

**BUXORO DAVLAT UNIVERSITETI HUZURIDAGI PEDAGOG
KADRLARNI QAYTA TAYYORLASH VA ULARNING
MALAKASINI OSHIRISH MINTAQAVIY MARKAZI**

BIOINFORMATIKA

2022

**Gulamov M.I. biologiya fanlari doktori,
professor**



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

**BUXORO DAVLAT UNIVERSITETI HUZURIDAGI PEDAGOG
KADRLARNI QAYTA TAYYORLASH VA ULARNING MALAKASINI
OSHIRISH MINTAQAVIY MARKAZI**

“BIOINFORMATIKA”

MODULI BO‘YICHA

O‘QUV-USLUBIY MAJMUA

Biologiya

Modulning o‘quv-uslubiy majmuasi Oliy va o‘rta maxsus ta’lim vazirligining 2020 yil 7 dekabrda 648-sonli buyrug‘i bilan tasdiqlangan o‘quv dasturi va o‘quv rejasiga muvofiq ishlab chiqilgan.

Tuzuvchi: **M.I.Gulamov** biologiya fanlari doktori, professor.

Taqrizchi: **S.X.Umarov** fizika-matematika fanlari doktori, professor.

**O‘quv -uslubiy majmua Buxoro davlat universiteti Ilmiy
Kengashining qarori bilan nashrga tavsiya qilingan
(2021 yil “30” dekabdagi 5-sonli bayonnoma)**

MUNDARIJA

I. IShChI DASTUR	5
II. MODULNI O‘QITISHDA FOYDALANILADIGAN INTERFAOL TA‘LIM METODLARI	11
III. NAZARIY MATERIALLAR	15
IV. AMALIY MASHG‘ULOT MATERIALLARI	55
V. GLOSSARIY	65
VI. ADABIYOTLAR RO‘YXATI	72

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 tadbiiq 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 tadbiiq 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 genamlari strukturasiining shiddat bilan sekvenirlanishi (DNK ketma-ketliklarining aniqlanishi) va genomni tahrirlash texnologiyalari natijasida yuzaga kelgan yangi, zamonaviy bioinformatika fani, uning ahamiyati, dolzarbliigi, 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 molekular 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, molekular biologiya, genetikadagi asosiy bilim va tasavvurlarga tayanib, molekular-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 ob'ektlar 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, molekular 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 molekular 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 o‘quv vuklamasi jumladan			Ko‘chma mashg‘ulot
		Jami			
			Nazariy	Amaliy mashg‘ulot	
1.	Bioinformatikaning fan sifatida shakllanish tarixi.	2	2		
2.	Bioinformatikani predmeti, vazifalari va ob’ektlari.	2	2		
3.	Genomni tahrirlash tizimlarining asosiy yo‘nalishlari.	2	2		

4.	Genom muhandisligida TALEN va CRISPR/Cas qo'llanilishi.	2		2	
5	Nukleotid ketma-ketliklar ma'lumotlar bazasi resurslari bilan tanishish.	2		2	
6	Genom ma'lumotlar bazasi resurslari bilan tanishish.	2		2	
7	Ko'chma mashg'ulot: Buxoro davlat tibbiyot institutining "Sun'iy intellekt" laboratoriyasi bilan tanishish.	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 ob'ektlari. Zamonaviy biologik tadqiqotlarda bioinformatikaning ahamiyati.

2 - Mavzu: Genomni tahrirlash texnologiyalariga asos solinishi.

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.

AMALIY MASHG'ULOTLAR MAZMUNI

1-amaliy mashg'ulot:

Genom muhandisligida TALEN va CRISPR/Cas qo'llanilishi

Hozirgi zamon informatsion vosita va texnologiyalar yordamida genetik ketma-ketliklarni algoritmini yaratish va ularni analiziga doir misollarni qarab chiqish.

2-amaliy mashg'ulot:

Nukleotid ketma-ketliklar ma'lumotlar bazasi resurslari bilan tanishish

Nukleotidlarni ketma ketliklar ma'lumotlar bazasi: EMBL, DDBJ, NCBI, UniGene, STACK, EMBL-SVA bilan tanishish va ularga doir misollar analizi.

3 – amaliy mashg'ulot:

Genom ma'lumotlar bazasi resurslari bilan tanishish.

Genom ma'lumotlar bazasi Genomes Server, Proteome Analysis, Ensembl bilan tanishish va ularga doir misollar analizi.

MUSTAQIL TA'LIM

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

- o'quv, ilmiy adabiyotlardan va me'yoriy 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).

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

«Xulosalash» (Rezyume, Veer) 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.

Metodni amalga oshirish tartibi:

trener-o‘qituvchi ishtirokchilarni 5-6 kishidan iborat kichik guruhlariga ajratadi; trening maqsadi, shartlari va tartibi bilan ishtirokchilarni tanishtirgach, har bir guruhga umumiy muammoni tahlil qilinishi zarur bo‘lgan qismlari tushirilgan tarqatma materiallarni tarqatadi; har bir guruh o‘ziga berilgan muammoni atroflicha tahlil qilib, o‘z mulohazalarini tavsiyaetilayotgan sxema bo‘yicha tarqatmaga yozma bayon qiladi; navbatdagi bosqichda barcha guruhlar o‘z taqdimotlarini o‘tkazadilar. Shundan so‘ng, trener tomonidan tahlillar umumlashtiriladi, zaruriy axborotlr bilan to‘ldiriladi va mavzu yakunlanadi.

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.

“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:

- иштирокчилар машғулот қоидалари билан таништирилади;
- тингловчиларга мавзуга ёки бобга тегишли бўлган сўзлар, тушунчалар nomi tushirilgan tarqatmalar beriladi (individual yoki guruhli tartibda);
- тингловчилар мазкур тушунчалар қандай маъно англатиши, қачон, қандай holatlarda qo’llanilishi haqida yozma ma’lumot beradilar;
- белгиланган вақт якунига етгач ўқитувчи берилган тушунчаларнинг тўғри va to’liq izohini o’qib eshittiradi yoki slayd orqali namoyish etadi;
- ҳар бир иштирокчи берилган тугри жавоблар билан ўзининг шахсий munosabatini taqqoslaydi, farqlarini aniqlaydi va o’z bilim darajasini tekshirib,

baholaydi.

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 molekularining 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 faollash tiruvchilarga o'xshash effektor nukleazalar.	
CRISPR	Muntazam bir-biridan bir xil uzoqlikda joylashgan qisqa palindromik gruxlarni takrorlanishi.	
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



III. NAZARIY MATERIALLAR

1 - Mavzu: Bioinformatikaning fan sifatida shakllanish tarixi.

Reja:

1. Bioinformatikaning fan sifatida shakllanish tarixi.
2. Bioinformatikaning predmeti, vazifalari va ob'ektlari.
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 sevenirlanishini 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.

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. 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 Mendeleevning 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 molekular 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.

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. 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 ob'ektlari.

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 ob'ektlar bilan bog'liq barcha matematik algoritmlardan hamda biologik tadqiqotlarda qo'llaniladigan axborot-kommunikatsiya texnologiyalaridan foydalanadi. Bioinformatikada informatikdagi singari amaliy matematik, statistika va boshqa aniq fanlar usullari qo'llaniladi. Bioinformatika shuningdek biokimyo, biofizika, ekologiya, genetika va qator tabiiy fanlar sohalarida faydalaniladi.

Bioinformatika o'z ichiga quyidagilarni oladi:

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 informatsion murakkablikning biologik tizimlar tomonidan umumiy boshqarilishi.

Amaliy ma'noda bioinformatika – bu biologlar manfaatlari uchun xizmat qiladigan amaliy fandır. Ma'lumotlarni birlamchi tahlil qilish texnik bioinformatika sohasiga tegishlidir. Olingan ma'lumotlarni qaerdadir saqlash va 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 funksiya 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;
- populyatsion genetikada modellashtirish.

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

Bugungi kunda bioinformatikaning quyidagi bo'limlari mavjud:

- umumiy bioinformatika;
- klinik bioinformatika;
- strukturaviy genomika;
- 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 faginging 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 genomlari bo'yicha qidiruvlar olib borish uchun kompyuter dasturlaridan foydalaniladi.

Yirik genomlar uchun DNK fragmentlarini yig'ish yetarli darajada qiyin vazifalardan hisoblanadi. Bu usul hozirda qariyb barcha genomlar uchun qo'llaniladi va genomlarni 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 annotatsiya – bu DNK ketma-ketligida genlarni va boshqa ob'ektlarni markirovkalash (nishonlash) jarayonidir. Genomlar annotatsii birinchi dasturiy tizimi Ouen 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 genomlarni bir-biriga taqqoslashda;
- 3) populyatsiyalar 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, vizualizatsiya 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 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.

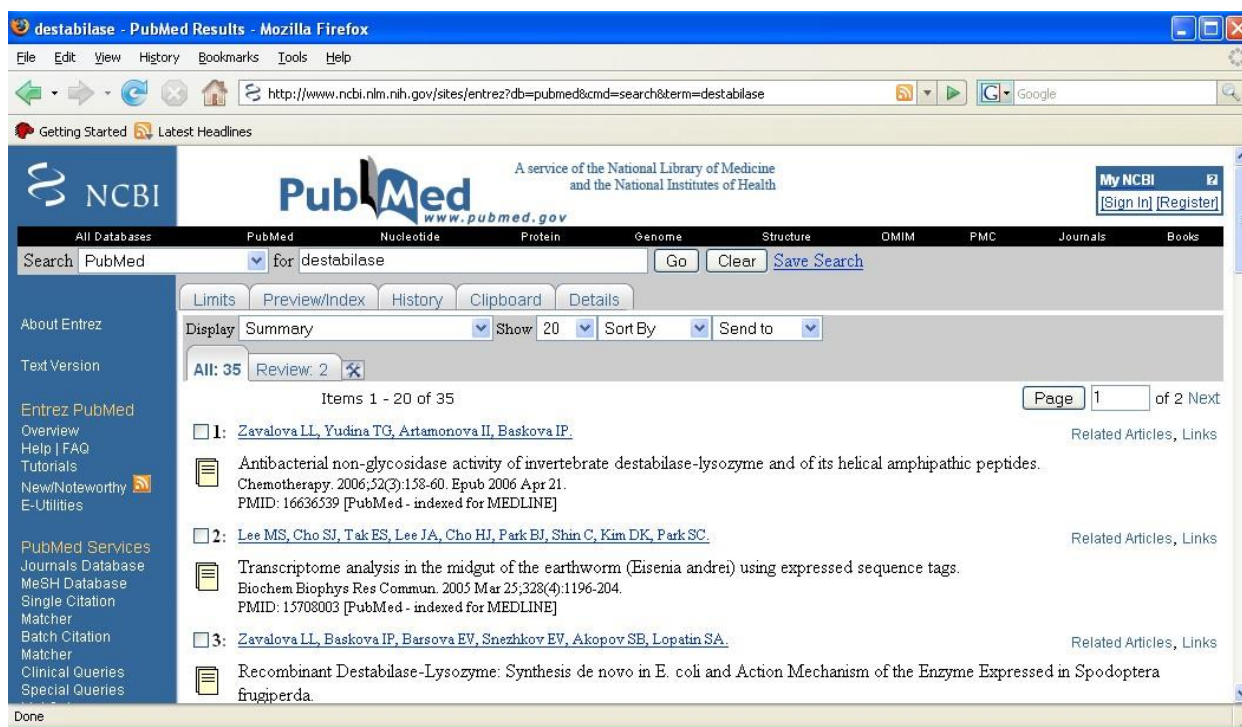
Oqsillar fazoviy tuzilmalarini bashorat qilishda ishlatiladigan algoritm va dasturlar ishlab chiqish bilan shug‘ullanuvchi srukturaviy bioinformatika boshqalaridan ajralib turadi.¹ Shunday qilib bioinformatika ham anatomiya, botanika, virusologiya, mikrobiologiya, sitologiya, paleontologiya, fiziologiya 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 operatsiyalar esa katta qudratlardagi kompyuterlarni talab qiladi.

