiqotchidan tashkil topgan guruhning vaqt hisobida taxminan 1 yildan kam muddatga to'g'ri keladigan vazifasidir. Odam genomi qariyb 3 mlrd.ga teng xarflardan iborat bo'lib bu esa 15000 kitob tomlariga to'g'ri keladi.² Uni “o'qib chiqish” esa biologlar uchun Mendeleyevning ximiklar uchun yaratilgan davriylik qonunini ochish bilan tenglashtiriladi.

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

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

² 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

DNK nukleotid ketma-ketliklarini sekvenirlashning jadal usuli ishlab chiqilgandan so'ng ma'lumotlar bazasida to'planayotgan 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 o'zaro bog'liq holdagi rivojlanishi organizm va xujayrada yuz berayotgan biologik jarayonlarni tushunishning yangi darajasi shakllantirishga imkon beradi.

Agarda birinchi shaxsiy kompyuter 1981 yilda va internet (World Wide Web) – 1991 yilda, ya'ni yaqindagina yaratilganligi hisobga olinadigan bo'lsa, bioinformatika jadallik bilan rivojlanayotganiga guvoh bo'lish mumkin.¹ Bioinformatikaning asosiy prinsiplaridan biri bu dunyo olimlari tomonidan olib borilayotgan tadqiqot natijalarini birlashtiruvchi yagona dunyoviy axborot makonlari prinsipidir.

Bioinformatikaning yaralish tarixi 13 asrlarga borib taqaladi. Matematika tarixiga Fibonachchi (Fibonacci) nomi bilan kirib kelgan yosh italyan Pizalik Leonardo (Leonardo of Pisa) biologik jarayonning birinchi matematik modelini tuzgan holda quyonlarnig ko'payishi to'g'risidagi masalani tavsiflab bergan. XX asrning 20 yillariga kelib esa yana bir italyan olimi Vito Volterra (Vito Volterra) "yirtqich-o'lja" ko'rinishidagi ikki biologik turning o'zaro harakati modelini yaratdi. 40 yillar oxirida biologiyaga fizik va matematiklar kirib kela boshladi. Biologiyaning zamonaviy tarixi 1953 yildan, amerika olimlari Jeyms Uotson (James Watson) hamda Frensis Krik (Francis Crick) tomonidan DNK ning qo'sh spiralligi kashf qilingan davrdan boshlandi.

1.2. Bioinformatikaning predmeti, vazifalari va obyektlari.

Bugungi kunga qadar bioinformatikaga turlicha ta'riflar beriladi, biroq asosan bioinformatika deganda turli biologik axborotlarni tahlil qilishda kompyuterdan foydalanish tushuniladi.² Shuningdek «bioinformatika» termini maydoni ham juda kengaydi va biologik obyektlar bilan bog'liq barcha matematik algoritmlardan hamda biologik tadqiqotlarda qullaniladigan axborot-kommunikatsiya texnologiyalaridan foydalanaadi. Bioinformatikaда информатикадаги сингари амалий математик, статистика ва бошқа аниқ фанлар усуллари қўлланилади. Bioinformatika шунингдек биокимё, биофизика, экология, генетика ва қатор табиий фанлар соҳаларида фойдаланилади.

Биоинформатика ўз ичига қуйидагиларни олади:

¹ 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.

² David W. Mount, Bioinformatics: Sequence and Genome Analysis, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2001

1) qiyosiy genomikada kompyuter tahlilining matematik usullari (genom bioinformatikasi);

2) oqsil strukturalarini bashorat qilish uchun algoritm va dasturlarni ishlab chiqish (strukturaviy bioinformatika);

3) muvofiq hisoblash uslubiyatlari strategiyasi tadqiqoti hamda informasion murakkablikning biologik tizimlar tomonidan umumiy boshqarilishi.

Amaliy ma'noda bioinformatika – bu biologlar manfaatlarini uchun xizmat qiladigan amaliy fanidir. Ma'lumotlarni birlamchi tahlil qilish texnik bioinformatika sohasiga tegishlidir. Olingan ma'lumotlarni qayerdadir saqlash va 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 yo'nalishlarida qo'llaniladi:

- genomika, transkriptomika va proteomika;
- rivojlanish biologiyasida kompyuter modellashtirish;
- gen tarmoqlarining kompyuter tahlili;
- populyasion 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;
- funksional genomika;
- farmakogenomika;
- klinik proteomika;
- funksional 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 funksiyalarini bashorat qilish, hujayradagi genlarning o'zaro ta'siri modelini qurish, dori preparatlarini yaratish mumkin.

Phi-X 174 fagining 1977 yilda sekvenirlanganidan buyon ko‘plab organizmlar DNK ketma-ketliklari aniqlandi va ma’lumotlar bazasiga joylashtirildi.¹ Bu ma’lumotlar oqsil ketma-ketliklarini va regulyator uchastkalarini aniqlash uchun foydalaniladi. Ma’lumotlar miqdorining ko‘payishi bilan endi ketma-ketliklarni qo‘lda (vruchnuyu) tahlil qilish mumkin bo‘lmay qoldi. Va hozirgi kunda milliardlab juft nukleotidlardan tashkil topgan minglab organizmlar genamlari bo‘yicha qidiruvlar olib borish uchun kompyuter dasturlaridan foydalaniladi.

Yirik genamlar uchun DNK fragmentlarini yig‘ish yetarli darajada qiyin vazifalardan hisoblanadi. Bu usul hozirda qariyb barcha genamlar uchun qo‘llaniladi va genamlarni yig‘ish algoritmlari bioinformatika sohasida bugungi kunning dolzarb muammolaridan biri sanaladi. Genomda genlarni va regulyator elementlarni avtomatik tarzda qidirish genetik ketma-ketliklarga kompyuter tahlilini qo‘llashda yana bir misol bo‘la oladi.

Genomika kontekstida annotasiya – bu DNK ketma-ketligida genlarni va boshqa obyektlarni markirovkalash (nishonlash) jarayonidir. Genamlar annotasii birinchi dasturiy tizimi Owen Uayt (Owen White) tomonidan 1955 yildayoq yaratilgan edi.

Evolyusion biologiya turlarning kelib chiqish va paydo bo‘lishini, ularning davrlar bo‘yicha rivojlanishini o‘rganadi. Informatika evolyusiyani o‘rganuvchi biologlarga bir necha jihatlarida yordam beradi:

- 1) barcha DNKdagi o‘zgarishlarni o‘rgangan holda ko‘p sonli organizmlar evolyusiyalarini tadqiq qilishda;
- 2) yanada kompleks evolyusion hodisalarni o‘rganish imkonini beruvchi genamlarni bir-biriga taqqoslashda;
- 3) populyasiyalar kompyuter modellarini qurishda;
- 4) ko‘p miqdordagi turlar haqida ma’lumotni o‘z ichiga oluvchi nashrlarni kuzatib borishda.

Ekotizimning biologik xilma-xilliklari go‘yoki bu bir tomchi suv yoki bir hovuch tuproq, yoki Yer sayyorasining barcha biosferasi kabi barcha tirik turlardan iborat bo‘lgan ma’lum bir muhitning to‘la genetik yig‘indisi sifatida aniqlanishi mumkin. Ixtisoslashtirilgan dasturiy ta’minot mahsulotlari qidirish, vizualizasiya qilish, axborotni tahlil qilish va eng muhimi, natijalarni boshqa tadqiqotchilar bilan bo‘lishda foydalaniladi.

Hozirgi zamon ilmiy biologik adabiyotida bioinformatika bilan birgalikda “hisoblash biologiyasi” iborasi ham uchrab turadi. Hisoblash biologiyasi – bu fan sohasi emas, balki biologik jarayonlarni o‘rganish uchun kompyuterlardan foydalanishga uslubiy yondashuv hisoblanadi. Garchi “hisoblash biologiyasi” ko‘proq algoritmlar va aniq hisoblash usullarini ishlab chiqishlar bilan

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

shug‘ullansada hozircha “bioinformatika” va “hisoblash biologiyasi” iboralaridan tez-tez ma’nodosh (sinonim) so‘zlar 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 yechishda 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 algoritm va dasturlar ishlab chiqish bilan shug‘ullanuvchi srukturaviy bioinformatika boshqalaridan ajralib turadi.¹ Shunday qilib bioinformatika ham anatomiya, botanika, virusologiya, mikrobiologiya, sitologiya, paleontologiya, fiziologiya va boshq. kabi biologiya bo‘limlari qatoriga qo‘shilmoqda.

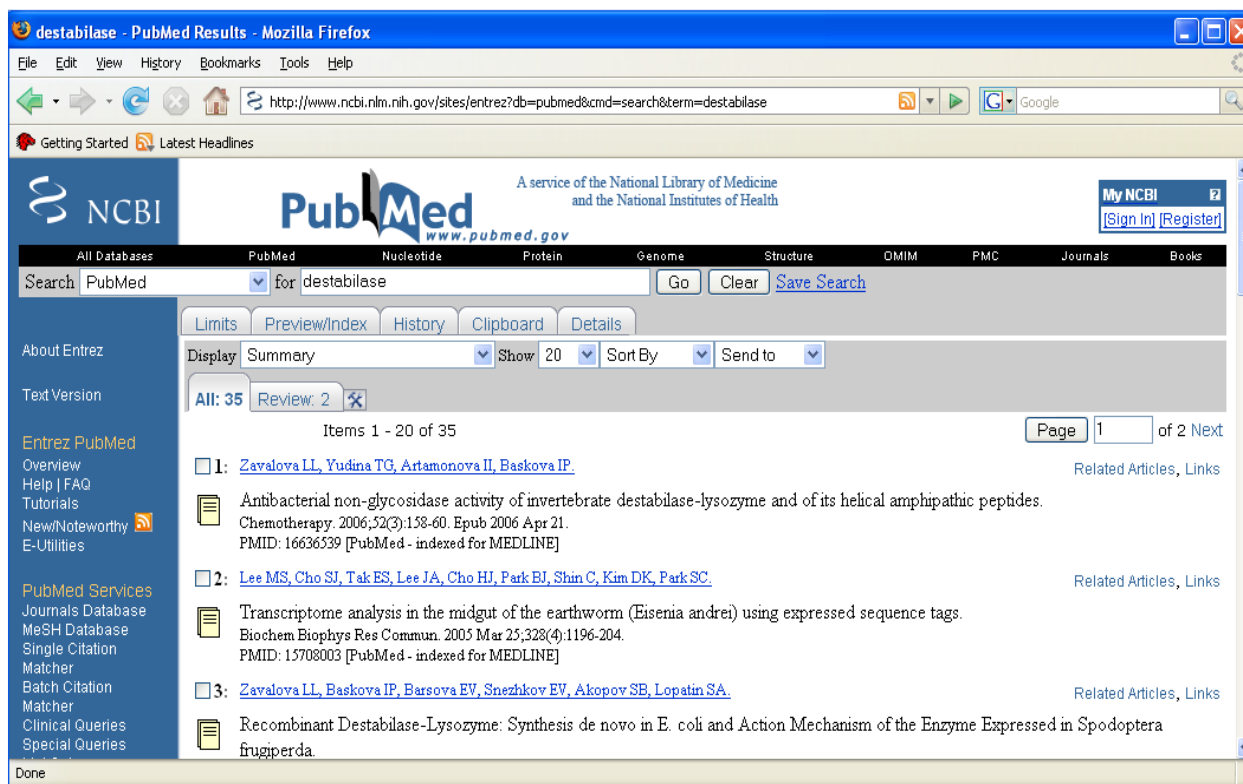
1.3. Zamonaviy biologik tadqiqotlarda bioinformatikaning ahamiyati.

Bioinformatika biologiyaning ilmiy tajribalari asosida olingan natijalarni tahlil qiladi. Olingan ma’lumotlarni tadqiqotchi ma’lumotlar bazasida mavjud bo‘lgan barcha to‘plamlar bilan solishtiradi. Bordiyu, u o‘zi aniqlagan ketma-ketlikni ma’lumotlar bazasidan topa olmasa bunda u bu ma’lumotni shu joyga kiritib qo‘yadi va bu bilan bazani yanada boyitadi. Ma’lumotlar bazasi funksiyalariga saqlash, tizimlashtirish, axborotlarni yangilab turish unga kirish huquqi bilan ta’minlashlar kiradi. Bu operasiyalar 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 katta tibbiy-biologik nashrlar on-line kutubxonasi PubMed so‘nggi 50 yil mobaynida 27 mln. dan ortiqroq maqolalarni o‘z ichiga oladi.

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.



2-rasm. Tibbiy-biologik nashrlar on-line kutubxonasi (PubMed)

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

Har qanday yangidan o'qilgan genom harflarning turli xil kombinasiyalarida takrorlanuvchi ulkan ketma-ketliklar ko'rinishida namoyon bo'ladi. Bioinformatika bunday xilma-xillikdagi matndan genlarni ajratib olish imkoniyatini beradi. Genomdan genni ajratib olish kabi bunday operatsiya genomni belgilash deb ataladi.

Barcha genlar funksiyalarini tajribalar asosida aniqlash yetarli darajada murakkablikni yuzaga keltiradi. Bu holatda bioinformatika funksiyalari allaqachon aniqlangan genlar bilan solishtirib ko'rishga tayangan holda ularni bashorat qilishda ko'maklashadi. Oqsil molekulasida biologik vazifalarning har xil turlariga javob beruvchi uchastkalar mavjud. Bioinformatika usullari yordamida ushbu uchastkalarni aniqlash konkret bir oqsilning barcha spektr funksiyasini ochib beradi.

Oqsil strukturalarini tajribalar asosida, ya'ni masalan oqsil molekulalaridan tashkil topgan mikroskopik kristalni rentgen nurlari bilan nurlantirish orqali aniqlash mumkin. Bu esa yetarli darajada uzoq va qimmatli jarayon hisoblanadi. Ayrim oqsillar kristall tuzilmalarga ega bo'lmaganligi sababli ularni tahlil qilishning umuman iloji yo'q. Bioinformatika kompyuter modellashtirish

yordamida hech bo'lmaganda oqsil strukturasi uzoqroq o'xshash ketma-ketligi ma'lum bo'lgan holatlarda oqsilning fazoviy modelini yasashda yordam beradi.

Bioinformatika metodlari asosida olingan molekulaning fazoviy strukturasi bilgan holda uning qanday ishlashini va uning ishlashiga qanday ta'sir eta olishni bashorat qilish mumkin.

Dori preparatlarini fazoda har xil ximiyoviy bog'lanishlar bilan oqsil-nishonlarning o'zaro ta'sirini modellashtirish asosida tayyorlash mumkin. Bunda katta miqdori bog'lanishlarni saralash va eng maqbullarini tanlab olish kerak bo'ladi.

Biologiya, kimyo, fizika, matematika hamda informatika fanlarini birlashtirish biologik tizimni har tomonlama tavsiflash imkonini beradi. Kompyuter resurslaridan foydalanish tahlil jarayonini bir necha marotaba tezlashtiradi hamda olinadigan natijalarning aniqligini va tezligini oshiradi.¹

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

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

Bioinformatika bo'yicha ishning katta qismi biologik axborotni saqlash va uni tahlil qilish uchun ma'lumotlar bazasidan foydalanish texnologiyalari atrofiga jamlangan. Bunday ma'lumotlar bazasi ommabop yoki shaxsiy bo'lishi mumkin. Ularga ochiq standartlar orqali ommaviy kirish huquqini olish esa muhim ahamiyat kasb etadi. Garchi ma'lumotlar bazasidan foydalanishga nisbatan bu usullar anchagina keng tarqalgan bo'lsada biologik axborotlarni tahlil qilish uchun ontologiya va mantiqiy usullardan foydalanish rivojlanib bormoqda.

1.3. Bioinformatikaning rivojlanish bochqichlari va yutuqlari. Bir qancha xorijiy davlatlarda 20-21 asrlarda bioinformatika jadal suratda rivojlanayotgan dunyo biotibbiyot fanlari sohasiga aylanib bordi. Bioinformasion texnologiyalar iste'molchilari tadqiqotchilar, fundamental ishlanmalar mualliflari bilan bir qatorda tibbiyot, farmakologiya, biotexnologiya hamda o'quv muassasalari hisoblanadi. Fanning bu sohasi AQShda va shuningdek boshqa rivojlangan davlatlarda muhim yo'nalish sifatida qaraladi.

Yevropa, Osiyo, AQSH hamda Avstraliya davlatlarida bioinformatika markazlari soni yildan-yilga ko'payib bormoqda. Bioinformatika bo'yicha davlat, akademik hamda ta'lim markazlari bilan bir qatorda so'nggi yillarda sohada olingan tadqiqot natijalardan tijorat maqsadida foydalanishga yo'naltirilgan

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

sezilarli darajadagi tashkilot va loyihalar yuzaga keldi (3-rasm). Bu eng avvalo genomlarning, shuningdek odam genomining strukturaviy, funksional hamda qiyosiy tahlili bo'yicha faoliyat yurituvchi tashkilotlardir. Bioinformatika sohasi bo'yicha yaratilgan usullarni qo'llash bilan birga amaliy muammolarni yechish yo'lida, xususan farmokologiyada texnik hamda dasturiy bazalar jadal suratda rivojlanib bormoqda. Bunday muammolarni bartaraf etishda dasturiy ta'minot sanoati ham takomillashib bormoqda.



