

TUG'MA NUQSONLARNING GENETIK ASOSLARI

Muallif: Raxmonova Gulnur

Qarshi davlat universiteti Tibbiyot fakulteti

Pediatrica ishi yo'nalishi 1-kurs talabasi

ANNOTATSIYA

Ushbu maqolada inson rivojlanishidagi muhim muammolardan biri — tug'ma nuqsonlarning genetik asoslari ilmiy nuqtai nazardan keng yoritiladi. Tug'ma nuqsonlar — bachadon ichi hayoti davrida shakllanadigan va bola tug'lganda allaqachon mavjud bo'ladigan anatomik, fiziologik yoki metabolik o'zgarishlardir. Maqolada ularning genetik asoslari — xromosoma anomaliyalari, gen mutatsiyalari, mitoxondrial buzilishlar, hamda epigenetik va multifaktorial mexanizmlar batafsil tahlil qilinadi.

Shuningdek, eng keng tarqalgan xromosoma sindromlari (Daun, Patau, Edvards, Tyorner, Klaynfelter, Di-Jorj, Vilyams, "mushuk yig'isi") va monogen tug'ma nuqsonlar (axondroplaziya, Marfan sindromi, mukovistsidoz, neyrofibromatoz) tahlil qilinadi. Zamonaviy molekulyar-genetik tashxis usullari — kariotiplash, FISH, xromosoma mikromassiv tahlili, yangi avlod sekvenirlash (NGS) va invaziv bo'lmagan prenatal test (NIPT) — hamda tibbiy-genetik maslahat va profilaktika choralari muhokama qilinadi.

KALIT SO'ZLAR: Tug'ma nuqson, gen mutatsiyasi, xromosoma anomaliyasi, monogen kasallik, mitoxondrial buzilish, epigenetika, kariotip, NIPT, tibbiy-genetik maslahat, prenatal tashxis.

KIRISH

Tug'ma nuqsonlar (kongenital anomaliyalar) — bachadon ichi rivojlanish davrida shakllanadigan, bola tug'lganda allaqachon mavjud bo'lgan tana tuzilishi, faoliyati yoki metabolizmidagi o'zgarishlardir. Ular og'ir, hayotga mos kelmaydigan anomaliyalardan tortib, ko'pchilik hollarda klinik belgilarsiz kechadigan kichik o'zgarishlargacha juda keng diapazonni qamrab oladi. Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti (JSST) ma'lumotlariga ko'ra, har yili dunyo bo'ylab 6 milliondan ortiq bola turli tug'ma nuqsonlar bilan dunyoga keladi va 300 mingdan ortig'i tug'lganidan keyingi dastlabki 28 kun ichida vafot etadi.

Tug'ma nuqsonlarning kelib chiqishida turli omillar — genetik, atrof-muhit (teratogen) va ularning birgalikdagi ta'siri muhim ahamiyat kasb etadi. Lekin tug'ma nuqsonlarning katta qismi — taxminan 30–40 foizi — to'g'ridan-to'g'ri genetik sabablarga bog'liq. Yana shuncha qismi multifaktorial mexanizmga, ya'ni genetik moyillik bilan tashqi omillarning birgalikdagi ta'siriga ega. Faqat 5–10 foiz tug'ma

nuqsonlar sof teratogen (dorilar, infeksiyalar, kimyoviy moddalar) sabablar bilan bog'liq. Qolgan qismining sabablari hozircha aniq emas.

XX asrning ikkinchi yarmidan boshlab, ayniqsa Inson genomi loyihasi (1990–2003) yakunlanganidan keyin, tibbiy genetika va molekulyar biologiya sohasida olib borilgan ilmiy izlanishlar tug'ma nuqsonlarning genetik asoslarini chuqur tushunish imkonini berdi. Bugungi kunda ko'plab tug'ma sindromlarning genlari aniqlangan, ularning patogenetik mexanizmlari ochib berilgan va prenatal tashxisning yangi yo'nalishlari yaratilgan. Bu yutuqlar nafaqat bemorlarga to'g'ri tashxis qo'yish, balki tibbiy-genetik maslahat orqali xavf ostidagi oilalarga sog'lom farzand ko'rish imkonini ham bermoqda.