Shuningdek biologik mavzular majmuidagi ilmiy nashriyotlar bazalari ham mavjud. Biologiya bo‘yicha istalgan ilmiy jurnalning barcha sonlarida chiqadigan har bir maqola ma‘lumotlar bazasiga joylashtiriladi izlanuvchi uni internet tarmog‘i orqali oson topib olishi uchun qisqa ta‘rif berib qo‘yiladi (1-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-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 kombinatsiyalarida takrorlanuvchi ulkan ketma-ketliklar ko‘rinishida namoyon

bo‘ladi. Bioinformatika bunday xilma-xillikdagi matndan genlarni ajratib olish imkoniyatini beradi. Genomdan genni ajratib olish kabi bunday operatsiya genomni belgilash deb ataladi.

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

Oqsil strukturalarini tajribalar asosida, ya’ni masalan oqsil molekulalaridan tashkil topgan mikroskopik kristalni rentgen nurlari bilan nurlantirish orqali aniqlash mumkin. Bu esa yetarli darajada uzoq va qimmatli jarayon hisoblanadi. Ayrim oqsillar kristall tuzilmalarga ega bo‘lmaganligi sababli ularni tahlil qilishning umuman iloji yo‘q. Bioinformatika kompyuter modellashtirish yordamida hech bo‘lmaganda oqsil strukturasi uzoqroq o‘xshash ketma-ketligi ma’lum bo‘lgan holatlarda oqsilning fazoviy modelini yasashda yordam beradi.

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

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

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

Bioinformatika texnologiyalaridan foydalanib qilingan biologiya sohasidagi yangi kashfiyotlar tez suratda tibbiyot, farmakologiya, kosmetologiya,

biotexnologiya, qishloq xo'jaligi, ekologiya va boshqa sohalarida 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

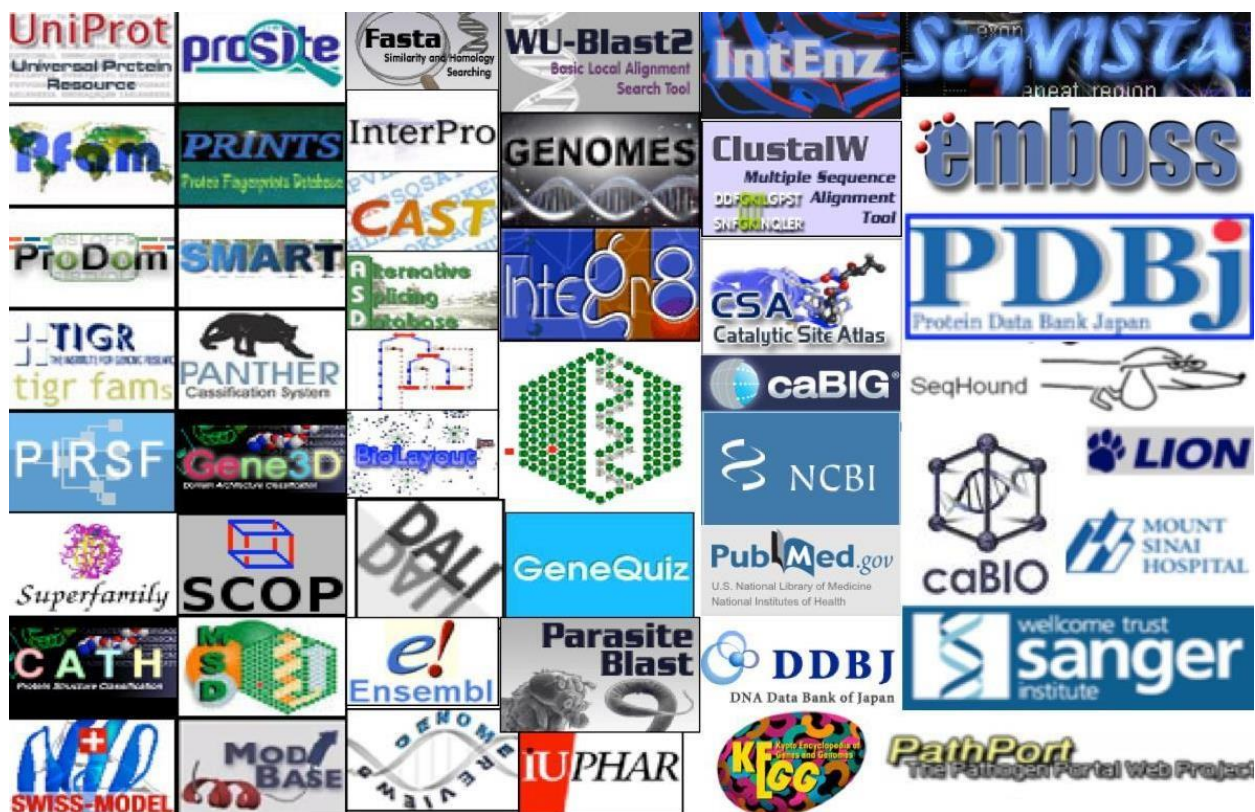
bo'lsada biologik axborotlarni tahlil qilish uchun ontologiya va mantiqiy usullardan foydalanish rivojlanib bormoqda.

1.3. Bioinformatikaning rivojlanish bohqichlari va yutuqlari.

Bir qancha xorijiy davlatlarda 20-21 asrlarda bioinformatika jadal suratda rivojlanayotgan dunyo biotibbiyot fanlari sohasiga aylanib bordi. Bioinformatik 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 sezilarli darajadagi tashkilot va loyihalar yuzaga keldi (2-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 farmakologiyada texnik hamda dasturiy bazalar jadal suratda rivojlanib bormoqda. Bunday muammolarni bartaraf etishda dasturiy ta'minot

sanoati ham takomillashib bormoqda.



2-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. Xususan O'zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasi Genomika va bioinformatika markazida sohada anchagina muvaffaqiyatli dasturlar amalga oshirildi. Markazda yetakchi horijiy ilmiy markaz tajribalariga ega, bioinformatsion texnologiyalar bo'yicha bilim va ko'nikmalarni puxta egallagan ilmiy xodimlarning faoliyat olib borishi va shular hisobga olingan holda markazda bioinformatika laboratoriyasining tashkil etilganligi bunga yaqqol misol bo'la oladi. Markaz ilmiy jamoasi hanuzgacha noaniq bo'lgan g'o'za genomidagi rekombinatsion bloklar (ya'ni, avloddan-avlodga ko'chib o'tadigan gen allellari to'plami) o'lchamlarini topib, zamonaviy tezkor "assotsiativ kartalashtirish" usulini kashf etdi. Natijada g'o'za genomidagi genlardan foydalanishning yangi imkoniyatlari ochilib, g'o'zada zamonaviy markerlarga asoslangan seleksiya usullari ishlab chiqildi.

Gen-nokaut yoki RNK interferensiyasi molekular 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 annotatsiya qilish deganda nimalar tushuniladi?
4. O'zbekistonda bioinformatika fanining rivojlanish holati?

2 - mavzu: Genomni tahrirlash texnologiyalari

REJA

- 2.1. *Bioinformatika rivojlanish bosqichlari va yutuqlari.*
- 2.2. *Gen ontologiyasi.*
- 2.3. *Genomni tahrirlash texnologiyalariga asos solinishi.*
- 2.4. *Genomni tahrirlash tizimlarining asosiy yo'nalishlari.*

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, molekular biologiya, qishloq xo'jaligi va tibbiyot sohaslarida 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 manipulyatsiya (boshqarish) qilish, genlar ekspressiyasini va regulyator elementlarning ishlarini boshqarish va vizuallashtirish imkonini beruvchi usullar faol rivojlanib bormoqda.¹ Ammo barcha usullar ham samaradorligi, havfsizligi hamda keng doiradagi tadqiqotchilar qo'llashi uchun yuqori talablarga javob bermaydi.

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 innovatsion texnologiyalarni zamonaviy biologiyaning asosiy model ob'ektlari genomlarini tahrirlashda hamda genomlarning funksional skriningi, odam irsiy kasalliklari xujayra modellarini 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, molekular-genetik mexanizmlar va hodisalar mukammal o'rganildi va kashf etildi, endilikda bu hodisalarni *in vitro* sharoitida amalga oshirish mumkin. Bakteriya hamda viruslarning molekular 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 ob'ektlar 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 replikatsiya) 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 (knockout yoki knockdown) hamda gen faoliyatini yoki uning ektopik ekspressiyasini kuchaytirish. An'anaviy usullar - gomologik rekombinatsiyalar

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 annotatsiyalari 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 annotasiyasi 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 annotatsiyalarni rasmiylashtirish; ortib borayotgan

ma'lumotlar bazasi loyihasidan foydalanish uchun ma'lumotlar tarqatish. Gen ontologiyasi "Ochiq biotibbiyot ontologiyasi" deb nomlangan klassifikatsiyasi keng qamrovli qismi xisoblanadi.

Gen ontologiya deganda murakkab biologik hodisalarni yuzaga kelishi tasvirlangan noma'lum bir biologik ob'ektlarni tushinish kerak. Ontologiya dunyodagi ob'ektlar va ular orasidagi munosabatlar 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 yo'nalish olimlari o'rtasida 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 so'zlar terminlarlardan tuzilgan. Terminlar ontologiya nizomiga muvofiq uch yo'nalish molekular funktsiya, biologik jarayonlar va xujayra komponentlariga bo'linadi. Xar bir ontologiya biror gen yoki gen mahsulotlarini funksional jixatdan hamda terminlar o'rtasidagi aloqalarni tasvirlaydi. Tartibga soluvchi aloqalar ikki quyi sinflari bor: ijobiy tartibga soluvchi va salbiy tartibga soluvchi.

Gen ontologiyada tez-tez yangi o'zgartirishlar bo'lib, atamalar yoki eskirgan malumotlar olib tashlanadi. Agar terminlar ontologiyadan o'chirilgan bo'lsa belgilangan terminlar o'z kuchida qoladi lekin eskirgan yorliqlar va termin barcha aloqalari olib tashlanadi. Aloqalarni o'zgartirish annotatsiyalarga tasir qilmaydi chunki ularning gen ontologiyada joylashgan o'rniga emas balki annotatsiyalar o'ziga xos maxsus terminlarga yo'naltirilgan. Gen ontologiya loyihasi genlar funksiyalarini kataloglashtirish uchun katta manba bo'ladi. Shunday bo'lsada 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 o'rganilib (4- rasm), ularni o'qilishi va genetik ma'lumotlar ba'zasi yaratilishi asosida tashkil etilgan. So'ngra boshqa model organizmlar uchun ko'p ma'lumotlar ba'zasini shu tariqa ko'rish va ma'lumotlaridan foydalanish, qo'shimcha annotatsiyalar ba'zasini yaratishni kengaytirish, kabi jarayonlarda gen ontologiyasidan foydalanildi.

O'simlik, xayvon va mikroorganizmlar eng asosiy genetik ma'lumotlar ba'zalari bu loyixaga xissa qo'shmoqda. 2008 yil yanvar xolatiga ko'ra, gen ontologiya dasturi turli xil biologik organizmlarda qo'llaniladigan 24.500 dan ortiq terminlarini o'z ichiga oladi. U ma'lumotlar gen ontologiyasini rivojlantirish va undan foydalanish bo'yicha adabiyotlarda muxim tayanch xisoblanadi, va u bioinformatika sohasida tegishli standart vositasi bo'lib kelgan.

2011 yil sentyabr xolatiga ko'ra, gen ontologiyasi 360 ming dan ziyod tirik organizmlar uchun 33 mingdan ortiq terminlar va 12 million atrofida gen mahsulotlar annotatsiyasi mavjud. So'nggi bir necha yil davomida, gen ontologiya konsortsium gen ontologiya sifati va spesifik annotatsiya miqdorini oshirish uchun bir qator o'zgarishlar amalga oshirildi.

2013 yilga kelib, annotatsiyalar soni 96 milliondan oshdi. Annotatsiya sifati avtomatlashtirilgan sifat nazorati yo'li bilan takomillashtirildi.

Gen ontologiya konsortsium 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 xayoti uchun zarur molekular 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.