3-rasm. Bioinformatika servis markazlari va resurslari

Mamlakatimizda genomika va bioinformatika fanlarining rivojlanishiga qaratilayotgan alohida e'tibor tufayli dunyo fanida o'z o'rniga ega nufuzli ilmiy maktab va muhit shakllantirildi, zamonaviy laboratoriyalar tashkil etilib, keng miqyosda xalqaro ilmiy aloqalar yo'lga qo'yildi.¹ Xususan O'zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasi Genomika va bioinformatika markazida sohada anchagina muvaffaqiyatli dasturlar amalga oshirildi. Markazda yetakchi horijiy ilmiy markaz tajribalariga ega, bioinformasion texnologiyalar bo'yicha bilim va ko'nikmalarni puxta egallagan ilmiy xodimlarning faoliyat olib borishi va shular hisobga olingan holda markazda bioinformatika laboratoriyasining tashkil etilganligi bunga yaqqol misol bo'la oladi. Markaz ilmiy jamoasi hanuzgacha noaniq bo'lgan g'o'za genomidagi rekombinasion bloklar (ya'ni, avloddan-avlodga ko'chib o'tadigan gen allellari to'plami) o'lchamlarini topib, zamonaviy tezkor "assosiativ kartalashtirish" usulini kashf etdi. Natijada g'o'za genomidagi

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

genlardan foydalanishning yangi imkoniyatlari ochilib, g'ozada zamonaviy markerlarga asoslangan seleksiya usullari ishlab chiqildi.

Gen-nokaut yoki RNK interferensiyasi molekulyar genetika va bioinformatika usullari mahsuli bo'lib, organizmning belgilangan genlari faolligini to'xtatish imkonini beradi. Shu tufayli genlari "o'chirilgan" (nokaut qilingan) organizm vujudga keladi. Bu nukleotid ketma-ketligi ma'lum bo'lgan genlarning funksiyasini aniqlashga yordam beradi. Nokaut qilingan va normal organizm namunalari orasidagi farqlar, o'rganilayotgan gen funksiyasini ko'rsatib beradi. Qishloq xo'jaligi ekinlarining biologik ko'rsatkichlari – hosildorlik, ertapisharlik, zararkunanda va hasharotlarga chidamlilikning namoyon bo'lishida ishtirok etuvchi genning tarkibi va funksiyasi aniqlangandan so'ng maqsadga muvofiq ravishda ushbu gen faoliyatini kuchaytirish yoki aksincha uni to'xtatish mumkin. Markaz olimlari erishgan eng so'nggi yutuqlardan biri – bu ular tomonidan g'oz uchun yaratilgan dunyodagi ilk gen-nokaut texnologiyasidir.

Nazorat savollari:

1. Bioinformatika nima?
2. Bioinformatika bo'limlarini aytib bering?
3. Genomlarni annotasiya qilish deganda nimalar tushuniladi?
4. O'zbekistonda bioinformatika fanining rivojlanish holati?

Foydalaniladigan adabiyotlar:

1. Lesk A.M. Vvedeniye v bioinformatiku /Introduction to Bioinformatics / per. s angl. pod red. A.A.Mironova, V. K. Shvyadasa. - M.: BINOM. Lab. znaniy, 2009. - 318, [2] s. : sv. il, ris.
2. Setubal J., Meydanis J. Vvedeniye v vichislitelnyu molekulyarnuyu biologiyu / Introduction to Computational Molecular Biology / per. s angl. A. A. Chumichkina; pod red. A. A. Mironova. - M. ; Ijevsk : Regulyar. i xaot. dinamika: NIS "Regulyarnaya i xaoticheskaya dinamika", In-t kompyuter. 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

РЕЖА

- 2.1. Биоинформатика ривожланиш босқичлари ва ютуқлари..
- 2.2. Ген онтологияси.
- 2.3. Genomni taхrirlash технологияларига асос солиниши.
- 2.4. Genomni taхrirlash тизимларининг асосий йўналишлари.

Tayanch iboralar: *Tahrirlash, antisens, Zinc Finger, TALEN, CRISPR, tandem, Xanthomonas, domen, genom lokuslari.*

2.1. Bioinformatika rivojlanish bosqichlari va yutuqlari.

O‘simliklar, hayvonlar va odam genomining to‘liq sekvenirlanishi natijasida olingan ma’lumotlar bioinformatika usullari orqali biotexnologiya, molekulyar biologiya, qishloq xo‘jaligi va tibbiyot sohalarida keng miqyosda qo‘llash uchun katta imkoniyatlar ochib bermoqda. Biroq genomning alohida elementlarining funksional o‘zaro bog‘liklarini va ularning fenotipik belgilarini hamda alohida kasalliklarning patogenezi shakllanishidagi rolini tushunish uchun genomlarning faqatgina nukleotid ketma-ketliklari to‘g‘risidagi ma’lumotlar yetarli emas.

Postgenom sohasida genomlardagi DNKlarni manipulyasiya (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 qo‘llashi uchun yuqori talablarga javob bermaydi.²

So‘nggi bir necha yillar ichida genomlarni tahrirlash uchun TALEN, Zinc Finger va CRISPR/Cas9 (inglizcha CRISPR - Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats, o‘zbek tilida - muntazam guruxlarda joylashgan qisqa palindromik takrorlar) kabi yangi texnologiyalar vujudga keldi.³ Ushbu yaqinda paydo bo‘lgan tizimlar allaqachon genom muxandisligining samarali va ishonchli texnologiyalariga aylanib ulgirdi. Bu innovasion texnologiyalarni zamonaviy biologiyaning asosiy model obyektlari genomlarini tahrirlashda hamda genomlarning funksional skriningi, odam irsiy kasalliklari xujayra modellarini

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.

³ 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.

yaratish, epigenomikasini o'rganish va xujayrada sodir bo'ladigan jarayonlarni vizualizatsiya qilishda qo'llaniladi.

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 so'ng gen muxandisligi sohasida ulkan yutuqlarga erishildi, molekulyar-genetik mexanizmlar va hodisalar mukammal o'rganildi 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 o'simliklar va hayvonlar olishga erishildi.

Bioinformatika sohasining shiddat bilan rivojlanishi biotexnologiya va seleksiya yo'nalishlari taraqqiyotiga turtki berib, gen muxandisligining amaliy sohasini yuzaga keltirdi. Biroq an'anaviy gen muxandisligi usullari bir qator kamchilik ega bo'lib, bulardan bittasi - odam va hayvonlarning katta genomlarini manipulyatsiya qilish o'ta 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 ko'plab loyihalar hozirgi vaqtda ham olib borilmoqda, asosiy biologik model obyektlar genomlari - ichak tayoqchasi, nematoda, drozofila pashasi, sichqon va h.o. nukleotid ketma-ketligi allaqachon o'qib bo'lingan. Bu loyihalar orqali DNKning faqat nukleotid ketma-ketliklari to'g'risidagi ma'lumotlar olish imkoni bor, ammo genom alohida elementlarining funksiyasi va ularning o'zaro butun genom tizimiga bog'liklari to'g'risidagi biron ma'lumot olish imkoni yo'q. Odam genomidagi funksional o'zaro bog'liklarni anglash, nafaqat irsiy patologiyalarning sabab-oqibatlarini, balki ko'p omillarga bog'liq bo'lgan 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, o'zb. DNK elementlari ensiklopediyasi) ustida ish boshladi. Loyihadan maqsad – olimlarning intilish va izlanishlarini birlashtirgan holda RNK va oqsillar darajasida faol bo'lgan elementlar, fundamental genetik jarayonlarni (transkripsiya, translatsiya va replikasiya) nazorat qiluvchi regulyator elementlar va odam genomi funksional elementlarining to'liq ro'yxatini olish edi. Bu kabi funksional o'zaro aloqadorliklarni aniqlash uchun quyidagi ikki strategiya qo'llaniladi: genni

o'chirish (nakout yoki nokdaun) hamda gen faoliyatini yoki uning ektopik ekspressiyasini kuchaytirish. An'anaviy usullar - gomologik rekombinasiyalar qo'llangan transgenез sichqonlarda, bundan tashqari virusli va lentivirusli vektorlarning qo'llanilishi nafaqat qimmat, balki juda katta mehnat talab etadi, ular o'ta qat'iy belgilangan genom lokusida aniq o'zgarishlar kiritish imkonini bermaydi.

Hozirgi kunda olimlar ixtiyorida bir necha texnologiyalar paydo bo'ldi, bular orqali o'simliklar, hayvonlar va odam genomlarini o'ta yuqori aniqlikda tahrirlash imkonini beradi.

2.2. Gen ontologiyasi.

Biologiyaning zamonaviy yo'nalishlari biotexnologiya, genlar injinerligi, genomika, bioinformatika kabi yo'nalishlarining rivojlanishi fanda yangi "gen ontologiya" terminining yuzaga kelishiga sabab bo'ldi. Gen ontologiyasi predmetlariga mikroorganizmlar, o'simliklar, hayvonlar va inson genlari ularning mahsulotlari malumotlar ba'zasi va ularning annotasiyalari kiradi.

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

Konsortsiyum 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 o'z ichiga oladi.

Gen ontologiyasi bioinformatika dasturlar bo'yicha loyiha bo'lib, barcha organizmlarning genlari va gen mahsulotlari standartlashtirilgan genetik ma'lumotlar ba'zalarini yig'ishga bag'ishlangan. Loyixaning maqsadi genlar va ularning mahsulotlari sifatlaridan birini aniq belgilangan ro'yxatini ma'lumotlar bazasiga joylash va yangilash; genlar va gen mahsulotlar uchun qo'shimcha annotasiyalarni 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 obyektlarni tushinish kerak. Ontologiya dunyodagi ob'ektlar va ular orasidagi munosabatlar to'g'risidagi ma'lumotlar yordamida maxsus bilim yo'nalishlarini rasmiylashtirishda qo'llaniladi. Biologiya va boshqa tegishli fanlar uchun universal namunaviy terminologiya etishmasligi

yuzaga keldi. Terminlar bu qiyin muloqot qilish kabi tushunchalarni ifodalaydi, lekin ancha bir biridan farq qilishi mumkin, turli tadqiqot soxalarida va xatto turli yoʻnalish olimlari oʻrtasida ishlatiladi. Shu munosabat bilan, "Gen ontologiya" loyixasining vazifasi barcha organizmlarning genlarini va ularning mahsulotlarini vazifalari, funksiyalari, strukturasi va amaldagi ontologik atamalarni yaratishdan iborat.

Gen ontologiya boshqariladigan soʻzlar terminlardan tuzilgan. Terminlar ontologiya nizomiga muvofiq uch yoʻnalish molekulyar funktsiya, biologik jarayonlar va xujayra komponentlariga boʻlinadi. Xar bir ontologiya biror gen yoki gen mahsulotlarini funksional jixatdan hamda terminlar oʻrtasidagi aloqalarni tasvirlaydi. Tartibga soluvchi aloqalar ikki quyi sinflari bor: ijobiy tartibga soluvchi va salbiy tartibga soluvchi.

Gen ontologiyada tez-tez yangi oʻzgartirishlar boʻlib, atamalar yoki eskirgan malumotlar olib tashlanadi. Agar terminlar ontologiyadan oʻchirilgan boʻlsa belgilangan terminlar oʻz kuchida qoladi lekin eskirgan yorliqlar va termin barcha aloqalari olib tashlanadi. Aloqalarni oʻzgartirish annotasiyalarga tasir qilmaydi chunki ularning gen ontologiyada joylashgan oʻrniga emas balki annotasiyalar oʻziga xos maxsus terminlarga yoʻnaltirilgan. Gen ontologiya loyihasi genlar funksiyalarini kataloglashtirish uchun katta manba boʻladi. Shunday boʻlsada undan hali hamma joyda foydalanilmaydi va xanuzgacha murakkabligicha qolmoqda.

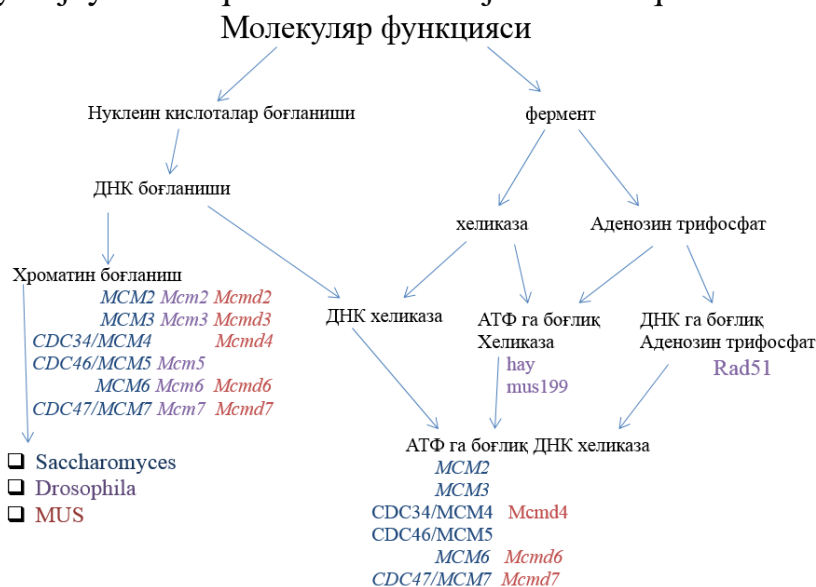
Gen ontologiyasi 1998 yilda tadqiqotchilar konsortsium asosida uch model organizmlar *Drosophila melanogaster* (meva pashshasi), *Mus musculus* (sichqon) va *Saccharomyces cerevisiae* (non achitqisi) genomlari oʻrganilib (4-rasm), ularni oʻqilishi va genetik maʼlumotlar baʼzasi yaratilishi asosida tashkil etilgan. Soʻngra boshqa model organizmlar uchun koʻp maʼlumotlar baʼzasini shu tariqa koʻrish va maʼlumotlaridan foydalanish, qoʻshimcha annatasiyalar baʼzasini yaratishni kengaytirish, kabi jarayonlarda gen ontologiyasidan foydalanildi.

Oʻsimlik, xayvon va mikroorganizmlar eng asosiy genetik maʼlumotlar baʼzalari bu loyixaga xissa qoʻshmoqda. 2008 yil yanvar xolatiga koʻra, gen ontologiya dasturi turli xil biologik organizmlarda qoʻllaniladigan 24.500 dan ortiq terminlarini oʻz ichiga oladi. U maʼlumotlar gen ontologiyasini rivojlantirish va undan foydalanish boʻyicha adabiyotlarda muxim tayanch xisoblanadi, va u bioinformatika soxasida tegishli standart vositasi boʻlib kelgan.

2011 yil sentabr xolatiga koʻra, gen ontologiyasi 360 ming dan ziyod tirik organizmlar uchun 33 mingdan ortiq terminlar va 12 million atrofida gen mahsulotlar annotasiyasi mavjud. Soʻnggi bir necha yil davomida, gen ontologiya konsortsium gen ontologiya sifati va spesifik annotasiya miqdorini oshirish uchun bir qator oʻzgarishlar amalga oshirildi. 2013 yilga kelib, annotasiyalar soni 96

milliondan oshdi. Annotasiya sifati avtomatlashtirilgan sifat nazorati yo‘li bilan takomillashtirildi.

Gen ontologiya konsortsiyumi so‘nggi paytlarda biologik jarayonlarning bevosita kichik sinfi sifatida, yangi biologik bosqichini joriy etdi. Bu sinf biologik jarayonlar sodir bo‘lishi mumkin bo‘lgan paytida alohida davri yoki bosqichini ifodalaydi. Ular shuningdek, boshqa biologik jarayonlar bilan tartibga solinadi. Biologik jarayonlar murakkab hodisalar bo‘lib, organizmlar hayoti uchun zarur molekulyar funksiyalarni amalga oshirilishi demakdir. Misol uchun turli biologik jarayonlar xujayra bo‘linish sikli metafaza va profaza hamda xayz ko‘rish payti, jinsiy xujayralarni qo‘shilishi va rivojlanish bosqichi.



4-rasm. Uchta turli model oganizmlar namunalari yordamida gen ontologiyasini tuzilishi va funksiyasini ifodalash ya'ni bir ontologiya ichida genlarni bog‘lanishi misol qilib keltirilgan. Ontologiyalar biologik kalit so‘zlardan tuzilgan.

Gen ontologiya biologik jarayonida "bosqichlarni" ifodalash

Gen ontologiyasi biologiyaning boshqa yo‘nalishlari ya’ni, biotexnologiya, genlar injinerligi, genomika, bioinformatika, biokimyoy, fiziologiya, proteomika kabi yo‘nalishlarda olib borilgan tadqiqotlarning mahsuli asosida yo‘nalish sifatida yuzaga keldi. Yuqorida ko‘rsatilgan fanlar gen ontologiyasi ma’lumotlar ba’zasidan foydalanib kelmoqda. Biomedisinada turli genetik kasalliklarni davolash, ularga tashxis qo‘yish ishlarida gen ontologiyasi majmuiga kiruvchi inson genomi ma’lumotlar ba’zasidan keng foydalanilmoqda. Bulardan tashqari qishloq ho‘jaligi maxsulotlarini genomlarini tadqiq qilib, yangi o‘simlik navlari, hayvon zotlari yaratilishida, ularni maxsuldorligini oshirishda qo‘llanilmoqda.

