

CRISPR-CAS9 TEXNOLOGIYASINING TIBBIYOTDA KASALLIKLARNI DAVOLASHDAGI ISTIQBOLLARI

Bahodirova Munisa O‘rol qizi

Guliston davlat universiteti

Biotexnologiya yo‘nalishi 2 bosqich talabasi

bahodirovnamunisa68@gmail.com

Raimova Charos Baxrom qizi

Guliston davlat universiteti

“ Oziq –ovqat texnologiyalari” kafedrası o‘qituvchisi

Annotatsiya: Ushbu maqolada CRISPR-Cas9 texnologiyasi genomni aniq tahrirlash imkonini beruvchi zamonaviy biotexnologik vositadir. U irsiy kasalliklarni davolash, saraton terapiyasini takomillashtirish, virusli infeksiyalarni nazorat qilish hamda shaxsiylashtirilgan tibbiyotda keng qo‘llanilmoqda. Ushbu maqolada CRISPR-Cas9 tizimining ishlash mexanizmi, tibbiyotdagi qo‘llanilish sohasi, afzalliklari va kelajak istiqbollari tahlil qilinadi.

Kalit so‘zlar. CRISPR-Cas9(Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats – CRISPR-associated protein 9,O‘zbek tilida: Qayta takrorlangan qisqa palindromik oraliqli klasterlar – Cas9 oqsili bilan bog‘liq tizim) genom tahrirlash, gen terapiyasi, saraton, irsiy kasalliklar, immunoterapiya.

Annotation. CRISPR-Cas9 is a powerful genome-editing tool used in treating genetic disorders, improving cancer immunotherapy, controlling viral infections, and developing personalized medicine. This article discusses the mechanism, medical applications, advantages, limitations and future prospects of CRISPR-Cas9 technology.

Keywords. CRISPR-Cas9(Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats – CRISPR-associated protein 9) genome editing, gene therapy, cancer, hereditary diseases, immunotherapy.

Аннотация.Технология CRISPR-Cas9 представляет собой современный инструмент геномного редактирования, применяемый для лечения наследственных заболеваний, совершенствования противораковой терапии, контроля вирусных инфекций и развития персонализированной медицины.

Ключевые слова.CRISPR-Cas9, редактирование генома, генная терапия, рак, наследственные заболевания, иммунная терапия.

Genom tahrirlash texnologiyalarining rivojlanishi tibbiyotda muhim burilish yasadi. CRISPR-Cas9 tizimi esa ushbu jarayonning eng sodda, samarali va nisbatan arzon usuli sifatida tanilgan. 2012-yilda Jinek va hamkorlari tomonidan CRISPR-Cas9 ning bakteriyalardagi tabiiy immun tizimiga asoslangan holda aniqlanishi gen muhandisligida yangi davrni boshlab berdi. Bugungi kunda texnologiya genetik kasalliklarni ildizidan davolash imkonini beruvchi eng istiqbolli yo‘nalishlardan biri hisoblanadi. CRISPR-Cas9 texnologiyasining ishlash mexanizmi. CRISPR-Cas9 ikki asosiy komponentdan iborat:

1. Cas9 oqsili – DNKni kesuvchi endonukleaza;
2. gRNA (gidovchi RNK) – Cas9ni kerakli gen joyiga olib boruvchi qisqa RNK[1].

CRISPR–Cas9 texnologiyasining ishlash prinsipi:

CRISPR–Cas9 — genomni yuqori aniqlikda tahrirlash imkonini beruvchi biotexnologik tizim bo‘lib, DNKdagi ma’lum ketma-ketlikni topish, kesish, o‘chirish, almashtirish yoki yangi genetik fragment qo‘shishni ta’minlaydi. Ushbu texnologiya bakteriyalarning viruslardan himoyalanish mexanizmiga asoslangan.

Asosiy komponentlar:CRISPR–Cas9 tizimi ikki muhim qismdan tashkil topgan:

Cas9 endonukleazasi — ikki ipli DNKni kesishga qodir ferment bo‘lib, u maqsad joyini aniqlashda PAM (Protospacer Adjacent Motif) deb nomlanuvchi 5’-NGG-3’ ketma-ketligini tanib oladi.

gRNA (guide RNA) — crRNA va tracrRNA birikmasidan hosil bo‘lgan yo‘naltiruvchi RNK. Uning 20 nukleotidli qismi maqsad DNK ketma-ketligiga to‘liq komplementar bo‘lib, Cas9 fermentini aniq kesish nuqtasiga olib boradi.

Cas9–gRNA majmuasining shakllanishi: gRNA Cas9 fermentiga birikib, ribonukleoprotein kompleksini hosil qiladi. Ushbu kompleks maqsad DNKni aniqlashga tayyor holga keladi.