Uchta turli model oganizmlar namunalari yordamida gen ontologiyasini tuzilishi va funksiyasini ifodalash ya'ni bir ontologiya ichida genlarni bog'lanishi misol qilib keltirilgan (3-rasm). 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. Biomeditsinada 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 modifikatsiya qilishning ajralmas shartidir. Biroq, bunday saytlar genomning bir joyida joylashgan, boshqacha qilib aytganda, genetik modifikatsiya qaerda bo'lishini tadqiqotchi emas, ferment aniqladi. Ushbu cheklovni bartaraf etish uchun olimlar maqsadli mutagenez 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.

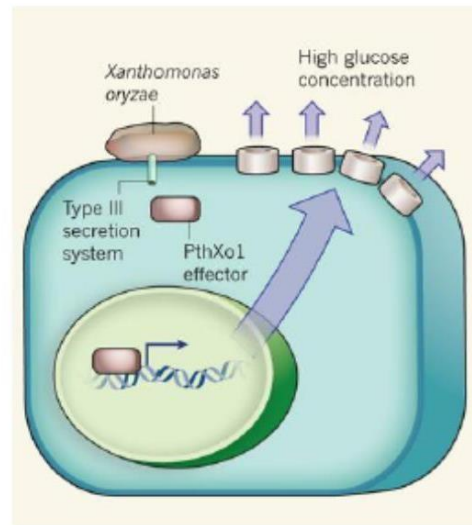
Shuning uchun, meganukleazlar ko'plab maqsadli ketma-ketliklar uchun ishlab chiqilganiga qaramay, yondashuv asosan yuqori darajadagi ixtisoslashtirilgan laboratoriyalar tomonidan qo'llaniladigan texnologiya bo'lib qoldi.

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

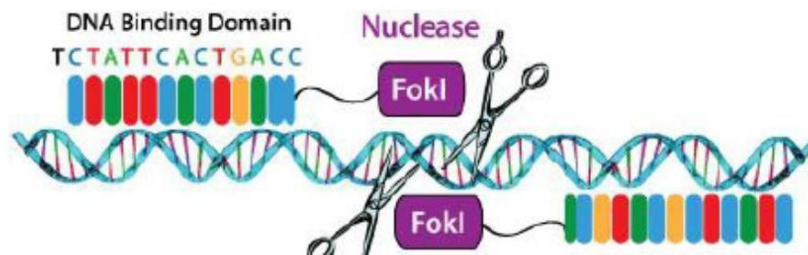
Keyinchalik, xuddi shu guruh birinchi marta boshqariladigan genomik muhandislik uchun sink barmoqli nukleazlardan (ZFN) foydalangan. O'shandan beri ZFN lar nafaqat turli xil dasturlar uchun juda qulay genomik muhandislik vositalariga aylandi, balki yo'naltirilgan genomni tahrirlash bo'yicha klinik ishlarga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

TALEN

Transcription activator-like effector nuclease



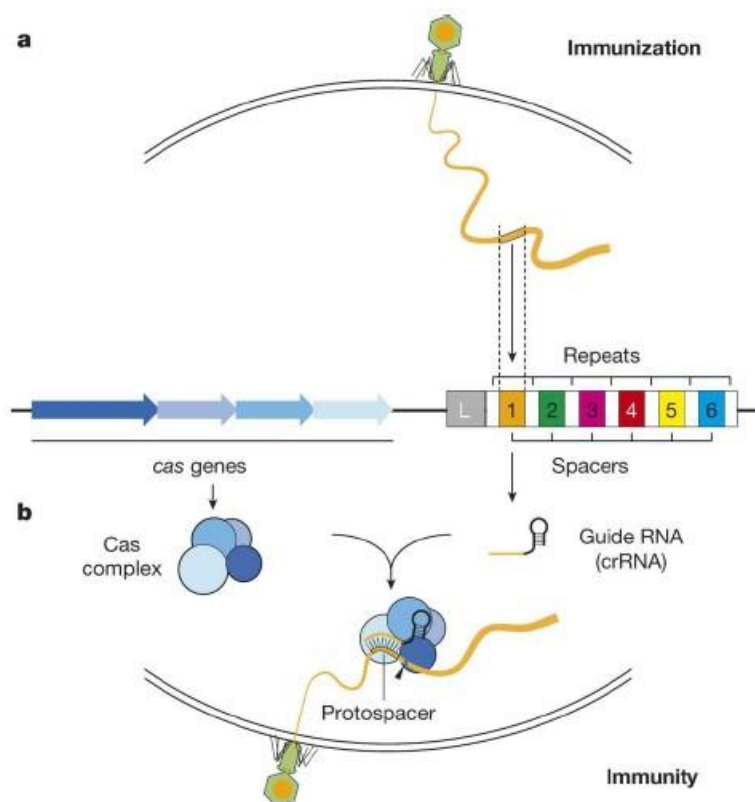
Talbot, 2010



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: Genokauti (o‘qish doirasining ochiq joy almashishi)

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

Yuqori aniqlikdagi genlarni tiklash ("gen jarrohligi")

Mutatsiyalarni tuzatish (masalan, bitta nukleotid polimorfizmi - SNP)

Ayrim nukleotidlarni tahrirlash Xromosoma translokatsiyalarini 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 HUJAYRA ICHI YO‘LLARI:

Bir zanjirli uzilishni ta'mirlash

Oxirlarning gomolog bo‘lmagan qo‘shilish - gomologik rekombinatsiya

Ikki qatorli uzilishlarni ta'mirlash - gomolog rekombinatsiya

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.

3 - mavzu: Genom tahrirlashning yangi avlod texnologiyalari.

Reja:

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

3.2. *Genom muhandisligida TALEN va CRISPR/Cas9 qo'llanilishi.*

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

Zinc-finger texnologiyasi. *Fok I* – endonukleazalar domeni bilan bog'langan oqsil domeninig “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). Bu kulturalanadigan xujayralar jumladan plyuripotent tana xujayralari hamda model hayvonlar va o'simliklarda asosiy tahrirlash usuliga aylandi. 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 qir qilishi ehtimolliklari kabi bir nechta kamchiliklarga ega. 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.

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). 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 manipulyatsiyalarni amalga oshirishda faol qo'llanilmoqda va bu 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 (inaktivatsiya) 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'lanish qobiliyatlari 2007 yilda tavsiflangan edi, bir yil o'tib esa ikki gurux olimlar tomonidan TALE oqsillarining nishonlangan DNK izchilliklarini tanib olish kodlari aniqlandi.² DNKga bog'lanuvchi domen monomerlardan tashkil topganligi va ularning har biri bitta nukleotid bilan nishonlangan nukleotid ketma-kemligiga bog'lanishi ko'rsatib berildi.

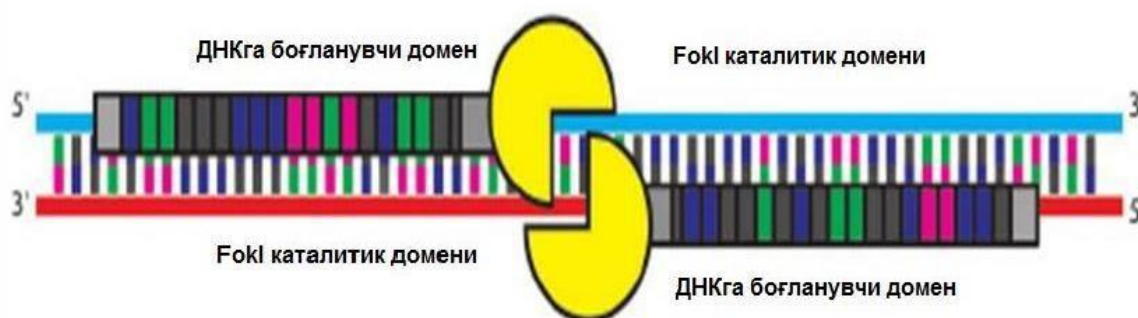
Monomerlar ikkitasi yuqori o'zgaruvchan (Repeat Variable Di-residue, RVD) 12- va 13- pozitsiyalarda joylashgan 34 aminokislotalar qoldig'idan iborat tandem takrorlarni namoyish etadi.¹ Bunda aynan o'sha yuqori o'zgaruvchan aminokislotalar belgilangan nukleotidlarni tanib olishga javobgar hisoblanadi. Bu kod tug'ma (degenerativ вырожденный) 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-ketligi oldidan nishonlangan DNK molekulasida doim faqat timidin nukleotidi joylashgan bo'ladi, bu esa bog'lanish samaradorligiga ta'sir etadi.² 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.³ Shu maqsadda TALE domeniga bog'lanib DNKni kodirlovchi izchillikni plazmada 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 konformatsiyani 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.

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)

Геномнинг мақсадли (нишонли) локуси



TALEN химерик оқсиллари жуфтлиги

Оқсил доменлари ёрдамида нуклеотидларни таниб олиш коди

NI = A

NG = T

NN = G

HD = C

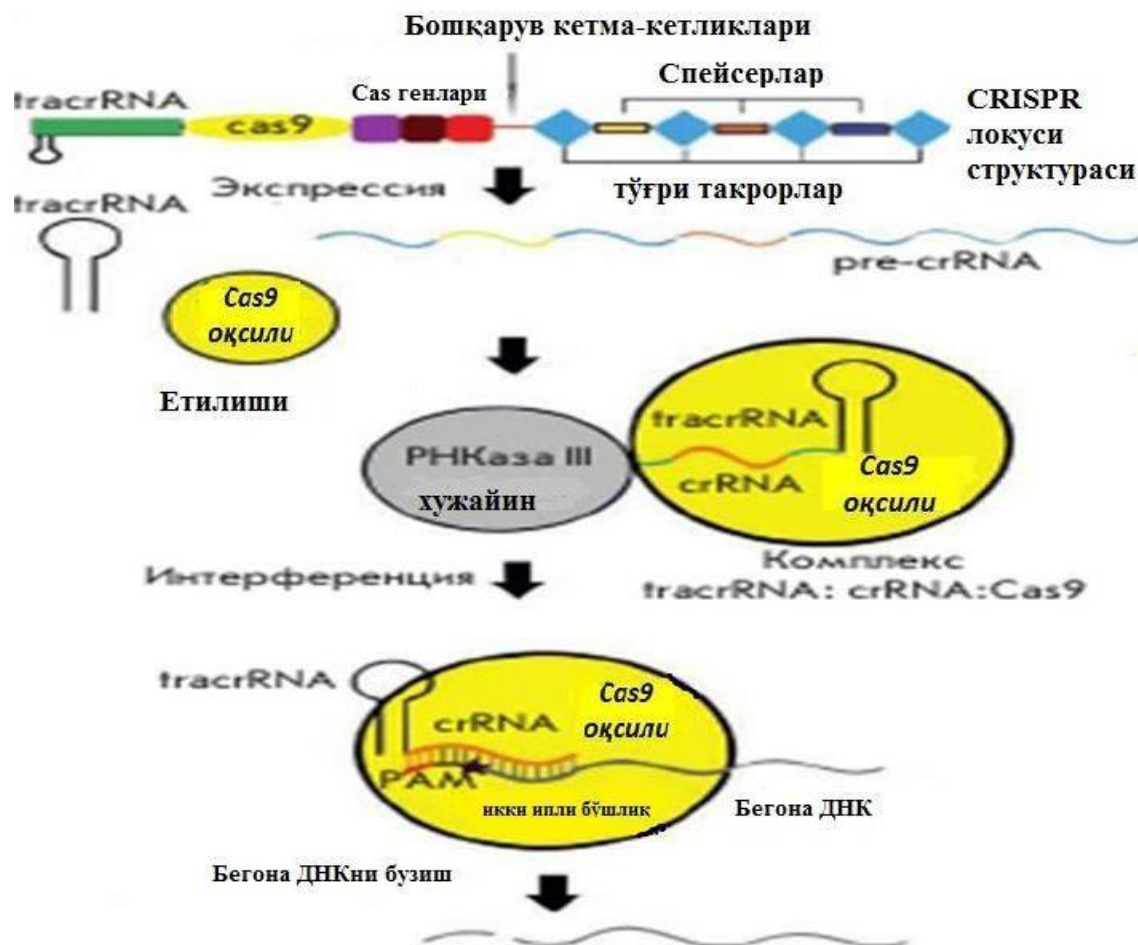
1-rasm. TALEN ximerik oqsillari yordamida ikki ipli (zanjirli) bo'shliq kiritish sxemasi. DNKga bog'lanuvchi oqsil domenining bir monomeri DNKning maqsadli (nishonli) ketma-ketligida bir nukleotidni tanib oladi. Bog'lanish uchun monomerdagi ikki aminokislota qoldig'i javob beradi, tanib olish kodi keltirilgan (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. 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. 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 ximerik oqsillari tizimi kashf qilinganidan ikki yil o'tib CRISPR genomni tahrirlash texnologiyasini faol qo'llash rivojlandi. Bu texnologiyaning elementlari kodirlamaydigan RNK va Cas (CRISPR-associated) oqsillari hisoblanadi. TALEN ximerik oqsillaridan farqli ravishda CRISPR/Cas tizimi yordamida tanib olish xususiyati nishonlangan DNK va kodirlamaydigan RNKlarning 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 ҳаракатланиши механизми

Bundan tashqari bu kabi CRISPR kassetalari bevosita oqsil mahsulotlari nukleaza va xelikaza faolligiga ega bo'lgan Cas genlari (CRISPR-associated-CRISPR bilan assotsiatsiyalangan) yaqinida joylashgan bo'ladi. 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 komplementar ekanligi aniqlandi. Shu tarzda CRISPR/Cas texnologiyasi noyob mexanizm bo'lib mikroorganizmlarni begona DNK kirishidan himoyalashi va restriksiya- modifikatsiya tizimi bilan bir qatorda faol bo'lib genetik ma'lumotlarni gorizontaal 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'zgarmas va takrorlar ketma-ketligi esa bir xil bo'ladi.

