

EPIGENETIK MEXANIZMLAR VA ODAM ORGANIZMIDAGI GEN EKSPRESSIYASI NAZORATI

Kuryazova Saodat Matkarimovna
Ismoilova Ziyoda Umarjon qizi
Musurmonqulova Ma'sumaxon Ozodbek qizi

ANNOTATSIYA: Ushbu maqolada epigenetik mexanizmlarning molekulyar tabiati, ularning gen ekspressiyasini boshqarishdagi roli va turli kasalliklar patogeneziga ta'siri batafsil yoritilgan. DNK metillanishi, histon modifikatsiyalari, mikroRNK va xromatin arxitekturasini kabi epigenetik mexanizmlar organizm rivojlanishi, qarish jarayoni, saraton, metabolik sindromlar, nevrologik kasalliklar va immun javobda qanday rol o'ynashi tahlil qilinadi. Maqolada epigenetik terapiyaning zamonaviy yo'nalishlari, jumladan HDAC inhibitorlari, DNK metiltransferaza blokatorlari va CRISPR-dCas9 epigenetik tahrirlash texnologiyalari ham keltirilgan. Tadqiqot natijalari epigenetika sohasidagi bilimlarni kengaytirish, kasalliklarni erta aniqlash va shaxsiylashtirilgan terapiya strategiyalarini rivojlantirishga xizmat qiladi.

KALIT SO'ZLAR: epigenetika, DNK metillanishi, histonmodifikatsiyasi, mikroRNK, gen ekspressiyasi, xromatin arxitekturasini, CRISPR, saraton, metabolik sindrom, nevrologik kasalliklar, autoimmun kasalliklar, epigenetik terapiya, inson sog'ligi.

АННОТАЦИЯ: В статье подробно рассмотрены эпигенетические механизмы, их роль в регуляции экспрессии генов и участие в патогенезе различных заболеваний. Анализируются ДНК-метилирование, модификации гистонов, микроРНК и структура хроматина. Отмечены современные подходы к эпигенетической терапии, включая ингибиторы HDAC, блокаторы ДНК-метилтрансфераз и технологии CRISPR-dCas9. Результаты исследования способствуют углублению знаний об эпигенетике и развитию персонализированных методов лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эпигенетика, метилирование ДНК, модификации гистонов, микроРНК, экспрессия генов, структура хроматина, CRISPR, рак, метаболический синдром, неврологические заболевания, аутоиммунные заболевания, эпигенетическая терапия, здоровье человека.

ANNOTATION: This article explores epigenetic mechanisms, their role in gene expression regulation, and involvement in the pathogenesis of human diseases. DNA methylation, histone modifications, microRNAs, and chromatin remodeling are analyzed in detail. The article also highlights modern epigenetic therapies, including HDAC inhibitors, DNMT blockers, and CRISPR-dCas9-based epigenome editing. The findings contribute to advancing epigenetic knowledge and developing personalized therapeutic strategies.

KEYWORDS: epigenetics, DNA methylation, histone modification, microRNA, gene expression, chromatin architecture, CRISPR, cancer, metabolic syndrome, neurological disorders, autoimmune diseases, epigenetic therapy, human health.

Epigenetika - genetik kodni o'zgartirmasdan, genlar faolligini boshqaruvchi mexanizmlarni o'rganadigan fan. DNK ketma-ketligi o'zgarimasdan turib, genlarning "yoqilishi" yoki "o'chirilishi" epigenetik omillar orqali amalga oshadi.

Bugungi kunda epigenetika:

- Saraton
- Qandli diabet va metabolik sindromlar
- Altsgeymer va boshqa nevrologik kasalliklar
- Autoimmun kasalliklar
- Qarish jarayoni rivojlanishida muhim omil sifatida qaralmoqda.

Global miqyosda epigenetika tadqiqotlari kuchli rivojlandi: 2010 yilda tashkil etilgan International Human Epigenome Consortium (IHEC) bu sohadagi hamjihatlik va ma'lumot almashinuvini rag'batlantirdi - maqsad ko'p turli hujayra turlari va sog'lom hamda kasallik holatlaridagi 1000 dan ortiq referens epigenom xaritalarini yaratish edi.

