

## **POLIMORF DNK MARKERLAR TAHLILI.**

### **Kirish**

Genetik polimorfizm-bu gen ketma-ketligi, xromosoma tuzilishi yoki fenotipi (genlar ketma-ketligi va xromosoma variantlari 1% chastota va undan yuqori) ga nisbatan kamida ikkita variantning mavjudligi bilan xarakterlanadi [1]. Odam genomi 6 milliard DNK nukleotidlaridan tashkil topgan bo'lib, ular 23 ta xromosomalarning ikkita to'plamiga birlashtirilgan, har bir to'plam ota va onadan irsiylanadi. Odam genomining nisbatan katta hajmi tufayli polimorf DNK ehtimoli yuqori bo'ladi. Genom o'zgaruvchanlik bir juft azot asoslari, ko'p juft azot asoslari va takrorlanadigan ketma-ketlik o'zgarishlaridan iborat bo'lgan variantlarni o'z ichiga oladi [2].

Bir nukleotidli polimorfizm odam genomida ko'pligi sababli odamlarda eng keng tarqalgan genetik o'zgarishning turi bo'lib hisoblanadi, bir nukleotidli polimorfizm (SNP) evolyutsion tadqiqotlar va populyatsion genetika, odam kasalliklarini xaritalash uchun muhim genetik markerlardan biriga aylangan [3].

Genom identifikatsiyasini amalga oshirishda eng muhim qadam bu – genomning 30-90% ini kashf etilishi bo'lib, genom tabiatan yuqori polimorf bo'lgan takrorlanadigan DNK ketma-ketliklaridan iborat [4]. Polimorf tandemli takrorlanuvchi ketma-ketliklar muhim genetik marker bo'lib, dastlab barmoq izlaridan DNK namunalarini olish uchun o'zgaruvchan sondagi tandem takrorlanishlardan foydalanilgan (VNTR). Co'nggi yillarda VNTR ketma-ketliklarini patologik holatlarda keng qo'llanilishi haqidagi bir qancha ma'lumotlar yig'ilib qolgan [5].

So'nggi yillar davomida olimlar genlar genomda qat'iy ikki nusxada bo'ladi degan taxminda edilar. Biroq, molekulyar texnologiya sohasidagi jadal rivojlanishlar nusxalari soni bilan farqlanadigan o'lchami mingtadan million asoslarigacha bo'lgan DNK qismlari mavjudligini ko'rsatib berdi. Bunday takrorlanishli nusxalar soni (yoki CNV) genlar nusxalarini o'z ichiga oladi, bu takrorlanishli nusxalar genom xilma-xillikning muhim manbai bo'lib hisoblanadi [6,7].

DNK asosidagi molekulyar markerlardan foydalanish va ularni ishlab chiqish molekulyar genetika sohasida salomatlik va turli kasalliklar genetik xilma-xilliklarini oson o'rganish imkoniyatini beruvchi ahamiyatga ega bo'lgan yutuqlardan biri bo'lib hisoblanadi [4].

Mazkur maqolada DNK asosidagi genetik markerlar va ularni sud genetik ekspertiza sohasida qo'llanilishi tahlil qilinadi, asosiy urg'u bir nukleotidli polimorfizm va qisqa tandemli takrorlanish lokuslariga (STR) qaratiladi.

**DNK darajasidagi polimorfizm.** DNK darajasidagi genom o'zgaruvchanlik bir nukleotidli polimorfizm, tandem takrorlanishlarning o'zgaruvchan soni (mini va mikrosatellitlar), mobil elementlar (Alu-ketma-ketliklar), strukturaviy va nusxalanish sonlarining variantlari kabi ko'plab shakllarda bo'lishi mumkin. Bunday o'zgarishlar hujayra yadrosida yoki mitoxondriyalarida kuzatilishi mumkin. Ularning asosiy manbai tasodifiy jarayonlar tufayli paydo bo'ladigan mutatsiyalar hamda radiatsiya va rekombinatsiya kabi tashqi omillar ta'sirida kelib chiqqan bo'lishi mumkin. O'zgaruvchanlik esa irsiylanishi mumkin, bu esa o'z navbatida ota-onadan farzandlarga irsiylanishini kuzatish imkonini beradi [3].

Odam genomini ma'lum funksional xususiyatlari asosida oqsil kodlaydigan va kodlamaydigan turli qismlarga bo'lish mumkin [2, 8]. Kodlaydigan qismlar birinchi o'rinda oqsil aminokislota ketma-ketliklarini belgilaydigan DNK ketma-ketliklarini o'z ichiga oladi. Kodlamaydigan DNK ketma-ketliklari odatda ma'lum bir funksiyani bajarmaydi (hali to'liq o'rganilmagan), bunday ketma-ketliklar bir yoki bir necha nusxada takrorlanadigan DNK dan iborat [9]. Darhaqiqat, oqsil kodlamaydigan DNK qismlari ko'proq polimorfizmga ega bo'ladi. Turli darajadagi nusxalanishlar soni dozirovka disbalansiga olib keladi, ular esa genom xilma-xilligida, evolyutsiyasida va strukturasida muhim ahamiyat kasb etadi. So'nggi yillarda DNKning funksional ketma-ketliklari sifatida qaralgan oqsil kodlaydigan genlar, genom tuzilishi haqida ahamiyatga molik bo'lgan progress-rivojlanish kuzatildi [10, 11]. "Odam genomi" loyihasi odam faqatgina 20 000–30 000 struktur genlarga (oqsil kodlaydigan genlar) ega ekanligini ko'rsatdi (Odam genomini sekvenirlash xalqaro konsorsiumi, 2004-y.) [12].

