

**K.X.MAXMUDOV
R.N.ABDUMUMINOV
SH.M.MUXITDINOV
T.SAYDULLAYEV
M.Y.IBRAGIMOV**

MOLEKULYAR GENETIKA

DARSLIK



**O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI
OLIY VA O'RTAMAXSUS TA'LIM VAZIRLIGI
O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG'LIQNI SAQLASH
VAZIRLIGI
SAMARQAND DAVLAT TIBBIYOT UNIVERSITETI**



**MAXMUDOV K.X., ABDUMUMINOVA R.N.
MUXITDINOV SH.M., SAYDULLAYEV T., IBRAGIMOV M.YU.**

MOLEKULYAR GENETIKA

Darslik

ISBN: 978-9943-9393-1-8

BBK 28.04ya7

UDK 577.2(075)



Tuzuvchilar:

Maxmudov K.X.

Samarqand davlat tibbiyot universiteti Ijtimoiy salomatlik, sog'likni saqlash boshqaruvi kursi mudiri, t.f.d., dotsent;

Abdumuminova R.N.

Samarqand davlat tibbiyot universiteti Tibbiy biologiya va genetika kafedراسi mudiri, PhD;

Muxitdinov Sh.M

Samarqand davlat tibbiyot universiteti Tibbiy biologiya va genetika kafedراسi dotsenti, b.f.n., dotsent;

Saydullayev T.

Andijon Davlat tibbiyot instituti Tibbiy biologiya va gistologiya kafedراسi dotsenti, b.f.n., dotsent;

Ibragimov M.Yu.

Qoraqalpog'iston Tibbiyot Instituti Tibbiy biologiya va mikrobiologiya kafedراسi katta o'qituvchisi.

Taqrizchilar:

Dushanova G.A

Samarqand Davlat Universiteti Genetika va biotexnologiya kafedراسining mudiri b.f.n., dotsent

Muxamadiyeva L.A.

Samarqand davlat tibbiyot universiteti 3-son pediatriya va tibbiy genetika kafedراسi mudiri, t.f.d. dotsent

Darslik tibbiyot va sog'liqni saqlashda qo'llaniladigan molekulyar genetika va genomikaning so'nggi yutuqlariga bag'ishlangan bo'lib, ko'pgina irsiy va ijtimoiy ahamiyatga ega kasalliklar diagnostikasi bo'yicha so'nggi ma'lumotlar, shuningdek, ularning paydo bo'lishining molekulyar mexanizmi muhokama qilinadi. Ushbu darslik yangi avlod darsligi bo'lib, unda genetika fanining hozirgi holati va uni o'qitish darajasi o'z ifodasini topgan.

Darslikda biotexnologiya, molekulyar genetika va genetik muhandislik bo'yicha zamonaviy ma'lumotlar batafsil bayon etilgan, genlarni klonlash, polimeraza zanjiri reaksiyasi, eukariotlarda transformatsiya usullaridan foydalangan holda olingan eng so'nggi ma'lumotlar keltirilgan. Jinsni aniqlash genetikasi, individual rivojlanish genetikasi, xromosomalar va ekstraxromosoma DNKni tashkil etish masalalari yoritilgan. Shuningdek, molekulyar genetikaning zamonaviy usullari ko'rib chiqiladi.

Darslik tibbiyot, biologiya yo'nalishi talabalari, pedagoglar hamda ilmiy tadqiqot institutlari doktorantlari va mustaqil tadqiqotchilari uchun mo'ljallangan.

**"TIBBIYOT KO'ZGUSI"
SAMARQAND 2023 yil**

MUNDARIJA

| | |
|---|-----|
| KIRISH | 5 |
| I-BOB. MOLEKULYAR GENETIKA ASOSLARI | 7 |
| 1.1. Molekulyar genetika fanining predmeti va vazifalari..... | 7 |
| 1.2. Molekulyar genetika fanining rivojlanish tarixi. | 10 |
| 1.3. Molekulyar genetikaning hozirgi holati. Asosiy yo'nalishlari..... | 38 |
| II-BOB. IRSIYATNING XROMOSOMA NAZARIYASI | 41 |
| 2.1. Belgilarning jins bilan bog'liq xususiyatlari | 41 |
| Jinsiy xromosomalarni irsiylanmasligi..... | 42 |
| 2.2. Belgilarning birikkan holda irsiylanishi va krossengover..... | 43 |
| 2.3. Xromosomalarning bir marta va ko'pmarta chatishishi | 50 |
| 2.4. Xromosomalarning hosil boilishi | 56 |
| 2.5. Poliploidiya | 67 |
| 2.6. Gaploidiya | 76 |
| 2.7. Irsiy bo'lmagan o'zgarchilik | 76 |
| III-BOB. GEN HAQIDQ TUSHUNCHA..... | 82 |
| 3.1 Genomning tuzilishi va tashkillashtirish | 82 |
| 3.2 Genomika – genom haqidagi fan..... | 85 |
| 3.3. DNK replikatsiyasi. Replikatsiya mexanizmlari. | 89 |
| 3.4. Genetik kod | 104 |
| 3.5 Genomning mobil elementlari..... | 109 |
| 3.6 Genetik tahlil, genlar xaritasi. | 120 |
| 3.7. Aneuploid testlar usullari | 134 |
| 3.8. Bakteriyalarda transformasiya..... | 135 |
| 3.9. Viruslar, prokariotlar va eukariot hujayralar organellalari xromosomalari..... | 150 |
| 3.10 Eukariotlarning mitotik xromosomalari | 158 |
| IV-BOB. JINS GENETIKASI | 181 |
| 4.1 Jins shakllanishning genetik mexanizmlari | 181 |
| 4.2 Jinsga bog'langan holda belgilarining irsiylanishi | 183 |
| 4.3 Jins tomonidan boshqariladigan belgilarning irsiylanishi. | 188 |
| V-BOB. GEN MUTATSIYALARI HAQIDA TUSHUNCHA, MUTATSIYAGA OLIB KELUVCHI TASHQI VA ICHKI SABABLAR | 190 |
| 6.1. Mutasiya nazariyasi va mutasiyalarning tasnifi | 190 |

| | |
|--|------------|
| 5.2. Irsiy o'zgaruvchanlikning gomologik qator N. I. Vavilov qonuni | 191 |
| 5.3. G.Myuller bo'yicha mutatsiyalarning tasnifi. | 194 |
| 5.4 Mutatsiyalarning ekspressivligi va penentrantligi. | 197 |
| 5.5. Ko'p allellik. | 198 |
| 5.6. Shartli mutatsiyalar. | 199 |
| 5.7. Spontan va indutsirlangan mutatsiyalar | 199 |
| 5.8. Mikroorganizmlardagi mutatsiyalar | 203 |
| VI-BOB. ONKOGENETIKA ASOSLARI | 209 |
| 6.1. Hujayralarning transformasiyasi va o'smalarning rivojlanish jarayoni | 209 |
| 6.2. O'smalarning sabablari. | 213 |
| 6.3 Onkogenlar | 214 |
| 6.4 Antionkogenlar yoki o'smalarni supressor-genlari | 222 |
| 6.5 Metastazlarning genetik nazorati | 226 |
| 6.6 O'smalar shakllanishini ko'p qadamliligi (o'sma progressiyasi). | 227 |
| VII-BOB. NASLIY MUSHAK KASALLIKLARINING MOLEKULYAR-GENETIK ASOSLARI | 229 |
| 7.1 Progressiv muskullar distrofiyasi. | 229 |
| 7.2 Orqa miya amiotrofiyasi | 239 |
| 7.3 Nerval amiotrofiya. | 242 |
| 7.4 Myotonia. | 245 |
| VIII-BOB. GEN TERAPIYASI | 248 |
| 8.1-Gen terapiyasining asosiy yo'nlashishlari. Gen terapiyasi turlari | 249 |
| 8.2 Organizmga terapevtik konstruktorlarni kiritish (etkazib berish) usullari. | 251 |
| 8.2 Xromosoma DNK darajasida genni tuzatish. | 254 |
| 8.3 Gen kasalliklari diagnostikasida zamonaviy texnologiyalar. | 261 |
| IX-BOB. MOLEKULYAR GENETIKADA ISHLATILADIGAN LABORATOR TEKSHIRUVLARI | 264 |
| 9.1. FISH (fluorescence in situ hybridization) texnologiyasi | 264 |
| 9.2 Polimeraza zanjiri reaksiyasi (PZR) usuli | 268 |
| 9.3 Sekvenerlash usullari | 275 |
| Foydalanilgan adabiyotlar | 286 |

KIRISH

Zamonaviy tibbiyot hayotning fundamental va tizimli asoslari haqida yangi ma'lumotlarning tez to'planishi bilan tavsiflanadi. Hozirgi kunda tibbiyot taraqqiyotining zaruriy sharti sitologiya, genetika, evolyutsiya nazariyasi, parazitologiya va ekologiya kabi umumiy biologik va ekologik fanlarning yuqori darajada rivojlanishi hisoblanadi. Sizning e'tiboringizga havola qilingan Molekulyar genetika darsligida asosiy o'rin barcha tirik organizmlarga xos bo'lgan umumiy biologik qonuniyatlarning tavsifiga berilgan. Shu bilan birga, mualliflar inson genomiga qaratilgan jarayonlarni ochib berishga harakat qilishdi. Chunki insonni bioijtimoiy sub'ekt sifatida uning biologik xususiyatlariga e'tibor qaratgan holda o'rganish tibbiyot va biologiya oliy o'quv yurtlarining talabalarida tibbiy tafakkurni shakllantirish uchun muhim ahamiyat kasb etadi.

Har qanday tirik organizmning, bakteriyadan to odamgacha bo'lgan hayot butunlay hujayra xromosomalariga bog'liq, ammo ularning tuzilishi, xilma-xilligi, bir necha avlodlar davomida o'zgarmasdan saqlanishi va evolyutsiyasi genom tomonidan belgilanadi.

Genom - bu hujayraning irsiy apparati bo'lib, u organizmning rivojlanishi, uning muayyan muhit sharoitida mavjudligi, evolyutsiyasi va barcha irsiy xususiyatlarning bir qator avlodlarga uzatilishi uchun zarur bo'lgan barcha ma'lumotlarni o'z ichiga oladi. Tirik organizmlar genomlarining molekulyar tuzilishini o'rganuvchi fanga **genomika** deyiladi.

Inson genomining asosini DNK molekulasi ya'ni - "*hayot ipi*" tashkil etadi, uning ikki zanjirli tuzilishi ajoyib tarzda bashorat qilingan va Jeyms Uotson va Frensis Krik tomonidan tasdiqlangan. Ushbu ipning bo'laklari genlarni tashkil qiladi, genomning barcha oqsillari va ribonuklein kislotalari (RNK) tuzilishini belgilaydigan kodlash qismlari mavjud. Inson genomining birlamchi tuzilishi haqida aniq ma'lumotlarni olish, ya'ni uning nukleotidlari ketma-ketligi, shuningdek, odamda qancha gen borligi, ular xromosomalarda qanday tashkil etilganligi haqida so'nggi o'n yilliklarda biologlar, fiziklar, kimyogarlar va matematiklarning e'tiborini uzoq vaqtdan beri o'ziga tortgan va jalb etishda davom etmoqda.

Darslik o'n bobdan iborat bo'lib birinchi va ikkinchi boblarda molekulyar genetikaning rivojlanish tarixi, irsiyatning xromosoma nazariyasi, molekulyar genetika asoslari, gen xaqida umumiy

ma'lumotlar keltirilgan. To'rtinchi va beshinchi boblarda esa mutagenez, DNK reparatsiyasi, krossengover va gen konversiyasining molekulyar mexanizmlari, jins genetikasi haqida batafsil ma'lumotlar mavjud. Oltinchi bobda gen mutatsiyalari haqida tushuncha, mutatsiyaga olib keluvchi tashqi va ichki sabablar (biologik, kimyoviy, fizikaviy), yettinchi bobda onkogenetika asoslari keltirilgan. Sakkizinchi bobda nasliy mushak kasalliklarining molekulyar – genetik asoslari: spinal mushak atrofiyalari, miopatiya va boshqalar hamda gen terapiyasi haqida ma'lumotlar mavjud. Shuningdek, o'ninchi bobda molekulyar genetikada ishlatiladigan laborator tekshiruvlari (flurosetsent gibridizatsiya - FISH diagnostikasi, PTSR va sekvenirlash) bo'yicha ma'lumotlar bayon etilgan.

I-BOB. MOLEKULYAR GENETIKA ASOSLARI**1.1. Molekulyar genetika fanining predmeti va vazifalari**

Molekulyar genetika - tirik mavjudotlarning irsiyat va o'zgaruvchanligining moddiy asoslarini hujayra, molekulyar darajada sodir bo'lgan genetik ma'lumotni uzatishni amalga oshirish va o'zgartirish jarayonlarini o'rganishga, shuningdek uni saqlash usuliga qaratilgan. Molekulyar genetika mustaqil fan sifatida 40-yillarda ajralib chiqdi. 20-asr biologiyaga yangi fizik-kimyoviy usullarning (rentgen difraksiya tahlili, xromatografiya, elektroforez, yuqori tezlikda sentrifugalash, elektron mikroskopiya, radioaktiv izotoplardan foydalanish va boshqalar) joriy etilishi munosabati bilan hujayraning alohida komponentlari va butun hujayraning yagona tizim sifatidagi funktsiyalari va tuzilishini o'rganish imkonini berdi. Yangi usullar bilan biologiyaga fizika va kimyo, matematika va kibernetikaning yangi g'oyalari kirib keldi. Klassik genetikaning asosiy ob'ekti bo'lgan yuqori organizmlardan (eukariotlar) genetik tadqiqotlar quyi organizmlar (prokariotlar) - bakteriyalar va boshqa ko'plab mikroorganizmlar, shuningdek, viruslarga o'tkazilishi tez rivojlanishida molekulyar genetika muhim rol o'ynadi. Genetik muammolarni hal qilish uchun oddiyroq hayot shakllaridan foydalanishning afzalliklari - bu shakllarning tez avlod o'zgarishi va bir vaqtning o'zida juda ko'p sonli shtammlarni o'rganish imkoniyatini berib, bu genetik tahlilning aniqligini sezilarli darajada oshiradi. Bundan tashqari, bakteriyalar va ayniqsa viruslar tashkil etilishining qiyosiy soddaligi genetik hodisalarning molekulyar tabiatini yoritishni osonlashtiradi. Molekulaning o'ziga xosligi va mikroorganizmlar genetikasi to'g'risida ba'zan aytiladigan fikr noto'g'ri. Molekulyar genetika ham quyi, ham yuqori organizmlardagi genetik jarayonlarning molekulyar asoslarini o'rganadi va mikroorganizmlar genetikasida muhim o'rin egallagan prokariotlarning xususiy genetikasini o'z ichiga olmaydi. O'zining qisqa tarixi davomida genetika katta muvaffaqiyatlarga erishdi, irsiyat va o'zgaruvchanlik tabiati haqidagi g'oyalarni chuqurlashtirdi va kengaytirdi va genetikaning etakchi va eng tez rivojlanayotgan sohasiga aylandi. Molekulyar genetikaning asosiy yutuqlaridan biri genning kimyoviy tabiatini oydinlashtirishdir. Klassik genetika (yoki Mendelizm) shuni ko'rsatdiki, organizmlarning barcha irsiy potentsiallari (ularning genetik ma'lumotlari) irsiyatning diskret

birliklari – lokalizatsiya qilingan genlar bilan belgilanadi. Biroq, klassik genetika usullari genlarning kimyoviy tabiatini aniqlashga imkon bermadi, bu 1928 yildayoq qayd etilgan va irsiyat mexanizmini molekulyar darajada o'rganish zarurligini taniqli biolog N.K. Koltsov asoslab bergan. Bu yo'nalishdagi birinchi muvaffaqiyat bakteriyalarda genetik transformatsiyani o'rganishda erishildi. 1944-yilda amerikalik olim O.T. Averi va uning hamkasblari pnevmokokklarning bir shtammining irsiy xususiyatlarini uning hujayralariga birinchi shtammdan ajratilgan dezoksiribonuklein kislotani (DNK) kiritish orqali boshqa, genetik jihatdan boshqa shtammga o'tkazish mumkinligini aniqladilar. Keyinchalik, DNK yordamida shunga o'xshash genetik transformatsiya boshqa bakteriyalar va ba'zi ko'p hujayrali organizmlarda (gulli o'simliklar, hasharotlar) topildi. Shunday qilib, genlar DNK dan iborat ekanligi isbotlangan. Ushbu xulosa DNK o'z ichiga olgan viruslar bilan tajribalar orqali tasdiqlangan: virusni ko'paytirish uchun virus DNK molekulalarini sezgir xo'jayin hujayrasiga kiritish kifoya; virusning barcha boshqa komponentlari (oqsillar, lipidlar) yuqumli xususiyatlardan mahrum va genetik jihatdan inerti. DNK o'rniga ribonuklein kislotasi (RNK) bo'lgan viruslar bilan o'tkazilgan shunga o'xshash tajribalar bunday viruslarning genlari RNKdan iborat ekanligini ko'rsatdi. DNK va RNKning genetik rolini aniqlash nuklein kislotalarni biokimyoviy, fizik-kimyoviy va rentgen nurlari diffraktsiya usullari bilan o'rganish uchun kuchli stimuly bo'lib xizmat qildi. 1953-yilda amerikalik olim J. Uotson va ingliz olimi F. Krik DNK tuzilishi modelini taklif qilib, uning ulkan molekulalari qo'sh spiral bo'lib, aperiodik tarzda joylashgan nukleotidlardan hosil bo'lgan bir juft ipdan, lekin ma'lum ketma-ketlikdan iboratligini aytdilar. Bitta zanjirning har bir nukleotidi ikkinchi ipning qarama-qarshi nukleotidi bilan komplementarlik qoidasiga ko'ra juftlanadi. Ko'plab eksperimental ma'lumotlar Uotson va Krikning gipotezasini tasdiqladi. Biroz vaqt o'tgach, turli xil RNK molekulalari o'xshash tuzilishga ega ekanligi aniqlandi, faqat ular asosan bitta polinukleotid zanjiridan iborat. Kimyoviy va fizik-kimyoviy usullar aniq genetik usullar bilan birlashtirilgan (turli xil mutantlar, transduktsiya, transformatsiya hodisalari va boshqalar) turli xil genlar asosiy juftliklar soni bo'yicha ham farq qilishini ko'rsatdi (bir necha o'ndan bitta). Shuningdek, genetik ma'lumot kodlangan har bir gen uchun qat'iy belgilangan nukleotidlar ketma-ketligini aniqlashdi. RNK dan tashkil topgan genlar ham RNK- tipidagi viruslarda xuddi shunday kimyoviy

tuzilishga ega. Klassik genetikaga genni irsiyatning diskret va bo'linmas birligi sifatida ko'rib chiqildi. Ushbu kontsepsiyani qayta ko'rib chiqish la A. S. Serebrovskiy va uning shogirdlarining 1930-yillardagi asarlari katta ahamiyatga ega bo'lib, birinchi marta genlarning bo'linish imkoniyatini ko'rsatmoqda. Biroq, klassik genetikaga usullarining rezolyutsiyasi genning nozik tuzilishini o'rganish uchun etarli emas edi. Faqatgina 50—60-yillarda molekulyar genetikaning rivojlanishi bilan muammo muvaffaqiyat bilan hal qilindi. Bu avval bakteriya va viruslar, so'ngra ko'p hujayrali organizmlar ustida olib borilgan ko'plab tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, gen murakkab tuzilishga ega: u o'nlab yoki yuzlab bo'limlardan iborat - mustaqil ravishda mutatsiyaga uchragan va rekombinatsiyalanadigan qismlardan iborat. Qismning minimal hajmi bitta nukleotid juftligidir (viruslar uchun bitta RNK zanjiri, bitta nukleotidni o'z ichiga olgan). Genlarning nozik tuzilishini o'rganish genetik rekombinatsiya mexanizmini va gen mutatsiyalarining paydo bo'lish shakllarini tushunishni sezilarli darajada chuqurlashtirishga imkon berdi, shuningdek, genlarning ishlash mexanizmini tushuntirishga yordam berdi. Genlarning kimyoviy tabiati va nozik tuzilishi haqidagi ma'lumotlar ularni izolyatsiya qilish usullarini ishlab chiqishga imkon berdi. Bu birinchi marta 1969 yilda amerikalik olim J. Bekvit va uning hamkasblari tomonidan *E.coli* genlaridan birida amalga oshirilgan. Keyin ba'zi yuqori organizmlarda (amfibiyalarda) xuddi shunday natijaga erishildi. Molekulyar genetikaning yanada muhim muvaffaqiyati 1968 yilda X. Koran tomonidan amalga oshirilgan genning birinchi kimyoviy sintezidir (xamirturushning alanin transport RNK kodlashi). Bu boradagi ishlar dunyoning qator laboratoriyalarida olib borilmoqda. Kattaroq genlarning hujayradan tashqari sintezi uchun teskari transkripsiya deb ataladigan hodisaga asoslangan eng yangi biokimyoviy usullar muvaffaqiyatli qo'llanildi. Bu usullardan foydalanib, S.Spigelman, D.Baltimor, P.Leder va ularning hamkorlari (AQSh) 1972 yilda gemoglobin genini sintez qila oldilar.

Tibbiyotda molekulyar genetikaning paydo bo'lishi molekulyar biologiya yutuqlari bilan bog'liq. Bular qatoriga inson genomini dekodlash, genetik muhandislik va hujayra texnologiyalarini takomillashtirish kabi kashfiyotlar kiradi. Shuni ta'kidlash kerakki, hozirgi vaqtda biologiya va tibbiyot yangi rivojlanish bosqichiga kirdi va shifokorlar inson tanasining hayotiy jarayonlariga aralashish uchun deyarli cheksiz imkoniyatlarga ega bo'lishdi.

Molekulyar genetika tibbiyotda turli kasalliklarni tashxislash va bemorlarni davolashda asosiy rol o'ynaydi. Ma'lumki, inson irsiyatining birligi genlar - DNKning strukturaviy va funktsional bo'limlari. Genlarning tuzilishi yoki oqsil sintezini tartibga solishning buzilishi kasallikning paydo bo'lishiga va rivojlanishiga olib keladi va bu og'ishlar to'plami ularning har biri uchun o'ziga xosdir. So'nggi tadqiqotlar genlar ifodasini baholashda shunday imkoniyatlarga erishdiki, molekulyar diagnostika kasalliklarning rivojlanishi va kechishini bashorat qilishda muhim rol o'ynay boshladi.

Hozirgi vaqtda irsiy kasalliklar genlarini xaritalash va klonlash, ulardagi mutatsiyalarni aniqlash zamonaviy molekulyar biologik usullar yordamida muvaffaqiyatli amalga oshirilmoqda.

1.2. Molekulyar genetika fanining rivojlanish tarixi.

Molekulyar genetika biokimyofanining rivojlanishi bilan bog'liq va 1950-yillarda mustaqil fan sifatida ajralib chiqqan:

1) 20-asrning 20-40 yillarida hujayradagi irsiy ma'lumotlarning tashuvchisi ilgari o'ylanganidek, oqsil emas, balki DNK molekulasi ekanligi aniqlandi. DNKning irsiyatdagi roli haqida to'g'ridan-to'g'ri dalillar olingan. Bular transformatsiya, transduksiya, bakteriyalardagi jinsiy jarayon, virusning tuzilishi, shuningdek, ma'lum bir biologik turning barcha vakillarida DNKning (lekin oqsillar emas) kimyoviy tarkibining deyarli to'liq o'ziga xosligini aniqlash hodisalari.

2) Molekulyar genetika rivojining keyingi bosqichi 1953 yilda DNK molekulasining strukturaviy tuzilmasining aniqlanishi kabi muhim kashfiyot bilan bog'liq bo'lib Krik va Uotson DNK ikki spiral ipdan iborat ekanligini aniqladilar.

3) Axborotni uzatishi aniqlandi - 50 yilda Bidl va Tatum tomonidan - "bir gen - bir ferment" degan fikr yuritildi (hozirda - bitta gen - bitta polipeptid).

4) Genetik kodni shifrlanishi - Nirenberg, Ochoa (1964 yilga kelib, barcha aminokislotalarning kodlari deshifrlangan), 50-yillarda Fransua Jeykob va Jan Monod tomonidan prokariotlarning gen ifodasi mexanizmini va uni tartibga solishni tushuntirishdi.

5) 1970-yillardan hozirgi kungacha - eukariotlarda gen ekspressiyasining xususiyatlarini aniqlandi. Gen injeneriyasining rivojlanishi davom etdi.

Irsiyat mexanizmlari haqidagi birinchi g'oyalarni qadimgi yunonlar, asosan Gippokrat, allaqachon V asrlardayoq ilgari surishgan. Uning fikriga ko'ra, urug'lantirishda ishtirok etadigan jinsiy moyillik (ya'ni, bizning tushunchamizda tuxum va sperma hujayralari) barcha organlarning hujayralaridan hosil bo'ladi, natijada ota-onalarning belgilari to'g'ridan - to'g'ri avlodlarga uzatiladi, bunda sog'lom organlar sog'lom reproduktiv materialni, nosog'lom organlar esa zararli moddalarni etkazib beradi. Bu belgilarni xususiyatlarini to'g'ridan-to'g'ri meros qilib olish nazariyasidir.

Aristotel (IV asr) boshqa nuqtai nazarni bildirmadi: u ilmiy-tadqiqot institutini urug'lantirishda ishtirok etadigan jinsiy moyillik to'g'ridan-to'g'ri tegishli qabul qiluvchi organlardan emas, balki ushbu organlar uchun zarur bo'lgan ozuqa moddalaridan kelib chiqadi deb ishongan. Bu belgilarni to'g'ridan-to'g'ri naslda-naslga o'tish nazariyasi emas edi.

Ko'p yillar o'tgach, XVIII-XIX — asrlar oxirida evolyutsiya kontseptsiyasining muallifi J.B.laMark Gippokratning g'oyalaridan foydalanib, keyinchalik hayot jarayonida olingan yangi xususiyatlarni etkazish nazariyasini yaratdi.

1868 yilda Ch.Darvin tomonidan ilgari surilgan pangenez nazariyasi ham Gippokrat g'oyasiga asoslanadi. Darvinning so'zlariga ko'ra, eng kichik zarralar — "gemmaular" barcha organizm hujayralaridan ajralib turadi, ular tananing qon tomir tizimi orqali qon oqimi bilan aylanib, jinsiy hujayralarga yetib boradi. Keyingi avlod organizmining rivojlanishi davomida ular birlashgandan so'ng, gemmaular ota-onalarning hayoti davomida qabul qilingan barcha xususiyatlarga ega bo'lgan hujayralar turiga aylanadi. Irsiyatning qon orqali o'tishi haqidagi g'oyalarning aks ko'plab tillarda iboralarning mavjud bo'lib bular: "ko'k qon", "aristokratik qon", "yarim qon" va boshqalar deb nomlangan.

1871 yilda ingliz shifokori F.Golton (F.Galton), Ch.Darvinning amakivachchasi, uning yaqin qarindoshini fikrini rad etdi. U qora quyonlarning qonini oq quyonlarga quydi, keyin oqlarni bir-biri bilan chatishtirdi. Uch avlodda u "kumush-oq zotning tozaligini buzishda hech qanday nomaqbul sabab topmadi".

Ushbu ma'lumotlar shuni ko'rsatdiki, quyonlarning qonida hech qanday gemmaular yo'q.

XIX-asrda yashagan A.Vaysman pangenez nazariyasini maqullamagan. U o'z gipotezasini ilgari surdi, unga ko'ra organlarda hujayralarning ikki turi mavjud: somatik va "germplazma" deb

nomlangan maxsus irsiy modda, u faqat jinsiy hujayralarda to'liq mavjud deb ta'kidlaydi.

1869-yilda F.Misher leykotsitlar yadrolaridan moddani ajratib olib, uni *nuklein* deb atadi. Bu hali molekulyar genetikaning boshlanishi emas, balki keyinchalik DNK deb ataladigan modda bilan birinchi tanishishi edi. Yigirma yil o'tgach, 1889 yilda R.Altman nukleinni oqsil va nuklein kislotaga ajratishga muvaffaq bo'ldi. 1911 yilda T. Morgan xromosomalar, genlar va mutatsiyalarning ahamiyatini tavsiflab, bir-biriga bog'lab, o'zining xromosoma irsiyat nazariyasini e'lon qildi. Biroq, uzoq vaqt davomida irsiy xususiyatlarning o'tkazilishi xromatinning bir qismi bo'lgan oqsillar bilan bog'liq edi.

1928 yilda F.Griffit *Streptococcus pneumoniae* da transformatsiya hodisasini (prokaryotlarda irsiy ma'lumotni gorizontal ravishda uzatish usullaridan biri) kashf etdi, bu patogen bo'lmagan shtammlarning patogenlar bilan o'zaro ta'sirida "yuqumli" xususiyatlarga ega bo'lishiga imkon beradi.

O.Everi va hamkasblarining (1944-yil) tajribalari patogen shtammni olish uchun patogen bo'lmagan shtammni faqat patogen shtammning DNKsi bilan qayta ishlash kifoya ekanligini ko'rsatdi, va nihoyat A. Hershey va M.Chase (1952) o'z tajribalari orqali DNK irsiy axborot tashuvchisi ekanligini tasdiqladi.

Molekulyar genetika 1953 yilda D.Uotson va F.Krik tomonidan 4 nukleotiddan iborat spiral ikki zanjirli DNK modeli taklifi bilan boshlanadi, deb qaraladi. 60-yillarning boshlarida universal genetik kod shifrlangan bo'lib, keyinchalik, eng ajoyib tajribalar va kashfiyotlar birin-ketin e'lon qilinib, ilmiy tadqiqotlarda ham, tibbiyot sohasida ham tobora ko'proq qo'llanila bordi. Quyida eng muhim voqealar keltirilgan.

1969 yilda J.Bekvit *E.coli* ning laktoza operoni uchun genlarni ajratib oldi. Bu ish ko'pincha genetik injeneriyaning boshlanishi deb ataladi. 1973 yilda rekombinant DNK bilan birinchi tajribalar (in vitroda olingan DNK fragmentlari) paydo bo'ldi va 1975 yilda birinchi transgen sanbin - o'simligida amalga oshirildi.

O'n yil ichida molekulyar genetik laboratoriyani tasavvur qilib bo'lmaydigan usullari ishlab chiqildi:

Sanger (1977) bo'yicha zamonaviy DNK ketma-ketligi - nukleotidlar ketma-ketligini aniqlash;

cheklovchi fermentlardan foydalanish (1978, Arber, Natans va Smit) - ma'lum ketma-ketlikda DNK iplarini kesish;

PZR usuli (polimeraza zanjiri reaktsiyasi), bu ma'lum bir nukleotid ketma-ketligining ko'p sonli nusxalarini invitro orqali olish imkonini beradi (1983).

Bundan tashqari, 1970-80-yillarda gerbitsidlar va zararkunandalarga chidamli asosiy transformatsiya usullari ishlab chiqilgan.

1992 yilda Xitoyda transgen tamakini sanoatda etishtirish boshlandi va 1994 yilda bozorga inson iste'moli uchun mo'ljallangan birinchi transgen navi (Flavre-Savr pomidorlari) kirdi.

2005-yilda CRISPR/Cas9 tizimining funksiyasi tasvirlangan, 2012-2013-yillarda esa uning asosida genomni tahrirlash tizimi ixtiro qilingan.

Zamonaviy genetikaga yondashuvlar 18-asrda va ayniqsa XIX-asrda paydo bo'lgan. O.Sazhre va S.Naudin kabi o'simlikshunos-amaliyotchilar Frantsiyada, Germaniyada A.Gershner, Angliyada T.Knight, duragaylar avlodida ota-onalardan birining belgilari ustunlik qilishiga e'tibor qaratdilar. Frantsiyadagi P. Luqo odamlarda shaxsiy belgilarning merosxo'rliigi to'g'risida shunga o'xshash kuzatuvlarni amalga oshirdi.



G.Mendel

Aslida, ularning barchasini G. Mendelning o'tmishdoshlari deb hisoblash mumkin. Biroq, faqat Mendel chuqur o'ylangan va rejalashtirilgan tajribalarni o'tkazishga muvaffaq bo'ldi. Dastlabki yuzta ishda u tajribada ikkita shartni bajarish kerakligini tushundi: o'simliklar doimiy ravishda turli xil belgilarga ega bo'lishi kerak va duragaylar begona gulchaglarning ta'siridan himoyalangan bo'lishi kerak.

Bunday shartlar *Pisum* (no'xat) o'simligi tomonidan amalga oshirildi. Xususiyatlarning doimiyligi ikki yil davomida oldindan sinovdan o'tkazildi. Bular quyidagi xususiyatlar edi: "poyaning uzunligi va rangida, barglarning kattaligi va shakli, gullarning holati, rangi va o'lchami, gul kurtaklarining uzunligi, rangi, shakli va o'lchami, dukkaklari (loviya), urug'larning shakli va hajmi, urug' qobig'i va oqsil rangidagi farqlar edi. Ulardan ba'zilari etarlicha qarama-qarshi bo'lib chiqdi va u ular bilan keyingi bosqich ishlar olib borilmadi. Faqat 7 ta belgi qoldi.

“Duragaydagi ushbu 7 xususiyatning har biri asosiy shakllarning ikkita farqlovchi xususiyatidan biri bilan butunlay bir xil bo‘lib, ikkinchisi kuzatishdan qochib ketadi yoki birinchisi shu qadar o‘xshashki, ular o‘rtasida aniq farqni aniqlashning iloji yo‘q. ”Duragay birikmalarga mutlaqo o‘zgarmagan holda o‘tadigan belgilar ... dominant, duragaylanish paytida yashirin bo‘lganlar esa retsessiv deb belgilanadi”. Mendelning kuzatishlariga ko‘ra, "dominant belgi urug' yoki gulchang o'simligiga tegishli bo'lishidan qat'iy nazar, duragay shakl ikkala holatda ham bir xil bo'lib qoladi.

Shunday qilib, Mendelning xizmati shundan iboratki, u o'simliklarning uzluksiz xususiyatlaridan diskret belgilarni ajratib ko'rsatdi, ularning namoyon bo'lishining doimiyligi va kontrastini ochib berdi, shuningdek, **dominantlik** va **retsessivlik** tushunchasini kiritdi. Bu usullarning barchasi keyinchalik har qanday organizmning gibridologik tahliliga kirdi.

Ikki juft qarama-qarshi belgilarga ega o'simliklarni kesishishi natijasida Mendel ularning har biri boshqasidan mustaqil ravishda nasldan-naslga o'tishini aniqladi. Belgilar qarama-qarshi bo'lib, chatishtirish paytida yo'qolmaydi va keyingi avlodlarda paydo bo'ladi.

Ko'p yillar o'tgach, "Mendel qonunlari" deb nomlangan belgilarning *nasliyligining* bu asosiy ko'rsatkichlari har qanday tirik organizmlarda, shuningdek ularning avlodlarida, ya'ni barcha tirik mavjudotlarda doimo namoyon bo'ladi. Aniqlangan belgi qoidalari matematik belgilar va sxemalar bilan osongina tavsiflanadi, bu avlodlar paydo bo'lishidan ancha oldin uning xususiyatlarini aniq taxmin qilish imkonini beradi. Shuning uchun biologiyada birinchi marta **bashorat qilish qobiliyatiga ega fan paydo bo'ldi.**

Shunga qaramay, XIX-asrning oxiriga qadar G. Mendelning ishi zamondoshlarini irsiyat haqidagi fikrlar qiziqitirmadi.

1900 yilda G. de Vries Gollandiyada, Germaniyada C. Korrens va Avstriyada E. Chermak tomonidan 1900 yilda Mendel qonunlarining ikkilamchi kashfiyoti diskret irsiy omillarning mavjudligi haqidagi fikr tasdiqlandi. Dunyo allaqachon yangi fanni qabul qilishga tayyor edi va uning zafarli yurishi boshlandi. Mendelning belgilarni nasldan-naslga o'tish (Mendelizatsiya) qonunlarining haqiqiyliги tobora ko'proq yangi o'simliklar va hayvonlarda sinovdan o'tkazildi va o'zgarishsiz qabul qilinib tasdiqlandi.

Qoidalardan istisnolar asosida irsiyatning umumiy nazariyasining yangi qoidalari tezda rivojlandi. 1906 yilda ingliz olimi W. Beytson

"genetika" atamasini taklif qildi (lotincha "genetikos" - kelib chiqishini nazarda tutadi yoki "geneo" - men tug'aman yoki "genos" - jins, tug'ilish, kelib chiqishi). 1909 yilda daniyalik olim V.Yogannsen gen, genotip va fenotip atamalarini taklif qildi.



G. de Vries



C. Korrens



E. Chermak

Ammo 1900 yildan ko'p o'tmay, savol tug'ildi: gen nima va u hujayrada qayerda joylashgan? Hatto XIX asrning oxirida ham. A.Vaysman u tomonidan ilgari surilgan "mikroplazma" xromosomalar materialini tashkil etishi kerakligini taklif qildi. 1903 yilda nemis biolog T.Boveri va amerikalik sitolog E.Uilsonning laboratoriyasida ishlagan Kolumbiya universiteti talabasi V.Satton mustaqil ravishda jinsiy hujayralarning kamolotga etish davridagi xromosomalarning taniqli xulq-atvorini taklif qilishdi. Urug'lantirish paytida bo'lgani kabi, Mendel nazariyasi tomonidan ilgari surilgan irsiy birliklarning bo'linish tabiatini tushuntirishga imkon beradi, ya'ni, ularning fikricha, genlar xromosomalarda joylashgan bo'lishi kerak.



W. Beytson



V. Yogannsen



A. Vaysman



T. Boveri



E. Uilson



U. Satton

1906 yilda ingliz genetiklari U. Batson va R. Punnett no'xat bilan o'tkazgan tajribalarida naslga o'tish jarayonida irsiy belgilarning bog'lanish hodisasini, yana bir ingliz genetigi L. Donkaster ham 1906 yilda Bektoshi kuya kapalak bilan o'tkazilgan tajribalarda belgilarni jinsga bog'liq holda naslga o'tishini aniqlandi. Bir qarashda, bu va boshqa ma'lumotlar Mendelning belgilarni nasldan-naslga o'tish qonunlariga to'g'ri kelmasligi aniqlandi.

Ammo, agar genlar u yoki bu xromosoma moddasi bilan bog'langanligini tasavvur qilsak, bu qarama-qarshilik osongina inkor qilinadi.



A. Sturtevant



S. Bridges

1910 yildan boshlab T. Morgan guruhining tajribalari boshlanadi. Zamonaviy genetika asoschilariga aylangan shogirdlari A. Sturtevant, S. Bridges va N. Myuller bilan birgalikda 20-yillarning o'rtalariga kelib irsiyatning xromosoma nazariyasini ishlab chiqdi, unga ko'ra genlar ipdagi marjonlar kabi xromosomalarda joylashgan; genlar orasidagi tartib va hatto nisbiy masofalar aniqlangan. Aynan Morgan kichik *Drosophila* meva pashshasi *Drosophila melanogaster*ni genetik tadqiqotlarga ob'ekt sifatida kiritgan.

1929 yilda A. S. Serebrovskiy va N. P. Dubinin gen nima ekanligini va u qanday materialdan iboratligini hali bilmagan holda, o'zlarining tadqiqotlari



H. Myuller

natijalariga asoslanib, ular haqida murakkab tashkiliy va bo'linuvchan degan xulosaga kelishdi.

1941 yilda G. Bidl va E. Tatum har bir gen bitta fermentning sintezini belgilaydi degan xulosaga kelishdi. Ular: "bitta gen - bitta ferment", keyinroq aniqlangandan so'ng: "bitta gen - bitta protein" yoki "bitta gen - bitta polipeptid" formulasini taklif qildilar.

1925 yilda G. A. Nadson G.S. Filippov bilan birgalikda *Mucor* qo'ziqorinlari bilan o'tkazilgan tajribalarda ionlashtiruvchi nurlanish ta'sirida sun'iy ravishda mutatsiyalar olish imkoniyatini isbotladi. 1927 yilda rentgen nurlari bilan mutatsion induksiya qilish imkoniyatini H. Myuller ko'rsatdi.

30-yillarda olimlarni genlar qanday materialdan qurilgan? degan savol qiziqirdi. N. K. Koltsov genning molekulyar tashkil etilishi va matritsa sintezi haqidagi farazlarni ilgari surdi. U xromosoma moddasi bir uchidan ikkinchisiga cho'zilishi kerakligidan kelib chiqdi. Va bunday material, uning fikricha, oqsil molekulasi bo'lishi kerak. Ushbu modelga muvofiq molekulani genlarga belgilash ham oson: oqsillarda har doim bir-biridan farq qiluvchi, genlarni ifodalashi mumkin bo'lgan radikallar mavjud. Muallifning fikriga ko'ra, "atomlarning u yoki bu qismini parchalab, ularni boshqalar bilan almashtirish" radikallardagi o'zgarishlar mutatsiyalarga olib kelishi kerak. Xromosomaning ikki marta ko'payishi paytida genlarni tasodifiy yig'ish o'rniga, genlar tartibini saqlaydigan xromosoma ko'payishining matritsa printsipini taklif qildi.

Model e'tiborni tortdi. Xromosoma-molekula g'oyasi genetiklarda chuqur taassurot qoldirdi, u ko'plab hodisalarni tushuntirdi, ammo noto'g'ri bo'lib chiqdi, chunki keyinchalik ma'lum bo'lishicha, dezoksiribonuklein kislotasi - DNK irsiy materialdir.

1935 yilda N. V. Timofeev-Resovski, K. Zimmer va M. Delbryuk "Gen mutatsiyalarining tabiati va genning tuzilishi haqida" maqolasida kichik shaklda nashr etilgan. Yashil muqovali va "Klassik yashil daftar" deb nomlangan risolasida birinchi marta genning makromolekulyar tuzilma - yuqori tartibli strukturaning segmenti - xromosoma sifatida eksperimental tasdiqlangan modelini ishlab chiqdi va hatto gen va uning hajmini hisoblab chiqdi.



E.Schrodinger

1944-yilda mashhur nazariyotchi fizik E.Schrodinger "Hayot nima? "Fizik nuqtai nazaridan" kitobida muallif "Yashil daftar" asosida gen-molekula g'oyasini ishlab chiqdi.

Uning fikriga ko'ra, "xromosomalar ... kelajakdagi shaxsning butun" rejasi "va uning etuk holatda ishlashini o'ziga xos shifrlash kodi shaklida o'z ichiga oladi. Xromosomalarning har bir to'liq to'plami butun shifrni o'z ichiga oladi ...".

Bu modelda irsiyat tashuvchisining roli ham oqsilga bog'liq, chunki muallif yozganidek, DNK yoki o'sha paytda timonuklein kislotasi nisbatan oddiy organik birikma bo'lib, u unga mos keladi, irsiy xususiyatlarning tashuvchisi rolini bog'lash g'alati bo'lar edi.



A.Xershey va M.Cheyz

Biroz vaqt o'tgach, 1952 yilda A.Xershey va M.Cheyz tajribalarida viruslarning yuqumli belgisi ularning nuklein kislotasi ekanligi ko'rsatildi. Xuddi shu 1952-yilda N.Zinder va J.Lederberglar salmonellalarda transduksiya hodisasini, ya'ni viruslar orqali xost genlarini ko'chirish hodisasini kashf etib, irsiyatni amalga oshirishda DNK ning rolini yana bir bor ko'rsatdi.

1944-yilda bakteriyalarda transformatsiya bo'yicha olib borilgan ishlar natijasida O.Overi, C.Makleod va M.Makkarti pnevmokokklarda transformatsiya qiluvchi vosita DNK ekanligini va shuning uchun irsiy ma'lumotni tashuvchisi bo'lgan xromosomalarning ushbu komponentidir deb izohlaydilar.

1950-yillarda genetika rivojlanishining yangi bosqichi boshlanadi. ko'plab fanlar vakillarining jamoaviy sa'y-harakatlari natijasida: genetikadan tashqari, bular fiziklar, kimyogarlar, matematiklar va mikrobiologlardir. Fiziklar ko'p ishlarni amalga oshirdilar.



J. Uotson va F. Krik

Ushbu bilim sintezining natijasi 1953 yilda J. Uotson va F. Krik tomonidan DNK strukturasi dekodlash bo'lib, ular M. Uilkins va R. Franklin tomonidan olingan rentgen nurlari difraksion tahlilining ma'lumotlarini umumlashtirdilar. Model tezda va hamma joyda tanildi.

DNKning molekulyar tuzilishi haqidagi barcha ma'lum faktlarni tushuntirishdan tashqari, u uni ko'paytirish (replikatsiya) matritsali printsipini taklif qildi, genetik jarayonlarning boshqa ko'plab asosiy mexanizmlarini tushunishga yo'l ochdi. Ko'pgina zamonaviy olimlar tomonidan Uotson va Krik kashf etilgan vaqt molekulyar biologiyaning tug'ilgan kuni hisoblanadi.

50-yillarning oxiri - 60-yillarning boshlaridan genetikaning va umuman olganda molekulyar biologiyaning g'alabali yurishi boshlanadi, uning rivojlanishi, shubhasiz, DNK tuzilishini kodlanishi bilan bog'liq edi. Kashfiyotlar oqimi shunchaki ulkan va biologik jarayonlarni tartibga solishdagi yutuqlar shu qadar ta'sirliki, ular fantastik yozuvchilarning har qanday g'oyalariga soya soladi.

Bu kashfiyotlarning ba'zilarini qisqacha aytib o'tish mumkin. 1958 yilda F.Krik genetik axborotni uzatish tamoyilini shakllantirdi: DNK- \rightarrow RNK- \rightarrow oqsil, uni "molekulyar biologiyaning markaziy dogmasi" deb atadi. Keyingi katta muvaffaqiyat genetik kodni kodlanishi edi.

Aslida, DNKdagi to'rt xil nukleotidlar polipeptiddagi 20 ta aminokislotalarni qanday kodlashi mumkinligi haqidagi savol birinchi marta 1954 yilda teoritik fizik tomonidan qo'yilgan. 1961 yilda biokimyogarlardan G.A.Gamov va M.Nirenberg, R. Xolli, G. Xorana, shuningdek, F. Krik va S.Brennerlar va ularning xodimlari tomonidan eksperimental ravishda javobni topdilar.

Ko'p yillar davomida genetikaga yaqin bo'lgan genetik va biologlarning ongini 1961 yilda operon printsipini kashf etgan frantsuz olimlari F.Yakob va J.Monodlarning genlarni tashkil etish va bakteriyalarda gen faolligini tartibga solish g'oyalari zabt etdi.

1969 yilda esa AQSHda G.Xorana va uning hamkasblari birinchi genni kimyoviy yo'l bilan sintez qildilar. Genning strukturasi o'rganishni davom ettirib, P. Roberts va F. Sharp genlar ko'p qismlardan, kodlash - ekzonlar va kodlanmaydigan - intronlardan iborat ekanligini aniqladilar va 1977 yilda splaysing hodisalarini kashf etdilar.

Xuddi shu yili J.Veber, V.Jelinek va J.Darnell muqobil-alternativ splaysingni kashf etdilar.

1970-yillarning o'rtalarida genetikada yangi inqilob yuz berdi. 1940-yillarning oxiri va 1950-yillarning boshlarida bilimlarning yangi sintezi bilan bog'liq edi. Ammo bu safar turli sohalardagi genetiklar tomonidan olingan bilimlar birlashtirildi: molekulyar va biokimyoviy genetika, bakteriofaglar, bakteriyalar va plazmidlar genetikasi, zamburug'lar, sutemizuvchilar va drozofilalar genetikasi shular jumlasidandir.

Turli xil model ob'ektlarining irsiy apparatini tashkil etish haqidagi bilimlardan foydalanib, genlarni manipulyatsiya qilish texnologiyalarini ishlab chiqish mumkin bo'ldi, keyinchalik u genetik injineriya deb nomlandi.

1974 yilda K.Marrey va N.Marrey lyambda fagning restraksion qismlarini manipulyatsiya qilib, begona DNKni o'z ichiga olishi mumkin bo'lgan xromosoma yaratdilar.

Shunday qilib, lyambda fagi DNKni noma'lum joyiga klonlash vektoriga aylandi va tadqiqotchilar genlar va DNK parchalarini bir organizmdan ikkinchisiga o'tkazish va ularni ko'paytirish (klonlash) uchun cheksiz imkoniyatga ega bo'ldilar.

1975 yilda bir vaqtning o'zida uchta eng muhim genetik injineriya usuli taklif qilindi:

1. V.Benton, R.Devis rekombinant lyambda faglari bilan cho'kmaga tushishi, ularning DNKsini nitroceluloza filtrlariga o'tkazish va keyingi DNKni klonlash uchun rekombinant faglarni aniqlashning tezkor usulini ishlab chiqdilar.

2. M.Granshteyn va D.Xogness bakterial koloniyalar bilan duragaylash usulini taklif qildilar, bu esa klonlangan genlar yoki DNK parchalarini tashuvchi bakteriya hujayralarini ajratib olish imkonini berdi.

3. E.Sauzern DNK fragmentlarini agaroz gellardan nitroceluloza filtrlariga o'tkazish usulini tasvirlab berdi. Keyin u bu filtrlarni radioaktiv DNK bilan gibridlashtirdi va avtoradiografiya yordamida duragaylarni aniqladi.

Ushbu usul *Southern blot* duragayi deb ataladi. Usul genomdagi u yoki bu DNK fraktsiyasining namoyon bo'lishini aniqlash, genlarning joylashuvi va begona DNK qo'shilishi, xromosomalarning qayta tuzilishidagi tanaffus nuqtalari va oxir-oqibat genlarni klonlash imkonini beradi.

1978 yilda T.Maniatis guruhi birinchi *genomik kutubxonalarini* - ma'lum bir vektorga (fag yoki plazmid) o'ralgan va birgalikda ma'lum bir o'simlik yoki hayvon turining butun genomini ifodalovchi DNK fragmentlari to'plamlarini yaratdi. 1979 yilda V.Bender, P.Spirer "xromosoma yurishi" usulini ishlab chiqdi, bu esa kengaytirilgan (yuz ming juft nukleotid) DNK parchalarini klonlash imkonini berdi. Bugungi kunga qadar bu usul yordamida minglab genlar klonlangan. Biroz vaqt o'tgach, 1985 yilda R.Saiki va K. Mullis klonlashning boshqa yondashuvini taklif qildilar –bu polimeraza zanjiri reaksiyasi (PZR) usuli bo'lib, bu zarur DNK parchalarini sintez qilish va keyinchalik ularning sonini qayta-qayta ko'paytirish imkonini beradi. Bu usul biokimyoviy tahlil uchun zarur bo'lgan bir yadrodag yoki hatto bitta gendagi tarkibiga teng bo'lgan arzimas miqdordagi DNKni ishlab chiqarishga imkon beradi. Ushbu usul nafaqat molekulyar biologiyada, balki tarix, etnografiya va sud tibbiyotida ham juda keng qo'llaniladi. Shunday qilib, sarkofaglar va mumiya qoplamalari yoki inson ajdodlarining suyaklaridagi oz miqdordagi DNKdan foydalanib, DNK qismlarini to'plash mumkin bo'ldi, tahlildan so'ng ajdodlardan zamonaviy odamlar shakllanishi, evolyutsiyasi va ko'chib o'tkazilishi haqida qiziqarli xulosalar qilindi. Dalillarda DNK izlarini to'plash va PZR usulini qo'llash orqali ular turli jinoyatlarni ochishadi. Ushbu usulni qo'llash oxirgi rus imperatori Nikolay II oilasining qoldiqlarini aniqlashda hal qiluvchi ahamiyatga ega bo'ldi.

70-yillarning oxirida genomning mobil elementlarini (GME) - har qanday genomning doimiy ravishda lokalizatsiya qilinmagan majburiy komponentlarini kashf qilish hikoyasi yakunlandi. 40-yillarning oxirida B. Makklintok makkajo'xori tarkibida Ac-Ds harakatlanuvchi elementlar tizimini kashf etdi va ularning harakat qonuniyatlarini o'rnatdi. 1976 yilda Drosophiladagi mobil elementlarning DNKsi Rossiyada G.P.Georgiev va V.A.Gvozdev va AQShda D.Xogness guruhlari tomonidan ajratildi va klonlandi.

Genomning bunday o'ziga xos qismi mavjudligi haqidagi nazariy bilimlarga qo'shimcha ravishda, GME harakati mexanizmlarini tushunish

eukaryotlarda transformatsiya usulini yaratishda hal qiluvchi ahamiyatga ega bo'ldi.

70-yillarning oxiri ulkan genomik loyihalarni amalga oshirish uchun zarur shart-sharoitlar yaratilgan vaqt bilan bog'liq. Shunday qilib, endi ular u yoki bu turning butun genomik DNKsini klonlash, so'ngra barcha nukleotidlar ketma-ketligini o'qish (tartibga solish) maqsadi manipulyatsiya tizimini ega deb atashadi. 1977 yilda F.Sanger va uning 8 nafar hamkasblari o'zlari ishlab chiqqan sekvensiya usuli natijasida fX174 fag DNKsidagi nukleotidlar ketma-ketligini to'liq o'qish haqida xabar berishdi. Xuddi shu yili A.Maksam (A.Maxash) va V.Gilbert (V.Gilbert) nukleotidlar ketma-ketligini aniqlashning yana bir usulini taklif qildilar.

Ushbu usullardan foydalangan holda, 90-yillarda olimlarning katta guruhlari 50 dan ortiq turlarning genomlarini ketma-ketlashtirmoqda. 1992 yilda konsortsium olimlari (35 ta Yevropa laboratoriyasidan 146 kishi) *Saccharomyces cerevisiae* xamirturushining 3-xromosomasida nukleotidlar ketma-ketligining davomiyligi haqida xabar berdi.

1995 yilda ikkita guruh birinchi bakteriyalar - *Haemophilus influenza* va *Mycoplasma genitalium* genomlarining dekodlanishini e'lon qildi. 1997 yilda ichak tayoqchasi bakteriyasi genomi (F. Blattner va boshq.) va butun achitqi *S. cerevisiae* genomi (R. Clayton va boshqalar), 1999 yil fevralda - *Caenorhabditis elegans* nematodasi genomi (R. Wilson va) boshqalar) ketma-ketligi aniqlandi. 2000 yil mart oyida 200 nafar olimlar guruhi (M.Adams va boshqalar) Drozofila genomining kodlanish haqida xabar berishdi.

2000-yil bahorida Kembrijlik britaniyalik olimlar inson genomini asosan ketma-ketlashtirganliklarini e'lon qilishdi. 2001 yil boshida Celera Genomics olimlarining katta guruhi tomonidan inson genomi kodlangan.

Prokaryotlarda irsiy ma'lumotni uzatish (transformatsiya) hodisasi aniqlangandan so'ng, doimiy ravishda eukariotlarda bunday uzatishni amalga oshirishga urinishlar amalga oshirildi. 1980 yilda birinchi transgen sichqonlar urug'langan tuxumning pronukleusiga klonlangan DNKni kiritish orqali olingan (J. Gordon va boshqalar). O'sha yili DNKni to'g'ridan-to'g'ri yadroga mikroin'ektsiya qilish yo'li bilan ekilgan sut emizuvchilar hujayralarini samarali o'zgartirish texnikasi taklif qilindi. Genomning harakatchan elementlaridan foydalanish, asosan ularning genom atrofida harakatlanish qobiliyati Drozofilada transformatsiya texnikasini ishlab chiqishga olib keldi.

1982 yilda A. Spradling va G. Rubin mobil P-elementga oddiy *Drosophila* genini kiritdilar va keyin bu elementni bu genning mutatsiyasi uchun gomozigotli embrionga kiritdilar.

Ushbu sun'iy operatsiya natijasida normal fenotip tiklandi. O'shandan beri *Drosophila* bilan tajribalarda o'n minglab o'zgarishlar amalga oshirildi. Insonning irsiyatni tuzatish imkoniyati haqida orzulari amalga oshdi. Transformatsiya bo'yicha tajribalar, garchi namunaviy ob'ekt - *Drosophila* ustida o'tkazilgan bo'lsa-da, bunga ishonchni uyg'otadi. Transformatsiya usulining rivojlanishi barcha eksperimental genetikaga katta ta'sir ko'rsatdi va drozofila pashshalarining ba'zi tajribalari shunchaki tasavvurni hayajonga soldi. 1995-yilda Bazellik shveytsariyalik olim V.Gering drozofilla pashshasiga ko'z hosil qiluvchi mutant genni o'z ichiga olgan duragay DNK molekulasini kiritish orqali hayratlanarli o'zgarishlarni amalga oshirgan Brno (Chexiya)dagi katolik monastiri Gregor Iogann Mendel edi. U o'zining mashhur "O'simlik duragaylari bo'yicha tajribalar" asarini 1865 yil 8 fevral va 8 martdagi Jamiyat yig'ilishlaridagi ma'ruzalardan so'ng "Proceedings of the Brunn Society of Nature Testers" jurnalida nashr etdi.

Shubhasiz, bu asar yangi fanga asos solgan. O'shandan beri ushbu maqola atrofida muhokamalar davom etmoqda. Muhokama qilingan masalalar quyidagilardan iborat:

1. Asar 1900 yilgacha zamondoshlar e'tiboridan chetda qolgan va noma'lum bo'lib qolganmi?
2. Uning qonunlarini qaytadan kashf etgan olimlar o'zlarining tajribalarini boshlashdan oldin Mendel ishlarini o'qib chiqdilarimi?
3. Mendelning o'zi nimani kashf etganini tushundimi?
4. Mendel tajribalari natijalari nazariy jihatdan kutilgan natijalarni bermaydimi?
5. Mendel ishida haqiqatda qonunlarning formulalari mavjudmi yoki u olgan empirik natijalarning faqat vijdonan tavsifi bormi?

1. Odatda, 1866 yildan 1900 yilgacha u hech qayerda muhokama qilinmagani uchun Mendelning ishi zamondoshlariga ma'lum emas, deb ishoniladi. Ammo ma'lumki, Brunn tabiatshunoslar jamiyati Amerika va Yevropadagi 133 ta ilmiy jamiyat va akademiyalar bilan o'z nashrlarini almashgan.

Bundan tashqari, Mendel jurnalidan 40 ta qayta nashrni oldi, u qiziqish bildirishi mumkin bo'lgan biologlarga yubordi. Biroq, bu ham yordam bermadi.

F. G. Dobjanskiy 1964 yilda eslaganidek, 20-asrning o'rtalarida yirik botaniklardan biri, otasining kutubxonasini saralab, botanik Mendel maqolasining nashrini topdi. Uning sahifalari ham kesilmagan. Qo'shimcha xat bilan yana bir nashr boshqa taniqli biolog K. Nageli (K. Nagele) ga yuborildi, u o'zi o'simliklarni duragaylash bilan shug'ullangan. Bir oz va'zgo'ylik bilan, Naegeli Mendelga uning natijalari ishning boshlanishi ekanligini, ularni boshqa turlarda sinab ko'rish kerakligini tushuntirdi.

1867 yilda o'sha davrning asosiy botanika jumali - "Flora" - botanika bo'yicha eng muhim ishlar ro'yxatida Mendel maqolasining to'liq bibliografik ma'lumotlari keltirilgan. Flora jurnalidagi ushbu bibliografik ma'lumotnoma o'quvchilarda katta qiziqish uyg'otdi va G. Mendelning maqolasi bo'lgan Brunn Tabiat Testerlari Jamiyati materiallariga bo'lgan talabni oshirdi.

G. Mendel ishiga havola 1872 yilda Flora jurnalida chop etilgan bibliografik sharhda topilgan (A. Besnard). Botanika adabiyoti ma'lumotnomasida (V. Jekson, 1881) duragaylash bo'yicha turli ishlarga, jumladan G. Mendelning ishiga 13 ta havola mavjud.

G. Mendelning shaxsiy yozishmalaridan va prof. K. Nageli (1867 yil aprel) G. Mendelning ma'ruzasidan so'ng munozara boshlanganidan, tinglovchilarning fikrlari ikkiga bo'linganidan xabardor bo'ldi. Bu muhokama mahalliy gazetalarda o'z aksini topdi.

Umuman olganda, 1865-1900 yillar davomida Mendel asarlari ilmiy adabiyotlarda kamida 11-12 marta keltirildi. Bularning barchasi Mendelning ishi noma'lum yoki unutilmaganligini ko'rsatadi.

2. Zamonaviy adabiyotda Mendel qonunlarini qayta kashf etganlar o'z tajribalarini boshlashdan oldin uning asarlarini o'qimaganliklariga shubhalar ko'payib bormoqda.

3. Ba'zi tarixchilar Mendelning maqolasida qonunlarning aniq formulalarini topa olmay, Mendel yozganlarining chuqurligini to'liq anglamagan degan xulosaga kelishadi. Biroq, unday emas. Maktubda prof. Mur Mendel "elementlar" deb nomlangan xatda o'zining no'xat bilan o'tkazgan tajribalari natijalarini tavsiflaydi va belgining ikkita asosiy tamoyilini kashf etgani haqida xabar beradi: bo'linish qonuni va belgilarni mustaqil taqsimlanish qonunini keltiradi.

4. 1936-yilda R. Fisher G. Mendelning o'z tajribalari natijalarini shubha ostiga qo'ygan maqolasini nashr etdi, bunda olingan ma'lumotlar "ideal nisbatlarga juda yaqin" (masalan, bekkrosslarni o'rganishda

fenotip chastotalari amalda 1 : 1 dan farq qilmaydi va normal taqsimlanish qonuniyatlariga zid keladi. Fisher aslida o'rganilayotgan muntazamlikni oldindan bilib, lekin eksperimental ma'lumotlarni "to'g'rilash" da Mendelni ataylab yoki qasddan aybladi.

Hozirgi vaqtda ba'zi genetiklar Fisherning nuqtai nazarini baham ko'rishadi. Boshqalarning fikriga ko'ra, Fisherning asosiy xatosi - *post faktum* matematik apparatidan noto'g'ri foydalanishidir.

5. Mendel ishida haqiqatda Mendelning 1 va 2 qonunlari deb atalgan formulalari va nomlari mavjud emas. Ushbu formulalar ularni qayta kashf etgan mualliflar tomonidan berilgan.

Zamonamizning eng buyuk genetiklaridan biri F. G. Dobrjanskiyning fikricha, "Mendel fan tarixidagi eng fojiali shaxslardan biri edi. U o'z ishi tan olinmaganini va muvaffaqiyatsiz yakunlanganini his qilgan bo'lsa kerak. O'limidan 16 yil o'tib, uning ijodi qaytadan kashf etilishini va keyingi asrning oxirida u asos solgan fan biologiyaning markaziy fanlaridan biriga aylanishini u zo'rg'a taxmin qilgan edi. Bu orada, Mendel hayoti davomida o'zining boshqa turlar, xususan, K. Naegeli tomonidan taklif qilingan chinnigulla (*Hieracium*) haqidagi qonunlarining haqiqiylikini tasdiqlay boshladi. Bu uning uchun falokat bo'lib chiqdi. O'sha paytda hech kim bu o'simliklarning jinsiy jarayoni buzilganligini va ularsiz urug' hosil qilishini bilmas edi. Shuning uchun Mendel bu turlar bo'yicha hech qanday natijaga erisha olmadi».

Qisqacha xulosa qilsak, gap Mendel asarlarini tushunish qiyinligi yoki ularning noaniqligida emas degan xulosaga kelishimiz mumkin. Shunchaki, 1865-yilda biologlar Mendelning kashfiyotini tushunishga 1900-yildagi biologlarga qaraganda ancha kam tayyor edilar. Bu bilimlarga na jamiyat, na fan hali talab etilmagan.

Hayvonlarni klonlash deb atalmish eksperimentlar jamoatchilik orasida alohida shuhrat qozondi. 1940-yillarning boshlarida G.V.Lopashov ba'zi triton hujayralaridan tuxum sitoplazmasining yadro bo'lmagan bo'laklariga 1-2 blastomera bosqichidagi birinchi yadro transplantatsiyasini amalga oshirdi. Biroq, bu ish birinchi navbatda urush tufayli, keyin esa Rossiyada genetika butunlay taqiqlanganligi sababli davom ettirilmadi.

1962 yilda ingliz olimi J. Gurdon zigota differensiallangan hujayralardagi bir xil genlar to'plamiga ega yoki yo'qligini aniqlash vazifasini qo'yib, qurbaqa tuxumiga kurtak ichak hujayrasidan yadro

ko'chirib o'tkazdi, undan o'z yadrosi olib tashlandi. Natijada, bunday duragay tuxumdan oddiy qurbaqa paydo bo'ldi.

Bu somatik va jinsiy hujayralar yadrolari sifat jihatidan bir xil ekanligini ko'rsatdi. Agar shunday bo'lsa, unda har bir yadro transplantatsiyasi natijasida yangi hayvon olinishi mumkin va bir hayvondan olingan ko'plab yadrolarning transplantatsiyasi ko'plab hayvonlarni, ya'ni ularning klonlarini beradi. 1997-yilda Shotlandiyadan I.Vilmut (I.Vilmut) boshchiligidagi bir guruh olimlar yadro transplantatsiyasi texnikasidan foydalangan holda dunyoga mashhur Dolli qo'y olindi, 1999-yilda AQSh olimlari sichqon va sigirlarni klonlashdi va 2000 yil mart oyida esa birdaniga beshta klonlangan cho'chqa tug'ildi. Ushbu ish mualliflarining fikriga ko'ra, 2005 yilga kelib odamni klonlash mumkin bo'ladi. Bu muammoni hal qilish faqat texnik jihatdan genetiklarga bog'liq va, shubhasiz, agar insoniyat buni zarur deb hisoblasa, uni hal qilish mumkin.

Shunday qilib, bir asrda, agar 1900 yilda Mendel qonunlarini tushungan paytdan boshlab hisoblasak, genetika irsiyatning diskretligi haqidagi g'oyalarni ishlab chiqishdan odamning irodasiga ko'ra genetik manipulyatsiya usullari bilan yangi tirik organizmlarni haqiqiy yaratishgacha o'tdi.

Rossiyadagi genetika tarixi haqida qisqa ma'lumot

SSSRda genetikaning oltin davri 1917 yilgi Oktyabr inqilobidan ko'p o'tmay boshlandi. O'ttizinchi yillarning o'rtalarida ko'plab zamonaviy olimlarning fikriga ko'ra, sovet genetikasi shubhasiz dunyoda AQShdan keyin ikkinchi o'rinni egalladi.

Rus genetikasining eng ko'zga ko'ringan vakili N. I. Vavilov bo'lgan va uzoq vaqt mashxurligi saqlanib qolgan (1922), o'simliklardagi irsiy o'zgaruvchanlikning parallelligini va madaniy o'simliklarning kelib chiqish markazlari (1927) kashf etgan.

Vavilovning hayoti davomidagi xizmatlari zamondoshlari tomonidan yuqori baholangan. Uning nomi o'sha davrning asosiy genetika jurnali "Heedity" ning muqovasida, dunyodagi boshqa yirik genetik olimlarning nomlari bilan birga turgan.

1911-1912 yillarda S.G.Navashin mitotik xromosomaning asosiy turlarini ta'riflagan: metasentrik, submetasentrik, akrosentrik, yo'ldoshli. Ushbu tavsif xromosoma morfologiyasining zamonaviy tasnifining asosini tashkil etdi.

Moskva genetiklar maktabining rahbari N. K. Koltsov, 1928-1935 yillarda xromosoma - genlar uning individual radikallari bilan ifodalangan ulkan molekula va genlarni ko'paytirishning matritsa printsipli haqida gipotezani ifoda etdi. 1934 yilda u tupuk bezlarining gigant xromosomalari ko'p tolali bo'lishini taklif qildi.

A.S.Serebrovskiy va N.P.Dubinina 1929 yilda birinchi marta genni tashkil qilishning murakkab xususiyatini ko'rsatdilar. S.S.Chetverikov 1926 yilda populyatsiyalarning eksperimental genetikasiga asos solgan.

A.S.Serebrovskiy 1940 yilda translokatsiyalardan foydalanishga asoslangan zararkunandalarga qarshi kurashning noyob biologik usulini taklif qildi.

Yu.A.Filipchenko o'zining qisqa umrida o'simliklar va uy hayvonlari genetikasiga beqiyos hissa qo'shdi.

G. D. Karpechenko birinchi bo'lib o'simliklarning aralashjinsli duragaylarini oldi.

G. A. Levitskiy ajoyib sitogenetik olim edi. 1924-yilda u karyotip tushunchasini taklif qildi va 1931-yilda u haqidagi fikrlarini batafsil ishlab chiqdi.

G.A.Nadson va G.S.Filippov birinchi marta 1925 yilda *Mucor* zamburug'larida rentgen nurlari yordamida mutatsiyalarni keltirib chiqardilar.

1934 yilda N.P.Dubinina va B.N.Sidorov pozitsion effektning maxsus turini kashf etdilar, keyinchalik *Dubinina effekti* deb ataladi.

Jahon darajasidagi taniqli olimlar:

B.L.Astaurov, I.A.Rapoport, A.A.Prokofieva-Belgovskaya, M.L.Belgovskiy, P. F. Rokitskiy, N.V.Timofeev-Resovski, F.G.Dobryanskiy M.E. Lobashev, V.V.Saxarov. O'sha davrdagi rus laboratoriyalarida ko'plab taniqli xorijiy olimlar ishlagan: angliyalik U.Batson, S.Xarlend va C.Darlington, germaniyalik E.Baur va R.Goldshmidt, AQSHdan K.Brijs, L.Dann va G.Myoller., Bolgariyalik D Kostov.

Vaziyat 1920-yillarning oxirlarida, ba'zi neo-Lamarkistlar organizmning hayot jarayonida qo'lga kiritilgan xususiyatlarini meros qilib olish nazariyasini faol himoya qila boshlaganlarida yomonlasha boshladi [qarang: Gershenson, 1990]. Bu neo-Lamarkchilarga M.B.Mitin va P.F.Yudin kabi bir guruh marksistik faylasuflar katta yordam oldilar, ular Lamark nazariyasi dialektik materializmning asosiy postulatlariga mos kelishini e'lon qildilar. Ularning muxoliflari tashqi muhitning

irsiyatga ta'sir qilish imkoniyatini inkor etganliklari uchun "idealizm" da ayblandilar. Hukumat lamarkchilarni qattiq qo'llab-quvvatladi, hatto mashhur avstriyalik lamarkchi P.Kamererni sovet biologiya fanida yuqori lavozimga taklif qildi.

Ko'pgina genetiklar P. Kamerer (N. K. Koltsov, A. S. Serebrovskiy, Yu. A. Filipchenko, M. L. Levin, S. G. Levit, S. S. Chetverikov) ma'lumotlarini rad etishdi.

O'z navbatida hukumat bu olimlarni tanqid qildi. 1929 yilda uning ilmiy qalbakiligi fosh etilganidan xabar topgan P.Kamerer o'z joniga qasd qilganidan so'ng, S.S.Chetverikov va uning aspiranti P.F.Rokitskiy hibsga olindi. Chetverikov Uralga surgun qilindi, keyin u Vladimirda, keyin Gorkiyga (Nijniy Novgorod) ko'chib o'tishga muvaffaq bo'ldi, ammo Moskvaga unga yo'l yopiq edi.

1930-yillarning o'rtalarida T.D.Lisenko ishtirokida munozaralar yana davom etdi, lekin tezda kuchayib bordi. Uning qarashlarining mohiyati quyidagicha edi.

Birinchiidan, u genlarning mavjudligini inkor etib, ularni burjua idealist olimlarining uydirmasi deb e'lon qildi. Xromosomalar, uning fikricha, irsiyat bilan hech qanday aloqasi yo'q edi. U Mendel qonunlarini inkor etib, ularni "katolik rohibining ixtirosi" deb hisobladi.

Ikkinchiidan, Lisenko orttirilgan xususiyatlarni meros qilib olish g'oyasini so'zsiz qabul qildi va "Darvinning xatosi" deb hisoblagan evolyutsiyadagi seleksiya rolini rad etdi.

Uchinchiidan, Lisenkoning fikricha, bir tur to'satdan sakrash natijasida boshqasiga, masalan, qayin - tutga, jo'xori - bug'doyga, kakuk - bulbulga aylanishi mumkin.

Lisenko o'z g'oyalarini hech qachon eksperimental yoki adabiy ma'lumotlar bilan taqqoslab sinab ko'rmagan. U o'z bilimlarining manbai I.V.Michurin va K.A.Timiryazev, shuningdek, "marksizm klassiklari" ekanligini aytdi. U ana shu "bilim"lar asosida, umuman, qishloq xo'jaligini tez takomillashtirish, qimmatli o'simlik navlarini 2-3 yilda tez ko'paytirish retseptlarini taklif qilgan, Vaysman-Mendel-Morgan qonunlariga asoslangan usullar esa 10-15 yilni talab qiladi.

Stalin Lisenkoni qo'llab-quvvatladi. Martaba zinapoyasida tez ko'tarila boshladi: 1934 yilda u Ukraina Fanlar akademiyasining akademigi, 1935 yilda Butunrossiya qishloq xo'jaligi fanlari akademiyasining akademigi, 1938 yilda ushbu akademiya prezidenti, 1939 yilda esa SSSR Fanlar akademiyasining akademigi bo'ldi. 1940

yilda N. I. Vavilov hibsga olinganidan keyin Lisenko institut direktori bo'ldi.

SSSR Fanlar akademiyasining genetikasi. 1937 yildan 1966 yilgacha Lisenko SSSR Oliy Kengashining deputati va uning o'rinbosari bo'lgan. U Davlat mukofoti laureati va kamida 8 marta Lenin ordeni sohibi, 1945 yilda Sotsialistik Mehnat Qahramoni bo'ldi.

Lisenkoning o'ng qo'li sobiq advokat I. I. Prezent edi. U Lisenkoning biologik nazariyalariga "mafkuraviy jihatdan tasdiqlangan" tushuntirishlar berdi.

1936-yil oxiri va 1939-yillarda "Marksizm bayrog'i ostida" jumali muharriri faylasuf M.B.Mitin tomonidan ommaviy muhokamalar tashkil etildi. Genetikachilar tomonini bo'lajak Nobel mukofoti sovrindori G. Möller, shuningdek, A. R. Jebrak, N. I. Vavilov va N. P. Dubinin qo'llab-quvvatladilar. Biroq, bu bosqichda, munozaralarning ilmiy tomoni na Lisenkochilarni, na ularni qo'llab-quvvatlagan SSSR hukmdorlarini qiziqitirmadi. Oxirgi muhokamadan ko'p o'tmay (1940 yilda) Vavilov hibsga olindi va Saratov qamoqxonasida charchoq va xolsizlikdan vafot etdi. Uning qabri qayerda bo'lgani hozircha noma'lum.

1939 yilda "Pravda"da N.K.Koltsovga qarshi yovuz maqola chiqdi. Keyin Lisenkoni o'z ichiga olgan komissiya u boshchiligidagi Eksperimental biologiya institutiga (hozirgi Rossiya Fanlar akademiyasining N.K. Koltsov rivojlanish biologiyasi instituti) yuborildi. Komissiya xulosasiga ko'ra, Koltsov direktor lavozimidan chetlatildi. Bir necha oy o'tgach, u miyokard infarktidan vafot etdi. Vavilov hibsga olinganidan keyin boshqa genetiklar orasida hibsga olishlar to'lqini paydo bo'ldi. G.A.Levitskiy 64 yoshida, G.D.Karpechenko 42 yoshida, G.K.Meyster, shuningdek, N.K.Belyaev, S.G.Levit, I.I.Agol, M.L.Levin va boshqalar qiynoq kameralarida vafot etdilar..

1948 yilda avgust sessiyasida Lisenko hokimiyatining apofeoziiga aylandi [Biologiya fanidagi vaziyat to'g'risida, 1948]. Ushbu uchrashuvning butun tartibi genetika qirg'ini uchun maxsus tayyorlangan fars edi. Bu fars ekanligini bilib, sessiyaga kelib, bir nechta genetiklar genetikani himoya qilish uchun so'nggi hayratlanarli so'zlarini aytgan. Ular:

- I. A. Rapoport
- M. M. Zavadovskiy
- S. I. Alixanyan
- I. A. Polyakov

P. M. Jukovskiy
I. I. Shmalgauzen
A. R. Jebrak
B. S. Nemchinov

Ulardan ba'zilari qarshilik ko'rsata olmadilar va sessiya oxirida ularni sindirishdi aftidan Lisenko e'lon qilganidan keyin genetikadan uzoqlashdi.

Stalin genetika mag'lubiyati haqidagi ma'ruzasini o'qib chiqdi va to'liq tasdiqladi. Ularning barchasi ishsiz qoldi.

1948 yil avgust oyida sessiyasidan so'ng darhol ro'yxatlar tuzildi, unga ko'ra ko'plab genetiklar universitetlar va ilmiy muassasalardan ishdan bo'shatildi. Jurnallardan genetik olimlarning maqolalari bo'lgan sahifalar yirtilgan, maqolalarda "gen", "genetika", "xromosoma" so'zlari qoralangan. Ko'plab olimlar surgunga jo'natilgan. Ba'zilar, masalan, N.P.Dubinin, M.E.Lobashev, A.A.Prokofieva-Belgovskaya, mutaxassislik o'zgarishi tufayli o'z e'tiqodlaridan voz kechmasdan omon qolishga muvaffaq bo'lishdi.

Dubinin bir necha yil ornitolog, Lobashev fiziolog, Prokofyeva-Belgovskaya mikrobiolog, Rapoport paleontolog, Z.S.Nikoro kinoteatrda pianinochi bo'lib ishlagan.

Lisenkochilikning sababi nima? Boshqacha aytganda, fanning bunday mag'lubiyati qanday qilib faqat genetika va faqat rus mamlakatida sodir bo'ldi? Buning bir qancha sabablari bor.

1. Klassik meros nazariyasining marksistik dogmalar bilan yaqqol ziddiyatga tushib qolganligini asosiy narsa deb hisoblash mumkin.

2. Dehqonlar elitasi shafqatsizlarcha yo'q qilingandan so'ng – mulksizlantirish va kollektivlashtirish – qishloq xo'jaligi ishlab chiqarishi butunlay yo'q qilindi va uni faqat mo'jizagina qutqarib qoldi. Genetika mo'jiza va'da qilmadi. Lisenko va Present ham buni va'da qilishdi.

3. J.A. Medvedevning fikricha, Engels ham, Stalin ham lamarkchilar edi. Binobarin, Lisenkoning sodda, betakror va shunday havaskor Lamarkcha takliflari rahbarga yaqinroq edi.

4. Lisenko qat'iy ilmiy tajriba bazasiga ega emas edi. Uning barcha qoidalari oddiy kolxozchilar tomonidan dalalarning ochiq joylarida sinovdan o'tkazildi. Ommaviy terror sharoitida "xalqlar otasi"ning o'zi qo'llab-quvvatlagan "tajriba"ning barbod bo'lishi faqat bir narsani anglatishi mumkin edi. Lisenkoga daladan yuborilgan hisobotlardagi

natijalarni ommaviy ravishda soxtalashtirish shundan kelib chiqadi [Medvedev, 1993].

6. Lisenko ham bilvosita xalqaro yordamga ega edi. Ko'pgina ilg'or olimlar Rossiyada ilg'or jamiyat qurilayotganiga ishonib, ochiq tanqid sotsializm qurilishiga to'sqinlik qilishidan qo'rqishardi. G. Möller, J.Monod, J.Haldane, Prenan, J.Brachet, A.Tessier, Brayan "Michurin ilmi" ning ommaviy ravishda yo'q qilinishining oldini olish uchun hamma narsani qildi [Elene, 1994].

Bularning barchasi nima uchun ushbu ijtimoiy-tarixiy vaziyatda Lysenkchilar va Rossiyada genetikani yo'q qilish muqarrarligini tushuntiradi. Stalin vafotidan keyin genetikani bosqichma-bosqich tiklash boshlandi. Lisenkoni tanqid qiluvchi tarqoq nashrlar paydo bo'la boshladi. Dastlab mualliflar kimyogarlar va fiziklar edi, keyin ularga biologlar qo'shildi (V.N. Sukachev, A.A.Lyubishchev, J.A.Medvedev, V.S.Kirpichnikov).

1957 yilda hal qiluvchi burilish yuz berdi. M.E. Lobashev Leningrad universitetida genetikani o'qiy boshladi, shu yili Novosibirskda M.A.Lavrentiev SSSR Fanlar akademiyasining Sibir bo'limi tarkibida Sitologiya va genetika institutini tashkil etishga qaror qildi. 1958 yildan P.K. Shkvarnikov Kiev universitetida genetikani o'qiy boshladi. I.V. Kurchatov o'zining o'ta maxfiy atom energiyasi institutida (hozirgi Rossiya Fanlar akademiyasining molekulyar genetika instituti) radiobiologik bo'lim tashkil qildi.

Shunga qaramay, 1965 yilgacha 1948 yilgi sessiyasi haqida salbiy gapirish, ular Leningrad davlat universitetida genetikadan dars berishlari, Novosibirskda institut qurilishi, Lobashev tomonidan urushdan keyin genetika bo'yicha birinchi darslikni tayyorlaganligi haqida gapirish mumkin emas edi. Bularning barchasi yarim huquqiy darajada amalga oshirildi.

Bundan tashqari, "fan Olga Borisovnaning kashfiyotlariga duchor bo'ldi": O.B. Lepeshinskaya hujayralar R. Virxov printsipi bo'yicha mitotik bo'linish yo'li bilan cellula ex cellula emas, balki to'g'ridan-to'g'ri "tirik materiyadan" - masalan, chirigan tuxum sarig'idan paydo bo'lishini aytdi. Virxov printsipi "burjua idealistining ixtirosi" deb e'lon qilindi.

Lisenko Lepeshinskayani qo'llab-quvvatladi. Akademik fan vakillari: akademik A. I. Oparin, Leningrad davlat universiteti professori P. V. Makarov va boshqalar tarafdorlari ko'p edi.

Lisenko tomonidan qo'llab-quvvatlangan yana bir "nazariya" G. I. Boshyan tomonidan taklif qilingan bo'lib, u viruslar bakteriyalarga aylanishi mumkin va aksincha.

1950-yillarda chet elda va Rossiyada qilingan ishlarni solishtirish qiziq: DNK tuzilishi va u erda genetik kodni kodlash o'rta asrlarda olib borildi.

M.S. Gorbachyov tashabbusi bilan boshlangan qayta qurish mamlakat rahbariyatining genetikaga munosabatini o'zgartirdi. 1988 yil kuzida, avgust sessiyasidan 40 yil o'tgach, genetika bo'yicha konferentsiya bo'lib o'tdi, unda Rossiya va SSSRda ushbu fanning rivojlanishi natijalari sarhisob qilindi. Ikki yil o'tib, 1990-yilda konferensiya yakunlari bo'yicha ko'zga ko'ringan genetik olimlarning katta guruhi hukumat mukofotlari bilan taqdirlandi. Sotsialistik Mehnat Qahramonlarining oltin yulduzlari N.P.Dubinina, V.S.Kirpichnikov, I.A.Rapoport. Yana 20 ga yaqin kishi buyurtma oldi.

Rossiyada genetika va butun fanning rivojlanishi "buyuk islohotchi" B.N.Yeltsin tomonidan necha yilga kechiktirilgani ma'lum emas. 90-yillarning boshidan boshlab fanning barcha sohalarida ishlaydigan o'rta yoshli olimlarning ko'chkisi, tadqiqotlarni moliyalashtirishning etishmasligi, ilmiy adabiyotlarni sotib olish Rossiya uchun o'rtacha ko'rsatkichdan bir necha baravar past bo'lgan halokatli ilm-fan sohasidagi ish haqi - bu butun, yagona mamlakat bilan yana bir tajriba natijasidir.

Moskva genetika maktabi

1917 yilda N. K. Koltsov tashabbusi bilan Eksperimental biologiya instituti tashkil etilib, unda genetika bo'yicha tadqiqotlar boshlandi.

Olimlar Koltsov atrofida birlashdilar, u oxir-oqibat eng yirik genetik va sitologlarga aylandi: S. S. Chetverikov, A. S. Serebrovskiy, M. M. Zavadovskiy, G. I. Roskin, P. I. Jivago, S. L. Frolova, S. N. Skadovskiy. N. K. Koltsov maktabining yaratilishiga uning Moskva universiteti professori bo'lganligi ko'p jihatdan yordam berdi va bu unga iqtidorli yoshlarni fanga keng jalb qilish imkonini berdi. N. K. Koltsov, shuningdek, Fanlar akademiyasining Tabiiy ishlab chiqarish kuchlarini o'rganish komissiyasining genetik bo'limini boshqargan. Bu bo'limning faoliyati qishloq xo'jaligi hayvonlarining genetikasi bo'yicha ko'plab ishlar bilan bog'liq edi. Koltsov va uning hamkorlari A. S. Serebrovskiy, B. N. Vasin va Ya.L. Glembotskiy SSSRda birinchi marta hayvonlar genetikasi bo'yicha tizimli ishlarni boshladilar. 1924 yildan boshlab S.S.

Chetverikov Moskva davlat universitetida genetika bo'yicha mustaqil kursni o'qiy boshladi.

Genetikaning keyingi rivojlanishi uchun S.S. Chetverikovning "Zamonaviy genetika nuqtai nazaridan evolyutsiya jarayonining bazi momentlari to'g'risida" (1926) ishi alohida ahamiyatga ega edi. Belgilangan kontsepsiyani ishlab chiqish nuqtai nazaridan S.S. Chetverikov boshchiligida drozofillarning tabiiy populyatsiyalarining mutatsiyalar bilan to'yinganligini eksperimental tekshirish bo'yicha bir qator ishlar amalga oshirildi. Bu ishda B.L. Astaurov, N.K. Belyaev, S.M. Gershenzon, P.F. Rokitskiy, D.D. Romashov qatnashgan.

Mutatsiyalarni qo'zg'atish uchun rentgen nurlari yordamida *scute* allel genining bosqichma-bosqich o'rganish amalga oshirildi (N. P. Dubinin, A. S. Serebrovskiy, S. G. Levit, I. I. Agol, B. N. Sidorov, L. V. Ferri, A. E. Gaisinovich, N. I. Shapiro).

1932 yilda N.K. Koltsov nomidagi institutda sitogenetik laboratoriya tashkil etildi. Bu erda yangi kashf etilgan hodisa - *ci* genining pozitsiyasining ta'siri ("Dubinin effekti") bo'yicha tadqiqotlar o'tkazildi. Bu ishlarda keyinchalik ko'zga ko'ringan genetik olimlarga aylangan B.N. Sidorov va V.V. Xvostovalar qatnashdilar.

Tajribalar xromosomalar soni va tuzilishining yo'naltirilgan o'zgarishi bo'yicha o'tkazildi (N.P. Dubinin, I. E. Trofimov, N. N. Sokolov, B.F. Kozhevnikov), xususan, *drosophilaning* to'rt xromosomal turida uch va besh xromosomal turlarni yaratishga muvaffaq bo'ldi. Populyatsiyalarda xromosoma o'zgaruvchanligi tamoyillari asoslab berildi (N. P. Dubinin, N. N. Sokolov, G. G. Tinyakov).

1932 yilda Moskvada Tibbiyot genetikasi instituti tashkil etildi, unga bir necha yillar S.G. Levit rahbarlik qildi. Levitning o'zi, shuningdek, S.N. Ardashnikov, R.P. Martynova va boshqalarning asarlari tibbiy genetikaning eng muhim yo'nalishlariga asos solgan.

1930-1946 yillarda Moskva davlat universiteti genetika kafedrasiga A.S. Serebrovskiy rahbarlik qilgan. Kafedrada S.I. Alixanyan, R.B. Xesin-Lurie, N.I. Shapiro ishlagan.

1950-yillarning o'rtalarida N.P. Dubinin lisenkochilarga qarshi kurashga rahbarlik qilib, SSSR Fanlar akademiyasining Biofizika institutida radiatsiya genetikasi laboratoriyasini tashkil qildi. Unga katta avlodning bir guruh taniqli olimlari: Ya. Prokofyev-Belgovskaya, M.A. Arseniev, R.B. Khesina-Lyuri, V.V. Saxarov, shuningdek, ko'plab

iqtidorli yoshlar, jumladan A.I.Akifiev, G.A.Dvorkin, L.G. Dubinin, G.I.Makedonov, V.A.Tarasov, V.A.Shevchenko va boshqalar.

Radiatsion genetika laboratoriyasi mamlakatimizda genetika tiklanishining markaziga aylandi.

1966 yilda ushbu laboratoriya negizida yangi Umumiy genetika instituti (hozirgi N. I. Vavilov nomi) tashkil etildi. N.I.Dubinin tashkil etilgan kundan boshlab 1981 yilgacha uning direktori bo'lgan.

1958 yilda SSSR Fanlar akademiyasining Kimyoviy fizika institutida I.A.Rapoport rahbarligida kimyoviy genetika kafedrasini tashkil etildi.

O'sha yili Atom energiyasi institutining (hozirgi I.V.Kurchatov nomidagi) radiobiologiya bo'limida genetika bo'yicha yirik ilmiy markaz tashkil etildi. Undagi asosiy laboratoriyalarga R.B.Xesin-Lurie, S.I.Alixanyan, N.I.Shapiro rahbarlik qilgan. Endi u Rossiya Fanlar akademiyasining Molekulyar genetika institute bo'ldi.

1990 yilda Rossiya Fanlar akademiyasi tizimida G. I. Georgiev rahbarligida Gen biologiyasi instituti tashkil etildi.

Sankt-Peterburg universiteti genetika fakulteti. Rossiya genetikasining rivojlanishida alohida o'rinni Rossiyada birinchi bo'lib Sankt-Peterburg (Leningrad) universitetining Genetika kafedrasini egallaydi.

“1913 yil 13 sentyabrda Peterburg universiteti rektori prof. E.D.Grimm tabiiy fanlar kafedrasini talabalari, professor va o'qituvchilariga 18-sentabr, chorshanba kuni soat 14:00 dan 15:00 gacha rasman e'lon qildi.

Privatdozent Yuriy Aleksandrovich Filipchenko Rossiya universitetida birinchi marta joriy etilgan “Irsiyat va evolyutsiya ta'limoti” kursiga kirish ma'ruzasini o'qiydi. [Qaydanov, 1994 yil, 7-bet]. Rossiyada genetika shunday boshlangan. Ko'p o'tmay Filipchenko “O'zgaruvchanlik va evolyutsiya” (1915) va “Irsiyat” (1917) birinchi darsliklarini nashr ettirdi va 1919 yilda genetika kafedrasini tashkil etib, umrining oxirigacha unga rahbarlik qildi.

Kafedraning 1931-1942 yillardagi tarixi ko'zga ko'ringan genetik olimlar: 30-40-yillar qatag'onlari natijasida halok bo'lgan N. I. Vavilov, G. D. Karpechenko, G. A. Levitskiy, L. I. Govorovlarning nomlari bilan bog'liq. Urushdan oldingi bitiruvchilar va kafedra xodimlari orasida juda ko'p yorqin nomlar bor: F. G. Dobjanskiy, A. A. Prokofyeva Belgovskaya, N. N. Medvedev, Yu. Ya. Kerkis, N. N. Kolesnik, M. L. Belgovski, M.

E. Lobashev, Yu. L. Goroshchenko, Yu. T. , Ya. Ya. Lus, A. I. Zuitin, I. A. Rapoport, F. A. Smirnov, R. L. Berg.

SSSRda genetika 1957 yilda kafedra rivojlanishining yangi bosqichi boshlangan va yangi boshliq - M.E.Lobashev (1907-1971) nomi bilan bog'liq. U genetika bo'yicha darslik (1963, 1967) nashr ettirdi va genetik olimlarning yangi avlodini tayyorlashga kirishdi. Kafedra bitiruvchilari orasidan katta xalqaro miqyosda shuhrat qozongan ko'plab fan doktorlari va professorlar yetishib chiqdi: I.F.Batygin, E.S.Belyaeva, M.D.Golubovskiy, I.I.Golubovskaya, I.S.Gubenko, I.A.Zaxarov, S.G.Inge-Vechtomov, K.L.Kavitko, V.G.Smirnov, I.M.Surikov, L.A.Chubareva, A.L.Yudin, I.K.Yankovskiy va boshqalar.

1973 yildan kafedraga S.G.Inge-Vechtomov rahbarlik qilib kelmoqda.

SB RAS Sitologiya va genetika instituti. Sitologiya va genetika instituti 1957 yilda Fanlar akademiyasining Sibir bo'limi tarkibida mamlakatning yetakchi olimlari, birinchi navbatda, tashabbusi va ko'magi bilan tashkil etilgan.

M. A. Lavrentiev, I. V. Kurchatov, V. A. Engelgardt. Bu Lisenko pogromidan keyin yaratilgan birinchi mustaqil genetika instituti edi. Institutni tashkil etish va tadqiqotning asosiy yo'nalishlarini belgilashga taniqli rus genetiki, o'sha paytda muxbir a'zo, keyinchalik akademik N. P. Dubinin rahbarlik qilgan (1.26-rasm). Institut Rossiyada genetikani qayta tiklash, ishdan bo'shatilgan va qatag'on qilingan olimlarni ilmiy faoliyatga qaytarish, Moskva, Leningrad, yangi tashkil etilgan Novosibirsk va mamlakatning boshqa yetakchi oliy o'quv yurtlari bitiruvchilarini faol jalb etish orqali genetiklarning yangi avlodini shakllantirishga chaqirildi.

Ushbu muammolarni hal qilish uchun N. P. Dubinin yirik genetik maktablar vakillarini, N.I.Vavilov, N.K.Koltsov, S.S.Chetverikov va A.S.Serebrovskiy talabalarini institutga ishlashga taklif qildi: V.V.Xvostova, A. N. Lutkova, Yu.Ya.Kerkis. O'sha davrda genetikani o'rganish imkoniyati bo'lmagan S.Nikoro, Yu.P.Miryuta, I. D. Romanova, N. A. Ploxinskiy, Yu.K.Belyaev, V.B.Enken, D.F.Petrov, G.A.Stakan, R.I.Martynov, E.I.Rajabli.

Institutni tashkil etishda A.A.Prokofyev-Belgovskaya, N.N.Sokolov, B.N.Sidorov, Ya.L.Glembotskiy, N.V.Timofeyev-Resovskiy va boshqalar kabi ko'zga ko'ringan genetik olimlar faol qatnashdilar.

Shu bilan birga, 50-yillarning oxirida institutga sitologiya va genetika sohasida ilmiy ish tajribasiga ega bo'lgan yosh olimlarning katta guruhi jalb qilindi:

R. I. Salganik, I. I. Kiknadze, N. B. Kristolyubova.

Institut tashkil etilgan paytdan boshlab u darhol lisenkochilar tomonidan hujumga uchradi va uni yo'q qilishga jiddiy urinishlar qilindi. Birinchi direktor N. I. Dubinin ikki yildan ko'p bo'lmagan vaqtda ishlay oldi va N.S.Xrushchevning ko'rsatmasi bilan lavozimidan chetlatildi. Biroq, u allaqachon tadqiqotning asosiy yo'nalishlarini shakllantirishga va etakchi genetik olimlarni taklif qilishga muvaffaq bo'ldi. 1959 yil noyabr oyida N. S. Xrushchev T. D. Lisenkoni faol qo'llab-quvvatlab, AQShdan Xitoy orqali qaytib keldi. Pekindan Novosibirskga SSSR Fanlar akademiyasining Sibir bo'limi raisi akademik M.A.Lavrentiev u bilan bir samolyotda uchdi. Samolyot bortida u N.S.Xrushchev N.I.Dubininni Veysmanchilar-Morganchilar sifatida ICG direktori lavozimidan olib tashlashni buyurganligi haqida telegramma berdi. Xuddi shu kuni N.I.Dubinin Novosibirskni tark etdi.

1959 yilda biologiya fanlari nomzodi, keyinchalik akademik D.K.Belyaev institut direktori bo'ldi. Aynan u institutni shakllantirish, uning infratuzilmasini yaratish va genetiklarning yangi avlodini tarbiyalash jarayonida hokimiyat bilan qarama-qarshiliklarning eng og'irligini ko'tarishi kerak edi. Agar N.P.Dubinin institutga mustahkam poydevor qo'ygan bo'lsa, D.K.Belyaev shu asosda institutning o'zini yaratib, 1985-yil oxirigacha unga rahbarlik qilgan. Bu ikki shaxs ham Rossiyada genetika fanining tiklanishiga ulkan hissa qo'shganiga shubha yo'q.

1960—70-yillarda institutda yetishib chiqqan yosh iqtidorli olimlarning yangi avlodi shakllandi: E.S.Belyaeva, L.A.Vasilyeva, I.N.Golubovskaya, M.D.Golubovskiy, A.D.Gruzdev, I.S.Gubenko, V.A.Korochin, I.Dragavts, S.I.Maletskiy, S.I.Radzhabli, V.A.Ratner, A.I.Sherudilo va boshqalar.

1985 yildan hozirgi kungacha institutga Fanlar akademiyasining muxbir a'zosi, keyinchalik akademik V.K.Shumniy rahbarlik qilib kelmoqda.(1.28-rasm), Moskva universiteti bitiruvchisi, institut tashkil etilganidan buyon ishlagan va katta laborant lavozimidan boshlab ilmiy o'sishning barcha bosqichlarini bosib o'tgan.

1992 yil holatiga ko'ra, institutda 1003 kishi, shu jumladan 433 tadqiqotchi, shu jumladan Rossiya Fanlar akademiyasining ikkita

akademigi va Rossiya Fanlar akademiyasining bitta muxbir a'zosi, 44 fan doktori va 199 fan nomzodi bor edi. Afsuski, bexosdan amalga oshirilgan ijtimoiy-iqtisodiy islohotlarning tiniq nafasi institutga ham tegdi.

1990-yillarda 140 dan ortiq yosh olimlar (30-45 yoshdagi) chet elga ishlash uchun ketishdi va tez orada ularning deyarli barchasi u bilan aloqani uzdilar.

Institut rivojlanishining asosiy g'oyasi o'zgaruvchanlik va evolyutsiyaning genetik mexanizmlarini tushunish uchun molekulyar, hujayrali, ontogenetik va populyatsiyaviy tadqiqotlarni birlashtirishdir. Funktsional jihatdan murakkab xususiyatlarning genetik tuzilishini o'rganish uchun o'simliklarda ham, hayvonlarda ham genetik modellarni yaratishga alohida e'tibor qaratilmoqda - xatti-harakatlar, stressga reaktivlik, reproduktiv tizimlar, hayvonlar va odamlardagi irsiy patologiyalar, o'simliklarda simbiotik azot fiksatsiyasi va boshqa ko'plab xususiyatlar. Institut ilmiy tadqiqotining uchta asosiy yo'nalishi mavjud:

1) genom, xromosomalar va genlar darajasida genetik materialning strukturaviy va funktsional tashkil etilishi. Hayvonlar va o'simliklarda genomning qayta tiklanishi, transgennez.

2) Eng muhim hayotiy jarayonlarni ta'minlovchi fiziologik tizimlar faoliyatining molekulyar-genetik va genetik-evolyutsion asoslari. Irsiy va multifaktorial kasalliklarning xromosoma va gen diagnostikasi.

3) Populyatsiyalar va biologik xilma-xillik biologiyasining genetik-evolyutsion va ekologik asoslari. Hayvonlar va o'simliklar genofondidan samarali foydalanish uchun genetika va naslchilikning yangi usullarini ishlab chiqish.

Institut fundamental tadqiqotlar bilan bir qatorda amaliy ishlanmalarga ham katta e'tibor beradi. So'nggi yillarda ularning ro'yxati patentlar yoki mualliflik guvohnomalari bilan himoyalangan 48 ga yaqin asardir. Ular orasida o'simliklarning shtammlari, navlari va duragaylari, hayvonlar zotlari, navlari, dori vositalari, o'simliklarni himoya qilish vositalari, biotexnologiyalar ishlab chiqariladi.

Novosibirsk davlat universitetining Sitologiya va genetika kafedrası institut uchun katta ahamiyatga ega. Uni yaratishda D.K.Belyaev, Yu.Ya.Kerkis, V.V.Xvostova, I.I.Kiknadze, V.A.Ratner faol ishtirok etdi. Akademik fan va universitet ta'limi o'rtasidagi yaqin aloqa tamoyili ushbu kafedraning asosini tashkil etdi.

Institutning ko'plab xodimlari Novosibirsk davlat universitetida o'qituvchilardir. Kafedra bitiruvchilari institutning va Sibirdagi boshqa ko'plab genetik laboratoriyalarning asosini tashkil qiladi.

Uchinchi ming yillikning boshlarida Novosibirsk Sitologiya va Genetika Instituti Rossiyadagi eng yirik genetik institut sifatida paydo bo'ladi: unda 930 dan ortiq odam ishlaydi, 66 bo'linmaga 443 tadqiqotchi kiradi. Shtat tarkibiga 3 nafar akademik va Rossiya Fanlar akademiyasining bir muxbir a'zosi, 56 nafar fan doktori va 248 nafar fan nomzodi kiradi.

1.3. Molekulyar genetikaning hozirgi holati. Asosiy yo'nalishlari.

Eng shov-shuvli va istiqbolli yo'nalish CRISPR genomini tahrirlash tizimidir. 2013 yilda Science jurnali The CRISPR Craze - "Crisper Madness" nomli sharhni nashr etdi, unda bu tizim genetik muhandislikdagi inqilob kaliti bo'lib, **dunyoni o'zgartira oladigan texnologiya** deb nomlandi. Bir ilmiy jurnalist va blogger N.Kukushkin ta'kidlaganidek, "Genetiklarning global hamjamiyati endi o'yinchoqlar bilan to'lib-toshgan ulkan zalga kirishga ruxsat berilgan bolaga o'xshaydi" deb izoh qoldirgan. Avvaliga unchalik ahamiyat berilmagan fundamental fanning kichik bir kashfiyoti to'satdan katta imkoniyatlar yaratadigan amaliyotda qo'llash uchun misollardan biridir.

1987 yilda Yoshizumi Isino boshchiligidagi bir guruh olimlar *E. coli* lokusini tasvirlab berishdi, keyinchalik u CRISPR deb nomlanadi. 1993 yilda Fransisko Moxika *Archaea Haloferax mediterranea*da bir xil tuzilishga ega, ammo nukleotidlar ketma-ketligi har xil bo'lgan lokusni topdi. 2000 yilga kelib, tadqiqotchi 20 xil prokaryotlarda, shu jumladan vabo tayoqchasida ushbu lokusni topdi. 2005 yilda Moxika va boshqa ikkita guruh tadqiqotchilar CRISPR/Cas9 tizimining bakteriofaglar - viruslarga, bizning orttirilgan immunitetimizning analogi bo'lgan prokariotlarning adaptiv immunitetidagi roli haqida mustaqil xulosalar chiqarishdi.

Agar bakteriya virus kirib kelganidan keyin omon qolsa, u o'z genomining bir qismini CRISPR lokusiga (muntazam ravishda intervalgacha bo'lgan qisqa palindromik takroriy to'plangan) joylashtiradi - bakterial genomning bir xil qisqa palindromik takrorliklardan iborat bo'lgan bo'limi - turli xil bo'shliqlar bilan ajratilgan. Virusli DNK parchalari CRISPR lokusu oqsillarini kodlovchi CRISPR bilan bog'langan genlar (CAS) bilan qo'shni. Lokusdan uzun RNK sintezlanadi,

u bo'laklarga (crRNK) bo'linadi, ularda speysir va takroriy qism mavjud. Cas9 oqsili bu fragmentga kichik RNK fragmenti (tracRNK) yordamida biriktiriladi. Agar xuddi shu virus bakteriyaga kirsa, uning DNKsi uning komplementar krRNK hududi tomonidan tan olinadi va nukleaza xususiyatiga ega bo'lgan Cas9 oqsili - DNKni parchalash qobiliyati tracRNK bilan o'zaro ta'sirlashganda faollashadi, maqsadli DNKga yopishadi va uning paydo bo'lishiga olib keladi. Shunday qilib, hujayra tanish bo'lgan viruslardan allaqachon himoyalanaadi (Barrangou va boshq., 2007). 2007 yilda DuPont tomonidan allaqachon sanoat texnologiya ishlab chiqarish va oziq-ovqat mahsulotlarini ishlab chiqarish uchun o'ldirilgan viruslar bilan "emlangan" bakteriyalarning chidamli shtammlarini yaratish uchun ishlatilgan.

Biroq, 2012 yilda, Martin Jinek (M. Jinek va boshqalar, 2012) tracRNK va crRNKni birlashtirib, sun'iy yaratilgan RNKni (sgRNK) yaratishga muvaffaq bo'lgan va ushbu RNKni klonlash uchun vektorni ixtiro qilgandan so'ng boshlandi - all-in- bitta CRISPR -Cas9 klonlash vektori Cas9 oqsilining sgRNK va messenjer RNKsini kodlaydigan dumaloq DNK molekulasi. Maqsadingizni amalga oshiruvchi qismni to'g'ri joyga kiritish qobiliyatiga ega bunday vektorlar allaqachon biotexnologik kompaniyalar tomonidan taklif qilingan. 2013 yilda ma'lum bo'ldiki, natijada paydo bo'lgan ushbu tizim juda oddiy va barcha model organizmlarning hujayralarida ishlashi mumkin.

2015-yilda Cas9 oqsilining ozgina modifikatsiyasi natijasida tizim xatolarining soni nolga tushirildi (Slaymarker va boshq., 2015). Bunday "molekulyar qaychi" ning salohiyati juda katta. Ushbu tizimning turli modifikatsiyalari tirik hujayrada turli maqsadlarda ishlatilishi mumkin, masalan, transkripsiyani tartibga solish yoki ma'lum genlarni o'chirish, ma'lum joylarga kerakli ketma-ketliklarni kiritish, bir DNK segmentini boshqasiga almashtirish, masalan, olib tashlash uchun nuqsonli gen va uni nuqsonsizi bilan almashtirish va hokazo. Aslida, bu to'qimalar va butun organizmlar darajasida ishlaydi, bu kelajakda ko'p hujayrali organizmlarning, shu jumladan kattalarning butun genomini tahrirlash imkonini beradi. Bu ko'plab kasalliklar uchun gen terapiyasi uchun keng imkoniyatlar ochadi. 2017-yilda esa RPE65 genidagi nuqson tufayli kelib chiqqan va ko'rlikka olib keladigan irsiy retinal kasallikni davolash uchun CRISPR tizimining birinchi klinik sinovlari rejalashtirilgan.

Kelajakda CRISPER yordamida genomni tahrirlash ko'p hujayrali eukariotlarni o'zgartirishning barcha an'anaviy, keng qo'llaniladigan

usullarini (agrobakteriyalar transformatsiyasi, elektroparatsiya, ballistik transformatsiya va boshqalar) o'rmini bosishi mumkin - genetik injeneriya usullari to'plami, bu genetik konstruktsiyani integratsiya qilish imkonini beradi. O'rganilayotgan organizm CRISPER tomonidan tahrirlangan organizmlarni genetik jihatdan o'zgartirilgan deb hisoblash mumkinmi yoki yo'qmi degan bahs-munozaralar mavjud. To'g'risini aytganda, ha, chunki o'rganilayotgan ob'ektning genomi jarayonda sun'iy ravishda o'zgartirilgan, ammo terminologik va qonuniy jihatdan yo'q, chunki GMO atamasi transformatsiya natijasida olingan organizmlarga nisbatan qo'llaniladi.

Nazorat uchun savollar

1. Molekulyar genetika fanining boshqa biologik fanlar bilan bog'liqligi nimada
2. Molekulyar genetika fanining predmeti va asosiy vazifalari nimadan iborat
3. Molekulyar genetika fanining fan sifatida rivojlanishi
4. Molekulyar genetikaning hozirgi holati
5. Molekulyar genetikaning asosiy yo'nalishlarini ta'riflang
6. Hozirgi kunda molekulyar genetikaning asosiy yutuqlari nimalardan iborat

II-BOB. IRSIYATNING XROMOSOMA NAZARIYASI

2.1. Belgilarning jins bilan bog'liq xususiyatlari

G. Mendel duragaydagi belgilarning bo'linishi uchun qaysi jinsdan dominant yoki retsessiv belgilar kiritilganligi muhim emasligini ta'kidladi. Bu genlar har ikkala jinsda ham teng ravishda namoyon bo'lgan autosomalarda bo'lgan barcha holatlar uchun amal qiladi.

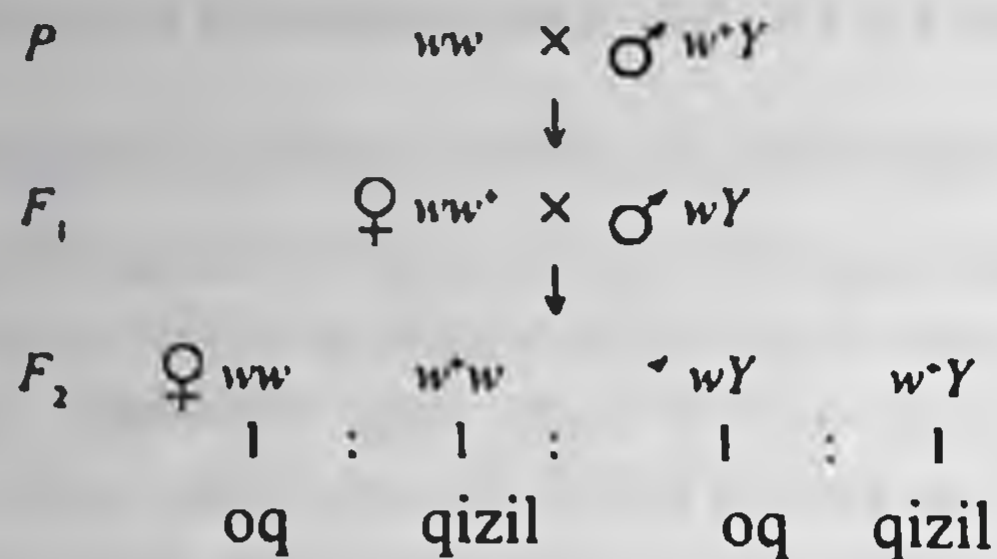
Jinsiy xromosomalarda joylashgan genlar belgilarning irsiylanishi jinsga bog'langan irsiyat deyiladi.

T. Morgan va uning hamkasblari ikki xil drozofila turda chatishtirish o'tkazdilar: birida urg'ochilarning ko'z rangi normal edi (w^+), va erkaklarning ko'zlari oq edi (w), boshqasida oq ko'zli urg'ochi (w) oddiy erkaklar (w^+) bilan chatishgan. Bunday chatishish reseprok-o'zaro deb ataladi, ya'ni har ikki yo'nalishda ham amalga oshiriladi. Oddiy urg'ochilarni oq ko'zli erkaklar bilan chatishtirishda birinchi avlodning barcha erkaklari va ayollari qizil ko'zli edi. Ikkinchi avlodda barcha urg'ochilar qizil ko'zli, erkaklar esa 1:1 nisbatda qizil ko'zli va oq ko'zli bo'ldi.

$$\begin{array}{rcccl}
 P & & w^+w^+ & \times & \text{♂ } wY \\
 & & & \downarrow & \\
 F_1 & & \text{♀ } w^+w & \times & \text{♂ } w^+Y \\
 & & & \downarrow & \\
 F_2 & & w^+w^+ & & ww^+ & & \text{♂ } w^+Y & & wY \\
 & & 1 & : & 1 & : & 1 & : & 1 \\
 & & \underbrace{\hspace{10em}} & & & & & & \\
 & & \text{qizil} & & & & \text{oq} & &
 \end{array}$$

Belgilarning 3: 1 ga ajralishi olinadi, ammo o'ziga xos: urg'ochilarning barchasi bir xil fenotipga ega, erkaklar esa ikkita.

O'zaro kesishgan holda, w geni uchun gomozigotli urg'ochi (oq ko'zlar) qizil ko'zli erkak bilan chatishganda, birinchi avlodda 1: 1 nisbatda ko'z rangiga bo'linish kuzatiladi: oq qizil:oq qizil.



Shu bilan birga, faqat erkaklar oq ko'zli va barcha urg'ochilar qizil ko'zli bo'lib chiqadi. F_2 da urg'ochi va erkaklar oq ko'zli va qizil ko'zli belgilari teng nisbatda bo'ladi.

F-da ota-onalarning xususiyatlari qarama-qarshi jinsga o'tganda, belgilar shakli kres-kros (criss-cross) deb ataladi.

Ushbu bo'linishlar jinsiy xromosomalarning xatti-harakatlari bilan to'liq bog'liqdir. Aynan shu tajribada xromosomalarning irsiyatdagi roli birinchi marta genetik usul bilan ko'rsatildi.

Haqiqatan ham, agar ayol AG xromosomasida joylashgan qizil ko'z rangi uchun dominant gen uchun gomezgot bo'lsa, u holda bu gen Fda o'g'illarga uzatiladi. Natijada, ularning barchasida normal ko'z rangi w^+ bo'lib, ajralish faqat Fda uchraydi.

O'zaro chatishishda oq ko'zli urg'ochi mutant genini erkakka o'tkazadi va birinchi avlodda ko'z rangining bo'linishi kuzatiladi - barcha erkaklar oq ko'zli bo'ladi.

Jinsiy xromosomalarni irsiylanmasligi

Oq ko'zli urg'ochi *drosofilani* qizil ko'zli erkak bilan chatishtirib birinchi avlodda oq ko'zli erkak va qizil ko'zli urg'ochilarni hosil bo'ldi.

Biroq, ba'zida 0,001-0,1% chastotali bunday kesishishda qizil ko'zli erkak va oq ko'zli urg'ochi paydo bo'ladi.

1913 yilda bu hodisani tasvirlab bergan K.Bridges, meyo davrida ikkala AG xromosomalari ham yo'nalish autosomaga ketadi, va tuxum hujayra uchun hech qanday ahamiyati yo'qligini taklif qildi. Agar AG xromosomalari yo'naltiruvchi tanaga bormasa, ularning ikkalasi ham tuxumdonda bo'ladi. Bu hodisa xromosomalarning birlamchi disjunksiyasi deb ataladi.

Urug'lanish natijasida uchta AG xromosomasi bo'lgan urg'ochilar rivojlanishning lichinka bosqichida nobud bo'ladi, faqat Y xromosomaga

ega bo'lganlari ham o'ladi, faqat AG xromosomasi bo'lgan erkaklar tashqi tomondan normal, ammo zararsizdir.

Xromosomalarning ajratilmasligi haqidagi ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, jinsiy xromosomalarning taqsimlanishining buzilishi jinsga bog'liq belgilarning nasldan naslga o'tishida o'zgarishlar bilan birga keladi.

Alohida holatlarda xromosomalarning 100% o'zgarmasligi L.V.Morgan tomonidan aytib o'tilgan. Sariq tanali (mutatsion sariq - y) drozofila urg'ochi tanasi kulrang ($y +$) bo'lgan erkak bilan chatishganida, naslda barcha o'g'illar otalik, qizlari esa onalik xususiyatiga ega bo'lib chiqdi va bunday chatishish noodatiy chetga chiqishni anglatardi. Ma'lum bo'lishicha, bu holda, y genlarini tashuvchi ikkala X xromosomalari proksimal qismida bog'langan va umumiy sentromeraga ega. Ushbu AG xromosomalari o'zini birdek tutadi va doimo tuxum hujayrasiga yoki yo'naltiruvchi tanaga birga harakat qiladi. Bunday AG xromosomalari birikkan holda irsiylanish deb ataladi. Bundan tashqari, ayolda erkakdan olingan Y xromosoma ham mavjud. Bog'langan XX xromosomalari bo'lgan chiziq yagona erkak AG xromosomasining aniq nusxasini ko'paytirish va uni uzoq muddatli saqlash uchun juda qulaydir.

Unda faqat ota-onaga mos keladigan genotipga ega bo'lgan shaxslar omon qoladi, ya'ni chiziq doimiy ravishda ko'paytiriladi.

Shu bilan birga, barcha erkak avlodlar erkak ota-onaning AG xromosomasiga ega.

2.2. Belgilarning birikkan holda irsiylanishi va krossengover.

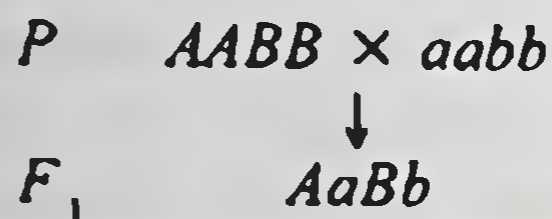
Belgilarning birikkan holda irsiylanish. 1906-yilda U.Batson va R.Pennet *Lathyrus odoratus* no'xotidagi gul rangi (binafsharang – P yoki qizil – p) va gulchanglar donalarining shakli (cho'zilgan – L yoki yumaloq – l) irsiylanishini o'rganib, shuni aniqladilarki, o'simliklar binafsha rangi gullar va uzun gulchanglar (PPLL) va qizil gulli va dumaloq gulchangli (ppll) F₁ da o'simliklar bilan chatishganda, binafsha gulli va uzun gulchangli o'simliklar PpLl olingan. Ushbu duragaylar o'z-o'zini changlatish natijasida F₂da quyidagi ajralishni berdi:

- binafsha rang va uzun gulchangli P -L - - 4831 (69,5%)
- binafsha rang dumaloq gulchanglar P - ll - 390 (5,6%)
- qizil rang, uzun gulchanglar ppL - - 393 (5,6%)
- qizil rang, dumaloq gulchanglar ppll - 1338 (19,3%)

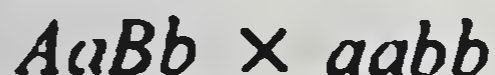
Ya'ni, barcha to'rtta sinf avlodlarda kutilgan natija olingan, ammo nisbat 9: 3: 3: 1 emas edi. Bu juda kam uchraydi. Keyinchalik bu hodisa genlarni birikkan holda irsiylanishi deb nomlandi.

Belgilarning birikkan holda irsiynishini T.Morgan, A.Sturtevant, G.Myoller va K.Bridgeslar tomonidan batafsil o'rgangan.

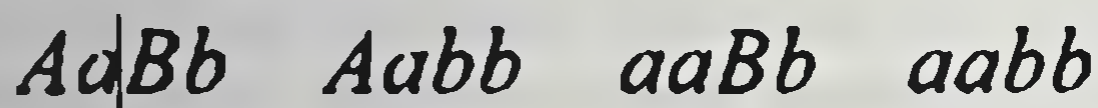
Ikkala genning dominant allellari uchun gomozigotali va retsessiv allellar uchun gomozigotli ota-ona shakllarining chatishishida ikkala belgi ustunlik qiladigan F1 duragaylari olinadi.



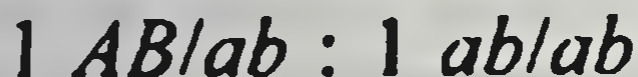
F₁ avlodlarining gameta tuzilishini tahliliy chatishtirish yordamida tekshirish mumkin:



Agar genlar turli xromosomalarda bo'lsa, u holda 4 turdagi AB, Ab, aB va ab gametalar hosil bo'ladi va shuning uchun avlodlarning to'rtta fenotipik sinfi hosil bo'ladi:



1: 1: 1: 1 nisbatda bo'ldi, ammo, Biroq, agar A va B genlari bir-biriga birikkan bo'lsa va bitta gametaga kirishga "intilishsa", chatishishni tahlil qilish natijasida ota-onalarning xususiyatlarini takrorlaydigan faqat ikkita shakl paydo teng nisbatda bo'lishi mumkin:



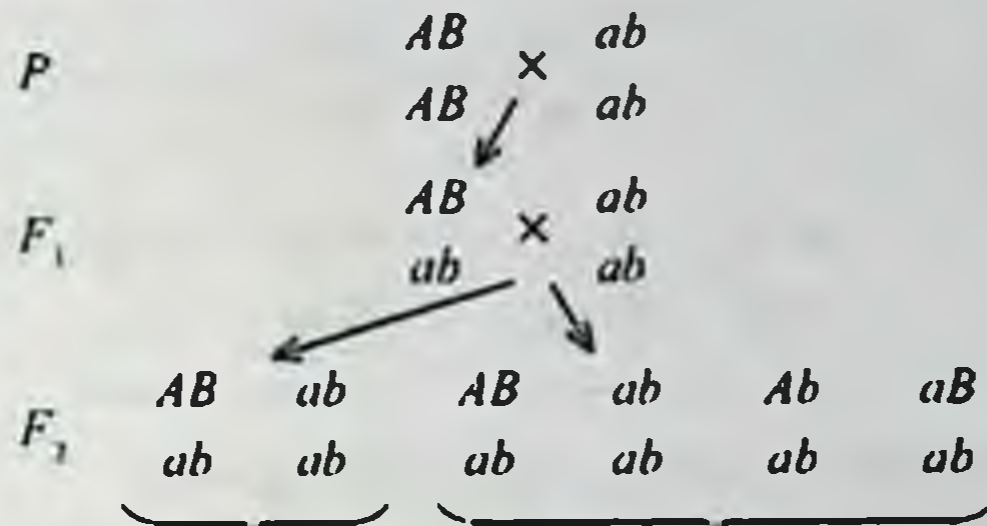
Bu shuni anglatadiki, A va B genlari birgalikda, yagona irsiy omil sifatida, ya'ni ular "birikkan" (bu atama T. Morgan tomonidan taklif qilingan).