2.3. Genomni tahrirlash texnologiyalariga asos solinishi.

Ikki zanjirli oraliqlarni maqsadli ravishda joriy etishning birinchi urinishlarida tabiiy kam uchraydigan endonukleazalar (meganukleazalar deb ataladi), masalan, bakterial mobil genetik elementlardan olingan I-SceI ishlatilgan [Plessis et al 1992].

Meganukleazlarni keng tanib olish joylari (masalan, I-SceI uchun 18 ta nukleotid), hatto bitta oraliqni sutemizuvchilar genomiga kiritishga imkon beradi, bu maqsadli modifikasiya qilishning ajralmas shartidir.

Biroq, bunday saytlar genomning bir joyida joylashgan, boshqacha qilib aytganda, genetik modifikasiya qayerda bo'lishini tadqiqotchi emas, ferment aniqlaydi. Ushbu cheklovni bartaraf etish uchun olimlar maqsadli mutageniz yordamida meganukleazalarning DNK bilan bog'laydigan o'ziga xosligini o'zgartirishga harakat qilishdi. Biroq, bu tajribalar DNKni bog'laydigan va nukleazli mintaqalari yonma-yon, bitta oqsil domenida joylashgan ushbu fermentlarning tuzilishi bilan to'sqinlik qildi.

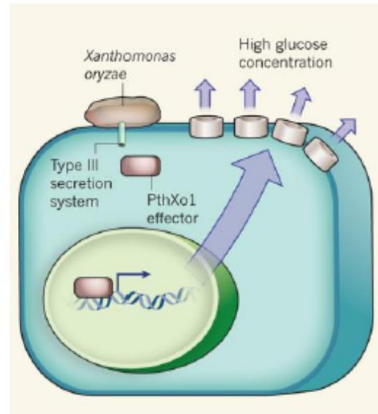
Shuning uchun, meganukleazlar ko'plab maqsadli ketma-ketliklar uchun ishlab chiqilganiga qaramay, yondashuv asosan yuqori darajadagi ixtisoslashtirilgan laboratoriyalar tomonidan qo'llaniladigan texnologiya bo'lib qoldi.

1996 yilda Chandrasegaran va uning hamkasblari Fok-I parchalanish domeniga bog'langan birinchi sink barmoqli gibril restriksiya fermentlarini taqdim etdilar.

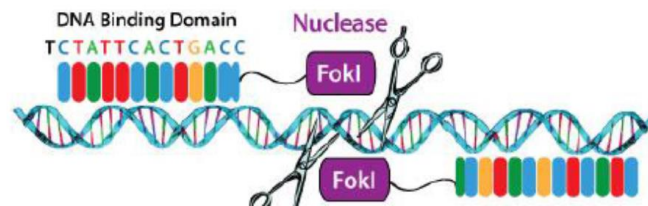
Keyinchalik, xuddi shu guruh birinchi marta boshqariladigan genomik muhandislik uchun sink barmoqli nukleazlardan (ZFN) foydalangan. O'shandan beri ZFN lar nafaqat turli xil dasturlar uchun juda qulay genomik muhandislik vositalariga aylandi, balki yo'naltirilgan genomni tahrirlash bo'yicha klinik ishlarga ham kirishdi. Biroq, (ZFN) dizayni murakkab va ko'p vaqt talab qiladigan bo'lib qolmoqda.

TALEN

Transcription activator-like effector nuclease



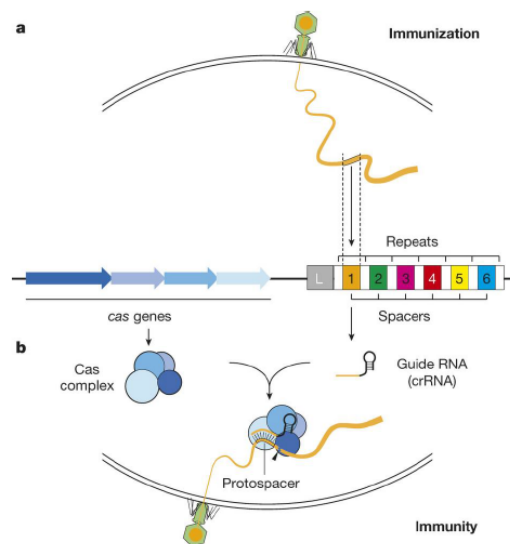
Talbot, 2010



E. coli genomlari aniq funksiyasi bo'lmagan takrorlanadigan ketma-ketliklarning uyushgan tuzilmalarini o'z ichiga oladi, keyinchalik ular boshqa ko'plab bakteriyalarda ham topilgan, bu konservativ (va shu sababli muhim) funksiyani ko'rsatdi. Ushbu g'alati genetik elementlarning bakteriyalar genomidagi ajoyib funksiyasini aniqlash va isbotlash uchun turli laboratoriyalardan ko'plab olimlarga yigirma yil kerak bo'ldi - bakteriyalar moslashuvchan immunitet tizimiga ega, bu ularga ikkinchi marta yuqtirishga urinayotgan viruslarni (bakteriofaglarni) tanib, yo'q qilishga yordam beradi. Buning uchun ular virus genomining qisqa ketma-ketliklarini o'zlarining genomiga kiritishadi (CRISPR mintaqasida) va ularni kalit va qulf prinsipi yordamida fag genomini taniydigan qisqa komplementar RNKlarni sintez qilish uchun shablon sifatida ishlatishadi.

Система CRISPR
Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats

1987 г. – открытие
 2013 г. – первое
 применение для
 редактирования
 генома



Ushbu muhim kashfiyotdan so‘ng CRISPR/Cas ning mexanizmi va muhim elementlari tavsiflandi, shuningdek tizim turli bakteriyalar o‘rtasida o‘tkazilishi mumkinligi ko‘rsatildi.

CRISPR-Cas9 ning RNK-yo‘naltirilgan DNK ning endonukleaza faolligi tasdiqlangandan ko‘p o‘tmay, uning potentsiali butunlay yangi turdagi muhandislik nukleazalari sifatida turli guruhlar tomonidan namoyish etildi.

O‘shandan beri biz CRISPR/Cas ni ilm-fan, sanoat va agrobiotexnologiya va biotibbiyotda qo‘llashga katta qiziqish bilan oshayapti. Ko‘p jihatdan, CRISPR/Cas dasturini qo‘llash boshqa muhandislik nukleazalari bilan bir xil qiyinchiliklarga duch keladi, shu jumladan samaradorlik (barcha tuzilmalar DNK parchalanining yuqori darajasini ta‘minlamaydi), o‘ziga xoslik (maqsadga qarab, maqsaddan tashqari faollikning yuqori darajasi kuzatiladi, ya‘ni genomning maqsadidan boshqa (taxmin qilinadigan yoki oldindan aytib bo‘lmaydigan) mintaqadagi bo‘shliq), yetkazib berish (aniqki, yaratilgan ferment tanlangan hujayralarga samarali ta‘sir etgan taqdirdagina ishlashi mumkin)), immunogenlik (barcha muhandislik nukleazalarida bakteriyalardan olingan elementlar mavjud) va funktsionallikni tahlil qilish.

2.4. Genomni tahrirlash tizimlarining asosiy yo‘nalishlari.

GENOM TAHRIRLASHNING POTENSIAL ISHLATILISH SOHALARI:

Gen nokauti (o‘qish doirasining ochiq joy almashishi)

Butun genlarni yoki genning ayrim qismlarini (masalan, ekzonlar) olib tashlash

Yuqori aniqlikdagi genlarni tiklash ("gen jarrohligi")

Mutasiyalarni tuzatish (masalan, bitta nukleotid polimorfizmi - SNP) Ayrim nukleotidlarni tahrirlash Xromosoma translokasiyalarini kiritish.

GENOM TAHRIRI UCHUN TALAB QILINADIGAN ELEMENTLAR:

- yaratilgan ferment (nukleaz, nikaza, deaminaza)
- sink barmoqli nukleaz
- TAL effektoriga asoslangan fermentlar
- CRISPR/Cas asosidagi fermentlar.

GENOM TAHRIRIDA ISHTIROK ETADIGAN HUYAYRA ICHI YO‘LLARI:

Bir zanjirli uzilishni ta'mirlash

Oxirlarning gomolog bo‘lmagan qo‘shilish

gomologik rekombinasiya

Ikki qatorli uzilishlarni ta'mirlash

gomolog rekombinasiya

Sitozinni deaminlash

individual nukleotidlarni kesish / almashtirish bilan ta'mirlash.

So‘nggi bir necha yillar ichida genomlarni tahrirlash uchun

Zinc Finger (Rux barmoqlari)

TALEN (Transcription Activator Like Effector Nucleases)

CRISPR/Cas9 (inglizcha CRISPR - Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats, o‘zbek tilida - muntazam guruxlarda joylashgan qisqa palindromik takrorlar) kabi yangi texnologiyalar vujudga keldi.

Shunday qilib, CRISPR/ Cas9-ga asoslangan oson, arzon va yuqori samaradorlikdagi metodologiyaning paydo bo‘lishi bilan tobora ko‘proq klinik tadqiqotlar ushbu yondashuvning turli xil saraton yoki virusli infeksiyalarni davolashda xavfsizligini sinab ko‘rmoqda. Yaqin kelajakda turli xil somatik kasalliklarni davolash uchun genomni tahrirlashga asoslangan qo‘shimcha davolash usullari mavjud bo‘ladi deb taxmin qilish kerak.

РЕЖА

- 3.1. Янги авлод технологиялари: Zinc Finger, TALEN, CRISPR.
- 3.2. Геном муҳандислигида TALEN ва CRISPR/Cas9 қўлланилиши.

3.1. Yangi avlod texnologiyalari: Zinc Finger, TALEN, CRISPR.

Zinc-finger texnologiyasi. *Fok I* – endonukleazalar domeni bilan bog‘langan oqsil domenining “Rux barmoqchalari” tipi sayt-spesifik nukleaza sifatida faol bo‘lib DNKni in vitro sharoitida qat‘iy belgilangan uchastkalarini o‘ta aniqlikda qirqishi allaqachon 1996 yilda birinchi marta ko‘rsatib berilgan edi. Shu kabi ximerik oqsillar modulli strukturaga ega bo‘lib 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 o‘simliklarda asosiy tahrirlash usuliga aylandi.² Ammo ZFN texnologiyasi murakkabligi va har bir aniq genom lokuslari uchun oqsil domenlarining konstruksiyasini tuzishga yuqori harajat talab etilishi, bir nukleotidli almashinuv yoki domenlar aro o‘zaro noto‘g‘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. So‘nggi yillarda bu izlanishlar genomlarni tahrirlash imkonini beruvchi yangi instrumentlarning yaratilishiga sabab bo‘ldi.⁴

TALEN texnologiyasi. Bu tizimlar – TALEN (Transcription Activator-Like Effector Nucleases, ya’ni transkripsiyani faollashtiruvchilarga o‘xshash 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, o‘simliklar va hayvonlar xujayrasida yuqori samarali ishlarni amalga oshirish va ular uchun konstruksiyalar tuzishning nisbatan soddaligi bilan farq qiladi. Bu kabi texnologiyalar genomlar ustida turli xil manipulyasiyalarni amalga oshirishda faol qo‘llanilmoqda va bu

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.

orqali transgen va mutant hayvon va o'simliklar yaratish hamda kulturalanadigan odam plyuripotent xujayralari asosida kasalliklar modelini yaratish va tadqiq etish kabi bir qator murakkab muammolarni hal etish uchun imkon yaratadi. Bundan tashqari epigenomikasini o'rganish va xromosoma lokuslarini xujayra siklida o'tkazish uchun TALEN DNK- bog'lovchi domenlari asosidagi ximerik oqsillar va faoliyati to'xtatilgan (inaktivasiya) Cas9 nukleazalaridan genlar transkripsiyasini boshqarish bo'yicha 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 o'rganilishi bilan bog'liq. Ushbu bakteriyalar sholi, qalampir, pomidor kabi o'simliklarning patogeni hisoblanib qishloq xo'jaligiga katta iqtisodiy zarar keltiradi, bu esa ularning sinchkovlik bilan o'rganilishiga sabab bo'ldi. Aniqlanishicha, bakteriyalar o'simliklar xujayralarining sitoplazmasiga effektor oqsillarni (TALE, Transcription Activator-Like Effectors) ajratib chiqaradi, bu esa o'simliklar xujayrasidagi jarayonlarga ta'sir etib patogenlarga nisbatan chalinuvchanlik darajasini oshiradi. Keyinchalik effektor (ta'sir etuvchi) oqsillarning faoliyat mexanizmlarini o'rganish natijasida, ular eukariotlardagi transkripsiya omillarini takrorlab DNK bilan bog'lana olish va o'zlarining 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 o'tib 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 ko'rsatib berildi.

Monomerlar ikkitasi yuqori o'zgaruvchan (Repeat Variable Di-residue, RVD) 12- va 13- pozitsiyalarda joylashgan 34 aminokislotalar qoldig'idan iborat tandem takrorlarni namoyish etadi.² Bunda aynan o'sha yuqori o'zgaruvchan aminokislotalar belgilangan nukleotidlarni tanib olishga javobgar hisoblanadi. Bu kod tug'ma (degenerativ virojdenniy) hisoblanadi. Ba'zi yuqori o'zgaruvchan aminokislotalar bir necha nukleotidlar bilan turli samaradorlik bilan bog'lanishi mumkin. Bunda TALE monomerlari bog'lanadigan 5'- oxir nukleotid ketma-

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

ketligi oldidan nishonlangan DNK molekulasida doim faqat timidin nukleotidi joylashgan bo‘ladi, bu esa bog‘lanish samaradorligiga ta’sir etadi.¹ So‘nggi 3’-uchi tanib olish saytiga bog‘lanuvchi tandemli takror 20 aminokislota qoldig‘idan iborat bo‘lib u yarim takror deb nomlanadi.

TALE oqsillari yordamida DNK kodlarining o‘qilishi aniqlanganidan so‘ng o‘zining soddaligi (bir monomer- bir nukleotid) bilan butun dunyo olimlarining qiziqishini uyg‘otdi va TALEN - ximerik nukleazalar yaratish bo‘yicha birinchi tajribalar amalga oshirildi.² 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 o‘z ichiga olgan sun‘iy ximerik nukleazalar ekspressiya qiluvchi genetik konstruksiyalar yaratildi. Bu texnologiya DNK-bog‘lovchi domen turli yuqori o‘zgaruvchan monomerlarni (Repeat Variable Di-residue, RVD) birlashtirgan holda istalgan nukleotid ketma-ketligi nishon bo‘lgan sun‘iy nukleazalar yaratish imkonini beradi. Ko‘p 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 o‘z ichiga olgan yuqori o‘zgaruvchan (RVD) monomerlardan foydalaniladi. Bunda yuqori o‘zgaruvchan monomerlar-RVD NN, A hamda G sifatida bog‘lanishi mumkin. Ko‘plab tajribalarda guaninning yanada spesifikroq bog‘lanishi uchun NH yoki NK monomerlari qo‘llanilganida keraksiz nishonga bog‘lanish xatoliklarini kamaytiradi. Yuqori o‘zgaruvchan monomerlardagi-RVD (H yoki N) birinchi aminokislota qoldig‘i bevosita nukleotidga bog‘lanishda qatnashmaydi, lekin fazoviy konformasiyani stabillash uchun javob berishi aniqlandi. Ikkinchi aminokislota qoldig‘i nukleotid bilan o‘zaro bog‘lanadi, bunda bog‘lanish tabiati turlicha: D va N azotli asoslar bilan vodorod bog‘larini hosil qiladi, lekin I va G Van-der-Vaals kuchi hisobiga nishonlangan nukleotidlar bilan bog‘lanadi.³

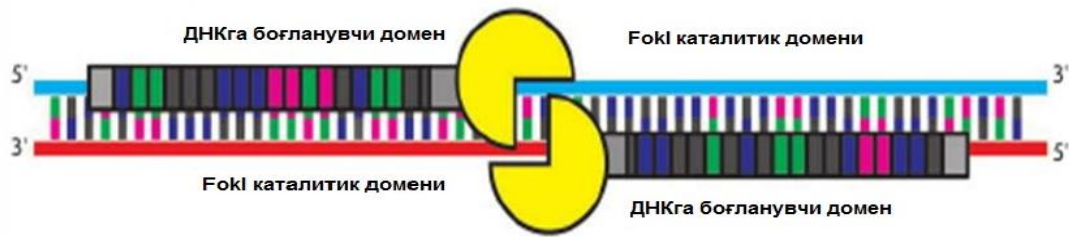
Domenga bog‘lanuvchi sun‘iy DNK yadro lokalizatsiyasi signaliga, N- uchi domeni va FokI katalitik domeniga ega bo‘lgan yarimtakkor genetik konstruksiyaga kirgiziladi. Sun‘iy nukleazalar uchun ishonlangan saytlar quyidagicha tanlab olinadi: ular DNKning turli zanjirlarida bo‘lishi va speyser ketma-ketligida kichik uchastkalarga (12-25 j.n.) ajratilgan bo‘lishi kerak bo‘ladi. 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 bo‘shliq hosil qiladi. (1-rasm)

¹ Huang P, et al. Heritable gene targeting in zebrafish using customized TALENs. *Nat Biotechnol.* 2011;29:699–700.

² Bedell VM, et al. In vivo genome editing using a high-efficiency TALEN system. *Nature.* 2012

³ 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.