DNK polimorfizm sinflari. DNK molekulari turli xildagi polimorfizmlarni namoyon qilishi mumkin, ular quyidagi sinflarga bo'linadi (1-rasm):

A. Kodlaydigan qismlardagi polimorfizmlar;

B. Kodlamaydigan qismlardagi polimorfizmlar:

-Polimorfik takrorlanadigan ketma-ketliklar:

-Tandem takrorlanishli o'zgaruvchan soni (VNTR);

-Minisatellitlar;

-Mikrosatellitlar;

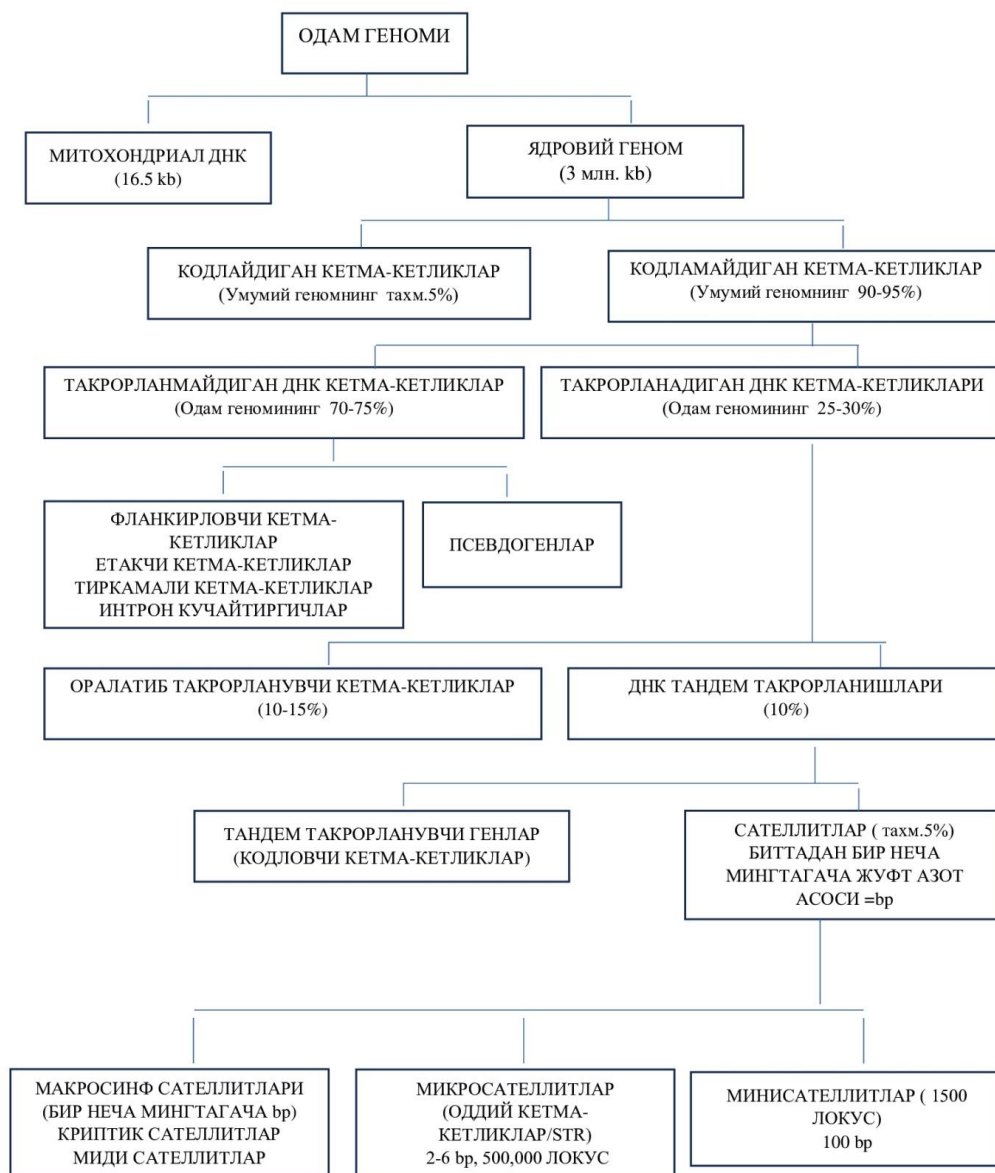
-Bir nukleotidli polimorfizmlar (SNP);

-Inserion/deletsion polimorfizmlar;

-Cstrukturaviy va nusxalanish sonlarining variantlari (CNVs).