Xromosomalarda genlarning joylashuvi haqidagi g'oyaning yana bir tasdig'i irsiyatda belgilarning birikkanligining kashfiyoti bo'ldi.

Krossengover. Irsiyatning boshqa qonunlarida bo'lgani kabi, genlarning birikkan holda irsiylanishi qonunida ham istisnolar darhol topildi. Morgan 1911 yilda genlar gomolog juft xromosomalarda muntazam ravishda almashinishini aniqladi.

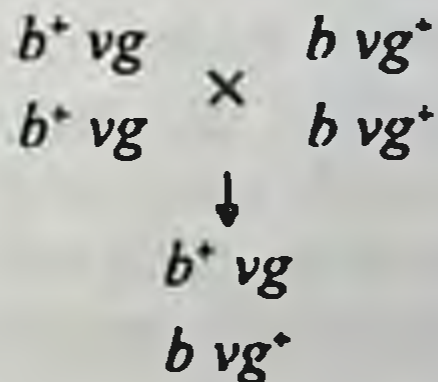
Bir juft belgi bilan farq qiluvchi kesishuvchi organizmlarda F_1 da AB/ab digeterozigotlari olinadi.

F_1 ning avlodlarini ab/ab ota-ona shakli bilan kesishganda, to'liq birikkan holda ab/ab va AB/abb ning bo'linishi 1:1 nisbatda olinadi. Biroq, har doim yangi belgilar kombinatsiyasi paydo bo'ladi, masalan, Ab/ab va aB/ab . Bu shuni anglatadiki, gametogenez jarayonida xromosomalarning kesishishi va ularning qismlari almashinuvi tufayli gametalarning yangi navlari hosil bo'lgan.



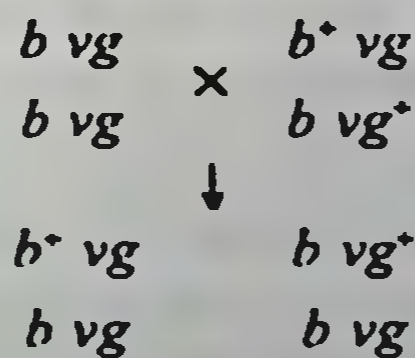
To'liq birikkan holda Krossengover natijasida irsiylanish (1:1) irsiylanish

Xromosomalarning chatishishi uchun genetik dalillar. T. Morgan va uning hamkasblari b (qora tana) va vg (rudiment qanotlar) allellar genlarni o'z ichiga olgan chiziqlarini mutant *Drosophilnia* chatishtirdilar.



Keyinchalik, o'zaro chatishtirishlar amalga oshirildi: birida urg'ochi digeterozigot, erkak esa digomozigot edi, ikkinchisida esa aksincha.

Agar erkak digeterozigot bo'lsa, naslning bir qismi b^+vg fenotipiga, ikkinchisi – bvg^+ ega. Bu sinflar 1:1 nisbatda tuzilgan.



1:1

Ushbu tajriba davomida Morgan drozofila erkaklarida xromosomalarning kesishishi sodir bo'lmasligini aniqladi. Bu kuzatish *Drosophila* genetikasi bo'yicha har qanday tajriba uchun katta ahamiyatga ega, bunda ota-onadan birida o'tishni istisno qilish kerak.

O'zaro chatishishda avlodlarning to'rtta sinfi olindi, ulardan ikkitasi ota-onalarda kuzatilgan tartibda birikkan genlarga ega, qolgan ikkita sinf esa birikishning buzilishi natijasida paydo bo'lgan - bular o'zaro bog'liqliklar:

$$\begin{array}{ccc}
 b^+ vg & \times & b vg \\
 b vg^+ & & b vg \\
 & \downarrow & \\
 \underbrace{b^+ vg \quad b vg^+} & & \underbrace{b^+ vg^+ \quad b vg} \\
 \underbrace{b vg \quad b vg} & & \underbrace{b vg \quad b vg}
 \end{array}$$

Krossengoverda Krossengover bo'lmaganda

Bu natijalar inkor etib bo'lmaydigan darajada gametogenez jarayonida xromosomalar qismlari almashinuvi sodir bo'lganligini ko'rsatadi.

Sinflardagi chivinlar soni quyidagi nisbatlarda edi: $b^+ vg/b vg$ va $b vg^+/b vg$ har biri 41,5% ni tashkil etdi, krossengoverga uchramaganlari 83% ni tashkil etdi. Ikkala krossover sinfi ham soni bo'yicha bir xil edi (8,5%) va ularning yig'indisi 17% ni tashkil qiladi.

Krossengover chastotasi ikkita o'ziga xos allel juftlari o'rtasida ro'yxatdan o'tgan almashinuvga ega gametalar sonining gametalarning umumiy soniga nisbati sifatida aniqlanadi. Tajribada aniqlangan ikkita gen o'rtasida kesishish chastotasi 50% dan oshmasligi kerak, chunki bu qiymat krossengoversiz normal xromosoma ajratish ehtimoliga to'g'ri keladi.

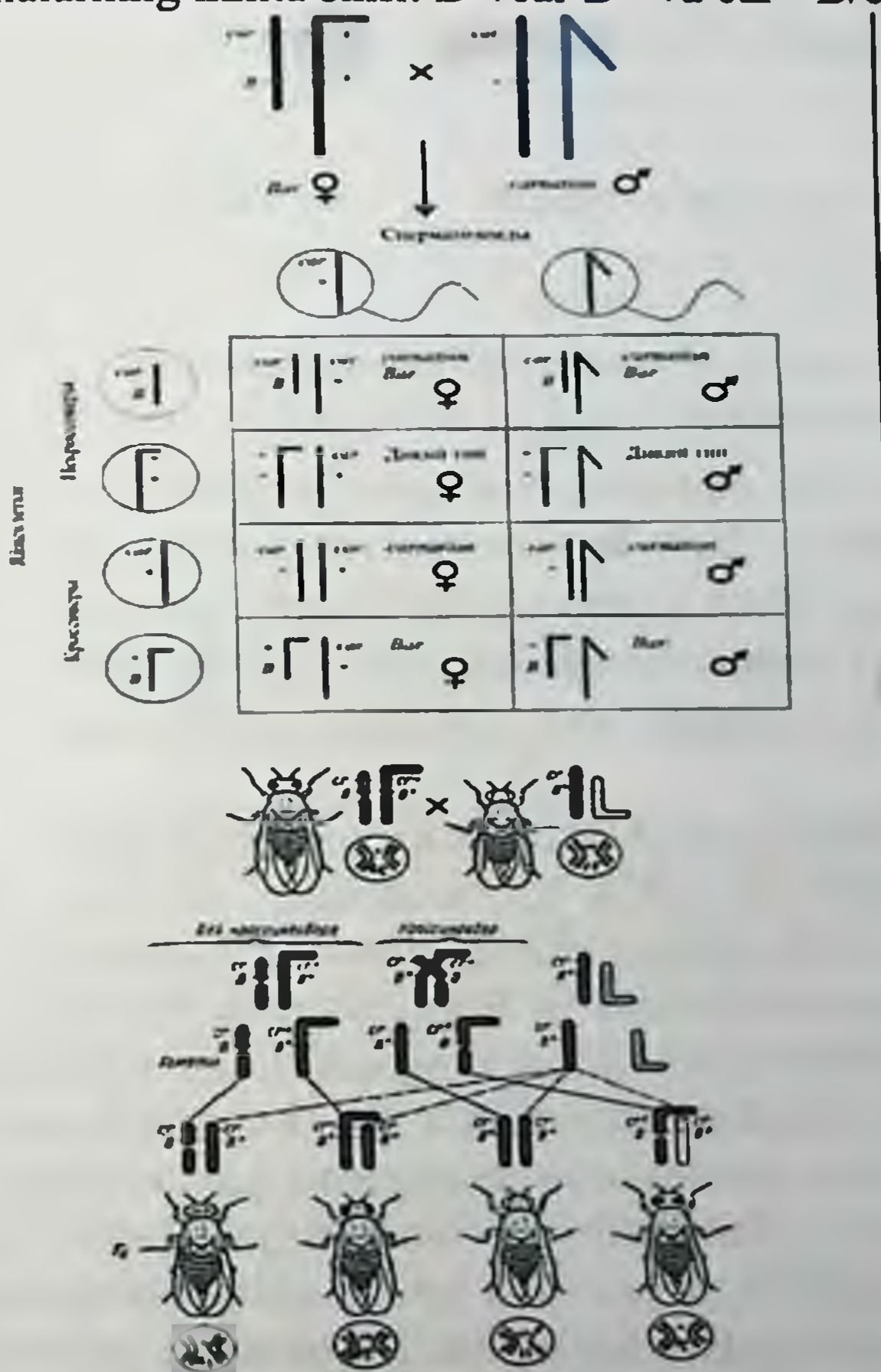
Krossengoverda sitologik asoslar. 30-yillarning boshlarida K. Stern sitologik darajada ajralib turadigan jinsiy xromosomalarga ega bo'lgan chiziqli *Drosophilani* oldi. Urg'ochida X xromosomasining kichik bir qismi AG xromosomalaridan biriga o'tkazildi, bu unga mikroskop ostida osongina aniqlangan o'ziga xos L ko'rinishidagi shaklni berdi. Ikkinchi X xromosomasi odatdagidan qisqaroq edi, chunki uning bir qismi to'rtinchi xromosomaga o'tkazilgan (2.1-rasm) edi.

Ko'rsatilgan ikki xil morfologik AG xromosomalari va bir vaqtning o'zida ikkita *Bar* (B) va *carnation* (car) genlari uchun geterozigot bo'lgan urg'ochilar olingan. *Bar* mutantlarining ko'zlari yo'l-yo'l bo'lsa, *car* mutantlarining ko'zlari pushti-qizil. L shaklidagi AG xromosomasi

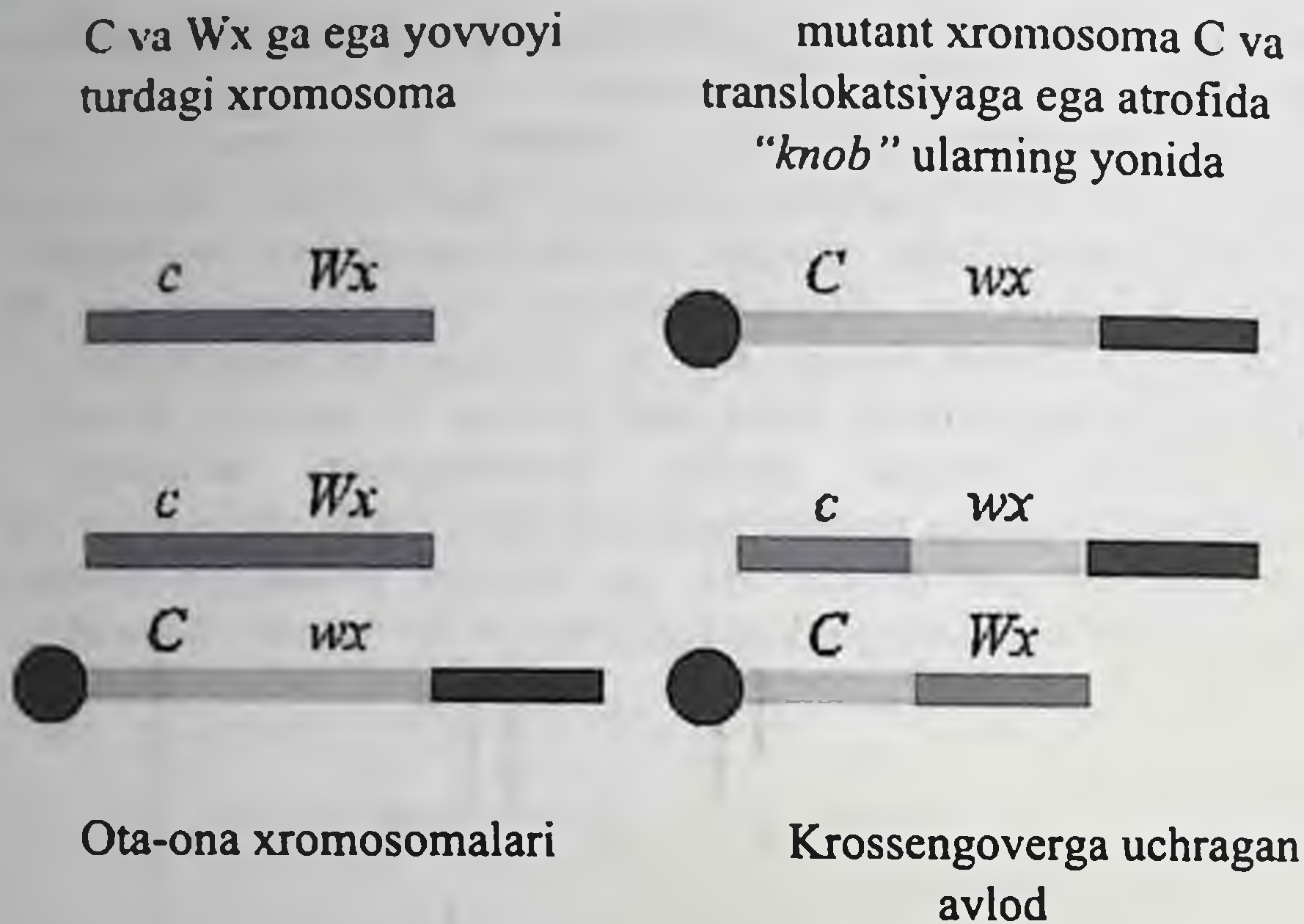
yovvoyi turdagi B^+ va car^+ allellarini, qisqartirilgan xromosoma esa mutant B va car allellarini olib yurgan.

Bu urg'ochilar car va B^+ allellarini olib yuruvchi morfologik jihatdan normal AG xromosomasiga ega bo'lgan erkaklar bilan chatishgan.

Bu chatishishdan olingan nasllar krossengover bo'lmagan AG xromosomalariga ega bo'lgan pashshalarning ikkita sinfiga ega edi: $car B/car B^+$ va $car^+ B^+/car B^+$ va fenotipi krossengoverlarga mos keladigan pashshalarning ikkita sinfi: $B^+/car B^+$ va $car^+ B/car B^+$. Bu chatishishdan olingan nasllar krossengover bo'lmagan AG xromosomalariga ega bo'lgan pashshalarning ikkita sinfiga ega edi: $car B/car B^+$ va $car^+ B^+/car B^+$ va fenotipi krossengoverlarga mos keladigan pashshalarning ikkita sinfi: $B^+/car B^+$ va $car^+ B/car B^+$.



2.1-rasm. *D. melanogasterda* chatishishni sitologik asoslash bo'yicha eksperiment sxemasi [Stern, 1931]



2.2-rasm. Kreyton va MakKlintock tajribalarida makkajo'xori xromosomalarining IX juftida krossengover sxemasi.

374 urg'ochi pashshadan olingan preparatlarning sitologik tahlili shuni ko'rsatdiki, 369 holatda karyotip kutilganiga to'g'ri keladi. Urg'ochilarning to'rtta sinfida otadan olingan bitta oddiy, tayoqchasimon shaklidagi AG xromosomasi bor edi. Ca⁺ B fenotipiga ega bo'lgan krossengoverga uchragan urg'ochilarda L shaklidagi AG xromosomasi mavjud edi.

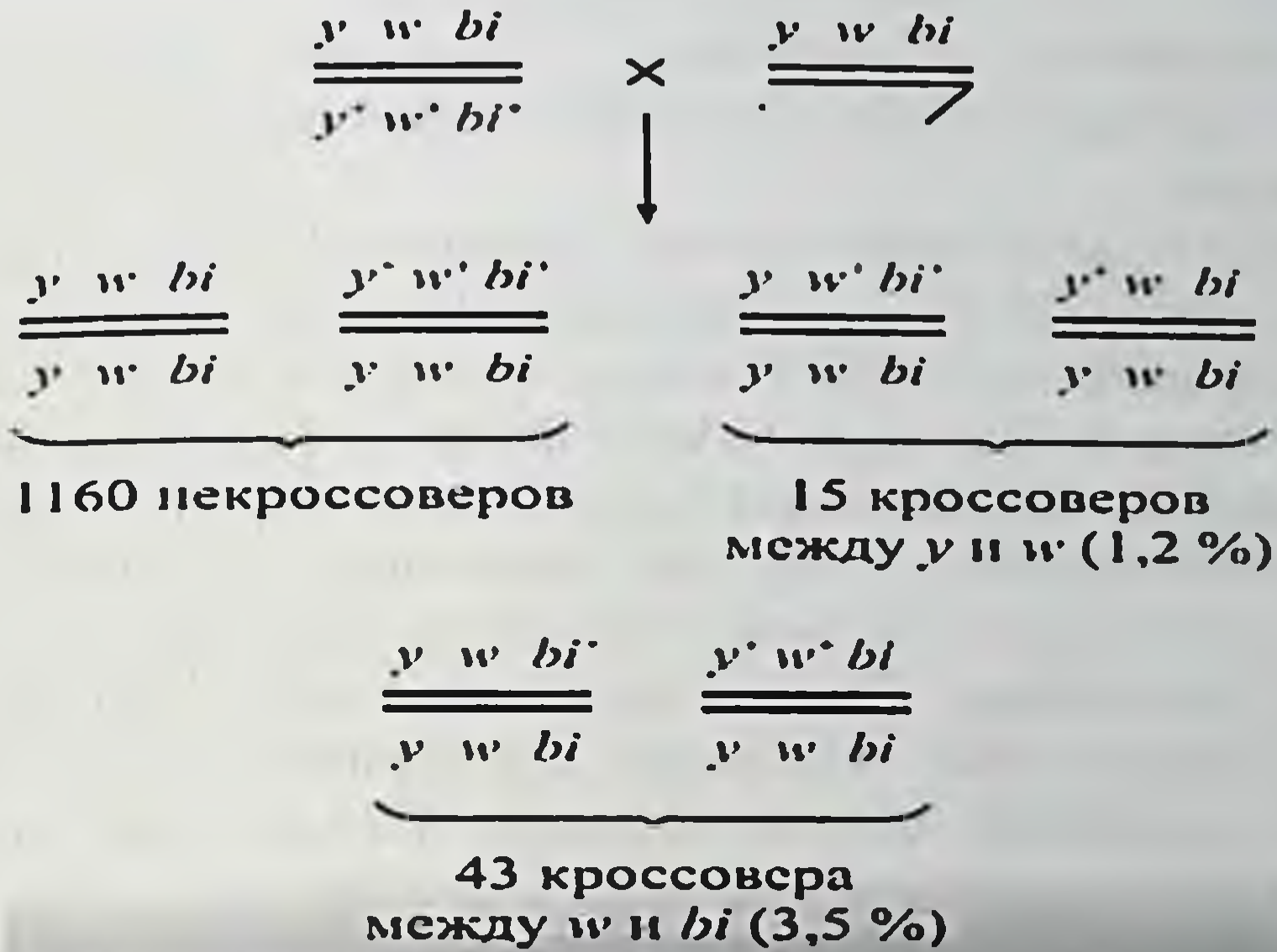
Xuddi shunday natijalar makkajo'xori uchun olingan. G. Kreyton va B. Mak Klintok IX juftlik xromosomalari sitologik jihatdan har xil (geteromorf) bo'lib chiqqan chiziq yaratdilar. Ulardan biri normal bo'lib, c (bo'yalmagan endosperm) va Wx (kraxmalli endosperm) genlarini o'z ichiga oladi, ikkinchisida bir qo'lning qalinlashuvi (tugmachasi) bor edi, ikkinchisi esa odatdagidan uzunroq edi. Bu xromosoma C (bo'yalgan endosperm) va wx (mumsimon endosperm) genlari bilan belgilandi.

Chatishgan, krossengover donalarida doimo almashinadigan bo'limlari bo'lgan IX xromosoma borligi aniqlandi: normal uzunlikdagi xromosoma, lekin qalinlashgan yoki xromosoma qalinlashmagan, lekin cho'zilgan.

Bu natijalar T. Morgan va uning hamkorlarining krossengover gomologik xromosomalar bo'limlari almashinuvi va genlar haqiqatan

ham xromosomalarda lokalizatsiya qilinganligi haqidagi g'oyalarni tasdiqladi.

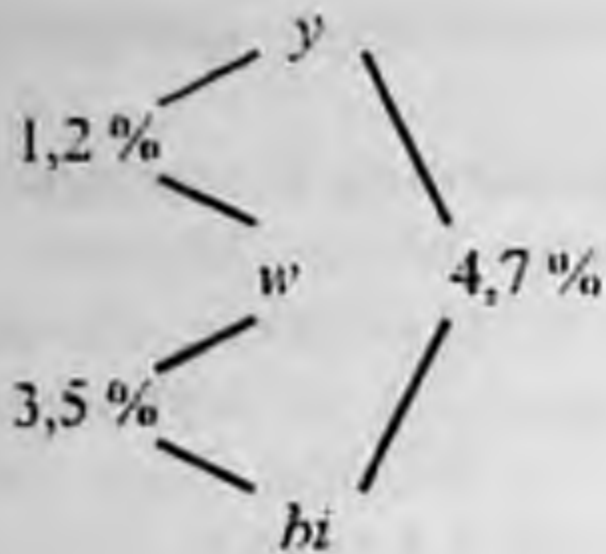
Xromosomadagi genlarning krossengover chastotasi va chiziqli joylashishi. Tajribalarning birida Morgan va uning hamkasblari *Drosophila* urg'ochilarini uchta birikkan retsessiv genli geterozigot: y (y - sariq rangli tana), w (oq - oq ko'zlar) va bi (bifind - ayri qanotli), xususiyatlarga ega ($y w s$) erkaklar bilan chatishtirdi. Morgan tajribalarida olingan natijalar 2.3-rasmda keltirilgan.



2.3-rasm. y , w va bi genlari orasidagi chatishish chastotalari

A. Sturtevant genlarni chiziqli joylashishini va krossengoverning chastotasi genlar orasidagi nisbiy masofani ko'rsatishini taklif qildi: krossengover qanchalik tez-tez sodir bo'lsa, genlar xromosomada bir-biridan shunchalik uzoqroq yani qo'shni gen orasidagi masofa uzoq bo'ladi. O'tish joylari qanchalik kam bo'lsa, ular shunchalik yaqinroq bo'ladi. Shunday qilib, u genlar joylashuvining chiziqli xaritalarini yaratishni taklif qildi.

Yuqorida ko'rib chiqilgan misolda y va w orasidagi masofani 1,2 santimorganlar, y va bi o'rtasidagi 4,7 va w va bi orasidagi masofani 3,5 sifatida ifodalash mumkin. Bu uchta genni faqat quyidagi tartibda izchil joylashtirish mumkin: $y - w - s$



T.Morganning irsiyatning xromosoma nazariyasini shakllantirishdagi xizmatlari uchun 1933 yilda u Nobel mukofoti bilan taqdirlangan.

Jinsga birikkan holda irsiylanish, xromosomalarning ajratilmasligi, birikkan irsiyat va krossengover haqidagi ma'lumotlar, xromosoma jinsini aniqlash haqidagi ma'lumotlar (14-bobga qarang) irsiyatning xromosoma nazariyasining shakllanishiga olib keldi. Bu nazariyaga ko'ra, birikishning moddiy asosini xromosoma tashkil qiladi. Bu meyoza paydo bo'ladigan alohida jismoniy birlik. Xuddi shu xromosomada joylashgan barcha genlar xromosomaning substrati bilan o'zaro bog'langan va chiziqli tartibda joylashtirilgan. *Drosophilada* barcha genlarni bir-biri bilan birikkan belgini olish imkoniyatini tekshirgandan so'ng, ularning bo'rikish guruhlarini aniqlash mumkin. Birikish guruhlarini soni xromosomalarning gaploid soniga teng.

2.3. Xromosomalarning bir marta va ko'pmarta chatishishi

Xromosomaning bir qismida yuzaga keladigan kesishish bitta, ikkita nuqtada - ikki marta, uchtada - uch marotabali chatishish deb ataladi, ya'ni chatishish ko'p marta bo'lishi mumkin.

Keling, ushbu holatni quyidagi chatishgan mavhum misolda ko'rib chiqaylik.



Krossengover A va B genlari, shuningdek, B va C genlari o'rtasidagi nuqtalarda sodir bo'ladi.



Agar A va C genlari orasidagi bitta almashinuv ($79 + 135 = 214$) hisoblansa, masofa 41,1 antimorgan bo'ladi. Biroq, genetik xaritalarni tuzishda barcha hodisalarni kesib o'tish hisobga olinadi. A va B genlari ($79 + 14$) o'rtasida 93 ta almashinuv mavjud edi, shuning uchun ular orasidagi masofa $93/521 \times 100 = 17,9\%$ ni tashkil qiladi. Shunga o'xshash tarzda biz B va C orasidagi masofani hisoblab, 28,6% aniqlaymiz. Shunday qilib, A va C o'rtasidagi umumiy masofa taxminan A va B va B va C orasidagi masofalarning yig'indisi $17,9 + 28,6 = 46,5$ santimorgan bo'lishi kerak. 5,4 sM farq ikki marta kesib o'tish bilan bog'liq. Gap shundaki, bunday kesishuvni kengaytirilgan uchastkalarda hisobga olish juda qiyin. Masalan, A va C genlari o'rtasida ikki marta kesishgan holda, ularning ikkalasi ham o'z joylarida qoladi va ular orasidagi almashinish fakti e'tiborga olinmaydi:



Bundan tashqari, genlar bir-biridan qanchalik uzoqroq bo'lsa, ikki marta kesishish ehtimoli shunchalik yuqori bo'ladi, shuning uchun genlar orasidagi masofa qanchalik kichik bo'lsa, uni aniqroq aniqlash mumkin.

A va C genlari orasidagi qo'sh almashinuvni hisobga olish uchun ular orasida marker bo'lishi kerak. Bizning misolimizda marker gen belgisi B ikki marta krossengoverga uchragan. Shuning uchun, bitta krossoverning umumiy chastotasiga (41,1%) ikki marta o'tish chastotasi ($2,7 \times 2 = 5,4\%$) qo'shiladi, natijada umumiy masofa $41,1 + 5,4 = 46,5\%$ ni tashkil qiladi. Ikkalasining krossengoverlar ulushini ikki baravar oshirish zarur, chunki har bir juft krossengover ikkita mustaqil bitta kesishmaga bog'liq.

Interferentsiya. Tajribada qo'sh krossengoverlar nisbati nazariy jihatdan kutilganidan past ekanligi aniqlandi.

Agar A, B va C genlari bir-biriga yaqin joylashgan bo'lsa, u holda A va B genlari o'rtasidagi hududda bitta almashinuv B va C genlari orasidagi sohani bostiradi.

C genini yo'q qilish, ikkinchi almashinuv imkoniyatini orttiradi. *Interferentsiya* - bu hodisa bo'lib, uning mohiyati xromosomaning bir

hududida sodir bo'lgan krossengoverning yaqin hududlarda kesishishiga to'sqinlik qilishidan iborat. Bu, ayniqsa, genlar bir-biriga yaqin joylashgan bo'lsa, to'g'ri keladi. Interferensiyani 1916-yilda G.Myuller kashf etgan.

Agar xromosomaning bir mintaqasida krossengover boshqasida almashinuvga to'sqinlik qilsa, bu ijobiy interferensiyadir. Juda kamdan-kam hollarda, kesishish kuchayganda interferentsiya salbiy bo'ladi. Yuqorida keltirilgan misolda A va B genlari 17,9 sm, B va C esa 28,6 sm masofada ajratilgan. Agar AB va BC mintaqalaridagi almashinuvlar mustaqil va tasodifiy hodisalar sifatida ro'y bersa, u holda A va C genlari o'rtasida ikki marta kesishish ehtimoli AB (17,9) va BC (28,6) mintaqalaridagi kesishish ehtimoli ko'paytmasiga mos kelishi kerak, ya'ni $17,9 \times 28,6 = 5,12\%$. Biroq, tajribada faqat 14 tada (2,7%) olingan. Ushbu pasayish interferentsiya tufayli sodir bo'ladi.

Miqdoriy jihatdan interferensiya kuzatilgan qo'sh almashinuvlar sonining nazariy jihatdan kutilgan songa nisbati sifatida ifodalanadi. Bu nisbat tasodif qiymati deb ataladi; bu holda $2,7/5,12 = 0,53$ yoki 53%. Bir genning boshqasiga ta'siri bo'lgan kichik masofada tasodif qiymati bittadan kamroq bo'ladi. Interferentsiya xromosoma hududining o'ziga xos xossasidir.

Noteng krossengover. Odatda, krossengover - juda aniq jarayon bo'lib, buning asosi xromosomalarning kesishgan bo'limlarining molekulyar gomologiyasi hisoblanadi. Natijada, teng miqdordagi genlar bilan xromosomalarning teng bo'limlari almashinuvi sodir bo'ladi. Kamdan kam hollarda bo'shliqlar bir xil joylarda amalga oshmaydi - bu teng bo'lmagan ya'ni noteng krossengover deyiladi.

Yovvoyi tipdagi drozofillarning ko'zlari 800 ta fasetga ega, *Bar* (B/+) mutatsiyasi uchun geterozigotali zotlarda 350 ga yaqin fasetlar mavjud, B/B gomozigotalarida fasetlar soni 70 tagacha, mutantlarda esa fasetlar soni kamayadi.

"Ikki bar" (BB) - BB / + heterozigotida 50 tagacha va BB / BB homozigotida 25 tagacha.

A. Sturtevant 1925 yilda B genining fenotipik namoyon bo'lishi genning o'zini buzilishi bilan emas, balki uning dozasini teng bo'lmagan krossengover orqali o'zgartirish bilan bog'liqligini taklif qildi. O'tish natijasida, xususan

$$f^+ B fu^+ / f B fu \times f B^+ fu / Y$$

avlodlarning quyidagi sinflari olingan:

-krossengover bo'lmagan urg'ochilar : $f^+ B fu^+ / f B^+ fu$ va $f B fu / f B^+ fu$;

-krossengoverga uchragan erkaklar: $f B fu^+ . f^+ B fu$;

-krossengoverga uchramagan erkaklar: $f^+ B fu^+ \text{ va } f B fu$;

-oddiy ko'zli chivinlar: $f B^+ fu^+ ; f^+ B^+ fu$.

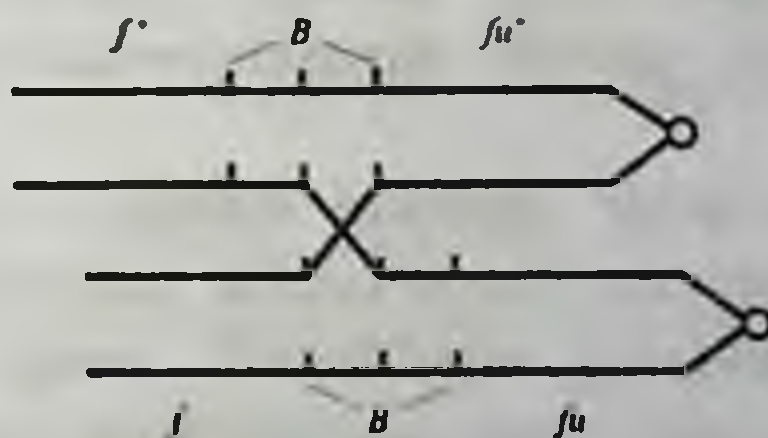
Oxirgi ikki sinf ko'p emas edi.

Sturtevant BB yoki B^+ fenotipli chivinlarning paydo bo'lishi, aynan bir xil bo'lmagan hududlarga ega bo'lgan gomologik xromosomalarning almashinuvi tufayli gen dozasining o'zgarishi bilan bog'liqligini taklif qildi.

Krossengover gametalarning hosil bo'lishi jarayonida aynan B lokusuning bir qismining dozasini oshirish $f^+ BB fu$ va $f B^+ fu^+$ krossoverlarida B lokusuning bir qismini yo'qotish sodir bo'ladi.

Politenli xromosomalarda *Bar* geni yovvoyi tipdagi xromosomalarda 16A1-2 diskda joylashadi, Bar mutantlarida xromosomaning bu hududi dublikatlanadi, BB mutantlarida esa uch marta ko'payadi.

Uchta laboratoriya tadqiqotchilari bu haqiqatni bir-biridan mustaqil ravishda aniqladilar: G. Myuller, A. A. Prokofyeva-Belgovskaya va K. V. Kosikov, E. N. Bolotov, shuningdek, K. Bridges.



2.4-rasm. Noteng krossengover sxemasi

Shunday qilib, teng bo'lmagan noteng krossengover tufayli gomologik xromosomalardan birining hududi ikki yoki uch marta ko'payishi mumkin, ikkinchisida esa qism yo'qoladi.

Xromosoma qismining xuddi shunday dublikatsiyasi makkajo'xori tarkibida topilgan.

Mitotik (somatik) krossengover. Hozirgacha biz meyozi jarayonida yuzaga keladigan xromosoma mintaqalarining almashinuvini ko'rib chiqdik.

Biroq, ma'lum bo'lishicha, krossengover hujayra siklida somatik hujayralarda ham sodir bo'lishi mumkin. Bunday krossengover to'rtta xromatid bosqichida sodir bo'lsa, aniqlanishi mumkin. Shu bilan birga, interfazada gomologik xromosomalar konyugatsiyalanadi va juftlashgan mitotik bo'linishga kirishadi.

Ko'z rangi uchun mas'ul bo'lgan w^+ genining ikkita alleli (oq ko'zlar uchun w va marjon ko'zlari uchun w^{co}) uchun geterozigotli *Drosophila* urg'ochi pushti ko'zlarga ega.

Hujayra siklida to'rtta xromatid hosil bo'lganda, ular o'tishlari mumkin. Agar bu vaqtda hujayralar har qanday kuchli ta'sirga duchor bo'lsa, masalan, rentgen nurlari bilan nurlantirilsa, qardosh bo'lmagan xromatidlarning bo'laklari almashinuvi sodir bo'lishi mumkin.

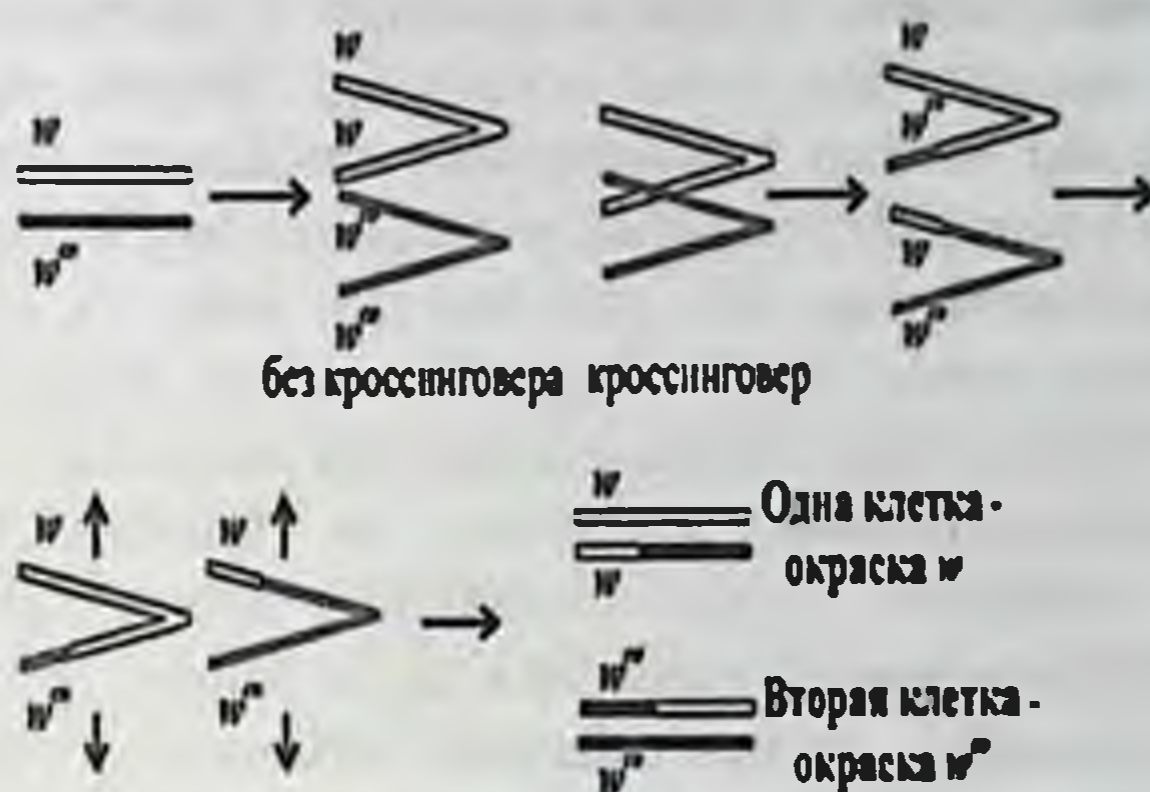
Natijada, qiz hujayralardan birida w alleli bilan ikkita xromosoma, ikkinchisida esa w^{co} alleli bilan ikkita xromosoma bo'ladi va turli xil genotipli hujayralar hosil bo'ladi.

Ko'zning umumiy pushti rangi fonida, w/w^{co} geterozigotlarga xos bo'lgan, bitta oq hujayra va bitta quyuk qizil hujayra paydo bo'ladi.

Bitta mitoz natijasida paydo bo'lgan ikkita hujayra, keyinchalik ko'payish bilan, taxminan bir xil o'lchamdagi va ikki xil retsessiv xususiyatni ko'rsatadigan ikki turdagi dog'larni beradi. Bunday dog'larning mavjudligi mitotik krossengoverning paydo bo'lishini ko'rsatadi.

Krossengoverga ta'sir qiluvchi omillar. Krossengover deyarli barcha o'rganilgan hayvon va o'simlik turlarida topilgan, ammo xromosoma almashinuvining shakllanishi jinsga bog'liq, masalan, drozofila erkaklari va ipak qurti urg'ochilarida (har ikkala jins ham geterogametik), krossengover sodir bo'lmaydi. Oosit va spermatozoidlarda umumiy chastota har xil bo'lishi mumkin. Odamlarda rekombinatsiya ayollarda erkaklarnikiga qaraganda ikki baravar tez-tez uchraydi.

Krossengoverning chastotasiga tashqi sharoitlar (harorat va boshqalar), rivojlanish bosqichlari (yoshi), jinsi, genotipi (ma'lum genlar yoki xromosomalardagi strukturaviy o'zgarishlar) ta'sir qiladi.



2.5-rasm. Mitotik krossengover sxemasi

Drosophila urg'ochilarida kesishish chastotasining 2-3% ga oshishi qo'shimcha Y xromosomasi orqali ta'minlanadi (Ashburner, 1989).

Xromosoma bo'ylab genetik rekombinatsiya chastotalari chiziqli bo'lmagan tarzda taqsimlanadi, xromosoma telomerlarining o'rta qismlarini hisobga olmaganda, shu bilan birga, geteroxromatin yaqinida krossengover to'xtatiladi, ya'ni xromosoma almashinishning umumiy chastotasiga kuchli ta'sir ko'rsatadi. Urg'ochi drozofilada kesishuv chastotasi ham uning yoshiga bog'liq bo'ladi.

Ko'p darajada almashinuv chastotasi harorat bilan belgilanadi. Shunday qilib, *Drosophilada* b-pr oralig'ida 13 °C da 13,53% almashinuv sodir bo'ladi, 22 °C da - 6,4%, 32 °C da - 15,79%. Yuqori harorat kuchli ta'sir qilshi mumkin, masalan, 12 soatlik yoshda *Drosophilaning* gumbaklik bosqichida 35 °C harorat almashinuv chastotasining katta o'sishiga olib keladi.

It va *stw* genlari orasidagi hududda 25 °C da, *Drosophila* uchun normal haroratda, almashinuvning past chastotasi aniqlanib - 0,05% ni tashkil etgan.

Kuchli issiqlikdan keyin u 30 martadan ko'proq oshadi (1,7% ga etadi).

Krossoverning chastotasiga ta'sir qiluvchi boshqa omillar ham aniqlangan, masalan, genomdagi qo'shimcha xromosomalar, xromosomalarning qayta tuzilishi va boshqalar.

Irsiy materialning o'zgaruvchanligi. O'zgaruvchanlik deganda bir guruhga mansub individlar o'rtasidagi farqlar, shuningdek, bir individning o'sha turdagi boshqalaridan farqlanishi tushuniladi, buni yoshi, jinsi va hayot sikli bosqichidagi farqlarga bog'lab bo'lmaydi.

O'zgaruvchanlikning ikki turi mavjud: irsiy va irsiy bo'lmagan. Birinchisi, irsiy materialdagi o'zgarishlar bilan bog'liq, ikkinchisi - tananing atrof-muhit sharoitlariga munosabati natijasidir.

Irsiy o'zgaruvchanlik mutatsion va kombinativga bo'linadi. Mutatsiyalar mutatsion o'zgaruvchanlikning asosiy sababidir. Ularni genetik materialdagi irsiy o'zgarishlar sifatida aniqlash mumkin.

O'zgaruvchanlik - mutatsiyalarning bo'linishi va rekombinatsiyasi natijasida yuzaga kelgan va shuning uchun genlarning turli xil allel holatlarida kombinatsiyalarni beradi.

2.4. Xromosomalarning hosil boilishi

Inversiyalar - xromosomaning qayta tuzilishi, xromosomalarning alohida bo'limlarining 180°C ga aylanishi bilan bog'liq bo'lib 1926 yilda A. Sturtevant tomonidan kashf etilgan. Inversiyalar para- va perisentrik bo'ladi. Parasentrik holatda ikkita xromosoma uzilishi, ikkalasi ham sentromeraning bir tomonida sodir bo'ladi. Nuqtalari orasidagi maydon 180° ga aylantiriladi.

. A B C D E F

Normal xromosoma

. A E D C B F

Parasentrik inversiya

Perisentrik inversiyada uzilish nuqtalari sentromeraning har ikki tomonida joylashgan bo'ladi:

A B . C D E F

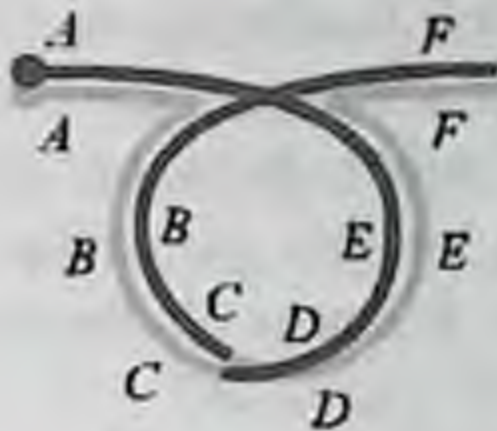
Normal xromosoma

A E D C . B F

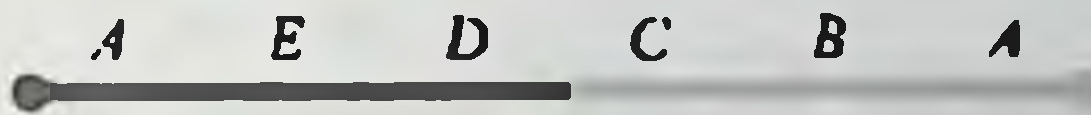
Perisentrik inversiya

Inversiyalar uchun maxsus belgilashlar qabul qilinadi: masalan, $\text{In}(1)\text{BE}$ birinchi xromosomada (7) {In} inversiya sodir bo'lganligini bildiradi, BE invertlangan hududdir.

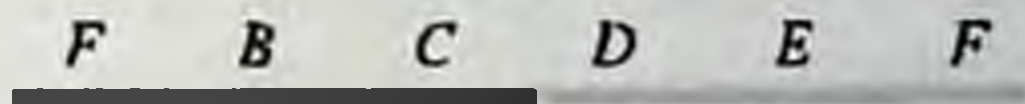
Geterozigotli xromosomalarda inversiya natijasida halqa hosil bo'ladi.



Gomozigotalarda inversiya orqali krossengover normal sodir bo'ladi. Paratsentrik inversiya uchun geterozigotalarda krossengover quyidagicha berkiladi: C va D genlari o'rtasida kesishgan holda ikkita mahsulot hosil bo'ladi: asentrik va disentrik xromosomalar, ya'ni mos ravishda sentromerasiz va ikkita sentromerali.



Disentrik



Asentrik

Ikkala kombinatsiya ham batafsil keltirilgan. Shunday qilib, krossengover natijasida yashovchan bo'lmagan gametalar hosil bo'ladi va u naslda qayd etilmaydi.

Inversiyada sodir bo'lgan ikki tomonlama kesishish gametalarning shakllanishini tiklaydi. Perisentrik inversiyada D va E genlari o'rtasida kesishgan holda ikkita mahsulot olinadi.



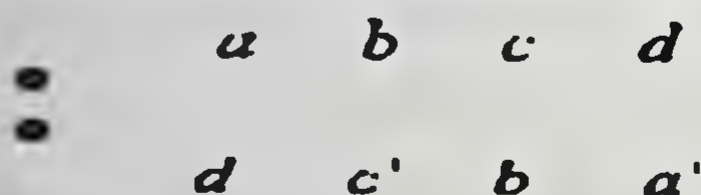
A dublikatlanish va F o'chirish



F dublikatlanish va A o'chirish

Hosil bo'lgan xromosomalarning har biri xromosomalarning invert bo'lmagan bir qismining dublikatsiyasini va boshqasini yo'q qilishni amalga oshiradi. Natijada, bunday gametalar yashovchan bo'lmaydi va krossoverlar aniqlanmaydi. Parasentrik inversiyalar singari, peritsentrik inversiyalar ham kesishuvni "qulflaydi".

Xromosomaning teskari hududida krossengover "qulflangan" bo'lgani uchun, unda xromosomaning gomolog fragmentida lokalizatsiya qilinganlardan farqli, ammo teskari bo'lmagan mutatsiyalar bloklari paydo bo'lishi mumkin.



Populyatsiyalardagi inversion polimorfizm xromosomalarning teskari hududlarida ma'lum mutatsiyalarning to'planishiga yordam beradi, shuning uchun populyatsiyalarda inversiyalarni o'rganishga katta e'tibor beriladi. 1936 yilda N.P.Dubinina, N.N.Sokolov va G.G.Tinyakov Sovet Ittifoqining turli mintaqalaridan 20 ta *D. melanogaster* populyatsiyalarida xromosoma o'zgaruvchanligini tahlil qilish natijalarini e'lon qildilar. 34,5 ming o'rganilgan xromosomalar orasida 5% dan ortig'i inversiyani o'z ichiga oladi. Shu bilan birga, xromosomalararo o'zgarishlar hech qachon sodir bo'lmagan.

Turli xil inversiyalarning soni cheklangan va ularning har biri turlar orasidagi o'ziga xos qismini egallagan edi. Xuddi shunday xulosalar bir vaqtning o'zida A.Sturtevant va F.G.Dobjanskiy tomonidan *D.pseudoobscura* populyatsiyalarida olingan.

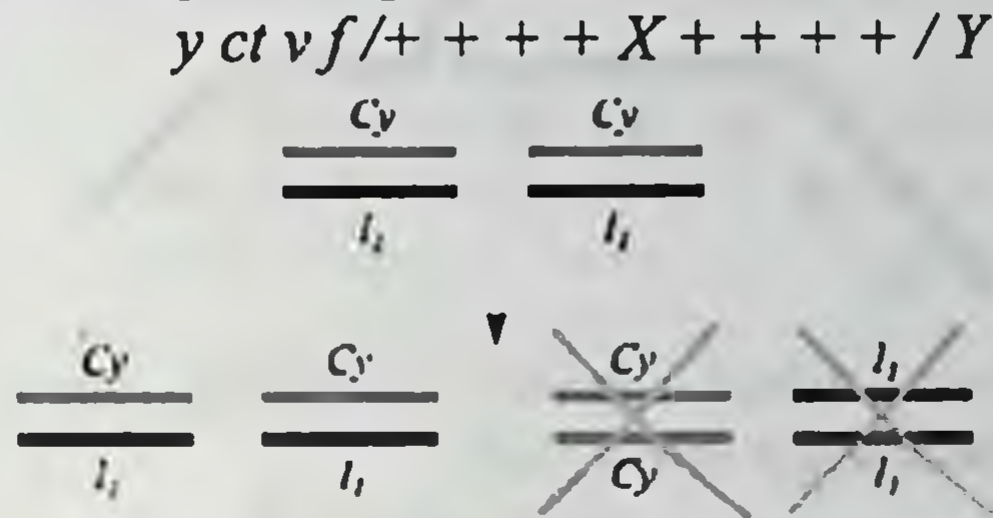
Inversion polimorfizm bo'yicha ishlar juda ko'p turlarda amalga oshiriladi.

Bir nechta inversiyaga ega bo'lgan xromosomalar muvozanatlashtiruvchilarni yaratish uchun ishlatiladi, ya'ni o'limga olib keladigan va tug'ilish mutatsiyalarini saqlashga imkon beruvchi chiziqlar. Masalan, *CIB* liniyasi chizig'i.

Bir nechta inversiyalarni o'z ichiga olgan ishonchli muvozanatlashtirgichlar *Base*, *Binsn* chiziqlaridir. Balanslashtiruvchi xromosomalarning tuzilishi asosan genetik injineriyaning birinchi namunasi.

Balanslashtirgichlarning yana bir misoli Cy (egri qanotlari, letallik) chizig'i bo'lib, unda dominant mutatsiya deyarli butun ikkinchi xromosomani ushlab turadigan uzun inversiya bilan bog'liq (2.6-rasmi). Cy uchun geterozigotalarni kesib o'tgan nasllarda faqat ota-ona sinfining chivinlari omon qoladi, ya'ni chiziq muvozanatli va o'rganilgan o'limga olib keladigan l_1 unda doimiy ravishda geterozigota holatda saqlanadi.

Inversiyalarni aniqlashda genetik usullardan foydalanish mumkin.



2.6- rasm. Cy balanslagichi yordamida l_1 letal genni muvozanatlashtirish

Drosophila AG xromosomasida joylashgan to'rtta gen uchun geterozigotlarni kesib o'tish natijasida naslda nazariy jihatdan 16 toifali erkaklarni olish mumkin. Biroq, tajribada bir qator sinflar yo'qligi ma'lum bo'ldi (qavslar):

Krossover bo'lmagan:

$y\ ct\ v\ f \quad + + + +$

Krossover bo'lgan:

$(y + + +) \quad + + v f$

$(+ ct v f) \quad y ct v +$

$y ct + + \quad + + + f$

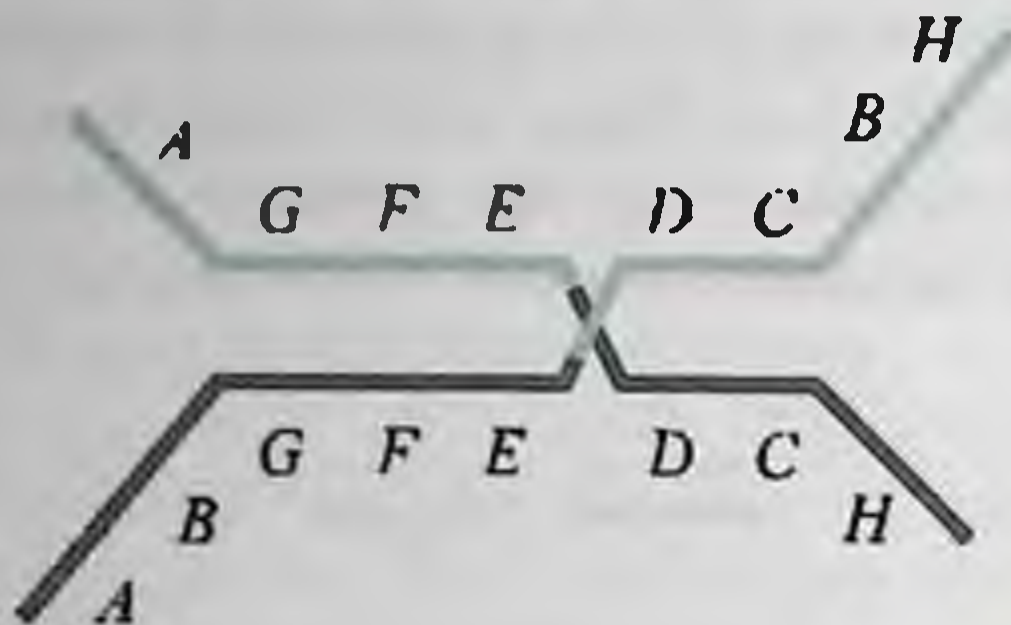
Uch tomonlama

krossoverlar:

$(+ ct + f) \quad (y + v +)$

Ko'rinib turibdiki, y va ct o'rtasidagi kesmada almashinish paytida yuzaga keladigan kesishishlar yo'q. Bu ushbu mintaqada inversiya mavjudligini ko'rsatadi.

S.M.Gershenzon 1940 yilda bir-biriga yaqin joylashgan uzilish nuqtalariga ega bo'lgan ikkita inversiya o'rtasida kesishish natijasida delitsiya va dublikatsiya usulini taklif qildi:



Ikki inversiya uchun geterozigotalarda krossengover ikkita xromosoma hosil bo'lishiga olib keladi.

A G F E D C H
A B G F E D C B H

Ularning birinchisida B mintaqasining o'chirilishi, ikkinchisida xuddi shu mintaqaning takrorlanishi shakllangan.

Translokatsiyalar- xromosomalarning qayta tuzilishi bo'lib, buning natijasida xromosomaning bir qismi bir xil xromosomaning boshqa joyiga yoki boshqa xromosomaga o'tadi, lekin genlarning umumiy soni o'zgarmaydi. Translokatsiyalar 1923 yilda C. Bridges tomonidan *Drosophilada* kashf etilgan.

Xromosoma ichidagi translokatsiyalar natijasida uchta qismning hosil bo'lishi va xromosoma segmentini bir xil xromosomaning boshqa hududiga o'tkazish natijasida yuzaga keladi. Xromosomalararo o'zaro translokatsiyalar ikkita qism hosil bo'lishi va gomologik bo'lmagan xromosomalar mintaqalarining almashinuvi natijasida yuzaga keladi.

Ikki xromosoma fragmentlarning o'zaro almashinuvi natijasida geterozigotali translokatsiya hosil bo'ladi:

$$\frac{A B C D}{A B C D} \quad \text{va} \quad \frac{E F G H}{E F G H}$$

Drosophiladagi o'zaro translokatsiyalar quyidagicha belgilanadi: masalan, T (2; 3) 35A; 71C translokatsiya (7) ikkinchi va uchinchi xromosomalar o'rtasida sodir bo'lganligini anglatadi, 35A va 71C bu xromosomalarning sitologik xaritalarida uzilish nuqtalari hisoblanadi.

Agar uchta qism hosil bo'lsa va bir xromosomadan xromosoma bo'lagi olib tashlansa va boshqasiga kiritilsa, bu insertsiyal translokatsiyadir. Keyingi avlodlarda bo'linish natijasida bir xromosomada deletsiya, ikkinchisida esa duplikatsiya sodir bo'ladi.

Drosophiladagi qo'shimcha translokatsiyalar quyidagicha belgilanadi: masalan, T(2;3) 22A-23A; 64E, ya'ni ikkinchi xromosomaning 22A23A mintaqasini uchinchi xromosomaning 64E mintaqasiga ko'chirish.

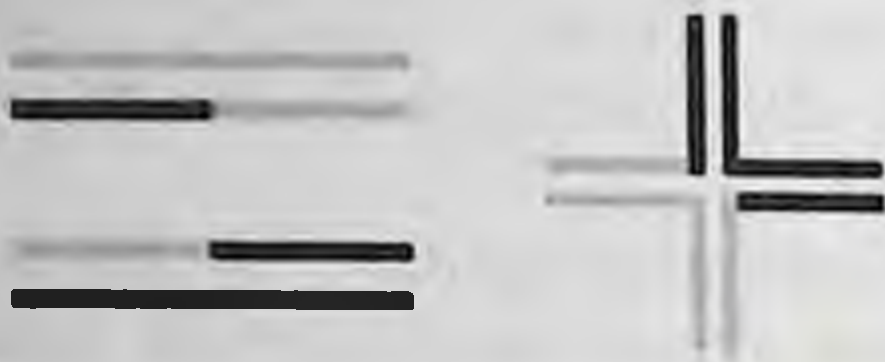
genetik tajribalarda aniqlanganda o'zaro translokatsiyalar kesishish natijasida parchalanish o'zgarsa amalga oshadi. Agar *dp* (2-xromosoma) va *e* (3-xromosoma) mutatsiyalari uchun gomezigot bo'lgan urg'ochilar bu genlar uchun geterozigotali erkaklar bilan kesishsa, naslda 1: 1: 1: 1 nisbatda 4 ta sinf paydo bo'ladi:

$$\begin{array}{cc}
 dp \ e & dp \ e \\
 dp \ e & dp^+ \ e^- \\
 \downarrow \\
 dp \ e & dp \ e & dp \ e & dp \ e \\
 dp \ e & dp^+ \ e^+ & dp^+ \ e & dp \ e^+ \\
 1 & : & 1 & : & 1 & : & 1
 \end{array}$$

Boshqa tomondan, erkakda *e* geni bo'lgan xromosoma mintaqasi *dp* geni bilan xromosomaga o'tkazilsa, bo'linish o'zgaradi, chunki *dp* va *e* bir gametaga, *dp* + va *e*+ boshqasiga tushadi. Natijada, meyoza *dp* va *e* ning mustaqil divergentsiyasi buziladi va erkaklarda birinchi holatda bo'lgani kabi to'rt xil gametalar emas, balki faqat ikkitasi hosil bo'ladi:

$$\begin{array}{cc}
 dp \ e & dp \ e \\
 dp \ e & dp \ e^+ \\
 \downarrow \\
 dp \ e & dp^+ \ e^+ \\
 dp \ e & dp \ e \\
 dp \ e & dp^+ \ e \\
 1 & : & 1
 \end{array}$$

Meyozning profazasida o'zaro translokatsiyalar uchun geterozigotalarning sitologik preparatlarida xarakterli tuzilmani chalkashuvni kuzatish mumkin. Uning paydo bo'lishi turli xromosomalarda joylashgan xromosomalarning gomologik hududlari jalb qilinganligi bilan bog'liq.



Translokatsiyalar genetik tahlil uchun keng qo'llaniladi. Drosophilada segmentar anevloidlar X va Y xromosomalari yoki autosomalari va Y xromosomalari o'rtasidagi bir qator translokatsiyalar natijasida hosil bo'ladi. Sutmizuvchilarning X va Y-xromosomalari va autosomalari o'rtasidagi translokatsiyalar X-xromosomaning dozani kompensatsiya qilishda inaktivatsiya markazini yoki Y-xromosoma va jinsda joylashgan TDF omilini qidirish sut emizuvchilarda aniqlash uchun ishlatilgan.

Filadelfiya xromosomasi deb ataladigan translokatsiya odamlarda leykemiyaga olib keladi.

Hayvonlarda o'zaro translokatsiya uchun geterozigotalar nisbatan kam uchraydi, ko'pgina o'simliklarning ba'zi tabiiy populyatsiyalarida esa ba'zida ikkitadan ortiq gomologik bo'lmagan xromosomalarni o'z ichiga olgan translokatsiyalar sodir bo'ladi. Eng yorqin misol - 14 xromosomadan 12 tasini o'z ichiga olgan translokatsiyalar uchun geterozigot bo'lgan *enotera* o'simligidir.

Gomologik bo'lmagan xromosomalar qismlarining uzilishi va birlashishi, natijada ikkita asl xromosomadan iborat yangi xromosomalar paydo bo'ladi.

Deletsiyalar - xromosomaning bir qismini yo'qotishdir. Deletsiyalar 1917 yilda C.Bridges tomonidan genetik usullar yordamida aniqlangan. Deletsiyalar sitologik jihatdan ko'rib chiqilgan bo'lib, atama 1929 yilda T.Painter va G.Möller tomonidan taklif qilingan. Bir misolni ko'rib chiqamiz. Oddiy xromosomada genlar ma'lum bir tartibda joylashgan:

. A B C D E F

Xromosoma bo'lagining yo'qolishi bilan ikkita asosiy variant kelib chiqadi:

. A B E F

yoki

• A B C

ya'ni xromosomaning o'rta yoki terminal qismi yo'qolishi mumkin.

Geterozigotali deletsiyalar oddiy gomologda halqa mavjudligi sababli sitologik jihatdan aniqlanadi:

. A B D E F

• A B D E F

C

Buni, ayniqsa, politen xromosomalari misolida ko'rish juda oson (2.7-rasm), ularning gomologlari kuchli kon'yugatsiyalangan va bu halqa aniq ko'rinadi.

Drosophila xromosomalarida olingan delitsiyalar uchun ma'lum belgilar mavjud, masalan, D f (1) C -D (birinchi holat uchun) yoki D f (1) D - F (ikkinchi uchun). Ushbu yozuv delitsiya (D f) birinchi (7) xromosomada sodir bo'lganligini anglatadi va qavslardan keyingi harflar yoki raqamlar o'chirilishi kerak bo'lgan segment yoki muallifning familiyasi yoki boshq. belgilanadi.

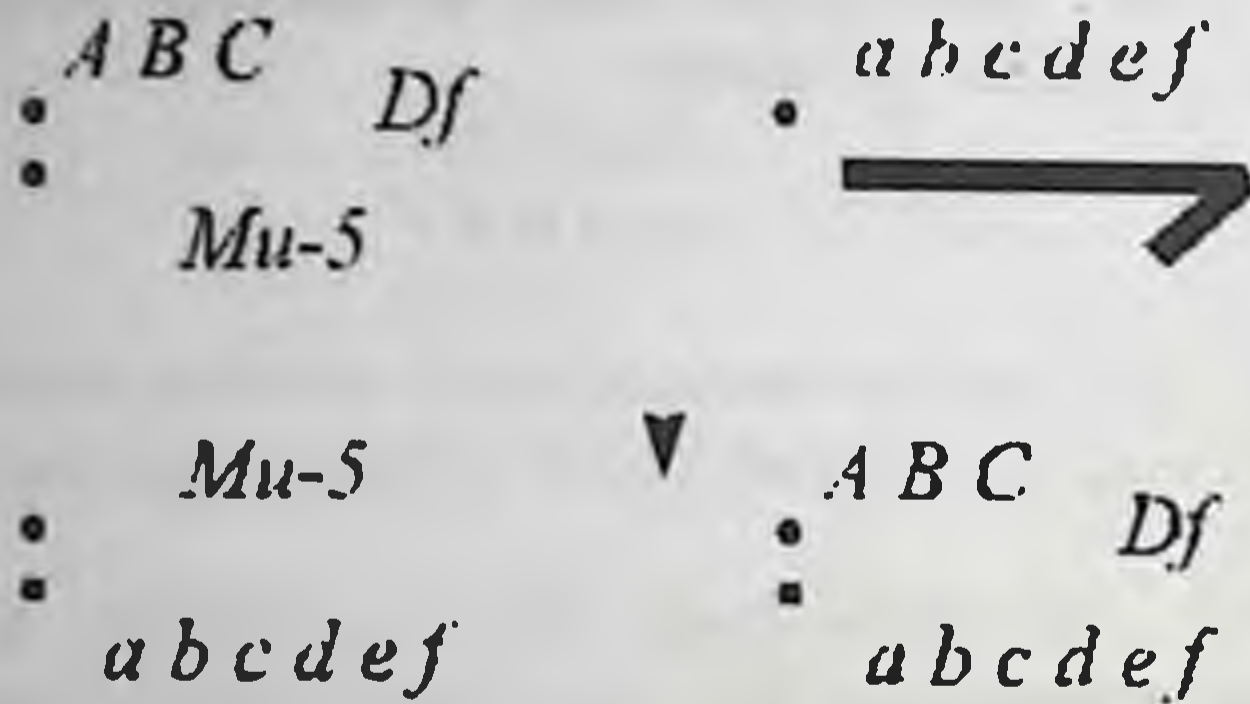


2.7-rasm. Politen xromosoma

Deletsiyalar xromosomalarning muayyan hududlarida genlarni xaritalash uchun juda foydali. Bu usul 1935 yilda taklif qilingan va allaqachon 1938 yilda X.Slizinska bir-biriga o'xshash delitsiyalardan foydalanib, *Drosophila* X xromomasidagi *white* genni politen xromomasining bir diskining aniqligi bilan xaritaga tushirdi.

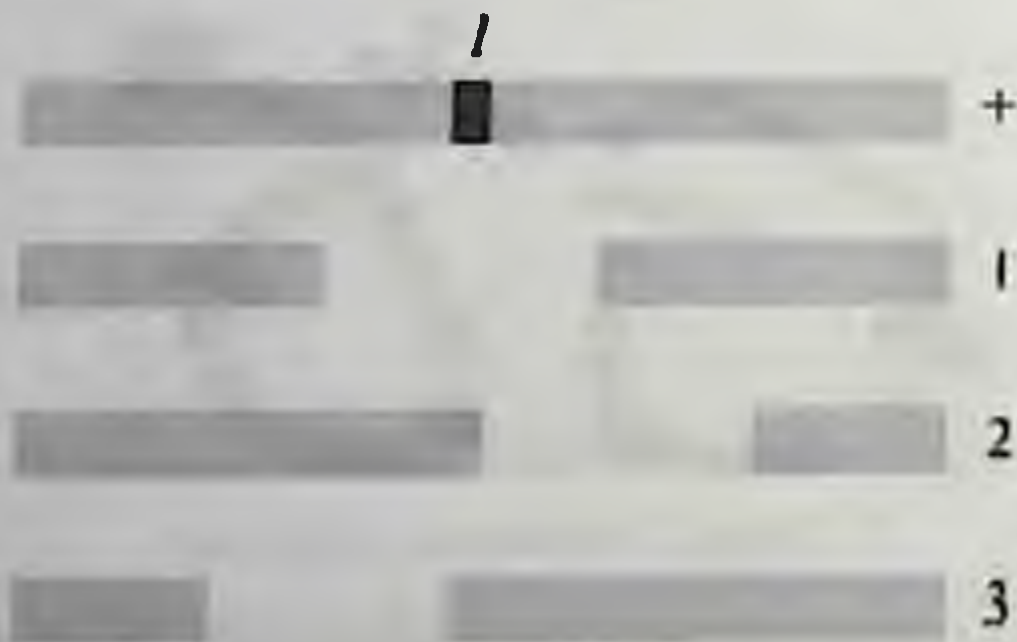
Drosophila xromomasida gen xaritalash misolini ko'rib chiqamiz. Quyidagi tipik chatishtirish sxemasi qo'llaniladi: deletsiya (*Df*) va muvozanatlashtiruvchi xromosoma *Mu-5* uchun geterozigotli urg'ochilar

xaritalangan genlarning retsessiv allellari (*a-f*) bilan xromosoma olib yuruvchi erkaklar bilan chatishadi. Birinchi avlodda retsessiv mutatsiyalar (*d-f*) fenotipda paydo bo'ladi, agar ular delitsiya bilan olib tashlangan xromosoma hududida lokalizatsiya qilingan bo'lsa (2.8-rasm).



2.8- rasm. Delitsiya orqali genetik xaritalash

Qoida tariqasida, delitsiya xromosomalarning juda uzun bo'limlariga ta'sir qiladi va gen uning ichida joylashgan bo'lsa ham, bu usulning aniqligi past bo'ladi. Xromosomaning ma'lum bir hududida genni aniqroq sitologik xaritalash uchun bir-birining ustiga chiqadigan o'chirishlar seriyasi qo'llaniladi (2.9-rasm).



2.9-rasm. Delitsiya orqali letal mutatsiyalar xaritasi (oq joylar bilan ko'rsatilgan)

Agar xromosomada o'chirilmasdan (+) joylashgan *l* gen 1-deletsiyaga kirsa, lekin 2 va 3-deletsiyaga kirmasa, u holda faqat 2-o'chirishning chap chegarasi va 3-o'chirishning o'ng chegarasi o'rtasida xaritalash mumkin.

O'chirishlar, shuningdek, krossengover yordamida genetik xaritalash mumkin. Buning uchun bir xromosomada bir qator mutatsiyalar va ikkinchisida deletsiyalar uchun geterozigotalar olinadi (2.10-rasm). Agar 1, 2, 3, 8, 9 va 10 genlar deletsiyani olib yuruvchi xromosoma bilan o'ta olsa, lekin 4, 5, 6 va 7 genlar o'ta olmasa, bu ikkinchisi deletsiya doirasida ekanligini anglatadi. Bunday holda, o'chirishning uzilish nuqtalari quyidagicha: chap tomon 3 va 4 genlar orasida, o'ng tomon 7 va 8 genlar orasida joylashgan.

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10



2.10-rasm. Deletsiyalarning genetik xaritasi

Xuddi shunday, krossover bir-biriga o'xshash bir qator deletsiya va genlarni xaritalashi va ikkalasining tartibini aniqlashi mumkin.

Deletsiyalar juda uzoq bo'lishi mumkin emas, chunki ular qancha uzun bo'lsa, o'chirish natijasida olib tashlangan xromosomaning gomologik mintaqasida ikki dozada omon qolish uchun zarur bo'lgan gen mavjudligi shunchalik yuqori bo'ladi.

Odamlarda "mushukning yig'lashi" sindromi beshinchi xromosomaning qisqa qismida deletsiya uchun geterozigotlarda paydo bo'ladi. Geterozigot chaqaloqlarda mikrocefaliya (kichik bosh hajmi), jismoniy va aqliy rivojlanishning sezilarli darajada buzilishidan tashqari, juda yuqori miyovlash yig'isi bor. Ushbu sindromli bolalarda aql-idrok koeffitsienti 20 dan 40 gacha bo'ladi.

Gomozigotada juda kichik deletsiyalarga ega bo'lganlar yashovchan bo'lishi mumkin. Bunday deletsiya makkajo'xori, *Drosophila* va boshqa organizmlarda topilgan. *E. coli*-da o'linga olib kelmaydigan deletsiyalar genomning taxminan 1% ni tashkil qiladi.

Drosophilada gomozigot holatida yashovchanlikka to'sqinlik qilmaydigan uzunligi 4 tagacha politen xromosoma diskklariga ega. Geterozigotali urg'ochi $Df(1)N^{64il6} / Df(1)dm^{75cl9}$ 3C12 dan 3D4 gacha politenli xromosoma diskklari bo'lmasa-da, ancha yashovchan.

Boshqa tomondan, geterozigot holatida yashovchanlikka ta'sir qilmaydigan katta deletsiyalar ma'lum. Shunday qilib, *Drosophilada* bir qator hollarda A xromosomasining asosiy qismi yo'qoladi - faqat sentromeralar, perisentromerik geteroxromatin va telomerlar qoladi.

Bunday o'chirishga ega bo'lgan xromosomalar erkin duplikatsiyalar yoki *mini xromosomalar* deyiladi.

Ular hujayra bo'linishi paytida o'zini normal tutishadi, ammo ular faqat o'zlariga gomolog bo'lgan oddiy xromosoma mavjud bo'lganda mavjud bo'lishi mumkin.

Dublikatsiyalar- genomda mavjud bo'lgan bir xil qo'shimcha irsiy material deb ataladi. Dublikatsiyalar 1919-yilda C.Bridjs tomonidan kashf etilgan. Har xil turdagi dublikatsiyalarda genlarning joylashishini ko'rib chiqamiz.

Oddiy xromosoma:

ABCDEF

ABC mintaqasining duplikatsiyasi - bir xil xromosomaga transpozitsiya:

ABCDEFABC

ABC bo'limining tandem duplikatsiyasi:

ABCABCDEF

ABC qismning duplikatsiyasi (insertsional translokatsiya, transpozitsiya) natijasida undan boshqa xromosoma quradi:

ABCDEF ABCGHI

Dublikatsiyalar, masalan, quyidagicha belgilanadi:

$Dp(1;1)ABC$ yoki $Tr(1;1)ABC$,

ya'ni birinchi xromosomadagi birinchi xromosoma materialining (ABC) duplikatsiyasi (Dp) (1:1) yoki xuddi shu xromosomaga transpozitsiya tufayli ABC segmentining ko'payishi. Birinchi xromosomaning ABC moddasining ikkinchi xromosomada ko'payishi (birinchi xromosomaning ABC segmentini ikkinchisiga ko'chirish) Dp (1; 2) ABC yoki Tr (1; 2) ABC sifatida belgilanadi. Sitologik darajada, ko'payish uchun geterozigotalarda, uni olib yuruvchi gomologda halqa hosil bo'ladi.

• ABCDEF
• ABC DEF
A C
B

Dublikatsiya qismlar yoki deletstiyalarning mutant ta'sirini "bir-biriga yopishtirish" uchun keng qo'llaniladi. Shunday qilib, *Drosophila* A xromosomasida letal yoki delitsiya bo'lishi gemizigot holatida ushbu

xromosomani olib yuruvchi erkaklarning o'limiga olib keladi. Shu bilan birga, normal o'limga olib keladigan allelni o'z ichiga olgan va xromosomalarning har qandayiga (autosoma, A- yoki Y-xromosoma) kiritilgan A-xromosoma moddasining mavjudligi erkakni yashashga qodir qiladi. U bitta AG xromosomasida va duplikatsiyada oddiy allelda letal tashuvchiga aylanadi va urg'ochilar bilan birga ko'paytirilishi mumkin. Misol uchun, agar siz ikkita letal allel ekanligini bilmoqchi bo'lsangiz, ular uchun geterozigot olishingiz kerak. Nasldagi bitta X xromosomasini urg'ochidan, ikkinchisini dublikatsiyaga ega erkakdan olish mumkin.

Duplikatsiyalar fenotipik ifodaga olib kelishi mumkin. Eng keng misol bu Drosophiladagi AG xromosomasidagi *Bag* mutatsiyasi. Ushbu mutatsiya to'liq bo'lmagan dominantlikni ko'rsatadi, bu esa ko'z fasetlari sonini kamaytiradi. *Bag* uchun geterozigotli urg'ochilarda ko'zlar kichik va chiziq shaklida bo'ladi. Gomo- va gemizigotlarning ko'zlari ham kichikroq bo'ladi.

Bag mutatsiyasi Af-xromosomaning kichik bir qismining duplikatsiyasidan kelib chiqadi. Agar ushbu bo'lim uch marta ko'paytirilsa, unda tegishli buzilish *Double Bar* yoki *Ultra Bar* deb ataladi.

2.5. Poliploidiya

Hujayrada ikkitadan ortiq gaploid to'plam mavjud bo'lganda xromosomalar sonining o'zgarishiga *poliploidiya* deyiladi. Bu atama 1910 yilda E.Strasburger tomonidan kiritilgan. O'z navbatida gaploid (p) xromosomalar to'plami bo'lib, unda har bir juft gomolog xromosomadan faqat bittasi ifodalanadi. U ota-onalarning irsiy ma'lumotlarining bir qismini o'z ichiga oladi. Gaploid xromosomalar to'plami, unda lokalizatsiya qilingan genlar G.Winkler 1920 yilda genomni chaqirishni taklif qildi.

Poliploidiyaning quyidagi sabablari bo'lishi mumkin:

1. Anafazada xromosomalarning qutblarga teng bo'lmasligi.
2. Hujayra bo'linmasdan yadro bo'linishi.
3. Xromosomalarni bir-biridan ajratmasdan ikki marta ko'payishi.

Butun gaploid to'plamlarni ko'paytirgan organizmlar tegishli *poliploidlar* yoki *euploidlar* deb ataladi. Xromosomalar soni gaploid soniga karrali bo'lmagan poliploidlar *geteroploidlar* yoki *aneuploidlar* deyiladi. Agar organizmda

$n = 4$ xromosoma, $2n = 8$, keyin tetraploid $4n = 16$ xromosoma bo'ladi.

Agar genomlarning duplikatsiyasi zigotaning birinchi bo'linishida sodir bo'lsa, *meyotik poliploidiya* deb ataladi, embrionning barcha hujayralari poliploid bo'ladi. Poliploidizatsiya ba'zi hujayralarda mitozning buzilishi natijasida ham sodir bo'lishi mumkin - bu *somatik poliploidiya* deyiladi.

G.Vinkler 1916 yilda birinchi marta pomidor va tungi soyaning poliploidlarini tasvirlab berdi. Bugungi kunga kelib, barcha angiospermlarning taxminan 30% poliploidlar ekanligi aniqlangan.

Poliploidiya odam tomonidan yetishtiriladigan o'simliklar orasida keng tarqalgan. Gimnospermlarda kam uchraydi, garchi u paporotnik va moxlarda uchraydi. Ehtimol, poliploidlar og'ir sharoitlarda o'sishga yaxshiroq moslashgan: Arktika kengliklarida gullaydigan o'simliklarning barcha turlari orasida poliploidlar 70% dan ortiq, Pomirda - 86%, Oltoyda - 65% ni tashkil qiladi. Hayvonlar asosan somatik poliploiddir.

Bir xil turkumga mansub va kariotiplari xromosomalar sonining bir necha marta ortib boruvchi ko'payishini tashkil etuvchi turlar guruhiga poliploid qator deyiladi, masalan, *Triticum* turi:

T monococcum (bir urug'li) $2p = 14$

T durum (qattiq) $2p = 28$

T aestivum (yumshoq) $2p = 42$

Shunday qilib, bug'doyda xromosomalarning asosiy soni yoki poliploid qatordagi eng kichik gaploid soni (x) 7 ta bo'lib, *T. monococcum* diploid, *T durum* tetraploid, *T aestivum* geksaploid deb ataladi.

Poliploid qatorlar boshqa o'simliklarda ham ma'lum (2.1-jadval).

2.1-jadval.

Yopiq urug'li o'simliklarda poliploid qator [Gershenson, 1991. 86-bet]

| Oila | Xromosomalarning asosiy soni | Ushbu oilaning xromosomalar soni |
|---------------|------------------------------|----------------------------------|
| Bug'doy | 7 | 14, 28, 42 |
| Bug'doy o't | 7 | 14, 28, 42, 56, 70 |
| Arpa | 7 | 14, 28, 42 |
| Atirgul | 7 | 14, 21, 28, 35, 42, 56, 70 |
| Qulupnay | 7 | 14, 28, 42, 56, 70, 84, 98 |
| Beda | 8 | 16, 32, 48 |
| Shakar qamish | 8 | 48, 56, 64, 72, 80, 96, 112, 120 |

| | | |
|------------|----|--------------------------------|
| Lavlagi | 9 | 18, 36, 54, 72 |
| Xrizantema | 9 | 18,27,36,45,54, 63, 72, 81, 90 |
| Paxta | 13 | 26, 52 |

Avtopoliploidiya. Bir jinsdagi xromosomalar to'plamining ko'payishi natijasida yuzaga keladigan poliploidlar *avtopoliploidlar* deb ataladi.

Avtopoliploidlar meyozi xususiyatlari. Odatda, diploidlarda bivalentlar meyozi profazasida hosil bo'ladi. Tetraploidlarda kvadrivalentlar meyozi jarayonida hosil bo'ladi - to'rtta kon'yugatsiya qiluvchi xromosomalar guruhlarini va to'rtta gomologik xromosomalar bir-birini topib, kvadrivalent hosil qilishlari har doim ham mumkin emas.

Ba'zan ular uchta xromosoma (uch valentli) va univalent yoki ikkita bivalentli guruh hosil qiladi. Tetraploidlarda meyozi to'rt valentli, uch valentli va univalentlarning bo'lishi xromosomalarning taqsimlanishining buzilishiga va xromosomalar soni o'zgargan gametalarning paydo bo'lishiga olib keladi. Avtotetraploidda (AAaa) meyozi xromosomalarning to'g'ri divergentsiyasidan tashqari, 3:1 va 4:0 nisbatda xromosomalarning divergentsiyasi ham mumkin. Bu holda AAa va a, Aaa va A gametalari, shuningdek AAaa va 0. Bu gametalarning ba'zilari yashashga qodir emas. Diploid Aa (2n)da A va a gametalari 1:1 nisbatda hosil bo'ladi.

Tetraploid AAaa (4p) da meyozi jarayonida gomologik xromosomalarning divergentsiyasi 2:2, 3:1, 1:3, 4:0, 0:4 nisbatlarda mumkin.

Xromosomalarning qutblarga ajralishi muntazam bo'lsa ham (2:2), AAaa allellari uchun geterozigotali avtotetraploid 1AA: 4Aa: 1aa nisbatda uch turdagi gametalarni hosil qiladi va monogibrid chatishtirishda bo'linish juda katta bo'lib, diploiddan farq qiladi:

| 2.2-jadval | | | |
|------------|-----------|---------|--------|
| Gametalari | 1 A A | 4 A a | 1 aa |
| 1 A A | 1 AAAA | 4 AAaa | 1 AAaa |
| 4 Aa | 4 A A A a | 16 AAaa | 4 Aaaa |
| 1 aa | 1 AAaa | 4 A aaa | 1 aaaa |

F₂ da 3:1 o'rniga fenotip bo'yicha bo'linish 35:1 bo'ladi, ya'ni monogibrid kesishish bilan gomozigotali retsessiv shakllarning paydo

bo'lish ehtimoli diploidlarga qaraganda bir necha baravar past. Shuning uchun, seleksioner uchun past darajadagi ploidlidagi belgilarga ko'ra tanlash oqilona bo'ladi.

Tetraploidlar ko'pincha katta vegetativ massaga ega (barglari, poyalari, urug'lari, mevalari) bo'lgan hujayra o'lchamlari ortadi (2.11-rasm).

Biroq, meyoza polivalentlarning divergentsiyasi buzilganligi sababli ularning unumdorligi keskin pasayishi mumkin (normaning 5% gacha).



2.11-rasm. Diploid (a), triploid (b) va tetraploid (c)

Tetraploidni diploid bilan chatishish natijasi triploiddir. Bu o'simliklar teng miqdordagi xromosoma to'plamiga ega (masalan, qand lavlagining triploid shakli) o'simliklarga qaraganda kattaroq va kuchliroq bo'ladi. SSSR Fanlar akademiyasining Sibir bo'limining Sitologiya va genetika institutining poliploidiya laboratoriyasida A. N. Lutkov rahbarligida, 60-yillarning o'rtalariga kelib triploid qand lavlagining bir qancha navlari yaratilgan. Ulardan biri, "Kuban poligibrid 9", 1964 yilda Krasnodar o'lkasida rayonlashtirilgan. Nav qand miqdori bo'yicha standart diploid navlardan 8,8-10,6 s/ga oshdi (hosildorlik 15% ga oshdi).

Maydoni 250 ming gektarga yetib, bu ekin maydonlarining qariyb 80 foizini tashkil etadi. Bu duragaylarning kamchiligi shundaki, tetra- va diploidlarni chatishtirish natijasida avlodda triploidlarning atigi 55% ga yaqini olinadi.

Allopoliploidiya (amfipoliploidiya)- har xil tuzilishdagi xromosoma to'plamlarining ko'payishi yoki karrali ortishi.

1917-yilda O.Vinge poliploid qatorlar tabiatda turlararo duragaylanish va kesishuvchi turlarning xromosomalari sonining yig'indisi natijasida paydo bo'lishi mumkinligini, ya'ni kamida ikkita turning genomlari allopoliploidida birlashishini taklif qildi.

Allopoliploidlarda meyozi bir qator xususiyatlarga ega. Masalan, S (javdar) va T (bug'doy) genomlari birlashtirilgan. Gibridd ikkita genomga ega bo'ladi - T va S, har birida 7 ta xromosoma mavjud. Meyozda 14 ta univalent hosil bo'ladi, chunki bir turning xromosomalari boshqasining xromosomalari bilan gomologiyaga ega emas. Anafazada ular tasodifiy qutblarga qarab ajralib chiqadi.

Gametalarda 0 dan 14 gacha xromosomalar bo'lishi mumkin (7T + 7S). Ikkala to'plamni (14 xromosoma) o'z ichiga olgan gametalar reduksiyalanmagan deb ataladi. Bunday gametalar birlashganda, har bir turning qo'sh xromosomalari to'plami - allotetraploid bilan zigota hosil bo'ladi. U unumdor bo'lib chiqadi.

1925-yilda ikki amerikalik genetik T.Gudspeed va J.Clausen 48 va 24-xromosoma turlarining duragaylanishi natijasida 72 ta xromosomalik tamaki turini oldilar. Urug'lar orasidagi kesishish natijasida unumdor allopoliploidlar G.D.Karpechenko tomonidan 1927 yilda o'simliklardan olingan. 1961 yilda B.L.Astaurov va V.N.Vereyskaya tomonidan allopoliploid birinchi marta *Bombix mori* va *B.mandarina* ipak qurtlarining turlararo kesishishi natijasida hayvonlarda olingan.

G.D.Karpechenko chatishtirishda turli avlodlarning ikkita turidan - *Brassica oleacea* (karam) va *Raphanus sativus* (turp) foydalangan.

Ikkala turda ham xromosomalarning diploid soni $2n_7 = 18$ ni tashkil qiladi. Gibridd 18 ta xromosomaga ega bo'lib, kuchli, katta gullarga ega, lekin urug' hosil qilmadi. Individual gametalar kamaymagan, ya'ni ularda 9R va 9B xromosomalari mavjud edi.

Ular $4n = 36$ bo'lgan chidamli unumdor allopoliploid (yoki amfidiploid) o'simliklarni yaratdilar, muallif ularga yangi tur nomini - *Rafanobrassica* deb nom berdi.

Allopoliploidiya tabiatda keng tarqalgan. Ko'pgina poliploid turlari madaniy o'simliklarda ham ma'lum. Bug'doylar orasida allopoliploidlarning hosil bo'lish yo'llari har tomonlama o'rganilgan. Tabiiy allopoliploid ($2/7 = 42$) *Triticum aestivum* (non bug'doy) dunyodagi asosiy donli o'simliklardan biridir. U AABDD genomiga ega.

Dunyo aholisining 35% uchun bu asosiy oziq-ovqat hisoblanadi. Tabiiy allotetraploid T Durum (durum bug'doy yoki makaron) $2/7 = 28$.

Yagona madaniy diploid turi *T monococcum* (bir urug'li bug'doy) 14 xromosomaga ega.

Sun'iy poliploidlarni ishlab chiqarish. Mitoz va meyoza ta'sir qiluvchi barcha omillar poliploidiyaga olib kelishi mumkin: haroratning o'zgarishi, nurlanish, dori ta'siri, mexanik ta'sirlar, dekapitatsiya.

I.I.Gerasimov 1898-1901 yillarda dastlabki hujayralarga efir bug'i, yuqori harorat va hokazo ta'sir qilgandan so'ng birinchi marta *Spirogyra* suvo'tlarining tetraploid hujayralarini tajriba yo'li bilan oldi.

Ayniqsa, kuzgi o'simlikidan ajratilgan alkaloid - Colchicum autumnale. U birinchi marta 1937 yilda A.F.Blaxley, A.J.Avery va B.Nebel tomonidan qo'llanilgan. Kolxisin o'simlik o'sish nuqtalari bilan ishlov beriladi yoki hayvonlarga suvli eritmada yuboriladi. Bu alkaloid xromosomalarning qutblarga ajralishini falaj qiladi (tubulin molekulalarining mikronaychalarga biriktirilishini tormozlaydi), lekin ularning ko'payishiga to'sqinlik qilmaydi.

Aneuploidiya. K.Bridges (1916) xromosomalarning birikkan holda irsiylanish hodisasini kashf etdi, buning natijasida ikkala X xromosoma ham tuxum (XX gameta hosil bo'ladi) yoki somatik hujayraga yo'nalishli (gameta 0) kiradi. XX va 0 tuxumlari X yoki Y-xromosomani olib yuruvchi spermatozoidlar tomonidan urug'lantirilganda XXX, XXY urg'ochi va X0 erkaklar, ya'ni aneuploidlar hosil bo'ladi. Ularning barchasida normal diploid autosomal to'plami mavjud. Bu ularning avlodlarida aneuploidlarning paydo bo'lishi, ehtimol, meyoza davrida xromosomalarning ajratilishi buzilganligi sabablidir.

$2n - 1$ to'plamiga ega bo'lgan organizm monosomik, $2n + 1$ - trisomik, $2n + 2$ - tetrasomik, $2n + 3$ - pentasomik, $2n - 2$ - nullisomik deb ataladi.

1954 yilda amerikalik olim E.Sears 15 yillik mehnatidan so'ng Xitoyning bahorgi bug'doy navi asosida null-tetrasomika, mono- va tetrasomika to'plamini yaratdi. Aneuploid chiziqlar SSSRda 70-yillarda boshqa navlar bo'yicha olingan.

Ikki nusxadagi genomlarga ega bo'lmagan organizmlarda, bug'doyda bo'lgani kabi, butun xromosomaning yo'qolishi, ya'ni nullisomikaning shakllanishi deyarli har doim o'linga olib keladi. Xromosomalarning katta bo'laklarini yo'qotish ham batafsil yoritilgan.

Hayvonlarda aneuploidlar, qoida tariqasida, faqat jinsiy xromosomalarga ta'sir etsagina yashashga qodir bo'ladi. Misol uchun, sichqonlar va odamlarda X0 urg'ochi (monosomika) va XXY erkaklar (jinsiy xromosoma trisomikasi) yashovchan, XXXXX pentasomika -

urg'ochi. Autosomalarda aneuploid bo'lgan hayvonlar, qoida tariqasida, yashashga qodir emas. Shunday qilib, odamlarda 13 va 18-xromosomalarda trisomiya holatida chaqaloqlar kamdan-kam hollarda olti oydan keyin omon qoladilar.

Istisnolar orasida odamlarda 21-xromosomada trisomiklik mavjud. U yashovchan, ammo *Daun sindromi* bilan og'rigan bo'ladi. Ushbu kasallikning xromosoma tabiati 1959 yilda J. Lejeune laboratoriyasida aniqlangan. *Daun sindromi* bo'lgan shaxslarda aqliy zaiflikning klinik belgilari, ko'zning xarakterli bodomsimon tuzilishi, keng burun, qovoqda burma mavjudligi, ko'z qovog'i, burun teshiklari orasidagi katta masofa, qisqa bo'yli, kalta va kalta barmoqli qo'llar va oyoqlar, kaftlardagi chiziqlarning maxsus joylashishi, ichki organlarning, ayniqsa yurak va katta tomirlarning anomaliyalari mavjud. Ular kamdan-kam hollarda 30 yildan ortiq yashaydilar. Onaning yoshi ortishi bilan *Daun sindromi* bo'lgan yangi tug'ilgan chaqaloqlarning chastotasi (%) keskin ortadi.

| | | | |
|------------|-----------|-------------------|-----------|
| 15-19 yosh | 0,03-0,04 | 30-34 - «- | 0,11-0,13 |
| 20-24 - «- | 0,02-0,04 | 35-39 _«_ | 0,33-0,42 |
| 25-29 - «- | 0,04-0,08 | 40 va undan ortiq | 0,80-1,88 |

Aneuploidiya natijasida inson rivojlanishining buzilishi haqida ma'lumot Jadvalda keltirilgan. 2.3 va 2.4-jadval.

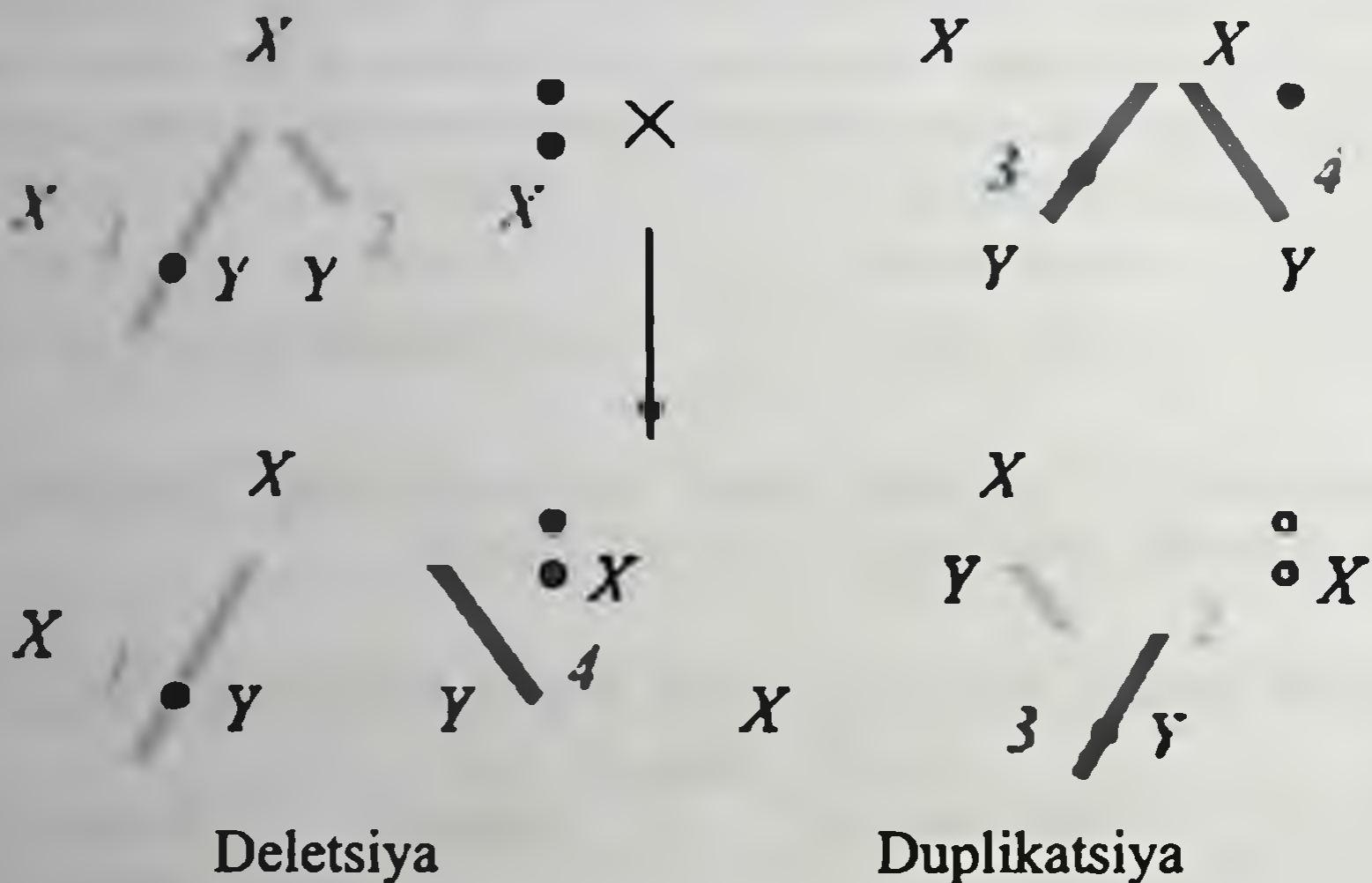
2.3-jadval.

Har xil turdagi anevloidiya bilan bog'liq inson kasalliklari [Ayala, Kaiter, 1988. 65-bet]

| Xromosomalar | Sindrom | Yangi tug'ilgan chaqaloqlarning chastotasi orasida: |
|----------------------------|---------------------|---|
| Autosomalar | Trisomiya 21 | 1/700 pastga |
| | Trisomiya 13 | 1/5000 |
| | XO, monosomiya | 1/5000 |
| Jinsiy xromosomalar (ayol) | XXX, trisomiya | |
| | XXXX, tetrasomiya | |
| | XXXXXX, pentasomiya | 1/700 |
| | XYY, trisomiya | |
| | XXY, trisomiya | |
| | XXYY, tetrasomiya | 1/1000 |

| | | | |
|-----------------------------|---|-------------|-------|
| Jinsiy xromosomalar (erkak) | XXXY, tetrasomiya XXXXXX, pentasomiya XXXXXY, geksomiya | Klinefelter | 1/500 |
|-----------------------------|---|-------------|-------|

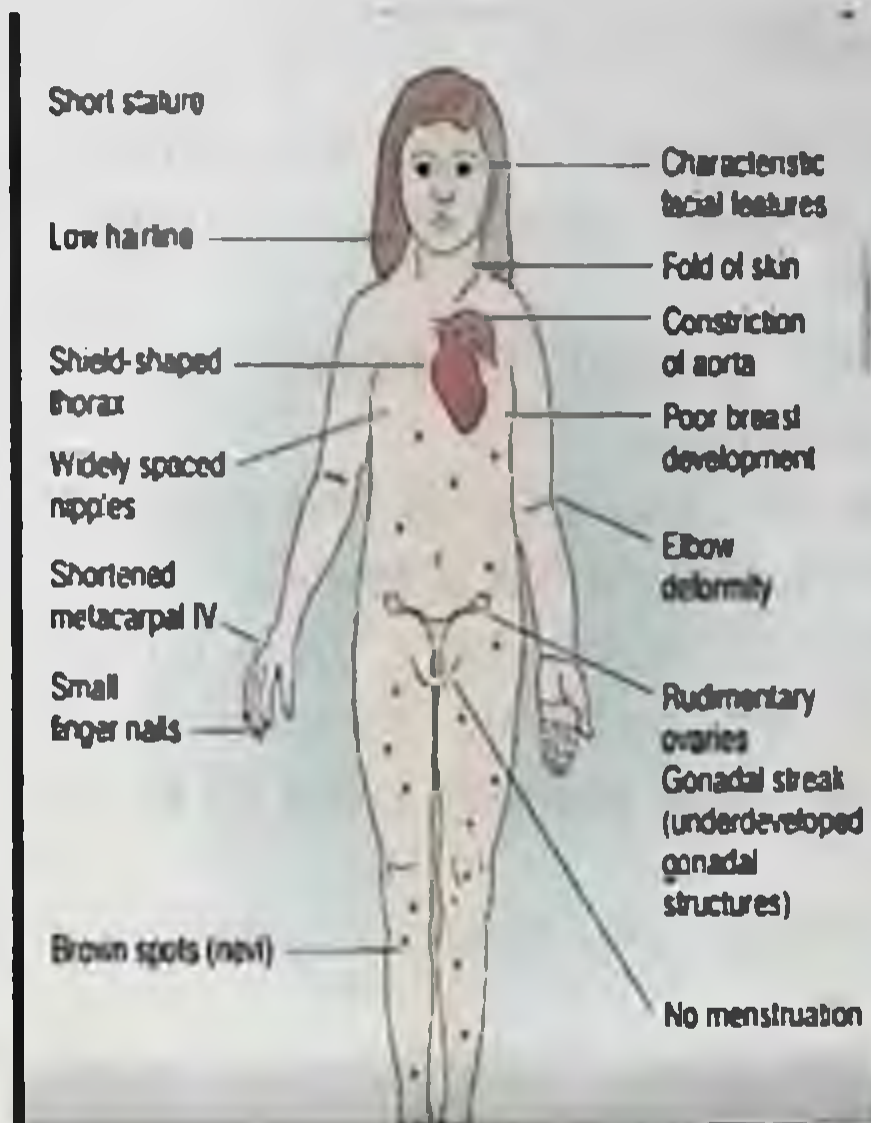
Drosophiladagi segmental aneuploidiya. Drozofilada X va Y xromosomalari, shuningdek, autosomalar va Y xromosomalari o'rtasida 300 ga yaqin translokatsiyalar olingan. Ushbu translokatsiyalarni tashuvchilarda genomda uchta elementni ajratish mumkin: buzilmagan X xromosomasi, Y xromosomasining bir qismiga bog'langan X xromosomasining distal qismining bo'lagi Y ning fragmenti. X xromosomaning proksimal qismiga bog'langan xromosoma (2). Boshqa chiziqda sinish nuqtasi distal yoki proksimal bo'lishi mumkin (3 va 4).



2.12-rasm. Xromosoma elementlarining kombinatsiyasi natijasida segmentar aneuploidiya paydo bo'lishi: X, Y - jinsiy xromosomalar, raqamlar ko'chirilgan xromosomalarni, qora nuqta - sentromerani ko'rsatadi.

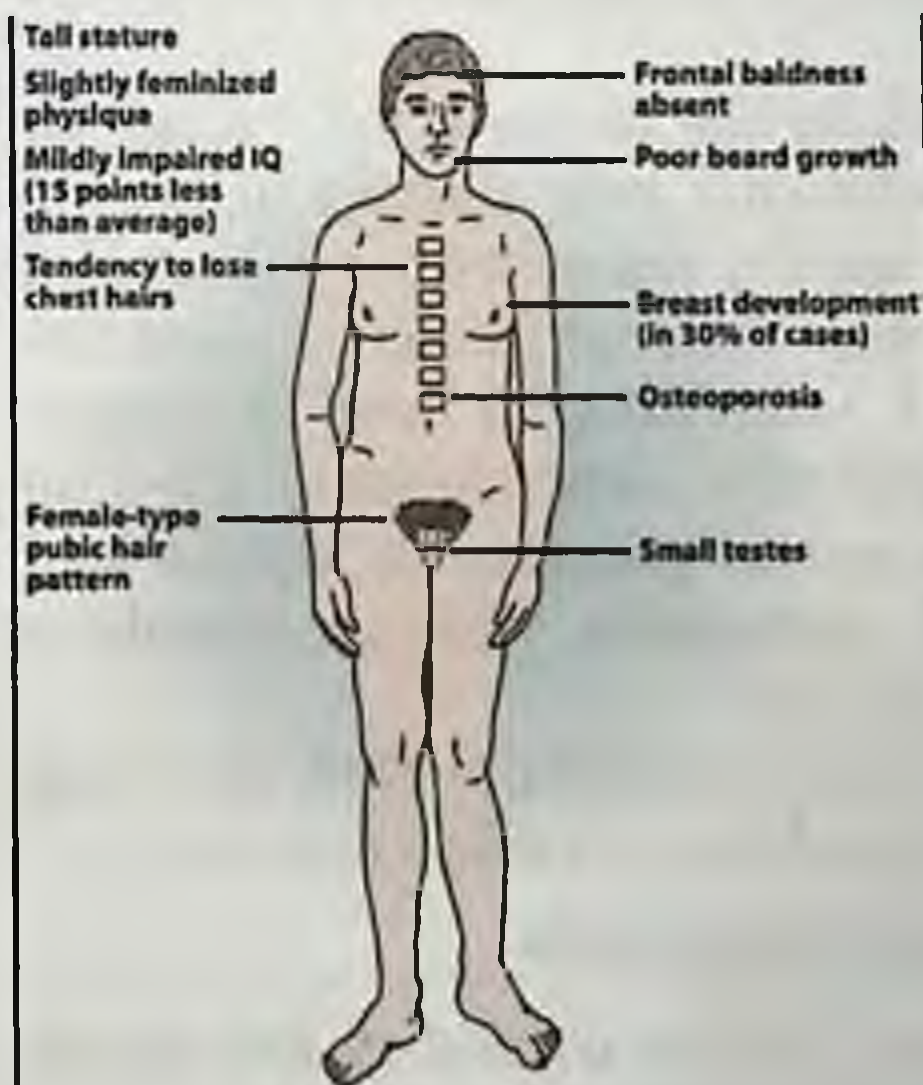
Ushbu ikkita chiziqni kesib o'tish natijasida olingan avlodlar bir nechta sinflar bilan ifodalanadi. Bunday holda, 1 va 4 elementlarning kombinatsiyasi o'chirishni, 2 va 3 kombinatsiyasi esa takrorlashni beradi. Shunday qilib, nasldagi chatishtirish natijasida xromosomaning bir xil segmenti aneuploid holatda ikki marta: bir va uch dozada ifodalanadi.

Odamlarda X-xromosomadagi monosomiyaga xos belgilar Shereshevskiy Tyomer sindromidir. Sindrom birinchi marta 1925 yilda N.A.Shereshevskiy tomonidan tavsiflangan, keyin 1938 yilda X.X.Tyomer tomonidan batafsil o'rganilgan.



2.13-rasm. Shereshevskiy Tyomer sindromi

1. Bo'yning past bo'lishi
2. Yuzning o'ziga hos xarakterli bo'lishi
3. Soch chizig'i tukli
4. Terisi buralgan
5. Ko'krak qalqonsimon
6. Ko'krak oralig'i keng
7. Aorta torayishi
8. Tirsak bo'g'imining deformatsiyasi
9. Kichik timoqlar
10. Jigarrang dog'lar
11. Rudimentlashgan tuxumdonlar
12. Xayzning bo'lmasligi



2.14 -rasm. Odamlarda x xromosoma bo'yicha tri-, tetra-, penta - va geksasomiyaga xos belgilar (Klaynfelter sindromi)

1. Bo'yning baland bo'lishi
2. Frontal qismda soch to'kilishlari yo'q
3. Jismonan bir necha ayollik belgilari
4. IQ o'rtacha darajada kamaygan
5. Ko'krakning kattalashishi
6. Ko'krak qismdan tuklarni yo'qolish tendentsiyasi
7. Soqolni yaxshi rivojlanmaganligi
8. Suyak g'ovaklilikini ortishi (osteoporoz rivojlanishi)
9. Moyak atrofiyasi

2.6. Gaploidiya

Gaploidiya-bu somatik yoki jinsiy hujayralar to'plamida gomologik xromosomalarning har bir jufti ulardan faqat bittasi bilan ifodalangan xromosoma sonining kamayishi hodisasi.

Gaploid-bu somatik hujayralarda gaploid bo'lmagan mantiqiy xromosomalar to'plamiga ega bo'lgan organizm.

Tabiiy gaploidiya spora hosil qiluvchi zamburug'lar, bakteriyalar va bir hujayrali suv o'tlarining hayot aylanish jarayonida uchraydi.

Yuksak o'simliklarda gaploid birinchi marta 1921 yilda daturada topilgan, keyin esa bug'doy va makkajo'xori tarkibida topilgan. Hozirgi vaqtda gaploidiya 71 tur, 39 avlod va 16 oilada ma'lum. Gaploid fenotipi quyidagi xususiyatlarga ega:

1. Retsessiv genlar paydo bo'ladi, chunki ular dominant allellar bilan qoplanmaydi.

2. Tashqi ko'rinishida, qoida tariqasida, ular tegishli diploid organizmlarga o'xshash, ammo juda mayda.

3. O'zaro changlatuvchi gaploidlar changlatuvchilarning o'zi gaploidlardan farqli o'laroq, unchalik yashovchan emas.

4. Hujayralar kichikroq hajmga ega, bu esa gen dozasini kamaytirish bilan izohlanadi.

5. Gaploidlar deyarli sterildir, chunki ular meyoza to'liq gametalar hosil bo'lmaydi: xromosomalarda gomologlar yo'q, shuning uchun ular konyugatsiya qilmaydi va tasodifan ajralib, muvozanatsiz gametalarni hosil qiladi. Kamdan kam hollarda xromosomalarning butun to'plami bitta qutbga o'tadi. Ushbu hujayralardan xromosomalar soni kamaygan gametalar hosil bo'ladi. Bunday gametalar uchrashganda, o'z-o'zini changlatish jarayonida barcha genlar uchun gomozigotli diploid hosil bo'ladi. Vegetativ ko'payish orqali gaploidan olingan o'simliklar genotipga to'liq mos keladigan fenotipga ega.

Gaploid o'simlik to'qimalarida foydali moddalarni olish va o'limga olib keladigan retsessiv somatik mutatsiyalarni yo'q qilish mumkin.

2.7. Irsiy bo'lmagan o'zgarchilik

Tadqiqotchilar uzoq vaqtdan beri odamlar o'rtasidagi ko'p farqlar atrof-muhit sharoitlariga bog'liqligini anglashgan.

Ikki organizm butunlay bir xil genotiplarga ega bo'lsa ham, fenotipik jihatdan, agar ular rivojlanishi davomida turli xil oziqlansa, har xil harorat yoki namlikda bo'lsa, turli kasalliklarga duchor bo'lsa bir-biriga o'xshamaydigan bo'lishi mumkin.

Irsiy jihatdan bir xil bo'lgan organizmlarda mavjud bo'lgan muhit sharoitlari ta'sirida yuzaga keladigan fenotipik irsiy bo'lmagan farqlarni K. Nageli (S. Nagele) 1884 yilda modifikatsiyalar deb atagan.

Modifikatsiyalar haqida ma'lumot, birinchi navbatda, fenotip qanday shakllanganligini tushunish uchun talab qilinadi, chunki organizmning rivojlanishi nafaqat genlar, balki turli xil atrof-muhit ta'siri bilan ham belgilanadi. Modifikatsiyaga misollari keng va juda ko'p.

K. Naegeli Myunxendagi botanika bog'iga alp tog'lari o'simliklarini ko'chirib o'tkazdi va u o'rgangan ko'pgina turlar yangi sharoitlarda tanib bo'lmas darajada o'zgarganini aniqladi: masalan, kichik o'lchamdagi alp qirg'iysi turlari yiriklashib, shoxlangan va ko'plab gullarni olib yurgan. Agar bunday o'simliklar yoki ularning avlodlari toshloq tuproqqa ekilgan bo'lsa, unda orttirilgan xususiyatlar butunlay yo'qoladi va ular yana asl alp shakliga aylandi (Blyakher, 1971). Ayol va erkak bir xil genotipga ega bo'lgan dengiz chuvalchangi *Bonellia viridis*da jinsning rivojlanishi butunlay yashash sharoitlariga bog'liq.

Agar kartoshka poyasining ildiz qismi yorug'likdan sun'iy ravishda mahrum bo'lsa, unda havoda osilgan ildiz mevalari paydo bo'ladi (2.15-rasm).

Kambala suv ostida hayot kechiradi tanasining pastki qismi oq, yuqori qismi qora bo'lib, u o'ljaga yaqinlashib kelganda ham ko'rinmaydi.

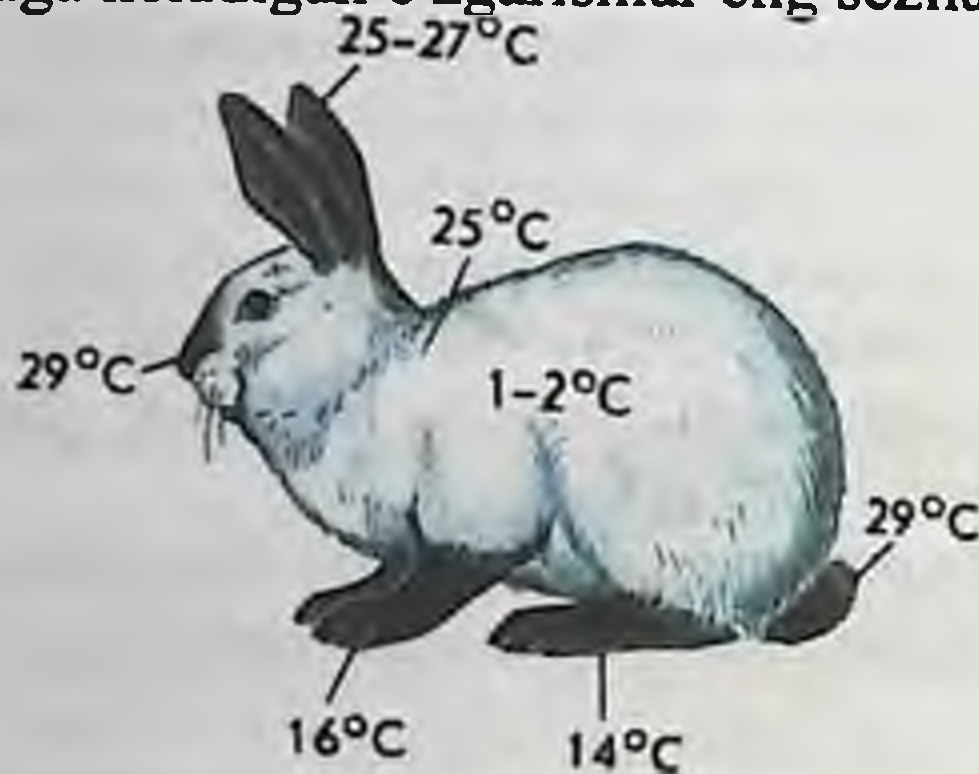
Ermin quyonlarining tumshug'i, panjalari, dumi va quloqlari uchidan tashqari mo'ynasini rangi oq. Agar siz biron bir joyni, masalan, orqa tomonni mo'ynasini qirib olsangiz va hayvonni past haroratda (0-1 °C) ushlab tursangiz, qora mo'yna o'sadi. Agar siz qora mo'ynaning bir qismini olib tashlasangiz va quyonni yuqori haroratli joyga qo'ysangiz, oq mo'ynalar yana o'sadi.



2.15-rasm. Poyasi soyalanganda erdan yuqorida hosil bo'lgan kartoshka ildizlari

Buning sababi shundaki, tananing har bir qismi qon aylanishining o'ziga xos darajasiga va shunga mos ravishda haroratga ega, qora pigment, melanin hosil bo'lishiga yoki parchalanishiga bog'liq (2.16-rasm). Lekin genotip bir xil bo'lib qoladi.

Boshqa ko'plab misollarni sanab o'tish mumkin: har bir kishi bir xil navdagi kartoshka tukanlarining hosildorligidagi katta farqlarni biladi, lekin yoritilgan joylarda va kuchli soyali sharoitlarda, optimal sug'orish yoki qurg'oqchilik sharoitida o'sadi. Sutmizuvchilarda ovqatlanishdagi farqlar tufayli yuzaga keladigan o'zgarishlar eng sezilarli.



2.16-rasm. Quyonlarda pigmentatsiyaning harorat chegaralarini taqsimlash xaritasi [Gershenzon, 1983, 257-bet]. Raqamlar haroratni ko'rsatadi, yuqori harorat mo'ynalarni oq bo'lishiga, pastroq haroratda esa qora bo'ladi.

S.M.Gershenzon [1983] modifikatsiyaning quyidagi xususiyatlarini tavsiflaydi:

1. O'zgartirishning jiddiyligi modifikatsiyani keltirib chiqaradigan omilning tanasiga ta'sirining kuchi va davomiyligi bilan mutanosibdir. Bu muntazamlik modifikatsiyani mutatsiyalardan, ayniqsa genlardan tubdan ajratib turadi.

2. Aksariyat hollarda modifikatsiya organizmning u yoki bu tashqi omillarga foydali, moslashuv reaksiyasidir. Buni yuqorida aytilganlarning ko'pchiligida va turli organizmlardagi boshqa ko'plab modifikatsiyalarda ko'rish mumkin.

3. Adaptiv - bu tabiiy sharoitlarning oddiy o'zgarishlari natijasida yuzaga keladigan, ma'lum bir turning o'tmishdagi evolyutsiya tarixi davomida ko'p marta duch kelgan modifikatsiyalari.

Agar organizm ajdodlari duch kelmagan g'ayrioddiy vaziyatlarga tushib qolsa, unda adaptiv ahamiyatga ega bo'lmagan modifikatsiyalar paydo bo'ladi.

4. Organizm tabiatda kam uchraydigan ekstremal ta'sirlar natijasida yuzaga kelgan modifikatsiyalar hech qanday adaptiv qiymatga ega emas (va ko'pincha haqiqiy deformatsiyalarni ham ifodalaydi). Shu tarzda induktsiya qilingan o'zgarishlar ko'pincha morfozlar deb ataladi. Agar *Drosophila* lichinkalari yoki g'umbaklari rentgen nurlari yoki ultrabinafsha nurlari, shuningdek, maksimal bardoshli harorat ta'sirida bo'lsa, rivojlanayotgan pashshalar tabiati qo'zg'atuvchi omil va uning intensivligiga bog'liq bo'lgan ta'sir qilish vaqtida organizmning rivojlanish bosqichida turli xil morfozalarni boshdan kechiradi.

Ushbu morfozalarning ba'zilari ma'lum genlardagi mutatsiyalar natijasida yuzaga keladigan o'zgarishlarga juda o'xshaydi. Shunday qilib, gumbaklar duchor bo'lgan issiqlik ta'sirida qanotlari yuqoriga o'ralgan, qirqilgan, yoyilgan, kichik o'lchamda bo'lib, fenotipik jihatdan *Drosophila*ning bir nechta mutantlardan farq qilmaydigan pashshalar olingan. Ma'lum genlarning namoyon bo'lishiga o'xshash bunday modifikatsiyalar *fenokopiyalar* deb ataladi.

5. Mutatsiyalarning yuqori doimiylikidan farqli o'laroq, modifikatsiyalar turli darajadagi barqarorlikka ega. Ularning ko'pchiligi teskari, ya'ni yuzaga kelgan o'zgarish, agar uni keltirib chiqargan ta'sir bartaraf etilsa, asta-sekin yo'qoladi. Shunday qilib, teri insolyatsiya ta'sirini to'xtatganda, odamning qorayishi yo'qoladi, mashg'ulot to'xtatilgandan keyin mushaklar hajmi kamayadi va hokazo.

Faqat juda kamdan-kam hollarda modifikatsiya bir necha avlodlarga ta'sir qiladi, asta-sekin yo'qoladi, lekin jinsiy avlodlarga emas, balki vegetativ ko'payish natijasida paydo bo'lgan avlodlarga ta'sir qiladi. Bunday uzoq muddatli modifikatsiyalar, masalan, ifuzoriya-tufilkada tasvirlangan. Dastlab, ular 1,1% dan yuqori bo'lmagan arsen kislotasining konsentratsiyasiga bardosh berdilar. Biroq, ularni yanada kuchliroq eritmalarga o'tkazish orqali ular zaharning 5% konsentratsiyasiga ham toqat qila boshlashlariga erishish mumkin edi. Ta'sirni to'xtatgandan so'ng, tufelkaning arsen kislotasiga chidamliligi asta-sekin kamaydi, lekin faqat 10,5 oydan keyin u boshlang'ich darajaga tushdi, ya'ni modifikatsiya faqat taxminan 600 vegetativ avloddan keyin yo'qoldi.

6. Mutatsiyalardan farqli o'laroq, modifikatsiyalar naslga o'tmaydi. Bu pozitsiya insoniyat tarixi davomida eng keskin muhokama qilingan. Tanadagi har qanday o'zgarishlar, tug'ma va hayot davomida orttirilgan, naslga o'tishi mumkinligiga ishonishgan. Hatto Darwin ham ba'zi modifikatsiyadagi o'zgarishlarni meros qilib olish imkoniyatini tan oldi.

Olingan xususiyatlarni naslga o'tishi g'oyasiga birinchi jiddiy zarbani A.Vaysman berdi. O'zgartirishlar to'g'risidagi qoidani tasvirlab, u 22 avlod davomida oq sichqonlarning dumlarini kesib, ularni bir-biri bilan chatishtirdi. Hammasi bo'lib 1592 ta sichqon tekshirildi va yangi tug'ilgan sichqonlarda dumning qisqarishi aniqlanmadi. Natijalari 1913 yilda nashr etilgan bunday eksperiment umuman kerak emas edi, chunki soliqqa tortiladigan hodisalar ko'pincha oddiy odamlarning hayotida sodir bo'ladi, masalan, shikastlanishlar natijasida kelib chiqadigan deformatsiyalar, jarohatlar hech qachon nasldan-naslga o'tmaydi. "Odamning marosim yoki "urf-odatlar" sabablarga ko'ra qasddan jarohatlanish oqibatlarini - sunnat qilish, quloqlarni, lablarni, burun septumini teshish, tishlarni olib tashlash, oyoqlar, bosh suyagini buzish va boshqalar naslga berilmaydi".

Rossiyada 1930-1950-yillarda Lisenko va uning izdoshlarining "orttirilgan xususiyatlar", ya'ni inson hayoti davomida atrof-muhit omillari ta'sirida sodir bo'lgan va keyinchalik uning avlodlariga etarli darajada o'tishga qodir bo'lgan o'zgarishlar haqidagi noto'g'ri bayonotlari, ya'ni ular ota-ona kabi bir xil shaklda, hatto bu omillarning ta'sirisiz ham namoyon bo'ladi.

Ko'p jiddiy tajribalar turli organizmlarda, modifikatsiyalarning irsiy bo'lmasligini ko'rsatdi va bu turdagi tadqiqotlar endi faqat tarixiy ahamiyatga ega bo'lib qoldi.

1956-1970 yillarda F.Krik "molekulyar biologiyaning markaziy dogmasi" deb ataladigan narsani shakllantirdi, unga ko'ra, ma'lumotni faqat genetik materialdan gen mahsulotlariga - oqsillarga o'tkazish mumkin, ammo teskarisiga amalga oshirib bo'lmaydi.

Reaksiya normasi. Fenotip ikki omilning o'zaro ta'siri natijasida hosil bo'ladi: genotip va tashqi muhit. Muayyan genotipning atrof-muhit sharoitlariga qarab ontogenezning o'zgaruvchanligini ma'lum chegaralarda ta'minlash xususiyati *reaksiya normasi* deb ataladi. Boshqacha qilib aytganda, bu genotipni amalga oshirishda mumkin bo'lgan o'zgaruvchanlikning amplitudasi.