Ushbu maqolada tug'ma nuqsonlarning genetik asoslari — ularning tasnifi, kelib chiqish mexanizmlari, eng muhim sindromlari, zamonaviy molekulyar-genetik tashxis usullari va profilaktika choralari batafsil yoritiladi.

GENETIK MATERIAL VA MUTATSIYALAR HAQIDA UMUMIY MA'LUMOT

Inson tanasidagi har bir hujayrada — jinsiy hujayralardan tashqari — 46 ta xromosoma joylashgan bo'lib, ularning 23 tasi otadan, 23 tasi onadan kelib o'rnashadi. Xromosomalar DNK molekulasi va oqsillardan (asosan gistonlardan) iborat bo'lib, inson genomi qariyb 3 milliard nukleotid juftligi va 20–25 ming protein kodlovchi genni o'z ichiga oladi. Bu genlarning har biri muayyan oqsil yoki RNK molekulasini sintez qilish dasturiga ega va inson organizmining tuzilishi, fiziologik funksiyalari hamda rivojlanishini boshqaradi.

Mutatsiya — DNK ketma-ketligida, xromosoma tuzilishi yoki sonidagi barqaror o'zgarishdir. Mutatsiyalar darajasi va xarakteriga ko'ra bir nechta katta guruhga bo'linadi:

- Gen (nuqtaviy) mutatsiyalar — bitta nukleotidning o'zgarishi (almashinishi, qo'shilishi yoki yo'qolishi). Bunga missens-mutatsiya (bitta aminokislotaning o'zgarishi), nonsens-mutatsiya (oqsil sintezining erta to'xtatilishi), framshift-mutatsiya (o'qish ramkasining siljishi) misol bo'ladi.

- Strukturaviy xromosoma anomaliyalari — delesiya (xromosoma qismining yo'qolishi), duplikatsiya (qismining ikkilanishi), inversiya (qismining 180° aylanishi), translokatsiya (turli xromosomalar o'rtasida qism almashinishi), izoxromosomalar (ikkita bir xil yelka).

- Soniy xromosoma anomaliyalari — anuploidiya (xromosomalar sonining bittaga ko'payishi yoki kamayishi — trisomiya, monosomiya) va poliploidiya (butun to'planning bir necha karra ko'payishi).

- Mitoxondrial mutatsiyalar — mitoxondriya DNKsidagi o'zgarishlar. Faqat ona orqali nasldan-naslga uzatiladi.

– Epigenetik o'zgarishlar — DNK ketma-ketligi o'zgarmaganda ham gen ekspressiyasini boshqaruvchi modifikatsiyalar (metillanish, gistonlar modifikatsiyasi). Bu o'zgarishlar ko'pincha homila rivojlanishida muhim rol o'ynaydi.

Mutatsiyalar spontan (DNK replikatsiyasidagi tabiiy xatoliklar) va induksiylangan (tashqi mutagen omillar — radiatsiya, kimyoviy moddalar, viruslar ta'sirida) bo'lishi mumkin. Embrional davrda jinsiy hujayralarda yoki erta zigotada yuzaga keladigan mutatsiyalar, agar ular hayotga mos kelsa, butun organizm bo'ylab tarqaladi va tug'ma nuqsonni keltirib chiqaradi.

TUG'MA NUQSONLARNING GENETIK TASNIFI

Genetik asosga ko'ra tug'ma nuqsonlar quyidagi guruhlariga bo'linadi:

Xromosoma anomaliyalari natijasida yuzaga keladigan tug'ma nuqsonlar — barcha kongenital anomaliyalarning qariyb 15–20 foizini tashkil etadi. Ularning aksariyati embrional rivojlanish davrida o'z-o'zidan tushib ketishga olib keladi: spontan abortlarning 50–60 foizi xromosoma anomaliyalari natijasidir. Tug'ilgan bolalarda eng ko'p uchraydigan xromosoma sindromlari quyidagilardir:

– Daun sindromi (21-trisomiya) — har 700–1000 ta yangi tug'ilgan chaqaloqdan birida uchraydi. Sababi — meyoza davrida 21-juft xromosomalarning ajralmasligi. Xavfi ona yoshi bilan keskin oshadi.