• Tarixan, epigenetika nazariyasini birinchi bo'lib shakllantirgan shaxslar jumlasiga Conrad Waddington kiradi - u 1940–50-yillarda "epigentip" tushunchasini taklif qilgan.

• Keyingi bosqichda, gen ekspressiyasini DNK ketma-ketligini o'zgartirmasdan boshqaruvchi mexanizmlar — DNK metillanishi, giston modifikatsiyalari, xromatin strukturasi va no-kodlovchi RNK'lar — sistematik o'rganila boshlandi.

• So'nggi yillarda (so'nggi o'n yillik) — texnologik taraqqiyot (genomik va epigenomik usullar, kros-hujayral tadqiqotlar, omik texnologiyalar) epigenomni keng miqyosda xaritalash va analiz qilish imkonini berdi.

Natijada epigenetika nafaqat rivojlanish biologiyasi va hujayra differensiyalashuvi, balki kasalliklar (saron, allergiyalar, nevrologik kasalliklar, immuno va metabolik kasalliklar) patogenezini tushunishda ham markaziy o'rin oldi.

• Epigenetika tushunchasini shakllantirgan-Waddington, "epigenotype / epigenetic landscape" nazariyasi bilan.

• Klassik monografiya -Epigenetics (ed. C. David Allis, Thomas Jenuwein, va boshqalar) -epigenetik mexanizmlarni tizimli ko'rib chiqadi.

• Asosiy sharh maqolasi -The Epigenomics of Cancer (Jones & Baylin, 2007) - epigenetik o'zgarishlar va saraton o'rtasidagi bog'liqlikni keng tahlil qilgan.

• Joriy davrda — epigenetika evolyutsiya, moslashuv, ekologik va atrof-muhit omillar ta'siri, hamda epigenomik meros masalalari doirasida keng tadqiq qilinmoqda.

Epigenetik tadqiqotlar va klinik/terapevtik istiqbollar

• Epigenetik mexanizmlar buzilganda - DNK metillanishi, giston modifikatsiyalari, xromatin tuzilishi va no-kodlovchi RNK'lar orqali - gen ekspressiyasida notog'ri sozlamalar yuzaga keladi; bu esa saraton, surunkali va kompleks kasalliklarda muhim patogen omil bo'lishi aniqlangan.

• Epigenetik terapiya konsepsiyasi -DNMT inhibitorlari, HDAC inhibitorlari va boshqa epigenetik modulyatorlar yordamida - tibbiyotda allaqachon qo'llanmoqda.

• Shu bilan birga, nya texnologiyalar, masalan, xromatin arxitekturasini va uning dinamikasini modellashtirish, kompyuter va omik usullar yordamida epigenom tahlili - epigenetikaning kelajagini yaratmoqda.

1. *Epigenetik mexanizmlarning asosiy turlari*

1.1 *DNK metillanishi*

DNK ga metil guruhlarining qo'shilishi promotor hududlarida genlarni susaytiradi yoki o'chirishga olib keladi.

- Funktsiyalar: embrional rivojlanish, gen imprinting, X-xromosoma inaktivatsiyasi.
- Ilmiy dalil: Feinberg & Vogelstein, 1983 — kolorektal saraton to'qimalarida gipometillanish aniqlangan.

1.2 *Histon modifikatsiyalari*

Histon oqsillarining asetillanishi, metillanishi, fosforlanishi xromatin zichligini o'zgartiradi:

- Asetillanish → gen faollashadi
- Metillanish → gen faolligi oshishi yoki kamayishi mumkin

Misol: HDAC inhibitorlari saraton hujayralarida genlarni qayta faollashtiradi (Jones & Baylin, 2002).

1.3 *mikroRNK (miRNK)*

miRNKlar mRNK ga birikib, oqsil sintezini susaytiradi yoki to'xtatadi.

- OnkomiRNK: miR-21, miR-155 saratonlarda faollashadi
- Tuzatuvchi miRNK: miR-34 oilasi, p53 bilan o'zaro ta'sirda

1.4 *Xromatin arxitekturasida*

- Eukromatin → genlar faol
- Geteroxromatin → genlar nafaol

Xromatin konformatsiyasi gen ekspressiyasi va hujayra identifikatsiyasida hal qiluvchi rol o'ynaydi.