Reaksiya tezligi bir xil genotipli organizmlarda, masalan, vegetativ tarzda ko'payadigan o'simliklar va bir xil egizaklarda yaxshi kuzatiladi. Bunday holda, genotipning reaksiya normasini eng "sof" shaklda aniqlash mumkin.

Muayyan genotipga xos bo'lgan reaksiya normasini to'liq tavsiflash deyarli mumkin emas, chunki buning uchun ma'lum bir genotipning fenotipi ular duch kelishi mumkin bo'lgan barcha atrof-muhit sharoitlarida

qanday o'zgarishini o'rganish kerak bo'ladi. Ammo reaksiya normasining ba'zi o'ziga xos ko'rinishlarini ko'pincha bilish kerak. Masalan, madaniy o'simliklarning yangi shakllarini yaratish yoki mavjud shakllarini yaxshilashga qaratilgan seleksiyada ba'zi navlarning tuproq sifatiga, ekish vaqtiga va o'g'itlar mavjudligiga bo'lgan munosabatida farqlarni o'rnatish zarurati doimo mavjud.

Reaksiya normasining genetik shartliligi qanday? M.E.Lobashov [1967] fikriga ko'ra, reaksiya normasi doirasida belgilarning o'zgarishini ta'minlashga qodir bo'lgan ba'zi omillarni sanab o'tish mumkin:

1. Organizmning belgi va reaksiyalarini poligenik aniqlash.
2. Gen ta'sirining pleyotropiyasi.
3. Mutatsiya namoyon bo'lishining atrof-muhit sharoitlariga bog'liqligi.
4. Organizmning geterozigotaligi, tufayli qaysi genlar hukmronlik munosabatlarini o'zgartirishi mumkin.
5. Gen mahsulotlari darajasida yuzaga keladigan genlarning o'zaro ta'siri - oqsil molekulalarining subbirliliklari.
6. Hujayradagi ontogenez va biosintez tizimidagi rivojlanishning muqobil yo'llari, bir yo'lning to'silishi boshqa yo'l bilan qoplanadi.

Nazorat uchun savollar

1. Morganning belgilarning jins bilan bog'liq nazariyasi nimadan iborat
2. Belgilarning birikkan holda irsiylanishi va krossengover natijasida belgilar qanday namoyon bo'ladi
3. Xromosomalarda yuz beradigan inversiyalar qanday ahamiyatga ega
4. Mini xromosomalar nima ularni ahamiyati nimadan iborat
5. Xromosomada translokatsiya, deletsiya, dublikatsiya jarayonlarini tushuntiring
6. Euploid va aneuploid xromosomalarning ahamiyati
7. Poliploidiya va gaploidiya natijasida sodir bo'ladigan xromosoma kasalliklari
8. Reaksiya normasini tavsiflang

III-BOB. GEN HAQIDQ TUSHUNCHA

3.1 Genomning tuzilishi va tashkillashtirish

Irsiyatda DNKning roli. Ko'rinishidan, genlar va xromosomalarning fizik-kimyoviy tabiati haqidagi birinchi gipoteza N.K. Koltsov tomonidan 1927 yilda, batafsilroq shaklda esa 1935 yilda taklif qilingan (3.1-rasm).

2-bobda aytib o'tilganidek, bakteriyalardagi transformatsiya hodisasini o'rganish natijasida birinchi marta genetik material bo'lib xizmat qilishi mumkin bo'lgan DNK ekanligini ko'rsatdi. Biroz vaqt o'tgach, boshqa turdagi tajribalarda buning yangi dalillari olindi.

Ma'lumki, T2 fag *E.coli* bakteriyasini yuqtiruvchi virusdir. Fag zarralari hujayraning tashqi yuzasida adsorbsiyalanadi, ularning moddasi ichkariga kiradi va taxminan 20 daqiqadan so'ng bakteriya lizinglanadi, ko'p sonli fag zarralari - avlodlarni chiqaradi.

1952 yilda A.Hershey va M.Chase T2 faglar bilan bakteriyalarni yuqtirdilar, ular radioaktiv birikmalar bilan etiketlandi: 32P bilan DNK, 35S bilan fagning oqsil qismi (3.1-rasm). Bakteriyalarga faglarni yuqtirgandan so'ng, sentrifugalash yo'li bilan ikkita fraktsiya ajratildi: fagning bo'sh oqsil qobig'i va fag DNKsi bilan zararlangan bakteriyalar. Ma'lum bo'lishicha, 35S yorlig'ining 80% bo'sh fag membranalarida, 32P yorlig'ining 70% esa infektsiyalangan bakteriyalarda qolgan. Nasl faglari 35S etiketli asl oqsilning atigi 1% ni olgan, ammo ular 32P yorlig'ining taxminan 30% ni ham o'z ichiga olgan.

Ushbu tajriba natijalari to'g'ridan-to'g'ri ota-ona faglarining DNKsi bakteriyalarga kirib, so'ngra ishlab chiqilgan yangi fag zarralarining tarkibiy qismiga aylanishini ko'rsatdi.

DNKning irsiy ma'lumotni uzatishdagi roli haqidagi zamonaviy g'oyalar 1956 yilda F. Krik tomonidan ishlab chiqilgan va 70-yillarda yakunlangan "molekulyar biologiyaning markaziy dogmasi" tomonidan eng yaxshi aks ettirilgan. (3.1-rasm)

Muallif hujayradagi biologik ma'lumotlar uzatishning barcha turlarini uchta guruhga bo'lishni taklif qildi:

1) mavjudligi allaqachon ko'rsatilgan jarayonlar:

DNK → DNK, DNK → RNK,

RNK → oqsil, RNK → RNK;

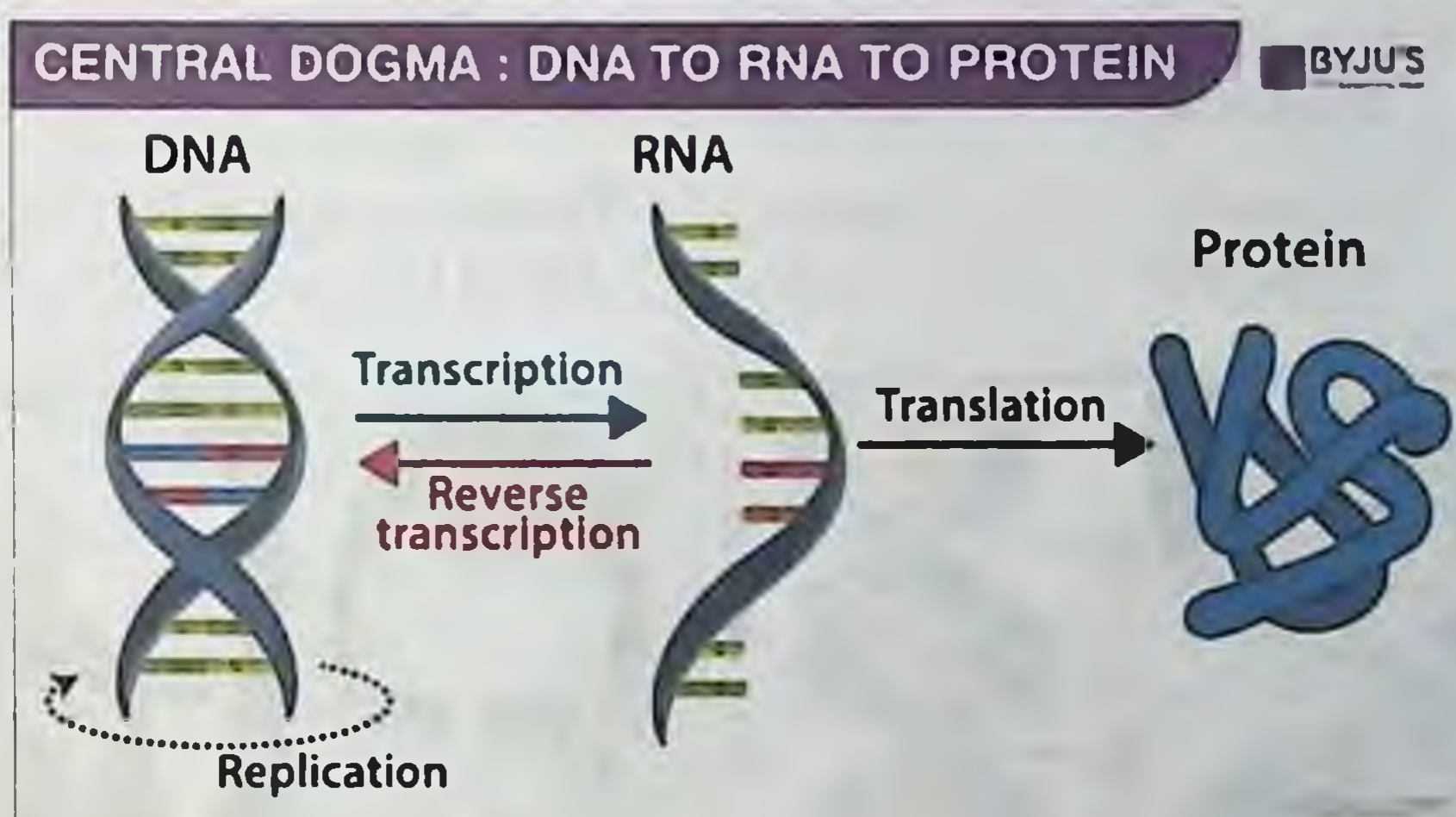
2) eksperimental ravishda aniqlanmagan va nazariy nuqtai nazardin qat'iy zarur bo'lmagan jarayonlar:

RNK \rightarrow DNK, DNK \rightarrow oqsil;

3) imkonsiz transferlar:

oqsil \rightarrow oqsil, oqsil \rightarrow RNK, oqsil \rightarrow DNK.

Shunday qilib, hujayradagi barcha holatlardagi ma'lumotlar zanjiri bo'ylab bir tomonlama uzatiladi: DNK \rightarrow RNK \rightarrow oqsil. Protein DNK yoki RNK sintezi uchun shablon bo'lib xizmat qila olmaydi, chunki oqsil molekulari molekulaning alohida qismlarini to'ldiruvchi xususiyatga ega emas, bu esa uni shablon sifatida ishlatishga imkon beradi.



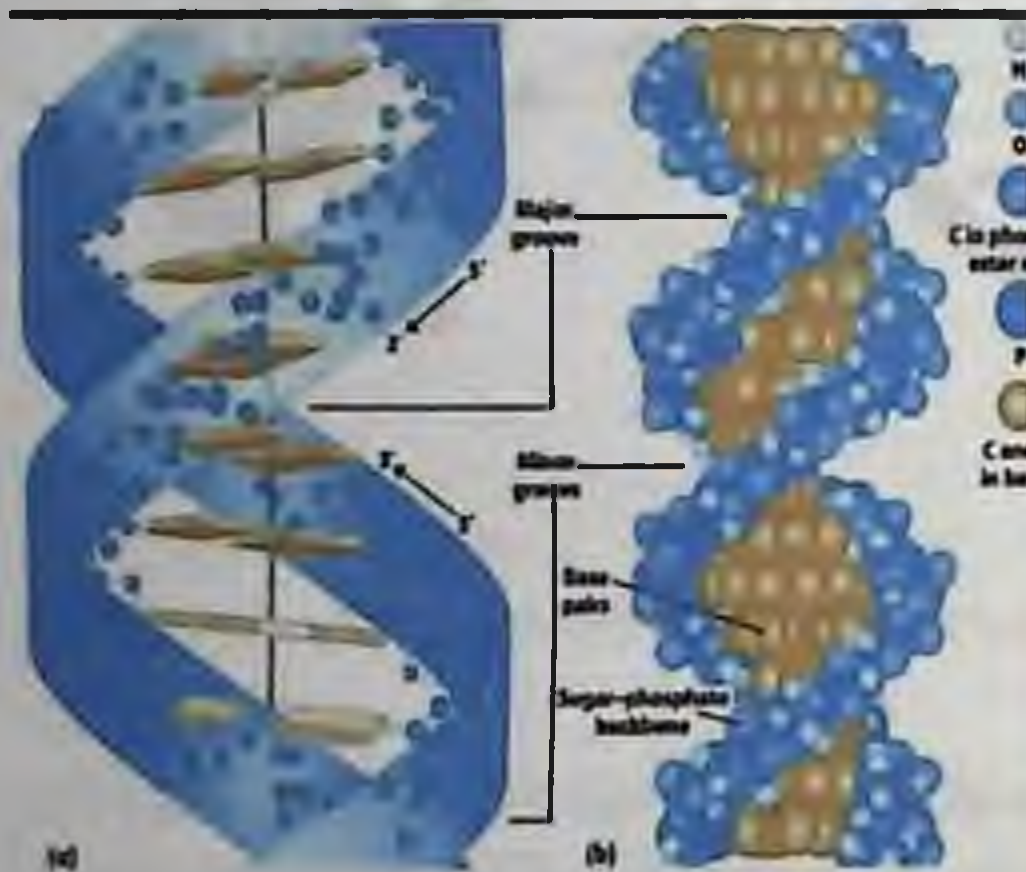
3.1-rasm. "Molekulyar biologiyaning markaziy dogmasi"

DNK tuzilishi. DNK molekulasidagi genetik ma'lumotlar to'rtta azotli asoslardan birini o'z ichiga olgan nukleotid qoldiqlari ketma-ketligi sifatida qayd etiladi: adenin (A), guanin (G), sitozin (C) va timin (T) (3.2-rasm). Azotli asoslar ikki turga bo'linadi: pirimidin va purin. Pirimidinlar olti a'zoli halqadan iborat, purinlar esa ikkita halqaga ega: biri besh a'zoli, ikkinchisi olti a'zoli. Har bir nuklein kislota faqat to'rt turdagi asoslardan sintezlanadi. Xuddi shu purinlar (adenin va guanin) ham DNK, ham RNKning bir qismidir. DNKni tashkil etuvchi ikkita pirimidin sitoz va timindir, RNKda esa timin o'rniga urasil mavjud. Timin urasildan faqat pirimidin halqasining beshinchi pozitsiyasida metil guruhi mavjudligi bilan farq qiladi. Azotli asos va riboza yoki dezoksiriboza uglevod

qoldiqlaridan tashkil topgan birikmalar nukleozidlar deyiladi. Fosfatning nukleozidlariga biriktirilishi nukleotidlarni hosil qiladi. Quyidagi barcha birikmalarning nomlari va qabul qilingan belgilari 3.1- jadvalda keltirilgan:

3.1- jadval

| Asoslar | Nukleozidlar | Nukleotidlar |
|-------------|--------------|-----------------------------------|
| Adenin | (A) Adenozin | Adenil kislotasi (AMP yoki dAMP) |
| Guanin (G) | Guanozin | Guanilik kislota (GMP yoki dGMP) |
| Sitozin (C) | Sitidin | Sitidil kislotasi (CMP yoki dCMP) |
| Timin (T) | Timidin | Timidil kislotasi (dTMP) |
| Uratsil (U) | Uridin | Uridil kislotasi (UMP) |



3.2-rasm. Uotson va Krikning DNK tuzilishi modeli



3.3-rasm. J. Uotson (1928 yilda tug'ilgan) va F. Krik (1916 - 2004)

Muntazam qo'sh spiral ko'rinishidagi DNK modeli (3.2-rasm) 1953 yilda J. Uotson va F. Krik tomonidan taklif qilingan (3.3-rasm).

Har bir zanjir boshqa zanjirning ketma-ketligiga qat'iy mos keladigan nukleotidlar ketma-ketligini o'z ichiga oladi. Bu bir-biriga yo'naltirilgan ikkita zanjirning asoslari orasidagi vodorod aloqalari mavjudligi bilan bog'liq: G va C yoki A va T. Shunday qilib, zanjirlar bir-

birini to'ldiradi. Zanjirlar pentoz molekulasidagi 5' va 3' erkin uchlarining joylashishida qarama-qarshi yo'nalishga ega bo'lganligi sababli ular antiparallel deyiladi.

3.2 Genomika – genom haqidagi fan

Genom va genotip tushunchalarini farqlash kerak. Genotip - bu fenotipik ifodaga ega bo'lgan gen turi. Genom DNK va gaploid xromosomalardan iborat.

Genetikaning tirik organizmlar genomlarining maqsadlarini o'rganishga bag'ishlangan bo'limiga *genomika* deyiladi. Shvetsiyada ba'zi organizmlar genomlarining o'lchamlari 3.2 -jadvalda keltirilgan.

3.2-jadval.

Ba'zi organizmlarning genom o'lchamlari

| Organizm | Gaploid genomning taxminiy hajmi, mjn | Xromosomalarning gaploid soni |
|---|---------------------------------------|-------------------------------|
| Xamirturush (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>) | $1,35 \times 10^7$ | 16 |
| Miksomisetlar (<i>Dictyoslelium discoides</i>) | 7×10^7 | 7 |
| Tripanosoma (<i>Trypanosoma brucei</i>) | 8×10^7 | Noma'lum |
| Nematoda (<i>Caenorhabditis elegans</i>) | 8×10^7 | 11/12 |
| Ipak qurti (<i>Bomhyx mori</i>) | 5×10^8 | 28 |
| Meva chivinlari (<i>Drosophila melanogaster</i>) | $1,65 \times 10^8$ | 4 |
| Dengiz kirpisi (<i>Strongylocentrotus purpuraius</i>) | 8×10^8 | 21 |
| Tirmoqli qurbaqa (<i>Xenopus laevis</i>) | 3×10^9 | 18 |
| Proteus (<i>Necurus maculosus</i>) | 5×10^{10} | 19 |
| Tovuq (<i>Gallus domesticus</i>) | $1,2 \times 10^9$ | 39 |
| Sichqona (<i>Musculus</i>) | 3×10^9 | 20 |
| Sigir (<i>Bovis gumbazlari bizni yotadi</i>) | $3,1 \times 10^9$ | 60 |
| Inson (<i>Homo sapiens</i>) | $2,9 \times 10^9$ | 23 |
| Makkajo'xori (<i>Zea mays</i>) | 5×10^9 | 10 |
| Piyoz (<i>Allium cepa</i>) | $1,5 \times 10^9$ | 8 |
| Arabidoisis (<i>Arabidopsis thaliana</i>) | 7×10^7 | 5 |

Hozirgi vaqtda genom deb ataladigan ko'plab loyihalar ishlab chiqilmoqda.

Maqsad - bu organizm hujayralaridagi barcha DNK molekulalarining asosiy ketma-ketligini aniqlash. Jami 50 ga yaqin "Inson genomi", "Drosophila Genomi", "Ashitqi genomi" dasturlari mavjud.

Inson genomi loyihasida tadqiqotchilar beshta asosiy maqsadga erishishni maqsad qilganlar:

1. O'zgartirilgan gen ham doimiy dori vositasi, ham bo'shliq ham bo'lmagan yoki o'rtacha 2 million bazadan oshmaydigan (2 megabaza – qisqartirilgan Mb, ingliz tilidan *base* – baza) batafsil genetik xaritani yaratishni yakunlash.

2. DNK va xromosomalarning fizik xaritalarini tuzish (0,1 Mb ruxsatli).

3. Butun genomni alohida xarakterli klonlar (har bir klon uchun 5 mjn, 5 mjn) ko'rinishida xaritalash.

Eukariotlar genomining tuzilishi. Eukariotlarning genetik materialining prokariotlarga nisbatan asosiy xususiyati qo'shimcha DNKning mavjudligidir.

E. coli genomik loyihasi doirasidagi tajribalar natijalariga ko'ra, ushbu turning genomini tashkil etuvchi 4 639 221 juft nukleotidning 87,8 % ni haqiqiy va protein kodlovchi genlar yoki tsistronlar, 0,8 % ni kodlovchi genlar egallaydi, oqsil kodlash (tRNK, rRNK va boshqalar) bilan bog'liq bo'lmagan turli RNK fraktsiyalari, 0,7% - kodlanmagan takrorlarni tashkil etadi. Shunday qilib, *E. coli* genomini 88,6% genlar egallaydi va intergenik hududlar nisbatan kichik (taxminan 11%) foizni tashkil qiladi. 4288 aniqlangan bo'shliqlarning o'rtacha hajmi 118 juft nukleotid edi.

Biroq, genlararo intervallar juda tez-tez turli funktsional saytlarni o'z ichiga oladi, ya'ni ular tartibga solish funktsiyalarini bajaradilar.

Eukaryotik organizmlarda boshqacha manzara kuzatiladi. Masalan, odamlarda taxminan $5-10 \times 10^4$ gen mavjud. Shu bilan birga, inson genomining o'lchami taxminan 3×10^9 juft nukleotid. Bu shuni anglatadiki, genomning kodlash qismi barcha DNKning atigi 10-15% ni tashkil qiladi. Biroq, bu hisob-kitoblar 2001 yil 13 fevralda e'lon qilingan "Inson genomi" loyihasi natijalariga ko'ra, genomning atigi 1% kodlovchi ekzonlarga, 24% kodlanmaydigan nitronlarga va 75% genlararo bo'shliqlarga to'g'ri keladi. Boshqacha qilib aytganda, inson genomi DNKsining atigi 1% oqsil sintezi haqidagi ma'lumotlarni kodlaydi. Shunday turlar borki, ularning genomi inson genomidan o'n baravar katta,

masalan, ba'zi baliqlar, quyruqli amfibiylar, nilufar o'simliklari. Qo'shimcha DNK barcha eukariotlarga xosdir.

60-yillarning oxirida Amerikalik olimlar R.Britten va E.Devidsonlar eukaryotlar genomining molekulyar tuzilishining fundamental xususiyatini - turli darajadagi takrorlanishdagi nukleotidlar ketma-ketligi mavjudligini aniqladilar. Bu kashfiyot denaturatsiyalangan DNKning denaturatsiya kinetikasini o'rganish uchun molekulyar biologik usul yordamida amalga oshirilgan.

Eukaryotlar genomida quyidagi fraktsiyalar mavjud:

1. Noyob ketma-ketliklar, ya'ni bir nusxada taqdim etilgan.
2. O'rta (yoki o'rta chastotali) takrorlashlar. Bu o'nlab va yuzlab marta takrorlanadigan ketma-ketliklarni o'zichiga oladi.
3. Yuqori chastotali takrorlashlar, ularning genomidagi soni 106 nusxaga etadi.

Noyob ketma-ketliklar ko'pincha genlar bilan ifodalanadi. Eukariotlardagi genlar soni ikki usuldan birida aniqlanadi. Birinchi usul to'g'ridan-to'g'ri, ya'ni butun genomdagi nukleotidlar ketma-ketligi eksperimental ravishda aniqlanadi, uzoq o'qish ramkalarini o'z ichiga olgan ketma-ketliklar soni. Ko'rinib turibdiki, bunday tahlilni hali ham juda cheklangan miqdordagi turlar, asosan, genomik loyihalar bilan shug'ullanadiganlar ustida olib borish mumkin.

Yana bir yondashuv 20-30 yildan beri qo'llanilgan. Juda oddiy protseduralar yordamida ma'lum bir turdagi genlarning mumkin bo'lgan soni hisoblanadi. Birinchidan, ushbu tur genomining umumiy hajmi aniqlanadi, so'ngra ushbu turdagi genning o'rtacha hajmini bilib, ushbu qiymatga genning o'zining yarmini (genlararo bo'shliqni) qo'shib, genom hajmining qiymati hisoblanadi. Genlar orasidagi bo'shliqqa ega bo'lgan gen hajmining qiymatiga bo'linadi va genlar soni olinadi. Bu baholarning barchasi ma'lum darajada sub'ektivdir, shuning uchun ular juda keng diapazonda o'zgarib turadi.

Takrorlashlar - bir-biriga to'liq yoki asosan bir xil bo'lgan ketma-ketliklar to'plami oilalarni hosil qiladi. Ko'pincha, yuqori chastotali takroriy va asosiy DNK nukleotidlari tarkibidagi sezilarli farqlar tufayli, seziy xlorid zichligi gradientida sentrifugalash paytida oldingi shakl qolgan DNK qismiga qaraganda yuqori yoki pastroq suzuvchi zichlikka ega bo'lgan sun'iy yo'ldosh cho'qqilari deb ataladi. Genomning bu qismi kengaytirilgan bloklarni tashkil etuvchi qisqa (5-12 juft nukleotid) takroriy oilalarning kichik (10-15) soni bilan ifodalanadi. Ko'pgina

turlarda bu fraktsiya genomning 10% dan ko'pini egallamaydi. Sichqonlar va kalamushlar kabi shunga o'xshash turlar butunlay boshqacha yuqori chastotali ketma-ketlikka ega: kalamushda ularning nukleotid tarkibi asosiy DNKdan farq qilmaydi, sichqon genomida esa aniq AT ga boy yo'ldosh mavjud.

Bu shuni anglatadiki, yuqori chastotali takrorlashlar spetsifikatsiya paytida tez o'zgarishlarga qodir bo'ladi.

Eukaryotik genomning qolgan 90% noyob va takrorlanuvchi ketma-ketliklarning almashinishi (interpersiyasi) tamoyili asosida qurilgan. Interspersiyaning ikkita asosiy turi shartli ravishda ajralib turadi, ular birinchi marta tasvirlangan turlar nomi bilan atalgan: "ksenopus" tipidagi interspersiya *Xenopus laevis*da topilgan) va "Drosophila" tipi (birinchi marta *D.melanogaster*da tasvirlangan).

Xenopus laevis genomining taxminan 50% da, taxminan 1500 juft nukleotid bo'lgan noyob ketma-ketliklar takrorlanuvchilar bilan almashadi, ularning o'rtacha hajmi 300 juft nukleotid. *Xenopus* tipidagi qolgan genomlarda qo'shni takrorlashlar orasidagi masofa sezilarli darajada 1-2 ming juft nukleotiddan oshadi.

Xenopus genom tuzilishi, ayniqsa hayvonlar orasida keng tarqalgan.

Sutemizuvchilar va odamlar ham genom tashkilotining ushbu turiga tegishli. Inson va boshqa primat genomlarining o'ziga xos xususiyati - taxminan 300 juft nukleotid uzunlikdagi yuqori chastotali takrorlanishlar mavjud. Odamlarda bu takrorlashlar *Alu* I cheklovchi fermenti tomonidan kesilgan joyni o'z ichiga oladi. Bunday takrorlashlar soni $5 \times 10^5 - 10^6$ nusxaga etadi.

Drosophila interspersion jihatidan "ksenopus" tipidagi genomli turlardan keskin farq qiladi. 5600 juft nukleotid uzunlikdagi takrorlanuvchi ketma-ketliklar uzunligi kamida 13000 juft nukleotid bo'lgan noyob bo'lganlar bilan almashtiriladi. Shunisi qiziqki, *D. melanogaster*ga yaqin bo'lgan *Musca domestica*da genom "ksenopus" turiga ko'ra tuzilgan. Bu fakt to'g'ridan-to'g'ri evolyutsiya jarayonida ketma-ketlik almashish tabiatining juda tez o'zgarishi mumkinligini ko'rsatadi.

Interspersiya parametrlariga ko'ra, qushlar ksenopus turi va *Drosophila* tipi o'rtasida oraliq pozitsiyani egallaydi. Ko'pgina turlarni ikkala turga ham belgilash mumkin emas.

3.3. DNK replikatsiyasi. Replikatsiya mexanizmlari.

Uotson va Krik 1953 yilda o'zlarining ikkinchi ishlarida irsiy materialni nusxalashning mumkin bo'lgan mexanizmini taklif qilishdi. Tasavvur qilish osonki, DNK molekulasining zanjirlari ajraladi va ularning har biri yangi komplementar zanjir sintezlanadigan shablona aylanadi. Natijada, ota-molekuladan farq qilmaydigan ikkita qiz ikki zanjirli DNK molekulalari hosil bo'ladi.

Har bir DNK molekulasi asl asosiy molekulaning bir zanjiridan va yangi sintez qilingan bitta zanjirdan iborat. Bunday nusxa ko'chirish mexanizmi *yarim konservativ* deb ataladi. Shu bilan birga, yana ikkita model muhokama qilindi, ulardan biri "*konservativ*", ikkinchisi - "*dispersoin*". Yarim konservativ mexanizmning mavjudligi 1958 yilda M.Meselson va F.Stahl tomonidan isbotlangan. Mualliflar azotning yagona manbai $^{15}\text{NH}_4\text{Cl}$ (ammoniy xlorid) bo'lgan minimal muhitda *E.coli* bakteriyalarini bir necha avlodlar davomida etishtirishgan. Bu birikmada oddiy ^{14}N izotopni ^{15}N bilan almashtirildi. Natijada, bakteriyalarning barcha hujayrali komponentlari, shu jumladan DNK molekulalaridagi purinlar va pirimidinlar og'irroq azot ^{15}N ni o'z ichiga olgan. Keyin hujayralar ^{14}N izotopli muhitga o'tkazildi. 1 yoki 2 avloddan so'ng DNK izolyatsiya qilindi va CsCl gradientida sentrifuga qilindi. Engil yoki og'ir zanjirlarni, shuningdek, gibrid $^{15}\text{N} / ^{14}\text{N}$ ni o'z ichiga olgan fraksiyalar osongina ajratilgan (3.4-rasm).



3.4-rasm. DNK replikatsiyasining yarim saqlanishini isbotlovchi Meselson va Stahl tajribalarining sxemasi [Russell, 1998. P. 346]

Birinchi avlod bakteriyalaridan ajratilgan DNK sentrifugalashda gibril $^{15}\text{N} / ^{14}\text{N}$ zanjirlardan iborat bitta tasmani, ikkinchi avlodda ikkita tasma hosil qiladi: $^{14}\text{N} / ^{14}\text{N}$ va $^{15}\text{N} / ^{14}\text{N}$, bu esa yarim konservativ replikatsiya naqshini ko'rsatadi.

1957 yilda A.Kornberg E.coli bakteriyasida nukleotidlardan DNK polimerlanish jarayonini katalizlovchi ferment - DNK polimeraza I.Kornbergning kashfiyoti oddiy biokimyoviy reaksiyalar DNK molekulalarining ikki baravar ko'payishiga asos bo'lishini ko'rsatdi. Zamonaviy tushunchalarga ko'ra, prokariotlarda DNK replikatsiyasida quyidagi xususiyatlar ajralib turadi.

Supersperallashgan DNKning relaksatsiyasi. Bu jarayon topoizomeraza fermenti tomonidan katalizlanadi. Ikki DNK zanjirining har biri yangi zanjir sintezi uchun shablon bo'lishi uchun DNK zanjirlari to'g'rilanishi yoki bo'shashishi kerak. DNK molekulasining haddan tashqari o'ralgan holati turli sabablarga ko'ra, masalan, nukleoidda qatlanish yoki replikatsiya paytida spiralning ochilishi natijasida yuzaga kelishi mumkin. Yechishda kuchlanish paydo bo'lishi kerak, bu DNK molekulasining salbiy o'ta burilishi va aylanishiga olib keladi. Ushbu o'taspirallashgan topoizomerazalar deb ataladigan fermentlar guruhi tomonidan olib tashlanadi. Topoizomeraz I replikatsiya ayrisi oldidagi mintaqada DNK zanjirlaridan birida vaqtinchalik uzilishni keltirib chiqaradi, bu DNK spiralining o'z o'qi atrofida aylanishiga imkon beradi. Haddan tashqari kuchlanishni olib tashlagandan so'ng, buzilgan elektron qayta tiklanadi. Topoizomeraz II ayrilgan zanjirlarning uchlarini bir-biriga bog'lab, vaqtinchalik ikki ipli uzilish hosil qiladi.

Ushbu fermentning mavjudligi murakkab to'quv va tugunlarni ochishga imkon beradi. Keyin, replikatsiya boshlanadigan va replikatsiyaning kelib chiqishi (*oriC*) deb ataladigan ota-ona DNK molekulasining bo'shashgan qismida inisiator (tashabbuskor) oqsillar joylashadilar.

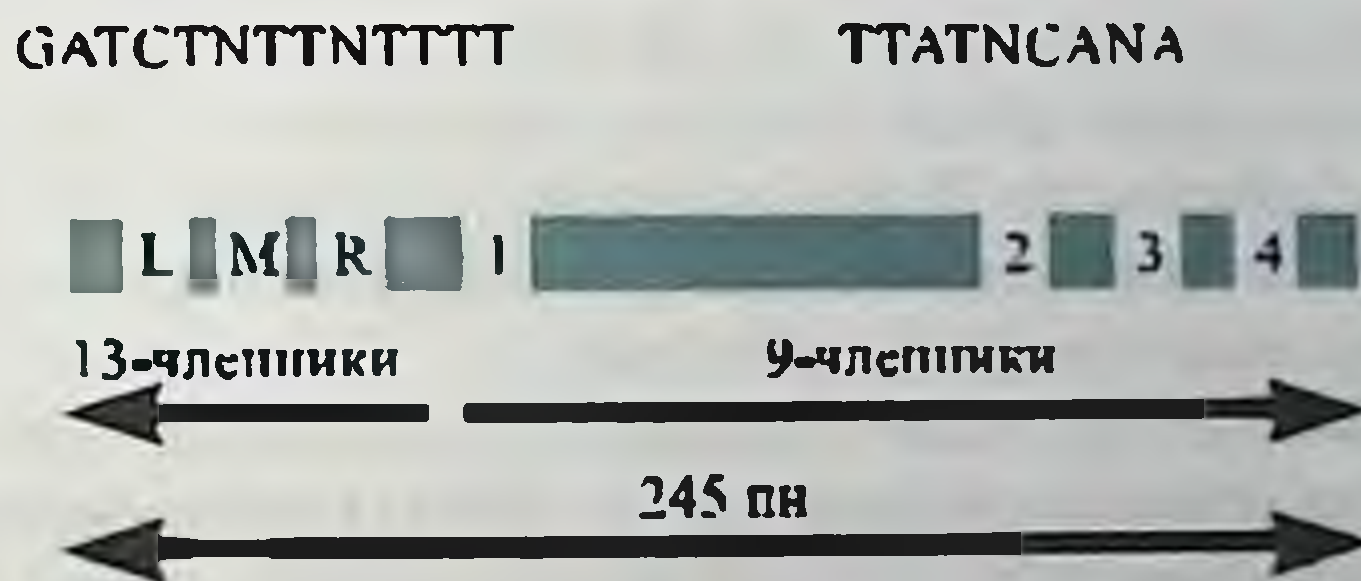
Replikatsiyani kelib chiqishi E.coli va Bacillusda yaxshiroq o'rganilgan. Xromosoma replikatsiyasining kelib chiqishi, *oriC*, DNK qutilari deb ataladigan va ular orasida joylashgan qisqa ketma-ketliklarga ega bo'lgan hududlarni o'z ichiga oladi.

Nukleotidlarning o'ziga xos "motivi" bo'lgan DNK bokslari, asosan, 9 juft nukleotid, AT ning yuqori miqdori bo'lgan 12-13 juft nukleotid bo'laklari bilan kesishadi. 9 a'zoli ketma-ketliklarning o'zi ham bevosita,

ham bir-biriga nisbatan teskari tartibda joylashishi mumkin. Misol uchun, R mintaqasidagi B. subtilis bitta TTATCACA fragmentiga va teskari yo'nalishda yo'naltirilgan yana ikkita to'qqiz a'zoli qutiga ega, almashtirish bilan nukleotid juftlaridan biri. Hammasi bo'lib, B subtilis *oriC*da 15 ta DNK boksiga ega.

OriC mintaqasi saqlanib qolgan: shunga o'xshash tarkibdagi DNK bokslari boshqa bakteriyalarda xromosomaning mos keladigan joyida joylashgan (garchi *Mycoplasma genitalium*da barcha bakteriyalar uchun umumiy bo'lgan replikatsiya fermentlari mavjudligiga qaramay, DNK bokslari topilmagan). DNK qutilarining o'zi oqsil yoki RNKni kodlamaydi, garchi ular orasida alohida genlar joylashgan. Ushbu genlarning mahsulotlari, shuningdek, DNK replikatsiyasining "saqlanishida" ham katta rol o'ynaydi.

Mavhum "minimal replikatsiyalanish" sxemasi shaklda ko'rsatilgan. 6.9. *In vitro* tizimida *oriC*da replikatsiya boshlanishi oltita oqsilni o'z ichiga olgan kompleks hosil bo'lishi bilan boshlanadi: DnaA, DnaB, DnaC, HU, Gyrase va SSB. Birinchidan, DnaA monomeri 9-a'zoli ketma-ketligi bilan bog'lanadi, so'ngra bu oqsilning 20-40 monomeri katta agregat hosil qiladi, kelib chiqishi DNKsi uni o'rab oladi va DNK zanjirlari uchta 13-a'zoli ketma-ketlik hududida ajratiladi. Keyingi bosqichda DnaB/DnaC *oriC*/DnaA kompleksiga biriktirilib, radiusi 6 nm bo'lgan sharga mos keladigan taxminan 480 kDa agregat hosil qiladi. Natijada replikatsiya ayrisi hosil bo'ladi.



3.5-rasm. Bir-biridan ma'lum masofada joylashgan 9 va 13 a'zoli takrorlashlar seriyasidan iborat "minimal replikatsiyalanish" ni tashkil etish [Lewin, 2000. P. 403]

DNK bokslari, oraliq hududlar va ularning sonining joylashish tartibi *oriC* ning evolyutsion tabaqalanishi asosan dublikatsiyalar va triplikatsiyalar bilan bog'liqligini ko'rsatadi.

E.coli va *B.subtilis*dagi *oriC* mintaqasi ma'lum plazmidlarning bo'laklari bilan bog'langanda avtonom replikatsiyaga qodir "mini-xromosoma" ga aylanadi.

DNK juft spiraling denaturatsiyasi va tekislanishi. Bu jarayonlar DNK helikaza fermenti tomonidan katalizlanadi. DNK sintezi bir zanjirli shablonda sodir bo'lganligi sababli, undan oldin ikkita DNK zanjirining majburiy ajratilishi kerak. Iplar ajralib chiqa boshlagan joy Y shaklidagi bo'lgani uchun replikatsiya ayrisi deb ataladi (3.6-rasm).



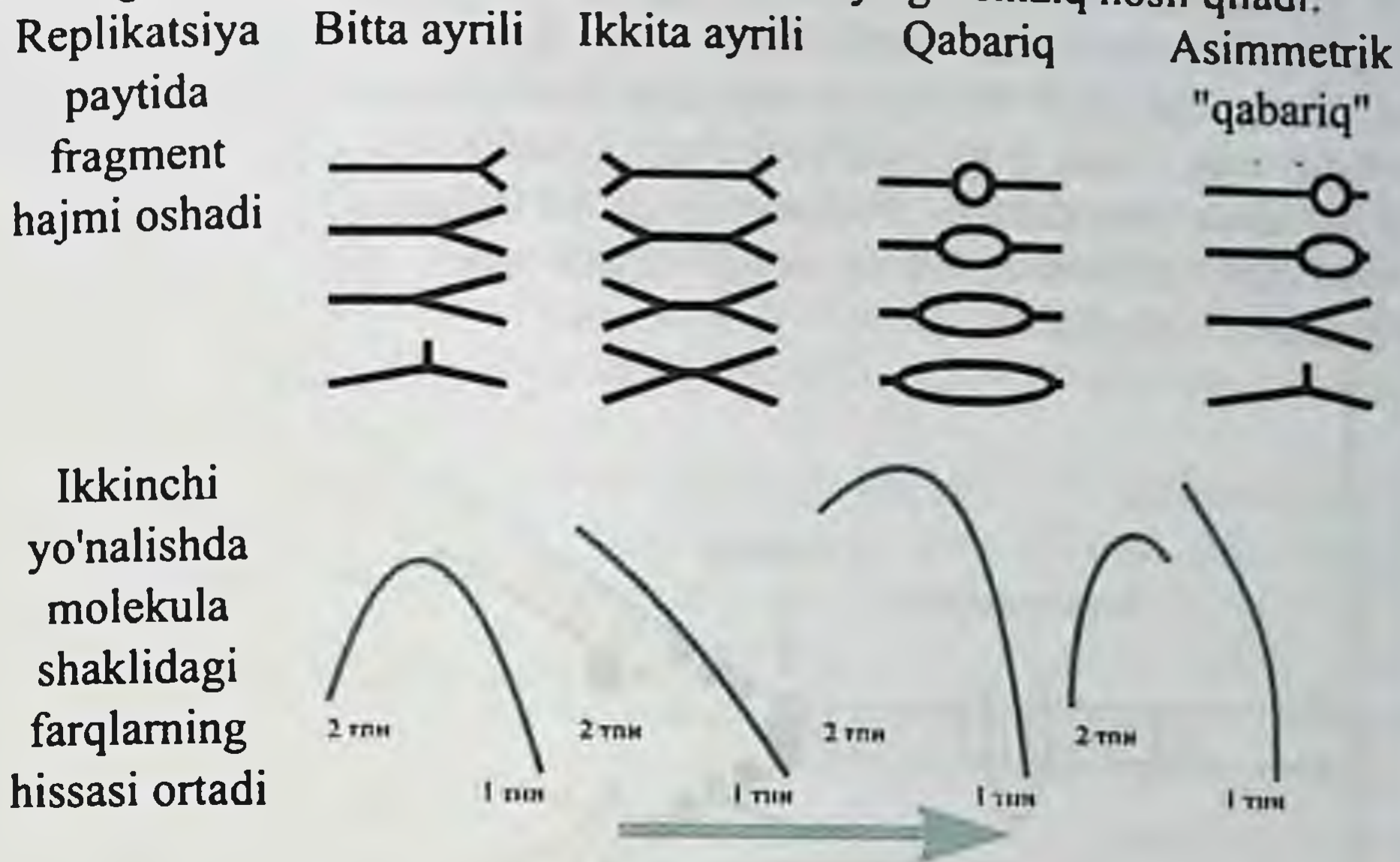
3.6-rasm. Bir yoki ikkita replikatsiya ayrisi bilan replikatsiya ko'zining shakllanishi.

Aynan shu replikatsiya ayrisida DNK polimerazalari qiz DNK molekulalarini sintez qiladi. DNKning replikatsiya tugallangan qismi replikatsiya qilinmagan DNKdagi pufak yoki "ko'z" kabi ko'rinadi. Replikatsiya "ko'zlari" replikatsiyaning boshlang'ich nuqtalari yoki kelib chiqishi joylashgan joylarda hosil bo'ladi.

Replikatsiyaning kelib chiqishini tavsiflashning turli usullari mavjud. Eng zamonaviylaridan biri bu DNKni ko'paytirishning *ikki o'lchovli elektroforez* usuli. U replikatsiya jarayonida yuzaga keladigan fazoviy strukturasi o'zgarishiga qarab DNK molekulasiining elektroforetik harakatchanligining o'zgarishiga asoslangan. Birinchidan, cheklovchi DNK bo'laklari birinchi yo'nalishda massa bo'yicha ajratiladi.

Ikkinchi yo'nalishda ajralish ko'proq molekula shakliga bog'liq. Replikatsiya qiluvchi molekulalarning har xil turlari xarakterli egri chiziqlar hosil qiladi (3.7-rasm). Bitta ayri bo'lagi barcha uchta shoxchalar

bir xil uzunlikdagi va molekulyar struktura imkon qadar chiziqli bo'lmagan holatda egilish nuqtasi bilan oddiy egri chiziq hosil qiladi.



3.7-rasm. Birinchi yo'nalishda massa bo'yicha ajratish. Ikki o'lchovli elektroforezda replikatsiya qiluvchi cheklash fragmentining tarqalish egri chizig'i shaklining kelib chiqish holatiga va replikatsiya ayrilari soniga bog'liqligi [Lewin, 2000. P. 353]

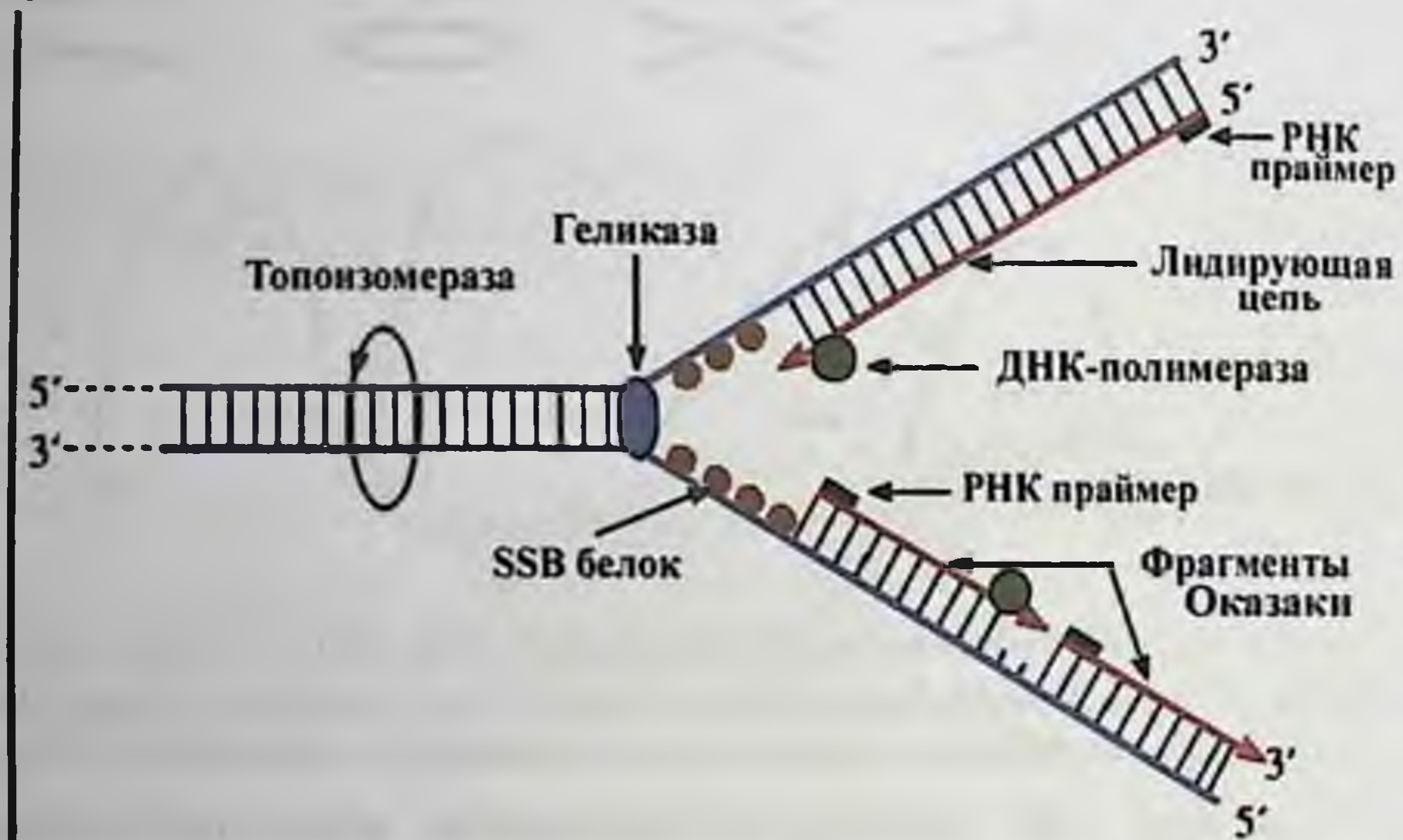
Ikkita ayri yoki "qabariq" bo'lgan parcha uchun ham shunga o'xshash fikr yuritish mumkin. Asimmetrik pufak ikki egri chiziq bilan tasvirlanadi, bunda "qabariq" ayrilardan biri DNK bo'lagining oxiriga "yetib kelganda" Y-ayriga aylanadi. DNK zanjirlarining ajralishi uchun maxsus ferment - DNK helikazasi (dnaB genining mahsuloti) ishlaydi, u replikatsiya jarayonini boshlaydigan oqsillar bilan bog'lanadi va keyin DNK molekulasiga o'tadi.

Bu ferment DNKning bir zanjiri bo'ylab harakatlanadi va qo'sh spiralning bir qismiga duch kelganda, asoslar orasidagi vodorod aloqalarini buzadi, iplarni ajratadi va replikatsiya ayrisini oldinga siljitadi.

Qolgan ipning uzluksiz replikatsiyasi. DNK molekulasining ikkita zanjirining antiparallel tuzilishi replikatsiya uchun bir qator muammolarni keltirib chiqaradi. Ayriharakatlanayotganda, ikkita qiz zanjirlar bir vaqtning o'zida sintez qilinishi kerak.

Vilka bir ipda 5' dan 3' gacha, ikkinchisida esa 3' dan 5' gacha yo'nalishda harakat qiladi. Lekin nuklein kislotalar faqat 5' dan 3'

uchigacha sintezlanadi. Masala shunday echiladiki, ona iplardan birida 5'-3' yo'nalishda doimiy ravishda yangi ip sintezlanadi (3.8-rasm), bu replikatsiya ayrisi harakati bilan mos keladi. Bu etakchi (yoki boshlang'ich) zanjir. Boshqa ip, orqada qolgan, qisqa bo'laklarning sintezi tufayli ham 5' dan 3' gacha o'sadi, ammo ular ayrilar harakatiga teskari yo'nalishda sintezlanadi. Prokaryotlarda bo'laklarning uzunligi 1000-2000 juft nukleotid. Ularni kashf etgan olim sharafiga "Okazaki parchalari" deb ataladi.



3.8-rasm. Replikatsiya ayrisida asosiy oqsillarning joylashishi

Oqsillarning DNK molekulasini ochish orqali ishtirok etishi DNK zanjirlari uzilganda, molekula ancha harakatchan bo'ladi. Yagona zanjirlar tuzilishidagi barcha mumkin bo'lgan buzilishlar SSB oqsillari (bir zanjirli DNKni bog'lovchi oqsillar yoki spiralni beqarorlashtiruvchi oqsillar) ta'siri tufayli chiqarib tashlanadi. Ular bitta iplar bilan bog'lanadi, ularni barqarorlashtiradi, shu bilan birga asoslarni yopmaydi va ularni DNK polimeraza uchun ochiq qoldiradi. SSB oqsilining to'rtta bir xil bo'linmalaridan iborat tetramer 32 juft nukleotid DNK segmentiga bog'lanadi.

Har bir replikatsiya ayrilarida bu oqsilning 200 dan ortiq molekulalari mavjud .

Yangi DNK zanjirlari sintezining boshlanishi. DNK polimerazalari shablonda DNK sintezini boshlay olmaydi, faqat mavjud polinukleotid zanjirining 3'-uchiga yangi deoksiribonukleotid birliklarini

qo'shishi mumkin. Nukleotidlar qo'shiladigan bunday oldindan tuzilgan zanjir *praymer* deb ataladi (3.8-rasmga qarang), u RNKdan iborat. Qisqa RNK praymeri ribonukleozid trifosfatlardan tuzatuvchi faollikka ega bo'lmagan ferment yordamida sintezlanadi va DNK *praymazasi* deb ataladi. Praymaza faolligi bitta fermentga yoki DNK polimeraza bo'linmalaridan biriga tegishli bo'lishi mumkin. Praymaza spiral DNK bilan bog'lanib, praymosoma deb ataladigan strukturani hosil qiladi va RNK praymerini sintez qiladi. RNK praymerlari DNK polimeraza III ta'sirida cho'ziladi, so'ngra shablon zanjirlarini to'ldiruvchi yangi DNK zanjirlarini sintez qiladi.

DNK polimeraza III ta'siri. DNK-gelikazasi DNK molekulasining iplarini boshlash nuqtasidan uzoqroqda ajratishda davom etadi. Yangi matritsa lider ip doimiy ravishda lider zanjirdan sintezlanadi. SSB oqsillari orqada qolgan ipning shablonida yig'ilib, ipni kengaytirilgan holatda ushlab turadi, so'ngra RNK praymerlari sintezlanadi, bu jarayon praymaza tomonidan katalizlanadi, bu hali ham gelikaza bilan bog'lanishda davom etadi. Praymer yangi Okazaki fragmenti sintez qilinganda SSB oqsillarini siqib chiqaradigan DNK polimeraza III ta'sirida uzaytiriladi.

Zanjirni qolgan bo'laklarini bog'lash. Zanjirni qolgan ipining okazaki bo'laklari bir-biriga bog'lanib, uzluksiz ip hosil qiladi. Bu ikkita fermentning faolligini talab qiladi bular: DNK polimeraza I va DNK ligaza. Bu vaqtda DNK polimeraza III DNKdan ajralib chiqadi va DNK polimeraza I 5'-3' yo'nalishda DNK sintezini davom ettiradi, shu bilan birga RNK primerining bir qismini olib tashlaydi.

Barcha RNK nukleotidlarini DNK nukleotidlari bilan almashtirgandan so'ng, ikkita DNK bo'lagi o'rtasida bir ipli bo'shliq qoladi, bu esa DNK ligaza bilan tikiladi.

Demak, prokariotlarda replikatsiya jarayoni juda murakkab. Endi ma'lumki, replikatsiya jarayonining asosiy oqsillari bir-biri bilan chambarchas bog'liq bo'lib, DNK zanjirlari va fermentlarining o'ziga xos joylashuvi bilan replikatsiya mashinasi yoki replizoma hosil qiladi. Ortiqcha ip egilib, uning DNK polimeraza III i yetakchi ipning DNK polimeraza III bilan kompleks hosil qiladi. Bu egilish har bir sintez qilingan Okazaki fragmentining 3'-uchini yangi Okazaki fragmentining sintezi boshlanadigan joyga olib keladi. Praymaza-gelikaza kompleksi replikatsiya ayrisi bilan birga harakatlanib, yangi RNK praymerlarini

sintez qiladi. Qolgan zanjirdagi DNK polimeraza III ayrilar bilan birga oldinga siljigan holda qayta-qayta ishlatiladi.

Shunday qilib, DNK ikkala shablon zanjirida teng darajada samarali sintezlanadi.

DNK replikatsiyasi jarayonida xatolarni tuzatish. Tirik organizmlarning genetik materiali juda katta va yuqori aniqlik bilan takrorlanadi. O'rtacha 3 milliard juft nukleotid DNKdan iborat sutemizuvchilarning genomini ko'paytirish jarayonida uchtadan ko'p xatolik yuzaga kelmaydi. Shu bilan birga, DNK juda tez sintezlanadi (uning polimerizatsiya tezligi bakteriyalarda sekundiga 500 nukleotiddan sutemizuvchilarda sekundiga 50 nukleotidgacha).

Replikatsiyaning yuqori aniqligi, uning yuqori tezligi bilan birga, tuzatishni amalga oshiradigan, ya'ni xatolarni bartaraf etadigan maxsus mexanizmlar mavjudligi bilan ta'minlanadi.

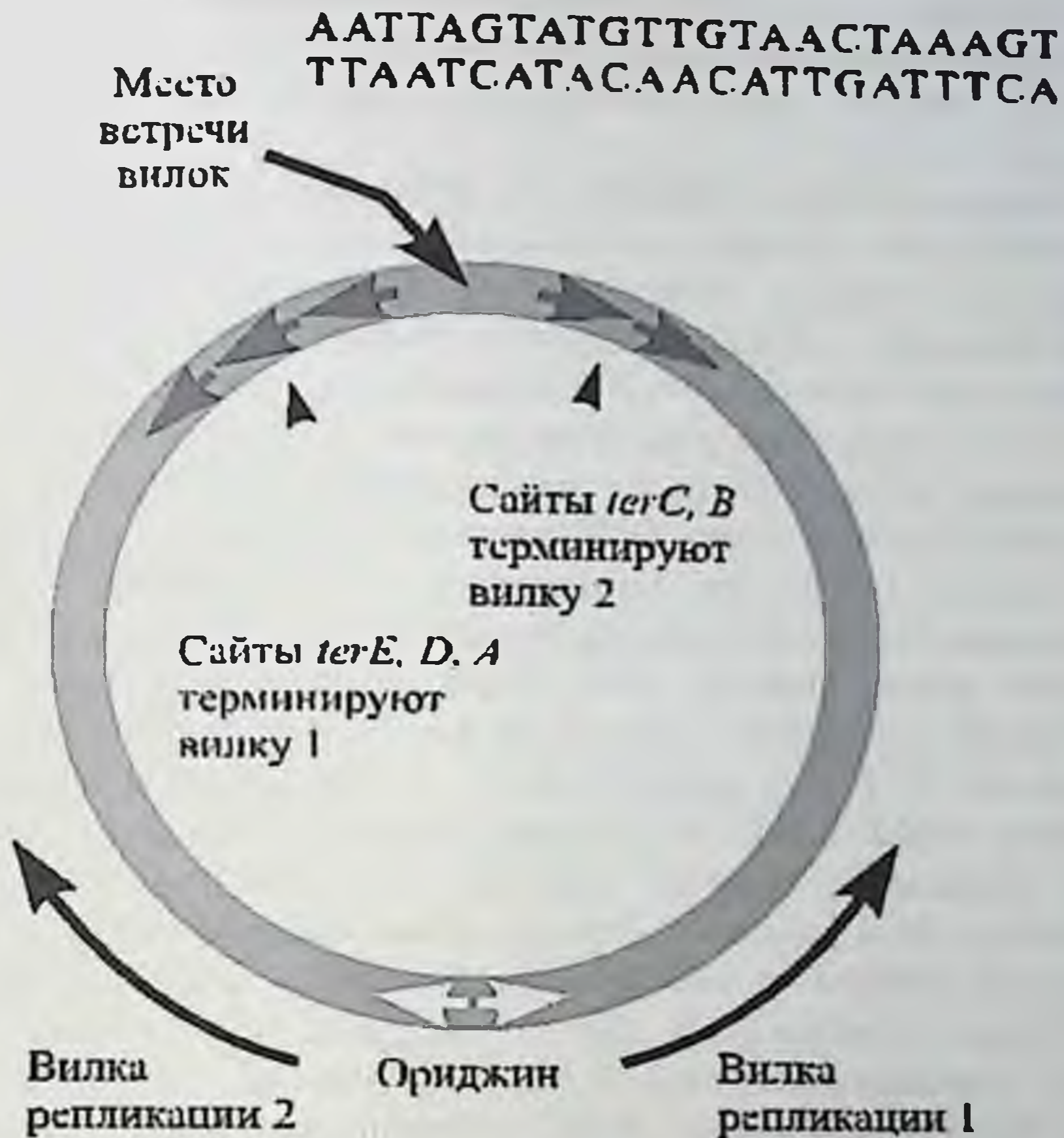
Tuzatish mexanizmining mohiyati shundaki, DNK polimerazalari har bir nukleotidning shablonga muvofiqligini ikki marta tekshiradi: bir marta uni o'sayotgan zanjirga kiritishdan oldin, ikkinchi marta keyingi nukleotidni kiritishdan oldin. Keyingi fosfodieffer bog'lanishi o'sib borayotgan DNK zanjirining oxirgi nukleotidi tegishli shablon nukleotid bilan to'g'ri Uotson-Krik juftligini hosil qilgan taqdirdagina sintezlanadi.

Replikatsiya diskret tarzda amalga oshiriladi. Individual replikatsiya akti sodir bo'ladigan DNK uzunligi birligiga *replikon* deyiladi. Replikon replikatsiya uchun zarur bo'lgan tartibga soluvchi elementlarni o'z ichiga oladi. U replikatsiya boshlanadigan manbaga ega va replikatsiya terminatoriga ega bo'lishi mumkin.

Prokaryotik hujayraning genomi bitta replikonni tashkil qiladi, shuning uchun bakterial xromosoma eng katta replikondir. Shuningdek, alohida replikon plazmididir.

Replikatsiyani terminatsiyalanshi. Terminatsiyani ta'minlovchi ketma-ketliklar *E.coli* da *ter saytlari* deb ataladi. Ular qisqa (taxminan 23 juft nukleotid) ketma-ketlikni o'z ichiga oladi.

Terminatsiya joyida bir nechta *ter saytlari* mavjud (3.9-rasm). Ular replikatsiya ayrilari uchrashadigan nuqtadan 100 ming juft nukleotid narida joylashgan. Terminatsiya *tus* genining mahsulotini talab qiladi, bu ketma-ketlikni taniydi, unga bog'lanadi va replikatsiya vilkalarining yanada rivojlanishiga to'sqinlik qiladi.



3.9-рasm. E.coli da replikatsiya terminatorlarining lokalizatsiyasi [Lewin, 2000. P. 354]

Eukariotlarda DNK replikatsiyasining xususiyatlari. DNK replikatsiyasi jarayonida sodir bo'ladigan molekulyar biologik jarayonlar asosan eukariotlar va prokariotlarda o'xshashdir. Biroq, farqlar ham mavjud. Birinchidan, eukariotlarda DNK replikatsiyasi hujayra siklining ma'lum bir bosqichida sodir bo'ladi. Ikkinchidan, agar bakterial xromosoma replikatsiya birligi - replikon bo'lsa, u holda eukaryot xromosoma DNKsining replikatsiyasi uni ko'plab individual replikonlarga bo'lish orqali amalga oshiriladi.

Ko'p replikatsiya ayrilari har qanday vaqtda eukaryot xromosomasi bo'ylab bir-biridan mustaqil ravishda harakatlanishi mumkin.

Ayri faqat qarama-qarshi yo'nalishda harakatlanadigan boshqa ayri bilan to'qnashganda yoki xromosomaning oxiriga yetganda harakatini to'xtatadi. Natijada xromosomaning butun DNKsi qisqa vaqt ichida replikatsiya qilinadi.

Hujayra siklida replikatsiya. Eukariotlardagi hujayra sikllari har xil turlarda va bir xil turdagi turli to'qimalar hujayralarida sifat jihatidan farq qilmaydi. Farqlar, asosan, siklning davomiyligida qayd etiladi. Yuqori eukariotlar orasida ba'zi hujayralar 10 daqiqadan so'ng, boshqalari 3 soatdan keyin, uchinchi esa 200 soatdan keyin bo'linadi.

Yuqori eukariotlarning aksariyat somatik hujayralarida hujayra sikli 4 bosqichga bo'linadi: G_1 (*gap 1*, redsintetik davr yoki DNK sinteziga tayyorgarlik davri), S (sintez, DNK sintez davri), G_2 (*gap 2*, postsintetik davr hujayra bo'linishiga tayyorgarlik) va M (*mitosis*, hujayra bo'linishining haqiqiy jarayoni). Ba'zan ular G_0 ni - M va G_1 o'rtasidagi bosqichni ajratib turadilar. Inson hujayrasi kulturasida butun sikl taxminan 24 soat davom etadi, G_1 , S, G_2 va M bosqichlari esa mos ravishda 10, 9, 4 va 1 soatni oladi. G_1 , S va G_2 fazalari birgalikda interfazani tashkil qiladi. Eng batafsil ma'lumot xamirturush hujayra siklini o'rganishda olingan. Genetik va molekulyar tadqiqotlar ma'lumotlari shuni ko'rsatdiki, hujayra sikllari hujayraning bir fazadan ikkinchisiga o'tishini nazorat qiluvchi bir qator - nazorat punktlari bosqichlarini o'z ichiga oladi. Xamirturushdagi birinchi nazorat punkti START, sutemizuvchilarda esa G_1 *checkpoint* deb ataladi. Agar hujayra kerakli hajmgacha o'smagan bo'lsa va muhit etarli darajada yaxshi bo'lmasa, hujayra G_1 da qoladi, ya'ni DNK sintezi uchun signal bo'lmaydi (S-davr).

S fazasida genomning turli qismlari, ehtimol, turli vaqtlarda replikatsiya qilinadi. Inson hujayra kulturasida birinchi navbatda DNK sintezlanadi, u genlar bilan boyitilgan metafaza xromosomalarining R-bandlarida aniqlanadi. S-davrining oxirida *G-bend* DNK sintezlanadi. S-davrining ushbu segmentlari orasida tekshirish bosqichi ham mavjud (DNKning yaxlitligini tekshirish).

G_2 bosqichini tekshirishga G_2 bilan M kiradi. Agar barcha DNK replikatsiyasi tugallanmagan bo'lsa, hujayra normal o'lchamda o'smagan bo'lsa va atrof-muhit etarli darajada yaxshi bo'lmasa, hujayra M bosqichiga o'ta olmaydi.

Uchinchi tekshirish M fazasida sodir bo'ladi: xromatidlar ajralishini boshlash uchun xromosomalar mitotik bo'linish iplariga mahkam bog'langan bo'lishi kerak.

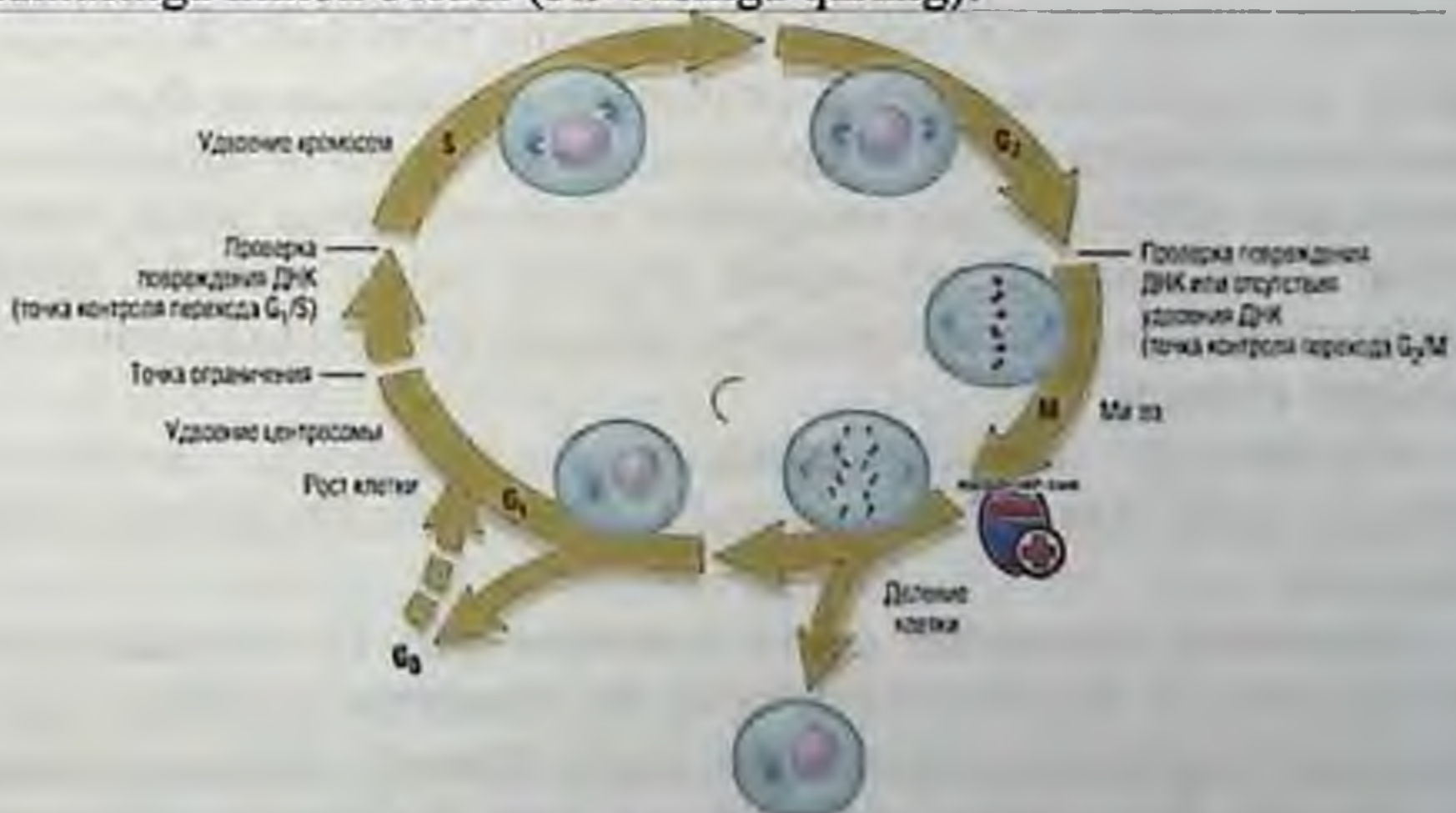
Tartibga solish hodisalarida ishtirok etadigan asosiy komponentlar siklinlar (cyclins) va siklinga bog'liq kinazalar (*Cdks*) deb nomlanuvchi oqsillardir. G_1 va G_2 sinov bosqichlarida xamirturushlarda bir xil *Cdk* ishlaydi, sutemizuvchilarda esa ikki xil bo'ladi. Tekshirish bosqichlarining har birining o'ziga xosligi siklinlar turiga qarab belgilanadi.

Tekshirish bosqichida G_1 xamirturushda (START) bir yoki bir nechta G_1 -siklinlar *Cdk* (CDC28/cdc2 kinaz) bilan bog'lanadi va faollashadi. Keyin *Cdk* S davriga o'tish uchun zarur bo'lgan asosiy oqsillarni fosforlaydi. Siklin *Cdk* ni faollashtirishi bilan proteoliz jarayonlarining kuchayishi tufayli siklinlar darajasi pasayadi.

Xuddi shunday jarayon G_2 tekshirish bosqichida sodir bo'ladi, bir yoki bir nechta mitotik siklinlar M fazaga o'tishni rag'batlantiradigan kompleks hosil qilish uchun *Cdk* bilan bog'langanda, MPF (M-phase promoting factor, M-fazani rag'batlantiruvchi omil).

Keyin, boshqa fermentlar uni fosforlagan va fosforlanmagan bo'lsa, MPF faollashadi va hujayrani mitotik bosqichga o'tkazish uchun zarur bo'lgan hodisalarni rag'batlantiradi.

Mitoz jarayonida, metafazadan so'ng darhol mitotik siklin parchalanadi, natijada MPF faolsizlanadi, bu hujayraning mitozni yakunlashiga imkon beradi (3.9-rasmga qarang).



3.9-rasm. Hujayrada mitoz jarayoni

Eukariotlarda polireplikonlik. *Drosophila*da, erta embrional rivojlanish davrida (tuxum sperma bilan urug'lantirilgandan keyingi dastlabki ikki soat) yadrolar har 9,6 daqiqada (24 °C da) bo'linadi. Ushbu bo'linishlardagi interfaza 3,4 daqiqa davom etganligi sababli, har bir DNK molekulasi ushbu qisqa vaqt ichida replikatsiyalanadi deb taxmin qilish mumkin. Agar *Drosophila* genomining hajmi 185 000 ming juft nukleotiddan iborat bo'lsa va replikatsiya tezligi 2,6 ming juft nukleotid/min bo'lsa, replikonlar soni taxminan 20 000 bo'lishi kerak.

Biroq, replikatsiya tezligi ham, replikonlarning hajmi va soni ham to'qimalarga xosdir.

Xuddi shu *Drosophila*'da somatik hujayralar kulturada S-fazasining davomiyligi 600 daqiqa S fazasining davomiyligidagi shunga o'xshash farqlar tritonda (blastula yadrolarida 1 soat va spermatotsitlarning premeiotik S fazasida 200 soat) topilgan. S-fazaning davomiyligi DNK sintezining tezligi bilan emas, balki replikatsiyaning kelib chiqishi soni bilan belgilanadi, deb ishoniladi.

Tritonni neyrula hujayralarining DNKsida ular bir-biridan 40 mkm, somatik hujayralarda esa 100 mkm masofada joylashgan.

Eukariotlarda replikatsiyaning kelib chiqishi. Eukariotlarda replikatsiya kelib chiqish gomologlari avtonom replikatsiyalanuvchi ketma-ketliklar yoki ARS (autonomously replicating sequences-avtonom takrorlanuvchi ketma-ketliklar) 1980-yilda R.Devis va J.Karbon tomonidan kashf etilgan ekanligiga ishoniladi. Birinchidan, *Saccharomyces cerevisiae* xamirturushidan maxsus ketma-ketliklar ajratildi, ular ekstraxromosomal DNKga kiritilganda, xamirturush hujayrasida ushbu DNKlarning ko'payishini ta'minladi. Keyinchalik, bunday ketma-ketliklar boshqa ko'plab organizmlarda topilgan. SV40 virusida replikatsiya kelib chiqishining asosiy qismi a) identifikatsiya elementidan (ORE - *origin recognition element*) iborat bo'lib, maxsus protein - T-antigen (T-ag), oqsilni bog'lash uchun zarurdir. DNKni ochadigan (DUE - *DNKni unwinding element*) va AT-nukleotidlar bilan boyitilgan element.

Replikatsiya ayrisi qarama-qarshi yo'nalishda harakatlana boshlagan nuqta ikki tomonlama replikatsiyaning kelib chiqishi (OBR) deb ataladi.

Yordamchi elementlar (*Aux*) T-antigen (*Aix-1*) va transkripsiya omili *Spl* (*Aux-2*) dimerlarini bog'laydi. Bu elementlar orasidagi masofa va ularning orientatsiyasi replikatsiyaning boshlanishi jarayonida muhim rol o'ynaydi. *S.cerevisiae* da kelib chiqishi replikatsiya jarayonini

boshlaydigan va ORC kompleksining bir qismi bo'lgan oqsillar uchun bog'lanish joyini tashkil etuvchi ikkita asosiy elementdan (A va B1) iborat. DUE elementi odatda genetik jihatdan tavsiflangan B2 hududini o'z ichiga oladi. Ba'zi kelib chiqishi Abf-1 transkripsiya faktorini bog'laydigan qo'shimcha OT elementini o'z ichiga oladi. ARS >-elementining umumiy uzunligi 100–200 juft nukleotid.

Boshqa xamirturush turlarida, *S. pombe*, kelib chiqishi *S. cerevisiae*nikidan sezilarli darajada uzunroq bo'lgan kamida bitta ARS dan iborat. Ba'zi hollarda bir nechta ARS elementlari replikasiyaning kelib chiqish zonasini hosil qiladi (c).

Sutemizuvchilarda kelib chiqishi batafsil tavsiflanmagan, ba'zilari genlararo bo'shliqlarda joylashgan (g, d). Boshqa turdagi kelib chiqishi faqat ikki tomonlama replikasiyani boshlash hududlarini o'z ichiga oladi - OBR (e).

ORC kompleksining oqsillari ARS bilan bog'lanadi. Kompleks 6 ta oqsildan iborat bo'lib 1992 yilda kashf etilgan. ARS mintaqalarida mutatsiyalar natijasida ORC kompleksi DNK bilan bog'lanmaydi.

Aksincha, ORC oqsillaridagi mutatsiyalar ARS saytlarida replikasiya boshlanishiga to'sqinlik qiladi. Biroq, ma'lum bo'lishicha, ORC kompleksi butun hujayra siklining kelib chiqishi bilan bog'liq bo'lib qoladi va uning mavjudligi DNK replikasiyasi jarayonini boshlamaydi. Bu shuni anglatadiki, boshqa, qo'shimcha omillar bo'lishi kerak va ular tez orada kashf qilindi.

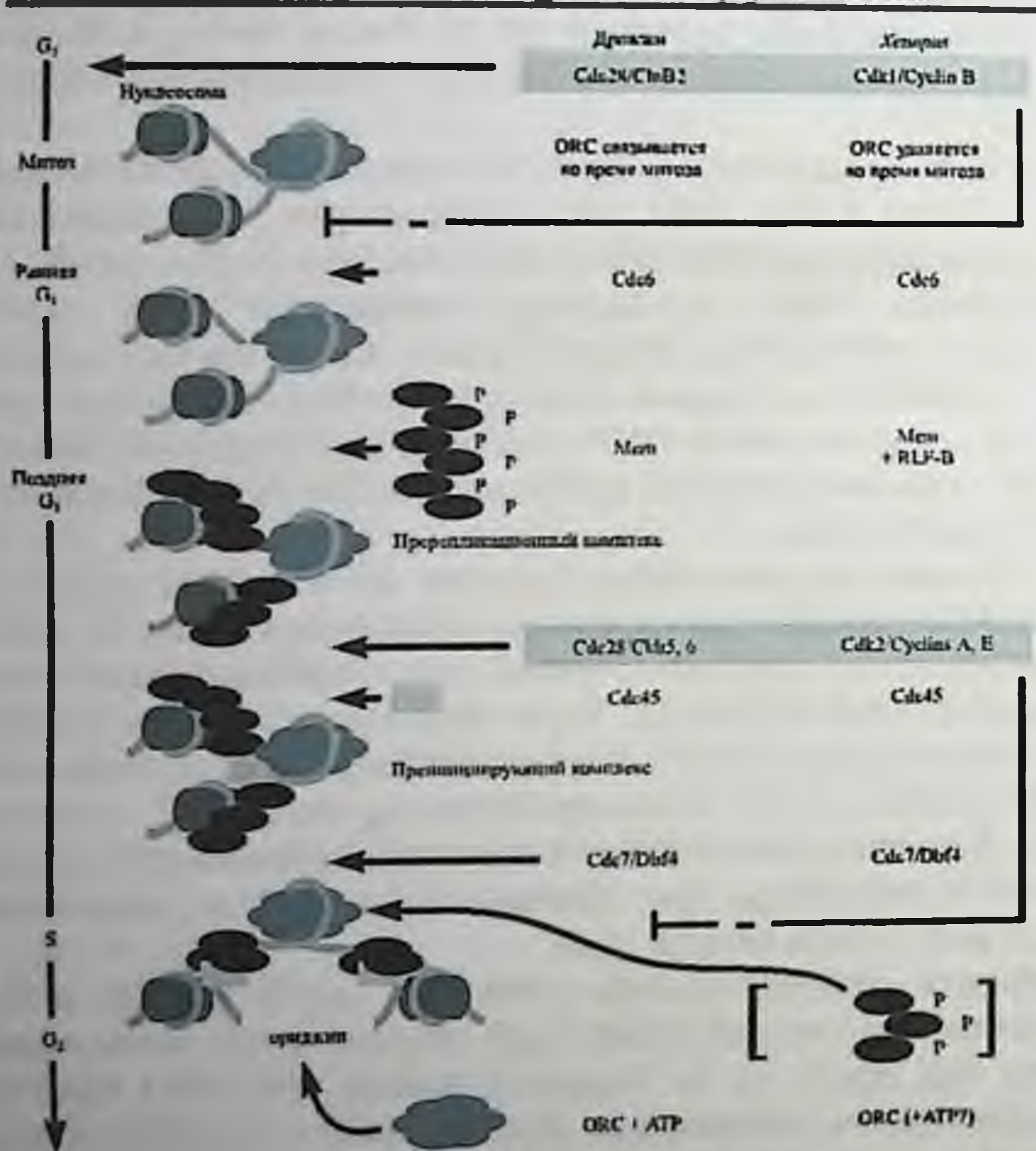
Ular replikasiyadan oldingi kompleks deb ataladigan oqsillar bo'lib chiqdi. Differentsiiallashgan sutemizuvchilar hujayralarida G₁ fazadagi xromosomalarning ma'lum hududlarida replikasiyadan oldingi komplekslar hosil bo'ladi va keyin mitoz jarayonida yo'q qilinadi. Replikasiyaning boshlanishi ko'plab shartlarga bog'liq: xromatinning tuzilishi, ma'lum DNK ketma-ketliklarining mavjudligi, metillangan DNKga. Xamirturushda DNK replikasiyasini boshlashda ishtirok etuvchi oqsillarning ko'pchiligi, agar hammasi bo'lmasa ham, metazfazadagi o'xshash jarayonlarda ishtirok etadi.

Hujayra siklining boshida oltita ORC oqsili birinchi navbatda nukleosomalarga, so'ngra Cdc6 (*cell division cycle protein*-hujayra bo'linish sikli oqsili) va G₁ fazasining boshida yana oltita Mcm oqsili (*mini chromosome maintenance protein* - mini xromosomani saqlash oqsili) bilan bog'lanadi. Mcm oqsillari DNKga emas, balki gistonlarga yaqinlik ko'rsatadi, buning natijasida G₁-fazaning oxirida replikasiyadan oldingi kompleks to'g'ridan-to'g'ri replikasiyaning kelib chiqishi yoki

yaqinida xromatin bilan mustahkam bog'lanadi.

Xamirturushda biroz vaqt o'tgach, Cdc6 Cdc45 bilan almashtiriladi va bu Cdc28/Ckb5,6 oqsilining proteinkinaza faolligi yordamida sodir bo'ladi.

Metazoada xuddi shu narsa Cdk2 / Cyclins A, E oqsili yordamida sodir bo'ladi. Oldindan boshlash kompleksi hosil bo'ladi. U Cdc7/Dbf4 proteinkinazalari tomonidan faollashtiriladi, bu esa DNK replikatsiyasining boshlanishini rag'batlantiradi. DNK bilan bog'langandan so'ng, ORC oqsillari hujayra tsiklining oxirigacha (xamirturushda) qoladi. Sutemizuvchilarda ular mitoz jarayonida xromatindan chiqariladi va S fazaning boshida qaytib keladi.



3.10-рasm. Xamirturush *S. cerevisiae* va *Xenopus laevis* qurbaqasida replikatsiyadan oldingi komplekslarning shakllanishi va faollashishi [DePamphilis, 1999]

Eukariotlarda replikatsiya parametrlari. Replikonlar qanchalik katta va genomda qancha bor? Replikatsiyalar hajmi va sonini aniqlashdagi qiyinchilik individual replikatsiya "ko'zlari" ni tanlashda yotadi. Kuzatilgan "ko'z" ikki qo'shni replikonning birlashishi natijasi bo'lishi ehtimoli har doim mavjud. Ushbu to'siqni chetlab o'tish uchun replikatsiya bosqichi "ko'zlar" soni maksimal bo'lganda tanlanadi va ular hali birlashmagan bo'ladi. Keyin, DNKning bir nechta "ko'zlari" bo'lgan qismida replikatsiyaning kelib chiqish nuqtalari orasidagi masofa (ya'ni, qo'shni replikonlarning o'rta nuqtalari orasidagi) o'lchanadi. Replikatsiya ayri-ayrilarining harakat tezligi DNKni vaqt birligida replikatsiya qilish natijasida qolgan radioaktiv izotoplarning maksimal uzunligi bilan belgilanadi.

3.3-jadvaldagi ma'lumotlar kabi, eukariotlardagi replikonlarning o'lchamlari prokariotlarga qaraganda sezilarli darajada kichikroq, ammo ular bir turning genomida 10 marta farq qilishi mumkin. Eukariotlarda replikatsiya tezligi pastroq.

3.3-jadval.

Eu- va prokaryotlar genomlarida DNK replikatsiyasi parametrlari
[Lewin, 1994. P. 536]

| Organizmlar | Replikonlar soni | O'rtacha replikon uzunligi (mjn) | Replikatsiya hujayrasining harakat tezligi (qalay/min) |
|---|------------------|----------------------------------|--|
| Bakteriyalar (<i>Escherichia coli</i>) | 1 | 4 200 | 50 |
| Xamirturush (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>) | 500 | 40 | 3,6 |
| Hasharotlar (<i>Drosophila metanngasler</i>) | 3500 | 40 | 2,6 |
| Amfibiyalar (<i>Xenopus laevis</i>) | 15 000 | 200 | 0,5 |
| Sutemizuvchilar (<i>Mus muscitlus</i>) | 25 000 | 150 | 2,2 |
| O'simliklar (<i>Vicia fahd</i>) | 35 000 | 300 | Ma'lumot yo'q |

Zamonaviy tushunchalarga ko'ra, eukariotlardagi replikonlar genomda tasodifiy taqsimlanmagan, ular guruhlarga joylashtirilgan (replikon o'choqlari). Ushbu guruhlarda yoki fokuslarda replikatsiya vilkalarini bir vaqtning o'zida har biri taxminan 100 ming juft nukleotid uzunlikdagi 10-100 ta qo'shni replikondan iborat uzaytiruvchi replikatsiya fermentlari yig'iladi. Ulardagi replikatsiya 45-60 daqiqada yakunlanadi.

Bundan tashqari, juda uzun replikonlar mavjud (1000 ming juft nukleotiddan ortiq) - shunchalik kattaki, ulardagi replikatsiya bir necha soat davom etadi.

3.4. Genetik kod

DNKning har qanday ma'lum bo'lagida DNKning ikkita zanjiridan faqat bittasi aminokislotalarni kodlaydi, shuning uchun kod asos juftlari emas, balki nukleotidlar ketma-ketligidir. Genetik kod quyidagi xususiyatlarga ega:

1. Genetik kod uchta nukleotiddan iborat guruhlarda o'qiladi, ya'ni kod uchlik tripletdir. Har bir triplet bitta aminokislotalarni kodlaydi, har bir triplet kodon deb ataladi (3.11-rasm).

2. Kodlar bir-birini to'ldirmaydi. Genetik kodni tashkil etishning asosiy qonuniyatlari T4 fagining *rll* mintaqasining genetik tahlili yordamida aniqlandi. 1961 yilda F. Krik va uning hamkasblari kodni belgilangan boshlang'ich nuqtadan bir-biriga mos kelmaydigan uchliklarda o'qish kerakligini ko'rsatdi.

Bir-biriga yopishmaslik har bir kodon uchta nukleotiddan iborat ekanligini va har bir keyingi kodon keyingi uchta nukleotid bilan ifodalanishini anglatadi.

| | | Нуклеотид | | | | | | | |
|-----|-----|-------------|-----|---------|-----|-----------------------|-----|---------|---|
| | | 2-й | | | | | | | |
| 1-й | | У | Ц | А | Г | | 3-й | | |
| У | УУУ | Фенилаланин | УЦУ | Серин | УАУ | Тирозин | УГУ | Цистеин | У |
| | УУЦ | | УЦЦ | | УАЦ | | УГЦ | | Ц |
| | УУА | | УЦА | | УАА | | УГА | | А |
| | УУГ | | УЦГ | | УАГ | | УГГ | | Г |
| Ц | ЦУУ | Лейцин | ЦЦУ | Пролин | ЦАУ | Гистидин | ЦГУ | Аргинин | У |
| | ЦУЦ | | ЦЦЦ | | ЦАЦ | | ЦГЦ | | Ц |
| | ЦУА | | ЦЦА | | ЦАА | | ЦГА | | А |
| | ЦУГ | | ЦЦГ | | ЦАГ | | ЦГГ | | Г |
| А | АУУ | Изолейцин | АЦУ | Треонин | ААУ | Аспарагин | АГУ | Серин | У |
| | АУЦ | | АЦЦ | | ААЦ | | АГЦ | | Ц |
| | АУА | | АЦА | | ААА | | АГА | | А |
| | АУГ | | АЦГ | | ААГ | | АГГ | | Г |
| Г | ГУУ | Валин | ГЦУ | Аланин | ГАУ | Аспарагиновая кислота | ГГУ | Глицин | У |
| | ГУЦ | | ГЦЦ | | ГАЦ | | ГГЦ | | Ц |
| | ГУА | | ГЦА | | ГАА | | ГГА | | А |
| | ГУГ | | ГЦГ | | ГАГ | | ГГГ | | Г |

3.11- rasm. Genetik kod kodonlarining oqsil aminokislotalariga mos kelishi

Genetik kodni o'qish ruxsat etilgan boshlang'ich nuqtasini bir uchidan boshlanib, boshqa uchida tugashini anglatadi; kodlash ketma-ketligining turli qismlarini mustaqil ravishda o'qib bo'lmaydi. Har qanday gen uchun oqsil sintezining boshlanishi AUG kodonidir. Genning oxirida har doim UAA, UAG yoki UGA kodonlari mavjud bo'lib, ular aminokislotalarni kodlamaydi va oqsil sintezining tugashi uchun to'xtash kodonlari signal hisoblanadi. Tugatish jarayonining ishonchliligini oshirish uchun to'xtash kodonlari odatda takrorlanadi. Bu holda birinchisi, qoida tariqasida, UAA kodoni (asosiy tugatuvchi triplet) va undan keyin, xuddi shu o'qish andozasiga juda yaqin masofada, zaxira tugatuvchi uchliklardan biri- UAG yoki UGA bo'ladi.

Agar genetik kod bir-biriga o'xshamaydigan uchliklarda o'qilgan bo'lsa, boshlang'ich nuqtaga qarab nukleotidlar ketma-ketligini aminokislotalarga aylantirish uchun faqat uchta imkoniyat mavjud.

ACG ACG ACG ACG ACG ACG
CGA CGA CGA CGA CGA CGA
GAG GAC GAG GAC GAG GAC

Boshlanish kodonidan boshlanadigan, keyingi nukleotidlarni aminokislotalarni kodlovchi tripletlarga bo'ladigan va tugatish kodoni bilan tugaydigan nukleotidlar ketma-ketligi o'qish ramkasi deb ataladi. Boshlash va tugatish kodonlari orasidagi interval ochiq o'qish ramkasi (OO'R) deb ataladi.

Bitta nukleotidni qo'shadigan yoki o'chiradigan va o'qish andozasini o'zgartiradigan mutatsiyaga ramka almashinuvi deyiladi. Yangi o'qish ramkasining ketma-ketligi asl nusxadan butunlay farq qilganligi sababli, mutatsiyadan keyin barcha keyingi aminokislotalar ketma-ketligi o'zgaradi. Bunday oqsilning funktsiyasi butunlay yo'qoladi.

GCU GCU GCU GCU GCU GCU GCU
Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala

Вставка А

↓

GCU GCU AGC UGC UGC UGC UGC
Ala Ala Ser Cys Cys Cys Cys

Делеция G

↑

GCU GCU AGC UGC UCU GCU GCU
Ala Ala Ser Cys Ser Ala Ala

Kichik bakteriofag fX174 ning genetik materiali bir ipli DNK bilan ifodalanadi va faqat 9 ta gendan iborat bo'lib, ularning mahsulotlari yaxshi o'rganilgan. Ushbu mahsulotlarni kodlash uchun zarur bo'lgan DNK uzunligi kamida 6078 nukleotid bo'lishi kerak. Aslida fX174 fag xromosomasida 5374 ta nukleotid mavjud. Bu paradoks 1978 yilda F.Sanger guruhi tomonidan ushbu fagning to'liq DNK ketma-ketligi amalga oshirilgandan keyingina hal qilindi. Ikki genning (B va E) kodlash ketma-ketligi boshqa ikkita genning (A va D) kodlash ketma-ketligi ichida lokalizatsiya qilinganligi ma'lum bo'ldi. Bunday holda, o'qish ramkasi (ya'ni, tarjima paytida o'qiladigan triplet) har bir holatda bir juft nukleotid bilan siljigan, masalan, D geni ichidagi ma'lum bir mintaqada ketma-ketlik mavjud

GTTTATGGTACG

D polipeptidida valin-tirozin-glisin-treonin ketma-ketligini kodlaydi. E genining o'qish ramkasi D genining o'qish ramkasidan bir nukleotid tomonidan o'ngga siljiydi.

Shuning uchun, ATG tripleti boshlang'ich triplet sifatida tan olinadi va formilmetionin E polipeptidida paydo bo'ladi, undan keyin GTA tripleti bilan kodlangan valin va hokazo.

Xuddi shunday, B genini kodlash ketma-ketligi A gen kodlash ketma-ketligi ichida joylashgan. Ramka almashinuvi natijasida bir-birining to'ldiradigan genlar tomonidan kodlangan polipeptidlar aminokislotalar ketma-ketligida bir-biridan butunlay farq qiladi.

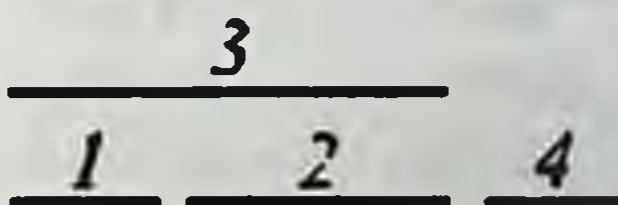
3.4-jadval

Aminokislotalar va ularga mos keladigan kodonlar

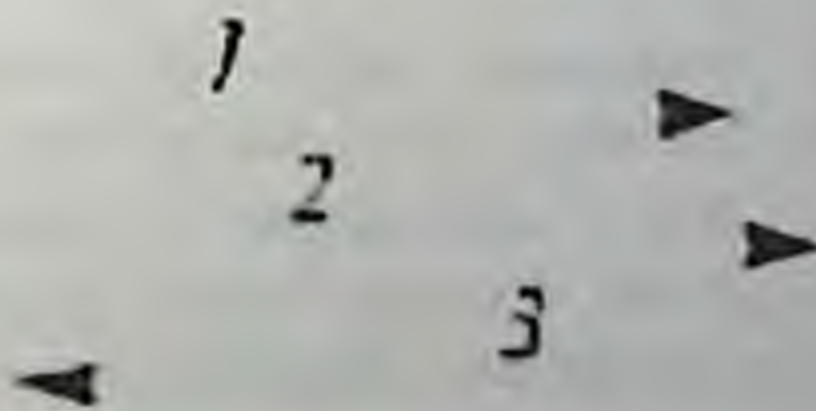
| | | | |
|---|-----|---------------------|-----------------|
| A | Ala | Alanin | GCA GCC GCG GCU |
| C | Cys | Cysteine | UGC UGU |
| D | Asp | Aspargin kislota | GAC GAU |
| F | Glu | Glutamin kislota | GAA GAG |
| F | Phe | Fenilalanin | UUCUUU |
| G | Gly | Glisin | GGA GGC GGG GGU |
| H | His | Histidin | CAC CAU |
| I | Ile | Izoleysin | AUA AUC AUU |
| K | Lys | Lizin | AAA AAG |

| | | | |
|---|-----|-----------|----------------------------|
| L | Leu | Leysin | UUA UUG CUA CUC CUG CUU |
| M | Met | Metionin | AUG |
| N | Asn | Asparagin | AAC AAU |
| R | Pro | Prolit | CCA CCC CCG CCU |
| Q | Gin | Glutamin | CAA CAG |
| R | Arg | Arginin | AGA AGG GGA CGC CGG CGU |
| S | Ser | Serin | AGC AGU UCA UCC UCG UCU |
| T | Thr | Treonin | ACA ACC ACG ACU |
| V | Val | Valin | GUA GUC GUG GUU |
| W | Trp | Triptofan | UGG |
| Y | Tyr | Tirozin | UAC UAU |

Shunga o'xshash "gen ichidagi gen" holati bir qator boshqa holatlarda ham ma'lum. Sutmizuvchilar SV40 virusining DNKsida qisman bir-biriga o'xshash kodlash ketma-ketligi mavjud. MS2 RNK fagida genlardan biri boshqa ikkitasiga to'g'ri keladi va shuning uchun fag genlaridan faqat bittasi bir-biriga to'g'ri kelmaydi:



Bakteriyalardagi mobil genetik elementlardan biri IS5 elementni tahlil qilishda genetik ma'lumotlarning o'ta ixcham tashkil etilishining yanada yorqin misoli topildi. Bunda DNK molekulasining zanjirlaridan birida bir-birining to'ldiradigan ikkita gen bo'ladi va ikkinchi zanjirning komplementar bo'limi uchinchi genni hosil qiladi. Shuning uchun ikkala zanjir ham muhim va uchta genga mos keladigan ma'lumotni olib yuradi:



Drosophila'da leysin va alaninni kodlaydigan turli kodonlardan foydalanish chastotasi [Ashburner, 1989. P. 75]

| Aminokislota | Kodon | holatlar soni |
|--------------|-------|---------------|
| Leysin | CUU | 610 |
| | CUC | 1096 |
| | CUA | 538 |
| | CUG | 3425 |
| Alanin | GCC | 3534 |
| | GCA | 926 |
| | GCU | 1397 |
| | GCG | 1 159 |

E. coli genomik loyihasi natijalariga ko'ra 405 juft qo'shni genlarda genlararo intervallar umuman yo'qligi aniqlandi: bir genning tarjimasini boshlanishining belgisi qisman boshqasining yakuniy belgisi bilan mos keladi, masalan:

| | |
|----------|----------|
| boshlash | boshlash |
| TGATG | TAATG |
| oxiri | Oxiri |
| boshlash | boshlash |
| ATGA | GTGA |
| oxiri | oxiri |

3. Genetik kod degenerativ, ya'ni bir aminokislota bir nechta kodon mos kelishi mumkin.

Biroq, kodonlar bir xil chastotada ishlatilmaydi. Masalan, Drosophilada genlardagi kodonlar ketma-ketligini (269 mjn) va ular tomonidan kodlangan aminokislotalarni parallel ravishda o'rganish natijasida kodonlarning turli chastotalarda ishlatilishi ko'rsatilgan (3.5-jadvalga qarang).

4. Genetik kod universaldir, ma'lum bir aminokislota ma'lum bir kodonga mos keladi. Masalan, AUG kodoni har qanday organizmda metioninni kodlaydi. Biroq, molekulyar genetikada ob'ektlari doirasi kengayganligi sababli, kodni "kvaz-universal" qilgan istisnolar to'plama boshladi. Bu birinchi navbatda mitoxondriyal genomlarga taalluqlidir.

3.5 Genomning mobil elementlari

Mobil elementlarni topish va tasniflash. 40-yillarning boshlarida Amerikalik tadqiqotchi B.Mak Klintok makkajo'xori tarkibida xromosomalarning o'zgarishi chastotasining ortishiga sabab bo'lgan gen yoki lokus mavjudligini aniqladi. Ikkala ota-ona ham shunday o'zgarishlarni amalga oshirgan chatishtirishdan olingan avlodlar orasida beqaror mutatsiyalar kutilmagan darajada yuqori chastotada paydo bo'ldi. 1948 yilda u ushbu xromosoma ajralishi bo'yicha tadqiqot natijalarini e'lon qildi va bu xromosomaning bir hududidan boshqasiga o'tishi juda g'ayrioddiy degan xulosaga keldi.

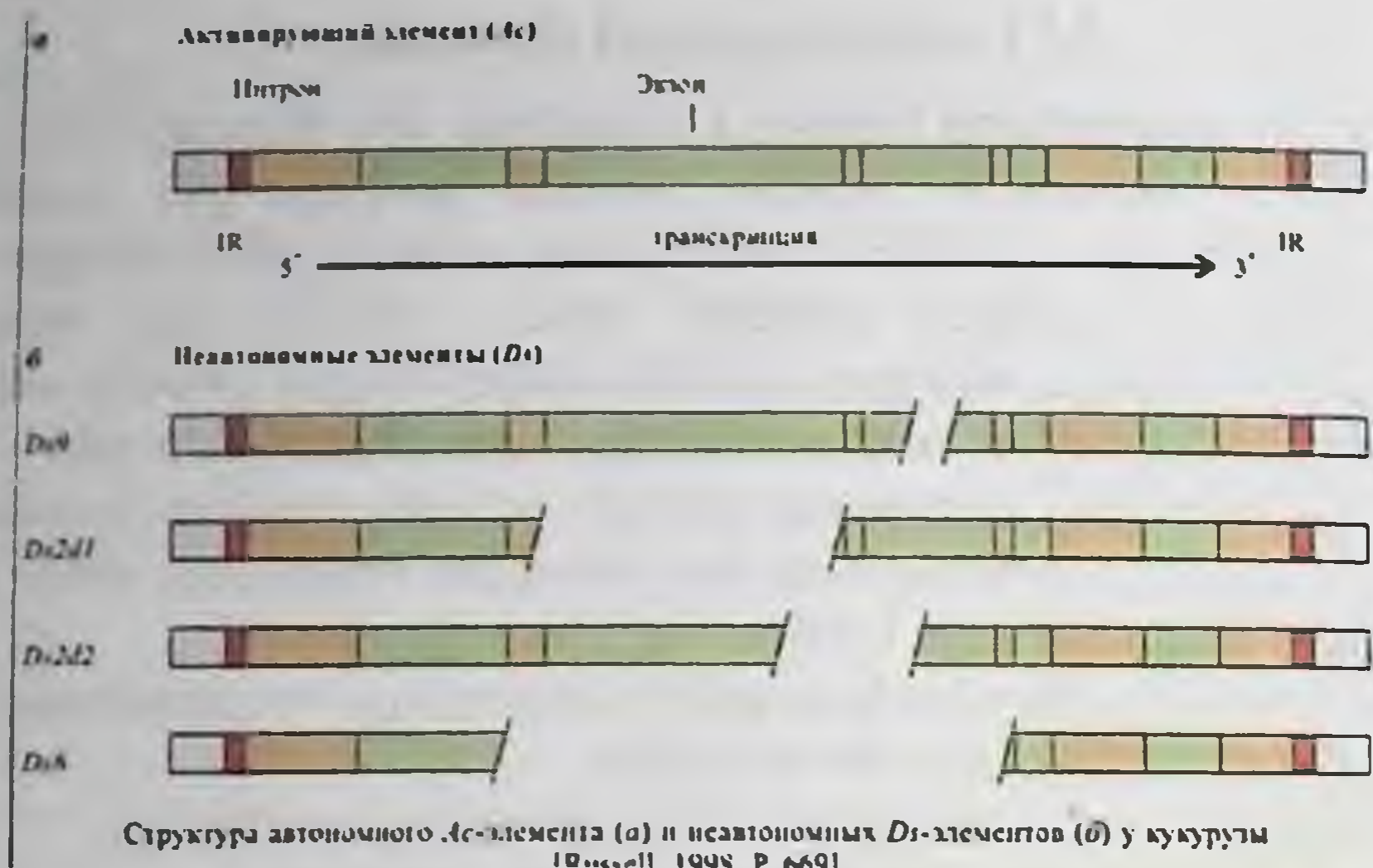
B. Makklintok harakat hodisasini *transpozitsiya* va lokuslarning o'zi - *boshqaruvchi (CE)* elementlar deb atadi.

Ushbu elementlar quyidagi xususiyatlar bilan tavsiflanadi:

- 1) ular bir saytdan ikkinchisiga o'tishlari mumkin;
- 2) ularning ma'lum bir hududga integratsiyalashuvi yaqin atrofda joylashgan genlarning faolligiga ta'sir qiladi;
- 3) berilgan lokusda CE ning yo'qolishi ilgari o'zgaruvchan lokusni barqarorga aylantiradi;
- 4) CE mavjud bo'lgan joylarda deletsiya, translokatsiya, transpozitsiya, inversiya, shuningdek, xromosomalarning uzilishi sodir bo'lishi mumkin.



3.12-rasm. Barbara MakKlintok (1902-1992)



3.13-rasm. Makka jo'xori tarkibida avtonom Rs-element (a) va avtonom bo'lmagan D.s-elementlar (b) tuzilishi

1. Kesish va ko'chirish mumkin bo'lgan avtonom elementlar ularning kiritilishi beqaror allellarning paydo bo'lishiga olib keladi.

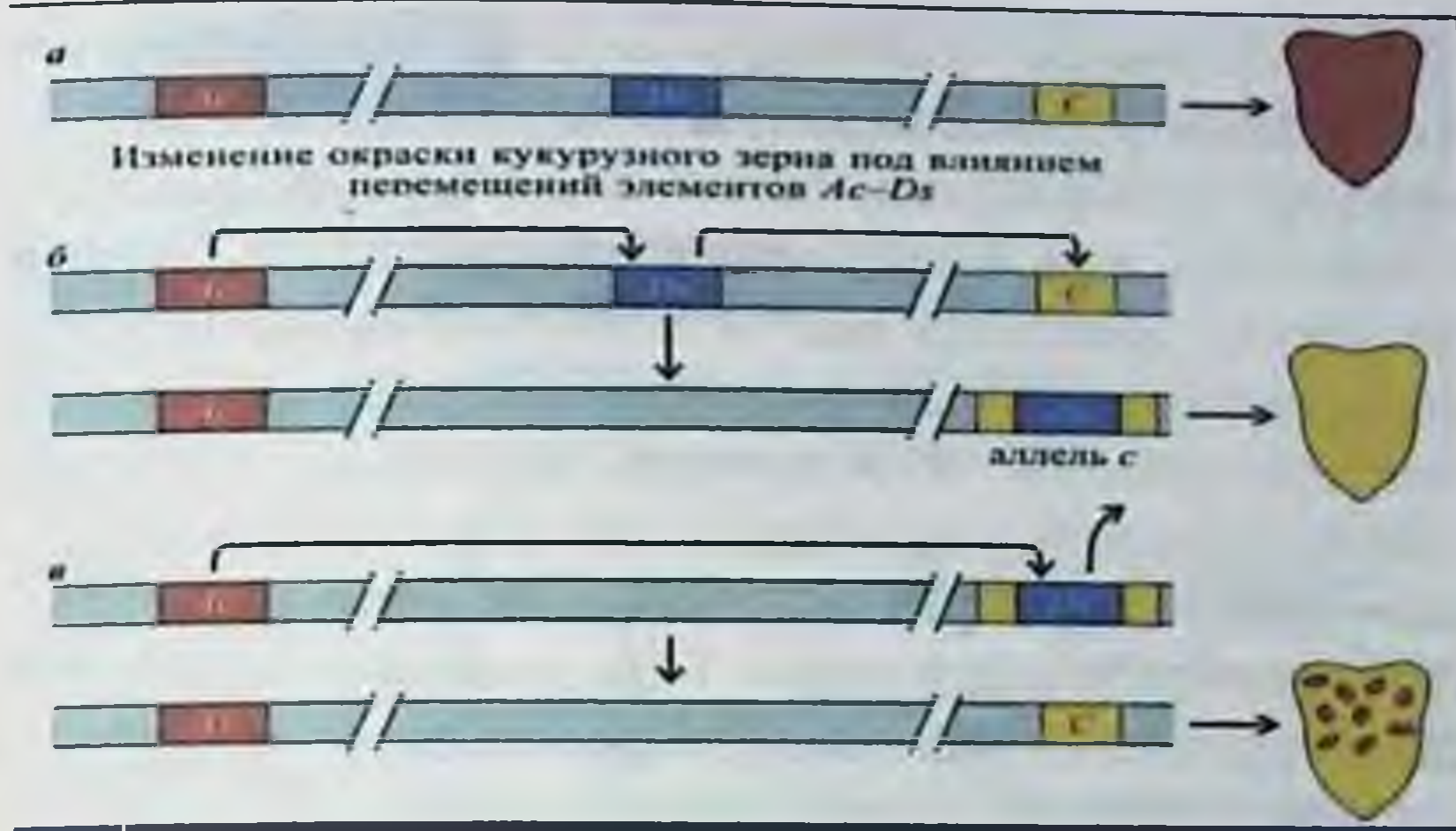
2. Faqat ma'lum avtonom elementlar (bir oila a'zolari) tomonidan transpozitsiya uchun faollashtirilishi mumkin bo'lgan avtonom bo'lmagan elementlardir.

Makkajo'xori ekinlarida Ac-Ds, Spm (supressor-mutator) va Dt oilalari eng yaxshi o'rganilgan. Avtonom element genga kiritilganda, ikkinchisi mutatsiyaga uchraydi, ammo bu mutatsiya beqaror bo'ladi, chunki element berilgan genni tark etib, genomning boshqa qismiga o'tishi mumkin. Transpozitsiya chastotasi teskari spontan mutatsiya chastotasidan ancha yuqori bo'lganligi sababli, avtonom element tomonidan induksiya qilingan allel o'zgaruvchan deb ataladi.

Makkajo'xoridagi Ac-Ds tizimi batafsil o'rganilgan. Elementning uzunligi 4563 juft nukleotid bo'lib, uchlarida teskari takrorlanishlar (IR) mavjud.

U transpozaza fermentini kodlovchi bitta transkripsiya birligini (5 ekzon va 6 intron) o'z ichiga oladi. Ds elementlari Rc elementining ichki hududlarini o'chirish natijasida paydo bo'ladi.

Agar o'simlik yovvoyi turdagi S alleliga ega bo'lsa, don binafsha rangga ega bo'ladi, agar Rc elementi C geniga Ds kiritilishini keltirib chiqarsa, mutant alleli c paydo bo'ladi va don sariq rangga ega bo'ladi. (3.14-rasm).



3.14-rasm. Ac-Ds elementlari harakati ta'sirida makkajo'xori donining rangining o'zgarishi

Rivojlanish jarayonida Ds-element ba'zi hujayralarda S genini qoldirishi mumkin, buning natijasida donalar yana binafsha rangga ega bo'ladi. Shunday qilib, mozaika (c) paydo bo'ladi.

Bugungi kunga kelib mobil elementlar o'simliklar, hayvonlar va mikroorganizmlarning ko'p turlarida topilgan. Transpozitsiya mexanizmlariga ko'ra, harakatlanuvchi elementlar ikkita katta guruhga bo'linadi (3.15-rasm).

I sinf elementlari teskari transkriptaza yordamida harakatlanadi, ya'ni DNK mobil elementning RNK shablonida sintezlanadi. Teskari transkriptaza (rus tilidagi adabiyotda revertaza) nafaqat DNK zanjirining RNK sinteziga olib keladi, balki DNKning ikkinchi to'ldiruvchi zanjiri sintezini ham amalga oshiradi va RNK shablona parchalanadi va chiqariladi. Ikki zanjirli DNK sitoplazmada sintezlanadi, so'ngra yadroga o'tadi va genomga qo'shib, provirusni hosil qiladi. Bunday harakatlanuvchi elementlar *retrotranspozonlar* (yoki *retropozonlar*) deb ataladi. Retrotranspozonlar *Drosophila* genomining kamida 2% ni va ba'zi o'simliklarda 40% dan ortiqni tashkil qiladi. II sinf elementlari to'g'ridan-to'g'ri DNK elementlari sifatida harakat qiladi va *transpozonlar* deb ataladi.

III sinfni tashkil etuvchi mobil elementlarning kichik guruhining harakat mexanizmi noma'lum.

3.15 (c) rasmda retrovirusga o'xshash elementlarning yoki retrotranspozonlarning (retropozonlar) tuzilishini ko'rsatadi. Ular retroviruslarga juda o'xshaydi, birinchidan, ular RNK genomlarining DNK nusxalarini xost hujayralarining xromosomalariga (proviruslar shaklida) kiritish qobiliyatiga ega, ikkinchidan, retropozonlar har birida to'g'ridan-to'g'ri uzoq terminal takrorlanishiga (LTR) ega. Oxiri Chap LTRdan keyin potentsial tRNK primerini bog'lash joyi (PBS) va o'ng LTR oldida puringa boy ketma-ketlik mavjud. Uchinchidan, LTRlar orasidagi DNK ochiq o'qish ramkalarini o'z ichiga oladi. Ulardan birinchisi retroviruslarning *gag* geni bilan gomologiyaga ega bo'lib, u virionning nukleoprotein yadrosining 3 ta protein komponentini kodlaydi. Ikkinchi ramka virusli gen *pol* ga o'xshaydi va transpozitsiya uchun zarur bo'lgan barcha oqsillarni, jumladan proteaza (Pr), teskari transkriptaza (RT), RNKaz H va integrani (Int) kodlaydi. Retrotranspozonlar polisistonli mRNKga o'qiladi, keyinchalik u poliproteinga aylanadi. Ba'zi mobil elementlarda bu ochiq ramkalar birlashtirilgan. Ba'zi elementlar uchta chegaraga ega. Uchinchi ramka virus *env* genlariga o'xshash pozitsiyani egallaydi, ammo boshqa nukleotidlar ketma-ketligiga ega. Retroviruslarda *env* geni virus zarralari konvertining tarkibiy qismlarini kodlaydi. Bu turdagi elementlar *Drosophila* (copia-like - nusxasimon), xamirturushda (Ty), kemiruvchilarda (IAP va VL30), odamlarda (THE), makkajo'xorida (BS1) mavjud.

Uzoq muddatli takroriy hududlar (LTR) transkripsiya boshlanishi va RNK poliadenilatsiyasi uchun zarur bo'lgan barcha tartibga soluvchi elementlarni o'z ichiga oladi. LTR uchta funktsional domenni o'z ichiga oladi: U3, R va U5. Transkripsiya 5'-LTR da R domenining 5' uchidan boshlanadi va 3'-LTR da R domenining 3' oxirigacha cho'ziladi.

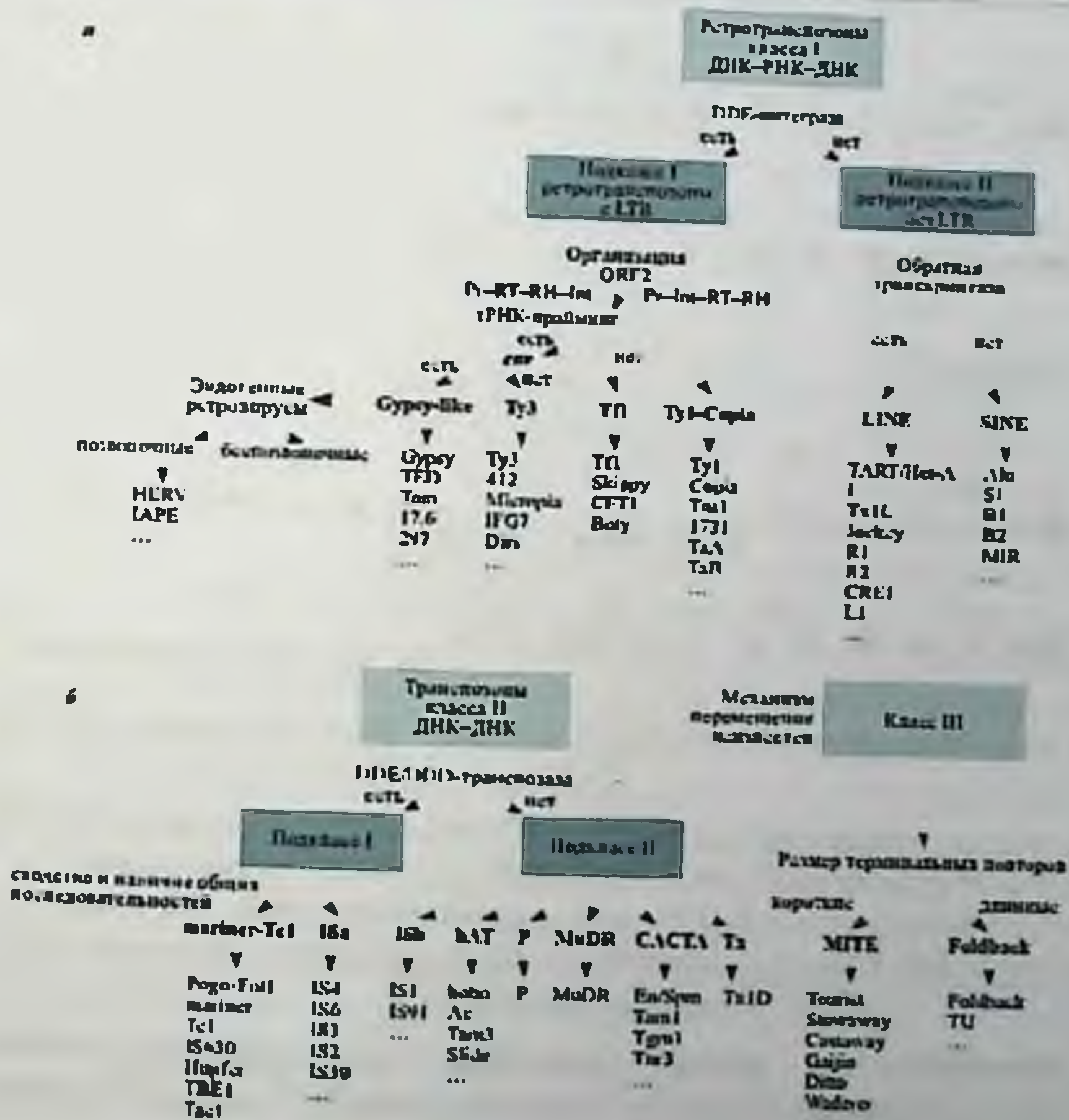
Terminal takrorlashlari bo'lmagan elementlar (virusli bo'lmagan retropozonlar) odatda ikkita ochiq o'qish ramkalariga ega (3.15-rasmga qarang, c).

Birinchisi *gag* geniga o'xshaydi, ikkinchisi esa potentsial teskari transkriptazani (RT) kodlaydi. Bu elementlar iplardan birining 3'-uchida adenin (A) bilan boyitilgan ketma-ketlikka ega (u ba'zi 28S RNK genlari bilan birlashgan *RIBm* elementida mavjud emas). Ular ko'pincha 5' oxiridan ma'lum bir hududga ega bo'lishadi, lekin ularni 3' uchi sobit bo'ladi. Bu turdagi transpozonlar sutemizuvchilarda (*LI*), drozofila (*I*, *F*,

G. jokey), tripanosoma (ING1/TRS1), makkajo'xori (Cin4) va *Ascaris lumbricoides*da uchraydi. Elementlarning ikkinchi sinfi (3.15-rasm, b ga qarang) genomda DNK elementlari sifatida harakatlanuvchi vakillarni birlashtiradi. Bu sinfga bakterial transpozonlar (*IS*-elementlar), *Drosophila*da *P* va *hobo*, makkajo'xori *Ac/Ds* va *Spm/En*, *Antirrhinum majus*da va *Tcl. elegans* nematodasida kiradi. Ularning barchasi oxirida qisqa teskari takroriy takrorlashlarga ega.

Kamida bitta funktsiya uchun *P*, *Ac* va *Spm/En* kodlari transpozalar, chunki ichki bo'lingan elementlar faqat to'liq elementlar ishtirokida harakatlanishi mumkin.

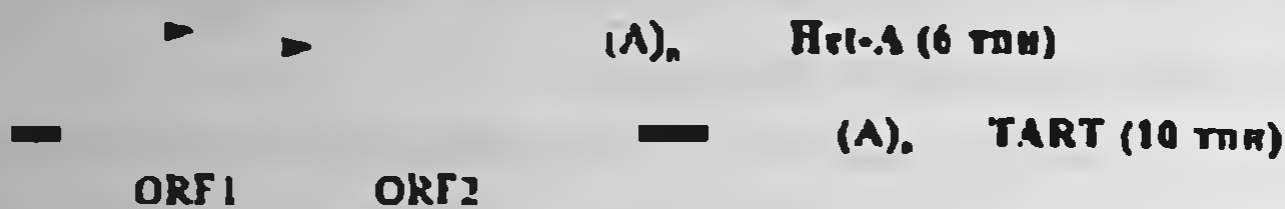
Uzoq terminalli teskari takroriy elementlar III sinfni tashkil qiladi. Bu dengiz kirpisida *Drosophila*, *TU*da burmali (yoki *FB*) elementlardir. Ularning harakat mexanizmlari haqida kam narsa ma'lum.



Ретротранспозоны без LTR



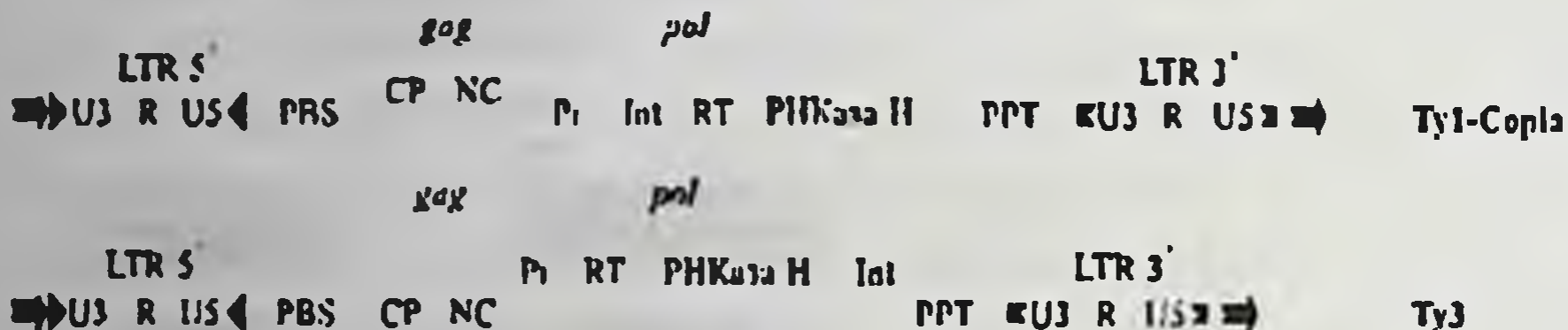
Темперные элементы



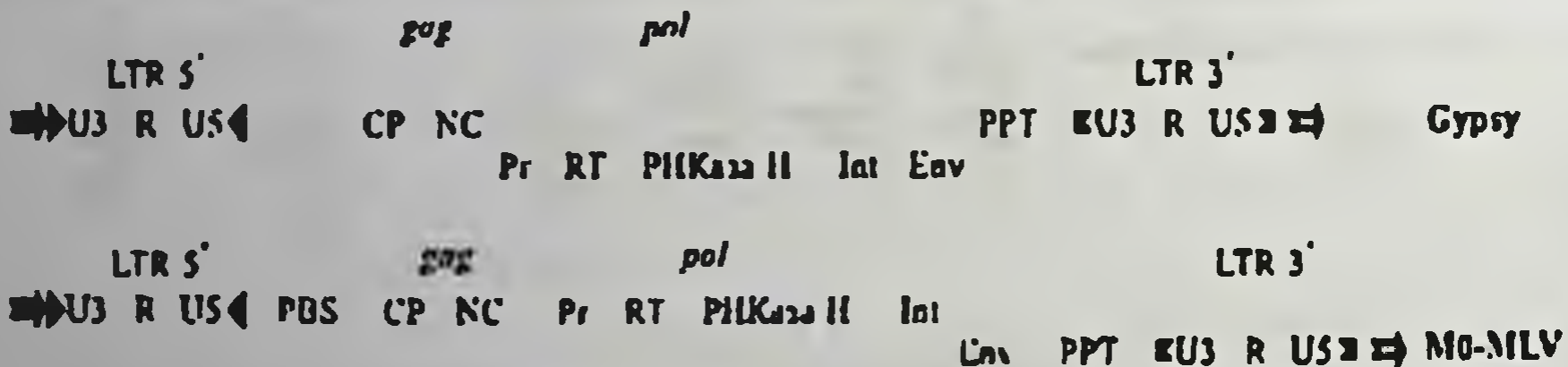
SINE



Ретротранспозоны с LTR



Ретровирусы



3.15- rasm. Mobil elementlarning tasnifi va tuzilishi [Saru va boshqalar, 1998. P. 17, 41]:

a — retrotranspozonlarning tasnifi (I sinf); b — transpozonlarning tasnifi (II sinf) va III sinfning harakatchan elementlari; c — retrotranspozonlar va retroviruslarning tuzilishi. LTR, uzoq terminal takrorlashlari; RT, teskari transkriptaza; RH, RNaz H — ribonukleaza H; Int, integrasiya; Pr, proteaz; ORF - ochiq o'qish ramkasi

Drosophiladagi mobil elementlar. Drosophilaning ma'lum chiziqlarini chatishishi natijasida "disgenetik belgilar" mavjud. Bu ularda

mutatsiyalar, xromosoma aberratsiyasi, meiozda xromosomalar ajralishining buzilishi va bepushtlik kabi bir qator genetik nuqsonlarning paydo bo'lishida ifodalanadi. Ushbu genetik anomaliyalar majmuasi *gibrid disgenez* deb ataladigan hodisani tavsiflaydi.

