

Abdumuminova R.N., Saydullayev T., Daminov M.A

MOLEKULYAR GENETIKA

Tibbiyot oliygohlari uchun amaliy
mashg'ulotdan o'quv qo'llanma



Samarqand - 2023

Abdumuminova R.N., Saydullayev T., Daminov M.A

MOLEKULYAR GENETIKA

Tibbiyot oliygohlari uchun amaliy mashg'ulotdan o'quv qo'llanma



SamDTU
axborot-resurs markazi
319938

Samarqand - 2023

UO'K: 577.2(075.8)

KBK: 28.04ya73

Tuzuvchilar:

- Abdumuminova R.N.** Samarqand davlat tibbiyot universiteti Tibbiy biologiya va genetika kafedrası mudiri, PhD, dotsent;
Saydullayev T. Andijon Davlat tibbiyot instituti Tibbiy biologiya gistologiya kafedrası dotsenti, b.f.n., dotsent;
Daminov M.A. Samarqand davlat tibbiyot universiteti Tibbiy biologiya va genetika kafedrası assistenti.

Taqrizchilar:

- Ro'ziyev F.A.** Samarqand Davlat Universiteti Genetika va biotexnologiya kafedrasining mudiri, PhD;
Muxitdinov Sh.M. Samarqand davlat tibbiyot universiteti Tibbiy biologiya va genetika kafedrası dotsenti, b.f.n. dotsent.

O'quv qo'llanma tibbiyot oliygohlari talabalariga Molekulyar genetika fanidan amaliy mashg'ulot uchun mo'ljallangan bo'lib, fan bo'yicha so'nggi, zamonaviy ma'lumotlar asosida tayyorlangan. Qo'llanmada irsiyat qonuniyatlarining kashf etilishi, irsiyatning xromosoma nazariyasining mohiyati, gen xaqida asosiy tushunchalar, mutagenez, DNK reparatsiyasi, krossingover, pereferik qon limfotsitlaridan genom DNK olish bosqichlari, jins genetikasi asoslari, genetik injeneriya, onkogenetika, xujayraning transformatsiyasi va o'smaning xosil bo'lish jarayoni haqida batafsil ma'lumotlar keltirilgan.

Oquv qo'llanma tibbiyot oliygohining to'rtinchi bosqich 5510900-Tibbiy biologik ish yo'nalishi talabalari uchun mo'ljallangan bo'lib, O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi tibbiyot va farmatsevtika uzluksiz kasbiy ta'limi muassasalararo Muvofiqlashtirish kengashining 2021 yil "13" apreldagi 3-sonli bayonnomasi bilan ma'qullangan dasturi asosida tayyorlandi.

ISBN: 978-9910-9527-2-2

MUNDARIJA

	KIRISH	5
1-amaliy mashg'ulot	Irsiyat qonuniyatlarining kashf etilishi, irsiyatning xromosoma nazariyasining mohiyati. Genom xromosomalarining tuzilishi	11
2-amaliy mashg'ulot	Molekulyar genetika asoslari. Gen xaqida asosiy tushunchalar, genlarning xususiyatlari, gen tuzilishini o'rganish. DNK va RNK tuzilishi va vazifalari.	29
3-amaliy mashg'ulot	Mutagenez, DNK reparatsiyasi, krossingover va jinsiy konversiyaning molekulyar mexanizmlari.....	53
4-amaliy mashg'ulot	Genetik kodning buzilishi bilan bog'liq mutatsiyalar. DNK reparatsiyasi mexanizmlari. DNK ning xromosomalarda joylashishi. Replikatsiyadan yoki rekombinatsiyadan keyingi reparatsiya.....	99
5-amaliy mashg'ulot	Virus, prokariot va eukariot xujayralari organoidlarining xromosomalari. Geteroxromatin va xromosoma tuzilishining o'zgarishlari. Genom tizimida genning joylashgan joyini o'zgartirish tufayli o'zgarishi	109
6-amaliy mashg'ulot	Jins aniqlanishining genetik asoslari. Jins aniqlanishining balans nazariyasi. Sut emizuvchilarda jinsning aniqlanishi.....	144
7-amaliy mashg'ulot	Genetik injeneriya. Genetik muxandislikning asoslari. Teskari transkriptaza, ligazalar, polinukleotidkinazalar. Yangi genning xujayraga kiritilishi. Rekombinant DNK konstruktsiyasining xosil qilinishi. Gen terapiyasi.....	162

Molekulyar genetika fanining asosiy tushunchalari

Irsiyat - bu organizmning o'z xususiyatlarini o'zgarmagan holda avlodlarga etkazish xususiyati.

O'zgaruvchanlik - bu organizmning individual rivojlanish jarayonida yangi xususiyatlarni olish xususiyati.

Fenotip - bu organizmning tashqi va ichki belgilari to'plami.

Genotip - bu organizm genlarining yig'indisi.

Genom - xromosomalarning gaploid to'plamidagi genlar to'plami (turga xos).

Genofond - bu populyatsiyadagi genlar yig'indisi.

Karyotip - bu organizmning xromosomalar to'plami bo'lib, ma'lum miqdordagi xromosomalar, ularning shakli va hajmi bilan tavsiflanadi.

Gomologik xromosomalar - genlarning shakli, hajmi va joylashishi bir xil bo'lgan juft xromosomalar.

Allel genlar - gomolog xromosomalarda bir xil joyni (lokusni) egallagan va muqobil belgilarni boshqaradigan genlar.

Lokus - bu genning xromosomadagi joylashuvi.

Gen - mRNK (va keyinchalik oqsil), tRNK va rRNK sintezi uchun mas'ul bo'lgan DNK molekulasining bo'limi.

Gomozigota - bir xil allel genlarini tashuvchi va bir turdagi gameta hosil qiluvchi organizm.

Geterozigota - turli xil allel genlarini tashuvchi va 2 turdagi gametalarni hosil qiluvchi organizm.

Dominant gen - ta'siri geterozigotada namoyon bo'ladigan va boshqa retsessiv genning ta'sirini bostiradigan gen.

Resessiv gen - ta'siri dominant gen tomonidan bostiriluvchi va u geterozigotada yuzaga chiqmaydigan gen.

Monoduragay chatishish - bir juft muqobil belgilar uchun tahlil qilingan obektlarni chatishishi.

Diduragay chatishish - 2 juft muqobil belgilar uchun tahlil qilingan obektlarning chatishishi.

Poliduragay chatishish - bir nechta juft belgilar uchun tahlil qilingan obektlarning chatishishi.

Tahliliy chatishtirish - birinchisining genotipini aniqlash maqsadida dominant xususiyatga ega bo'lgan individni retsessiv xususiyatga ega bo'lgan individ bilan chatishish: agar naslda bo'linish bo'lmasa, dominant organizm gomozigotadir; agar 1:1 bo'linish bo'lsa, u holda dominant organizm geterozigota hisoblanadi.

Qayta chatishtirish - ota-onalardan biri bilan gibridni kesib o'tish.

KIRISH

Molekulyar genetika fanining predmeti, maqsadi vazifalari

Molekulyar genetika - genetika va molekulyar biologiyaning bo'limi bo'lib, u tirik mavjudotlarning irsiyat va o'zgaruvchanligining moddiy asoslarini subhujayra, molekulyar darajada sodir bo'ladigan genetik ma'lumotlarni uzatish, uni saqlash amalga oshirish va o'zgartirish jarayonlarini o'rganishga qaratilgan.

Molekulyar genetika 40-yillarda mustaqil yo'nalish sifatida ajralib chiqdi. XX-asr biologiyaga yangi fizik-kimyoviy usullarning (rentgen difraksion tahlili, xromatografiya, elektroforez, yuqori tezlikda sentrifugalash, elektron mikroskopiya, radioaktiv izotoplardan foydalanish va boshqalar) joriy etilishi munosabati bilan tuzilishini o'rganish imkonini berdi. Hujayraning alohida komponentlari va butun hujayraning yagona tizim sifatidagi funktsiyalari. 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 markazining quyi organizmlar (prokariotlar) - bakteriyalar va boshqa ko'plab mikroorganizmlar, shuningdek, viruslarga o'tkazilishi tez rivojlanishida muhim rol o'ynadi.

Molekulyar genetika. 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 shaxslarni o'rganish qobiliyati; bu genetik tahlilning aniqligini sezilarli darajada oshiradi va uning aniqligini oshiradi. Bundan tashqari, bakteriyalar va ayniqsa viruslar tashkil etilishining qiyosiy soddaligi genetik hodisalarning molekulyar tabiatini yoritishni osonlashtiradi.

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 yoritishdir. Klassik genetika shuni ko'rsatdiki, organizmlarning barcha irsiy potentsiallari (ularning genetik ma'lumotlari) asosan hujayra yadrosi xromosomalarida, shuningdek ba'zi sitoplazmatik organellalarda (plastidlar, mitoxondriyalar va boshqalar) lokalizatsiya qilingan irsiyatning diskret birliklari - genlar bilan belgilanadi. Ammo klassik genetika usullari genlarning kimyoviy tabiatini ochishga imkon bermadi, buni 1928 yilda tanikli sovet biolog N.K. Koltsov ta'kidlab, irsiyat mexanizmini molekulyar darajada o'rganish zarurligini asoslab berdi. 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 bakteriyalarda va yaqinda ba'zi ko'p hujayrali organizmlarda (gulli o'simliklar, hasharotlar) amalga oshirildi. Shunday qilib, genlar DNK dan iborat ekanligi isbotlangan. Ushbu xulosa DNK o'z ichiga olgan viruslar bilan tajribalar bilan tasdiqlangan: virusni ko'paytirish uchun virusli DNK molekulalarini sezgir xostning hujayrasiga kiritish kifoya; virusning barcha boshqa komponentlari (oqsillar, lipidlar) yuqumli xususiyatlardan mahrum va genetik jihatdan inertdir. 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 diffraksiya usullari bilan o'rganish uchun kuchli stimul 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 juft iplardan tashkil topgan, lekin ma'lum ketma-ketlik. 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, transduksiya, transformatsiya hodisalari va boshqalar) turli xil genlar asosiy juftliklar soni bo'yicha ham farq qilishini ko'rsatdi (bir necha o'ndan yarim ming yoki undan ko'p), shuningdek, genetik ma'lumot kodlangan har bir gen uchun qat'iy belgilangan nukleotidlar ketma-ketligi (RNK dan tashkil topgan genlar kimyoviy tuzilishga juda o'xshash - RNK tipidagi viruslarda.)dan iborat.

Klassik genetika genni irsiyatning diskret va bo'linmas birligi sifatida ko'rib chiqdi. Bu kontseptsiyani qayta ko'rib chiqishda sovet genetiki A.S.Screbrovskiy va uning shogirdlarining asarlari katta ahamiyatga ega bo'ldi. birinchi marta genlarning bo'linish imkoniyatini ko'rsatmoqda. Biroq, klassik genetika usullarining rezolyutsiyasi genning nozik tuzilishini o'rganish uchun etarli emas edi. Molekulyar genetikaning rivojlanishi bilangina 50-60-yillarda muvaffaqiyat qozondi. Avval bakteriya va viruslar, so'ngra ko'p hujayrali organizmlar ustida olib borilgan ko'plab tadqiqotlar genning murakkab tuzilishga ega ekanligini ko'rsatdi: u o'nlab yoki yuzlab hududlardan – mustaqil ravishda mutatsiyaga uchragan va rekombinatsiyalana oladigan qismlardan iborat (qarang: Mutatsiyalar,

Rekombinatsiya). Gen parchalanish chegarasi va shu qismning minimal hajmi bitta nukleotid juftligi (viruslar uchun bir RNK zanjiri, bitta nukleotid o'z ichiga olgan) dan iborat. Genlarning nozik tuzilishini o'rnatish 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 biri uchun amalga oshirilgan. Keyin ba'zi yuqori organizmlarda (amfibiyalarda) xuddi shunday natijaga erishildi. Molekulyar genetikaning yanada muhim yutug'i 1968 yilda H. Koron tomonidan genning birinchi kimyoviy sintezi (xamirturushning alanin o'tkazuvchi RNK kodlashidir) butun dunyo bo'ylab laboratoriyalarda amalga oshirilgan. Kattaroq genlarning hujayradan tashqari sintezi uchun fenomen deb ataladigan narsaga asoslangan eng yangi biokimyoviy usullar teskari transkripsiya muvaffaqiyatli qo'llanildi. Bu usullardan foydalanib, S.Shpigelman, D.Baltimor, P.Leder va ularning hamkorlari (AQSh) quyonlar va odamlarda gemoglobin molekulalarida oqsil tuzilishini aniqlovchi genlarni sun'iy sintez qilish yo'lida katta muvaffaqiyatlarga erishdilar. Shunga o'xshash ishlar bir qator boshqa laboratoriyalarda, shu jumladan SSSRdagi laboratoriyalarda ham amalga oshirildi.

Shunday qilib, Molekulyar genetika avlodlar tomonidan ota-onadan olingan genetik ma'lumotlar qanday qayd etilishi va saqlanishi haqidagi savolga allaqachon aniqlik kiritgan bo'lsa-da, har bir alohida gen uchun ushbu ma'lumotlarning o'ziga xos mazmunini ochish hali ham ko'p mehnat talab qiladi.

DNK strukturasi o'rnatilishi DNK molekulalarining biosintezini - ularning replikatsiyasini eksperimental o'rganish uchun imkoniyatlar ochdi. Bu jarayon irsiy axborotning hujayradan hujayraga va nasldan naslga o'tishi asosida yotadi, ya'ni genlarning nisbiy doimiyligini belgilaydi. DNK replikatsiyasini o'rganish DNK biosintezining matritsa tabiati haqida muhim xulosaga olib keldi: uni amalga oshirish shablonda (matritsada) bo'lgani kabi, yangi DNK molekulalari sintezlanadigan tayyor DNK molekulasi mavjudligini talab qiladi. Bunday holda, DNK qo'sh spiral bo'shatiladi va uning har bir zanjirida yangi, bir-birini to'ldiruvchi zanjir sintezlanadi, shuning uchun qiz DNK molekulalari bitta eski va bitta yangi zanjirdan iborat (yarim konservativ replikatsiya turi). DNK qo'sh spiralining ochilishiga olib keladigan oqsil, shuningdek, nukleotidlarning biosintezini va ularning bir-biri bilan bog'lanishini ("o'zaro bog'lanish") amalga oshiradigan fermentlar ajratilgan. Shubhasiz, hujayrada DNK sintezini tartibga

soluvchi mexanizmlar mavjud. Bunday tartibga solish usullari hali ham aniq emas, ammo bu ko'p jihatdan genetik omillar bilan belgilanadi.

Klassik genetika tomonidan shakllantirilgan eng muhim muammoni - genning belgini qanday aniqlashini yoki genetik ma'lumotni amalga oshirish qanday sodir bo'lishini hal qilishda ajoyib muvaffaqiyatlarga erishdi. Dastlabki asos 1941 yilda J. Bidl va E. Tatham tomonidan "bitta gen - bitta ferment" taklifi ishlab chiqilgan. Ushbu qoida savolni quyidagi shaklda qo'yishga imkon berdi: genlar, ya'ni DNK molekulasi bo'limlari ma'lum bir organizmga xos bo'lgan oqsillarning kimyoviy tuzilishi va xususiyatlarini qanday aniqlaydi? DNK va oqsilning kimyoviy tuzilishining ochilishi ushbu ikki turdagi biopolimerlarni taqqoslash imkonini berdi, bu genetik kod tushunchasiga olib keldi, unga ko'ra DNKdagi 4 xil nukleotidlarning almashinish tartibi oqsil molekulasidagi 20 xil aminokislotalarning almashinish tartibini belgilaydi. Uning barcha xossalari oqsil molekulasidagi aminokislotalarning ketma-ketligiga (uning birlamchi tuzilishi) bog'liq. Genetik kod asos bo'lgan tamoyillarni dekodlash 1962 yilda F. Krik va hamkasblari tomonidan bitta bakterial virusning mutantlari bilan genetik tajribalarda amalga oshirildi. Ma'lum bo'lishicha, DNK zanjiridagi nukleotidlarning har bir tripleti (uchlik, kodon) 20 ta aminokislotalardan qaysi biri sintez qilingan oqsilning polipeptid zanjirida ma'lum o'rinni egallashini aniqlaydi, ya'ni har bir triplet o'ziga xos aminokislotalarni kodlaydi. Keyingi ishlar genetik kodni to'liq dekodlash va aminokislotalarni kodlaydigan barcha tripletlarning nukleotid tarkibini, shuningdek, ma'lum bir polipeptid zanjiri sintezining boshlanishini va uchta kodonlar sintezning tugashini belgilaydigan boshlang'ich kodon tarkibini aniqlashga imkon berdi. Genetik kod barcha tirik mavjudotlar uchun universal ekanligi, ya'ni viruslardan tortib, yuksak organizmlar va odamlargacha bo'lgan har qanday organizm uchun bir xil ekanligi aniqlandi. Bir genni tashkil etuvchi DNK molekulasi bo'limi, qoida tariqasida, bitta oqsil molekulasidagi (yoki bitta polipeptid zanjirida, agar bu protein bir nechta shunday zanjirlardan iborat bo'lsa) aminokislotalarning ketma-ketligini aniqlaydi.

Genetik kodning dekodlanishi oqsil biosintezi mexanizmini, ya'ni DNK tarkibidagi genetik ma'lumotni molekulalarga axborot yoki matritsa, RNK (i-RNK) o'tkazishni o'z ichiga olgan jarayonni tushuntirishda muhim rol o'ynadi. Mohiyati DNK shablonida mRNK sintezi bo'lgan bu jarayon *transkripsiya* deb ataladi. Keyin messenjer RNK maxsus hujayra tuzilmalari - ribosomalar bilan bog'lanadi, ularda polipeptid zanjirining sintezi i-RNK molekulasida qayd etilgan ma'lumotlarga muvofiq amalga oshiriladi. mRNK yordamida polipeptid zanjirlarini sintez qilishning bunday jarayoni *translatsiya* deb ataladi.

Shunday qilib, genetik ma'lumotni uzatish sxema bo'yicha sodir bo'ladi: DNK RNK oqsili. To'g'riligi turli organizmlar bo'yicha ko'plab tadqiqotlar tomonidan

aniqlangan ushbu asosiy pozitsiya (dogma) 1970 yilda muhim qo'shimchani oldi. Amerikalik olimlar X. Temin va D. Baltimor hayvonlarda o'sma hosil qiluvchi ba'zi RNK o'z ichiga olgan viruslarni ko'paytirish jarayonida irsiy ma'lumotlar virusning RNK dan DNKga o'tishini aniqladilar. Bunday teskari transkripsiya ushbu viruslar tarkibidagi maxsus fermentlar tomonidan amalga oshiriladi. Teskari transkripsiya hodisasi ba'zi sog'lom hayvonlar va inson hujayralarida ham topilgan. Teskari transkripsiya hech bo'lmaganda xavfli o'smalar va leykemiyaning ba'zi shakllarining paydo bo'lishida ehtimol, organizmlarning normal rivojlanishi davrida differentsiatsiya jarayonlarida muhim rol o'ynaydi, deb ishoniladi. Shuni ta'kidlash kerakki, teskari transkripsiyaning kashf etilishi Molekulyar genetikaning genetik axborot nuklein kislotalardan oqsillarga o'tadi, lekin oqsillardan nuklein kislotalarga o'tib bo'lmaydi, degan asosiy pozitsiyasiga zid emas.

Molekulyar genetikaning ajoyib yutug'i bakteriya hujayrasida oqsil sintezini tartibga solishning genetik mexanizmlarini ochib berganligidir. 1961 yilda frantsuz olimlari F. Yakob va J. Monodlar ko'rsatganlaridek, bakteriyalarda oqsil biosintezi ikki tomonlama genetik nazorat ostida. Bir tomondan, har bir oqsilning molekulyar tuzilishi mos keladigan strukturaviy gen bilan belgilanadi, boshqa tomondan, ushbu oqsilni sintez qilish imkoniyati ma'lum bir DNK bilan bog'lanishi mumkin bo'lgan maxsus tartibga soluvchi oqsilni kodlaydigan maxsus regulyator gen tomonidan belgilanadi. Mintaqa - deb atalmish operator - va shu bilan birga ushbu operator tomonidan boshqariladigan tizimli genlarning ishlashini "yoqish" yoki "o'chirish" mumkin. Bir yoki bir nechta strukturaviy genlar tizimi va ularning operatori *operon* deyiladi. Tartibga soluvchi oqsillarning operator bilan bog'lanish qobiliyati ushbu oqsillar bilan o'zaro ta'sir qiluvchi past molekulyar birikmalarga (effektorlarga) bog'liq. Effektorlar hujayra ichiga tashqaridan kiradi yoki u tomonidan sintezlanadi va bu hujayra tomonidan ma'lum oqsillarni sintez qilish zarurati yoki ularning sintezi tugashi haqida signal bo'lib xizmat qiladi. Tartibga soluvchi oqsillar ikki xil bo'ladi: repressor oqsillar, ular operator bilan bog'lanib, oqsil sintezini bloklaydi (salbiy tartibga solish) va operator bilan bog'lanib, oqsil sintezini (ijobiy tartibga solish) qo'zg'atuvchi faollashtiruvchi oqsillardir.

Molekulyar genetikaning rivojlanishi bilan mutatsiya jarayonini, ya'ni genetik axborotning o'zgarishini tushunish yanada chuqurlashdi. Mutatsiyalar alohida nukleotidlarning almashinishi yoki DNK molekulasidagi nukleotidlarning qo'shilishi yoki yo'q qilinishi ekanligi ko'rsatilgan.

Molekulyar genetika o'zining ajoyib kashfiyotlari bilan barcha biologiya fanlariga samarali ta'sir ko'rsatdi. Bu molekulyar biologiyaning rivojlanishiga asos bo'ldi, biokimyo, biofizika, sitologiya, mikrobiologiya, virusologiya, rivojlanish biologiyasi taraqqiyotini sezilarli darajada tezlashtirdi, hayotning kelib chiqishi va organik dunyo evolyutsiyasini tushunishga yangi yondashuvlarni ochib berdi. Shu

bilan birga, eng muhim hayotiy jarayonlarning tabiatiga chuqur kirib borish va ularni o'rganishni muvaffaqiyatli davom ettirish imkonini bergan molekulyar genetikaning, hech qanday holatda butun organizmga tegishli ko'plab muammolarni, shu jumladan genetik muammolarni hal qilishga da'vo qilmaydi va undan ham ko'proq organizmlar yig'indisi — populyatsiyalar, turlar, biotsenozlar va boshqalar, bu yerda qonuniyatlar ustunlik qiladi, ularni o'rganish molekulyar genetika tomonidan qo'llanilgan usullardan boshqa usullarni talab qiladi.

Molekulyar genetikaning yutuqlari, shubhasiz, tibbiyot amaliyotida keng qo'llanilishi (zararli genlarni foydali, shu jumladan sun'iy sintez qilingan genlar bilan almashtirish orqali genetik injeneriya deb ataladigan narsa). ; mutatsiya jarayonini nazorat qilish; nuklein kislotalar va o'simta viruslarining replikatsiya jarayonlariga aralashish orqali virusli kasalliklar va xavfli o'smalarga qarshi kurash, oqsil sintezining genetik mexanizmlariga ta'sir ko'rsatish orqali organizmlarning rivojlanishini nazorat qilish va boshqalar). Molekulyar genetikaning yutuqlarini amaliyotda qo'llash istiqbollari namunaviy ob'yektlar bo'yicha erishilgan muvaffaqiyatlar bilan tasdiqlanadi.

Shunday qilib, genetik jihatdan eng ko'p o'rganilgan bakteriyalar turlarida har qanday genning mutatsiyalarini olish, hujayrani istalgan gendan mahrum qilish yoki unga kerakli genni tashqaridan kiritish va ko'plab genlarning funktsiyalarini tartibga solish mumkin. Eukariot hujayralarning genetik xossalari molekulyar darajada hali yetarlicha o'rganilmaganligiga qaramay, viruslar yordamida ma'lum genlarni sutemizuvchilar hujayralariga kiritish bo'yicha birinchi urinishlar muvaffaqiyatli bo'ldi, somatik hujayralarni duragaylash va boshqalar amalga oshirildi. galaktozemiya bilan og'rikan inson hujayralari (bunday hujayralar sut shakaridan foydalanish uchun zarur bo'lgan fermentlardan birini ishlab chiqara olmaydi, bu og'ir irsiy kasallikning sababi bo'ladi), bu hujayralarga uni kodlovchi genni o'z ichiga olgan yuqumli bo'lmagan bakterial virusni kiritgan. ferment. Natijada, hujayralar "davolandi" - ular etishmayotgan fermentni sintez qila boshladilar va bu qobiliyatni keyingi hujayra avlodlariga o'tkaza boshladilar. Hozirda ham Molekulyar genetikaning ma'lumotlaridan o'sma, leykemiya, virusli infeksiyalar, radiatsiyaviy shikastlanishlarning oldini olish va davolashda qo'llaniladigan dori-darmonlarni yaratishda, yangi mutagenlarni izlashda va hokazolarda foydalaniladi.

1-amaliy mashg'ulot.

Irsiyat qonuniyatlarining kashf etilishi, irsiyatning xromosoma nazariyasining mohiyati. Genom xromosomalarining tuzilishi

1.1. Mendel qonunlari

Irsiyatning asosiy qonunlari 19-asrning ikkinchi yarmida Gregor Mendel tomonidan kashf etilgan. G.Mendel o'zining mashhur tajribalarida no'xatning turli navlarini chatishtirdi, ular asosan urug'lar yoki gullarning shakli va rangi bilan bog'liq bo'lgan ettita barqaror irsiy morfologik belgilari farqlanadi. Keyinchalik avlodlar davomida bu belgilarning har biri uchun alohida o'simliklarning miqdoriy hisobini olib bordi. Ma'lum bo'lishicha, bunday sharoitlarda birinchi avlodning barcha duragaylari ota-onalardan biriga o'xshash edi. Bu kuzatishlar Mendelning birinchi qonuni - birinchi avlod duragaylarining **bir xillik qonunini** shakllantirish uchun asos bo'ldi. Birinchi avlod duragaylarida paydo bo'lgan belgini Mendel *dominant*, paydo bo'lmagan xususiyatni esa *retsessiv* deb atagan. Keyinchalik bu qonun umumiy biologik qonuniyatlar toifasiga mansubligi ko'rsatildi. Shuni ta'kidlash kerakki, ustunlik har doim ham mutlaq emas. Shunday qilib, masalan, qizil va oq gullar bilan o'simliklarni kesib o'tganda, duragaylar gullarning oraliq, pushti rangiga ega bo'lishi mumkin. Bunday holda, to'liq bo'lmagan dominantlik haqida gapiriladi.

Ikkinchi avlodda duragaylarning o'z-o'zini changlatish jarayonida o'rtaicha 3:1 nisbatda dominant va retsessiv xususiyatga ega o'simliklar paydo bo'ldi. Bu Mendelning ikkinchi qonuni - **belgilarning ajralish qonuni** bo'ldi.

Albatta, bu qonun faqat katta namunalarda amalga oshiriladi. Agar biz bitta oilani tahlil qilish bilan cheklansak, ya'ni faqat ikkita duragay o'simliklarni chatishtirish orqali naslning o'rganish, u holda belgilar bo'yicha nisbatlar har xil bo'lishi mumkin. Ushbu holatni o'rganish uchun ko'plab duragay o'simliklarni chatishtirish natijasida nasl tahlili natijalarini umumlashtirish kerak va o'rganilayotgan nasllarning namunasi qanchalik ko'p bo'lsa, belgilar bo'yicha haqiqiy taqsimot 3: 1 gipotetik qiymatga qanchalik aniqroq yaqinlashadi. Ushbu qonuniyatni aniqlash uchun Mendel 10 000 dan ortiq o'simliklarni hisoblashi kerak edi.

E'tibor bering, ikkinchi avlodda to'liq bo'lmagan dominantlik bilan o'simliklarning barcha shakllari kuzatiladi: 1: 2: 1 nisbatda ajraladi.

Kuzatilgan qonuniyatlar Mendelga o'rganilayotgan belgilarning har biri uchun javobgar bo'lgan ikkita diskret irsiy omil mavjudligi to'g'risida faraz qilish imkonini berdi - u bosh harf bilan belgilagan dominant *A* va retsessiv - *a*. Keyingi taxminga ko'ra, bu omillardan faqat bittasi jinsiy hujayralar yoki gametalarga

kiradi. Shunday qilib, asl no'xat navlari o'rganilayotgan belgi uchun javobgar bo'lgan ikkita bir xil irsiy omilni olib yuradi, bir navda u AA, ikkinchisida esa aa. Birinchi avlod duragaylari ikkala irsiy omilni ham o'z ichiga oladi – Aa, va retsessiv omil (a) dominant omil (A) ishtirokida paydo bo'lmasa ham, u ham yo'qolmaydi. Bu ikkita diskret irsiy omil bir-biri bilan birlashmaydi va ularning har biri turli jinsiy hujayralarga kirish ehtimoli tengdir. Bundan tashqari, urug'lanishda ham dominant, ham retsessiv omillarga ega gametalar teng darajada ishtirok etadi. Natijada 1:2:1 nisbatda AA, Aa va aa uch turdagi o'simliklar hosil bo'ladi.

Keyinchalik, irsiy shakllarni tushunishni soddalashtirish uchun Pennet katakchasidan foydalanishni taklif qilindi - birinchi qatorda va birinchi ustunda ayol va erkak gametalarning turlari va ularning kesishmasi qayd etilgan.

1-jadval.

Monogibrid chatishtirish uchun Pennett katakchasi

Gameta ♀/♂	A	a
A	AA	Aa
a	Aa	aa

Resessiv irsiy omil dominant bo'lganida paydo bo'lmagani uchun AA va Aa o'simliklari tashqi tomondan bir-biriga o'xshash bo'ladi va belgida 3:1 bo'linish kuzatiladi. Mendelning bu zukko takliflari *gametalarning sofligi* haqidagi gipoteza deb ataladi.

E'tibor bering, to'liq bo'lmagan hukmronlik bilan, irsiy omillar va belgilar bo'yicha taqsimlanish mos keladi.

Genetikada chatishtirish sxemasini tavsiflashda quyidagi belgilar qo'llaniladi: ota-onalar - P (lotincha *parentes* - ota-ona), ayol - ♀ (Venera oynasi), erkak - ♂ (Mars qalqoni va nayzasi), kesishish - x (ko'paytirish belgisi), kesishgan avlod - F (lat. *filialis* - farzand) raqamli indeks bilan: F₁ - birinchi avlod, F₂ - ikkinchi va boshqalar. Dominant omilning (A_) o'ng tomonidagi chiziqcha bu joyda ham dominant, ham retsessiv omillar turishi mumkinligini anglatadi.

Biz ushbu belgilarga Mendel tomonidan qo'llanilgan chatishish sxemasini yozamiz, keyinchalik u monogibrid chatishish deb nomlanadi.

P: AA x aa
gametalar: A a
F₁ avlod: Aa
F₁: Aa x Aa
gametalar: Aa Aa
F₂, genotip bo'yicha bo'linish:

$$1AA : 2Aa : 1aa$$

$$F_2, \text{ xususiyat bo'yicha bo'linish: } 3A_ : 1aa$$

Yana bir bor ta'kidlaymizki, bu tajribalarning muvaffaqiyati, asosan, Mendel o'simliklarning miqdoriy hisobini har bir belgi uchun alohida olib borganligi bilan oldindan belgilab qo'yilgan. Duragaylarni olish va tahlil qilish imkonini beradigan bunday chatishtirish metodologiyasi gibridologik tahlil deb ataladi. Bir vaqtning o'zida ikkita belgining irsiylanishini o'rganishda (digibrid chatishish) ularning har biri bir-biridan mustaqil ravishda irsiylanishi ma'lum bo'ldi. Bu esa ikkinchi avlodda 4 ta guruh o'simliklari kuzatilishiga olib keladi: ikkala dominant belgi bir vaqtda yoki ikkita dominant belgidan faqat bittasiga ega bo'lgan yoki dominant belgilarga ega bo'lmagan, 9:3:3:1 nisbat kuzatiladi. Keling, ushbu vaziyatni batafsil tahlil qilaylik. Birinchi belgi uchun javobgar bo'lgan dominant va retsessiv irsiy omilni mos ravishda A va a , ikkinchi belgi uchun esa B va b deb belgilaymiz. Ushbu belgida asl ota-ona navlari $AABB$ va $aabb$ irsiy omillariga ega bo'ladi va digibrid o'zaro chatishish sxemasi quyidagicha:

$$P: \quad \quad \quad AABB \times aabb$$

$$\text{gametalar:} \quad \quad \quad AB \quad \quad ab$$

$$F_1 \text{ avlod:} \quad \quad \quad AaBb$$

$$F_1: \quad \quad \quad AaBb \times AaBb$$

$$\text{gametalar:} \quad \quad \quad AB \ Ab \ aB \ ab \ AB \ Ab \ aB \ ab$$

F_2 genotip bo'yicha bo'linish:

$$1AABB : 2 AABb : 2AaBB : 4AaBb : 1AAbb : 2Aabb : 1aaBB : 2aaBb : 1aabb$$

F_2 , belgilari bo'yicha bo'linish:

$$9A_ B_ : 3A_ bb : 3aa B_ : 1aabb$$

Diduragay chatishtirish uchun Pannet katakchasi

Gameta ♀/♂	AB	Ab	aB	ab
AB	AB AB	AABb	AaBB	AaBb
Ab	AABb	AAbb	AaBb	Aabb
aB	AaBB	AaBb	aaBB	aaBb
ab	AaBb	Aabb	aaBb	aabb

Triduragay chatishtirish bilan F_2 dagi belgilarning turli kombinatsiyalari soni 8 tagacha ko'tariladi va nisbatlar yanada murakkablashadi (27: 9: 9: 9: 3: 3: 3: 1). Ushbu sxema uchun triduragay kesishish sxemasini va Pannett katakchasini

chizishga harakat qiling va siz ushbu munosabatlarning haqiqiylikiga ishonch hosil qilasiz.

Mendel o'z kuzatishlariga asoslanib, *belgilarning mustaqil ajralishi* qonunini shakllantirdi. Biroq, bu qonun bitta irsiy omil bilan belgilanadigan barcha belgilar uchun haqiqiy emas edi. Bu irsiy omillar turli xromosomalarda bo'lsagina kuzatiladi. Ammo bu keyinroq muhokama qilinadi.

Afsuski, Gregor Mendelning asarlari zamondoshlari e'tiboridan chetda qoldi va uning qonunlari 20-asrning boshida uchta tadqiqotchi tomonidan mustaqil ravishda qayta kashf qilindi, ulardan biri V.Iogansen Mendel tomonidan ilgari surilgan irsiy omillarni umumiy- genlar deb atashni taklif qildi.

Genotip - genlar to'plami va organizm belgilarining umumiyliigi – **fenotip** deyiladi. Irsiy omillarning variantlari yoki genlarning muqobil holatlari (dominant, resessiv) allellar deb ataladi. Agar ikkita bir xil allel (AA yoki aa) bo'lsa, genotip gomozigota yoki allellar boshqacha bo'lsa (Aa) geterozigota bo'lishi mumkin. Ba'zi hollarda dominantlik va resessivlik munosabatlari yo'q va fenotipda ikkala allel ham paydo bo'ladi. Ushbu turdagi allel munosabatlari **kodominantlik** deb ataladi.

Allellar yoki gen holatlari fenotipik o'zgaruvchanlik uchun asos bo'lib xizmat qiladigan belgilarning rivojlanish tabiatiga ta'sir qiladi. Albatta, bunda ekologik omillar ham birdek muhim rol o'ynaydi. Agar bu o'zgaruvchanlik normal diapazondan tashqariga chiqmasa, unda mos keladigan allellar normal yoki yovvoyi tipdagi allellar deb ataladi. Oddiy allellar odatda keng tarqalgan, ammo ularning turli populyatsiyalar va etnik guruhlardagi chastotalari sezilarli darajada farq qilishi mumkin. Populyatsiyadagi chastotasi ma'lum darajadan, masalan, 5% dan oshadigan allellarga *polimorf allellar* yoki *polimorfizmlar* deyiladi.

Belgining patologik rivojlanishiga olib keladigan allellar *mutant allellar* yoki *mutatsiyalar* deb ataladi. Populyatsiyalarda ular kamroq tarqalgan, chunki ular umumiy hayotga salbiy ta'sir qiladi va shuning uchun tabiiy tanlanish bosimiga duchor bo'ladi.

Turli genlarning mutatsiyalari insonning irsiy kasalliklari bilan bog'liq. Turli genlarning normal va mutant allellarining kombinatsiyasi har bir insonning individual irsiy qonuniyatini belgilaydi. Shunday qilib, odamlar bir-biridan genlar to'plamida emas, balki o'zlarining holatlarida, ya'ni irsiy qonuniyati orqali farqlanadi.

Mendel qonunlari monogen belgilar uchun amal qiladi, ularni Mendelizm deb ham atashadi. Ko'pincha ularning namoyon bo'lishi sifatli muqobil xarakterga ega: jigarrang yoki ko'k ko'z rangi, qora yoki ochiq rangdagi teri rangi, ba'zi bir irsiy kasallikning mavjudligi yoki yo'qligi va boshqalar. Boshqa belgilarning shakllanishida, masalan, balandlik, vazn, tana turi, yoki xatti-harakatlar, o'nlab yoki hatto yuzlab genlar ishtirok etishi mumkin. Ayrim shaxslarda bunday

xususiyatlarning namoyon bo'lish darajasini ko'pincha miqdoriy jihatdan o'lchash mumkin va shuning uchun bunday belgilar miqdoriy belgilar deb ataladi.

Mendel qonunlariga ko'ra bir qancha avlodlarda nasldan naslga o'tish, o'simliklar yoki hayvonlar o'rtasida ma'lum chatishishnlarni amalga oshirish orqali eksperimental tarzda aniqlash oson. Ammo chatishtirish atamasi odamga taalluqli emas, chunki odamlar o'rtasidagi nikoh ixtiyoriy asosda amalga oshiriladi. Biz faqat bu nikohlarning oqibatlarini o'rganishimiz mumkin, ya'ni inson nasl-nasabini tuzishimiz mumkin, ularning tahlili bizga u yoki bu xususiyatning monogenligini va uning Mendel qonunlariga bo'ysunishini aniqlash imkonini beradi.

Keling, shunday tahlilga misol keltiraylik. Muqobil belgi sifatida biz jigarrang va ko'k ko'z rangini tanlaymiz. Vodiy qishlog'ida bir necha avlodlar davomida barcha oilalardagi bolalar ko'k ko'zli, voha qishlog'ida esa jigarrang ko'zli. Vodiylik yigit vohalik qiz bilan turmush qurdi, uning hamqishlog'i ko'k ko'zli vodiylik qiziga uylandi. Bu ikki oilaning har birida besh nafar farzand dunyoga kelgan va ularning barchasi jigarrang ko'zli bo'lib chiqqan. Ushbu bosqichda biz katta ishonch bilan aytishimiz mumkinki, ko'zlarning jigarrang rangi ko'kdan ustun turadi. Bu ikki oilaning farzandlari birga tarbiyalangan, birinchi oiladan ikki aka-uka ikkinchi oiladan ikki opa-singilga turmushga chiqqan. Birinchi akaning olti farzandi bor edi va barchasi jigarrang ko'zli bo'lib chiqdi. Ikkinchi akaning yetti nafar farzandi bor edi, ulardan bir o'g'il va bir qiz ko'k ko'zli bo'lib chiqdi. Shubhasiz, birinchi aka yoki uning xotini jigarrang ko'zlar uchun gomozigotdir. Ikkinchi aka va uning rafiqasi ko'z rangini boshqaradigan gen uchun geterozigotdir. Birinchi akaning ikki o'g'li ko'k ko'zli qizlarga uylandi. Birinchi o'g'lining besh farzandi jigarrang ko'zli, ikkinchisining olti farzandidan uchtasi ko'k ko'zli edi. Shubhasiz, bu ikki o'g'ilning otasi yoki onasi ko'z rangi uchun geterozigot, birinchi o'g'li jigarrang rang uchun gomozigot, ikkinchisi esa geterozigotadir.

Oilada belgining nasldan nasl-nasabini o'tkazish tahlilini osonlashtirish uchun uning shajarasi tuziladi (3-rasmda ko'rsatilgan belgilar). Bir avlodga mansub barcha qarindoshlar bir qatorga joylashtirilishi kerak. Avlodlar rim raqamlari bilan, har bir avlodning alohida a'zolari esa arab tilida belgilanadi.

Bunday holda, oilaning har bir a'zosi bitta rim va bitta arab raqamidan iborat shaxsiy raqamga ega bo'ladi. Keling, oilaning shajarasini chizamiz va uning a'zolarining mumkin bo'lgan genotiplarini aniqlashga harakat qilamiz (4-rasm):

I1 (AA) - vohalik qiz, I2 (aa) – vodiylik yigit o'g'li (birinchi oila);

I3 (aa) – vodiylik qiz, I4 (AA) - vohalik yigit (ikkinchi oila).

III-3 (A_) - birinchi oilaning turmushga chiqmagan bolalari;

II4 (Aa) va II9 (Aa) - birinchi akaning oilasi;

II5 va II6 - ikkinchi akasining oilasi, turmush o'rtog'laridan biri AA, ikkinchisi esa Aa;

II7, 8, 10 (A_) - ikkinchi oilaning turmushga chiqmagan bolalari.

III1 (aa) - birinchi o'g'liga uylangan ko'k ko'zli qiz - III2 (AA);

III3-6 (A_) - birinchi o'g'ilning turmushga chiqmagan bolalari;

III7 (Aa) - ko'k ko'zli qizga uylangan ikkinchi o'g'il - III8 (aa);

III9 (aa) - birinchi akaning ko'k ko'zli o'g'li;

III10-13.15 (A_) - birinchi akaning jigarrang ko'zli bolalari;

III9 (aa) - birinchi akaning ko'k ko'zli qizi.

Shunday qilib, ko'k ko'zli odamlar retsessivdir. Gomozigotlar (aa) va jigarrang ko'zli odamlar dominant gomozigotlar (AA) yoki geterozigotlar (Aa) bo'lishi mumkin. Ikki ko'k ko'zli ota-onalar doimo ko'k ko'zli bolalarni dunyoga keltiradi. Va ikkita jigarrang ko'zli ota-onalar, agar ikkalasi ham geterozigot (Aa) bo'lsa, 25% ehtimollik bilan ko'k ko'zli bolalarga ega bo'lishi mumkin. Agar ota-onalardan kamida bittasi jigarrang ko'zli uchun gomozigot bo'lsa (AA), barcha bolalar jigarrang ko'zli bo'ladi, lekin nevaralardan biri ko'k ko'zli bo'lishi mumkin. Agar jigarrang ko'zli turmush o'rtog'i ko'k ko'zli nikohda bo'lsa, ba'zi bolalar ko'k ko'zli bo'lib chiqsa, jigarrang ko'zli turmush o'rtog'i ko'z rangini boshqaradigan gen uchun geterozigotdir (Aa).

1.2 Irsiyatning xromosoma nazariyasi

XIX—XX-asrlar bo'sag'asida hujayra bo'linishining asosiy bosqichlari o'rganildi. Hujayraning hosil bo'lishidan bo'linishigacha bo'lgan davri hujayra siklidir. Hujayra sikli bosqichlarga bo'linadi, ularning morfologik nuqtai nazaridan eng muhimi mitoz yoki hujayra bo'linishining o'zi. Mitozlar orasidagi davr interfaza deb ataladi. Xromosomalar mitozda asosiy rol o'ynaydi - yorug'lik mikroskopida va maxsus bo'yash usullaridan foydalanishda bo'linish paytida aniq ko'rinadigan hujayra yadrosidagi tuzilma. Xromosomalarning rang beruvchi moddasiga *xromatin* deyiladi.



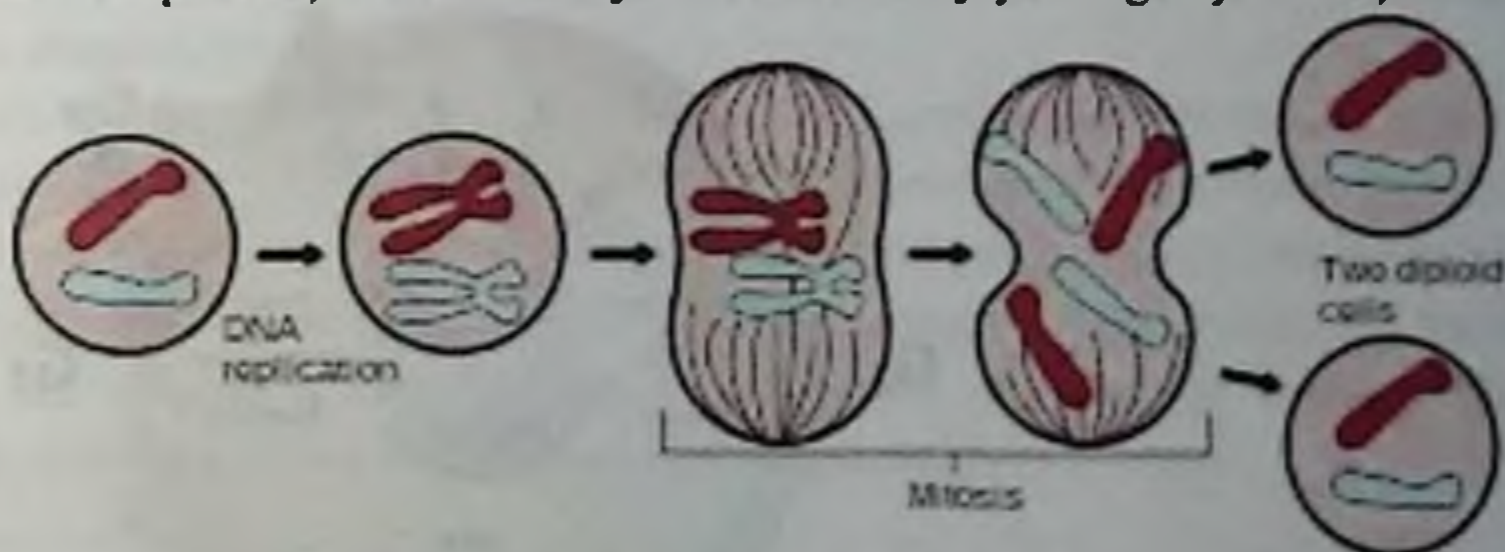
Xromosomalarning mavjudligi birinchi marta 1882 yilda Fleming tomonidan ko'rsatilgan. Xromosoma atamasi birinchi marta 1888 yilda Valdir tomonidan kiritilgan (*yunoncha chroma — rang; soma — tana*).

Bitta hujayradagi xromosomalar to'plamiga karyotip deyiladi. Xromosomalarning soni va morfologiyasi turlarning xususiyatlarini bildiradi. Har xil turdagi organizmlar karyotipda farqlanadi, bir xil tur ichida bunday farqlar kuzatilmaydi va karyotip anomaliyalari ko'pincha

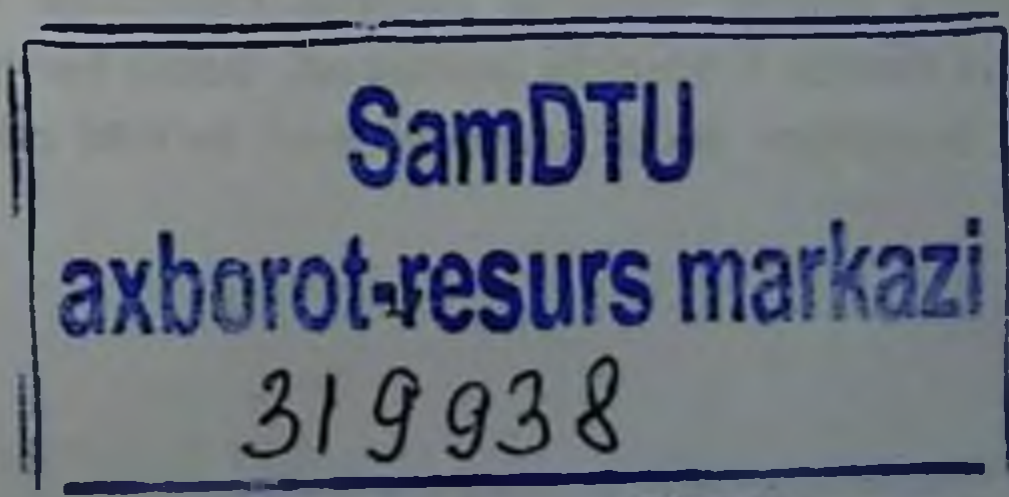
1.1-rasm. Alexander Fleming og'ir patologik holatlar bilan bog'liq. Har bir xromosomada sentromera deb ataladigan muhim funksional hudud mavjud. Sentromera xromosomani ikki qismga ajratadi: qisqa (p) va uzun (q). Xromosomalar uzunligi va sentromeraning joylashishiga qarab guruhlarga bo'linadi. Yuqori somatik hujayralarda har bir xromosoma ikki nusxada, ya'ni diploid to'plam bilan ifodalanadi. Va faqat jinsiy hujayralarda bitta yoki gaploid xromosomalar to'plami kuzatiladi. Bu jinsiy hujayra bo'linishining maxsus shakli - meyoz bilan ta'minlanadi.

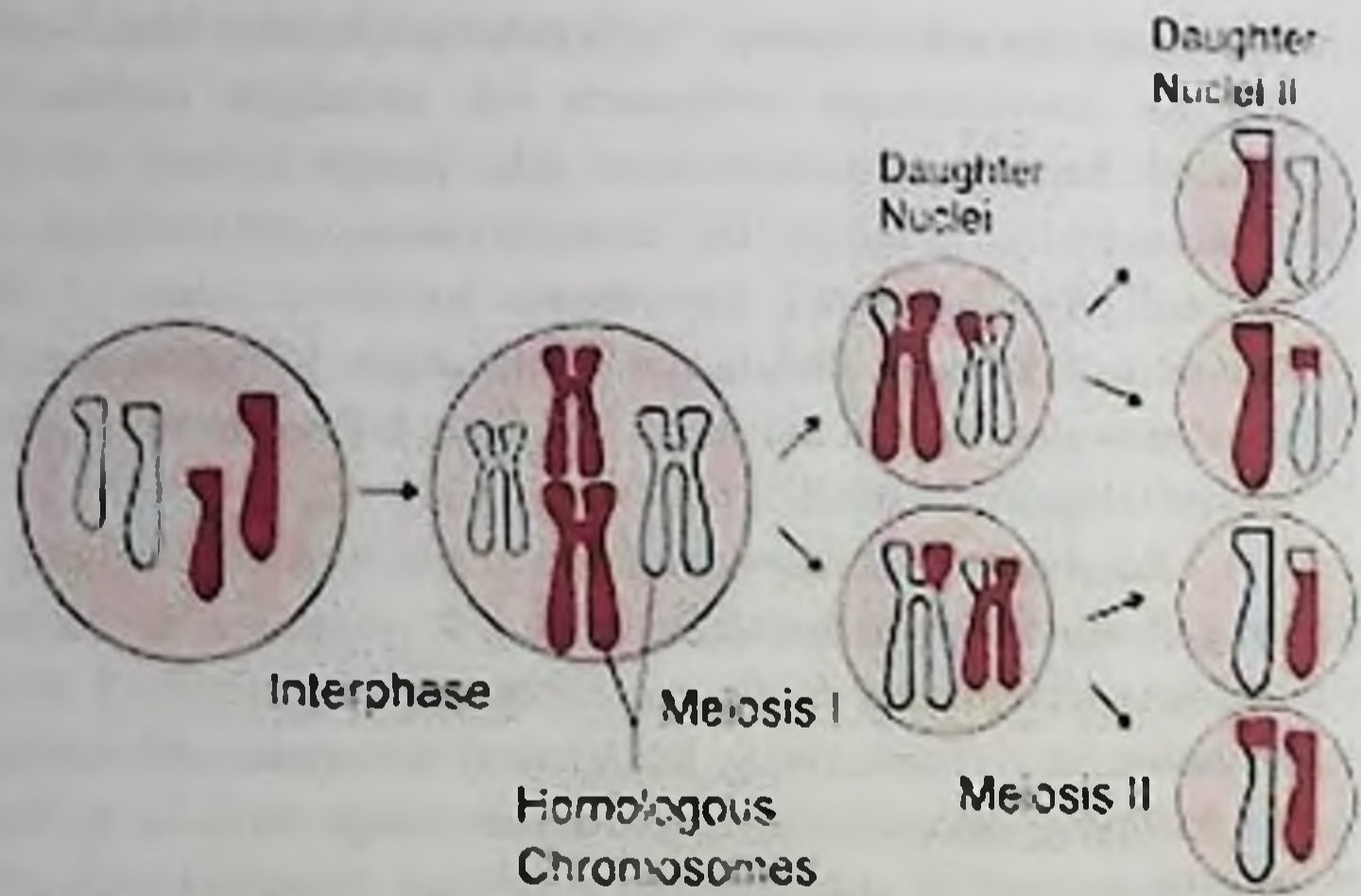
Rossiyada xromosomalarning tuzilishi va morfologiyasi bo'yicha birinchi keng qamrovli tadqiqotlar o'tgan asrning 20-yillarida o'simlik ob'yektlarida atoqli sitolog va embriolog S. G. Navashin va uning iqtidorli shogirdlari - M. S. Navashin, G. A. Levitskiy, L. N. Delaunay tomonidan olib borilgan. 1924 yilda G. A. Levitskiy sitogenetika bo'yicha dunyodagi birinchi qo'llanma "Irsiyatning moddiy asoslari" ni nashr etdi unda u, xususan, bugungi kunda ushbu atama qanday ma'noda qo'llaniladigan ma'noda karyotip tushunchasini kiritdi.

Keling, hujayra tsiklining asosiy bosqichlarini batafsil ko'rib chiqaylik (1.2-rasm mitoz bosqichlari, 1.3-rasm meyoz. 1.4-rasm hujayraning hayot sikli)



1.2-rasm. Mitoz bosqichlari





1.3-rasm. Meyoz bosqichlari



1.4-rasm. Hujayraning hayot sikli

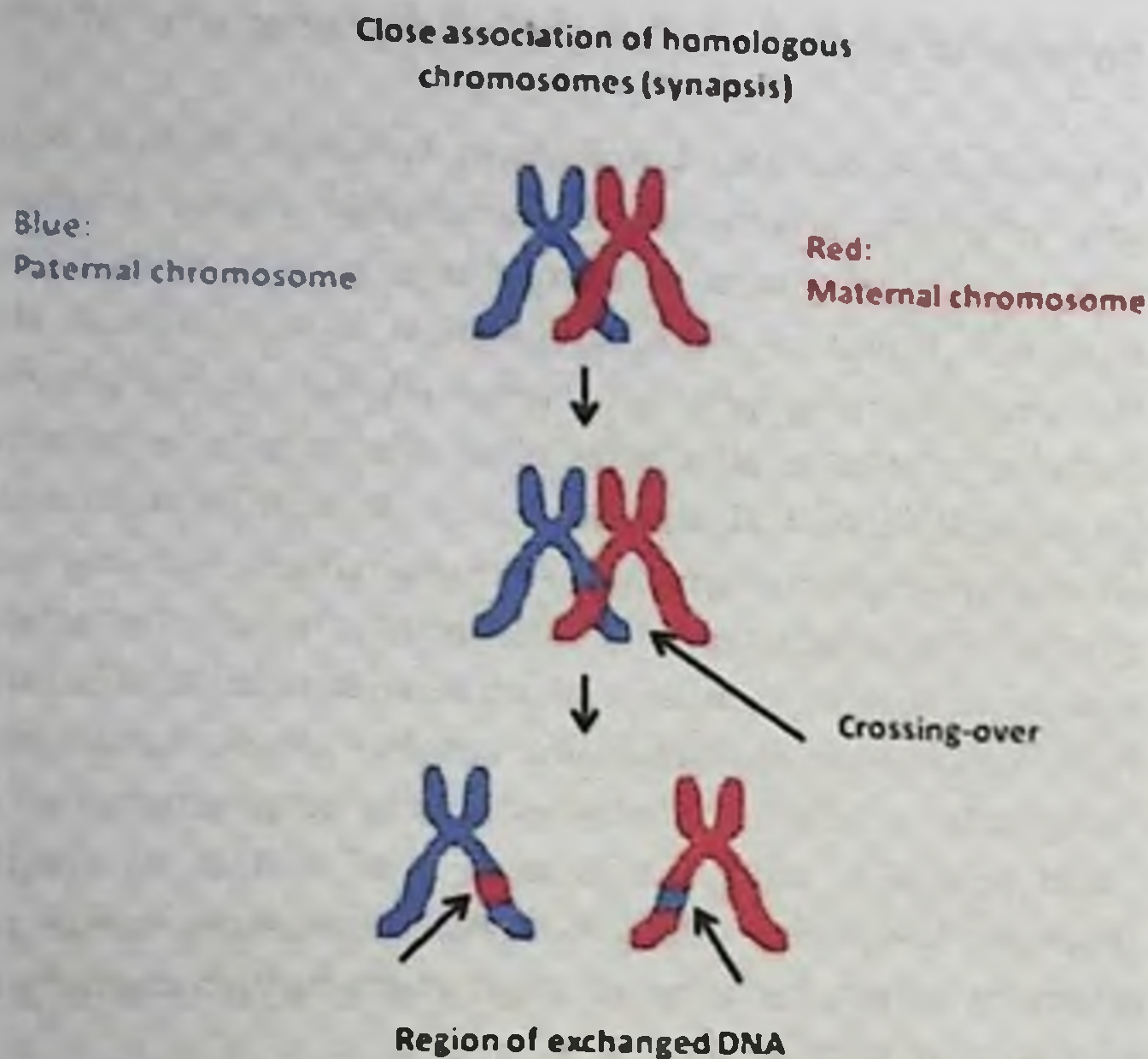
Bo'linishni tugatgan hujayra G_0 bosqichida bo'ladi. Interfazaning eng uzun bosqichi hujayraning nisbiy dam olish davri - G_1 , uning davomiyligi sezilarli darajada farq qilishi mumkin.

Taxminan G_1 bosqichining o'rtasida nazorat punkti mavjud bo'lib, unga etib kelganida hujayra muqarrar ravishda bo'linishga kirishadi. G_1 dan keyin juda muhim sintetik S bosqichi boshlanadi, bunda har bir xromosoma bir sentromera bilan bog'langan ikkita xromatid hosil bo'lishi bilan ko'payadi. Shundan so'ng

mitozga tayyorgarlik ko'riladi - G₂ bosqichi va mitozning o'zi - M bosqichi amalga oshadi.

O'z navbatida mitoz ham bosqichlarga bo'linadi. Profaza bosqichda yadro membranasi yo'qoladi, xromosomalar spirallanishi tufayli kondensatsiyalanadi yoki siqiladi, sentriolalar qarama-qarshi qutblarga ko'chib o'tadi, bu hujayralarning qutblanishiga olib keladi va mikronaychalardan iborat bo'linish shpindelini hosil bo'ladi. Mikronaychalarning iplari bir qutbdan ikkinchi qutbga cho'ziladi va ularga xromosomalarning sentromeralari biriktiriladi. Metafazada sentromeralar bo'linish duki o'qiga perpendikulyar bo'lgan hujayraning ekvatori bo'ylab joylashadi. Aynan shu davrda xromosomalar ayniqsa aniq ko'rinadi, chunki ular eng ixcham holatda bo'ladi. Anafaza bosqichida sentromeralar ajralib chiqadi, xromatidalar mustaqil xromosomalar ga aylanadi va sentromeralar tomonidan olib ketilib, bo'linish duklari iplari bo'ylab hujayraning qarama-qarshi qutblari tomon harakatlana boshlaydi. Yakuniy bosqichda - telofaza - xromosomalarning despiralizatsiyasi sodir bo'ladi, bo'linish duki yo'qoladi, yadro membranasi hosil bo'ladi va sitoplazma ajralib chiqadi. Interfaza bosqichida odatiy yorug'lik mikroskopi ostida xromosomalar alohida tuzilmalar sifatida ko'rinmaydi, faqat yadro bo'ylab tasodifiy taqsimlangan xromatin donalari bo'yalgan bo'ladi.

Meyoz faqat jinsiy hujayralar hosil bo'lishi paytida sodir bo'ladi va u ikkita hujayra bo'linishini o'z ichiga oladi: meyozi I yoki reduksiyon bo'linishi va meyozi II. Meyozi I profazasi davrida gomologik xromosomalar butun uzunligi bo'ylab bir-biri bilan konyugatsiyalanadi (birlashadi) va bivalent hosil qiladi. Bu vaqtda qardosh bo'lmagan xromatidlar o'rtasida qismlar almashinuvi sodir bo'lishi mumkin - krossengover yoki gomologik rekombinatsiya (1.5-rasm).



1.5-rasm. Krossover

Rekombinatsiya nuqtasida yorug'lik mikroskopida ko'rinadigan xochsimon struktura - xiazma hosil bo'ladi. Almashinuv faqat to'rtta xromatiddan ikkitasi o'rtasida sodir bo'ladi. Xiazma tasodifiy shakllanadi va ularning soni, o'rtacha, xromosoma uzunligiga bog'liq: xromosoma qancha uzun bo'lsa, xiazma shunchalik ko'p bo'ladi. Metafaza bosqichida bivalentlar ekvator tekisligida bir qatorga joylashadi, sentromeralar esa hujayra qutblariga nisbatan tasodifiy yo'naltirilgan. Anafaza bosqichida gomologik xromosomalar bir-biridan ajralib, qarama-qarshi qutblar tomon harakatlana boshlaydi. Bunda sentromeraning bo'linishi sodir bo'lmaydi va opa-singil xromatidalar bog'lanadi. Biroq, sodir bo'lgan kesishuv tufayli ular endi bir-biriga o'xshash bo'lmasligi mumkin. Shunday qilib, I meyoz jarayonida bitta diploid hujayradan ikkita gaploid hujayra hosil bo'ladi.

Meyozning birinchi va ikkinchi bo'linmalari orasidagi bo'shliq interkinez deb ataladi. Bu juda uzun bo'lishi mumkin, shu bilan birga xromosomalar dekompaktsiyalangan va interfazadagi kabi ko'rinadi. Shuni ta'kidlash kerakki, bu bosqichda xromatidlarning ikki baravar ko'payishi sodir bo'lmaydi.

Meyoz II profzasida bo'linish duki tiklanadi, xromosomalar ekvator tekisligida joylashadi. Anafazada II sentromera bo'linadi va xromosomalar qarama-qarshi qutblarga o'tadi. Shunday qilib, xromosomalarning ikki marta ko'payishi uchun hujayra bo'linishining ikkita ketma-ket sikli mavjud. Telofaza II

tugagandan so'ng, diploid ota-ona hujayrasi to'rtta gaploid jinsiy hujayralarga bo'linadi va hosil bo'lgan gametlar bir-biriga o'xshamaydi - ularda ona va ota xromosomalarining bo'laklari turli xil kombinatsiyalarda bo'ladi.

Mitoz va meyozi jarayonlarini tadqiq qilib, 1902 yilda V. Setton va E. Boveri Mendel tomonidan ilgari surilgan irsiy omillar yoki genlar xromosomalarda joylashgan degan xulosaga kelishdi, chunki xromosomalarning xatti-harakati ushbu irsiy omillarning xatti-harakatiga mos keladi.

Darhaqiqat, Mendel somatik hujayralar bir xil xususiyat uchun javobgar bo'lgan irsiy omilning ikkita nusxasini yoki bir xil genning ikkita allelini o'z ichiga oladi, deb taklif qildi. Bu allellar bir xil bo'lishi mumkin - AA va aa yoki - Aa .

Amimo allellardan faqat bittasi, A yoki a jinsiy hujayralarga kiradi. Eslatib o'tamiz, somatik hujayralardagi gomolog xromosomalar ham ikkita nusxada mavjud va ulardan faqat bittasi gametalarga kiradi. Urug'lantirish paytida xromosomalar va allel genlarning qo'sh to'plami tiklanadi.

Xromosomalardagi genlarning lokalizatsiyasining bevosita dalili keyinchalik T.Morgan (1910) va C.Bridges (1916) tomonidan *Drosophila* ustida o'tkazilgan tajribalarda olingan. Mendel qonunlariga qaytsak, mustaqil birikma faqat genlari turli xromosomalarda joylashgan belgilar uchun amal qilishini ta'kidlaymiz. Xuddi shu xromosomada joylashgan genlarning ota-ona allellari bir xil jinsiy hujayraga qo'shma kirish ehtimoli yuqori. Shunday qilib, gen tushunchasi bir belgi uchun mas'ul bo'lgan va ayni paytda fenotipning o'zgarishiga olib keladigan rekombinatsiya va mutatsiya birligi bo'lgan xromosoma yoki xromosoma lokusu segmenti sifatida paydo bo'ldi.

Yuqori organizmlarning xromosomalari euromatin va geterokromatindan iborat bo'lib, butun hujayra sikli davomida o'zining ixcham holatini saqlaydi. Bu bo'yalgan granulalar shaklida interfaza yadrolarida ko'rinadigan geterokromatindir. Geterokromatinning katta miqdori sentromera mintaqasida va telomerlar deb ataladigan xromosomalarning uchlarida joylashgan. Geterokromatinning vazifalari to'liq tushunilmagan bo'lsa-da, u xromosomalarning strukturaviy yaxlitligini saqlashda, hujayra bo'linishida ularning to'g'ri ajratilishida, shuningdek, gen funksiyasini tartibga solishda muhim rol o'ynaydi, deb taxmin qilinadi. Preparatlardagi euromatin och bo'yaladigan rangga ega va ko'rinishidan, genlarning aksariyati ushbu hududlarda joylashgan. Xromosomalarning qayta tuzilishi ko'pincha geterokromatin hududida sodir bo'ladi. Xromosomalarning geterokromatik va euromatik mintaqalarining tuzilishi va funksiyalarini o'rganishda bizning taniqli vatandoshimiz Aleksandra Alekseevna Prokofyeva-Belgovskaya katta rol o'ynaydi. Birinchi marta odamning o'nta eng katta xromosomalari va kichikroq xromosomalarning turli guruhlarining batafsil

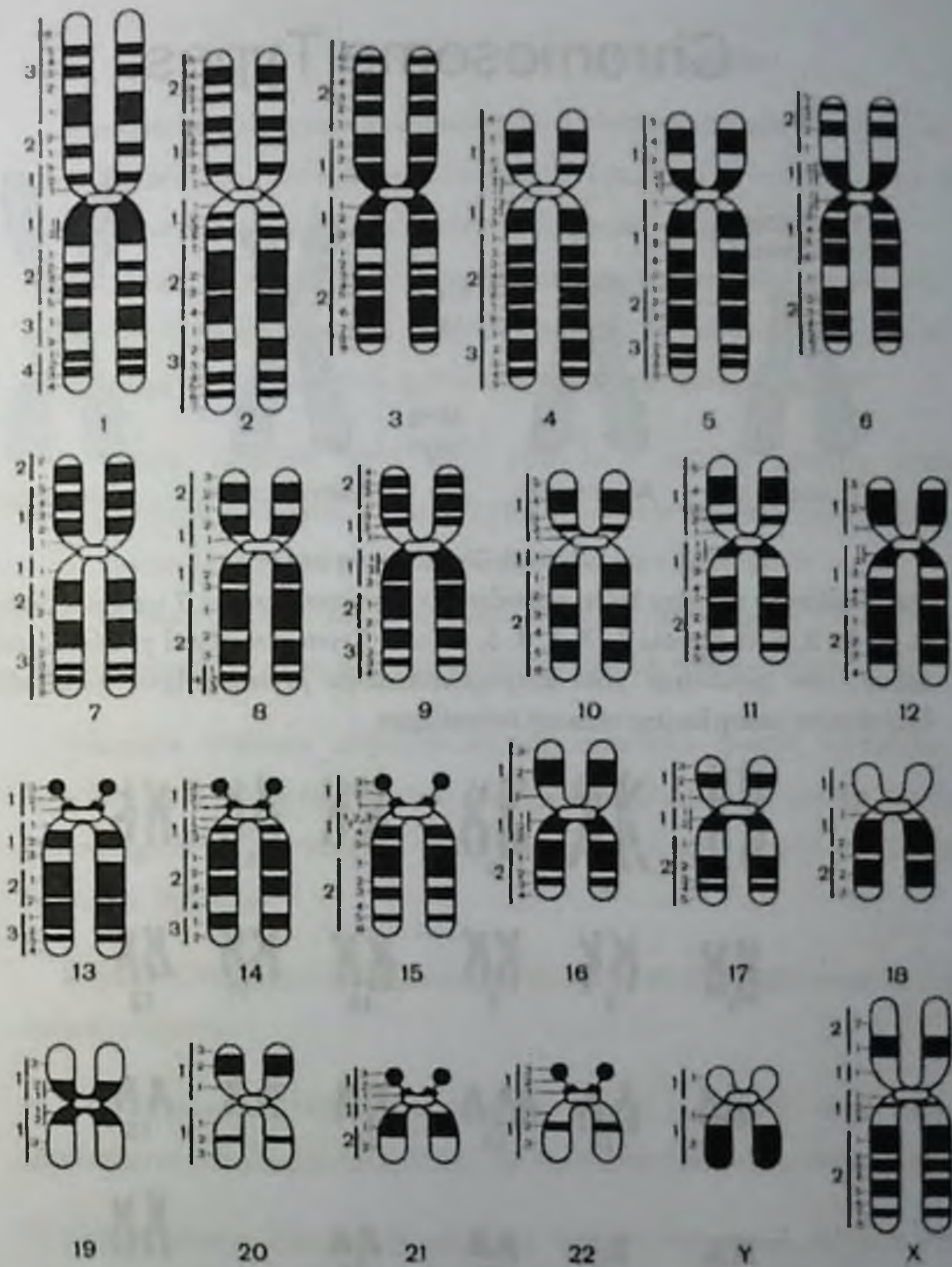
orfologik tavsifi o'tgan asrning 30-yillari o'rtalarida etakchi mahalliy sitologlar M. S. Navashin va A. G. Andresning ishlarida taqdim etilgan.

1956 yilda Tio va Levi gistologik preparatlarni kolxitsin bilan ishlov berishdan foydalanib, odamlarda 23 xil juftlikdan iborat 46 ta xromosoma borligini aniqladilar. Kolxitsin metafaza bosqichida hujayra bo'linishini kechiktiradi, bunda xromosomalar eng zich joylashgan va shuning uchun tanib olish uchun qulaydir. 9-rasmda inson xromosomalarini differentsial bo'yash sxemasi ko'rsatilgan.

Ayollarda har bir juftlikning ikkala xromosomasi shakli va bo'yalishi bo'yicha bir-biriga to'liq gomologikdir. Erkaklarda bu gomologiya faqat autosomalar deb ataladigan 22 juft xromosoma uchun saqlanib qoladi.