Maqsad DNKning aniqlanishi: Cas9 fermenti DNK bo‘ylab harakatlanib, PAM ketma-ketligini izlaydi. Agar PAM mavjud bo‘lsa va gRNAning 20 nukleotidli qismi DNKga to‘liq mos kelsa, kompleks DNKga mustahkam bog‘lanadi.

Cas9 tomonidan DNKning kesilishi: Cas9 fermenti RuvC va HNH deb nomlanadigan ikkita aktiv domen orqali DNKning ikkala ipini kesadi. Natijada ikki ipli uzilish (DSB — double-strand break) hosil bo‘ladi. Bu genom tahririning boshlang‘ich bosqichi hisoblanadi.

DNKning ta‘mirlanish mexanizmlari:

Hujayra ikki ipli uzilishni tiklash uchun ikki xil mexanizmni ishga tushiradi:

A) NHEJ (Non-Homologous End Joining) — eng tez, ammo xatolarga boy tiklanish yo‘li. Bu jarayonda uzilgan uchlar to‘g‘ridan-to‘g‘ri ulanadi, natijada nukleotidlar yo‘qolishi yoki qo‘shilib ketishi mumkin (indellar). Bu gen funksiyasining buzilishiga olib keladi. Ushbu usul genlarni "o‘chirish" (knock-out) uchun qo‘llanadi.

B) HDR (Homology Directed Repair) — aniq va shablonli ta‘mirlash mexanizmi. Agar hujayraga kerakli genetik ma‘lumotga ega donor DNK berilgan bo‘lsa, hujayra uni namunaga olib tiklaydi. Bu usul genni to‘g‘irlash, almashtirish yoki yangi gen qo‘shish (knock-in) uchun ishlatiladi[2].

CRISPRning tibbiyotdagi qo‘llanilishi. Irsiy kasalliklarni davolash: CRISPR-Cas9 texnologiyasi orqali irsiy kasalliklarning molekulyar sababi bo‘lgan genetik nuqsonlarni to‘g‘ridan-to‘g‘ri tuzatish mumkin. Hozirgi vaqtda qon kasalliklari, xususan, oraqsimon hujayrali anemiya va beta-talassemiya bo‘yicha klinik sinovlar muvaffaqiyatli natijalar bermoqda. Shuningdek, Leber tug‘ma amavrozi kabi ko‘rish nuqsonlari bo‘yicha birinchi in vivo CRISPR terapiyalari qo‘llanilgan [3].

Saraton kasalliklarida CRISPR: Saraton hujayralariga qarshi immunoterapiyaning samaradorligini oshirishda ham CRISPR muhim ahamiyatga ega. Ayniqsa, CAR-T terapiyada T-limfotsitlar CRISPR yordamida o‘zgartirilib, saraton hujayralarini aniqlash

va yo‘q qilish qobiliyati kuchaytiriladi. Bu borada olib borilgan tadqiqotlar CRISPR orqali modifikatsiya qilingan T-hujayralarning o‘sma to‘qimasiga yanada samarali hujum qilishini ko‘rsatdi[4].

CRISPR–Cas9 texnologiyasi yordamida virusli infeksiyalarni davolash va shaxsiylashtirilgan tibbiyotda qo‘llanilishi:

CRISPR–Cas9 — bu genomni tahrirlash texnologiyasi bo‘lib, bakteriyalardagi tabiiy immun tizimidan kelib chiqqan. Ushbu tizim Cas9 oqsili orqali DNKni kesish imkonini beradi, CRISPR RNA esa maqsad genning aniq joyini tanlashga yordam beradi. Shu bilan CRISPR–Cas9 genomni yuqori aniqlik bilan tahrirlash imkoniyatini beradi.

Virusli infeksiyalarni davolashda CRISPR–Cas9 texnologiyasi ikki asosiy yo‘nalishda qo‘llaniladi. Birinchisi, virus genomini to‘g‘ridan-to‘g‘ri maqsad qilib, uning DNK yoki RNK zanjirlarini kesish orqali virusning ko‘payishini to‘xtatishdir. Masalan, HIV, gepatit B viruslari va herpesviruslar ushbu yondashuv orqali samarali tarzda nazorat qilinishi mumkin. Ikkinchi yo‘nalish bemorning hujayralarini genetik jihatdan o‘zgartirish orqali immun javobni kuchaytirishdir. Bu usul virusning hujayraga kirishini cheklash yoki uning faoliyatini susaytirishga imkon beradi.