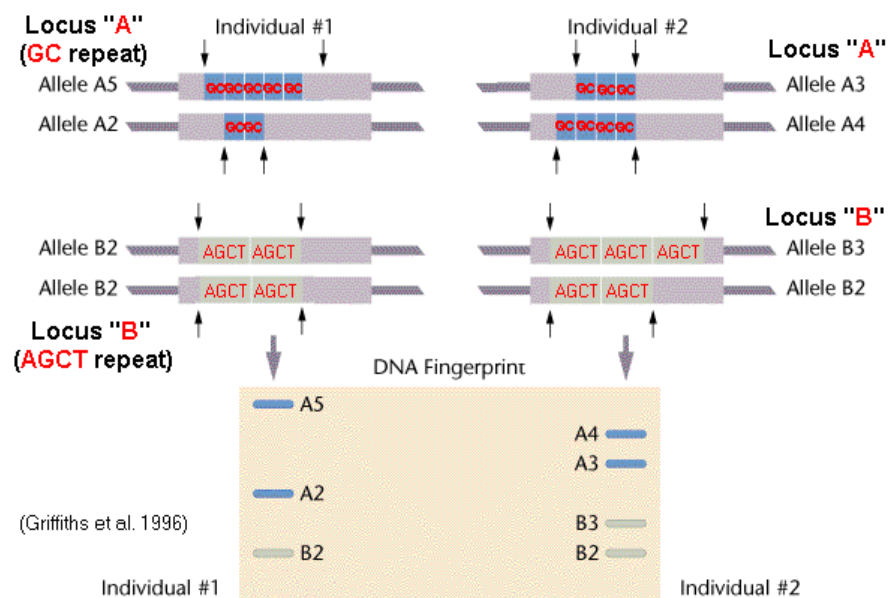
**Kodlaydigan qismlardagi polimorfizmlar.** 1985 yilda *Keri* Myullis invitro sharoitida Polimerazali Zanjir Reaksiyasi nomli DNK amplifikatsiya jarayonini ishlab chiqdi, bu jarayon matritsaviy DNKni qisqa vaqt davomida bir necha million nusxaga ko'paytirish imkonini beradi, bu esa genotipirlashni bir muncha osonlashtiradi. Mazkur usul nafaqat sud genetik ekspertiza sohasida, balki biologiyaning tibbiyot va qishloq xo'jalik fanlari kabi boshqa sohalarida ham buyuk inqilob bo'ldi. PZR bu - hujayrada tabiiy sharoitda yuz beradigan va birgina DNK molekulasiga ega bo'lgan namunada DNK replikatsiyasining sun'iy sharoitda o'tkaziladigan analogik jarayonidir. Voqea joyidan olingan biolomaterialdagi DNK namunasini PZR yordamida amplifikatsiya qilish uchun matritsa sifatida qo'llanadi, natijada ko'p nusxadagi DNK molekulari hosil bo'lib, tergov jarayonida sud ekspertlari tomonidan DNKning kerakli bo'lgan qismlarini qo'shimcha manipulyatsiya va tahlil qilish imkonini beradi. PZR asosidagi ilk tadqiqotlar teskari dot-blotga ega bo'lgan, bunda tadqiqot membrana filtriga zondning gibridizatsiyasida rangli reaksiyaning hosil bo'lishiga bog'liq bo'lgan. Bunday testlar uzunlik asosidagi ketma-ketliklarni emas, balki ketma-ketlik asosidagi polimorfizmlarni tahlil qiladi (HLA DQA1, LDLR, GYPA, HBGG, D7S8 va GC tahlili).

**Polimorf takrorlanuvchi ketma-ketliklar.** DNK ketma-ketliklarini navbatlanadigan takrorlanishlar yoki tandem takrorlanishlar kabi sinflash mumkin. Ular odam genomining 3/2 qismini tashkil etadi [13]. Tandem takrorlanishlar yoki o'zgaruvchan sondagi tandem takrorlanishlar (uzunligi  $\geq 2$  n.j.) kamida ikkitadan mingtagacha bo'lgan nusxalanishlarni o'z ichiga olishi mumkin [14]. Sentromer va telomerlar asosan tandem takrorlanishlardan iborat. DNK takrorlanishlarining vazifalari haqidagi ma'lumotlarni oshib borayotganiga qaramay, ularning biologik roli hanuzgacha muhokama qilinmoqda [10]. Tandem takrorlanishlar "boshdan dumga" yo'nalishida shakllangan bo'lib, har bir takrorlanadigan birlikning o'lchamiga qarab satellit takrorlanishlarni makrosatellit, minisatellit va mikrosatellitlarga ajratish mumkin. Makrosatellitlar bir yoki bir necha xromosomada joylashgan DNKning eng katta tandem takrorlanishlari bo'lib, takrorlanishlar ketma-ketligi 100 j.n. dan ortadi, [10], minisatellitlar struktur uzunligi 10-100 n.j., odatda 50 j.n. bilan xarakterlanadi [8, 15], mikrosatellitlar qisqa tandemli takrorlanishlar (STR) deb nomlanib, takrorlanishlar birligining o'lchami 10 n.j. dan kam bo'lmaydi [3].