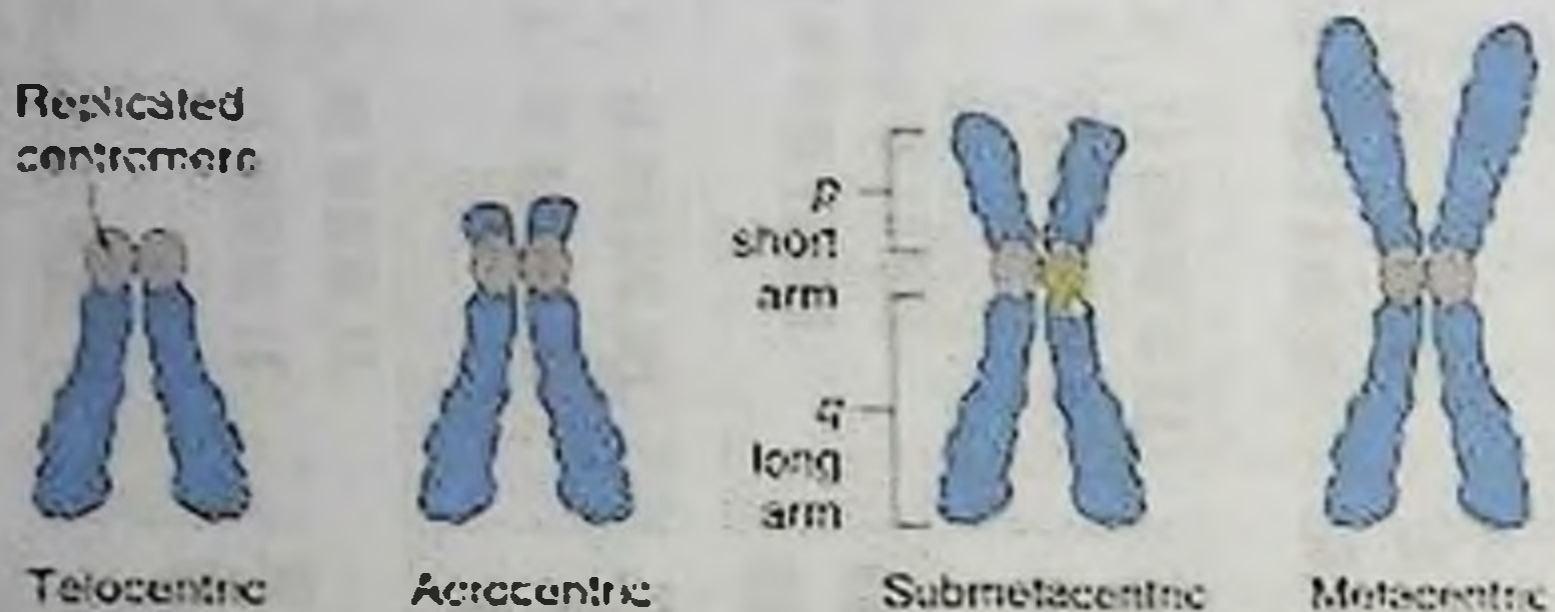
Erkaklarda qolgan juftlik ikki xil jinsiy xromosomalardan iborat - X va Y. Ayollarda jinsiy xromosomalar ikkita gomolog X xromosomalari bilan ifodalanadi. Shunday qilib, ayolning normal karyotipi (46,XX) va erkakniki (46,XY) deb yoziladi. Erkaklar va ayollarning jinsiy hujayralariga faqat bitta xromosoma to'plami kiradi. Barcha tuxumlar 22 ta autosoma va X xromosomaga ega, ammo spermatozoidlar bir-biridan farq qiladi - ularning yarmida tuxumlar bilan bir xil xromosomalar to'plami, ikkinchi yarmida X xromosoma o'rniga Y xromosoma mavjud. Urug'lantirish paytida xromosomalarning qo'sh to'plami tiklanadi. Bunday holda, kim tug'ilishi - qiz yoki o'g'il - urug'lanishda qaysi spermatozoid ishtirok etganiga, X xromosomasini yoki Y xromosomasini olib yurganiga bog'liq. Qoida tariqasida, bu tasodifiy jarayon, shuning uchun qizlar va o'g'il bolalar taxminan teng ehtimollik bilan tug'iladi.

Inson karyotipini tahlil qilishning dastlabki bosqichlarida individual identifikatsiya faqat birinchi uchta eng katta xromosomaga nisbatan amalga oshirilishi mumkin edi. Qolgan xromosomalar ularning kattaligiga, sentromeraning joylashishiga va yo'ldoshlar yoki yo'ldoshlarning mavjudligiga qarab guruhlarga bo'lingan - xromosomadan ingichka siqilish bilan ajratilgan kichik ixcham bo'laklar. 1.7-rasmda xromosomalarning turlari ko'rsatilgan: akrosentrik, metasentrik va submetasentrik, mos ravishda, xromosoma oxirida, o'rtada va oraliq holatda, sentromeraning lokalizatsiyasi joylashgan.



1.6-rasm. Inson kariotipi

Chromosome Types:



1.7-rasm. Xromosoma turlari

Qabul qilingan tasnifga ko'ra, odamlarda xromosomalarning 7 guruhi ajratiladi: A, B, C, D, E, F va G yoki 1, 2, 3, 4, 5, 6 va 7. Xromosomalarni yaxshiroq aniqlash uchun, ular guruhlarga yoki karyogrammalarga joylashtirilgan. 8-rasmda ayol karyotipi va uning karyogrammasi ko'rsatilgan.



1.8-rasm. Ayol karyotipi va uning karyogrammasi

Mavzuga oid vaziyatli masalalar

1-masala. Galaktozemiya (sut shakarini o'zlashtira olmaslik) autosom-retsessiv belgi hisoblanadi. Tibbiyotning rivojlanishi kasallikni rivojlanishini va modda almashinuvi buzilishi oqibatlarini oldini olishga olib keladi.

Oilada ota-onalardan biri galaktozemiya geni bo'yicha gomozigota, lekin parhez qilish sababli kasallik rivojlanmagan, ikkinchisi galaktozemiya bo'yicha geterozigota bo'lsa, shu oilada kasal bolalar tug'ilish ehtimoli qanday?

2-masala. Odamda qo'y ko'z geni ko'k ko'zlik genidan, o'naqaylik chapaqaylikdan dominant. Ikkala juft genlar har xil xromosomalarda joylashgan.

a) Ota-ona geterozigota bo'lsa, farzandlar qanaqa bo'ladi?

b) Ota chapaqay, ko'zining rangi bo'yicha geterozigota, ona ko'k ko'z va qo'lini ishlatish bo'yicha geterozigota bo'lgan oilada qanday farzandlar tug'iladi?

3-masala. Odamda yaqindan ko'rish xususiyati normal ko'rishdan, qo'y ko'zlilik ko'k ko'zlilik ustidan dominantlik qiladi. Bu genlar birikmagan. Geterozigotali erkak va ko'k ko'zli, normal ko'radigan ayol oilasida qanday farzandlar tug'iladi?

4-masala. Odamda kar-soqovlikning ikki turi mavjud bo'lib, autosom-retsessiv holatda irsiylanadi.

a) Oilada ota-ona kar-soqovlikning bir turi bilan kasal, ikkinchituri bilan geterozigotali bo'lsa, shu oilada sog'lom bolalar tug'ilish ehtimolini toping?

b) Oilada ota-ona kar-soqovlikning har xil turi bilan kasal, ikkinchi turi bilan geterozigota bo'lsa, shu oilada sog'lom bolalar tug'ilish ehtimolini toping?

5-masala. Odamda katarakta va kar-soqovlikning ayrim turlari autosom-retsessiv bo'lib, birikmagan holda irsiylanadi. Yuqori jag'da kurak va qoziq tishlarning bo'lmasligi retsessiv holda irsiylanadi.

a) Ota-ona 3 juft genlari bo'yicha ham geterozigota bo'lgan oilada uchta kasallik bo'yicha kasal bolalar tug'ilish ehtimolini toping.

b) Ota-onalardan biri katarakta va kar-soqov, uchinchi belgi bo'yicha geterozigota, ikkinchisi katarakta va kar-soqovlik bo'yicha geterozigota, lekin yuqori jag'ida kurak va qoziq tishlari yo'q. Shu oilada uchta anomaliya bilan kasal bolalar tug'ilish ehtimolini toping.

6-masala. Sindaktiliya autosom-dominant belgi. Ota-onadan biri shu belgi bo'yicha geterozigota, ikkinchisining barmoqlari normal bo'lsa, shu oilada kasal bolalar tug'ilish ehtimolini toping?

7-masala. Odamda o'ng qo'lni ishlatish chapaqaylik ustidan dominantlik qiladi. Onasi chapaqay bo'lgan o'ng qo'lli erkak o'ng qo'lli ayolga uylandi. Ayolning uchta aka-singlisidan ikkitasi chapaqay bo'lgan Ayolning genotipini va shu oilada chapaqay bolalar tug'ilish ehtimolini toping.

8-masala. Fenilketonuriya – fenilalanin aminokislotasini almashinuvini buzilishi bilan boradigan kasallik bo'lib, aqli zaiflik kuzatiladi. Bu kasallik autosoma-retsessiv holda irsiylanadi. Ota-ona shu kasallik bo'yicha geterozigota bo'lgan oilada qanday farzandlar tug'iladi?

9-masala. Odamda polidaktiliya geni (olti barmoqlilik) besh barmoqlilik geni ustidan dominantlik qiladi:

a) Ota-onasi geterozigota bo'lgan oilada olti barmoqli bolalar tug'ilish ehtimolini toping.

b) Ota-onalardan biri besh barmoqli, ikkinchisi esa olti barmoqli bo'lgan oilada besh barmoqli bola tug'ildi. Keyingi farzandning sog'lom bo'lib tug'ilish ehtimoli qanday?

10-masala. Vilson kasalligi (rux almashinuvining buzilishi) retsessiv holda irsiylanadi. Ota- onaning biri kasal, ikkinchisi sog', uning ota-onasi, aka-singillari sog' bo'lgan oilada kasal bolalar tug'ilish ehtimoli qanday?

Mavzuga oid test savollari

1. Genetika nimani o'rganadi:
 - A) irsiyat;
 - B) tahrirlash;
 - C) metabolizm;
 - D) irsiyat va o'zgaruvchanlik.
2. Genetikaning fan sifatidagi asosiy vazifalariga quyidagilar kiradi:
 - A) genetik axborotni saqlash usullari;
 - B) moddiy tashuvchi to'g'risidagi ma'lumotlar;
 - C) asabiylashish turi;
 - D) irsiy axborotni saqlash yo'llari va belgilarni meros qilib olish mexanizmlari.
3. Ko'payish jarayonida organizmning o'ziga xos xususiyatlarni va naslning rivojlanish xususiyatlarini uzatishi:
 - A) tahrirlash;
 - B) irsiyat;
 - C) dominantlik;
 - D) retsessivlik.
4. Hozirgi biologiyada irsiyat va o'zgaruvchanlikni o'rganishda qanday usullardan foydalaniladi?
 - A) duragaylash, evolyutsion;
 - B) sitologik, evolyutsion;
 - C) evolyutsion, genealogik;
 - D) duragaylash, sitogenetik.
5. Organizmning rivojlanishi natijasida hosil bo'lgan tashqi va ichki belgilarining yig'indisi nima deyiladi?
 - A) genotip;
 - B) fenotip;
 - C) karyotip;
 - D) genofond.
6. G.Mendel genetikaning nechta qonunlarini kashf etgan?
 - A) 3;
 - B) 4;
 - C) 2;

- D) 5.
7. G.Mendel o'z qonunini qachon kashf etgan:
- A) 1855;
 - B) 1865;
 - C) 1845;
 - D) 1875.
8. Organizmning genotipini aniqlash uchun qanday chatishtirish amalga oshiriladi:
- A) monoduragay;
 - B) diduragay;
 - C) tahliliy;
 - D) poliduragay.
9. Organizm xromosomalarining gaploid to'plamidagi barcha genlarning yig'indisi -
- A) genotip;
 - B) genom;
 - C) genofond;
 - D) karyotip.
10. "Gen" tushunchasini kim fanga kiritgan:
- A) G. Mendel;
 - B) V.Iogansen;
 - C) G. de Fries.
 - D) Morgan
11. Genetikaning fan sifatida vujudga kelgan sanasi qachon?
- A) 1845;
 - B) 1900;
 - C) 1865;
 - D) 1909.
12. Irsiyat bu:
- A) organizmlarning belgilarini keyingi avlodga o'tkazish;
 - B) axborotning keyingi avlodga uzatish jarayoni;
 - C) belgining F_1 da namoyon bo'lish ehtimoli;
 - D) majburiy ro'yxatga olish F_1 .
13. Xuddi shu belgining namoyon bo'lishi uchun mas'ul bo'lgan genlar qanday nomlanadi?
- A) muqobil;
 - B) allel;
 - C) ko-dominant;
 - D) autosomiya.

14. Genotip bo'yicha sof chiziqli monogibrid chatishtirishda. Birinchi avlodda qanday nisbatda bo'linish kuzatiladi:

- A) 1:1;
- B) 3:1;
- C) bir xillik;
- D) 1:2:1.

15. Geterozigotli qora quyon chatishtirildi. Quyonlarning qanday genotiplari bor?

- A) AA; B) Aa; C) AA, D) Aa, aa; E) Aa, aa;

16. Oq quyon va qora quyon chatishtirilganda 6 ta qora va 5 ta belix quyonlari olindi. Ota-onalarning genotipini aniqlang:

- A) ayol AA, erkak aa;
- B) ayol Aa, erkak aa;
- C) ayol Aa, erkak AA;
- D) erkak aa, ayol aa.

17. Quyidagilarni qaysi biri qayta chatishtirish yoki bekkros deyiladi:

- A) AA x aa, aa x AA;
- B) F₁ x P;
- C) Aa x aa;
- D) Aa x Aa.

18. Poligibrid chatishishda fenotipik sinflarni aniqlash formulasi:

- A) (3:1) n;
- B) (1:2:1)n;
- C) 3 n;
- D) 2 n.

19. Poligibrid chatishishda genotip bo'yicha bo'linish:

- A) (3:1)n;
- B) (1:2:1)n;
- C) 3 n;
- D) 2 n.

20. Allelgenlar deb nimaga aytiladi:

- A) har xil turdagi organizmlarda bir xil belgining namoyon bo'lishini nazorat qilish;
- B) gomologik xromosomalarda lokalizatsiya qilingan;
- C) sentromeradan bir xil masofada joylashgan turli juft xromosomalarda lokalizatsiya qilingan;
- D) gomologik xromosomalarning bir xil lokusida joylashgan va bir xil belgining muqobil rivojlanishini belgilovchi.

2-amaliy mashg'ulot.

Molekulyar genetikasi asoslari. Gen haqida asosiy tushunchalar

Molekulyar genetikasi - genetikasi molekulyar biologiyaning bo'limi bo'lib, u tirik mavjudotlarning irsiyat va o'zgaruvchanligining moddiy asoslarini subhujayra, molekulyar darajada sodir bo'ladigan genetik ma'lumotlarni uzatish, uni saqlash amalga oshirish va o'zgartirish jarayonlarini o'rganishga qaratilgan.

Molekulyar genetikasi 1940-yillarda mustaqil yo'nalish sifatida ajralib chiqdi. XX-asr biologiyaga yangi fizik-kimyoviy usullarning (rentgen difraksion 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 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 markazining quyi organizmlar (prokariotlar) - bakteriyalar va boshqa ko'plab mikroorganizmlar, shuningdek, viruslarga o'tkazilishi tez rivojlanishida muhim rol o'ynadi.

Molekulyar genetikasi 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 shaxslarni o'rganish qobiliyati; bu genetik tahlilning aniqligini sezilarli darajada oshiradi. Bundan tashqari, bakteriyalar va ayniqsa viruslar tashkil etilishining qiyosiy soddaligi genetik hodisalarning molekulyar tabiatini yoritishni osonlashtiradi.

Molekulyar genetikasi 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.

Fan o'zining qisqa tarixi davomida genetikasi katta muvaffaqiyatlarga erishdi, irsiyat va o'zgaruvchanlik tabiati haqidagi g'oyalarni chuqurlashtirdi, kengaytirdi va genetikaning etakchi eng tez rivojlanayotgan sohasiga aylandi.

Molekulyar genetikaning asosiy yutuqlaridan biri genning kimyoviy tabiatini yoritishdir. Klassik genetikasi shuni ko'rsatdiki, organizmlarning barcha irsiy potentsiallari (ularning genetik ma'lumotlari) asosan hujayra yadrosi xromosomalarida, shuningdek ba'zi sitoplazmatik organellalarda (plastidlar, mitoxondriyalar va boshqalar) lokalizatsiya qilingan irsiyatning diskret birliklari - genlar bilan belgilanadi. Ammo klassik genetikasi usullari genlarning kimyoviy tabiatini ochishga imkon bermadi, buni 1928 yilda taniqli sovet biolog N.K. Koltsov ta'kidlab, irsiyat mexanizmini molekulyar darajada o'rganish zarurligini asoslab berdi. 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 bakteriyalarda va yaqinda ba'zi ko'p hujayrali organizmlarda (gulli o'simliklar, hasharotlar) amalga oshirildi. Shunday qilib, genlar DNK dan iborat ekanligi isbotlangan. Ushbu xulosa DNK o'z ichiga olgan viruslar bilan tajribalar orqali tasdiqlangan: virusni ko'paytirish uchun virusli DNK molekulalarini sezgir xostning hujayrasiga kiritish kifoya; virusning barcha boshqa komponentlari (oqsillar, lipidlar) yuqumli xususiyatlardan mahrum va genetik jihatdan inertdir. 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 juft iplardan tashkil topgan, lekin ma'lum ketma-ketlikdan iboratligini aytadi. 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 yarim ming yoki undan ko'p), shuningdek, genetik ma'lumot kodlangan har bir gen uchun qat'iy belgilangan nukleotidlar ketma-ketligi (RNK dan tashkil topgan genlar kimyoviy tuzilishga juda o'xshash - RNK tipidagi viruslarda.) dan iborat.

Klassik genetik genni irsiyatning diskret va bo'linmas birligi sifatida ko'rib chiqdi. Bu kontseptsiyani qayta ko'rib chiqishda sovet genetiki A.S.Serebrovskiy va uning shogirdlarining asarlari katta ahamiyatga ega bo'ldi va birinchi marta genlarning bo'linish imkoniyatini ko'rsatdi. Biroq, klassik genetik usullarining rezolyutsiyasi genning nozik tuzilishini o'rganish uchun etarli emas edi. Molekulyar genetikaning rivojlanishi bilangina 50-60-yillarda muvaffaqiyat qozondi. Avval bakteriya va viruslar, so'ngra ko'p hujayrali organizmlar ustida olib borilgan ko'plab tadqiqotlar genning murakkab tuzilishga ega ekanligini ko'rsatdi: u o'nlab yoki yuzlab hududlardan - mustaqil ravishda mutatsiyaga uchragan va rekombinatsiyalana oladigan qismlardan iborat (qarang: Mutatsiyalar,

Rekombinatsiya). Genning parchalanish chegarasi va shu qismning minimal hajmi bitta nukleotid juftligi (viruslar uchun bir RNK zanjiri, bitta nukleotid o'z ichiga olgan) dan iborat. Genlarning nozik tuzilishini o'rnatish 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 yutug'i 1968 yilda H. Koron tomonidan genning birinchi kimyoviy sintezi (xamirturushning alanin o'tkazuvchi RNK kodlashidir) butun dunyo bo'ylab laboratoriyalarda amalga oshirilgan. Kattaroq genlarning hujayradan tashqari sintezi uchun fenomen deb ataladigan narsaga asoslangan eng yangi biokimyoviy usullar teskari transkripsiya muvaffaqiyatli qo'llanildi. Bu usullardan foydalanib, S.Shpigelman, D.Baltimor, P.Leder va ularning hamkorlari (AQSh) quyonlar va odamlarda gemoglobin molekulalarida oqsil tuzilishini aniqlovchi genlarni sun'iy sintez qilish yo'lida katta muvaffaqiyatlarga erishdilar. Shunga o'xshash ishlar bir qator boshqa laboratoriyalarda, shu jumladan SSSRdagi laboratoriyalarda ham amalga oshirildi.

Shunday qilib, molekulyar genetika avlodlar tomonidan ota-onadan olingan genetik ma'lumotlar qanday qayd etilishi va saqlanishi haqidagi savolga allaqachon aniqlik kiritgan bo'lsa-da, har bir alohida gen uchun ushbu ma'lumotlarning o'ziga xos mazmunini ochish hali ham ko'p mehnat talab qiladi.

DNK strukturasi o'rnatilishi DNK molekulalarining biosintezini - ularning replikatsiyasini eksperimental o'rganish uchun imkoniyatlar ochdi. Bu jarayon irsiy axborotning hujayradan hujayraga va nasldan naslga o'tishi asosida yotadi, ya'ni genlarning nisbiy doimiyligini belgilaydi. DNK replikatsiyasini o'rganish DNK biosintezining matritsa tabiati haqida muhim xulosaga olib keldi: uni amalga oshirish shablonda (matritsada) bo'lgani kabi, yangi DNK molekulalari sintezlanadigan tayyor DNK molekulasi mavjudligini talab qiladi. Bunday holda, DNK qo'sh spiral bo'shatiladi va uning har bir zanjirida yangi, bir-birini to'ldiruvchi zanjir sintezlanadi, shuning uchun qiz DNK molekulalari bitta eski va bitta yangi zanjirdan iborat (yarim konservativ replikatsiya turi). DNK qo'sh spiralining ochilishiga olib keladigan oqsil, shuningdek, nukleotidlarning biosintezini va ularning bir-biri bilan bog'lanishini ("o'zaro bog'lanish") amalga oshiradigan fermentlar ajratilgan. Shubhasiz, hujayrada DNK sintezini tartibga soluvchi mexanizmlar mavjud. Bunday tartibga solish usullari hali ham aniq emas, ammo bu ko'p jihatdan genetik omillar bilan belgilanadi.

Klassik genetika tomonidan shakllantirilgan eng muhim muammo - genni belgini qanday aniqlashini yoki genetik ma'lumotni amalga oshirish qanday sodir bo'lishini hal qilishda ajoyib muvaffaqiyatlarga erishdi. Dastlabki asos 1941 yilda J. Bidl va E. Tatham tomonidan "bitta gen - bitta ferment" taklifi ishlab chiqilgan. Ushbu qoida savolni quyidagi shaklda qo'yishga imkon berdi: genlar, ya'ni DNK molekulasi bo'limlari ma'lum bir organizmga xos bo'lgan oqsillarning kimyoviy tuzilishi va xususiyatlarini qanday aniqlaydi? DNK va oqsilning kimyoviy tuzilishining ochilishi ushbu ikki turdagi biopolimerlarni taqqoslash imkonini berdi, bu genetik kod tushunchasiga olib keldi, unga ko'ra DNKdagi 4 xil nukleotidlarning almashinish tartibi oqsil molekulasidagi 20 xil aminokislotalarning almashinish tartibini belgilaydi. Uning barcha xossalari oqsil molekulasidagi aminokislotalarning ketma-ketligiga (uning birlamchi tuzilishi) bog'liq.

Genetik kod asos bo'lgan tamoyillarni dekodlash 1962 yilda F. Krik va hamkasblari tomonidan bitta bakterial virusning mutantlari bilan genetik tajribalarda amalga oshirildi. Ma'lum bo'lishicha, DNK zanjiridagi nukleotidlarning har bir tripleti (uchlik, kodon) 20 ta aminokislotalardan qaysi biri sintez qilingan oqsilning polipeptid zanjirida ma'lum o'rinni egallashini aniqlaydi, ya'ni har bir triplet o'ziga xos aminokislotalarni kodlaydi. Keyingi ishlar genetik kodni to'liq dekodlash va aminokislotalarni kodlaydigan barcha tripletlarning nukleotid tarkibini, shuningdek, ma'lum bir polipeptid zanjiri sintezining boshlanishini va uchta kodonlar sintezning tugashini belgilaydigan boshlang'ich kodon tarkibini aniqlashga imkon berdi. Genetik kod barcha tirik mavjudotlar uchun universal ekanligi, ya'ni viruslardan tortib, yuksak organizmlar va odamlargacha bo'lgan har qanday organizm uchun bir xil ekanligi aniqlandi. Bir genni tashkil etuvchi DNK molekulasi bo'limi, qoida tariqasida, bitta oqsil molekulasidagi (yoki bitta polipeptid zanjirida, agar bu protein bir nechta shunday zanjirlardan iborat bo'lsa) aminokislotalarning ketma-ketligini aniqlaydi.

Genetik kodning dekodlanishi oqsil biosintezi mexanizmini, ya'ni DNK tarkibidagi genetik ma'lumotni molekulalarga axborot yoki matritsa, RNK (i-RNK) o'tkazishni o'z ichiga olgan jarayonni tushuntirishda muhim rol o'ynadi. Mohiyati DNK shablonida mRNK sintezi bo'lgan bu jarayon *transkripsiya* deb ataladi. Keyin messenjer RNK maxsus hujayra tuzilmalari - ribosomalar bilan bog'lanadi, ularda polipeptid zanjirining sintezi i-RNK molekulasida qayd etilgan ma'lumotlarga muvofiq amalga oshiriladi. mRNK yordamida polipeptid zanjirlarini sintez qilishning bunday jarayoni *translatsiya* deb ataladi.

Shunday qilib, genetik ma'lumotni uzatish sxema bo'yicha sodir bo'ladi: DNK RNK oqsili. To'g'riligi turli organizmlar bo'yicha ko'plab tadqiqotlar tomonidan aniqlangan ushbu asosiy pozitsiya (dogma) 1970 yilda muhim

qo'shimchani oldi. Amerikalik olimlar X. Temin va D. Baltimor hayvonlarda o'sma hosil qiluvchi ba'zi RNK o'z ichiga olgan viruslarni ko'paytirish jarayonida irsiy ma'lumotlar virusning RNK dan DNKga o'tishini aniqladilar. Bunday teskari transkripsiya ushbu viruslar tarkibidagi maxsus fermentlar tomonidan amalga oshiriladi. Teskari transkripsiya hodisasi ba'zi sog'lom hayvonlar va inson hujayralarida ham topilgan. Teskari transkripsiya hech bo'lmaganda xavfli o'smalar va leykemiyaning ba'zi shakllarining paydo bo'lishida ehtimol, organizmlarning normal rivojlanishi davrida differentsiatsiya jarayonlarida muhim rol o'ynaydi, deb ishoniladi. Shuni ta'kidlash kerakki, teskari transkripsiyaning kashf etilishi Molekulyar genetikaning genetik axborot nuklein kislotalardan oqsillarga o'tadi, lekin oqsillardan nuklein kislotalarga o'tib bo'lmaydi, degan asosiy pozitsiyasiga zid emas.

Molekulyar genetikaning ajoyib yutug'i bakteriya hujayrasida oqsil sintezini tartibga solishning genetik mexanizmlarini ochib berganligidir. 1961 yilda frantsuz olimlari F. Yakob va J. Monodlar ko'rsatganlaridek, bakteriyalarda oqsil biosintezini ikki tomonlama genetik nazorat ostida. Bir tomondan, har bir oqsilning molekulyar tuzilishi mos keladigan strukturaviy gen bilan belgilanadi, boshqa tomondan, ushbu oqsilni sintez qilish imkoniyati ma'lum bir DNK bilan bog'lanishi mumkin bo'lgan maxsus tartibga soluvchi oqsilni kodlaydigan maxsus regulyator gen tomonidan belgilanadi. Mintaqa - deb atalmish operator - va shu bilan birga ushbu operator tomonidan boshqariladigan tizimli genlarning ishlashini "yoqish" yoki "o'chirish" mumkin. Bir yoki bir nechta strukturaviy genlar tizimi va ularning operatori *operon* deyiladi. Tartibga soluvchi oqsillarning operator bilan bog'lanish qobiliyati ushbu oqsillar bilan o'zaro ta'sir qiluvchi past molekulyar birikmalarga (effektorlarga) bog'liq. Effektorlar hujayra ichiga tashqaridan kiradi yoki u tomonidan sintezlanadi va bu hujayra tomonidan ma'lum oqsillarni sintez qilish zarurati yoki ularning sintezi tugashi haqida signal bo'lib xizmat qiladi. Tartibga soluvchi oqsillar ikki xil bo'ladi: repressor oqsillar, ular operator bilan bog'lanib, oqsil sintezini bloklaydi (salbiy tartibga solish) va operator bilan bog'lanib, oqsil sintezini (ijobiy tartibga solish) qo'zg'atuvchi faollashtiruvchi oqsillardir.

Molekulyar genetikaning rivojlanishi bilan mutatsiya jarayonini, ya'ni genetik axborotning o'zgarishini tushunish yanada chuqurlashdi. Mutatsiyalar alohida nukleotidlarning almashinishi yoki DNK molekulasidagi nukleotidlarning qo'shilishi yoki yo'q qilinishi ekanligi ko'rsatilgan.

Molekulyar genetika o'zining ajoyib kashfiyotlari bilan barcha biologiya fanlariga samarali ta'sir ko'rsatdi. Bu molekulyar biologiyaning rivojlanishiga asos bo'ldi, biokimyó, biofizika, sitologiya, mikrobiologiya, virusologiya, rivojlanish biologiyasi taraqqiyotini sezilarli darajada tezlashtirdi, hayotning kelib chiqishi va organik dunyo evolyutsiyasini tushunishga yangi yondashuvlarni ochib berdi. Shu

bilan birga, eng muhim hayotiy jarayonlarning tabiatiga chuqur kirib borish va ularni o'rganishni muvaffaqiyatli davom ettirish imkonini bergan molekulyar genetikaning, hech qanday holatda butun organizmga tegishli ko'plab muammolarni, shu jumladan genetik muammolarni hal qilishga da'vo qilmaydi va undan ham ko'proq organizmlar yig'indisi — populyatsiyalar, turlar, biotsenozlar va boshqalar, bu yerda qonuniyatlar ustunlik qiladi, ularni o'rganish molekulyar genetika tomonidan qo'llanilgan usullardan boshqa usullarni talab qiladi.

Molekulyar genetikaning yutuqlari, shubhasiz, tibbiyot amaliyotida keng qo'llanilishi (zararli genlarni foydali, shu jumladan sun'iy sintez qilingan genlar bilan almashtirish orqali genetik injeneriya deb ataladi); mutatsiya jarayonini nazorat qilish; nuklein kislotalar va o'simta viruslarining replikatsiya jarayonlariga aralashish orqali virusli kasalliklar va xavfli o'smalarga qarshi kurash, oqsil sintezining genetik mexanizmlariga ta'sir ko'rsatish orqali organizmlarning rivojlanishini nazorat qilish va boshqalar. Molekulyar genetikaning yutuqlarini amaliyotda qo'llash istiqbollari namunaviy ob'yektlar bo'yicha erishilgan muvaffaqiyatlar bilan tasdiqlanadi.

Shunday qilib, genetik jihatdan eng ko'p o'rganilgan bakteriyalar turlarida har qanday genning mutatsiyalarini olish, hujayrani istalgan gendan mahrum qilish yoki unga kerakli genni tashqaridan kiritish va ko'plab genlarning funktsiyalarini tartibga solish mumkin. Eukariot hujayralarning genetik xossalari molekulyar darajada hali yetarlicha o'rganilmaganligiga qaramay, viruslar yordamida ma'lum genlarni sutemizuvchilar hujayralariga kiritish bo'yicha birinchi urinishlar muvaffaqiyatli bo'ldi, somatik hujayralarni duragaylash va boshqalar amalga oshirildi. Galaktozemiya bilan og'rikan inson hujayralari (bunday hujayralar sut shakaridan foydalanish uchun zarur bo'lgan fermentlardan birini ishlab chiqara olmaydi, bu og'ir irsiy kasallikning sababi bo'ladi), bu hujayralarga uni kodlovchi genni o'z ichiga olgan yuqumli bo'lmagan bakterial virusni kiritgan. Natijada, hujayralar "davolandi" - ular etishmayotgan fermentni sintez qila boshladilar va bu qobiliyatni keyingi hujayra avlodlariga o'tkaza boshladilar. Hozirda ham Molekulyar genetikaning ma'lumotlaridan o'sma, leykemiya, virusli infeksiyalar, radiatsiyaviy shikastlanishlarning oldini olish va davolashda qo'llaniladigan doridarmonlarni yaratishda, yangi mutagenlarni izlashda va hokazolarda foydalaniladi.

Genni tuzilishni o'rganish

Gen (qadimgi yunoncha *genos* - *jins*) - klassik genetikada organizmning o'ziga xos belgisi va funktsiyasi to'g'risida ma'lumot beruvchi va irsiyatning tarkibiy va funktsional birligini hosil qiluvchi irsiy omil hisoblanadi. "Gen" atamasi 1909 yilda daniyalik botanik, fiziolog va genetik olim Vilgelm Yogensen tomonidan kiritilgan.

Nuklein kislotalari va irsiy ma'lumot tashuvchisi sifatida kashf etilgandan so'ng, genning ta'riflari o'zgaradi va gen DNKning monomerlar ketma-ketligini aniqlaydigan DNK bo'limi (ba'zi viruslarda u RNKning bir qismi), polipeptid yoki funksional RNKdagi monomerlar ketma-ketligini aniqlashdan iborat.

Genlarning tuzilishi va vazifasi haqidagi ma'lumotlarning to'planishi bilan "gen" tushunchasining ta'riflari o'zgarishda davom etmoqda, ammo hozirgi vaqtda barcha tadqiqotchilarni qoniqtiradigan genning universal ta'riflari mavjud emas. Genning zamonaviy ta'riflaridan biri quyidagicha: gen - bu DNK ketma-ketligi bo'lib, uning tarkibiy qismlari jismoniy jihatdan qo'shni bo'lishi shart emas. Ushbu DNK ketma-ketligi oqsil yoki RNK shaklida bir yoki bir nechta mahsulot haqida ma'lumotni o'z ichiga oladi. Gen mahsulotlari genetik tartibga solish tarmoqlarining bir qismi sifatida ishlaydi, ularning natijasi fenotip darajasida amalga oshiriladi.

Organizm genlarining yig'indisi genotipni tashkil qiladi. Genotip atrof-muhit va rivojlanish omillari bilan birga fenotip qanday bo'lishini aniqlaydi. Genlarning naslga o'tishi fenotipik belgilarning irsiylanishining asosidir. Ko'pgina biologik belgilar poligenli, ya'ni ularga ko'plab genlar ta'sir qiladi. DNK ketma-ketligini o'zgartiradigan mutatsiyalar natijasida genlar o'zgarishi mumkin. Populyatsiyadagi mutatsiyalar tufayli genlar allellar deb ataladigan turli xil variantlari mavjud. Genning turli allellari oqsilning turli xil versiyalarini kodlashi mumkin, bu esa o'zini fenotipik tarzda namoyon qilishi mumkin. Genlar, DNKning genlarni o'z ichiga olmaydi bo'limlari bilan bir qatorda, organizmning butun irsiy materialini bo'lgan genomning bir qismidir.

DNKning genetik axborot tashuvchisi sifatida ochilishi

1940-yillarda O.Averi rahbarligida Rokfeller institutining amerikalik bakteriologlari tomonidan o'tkazilgan tajribalar DNK genetik axborotning molekulyar ombori ekanligini ko'rsatdi. Pnevmonokokklarning genetik transformatsiyasiga oid ishlarda belgilarning bir bakteriyadan ikkinchisiga o'tishi faqat bitta modda - DNK yordamida sodir bo'lishi ko'rsatilgan. Na oqsil, na hujayraning boshqa kimyoviy komponentlari bu xususiyatga ega emas edi. 1953 yilda Rozalind Franklin va Moris Uilkins rentgen kristallografiyasi yordamida DNK tuzilishining yuqori sifatli tasvirlarini olishdi. Ushbu tasvirlar Jeyms D. Uotson va Frensis Krikgacha DNKning ikki zanjirli spiral molekulasini yaratishga va genetik replikasiya mexanizmi uchun gipotezani shakllantirishga yordam berdi.

1950-yillarning boshlarida xromosomadagi genlar rekombinatsiya orqali bir-biridan ajralmaydigan va ipdagi marjonlar kabi joylashtirilgan alohida birlik sifatida harakat qiladi, degan fikr hukmron edi. Seymur Benzer (1955-1959) tomonidan rII T4[en] hududida mutantlar, nuqsonli bakteriofaglar yordamida

o'tkazilgan tajribalar individual genlar oddiy chiziqli tuzilishga ega ekanligini va, ehtimol, DNKning chiziqli kesimiga ekvivalent ekanligini ko'rsatdi.

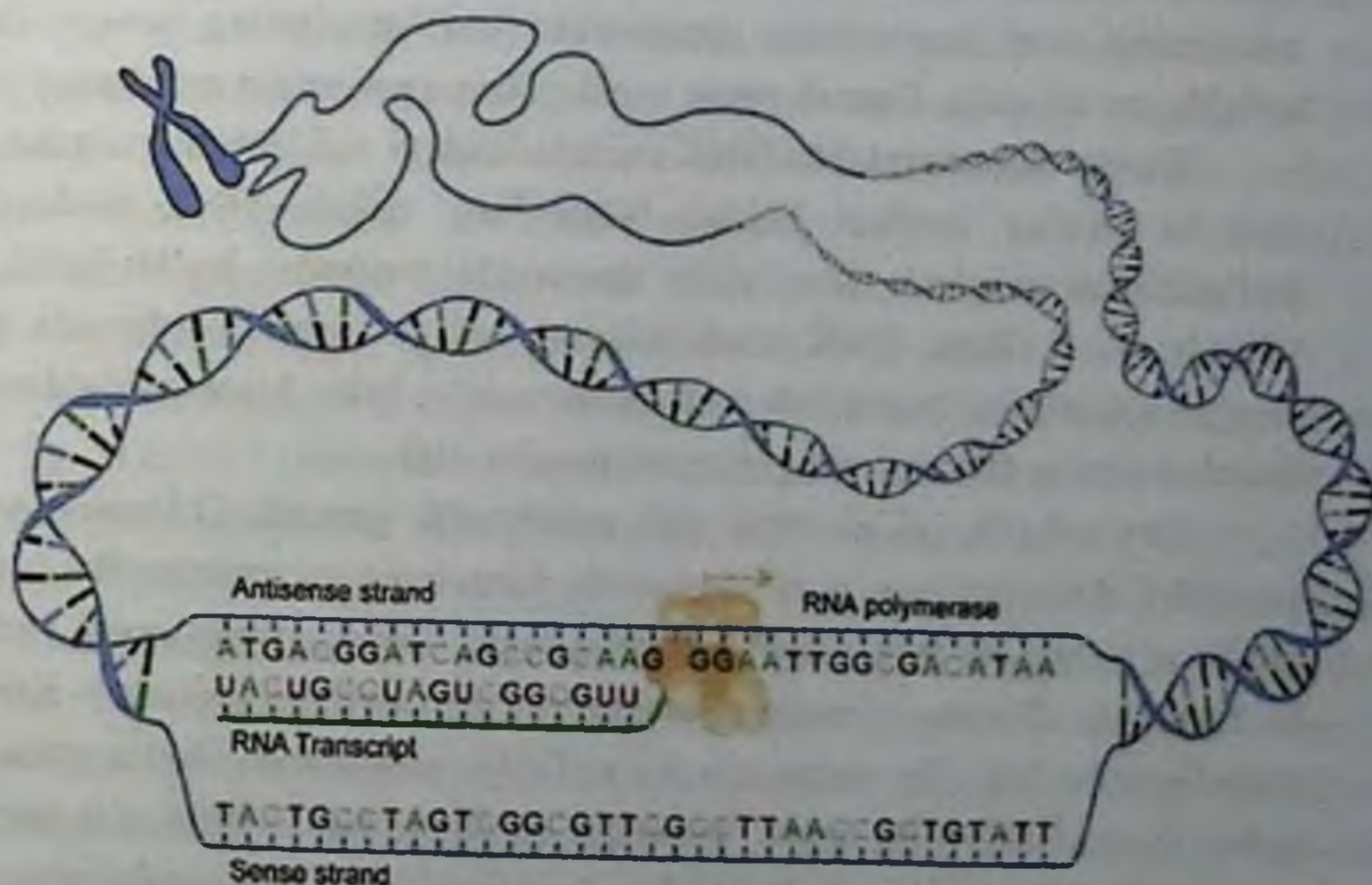
Birgalikda olib borilgan ushbu tadqiqot to'plami molekulyar biologiyaning *markaziy dogmasini* o'rnatdi, unda oqsillar DNKdan transkripsiya qilingan RNK dan tarjima qilinadi. Keyinchalik bu dogma retroviruslarda teskari transkripsiya kabi istisnolarga ega ekanligi ko'rsatildi. Zamonaviy genetikani DNK darajasida o'rganish *molekulyar genetika* deb nomlandi.

Zamonaviy sintez va uning davomchilari

XX-asr boshlarida Mendel genetikasi bilan Darwin evolyutsiyasini birlashtirish uchun ishlab chiqilgan nazariyalar zamonaviy sintez deb ataladi, bu atama Julian Haksli tomonidan kiritilgan.

Evolyutsion biologlar keyinchalik bu kontseptsiyani o'zgartirdilar, masalan, Jorj Uilyamsning evolyutsiyaga gen-markazli qarashlari. U tabiiy tanlanish birligi sifatida genning evolyutsion kontseptsiyasini: "ajraladigan va sezilarli chastota bilan qayta birlashtiruvchi" ta'rif bilan taklif qildi. Shu nuqtai nazardan qaraganda, molekulyar gen bir butun sifatida transkripsiyanadi va evolyutsion gen bir butun sifatida meros bo'lib o'tadi. Evolyutsiyada genlarning asosiy rolini ta'kidlaydigan tegishli g'oyalar Richard Dokins tomonidan ommalashgan.

Molekulyar asos



2.1-rasm. DNK transkripsiyasi sxemasi

DNK ning kimyoviy tuzilishi. F. Misher 1869 yili hujayra yadrosidan nordon xossaga ega bo'lgan alohida moddaning ajratib oldi va uni nuklein deb atadi. 1879 yili A.Kossel nukleinning kimyoviy tarkibini o'rgana boshladi. 1889

yili R. Altman *nuklein kislota* degan termini fanga kiritdi va nuklein tarkibida fosfor kislotasidan tashqari azotli asoslardan purin, pirimidin va undan tashqari 5 atom uglerod bo'lgan uglevod (qand) bo'lishini ko'rsatdi. 1930 yillarga kelib besh atomli uglerodi bo'lgan uglevodlarning nuklein kislotasining tuzilishidagi o'rni va nuklein kislotasi tarkibidagi bir guruh uglevodlarda bitta atom kislorod kam bo'lishligi aniqlandi. P. Levin shu guruhga kiruvchi uglevodni dezoksiriboza, ikkinchisini esa riboza deb atadi. Shundan keyin nuklein kislotalar dezoksiribonuklein (DNK) va ribonuklein (RNK) kislotalari deb ataladigan bo'ldi.

Riboza molekulasidagi uglerodga OH guruhi, dezoksiribozada esa N atomi bog'lanadi. DNK va RNK bir-biridan azotli asoslari bilan ham farq qiladi. DNK molekulasida azotli asoslardan adenin, guanin, sitozin va timinlar bo'ladi. RNK molekulasida esa timin uratsil bilan almashgan. Adenin va guaninni purin, sitozin va timinni pirimidin asoslari deb yuritiladi. Azotli asos va riboza yoki dezoksiriboza birikmasini nukleozid deyiladi. Nukleozidga fosfor kislotasi qoldig'i birlashsa nukleotid hosil bo'ladi. Nukleotidlar bir-biri bilan fosfor kislotasi orqali birlashib, uzun DNK yoki RNK ipini hosil qiladi. Nuklein kislotalari yuqori molekulyar birikmalar bo'lib, ular tarkibiga juda ko'p nukleotidlar kiradi. DNK molekulasi 10-25 ming nukleotiddan iborat bo'lib, yuqori molekulyar og'irlikka egadir. E. Chargaff 1950 yili barcha organizmlarning DNK molekulasida adeninning soni timinnikiga, guaninniki esa sitozinning soniga doimo to'g'ri kelishligini aniqladi. Demak purin asoslari bilan pirimidin asoslarning soni teng.

Barcha organizmlarda DNK molekulasidagi nukleotidlar o'xshash, lekin ular soni va qanday tartibda kelishi bilan farq qiladi. DNK molekulasi qanday tuzilganligini aniqlash uzoq yillar davomida muammo bo'lib keldi. Lekin 1950 yillarda M. Uilkins DNK molekulasini rentgen nuri yordamida tekshirishdan olingan natijalarini murakkab matematik usullar bilan hisoblashlardan keyin DNK molekulasining fazoviy rentgenogrammasini oldi.

Keyinchalik, ya'ni 1953 yili amerikalik genetik D. Uotson va angliyalik genetik F. Krik, rentgen nuri yordamida kimyoviy va matematika usulida olingan DNK to'g'risidagi bilimlarni umumlashtirib, uning strukturaviy tuzilishini aniq ko'rsatuvchi chizmani (modelni) yaratdilar. Bu chizma Uotson - Krik nomi bilan ataladigan bo'ldi. Bu chizmaga ko'ra DNK molekulasi ikkita uzun va ingichka ipdan iborat bo'lib, bu iplar bir-biriga eshilgan holda bitta o'q atrofida buralib, aylanma holida joylashadi. Bakteriya hujayrasidagi DNK molekulasining uzunligi 1 sm ga teng bo'lsa, odam tanasining hujayrasidagi DNK molekulasining uzunligi esa 1 metrdan oshadi. DNK zanjirini tashkil qilgan ipning har biri polimer bo'lib, undagi bitta nukleotid ikkinchi nukleotid bilan o'zlaridagi dezoksiriboza bilan fosfor bog'i orqali birikadi. Ikkala ip o'zaro yana azotli asoslar orqali birikkan

bo'ladi. Adenin timin bilan (A - T), guanin esa sitozin bilan (G - S) birikadi. A va T o'rtasida ikkita vodorod bog'i, G va S o'rtasida esa uchta vodorod bog'i bor.

Bundan ko'rinib turibdiki G - S asoslari A - T ga qaraganda o'zaro mustahkamroq bog'langan. Nukleotidlar orasidagi masofa 3.4 A ga teng. DNK zanjiri o'ng tomonga aylanadigan buramni (spiralni) hosil qiladi. Uning bitta to'liq aylanasi 10 ta nukleotiddan iborat bo'lib, uzunligi 34 A ga teng. Qo'sh zanjirining diametri esa 20 A ga teng, chunki halqasining uzunligi 12 A ga teng bo'lgan purin asoslari, halqasining uzunligi 8 A bo'lgan pirimidin asoslari bilan birlashadi. G. Sten 1957 yili DNK molekulasining ikki hissa oshishi (replikatsiyasi) ning quyidagi uchta usulda borishini ko'rsatdi:

- 1) Qo'sh zanjir buzilmasdan (konservativ) - yangi DNK molekulasi hosil bo'ladi.
- 2) Qo'sh zanjir ikkiga ajralib (yarim konservativ), qo'sh zanjirli DNK molekulasi uzilmasdan bir-biridan ajraladi va har birining qarshisida ularga komplementar (mos) bo'lgan DNK zanjiri hosil bo'ladi.
- 3) Qo'sh zanjir buzilib, bo'laklarga ajralib (dispersion), yangi DNK zanjiri dastlabki DNK molekulasining buzilishidan vujudga kelgan bo'laklarining har xil tuzilmasidan hosil bo'ladi.

DNK molekulasining replikatsiyasini tushuntiruvchi yuqoridagi usullardan yarim konservativ usul Uotson va Kriklar taklif qilgan DNK strukturasi tuzilishiga mos keladi. DNK molekulasining yarim konservativ usulda ikkilanishida dastlab azotli asoslar o'rtasidagi vodorod bog'i uziladi. Uzilish bo'lgandan keyin qo'sh zanjir ajrala boshlaydi va har bir ajralgan zanjir o'z atrofiga karioplazmada bo'lgan nukleotidlardan o'ziga komplementar bo'lganlarini olib, yangi zanjir hosil qiladi. Shu usulda hosil bo'lgan DNK molekulasi oldingisiga aynan o'xshash bo'ladi. DNK replikatsiyasi yarim konservativ usuli yuqori tuzilgan hayvonlar va o'simliklarda yaxshi o'rganilgan.

Dj. Teylor dukkakli o'simlik (*Vicia faba*) maysasini $4\ 53\ 0N$ bilan tamg'alangan timidini bor suyuqlikka tushiradi va unda o'simtani hujayraning bir marotaba bo'linishi uchun ketadigan vaqt davomida ushladi. Shu usul bilan xromosomalarining barchasi $5\ 3\ 0N$ bilan tamg'aladi. O'simlalar keyin radioaktiv tamg'asi bo'lmagan, lekin kolxitsini bo'lgan oziqada o'stirildi. Kolxitsinda xromatidalar qutblarga ketmasdan hujayra o'rtasida qoladi. Birinchi mitoz paytida xromosomalarining ikkala xromatidalar ham tamg'alandi. Hujayralarining ikkinchi mitotik bo'linishida esa xromatidaning faqat bittasida radioaktiv tamg'alar paydo bo'ldi va tajriba natijalari DNKning yarim konservativ usulda ikkilanishining isbot qildi.

Teylor tajribalarining natijalari boshqa ko'pgina olimlar tomonidan o'simlik, hayvon va odam xromosomalarining o'rganish jarayonida ham tasdiqlandi. Xromosomaning yarim konservativ ikkilanishi DNK molekulasining

yarim konservativ ikkilanishiga juda mos keldi. DNK molekulasining yarim konservativ usulda ikkilanishini tushuntirish uchun avvalo bir nechta savollarga javob topishimiz kerak. Masalan: DNKning biri ikkinchisi atrofiga o'ralgan komplementar iplari qanday qilib bir-biridan ajraladi? DNK molekulasi ikkilanishida qanday fermentlar ishtirok etadi va boshqalar. DNKning ikkilanishida fermentlarning o'rmini dastlab A.Korenberg (1956) o'rgandi va bakteriya hujayrasidan DNK polimeraza fermentini ajratib oldi. Lekin DNK ning ikkilanishida faqat DNK polimeraza ishtirok etmasdan yana bir qancha fermentlar qatnashar ekan. Masalan, DNK molekulasi zanjiri gelikaza fermenti yordamida tarqatiladi. Bu ferment DNK zanjiri buralishiga qarama - qarshi katta tezlikda harakat qiladi.

Bakteriya xromosomasida uning aylanish tezligi minutiga 4800ta DNK buramiga teng bo'ladi. Ferment yordamida uzilgan DNKning yakka zanjirida ikkilanish boshlanadi. Har bir yakka bog' qarshisida yangi bog' paydo bo'lishidan DNKning qo'sh zanjiri hosil bo'ladi. DNK polimeraza fermenti esa yakka zanjiri DNK molekulasida 5' dan 3' tomonga qarab hosil bo'ladigan yangi DNK bog'ining o'sishini ta'minlaydi. DNK molekulasi uzilganda unda 5' va 3' li bo'laklar paydo bo'ladi. 5' li bo'lagi yangi DNK zanjirining sintezida nusxa beruvchi (matritsa) hisoblanadi. 3' li bo'lagida esa DNKning yangi bog'i uchun kerakli nukleotidlar yig'iladi va shu bo'lak hisobiga DNKning yangi zanjiri o'sadi va shakllanadi. Shuning uchun DNK bo'lagining oxiri 3 raqamiga ega bo'lagini hosil qiluvchi (zatravka) yoki praymera deb ataladi.

Barcha DNK polimeraza fermentlari DNK sintezini 3'-ON radikali bor joydan boshlaydi. Chunki ON radikali tezda o'z o'rmini bera oladi va unga fosfat bog'i birikadi. Demak ikkilanish bo'layotgan DNK buralmalarining ikkala bog'ida bir paytda sintez hech qachon bir tomonga qarab yo'nalgan bo'lmaydi.

R.Okazakining (1968) fikricha DNK zanjirining ikkiga ajralgan har bir yakka zanjirida sintez qilingan yangi DNK molekulasi kalta -kalta polinukleotid bo'laklar (fragmentlar) hosil bo'lishi hisobiga boradi. Bu bo'laklardan yangi DNK zanjirining yuzaga kelishi 5 bo'lakdan 3 ga (5'-3') tomon qarab yo'nalgan bo'ladi. Bu bo'laklar keyinchalik bir-biri bilan birlashib umumiy polinukleotid ipini hosil qiladi. 5'-3' bo'lakdan sintez qilingan yaxlit, uzun ipga ustunlik qiluvchi, 3'-5'bo'lakdan hosil bo'lgan ipga esa kechikuvchi ip deyiladi.

DNK polimeraza eukariot hujayralarida 100 - 200, prokariot hujayralarida esa 1000 - 2000 nukleotiddan iborat bo'lgan DNK bo'laklarining sintez qiladi. Bu bo'lakchalar ligaza fermenti yordamida bir-biriga birlashtirilgach umumiy ip hosil bo'ladi. DNK sintezi juda tez boradigan jarayon bo'lib, bakteriyada har bir sekundda yangi ipni hosil qiluvchi ona ipga (matritsa) 500 ta, viruslarda esa 900 ta nukleotid birikadi. Bakteriyalarning barcha DNK si ($4 \cdot 10^5$ p.n.) 20 minut

ichida to'liq yangilanadi. Eukariot hujayrada esa bu jarayon ancha sekinroq boradi. Lekin eukariot hujayralari xromosomasida replikonlar juda ko'p bo'ladi. Shuning uchun bir vaqtning o'zida bitta xromosomaning bir necha joyida DNK sintezi boshlanadi. Replikon - DNK sintezi boshlanadigan joy. Bakteriya xromosomasida faqat bitta replikon bo'ladi.

RNK va uning sintezi. RNK ham polimer bo'lib, monomerlari nukleotidlaridan RNKda ham DNKga o'xshash azotli asos, uglevod (riboza) va fosfat kislota bor. RNKda uglevodlardan riboza bo'lib, azotli asoslardan timin uratsil bilan almashgan. RNK molekulasiining zanjiri DNKnikiga qaraganda kalta va molekulyar og'irligi ham kichikdir. RNKning uch xili ma'lum:

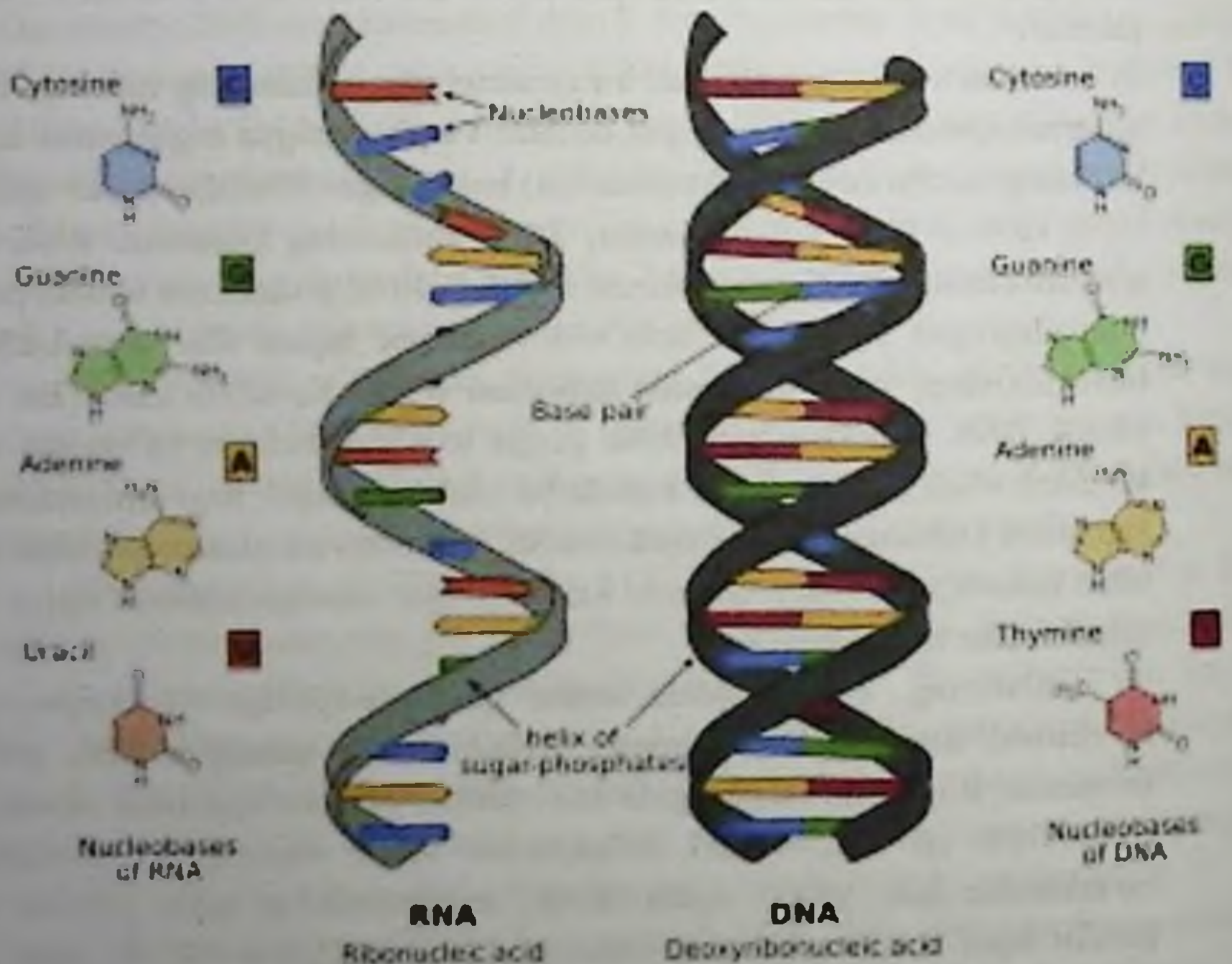
- 1) **i-RNK** - informatsion (axborotli), bir necha yuz nukleotidlardan iborat bo'lib, irsiy axborotni DNK molekulasidan ko'chirib, uni yadrodan oqsil sintez qilinayotgan joyga (sitoplazmaga) chiqaradi;
- 2) **t - RNK** - transport (tashuvchi), molekulasida 70ga yaqin nukleotid bo'lib, oqsil sintez qilinadigan joyga, ya'ni ribosomaga tegishli aminokislotalarni tashib keltiradi;
- 3) **r - RNK** - ribosoma RNKsi, hujayradagi ribosomalarning tarkibiga kirib 4 - 6 ming nukleotiddan tashkil topgan bo'ladi. Yuqori tuzilgan organizmlar hujayrasida RNKning barcha turlari nusxa (matritsa) hisoblangan DNKdan sintez qilinadi.

1959 - 1961 yillari olimlar, DNK zanjirining bittasidan RNK ni sintez qiluvchi ferment RNK polimerazani topishdi. RNK polimeraza hattoki probirkada o'tkazilayotgan tajribalarda ham o'z vazifasini bajara olar ekan. i-RNK DNK molekulasidagi oqsil to'g'risida axborotni o'ziga ko'chirib oladi. Bir molekula i-RNK DNK molekulasiining bitta genga to'g'ri keladigan bo'lagidan axborotni ko'chirib oladi va bu axborot asosida bir molekula oqsil dagi aminokislotalarning ketma-ket joylashishini belgilaydi. i-RNK yadrodan sitoplazmaga chiqib ribosoma bilan birlashgach, sintez qilinishi kerak bo'lgan oqsilga nisbatan nusxa beruvchi (matritsa) bo'lib hisoblanadi.

RNKning DNK asosida sintez qilish jarayoniga transkripsiya (nusxa ko'chirish) deyiladi. DNK asosida RNKni sintez qiladigan RNK polimeraza fermentini R.B.Xesin rahbarligida rus olimlari yaxshi o'rganishdi va uning oltita: 2 ta 7F0 va 7I0, 7Iy 0,G bo'laklardan iborat ekanligini ko'rsatdilar. Bu bo'laklardan biri, ya'ni sigma DNK molekulasiining qaysi joyidan boshlab, kerakli oqsil uchun axborot ko'chirishni belgilaydi, ya'ni i-RNK sintez qilinishi boshlanadigan joyni topadi. Bu joy promotor deyiladi.

Odatda promotorda A va T nukleotidlari juda ko'p bo'ladi. Shuning uchun zanjirining bu joyida nukleotidlarning ketma-ket joylashishi TATA ko'rinishida bo'ladi va RNK sintezi zanjirining shu joyidan boshlanadi. RNK sintezi boshlangach sigma - omil DNK dan ajraladi. Bakteriyalarda i-RNK sintezi tezligi

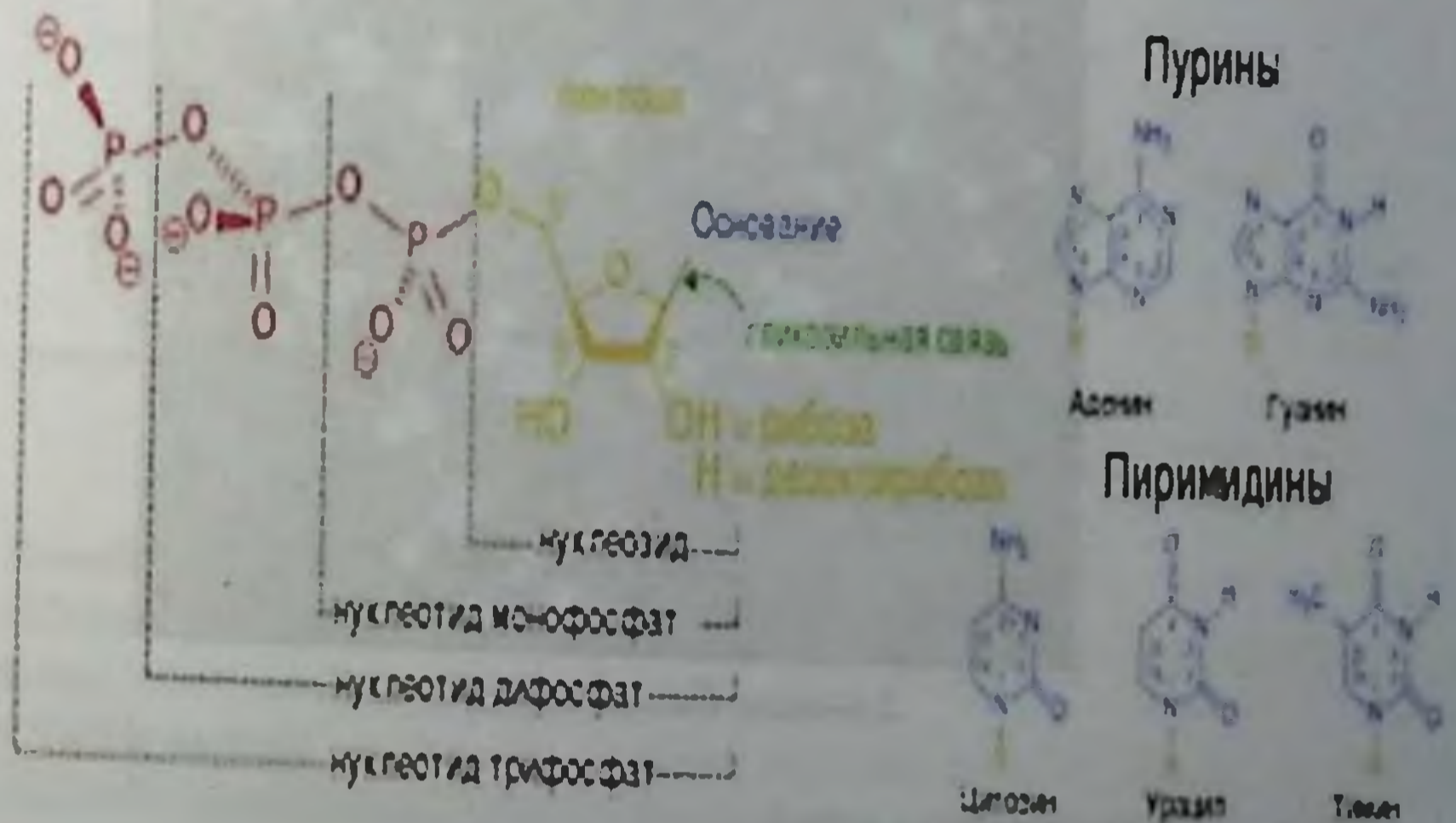
harorat $37,5^{\circ}$ bo'lganda sekundiga 40-45 nukleotidga teng bo'ladi. Transkripsiyaning tugallanishi DNK molekulasiga RNK polimeraza fermentining yana bir bo'lagi bo'lgan (RO) omilning birikishiga bog'liq. Bu fermentni terminatsiya fermenti deyiladi va uning DNKga birikishi bilan DNK molekulasining terminator uchastkasida transkripsiya tugaydi. Yadroda sintez qilingan i-RNK sitoplazmaga chiqib, ribosoma bilan birlashadi va o'zidagi axborotni oqsil molekulasiga o'tkazadi. Bu hodisa translyatsiya deb ataladi. t-RNK oqsil sintezi uchun kerakli aminokislotalarni oqsil sintez qilinayotgan joyga olib keladi. t-RNKning i-RNK kodoniga to'g'ri keladigan joyini antikodon deyiladi. t-RNK molekulasining mustahkam va turg'un undagi komplementar qismlari orasidagi vodorod bog'larining ko'pligi bilan belgilanadi. Vodorod bog'lari qancha ko'p bo'lsa, molekula shuncha mustahkam va turg'un bo'ladi. t-RNKning shunday mustahkam strukturasi beda bargining shakliga o'xshab ketadi. Bu molekulaning ikkita aktiv nuqtasi bo'lib, birida antikodon bilan i-RNKga kodon birlashsa, ikkinchisi aminokislota ga birikadi.



2.2-rasm.- RNK va DNK tuzilishi

DNK – nuklein kislotalarining bir turi. Tarkibida dezoksiriboza, azot asoslaridan adenin (A), guanin (G), sitozin (S) va timin (T) hamda fosfat kislota

bo'ladi. Barcha tirik organizmlar hujayrasida uchraydi va ko'pchilik viruslar tarkibiga kiradi. Tirik organizmlarda irsiy belgilarni saqlash va nasldan-naslga o'tkazish vazifasini bajaradi. DNK ning nukleotidli tarkibi, ya'ni uning birlamchi strukturasi har bir 43genetik43 uchun o'ziga xos va qat'iy individual bo'lib, genetik43 informatsiyaning kod shaklda yozilishidir. DNK ning 43genetik ahamiyatini dastlab O. Everi shogirdlari bilan birga aniqlagan (1944, AQSH). DNK tarkibidagi nukleotidlarning o'zaro munosabati ma'lum qonuniyatlarga bo'ysunadi. Bu qonuniyatlarni E. Chargaff (AQSH) tomonidan aniqlangan (1950). Buga asosan DNK dagi purin asoslarining yig'indisi pirimidin asoslarining yig'indisiga teng bo'lib, bunda A ning miqdori T miqdoriga va G ning miqdori S miqdoriga teng. Mazkur qoidalarga asoslanib D. Uotson va F. Krik DNK ning strukturaviy modelini kashf etishdi (1953). Bu modelga ko'ra, DNK molekulasini qo'sh spiral hosil qiluvchi ikkita polinukleotid zanjirdan tashkil topgan va har ikkala zanjir bir umumiy o'qqa ega. Zanjirning bir o'rami orasidagi masofa 34 A ga teng va 10 ta nukleotiddan tashkil topgan. Polinukleotid zanjirlarning pentozafosfat guruhlari spiralning tashqi tomonida, azot asoslari esa ichki tomonida joylashgan. Polinukleotid zanjirlar bir-biriga nisbatan teskari yo'nalgandir.



2.3-rasm- Azotli asoslar

DNK ning bir zanjiridagi nukleotidlarning ketma-ketligi, ikkinchi zanjirdagi nukleotidlarning ketma-ketligini ta'minlaydi yoki ular komplementar (to'ldiruvchi) hisoblanadi. Komplementarlik nuklein kislotalarning strukturaviy va funksional tuzilishida universal prinsip hisoblanadi. Ko'pchilik tabiiy DNK molekulari

qo'sh zanjirli va to'g'ri chiziqli holda uchrasada, ayrimlari buklangan, halqa, superspiral va boshqa shakllarni olishi mumkin. Ayrim viruslar DNK si bir zanjirli bo'ladi. Prokariotlar hujayrasida DNK bitta xromosomada mujassamlashgan. Eukariotlar hujayrasidagi DNK asosan yadroda dezoksinukleoprotein (DNP) shaklda bo'lib, xromosoma yoki xromatinning asosiy tarkibiy qismi hisoblanadi.

Genlarning funktsional klassifikatsiyasi 3 ta guruhga bo'linadi:

1-strukturaviy;

2-modulyator;

3-regulyator.

1. Strukturaviy genlar - aminokislotalar va nukleotidlar ketma-ketligini kodlashtiradi.

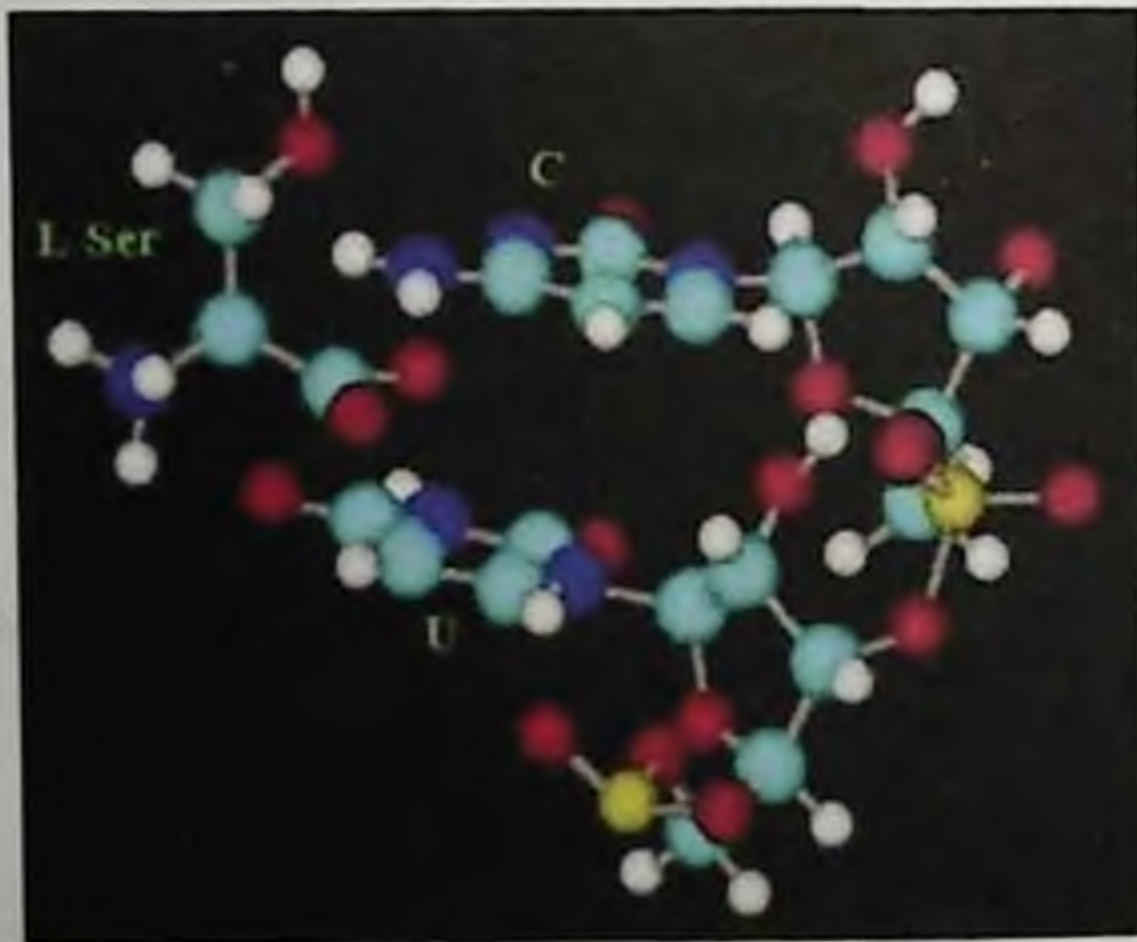
2. Modulyator genlar - genlarning funktsiyalarini o'zgartiradi.

1.ingibitorlar (supressor, epistaz)

2-intensifikator - (mutatorlar - mutatsiyalar chastotasini oshiradi).

3.modifikatorlar - ta'sirini o'zgartiradi - komplementarlik (ko'p noqulay genlar ta'siri kuchsizlantiradi).