Drosophilada gibrid disgenezni keltirib chiqaradigan bir nechta tizimlar ajratilgan: masalan, I-R, R-M. Erkaklarni I qatordan (inducer) urg'ochi R (reaktiv) bilan chatishganda, naslning unumdorligining pasayishi kuzatiladi, ammo o'zaro chatishish bunday ta'sir ko'rsatmaydi.

Erkak P (otalik) va ayol M (onalik) o'rtasidagi chatishish disgenezni keltirib chiqaradi, lekin o'zaro chatishishda bunday bo'lmaydi.

Disgenez asosan jinsiy hujayralarda uchraydi. Zigota rivojlanishidagi morfologik nuqson zarodish chizig'ida hujayraning tez bo'linishi boshlangan bosqichdan aniqlanadi. Disgenez P-chiziq xromosomalarida joylashgan P omil tufayli yuzaga keladi, M chizig'ida P-omil yo'q. P-omil onaning nasldan meros bo'lib o'tgan M-sitoplazma ta'sirida faollashishi ko'rsatilgan. Onaning M-sitoplazmasi M-sitotipi deb ataladi. Agar xromosoma P-sitotipida bo'lsa, P-elementning kiritilishi barqaror; agar xromosoma M sitotipiga tushsa, P elementlari harakatlana boshlaydi.

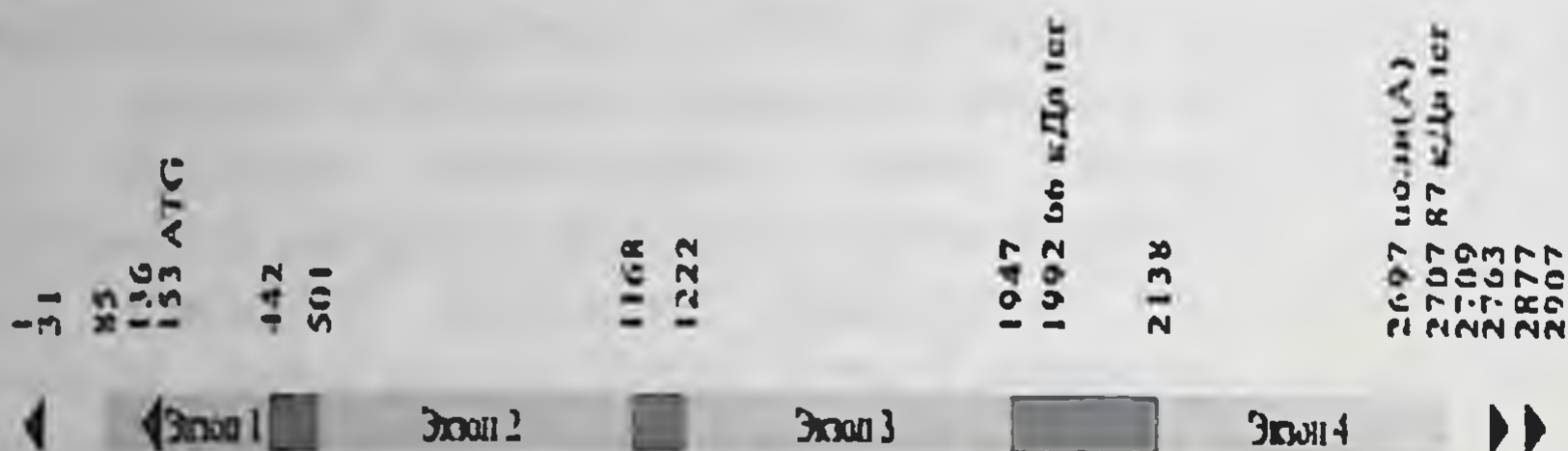
P erkakning har qanday xromosomasi M ayol bilan chatishganda duragay disgenezga olib kelishi mumkin. Xuddi shu xromosoma ichida bir nechta mintaqalar disgenezga olib kelishi mumkin. Bu shuni ko'rsatadiki, P-erkak genomida ko'p sonli - 30 dan 50 gacha P-omillar mavjud va ularning lokalizatsiyasi turli yo'nalishlarda farqlanadi.

3.16-rasmda P-element DNKsi ajratilgan va tavsiflangan. U 2907 juft nukleotid uzunlikda va 31 juft nukleotid terminal takrorlash bilan cheklangan. Funktsional jihatdan bu bitta gen bo'lib, molekulyar og'irligi 87 kDa bo'lgan oqsilni kodlaydigan 2,7 tipli transkript, transpozaza hosil qiladi. Jinsiy hujayralarda uchta nitron ham qayta ishlanadi. Somatik hujayralarda uchinchi ekson bilan bog'langan 66 kDa oqsil sintezlanadi, bu oxirgi intronning birikishini oldini oladi va transpozon harakatlarining repressiyasiga olib keladi.

Transpozaza ifodasidagi bu farqlar jinsiy hujayralardagi P-element harakatlarining faollashuvining o'ziga xosligini aniqlaydi.

P-elementning transpozitsiyasi elementning terminal uchlarida taxminan 150 juft nukleotid talab qiladi. Transpozaza 31 juft nukleotid teskari takrorlanishga ulashgan 10 juft nukleotid ketma-ketlikka bog'lanadi (3.16-rasmga qarang). Transpozitsiya "kesish - joylashtirish" tamoyiliga muvofiq amalga oshiriladi.

Drosophilada duragay disgenezda sitotipning ta'siri 3.17-rasmda ko'rsatilgan model bilan izohlanadi. Transpozitsiyani bostiruvchi 66 kDa oqsil onalik omili sifatida tuxumda ko'p miqdorda mavjud. P elementi mavjud bo'lsa-da, transpozitsiyani to'liq oldini olish uchun P naslida bu protein etarli bo'lishi kerak. P-ayol ishtirok etadigan har qanday kesishishda transpozaza sintez qilinmaydi. Agar ayolda M-sitotipi bo'lsa, oqsilrepressor tuxumda to'planmaydi va erkak genomidan P-elementning kiritilishi zarodish hujayralarida transpozaza hosil bo'lishiga olib keladi.

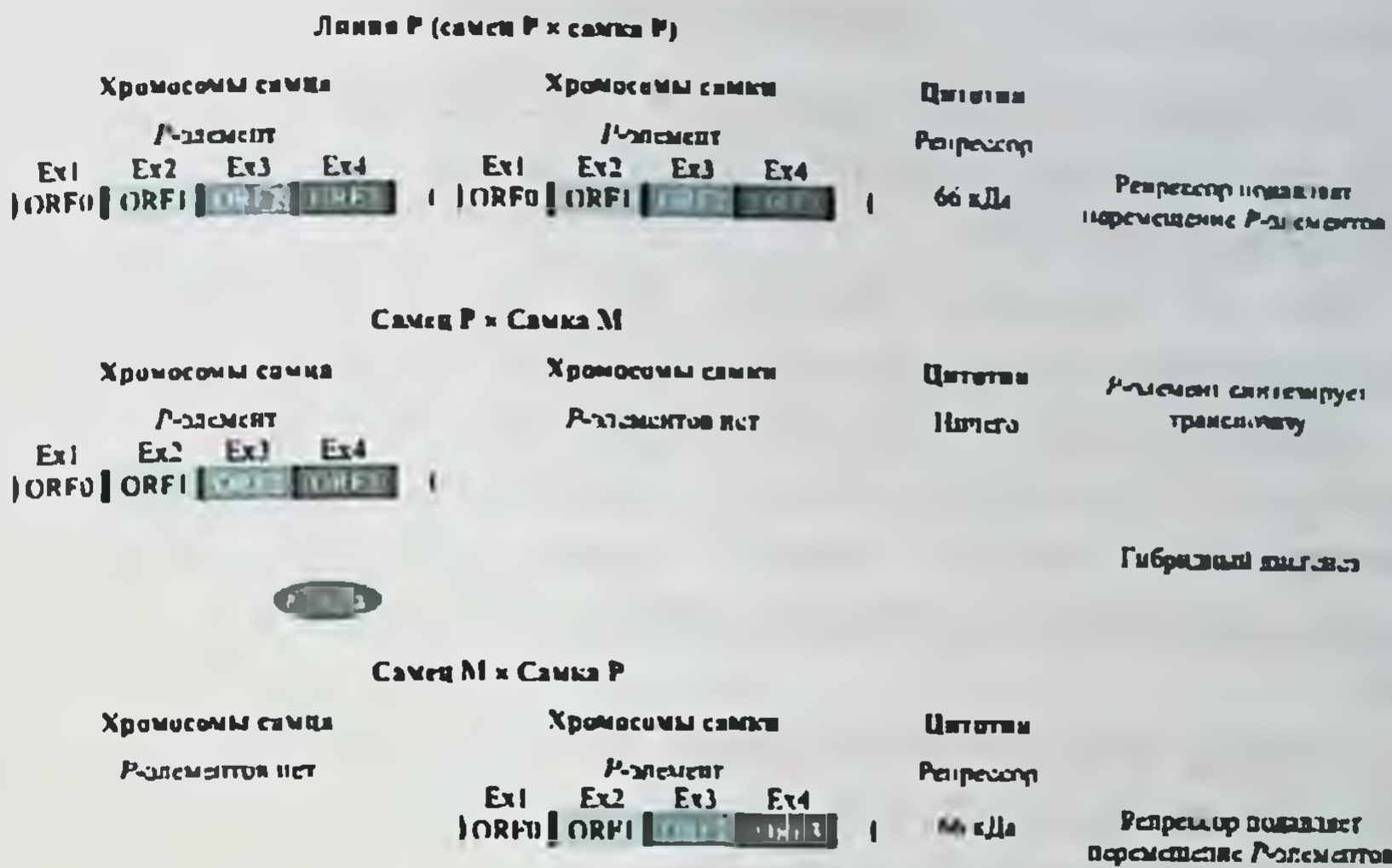


3.16-rasm. *D. melanogaster*da P-element transkripsiyasining tuzilishi va tashkil etilishi [Ashburner, 1989. P. 988]. 4 ta ekzon ko'rsatilgan. Oq strelkalar kiritish joyida xo'jayin DNK duplikatsiyasini (8 juft nukleotid), qora strelkalar terminal (31 juft nukleotid) va ichki (11 juft nukleotid) teskari takroriy takrorlashni ko'rsatadi.

Qizig'i shundaki, 30 yildan ortiq vaqt oldin yovvoyi populyatsiyalardan ajratilgan *D. melanogaster* liniyalari har doim M sitotipiga ega. So'nggi 10 yil ichida deyarli barcha yovvoyi populyatsiyalar P-elementlarga ega. P elementining hamma joyda bo'lishi invaziya bilan bog'liq va boshqa ba'zi turlar uning manbai ekanligiga ishoniladi. P-elementdan tashqari, *Drosophila*-da ko'plab boshqa mobil elementlar ma'lum.

Ular birinchi marta 1975-1976 yillarda Rossiyadagi G. P. Georgiev va V. A. Gvozdev (3.18-rasm) shuningdek, AQSHda D. Xogness (3.19-rasm) laboratoriyalarida ajratib olingan va tavsiflangan. *Drosophila* genomining taxminan 12% o'rtacha takrorlanadi, bu miqdorning to'rtidan bir qismini o'rtacha takrorlanadigan genlar (rRNK, tRNK, gistonlar) egallaydi.

Qolgan 15 000 juft nukleotid (genomning 9%) 50 ga yaqin transpozitsiyali elementlar oilalariga tashkil etilgan. Mobil elementlar ko'pincha ularning harakat qilish qobiliyatini aks ettiruvchi nomlarni oladi: Magellan, Beagle, hobo, gypsy, flea, burdock, jokey va boshqalar.



3.17-рasm. Genomdagi D-element va sitotipdagi 66 kDa repressor oqsil o'rtasidagi o'zaro ta'sirga asoslangan gibriddisgenez modeli

Ular bir-biridan quyidagi xususiyatlarda farqlanadi:

- 1) hajmi bo'yicha: o'rtacha hajmi - 5 juft nukleotid, eng kichigi - "element 1360" - 1,176 juft nukleotid, eng kattasi - "17,6" - 7,4 juft nukleotid;
- 2) nusxalar soni bo'yicha: har bir genom uchun 1 dan 120 gacha;
- 3) uzoq terminal takrorlarining mavjudligi va hajmi bo'yicha: ular uzunligi 270-840 juft nukleotid shuningdek, tekis yoki teskari bo'lishi mumkin;
- 4) kiritish joyida xo'jayin DNK duplikatsiyasini induksiyasi uchun - 4-8 juft nukleotid.



3.18-rasm. Georgiy Pavlovich Georgiev (1933 y.)



3.19-rasm. David Hogness (1925 y.)

Egizaklar tahlil usuli

1875-yilda F.Galton odamlarda turli belgilarning rivojlanishida irsiyat va muhitning rollarini farqlash uchun egizak tahlil usulidan foydalanishni taklif qildi.

Ikki xil egizaklar mavjud. Bir xil turdagi egizaklar turli homiladorlikdan tug'ilgan aka-ukalardan farq qilmaydi.

Bunday bolalar bir xil bo'lmagan egizaklar deb ataladi. Ular ikki xil spermatozoid tomonidan mustaqil ravishda urug'lantirilgan ikki xil tuxumdan kelib chiqadi. Ikkinchi turdagi egizaklar bir-biriga juda o'xshash, ular har doim bir jinsli. Bunday bolalar bir xil egizaklar deb ataladi.

Ularning ajoyib o'xshashligining sababi butunlay bir xil genotipda yotadi. Bir tuxumdan dastlab bir xil egizaklar rivojlanadi, ular bitta spermatozoid bilan urug'lantirilgandan so'ng ikkita blastomeraga bo'linadi, bu blastomeralar ajralib chiqadi va ularning har biri alohida embrionni keltirib chiqaradi.

Urug'langan tuxumning genetik ma'lumotlari mitoz orqali ikkala blastomeraga o'tadi, keyin ular ikkita oyna tasviri sifatida rivojlanadi. Natijada genotip va muhitning rolini aniqlash, shuningdek, bir xil genotiplarda reaktsiya normasi aniqlash mumkin.

Ba'zida bir xil egizaklar butunlay ajralmaydi, lekin bir-biriga bog'langan holda tug'iladi - bular siam egizaklari deb ataladi. Birlashishning turli darajalari mavjud, deyarli to'liq ajralishdan deyarli to'liq sintezgacha, faqat boshlar yoki oyoqlar bir-biridan ajralgan holda qoladi. Ba'zida ikkita egizak tananing kattaligi va rivojlanish darajasida farqlanadi: biri juda normal bo'lishi mumkin, ikkinchisi esa faqat qisman shakllangan, birinchisiga parazit kabi biriktirilgan.

Egizaklarning tashqi o'xshashligi yoki farqi ularning monozigotik yoki dizigotik ekanligini aniqlash uchun har doim ham ishonchli emas. Qo'shimcha usullar sifatida platsentani o'rganish va to'qimalarni transplantatsiya qilish usuli qo'llaniladi.

Dizigotik egizaklarning har birining o'ziga xos membranalari borligi aniqlandi - amnion va xorion, garchi zigotalarning juda yaqin implantatsiyasi bilan platsenta birga o'sishi mumkin. Monozigot egizaklarning muhim qismi ham o'z xorionlari va amnionlariga ega, ba'zilarida esa o'z yo'ldoshlari mavjud. Barcha monokorion egizaklar bir xil bo'lib, bir xil egizaklarning taxminan 70 foizida bitta xorion mavjud.

Zigotlik turini aniqlashda qon guruhlari va zardob oqsillari guruhlari kabi bitta gen tomonidan boshqariladigan belgilar ham qo'llaniladi.

Zigota turini tanlashda murojaat qilish mumkin bo'lgan oxirgi "holatlar" teri transplantatsiyasi yoki genetik injineriya usullaridir. Monozigot egizaklarda o'zaro transplantatsiya ijobiy, dizigotik egizaklarda esa salbiy amalga oshiriladi.

Katta materialni statistik o'rganish shuni ko'rsatadiki, bir xil egizaklar umumiy egizaklar sonining taxminan 25% ni tashkil qiladi.

1000 ta tug'ilishga 2-4 ta bir xil juft egizaklar to'g'ri keladi. Zamonaviy genetikada foydalanish

Egizaklarning genetik ma'lumotlarini amalga oshirishda genotip va muhitning rolini aniqlash uchun quyidagilar asoslanadi:

1. Bir xil egizaklarning genotiplari bir xil bo'lganligi sababli, juftlik a'zolari o'rtasidagi o'xshashlik yo bachadon ichidagi hayotning ta'siridan yoki ular tug'ilgandan keyin atrof-muhit sharoitlaridan kelib chiqishi aniq.

2. Genotipning roli bolalikdan ajralgan va turli oilalarda turli sharoitlarda tarbiyalangan bir xil egizaklarni solishtirishda eng aniq namoyon bo'ladi.

3. Turli tuxum hujayradan bo'lgan egizaklar genetik tadqiqotlar uchun afzalliklarga ega, chunki er-xotinning ikkala a'zosiga onaning yoshi, oldingi tug'ilganlar soni va umumiy turmush sharoiti kabi omillar bir xil darajada ta'sir qiladi.

Egizaklar ustida olib borilgan genetik tadqiqotlarda har uch turdagi vaziyatni qiyosiy o'rganish kerak. Shundagina turli xil muhit sharoitlarining bir xil genotiplarga ta'sirini ham, bir xil muhit sharoitida turli genotiplarning namoyon bo'lishini ham baholash mumkin.

Agar o'rganilayotgan belgi juftlikning ikkala egizaklarida ham namoyon bo'lsa, bu *konkordans* deb ataladi, lekin ulardan faqat bittasida namoyon bo'lsa diskordensiya bo'ladi.

Jadvalda keltirilgan ma'lumotlarni taqqoslash irsiyatning roli va atrof-muhit o'rtasidagi bog'liqlik haqida tasavvurga ega bo'lishga imkon beradi. Buning uchun bir qator formulalar taklif qilingan, ammo ular faqat taxminiy baho beradi. Mana ulardan biri:

$$\frac{H}{C} = \frac{(100 - b) - (100 - a)}{100 - a}$$

bu erda H — irsiyat, C-atrof — muhit; a-bir xildagi uyg'unlik, b-bir xil jinsdagi turli xil tuxum egizaklarida, %. Agar ushbu formuladan

foydalanib, 3.5-jadvaldagi ba'zi ma'lumotlar qayta ishlansa, quyidagi qiymatlar olinadi:

3.5-jadval

| | |
|--------------------------------|---|
| Yassioyoqlik: | $\frac{H}{C} = \frac{98-77}{77} = 0,27$ |
| Umurtqa pog'onasi churrasi: | $\frac{H}{C} = \frac{67-23}{23} = 1,91$ |
| Daun sindromi: | $\frac{H}{C} = \frac{93-11}{11} = 7,45$ |
| Difterit: | $\frac{H}{C} = \frac{62-50}{50} = 0,24$ |
| Qizamiq: | $\frac{H}{C} = \frac{13-5}{5} = 1,60$ |
| Qizilcha: | $\frac{H}{C} = \frac{53-16}{16} = 2,31$ |

Shubhasiz, yassi oyoqlari asosan atrof-muhitning ta'siri bilan belgilanadi. Daun sindromining paydo bo'lishida dominant irsiyatga bog'liq va orqa miya churrasi oraliq pozitsiyani egallaydi.

3.6 Genetik tahlil, genlar xaritasi.

Genetik tahlilning maqsad va vazifalari. A.S.Serebrovskiy genetik tahlil tushunchasiga ta'rif berib, shunday deb yozgan edi: "Biz genetik tahlil deb organizmning xususiyatlarini (xususiyatlarini) alohida irsiy elementlarga "alohida belgilar" ga ajratish va genlarning xususiyatlarini o'rganishga qaratilgan tajribalar, kuzatishlar va ularga mos keladigan hisob-kitoblar tizimini ataymiz". M.E.Lobashevning fikricha, genetik tahlil yordamida genotipning sifat va miqdoriy tarkibi o'rganiladi, uning tuzilishi va faoliyati tahlil qilinadi.

Genetik tahlil usullari xilma-xildir, lekin asosan bu barcha turdagi chatishishlar tizimi bo'lib, har qanday ish quyidagi bosqichlardan o'tadi:

1. Xususiyatning irsiymi, qarama-qarshi shakllari bormi, aniqlanadi.
2. Bu xususiyatning rivojlanishini boshqaradigan genlar soni aniqlanadi.
3. Bu genlar o'rtasida o'zaro ta'sir mavjudmi, ma'lum bo'ladi.
4. Bog'lanish guruhlari (xromosomalar) aniqlanadi va xromosomadagi genlar xaritaga tushiriladi.
5. Genlarning xarakteristikalarini aniqlanadi.

Hozirgi vaqtda genetik tahlil tushunchasi genlarni klonlash, DNK nukleotidlar ketma-ketligini aniqlash, genning intron-ekzon tuzilishini va ontogenezda ifodalanish vaqtini aniqlashni o'z ichiga oladi. Avval bog'lanish guruhiga qadar, xromosomaning ma'lum bir hududida genlarni xaritalash genetik tahlilning eng muhim qismi amalga oshiriladi.

Drosophila-da tahlil quyidagi bosqichlarda o'tadi:

1. Spontan yoki induksiyalangan mutatsiyalarni olish.
2. Mutatsiyalarni allelizmga tekshirish.
3. Bog'lanish guruhidagi genlarni xaritalash.
4. Genlarning krossover xaritalarini tuzish.
5. Xromosomalarni qayta tashkil etish yordamida genlarni xaritalash.
6. *In situ* gibrizatsiya yordamida genlarni xaritalash.

Bu barcha bosqichlardan o'tish shart emas. Agar tadqiqotchining qo'lida ma'lum bir genning DNKsi bo'lsa, uning xromosoma lokalizatsiyasi uchun darhol *in situ* gibrizatsiyasini amalga oshirish osonroq.

Biroq, ko'pincha genning DNKsini olish uchun genetik tahlilning barcha bosqichlarini o'tkazish kerak.

Odamlardagi belgilarning irsiyatini o'rganish uchun gibrizologik tahlil qo'llanilmaydi. U genealogik usul bilan muvaffaqiyatli almashtiriladi. Shajara daraxti yoki nasl-nasabi ma'lum bir xususiyatga ega bo'lgan odamdan boshlab quriladi.

Genetikasi yaxshi rivojlanmagan organizmlarda genlarni xaritalash hujayra biologiyasi usullari yordamida amalga oshiriladi.

Mutatsiyalarni olish. O'z-o'zidan paydo bo'ladigan mutatsiyalar, asosan, o'rganilayotgan organizmning yovvoyi populyatsiyalarni tekshirish natijasida aniqlanadi.

Induksiyalangan mutatsiyalar mutagenlardan foydalanadigan turli krossover sxemalar yordamida olinadi. Drosophilada X xromosoma uchun CIB yoki ikkinchi xromosoma uchun Cy L/Pm kabi kesishish sxemalari qo'llaniladi.

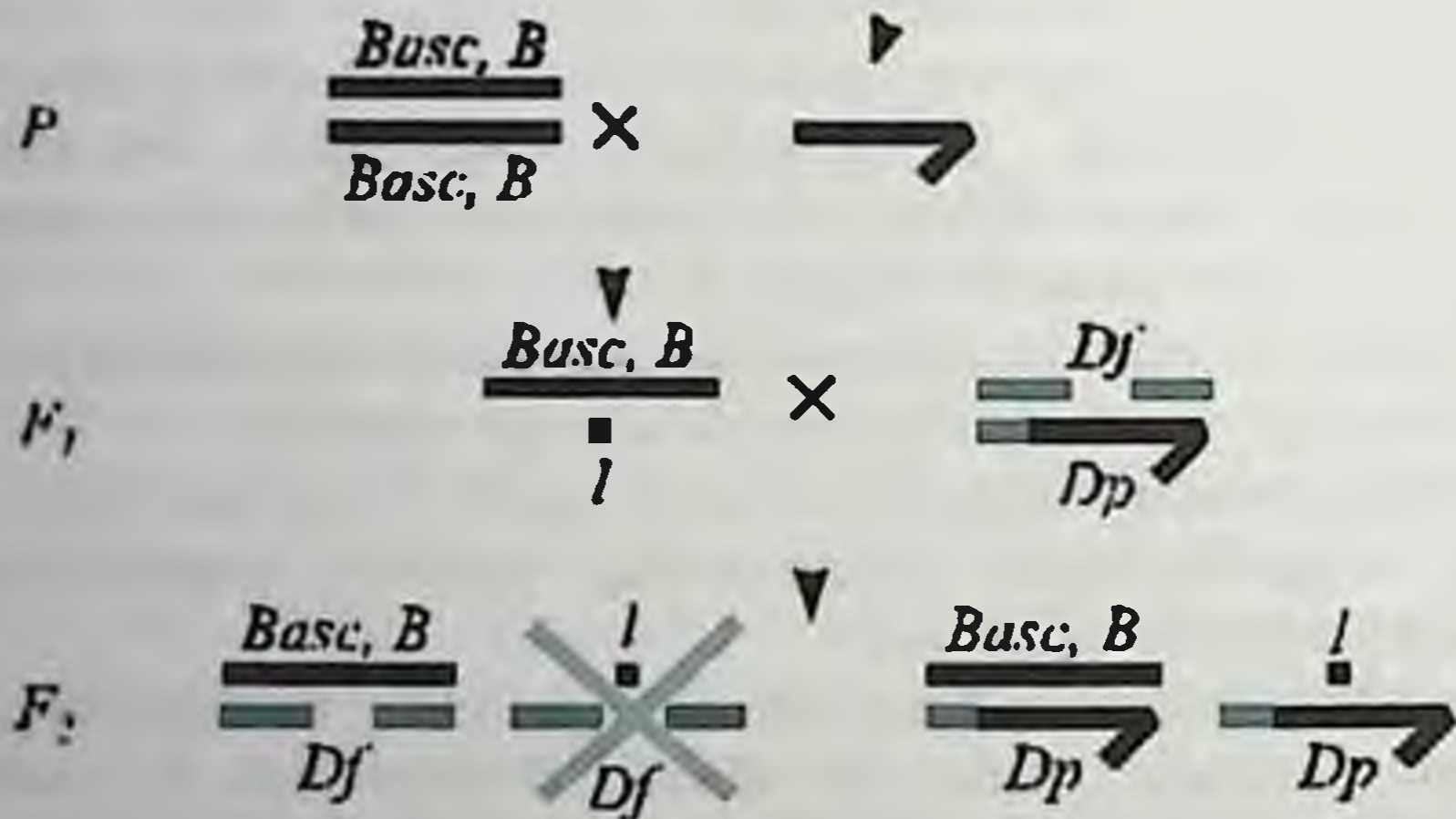
Agar xromosomaning ma'lum bir hududida o'chirishlar ilgari ma'lum bo'lsa, bu mintaqani mutatsiyalar bilan tom ma'noda "to'yintirish" imkonini beradigan maxsus krossover sxemalari mavjud. Bu usul 1938 yilda ishlab chiqilgan.

SSSRda S. I. Alixanyan, keyin esa 1972 yilda amerikalik olimlar B. Judd va uning hamkorlari tomonidan muvaffaqiyatli qo'llanilgan (3.20-rasm).

Base muvozanat chizig'i uchun gomezgotli urg'ochilar *Bar* (B) dominant mutatsiyaga ega bo'lgan bazani mutagen bilan davolash uchun erkaklar bilan chatishadi. Nasllarda Asosiy xromosomani va mutagenlashtirilgan xromosomani olib yuruvchi urg'ochilar tanlab olinadi va ular AG xromosomasida deletsiya va Y xromosomasida AG xromosoma materialining dublikatsiyasi bo'lgan erkaklar bilan individual ravishda kesishadi. Y xromosomasida AG xromosomasida genlarning etishmasligini "bir-biriga yopishgan" duplikatsiyaning mavjudligi bu erkaklarning omon qolishiga imkon beradi.

F₂ da urg'ochilar o'rtasidagi segregatsiya har bir alohida kolbada tahlil qilinadi. Agar mutagenlashtirilgan AG xromosomasini yo'q qilish natijasida olib tashlangan mintaqada o'limga olib keladigan mutatsiya sodir bo'lsa, u holda Bar⁺ urg'ochilari nobud bo'ladi. Shu bilan birga, Bar⁺ erkaklari bu halokatli tashuvchidir.

So'nggi yillarda *Drosophila* mutatsiyalari genomning transpozitsiyali elementi (P-element) yordamida qo'zg'atilgan. Shu tarzda qo'zg'atilgan mutatsiyalarning mavjudligi ma'lum bir genning DNKsini tezda ajratib olish va klonlash imkonini beradi



3.20-rasm. *Drosophila* A'-xromosomasining ma'lum hududlarida mutatsiyalarni olish uchun chatishish sxemasi [Judd va boshq. 1972]

Allelizm uchun mutasiyon testlari. Mutagenizatsiya natijasida, qoida tariqasida, ko'p miqdordagi mutatsiyalar olinadi. Ularning qancha va qaysi genlarga ta'sir qilishini aniqlash uchun barcha juftlashgan birikmalardagi geterozigotadagi barcha mutatsiyalar tekshiriladi va mutatsiyalar bir xil funktsiyani buzadimi yoki boshqacha bo'lishi mumkin.

Ushbu funktsional mezonga ko'ra, agar mutatsiyalar natijasida zarar ko'rmagan genlarning mintaqalari bir-birini to'ldiruvchi tarzda o'zaro ta'sir qilsa va yovvoyi tipdagi duragay hosil bo'lsa, mutatsiyalar turli genlarga ta'sir qiladi.

Agar gibridd mutant fenotip hosil qilsa, bu ikkala mutatsiya bir xil genga ta'sir qilishini anglatadi.

Allellararo komplementarlik - ikkita mutant allel birgalikda normal faoliyat ko'rsatadigan mahsulot hosil bo'lishini ta'minlay oladi, ammo ularning hech biri buni alohida bajara olmaydi. Allellararo komplementarlik faktlari qanday topiladi?

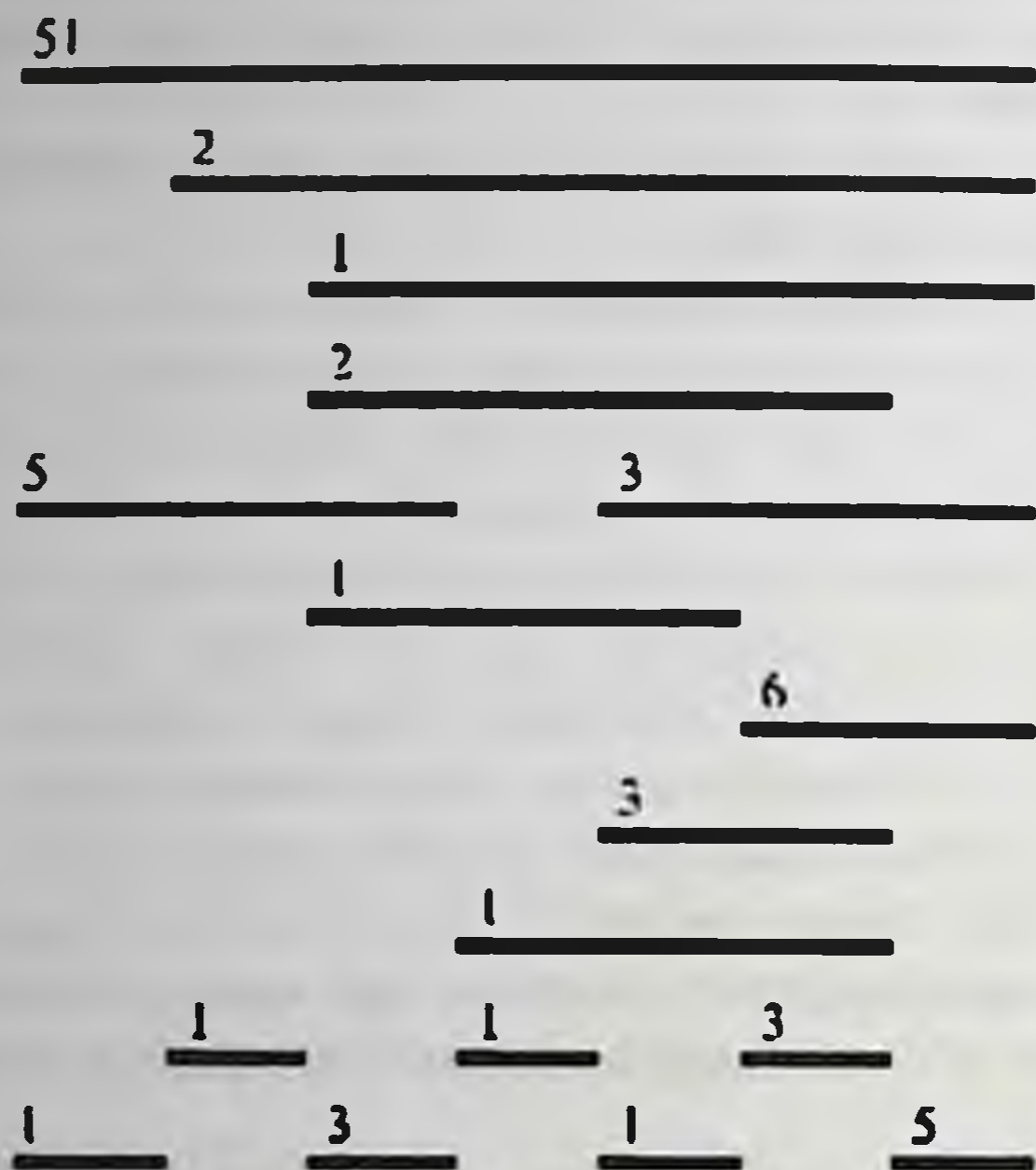
Genetik tajribalarda, hech bo'lmaganda, birinchi qarashda, o'xshash fenotipik ifodaga ega bo'lgan, bir xil kichik genetik segmentda lokalizatsiya qilingan va allelizm uchun sinovdan o'tkazilganda komplementatsiya bermaydigan bir qator mutatsiyalarni ajratish juda keng tarqalgan. Ushbu mutatsiyalar bir xil genga tegishli. Keyin bir xil turdagi mutatsiyalar tobora ko'payib boradi va ularning soni etarlicha kattalashganda, ularning deyarli barchasi hali ham to'ldiruvchi bo'lmasda, ba'zi kombinatsiyalarda komplementarlikni topish mumkinligi ma'lum bo'ladi.

Bu hodisa keng tarqalgan. Ko'pincha har qanday juft birikmalarda bir-birini to'ldiruvchi mutatsiyalar sinflari bilan bir qatorda boshqa mutatsiyalar ham bo'ladi.

Ikki yoki undan ortiq komplementar sinflarning komplementar bo'lmagan mutatsiyalari (komplementarlik xaritalarida ular bilan bir-biriga mos keladigan), shuningdek, boshqalar bilan bir-biriga mos keladigan mutatsiyalar (ular odatda mutlaq ko'pchilikni tashkil qiladi). Mutantlarning butun populyatsiyasining komplementarlik munosabatlari sxema yoki komplementarlik xaritasi sifatida ko'rsatilishi mumkin, bu juda tez-tez, lekin har doim ham chiziqli emas. Komplementatsiya xaritasini tuzish quyidagi printsipga asoslanadi: barcha o'zaro bir-birini to'ldiruvchi mutatsiyalar bir-birining ustiga tushmaydigan chiziqlar sifatida va barcha to'ldiruvchi bo'lmaganlar - bir-birining ustiga chiquvchi sifatida tasvirlangan (3.21-rasm). Boshqa barcha mutatsiyalar bilan bir xil komplementarlik munosabatini ko'rsatadigan mutatsiyalar guruhi komplementarlik guruhi deb ataladi.

Allellararo komplementarlikning zaruriy shartlari allellarning mustaqil ta'siri va ma'lum bir genning mahsuloti bo'lgan duragay oqsilning mavjudligidir. Catchside va Overton gipotezasiga ko'ra

[Fincham, 1968] gen mahsulotlari orasida polipeptid zanjirlarining ikki turi mavjud.

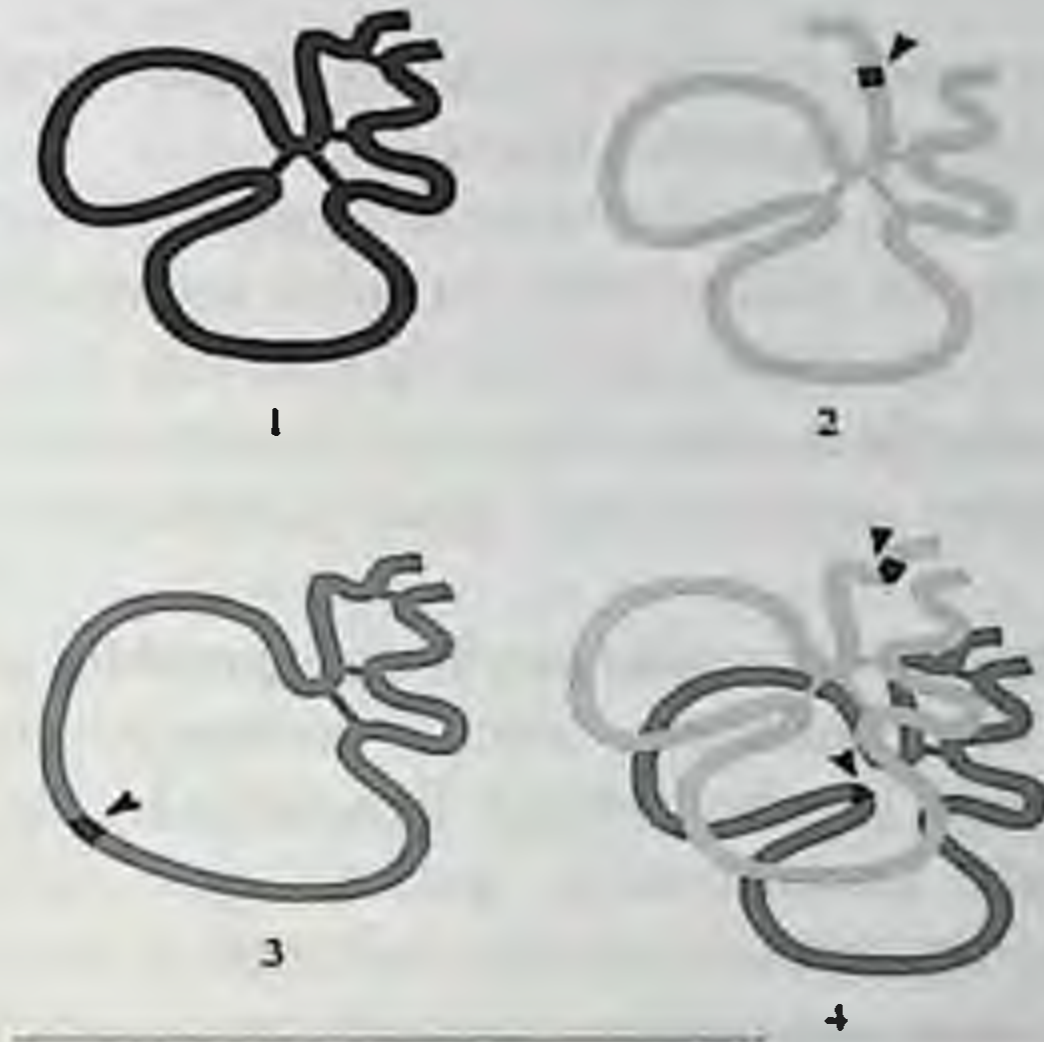


3.21-rasm. *Neurospora crassa* Finchdagi ad-4 genidagi mutatsiyalarning komplementatsion xaritasi, [1968, 54-bet]. Raqamlar har bir komplementatsiya guruhidagi auktrotrof mutatsiyalar sonini ko'rsatadi.

Fermentning hosil bo'lish bosqichlaridan biri kamida ikkita zanjirning yig'ilishi deb taxmin qilinadi. Ba'zi hollarda geterologik mahsulotlar birlashtiriladi. Keyin, aftidan, polipeptid zanjirlarining o'ziga xos qatlanishi sodir bo'ladi. Har bir mutantda unchalik to'g'ri bo'lmagan buklanish va natijada oddiy fermentdan mutlaqo farq qiladigan va shuning uchun o'ziga xos faollikdan mahrum bo'lgan oqsil hosil bo'lishiga olib keladigan biron bir nuqson mavjud. Turli mutant polipeptid zanjirlarining bir-birini to'ldiruvchi bo'lishining sabablaridan biri bu geterologik agregatlarda birgalikda qatlanish qobiliyatidir (3.22-rasm).

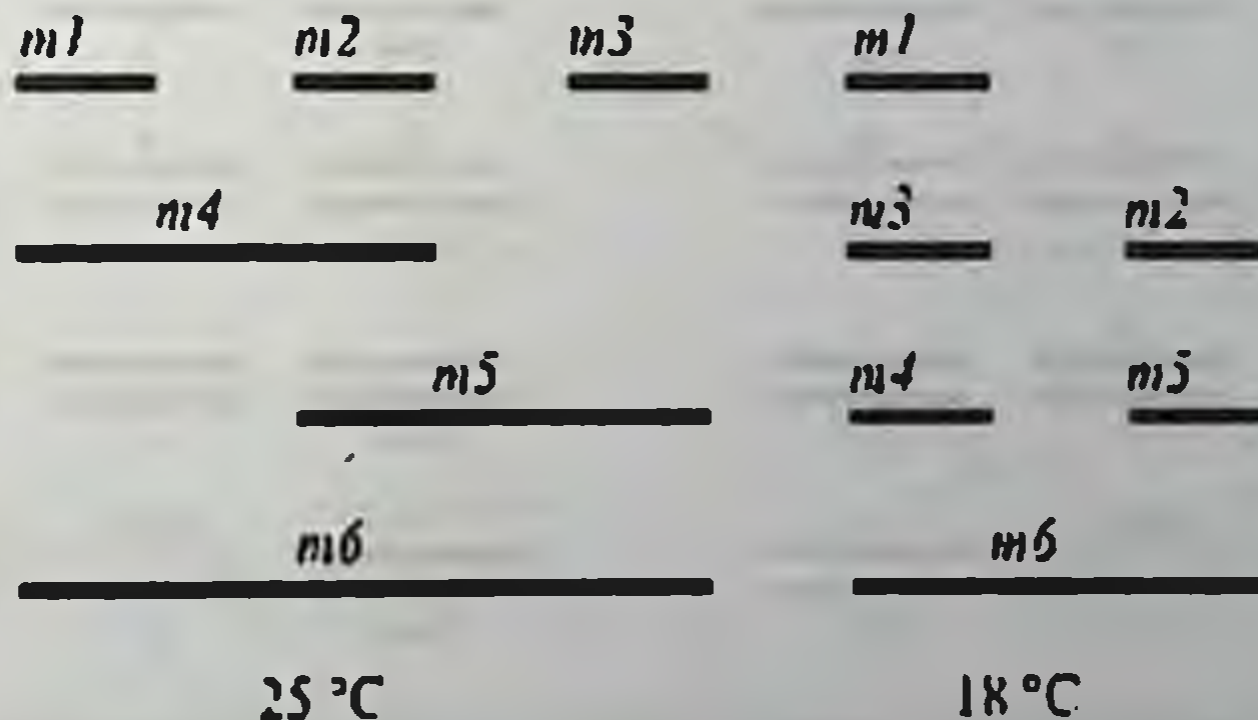
Allellararo komplementarlikning muhim xususiyatlaridan biri harorat o'zgarishi bilan komplementatsiya xaritasining o'zgarishidir (3.23-rasm).

Allellararo komplementarlikning mavjudligi mutatsiyalarning allelligini chuqurroq tahlil qilishni talab qiladi. Chatishishlar turli haroratlarda amalga oshirilishi kerak: *Drosophila*'da u 18 °C, 25 °C va 29 °C.



3.22-rasm. Ikkita bir xil zanjirdan tashkil topgan oqsil molekulasining ikkita polipeptid zanjirini komplementatsiya qilish sxemasi [Gershenzon, 1983. B.399]:

1 - oddiy sxema konfiguratsiyasi; 2, 3 - ikkala zanjir ikkita mutatsiya tufayli har xil buzilgan konfiguratsiyaga ega; 4 - oqsil molekulasini yig'ish paytida zanjirlar o'zlarining konfiguratsiyasini o'zaro tuzatadilar va molekula funktsional jihatdan normal bo'lib chiqadi. Strelkalar mutatsiyadan ta'sirlangan aminokislotalarning holatini ko'rsatadi.



3.23-rasm. Turli haroratlarda bir xil mutatsiyalarning komplementatsion xaritalari

Bog'lanish guruhining ta'rifi Agar belgi faqat otadan o'g'ilga o'tadigan bo'lsa, bu gen Y xromosomasida joylashganligi juda aniq. Masalan, odamda tukli quloqlar kabi belgi bor. Bu faqat erkaklarda uchraydi va erkak gametasi orqali uzatiladi. Gen Y-xromosoma bilan taqqoslanadi.

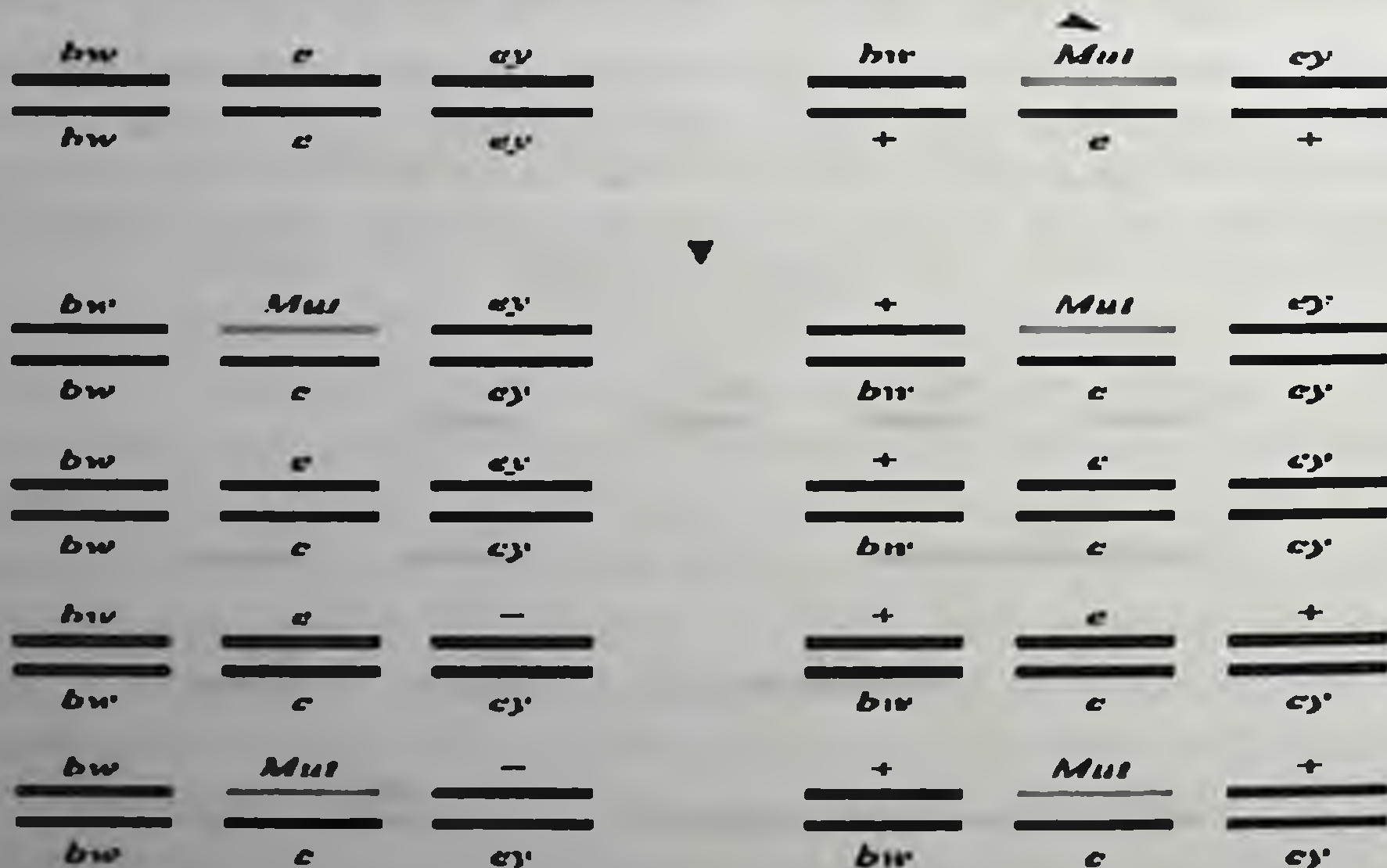
AG xromosomasida ko'plab "jinsga bog'langan" genlar joylashgan. Ularning irsiy tabiati boshqalardan farq qiladi.

O'zaro o'tishlar turli natijalarni beradi: kesishishning bir yo'nalishida F ning avlodlari bir xil, ikkinchisida bo'linish kuzatiladi, qizlar otaga, o'g'illar esa onaga o'xshash (irsiy ko'ndalang yoki kris-kross). Bu belgilar, boshqalar qatori, odamlarda gemofiliya va daltonizmni o'z ichiga oladi.

Tester chiziqlari autosomadagi genni lokalizatsiya qilish uchun ishlatiladi.

Resessiv belgilar yordamida bog'lanish guruhini aniqlash. Sinov chizig'i sifatida Drosophilaning barcha xromosomalari belgilangan chiziqni olish mumkin, jinsdan tashqari: jigarrang (*bw*, jigarrang ko'zlar) mutatsiyasi ikkinchi xromosomada, qora (*e*, qora tana) mutatsiyasi uchinchi va ko'zsiz (*ey*, ko'z etishmasligi) to'rtinchi xromosomada.

Sinov chizig'ining urg'ochilari xaritalangan mutatsiya tashuvchisi bilan kesishadi. Bunday holda, bu uchinchi xromosomada lokalizatsiya qilingan dominant *Mut* mutatsiyasidir (3.24-rasm).



3.24-rasm. Drosophiladagi retsessiv belgilar yordamida bog'lanish guruhidagi genni xaritalash sxemasi

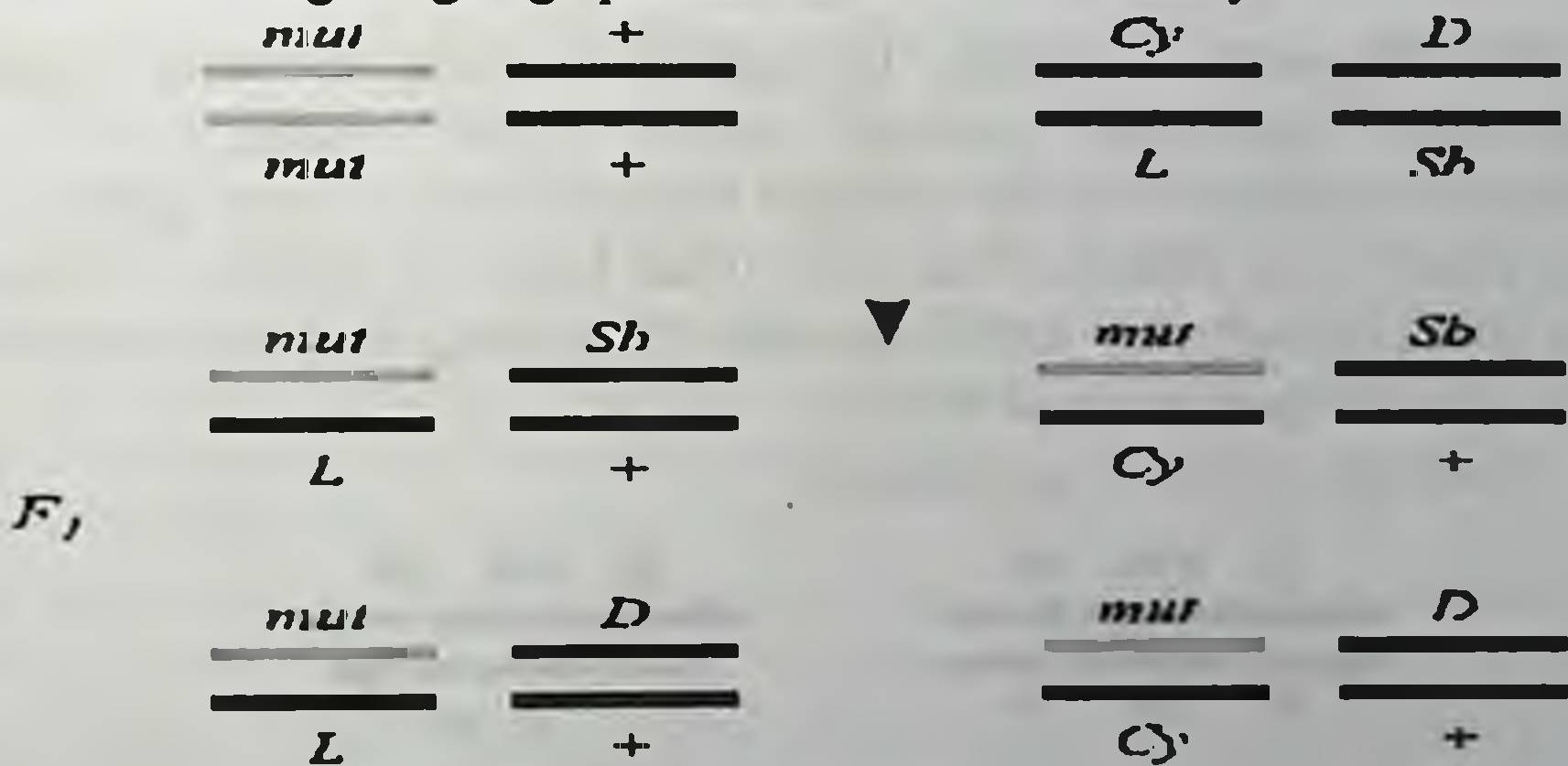
F erkaklar sinov chizig'idan yana olingan urg'ochilar bilan kesishishi kerak. Agar F₂ da *Mut* mutatsiyasi faqat ikkinchi va to'rtinchi xromosomalarning markerlari (*bw* va *ey*) bilan paydo bo'lsa va hech qachon uchinchisining belgisi bilan paydo bo'lmasa, bu mutatsiya uchinchi xromosomada joylashgan bo'ladi. Agar xaritalangan mutatsiya hech qachon ikkinchi yoki to'rtinchi xromosomalarning markerlari bilan bir vaqtda paydo bo'lmasa, u mos ravishda ikkinchi yoki to'rtinchi xromosomalarda lokalizatsiya qilinadi.

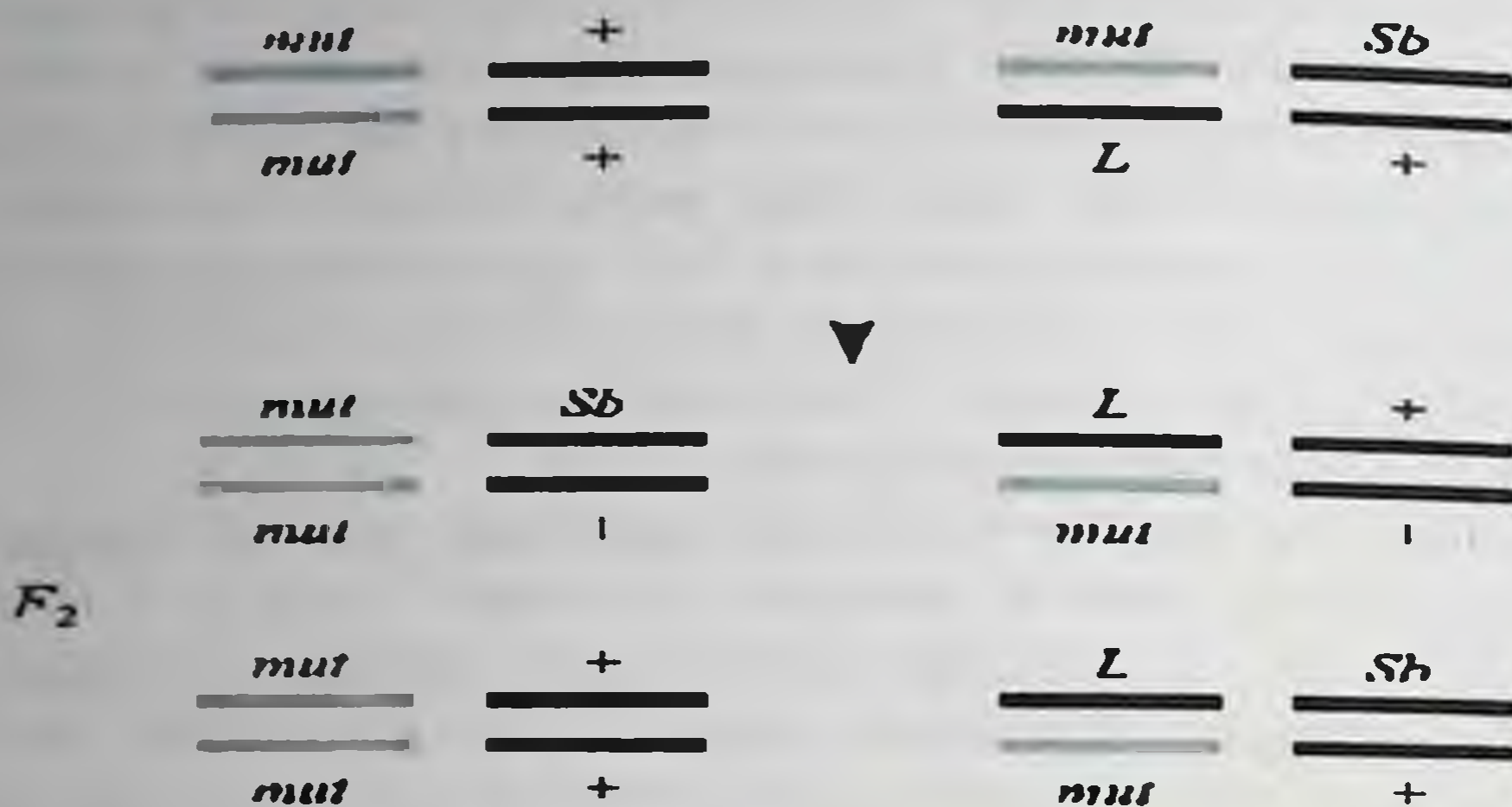
Dominant belgilar yordamida bog'lanish gurubini aniqlash. To'rtta dominant markerli chiziqdan foydalanish mumkin: *L* (*Lobe*, mozaik ko'zlar), *Su* (jingalak, yuqoriga egri qanotlar), *D* (*Dichae*e, qanotlari yoyilgan), *Sb* (*Stubble*, qisqartirilgan qalin tuklar). To'rtta mutatsiyaning barchasi dominant, ammo retsessiv letal ta'sirga ega, ya'ni gomozigot mutantlar o'ladi. 4 -xromosoma va X xromosomalari ushbu sxemada belgilanmagan.

Ushbu chiziqning xaritalangan retsessiv mutatsiyalilar uchun gomozigot bilan chatishadi.

Uni *mut* deb ataymiz va u ikkinchi xromosomada joylashgan deb faraz qilamiz (3.25-rasm). F₁ avlodida har qanday sinfning erkaklari tanlanadi, so'ngra ta'hlil qiluvchi chatishish qo'yiladi.

Agar *mut* mutatsiyasi 2-xromosomada joylashgan bo'lsa (3.25-rasmda taklif qilinganidek), u holda *Sb* yoki *D* belgisiga ega pashshalarda yoki marker belgilari bo'lmagan pashshalarda paydo bo'ladi, 2-xromosoma belgilariga ega pashshalarda esa ko'rinmaydi.





3.25-rasm . Drosophiladagi dominant markerlardan foydalangan holda bog'lanish guruhidagi genni xaritalash uchun kesishish sxemasi

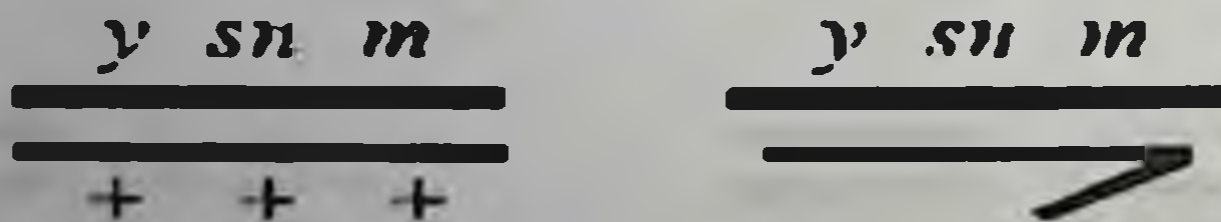
Agar mut mutatsiyasi 3-xromosomada lokalizatsiya qilingan bo'lsa, u *L* yoki *Cy* belgisiga ega pashshalarda va marker belgilari bo'lmagan pashshalarda paydo bo'ladi, lekin uchinchi xromosomaning markerlari bo'lgan pashshalarda paydo bo'lmaydi.

Mut mutatsiyasi 4-xromosomada joylashgan bo'lsa, u holda *L* yoki *Cy* belgisiga ega chivinlarning yarmida, *Sb* yoki *D* belgisiga ega bo'lgan pashshalarning yarmida, markersiz pashshalarning yarmida paydo bo'ladi.

Bog'lanish guruhidagi genlarning lokalizasi

Klassik usul- Aytaylik, Drosophila-da sariq tananing rangini aniqlaydigan mutatsiyani xaritaga kiritish kerak - sariq (*y*). *Y* ni lokalizatsiya qilish uchun bu chiziqni kamida ikkita marker genini o'z ichiga olgan sinov chizig'i bilan kesib o'tish kerak: *sn* (*singed*) - kuygan tuklar va *m* (*miniatyura*) - kichik qanotlar. Bu genning aniq lokalizatsiyasi uchun zarur bo'lgan minimal miqdor.

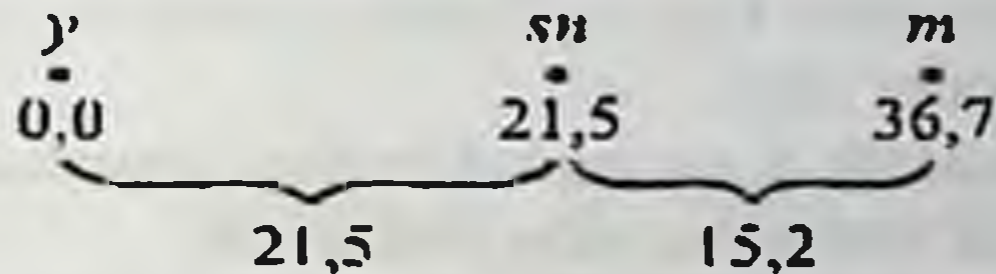
Tajribaning borishi quyidagicha:



| | | | |
|--|-----------------------------|--------|---------------------|
| Krossover bo'lmagan avlodlar | <i>y</i> <i>sn</i> <i>m</i> | 7 337 | } 14 671 (66,4%) |
| | + + + | 7 334 | |
| <i>y</i> - <i>sn</i> kesimida bir xil krossoverlar | <i>y</i> + + | 1 994 | } 4 066 (18,4%) |
| | + <i>sn</i> <i>m</i> | 2 072 | |
| <i>sn</i> - <i>m</i> kesimida bir xil krossoverlar | <i>y</i> <i>sn</i> + | 1 360 | } 2 674 (12,1%) |
| | + + <i>m</i> | 1 314 | |
| Ikki tomonlama krossoverlar | <i>y</i> + <i>m</i> | 335 | } 685 (3,1%) |
| | + <i>sn</i> + | 330 | |
| Jami avlodlar | | 22 096 | |

Bu ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, *y*-*sn* kesimida krossoverlarning umumiy soni 21,5% (18,4 + 3,1), *sn*-*m* kesimida esa 15,2% (12,1 + 3,1).

Natijalar bir-biriga zid kelmasligi uchun xromosoma xaritasidagi genlarni quyidagicha joylashtirish mumkin:



A. Sturtevant, xochlarni tahlil qilishda rekombinantlarning paydo bo'lish chastotasi (rf) va haqiqiy kesishish o'rtasida farq qilmasdan, ammo ular bir xil bog'lanish guruhida joylashgan har qanday uchinchi gen orasidagi masofalar (qo'shimchalar qonuni): $rf_{ac} = rf_{ab} + rf_{bc}$ ikkita gen orasidagi masofa yig'indiga (ba'zi hollarda farq) teng degan xulosaga keldi. Qo'shimchalar qonuni rf masofaning chiziqli funktsiyasi ekanligini ko'rsatadi. Biroq, bu qiymatlar faqat ikkala komponent (rf_{ab} va rf_{bc}) birgalikda o'n santimorgandan oshmasa, mos keladi. Xromosomalarning uzunroq qismlarida rf_{ac} ning eksperimental ravishda aniqlangan qiymati har doim nazariy jihatdan kutilganidan past bo'ladi ($rf_{ab} + rf_{bc}$).

Qo'shimchalar qonuniga asoslanib, rf_{ay} masofasini ikki yo'l bilan aniqlash mumkin: uni to'g'ridan-to'g'ri mos keladigan chatishtirish ($a \times y$) o'lchash yoki a va y genlari orasidagi intervalda kichik joylarda aniqlangan rf qiymatlarini yig'ish orqali va $b, c, \dots x$ oraliq belgilar ishtirokida.

Ko'rinib turibdiki, hatto kichik masofalarning bunday ketma-ket yig'indisi bilan biz ma'lum bir xromosoma xaritasining umumiy

uzunligining qiymatlarini (a va y uning uchlarida joylashgan bo'lsa) yuzlab va minglab santimorganlarda olishimiz mumkin.

Shu bilan birga, a va y o'rtasidagi rekombinatsiyaning chastotasi 50% dan oshmasligi kerak, bu belgilarning mustaqil irsiylanishi bilan kuzatiladi.

A. Sturtevant katta masofalardagi qo'shimchalardan og'ishlarni qo'shaloq kesishuvlarning mavjudligi bilan bog'ladi. a va c o'rtasidagi ikkinchi kesishish birinchisining oqibatlarini bartaraf qiladi: a va c uchun rekombinantlar paydo bo'lmaydi, garchi rekombinatsiya sodir bo'lsa ham.

Agar genlar orasidagi interval etarlicha katta bo'lsa, u holda juft almashinuvlar soni toq bo'lganlar soniga teng bo'ladi va rekombinatsiya muvozanati ($rf = 50\%$) o'rnatiladi. Shunday qilib, xromosomaning uzun segmentlarida rekombinatsiya ehtimoli genetik masofaning o'lchovi emas.

Bir-biridan uzoqda joylashgan genlarni xaritalashda ikkita tushuncha ajratiladi:

xarita masofasi (d) va rekombinatsiya chastotasi (rf). Masofa krossoverlarning umumiy chastotasini aniqlash asosida hisoblanadi, rekombinatsiya chastotasi faqat markerlar almashinuvi orqali aniqlangan krossoverlarni hisobga oladi.

Ko'pincha masofa d va rekombinatsiya chastotasi rf o'rtasidagi bog'liqlik xaritalash funktsiyasi bilan ifodalanadi.

J. Xalden tomonidan taklif qilingan xaritalash funktsiyasi formulalar bilan tavsiflanadi.

$$rf = \frac{1}{2} (1 - e)^{-2d} \quad \text{yoki} \quad d = -\frac{1}{2} \ln(1 - 2rf),$$

Bu erda e - natural logarifmlar asosi, b - xaritadagi masofa, rf - markerlarning rekombinatsiya chastotasi.

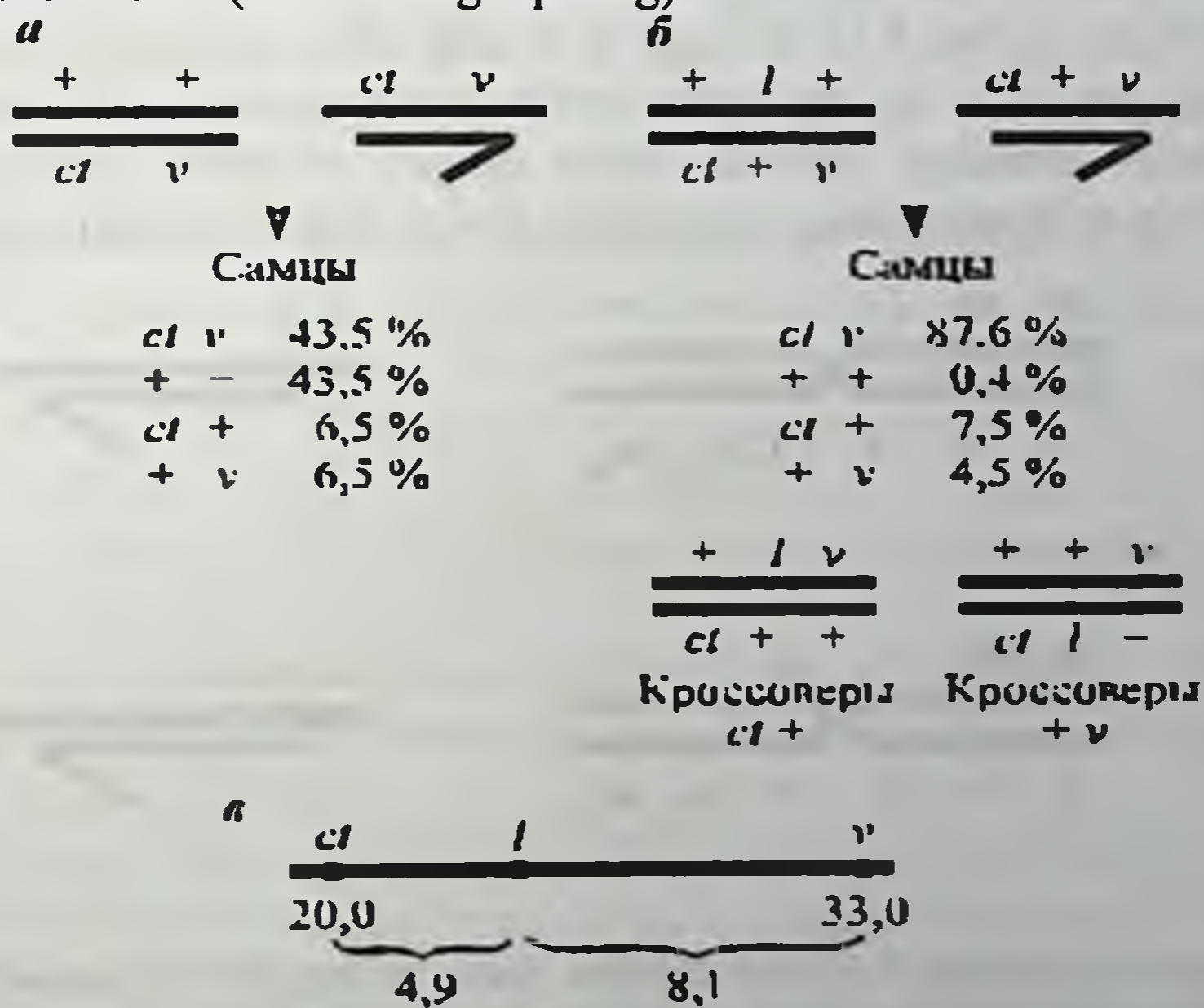
Halden funktsiyasi shuni ko'rsatadiki, masofa oshgani sayin rf asimptotik tarzda 50% ga yaqinlashadi. rf va d qiymatlari amalda faqat $rf = 10\%$ gacha bo'lgan egri chiziq segmentida mos keladi.

Hozirgi vaqtda ko'plab organizmlar uchun krossover genetik xaritalar tuzilgan.

Letal mutatsiyani xaritalash. Keling, X xromosomasida lokalizatsiya qilingan mutatsiya misolidan foydalanib, batafsil xaritalash tamoyilini ko'rib chiqaylik. Buning uchun ikkita ko'rinadigan markerli xromosomaga ega bo'lgan sinov chizig'idan foydalaning, bu holda cl (*cut-*

qanotlarda kesish) va *v* (*vermilion*, qizil ko'zlar). Bir vaqtning o'zida ikkita chatishish amalga oshiriladi. Uchish bo'lmasa (3.26-rasm, a) krossoverlar va nokrossoverlar o'rtasida komplemener sinflardagi chivinlar soni tengdir. X xromosomasida letalgen bo'lsa, bunday tenglik yo'qoladi va yovvoyi turdagi erkak drosofilalar juda kam uchraydi. O'limga olib keladigan mutatsiya uchta pozitsiyadan birida bo'lishi mumkin: *ct* ning chap tomonida, *ct* va *v* oralig'ida va *v* ning o'ng tomonida. *a* kesishuvida *ct* va *v* o'rtasidagi o'tish chastotasi 13%, krossover bo'lmaganlar esa 87% ni tashkil qiladi, *b* o'tishda esa krossover bo'lmagan ++ sinfining yo'qolishi kuzatiladi, bu ikkita marker o'limning lokalizatsiyasini ko'rsatadi. Bundan tashqari, *l* va *v* (*ct*+) o'rtasida bir oz ko'proq krossoverlar mavjud - 7,5% *ct* va *l* (+*v*) - 4,5%. *ct* (genetik xaritada joylashuv 20,0) va *v* (33,0) orasidagi masofa 13 sm. Tafsilot ushbu oraliqda xaritada ko'rsatilgan, uni kesishish chastotalari $4,5 \times 13/12$ va $7,5 \times 13/12$ bo'lishi kerak, ya'ni letal gen *ct* dan 4,9 sm va *v* dan 8,1 sm masofada joylashgan bo'ladi (3.26-rasmga qarang, b).

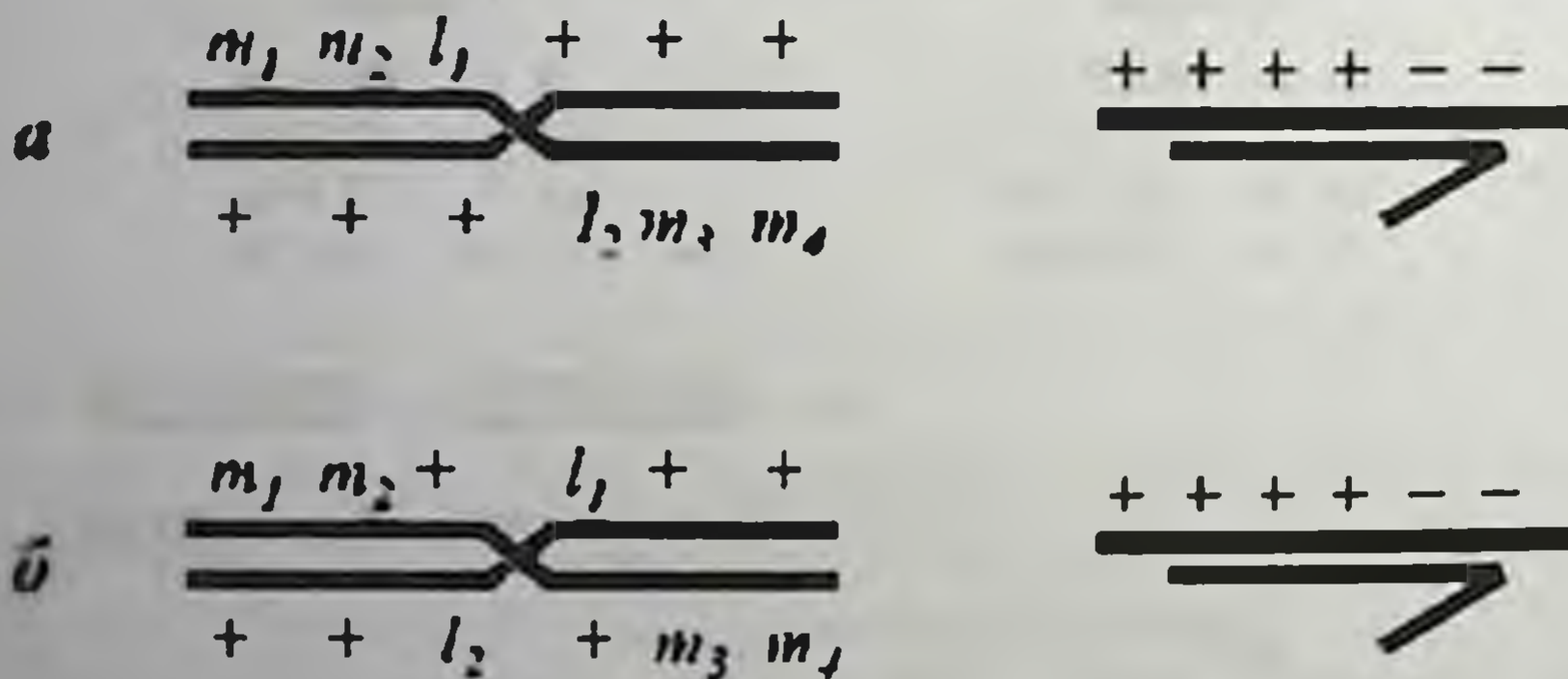
Yakuniy tafsilotlarni xaritalash uchun deletsiya va duplikatsiyadan foydalanish kerak (3.26-rasmga qarang).



3.26-rasm. Drosophila L-xromosomasida letal gen mutatsiyani xaritalash uchun chatishish sxemalari: a - yo'q bo'lganda, b - letallik mavjudligida; c - *ct* va *v* markerlariga nisbatan letallarni lokalizatsiya qilish

Tanlab chatishtirish sxemalari. Ba'zi hollarda gen, xromosoma segmenti yoki xromosomaning o'zini tashkil qilish xususiyatlari avlodlarning katta namunalari tahlil qilish imkonini beruvchi krossover sxemalarini tuzishga imkon beradi, buning natijasida mutatsiyalarni juda qisqa masofalarda va hatto gen ichida xaritalash mumkin bo'ladi. Yonmayon yotgan genlarning o'zaro joylashishini ishonchli xaritalash va ular orasidagi masofani aniqlash imkonini beruvchi sxemalar ma'lum, masalan, *Drosophila* X xromosomasida bir-biriga juda yaqin joylashgan tafsilotlarni xaritalash. Bunday tafsilotlarga ko'proq holda, letallar (l_1, l_2) retsessiv ko'rinadigan mutatsiyalar bilan belgilanadi, ularning ba'zilari distal qismda joylashgan (m_1, m_2), ba'zilari (m_3, m_4) proksimalda (3.27-rasm) joylashgan bo'ladi.

Ushbu tafsilotlar uchun geterozigotli urg'ochilar olinadi, ular har qanday erkak bilan chatishadi va nasl tahlil qilinadi: urg'ochilarning soni hisobga olinadi va o'zaro bog'liq bo'lmagan erkaklarning hammasi o'ladi, chunki ayol onadagi ikkala X xromosoma o'limga olib keladi. Faqat krossoverlar omon qoladi + + + + +, ya'ni qismlar o'rtasida kesishuv sodir bo'lgan bo'lsa va bu uchishlar rasmda ko'rsatilgan tartibda joylashtirilgan bo'lsa. 5.10, a. Agar l_2 l_1 ning chap tomonida joylashgan bo'lsa, $m_1 m_2 + + m_3 m_4$ krossoverlar omon qoladi (3.27-rasm, b) Xususiyatlar orasidagi masofa omon qolgan erkaklar sonining ikki baravar ko'p bo'lgan nasldagi urg'ochilar soniga nisbati sifatida aniqlanadi.



3.27-rasm. Tanlangan chatishish sxemasi, uning yordamida yaqin masofada joylashgan letal genlar xaritasi: a - halokatli l_1 ; pashshaning chap tomonida joylashgan l_2 ; b - letal l_1 o'limga olib keladigan l_2 ga nisbatan o'ng tomonda joylashgan.

3.5-jadval.

Krossover va molekulyar xaritalar o'rtasidagi bog'liqlik

| Turlari | Nukleotid juftlaridagi genom hajmi (a) | Genomdagi krossover xarita birliklari soni (b) | Nukleotid juftliklarida krossover birlik o'lchami (a/b) |
|--------------|---|---|--|
| Fag T4 | $1,6 \times 10^5$ | 800 | 200 |
| E. coli | $4,2 \times 10^6$ | 1,750 | 2,400 |
| Xamirturush | $2,0 \times 10^7$ | 4,200 | 5,000 |
| Zamburug'lar | $2,7 \times 10^7$ | 1 000 | 27 000 |
| Nematodalar | $8,0 \times 10^7$ | 320 | 250 000 |
| Drosophila | $1,4 \times 10^8$ | 280 | 500 000 |
| Sichqon | $3,0 \times 10^9$ | 1,700 | 1,800,000 |
| Odam (erkak) | $3,3 \times 10^9$ | 2,809 | 1,200,000 |
| Odam (ayol) | $3,3 \times 10^9$ | 4,782 | 700,000 |

Genlarning krossover va molekulyar xaritalari o'rtasidagi bog'liqlik. Krossengover chastotasiga turli omillar ta'sir qilganligi sababli, har doim o'zaro masofalar nisbiy va hech qanday haqiqiy jismoniy birliklarga, masalan, DNK nukleotidlari soniga to'g'ri kelmasligi hissi mavjud. Odatda, bu nisbat bo'yicha ma'lumotlarni olish uchun genom hajmining qiymati (baza juftliklarida) krossover xaritasining umumiy uzunligiga bo'linadi.

Bunday ma'lumotlar bizga genetik rekombinatsiyaning chastotasi prokaryotlar va eukaryotlarda ancha yuqori ekanligi haqida xulosa chiqarishga imkon beradi.

Shunday qilib, xamirturush 4200 birlik krossover xaritasiga ega, Drosophila yoki nematoda (yumaloq qurtlarning vakili) esa mos ravishda 280 va 320. Natijada, har bir xarita birligidagi nukleotidlar soni prokaryotlarda eukariotlarga qaraganda ancha past.

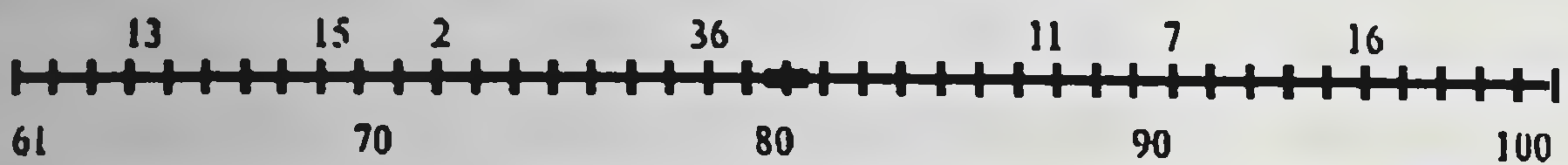
DARSLIK

| <i>m</i> | <i>h</i> | <i>lh</i> | <i>sl</i> | <i>ck</i> | <i>sr</i> | <i>e</i> | <i>ca</i> |
|----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|-----------|
| 0,0 | 26,5 | 43,2 | 44,0 | 50,0 | 62,0 | 70,7 | 100,7 |
| | 26,5 | 16,5 | 6,0 | 12,0 | 8,5 | 30,0 | |

0,5
Стандартная мейотическая карта

| | | | | | | |
|---|---|---|----|----|---|----|
| 8 | 8 | 2 | 48 | 11 | 8 | 13 |
|---|---|---|----|----|---|----|

Митотическая рекомбинация



3.28-rasm. *Drosophila*ning uchinchi xromosomasi genlari orasidagi masofalar, meiotik va mitotik krossover orqali xaritalash aniqlangan [Ashburner, 1989. P. 912].

Xromosomalarni qayta tashkil etish yordamida genlarni xaritalash. Mutatsiyalar eng yaxshi deletsiya va dublikatsiyalar to'plamlari yordamida xaritaga tushiriladi. Translokatsiyalar (bog'lanish o'zgaradi irsiylanishda) yordamida bog'lanish guruhlarini aniqlash mumkin.

Somatik krossover yordamida genlarni xaritalash. Xromosomadagi genlarning tartibini mitotik krossengover yordamida ham aniqlash mumkin. Biroq, olingan masofalar butunlay boshqacha bo'ladi.

3.7. Aneuploid testlar usullari

Aneuploidlar - genomda ma'lum miqdordagi xromosomalar mavjud bo'lmagan yoki qo'shimcha xromosomalar mavjud bo'lganda amalga oshiriladi. Agar ikkita gomolog xromosoma yo'q bo'lsa, bunday shaxslar nullisomiklar, bitta xromosoma - monosomik, bitta qo'shimcha gomolog xromosoma mavjud bo'lganda - trisomik deb ataladi.

Nullisomiya. Agar chizilgan *r* mutatsiyasini o'z ichiga olgan chiziqni null-A sinov chizig'i bilan chatishtirilsa F_1 da normal naslni keltirib chiqaradi:

$P O_A O_A \times \Pi$

F_1 yovvoyi tur

unda bu holda r mutatsiyasi A xromosomasida ko'rsatilmaydi va quyidagi tester-chizig'ini olish kerak, masalan, nulli-B:

$P O_B O_B \times r r$

F_1 mutant fenotip r

Bu chatishishda mutant fenotip r namoyon bo'ladi, ya'ni mutatsiya B xromosomasida belgilangan. Birinchi chatishish uchun to'liq genotiplar quyidagicha yoziladi:

$P O_A O_A B_R B_R \times A A B_r B_r$

$F_1 A O_A B_R B_r$

mutant fenotip r

Ikkinchi chatishtirish uchun:

$P A A O_B O_B \times A A B_r B_r$

$F_1 A A B_R O_B$

mutant fenotip paydo bo'ladi r

Ba'zan xaritalash nullisomik chiziqlarni yaratish jarayonida allaqachon amalga oshiriladi. Bug'doyning qizil rangli geni 3D-xromosomada (D genomining uchinchi xromosomasi) joylashganligini ko'rsatish mumkin edi, chunki nullisomik don bu xromosomada oq rangga ega.

$P A O_A B_R B_R \times A A B_r B_r$

$F_1 A A B_R B_r$

yovvoyi tip

Mutatsiya monosomik olingan bir xil xromosomada lokalizatsiya qilinganida (B):

$P A A B_R O_B \times A A B_r B_r$

$F_1 A A B_R B_r$ va $A A B_r O_B$

yovvoyi tip mutant 1:1

3.8. Bakteriyalarda transformasiya

Transformatsiya - genetik materialning bir organizmdan ikkinchisiga o'tishi. Genetik rekombinatsiya orqali o'zgartiruvchi DNK molekulasining bir qismi donorning xromosoma DNKsining bir qismi bilan almashtirilishi mumkin. Transformatsiya genlarning tartibini, DNK molekulasidagi ular orasidagi masofani aniqlash va genetik xaritalarni tuzish uchun tajribalarda ham qo'llaniladi.

Pneumococcus pneumoniae bakteriyasi bir necha shaklga ega ekanligi ma'lum. Uning virulentligi hujayra yuzasida bakteriyani mezbon organizm ta'siridan himoya qiluvchi mukopolisaxarid kapsulasi

mavjudligi bilan belgilanadi. Natijada, ko'paygan bakteriyalar kasal hayvonni o'ldiradi. Bu shtammning bakteriyalari (S-shtammi) silliq koloniyalar hosil qiladi. Avirulent shakllar himoya kapsulasiga ega emas va qo'pol koloniyalar (R-shtamm) hosil qiladi. Mikrobiolog F. Griffiths 1928 yilda sichqonlarga yuqori harorat (65°C) ta'sirida o'ldirilgan S-shtammi bilan birga jonli R-shtammi pnevmokok kulturasini qildi (3.29-rasmi).



Трансформация у бактерий *Pneumococcus* (Гриффитс, 1928г.)

In vitro Эвери, Мак-Леод, Мак-Картти 1944 ДНК-азная обработка

3.29- Pnevmonokk bakteriyalarida transformatsiya

Bir muncha vaqt o'tgach, u infektsiyalangan sichqonlardan jonli pnevmokokklarni kapsula bilan ajratib olishga muvaffaq bo'ldi. Shunday qilib, o'ldirilgan pnevmokokkning xususiyati - kapsula hosil qilish qobiliyati tirik bakteriyaga o'tganligi, ya'ni bu hujayralarning transformatsiyasi sodir bo'lganligi ma'lum bo'ldi. Bundan hujayralarning transformatsiyasi va "transformatsiya" atamasining o'zi paydo bo'ldi. Kapsulaning mavjudligi belgisi irsiy bo'lganligi sababli, irsiy moddaning bir qismi S shtammi bakteriyalaridan R shtammi hujayralariga o'tgan deb taxmin qilish kerak.

1944 yilda O. Averi, K. Makleod va M. Makkarti (O. Averi, S. MakLeod, M. Makkarti) pnevmokokk turlarining bir xil transformatsiyasi probirkada, ya'ni *in vitro*da sodir bo'lishi mumkinligini ko'rsatdi. Ushbu tadqiqotchilar DNK bilan boyitilgan S shtammi hujayralaridan olingan maxsus modda - "o'zgartirish printsipi" mavjudligini aniqladilar.

Keyinchalik ma'lum bo'lishicha, S-shtammi hujayralaridan ajratilgan va R-shtammi kulturasiga qo'shilgan DNK hujayralarning bir qismini S-shakliga aylantirgan. Hujayralar bu xususiyatni keyingi ko'payish jarayonida barqaror ravishda o'tkazdilar. Transformatsiya qiluvchi omilni DNKni buzuvchi ferment bo'lgan DNK bilan davolash transformatsiyani blokladi.

Ushbu ma'lumotlar birinchi marta irsiy material ekanligiga ishonilganidek, oqsil emas, balki DNK ekanligini ko'rsatdi.

Bakterial transformatsiyaning ikki turi ma'lum: tabiiy, masalan, *Bacillus subtilis*da va induktsiyali, bu bakterial hujayraning maxsus o'zgarishi bilan bog'liq.

DNKni ko'chirish jarayoniga tayyorlaydi, ya'ni transformatsiya uchun kompetentsiyaga ega bo'ladi.

Vakolatli hujayralar o'z yuzasida kompetentlik omili deb ataladigan yangi antigenni olib yuradi. Bakterial hujayra oziqa muhitiga kompetentlik omillari qo'shilsa, hujayra devori va sitoplazmatik membrana o'zgaradi. Devori yanada govak bo'ladi. DNKning vakolatli hujayralarga biriktirilishi uchun zarur bo'lgan shartlar uning o'lchamlari (molekulyar og'irligi 3×10^5 dan kam bo'lmagan) va ikki zanjirli strukturaning yaxlitligidir. DNKning vakolatli hujayralarga biriktirilishi uchun zarur bo'lgan shartlar uning o'lchamlari (molekulyar og'irligi 3×10^5 dan kam bo'lmagan) va ikki zanjirli strukturaning yaxlitligidir.

Shu sabablarga ko'ra, DNKaz tomonidan buzilgan DNK transformatsion faollikka ega emas. Ba'zi kimyoviy vositalar bilan ishlov berish yoki kuchli elektr maydoniga (elektroporatsiya) ta'sir qilish orqali kompetentsiyani oshirish mumkin.

Transformatsiya jarayonida ikkita DNK zanjiridan biri parchalanadi va ikkinchisi hujayra ichiga kiradi, bu esa retsipient hujayradagi gomologik DNK mintaqasi bilan, unga komplementar bo'lgan zanjir bilan juftlashadi (3.30-rasm, a-c).

Keyin bir zanjirli donor DNK va retsipientning ikki zanjirli DNKsi o'rtasida ikki marta krossengover natijasida retsipientning rekombinant xromosomasi hosil bo'ladi.

Shu bilan birga, kesishish joylari bilan chegaralangan DNK bo'limida bir DNK zanjirida qabul qiluvchi segment a, ikkinchisida a + donor segmenti mavjud (3.30 d-rasmga qarang).



3.30-rasm *Bacillus subtilis*da tabiiy o'zgarish jarayoni:

Ikki zanjirda turli xil nukleotidlar ketma-ketligiga ega bo'lgan DNKning bunday hududlari geteroduplekslar deb ataladi. DNK replikatsiyasining birinchi bosqichidan so'ng, ikki turdagi hujayralar hosil bo'ladi: asl va donorning DNKsini olib yuradigan o'zgartirilganlar. Transformatsiyaning birinchi bosqichlari - DNK ning hujayra membranasiga biriktirilishi, uning o'zlashtirilishi va bir zanjirning parchalanishi - qabul qiluvchining DNKsi bilan o'xshashligidan qat'i nazar, teng samaradorlik bilan amalga oshiriladi. Biroq, rekombinatsiya jarayoni gomologik DNK uchun xosdir va gomologik bo'lmagan DNK bilan juda past chastotada sodir bo'ladi. Qabul qiluvchi xromosomaga integratsiyalasha oladigan DNK zanjirining minimal uzunligi taxminan 500 jn (juft nukleotidlar) ni tashkil qiladi.

a - qaysidir genning a^+ allelini tashuvchi chiziqli donor ikki zanjirli DNK molekulasi, retsipient bakteriya a alleliga ega; b - donor DNK ning bir zanjiri qabul qiluvchi hujayra ichiga kirib boradi; c — donor DNKning bir zanjiri retsipient xromosomasining gomologik hududi bilan juftlashib, uch zanjirli tuzilish hosil qiladi; d - ikki marta krossengover natijasida rekombinant a^+/a DNK molekulasi (heterodupleks) va chiziqli fragment a hosil bo'ladi, ikkinchisi parchalanadi. Replikatsiya tugagach, naslning yarmi G-transformantlari, qolgan yarmida ota-ona genotipi a bo'ladi.

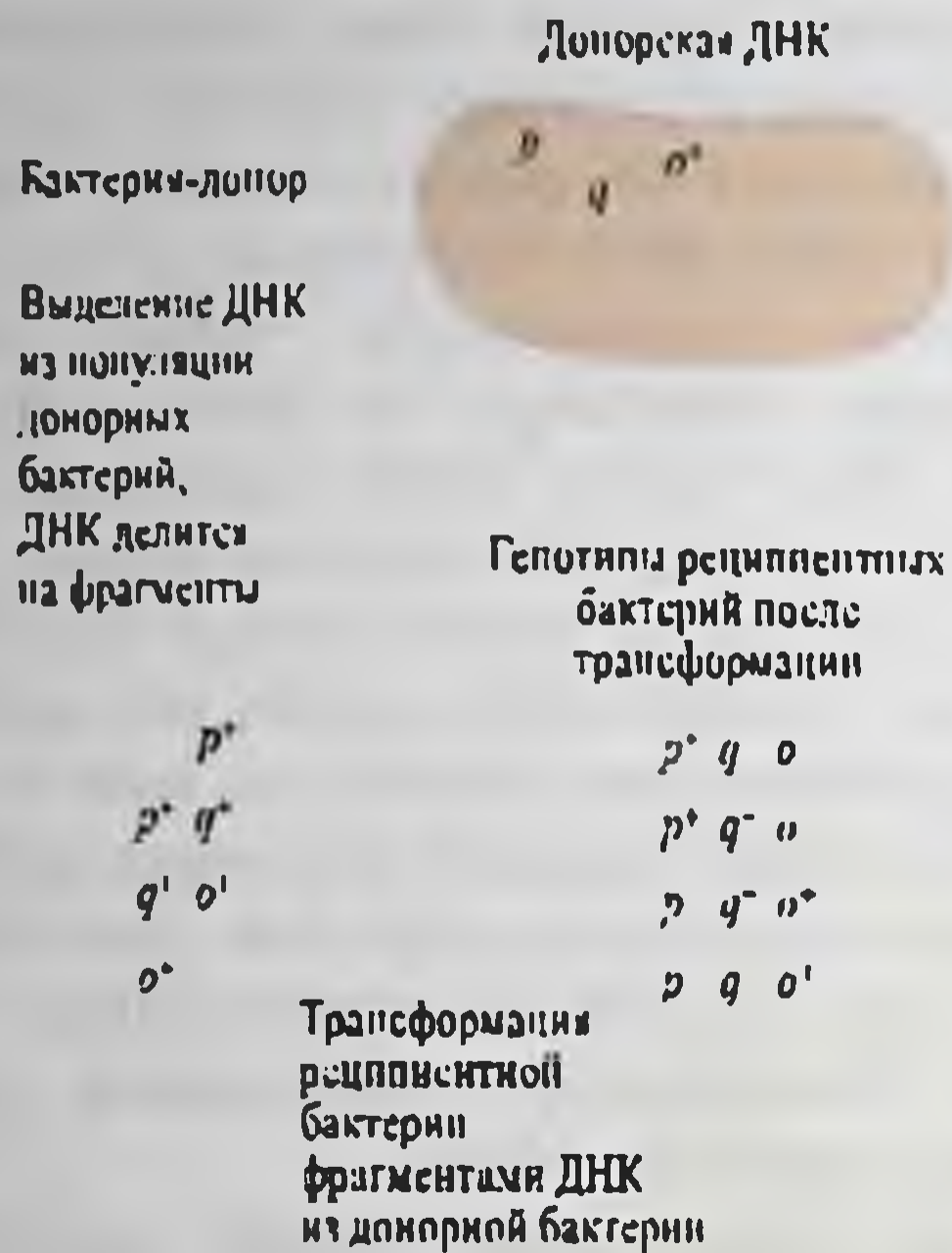
Biroq, rekombinatsiya odatda donor DNKning taxminan 200 mjn (ming juft nukleotidlar) uzunlikdagi qismlarini yoki butun bakterial xromosomaning taxminan 1/200 qismini o'z ichiga oladi.

Xromosoma belgilari bilan transformatsiyaning chastotasi berilgan DNK preparatining xususiyatlariga, uning konsentratsiyasiga, retsipientning hujayra masofasiga va bakteriyalar turiga bog'liq. Pnevmonokoklarda, bitta marker uchun tanlanganda, transformatsiya chastotasi qabul qiluvchining bitta hujayrasi uchun 10^2 - 10^3 ni tashkil qiladi. Gemofil bakteriyalarda transformatsiya chastotasi 10^3 dan 10^7 gacha o'zgarib turadi. Transformatsiya, garchi juda past chastotada bo'lsa ham, har xil turdagi bakteriyalar o'rtasida ham sodir bo'lishi mumkin, bu ular o'rtasidagi munosabatlar darajasini aniqlashga yordam beradi.

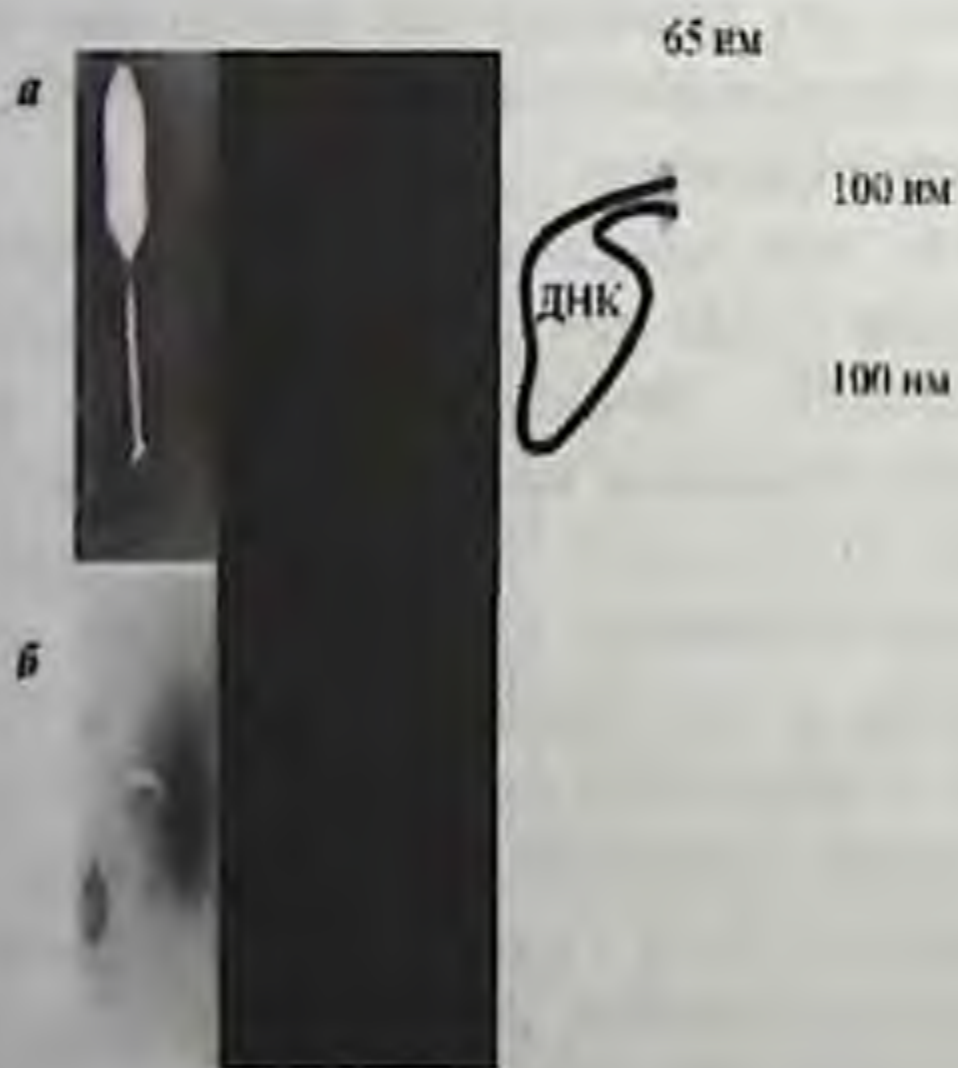
Qarish bakterial kulturaning parchalash jarayonida atrof-muhitga chiqarilgan DNK tabiiy sharoitlarda transformatsion faollikka ega. Bu shuni anglatadiki, transformatsiya bakteriyalarda genetik materialni almashishning tabiiy usullaridan biridir.

Transformatsiya bakteriyalarda genetik xaritalash uchun ham qo'llaniladi. Yuqorida aytib o'tilganidek, transformatsiya paytida DNKning nisbatan kichik bo'lagi qabul qiluvchining xromosomasiga kiritiladi. Agar ikkita gen xromosomada bir-biridan sezilarli masofada joylashgan bo'lsa bir-biridan ularni o'zgartiruvchi DNKning bir bo'lagida lokalizatsiya qilish mumkin emas.

Ushbu genlarni o'z ichiga olgan ikkita mustaqil fragmentlar tomonidan bir vaqtning o'zida transformatsiya (ko-transformatsiya) juda kam ehtimolli hodisadir. Shunday qilib, ikkita genetik markerni birgalikda o'zgartirish chastotasi ular orasidagi masofaning ko'rsatkichi bo'lib xizmat qiladi (3.31-rasm). Misol uchun, agar p va q genlari ko'pincha retsipientga birgalikda uzatilsa, u holda ular xromosomada yonma-yon joylashgan. q va o genlarining yaqinlik darajasi ham xuddi shunday baholanadi. Ushbu uchta genning tartibini aniqlash uchun biz p va o genlarining qanday uzatilishini bilishimiz kerak. Nazariy jihatdan ikkita variant mumkin: $p - o - q$ va $p - q - o$. Agar genlar birinchi ketma-ketlik bo'yicha joylashgan bo'lsa, p va o p va q ga qaraganda tez-tez birgalikda o'zgarishi kerak. Shu bilan birga, tajriba natijalari (3.31-rasmga qarang) p va o ning birgalikda transformatsiyasi yo'qligini ko'rsatadi, bu esa genlarning $p - q - o$ tartibida joylashganligini bevosita ko'rsatadi.



3.31-рasm. Котрансформация жарайонида генларнинг тартибини аниqlаш (matndagi tushuntirishlar) [Russell, 1998. P. 229]



3.32-рasm. T4 (a) va X (b) bakteriofaglarining elektron mikroskopik fotosuratlarini va strukturaviy diagrammalari [Russell, 1998. P. 238]



3.33-рasm. T2 yoki T4 kabi virulent fagning hayot sikli [Russell, 1998. P. 239]

Transduksiya

Transduksiya - bakteriofaglar yordamida DNKni bir hujayradan (donordan) ikkinchisiga (resipiyentga) o'tkazish (3.32-3.33-rasm).

Bu genetik almashinuv usuli 1952 yilda N. Zinder va J. Lederberg tomonidan *Salmonella typhimurium*da kashf etilgan. Transduksiyaning uch turi mavjud: umumiy (nospesifik), cheklangan (maxsus) va abortiv.

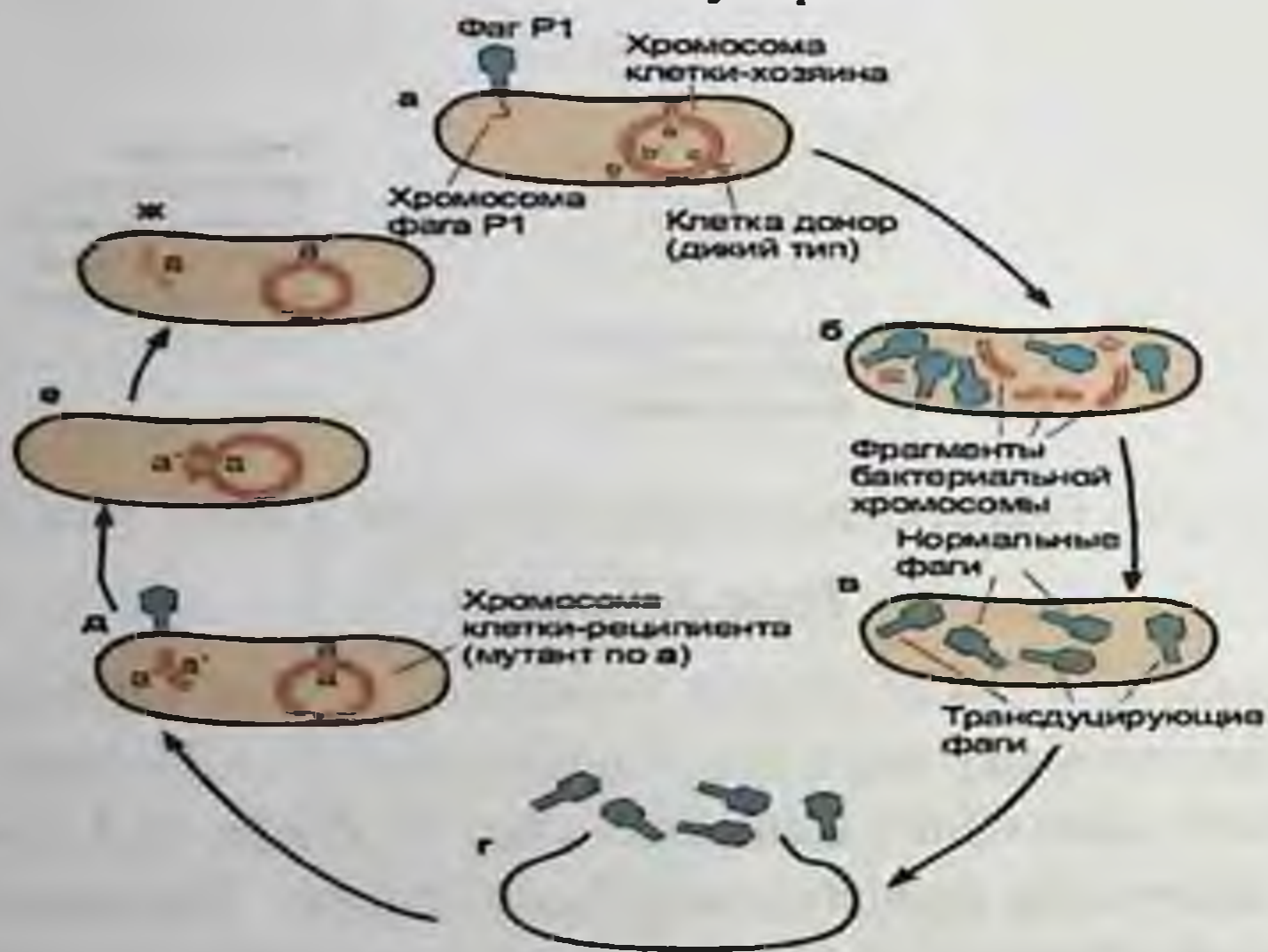
Umumiy transduktsiya. Tajribalarda pastki qismidagi U shaklidagi trubka bakterial filtr bilan o'rtadan bo'lingan.

22A shtamining tif bakteriyasi bu kolbaning yarmiga, 2A shtammi ikkinchi yarmiga joylashtirilgan. Shu bilan birga, bakterial hujayralar filtdan o'tolmaydi. 22A shtammi triptofan (T) sintezini, 2A shtammini gistidin (H) sintezini blokirovka qiluvchi mutatsiyani olib bordi. Ushbu ikki xil shtammni filtr bilan ajratilgan naychada inkubatsiya qilgandan so'ng, ikkala shtammning hujayralari urug'landi.

22A shtammi hujayralarini triptofansiz muhitda elakdan o'tkazishda oz sonli koloniyalar topildi. Natijada, ba'zi hujayralar triptofanni sintez

qilish qobiliyatiga ega bo'ldi va bu aminokislota bo'lmagan muhitda koloniyalasha oldi. Bakteriofag T+ genini 2A shtammdan 22A shtamiga o'tkazuvchi filtrlovchi vosita bo'lib chiqdi. Umumiy transduksiya holatida bakterial donor DNK fragmentlari tasodifan fag DNK bilan birga yoki hatto uning o'rniga etuk zarrachaga kiritiladi (3.34-rasm).

Bunda donor bakteriya fag orqali retsipientga butun bakterial xromosomadan faqat 1/50-1/100 uzunlikdagi bitta DNK fragmentini uzatadi. Ikki yoki undan ortiq genetik belgilarning o'tkazuvchanligini aniqlash ularning bog'liqligini ko'rsatadi va bunday kotransduksiyaning chastotasi genetik xaritada markerlarning tartibini aniqlash uchun ishlatilishi mumkin. Masalan, $a+$ va $b+$ markerlari, shuningdek, $b+$ va $c+$ juft bo'lib kotransdusiya qilinsa, lekin $a+$ va $c+$ kotransdusiya qilinmasa, u holda ular $a-b-c$ tartibida lokalizatsiya qilinadi.



3.34-rasm. E.coli avlodlari orasidagi umumiy transduksiya sxemasi:

a — P1 fag bilan zararlangan yovvoyi tipdagi hujayra; b — mezbon hujayra DNKsi litik sikl davomida parchalanadi; c — fag zarralarini yig'ish jarayonida bakterial xromosomaning ba'zi bo'laklari ba'zi nasl faglariga kiradi, bu esa keyinchalik transduksiyaga olib keladi; g - lizis; e — transduktor fag retsipient auktrotrofik bakteriyani yuqtiradi;

(e) ikki marta krossengover donor a^+ geni va retsipient genining almashinuviga olib keladi; g — barqaror o'tkazuvchi a^+ hosil bo'lishi

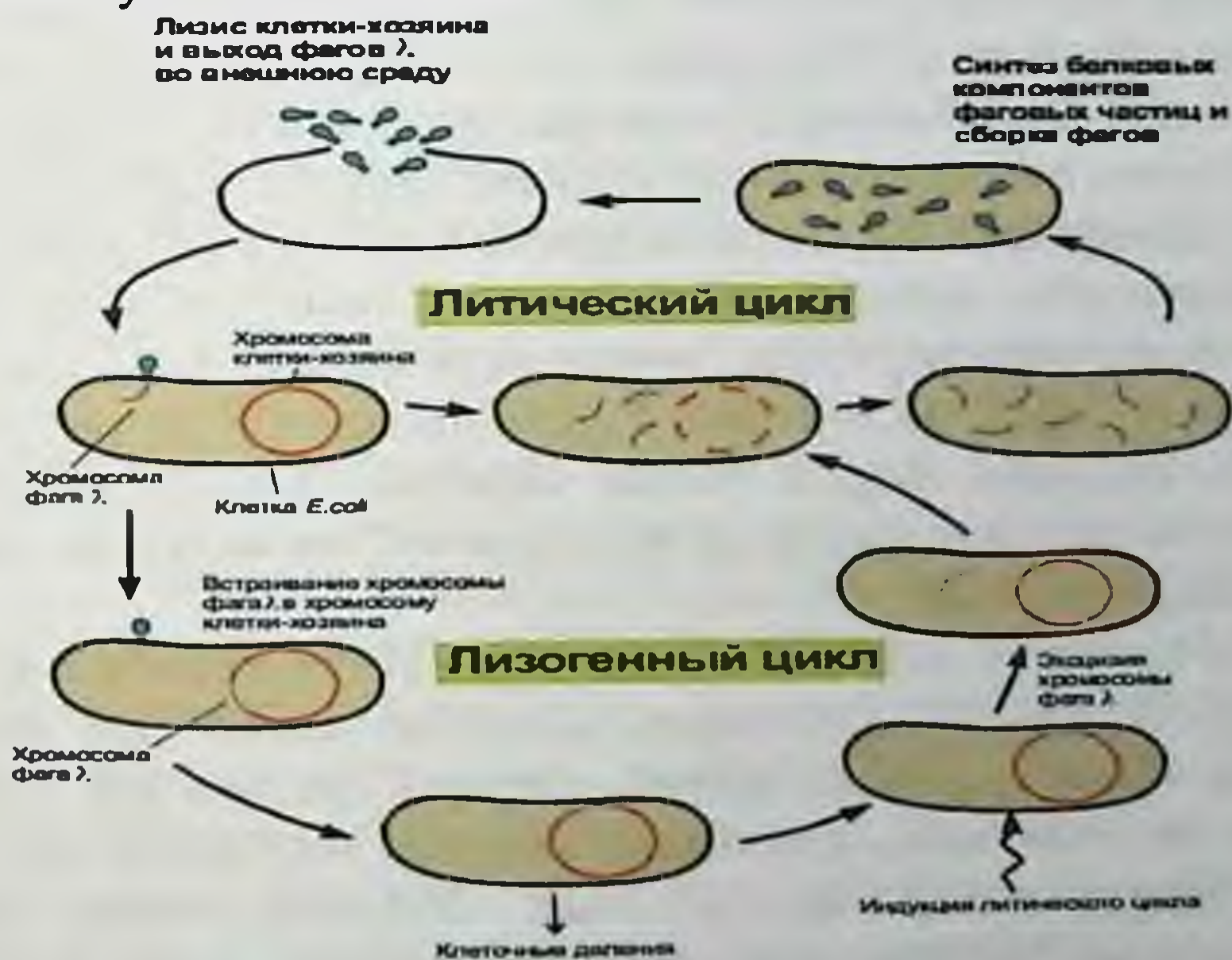
Transduksiya qilingan fragmentning o'lchami fag boshiga qadoqlanishi mumkin bo'lgan donor DNK hajmi bilan belgilanadi.

Transduksiyalovchi fag zarralaridagi deyarli barcha fag DNKlari bakterial bilan almashtirilishi mumkinligi isbotlangan. P1 fag DNKsi taxminan 102 ming juft nukleotid va E. coli xromosomasi taxminan 4×10^3 ming juft nukleotiddan iborat bo'lganligi sababli, o'tkazuvchi zarrachaga qo'shilishi mumkin bo'lgan xromosoma DNK fragmenti E.coli xromosomasining taxminan 2,3% ni tashkil qiladi.

Agar biz o'rtacha genning uzunligi 1 ming juft nukleotid ekanligidan kelib chiqadigan bo'lsak, u holda P1 fag tomonidan transduksiya paytida 100 ga yaqin genni va, masalan, P22 fag tomonidan 40 ga yaqin genni birgalikda o'tkazish mumkin.

Cheklangan transduksiya. Cheklangan transduksiya bilan fag va xromosoma bakterial DNK o'rtasida rekombinatsiya sodir bo'ladi, shuning uchun fag transduksiyasi zarralari har ikkala turdagi DNKni o'z ichiga oladi.

Abortiv transduksiya. Fag tomonidan transduksiya qilingan donor DNK fragmenti qabul qiluvchi hujayraning xromosomasiga kirmaydi, lekin uning sitoplazmasida qoladi va bu shaklda saqlanishi va fenotipik tarzda namoyon bo'lishi mumkin.



3.35-rasm. O'ldiruvchi fagning hayot sikli, X misolida [Russell, 1998. P. 240] Bunday fag hujayrani zararlaganda, rivojlanish litik yoki lizogen yo'l bilan borishi mumkin.

Konyugatsia

Bakteriyalarda konjugatsiya - donor va qabul qiluvchi hujayralar o'rtasidagi to'g'ridan-to'g'ri aloqa natijasida genetik ma'lumotni bir tomonlama uzatish bo'lib, ya'ni aslida jinsiy jarayon hisoblanadi. Bakteriyalarda jinsiy jarayonning mavjudligi quyidagicha isbotlangan: *E. coli* da biotin (*B*), metionin (*M*), prolin (*P*), treonin (*T*) bir qator biokimyoviy mutantlar olingan. Bu shtamlarning barchasi minimal muhitda o'smagan.

J. Lederberg va E. Tatum (1946) tajribalarida genotipi bo'yicha bir-biridan farq qiluvchi ikkita shtamm olindi: $B M P^+ T^+$ va $B^+ M^+ P T$. Ikkala auksotrof shtammning hujayralari bir muddat aralash kulturada o'stirildi va keyin minimal muhit uchun ekilgan. Ikkita asl shtammning hech biri bu muhitda o'sishi mumkin emas. Biroq, aralash kulturadan minimal muhitda ekilgan har 109 hujayra uchun 100 ga yaqin koloniyalar o'sdi. Genotipga ko'ra, bu hujayralar faqat $B^+ M^+ P^+ T^+$ bo'lishi mumkin.

Axborotni uzatish jarayoni hujayralar orasidagi jismoniy aloqani talab qiladimi yoki yo'qligini aniqlash uchun B. Devis ikkala shtammni U shaklidagi naychaga joylashtirdi, ularning qo'llari bakterial filtr bilan ajratilgan. Bir necha soatlik inkubatsiyadan so'ng u hujayralarni minimal muhitga ekdi. Unda koloniyalar o'smagan. Bu rekombinantlarning paydo bo'lishi uchun bakterial hujayralar o'rtasidagi to'g'ridan-to'g'ri aloqa zarur degan xulosaga keldi. Bu xulosa sof genetik tajribalar asosida qilingan.

Keyinchalik elektron mikroskop yordamida bir-biriga yupqa ko'prik-qoziq bilan bog'langan konyugatsiya qiluvchi bakteriyalarning fotosuratlarini olindi (3.36-rasm). Ushbu ma'lumotlar *E. coli* genetik material vaqtincha aloqada bo'lgan hujayralar o'rtasida o'tkazilishi mumkin bo'lsa, konyugatsiya deb ataladigan ma'lum turdagi kesishuvga ega ekanligini ko'rsatdi.