– Edvards sindromi (18-trisomiya) — har 5000 ta tug'ildandan birida. Ko'p sonli og'ir nuqsonlar bilan kechadi, bolalarning 90 foizi 1 yilgacha vafot etadi.

– Patau sindromi (13-trisomiya) — har 10 000 dan birida. Markaziy nerv sistemasi, yuz va ichki a'zolarining og'ir nuqsonlari bilan kechadi.

– Tyorner sindromi (45,X0 — qiz bolalarda) — har 2500 ta qiz boladan birida. Bo'yning past bo'lishi, jinsiy bezlar rivojlanmasligi, yurak va buyrak anomaliyalari bilan namoyon bo'ladi.

– Klaynfelter sindromi (47,XXY — o'g'il bolalarda) — har 500–1000 ta o'g'il boladan birida. Jinsiy yetilish kechikishi, bepushtlik, ginekomastiya kuzatiladi.

– “Mushuk yig'isi” sindromi (5p- delesiya) — 5-xromosoma kalta yelkasining qisman yo'qolishi natijasida yuzaga keladi. Chaqaloqning mushuk yig'isiga o'xshash o'ziga xos ovozi, mikrotsefaliya, aqliy zaiflik bilan namoyon bo'ladi.

– Di-Jorj sindromi (22q11.2 mikrolelesiya) — qalqonsimon, qalqonoldi bezlari, ayrisimon bez va yurakning rivojlanish nuqsonlari. Eng keng tarqalgan mikrolelesion sindrom.

– Vilyams sindromi (7q11.23 mikrolelesiya) — yurak nuqsonlari (asosan supravavulyar aorta stenozi), o'ziga xos yuz belgilari, aqliy zaiflik bilan kechadi.

Monogen (bir gen) tug'ma nuqsonlar — bitta gen mutatsiyasi natijasida yuzaga keladi va Mendel qonunlari asosida nasldan-naslga o'tadi. Ular irsiylanish tipiga ko'ra to'rtga bo'linadi:

- Autosom-dominant — mutatsiyaga uchragan bitta gen bilan ham kasallik namoyon bo'ladi. Misollar: axondroplaziya (mitti bo'yli), Marfan sindromi, neyrofibromatoz, polikistoz buyrak kasalligi, oilaviy gipergolesterinemiya.
- Autosom-retsessiv — kasallik faqat ikkala ota-onadan ham mutatsiyaga uchragan gen olganda yuzaga keladi. Misollar: mukovistsidoz, fenilketonuriya, oroqsimon hujayrali anemiya, talassemiya, spinal mushak atrofiyasi.
- X-xromosomaga bog'liq retsessiv — ko'pincha o'g'il bolalarda yuzaga keladi. Misollar: gemofiliya A va B, Dyushen mushak distrofiyasi, qizil-yashil rang ko'rmaslik (daltonizm).
- X-xromosomaga bog'liq dominant — ham o'g'il, ham qiz bolalarda namoyon bo'ladi. Misollar: D vitamininga rezistent raxit, Rett sindromi (asosan qizlarda).

Mitoxondrial irsiyatga bog'liq tug'ma nuqsonlar — mitoxondriya DNKsidagi mutatsiyalar natijasida yuzaga keladi va faqat ona orqali nasldan-naslga uzatiladi. Eng ko'p energiya talab qiluvchi a'zolar — bosh miya, mushaklar, yurak, ko'z, eshitish a'zosi — zararlanadi. Misollar: Leber irsiy optik neyropatiyasi, MELAS sindromi (mitoxondrial ensefalomiopatiya), Kerns-Seyr sindromi.

