

Рахманова Сожида Иброхимжанова

УЗМУ Биология факультет Генетика кафедраси 2-курс магистр

Ангелман синдроми—бу 15-хромосомада жойлашган ген мутацияси натижасида келиб чиқадиган патология бўлиб, ақл-нутқ ва мотор ривожланишининг кечикиши, аутизм спекترینинг бузилиши, ҳиссий соҳанинг хусусиятлари ("бахтли" юз ифодаси билан биргаликда) кулги, табассум, ишонувчанлик портлашлари билан), стереотиплар (қўлларни силкитиш ёки силаш), эпилептик тутилишлар билан номоён болади.

Ангелман синдромининг тарқалиши 10 минг чақалоқдан 1тада кузатилади. Аммо кўплаб ҳолатлар аниқланмасдан қолмади ва нутқ ривожланишининг кечикиши, хулқ-атворининг бузилиши, эпилепсия билан невролог томонидан бошқа ташхис қуйилиб кузатувга олинади. Ўғил болалар ва қизлар бир хил частотада касал бўлишади. Ақлий заиф беморлар орасида пайдо бўлиш частотасини ўрганишда Ангелман синдроми билан оғриган беморларнинг 4,8% аниқланди.

Ангелман синдромининг сабаби

Геномда ўн бешинчи хромосоманинг она нусхасининг 15q11-13 қисқа елкасининг 13-13 million таянч жуфт ДНКнинг бир қисми йўқ булиши кузатилади.



Ангелман синдроми 15-хромосоманинг маълум бир минтақасида генларнинг нормал оналик нусхаларини йўқотиши туфайли юзага келади. Кўпинча бу хромосома сегментини йўқ қилиш орқали содир бўлади. Касалликнинг бошқа сабаблари битта оталик дисомияси, транслокация ёки ушбу соҳадаги битта геннинг мутацияси бўлиши мумкин.

Одатда, соғлом одам 15-хромосоманинг иккита нусхасини олади, бири онадан, иккинчиси отадан. Бироқ, Ангелман синдроми учун жуда муҳим бўлган ушбу хромосоманинг минтақаси, генларнинг оналик ва оталик нусхаларини ифодалаш жуда фарқ қилади. Бу gender эпигенетик imprinting билан боғлиқ; ДНК метилациясининг биокимёвий механизми. Соғлом одамда она аллелининг ифодаси кучлироқ, ота аллели еса деярли намоён бўлмайди. Агар генларнинг оналик нусхалари олиб ташланса ёки мутацияга учраган бўлса, бу Ангелман синдромининг пайдо бўлишига олиб келади

(агар шунга ўхшаш механизмлар туфайли оталик нусхаси йўқолса, бу Прадер-Вилли синдромини келтириб чиқаради). Шуни таъкидлаш керакки, Ангелман синдромини (UBE3A нуқсон) ташхислаш учун ўтказиладиган метилация тести аслида қўшни SNRPN генини (метилациянинг тескари табиатига ега) топишга қаратилган.

Ангелман синдроми битта ген мутациясининг натижаси ҳам бўлиши мумкин. Убиквитин метаболизмида иштирок етадиган бу ген (UBE3A) хромосомаларнинг иккала нусхасида (ота-она ва онада) мавжуд, аммо унинг ҳаракати метилация (imprinting) жараёнидан фарқ қилади. UBE3A генининг оталик нусхасини инактивацияси мияда (гипокамп ва церебеллумда) содир бўлади, она аллели еса деярли ҳар доим фаол бўлиб қолади.

Ангелман синдромининг пайдо бўлишига олиб келадиган енг кенг тарқалган генетик нуқсон: хромосома минтақасининг 4мб (мега) она нусхасини йўқ булиши 15q11-13, бу мияда UBE3A нинг ота-она нусхасини ифода этишининг йўқлигига олиб келади. UBE3A E6-AP лигазасининг фаоллигини кодлайди, бу унинг субстратларини жуда ехтиёткорлик билан танлайди. Бу тўртта E6-AP субстратларини аниқлаш Ангелман синдромининг пайдо бўлиши мумкин бўлган молекуляр механизмларни бироз тушунишга имкон берди.

Клиник белгилар.

Ангелман синдромига хос бўлган клиник хусусиятлар ва уларнинг беморлар орасида тарқалиш частотаси қуйида тавсифланган:

1. Барча беморларда 100%:

- ривожланишнинг жиддий функционал кечикиши;
- нутқ функцияларининг бузилиши (тилнинг тўлиқ йўқлиги ёки minimal ишлатилиши);
- оғзаки бўлмаган кўникмалар оғзаки нутққа қараганда яхшироқ ривожланган;
- восита функцияларининг бузилиши (ҳаракат, мувозанатнинг бузилиши), қоида тариқасида, ҳаракатларнинг атаксияси ва (ёки) оёқ-қўлларнинг титраши;
- хулқ-атвор анормалликлари: тез-тез сабабсиз кулги (табассум), бахтли ҳолат, енгил кўзғалувчанлик, тез-тез қарсак чалиш, гипермотор хатти-ҳаракатлар, концентрациянинг паст даражаси.

2. Тез-тез кузатиладиган хусусиятлар (беморларнинг 80% дан ортиғига хос):

- кечикиш, бош атрофининг номутаносиб ўсиши, бу, қоида тариқасида, 2 ёшгача микросефалияга (мутлак ёки нисбий) олиб келади;
- одатда уч ёшга тўлмаган ёшда пайдо бўладиган тутилишлар;
- анормал ЭЭГ (электроансефалограмма) натижалари, унинг характерли хусусияти тўлқинларнинг катта амплитудаси ва паст вақт динамикаси.