**1-rasm. Odam genomidagi polimorf qismlar**

**Tandem takrorlanishlar o‘zgaruvchan soni (VNTR).** VNTR – tandem ketma-ketliklar o‘zgaruvchan son polimorfizmi bo‘lib, qisqa nukleotid ketma ketliklari tandem ketma-ketliklar ko‘rinishida genomda joylashgan bo‘ladi (50 tagacha *bp* n.j.). DNK ning 100 dan bir necha 1000 tagacha azot asoslarini o‘z ichiga oladigan va tandem takrorlanishli mini-satellitlar [15] yoki tandem takrorlanishlar o‘zgaruvchan soni (VNTR) deb nomlanadi [16]. Takrorlanishlar soni har bir odamda turlicha farqlanadi (2-rasm) [17]. Turli uzunlikdagi VNTR fragmentlarini bo‘lish uchun restriksion fermentlardan foydalanilgan, ular esa restriksion fragmentlar uzunliklari polimorfizmi (RFLP) usuli orqali aniqlangan.

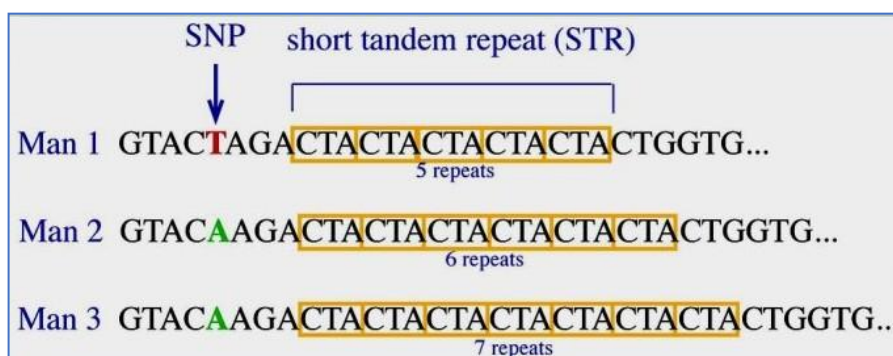


## 2-rasm. Tandem takrorlanishlar o'zgaruvchan soni (VNTR fingerprint)

Minisatellitlarni aniqlash uchun ishlatilgan dastlabki zondlar multilokus zondlar (MLP) bo'lgan, ular bir vaqtning o'zida bir necha lokuslarda konsensus ketma-ketliklar polimorfizmini identifikatsiya qilish imkonini bergan. Bu zondlar tandem takrorlanishlarning "core" ketma-ketliklaridan tashkil topgan bo'lib, sauzern-blotlar bilan kuchsiz sharoitda gibridizatsiya qilinganda minisatellitlar oilasini hosil qilgan, ularning barchasi aynan bir xil ketma-ketlikka ega bo'lgan va DNKning individual o'ziga xos "barmoq izlari"ni shakllantirgan. Shunga qaramasdan, olingan patternlar murakkab bo'lgan va bu zondlarni turli lokuslardagi allellar identifikatsiyasi uchun ishlatish mumkin bo'lmagan. Bu o'ziga xos DNK ketma-ketliklarini o'z ichiga olgan bir lokusli zondlarni (SLP) paydo bo'lishiga olib keldi. Shunday qilib, SLP lar bir lokusda alohida allellarni aniqlashda polimorfizm xarakteristikasi uchun ishlatilgan. Ketma-ket ishlatiladigan bir nechta shunday SLP lar individual profillarni beradi. Biroq, VNTR ni genlarni xaritalash, populyatsion genetika va shaxs identifikatsiyasi uchun qo'llanilishi genomda bu ketma-ketliklarni past chidamlilik bilan, past chastotada [18], asimmetrik taqsimlanishiga [19], matritsada yuqori molekulyar DNK tanqisligiga, PZR ni yaxshi o'tmasligiga, Sauzern gibridizatsiyasi asosidagi usullar yordamida allellarni qat'iy aniqlash imkoniyatini bermasligiga sabab bo'lgan.

**Minisatellitlar.** DNKning 9-10 dan odatda 100 nukleotid uzunligigacha bo‘lgan DNK ning takrorlanadigan qismlaridir. DNK-markerlar sifatida ishlatiladi. Kelib chiqish mexanizmiga ko‘ra, DNK replikatsiyasi vaqtidagi “siljish”, nuqtaviy mutatsiyalar va rekombinatsiya natijasida paydo bo‘lgan. Minisatellitlar takrorlanadigan monomerlardan tashkil topgan bo‘lib, 10 tadan 100 tagacha bo‘lgan juft asoslari uzunligidagi guanin-sitozin variantlaridan iborat. Minisatellitlar mikrosatellitlardan monomer uzunligi va genomdagi joylashuvi bilan farqlanadi. Mikrosatellitlardan farqli ravishda minisatellitlar xromosomalarning subtelomer (masalan, odamda) va peritsentromer (masalan, [Arabidopsis thaliana](#) o‘simligida) qismlarida joylashgan bo‘ladi. Satellit DNK dan monomerlar sonining kamligi bilan farqlanadi, xususan, hosil bo‘ladigan tandem takrorlanishlar uzunligi nisbatan qisqa bo‘ladi [20].

