ЯЧЕЙКА, КОТОРАЯ ИГРАЕТ КЛЮЧЕВУЮ РОЛЬ В ПОДДЕРЖАНИИ ЗДОРОВЬЯ И РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ.

Султонова Дилдор Бахшиллоевна

ассистент https://orcid. org /0009-0003-1239-2347 Кафедра «Биологическая химия» Бухара, Узбекистан

Аннотация - Данная обзорная статья посвящена взаимосвязи биохимии и патологии, поскольку в основе развития всех патологических состояний лежат нарушения структуры и функции молекул, а также межмолекулярные взаимодействия.

В клинической практике нарушения молекулярного обмена проявляются в виде повышения или снижения концентрации некоторых метаболических компонентов в биологических жидкостях. Это могут быть промежуточные или конечные метаболиты. Изменения их концентрации и наличие характерных клинических признаков оценивают при нарушениях на определенном участке метаболического пути.

Ключевые слова - Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) и вариации числа копий (CNV) промоторных и энхансерных областей, мультигенные сложные заболевания.

Annotatsiya - Ushbu sharh maqolasi biokimyo va patologiya o'rtasidagi munosabatlarga bag'ishlangan, chunki barcha patologik holatlarning rivojlanishi molekulalarning tuzilishi va funktsiyalaridagi buzilishlarga, shuningdek, molekulalararo o'zaro ta'sirlarga asoslangan.

Klinik amaliyotda molekulyar metabolizmdagi buzilishlar biologik suyuqliklarda ba'zi metabolik komponentlar kontsentratsiyasining ortishi yoki kamayishi sifatida namoyon bo'ladi. Bu oraliq yoki yakuniy metabolitlar bo'lishi mumkin. Ularning kontsentratsiyasining o'zgarishi va xarakterli klinik belgilar mavjudligi metabolik yo'lning ma'lum bir qismida buzilish holatlarida baholanadi.

Kalit so'zlar - Yagona nukleotidli polimorfizmlar (SNP) va promotor va kuchaytiruvchi hududlarning nusxa soni o'zgarishi (CNV), multigenik kompleks kasallik

Abstract - This review article is devoted to the relationship between biochemistry and pathology, since the development of all pathological conditions is based on disturbances in the structure and function of molecules, as well as intermolecular interactions.

In clinical practice, disturbances in molecular metabolism are manifested as an increase or decrease in the concentration of certain metabolic components in biological fluids. These can be intermediate or final metabolites. Changes in their

ISSN 3030-3907

concentration and the presence of characteristic clinical signs are assessed for disturbances in a certain section of the metabolic pathway.

Key words - Single nucleotide polymorphisms (SNP) and copy number variations (CNV) of promoter and enhancer regions, multigenic complex diseases.

Введение

Клетка, являясь основополагающим структурно-функциональным элементом всех живых организмов, занимает центральное место в обеспечении гомеостаза и возникновении заболеваний. Патология, буквально означающая "изучение страдания" (от греческих слов " pathos" - страдание и "logos" - исследование), в более прикладном контексте обозначает изучение болезней.

Ввиду этого, во вводной главе целесообразно ввести термин "клеточная патология", чтобы особо подчеркнуть фундаментальный принцип, согласно которому все заболевания имеют клеточное происхождение. Современная патология, в сущности, сосредоточена на исследовании аномалий клеток. Следовательно, для полного понимания болезней и их фундаментальных механизмов необходимо рассматривать их в контексте нормальной структуры и функционирования клеток.

Эта глава будет полезна для обзора основных тем простой клеточной биологии, поскольку они относятся к охваченным областям патологии.

Геном-

Декодирование генома человека стало прорывным событием в биомедицинских исследованиях. Первоначальные результаты, опубликованные в 2001 году и дополненные в 2003 году, уже дали впечатляющие плоды в научной и медицинской сферах. С тех пор наблюдается экспоненциальное снижение стоимости секвенирования и, соответственно, увеличение объёма собираемых данных. Этот беспрецедентный доступ к генетической информации открывает новые горизонты для понимания здоровья и заболеваний. Однако, объём полученных данных огромен, и мы только начинаем понимать его глубину и сложность. Выявление взаимосвязи между генами и заболеваниями, а также разработка на этой основе новых методов лечения остаётся актуальной задачей, вызывающей интерес и ожидания как у научного сообщества, так и у широкой общественности.