2. *Epigenetika va kasalliklar patogenezi*

2.1 *Saraton*

Saraton hujayralarida:

- Tumor suppressor genlar gipermetillanishi (p16, BRCA1)
- Onkogenlar faollashuvi (c-Myc, BCR-ABL)
- miRNK disregulyatsiyasi (miR-21, miR-155)

TCGA va Jones & Baylin, 2007 tadqiqotlariga ko'ra, epigenetik o'zgarishlar saraton rivojlanishida asosiy mexanizm hisoblanadi.

2.2 *Metabolik sindrom*

DNK metillanishi insulin rezistentligi, semirish va tip-2 diabet rivojlanishiga hissa qo'shadi.

2.3 *Nevrologik kasalliklar*

Epigenetik disbalans Altsgeymer, Parkinson, autizm va depressiyada muhim rol o'ynaydi.

2.4 *Autoimmun kasalliklar*

miRNKlar (miR-146a, miR-155) immunitetni boshqarib, lupus va revmatoid artrit rivojlanishiga hissa qo'shadi.

3. *Epigenetik terapiya*

3.1 *DNMT inhibitorlari*

- Azacitidine, Decitabine

- Leukoziyalar va limfomani davolashda qo'llanadi

3.2 HDAC inhibitorlari

- Vorinostat, Panobinostat
- Saraton hujayralarida genlarni qayta faollashtiradi

3.3 CRISPR-dCas9 epigenom tahrirlash

- Genni kesmay, faqat epigenetik holatini o'zgartiradi
- Altsgeymer va boshqa kasalliklarda terapevtik istiqbolli

Xulosa qilib aytganda epigenetika - genetik kodni o'zgartirmasdan genlarning faolligini boshqaruvchi mexanizmlarni o'rganadigan ilmiy soha bo'lib, organizm rivojlanishi, qarish jarayoni, turli kasalliklar va immun javobda muhim rol o'ynaydi. DNK metillanishi promotor hududlarda gen faolligini susaytiradi yoki o'chiradi, histon modifikatsiyalari xromatin zichligini o'zgartirib, genlarni faollashtiradi yoki susaytiradi. MikroRNKlar mRNK bilan o'zaro ta'sirda oqsil sintezini boshqaradi, xromatin arxitekturasini esa gen ekspressiyasini va hujayra identifikatsiyasini tartibga soladi. Epigenetik buzilishlar saraton, metabolik sindrom, qandli diabet, Altsgeymer va Parkinson kabi nevrologik kasalliklar, autoimmun kasalliklar va qarish jarayonida asosiy mexanizm sifatida namoyon bo'ladi. Saraton hujayralarida tumor suppressor genlarning gipermetillanishi va onkogenlarning faollashuvi, shuningdek miRNK disregulyatsiyasi kasallik rivojlanishida muhim ahamiyatga ega. Metabolik sindromda DNK metillanishi insulin rezistentligi va semirishga, nevrologik kasalliklarda epigenetik disbalans asab tizimi funksiyalariga, autoimmun kasalliklarda esa miRNKlar immunitet javobini boshqarishga hissa qo'shadi. Zamonaviy epigenetik terapiya, jumladan DNMT va HDAC inhibitorlari, shuningdek CRISPR-dCas9 epigenom tahrirlash texnologiyasi, genlarni "kesmasdan" faolligini boshqarish imkonini beradi. Bu esa shaxsiylashtirilgan tibbiyot va yangi terapevtik strategiyalarni rivojlantirishga keng imkoniyatlar yaratadi. Umuman olganda, epigenetika inson sog'lig'i va kasalliklarni oldini olish, davolash va terapiya samaradorligini oshirishda markaziy ahamiyatga ega.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

1. Jones PA., Baylin SB. The Epigenomics of Cancer. Cell, 2007.
2. Allis CD., Jenuwein T. Epigenetics. Cold Spring Harbor, 2016.
3. Feinberg AP., Vogelstein B. Hypomethylation in Human Cancer. Nature, 1983.
4. The Cancer Genome Atlas Research Network (TCGA), 2012.
5. Karimov I.A. Epigenetika va inson sog'ligi. Toshkent, 2021.
6. Odilov B. Molekulyar biologiya va gen ekspressiyasi. Toshkent: Fan va Texnologiya, 2020.
7. Nature Reviews Genetics - Epigenetics Collection, 2021–2024.