**Mikrosatellitlar.** Qisqa tandemli takrorlanishlar yoki mikrosatellitlar odam genomida ko‘p tarqalgan bo‘lib, 2 tadan 7 tagacha bo‘lgan nukleotid uzunligidagi tandem takrorlanadigan birliklarni o‘z ichiga oladi [21]. Trimer va tetramer QTTlar odam xromosomasida har bir 300-500 m.n.j. da uchraydi va genom bo‘ylab shunday chastota (taxminan 400 million lokuslar) bilan navbatlanadi. Bu ketma-ketliklarni PZR orqali aniq amplifikatsiya qilish mumkin, bu esa populyatsion tekshiruvlarda DNK ketma-ketligi asosida joylashgan allellarni qat’iy aniqlash imkonini beradi [22].



### 3-rasm. Bir nukleotidli polimorfizm (SNP) va Qisqa tandemli takrorlanish lokuslar polimorfizmi (STR)

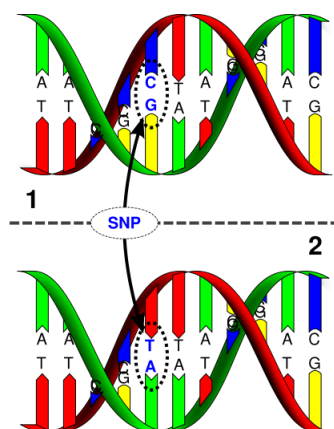
Shaxs identifikatsiyasi bo‘yicha o‘rganilgan taxminan 50 % qisqa tandemli takrorlanish lokuslarining polimorf ekanligi aniqlangan. Tetramer STR lar ozgina

sirpanish effektining bo'lishi yoki bo'lmasligi bilan ketma-ket allellarni o'tkazishdek o'ziga xosliklarga ega, bu esa ulardan odam genomini fizikaviy va genetik xaritalashda, turli kasalliklarni diagnostika qilishda, sud genetik va tibbiyot sohasida shaxs identifikatsiyasini o'tkazishda qulay marker sifatida foydalanish imkonini beradi. PZR yordamida VNTR amplifikatsiya qilish allellarni nisbatan aniq tekshirish imkonini bersada, hosil bo'ladigan yakuniy mahsulotning katta hajmi 100 tadan 500 tagacha bo'lgan nukleotid juftidan (bp) iborat tandem takrorlanishlar amplifikatsiya mahsulotlariga qaraganda umumiy qo'llash uchun unchalik to'g'ri kelmaydi [23, 24]. Dimer, trimer va tetramer STR larning kichik o'lchamlari ularni multipleks PZR yordamida bir vaqtning o'zida o'rganishni osonlashtiradi, bunda bir reaksiyaning o'zida bitta DNK namunasidan 9-16 tagacha va undan ham ko'proq lokuslar amplifikatsiyalanda, bu esa odatdagi bir va ko'p lokatsion DNK zond usullariga nisbatan yuqori sezgirlik va hosildorlikni ta'minlaydi [25]. Sud genetik ekspertiza sohasida qo'llaniladigan STR lokuslar odatda 7 tadan 30 tagacha bo'lgan allellarni o'z ichiga oladi. VNTR tizimlaridagi kabi aniqlangan STR-fragmentlar o'lchami (DNK asoslari soni) DNK namunasining xarakteristikasi uchun qo'llaniladi. Har bir lokusning nomlanishida odatda identifikatsiyalanayotgan qismda takrorlanadigan birlik mavjud bo'lganda uning takrorlanish soni ko'rsatiladi.

**Qisqa tandemli takrorlanish lokuslar polimorfizmi (STR)** - qisqa nukleotid ketma ketliklari (minisatellitlar 10 tadan ko'p *bp* va mikrosatellitlar 1-10 tagacha *bp*) sonidagi farq. Takrorlanishlar soni bir odamdan ikkinchi odamda farq qiladi (bir turdagi o'simlik va hayvonlarda ham). Ilk marotaba QTTlar sud genetik ekspertiza amaliyotida 1991-yilda Fors ko'rfazidagi urush vaqtida qolib ketgan odam qoldiqlarini identifikatsiya qilish maqsadida ishlatilgan. Aksariyat QTT lar tetranukleotid takrorlanadigan birliklarga ega. CSF1PO, THO1, TPOX va vWA (CTT, CTTv) ilgari STRning eng birinchi tizimlarida keng qo'llanilgan. So'nggi yillarda nisbatan yirik QTT (pentamer takrorlanishlar) larga bo'lgan qiziqish tobora ortib bormoqda. QTT katta multipleks to'plamlari RFLP ga nisbatan katta diskriminatsion kuchga ega. QTT tizimlarining avtomatlashtirish uchun qo'llanilishi ularning muhim xususiyatlaridan biri bo'lishi mumkin.