Геном человека, насчитывающий приблизительно 3,2 миллиарда пар оснований ДНК, содержит около 20 000 генов, кодирующих белки. Это составляет лишь 1,5% всего генома. Продукты этих генов, белки, выполняют разнообразные функции: от каталитических (ферменты) до структурных и сигнальных. Они играют решающую роль в построении и поддержании всех

ISSN 3030-3907

клеток организма. Важно отметить, что 20 000 - это консервативная оценка общего количества белков, синтезируемых геномом человека, поскольку многие гены способны продуцировать множество различных изоформ белка.

Несмотря на это, поразительно то, что организмы, такие как нематоды, состоящие из менее чем 1000 клеток, обладают геномами размером около 0,1 миллиарда пар оснований ДНК и содержат приблизительно 20 000 генов для кодирования белков. Более того, многие из этих белков демонстрируют значительное сходство с белками человека.

Вопрос о том, что отличает человека от червей, до сих пор не имеет исчерпывающего ответа. Тем не менее, существующий объем данных указывает на то, что значительная часть различий обусловлена 98,5% генома человека, не кодирующего белки. Ранее считалось, что участки ДНК между генами, кодирующими белки у высокоорганизованных существ, не имеют определенной функции и представляют собой своего рода "темную материю" генома. Однако, международный проект, запущенный в 2007 году с целью идентификации всех областей генома с потенциальной функциональной активностью, показал неожиданные результаты. Оказалось, что до 80% генома человека связано с белками, играя важную роль в регуляции экспрессии генов. Функции некодирующих участков ДНК, составляющих так называемую "тёмную материю" генома, в основном направлены на тонкую регуляцию экспрессии генов. Это позволяет клеткам адаптироваться и реагировать на разнообразные внешние воздействия.

Из вышесказанного следует, что белки выполняют роль основных строительных блоков и механизмов, необходимых для формирования клеток, тканей и организмов. В то же время, некодирующие области генома играют важную роль в "архитектурном планировании" этих структур. С практической точки зрения, различия между организмами, такими как черви и люди, обусловлены, прежде всего, различиями в организации генома, а не просто наличием различных "строительных материалов". Среди основных функциональных классов небелковых кодирующих последовательностей, обнаруженных в человеческом геноме, можно выделить:

- **Области промотора и энхансера, которые обеспечивают сайты связывания факторов транскрипции.**
- **Сайты связывания факторов, которые организуют и поддерживают структуры хроматина более высокого порядка.**
- **Некодирующие регуляторные РНК. Более 60% генома транскрибируется в РНК, которая никогда не транслируется в белок, но, тем не менее, может регулировать экспрессию генов с помощью**

ISSN 3030-3907

различных механизмов. Ниже описаны два наиболее изученных типа — микроРНК и длинные некодирующие РНК.

• Мобильные генетические элементы (например, транспозоны).

Примечательно, что более трети человеческого генома составляют так называемые **"перескоки" или "транспозоны".** Эти мобильные генетические элементы способны перемещаться по геному, что приводит к существенным различиям в их количестве и локализации даже у близкородственных видов, таких как человек и другие приматы. Несмотря на участие транспозонов в регуляции генов и организации хроматина, их точная функция пока не установлена. В особых структурных областях ДНК, а именно в теломерах (концах хромосом) и центромерах (областях прикрепления хромосом к веретену деления), наблюдаются генетические вариации, называемые полиморфизмами**. Заболевания часто связаны с нарушениями в некодирующих белок участках генома.** Это подчёркивает важность изучения регуляторных механизмов генов, поскольку изменения в их работе могут играть более значимую роль в развитии заболеваний, чем структурные изменения в самих белках. Одна из причин, по которой эти результаты представляют большой интерес, заключается в том, что многие, а возможно, и большинство генетических изменений (полиморфизмов), связанных с заболеванием, расположены в некодирующих белок областях генома.