Геномнинг мақсадли (нишонли) локуси



TALEN химерик оқсиллари жуфтлиги

Оқсил доменлари ёрдамида нуклеотидларни таниб олиш коди

NI = A

NG = T

NN = G

HD = C

1-rasm. TALEN химерик оқсиллари yordamida ikki ipli (zanjirli) bo‘shliq kiritish sxemasi. DNKga bog‘lanuvchi oqsil domenining bir monomeri DNKning maqsadli (nishonli) ketma-ketligida bir nukleotidni tanib oladi. Bog‘lanish uchun monomerdagi ikki aminokislota qoldig‘i javob beradi, tanib olish kodi keltirilgan (aminokislota qoldiqlari bir harfda ifodalanadi). Tanib olish saytlari masofada DNKning turli zanjirlarida joylashgan, bu esa FokI katalitik domenlari dimerizatsiyasi uchun yetarlidir. FokI dimeri sifatida DNKga ikki zanjirli bo‘shliq kiritadi.

Nazariy jihatdan DNKga bog‘lanuvchi domenlarning ma‘lum tanib olish saytlari bilan genomning istalgan uchastkasiga TALEN sun‘iy nukleazalari yordamida ikki zanjirli bo‘shliq kiritish mumkin. TALEN nukleazalari saytlarini tanlashdagi yagona cheklov, bu nishonlangan ketma-ketlikdagi 5‘-uchi oldidan T ning mavjud bo‘lish zaruriyatidir.¹ Ammo speyser ketma-ketligi uzunligini o‘zgartirish bilan ko‘p hollarda sayt tanlovlarini amalga oshirish mumkin. DNKga bog‘lanadigan domenning W232 qoldig‘i N-oxir uchastkasining tarkibida 5‘- T bilan o‘zaro birikadi, bunda u TALEN ning nishonlangan saytlar bilan birikish samaradorligiga ta‘sir ko‘rsatishi aniqlangan.² Ammo A, G, yoki C bilan bog‘lanuvchi TALEN N-oxirli domenining mutant variantlarining seleksiyasi natijasida bu muammoni hal etish imkoni bor.

CRISPR texnologiyasi. TALEN химерик оқсиллари tizimi kashf qilinganidan ikki yil o‘tib CRISPR genomni tahrirlash texnologiyasini faol qo‘llash rivojlandi.³ Bu texnologiyaning elementlari kodirlamaydigan RNK va Cas (CRISPR-associated) oqsillari hisoblanadi. TALEN химерик оқсилларидan farqli ravishda CRISPR/Cas tizimi yordamida tanib olish xususiyati nishonlangan DNK va

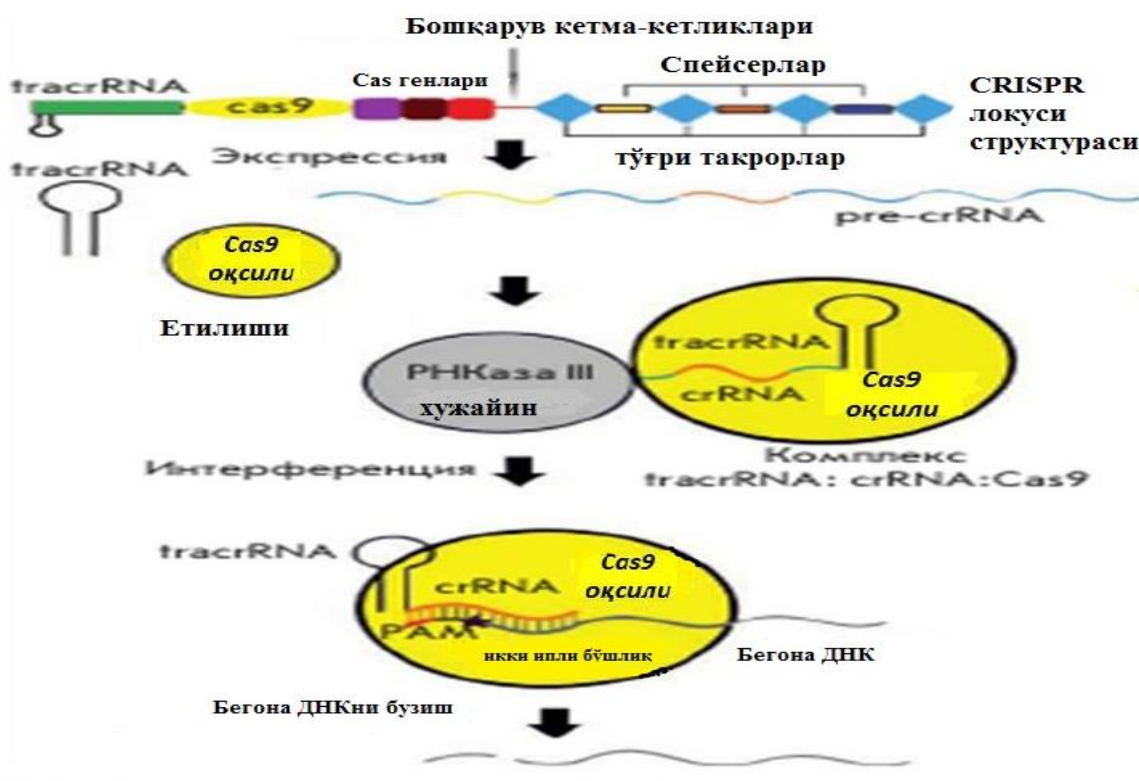
¹ Cermak T, et al. Efficient design and assembly of custom TALEN and other TAL effector-based constructs for DNA targeting. *Nucleic Acids Res.* 2011;39:e82.

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

kodirlamaydigan RNKlarning o‘zaro komplementar bog‘lanishi hisobiga amalga oshiriladi.

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



2-расм. Бактерия хужайраларида CRISPR/Cas9 харакатланиши механизми

Bundan tashqari bu kabi CRISPR kassetalari bevosita oqsil mahsulotlari nukleaza va xelikaza faolligiga ega bo‘lgan Cas genlari (CRISPR-associated-CRISPR bilan assosiasiyalangan) yaqinida joylashgan bo‘ladi.¹ Bir-biridan bexabar bioinformatiklarning uch guruxi speyser DNK ko‘plab fag va plazmidalarning DNKsiga gomolog ekanligini 2005 yilda ma’lum qildi. 2007 yilda CRISPR speyser lokusida mavjud va bakteriofagga chidamli bo‘lib borayotgan *Streptococcus thermophilus* xujayralari bakteriofagning genom DNKsiga

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

komplementar ekanligi aniqlandi. Shu tarzda CRISPR/Cas texnologiyasi noyob mexanizm bo'lib mikroorganizmlarni begona DNK kirishidan himoyalashi va restriksiya-modifikasiya tizimi bilan bir qatorda faol bo'lib genetik ma'lumotlarni gorizontal ko'chirilishini cheklashi aniqlandi.

CRISPR- tizimlari prokariot organizmlar o'rtasida keng tarqalgan: ular 87% arxey va 48% eubakteriyalarda aniqlangan. Shuning uchun har xil organizm turlarida genomdagi (1-18) CRISPR-kassetalari miqdori kabi takrorlarning miqdori (o'rtacha 60) va xajmi (o'rtacha 23-37 n.j.), shuningdek speyserlarning soni va xajmi (17-84 n.j.) o'zgaruvchan bo'ladi. Bunda bir kasseta ichidagi speyserlar va takrorlarning uzunligi o'zgaras va takrorlar ketma-ketligi esa bir xil bo'ladi.¹

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

Transkripsiyaning ikkinchi bosqichida barcha CRISPR lokuslari pre-crRNA (poly-spacer precursor crRNA; CRISPR RNKning yarim speyserli o'tmishdoshi) uzunligida transkripsiyalanadi (2-rasm). Yetilmagan transkriptioning yetilgan crRNA holatiga processing qilinishi CRISPR/Cas-tizimlarida ko'p hollarda Cas6 endonukleazalari tomonidan amalga oshiriladi. 39-45 nukleotid uzunligidagi qisqa crRNA (CRISPR RNK) bir speyser ketma-ketligiga ega bo'lib oxirlarida sterjenbigiz strukturasi shakllanishida ishtirok etuvchi takrorlar joylashgan: gidroksil guruxiga ega takrorning so'nggi sakkiz nukleotidlari 5' uchida sterjen hosil qiladi, va to'g'nog'ichsimon struktura 2', 3'-siklik fosfat bilan 3'-uchida ilmoqli urchuq (bigiz)ni hosil qiladi.

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

DNK-nishonlarni effektor majmuasi bilan degradasiya qilish uchun crnA nukleotidlarining DNK-nishonlari bilan o'zaro -2, -3, -4 pozisyalarda (agar +1 protospeyserning birinchi asosiga qabul qilinsa) komplementar birikishi ro'y

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

bermasligi kerak. CrnA va DNK-nishonlarning o‘zaro komplementar birikishi ushbu pozitsiyalarda effektor majmuasining shakllanishini buzadi, bu esa genom DNKsini qirqishga va uning keyinchalik degradasiyaga uchrashiga to‘sqinlik qiladi.

Viruslar va ularning xo‘jayin organizmlarining uzoq koevolyusiyasi viruslarda crISPr-interferensiyalarga qarshi himoya mexanizmlarining paydo bo‘lishiga 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 bo‘ladi. Hozirgi kunda bulardan *S. Pyogenes* patogenidan ajratib olingan II-A tipining crISPr/cas-tizimi genom muxandisligida faol qo‘llaniladi. Bu bakteriyada cas genining minimal to‘plami aniqlangan. Birgina polufunksional cas9 oqsili pre-crrnA processingini hamda begona DNKning interferensiyasini amalga oshiradi.

CrrnA processingi kodirlamaydigan kichik RNK - tracrna (trans-activating crrnA; transaktiviruyushaya crRNK) bilan ham bog‘liq bo‘ladi. Tracrna molekulalari pre-crrnA ketma-ketliklarining takrorlari bilan dupleks hosil qilib komplementar bog‘lanadi, xo‘jayin xujayralarning ribonukleazalaridan biri - RNKaza III, cas9 ishtirokida 5’ uchida 20-nukleotidli speyzer ketma-ketligiga ega bo‘lgan yetuk crrnA ning hosil bo‘lishi 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 o‘zida bevosita qirqish amalga oshiriladigan uch nukleotiddan so‘ng 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-spesifik nukleazalar yordamida to‘rt asosiy bosqichdan iborat:

1. Genomda maqsadli nukleotid ketma-ketligini tanlab olish.
2. Tanlab olingan nishonga yo‘naltirilgan nukleaza konstruksiyasini yaratish.
3. Ushbu konstruksiyani xujayra yadrosiga kiritish.
4. Olingan mutasiyalarning tahlili.

TALEN va CRISPR/Cas9 texnologiyalari yordamida ishlaganda ikki zanjirli bo‘linmalarni spesifik kiritish uchun saytlarni sinchkovlik bilan tanlab olish zarur. Dastlabki boinformatik tahlillarga ko‘ra, genomga ikki zanjirli bo‘linmalarni kiritish maqsadsiz effektlarning ham ehtimolligi borligi bilan tushuntiriladi.¹

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

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 spesifik nukleotidlar va RVD bog'lanishning effektivligidagi farqlardir. NN va HD monomerlari 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 bo'lgani uchun monomerlarning nukleotidlar bilan bog'lanish ehtimolligi mavjud, masalan, NG va A larning o'zaro bog'lanishi. Uchinchidan, ikki nukleazalarning FokI domenlari bir hil DNKga bog'lanuvchi domenlari (gomodimerlarning hosil bo'lishi) bilan dimerizasiyaga uchrashi mumkin. Bu muammo majburiy geterodimerlar sifatida ishlovchi FokI domenlariga ega TALEN tizimini yaratish orqali bir qator ishlarni amalga oshirish davomida hal etilgan.¹ Ehtimolli maqsadsiz effektlar nukleazalar tanish saytlari orasidagi speyser DNKning xajmi qayd etilmaganligi natijasida sodir bo'lishi mumkin. Bu xususiyat FokI domenlari dimerizasiyalanishi uchun yetarli masofada joylashgan nukleazalarning maqsadsiz saytlar bilan bog'lanishida ikki zanjirli bo'shliq kiritish imkonini beradi.

S. pyogenes cas9 nukleazalari 5'-NGG-3' konsensusi bilan RAM 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 mutasiyalar 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 o'tkazmaydi. 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 to'sqinlik qiladi. Umuman olganda, maqsadsiz effekt cas9 uchun 5'-oxiri nukleotidlariga nisbatan kam ahamiyatga ega ketma-ketlikni yo'naltiruvchi 3'-oxiridagi –8–12 n.j. almashinuvlarning joylashishlari bo'yicha aniqlanadi, bunda Cas9 i sgRNA larga kiritiladigan almashinuvlar va aynan nishon-sayt xususiyatlarining konsentrasiyasi

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

va miqdori uchdan oshmasligi lozim. Ko'rsatilgan kamchiliklarni yengish cas9 ortologlarini qo'llashga asoslangan usullarni qidirish va ishlab chiqishga imkon beradi. Bularning faolligini ta'minlash uchun murakkab konsensus ketma-ketlikka ega RAM zarur hisoblanadi. Masalan, II tip N. meningitidis CRISPR/cas PAM larni 5'-NNNNGATT-3', konsensusi bilan taniydi, bu jarayonda nishon tanlash imkoniyatini cheklab spesifiklikni oshirishi mumkin.

CRISPR/cas tizimlari yordamida genomni tahrirlash spesifikligini oshirish maqsadida sgRNA juftligi (ZFN va TALEN juftlik analoglari singari) bilan ikki Cas9 nikazalaridan foydalaniladi. Ushbu sgRNA juftligi FokI domenlari bilan faqat ikki mustaqil oqsillarning ta'siri asnosida DNKga bo'shliq (parchalash) kiritadi.¹ Bir katalitik faol domenlarning mutasiyasi (HNHda D10A va RuvCda H840A) Cas9 nukleazasini DNK-nikazaga aylantiradi. Agar DNKning ikkala zanjirini Cas9 nikaza juftligi bilan qirqilsa sayt spesifik ikki zanjirli bo'shliqlar hosil qilishga olib keladi, bu bo'shliqlar DNK uchlarining (oxirlari) nogomologik (NHEJ- non-homologous end joining) tikilishi yordamida qayta juftlashadi, bunda alohida bo'lgan bir zanjirli parchalanishlar yuqori ekssiziya (BER- base excision repair) asosida samarali ravishda qayta juftlashadi. Ikki Cas9 nikazalarini sgRNA juftligi bilan qo'llash maqsadsiz mutasiyalarning hosil bo'lishini sezilarli darajada kamaytirishi va bu jarayonda maqsadsiz mutasiyalarning chiqishi butunlay nukleazalarning qo'llanilishiga bog'liqligi ko'rsatib berilgan.

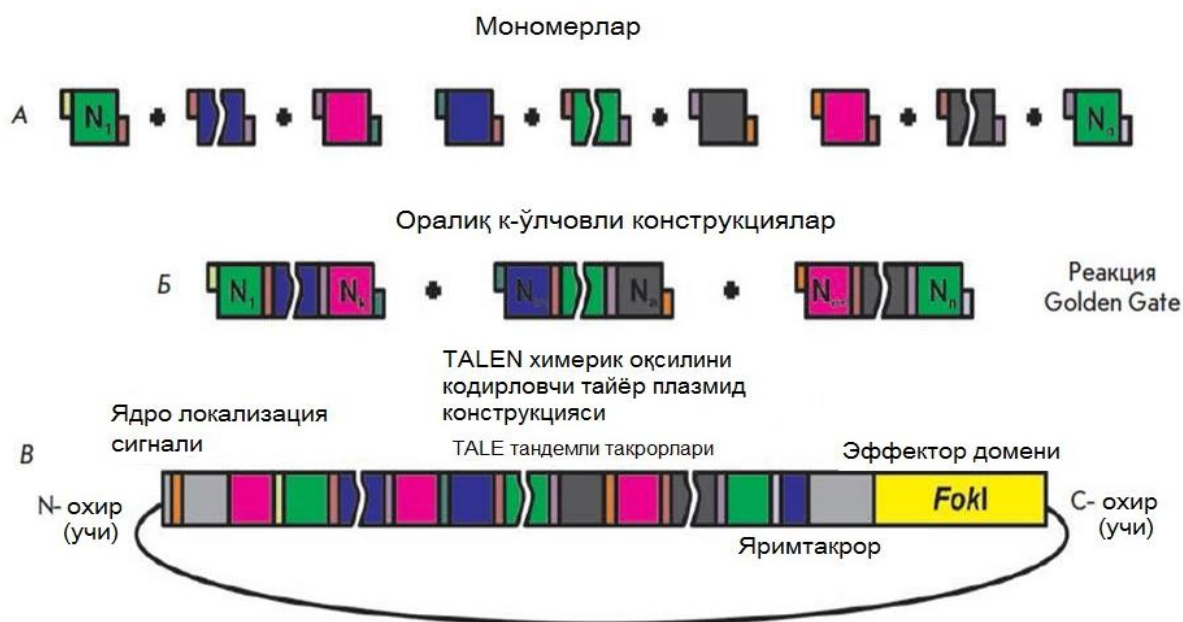
Keltirilgan CRISPR/ Cas9 va TALEN tizimlari yordamida maqsadli (nishonli) saytlarni tanib olish imkoniyatlari shu kabi saytlarni qidirishda qo'llash uchun kompyuter algoritmlarini tuzishda e'tiborga olingan. Hozirda turli kompaniyalar tomonidan yaratilgan onlayn dasturlash ta'minotlari mavjud bo'lib, ular CRISPR/ Cas9 va TALEN tizimlarining potensial saytlarini tanlash, hamda ehtimolli maqsadsiz effektlarni aniqlash uchun ham mo'ljallangan. 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 so'ng juftlikdagi lgirlash jarayonlari o'tkaziladi 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 bo‘ladi, bular keyinchalik tetramerlarga birlashadi. Bunda to‘g‘ri ketma-ketlikka turli restriksiya endonukleazalarini qo‘llash orqali erishiladi. Bu usul murakkab va uzoq vaqt talab etadi, har bir bosqichda reaksiya mahsulotlarini tozalash hamda yo‘nalishning to‘g‘riligini tasdiqlab borish ham talab etiladi. Bu jarayonlarni tezlashtirish maqsadida mono-, di-, tri- va tetramerlarni o‘z ichiga olgan 376 elementlardan iborat kutubxonani yaratilgan.