3. Regulyator genlar - strukturaviy genlar faolligini idora qiladi.



2.4-rasm. Genlarning strukturasi

Hujayrada informatsiya oqimi:

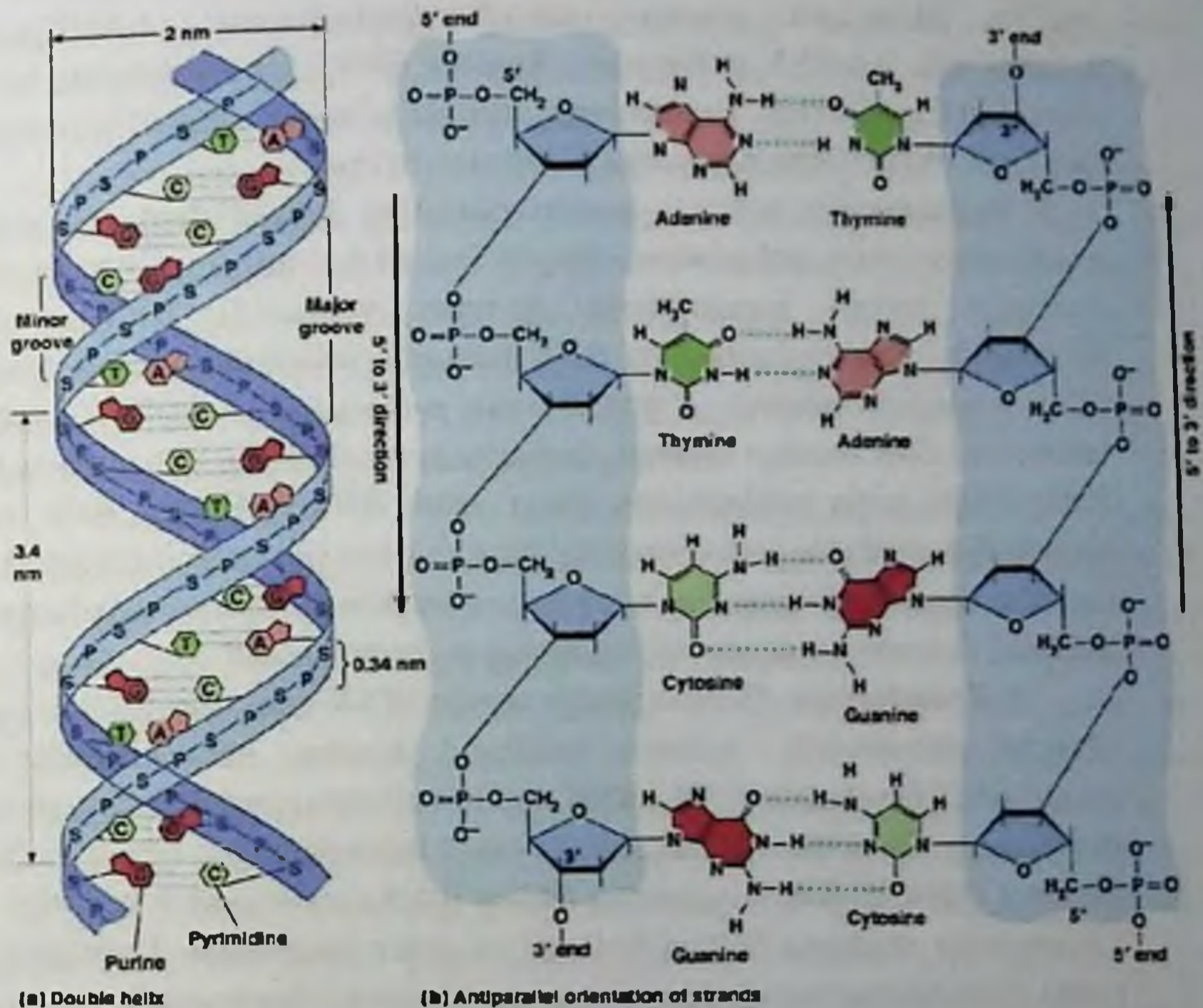
Oqim tufayli hujayra:

1.Irsiy axborotni yuzaga chiqaradi.

2.Spetsifik funktsiyalarini bajaradi.

3.Axborotni boshqa hujayra avlodlariga uzatadi.

Irsiy axborot genetik kod sifatida yozilgan. Genetik kod - irsiy informatsiyani nuklein kislotalarda nukleotidlar ketma-ketligida yozilishidir. Irsiy axborot DNKda 4 harfli alifbo sifatida yozilgan (ikkita buyuk til nuklein kislotalar tili bilan oqsillar tili orasidagi bog'lanishi).



2.5-rasm. Nuklein kislotalarning tuzilishi

Genetik kod xususiyatlari:

1. **Triplettdagi** – har bir aminokislota 3ta nukleotid bilan belgilanishi iRNK tripleti - kodon, tRNK-antikodon, DNKda - kodogen.
2. **To'ldirmaslik, yopilmaslik** - axborot triplettdan tripletga o'tiladi. Bir triplettni nukleotidi ikkinchisining tarkibiga kirmaydi.
3. **Ayniganligi** - 1 aminokislota bir necha xil kodon belgilashi mumkin (ko'pincha 3 nukleotid o'zgaruvchan bo'ladi) 64 triplettdan 61 tasi ma'noli. 3 tasi ma'nosiz kodon. Terminatorlar hisoblanadi (sintezni to'xtatuvchi). Ayniganlik tufayli mutatsiyalar yuzaga chiqmaydi.
4. **Bir ma'nolilik** - bir kodon faqat bir aminokislota belgilaydi.

5. **Universallik** - hamma organizmlar va viruslar uchun bir xil (mitoxondriyalarda biroz farq qiladi).

6. **Informatsiya faqat bir tomonga qarab o'qiladi (start kodon AUGdan boshlab).**

Genlar ekspressiyasi - oqsil biosintezi:

1. **Transkripsiya.** DNK qismlaridan axborotni iRNKga ko'chirish. DNKga bog'liq polimeraza amalga oshiradi (prokariotlarda 1-RNK polimeraza, eukariotlarda 3 ta RNK polimeraza). Ferment DNKning promotoriga birikadi va spiralni ikkiga ajratadi. Terminatorga etganda to'xtaydi va ajralib ketadi. iRNK, tRNK, rRNKlan uchun eukariotlar o'z fermentlari bor.

Transkripsiya birligi - operon (skripton) Prokariotlarda bir necha gen transkripsiyalanadi, eukariotlarda bir gen. Teskari transkripsiya - (ayrim viruslarda revertaza) teskari transkriptaza) fermenti yordamida RNKdan DNK-ga ko'chirilishi. Eukariotlarda - pre-RNK (ortiqcha informatsiya) sintezlanadi. Pre-iRNK-modifikatsiyalanadi o'zgaradi, buni *protsessing* deyiladi. Natijada RNK funksional aktiv holatiga aylanadi. (ortiqcha ketma-ketliklar olib tashlanadi).

RNK 50000 yaqin nukleotiddan iborat yetuk RNKda 1500 - 3000 nukleotid bo'ladi. Eukariotlarda *protsessing*ning bir ko'rinishi *splaysing* (biriktirish) RNKda ekzonlar (kodlovchi) intronlar bilan ketma-ket keladi. *Splaysing*da intronlar olib tashlanib ekzonlar qayta ulanadi. *Splaysing* yadroda kechadi.

2. **Translyatsiya.** Genetik kodga asosan iRNK matritsasi asosida polipeptid zanjirlar sintezlanadi. Axborot nukleotid koddan aminokislotalar kodiga aylatiriladi. Ribosomada iRNK, tRNK, aminoatsil sintetaza inisiatsiya, elongatsiya, terminatsiya faktorlari qatnashadi. Avval 1. Ribosomaning kichik bo'lagiga 2 initsiator tRNK birikib 3 inisiatsiya faktori iRNKning initsiator kodonini taniydi. 4. keyin katta ribosoma bo'lagi birikadi va sintez boshlanadi. Translyatsiya start kodon AUGdan boshlanadi 3 bosqichda davom etadi (ribosomada):

1. Aminokislotalardan tRNKning birikishi.

2. Peptida bog'i hosil bo'lishi.

3. Translokatsiya (ribosomaning 3 nukleotidga siljishi). Bitta iRNKga 100 tagacha ribosoma birikish mumkin. tRNK iRNK bilan aminokislota orasida vositachi. Har bir aminokislotalarning o'z RNKasi bo'ladi. 2ta asosiy vazifasi bor.

1. Har bir aminokislotalarni tanib aminoatsil sintetaza fermenti yordamida o'ziga biriktiriladi. Har bir tRNKning o'z akseptor qismi (SSA) bo'lib unga aminokislota birikadi.

2. Har bir tRNK o'z antikodoni bilan o'z kodonini topadi.

Ribosoma peptidal va aminoatsil qismlaridan iborat.

Xromatin - xromosomalarning interfaza davridagi ko'rinishidir. Interfaza davrida xromosomalar spirallari yoyilgan (**euxromatin**) va spirallashgan qismlari (**geteroxromatin**) ko'rinadi. Xromatinning kimyoviy tarkibi asosan DNK va oqsil

dan tashkil topgan (shuning uchun xam ular maxsus bo'yoqlar bilan bo'yalish xususiyatiga ega). Xromosomalar tarkibida o'z miqdorda RNK, yog'lar, ug'levodlar, metall ionlari xam uchradi. Bolinayotgan xujayralarda *xromosomalar* tog'ri yoki eg'ilgan tayoqchalar shaklida bo'ladi.

Xromosomalar stentromera (birlamchi belbog') bilan ikki yelkaga bo'linadi. Stentromeraning joylashishiga qarab uch turdagi xromosomalar farqlanadi: metasentrik (teng yelkali), submetastentrik (tengmas yelkali), akrosentrik (belbog'i bir uchiga yaqin) xromosomalar. Ba'zi xromosomalarning ikkilamchi (yadrocha xosil qiluvchi) belbog'i mavjud. Xromosomalarning bu qismi interfazada yadrocha xosil qilishda qatnashadi. Metafaza xromosomalari ikkita spiral xolatda o'ralgan xromatidalardan iborat bo'lib, ular sentromera orqali o'zaro birikadi. Bo'linish oxirida xromatidalar bir-biridan ajralib, mustaqil xromosomalarga aylanadi. Elektron mikroskopda qozatg'animizda uning eng elementar tuzilmalarini ko'ramiz. Ular diametri 10-13 nm ga teng bo'lgan DNK xamda gistonli oqsil dan tashkil topgan ipchalar yoki *nukleogistonlardir*.

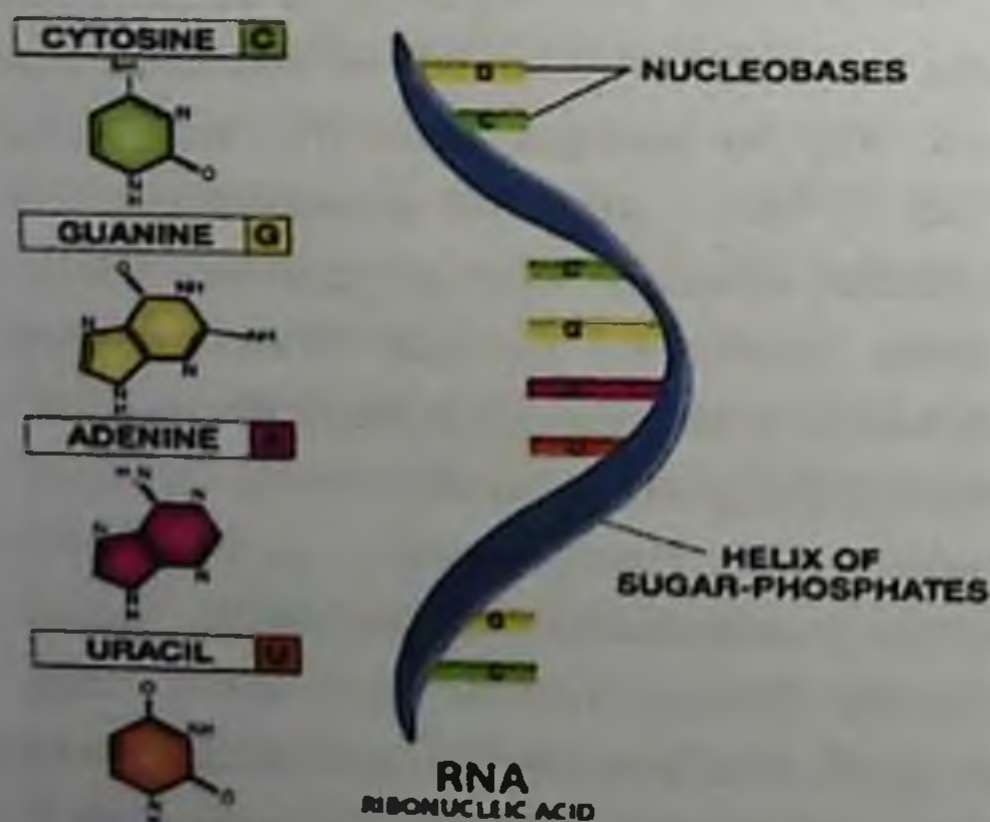
Nukleogistonlar o'z navbatida *nukleosomalardan* tashkil topgan. Nukleosomalar o'rasidagi qismning diametri 1,5 nm bo'lib, DNK bispiralining qalinligiga tog'ri keladi. Nukleosomalar asosini sakqiz molekuladan iborat bo'lgan gistonlar tashkil qiladi. Ularga esa DNKning 200 juft nukleotiddan tashkil topgan qismi o'ralgan. Bunday tuzilish irsiy modda uzunligining ancha kamayishiga sabab bo'ladi. Xromosomalarning sust bo'yaluvchi qismi - euxromatin, yaxshi bo'yaluvchi, spiralga ko'pro'q o'ralgan qismi - geteroxromatin deyiladi. Xar bir xromosoma euxromatin va geteroxromatin qismlarining joylashish tartibi bilan boshqa xromosomalardan farq qiladi. Euxromatinlar asosan transkripsiyalanuvchi genlardan tashkil topgan, geteroxromatinlar esa struktura vazifasini bajaradi, deb taxmin qilinadi. Fakultativ geteroxromatin ayol organizmida ikkita xromosomadan birining kuchliroq spirallanishi natijasida xosil bo'ladi va Barr tanachalari (jinsiy X - xromatin)ni xosil qiladi. Xar bir biologik turda o'z xromosomalarining muayyan miqdori bo'ladi. Bu xususiyat *xromosomalar sonining doimiyligiqonuni* deyiladi (masalan, askarida xujayrasi yadrosida ikkita, drozofil sakqizta, odamnikida qirq oltita xromosoma mavjud). Xromosomalarning xar qaysisi o'z juftiga ega bolgani tufayli *xromosomalar juftligik qonuni* xam mavjud. Xar bir juftga kiruvchi xromosomalar *gomolog xromosomalar* deyiladi. Xar bir juftga kirgan xromosomalar o'z xususiyatlariga ko'ra boshqa juft xromosomalardan farq qilishi *xromosomalar individualligi qonuni* orqali ifodalanadi. Xujayralar bo'linishi davrida xar bir xromosoma xuddi o'ziga o'xshash xromosomani xosil qiladi. Bu *xromosomalar uzluksizligi qonunidir*.

Somatik xujayralarda xromosomalarning toliq, juft (*diploid*) to'plami, gametalarda esa toq (*haploid*) to'plami mavjud.

RNK (ribonuklein kislota) – bu molekula bitta nukleotidlar zanjiridan iborat bo'ladi. Ribonukleotidlar ham 4 ta azotli asoslardan tashkil topadi, faqat timin (T) o'rniga uratsil (U) uchraydi va dezoksiriboza o'rniga riboza uchraydi.

1953 yili Angliyalik olimlari Uotson va Kriklar DNKni qo'sh spiralli ekanligini kashf etdilar. Tarkibidagi nukleotidlar ikkita zanjirda bir-biriga komplementar holda joylashadi. Masalan, A-T, G-S. Lekin, oqsil sintezi boshlang'ich bosqichi transkripsiyada yadrodagi DNKdan RNK hosil bo'lishida Timin o'rniga Urasil kiradi. Ribonuklein kislotalarning 3 xili bor: transport RNK, ribosomal RNK, informasion RNK. Bularning hammasi oqsil sintezida ishtirok etadi. Masalan, iRNK DNKdagi irsiy axbortni sitoplazmaga olib chiqadi va sintez bo'ladigan joyga olib boradi. tRNK esa aminokislotalarni tashiydi. rRNK ribosomaning skeletini tuzadi. Ular ma'lum tartibda joylashib, ribosomani katta-kichik subbirliklarini hosil qiladi. Modda almashinuvining asosiy jarayonlari – assimilyatsiya va dissimilyatsiya. Dissimilyatsiya jarayonida tirik organizmlarda moddalar parhalanishi sodir bo'ladi va energiya hosil bo'ladi. Hujayrada kechadigan barcha jarayonlarni energiya bilan taminlash ATF orqali amalga oshadi. **Adenozintrifosfat kislota** – ATF, bu nuklein kislotalar gruppasiga kiruvchi nukleotiddir.

ATF molekulasi azotli asos adenin, besh uglerodli monosaxarid riboza va uchta fosfat kislotasi qoldig'idan tashkil topgan bo'lib, bu uchchalasi bir-biri bilan yuqori energetik bog'lar bilan bog'langan. ATF dan fermentlar yordamida bir molekula fosfat kislotasining ajralib chiqishi natijasida 40 kDj energiya ajraladi. Hujayra ATF energiyasini moddalar biosintez jarayonida, harakatlanishida, issiqlik hosil qilishda, nerv impulslarining o'tkazilishida, fotosintez jarayonida va boshqalarda ishlatadi. ATF tirik organizmlarda universal energiya akkumulyatori hisoblanadi.



2.6 – rasm. RNK spirali

2-mavzuga doir vaziyatli masalalar

- 1-**masala.** DNK molekulasida 13% li adenil nukleotidlari bor, uning tarkibida nechta guanil nukleotid bor?
- 2- **masala.** mRNK molekulasida: 22% adenin, 36% guanin, 15% sitozin va 27% urasil mavjud. mRNK sintez qilingan ikki zanjirli DNK molekulasida qancha va qanday nukleotidlar bo'ladi?
- 3- **masala.** mRNK molekulasi 300 ta nukleotiddan iborat. Bu molekulaning uzunligi va massasi qancha?
- 4- **masala.** DNK molekulasi 1000 ta nukleotiddan iborat, uning uzunligi qancha? Ushbu DNK molekulasida qurilgan mRNK uzunligi qancha?
- 5- **masala.** DNK nukleotid zanjirining fragmenti AAGTGAC ketma-ketligiga ega. Ikkinchi zanjirning nukleotidlar ketma-ketligini va ikkita zanjir o'rtasida hosil bo'ladigan vodorod bog'larining umumiy sonini aniqlang.
- 6- **masala.** DNK molekulasida 20% guanil nukleotidlar mavjud. DNK molekulasida atigi 300 ta nukleotid bo'lsa, C, T, A ning foizini va uzunligini aniqlang.
- 7- **masala.** DNK molekulasidagi ikkita to'ldiruvchi zanjir vodorod bog'lari bilan bog'langan. Adenin, timin, guanin va sitozin bilan nukleotidlar sonini aniqlang. DNK, 10 ta nukleotid ikkita vodorod bog'i va 40 ta nukleotid uchta vodorod bog'i bilan bog'langan.
- 8- **masala.** DNK molekulasida timinli 30 ta nukleotid mavjud. Reduplikatsiya jarayonida hosil bo'lgan qiz DNK molekulalarida qancha adeninli nukleotidlar borligini aniqlang, natijalarni tushuntiring.
- 9- **masala.** DNK molekulasining kesimi 50 ta asos juftidan iborat. Ushbu qismning uzunligini aniqlang.
- 10- **masala.** DNK zanjirlaridan biridagi nukleotidlar soni 200. DNK molekulasining shu kesimining uzunligini aniqlang.
- 11- **masala.** DNK molekulasining kesimi 340 nm uzunlikka ega. DNK molekulasining bir va ikkita zanjiridagi nukleotidlar sonini aniqlang.
- 12- **masala.** DNK molekulasida 20% timidil nukleotidlar mavjud. Ushbu molekulada sitidil nukleotidlar foizini aniqlang.
- 13- **masala.** mRNK molekulasining kesimi 300 ta nukleotiddan iborat. Uning uzunligini aniqlang.
- 14- **masala.** mRNK molekulasining hududi uzunligi 272 nm. Molekulaning ushbu hududida joylashgan nukleotidlar sonini aniqlang.
- 15- **masala.** mRNK molekulasida 300 ta adenil nukleotid, 210 ta guanil, 150 ta sitidil va 360 ta uridil nukleotid mavjud. Aniqlang: 1) DNK molekulasining ushbu mRNK qurilgan qismida nechta va qanday nukleotidlar bor? 2) DNK molekulasining bu kesimining uzunligi qancha?

16- masala. DNK molekulasi kesimida 340 ta adenil nukleotid mavjud bo'lib, bu ularning umumiy sonining 25,5% ni tashkil qiladi. Ushbu fragmentda qancha sitidil, timidil va guanil nukleotidlar borligini aniqlang.

17- masala. DNK molekulasi segmentida 230 ta guanil nukleotid mavjud bo'lib, bu ularning umumiy sonining 32% ni tashkil qiladi. Ushbu fragmentda qancha timidil, sitidil va adenil nukleotidlar borligini aniqlang, bu DNK fragmentining uzunligi va massasi qancha.

18- masala. DNK molekulasi segmentining adenin, timin, guanin va sitozinli nukleotidlar foizini aniqlang, ularda 80 ta nukleotid ikkita vodorod bog'i va 40 ta nukleotid uchta vodorod bog'i bilan bog'langan. Natijalaringizni tushuntiring.

19- masala. Agar DNK molekulasi 106 ta asos juftini o'z ichiga olishi ma'lum bo'lsa, uning uzunligi va molekulyar og'irligini hisoblang?

Mavzuga oid test savollari

1. DNKning birlamchi tuzilishi deganda nima tushuniladi:

A) ikki zanjirli spiral

B) solenoid

C) bir ipli ip

2. Transfer RNK ning qaysi strukturaviy komponentida messenjer RNKdagi kodonga komplementar uchlik nukleotidlar kiradi?

A) antikodon halqasi

B) qabul qiluvchi joy

C) psevdoridin halqasi

3. Purinli azotli asoslarga quyidagilar kiradi:

A) adenin, guanin

B) adenin, sitozin

C) adenin, guanin, sitozin

4. DNK va RNKning monomer birligi nima?

A) nukleozid

B) nukleotid va gistonli oqsillari

C) nukleotid

5. Eukaryot genomining xarakteri:

A) ko'p genli

B) genlarning operon tashkiloti

C) multigenli komplekslar

D) ortiqchalik

6. Odam mitoxondrial DNKsi:

A) halqali bir zanjirli molekula

- B)chiziqli ikki zanjirli molekula
- C)aylanasimon ikki zanjirli molekula

7. Ko'p nigenli oilalar genomi:

- A)prokariot
- B)eukariot
- C)viruslar va faglar
- D) faqat faglar

8. DNK qismini ayiradigan genlar:

- A) intronlar
- B) bo'shliqlar
- C) eksonlar
- D) transkriptlar

9. Eukariot DNKsini o'limga olib keladigan takrorliklar:

- A) mRNK
- B) tRNK
- C) rRNK
- D) RNKning barcha turlari

10. Xromosomalarning birlamchi belbog'i:

- Sentromerlar
- Telomerlar
- Nukleosomalar
- Yelkalar

11. Viruslarda irsiy ma'lumotlarning o'zatilishini nima ta'minlaydi?

- DNK
- Protein
- Giston
- ATF

12. Genofor bu?

- DNK zanjiri
- ATF zanjiri
- Membrana
- Giston oqsili

13. DNKning bitta oqsil sintezi haqidagi ma'lumotlarni o'z ichiga olgan qismi nima deyiladi?

- Kodon
- Rekon
- sistron
- Genom

14. Sistronning eng kichik qismi, uning o'zgarishi mutatsiyaga olib kelishi mumkin:

- Rekon
- Kodon

Muton
sistron

15. Sistronning rekombinatsiyaga bo'linmagan eng kichik mintaqasi deyiladi?

Rekon

Muton

Kodon

sistron

16. Aminokislalani kodlamaydigan tizimli genlarning axborot bo'lmagan bo'limlari:

Rekon

Ekzon

Mutonlar

Intronlar

17. Regulyativ genlar?

Oqsil biosintezi jarayonini nazorat qilish va tartibga solish

Strukturaviy genlarga tartibga soluvchi yoki kuchaytiruvchi ta'sir ko'rsatadi

Ba'zi polipeptidlarning tuzilishi haqida ma'lumot olib boring

Ko'p sonli takrorlanadigan nukleotid guruhlarini o'z ichiga oladi.

18. Bir nukleotid tarkibiga qanday moddalar kiradi?

Azot asosi, pentoza, fosfat kislota qoldig'i

Azot asosi, aminokislota, fosfat kislota qoldig'i

Azot asosi, geksoza, fosfat kislota qoldig'i

Amino guruhi, pentoza, fosfat kislota qoldig'i

19. DNK polimeraza fermenti ishtirokida DNKning takrorlanishi qanday nomlanadi?

Replikatsiya

Transkripsiya

Transduksiya

Transfarmasiya

20. Genetik kod:

M-RNK molekulasida nukleotidlarning ketma-ket joylashuvi ko'rinishida DNK molekulasida genetik ma'lumotlarni yozib olishning yagona tizimi.

Sintezlangan oqsilda bitta aminokislolaning joylashishini aniqlaydigan uchlik

Bir aminokislolaning sintez qilingan oqsilda joylashishini aniqlaydigan t-RNK molekulasidagi uchlik

R-RNK molekulasidagi uchlik, bu sintezlangan oqsilda bitta aminokislolaning joylashishini aniqlaydi

21. Sentromeraning joylashishiga qarab, xromosomalarning turlari ajratiladi:

Metatsentrik, submetatsentrik, akrosentrik

Avtosomalar, jinsiy xromosomalar

Geteroxromosomalar, telotsentrik xromosomalar

Metatsentrik, polietilen, akrosentrik

22. Xromosomalarga xos qoidalar:

Turlarning xromosomalar sonining turg'unligi, juftlik, gomologiya, individuallik, uzluksizlik

Qat'iylik, bo'linish, individuallik

Birinchi avlod duragaylarining bir xilligi

Gomologiya, mustaqillik

23. Qaysi azotli asosda DNK yo'q?

Urasil

Adenin

Timin

Sitozin

3-amaliy mashg'ulot.

Mutagenез, DNK reparatsiyasi, krossingover va jinsiy konversiyaning molekulyar mexanizmlari

Mutatsiya (lot. *mutatio* "o'zgarish") – genomdagi doimiy (ya'ni ma'lum bir hujayra yoki organizmning avlodlari tomonidan meros qilib olinishi mumkin bo'lgan) o'zgarish. Bu atamani 1901 yilda Hyugo de Fries tomonidan taklif qilingan.

Mutagenез - bu mutatsiyalar sodir bo'ladigan jarayon.

Mutatsiyalar sabablari

Mutatsiyalar spontan va induktsiyalangan mutatsiyalarga bo'linadi.

Mutatsiyalar organizmning hayoti davomida normal muhit sharoitida o'z-o'zidan sodir bo'ladi, organizmning hujayra generatsiyasining har bir nukleotidga taxminan 10^{-9} – 10^{-12} chastota to'g'ri keladi.

Induksirlangan mutatsiyalar- sun'iy (eksperimental) sharoitlarda yoki noqulay atrof-muhit ta'sirida ma'lum mutagen ta'sirlar natijasida kelib chiqadigan genomdagi irsiy o'zgarishlarga aytiladi.

Mutatsiyalar tirik hujayrada sodir bo'ladigan jarayonlarda doimo paydo bo'ladi. Mutatsiyalarning paydo bo'lishiga olib keladigan asosiy jarayonlar DNK replikatsiyasi, DNKning tiklanishiga zarar etkazish, transkripsiya va genetik rekombinatsiyadir.

Mutatsiyalarning DNK replikatsiyasi bilan bog'liqligi

Nukleotidlardagi ko'plab spontan kimyoviy o'zgarishlar replikatsiya jarayonida yuzaga keladigan mutatsiyalarga olib keladi. Masalan, guaninga qarama-qarshi bo'lgan sitoinning dezaminlanishi tufayli urasil DNK zanjiriga kirishi mumkin (kanonik C-G juftligi o'rniga U-G juftligi hosil bo'ladi). Uratsilga qarama-qarshi DNK replikatsiyasida adenin yangi zanjirga kiradi, U-A juftligi hosil bo'ladi va keyingi replikatsiyada u T-A jufti bilan almashtiriladi, ya'ni o'tish sodir bo'ladi (pirimidinni boshqa pirimidin yoki purinni boshqa purin bilan almashtirish).

Mutatsiyalarning DNK rekombinatsiyasi bilan bog'liqligi

Rekombinatsiya bilan bog'liq jarayonlardan teng bo'lmagan chatishish ko'pincha mutatsiyalarga olib keladi. Odatda, xromosomada o'xshash nukleotidlar ketma-ketligini saqlaydigan asl genning bir nechta takrorlangan nusxalari mavjud bo'lganda paydo bo'ladi. Teng bo'lmagan krossingover natijasida rekombinant xromosomalarning birida duplikatsiya, ikkinchisida deletsiya sodir bo'ladi.

Mutatsiyalarning DNK reparatsiyasi bilan bog'liqligi

DNKning o'z-o'zidan shikastlanishi juda keng tarqalgan va bunday hodisalar har bir hujayrada sodir bo'ladi. Bunday zararning oqibatlarini bartaraf etish uchun maxsus reparatsiya mexanizmlari mavjud (masalan, DNKning noto'g'ri qismi kesiladi va bu joyda asl qismi tiklanadi). Mutatsiyalar faqat tuzatish mexanizmi biron sababga ko'ra ishlamasa yoki zararni bartaraf eta olmasa sodir bo'ladi. Reparatsiya uchun mas'ul bo'lgan oqsillarni kodlovchi genlarda yuzaga keladigan mutatsiyalar boshqa genlarning mutatsiya tezligining bir necha marta oshishiga (mutator effekti) yoki pasayishiga (antimutator effekti) olib kelishi mumkin. Shunday qilib, eksizyonni tiklash tizimining ko'plab fermentlari genlaridagi mutatsiyalar odamlarda somatik mutatsiyalar chastotasining keskin oshishiga olib keladi va bu, o'z navbatida, kseroderma pigmentoza va terining xavfli o'smalarining rivojlanishiga olib keladi. Mutatsiyalar nafaqat replikatsiya paytida, balki replikatsiya vaqtida - eksizyonli tuzatish yoki replikatsiyadan keyin ham paydo bo'lishi mumkin.

Mutagenез modelları

Hozirgi vaqtda mutatsiyalarning paydo bo'lishining tabiati va mexanizmlarini tushuntirish uchun bir nechta yondashuvlar mavjud. Hozirgi vaqtda mutagenезning *polimeraza modeli* qabul qilingan. U mutatsiyalarning paydo bo'lishining yagona sababi DNK polimerazasining tasodifiy xatolaridir, degan fikrga asoslanadi. Uotson va Krik tomonidan taklif qilingan mutagenезning tautomer modeli birinchi bo'lib mutagenез DNK asoslarining turli tautomer shakllarda bo'lish qobiliyatiga asoslanadi, degan fikrni ilgari surdi. Mutatsiyani shakllantirish jarayoni sof fizik va kimyoviy hodisa sifatida qaraladi. Ultrabinafsha

mutagenezning polimeraza-tautomer modeli tsis-sin siklobutan pirimidin dimerlarining hosil bo'lishi ularning tarkibiy asoslarining tautomer holatini o'zgartirishi mumkin degan fikrga asoslanadi. Tsis-sin siklobutan pirimidin dimerlarini o'z ichiga olgan DNKning xatoga moyil va SOS sintezi o'rganildi. Bundan boshqa modellar ham mavjud.

Mutagenezning polimeraza modeli

Mutagenezning polimeraza modelida mutatsiyalar paydo bo'lishining yagona sababi DNK polimerazalardagi sporadik xatolardir, deb ishoniladi. Birinchi marta ultrabinafsha mutagenezning polimeraza modeli Bresler tomonidan taklif qilingan. U mutatsiyalar fotodimerlarga qarama-qarshi bo'lgan DNK polimerazalarining ba'zan komplementar bo'lmagan nukleotidlarni kiritishi natijasida paydo bo'lishini taklif qildi. Hozirgi vaqtda bu fikr umumiy qabul qilingan. A-qoidasi ma'lum, unga ko'ra DNK polimeraza ko'pincha adeninlarni zararlangan joylarga qarama-qarshi qo'yadi. Mutagenezning polimeraza modeli maqsadli bazani almashtirish mutatsiyalarining tabiatini tushuntiradi.

Mutagenezning tautomer modeli

Uotson va Krik DNK asoslarining ma'lum sharoitlarda asoslar juftligi tabiatiga ta'sir qiluvchi kanonik bo'lmagan tautomer shakllarga o'tish qobiliyatiga asoslanganligini taklif qildilar. Bu gipoteza diqqatni tortdi va faol rivojlandi. Ultrabinafsha nurlar bilan nurlangan nuklein kislota asoslari kristallarida sitoziinning noyob tautomer shakllari topilgan. Ko'pgina eksperimental va nazariy tadqiqotlar natijalari aniq ko'rsatadiki, DNK asoslari kanonik tautomer shakllardan noyob tautomer holatlarga o'tishi mumkin. DNK asoslarining noyob tautomer shakllarini o'rganishga ko'plab tadqiqotlar bag'ishlangan. Kvant-mexanik hisoblar va Monte-Karlo usulidan foydalanib, sitoziin o'z ichiga olgan dimerlar va sitoziingidratdagi tautomer muvozanati gaz fazasida ham, suvli eritmada ham ularning imino shakllariga qarab siljishi ko'rsatildi. Shu asosda ultrabinafsha mutagenez tushuntiriladi. Guanin-sitoziin juftligida faqat bitta noyob tautomerik holat barqaror bo'ladi, bunda asoslar juftligi uchun mas'ul bo'lgan dastlabki ikkita vodorod bog'ining vodorod atomlari bir vaqtning o'zida o'z pozitsiyalarini

o'zgartiradilar. Bu Uotson-Krik asos juftligida ishtirok etgan vodorod atomlarining pozitsiyalarini o'zgartirganligi sababli, natijada bazani almashtirish mutatsiyalari, sitoizidan timinga o'tish yoki sitoizidan guaninga gomologik transversiyalarning shakllanishi mumkin. Mutagenezda noyob tautomer shakllarining ishtiroki bir necha bor muhokama qilingan.

Mutagenezning boshqa modellari

Poltev va boshqalarning ishlarida nuklein kislotalarning bir-birini to'ldiruvchi asos juftlarini polimerazalar tomonidan tanib olishning molekulyar mexanizmi taklif qilingan va asoslab berilgan. Ushbu model asosida o'z-o'zidan va asosiy analoglar tomonidan induktsiyalangan mutagenezning ba'zi qonuniyatlari o'rganildi. Baza o'rmini bosuvchi mutatsiyalarning shakllanishi mutagenezning asosiy sababi kanonik bo'lmagan asos juftlarining, masalan, Hoogsteen juftlarining paydo bo'lishi degan faraz ostida tushuntirilgan.

Baza o'rmini bosuvchi mutatsiyalarning paydo bo'lishining sabablaridan biri sitoizidan timinga o'tishga olib kelishi mumkin bo'lgan 5-metilsitozinning dezaminlanishi deb taxmin qilinadi. Sitozinning dezaminlanishi tufayli urasil unga qarama-qarshi bo'lgan DNK zanjiriga kiritilishi mumkin (kanonik C-G juftligi o'miga C-U jufti hosil bo'ladi). Uratsilga qarama-qarshi DNK replikatsiyasida adenin yangi zanjirga kiradi, U-A juftligi hosil bo'ladi va keyingi replikatsiyada u T-A jufti bilan almashtiriladi (pirimidinni boshqa pirimidin yoki purinni boshqa purin bilan bilan almashtirish).

Mutatsiyalarning tasnifi

Turli mezonlarga ko'ra mutatsiyalarning bir nechta tasnifi mavjud. Moller mutatsiyalarni gen faoliyatining o'zgarishi tabiatiga ko'ra:

gipomorf (o'zgartirilgan allellar yovvoyi turdagi allellar bilan bir xil yo'nalishda harakat qiladi; faqat kamroq oqsil mahsuloti sintezlanadi);

amorf (mutatsiya gen funktsiyasining to'liq yo'qolishiga o'xshaydi, masalan, Drosophiladagi oq mutatsiya);

antimorf (mutant xususiyat o'zgaradi, masalan, makkajo'xori donining rangi binafsha rangdan jigarranggacha o'zgaradi);

neomorf turlarga bo'linadi.

Genetik kodning buzilishi bilan bog'liq mutatsiyalar.

Zamonaviy o'quv adabiyotlarida alohida genlar, xromosomalar va umuman genomning tuzilishidagi o'zgarishlar tabiatiga asoslangan yanada rasmiy tasniflash ham qo'llaniladi. Ushbu tasnif doirasida mutatsiyalarning quyidagi turlari ajratiladi:

genom;

xromosoma;

gen.

Genom: - poliploidiya (genomi ikkitadan ortiq ($3n$, $4n$, $6n$ va boshqalar) xromosomalar to'plami bilan ifodalangan organizmlar yoki hujayralarning shakllanishi) va aneuploidiya (geteroploidiya) - xromosomalar sonining o'zgarishi. Gaploid to'plamining ko'pligi. Xromosoma to'plamlarining kelib chiqishiga qarab, poliploidlar orasida turli xil turlardan duragaylanish natijasida olingan xromosomalar to'plamiga ega bo'lgan allopoliploidlar va o'z genomidagi xromosomalar to'plamlari sonining ko'payishi kuzatiladigan avtopoliploidlar n ning ko'pligi bilan ajralib turadi.

Xromosoma mutatsiyalari bilan individual xromosomalar tuzilishining katta o'zgarishi sodir bo'ladi. Bunday holda, bir yoki bir nechta xromosomalarning genetik materialining bir qismining yo'qolishi (yo'q qilinishi) yoki ikki baravar ko'payishi (duplikatsiyasi), alohida xromosomalaridagi xromosoma segmentlarining yo'nalishining o'zgarishi (inversiya), shuningdek, xromosomalarning o'zgarishi sodir bo'ladi. Shuningdek, genetik materialning bir qismini bir xromosomadan boshqasiga o'tkazish (translokatsiya) (ekstremal holat - butun xromosomalarning birlashishi, Robertson translokatsiyasi deb ataladigan, bu xromosoma mutatsiyasidan genom mutatsiyasiga o'tish variantidir) mumkin.

Gen darajasida mutatsiyalar ta'sirida genlarning birlamchi DNK tuzilishidagi o'zgarishlar xromosoma mutatsiyalariga qaraganda kamroq ahamiyatga ega, ammo gen mutatsiyalari ko'proq uchraydi. Gen mutatsiyalari natijasida bir yoki bir nechta nukleotidlarning almashtirilishi, deletsiyasi va kiritilishi, genning turli qismlarining translokatsiyasi, dublikatsiyasi va inversiyasi sodir bo'ladi. Mutatsiya ta'sirida faqat bitta nukleotid o'zgarganda, esa nuqtali mutatsiyalar haqida gap ketadi.

Nuqta mutatsiyasi yoki yagona asos o'rmini bosish DNK yoki RNKdagi mutatsiyaning bir turi bo'lib, u bir azotli asosni boshqasiga almashtirish bilan tavsiflanadi. Bu atama juft nukleotid o'rmini bosish uchun ham qo'llaniladi. Nuqtali mutatsiya atamasi, shuningdek, bir yoki bir nechta nukleotidlarni kiritish va o'chirishni ham o'z ichiga oladi. Nuqtali mutatsiyalarining bir necha turlari mavjud.

Asos almashtirishi natijasida nuqtali mutatsiyalari. DNKda faqat ikki turdagi azotli asoslar - purinlar va pirimidinlar mavjud bo'lganligi sababli, bazani almashtirish bilan barcha nuqtali mutatsiyalar ikki sinfga bo'linadi: tranzitsiya va

transversiya . Bir purin asosi boshqa purin asosiga (adenin guaninga yoki aksincha) yoki pirimidin asosi boshqa pirimidin asosga (timin sitozinga yoki aksincha) almashtirilganda asosni almashtirish mutatsiyasiga o'tish tushuniladi, purin asosi pirimidin asosiga almashtiriladi yoki aksincha). Tranzitsiya transversiyalarga qaraganda tez-tez sodir bo'ladi.

O'qish qolipini o'zgarishi natijasida nuqtali mutatsiyalar. Ular deletsiya va insertsiyaga bo'linadi. **Deletsiya** - bu DNK molekulasida bir yoki bir nechta nukleotidlar yo'q bo'lgan o'qish qolipi o'zgarishi natijasida yuzaga keladigan mutatsiya. **Insertsiya** - bu DNK molekulasiga bir yoki bir nechta nukleotidlar kiritilganda o'qish qolipi o'zgarishi mutatsiyasi.

Bundan tashqari, murakkab mutatsiyalar mavjud. Bu DNKdagi shunday o'zgarishlarki, uning bir qismi boshqa uzunlikdagi va boshqa nukleotid tarkibidagi bo'lak bilan almashtirilganda sodir bo'ladi.

Nuqtali mutatsiyalar DNK sintezini to'xtata oladigan DNK molekulasining bunday shikastlanishiga qarama-qarshi bo'lishi mumkin. Masalan, qarama-qarshi siklobutan pirimidin dimerlari. Bunday mutatsiyalar **maqsadli mutatsiyalar** ("maqsad" so'zidan) deyiladi. Siklobutan pirimidin dimerlari maqsadli bazani almashtirish mutatsiyalarini va maqsadli qolip o'zgarishi mutatsiyalarini qo'zg'atadi.

Ba'zida nuqtali mutatsiyalar buzilmagan DNK hududlarida, ko'pincha fotodimerlarning kichik atrofida hosil bo'ladi. Bunday mutatsiyalar **maqsadsiz mutatsiyalar**, bazani almashtirish yoki maqsadli bo'lmagan ramka almashinuvi mutatsiyalari deyiladi.

Nuqtali mutatsiyalar har doim mutagen ta'siridan keyin darhol paydo bo'lmaydi. Ba'zan ular o'nlab replikatsiya davrlaridan keyin paydo bo'ladi. Bu hodisa **kechiktirilgan mutatsiyalar** deb ataladi. Xavfli o'smalarning shakllanishining asosiy sababi bo'lgan genomning beqarorligi bilan maqsadli bo'lmagan va kechiktirilgan mutatsiyalar soni keskin ortadi.

Nuqtali mutatsiyalarning to'rtta genetik oqibati mavjud:

1) genetik kodning degeneratsiyasi tufayli kodonning ma'nosini saqlab qolish (sinonim nukleotidlarni almashtirish);

2) polipeptid zanjirining tegishli joyida aminokislotalarni almashtirishga olib keladigan kodon ma'nosining o'zgarishi (noto'g'ri mutatsiya);

3) muddatidan oldin tugashi bilan ma'nosiz kodon hosil bo'lishi (ma'nosiz mutatsiya). Genetik kodda uchta ma'nosiz kodon mavjud: amber - UAG, oxr - UAA va opal - UGA (shuning uchun ma'nosiz tripletlarning shakllanishiga olib keladigan mutatsiyalar - masalan, amber mutatsiyasi deb nomlanadi);

4) teskari almashtirish (ma'noli kodon uchun stop- kodoni).

Gen ekspressiyasi ta'siriga ko'ra mutatsiyalar ikki toifaga bo'linadi: asosiy juft mutatsiyalar va qolip o'zgarishi mutatsiyalari. Oxirgi nukleotidlarning o'chirilishi yoki kiritilishi bo'lib, ularning soni uchga ko'p emas, bu genetik kodning triplet tabiati bilan bog'liq.

Birlamchi mutatsiya ba'zan to'g'ridan-to'g'ri mutatsiya deb nomlanadi, genning dastlabki tuzilishini tiklaydigan mutatsiya esa qaytar mutatsiya yoki *reversiya* deb ataladi. Mutant gen funksiyasining tiklanishi tufayli mutant organizmda asl fenotipga qaytish ko'pincha haqiqiy reversiya tufayli emas, balki xuddi shu genning boshqa qismidagi mutatsiya yoki hatto boshqa allel bo'lmagan gen tufayli sodir bo'ladi. Bunday holda, qaytar mutatsiya supressor mutatsiyasi deb ataladi. Mutant fenotipni bostirishning genetik mexanizmlari juda xilma-xildir.

Bud mutatsiyalari (sport) - o'simlik o'sish nuqtalarining hujayralarida yuzaga keladigan doimiy somatik mutatsiyalardir. Klonal o'zgarishlarga olib keladi. Vegetativ ko'payish paytida ular saqlanib qoladi. Madaniy o'simliklarning ko'p navlari kurtak mutantlaridir.

Hujayra va organizm uchun mutatsiyalarning oqibatlari

Ko'p hujayrali organizmdagi hujayra faoliyatini buzadigan mutatsiyalar ko'pincha hujayraning yo'q qilinishiga olib keladi (xususan, dasturlashtirilgan hujayra o'limi, apoptoz). Agar hujayra ichidagi va hujayradan tashqari mudofaa mexanizmlari mutatsiyani tan olmasa va hujayra bo'linishga uchrasa, mutant gen hujayraning barcha avlodlariga o'tadi va ko'pincha bu hujayralarning barchasi boshqacha ishlay boshlaydi.

Murakkab ko'p hujayrali organizmning somatik hujayrasidagi mutatsiya yomon xususiyatli (saraton) yoki yaxshi xususiyatli neoplazmalarga olib kelishi mumkin, jinsiy hujayradagi mutatsiya butun avlod organizmining xususiyatlarining o'zgarishiga olib kelishi mumkin.

Barqaror (o'zgarmas yoki biroz o'zgaruvchan) mavjudlik sharoitida ko'pchilik individlar optimalga yaqin genotipga ega bo'lib, mutatsiyalar organizm funksiyalarida buzilishlarga olib keladi, uning mosligini pasaytiradi va individning o'limiga olib kelishi mumkin. Biroq, juda kam hollarda, mutatsiya organizmda yangi foydali xususiyatlarning paydo bo'lishiga olib kelishi mumkin, keyin esa mutatsiyaning oqibatlari ijobiy bo'ladi; bu holda ular organizmni atrof-muhitga moslashtiruvchi vositadir va shunga mos ravishda adaptiv deb ataladi.

Evolutsiyada mutatsiyalarning roli

Mavjudlik shartlarining sezilarli o'zgarishi bilan, ilgari zararli bo'lgan mutatsiyalar foydali bo'lishi mumkin. Shunday qilib, mutatsiyalar tabiiy tanlanish uchun materialdir. Angliyadagi melanistik mutantlar (qora rangli shaxslar) birinchi marta XIX-asming o'rtalarida tipik oq shaxslar orasida olimlar tomonidan topilgan. Qora rangli rang bitta gendagi mutatsiya natijasida yuzaga keladi. Kapalaklar

kunni odatda lishayniklar bilan qoplangan daraxtlarning tanasi va shoxlarida o'tkazadilar, ularga qarshi ochiq rang orqali maskirovka qilinadi. Atmosferaning ifloslanishi bilan birga bo'lgan sanoat inqilobi natijasida lishayniklar nobud bo'ldi va qayinlarning engil tanasi kuyikish bilan qoplangan. Natijada, XX-asrning o'rtalariga kelib (50-100 avlod uchun) sanoat hududlarida qorong'u yorug'likni deyarli butunlay almashtirdi. Ko'rsatilgandek, qora shaklning ustun omon qolishining asosiy sababi ifloslangan joylarda ochiq rangli kapalaklarni tanlab yeyadigan yirtqich qushlardir.

Agar mutatsiya DNKning "jim" bo'limlariga ta'sir qilsa yoki genetik kodning bir elementini sinonim bilan almashtirishga olib keladigan bo'lsa, u odatda fenotipda hech qanday tarzda o'zini namoyon qilmaydi (bunday sinonimik almashtirishning namoyon bo'lishi kodondan foydalanishning boshqa chastotasi bilan bog'liq bo'lishi mumkin).

Biroq, bunday mutatsiyalarni gen tahlili usullari bilan aniqlash mumkin. Mutatsiyalar ko'pincha tabiiy sabablar natijasida yuzaga kelganligi sababli, tashqi muhitning asosiy xususiyatlari o'zgarmagan deb hisoblasak, mutatsiyalar chastotasi taxminan doimiy bo'lishi kerakligi ma'lum bo'ladi. Bu fakt filogeniyani o'rganish uchun ishlatilishi mumkin - turli taksonlarning, shu jumladan odamlarning kelib chiqishi va munosabatlari o'rganiladi. Shunday qilib, "jim" genlardagi mutatsiyalar tadqiqotchilar uchun "molekulyar soat" bo'lib xizmat qiladi. "Molekulyar soat" nazariyasi, shuningdek, mutatsiyalarning aksariyati neytral bo'lib, ularning ma'lum bir genda to'planish tezligi tabiiy tanlanish ta'siriga bog'liq emas yoki zaif bog'liqligidan kelib chiqadi va shuning uchun uzoq vaqt davomida doimiy bo'lib qoladi. Turli genlar uchun bu nisbat har xil bo'ladi.

Mitoxondriyal DNKdagi (onalik chizig'i orqali meros bo'lib o'tgan) va Y-xromosomalardagi (otalik yo'li orqali meros bo'lib o'tgan) mutatsiyalarni o'rganish evolyutsion biologiyada irq va millatlarning kelib chiqishini o'rganish, insoniyatning biologik rivojlanishini qayta qurish uchun keng qo'llaniladi.

Tasodifiy mutatsiyalar muammosi

1940-yillarda mikrobiologlar orasida keng tarqalgan mutatsiyalarga moslashishga imkon beradigan atrof-muhit omili (masalan, antibiotik) ta'siridan kelib chiqadi, degan fikr bor edi. Ushbu gipotezani tekshirish uchun fluktuatsiya testi va replikatsiya usuli ishlab chiqildi.

Luria-Delbryuk tebranish testi shundan iboratki, bakteriyalarning kulturasining boshlang'ich kichik qismlari suyuq muhitga ega bo'lgan probirkalarga tarqaladi va bir necha bo'linish siklidan so'ng probirkalarga antibiotik qo'shiladi. Keyin (keyingi bo'linishlarsiz) omon qolgan antibiotiklarga chidamli bakteriyalar qattiq muhitga ega bo'lgan Petri idishiga ekiladi. Sinov shuni ko'rsatdiki, turli xil naychalardan barqaror koloniyalar soni juda o'zgaruvchan - ko'p hollarda u kichik

(yoki nolga teng), ba'zi hollarda esa juda yuqori. Bu shuni anglatadiki, antibiotik qarshiligiga sabab bo'lgan mutatsiyalar antibiotik ta'siridan oldin ham, keyin ham tasodifiy vaqtda sodir bo'lgan.

Replikatsiya qilish usuli shundan iboratki, bakteriyalar koloniyalari qattiq muhitda o'sadigan asl Petri idishidan jun to'qimalariga iz qo'yiladi, so'ngra bakteriyalar to'qimadan bir nechta boshqa idishlarga o'tkaziladi. ularning joylashuvi naqshlari asl idishdagi bilan bir xil. Barcha plitalarga antibiotik ta'siridan so'ng, bir xil nuqtalarda joylashgan koloniyalar omon qoladi. Bunday koloniyalarni yangi plastinkalarga ekish orqali koloniya ichidagi barcha bakteriyalar chidamli ekanligini ko'rsatish mumkin.

Shunday qilib, ikkala usulda ham «moslashuvchan» mutatsiyalar moslashishga imkon beradigan omil ta'siridan mustaqil ravishda paydo bo'lishi va bu ma'noda mutatsiyalar tasodifiy ekanligi isbotlangan. Biroq, shubhasiz, ma'lum mutatsiyalar ehtimoli genotipga bog'liq va evolyutsiyaning oldingi yo'nalishi bilan yo'naltiriladi (irsiy o'zgaruvchanlikda gomolog qatorlar qonuniga qarang).

Bundan tashqari, bir xil gen ichidagi turli genlar va turli hududlarning mutatsiyasining chastotasi tabiiy ravishda farq qiladi. Bundan tashqari, yuqori organizmlar immunitet mexanizmlarida "maqsadli" (ya'ni DNKning ma'lum hududlarida yuzaga keladigan) mutatsiyalardan foydalanishidir. Ularning yordami bilan turli xil limfotsitlar klonlari yaratiladi, buning natijasida har doim tanaga noma'lum bo'lgan yangi kasallikka immun javob berishga qodir hujayralar mavjud. Tegishli limfotsitlar ijobiy tanlanadi, natijada immunologik xotira paydo bo'ladi.

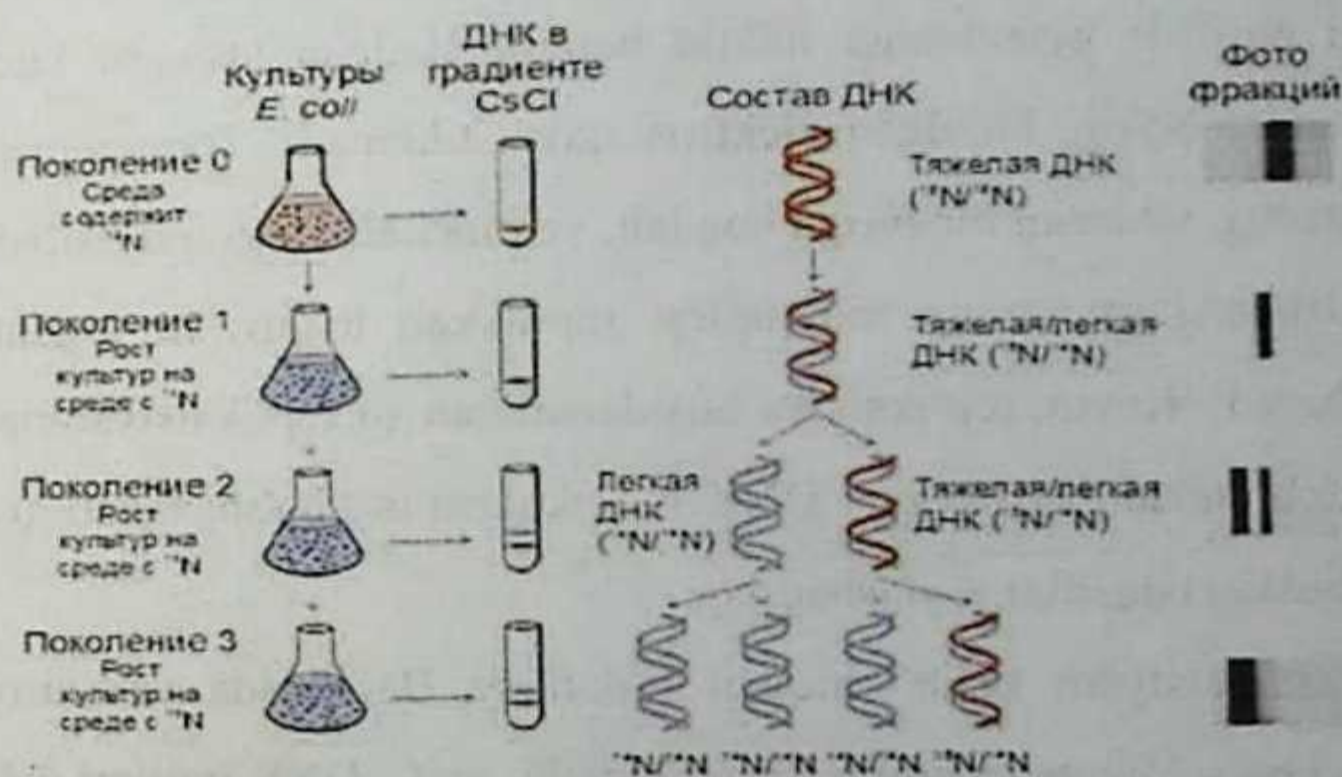
DNK replikatsiyasi. Replikatsiya mexanizmlari.

Uotson va Krik 1953 yilda o'zlarining ikkinchi ishlarida irsiy materialni nusxalashning mumkin bo'lgan mexanizmini taklif qilishdi. Tasavvur qilish osonki, DNK molekulasi 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 - "*dispersion*". 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, gibril $^{15}\text{N} / ^{14}\text{N}$ ni o'z ichiga olgan fraksiyalar osongina ajratilgan (3.1-rasm).

Схема опытов М. Мезельсона и Ф. Сталя



3.1-rasm. DNK replikasiyasining 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 replikasiya 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.

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.

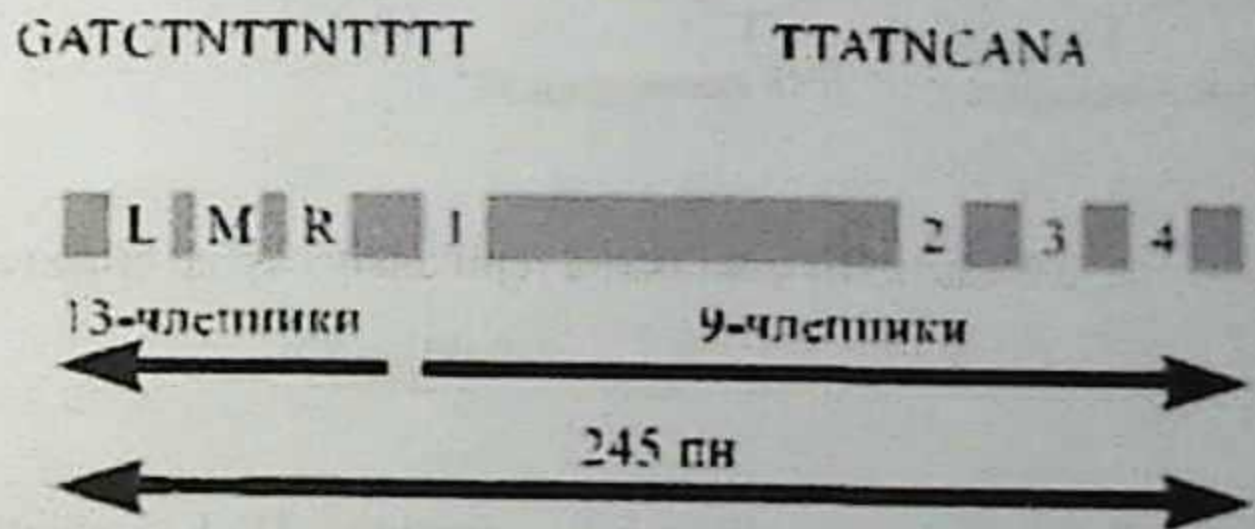
Ushbu fermentning mavjudligi murakkab to'quv va tugunlarni ochishga imkon beradi. Keyin, replikatsiya boshlanadigan va replikatsiyaning kelib chiqishi (*oriC*) deb ataladigan ota-ona DNK molekulasining bo'shashgan qismida inisiator (tashabbuskor) oqsillar joylashadilar.

Replikatsiyani kelib chiqishi *E.coli* va *Bacillus*da 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. 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 replikasiyasining "saqlanishida" ham katta rol o'ynaydi.

Mavhum "minimal replikasiyalanish" sxemasi shaklda ko'rsatilgan. 6.9. *In vitro* tizimida *oriC*da replikasiya 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 replikasiya ayrisi hosil bo'ladi.



3.2-rasm. Bir-biridan ma'lum masofada joylashgan 9 va 13 a'zoli takrorlashlar seriyasidan iborat "minimal replikasiyalanish" ni tashkil etish

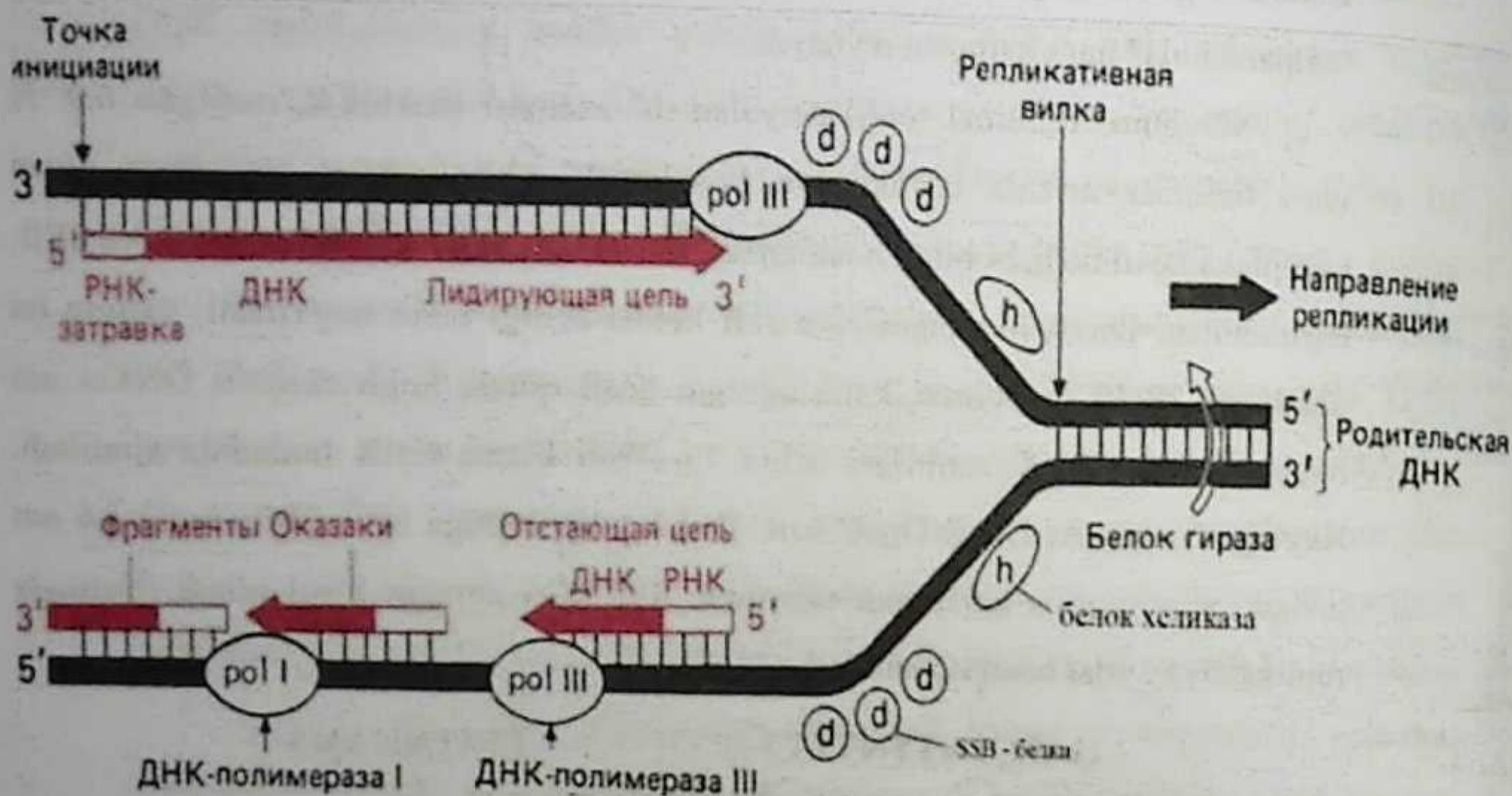
[Lewin, 2000. P. 403]

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 replikasiyaga qodir "mini-xromosoma" ga aylanadi.

DNK juft spiralinig 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 shaklida bo'lgani uchun replikatsiya ayrisi deb ataladi (3.3-rasm).

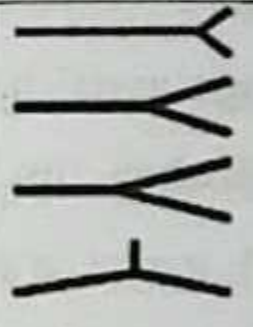
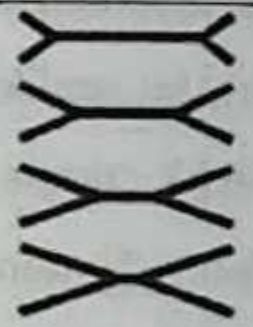
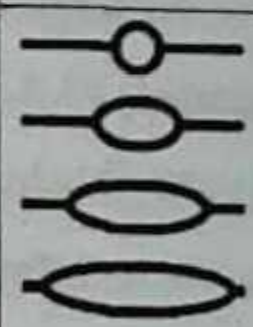
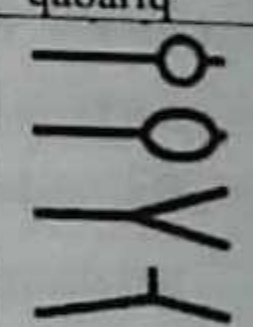
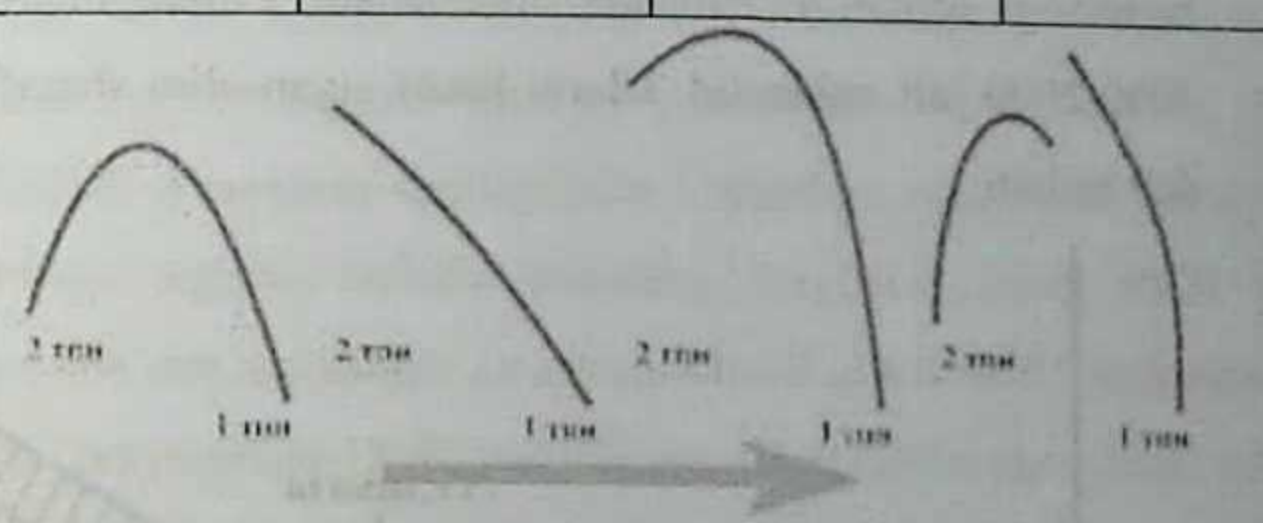


3.3-rasm. Bir yoki ikkita replikatsiya ayrisi bilan replikatsiya ko'zining shakllanishi.

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 molekulasi 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.

Replikatsiya paytida fragment hajmi oshadi	Bitta ayrili	Ikkita ayrili	Qabariq	Asimmetrik "qabariq"
				
Ikkinchi yo'nalishda molekula shaklidagi farqlarning hissasi ortadi				

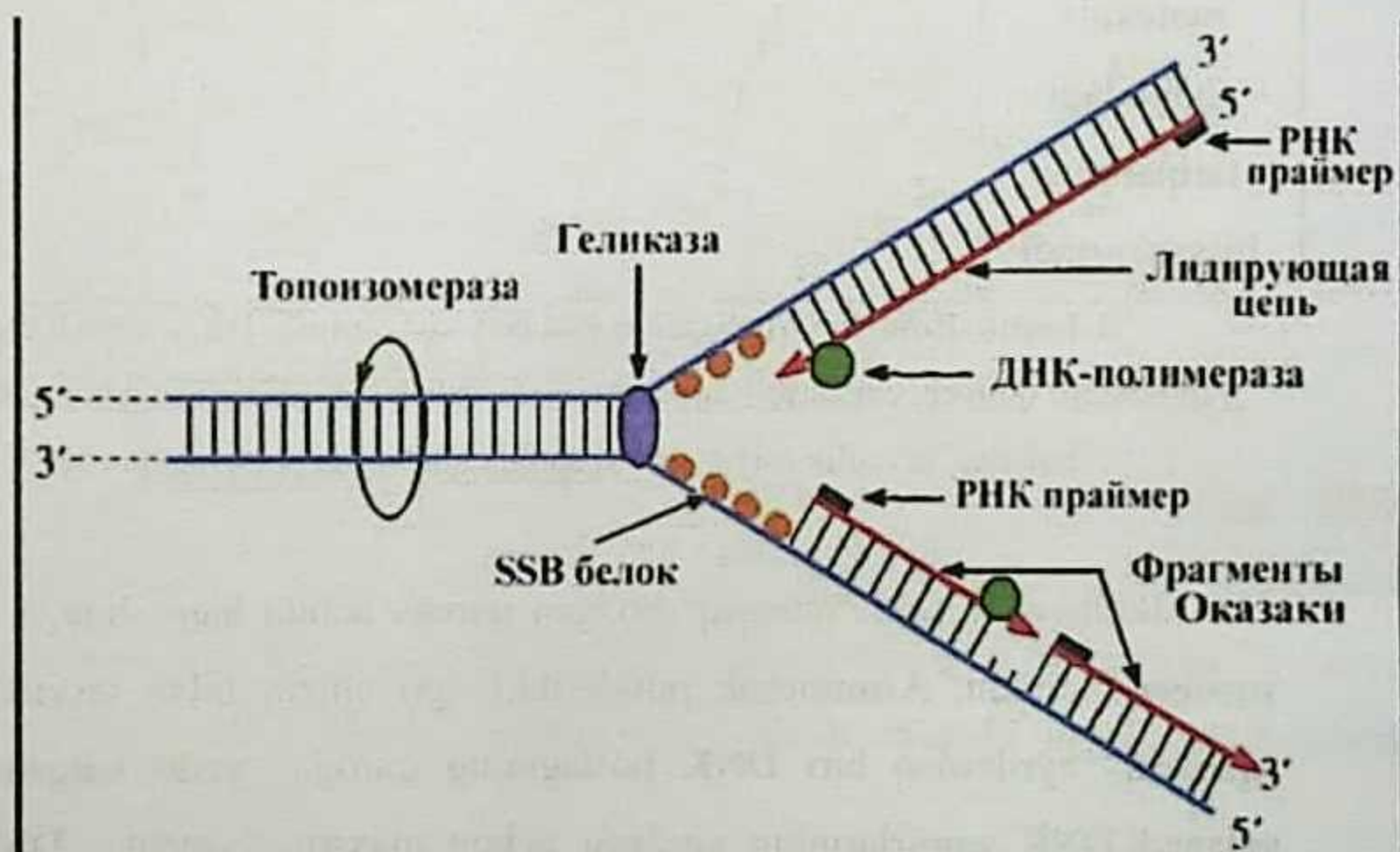
3.4-rasm. Birinchi yo'nalishda massa bo'yicha ajratish. Ikki o'lchovli elektroforezda replikatsiya qiluvchi cheklash fragmentining tarqalish egri chizig'i shaklining kelib chiqish holatiga va replikatsiya ayrilari soniga bog'liqligi [Lewin, 2000. P. 353]

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. Ayrilar harakatlanayotganda, 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 (3.5-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.



3.5-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 molekulari 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 (3.5-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-helikazasi 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 helikaza 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-helikaza 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.

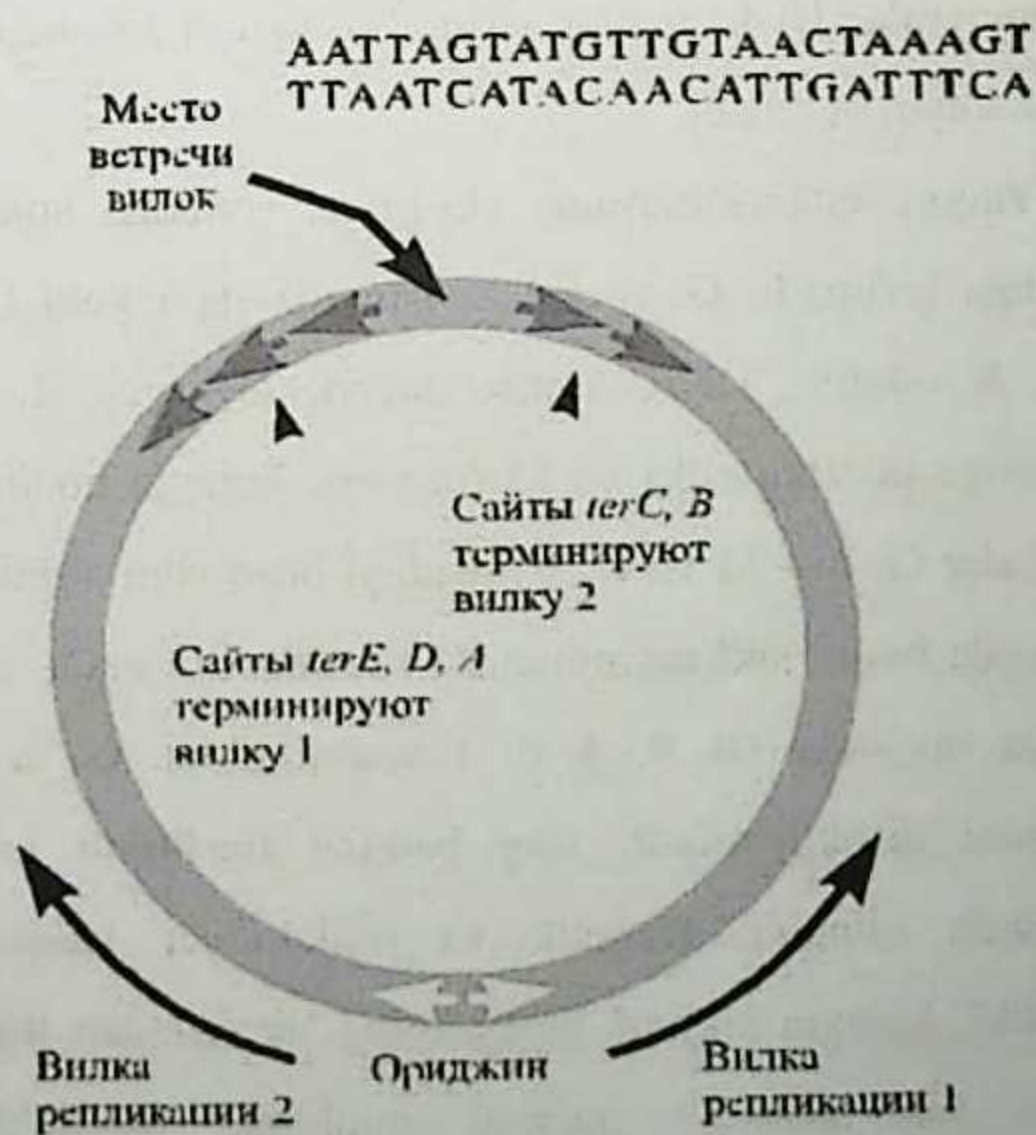
Tuzatish mexanizmining mohiyati shundaki, DNK polimerazalari har bir nukleotidning shablonga muvofiqligini ikki marta tekshiradi: bir marta uni o'sayotgan zanjirga kiritishdan oldin, ikkinchi marta keyingi nukleotidni kiritishdan oldin. Keyingi fosfodiefer bog'lanishi o'sib borayotgan DNK zanjirining 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 bu plazmidir.