Himoya mexanizmi uch asosiy bosqichdan iboratdir (2-rasm). Birinchi adaptatsiya 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 transkripning yetilgan crRNA holatiga protsessing 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 degradatsiya qilish uchun crnA nukleotidlarining DNK-nishonlari bilan o‘zaro -2, -3, -4 pozitsiyalarda (agar +1 protospeserning birinchi asosiga qabul qilinsa) komplementar birikishi ro‘y bermasligi kerak. CrnA va DNK-nishonlarning o‘zaro komplementar birikishi ushbu pozitsiyalarda effektor majmuasining shakllanishini buzadi, bu esa genom DNKsini qirqishga va uning keyinchalik degradatsiyaga 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-crnA protsessingini hamda begona DNKning interferensiyasini amalga oshiradi.

CrnA protsessingi kodirlamaydigan kichik RNK - tracrna (trans-activating crnA; transaktiviruyushaya crRNK) bilan ham bog‘liq bo‘ladi. Tracrna molekulari pre-crnA ketma-ketliklarining takrorlari bilan dupleks hosil qilib komplementar bog‘lanadi, xo‘jayin xujayralarning ribonukleazalaridan biri - RNKaza III, cas9 ishtirokida 5’ uchida 20- nukleotidli speyser ketma-ketligiga ega bo‘lgan yetuk crnA 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 mutatsiyalarning 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.

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 monomerleri nukleotidlar bilan kuchli vodorod bog'lar hosil qiladi, bu vaqtda NG va NI – kuchsiz shakllanadi. Bu DNK- taniydigan domenlarni maqsadli saytlardan bir necha nukleotidlarga farqlanuvchi saytlar bilan bog'lanishiga imkon berishi mumkin. Ikkinchidan, kodning tug'ma 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 dimerizatsiyaga uchrashi mumkin. Bu muammo majburiy geterodimerlar sifatida ishlovchi FokI domenlariga ega TALEN tizimini yaratish orqali bir qator ishlarni amalga oshirish davomida hal etilgan.² Ehtimolli maqsadsiz effektlar nukleazalar tanish saytlari orasidagi speyser DNKning xajmi qayd etilmaganligi natijasida sodir bo'lishi mumkin. Bu xususiyat FokI domenlari dimerizatsiyalanishi 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 mutatsiyalar paydo bo'lishining nisbatan yuqori ehtimolligidir. In vitro, bakteriyalarda va odam xujayralarida olib borilgan tajribalarda 20 nukleotidli sgRNA (single guide RNA) larning speyzer 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 konsentratsiyasi 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.

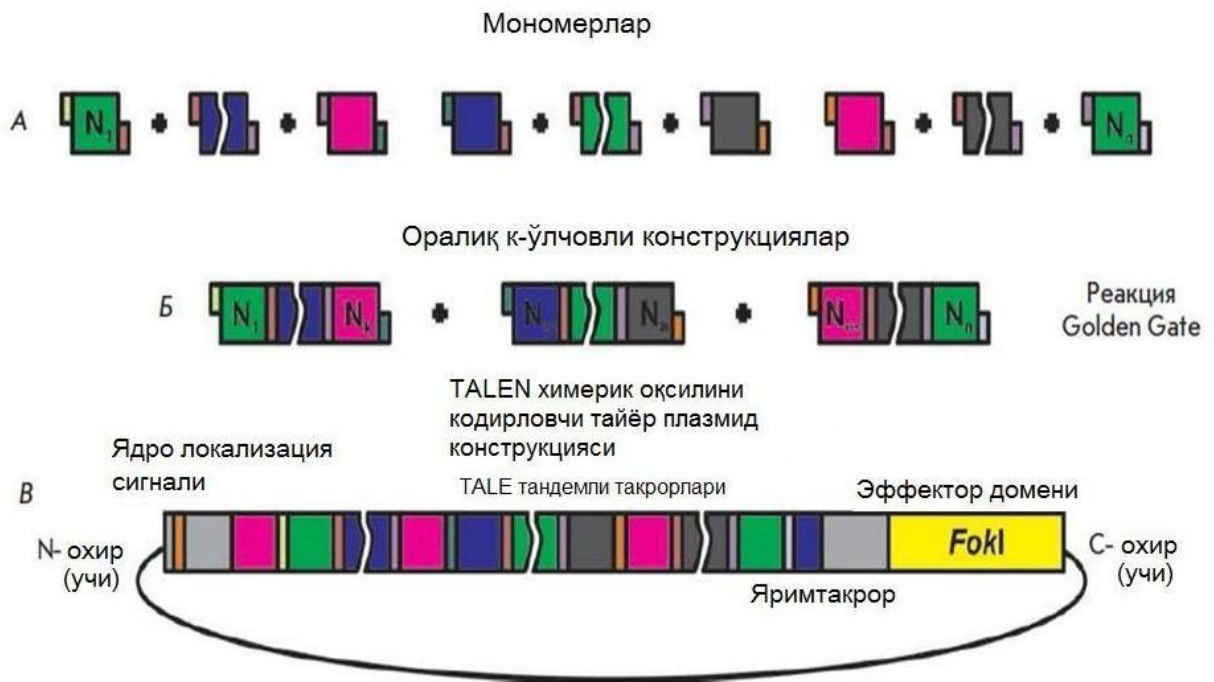
CRISPR/cas tizimlari yordamida genomni tahrirlash spesifikligini oshirish maqsadida sgRNA jufligi (ZFN va TALEN juftlik analoglari singari) bilan ikki Cas9 nikazalaridan foydalaniladi. Ushbu sgRNA jufligi FokI domenlari bilan faqat ikki mustaqil oqsillarning ta'siri asnosida DNKga bo'shliq (parchalash) kiritadi.¹

Bir katalitik faol domenlarning mutatsiyasi (HNHda D10A va RuvCda H840A) Cas9 nukleazasini DNK-nikazaga aylantiradi. Agar DNKning ikkala zanjirini Cas9 nikaza juftligi bilan qirgilsa sayt 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 mutatsiyalarning hosil bo'lishini sezilarli darajada kamaytirishi va bu jarayonda maqsadsiz mutatsiyalarning 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 konstruksiya 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.¹ 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 , 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 ierarxik 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 amplifikatsiya 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 DNKni qirqish 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.

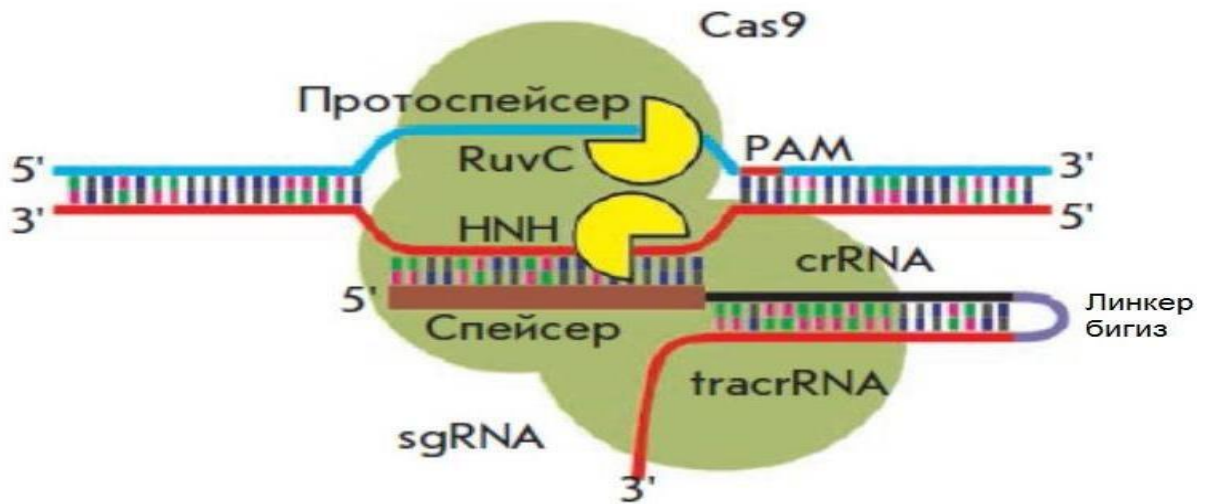
Birinchi dan, SpCase9 (Cas9 *S. pyogenes*) nukleazasi kodonlar

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.

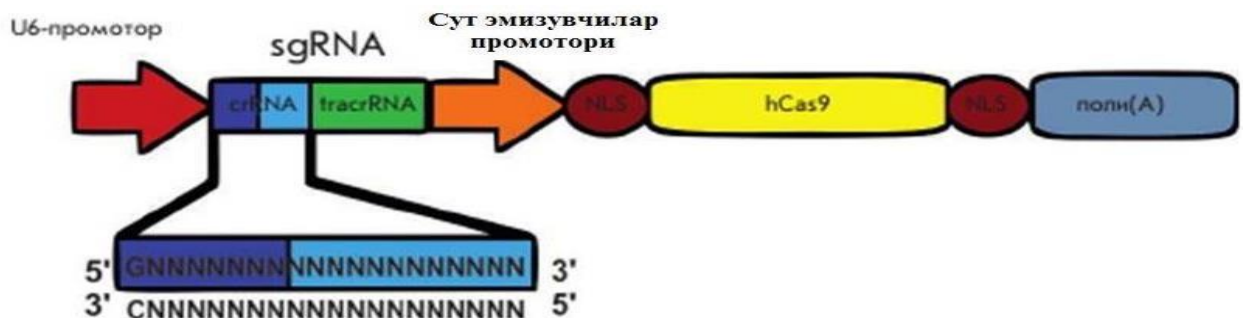
Uchinchidan, kodirlamaydigan ikki RNK o'rniga ko'pincha yagona ximerik sgRNA kiritiladi, bunda sintetik struktura "bigiz-asos" yordamida tabiiy crRNA-tracrRNA duplekslarni o'rnini bosish maqsadida yetuk crRNA tracrRNA qismi bilan birlashgan bo'ladi (4-rasm). sgRNA transkripsiyasi uchun mos keluvchi promotor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

Feng Zang (Feng Zhang) laboratoriyasida dastlabki plazmida konstruksiyalari yaratilgan bo'lib bu konstruksiya 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-matritsasi va tracrRNA (5-rasm). Nishon- ketma-ketligini o'zgartirish uchun bu konstruksiyadan 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.