Shaxsiylashtirilgan tibbiyot (personalized medicine) har bir bemorning genetik, molekulyar va biologik xususiyatlariga asoslangan davolash strategiyasini ishlab chiqishga yo‘naltirilgan. CRISPR–Cas9 ushbu sohada quyidagi imkoniyatlarni taqdim etadi. Birinchidan, u irsiy kasalliklar va genetik buzilishlarni davolashga yordam beradi. Masalan, anemiya, kistik fibroz yoki ba’zi irsiy saraton turlari bemorning o‘z DNKsi tahrir qilinib, davolanishi mumkin. Ikkinchidan, CRISPR yordamida bemorning hujayralarini laboratoriyada genetik jihatdan o‘zgartirib, unga mos dori vositalari va immunoterapiya strategiyalari ishlab chiqish mumkin. Uchinchidan, saraton hujayralarining genetik xususiyatlarini aniqlab, ularni maqsadli tarzda yo‘q qilish yoki o‘sishini to‘xtatish orqali individual davolash rejasi yaratish mumkin. To‘rtinchidan, virusli infeksiyalarni individual davolashda har bir bemorning virus genotipi tahlil qilinadi va CRISPR–Cas9 yordamida aynan shu virus variantiga mos terapiya ishlab chiqiladi[5].

CRISPR texnologiyasining afzalliklar;

Ushbu texnologiya asosida genlarni tez va oson tahrirlash mumkin va shu bilan birgalikda bir necha genlarni bir vaqtning o'zida tahrirlash imkonini beradi. CRISPR-Cas9 texnologiyasi juda arzon bo'lganligi sababli boshqa tadqiqotlarda keng qo'llaniladi.

Ushbu texnologiya laboratoriya hamda klinika sharoitiga moslashuvchan bo'lib, shaxsga moslashtirilgan terapiyalarni yaratish imkonini beradi.

CRISPR Cas 9 texnologiyasining istiqbollari:

CRISPR–Cas9 texnologiyasi genomni yuqori aniqlikda tahrirlash imkonini beruvchi eng istiqbolli molekulyar vositalardan biri hisoblanadi. Bugungi kunda u gen terapiyasi, transplantologiya, farmakologiya, qishloq xo'jaligi biotexnologiyasi va genomika kabi ko'plab yo'nalishlarda qo'llanilmoqda. Kelajakda ushbu texnologiyaning yanada takomillashuvi tibbiyot va biotexnologiya sohalarida tub o'zgarishlarni yuzaga keltirishi kutilmoqda. Avvalo, CRISPR–Cas9 monogen kasalliklarning genetik sabablarini aniqlik bilan tuzatish imkoniga ega. Duchenne mushak distrofiyasi, talassemiya, gemofiliya, retinal degeneratsiya kabi irsiy kasalliklarni to'liq bartaraf etish istiqbollari mavjud. Kelajakda tizim poligen kasalliklar — yurak-qon tomir kasalliklari, diabet yoki astma kabi murakkab kasalliklarning ham genetik asoslarini kompleks tarzda tahrirlash imkoniyatini beradi.

Saraton terapiyasida CRISPR texnologiyasi yangi avlod davolash vositalarini yaratishda muhim o'rin egallaydi. Genetik jihatdan o'zgartirilgan CAR-T hujayralarini yanada samarali qilish, o'simta hujayralaridagi onkogenlarni bevosita o'chirib tashlash, immun tizimini o'simtani tanib olishga majbur etuvchi genlarni faollashtirish kelajakning asosiy yo'nalishlaridan biridir. Ushbu yondashuv saratonni aniq nishonga oluvchi, kamroq nojo'ya ta'sirga ega va yuqori samarali terapiyalar yaratishga xizmat qiladi.

Virusli infeksiyalarni davolashda CRISPR–Cas9ning roli yanada muhimlashib boradi. Ayniqsa HIV va gepatit B kabi organizm genomiga integratsiyalangan viruslarni to'liq yo'q qilish imkoniyati mavjud. Kelajakda papilloma virusi va Epstein–Barr virusi kabi onkoviruslarni organizmdan bartaraf etish orqali virusga bog'liq saratonlarning oldini olish mumkin bo'ladi. Bu yondashuv infeksiyon kasalliklarni faqat davolash emas, balki ularni butunlay eradikatsiya qilish imkonini ham beradi.

Transplantologiya sohasida CRISPR–Cas9 donor organlarining immun rad javobini keltirib chiqaruvchi genlarini tahrirlash orqali transplantatsiya xavfsizligini oshiradi. Modifikatsiyalangan organlar qabul qiluvchining immun tizimi bilan moslashadi va rad etilish ehtimoli keskin kamayadi. Bundan tashqari, ksenotransplantatsiya uchun cho‘chqa organlarini insonga moslashtirishda ham CRISPR texnologiyasi asosiy vositaga aylanmoqda.