Effektivlikni oshirish va yig‘ish jarayonlarini tezlashtirish maqsadida Golden Gate reaksiyasi qo‘llaniladi, bu bir reaksiya aralashmasida bir vaqtning o‘zida ligirlash va restriksiya endonukleazalari yordamida gidrolizlash imkonini beradi (3-rasm).



3-rasm. TALEN ximerik oqsillarini ekspressiyalovchi genetik konstruksiyalarni yaratish uchun Golden Gate klonlash tizimi asosida modulli iyerarxik ligirlash strategiyasining sxemasi. A- birinchi bosqichda detallar to‘plamidan iborat o‘ziga xos “konstruktor”ni taqdim etuvchi monomerlar kutubxonasi yaratiladi. Ushbu detallar-spesifik oligonukleotid praymerlar yordamida amplifikasiya qilingan monomerlarning ketma-ketliklaridir. praymerlar shu tarzda tuziladiki, IIS tipli endonukleaza restriksiyalarining gidrolizi natijasida yopishqoq uchlar hosil bo‘lishi zarur, bu yopishqoq uchlar tayyor konstruksiyada monomer pozitsiyasini (joylashuvini) aniqlab beradi. B- bir Golden Gate reaksiyasida bir vaqtning o‘zida bir necha monomerlarni ligirlash imkoniyati bor, bularning natijasida oraliq k-o‘lchovli konstruksiyalar olinadi. V- so‘nggi bosqichda Golden Gate reaksiyasi o‘tkaziladi, buning natijasida bir necha oraliq k-o‘lchovli konstruksiyalarning va TALEN ning qolgan elementlarini o‘zida tutgan “asos” plazmidalarning restriksiya va ligirlash hodisasi sodir bo‘ladi.

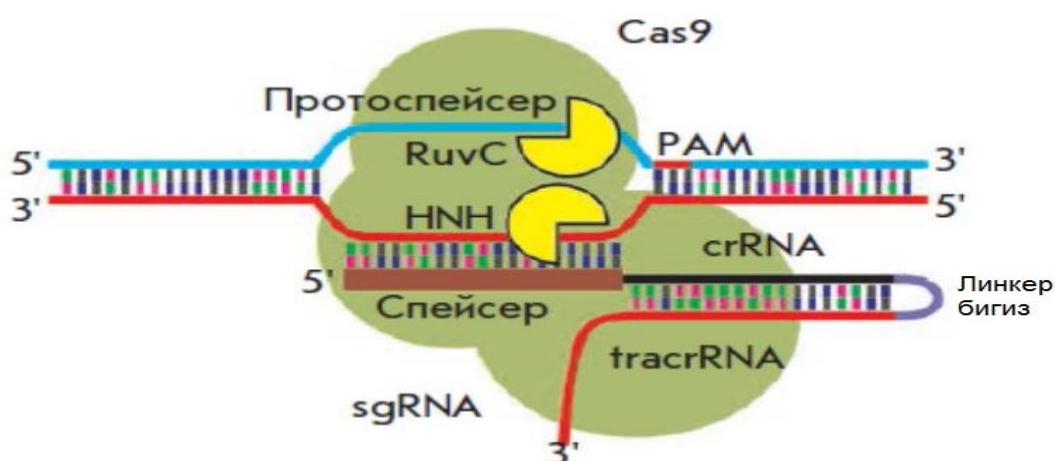
In vitro sharoitlarda va bakteriya xujayralarida CRISPR/ Cas9 yordamida DNKn qirg‘ish uchun quyidagi komponentlar talab etiladi va yetarli hisoblanadi: kodirlamaydigan RNK tracrRNA va pre-crRNA, RNKaza III va Cas9 oqsili. Ushbu tizimni sut emizuvchilar xujayralarida qo‘llash bir qator afzalliklarni beradi.

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) yo‘naltirish uchun yetarlidir.

Ikkinchidan, eukariot xujayralarda pre-crRNA larni tayyor bo‘lishi uchun ekzogen RNKaza III kiritilishi talab etilmaydi, chunki bu vazifani o‘z xujayra RNKazalari samarali amalga oshiradi.

Uchinchidan, kodirlamaydigan ikki RNK o‘rniga ko‘pincha yagona ximerik sgRNA kiritiladi, bunda sintetik struktura “bigiz-asos” yordamida tabiiy crRNA-tracrRNA duplekslarni o‘rnini bosish maqsadida yetuk crRNA tracrRNA qismi bilan birlashgan bo‘ladi (4-rasm). sgRNA transkripsiyasi uchun mos keluvchi promotor talab etiladi, masalan RNK-polimeraza III aloqador U6- promotori.

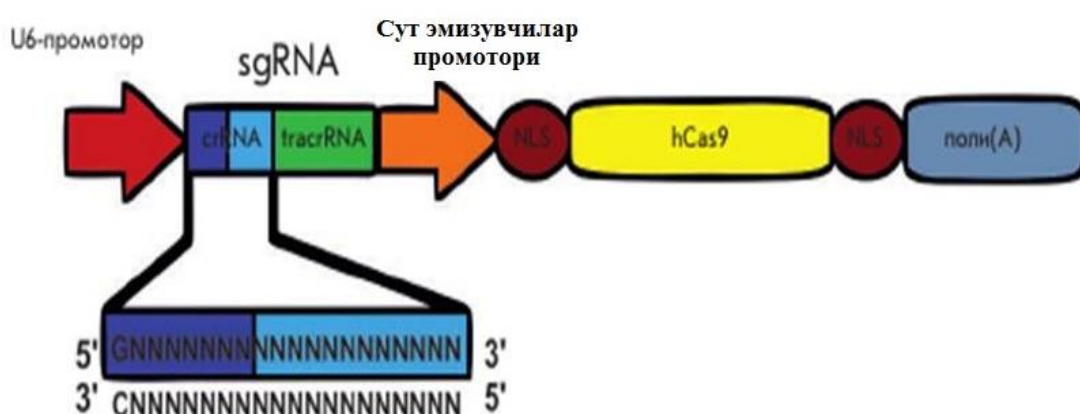


4-rasm. Maqsadli (nishonli) lokuslarga ikki zanjirli bo‘shliq kiritish uchun yagona ximerik sgRNA. SgRNA majmuasi va Cas9 DNKning tanlangan saytlariga ikki zanjirli bo‘shliq kiritish imkoniyatiga ega. SgRNA- sun‘iy yaratilgan konstruktsiya bo‘lib u o‘zi bilan RNK ning bir molekulasiga birlashgan CRISPR/Cas9: srRNA-tracrRNA tizimining elementlarini taqdim etadi. Protospayser - CRISPR/Cas9 tizimi taniydigan sayt. Speyser – sgRNA tarkibidagi ketma-ketlik bo‘lib, maqsadli saytning o‘zaro komplementar bog‘lanish prinsipi bo‘yicha bog‘lanishiga javob beradi. RuvC va HNH – katalitik domenlar bo‘lib, DNK zanjirlarining maqsadli saytlarida ikki zanjirli bo‘shliq kiritadi. PAM – qisqa motiv (NGG- CRISPR/Cas9 sharoitida), uning mavjudligi protospayserning 3’- oxiridan (uchidan) ikki zanjirli bo‘shliq kiritish talab etiladi.

Feng Zang (Feng Zhang) laboratoriyasida dastlabki plazmida konstruktsiyalari yaratilgan bo‘lib bu konstruktsiya CRISPR/Cas9 ishlashi uchun talab etiladigan elementlaridan tashkil topgan. PX260/pX334 plazmidalari tarkibida uch ekspressiyalovchi kassetalar mavjud bo‘lib bular; Cas9-nukleaza/nikaza, CRISPR RNK-matrisasi va tracrRNA (5-rasm). Nishon- ketma-ketligini o‘zgartirish uchun bu konstruktsiyadan faqatgina dastlabki 30-nukleotidli yo‘naltiruvchi 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 o'zida tutgan 30-a'zoli oligonukleotidlar birga erib va plazmidaga ligirlanadi.

PX330/pX335 plazmidalari ikki ekspressiyalovchi kassetalarni o'zida tutadi: Cas9-nukleaza/nikaza, 85-nukleotidli tracrRNA ni o'z ichiga olgan ximerik sgRNA. Yo'naltiruvchi ketma-ketlikni almashtirish prinsipi o'zgarmagan, lekin uning uzunligi qisqa – 20 nukleotid, bunda 20-m guanin bo'lishi kerak, hamda u6-promotor bu asosni transkripsiya boshlanish nuqtasida ushlaydi. Bundan tashqari bu plazmidalarga 2A-GFP yoki 2A-Puro saytlari kabi qo'shimcha elementlar kiritilishi mumkin, ularning vazifasi - plazmidalarni o'zida tutgan xujayralarni keyinchalik seleksiya qilishdan iborat.



5-rasm. CRISPR/Cas9 tizimlari elementlarini ekspressiyalovchi genetik konstruktsiya sxemasi. hCas9 – eukariot xujayralarda ekspressiya qilish uchun optimallashtirilgan Cas9 oqsilining ketma-ketligi. sgRNA-faol bo'lish uchun crRNA va tracrRNA qismlarini o'zida tutgan yagona ximerik RNK. NLS – yadro lokalizatsiyasi signali, uning vazifasi konstruktsiyalarni yadroga tushishini ta'minlashdan iborat. Poli (A) – poliadenillanish signali.

Odam, sichqon va boshqa organizmlar xujayra kulturalarining transformatsiyasi uchun ko'pincha 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 mikroinyeksiya maxsus usullari ishlab chiqilgan. Bu usul sichqon, danio (*Danio rerio*) va drozofilalarda faol qo'llaniladi. Keng qamrovdagi gen nokauti uchun sgRNAlarning katta kutubxonalaridan foydalanib lentivirus vektorlar qo'llaniladi. Xujayralari zich xujayra devoriga ega o'simliklarda protoplastlarning plazmida transformasiya usuli hamda *Agrobacterium tumefaciens* yordamidagi agroinfiltratsiya usuli qo'llaniladi.

3.2. Genom muxandisligida TALEN va CRISPR/Cas qo'llanilishi.

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 xo‘jaligi va tibbiyot kabi turli sohalarda qo‘llanilishi haqiqatdan ham hayratlanarli yutuqlarga sabab bo‘lmoqda.

Nukleaza	Obyekt	Gen	Qo‘llanishi
TALEN	Odam xujayralari (Homo sapiens)	ccr5, akt2, e17k, angptl3, apob, atgl, c6orf106, celsr2, 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, nlr5, 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, bmpr1a, 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, kiritish
	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, hif1ab, ikzf1, jak3, moesina, myod, phf6, ppp1cab, ryr1a, ryr3, scl6a3, tbx6, tnkb, th, fam46c, smad5	nokaut, kiritish
	Ipak qurti (Bombyx mori)	blos2	nokaut
	Chigirtka (Gryllus bimaculatus)	lac2	nokaut
	Qurbaqa (Xenopus tropicalis)	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, mlkl, mstn, pibf1, sepw1, rab38, zic2	nokaut, kiritish
	Kalamush (<i>Rattus norvegicus</i>)	bmpr2, IgM	nokaut
	CHo'chqa (<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, kiritish
	Toroyoq o'ti (<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, kiritish
	Odam xujayralari (<i>Homo sapiens</i>)	dnmt3b-tdTomato, pou5f1(oct4), emx1, dyrk1a, grin2b, egfp, ccr5, c4bpb, pvalb, aavs, akt2, celser2, ciita, glut4, linc00116, sort1, ldlr	kiritish
	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, kiritish
	Drozofila (<i>Drosophila elanogaster</i>)	yellow, white, rosy, cg14251 (k81), cg3708cg17629 (kl-3), light	nokaut, kiritish
	Danio (<i>Danio rerio</i>)	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, kiritish, xromosomad a qayta-qurish
	Qurbaqa (<i>Xenopus tropicalis</i>)	tyr, six3	nokaut
	CHo'chqa (<i>Sus scrofa</i>)	gdf8, p65	nokaut, kiritish
	Sichqon (<i>Mus musculus</i>)	tet1, tet2, tet3, sry, uty, rosa26, hpert, egfp, th, rheb, uhrf2	nokaut, kiritish
	Kalamush (<i>Rattus norvegicus</i>)	dnmt1, dnmt3a, dnmt3b, tet1, tet2, tet3, mc3r, mc4r	nokaut, kiritish

Arabidopsis (<i>Arabidopsis thaliana</i>)	pds33, fls2, bri1, jaz1, gaj, chl, chl2, 5g13930	nokaut, kiritish
Tamaki (<i>Nicotiana benthamiana</i>)	pds	nokaut, kiritish
Sholi (<i>Oryza sativa</i>)	ods, badh2, mrk2, 02g2s3w8e2e3t, 1r1o, cs5w, eseptp1,4 ysa, myb1, cao1, lazy1	nokaut, kiritish
Bug‘doy (<i>Triticum aestivum</i>)	mlo	nokaut

Ammo hozirgacha ularning qo‘llanishi bo‘yicha spesifik va havfsizligiga bog‘liq (nojo‘ya ta’sirlari ehtimolligi tufayli) bir necha muammolar ochiqligicha qolmoqda, masalan, davolashda qo‘llash 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 bo‘lib, turli xujayra liniyalari va organizmlari genomlarida yuqori ishlab chiqarish va ko‘p tarmoqli tahrirlash imkoniyatiga ega.^{1,2}

Bugungi kunda texnologiyalarning qaysi birini qo‘llash kerakligi bo‘yicha aniq javoblar mavjud emas. Bu texnologiyalarni juda yaxshi tushinib baholash uchun ularni o‘z afzalliklariga ega kichik detallarigacha bir-biriga solishtirib o‘rganish talab etiladi. Shunda ham bu savollarga universal javob topish imkoni bo‘ladi deyish qiyin hamda har bir konkret jarayon uchun turli hil variantlarni qo‘llash va ularning ichidan maqsad muvofiqlarini tanlab olish kerak bo‘ladi.

Nazorat savollari:

1. Genomni tahrirlash imkonini beruvchi qanaqa texnologiyalar mavjud?
2. Zinc Finger texnologiyasi haqida gapirib bering?
3. TALEN texnologiyasi to‘g‘risida nimalarni bilasiz?
4. TALEN texnologiyasining ishlash mexanizmi qanaqa?
5. CRISPR texnologiyasining mazmun-mohiyati qanday?
6. CRISPR texnologiyasining ishlash mexanizmi qanaqa?
7. Genomni tahrirlash texnologiyalarining afzalliklari va kamchiliklari nimalardan iborat?
8. Genomni tahrirlash texnologiyalarini qaysi sohalarda qo‘llash mumkin?

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.

9. Sun'iy tuzilgan genom konstruksiyalarini organizmga kiritishning qanday usullarini bilasiz?

10. Hozirgi kunda dunyo ilm-fanida genomni tahrirlash texnologiyalari asosida qanaqa tadqiqotlar amalga oshirilmoqda (oshirilgan), nimalarga erishilmoqda va bu haqda ommaning fikri qanaqa?

Foydalanilgan adabiyotlar:

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.