Replikatsiyani terminatsiyalanishi. 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 (3.6-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 ayrilarining yanada rivojlanishiga to'sqinlik qiladi.



3.6-rasm. *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.

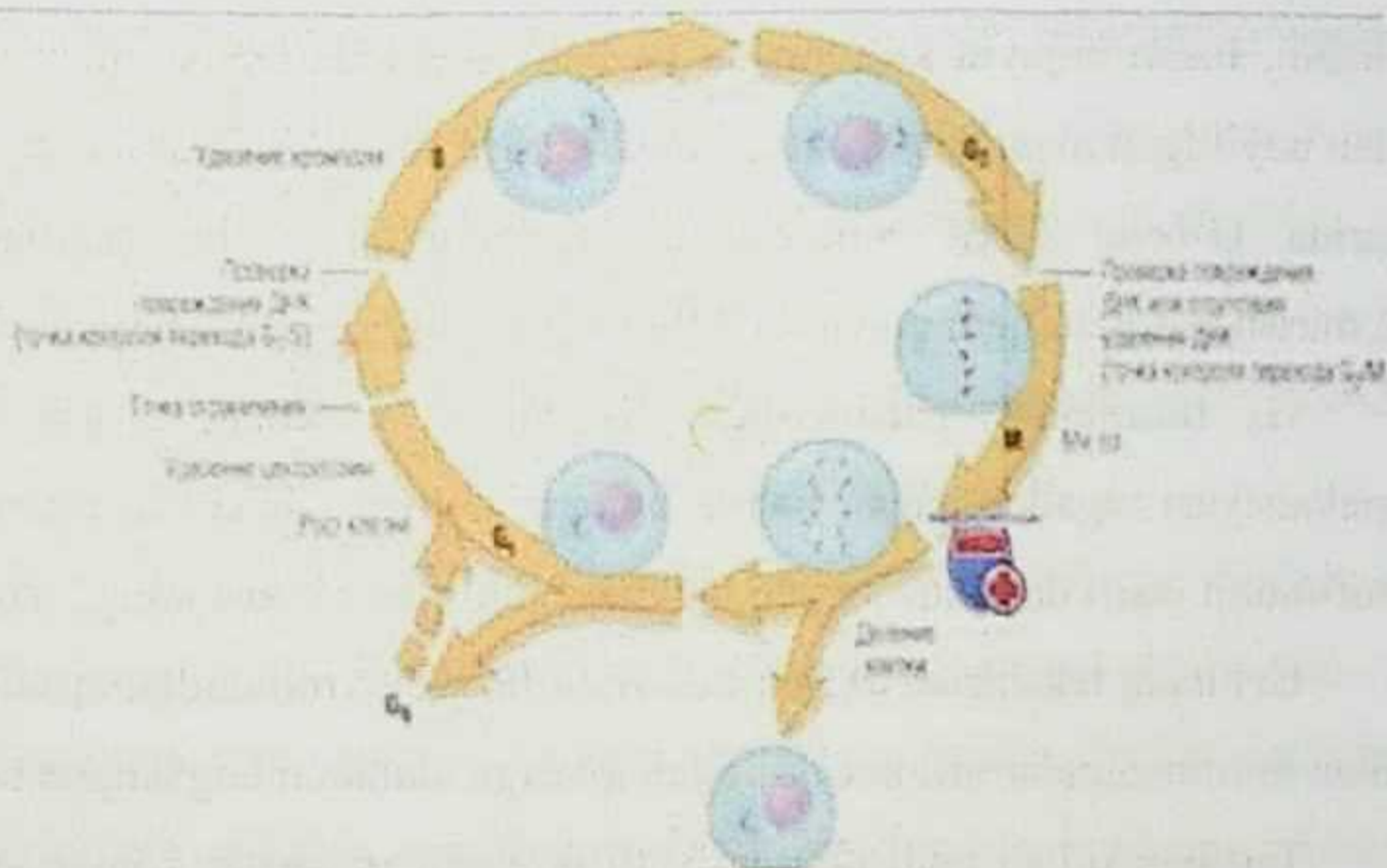
Tartibga solish hodisalarida ishtirok etadigan asosiy komponentlar siklinlar (cyclins) va siklinga bog'liq kinazalar (*Cdks*) deb nomlanuvchi oqsillardir. G_1 va G_2 sinov bosqichlarida xamirturushlarda bir xil *Cdk* ishlaydi, sutemizuvchilarda esa ikki xil bo'ladi. Tekshirish bosqichlarining har birining 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 (3.7-rasmga qarang).



3.7-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 ($24\text{ }^{\circ}\text{C}$ 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 replikatsiyaning 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 replikatsiyani 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 replikatsiya 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 replikatsiyasi jarayonini boshlamaydi. Bu shuni anglatadiki, boshqa, qo'shimcha omillar bo'lishi kerak va ular tez orada kashf qilindi.

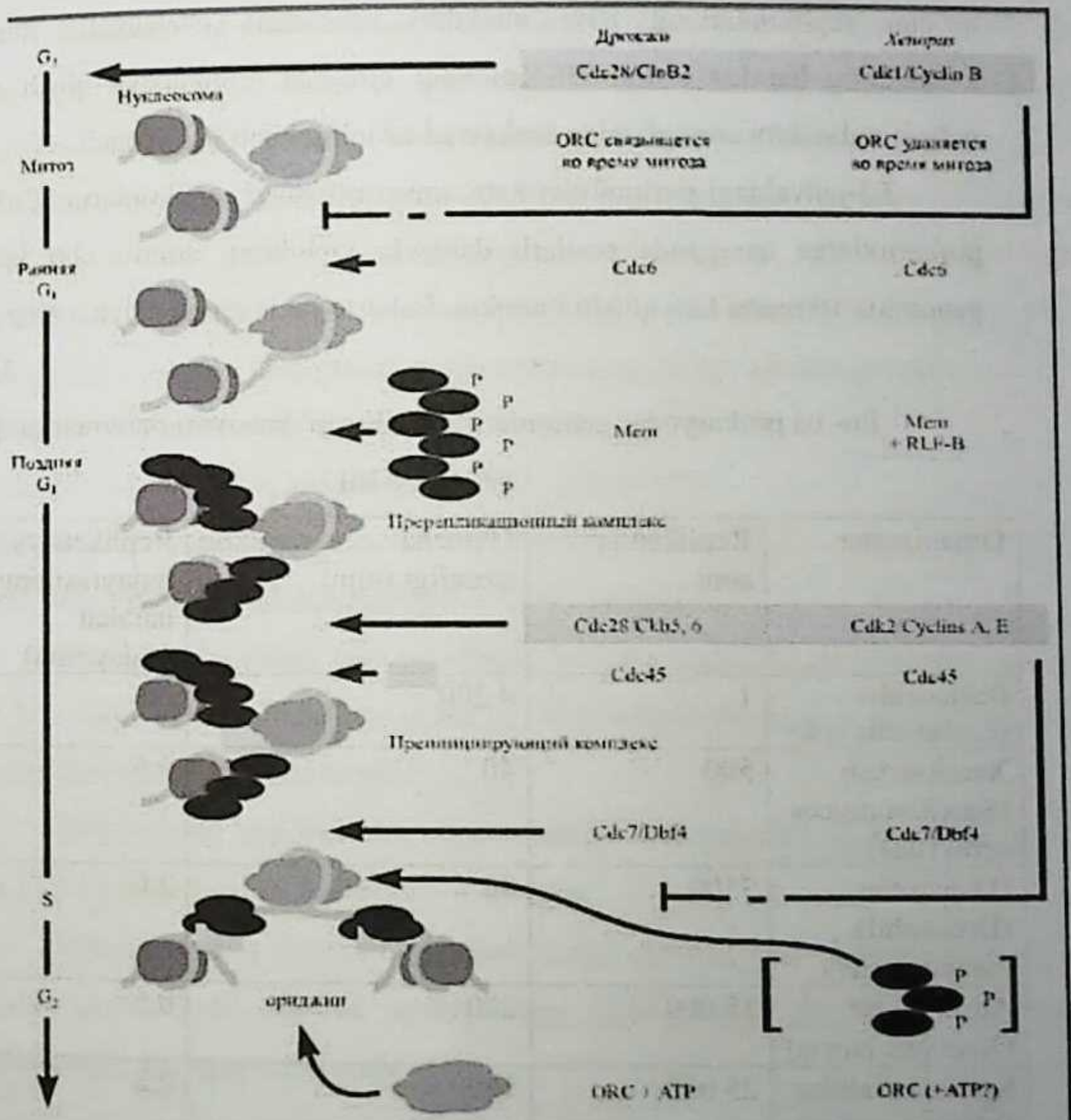
Ular replikatsiyadan oldingi kompleks deb ataladigan oqsillar bo'lib chiqdi. Differentsiiallashgan sutemizuvchilar hujayralarida G_1 fazadagi xromosomalarning ma'lum hududlarida replikatsiyadan oldingi komplekslar hosil bo'ladi va keyin mitoz jarayonida yo'q qilinadi. Replikatsiyaning boshlanishi ko'plab shartlarga bog'liq: xromatinning tuzilishi, ma'lum DNK ketma-ketliklarining mavjudligi, metillangan DNKga. Xamirturushda DNK replikatsiyasini 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 G_1 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 G_1 -fazaning oxirida replikatsiyadan oldingi kompleks to'g'ridan-to'g'ri replikatsiyaning 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. Sutmizuvchilarda ular mitoz jarayonida xromatindan chiqariladi va S fazaning boshida qaytib keladi.



3.8-rasm. 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 (Escherichia coli)	1	4 200	50
Xamirturush (Saccharomyces cerevisiae)	500	40	3,6
Hasharotlar (Drosophila metanngasler)	3500	40	2,6
Amfibiyalar (Xenopus laevis)	15 000	200	0,5
Sutemizuvchilar (Mus muscitlus)	25 000	150	2,2
O'simliklar (Vicia fahd)	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.

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%)

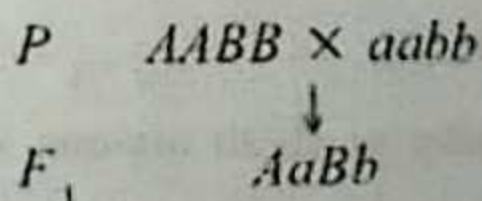
qizil rang, uzun gulchanglar ppL - - 393 (5,6%)

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:

$$AaBb \times aabb$$

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:

$$AaBb \quad Aabb \quad aaBb \quad aabb$$

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 teng nisbatda bo'lishi mumkin:

$$1 \ AB/ab : 1 \ ab/ab$$

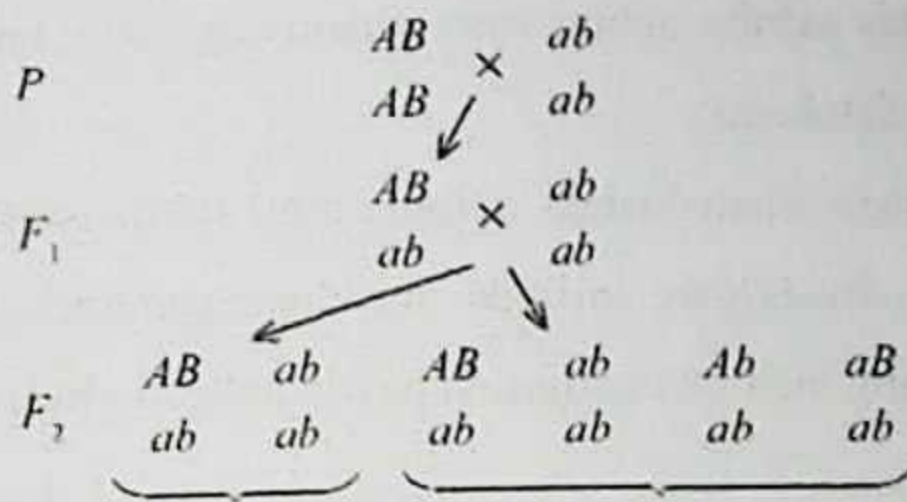
Bu shuni anglatadiki, A va B genlari birgalikda, yagona irsiy omil sifatida, ya'ni ular "birikkan" (bu atama T. Morgan tomonidan taklif qilingan).

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.

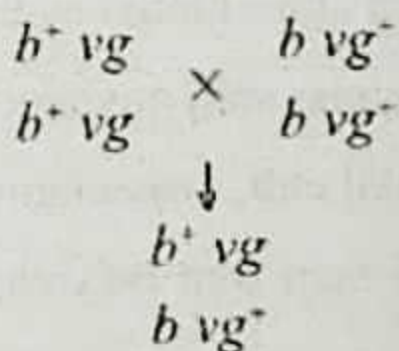
F_1 ning avlodlarini ab/ab ota-ona shakli bilan kesishganda, to'liq birikkan holda ab/ab va AB/abb ning bo'linishi 1:1 nisbatda olinadi. Biroq, har doim yangi belgilar kombinatsiyasi paydo bo'ladi, masalan, Ab/ab va aB/ab. Bu shuni anglatadiki, gametogenez jarayonida xromosomalarning kesishishi va ularning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



To'liq birikkan holda
irsiylanish (1:1)

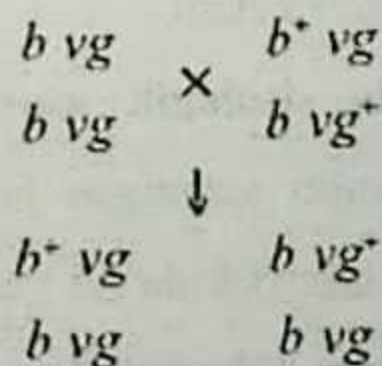
Krossover natijasida
irsiylanish

Xromosomalarning chatishishi uchun genetik dalillar. T. Morgan va uning hamkasblari b (qora tana) va vg (rudiment qanotlar) allel genlarni o'z ichiga olgan chiziqlarini mutant Drosophilani 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:

$$\begin{array}{ccc}
 b^+ vg & \times & b vg \\
 b vg^+ & & b vg \\
 & \downarrow & \\
 \underbrace{b^+ vg \quad b vg^+}_{\text{Krossoverda}} & & \underbrace{b^+ vg^+ \quad b vg}_{\text{Krossover bo'lmaganda}} \\
 \underbrace{b vg \quad b vg} & & \underbrace{b vg \quad b vg}
 \end{array}$$

Krossoverda Krossover 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.

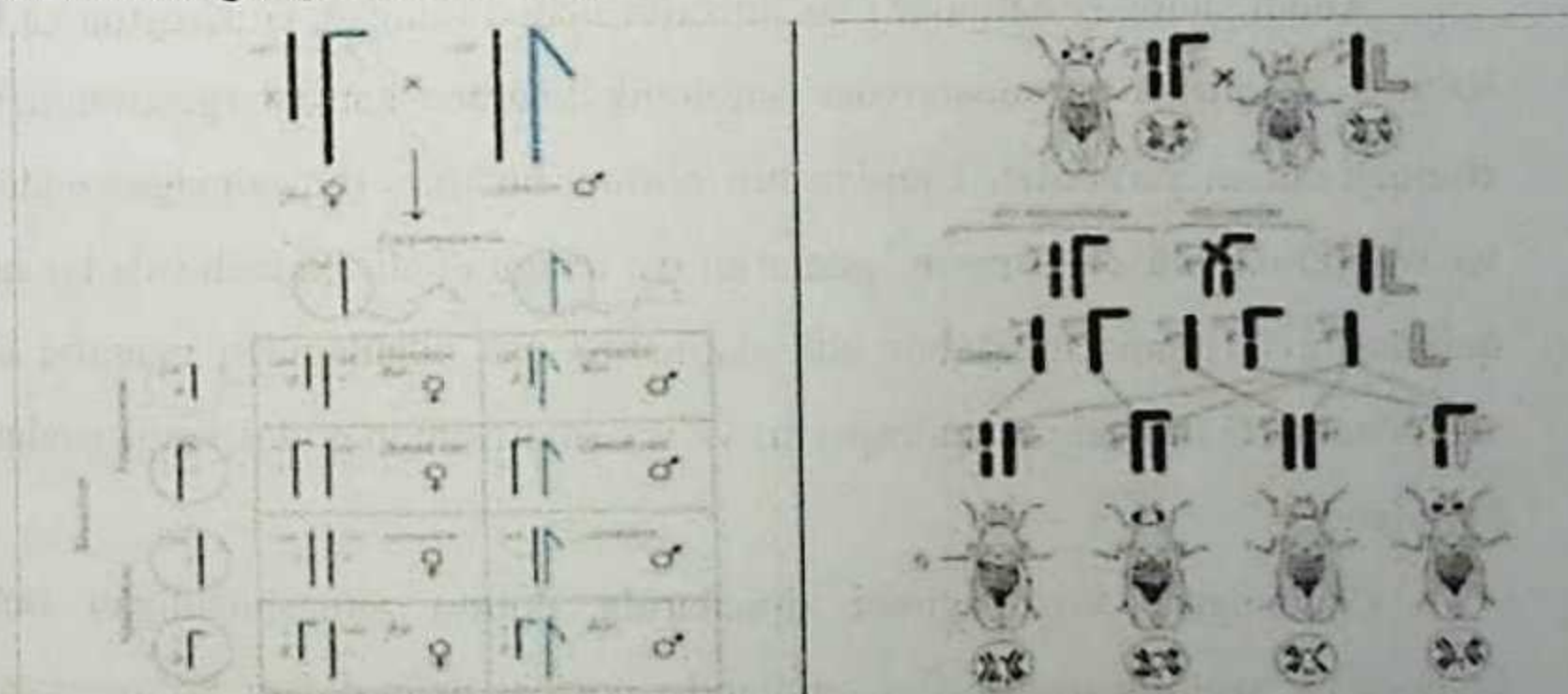
Krossengover chastotasi ikkita o'ziga xos allel juftlari o'rtasida ro'yxatdan o'tgan almashinuvga ega gametalar sonining gametalarning umumiy soniga nisbati sifatida aniqlanadi. Tajribada aniqlangan ikkita gen o'rtasida kesishish chastotasi 50% dan oshmasligi kerak, chunki bu qiymat krossingoversiz normal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

Krossingoverda sitologik asoslar. 1930-yillarning boshlarida K. Stern sitologik darajada ajralib turadigan jinsiy xromosomalarga ega bo'lgan chiziqli *Drosophilani* oldi. Urg'ochida X xromomasining 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*) genlar 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.

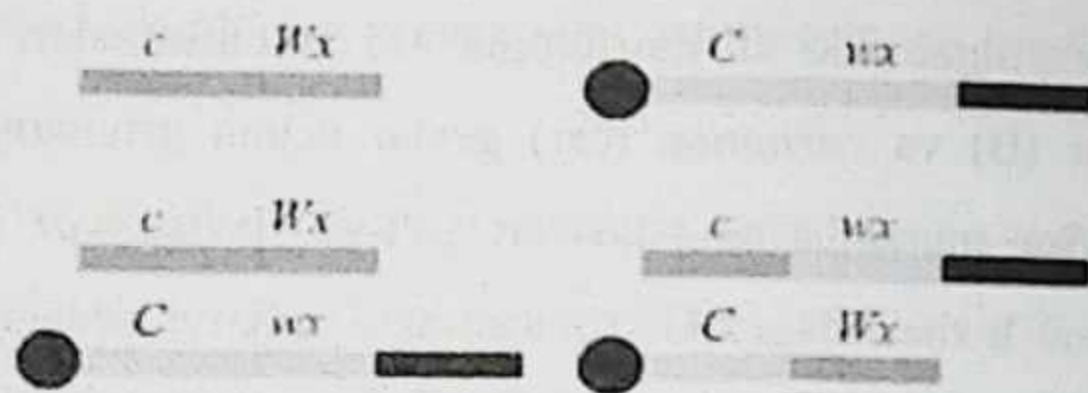
Bu chatishishdan olingan nasllar krossingover bo'lmagan AG xromosomalari ega bo'lgan pashshalarning ikkita sinfiga ega edi: *car* B/*car* B⁺ va *car*⁺B⁺/*car* B⁺ va fenotipi krossingoverlarga mos keladigan pashshalarning ikkita sinfi: B⁺/*car* B⁺ va *car*⁺ B/*car* B⁺. Bu chatishishdan olingan nasllar krossingover bo'lmagan AG xromosomalari ega bo'lgan pashshalarning ikkita sinfiga ega edi: *car* B/*car* B⁺ va *car*⁺B⁺/*car* B⁺ va fenotipi krossingoverlarga mos keladigan pashshalarning ikkita sinfi: B⁺/*car* B⁺ va *car*⁺ B/*car* B⁺.



3.9-rasm. *D. melanogaster*da chatishishni sitologik asoslash bo'yicha eksperiment sxemasi [Stern, 1931]

C va Wx ga ega yovvoyi turdagi xromosoma

mutant xromosoma C va translokatsiyaga ega "knob" yonida



Ota-ona xromosomalari

Krossengoverga uchragan avlod

3.10-rasm. Kreyton va MakKlintock tajribalarida makkajo'xori xromosomalarining IX juftida krossingover 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 krossingoverga uchragan urg'ochilarda L shaklidagi AG xromosomasi mavjud edi.

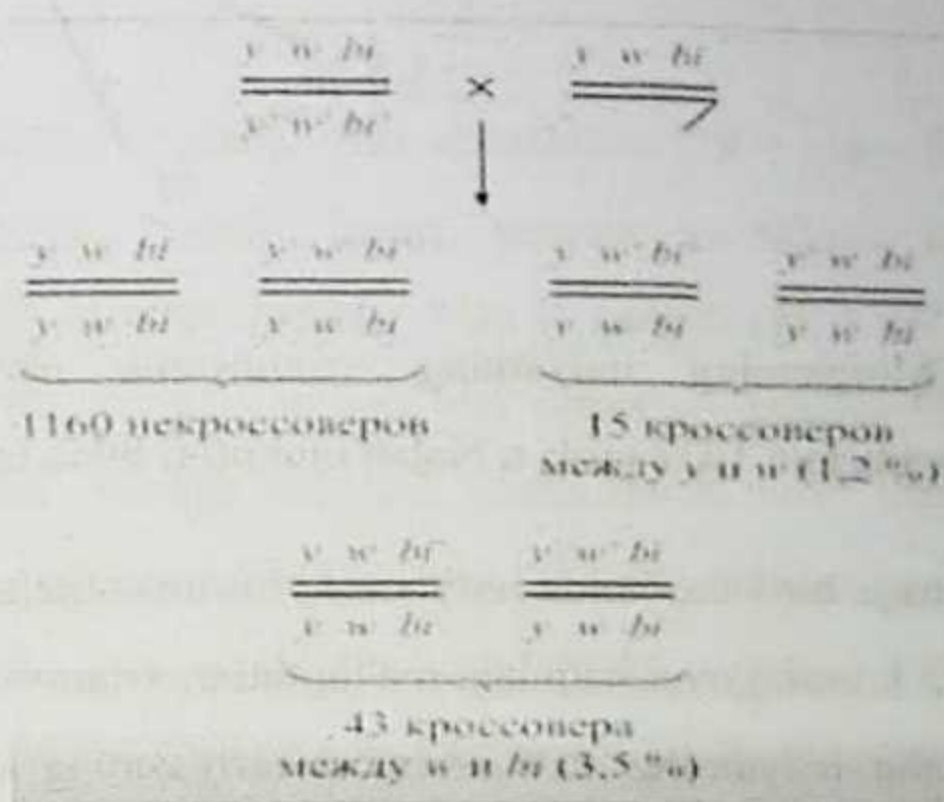
Xuddi shunday natijalar makkajo'xori uchun olingan. G. Kreyton va B. Mak Klintok IX juftlik xromosomalari sitologik jihatdan har xil (geteromorf) bo'lib chiqqan chiziq yaratdilar. Ulardan biri normal bo'lib, c (bo'yalmagan endosperm) va Wx (kraxmalli endosperm) genlarini o'z ichiga oladi, ikkinchisida 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, krossingover 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 krossingover gomologik xromosomalar bo'limlari almashinuvi va genlar haqiqatan ham xromosomalarda lokalizatsiya qilinganligi haqidagi g'oyalarini 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

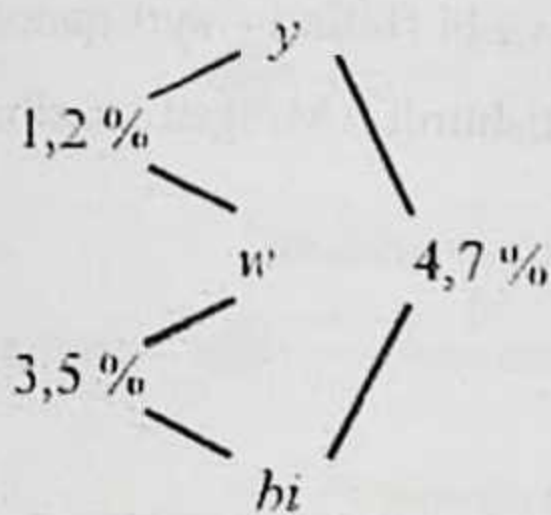
(oq - oq ko'zlar) va bi (bifind - ayri qanotli), xususiyatlarga ega (y w s) erkaklar bilan bilan chatishtirdi. Morgan tajribalarida olingan natijalar 3.11-rasmda keltirilgan.



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

A. Sturtevant genlarni chiziqli joylashishini va krossingoverning chastotasi genlar orasidagi nisbiy masofani ko'rsatishini taklif qildi: krossingover 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: $y - w - s$



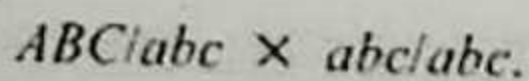
T.Morganning irsiyatning xromosoma nazariyasini shakllantirishdagi xizmatlari uchun 1933 yilda u Nobel mukofoti bilan taqdirlangan.

Jinsga birikkan holda irsiylanish, xromosomalarning ajratilmasligi, birikkan irsiyat va krossingover haqidagi ma'lumotlar, xromosoma jinsini aniqlash haqidagi ma'lumotlar 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 birikish guruhlarini aniqlash mumkin. Birikish guruhlari soni xromosomalarning gaploid soniga teng.

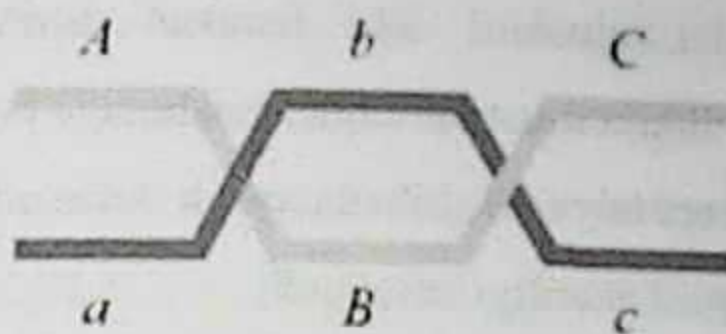
3.3. Xromosomalarning bir marta va ko'pmarta chatishishi

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.

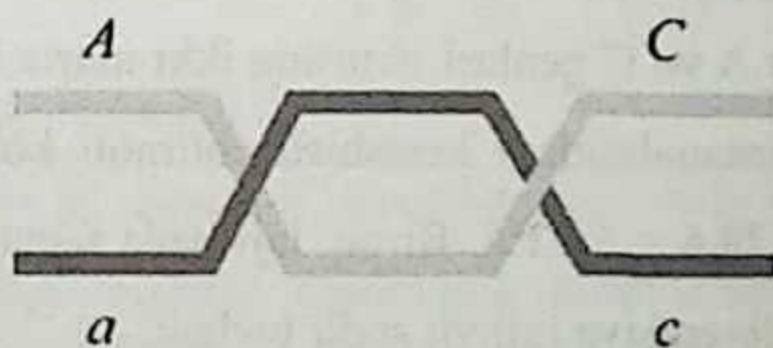
Keling, ushbu holatni quyidagi chatishgan mavhum misolda ko'rib chiqaylik.



Krossingover 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 krossingoverning yaqin hududlarda kesishishiga to'sqinlik qilishidan iborat. Bu, ayniqsa, genlar bir-biriga yaqin joylashgan bo'lsa, to'g'ri keladi. Interferentsiyani 1916-yilda G.Myuller kashf etgan.

Agar xromosomaning bir mintaqasida krossingover boshqasida almashinuvga to'sqinlik qilsa, bu ijobiy interferentsiyadir. 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 interferentsiya 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 shaxslarda 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 krossingover 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: $f^+ B fu^+$ va $f B fu$;
- oddiy ko'zli chivinlar: $f B^+ fu^+$; $f^+ B^+ fu$.

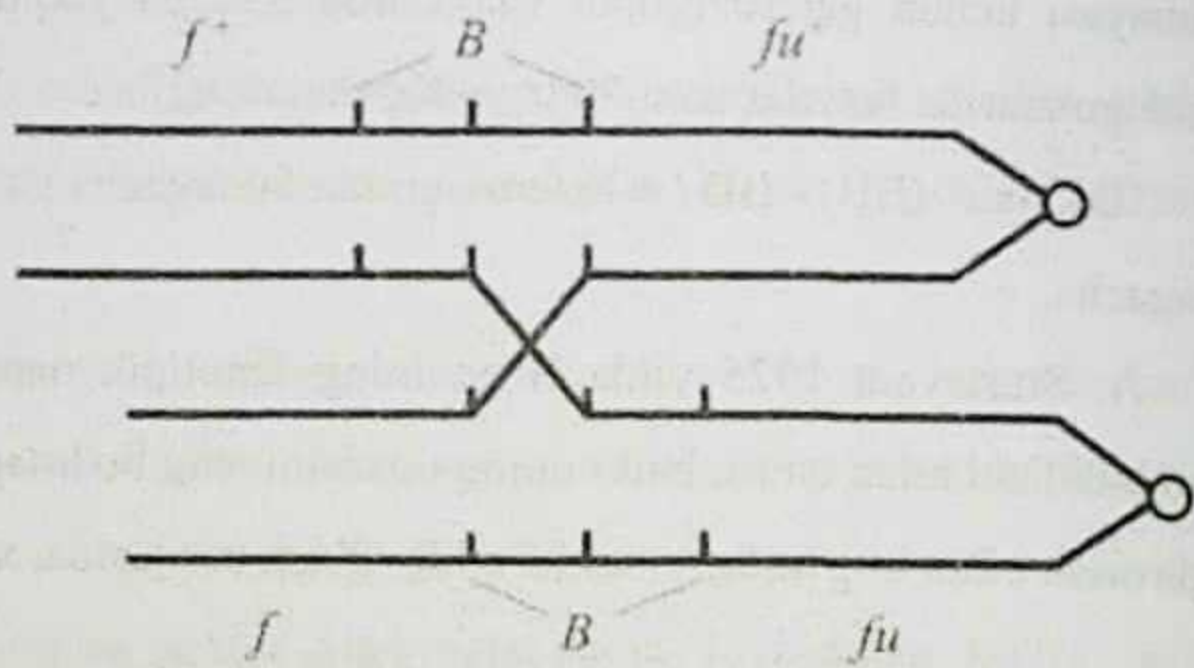
Oxirgi ikki sinf ko'p emas edi.

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.

Krossingover 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.

Ucha 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.



3.12-rasm. Noteng crossingover sxemasi

Shunday qilib, teng bo'lmagan noteng crossingover 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) crossingover. Hozirgacha biz meyozi jarayonida yuzaga keladigan xromosoma mintaqalarining almashinuvini ko'rib chiqdik.

Biroq, ma'lum bo'lishicha, crossingover hujayra siklida somatik hujayralarda ham sodir bo'lishi mumkin. Bunday crossingover 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.

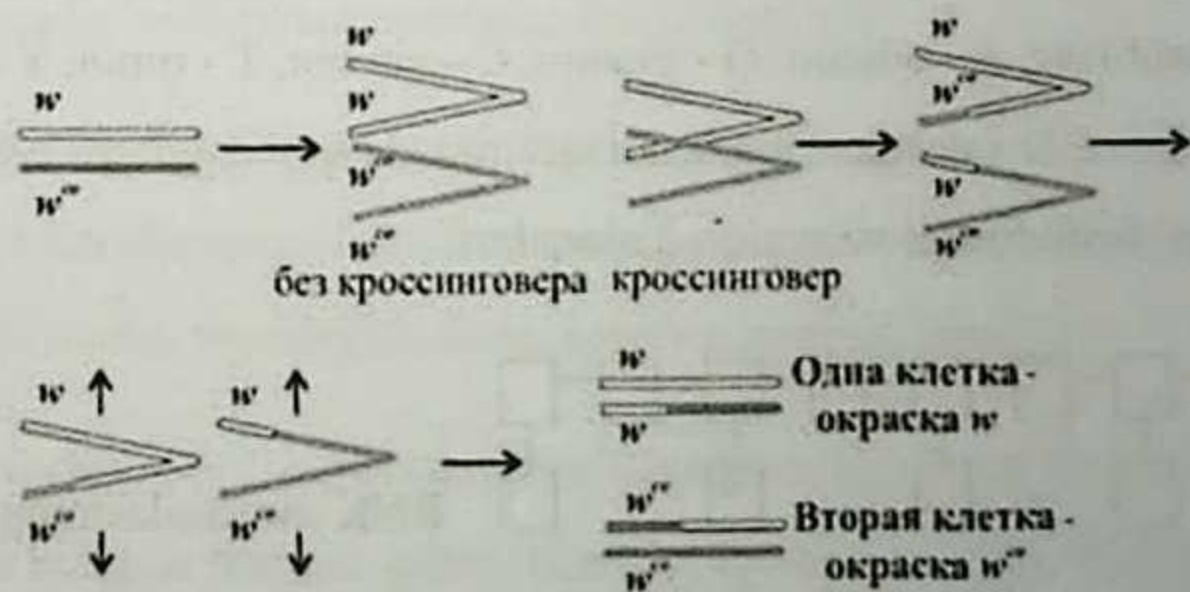
Natijada, qiz hujayralardan birida w alleli bilan ikkita xromosoma, ikkinchisida esa w^{co} alleli bilan ikkita xromosoma bo'ladi va turli xil genotipli hujayralar hosil bo'ladi.

Ko'zning umumiy pushti rangi fonida, w/w^{co} geterozigotlarga xos bo'lgan, bitta oq hujayra va bitta quyuq 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 krossingoverning paydo bo'lishini ko'rsatadi.

Krossingoverga ta'sir qiluvchi omillar. Krossingover 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), krossingover sodir bo'lmaydi. Oosit va spermatozoidlarda umumiy chastota har xil bo'lishi mumkin. Odamlarda rekombinatsiya ayollarda erkaklarnikiga qaraganda ikki baravar tez-tez uchraydi.

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



3.14-rasm. Mitotik krossingover 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 olmaganida, shu bilan birga, geteroxromatin yaqinida krossingover 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, *Drosophila*da *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 qilishi mumkin, masalan, 12 soatlik yoshda *Drosophila*ning g'umbaklik bosqichida 35 °C harorat almashinuv chastotasining katta o'sishiga olib keladi.

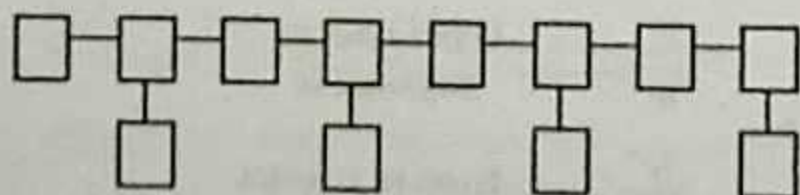
It va *stw* genlari orasidagi hududda 25 °C da, *Drosophila* uchun normal haroratda, almashinuvning past chastotasi aniqlanib - 0,05% ni tashkil etgan.

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

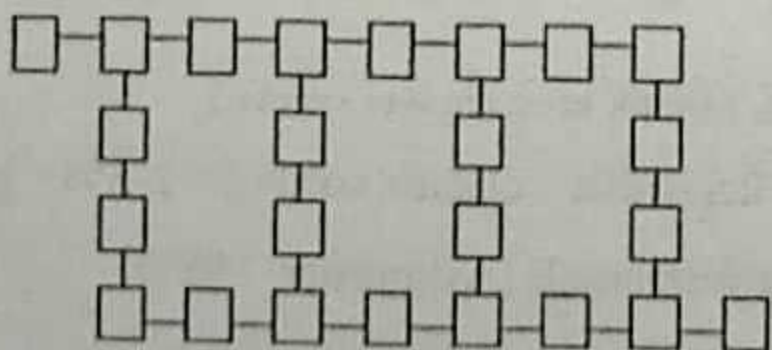
Krossoverning chastotasiga ta'sir qiluvchi boshqa omillar ham aniqlangan, masalan, genomdagi qo'shimcha xromosomalar, xromosomalarning qayta tuzilishi va boshqalar.

3-mavzuga doir vaziyatli masalalar

1-masala. RNK va DNK molekulalarining bo'limlari diagrammalarida nukleotidlarni tashkil etuvchi birikmalar nomlarining birinchi harflarini joylashtiring: A - adenin, G - guanin, C - sitozin, T - timin, Y - urasil, P - fosfat. R - riboza, D - dezoksiriboza. Diagrammada quyidagilarni belgilang: nukleotid, triplet, fosfodiester va vodorod aloqalari.



RNK molekulasining tuzilishi sxemasi



DNK molekulasining tuzilishi sxemasi

2-masala. DNK molekulasi zanjirlaridan biri nukleotidlarning quyidagi tartibiga ega: 5' AAGGCTCTAGGTACCAGT 3'.

1. Komplementar zanjirdagi nukleotidlar ketma-ketligini aniqlang.
2. Komplementar zanjirda sintez qilingan mRNKning kodon ketma-ketligini aniqlang.
3. Komplementar zanjirda kodlangan polipeptiddagi aminokislotalar ketma-ketligini aniqlang.

3-masala. Muayyan fagning bir ipli DNKsi molekulyar og'irligi taxminan 107 daltonga teng. Agar odatdagi oqsil o'rtacha 400 ta monomerdan iborat bo'lsa, nukleotidning molekulyar og'irligi 300 daltonga yaqin deb hisoblasak, unda kodlangan oqsillarning maksimal soni qancha bo'lishi mumkin? Hisoblash qulay bo'lishligi uchun kodlanmagan hududlarni e'tiborsiz qoldirish mumkin.

4-masala. Tsistinuriya bilan og'rigan odamda (siydik tarkibidagi aminokislotalarning me'yordan ko'p miqdori) aminokislotalar siydik bilan chiqariladi, ular quyidagi i-RNK uchligiga mos keladi: UCU, UGU, HCU, GGU, CAA, AGA, AAA. Sog'lom odamda siydikda alanin, serin, glutamin kislota va glitsin topilgan. Tsistinuriya bilan og'rigan bemorlar uchun siydik bilan qanday aminokislotalarning chiqarilishi xos.

5-masala. Oqsil 200 ta aminokislotadan iborat. Agar DNK qo'sh spiralining o'qi bo'ylab o'lchangan ikkita qo'shni nukleotid juftlari orasidagi masofa $3,4 \times 10^{-10}$ m bo'lsa, uni aniqlaydigan genning uzunligi qancha?

6-masala. DNK replikatsiyasini amalga oshiradigan fermentlar daqiqada 0,6 mikron tezlikda harakat qiladi. Har bir replikon uzunligi 60 mkm bo'lsa, 500 ta replikonni ikki barobarga oshirish uchun qancha vaqt ketadi?

7-masala. Faraz qilaylik, eukaryotik va bakteriya hujayralari bir xil uzunlikdagi genlarga ega. Ushbu genlarda kodlangan polipeptidlar bir xil uzunlikdami?

8-masala. DNK molekulasining transkripsiyalangan zanjirining boshlang'ich va to'xtash kodonlari orasiga kiritilgan bo'limi 1800 ta asosiy juftlikdan iborat. Transkripsiyadan so'ng, mRNK molekulasidan umumiy uzunligi 1200 nukleotid bo'lgan to'rtta hudud ajratildi, so'ngra translyatsiyadan oldin 30 nukleotidni yo'q qilish mutatsiyasi boshlandi. Ushbu mRNKdan sintezlangan oqsil qancha aminokislota qoldig'ini o'z ichiga oladi?

9-masala. Quyida har xil turdagi organizmlardan ajratilgan ikkita DNK fragmentining ketma-ketligi keltirilgan.

1) 5'-AGSATASTGTGAATTSASA-3'

3'-TSGTATGASASTTAAGTGT-5'

2) 5'-ATGAATTSTTAGSATAS-3'

3'-TASTTAAGAATSITTATT-5'

Bu parchalardan duragay DNK molekulasini qanday fermentlar yordamida olish mumkin? Duragay molekula olishning ketma-ket bosqichlarini tasvirlab bering.

10-masala. Pigmentli retinit (ko'rish maydoninig progressiv kamayishi va ko'rlikka olib keladigan shapko'rlik) uchta yo'l bilan: autosom-dominant, autosom-retsessiv va X-xromosomaga birikkan retsessiv holda irsiylanadi. Uch juft gen bo'yicha geterozigotali kasal ayol va shu genlar bo'yicha gomozigotali sog' erkak oilasida kasal bolalar tug'ilishi ehtimolini aniqlang. Keyinchalik bu kasallik X va Y xromosomalariga birikkan bo'lib, ularning o'xshash qismlarida joylashganligi aniqlandi.

11-masala. Akatalaziya-qon va to'qimalarda katalaza miqdorining kamayishi yoki bo'lmasligi natijasida milklarda yaralar paydo bo'lib, tishlarni to'kilishga olib keladigan autosom-retsessiv kasallik. Yuqorigi yon kurak tishlarining bo'lmasligi X-xromosomaga birikkan retsessiv gen. Ona sog'lom,

otaning kurak tishlari bo'lmagan oilada qiz tug'ildi. U o'n yoshga to'lganida milklarida yaralar paydo bo'ldi. Biokimyoviy tahlil natijasida qizning qonida katalaza kamaygani aniqlandi. Kichkina o'g'lida kurak tishlari yo'q. Shu oilada ikkala kasallik bilan kasallangan bolalarni tug'ilishi ehtimollarini aniqlang?

12-masala. Daltonizm X-xromosomaga birikkan retsessiv gen. Otasi daltonik bo'lgan sog'lom qiz, otasi daltonik bo'lgan sog'lom yigitga turmushga chiqsa, bu oilada bolalarning ko'rishi qanday bo'ladi?

13-masala. Daltonizm bo'yicha sog'lom erkak va ayol:

A) daltonik o'g'il va sog'lom qiz;

B) sog'lom qiz, bitta sog' o'g'il va bitta daltonik o'g'il;

V) sog'lom qiz va beshta sog'lom o'g'il ko'radilar;

Ota-ona, farzandlar va nabiralarning genotiplarini aniqlang.

14-masala. Angidrozli ektodermal displaziya X-xromosomaga birikkan retsessiv gen.

A) Sog'lom yigit va qiz turmush qurishdi. Qizning otasini ter bezi bo'lmagan, onasi va uning ajdodlari ham sog'lom bo'lishgan. Shu nikohdan tug'ilgan bolalarning ter bezlari bo'lmasligining ehtimoli qanday?

B) Sog'lom ayol kasal erkakka turmushga chiqdi. Ulardan kasal qiz va sog'lom o'g'il tug'ildi. Keyingi farzandlarning sog'lom bo'lib tug'ilish ehtimolini aniqlang.

15-masala. Gipertrikoz Y-xromosomaga birikkan holda irsiylanadi. Ota gipertrikoz bilan kasallangan oilada kasal bolalar tug'ilish ehtimoli qanday?

Mavzuga oid test savollari

1. Reaksiya normasi aniqlanadi:

Genotip va muxit

Faqat genotip

Faqat tashqi muxit

Organizmning ichki muxiti

2. Xromosoma aberratsiyalariga kiradi:

Translokatsiya, duplikatsiya, deletsiya, inversiya

Transformatsiya, transduktsiya, translokatsiya

Transkripsiya, translyatsiya, reduplikatsiya

Kon'yugatsiya, lizogeniya, politeniya, kopulyatsiya

Daun sindromi rivojlanishi qaysi mutatsiya turiga kiradi?

21 juft trisomiyasi

18 juft trisomiyasi

13 juft trisomiyasi

Monosomiya

3. Gen mutatsiyasi mexanizmi:

Gen strukturasi o'zgarish

Xromosomada o'zgarish

Genomda o'zgarish

Fenotipda o'zgarish

4. Dominant mutatsiyalar namoyon bo'ladi:

Geterozigota va gomozigota xolatda

Faqat gomozigota xolatda

Faqat geterozigota xolatda

Dizigota xolatda

5. Somatik mutatsiyalar mexanizmlari:

Somatik xujayralar xromosomalari strukturasi o'zgarishlar

Jinsiy xujayralar xromosomalari strukturasi o'zgarishlar

Meyozda gomologik xromosomalarning mustaqil ajralishi

Urug'lanishda gametalarning to'satdan birlashishi

6. Irsiy o'zgaruvchanlik bo'ladi:

Kombinativ

Fenotipik

Modifikatsion

Spontan

7. Spontan mutatsiyalar yuzaga keladi:

Tabiiy sharoitlarda hech qanday agentlar ta'sirisiz

Organizmga ob-xavo o'zgarishlari ta'siri natijasida

Organizmga viruslar ta'siri natijasida

Organizmga kolxitsin ta'siri natijasida

8. Irsiy o'zgaruvchanlik bo'ladi:

Mutatsion

Fenotipik

Modifikatsion

Spontan

9. Spontan mutatsiyalar - bu:

Tabiiy mutatsiyalar

Sun'iy mutatsiyalar

Sharoit mutatsiyalari

Sun'iy chaqirilgan mutatsiyalar

10. Tetraploidiya ($4n$) - bunga misol:

Poliploidiyalar

Aneuploidiyalar

Geteroploidiyalar

Xromosoma aberratsiyalari

11. Triploidiya ($3n$) - bunga misol:

Poliploidiyalar

Gaploidiyalar

Geteroploidiyalar

Xromosoma aberratsiyalari

12. Shartli letal mutatsiyalar- bu:

Ma'lum sharoitlarda letal ta'sirni namoyon qiladi

Organizmning hayot faoliyatini susaytiradi va u jinsiy yetilish davrigacha xalok bo'ladi

Xayot bilan mos emas; organizm tug'ilgunicha xalok bo'ladi

Xususiy DNK si bor sitoplazma organellalarida yuzaga keladi (mitoxondriya, plastidalar)

13. Xromosoma aberratsiyalari bu:

Inversiya

Monosomiya

Trisomiya

Poliploidiya

14. Xromosoma mutatsiyalari (aberratsiyalar)..... o'zgarishlari bilan bog'liq:

Barcha tipdagi xromosomalar strukturasi

Faqat autosom strukturasi

Faqat jinsiy xromosomalar strukturasi

Kariotipda autosomalar soni

15. Sitoplazmatik mutatsiyalar:

Xususiy DNK si bor sitoplazma organellalarida yuzaga keladi (mitoxondriya, plastidalar)

Faqat mitoxondriyalarda yuzaga keladi

Faqat plastidalarda yuzaga keladi

Xujayraning barcha organellalarida, bundan tashqari yadroda ham yuzaga keladi

16. Irsiy gen kasalliklari qanday yuzaga keladi?

Bitta gen mutatsiyasi

Xromosoma mutatsiyalari

Genom mutatsiyalari

Tashqi muxit omillari ta'sirida

17. Sun'iy mutatsiyalar:

Organizmga ma'lum omillarni ta'sir ettirish natijasida yuzaga keladi

Tabiiy sharoitlarda hech qanday ta'sirlarsiz yuzaga keladi

Xayot bilan mos emas

Ma'lum sharoitlarda letal ta'sirni namoyon qiladi

18. Genom mutatsiyalar kelib chiqishi asosida nima yotadi?

Xujayralar bo'linishida xromosomalar ajralishining buzilishi

Xromosoma kon'yugatsiyasi

Gen strukturasi o'zgarishlar

Bir genning boshqasi bilan almashinishi

19. Xromosoma aberratsiyalari turli turlarining kelib chiqishi asosida nima yotadi?

Xromosomalar yorilishi

Xromosomalar kon'yugatsiyasi

Meyoz anafazasida xromosomalar ajralishi

Mitoz anafazasida xromosomalarning ajralishi

20. Gen mutatsiyalari bu:

DNK molekulasiidagi ma'lum bir gen strukturasi o'zgarishi

Istalgan xromosoma strukturasi o'zgarishi

Kariotipda xromosomalar umumiy sonining o'zgarishi

Kariotipda jinsiy xromosomalar sonining o'zgarishi

21. Kombinativ o'zgaruvchanlik bu:

Genotipda yangi genlar kombinatsiyasi paydo bo'lishiga olib keladigan o'zgaruvchanlik

Gen strukturasi o'zgarishlar paydo bo'lishiga olib keladigan o'zgaruvchanlik

Organizm fenotipiga tashqi muxit omillari ta'sirida yuzaga keladigan o'zgaruvchanlik

Xromosoma strukturasi o'zgarishlar yuzaga keladigan o'zgaruvchanlik

22. Modifikatsion o'zgaruvchanlik bu:

Organizm fenotipiga tashqi muxit omillari ta'sirida yuzaga keladigan o'zgaruvchanlik

Gen strukturasi o'zgarishlar paydo bo'lishiga olib keladigan o'zgaruvchanlik

Genotipda yangi genlar kombinatsiyasi paydo bo'lishiga olib keladigan o'zgaruvchanlik

Xromosoma strukturasi o'zgarishlar yuzaga keladigan o'zgaruvchanlik

23. Yadro mutatsiyalari:

Xujayra yadrosidagi xromosomalarda kelib chiqadi

Xususiy DNK si bor sitoplazma organellalarida yuzaga keladi (mitoxondriya, plastidalar)

Mitoxondriyalarda yuzaga keladi

Xujayraning barcha organellalarida, bundan tashqari yadroda ham yuzaga keladi

24. Qaysi mutatsiyalar genom mutatsiyalariga kiradi?

Poliploidiya

Inversiya

Translokatsiya

Duplikatsiya

25. Qaysi o'zgarishlar xromosoma aberratsiyalariga olib keladi?

Genotipda gen balansining buzilishi

Gen strukturasi o'zgarishlari

Meyoz anafazasida xromosomalar ajralishining buzilishi

Mitoz anafazasida xromosomalarning ajralmasligi

26. Genom mutatsiyalariga kiradi:

Aneuploidiya

Inversiya

Translokatsiya

Deletsiya

27. Xromosoma mutatsiyalariga kiradi:

Inversiya

Geteroploidiya

Poliploidiya

Aneuploidiya

28. Xromosoma mutatsiyalariga kiradi:

Deletsiya

Geteroploidiya

Poliploidiya

Aneuploidiya

29. Xromosoma mutatsiyalariga kiradi:

Duplikatsiya

Geteroploidiya

Poliploidiya

Aneuploidiya

4-amaliy mashg'ulot.

Pereferik qon limfotsitlaridan genom DNK olish bosqichlari. PAAG da elektroforez va natijalarni vizualizatsiya qilish.

Klinik sitogenetikada eng oddiy va sodda, shu sababli keng tarqalgan usul bo'lib periferik qon limfotsitlaridan olingan xromosomalarni tahlil qilish hisoblanadi. Qon oqimida aylanib yuruvchi hujayralar me'yorda proliferatsiyaga uchramaydi, lekin kultural (sun'iy sharoit) sharoitlarda mitogenlar (fitogemagglutinin (FGA), pokivid. konkanavalin A va b.) limfotsitlarning mitotik bo'inishini stimullaydi. Mikro uslubda toza kapillar qon (barmoq yoki tovondan olingan), yarim mikro uslubda va makro uslubda - venoz qon yoki uning leykotsitar fraksiyasi ishlatiladi. Har bir holatda, qon olinayotganda steril sharoitlarga jiddiy amal qilish kerak.

1960 yilgacha sitogenetik tahlil uchun yuqori sifatli xromosoma preparatlarini olish muammo edi, chunki buning uchun yuqori proliferativ faollikka ega to'qimalarni, masalan, suyak iligining krematogen to'qimasini o'rganish kerak edi. 1960-yillardan boshlab bir qator tadqiqotchilar 20-asrning usullaridan foydalangan holda inson periferik qonidan leykotsitlarning xromosoma izlarini olishning juda samarali usulini ishlab chiqdilar.

Sitogenetikaning rivojlanishi bilan qo'llaniladigan usullarning arsenali doimiy ravishda to'ldirildi. Bugungi kunga kelib, deyarli har qanday to'qima va organlar hujayralarida, hujayra siklining istalgan bosqichida, mitoz va meyoza butun xromosoma bor, alohida xromosomalar va ularning hududlarini o'rganish mumkin.

In vivo va *in vitro* turli to'qimalar hujayralarining proliferativ faollik darajasiga qarab, xromosoma preparatlarini olishning bevosita va bilvosita usullari farqlanadi.

Mitotik faolligi yuqori bo'lgan to'qimalarni (suyak iligi, xorion va yo'ldosh, limfa tomirlari hujayralari, rivojlanishning dastlabki bosqichidagi embrion to'qimalari) o'rganishda bevosita usullar qo'llaniladi. Xromosomalar maxsus ishlovdan so'ng to'g'ridan-to'g'ri yangi materialdan olinadi.

In vitro sharoitida organizmdan ajratilgan hujayralarni ozuqaviy muhitda oldindan yetishtirish bilan bog'liq bilvosita usullar. Klinik amaliyotda eng ko'p

qo'llaniladigan usul periferik qon limfotsitlaridan xromosomalarni tahlil qilishdir. Aylanma hujayralar va qon hujayralari ko'paymaydi. Oziqa muhiti sharoitida limfotsitlarning mitotik bo'linishini rag'batlantiradigan mitogendan foydalanadi.

Xromosoma preparatlarini tayyorlash uchun to'g'ridan-to'g'ri va bilvosita usullarning ko'plab modifikatsiyalari mavjud, ammo metafaza plitalarini olishning asosiy bosqichlari o'zgarishsiz qolmoqda:

1) kolxitsinni qo'llash (kolsemid) - hujayra bo'linishini va metafaza bosqichini to'xtatuvchi mitotik ingibitor shakllanishining to'xtatadi;

2) kaliy yoki natriy tuzlari eritmaları yordamida gipotonik shok, hujayra ichidagi va tashqarisidagi osmotik bosimning farqi natijasida x-shishi va xromosomalararo bog'larning yorilishi. Ushbu protsedura xromosomalarning bo'linishiga olib keladi, bu esa ix-fragmentlar va metafaza plitalarini olib tashlash imkonini beradi;

3) hujayralarni etanol (metanol) va muzli sirka kislotasi bilan 3:1 nisbatda fiksatsiya qilish (Karnoy fiksatori), bu esa xromosomalar tuzilishini saqlab qolish imkonini beradi;

4) hujayra suspenziyasini shisha slaydlarga tushirish;

5) xromosoma preparatlarini bo'yash.

O'rganilayotgan hujayra populyatsiyasi joylashgan hujayra siklining bosqichiga qarab, quyidagi sitogenetik tadqiqotlarni o'tkazish mumkin:

- individual xromosomalar va interfaza yadrolarini tahlil qilish (jinsiy xromatin va bukkal epiteliyning yadrolari, aneuploidiyani baholash, shuningdek, FISH tahlili orqali DNK va interfaza yadrolarining nisbatan uzun qismlari mavjudligi yoki yo'qligi);

- profaza xromosomasi (paxiteniya va spermatogenez bosqichlarini tahlil qilish);

- prometafaza xromosomasi (yuqori aniqlik);

- metafaza xromosomasi (PHA bilan stimulyatsiya qilingan periferik qon limfotsitlarini, fibroblast hujayralarini, suyak iligi hujayralarini, amniotik suyuqlikni an'anaviy tahlil qilish);

- anafaza-telofaz bosqichi (turli mutagen ta'sirlarning o'ziga xos ta'sirini qayd etish uchun).

PAAG da elektroforez va natijalarni vizualizatsiya qilish

Poliakrilamid gel elektroforezi (qisqacha PAAG elektroforezi, inglizcha *PAGE-Polyacrylamide Gel Electrophoresis*) molekulyar biologiya va biokimyoning doimiy elektr maydonida zaryadlangan biologik makromolekulalarning harakatiga asoslangan oqsil va nuklein kislotalarni ajratish uchun ishlatiladigan usuli. Poliakrilamid gelida ajralish ajratilayotgan molekulalarning zaryadidagi farqlar va molekulyar og'irliklardagi farqlar,

shuningdek molekulalarning konfiguratsiyasi tufayli yuzaga keladi. Denaturatsiyalanmaydigan yoki nativ PAAG elektroforezi (bunda ajratilishi kerak bo'lgan biologik makromolekulalar elektroforez paytida tabiiy holatda qoladi) va denaturatsiya qiluvchi PAAG elektroforezi (namunalar oldindan denaturatsiya qilinadi, nuklein kislotalar bo'lsa, qisqa qizdirish) formamid yoki glyoksal bilan namunaga ishlatiladi, oqsil denaturatsiyasi uchun odatda namuna kuchli ionli detargen (odatda natriy dodesil sulfat) va o'rtasida disulfid ko'priklari buzilishi tufayli oqsil to'rtlamchi tuzilishini buzuvchi agenti bo'lgan buferda qaynatiladi. oqsil globullari va polipeptid zanjirida - beta-merkaptotanol). PAAG elektroforezini denaturatsiya qilish jarayonida molekulalar denaturatsiyalangan holatda saqlanadi, chunki nuklein kislotalar va oqsillarning PAAG elektroforezida xaotrop moddalar (odatda karbamid), ion (masalan, natriy dodesil sulfat, setiltrimetilammonium bromid) va ion bo'lmagan (masalan, tween-20) yuvish vositalari mavjudligi.

PAAGda denaturatsiya qiluvchi elektroforezni o'tkazish uchun turli xil bufer tizimlari qo'llaniladi. Eng keng tarqalgan standart tizim Laemmli bufer tizimidir. Bundan tashqari, ishlarning katta qismi *disk-elektroforez* deb ataladigan (inglizcha *discontinuous-uzluksiz*), ya'ni ikki qismdan iborat geldan foydalanadi. Konsentratsiyali gel pH 6,8 va poliakrilamid konsentratsiyasi 2 dan 8% gacha. Ajratish geli pH 8,5-9 mintaqada va poliakrilamid konsentratsiyasi 5 dan 20% gacha. Gel zichligini tanlash o'rganilayotgan oqsillarning molekulyar og'irligiga bog'liq. Barcha tamponlarda noorganik tuzlar mavjud emas, ulardagi asosiy oqim tashuvchisi glitsindir. pH 6,8 da glitsin molekulasining umumiy zaryadi nolga yaqin. Natijada, ma'lum bir zaryadni o'tkazish uchun (bu elektroforetik hujayradagi oqim kuchi bilan belgilanadi) SDS bilan polipeptidlarning manfiy zaryadlangan komplekslari yuqori tezlikda harakatlanishi kerak. pH 8,8 da glitsin manfiy zaryadga ega bo'ladi, buning natijasida oqsillar konsentratsiya qiluvchi va ajratuvchi gellar chegarasida keskin tormozlanish yuzaga keladi (hozirda bir xil zaryadni birlik maydoni orqali uzatishda ko'proq zaryadlangan molekulalar ishtirok etadi, shuning uchun ular past tezlikda harakat qilishadi). Buning natijasi gellarning interfeysida oqsillarning konsentratsiyasi bo'lib, bu usulning ruxsatini sezilarli darajada oshiradi.

Ajratish gelida oqsillar polipeptid zanjirining uzunligiga qarab, ya'ni molekulyar og'irligiga teskari proporsional ravishda ko'chiriladi.

Ajratilgan mahsulotlarni vizualizatsiya qilish

Elektroforez natijalarini tasavvur qilish uchun gellardagi oqsillarni Coomassie bo'yog'i yoki kumush bilan bo'yash ko'pincha qo'llaniladi. Western blotting uchun oqsillar geldan nitrotsellyuloza membranasiga o'tkaziladi.

Natijalarni talqin qilish

Ko'pgina hollarda, gelni vizual baholash orqali elektroforetik ajratish natijalarini olish kifoya. Biroq, ishonchli ma'lumotlarni olish va natijalarni to'g'ri hujjatlashtirish uchun gel juda sezgir densitometr yordamida uzatish orqali skanerlanadi. Darhaqiqat, densitometr - bu nazorat va o'lchash vositalariga tegishli bo'lgan va o'lchov vositasining xarakteristikalari belgilangan talablarga javob berishini aniqlash va tasdiqlash uchun tekshirilishi kerak bo'lgan skaner. Densitometrqa qo'yiladigan bunday talablar nafaqat geldagi oqsillarning holatini, balki oqsil nuqtasining optik zichligini ham ishonchli aniqlash imkonini beradi. Gelning raqamlashtirilgan tasviri maxsus dasturiy ta'minot yordamida qayta ishlanadi, bu sizga oqsilning elektroforetik harakatchanligi, uning tozaligi, nuqtadagi oqsil miqdori va boshqalar kabi parametrlarni ishonchli aniqlash imkonini beradi.

Oqsillarning molekulyar massasini aniqlash

O'rganilayotgan oqsilning molekulyar og'irligini aniqlash gelni molekulyar og'irliklar bo'yicha kalibrlash zarurligini talab qiladi. Gel sinov namunasi bilan parallel ravishda ajratilgan marker oqsillarining molekulyar og'irligiga nisbatan kalibrlanadi. Markerli oqsillarning aralashmalari turli vazn oraliqlarida bo'ladi. Kalibrlash markerli oqsillarining har birining nisbiy elektroforetik harakatchanligi (R_f) molekulyar og'irligining o'nlik logarifmiga bog'liqligini grafigini o'z ichiga oladi. Odatda, qaramlik sigmasimon egri shakliga ega. O'rganilayotgan oqsilning molekulyar og'irligini hisoblash uning R_f ga nisbatan regressiya tahlili usuli yordamida amalga oshiriladi. Natijalar ishonchli hisoblanadi, agar marker oqsillari diapazoni ajratuvchi gel uzunligining kamida 80% bo'lsa va ularning R_f ning molekulyar og'irlik logarifmiga bog'liqligi chiziqli bo'lsa ($R_2 > 0,95$). Ya'ni, kalibrlash egri chizig'ining faqat o'sha qismi hisob-kitoblar uchun ishlatiladi, bu o'rganilayotgan oqsilning elektroforetik harakatchanligini qamrab oladi.

Laemmlli bo'yicha SDS-PAGE usulining sezgirligi oqsilning molekulyar og'irligiga teskari proportsionaldir. Masalan, 10-20 kDa oralig'ida faqat 0,1 kDa farq qiladigan oqsillarni ajratish mumkin (farq faqat bitta aminokislota qoldig'idir). Biroq, qoniqarli natijalarga erishish uchun bir nechta oddiy uslubiy tavsiyalarga amal qilish kerak. Shunday qilib, o'rganilayotgan namunalarning yuqori elektr o'tkazuvchanligi oqsilning elektroforetik harakatchanligini sezilarli darajada buzishi mumkinligi sababli, ularning ion kuchi imkon qadar past va taxminan teng bo'lishi kerak. Molekulyar og'irlikni aniqlashning ishonchliligining yana bir muhim sharti - gelga oqsilning optimal yuklanishi. Coomassie Blue R₂₅₀ bilan bo'yashda dog'dagi optimal oqsil miqdori 0,1-1 mkg oralig'ida bo'lishi kerak va kumush bilan bo'yalganda kamida bir daraja kamroq bo'lishi kerak. Aks holda, gel tarkibidagi oqsillar keng dog'lar hosil qiladi, bu ularning elektroforetik harakatchanligini

aniqlashni qiyinlashtiradi. Usulning yuqori sezuvchanligi va soddaligiga qaramay, SDS-PAGE yordamida aniqlangan oqsillarning molekulyar og'irligi ko'pincha haqiqiy qiymatdan farq qiladi. Farqi past molekulyar oqsillar uchun bir necha kDa dan yuqori molekulyar og'irlikdagi oqsillar uchun o'nlab kDa gacha bo'lishi mumkin.

Oqsillar miqdorini aniqlash

SDS-PAGE usuli oqsil tarkibida murakkab bo'lgan namunadagi individual oqsil miqdorini aniqlash zarur bo'lsa, ajralmas hisoblanadi. Bunday namunaga misol xom ekstraktlar yoki hujayra lizatlari bo'lishi mumkin. Bunday holda, usul mahalliy oqsillarni ham, ularning tuzilishini o'zgartirgan oqsillarni ham o'rganish uchun javob beradi. Bunday oqsillar polimerlar, agregatlar yoki butunlay denaturatsiyalangan molekulalar bo'lishi mumkin. Namuna tarkibiga va undagi oqsillarning strukturaviy holatiga nisbatan usulning nisbatan oddiyligi SDS-PAGE ni miqdoriy aniqlashning boshqa usullaridan, masalan, yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi yoki ferment immunofermentdan yaxshi ajratib turadi.

SDS-PAGE yordamida oqsil miqdorini aniqlash geldagi oqsil dog'ining rang intensivligining ushbu nuqtadagi oqsil miqdoriga bog'liqligiga qarab gelni kalibrlash zarurligini ko'rsatadi. Buning uchun, o'rganilgan namunalar bilan parallel ravishda, bir nechta mos yozuvlar namunalari aniq ma'lum bo'lgan turli xil miqdordagi mos yozuvlar oqsili bilan gelda ajratiladi. Geldagi oqsillarni densitometr yordamida ko'rgandan so'ng, mos yozuvlar namunalarining har bir oqsil nuqtasining zichligi o'lchanadi.

Kalibrlangan gel regressiya tahlili usuli yordamida o'rganilayotgan oqsil miqdorini uning dog'ining zichligiga nisbatan hisoblash uchun ishlatiladi. Ishonchli natijalar, agar referent oqsil uchun oqsil dog'lari zichligi nuqtadagi oqsil miqdoriga bog'liqligi chiziqli bo'lsa ($R_2 > 0,95$) hisoblanadi. Ya'ni, hisob-kitoblar uchun faqat kalibrlash egri chizig'ining o'rganilayotgan oqsil nuqtasining zichligini qoplaydigan qismi ishlatiladi. Shuni ta'kidlash kerakki, sinov namunasida optimal oqsil konsentratsiyasini tanlash empirik tarzda amalga oshiriladi.

SDS-PAGE yordamida oqsillarni miqdorini aniqlashda ushbu usulning muhim xususiyatini hisobga olish kerak. Shunday qilib, gelda oqsilni bo'yash samaradorligi uning tabiatiga bog'liq bo'lganligi sababli, masalan, aminokislotalarning tarkibi, molekulyar og'irligi, protez guruhlari mavjudligi, gelni kalibrlash uchun ishlatiladigan mos yozuvlar oqsili va o'rganilayotgan oqsil bir xil bo'lishi kerak. Ushbu qoidadan chetga chiqqan holda, haqiqiy va olingan miqdor o'rtasidagi farq bir necha marta farq qilishi mumkin.

Oqsil aralashmalarini aniqlash

Laemmli bo'yicha SDS-PAGE usuli faqat molekulyar og'irligi bo'yicha o'rganilayotgan oqsilning molekulyar og'irlikidan farq qiladigan aralashmalarining

miqdorini aniqlash imkonini beradi. Buning uchun sinov namunasi bir yoki bir nechta mos yozuvlar namunalari bilan parallel ravishda bir gelda ajratiladi, undagi etalon oqsil miqdori tekshirilayotgan oqsil eritmasidagi aralashmalarning kutilgan miqdori bilan solishtirish mumkin. Misol uchun, agar sinov namunasidagi oqsil kontsentratsiyasi 1 mg/ml bo'lsa va undagi aralashmalarning kutilayotgan miqdori 1% ichida bo'lsa, u holda kontsentratsiyasi 10 mkg/ml bo'lgan kamida bitta referent oqsil eritmasi mos yozuvlar namuna sifatida ishlatiladi. Geldagi oqsillarni densitometr yordamida ko'rgandan so'ng, sinov namunasi va mos yozuvlar namunasi uchun har bir oqsil nuqtasining zichligi o'lchanadi.

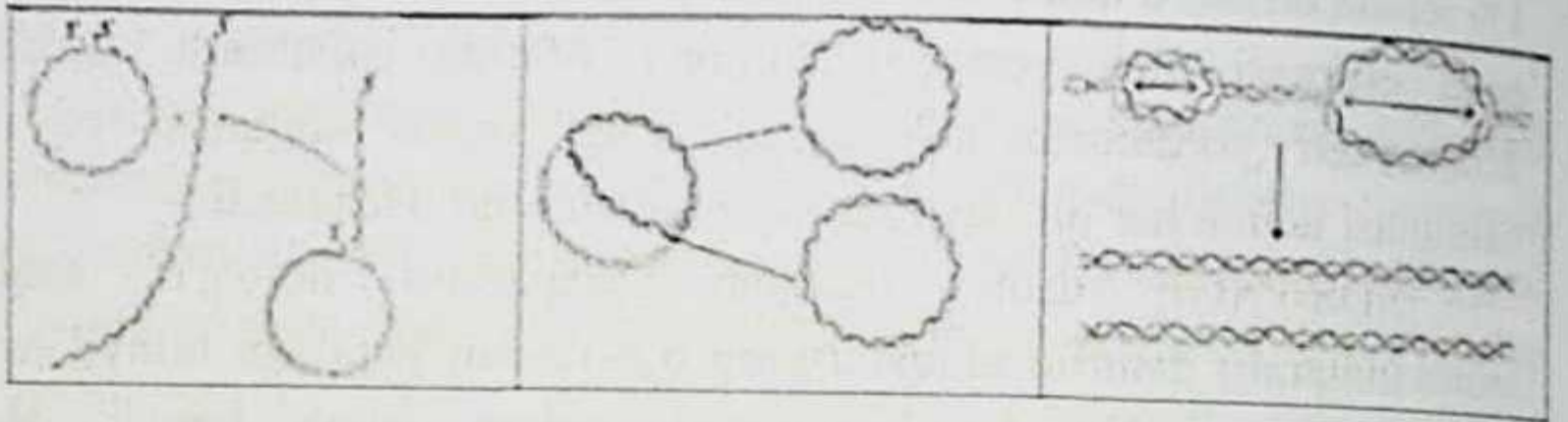
SDS-PAGE usuli, masalan, preparatni noto'g'ri saqlash paytida molekulalararo disulfid aloqalarining o'z-o'zidan yopilishi tufayli to'plangan oqsil dimerlari va polimerlarini aniqlash uchun javob beradi. Buning uchun o'rganilayotgan oqsil va etalon oqsil kamaytiruvchi va qaytarmaydigan sharoitda gelda ajratiladi. Nopokliklar dimerlar va polimerlardir, agar ular kamaytiruvchi sharoitlarda aniqlansa va qaytarilmaydigan sharoitlarda aniqlanmasligi kerak. Bunday holda, ularning molekulyar og'irligi tekshirilgan oqsilning molekulyar og'irligiga karrali bo'lishi kerak. Shunday qilib, SDS-PAGE tomonidan oqsil preparatining tozaligini kamaytirish sharoitida baholash faqat gomologik bo'lmagan oqsil aralashmalarini aniqlash imkonini beradi.

Namuna tozaligini aniqlash natijalari yarim miqdoriy yoki miqdoriy bo'lishi mumkin. Agar ifloslantiruvchi oqsillar dog'larining zichligini taqqoslash mos yozuvlar oqsilining bir nuqtasiga nisbatan amalga oshirilsa, olingan natija yarim miqdoriy hisoblanadi. Uning so'zlari, masalan, quyidagicha ko'rinishi mumkin: "Sinov eritmasidagi oqsil aralashmalarining tarkibi 1% dan oshmaydi". Protein aralashmalarini miqdoriy aniqlash SDS-PAGE usuli bilan oqsillarni miqdoriy aniqlash bo'yicha tavsiyalarga muvofiq amalga oshiriladi.