**Bir nukleotidli polimorfizm (SNP).** Bir nukleotidli polimorfizm, DNK nukleotid ketma-ketliklaridagi eng keng tarqalgan xilma xillik turi bo‘lib hisoblanadi. Bir asosning o‘zgarishi - bu “odam genomidagi yuqori zichlikdagi tabiiy ketma-ketlikning o‘zgarishidir” [26]. SNP asosan xatoliklar oqibatida paydo bo‘ladi (almashtirish, qo‘shish va olib tashlash). SNP odam genomidagi o‘zgarishlarning muhim manbai bo‘lib hisoblanadi va mukammal genetik marker sifatida qo‘llaniladi. Genomdagi ba’zi qismlar boshqalariga nisbatan SNP ga boy bo‘ladi. SNP gen ketma-ketliklarida yoki genlararo ketma-ketliklarida uchrashi mumkin. SNP asosan genomning kodlamaydigan qismlarida joylashgan bo‘ladi, aksariyat hollarda odam fenotipiga to‘g‘ridan-to‘g‘ri ta’sir qilmaydi, lekin ularning qayerda uchrashiga qarab fenotipik darajada turli oqibatlarga olib kelishi mumkin [3]. Boshqacha aytganda, turli odamlardagi aynan bir gen bir nukleotidga farq qilishi mumkin. SNP eng keng tarqalgan polimorfizmlardan biri bo‘lib, genetik marker sifatida samarali foydalaniladi, 300/1 nukleotidga to‘g‘ri keladi (4-rasm).

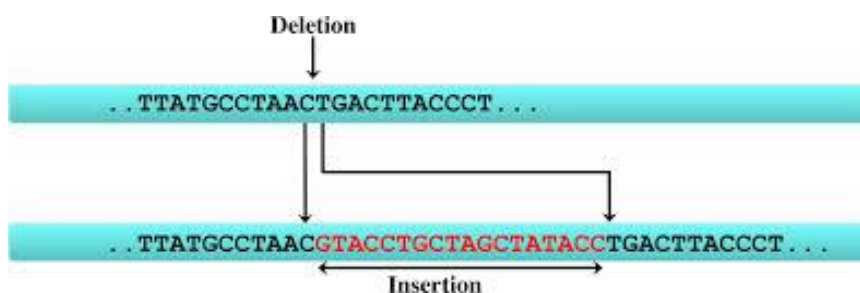


**4-rasm. Bir nukleotidli polimorfizm (SNP)**

SNP – sekvenirlash, RFLP PZR yoki biriqli konformatsion polimorfizm (SSCP) usullari orqali aniqlanadi. Shaxs identifikatsiyasini dekodlaydigan SNP to‘plamlari tahlil uchun DNKning faqatgina kichik qismini (<100 n.j.) talab etadi. Bu yuqori darajadagi degradatsiyaga uchragan kriminalistik va arxaik namunalarni an’anaviy usullar bilan genotipirlashga nisbatan yuqori samaradorlikka ega. Odam genomida 1,8 million SNP larning bo‘lishi ularni sud genetik ekspertiza tadqiqotlarida qo‘llanilishi zarurligini ko‘rsatadi. Shunday qilib, avtomatlashtirish

imkoniyatining mavjudligi sabab, SNP jinoyatga aloqasi markerlardan biri bo‘lib hisoblanadi.

**Inserion/deletsion polimorfizm.** DNK o‘zgarishining bu turida 1 tadan bir necha 100 juft asosiga bo‘lgan turli uzunlikdagi ma’lum nukleotid ketma-ketliklari olib tashlangan bo‘ladi yoki qo‘shilgan bo‘ladi (5-rasm). Indellar genom bo‘ylab keng tarqalgan. Ba’zi bir olimlar tomonidan bir juft asoslarni bir nukleotidli polimorfizm (SNP) yoki indelkalardek qayta qo‘shish/olib tashlash kabi tahlil qilinadi.



**5-rasm. Inserion/deletsion polimorfizm**

**Strukturaviy (SNV) va nusxalanish sonlarining variantlari (CNV)** – tez tez uchrab turadigan genom o‘zgarishining yana bir turidir [5, 27, 28]. CNV atamasi ko‘p sonli nusxalanish variantlari (LCV) [27], nusxalanishlari soni polimorfizmi (CNP) [28] va o‘rta o‘lcham variantlari (ISV) [29] polimorfizmini qamrab oladi. Bugungi kunda foydalaniladigan ba’zi bir atamalar struktur variatsiyalar bo‘lib, ularga quyidagilar kiradi: 1 m.n.j.<DNK segmentlarini o‘z ichiga oladigan genom o‘zgarishlar (masalan, inversiya), nusxalanish sonlari polimorfizmi, DNKning 1 m.n.j.<duplikatsiya yoki deletsiya [30], o‘rta o‘lchamli struktur variant, ~8-40 kb o‘lchamli struktur variant (ularga CNV yoki balanslangan struktur qayta qurilish, masalan, inversiya) bo‘lishi mumkin [29].