1953 yilda V. Keys bakteriyalar faqat bir yo'nalishda ma'lumot almashishini aniqladi. O'rganilgan shtammlar dastlab ikki guruhga bo'lingan. Birinchi guruhda hujayra konyugatsiyasi yo'q edi. Ikkinchi guruhda bu sodir bo'ldi, ammo rekombinantlar soni kichik edi. Turli guruhlarning vakillari bir-biri bilan 100-1000 marta tez-tez konyugatsiyaga kirishgan. Ular turli jinsiy tiplar - F va F^+ (F - unumdorlikni anglatadi) deb hisoblana boshladilar. $F \times F$ shtammlarining bakterial kesishishi har doim ham muvaffaqiyatsiz bo'ladi va $F^+ \times F^+$

vaqti-vaqti bilan rekombinatsiyani beradi. Ushbu turdagi bakteriyalarning xatti-harakatlari funksional jihatdan farq qiladi.



3.36-rasm *E. coli* da konjugatsiya. F^- hujayrasining elektron mikrorasmi (chapda) F^- hujayra (o'ng) jinsiy vorsi bilan bog'liq - $F-pil$ (o'ngda) bilan bog'langan.

F^- avlodlari hech qachon rekombinantlarni ishlab chiqarmaydi. F hujayralari esa ikkala ota-onaning xususiyatlarini birlashtirgan rekombinantlarni ishlab chiqaradi. Shunday qilib, hujayra konyugasiyasi jarayonida genetik materialning F^+ hujayradan F^- hujayraga bir tomonlama o'tishi sodir bo'ladi. F^- hujayralari konjugatsiyadan keyin F^+ xususiyatlarini oladi.

Keyinchalik uchinchi jinsiy tur ham aniqlandi, bu rekombinatsiyaning yuqori chastotasini belgilaydi - *Hfr* (yuqori chastotali rekombinatsiya). Bu turdagi hujayralar F^+ kulturalarida uchraydi.

$F^- \times Hfr$ chatishishlari rekombinantlarning ayniqsa yuqori chastotasini beradi 1 dan 10 ta boshlang'ich hujayra uchun (chatishishlar $F^- \times F^+$ 1 dan 10^4 ta boshlang'ich hujayra uchun). $F^- \times F^+$ chatishishlarida unumdorlik omili (F-omil) boshqa genlardan mustaqil ravishda (avtonom ravishda) yuqori chastotada uzatilishi aniqlandi. *Hfr* hujayralari F-omilni avtonom ravishda uzatish qobiliyatini yo'qotadi.

Genetik tahlil shuni ko'rsatdiki, *Hfr* chizig'ida u boshqa genlar bilan bog'langan holda uzatiladi va bakterial xromosomada ma'lum bir joyni egallaydi. Shunday qilib, F-omil, agar hujayrada mavjud bo'lsa, o'zini ikki yo'l bilan tutadi: avtonom sitoplazmatik zarracha (F^+ hujayralarida) yoki xromosoma lokusu sifatida (*Hfr* hujayralarida). U F^- hujayralarida yo'q.

F-omil genlarni olib yuradi zarrachalar shakllanishini va boshqa bakteriyalarga o'tish qobiliyatini nazorat qiluvchi genlarni o'z ichiga oladi. Keyinchalik F-omil plazmid deb atala boshlandi - dumaloq DNK molekulasi - hujayrada xromosomalardan avtonom ravishda ko'payadigan va ma'lum miqdordagi genlarni o'z ichiga oladi.

F-omil va hujayrada erkin bo'lish yoki uning xromosomasi bilan birlashishga qodir bo'lgan boshqa plazmidlar ham *episomalar* deb ataladi. F-omil katta plazmidir. Uning DNK uzunligi taxminan 100 ming juft nukletiddan iborat (3.37-rasm). U konjugatsiyaning turli bosqichlarini boshqaradigan 20 ga yaqin genni aniqladi. Ushbu genlarning aksariyati uzunligi taxminan 30 mjn bo'lgan bitta opera traY-Z (tra - transfer - uzatish) ni tashkil qiladi.

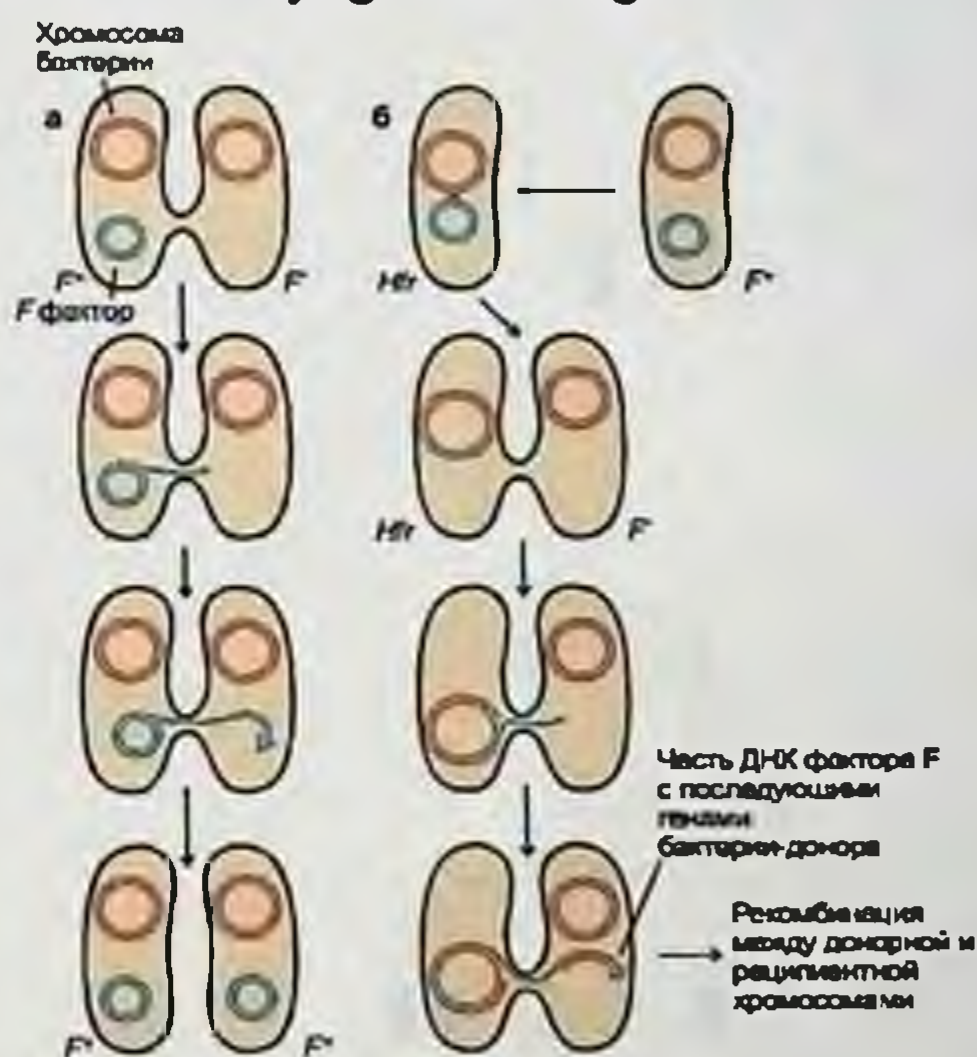
E. coli ning F-shtammi F-omilni olib yurmaydi, lekin uni donordan qabul qilishi mumkin. Bular retsipient yoki ayol shtammlar deb ataladi.



3.37-rasm. F plazmidining genetik xaritasi [Alixanyan va boshqalar, 1985, 296-bet]. Ba'zi koordinatalar ichki doirada, IS va TN elementlarining joylashuvi keyingisida belgilanadi; qalin chiziqlar Inc FI va Inc FII guruhlarini ko'rsatadi. Tashqi doirada plazmidning turli funksiyalarini boshqaruvchi tra-operon genlari va bir qator boshqa genlarning joylashuvi ko'rsatilgan. ori-3 lokuslari plazmid DNKning vegetativ replikasi uchun boshlang'ich nuqtadir. Strelkalar plazmidning bakterial xromosomaga integratsiyalashuv joylarini ko'rsatadi, bu Hfr-shtammlarning shakllanishiga olib keladi.

Erkak hujayrada F-omil ikkita muqobil holatda bo'lishi mumkin: *avtonom*, xromosomadan mustaqil ravishda replikatsiya qilinganida (F^+ -shtamm) va xromosoma DNKsiga qo'shilganda va uning ichida replikatsiya qilinganida *integrallashgan* (3.38-rasm). Xo'jayin-shtammining xromosomasiga F-omil integratsiyasi chastotasi F^- hujayra uchun $1-10^6$ ni tashkil qiladi.

Hfr-hujayralarning hosil bo'lishi xromosomaning dumaloq DNK si va F-omil o'rtasida kesishish natijasida sodir bo'ladi. *E. coli* xromosomasida F plazmidining integratsiyasi sodir bo'lishi mumkin bo'lgan 20 dan ortiq joylar mavjud (3.37-rasmga qarang). Unda u o'ziga xos DNK ketma-ketliklari, *IS*-elementlar vositachiligida saytga xos rekombinatsiyaga asoslangan.



3.38-rasm. *E. coli*-da konjugatsiya natijasida genetik materialning o'tkazilishi [Russell, 1998. P. 232]:

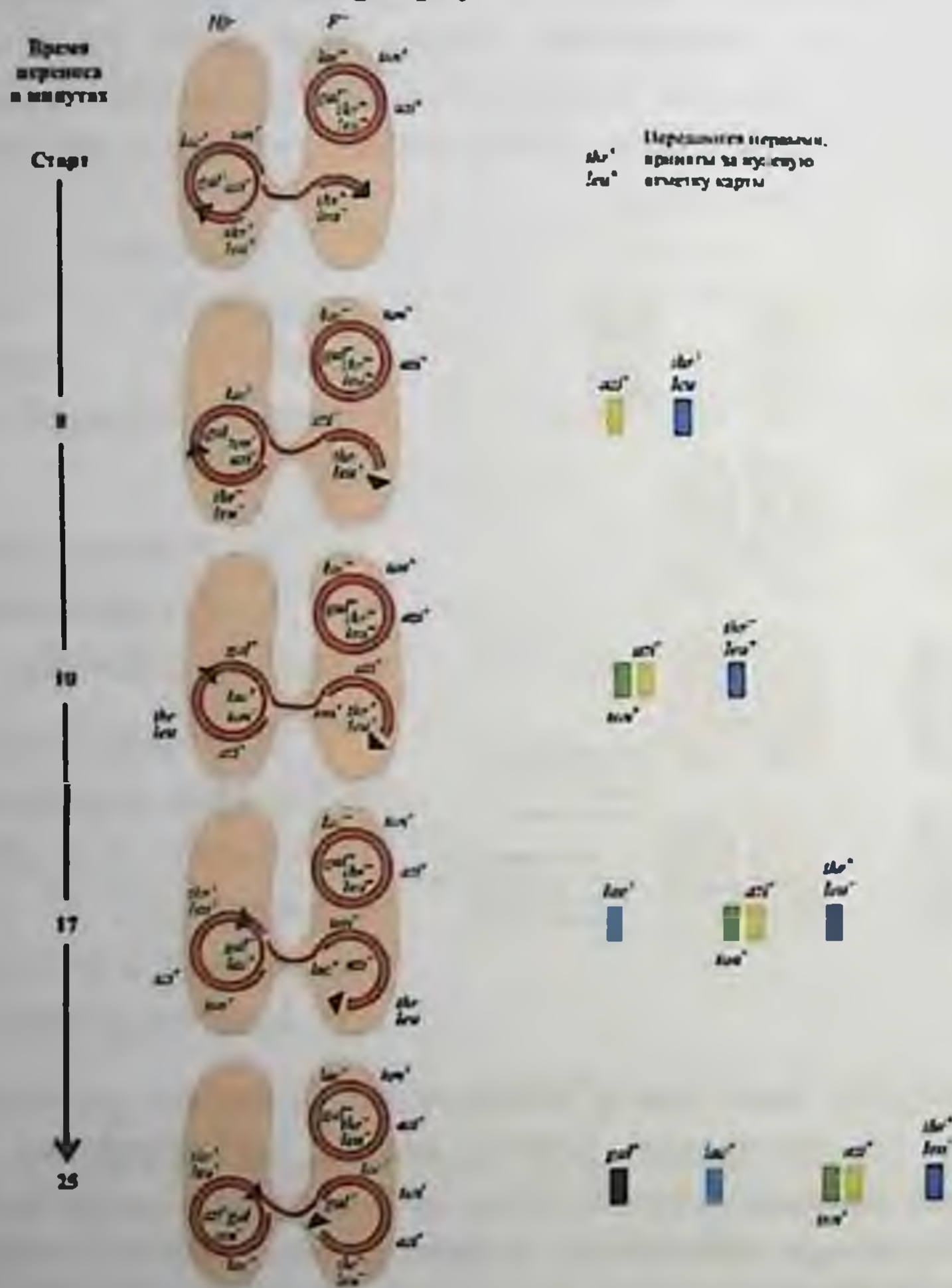
a - F-omilni donordan $F^- \times F^+$ chatishtirishda qabul qiluvchiga o'tkazish;

b - F omil integratsiyasi va bakterial genlarning $F^- \times Hfr$ ni kesib o'tish jarayonida donordan retsipient hujayralarga o'tishi natijasida *Hfr* chizig'ining shakllanishi

Konyugativ transferning boshlanishi *tra*-operon genlaridan oldin joylashgan va *tra*-operon genlari oldida joylashgan va shunday yo'naltirilgan mintaqa ikkinchisining *oriT*-mintaqasi oxirgi marta qabul qiluvchi hujayraga o'tkaziladi. Ushbu kesma *traY* va *traZ* genlari tomonidan kodlangan saytga xos endonukleaza tomonidan amalga oshiriladi. DNK dupleksining yechilishi plazmid gen *traI* tomonidan kodlangan DNK helikaz fermenti ta'sirida sodir bo'ladi. Ferment DNK molekulasini bo'ylab 5'- uchidan 3' uchigacha bo'lgan yo'nalishda harakat qiladi va uni 1 soniyada taxminan 1200 juf nukleotid tezlikda ochadi.

Kesish va burilish natijasida ajralib chiqqan DNK iplaridan birining 5'-uchi konyugatsiya teshigi orqali qabul qiluvchi hujayraga o'tadi. Shu bilan birga, bu DNK replikasi qilinadi.

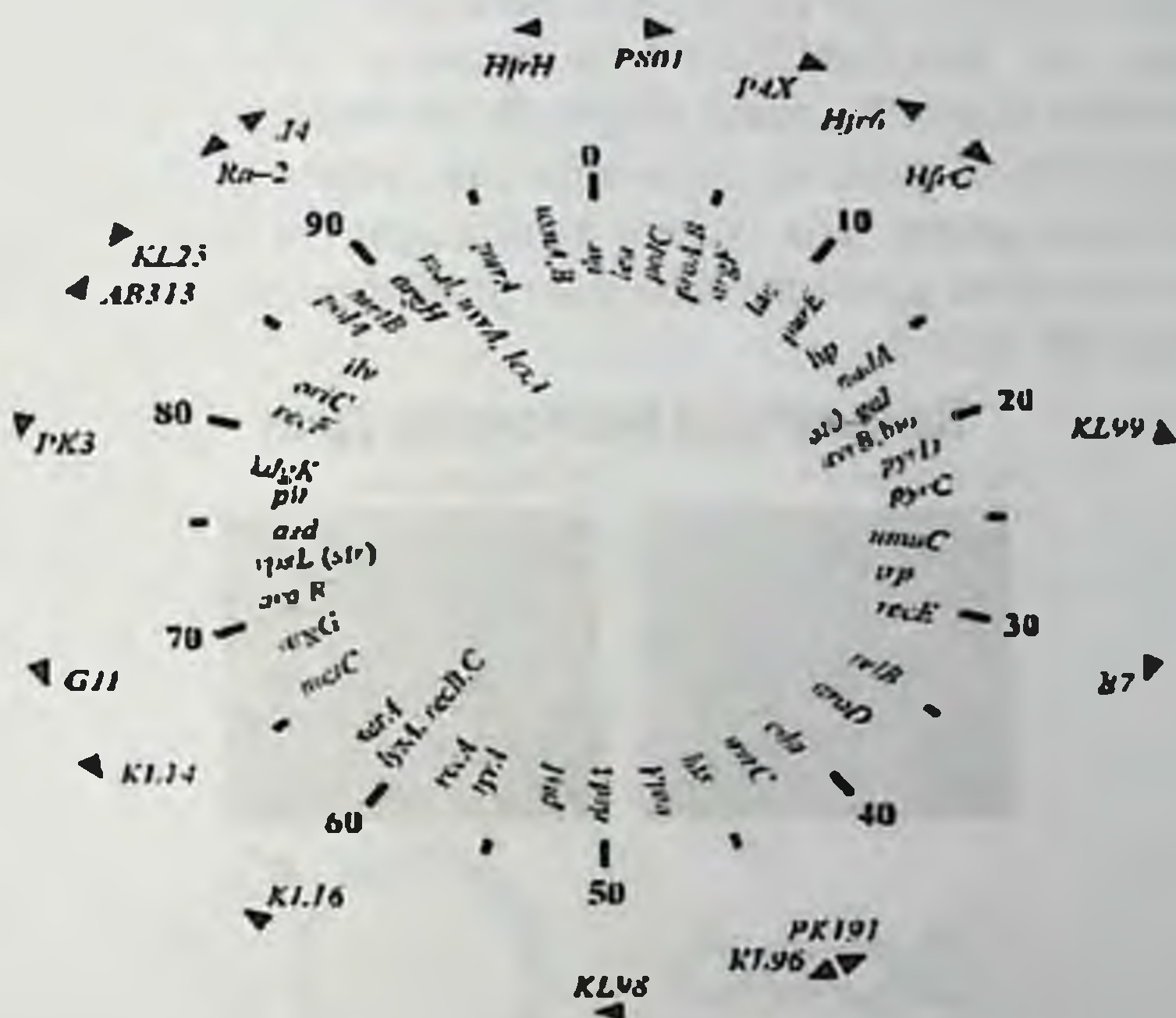
Rekombinantlar donor fragmenti va retsipientning gomologik fragmentini ikki marta krossengover natijasida almashish orqali olinadi. Kesishish boshlanganidan keyin turli vaqt oralig'ida konyugatsiya qiluvchi juftliklar ajratiladi va qaysi genlar *Hfr* dan *F* ga o'tkazilishini aniqlash uchun selektiv muhitga qo'yiladi.



3.39-rasm. Chatishish natijasida *E. coli* genomidagi genlarni xaritalash $HfrH\ thr^+ leu^+ azi^R ton^S lac^+ gal^- str^R \times F\ thr^- leu^- azi^S ton^+$ [Russell, 1998. P. 235].

Konjugatsiya jarayoni genetik xaritalash uchun ishlatilishi mumkin (3.39-rasm). Genetik material donordan qabul qiluvchiga bir tomonlarni tartibda qat'iy ketma-ketlikda uzatiladi. Agar siz konjugatsiyaga kirgan hujayra kulturasini keskin (maxsus blenderda) silkitsangiz, ular ajratiladi. Chayqalishdan oldin konjugatsiya davomiyligiga qarab, *Hfr* xromosomasining ko'p yoki kamroq qismi *F* hujayrasiga o'tadi.

Taxminan 40 jmn, ya'ni bakterial xromosomaning 1% ga yaqini 1 daqiqada ko'chiriladi va shuning uchun butun *E.coli* xromosomasini o'tkazish uchun taxminan 100 daqiqa kerak bo'ladi.



3.40-rasm. *E. coli* shtammi K12 dumaloq xromosomasining to'liq bo'lmagan xaritasi

3.40-rasmda *E.coli*dagi ba'zi genlarning joylashishini ko'rsatadi. *F* X *HfrH* chatishishlarida thr^+ belgisini uzatishning boshlanishi boshlang'ich nuqtasi sifatida qabul qilindi. Xaritaning birligi - daqiqa, ya'ni *Hfr* hujayrasi tomonidan 1 daqiqada uzatilgan DNK miqdori. Ichki doira ustidagi raqamlar treonin biosintezi operonini tashkil etuvchi uchta gen joylashgan 0 nuqtaga nisbatan xaritaning bir necha daqiqada masshtabini ko'rsatadi. Hammasi bo'lib xaritada 50 ga yaqin genning

joylashuvi ko'rsatilgan. Tashqi doiradagi strelkalar turli *Hfr* shtammlari tomonidan xromosoma o'tkazishning boshlanishi va yo'nalishini ko'rsatadi.

Konjugatsiya va transduksiya yordamida *E. coli* K12 xaritasida 1000 dan ortiq genlar chizilgan, bu uning genetik imkoniyatlarining taxminan 30% ni tashkil qiladi.

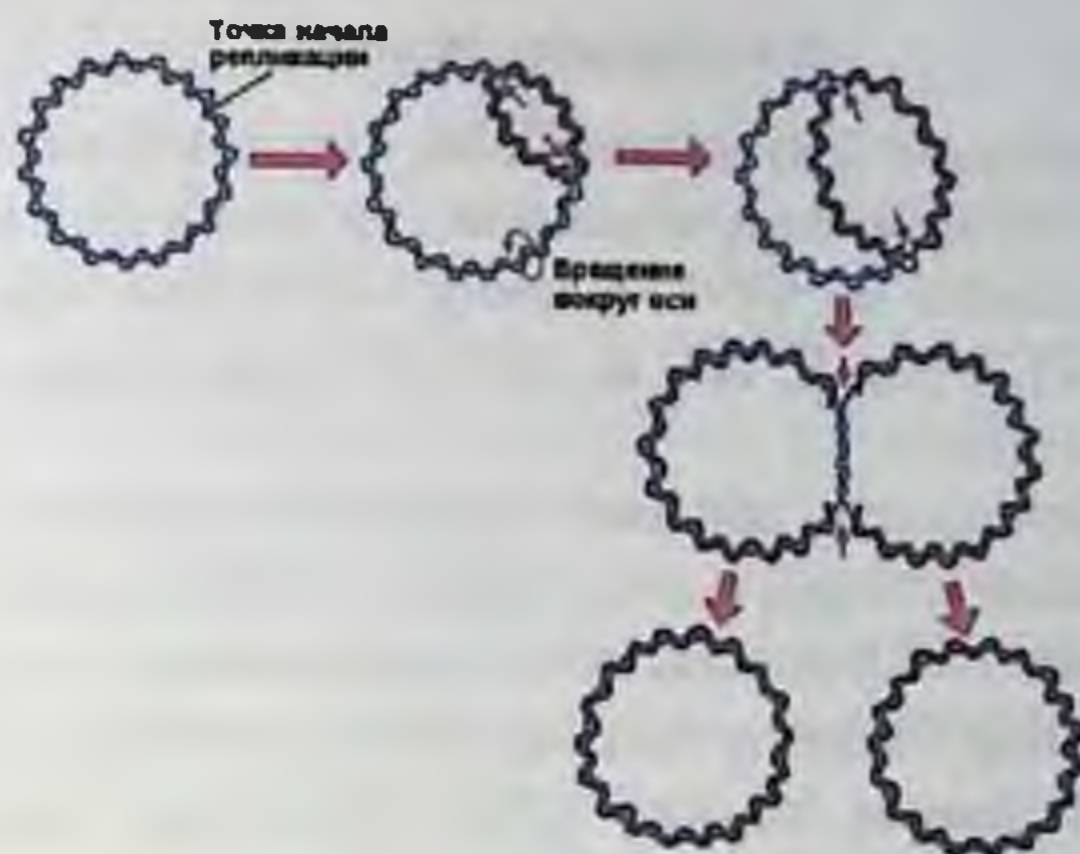
3.9. Viruslar, prokariotlar va eukariot hujayralar organellari xromosomalari

Tarkibida DNK bo'lgan viruslar, bakteriyalar, ko'k-yashil suvo'tlar, shuningdek, o'z-o'zini ko'paytiruvchi eukaryotik hujayra organellalarida (plastidlar va mitoxondriyalar) xromosoma ikki zanjirli DNK molekulasidan iborat. Ko'pgina shakllarda bu molekula soch turmagiga o'ralgan halqa hosil qiladi va xromosoma o'ta o'ralgan (3.41-rasm) boladi. Bakteriyalarda genom juda ixcham ko'rinadigan va hujayra hajmining uchdan bir qismini egallagan tana yoki jismlarga tuzilgan. Bu jismlar nukleoidlar deb ataladi.



3.41-rasm. Bakteriyalardagi DNK molekulasining halqa va geper spiral shakli

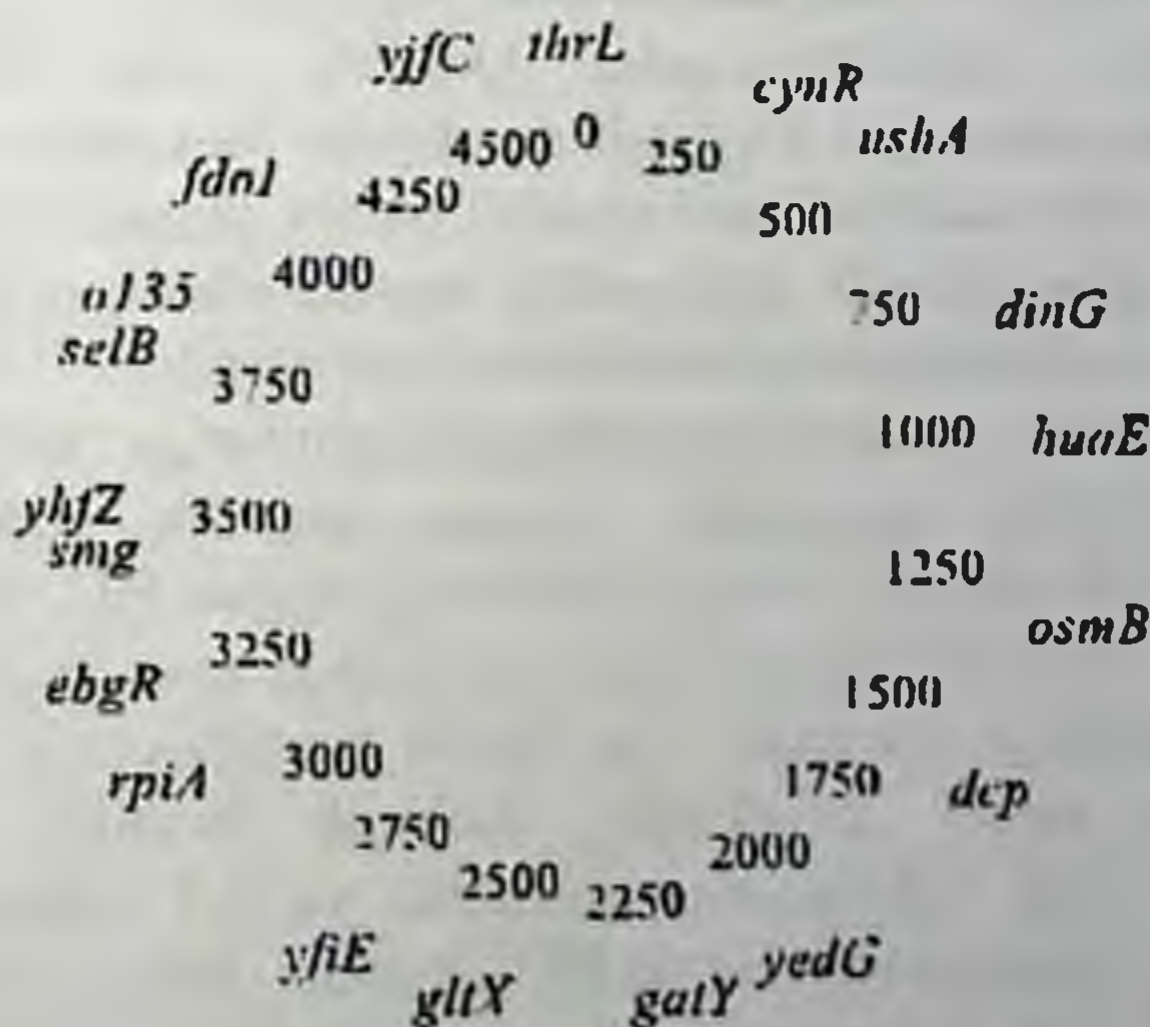
Xromosoma replikatsiyasi bitta aniq nuqtada (replikatsiyani boshlash nuqtasi) boshlanadi va butun xromosomaning replikatsiyasi tugaguniga qadar davom etadi. Shunday qilib, xromosoma replikatsiya birligi - replikondir. Ko'p hollarda va har doim bakteriyalarda xromosoma replikatsiyasi har ikki yo'nalishda bir vaqtning o'zida sodir bo'ladi (3.41-rasm).



3.42-rasm. Halqali DNK replikatsiyaning replikasiya nuqtasini kelib chiqishi sxemasi

Viruslar va prokariotlarning xromosoma replikatsiyasi tez, daqiqada 30 mkm tezlikda boradi. Prokariotlarda xromosoma hujayra membranasiga biriktirilgan. Mavjud nukleoidning membranaga biriktirilishining sobit nuqtalari replikatsiyaning kelib chiqish nuqtasi (orC) va replikatsiyaning tugallanish nuqtasi (terC) hisoblanadi.

Viruslar, prokariotlar va hujayra organellalarida xromosoma vazifasini bajaruvchi DNK molekulalarining uzunligi turlicha bo'ladi (3.41-jadval).



3.43-rasm. E. kollda genetik xarita va halqali DNK molekulasi uzunligini (juft nukleotid) solishtirish.

Bakteriyalar genomi

Ba'zi bakteriyalar genomlarini to'liq ketma-ketlashtirish natijasida halqali DNK molekulalarining o'lchamlari va genlar soni aniqlandi:

Bacillus subtilis da DNK uzunligi 4214,814 mjn va genomda taxminan 4100-4220 gen, *E. coli* da 4639,221 mjn va taxminan 4290 gen mavjud (3.43-rasm).

Bakteriyalarning irsiy apparati - nukleoid eukariotlarning yadrosiga o'xshaydi. Bu bakterial hujayraning hududi - DNK, oqsillar va RNKdan iborat shakllanish. Nukleoid bakteriya hujayrasining markaziy qismini egallagan va uzunligi (bakteriyalarning ichak guruhida) taxminan 1 mkm bo'lgan aniq belgilangan konturli loviya shaklidagi tanaga o'xshaydi; atrofida hech qanday yadro konverti topilmagan.

Nukleoidlar sitoplazmatik membranaga biriktirilgan: qo'zg'almas bog'lanish nuqtalari mavjud, masalan, replikatsiyaning kelib chiqishi (*origiC*) va replikatsiyaning tugash nuqtasi (*terC*). Bundan tashqari, ko'rinib turibdiki, "sirg'aluvchi joylar", xususan, hozirda replikatsiya amalga oshirilayotgan hudud, shuningdek, membrana bilan aloqa qilishni ko'p sonli "maxsus bo'lmagan" nuqtalari mavjud.

Ikki marta ko'paygandan so'ng, qiz nukleoidlar hujayraning qutblariga ajralib chiqadi, hujayra bo'linishi va yangi hujayra membranasi hosil bo'ladi.

Tadqiqotchilar hali ham nukleoidlarning hujayraning qutblari tomon ajralishi haqida bahslashmoqda. Dastlab, 1940-1950 yillarda eukariotlarda karyokinezga o'xshash qandaydir mexanizm mavjud deb hisoblangan. Keyin nukleoidlarni ajratish passiv jarayon bo'lgan nuqtai nazar umumiy qabul qilindi: nukleoidlar orasida o'sadigan hujayralararo bog'lanish ularni qiz hujayralar orasidan ajratib turadi.

So'nggi yillarda nukleoidlarni hujayra qutblariga "tortib oladigan" oqsil kompleksining mavjudligi g'oyasi ustunlik qildi. Bakterial nukleoiddagi DNK kamida 5 ta oqsil bilan bog'langan: HU, INF, HI, HLP, H. Bu oqsillar aminokislotalar tarkibi va boshqa xususiyatlari bo'yicha eukaryotik gistonlarga o'xshash. Ular kichik hajmga ega - 9-28 kDa va ko'pincha ular asosiy oqsillardir. Ko'rinib turibdiki, ular juda konservativdir: ichak bakteriyalari guruhida va 2-3 milliard yil oldin ajralib chiqqan siyanobakteriyalarda HU oqsillari o'zaro antigenik o'ziga xoslikka ega. *E. coli* hujayrasida taxminan 30 000 dimerik HU oqsil molekulalari va 120 000 monomerik H protein molekulalari mavjud.

HU oqsili DNKni kondensatsiya qilib, uni nukleosomalarga o'xshash marjonsimon tuzilmalarga o'rashi mumkin. Bu DNK replikatsiyasini rag'batlantiradi. Biroq, *E. coli* xujayrasidagi bu oqsilning 30 000 dimeri nukleoid DNKning atigi 1/6 qismini "qadoqlash" uchun etarlidir.

H1 oqsili DNK bilan bog'lanib, asosan egilgan ketma-ketliklar bilan o'zaro ta'sir qiladi. Proteinning vazifasi noma'lum.

P oqsili ketma-ketlashtirilgan va aminokislotalar ketma-ketligi bo'yicha ba'zi turlarning spermatozoididagi DNK bilan bog'langan protaminlarga o'xshaydi. P DNKni bog'lovchi oqsil deb taxmin qilinadi, lekin uning vazifalari ham noma'lum.

INF oqsili nukleoidning domen strukturasi shakllantirishda ishtirok etishi mumkin. Nukleoiddagi DNK taxminan 80% ni tashkil qiladi (taqqoslash uchun: eukaryotlar yadrosida - atigi 50%). U ilmoqlarga o'raladi, har bir halqada taxminan 40 mjn (3.44-rasm) mavjud. O'ram asoslari DNK aylanishini bir halqadan ikkinchisiga o'tkazishga to'sqinlik qiluvchi noma'lum mexanizm bilan himoyalangan.

Genomda 100 ga yaqin shunday halqalar yoki domenlar mavjud.



3.44-rasm. Bakteriyalarda DNK o'ramining tashkil etilishi

Mitoxondriyal genom

Mitoxondriyalar oksidlovchi fosforillanish (OF) orqali ATP ishlab chiqarish uchun mas'ul bo'lgan hujayra organellalaridir. Mitoxondriyaning ichki membranasi krista hosil qiladi, energiya ishlab chiqarish va to'plash uchun OF apparatini tashkil etuvchi beshta ferment kompleksi mavjud. I-IV komplekslar elektronlarni uzatish uchun xizmat qiluvchi yagona zanjir hosil qiladi, V kompleksida esa ATP sintetaza mavjud. OF jarayonida ishtirok etuvchi polipeptidlarning aksariyati va ularning 70 dan ortig'i yadro DNKsi bilan kodlangan. 80S ribosomalarda yig'ilgandan so'ng ular mitoxondriyalarga ko'chiriladi. Kam miqdordagi

polipeptidlar (taxminan 10), ularsiz OF jarayoni mumkin emas, mitoxondriyal genom tomonidan kodlanadi. *In situ* oqsil sintezida ishtirok etadigan transfer RNK ning deyarli barcha komponentlari (22 turdagi tRNKlar) mitoxondriyalarning o'z mahsulotlaridir. Bundan tashqari, mitoxondrial DNK (mtDNK) ikki turdagi rRNKni kodlaydi.

Mitoxondriyadagi DNK ikki zanjirli, dumaloq, o'ta spirallangan G-C-napning yuqori miqdori tufayli og'irroq bo'ladi.

Hayvonlarda mtDNK odatda 20 mjn dan kam; odamlarda 16569 jn, ksenopus va *Drosophilada* 18400 jn. Xamirturushlarda mtDNK hajmi ancha katta - taxminan 80 mjn, o'simliklarda esa undan ham katta - 100-2000 mjn.

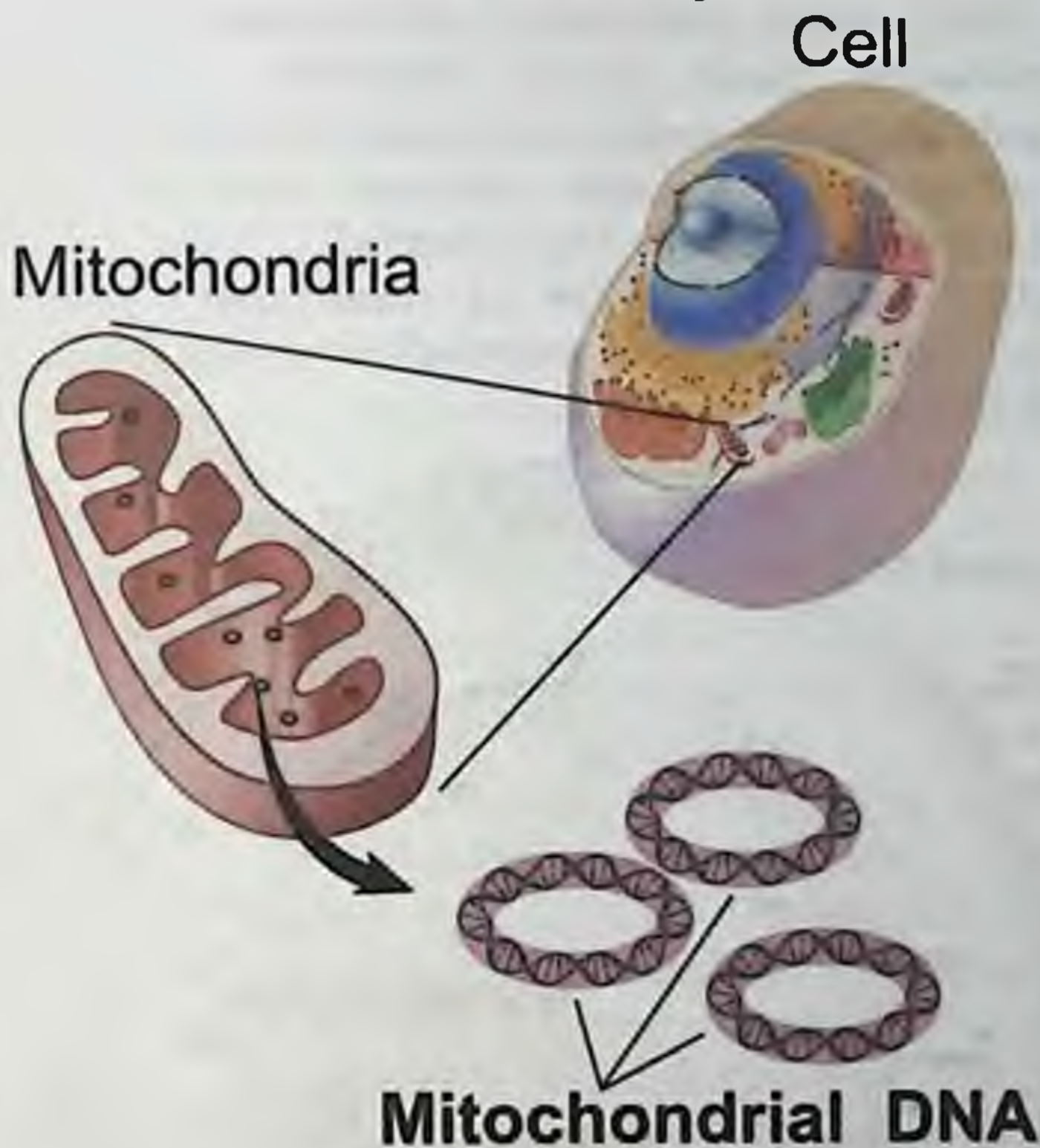
Xamirturush mitoxondriyal DNK ning molekulyar genetik xaritasi 3.45.-rasmدا ko'rsatilgan.



3.45-рasm. Xamirturush mitoxondriyal DNK xaritasi. mtDNK tarkibida mitoxondriyalarga tarjima qilish uchun zarur bo'lgan genlar (asosan rRNK va tRNK), shuningdek, ATP ishlab chiqarish bilan bog'liq bo'lgan oqsillarning subbirliklarini kodlovchi genlar mavjud.

Mitoxondriya ichida bakteriya hujayralaridagiga o'xshash nukleoidlar mavjud bo'lib, ularning har birida mtDNKning bir nechta

nusxalari mavjud: masalan, xamirturush hujayralarida har bir mitoxondriyada 10-30 ta nukleoid va har birida 4-5 ta DNK molekulasi mavjud. Xamirturush bitta hujayrada 1 dan 45 gacha mitoxondriyani o'z ichiga olganligi sababli, unda 40-6750 molekula yoki 3200 dan 540 000 mjn gacha bo'lishi mumkin, mitoxondriyal DNK, bu DNKning genomik miqdoridan (17500 mjn) sezilarli darajada ko'pdir.



3.46-rasm. Inson mitoxondriyal DNKsi

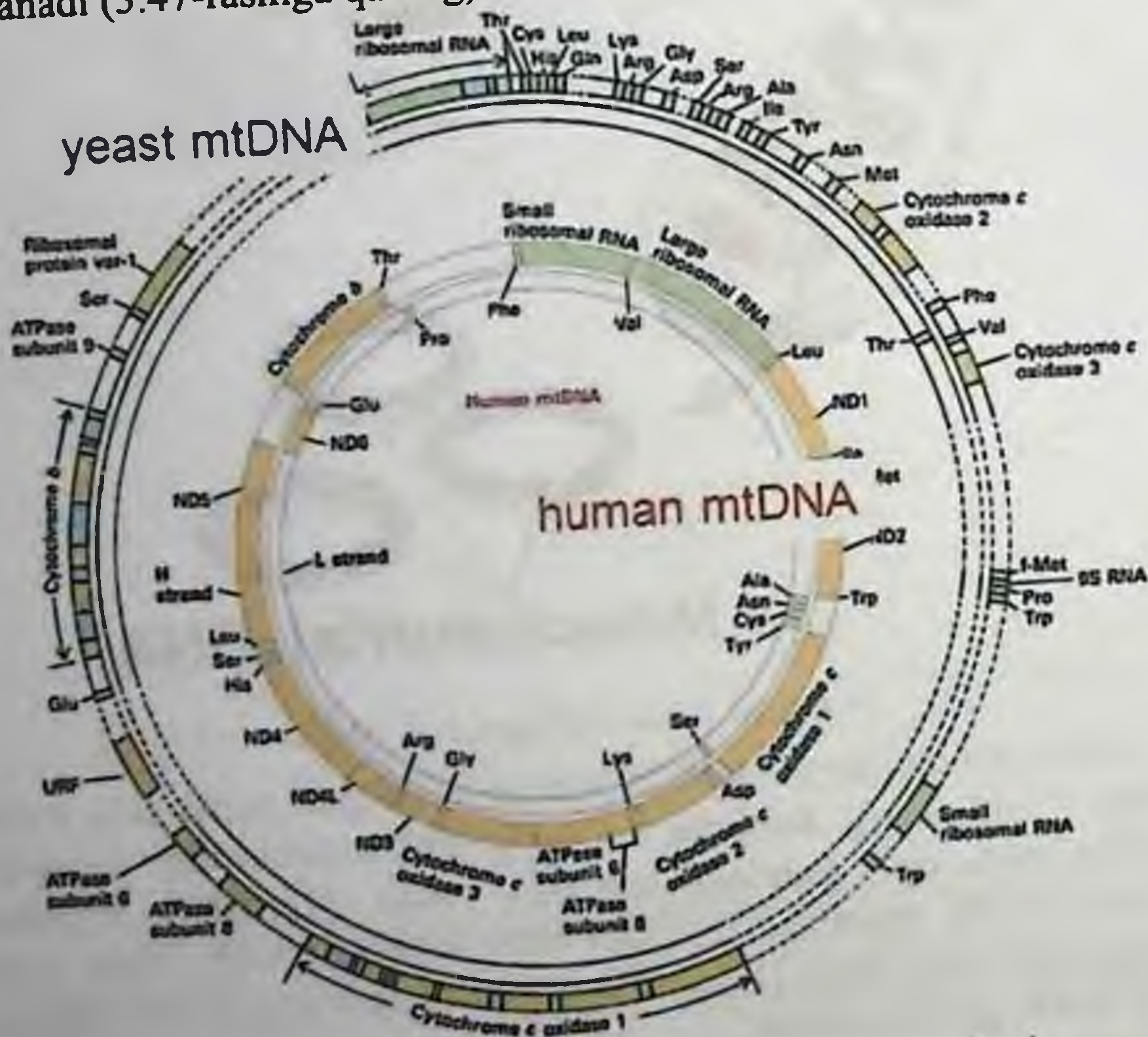
Inson mitoxondriyal DNKsi 16569 jn bo'lgan yopiq ikki zanjirli spiraldir (3.46-rasm). Zanjirlar G va C nukleotidlarining assimetrik taqsimlanishiga ega, guaninga boy og'ir zanjir (H) rRNK, ko'pchilik mRNK va tRNK genlarini o'z ichiga olgan asosiy kodlash zanjiri bo'lib, sitozinga boy engil zanjir (L) esa faqat bitta strukturaviy gen (ND6) va 8 tasi 22 tRNK genidan iborat.

Jami 37 mitoxondrial gen (13 OF geni, 2 rRNK geni va 22 tRNK geni) yettita kompleks I oqsil subbirlklari, bitta kompleks III bo'linma,

uchta kompleks IV bo'linma va ikkita murakkab V bo'linma sintezida ishtirok etadi.

Qizig'i shundaki, sutemizuvchilarning mitoxondrial genomi o'z tuzilishida eukaryotik genomga qaraganda prokaryotik genomga ko'proq o'xshashligini ko'rsatadi: mitoxondriyal genlarda intronlar yo'q va ikkita promotordan polisistronik informatsion RNK shaklida transkripsiya qilinadi. tRNK genlari strukturaviy genlar orasida joylashgan bo'lib, ularni bir-biridan ajratib turadi. Birlamchi transkriptlar tRNK chegaralarida nukleazalar tomonidan kesiladi. Yadro genomi uchun zarur bo'lgan tRNK to'plami ham minimal darajada kamayadi - mitoxondriyalarda 22, yadroda 32 gen mavjud.

Replikatsiya, transkripsiya va translyatsiya. Birinchi ikkita jarayon 1122 jn (16024-576) dan iborat bo'lgan nazorat mintaqasida (CR) boshlanadi (3.47-rasmga qarang).



3.47-rasm. Inson mtDNK ning funksional-genetik xaritasi.

Inson mitoxondrial genomi 16569 jn dan iborat yuqoridagi elementlarni o'z ichiga oladi:

Ko'pgina tartibga solish ketma-ketligi ushbu mintaqada to'plangan. Shu bilan birga, CR molekulaning asosiy kodlanmagan hududidir (faqat 87 jn mtDNKning boshqa intersistronik mintaqalarida joylashgan). CR tarkibiga H-zanjirning replikatsiyasi jarayonida uning qisqa segmenti, 7S DNK ni ota-ona zanjiri bilan bog'langan holda sintez qilish natijasida hosil bo'lgan uch ipli hudud bo'lgan D-halqa kiradi.

Turli xil inson populyatsiyalaridan olingan individual mtDNKning ketma-ketligi bo'yicha ma'lumotlar nazorat mintaqasida yuqori darajadagi o'zgaruvchanlikni aniqladi: o'zgaruvchan pozitsiyalar asosan uning 5' va 3'-uchlarida to'plangan.

GVS-1 (16000-16400) va GVS-N (70-380) gipero'zgaruvchan segmentlari unda taxminan 710 jnni tashkil qiladi. mtDNK H-tormasining replikatsiyasi 7S DNK sintezidan boshlanadi. L zanjiri bo'ylab genomning 2/3 qismini o'tkazgandan so'ng replikatsiya beshta tRNK genlari klasterida joylashgan engil zanjirli replikatsiyaning (OD) boshlanishi nuqtasiga etadi. L zanjirining sintezi o'ziga xos primaza tomonidan boshlanadi va H zanjiri shabloniga qarama-qarshi yo'nalishda davom etadi.

Ko'p yo'nalishlilik va asinxronlik - mitoxondriyal genomga xos bo'lgan replikatsiya jarayonining o'ziga xos xususiyatidir.

Inson mitoxondrial genomining transkripsiyasi ham o'ziga xos xususiyatlarga ega. Har bir ip nazorat mintaqasida joylashgan tegishli P yoki P promotoridan boshlab o'qiladi. Birlamchi shablon RNK transkriptlarining sintezi ikkala yo'nalishda ham sodir bo'ladi. Transkripsiyani boshlash jarayoni transkripsiya omilini (mtTFI) o'z ichiga oladi, bu mtDNK replikatsiyasi uchun ham muhimdir. maxsus mtRNK polimeraza, burilmagan zanjir bo'ylab harakatlanib, polisistronik mRNKni hosil qiladi. Keyinchalik, o'ziga xos endonukleaza polisistronik RNKni kesib, ribosoma, transport va informatsion RNKlarni chiqaradi. Shuni ta'kidlash kerakki, mRNKlar nusxa ko'chirmaydi, balki poliadenillanadi.

Mitoxondriyal mRNKning translyatsiyasi mitoxondriyaning 55S ribosomalarida sodir bo'ladi, ularning har biri bitta katta (39S) va bitta kichik (28S) bo'linmalardan iborat. Bu ribosomalar bakterial yoki eukaryot ribosomalarga qaraganda kamroq rRNKni o'z ichiga oladi, lekin ularda ko'proq ribosoma oqsillari mavjud.

Mitoxondriyal ribosomalar bakterial ribosomalarning ingibitori bo'lgan xloramfenikolga sezgir ekanligi ma'lum. Biroq, sitoplazmatik 80S ribosomalaridan farqli o'laroq, ular siklogeksimid va emetinga chidamli edi. Mitoxondriyal tRNKning tuzilishi ham bir qator xususiyatlarga ega. Mitoxondriyal mRNKlar Shine-Dalgarno ketma-ketligini o'z ichiga olmaydi; aftidan, tarjima kichik ribosoma bo'linmasini mRNKning 40 jn dan iborat ma'lum bir hududiga bog'lash orqali boshlanadi. mRNK ribosomani o'rab oladi va shu bilan polisomalarning shakllanishini cheklaydi deb taxmin qilinadi.

Sutemizuvchilarning mitoxondriyal DNKsi noyob, yadro bo'lmagan genetik kodga ega, bu erda triptofan uchun UGA kodlari, metionin uchun AUA, AGA va AGG to'xtash kodonlaridir. mtDNKni translyatsiya qilish jarayoni o'zgartirilgan "kodonni aylantirish qoidasiga" amal qiladi, natijada barcha kodonlarni o'qish uchun atigi 22 tRNK mavjud.

Achitqi zamburug'i genomi va xromosomalar

Ushbu past darajadagi eukaryotlarning xromosomalari mikroskop ostida ko'rinmaydi, ammo genetik ma'lumotlar 16 guruh hujayralarni ko'rsatadi. *Saccharomyces cerevisiae* achitqi zamburug'ining genomi endi to'liq ketma-ketlikda bo'ldi. DNK va genomning umumiy uzunligi 13390 mjn, xromosoma uzunligi esa 229 dan 1530 mjn gacha o'zgarib turadi. Aslida, xamirturush xromosomalari mikroskop ostida ko'rinmaydi. *Drosophila*ning eng kichik xromosoma va karyotipi, to'rtinchisi, nuqtaga o'xshaydi, genom DNKsining 1-4% ni tashkil qiladi. Agar meva pashshasi genomida 185 million jn DNK bo'lsa, to'rtinchi xromosoma 1850 dan 7400 mjn gacha bo'lgan degan xulosaga kelish kerak. Bu eng uzun xromosoma achitqi zamburug'idan sezilarli darajada ko'p. Achitqi zamburug'i genomida 6085 ta gen aniqlangan.

3.10 Eukariotlarning mitotik xromosomalari

Xromosomani identifikatsiyalash

Mitotik xromosomalar kashf etilgandan keyin uzoq vaqt davomida ular bir xil o'lcham va shaklga ega bo'lgan, asosan, bir hil tuzilmalar sifatida qaraldi. Bu ko'rinib turgan bir xillik alohida xromosomalarni aniqlash, ularni ma'lum bog'lanish guruhlari bilan bog'lash yoki eksperimental ta'sirlar natijasida yoki evolyutsiya natijasida paydo bo'lgan xromosomalarning qayta tuzilishi paytida ularning alohida elementlarining harakatini kuzatish imkonini bermadi. Shuning uchun

xromosomalarning individual xususiyatlarini ochishga imkon beradigan har qanday usullar amaliy sitogenetika uchun katta ahamiyatga ega.

Shuni ta'kidlash kerakki, xromosomalarning individual xususiyatlari ular kashf etilgandan so'ng darhol qayd etila boshlandi. 1882 yilda E. Strasburger o'zi o'rgangan o'simliklardan birida, ya'ni *Funkia sieboldiana*da bir xil yadro plitasining xromosomalari hajmi jihatidan juda keskin farq qilishini aniqladi. Shunga o'xshash kuzatishlar keyinchalik bir qator o'simliklar va hayvonlar uchun ham o'tkazildi. Biroz vaqt o'tgach, K. Myuller (S. Muller, 1912) butun tadqiqotni xromosomalarning o'lchamlarini o'zgartirishga bag'ishladi. Bu farqlar shunchaki o'zgarishlar emas, balki bir xil turdagi turli yadro plitalarida aynan takrorlangan katta va kichikroq xromosomalarning ma'lum turlarini tavsiflaydi. Har bir tur somatik hujayralarda bir juft bir xil elementlar bilan ifodalangan, aniqki, ota va ona kelib chiqishi. Bunday ma'lumotlar, xromosomalar sonining doimiyligi bilan bir qatorda, xromosomalarning individualligini aniq ko'rsatib berdi, har bir juftga xos bo'lgan ma'lum xususiyatlar sifatida tushuniladi.



3.48-rasm S. G. Navashin

Har bir xromosoma o'z tanasini qurishda ma'lum bir mutlaq (yoki nisbiy) o'lchamdan tashqari, doimiy va xarakterli xususiyatlarga ega ekanligini aniqlashni 1910-1914 yillarda S. G. Navashin (3.48-rasm) aniqlagan.

Navashin o'zining dastlabki asarlarida xromosomalarning uch turini ajratib ko'rsatadi:

- 1) U shaklidagi, deyarli teng qanotli;
- 2) U shaklidagi, aniq notekis qanotli;
- 3) ilgaksimon, bir segmenti shu qadar qisqa.

1912 yilda Fanlar akademiyasining fizika-matematika bo'limining majlisida S. G. Navashinning mashhur ma'ruzasi bo'lib o'tdi. U ilgari bir necha bor o'rganilgan *Galtonia candicans* o'simligida ikkita "o'rta" xromosomaga "ip" yordamida biriktirilgan maxsus mayda, ammo doimiy qo'shimchalar mavjudligini aniqladi.

Bu qo'shimchalar S. G. Navashin tomonidan "yo'ldoshlar" (satelles — lot.) deb atalgan. Yadro bo'linishi paytida sun'iy yo'ldoshlar

xromosoma tanasining qolgan qismi bilan birga bo'linadi. Shunday qilib, birinchi marta xromosomalarni ularning tuzilishi xususiyatlariga ko'ra aniqlash imkoniyati ko'rsatildi.

1914 yilda S. G. Navashin duki iplarining birikish sohasida xromosoma materialining siqilishi hosil bo'lishini va bu siqilish xromosomalarning ilgari o'rnatilgan uchta turidagi xarakterli joylarda joylashganligini aniqladi.

S.G.Navashinning ma'lumotlari rus tilida, qo'shimcha ravishda, maxsus nashrlarda chop etilganligi sababli, shuningdek, tez orada sodir bo'lgan siyosiy to'ntarishlar tufayli uning ijodi xorijda mutlaqo noma'lum bo'lib qoldi. Navashin tomonidan aniqlangan faktlar asta-sekin xorijiy olimlar tomonidan ikkinchi marta, masalan, ancha keyinroq aniqlandi.

Nyuton va Teylor ikkalasi ham katta kechikish bilan duk iplarini biriktirish joyida yo'ldoshlarni va xromosomalarning siqilishlarini aniqladilar.

Haqiqatan ham, Navashin tasnifiga ko'ra, sentromeraning joylashishiga va bu pozitsiya bilan aniqlangan qanotlarning nisbiy uzunligiga qarab, ya'ni sentromeraning har ikki tomonidagi xromosoma qismlariga qarab 4 turdagi xromosomalar ajratiladi (3.49-rasm).



3.49-rasm. Metafazada xromosomalarining turlari

Ko'pgina olimlarning fikricha, har qanday xromosomaning ikkita qo'li bor, ya'ni telotsentrik xromosoma tabiatda mavjud emas. Telotsentrik xromosomalarda, barcha holatlarda, juda qisqa bo'lsa-da, ikkinchi qo'lning mavjudligi aniqlangan. Hozirgi dalillar shuni ko'rsatadiki, xromosomaning har bir uchi maxsus tuzilishga - telomerdan oldingi geteroxromatinli telomerga ega bo'lishi kerak (9.6-bo'limga

qarang). Shunday qilib, sentromera xromosomaning eng oxirida joylasha olmaydi va telotsentriklar haqiqatda tabiatda mavjud emas.

Karyotip va diagramma

Karyotip tushunchasi 1924 yilda G. A. Levitskiy tomonidan kiritilgan "Irsiyatning moddiy asoslari" (1924) kitobida u shunday deb yozadi: "Agar organizmning tashqi belgilari umuman "fenotip" sifatida belgilansa, "karyotip" atamasi ayniqsa uning yadroviy xususiyatlariga mos keladi.

"Karyotip 44" tushunchasi, bir tomondan, "xususiyatlar majmuasi" sifatida fenotip tushunchasining bir qismini tashkil etsa, ikkinchi tomondan, "genotip 44, ya'ni umumiylik" tushunchasi bilan chambarchas bog'liq. Individual xromosomalar, Levitskiyning fikriga ko'ra, karyotipni - barcha xususiyatlariga ega bo'lgan turning xromosoma majmuasini tashkil qiladi: xromosomalarning soni va hajmi, ularning morfologiyasi, yorug'lik mikroskopida ko'rinadigan struktura detallarining mavjudligi, siqilishlar, yo'ldoshlar, qo'l uzunligi nisbati, eu- va geteroxromatinning almashinishi (3.50-rasm).



3.50-rasm. Commelinaceae oilasi vakillarining mikrosporalaridagi gaploid karyotiplari. a - *Tradescantia humilis*; b - *Tradescantia* sp.; c - *T. canaliculata*; d - *T. rosea*; e - *T. micrantha*; e - *T. geniculata*; g - *Tradescantia* sp.; h, *Setcreasea brevifolia*; va - *Rhoco rangi*; j - *Spironema xushbo'y hidlari*; l - *Callisia repens*

Karyotipning eng muhim xususiyati juft gomolog xromosomalarning mavjudligidir. Juftlikdagi ikkala gomolog ham bir xil genetik tarkibga, o'lchamga, sentromeralarning joylashishiga, xromomeralarning naqshiga ega. Gomologlarning juftlari bu xususiyatlarda individualdir va har qanday boshqa juftlik xromosomalaridan farq qiladi. Turli juftlikdagi xromosomalar gomologik bo'lmaganlar deyiladi.

Xromosomalarni juft-juft qilib, ularning uzunligini qisqarish tartibida joylashtirish orqali siz idiogramma - kariotipning diagrammatik chizmasini qurishingiz mumkin (3.51-rasm).

Turli organizmlardagi xromosomalarning diploid soni juda keng diapazonda o'zgarib turadi:

Inson 46

Gorilla 48

It 78

Kalamush 42

Sichqon 40

Drosophila 8

Askarida 2

Qisqichbaqa 116

Sazan 104

Bezgak plazmodiysi 2

Liliya 24

Piyoz 16

Javdar 14

Makkajo'xori 20

Bug'doy 42

Radiolaria 1600

Pomidor 24

Kartoshka 48

Gilos 32

A. P. Akifiev (1993) qiziqarli faktga e'tibor qaratdi. Eukariotlarda, achitqi zamburug'dan tashqari, ma'lum o'lchamlardan kichikroq bo'lgan oddiy xromosomalar yo'q, masalan, yorug'lik mikroskopida ko'rinmaydi.

Bu shuni anglatadiki, xromosomalarning hech qanday sharoitda yo'qolishi mumkin bo'lmagan "kritik massasi" mavjud. Akifievning ta'kidlashicha, somatik hujayralarda xromosomalar keng diapazonda, ba'zi kiprikchalarning makro yadrolarida to'liq parchalanishigacha qayta tashkil etilishi mumkin. Biroq, kritik massani qo'llab-quvvatlaydigan tipik xromosomalarsiz mitoz va meyoza o'tishi mumkin emasdek tuyuladi. A.P. Akifievning fikricha, ortiqcha DNKning vazifasi xromosomaning kritik massasini saqlab turishdan iborat.

Karyotip ham, idiogramma ham har bir xromosomani morfologik aniqlash imkonini beradi, lekin ko'pincha alohida xromosomalarni aniqlash imkonini beruvchi aniq xarakteristikani olish mumkin emas. Bu imkoniyat xromosomalarni differentsial bo'yash usullari bilan ta'minlanadi.

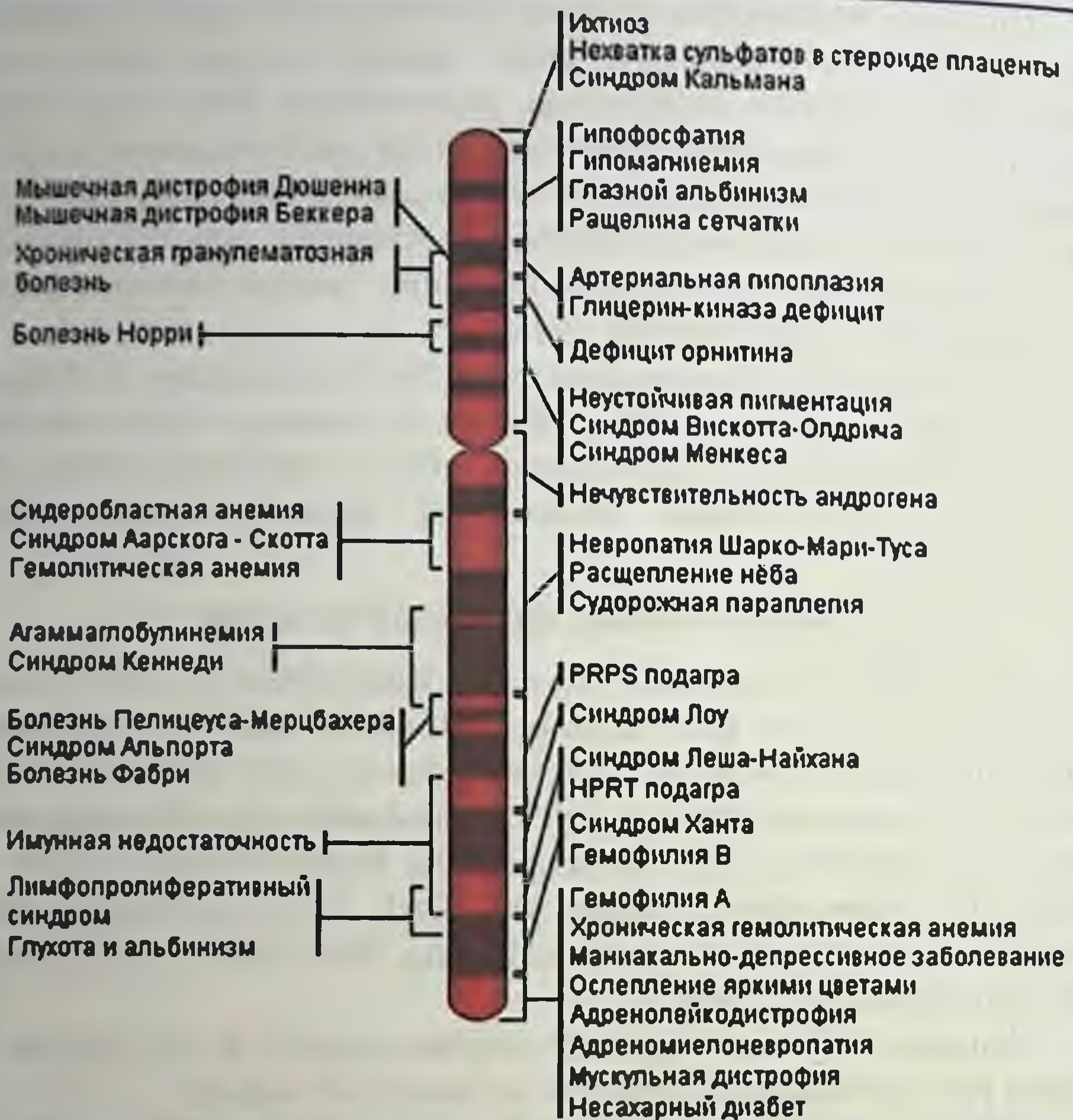
Xromosomalarning differentsial bo'yalishi

1968 yilda T. Kaspersson va uning hamkasblari xromosomalarni kvinakrin (akrixin iprit gazi) bilan bo'yash usulini taklif qilishdi, keyin ularga ultrabinafsha nurlar va fluoresan induksiya ta'sir qilishdi. Ma'lum bo'lishicha, xromosomalarning turli mintaqalarida turli xil miqdordagi bo'yoqlarni bog'lash joylari aniqlangan, ular bundan tashqari, hajmi va yoritilganlik intensivligi jihatidan farq qiladi. Fluorestentlangan qator to'plamlari nafaqat butun xromosomalarning, balki ularning qo'llarining ham individualligini yaratdi.

Natijada, har bir xromosomani aniqlash mumkin bo'ldi. Bu usul Q-bo'yash yoki Q-bandlash (*quinacrine* so'zidan) deb ataladi.

1971 yilda K. Sho (C. Shou), A. Sumner va V. Shnedl G rangli rang berish usulini taklif qildilar. Ishqoriy oldindan ishlov berishdan keyingi preparatlar standart sho'r suvda (2 X SSC) inkubatsiya qilinadi va keyin Giemsa-Romanovskiy bo'yog'i bilan bo'yaladi. Natijada quyruq transvers chiziqlar paydo bo'ladi.

Hozirgi vaqtda xromosomalarning segmentatsiyasini aniqlashning ko'plab usullari mavjud, ammo ularni oltita asosiy sinfga bo'lish mumkin: Q-, G-, R-, T-, C- va Felgen bo'yoqlari. Differentsial bo'yash usullarining bunday tasnifi 1971 yilda Parij konferentsiyasi tomonidan taklif qilingan. Bundan tashqari, xromosomalarni fermentlar bilan differentsial hazm qilish usullari, shuningdek, floresan *in situ* gibridizatsiya (FISH) keyinchalik ishlab chiqilgan.

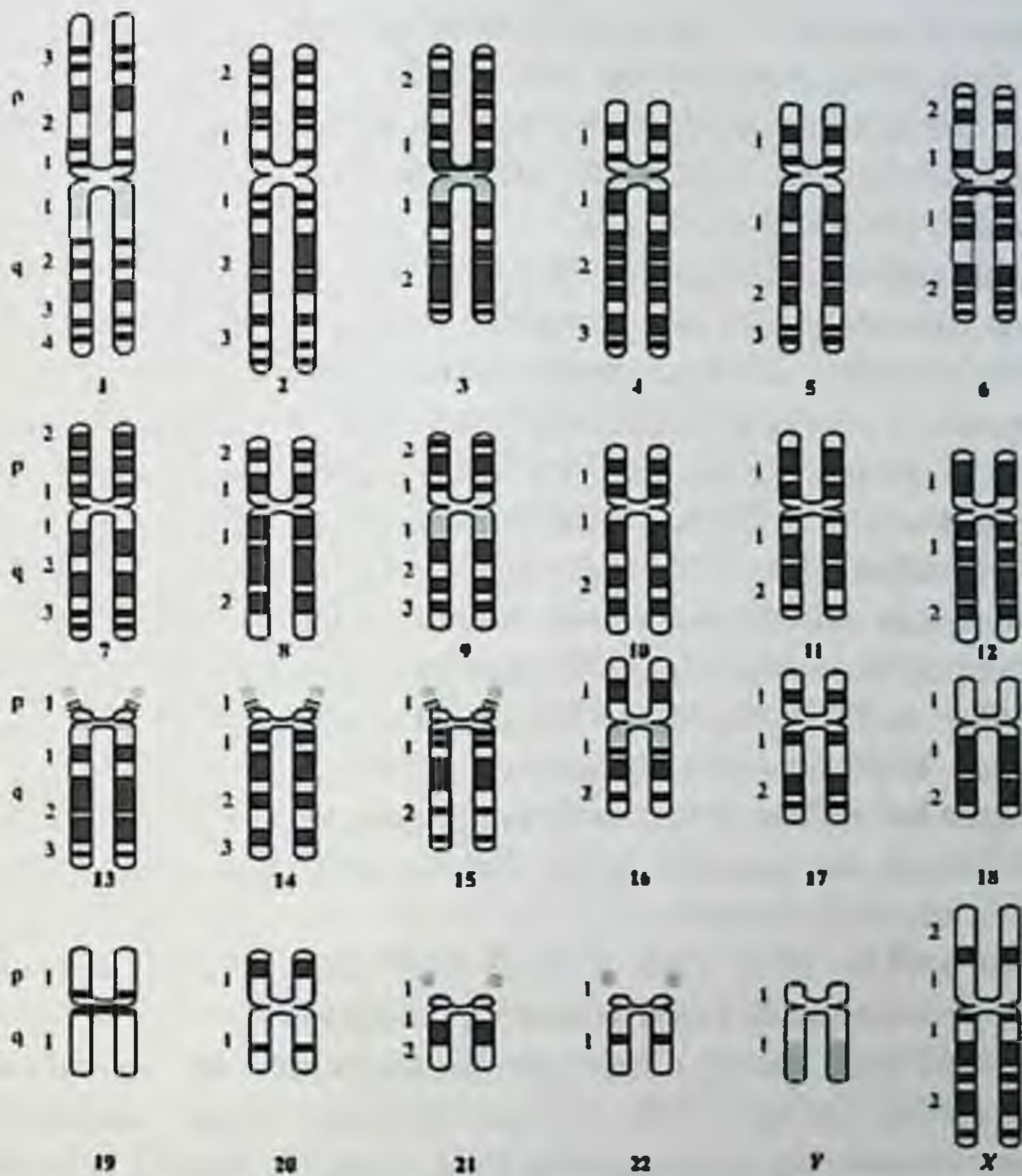


3.52-rasm. Gen kasalliklarini xaritalash birinchi xromosomada tasvirlangan

H- va Q-bo'yash. Xinakrin (Q-stain) va Hoechst (Hoechst 33258 - H-stain) kabi fluorestent bo'yoqlar geterokromatinni aniqlashda samarali. Ularning ikkalasi ham A-T juftlari bilan boyitilgan xromosomalar hududlari bilan bog'lanadi, ammo ularning bo'yash mexanizmlari boshqacha. Xinakrin DNK molekulasiga aralashadi, Hext molekulaning tashqi tomoni bilan tor masofada bog'lanadi.

G-bo'yash. Ushbu turdagi differentsial rang berish ko'p sabablarga ko'ra qiziqarli. Avvalo, ko'ndalang chiziqlar xromosomalarning turli qismlari uchun qulay belgilardir. Qatorlar ma'lum raqamlar bilan belgilanadi va ularga nisbatan genlar xaritalanadi. (3.52-rasm).

Biroq, ma'lum bo'lishicha, guruhlar soni va ularning intensivligi turli tadqiqotchilarning ishlarida turlicha bo'lgan. Karyotiplarni tahlil qilishni standartlashtirish uchun Parij nomenklaturasi inson xromosomalaridagi G diapazonlari soni uchun normalarni belgilaydi. Bundan tashqari, bu qatorlar ma'lum pozitsiyalarda bo'lishi kerak (3.53-rasm).



3.53-rasm. 1971 yildagi Parij konferentsiyasi qarorlari bo'yicha inson xromosomalarining G-segmentlarining sxematik tasviri va ularni belgilash tizimi. Raqamlar xromosomalar sonini ko'rsatadi; X va Y - jinsiy xromosomalar; p - qisqa, q - uzun xromosomalarning qo'llari

Nomenklaturaga ko'ra, har bir inson genomiga 400, 550 va 850 diapazonli ruxsat darajasida ishlab chiqarilgan uch turdagi tarmoqli xaritalari mavjud. Bundan tashqari, yuqori aniqlikdagi texnika mavjud va

uning yordamida tuzilgan xaritalar taxminan 1250 ta diapazonni o'z ichiga oladi.

G-usuli yordamida xromosomalarni belgilash individual xromosomalar va ularning qismlarini aniqlash, mutagenlar va turli xil atrof-muhit omillari ta'sirida evolyutsiya jarayonida harakatlarini kuzatish imkonini beradi.

Bundan tashqari, xromosomalardagi quyuq chiziqlar to'plamining o'zi bu hududlarning ma'lum bir holatini aks ettiradi. G-bandlariga mos keladigan hududlar genlarda kamayganligi, ularda A, T nukleotidlari va *LINE* elementlarining ko'payishi aniqlandi. G diapazonidagi DNK S davrida kech replikatsiya qilinadi.

R-bo'yalish. Xromosoma preparatlarini bufer eritmada yuqori haroratda yoki ma'lum bir pH qiymatida inkubatsiya qilish, so'ngra Gimza bo'yog'i bilan ishlov berish natijasida xromosomalarning segmentatsiyasi, G-segmentatsiyasining teskarisi aniqlanadi. R qatorlari genlarning yuqori konsentratsiyasiga ega, ular G, C va *SINE* nukleotidlari bilan boyitilgan va bu fragmentlarning DNKsi S davrida erta ko'payadi.

T-bo'yalish. Bu R-bo'yashning bir variantidir, lekin bo'yalgan bo'laklar, qoida tariqasida, asosan telomer mintaqalarida xromosoma qo'llarining uchlarida aniqlanadi. Bu bantlar eng yuqori gen zichligi, G, C nukleotidlari va *SINE* elementlarining juda yuqori konsentratsiyasini o'z ichiga oladi. DNK juda erta replikatsiya qilinadi.

Felgen bo'yalish. Sovuq sho'r suvga uzoq vaqt ta'sir qilishdan so'ng engil gidroksidi davolashdan so'ng, Felgen reaksiyalari segmentatsiya yordamida aniqlash mumkin.

C-bo'yalish. 1970 yilda J. Gall (9.17-rasm) va M. Pardue (M. Pardue) pericentromerik geterokromatinni aniqladilar.

(9.5-bo'limga qarang) sichqon xromosomalarida denaturatsiya-renaturatsiyadan so'ng DNK Gimza bo'yog'i bilan euxromatinga qaraganda intensivroq bo'yaladi. Va 1971 yilda T. Shu (T. Xsu) va F. Arrighi (F. Arrighi) xromosoma preparatlarini qayta ishlash usulini taklif qildilar, bu esa eu- va geterokromatinni differentsial bo'yash imkonini berdi. Jarayonning asosiy bosqichlari 0,7 N NaOH da xromosoma DNKsining denaturatsiyasi, termal renaturatsiya (65 °C) va Giemsa eritmasida bo'yash edi. 20 turdagi sutemizuvchilarning xromosoma preparatlarini shu tarzda qayta ishlagan mualliflar oddiy dog'lar bilan yuqori zichlikka ega bo'lgan perisentromerik geterokromatinning hududlari ham intensiv bo'yalganligini, euxromatin esa rangsiz bo'lib

qolganligini aniqladilar. Mualliflar ushbu qayta ishlash jarayonini konstitutsiyaviy deb atashgan (C -constitutive) geteroxromatin yoki C-bo'yash (C-bandlash).

Bo'yash mexanizmi aniqlanmagan. Garchi ko'p hollarda xromosomalarning C-bandlarining joylashuvi yo'ldosh DNKsining joylashishiga to'g'ri keladigan bo'lsa-da, juda muhim istisnolar ham ma'lum, masalan, *D. hydei* G-xromosomasida yo'ldosh DNKsi mavjud emas, lekin C-rang aniq ko'rsatadi.

Bundan tashqari, erta embrion rivojlanishida geteroxromatin bu usul bilan bo'yalmaydi, lekin keyingi bosqichlarda bir xil hududlarning bo'yalishi aniqlanadi. DNKning birlamchi strukturasi bir xil bo'lib qolganligi sababli, C-bo'yashda geteroxromatin uchun xos bo'lgan oqsillar paydo bo'lishini hisobga olish kerak.

2001 yil fevral oyida chop etilgan Inson genomi loyihasi natijalariga ko'ra, *Homo sapiens* genomik DNKsining taxminan 20% xromosomalarning C-bandlarida lokalizatsiya qilingan.

Xromosomalarning differentsial fermentativ parchalanishi. Mitotik xromosomalarda juft nukleotidlar taqsimlanishining geterogenligi cheklovchi fermentlar bilan hazm qilish orqali aniqlanadi. Ushbu ferment uchun saytlar mavjud bo'lmagan takroriy boyitilgan xromosoma hududlari buzilmagan holda qoladi va har qanday DNK bo'yoqlari, masalan, etidiy bromid bilan bo'yash orqali aniqlanadi. Ko'pincha bunday joylar pericentromerik geteroxromatinli hududlarda uchraydi.

Ko'p rangli fluorestent *in situ* duragayi. 1990-yillarda sitogenetikada yangi kuchli usullar paydo bo'ldi, ular nuklein kislotalarning lyuminesstent *in situ* gibridlanishiga asoslangan (*fluorescent in situ hybridization* - FISH). Bu yangi samaraliroq ftoroxromlar va mikroskopik tasvirlarni tahlil qilish uchun yangi uskunalari – kameralar o'rniga mikroskop va kompyuterga (CCD kameralari) ulangan raqamli kameralar qo'llanilishi bilan bog'liq. Eng hal qiluvchi usullardan biri ko'p bo'yoqli *in situ* duragayidir.

Ko'p rangli tasvirlarni olish uchun turli xil fluoroxromlar turli DNK problemlarini belgilash uchun ishlatiladi. Ftoroxromlarning har birining porlash intensivligi haqidagi ma'lumotlar kompyuterda alohida qayd etiladi va bu tasvirlarning har biriga o'ziga xos soxta rang beriladi. Bir vaqtning o'zida bir nechta ftoroxromlardan foydalanish sizga juda ko'p miqdordagi soxta ranglarni olish imkonini beradi. Masalan, ftoroxrom *a*

bilan bo'yalgan xromosoma bo'lagi bitta soxta rang bersa, ftoroxrom *b* bilan bo'yalgan bo'lak boshqa rang beradi, u holda bir vaqtning o'zida *a* va *b* bilan bo'yalgan bo'lak uchinchi psevdorangni beradi (3.54-rasm).



3.54-rasm. Bir vaqtning o'zida mitotik xromosomalarda sichqonlar (*Microtus*) genomidan takrorlangan DNKning ikkita bo'lagini lokalizatsiya qilish:
 a - *M. rossiaemeridionalis*; b - *M. transcaspicus*; c - *M. arvalis arvalis*; (d) *M. kirgisorum* (Elisaphenko va boshqalar, 1998. P. 356).

Yuqori qatorda - xromosomalar DAPI bilan bo'yalgan - ko'k, sun'iy yo'ldoshlardan biri binafsha rangli psevdorang beradi, ikkinchisi - yashil, qo'shma lokalizatsiya joylarida oq psevdorang paydo bo'ladi. Pastki qatorda - G-bo'yalgan xromosomalarda bir xil bo'laklarning (qizil va yashil ranglar) lokalizatsiyasi (kulrang rang)

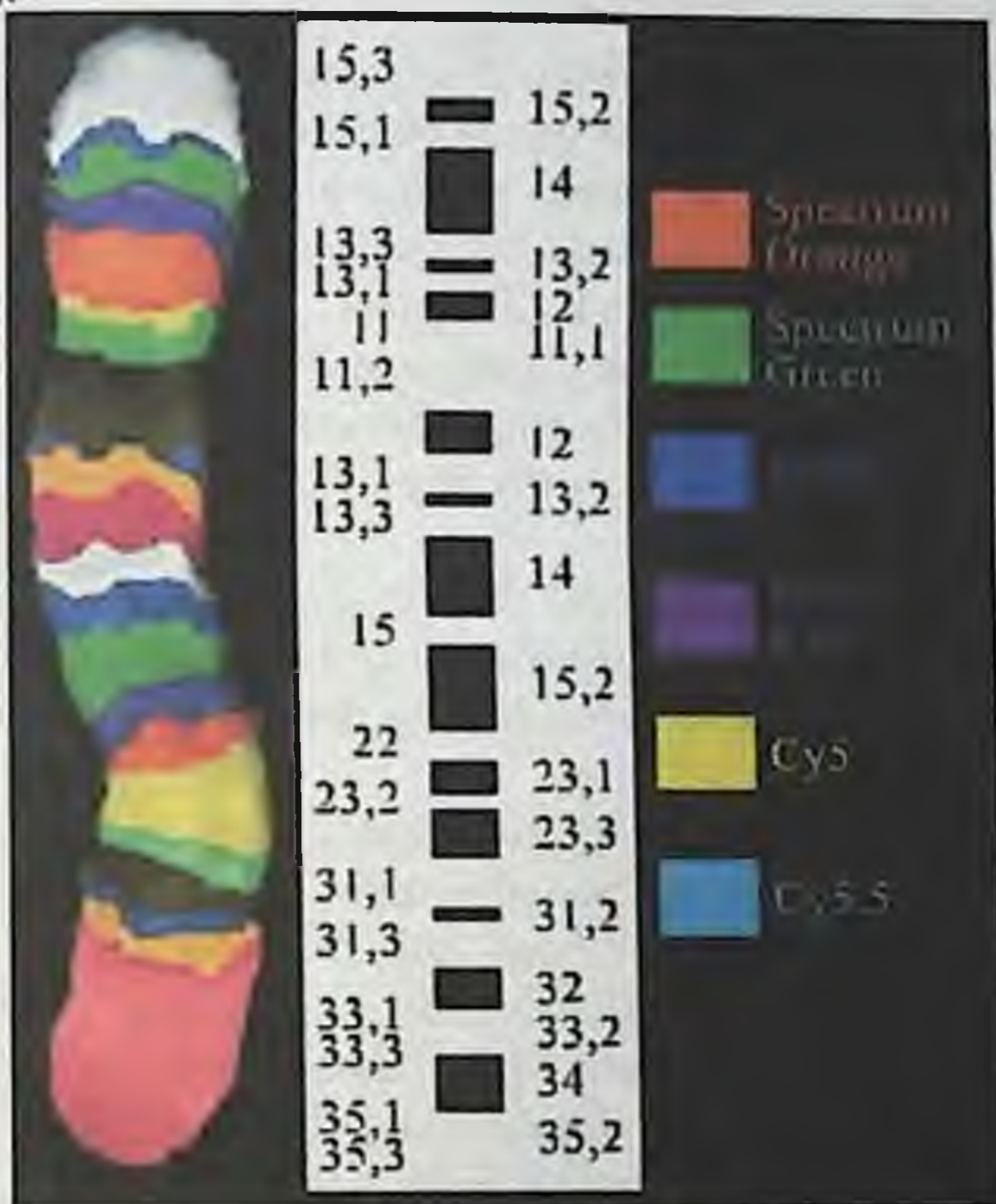
Ushbu ikkita ftoroxromga qo'shimcha ravishda, uchinchisi odatda xromosomalarni umumiy bo'yash uchun ishlatiladi. Shubhasiz, *n* ftoroxromdan foydalanish bir vaqtning o'zida 2"-1 DNK bo'laklarining lokalizatsiyasini aniqlash imkonini beradi. Ya'ni beshta ftoroxromdan foydalanish bir vaqtning o'zida 31 ta DNK fragmentlarini in situ gibridlash natijalarini tahlil qilish imkonini beradi.

Har bir xromosomani o'z rangi bilan belgilash uchun ushbu xromosomaning DNKsi preparatdan mikromanipulyator yordamida yig'iladi, polimeraza zanjiri reaksiyasi yordamida kuchaytiriladi va uchta ftoroxrom birikmasi bilan etiketlanadi.

Natijada, bu xromosoma o'zining psevdorangiga ega bo'ladi. Shunga o'xshash operatsiya boshqa xromosomalar bilan amalga oshiriladi, buning natijasida karyotipning har bir xromosomasi o'ziga xos soxta rangga ega bo'ladi (3.54-rasm, a).

Xromosomalarning bir nechta rang bilan bo'yalishi translokatsiya mavjudligini ko'rsatadi (3.54-rasm, b).

Agar siz butun xromosomadan emas, balki alohida xromosomalarning alohida bo'limlaridan DNK bo'laklari kutubxonasini tuzsangiz, unda siz ushbu bo'limlarning holatini aniqlashingiz mumkin (3.55-rasm).



3.55-rasm. Insonning beshinchi xromosomasining ko'p rangli chizig'i [Ferguson-Smit, 1997. -Maldan: Rubtsov, Karamysheva, 2000]. Chap tomonda FISH natijalariga ko'ra 22 ta chiziqli "bo'yalgan" xromosoma, o'ngda G-dog'i bilan bo'yalgan xromosoma.

Hozirgi vaqtda bir qator diagnostika markazlarida ko'p rangli FISHning ba'zi variantlari odamlarda xromosomalarning qayta tuzilishini tahlil qilishda odatiy usullar sifatida qo'llaniladi.

Usulning jozibadorligi shundaki, an'anaviy *in situ* gibridizatsiya paytida zaif signal preparatda qayta-qayta "kuchaytirilishi" va keyin kompyuter CCD kamerasi yordamida, buning natijasida hatto mitotik xromosomalarda ham osonlik bilan aniqlanadi. Shuning uchun FISH

sitogenetik tadqiqotlarda keng qo'llaniladi: 1995 yildan 1998 yilgacha bu usuldan foydalangan holda har yili dunyoda 1000 ga yaqin maqolalar nashr etilgan.

"Myuller qoidasi"

1911 yilda V. Robertson to'g'riqanotli hasharotlarning bir turidagi metasentrik xromosoma boshqa turdagi ikkita akrosentrik xromosomaga mos kelishini aniqladi va evolyutsiya jarayonida akrosentrikning birlashishi tufayli metasentriklar paydo bo'lishi mumkin degan xulosaga keldi. Xromosomalarning butun qo'llarining bunday birikmalari Robertson sintezlari (translokatsiyalar) deb nomlandi. Katta xromosoma qo'llarining soni doimiyga yaqin bo'lib qoladi.

1934 yilda N.P. Dubinin karyotipdagi xromosomalar sonini eksperimental ravishda o'zgartirishga muvaffaq bo'ldi. Birinchidan, translokatsiya yordamida drozofilaning to'rtinchi xromosomasi Y xromosomasiga o'tkazildi.

Keyin 4-D gibrid xromosoma va X xromosoma o'rtasida chatishish orqali to'rtinchisi X xromosomaga o'tkazildi. Shundan so'ng, ayollarda 4-X xromosoma gomozigotaga o'tdi, buning natijasida 3 juft xromosoma karyotipga aylandi.

Erkaklarda karyotip ikki juft autosomal, 4-X va 4-Y, ya'ni oltita xromosomani o'z ichiga oladi. Shunday qilib, uch juft xromosomalir paydo bo'ldi. Ikki yil o'tgach, besh juft xromosomalirni yaratish natijalari e'lon qilindi, unda 3 juft normal xromosomalar (X, ikkinchi va to'rtinchi), shuningdek ikki juft qayta tashkil etilgan xromosomalar mavjud edi: bir qismdan iborat xromosoma, 3-xromosomaning chap qo'li va 4-xromosomaning sentromerasi hamda 3-xromosomaning o'ng qo'li va chap qo'lining proksimal qismidan tashkil topgan xromosoma.

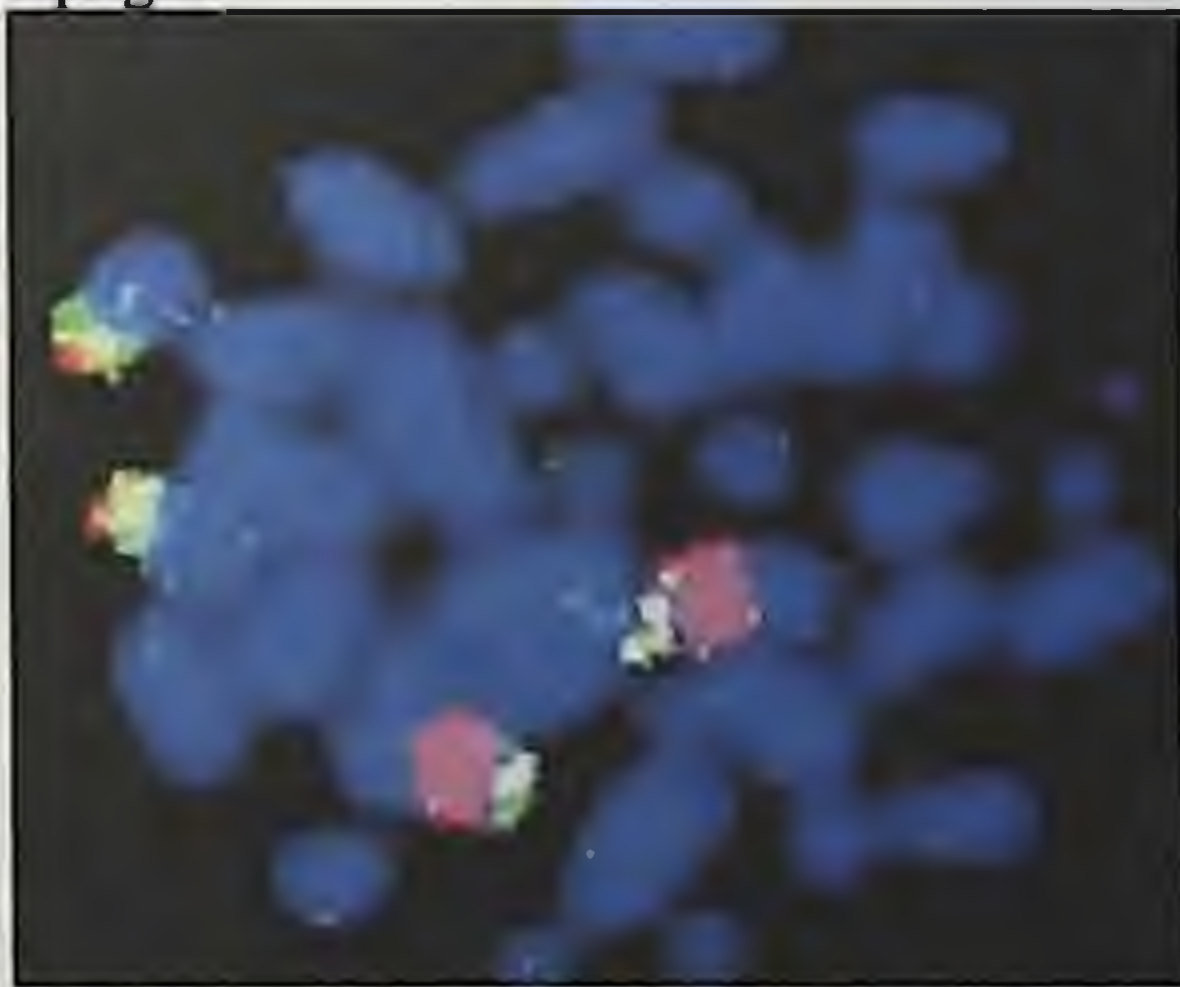
Bu ishlar hayvonlarda karyotipni ham xromosomalar juftlari sonining kamayishiga, ham ko'payishiga qarab eksperimental o'zgartirish imkoniyatini ko'rsatdi.

Robertsonli birlashishi populyatsiyalarda, shu jumladan inson populyatsiyalarida evolyutsiya jarayonida sodir bo'ladi. 1960 yilda P. Polani va hammualliflar Daun sindromi Robertsonning translokatsiyasi natijasida yuzaga kelishini ko'rsatdi.

Kariologlar odamlarda 23 juft, yirik maymunlarda esa 24 ta xromosoma borligini aniqladilar. Kariologik tahlil natijasida odamning ikkinchi yirik xromosomasining ikki qo'li ikki xil maymun

xromosomalariga (bular shimpanzelarda 12-13 va gorilla va orangutan da 13 va 14 xromosoma) to'g'ri kelishini aniqlash mumkin bo'ldi.

1940-yilda G. Myuller turli tipdagi drozofillarning kariotipini tashkil etuvchi xromosomalarning 6 ta qo'li evolyutsiyada o'zgarishsiz qolishi haqida fikr bildirdi. Uning fikricha, butun jinsning kariotipi 5 ta novdasimon xromosoma va nuqtali oltinchi xromosomadan iborat bo'lib, ularda evolyutsiya jarayonida faqat parasentrik inversiyalar va markazlashtirilgan sintezlar sodir bo'lgan, buning natijasida bog'lanish guruhlari qarindosh turlarda o'zgarishsiz qoladi. Bir yil o'tgach, A. Sturtevant va Yu. Novitskiy drozofilalarning har xil turlarida genlar xaritasini tuzib, genetik xaritalarni tuzib, xromosoma to'plamining elementlari ma'lum va doimiy genlar qatoriga ega ekanligini aniqladilar. Farqlar asosan har bir guruh ichidagi genlar tartibida aniqlanadi. Masalan, *D. bodynogaster*da y, w, sn, v kabi genlar AG xromosomasida joylashgan. Boshqa *Drosophila* turlarida bu genlar ham AG xromosomasida joylashgan, ammo ko'p miqdordagi inversiya tufayli ularning tartibi juda farq qiladi. *Drosophila* 26 turi uchun turli xil xromosoma elementlari orasidagi gomeologiya topilgan. 1980-1990-yillarda drozofilaning bog'lanish guruhlari va Diptera ordeni boshqa vakillari (*Mi sea domestica*, *Lucilia cuprina*, *Ceratitis capitata*, Gavayi *Drosophila*) o'rtasida gomeologiya topilgan.



■ H22

■ H12

3.56-rasm. Zoo-FISH usuli yordamida inson va chipmunk xromosomalari o'rtasidagi homologiyaning aniqlash.

Inson xromosomalarining 12 (qizil bilan belgilangan) va 22 (yashil rang bilan belgilangan) DNKlari burunduq xromosomalari (ko'k) bilan duragaylangan. Ko'rinib turibdiki, ikki xil inson xromosomalaridan olingan markerlar ikkala markerni o'z ichiga olgan ikki juft burunduq xromosomalarini egallaydi.

Moller qoidasini qo'llash, ayniqsa, *in situ* duragaylash usulidan foydalanganda yaxshi amaliy natijalar beradi.

Shunday qilib, *D. melanogaster*ning 4 xil xromosomalarida joylashgan genlar yoki ketma-ketliklardan bitta DNK kloniga ega bo'lish va ularni boshqa ba'zi turlarning politen xromosomalarida lokalizatsiya qilish orqali *D. melanogaster* bog'lanish guruhlari va alohida xromosomalar o'rtasida ham boshqa turdagi guruhlar birikishi sifatida tez mos kelishi mumkin.

Har xil turdagi xromosomalarning gomeologik elementlarida joylashgan bir xil genlar sinteniya, uzoq turlardagi xromosoma mintaqalari gomeologiyasi hodisasi esa *sinteniya* deb ataladi.

Chironomus jinsi vakillarida turli xil xromosoma qo'llarining keng gomeologiyasi ham topildi, bu politen xromosomalaridagi disklarning naqshlari bilan osongina aniqlanadi. Ushbu ma'lumotlar ushbu jinsning turlari o'rtasidagi evolyutsion munosabatlarning diagrammalarini qurish uchun ishlatiladi. *Chironomus*ning taksonomik ma'lumotlari aniqlanmoqda.

So'nggi paytlarda bir turning DNKsini boshqasining karyotipi bilan o'zaro gibridlash bo'yicha tajribalar keng tarqaldi, buning natijasida turli turlarning xromosomalarida gomeologiya zonalarini aniqlash mumkin. Ushbu maqsadlar uchun 1990 yilda taklif qilingan va Zoo-FISH deb nomlangan usul qo'llaniladi. Birinchidan, bitta xromosoma maxsus saralash yoki mikroklonlash usuli yordamida ba'zi bir organizm karyotipidan ajratib olinadi, yuqoridagi psevdoranglar bilan belgilangan DNK klonlarining xromosoma kutubxonasi yaratiladi. Keyinchalik, ushbu kutubxonadan zond sifatida foydalanib, boshqa tur (jins, oila, sinf) organizmining karyotipida *in situ* gibridizatsiya amalga oshiriladi, shu bilan birga barcha xromosomalarni belgilovchi takroriy fraksiyalarning duragaylanishini bostirish uchun alohida harakatlar amalga oshiriladi. Ko'pincha, inson xromosomalarining markerlari boshqa turlarning xromosomalari bilan gibridlanadi, gomologiya zonalarini aniqlaydi (3.56-rasm).

1998 yil holatiga ko'ra, bunday taqqoslashlar butun dunyo bo'ylab 200 dan ortiq sutemizuvchilar turlari bo'yicha amalga oshirildi [Chowdhary va boshq., 1998].

Xromosomalardagi genlarning joylashishidagi konservatizmning quyidagi turlari aniqlangan:

1) konservativ sinteniya, ikki turdagi ikki yoki undan ortiq gomologik genlar bir xil xromosomada joylashganda va ular qanday tartibda va qanday asintenoza segmentlar bilan kesishganligi muhim emas;

2) ikki turdagi ikki yoki undan ortiq gomologik genlar gomolog bo'lmagan xromosoma segmentlari bilan ajratilmagan konservativ segment;

3) konservativ tartib, uch yoki undan ortiq gomolog genlar bir xil xromosomada va ikkita turda bir xil tartibda joylashganida.

Konservatizmning ba'zi misollari hayratlanarli. Masalan, odamning 17-xromosomasi cho'chqa, buqa, ot, mushukning mos keladigan butun xromosomalari yoki norka va tyulenning butun xromosoma qo'llari bilan, kiyiklar, qo'ylar, shimpanzalar, makakalar xromosomalarining alohida segmentlari bilan to'liq gomologiyaga ega. Agar biz butun karyotipni oladigan bo'lsak, inson DNKsining tyulen metafazasi xromosomalari bilan gibridlanishi natijasida 30 dan ortiq gomologik segmentlar aniqlandi, ya'ni boshqa turning xromosomalarida bir tur xromosomalarining kengaytirilgan hududlari mavjud.

Yapon dengizida yashovchi *Fugu rubripes* baliqlari va odamlar kabi uzoq turlarda genom tuzilishini solishtirganda gomologiyaning yanada ta'sirchan misollari topildi. Ma'lumki, odamlarda *Altsgeymer* kasalligi rivojlanishini nazorat qiluvchi AD3 lokusu hududidagi 14-xromosomada yana 3 ta gen mavjud: digidrolipoamid suksiniltransferaza, S31UH25, S20H5, FOS geniga qo'shni. Dastlabki uchta gen *Fugu* baliqlari genomida topilgan; ular ham cFOS lokusiga tutashgan. cFOS, S3HU125 va S20H5 genlarining nisbiy tartibi ikkala organizmda ham bir xil edi. Biroq, *Fuguda* bu uchta gen 12,4 mjn bo'lakda yotadi, odamlarda esa ular 600 mjn dan ortiq hududni egallaydi.

Fugu genom hajmi odamlarnikidan 7,5 baravar kichik; shuning uchun ularning DNK uzunligi birligi uchun gen zichligi yuqoriroqdir.

Euxromatin va geteroxromatin

20-asrning boshlariga kelib, hujayra bo'linishi paytida ba'zi xromosomalar yoki ularning bo'laklari ko'proq quyushgan va qizg'in

rangga ega ekanligi ma'lum bo'ldi. Bunday farqlar geteropiknoz (yunoncha heteros - har xil, piknoz - zichlik) deb ataldi. Geteropiknoz zaif bo'yash uchun salbiy va kuchli bo'yash uchun ijobiy bo'lishi mumkin. Interfaza yadrolarida sitologlar xromotsentrlar deb atalgan intensiv bo'yalgan materialning quyqalarini topdilar. E. Keyts xromosomalarning geteropiknotik hududlari va fazalararo xromotsentrlarning xulq-atvorini tahlil qilib, xromosomalarning zich, kuchli rangli hududlari o'z zichligini saqlab, telofazada dekonpensatsiyalanmaydi, degan xulosaga keldi. Keyingi interfazada ular xromotsentrlarni hosil qiladi. 1928 yilda E. Heitz mitotik siklning barcha bosqichlarida ijobiy geteropiknozni ko'rsatadigan xromosomalar hududlarini belgilash uchun "geteroxromatin" atamasini taklif qildi. U euxromatin - mitoz xromosomalarning asosiy qismi bo'lib, mitoz jarayonida ixchamlanish-dekompaktizatsiyaning odatiy siklini boshdan kechiradi va geteroxromatin - xromosomalarning doimo ixcham holatda bo'lgan hududlarini ajratishni taklif qildi.

Ko'pgina eukaryotik turlarda xromosomalar ham eu- va geteroxromatin mintaqalarini o'z ichiga oladi, ikkinchisi, qoida tariqasida, genomning muhim qismini tashkil qiladi. Shunday qilib, D. melanogasterda u butunlay geteropiknotikdir.

Erkakning Y-xromosomasi, AG-xromosomada geteroxromatinning ulushi xromosomalar uzunligining taxminan 40%, 2-da - 29%, 3-da - 25% ni tashkil qiladi. Ko'rinib turibdiki, 4-xromosomaning ko'p qismi geteroxromatikdir. Drosophila karyotipidagi geterokromatinning umumiy ulushi 33% ni tashkil qiladi.

Geteroxromatin ko'pincha peritsentromerik, ba'zan peritelomerik mintaqalarda joylashgan. Geteroxromatik hududlar xromosomalarning euxromatik qo'llarida topilgan.

Ular geteroxromatinning euxromatinga jilolangan (interkalatsiyasi) kabi ko'rinadi. Bunday geteroxromatin interkalar deb ataladi. Ko'rinib turibdiki, interkalyar geteroxromatin meiotik profilaktikaning politen yoki paxiten xromosomalari kabi yuqori darajada dekompaktisyalangan xromosomalarda osonroq ko'rinadi.

Geterokromatin hududlari ularni euxromatindan ajratib turadigan bir qator xususiyatlarga ega.

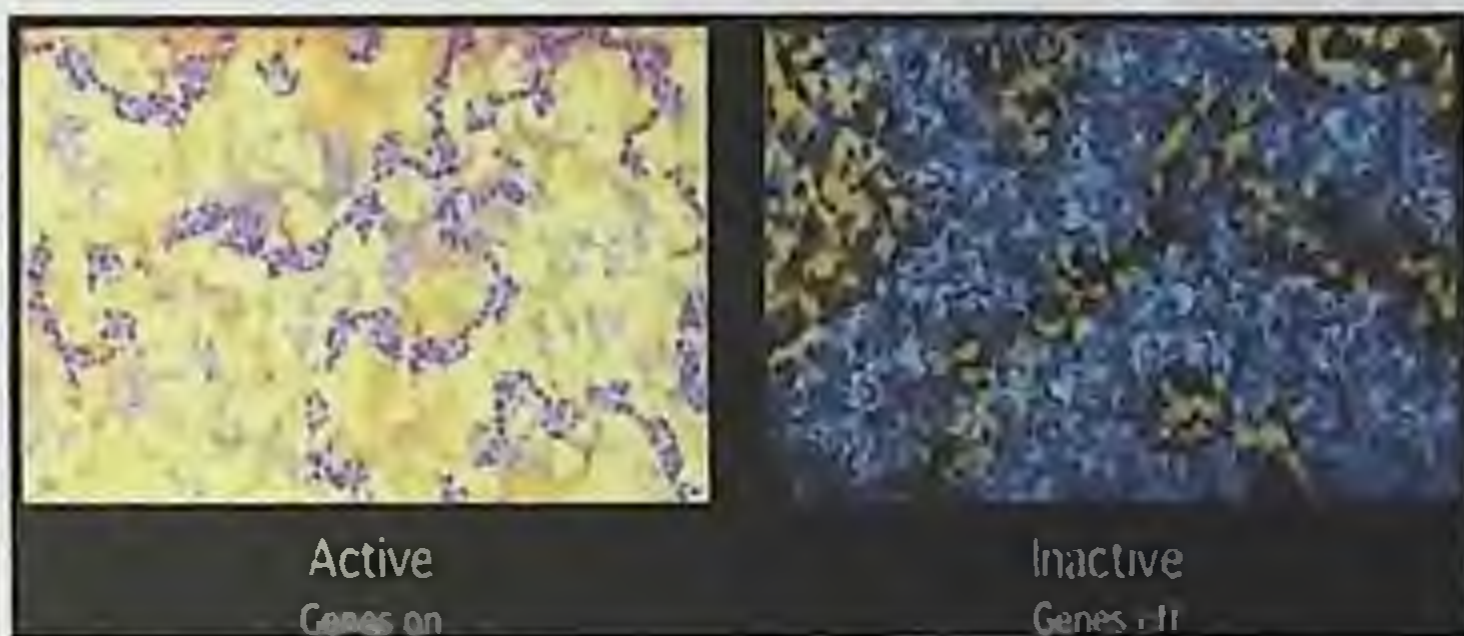
Xromatinning siqilishi

Heitzning fikriga ko'ra, erta profilaktikadan boshlab, xromosomalarning geteroxromatik hududlari osongina ko'rinadigan

bo'ladi va euromatik hududlardan yanada qizg'in rangda farqlanadi. Metafazaning oxirida bu farqlar yo'qoladi.

Telofazada euromatik hududlar dekomaksiyalanadi, geteroxromatik hududlar esa ijobiy geteropiknotik bo'lib qoladi va yana sitologik jihatdan aniqlanadi. Keyingi interfazada ular ko'p sonli kuchli rangli donalar yoki geteropiknotik materialning katta bloklari bilan ifodalanadi, ular uzoq vaqtdan beri xromotsentrlar deb ataladi (3.57-rasim).

Эухроматин/Гетерохроматин



3.57-rasm. Euxromatin va geteroxromatin

Perisentromerik geteroxromatik hududlar kuchliroq bo'yalgan bo'ladi.

Kompaktlik holatidagi o'zgarishlarning bu tasviri 1947 yilda J. Shultsga geteroxromatinni intermitotik bosqichda bloklar shaklida qolishning o'ziga xos xususiyatiga ega bo'lgan xromosomalar mintaqalari sifatida shakllantirishga imkon berdi.

Shunday qilib, euxromatin va geteroxromatin o'zlarining siqilish davrlarida farqlanadi. Birinchisi interfazadan interfazaga to'liq siqilish-dekompaktizatsiya siklidan o'tsa, ikkinchisi nisbiy ixchamlik holatini saqlab qoladi.

Shu bilan birga, xromosomalarning geteroxromatik hududlarini o'rashning ixchamligining doimiyligi nisbiydir. Bunga quyidagi faktlar guvohlik beradi:

1. Hujayra siklida *Drosophila* autosomalarining geteroxromatinining profilaktika bosqichigacha kuchli bo'yalishi kuzatilmaydi.

2. Embrionlar xromosomalarida parchalanishning dastlabki bosqichlarida geteroxromatik hududlar topilmaydi.

3. *Drosophila* xromosomalarining fazalararo yadrolarida xromotsentrlar soni 0 dan 5 gacha o'zgarib turadi.

Ularning yo'qligi geteroxromatinning to'liq dekompaktizatsiyasini ko'rsatishi mumkin interfazaning ba'zi bosqichlarida, ehtimol S davrining oxirida, geteroxromatin DNK replikatsiya qilinganda.

4. Mitotik sikl davomida geteroxromatin, euxromatin kabi siqiladi.

Siqilishning turli bosqichlarida *Drosophila* mitotik xromosomalarining uzunligini o'lchashda xromosomalar tarkibida geteroxromatin qancha ko'p bo'lsa, ular shunchalik qisqarishi ko'rsatilgan. Barcha *Drosophila* xromosomalaridagi geteroxromatinning umumiy uzunligini o'lchash shuni ko'rsatdiki, u 4,1-7,2 mkm oralig'ida o'zgarib turadi, butun gaploid to'plamining uzunligi esa 13,4-67,0 mkm.

Bu ma'lumotlar, birinchidan, mitozning dastlabki bosqichlaridayoq geteroxromatinning sezilarli ixchamligi haqidagi fikrni tasdiqlaydi, ikkinchidan, hujayra siklidagi geteroxromatinning ixchamlilik darajasi doimiy emas va shunga qaramay, u profilaktika bosqichida siqiladi.

5. Siqilishga turli omillar ta'sir ko'rsatadi - kimyoviy va fizikaviy xromosoma hududining hujayra siklida siqilishi bu hududning geteroxromatinga tegishli yoki yo'qligini aniqlaydigan asosiy xususiyatdir.

Differensial bo'yash

Qoida tariqasida, barcha o'rganilgan turlarda allotsiklik siqilish va C-rang yordamida aniqlangan geteroxromatik hududlarni lokalizatsiya qilishda yaxshi moslik topiladi.

Geteroxromatinning turli bo'limlari turli xil bo'yoqlar bilan, ba'zi joylar - faqat bittasi bilan, boshqalari - bir vaqtning o'zida bir nechta, uchinchi esa - bir nechta boshqa ranglar bilan bo'yalgan. Turli xil bo'yoqlardan foydalangan holda va geteroxromatin hududlarini buzadigan xromosomalarni qayta tashkil etishdan foydalangan holda, *Drosophilada* ko'plab kichik hududlar tavsiflangan, bu erda rangga yaqinlik qo'shni mintaqalardan farq qiladi. Bu hududlarning barchasi raqamlangan (1 dan 61 gacha) va shu tariqa geteroxromatinning sitogenetik xaritasi yaratilgan.

Geteroxromatik mintaqalarning konjugatsiyasi

Geteroxromatik hududlarning o'ziga xos xususiyatlaridan biri bu ularning bir-biri bilan aloqa qilish qobiliyatidir. Interfaza yadrolarining

tuzilishiga oid deyarli barcha ma'lum ma'lumotlar ularda karyotip xromosomalarining geteroxromatik mintaqalarining birlashishi natijasida hosil bo'lgan bir yoki bir nechta xromotsentrlarning mavjudligini ko'rsatadi.

Erta profilaktika davrida geteroxromatin hududlari hali ham xromotsentrga birlashtirilgan. Mitozning profilaktikasida yaqin aloqada bo'lgan opa-singil xromatidalarining euxromatik qismlari metafazalarda bir-biridan ajralib turadi, shu bilan birga geteroxromatik hududlar anafaza boshlanishiga qadar aloqada bo'lib qoladi. Ko'p geteroxromatinga ega bo'lgan xromosomalarining xromatidalarini (masalan, Y xromosoma yoki Drosophila'dagi to'rtinchi xromosoma) anafaza boshlanishidan oldin hech qachon ajralib turmaydi.

Xromatidlarning geteroxromatin mintaqalarining konjugatsiyasi sentromera emas, balki geteroxromatinning o'ziga xos xususiyatlari tufayli amalga oshiriladi.

Mitotik kesishuv induksiyasi haqidagi ma'lumotlar S davridan metafazagacha bo'lgan gomolog xromosomalarining geteroxromatik hududlari o'rtasidagi yaqin aloqalar tushunchasini tasdiqlaydi. Drosophila AG xromosomasining genlari uchun mozaikaning yuqori chastotasi geteroxromatinning yuqori miqdori bo'lgan chiziqlarda olingan.

Meyozning I profilaktikasida drozofilada perisentromerik geteroxromatin hududlari zich quyruq rangli tanaga birlashgan holda ko'rinadi, uni *xromotsentr* deb ham atashadi. Bunday xromotsentrlar ko'plab turlarda tasvirlangan.

Xromotsentr meyoziy profilaktikasida xromosomalarining yo'nalishida rol o'ynashi mumkin bo'lgan tuzilma ekanligiga ishoniladi. Drosophila erkaklaridagi meyoziy birinchi bo'linishida gomologik bo'lmagan X- va Y-xromosomalarining konjugatsiyasi geteroxromatinida joylashgan maxsus joylar hisobiga amalga oshiriladi.

Geterokromatinning yadro qobig'i bilan aloqalari

Interfazali xromosomalarining geteroxromatindan tashkil topgan xromotsentrlar yadro konvertida joylashgan.

Mitotik bo'linish jarayonida yadroning ichki membranasi bilan geteroxromatin mintaqalarining aloqasi prometafazaga qadar saqlanadi.

Geterokromatin va xromosomalarning qayta tuzilishi

Karyotip evolyutsiyasida geteroxromatik mintaqalarning muhim roli haqida keng tarqalgan fikrlar mavjud. Xromosomaning qo'llarning birlashishi va ajralishi geteroxromatik hududlarda sodir bo'ladi, bu karyotipdagi xromosomalarning morfologiyasi va sonining o'zgarishiga olib keladi.

Xromosoma to'plamlari evolyutsiyasi jarayonida ishlaydigan asosiy mexanizmlardan biri Robertson transformatsiyasidir, buning natijasida ikki qo'lli xromosoma ikkita akrosentrikga bo'linadi va odatda geteroxromatik tarzda bog'lanadi, xromosoma hududlari, ikkita qo'lli bitta xromosoma hosil qiladi.

Ushbu jarayonlarning mexanizmi haqidagi g'oyalar uzoq vaqt davomida juda ziddiyatli edi, chunki sentromeraning faolligini yo'qotmasdan sindirish yoki birlashish qobiliyati haqida ma'lumotlar yo'q edi. Shu sababli, ikkita bir qo'ldan ikki qo'lli xromosomalarning paydo bo'lishida Robertson jarayonining eng yaxshi izohi teng bo'lmagan translokatsiya haqida fikr berdi. Akrosentriklardan birining kichik markazlashtirilgan bo'lagi yo'qolgan deb taxmin qilingan.

Boshqa mexanizmga ko'ra, bu ikkita monosentrik bir qo'lli xromosomalarning ikkita qo'lning hosil bo'lishi bilan bog'lanishi bo'lishi mumkin, ularda bir-biriga yaqin joylashgan ikkita sentromera bitta yoki ikkita sentromeradan biri inaktiv bo'lishi mumkin.

Bu xromosomalarning C-C aloqasi (sentromera va sentromera). Bunday jarayonning imkoniyati sentromera lokalizatsiya qilingan geteroxromatik hududlarning xususiyatlari bilan ta'minlanadi. C-C aloqasiga misol qilib, odamlarda 2-xromosomaning shakllanishini keltirish mumkin.

Karyotiplarning intraspesifik polimorfizmi ham ko'p jihatdan geteroxromatinda sinish nuqtalari bo'lgan xromosoma tuzilishini shakllantirishdan iborat.

Drosophila hujayra madaniyatida ultrabinafsha nurlanish ta'sirida xromosomalarning o'zgarishi asosan X va Y xromosomalari va autosomalarning geteroxromatinida hosil bo'ladi.

Rekombinatsiya buzilishi va mutagenlarga sezuvchanlikdagi mutatsiyalarni tashuvchi meva chivinlarining mutagenlari bilan davolash *mus* 109 geni uchun mutantlarda induktsiya qilingan uzilishlarning taxminan 80% geteroxromatinda xaritalanganligini ko'rsatdi.

Kechikkan replikasiya

Meltemoplus differentialis chigirtkasining spermatotsit hujayralariga H-timidin kiritilgandan so'ng yorliqning radioavtograflarda taqsimlanishini o'rganib, 1959 yilda A. Lima de Faria 4 turdagi etiketkalarini aniqladi.

Ba'zi hujayralarda yorliq butunlay yo'q edi, hujayralarning boshqa qismida prekursorning kiritilishi faqat autosomalarning eukromatinida, uchinchi turdagi yadrolarda sodir bo'lgan, butun yadro to'liq etiketlangan va nihoyat, ba'zi yadrolar, faqat jinsiy xromosomalarning geteroxromatin blokida sodir bo'lgan. Ushbu turning erkaklaridagi moyaklar follikullar guruhidan iborat bo'lib, ularda spermatotsitlar sinxron meyoza bilan kistalarga birlashtiriladi, to'rtinchi turdagi etiketka S-davrining so'nggi bosqichlariga mos kelishini ko'rsatish mumkin edi.

Keyingi yillarda katta miqdordagi eksperimental ma'lumotlar olindi, bu xromosomalarning geteroxromatik hududlarida DNK replikasiyasining tugallanishi kechiktirilganligi haqida umumiy xulosa chiqarishga imkon berdi.

Ba'zi mualliflar hatto DNKning kech sintezi hozirgacha ma'lum bo'lgan geteroxromatinning yagona doimiy xususiyati ekanligini ta'kidlaydilar. Biroq, istisnolar mavjud: jigar o'tlarining ayrim turlarida, jumladan, *Pellia* jinsida, ularning vakillari bo'yicha E. Heyts 1928 yilda geterokromatinni tasvirlab bergan, bu ham C-rang, geteroxromatin hududlarini erta to'liq replikasiyani namoyon qiladi. Konstitutsiyaviy geterokromatinning hududlarida DNK replikasiyasining vaqti uning interfazada parchalanishiga bog'liq bo'lishi mumkin, deb ishoniladi. Masalan, bir qator jigar kurtaklarida geteroxromatin G-davrda ixcham, lekin S-davr boshlanishi bilan diffuziyaga aylanadi. S-davrining o'rtalariga kelib, undagi replikasiya tugallanadi va u yana ixcham bo'ladi.

Achitqi zamburugida DNK replikasiya taqvimini bo'yicha ma'lumotlarni tahlil qilish natijalariga ko'ra, turli xil replikasiya kelib chiqishini, shu jumladan geteroxromatinda joylashganlarni kiritish tartibi S-fazasida aniq tartibga solingan degan xulosaga keldi. U xromatin tuzilishi, nazorat punktini boshqarish tizimlari va DNK sintezi prekursorlari havzasini tartibga solish, shuningdek, maxsus siklinga bog'liq kinazalar tomonidan boshqariladi. Yuqoridagi xususiyatlar eu- va geteroxromatin uchun farq qiladi deb taxmin qilish mumkin.

Nazorat savollari

1. DNKning irsiy ma'lumotni uzatishdagi roli
2. Genom va genotip tushunchalarini farqini tushuntiring
3. Hozirda qanday genom dasturlari ishlab chiqilgan
4. Praymerlar haqida ma'lumot bering
5. Replikatsiya jarayonida replikonlarning ahamiyati nimadan iborat
6. Genetik kod qanday xususiyatlarga ega
7. Egizaklar usulini o'tkazishdan maqsad nima
8. Replikatsiya, transkripsiya va translyatsiya jarayonlarini ta'riflang
9. Xromosomalarning individual xususiyatlarini ayting
10. S.G.Navashin ma'lumotiga ko'ra xromosomaning tuzilishini tavsiflang
11. G. A. Levitskiy tomonidan kariotipga berilgan ta'rif

IV-BOB. JINS GENETIKASI

Jins - morfologik va fiziologik xususiyatlarga asoslanib, jinsiy ko'payish jarayonida avlodlardagi irsiy vazifalarni birlashtirishga imkon beradigan maxsus hujayralarning o'ziga xos bo'linishi amalga oshiriladigan belgilar to'plami.

Jinsiy hujayralarning shakllanishi va faoliyati bilan bog'liq belgilar birlamchi jinsiy belgilar deb ataladi. Bularga jinsiy bezlar (tuxum va spermatozoidalar), yordamchi reproduktiv va kopulyatsiya organlari kiradi. Bir jins boshqasidan farq qiladigan barcha boshqa belgilar ikkilamchi jinsiy belgilar deb ataladi. Ularga: soch chizig'ining tuzilishi, sut bezlarining mavjudligi va rivojlanishi, skeletning tuzilishi, teri osti yog' hujayrasining rivojlanish turi, naysimon suyaklarning tuzilishi va boshqalar.

4.1 Jins shakllanishning genetik mexanizmlari

Genotipik jinsni aniqlashni o'rganish amerikalik sitology olimlar tomonidan (McClung, 1906, Wilson, 1906) va nemis genetiki Korrensning klassik tajribalarida hasharotlarda turli jinsdagi vakillarda xromosomalar shakli va sonining farqlanishi bilan boshlangan. bryoniyalarning bir va ikki xonali turlarini kesib o'tish bo'yicha. Uilson *Lydaeus turucus* qandalasi urg'ochilarda 7 juft xromosoma borligini, erkaklarda esa urg'ochi bilan bir xil 6 juft xromosoma borligini va ettinchi juftda ayol xromosomasi bilan bir xil bitta xromosoma mos kelishi, ikkinchisi esa kichik ekanligini aniqladi.

Erkak va urg'ochilarda bir-biridan farq qiladigan bir juft xromosomalar idio yoki geteroxromosomalar yoki jinsiy xromosomalar deyiladi. Urg'ochida ikkita bir xil jinsiy xromosoma bor, ular X xromosomalar deb ataladi, erkaklarda bitta X xromosoma, ikkinchisi esa Y xromosoma. Qolgan xromosomalar erkak va ayolda bir xil bo'lib, avtosomalar deb ataladi. Shunday qilib, nomli qandalaning urg'ochi xromosoma formulasi $12A + XX$, erkakda $2A + XY$ yoziladi. Bir qator boshqa organizmlarda, garchi printsiptial jihatdan jinsni aniqlash uchun bir xil apparat mavjud, ammo erkak emas, balki ayol organizmlari jinsiy aloqani amalga oshiruvchilarga nisbatan geterozigotadir. Erkaklarda ikkita bir xil jinsiy xromosomalar ZZ, urg'ochilarda ZO yoki ZW mavjud. Jinsni aniqlashning ZZ-ZW tipi kapalaklarda, qushlarda, ZZ-ZO - kaltakesaklarda, ayrim qushlarda kuzatiladi.