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 konstruksiya bo‘lib u o‘zi bilan RNK ning bir molekulasiga birlashgan CRISPR/Cas9: srRNA-tracrRNA tizimining elementlarini taqdim etadi. Protospeyser - 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 protospeyserning 3’-oxiridan (uchidan) ikki zanjirli bo‘shliq kiritish talab etiladi.

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 konstruksiya 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 konstruksiyalarni 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 mikroin'eksiya 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 transformatsiya 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	Ob'ekt	Gen	Qo'llanishi
----------	--------	-----	-------------

	Odam xujayralari (Homo sapiens)	ccr5, akt2, e17k, angptl3, apob, atgl, c6orf106, celsr2, cfr, ciita, foxo1, foxo3, gli1, glut4, hbb, hdac1, hdac2, hdac6, hmga2, hoxa13, hoxa9, hoxc13, hprt, il2rg, jak2, kras, linc00116, maoa, map2k4, mdm2, met, mlh1, msh2, mutyh, myc, mycl1, mycn, nbn, ncor1, ncor2, nlrc5, ntf3, pdgfra, pdgfrb, phf8, plin1, pms2, ppp1r12c (aavs1), ptch1, pten, rara, rbbp5, recql4, 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,	nokaut, kiritish
TALEN	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, tnikb, 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 (Mus musculus)	c9orf72, fus, lepr, pak1ip1, gpr55, rprm, fbxo6, smurf1, tmem74, wdr20a, dcaf13, fam73a, mlkl, mstn, pibf1, sepw1, rab38, zic2	nokaut, kiritish
	Kalamush (Rattus norvegicus)	bmpr2, IgM	nokaut
	Cho'chqa (Sus scrofa)	amely, dmd, gdf8, ggta, ghdrhdr, il2rg, ldlr, rag2, rela (p65), sry	nokaut
	Sigir (Bos taurus)	acan, gdf8, ggta, mstn, prnp	nokaut
	Arabidopsis (Arabidopsis thaliana)	adh1	nokaut
	Tamaki (Nicotiana benthamiana)	surA, surB, hax3	nokaut, kiritish
	Toroyoq o'ti (Brachypodium distachyon)	aba1, cxx2, coi1, hta1, rht, sbp, smc6, spl	nokaut
	Sholi (Oryza sativa)	avrxa7, pthxo3, badh2, cck2, dep1, sd1	nokaut
CRISPR/ Cas	Achitqi (Saccharomyces cerevisiae)	CAN1, ADE2	nokaut, kiritish
	Odam xujayralari (Homo sapiens)	dnmt3b-tdTomato, pou5f1(oct4), emx1, dyrk1a, grin2b, egfp, ccr5, c4bpb, pvalb, aavs, akt2, celsr2, ciita, glut4, linc00116, sort1, ldlr	kiritish
	Nematoda (Caenorhabditis elegans)	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 (Drosophila elanogaster)	yellow, white, rosy, cg14251 (k81), cg3708cg17629 (kl-3), light	nokaut, kiritish

Danio (Danio rerio)	etsrp, gata5, etsrp, gsk3b, apoea, fh, fh1, th1, rgs4, tia11, tph1a, drd3, egfp, tyr, gol, mitfa, ddx19, sema3fb, dre-mir-126a, dre-mir-126b, dre-mir-17a-1–dre-mir-92a-1, dre-mir-17a-2–dre-mir-92a-2, fgd5, ensdarg00000070653, ensdarg00000076787, psmf1, dre-mir-126a, dre-mir-17a-2, dre-mir-92a-2, tardbp, tardbp, c13h9orf72	nokaut, kiritish, xromosomada qayta-qurish
Qurbaqa (Xenopus tropicalis)	tyr, six3	nokaut
Cho‘chqa (Sus scrofa)	gdf8, p65	nokaut, kiritish
Sichqon (Mus musculus)	tet1, tet2, tet3, sry, uty, rosa26, hprt, egfp, th, rheb, uhrf2	nokaut, kiritish
Kalamush (Rattus norvegicus)	dnmt1, dnmt3a, dnmt3b, tet1, tet2, tet3, mc3r, mc4r	nokaut, kiritish
Arabidopsis (Arabidopsis thaliana)	pds33, fls2, bri1, jaz1, gaj, chl, chl2, 5g13930	nokaut, kiritish
Tamaki (Nicotiana benthamiana)	pds	nokaut, kiritish
Sholi (Oryza sativa)	ods, badh2, mrk2, 02g2s3w8e2e3t, 1r1o, cs5w, eseptp1,4 ysa, myb1, cao1, lazy1	nokaut, kiritish
Bug‘doy (Triticum aestivum)	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.

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?
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?

IV. AMALIY MASHG‘ULOTLARINING MAZMUNI

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. Assotsiatsion 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	h	h	h	a	b	h	h	h	b	h	a
10	6c	h	a	a	h	h	b	b	h	h	h	h	h	h	h
11	7c	h	b	b	a	a	b	b	h	b	a	h	h	b	h
12	9c	a	b	b	h	h	h	h	h	h	h	a	h	h	h
13	10c	b	h	h	a	a	b	a	b	a	h	b	a	h	h
14	11c	h	h	h	b	b	h	h	a	h	b	h	b	h	a
15	12c	h	h	h	h	h	b	b	h	h	a	a	h	a	h
16	13c	h	h	h	h	h	h	h	a	b	a	h	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	b	h	b	h	b

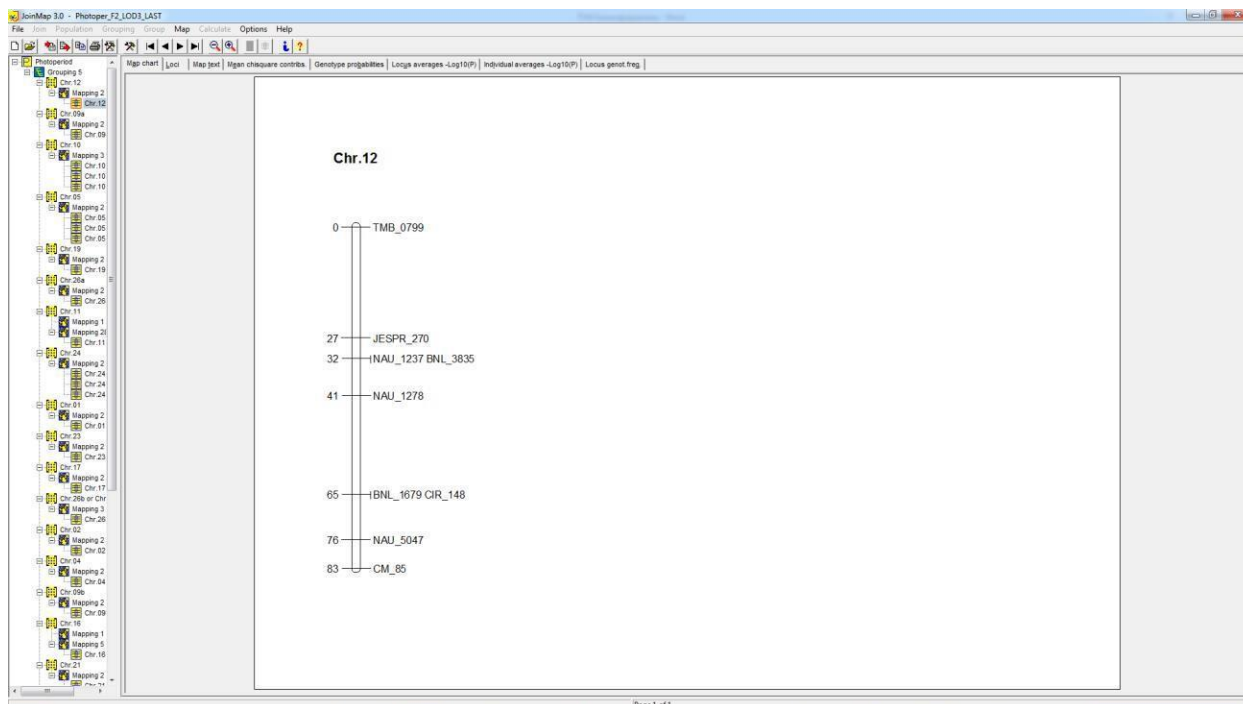
2-vazifa. JoinMap 3.0 dasturida yangi loyiha yaratib unga kodlangan ma‘lumot kiritilgan faylni yuklang.

S/N	Nr	Locus	Group	LOD Grouping Mode
1	15	BHL_1679	1	5.0(9)
2	43	BHL_3835	1	5.0(9)
3	79	CIR_148	1	5.0(9)
4	83	CM_85	1	5.0(9)
5	137	JESPR_270	1	5.0(9)
6	147	NAU_1237	1	5.0(9)
7	148	NAU_1276	1	5.0(9)
8	167	NAU_8047	1	5.0(9)
9	190	TMB_0799	1	5.0(9)
10	98	GH_112	2	5.0(18/4)
11	98	GH_27	2	5.0(18/4)
12	113	GH_98	2	5.0(18/4)
13	174	TMB_0184	2	5.0(18/4)
14	14	BHL_1665	3	5.0(5/11)
15	23	BHL_2705	3	5.0(5/11)
16	26	BHL_2872	3	5.0(5/11)
17	29	BHL_2960	3	5.0(5/11)
18	81	CM_87	3	5.0(5/11)
19	2	Phy_B	3	5.0(5/11)
20	3	Phy_B2	3	5.0(5/11)
21	179	TMB_0307	3	5.0(5/11)
22	180	TMB_0325	3	5.0(5/11)
23	184	TMB_0380	3	5.0(5/11)
24	210	TMB_1745	3	5.0(5/11)
25	52	BHL_3992	4	5.0(1/20)
26	84	BHL_3995	4	5.0(1/20)
27	62	BHL_542	4	5.0(1/20)
28	72	CIR_373	4	5.0(1/20)
29	84	GH_211	4	5.0(1/20)
30	112	GH_83	4	5.0(1/20)
31	135	JESPR_241	4	5.0(1/20)
32	115	JESPR_85	4	5.0(1/20)
33	149	NAU_2001	4	5.0(1/20)
34	150	NAU_2140	4	5.0(1/20)
35	153	NAU_2296	4	5.0(1/20)
36	158	NAU_2614	4	5.0(1/20)
37	180	NAU_3212	4	5.0(1/20)
38	161	NAU_3255	4	5.0(1/20)
39	162	NAU_3589	4	5.0(1/20)
40	168	NAU_5015	4	5.0(1/20)
41	168	NAU_5149	4	5.0(1/20)
42	169	NAU_5160	4	5.0(1/20)
43	143	NAU_811	4	5.0(1/20)
44	176	TMB_0191	4	5.0(1/20)
45	25	BHL_285	5	5.0(2/18)
46	44	BHL_3875	5	5.0(2/18)
47	51	BHL_3977	5	5.0(2/18)
48	68	BHL_4989	5	5.0(2/18)
49	67	BHL_852	5	5.0(2/18)
50	76	CM_298	5	5.0(2/18)
51	78	CM_3	5	5.0(2/18)
52	80	CM_42	5	5.0(2/18)
53	85	GH_199	5	5.0(2/18)
54	108	GH_71	5	5.0(2/18)
55	129	JESPR_218	5	5.0(2/18)
56	133	JESPR_236	5	5.0(2/18)
57	163	NAU_3835	5	5.0(2/18)
58	175	TMB_0189	5	5.0(2/18)
59	182	TMB_0266	5	5.0(2/18)
60	201	TMB_1489	5	5.0(2/18)
61	203	TMB_1599	5	5.0(2/18)
62	206	TMB_1645	5	5.0(2/18)