Multifaktorial tug'ma nuqsonlar — ham genetik moyillik, ham atrof-muhit omillarining birgalikdagi ta'siri natijasida yuzaga keladi. Bu guruh tug'ma nuqsonlarning eng katta qismini (qariyb 50 foiz) tashkil etadi. Misollar: nerv naychasi yopilmasligi nuqsonlari (spina bifida, anentsefaliya), yurakning tug'ma nuqsonlari, lab va tanglay yorig'i ("quyon labi", "bo'ri tanglayi"), oyoq panjasining tug'ma noto'g'ri qo'yilishi (kosolapost), kalla suyaklarining erta bitib qolishi (kraniosinostoz).

TUG'MA NUQSONLAR KELIB CHIQISHINING MOLEKULAR MEXANIZMLARI

Zamonaviy molekulyar genetika tug'ma nuqsonlarning kelib chiqishidagi molekulyar mexanizmlarni chuqur o'rganmoqda. Asosiy mexanizmlar quyidagilardir:

Funksiya yo'qolishi (loss-of-function) — mutatsiya natijasida gen kodlaydigan oqsil shakllanmaydi yoki o'z funksiyasini bajara olmaydi. Bunga retsessiv kasalliklarning aksariyati misol bo'ladi. Masalan, fenilketonuriyada fenilalaningidroksilaza fermenti ishlamasligi tufayli fenilalanin aminokislota qonda to'planib qoladi va bosh miyani zararlaydi.

Funksiya kuchayishi (gain-of-function) — mutatsiya natijasida oqsil normaldan ko'proq yoki kuchliroq faoliyat ko'rsatadi. Bu ko'pincha dominant kasalliklarda kuzatiladi. Axondroplaziya FGFR3 retseptori genidagi mutatsiya retseptorning

haddan tashqari faollashishiga va suyaklarning normal rivojlanishining bostirilishiga olib keladi.

Dominant-negativ effekt — mutatsiyaga uchragan oqsil normal oqsil bilan o'zaro ta'sirda bo'lib, uning ham funksiyasini buzadi. Marfan sindromida fibrillin-1 oqsili shu mexanizm orqali biriktiruvchi to'qimaning to'liq rivojlanishini buzadi.

Gen dozasi effekti — xromosoma trisomiyasi yoki delesiya hollarida muayyan genning miqdori normadan ortiq yoki kam bo'lib qoladi. Daun sindromida 21-xromosomaning uchta nusxasi bo'lgani uchun shu xromosomadagi barcha genlar 1,5 baravar ko'p ifodalanadi va bu organizm balansini buzadi.

Imprinting (genomik muhrlash) — ayrim genlarning faqat ona yoki faqat otadan kelgan nusxasi ishlaydi. Bu mexanizm buzilganda imprinting kasalliklari yuzaga keladi. Misollar: Prader-Villi sindromi (15-xromosomaning ota nusxasi yo'qoladi) va Angelman sindromi (xuddi shu sohaning ona nusxasi yo'qoladi) — ikkalasi ham boshqa-boshqa klinik manzaraga ega.

Triplet kengayishi mutatsiyalari — DNKdagi takrorlanuvchi uchtalik nukleotidlar sonining haddan tashqari ko'payishi. Bu kasalliklarda generatsiyalar o'tgan sari klinik manzara og'irlashadi (antitsipatsiya hodisasi). Misollar: Gentington xoreyasi (CAG-tripleti), mo'rt X sindromi (CGG-tripleti), miotonik distrofiya.

Epigenetik buzilishlar — DNK ketma-ketligi o'zgarmaganda ham gen ekspressiyasining boshqarilishidagi nuqsonlar. Rett sindromida MECP2 geni mutatsiyasi DNK metillanishi va boshqa epigenetik signallarni o'qish jarayonini buzadi va og'ir nevrologik buzilishlarga olib keladi.