Asalarilar va chumolilarda *gaplodiploid* deb ataladigan mutlaqo boshqa jinsni aniqlash mexanizmi keng tarqalgan. Bu organizmlarda jinsiy xromosomalar yo'q: urg'ochilar diploid shaxslar, erkaklar (dronlar) gaploiddir. Urg'ochilar urug'lantirilgan tuxumlardan, erkaklar esa urug'lanmagan tuxumlardan rivojlanadi.

Insonlari jinsiy xromosomalari XX-XY turga kiradi. Gametogenez davrida jinsiy xromosomalarning tipik mendel bo'yicha bo'linishi kuzatiladi. Har bir tuxumda bitta X xromosoma, ikkinchi yarmida bitta Y xromosoma mavjud. Naslning jinsi qaysi sperma tuxumni urug'lantirishiga bog'liq. XX genotipli jins gomogametik deb ataladi, chunki u faqat X xromosomalarini o'z ichiga olgan bir xil gametalarni hosil qiladi va XY genotipli jins geterogametik deb ataladi, chunki gametalarning yarmi X xromosomasini va Y xromosomasini o'z ichiga oladi. Odamlarda ma'lum bir shaxsning genotipik jinsi bo'linmaydigan hujayralarni o'rganish orqali aniqlanadi. Bitta X xromosoma har doim faol va normal ko'rinishga ega. Ikkinchisi, agar mavjud bo'lsa, *Barr* qismi (fakultativ geterokromatin-xromosomaning nofaol qismi) deb ataladigan zich quyuk rangli tana shaklida tinch holatida bo'ladi. *Barr* qismlarining soni har doim mavjud X-xromosomalar sonidan bitta kam, ya'ni erkak tanasida ular umuman yo'q, ayollarda (XX) - bitta. Odamlarda Y xromosomasi genetik jihatdan inerti, chunki u juda kam genlarni o'z ichiga oladi. Biroq, Y xromosomasining odamlarda jinsni aniqlashga ta'siri juda kuchli. $44A+XY$ erkak va $44A+XX$ urg'ochining xromosoma tuzilishi *Drozofinanika*ga o'xshab ketadi, ammo odamlarda $44A+XD$ karyotipiga ega bo'lgan odam ayol, $44A+XXY$ esa erkak bo'lib chiqdi. Ikkala holatda ham ular rivojlanish nuqsonlarini ko'rsatdilar, ammo shunga qaramay, jins Y xromosomasining mavjudligi yoki yo'qligi bilan aniqlandi. $XXX2A$ genotipli odamlar bepusht ayollardir, $XXXY2A$ genotipiga ega bo'lganlar esa bepusht aqli zaif erkaklardir. Bunday genotiplar jinsiy xromosomalarning ajralmasligi natijasida yuzaga keladi, bu esa rivojlanishning buzilishiga olib keladi (masalan, *Klaynfelter sindromi* (XXY)). Xromosomalarning ajratilmasligi ham meiozda, ham mitozda o'rganiladi. Ajramaslik ularning jismoniy bog'lanishiga bog'liq bo'lishi mumkin. X xromosomalari, bu holda 100% hollarda ajralish sodir bo'ladi.

Barcha erkak sutemizuvchilar, shu jumladan odamlar, Y xromosomasini olib yuruvchi hujayralar yuzasida joylashgan H-Y

antigeni bilan tavsiflanadi. Uning yagona vazifasi jinsiy bezlarni farqlashdir.

Ikkilamchi jinsiy xususiyatlar jinsiy bezlar tomonidan ishlab chiqarilgan steroid gormonlar ta'sirida rivojlanadi. Erkaklarda ikkilamchi jinsiy xususiyatlarning rivojlanishi testosteron tomonidan boshqariladi, bu tananing barcha hujayralariga, shu jumladan gonadal hujayralarga ta'sir qiladi. Testosteron retseptorlari oqsilini kodlaydigan bitta X xromosomasining mutatsiyasi XY shaxslarining testikomerik felinizatsiya sindromiga olib keladi.

Mutant hujayralar testosteron ta'siriga sezgir emas, buning natijasida kattalar organizmi ayol jinsiga xos xususiyatlarni oladi. Shu bilan birga, ichki genital organlar kam rivojlangan va bunday shaxslar butunlay sterildir. Shunday qilib, sutemizuvchilar va odamlarning jinsini aniqlash va farqlashda xromosoma va gen mexanizmlari o'zaro ta'sir qiladi.

Ayollarda ikkita X xromosoma, erkaklar esa X xromosoma faqat bitta bo'lishiga qaramay, genining ifodasi ikkala jinsda ham bir xil darajada sodir bo'ladi. Buning sababi, yuqorida aytib o'tilganidek, ayollarda har bir hujayradagi bitta X xromosomasi (*Barr* qismi) butunlay inaktivatsiyalangan bo'ladi. X xromosomasi embrion rivojlanishning dastlabki bosqichida, implantatsiya vaqtiga to'g'ri keladi. Shu bilan birga, turli hujayralarda ota va onaning X xromosomalari tasodifiy ravishda o'chiriladi. Ushbu X-xromosomaning inaktivatsiya holati bir qator hujayra bo'linishida meros bo'lib o'tadi. Shunday qilib, jinsiy xromosomalar genlari uchun geterozigotli urg'ochilarda mozaikadir (masalan, toshbaqali mushuklarda).

Shunday qilib, insonning jinsi orqaga (tahlil qiluvchi) kesishuv tamoyiliga ko'ra Mendel xususiyatini meros qilib olgan.

Geterozigota geterogametik jins (XY) bo'lib, u gomogametik jins (XX) bilan ifodalangan retsessiv gomezigota bilan chatishadi. Natijada, tabiatda organizmlarning erkak va urg'ochi jinslarga irsiy tabaqalanishi va barcha avlodlarda jinslarning miqdoriy tengligining doimiy ravishda qisqarishi kuzatiladi.

4.2 Jinsga bog'langan holda belgilarining irsiylanishi

Morgan va uning hamkorlari *Drosophilada* ko'z rangining irsiylanishini muqobil allellarni tashuvchi ota-onalarning jinsga bog'liqligini aniqlashdi. Ko'zlarning qizil rangi oq rangdan ustunlik qiladi. F₁ da qizil ko'zli erkak oq ko'zli ayol bilan chatishganida, teng miqdordagi

qizil ko'zli urg'ochi va oq ko'zli erkaklar olingan. Biroq, F_1 da oq ko'zli erkak qizil ko'zli ayol bilan chatishganida, qizil ko'zli erkaklar va urg'ochilar teng miqdorda olingan. Bu F_1 chivinlari bilan chatishganda, qizil ko'zli urg'ochi, qizil ko'zli va oq ko'zli erkaklar olindi, ammo bitta oq ko'zli urg'ochi yo'q edi.

Erkaklarda retsessiv xususiyatning namoyon bo'lish chastotasi ayollarnikiga qaraganda yuqori bo'lganligi, oq ko'zni aniqlaydigan retsessiv allel X xromosomasida joylashganligini va Y xromosomasida ko'z rangi geni yo'qligini ko'rsatdi. Ushbu gipotezani sinab ko'rish uchun Morgan asl oq ko'zli erkakni qizil ko'zli F_1 ayol bilan chatishtirdi. Qizil ko'zli va oq ko'zli erkaklar va urg'ochilar nasldan olingan. Bundan Morgan to'g'ri xulosaga keldi, faqat X xromosomasi ko'z rangi genini olib yuradi. Y xromosomasida mos keladigan joy yo'q. Ushbu hodisa *jinsga bog'liq irsiylanish* sifatida tanilgan.

Jinsiy xromosomalarda joylashgan genlar jinsga birikkan irsiylanish deb ataladi. X va Y xromosomasida gomolog bo'lmagan hudud mavjud.

Shuning uchun, erkaklarda, bu joyning genlari tomonidan aniqlangan belgilar retsessiv bo'lsa ham paydo bo'ladi. Bog'lanishning bu o'ziga xos shakli jinsga bog'liq belgilarning irsiylanishini tushuntirishga imkon beradi.

Autosomada ham, X-b Y-xromosomada ham belgilarning lokalizatsiyasi bilan to'liq jinsga bog'lanish kuzatiladi.

Odamlarda X xromosoma bilan bog'liq holda 60 ga yaqin genlar irsiylanib, gemofiliya, daltonizm (rang ajratolmaslik), mushak distrofiyasi, tish emalining qorayishi, agammaglobulinemiyaning bir shakli va boshqalar kuzatiladi.

Bunday belgilarning irsiylanishi G.Mendel tomonidan o'rnatilgan qoidalardan chetga chiqadi. X xromosoma tabiiy ravishda bir jinsdan ikkinchi jinsga o'tadi, qizi otaning X xromosomasini, o'g'li esa onaning X xromosomasini meros qilib oladi. O'g'illar onalik xususiyatini, qizlar esa ota xususiyatini meros qilib olganda *kris-kross irsiylanish* deyiladi. Rangni ko'rishning ma'lum buzilishi, daltonizm-rangni ajratolmaslik deb ataladi. Ushbu vizual nuqsonlarning paydo bo'lishi bir qator genlarning ta'siriga asoslanadi. Qizil-yashil rangni ajratolmaslik odatda *rang ko'rli-gi-daltonizm* deb ataladi. VIII-XIX-asrlarning oxirida genetika paydo bo'lishidan ancha oldin, rang ko'rli-gi tabiiy qoidalarga ko'ra irsiylanishi aniqlangan.

Shunday qilib, agar daltonizmdan aziyat chekadigan ayol normal ko'rish qobiliyatiga ega bo'lgan odam bilan turmush qursa, ularning bolalari o'zaro irsiylanishning o'ziga xos xususiyatiga ega bo'ladi. Bunday nikohdan bo'lgan barcha qizlar otalik xususiyatini oladi, ya'ni ular normal ko'rish qobiliyatiga ega va onalik xususiyatini olgan barcha o'g'illar daltonizmdan (X xromosomasi bilan bog'liq rangli ko'rlik) aziyat chekishadi.

P Xa Xa X Xa y

Xa Xa,y

F1 Xa Xa, Xay

Xuddi shu holatda, aksincha, ota daltonik bo'lsa va onaning ko'rish qobiliyati normal bo'lsa, barcha bolalar normaldir. Ona va otaning ko'rishi normal bo'lgan ba'zi nikohlarda o'g'illarning yarmi daltonizmdan ta'sirlanishi mumkin. Umuman olganda, daltonizmning mavjudligi erkaklarda ko'proq uchraydi. E. Uilson bu xususiyatning irsiyligini tushuntirib, uning X xromosomasida lokalizatsiya qilinganligini va odamlarda geterogametik (XY) erkak jinsi ekanligini ko'rsatdi. Aniq bo'ladiki, gomozigotali oddiy ayol (Ha Ha) daltonik erkak (Xay) bilan turmush qurishda barcha bolalar normal tug'iladi. Biroq, shu bilan birga, barcha qizlar keyingi avlodlarda o'zini namoyon qilishi mumkin bo'lgan daltonizmni yashirin tashuvchisiga aylanadi.

Jinsga bog'liq irsiyatning yana bir misoli havoda qon ivish qobiliyatini keltirib chiqaradigan retsessiv gen - gemofiliya. Bu kasallik deyarli faqat o'g'il bolalarda namoyon bo'ladi. Gemofiliya bilan qon ivishini tezlashtiradigan VIII-omilning shakllanishi buziladi. VIII-omil sintezini belgilaydigan gen X-xromosoma mintaqasida joylashgan, dominant bo'lmagan normal va retsessiv mutantlardir.

Quyidagi genotip va fenotiplar kuzatilishi mumkin:

|Genotiplar |Fenotiplar |

| Xn Xn | normal ayol |

| Xn Xn | normal ayol (tashuvchi) | |

| Hny | normal erkak |

| Xny | Erkak gemofiliya | |

Ayollarda gomozigot holatida gemofiliya geni o'limga olib keladi. Jinsga bog'liq bo'lgan belgilarning har qandayida geterozigota bo'lgan ayollar mos keladigan retsessiv genning tashuvchisi deb ataladi. Ular

fenotipik jihatdan normaldir, ammo ularning gametalarining yarmi retsessiv genni olib yuradi. Otada normal gen mavjudligiga qaramay, tashuvchi onalarning o'g'illari gemofiliya bilan kasallanish ehtimoli 50% ni tashkil qiladi.

Gemofiliya irsiylanishining eng yaxshi hujjatlashtirilgan namunalaridan biri Angliya qirolchasi Viktoriya avlodlarining qonida topilgan.

Gemofiliya geni qirolicha Viktoriyaning o'zida yoki ota-onasidan birida mutatsiya natijasida paydo bo'lgan deb hisoblanadi. Ushbu tug'ma kasallikni meros qilib olganlar orasida oxirgi rus podshosi Nikolay II ning o'g'li Tsarevich Aleksey ham bor. Tsarevichning onasi Tsarina Aleksandra Fedorovna gemofiliya genini buvisi Qirolicha Viktoriyadan olgan va uni to'rtinchi avlodda qirollik taxtining sobiq vorisi uchun o'tkazgan.

Jinsga bog'liq bo'lgan retsessiv genlardan biri mushak distrofiyasining maxsus turini (Dumin turi) keltirib chiqaradi. Ushbu distrofiya erta bolalik davrida namoyon bo'ladi va asta-sekin nogironlik va 20 yoshgacha o'limga olib keladi.

Shuning uchun Dumen distrofiyasi bo'lgan erkaklarda bepusht va bu kasallikning geni uchun geterozigotli ayollar normaldir.

X xromosomasi bilan bog'liq bo'lgan dominant belgilar orasida qonda organik fosfor etishmasligini keltirib chiqaradigan genni ko'rsatish mumkin. Natijada, ushbu gen mavjudligida, ko'pincha A vitaminining an'anaviy dozalari bilan davolashga chidamli raxit rivojlanadi. Bunday holda, jinsga bog'liq irsiylanishning shakli retsessiv bo'lganda tavsiflangan avlod yo'nalishidan sezilarli darajada kasalliklar farq qiladi. To'qqiz nafar kasal ayolning sog'lom erkaklar bilan nikohida bolalar kasal qizlarning yarmini va o'g'il bolalarning yarmini o'z ichiga oladi. Bu erda dominant genning irsiyat xususiyatiga ko'ra, X xromosomalarida 1: 1: 1: 1 nisbatda bo'linish sodir bo'ldi.

Insonning X xromosomasida joylashgan dominant genning yana bir misoli tishlarda nuqson keltirib chiqaradigan, tish emalining qorayishiga olib keladigan gendir.

Geterogametik jins jinsga bog'langan genlar uchun gemizigot bo'lganligi sababli, bu genlar retsessiv bo'lsa ham, har doim o'z fenotipida paydo bo'ladi.

X xromosomasida mavjud bo'lgan genlarning aksariyati Y xromosomasida yo'q, ammo u hali ham ma'lum genetik ma'lumotlarni

tashib yuradi. Bunday ma'lumotlarning ikki turi mavjud: birinchidan, faqat Y xromosomasida mavjud bo'lgan genlarda, ikkinchidan, Y va X xromosomalarida mavjud bo'lgan genlarda (gemorragik diatez). Y xromosomasi otadan uning barcha o'g'illariga va faqat ularga o'tadi. Shuning uchun, faqat Y xromosomasida mavjud bo'lgan genlar uchun gollandrichli irsiylanish xarakterlidir, ya'ni ular otadan o'g'ilga o'tadi va erkak jinsida paydo bo'ladi.

Y bog'langan irsiy kasalliklar Y-bog'langan kasalliklar yangi mutatsiyalardan kelib chiqadi. Inson Y xromosomasi qisman u joylashgan muhit tufayli mutatsiyaning yuqori tezligiga duchor bo'ladi. Spermatozoidlar moyaklarning yuqori oksidlanish muhitida bo'lib, bu mutatsiyaning kuchayishini rag'batlantiradi. Bu ikki holat birgalikda Y-xromosoma mutatsiyasi xavfini genomning qolgan qismiga nisbatan 4,8 marta oshiradi. Otasidan erkak jinsiy bezlarning rivojlanishi va faoliyatini buzadigan mutatsiyani olgan o'g'il bolalar bepusht bo'lib chiqadi va belgilarni avlodlariga o'tkaza olmaydi.

X-bog'langan dominant kasalliklar X ga bog'langan retsessiv kasalliklardan birinchi navbatda otadan o'tsa, anormal gen barcha qizlarga o'tadi va o'g'illarga berilmaydi. Va kasallikka chalingan genlarning 50% jinsidan qat'i nazar, onadan meros bo'lib o'tadi. Shunday qilib, ayollarda X-bog'langan dominant kasalliklar 2 marta tez-tez uchraydi, ammo ular erkaklarnikiga qaraganda bir oz osonroq o'tadi, chunki erkaklar gemizigot, urg'ochilar geterozigota va ular faol bo'lmagan X xromosomasida mutant allelga ega. Ushbu turdagi merosga faqat bir nechta kasalliklar kiradi. Ulardan birini ko'rib chiqaylik.

D vitaminiga chidamli raxit. Buning namoyon bo'lish mexanizmi kasallik juda murakkab va hali etarlicha o'rganilmagan:

ovqat hazm qilish tizimida kaltsiy va fosforning so'rilishini buzish bilan bog'liq;

buyraklardagi noorganik fosfatlar harakatining buzilishi va buyrak kanalchalarining paratiroid gormoni ta'siriga sezgirligining oshishi bilan;

fosfaturik metabolitlarning shakllanishi bilan D vitamini va jigarda 25-gidroksikolekalsiferolning past sintezi rivojlanadi.

Kasallikning molekulyar genetik sababi *PHEX* genidagi mutatsiyalardir (X-xromosomadagi endopeptidazalarga o'xshash fosfat tartibga soluvchi gormon). Gen 18 ta ekzondan iborat va fosfatni tartibga soluvchi endopeptidazani kodlaydi, (boshqa oqsillarning faoliyatini tartibga soluvchi neytral endopeptidazalarga gomologik), buyrak

kanalchalarida va ingichka ichakda fosfatning membrana tashishini nazorat qiladi. Faraziy fosfaturik gormon orqali *PHEX* genidagi mutatsiyalar buyrakda fosfat yo'qotilishiga va D vitamini metabolizmining buzilishiga qanday olib kelishi noma'lumligicha qolmoqda. *PHEX* endopeptidaza fosfaturik gormonning faollashishiga yordam beradi deb taxmin qilinadi. Agar *PHEX* genidagi mutatsiya endopeptidaza faolligining yo'qolishiga hissa qo'shsa, fosfatning faolligi pasayadi, natijada buyraklar orqali fosfat yo'qoladi va 1,25-(OH)₃-vitamin D inaktivatsiyasi bostirilmaydi. D vitaminiga chidamli raxit klinik jihatdan polimorfikdir. Ko'rinish vaqtiga, klinik va biokimyoviy xususiyatlariga, D vitaminiga reaksiyaning sezgirligi va tabiatiga qarab, 4 ta klinik va biokimyoviy variant ajratiladi.

Birinchi variant erta (hayotning birinchi yilida) namoyon bo'lishi, suyak deformatsiyasining bir oz darajasi, gipofosfatemiya, giperfosfaturiya, qonda paratiroid gormoni darajasining oshishi va D vitaminining yaxshi bardoshliligi bilan tavsiflanadi.

Ikkinchi variant kechroq (hayotning ikkinchi yilida) namoyon bo'lishi, aniq suyak o'zgarishlari, sezilarli giperfosfaturiya, D vitaminining yuqori dozalariga qarshilik gipofosfatemiya bilan tavsiflanadi.

Uchinchi variant kasallikning kech namoyon bo'lishi (5-6 yoshda), skelet lezyonlarining og'irligi, og'ir gipofosfatemiya, ichakda fosforning so'rilishini sezilarli darajada pasayishi normal yoki engil giperfosfaturiya bilan tavsiflanadi;

To'rtinchi variant hayotning ikkinchi yilida namoyon bo'lishi, suyak deformatsiyasining o'rtacha darajasi, D vitaminiga sezuvchanlikning oshishi va gipervitaminozning klinik va biokimyoviy ko'rinishini rivojlanish tendentsiyasi bilan tavsiflanadi.

D vitaminining kichik dozalariga javoban (qusish, ko'ngil aynishi, tashnalik, giperkalsemiya, giperkaltsiuriya va boshqalar) D vitaminining klinik polimorfizmi, patogenezi va metabolik kasalliklarning xususiyatlari, D vitaminiga keng ko'lamlı javoblar D vitaminining genetik geterogenligini ko'rsatadi.

4.3 Jins tomonidan boshqariladigan belgilarning irsiylanishi.

Jinsga bog'liq bo'lgan belgilarga qo'shimcha ravishda, jins tomonidan boshqariladigan va cheklangan belgilar mavjud. Autosomalarda joylashgan organizmning bir qator belgilari erkaklar va

ayollarda turli darajada namoyon bo'ladi. Turli jins vakillarida ifodalanishi yoki namoyon bo'lishi har xil bo'lgan yoki faqat bitta jinsda namoyon bo'ladigan belgilar jins tomonidan boshqariladigan belgilar deb ataladi. Autosomal genlarning namoyon bo'lish darajasi ma'lum belgilarning stimulyatorlari bo'lgan jinsiy gormonlar tomonidan nazorat qilinadi. Masalan, erkaklarda kallik geni geterozigota holatda dominant bo'lib ko'rinadi, ayollarda esa retsessiv gen bo'lib, faqat gomozigota holatda namoyon bo'ladi. Sochning paydo bo'lishi autosomal dominant xususiyatdir, lekin u deyarli faqat jins tomonidan boshqariladigan irsiyatli erkaklarda namoyon bo'ladi, ayollarda esa soqol o'sishini belgilovchi genlar bostiriladi. Jinsiy chegaralangan xususiyatga yana bir misol sigirlarning sutlilik va sut tarkibidagi yog'lilikdir. Bu belgilar buqalarda ham mavjud, lekin faqat sigirlarda paydo bo'ladi.

Nazorat savollari

1. Jins shakllanishning genetik mexanizmlari nimalardan iborat
2. Jinsga birikkan holda irsiylanadigan belgilarining tavsiflang
3. Kris-kross irsiylanishning mohiyati nimadan iborat
4. Gollandrichli irsiylanish mohiyati nimadan iborat
5. X- xromosomaga bog'langan qanday irsiy kasalliklar mavjud
6. Y-xromosomaga bog'langan irsiy kasalliklarni ayting
7. Autosomal genlarning namoyon bo'lishi qanday nazorat qilinadi

V-BOB. GEN MUTATSIYALARI HAQIDA TUSHUNCHA, MUTATSIYAGA OLIB KELUVCHI TASHQI VA ICHKI SABABLAR

6.1. Mutasiya nazariyasi va mutasiyalarning tasnifi

Mutatsiya nazariyasi XX-asr boshlarida G. de Fres (1901-1903) asarlarida paydo bo'lgan. Uning mohiyati bizning davrimizda qiziqish uyg'otadigan quyidagi asosiy qoidalarga asoslanadi:

1. Mutatsiya keskin, o'tishlarsiz sodir bo'ladi.
2. Olingan yangi shakllar doimiydir.
3. Mutatsiya - sifat o'zgarishi.
4. Mutatsiyalar ko'p yo'nalishli (foydali va zararli).
5. Mutatsiyalarning aniqlanishi o'rganilayotgan namuna organizmlarning hajmiga bog'liq.
6. Xuddi shu mutatsiyalar qayta-qayta sodir bo'lishi mumkin.

Mutatsion o'zgarishlar juda xilma-xildir. Ular tom ma'noda tananing barcha morfologik, fiziologik va biokimyoviy xususiyatlariga ta'sir qilishi mumkin, ular o'tkir yoki aksincha, me'yordan deyarli sezilmaydigan fenotipik og'ishlarga olib kelishi mumkin.

Mutatsiyalarni tasniflashning ko'plab printsiplari mavjud. Darhaqiqat, barcha mualliflar mutatsiyalarning yaxshi tasnifini yaratish juda qiyinligini va barcha mavjud tasniflar juda sxematik ekanligini ta'kidlaydilar.

S. G. Inge-Vechtomov [1989] mutatsiyalarning quyidagi tasniflarini taklif qiladi:

- I. Genotipning o'zgarish xarakteriga ko'ra:
 1. Gen mutatsiyalari yoki nuqtali mutatsiya.
 2. Xromosomalar tuzilishining o'zgarishi yoki xromosomalarning qayta tuzilishi.
 3. Xromosomalar to'plami sonining o'zgarishi.
- II. Fenotipdagi o'zgarishlarning tabiati bo'yicha:
 1. O'limga olib keladigan.
 2. Morfologik.
 3. Fiziologik.
 4. Biokimyoviy.
 5. Xulq-atvor.
- III. Geterozigotada namoyon bo'lishi bilan:

1. Dominant.

2. Resessiv.

IV. Voqea shartlariga ko'ra:

1. Spontan, ya'ni eksperiment o'tkazuvchining ko'zga ko'rinmas sabablari yoki harakatlarisiz paydo bo'lishi. Odatda spontan mutatsiyalar chaqiriladi, ularning sababi noma'lum.

2. Induktsiyalangan, ya'ni qandaydir ta'sir natijasida.

V. Oddiy fenotipdan chetlanish darajasiga ko'ra.

1932 yilda G.Myuller mutatsiyalarni quyidagi toifalarga ajratishni taklif qildi: gipomorf, amorf, antimorf, neomorf va giperomorf.

VI. Hujayradagi lokalizatsiya bo'yicha:

1. Yadro.

2. Sitoplazmatik (yadrodan tashqari genlarning mutatsiyalari).

VII. Nasl qoldirish imkoniyati:

1. Generativ, ya'ni jinsiy hujayralarda induktsiyalangan.

2. Somatik, somatik hujayralarda induktsiyalangan.

To'g'ridan-to'g'ri va teskari mutatsiyalar ham mavjud.

5.2. Irsiy o'zgaruvchanlikning gomologik qator N. I. Vavilov qonuni

Mutatsiyalar haqidagi birinchi jiddiy tadqiqot N.I.Vavilovning yaqin taksonlarga mansub o'simlik turlarida irsiy o'zgaruvchanlikda parallellikni o'rnatishga qaratilgan ishi bo'ldi.

Vavilov 1920 yilda o'simlik dunyosining turli irqlarining morfologiyasini keng qamrovli o'rganish asosida, ko'plab turlarning aniq xilma-xilligiga (polimorfizmga) qaramay, ularning o'zgaruvchanligida bir qator o'zgarishlarni ko'rish mumkin degan xulosaga keldi. Agar boshqali o'simliklar oilasini misol qilib olib, ayrim belgilarning o'zgaruvchanligini ko'rib chiqsak, bir xil og'ishlar barcha turlarga xos ekanligi ma'lum bo'ladi (5.1-jadval). Ushbu jadval irsiy o'zgaruvchanlikda gomologik qatorlar qonunini shakllantirish uchun asos bo'lgan Vavilov ma'lumotlarining juda kichik qismini taqdim etadi, ammo bu ma'lumotlar morfologik o'zgaruvchanlik turli turlarda parallel ravishda davom etishini ham ko'rishga imkon beradi. Taksonomik jihatdan ko'rib chiqilayotgan organizmlar qanchalik yaqin bo'lsa, ularning o'zgaruvchanlik spektrlaridagi o'xshashlik shunchalik katta bo'ladi.

Vavilov qonunida shunday deyilgan: "Genetik jihatdan yaqin turlar va avlodlar irsiy o'zgaruvchanlikning o'xshash qatorlari bilan shunday muntazamlik bilan ajralib turadiki, bir tur ichidagi shakllar sonini bilgan

holda, boshqa tur va avlodlarda parallel shakllar mavjudligini oldindan ko'rish mumkin. Genetik jihatdan umumiy tizimda (ya'ni, turlar - I. J.) qanchalik yaqinroq bo'lsa, ularning o'zgaruvchanligi qatoridagi o'xshashlik to'liqroq bo'ladi. N. I. Vavilov o'z qonunini quyidagi formula bilan ifodalagan:

$$G_1 (a+b+c+\dots)$$

$$G_2 (a+b+c+\dots)$$

$$G_3 (a+b+c+\dots)$$

bu yerda G_1 , G_2 , G_3 - turlar, a , b , c - turli xil o'zgaruvchan belgilar.

Vavilov qonuni katta nazariy ahamiyatga ega, chunki u ularning genlarining gomologiyasini ham yaqin turlardagi irsiy o'zgarishlar gomologiyasidan oladi. Darhaqiqat, ko'p yillar o'tgach, ular genlarni ajratib olishni va ularning molekulyar tuzilishini tahlil qilishni o'rganganlarida, o'simliklarda ham, hayvonlarda ham turli taksonlardan gomologik funktsiyalar gomolog nukleotidlar ketma-ketligiga ega genlar tomonidan boshqarilishi ma'lum bo'ldi. Masalan, *Arabidopsis*, *bug'doy*, *sholi* va *makkajo'xorlarida* karlik (mittilik) gomologik genlarning mutatsiyalari natijasida hosil bo'lishi ko'rsatilgan.

D8 geni bilan kodlangan makkajo'xori oqsili va Rht-Bla va Rht-Dla genlari bilan kodlangan bug'doy oqsillarida aminokislotalarning 89% ketma-ketligi bir xil bo'lib, genlar va ular kodlagan oqsillarning molekulyar gomologik qoisidadir.

Naslchilik amaliyoti uchun ushbu qonun muhim ahamiyatga ega, chunki u ma'lum bir turda noma'lum o'simlik shakllarini topish imkoniyatini bashorat qiladi, agar ular boshqa turlarda ma'lum bo'lsa.

N.I.Vavilov irsiy o'zgaruvchanlikda gomologik qatorlar qonunini o'simliklarning yangi shakllarini izlash uchun asos qilib oldi. Uning rahbarligida dunyo bo'ylab ko'plab ekspeditsiyalar tashkil etildi. Turli mamlakatlardan madaniy o'simliklar urug'larining yuz minglab namunalari keltirildi, bu Butunittifoq o'simlikchilik instituti (VIR) kolleksiyalarining asosini tashkil etdi. Mutant chiziqlar madaniy o'simliklar navlarini yaratish uchun eng muhim boshlang'ich materialdir (5.1-ilovaga qarang)

5.1-jadval

Graminidae oilasi turlarining o'zgaruvchanligi (N. I. Vavilov bo'yicha)

Turlarda belgining mavjudligi (+) yoki yo'qligi (-).

| Irsiy jihatdan o'zgaruvchan xususiyatlar | Secale cereals | Triticum sativum | Hordeum sativum | Panicum miliaceum | Zea mays | Oriza sativa | Agropyron repens |
|--|----------------|------------------|-----------------|-------------------|----------|--------------|------------------|
| To'kiluvchan boshloqlar | + | + | + | + | + | + | |
| To'kilmaydigan boshloqlar | + | + | + | + | + | + | + |
| Qobiqli donlar | + | + | + | + | + | + | + |
| Qobiqsiz donlar | + | + | + | + | + | + | |
| Bir jinsli o'simliklar | + | - | - | - | + | - | - |
| Ikki jinsli o'simliklar | + | + | + | + | + | + | + |
| Qiltikli boshloqlar | + | + | + | - | - | + | + |
| Qiltiqsiz boshloqlar | + | + | + | + | + | + | + |
| Bir gullilar | + | + | + | + | + | + | - |
| Oq donli | + | + | + | + | + | + | + |
| Qizil donli | + | + | + | - | + | + | + |
| Binafsha donli | + | + | + | - | + | + | + |
| Shishasimon don | + | + | + | + | + | + | + |
| Mumsimon don | - | (+) | + | + | + | + | - |

Amaliy botanika byurosi (kelajakda Butunittifoq o'simlik sanoati instituti — VIR) 1894 yilda Sankt-Peterburg botanika bog'i direktori prof. A. F. Batalin (1847-1896). VIR o'zining beshinchi direktori I.I.Vavilov ostida o'zining eng katta shuhratiga va ish hajmiga erishdi. Uning qo'l ostida o'simlik materiallarini yig'ish uchun 164 ta ekspeditsiya (shu jumladan 20 ta xorijiy ekspeditsiya) amalga oshirildi. Ulardan Nikolay Ivanovich SSSR hududida 8 ta xorijiy va 4 tasida bevosita ishtirok etgan.

1954 yildan (chet elga sayohatlar qayta tiklangan yil) 1994 yilgacha yangi namunalarni to'plash uchun 140 ta xorijiy sayohatlar amalga oshirildi.

1940 yil oxirida, I. I. Vavilov hibsga olinganidan so'ng, u rahbarlik qilgan VIR amalda yopildi va unda saqlanayotgan kolleksiyalar egasiz bo'lib chiqdi. Shunga qaramay, ularning o'ziga xosligi va ahamiyati katta edi. Nemislar kutilmaganda Leningrad chekkasidagi, VIR va tajriba ekinlarining eksperimental ekinlari joylashgan Leningrad chekkasidagi Pushkinni bosib olib, darhol ishg'olga uchragan VIR xodimlarini to'plashdi va ularni dala jumallarini tiklashga o'simliklarni olib tashlash va maydalash kabi majbur qilishdi. Shundan so'ng urug'lar Germaniyaga eksport qilindi.

Yopiq VIRda saqlangan urug'lar boshqa taqdirga ega edi. Qamal qilingan shaharda ocharchilik boshlanganida, kolleksiyalar o'g'irlanishi yoki kalamushlar tomonidan yeyilishi haqiqiy tahdid edi.

Keyin bir guruh sobiq xodimlar urug'larni qo'riqlash uchun institutga kirishdi. Atrofdah dahshatli ocharchilik hukm surmoqda, yuz minglab odamlar halok bo'lmoqda va bir guruh ochlikdan azob chekayotgan odamlar eyish mumkin bo'lgan urug'larni qo'riqlashmoqda edi. Bundan tashqari, har bir blokada yozida Leningrad chekkasida, oldingi qatorda uzoq muddatli saqlashga bardosh bera olmaydigan noyob ildiz kolleksiyalari ekilgan. Blokada paytida VIRning kolleksiyalarni saqlayotgan 14 nafar xodimi ochlikdan vafot etdi.

Bu Ulug' Vatan urushi yillarida quolsiz odamlar tomonidan amalga oshirilgan eng yorqin jasoratlardan biri, vatanparvarlik va ilm-fanga fidokorona xizmat qilish namunasidir.

5.3. G. Myuller bo'yicha mutatsiyalarning tasnifi.

Yuqorida aytib o'tilganidek Möller normal fenotipdan chetga chiqish darajasiga ko'ra, gipomorf, amorf, antimorfik, neomorfik va giperomorfik mutatsiyalarni ajratishni taklif qildi. Keling, ushbu tasnifni ko'rib chiqaylik.

Gipomorfik mutatsiyalarda o'zgartirilgan allellar yovvoyi tipdagi allel bilan bir xil yo'nalishda harakat qiladi, ammo ta'siri kamayadi. Misol uchun, ikkita letalgenli mutatsiyaga ega bo'lgan gomozigotlar tirik qoladi, lekin gemizigotlar (bir xromosoma mutatsiyani tashuvchi, ikkinchisini yo'q qiladi) o'ladi. Bu holda mutant genning dozasini oshirish yovvoyi tipdagi xususiyatni tiklashga olib keladi.

Gipomorf mutatsiyasi *we* (*white eozine*) bir yoki ikki dozada mutant fenotipni beradi, uchtasida bu deyarli normal holatdir.

$We < WeWe < We We We$

Mutant Deyarli yovvoyi turi

Amorf mutatsiyalar genning yo'qolishiga o'xshaydi. Oddiy misol - amorf mutatsiya *w*. Mutantlar mutant allelining dozasidan (normal bo'lmaganda) va atrof-muhit sharoitidan qat'i nazar, aniq fenotipni ko'rsatadi. Fenotip - oq ko'zlar - pigmentni ko'z hujayralariga tashishni boshqaradigan gen funksiyasining to'liq yo'qolishi bilan bog'liq.

Antimorfik mutatsiyalar yovvoyi tipdagi fenotipni o'zgartiradi. Misol uchun, makkajo'xori tarkibida *A* (yovvoyi tip) geni antosiyaninlar mavjudligi sababli o'simliklar va urug'larning binafsha rangini ta'minlaydi. Uning alleli A^{br} (zaif binafsha rang) gipomorf bo'lib, yovvoyi rangni suyultiradi. a^b (antimorf) allel jigarrang rang hosil bo'lishi va antosiyaninlarning shakllanishiga to'sqinlik qilishi sababli teskari yo'nalishda harakat qiladi.

Neomorf mutatsiyalar - mutantlarning fenotipi yovvoyi tabiatdan butunlay farq qiladi. Masalan, *Drosophiladagi* Antp mutatsiyasi natijasida boshida mo'ylovi o'miga oyoq paydo bo'ladi.

Gipermorf mutatsiyalar - bu mutantlarda biokimyoviy mahsulot miqdori keskin ortadi.

$w^- \rightarrow w^e \rightarrow w^{rb}$

qizil ko'z eosin rangli to'q qizil rangli ko'z
ko'z

Generativ va somatik mutatsiyalar. Mutatsiyalar ko'p hujayrali organizmning har qanday hujayrasida sodir bo'lishi mumkin. Ularning jinsiy hujayralarida paydo bo'lgan mutatsiyalar *generativ* deb ataladi. Boshqa hujayralardagi mutatsiyalar *somatik* deyiladi.

Generativ mutatsiya jinsiy hujayralar rivojlanishining har qanday bosqichida sodir bo'lishi mumkin. Agar bu dastlabki bosqichlarda sodir bo'lsa, u ko'payadi, shuning uchun mutatsiyaga uchragan hujayralar soni mutatsiya sodir bo'lgandan keyin hujayra bo'linishlari soniga mutanosib bo'ladi. Natijada, u ko'plab nusxalar bilan ifodalanadi, ular birgalikda mutatsiyalar to'plami deb ataladi.

Jinsiy hujayralar rivojlanishining so'nggi bosqichlarida, sperma va tuxumlarda paydo bo'lgan mutatsiyalar faqat shu hujayralarda mavjud.

Somatik mutatsiya holatida mutant fenotipining namoyon bo'lishi ham uning sodir bo'lgan bosqichiga kuchli bog'liqdir. Mutatsiya qanchalik erta sodir bo'lsa, shuncha ko'p hujayralar uni tashuvchi bo'ladi.

Somatik va generativ mutatsiyalar asosan nasl qoldirish imkoniyatida farqlanadi: generativlar doimo nasldan naslga o'tadi. Somatik mutatsiyalarning ikkita imkoniyati bor:

a) agar organizm faqat jinsiy yo'l bilan ko'paysa va germinal yo'l hujayralari rivojlanishning dastlabki bosqichlarida somatik hujayralardan ajratilgan bo'lsa, ular irsiyatda rol o'ynamaydi;

b) organizm jinssiz ko'paya olsa, masalan, kartoshkada vegetativ ko'payish paytida ular naslga o'tishi mumkin.

Somatik hujayralardan kurtak paydo bo'lgan, gullaydigan o'simliklar uchun somatik mutatsiyalar katta ahamiyatga ega.

Somatik mutatsiyalar odamlar va hayvonlarda xavfli o'smalarni keltirib chiqarishi mumkin.

Somatik mutatsiyalar ham qarish jarayoni bilan bog'liq bo'lishi mumkin, chunki fiziologik mutatsiyalar yoshga qarab to'planishi mumkin.

To'g'ri va teskari mutatsiyalar. Odatda, yovvoyi tipdan yangi o'zgarishlarga olib keladigan mutatsiyalar **to'g'ri mutatsiya**, mutantdan yovvoyiga o'zgarishi - **teskari mutatsiya** deyiladi.

To'g'ri va teskari mutatsiyalar turli chastotalarda sodir bo'ladi. Masalan, amorf mutatsiyalar normaga qaytmaydi. Bunday mutatsiyalar genning jiddiy shikastlanishi yoki yo'q qilinishi bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Teskari mutatsiyalarning paydo bo'lishi shuni ko'rsatadiki, to'g'ri mutatsiya paytida gen yo'qolmaydi, faqat o'zgarish sodir bo'ladi.

Mutatsiyalarning pleotrop ta'siri. Aksariyat mutatsiyalar u yoki bu darajada ko'plab belgilarning rivojlanishiga ta'sir qiladi. Mutatsiyaning bunday ko'p ko'rinishi pleiotropiya deb ataladi va ko'pchilik genlarga xosdir. Buni osongina tushuntirish mumkin, chunki deyarli har bir genning mahsuloti ko'pincha bir nechta, ba'zan esa juda ko'p yoki hatto o'sish va rivojlanishning barcha bir-biriga bog'langan jarayonlarida qo'llaniladi.

Shunday qilib, dominant mutatsiyadan kelib chiqqan araxnodaktiliya bilan og'rigan odamlar uchun barmoqlar va oyoq barmoqlarining o'zgarishi odatiy holdir, ammo ko'z linzalarining dislokatsiyasi va tug'ma yurak nuqsonlari ham kuzatiladi.

Galaktozemiya kabi kasallik sut tarkibidagi shakarni hujayralar tomonidan so'rilishi uchun zarur bo'lgan fermentlardan biri bo'lgan galaktoza-1-fosfat uridiltransferazasini kodlovchi genning retsessiv mutatsiyasidan kelib chiqadi va aqli zaiflik, jigar sirrozi va ko'rlikka olib keladi. Agar galaktozemiya bilan og'rigan chaqaloq darhol saxarozadan xoli sun'iy parhezga o'tkazilsa, chaqaloq normal fenotipga ega bo'ladi.

Sichqonlarda turli patologik o'zgarishlarga olib keladigan o'limga olib keladigan mutatsiyaning pleiotropik ko'rinishi tasvirlangan (5.1-rasm). Bir qarashda, ularning aksariyati bir-biriga hech qanday aloqasi yo'q. Biroq, ma'lum bo'lishicha, ularning barchasi bir xil sababning natijasidir: mutatsiya rivojlanishini buzgan.

5.4 Mutatsiyalarning ekspressivligi va penentrantligi.

Ikkala tushuncha ham 1926 yilda O.Fogt tomonidan mutant fenotiplarning o'zgaruvchanligini tavsiflash uchun kiritilgan.

Penentrantlik deganda mutant fenotipning ma'lum mutatsiyaga ega bo'lgan barcha individlar orasida sodir bo'lish chastotasi yoki ehtimoli tushuniladi. Masalan, retsessiv mutatsiyaning 100% penentrantligi uning barcha gomezotalilarda fenotipda namoyon bo'lganligini bildiradi. Agar fenotipik jihatdan ularning faqat yarmida topilsa va ikkinchi yarmida fenotip normaga to'g'ri keladigan bo'lsa, mutatsiya 50% penentrantlik bilan tavsiflanadi deb taxmin qilishimiz mumkin.

Fenotipdagi o'zgaruvchan mutant xususiyatning namoyon bo'lish darajasi mutatsiyaning ekspressivligi deb ataladi. Masalan, *Drosophiladagi* ko'zsiz mutatsiya ko'zning qisqarishiga olib keladi, uning darajasi esa turlicha farqlanadi. (4.3-rasm)



5.1-rasm. *Drosophiladagi* ko'z mutatsiyaning namoyon bo'lishining o'zgarishi:

5.5. Ko'p allellik.

Bitta va bir xil gen ko'p holatlarga o'tishi mumkin: bir necha o'nlab yoki undan ko'p. Masalan, *Drosophilada vermilion* genining 150 ga yaqin alleli (y) va 350 ga yaqin *white* genning alleli (vv) ma'lum. Bundan tashqari, v geni uchun barcha mutantlar juda o'xshash, ammo unchalik bir xil bo'lmasa-da, fenotiplarga ega. *White* gen mutantlarining fenotiplari juda keng diapazonda o'zgarib turadi: oddiy qizil ko'z rangidan to pigmentning to'liq yo'qolgungacha:

w^+ - qizil ko'zlar (yovvoyi turi)

w^{Rr} - yovvoyi turda bo'lgani kabi - qizil rang

w^{co} - korall rang

w^{bl} - qon rangi

w^{ch} - gilos rang

w^{bf} - to'q sariq

w^h - asal rangi

w^a - o'rik rang

w^e - eozin rang

w^i - fil suyagi rang

w^z - sariq limon rang

w^{sp} mozaika rang

w^l oq rang

Xuddi shu lokusning turli mutatsiyalari bir nechta allellar seriyasi deb ataladi va bu hodisaning o'zi *ko'p allellik* deb ataladi.

Bir xil lokusning ikkita mutant allellari uchun geterozigotali genotip birikma deyiladi. Ko'p allellar qatorining a'zolari nafaqat belgilarning rivojlanishini turli yo'llar bilan aniqlaydilar, balki bir-biri bilan turli xil dominant-retsessiv munosabatlarga kirishadilar.

Tizimli mutatsiyalar. Ba'zida tizimli mutatsiyalar toifasi ajratiladi. 1940 yilda R. Goldschmidt hujayra reaksiyalarining butun tizimidagi tub o'zgarishlar bilan bog'liq xromosomalarning tarkibiy tuzilishini shunday nomlashni taklif qildi.

Tizimli mutatsiyalar xromosoma-membrana o'zaro munosabatlarining o'zgarishi tufayli yadroda interfaza xromosomalarning fazoviy reorganizatsiyasi natijasida yuzaga keladi.

5.6. Shartli mutatsiyalar.

Ba'zi hollarda mutant fenotipi faqat ma'lum sharoitlarda ko'rinadi

Haroratga sezgir mutatsiyalar. Ushbu turdagi mutantlar bir (ruxsat berilgan) haroratda normal yashaydi va rivojlanadi va boshqa cheklovchi haroratda anormalliklarni namoyon qiladi). Masalan, *Drosophila* dagi *shihire* mutatsiyasi. 22 °C da mutantlar hech qanday nuqsonlarni ko'rsatmaydi, 29 °C da ular butunlay falaj bo'lib qoladilar. Mutatsiya natijasida oqsil molekulasida aminokislota almashtiriladi, deb ishoniladi, ammo bir haroratda bu almashinish molekulaning konformatsiyasiga ta'sir qilmaydi, boshqa haroratda esa oqsilning konformatsiyasi o'zgaradi, normal funktsiyalarni bajarmaydi va u o'zgaradi.

Sovuqqa sezgir (18 °C da) *ts*-mutatsiyalar (haroratga sezgir) va issiqqa sezgir (29 °C da) *ts*-mutatsiyalar mavjud. 25 °C da, qoida tariqasida, normal fenotip saqlanib qoladi.

Stressga sezgir mutatsiyalar. Bunday holda, mutantlar rivojlanadi va ular hech qanday stressli ta'sirga duchor bo'lmasa, tashqi ko'rinishi normal bo'ladi.

Masalan, *Drosophila sesB* (*stress sensitive*) mutantlar normal sharoitda hech qanday anormallik ko'rsatmaydi. Agar probirka keskin silkitilsa, pashshalar siqilib, harakatlana olmay qoladi.

Auksotrofik mutatsiyalar. Bakteriyalar odatda o'sish uchun zarur bo'lgan barcha oziq moddalarni o'z ichiga olgan to'liq muhitni o'z ichiga olgan Petri idishlariga qo'yiladi.

Bundan tashqari, agar, suv, shakar va tuzlardan tashkil topgan minimal muhit mavjud. Oddiy bakteriyalar o'ziga kerak bo'lgan murakkab organik birikmalarni (vitaminlar, aminokislotalar, nukleotidlar) sintez qilishga qodir va minimal muhitda yashashi mumkin, ba'zi mutantlar esa sintez qila olmaydi. Bunday mutantlar **auksotrofik** deyiladi. Ular faqat to'liq muhitda yoki minimal muhitda, lekin bu chiziqda mutatsiyaga uchragan genning oddiy mahsuloti qo'shilishi bilan omon qoladilar.

5.7. Spontan va indutsirlangan mutatsiyalar

Mutatsiyalarni hisobga olish usullari. Mutatsiyalarning paydo bo'lish chastotasini hisobga olish yoki aniqlash uchun turli metodologik usullar qo'llaniladi. Birinchi usullar G.Möller tomonidan *Drosophila* da mutatsiya hosil bo'lish chastotasini aniqlash uchun taklif qilingan.

C/B usuli. Ob'ektiv ravishda resessiv halokatli mutatsiyalarning paydo bo'lish chastotasini hisobga olish mumkin, natijada ularni

gomozigot holatida olib yuruvchilarning o'limiga olib keladi. CIB chizig'ining genetik tuzilishi X xromosomalaridan biri dominant gen *Bar* (B) va C deb nomlangan inversiya bilan belgilanganligi bilan tavsiflanadi, bu inversiya krossengoverni oldini oladi va *l*- retsessiv halokatli ta'sirga ega. Shuning uchun chiziq CIB deb nomlanadi.

Ushbu analizator chizig'ining urg'ochilari o'rganilayotgan namunadagi erkaklar bilan chatishadi. Agar erkaklar tabiiy populyatsiyadan olingan bo'lsa, unda tafsilotlarning paydo bo'lish chastotasini taxmin qilish mumkin.

Yoki mutagen bilan davolangan erkaklarni olishadi. Bunday holda, ushbu mutagen keltirib chiqaradigan halokatli mutatsiyalar chastotasi taxmin qilinadi. F₁ CIB/+da Bag mutatsiyasi uchun geterozigotali urg'ochilar tanlanadi va alohida (har bir urg'ochi alohida kolbada) yovvoyi tipdagi erkak bilan chatishadi. Agar sinovdan o'tgan xromosomada mutatsiya bo'lmasa, u holda nasl ikki sinf urg'ochi va bir erkak sinfiga (B) ega bo'ladi, chunki CIB erkaklari o'limga olib keladigan *l* mavjudligi sababli o'lishadi, jins bo'yicha umumiy bo'linish 2:1 ni tashkil qiladi. (5.2-rasm, a).

Agar eksperimental xromosomada 1 m o'ldiradigan mutatsiya sodir bo'lsa, u holda F₂ da faqat urg'ochilar paydo bo'ladi, chunki ikkala sinfdagi erkaklar o'lishadi - bir holatda C/B AG xromosomasida o'limga olib keladigan moddalar mavjudligi sababli, ikkinchisida - o'limga olib keladigan *l* eksperimental AG xromosomasida mavjudligi (5.2-rasmga qarang, b).

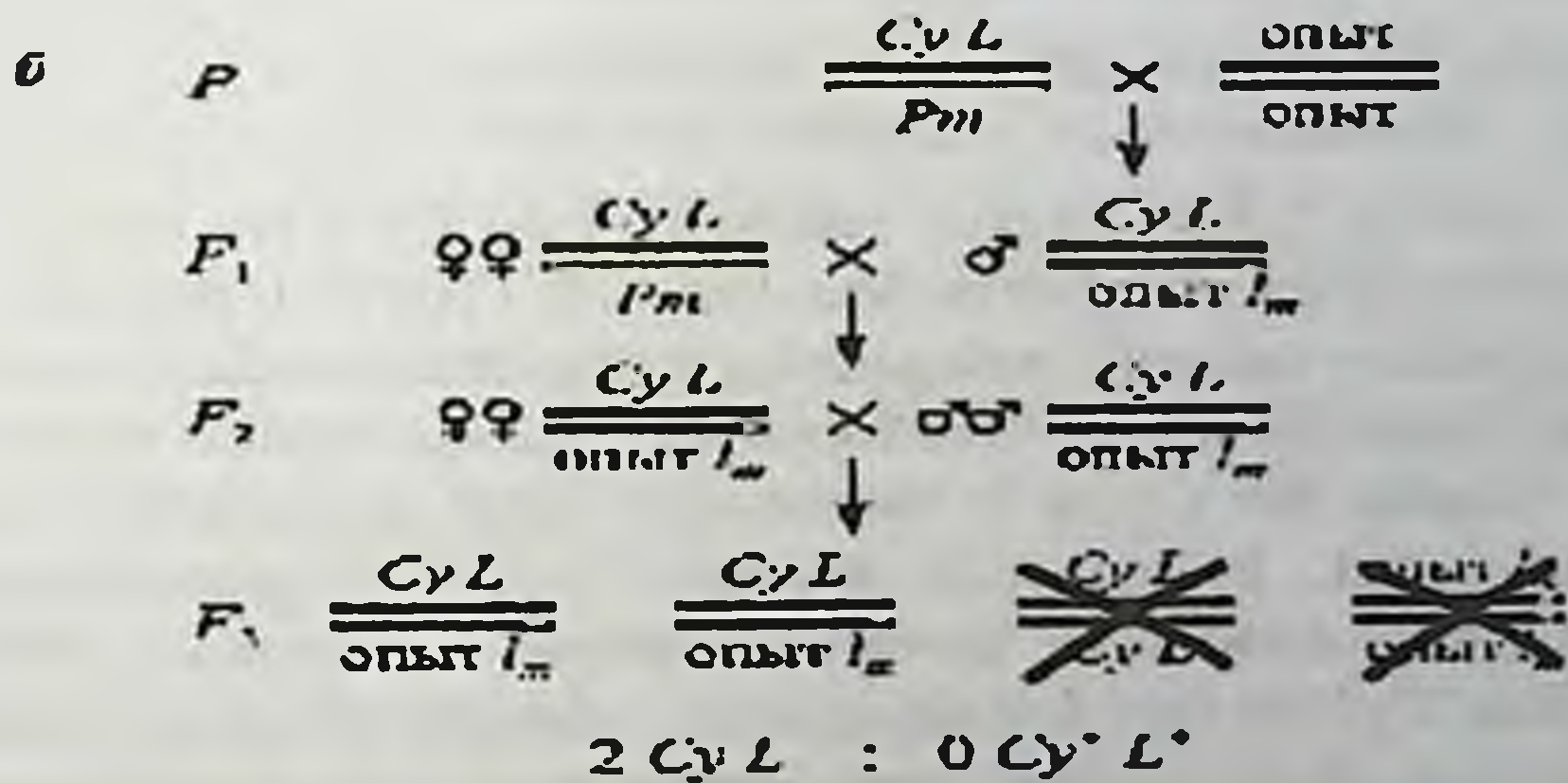
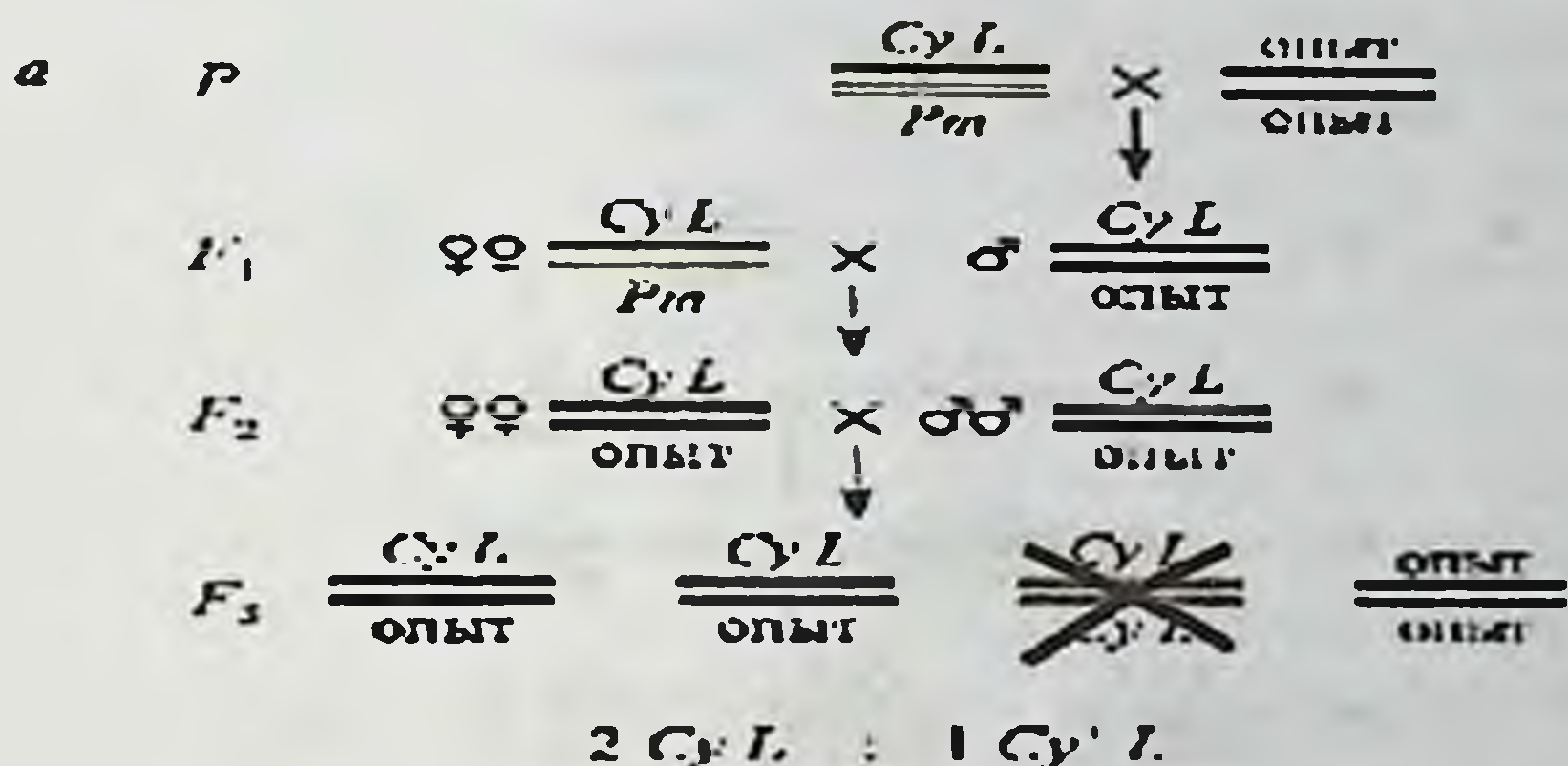
AG xromosomalari sonining nisbatini aniqlash (alohida probirkalarda chatishtirilgan naychalari) o'rganilayotgan AG xromosomalarining umumiy soniga (probirkadagi) nisbatini aniqlash, ma'lum bir guruh yoki namunadagi halokatli mutatsiyalar chastotasi hisoblanadi.

Myuller va keyin boshqa tadqiqotchilar *Drosophila* X xromosomasida tafsilotlarni aniqlash usulini qayta-qayta o'zgartirdilar, buning natijasida Mu-5 kabi analizator chiziqlari paydo bo'ldi, keyinroq - Base, Binsn, FM7 va boshqalar balanslash liniyalari paydo bo'ldi.

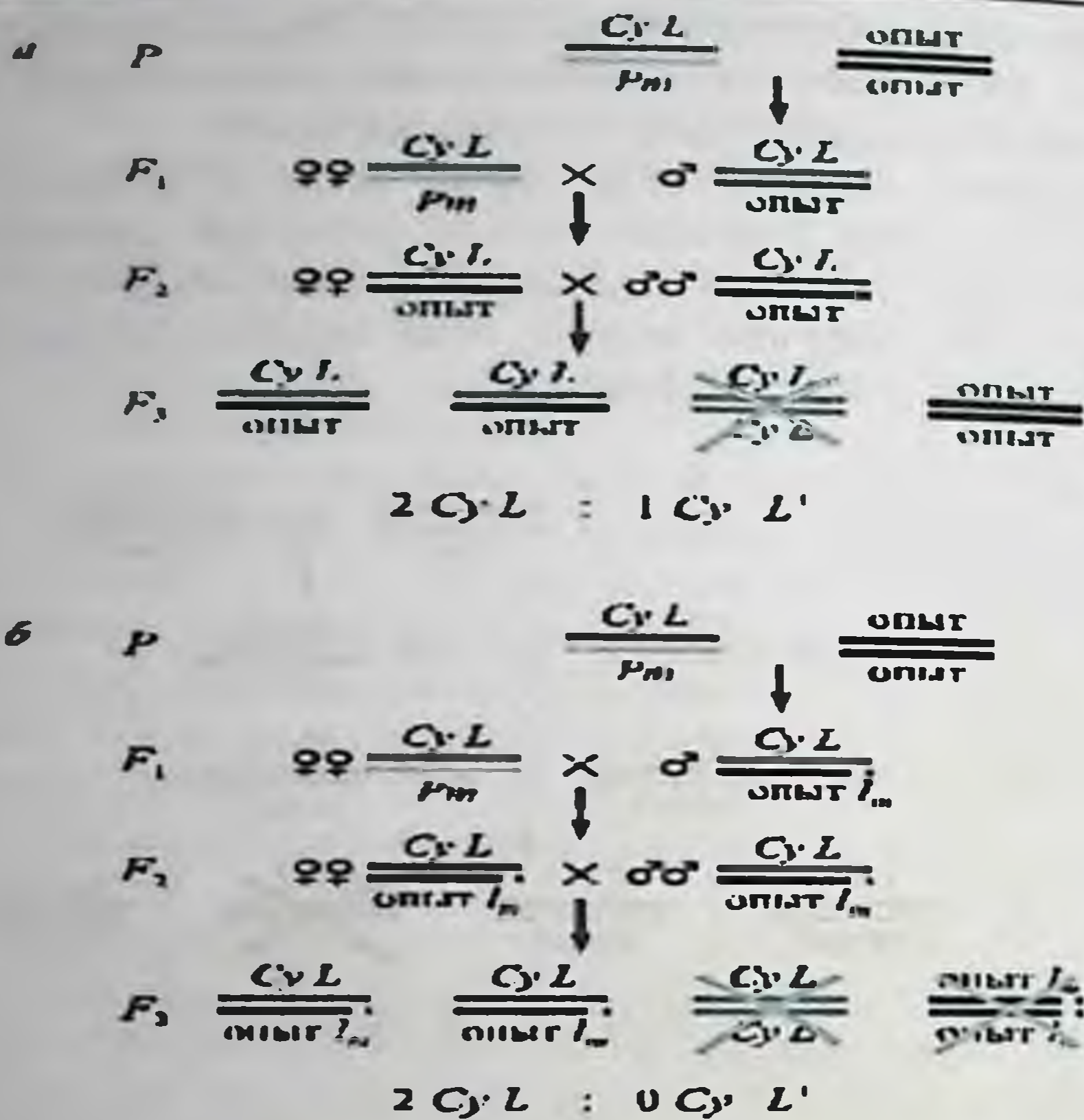
Sy L/Pm usuli. Avtosomalardagi letal mutatsiyalarni hisobga olish uchun *Drosophila* muvozanatli tafsilotlardan foydalanadi. Masalan, ikkinchi xromosomadagi tafsilotlarni aniqlash uchun Cy L/Pm chizig'idan foydalaniladi (5.3-rasm).

Ushbu chiziqda dominant mutatsiyalar Cy (Jingalak - egri qanotlar) va L (Lobe - kichik lobulyar ko'zlar) bitta xromosomada joylashgan bo'lib, ularning har biri gomozigot holatida o'limga olib keladi.

Mutatsiyalar inversiya bilan bog'liq bo'lib, u krossengoverni to'xtatadi. Inversiyani ham olib yuruvchi gomologik xromosomada dominant mutatsiya Pm (Plum - jigarrang ko'zlar) mavjud. Tahlil qilingan erkak Cy L/Pm chizig'idan urg'ochi bilan kesishadi (diagrammada naslning barcha sinflari ko'rsatilmagan).



5.2-rasm. Drosophila A-xromosomasida letal mutatsiyalarni aniqlash uchun kesishish sxemasi: a - yo'qligida, b - letal mutatsiya mavjudligida



5.3-rasm. Drosophila ikkinchi xromosomasida letal mutatsiyalarni aniqlash uchun kesishish sxemasi: a - yo'qligida, b - letal mutatsiya mavjudligida

Fda Cy L/Pm+ erkaklar tanlanadi va asl Cy L/Pm chizig'ining urg'ochilari bilan individual ravishda kesishadi. F₂ da Cy L ning erkaklari va urg'ochilari tanlanadi, unda gomolog xromosoma sinovdan o'tkaziladi. Ularni bir-biri bilan kesib o'tish natijasida 3 ta avlod avlodlari olinadi.

Ulardan biri Cy va L mutatsiyalari uchun gomezigotlik tufayli nobud bo'ladi, boshqa avlod avlodlari Cy L/Pm+ geterozigotalari, shuningdek, tekshirilgan xromosoma uchun homozigotlar sinfidir. Natijada, Cy L va Cy + L + chivinlari 2: 1 nisbatda olinadi (5.3-rasm, a ga qarang). Agar sinovdan o'tgan xromosomada letal mutatsiya sodir bo'lgan bo'lsa, oxirgi kesishgan avlodda faqat Cy L chivinlari bo'ladi (5.3-rasmga qarang, b). Bu usul yordamida ikkinchi Drosophila xromosomasida retsessiv halokatli mutatsiyalar chastotasini hisobga olish mumkin.

5.8. Mikroorganizmlardagi mutatsiyalar

Mikroorganizmlardan foydalanish juda qulay, chunki ularning barcha genlari yagona va mutatsiyalar birinchi avlodda paydo bo'ladi. Bundan tashqari, zich muhitdagi har bir hujayra bir xil hujayralar kloni bo'lgan alohida koloniya hosil qilishi mumkin.

Agar selektiv ustunlik beruvchi mutatsiyalar olinsa, u holda mutantlarni E. va J. Lederberglar taklif qilgan tamg'lash yoki replika usuli bilan osongina aniqlash mumkin (5.4-rasm).

E. coli ning T1 bakteriofagiga chidamliligi mutatsiyalarini aniqlash uchun bakterial hujayralar agar muhitga Petri idishlaridagi kultura suyultirilganda ekiladi, bunda alohida koloniyalar hosil bo'ladi. Keyinchalik bu koloniyalar T1 fag zarralari suspenziyasi bilan qoplangan plitalarga baxmal muhr yordamida qayta nashr etiladi. Dastlabki sezgir (TonS) kulturaning aksariyat hujayralari koloniyalarni hosil qilmaydi, chunki ular bakteriofag tomonidan parchalanadi. Faqat fagga chidamli individual mutant koloniyalar (TonR) o'sadi. Nazorat va eksperimental (masalan, ultrabinafsha nurlar bilan nurlangandan keyin) variantlarda koloniyalar sonini sanab, induksiyalangan mutatsiyalar chastotasini aniqlash oson.

Spontan mutatsiyalar. Tirik organizmlarning har qanday populyatsiyasida doimo mutatsiyalar olib boruvchilar mavjud. Sun'iy mutatsiya induksiyasi kashf etilishidan oldin ko'p yillar davomida seleksionerlar va irsiyat tadqiqotchilari, shu jumladan Mendel va Morgan ushbu turdagi mutatsiyalardan foydalanganlar. Ular **spontan mutatsiyalar** deb ataladi.

1925 yildan boshlab S. S. Chetverikov va uning yosh hamkasblari B. L. Astaurov, N. K. Belyaev, S. M. Gershenzon, P. F. Rokitskiy, D. D. Romashov drozofilaning tabiiy populyatsiyalarini eksperimental tekshirish natijasida ularda juda ko'p turli xil mutatsiyalarni aniqladilar. Har bir gen o'z-o'zidan u yoki bu chastota bilan mutant holatga o'tadi.

Spontan mutatsiyalarning paydo bo'lishining sabablari to'liq aniq emas (8.1.5-bo'limga qarang). Uzoq vaqt davomida ionlashtiruvchi nurlanishning tabiiy foni qo'zg'atuvchi omillardan biri ekanligiga ishonishgan. Biroq, hisob-kitoblar shuni ko'rsatdiki, *Drosophila* uchun tabiiy radiatsiya foni o'z-o'zidan paydo bo'ladigan mutatsiyalarning atigi

0,1% uchun javobgar bo'lishi mumkin. Garchi umr ko'rish davomiyligi oshgani sayin

Organizmida tabiiy fonga ta'sir qilish to'planishi mumkin va odamlarda 1/4 dan 1/10 gacha spontan mutatsiyalar tabiiy radiatsiya foniga bog'liq bo'lishi mumkin.

Spontan mutatsiyalarning ikkinchi sababi hujayrada sodir bo'ladigan normal metabolik jarayonlarda xromosomalar va genlarning tasodifiy shikastlanishidir. Ko'pgina ma'lumotlarga ko'ra, xromosoma bo'linishi va DNK replikatsiyasi paytida spontan mutatsiyalar sodir bo'ladi.

Spontan mutatsiyalar ko'pincha molekulyar mexanizmlarning ishlashidagi tasodifiy xatolar natijasidir.

O'z-o'zidan paydo bo'ladigan mutatsiyalarning uchinchi sababi - mobil elementlarning genom orqali harakatlanishi, bu har qanday genga kiritilishi va unda mutatsiyaga olib kelishi mumkin.

Amerikalik genetik M. Grinning hisob-kitoblariga ko'ra, o'z-o'zidan kashf etilgan mutatsiyalarning 80% ga yaqini mobil elementlarning harakati natijasida paydo bo'lgan.

Induktsiyalangan mutatsiyalar. Induktsiyalangan mutatsiyalarning kashf etilishiga doir tarixda ko'plab misollarni keltirish mumkin. Masalan T. Morganning muvaffaqiyatsiz urinishi, SSSRda G. A. Nadson va G. S. Filippovning muvaffaqiyatli harakatlari, *Mucor genevensis* mog'or zamburug'lari kulturalarini rentgen nurlari bilan nurlantirish orqali 1925 yilda "ikki shakl yoki tur" ga bo'linishiga erishdilar. Shunday qilib, ikkita shakl, ikkita mutant nafaqat bir-biridan, balki asl (normal) shakldan ham farq qiladi. Mutantlar barqaror bo'lib chiqdi, chunki keyingi sakkiz avlod (sakkizta ketma-ket o'tish) endi rentgen nurlariga ta'sir qilmadi va shunga qaramay, olingan xususiyatlarni saqlab qoldi: ular irsiy jihatdan mustahkam bo'lib chiqdi. Ularning maqolasi faqat rus tilida nashr etilgan, bundan tashqari, ishda rentgen nurlarining ta'sirini aniqlashning hech qanday usullari qo'llanilmagan va umuman olganda, u kam e'tiborga olindi.

1927 yilda G. Myuller drosophiladagi mutatsiya jarayoniga rentgen nurlarining ta'siri haqida ma'lumot berdi va X xromosomasida retsessiv halokatli mutatsiyalarni hisobga olish uchun klassik bo'lgan miqdoriy usulni taklif qildi.

30-yillarda kimyoviy mutageniz drozofilada o'rganildi: V. V. Saxarov (1932), M. E. Lobashev va F. A. Smimov (1934) yod, sirka kislotasi, ammiak kabi ba'zi birikmalar retsessiv letal X xromosomasini keltirib chiqarishga qodir ekanligini ko'rsatdi.

1939 yilda S. M. Gershenzon drozofilada ekzogen DNKning kuchli mutagen ta'sirini aniqladi. N. K. Koltsovning xromosomalardagi gen ipi yirik organik molekulalar zanjiri yoki, ehtimol, bitta gigant molekuladir, degan g'oyalari ta'sirida S. M. Gershenzon DNKning shunday molekula ekanligi haqidagi taxminini sinab ko'rishga qaror qildi. U timusdan DNKni ajratib olib, uni Drozofila lichinkalari ovqatiga qo'shgan.

Tahlil qilingan 15 000 ga yaqin nazorat pashshalari orasida (ya'ni, ozuqada DNK bo'lmagan) mutatsiyalar olinmadi, eksperimental seriyalarda esa taxminan 13 000 chivinlar orasida 13 ta ko'rinadigan mutatsiyalar olindi (5.2-jadval).

1941 yilda S. Auerbach va J. Robson Myuller *CIB* usulidan foydalanib, xantal gazi (azotli iprit) Drozofilada mutatsiyalarni keltirib chiqarishini ko'rsatdi. Ikkinchi Jahon urushi davrida tushunarli bo'lgan maxfiylik tufayli ushbu zaharli gaz bilan ishlash natijalari 1946 yilgacha nashr etilmagan.

Xuddi shu 1946 yilda SSSRda I.A.Rapoport formaldegidning mutagen faolligini ko'rsatdi. O'shandan beri turli xil kimyoviy birikmalar mutagen omillar arsenaliga kirdi.

5.2-jadval.

D. melanogasterda ekzogen DNKni oziqlantirish natijasida ko'rinadigan mutatsiyalarning paydo bo'lishi [Gershenzon, Aleksandrov, 1997. P. 186]

| | Tajriba | | | Nazorat | | |
|--------------------------------------|---------|---------|--------|---------|---------|--------|
| | 1939 y. | 1940 y. | Jami | 1939 y. | 1940 y. | Jami |
| Chatishishlar soni | 228 | 422 | 650 | 208 | 413 | 621 |
| Pashshalar soni F₁ | 12 684 | 20 761 | 33 445 | 14 481 | 23 401 | 37 882 |
| Mutatsiyalar soni | 13 | 25 | 38 | 0 | 0 | 0 |

So'nggi yillarda to'g'ridan-to'g'ri DNKga kiritilgan tayanch analoglari, masalan, azot kislotasi yoki gidroksilamin, DNKni alkillashtiruvchi birikmalar (etil metansulfonat, metil metansulfonat va boshqalar), DNK asoslari (akridinlar va ularning hosilalari) o'rtasida o'zaro bog'langan birikmalar qo'llanildi. Bu moddalarning barchasi mutatsiyalar induksiyasida yuqori samaradorlik tufayli supermutagenlar deb atala boshlagan. Shunday qilib, I. A. Rapoport (1946) ishida formalinning suvli eritmasining drozofil lichinkalariga subletal dozasi ta'sirida *CIB* usuli (chastotasi 5,9%) yordamida o'rganilgan 794 X xromosomaga 47 ta o'limga olib keladigan mutatsiyalar olingan, nazoratda 833 xromosomaga faqat bitta letal mutatsiya topilgan (chastotasi 0,12%). Auerbach va Robson ishlarida mutatsiya darajasi 24% ga yetdi (nazoratda 0,2%).

1958 yilda S. I. Alixanyan va T. S. Ilyina aktinofaglar ta'sirida aktinomitsetlarda mutatsiyalar paydo bo'lishi faktini aniqladilar.

Shundan so'ng, turli laboratoriyalarning ko'plab nashrlari paydo bo'ldi, ularda tirik organizmlarning (yoki hujayra kulturalarining) virusli infeksiyasi natijasida induktsiyalangan xromosoma yoki xromatidlarning qayta tuzilishi (translokatsiyalar, deletsiyalar, xromosomalarning parchalanishi yoki ularning maydalanishi) kamroq tez-tez aneuploidiya va poliploidiya aniqlangan.

80-yillarning boshlarida Amerikalik genetiklar A. Spradling va J. Rubin mobil P-elementning harakatlarini faollashtirishdan iborat bo'lgan mutagenizatsiya usulini taklif qildilar, buning natijasida u har qanday *Drosophila* geniga qo'shilishi mumkin. Mobil elementni joylashtirish (qo'shish) bu genning mutatsiyasiga olib keladi. Shunday qilib, morfologik mezonlarga ko'ra, *Drosophila* mutant chizig'ini tanlash mumkin, unda ma'lum tarkibga ega DNK qo'shilishi mavjud bo'lib, bu mutatsiyaga uchragan genning DNKsini ajratib olishga imkon beradi.

Natijada *Drosophila* tadqiqotchilari har qanday qiziqish genining DNKsini ajratib olish va klonlash imkoniyatiga ega bo'lishdi. Bu kashfiyot molekulyar biologiyada inqilobni yuzaga keltirdi.

Ionlashtiruvchi nurlanishning mutagen ta'sirini o'rganish shuni ko'rsatdiki, barcha o'rganilayotgan organizmlarda ular ko'p sonli gen mutatsiyalari va xromosomalarning qayta joylashishini keltirib chiqaradi va induktsiyalangan mutatsiyalar chastotasi asosan nurlanish dozasiga bog'liq.

1962 yilda N. P. Dubinin, Yu. Ya. Kerkis va L. I. Lebedeva nurlanishning past dozalari ham mutatsiyalar chastotasining oshishiga

olib kelishini aniqladilar. Inson hujayralarining kulturasida spontan mutagenez darajasi bilan solishtirganda 10 rentgen nurlari xromosoma aberratsiyasining hosil bo'lish chastotasini ikki baravar oshiradi.

Bunday holda, u yoki bu doza bir dozada beriladimi yoki vaqt bo'yicha ajratilgan qismlarga bo'linadimi, unchalik muhim emas - mutagen ta'sir umuman nurlanishning umumiy dozasiga to'g'ri keladi. Nurlanish ostida mutagen faollikning pastki chegarasi yo'q.

Kerakli mutatsiyalarni tanlash uchun seleksiyada rentgen nurlaridan foydalanish bo'yicha birinchi ish 1920-yillarning oxiri va 1930-yillarning boshlarida, ya'ni mutatsiyalarni sun'iy induktsiya qilish imkoniyati kashf etilgandan so'ng darhol A.A.Sapegin va L.N.Delone tomonidan amalga oshirildi. Keyin bunday ish boshqa mamlakatlarda ishlab chiqilgan va hozirgi vaqtda eksperimental mutagenezning samaradorligi umuman e'tirof etilgan.

Eng muhim muvaffaqiyatlar bakteriyalar va zamburug'larni mutantlarini tanlashdir. Bu erda avlodlar almashinish tezligi va har bir kulturadagilarning ko'pligi seleksiya tezligini sezilarli darajada tezlashtiradi (5.3-jadval). Bir qator hollarda ishlab chiqaruvchilarning faolligini 10-20 barobar oshirish mumkin bo'ldi, bu esa tegishli antibiotiklar ishlab chiqarishni sezilarli darajada oshirish va ularning narxini keskin pasaytirish imkonini berdi va bunga juda qisqa vaqt ichida erishildi.

Boshqa biologik faol moddalarni ishlab chiqaruvchi mikroorganizmlarni tanlashda mutagenlarni qo'llash bilan ham xuddi shunday natijalarga erishildi. Shunday qilib, nurlangan zamburug' - B₁₂ vitamini ishlab chiqaruvchisi faolligi 6 marta, lizin aminokislotasini ishlab chiqaruvchi bakteriyaning faolligi esa hatto 300-400 marta oshdi.

Mutatsiyalardan foydalanishda 60-70-yillarda karlik bug'doydan ekinlari hosildorligining keskin oshishiga olib keldi va bu "yashil inqilob" deb atalgan. Karlik asosidagi navlar qisqa, qalin, yashashga chidamli poyalarga ega bo'lib, ular kattaroq boshoqning kuchayishi stressiga bardosh bera oladi. Ushbu navlar qishloq xo'jaligi texnologiyasini o'zgartirish bilan birgalikda hosilni sezilarli darajada oshirish imkonini berdi.

5.3-jadval.

Ayrim antibiotiklarni ishlab chiqaruvchi mikroorganizmlarda mutagen omillardan foydalangan holda seleksiya natijalari [Gershenzon, 1991. P. 94]

Antibiotiklar

Mutagenlar *

Faolligi (maxsus birliklar)

| | | sarflangan | Qabul qilingan |
|------------------|---------------|------------|----------------|
| Penitsillin | R, UB, AN, EI | 220 | 5 200 |
| Streptomitsin | LI, EI | 250 | 4 200 |
| Xlortetratsiklin | R, UB, EI | 600 | 2 200 |
| Zritromitsit | UV, EI | 500 | 2000 |
| Albomitsin | R | 2000 | 12000 |
| Olendomitsin | EI | 150 | 1 500 |

* AN - azotli iprit, R - rentgen nurlari, UB - ultrabinafsha nurlar, EI - etilenamin.

Nazorat savollari

1. Mutasiya nazariyasining mohiyatini tushuntiring
2. Genotipning o'zgarish xarakteriga ko'ra mutatsiyalar qanday turlarga bo'linadi
3. Vavilov qonunini ta'riflang
4. Auksotrofik mutatsiyalarga ta'rif bering
5. R. Goldshmidt xromosomalarning tarkibiy tuzilishini qanday nomlashni taklif etgan
6. Mendel va Morgan o'z tajribalarida qanday turdagi mutatsiyalardan foydalanganlar
7. Xromosoma mutatsiyalarida mobil elementlarining ahamiyati nimadan iborat

VI-BOB. ONKOGENETIKA ASOSLARI

Statistik ma'lumotlarga ko'ra, dunyoda har yili oltita asosiy organga (o'pka, oshqozon, ko'krak, to'g'ri ichak, bachadon bo'yni va prostata) 6 milliondan ortiq saraton tashxisi qo'yiladi. Bemorlarning taxminan yarmi vafot etadi. Oxir oqibat, rivojlangan mamlakatlarda har beshinchi kishi saraton kasalligidan vafot etadi (yunoncha "onkos" - shish). Bu o'z-o'zidan, hatto sof amaliy maqsadlarda ham onkologik tadqiqotlarning g'oyat muhimligi haqida gapiradi. Xatarli transformatsiya jarayonida yuzaga keladigan hujayralar faoliyatidagi o'zgarishlarni o'rganish fundamental nazariy ahamiyatga ega.

6.1. Hujayralarning transformasiyasi va o'smalarning rivojlanish jarayoni

Har bir to'qimadagi hujayralar soni, shuningdek, organizmda egallagan to'qimalarning miqdori ko'proq yoki kamroq doimiydir. Tabiiy hujayralar yo'qolishi past ixtisoslashgan bo'linuvchi hujayralarni o'z ichiga olgan to'qima mintaqalaridan to'ldiriladi (kambiy). Yo'qotilgan hujayralarni to'ldirish tezligi ekzogen va endogen o'sish va ingibitor omillar bilan boshqariladi, ularning ishlab chiqarilishi ma'lum bir to'qimalarning to'ldirishga bo'lgan ehtiyojlari bilan belgilanadi. Agar biron sababga ko'ra yo'qotish-to'ldirish muvozanati to'ldirish foydasiga buzilgan bo'lsa, hujayralarning ortiqcha massasi paydo bo'ladi va muvozanat buzilgan joyda to'qimalarning giperplaziyasi (giperplastik o'sishi) paydo bo'ladi.

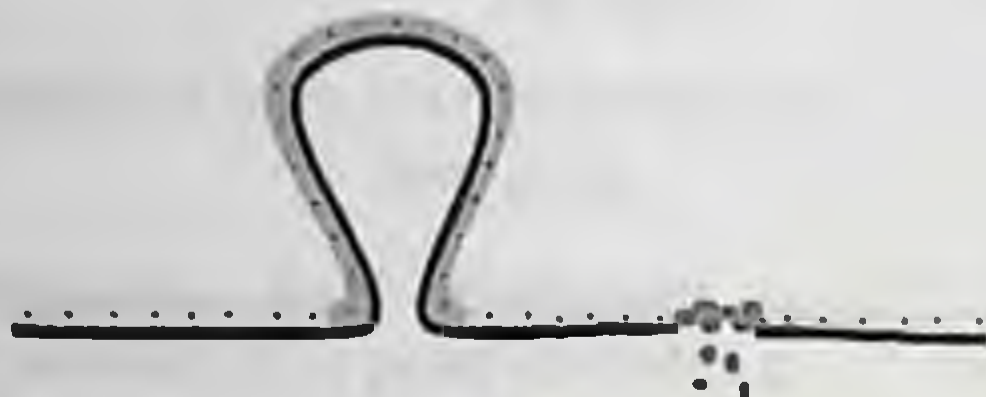
U uzoq vaqt davomida ko'payishi yoki asta-sekin yo'qolishi mumkin. Giperplaziya avval yaxshi, keyin esa xatarli o'smaga aylanishi mumkin. Yaxshi xususiyatli o'simta- agar u juda sekin o'sib, o'z to'qimasidan tashqariga chiqmasa, ya'ni pastki yoki qo'shni to'qimalarga kirmasa - metastaz bermaydi. Kichik o'smalar qon tomirlarini o'z ichiga olmaydi, shuning uchun ta'minot etishmasligi tufayli hujayralar doimo o'sib, ko'payib borayotgan bo'lsa-da, bu jarayon eski hujayralarning o'limi bilan muvozanatlanadi. Natijada, o'simta o'smaydi.

Yaxshi xususiyatli o'simtani jarrohlik yo'li bilan olib tashlash, uni to'ldiradigan yosh hujayralar bilan birga, odatda bu o'simtaning mavjudligini to'xtatadi va u endi rivojlanmaydi.

Xatarli o'simtaning asosiy belgisi uning ushbu to'qima uchun mo'ljallangan hududdan tashqarida kengayishi hisoblanadi. Bu qon

tomirlarining o'simtaga o'sishi bilan bog'liq. Mo'l-ko'l ovqatlanishni hisobga olgan holda, o'simta o'sadi. Agar u asosiy to'qimalarga o'ssa, o'simta hujayralarining invaziyasi (implantatsiyasi) sodir bo'ladi.

Invaziya - o'smaning birinchi belgisi yomon xususiyatidir. Agar o'simta hujayralari asosiy markazdan ajralib chiqsa, limfa yoki qon orqali butun tanaga tarqalib ketsa, boshqa organlarga (ko'pincha limfa tugunlarida, jigarda, o'pkada) joylashsa va u erda o'simta o'sishining ikkilamchi o'choqlarini hosil qiladi, ular metastaz haqida, ya'ni o'simta jarayonining butun vujudga tarqalishi haqida xulosaga kelish imkonini beradi (6.1-rasm).

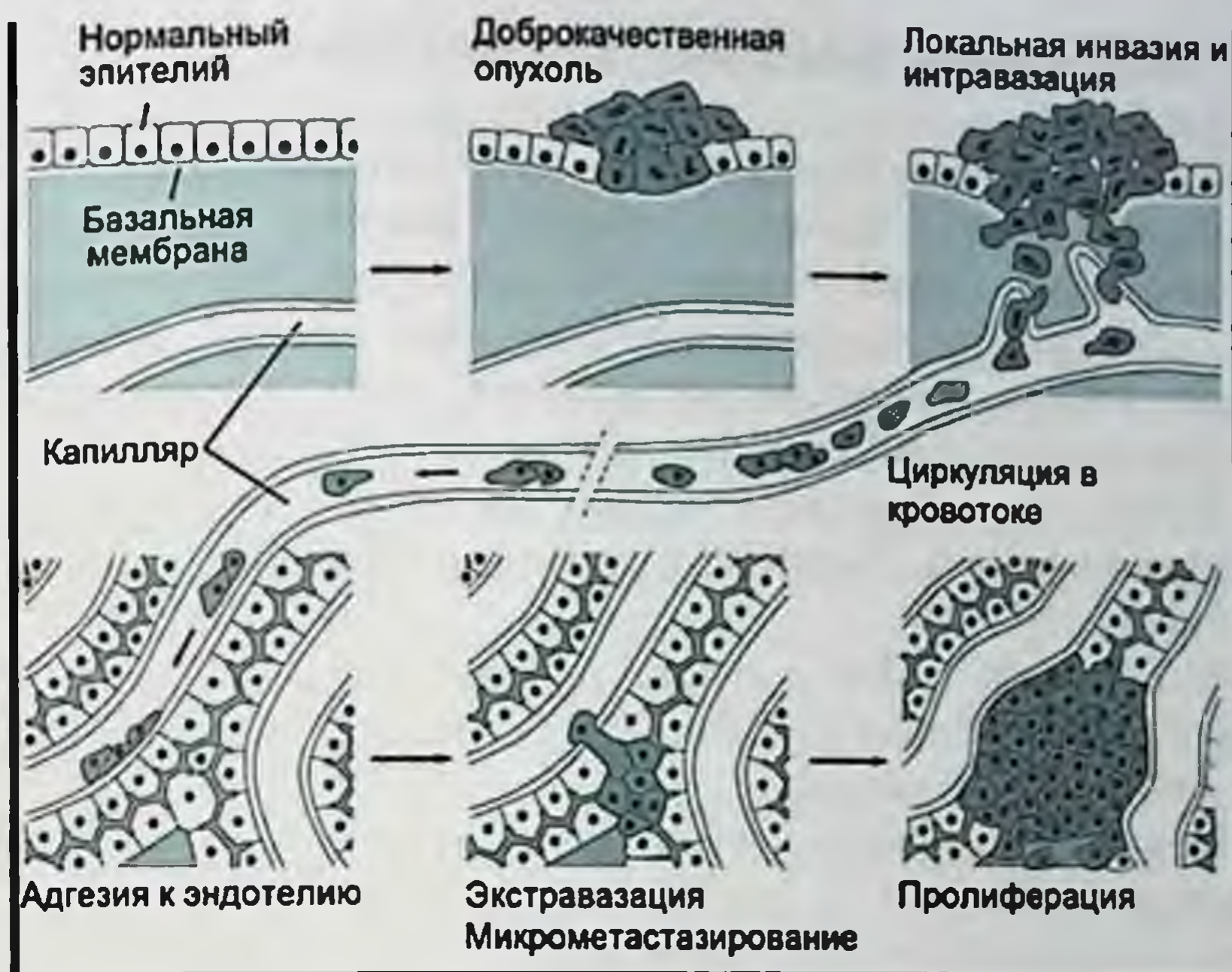


6.1-rasm. Oddiy epiteliya hujayralari orasida ikkita o'simta klonlari [Vasilev, 19976].

Yaxshi xususiyatli o'sma - polipni hosil qiluvchi klon hujayralari o'sib boradi va hujayra qatlami yuzasidan yuqorida o'simta hosil qiladi, lekin epiteliy ostidagi biriktiruvchi to'qimalarga kirmaydi. Xatarli (saraton) klon hujayralari bazal membrana ostidan biriktiruvchi to'qimalarga kirib boradi (invaziya).

Ayniqsa, xavfli mikrometastazlar - ko'pincha ko'rinmaydigan yoki jarrohlik yo'li bilan olib tashlanmaydigan o'sma o'sishining eng kichik o'choqlari hisoblanadi. O'simtani aniqlash mumkin bo'lganda, u allaqachon juda katta va yuz millionlab hujayralarni o'z ichiga oladi: hujayralar soni 108 bo'lsa, u rentgen tekshiruvi paytida ko'rinadi, 109 taga yetganda - palpatsiya qilinganda seziladi. Bemorning o'limi o'simta taxminan 1012 hujayradan iborat bo'lganda sodir bo'ladi va u organlarning hayotiy funktsiyalarini buzadi.

Deyarli har qanday o'simtaning hujayralari boshqa genetik jihatdan o'xshash (singenetik) hayvonga ko'chirilishi mumkin va transplantatsiya qilinadigan o'simtani olishi mumkin va u abadiy o'sadi.



6.2-rasm. O'simta metastazining sxemasi [Alberts va boshq., 1994. P. 1269]:
 a - epiteliyda (masalan, o'pkada) yaxshi xususiyatli o'sma, o'simta hujayralari epiteliyni biriktiruvchi to'qimadan ajratib turadigan bazal plastinkani (lamina) kesib o'tmaydi; b - bazal pardaning yorilishi va o'simta hujayralarining biriktiruvchi to'qimalarga kirib borishi; v - o'simta hujayralarining qon kapillyariga kirishi; d — qon tomirlari orqali hujayralar migratsiyasi (har ming o'simta hujayralaridan bittadan kam hujayra omon qoladi va metastazlar hosil qiladi); e - omon qolgan hujayralar qon tomir devoriga yopishadi (masalan, jigar); f, g - o'simta hujayrasining tomirdan organ to'qimalariga o'tishi va metastazning shakllanishi

Transplantatsiya qilinadigan o'smalarning mavjudligi o'simtaning avtonom rivojlanishini, uning o'sishining sababi o'z-o'zidan ekanligini ko'rsatadi, chunki sog'lom hayvonning normal organizmiga o'tishi uning o'sishini to'xtatmaydi.

O'simtaning avtonomligi, shuningdek, atrofdagi to'qimalarning mustaqilligida ham namoyon bo'ladi. Oddiy rivojlanishda qo'shni to'qimalar bir-biriga ta'sir qiladi va hech qachon o'z hududlari chegarasidan tashqariga chiqmaydi. Xatarli o'smalar bu ta'sirlarni sezmaydi. Ular begona hududlarni bosib olishadi va begona muhitda o'sishga qodir. Metastaz berish qobiliyati - bu ajralib chiqish va tarqalish

emas, balki begona hududlarda va begona mikro muhitda o'sish qobiliyatidir.

Xatarli o'smaning keyingi muhim xususiyati uning hujayralarining o'lmasligidir. Oddiy hujayralar o'likdir, ularning hayot aylanishi dasturlashtirilgan o'limni - apoptoz o'z ichiga oladi. Kulturaga ekilgan holda, ular ma'lum miqdordagi bo'linish davrlarini o'tgandan keyin o'lishadi. O'simta hujayralari tanada ham, uning tashqarisida ham ko'payish chegarasini bilmaydi.

Xatarli o'smaning juda muhim va majburiy belgisi uning monoklonal tabiatidir. Xatarli o'sma genetik jihatdan o'zgartirilgan bitta hujayradan rivojlanadi.

Shu ma'noda, bu klon, ya'ni bir hujayradan paydo bo'lgan genetik jihatdan bir hil hujayralar avlodidir. Monoklonalizmning dalillaridan biri DNK tahlilidan kelib chiqadi.

Surunkali miyelogen leykemiya bilan og'rigan deyarli barcha bemorlarda leykemiyali oq qon hujayralari normal hujayralardan o'ziga xos xromosoma tuzilishi bilan ajralib turadi, Filadelfiya xromosomasi deb ataladigan - xromosomalarning 9 va 22 uzun qo'llari orasidagi translokatsiya amalga oshirildi.

Translokatsiya hududidagi DNK klonlangan va ketma-ketlashtirilganda, har bir bemorning barcha leykemiya hujayralarida yorilish va ko'chirilgan bo'laklarning birlashishi joyi bir xil ekanligi aniqlandi, ammo bemorlar o'zaro bir-biridan biroz farq qiladilar, xromosomalarning DNK birlashuvining uzilish nuqtalari bir necha yuzlab yoki minglab juft nukleotidlari bilan ajratilishi mumkin.

Keyinchalik, bir qator avlodlarda o'simtada yangi, ikkilamchi klonlarni keltirib chiqaradigan mutatsiyalar paydo bo'lib, o'simta ichida genetik geterogenlik hosil qiladi, ammo bu allaqachon ikkilamchi geterogenlikdir.

O'simta rivojlanishi va hujayralarni tanlash jarayonida ikkinchisi asta-sekin asl to'qimalarning belgilarini yo'qotadi, chunki ular ko'pincha organizm yoki qo'shni to'qimalar tomonidan o'smani nazorat qilish uchun maqsad bo'ladi.

Biroq, shish paydo bo'lgan to'qimalarning belgilari hali ham to'liq yo'qolmaydi. Bu o'simtaning muhim xususiyati bo'lib, u qaysi organ va qaysi hujayradan kelib chiqqanligini va qaysi davolashga nisbatan sezgir bo'lishini aniq aniqlash imkonini beradi.

6.2. O'smalarning sabablari

O'smalarni qo'zg'atish uchun ishlatilishi mumkin bo'lgan bir nechta davolash turlari yaxshi o'rganilgan. Bular kanserogen moddalar, o'simta viruslari, rentgen nurlari va ultrabinafsha nurlanishdir. Shu bilan birga, agar o'smalarning aksariyati o'z-o'zidan paydo bo'lmasa, ya'ni qo'zg'atuvchi vositalar bilan aniq aloqasi bo'lmasa, aniq ahamiyatga ega.

1. **Kanserogen moddalar** juda xilma-xildir - uglerod tetraxlorid (CCl₄) kabi oddiylardan metilxolantren yoki benzantrazen kabi juda murakkab moddalargacha. Ko'pincha ular shunga o'xshash biologik ta'sirlarni beradi - ular o'simta progenitori hujayralarining ko'payishini rag'batlantiradigan mutatsiyalarni keltirib chiqaradi.

Kanserogen moddalarga yaqin joyda paydo bo'lgan yagona o'simta hujayralarining o'sishi va bo'linishiga yordam beradigan moddalar mavjud - bular kanserogenez promotorlari deb ataladi. Bu moddalar kimyoviy kanserogenezning o'ta muhim tarkibiy qismidir, chunki oddiy to'qimalar bilan o'ralgan yagona o'simta hujayralari, qoida tariqasida, uning to'xtatuvchi ta'sirini bartaraf eta olmaydi va o'simta sifatida ko'rinmasdan yillar davomida yashirin bo'lib qolishi mumkin.

Promotorlar tashqi tomondan kuchli kanserogen ta'sirga o'xshab ko'rinadigan ta'sirni olib tashlaydi.

Kanserogen moddalar (shu jumladan promotorlar) ko'plab odam o'smalarining sababidir, masalan, ko'mir smolasi va uning tarkibidagi forbol efiri (kanserogenezning rag'batlantiruvchisi) "mo'rini tozalash saratoni" deb ataladigan kasallikni, anilin bo'yoq ishchilarida qovuq saratonini keltirib chiqaradi, chekish o'pka saratoniga sabab bo'ladi va hokazo.

2. **O'sma viruslari.** Bular DNK o'z ichiga olgan viruslar yoki RNK o'z ichiga olgan retroviruslar bo'lishi mumkin. Ularning barchasi xo'jayin hujayra genomi bilan integratsiya qilishning noyob qobiliyatiga ega. O'simta viruslarining bu ajoyib xususiyati rossiyalik virusolog L.A.Zilber tomonidan bashorat qilingan.

Birinchi o'simta hosil qiluvchi virus 1910 yilda P. Raus tomonidan tovuqlarda topilgan. Sarkomadan hujayrasiz filtrat in'ektsiyalari yangi o'smalarni keltirib chiqardi. Yuqtiruvchi vosita RNK o'z ichiga olgan retrovirus (Rous sarkoma virusi), ya'ni virus bo'lib, irsiy RNK

molekulasida DNK teskari transkriptaza yordamida sintezlanadi, bu esa xo'jayin hujayrasi genomiga integratsiyalashgan.

3. **Radiatsion kanserogenez.** Bu radiy va rentgen nurlari bilan radiatsiyadan himoyalangan holda ishlagan birinchi rentgenologlarga hamroh bo'lgan kanserogenez shakllaridan biridir. Odatda ular teri saratoni deyiladi. Leykozlar, ya'ni yomon xususiyatli yangi ko'rinishdagi qon-tomir tizimdagi shakllari.

4. **Genotipning roli.** Ko'pgina o'smalar genetik sabablarga asoslanadi: genomning qayta tashkil etilishi va boshqacha aytganda turli mutatsiyalar. Ba'zi hollarda, bu tanlov natijasidir. Shunday qilib, sichqonlarda xavfli o'smalarning ayrim shakllari - leykozlar, ko'krak saratoni va o'pka saratoni paydo bo'lishining 100% ehtimolligi bilan sof chiziqlar tanlov yo'li bilan olingan. Birinchi ikkita holatda hayvon genotipi va virusning kombinatsiyasi mavjud va irsiy o'pka saratoni holatida biz kanserogen ta'sir va hayvon genomining kombinatsiyasi haqida gapiramiz. Ko'pgina boshqa hollarda o'smalar hujayra bo'linishining normal jarayonini boshqaradigan genlardagi mutatsiyalar tufayli yuzaga keladi. Genetika nazorati ostida, bu ehtimol, o'smaning rivojlanish bosqichlari va metastaz jarayoni hisoblanadi.

6.3 Onkogenlar

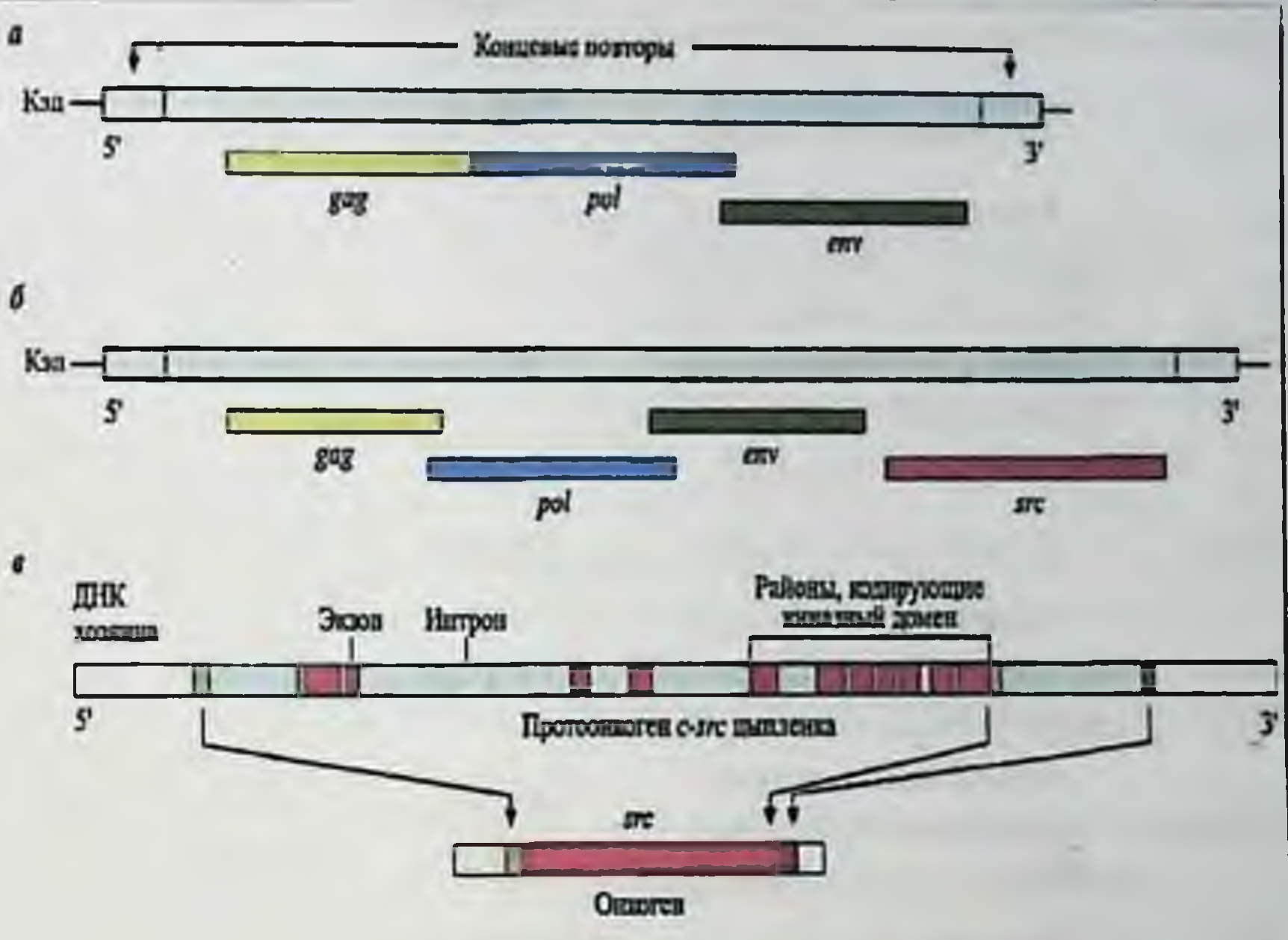
Ikki fakt yomon xususiyatli o'smaning genetik tabiati foydasiga dalolat beradi:

1. Irsiy o'smalarning mavjudligi va o'simta hujayralarida o'ziga xos xromosomalarning qayta tuzilishi o'rtasidagi bog'liqlik.

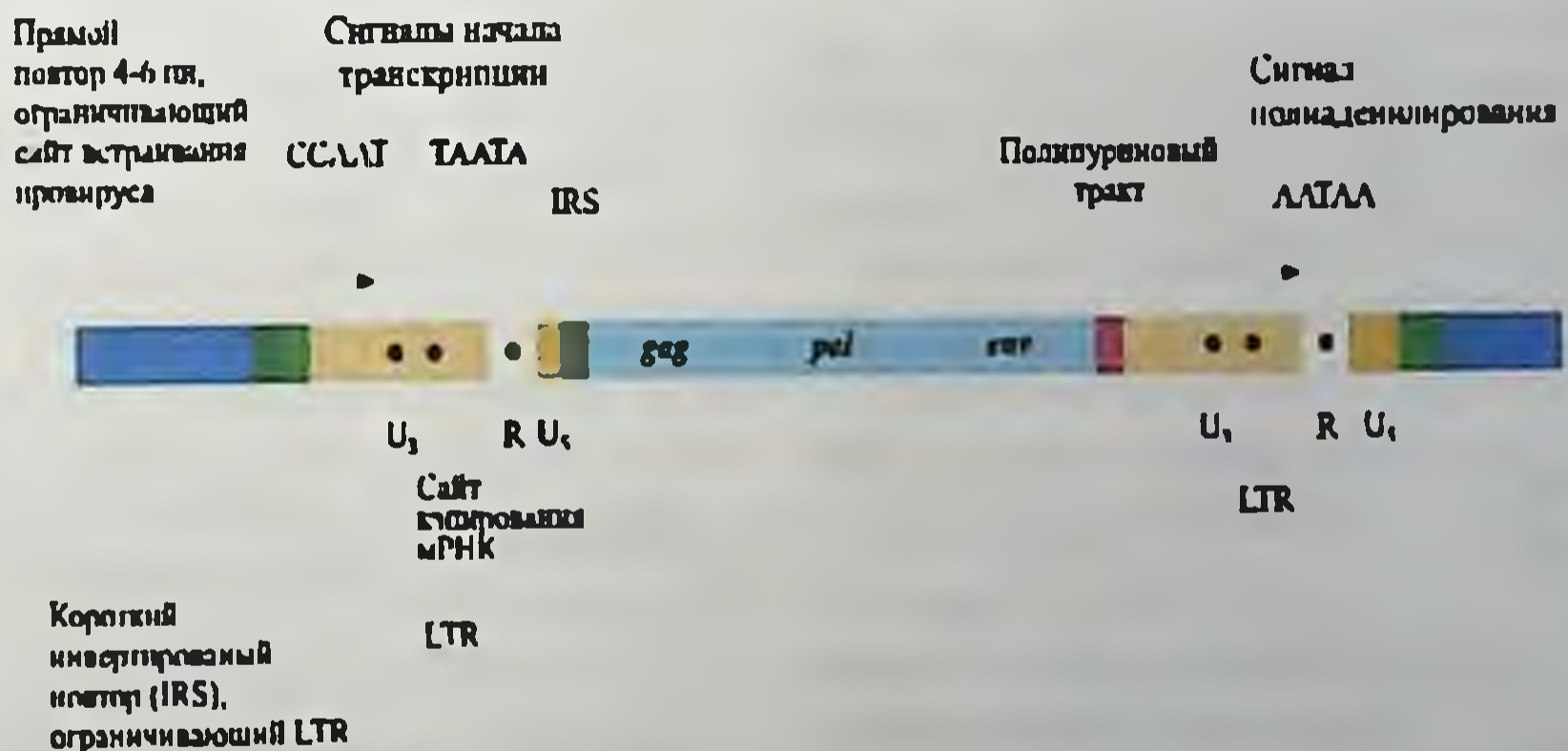
2. Transformatsiya qilingan hujayralardagi yomon xususiyatlarning barqarorligi va ularning bir hujayra avlodidan ikkinchisiga o'tishi.

Xatarli o'sma shakllanishining genetik nazorati uchun eng to'g'ridan-to'g'ri dalil viruslardagi haroratga sezgir mutatsiyalarni o'rganishdan olingan. 1970-yillarning boshlarida sarkoma virusining haroratga sezgir mutantlari olindi, ular oddiy hujayralarni faqat ma'lum, ruxsat etilgan haroratda saraton hujayralariga aylantirdi. Bu shuni anglatadiki, bu haroratda faqat bitta genning mutant shakli ifodalanadi va bu o'simta transformatsiyasini keltirib chiqarish va uni saqlab qolish uchun etarli. Ushbu mutatsiyaning boshqa, ruxsat etilmagan haroratda inaktivatsiyasi hujayrani normal holatiga qaytardi. Shunday qilib, sarkoma virusi xavfli

o'smani keltirib chiqaradigan va saqlaydigan bitta genni o'z ichiga oladi, degan xulosaga keldi. U onkogen deb ataladi va 1981 yilda tovuq sarkomasi virusidan birinchi onkogen - *src* ajratilgan, (6.3-rasm).



6.3-rasm. Sichqonda leykemiya (a) va Rous sarkomasi (b) viruslarining tuzilishi, shuningdek, *src* onkogen va *c-src* proto-onkogen (c) *gag* - virus kapsid oqsilini kodlovchi gen, *pol* - teskari transkriptaza, *env* - virusning glikoprotein qobig'i.



6.4-rasm. Retroviruslarda DNKda uzoq terminal takrorlanishini (LTR) tashkil etish xususiyatlari [Russell, 1998. P. 593]. U₁, R va U₂ virus genomlarining elementlari

Ba'zi onkogenlar va proto-onkogenlarning xususiyatlari

| Onkogen | Proto-onkogen funksiyalari | Virus manbai | Virus tomonidan qo'zg'atilgan o'sma |
|--------------|---|-----------------|--|
| Abl | Proteinkinaza (tirozin) | Sichqon, mushuk | Leykemiya, sarkoma |
| erh-B | Proteinkinaza (tirozin): epidermal o'sish omili (EGF) retseptorlari. Mutagen o'sish omili retseptorlari doimiy ravishda proliferatsiya uchun signallar yuboradi | Tovuq | Eritroleykemiya, fibrosarkoma |
| Fes | Proteinkinaza (tirozin) | Mushuk | tovuq sarkomasi |
| Fms | Proteinkinaza (tirozin): koloniyani ogohlantiruvchi omil (M-CSF) retseptorlari | Mushuk | sarkoma |
| fos jun | Genni tashkil etuvchi bog'langan mahsulotlar tartibga soluvchi API proteini | Mushuk, tovuq | Osteosarkoma, fibrosarkoma |
| Kit | Proteinkinaza (tirozin) | Mushuk | sarkoma |
| Raf | RAS oqsili tomonidan faollashtirilgan protein kinaz (serin/treonin). | Tovuq, Sichqon | sarkoma |
| Myc | IILII oilasiga mansub oqsilni tartibga soluvchi gen. Faoliyati doimiy hujayra bo'linishiga olib keladigan Dser omili | Tovuq | sarkoma, miyelotsitoma, karsinoma, parranda leykozi va ko'plab odam va hayvonlar o'smalari |
| H-rac, K-ras | GTP-bog'lovchi oqsil, hujayraga sitoplazmatik faollashtirilgan signal uzatuvchisi. Hujayra proliferatsiyasiga olib keladi | Kalamush | sarkoma, eritroleykemiya |
| Rel | NFkB bilan bog'liq proteinni tartibga soluvchi gen | Kurka | Retikuloendomiyeoz |

| | | | |
|-----|--|--------|--|
| Sis | Trombotsitlar o'sishi omili - PDGF | maymun | sarkoma |
| Src | Proteinkinaza (tirozin), hujayra ichiga faollashtirilgan signal uzatuvchisi, hujayra proliferatsiyasiga olib keladi | Tovuq | Qushlar va sudemizuvchilarning sarkomasi |

Rous sarkoma virusi onkogenli retroviruslar orasida bir oz g'ayrioddiy hisoblanadi, chunki u viruslarning hayot aylanishi uchun zarur bo'lgan uchta genni: *gag*, *pol* va *env*ni saqlaydi. Boshqa onkogen viruslarda bu genlarning bir yoki ikkitasi transformatsiya qiluvchi onkogenni olish evaziga qisman yoki to'liq yo'qoladi. Shuning uchun transformatsiya qiluvchi virus zarralari faqat bir vaqtning o'zida etishmayotgan funktsiyalarni qoplaydigan normal (nuqsonli) o'zgarmas yordamchi virus bilan kasallangan hujayrada hosil bo'lishi mumkin.

Viruslarning LTRlarida ko'plab transkripsiyani tartibga soluvchi signallar mavjud: transkripsiyani boshlash joylari, poliadenilatsiya joylari va boshqalar (6.4-rasm).

Tez orada ma'lum bo'ldiki, *src* genini sun'iy ravishda hujayraning genetik apparatiga kiritish uni virussiz ham o'zgartiradi. Shundan so'ng, boshqa virusli onkogenlar topildi: *tuye*, *ras*, *ay* va boshqalar. Ma'lum bo'ldiki, o'sma viruslari o'smalarni o'z-o'zidan emas, balki hujayraning genetik apparatiga onkogen kiritib, uni o'sha erda mahkamlashi sababli paydo bo'ladi.

Agar onkogen virusning genetik apparatidan chiqarilsa, ikkinchisi ko'payish va hujayra genomiga qo'shilish qobiliyatini yo'qotmasdan, yomon xususiyatli o'smalarning shakllanishiga olib kelishi qobiliyatini yo'qotadi.

Oddiy umurtqali hayvonlarning hujayralari genomlarida Rous sarkomasi virusining *src* geniga o'xshash, ammo bir xil bo'lmagan DNK bo'laklari mavjud. Shuning uchun genomik va virusli ketma-ketliklar biroz boshqacha nomlanadi: *v-src* - virusli (onkogenlar), *c-src* - hujayrali (proto-onkogenlar). *c-src* da mavjud bo'lgan intronlar *v-src* ga spleysirlangan - birlashtirilgan (6.3-rasmga qarang).

Keyinchalik 100 dan ortiq virusli onkogenlar va ularga mos keladigan proto-onkogenlar topilgan (6.1-jadval).

Bu genlar hujayraning normal xulq-atvorini: uning o'sish omillariga, gormonlarga bo'lgan javoblari, bo'linishlarining normal tezligi va "kun

tartibi" tartibga soladi. Hujayraning o'sishi va ko'payishi uchun maxsus signallar kerak bo'ladi, ular ko'pincha boshqa hujayralar tomonidan, ba'zan esa hujayraning o'zi tomonidan ishlab chiqariladi. Bu odatda o'sish omillari deb ataladigan oqsil molekulalaridir (6.5-rasm). Ularning sintezi yuqori darajada tartibga solinadi, ammo agar buzilish sodir bo'lsa, omillar katta miqdorda to'planishi mumkin. Ular hujayraning o'sishi va bo'linishi haqida signal berishni boshlaydilar. Shuning uchun o'sish omillarini kodlovchi genlar onkogenlar sifatida harakat qilishi mumkin. Faktor ta'sir qilishi uchun maqsadli hujayra yuzasida retseptor kerak bo'ladi. Biror omil retseptorga biriktirilganda, ikkinchisi faollashadi, bu ba'zi hollarda fermentativ reaksiyada, masalan, ma'lum oqsillarning fosforlanishida ifodalanishi mumkin. Retseptorlarning ba'zi zararlanishi natijasida ular o'zlarining o'sish omili bo'lmagan taqdirda ham faol bo'lish qobiliyatiga ega bo'ladilar va doimiy ravishda o'sishni boshlash zarurligi haqida signal beradi. Zararlanganda retseptor geni onkogenga aylanadi. Hujayra o'sishi uchun signal faqat o'sish omillari va ularning retseptorlari bilan chegaralanmaydi. Bunday signalni uzatishda ko'plab boshqa oqsillar ishtirok etadi va jarayonning o'zi ko'pincha bitta fosforlanish bilan davom etadi, ikkinchisining oqsili, ikkinchisi - uchinchisi va boshqalar. Ushbu zanjirlardagi ishtirokchilarni kodlovchi genlar onkogen rolini bajarishi mumkin.

Signal uzatish zanjirlari hujayra yadrosida tugaydi. U erda transkripsiya omillari faollashadi, ya'ni ma'lum genlarning tartibga soluvchi hududlari bilan bog'langan va ularning transkripsiyasini faollashtiradigan oqsillar. Tegishli genlarga transkripsiya omillarining ta'siri ostida matritsa RNK sintezlanadi va oqsillar ikkinchisining matritsasida sintezlanadi. Bu hujayralar o'sishi va ko'payishi uchun zarur bo'lgan oqsillardir. Transkripsiya omillarini kodlovchi genlar orasida onkogenlar mavjud (6.5-rasmga qarang). Shunday qilib, hujayra o'sishi va ko'payishi uchun signal uzatish oqsillarini kodlaydigan ko'plab genlar potentsial onkogenlardir va bu genlarning shikastlangan yoki tartibga solinmagan faollashuvi hujayralar saratonga aylanadi.

Xulosa qilish mumkinki, viruslar rivojlanish jarayonida xo'jayin genlarini (masalan, sichqonlar yoki odamlar) ushlaydi va ikkinchisi onkogen sifatida ishlaydi.

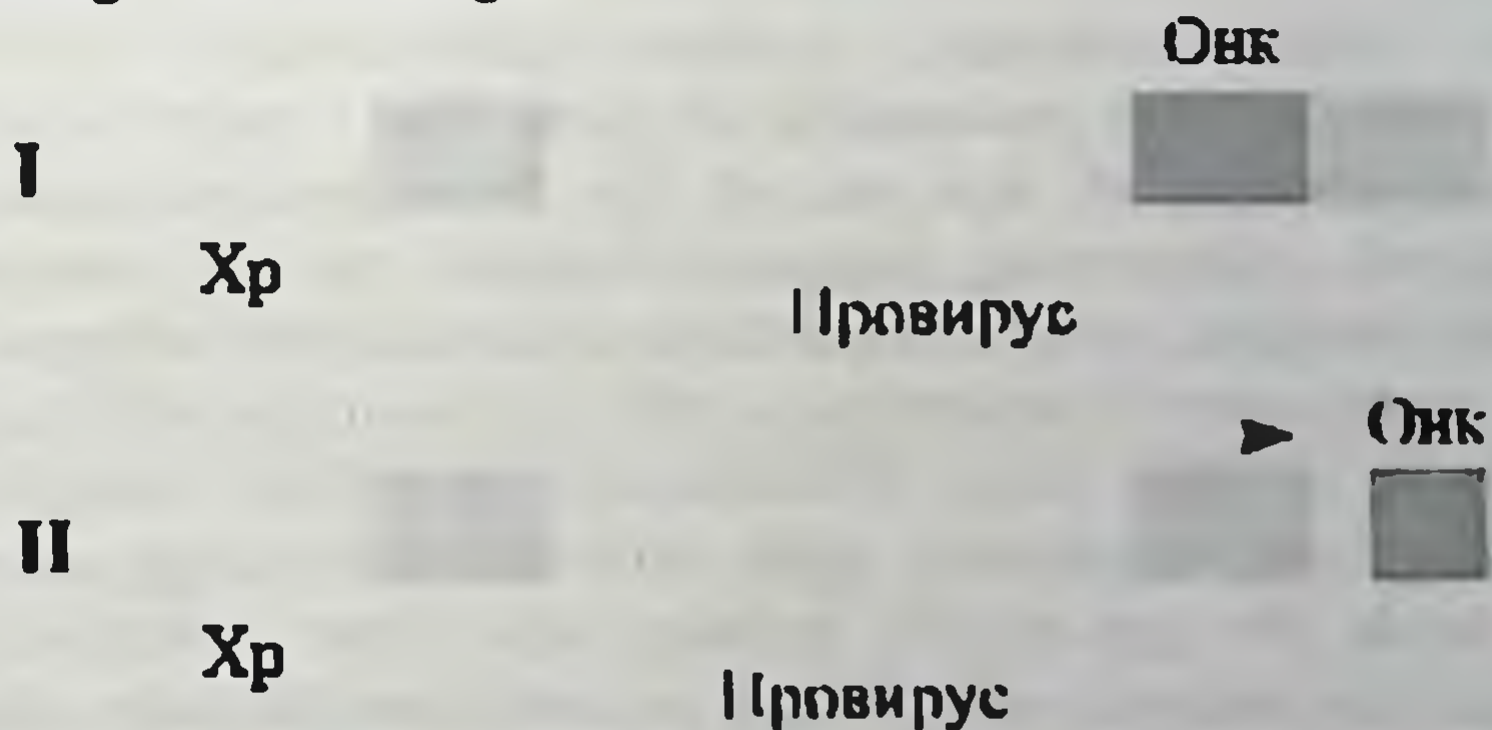
Proto-onkogenlarni faollashtirishning turli usullari ma'lum, buning natijasida ular avtonom bo'ladi (6.6-rasm). Qoida tariqasida, turli xil kanserogen omillarning ta'siri proto-onkogenning doimiy faolligiga olib

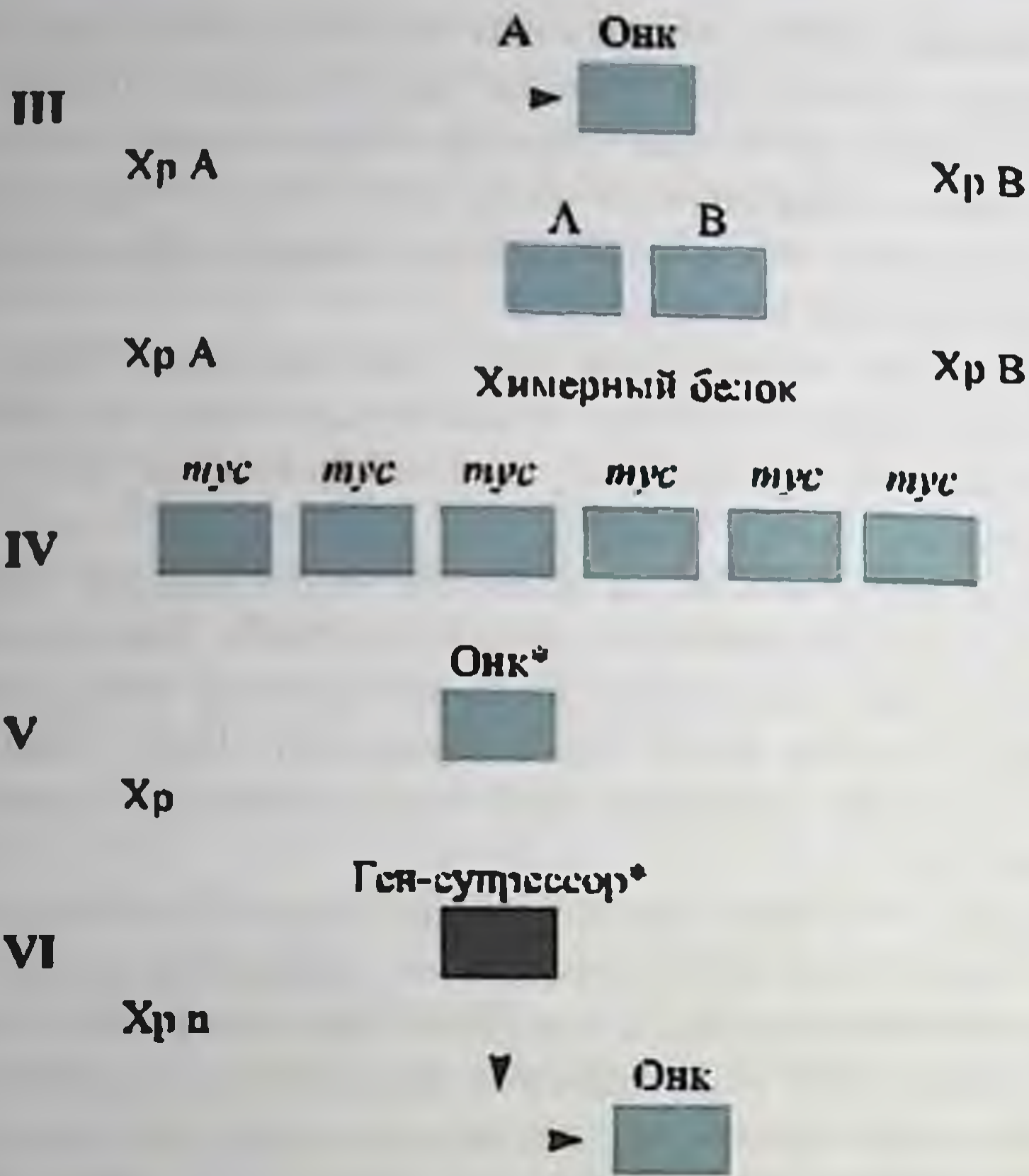
keladi. Shunday qilib, xromosoma translokatsiyasi proto-onkogenni yangi holatga - doimiy faol promotor nazorati ostida o'tkazishi mumkin (6.7-rasm). Ushbu ko'chirish natijasida proto-onkogen uzluksiz ishlay boshlaydi, hujayraning bo'linish siklini tark etishiga to'sqinlik qiladi (tue) yoki membranadan yadroga (ras) uzluksiz signallar yuboradi yoki o'sish omillar sinteziga olib keladi.