Shaxsga moslashtirilgan tibbiyotda CRISPR–Cas9ning ahamiyati beqiyosdir. Har bir bemorning genetik profili asosida individual terapiyalar yaratish, kasalliklarni erta bosqichda aniqlab, genetik o‘zgarishlar yuzaga kelmasidan avval ularni bartaraf etish keng qo‘llashga kiradi. Bu esa individual, xavfsiz va samarali davolash yondashuvlarini shakllantiradi.

Farmakologiya va biotexnologiya sohasida CRISPR yordamida dori moddalari biosintezi uchun optimallashtirilgan mikroorganizmlar yaratish, o‘simlik va hayvonlarga yuqori hosildorlik yoki kasalliklarga chidamlilik berish, antibiotiklarga qarshi kurashuvchi yangi biotexnologik tizimlar ishlab chiqish kutilmoqda. Bu yondashuv dorilarni arzonroq, samaraliroq va xavfsizroq ishlab chiqarishga imkon beradi.

Bundan tashqari, CRISPRning takomillashtirilgan variantlari CRISPR — DNKni kesmasdan tahrirlash, alohida nukleotidlarni aniq o‘zgartirish va gen ekspressiyasini nazorat qilish imkoniyatini beradi. Ushbu yangi avlod texnologiyalari off-target xatoliklarini kamaytirib, genom tahririni yanada xavfsiz va aniq qiladi. Umuman olganda, CRISPR–Cas9 texnologiyasi kelajakda tibbiyot, biologiya, farmatsevtika va qishloq xo‘jaligi sohalarida inqilobiy o‘zgarishlarni yuzaga keltirishi kutiladi. U irsiy kasalliklarni davolash, saraton va virusli infeksiyalarni bartaraf etish, organ transplantatsiyasida muammolarni yengillashtirish, shaxsga mos tibbiy terapiyalar yaratish va biotexnologiyaning barcha yo‘nalishlarini rivojlantirishga xizmat qiladi. Texnologiyaning yanada takomillashishi CRISPRni kelajak biotibbiyotining eng muhim vositalaridan biriga aylantiradi.[6]

Xulosa

CRISPR-Cas9 texnologiyasi tibbiyotda genetik nuqsonlarni tuzatish, saraton hujayralariga qarshi immun tizimni kuchaytirish va virusli infeksiyalarni davolashda ulkan imkoniyatlarga ega. Shuningdek, diagnostika, gen terapiyasi va shaxsiylashtirilgan tibbiyotda ham CRISPRning qo'llanilishi tez sur'atlarda kengaymoqda. Shunday qilib, CRISPR-Cas9 texnologiyasi virusli infeksiyalarni samarali davolash va shaxsiylashtirilgan tibbiyotda individual davolash rejalarini yaratishda inqilobiy imkoniyatlar beradi. Bu texnologiya genetik ma'lumotga asoslangan aniq va samarali terapiyani ta'minlaydi. Shu bilan birga, gen tahriri bilan bog'liq etik va xavfsizlik masalalari ham doimo nazorat qilinishi zarur. Mazkur texnologiya hali to'liq takomillashtirilmagan bo'lsa-da, ilmiy tadqiqotlar uning kelajakda ko'plab kasalliklarni ildizidan bartaraf etishga xizmat qilishini ko'rsatmoqda.

Foydalanilgan adabiyotlar

1. Barrangou R., van der Oost J. (tahrir ostida). CRISPR-Cas tizimlari: bakteriya va arxeyalarda RNK vositasida adaptiv immunitet. Springer nashriyoti, 2013.
2. CRISPR texnologiyasining organizm ichida birinchi qo'llanishi haqida xabar. Nature News, 2020.
3. CRISPR-Cas9 tizimining genom injiniringdagi rivojlanishi va qo'llanilishi. Cell jurnali, 2014.
4. Eyquem J., Mansilla-Soto J., Giavridis T. va boshq. CRISPR/Cas9 yordamida CAR-T hujayralarni TRAC lokusiga yo'naltirish orqali o'smani bostirish samaradorligini oshirish. Nature jurnali, 2017.
5. Gillmore J.D., Gane E., Taubel J. va boshq. Transtiretinning amiloidozi uchun CRISPR-Cas9 texnologiyasi asosida in vivo gen tahriri. New England Journal of Medicine, 2021.
6. Maeder M.L., Gersbach C.A. Gen va hujayra terapiyasi uchun genom tahrirlash texnologiyalari. Molecular Therapy jurnali, 2016