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

Locus	Individual gen. freq.	Similarity of loci	Signarity of individuals
43 BHL_3835	1	4 8 19 26 26 25 27	43 BHL_3835
137 JESPR_270	1	1 4 8 9 19 26 26 26 27	137 JESPR_270
147 NAU_1237	1	1 4 8 9 19 26 26 26 27	147 NAU_1237
148 NAU_1276	1	1 4 8 9 19 26 26 26 27	148 NAU_1276
15 BHL_1679	1	1 4 8 9 22 20 21 21 26	15 BHL_1679
70 CIR_148	1	1 4 8 9 22 20 21 21 26	70 CIR_148
83 CM_85	1	1 4 8 9 22 20 21 21 26	83 CM_85
167 NAU_8047	1	1 4 8 9 22 20 21 21 26	167 NAU_8047
190 TMB_0799	1	1 4 8 9 27 40 48 48 48	190 TMB_0799
98 GH_112	1	1 4 18 24 19 20 20 20	98 GH_112
98 GH_27	1	1 4 18 24 19 20 20 20	98 GH_27
113 GH_98	1	1 4 18 24 19 20 20 20	113 GH_98
174 TMB_0184	1	1 4 18 24 19 20 20 20	174 TMB_0184
14 BHL_1665	1	1 7 5 5 4 4 4 4	14 BHL_1665
23 BHL_2705	1	1 7 5 5 4 4 4 4	23 BHL_2705
26 BHL_2872	1	1 7 5 5 4 4 4 4	26 BHL_2872
29 BHL_2960	1	1 7 5 5 4 4 4 4	29 BHL_2960
81 CM_87	1	1 7 5 5 4 4 4 4	81 CM_87
2 Phy_B	1	1 7 5 5 4 4 4 4	2 Phy_B
3 Phy_B2	1	1 7 5 5 4 4 4 4	3 Phy_B2
179 TMB_0307	1	1 7 5 5 4 4 4 4	179 TMB_0307
180 TMB_0325	1	1 7 5 5 4 4 4 4	180 TMB_0325
184 TMB_0380	1	1 7 5 5 4 4 4 4	184 TMB_0380
210 TMB_1745	1	1 7 5 5 4 4 4 4	210 TMB_1745
52 BHL_3992	1	2 1 1 1 1 1 1 1	52 BHL_3992
84 BHL_3995	1	2 1 1 1 1 1 1 1	84 BHL_3995
62 BHL_542	1	2 1 1 1 1 1 1 1	62 BHL_542
72 CIR_373	1	2 1 1 1 1 1 1 1	72 CIR_373
84 GH_211	1	2 1 1 1 1 1 1 1	84 GH_211
112 GH_83	1	2 1 1 1 1 1 1 1	112 GH_83
135 JESPR_241	1	2 1 1 1 1 1 1 1	135 JESPR_241
115 JESPR_85	1	2 1 1 1 1 1 1 1	115 JESPR_85
149 NAU_2001	1	2 1 1 1 1 1 1 1	149 NAU_2001

4-vazifa. Birikanlik kartasida guruhlarini aniqlang.



5-vazifa. Endi yuqorida foydalanilgan individlar fenotipik xususiyatlari bo'yicha (tajriba daftaridan foydalanib) fenotipik baholang va Microsoft Exel dasturi yordamida kodlang.

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

QTL Cart - Start

File Edit View Method Tools Help

Source data view and analysis

Summary information

Population: 1

File name: Markers:

File ID number:

Cost file:

Sample size:

Chromosome numbers:

Trait numbers:

Other trait numbers:

Analysis

Mark values:

Trait values:

GO

Source data manipulations

Basic Info Individual Chromosome Trait QTrait

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

-tmap 15 Buds_number Category_Buds_number Days_1st_bud Hours_1st_bud flowering_time total_hours_end Height hn Monoped Siapod No_Bolls No_Open_Bolls Anthocy
-cnum 25

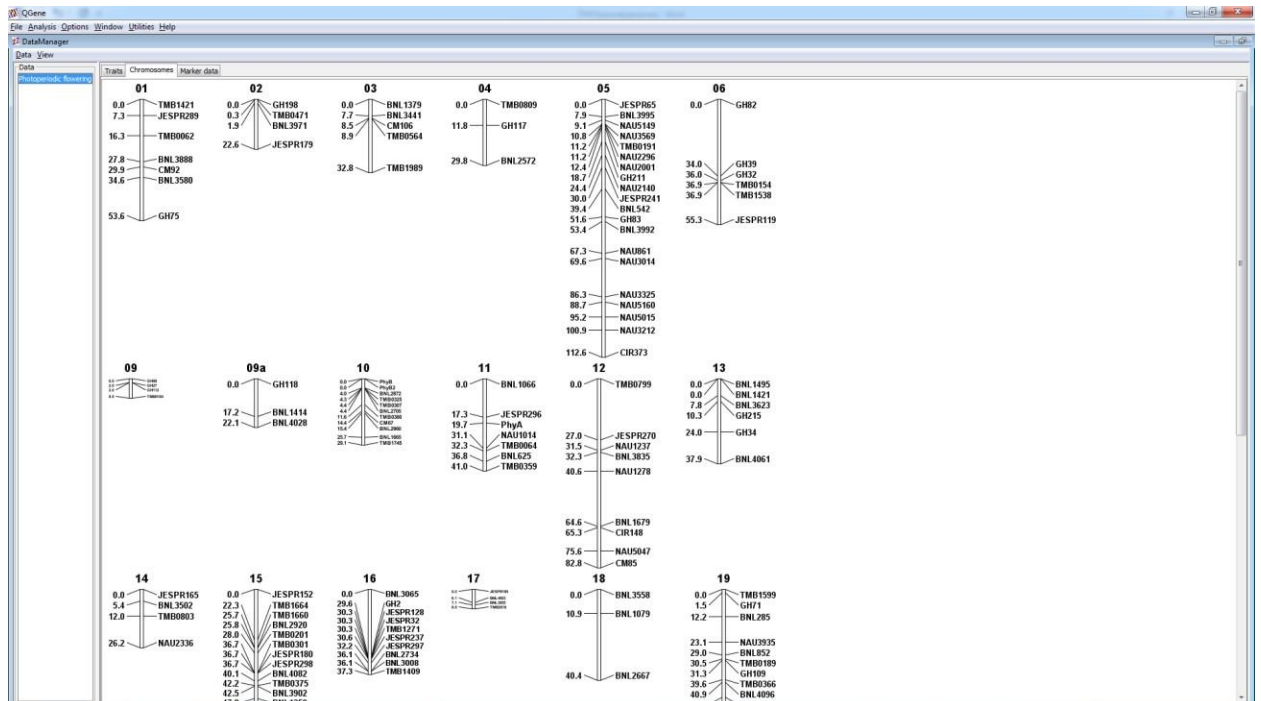
C01 7 TMB1421 0.0000 JESPR299 7.0000 TMB0062 16.0000 BNL3888 27.0000 CK92 29.0000 BNL3580 34.0000 GH75 53.0000
C02 4 GH194 0.0000 TMB0471 0.0000 BNL3971 1.0000 JESPR179 22.0000
C03 5 BNL1379 0.0000 BNL2441 7.0000 CK106 0.0000 TMB0544 0.0000 TMB1989 32.0000
C04 3 BNL2572 0.0000 GH117 18.0000 TMB0009 29.0000
C05 29 CIR373 0.0000 NAU3212 11.0000 NAU015 17.0000 NAU160 23.0000 NAU325 26.0000 NAU3014 42.0000 NAU061 45.0000 BNL3992 59.0000 GH03 60.0000 BNL542 73.0000 JESPR241 82.0000 M
C06 6 JESPR119 0.0000 TMB1538 18.0000 TMB0154 18.0000 GH32 19.0000 GH39 21.0000 GH2 55.0000
C07 4 TMB184 0.0000 GH112 8.0000 GH27 6.0000 GH9 0.0000
C08 3 GH118 0.0000 BNL1414 17.0000 BNL4028 22.0000
C09 11 Phya 0.0000 Phya2 0.0000 CIR148 17.0000 TMB0325 4.0000 TMB0307 4.0000 BNL2705 4.0000 TMB0380 11.0000 CK67 14.0000 BNL2760 15.0000 BNL1665 25.0000 TMB1745 29.0000
C10 3 BNL1066 0.0000 JESPR276 17.0000 Phya 19.0000 NAU1814 21.0000 TMB0044 32.0000 BNL625 36.0000 TMB0359 41.0000
C11 9 CK05 0.0000 NAU0877 7.0000 CIR148 17.0000 NAU1278 42.0000 BNL3935 50.0000 NAU1237 51.0000 JESPR270 55.0000 JESPR270 55.0000 TMB0799 82.0000
C12 6 BNL1495 0.0000 BNL1421 0.0000 BNL3623 7.0000 CK15 10.0000 CK34 24.0000 BNL4061 37.0000
C13 4 BNL276 0.0000 TMB1181 0.0000 BNL350 12.0000 BNL3902 17.0000 TMB0375 17.0000 BNL4002 19.0000 JESPR290 23.0000 JESPR180 23.0000 TMB0301 23.0000 TMB0201 31.0000 BNL2920 34.0
C14 10 TMB1409 0.0000 BNL3808 1.0000 BNL2734 1.0000 JESPR297 5.0000 JESPR237 6.0000 TMB1271 7.0000 JESPR32 7.0000 JESPR128 7.0000 GH2 7.0000 BNL3065 37.0000
C15 4 BNL267 0.0000 BNL1879 0.0000 BNL3558 40.0000
C16 18 TMB1599 0.0000 CK71 1.0000 BNL285 12.0000 NAU3935 23.0000 BNL052 29.0000 TMB0189 30.0000 GH109 31.0000 TMB0366 39.0000 BNL4096 40.0000 BNL3875 47.0000 TMB1489 60.0000 BNL3
C17 10 CK02 0.0000 JESPR256 0.0000 BNL109 3.0000 CK48 2.0000 BNL119 4.0000 TMB1629 9.0000 GH59 12.0000 GH54 15.0000 BNL2948 19.0000 TMB1630 46.0000
C18 1 JESPR150 0.0000 CK23 14.0000 TMB028 30.0000 TMB0400 42.0000 JESPR118 42.0000 BNL3649 50.0000 BNL1551 53.0000 BNL3279 88.0000
C19 3 JESPR110 0.0000 TMB0382 9.0000 TMB1425 24.0000 JESPR151 45.0000 TMB1701 46.0000 BNL406 75.0000
C20 8 TMB0425 0.0000 BNL2548 11.0000 GH71 13.0000 BNL2455 14.0000 GH272 15.0000 BNL1521 22.0000 BNL2616 23.0000 BNL252 29.0000
C21 6 NAU4925 0.0000 NAU1119 27.0000 BNL2810 38.0000 BNL3816 38.0000 CIR91 39.0000 BNL4040 39.0000 CIR039 39.0000 JESPR92 39.0000 NAU2195 39.0000 NAU3006 40.0000 NAU2913 70.0000
C22 4 BNL3994 0.0000 TMB020 3.0000 GH52 3.0000 GH200 10.0000

-threshold 11.50 11.50 11.50 11.50 11.50 11.50 11.50 11.50 11.50 11.50 11.50 11.50 11.50 11.50 11.50 11.50 11.50 11.50
-ttrait 220
-trait 0
-cnum SF2

#The position is from the left telomere on the chromosome
window 10.00 Window size for models 5 and 6
background 5 Background parameters in model 6
model 6 Model number
-trait 1 Analysed trait [Buds_number]
-cnum SF2 Cnum

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

7-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?

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 anotatsiya 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.