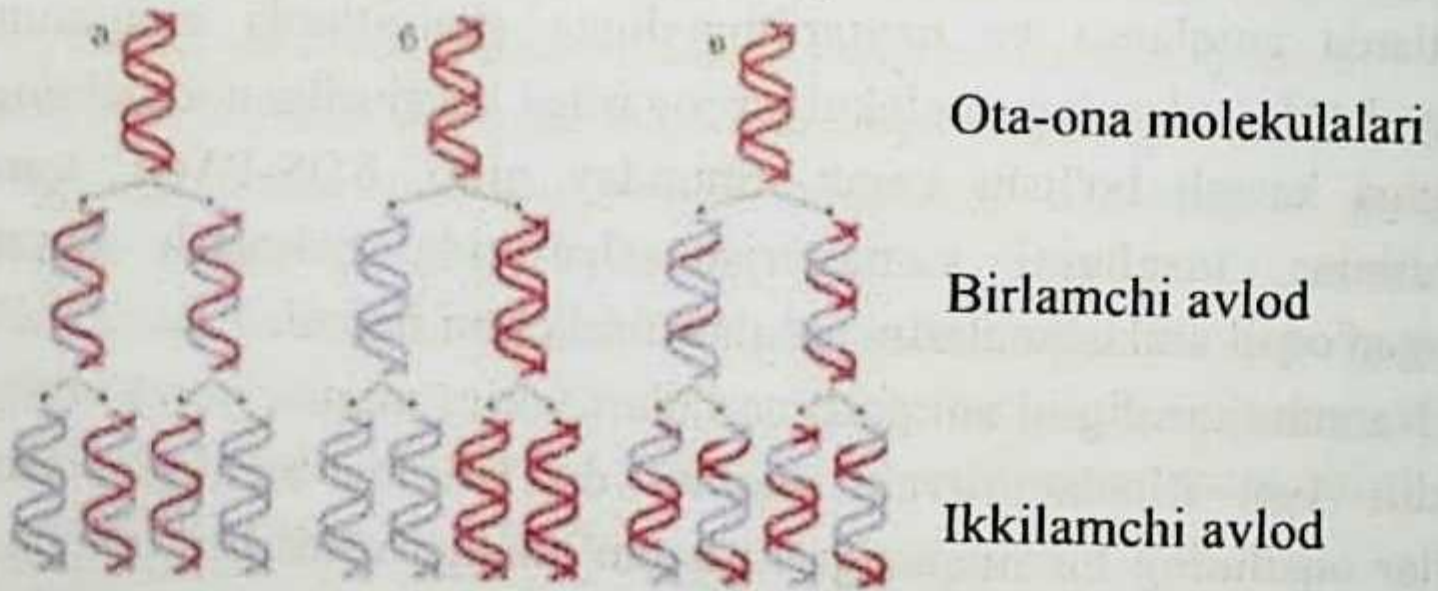
Ta'riflangan yondashuvlarga qo'shimcha ravishda, ba'zi laboratoriyalar mos yozuvlar namunalarini ishlatmasdan preparatning bir xilligini aniqlash usulini qo'llaydi. Bunday holda, o'rganilayotgan oqsilning tozaligi geldagi dog'ning zichligi bilan belgilanadi, bu barcha aniqlangan oqsil dog'lari zichligi yig'indisiga foiz sifatida baholanadi. Ushbu yondashuv aralashmalarning haqiqiy miqdorini aks ettirmaydi, lekin preparatning tozaligini sifatli baholash bo'lib xizmat qilishi mumkin. Usulni miqdoriy deb tasniflash mumkin emas, chunki aniqlangan oqsil dog'larining soni va zichligi sinov namunasidagi umumiy oqsil miqdori va geldagi oqsillarni aniqlash usulining sezgirligi bilan to'g'ridan-to'g'ri proporsionaldir. Bundan tashqari, oqsil dog'ining zichligining undagi oqsil miqdoriga bog'liqligi ko'pincha chiziqli emas.

4- mavzuga doir vaziyatli masalalar

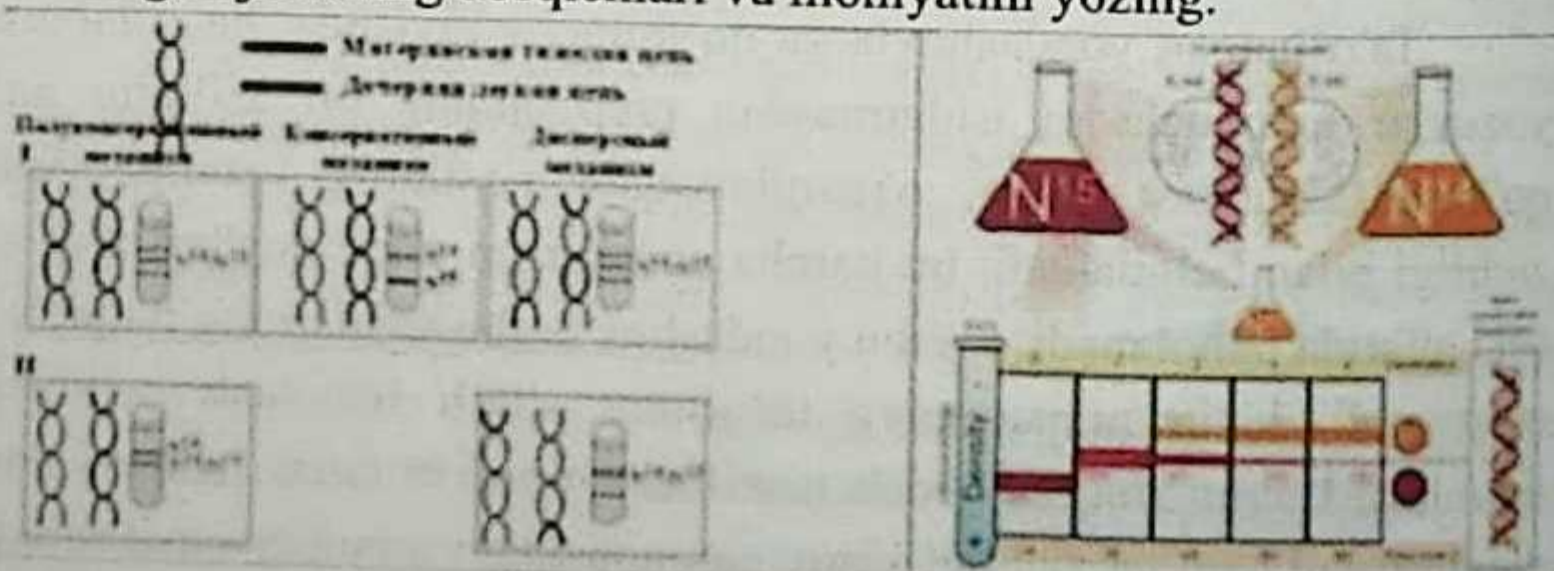
1. Diagrammalardan uchta replikatsiya mexanizmini aniqlang, ularni ish daftaringizga qayta chizing, ushbu mexanizmlarning xususiyatlarini belgilang va ular qaysi organizmlarda mavjudligini ko'rsating.



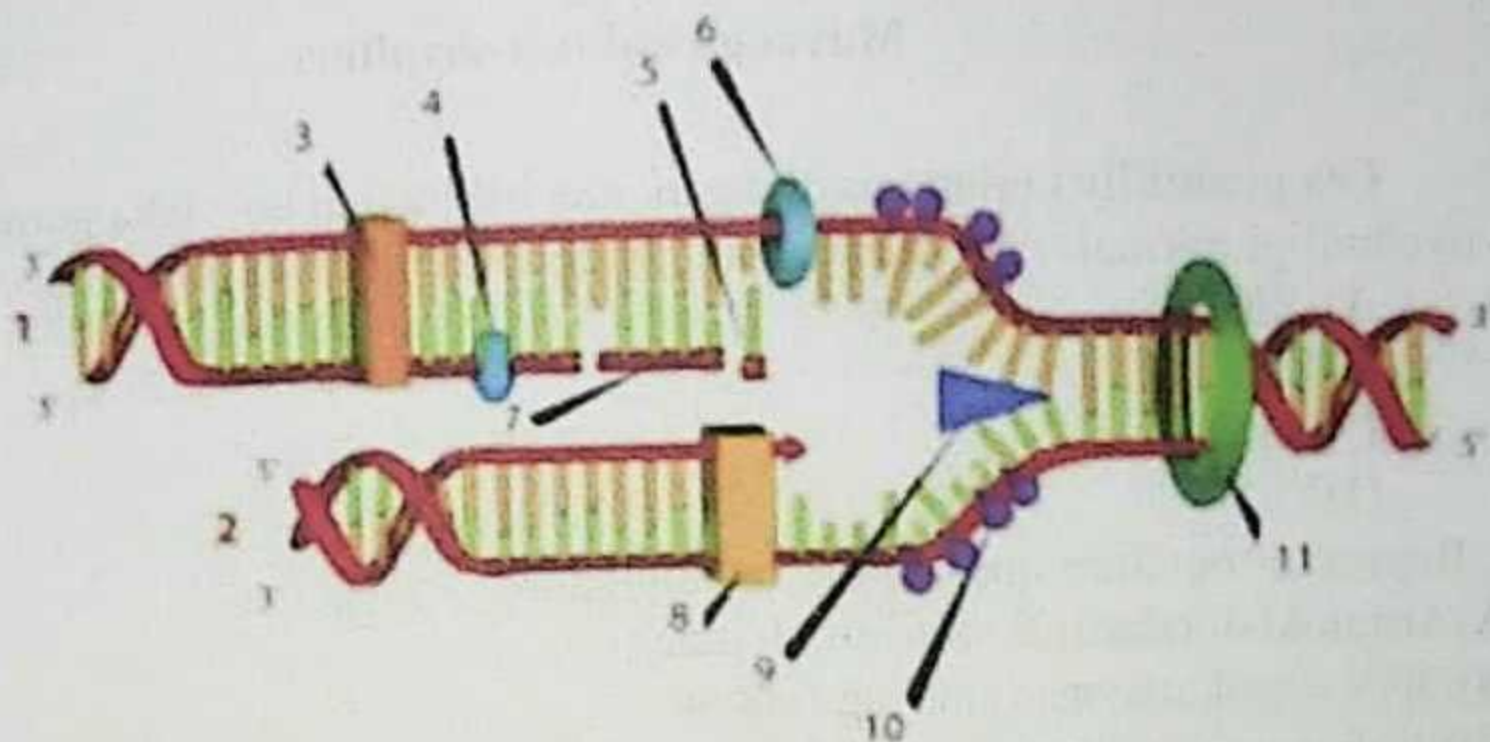
2. Ish daftaringizga replikatsiya turlarini yozing, nomlarga ayting va bu turlarning qiyosiy tavsifini keltiring.



3. DNK replikatsiyasining yarim konservativ usulini tasdiqlash uchun Meselson va Stahl tajribasining diagrammasini ish daftaringizga chizing. Tajribaning bosqichlari va mohiyatini yozing.



4. Daftaringizda replikatsiya vilkalarining diagrammasini qayta chizing va raqamlar ostida replikatsiya jarayonida ishtirok etadigan fermentlarni ko'rsating.



5. Ushbu birliklarda bakterial operonning massasini aniqlang, bakteriyalar, unda inisiator bilan promotor 10 ta nukleotiddan, operator va terminator har biri 10 tadan nukleotiddan, uchta strukturaviy gen esa 50 ta aminokislotadan tashkil topgan oqsilning tuzilishi haqida ma'lumotni o'z ichiga oladi.
6. Agar bu genlar oqsillarni bir xil miqdordagi aminokislotalar bilan kodlasa, bakteriya va xamirturush hujayrasining strukturaviy genlari bir xil uzunlikdami? Javobingizni tushuntiring.
7. Oqsilning tuzilishini bilib, inson hujayrasida bu oqsil kodlangan strukturaviy gen tarkibini aniqlash mumkinmi?
8. Faraz qilaylik, eukariot va prokaryotik hujayralar bir xil uzunlikdagi struktura genlariga ega. Ushbu genlarda kodlangan polipeptidlar bir xil uzunlikdami?
9. Ba'zi bakterial fermentlar inson fermentlariga o'xshaydi. Ushbu fermentlarning tuzilishi haqidagi ma'lumotlarga asoslanib, bakteriyalarda ham, odamlarda ham ushbu fermentlarni kodlaydigan strukturaviy genlarning tuzilishini aniqlash mumkinmi?
10. Inson hujayrasidan olingan transkripton bakteriya hujayrasiga ko'chirildi. Qanday molekulyar genetik naqshlar bakteriya odamlarga xos bo'lgan oqsilni sintez qilishini kutishga asos beradi?
11. Intoksikatsiya natijasida A hujayrasi protsessing boshlanishini belgilovchi fermentlarni sintez qilishni, B hujayra esa splaycingni ta'minlovchi fermentlarni sintez qilishni to'xtatdi. Bu oqsil biosintezi va hujayra hayotiga qanday ta'sir qiladi?

Mavzuga oid test savollari

- Ota gemofiliya bilan kasallangan, ona ushbu gen bo'yicha gomozigota, qon ivuvchanligi normal. Avlodlarida qanday genotipni kutish mumkin?
A) XHXh
B) XNXN
C) XhXh
D) XhY
- Repressor oqsillari quyidagilar uchun kerak:
A) Aminokislotalarni faollashtirish uchun
B) DNK replikatsiyasini tartibga solish
C) Strukturaviy genlarning transkripsiyasini tartibga solish
D) Regulyator genlarning transkripsiyasini tartibga solish
- DNK molekulasida adenin miqdori har doim quyidagi miqdorga teng:
A) Timin
B) Sitozin
C) Urasil
D) Guanina
- Viruslar, ular parazit qilgan bakterial hujayralarni qoldirib, DNKlarining bir qismini tortib olishlari va bir marta yangi hujayralarda, avvalgilarining Xususiyatlarini yangi uy egalariga o'tkazishlari mumkin bo'lgan hodisaning nomi nima?
A) Transduktsiya
B) O'zgartirish
C) Konyugatsiya
D) O'chirish
- Hujayra tarkibidagi qaysi modda o'z-o'zidan ko'payishni ta'minlaydi
A) DNK
B) RNK
C) Yadrocha
D) Oqsil
- Qon tarkibiga kiradigan qaysi oqsillar qonning ivishini taminlaydi.
A) fibrinogen, insulin
B) trombin va gemogloblin
C) aktin va miozin
D) fibrinogen va thrombin
- Oqsilarning toksin(zaxar) funksiyasi to'g'ri berilgan javobni toping.
A) qon tarkibiga tashqi muhitdan tushuvchi mikroblarni ko'paytiradi.
B) ayrim organizmlarda dushmanlardan himoyalash maqsadida zaxar ishlab chiqarishi.
C) qon tarkibiga kirgan virus va bakteriyalarni taniydi va faoliyatini kuchaytiradi.
D) odam organizmida imunitet vazifasini bajaradi.
- Qaysi mikroblarning zaxri oqsil tabiatiga ega.
A) qutirish, kuydirgi

B) botulizm, vabo, difteriya.

C) terlama, bo`g`ma

D) vabo, o`lat.

9. Qaysi oqsillar gumoral funsiyani bajaradi.

A) insulin, somatotrop

B) miozin, aktin

C) somatotrop, vasopressin

D) A va C javoblar to`g`ri

10. Oqsillar monomeri haqida to`g`ri ma`lumotni toping?

A) kichik organik modda bo`lib, organik kislotalarning hosilasi deb qaralmaydi.

B) kichik organik modda bo`lib, organik kislotalarning hosilasi deb qaraladi.

C) tarkibida C.O.H.N.kabi elementlar kam uchraydi.

D) kichik organik modda bo`lib, organik aminlarning hosilasi deb qaraladi.

11. Repressor oqsillari quyidagilar uchun kerak:

A) Aminokislotalarni faollashtirish uchun

B) DNK replikatsiyasini tartibga solish

C) Strukturaviy genlarning transkripsiyasini tartibga solish

D) Regulyator genlarning transkripsiyasini tartibga solish

5-amaliy mashg'ulot.

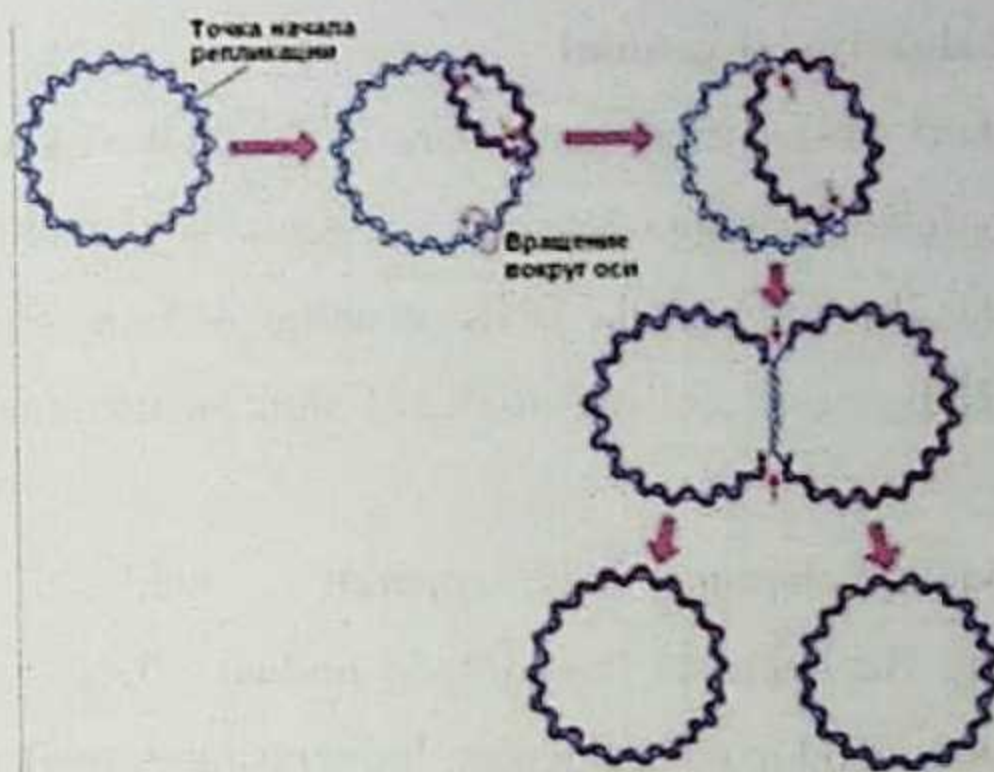
Virus, prokariot va eukariot xujayralari organoidlarining xromosomalari

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.



5.1-rasm. Bakteriyalardagi DNK molekulasining halqa va geper spiral shakli

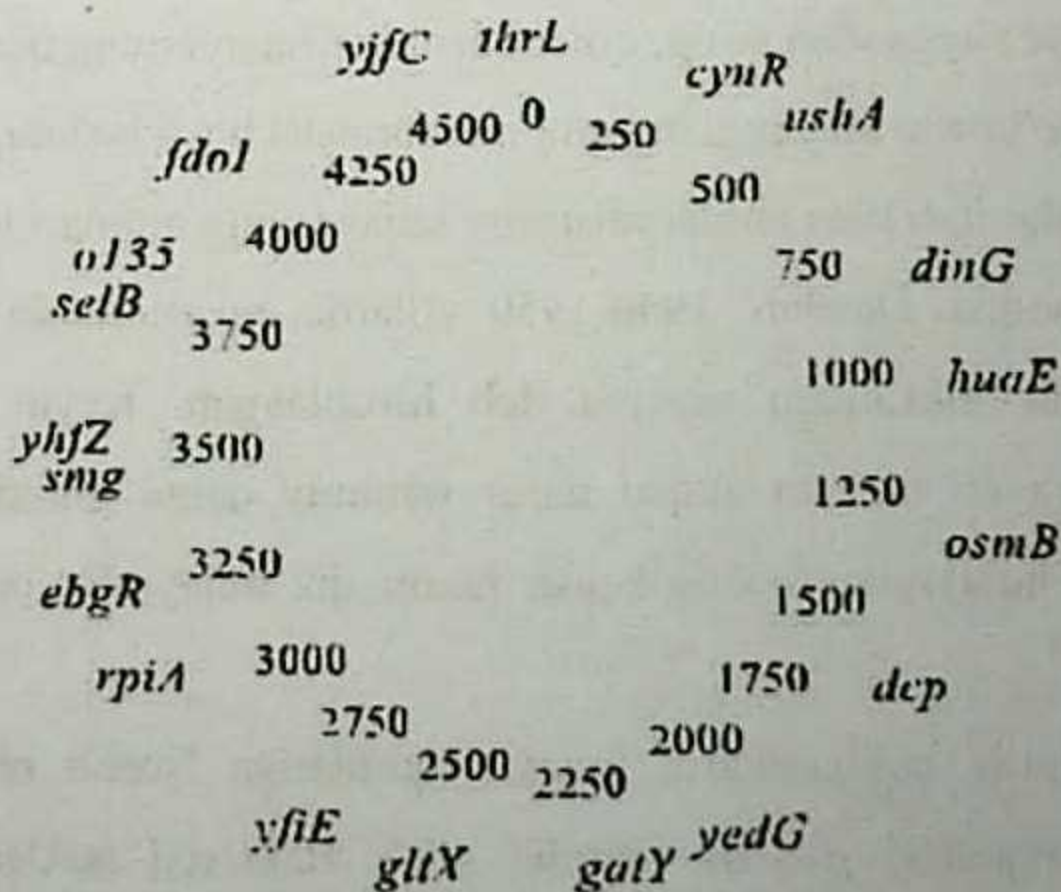
Xromosoma replikatsiyasi bitta aniq nuqtada (replikatsiyani boshlash nuqtasi) boshlanadi va butun xromosomaning replikatsiyasi tugaguniga qadar davom etadi. Shunday qilib, xromosoma replikatsiya birligi - replikondir. Ko'p hollarda va har doim bakteriyalarda xromosoma replikatsiyasi har ikki yo'nalishda bir vaqtning o'zida sodir bo'ladi (3.41-rasm).



5.2-rasm. Halqali DNK replikasiyaning replikasiya nuqtasini kelib chiqishi sxemasi

Viruslar va prokariotlarning xromosoma replikasiyasi tez, daqiqada 30 mkm tezlikda boradi. Prokariotlarda xromosoma hujayra membranasiga biriktirilgan. Mavjud nukleoidning membranaga biriktirilishining sobit nuqtalari replikasiyaning kelib chiqish nuqtasi (orC) va replikasiyaning tugallanish nuqtasi (terC) hisoblanadi.

Viruslar, prokariotlar va hujayra organelalarida xromosoma vazifasini bajaruvchi DNK molekulalarining uzunligi turlicha bo'ladi (3.41-jadval).



5.3-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, replikasiyaning kelib chiqishi (*origiC*) va replikasiyaning tugash nuqtasi (*terC*). Bundan tashqari, ko'rinib turibdiki, "sirg'aluvchi joylar", xususan, hozirda replikasiya 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.

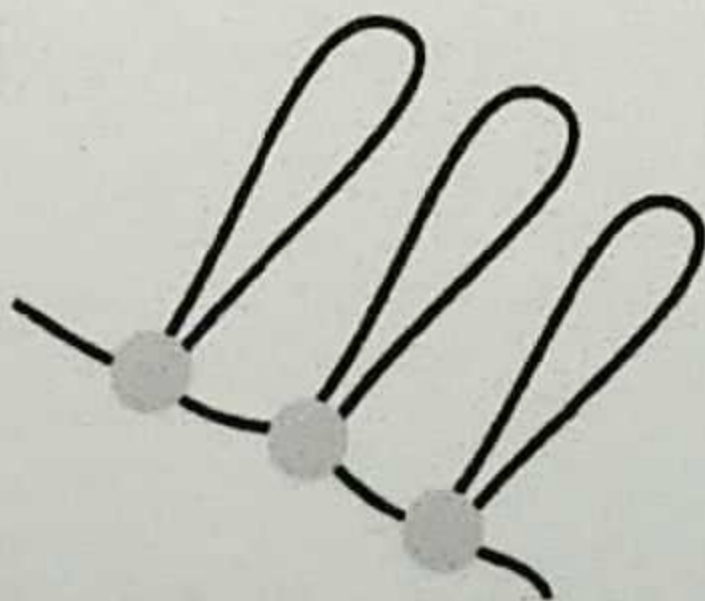
HU oqsili DNKni kondensatsiya qilib, uni nukleosomalarga o'xshash marjonsimon tuzilmalarga o'rashi mumkin. Bu DNK replikatsiyasini rag'batlantiradi. Biroq, E. coli xujayrasidagi bu oqsilning 30 000 dimeri nukleoid DNKning atigi 1/6 qismini "qadoqlash" uchun etarlidir.

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.



5.4-rasm. Bakteriyalarda DNK o'ramining tashkil etilishi

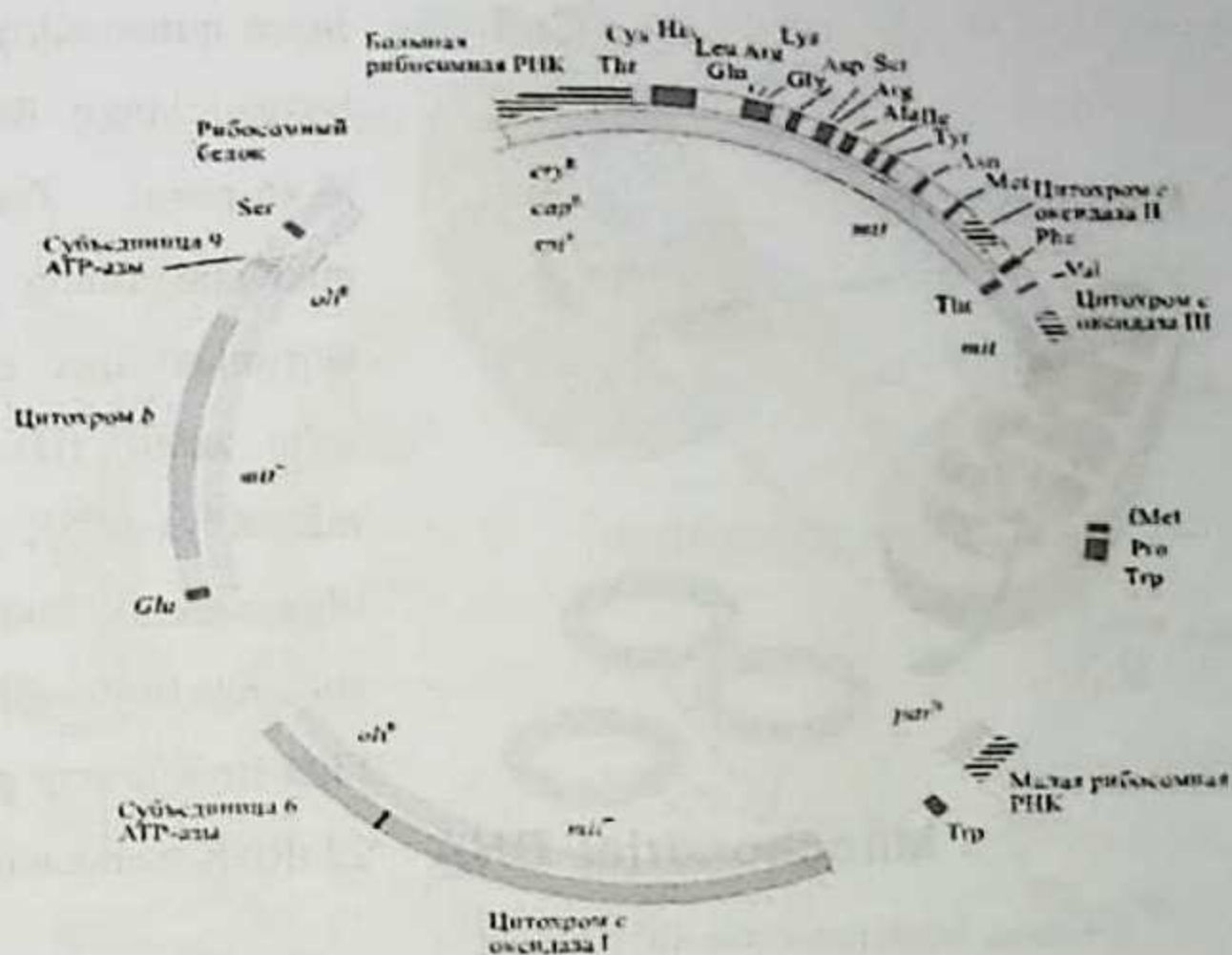
Mitoxondriyal genom

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*-*nap*ning yuqori miqdori tufayli og'irroq bo'ladi.

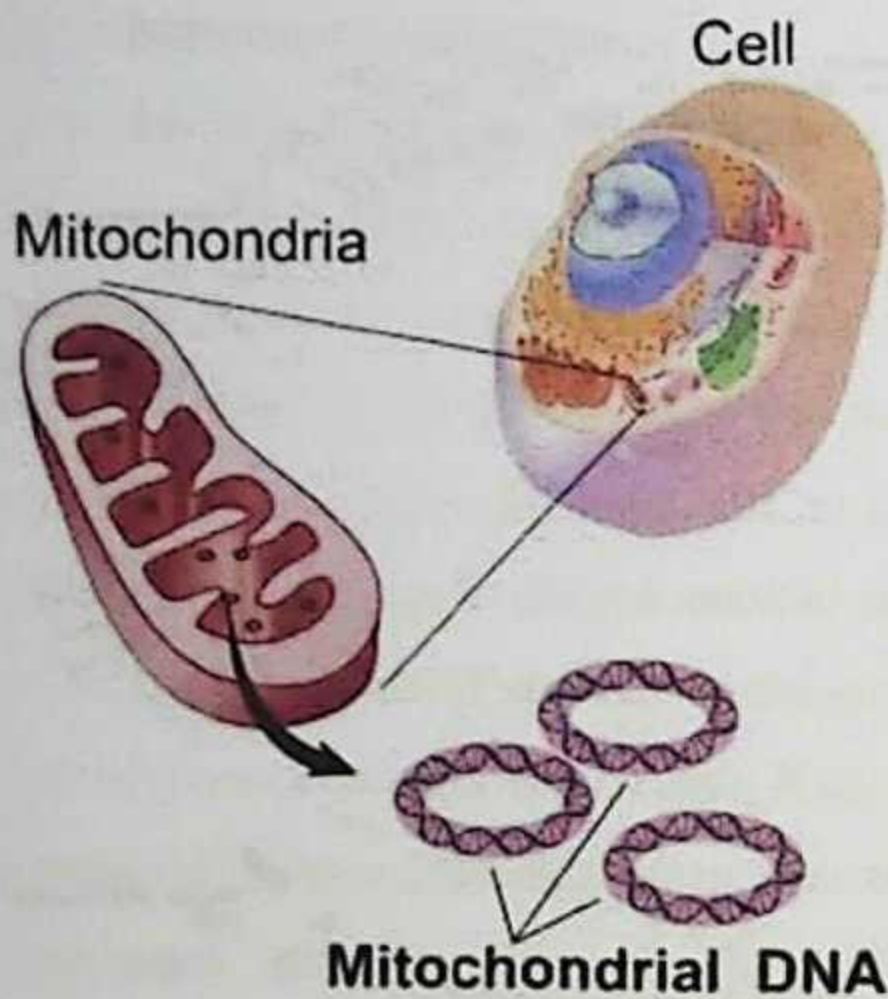
Hayvonlarda mtDNK odatda 20 mjn dan kam; odamlarda 16569 jn, ksenopus va *Drosophilada* 18400 jn. Xamirturushlarda mtDNK hajmi ancha katta - taxminan 80 mjn, o'simliklarda esa undan ham katta - 100-2000 mjn.

Xamirturush mitoxondriyal DNK ning molekulyar genetik xaritasi 5.5-rasmda ko'rsatilgan.



5.5-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 molekulasini 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.



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.

5.6-rasm. Inson mitoxondriyal DNKsi

Jami 37 mitoxondrial gen (13 OF geni, 2 rRNK geni va 22 tRNK geni) yettita kompleks I oqsil subbirliklari, 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 (5.7-rasmga qarang).

so'ng replikasiya beshta tRNK genlari klasterida joylashgan engil zanjirli replikasiyaning (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 replikasiya 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 replikasiyasi 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. Drosophilaning 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.

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.



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 (5.8-rasm) aniqlagan.

Navashin o'zining dastlabki asarlarida xromosomalarning uch turini ajratib ko'rsatadi:

5.8-rasm S. G. Navashin

- 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.

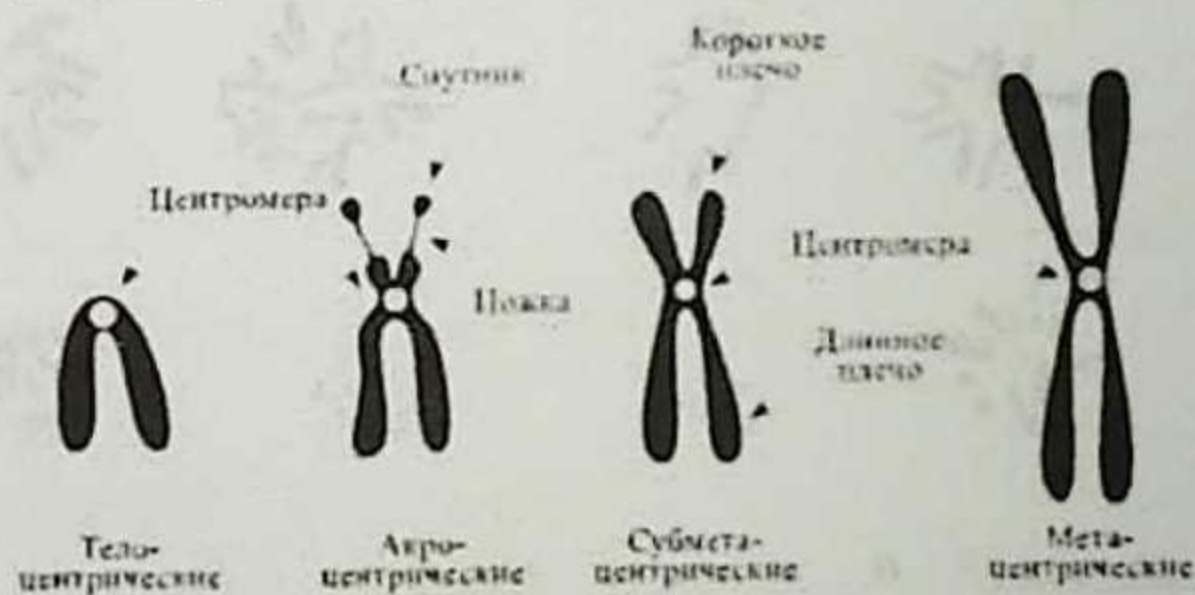
Bu qo'shimchalar S. G. Navashin tomonidan "yo'ldoshlar" (satelles — lot.) deb atalgan. Yadro bo'linishi paytida sun'iy yo'ldoshlar xromosoma tanasining qolgan qismi bilan birga bo'linadi. Shunday qilib, birinchi marta xromosomalarni ularning tuzilishi xususiyatlariga ko'ra aniqlash imkoniyati ko'rsatildi.

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 (5.9-rasm).



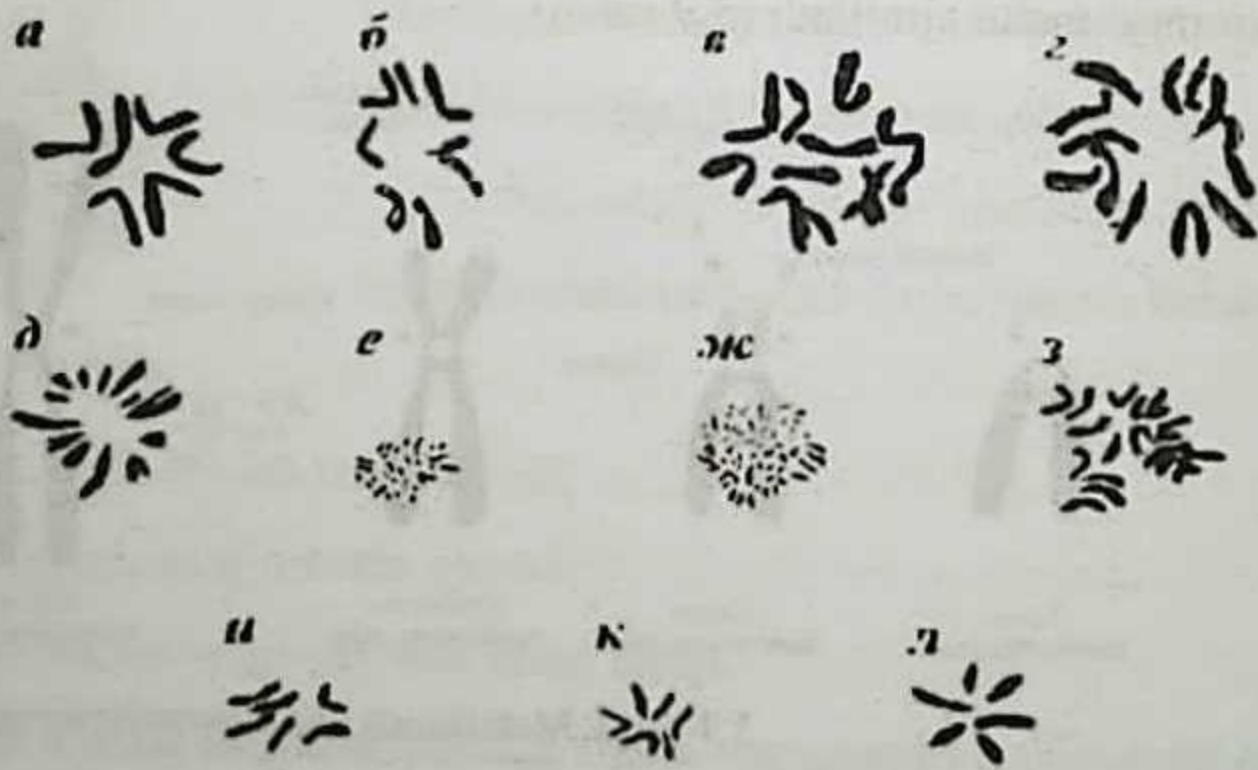
5.9-rasm. Metafazada xromosomalarining turlari

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 (5.10-rasm).



5.10-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.

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.

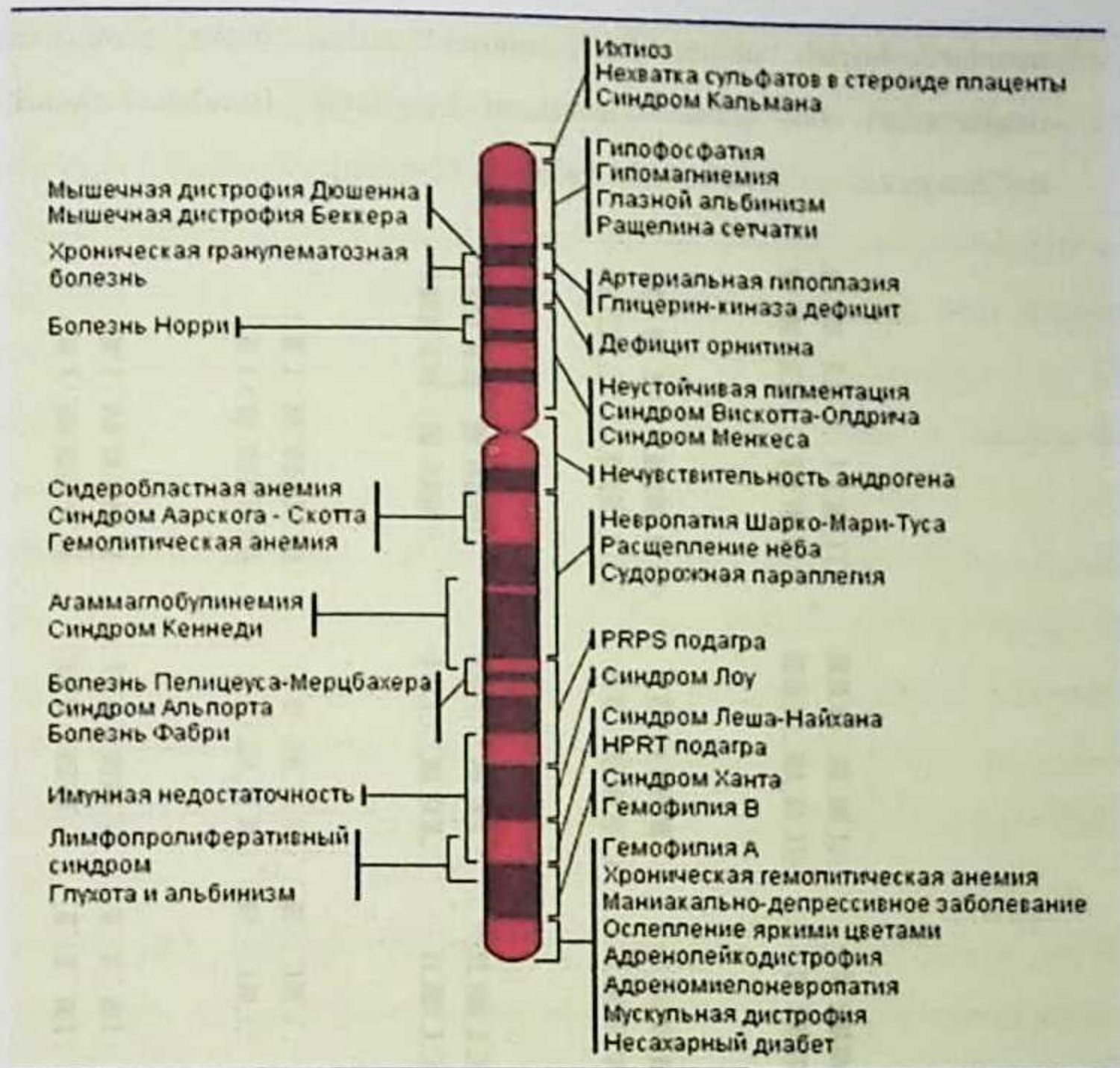
Xromosomalarning differentsial bo'yalishi

1968 yilda T. Kaspersson va uning hamkasblari xromosomalarni kvinakrin (akrixin iprit gazi) bilan bo'yash usulini taklif qilishdi, keyin ularga ultrabinafsha nurlar va fluoressan 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-Romanovski bo'yog'i bilan bo'yaladi. Natijada quyuk 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.



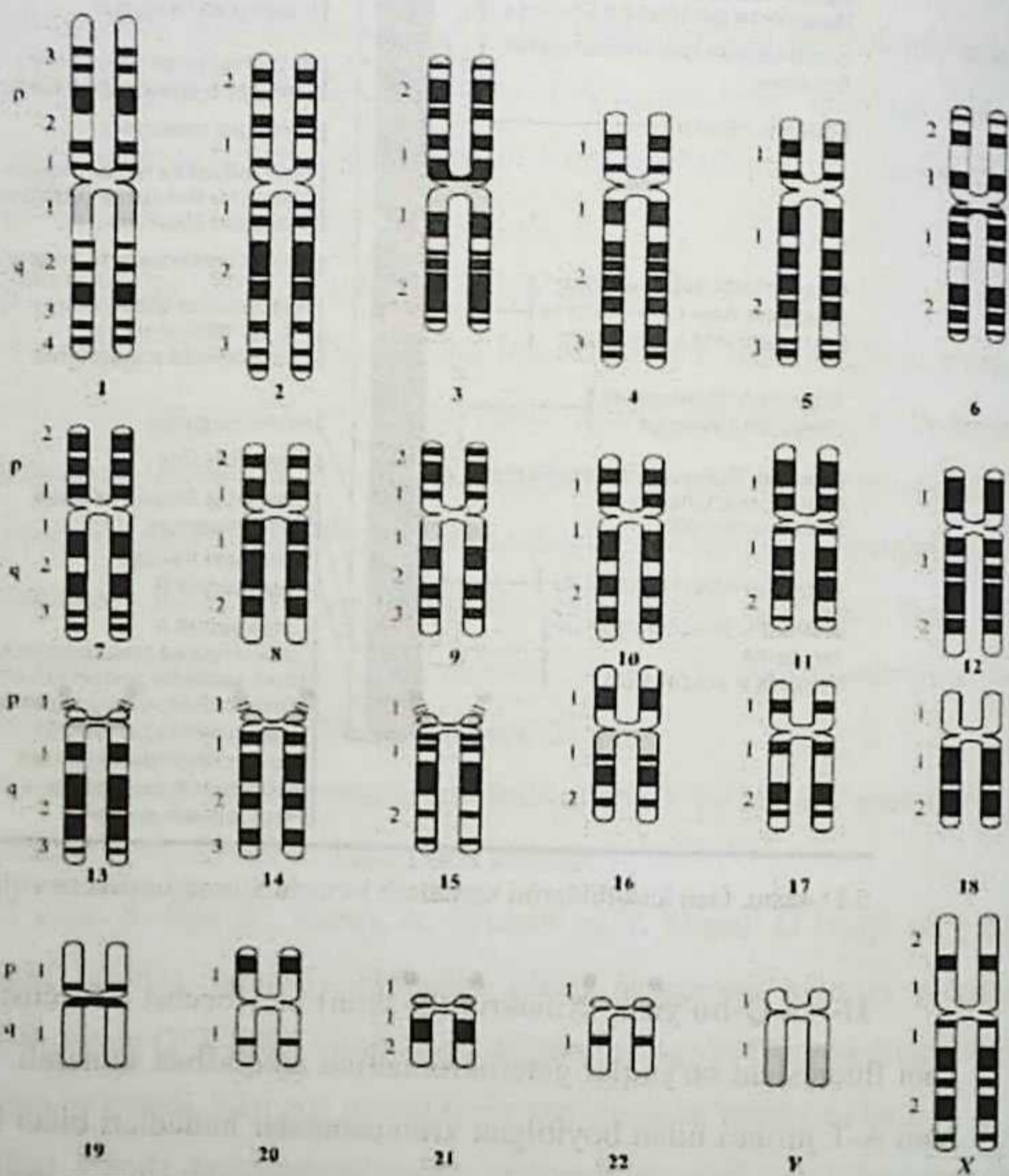
5.11-рasm. Gen kasalliklarini xaritalash birinchi xromosomada tasvirlangan

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 molekulasi 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. (5.11-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 (5.12-rasm).



5.12-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 geteroxromatinni aniqladilar.

Sichqon xromosomalarida denaturatsiya-renaturatsiyadan so'ng DNK Gimza bo'yog'i bilan euxromatinga qaraganda intensivroq bo'yaladi. 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) geterokromatin 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 geterokromatin 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 geterokromatin uchun xos bo'lgan oqsillar paydo bo'lishini hisobga olish kerak.

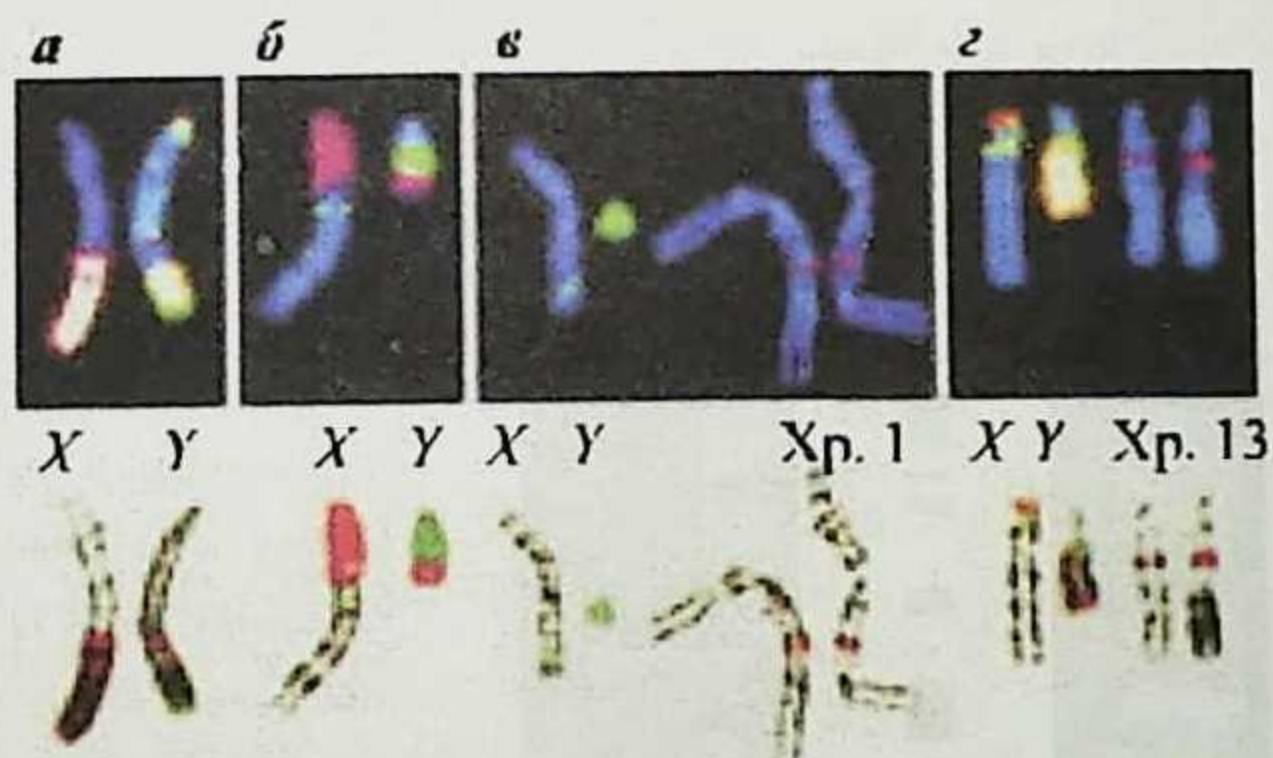
2001 yil fevral oyida chop etilgan Inson genomi loyihasi natijalariga ko'ra, *Homo sapiens* genomik DNKsining taxminan 20% xromosomalarning C-bandlarida lokalizatsiya qilingan.

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 geterokromatinli 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 ftorokromlar 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 problarini 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 (5.13-rasm).



5.13-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)

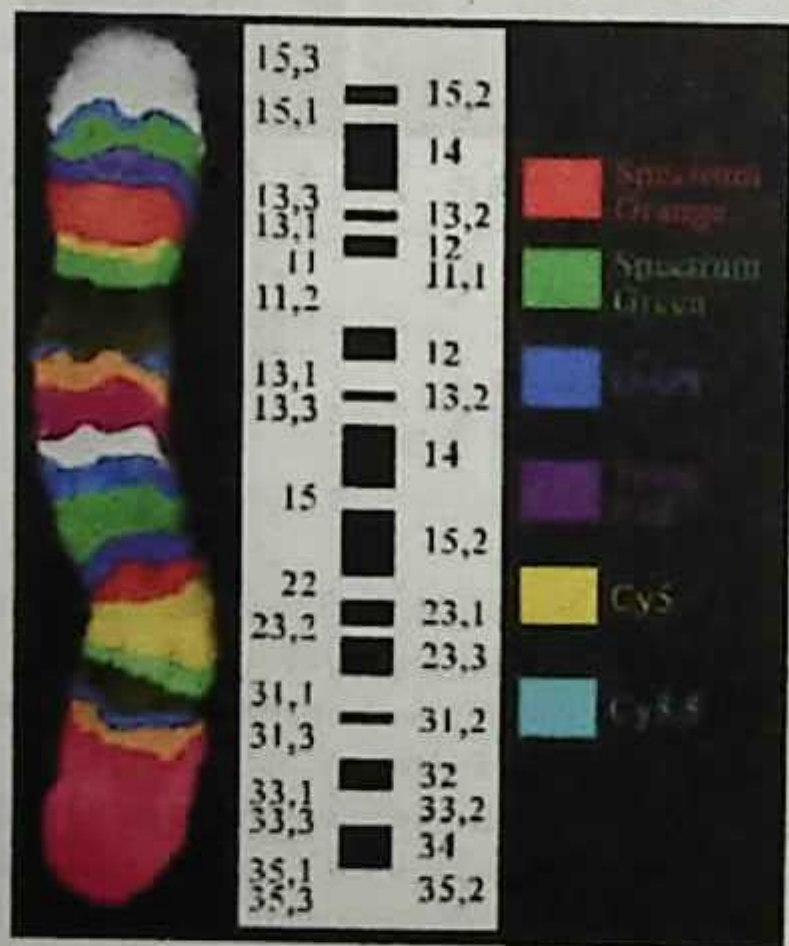
Ushbu ikkita ftoroxromga qo'shimcha ravishda, uchinchisi odatda xromosomalarni umumiy bo'yash uchun ishlatiladi. Shubhasiz, *n* ftoroxromdan foydalanish bir vaqtning o'zida 2"-1 DNK bo'laklarining lokalizatsiyasini aniqlash

imkonini beradi. Ya'ni beshta fluoroxromdan 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 fluoroxrom 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 (5.13-rasm, a). Xromosomalarning bir nechta rang bilan bo'yalishi translokatsiya mavjudligini ko'rsatadi (5.13-rasm, b).

Agar siz butun xromosomadan emas, balki alohida xromosomalarning alohida bo'limlaridan DNK bo'laklari kutubxonasi tuzsangiz, unda siz ushbu bo'limlarning holatini aniqlashingiz mumkin (5.14-rasm).



5.14-rasm. Insonning beshinchi xromosomasining ko'p rangli chizig'i [Ferguson-Smit, 1997. Maldan: Rubtsov, Karamysheva, 2000]. Chap tomonda FISH natijalariga ko'ra 22 ta chizikli "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 akrosentriklarning 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.Dubin 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.

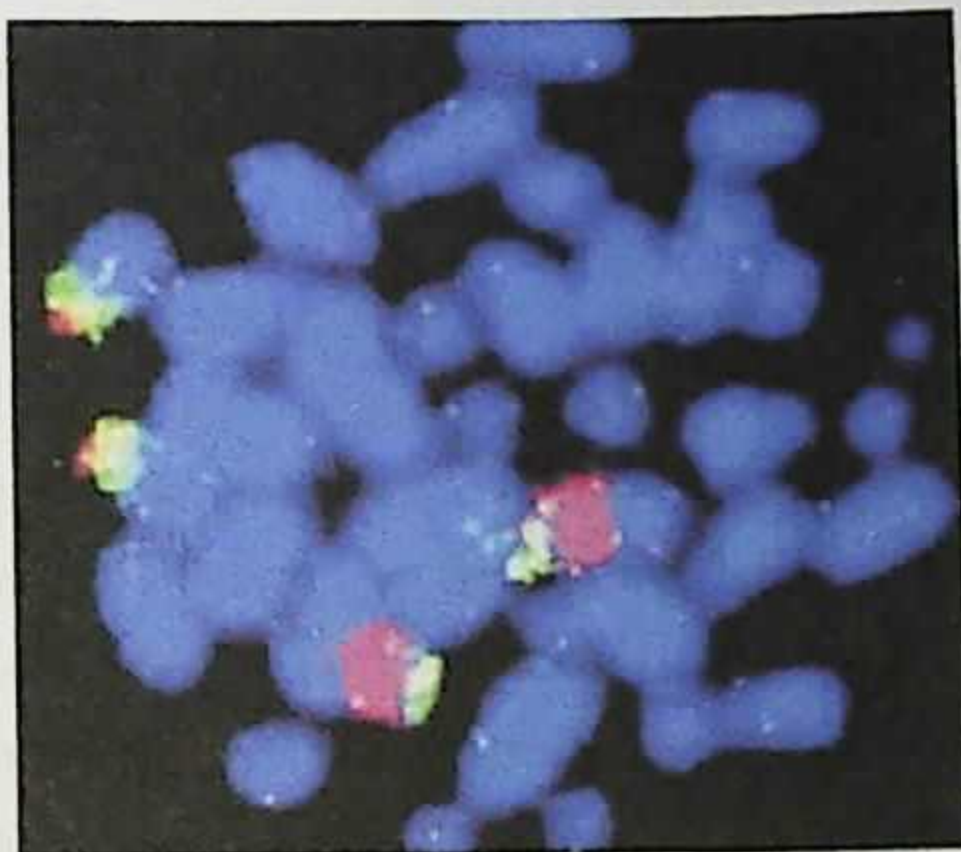
Erkaklarda karyotip ikki juft autosomalar, 4-X va 4-Y, ya'ni oltita xromosomani o'z ichiga oladi. Shunday qilib, uch juft xromosomalir paydo bo'ldi. Ikki yil o'tgach, besh juft xromosomalir qini yaratish natijalari e'lon qilindi, unda 3 juft normal xromosomalar (X, ikkinchi va to'rtinchi), shuningdek 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 orangutanda 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. bodynogasterda* 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

5.15-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 xromosomalarining 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. Chironomusning 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 konservativizmning quyidagi turlari aniqlangan:

1) konservativ sinteniya, ikki turdagi ikki yoki undan ortiq gomologik genlar bir xil xromosomada joylashganda va ular qanday tartibda va qanday asintenozi 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.

Konservativizmning 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 gomeologik 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 gomeologiyaning 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 quyuvlashgan 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 xromosentrlar deb atalgan intensiv bo'yalgan materialning quyqalarini topdilar. E.Xeyts xromosomalarining geteropiknotik hududlari va fazalararo xromosentrlarning xulq-atvorini tahlil qilib, xromosomalarining zich, kuchli rangli hududlari o'z zichligini saqlab, telofazada dekonpensatsiyalanmaydi, degan xulosaga keldi. Keyingi interfazada ular xromosentrlarni 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. melanogaster*da 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 eukromatik qo'llarida topilgan.

Ular geteroxromatinning eukromatinga 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 eukromatindan ajratib turadigan bir qator xususiyatlarga ega.

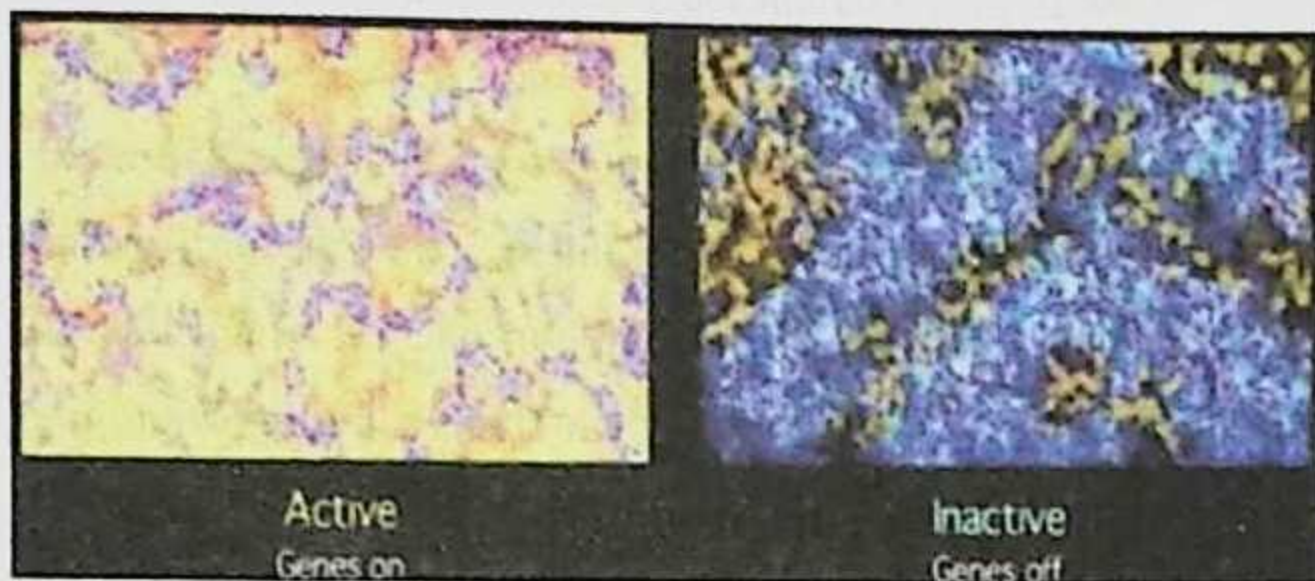
Xromatinning siqilishi

Heitzning fikriga ko'ra, erta profilaktikadan boshlab, xromosomalarning geteroxromatik hududlari osongina ko'rinadigan bo'ladi va eukromatik hududlardan yanada qizg'in rangda farqlanadi. Metafazaning oxirida bu farqlar yo'qoladi.

Telofazada eukromatik hududlar dekompaksiyalanadi, 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 xromosentrlar deb ataladi (5.16-rasm).

Эухроматин/Гетерохроматин



5.16-rasm. Euxromatin va geteroxromatinning farqli ko'rinishi

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 xromosentrlar 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 replikasiya 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 konyugatsiyasi

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 xromosentrlarning mavjudligini ko'rsatadi.

Erta profilaktika davrida geteroxromatin hududlari hali ham xromosentrga 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 konyugatsiyasi 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 *Drosophila* da perisentromerik geteroxromatin hududlari zich quyruq rangli tanaga birlashgan holda ko'rinadi, uni *xromosentr* deb ham atashadi. Bunday xromosentrlar ko'plab turlarda tasvirlangan.

Xromosentr meyozi profilaktikasida xromosomalarining yo'nalishida rol o'ynashi mumkin bo'lgan tuzilma ekanligiga ishoniladi. *Drosophila* erkaklaridagi meyozi birinchi bo'linishida gomologik bo'lmagan X- va Y-xromosomalarining konyugatsiyasi geteroxromatinda joylashgan maxsus joylar hisobiga amalga oshiriladi.

Geteroxromatinning yadro qobig'i bilan aloqalari

Interfazali xromosomalarning geteroxromatindan tashkil topgan xromosentrlar yadro konvertida joylashgan.

Mitotik bo'linish jarayonida yadroning ichki membranasi bilan geteroxromatin mintaqalarining aloqasi prometafazaga qadar saqlanadi.

Geteroxromatin 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 [Prokofyeva Belgovskaya, 1986].

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 induksiya qilingan uzilishlarning taxminan 80% geteroxromatinda xaritalanganligini ko'rsatdi.

Kechikkan replikatsiya

Meltemplus differentialis chigirtkasining spermatotsit hujayralariga H-timidin kiritilgandan so'ng yorliqning radioavtograflarda taqsimlanishini o'rganib, 1959 yilda A. Lima de Faria 4 turdagi etiketkalarni aniqladi.

Ba'zi hujayralarda yorliq butunlay yo'q edi, hujayralarning boshqa qismida prekursorning kiritilishi faqat autosomalarning euxromatinida, 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 replikatsiyasining 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 replikatsiyani namoyon qiladi. Konstitutsiyaviy geterokromatinning hududlarida DNK replikatsiyasining

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 replikatsiya tugallanadi va u yana ixcham bo'ladi.

Achitqi zamburugida DNK replikatsiya taqvimi bo'yicha ma'lumotlarni tahlil qilish natijalariga ko'ra, turli xil replikatsiya 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.

5-mashg'ulot uchun vaziyatli masalalar

1. Jadvallardan foydalanib, gen, xromosoma va genom mutatsiyalarining turlari, ularning paydo bo'lishining genetik mexanizmlari va odamlar uchun oqibatlarini tahlil qiling. Xromosoma mutatsiyalarining asosiy turlarini daftaringizga chizing. Xromosoma kasalliklarining tasnifini va ular bilan kasallangan odamlarning kariotiplarining xususiyatlarini tahlil qiling.

2. Nazariy materialni mustahkamlash uchun quyidagi vazifalarni bajaring:

a) disentrik xromosomalarga ega bo'lgan odamning karyotipi uchun fotosuratga qarang; ushbu bemorda qanday xromosoma mutatsiyasi sodir bo'lganligini tushuntiring;

b) Daftaringizga aberrant xromosomalarni chizing, 1-rasm (yoki tarqatma rasm) yordamida mutatsiya turini aniqlang.

v) 21-xromosomaning 13-xromosomaga ko'chirilishi bilan mutanosib genotipga ega bo'lgan, fenotipik jihatdan sog'lom ayolda sog'lom va kasal bolalar tug'ilishi haqida o'z fikringizni bildiring. Ushbu juft xromosomalardan qanday gametalar hosil bo'ladi? Nasl qanday genotiplarga ega bo'lishi mumkin?

d) Quyidagi jadvalni to'ldiring:

Jinsiy xromosoma anomaliyalari

Jinsiy xromosomalarga ko'ra tuxumning genotipi	Jinsiy xromosomalarga ko'ra sperma genotipi	Jinsiy xromosomalarga ko'ra zigotaning genotipi	Sindrom nomi	Jinsiy xromatin to'plamlari soni
XX	X			
0	X			
XX	y			
0	y			

3 Genetik muammolarni hal qiling.

a) DNKning AGCTAG kodlash zanjirida qanday o'zgarishlar sodir bo'lganligini aniqlang: agar transkripsiya qilingan mRNK quyidagi nukleotidlar ketma-ketligiga ega bo'lsa:

a) USUTS, b) USGaUS, c) UGSAUC, d) USAAUS, e) USGCAG.

b) Quyidagi hollarda qaysi xromosoma mutatsiyasi sodir bo'lganligini aniqlang, agar dastlabki xromosoma ABCDEF quyidagi bo'limlarga ega bo'lsa

a) ABDEF; b) ABCDE; c) ASVDEF; d) ASVEDF; e) ABCSDEF

4. Genom mutatsiyalarning paydo bo'lish mexanizmlari bo'yicha muammolarni hal qiling:

1. Ayolda oogenez davrida 13-xromosomaning ajralmasligi sodir bo'ldi. Bolalarda qanday oqibatlarni kutish mumkin? Kariotiplari va oqibatlarini yozing.

2. Oogenez davrida ayolda X xromosomasining disjunktsiyasi sodir bo'ldi. Bolalarda qanday oqibatlarni kutish mumkin? Dizyunksiyaning kariotiplari va oqibatlarini, sindromlarning nomlarini yozing.

5. DNK replikatsiyasi bosqichlarini va replikatsiya jarayonida ishtirok etuvchi fermentlarni mosini toping:

1 DNK molekulasi vodorod aloqalarini kesish [1] Helikaz

2 replikatsiya paytida qiz zanjirining sintezi	[2] DNK polimeraza
3 Replikatsiya primeri	[3] RNK primazasi
4 Okazaki fragmentlari bilan o'zaro bog'lanish	[4] Ligase
	[5] Telomeraza
	[6] RNK polimeraza

Mavzuga oid test savollari

1. DNK replikatsiyasining boshlang'ich nuqtalari nima deb ataladi?
 - A) operon
 - B) replika
 - C) ori-bo'limlar (kelib chiqishi)
 - D) promoter
2. Turli transkriptlarning RNKlari bog'langan splaysning shakli:
 - A) trans-splaysing
 - B) o'zaro eksklyuziv qo'shilish
 - C) kassetani ulash
 - D) eksklyuziv qo'shilish
3. 70-yillarning boshlariga qadar xromosomalarni bo'yashning qanday usuli qo'llanilgan?
 - A) rutinli;
 - B) molekulyar sitogenetik;
 - C) differentsial.
 - D) mozaik
4. Xromosomalarning differentsial bo'yalganida och bo'yaladigan chiziqlari:
 - A) geteroxromatin
 - B) euxromatin
 - C) bo'yalish xatosi
 - D) xiazma.
5. Axromatin ipining asosiy vazifasi nimadan iborat:

- A) sentrosomalar - hujayra bo'linishi bog'langan organellalarning shakllanishi;
- B) meioz va mitozda xromosomalar harakatining tashkil etilishi;
- C) telofazada qiz hujayralar hosil bo'lishida hujayra membranasining hosil bo'lishi.
- D) to'g'ri javob yo'q

6. DNK polimeraza fermenti ishtirokida DNKning takrorlanishi qanday nomlanadi?

- A) Replikatsiya
- B) Transkripsiya
- C) Transduksiya
- D) Transfarmasiya

7. Xromosomalarning spirallanishi katta biologik ahamiyatga ega, chunki:

- A) DNK faol emas
- B) Eshittirish reaksiyalari tezlashadi
- C) Transkripsiya reaksiyalari sekinlashadi
- D) DNK faollashadi

8. Antikodon - bu:

- A) T-RNK nukleotidlari
- B) R-RNK nukleotidlari
- C) Pro-mRNK nukleotidlari
- D) DNK nukleotidlari

6- mavzu. Jins aniqlanishining genetik asoslari. Jins aniqlanishining Balans nazariyasi. Sut emizuvchilarda jinsning aniqlanishi

Jinsni aniqlash - organizmning jinsiy xususiyatlari rivojlanadigan biologik jarayon. Organizmlarning aksariyat turlari ikki jinsga ega. Ba'zida ikkala jinsning xususiyatlarini birlashtirgan germafroditlar ham mavjud. Ba'zi turlar faqat bitta jinsga ega va urg'ochi bo'lib, partenogenez orqali urug'lanmasdan ko'payadi, bu davrda faqat urg'ochilar ham tug'iladi.

Jinsni aniqlash mexanizmlari variantlari

Ko'p hollarda jins genetik jihatdan aniqlanadi. Jinsni genetik aniqlash hayvonlar va o'simliklarda jinsni aniqlashning eng keng tarqalgan usuli bo'lib, jinsni bir yoki bir nechta autosomal genlarning qator allellari orqali aniqlash mumkin yoki jinsni aniqlash jinsni belgilovchi genlarga ega jinsiy xromosomalar yordamida amalga oshirilishi mumkin. Xromosoma jinsini aniqlashda erkak va urg'ochi jinsdagi xromosomalar to'plami odatda geteromorfizmga ko'ra farqlanadi, jins esa jinsiy xromosomalar birikmasi bilan aniqlanadi: XY, ZW, X0, Z0. Boshqa hollarda, jins atrof-muhit omillari bilan belgilanadi. Misol uchun, barcha timsohlar, ba'zi kaltakesaklar, toshbaqalar, baliqlar va tuataralarda jins individual rivojlangan haroratga bog'liq. Chumolilar, asalarilar, ari va boshqa ba'zi hasharotlar boshqa mexanizmga bog'liq, ya'ni jinsi xromosoma to'plamlari soniga bog'liq. Gaploid erkaklar urug'lanmagan tuxumdan, diploid urg'ochi esa urug'lantirilgan tuxumdan rivojlanadi. Ba'zi turlar qat'iy jinsiy aloqaga ega emas va tashqi stimullar ta'sirida uni o'zgartirishi mumkin. Jinsni aniqlash mexanizmlarining ayrim tafsilotlari hali to'liq tushunilmagan.

Jinsni aniqlashni jinsni farqlashdan ajratish kerak. Yuqorida aytib o'tilgan mexanizmlarning har biri bilan jinsni aniqlashdan so'ng, jinsiy farqlanish boshlanadi. Ushbu ishga tushirish, qoida tariqasida, asosiy gen - jinsiy lokus tomonidan amalga oshiriladi, shundan so'ng qolgan genlar kaskad mexanizmi bilan jarayonga kiritiladi.

Jinsni aniqlash mexanizmlarining tasnifi

Organizmning jinsi urug'lanish vaqtiga nisbatan turli bosqichlarda aniqlanishi mumkin, bunga qarab jinsni aniqlashning 3 turi ajratiladi:

Jinsni aniqlashning progam usuli - jins ovogenez jarayonida urug'lanishdan oldin tuxumning xossalariga ko'ra amalga oshadi, progam jinsini aniqlash oz sonli hayvonlarda sodir bo'ladi. Bu guruh jinsini ularning tuxum hujayralari urug'langanidan keyin, ya'ni rivojlanish davridagina aniqlasa bo'ladi;

Jinsni aniqlashning singam usuli jinsni aniqlash urug'lantirilganda sodir bo'ladi va jins genetik jihatdan aniqlanadi. Bu guruh jinsini ularning tuxum

hujayralari urug'langan paytida aniqlash mumkin bo'lgan organizmlar kiradi (sut emizuvchilar, drozofila va xokazo).