**DNK asosidagi molekulyar markerlarni aniqlash usullari.** DNK asosidagi molekulyar markerlarni turli usullar yordamida aniqlash mumkin. Bu usullarning ba’zilari sauzern-blottingli restriksion fragmentlar uzunliklari polimorfizmi (RFLP) va polimerazali zanjir reaksiyasini (PCR) o‘z ichiga oladi. So‘nggi yillarda aniq vaqt davomidagi PZR (Real Time PCR) orqali 30 dan ortiq genetik xilma-xilliklar va turli kasalliklarga sezgirlikni belgilaydigan genlar aniqlandi, mikrochip

texnologiyasidan foydalanib gibridizatsiya qilish, genomni sekvenirlash ishlari amalga oshirildi.

**Genetik markerlarni qo'llanilishi.** DNK asosidagi molekulyar markerlar odam kasalliklarini xaritalashda va xavflarni oldindan prognoz qilishda, murakkab belgiga ta'sir ko'rsatuvchi genlarni identifikatsiya qilishda, farmakogenetikada, ya'ni genetik omillarni dori vositalariga bo'lgan javob ta'sirini va metabolizmini o'rganishda, sud ekspertiza va kriminalistika sohasida DNK daktiloskopiyasi-barmoq izlarini aniqlash va shaxs identifikatsiyasini o'tkazishda, jinsiy xromosomalarni aniqlashda, biologik a'zolari ko'chirib o'tkazishda keng qo'llaniladi va ko'p omilli irsiy kasalliklarni aniqlashda kuchli qurol bo'lib xizmat qiladi.

Shunday qilib, polimorfizm sud ekspertiza va kriminalistika amaliyotida shaxs identifikatsiyasini o'tkazishda, fan va tibbiyot sohasida DNK polimorfizmlari populyatsion xilma-xillik, genetik kasalliklarni paydo bo'lish sabablarini aniqlashda, bemorlarni dori preparatlariga bo'lgan sezgirligini aniqlashda, genetik assotsiatsiyalarni aniqlashda muhim ahamiyatga ega.

#### **FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO'YXATI:**

1. Daly AK. Pharmacogenetics and human genetic polymorphisms. The Biochemical Journal. 2010;429(3):435-449. DOI: 10.1042/BJ20100522;
2. Buckingham L. Chromosomal structure and chromosomal mutation. In: Buckingham L, editor. Molecular Fundamentals Methods and Clinical Applications. 2nd ed. Philadelphia: F.A. Davis Company; 2012. Chapter 8. ISBN.0-8036-2677-0;
3. Ismail S, Essawi M. Genetic polymorphism studies in humans. Middle East Journal of Medical Genetics. 2012;1:57-63;
4. Rao SR, Trivedi S, Emmanuel D, Merita K, Hynniewta M. DNA repetitive sequences types, distribution and function: A review. Journal of Cell and Molecular Biology. 2010; 7(2) & 8(1):1-11;
5. Bruce HA, Sachs N, Rudnicki DD, Lin SG, WillourVL, Cowell JK, Conroy J, McQuaid DE, Rossi M, Gaile DP, Nowak NJ, Holmes SE, Sklar P, Ross CA, Delisi LE, Margolis RL. Long tandem repeats as a form of genomic copy number

variation: Structure and length polymorphism of a chromosome 5p repeat in control and schizophrenia populations. *Psychiatric Genetics*. 2009;19(2):64-71. DOI: 10.1097/YPG.0b013e3283207ff6;

6. Redon R, Ishikawa S, Fitch KR, Feuk L, Perry GH, Andrews TD, Fiegler H, Shapero MH, Carson AR, Chen W, Cho EK, Dallaire S, Freeman JL, González JR, Gratacòs M, Huang J, Kalaitzopoulos D, Komura D, MacDonald JR, Marshall CR, Mei R, Montgomery LN, Ishimura K, Okamura K, Shen F, Somerville MJ, Tchinda J, Valsesia A, Woodwark C, Yang F, Zhang J, Zerjal T, Zhang J, Armengol L, Conrad DF, Estivill X, Tyler-Smith C, Carter NP, Aburatani H, Lee C, Jones KW, Scherer SW, Hurles ME. Global variation in copy number in the human genome. *Nature*. 2006;444(7118):444-454. DOI: 10.1038/nature05329;

7. Clancy S. Copy number variations (CNVs) have been linked to dozens of human diseases, but can they also represent the genetic variation that was so essential to our evolution. *Nature Education*. 2008;1(1):95. <https://www.nature.com/scitable/topicpage/copy-number-variation-445>;

8. Weaver R. Transmission genetics. In: Weaver R, editor. *Molecular Biology*. Fourth ed. McGraw Hill International Edition; 2008. Chapter 1. ISBN. 978-0-07-110216-2;

9. Fowler JCS, Burgoyne LA, Scott AC, Harding HWJ. Repetitive deoxyribonucleic acid DNA and human genome variation—A concise review relevant to forensic biology. *Journal of Forensic Science*. 1988;33:1111-1126;

10. Hua-Van A, Le Rouzic A, Boutin TS, Filée J, Capy P. The struggle for life of the genome's selfish architects. *Biology Direct*. 2011; 6:19. DOI: 10.1186/1745-6150-6-19