Workflow diagram showing the process of In Silico PCR:

```

graph LR
    A[Read Sequence  
Поместить последовательности  
основных фрагментов генома  
в программу x  
1.0.0.0] --> B[Последовательности]
    B --> C[In Silico PCR  
Интерпретировать PCR для  
последовательности  
на Read Sequence  
по примерам из  
FASTA-файла]
    C --> D[Write Sequence  
Сохранить все  
последовательности  
из In Silico PCR в файл  
fasta-формата]
  
```

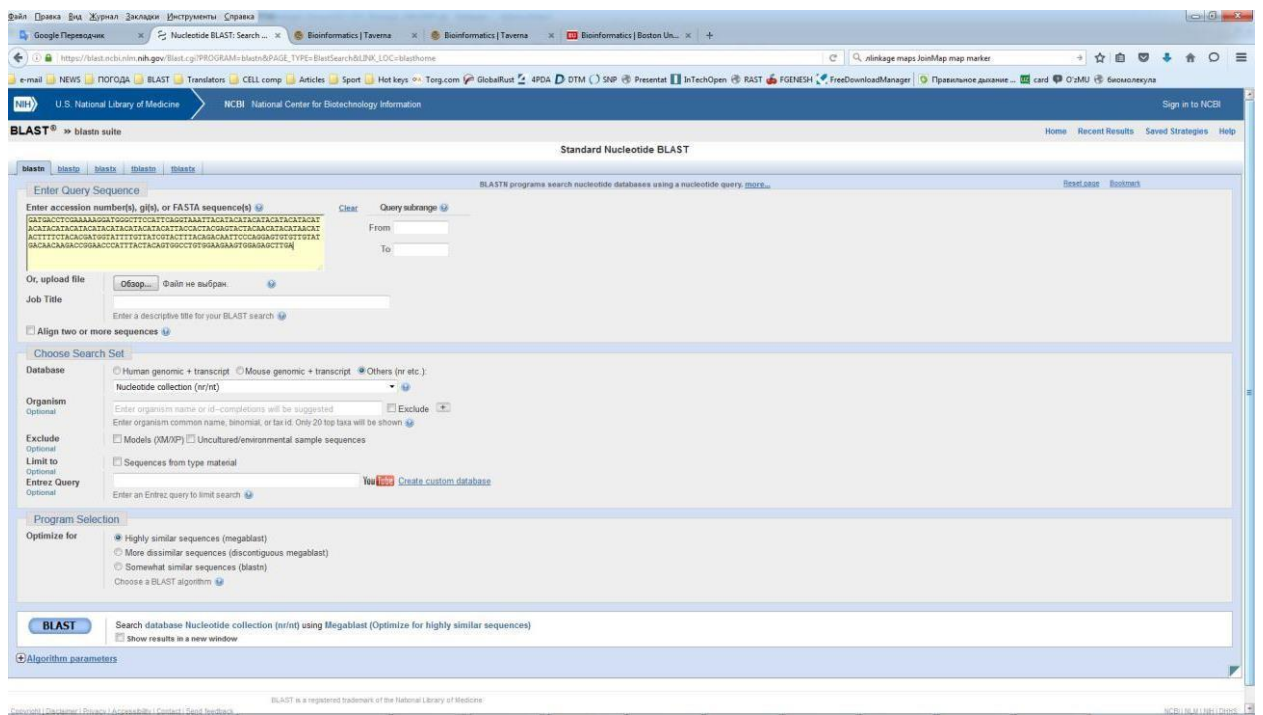
Parameters for In Silico PCR:

Имя	Значение
Путь д...-информ	GENOME_SEQUENCE/BNL840.fa
Путь до отчета	последовательности
Несоответствие	3
Минимум...длина	15
Максимум...длина	5000
Объект...объекты	Значение

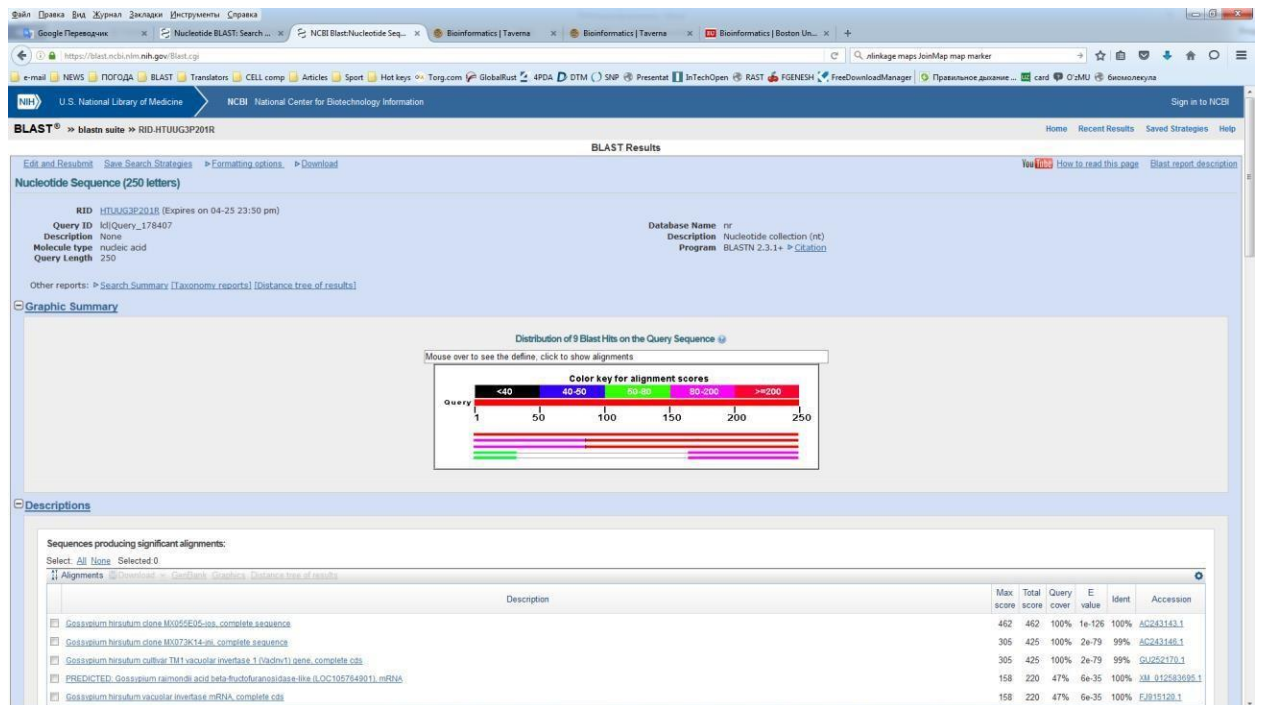
```

1 LOCUS scaffold14921.1:1473505-473754 250 bp 13-NOV-2015
2 UNIMARK scaffold14921.1:1473505-473754 features
3 scaffold14921.1:1473505-473754
4 FEATURES Location/Qualifiers
5 misc_feature 1..20
6 /source="primer"
7 misc_feature complement(231..250)
8 /source="primer"
9
10 ORIGIN
11 1 GATGACCTG AAAAAGATG GGTTCGATT CAGTAAATT ACAATACAT ATACATACAT
12 61 ACAATACAT ACAATACAT ACAATACAT ACAATACAT ACAATACAT ACAATACAT
13 121 CATAACATC TTTTCTACG GATGGATTT TTTTATGTA CTTACAGAC AATTCGAGG
14 181 AATGTTTGT ATACACACA GAGCGAACC CATTACTAC AGTGGCTGT GGAAGAATG
15 241 GAGACCTTA
16 //
  
```

2-vazifa. In silico PCR mahsulotidan olingan DNK ketma-ketligini NCBI ma'lumotlar bazasiga yuklang.



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



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

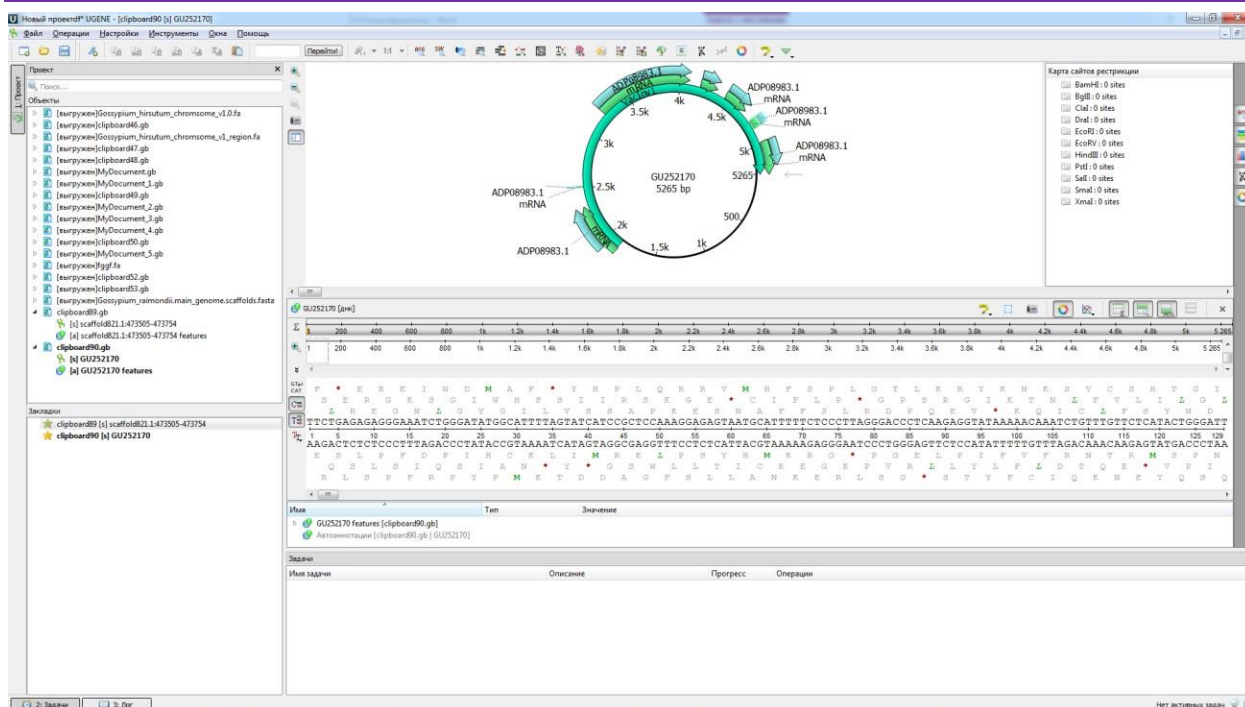
The screenshot shows the NCBI Nucleotide database entry for the Gossypium hirsutum cultivar TM1 vacuolar invertase 1 (Vaci1v1) gene, complete cds. The page includes the following information:

- GenBank Accession:** GU252170.1
- FASTA/Graphs:** Links to view the sequence and graphical representation.
- LOCUS:** GU252170 5265 bp DNA linear PLN 02-NOV-2010
- DEFINITION:** Gossypium hirsutum cultivar TM1 vacuolar invertase 1 (Vaci1v1) gene, complete cds.
- ACCESSION:** GU252170
- VERSION:** GU252170.1 GI:310722910
- KEYWORDS:** None
- SOURCE:** Gossypium hirsutum (upland cotton)
- ORGANISM:** Gossypium hirsutum
- REFERENCE 1:** (Bases 1 to 5265) Talliercio, E., Scheffler, J. and Scheffler, B. Characterization of two cotton (Gossypium hirsutum L.) invertase genes. Mol. Biol. Rep. 37 (8), 3915-3920 (2010)
- REFERENCE 2:** (Bases 1 to 5265) Talliercio, E. Direct Submission. Submitted (01-DEC-2009) USDA/ARS, 3127 Ligon St, Raleigh, NC 27695, USA
- FEATURES:**
 - source:** Location/Qualifiers: 1..5265; /organism="Gossypium hirsutum"; /mol_type="genomic DNA"; /cultivar="TM1"; /db_xref="taxon:3635"; 1869..4265; /gene="Vaci1v1"
 - gene:** /note="GhVaci1v1"
 - mRNA:** join(1869..2342,2520..2528,9287..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.

The screenshot shows the UGENE 1.21.0 software interface. The main window displays the sequence analysis of the Gossypium hirsutum cultivar TM1 vacuolar invertase 1 (Vaci1v1) gene. The sequence is shown in the main window, and the analysis results are displayed in the bottom panel. The results show the gene structure, including the Vaci1v1 gene and its mRNA, and the analysis results for the sequence.

The interface includes a file explorer on the left, a main sequence viewer, and a bottom panel for analysis results. The sequence viewer shows the DNA sequence with annotations for the Vaci1v1 gene and its mRNA. The bottom panel shows the analysis results, including the gene structure and the analysis results for the sequence.



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 anotatsiya qilishda qanday bioinformatik dasturlardan foydalaniladi?
5. BLAST tahlili haqida tushunchangiz bormi?

Ko'chma mashg'ulot

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 me'yoriy 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 annotatsiyalash 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 genoterapiya. Farmakoinformatika.
- 10) Biopolimerlar fazoviy stukturasi.