Следовательно, модификации в регуляции генов могут играть более значительную роль в развитии заболеваний, чем структурные изменения в самих белках. Не менее поразительным является открытие, сделанное в ходе недавних геномных исследований, согласно которому два случайных человека имеют в среднем более 99,5% идентичных последовательностей ДНК. В частности, степень сходства нашей ДНК с ДНК шимпанзе составляет 99%.

Таким образом, индивидуальная вариабельность, включающая различия в реакции на заболевания, воздействие факторов окружающей среды и реакцию на медикаменты, обусловлена менее чем 0,5% нашей ДНК. Несмотря на незначительный процент по сравнению с общей нуклеотидной последовательностью, эта доля составляет около 15 миллионов пар оснований. Наиболее распространенными типами вариаций ДНК в человеческом геноме являются однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) и вариации числа копий (CNV). SNP представляют собой замены отдельных нуклеотидов и, как правило, биаллельны, то есть для данной позиции в популяции встречаются только два варианта (например, аденин или тимин).

ISSN 3030-3907

В ходе масштабных исследований было проведено значительное количество работ по идентификации и картированию одиночных нуклеотидных полиморфизмов (SNP) в популяциях людей. В результате этих усилий было выявлено **более шести миллионов SNP,** частота которых существенно варьируется в зависимости от популяции. SNP локализуются во всех **областях генома: экзонах, интронах, межгенных участках и кодирующих последовательностях**. При этом приблизительно 1% SNP приходится на кодирующие регионы, что соответствует ожидаемому распределению, учитывая, что кодирующие области составляют около 1,5% генома.

SNP, расположенные в некодирующих областях, могут взаимодействовать с регуляторными элементами генома, тем самым модифицируя экспрессию генов. В таких случаях SNP может оказывать прямое влияние на предрасположенность к заболеваниям. Однако, некоторые SNP могут быть «нейтральными», не затрагивая функцию гена или фенотип индивида.

Несмотря на то, что некоторые SNP не имеют прямого отношения к развитию заболевания, они могут быть ценными маркерами риска, если они локализуются вблизи генов, ассоциированных с патологией. Это обусловлено **явлением генетического сцепления: SNP и фактор риска находятся близко друг от друга на хромосоме и наследуются вместе.**

Существует предположение, что комбинация таких SNP может служить индикатором предрасположенности к сложным мультифакториальным заболеваниям, **таким как сахарный диабет 2 типа и гипертония**. Влияние большинства SNP на развитие заболеваний незначительно. Для того, чтобы оценить возможность использования идентификации таких вариантов, как изолированных, так и в комбинациях, для разработки эффективных профилактических мер, необходимы дополнительные исследования.

CNV представляют собой недавно открытый тип генетической вариации, включающий протяженные смежные участки ДНК, размер которых варьируется от 1000 до миллионов пар оснований. В некоторых случаях, подобно SNP, эти локусы характеризуются двуаллельностью и просто амплифицируются или удаляются у части популяции. Однако в других случаях наблюдается сложная перестройка геномного материала с множественными аллелями.

Резюме: текущие оценки показывают, что CNV ответственны за различия в последовательностях между любыми двумя людьми от 5 до 24 миллионов пар оснований. Около 50% CNV включают последовательности

ISSN 3030-3907

генов, кодирующие; Таким образом, CNV могут лежать в основе большей части фенотипического разнообразия человека. В настоящее время мы знаем гораздо меньше о CNV, чем об SNP, поэтому их влияние на восприимчивость к заболеваниям изучено **менее четко.**

Важно отметить, что, несмотря на все эти достижения в понимании генетических вариаций человека, ясно, что одни лишь вариации последовательностей ДНК не могут объяснить разнообразие фенотипов в человеческих популяциях. Классическая генетика также не может объяснить тот факт, что монозиготные близнецы могут иметь разные фенотипы. Ответ может лежать в эпигенетике, определяемой как наследственные изменения в экспрессии генов, которые не являются результатом изменений в последовательности ДНК.

ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Клетка как единица здоровья и болезни. Ричард Н. Митчелл - Общая патология. стр. 1-31 / ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ОСНОВА БОЛЕЗНИ РОББИНСА И КОТРАНА, ISBN девятого издания: 978-1-4557-2613-4 ISBN международного издания: 978-0-8089-24500 Professional Edition 978-0 - 323-26616-1 Copyright © 2015, 2010, 2004, 1999, 1994, 1989, 1984, 1979, 1974 — Сондерс, опубликовано в Канаде издательством Elsevier Inc.

2. Иллюстрированная биохимия Харпера. Выпуск тридцать первый. 2018 год

3. Консорциум по секвенированию генома мыши (MGSC). 2002. Предварительное секвенирование и сравнительный анализ генома мыши. Природа 420 (6915): 520–62. Проверено 18 сентября 2020 г.

4. Ней М., П. Ху и Г. Глазго. 2001. Оценка времени расхождения мультибелковых последовательностей для нескольких видов млекопитающих и нескольких долгоживущих организмов. Proc Natl Acad Sci USA 98(5): 2497–2502. Проверено 18 сентября 2020 г.

5. Султонова Д.Б., Хасанов Б.Б., Роль селезенки в иммунологических нарушениях организма при хронических заболеваниях печени. - Достижения науки и образования, стр.1. 78-84. 2022.

6. Султонова Д.Б. АМЕРИКАНСКИЙ Журнал педиатрической медицины и медицинских наук Том 02, Выпуск 03, 2024 ISSN (E): 2993-2149 Новые параллели в понимании селезенки как кроветворного органа

7. ПРИКЛАДНЫЕ И МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ ISSN: 2181-3469 Том: 03 Выпуск: 03 2024 г. 135. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СЕЛЕНОЗКИ Султонова Дилдор Бахшиллоевна

8. Султонова Д.Б., Хасанов Б.Б., Структурно-функциональные особенности формирования селезенки в онтогенезе. Наука и образование в достижениях, 49-56. 2022.

ISSN 3030-3907

8. Влияние материнского хронического токсического гепатита на структурно-функциональное формирование иммунных органов потомства в период грудного вскармливания. 1. Гасанов Б.Б. тел. 2. Султонова Д.Б. 2023/8. НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ ПРИКЛАДНЫХ И МЕДИЦИНСКИХ НАУК
9. Характеристики современных лабораторных крыс, используемых в экспериментах . 2023/8. НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ ПРИКЛАДНЫХ И МЕДИЦИНСКИХ НАУК.2. Нет. 8. 87-92. 48-51. ISSN: 2181-3464 [PDF] C Сайт Sciencebox.uz
10. Морфофункциональная характеристика селезенки – периферического органа иммунитета. Султанова ДБ 2023/11. Журнал исследований в области травм и инвалидности. 2. № 11.296-303.
11. Узбекистан. Султонова Дилдора Бакшиллоевна, ассистент, 2023/11 https://orsid.org/0009-0003-1239-2347, Бухарский государственный медицинский институт, кафедра биологической химии/Международный журнал Cognitive Neuroscience and Psychology/1. Номер 3. 7-11. Международный журнал когнитивной нейронауки и психологии МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЕЛЁЗЕНКИ — периферического органа иммунитета *
12. Новые параллели в понимании селезенки как кроветворного органа. Султонова Дильдар Бахшиллоевна. 17.03.2024. Американский журнал детской медицины и медицинских наук (AJPMHS). 2 Нет. 3. 184-188. ГЛОБАЛЬНАЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ СЕТЬ AJPMHS www.grnjournal.us
13. Экстрагенитальная патология матери и морфологические особенности развития селезенки в раннем постнатальном онтогенезе. Б.Б. Хасанов, А.С. Ильясов, Д.Б. Султонова - European Chemical Bulletin, 2023

ISSN 3030-3907