Jinsni aniqlashni epigam (metagam) usuli embrionning jinsi urug'lantirilgandan keyin belgilanadi va atrof-muhit omillariga bog'liq bo'lib, bu modifikatsiya o'zgaruvchanligi sifatida qaralishi mumkin. Masalan dengiz chuvalchangining (*Bannelia viridis*) endigina tug'ilgan lichinkalarida jins hali aniq bo'lmay, ularning qaysi jinsga mansub bo'lishligi muhit sharoitiga bog'liq. Agar lichinkalar urg'ochi chuvalchangining tumshug'iga yopishib olsa va keyinchalik ona organizmiga kirib, u yerda parazitlik qilib yashasa, bunday lichinkadan erkak chuvalchanglar paydo bo'ladi. Erkak chuvalchanglar urg'ochisiga qaraganda juda kichkina bo'ladi. Agar lichinkalar ona chuvalchangini tashlab boshqa joyga suzib ketib erkin yashasalar, kelajakda ulardan urg'ochi chuvalchanglar paydo bo'ladi. Ona chuvalchang tumshug'ida yopishib turgan lichinkalarni sun'iy usulda o'stirilsa, ulardan intersekslar (ikkala jins oralig'idagi organizmlar) chiqadi. Demak, lichinkalarda jinslarni belgilovchi genlarning ta'siri muvozanatda bo'lib, ular muhit ta'siridagina erkak yoki urg'ochi jins belgisini yuzaga chiqaradi

Jinsni aniqlash dasturi

Yuqorida aytib o'tilganidek, progam jinsini aniqlash urug'lantirishdan oldin, tuxum shakllanishi jarayonida sodir bo'ladi. Bu, masalan, rotiferlarda kuzatiladi. Ular ikki xil tuxum hosil qiladi: katta, ikkita xromosoma to'plami (diploid), katta hajmdagi sitoplazma, va kichik bitta - gaploid xromosoma to'plami. Gaploid urug'lanmagan tuxumlardan gaploid erkaklar rivojlanadi va gaploid gametalar hosil qiladi. Agar gaploid erkak gaploid tuxumni urug'lantirsa, urg'ochi rivojlanadi. Urg'ochilar ham yirik diploid tuxumlardan rivojlanadi, lekin bu holda ular urug'lanish natijasida emas, balki partenogenetik, ya'ni urug'lantirmasdan paydo bo'ladi. Shunday qilib, diploid tuxumdan rivojlanayotgan individning jinsi tuxum hosil bo'lish bosqichida aniqlanadi (bu bosqichda uning diploidligi paydo bo'ladi), kichik tuxumdan rivojlanadigan individning jinsi esa uning u urug'lantiriladimi yoki yo'qmi.

Xromosoma jinsini aniqlash

O'simliklar va hayvonlarda jinsni aniqlashning eng keng tarqalgan xromosoma mexanizmi. Qaysi jins geterogametik ekanligiga qarab, xromosoma jinsini aniqlashning quyidagi turlari ajratiladi:

urg'ochilari gomogametik, erkaklari geterogametik

ayol XX; XY erkaklar

ayol XX; erkak X0

urg'ochilari geterogametik, erkaklari gomogametik

ayol ZW; ZZ erkaklar

ayollar Z0; ZZ erkaklar

Gomogametik jinsdagi shaxslarda barcha somatik hujayralarning yadrolarida diploid autosomalar to'plami va ikkita bir xil jinsiy xromosomalar mavjud bo'lib, ular XX (ZZ) sifatida belgilanadi. Bu jinsdagi organizmlar faqat bitta sinfning gametalarini hosil qiladi - bitta X (Z) xromosomasini o'z ichiga oladi. Geterogametik jinsdagi shaxslarda har bir somatik hujayra, autosomalarning diploid to'plamiga qo'shimcha ravishda, X va Y (Z va W) sifatida belgilangan har xil sifatdagi ikkita jinsiy xromosomani yoki faqat bitta - X (Z) o'z ichiga oladi (keyin xromosomalar soni toq bo'ladi). Shunga ko'ra, ushbu jinsdagi shaxslarda gametalarning ikkita sinfi hosil bo'ladi: X / Z xromosomalari va Y / V xromosomalari, yoki X / Z xromosomalari bo'lgan va hech qanday jinsiy xromosomalar bo'lmagan [5].

Ko'pgina hayvon va o'simlik turlarida urg'ochi gomogametik, erkak esa geterogametikdir. Bularga sutemizuvchilar, ba'zi hasharotlar, ba'zi baliqlar va ba'zi o'simliklar va boshqalar kiradi.

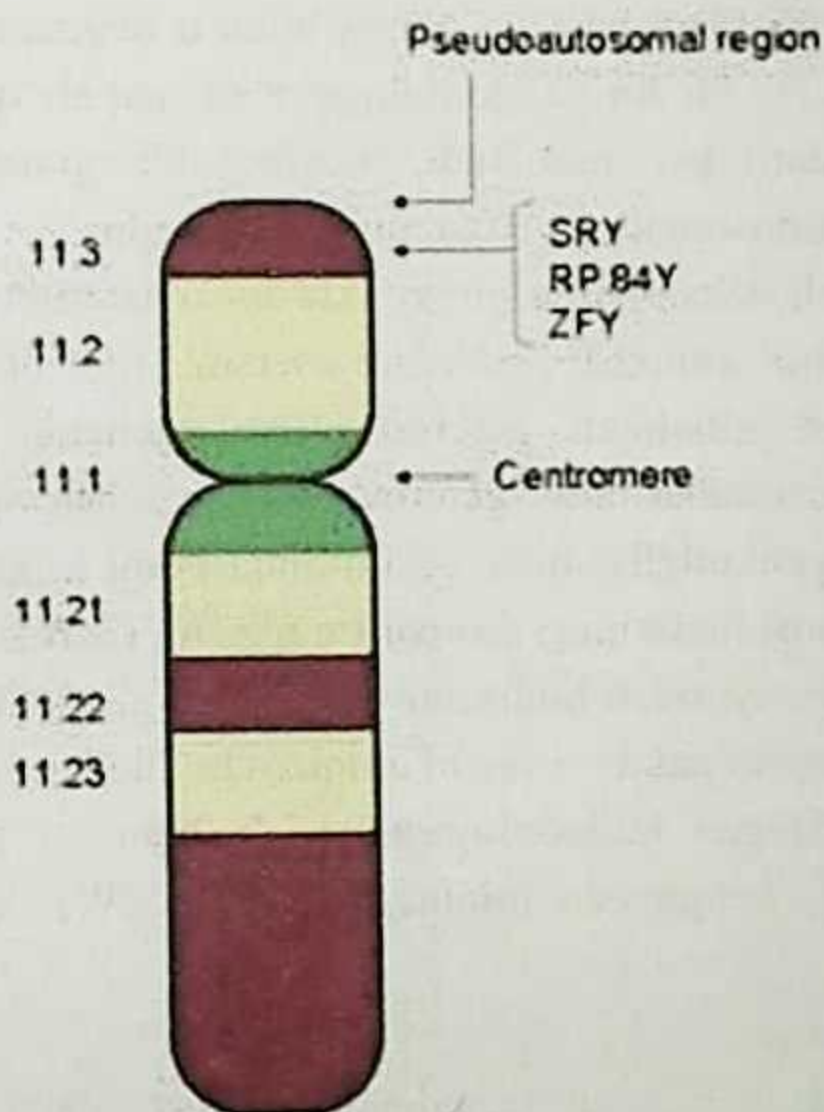
Qushlar, kapalaklar va ba'zi sudralib yuruvchilar gomogametik erkaklar va geterogametik urg'ochilarga ega.

Jinsiy xromosomalarning kelib chiqishi

Jinsiy xromosomalar juda o'xshash bo'lishi mumkin, faqat kichik maydonda farqlanadi (gomomorf), lekin ko'p hollarda jinsiy xromosomalar geteromorf bo'ladi. Ikkinchi holda, jinsiy xromosomalardan biri katta va genlarga boy (X yoki Z), ikkinchisi esa oz sonli genlarni, kengaytirilgan geteroxromatin hududlarini o'z ichiga oladi va kichik o'lchamga ega (Y yoki W). Geteromorf jinsiy xromosomalar meyo davrida sinaps va rekombinatsiyaga qodir emas, psevdautosomal deb ataladigan kichik hududlar bundan mustasno.

Zamonaviy tushunchalarga ko'ra, jinsiy xromosomalar bir juft gomolog autosomal xromosomalardan paydo bo'lgan. Bu xromosomalarning jinsiy xromosomalarga aylanishida asosiy sabab ularda krossingover bostirilgan mintaqaning, ya'ni protogonosomalarda rekombinatsiya sodir bo'lmaydigan hududning paydo bo'lishi edi. Taxminlarga ko'ra, bu hudud ikkita genni o'z ichiga olgan bo'lib, ulardan biri jinsni aniqlaydi, ikkinchisi esa jinsiy antagonizmga ega edi, ya'ni bu allelgenlar jinslarning yuzaga chiqishiga teskari ta'sir ko'rsatdi. "Qulflangan" krossoverga ega bo'lgan mintaqa Y (W) xromosoma allellarida birlashtirilgan, bu ikki gen, geterogametik jinsni belgilovchi allel shunday tarzda ikkinchi genning alleli bilan barqaror kombinatsiyada bo'lib chiqdi, bu esa ushbu jinsning mosligini oshiradi Y (W) xromosomasida ushbu ikki genning allellarini shunday birlashtirdiki, geterogametik jinsni belgilovchi allel ikkinchi alleli gen bilan barqaror kombinatsiya bo'lib chiqdi, bu esa jinsning mosligini oshiradi. Y (W) xromosomasining rekombinatsiyalanmaydigan hududi, qoida tariqasida,

keyinchalik kengayib, vaqt o'tishi bilan mutatsiyalarni to'playdi, bu asosan Muller mexanizmi tufayli amalga oshadi. Muller mexanizmidan tashqari, fon tanlash, Hill-Robertson effekti va ko-transport effekti kabi boshqa jarayonlar ham Y(V) xromosoma mutatsiyalarining to'planishiga hissa qo'shgan. Zararli mutatsiyalarning to'planishi Y (V) xromosomalarining degeneratsiyasiga olib keldi: ular ko'proq geteroxromatik, genetik jihatdan inert bo'lib, ulardagi funksional genlar soni tez kamayib ketdi. Shu bilan birga, gomogametik jinsdagi shaxslarda bir xil xromosoma bilan rekombinatsiya qilish qobiliyatiga ega bo'lgan asl autosomal juftlikdan ikkinchi xromosoma asl gen tarkibini saqlab qoldi.



6.1-rasm. Inson Y xromosomasi

Sutemizuvchilar guruhidagi jinsiy xromosomalarni qiyosiy o'rganish jinsiy xromosomalarning morfologiyasiga ta'sir ko'rsatadigan yana bir mexanizmni ko'rsatishga imkon berdi. 1995 yilda Avstraliya Milliy universiteti professori Jenni Marshall Graves proto-gonosomalar kichik bo'lib, turli xil autosomalarning fragmentlarini qo'shishning bir necha tsikllari natijasida kattalashgan, so'ngra Y xromosomasida bu fragmentlarning parchalanishi haqida faraz qildi. Ushbu gipotezaga ko'ra, meyoziyning I profazasida sinaps qilish qobiliyatini saqlaydigan psevdautosomal hududlar gonosomalarga qo'shilgan oxirgi fragmentlardir.

Sutemizuvchilar, qushlar va ilonlarda amniota guruhidagi XY va ZW jinsiy xromosomalarining evolyutsiyasiga oid umumiy qabul qilingan nuqtai nazar shundan iboratki, ular jinsi harorat bilan aniqlangan ajdodlar sudralib

yuruvchilarning turli autosomal juftlaridan mustaqil ravishda paydo bo'lgan. Shu bilan birga, sutemizuvchilar jinsni aniqlash uchun XY tizimini, ilonlar va qushlar esa ZW tizimini mustaqil ravishda ishlab chiqdilar.

Sutemizuvchilarda asl autosomal juftlikdan bitta xromosoma - hozirgi Y xromosoma - SOX3 genida mutatsiyaga uchradi, buning natijasida u SRY geniga aylandi va sobiq autosoma jinsni aniqlay boshladi. Ushbu mutatsiyadan so'ng, SRY o'z ichiga olgan proto-Y xromosoma joyi intraxromosomal qayta tashkil etish, ya'ni xromosoma inversiyasi bilan tutilgan. Bu ushbu hududda rekombinatsiyani taqiqlashga olib keldi. Rekombinatsiya uchun sherik yo'qligi sababli Y-xromosoma mutatsiyalarni to'plashni boshladi va vaqt o'tishi bilan u degeneratsiyaga uchradi. X- va Y-xromosomalarning bir-biriga gomologiyasini saqlab qolgan hududlari, psevdautosomal hududlar deb nomlandi, keyinchalik genetik materialning autosomalardan biridan gonosomalarga o'tkazilishi natijasidir.

Shunday qilib, turli taksonlarda jinsiy xromosomalarning qiyosiy tahlili ularning asosiy belgilarini aniqlash imkonini beradi: morfologik va genetik darajada o'zini namoyon qiladigan geteromorfizm; genetik inertsiyaga olib keladigan Y (W) xromosomalarning geterokromatizatsiyasi; psevdautosomal hududlar va jinsni aniqlovchi allellar bilan rekombinatsiyani to'xtatish hududining mavjudligi; X (Z) - xromosomalarning dozasini qoplash. Y (W) xromosomalarni izolyatsiya qilish uchun evolyutsion hodisalar ketma-ketligi quyidagi bosqichlarni o'z ichiga oladi: bir juft autosomalalar \rightarrow jinsni aniqlovchi allellarning paydo bo'lishi \rightarrow rekombinatsiya taqiqlangan hududning paydo bo'lishi \rightarrow rekombinatsiyani taqiqlash chegaralarining kengayish mintaqasi \rightarrow Y (W) xromosomasining degeneratsiyasi.

XY jinsini aniqlash

XY jinsini aniqlash eng keng tarqalgan; bunday jinsni aniqlash tizimi odamlarda, shuningdek, sut emizuvchilarning mutlaq ko'pchiligini tashkil etadi. Bu sistemada ayollarda ikkita bir xil XX jinsiy xromosomalalar, erkaklarda esa ikki xil X va Y jinsiy xromosomalalar mavjud. Bir juft XY jinsiy xromosomalari shakli, hajmi va gen tarkibi bo'yicha bir-biriga o'xshamaydi, bu ularni juft autosomal gomologlardan ajratib turadi. X va Y jinsiy xromosomalari gonosomalalar deb ham ataladi. Ba'zi turlar, shu jumladan odamlar, erkak printsipini belgilaydigan Y xromosomasida SRY geniga ega. Boshqalarida, masalan, meva pashshalari (*Drosophila melanogaster*) jinsi X xromosomalari sonining (X) autosomalalar to'plamiga (A) nisbatiga bog'liq. Agar u 1 ga teng bo'lsa, undan ayol, 0,5 bo'lsa - erkak rivojlanadi. Oraliq nisbatda (0,67) oraliq forma rivojlanadi. > 1 nisbatda meta-ayollar (super urg'ochi) rivojlanadi, $< 0,5$ nisbatda esa meta-erkaklar (super-erkaklar) rivojlanadi. Supermales ham, superfemales ham zaif va erta vafot etadi.

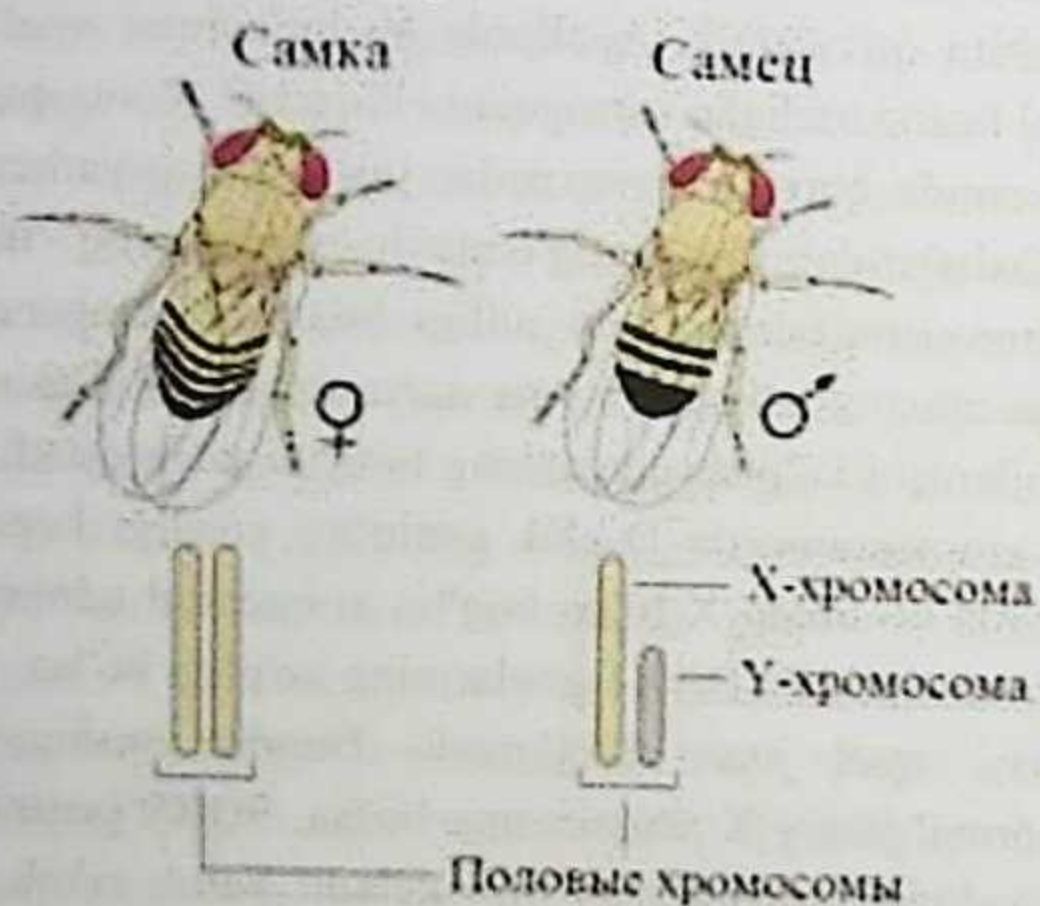
Shu bilan birga, Y xromosomasi jinsni aniqlashda rol o'ynamaydi, lekin sperma shakllanishi uchun zarurdir.

Y xromosomasida jinsni aniqlovchi SRY geniga ega bo'lgan turlarda XXY karyotipiga ega bo'lgan yashovchan shaxslar bo'lishi mumkin. Bunday holda, odam Klinefelter sindromini rivojlantiradi. Odamlarda jins SRY genining mavjudligi bilan belgilanadi. U faollashganda, jinsiy bezlar kurtaklari hujayralari testosteron va anti-Myuller gormonini ishlab chiqarishni boshlaydi, bu esa erkak jinsiy a'zolarining rivojlanishini qo'zg'atadi. Ayollarda bu hujayralar ayol yo'li bo'ylab tananing rivojlanishini boshqaradigan estrogenni chiqaradi. Kontseptsiyadan keyin bir muncha vaqt davomida barcha organizmlar jinsiy xususiyatlarsiz qolmaydi; masalan, meva pashshalarida jins urug'lantirilgandan so'ng deyarli darhol aniqlanadi. Jins Y xromosomasining mavjudligi bilan aniqlanganda, SRY geni jinsning rivojlanishiga ta'sir qiladigan yagona narsa emas. SRY asosiy erkak gen bo'lsa-da, moyak rivojlanishi ko'plab genlarning ta'sirini talab qiladi. XY tizimiga ega sichqonlarda X xromosomasida DAX1 genining yo'qligi bepushtlikka olib keladi, ammo odamlarda bu holda X bilan bog'liq kongenital adrenal gipoplaziya rivojlanadi. Agar X xromosomada DAX1 genlarining ko'pligi bo'lsa, SRY genining mavjudligiga qaramay, ayol jinsi rivojlanadi. Bundan tashqari, agar ayol organizmida ikkita normal jinsiy X xromosoma bo'lsa, SOX9 genining ko'payishi yoki ifodalanishi moyaklar rivojlanishiga olib keladi. Yetuk erkak sichqonlarda, agar ular urg'ochi FOXL2 geni bilan transplantatsiya qilinsa, asta-sekin jinsi urg'ochi bo'lib o'zgarishi mumkin. DMRT1 geni qushlarning jinsiy lokuslarida topilgan bo'lsa-da, XY tizimiga ega turlar rivojlanishning ba'zi nuqtalarida jinsiy farqlash uchun 9-xromosomada joylashgan DMRT1 ga ham bog'liq.



6.2-rasm. Inson X va Y xromosomalarida psevdautosomal mintaqa (yashil rang bilan ta'kidlangan).

XY jinsini aniqlash tizimi sutemizuvchilarning aksariyatida, shuningdek, ba'zi hasharotlarda mavjud. Ba'zi baliqlar ham ushbu tizimning variantlaridan foydalanadilar. Masalan, *platypusda* (*Xiphophorus variatus*) bir juft XY jinsiy xromosomadan tashqari, Y' deb ataladigan ikkinchi Y xromosoma mavjud. Buning natijasida XY' ayollar va YY' erkaklar. Ba'zi kemiruvchilar, masalan, ba'zi sichqonlar (*Arvicolinae*) (vole va lemmings) jinsini aniqlashning g'ayrioddiy mexanizmlari bilan ham ajralib turadi.



6.3-rasm. *Drozofilla* (urg'ochi va erkak) pashshalari

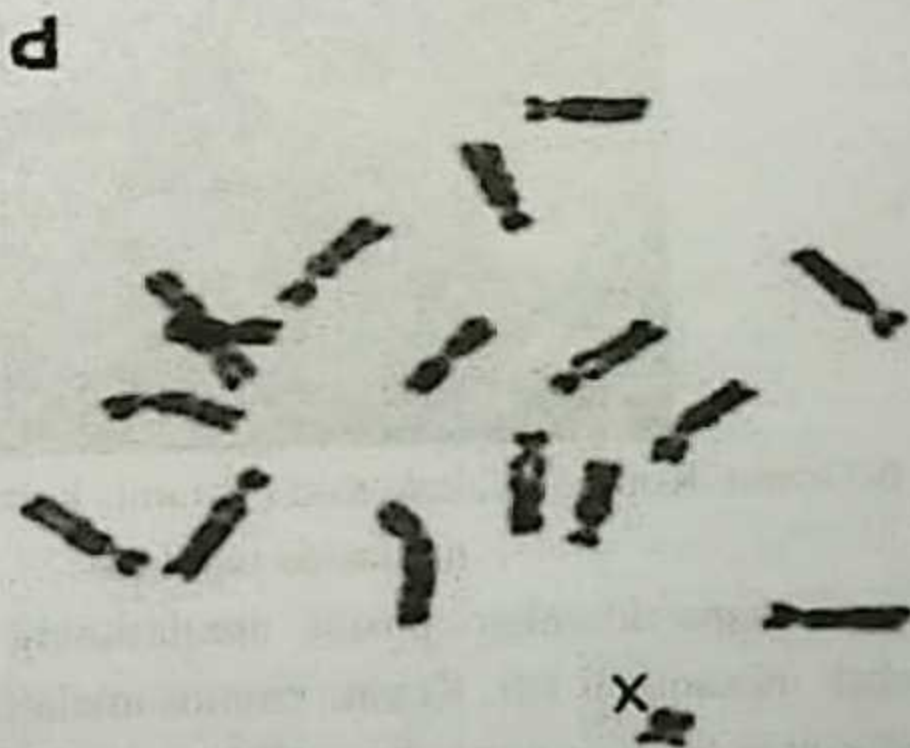
2004 yilda Kanberradagi Avstraliya Milliy universiteti olimlari platypus (*Ornithorhynchus anatinus*) 10 ta jinsiy xromosomaga ega ekanligini aniqladilar. Shunga ko'ra, XXXXXXXXXXXX kombinatsiyasi ayolni, XYXYXYXYXY esa erkakni beradi. Platipusning barcha X va Y xromosomalari gomologik psevdautosomal hududlarga ega, buning natijasida X va Y xromosomalari erkaklarda meyozi I profazasi davrida bir-biri bilan konyugatsiyalanadi. Bu erkak meyozi I profazasi davrida barcha jinsiy xromosomalar bitta kompleksga bog'langanligiga olib keladi, keyingi meyotik bo'linish paytida ular tartibli bo'linishga qodir. Natijada, erkaklar XXXXX yoki YYYYY jinsiy xromosomalar to'plamiga ega bo'lgan spermatozoidlarni ishlab chiqaradilar. Sperma XXXXX tuxumni urug'lantirganda, agar YYYYY sperma erkak platypus bo'lsa, urg'ochi platypuslar tug'iladi. Platypus XY tizimiga ega bo'lsa-da, uning jinsiy xromosomalari platsenta (*Eutheria*) jinsiy xromosomalari orasida gomologlarni ko'rsatmaydi. Shu bilan birga, plasental jinsiy xromosomalarning gomologi platypusning 6-xromosomasida lokalizatsiya qilinadi. Bu shuni anglatadiki, monotremalar hayvonlardan (*Theria*) (marsupiallar va platsentalar) ajraladigan vaqtda platsenta jinsiy xromosomalari avtosomal bo'lgan. Biroq,

platipusning X xromosomalarida qushlarning Z xromosomasiga xos genlar, jumladan Dmrt1 geni topilgan, bu esa qushlarning jinsini aniqlashda katta rol o'ynaydi. Umuman olganda, genomik tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, beshta platypus jinsi X xromosomalari parranda Z xromosomasiga homolog bo'lgan hududlarga ega. Platypusda jinsni aniqlovchi o'ziga xos genni aniqlash uchun ko'proq tadqiqotlar talab etiladi. Bu qushlarda yaqinda tasvirlangan to'liq bo'lmagan dozani qoplash bilan tavsiflanadi. Ko'rinishidan, platypusning jinsini aniqlash mexanizmi uning sudraluvchi ajdodlarinikiga o'xshaydi.

X0 jinsini aniqlash

Bu tizim XY tizimining bir variantidir. Ayollarda jinsiy xromosomaning ikkita nusxasi (XX), erkaklarda esa faqat bitta (X0) mavjud. 0 ikkinchi jinsiy xromosoma yo'q degan ma'noni anglatadi. Bunday holda, qoida tariqasida, jins ikkala jinsiy xromosomada ifodalangan genlar soni bilan belgilanadi. Bu tizim ba'zi hasharotlarda, jumladan, Ortoptera tartibidan chigirtka va kriketlarda, shuningdek, suvaraklarda (Blattodea) uchraydi. Kam sonli sutemizuvchilarda ham Y xromosomasi yo'q. Bularga sichqonsimon kemiruvchilar *Tokudaia osimensis* va *Tokudaia tokunoshimensis*, shuningdek, sichqonlar (Soricidae) ning oddiy sichqonlari (*Sorex araneus*) kiradi. Tog 'qo'ng'irchog'i (*Ellobius lutescens*) ham X0-jinsiy shakliga ega, bunda ikkala jinsda ham ikkinchi jinsiy xromosoma yo'q. Bunday holda, jinsni aniqlash mexanizmi hali to'liq tushunilmagan.

C. elegans nematodasida erkak bitta jinsiy xromosomaga ega (X0); ikkita jinsiy xromosoma (XX) germafroditga mos keladi. Uning asosiy jinsiy geni XOL-1 oqsilini kodlaydigan, shuningdek, TRA-2 va HER-1 genlarining ifodalanishini boshqaradigan XOL. Bu genlar erkak genlarining faolligini pasaytiradi yoki oshiradi.



6.4-rasm. Tog' sichqonchasining karyotipi (*Ellobius lutescens*)

ZW jinsini aniqlash

ZW jinsi qushlar, sudralib yuruvchilar, ayrim hasharotlar (kapalaklar) va boshqa organizmlarda uchraydi. ZW tizimi XY tizimiga qarama-qarshidir: urg'ochilarda ikki xil jinsiy xromosoma (ZW), erkaklarda esa bir xil (ZZ) mavjud. Tovuqda DMRT1 geni asosiy jinsiy gendir. Qushlarda urg'ochilarning W xromosomasida mavjud bo'lgan FET1 va ASW genlari Y xromosomasining SRY geniga o'xshaydi. Biroq, barcha organizmlar W xromosomasining mavjudligiga bog'liq jinsiga emas. Masalan, kuya va kapalaklarda urg'ochilar ZW karyotipiga ega, ammo ZO va ZZW urg'ochilari ham uchraydi. Bundan tashqari, ayol sutemizuvchilarda X xromosomalaridan biri inaktivlangan bo'lsa-da, bu erkak kapalaklarda kuzatilmaydi va ular ikkita Z xromosomaga ega bo'lganligi sababli ular odatdagidan ikki baravar ko'p fermentlarni ishlab chiqaradilar. ZW jinsini aniqlash juda xilma-xil bo'lganligi sababli, ko'pchilik turlarning jinsini qanday aniqlashi hali ham noma'lum. XY va ZW o'rtasidagi o'xshashliklarga qaramay, bu xromosomalar alohida-alohida paydo bo'lgan. Tovuqlarga kelsak, ularning Z xromosomasi odamning 9-xromosomasiga juda o'xshaydi. Tovuq Z xromosomasi ham *platypus* X xromosomasi bilan bog'liq deb hisoblanadi. Komodo ajdahosi (*Varanus komodoensis*) kabi ZW turlari partenogenetik tarzda ko'payganda, faqat erkaklar tug'iladi. Buning sababi shundaki, gaploid tuxumlar xromosomalarini ikki barobarga oshiradi, natijada ZZ yoki WW yuzaga keladi. ZZ erkaklarga aylanadi, WW esa yashovchan emas va keyinchalik nobud bo'ladi.



6.5-rasm. Komodo kaltakesaki (*Varanus komodoensis*), partenogenez natijasida tug'ilgan.

Ehtimol, kapalaklarning jinsini aniqlashning dastlabki mexanizmi ZO ayol/ZZ erkak mexanizmi edi. Keyin, xromosomalarni qayta tashkil etish orqali, kapalak turlarining 98% ga xos bo'lgan WZ ayol / ZZ erkak jinsini aniqlash tizimi paydo bo'ldi. Ipak qurtida (WZ/ZZ tizimi) ayol jinsining rivojlanishi uchun mas'ul bo'lgan Fem geni W xromosomasida topilgan.

Z0-jinsni aniqlash

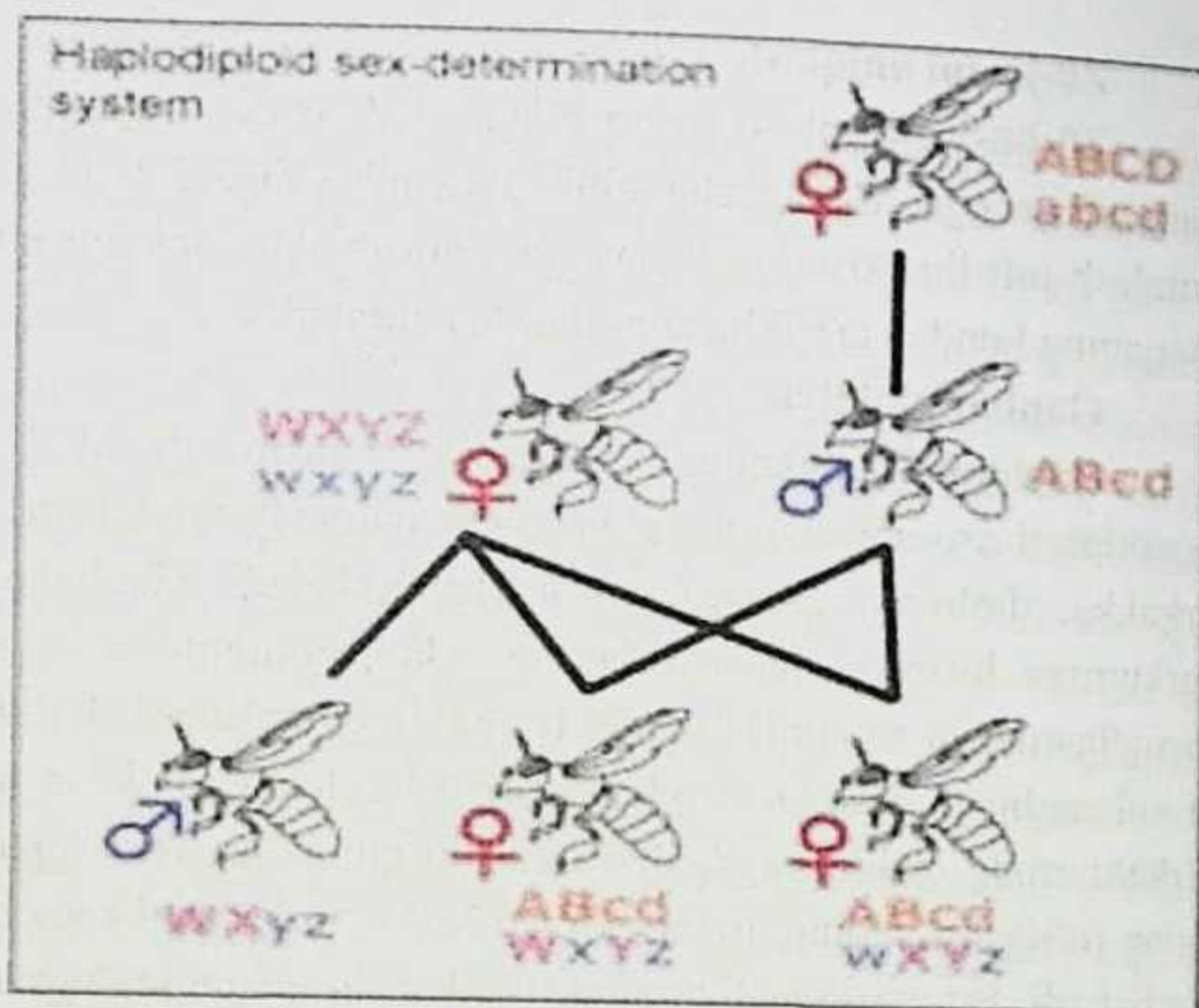
Z0 jinsini aniqlash tizimi bilan erkaklar ZZ karyotipiga, urg'ochilar esa Z0 karyotipiga ega. Boshqacha qilib aytganda, Z0/ZZ tizimiga ega turlarda jinsni aniqlash juft jins xromosomalari va autosomalari sonining nisbatiga bog'liq. Jinsiy aloqaning bunday ta'rifi ba'zi mollarda uchraydi.

Gaplodiploidiya

Gaplodiploidiyaning mohiyati shundan iboratki, erkak va urg'ochi genotiplari xromosoma emas, genomik darajada farqlanadi: gaploid organizmdan erkakka, diploid organizm esa ayolga aylanadi. Gaplodiploidiya Hymenoptera turkumiga kiruvchi hasharotlar, masalan, chumolilar va asalarilarda uchraydi. Urug'lanmagan tuxumlar gaploid erkaklarga aylanadi. Urug'lantirilgan tuxumdan rivojlanadigan diploidlar odatda urg'ochi, lekin erkaklar ham bo'lishi mumkin. Erkaklarning otalari va o'g'illari bo'lishi mumkin emas. Agar malika ari bitta dron bilan juftlashsa, uning qizlari XY va ZW tizimlaridagi kabi 1/2 emas, 3/4 genlarini bo'lishadi. Bu evosotsializmning rivojlanishi uchun muhim bo'lishi taklif qilingan, chunki u qarindosh-urug'larni tanlash rolini oshiradi, ammo bu fikr bahsli. Ko'pchilik Hymenoptera urg'ochi spermatozoidlarni spermatozoidda saqlash va uni tuxum yo'liga bo'shatish yoki chiqarmaslik orqali o'z naslining jinsini tanlashi mumkin. Bu ularga koloniya holatiga qarab ko'proq ishchilar yaratish imkonini beradi.

UV jinsni aniqlash

Ko'pgina diploid organizmlar diploid fazada (ba'zi o'simliklar, odamlar, sutemizuvchilar) jinsini genetik jihatdan aniqlashga imkon beradi. Ammo jinsni aniqlash tizimlarining haploid fazasida (gametofit) jinsi genetik jihatdan aniqlanadigan organizmlar mavjud. Jinsni aniqlovchi hududni o'z ichiga olgan xromosomalar U va V jinsiy xromosomalar deb ataladi. Bunday holatlarning ko'pchiligida urg'ochilar U xromosomasini, erkaklar esa V xromosomasini olib yuradilar. U/V xromosomalari eukariotlar orasida nisbatan keng tarqalgan va evolyutsiya jarayonida bir necha marta eukariotlarning turli guruhlarida mustaqil ravishda paydo bo'lgan. Biroq, ko'p yillar davomida tadqiqotlar faqat XY va ZW tizimlariga qaratilgan bo'lib, asosan U / V xromosomalari va gaploid jinsni aniqlashni qoldirdi.



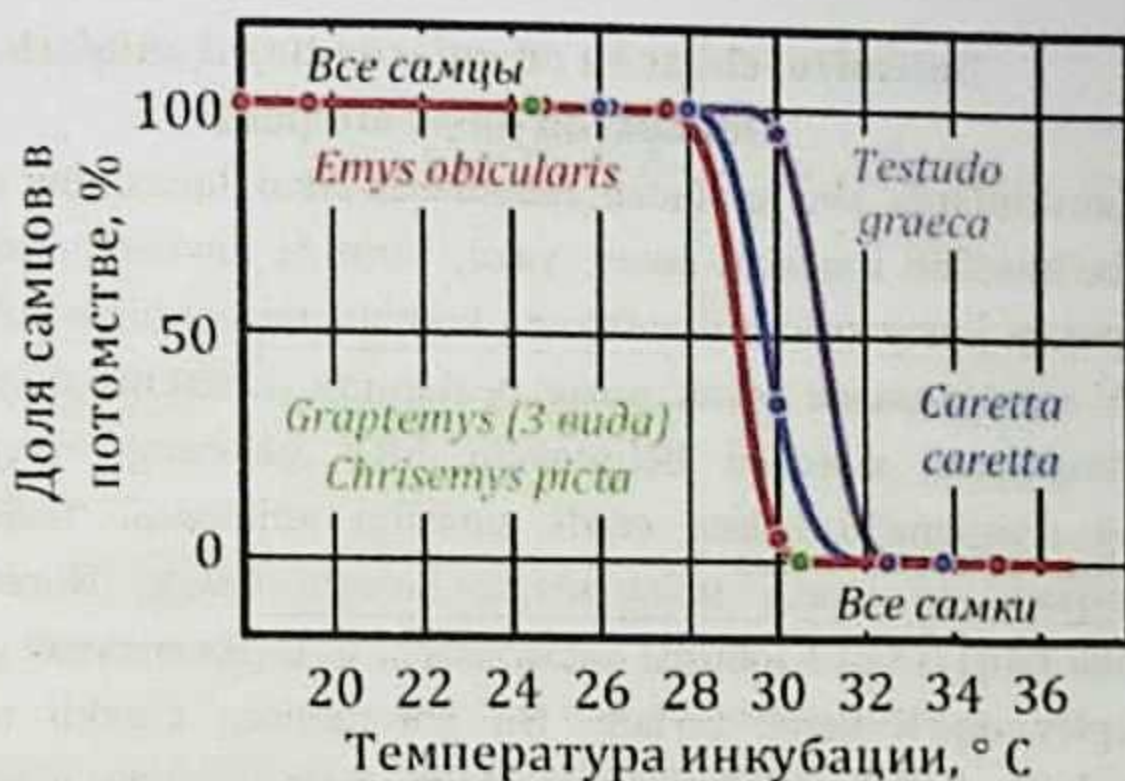
6.6-rasm. Gaplodiploid jinsni aniqlash

UV belgisi izogamik juftlashish turlariga emas, balki erkak va ayol organizmlariga tegishli, ammo bu farq biroz sun'iydir. Masalan, yashil suv o'tlarida izogam turlarda MT juftlashuvchi joyni o'z ichiga olgan xromosoma filogenetik jihatdan erkaklar tashuvchi V-xromosomaga, MT+ lokusu bo'lgan xromosoma esa U-xromosomaga mos keladi [49].

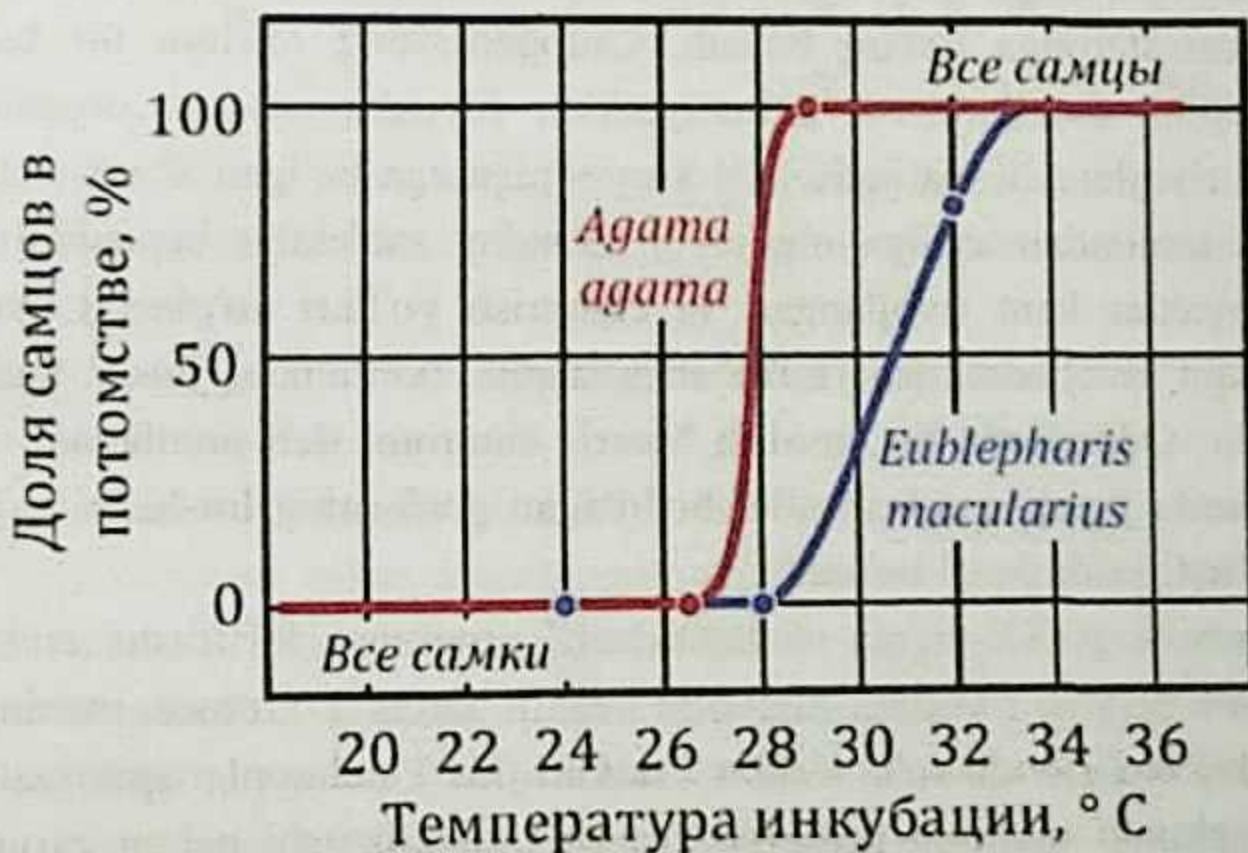
Epigam jinsni aniqlash. Haroratga qarab jinsni aniqlash

Genetikadan tashqari, jinsni aniqlashning boshqa ko'plab mexanizmlari mavjud. Ba'zi sudralib yuruvchilarda jinsi haroratga sezgir davrda tuxum rivojlanishining harorati bilan belgilanadi. Ushbu hodisa haroratga bog'liq jinsni aniqlash (HJA) deb ataladi.

Jinsni haroratga bog'liq bo'lgan turlarga barcha timsohlar, toshbaqalarning ko'pchiligi, kaltakesaklarning ayrim turlari, shuningdek, tuatara kiradi. Odatda, past haroratlarda (27 °C dan past) bir jinsdagi shaxslar tuxumdan, yuqori haroratda (30 °C dan yuqori) ikkinchisidan va faqat oraliq forma - har ikkala jinsdagilar paydo bo'ldi. Shunday qilib, past haroratlarda toshbaqalarda faqat erkaklar, kaltakesaklarda faqat urg'ochilar paydo bo'ladi. Ushbu sxemadan og'ishlar mavjud. Kayman toshbaqalarida 20 dan 30 °C gacha bo'lgan haroratlarda erkaklar ustunlik qiladi, bu oraliqdan tashqarida urg'ochilar paydo bo'ladi. Bu harorat chegaralari mos ravishda I chegara va II chegara deb ataladi. Har bir jinsning rivojlanishi uchun zarur bo'lgan haroratlarda ayol va erkakni rag'batlantiruvchi harorat deb ataladi.



6.6-рasm. Toshbaqalarning ayrim turlarida jinsni haroratni aniqlash



6.7-рasm. Kaltakesaklarning ayrim turlarida jinsni haroratni aniqlash

Missisipi alligatorida faqat 30 °C dan past haroratlarda - urg'ochilar, faqat - 34 °C dan yuqori haroratlarda erkaklar tug'iladi. Biroq, uyadagi harorat uning joylashgan joyiga bog'liq. Sohil bo'yida joylashgan uyalarda harorat odatda yuqori (34 va undan yuqori °C), nam - pastroq (30 va undan kam °C). Bundan tashqari, harorat uyaning yuqori va pastki qismida ham farq qilishi mumkin.

Jinsni haroratga bog'liqligini aniqlash embrion rivojlanishining ma'lum bir davrida sodir bo'ladi. Kayman toshbaqasida bu inkubatsiya davrining o'rta uchdan bir qismida, Missisipi alligatorida bu 7 dan 21 kungacha inkubatsiya davrida aniqlanadi.

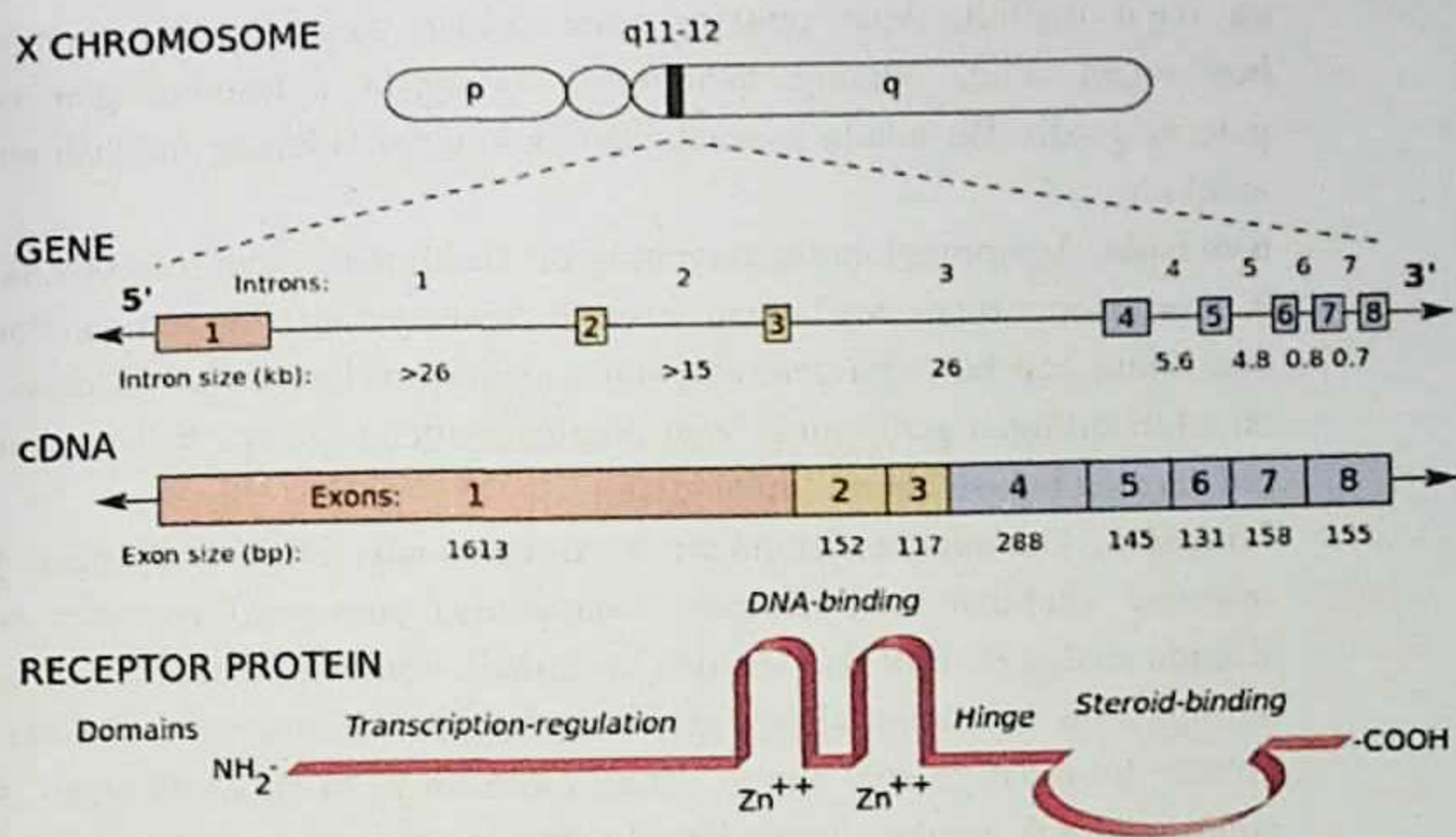
Sutemizuvchilar va odamlarda jinsni aniqlash

Odamlarda jinsni aniqlash

Sutemizuvchilarda, shu jumladan, odamlarda erkak tanasining rivojlanishi Y-xromosoma bo'lmasdan mumkin emas, ya'ni, birinchi navbatda, odamning jinsi uning kariotipidagi jinsiy xromosomalarning kombinatsiyasi bilan belgilanadi. Shu bilan birga, Y-xromosomada erkak jinsiy bezlarning differentsiatsiyasini va ular tomonidan testosteron sintezini belgilovchi SRY genining mavjudligi erkak organizmining rivojlanishi uchun etarli emasligi aniqlandi. Testosteron ta'sir qiladigan maqsadli to'qimalar unga sezgir bo'lishi kerak. Buning uchun X xromosomasida (Xq11-Xq12 lokusu) lokalizatsiya qilingan maxsus gen mahsuloti bo'lgan retseptor oqsili kerak bo'ladi. Bu gormonning kerakli to'qimalarning hujayralariga kirib borishini ta'minlaydi. Agar ushbu genda normal retseptor oqsilining shakllanishini buzadigan mutatsiya yuzaga kelsa, u holda maqsadli to'qimalar testosteronga befarq bo'ladi. Ontogenezning ma'lum bir bosqichida erkak fenotipini shakllantirish imkoniyatidan foydalanmasdan, organizm ayol turiga qarab rivojlanadi. Natijada, XY karyotipiga ega bo'lgan shaxs shakllanadi, lekin tashqi tomondan ayolga o'xshaydi. Bunday sub'ektlar bepushtdir, chunki ularning moyaklar kam rivojlangan va chiqarish yo'llari ko'pincha ayol turiga (bachadon, qin rivojlanmagan) ko'ra shakllanadi. Ikkilamchi jinsiy xususiyatlar ayolga xosdir. Odamlarda bu kasallik Morris sindromi deb nomlanadi. Shunday qilib, odamlarda jinsni aniqlash allel bo'lmagan genlarning bir-birini to'ldiruvchi o'zaro ta'siri natijasida hosil bo'ladi.

Sry genining XX-zigota sichqonchasi genomiga kiritilishi embrionning erkakning yo'li bo'ylab rivojlanishiga olib keladi, garchi Y-xromosomaning qolgan genlari bunday embrionda yo'q. Ushbu "teskari jins" sichqonlar spermatogenezga qodir emas, chunki ularning genomida sperma shakllanishi uchun zarur bo'lgan boshqa Y-xromosoma genlari mavjud emas. Sry geni rivojlanayotgan jinsiy bezlarning somatik hujayralarida ifodalanadi va ularning bu hujayralarni Sertoli hujayralariga differentsiallashtirishiga sabab bo'ladi. Ikkinchisi tananing rivojlanishini erkak yo'li bo'ylab boshqaradi, shu jumladan moyaklar hujayralarining testosteronni qonga chiqaradigan Leydig hujayralariga aylanishini rag'batlantiradi.

Sry oqsili tegishli DNK hududlarini bog'laydi va Sertoli hujayralarining shakllanishida ishtirok etadigan boshqa genlarning transkripsiyasini ishga tushiradi. Sry tomonidan faollashtirilgan muhim genlardan biri Sox9 geni bo'lib, u barcha erkak umurtqali hayvonlarda namoyon bo'ladi. Sry yoki Sox9 genlari bo'lmasa, sutemizuvchilarning XY embrionlarida moyaklar o'rniga tuxumdonlar va Sertoli hujayralari o'rniga follikulyar hujayralar rivojlanadi. Jinsiy bezlarning qolgan hujayralari Leydig hujayralari o'rniga teka hujayralariga aylanadi, ular balog'at yoshida estrogen ajrata boshlaydi.



6.8-rasm. Testosteron retseptorlari oqsilining sintezi va retseptorlari oqsilining tuzilishi uchun mas'ul bo'lgan X-xromosoma genining lokalizatsiyasi va tuzilishi

Mavzuga oid vaziyatli masalalar

- 1-masala.** Klassik gemofiliya retsessiv, X ga bog'liq xolda naslga beriladi. Gemofiliya bilan kasallangan erkak otasi gemofiliya bilan og'rigan ayolga uylanadi. Ushbu oilada sog'lom bolalar tug'ilish ehtimolini aniqlang?
- 2-masala.** Odamlarda daltonizm shakllaridan birini yoki daltonizm keltirib chiqaradigan allel X xromosomasida lokalizatsiya qilinadi. Kasallik holati retsessiv alleldan kelib chiqadi, dominant alleldan esa sog'lomlik holati kelib chiqadi. Oddiy ko'rish qobiliyatiga ega otasi daltonik bo'lgan qiz, otasi ham daltonik bo'lgan oddiy odamga uylanadi. Bu nikohdan bo'lgan bolalar qanday bo'lishadi?
- 3-masala.** Angidrozli ektodermal displaziya retsessiv, X bilan bog'liq xususiyat sifatida naslga beriladi. Bu kasallik bilan og'rimagam yigit otasida ter bezlari yetishmaydigan, onasi va ota-bobolari sog'-salomat qizga uylandi. Bu nikohdan bo'lgan bolalarda ter bezlari yetishmasligidan aziyat chekish ehtimoli qanday?
- 4-masala.** Gipertrixoz Y xromosomasi bilan bog'langan xususiyat sifatida naslga o'tadi. Otada gipertrixoz bo'lgan oilada bu anomaliyali bolalarning tug'ilish ehtimoli qanday?
- 5-masala.** Tishlarning qorayishini turli genlarning ikkita dominant allellari aniqlash mumkin, ulardan biri autosomada, ikkinchisi X xromosomada joylashgan. Dog'li tishlari bo'lgan ota-onalar oilasida tishlari normal bo'lgan qiz

va o'g'il tug'ildi. Agar onaning qora tishlari faqat X xromosomasi bilan bog'langan allel, otaning tishlarining qorayishi autosomal gen bo'lib, u geterozigotdir. Bu oilada anomaliyalarsiz keyingi bolaning tug'ilish ehtimolini aniqlang.

6-masala. Agammaglobulinemiyaning bir shakli autosomal retsessiv, ikkinchisi X xromosoma bilan bog'langan retsessiv xususiyat sifatida naslga o'tadi. Agar ona ikkita gen bo'yicha geterozigotali ekanligi ma'lum bo'lsa va otasi sog'lom va tahlil qilingan genlarning faqat dominant allellariga ega bo'lsa, oilada kasal bolalarning bo'lish ehtimolini aniqlang.

7-masala. Odamlarda daltonizm X xromosomasi bilan bog'langan genning retsessiv allelidan kelib chiqadi. Talassemiya autosomal retsessiv xususiyat sifatida naslga berilib, ikki shaklda kuzatiladi: gomozigotalarda og'ir, ko'pincha o'limga olib keladigan shakl, geterozigotalarda kamroq og'ir shaklda. Oddiy ko'rish qobiliyatiga ega, ammo yengil talassemiya bilan kasallangan, sog'lom, ammo daltonik erkakka turmushga chiqqan ayolning yengil talassemiya bo'lgan daltonik o'g'li bor. Anomaliyalarsiz keyingi o'g'il tug'ilish ehtimoli qanday?

8-masala. Odamlarda jigarrang ko'zlar geni ko'k ko'zlarga nisbatan ustunlik qiladi (A), rang ko'rligi geni retsessiv (rang ko'rligi - d) va X xromosomasi bilan bog'langan. Oddiy ko'rish qobiliyatiga ega otasining ko'zlari ko'k bo'lgan va daltonizmdan aziyat chekkan jigarrang ko'zli ayol normal ko'rishga ega bo'lgan ko'k ko'zli erkakka turmushga chiqadi. Muammoni hal qilish uchun diagramma tuzing. Ota-onalarning va mumkin bo'lgan nasllarning genotiplarini, jigarrang ko'zlari bo'lgan ranglarni ko'r bolalarga ega bo'lish ehtimolini va bu oilada ularning jinsini aniqlang.

9-masala. Rang ko'rligi va karlikdan aziyat chekadigan erkak ko'rish qobiliyati va eshitish qobiliyati normal bo'lgan ayolga uylandi. Ularning kar va ko'r o'g'li va daltonik lekin yaxshi eshitadigan qizi bor edi. Daltonik va karlik retsessiv belgilar sifatida berilishi, lekin daltonizm X xromosomasi bilan bog'liqligi va karlik autosomal xususiyat ekanligi ma'lum bo'lsa, bu oilada ikkala anomaliya bilan qiz tug'ilish ehtimolini aniqlang.

Mavzuga oid test savollari

1. Agar kasallik (belgi) avloddan avlodga erkaklar chizig'i bo'ylab otadan uning o'g'illariga irsiylansa, bu belgi:
 - A) Y - ga birikkan xolda irsiylanadi
 - B) X- ga birikkan retsessiv tipda irsiylanadi
 - C) X- ga birikkan dominant tipda irsiylanadi
 - D) Autosom-retsessiv tipda irsiylanadi

2. Gipertrixoz (quloq soxasida tuk o'sish) jinsiy Y xromosomaga birikkan holda irsiylanadi. Gipertrixozga ega bo'lgan oilada, shunday belgiga ega bo'lgan bolalarning tug'ilish ehtimoli qanday?
- A) 100% o'g'il bolalarda
 - B) 50% o'g'il bolalar
 - C) 50% qiz bolalarda
 - D) Hamma bolalarda
3. Tish emali gipoplaziyasi, jinsga bog'liq dominant irsiylanuvchi belgi hisoblanadi. Ota-ona shu belgi bo'yicha kasal, oilada normal tishli bola tug'ildi. Keyingi farzandlarning ham sog'lom tug'ilish ehtimoli qanday?
- 50% o'g'il bolalar
 - 50% qiz bolalar
 - 50% barcha bolalar
 - Hamma bolalar
4. Irsiylanishning xromosoma nazariyasi:
- A) Xromosomalar orasidagi crossingover chastotasi genlar orasidagi masofaga to'g'ri proporsional
 - B) Gomolog bo'lmagan xromosomalar orasida crossingover sodir bo'ladi
 - C) Birikish guruhlar soni diploid xromosoma naboriga teng
 - D) Sitemzuvchilarning erkak jinsida crossingover kuzatilmaydi
5. Gen mutatsiyalarning kelib chiqish mexanizmlari:
- A) Gen tuzilishidagi o'zgarishlar
 - B) Xromosomadagi o'zgarishlar
 - C) Genomdagi o'zgarish
 - D) Fenotipdagi o'zgarish
5. Ayol xomiladorlik davrida qizilcha bilan kasallandi. Natijada normal genotipli bo'lishiga qaramasdan tug'ilgan bolada rivojlanish nuqsonlari- lab va tanglayning bitmasligi kuzatildi. Bu rivojlanish anomaliyasi nimaning natijasi hisoblanadi:
- A) Modifikatsion o'zgaruvchanlik
 - B) Kombinativ o'zgaruvchanlik
 - C) Xromosoma mutatsiyasi
 - D) Poliploidiya
6. Ota dal'tonizm bilan kasallangan, ona ushbu gen bo'yicha geterozigota, ranglarni normal qabul qiladi. Avlodlarida qanday genotipni kutish mumkin?
- A) $XdXd$
 - B) $XDxD$
 - C) $XDXd$
 - D) Dd
7. Ota gemofiliya bilan kasallangan, ona ushbu gen bo'yicha gomozigota, qon ivuvchanligi normal. Avlodlarida qanday genotipni kutish mumkin?
- A) $XHXh$
 - B) $XNXN$
 - C) $XhXh$
 - D) XhY

8. Ota daltonizm bilan kasallangan, ona ushbu gen bo'yicha geterozigota, ranglarni normal qabul qiladi. Avlodlarida qanday genotipni kutish mumkin?
- A) $XdXd$
 - B) DXD
 - C) DXd
 - D) Dd
9. Ota gemofiliya bilan kasallangan, ona ushbu gen bo'yicha gomozigota, qon ivuvchanligi normal. Avlodlarida qanday genotipni kutish mumkin?
- A) $XHXh$
 - B) $XNXN$
 - C) $XhXh$
 - D) XhY
10. Avlodalar shajarasida ixtioz kuzatiladi. Bu belgi barcha avlodlarda faqat erkaklarda kuzatiladi. Belgi qanday tipda irsiylanadi?
- A) Y -xromosomaga birikkan xolda irsiylanadi
 - B) X -xromosomaga birikkan dominant
 - C) Autosom-retsessiv
 - D) X-xromosomaga birikkan retsessiv

7-mavzu. Genetik injeneriya. Genetik muxandislikning asoslari.

Genetik injeneriya molekulyar biologiya sohasidagi yangi yo'nalish bo'lib, u tibbiyot va biologiyaning ko'plab sohalarida nisbatan yaqinda keng tarqalgan.

Genetik injeneriya turli xil geterologik tizimlar: viruslar, bakteriyalar, hasharotlar, hayvonlar va odamlarning genetik ma'lumotlaridan foydalangan holda, oldindan belgilangan dasturga muvofiq, genomni maqsadli ravishda o'zgartirishga imkon beradi. Genetik muhandislik usullaridan foydalangan holda olimlar genlarning tuzilishini o'zgartirishga, shuningdek, duragay genlarni yaratishga qodir.

Tibbiy yordamni takomillashtirishga gen injeneriyasining qo'shgan ulkan hissasini ta'kidlash kerak. Shunday qilib, gen injeneriyasi tufayli yangi diagnostik preparatlar, vaktsinalar va almashtirish terapiyasi, shuningdek, irsiy kasalliklarni davolash uchun preparatlar yaratish mumkin bo'ldi. Birlamchi immunitet tanqisligi kabi patologiyani davolashda gen terapiyasidan foydalanish to'liq davolanishni ta'minlaydigan yagona davolovchi usul bo'lib, bu bemorlarning hayot sifatini sezilarli darajada yaxshilaydi va o'lim xavfini kamaytiradi. So'nggi paytlarda transplantologiyada genetik muhandislikdan foydalanish va embrionlar genomini tahrirlashning yangi variantlari ko'rib chiqildi. Ushbu innovatsion texnologiyaning qo'llanilishi ko'plab bioetik savollarni tug'diradi. Genetik injeneriyadan foydalanishning jamiyat uchun kutilayotgan oqibatlarini tahlil qilish organizmlar genomiga mumkin bo'lgan aralashuv uchun asos yaratishi kerak.

Tibbiyotda qo'llanilgan gen injeneriyasining ko'plab yutuqlari orasida eng muhimi inson insulinini sanoat miqyosida ishlab chiqarishdir. Genetik injenerlar birinchi amaliy vazifa sifatida insulin genini klonlashga qaror qilishdi. Klonlangan inson insulin genlari bakterial hujayraga plazmid bilan kiritildi, bu erda tabiiy mikroob shtammlari hech qachon sintezlanmagan gormon sintezi boshlandi.

Genetik injeneriyada insulinidan foydalanish organizmda patologik reaksiyalarni, shu jumladan immunopatologik reaksiyalarni keltirib chiqarmadi, bu ko'pincha diabetni davolashda hayvonlardan olingan insulinni qo'llagan bemorlarda kuzatildi. Genetik ishlab chiqilgan insulinni keng miqyosda qo'llash diabetdan o'limni sezilarli darajada kamaytirdi, ayniqsa bolali yoshidagi bemorlarda, chunki bu aholi toifasi asosan 1-toifa insulinga bog'liq diabetni rivojlantiradi. Keyingi ishlab chiqilgan genetik injeneriya preparatlari virusli va onkologik kasalliklarni davolashda ishlatiladigan interferonlar va interleykinlar edi.

Tibbiyot amaliyotiga 200 ga yaqin yangi diagnostika vositalari joriy etilgan, 100 dan ortiq genetik muhandislik vositalari klinik sinov bosqichida. Ular orasida

artroz, yurak-qon tomir kasalliklari va onkologik kasalliklarni davolashda ishlatiladigan dorilar mavjud.

Tibbiyotda genetik injeneriyani qo'llash sohalari sezilarli darajada kengaymoqda. Irsiy kasalliklarni tashxislash va davolashda genetik injeneriyadan foydalanish imkoniyati shunchalik dolzarbdir.

Hozirgi vaqtda 4000 dan ortiq irsiy kasalliklar ma'lum bo'lib, ularning aksariyati uchun samarali davolash usullari topilmagan. Genetik muhandislar homiladorlik davrida genetik anormalliklarni aniqlay oladigan diagnostika mahsulotlarini ishlab chiqmoqdalar, bu genetik anomaliyali bola tug'ilishining oldini olishga imkon beradi.

Irsiy kasalliklar uchun gen terapiyasi mutant genlarni mutatsiyalar bo'lmagan "yovvoyi" genlar bilan almashtirishdan iborat.

Shunday qilib, 1989 yilda AQSh Milliy Sog'liqni saqlash instituti birinchi marta og'ir kombinatsiyalangan immunitet tanqisligi (SCID) tashxisi qo'yilgan bemorlarni davolash uchun gen terapiyasini klinik amaliyotda qo'llashga harakat qildi. Kasallik bitta gen nuqsoni tufayli yuzaga kelgan hollarda eng dalda beruvchi natijalar kutilmoqda. Bunday holda, xromosomadagi nuqsonli gen joylashgan joyni nishonga olib, somatik hujayralarga normal genni kiritish mumkin bo'ladi, deb ishoniladi. Gomologik rekombinatsiyada kiritilgan gen nuqsonli genni almashtiradi. Bunday yagona protsedura ba'zi hollarda kasallikni davolash uchun etarli bo'ladi. Biroq, amalda hujayralarga kiritilgan DNK taqdirini nazorat qilish juda qiyin va genomga bitta to'g'ri kiritish uchun 1000 dan ortiq tasodifiy mavjud. Yana bir yondashuv ham ishlab chiqilmoqda, bunda kiritilgan gen nuqsonli genni almashtirmaydi, balki boshqa joyda xromosomaga integratsiyalashgan holda uning funksiyasini qoplaydi.

Genomni tahrirlashda innovatsion texnologiya CRISPR texnologiyasidir. CRISPR texnologiyasi yordamida genomni tahrirlash qulayligi tufayli inson embrioni genomini tahrirlash istiqbollari katta qiziqish bor.

CRISPR texnologiyasini qo'llashning asosiy usuli - bu in vitro urug'lantirish natijasida yaratilgan embrion hujayralariga tahrirlovchi vositalarni yetkazib berishdir. Keyinchalik, kelajakdagi ota-onalarda gametogen progenitor hujayralarni tahrirlash yanada to'g'ri va axloqiy jihatdan maqbul bo'lishi mumkin. Patologik holatlarga mos keladigan genlarning allellarini germinal tuzatishning afzalligi shundaki, ular genomdan abadiy yo'qoladi.

Tibbiyotda genetik injeneriyani qo'llashning yana bir sohasi - bu CAR-T terapiyasi. Bugungi kunga kelib, saraton kasalligini davolashda eng istiqbolli yo'nalishlardan biri qabul qiluvchi hujayrali immunoterapiya hisoblanadi. Bunday terapiyada otologik T-limfotsitlar ajratiladi, faollashadi va kengaytiriladi, so'ngra bemorga qayta yuboriladi, bu esa o'simtaning qisman regressiyasiga yoki yo'q

qilinishiga olib keladi. Kimerik antigen retseptorlari (CAR-T hujayralari) bilan o'zgartirilgan T hujayralarining kiritilishi immunonkologiyaning eng faol rivojlanayotgan yo'nalishlaridan biridir. CAR-T hujayralari genetik jihatdan o'zgartirilgan bemorlarning T hujayralari bo'lib, ularda ximerli antigen retseptorlari mavjud. Bu retseptor o'simta antijeni uchun xos bo'lgan antitananing bir qismini va T-hujayra retseptorining bir qismini o'z ichiga oladi. CAR-T terapiyasidan foydalanish bilan gematologik o'sma kasalliklarida dalda beruvchi natijalarga erishildi. Shunday qilib, B-limfotsitlar CD19 antigeniga qarshi qaratilgan CAR-T hujayralarining klinik sinovlari ularning B-hujayra kelib chiqishining kimyoterapiyaga chidamli o'smalarini davolashda samaradorligini ko'rsatdi.

Bioetik muammolar

Bioetika nuqtai nazaridan, odamlarga nisbatan genetik muhandislikdan foydalanishning maqbulligi haqida bir qator savollar tug'iladi. Bioetik muammolarga qo'shimcha ravishda, inson tanasi hujayralarining genetik modifikatsiyasi jarayonining o'zida ham, ushbu protseduraning individual va umuman inson populyatsiyasi uchun uzoq muddatli oqibatlarida ham bir qator qo'shimcha muammolar mavjud.

Embriyon genomini tahrirlash uchun genetik muhandislikdan foydalanish muammosiga misol qilib, tug'ilmagan bolaning genetik kodini tuzatishga urinish foydadan ko'ra ko'proq zarar keltirishi mumkin. Hozirgi genomni tahrirlash texnologiyasi xavfsizlikni to'liq kafolatlash uchun yetarli samaradorlik va o'ziga xoslikka ega emas. Tahrirlovchi konstruksiyalarni kiritish natijasida xromosomalarning maqsadli bo'lmagan lokuslarida yuzaga keladigan mutatsiyalar bolaning tanasiga ta'sir qilishi va avloddan-avlodga o'tishi mumkin va ularning ta'siri har doim ham yaxshi, oldindan aytib bo'lmaydigan yoki qaytarilmas bo'lishi mumkin.

Irsiy kasalliklarni davolashda gen terapiyasidan foydalanish ham bir qator muammolar bilan birga keladi, masalan, ayrim kasalliklarni davolashda bunday terapiyaning uzoq muddatli natijasi onkologik kasalliklarning rivojlanishi hisoblanadi.

CAR-T terapiyasining salbiy tomoni shundaki, tizimli va hayot uchun xavfli bo'lgan nojo'ya ta'sirlarning yuqori xavfi, birinchi navbatda, gipersitokinemiya (sitokin bo'roni, sitokin kaskadi, sitokinlarni ajratish sindromi va o'simta lizis sindromi). Ushbu asoratlarni ko'p a'zolar yetishmovchiligi sindromining rivojlanishiga olib kelishi va natijada o'limga olib kelishi mumkin. CAR-T terapiyasini qo'llashdagi yana bir muhim muammo - bu o'ziga xos antigenlarni tanlash juda qiyin bo'lgan qattiq o'smalarni davolashda ayniqsa dolzarb bo'lgan nonspesifik sitotoksiklik. Nonspesifik sitotoksiklik AOK qilingan T hujayralarining

sog'lom hujayralar bilan intensiv va tez o'zaro ta'sirining rivojlanishi bilan bog'liq bo'lib, bu ko'pincha o'limga olib keladi.

Bioetika sohasidagi qiymat mulohazalarini M. Hauryu o'zining "Gen muhandisligiga kategorik e'tirozlar - tanqid" asarida qilganidek, ikki turga bo'lish mumkin. Birinchi turdagi hukmlar ma'lum biotexnologik jarayonlarning mumkin bo'lgan oqibatlariga taalluqlidir, ularni pragmatik (yoki oqibatli) deb atash mumkin. Ikkinchi turdagi hukmlar predmetning mumkin bo'lgan oqibatlaridan qat'iy nazar ifodalanadi, ular deontologik (yoki kategorik) deb ataladi.

Har qanday genetik muhandislik protseduralari birinchi navbatda rivojlangan mamlakatlarda mavjud bo'ladi, uchinchi dunyo mamlakatlari esa genetik muhandislik texnologiyalaridan foydalanish imkoniyatidan mahrum bo'ladi.

Insonning genetik muhandisligi uchun mos bo'lgan individual genetik ketma-ketliklar kelajakda patentlanishi mumkin. Genetik muhandislikni takomillashtirish bozori istiqbolli ko'rinadi: barcha odamlar o'z avlodlarining parametrlarini yaxshilashdan manfaatdor bo'lishadi, lekin birinchi navbatda rivojlangan mamlakatlar rezidentlari bunday tartiblardan foydalanishlari mumkin.