V. 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, molekulasi 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 bildiradi. Odamning biror belgi- xossasining avlodlarda irsiylanishini tadqiq etadi.	Genealogy is a family history, is the study of families and the tracing of their lineages and history.
Genetik injeneriya	Gen muhandisligi rekombinant DNKlar texnologiyasi. Genetik va biokimyoviy usullar yordamida organizm yoki 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

<p>Genlar dreyfi (genetik avtonom jarayonlar)</p>	<p>Tasodifiy omillar ta'sirida kichik populyatsiyalarda genlar uchrash tezligining o'zgarishi. Odatda populyatsiyalarda irsiy o'zgaruvchanlik kamayishga olib keladi. Qarindosh-urug'lar orasidagi nikohlar ortib ketganida bu holat kuchayadi. Bunda populyatsiyada selektiv ahamiyati bo'lmagan genlar saqlanib qolishi va ko'payishi mumkin.</p>	<p>Practice of "stimulating biased inheritance of particular genes to alter entire populations. It has been proposed as a technique for changing wild populations of harmful organisms such as mosquitoes to be less dangerous.</p>
<p>Genom</p>	<p>Genlar yig'indisi. Xromosomalarning gaploid to'plami. Genomning genotipdan farqi shundaki, u ayrim zot yoki navni emas, balki bir turni xarakterlab beradi.</p>	<p>A complete set (n) of chromosomes (hence, of genes) inherited as a unit from one parent plus one sex chromosome from the other parent in heterogametic individuals. The full genome sequences are available for hundreds of bacteria and viruses, human, and model organisms like mouse, frog, worm and fruit flies.</p>
<p>Genotip</p>	<p>Organizmning irsiy asosi. Diploid to'plamdagi barcha genlar yig'indisi.</p>	<p>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.</p>

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: 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	informatsion RNK. U o'zida DNK dan ko'chirib olingan axborotni saqlaydi va oqsil sintezi jarayonida matritsa (qolip, andaza) vazifasini bajaradi. Shuning uchun u i- RNK, matritsa-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-avlodga 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 molekular 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 binoan 1-zanjirdagi purin asosi qarshisida 2-zanjirda pirimidin asosi turadi.	A nitrogen-containing, single-ring, basic compound that occurs in nucleic acids. The purines in DNA and RNA are adenine and guanine.
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 matritsasida sintezlanadi. tRNK quyi molekular 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.

Uratsil	Pirimidin asoslari; RNK va erkin nukleotidlar tarkibiga kiradi.	A common pyrimidine found in RNA, it base pairs with adenine and is replaced by thymine in DNA. Methylation of uracil produces thymine. It turns into thymine to protect the DNA and to improve the efficiency of DNA replication. Uracil can base pair with any of the bases depending on how the molecule arranges itself on the helix, but readily pairs with adenine because the methyl group is repelled into a fixed position.
Sitozin	Nuklein kislotalarning tarkibiy qismi bo‘lgan nukleotidlarni hosil qiluvchi 4 ta azotli asosning bittasi. Komplementarlik prinsipiga asosan sitoziinli 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 organizmning yashash sharoitiga qarab namoyon bo‘lish darajasi.	Production of observable/detectable characteristics of an organism, usually due to the synthesis of protein.

VI. ADABIYOTLAR RO'YXATI

I. O'zbekiston Respublikasi Prezidentining asarlari

1. Mirziyoev Sh.M. Buyuk kelajagimizni mard va olijanob xalqimiz bilan birga quramiz. – T.: “O'zbekiston”, 2017. – 488 b.
2. Mirziyoev Sh.M. Milliy taraqqiyot yo'limizni qat'iyat bilan davom ettirib, yangi bosqichga ko'taramiz. 1-jild. – T.: “O'zbekiston”, 2017. – 592 b.
3. Mirziyoev Sh.M. Xalqimizning roziligi bizning faoliyatimizga berilgan eng oliy bahodir. 2-jild. T.: “O'zbekiston”, 2018. – 507 b.
4. Mirziyoev Sh.M. Niyati ulug' xalqning ishi ham ulug', hayoti yorug' va kelajagi farovon bo'ladi. 3-jild.– T.: “O'zbekiston”, 2019. – 400 b.
5. Mirziyoev Sh.M. Milliy tiklanishdan – milliy yuksalish sari. 4-jild.– T.: “O'zbekiston”, 2020. – 400 b.

II. Normativ-huquqiy hujjatlar

6. O'zbekiston Respublikasining Konstitutsiyasi. – T.: O'zbekiston, 2018.
7. O'zbekiston Respublikasining 2020 yil 23 sentabrda qabul qilingan “Ta'lim to'g'risida”gi O'RQ-637-sonli Qonuni.
8. O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2012 yil 10 dekabrda “Chet tillarni o'rganish tizimini yanada takomillashtirish chora-tadbirlari to'g'risida”gi PQ-1875-sonli qarori.
9. O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2015 yil 12 iyun “Oliy ta'lim muasalarining rahbar va pedagog kadrlarini qayta tayyorlash va malakasini oshirish tizimini yanada takomillashtirish chora-tadbirlari to'g'risida”gi PF-4732-sonli Farmoni.
10. O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2017 yil 7 fevral “O'zbekiston Respublikasini yanada rivojlantirish bo'yicha Harakatlar strategiyasi to'g'risida”gi 4947-sonli Farmoni.
11. O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2017 yil 20 aprel "Oliy ta'lim tizimini yanada rivojlantirish chora-tadbirlari to'g'risida”gi PQ-2909-sonli qarori.
12. O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2018 yil 21 sentabr “2019-2021 yillarda O'zbekiston Respublikasini innovatsion rivojlantirish strategiyasini

tasdiqlash to‘g‘risida”gi PF-5544-sonli Farmoni.

13. O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2019 yil 27 may “O‘zbekiston Respublikasida korrupsiyaga qarshi kurashish tizimini yanada takomillashtirish chora-tadbirlari to‘g‘risida”gi PF-5729-son Farmoni.

14. O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2019 yil 17 iyun “2019-2023 yillarda Mirzo Ulug‘bek nomidagi O‘zbekiston Milliy universitetida talab yuqori bo‘lgan malakali kadrlar tayyorlash tizimini tubdan takomillashtirish va ilmiy salohiyatini rivojlantirish chora-tadbirlari to‘g‘risida”gi PQ-4358-sonli Qarori.

15. O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2019 yil 27 avgust “Oliy ta‘lim muassasalari rahbar va pedagog kadrlarining uzluksiz malakasini oshirish tizimini joriy etish to‘g‘risida”gi PF-5789-sonli Farmoni.

16. O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2019 yil 8 oktabr “O‘zbekiston Respublikasi oliy ta‘lim tizimini 2030 yilgacha rivojlantirish konsepsiyasini tasdiqlash to‘g‘risida”gi PF-5847-sonli Farmoni.

17. O‘zbekiston Respublikasi Vazirlar Mahkamasining 2019 yil 23 sentabr “Oliy ta‘lim muassasalari rahbar va pedagog kadrlarining malakasini oshirish tizimini yanada takomillashtirish bo‘yicha qo‘shimcha chora-tadbirlar to‘g‘risida”gi 797-sonli qarori.

Sh. Maxsus adabiyotlar

18. Asekretov O.K., Borisov B.A., Bugakova N.Yu. i dr. *Sovremennye obrazovatelnye tekhnologii: pedagogika i psixologiya: monografiya.* – Novosibirsk: Izdatelstvo sRNS, 2015. – 318 s. <http://science.vvsu.ru/files/5040BC65-273B-44BB-98C4-CB5092BE4460.pdf>

19. Belogurov A.Yu. *Modernizatsiya protsessa podgotovki pedagoga v kontekste innovatsionnogo razvitiya obshchestva: Monografiya.* — M.: MAKS Press, 2016. — 116 s. ISBN 978-5-317-05412-0.

20. Gulobod Qudratulloh qizi, R.Ishmuhamedov, M.Normuhammedova. *An’anaviy va noan’anaviy ta‘lim.* – Samarqand: “Imom Buxoriy xalqaro ilmiy-tadqiqot markazi” nashriyoti, 2019. 312 b.

21. Davronov Q.D. Biotexnologiya: ilmiy, amaliy, uslubiy asoslari. Toshkent. 2008. – 504 bet.
22. Musaev D.A., Turabekov Sh., Saidkarimov A.T., Almatov A.S., Rahimov A.K. Genetika va seleksiya asoslari. Toshkent. 2011. 485 b.
23. Muslimov N.A va boshqalar. Innovatsion ta’lim texnologiyalari. O’quv-metodik qo‘llanma. – T.: “Sano-standart”, 2015. – 208 b.
24. Usmonov B.Sh., Habibullaev R.A. Oliy o‘quv yurtlarida o‘quv jarayonini kredit-modul tizimida tashkil qilish. O‘quv qo‘llanma. T.: “Tafakkur” nashriyoti, 2020 y. 120 bet.
25. Kamenskaya G.I. Bioinformatika. Moskva. 2008.
26. Kreativnaya pedagogika. Metodologiya, teoriya, praktika. / pod. red. Popova V.V., Kruglova Yu.G.-3-ye izd.–M.: “BINOM. Laboratoriya znaniy”. 2012. – 319 s.
27. Oliy ta’lim tizimini raqamli avlodga moslashtirish konsepsiyasi. Yevropa Ittifoqi Erasmus+ dasturining ko‘magida. https://hiedtec.ecs.uniruse.bg/pimages/34/3._UZBEKISTAN-CONCEPT-UZ.pdf
28. Popov V.V. Genomika s molekularno-geneticheskimi osnovami.Izd. Librokom, 2014. 304 s.
29. Raximov A.K. Evolyusion ta’limot. Elektron darslik. Intellektual mulk agentligi. N DGU 04588. Toshkent 2017.
30. Lesk A.M. Vvedenie v bioinformatiku /Introduction to Bioinformatics / per. s angl. pod red. A.A.Mironova, V. K. Shvyadasa. - M.: BINOM. Lab. znaniy, 2009. - 318, [2] s. : sv. il, ris.
31. Lyuin B. Гены. Per. s angl. – M.: Binom, 2012. 400 s.
32. Ignatova N. Yu. Obrazovanie v sifrovuyu epoxu: monografiya. M-vo obrazovaniya i nauki RF. – Nijniy Tagil: NTI (filial) UrFU, 2017. – 128 s. http://elar.urfu.ru/bitstream/10995/54216/1/978-5-9544-0083-0_2017.pdf
33. Neal C. Stewart, Jr. Plant biotechnology and genetics: principles, techniques, and applications John Wiley & Sons, Inc. 2008. —416 p.

34. Natalie Denmeade. Gamification with Moodle. Packt Publishing – ebooks Account 2015. - 134 pp.
35. Neal C. Stewart, Jr. Plant biotechnology and genetics: principles, techniques, and applications John Wiley & Sons, Inc. 2008.—416 p.
36. Paul Kim. Massive Open Online Courses: The MOOC Revolution. Routledge; 1 edition 2014. - 176 pp.
37. William Rice. Moodle E-Learning Course Development - Third Edition. Packt Publishing - ebooks Account; 3 editions 2015. - 350 pp.
38. English for academics. Cambridge University Press and British Council Russia, 2014. Vook 1,2.
39. Reiss M. J. Journal of Biological Education: A Personal Reflection on its First 50 Years Journal of Biological Education, 2016 Vol. 50, No. 1.

IV. Internet saytlar

40. <http://edu.uz> – O‘zbekiston Respublikasi Oliy va o‘rta maxsus ta’lim vazirligi
41. <http://lex.uz> – O‘zbekiston Respublikasi Qonun hujjatlari ma’lumotlari milliy bazasi
42. <http://bimm.uz> – Oliy ta’lim tizimi pedagog va rahbar kadrlarini qayta tayyorlash va ularning malakasini oshirishni tashkil etish bosh ilmiy-metodik markazi
43. www.ziyonet.uz – Ta’lim portali
44. <http://biologymoscow.narod.ru>
45. <http://www.molbiol.ru>
46. <http://www.ctic.purdue.edu/CTIC/Biotech>.
47. <http://www.nysipm.cornell.edu/>