IV. AMALIY MASHG‘ULOTLAR MATERIALLARI

1-amaliy mashg‘ulot:

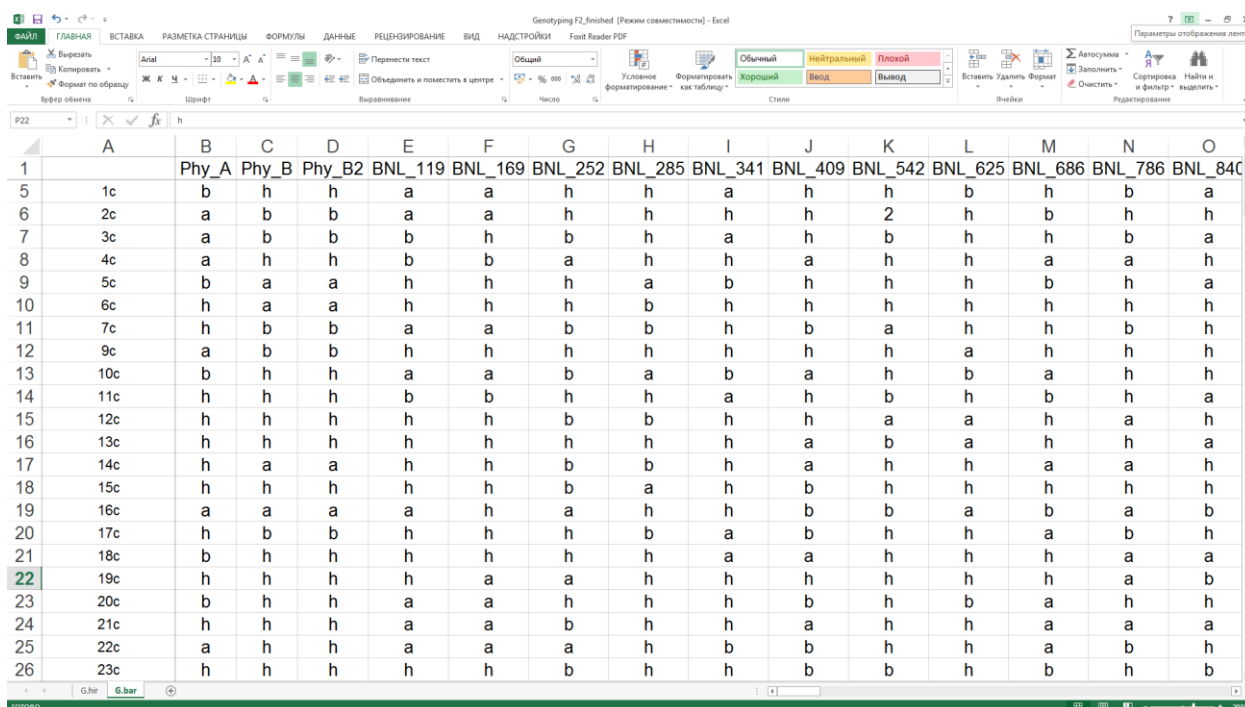
Bioinformatikaning asosiy prinsiplari.

Ishdan maqsad: Genomlarni kartalashtirishda foydalaniladigan DNK markerlari bilan tanishish. Genetik birikkanlik kartalarini tuzish dasturi JoinMap 3.0 dasturiy ta’minoti ishlash prinsipi bilan tanishish. Assosiasion kartalashtirish va ularning turlari LD (Linkage Disequilibrium), QTL (quantitative trait locus) hamda NAM (Nested Association Mapping) usullari ish prinsiplari bilan tanishish.

Masalaning qo‘yilishi: Tinglovchi amaliy mashg‘ulotda keltirilgan vazifalarni bajarishi, tahlil qilishi va natija olishi lozim.

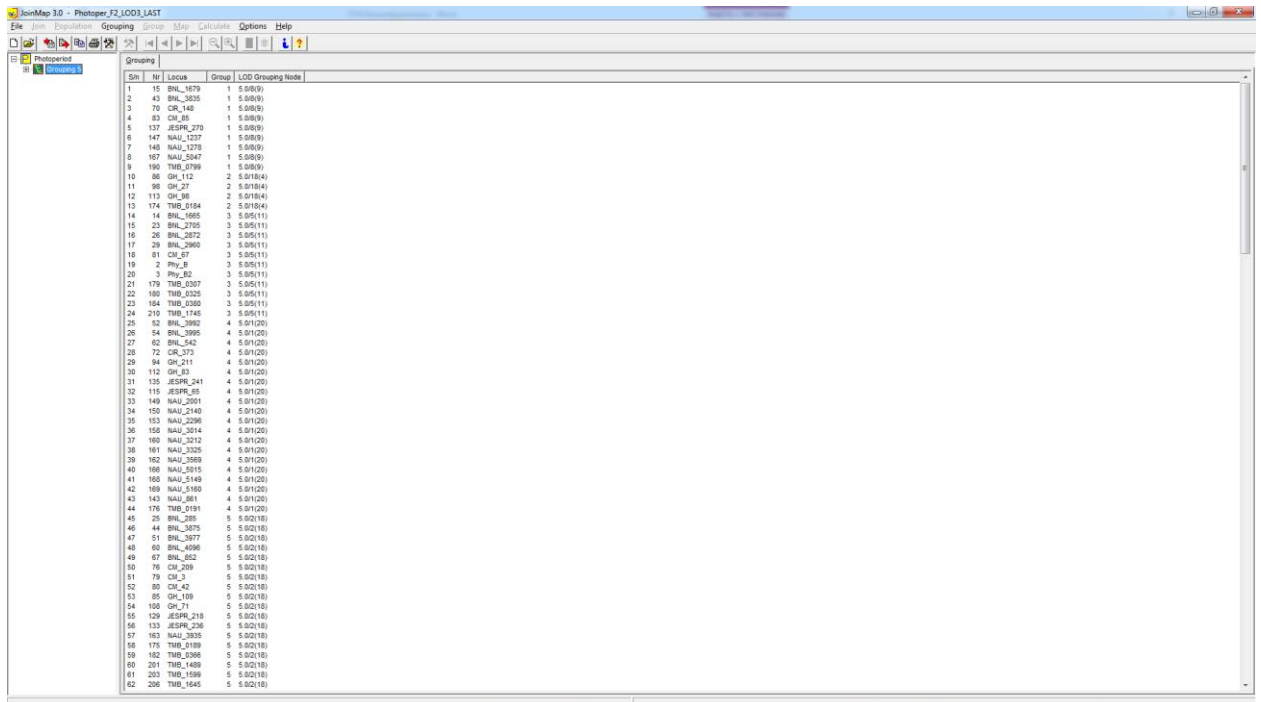
Ishni bajarish uchun namuna.

1-vazifa. DNK markerlari yordamida PZR skrining qilingan ma’lumotdan foydalanib bir avlodga tegishli bo‘lgan individlarni genotipik baholang va Microsoft Exel dasturi yordamida kodlang.

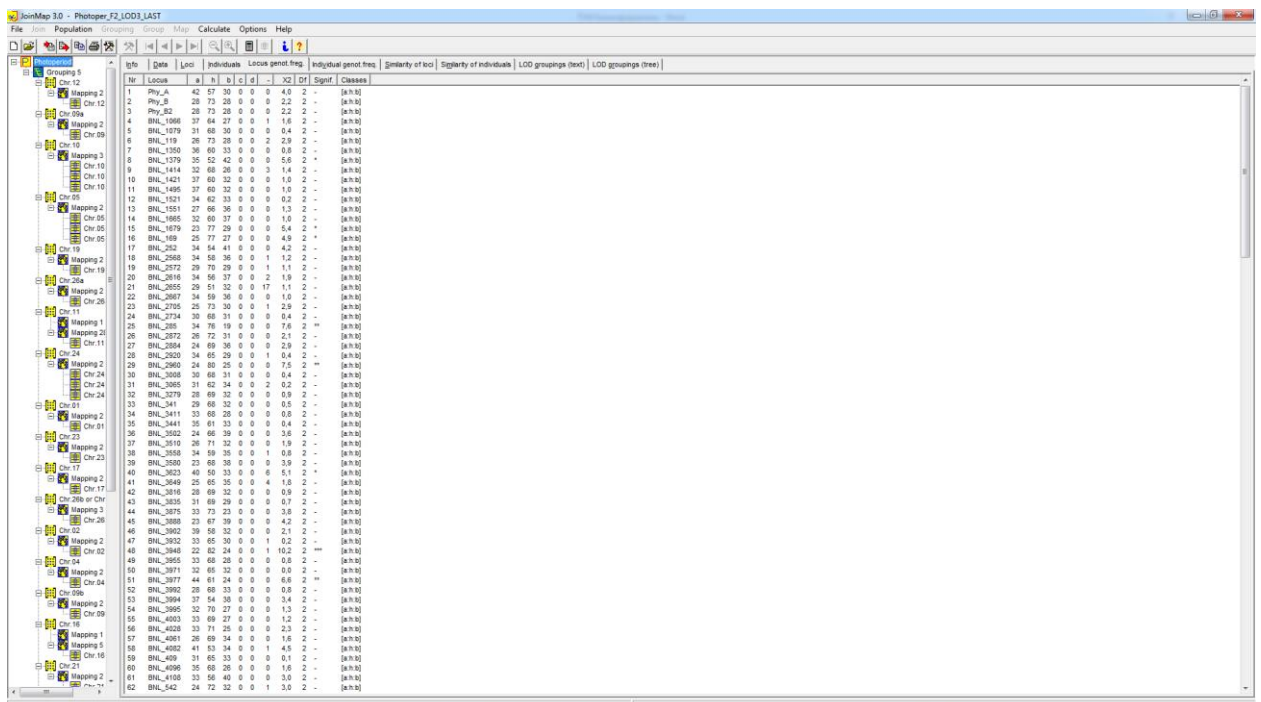


	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O
1		Phy_A	Phy_B	Phy_B2	BNL_119	BNL_169	BNL_252	BNL_285	BNL_341	BNL_409	BNL_542	BNL_625	BNL_686	BNL_786	BNL_840
5	1c	b	h	h	a	a	h	h	a	h	h	b	h	b	a
6	2c	a	b	b	a	a	h	h	h	h	2	h	b	h	h
7	3c	a	b	b	b	h	b	h	a	h	b	h	h	b	a
8	4c	a	h	h	b	b	a	h	h	a	h	h	a	a	h
9	5c	b	a	a	a	h	h	a	b	h	h	h	b	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	h	h	a	a	h	a	h	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	h	b	h	b	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-vazifa. JoinMap 3.0 dasturida yangi loyiha yaratib unga kodlangan ma'lumot kiritilgan faylni yuklang.



3-vazifa. Har xil algoritmlar bo'yicha kalkulyasiyalar o'tkazing.



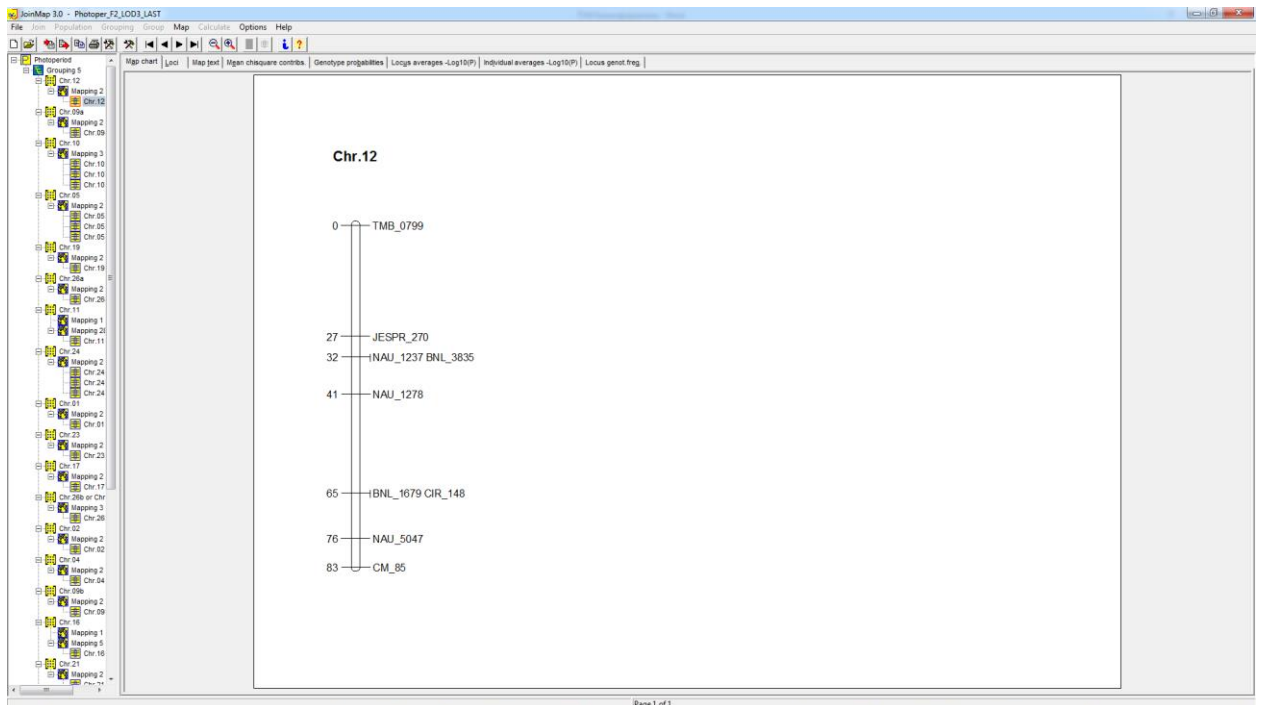
JoinMap 3.0 - Photoper_F2_LOD3_LAST

File Edit Population Grouping Group Map Calculate Options Help

Map chart | Locus | Map text | Mean chi-square contrib. | Genotype probabilities | Locus averages -Log10(P) | Individual averages -Log10(P) | Locus genot freq.

Info	Data	Locus	Individuals	Locus genot freq.	Individual genot freq.	Similarity of loc.	Segregity of individuals	Locus groups (text)	Locus groups (tree)
LOD threshold: 2.0 3.0 4.0 5.0 6.0 7.0 8.0 9.0 10.0									
43 BNL_3835	1	1	4	8	19	26	26	17	43 BNL_3835
137 JESPR_270	1	1	4	8	19	26	26	17	137 JESPR_270
147 NAU_1237	1	1	4	8	19	26	26	17	147 NAU_1237
148 NAU_1278	1	1	4	8	19	26	26	17	148 NAU_1278
16 BNL_1679	1	1	4	8	22	20	21	21	16 BNL_1679
70 CIR_148	1	1	4	8	22	20	21	21	70 CIR_148
83 CM_85	1	1	4	8	22	20	21	21	83 CM_85
147 NAU_5047	1	1	4	8	22	20	21	21	147 NAU_5047
190 TMB_0799	1	1	4	8	37	40	48	48	190 TMB_0799
86 GR_112	1	1	4	18	24	19	20	20	86 GR_112
98 GR_27	1	1	4	18	24	19	20	20	98 GR_27
113 GR_98	1	1	4	18	24	19	20	20	113 GR_98
174 TMB_0184	1	1	4	18	24	19	20	20	174 TMB_0184
14 BNL_1665	1	1	7	5	5	4	4	4	14 BNL_1665
23 BNL_2705	1	1	7	5	5	4	4	4	23 BNL_2705
26 BNL_2872	1	1	7	5	5	4	4	4	26 BNL_2872
29 BNL_2960	1	1	7	5	5	4	4	4	29 BNL_2960
81 CM_67	1	1	7	5	5	4	4	4	81 CM_67
2 Phv_B	1	1	7	5	5	4	4	4	2 Phv_B
3 Phv_B2	1	1	7	5	5	4	4	4	3 Phv_B2
179 TMB_0307	1	1	7	5	5	4	4	4	179 TMB_0307
180 TMB_0325	1	1	7	5	5	4	4	4	180 TMB_0325
184 TMB_0380	1	1	7	5	5	4	4	4	184 TMB_0380
210 TMB_1746	1	1	7	5	5	4	4	4	210 TMB_1746
62 BNL_3992	1	2	1	1	1	1	1	1	62 BNL_3992
64 BNL_3995	1	2	1	1	1	1	1	1	64 BNL_3995
62 BNL_642	1	2	1	1	1	1	1	1	62 BNL_642
72 CIR_379	1	2	1	1	1	1	1	1	72 CIR_379
94 GR_211	1	2	1	1	1	1	1	1	94 GR_211
112 GR_83	1	2	1	1	1	1	1	1	112 GR_83
138 JESPR_241	1	2	1	1	1	1	1	1	138 JESPR_241
115 JESPR_65	1	2	1	1	1	1	1	1	115 JESPR_65
144 NAU_2001	1	2	1	1	1	1	1	1	144 NAU_2001

4-vazifa. Birikanlik kartasida guruhlarni aniqlang.