Genetika injeneriyasidan foydalanish nafaqat ayrim mamlakatlar aholisi o'rtasidagi tengsizlikning kuchayishiga, balki ushbu mamlakatlar ichidagi jamiyatning tabaqalanishiga ham olib keladi. Genetik imtiyozlarga ega bo'lgan odamlar ajoyib aql, empatik joziba va qat'iyatli, qarimaydigan benuqson jismoniy go'zallik, sog'lom super daholariga aylanishi mumkin. Imtiyozsizlar, ehtimol, bugungi odamlar bo'lib qoladilar. Pastki va yuqori sinflar o'rtasidagi harakatchanlik yo'qolishi mumkin va kambag'al oilada tug'ilgan, genetik jihatdan yaxshilanmagan bola boy ota-onalarning super bolalari bilan muvaffaqiyatli raqobatlasha olmaydi. Pastki sinfni kamsitish yoki ekspluatatsiya qilish bo'lmasa ham, tengsizlikning bunday ekstremal shakllari bo'lgan jamiyat istiqbolida baribir buzg'unchi narsa bo'ladi.

Gen injeneriyasiga duchor bo'lgan shaxsning o'ziga xosligi va qadr-qimmatini o'zgartirish, shuningdek, zarodish chizig'ida genetik muhandislik protseduralari holatida tug'ilmagan bolaga nisbatan kamsitish kategorik hukmlarga misol bo'la oladi.

Garchi zamonaviy jamiyat ijtimoiy tabaqalanish bilan ham ajralib tursa-da, genetik muhandislik tengsizlikni boshlang'ich sharoitlarda, ta'lim va atrof-muhit sharoitida emas, balki odamlarning tabiatidagi tengsizlikni tuzatishga qodir bo'ladi va, pirovardida, biotexnologiyalar inson mohiyatini yo'qotishiga olib kelishi mumkin. Ota-onalarning "buyurtma" bilan "dizayner bolalar" deb ataladigan aqliy va jismoniy qobiliyatlari yaxshilangan bolalarni yaratish uchun inson genlarini manipulyatsiya qilishning haqiqiy tahdidi katta xavf tug'diradi. So'nggi yillarda,

shuningdek, biogen texnologiya yutuqlari ortida yashiringan evgenik tushunchalarning qayta tiklanishining bezovta qiluvchi alomatlari ham mavjud.

"Dizayner bolalar" ni yaratishda ishtirok etgan taqdirda, olim kelajakdagi shaxsning organik xususiyatlarining asoslari va chegaralarini belgilaydigan (o'z xohishlariga va / yoki ijtimoiy stereotiplarga muvofiq) qaytarib bo'lmaydigan bir vaqtning o'zida kelajakdagi shaxsning xususiyatlari haqida qarorlar qabul qiladi. Bundan kelib chiqadiki, genetik jihatdan dasturlashtirilgan shaxslar endi o'zlarini hayot tarixining so'zsiz yaratuvchisi sifatida ko'ra olmaydilar. Bu ko'plab kutilmagan oqibatlarga olib kelishi mumkin, jumladan, shaxsiyatning bo'linishi, o'z-o'zini anglash, o'z-o'zini hurmat qilish mexanizmlarining o'zgarishi va shuning uchun axloqiy me'yorlar, qadriyatlar va ideallarning sezilarli o'zgarishi. Shuni yodda tutish kerakki, gen injeneriyasining imkoniyatlarini amalga oshirish nafaqat inson tanasining (bu millionlab yillar davomida biologik evolyutsiya natijasi bo'lgan), balki inson madaniyatining o'zi, uning tuzilishi, hissiy tuyg'ularining o'zgarishi xavfiga, shaxsiyat xususiyatlari, individual ong xususiyatlari, ruhiy dunyosi, borliqni boshdan kechirish usullari, shuningdek, shaxsning o'zini o'zi identifikatsiya qilish tabiatiga olib keladi.

Yaratuvchilar rolini o'z zimmasiga olgan insoniyat tabiatni faqat o'z manfaatidan kelib chiqib, muvozanatni hisobga olmasdan qayta qurishni boshlaydi va shu bilan tabiiy mexanizmlarning butun tuzilishini buzadi. Innovatsion usullar axloqiy qadriyatlarga qarshi kurashuvchi dilemmalarni yaratdi. Shu o'rinda o'ta salbiy holatga e'tibor qaratish lozimki, genetika va biomeditsina yutuqlari inson genomini tashqi aralashuv ob'ektiga aylantirib, nafaqat inson hayoti ahamiyatining oshishiga, balki uning pasayishiga ham sabab bo'lmoqda. Qanchalik paradoksal tuyulmasin, lekin hayot qiymatining qadrsizlanishi, ayniqsa, inson hayotini takror ishlab chiqarishni ta'minlaydigan texnologiyalarda yaqqol namoyon bo'ladi. "Zaxira" zigotalarni yaratish va ularni keyinchalik yo'q qilish sun'iy urug'lantirish jarayoni uchun shartdir. Prenatal tashxisning salbiy natijalari hayotni sun'iy ravishda tugatish uchun sababdir. Embrionni va shuning uchun undan o'sgan odamni moddiylashtirishning haqiqiy xavfi mavjud. Inson bu yerda yaratuvchi sifatida harakat qiladi va shu bilan o'zining universalligini ko'rsatadi. Tarixda birinchi marta tiriklar loyihalash va qurish ob'ektiga aylanadi; shunday qilib, bilish va o'zgarish ob'ekti sifatida jonli va jonsiz o'rtasidagi farq tekislanadi. Albatta, bunday amaliy faoliyat muayyan chegara va taqiqlar bilan cheklanishi kerak. Biroq, bunday tadqiqotlar tabiat va inson erkinligiga qanchalik mos keladi? Insonning qadr-qimmatiga, har bir shaxsning o'ziga xosligi va takrorlanmasligiga tuzatib bo'lmaydigan zarar etkazmasdan, inson tanasiga eksperimental aralashuvga qanchalik yo'l qo'yilishi kerak?

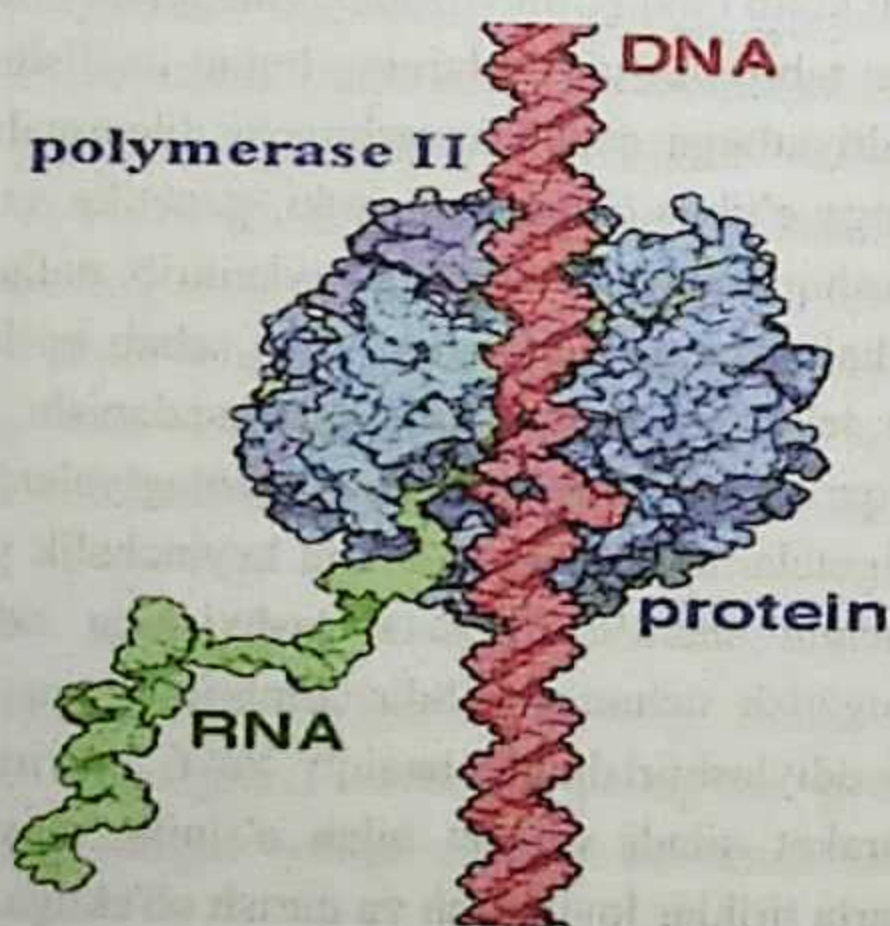
Ko'paytirishda eng muhim masalalar bolaning manfaatlari bo'lib, u o'zining oldindan roziligini bera olmaydi yoki har qanday shaklda shartnoma tuza olmaydi. Axir, embrion tajriba o'tkazishga ruxsat bermagan kelajakdagi odamdir.

Shuni ham ta'kidlash kerakki, bolalar genlarini tanlash va "dizayner bolalar" deb ataladigan narsalarni yaratish qobiliyati o'z farzandlariga mahsulot sifatida qaraydigan ota-onalarni o'zgartiradi. Keyin odamlar naslni sifat nazorati standartlariga muvofiq baholashni boshlaydilar va bu ularning qobiliyatlari va shaxsiy xususiyatlaridan qat'i nazar, bolalarni axloqiy idealiga salbiy ta'sir qiladi.

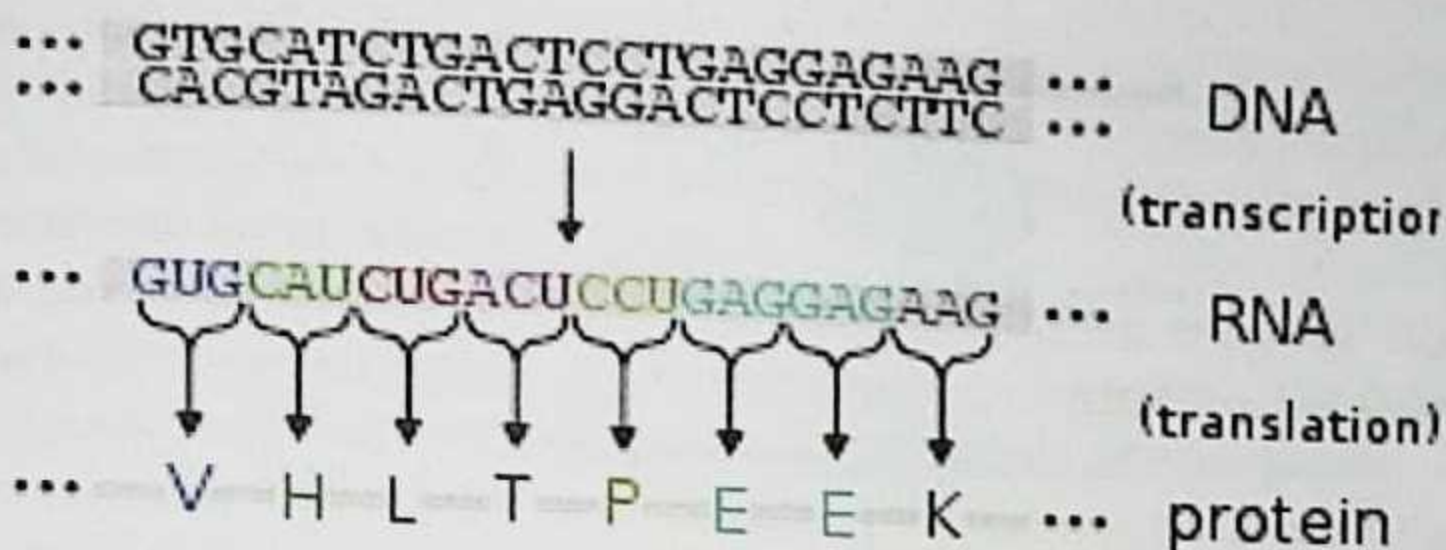
Yana bir masala shundaki, bugungi kunda hech kim sun'iy ravishda yaratilgan tirik materiyaning ko'payishi qanday oqibatlarga olib kelishini taxmin qila olmaydi.

Teskari transkriptaza - (teskari transkriptaza yoki RNKga bog'liq DNK polimeraza sifatida ham tanilgan) teskari transkripsiya deb ataladigan jarayonda RNK shablonidan DNKni sintez qiladigan ferment.

Tirik organizmlardagi transkripsiya jarayonlarining ko'pchiligi boshqa yo'nalishda sodir bo'lganligi sababli shunday nomlanadi, ya'ni RNK transkripti DNK molekulasidan sintezlanadi.



7.1-rasm. RNK polimeraza II fermenti tomonidan RNK hosil qilish uchun DNKning transkripsiyasi.



7.2 rasm. Birinchidan, 4 belgili DNK alifbosidagi gen (A,T,G,C) transkripsiya jarayoni orqali 4 belgili RNK alifbosiga (A,U,G,C) transkripsiya qilinadi va RNKdan transkripsiya qilinadi. Sintezlangan oqsilning aminokislotalarining 20 ta ramziy alifbosiga tarjima jarayoni.

Prokariot va eukariotlarning transkripsiyasi

Bakteriyalarda transkripsiya bitta RNK polimeraza tomonidan katalizlanadi. U beshta subbirlikdan ($\alpha 2\beta\beta'\omega$) va σ -subbirlikdan (sigma omil) iborat bo'lib, promotor bilan bog'lanishni belgilaydi va transkripsiyaning yagona tashabbuskori hisoblanadi. Masalan, ichak tayoqchasida sigma omilining eng keng tarqalgan shakli σ^{70} dir.

Eukaryot hujayralar kamida 3 ta RNK polimerazasini o'z ichiga oladi, o'simliklarda esa 5 ta mavjud bo'lib, ular initsiatsiya va elongatsiya uchun bir qator omillarni talab qiladi. RNK polimeraza II eukaryotik hujayralarning asosiy fermenti bo'lib, oqsil kodlovchi mRNK (va ba'zi boshqa RNKlar) transkripsiyasini katalizlaydi.

Bakteriyalarda mRNK transkripsiyadan keyin hech qanday tarzda o'zgartirilmaydi va transkripsiya bevosita transkripsiya paytida sodir bo'lishi mumkin.

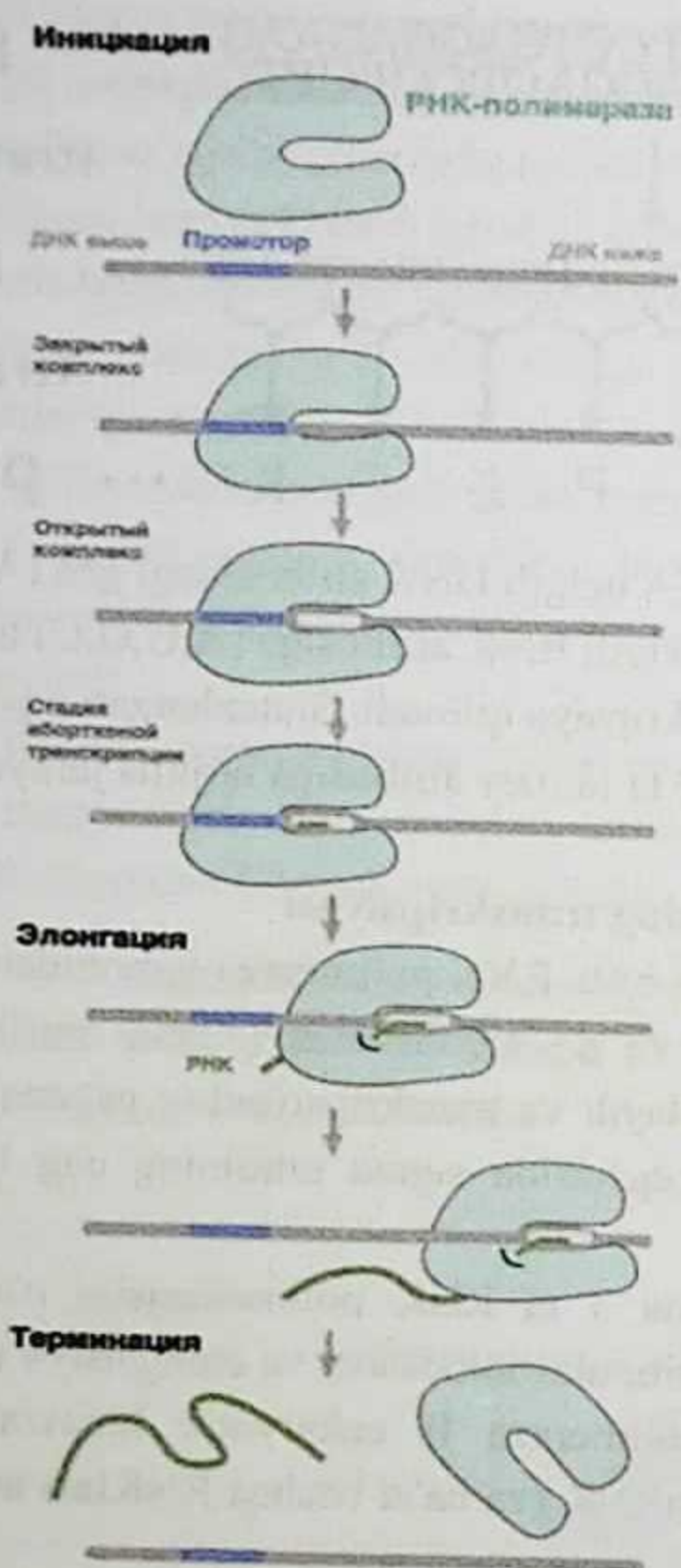
Eukariot hujayralarda mRNK yadroda modifikatsiyalanadi - unga 5'-qalpoq osiladi va 3'-poliA dum sintezlanadi, splaysing sodir bo'ladi. Keyin mRNK sitoplazmaga kirishi mumkin, u erda translyatsiya sodir bo'ladi.

Transkripsiya jarayoni

Transkripsiya initsiatsiya, elongatsiya va terminatsiya bosqichlaridan iborat.

Initsiatsiya

Transkripsiyaning boshlanishi DNKga bog'liq bo'lgan RNK polimerazasining promotor bilan bog'lanishi va transkripsiyani davom ettirish uchun barqaror kompleks hosil qilish jarayonidir.



7.3-рasm. Транскрипсия bosqichlarining pro- va eukariotlar uchun umumiy sxemasi. Kulrang ko'k promotorli DNK mintaqasini, yashil rang yangi paydo bo'lgan RNKni bildiradi.

Транскрипсияни boshlash bir necha bosqichlarga bo'linishi mumkin.

1. RNK polimeraza (eukaryot transkripsiyani boshlash omillari bilan birga) promotor bilan bog'lanib, yopiq kompleks hosil qiladi. Ushbu shaklda DNK qo'sh spiral kompleks ichida joylashgan.
2. Ochiq kompleksga aylantirish. Транскрипсияning boshlang'ich nuqtasidan taxminan 13 ta tayanch juft masofada joylashgan DNK spiral eriydi, ya'ni DNK zanjirlari bir-biridan ajralib turadi. DNK zanjirlarining ajratilgan qismi transkripsiya pufakchasi deb ataladi.
3. Iplarni ajratish DNKning kodlanmaydigan zanjiriga kirishni ta'minlaydi. Birinchi ikkita ribonukleotid DNK shabloniga to'g'ri keladi va qo'shiladi. RNKning keyingi cho'zilishi zanjirning 3'-uchiga ribonukleotidlar

biriktirilganda sodir bo'ladi. Dastlabki 10 ta nukleotidga qo'shilish samarasiz jarayondir, shuning uchun transkripsiya ko'pincha bu bosqichda tugatiladi, qisqa transkript chiqariladi va sintez yana boshlanadi. Polimerazaning bunday siljishi *abortiv transkripsiya* deb ataladi.

4. Polimeraza-promotor kompleksi 10 nukleotiddan uzunroq transkript hosil qilishi bilanoq, u transkripsiyani davom ettirish uchun etarlicha barqaror bo'ladi va elongatsiya bosqichiga o'tadi. Bu *promotordan qochish* deb ham ataladi.

Transkripsiya initsiasiyasi - bu transkripsiyalangan ketma-ketlik yaqinidagi DNK ketma-ketligiga (va eukariotlarda genomning uzoqroq qismlarida - enhanserlar va saylenserlarda) va turli xil oqsil omillarining mavjudligi yoki yo'qligiga bog'liq bo'lgan murakkab jarayon.

Elongatsiya

RNK polimerazasining transkripsiya boshlanishidan elongatsiyagacha o'tish momenti aniq o'rganilmagan. *Escherichia coli* RNK polimeraza holatida ushbu o'tishni uchta asosiy biokimyoviy hodisa xarakterlaydi: sigma omilining ajralishi, ferment molekulasining shablon bo'ylab birinchi ko'chirilishi va transkripsiya kompleksining kuchli barqarorlashuvi, bu RNK polimerazadan tashqari, o'sib borayotgan RNK zanjiri va transkripsiyalangan DNKni o'z ichiga oladi. Xuddi shu hodisalar eukaryot RNK polimerazalarga xosdir. Initsiasiyadan elongatsiyaga o'tish ferment, promotor, transkripsiyani boshlash omillari o'rtasidagi bog'lanishlarning uzilishi va ba'zi hollarda RNK polimerazasining cho'zilish qobiliyatiga o'tishi (masalan, CTD domenining RNK polimeraza II da fosforillanishi bilan birga keladi). Elongatsiya fazasi o'sib borayotgan transkriptning chiqishi va fermentning shablondan ajralishi (tugatish) dan keyin tugaydi.

Elongatsiya bosqichida DNKda taxminan 18 ta asosiy juft nukleotidlar burilmagan. DNKning shablon zanjirining taxminan 12 ta nukleotidlari RNK zanjirining o'sib borayotgan uchi bilan gibrid spiral hosil qiladi. RNK polimeraza shablon bo'ylab harakatlanar ekan, uning oldida ajralish sodir bo'ladi va uning orqasida DNK qo'sh spiralining tiklanishi sodir bo'ladi. Shu bilan birga, o'sib borayotgan RNK zanjiridagi navbatdagi bo'g'in shablon va RNK polimeraza bilan kompleksdan ajralib chiqadi. Bu harakatlar RNK polimeraza va DNKning nisbiy aylanishi bilan birga bo'lishi kerak. Hujayrada bu qanday sodir bo'lishini tasavvur qilish qiyin, ayniqsa xromatin transkripsiyasi paytida. Shuning uchun bunday aylanishni oldini olish uchun DNK bo'ylab harakatlanadigan RNK polimeraza topoizomerazalar bilan birga bo'lishi mumkin.

Elongatsiya jarayoni muddatidan oldin to'xtab qolmasligi uchun zarur bo'lgan asosiy elongatsiya omillari yordamida amalga oshiriladi.

So'nggi paytlarda tartibga soluvchi omillar ham cho'zilishni tartibga solishi mumkinligini ko'rsatadigan dalillar paydo bo'ldi. RNK polimeraza cho'zilish vaqtida genning ma'lum hududlarida pauza qiladi. Bu, ayniqsa, past substrat konsentratsiyasida aniq ko'rinadi. Matritsaning ba'zi joylarida RNK polimeraza rivojlanishida uzoq kechikishlar, ya'ni pazalar, hatto substratning optimal konsentratsiyasida ham kuzatiladi. Ushbu pazalarning davomiyligi cho'zilish omillari bilan boshqarilishi mumkin.

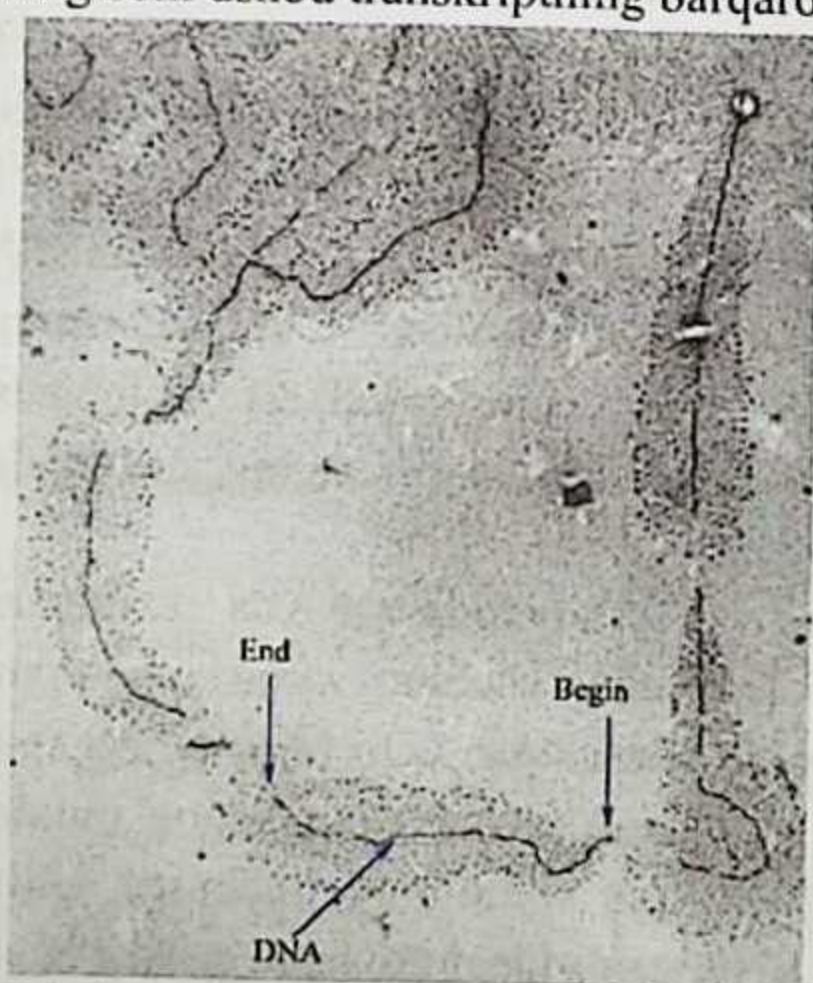
Terminatsiya

Bakteriyalar transkripsiyani tugatish uchun ikkita mexanizmga ega:

Rho oqsili (rho) DNK shabloni va mRNK o'rtasidagi vodorod aloqalarini beqarorlashtiradigan, RNK molekulasini chiqaradigan rho-bog'liq mexanizm.

Rho-mustaqil, bunda yangi sintezlangan RNK molekulasini poyali halqa hosil qilganda, undan keyin bir nechta urasillar (...uuuu) hosil bo'lganda transkripsiya to'xtaydi, bu esa RNK molekulasining DNK shablonidan ajralishiga olib keladi.

Eukariotlarda transkripsiyaning tugashi kamroq o'rganilgan. U RNKni kesish bilan tugaydi, shundan so'ng ferment o'zining 3' uchiga bir nechta adeninlarni (...AAAA) qo'shadi, ularning soni ushbu transkriptning barqarorligini belgilaydi.



7.4-rasm. Transkripsiya (uzatuvchi elektron mikroskop fotosurati). Begin - transkripsiyaning boshlanishi, end - transkripsiyaning oxiri, DNA - DNK



7.5 –rasm. Transkripsiya jarayonining sxemasi.

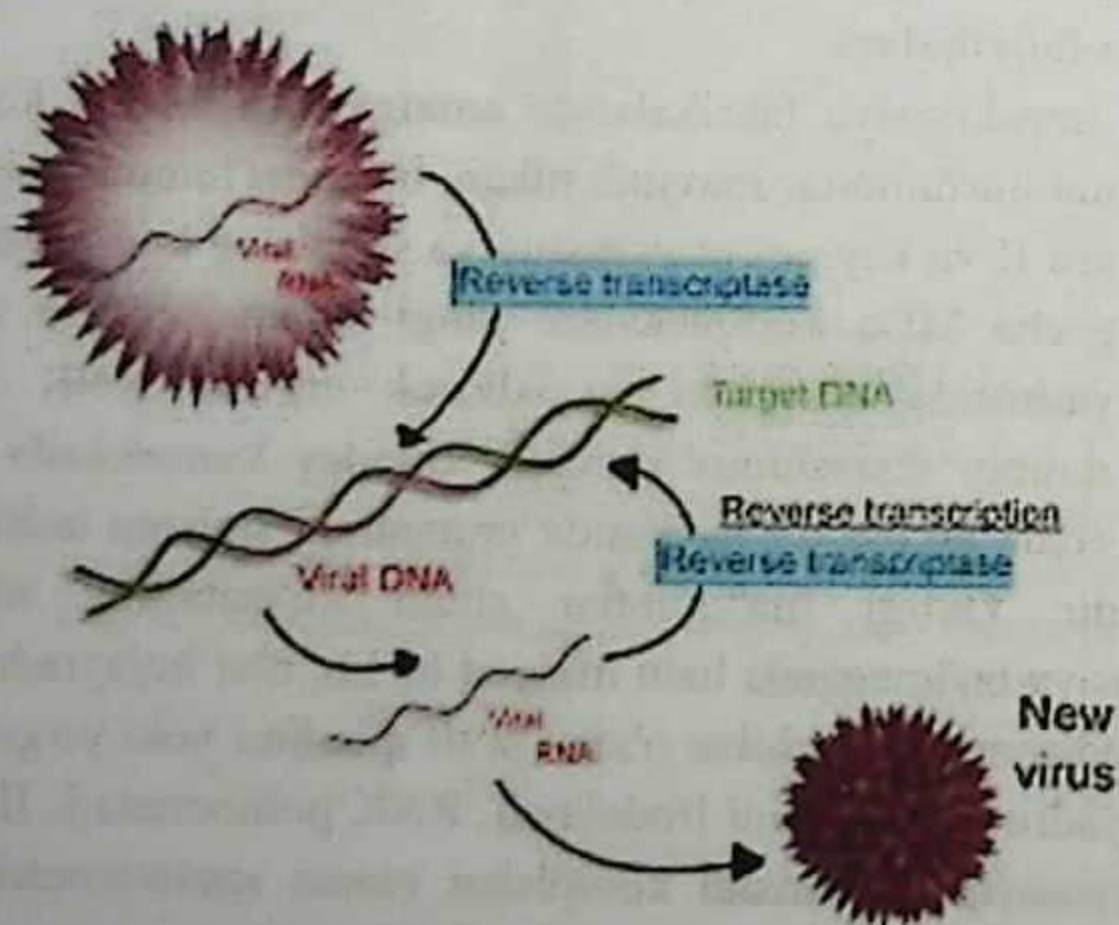
Transkripsiya fabrikalari

Transkripsiya transkripsiya fabrikalarida amalga oshirilishini ko'rsatadigan bir qator eksperimental ma'lumotlar mavjud: ulkan, ba'zi ma'lumotlarga ko'ra, 8 ga yaqin RNK polimeraza II va keyingi protsessing va splayning komponentlarini o'z ichiga olgan 10 tagacha MDa komplekslari yangi sintez qilingan transkriptni tuzatadi. Hujayra yadrosida eruvchan va ishtirok etuvchi RNK polimeraza hovuzlari o'rtasida doimiy almashinuv mavjud. Bunday kompleksda faol RNK polimeraza ishtirok etadi, bu esa o'z navbatida xromatinni siqishni tashkil qiluvchi strukturaviy birlikdir. Oxirgi ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, transkripsiya fabrikalari transkripsiya bo'lmaganda ham mavjud bo'lib, ular hujayrada o'rnatiladi (ular hujayraning yadro matritsasi bilan o'zaro ta'sir qiladimi yoki yo'qmi hali aniq emas) va mustaqil yadro bo'linmasini ifodalaydi. RNK polimeraza I, II yoki III ni o'z ichiga olgan transkripsiya zavodi kompleksi massa spektrometriyasi orqali tahlil qilindi.

Teskari transkripsiya

Ba'zi viruslar (masalan, OIV infeksiyasini keltirib chiqaradigan inson immunitet tanqisligi virusi) RNKni DNKga transkripsiya qilish qobiliyatiga ega. OIV DNKga integratsiyalashgan RNK genomiga ega. Natijada, virusning DNKsi mezbon hujayraning genomi bilan birlashtirilishi mumkin. RNK dan DNK sintezi uchun mas'ul bo'lgan asosiy ferment teskari taza deb ataladi. Reversetaza funktsiyalaridan biri virus genomidan komplementar DNK (cDNK) yaratishdir. Bog'langan ribonukleaza H fermenti RNKni parchalaydi va teskari taza DNK qo'sh spiralidan cDNKni sintez qiladi. cDNK mezbon hujayra genomiga integratza orqali integratsiyalangan. Natijada yangi viruslarni hosil qiluvchi mezbon hujayra tomonidan virusli oqsillarni sintez qilish sodir bo'ladi. OIV bo'lsa, T-limfotsitlarning apoptozi (hujayra o'limi) ham dasturlashtirilgan.[8] Boshqa hollarda hujayra viruslarning tarqatuvchisi bo'lib qolishi mumkin.

Ba'zi eukaryotik hujayralar telomeraza fermentini o'z ichiga oladi, bu ham teskari transkripsiya faolligini ko'rsatadi. Uning yordami bilan DNKdagi takrorlanuvchi ketma-ketliklar sintezlanadi. Telomeraza ko'pincha saraton hujayralarida protein kodlovchi DNK ketma-ketligini yo'qotmasdan cheksiz genom ko'payishi uchun faollashadi. RNKga bog'liq bo'lgan DNK polimerazadan foydalangan holda RNK o'z ichiga olgan ba'zi hayvonlar viruslari virusli RNKni to'ldiruvchi DNKni sintez qila oladi. U eukaryotik hujayraning genomiga qo'shiladi, u erda ko'p avlodlar uchun yashirin qolishi mumkin. Muayyan sharoitlarda (masalan, kanserogenlar ta'sirida) virusli genlar faollashishi mumkin va sog'lom hujayralar saratonga aylanadi.



7.6-rasm. Teskari transkripsiya sxemasi

Transkripsiya tamoyillari

- komplementarlik - RNK nukleotidlari komplementarlik printsipligina muvofiq biriktiriladi (ko'paytirishda bo'lgani kabi, lekin U A ga qarama-qarshi qo'yilgan);
- bipolyarlik - RNK sintezi 5'→3' yo'nalishda, DNK qolipi 3'→5' bo'ylab boradi;
- antiparallelizm - sintezlangan RNK zanjiri DNK shabloniga antiparalleldir;
- assimetriya - DNKning faqat bitta zanjiri transkripsiya qilinadi - matritsa (kodlanmagan, antisens);
- urug'siz - transkripsiya uchun primer kerak emas

Ligazalar.

Ligaza (lot. ligāre — o'zaro bog'lash, bog'lash) — yangi kimyoviy bog'lanishini hosil bo'lishi. Ikki molekula bog'lanishini katalizlovchi ferment. Bunday holda, odatda molekulalarning biridan kichik kimyoviy guruhning ajralishi (gidroliz) amalga oshadi.

Ligazalar EC₆ fermentlar sinfiga kiradi.

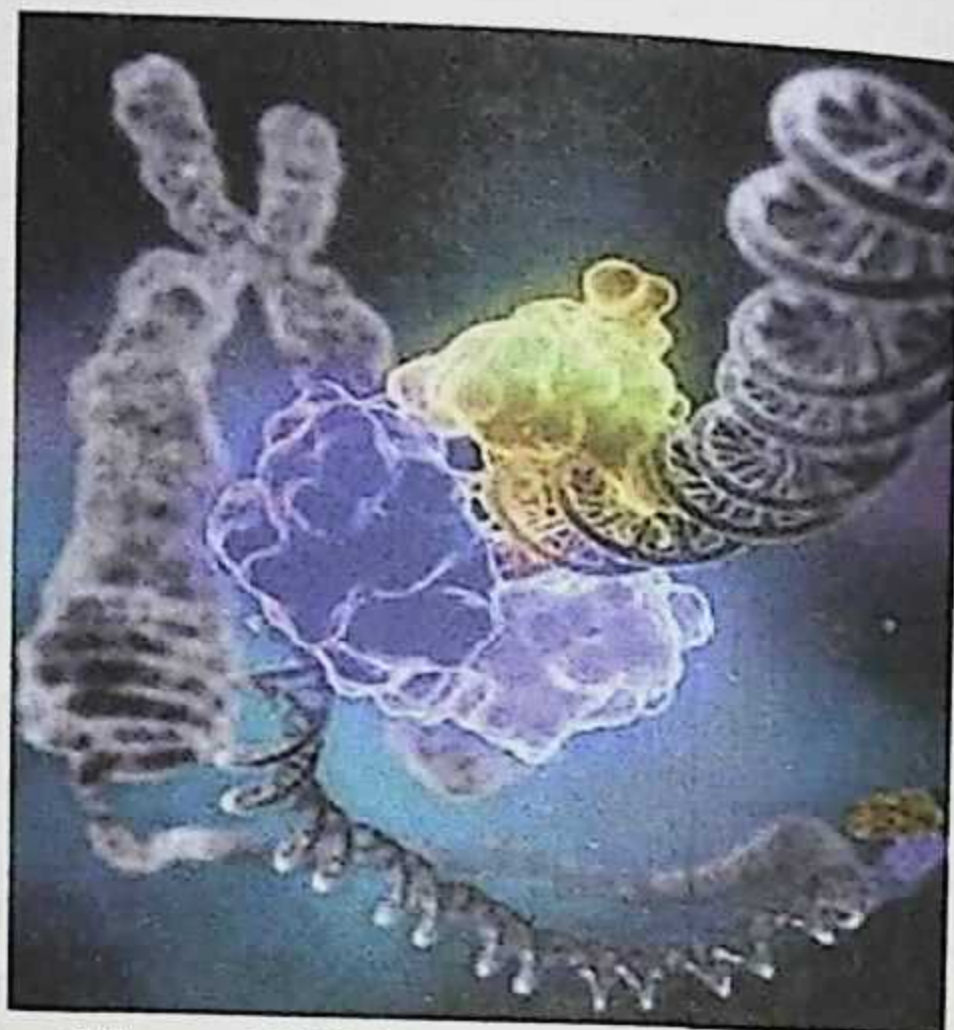
Ligazalar : RNK ligazalari va DNK ligazalariga bo'linadi.

DNK ligazalari fermentlar (EC 6.5.1.1) bo'lib, replikatsiya, ta'mirlash va rekombinatsiya jarayonida DNK zanjirlarining dupleksdagi kovalent sintezini katalizlaydi. Ular DNK uzilishlarida yoki ikkita DNK molekulasi o'rtasida qo'shni deoksinukleotidlarning 5'-fosforil va 3'-gidroksil guruhlari o'rtasida fosfodiefer ko'priklarini hosil qiladi. Ushbu ko'priklarni hosil qilish uchun ligazalar ATF pirofosforil bog'ining gidrolizlanish energiyasidan foydalanadilar. Eng keng tarqalgan fermentlardan biri bakteriofag T₄ DNK ligazasidir.

DNK ligaza I ortda qolgan DNK zanjirining replikatsiyasi paytida Okazaki fragmentlarini bog'laydi va eksizyonni tiklashda ishtirok etadi.

XRCC1 oqsili bilan kompleksda DNK ligaza III eksizyonni tiklash va rekombinatsiyada ishtirok etadi. XRCC4 bilan kompleksda DNK ligaza IV DNK ikki zanjirli uzilishlarining yakuniy gomologik bo'lmagan uchini birlashtirish (NHEJ) bosqichini katalizlaydi. Immunoglobulin genlarining V(D)J rekombinatsiyasi uchun ham talab qilinadi.

Ilgari ligazaning yana bir turi ajratilgan - DNK ligaza II, keyinchalik u oqsil izolyatsiyasining artefakti, ya'ni DNK ligaza III ning proteoliz mahsuloti sifatida tan olingan.



7.7-rasm. DNKni tiklash uchun DNK-ligaza

Polinukleotidkinazalar.

Polinukleotid kinaz - polinukleotid fosfotransferaza Donor sifatida ATF yoki ADF fosfat guruhlari yordamida nuklein kislota molekulalarining (DNK yoki RNK) erkin 5' OH uchlari yoki ularning qismlarini fosforillaydigan transferaza sinfining fermenti.

Polinukleotidkinaz fermenti *E. coli* hujayralaridan T4 fag bilan zararlangan bo'lib, u ATFning G fosfat guruhini RNK yoki DNK zanjirining 5' OH oxiriga o'tkazishni katalizlaydi. Oldin 5' DNK yoki RNK uchlari belgilash uchun foydalanilgan.

Yangi genning xujayraga kiritilishi.

Rekombinant genni hujayraga kiritishning 2 usuli mavjud: vektor yordamida yoki to'g'ridan-to'g'ri in'ektsiya orqali.

Vektor DNKga qo'yiladigan talablar, uning tarkibi. Vektor - bu ikki komponentdan iborat DNK yoki RNK molekulasini: vektor qismi (tashuvchisi) va klonlangan begona gendan iborat. Vektorning vazifasi tanlangan DNKni qabul qiluvchi hujayraga etkazish, uni genomga integratsiya qilish, o'zgartirilgan hujayralarni aniqlash imkonini berish va kiritilgan genning barqaror ifodalanishini ta'minlashdir.

Shunday qilib, vektor kichik bo'lishi kerak, mezbon hujayrada saqlanishi (replikatsiya qilish), ko'p marta nusxalash (kuchaytirish), tegishli genni ifodalash (tegishli tartibga soluvchi ketma-ketlikni o'z ichiga olgan), bir-biridan farqlash imkonini beradigan marker geniga ega bo'lishi kerak. Samarali tanlash uchun

gibrid hujayralar; tegishli organizmning hujayrasiga o'tish imkoniyatiga ega bo'lishi kerak.

O'zgartirilgan hujayralarni ajratish imkonini beruvchi marker genlarning 2 guruhini ajratish mumkin:

1. Antibiotiklarga (kanamisin, tetratsiklin, neomitsin va boshqalar), gerbitsidlarga (o'simliklarda) qarshilik ko'rsatish uchun mas'ul bo'lgan selektiv genlar. Bular ba'zi substratlar uchun auksotrofiya uchun genlar bo'lishi mumkin va hokazo. Bunday markerning ishlash printsipti transformatsiyalangan hujayralarning selektiv ozuqa muhitida o'sishi va o'zgarmagan, normal hujayralarning o'sishi va bo'linishini tormozlovchi ma'lum moddalarni qo'shish qobiliyatidir.

2. Hujayralar uchun neytral oqsillarni kodlovchi reportyor genlar, ularning to'qimalarda mavjudligi osongina tekshirilishi mumkin.

Eng ko'p ishlatiladigan reportyor genlar b-glyukuronidaza (GUS), yashil floresan oqsil (GFP), lusiferaza (LUC) va xloramfenikol atsetiltransferaza (CAT) genlari. GUS va GFP genlari va kamroq darajada LUC va CAT genlari ushbu arsenaldan eng ko'p foydalaniladi. Hozirda reportyor gen sifatida foydalanilayotgan GUS molekulyar og'irligi 68 kD bo'lgan b-glyukuronidazani kodlovchi *Escherichia colidan* o'zgartirilgan gendir. GUS pH 5-8 va 37 ° C da optimal bo'lgan turli xil muhit sharoitlarida faoldir. U tabiiy va sintetik glyukuronidlarning keng assortimentini gidrolizlashi mumkin, bu esa ferment faolligini spektrofotometrik yoki fluorometrik aniqlash, shuningdek, to'qimalarni *in situ* gistokimyoviy bo'yash uchun (masalan, ko'k) tegishli substratlarni tanlash imkonini beradi. Ferment ancha barqaror: issiqlikka chidamli (55°C da yarim yemirilish davri taxminan 2 soat) va yuvish vositalarining ta'siriga chidamli. Muzlatish-eritish jarayonida GUS faolligi yo'qolmaydi. Genetik jihatdan yaratilgan kimerik oqsillarning bir qismi sifatida GUS odatda o'zining funksional faolligini saqlab qoladi. Tirik hujayralarda GUS oqsili ham bir necha soatdan bir necha kungacha juda barqaror va faoldir.

GFP (yashil floresan oqsil) 1962 yilda *Aequorea victoria* lyuminestsent meduzasida Shimomura va boshqalar tomonidan kashf etilgan. GFP geni 1992 yilda Prasher va boshqalar tomonidan klonlangan va bir necha yil o'tgach, bu gen turli pro- va eukaryotik organizmlar bilan olib borilgan tadqiqotlarda reportyor gen sifatida faol foydalanila boshlandi. Hozirgi vaqtda GFP geni butun dunyo bo'ylab yuzlab tadqiqotlarda qo'llaniladi va ularning soni tez sur'atlar bilan o'sib bormoqda. Bunday tez o'sish GFP oqsilining o'ziga xos xususiyatlari, ya'ni uzoq to'lqinli ultrabinafsha nurlanish bilan nurlanganda spektrning ko'rinadigan (yashil) hududida floresan qilish qobiliyati bilan bog'liq. Bu floresans to'g'ridan-to'g'ri oqsilga bog'liq va uning namoyon bo'lishi uchun substratlar yoki kofaktorlar kerak emas. Ushbu xususiyat tufayli GFP geni juda istiqbolli reportyor gen bo'lib,

transgen organizmlar bilan turli xil *in vivo* (buzilmaydigan) tadqiqotlar o'tkazish imkonini beradi.

GFP ning ko'plab hosilalari birgalikda AFP (autofluorescent proteins - avtofloresan oqsillar) deb ataladi. Qizil nurda lyuminestsatsiya qiluvchi yana bir DsRed oqsili yaqinda dengiz anemoni *Discosoma sp.* dan ajratilgan. Yaqinda Rossiya Fanlar akademiyasi olimlari tomonidan Anthozoa tartibidagi turli marjon poliplaridan yana bir nechta shunga o'xshash lyuminestsent oqsillar ajratildi. U juda yuqori haroratlar, haddan tashqari pH qiymatlari yoki Na_2SO_4 kabi kuchli qaytaruvchi moddalar bilan denaturatsiyalanishi mumkin. Fiziologik sharoitga qaytgandan so'ng, GFP asosan floresan qobiliyatini tiklaydi. Genetik muhandislik usullari bilan yaratilgan kimerik oqsillarning bir qismi sifatida GFP odatda o'zining funktsional faolligini saqlab qoladi. Tirik hujayralarda GFP oqsili ham juda barqaror.

CAT genlari xloramfenikol atsetiltransferaza sintezi uchun javobgardir (*Escherichia coli* dan ajratilgan). Bu ferment atsetil guruhining atsetil-KoA dan xloramfenikolga o'tishini katalizlaydi. Tegishli substrat qo'shilganda to'qimalarning rangini o'zgartirish orqali gistokimyoviy tarzda aniqlanadi.

LUC - gen lusiferaza fermentini kodlaydi (klonlangan bakteriyalardan). O'zgartirilgan hujayralarning rivojlanishiga olib keladi. Bakterial ferment ikki bo'linmadan iborat. Fermentlarning faolligini aniqlash uchun maxsus jihozlar - florimetr va yorug'lik signalini kuchaytiruvchi raqamli videokamera talab qilinadi. Yuqori harorat va ko'tarilgan harorat ta'sirida ferment o'z faoliyatini yo'qotadi. Transgen o'simliklarni tanlashda selektiv genlarni reportyorlar bilan almashtirish ko'pincha juda ma'qul, chunki reportyor genlardan foydalanishda atrof-muhit va inson salomatligi uchun potentsial xavf ehtimoli deyarli istisno qilinadi. Biroq, reportyor genlarning ko'lami transgenezni nazorat qilishdan ko'ra kengroqdir. Reportyor genlarning yana bir va shubhasiz muhimroq maqsadi ma'lum bir genning mahalliy yoki xorijiy ekspressiyasining vaqtinchalik va fazoviy xususiyatlarini (agar iloji bo'lsa, miqdoriy jihatdan) ochib berishdir. Reportyor genning faqat bitta promotor mintaqaga biriktirilishi uning o'rganilayotgan gen ekspressiyasini transkripsiya darajasida tartibga solishdagi rolini "sof shaklda" o'rganish imkonini beradi.

Genning oqsil kodlovchi mintaqasini reportyor mintaqaga bilan almashtirish, mRNKning 5'-terminal ketma-ketligini kodlovchi mintaqani saqlab qolgan holda, bu ketma-ketlikning yadrodan mRNKga o'tish jarayonlaridagi rolini baholashga yadrolarning sitoplazmaga kirishi va translatsiyaning boshlanishi sitoplazma va tarjimaning boshlanishiga imkon beradi.

Genning eng muhim xususiyatlaridan biri uning ifodalash qobiliyatidir. Ushbu xususiyat uchun turli xil genetik elementlar javobgar bo'lib, biz genni tashuvchi vektor molekulasiga integratsiya qilishimiz kerak.

Gen terapiyasi

Gen terapiyasi - bu nuqsonli genetik materialni tiklash yoki almashtirish orqali genetik kasalliklarni davolash yoki oldini olish uchun hujayralarni o'zgartirishga qaratilgan tibbiyotning ilg'or sohasi. U asosiy genetik anormalliklarni to'g'ridan-to'g'ri bartaraf etish orqali keng ko'lamlı genetik kasalliklarni davolash imkoniyatiga ega.

Asosiysi, gen terapiyasi davolovchi ta'sir ko'rsatish uchun genetik materialni shaxsning hujayralariga kiritishni o'z ichiga oladi. Gen terapiyasi kontseptsiyasi 1980-yillarda paydo bo'lgan va shundan beri bu sohada sezilarli yutuqlarga erishildi. Inson DNKsini o'zgartirish bo'yicha birinchi muvaffaqiyatli urinish 1989 yilda bo'lib o'tdi va gen transferidan birinchi davolovchi foydalanish ko'p o'tmay amalga oshirildi. Yillar davomida gen terapiyasi yondashuvlarining xavfsizligi va samaradorligini baholash uchun ko'plab klinik sinovlar o'tkazildi.

Gen terapiyasi irsiy kasalliklarning keng doirasini davolash yoki samarali davolash imkoniyatiga ega. U genlardagi mutatsiyalar natijasida yuzaga keladigan vaziyatlarni hal qilish uchun istiqbolli yo'lni taklif qiladi. Bu mutatsiyalar turli shakllarga ega bo'lishi mumkin, masalan, bitta bazaning o'zgarishi, o'chirilishi, dublikatsiyasi, translokatsiyasi va nusxa sonining o'zgarishi. Ushbu mutatsiyalarning ta'siri ta'sirlangan o'ziga xos genga va mutatsiyaning tabiatiga qarab engildan og'irgacha bo'lishi mumkin. Gen terapiyasi irsiy kasalliklar uchun mas'ul bo'lgan noto'g'ri genlarni almashtirish yoki tuzatishga qaratilgan bo'lib, bemorlar va ularning oilalariga umid baxsh etadi.

Ushbu maqolalar seriyasida biz gen terapiyasining asoslari va usullarini o'rganamiz. Biz qo'llaniladigan turli strategiyalarni ko'rib chiqamiz, masalan, adeno bilan bog'liq viruslar (AAV) va genlarni yetkazib berish uchun lentiviruslar kabi virusli vektorlardan foydalanish. Bundan tashqari, biz ushbu sohadagi muammolar va yutuqlarni, shu jumladan virusli bo'lmagan yetkazib berish tizimlarini va maqsadli gen terapiyasining muqobil mexanizmlarini ishlab chiqishni muhokama qilamiz.

Shuni ta'kidlash kerakki, genetik modifikatsiyani o'z ichiga olgan barcha protseduralarni gen terapiyasi deb tasniflash mumkin emas. Ba'zi tibbiy aralashuvlar, masalan, suyak iligi yoki organ transplantatsiyasi, bemorning hujayralariga begona DNKni kiritishi mumkin. Gen terapiyasi, ayniqsa, genetik kasalliklarni bartaraf etish uchun genetik materialni ataylab o'zgartirishga qaratilgan.

Ushbu kirish maqolasida biz gen terapiyasi va uning genetik kasalliklarni davolashda inqilobiy yondashuv sifatida potentsiali haqida asosiy tushuncha berishni maqsad qilganmiz. Kelgusi maqolalarda biz gen terapiyasining mexanizmlari, qo'llanilishi va axloqiy jihatlarini chuqurroq o'rganamiz va tibbiyot fanining ushbu ajoyib va tez rivojlanayotgan sohasiga oydinlik kiritamiz.

- Somatik hujayra gen terapiyasi organizmdagi reproduktiv bo'lmagan hujayralar bo'lgan somatik hujayralardagi mutant genni almashtirish yoki tuzatishni o'z ichiga oladi. Somatik hujayralar hujayra bo'linishi orqali turli to'qimalar va organlarning rivojlanishi uchun javobgardir.
- Ko'payishda ishtirok etadigan va genetik o'zgarishlarni kelajak avlodlarga o'tkazishi mumkin bo'lgan germline hujayralaridan farqli o'laroq, somatik hujayralar meros qilib olinmaydi. Shuning uchun somatik hujayra gen terapiyasi orqali amalga oshirilgan o'zgarishlar davolanayotgan shaxs bilan chegaralanadi va kelajak avlodlarga ta'sir qilmaydi.
- Somatik hujayra gen terapiyasining muvaffaqiyat darajasi diqqatga sazovordir, garchi u bilan bog'liq axloqiy mulohazalar mavjud. Somatik hujayra gen terapiyasida qo'llaniladigan ikkita asosiy usul - virus vositachiligidagi gen transferi va lipozoma vositachiligidagi genlarni o'tkazish.
- Somatik hujayra gen terapiyasi har xil turdagi somatik hujayralarga qo'llanilishi mumkin bo'lsa-da, umumiy maqsad ko'pincha suyak iligi hujayralaridir. Suyak iligi hujayralari inson hayoti davomida bo'linish va turli xil qon hujayralarini ishlab chiqarish qobiliyatiga ega. Shuning uchun somatik hujayra gen terapiyasi talassemiya, o'roqsimon hujayrali anemiya va gemofiliya kabi qon bilan bog'liq kasalliklarni davolashda katta muvaffaqiyatlar ko'rsatdi.
- Somatik hujayra gen terapiyasi jarayonida odatda ajratilgan suyak iligi hujayralarini yuqtirish uchun adeno bilan bog'liq virus (AAV) kabi virusli vektor ishlatiladi. Vektor davolovchi genni olib yuradi, u o'zini hujayralar DNKsidagi maqsadli joyga kiritadi. Keyin o'zgartirilgan hujayralar bemorning suyak iligiga qayta kiritilishidan oldin laboratoriyada o'stiriladi.
- Biroq, somatik hujayra gen terapiyasi ham o'z cheklovlariga ega. Virusdan qochish xavfi mavjud, bu erda vektor sifatida ishlatiladigan virus mezbon genom bilan birlashadi va hujayrani yuqtiradi. Bundan tashqari, agar gen ma'lum bir joyga kiritilmasa, u normal genlarning funksiyasini buzishi mumkin. Saraton rivojlanishiga olib kelishi mumkin bo'lgan onkogenlar va proto-onkogenlarni faollashtirish ehtimoli ham tashvishlidir.
- Shuni ta'kidlash kerakki, somatik hujayra gen terapiyasida qo'llaniladigan adeno-assotsiatsiyalangan viruslar (AAV) faqat bo'linadigan hujayralarni o'zgartirishi mumkin, chunki ular DNKni yadro xromosomasiga bevosita integratsiyalashadi.
- Umuman olganda, somatik hujayra gen terapiyasi genetik kasalliklarni, ayniqsa qon bilan bog'liq kasalliklarni davolash uchun istiqbolli yondashuvni taklif etadi. Ushbu sohada davom etayotgan tadqiqotlar va yutuqlar muvaffaqiyat darajasini oshirish va somatik hujayra gen terapiyasi bilan bog'liq cheklovlarni bartaraf etishga qaratilgan.

Germline gen terapiyasi

- Germline gen terapiyasi sperma yoki tuxum hujayralari, urug'langan tuxum hujayralari yoki embrionlarni o'z ichiga olgan jinsiy hujayralarga qiziqish genini (GOI) kiritishni o'z ichiga oladi. Somatik hujayra gen terapiyasidan

- farqli o'laroq, germline gen terapiyasi kelajak avlodlarga o'tishi mumkin bo'lgan genetik modifikatsiyalarni amalga oshirishga qaratilgan.
- Jinsiy hujayralar yoki embrionlarda qilingan DNK modifikatsiyalari nasl tomonidan meros bo'lib o'tishi mumkin, bu esa genetik tarkibda doimiy o'zgarishlarga olib keladi. Bu axloqiy tashvishlarni keltirib chiqaradi va butun dunyo bo'ylab germline gen terapiyasining taqiqlanishiga olib keldi. Tirik embrionlarni manipulyatsiya qilish ko'plab olimlar va umuman jamiyat tomonidan axloqiy emas deb hisoblanadi.
 - Germline gen terapiyasi jarayoni reproduktiv to'qimalarning hujayralarini yoki bo'linmagan embrionlarni virusli vektorlar bilan yuqtirishni o'z ichiga oladi. Ushbu virusli vektorlar davolovchi genlarni maqsadli hujayralarga yetkazib beradi. Jarayon davomida o'zgartirilgan hujayralar o'zgartirilmagan virus hujayralari bilan kasallanmasligini ta'minlash juda muhimdir. Steril laboratoriya muhitini saqlashga ehtiyot bo'lish kerak.
 - O'zgartirilgan jinsiy hujayralar in vitro urug'lantirish (IVF) va boshqa sun'iy reproduktiv usullar uchun ishlatilishi mumkin. Shu bilan bir qatorda, transgeni embrionga to'g'ridan-to'g'ri yuborish germline gen terapiyasida keng qo'llaniladigan yana bir yondashuvdir.
 - Germline gen terapiyasi genetik kasalliklarning kelajak avlodlarga o'tishining oldini olish potentsialiga ega bo'lsa-da, uning axloqiy oqibatlari va kutilmagan oqibatlarga olib kelishi mumkinligi uning taqiqlanishiga olib keldi. Gen terapiyasini tadqiq qilish va qo'llashda asosiy e'tibor reproduktiv bo'lmagan hujayralarga qaratilgan va kelajak avlodlarga ta'sir qilmaydigan somatik hujayra gen terapiyasiga qaratilgan.

In Vivo jonli gen terapiyasi

- In vivo gen terapiyasida davolovchi gen to'g'ridan-to'g'ri tanadagi maqsadli hujayralarga kiritiladi. Ushbu yondashuv aerezollar yoki in'ektsiyalar orqali zararlangan hududga qiziqish genini (GOI) kiritishni o'z ichiga oladi.
- In vivo gen terapiyasining ta'siri barcha tana to'qimalariga ta'sir qilishdan ko'ra tananing ma'lum joylari bilan cheklangan. Bu maqsadli yondashuv mukovistsidozni fibroz va Duchenne mushak distrofiyasi (DMD) kabi sharoitlarda misol bo'ladi.
- Kistik fibroz holatida ekzogen gen yoki transgen burun spreyi yoki aerezol yordamida nafas olish tizimiga etkaziladi. Maqsad funksional genni kasallikdan ta'sirlangan o'pka hujayralariga kiritishdir. Xuddi shunday, DMDda distrofin geni bo'lgan GOI to'g'ridan-to'g'ri tomir ichiga yuboriladi. mushaklar hujayralarni etishmayotgan oqsil bilan ta'minlash uchun.
- Biroq, in vivo gen terapiyasining bir qiyinligi shundaki, ba'zi atrofdagi hujayralar ham jarayon davomida beixtiyor infektsiyalanishi mumkin, bu esa potentsial salbiy oqibatlarga olib keladi. Aniq nishonga erishish va maqsaddan tashqari ta'sirlarni minimallashtirish doimiy tadqiqot sohasi bo'lib qolmoqda.
- Binobarin, in vivo gen terapiyasi hozirda irsiy kasalliklarni davolash uchun mos variant hisoblanmaydi. Uning samaradorligi va xavfsizligida cheklovlar

mavjud va genetik sharoitlarni davolashda ishonchli yondashuvga aylanishidan oldin keyingi rivojlanish zarur.

- Shunga qaramay, tadqiqot in vivo gen terapiyasi bilan bog'liq bo'lgan texnika va texnologiyalarni o'rganish va takomillashtirishda davom etmoqda, bu uning o'ziga xosligini, samaradorligini va kelajakda potentsial ilovalar uchun xavfsizligini yaxshilashga qaratilgan.

Ex vivo gen terapiyasi

Ex vivo gen terapiyasi bemorning tanasidan hujayralarni yig'ish, ularni tanadan tashqarida laboratoriya sharoitida o'zgartirish va keyin o'zgartirilgan hujayralarni bemorning tanasiga qayta tiklashni o'z ichiga oladi. In vivo gen terapiyasidan farqli o'laroq, gen modifikatsiyasi to'g'ridan-to'g'ri tanada amalga oshiriladi, ex vivo gen terapiyasi jarayonni ko'proq nazorat qilish imkonini beradi va xavfsizroq yondashuv hisoblanadi.

Ushbu usul bo'linish qobiliyatiga ega bo'lgan hujayralar uchun qo'llaniladi. Shuning uchun u asosan bu qobiliyatga ega bo'lgan ma'lum turdagi to'qimalar yoki hujayralar uchun ishlatiladi. Keng tarqalgan maqsadli hujayra turlaridan biri suyak iligi yoki qon hujayralaridir, chunki ular inson hayoti davomida bo'linish qobiliyatiga ega.

Faol bo'linadigan hujayralarni tanlash juda muhim, chunki u kiritilgan transgenning boshqa hujayralarga tezroq tarqalishiga imkon beradi. Natijada, ex vivo gen terapiyasi, birinchi navbatda, qon bilan bog'liq kasalliklar bilan chegaralanadi. Talassemiya, o'roqsimon hujayrali anemiya, tromboz va gemofiliya kabi kasalliklarni ushbu yondashuv yordamida davolash mumkin.

Ex vivo gen terapiyasining bosqichlari quyidagilardan iborat:

1. **Izolyatsiya:** Bemorning tanasidan nuqsonli yoki mutant hujayralar ajratiladi.
2. **Genni kiritish:** Ekzogen gen virusli vektorlar yordamida nuqsonli hujayra chiziqlariga kiritiladi. Retroviruslar va adeno-assosiatsiyalangan viruslar (AAV) ex vivo gen terapiyasi uchun keng tarqalgan vektorlardir. Retroviruslar bo'lsa, virusli ketma-ketliklar o'z DNKlarini xost genomiga integratsiyalashuviga yo'l qo'ymaslik uchun o'zgartiriladi.
3. **Hujayra yetishtirish:** O'zgartirilgan hujayralar laboratoriyada qattiq steril sharoitda o'stiriladi. O'zgartirilgan hujayralar boshqa viruslar bilan ifloslanmasligiga e'tibor beriladi.
4. **Hujayra tanlash:** O'zgartirilgan hujayralar ehtiyotkorlik bilan tanlanadi va kerakli genetik modifikatsiyaga ega bo'lgan hujayralar populyatsiyasini olish uchun o'stiriladi.
5. **Hujayra reintroduksiyasi:** Keyin o'zgartirilgan hujayralar bemorning tanasiga qayta yuboriladi va u erda nuqsonli hujayralarni almashtirishi mumkin. Ex vivo

gen terapiyasining muvaffaqiyati bemor hujayralarida transgenning qo'shilish tezligi va ifodalanishiga bog'liq.

Ex vivo gen terapiyasi ma'lum kasalliklarni davolash uchun va'da bergan bo'lsa-da, u barcha sharoitlarga mos kelmaydi. Masalan, kistik fibroz va Duchenne mushak distrofiyasi kabi holatlar uchun samarali bo'lmasligi mumkin. Ex vivo gen terapiyasining muvaffaqiyat darajasiga turli omillar, jumladan transgenni kiritish samaradorligi va maqsadli hujayralardagi ekspresyon ta'sir ko'rsatadi. Doimiy tadqiqotlar kengroq qo'llash va samaradorlikni oshirish uchun ex vivo gen terapiyasi bilan bog'liq texnika va texnologiyalarni takomillashtirishga qaratilgan.

Gen terapiyasining turli usullari

Gen terapiyasi funktsiyani yo'qotish yoki g'ayritabiiy gen ekspressiyasi natijasida kelib chiqqan genetik kasalliklarni bartaraf etishga qaratilgan turli usullarni o'z ichiga oladi. Yuqorida aytib o'tilgan to'rt turga qo'shimcha ravishda (somatik hujayra gen terapiyasi, germline gen terapiyasi, in vivo gen terapiyasi va ex vivo gen terapiyasi) gen terapiyasida keng tarqalgan bo'lib qo'llaniladigan uchta qo'shimcha texnika mavjud: genlarni ko'paytirish terapiyasi, genlarni inhibe qilish terapiyasi va o'z joniga qasd qilish gen terapiyasi.

1. **Genlarni ko'paytirish terapiyasi:** Genni ko'paytirish terapiyasi nuqsonli yoki ishlamaydigan genni to'ldirish yoki almashtirish uchun bemorning hujayralariga genning funksional nusxalarini kiritishni o'z ichiga oladi. Ushbu yondashuv normal funktsiyani tiklash uchun kerakli genning ifodasini oshirishga qaratilgan. Kiritilgan gen virusli vektorlar yoki lipozomalar yoki nanopartikullar kabi boshqa yetkazib berish tizimlari yordamida yetkazib berilishi mumkin. Ushbu usul, ayniqsa, gen yo'qligi yoki to'g'ri ishlamayotgan mutatsion funktsiyani yo'qotish natijasida kelib chiqqan genetik kasalliklar uchun juda mos keladi.
2. **Genlarni tormozlash terapiyasi:** Genlarni inhibe qilish terapiyasi genetik kasallikning rivojlanishi yoki rivojlanishiga hissa qo'shadigan o'ziga xos genlarning ifodasini bostirish yoki kamaytirishga qaratilgan. Ushbu uslub maqsadli genning ifodasi yoki faoliyatiga aralashish uchun turli xil yondashuvlardan foydalanishni o'z ichiga oladi. Genlarni inhibe qilish strategiyalariga misol qilib, maqsadli genning xabarchi RNKsi (mRNK) bilan maxsus bog'lanish va uning tarjimasini inhibe qilish yoki mRNKning o'zini buzish uchun kichik interferent RNK (siRNK) yoki antisens oligonukleotidlardan (ASO) foydalanish kiradi. Kasallik qo'zg'atuvchi genlarning ifodasini kamaytirish orqali gen inhibitsiyonu terapiyasi irsiy buzilishning ta'sirini yumshatishga qaratilgan.
3. **O'z joniga qasd qilish gen terapiyasi:** O'z joniga qasd qilish gen terapiyasi, shuningdek, genga yo'naltirilgan ferment prodrug terapiyasi (GDEPT) sifatida ham tanilgan, bemorning hujayralariga oldingi dorini (davolovchi vositaning nofaol shakli) faollashtirishga qodir bo'lgan fermentni kodlaydigan genni

kiritishni o'z ichiga oladi. Kiritilgan ferment oldingi dorini faol shaklga aylantiradi, bu esa maqsadli hujayralarni tanlab o'ldiradi. Bu usul, ayniqsa, maqsadli saraton terapiyasi uchun foydalidir, bunda faollashtirilgan dori sog'lom hujayralarni saqlagan holda saraton hujayralarini yo'q qilishi mumkin. O'z joniga qasd qilish gen terapiyasi maqsadli davolovchi ta'sirga erishish uchun normal va kasal hujayralar o'rtasidagi ma'lum genlarning differentsial ifodasidan foydalanadi.

Gen terapiyasining bu turli usullari molekulyar darajada genetik kasalliklarni hal qilish uchun bir qator yondashuvlarni taqdim etadi. Genetik buzilishning o'ziga xos xususiyatiga va davolovchi maqsadlarga qarab, gen ifodasini modulyatsiya qilish, funktsiyani tiklash yoki kasal hujayralarni tanlab yo'q qilish uchun eng mos texnika yoki usullarning kombinatsiyasi tanlanishi mumkin. Davomli izlanishlar va gen terapiyasi texnikasidagi yutuqlar kelajakda genetik kasalliklarning keng doirasini samarali davolash usullarini ishlab chiqish uchun va'da beradi.

Genni ko'paytirish terapiyasi

- Genni ko'paytirish terapiyasi gen terapiyasida funktsiya mutatsiyalarining yo'qolishi natijasida kelib chiqqan genetik kasalliklarni bartaraf etishda qo'llaniladigan usuldir. Funktsiyani yo'qotish mutatsiyalari deganda gendagi mutatsiyalar tushuniladi, bu uning tabiiy funktsiyasini yo'qotish yoki kamaytirishga olib keladi, bu ta'sirlangan hujayralarning funktsional oqsil ishlab chiqarishga qodir emasligiga olib keladi.

- Genlarni ko'paytirish terapiyasida nuqsonli yoki ishlamaydigan gen to'liq ishlaydigan yovvoyi tipdagi gen bilan almashtiriladi. Ushbu yovvoyi gen hujayraning to'g'ri ishlashi uchun zarur bo'lgan normal, funktsional proteinni kodlaydi. Bemorning hujayralariga yovvoyi tipdagi genni kiritish orqali genni ko'paytirish terapiyasi funktsional oqsil ishlab chiqarishni tiklash va genetik buzilish bilan bog'liq simptomlarni engillashtirishga qaratilgan.

- Ushbu usul, ayniqsa, bitta gendagi mutatsiyalar natijasida yuzaga keladigan monogen kasalliklar uchun samarali. Kistik fibroz - bu genlarni ko'paytirish terapiyasi yordamida davolash mumkin bo'lgan genetik kasallikning namunasi. Kistik fibrozda CFTR genidagi mutatsiya turli organlardagi, xususan, o'pka va ovqat hazm qilish tizimidagi ion kanallari funktsiyasiga ta'sir qiluvchi noto'g'ri protein ishlab chiqarishga olib keladi. Bu holda genni ko'paytirish terapiyasi normal CFTR oqsilini ishlab chiqarishni tiklash va ta'sirlangan organlarning faoliyatini yaxshilash uchun bemorning hujayralariga funktsional CFTR genini kiritishni o'z ichiga oladi.

- Yovvoyi tipdagi genni yetkazib berishga turli usullar, shu jumladan adenoviruslar, adeno-assosiatsiyalangan viruslar (AAV) yoki lentiviruslar kabi virusli vektorlar yordamida erishish mumkin. Ushbu vektorlar kerakli genni maqsadli hujayralarga yetkazib berish va uning hujayra genomiga integratsiyalashuvini osonlashtirish uchun vosita bo'lib xizmat qiladi. Vektorni

tanlash samaradorlik, xavfsizlik va maqsadli buzilishning o'ziga xos talablari kabi omillarga bog'liq.

- Genni ko'paytirish terapiyasi ko'plab monogen kasalliklarni davolash uchun va'da beradi, bunda funktsiyaning yo'qolishi mutatsiyalar normal oqsil funktsiyasining yo'qolishiga olib keladi. Buzuq genni funktsional nusxa bilan almashtirish orqali bu yondashuv genetik buzulqikdan ta'sirlangan hujayra va fiziologik jarayonlarni tiklashga qaratilgan. Davomli tadqiqotlar va genlarni ko'paytirish terapiyasidagi yutuqlar kelajakda monogen kasalliklari bo'lgan shaxslar uchun yaxshilangan davolanish va natijalarga umid beradi.

Genlarni inhibe qilish terapiyasi

- Genni tormozlash terapiyasi, shuningdek, genlarni o'chirish terapiyasi sifatida ham tanilgan, bu gen terapiyasida saraton kabi ba'zi genlarning haddan tashqari ko'payishi natijasida yuzaga keladigan kasalliklarni davolash uchun ishlatiladigan usuldir.

- Genning haddan tashqari namoyon bo'lishi hayot uchun xavfli sharoitlar, jumladan, saratonning turli turlarini rivojlanishiga olib kelishi mumkin. Bu haddan tashqari ekspressiya genning metilatsiya sxemasi yoki epigenetik profilidagi o'zgarishlar natijasi bo'lishi mumkin, bu uning tartibga solinishiga ta'sir qiladi va gen ekspressiyasining g'ayritabiiy darajalariga olib keladi.

- Genni tormozlash terapiyasida maqsad haddan tashqari faol genning ifodasini to'xtatish yoki kamaytirishdir. Bunga turli yondashuvlar orqali erishish mumkin. Bir yondashuv maqsad genning ifodalanishiga xalaqit berish uchun boshqa gen yoki DNK ketma-ketligidan foydalanishni o'z ichiga oladi. Bu maqsad genning mRNK bilan bog'lanishi, uning oqsilga aylanishini oldini olish yoki uning parchalanishiga olib keladigan RNK molekulalarini ishlab chiqaradigan gen yoki DNK ketma-ketligini kiritish orqali amalga oshirilishi mumkin. Ushbu aralashuv maqsadli gen mahsuloti darajasini samarali ravishda pasaytiradi va normalroq gen ekspresyon modelini tiklaydi.