3. Тегишли хусусиятлар (беморларнинг 20-80% учун хос):

- гилайлик;
- тери ва кўзнинг гипопигментацияси;
- тил ҳаракатлари устидан назоратни бузиш, сўриш ва ютишда қийинчилик;
- гиперактив tendon рефлекслари;

- ерта болалик даврида овқатланиш билан боғлиқ муаммолар;
- юриш пайтида кўтарилган, егилган қўллар;
- пастки жағъ чўзилган;
- иссиқликка сезгирликни ошириш;
- кенг оғиз, тишлар орасидаги кенг масофа;
- уйқу бузилиши;
- тез-тез оқаётган, чиқадиган тил;
- доимий ичиш истаги;
- кенгайтирилган чайнаш ҳаракатлари;
- текис енса;
- силлиқ кафтлар.

Ангелман синдромининг клиник белгилари ёшга қараб ўзгаради. Хусусан, гиперактивлик ва ёмон уйқу каби намоёишлар камроқ учрайди.

Юз хусусиятлари сезиларли даражада ўзгармайди, лекин АС билан касалланган кўплаб катталар ёшига нисбатан анча ёш кўринади.

Жинсий ривожланиш сезиларли даражада бузилмайди.

АС билан оғриган беморларнинг кўпчилигида сийдик тута олмаслик кузатилади. Ангелман синдроми нейродегенератив синдром емас, яъни зарур даволаш амалга оширилса, унинг намоён бўлиши камайиши мумкин.

Ангелман синдроми бўлган беморларга тугмаларсиз кийимларни танлаш керак, чунки фақат бу ҳолатда улар ўзлари кийинишлари мумкин. Аксарият катталар пичоқ ёки қошиқ ва вилкалар билан овқатланишлари мумкин, шунингдек, оддий уй вазифасини бажаришни ўрганишлари мумкин.

Мумкин бўлган таҳлил усуллари: *in situ* люминесцент дурагайлаш жараёни, 15q11–q13 минтақасида ДНК метилацияси, *imprinting* маркази мутациясини таҳлил қилиш, UBE3A генининг бевосита мутациясини таҳлил қилиш орқали амалга оширилади.

Вияямс синдроми

Вияямс синдроми ("елф юз" синдроми) ирсий хромосома қайта тузилиши натижасида юзага келадиган синдромдир. Вияямс синдроми ўзига хос хусусиятларга ега аломатлар тўпламидир: тўла дудоқлар, хириллаган овоз, туғма юрак ва қон томир касалликлари. Вияямс синдроми (СВ) кўп туғма малформация (суправалвулар аорта стенози, периферик ўпка артерияси стенози киради), характерли "елф юзи", ақлий заифлик ва қолоқлик, характерли тиш нуқсонлари ва инфантил гиперкалсемия кузатилади. СВ ҳам тавсифланади тўлиқ лаблар ва бўғиқ овоз кузатилади.



Синдром 1961 йилда янги Зеландиялик кардиолог Ж. Вилиамс томонидан тасвирланган бўлиб, у юрак-қон томир тизимининг ўхшаш нуқсонлари бўлган беморлар орасида ҳам худди шундай кўринишга эга ва ўртача колоқликка эга одамларни ажратиб кўрсатган.

Беморлар адабиётда "елф юзи" деб номланган махсус юз тузилишига эга, чунки у анъанавий, фолклор асарлардаги элфларнинг юзига ўхшайди. Улар кенг пешона, қошларнинг ўрта чизик бўйлаб ёйилиши, тўлиқ ёноқлари, тўлиқ лаблари билан катта оғиз, буруннинг ўзига хос шакли билан ажралиб туради текис тўмтоқ учи, кичик, бироз учли ияк.

Вилиамс синдромида ақлий заифлик барча ҳолатларда кузатилади. Ушбу синдром визуал-хаёлий фикрлашнинг етишмаслиги билан тавсифланади, фикрлаш деярли йўқ. Интеллектуал нуқсон даражаси жуда муҳим, IQ ўртача 40 дан 50 гача (ўртача ақлий заифлик — имбесиллик даражаси).

Шуни таъкидлаш мумкинки, нуқсоннинг психопатологик тасвири барча беморларда жуда ўхшаш: ақлнинг сезиларли даражада пасайиши билан беморлар нисбатан катта сўз бойлигига эга, жуда суҳбатдош, тақлидга мойил, болалар нутқи жуда яхши. Баъзи болаларда гиперактивлик, кўркув ва ташвиш бор.

Баъзи болалар ёрдамчи мактабда ўқишлари мумкин, улар ўқиш ва ёзишни ўзлаштирадилар, лекин улар ҳатто энг оддий меҳнат операцияларини ташкил етиш билан боғлиқ ҳаракатларни қила олмайдилар.

СВ нинг сабаби 1,5 дан 1,8 Мб гача гомозиготли хромосома делецияси кузатилади 7q11.23, унда тахминан 28 ген мавжуд. Бугунги кунда бир неча мутациялари шаклланиши мумкин бўлган генлардан иборат:

- * ELN-юррак-қон томир тизимининг патологияси;
- * LIMK1-визуал-фазовий когнитив қобилиятларнинг бузилиши;
- * GTF2I - камайтирилган разведка;
- * STX1A-нейротрансмиттер ва insulin секрециясини чиқаришда қатнашади;
- * BAZ1B-ген маҳсулоти, BAZ1B оқсили, Д витамини рецепторларини боғлайди, бу

СВда гиперкалсемиа билан боғлиқ деган тахмин бор;

* CLIP2-ген свда серебеллар дисфункциясида иштирок этади деб тахмин қилинади;

- * GTF2IRD1-СВ нинг краниофасиял хусусиятлари билан боғлиқ;
- * NCF1-гипертензия хавфини камайтириш билан боғлиқ.