5-vazifa. Endi yuqorida foydalanilgan individlar fenotipik xususiyatlari bo'yicha (tajriba daftaridan foydalanib) fenotipik baholang va Microsoft Excel 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	голый	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	я	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	

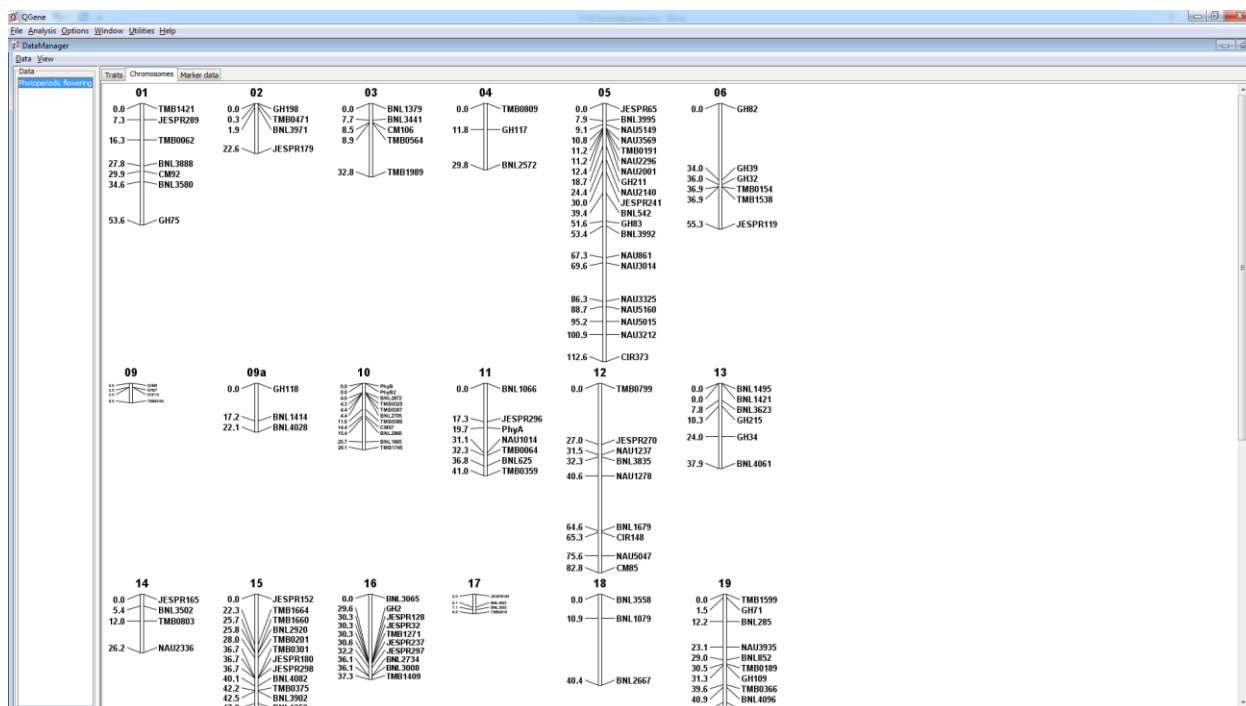
6-vazifa. WinQTL Cartographer 2.5 dasturida yangi loyiha yaratib unga JoinMap 3.0 dasturiy ta'minoti natijasida yaratilgan faylni va kodlangan fenotipik ma'lumot kiritilgan faylni yuklang.

The screenshot shows the WinQTL Cartographer 2.5 interface. The main window displays a genetic map with various markers and their positions. The map includes a scale bar at the bottom indicating positions from 11.50 to 11.50. The map is titled "F#F Graphic format of Mapping Result F#F" and "F#F Used by Windows QTL Cartographer V2.5 F#F".

Key parameters and data visible in the interface include:

- Summary information:** Population: 1, File name: F2FORDgene_LAST12-CM_All_chi.q, File ID number: 1, Chromosome numbers: 1-22, Trait numbers: 1-22, Other trait numbers: 1-22.
- Marker values:** Markers: 1-22, Trait values: 1-22, D-Trait View: 1-22.
- Source data manipulations:** Basic Info, Individual, Chromosome, Trait, D-Trait.
- Mapping Result:** A list of markers and their positions, such as:
 - CM1 7 TMB1421 0.0000 JESPR209 7.0000 TMB062 16.0000 BML3888 27.0000 CK92 29.0000 BML3580 34.0000 GM75 53.0000
 - CM2 4 BML198 0.0000 TMB071 0.0000 BML1971 1.0000 JESPR179 22.0000
 - CM3 5 BML1275 0.0000 BML1441 7.0000 CK186 8.0000 TMB154 8.0000 TMB1989 32.0000
 - CM4 3 BML2572 0.0000 CR117 18.0000 TMB0009 29.0000
 - CM5 20 CR1273 0.0000 BML2322 11.0000 BML515 17.0000 BML160 23.0000 BML3225 26.0000 BML3014 42.0000 BML361 45.0000 BML3992 59.0000 CR03 60.0000 BML1542 73.0000 JESPR241 82.0000 N
 - CM6 6 JESPR119 0.0000 TMB1538 18.0000 TMB0154 18.0000 GM32 19.0000 GM39 21.0000 GM82 55.0000
 - CM7 4 TMB184 0.0000 CR12 6.0000 GM72 6.0000 GM88 8.0000
 - CM8 3 GM18 0.0000 BML1414 17.0000 BML4028 22.0000
 - CM9 11 TMB10 0.0000 BML2 0.0000 BML2672 4.0000 TMB0325 4.0000 TMB0307 4.0000 BML2705 4.0000 TMB0380 11.0000 GM67 14.0000 BML2960 15.0000 BML1665 25.0000 TMB1745 29.0000
 - CM10 7 BML1066 0.0000 JESPR276 17.0000 Pp4 19.0000 BML1014 31.0000 TMB0064 32.0000 BML625 36.0000 TMB0359 41.0000
 - CM11 9 GM5 0.0000 BML5047 7.0000 CR148 17.0000 BML1679 18.0000 BML1278 42.0000 BML3935 50.0000 BML1237 51.0000 JESPR270 55.0000 TMB0799 62.0000
 - CM12 6 BML1495 0.0000 BML1421 0.0000 BML1623 7.0000 GM15 10.0000 GM34 24.0000 BML4061 37.0000
 - CM13 4 BML2326 0.0000 TMB0003 14.0000 BML2582 20.0000 JESPR165 26.0000
 - CM14 14 BML786 0.0000 TMB1181 0.0000 BML1350 12.0000 BML1302 17.0000 TMB0375 17.0000 BML4082 19.0000 JESPR290 23.0000 JESPR180 23.0000 TMB0301 31.0000 BML2920 34.01
 - CM15 10 TMB1489 0.0000 BML1080 1.0000 BML2734 1.0000 JESPR297 5.0000 JESPR237 6.0000 TMB1271 7.0000 JESPR32 7.0000 JESPR120 7.0000 GM2 7.0000 BML1065 37.0000
 - CM16 7 JESPR195 0.0000 BML4803 6.0000 BML1355 7.0000 TMB2018 8.0000
 - CM18 8 BML1667 0.0000 BML1079 29.0000 BML3558 40.0000
 - CM19 18 TMB1599 0.0000 GM71 1.0000 BML285 12.0000 BML3935 23.0000 BML852 29.0000 TMB0189 30.0000 GM109 31.0000 TMB0366 39.0000 BML4096 40.0000 BML3875 47.0000 TMB1489 60.0000 BML37
 - CM20 10 GM2 0.0000 JESPR255 0.0000 BML1675 0.0000 GM40 2.0000 BML119 4.0000 TMB1679 9.0000 GM59 12.0000 GM54 15.0000 BML2948 19.0000 TMB1630 46.0000
 - CM21 8 JESPR158 0.0000 CR123 14.0000 TMB038 30.0000 TMB0410 42.0000 JESPR118 42.0000 BML3849 50.0000 BML1551 53.0000 BML3279 80.0000
 - CM22 3 JESPR110 0.0000 TMB0382 9.0000 TMB1425 24.0000 JESPR151 45.0000 TMB1701 46.0000 BML1486 75.0000
 - CM23 6 TMB0425 0.0000 BML258 11.0000 GM171 12.0000 BML265 14.0000 GM272 15.0000 BML1521 22.0000 BML2616 23.0000 BML252 28.0000
 - CM25 6 GM224 0.0000 JESPR215 0.0000 JESPR227 0.0000 GM7 0.0000 GM13 0.0000 BML3171 23.0000
 - Zka 14 BML4925 0.0000 BML1119 27.0000 BML1510 38.0000 BML1816 38.0000 CR191 39.0000 BML440 39.0000 C19039 39.0000 JESPR92 39.0000 BML2195 39.0000 BML3006 40.0000 BML2913 70.0000
 - Zka 14 BML3994 0.0000 TMB0120 3.0000 GM52 3.0000 GM200 20.0000

7-vazifa. Endi 6-vazifa bo'yicha 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.



Nazorat savollari:

1. Kartalashtirish haqida nimalarni bilasiz?
2. Birikkanlik kartalari deganda nimani tushunasiz?
3. Genom kartalari nimalar haqida ma'lumotlar beradi?
4. QTL kartalashtirishda foydalaniladigan qanday bioinformatik dasturlarni bilasiz?

Foydalanilgan adabiyotlar:

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-Amaliy mashg'ulot. Genomni tahrirlash texnologiyalari.

Ishdan maqsad: 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 anotasiya qilishni o'rganish.

Masalaning qo'yilishi: Tinglovchi amaliy mashg'ulotda keltirilgan vazifalarni bajarishi, tahlil qilishi va natija olishi lozim.

Ishni bajarish uchun namuna.

1-vazifa. 1-amaliy mashg'ulot natijasida aniqlangan QTL markerining G.hirsutum g'o'za turi to'liq genomidan foydalanib In silico PCR algoritmi bilan Ugene 1.21.0 dasturida tegishli DNK ketma-ketligini aniqlang.

The screenshot displays the UGENE software interface with a workflow for In Silico PCR. The workflow consists of four main steps: Read Sequence, In Silico PCR, Project PCR, and Write Sequence. The Read Sequence step involves reading the sequence from a file named 'Ghirsutum_hirsutum_chromosome_v1_0.fa'. The In Silico PCR step uses primers from 'Ghirsutum_hirsutum_chromosome_v1_region.fa'. The Project PCR step involves projecting the PCR products. The Write Sequence step involves saving the results to a file named 'Ghirsutum_hirsutum_chromosome_v1_0.fa'. The interface also shows a list of objects on the left, a list of tasks at the bottom, and a detailed view of the In Silico PCR step on the right, including parameters like 'Path to primer' and 'Path to output'.

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

BLAST Results

Nucleotide Sequence (250 letters)

RID: HTUUG3P201R (Expires on 04-25 23:50 pm)

Query ID: kfiQuery_178407

Description: None

Molecule type: nucleic acid

Query Length: 250

Database Name: nr

Description: Nucleotide collection (nr)

Program: BLASTN 2.3.1+ > Citation

Other reports: > Search Summary [Taxonomy reports] [Distance tree of results]

Graphic Summary

Distribution of 9 Blast Hits on the Query Sequence

Color key for alignment scores

Score Range	Color
<40	Black
40-60	Blue
60-80	Green
80-200	Red
>200	Yellow

Sequences producing significant alignments:

Accession	Description	Max score	Total score	Query cover	E value	Ident	Accession
Gossypium hirsutum clone M055E05-jos, complete sequence		462	462	100%	1e-126	100%	AC243143.1
Gossypium hirsutum clone M073K14-mi, complete sequence		305	425	100%	2e-79	99%	AC243146.1
Gossypium hirsutum cultivar TM1 vacuolar invertase 1 (VacInv1) gene, complete cds		305	425	100%	2e-79	99%	GU252170.1
PREDICTED: Gossypium raimondii acid beta-hydroxylase-like (LOC102754901), mRNA		158	220	47%	6e-35	100%	XM_012583099.1
Gossypium hirsutum vacuolar invertase mRNA, complete cds		158	220	47%	6e-35	100%	FJ151120.1

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

GenBank

Nucleotide

Advanced

Search

Change region shown

Customize view

Analyze this sequence

Run BLAST

Pick Primers

Highlight Sequence Features

Find in this Sequence

Related information

Protein

PubMed

Taxonomy

Recent activity

Turn Off

Clear

Gossypium hirsutum cultivar TM1 vacuolar invertase 1 (VacInv1) gene, complete nucleotide

Gossypium hirsutum clone M055E05-jos, complete sequence

See more...

GenBank: GU252170.1

FASTA

Graphics

Go to:

LOCUS: GU252170 5265 bp DNA linear PLN 02-NOV-2010

DEFINITION: Gossypium hirsutum cultivar TM1 vacuolar invertase 1 (VacInv1) gene, complete cds.

ACCESSION: GU252170

VERSION: GU252170.1 GI:310722610

KEYWORDS: gene

SOURCE: Gossypium hirsutum (upland cotton)

ORGANISM: Gossypium hirsutum

Eukaryota; Viridiplantae; Streptophyta; Embryophyta; Tracheophyta; Spermatophyta; Magnoliophyta; eudicotyledons; Gunneridae; Pentapetales; rosids; malvales; Malvaceae; Malvoideae; Malvaceae; Gossypium.

REFERENCE: 1 (bases 1 to 5265)

AUTHORS: Talleroio, E., Scheffler, J. and Scheffler, B.

TITLE: Characterization of two cotton (Gossypium hirsutum L.) invertase genes

JOURNAL: Mol. Biol. Rep. 37 (8), 3915-3920 (2010)

PUBMED: 20300863

REFERENCE: 2 (bases 1 to 5265)

AUTHORS: Talleroio, E.

TITLE: Direct Submission

JOURNAL: Submitted (01-DEC-2009) USDA/ARS, 3127 Ligon St, Raleigh, NC 27695, USA

FEATURES: Location/Qualifiers

source

1..5265

/organism="Gossypium hirsutum"

/mol_type="genomic DNA"

/cultivar="TM1"

/db_xref="taxon:3635"

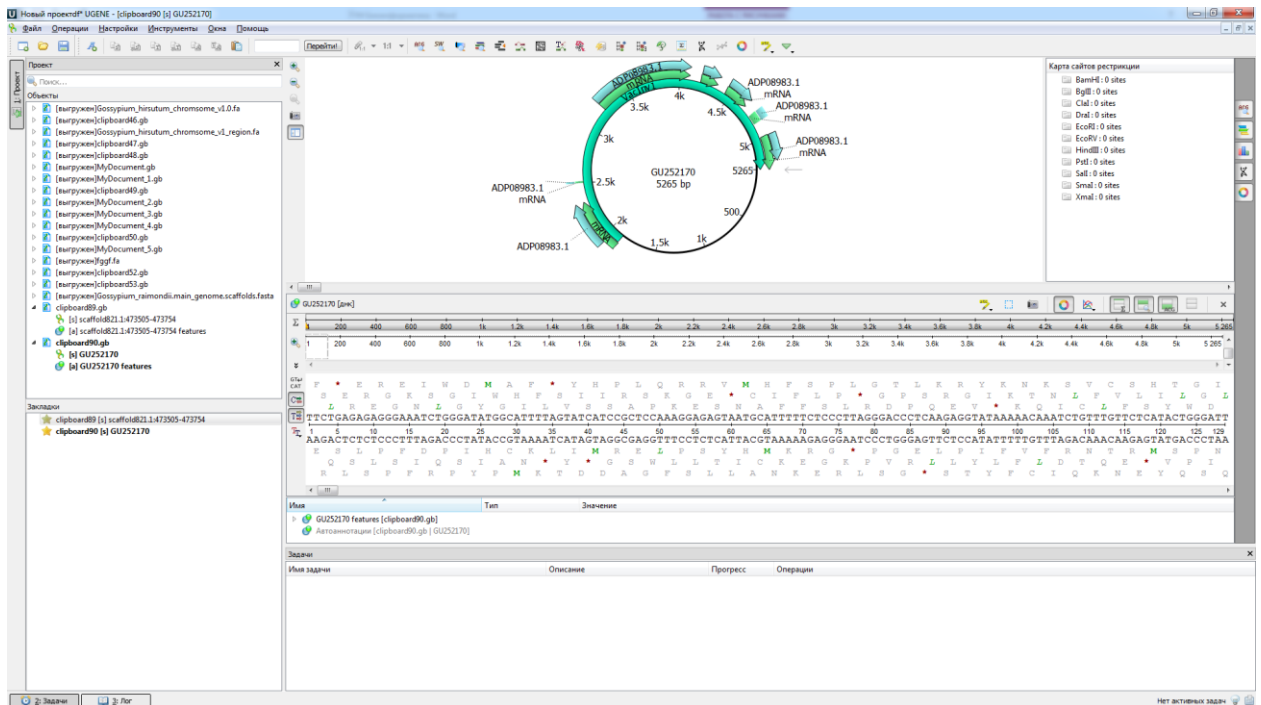
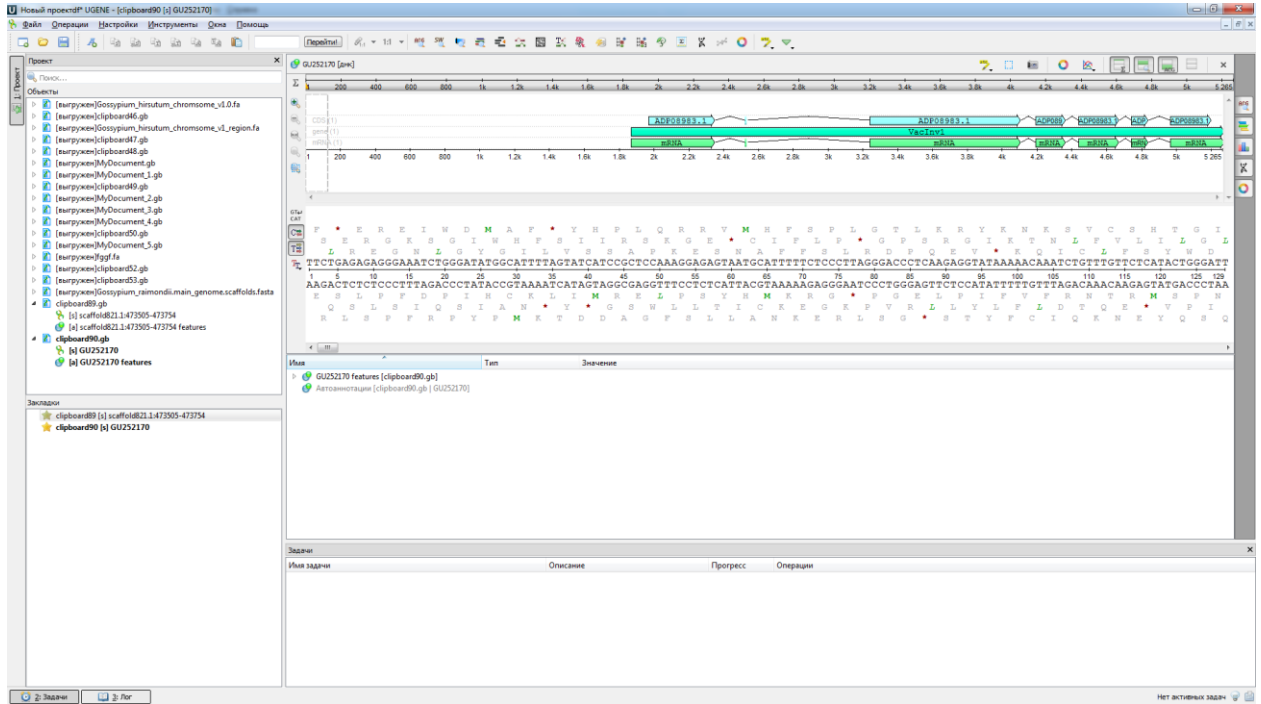
1869..5265

/gene="VacInv1"

/locus="GhVacInv1"

join(1869..2342,2520..2528,3237..4096,4192..4353,4436..4659,4741..4828,4962..5265)

5-vazifa. Tegishli (mos keluvchi) gen/oqsil yoki lokus ketma-ketliklarini Ugene 1.21.0 dasturida ham tahlil qilib ko‘ring.