- Genlarni tormozlash terapiyasining yana bir yondashuvi haddan tashqari ifodalangan gen mahsulotining faoliyatiga bevosita aralashishni o'z ichiga oladi. Bunga kichik molekulalardan foydalanish orqali erishish mumkin, masalan, kichik interferent RNK (siRNK) yoki antisens oligonukleotidlar (ASOlar), ular haddan tashqari ifodalangan genning mRNKsini aniq nishonga oladi va uning tarjimasini to'xtatadi yoki uning degradatsiyasiga yordam beradi.

- Genni tormozlash terapiyasi turli kasalliklarni, jumladan irsiy kasalliklar, yuqumli kasalliklar va saratonni davolashda va'da berdi. Saraton kontekstida bu yondashuv saraton rivojlanishi va rivojlanishini rag'batlantiradigan genlar bo'lgan onkogenlarning ifodalanishini kamaytirish uchun ayniqsa qimmatli bo'lishi mumkin. Onkogenlarning haddan tashqari ko'payishini tormozlash orqali genlarni to'xtatish terapiyasi saraton hujayralarining o'sishini sekinlashtirish yoki to'xtatish va bemorning natijalarini yaxshilashga qaratilgan.

- Samarali genlarni tormozlash terapiyasining rivojlanishi genlarni tartibga solishning asosiy molekulyar mexanizmlarini tushunishga va aralashuvning aniq

maqsadlarini aniqlashga tayanadi. CRISPR-Cas9 kabi genlarni tahrirlash texnologiyalaridagi yutuqlar gen ifodasini aniq modulyatsiya qilish uchun kuchli vositalarni taqdim etdi va genlarni to'xtatish terapiyasi imkoniyatlarini kengaytirdi.

• Keyingi tadqiqotlar va davom etayotgan klinik sinovlar genlarni tormozlash terapiyasini takomillashtirish va optimallashtirishga, kelajakda keng ko'lamli kasalliklarni davolashning takomillashtirilgan usullariga yo'l ochishga qaratilgan.

O'z joniga qasd qilish gen terapiyasi

• O'z joniga qasd qilish gen terapiyasi, ayniqsa, saraton kasalligini davolash kontekstida o'ziga xos hujayralarni yo'q qilish va yo'q qilish uchun ishlatiladigan maxsus gen terapiyasi usulidir.

• Ba'zi kasalliklar, masalan, saraton, kasallikning rivojlanishiga hissa qo'shadigan o'ziga xos hujayralarni yo'q qilishni talab qiladi. O'z joniga qasd qilish gen terapiyasi maqsadli hujayralarga o'z joniga qasd qilish genlarini kiritishni o'z ichiga oladi. Bu genlar hujayra nobud bo'lishiga olib keladigan toksin yoki oqsil ishlab chiqarish uchun mo'ljallangan.

• Bu o'z joniga qasd qilish genlari maqsadli hujayralarda tanlab ifodalanishi uchun yaratilgan. O'z joniga qasd qilish genlari ifodalangandan so'ng, hujayralar toksik modda yoki oqsil ishlab chiqaradi. Ushbu toksin o'z joniga qasd qilish genini o'z ichiga olgan hujayralarga kuchli immunitet reaksiyasini keltirib chiqaradi, bu ularning yo'q qilinishiga olib keladi. Immunitet reaksiyasi maqsadli hujayralarni taniydigan va ularga hujum qiladigan T hujayralari yoki tabiiy qotil hujayralarining faollashuvini o'z ichiga olishi mumkin.

• O'z joniga qasd qilish gen terapiyasi saraton kasalligini davolashda ayniqsa samarali. Ushbu terapiya saraton hujayralariga o'z joniga qasd qilish genlarini kiritish orqali o'simta hajmini kamaytirishi va kasallikning rivojlanishini sekinlashtirishi mumkin. O'z joniga qasd qilish genlarini o'z ichiga olgan hujayralarga qarshi yaratilgan immun javob saraton hujayralarini yo'q qilishga yordam beradi va davolash samaradorligini oshiradi.

• Amaldagi o'ziga xos gen yoki oqsilga va davolanayotgan saraton turiga qarab, turli xil o'z joniga qasd qilish gen terapiyasi strategiyalari qo'llanilishi mumkin. O'z joniga qasd qilish genlarini maqsadli hujayralarga etkazish uchun virusli vektorlardan foydalanish keng tarqalgan usuldir. Virusli vektorlar genetik materialni saraton hujayralariga samarali tarzda o'tkazishi mumkin, bu o'z joniga qasd qilish genlarini ifodalash va keyinchalik hujayra o'limini keltirib chiqarish imkonini beradi.

• O'z joniga qasd qilish gen terapiyasi saraton kasalligini davolashning samarali usuli bo'lishi mumkin. Shunga qaramay, ularning samaradorligini ta'minlash va yuzaga kelishi mumkin bo'lgan nojo'ya ta'sirlarni yumshatish uchun ushbu terapiyani ehtiyotkorlik bilan loyihalash va optimallashtirish juda muhimdir. Davom etayotgan tadqiqot va klinik sinovlarning yakuniy maqsadi o'z joniga qasd qilish genlarini davolashning xavfsizroq va samarali usullarini ishlab chiqish, shuningdek, optimal maqsadli genlar va yetkazib berish mexanizmlarini aniqlash orqali saratonni davolash natijalarini yaxshilashdir.

Gen terapiyasi vektorlari (Virusli va virusli bo'lmagan)

Gen terapiyasi uchun vektorlar transgenlar deb ham ataladigan davolovchi genlarni xost genomiga etkazish uchun ajralmas hisoblanadi. Ushbu vektorlarni ikki toifaga bo'lish mumkin: virusli va virusli bo'lmagan vektorlar. Har bir turning afzalliklari va kamchiliklari bor va vektorni tanlash turli mezonlarga asoslanadi.

Virusli vektorlar davolovchi genlarni tashish uchun o'zgartirilgan tabiiy ravishda paydo bo'lgan viruslardan olingan. Gen terapiyasi bo'yicha tadqiqotlar va klinik sinovlarda bu vektorlar keng qamrovli o'rganilgan va qo'llanilgan. Ular transduksiyaning yuqori samaradorligi, katta transgenlarni tashish qobiliyati va transgenning uzoq muddatli ifodasi kabi ko'plab afzalliklarni beradi. Biroq, virusli vektorlar xostda immunitet reaksiyasini qo'zg'atish potentsialiga ega, bu potentsial kamchilikdir. Ushbu immunitet reaksiyasi davolash samaradorligini pasaytirishi va salbiy oqibatlariga olib kelishi mumkin. Retroviruslar, lentiviruslar, adenoviruslar va adeno-assosiatsiyalangan viruslar (AAV) keng tarqalgan virusli vektorlardir.

Aksincha, virusli bo'lmagan vektorlar genlarni yetkazib berish uchun virusli komponentlarga tayanmaydi. Buning o'rniga ular lipozomalar, nanozarrachalar va yalang'och DNK kabi virusli bo'lmagan vektorlardan foydalanadilar. Virusli vektorlar bilan taqqoslaganda, virusli bo'lmagan vektorlar immunitetning pasayishi, ishlab chiqarishning soddaligi va yuqori xavfsizlik kabi afzalliklarga ega. Biroq, ular odatda past transduksiya samaradorligiga va transgen ekspresyonining qisqarish muddatiga ega. Virusli bo'lmagan vektorlar kichikroq transgenlarni yetkazib berish uchun ayniqsa qimmatlidir va ularni qayta-qayta yuborish mumkin.

Gen terapiyasi uchun vektorni tanlash bir qator o'zgaruvchilarga bog'liq. Dastlab, transgenning kattaligi hal qiluvchi ahamiyatga ega. Kattaroq transgenlarni yetkazib berish uchun odatda virusli vektorlar afzalroq, virusli bo'lmagan vektorlar esa kichikroq genlar uchun mos keladi. Ikkinchidan, yetkazib berish samaradorligi maqsadli hujayralarni muvaffaqiyatli o'tkazish uchun juda muhimdir. Virusli vektorlar yuqori transduksiya samaradorligi bilan mashhur, ammo virusli bo'lmagan vektorlar yetkazib berish samaradorligini oshirish uchun qo'shimcha optimallashtirishga muhtoj bo'lishi mumkin.

Vektorning xostda immunitet reaksiyasini qo'zg'atish potentsiali e'tiborga olinishi kerak bo'lgan qo'shimcha hal qiluvchi omildir. Virusli kelib chiqishi natijasida virusli vektorlar immunitet reaksiyalarini qo'zg'atish ehtimoli ko'proq. Aksincha, virusli bo'lmagan vektorlar odatda kamroq immunogendir. Ushbu sifat ularni ma'lum ilovalar uchun foydali qiladi, ayniqsa terapiyani takroriy qo'llash zarur bo'lganda.

Transgen ekspressiyasining barqarorligi va davomiyligi e'tiborga olinishi kerak bo'lgan hal qiluvchi omillardir. Transgenni xost genomiga integratsiya qilish qobiliyati tufayli virusli vektorlar ko'pincha uzoq muddatli ifodani ta'minlaydi. Biroq, virusli bo'lmagan vektorlar odatda vaqtinchalik transgen ekspressiyasiga olib keladi.

Nihoyat, transgen ekspresyonining miqdori davolovchi samaradorlikni ta'minlashda muhim omil hisoblanadi. Virusli va virusli bo'lmagan vektorlar yuqori ifoda tezligiga erishishga qodir, ammo virusli vektorlar odatda bu borada samaraliroq.

Xulosa: gen terapiyasi uchun vektorlar davolovchi genlarni maqsadli hujayralarga etkazishda hal qiluvchi rol o'ynaydi. Virusli vektorlar yuqori transduksiya samaradorligini, kattaroq transgenlarni tashish qobiliyatini va uzoq muddatli ekspressiyani ta'minlaydi. Aksincha, virusli bo'lmagan vektorlar immunitetning pasayishi va ishlab chiqarishning soddaligi kabi afzalliklarga ega. Vektorni tanlash terapiyaning o'ziga xos talablari bilan belgilanadi, masalan, transgenning o'lchami, yetkazib berish samaradorligi, immun javobi, barqarorligi va ifoda darajasi. Turli xil genetik kasalliklar va kasalliklarni davolashga umid bor, chunki vektor texnologiyasi gen terapiyasi usullarining xavfsizligi va samaradorligini oshirishda davom etmoqda.

Virusli vektor

Gen terapiyasida virusli vektorlar davolovchi genlarni maqsadli hujayralarga etkazish uchun samarali vektor sifatida keng qo'llaniladi. Shu maqsadda turli xil viruslar ishlab chiqilgan va o'zgartirilgan. Bu erda biz gen terapiyasida eng ko'p ishlatiladigan virusli vektorlarni muhokama qilamiz:

1. **Retrovirus:** Retroviruslar RNK viruslari bo'lib, ular keng ko'lamda tekshirilgan va gen terapiyasida qo'llaniladi. Ushbu viruslar o'zlarining genetik materiallarini, shu jumladan davolovchi genni xost hujayrasi genomiga birlashtirishga qodir. Ushbu integratsiya transgenning uzoq muddatli ifodalanishiga imkon beradi. Biroq, retroviruslar qadoqlash uchun cheklangan imkoniyatlarga ega va faqat nisbatan kichik bo'lgan transgenlarni sig'dira oladi. Klinik tadqiqotlarda ular og'ir kombinatsiyalangan immunitet tanqisligi (SCID) va malign o'smaning ayrim shakllari kabi kasalliklarni davolashda muvaffaqiyatli qo'llanilgan.
2. **Lentivirus:** Bo'linuvchi va bo'linmaydigan hujayralarni yuqtirish qobiliyati tufayli lentiviruslar gen terapiyasi vektorlari sifatida mashhurlikka erishdi. Bu sifat ularni tanadagi turli xil hujayra turlarini nishonga olish uchun mos qiladi. Odamning immunitet tanqisligi virusi (OIV) dan olinganlar kabi lentiviral vektorlar genlarni yetkazib berish qobiliyatini saqlab qolgan holda kasallikni keltirib chiqaradigan virusli genlarni yo'q qilish uchun o'zgartirildi. Retroviruslar bilan solishtirganda, lentiviral vektorlar kattaroq transgenlarni tashishi mumkin va

turli genetik kasalliklar va neyrodegenerativ kasalliklarni davolash uchun klinikadan oldingi va klinik tadqiqotlarda keng qo'llaniladi.

3. **Adenoviruslar:** Yuqori transduksiya samaradorligi tufayli adenoviruslar ko'pincha gen terapiya vektorlari sifatida qo'llaniladi. Ular turli xil bo'linuvchi va bo'linmaydigan hujayralarni yuqtirishi mumkin va yuqori qadoqlash qobiliyatiga ega bo'lib, ularga kattaroq transgenlarni tashish imkonini beradi. Adenovirus vektorlari xost genomiga integratsiyalashmaydi; balki ular davolovchi genning vaqtincha ifodalanishini ta'minlaydi. Bu xususiyat ularni uzoq muddatli ifodalash kerak bo'lmagan ilovalar uchun mos qiladi. Klinik tadqiqotlarda adenovirus vektorlari saraton gen terapiyasi va vaktsinani yuborish uchun ishlatilgan.

4. **Adeno-assotsiatsiyalangan virus (AAV):** AAVlar kichik, patogen bo'lmagan viruslar bo'lib, gen terapiyasiga katta e'tibor berilgan. AAV vektorlari tabiiy holatida AAV dan olinadi va ularning genomi xost genomi bilan birlashtirilmaydi. Biroq, ular vaqt o'tishi bilan transgenning epizomal ifodasini saqlab turishi mumkin. AAV vektorlari bo'linuvchi va bo'linmaydigan hujayralarni yuqtirishga qodir va turli xil xost diapazoniga ega. Ular yuqori xavfsizlik profili va past immunogenlik bilan tanilgan. Bir nechta muvaffaqiyatli klinik sinovlar irsiy retinal kasalliklar, gemofiliya va mushak distrofiyasini davolash uchun AAV vektorlaridan foydalangan.

Ushbu virusli vektorlar alohida imtiyozlar va cheklovlarni taklif qiladi, bu ularni turli xil gen terapiyasi ilovalari uchun mos qiladi. Virusli vektorni tanlash maqsadli hujayra turi, transgen miqdori, uzoq muddatli yoki vaqtinchalik ekspressiyaga bo'lgan talab va xavfsizlik masalalari kabi o'zgaruvchilar bilan belgilanadi. Virusli vektorlar bo'yicha davom etayotgan tadqiqotlar va texnologik yutuqlar ularning samaradorligini, xavfsizligini va maqsadli imkoniyatlarini yaxshilashga intiladi va shu bilan turli xil genetik kasalliklar va kasalliklar uchun gen terapiyasining davolovchi salohiyatini kengaytiradi.

1. Retrovirus

Retroviruslar o'zlarining genetik materiallarini xost hujayra genomiga integratsiya qilish qobiliyati tufayli gen terapiyasida keng qo'llaniladigan RNK viruslaridir. Ular, shuningdek, retrovirus vositachiligidagi gen terapiyasi deb ataladi. Retroviruslar teskari transkripsiya deb ataladigan noyob mexanizmga ega, bu erda ularning RNK genomi DNKga, xususan komplementar DNK (cDNK) ga aylanadi, keyinchalik u mezbon genomiga integratsiya qilinadi.

Tarkibiy jihatdan retroviruslar bir nechta muhim komponentlarni o'z ichiga oladi. Gag geni virus yadrosi oqsilini, pol geni teskari transkripsiya uchun mas'ul bo'lgan teskari transkriptaza fermentini kodlaydi va env geni virus yuzasida mavjud bo'lgan konvert oqsilini kodlaydi va maqsadli hujayralardagi maxsus retseptorlarni tanib olishga yordam beradi. . Retrovirus genomi, shuningdek, teskari transkripsiyalangan DNKning xost genomiga integratsiyalashuvi uchun

zarur bo'lgan ikkala uchida ham uzoq terminal takrorlarini (LTR) o'z ichiga oladi. Bundan tashqari, r ketma-ketliklar virusli qadoqlash uchun juda muhimdir.

Biroq, retroviruslarni gen terapiyasi vektorlari sifatida ishlatganda, ba'zi ehtiyot choralarini ko'rish kerak. Virusli qadoqlash uchun mas'ul bo'lgan P ketma-ketliklari xost hujayralari ichida yangi virus zarralari paydo bo'lishining oldini olish uchun olib tashlanishi kerak. Bundan tashqari, onkogenlarning yuqori oqimidagi retrovirus DNKsining mezbon genomiga integratsiyalashuvi bu onkogenlarni faollashtirishi mumkin, bu esa saratonga olib kelishi mumkin. Shu sababli, gen terapiyasi tajribalari uchun ishlatiladigan o'zgartirilgan hujayra liniyalari mezbon hujayrada ko'payishi mumkin bo'lgan replikatsiyaga layoqatli viruslar bilan ifloslanmasligini ta'minlash juda muhimdir.

Retroviruslardan foydalangan holda gen terapiyasi tajribalarida uch turdagi plazmidlar odatda qo'llaniladi. Plazmid 1 5' LTR va env genini o'z ichiga oladi, lekin r ketma-ketligi yo'q, bu virionlarni ishlab chiqarishga qodir emas. Plazmid 2 r ketma-ketligisiz 5' LTR, gag va pol genlarini o'z ichiga oladi, bu replikatsiya uchun muhim komponentlarni ta'minlaydi. Har ikkala 3' va 3' LTR oralig'ida joylashgan 5-plazmid promotor va r ketma-ketligiga ega bo'lgan qiziqish genini (GOI) o'z ichiga oladi, bu GOI ni tashuvchi etuk virion zarralarini hosil qilish imkonini beradi.

Retrovirus vektorlardagi pol geni teskari transkriptaza fermentini kodlaydi, bu esa maqsadli DNKning xost genomiga integratsiyalashuvini osonlashtiradi. Shunisi e'tiborga loyiqki, virion hosil qiluvchi ketma-ketliklarga ega bo'lmagan plazmidlar faqat 3' LTR ga ega, GOI ni tashuvchi virionlarni ishlab chiqaradigan plazmid 3 esa 3' va 5' LTRlarni o'z ichiga oladi. 5' LTR retrovirus gen transkripsiyasi uchun zarur bo'lgan promouterni o'z ichiga oladi. Virion bo'lmagan plazmidlarda faqat 3' LTR ketma-ketligini qo'llash orqali virus faolligi xavfi minimallashtiriladi.

Xavfsizlikni ta'minlash uchun har bir o'zgartirilgan hujayra chizig'i bemorga yuborishdan oldin replikatsiyaga layoqatli viruslar mavjudligi uchun diqqat bilan tekshiriladi. Bu usul ilg'or xavfsizlik choralarini ta'minlaydi.

Yana bir yondashuv retrovirus bilan birga yordamchi virusdan foydalanishni o'z ichiga oladi. Env geni retrovirusdan chiqariladi va maqsadli hujayrani yuqtirish uchun ishlatiladi. Yordamchi virus GOIni kiritish uchun vektor vazifasini bajaradi. Biroq, bu usul infektsiyaning yuqori xavfiga ega, chunki hujayra chizig'i ham retroviruslar, ham yordamchi viruslar bilan ifloslanishi mumkin.

Va'da qilinganiga qaramay, retrovirus vositachiligidagi gen terapiyasi cheklovlarga ega. Retroviruslar faqat bo'linuvchi hujayralarni yuqtirishi mumkin, chunki ular DNKni to'g'ridan-to'g'ri xromosomalarga kiritadilar, bu ularni bo'linmaydigan hujayralarga ta'sir qiluvchi Duchenne mushak distrofiyasi (DMD)

va mukovistsidoz (KF) kabi kasalliklar uchun yaroqsiz qiladi. Retroviruslar o'tkaza oladigan DNK hajmi taxminan 8 kilobaza (kb) bilan cheklangan. Retroviruslar, shuningdek, aniq maqsadli o'ziga xoslikka ega emas, bu potentsial ravishda GOI ning mo'ljallanmagan hujayra turlariga o'tkazilishiga olib keladi. Retrovirus DNKsining integratsiyasi tasodifiy sodir bo'ladi, bu hujayrali onkogenlar yaqinida integratsiyaga olib kelishi mumkin, bu esa bu onkogenlarning faollashishiga va potentsial saraton shakllanishiga olib keladi. Bundan tashqari, agar ifloslanish sodir bo'lsa, retrovirusning o'zi xost hujayrasini yuqtirish xavfi mavjud.

Maqsadning o'ziga xosligini yaxshilash uchun virusli konvert oqsiliga o'zgartirishlar kiritilishi mumkin. Sichqoncha leykemiya virusi (MLV) gen terapiyasi tadqiqotlarida tez-tez ishlatiladigan retrovirus hisoblanadi.

Ushbu cheklovlarni bartaraf etish va retrovirus vektor texnologiyasi bo'yicha olib borilayotgan izlanishlar ularning xavfsizligi, samaradorligi va maqsadli o'ziga xosligini oshirishga qaratilgan bo'lib, ularni kelajakda gen terapiyasi uchun qimmatli vositalarga aylantiradi.

2. Adenovirus

Adenovirus gen terapiyasida ko'p qo'llaniladigan yana bir virusli vektor bo'lib, bir nechta foydali xususiyatlarga ega. Retroviruslardan farqli o'laroq, adenoviruslar o'lchami taxminan 35 kilobaza (kb) bo'lgan ikki zanjirli DNK genomiga ega. Virusli genom 12 xil oqsildan tashkil topgan ikozahedral kapsid ichiga o'ralgan.

Gen terapiyasi vektori sifatida adenovirusning asosiy afzalliklaridan biri uning bo'linmaydigan hujayralarni, xususan, nafas olish va oshqozon-ichak trakti hujayralarini tabiiy ravishda yuqtirish qobiliyatidir. Bu xususiyat uni maqsadli hujayralar bo'linmaydigan kistik fibroz kabi kasalliklar uchun juda mos keladi. Bundan tashqari, adenoviruslar xostning immun javobidan qochish qobiliyatiga ega, bu gen terapiyasini qo'llashda muhim afzallik hisoblanadi.

Adenovirus vektorlari yuqori maqsadli o'ziga xoslikni namoyish etadilar, ya'ni ular birinchi navbatda o'zlarining DNKlarini atrofda hujayralarga emas, balki o'zlarining xost hujayralariga yuqtiradilar va birlashtiradilar. Adenovirusning 50 xil serotiplari orasida 3 va 5 serotiplari yuqoriroq ekanligini ko'rsatadi. tropizm nafas yo'llarining hujayralari uchun.

Biroq, adenovirusning zararli ta'sirini yumshatish uchun virusni ko'paytirish mexanizmini o'chirib qo'yish juda muhimdir. Adenovirusda virus genining namoyon bo'lishini ikki bosqichga bo'lish mumkin: erta va kech fazalar. Virus 100 ta asosli juft terminalli teskari takroriy takrorlarga ega bo'lib, o'z tuzilishidagi 35 kb DNKni qoplaydi.

Adenovirusga asoslangan gen terapiyasini o'z ichiga olgan klinik tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, hatto nafaol holatda ham adenovirus kuchli immunitet reaksiyasini rag'batlantirishi mumkin. Adenoviral vektorlardan foydalangan holda gen terapiyasini o'tkazayotgan bemorlarda nojo'ya reaksiyalarning oldini olish uchun ushbu immunitet reaksiyasini ehtiyotkorlik bilan boshqarish kerak.

Adenovirus vektorini loyihalashda davom etayotgan tadqiqotlar va yutuqlar ularning xavfsizligini, maqsadli o'ziga xosligini va immunitetni tartibga solishni yaxshilashga qaratilgan. Ushbu sa'y-harakatlar turli xil genetik kasalliklar va kasalliklar uchun adenovirusga asoslangan gen terapiyasining doimiy rivojlanishiga hissa qo'shadi.

3. Adeno bilan bog'liq virus

- Adeno bilan bog'langan virus (AAV) bir zanjirli DNKdan tashkil topgan genomga ega va ikkita genni o'z ichiga oladi: "rep" va "qopqoq".
- Terminal takrorlari AAV genomining ikkala uchida ham mavjud.
- Rep geni AAV ning xost genomiga, ayniqsa 9-xromosomaga integratsiyalashuvini osonlashtiradigan oqsilni kodlaydi.
- Qopqoq geni AAV kapsidini yaratish uchun mas'ul bo'lgan oqsilni kodlaydi.
- AAV tabiiy ravishda replikativ emas va o'z vazifalarini bajarish uchun yordamchi virusni talab qiladi. Adenovirus odatda AAV bilan birga yordamchi virus sifatida ishlatiladi.
- AAV adenovirusga mos alternativ hisoblanadi, chunki u bo'linuvchi va bo'linmaydigan hujayralarni yuqtirishi mumkin. U birinchi navbatda yuqori nafas yo'llarining hujayralarini nishonga oladi va 6 oydan ortiq vaqt davomida uzoq muddatli ifodani namoyish etadi.
- Gen terapiyasi dasturlarida AAV ning rep va qopqoq genlari qiziqish transgeni bilan almashtiriladi. Rep genini olib tashlash AAV ning 9-xromosomada o'ziga xos integratsiya qobiliyatini yo'q qiladi.
- Uzoq muddatli ifodani ta'minlash qobiliyati tufayli AAV gemofiliya A kabi holatlar uchun gen terapiyasida inson sinovlari uchun tasdiqlangan.

4. Lentivirus

- Lentivirus retrovirusning bir turi bo'lib, bo'linuvchi va bo'linmaydigan hujayralarni yuqtirishi mumkin. OIV lentivirusning mashhur namunasi.
- Lentivirusning genetik tarkibi RNK bo'lib, u env, gag va pol genlarini o'z ichiga oladi. Lentivirus ayniqsa T hujayralarini yuqtiradi.
- Biroq, gen terapiyasi uchun OIVdan foydalanish patogen tabiati tufayli qulay tanlov deb hisoblanmaydi.
- Lentivirusning DNK sig'imi 8 kb dan kam.
- Lentiviral vektorlarning ijobiy tomonlari proliferatsiya qiluvchi, ko'paymaydigan va suyak iligi hujayralarini yuqtirish qobiliyatini o'z ichiga oladi.

- Lentiviral vektorlar o'z-o'zidan faol emas, ya'ni ular zarar etkazish xavfini kamaytiradi.
 - Lentivirus bilan kasallanish ehtimoli nisbatan yuqori.
 - Lentiviral vektorlar immunitet reaksiyasini qo'zg'atishi mumkin.
- Qisqa bayoni; yakunida:

- Adenovirus 8kb dan 35kb gacha bo'lgan DNKni o'tkazish qobiliyatiga ega va bo'linuvchi va bo'linmaydigan hujayralarni yuqtirishi mumkin. U infeksiyani keltirib chiqarish ehtimoli kamroq, ammo kuchli immunitet reaksiyasini qo'zg'atishi mumkin. Ifoda vaqtinchalik.
- AAV 4.5 kb gacha bo'lgan DNKni o'tkazish qobiliyatiga ega va uzoqroq transgen ifodasini ta'minlaydi. Bu patogen emas va keng tropizmga ega. Biroq, u yordamchi virusni talab qiladi va kichikroq DNKni tashish qobiliyatiga ega.
- Retrovirus 8kb dan kam DNKni o'tkazish qobiliyatiga ega. Bu barqaror integratsiyaga imkon beradi, lekin u bo'linmaydigan hujayralarni yuqtira olmaydi va salbiy ta'sir ko'rsatadi. Shuningdek, u immunitet reaksiyasini qo'zg'atishi mumkin.
- Lentivirus 8kb DNK o'tkazish qobiliyatiga ega. U ko'payadigan, ko'paymaydigan va suyak iligi hujayralarini yuqtirishi mumkin. Bu o'z-o'zidan faol emas, lekin infeksiya ehtimoli va immunitet reaksiyasi nisbatan yuqori.
- HSV 30kb DNK o'tkazish qobiliyatiga ega. U xavfsizroq hisoblanadi, yuqori DNKni tashish qobiliyatiga ega va in vivo gen terapiyasiga mos keladi. Biroq, uni ishlab chiqarish qiyin.

Virusli bo'lmagan vektor

Virusli bo'lmagan vektorlar o'zlarining istiqbolli xususiyatlari va virusli vektorlarga nisbatan potentsial afzalliklari tufayli gen terapiyasi sohasida katta e'tibor qozonmoqda. Liposomalar, yalang'och DNK, nukleofektsiya va transpozonlar virusli bo'lmagan vektor vositachiligida genlarni uzatishda umidvor bo'lgan usullardan biridir.

Virusli bo'lmagan vektorlarning asosiy afzalliklaridan biri ularning toksik bo'lmaganligidir. Immunitet reaksiyalarini qo'zg'atishi mumkin bo'lgan va salbiy reaksiyalarni keltirib chiqarishi mumkin bo'lgan virusli vektorlardan farqli o'laroq, virusli bo'lmagan vektorlar odatda xavfsiz hisoblanadi va sezilarli immunitet reaksiyalarini keltirib chiqarmaydi. Ushbu toksik bo'lmaganlik davolovchi dasturlarga kelganda hal qiluvchi jihatdir, chunki u zararli yon ta'sirlar xavfini kamaytiradi.

Virusli bo'lmagan vektorlar ham immunogen emas, ya'ni ular organizmda kuchli immunitet reaksiyalarini qo'zg'atmaydi. Bu gen terapiyasini takroriy qo'llash kontekstida ayniqsa muhimdir, chunki immun tizimining virusli vektorlarga bo'lgan munosabati vaqt o'tishi bilan ularning samaradorligini kamaytirishi mumkin. Virusli bo'lmagan vektorlardan foydalangan holda,

immunitetni tanib olish va davolovchi yukni keyinchalik neytrallashtirish xavfi minimallashtiriladi, bu esa genlarni yanada samarali va barqaror uzatish imkonini beradi.

Virusli bo'lmagan vektorlarning yana bir afzalligi ularning to'qimalarga xosligidir. Ushbu vektorlar davolovchi genlarni aniq va maqsadli yetkazib berishga imkon beruvchi muayyan to'qimalar yoki hujayra turlarini nishonga olish uchun mo'ljallangan bo'lishi mumkin. To'qimalarga xos maqsadli ligandlarni qo'shish yoki vektorning sirt xususiyatlarini o'zgartirish orqali virusli bo'lmagan vektorlarni ma'lum hujayralar yoki qiziqish to'qimalari bilan tanlab o'zaro ta'sir qilish uchun ishlab chiqish mumkin. Ushbu maqsadli yondashuv gen transferining samaradorligi va o'ziga xosligini oshiradi, maqsaddan tashqari ta'sirlarni kamaytiradi va umumiy davolovchi natijalarni yaxshilaydi.

Bundan tashqari, virusli bo'lmagan vektorlar dizayn va qo'llashda moslashuvchanlikni taklif qiladi. Ko'pincha yuk tashish hajmi va integratsiya joylari nuqtai nazaridan cheklangan virusli vektorlardan farqli o'laroq, virusli bo'lmagan vektorlar kattaroq DNK fragmentlarini joylashtirishi va maxsus davolovchi talablarni qondirish uchun moslashtirilishi mumkin. Ular barqarorlikni, hujayralarni qabul qilishni va gen ekspressiyasini yaxshilash uchun osongina o'zgartirilishi va optimallashtirilishi mumkin, bu ularni genlarni yetkazib berish uchun ko'p qirrali vositalarga aylantiradi.

Virusli bo'lmagan vektorlar katta va'da bersa-da, ularning ma'lum cheklovlari ham borligini ta'kidlash muhimdir. Virusli vektorlar bilan solishtirganda, virusli bo'lmagan vektorlar odatda past transfeksiya samaradorligini namoyish etadi, ya'ni ular genlarni maqsadli hujayralarga yetkazib berishda kamroq samaralidir. Biroq, vektorni loyihalash va shakllantirish texnikasidagi davom etayotgan izlanishlar va yutuqlar ushbu cheklovni hal qilmoqda va virusli bo'lmagan vektorlarning samaradorligini oshirmoqda.

Xulosa qilib aytganda, virusli bo'lmagan vektorlar gen terapiyasida genlarni uzatish uchun jozibador variantlarni yaratadigan bir qator afzalliklarni taklif qiladi. Ularning toksik bo'lmagan, immunogen bo'lmagan va to'qimalarga xosligi, dizaynning moslashuvchanligi va qo'llanilishining qulayligi bilan birgalikda gen terapiyasi sohasida samarali vosita sifatida potentsialiga hissa qo'shadi. Ushbu sohadagi davomli tadqiqotlar va ishlanmalar virusli bo'lmagan vektorlarning imkoniyatlarini yanada oshirishi va ularning genlarni xavfsiz va samarali yetkazib berish uchun to'liq salohiyatini ochishi kutilmoqda.

Liposoma

- Liposomalar gen terapiyasi uchun istiqbolli virusli bo'lmagan vektor sifatida paydo bo'lib, genetik materialni maqsadli hujayralarga xavfsiz va samarali

tarzda yetkazib beradi. Liposomalar lipidlardan tashkil topgan bo'lib, o'lchamlari 0.025 dan 2 mkm gacha bo'lgan sun'iy ravishda sintez qilingan molekulalardir.

- Hujayra yuzasida ham, DNKda ham mavjud manfiy zaryad tufayli gen terapiyasidagi asosiy to'siqlardan biri DNKning hujayra membranasiga to'g'ridan-to'g'ri kira olmasligidir. Bu elektrostatik repulsiya DNKni samarali yetkazib berishga to'sqinlik qiladi. Liposomalar bu to'siqni engib o'tish uchun ishlatiladi.
- Lipid molekulalari gidrofil (suvni yaxshi ko'radigan) va hidrofobik (suvni qaytaruvchi) xususiyatlari tufayli himoya lipid ikki qavatini hosil qilishi mumkin. Lipidning gidrofil boshi suvli muhitga ta'sir qiladi, hidrofobik dum esa lipid ikki qavatida joylashgan. Ushbu ikki qatlamli lipid DNK eritmasini o'rab oladi va shu bilan uning hujayra ichiga kirib borishini osonlashtiradi.
- Biroq, ularning kichik o'lchamlari tufayli, liposomalar kattaroq genlarni uzatishda cheklovlarga ega. Bundan tashqari, ular DNK va hujayra yuzasiga kuchli yaqinlikka ega bo'lmasligi mumkin. Bunga javoban "lipoplex" deb nomlangan lipozomalarning o'zgartirilgan shakli yaratildi.
- Lipoplex lipidning hidrofilik domenini musbat zaryad bilan singdirish orqali hosil bo'ladi. Ushbu o'zgarish lipopleksga ham DNKni, ham hujayra yuzasini jalb qilish imkonini beradi, bu esa yanada barqaror lipid-DNK kompleksiga olib keladi. Lipoplexning naychaga o'xshash tuzilishi maqsadli hujayraga DNK o'tkazilishini samarali tarzda osonlashtiradi. Bundan tashqari, lipoplex immunogen emas, bu lipozomalar va virusga asoslangan vektorlardan afzalroqdir, chunki u immunitet reaksiyalari xavfini kamaytiradi.
- Bundan tashqari, lipoplexni tayyorlash oson va katta miqdordagi DNKni o'tkazish qobiliyatiga ega. Ammo shuni ta'kidlash kerakki, lipoplex virusga asoslangan gen terapiyasi kabi samarali emas, bu genlarni uzatish samaradorligining oltin standarti bo'lib qolmoqda.
- Xulosa qilib aytadigan bo'lsak, lipozomalar va ularning o'zgartirilgan shakli lipopleks virusli bo'lmagan gen terapiyasining samarali usulini ta'minlaydi. Ular maqsadli hujayralarga DNKni yetkazib berishning xavfsiz va samarali usulini taklif qilishadi. Lipoplex lipozomalarning ba'zi cheklovlarini, masalan, DNK va hujayra yuzasiga yaqinlik darajasini engib o'tgan bo'lsa-da, u virusga asoslangan gen terapiyasining samaradorligiga mos kela olmaydi. Shunga qaramay, lipoplex va'dasini saqlab qoladi va gen terapiyasi tadqiqotlari va rivojlanishining diqqat markazida bo'lib qolmoqda.

Transpozon

- CRISPR-Cas9 texnologiyasini ishlab chiqishdan so'ng, transpozon vositachiligidagi gen terapiyasi genetik muhandislik sohasida istiqbolli davolovchi yondashuvdir.
- Transpozonlar - bu genomning bir joyidan boshqasiga o'tishi mumkin bo'lgan mobil genetik elementlar. Viruslarga o'xshab, ular DNKni kodlash va terminal

- takrorlashdan iborat. Biroq, transpozonlarning aksariyati faol emas va uzoq muddatli genomik harakatchanlikni namoyish etmaydi.
- Olimlar baliq qoldiqlaridan "Uxlayotgan go'zal" transpozoni deb nomlanuvchi faol transpozoni topdilar. Sleeping Beauty (SB) tizimi sezilarli salbiy oqibatlarga olib kelmasdan DNKni uy egasining genomiga kiritishga qodir. Genlarni samarali va samarali ravishda uzatish orqali faol bo'lmagan transpozonlarning cheklovlarini engib chiqadi.
 - Gen terapiyasida SB transpozon tizimi bir qancha afzalliklarga ega. Birinchidan, u qiziqarli genni genom ichidagi maqsadli joyga samarali yetkazib berish qobiliyatiga ega. Ushbu maqsadli yetkazib berish genlarni uzatishning aniqligi va o'ziga xosligini yaxshilaydi, maqsaddan tashqari ta'sirlarni kamaytiradi. Bundan tashqari, SB transpozon tizimi xost immun tizimidan qochish uchun mo'ljallangan, shu bilan immunitet reaksiyalari ehtimolini kamaytiradi va gen ekspresyonining davomiyligini uzaytiradi.
 - Biroq, klinikadan oldingi sinovlarga o'tishdan oldin, transpozon vositachiligidagi gen terapiyasi bir qator to'siqlar va cheklovlarni engib o'tishi kerak. Ushbu cheklovlar transpozon samaradorligini optimallashtirish, potensial genotoksiklikni minimallashtirish va uzatilgan genlarning uzoq muddatli barqarorligini kafolatlashni o'z ichiga oladi. Davom etilayotgan tadqiqot va ishlanmalar transpozonga asoslangan gen terapiyasining xavfsizligi va samaradorligini oshirishga qaratilgan.
 - Ushbu to'siqlarga qaramay, SB transpozon tizimi va inqilobiy CRISPR-Cas9 texnologiyasi kelajakda gen terapiyasi yutuqlari uchun katta va'da beradi. Olimlar ushbu tizimlarni takomillashtirish va optimallashtirishda davom etar ekan, ular genetik muhandislik sohasida yanada samarali va ishonchli vositalarga aylanishi kutilmoqda.
 - Shuni ta'kidlash kerakki, matnda havola qilingan oldingi maqolada "Sleeping Beauty" transpozoni, shu jumladan uning kashfiyoti va ta'sir qilish mexanizmi haqida batafsil ma'lumotlar mavjud. Ushbu maqola SB transpozon tizimi haqida to'liq ma'lumot beradi.

Yalang'och DNK

- DNK ning hujayralarga tashuvchisi yoki yetkazib berish vositasisiz to'g'ridan-to'g'ri kiritilishi yalang'och DNK yoki plazmid DNK deb ataladi. Kemiruvchilar ustida olib borilgan tajribalar shuni ko'rsatdiki, yalang'och DNK to'g'ridan-to'g'ri mushak hujayralariga hujayra yuzasidagi jarohatlar orqali kiritilishi mumkin.
- DNK ham, hujayra yuzasi ham bir-birini qaytaradigan manfiy zaryadlangan molekulalarni o'z ichiga olishini hisobga olsak, yalang'och DNK hujayralarga kirib borishi mumkinligi haqidagi tushuncha biroz ziddir. Ushbu nazariy to'siqqa qaramay, olimlar hujayralar yalang'och DNKni o'zlashtira olishini va kerakli transgenni ifodalashini kuzatdilar.

- Yalang'och DNKdan davolovchi oqsillarni ishlab chiqarish uchun potentsial mavjud. Ochiq DNK yordamida mushak hujayralariga transgenni kiritish orqali o'ziga xos oqsillarni, shu jumladan insulin va trombotik omillarni ishlab chiqarishni rag'batlantirish mumkin. Ushbu strategiya tananing o'ziga xos oqsillarini ishlab chiqarishni talab qiladigan kasalliklarni davolashga ta'sir qiladi.
- Ammo shuni ta'kidlash kerakki, hozirda yalang'och DNK vositachiligidagi gen terapiyasini qo'llab-quvvatlovchi dalillar cheklangan. Hayvon modellarida istiqbolli natijalar kuzatilgan bo'lsa-da, odamlarda ushbu yondashuvning xavfsizligi, samaradorligi va uzoq muddatli ta'sirini aniqlash uchun qo'shimcha tadqiqotlar talab etiladi. Yalang'och DNKning gen terapiyasi usuli sifatida hayotiyligini tushunish va tasdiqlash uchun keng qamrovli tadqiqot ma'lumotlari va klinik sinovlar talab qilinadi.
- Xulosa qilib aytganda, yalang'och DNK gen terapiyasi uchun yangi va to'g'ridan-to'g'ri usul bo'lib, tashuvchilar yoki yetkazib berish vositalariga bo'lgan ehtiyojni yo'q qiladi. Hujayralarga kirib, davolovchi oqsillarni ishlab chiqarishi mumkin bo'lgan ko'rsatkichlarga qaramay, uning maksimal potentsialini aniqlash va odamlar uchun qo'llanilishi uchun uning xavfsizligi va samaradorligini baholash uchun qo'shimcha tadqiqotlar zarur. Davom etilayotgan tadqiqotlar va klinik sinovlar yalang'och DNK vositachiligidagi gen terapiyasining hayotiyligi va samaradorligiga qo'shimcha yorug'lik beradi.

Virusli bo'lmagan vektorlar gen terapiyasiga vositachilik qildi

Virusli bo'lmagan vektorlar yana uchta keng toifaga bo'linadi.

1. Fizik usullar
2. Kimyoviy usullar
3. Sintetik molekulalar

a. Fizik usullar

Genlarni uzatishda turli fizik kuchlar yoki protseduralar, masalan, ignalar, gen to'plari, elektroporatsiya, ultrasonikatsiya va lazer fotoporatsiyasidan foydalanish mumkin.

1. Elektroporatsiya
 - In vitro va in vivo elektroporatsiya
 - Hujayra yuzasida teshiklarni hosil qilish uchun yuqori elektr tokini qo'llash
 - Impulslarning davomiyligi va amplitudasi membrananing o'tkazuvchanligini aniqlaydi
 - Transgenni mushak ichiga yoki teri ichiga yuborish

- In vivo elektroporatsiya uchun yuqori o'ziga xoslik va muvaffaqiyat darajasi
 - Ichki organlarga kirish imkoniyati cheklangan
 - Elektro-gen in'ektsiyasi yoki elektr vositachi gen terapiyasi sifatida ham tanilgan
2. Sonoporatsiya
- Ultrasonik to'lqinlar yordamida vaqtinchalik hujayra membranasi o'tkazuvchanligini yaratish
 - Sonoporatsiya vositachiligidagi kavitatsiya hujayra membranasini buzadi va teshiklarni hosil qiladi
 - Sun'iy mikropufakchalardan foydalanish samaradorlikni oshiradi
 - Mikro pufakchalar transgenlar bilan to'ldirilishi mumkin
 - Saytga xos, invaziv bo'lmagan va ichki organlarga tegishli
 - Ligandlar yoki antikorlar yordamida o'ziga xosligi yuqori bo'lgan turli to'qimalar turlari uchun javob beradi
3. Gen Gun
- Kirish 1987 yil
 - Yuqori bosimli gaz va metall ionlaridan foydalanadi
 - Mikropartikullar transgenlarni yuqori tezlikda yetkazib beradi
 - Samaradorlik gaz bosimiga, zarrachalar hajmiga va transgen dozasi bog'liq
 - Odatda intradermal, mushak ichiga yoki intratumor genlarni o'tkazish uchun ishlatiladi
 - 1 mkm metall zarralari bilan yuqori muvaffaqiyat darajasi
4. Fotoporatsiya
- Transgenni kiritish uchun hujayra membranasida lazer bilan qo'zg'atilgan teshiklar
 - Lazer chastotasining muvaffaqiyati fokus uzunligiga bog'liq
 - Hujjatli dalillar yo'qligi sababli kamroq qo'llaniladi
 - Elektroporatsiya bilan solishtirish mumkin bo'lgan samaradorlik
5. Hidroporatsiya
- DNK eritmasini gidrodinamik bosim orqali to'g'ridan-to'g'ri yuborish
 - Odatda jigar hujayralarida genlarni o'tkazish uchun ishlatiladi
6. Igna
- Qiziqarli genni igna orqali to'g'ridan-to'g'ri in'ektsiya qilish
 - Teri, mushak, jigar va yurak hujayralariga gen kiritish uchun javob beradi
 - Oddiy usul, ammo boshqa vektorlarga nisbatan past samaradorlik
7. Magnetofeksiya
- Qiziqarli gen bilan birlashtirilgan magnit zaryadlangan zarralar
 - Yuqori magnit maydon ostida transgenni kiritish
 - Ex vivo ilovalari uchun ko'proq mos keladi

b. Kimyoviy jarayon:

Gen yetkazib beruvchi kimyoviy moddalarga oltin zarralari, kumush zarralari, kremniy oksidi va kaltsiy fosfat kiradi. Gen bilan kompleks hosil qilish yoki uni nukleazalar va boshqa fermentlardan himoya qilish orqali bu zarralar genni sitozolga samarali tarzda uzatadi.

c. Sintetik nanopartikullar:

Sintetik nanozarrachalar genlarni yetkazib berish uchun muqobil, xavfsizroq va foydalanuvchilarga qulayroq manba hisoblanadi. Siklodekstrinlar, tsiklik tabiiy nanomateriallar kabi, past immunogenlik bilan DNK bilan o'zaro ta'sir o'tkazishga qodir. Shuning uchun u gen terapiyasi uchun tabiiy ravishda mavjud bo'lgan eng yaxshi nanomateriallardan biridir. Polietilenimin (PEI) endosomadan qiziqish genining (GOI) qochishiga yordam beradigan gen yetkazib berish vektoridir. Biroq vektorning yuqori musbat zaryadlari tufayli u unchalik samarali emas. Polietilenglikol (PEG) eng samarali gen terapiyasi nanopartikullaridan biridir. U DNKni mo'ljallangan manzilga samarali yetkazib bera oladi. U asosan siRNK yetkazib berish uchun ishlatiladi. Bularning barchasiga qo'shimcha ravishda, ba'zi peptidlar va oqsillar genlarni uzatish uchun ishlatiladi. Genlarni yetkazib berish vositalari sifatida dendrimerlar, polimetakrilat, xitozan va kationik sintetik lipidlar kabi boshqa nanozarrachalar ham qo'llaniladi.

Gen terapiyasi qanday ishlaydi?

Gen terapiyasi - maqsadli hujayralarga sog'lom genni kiritish orqali genetik kasalliklarni davolashga qaratilgan murakkab jarayon. Mana, gen terapiyasi qanday ishlashini bosqichma-bosqich tushuntirish:

1. **Qiziqish genlari:** Gen terapiyasi jarayoni almashtirilishi yoki tuzatilishi kerak bo'lgan o'ziga xos genni aniqlash bilan boshlanadi. Ushbu qiziqish gen (GOI) bemorning hujayralariga kiritiladigan sog'lom gendir.
2. **Vektor tanlovi:** GOI ni maqsadli hujayralarga o'tkazish uchun transport vositasi yoki vektor kerak. Viruslar (masalan, retroviruslar, adenoviruslar va adeno bilan bog'liq viruslar), transpozonlar yoki hatto yalang'och DNK kabi turli vektorlardan foydalanish mumkin. Viruslar odatda vektor sifatida ishlatiladi, ammo ular maqsadli hujayralarda hech qanday infektsiyaga olib kelmasligi uchun o'zgartiriladi.
3. **GOI vektorga kirish:** GOI tanlangan vektorga kiritiladi, bu gen uchun yetkazib berish tizimi bo'lib xizmat qiladi.
4. **Nishon hujayraga vektor kiritilishi:** GOI ni olib yuruvchi vektor maqsadli hujayralarga kiritilishi kerak. Bunga elektroporatsiya, gen quroli, zarrachalarni bombardimon qilish yoki tomir ichiga yuborish kabi usullar orqali erishish mumkin.

5. **Maqsadli hujayraga integratsiya:** Vektor maqsadli hujayralarga yetib borgach, u hujayra genomidagi ma'lum bir joyga GOI kiritadi. Vektorning o'zi odatda mezbon hujayra tomonidan yo'q qilinadi.

6. **Replikatsiya va ifoda:** Kiritilgan GOI xost hujayra ichida replikatsiya qilishni boshlaydi. Xost hujayra bir necha bo'linish siklini boshdan kechirar ekan, mutant hujayralar asta-sekin yangi, sog'lom genni o'z ichiga olgan hujayralar bilan almashtiriladi. GOI messenjer RNKga (mRNK) transkripsiya qilinadi, keyinchalik u yangi, funktsional oqsillarni ishlab chiqarishga aylanadi.

Shuni ta'kidlash kerakki, gen terapiyasining muvaffaqiyati va qo'llanilishi genetik kasallik turiga va maqsadli hujayralarga qarab o'zgaradi. Parkinson kasalligi bilan kasallangan miyaning o'ziga xos qismlari kabi somatik to'qimalar (reproduktiv bo'lmagan hujayralar) uchun gen terapiyasi va'da berdi. Biroq, reproduktiv hujayralar yoki embrionlardagi genlarni o'zgartirishni o'z ichiga olgan germline gen terapiyasi axloqiy va xavfsizlik nuqtai nazaridan qat'iyan man etiladi.

Gen terapiyasi katta salohiyatga ega bo'lsa-da, bu yondashuv bilan bog'liq cheklovlar va xavflar hali ham mavjud. Gen terapiyasining muvaffaqiyat darajasi pastligicha qolmoqda va potentsial zararli ta'sirlar yoki uzoq muddatli oqibatlar to'liq tushunilmagan. Noqulay immunitet reaksiyalari, maqsaddan tashqari ta'sirlar, sog'lom hujayralarga potentsial ta'sir qilish va onkogen faollik xavfi - bu hal qilinishi kerak bo'lgan ba'zi muammolar.

Transpozonlardan foydalanish (masalan, uxlayotgan go'zallik transpozon tizimi) va CRISPR-Cas9 kabi yangi usullar gen terapiyasiga ko'proq maqsadli va potentsial xavfsizroq yondashuvlarni taklif qiladi. Ushbu usullar klinik sharoitlarda ularning samaradorligi va xavfsizligini aniqlash uchun keng qamrovli o'rganilmoqda va sinovdan o'tkazilmoqda.

Bundan tashqari, lipozomalar, yalang'och DNK, nanozarrachalar va nukleofeksiya kabi virusli bo'lmagan vektorlar virusli vektorlarga alternativi sifatida paydo bo'ldi, bu immunitet reaksiyalari xavfini kamaytiradi va ko'proq boshqariladigan genlarni uzatish imkonini beradi.

Yagona gen nuqsonlari natijasida kelib chiqqan monogen kasalliklar gen terapiyasi bilan istiqbolli natijalarni ko'rsatgan bo'lsa-da, bir vaqtning o'zida bir nechta genlarni yo'naltirish va o'zgartirish murakkabligi tufayli poligenik kasalliklarni (bir nechta genlar sabab bo'lgan) davolash qiyin bo'lib qolmoqda.

Xulosa qilib aytganda, gen terapiyasi vektor yordamida maqsadli hujayralarga sog'lom genni (GOI) kiritishni o'z ichiga olgan ko'p bosqichli jarayondir. Gen terapiyasi bilan bog'liq cheklovlar va xavflar mavjud bo'lsa-da, texnika va vektor tizimlarida davom etayotgan yutuqlar kelajak uchun potentsial yechimlar va yaxshilanishlarni taklif qiladi.

Gen terapiyasi jarayoni

Gen terapiyasi - bu inson genlarini o'zgartirish orqali kasalliklarni davolash yoki oldini olishga qaratilgan tibbiyot sohasidagi istiqbolli yondashuv. Gen terapiyasi jarayoni tajribaning muvaffaqiyati uchun hal qiluvchi ahamiyatga ega bo'lgan bir necha muhim bosqichlarni o'z ichiga oladi. Ushbu bosqichlarni beshta asosiy

bosqichga bo'lish mumkin: kerakli genni tanlash (GOI), plazmidni tanlash, vektorni tanlash, usulni tanlash va texnikani tanlash.

1. **GOI ni tanlash:** Gen terapiyasining birinchi bosqichi tegishli genni aniqlash va tanlashdir. Ushbu tanlov maqsadli kasallikka asoslangan. Odatda bir nechta genlarni emas, balki bitta genni o'tkazish samaraliroqdir, shuning uchun monogen kasallikni tanlash yaxshi natijalar beradi. Eksperimentning muvaffaqiyatida genning kattaligi ham muhim rol o'ynaydi, chunki kichikroq DNK bo'laklari yuqori o'tkazish samaradorligiga ega. Tanlangan GOI o'ziga xos xususiyatlarga ega bo'lishi kerak, masalan, yuqori AT ga boy ketma-ketliklar, GC tarkibi 50% dan kam bo'lgan va eksonlarning minimal soni.
2. **Plazmidni tanlash:** Plazmid kichik, dumaloq DNKdir molekula bu qiziqish genini xost genomiga etkazishda hal qiluvchi rol o'ynaydi. Tajriba uchun tanlangan plazmid yuqori transgen o'tkazish qobiliyatiga ega bo'lishi kerak, ya'ni u kerakli genni sig'dira oladi. Shuningdek, u DNKni kiritish uchun zarur bo'lgan maxsus ketma-ketliklarni o'z ichiga olishi kerak, masalan, qiziqish geniga xos bo'lgan promotor ketma-ketliklari, genomda maqsadli joyni aniqlash uchun teskari terminal takrorlari (ITR), antibiotiklarga qarshilik geni, nazorat elementlari va virusli fermentlar uchun zarur bo'lgan genlar.
3. **Vektor tanlash:** Vektor tanlovi gen terapiyasining yana bir muhim omilidir. Vektorni tanlash kiritiladigan gen turiga bog'liq. Virusli vektorlar, ular mukammal yetkazib berish tezligi va integratsiya samaradorligiga ega bo'lsa-da, xavfsizlikka tahdid solishi mumkin. Vektorlarni tanlash, shuningdek, qiziqish genining hajmiga bog'liq. Misol uchun, agar transgen hajmi 35 kb dan oshsa, adenovirus vektorlari pastroq genlarni tashish qobiliyati tufayli tavsiya etilmaydi. Virusli vektorlardan, ayniqsa retroviruslardan foydalanishda ularning yuqori infeksiyonligi tufayli ehtiyot bo'lish kerak.
4. **Usul tanlash:** Qiziqarli gen va vektor tanlangandan so'ng, keyingi qadam genlarni uzatish usulini aniqlashdir. Usulni tanlash maqsadli to'qimalarning somatik hujayrami yoki o'ziga xos transgen bilan bog'liq bo'lgan boshqa omillarga bog'liq. Masalan, in vivo gen terapiyasi usullari mukovistsidozli fibroz kabi kasalliklar uchun yaxshi ishlaydi, lekin Duchenne mushak distrofiyasi (DMD) yoki OITS kabi kasalliklarga mos kelmasligi mumkin. Ex vivo gen terapiyasi gemofiliya kabi kasalliklar uchun katta aniqlikni ta'minlaydi. Usulni tanlash kasallikning turiga, transgen turiga, to'qimalarning turiga va infeksiya ehtimoliga asoslanadi. Umuman olganda, OITS uchun ex vivo gen terapiyasi u bilan bog'liq yuqori xavf omili tufayli tavsiya etilmaydi.
5. **Texnikani tanlash:** Gen terapiyasi jarayonining yakuniy bosqichi texnikani tanlashdir. Agar usul sifatida virusli bo'lmagan vektor tanlansa, sonikatsiya, elektroporatsiya, magnetotsepsiya, gen tabancasi yoki liposoma kabi usullardan foydalanish mumkin. DNKni to'g'ridan-to'g'ri xost hujayralariga kiritish mumkin emasligi sababli, genlarni uzatishni osonlashtirish uchun hujayra yuzasida teshiklarni yaratish kerak. Elektroporatsiya virusli bo'lmagan vektorlardan foydalangan holda barcha turdagi genlarni uzatish tajribalari

uchun eng yaxshi usul hisoblanadi. Samaradorlikni oshirish uchun lipozomalar bilan ham birlashtirilishi mumkin.

Eksperimental sozlash: Gen terapiyasi tajribalarini o'tkazish uchun yuqori darajada ifloslantiruvchi, steril va murakkab o'rnatish talab qilinadi. Barcha zarur kommunal xizmatlar va xavfsizlik choralari bilan jihozlangan zamonaviy laboratoriyalar gen terapiyasini tadqiq qilish uchun juda muhimdir. Aniqlik va xavfsizlik protokollariga rioya qilishni ta'minlash uchun tajribalarni mutaxassislar nazorati ostida o'tkazish juda muhimdir.

Gen terapiyasining so'nggi tendentsiyalari

1. **FDA ma'qullashi:** 2017 yilda FDA birinchi marta gen terapiyasini tasdiqladi va bu sohadagi muhim bosqichni belgiladi. Tasdiqlash monogen qon buzilishi bo'lgan o'roqsimon hujayrali anemiyani davolash uchun berildi. Ushbu yutuq genetik kasalliklarni davolash uchun gen terapiyasining imkoniyatlarini ko'rsatdi.
2. **AAV vektorlaridagi yutuqlar:** Ilgari adenoviruslar gen terapiyasida vektor sifatida ishlatilgan, ammo ularning zararli tabiati olimlarni xavfsizroq alternativlarni o'rganishga olib keldi. Adeno bilan bog'liq viruslar (AAV) genlarni bo'linadigan va bo'linmaydigan hujayralarga o'tkazish qobiliyati tufayli afzal qilingan tanlov sifatida paydo bo'ldi. AAV vektorlari hozirda retinal gen terapiyasi va saraton genlarini davolashda qo'llanilmoqda va umid beruvchi natijalarga erishmoqda.
3. **Saratonni davolash uchun potentsial:** Hayvonlar modellarida davom etayotgan sinovlar saratonning turli turlarini, jumladan, mukovistsidozni, Dyukenn mushak distrofiyasini, gemofiliyani (A va B), talassemiyani, og'ir kombinatsiyalangan immunitet tanqisligi sindromini va saratonni davolashda gen terapiyasi uchun istiqbolli natijalarni ko'rsatdi. Ushbu yutuqlar gen terapiyasi saraton kasalligini davolash usullarini takomillashtirish imkoniyatiga ega ekanligini ko'rsatadi.
4. **CRISPR-Cas9 va SB transpozon tizimi bilan kelajak istiqbollari:** CRISPR-Cas9 gen tahrirlash texnologiyasi va SB transpozon tizimidagi kashfiyotlar va yutuqlar gen terapiyasi uchun yangi imkoniyatlar ochdi. Ushbu tizimlar genlarni tahrirlash va genlarni kiritish uchun aniqroq va maqsadli yondashuvlarni taklif etadi, bu esa gen terapiyasining samaradorligi va xavfsizligini oshirishi mumkin.

Umuman olganda, gen terapiyasining so'nggi tendentsiyalari soha uchun sezilarli taraqqiyot va yorqin kelajakni ko'rsatadi. Hozirgi vaqtda gen terapiyasi muntazam tibbiy foydalanish uchun to'liq foydalanish mumkin bo'lmasa-da, davom etayotgan yutuqlar va tadqiqotlar uning kelajak uchun katta salohiyatga ega ekanligini ko'rsatmoqda. AAV va CRISPR-Cas9 va SB transpozon tizimlaridan foydalanish kabi innovatsion texnika va vektorlarni o'rganishni davom ettirish yanada samarali va keng qo'llaniladigan gen terapiyasiga yo'l ochishi mumkin.

Tasdiqlangan gen terapiyasining ba'zilari

FDA yaqinda muayyan kasalliklar uchun bir nechta gen terapiyasini tasdiqladi.

1. Onasemnogen abeparvovec-xioi:
 - Ishlab chiqaruvchi: AveXis, Inc.
 - Ushbu gen terapiyasi omon qolish motor neyroni 2 (SMN1) genida bi-alel mutatsiyalari bo'lgan 1 yoshgacha bo'lgan bolalarda umurtqa mushak atrofiyasini (SMA) davolash uchun ishlatiladi.
2. Otologik hujayra immunoterapiyasi:
 - Ishlab chiqaruvchi: Dendreon korporatsiyasi.
 - Ushbu gen terapiyasi asemptomatik yoki minimal simptomatik metastatik kastratsiyaga chidamli prostata saratonini davolash uchun qo'llaniladi.
3. Voretigen neparvovec-rzyl:
 - Ishlab chiqaruvchi: Spark Therapeutics, Inc.
 - Ushbu gen terapiyasi biallelik RPE65 mutatsiyasidan kelib chiqqan retinal distrofiyani davolash uchun mo'ljallangan.
 - Bu adeno virus bilan bog'liq (AAV) asosidagi gen terapiyasi bo'lib, terapiya samarali bo'lishi uchun hayotiy retinal hujayralarni talab qiladi.

Ushbu tasdiqlangan gen terapiyalari sohadagi muhim yutuqlarni ifodalaydi va muayyan kasalliklar uchun maqsadli davolash usullarini taklif qiladi.

Gen terapiyasining qo'llanilishi

Gen terapiyasi asosiy genetik sabablarni yo'naltirish orqali turli kasalliklarni davolash imkoniyatiga ega. Gen terapiyasining ba'zi ilovalari quyidagilarni o'z ichiga oladi:

1. **Monogen kasalliklar:** Gen terapiyasi bitta gendagi mutatsiyalar natijasida kelib chiqqan monogen kasalliklarni davolash uchun va'da beradi. Kistik fibroz, gemofiliya, mushak distrofiyasi va o'roqsimon hujayrali anemiya kabi kasalliklarni noto'g'ri genni tuzatish yoki almashtirishga qaratilgan gen terapiyasi yondashuvlari orqali davolash mumkin.
2. **Saratonni davolash:** Gen terapiyasi o'simta o'sishiga olib keladigan genetik o'zgarishlarga yo'naltirilgan holda saraton kasalligini davolash uchun ishlatilishi mumkin. Bunga o'simta o'sishini bostirish uchun davolovchi genlarni kiritish, immun tizimining saraton hujayralarini aniqlash va yo'q qilish qobiliyatini oshirish (immunoterapiya) yoki saraton hujayralarini kimyoterapiya yoki radiatsiya kabi an'anaviy davolash usullariga ko'proq sezgir qiladigan genlarni yetkazib berish kabi turli strategiyalar orqali erishish mumkin.
3. **Genetik ko'z kasalliklari:** Gen terapiyasi irsiy retinal kasalliklarni, masalan, Leber konjenital amavrozi va retinitis pigmentozasini davolashda va'da berdi.

Funksional genlarni to'g'ridan-to'g'ri retinal hujayralarga yetkazib berish orqali ko'rishning yo'qolishini to'xtatish yoki yaxshilash mumkin.

4. **Nevrologik kasalliklar:** Parkinson kasalligi, Xantington kasalligi va Altsgeymer kasalligi kabi bir qancha nevrologik kasalliklar genetik komponentga ega. Gen terapiyasi yondashuvlari normal funktsiyani tiklash, neyronlarni himoya qilish yoki kasallikning rivojlanishini sekinlashtirish uchun miyaning ta'sirlangan joylariga davolovchi genlarni yetkazib berishga qaratilgan.
5. **Yurak-qon tomir kasalliklari:** Gen terapiyasi koronar arteriya kasalligi va yurak yetishmovchiligi kabi yurak-qon tomir kasalliklarini davolash uchun ishlatilishi mumkin. Bu qon tomirlarining o'sishini rag'batlantiradigan, yurak mushaklari faoliyatini kuchaytiradigan yoki arterial plaklarning shakllanishiga to'sqinlik qiluvchi genlarni yetkazib berishni o'z ichiga oladi, shu bilan qon oqimi va yurak faoliyatini yaxshilaydi.
6. **Yuqumli kasalliklar:** Muayyan patogenlarga qarshi immunitetni kuchaytiruvchi genlarni kiritish orqali yuqumli kasalliklarga qarshi kurashish uchun gen terapiyasidan foydalanish mumkin. Bu, shuningdek, OIV kabi virusli infeksiyalarga qarshi turish uchun bemorning o'z hujayralarini o'zgartirishni o'z ichiga olishi mumkin.
7. **Irsiy metabolik kasalliklar:** Gen terapiyasi Gaucher kasalligi va fenilketonuriya kabi irsiy metabolik kasalliklarni davolashda va'da berdi. Ta'sirlangan hujayralarga funksional genlarni yetkazib berish orqali asosiy metabolik nuqsonlarni bartaraf etish mumkin.
8. **Immunitet tanqisligi kasalliklari:** Gen terapiyasi birlamchi immunitet tanqisligi kasalliklarining ayrim turlarini, masalan, og'ir kombinatsiyalangan immunitet tanqisligini (SCID) davolash uchun ishlatilishi mumkin. Bemorning immun hujayralariga funksional genlarni kiritish orqali ularning infeksiyalarga qarshi kurashish qobiliyatini tiklash mumkin.

Gen terapiyasining cheklovlari

Gen terapiyasining imkoniyatlariga qaramay, hal qilinishi kerak bo'lgan bir qator cheklovlar va muammolar mavjud:

1. **Immunitet reaksiyasi:** Gen terapiyasida virusli vektorlardan foydalanish xostda immunitet reaksiyasini keltirib chiqarishi mumkin, bu esa vektorning yallig'lanishiga yoki rad etilishiga olib keladi. Ushbu immunitet reaksiyasi terapiya samaradorligini cheklashi va potentsial salbiy oqibatlariga olib kelishi mumkin.
2. **Transgen ifodasi:** Maqsadli hujayralarga etkazilgan transgen doimiy ravishda yoki etarli darajada ifodalanmasligi mumkin. Promotorlar ketma-ketligini tanlash, genlarni o'chirish mexanizmlari yoki hujayra muhitining ta'siri kabi omillar davolovchi natijaga ta'sir qiluvchi transgen ifodasiga ta'sir qilishi mumkin.

3. **Vaqtinchalik effektlar:** Gen terapiyasining ta'siri vaqtinchalik bo'lishi mumkin, ya'ni davolovchi foyda vaqt o'tishi bilan kamayishi mumkin. Transgen maqsadli hujayralarda saqlanib qolmasligi mumkin, bu uzoq muddatli samaradorlikni saqlab qolish uchun takroriy davolash yoki qo'shimcha strategiyalarni talab qiladi.
4. **Cheklangan maqsadli hujayralar:** Muayyan to'qima yoki organ ichidagi barcha hujayralar transgenga kirish yoki qabul qila olmaydi. Bu gen terapiyasining samaradorligini cheklashi mumkin, ayniqsa keng tarqalgan yoki maxsus hujayrali maqsadni talab qiladigan kasalliklarda.
5. **Axloqiy mulohazalar:** Tirik inson embrionlari ishtirokida gen o'tkazish tajribalari axloqiy tashvishlarni keltirib chiqaradi va ko'plab mamlakatlarda cheklangan. Bunday ilovalarni ko'rib chiqishdan oldin embrionning rivojlanishiga potentsial xavflar va noma'lum uzoq muddatli ta'sirlarni diqqat bilan baholash kerak.
6. **Integratsiya va maqsaddan tashqari effektlar:** Transgenning xost genomiga integratsiyasi tasodifiy sodir bo'lishi mumkin, bu esa kutilmagan oqibatlarga olib kelishi mumkin. Transgen asosiy genlarni buzishi yoki onkogenlarni faollashtirishi mumkin, bu esa salbiy ta'sirlar yoki o'smalarning paydo bo'lish xavfini oshiradi.
7. **Yuqori narx:** Gen terapiyasi hozirda qimmat davolash usuli bo'lib, har bir terapiya uchun o'rtacha 100,000 XNUMX dollarni tashkil etadi. Ushbu yuqori xarajat foydalanish imkoniyati va arzonligi uchun qiyinchiliklar tug'diradi, chunki sug'urta qoplamasi bu xarajatlarni qoplash uchun har doim ham mavjud bo'lmasligi mumkin.

Ushbu cheklovlar gen terapiyasi bilan bog'liq muammolarni bartaraf etish uchun keyingi tadqiqotlar va texnologik yutuqlar zarurligini ta'kidlaydi. Kengroq kasalliklar uchun gen terapiyasi yondashuvlarining xavfsizligini, uzoq muddatli samaradorligini va foydalanish imkoniyatini oshirish uchun doimiy harakatlar zarur.

Gen terapiyasining muammolari va kelajakdagi jihati

Gen terapiyasi turli kasalliklarni davolash uchun katta va'da beradi, ammo u bir qator qiyinchiliklarga ham duch keladi. Mana gen terapiyasining ba'zi qiyinchiliklari va kelajakdagi jihatlari:

1. **Xavfsizlik:** Gen terapiyasining xavfsizligini ta'minlash juda muhim vazifadir. Virusli vektorlardan foydalanish immunitet reaksiyalariga yoki salbiy ta'sirga olib kelishi mumkin. Ushbu xavflarni minimallashtirish uchun xavfsizroq va maqsadli vektorlarni loyihalash muhim ahamiyatga ega.
2. **Maqsadli kiritish:** Davolovchi genni genomning ma'lum bir joyiga kiritish juda qiyin. Maqsadli bo'lmagan qo'shimchalar normal gen funksiyasini buzishi yoki kutilmagan oqibatlarga olib kelishi mumkin. Aniq va o'ziga xos gen kiritishga erishish kelajakdagi yutuqlar uchun asosiy e'tibordir.

3. **Onkogen potentsial:** Gen terapiyasi onkogen ekspressiyasini tasodifan oshirish xavfni keltirib chiqaradi, bu esa saraton rivojlanishiga olib keladi. Ushbu xavfni kamaytirish uchun onkogen faollikning oldini olish va gen terapiyasining ta'sirini diqqat bilan kuzatib borish muhimdir.
4. **Xarajatlar:** Gen terapiyasining yuqori xarajati uni foydalanish mumkin bo'lgan va tijorat nuqtai nazaridan yaroqli qilishda jiddiy muammo tug'diradi. Gen terapiyasi narxini pasaytirish va sug'urta qoplamasi va to'lovlarni qoplash strategiyalarini o'rganish uchun harakatlar zarur.
5. **Kelajakdagi ilovalar:** Gen terapiyasi monogen kasalliklarni va saraton kabi hayot uchun xavfli sharoitlarni davolash uchun katta imkoniyatlarga ega. Tadqiqot va texnologiyaning davom etayotgan yutuqlari mukovistsidoz, talassemiya va Dyuchenn mushaklari distrofiyasi kabi turli kasalliklarni davolashda muvaffaqiyatga erishmoqda. Biroq, g'ayritabiiy yaxshilanishlar yoki qobiliyatlar uchun gen terapiyasidan noto'g'ri foydalanishning oldini olish uchun ehtiyotkorlik bilan ko'rib chiqish va axloqiy ko'rsatmalar zarur.
6. **Noaniqlik va tarqoq natijalar:** Natijalarning noaniqligi va tarqoq natijalar tufayli gen terapiyasining kelajagini bashorat qilish qiyin. Gen terapiyasining muvaffaqiyati ko'plab omillarga, jumladan, o'ziga xos kasallik, yetkazib berish usullari va individual javoblarga bog'liq. Gen terapiyasi yondashuvlarini yaxshiroq tushunish va takomillashtirish uchun doimiy tadqiqotlar va klinik sinovlar zarur.

Xulosa qilib aytadigan bo'lsak, gen terapiyasi o'z qiyinchiliklariga ega bo'lsa-da, u genetik kasalliklar va boshqa kasalliklarni davolash uchun istiqbolli imkoniyatlarni taqdim etadi. Davomli tadqiqotlar, texnologik yutuqlar va axloqiy mulohazalar muammolarni hal qilish, xavfsizlikni yaxshilash, ilovalarni kengaytirish va gen terapiyasini kelajakda bemorlar uchun yanada qulayroq va samaraliroq qilish uchun muhim ahamiyatga ega.

Foydalanilgan adabiyotlar

1. Баранов В.С. Молекулярная медицина: молекулярная диагностика, превентивная медицина и генная терапия // Мол. биол. 2006. 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. Ананько 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. Осиневская 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 ВолгГМУ, 2016. – 144 с.
31. Снигур Г. Л., Э. Ю. Сахарова, Т. Н. Щербакова Основы общей генетики /– Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 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. Карапетян, 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 Prader-Willi/Angelman regional control center // *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.