Onaning yoshi ham xromosoma anomaliyalari xavfini sezilarli oshiradi. Bu meyo davrida tuxum hujayrasidagi xromosomalarning to'g'ri ajralishini ta'minlovchi tuzilmalarning yoshga bog'liq holda ishlashi yomonlashishi bilan bog'liq. Daun sindromi xavfi 25 yoshda 1:1500, 35 yoshda 1:350, 45 yoshda esa 1:30 nisbatda uchraydi. Otaning yoshi 40 dan oshganda esa nuqtaviy gen mutatsiyalari xavfi ortadi, chunki spermatozoidlar doimiy ravishda bo'linib turadi va shu jarayonda DNK replikatsiyasidagi xatoliklar to'planib boradi.

ZAMONAVIY GENETIK TASHXIS USULLARI VA PROFILAKTIKA

Zamonaviy tibbiy genetika tug'ma nuqsonlarni tashxislashning keng va aniq usullariga ega. Bu usullar genetik kasallikning xarakteri va kerakli aniqlik darajasiga qarab tanlanadi.

Klinik-genealogik usul — oilaviy shajara o'rganish, kasallikning oilada qaytarilishi, irsiyat turini aniqlash. Bu eng oddiy va arzon usul, lekin natijalari boshqa molekulyar tahlillar bilan tasdiqlanishi kerak.

Sitogenetik usullar — kariotiplash xromosomalar soni va tuzilishidagi katta anomaliyalarni aniqlash uchun ishlatiladi. Ammon suyuqligi, xorion to'qimasi yoki periferik qondan hujayralar olinadi va mikroskop ostida tahlil qilinadi.

FISH (Fluorescent In Situ Gibridizatsiya) — flyuoresent belgili DNK zondlari yordamida ma'lum xromosoma sohalarini aniqlash usuli. Mikrodelesion sindromlarni (Di-Jorj, Vilyams) tashxislashda ayniqsa samarali.

Xromosoma mikromassiv tahlili (CMA, array-CGH) — butun genom bo'ylab kichik delesiya va dupliktsiyalarni yuqori aniqlik bilan aniqlash imkonini beradi. Aqliy zaiflik va ko'p tug'ma nuqsonlarda ko'p qo'llaniladi.

Yangi avlod sekvenirlash (NGS) — bir vaqtning o'zida millionlab DNK fragmentlarini o'qish texnologiyasi. Bu usul yordamida ekzom sekvenirlash (barcha genlarning oqsil kodlovchi qismlari) va to'liq genom sekvenirlash amalga oshirilishi mumkin. Hozirda nodir tug'ma sindromlarni tashxislashda "oltin standart".

Invaziv bo'lmagan prenatal test (NIPT) — homiladorlikning 10-haftasidan boshlab onaning qonidagi homila DNK fragmentlarini tahlil qilish orqali xromosoma trisomiyalarini (Daun, Edvards, Patau) yuqori aniqlik bilan aniqlash imkonini beradi. Aniqlik 99 foizdan oshadi va onaga hech qanday xavf tug'dirmaydi.

Invaziv prenatal tashxis usullari — xorion biopsiyasi (10–13-haftada), amniotsentez (15–18-haftada) va kordotsentez (kindik tomiridan qon olish, 18-haftadan keyin). Bu usullar yuqori aniqlikka ega, ammo 0,5–1 foiz homila yo'qotish xavfini olib keladi.

Implantatsiyadan oldingi genetik tashxis (PGD/PGT) — ekstrakorporal urug'lantirish (EKO) jarayonida embrionlarni bachadonga ko'chirishdan oldin ulardan genetik material olinadi va tahlil qilinadi. Bu usul oilada og'ir genetik kasallik mavjud bo'lgan hollarda sog'lom embrionlarni tanlash imkonini beradi.

Neonatal skrining — chaqaloq tug'ilgandan keyingi dastlabki kunlarda olinadigan qon namunasi orqali fenilketonuriya, qalqonsimon bez gipotireozi, galaktozemiya, mukovistsidoz va boshqa kasalliklar erta aniqlanadi. Erta tashxis va davolash bola hayotini saqlab qolish va og'ir asoratlardan himoya qilish imkonini beradi.