Ba'zi o'simta viruslarining o'zlari onkogenni o'z ichiga olmaydi, lekin proto-onkogen yonidagi xromosomaga integratsiyalashib, uni faollashtiradi va doimiy ekspressiyani keltirib chiqaradi - bu "qo'shilgan" kanserogenez deyiladi (6.8-rasm).

Kanserogen moddalar va radiatsiya yuqori mutagen faollikka ega bo'lib, turli genlarda, jumladan protoonkogenlarda mutatsiyalar keltirib chiqaradi. Ushbu mutatsiyalar proto-onkogenning disregulyatsiyasiga olib kelishi mumkin, keyin esa u nazoratdan chiqib ketadi yoki bu onkogen tomonidan kodlangan oqsil xususiyatlarining o'zgarishiga olib kelishi mumkin.

Eslatma: 1975 yilda Devid Baltimor, Renato Dulbekko va Govard Teminga o'simta hosil qiluvchi viruslar va hujayraning genetik materiali o'rtasidagi aloqani o'rnatgani uchun Nobel mukofoti berildi. J. M. Bishop va X. E. Varmus 1989 yilda retrovirus onkogenlarning hujayrali tabiatini kashf etgani uchun tibbiyot bo'yicha Nobel mukofotiga sazovor bo'lishdi. Peyton Rus onkogen viruslarni kashf etgani uchun 1966 yilda Nobel mukofotiga sazovor bo'lgan.





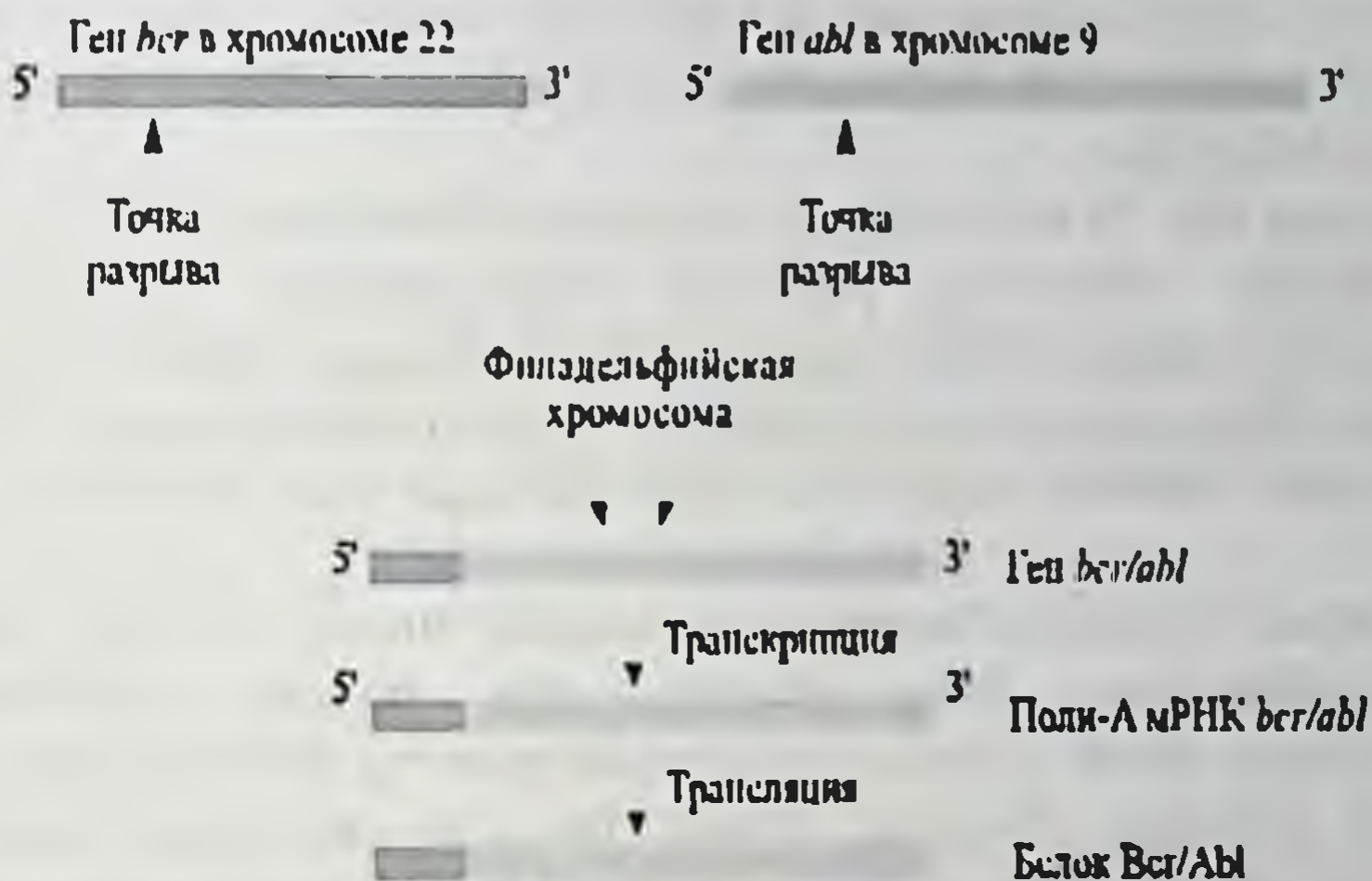
6.6-рasm. Онкогенларнинг келиб чиқиши ва фаоллашиши [Абелев, 1997].

I - вирусли онкоген: меzbон xромосомга (provirus) интегрatsiyаланган вирус genomining bir qismi. Onc - retroviruslarning онкогенлари, масалан, src, thue, ras, erb; Хр - бу хо'jayин xромосомаси.

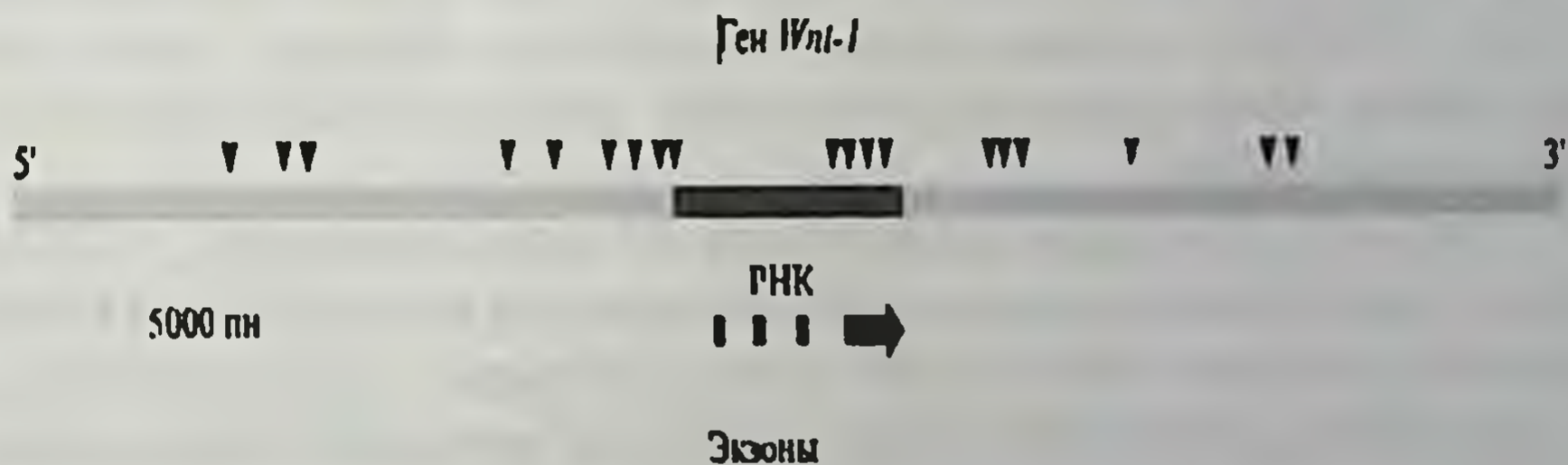
II - hujayrali онкогенning интегрatsiyалашган provirus tomonidan фаоллашиши (масалан, sichqonning ko'krak saratonida Int-1 онкогени).

III - xромосома translokatsiyasi - turli xромосомалар bo'laklarining parchalanishi va bitta yangi xромосомга qo'shilishi онкогенning фаоллашишга yoki yangisining paydo bo'lishiga olib kelishi mumkin. Birinchi holda, *jim* ген hujayra genining ishlaydigan promotori yoki kuchaytiruvchisi nazorati ostida bo'ladi va фаоллашadi (масалан, Burkitt limfomasidagi ген thuye). Ikkinchi holda, kesilgan joyida ximer oqsilni kodlovchi yangi ximer ген hosil bo'ladi (масалан, surunkali miyelogen leykozda ximer bcr-abl genining oqsili). IV - proto-онкогенning kuchayishi (nusxalar sonining ko'payishi), o'simta transformatsiyasiga

olib keladi (asab tizimining o'smalarida genomning kuchayishi). V - proto-onkogen mutatsiyasi - mutant onkoproteinining sintezi (masalan, spontan va kanserogen o'smalarda c-ras). VI - protoonkogenning faollashishiga olib keladigan o'simta o'sishini bostiruvchi genning inaktivatsiyasi yoki yo'qolishi (masalan, inson retinoblastoma hujayralaridagi RB geni; turli xil o'smalar hujayralarida p53 geni).



6.7-rasm. Surunkali miyelogen leykemiya bilan og'riqan bemorlarda proto-onkogen *abl* ni onkogenga aylantirish [Alberts va boshq., 1994. P. 1278]. 22 va 9-xromosomalarning (Filadelfiya xromosomasi) translokatsiyasi natijasida *bcr* geni tirozin oqsil kinaza geni *abl* bilan bog'lanadi, buning natijasida bu gen o'z jadvaliga muvofiq ishlamaydi.



6.8-rasm. Wnt-1 genining transkripsiyasini faollashtiruvchi sichqon sut bezlari saratoni virusi qo'shimchalarini (o'qlar bilan ko'rsatilgan) mahalliyashtirish [Alberts va boshq., 1994. P. 1277]. Qo'shish genlarning ifodalanishiga ta'sir qiladi, hatto u bir-biridan 10 ming juft nukleotidgacha bo'lsa ham.

6.4 Antionkogenlar yoki o'smalarni supressor-genlari

Birinchi onkogenlar kashf etilgandan ko'p o'tmay, faollikni yo'qotish yoki bostirish ham o'smalarning rivojlanishiga olib keladigan genlarning mavjudligi haqida xabarlar paydo bo'ldi. Boshqacha qilib aytganda, bu genlarning oqsil mahsulotlari hujayraning saratonga aylanishining oldini olish uchun zarurdir. Ushbu genlar anti-onkogenlar yoki o'simtani suppressor-genlari (O'SG) deb ataladi. Ma'lum bo'lgan O'SGlar soni ham tez o'sib bormoqda, garchi u kashf etilgan onkogenlar sonidan past bo'lsa ham.

Taxminan har 20 000 boladan biri retinoblastomaga moyil bo'lib, bolalik davrida retinaning prekursor hujayralaridan rivojlanadi. Kasallikning ikki shakli ma'lum: irsiy va irsiy bo'lmagan. Birinchi holda, bir nechta shishlar odatda ikkala ko'zda mustaqil ravishda paydo bo'ladi. Irsiy bo'lmagan shaklda faqat bitta shish va faqat bitta ko'zda paydo bo'ladi.

6.9-rasmda retinoblastomani qo'zg'atuvchi mutant genning irsiy shakllari ko'rsatilgan. Irsiy shaklga ega bo'lgan shaxslarda xromosomalardan birida o'simtani bostiruvchi genning faolligi yo'qolgan deb taxmin qilingan. Shuning uchun, bu gen mutatsiyasi uchun geterozigotlar genetik jihatdan saratonga moyil bo'ladi. Ushbu lokusning birinchi somatik mutatsiyasi bu hujayrani mutatsiya uchun gomozigot qiladi va o'simta rivojlana boshlaydi. Shunday qilib, retinoblastoma ikki zarba mexanizmi bilan yuzaga keladi: bitta mutatsiya generativ hujayralarda, ikkinchisi somatik hujayralarda sodir bo'ladi. Odamlarda faollik etishmasligi retinoblastoma rivojlanishida hal qiluvchi omil bo'lgan bu gen *Rb* deb ataladi. *Rb* genining normal alleli uchun gomozigot bo'lgan bolalarda o'simta juda kamdan-kam hollarda, faqat bitta hujayraning ikkala xromosomasida ushbu genning tasodifiy mutatsiyasi tufayli paydo bo'ladi.

Yaqinda o'tkazilgan tadqiqotlarda *Rb* geni faolligining yo'qolishi nafaqat retinoblastomani emas, balki o'smalarning turli shakllarini keltirib chiqarishi aniqlandi. *Rb* geni 1986 yilda klonlangan, u genomda 180 mjn ni egallaydi va molekulyar og'irligi 110 kDa bo'lgan oqsilni kodlaydi. Gen tananing aksariyat normal hujayralarida faol bo'lib, uning mahsuloti hujayra bo'linishida asosiy "tormoz" lardan biri sifatida ishlaydi. *Rb* genining ishlashi mitotik siklda hujayralar rivojlanishini nazorat qilish bilan bevosita bog'liq.

а) Нормальный здоровый индивид

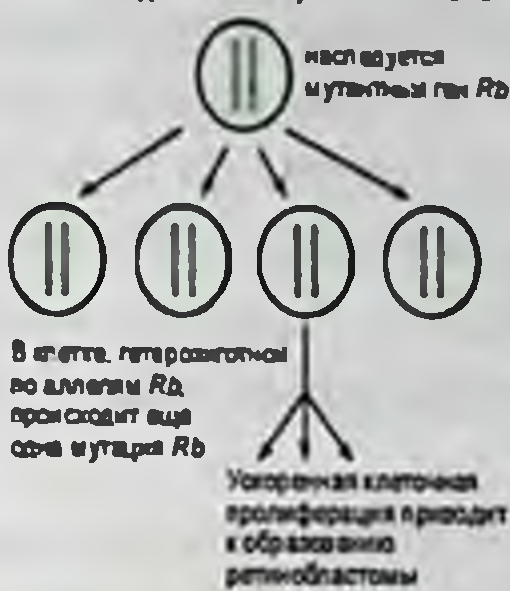


Белок Rb – опухо́рессор, супрессор опухолей.

Мутации с потерей функции

Результат: опухоль не образуется

б) Наследственная ретинобластома



Результат: у большинства индивидов с наследуемой мутацией образуется опухоль

в) Ненаследственная ретинобластома



Результат: только у одного индивида из 3000 нормальных людей формируется опухоль

6.9-рasm. Rb genining mutatsiyasining sxemasi va odamlarda retinoblastomaning irsiy va irsiy bo'lmagan shakllarini rivojlantirish [Alberts va boshq., 1994. P. 1282]

Yuqorida aytib o'tilganidek, ko'payadigan hujayralar hujayra siklining bir necha bosqichlaridan o'tadi. Eng muhim fazalar hujayra bo'linishi yoki mitoz (M); DNK sintezidan oldingi faza (G₁); DNK replikatsiya bosqichi (S); bo'linishga (G₂) va yana mitozga (M) tayyorgarlikning keyingi bosqichi. Bundan tashqari, hujayralar G dan S ga emas, balki G₀ fazasiga o'tishi mumkin. Hujayra siklining bir fazasid an ikkinchi fazaga o'tish tartibga solinadigan jarayondir. Hujayra tsiklining ma'lum bosqichlarida "nazorat punktlari" (nazorat punktlari) deb ataladigan narsalar mavjud bo'lib, ularda maxsus oqsillar hujayrada hamma narsa tartibda yoki yo'qligini va tsiklning keyingi bosqichiga o'tishga tayyorligini aniqlaydi. Misol uchun, agar hujayrada DNK shikastlangan bo'lsa, bu haqda signal keyingi bosqichga o'tishni bloklaydi. Bunday tekshiruvlar tizimi ko'p miqdorda maxsus oqsillarni talab qiladi. Siklinlar oilasining oqsillari tsiklning rivojlanishiga imkon berishda asosiy rol o'ynaydi. Ular oqsillarni fosforillaydigan maxsus fermentlar - siklinga bog'liq kinazalar bilan bog'lanadi. (CBK yoki Cdk). Faqat siklinlar bilan murakkab bo'lgan holda, CBK o'zlarining maqsadli oqsillarini fosforillashni boshlaydi va bu, o'z navbatida, tsiklning keyingi bosqichida mahsuloti kerak bo'lgan genlarni faollashtiradi.

Har bir hujayra siklida fosforillanmagan holatda bo'lgan Rb gen mahsuloti (pRB) bilan DP1 / E2F transkripsiya omillari majmuasi hosil

bo'ladi (6.10-rasm, a). Bu kompleks DNK replikatsiyasiga tayyorgarlikda ishtirok etmaydi va hujayra G bosqichidan S bosqichiga o'tmaydi. Bu holat saqlanib tursa, hujayralar G bosqichida qoladi. Agar pRb oqsili siklin/tsiklinga bog'liq kinaza kompleksi tomonidan fosforlangan bo'lsa, u endi DP1/E2F transkripsiya omillari bilan bog'lanmaydi. Chiqarilgan DP1/E2F molekulasi faolligi S fazasiga o'tish uchun zarur bo'lgan genlarning tartibga soluvchi hududlari bilan o'zaro ta'sir qiladi va ularni yoqadi.

Agar hujayradagi ikkala gomologik gen mutant holatda bo'lsa, pRb oqsili ishlamaydi. U DP1/E2F kompleksi bilan bog'lanmaydi, bu esa S-faza o'tish uchun mas'ul bo'lgan genlarni doimiy ravishda faollashtiradi. Natijada, hujayra bo'linishi rejalashtirilganidan ancha tez-tez sodir bo'ladi (17.10-rasm, b).

Ba'zi onkogen viruslar (masalan, adenoviruslar, SV40 virusi) o'simta hosil qiluvchi ta'sir ko'rsatadi, chunki ularning onkogenlari pRb oqsili bilan komplekslar hosil qiluvchi oqsillarni kodlaydi va bu ham uning DP1/E2F transkripsiya faktor kompleksi (c) bilan bog'lanishiga to'sqinlik qiladi.

Boshqa o'simta p53 bostiruvchi gen (p - oqsil, 53 - kDa da molekulyar og'irlik) deb ataladi. Ushbu genning mutant allellari (ularning 3400 dan ortig'i hozirgacha aniqlangan) odamlarda barcha turdagi o'smalarning taxminan 50% rivojlanishi bilan bog'liq. p53 genining ta'siri uning dasturlashtirilgan hujayra o'limi - apoptoz hodisalarini nazorat qilishda ishtirok etishi bilan belgilanadi.

Hujayra sikli orqali o'z rivojlanishini tekshirish nuqtasida to'xtatgan hujayra bilan nima sodir bo'ladi, masalan, uning DNKsi buzilganligi sababli? Birinchi usul - ta'mirlash tizimining maxsus fermentlari yordamida shikastlangan DNKni yo'q qilish. Agar tiklanish sodir bo'lmasa, hujayra apoptoz yo'liga o'tadi. Uning hayotiy tuzilmalarini buzadigan maxsus hujayra tizimlari harakatga keladi va hujayra o'ladi. Ushbu mexanizmlar yordamida saraton belgilarini qo'lga kiritgan ko'plab hujayralar yo'q qilinadi.

Yuqorida aytib o'tilganidek, cyc/Cdk oqsil kompleksi hujayraning G fazasidan S fazasiga o'tishini rag'batlantirishga qodir.

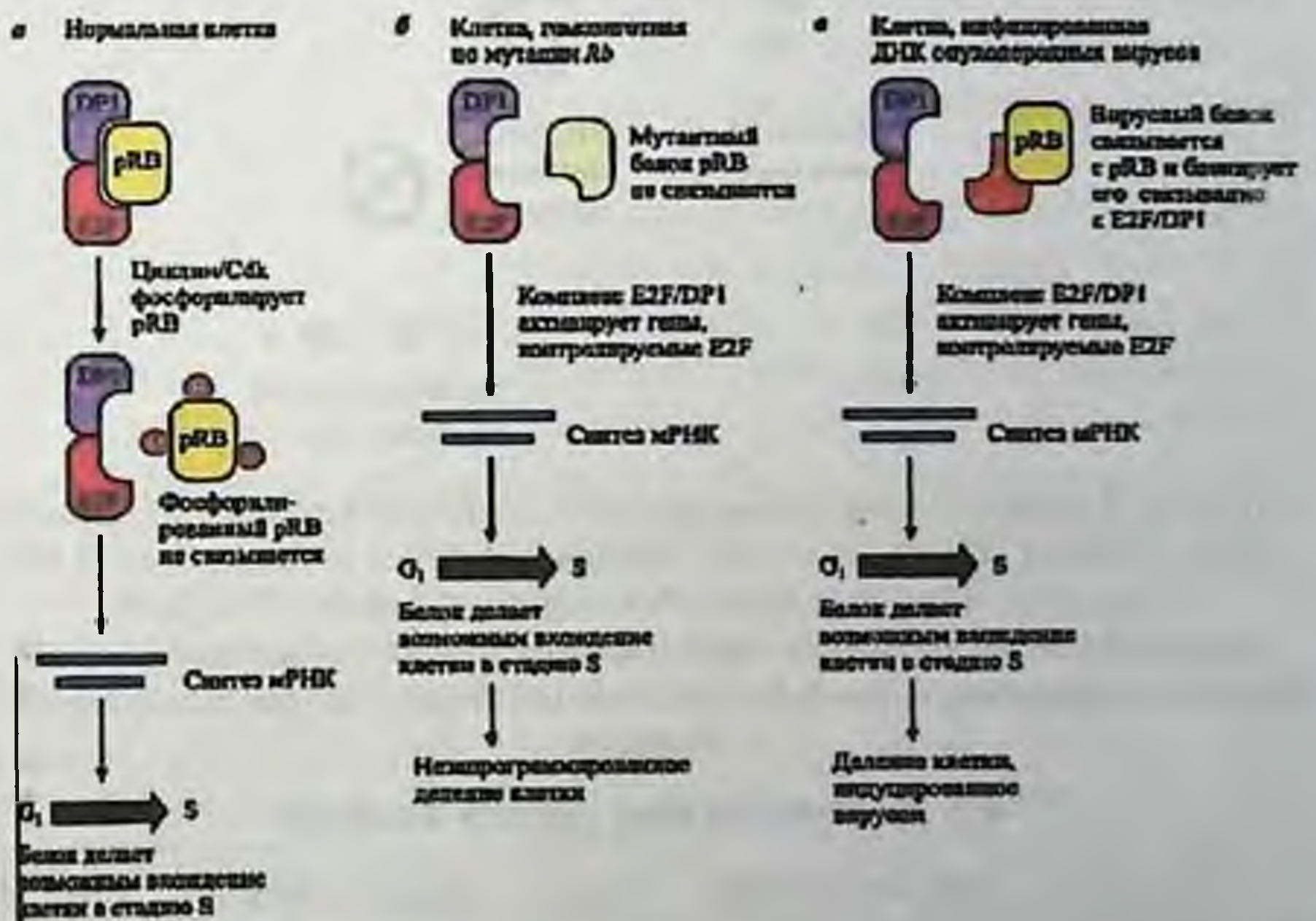
p53 genining oqsil mahsuloti turli genlarning tartibga soluvchi hududlari DNKsi bilan bog'lanishga qodir va transkripsiya omili sifatida ishlaydi (6.11-rasm). p53 dan signalni qabul qiluvchi genlardan biri WAF1. Agar WAF1 genining mahsuloti, p21 oqsili sintez qilinsa, u G dan

S fazasiga o'tish uchun zarur bo'lgan kinaza faolligini bloklaydigan cdc/Cdk kompleksiga bog'lanadi. Biroq, oddiy hujayradagi p53 oqsili beqaror, natijada p21 oqsili oz miqdorda sintezlanadi.

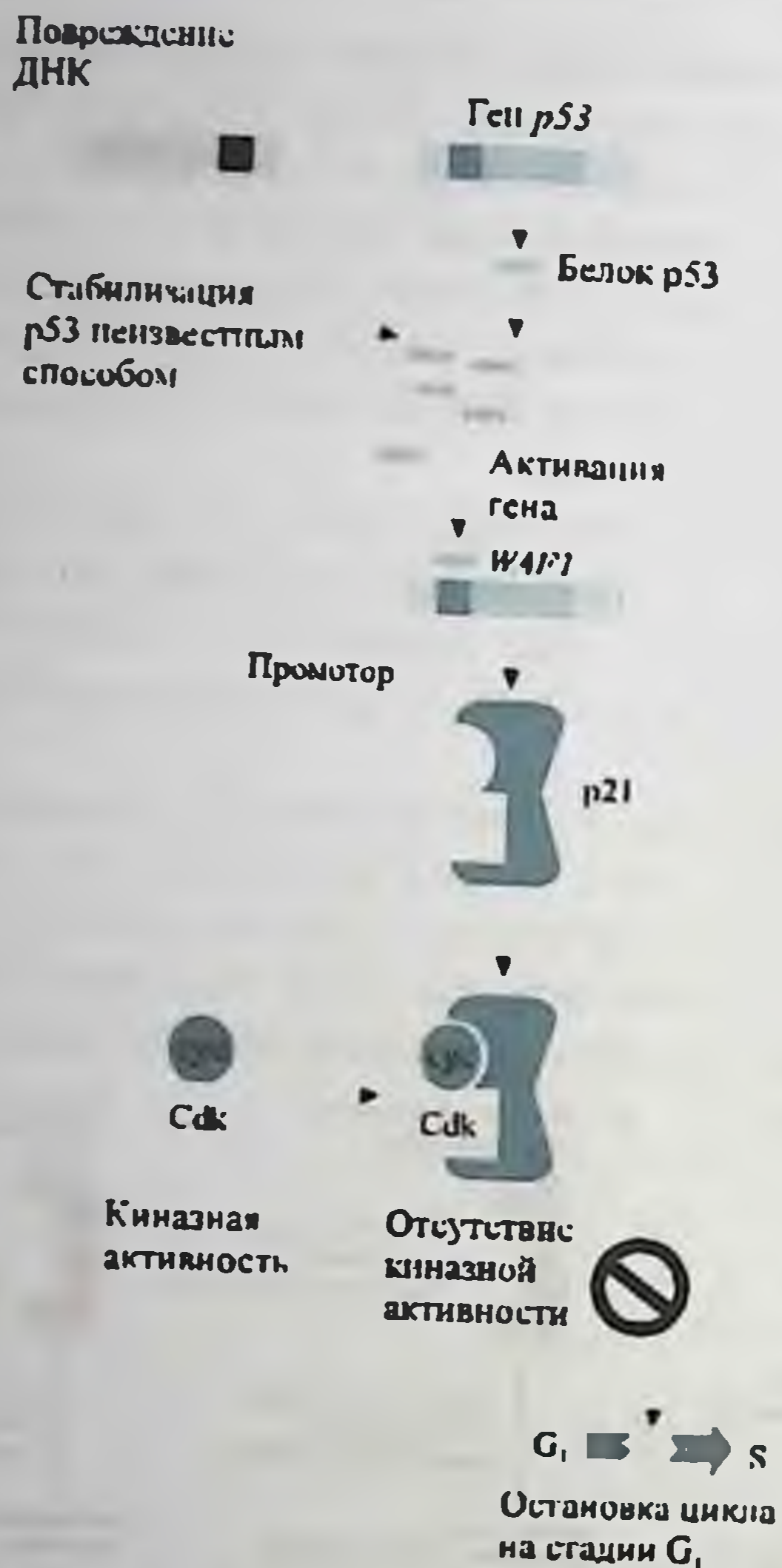
Oddiy hujayrada gen faolligi kaskadini G ni ushlab turishga olib keladigan eng oddiy usul DNK molekulasi zarur etkazishdir, masalan, hujayrani nurlantirish. Natijada, noma'lum sabablarga ko'ra, DNKning shikastlanishi p53 oqsilining barqarorlashuviga va shaklda ko'rsatilgan voqealar kaskadiga olib keladi.

G dagi kechikish hujayraga DNK ta'mirlash tizimini qo'zg'atish uchun vaqt beradi. Agar DNKning shikastlanishi juda katta bo'lsa va uni tiklab bo'lmasa, hujayra sikli bundan keyin ham davom etmaydi va hujayra apoptotik rejimga o'tadi. Apoptoz induksiyasi p53 genining eng muhim funksiyasidir.

p53 geni mutatsiyasi uchun gomozigotli hujayralar WAF1 genini faollashtirmaydi va cikl/Cdk faolligini blokirovka qilish uchun p21 oqsiliga ega emas; natijada hujayra G fazasida qolmaydi va apoptoz sodir bo'lmaydi. Hujayra tezda S-fazaga kiradi va bundan tashqari, DNKning shikastlanishi bilan yuklanadi. Bularning barchasi saraton xavfini oshiradi.



6.10-рasm. Hujayra siklining G₁ bosqichidan S bosqichiga o'tishida pRb oqsilining roli [Russell, 1998. P. 606].



6.11-рasm. Kaskad hodisalar, buning natijasida DNK strukturasi shikastlanishi hujayra siklining G₁ fazasida to'xtab qolishiga olib keladi [Russell, 1998. R 607].

Noma'lum sabablarga ko'ra, DNKning shikastlanishi p53 oqsilini barqarorlashtiradi, bu esa p21 oqsilini kodlovchi WAF1 genini faollashtiradi. Ikkinchisi hujayraning G dan S-fazaga o'tishi uchun zarur bo'lgan kinaza faolligini bloklaydi.

6.5 Metastazlarning genetik nazorati

Bugungi onkologiyaning asosiy muammolaridan biri bu metastazning tabiatini aniqlashdir: hujayraning begona hududda joylashishi va ikkilamchi o'simta o'choqlarini berishiga nima imkon

beradi, o'simta hujayrasi begona matritsa bilan o'zaro ta'sir qilish qobiliyatiga qanday ega bo'ladi, ya'ni biriktiruvchi to'qima hujayralari tomonidan ajratilgan hujayradan tashqari modda? 1984 yilda *mts-1* geni klonlandi. CSML-100 va CSML-0 sichqonlarida o'simta hujayralarining ikki qatorini solishtirish natijasida ikkinchi qatorda metastazlar hosil bo'lmagani ma'lum bo'ldi. CSML-100 liniyasida 0,55 mjn mRNK topildi, u CSML-0 liniyasida yo'q edi. Ushbu mRNK metastaz berishga qodir bo'lgan ko'plab o'smalarda topilgan. Transgen hayvonlarda o'tkazilgan tajribalarda *mts-1* genining ishtiroki haqida dalillar olindi. Sichqoncha tuxum hujayrasi yadrosiga yuqori darajada ifodalangan *mts-1* genini o'z ichiga olgan konstruksiya kiritilganda va keyin bu transgen sichqonlar ko'krak bezi saratonini hosil qilish qobiliyati yuqori bo'lgan chiziqdagi sichqonlar bilan chatishsa, avlodlarning katta qismida sut bezlari kabi o'pkalarda o'smalarni rivojlantiradi, va metastazlar kelib chiqqan.

6.6 O'smalar shakllanishini ko'p qadamliligi (o'sma progressiyasi)

Saraton bilan kasallanish ehtimoli ko'pincha yoshga qarab keskin ortadi: masalan, agar 40 yoshda birinchi saraton aniqlangan bo'lsa, 100 000 kishiga 8 ta holat (Angliya va Uelsdagi ayollar uchun ma'lumotlar), 60 yoshda - 60 va 70 da - taxminan 120. Bu ko'plab o'smalarning shakllanishi ko'p bosqichli jarayon bo'lib, bir qator genlarda mutatsiyalar to'planishi bilan bog'liq.

Birinchiidan, o'simta ichiga qon tomirlarining unib chiqishi bir qator genlar nazorati ostida bo'ladi. Bundan tashqari, o'simta hujayralari dastlabki o'simta massasidan ajralib chiqish va metastazlar hosil qilish qobiliyatiga ega bo'lishi uchun kadxerin-katenin genlarining mutatsiyalari sodir bo'lishi kerak. Ushbu genlarning mahsulotlari barcha epiteliya hujayralarini yagona tizimga mahkam bog'laydi. Odamlarda o'smalarning paydo bo'lishi statistikasi shuni ko'rsatadiki, saraton rivojlanishi uchun hayotning so'nggi o'n yilliklarida hujayrada 6-7 mutatsiya to'planishi kerak. Masalan, yo'g'on ichakda xavfli o'simtasini shakllantirish bir qator bosqichlardan o'tadi. Birinchiidan, APC (*adenomatous polyposis coli*) supressor geni yo'qoladi va kichik shish paydo bo'ladi. DNK gipometilatsiyasi bilan birgalikda I sinf adenomasi (yo'g'on ichak yoki to'g'ri ichak epiteliyasidan kichik polip) rivojlanishi mumkin. Bundan tashqari, agar *K-ras* proto-onkogeni onkogenga mutatsiyaga uchrasa, o'simta hajmi kattalashadi (II darajali adenoma). Agar DCC o'simta

bostiruvchi mutatsiyasi keyin gomozigotlangan bo'lsa, o'simta yana o'sadi (III sinf adenomasi).

p53 genining ikkala nusxasini yo'qotish yaxshi xususiyatli adenomani yomon xususiyatli karsinomaga aylantiradi. Ba'zi boshqa genlarning yo'qolishi bu o'simtaning metastaziga sabab bo'ladi.

Nazorat savollari

1. Tanadagi o'simtalar xavfliligiga ko'ra qanday farqlanadi
2. O'smalarning kelib chiqish sabablarini tushuntiring
3. Xatarli o'smaning monoklonal hususiyati nimada
4. O'smalar genetik sabablari
5. Onkogenlarda "qo'shilgan" kanserogenez deb nimaga aytiladi
6. Antionkogenlarni supressor-genlariga izoh bering
7. Metastazlarning genetik nazorati
8. O'smalar shakllanishini ko'p qadamliligi va yoshga oid hususiyatlari

VII-BOB. NASLIY MUSHAK KASALLIKLARINING MOLEKULYAR-GENETIK ASOSLARI

Nasliy asab-mushak kasalliklari geterogen kasalliklar guruhi bo'lib, ular asab-mushak apparatining genetik jihatdan aniqlangan shikastlanishiga asoslanadi.

7.1 Progressiv muskullar distrofiyasi.

Progressiv mushak distrofiyasi (PMD) - klinik jihatdan polimorf genetik jihatdan aniqlangan kasalliklar guruhi bo'lib, mushak tolalarida progressiv degenerativ o'zgarishlarni keltirib chiqaradi.

Ushbu kasalliklar umumiy klinik simptomlar majmuasi, asosan proksimal oyoq-qo'llarda, kurak, toz va belda umumiy zaiflik va atrofiya, kuzatiladi. Bugungi kunga kelib, progressiv mushak distrofiyalarining jinsga bog'liq, autosomal dominant va autosomal retsessivda naslga o'tadigan variantlari aniqlangan.

Duschenn va Bekkerning X- birikkan progressiv mushak distrofiyasi.



Kasallik 1853 yilda G.Duchenne tomonidan tasvirlangan. P.Bekker 1955 yilda Dyuchenning PMDga klinik jihatdan o'xshash shaklni ajratib oldi. Duchenne formasining chastotasi 1 dan 3 000 - 3500, Becker formasi 1: 18.000-20.000 o'g'il bola bo'lgan. Aksariyat hollarda o'g'il bolalar kasal bo'lishadi (7.1-rasm). Qizlarda kasallik holatlari kamdan-kam uchraydi va XO karyotipi, XO / XX, XO / XXX, XO / XXX / XXX mozaikali va xromosomalarning strukturaviy anomaliyalari bilan bo'lishi mumkin. Duchenne va Beckerning progressiv mushak distrofiyalari allel variantlari bo'lib, Xp21 lokusuda X xromomasining qisqa qo'lida lokalizatsiya qilingan gen patologiyasi bilan bog'liq.

7.1-rasm. Duschenn va Bekker miopatiyasi

Kasallikning barcha holatlarining 60% gacha o'chirish bilan bog'liq, boshqa hollarda kasallikning sabablari dublikatsiyalar yoki nuqtali mutatsiyalardir. Genning mahsuloti distrofin oqsili bo'lib, u skelet mushaklari, miyokard va miyada sintezlanadi. Distrofin hujayradan tashqari matritsa, plazma membranasi, sitoskeleton va boshqa hujayra ichidagi tuzilmalarning oqsillari bilan bog'lanib, tizimli funktsiyani, shuningdek, turli xil modulyatsiya va signalizatsiya funktsiyalarini bajaradi. Skelet mushaklari va miokardda distrofin hujayradan tashqari matritsa va sitoskeletonni bog'laydigan distrofinlar, sarkoglikanlar, sintropinlar, sarkospan va aktinlar ishtirokida hosil bo'ladi. Ushbu kompleksning markaziy qismi bo'lgan distrofin barqarorlashadi

Distrofinning yo'qligi mushaklarning takroriy qisqarishi paytida membrananing Ca^{2+} ionlari uchun o'tkazuvchanligini oshiradi, bu kaltsiy proteazalarining faollashishiga va hujayralar faoliyatining buzilishiga olib keladi, deb taxmin qilinadi. Miyada distrofin neyronlarning plastisitivligi, sinaptik barqarorlik va yaxlitlik jarayonlarida, shuningdek, hujayra darajasida signal integratsiyasida ishtirok etadigan bir qator strukturaviy komplekslarni hosil qiladi. Bundan tashqari, distrofin neyronlarni normal faoliyatida ishtirok etadi.

Duchenne formasidagi bemorlarning ~ 10-20% da aqlning pasayishi distrofinning ushbu izoformasi sintezining buzilishi bilan bog'liq.

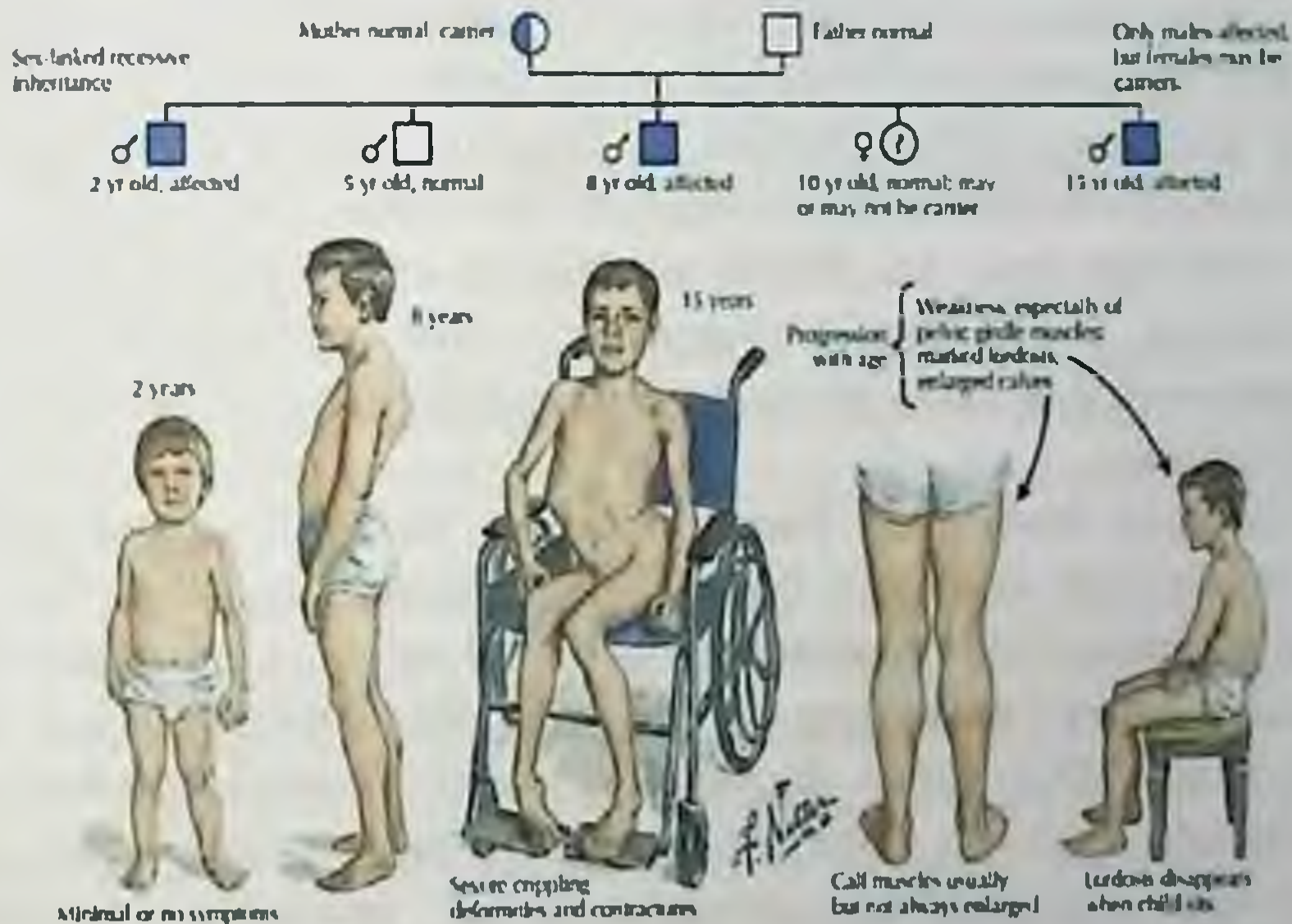
Duchenne formasida bo'lgan bemorlarda mushak biopsiyasi namunalarni o'rganish natijasida distrofinning yo'qligini, Bekker shakliga ega bo'lganlarda esa protein darajasining pasayishi yoki kamroq faol shakli aniqlangan.

Klinik ko'rinishlar. Duchenne va Bekker formasi o'rtasidagi klinik ko'rinishdagi farqlar distrofin genidagi buzilishlarning tabiatiga 65-70% hollarda bog'liq.

Duchenne/Bekker mushak distrofiyasi bilan og'rigan bemorlarda kengaytirilgan intragenik deletsiya tashxisi qo'yiladi va bu o'chirishlar kasallikning ikkala shakliga xosdir. Ularning xarakteridagi farqlar shundan iboratki, Dyukenn miodistrofiyasida o'chirishlar o'qish ramkasining siljishi bilan birga keladi. Bunday hollarda bemorlarda distrofin umuman hosil bo'lmaydi. Bekker shaklida o'chirishlar o'qish doirasini buzmaydi va distrofin, o'zgartirilgan shaklda bo'lsa ham, sintezlanadi. Deletsianing klinik ko'rinishi ularning darajasi va lokalizatsiyasiga bog'liq. Shunday qilib, o'chirish va hatto ikkita funktsional jihatdan juda muhim sohaga ta'sir qiluvchi nuqta mutatsiyalari

- sisteinga boy (uchinchi) va C-terminal (to'rtinchi) og'ir Duchenne miopatiyasi bilan bog'liq bo'lishi mumkin.

Duchenne formasi. Kasallikning belgilari 3-5 yoshda, kam hollarda erta paydo bo'ladi. Bolalarning motor rivojlanishidagi kechikishiga e'tibor qaratiladi (7.2-rasm). Ular kechikish bilan o'tirishni, turishni, yurishni boshlaydilar. Harakatlar noqulay, yurish paytida bolalar beqaror, ko'pincha qoqiladi, yiqiladi. Mushaklarning kuchsizligi, mushaklarda charchoqlarning kuchayishi paydo bo'ladi. Kasallikning odatiy, "klassik" va eng erta alomati boldir mushaklarining psevdogipertrofiyasidir ("gnome ikra"). Palpatsiyada mushaklar zich, og'riqsiz b'ladi. Mushaklarning simmetrik atrofiyasi rivojlanadi, ular dastlab pastki ekstremitalarning proksimal mushak guruhlarida va tos bo'shlig'i mushaklarida lokalizatsiya qilinadi va bir necha yil davomida asta-sekin yuqoriga qarab orqa, elka-kamar va yuqori ekstremitalarning proksimal mushak guruhlariga tarqaladi.



7.2-rasm. Duchenne miopatiyasi

Ko'pincha mushaklar atrofiyasi yaxshi rivojlangan teri osti yog 'qatlami bilan niqoblanadi. Giperlordoz, "qanotsimon" yelka, "ari" bel paydo bo'ladi. "O'rdak" tipidagi yurishning o'zgarishi, oyoq uchida yurish bilan tavsiflanadi. Gorizontol holatdan, cho'zilgan joydan yoki stuldan turish bosqichma-bosqich, qo'llarni faol ishlatish bilan -

"zinapoyaga ko'tarilish" yoki "o'z-o'zidan ko'tarilish" (Govers belgilari) sodir bo'ladi. Ko'pgina bemorlarda turli mushak guruhlariga selektiv va notekis zarar etkazilishi natijasida mushaklarning qisqarishi va tendonlarning qisqarishi erta sodir bo'ladi.

Mushak tonusi asosan proksimal mushak guruhlarida kamayadi. Tendon va periosteal reflekslar asta-sekin kamayadi va yo'qoladi. Kasallik yomon xususiyatga ega. 7-12 yoshda bemorlarning mustaqil harakati cheklanadi. 12-16 yoshda harakatsizlik boshlanadi. Xuddi shu davrda nafas olish buzilishi nafas olish mushaklarining zaifligi (interkostal mushaklar va diafragma) tufayli paydo bo'ladi, bu gipoventiliyaga va o'pkada tiqilishi rivojlanishiga va yuqumli asoratlar xavfini oshiradi.

Duchenne miopatiyasi bemorlarda mushaklarning shikastlanishiga qo'shimcha ravishda, osteoartikulyar tizim va ichki organlarning patologiyasi (yurak-qon tomir va neyroendokrin tizimlar) va aqlning pasayishi kuzatiladi. Osteoartikulyar buzilishlar skolyoz, giperlordoz, ko'krak qafasining deformatsiyasi, shuningdek, "Friedreich oyog'i" turi bo'yicha oyoqlarning deformatsiyasi bilan tavsiflanadi.

Yurak-qon tomir kasalliklari ritmning buzilishi, qorincha miokard disfunktsiyasi, EKGdagi o'zgarishlar bilan namoyon bo'ladi. Kardiyomiyopatiya kasallikning yomon natijalarining sabablaridan biri bo'lishi mumkin.

Endokrin buzilishlar Itsenko-Kushing sindromi, adiposogenital sindrom shaklida namoyon bo'ladi. Bemorlarning ko'pchiligida turli darajadagi intellektning pasayishi qayd etiladi va qoida tariqasida skelet mushaklari shikastlanishining og'irligi va kasallikning darajasi bilan bog'liq emas. Miya yarim sharlarining frontal qismlari korteksida va serebellumda, kamroq darajada gipokampusda, pozitron emissiya tomografiyasi glyukozadan foydalanishning buzilishini va PMR spektroskopiyasi bilan 31 noorganik fosfor, fosfomonoesterlar va fosfokreatinin ATP nisbati o'zgarishini ko'rsatadi.

Bekker shakli. Kasallikning dastlabki belgilari Duchenne shakliga qaraganda kechroq, ko'pincha 10-15 yoshda paydo bo'ladi (7.3-rasm). Kasallik allelik shaklga nisbatan ancha engildir. Mushaklarning kuchsizligi, jismoniy mashqlar paytida mushaklarning charchoqlarining kuchayishi, boldir mushaklarining psevdogipertrofiyasi Duchenne

shaklida bo'lgani kabi zo'ravonlik darajasiga etib bormaydi. Mushaklar tonusi biroz pasayadi. Atrofiyaning tarqalish tezligi past. Tendon reflekslari uzoq vaqt davomida xavfsiz saqlanib qoladi



7.3-rasm. Bekker miopatiyasi

Kasallikning keyingi bosqichlarida "o'rdak" tipidagi yurish, tik turganda kompensatsiya usullari o'zgarishi mumkin. Kasallik ko'p yillar davomida sekin rivojlanadi. Bemorlar uzoq vaqt davomida funktsional bo'lib qoladilar.

Yurak-qon tomir kasalliklari o'rtacha darajada ifodalanadi. Ba'zida Gis to'plamining oyoqlarining blokadasi kuzatiladi. Kardiyomiyopatiya bo'lmasligi mumkin. Endokrin kasalliklar ginekomastiya, jinsiy moyillikni pasayishi, impotenstiya bilan namoyon bo'ladi, lekin ko'pincha unumdorlik saqlanib qoladi. Intellektual buzilishlar xarakterli emas.

Diagnostika va differentsial diagnostika. Tashxis klinik ko'rinishlarning xususiyatlari, biokimyoviy tadqiqotlar ma'lumotlari (qonda, CPK, LDH, transaminazalarning faolligini o'n barobarga oshirish), elektromiyografiya va molekulyar genetik tahlillar asosida amalga oshiriladi. Kreatin fosfokinaz darajasi 5 yoshgacha bo'lgan bemorlarda maksimal darajada oshadi (normalning yuqori chegarasidan o'nlab va hatto yuzlab marta yuqori). Keyin ferment konsentratsiyasi yiliga taxminan 20% ga kamayadi. ENMG vosita birligi potentsiallarining

amplitudasi va o'rtacha davomiyligining pasayishi, ko'p fazali potentsiallar, fibrilatsiya potentsiallari va musbat o'tkir to'lqinlar ko'rinishidagi spontan faollik ko'rinishidagi mushaklarning birlamchi shikastlanish belgilarini aniqlaydi. Kasallikning allel shaklini aniqlash uchun distrofinni aniqlash uchun mushak biopsiyasi o'tkaziladi (Dyuchenne shaklida skelet mushaklarida distrofin aniqlanmaydi; Bekker shaklida distrofin sintezlanadi, lekin ko'p hollarda distrofinning pasayishi kuzatiladi).

Dyushenn shaklini Verdnig-Xoffman orqa miya amiotrofiyasidan, Bekker shaklini esa progressiv Dyuchenn mushak distrofiyasidan, progressiv mushak distrofiyasining oyoq-qo'l-kamar shakllaridan, Kugelberg-Velander orqa miya amiotrofiyasidan, metabolik va endokrin miopatik sindromlardan farqlash kerak.

Emery-Dreyfus progressiv muskullar distrofiyasi.

Kasallik 1961 yilda Dreyfus tomonidan aniqlangan. U retsessiv, X-birikkan tipda (Xq28), kamroq hollarda 1-xromosomada (1q11-q23) lokalizatsiya qilingan nuqsonli autosomal dominant tipda naslga o'tadi. X xromosomasining uzun qo'lida joylashgan genning mahsuloti emerini oqsili bo'lib, u hujayra yadrosidagi oqsillar guruhiga kiradi va takroriy qisqarish-relaksatsiya harakatlarida yadro membranasini barqarorlashtiradi. Emeri-Dreyfus miodistrofiyasining autosomal shakllari ikkita yadro lamina oqsilini (A va C) kodlovchi LMNA(1q11-q23) genidagi mutatsiyalar natijasida yuzaga keladi. Bu ikkala oqsil ham emerini bilan o'zaro ta'sir qiladi.

Klinik ko'rinishlar. Kasallikning dastlabki belgilari ko'pincha 5-7 yoshda paydo bo'ladi. Ushbu shaklning o'ziga xos xususiyati - Axilles paylarining qo'shma kontrakturalari va retraksiyonlarining erta rivojlanishi. Qoida tariqasida, 12 yoshda tizza, oyoq bo'g'imlari va tirsak bo'g'imlaridagi kontrakturalar sezilarli darajada namoyon bo'ladi (7.4-rasm). Progressiv mushak distrofiyalarining boshqa shakllarida bo'lgani kabi, mushaklarning kuchsizligi va mashqlar paytida mushaklarda charchoqlarning kuchayishi xarakterlidir. Atrofiyalar nosimmetrik tarzda yuzaga keladi va dastlab pastki ekstremitalarning proksimal mushak guruhlarida - tos bo'shlig'i, sonlarda lokalizatsiya qilinadi. Yuqori oyoq-

qo'llarning proksimal mushak guruhlari sezilarli darajada keyinroq ishtirok etadi.



7.4-rasm. 12 yoshli Emeri-Dreyfus miodistrofiyasi bo'lgan bemor

Kasallik asta-sekin rivojlanadi. Ko'pgina bemorlarda yurak kasalliklari mavjud bo'lib, ularning zo'rayishi kasallikning prognozini aniqlashda muhim xususiyatdir.

Eng keng tarqalgan kengaygan kardiyomiyopatiya aritmiyalar, Gis to'plamining oyoqlarni blokirovka qilish, qo'shimcha ravishda paroksizmal asistoliya xurujlari (Morgagni-Adams-Stoksa hujumlari) mumkin.

Diagnostika va differentsial diagnostika. Tashxis molekulyar genetik tadqiqot, shuningdek, klinik belgilar (tirsak bo'g'imlarining erta kontrakturalari, Axilles paylarining orqaga tortilishi, aritmiya ko'rinishidagi yurak-qon tomir kasalliklari, sekin, progressiv kurs) asosida amalga oshiriladi.

Kasallikni Becker, Duchenne, Erba-Roth, Kugelberg-Welander orqa miya amiotrofiyasining progressiv mushak distrofiyasidan farqlash kerak.

Elka-kurak muskullar distrofiyasi (Landouzy-Dejerina)

Kasallik 1884 yilda Landuzi va Dejerin tomonidan aniqlangan. Uchrash chastotasi 100 000 aholiga 3-4 ta. U autosomal dominant tarzda naslga o'tadi. 20-30% gacha bo'lgan holatlar yangi mutatsiyalar deb

hisoblanadi (7.5-rasm). 95% hollarda (1A turi) kasallik 4-xromosomaning uzun qo'lida (4q35) deletsiya tufayli rivojlanadi. Yo'q qilish telomeraga bevosita tutash hududda lokalizatsiya qilinadi, bu erda odatda 11 dan 150 gacha takrorlanuvchi DNK bo'laklari mavjud, har biri (D4Z4 takrorlash deb ataladi) uzunligi taxminan 3,3 ming juft nukleotiddan iborat. Takrorlashlar soni 11 dan kam bo'lsa, kasallikning klinik ko'rinishi paydo bo'ladi, uning og'irligi *o'chirish darajasiga* bog'liq. 5% hollarda kasallikning rivojlanishi 10q26 mintaqasida (1B turi) xaritalangan gen bilan bog'liq bo'lib, unda takroriy ketma-ketliklar orasidagi mikroaloqalar ham aniqlanadi.



7.5-rasm. Elka-kurak muskullar distrofiyasi (Landouzy-Dejerina) bo'lgan bemor

Klinik ko'rinishlar. Birinchi belgilar asosan 20 yildan keyin paydo bo'ladi. Ko'p hollarda kasallik sekin rivojlanish bilan tavsiflanadi. Dastlab elka kamarida atrofiya kuzatiladi, keyinchalik yuzga tarqaladi.

Yuz gipomimik, niqobga o'xshaydi. Silliq peshona, lagoftalmos, "nim" tabassum, qalin, ba'zan burishgan lablar xarakterlidir.

Yelkaning ikki boshli va uch boshli muskullari atrofiyasi, ko'krakning oldingi serbar, muskullarining atrofiyasi, kuraklar qanotsimon ko'rinishiga, kuraklararo keng bo'shliq paydo bo'lishiga, ko'krak qafasining tekislanishiga, skoliozga sabab bo'ladi. Ba'zi hollarda atrofiya tos bo'shlig'i va oyoqlarning mushaklariga tarqaladi. Pastki

ekstremitalarning mushaklari jarayonda ishtirok etganda, zaiflik eng ko'p peroneal mushaklar guruhida kuzatiladi - "osilgan oyoq" holatiga keladi. Asimmetrik atrofiya xarakterlidir. Boldir va deltasimon mushaklarida psevdogipertrofiyalar qayd etilgan.

Kasallikning dastlabki bosqichlarida mushak tonusi proksimal mushak guruhlarida kamayadi keyin diffuz ta'sir eta boshlaydi. Shartli reflekslari asosan elkaning ikkiboshli va uchboshli mushaklarida kamayadi. Shartli refleksning kontrakturasi va tortilishi o'rtacha darajada ifodalanadi. Kardiyomiyopatiya kam uchraydi. Angioretinografiyada retinal tomirlarning anomaliyalari kasallikning fenotipik ko'rinishlaridan biri hisoblanadi. Jiddiy ko'z belgilari *telangiektaziya*, shish va ajralma ajralish bilan birga keladi. Eshitish qobiliyati yo'qolishi mumkin.

Telangiektaziyaning koagulyatsiyasi ko'rlikning rivojlanishiga to'sqinlik qiladi. Kasallik asta-sekin rivojlanadi. Bemorlar uzoq vaqt davomida ish qobiliyatini saqlab qoladilar.

Diagnostika va differentsial diagnostika. Tashxis klinik belgilar (asosan miodistrofik jarayonning yuz-kurak-elka lokalizatsiyasi, ko'rish va eshitish tomirlarining patologiyasi) va molekulyar genetik tahlillar asosida amalga oshiriladi. Kasallikni boshqa progressiv mushak distrofiyasi, miyasteniyadan farqlash kerak.

Kurak-toz-bel qismidagi progressiv muskul distrofiyasi

Umumiy klinik simptomlar majmuasi bilan birlashtirilgan kasalliklarning genetik jihatdan geterogen guruhi - asosan proksimal oyoq-qo'llarda mushaklarning kuchsizligi va atrofiyasi kuchayishidir. Bugungi kunga qadar autosomal dominant va autosomal retsessiv uzatish variantlari aniqlangan. Autosomal retsessiv o'tish holatlari (85-90% gacha) ustunlik qiladi. Bunday hollarda, odatda, plazma membranasini tashkil etuvchi oqsillar - sarkoglikanlarning ishlab chiqarilishi buziladi.

Mushak distrofiyalari autosomal dominant tarzda irsiylanadi, hujayra yadrosida plazma membranasini oqsillari, sarkomer oqsillari va oqsillar sintezining buzilishi natijasida rivojlanadi.

Erb va Rot olimlari tomonidan aniqlangan progressiv mushak distrofiyasining shakli, zamonaviy tasnifga ko'ra, IIA turiga kiradi va uning rivojlanishi uchun mas'ul bo'lgan gen 15-xromosomada (15q15.1-21.1) lokalizatsiya qilinadi.

Klinik ko'rinishlar. Autosomal retsessiv variantda kasallikning birinchi belgilari asosan 14-16 yoshda, kamroq tez-tez 5-10 yoshda

namoyon bo'ladi. Avtosomal dominant irsiylanish - 20-25 yoshda amalga oshadi. Xarakterli alomatlar mushaklarning kuchsizligi, jismoniy zo'riqish paytida mushaklarning patologik charchoqlari, "o'rdak" yoki "general" kabi yurishning o'zgarishi (7.6-rasm). Kasallikning boshlanishida atrofiya pastki ekstremitalarning proksimal mushak guruhlarida lokalizatsiya qilinadi, keyingi bosqichlarda orqa va qorin mushaklari, distal ekstremitalar ishtirok etadi.

Форма Эмба - Рота



Утиная походка



Гиперлордоз



7.6-rasm. Kurak-toz-bel qismidagi progressiv muskul distrofiyasi

Ba'zida miyodistrofik jarayon bir vaqtning o'zida toz va elka-kamar mushaklariga ta'sir qiladi. Atrofiya natijasida giperlordoz, "qanotsimon" kurak, "ari" bel, "keng" elkama-kamar paydo bo'ladi. Turayotganda bemorlar yordamchi usullardan foydalanadilar.

Mushaklarning psevdogipertrofiyasi, qo'shma kontrakturalar, tizza-bo'g'imning tortilishi, qoida tariqasida, o'rtacha darajada ifodalanadi. Elkaning ikkiboshli va uchboshli mushaklari bilan tizza reflekslari va umumiy reflekslarining kamayishi bilan tavsiflanadi. Kardiyomiyopatiya odatda rivojlanmaydi; aql-idrok saqlanib qoladi. Erkaklar va ayollar teng darajada ta'sir qiladi.

Diagnostika va differentsial diagnostika. Ushbu PMD guruhining genetik heterogenligi tufayli DNK tahlili tashxis qo'yishda asosiy hisoblanadi, bu sizga kasallikning shaklini aniqlash va prognozni aniqlash imkonini beradi. Bundan tashqari, agar kerak bo'lsa, elektromiyografiya va mushak biopsiyasi amalga oshiriladi. Ushbu kasalliklar guruhini progressiv Becker mushak distrofiyasi, Kugelberg-Velander orqa miya amyotrofiyasi va miyopatik sindromlardan ajratish kerak.

7.2 Orqa miya amyotrofiyasi

Orqa miya amyotrofiyasi bolalik va o'smirlik davridagi kasalliklarning eng og'ir guruhlaridan biridir. Bolalikning proksimal orqa miya amyotrofiyalari otosomal retsessiv tarzda naslga o'tadi. Klinik ko'rinish yoshi, kursi va prognozi bo'yicha farq qiluvchi uchta fenotipik turli xil variantlari mavjud:

- I turi yoki Verdnig Xoffmannning o'tkir yomon xususiyatli infantil orqa miya amyotrofiyasi (7.7-rasm);
- II tip, yoki surunkali infantil orqa miya amyotrofiyasi (oraliq tip);
- III tip, yoki Kugelberg-Velanderning yosh umurtqa pog'onasi amyotrofiyasi (7.8-rasm).

Birinchi shakl 1891 yilda J. Werdnig va 1893 yilda J. Xoffman tomonidan aniqlangan. Uchrash chastotasi ~ 7 ta 100 000 yangi tug'ilgan chaqaloqqa to'g'ri keladi. 1956 yilda Kugelberg va Velander yumshoqroq ajraladigan shaklni aniqladilar. Bugungi kunga kelib, barcha shakllar 5-xromosomaning uzun qo'lida (5q11.2-13.3) lokalizatsiya qilingan nuqson bilan avtosomal retsessiv tarzda irsiylanishi aniqlangan. 95-98% hollarda deletsiya motor neyronining hayotiyiligini (motor neyronning omon qolishi) hayotiyiligini ta'minlovchi oqsil sintezini kodlovchi genning 7-eksonida topiladi.

Patomorfologiya. Orqa miya oldingi shoxlari hujayralarining rivojlanmaganligi, oldingi ildizlarning demyelinatsiyasi aniqlanadi. Ko'pincha V, VI, VII, IX, X, XI va XII kranial nervlarning motor yadrolari va ildizlarida shunga o'xshash o'zgarishlar mavjud. Skelet mushaklarida o'zgarishlar atrofiyalangan va saqlanib qolgan mushak tolalarining almashinishi "to'plam atrofiyasi" bilan tavsiflanadi.



7.7-rasm. Verdnig Xoffmanning orqa miya amyotrofiyasi bo'lgan bemorning orqa tomondan ko'rinishi



7.8-rasm. Kugelberg-Velanderning umurtqa pog'onasi amyotrofiyasi bo'lgan bemorning yon tomondan ko'rinishi

Klinik ko'rinishlar. O'tkir yomon xususiyatli o'murtqa amyotrofiyada (Verdnig-Hoffman kasalligi yoki I turdagi orqa miya amyotrofiyasi) hayotning birinchi kunlaridan boshlab alomatlar paydo bo'ladi. Bachadonda hali ham sekin qo'zg'alish kuzatiladi, bu homilaning motor faolligining pasayishini ko'rsatadi. Kasal bolada umumiy mushak gipotoniyasi ("bo'sh bola" sindromi), mushaklarning gipotrofiyasi va tendon reflekslarining kamayishi yoki yo'qligi aniqlanadi. Orqa tarafdagi holatda, ko'payish va kestirib, tashqi aylanishi bilan "qurbaqa pozasi" kuzatiladi. Bulbar buzilishlari erta paydo bo'lib, sekin so'rish, zaif yig'lash, tilda fibrilatsiyalar va faringeal refleksning pasayishi bilan namoyon bo'ladi.

Statik va tayanch-harakat funktsiyalarining rivojlanishi keskin sekinlashadi. Cheklangan miqdordagi bolalarda boshlarini ushlab turish va mustaqil ravishda o'tirish qobiliyati katta kechikish bilan rivojlanadi, ammo olingan ko'nikmalar tezda yo'qoladi. Kasallik osteoartikulyar deformatsiyalar bilan birlashtiriladi: skolyoz, voronka shaklidagi yoki "tovuq" ko'krak qafasi, qo'shma kontrakturalar. Tug'ma nuqsonlar bo'lishi mumkin: gidrosefaliya, kriptorxidizm, gemangiomalar, yassi oyoqlik va boshqalar. Kasallik tez rivojlanish xususiyatiga ega. Ko'p hollarda o'lim 2 yoshdan oldin sodir bo'ladi. O'limning asosiy sabablaridan biri - ko'krak qafasi va diafragma mushaklarining zaifligi tufayli og'ir nafas olish etishmovchiligi kuzatiladi.

Chaqaloq surunkali orqa miya amyotrofiyasida (II oraliq turdagi kasallik) birinchi alomatlar odatda hayotning 6-24 oylik oralig'ida sodir bo'ladi.

Semptomlar qanchalik erta paydo bo'lsa, yomon xususiyati shunchalik xavflidir. Birinchi oylarda motor rivojlanishi qoniqarli bo'ladi. Bolalar o'z vaqtida boshlarini ushlab, o'tirishni, ba'zan turishni boshlaydilar. Kasallik ko'pincha o'tkir bo'lmagan, infeksiyadan keyin, oziq-ovqat zaharlanishidan keyin rivojlanadi. Bo'shash dastlab oyoqlarda, ayniqsa ko'pincha sonlarda kuzatiladi, keyin asosiy va qo'llarning mushaklariga tarqaladi. Diffuz mushak atrofiyasi fassikulyatsiya bilan bog'liq, tilda fibrilatsiyalar, barmoqlar tremori, tizza bo'g'imi kontrakturalari bilan birlashtiriladi. Mushak tonusi, tizza bo'g'imi reflekslar kamayadi. Keyingi bosqichlarda umumiy mushak gipotenzivasi va periferik asab tizimi buzilishlari paydo bo'ladi.

Kasallik yomon xususiyatli, garchi tug'ma shaklga nisbatan engilroq.

O'limga olib keladigan natija 14-15 yoshda sodir bo'ladi.

III turdagi - kech boshlanadigan turi yoki umurtqa amyotrofiya (Kugelberg-Velander kasalligi) bilan prenatal davrda vosita faolligi etarli; tug'ilganda, bola sog'lom, kasallikning birinchi belgilari ko'pincha hayotning 2-15-yillari orasida sodir bo'ladi. Bu yoshga kelib, ko'pchilik bolalar mustaqil ravishda yurishlari mumkin.

Kasallik harakatlarning noqulayligi va noaniqligi bilan sezilmaydigan tarzda boshlanadi. O'sib borayotgan zaiflik tufayli bolalar ko'pincha qoqilib, yiqilib, yurishlari o'zgaradi. Bo'shashgan parezlar dastlab pastki ekstremitalarning proksimal mushak guruhlarida lokalizatsiya qilinadi, keyin nisbatan sekin yuqori ekstremitalarning proksimal mushak guruhlariga, magistral mushaklariga o'tadi; mushak atrofiyasi odatda yaxshi rivojlangan teri osti yog 'qatlami tufayli nozikdir. Boldir mushaklarining psevdogipertrofiyasi rivojlanadi, bu ko'pincha progressiv Duchenne mushak distrofiyasining noto'g'ri tashxisiga olib keladi. Periferik asab buzilishlari xarakterli emas. Fassikulyatsiyalar, barmoqlarning nozik tremori xarakterlidir, bu esa ushbu shaklni PMD ning oyoq-qo'l kamar shakllaridan klinik jihatdan ajratish imkonini beradi.

Tizza-bo'g'im reflekslar kasallikning dastlabki bosqichlarida allaqachon yo'qoladi. Suyak-artikulyar deformatsiyalar asosiy kasallik bilan parallel ravishda rivojlanadi. Ko'pchiligida ko'krak qafasining sezilarli deformatsiyasi uchraydi. Dastlabki ikki shaklga qaraganda

yumshoqroq o'tadi. Mustaqil ravishda yurish qobiliyatining buzilishi kasallikning boshlanishidan 10-12 yil o'tgach sodir bo'ladi.

Bemorlar 20-30 yilgacha yashaydilar.

Diagnostika va differentsial diagnostika. Tashxis molekulyar genetik tahlil, klinik belgilar (fassiulyatsiya va fibrilatsiyalar), elektromiografiya natijalari (old shoxning shikastlanish belgilari) va skelet mushaklarining morfologik tekshiruvi asosida qo'yiladi. Kasallikning I va II turlarini farqlashdan boshlash kerak tug'ma mushak gipotenziviyasi sindromlar guruhiga kiritilgan kasalliklar ("bo'sh bola" sindromi) - Oppengeym amiatoniyasi, mushak distrofiyasining kongenital benign shakli, miya yarim falajining atonik shakli, irsiy metabolik kasalliklar, xromosoma sindromlari.

Kasallikning III turini progressiv Duchenne mushak distrofiyasidan, PMD ning oyoq-qo'l kamar shakllaridan va erta boshlangan amyotrofik lateral sklerozdan ajratish kerak.

7.3 Nerval amiotrofiya

Neyron amiotrofiyalar polinevopatiyaning klinik ko'rinishi bilan birlashtirilgan kasalliklarning geterogen guruhidir. Neyral amiotrofiyalar elektrofiziologik mezonlarga (ENMG) ko'ra ikki guruhga bo'linadi: demyelinatsiya qiluvchi (1-toifa) va aksonal (2-toifa). Polinevopatiyalarning ikkala guruhi ham autosomal dominant, autosomal retsessiv va jinsga birikkan holda irsiylanishi mumkin.

Bugungi kunga kelib, ushbu guruh kasalliklarining rivojlanishiga olib keladigan 20 dan ortiq molekulyar genetik nuqsonlar aniqlangan.

Ushbu kasallikning eng keng tarqalgan klinik varianti bo'lgan I irsiy Charco-Mari-Toota neyropatiyasi (7.9-rasm) (CMT) uchun (kasallikning barcha holatlarining taxminan $\frac{1}{3}$), 4 genning mutatsiyalari xaritaga kiritilgan va tavsiflangan, periferik nerv miyelin qatlamlarini o'rashda ishtirok etadi va Schwann hujayralarining ko'payishi va differentsiatsiyasini tartibga soladi. Ushbu shakl autosomal dominant tarzda uzatiladi, patogenetik jihatdan periferik nervlarning demyelinatsiyasi bilan tavsiflanadi. I turdagi CMT ning taxminan 80% 17-xromosomaning uzun qo'lida DNKning katta qismining ko'payishi (miyelin periferik oqsili 22 - PMP22 geni) natijasida kelib chiqqan CMT ning IA kichik turidir. CMT varianti IAda periferik nervlar bo'ylab o'tkazish tezligi sezilarli darajada kamayadi. 1-xromosomada joylashgan MPZ mutatsiyasi (CMT IB shakli) periferik asab tezligining yanada

sezilarli pasayishiga olib keladi (<15 m / s). Ushbu shakl uchun odatiy tremor va ataksiya bilan kombinatsiyadir. Kasallikning boshqa kichik turlari uchun ham xarakterli ko'rinishlar mavjud.



7.9-rasm. Charco-Mari-Toota kasalligiga uchragan bemorning qo'l va oyoqlarining ko'rinishi

MPZ mutatsiyasi aksonal neyropatiya (CMT II turi) bilan ham namoyon bo'lishi mumkin.

Charco-Mari-Toota kasalligining ikkinchi turi bu nozologiya bilan og'rigan bemorlarning taxminan 20% ga ta'sir qiladi. Autosomal dominant nasliy turi tavsiflangan 16 ta mutatsiyadan 15 tasiga xosdir. Patogenetik jihatdan bu tip periferik nervlarning demyelinatsiyasiz aksonopatiya bilan tavsiflanadi. Kurs I turdagi CMTga qaraganda ancha yaxshi. III turdagi CMT kasalligi Dejerin-Sott kasalligi (kamdan-kam uchraydigan shakl) deb nomlanadi. Irsiylanish shakllari autosomal dominant va autosomal retsessivdir. Bu periferik nervlarning demyelinatsiyasiga asoslangan. Erta boshlanishi xarakterlidir, I va II turlarga qaraganda og'irroq kurs, polinevopatiyaning klinik ko'rinishi aralashish bilan birga anizokoriya, nistagmus, o'rtacha eshitish yo'qolishini rivojlanishi bilan kranial nervlar bo'lishi mumkin

Ba'zi hollarda, biriktiruvchi to'qimalarning o'sishi tufayli periferik nervlarning gipertrofiyasi aniqlanadi. Boshqa turlari o'ziga xos klinik belgilarga ega (jami 9 ta): VI tip CMT - o'murtqa shakl, V tip CMT - piramidal shakl - kortikal-orqa miya yo'llarining shikastlanish belgilari bilan polinevopatiya, VI tip CMT - ko'z (ko'rish nervining atrofiyasi bilan birga).

Klinik ko'rinishlar. Kasallikning barcha turlari polinevropatik sindrom, shu jumladan motorli, hissiy va vegetativ-trofik kasalliklar bilan tavsiflanadi. Autosomal retsessiv uzatish turi bilan kasallikning birinchi

belgilari ko'pincha maktabgacha yoshda paydo bo'ladi; autosomal dominant bilan - 20-30 yoshda yoki undan keyin yuzaga chiqadi. Kasallikning boshlanishida mushaklar kuchsizligi, patologik charchoq va hissiy buzilishlar qayd etiladi - og'riq, paresteziya, distal pastki ekstremitalarda emaklash hissi paydo bo'ladi. Bemorlar bir joyda uzoq vaqt turishdan tezda charchashadi va mushaklardagi charchoqni kamaytirish uchun tez-tez joyida yurishga murojaat qilishadi ("toptami" belgisi).

Kasallikning umumiy alomati oyoqlarning dorsifleksiyasining buzilishi - "osilgan" oyoqlardir. Atrofiyalar dastlab oyoq va oyoq mushaklarida rivojlanadi va odatda nosimmetrikdir. Peroneal mushak guruhi va tibialis oldingi mushaklari asosan ta'sirlanadi, buning natijasida oyoqlar "teskari shishalar" yoki "laylak oyoqlari" shaklini oladi. Oyoqlari deformatsiyalanadi. Oyoqlarning parezlari bemorlarning yurishini o'zgartiradi. Ular oyoqlarini baland ko'tarib yurishadi; poshnalarda yurish mumkin emas. Oyoqlarda o'zgarishlar rivojlanishidan bir necha yil o'tgach, atrofiya qo'llarning distal qismlarida - tenar va gipotenar mushaklarda, shuningdek qo'llarning kichik mushaklarida qo'shiladi. Atrofiya - nosimmetrik; qattiq atrofiya bilan qo'llar "panjali", "maymun" shakliga ega bo'ladi.

Tizza-bo'g'im reflekslari notekis o'zgaradi: Axilles reflekslari kasallikning dastlabki bosqichida pasayadi va tizza refleksi, elkaning ikki boshli va uch boshli mushaklaridan reflekslar uzoq vaqt davomida saqlanib qoladi. Sensor buzilishlar periferik turdagi ("qo'lqop va paypoq turi") yuzaki sezgir buzilishlarni o'z ichiga oladi. Keyinchalik chuqur sezuvchanlikning buzilishi qo'shilishi mumkin, bu esa sezgir ataksiyaning rivojlanishiga olib keladi. Ko'pincha vegetativ-trofik kasalliklar mavjud - qo'l va oyoqlarning gipergidrozi va giperemiyasi. Aql-idrok odatda saqlanib qoladi. Kasallikning keyingi bosqichlarida bo'g'imlarning kontrakturasi va tizza-bo'g'im orqaga tortilishi rivojlanishi mumkin.

Periferik asab tizimining shikastlanishiga qo'shimcha ravishda, kasallikning ba'zi shakllarida miya va orqa miya patologik jarayonlarida ishtirok etish, eshitish, ko'rishning buzilishi, ekstraneural simptomlarning mavjudligi (yurak patologiyasi, suyak deformatsiyasi) bo'lishi mumkin. Kasallikning rivojlanish tezligi irsiylanishni tabiatiga bog'liq va autosomal retsessiv irsiylanishda tezroq bo'ladi.

Diagnostika va differentsial diagnostika. Jarayonning tabiati kasallikning shaklini aniqlash uchun DNK tahlilidan so'ng

elektroneuromiyografiya natijalari asosida belgilanadi. Bu distal miyopatiyadan, irsiy distal orqa miya amyotrofiyasidan, miotonik distrofiyadan, periferik neyropatiyalardan, intoksikatsiyadan, polinevopatiyalar bilan kechadigan yuqumli va boshqa kasalliklardan farqlanishi kerak.

Kasallikning keyingi bosqichlarida, og'ir kardiyomiyopatiyalar bilan, yurak transplantatsiyasi masalasi muhokama qilinishi mumkin, va to'liq atrioventrikulyar blokada bo'lsa, sun'iy yurak stimulyatori implantatsiyasi o'tkazilishi mumkin. So'nggi yillarda bemorning mushak hujayralariga distrofin genlarini kiritishga qodir vektorlarni kiritish bilan gen va hujayra terapiyasi bo'yicha eksperimental tadqiqotlar o'tkazildi.

7.4 Myotonia

Miyotoniya - mushak tonusining buzilishining umumiy xarakterli klinik kompleksi bilan birlashtirilgan nerv-mushak kasalliklarining geterogen guruhi, faol qisqarishdan keyin mushaklarni bo'shashtirishda qiyinchilik bilan namoyon bo'ladigan mushak tonusining buzilishining umumiy xarakterli klinik kompleksi bilan birlashtiriladi. Miyotoniya rivojlanishining sabablari har xil: kongenital miotoniya bir nukleotid mutatsiyalari guruhiga kiradi, distrofik miotoniya esa trinukleotid takrorlarining kengayishiga asoslangan. Tug'ma miotoniya (Leyden - Tomsen - Bekker kasalligi).

Kasallik birinchi marta 1874 yilda Leyden tomonidan aniqlangan. 1876 yilda Tomsen o'z oilasi misolida kasallikning irsiy tabiatiga e'tibor qaratdi (bolalar va ko'plab qarindoshlar - 4 avlodda uning oilasining 20 a'zosi miotoniya aziyat chekdi). Bekker 1966 yilda kasallikning autosomal retsessiv variantini tasvirlab bergan. Chastotasi 0,3 - 0,7 ta 100 000 aholiga to'g'ri keladi. U 7-xromosomaning uzun qo'lida (7q35) lokalizatsiya qilingan genetik nuqson bilan autosomal dominant (Tomsen varianti), kamroq autosomal retsessiv (Bekker varianti) turlarida meros bo'lib o'tadi. Taxminan 30% hollarda molekulyar genetik nuqson xaritada ko'rsatilishi mumkin va hozirgi kunga qadar 40 dan ortiq mutatsiyalar aniqlangan, ular gen bo'ylab taxminan teng taqsimlangan. Mutatsiyalar xlarning miotsitga kirib borishi uchun mas'ul bo'lgan ion kanallarining o'tkazuvchanligining o'zgarishiga olib keladi. Natijada hujayra ichida K^+ to'planadi, bu miotsitlar membranasining de- va repolyarizatsiya tezligining buzilishiga va sarkolemmaning qo'zg'aluvchanligining

oshishiga olib keladi, bu klinik jihatdan mushak tonusining oshishi bilan namoyon bo'ladi.

Klinik ko'rinishlar. Tomson shaklida kasallikning birinchi belgilari asosan 8-15 yoshda paydo bo'ladi. Etakchi belgilar miyotonik spazmlardir - faol kuchlanishdan keyin mushaklarni bo'shatishda qiyinchilik tug'iladi.

Miyotonik spazmlar turli mushak guruhlarida, ko'pincha qo'l, oyoq, chaynash mushaklari va ko'zning dumaloq mushaklarida lokalizatsiya qilinadi.

Barmoqlarning kuchli siqilishi, oyoqlarning uzoq vaqt statik kuchlanishi, jag'larning yopilishi, ko'zlarning qisilishi tonik spazmlarni keltirib chiqaradi. Mushaklarning bo'shashish bosqichi uzoq vaqtga kechiktiriladi va bemorlar qo'llarini tezda yecha olmaydilar, oyoqlari holatini o'zgartira olmaydilar, og'iz va ko'zlarini ocha oladilar.

Takroriy harakatlar miyotonik spazmlarni kamaytiradi ("ishlash qobiliyati" belgisi). Bunday bemorlarda to'satdan surish bilan muvozanatni saqlashga harakat qilganda, butun mushaklarni qoplaydigan aniq miyotonik spazm ko'pincha qayd etiladi. Bemorlar "yiqilgan" kabi qulaydi, bir muddat kishanlangan va harakatsiz qoladi.

Mushaklarning mexanik qo'zg'aluvchanligining ortishi maxsus usullar yordamida aniqlanadi: nevrologik bolg'a 1-barmoqning balandligiga urilganda, u qo'lga keltiriladi (bir necha soniyadan bir daqiqagacha) - "bosh barmoq simptomi" kuzatiladi. Bemorlarning tashqi ko'rinishi o'ziga xosdir: turli mushaklarning diffuz gipertrofiyasi tufayli ular professional sportchilarga o'xshaydi. Palpatsiya paytida mushaklar zich, mustahkam, ammo ob'ektiv ravishda mushaklarning kuchi kamayadi. Tizza-bo'g'im reflekslari normal, og'ir holatlarda ular kamayadi. Kasallik asta-sekin rivojlanadi. Ishga layoqatlilik uzoq vaqt davomida saqlanadi. Bekker shakli bilan 4-12 yoshdagi qizlarda, 17-19 yoshdagi o'g'il bolalarda kasallik boshlanadi. Kasallikning dastlabki belgilari oyoqlarning mushaklarida, bir necha yil o'tgach - qo'llarning mushaklarida paydo bo'ladi. Keyingi bosqichlarda yuz mushaklari ishtirok etadi. Kasallikning klinik ko'rinishlari Tomson miotoniyasiga o'xshaydi, ammo ular yanada aniqroq va ba'zi bemorlarda mialgiya va proksimal mushak guruhlarining zaifligi bilan birga keladi. Mushaklarning gipertrofiyasi kam uchraydi.

Diagnostika va differentsial diagnostika. Tashxis klinik ko'rinishning xususiyatlariga asoslanadi (atletik tana turi, diffuz mushak

gipertrofiyasi, miotonik sindrom, vaqtinchalik zaiflik epizodlari, erta yoshda boshlanishi, qulay prognoz), global elektromiyografiya ma'lumotlari (miotonik javob) va molekulyar genetik tahlil. Kasallik miotoniyaning boshqa shakllaridan, ba'zan progressiv mushak distrofiyalarining psevdogipertrofik shakllaridan farqlanishi kerak.

Nazorat savollari

1. Progressiv mushak distrofiyasini qanday variantlari aniqlangan
2. X- birikkan progressiv mushak distrofiyasining qanday turlari farqlanadi
3. PMD rivojlanishida distrofin oqsilining ahamiyati nimadan iborat
4. PMDda Bekkere va Dyushen shakllarining umumiy va farqli belgilarini tushuntiring
5. Emery-Dreyfus progressiv muskullar distrofiyasini tavsiflang
6. Neyral amiotrofiyalarning kelib chiqishini genetik tavsiflang
7. Qanday nasliy mushak kasalligiga "laylak oyoqlari" belgisi xarakterli
8. Miyotoniya rivojlanishining sabablari
9. Leyden tomonidan aniqlangan nasliy mushak kasalligini tavsiflang
10. Qanday nasliy mushak kasalliklarida bemor "yiqilgan" dek qulaydi, bir muddat kishanlangan va harakatsiz qoladi

VIII-BOB. GEN TERAPIYASI

Inson genomini o'rganishning eng muhim natijasi yangi yo'nalish - molekulyar tibbiyotning jadal rivojlanishi bo'ldi. Bugungi kunda uning paydo bo'lishi tufayli individual genomning (genetik pasport) tuzilishining xususiyatlari, shu jumladan genetik jihatdan aniqlangan ayrim kasalliklarga moyillik genlari haqida ma'lumot olish mumkin.

Tibbiyotning genetizatsiyasi biomeditsinada yangi yo'nalish – gen terapiyasining paydo bo'lishiga olib keldi, u molekulyar biologiya, genetik va hujayra injeneriyasi yutuqlari hamda yangi axborot texnologiyalariga asoslangan.

Dastlab gen terapiyasi deganda mutant genlarni xromosoma DNK darajasida tuzatish orqali irsiy kasalliklarni davolash tushunilgan. Biroq, muammoning murakkabligi olimlarni metodologiya bo'yicha o'z qarashlarini qayta ko'rib chiqishga majbur qildi. Bugungi kunga qadar tadqiqotchilar muammoning bunday yechimiga (ximeroplastika texnologiyasi) faqat "his" yondashuvlariga ega. Genomni sozlash vazifasining murakkabligi tufayli bemorning tanasiga plazmid DNKning bir qismi sifatida to'liq funktsional faol (terapevtik) genlarni kiritishga asoslangan usullar eng keng tarqalgan.

Gen terapiyasi tushunchasi o'simta viruslari tomonidan hujayra o'zgarishi mexanizmlarini tushunishdan so'ng darhol paydo bo'ldi. Viruslar o'zlarining genetik materiallarini xo'jayin-hujayra genomiga barqaror kiritishni amalga oshiradilar va shuning uchun hujayra nuqsonlarini tuzatish va kerak bo'lganda genom kasalliklarini davolash uchun ularni kerakli genetik ma'lumotni hujayralarga etkazish uchun vektor sifatida foydalanish taklif qilindi.

Gen terapiyasi usullarining birinchi klinik sinovlari 1989 yil 22 mayda rivojlangan melanoma holatida o'simta infiltratsiya qiluvchi limfotsitlarni genetik belgilash maqsadida o'tkazildi.

Gen terapiyasi usullari qo'llanilgan birinchi monogen irsiy kasallik adenozin deaminaza genidagi mutatsiya natijasida kelib chiqqan irsiy og'ir immunitet tanqisligi (ADR) edi. 1990 yil 14 sentyabrda Bethesda (AQSh) frantsuz Anderson rahbarligida ushbu noyob kasallikdan aziyat chekkan to'rt yoshli qizchaga ilgari adenozin deaminaza genomi bilan

tanadan tashqarida o'zgartirilgan o'z limfotsitlari bilan transplantatsiya qilindi.

Terapevtik ta'sir bir necha oy davomida kuzatildi, shundan so'ng protsedura 3-5 oylik interval bilan takrorlandi. Uch yillik terapiya davomida ko'rinadigan nojo'ya ta'sirlarsiz o'zgartirilgan T-limfotsitlarni vena ichiga jami 23 marta quyish amalga oshirildi. Davolanish natijasida bemorning ahvoli shunchalik yaxshilandiki, u oddiy hayot kechira oldi va tasodifiy infeksiyalardan qo'rqmadi. 1990 yil 14 sentyabr haqiqiy gen terapiyasining tug'ilgan kuni hisoblanadi.

Tarixan gen terapiyasi irsiy kasalliklarni davolashga qaratilgan edi, ammo shundan beri uning qo'llanish sohasi kengaydi. Hozirgi vaqtda gen terapiyasi yuqumli kasalliklardan tortib, zamonaviy jamiyat kasalliklari (saraton, ateroskleroz, diabet) kabi genetik, irsiy kasalliklarning deyarli barcha spektrini davolashda potentsial universal yondashuv sifatida qaralmoqda.

Zamonaviy ma'noda, *gen terapiyasi* - bu nuqsonli genni tiklash yoki almashtirish, to'liq gen mahsulotini ifodalash yoki mutant va begona genlarning ishini blokirovka qila oladigan genetik konstruktsiyalarni tanaga kiritish orqali gen nuqsonlarini davolash uchun biotibbiyot texnologiyalari to'plamidir.

8.1-Gen terapiyasining asosiy yo'nlashishlari. Gen terapiyasi turlari

Gen terapiyasida maqsadli hujayralar tabiatida farq qiluvchi ikki ta asosiy yondashuv qo'llaniladi va shunga mos ravishda gen terapiyasining ikki turi ajratiladi.

Xomilaning gen terapiyasi. Ushbu turdagi terapiya bilan genetik konstruktsiya rivojlanishning dastlabki bosqichida zigota yoki embrionga kiritiladi (bachadonga genlarning kiritilishi). Kiritilgan material qabul qiluvchining barcha hujayralariga (va hatto jinsiy hujayralarga) etib borishi kutilmoqda, bu esa keyingi avlodga o'tishni ta'minlaydi.

Embriion gen terapiyasida terapevtik genni amniotik bo'shliqqa kiritish orqali yetkazilishi mumkin. Bu ultratovushdan tortib amniyosentezgacha (amniotik qopning ponksiyoni) va *chorion villi* namunalarini tahlil qilishgacha bo'lgan turli usullar yordamida protseduraning o'zini kuzatish nuqtai nazaridan jozibali. Bunday

manipulyatsiyalar klinikada keng qo'llaniladi va homila va ona uchun deyarli butunlay xavfsizdir.

Genetik konstruktsiyalarni homila hujayralariga etkazib berish embrion qon aylanishi orqali kindik venasiga in'ektsiya yo'li bilan amalga oshirilishi mumkin. Hozirda klinikada ultratovush nazorati ostida embrion qonini igna bilan olish tartibi joriy qilingan. Bunday manipulyatsiyalar homiladorlikning oltinchi haftasidan boshlab, agar qon hujayralarni olish yoki kirish mumkin bo'lmagan organlarga gen terapiyasi vektorini etkazib berish zarur bo'lsa, amalga oshirilishi mumkin.

Homila gen terapiyasining aksariyat usullari transgen sichqonlarda ishlab chiqilgan. Chet el DNKsi sun'iy ravishda stimulyatsiya qilingan ovulyatsiya bilan sichqonlardan olingan urug'langan tuxumlarga kiritildi. Keyin tuxumlar bachadoniga joylashtirildi. Ushbu usul yordamida miyelin somatotrop gormonining irsiy tanqisligi bo'lgan sichqonlarning holatini sezilarli darajada yaxshilash mumkin edi. Bunday tajribalarda gen ekspressiyasini tartibga solish va irsiy kasalliklar patogenezi bo'yicha muhim ma'lumotlar olindi. Biroq, hozirgacha transgen hayvonlar faqat 15-20% in'ektsiya qilingan DNKli tuxumdan olinadi va hayvonlarning atigi 20-30% kiritilgan genni ifodalaydi. Bundan tashqari, begona DNKning hujayra genomiga beixtiyor kiritilishi tufayli xo'jayin genlarining shikastlanishi (insertsional mutagenez) xavfi mavjud bo'lib, bu protein etishmovchiligi yoki regulyatsiyaning buzilishiga olib keladi, bu esa xavfli o'smaga olib kelishi mumkin.

Shunday qilib, homila gen terapiyasi insonning irsiy kasalliklarini davolash uchun hali etarli darajada ishlab chiqilmagan. Shu bilan birga, embrion hujayralar bilan o'tkazilgan tajribalarda ishlab chiqilgan usullar bachadon rivojlanishining dastlabki bosqichida irsiy kasalliklarni prenatal diagnostika qilish uchun ishlatilishi mumkin.

Somatik gen terapiyasi. Ushbu yondashuv bilan genetik material faqat somatik hujayralarga kiritiladi va u jinsiy hujayralarga o'tkazilmaydi. Somatik gen terapiyasida genetik konstruktsiyalar tizimli ravishda - *in vivo* (vena ichiga, mushak ichiga) va mahalliy - *in situ* (tomirlar, organlar, o'smalar) kiritilishi mumkin, bu eng afzalroq va terapevtik protokollarning asosini tashkil qiladi.

Agar homila gen terapiyasi insonning irsiy kasalliklarini davolash uchun hali maqbul bo'lmasa, u holda somatik gen terapiyasi allaqachon klinik amaliyotda qo'llaniladi.

8.2 Organizmga terapevtik konstruktorlarni kiritish (etkazib berish) usullari.

Somatik gen terapiyasi vaqtida bemorga terapevtik genetik konstruksiyani kiritishning uchta turli texnologiyasi (usullari) mavjud - *in vivo*, *in situ* va *ex vivo* texnologiyasi (qon orqali tizimli yuborish) hali amaliyotga tatbiq etilmagan.

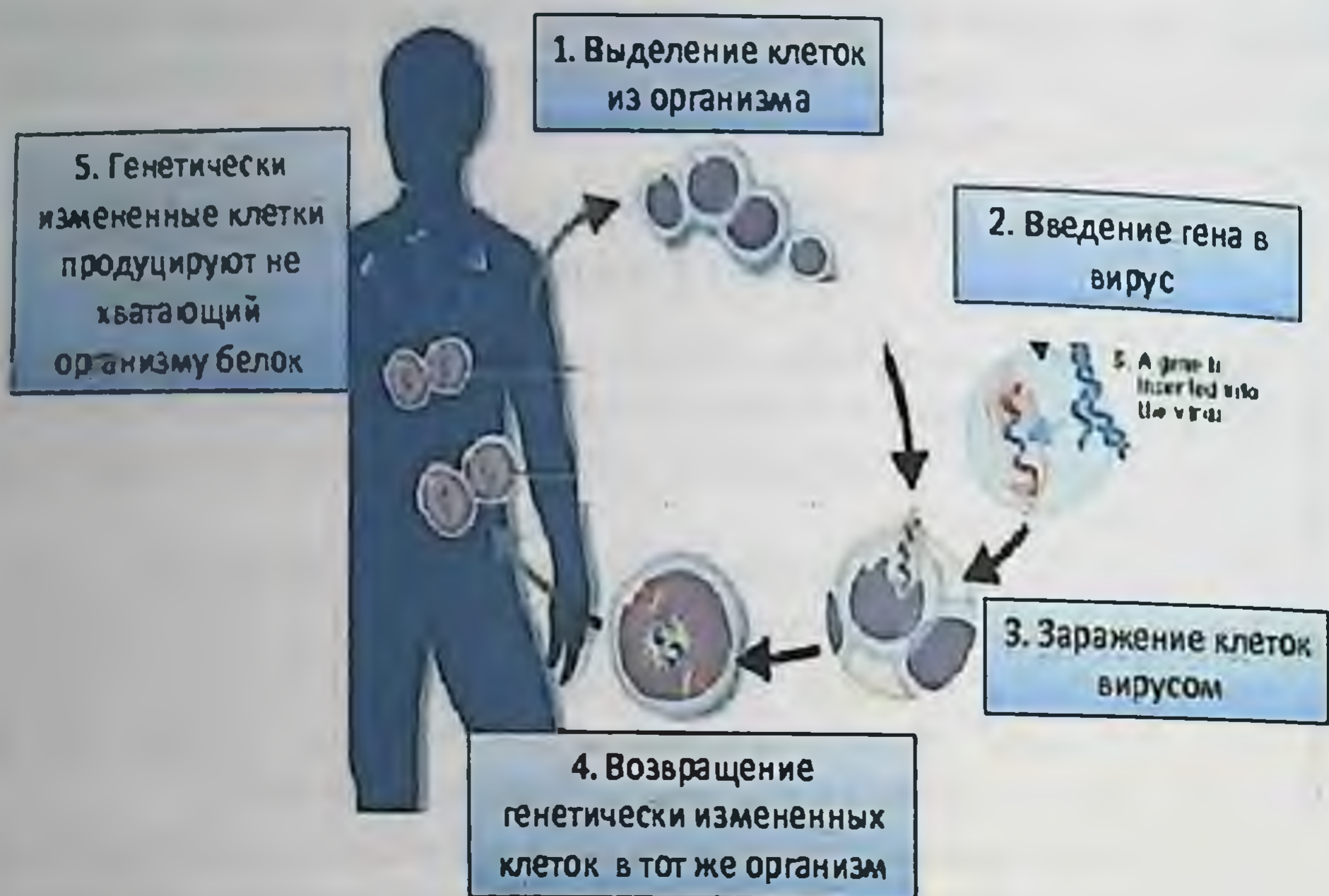
Bu turli xil potentsial maqsadli to'qimalar (teri, mushaklar, o'pka, miya, jigar, qon hujayralari va boshqalar) tomonidan kelib chiqqan terapevtik protokollarni ishlab chiqishdagi qiyinchiliklar bilan bog'liq. Ko'p turli maqsadlar genetik konstruksiyani maqsadli etkazib berish uchun o'ziga xos va samarali tizimlarni yaratishni talab qiladi.

In situ gen terapiyasi. Ushbu texnologiya genetik konstruktsiyalarni (ko'pincha virusli vektorlarning bir qismi sifatida) mahalliy, to'g'ridan-to'g'ri tananing to'qimalariga etkazib berishni o'z ichiga oladi. Ushbu qo'llash usuli ikkita shartni talab qiladi: birinchisi- *maqsadli* hujayralarga osonlik bilan kirish mumkin bo'lsa, ikkinchi *shartli* - genetik konstruksiyaning maqsadli hujayralarga to'g'ridan-to'g'ri kirib borishi va terapevtik genni uzoq vaqt va yuqori darajada ifodalashi.

In situ gen terapiyasiga misollar: nafas yo'llarining epiteliysiga adenoviral vektorning bir qismi sifatida terapevtik genni mahalliy kiritishga asoslangan *mukovistsidozli fibroz* gen terapiyasi; yomon xususiyatli neoplazmalarni davolashda o'simta massasiga genetik injenerlik konstruktsiyalarini kiritish.

Ex vivo gen terapiyasi. Bu bemorning o'z (autolog) hujayralarini transplantatsiya qilish (infuzion) ga asoslangan texnologiya. Bunday yondashuv bilan hujayralar tanadan ajratiladi, ularga kerakli genetik ma'lumotlar kiritiladi va keyin o'sha organizmga qaytariladi (8.1-rasmi). Bu hujayralar immunitet tizimi tomonidan rad etilmaydi.

Ex vivo gen terapiyasining afzalligi shundaki, hosil bo'lgan transformatsiyalangan hujayralar tanaga ko'chirilgunga qadar to'liq xarakterlanadi, bu hujayralarning ko'plab klonlari olinadi va kerakli genning yuqori darajada ifodalangan klonlari tanlanadi va zarar etkazishi mumkin bo'lgan xavfli o'zgarishlarga ega bo'lgan klonlarni chiqarib tashlash mumkin.



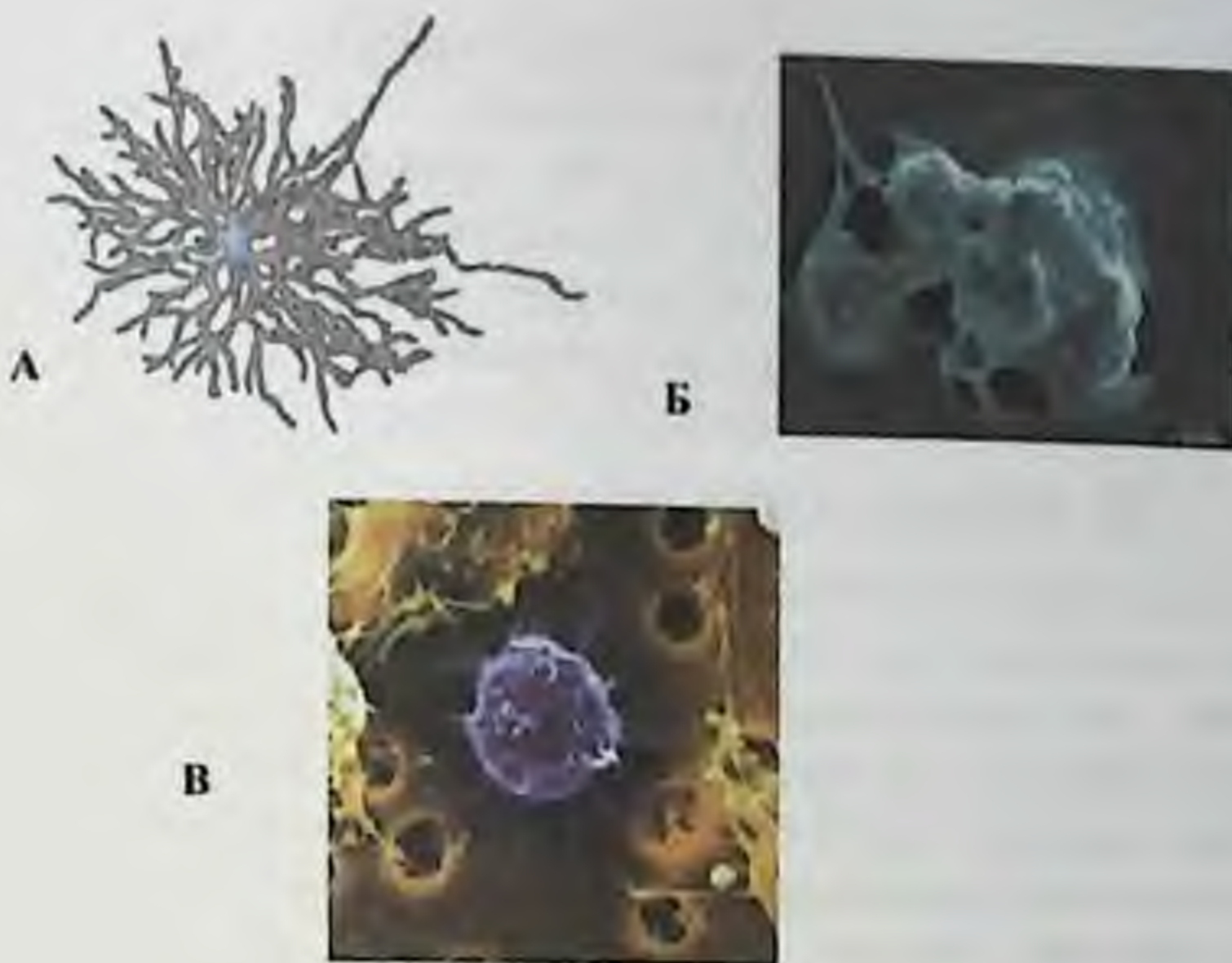
8.1-rasm. Ex vivo gen terapiyasining bosqichlari.

Ex vivo texnologiyasidan foydalanish ma'lum bir turdagi hujayralar (limfotsitlar, gematopoetik ildiz hujayralari, fibroblastlar, keratinotsitlar yoki gepatotsitlar) tanadan olib tashlanishi va tanadan keyin tanaga qaytarilgan taqdirda funktsional genni maqsadli etkazib berish muammosini *in vitro* transfeksiya hal qiladi.

Ex vivo strategiyasini amalga oshirish uchun avtogen birlamchi hujayralar (blastotsitlar) genetik ma'lumotni etkazib berish vositasi sifatida ishlatilishi mumkin.

Birinchi tajribalar kattalar donorlaridan tanlangan, transfeksiya qilingan va keyin markaziy asab tizimining to'qimalariga joylashtirilgan asosiy astrositlar bilan o'tkazildi, bu hujayralar kiritilgan genning uzoq muddatli ifodasini saqlab qoldi (2A-rasm).

Zo'r surrogat hujayralar fibroblastlar bo'lib, ular uzoq vaqt davomida o'zgarishsiz kulturada ko'payish qobiliyatiga ega, donorlardan tanlash uchun osongina mavjud va kiritilgan genlarning ifodasini to'liq qo'llab-quvvatlaydi. So'nggi yillarda turli kasalliklar uchun gen terapiyasida fibroblastlardan foydalanishga qaratilgan ko'plab tajribalar o'tkazildi (8.2 B-rasm).



8.2-rasm. Gen terapiyasida ishlatiladigan blastotsitlar

A - markaziy asab tizimining asosiy astrositlari; B - fibroblast; B - qizil suyak iligining ildiz hujayralari

Biroq, turli xil blastokistlarni qo'llashda, ular "mahalliy bo'lmagan" to'qimalarga transfeksiya qilinganidan keyin joylashtirilganda qiyinchiliklar paydo bo'lishi mumkin. Misol uchun, fibroblastlar markaziy asab tizimining to'qimalariga ko'chirilganda, ular tizimning to'g'ri ishlashiga xalaqit beradigan kollagenlar va boshqa teriga xos moddalarni ifodalaydi. Bu muammolarning barchasini ildiz hujayralari yordamida bartaraf etish mumkin (8.2 B-rasm).

Ildiz hujayralarining asosiy afzalligi ularning tananing har qanday to'qimalariga yuqori darajada mos kelishidir, bu ularning uzoq muddatli omon qolishini va kiritilgan genetik konstruksiyalarning uzoq muddatli ifodasini saqlab qolishni anglatadi.

Periferik qondan eng ko'p ishlatiladigan gematopoetik ildiz hujayralari. Ular keng plastisiyaga ega, to'plash va keyinchalik qonga qaytish uchun osongina kirish mumkin. Ularning ma'lum organlarga (miya, miyokard) birlamchi oldindan belgilanishi kerakli organga mustaqil ravishda joylashishni nazarda tutadi.

Suyak iligidan kelib chiqqan ildiz hujayralari, ularning mavjud emasligi, etishtirishning murakkabligi va virusli vektorlar bilan

transfeksiyaning past samaradorligi tufayli gen terapiyasi manipulyatsiyasi uchun kamroq mos keladi.

Xomilaning ildiz hujayralaridan foydalanish metodologiyasi o'rganilmoqda. Xomilaning ildiz hujayralari juda yaxshi o'stirilgan va klassik usullar yordamida transfeksiya qilinishi mumkin. Ushbu hujayralarni Parkinson kasalligi, neyrodegenerativ kasalliklar va diabetni davolashda qo'llash bo'yicha tajribalar o'tkazilgan.

8.2 Xromosoma DNK darajasida genni tuzatish

Gen funksiyasini uni almashtirish yoki ko'paytirish orqali tiklash. Bunday yondashuv, masalan, retsessiv irsiy kasalliklarni davolashda, hujayralar gen funksiyasini yo'qotganda va davolanish uchun bu funktsiyani tiklash kerak bo'lganda qo'llanilishi mumkin.

Ideal strategiya kasal genni yoki uning bir qismini kesib tashlash va uni sog'lomi bilan almashtirishni o'z ichiga oladi. Bu maqsadli yo'l bilan amalga oshirilishi mumkin. Targeting (inglizcha "target" - maqsad) - genomning ma'lum bir joyiga gen terapiyasi konstruktsiyasini kiritish, bu genni haqiqatan ham tabiiy tartibga solish usuli bilan ta'minlashga imkon beradi. Samarali gomologik rekombinatsiyaga erishish uchun kiritilgan konstruktsiyalar tarkibiga rekombinatsiyaga eng moyil bo'lgan transgenlarning hujayra genomiga kiritilishini ta'minlaydigan selektiv markerlar mavjud. Biroq, qo'shimcha ketma-ketliklar bilan turli genlarni nishonga olish inson hujayralarining yomon xususiyatli transformatsiyasiga olib kelishi mumkin bo'lgan va oldindan aytib bo'lmaydigan oqibatlar bilan murakkablashadi.

Hozirgi vaqtda maqsadlilikka yaqin bo'lgan boshqa tuzatish usuli qo'llaniladi, bu kasal gen hujayrada saqlanib qolishi sharti bilan sog'lom genlarni kiritishni o'z ichiga oladi. Qo'shimcha sog'lom gen hujayra yoki organizmda etishmayotgan mahsulot miqdorini oshiradi. Bu usul *to'ldiruvchi* (augmentativ) *gen terapiyasi* deb ataladi. Shu bilan birga, bunday terapiya paytida insertion mutagenез sodir bo'lishi mumkin va transgen ekspressiyasini to'g'ri tartibga solish buziladi. Disregulyatsiya qilingan transgen *ektopik* deb ataladi.

Ximerli oligonukleotidlar yordamida genetik nuqsonlarni tuzatish. Gen terapiyasining bunday modifikatsiyasi boshqa gen terapiyasi yondashuvlariga nisbatan bir qator muhim afzalliklarga ega. Birinchidan, u yoki bu nuqsonni tuzatish vaqtida gen mahalliy tartibga soluvchi elementlarning nazorati ostida qoladi. Ikkinchidan, tuzatish ham retsessiv,

ham dominant mutatsiyalarni tiklashga qaratilgan bo'lishi mumkin. Uchinchidan, tuzatish zaif immunogen bo'lgan kichik sintetik molekulalardan foydalanishni o'z ichiga oladi. To'rtinchidan, kichik molekulalardan foydalanish ularning hujayra ichiga, keyin esa yadroga kirib borishini osonlashtiradi. Va nihoyat, samarali ishlab chiqilgan genni tuzatish bitta davolash kursida muvaffaqiyatli qo'llanilishi mumkin.

Ximeroplastika - bu gomolog juftlarni hosil qilish va DNK dupleksi bilan o'ziga xos gomolog rekombinatsiyani amalga oshirishga qodir bo'lgan ximerli bir yoki ikki zanjirli RNK / DNK oligonukleotidlaridan (ximeroplastlar) foydalanish.

Birinchi ximer DNK-RNK 68-a'zosi ikki zanjirli oligonukleotid edi (8.3-rasm). Ushbu ximeroplastning bir ipi chetlarida o'nta 2'-metillangan RNK qoldig'i bilan yonma-yon joylashgan DNK qoldiqlarining markaziy pentamer blokidan iborat edi (O-metilatsiya RNKning RNK ketma-ketligini parchalanishiga to'sqinlik qiladi).

Ikkinchi zanjir komplementar DNK zanjiri bilan ifodalangan. Ximerning ikkilamchi tuzilishi qirralarda politimidinli ilgichlar bilan ta'minlangan. Molekulalarning uchlari GC asoslari bilan birlashtiriladi, bu esa DNK pentamer barqarorligining ekzonukleaz zanjiri politimidin ilgichlari O-metillangan RNK qoldiqlarini oshiradi.



8.3-rasm. Ximeroplast

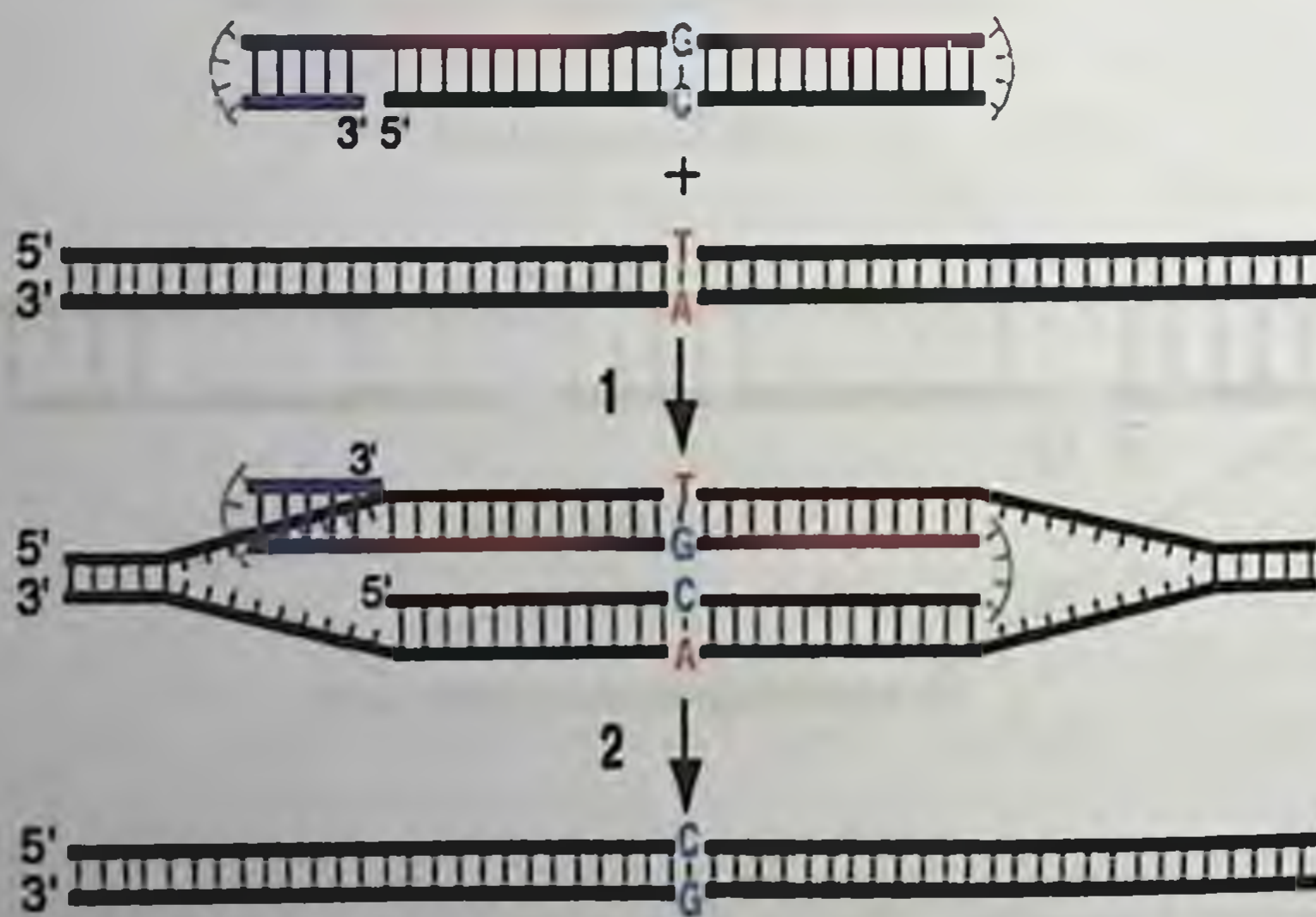
Olingan ximerning 3'- va 5'-uchlari faqat taxminiydir, lekin bu ximerning keyingi ishini joyida bajarish va rekombinaz oqsillarining mumkin bo'lgan biriktirilishi uchun yopiq emas. Ochiqlik molekulaning etarlicha moslashuvchan bo'lishiga imkon beradi, bu uning gomologik

zanjir bilan o'zaro ta'sir qilish qobiliyatini oshiradi. Ikkala ip ham, yuqori va pastki, genomik nishonga gomolog, ximerik ipdagi pentamerik DNK hududi bundan mustasno.

Ximeroplastlarning hujayra ichiga kiritilishi lipozomalar yordamida amalga oshiriladi. Hujayra ichiga kirganda, ximer maqsadli genning nukleotidlari bilan gomologik juftlarni juda aniq hosil qiladi, *mismech* (inglizcha mismatch- mos kelmaslik) bundan mustasno - ikkita nukleotid asoslari o'rtasidagi nomuvofiqlik maydoni almashtirildi. Ushbu nomuvofiqliklarning shakllanishi ixtisoslashtirilgan hujayrali DNK ta'mirlash tizimini ishga tushirishga olib keladi (8.4-rasm).

Ximeroplastika texnologiyasi turli ob'ektlarda - limfoblastlar, o'simlik hujayralari, xamirturushlar sinovdan o'tkazildi. Tasviriy tajribalar albinos sichqonlarining melanotsitlari bilan o'tkazilgan tajribalar edi - ximeroplastlardan foydalanish melanin sintezi uchun asosiy ferment bo'lgan tirozinaza genini tiklashga olib keldi.

Ushbu omilda nuqsonli kalamushlarda koagulyatsion omil IX genini tuzatishga qaratilgan ximeroplast yaratildi. Ximeroplastni jigarga maqsadli etkazib berish retseptorlari faqat hepatotsitlarda mavjud bo'lgan asialoglikoprotein bilan birlashtirilgan transport pufakchalarining bir qismi sifatida ta'minlandi.



8.4-rasm. Joyga xos gomologik rekombinatsiya jarayonida ximeroplast yordamida genetik nuqsonni tuzatish.

Natijada, qonda kalamushlarning 15-40 foizida IX omil aniqlangan. Qayta tiklangan genlar ikki yil davomida oddiy mahsulotni kodlash qobiliyatini saqlab qoldi.

Ximeroplastlardan foydalanish giperlipidemiya va erta ateroskleroz rivojlanishiga olib keladigan apolipoprotein E mutant izoformini kodlovchi genni korreksiya qilishda ijobiy natijalar berdi. Hujayra kulturasida bo'yicha tajribalar hujayralarning 54 foizida genlarni tuzatishga olib keldi. Laboratoriya hayvonlarida o'tkazilgan tajribalarda ta'sir 25% hollarda namoyon bo'ldi.