11. Dumbovic G, Forcales S, Perucho M. Emerging roles of macrosatellite repeats in genome organization and disease development. *Epigenetics*. 2017;12(7):515-526. DOI: 10.1080/15592294.2017.1318235;

12. Miller RD, Kwok P-Y. Single nucleotide polymorphisms in the public domain: How useful are they? *Nature Genetics*. 2001;27:371-372;

13. Krynetskiy E. Beyond SNPs and CNV: Pharmacogenomics of polymorphic tandem repeats. 2017;8:170. DOI: 10.4172/2153-0645.1000170;
14. O'Dushlaine CT, Edwards RJ, Park SD, Shields DC. Tandem repeat copy number variation in protein-coding regions of human genes. *Genome Biology*. 2005;6:R69. DOI: 10.1186/gb-2005-6-8-r69;
15. Jeffreys AJ, Brookfield JF, Seme on off R 1985. Positive identification of an immigration test-case using human DNA fingerprints. *Nature*, 317: 818-819;
16. Nakamura Y, Leppert M, O'Connell P, Wolff R, Holm T, Culver M, Martin C, Fujimoto E, Hoff M, Kumlin E, White R 1987. Variable number of tandem repeat (VNTR) markers for human gene mapping. *Science*, 235: 1616-1622;
17. G. Holmlund, B. Lindblom, VNTR Polymorphism: Reproducibility in techniques and interpretation, 13th Congress of the International Society for Forensic Haemogenetics (Internationale Gesellschaft für forensische Hämogenetik e.V.) New Orleans, October 19–21, 1989 pp 34-36;
18. Armour JA, Povey S, Jeremiah S, Jeffreys AJ 1990. Systematic cloning of human minisatellites from ordered array charomid libraries. *Genomics*, 8: 501512;
19. Royle NJ, Clarkson RE, Wong Z, Jeffreys AJ 1988. Clustering of hypervariable minisatellites in the proterminal regions of human autosomes. *Genomics*, 3: 352-360;
20. <https://ru.wikipedia.org/>;
21. Litt M, Luty JA 1989. A hypervariable microsatellite revealed by in vitro amplification of a dinucleotide repeat within the cardiac muscle actin gene. *Am J Hum Genet*, 44: 397-401;
22. Edwards A, Civitello A, Hammond HA, Caskey CT 1991. DNA typing and genetic mapping with trimeric and tetrameric tandem repeats. *Am J Hum Genet*, 49: 746-756;
23. Boerwinkle E, Xiong WJ, Fourest E, Chan L 1989. Rapid typing of tandemly repeated hypervariable loci by the polymerase chain reaction: application to the apolipoprotein B 3' hypervariable region. *Proc Natl Acad Sci USA*, 86: 212-216;

24. Jeffreys AJ, Neumann R, Wilson V 1990. Repeat unit sequence variation in minisatellites: a novel source of DNA polymorphism for studying variation and mutation by single molecule analysis. *Cell*, 60: 473-485;

25. Chamberlain JS, Gibbs RA, Ranier JE, Nguyen PN, Caskey CT 1988. Deletion screening of the Duchenne muscular dystrophy locus via multiplex DNA amplification. *Nucleic Acids Res*, 16: 11141-11156;

26. Xu J, Xu G, Chen S. A new method for SNP discovery. *BioTechniques*. 2009;46(3):2012-208. DOI: 10.2144/000113075

27. Iafrate AJ, Feuk L, Rivera MN, Listewnik ML, Donahoe PK, Qi Y, Scherer SW, Lee C. Detection of large-scale variation in the human genome. *Nature Genetics*. 2004; 36(9):949-951. DOI: 10.1038/ng1416;

28. Sebat J, Lakshmi B, Malhotra D, Troge J, Lese-Martin C, Walsh T, Yamrom B, Yoon S, Krasnitz A, Kendall J, Leotta A, Pai D, Zhang R, Lee YH, Hicks J, Spence SJ, Lee AT, Puura K, Lehtimäki T, Ledbetter D, Gregersen PK, Bregman J, Sutcliffe JS, Jobanputra V, Chung W, Warburton D, King MC, Skuse D, Geschwind DH, Gilliam TC, Ye K, Wigler M. Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science*. 2007;316(5823):445-449. DOI: 10.1126/science.1138659;

29. Tuzun E, Sharp AJ, Bailey JA, Kaul R, Morrison VA, Pertz LM, Haugen E, Hayden H, Albertson D, Pinkel D, Olson MV, Eichler EE. Fine-scale structural variation of the human genome. *Nature Genetics*. 2005;37(7):727-732. DOI: 10.1038/ng1562;

30. Feuk L, Carson AR, Scherer SW. Structural variation in the human genome. *Nature Reviews. Genetics*. 2006;7(2):85-97. DOI: 10.1038/nrg1767.

**Adliya vazirligi huzuridagi X.Sulaymonova  
nomidagi Respublika sud ekspertiza  
markazi Sifat menedjment bo‘limi  
boshlig‘i D.M.Tosheva,  
Odam DNKsi sud biologik ekspertizasi  
laboratoriyasi  
bosh eksperti B.B.Axmedov**