Tug'ma nuqsonlarni oldini olishning eng samarali usuli — tibbiy-genetik maslahatdir. Nikohdan oldingi yoki homiladorlikni rejalashtirayotgan davrda er-xotin tibbiy-genetik markazga murojaat qilishi, oilaviy shajara, surunkali kasalliklari va xavf omillari haqida mutaxassis bilan suhbatlashishi tavsiya etiladi. Genetik xavf yuqori bo'lgan oilalar uchun PGD, NIPT yoki boshqa zamonaviy usullar tavsiya etiladi.

Boshqa muhim profilaktika choralari sirasiga homiladorlikdan oldin va dastlabki haftalarda folat kislota (kuniga 400 mkg) qabul qilish, qizilchaga qarshi emlanish, qandli diabetni nazoratga olish, spirtli ichimliklar, chekish va kerakli bo'lmagan

dorilardan voz kechish, teratogen omillardan (radiatsiya, kimyoviy zaharlar) saqlanish, yaqin qarindoshlar nikohlaridan saqlanish va muntazam prenatal tashxis kiradi.

XULOSA

Tug'ma nuqsonlar — zamonaviy tibbiyot va jamiyatning eng dolzarb muammolaridan biri bo'lib, ularning genetik asoslari nihoyatda murakkab va xilma-xildir. Xromosoma anomaliyalari, monogen mutatsiyalar, mitoxondrial buzilishlar, epigenetik o'zgarishlar va multifaktorial mexanizmlar — bularning har biri o'ziga xos klinik manzara va patogenetik xususiyatga ega.

Inson genomi haqidagi bilimlarning jadal kengayishi va molekulyar-genetik texnologiyalarning rivojlanishi tug'ma nuqsonlarni avval misli ko'rilmagan aniqlik bilan tashxislash imkonini bermoqda. NIPT, ekzom va genom sekvenirlash, implantatsiyadan oldingi genetik tashxis kabi zamonaviy usullar xavf ostidagi oilalarga sog'lom farzand ko'rish imkoniyatlarini kengaytirib bermoqda. CRISPR/Cas9 asosidagi gen tahriri texnologiyalari esa kelajakda ayrim tug'ma kasalliklarni gen darajasida tuzatish imkoniyatini ko'rsatmoqda.

Lekin eng samarali yo'l — tug'ma nuqsonlarni oldindan oldini olishdir. Nikohdan oldingi va homiladorlikni rejalashtirish davridagi tibbiy-genetik maslahat, sog'lom turmush tarzi, teratogen omillardan saqlanish, folat kislota qabul qilish va muntazam prenatal tashxis — bularning barchasi sog'lom kelajak avlod tug'ilishining muhim shartlaridir. Sog'lom oila va sog'lom millat — bu har bir oilaning va butun jamiyatning mas'uliyatli va ongli yondashuvi natijasidir.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

- Nussbaum, R. L., McInnes, R. R., & Willard, H. F. (2023). Thompson & Thompson Genetics in Medicine (9th ed.). — Elsevier.
- Asadov, D. A., & Rashidov, F. K. (2021). Tibbiy genetika asoslari. — Toshkent: Tibbiyot nashriyoti.
- Jorde, L. B., Carey, J. C., & Bamshad, M. J. (2022). Medical Genetics (6th ed.). — Elsevier.
- Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). (2024). Johns Hopkins University — Database of human genes and genetic disorders.
- World Health Organization (WHO). (2024). Congenital anomalies — Fact sheet and global prevention strategies.
- Strachan, T., & Read, A. (2018). Human Molecular Genetics (5th ed.). — Garland Science.
- Mahmudov, B. (2020). Klinik genetika va irsiy kasalliklar profilaktikasi. — Toshkent: Yangi asr avlodi.
- American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). (2024). Clinical practice guidelines for prenatal and neonatal genetic testing.