Nazorat savollari:

1. Ma'lumotlar bazasi haqida nimalarni bilasiz?
2. Nukleotid ketma-ketliklar ma'lumotlar bazasiga misollar keltiring?

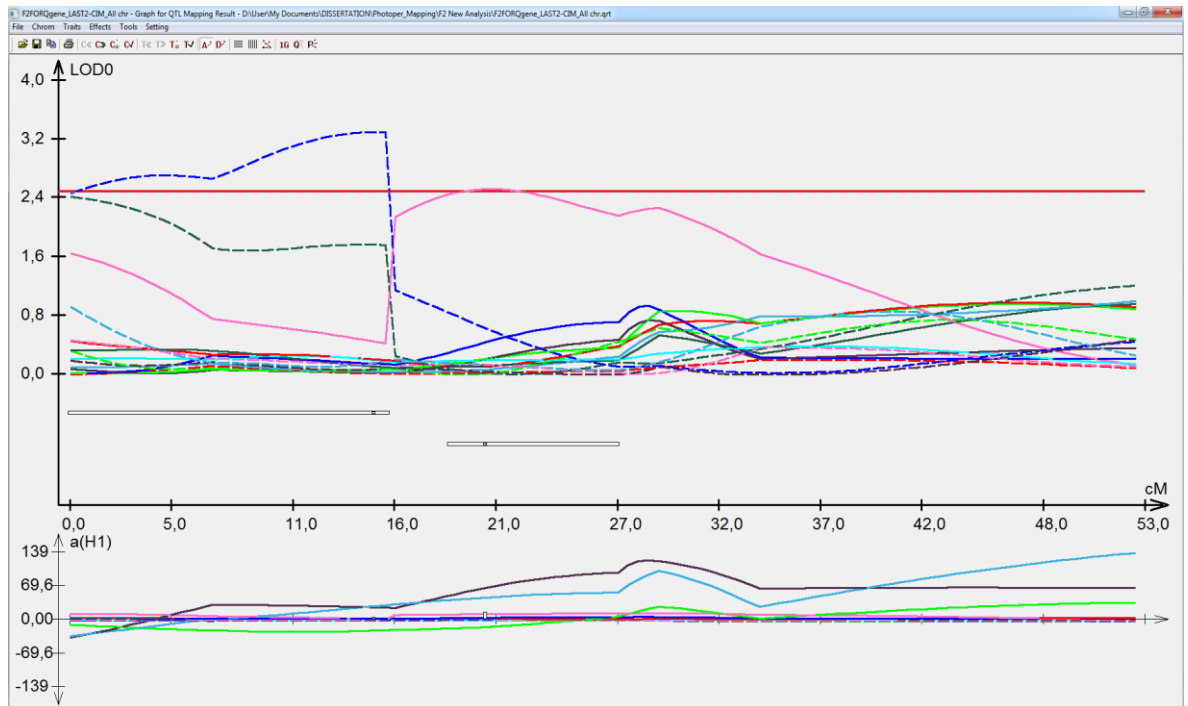
3. Oqsil ketma-ketliklar ma'lumotlar bazasiga misollar keltiring?
4. Genlar/oqsillarni anotasiya qilishda qanday bioinformatik dasturlardan foydalaniladi?
5. BLAST tahlili haqida tushunchangiz bormi?

Foydalanilgan adabiyotlar:

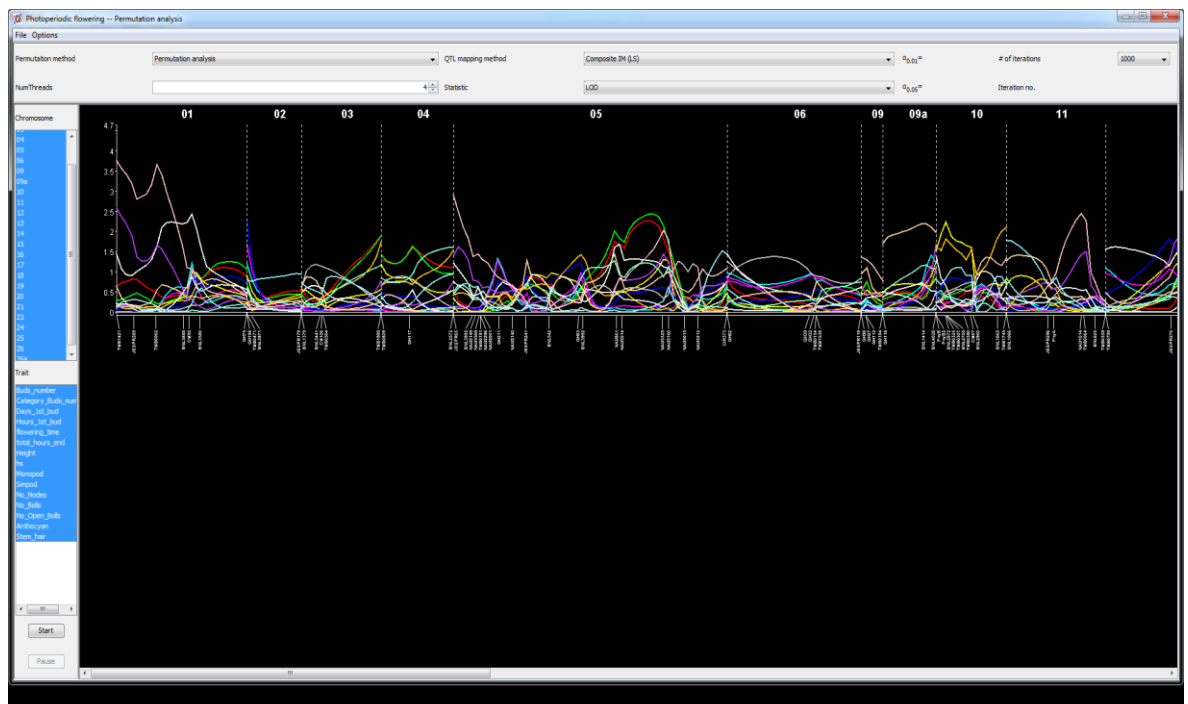
1. Altschul, S.F., Gish, W., Miller, W., Mers, E.W. & Lipman, D.J. (1990) "Basic local alignment search tool." *J. Mol. Biol.* 215:403-410. PubMed
2. Gish, W. & States, D.J. (1993) "Identification of protein coding regions by database similarity search." *Nature Genet.* 3:266-272. PubMed
3. Madden, T.L., 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 yo‘nalishlarida ko‘proq qo‘llaniladi?

Fikringizni asoslab bering.

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

Dasturni ishlasha prinsipini tushuntiring.

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

VI. MUSTAQIL TA'LIM MAVZULARI

Mustaqil ishni tashkil etishning shakli va mazmuni

Tinglovchi mustaqil ishni muayyan modulni xususiyatlarini hisobga olgan xolda quyidagi shakllardan foydalanib tayyorlashi tavsiya etiladi:

- o'quv, ilmiy adabiyotlardan va meyoriy xujjatlardan foydalanish asosida modul mavzularini o'rganish;
- tarqatma materiallar bo'yicha ma'ruzalar qismini o'zlashtirish;
- maxsus adabiyotlar bo'yicha modul bo'limlari yoki mavzulari ustida ishlash;
- tinglovchining kasbiy faoliyati bilan bog'liq bo'lgan modul bo'limlari va mavzularni chuqur o'rganish

Mustaqil ta'lim mavzulari:

- 1) 1 va 16 kapillyarli ABI Prizm 3100, ABI Prizm 3130 sekvenatorlar ishlash prinsiplari
- 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 prinsipi
- 4) UGene genlarni annotasiyalash bioinformatik dasturi bilan ishlash va In silico PCR o'tkazish.
- 5) "Odam genomi" loyihasi
- 6) Oqsil ketma-ketliklarini qiyoslash.
- 7) NCBI, ENTREZ va BLAST – maqsadi va vazifalari
- 8) Filogenetik shajaralar yaratish bo'yicha dasturiy ta'minotlar
- 9) Tibbiyot genomikasi, gen diagnostikasi va genoterapiY. Farmakoinformatika.
- 10) Biopolimerlar fazoviy stukturasi.

VII. GLOSSARIY

Termin	O'zbek 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 bo'ladi. Bunda NH ₂ gruppaga ko'pincha karboksil gruppaga qo'shni uglerod (alfa (α) uglerod) atomining vodorodi o'rniga kiradi va α aminokislota hosil bo'ladi.	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 o'rta qismidagi 3 ta nukleotid (triplet)dan iborat, i RNK ning kodoniga mos keladi. Kodon va antikodon komplementar bo'lsa, 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 molekularli tabiiy brikmalar (oqsillar, nuklein kislotalar, polisaxaridlar) bo'lib, molekularli ko'p marotaba takrorlanadigan kichik molekularli monomer yoki ular qismlaridan iborat.	Polymers produced by living organisms; in other words, they are polymeric biomolecules.
Genealogiya	«Genealogia» - so'zidan olingan bo'lib, shajara degan ma'noni	Genealogy is a family history, is the study of families and the

	bildiradi. Odamning biror belgi-xossasining avlodlarda irsiylanishini tadqiq etadi.	tracing of their lineages and history.
Genetik injeneriya	Gen muhandisligi rekombinant DNKlar texnologiyasi. Genetik va biokimyoviy usullar yordamida organizm yoki hujayra biologik axborotni o'zgartirish bilan tabiatda uchramaydigan, yangi xususiyatga ega bo'lgan genlar to'plamini va shu asosda yangi shtamm, nav va zotlarni yaratish.	Modification of the natural DNA sequence of a gene or genes. Genetic engineering is the basis of the modern biotechnological revolution, to which we owe such inventions as insulin-producing bacteria.
Genetik kod	Nuklein kislotalar molekulasida irsiy axborotning nukleotidlar ketma-ketligida berilishidan iborat. Genetik kod 3ta xarf nukleotiddan iborat bo'ladi. Bu triplet deyiladi.	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.
Genlar dreyfi (genetik avtonom jarayonlar)	Tasodifiy omillar ta'sirida kichik populyasiyalarda genlar uchrash tezligining o'zgarishi. Odatda populyasiyalarda irsiy o'zgaruvchanlik kamayishga olib keladi. Qarindosh-urug'lar orasidagi nikohlar ortib ketganida bu holat kuchayadi. Bunda populyasiyada selektiv ahamiyati bo'lmagan genlar saqlanib qolishi va ko'payishi mumkin.	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.
Genom	Genlar yig'indisi. Xromosomalarning gaploid to'plami. Genomning genotiptan farqi shundaki, u ayrim zot yoki navni emas, balki bir turni xarakterlab beradi.	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, worm

		and fruit flies.
Genotip	Organizmning irsiy asosi. Diploid to'plamdagi 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 bo'lgan 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.
iRNK	informasion RNK. U o'zida DNK dan ko'chirib olingan axborotni saqlaydi va oqsil sintezi jarayonida matrisa (qolip, andaza) vazifasini bajaradi. Shuning uchun u i-RNK, matrisa-RNK si deb ham yuritiladi.	RNA that serves as a template for protein synthesis.
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 avlodlar o'tkazish 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 o'zgartiruvchi, 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 bo'lib, juda ko'p monomerlardan tuzilgan organik birikma. Uning monomeri nukleotidlar bo'lib, 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	Ko'p 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 bo'lib, 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	Qo'sh zanjirli DNK molekulasining 1-zanjirida adenin va timindan iborat asos. Komplementarlik qoidasiga	A nitrogen-containing, single-ring, basic compound that occurs in nucleic acids. The purines in DNA and RNA are adenine and guanine.

	binoan 1-zanjirdagi purin asosi qarshisida 2-zanjirda pirimidin asosi turadi.	
rRNK	RNKLar ribosomaning har ikkala subbirliklari tarkibida bo‘ladi.	A class of RNA found in the ribosomes of cells.
tRNK	Transport ribonuklein kislota. RNK polimeraza fermenti ishtirokida DNK matrisasida sintezlanadi. t RNK quyi molekulyar massaga ega bo‘lib, 75-85 nukleotiddan tashkil topgan. U beda bargi tipidagi ko‘rinishda bo‘ladi. Ribosomalarga aminokislotalarni tashish vazifasini o‘taydi.	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.
Urasil	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.
Sitozin	Nuklein kislotalarning tarkibiy qismi bo‘lgan nukleotidlarni hosil qiluvchi 4 ta azotli asosning bittasi. Komplementarlik prinsipiga asosan sitozinli 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 bo‘lgan aminokislotalar ketma-ketligini ifodalovchi (kodlovchi) qismi. Ekzonlar intron bilan gallashib turadi.	The protein-coding DNA sequences of a gene. Compare introns.
Ekspressiya	Namoyon bo‘lish - muayyan gen tomonidan aniqlanuvchi belgining fenotipda	Production of observable/detectable characteristics of an organism,

	organizmning yashash sharoitiga qarab namoyon bo'lish darajasi.	usually due to the synthesis of protein.
--	---	--

VIII. ADABIYOTLAR RO'YXATI

1. Lesk A.M. Vvedeniye v bioinformatiku /Introduction to Bioinformatics per. s angl. pod red. A. A. Mironova, V. K. Shvyadasa. - M.: BINOM. Lab. znaniy, 2009. - 318, [2] s. : sv. il, ris.
2. Setubal J., Meydanis J. Vvedeniye v vichislitelnyu molekulyarnuyu biologiyu / Introduction to Computational Molecular Biology / per. s angl. A. A. Chumichkina; pod red. A. A. Mironova. - M. ; Ijevsk : Regulyar. i xaot. dinamika: NIS "Regulyarnaya i xaoticheskaya dinamika", In-t kompyuter. 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/> – Obyedinenniy Sentr vichislitelnoy biologii i bioinformatiki, russkoyazichniy informacionniy sayt s veb-adresami i kratkoy xarakteristikoy 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 Yevropeyskogo 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) Shveysarskogo 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 Nasionalnogo sentra biotexnologicheskoy informasii SSHA (NCBI): bazi dannix GenBank, NCBI Protein Database, UniGene, HomoloGene i dr.
7. <http://cmm.info.nih.gov/modeling/> – server Sentra modelirovaniya molekul Nasionalnogo Instituta Zdorovya NIH, SSHA
8. <http://www.genebio.com/> – sayt kompanii GeneBio (Geneva Bioinformatics S.A.), rasprostranyayushey informasiyu iz proteomnix baz dannix: SWISS-PROT, PROSITE, SWISS-2DPAGE i sootvetstvuyushiye programmniye prilozheniya
9. <http://www.genebee.msu.su/> – regulyarno obnovlyayemaya 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 proyekta “Proteom cheloveka”

O'zbekiston milliy universiteti huzuridagi pedagog kadrlarni qayta tayyorlash va ularning malakasini oshirish tarmoq (mintaqaviy) markazi "BIOLOGIYA" yo'nalishidagi mutaxassislik fanlaridan tayyorlangan " "BIOINFORMATIKA " moduli bo'yicha qayta tayyorlash va malaka oshirish masofaviy kurslari uchun tayyorlangan materiallar talablarga javob berishi bo'yicha

EKSPERT XULOSASI

"BIOLOGIYA" yo'nalishi qayta tayyorlash va malaka oshirish kursi mutaxassislik fanlaridan fanlaridan tayyorlangan "BIOINFORMATIKA" moduli bo'yicha test savollari, o'quv-uslubiy majmua, bitiruv ishi mavzulari hamda masofaviy materiallar mazkur modul bo'yicha tasdiqlangan namunaviy **dastur** doirasida tayyorlangan va unga qo'yilgan talablarga javob beradi hamda BIMM internet portaliga qo'yishga tavsiya etiladi.

Tarmoq (mintaqaviy) markazi
direktori

Bo'lim boshlig'i

"Biofizika" kafedrasi mudiri

Tuzuvchi:



O'.Tilavov

O'.Muxamadiyev

X.Ruziboyev

X.Ruziboyev

X.Ruziboyev
X.Ruziboyev