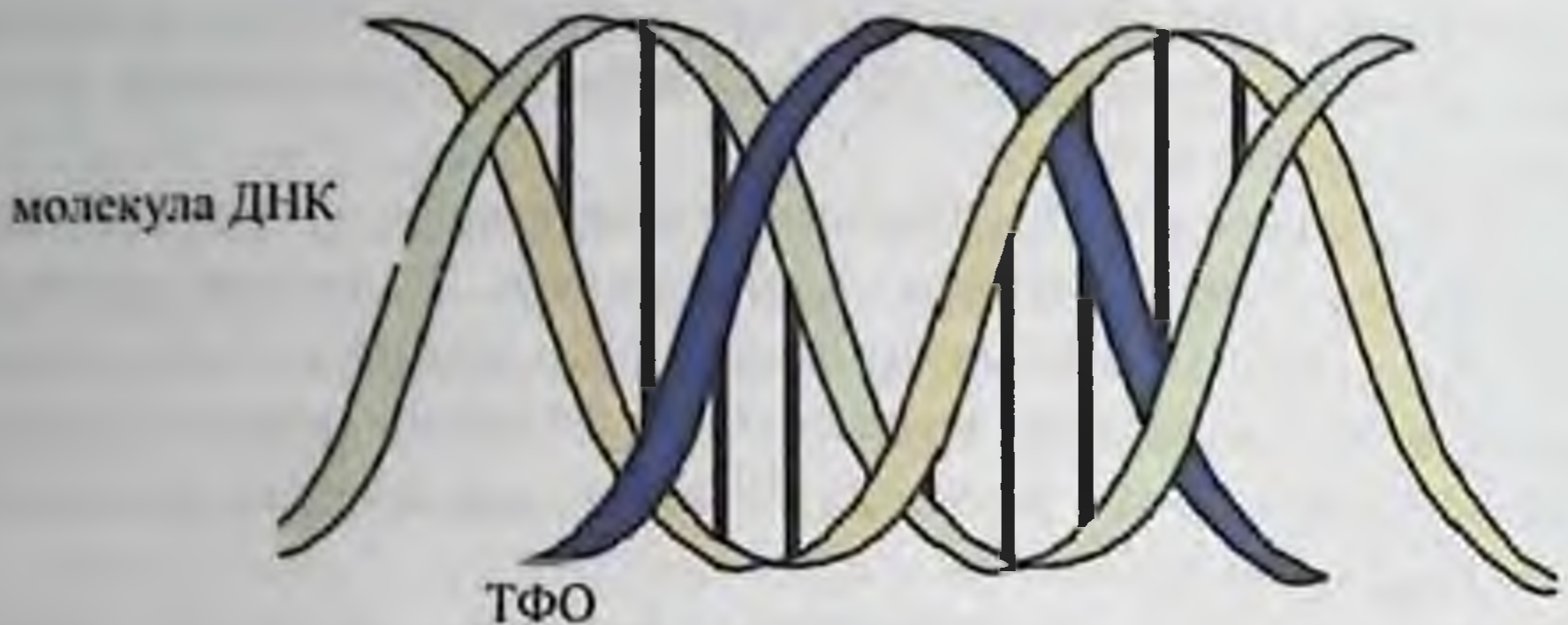
Ximeroplastika texnologiyasi b-globin genining ikkinchi intronidagi nuqta mutatsiyasidan kelib chiqqan b-talassemiya shakllaridan birida ham qo'llanilgan. Ushbu mutatsiya intronning haqiqiy qo'shilish joyi sifatida tan olinishiga olib keladi. Natijada, intronning bir qismi qayta ishlangan mRNKga kiradi, o'qish ramkasi siljiydi va kesilgan oqsil hosil bo'ladi. Mutant intronni to'ldiruvchi antisensli kimeroplast, u bilan gibridlanadi, noto'g'ri joylashishni bloklaydi. Bunday antisensli oligonukleotidni odamning malign eritrotsitlar progenitori ildiz hujayralari kulturasiga kiritish natijasida normal b-globin zanjirlari soni 50% ga oshdi.

Ximeroplastika paytida yuzaga keladigan asosiy muammolar quyidagilar:

- Muayyan nuqsonni aniqlash va molekulyar genetik tavsiflash;
- ma'lum bir ximeroplastni qurish;
- ximeroplastning rekombinaz oqsillari bilan o'zaro ta'siri uchun sharoit yaratish;

Qayta tiklash tizimini faollashtirish.

Genetik nuqsonlarni tuzatish uchun bitta zanjirli oligonukleotidlardan foydalanish mumkin, ularning ishlashi rekombinazlarning ishtirokini talab qilmaydi. Bir zanjirli DNK yoki RNK molekulalari genomdagi gomopurin hududlari bilan vodorod aloqalarini hosil qilish orqali DNK bilan barqaror va o'ziga xos uchinchi darajali tuzilmalar hosil qilishi mumkin (8.5-rasm). Bunday bir ipli oligonukleotidlar tripleks hosil qiluvchi oligonukleotidlar (TFO) deb ataladi.



8.5-rasm. TFO ishtirokida DNKning uchinchi darajali strukturasi shakllantirish

Birinchi navbatda blokerlar sifatida TFO foydalanildi, chunki ularning transkripsiya faktorini bog'lash joylarini bir-biriga yopishgan holda transkripsiyani inhibe qilish qobiliyati ko'rsatilgan. Ushbu yo'nalishdagi birinchi muvaffaqiyatlarga tadqiqotchilar c-myc onkogenining transkripsiyasini inhibe qilishda erishdilar. Shu bilan birga, turli polimerazalarni, shu jumladan RNK polimeraza II va RNK polimeraza III ni kodlovchi genlar bilan olib borilgan keyingi ishlar TFO dan to'g'ridan-to'g'ri kodlash hududlarini blokirovka qilish uchun foydalanish imkoniyatini ko'rsatdi.

Misol sifatida sichqoncha g-globulin genidan foydalanib, gen transkripsiyasini kuchaytirish uchun TFO dan foydalanish ko'rsatildi. Misol sifatida sichqon g-globulin genidan foydalanib, gen transkripsiyasini kuchaytirish uchun TFO dan foydalanish ko'rsatildi. In vitro sharoitda TFO ning transaktivator oqsil domenlari bilan o'zaro bog'lanishi natijasida transkripsiyani tartibga solishda ishtirok etadigan peptid nuklein kislotalari PNK (inglizcha «peptide nucleic acids» dan) olingan.

Ushbu tuzilmalar DNK bilan o'zaro ta'sirlashib, DNK halqalarining shakllanishiga olib keladi. Agar DNK halqasining nukleotidlar ketma-ketligi genning kodlash mintaqasi bo'lsa va "transkripsiya pufakchasi" bo'lsa, unda bunday genning ifodasi bir necha marta ortadi. Shunisi e'tiborga loyiqki, nafaqat DNK halqasida lokalizatsiya qilingan gen, balki qo'shni genlar ham ifodalanishining ortishi kuzatildi.

Keyinchalik, TFO turli mutagenlar bilan birlashtirilgan tadqiqotlar paydo bo'ldi, birikma genomda saytga xos zararga olib keldi (8.6-rasm), bu esa, o'z navbatida, ta'mirlash tizimlarining faollashishiga yordam berdi.

TFO bilan o'zaro bog'lanish uchun ishlatiladigan mutagenlardan biri psoralendir. Psoralen bilan bog'langan TFOlar ikki zanjirli DNK molekulasiga kiritiladi va ultrabinafsha nurlanish bilan faollashadi. Olingan zarar eksizyonli tuzatish mexanizmlarini ishga tushirishga olib keladi.



8.6-rasm. Tripleks hosil qiluvchi oligonukleotidlar psoralen bilan bog'langan

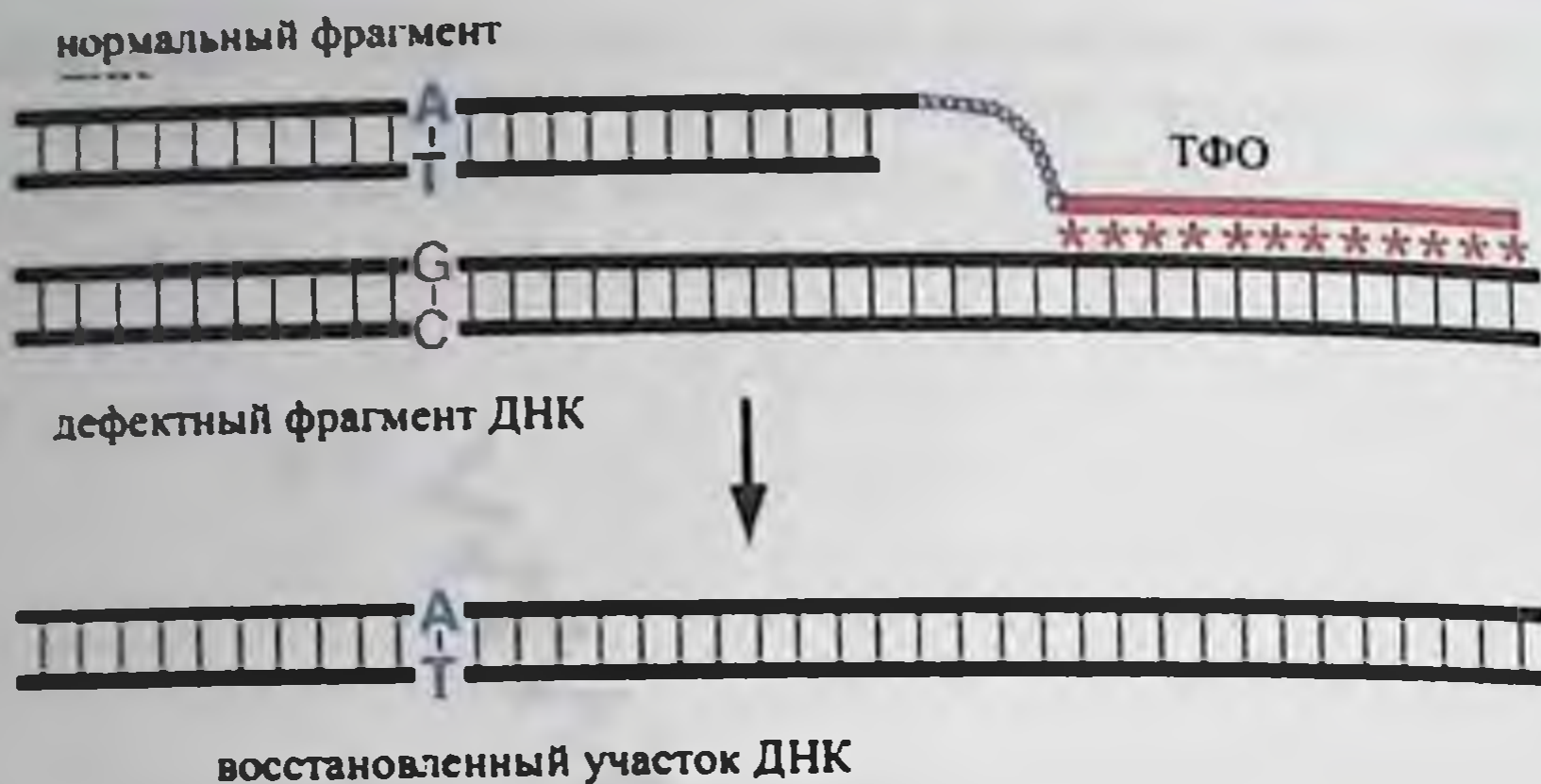
Biroq, mutagenlarsiz DNK molekulasi bilan bog'langan TFOlarning o'zlari ham hujayralar tomonidan begona tuzilmalar sifatida ko'rib chiqiladi, bu gomologik rekombinatsiyaga va eksizyon rekombinatsiyasiga olib keladi.

TFO yordamida hosil bo'lgan uch zanjirli DNK mintaqalari ushbu bo'laklarda DNKning tiklanishini keltirib chiqaradigan ma'lumotlar TFO ishtirokida ijobiy gen terapiyasi texnologiyalarini ishlab chiqishga olib keldi. TFO shikastlangan gomologik hududni almashtirishga qaratilgan kichik DNK fragmenti bilan bog'liq edi.

TFO ketma-ketligi shikastlangan hududga qo'shni hududni to'ldiruvchi edi. Ushbu molekulalarning tripleks qismi ta'mirlash tizimlarini faollashtirdi va DNK fragmenti tufayli nuqsonli DNK mintaqasi bilan gomologik rekombinatsiya sodir bo'ldi (8.7-rasm).

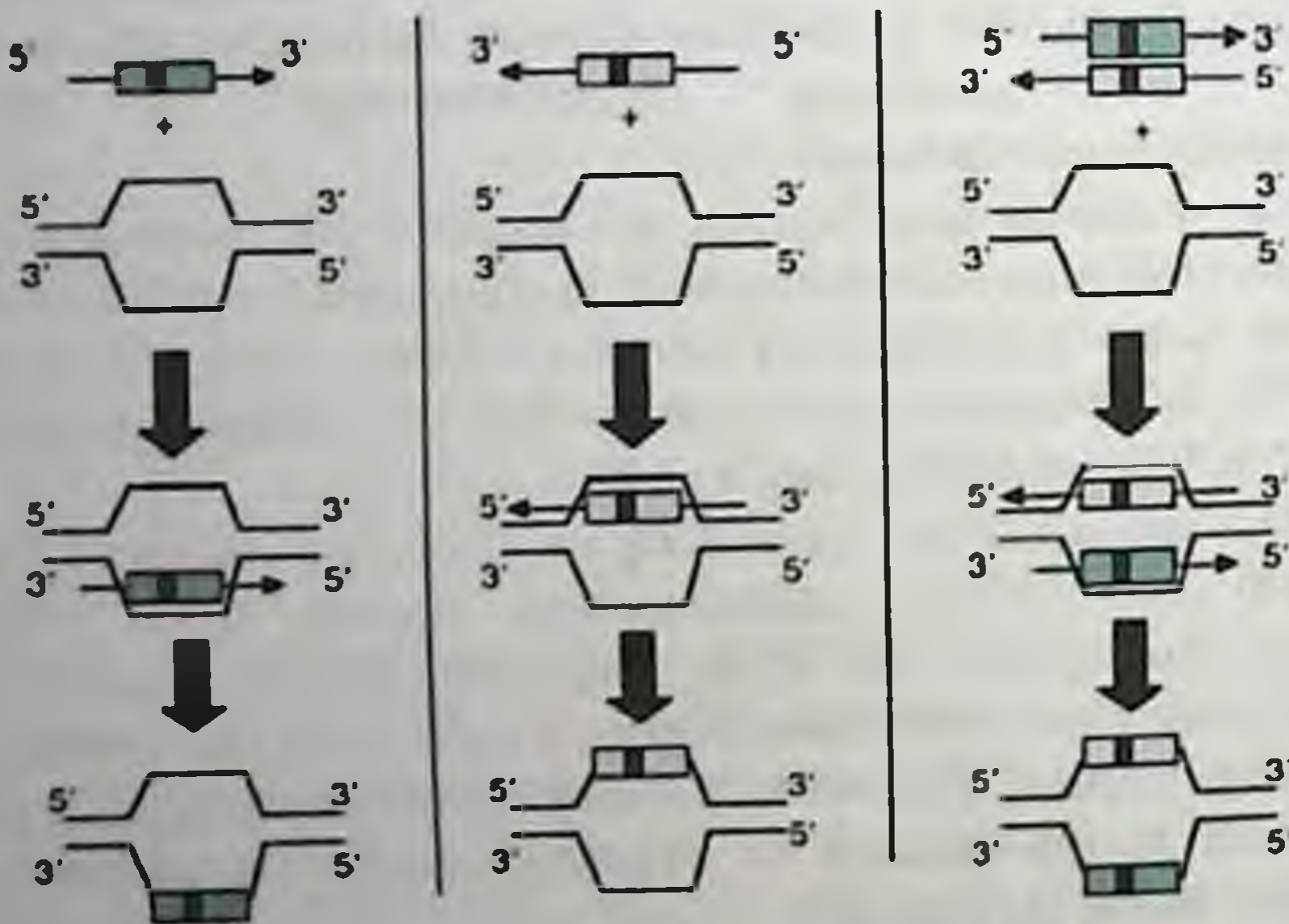
Hozirgi vaqtda TFO konstruktsiyalarini hujayra darajasida genetik shikastlanish joyiga etkazish va organizm darajasida etkazib berish usullari faol ishlab chiqilmoqda.

Eng muvaffaqiyatli etkazib berish usullari elektroporatsiya, mikroin'ektsiya va kation-lipid texnologiyasi hisoblanadi. TFO ning gen nuqsonlari bo'lgan sichqonlarga intraperitoneal in'ektsiyalari ham ijobiy natijalarga olib keldi.



8.7-рasm. TFO sabab bo'lgan rekombinatsiya

Genni tuzatishning yana bir turi **kichik fragmentlarning gomologik rekombinatsiyasiga** asoslangan - **SFHR** (ingiliz tilidan *small fragment homologous replacement* - kichik fragmentning gomologik o'rini bosish). Buning uchun faqat kodlanmaydigan hududlarga to'g'ri keladigan, uzunligi bir necha yuz nukleotid bo'lgan bir zanjirli yoki ikki zanjirli DNK fragmentlari qo'llaniladi (8.8-rasm).



8.8-rasm. Bir va ikki zanjirli DNK fragmentlarini o'z ichiga olgan gomologik rekombinatsiya variantlari

DNK fragmentlari polimeraza zanjiri reaksiyasi (PZR) yordamida olinadi. Biroq, SFHR mexanizmi hali aniq o'rnatilmagan.

Rekombinazlarning oraliq tuzilmalarni yaratishda va keyinchalik genetik material almashinuvida ishtirok etishi taxmin qilinadi.

Ushbu turdagi tuzatish laboratoriya hayvonlari va turli xil mutatsiyalarni o'z ichiga olgan hujayra kulturalarida sinovdan o'tkazilmoqda (kistik fibrozda transmembran o'tkazuvchanligini tartibga soluvchi genning mutatsiyasi; Dyuken muskul distrofiyasi rivojlanishi bilan bog'liq mutatsiyalar; o'roqsimon hujayrali anemiyada b-globin genining mutatsiyalari).

Turli xil kelib chiqishi hujayra kulturalarida genlarning shikastlanishini tuzatish uchun SFHR dan foydalanish bo'yicha eksperimental tadqiqotlar 15-20% hollarda, hayvonlar modellarida esa faqat 4% hollarda ijobiy natijalarni ko'rsatdi.

8.3 Gen kasalliklari diagnostikasida zamonaviy texnologiyalar

Bundan atigi 20 yil oldin insonning irsiy patologiyasini o'rganishning eng nozik usullari differensial bo'yalgan xromosomalarning sitogenetik tahlili va elektroforez va xromatografiya yordamida metabolitlar va fermentlarning biokimyoviy tadqiqotlari edi. 1980-yillarning ikkinchi yarmidan boshlab vaziyat tubdan o'zgardi. DNKni izolyatsiyalash, klonlash, sekvensiyalash, duragaylashning yangi usullari allaqachon irsiy patologiyani tashxislashning laboratoriya va klinik amaliyotiga kirib kelgan.

Irsiy kasalliklar shakllarining xilma-xilligi (ularning 4000 dan ortig'i allaqachon ma'lum), ularning klinik ko'rinishlarining o'zgaruvchanligi va ko'pincha radikal davolashning yo'qligi ushbu kasalliklarga tashxis qo'yishning aniq erta (klinikgacha va prenatal) usullarini ishlab chiqish ayniqsa muhimdir.

Bu birinchi navbatda, DNK diagnostikasi, molekulyar sitogenetika, nozik biokimyoviy va immunodiagnostika, kompyuter ma'lumotlarini tahlil qilish. Ushbu taqdimotda biz ulardan ikkitasi - gen patologiyalarini aniqlash metodologiyasining tarkibiy qismi bo'lgan polimeraza zanjiri reaksiyasi usuli va kasalliklarni laboratoriyagacha tashxislash imkonini beruvchi axborot texnologiyalari haqida to'xtalamiz.

Gen patologiyalarini aniqlashda axborot texnologiyalari

Gen patologiyalarining turli sindromlari va ularning molekulyar sabablari to'g'risidagi bilimlarning to'planishi irsiy va boshqa gen kasalliklarini laboratoriyagacha tashxislash uchun yangi axborot texnologiyalarini ishlab chiqish uchun asos bo'ldi. So'nggi yillarda

Rossiyada sitogenetik xaritalash va inson rivojlanishidagi nuqsonlar uchun ixtisoslashtirilgan kompyuterlashtirilgan axborot qidiruv tizimlarini yaratishda muvaffaqiyatga erishildi.

Kompyuter diagnostikasi tizimlarining tibbiy yo'nalishi qo'yilgan vazifalar va qo'llash darajasi bilan belgilanadi:

1) differensial qatorni qurish bilan tekshirishning laboratoriyagacha bo'lgan bosqichida dastlabki diagnostika;

2) patologiyani keyingi yakuniy nozologik identifikatsiyalash uchun optimal tadqiqot usulini tanlash diagnostikasi;

3) mavjud ma'lumotlar (klinik va paraklinik) asosida aniq tashxisni shakllantirish (asoslash) bilan nozologik diagnostika;

4) xavfli sharoitlarda qaror qabul qilish (parvarish darajasini boshqarish) uchun asos sifatida vaziyatning og'irligini baholash bilan indikativ diagnostika.

Rossiya Tibbiyot fanlari akademiyasining Tibbiy genetik tadqiqotlar markazi ikkita: "SYNGEN" va "CHRODYS" kompyuter ma'lumotlarini qidirish tizimini (AQT) ishlab chiqdi. Ushbu tizimlar birlamchi diagnostika, karyotipik tadqiqotlar uchun ko'rsatmalarni aniqlash va inson morfogenezi fundamental o'rganishga qaratilgan.

Tug'ma nuqsonlarning 1920 sindromini o'z ichiga olgan "SYNGEN" tizimi ob'ektiv tashxisni o'rnatishni sezilarli darajada tezlashtiradi. 2000 ga yaqin sindrom va 1500 ta belgidan iborat lug'atga ega ushbu kompyuter tizimi dastlabki klinik xususiyatlaridan kelib chiqqan holda nomzod tashxislari ro'yxatini tezda tuza oladi. Shunday qilib, "SYNGEN" axborot-qidiruv tizimi kasalliklarning sindromli shakllarini aniqlashga yordam beradi va tug'ma kasalliklarning oldini olishda ajralmas vositaga aylanishi mumkin. Tug'ma nuqsonlarning ko'p holatlari u yoki bu sindromga tegishli bo'lsa-da, amalda, kompyuter tizimlaridan foydalanmasdan, ularning yarmi tan olinmagan holda qolmoqda.

"CHRODYS" tizimi xromosoma muvozanati buzilgan taqdirda feno-karyotipik korrelyatsiyalarni tahlil qilish imkonini beradi. Tizimda, yuqoridagilardan farqli o'laroq, kasalliklarning umumlashtirilgan tasvirlari emas, balki birlamchi tavsiflar qo'llaniladi.

Fenotipik ko'rinishlarning umumiylikiga qaramay, autosomal sindromlar morfogenezi buzilishi belgilarining xarakterli assotsiatsiyasi bilan ajralib turishi ko'rsatildi, bu kompyuter tizimlaridan foydalangan holda bir nechta VPRlarni tan olish uchun asos bo'lib xizmat qiladi.

Yangi kompyuter texnologiyalari shifokorlarga tez tibbiy tajriba almashish imkonini beradi. Hech bir nashr yangi ma'lumotlar oqimidan xabardor emas. Shu nuqtai nazardan, noyob genetik ma'lumotlar banklari alohida ahamiyatga ega. "CHRODYS" tizimi 600 dan ortiq xromosoma sindromlari to'g'risidagi ma'lumotlarni o'z ichiga oladi, aniq belgilangan yoki barcha autosomalar uchun mumkin bo'lgan shakllar sifatida e'lon qilingan (ular patologiyaning har bir turi uchun bir nechta yoki bitta holatlar bilan ifodalanadi).

Kompyuterlashtirilgan tibbiy sitogenetik bankni yaratish bo'yicha ishlar yakunlandi, unda 2351 nafar bemorda aniqlangan 624 ta autosomalarning mono- va trisomiyalari haqidagi ma'lumotlar mavjud.

Bank genomni sitogenetik xaritalash uchun mo'ljallangan va allaqachon Rossiyada tibbiy genetik konsultatsiyalarda xromosoma anomaliyalarini tashxislash uchun foydalanilmoqda.

AQT Rossiyaning bir qator mintaqaviy tibbiy genetik maslahatxonalarida va diagnostika markazlarida amaliy sog'liqni saqlashda, noyob sindromlarni o'rgatishda, xromosoma kasalliklarining sabablari va rivojlanishini izlashda, maqsadli molekulyar xaritalash va genomni o'rganishda qo'llaniladi. Ma'lumotlarni to'plash va qidirishni ta'minlaydigan dasturiy vositalarning tubdan boshqa sinfiga tegishli bo'lgan axborot-qidiruv tizimlariga (AQT) kelsak, vaqt o'tishi bilan ular tahliliy bloklarni ham o'z ichiga olib boshladi, bu esa profilaktikani individual guruh boshqaruviga o'tish imkonini berdi va ularning ma'lumotlar bazalarida aholining tibbiy kontingentlari to'g'risida to'plangan ma'lumotlardan foydalanishga asoslangan davolash jarayoni mavjud. Bu yangi atama - axborotni hisoblash tizimlari (AHT) paydo bo'lishiga olib keldi.

Avtomatlashtirilgan tizimni qurish metodologiyasini tanlashga kelsak, bugungi kunda sun'iy intellekt nazariyasiga asoslangan ekspert tizimlari (ET) sinfi katta qiziqish uyg'otmoqda.

Buning sababi shundaki, bunday tizimlar muayyan muammoli sohada maxsus bilimlar bazasini o'z ichiga oladi va tibbiy vaziyatni tan olish natijalari protokoli va tizim tomonidan taklif qilingan yechimning mantiqiy izohi bilan tanishish imkoniyatini beradi.

Nazorat savollari

1. Tibbiyotda gen terapiyasining ahamiyati
2. Gen terapiyasi klassifikatsiyasi

IX-BOB. MOLEKULAR GENETIKADA ISHLATILADIGAN LABORATOR TEKSHIRUVLARI

9.1. FISH (fluorescence in situ hybridization) texnologiyasi

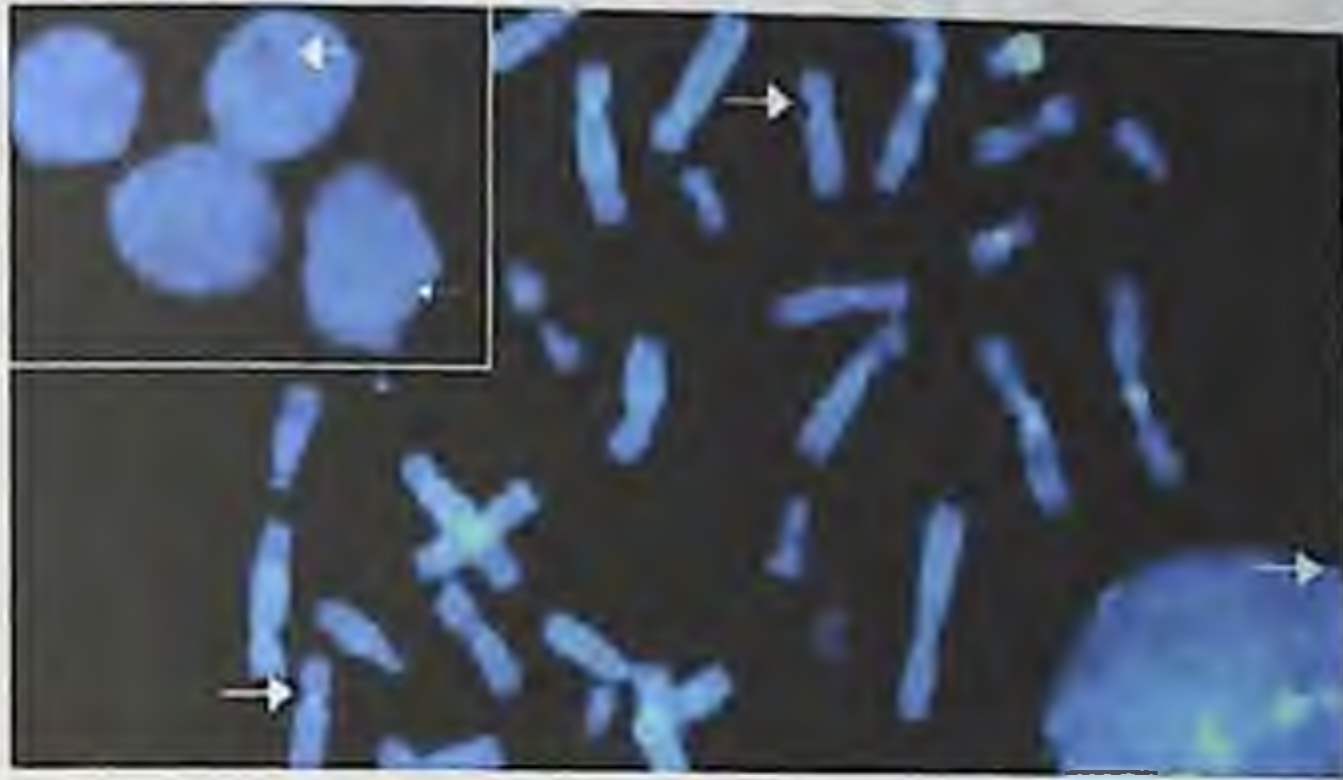
Floresan in situ gibridizatsiyasi yoki IFSH usuli (*fluorescence in situ hybridization* - FISH) sitogenetik usul bo'lib, metafaza xromosomalari yoki in situ interfaza yadrolarida ma'lum bir DNK ketma-ketligini aniqlash va o'rmini aniqlash uchun ishlatiladi. Bundan tashqari, FISH to'qima namunasida o'ziga xos mRNKlarni aniqlash uchun ishlatiladi. Ikkinchi holda, FISH usuli hujayralar va to'qimalarda gen ekspressiyasining fazoviy-vaqt xususiyatlarini o'rnatishga imkon beradi.

FISH usuli preimplantatsiya, prenatal va postnatal genetik diagnostika, onkologik kasalliklar diagnostikasi, retrospektiv biologik dozimetriya qo'llaniladi.

Floresan in situ gibridizatsiyasi namunadagi qo'shimcha nishonlarga bog'langan DNK problaridan (DNK problari) foydalanadi. DNK problarida fluoroforlar (to'g'ridan-to'g'ri etiketlash), biotin yoki digoksigenin (bilvosita etiketlash) kabi konyugatlar bilan belgilangan nukleozidlar mavjud. To'g'ridan-to'g'ri yorliqlash bilan nishonga bog'langan DNK probini gibridizatsiya tugagandan so'ng darhol floresan mikroskop yordamida kuzatish mumkin. Bilvosita yorliqlashda qo'shimcha binoni protsedurasi talab qilinadi, uning davomida biotin lyuminescent yorliqli avidin yoki streptavidin, digoksigenin esa floresan yorliqli antitelalar yordamida aniqlanadi. DNK zondlarini belgilashning bilvosita varianti qo'shimcha reagentlar va vaqt sarfini talab qilsa-da, bu usul odatda antitela yoki avidin molekulasida 3-4 fluoroxrom molekulalarining mavjudligi tufayli yuqori signal darajasiga erishishga imkon beradi. Bundan tashqari, bilvosita yorliqlashda signalni kaskadli kuchaytirish mumkin.

FISH texnologiyasi xromosoma ichidagi o'ziga xos DNK ketma-ketligini bog'laydigan yoki renaturatsiya qiladigan DNK zondidan foydalanadi. Denaturatsiyalangan zond mahalliy hujayra DNKsi bilan inkubatsiya qilinadi, shuningdek, bitta zanjirli holatga denaturatsiya qilinadi. Prob biotin deoksiuridin trifosfat yoki digoksigenin uridin trifosfatni timidin bilan almashtiradi. Zond tomonidan mahalliy DNKning renaturatsiyasidan so'ng, prob-DNK kompleksini fluoroxrom bilan belgilangan biotinni bog'laydigan avidin yoki fluoroxrom bilan belgilangan

antidigoksinin qo'shish orqali aniqlash mumkin. Qo'shimcha signal kuchaytirilishini antiavidin qo'shish va hosil bo'lgan kompleksni floresan mikroskop yordamida tekshirish orqali olish mumkin. Turli xil DNK problarini bir nechta fluoroxromlar bilan belgilash orqali bitta hujayra ichidagi bir nechta xromosomalar yoki xromosoma segmentlarini bir vaqtning o'zida ko'p rangli signallar sifatida ko'rish mumkin bo'lgan imkoniyatni beradi.

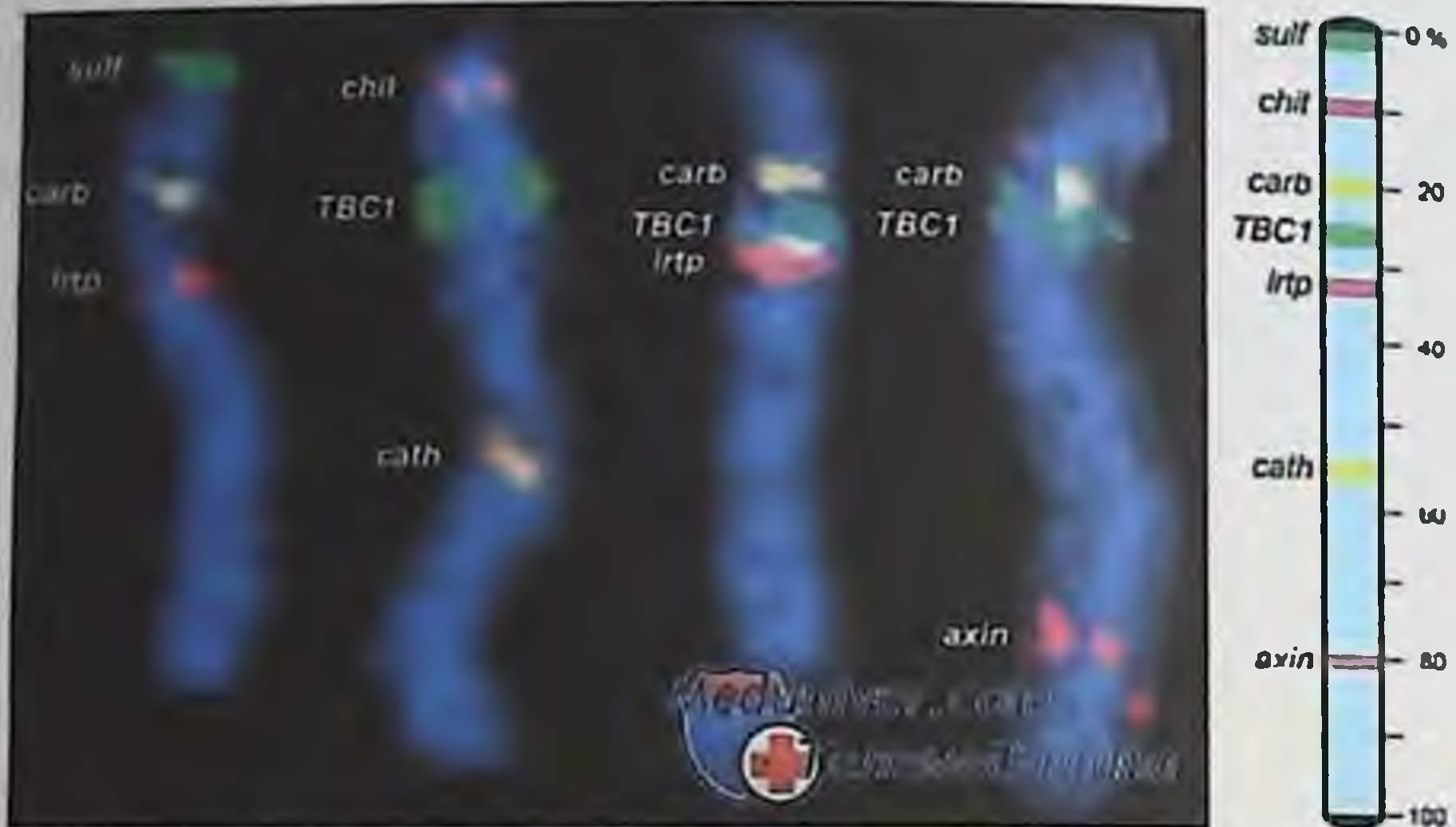


9.1-rasm. FISH texnologiyasi usulida xromosomalar ko'rinishi

Xromosomalarda mavjud yoki yo'q bo'lgan aniq gen segmentlarini aniqlash qobiliyati DNK darajasida genlar ketma-ketligi sindromlarini, shuningdek, interfaza yadrolarida, ko'pincha alohida hujayralardagi translokatsiyalarni tashxislash imkonini beradi. FISH uchun material bo'linuvchi hujayralardan olingan metafaza xromosomalari yoki bo'linish bosqichida bo'lmagan hujayralardan interfaza yadrolari bo'lishi mumkin. Bo'limlar prob va xromatin bilan o'zaro gibridlanishi mumkin bo'lgan RNKni olib tashlash uchun *RNase* va *proteinaz* bilan oldindan ishlov beriladi. Keyin ular DNKni denaturatsiya qilish uchun formamidida isitiladi va muzdek sovuq spirt bilan mahkamlanadi. Keyin zond isitish orqali duragaylash uchun tayyorlanadi. Shundan so'ng, prob va xromosoma preparati aralashtiriladi va 37 °C da gibridizatsiya uchun qopqoq bilan yopiladi. Inkubatsiya haroratini yoki gibridizatsiya eritmasining tuz tarkibini o'zgartirish orqali bog'lanish o'ziga xosligini oshirish va fon yorlig'ini kamaytirish mumkin.

FISH texnologiyasining samaradorligi birinchi bo'lib xromosomalaridagi genlarni lokalizatsiya qilishda namoyon bo'ldi. Floresan markalash usulining joriy etilishi bilan *in situ* gibridizatsiya an'anaviy tarmoqli usullari bilan aniqlanmaydigan xromosoma

anomaliyalarini tashxislash uchun ajralmas holga aylandi. FISH, shuningdek, zamonaviy genetikadagi eng g'ayrioddiy kashfiyotlardan biri, genomik imprintingda muhim rol o'ynadi.



FISHning qisqacha bosqichlari:

Birinchi qadam problarni loyihalashdir. Prob o'lchami ma'lum bir joyda gibridizatsiya sodir bo'lishi uchun etarlicha katta bo'lishi kerak, lekin duragaylash jarayoniga xalaqit bermaslik uchun juda katta bo'lmasligi kerak (1 kb dan oshmasligi kerak). Muayyan lokuslarni aniqlashda yoki butun xromosomalarni bo'yashda gibridizatsiya aralashmasiga etiketlanmagan DNK takrorlarini (masalan, Cot-1 DNK) qo'shish orqali noyob bo'lmagan takrorlanuvchi DNK ketma-ketliklari bilan DNK zondlarining gibridlanishini blokirovka qilish kerak. Agar DNK probi ikki zanjirli DNK bo'lsa, gibridlanishdan oldin uni denaturatsiya qilish kerak.

Keyingi bosqichda interfaza yadrolari yoki metafaza xromosomalarining preparatlari tayyorlanadi. Hujayralar substratda, odatda shisha slaydda o'rnatiladi, so'ngra DNK denaturatsiyasi sodir bo'ladi. Xromosomalar yoki yadrolarning morfologiyasini saqlab qolish uchun denaturasyon formamid ishtirokida amalga oshiriladi, bu denaturasyon haroratini 70 ° C gacha kamaytirishga imkon beradi.

Ikkinchi qadam. Keyinchalik, proplar preparatga qo'shiladi va gibridizatsiya taxminan 12 soat davomida amalga oshiriladi. Keyin

barcha gibridlanmagan problarni olib tashlash uchun yuvishning bir necha bosqichini o'tkazing.

Uchinchi qadam. Bog'langan DNK problarini vizualizatsiya qilish floresan mikroskop yordamida amalga oshiriladi. Floresan signalining intensivligi ko'plab omillarga bog'liq - probning etiketkalash samaradorligi, prob turi va floresan bo'yoq turi va hokazolarga.

FISH texnologiyasi uch shaklda ishlab chiqilgan.

Sentromerik yoki alfa-sun'iy yo'ldoshli zondlar nisbiy xromosoma o'ziga xosligi bilan ajralib turadi, ular ko'pincha interfaza hujayralari genetikasida ishlatilgan. Bu zondlar sentromera hududida yetarli kuchga ega bo'lgan ma'lum darajada tarqoq signallarni hosil qiladi, biroq o'xshash sentromerik ketma-ketlikka ega bo'lgan xromosomalar bilan o'zaro gibridlanmaydi. Hozirgi vaqtda ma'lum bir xromosoma bandidun diskret signal beruvchi va o'zaro gibridlanish hodisasini oldini olishga imkon beruvchi bir nusxali zondlar ishlab chiqilgan. Ushbu zondlar nusxalar sonini va ma'lum bir sindrom bilan bog'liq deb gumon qilingan o'ziga xos xromosoma hududlarini aniqlash uchun ham ishlatilishi mumkin. Prenatal diagnostika uchun 13, 18, 21, X va Y xromosomalari uchun mo'ljallangan bitta nusxali va sentromerik zondlar qo'llaniladi. FISH bilan butun xromosomalarni "bo'yash" ham mumkin. Turli fluoroxromlar aralashmasidan foydalanadigan spektral karyotiplash texnologiyasi tufayli endi har bir alohida xromosoma uchun 24 ta alohida rangga ega noyob lyuminescent naqsh yaratish mumkin. Ushbu texnologiya an'anaviy sitogenetik usullar yordamida ko'rinmaydigan murakkab xromosoma o'zgarishlarini aniqlash imkonini beradi.

Prenatal diagnostikada FISH usuli. Katta yoshdagi reproduktiv yoshdagi ayollar uchun homiladorlik quvonch uchun emas, balki tashvishlanish uchun sabab bo'lishi mumkin. Ayolning yoshi bilan homilaning xromosoma anomaliyalarini rivojlanish xavfi bog'liq. Homiladorlikning 16-haftasida o'tkaziladigan amniyosentez, so'ngra karyotip tahlili 10-14 kun davom etadi. Oldindan tekshirishda FISH dan foydalanish tezroq tashxis qo'yish va kutish vaqtini qisqartirish imkonini beradi. Ko'pgina genetiklar va laboratoriyalar homiladorlikni kelajakda boshqarish bo'yicha qaror qabul qilish uchun FISH usulini alohida-alohida ishlatmaslik kerak degan fikrda. FISH usuli karyotipik tahlil bilan to'ldirilishi kerak va uning natijalari hech bo'lmaganda ultratovush (ultratovush) yoki onaning qonini biokimyoviy skriningning patologik rasmiga mos kelishi kerak. Genlar ketma-ketligi sindromlari, shuningdek,

mikrodeletsiya sindromlari yoki segmentar anevsomiya sifatida ham tanilgan. Bu odatda ko'plab genlarni o'z ichiga olgan xromosomaning qo'shni qismlarini yo'q qilishdir. Genlar ketma-ketligi sindromlari birinchi marta 1986 yilda klassik sitogenetik usullardan foydalangan holda tasvirlangan. Endi FISH tufayli DNK darajasida submikroskopik deletsiyalarni aniqlash mumkin, bu esa kritik mintqa deb ataladigan ma'lum bir sindromning rivojlanishi bilan bog'liq eng kichik o'chirilgan hududni aniqlash imkonini berdi. Sindrom uchun muhim mintqa aniqlangandan so'ng, ko'pincha yo'qligi sindrom bilan bog'liq deb hisoblangan o'ziga xos genlarni aniqlash mumkin. Genlar ketma-ketligi sindromlari bo'yicha so'nggi qo'llanmada 14 ta xromosoma bilan bog'liq bo'lgan 18 ta o'chirish va mikrodeletsiya sindromi haqida xabar berilgan. Eng keng tarqalgan genlar ketma-ketligi sindromlarining ba'zilari va ularning klinik ko'rinishlari 5-2.-jadvalda keltirilgan.

Telomerlar xromosomalarning uzun va qisqa qo'llarining uchlarini qoplaydigan tuzilmalardir. Ular takroriy TTAGGG ketma-ketliklaridan iborat va xromosomalar uchlarini bir-biriga qo'shilishiga yo'l qo'ymaydi. Telomerik zondlar an'anaviy sitogenetik usullar bilan aniqlanmaydigan murakkab translokatsiyalarni tan olishda muhim rol o'ynaydi. Bundan tashqari, inson genomi loyihasining kashfiyotlaridan biri xromosomalarning telomerlarga tutash hududlari genlarga boy ekanligi edi. Hozirgi vaqtda submikroskopik subtelomerik deletsiyalar genetik jihatdan aniqlangan ko'plab kasalliklarning paydo bo'lishi uchun javobgar ekanligi ko'rsatildi.

9.2 Polimeraza zanjiri reaksiyasi (PZR) usuli

Polimeraza zanjiri reaksiyasi (PZR) molekulyar biologiyaning eksperimental usuli bo'lib, biologik materialda (namunada) ma'lum nuklein kislota (NA) bo'laklarining past konsentratsiyasini sezilarli darajada oshirishga imkon beradi.

Polimeraza zanjiri reaksiyasining kashf etilishidan avval molekulyar biologik texnologiyalar ishlab chiqildi. 1869 yilda I. Misher DNKni kashf etdi. Yangi moddaning biologik funktsiyasi aniq emas edi. 1944-yilda olimlar O.Averi, K.Makleod va M.Makkarti bakteriyalarning transformatsiyasi bo'yicha bir qator tajribalar o'tkazdilar va transformatsiyaga pnevmokokklardan ajratilgan DNK (o'lik patogen bakteriyalarning qo'shilishi natijasida zararsiz kultura tomonidan patogen xususiyatlarni olish) mas'ul ekanligini isbotladilar.

Polimeraz zanjirli reaksiyasi -Turli kasalliklarning, shu jumladan genetik jihatdan aniqlangan kasalliklarning gen diagnostikasi rivojlanishidagi inqilobi polimeraza zanjiri reaksiyasi (PZR) usulining rivojlanishi bo'lib, bu bir necha soat ichida tuzilishi jihatidan o'xshash 100 milliardgacha DNK molekulalarini ishlab chiqarish imkonini beradi, hatto asl nusxasi faqat bitta molekula bo'lsa ham.

Keyinchalik, komplementar DNK shaklida olingan DNK ham, RNK ham PZRda reaksiya substrati (maqsad) bo'lib xizmat qilishi ko'rsatildi, bu esa zarur nukleotidlar ketma-ketligini olish imkoniyatlarini sezilarli darajada kengaytirdi.

Ushbu usulni amalga oshirish uchun quyidagi kashfiyotlar qilish kerak edi:

1. DNK qo'sh spiralining ochilishi. DNK molekulasining tuzilishini o'rnatgani uchun (1953) D. Uotson, F. Krik, M. Uilkinslar 1962 yil Nobel mukofotiga sazovor bo'lgan.

2. A. Kornberg va uning hamkasblari (1955) tomonidan qisqa oligonukleotid primerlarini uzaytira oladigan DNK polimeraza fermentining kashf etilishi. DNK va RNK biosintezi mexanizmini va DNK polimerazasini kashf etgani uchun 1969 yilda Nobel mukofoti berildi.

3. DNK molekulasining denaturatsiya-renaturatsiyasi, boshqacha aytganda erish - to'ldiruvchi asoslar juftligi hodisasining kashf etilishi, uni 1961 yilda Marmur va Doti amalga oshirgan.

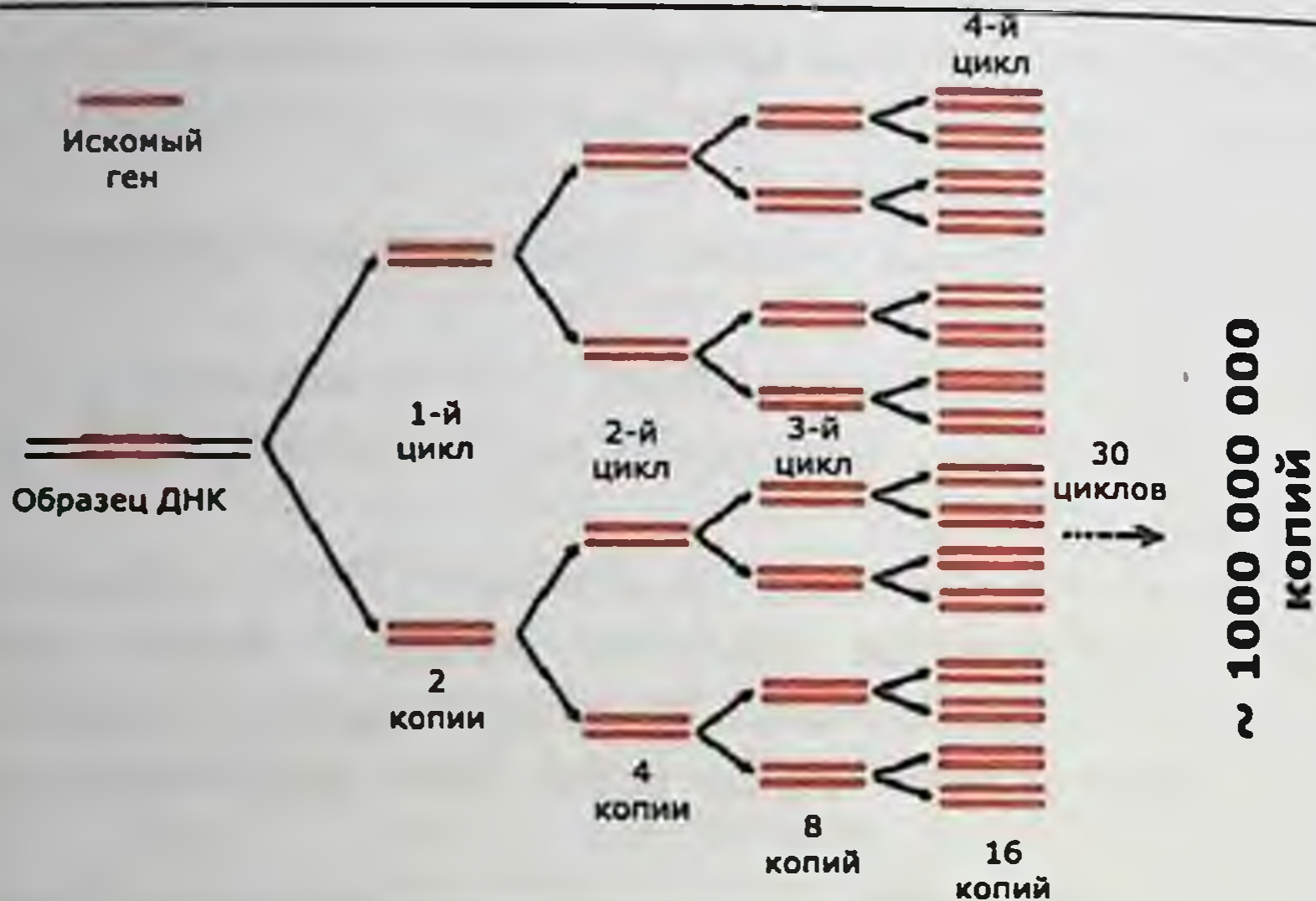
4. Termotabil DNK polimerazalarini aniqlash - yuqori haroratlarda DNK sintezini amalga oshiradigan fermentlar (optimal harorat 72 ° C).

5. D. Baltimor, X. Temin va Mizutani (1970) tomonidan RNK shablonida DNKni sintez qiluvchi teskari transkriptaza fermentining kashf etilishi.

6. 1983 yilda K. Mullis tomonidan DNK polimeraza uchun tasodifiy primerlar o'miga ikkita o'ziga xos sintetik oligonukleotidlar (primerlar) dan foydalanish g'oyasining yaratilishi va sintez jarayonining takroriy takrorlanishi. Polimeraza zanjiri reaksiyasi g'oyasi birinchi marta 1985 yilda Cetus (AQSh) tomonidan amalga oshirilgan. 1993 yilda K. Mullis Nobel mukofoti bilan taqdirlandi.

Polimeraza zanjiri reaksiyasi (PZR) in vitro sharoitida DNKni kuchaytirish usulidir. Amplifikatsiya atamasi termotabil DNK polimerazalari (Tag-pol, Tfh-pol, Pwu-pol) va 17-30 nukleotid qoldiqlari o'lchamiga ega bo'lgan primerlar deb ataladi kerakli genomga xos bo'lgan

oligonukleotid ketma-ketliklari yordamida cheklangan DNK ketma-ketliklarini takroriy sintez qilish jarayonini anglatadi. (n.o.) (21-rasm). Primerlar bir qator genomik ketma-ketliklarni solishtirish va ma'lum bir genomga xos bo'lgan saqlanib qolgan hududlarni tanlash orqali ishlab chiqilgan. Kerakli DNK fragmentini kuchaytirish uchun nukleotidlar ketma-ketligining kerakli hududini cheklaydigan (yon tomonida) bir juft primer tanlanadi.

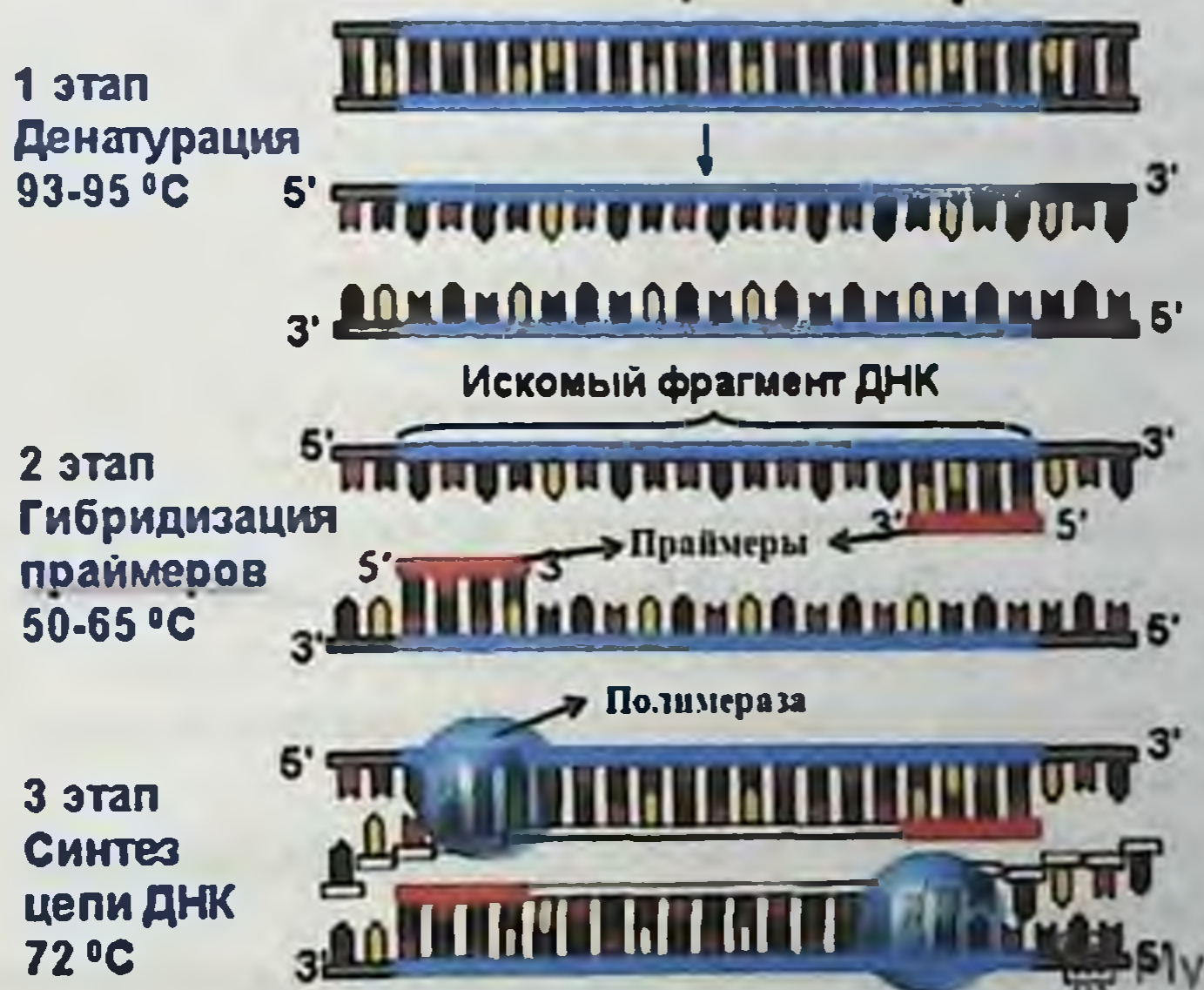


9.3-rasm. DNKni amplifikatsiya usuli- polimeraza zanjiri reaksiyasi-in vitro sharoitda.

PZR jarayonida DNK nusxalari sonining eksponent o'sishi kuzatiladi. mRNKni shablon sifatida ishlatib, kerakli ketma-ketlikni ishlab chiqish uchun uning DNK nusxasini olish kerak. Ushbu maqsadlar uchun RNKga bog'liq DNK polimeraza tomonidan amalga oshiriladigan teskari transkripsiya (TT) reaksiyasidan foydalaniladi va *revertaz* yoki *teskari transkriptaz* deyiladi. Hozirgi vaqtda ushbu maqsadlar uchun uchta revertaz ishlatiladi: qushlarning miyeloblastoz virusidan AMV, sichqon leykemiya virusidan M MuLV va termofil bakteriyalardan revertaz faolligiga ega bo'lgan termostabil TTH DNK polimeraza. Muayyan praymerlarni yoki tasodifiy ketma-ketliklarni (statistik ma'lumotlar) ma'lumot sifatida ishlatib, revertaz, nukleotid asoslarining komplementarligi printsipiga ko'ra, RNK shablonida DNKni sintez qiladi. Natijada tahlilning keyingi bosqichida ishlatiladigan qo'shimcha DNK (cdna) - PZR yordamida DNK fragmentini aplikatsiya qiladi.

DNKni kuchaytirish jarayoni DNKning harorat denaturatsiyasining takroriy tsikllaridan ($93-95^{\circ}\text{C}$), praymerlarning kuyishidan (gibridlanishidan) ($50-65^{\circ}\text{C}$) va zanjirning uzayishidan (72°C) iborat - praymerlarni DNK shablonida DNK polimeraza bilan to'ldirish nukleotid asoslarining komplementarligi printsipli 30-40 tsikl davomida $2n$ (n - o'tgan kuchaytirish tsikllari soni) formulasi bo'yicha ma'lum bir DNK fragmenti miqdorining asl nusxasiga nisbatan 108 baravar ko'payishi kuzatiladi.

Birinchi tsiklda quyidagilar sodir bo'ladi: birinchidan, DNK 30-40 soniya davomida $93-95^{\circ}\text{C}$ daraja haroratda ikkita zanjirga tarqaladi. Keyin harorat maxsus ravishda $50-65^{\circ}\text{C}$ darajaga tushiriladi. Ushbu haroratda DNK zanjirlari hali teskari transkripsiyaga qila olmaydi, ammo praymer namunalari ularga qo'shilishi mumkin (9.4-rasm).



9.4-rasm. PZR siklidagi molekulyar sintezning birinchi, ikkinchi va uchinchi bosqichlari

Nukleotidlar faqat zanjirning 3'-uchiga birikishi mumkin, shuning uchun yangi DNK zanjiri asl nusxaning nusxasi bo'lmaydi, balki primer asl nusxaga qo'shiladigan joydan bir tomondan kesiladi. Nukleotidlar 20-40 soniya ichida 72°C probirka haroratida (*Taq polimeraza* uchun optimal) eng yaxshi biriktiriladi.

Ikkinchi kuchaytirish siklining boshida foydalanilmagan namuna primerlari, parchalanmagan *Taq polimeraza*, erkin nukleotidlar va iplaridan biri ikkinchisidan kattaroq bo'lgan qo'sh DNK molekulalari naychada qoladi (9.4-rasm).

Ikkinchi bosqichda yana DNK denaturatsiyasi bilan boshlanadi. Bunday holda, har xil turdagi zanjirlar hosil bo'ladi. Ulardan ba'zilari asl nusxaga teng bo'ladi. Xuddi shu narsa ular bilan kuchaytirishning birinchi tsiklida sodir bo'ladi.

Ikkinchi turdagi zanjirlar qisqa. Bir tomondan, ular birinchi praymer namunasi bilan cheklangan. Eritmada RNK praymerlari bo'lmagani uchun va faqat ikkinchi namuna praymerining 5'-uchi boshlang'ich qisqa zanjirning 3'-uchiga qo'shila oladi va u erda birlashadi. Keyin unga erkin nukleotidlar qo'shiladi va zanjir DNK shablonining tugaguniga qadar uzayadi.

Uchinchi bosqich siklining boshida foydalanilmagan namuna praymerlari, shikastlanmagan *Taq polimeraza*, erkin nukleotidlar va qo'sh DNK molekulalari eritmada qolishda davom etadi. Endi DNK molekulalarining ikki turi mavjud: 1-turi kuchaytirilishning 1-siklining oxiridagi bilan bir xil - bir zanjir asl, ikkinchisi bir tomondan kesilgan; 2-ko'rinish - bitta zanjir - bir tomondan kesilgan, ikkinchisi - har ikki tomondan kesilgan. U bizga kerak. Ushbu ip *amplikon* deb ataladi va PZR maqsadi hisoblanadi. Amplikon odatda bir necha yuz nukleotidlardan iborat. Keyingi amplifikatsiya sikllarida to'liq bo'lmagan DNKning ikki turi va ko'plab to'liq DNK ham sintezlanadi, ularda ikkala zanjir bir-biriga teng uzunlikda va har ikki tomondan namuna praymerlari bilan chegaralanadi.

Astarlar zanjirlarning eng uchlariga biriktirilganligi sababli "kesish" sodir bo'lmaydi.

Eritmadagi amplikonlarning soni eksponensial ravishda o'sib boradi, ya'ni 2^n formula bo'yicha, bu erda kuchaytirish davrlari soni. Bitta kuchaytirish sikli 1 daqiqa 10 soniyadan 2 minut 20 soniyagacha davom etganligi sababli, sintez boshlanganidan bir soat o'tgach, bir DNK molekulasidan 55 milliondan 3 tagacha 10^{15} amplikon hosil bo'ladi. Bu miqdor agaroz gel elektroforezi yordamida hosil bo'lgan parchani ishonchli vizual aniqlash uchun etarli.

PZR odatda avtomatik ravishda amalga oshiriladi, buning uchun maxsus qurilmalar - termal sikllar yoki DNK kuchaytirgichlari kerak. Bunday qurilma kerakli tsikllar sonini o'rnatish va mumkin bo'lgan

variantlarning katta va tez-tez uzluksiz shkalasidan har bir tsikl protsedurasi uchun optimal vaqt va harorat parametrlarini tanlash imkonini beradi.

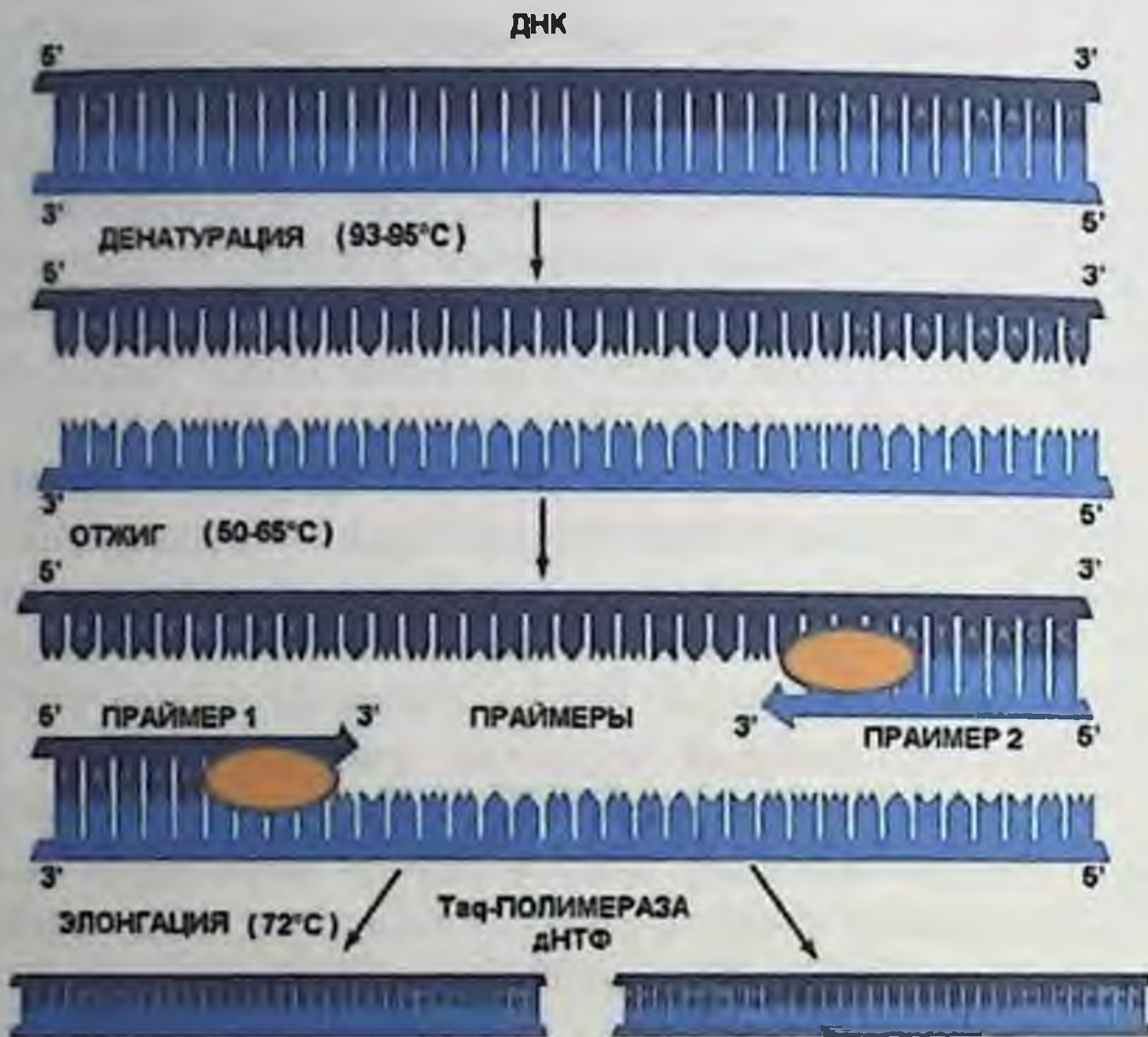
Texnik jihatdan PZR juda oddiy. Reaksiyaning barcha komponentlari - shablon DNK, praymerlar, deoksinukleozid trifosfatlar (dNTP) va termofil DNK polimeraza aralashmasi - ma'lum bir tamponga (ko'pincha bir vaqtning o'zida) qo'shiladi, reaksiya aralashmasi qurib qolmasligi uchun oz miqdorda vazelin moyi qoshiladi, so'ngra probirka avtomatik termik siklarga qo'yiladi, harorat va har bir reaksiya bosqichining davomiyligini tsiklik o'zgartirish uchun kerakli dastur tanlanadi.

Reaksiya aralashmasining umumiy hajmi odatda 10 dan 100 mkl gacha. Optimal ish rejimini tanlash kuchaytirilgan hududning uzunligi va o'ziga xosligi bilan belgilanadi.

PZR to'g'ridan-to'g'ri taxminiy mutatsiyalar yoki polimorf joylarni tekshirishi mumkin, shuningdek, boshqa har qanday o'ziga xos DNK xususiyatlarining mavjudligini tekshirishi mumkin. Shablon DNK manbai sifatida har qanday, hatto vayron qilingan, dastlabki DNK molekulalarining bo'laklarining to'liq to'plamini saqlaydigan biologik materialdan foydalanish mumkin. Maxsus kuchaytirish uchun tozalangan DNK bilan bir qatorda filtr qog'ozida quritilgan qon dog'lari, to'qimalarning kichik bo'laklari, og'iz bo'shlig'idan surtmalar va boshqa shilliq yuzalardan tamponlar va boshqalar ishlatiladi. PZR ning turli xil modifikatsiyalari mavjud bo'lib, ulardan foydalanish reaksiyaning aniq maqsadlariga yoki amplifikatlarning keyingi molekulyar tahlilining tabiatiga bog'liq. Shunday qilib, turli xil takrorlanuvchi ketma-ketliklarni yoki g'ayrioddiy strukturaviy elementlarni o'z ichiga olgan DNKni kuchaytirish qiyin bo'lgan hududlar uchun, shuningdek, shablon DNK kichik miqdorida mavjud bo'lgan hollarda, PZR ikkinchi bosqichda sintez qilingan PZR mahsulotlaridan foydalangan holda ikki bosqichda DNKning shablon sifatida kuchaytirilishi birinchi bosqich amalga oshiriladi.

Ikki bosqichli PZR ikkita versiyada amalga oshirilishi mumkin - ikkinchi turda qo'shimcha ichki praymerlar juftligi ishlatilganda va "yarim ichki" yoki "yarim uyali" versiyada, "ichki" yoki "ichki" versiyada, bitta qo'shimcha ichki andoza ishlatilganda (9.4-rasm). Shuni ta'kidlash kerakki, ikki bosqichli PZRdan foydalanish usulning sezgirligi va o'ziga xosligini oshiradi, ammo ichki o'rnatilgan praymerlar odatiy protseduralar

uchun unchalik mos emas, chunki ikkinchi kuchaytirishdan oldin PZR bilan kuchaytirilgan DNK bilan manipulyatsiyalar uning ifloslanish ehtimolini oshiradi.



9.5-рasm. Turli xil PZR variantlari uchun qizdirish praymer sxemasi

Ba'zi hollarda, multipleks PZR, ya'ni shablon DNKning bir nechta bo'limlarini bir vaqtning o'zida kuchaytirish qulay.

Usulning doimiy takomillashtirilishi (praymerlarning maxsus tanlovi, bir vaqtning o'zida ikki xil DNK polimerazasini qo'llash, trisin bcsferasi, polimeraza davrlari uchun maxsus harorat rejimi va boshqalar) tufayli DNK fragmentlarini 35 ming juft nukleotidgacha ko'paytirish mumkin.

Amplifikatsiya qilish uchun DNK mintaqasini juda aniq va o'ziga xos tanlash imkoniyati, sintezlangan molekulalarning kichik o'lchamlari va ularning juda ko'p soni PZR mahsulotlarini molekulyar tahlil qilishni sezilarli darajada osonlashtiradi. Qoidaga ko'ra, kuchaytirilgan DNK to'g'ridan-to'g'ri yuborilgan ultrabinafsha nurida elektroforetik konsentratsiyadan va etidiy bromid bilan odatiy bo'yalgandan keyin qizil chiziq shaklida kuzatilishi mumkin. Endonukleazlar va elektroforez bilan

ishlov berilgandan so'ng kuchaytirilgan DNK hududlarida cheklash joylari mavjud bo'lsa, geldagi rangli chiziqlar soni va joylashuvi ushbu joylarning holatiga qarab o'zgaradi. Elektroforez yordamida sintezlangan molekulalarning o'lchamidagi kichik og'ishlarni aniqlash mumkin, bu esa DNK molekulasining asl shabloniga bir nechta nukleotidlarni o'chirish yoki kiritish natijasida yuzaga keladi.

Nihoyat, shablon DNKning o'rganilayotgan hududidagi barcha mutatsiyalarni aniqlash bilan sintezlangan molekulaning to'liq nukleotidlar ketma-ketligini aniqlash mumkin.

PZR variantlari ishlab chiqilgan bo'lib, unda asosan bir zanjirli DNK fragmentlari sintezlanadi, bu keyinchalik ularning ketma-ketligini sezilarli darajada osonlashtiradi. Shunday qilib, PZR usuli turli kasalliklarni molekulyar diagnostika qilishda, shu jumladan genetik jihatdan aniqlangan kasalliklarni aniqlashda asosiy usullardan biriga aylandi.

Usulning turli xil variantlari ishlab chiqilgan va amaliyotda keng qo'llanilmoqda, bu mutatsiyalarni tez va samarali aniqlash, mutant xromosomalarni molekulyar belgilash uchun ishlatiladigan DNK polimorfizmlarini o'rganish imkonini beradi.

9.3 Sekvenerlash usullari

Tez rivojlanayotgan yangi DNK sekvenerlash texnologiyalari organizmlarning xususiyatlarini ularning genomlari darajasida tez va samarali aniqlashga imkon beradi. Genomik va postgenomik texnologiyalarni rivojlantirishning asosiy natijasi inson kasalliklarining butun spektrining genetik xususiyatini o'rganish imkoniyatlarining sezilarli darajada kengayishi bo'ldi. Katta klinik namunalardagi keng ko'lamlı assotsiativ tadqiqotlar shaxsiylashtirilgan tibbiyot usullarni ishlab chiqish orqali odamlarning ma'lum guruhlariga (oilalarga, populyatsiyalarga) xos bo'lgan genetik xususiyatlar to'g'risida ma'lumot beradi. Shu munosabat bilan, ko'p faktorli kasalliklarga genetik moyillik mexanizmlarini o'rganish va o'ziga xos genetik belgilarni aniqlash bugungi kunda alohida ahamiyatga ega. Shunga o'xshash usullar chet elda va Rossiyada keng qo'llaniladi, bu erda zamonaviy sekvenirlash texnologiyalari davolash strategiyasini personifikatsiya qilish maqsadida asta-sekin tibbiy tadqiqotlar va tibbiy amaliyotga joriy etilmoqda.

Hozirda jahonda Illumina, Thermo Fisher Scientific, Oksford Nanopore Technologies, Pacific Biosciences va boshqalar kabi turli xil

tijorat kompaniyalari tomonidan etkazib beriladigan genomik sekvenerlash (ketma-ketlik amalga oshiriladigan asboblari) bunday tadqiqot va sof amaliy loyihalar uchun texnologik asos bo'lib xizmat qiladi.

2017 yilda tibbiyot sohasida bir vaqtning o'zida NK ketma-ketligi sohasidagi bir nechta istiqbolli ishlanmalarni taqdim etdi. Ushbu yondashuvlar yangi avlod sekvenatorlarida qo'llaniladi bular:

-Ion Proton va Ion shaxsiy genom mashinasi (Thermo Fisher Scientific) — ionli yarimo'tkazgichli sekvener texnologiyasi;

MiSeq va NovaSeq — (Illumina) - fluoristent yorliqli nukleotidlar yordamida molekulyar klasterlarda sekvener texnologiyasi;

MinION, GridION X5, PromethION va SmidgION (Oksford Nanopore Technologies) — nanopor sekveneri va boshqalar.

Zamonaviy texnologiyalar DNKni sekvenirini odatiy holga keltiradi, ayniqsa, allaqachon ma'lum bo'lgan genom ketma-ketligiga ega organizmlar haqida gap ketganda-ularning keyingi bioinformatik qayta ishlanishi unchalik katta ish emas, chunki tadqiqotchi allaqachon olingan ma'lumotlarni tahlil qilishda xatolarga yo'l qo'ymaydigan mos yozuvlar (ilgari ajratilgan) genomga ega. Yangi, ilgari nashr etilmagan genomni tahlil qilishda (de novo sekvenir va to'plash) tadqiqotchi bir qator murakkab muammolarga duch keladi, ularning echimi davomida u ko'plab matematik algoritmlar va superkompyuter quvvatlaridan foydalangan holda bitta bo'laklarni butun ketma-ketlikka qo'shishga harakat qiladi.

Biroq, eng katta qiziqish genomning ketma-ketligi emas, balki uning qanday ishlashini tushunishdir: qaysi genlar hujayraning hayotiy faoliyatini ta'minlaydi, tartibga solish qanday sodir bo'ladi (genlarni yoqish yoki o'chirish) yoki stress omillariga javoban qaysi gen yo'llari ishlay boshlaydi.

Barcha zamonaviy ketma-ketlik platformalari Sanger sekvenerlash usulidan farq qiladi, chunki ular DNK fragmentlarini klonlash bosqichini talab qilmaydi. Bu ish vaqtini tejaydi va AT-boy saytlarni klonlash bilan bog'liq bir qator muammolardan qochadi. Ko'pgina zamonaviy (NGS) sekvenserlar uchun namuna tayyorlashning umumiy printsiplari DNKning parchalanishi, substrat bilan bog'lanishi, PZR yordamida fragmentlarni kuchaytirish (bir molekula sekvenerlashda qaytarilgan PZR) va NK ketma-ketligini keyingi o'qishni o'z ichiga oladi. Sanger sekvenerlashdan farqli o'laroq, bugungi platformalar milliardlab reaksiyalarni kichik

hajmlarda parallel ravishda bajarishga imkon beradi, natijada juda katta hajmdagi ma'lumotlar olinadi.

Keling, nuklein kislotalar ketma-ketligining asosiy texnologiyalarini batafsil ko'rib chiqaylik.

Senger sekvenerlash usuli

DNK sekvenerlanishining "musbat-manfiy" usuli

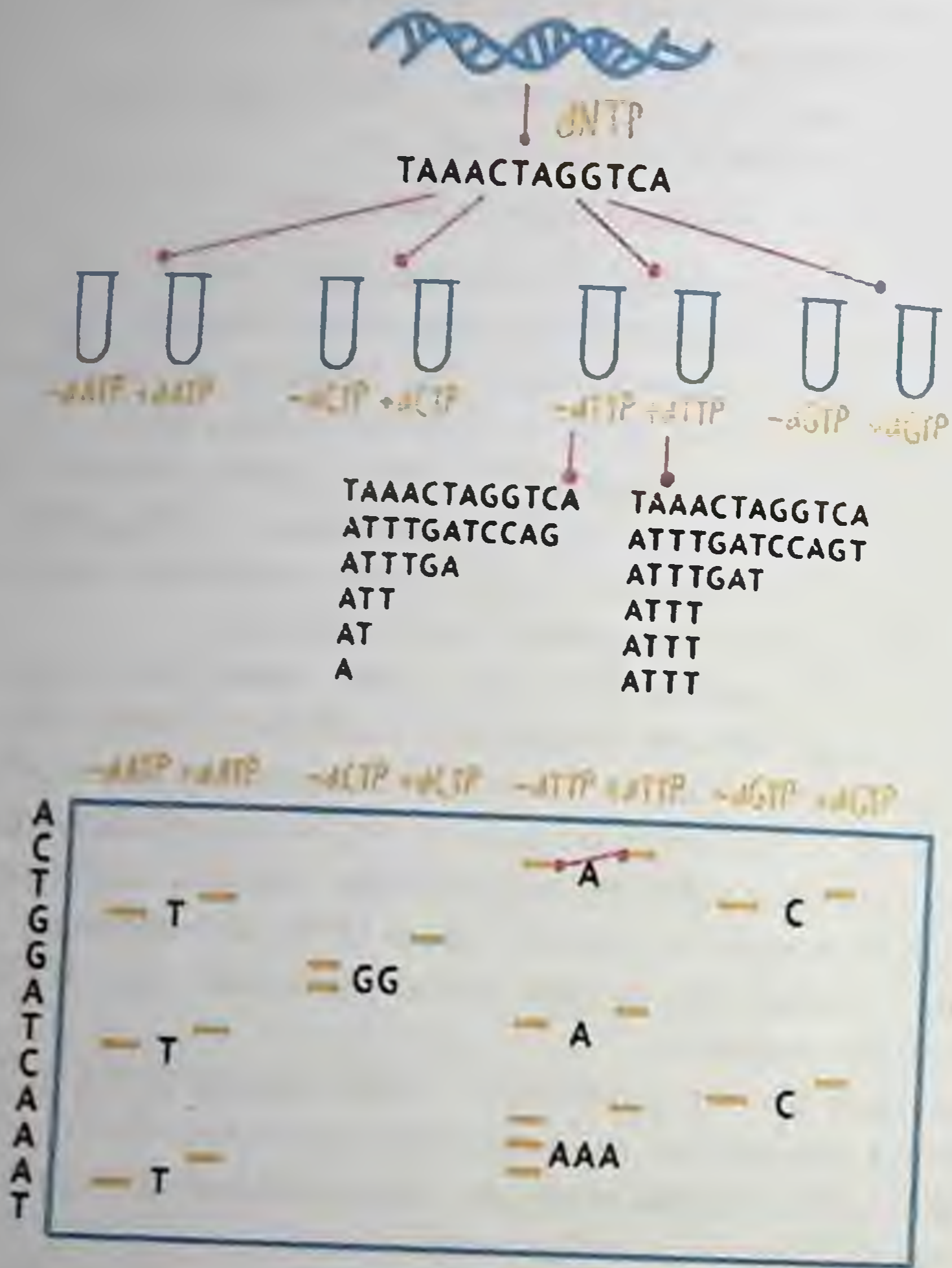
Eng mashhur ketma-ketlik usullaridan biri o'zining paydo bo'lishi jahon fanlari tarixida kimyo bo'yicha bir vaqtning o'zida ikkita Nobel mukofotiga sazovor bo'lgan (1958 va 1980 yillarda) yagona olim bo'lgan ingliz biofiziki Frederik Sanger (1918-2013) amalga oshirgan. Birinchi mukofoti oqsillar, ayniqsa insulin tuzilmalarini o'rnatganligi uchun, ikkinchi mukofot esa nuklein kislotalarning birlamchi ketma-ketligini aniqlash usullarini ishlab chiqqanligi uchun berilgan.

Radioyorliqli nukleotidlar va DNK polimeraza (yoki DNK polimeraza I ning Klenow fragmenti) yordamida DNK sekvenerlash texnikasi 1977 yilda Sanger va uning hamkasblari tomonidan taklif qilingan va vaqt o'tishi bilan bu usul bir necha modifikatsiyadan o'tgan va hozirda zamonaviy sekvenerlashning oltin standarti hisoblanadi.

Dastlab, F.Senger va Alan Koulson DNK sekvenerining "musbat-manfiy" deb ataladigan usulini ishlab chiqdilar, uni ikkita asosiy bosqichga bo'lish mumkin:

Polimeraza zanjiri reaksiyasi - DNK ferment (DNK polimeraza), oligonukleotid praymerlari va to'rtta deoksinukleotid (dNTP) (A, T, G va C) aralashmasidan foydalanadigan deoksinukleotidlar fosfatning α -pozitsiyasida (^{32}P) radioaktivligi belgilangan.

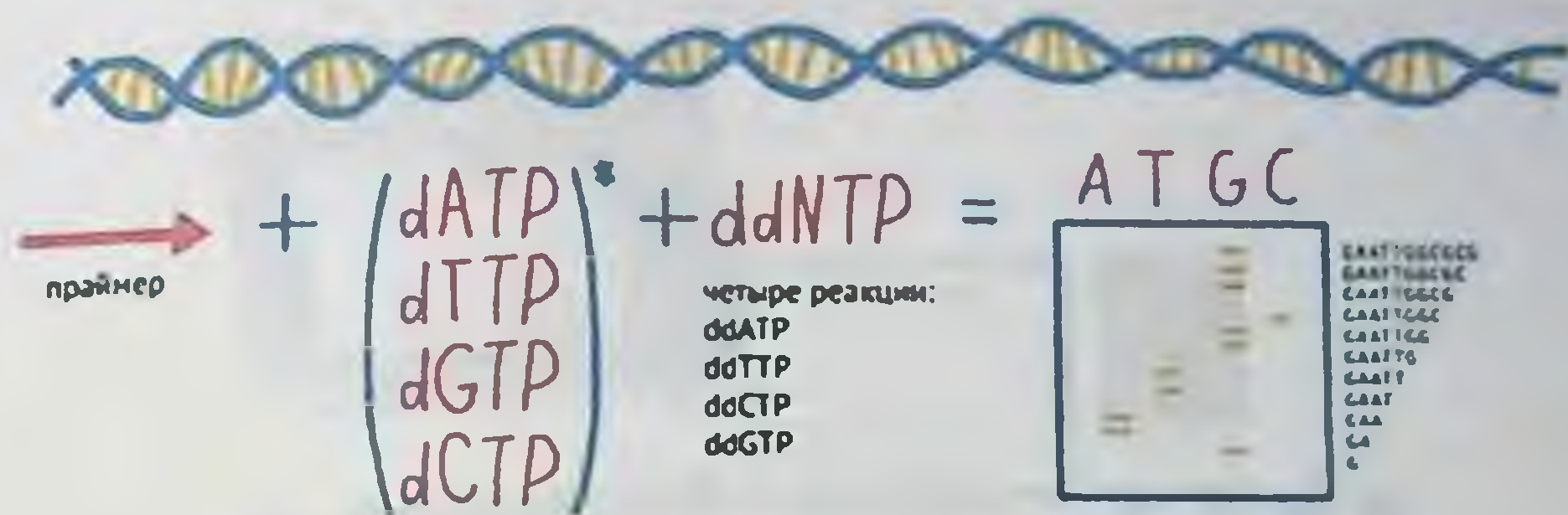
Reaksiyaga uchramagan deoksinukleozid trifosfatlardan kuchaytirilgan parchalar aralashmasini tozalash (masalan, ustunlarda). Aralash sakkizta teng qismga bo'linadi (turli xil naychalarda). "Musbat" tizimida to'rt turdagi deoksinukleozid trifosfatlarning har biri ishtirokida to'rtta PZR reaksiyasi amalga oshiriladi; parallel ravishda, "manfiy" tizimida, ularning har biri yo'qligida to'rtta PZR reaksiyasi amalga oshiriladi. Bundan tashqari, natijalar elektroforez yordamida vizualizatsiya qilinadi va DNK ketma-ketligi "musbat" tizimida PZRning tugashi (uzilishi) ma'lum bir dNTPdan keyin va "manfiy" tizimida undan oldin sodir bo'lishi asosida aniqlanadi (9.6-rasm).



9.6-rasm. F.Senger va A.Kulson tomonidan taklif qilingan "musbat yoki manfiy" DNK sekvenerlash usuli.

Sengerga ko'ra DNK ketma-ketligi: "terminatorlar" usuli

Bir necha yil o'tgach, Senger va uning hamkasblari "terminator" usuli yoki "zanjirni tugatish" usuli deb nomlangan boshqa ketma-ketlik usulini taklif qilishdi. Ushbu usulning mohiyati shundan iboratki, reaksiya aralashmasiga tanish nukleotidlarning analoglari (dideoksinukleozid trifosfatlar) qo'shilishi, sintezlangan zanjirga qo'shilishi uni keyingi sintezning (tugatish) mumkin emasligiga olib keladi va ketma-ket DNK bo'lagining oxirgi harfini hosil bo'lgan "fragment" dan aniqlash mumkin bo'ladi (9.7-rasm).



9.7-rasm. Terminator usuli: DNK polimeraza, oligonukleotid praymerlari va to'rtta dezoksinukleotid (dNTPs) aralashmasidan (A, T, G va C), ulardan biri fosfatning α -pozitsiyasida (^{32}P) radioaktiv ravishda etiketlanadi. To'rtta reaksiyaning har biriga bitta 2',3'-didezoksinukleozid trifosfat (ddATP, ddTTP, ddCTP yoki ddGTP) qo'shiladi, bu keyingi reaksiyani tugatadi (shablondan qo'shimcha DNK molekulasi sintezi) - shunday qilib, DNK to'plamini har bir naychada bir xil nukleotid bilan tugaydigan turli uzunlikdagi bo'laklar hosil bo'ladi. Keyin hosil bo'lgan bo'laklar elektroforez orqali vizualizatsiya qilinadi va ddATP, ddTTP, ddCTP yoki ddGTP bilan to'rtta reaksiyadan olingan bo'laklarning uzunligini solishtirish orqali DNK ketma-ketligi qayta tiklanadi.

"Terminator" usulining avtomatlashtirilgan modifikatsiyalari hali ham maxsus qurilmalarda - sekvenserlarda faol qo'llaniladi. Ko'plab fluoristsent molekulalarning kashf etilishi radioaktiv yorliqdan foydalanishdan voz kechish va reaksiyani bitta probirkada o'tkazish imkonini beradi. Reaksiya aralashmasi kapillyar elektroforez bilan ajratiladi va sintez qilingan DNK zanjirida joylashgan yorliqli nukleotidlar floresan detektorlari bilan ro'yxatga olinadi, bu esa butun DNK sekvenerlash fragmentining ketma-ketligini o'qish imkonini beradi.

Amaliy biosistemalar (Thermo Fisher Scientific) kapillyar DNK sekvenerlari Senger sekveneri uchun oltin standart hisoblanadi. Ishlab chiqarishda — 4, 8, 24, 48 va 96 ta namunalar bor. Ular uzunligi 1000 nukleotidgacha bo'lgan nisbatan kichik DNK fragmentlarini sekvenerlash uchun mo'ljallangan, yuqori aniqlik bilan ajralib turadi va odamlar, hayvonlar va boshqa organizmlarni genotiplash uchun ishlatiladi (shu jumladan tibbiyotda - transplantatsiya, perinatologiya, onkologiya, farmakogenetika va boshqalar), nuqta mutatsiyalarini, deletsiyalarni va kiritishlarni aniqlash, NGS sekvenerlash orqali aniqlangan mutatsiyalarni tekshirish, DNK metilatsiyasini tahlil qilish, sud-tibbiyot fanida shaxsni identifikatsiya qilish va boshqalar.



9.8-rasm. SeqStudio kapillyar sekvenatori

Ushbu sohadagi eng so'nggi ishlanma SeqStudio kapillyar sekvenatori (Applied Biosystems):

Boshqa "eski avlod" sekvenerlash usullari

Senger tomonidan taklif qilingan usullarga qo'shimcha ravishda, o'tgan asrning oxirida NK ketma-ketligini aniqlashning boshqa yondashuvlari ishlab chiqildi, xususan, Maxam va Gilbert [10] tomonidan ishlab chiqilgan kimyoviy degradatsiya usuli qabul qilinmadi. Enzimologiyaning jadal rivojlanishi (fermentlarni o'rganuvchi biokimyo bo'limi) tufayli keyingi taqsimot Sengerning "terminatorlari" usuliga ustunlik berdi.

Sengerni Sekvenerlash usulidan foydalanish

Sanger sekveneri 1000 juft nukleotid ketma-ketlikni "o'qish" imkonini beradi va genom/genlarning kichik bo'laklari uchun ishlatiladi. Xususan, u quyidagilar uchun ishlatiladi:

- mutatsiyalar va polimorfizmlarni tahlil qilish uchun genomning alohida bo'limlarini ketma-ketlashtirish;
- viruslar va organizmlarni (bakteriyalar, o'simliklar, zamburug'lar va hayvonlar) aniqlash;
- keyingi avlod sekvensvenerlash (NGS) platformalarida olingan ma'lumotlarni tekshirish, mikrosatellit tahlili;
- o'chirish va qo'shish tahlili (kichik va kengaytirilgan).

Senger sekvenerlash texnologiyasidan foydalanadigan eng mashhur sekvenatorlar Thermo Fisher Scientific tomonidan ishlab chiqarilgan 3730xL, 3730, 3500xL, 3500, 3130xL, 3130, 310 rusumli asboblardir.

Shuni ta'kidlash kerakki, yuqorida tavsiflangan barcha turdagi tadqiqotlar endi "yangi avlod" sekvenerlashi yordamida amalga oshirilishi mumkin, ammo Senger sekvenerlashining asosiy afzalliklari yuqori aniqlik (ishonchlilik) hisoblanadi. olingan ma'lumotlar va kam sonli DNK fragmentlarini tahlil qilishda ishning arzonligi - ushbu turdagi NK ketma-ketligining dolzarbligini saqlab qoladi.

Yangi avlod sekvenerlash usuli - next-generation sequencing (NGS)

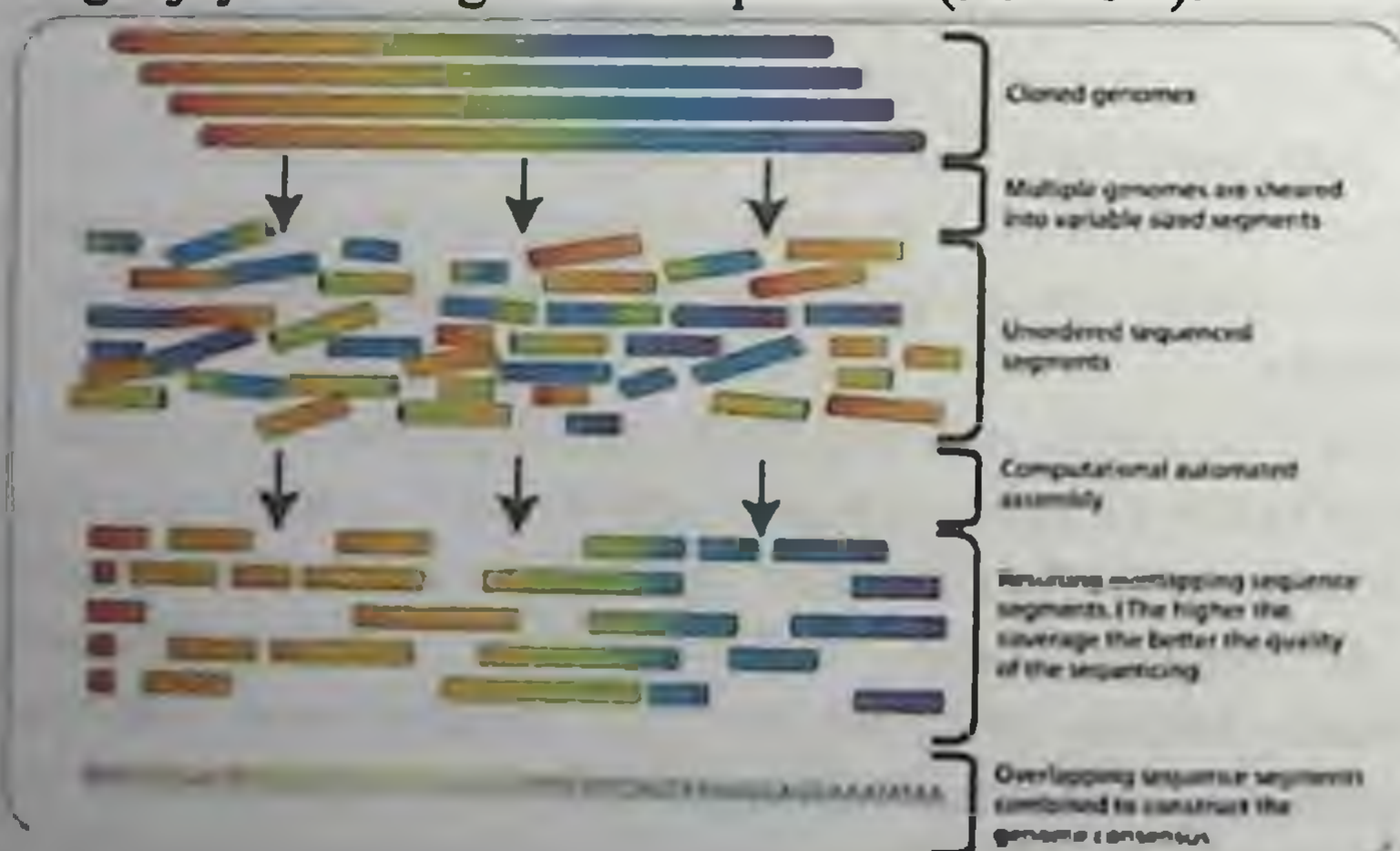
So'nggi o'n yarim yil ichida NK ketma-ketligi uchun mutlaqo yangi texnologiyalar ishlab chiqildi, tijoratlashirildi va muvaffaqiyatli ishlab chiqilmoqda, ular miniatyuralashtirish, avtomatlashtirish, olingan ma'lumotlar miqdorini ko'paytirish, shuningdek jarayonning narxida qisqartirish istagiga asoslangan. NGS ning paydo bo'lishi birinchi marta bakteriyalardan tortib to odamlargacha bo'lgan millionlab organizmlar genomlarining to'liq ketma-ketligini aniqlash xarajatlarini sezilarli darajada tezlashtirish va kamaytirish imkonini berdi. Bundan tashqari, bir vaqtning o'zida organizmlar, to'qimalar va bitta hujayralardagi minglab genlarning ekspressiyasini (ishini) baholash (transkriptomlar ketma-ketligi), shuningdek, ularning faolligini tartibga solishni tahlil qilish (mikroRNK ifodasi va genom metilatsiyasini tahlil qilish) mumkin bo'ldi. Hozirgi vaqtda sohada bir vaqtning o'zida bir nechta ishlanmalar mavjud bo'lib, ular organizmlarning to'liq genomlari ketma-ketligini aniqlash, gen ekspressiyasi va genom metilatsiyasini tahlil qilish imkonini beradi. Ushbu yondashuvlar Illumina, Thermo Fisher Scientific, Pacific Biosciences va Oxford Nanopore Technologies tijorat kompaniyalari tomonidan ishlab chiqarilgan keyingi avlod sekvenatorlarida amalga oshirilmoqda.

Yuqori samarali ssekvenerlash texnologiyalarining paydo bo'lishi dasturiy ta'minot taraqqiyoti bilan birga keladi - ochiq kodli algoritmlar yaratilmoqda, ochiq ma'lumotlar manbalari va hisoblash platformalari paydo bo'lmoqda. Yangi matematik va axborot texnologiyalari genomikani tezroq rivojlantirish va murakkabroq algoritmlardan foydalanish imkonini beradi. Bu algoritmlar bir vaqtning o'zida bir nechta dastur va dasturlarni o'z ichiga olishi va juda katta hajmdagi ma'lumotlar bilan ishlash imkonini beradi.

Keyingi avlod sekvenerlash usuli ham mos yozuvlar genomi mavjud bo'lgan organizmlar genomlarini tahlil qilish (qayta sekvenerlash) va birinchi marta organizm genomini dekodlash (de novo sekvensiya) uchun ishlatiladi.

Qayta tartiblash uchun ko'p sonli qisqa o'qishlarni (DNK bo'laklarini sekvenerlash) yaratadigan platformalar muvaffaqiyatli qo'llaniladi, chunki hatto nisbatan qisqa DNK bo'laklari ham muvaffaqiyatli xaritaga tushiriladi (xaritalash yoki tekislash - bu ma'lum bir qisqa fragmentning joylashishini to'liq genomik ketma-ketlikda bioinformatik izlash jarayonidir.) Bioinformatika ma'lumotlarini tahlil qilishda mos yozuvlar genomiga (olimlar tomonidan ma'lum bir turning genom ketma-ketligining umumiy vakillik namunasi sifatida raqamli ravishda tuzilgan DNK ketma-ketligi). Bunday moslashtirilgan o'qishlar bitta nukleotid polimorfizmini (SNP), kichik o'chirish va qo'shishni yoki genomdagi boshqa tarkibiy o'zgarishlarni qidirish uchun ishlatilishi mumkin.

Yangi, ilgari o'qilmagan genomlarning *de novo* sekvenerlash va yig'ilishiga kelsak, qisqa o'qishlardan foydalanish, ayniqsa, katta va murakkab eukaryotik genomlar (masalan, poliploid genomlar) bo'lsa, yig'ishni juda qiyinlashtiradi. Bunday hollarda birlashtirilgan yondashuv - qisqa va uzoq o'qishlarni yaratadigan platformalar kombinatsiyasi qo'llaniladi. *De novo* genomini yig'ishda olimlar xuddi bolaga o'xshab, genomik jumboq elementlarini (ketma-ket DNKning qisqa bo'laklari) yuz millionlab yillar davomida evolyutsiya natijasida yaratilgan yagona rasmga to'g'ri joylashtirishga harakat qilishadi (9.9-rasm).



9.9-rasm. De novo ketma-ketligi va yangi, ilgari o'qilmagan genomlarni yig'ish

Shu bilan birga, genomning o'zi ketma-ketligi emas, balki uning qanday ishlashini tushunish katta qiziqish uyg'otadi. NK sekvenerlashining yangi usullari DNK metilatsiyasi darajasini baholashga, genlarning, shu jumladan tartibga soluvchi genlarning (masalan, mikroRNK) differentsial ifodasini tahlil qilish imkonini beradi. Biologik tizimlarda gen ifodasini tahlil qilish qobiliyati tadqiqotchi uchun katta imkoniyatlarni ochib beradi. Masalan, ushbu usuldan inson markaziy asab tizimining faoliyatini o'rganish (miyaning asosiy molekulyar jihatlarini tushunishva hokazo.), hujayralarning virus hujumlariga himoya reaksiyasini yoki stressga javobini baholash uchun foydalanish mumkin. Ularning metilatsiyasini tahlil qilish yoki kodlanmaydigan RNKlar ifodasini o'rganish orqali genlar ekspressiyasini tartibga solishni o'rganishdan kam qiziqarli ma'lumotlarni olish mumkin emas.

Masalan, genom metilatsiyasi darajasini baholash o'zgaruvchan atrof-muhit omillariga javoban qaysi gen yo'llari va tarmoqlari yoqilganligini aniqlash imkonini beradi; bunday ishlar ko'pincha tirik tizimlardagi evolyutsiya mexanizmlarini o'rganish uchun amalga oshiriladi. Turli to'qimalar va hujayralardagi oqsil kodlovchi va kodlanmaydigan RNKlarning ifodalanishini o'rganish ham hujayralar, organlar va organizmlarning hayotiy faoliyatida ishtirok etuvchi genlarni tushunish va tavsiflash imkonini beradi.

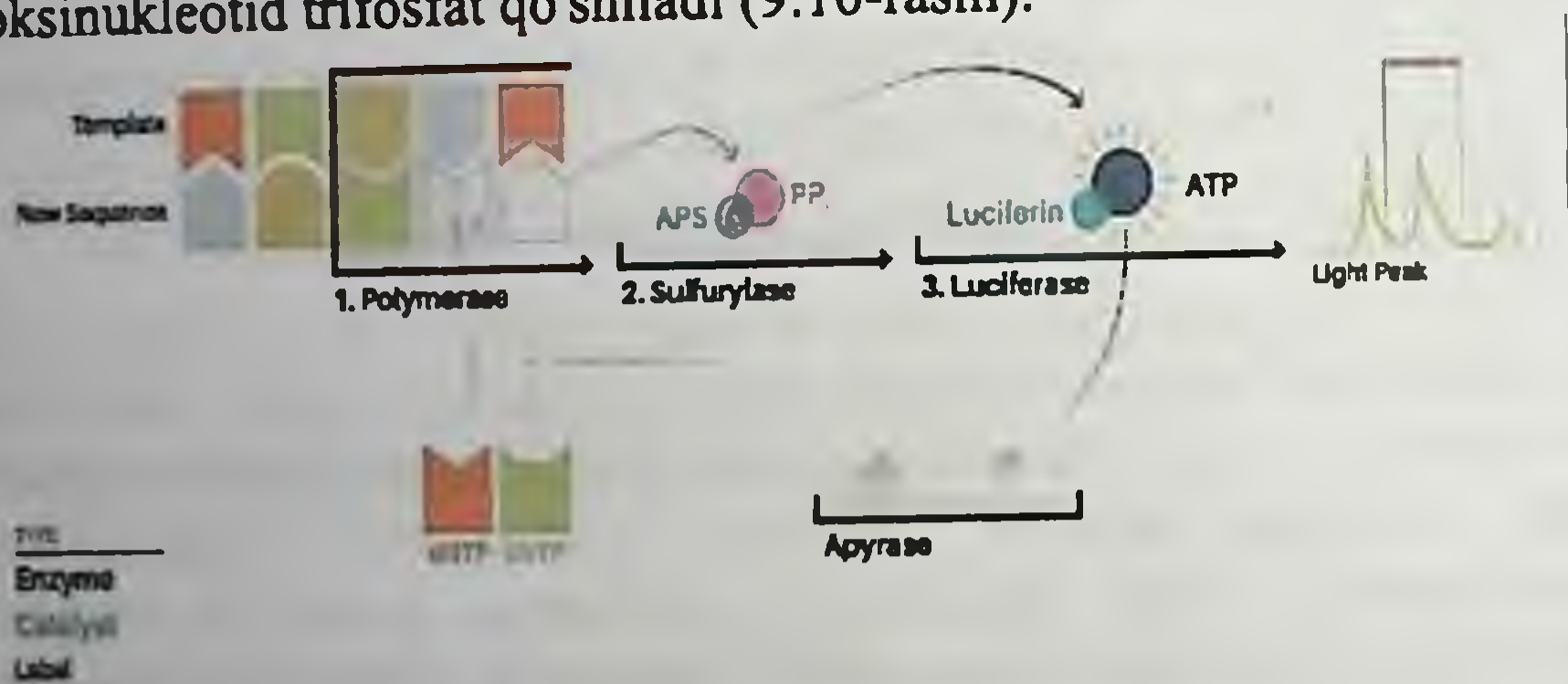
Pirosekvenerlash

Ilmiy hamjamiyatga taklif qilingan birinchi chuqur sekvenerlash usullaridan biri pirosekvenerlash - *pyrosequencing* edi, bu "sintez orqali sekvenerlash" degan ma'noni anglatadi. Ushbu turdagi ketma-ketlikning asosiy ma'nosi maxsus pikolitrl "reaktorlarda" o'rganilayotgan organizmning DNK bo'laklarida DNKning ketma-ket sintezidir. DNKning qiz zanjirini sintez qilish jarayonida pirofosfatlar aniqlanadi, ular shablonda sintez qilingan qo'shimcha zanjirga nukleotid kiritilganda chiqariladi (sintez uchun shablon bo'lib xizmat qiluvchi DNK molekulasining bir qismi).

Texnologiya 1996 yilda Pol Niren va Stokgolmdagi Qirollik texnologiya instituti hamkasblari tomonidan taklif qilingan [19]. Keyin u tijoratlashirildi (2005) va Roche GS FLX, 454 asbobida (2008) amalga oshirildi. Bu usul 300-500 ta asosiy juftlik (aj) genomik DNK fragmentlarining nukleotidlar ketma-ketligini aniqlashi mumkin. Shunisi e'tiborga loyiqki, NGS usullarining aksariyati fermentativ reaksiyalarni

soddalashtirish uchun DNKning dastlabki parchalanishini talab qiladi. Parchalangan DNKning ikkala uchi magnit sferalarda emulsiya PCR (ePCR) va keyingi ketma-ketlik uchun zarur bo'lgan DNK adapterlari (bu dizayn DNK kutubxonasi deb ataladi) bilan "tikilgan". Tayyor DNK kutubxonalari magnit sferalarda immobilizatsiya qilingan. Keyin ularda klonal kutubxona qo'llaniladigan magnit sharlar oqim hujayrasiga etkaziladi, bu erda praymer, dezoksinukleotid trifosfatlar va fermentlar - DNK polimeraza, lusiferaza, ATP sulfurilaza - yangi zanjirning tsiklik sintezi sodir bo'ladi.

Pirosekvenerlash siklida, shablon DNK zanjiri va sintezlangan zanjirning nukleotidlari o'rtasida fosfodiefer bog'lanish hosil bo'lganda, pirofosfat ajralib chiqadi, bu esa oksidlanish reaksiyasi uchun zarur bo'lgan ATF ning chiqarilishiga olib keladigan kimyoviy reaksiyalar kaskadini qo'zg'atadi, yorug'likka sezgir fotodiodlardan tashkil topgan analog integral sxema (CCD matritsasi) bilan o'rnatiladigan yorug'lik kvantining chiqishi bilan lusiferinning oksidlanish reaksiyasi uchun zarur. Oqim xujayrasidan yangi zanjir sintezida qatnashmagan nukleotidlar chiqariladi va navbatdagi reaksiya sikli boshlanadi, bunda boshqa turdagi dezoksinukleotid trifosfat qo'shiladi (9.10-rasm).



9.10-rasm. Pirosekvenerlash printsipi. Sintezlangan DNK zanjiriga nukleotid kiritilganda, DNKdagi nukleotidlarning polimerizatsiyasining qo'shimcha mahsuloti bo'lgan ajralib chiqqan pirofosfatlar ro'yxatga olinadi.

Yangi avlod sekvenerlash usulidan foydalanish NGS usullarining ishlashi va nisbiy mavjudligi biologiya va tibbiyot fanlarida haqiqiy inqilobga olib keldi. Bundan tashqari, yangi yondashuvlar tufayli ilgari texnik jihatdan mavjud bo'lmagan tadqiqotlarni o'tkazish uchun haqiqiy

imkoniyat mavjud. Yangi avlod sekvenerlash usuli foydalanish quyidagi loyihalarni amalga oshirishga imkon beradi:

- Butun genom tahlili (shu jumladan qayta sekvensiya va de novo sekvenerlash). Shaxsiylashtirilgan tibbiyot manfaatlarida to'liq inson genomlarini qayta joylashtirish yoki viruslar, bakteriyalar, arxeya, o'simliklar, zamburug'lar va hayvonlarning ilgari o'rganilmagan genomlarini sof fundamental va amaliy maqsadlarda ketma-ketlashtirish.

- RNK sekvenerlash (RNK-Seq), bu gen ifodasini nafaqat sifat jihatidan, balki miqdoriy jihatdan ham baholash imkonini beradi. Kodlash va tartibga soluvchi RNKlarning ifodasini alohida baholash mumkin. Ushbu usullar genomning ishini (uning genlari, shu jumladan gen regulyatorlari faoliyati) turli hujayralar, to'qimalar va organlarda o'rganishga qaratilgan.

- Metagenomik sekvenerlash - bu turli xil namunalardagi mikroorganizmlarning xilma-xilligini baholashdir. Turli muhitlarda, masalan, inson ichaklarida, Baykal ko'lining pastki cho'kindilarida yoki Kamchatkaning issiq buloqlarida bakterial xilma-xillikni baholashga imkon beradi.

- DNK-oqsil o'zaro ta'sirini tahlil qilish (ChIP-Seq) - transkripsiya omillari va boshqa DNKni bog'laydigan oqsillarning gen ekspressiyasiga ta'sirini va u orqali hujayralar, organlar va to'qimalarning fenotipik va fiziologik xususiyatlariga ta'sirini o'rganish.

- Bisulfit sekvenerlash va uning modifikatsiyalari (masalan, RRBS) - genomda yoki uning hududlarida metilatsiyani baholash. Genomning tartibga soluvchi hududlari metilatsiyasining transkripsiya faolligini bostirish orqali genlarni ifodalash darajasiga ta'siri.

- Maqsadli sekvenerlash (ekzomalar ketma-ketligi, mitoxondrial genlar ketma-ketligi, amplikon ketma-ketligi). Genomning alohida (tadqiqotchi tomonidan tanlangan) bo'limlarining ketma-ketligi, masalan, onkogenez jarayonlarida ishtirok etishi allaqachon tasvirlangan genlar yoki genlarning oqsillarini kodlaydigan mitoxondrial DNK genlari. Maqsadli sekvenerlash eksperiment narxini sezilarli darajada kamaytirishi mumkin (bitta namuna asosida) va tahlil qilingan namunalar sonini ko'paytiradi.

Foydalanilgan adabiyotlar

1. Баранов В.С. Молекулярная медицина: молекулярная диагностика, превентивная медицина и генная терапия // Мол. биол. 20006. Т. 34, № 4. С. 684—695.
2. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. Геном человека и гены «предрасположенности». Введение в предиктивную медицину. СПб: Интермедика. 2000. 271 с.
3. Баранов В.С., Хавинсон В.Х. Определение генетической предрасположенности к некоторым мультифакториальным заболеваниям. Генетический паспорт / Ред. Хавинсон В.Х. СПб.: ИКФ-«Фоллиант». 2001. 48 с.
4. Баранов В. С. Программа «Геном человека» как научная основа профилактической медицины // Вестн. РАМН. 2000. № 10. С.27—37.
5. Бочков Н. П., В. П. Пузырев, С. А. Смирнихина; под ред. Н. П. Бочкова. Клиническая генетика: учебник. – 4-е изд., доп. и перераб. – 2011. – 592 с
6. Бочкова Н. П., Е. К. Гинтера, В. П. Пузырева. Наследственные болезни: национальное руководство + CD / Под ред. М., 2012. – 936 с. (Серия «Национальные руководства»).
7. Горбунова В.Н., Савельева-Васильева Е.А., Красильников В.В. Молекулярная неврология. Заболевания нервно-мышечной системы. СПб.: Интермедика, 2000. 318 с
8. Горбунова В.Н., Баранов В.С. Введение в молекулярную диагностику и генотерапию наследственных заболеваний. СПб.: «Специальная литература». 1997.287 с.
9. Горбунова В.Н. Молекулярные основы медицинской генетики. СПб.: «Интермедика», 1999, 213 с.
10. Глик Б., Пастернак Дж. Молекулярная биотехнология. Принципы и применение. М.: Мир, 2002;
11. Дубинин Н. П. Избранные труды: В 4 т. М.: Наука. Т. 1: Проблемы гена и эволюции. 2000. 545 с.

12. Дубинин Н. П. Избранные труды: В 4 т. М.: Наука. Т. 2: Радиационный и химический мутагенез. 2000. 465 с.
13. Жимулев И.Ф. Общая и молекулярная генетика. — Новосибирск: Изд-во Новосиб. ун-та, 2002
14. Заридзе Д.Г. Под ред. проф. Канцерогенез М.: Научный мир, 2000. 419 с.
15. Заяц Р.Г., Бутиловский В.Э., Рачковская И.В., Давыдов В.В. Общая и медицинская генетика. Лекции и задачи: курс лекций (учебное пособие) / - Серия «Учебники, учебные пособия» - Ростов-на-Дону: Феникс, 2002 г. – 320 с.
16. Зеленин А. В. Генная терапия на границе третьего тысячелетия // Вестн. РАН. 2001. Т. 71, № 5. С. 387-404.
17. Иванова В.И. Генетика. Учебник для вузов / Под ред. академика РАМН – М.: ИКЦ «Академкнига», 2006.
18. Ижевская В.Л., Иванов В. И. Геномика и основные биоэтические проблемы медицинской генетики // Вестн. РАМН. 2001. № 10. С.59—64.
19. Клаг У. С., Каммингс М. Р. Основы генетики. — М.: Техносфера, 2007.
20. Клаг У. С., Каммингс М. Р. Основы генетики. – М.: Техносфера, 2009. – 89 с
21. Колчанов Н.А. Ананьоко Е.А., Колпаков Ф.А и др. Генные сети // Мол. биол. 2000. Т 34, № 4. С. 617-629.
22. Корниенко И.В., Водолажский Д.И., Вейко В.П., Щербаков В.В., Иванов П.Л. Подготовка биологического материала для молекулярно-генетических идентификационных исследований при массовом поступлении неопознанных тел — Ростиздат, 2001. — 256 с.
23. Осинская Н.С. Особенности проведения молекулярной диагностики при врожденной гиперплазии коры надпочечников / Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике, вып. 2. Новосибирск: Альфа Виста, 2002. С. 111-118.

24. Патрушев Л. И., Минкевич И. Г. Проблема размера геномов эукариот // Успехи биологической химии. – 2007. – Т. 47. – С. 293–370
25. Пальцева М. А. Введение в молекулярную медицину / под ред. – М.: Изд-во «Медицина», 2004. – 496 с.
26. Ребрикова Д. В. ПЦР в реальном времени / под ред. Д. В. Ребрикова. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011. – 223 с.
27. Рубцов Н.Б., Карамышева Т. В. Цитогенетическая диагностика онкологических заболеваний // Клиническая онкология и гематология. 2000. Т. 2. С. 7—21.
28. Рубцов Н.Б., Карамышева Т. В., Матвеева В. Г. и др. Обратная *in situ* гибридизация ДНК-зондов аномальных хромосом в диагностике хромосомных патологий // Генетика. 2001. Т. 37, № 10. С. 1—8.
29. Слюсарев А.А. Биология с общей генетикой: учебник для медицинских институтов /– М: Медицина, 1987
30. Снигур Г. Л., Э. Ю. Сахарова, Т. Н. Щербакова. Основы генетики. Наследственность. Изменчивость /– Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2016. – 144 с.
31. Снигур Г. Л., Э. Ю. Сахарова, Т. Н. Щербакова Основы общей генетики /– Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2016. – 136 с
32. Щелкунов С. Н. Генетическая инженерия. — Новосибирск: Сиб. унив. изд-во, 2004.
33. Ярыгина. – М. Биология: учебник: в 2 т. / Под ред. В. Н. Ярыгина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – Т. 1.
34. Учебно-методическое пособие к проведению лабораторных работ и контроля самостоятельной работы студентов по молекулярной биологии Академии биологии и биотехнологии ЮФУ. / О.Ш. Карапетьян, Е.М. Вечканов, И.А. Сорокина, Ростов-на-Дону: Изд-во ЮФУ, 2015. –100
35. Beheshti B., Park P.C., Braude I., Squire J.A. Microarray CGH. Methods in Molecular Biology. V.204. Molecular Cytogenetics. Protocols and Applications /Ed. Yao-Shan Fan. London Health Sciences

Center and the University of Western Ontario, London, Ontario, Canada.
2002. P. 191—207.

36. Collins F.S., McKusick V.A. Implication of Human Genome Project for Medical Science // JAMA. 2001. Vol. 285, № 5. P. 1-11

37. Chromatin structure and gene expression. / Ed. by S.C.R. Elgin and J.L. Workman. Oxford Univ. Press. 2000. 328 p.

38. EUROGAPP Project / Population Genetics Screening Programs: Principles, Techniques, Practices and Policies. 2000. 65 p.

39. Jin P., Warren S.T. Understanding the molecular basis of fragile X syndrome // Hum. Mol. Genet. 2000. Vol. 9. № 6. P. 901-908

40. Voullaire L., Slater H., Williamson R., Wilton L. Chromosome analysis of blastomers from human embryos by using comparative genomic hybridization // Hum. Genet. 2000. Vol. 106. P. 210-217

41. Collins F. S., McKusick V.A. Implications of the Human Genome Project for medical science//JAM A. 2001. Vol. 285. № 5. P. 540-544. Peltonen L., McCusick V.A. Genomics and medicine. Dissecting human diseases in the postgenomis era // Science. 2001. Vol. 16. № 291(5507). P. 1224—1229

42. Lemke J., Claussen J., Michel S. et al. The DNA-Based Structure of Human Chromosome 5 in Interphase //A m . J. Hum. Genet. 2002. Vol. 71. P. 1051 — 1059.

43. Liehr T., Heller A., Starke H. et al. Microdissection based high resolution multicolor banding for all 24 human chromosomes // International Journal of molecular medicine. 2002. Vol. 9. P. 335-339.

44. Mann J.R., Szabo P.E., Reed M.R., Singer-Sam J. Methylated DNA sequences in genomic im printing// Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr. 2000. Vol. 10. P. 241—257. Miozzo M.,

45. Paulsen M., Ferguson-Smith A.C. DNA methylation in genomic imprinting, development, and disease // J. Pathol. 2001. Vol. 195. P. 97—110.

46. Perk J., Makedonski K , Lande L. et al. The imprinting mechanism of the PraderWilli/Angelman regional control cen ter// EMBO J. 2002. Vol. 21. P. 5807—5814.

47. Peltonen L., McKusick V.A. Dissecting Human Disease in the Postgenomic Era // *Genomics and Medicine*. 2002. Vol. 2. P. 3—12
48. Polychronakos C., Kukuvtis A. Parental genomic imprinting in endocrinopathies // *Eur. J. Endocrinol.* 2002. Vol. 147. P. 561—569.
Reik W., Walter J. Genomic imprinting: parental influence on the genome // *Nat. Rev. Genet.* 2001. Vol. 1. P. 21-32.
49. Simoni G. The role of imprinted genes in fetal growth // *Biol. Neonate*. 2002. Vol. 81. P. 217-228. Nicholls R.D., Knepper J.L. Genome organization, function, and imprinting in Prader-Willi and Angelman syndromes // *Ann. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2001. Vol. 2. P. 153-175.
50. Shapiro B.L. The Down syndrome critical region // *J. Neural Transm. Suppl.* 1999. Vol. 57. P. 41-60.
51. Schroeck E., Padilla-Nash H. Spectral karyotyping and multicolor fluorescence in situ hybridization reveal new tumor-specific chromosomal aberrations // *Semin. Hematol.* 2000. Vol. 37. № 4. P. 334-347
52. Macleod K. Tumor suppressor genes // *Current opinion in genetics and development*, 2000. Vol. 10. P. 81-93.
53. Medical examinations proceeding employment and/or private insurance: a proposal for European Guidelines. Council of Europe Publishing. 2000. 50 p.
54. Regenauer A. Genetic testing and insurance — a global view. Munich Re Group. 2000. 33 p.
55. Xiao IV., Oefner P.J. Denaturing high-performance liquid chromatography: a review. // *Hum. Mutat.* 2001. Vol. 17. P. 439—474.

**MAXMUDOV K.X., ABDUMUMINOVA R.N.
MUXITDINOV SH.M., SAYDULLAYEV T., IBRAGIMOV M.YU.**

MOLEKULYAR GENETIKA

Darslik

“ТИББИЁТ КЎЗГУСИ” НАШРИЁТИ

Масъул муҳаррир — Мадина Мирзакаримова

Мусахҳиҳ — Олим РАХИМОВ

Техник муҳаррир — Нодир Исаев

Дизайнер ва саҳифаловчи — Шаҳобиддин Замонов



“ТИББИЁТ КЎЗГУСИ” босмахонасида чоп етилди.

Почта индекси 140100. Самарқанд шаҳар,

Амир Темур ко`часи, 18-уй.

Босишга 30.12.2022 рухсат етилди. Баённома рақами: 5
Бичими 60x84^{1/16}. “Times New Roman” гарнитураси. 3.14 босма табок.

Адади: 500 нусха. Буюртма рақами: 000031

Тел: (99) 448-80-19.



978-9943-9393-1-8