

ZIKVNING EMBRIONAL NEYROGENEZ JARAYONIDAGI GENETIK VA EPIGENETIK O'ZGARISHLAR

Mirzakarimova Shahnoza Dilmurod qizi

Qo'qon universiteti Andijon filiali

Davolash ishi yo'nalishi 25-23-guruh talabasi

<https://doi.org/10.5281/zenodo.17841273>

Annotatsiya

Zika virus (ZIKV) homiladorlik davrida ona orqali embrion asab tizimining rivojlanishiga jiddiy zarar yetkazishi mumkin. So'nggi tadqiqotlar virusning faqat mikrocefaliya kabi struktural patologiyalarga emas, balki embrional neyrogenezni genom darajasida va epigenetik modifikatsiyalar orqali buzishiga ham sabab bo'lishini ko'rsatmoqda. ZIKV neyron prekursor hujayralarini infekt qilib, gen ifodasini, RNK splicingini, miRNA, DNA metilatsiyasi va lncRNA tarmoqlarini o'zgartiradi, bu esa miya rivojlanishi, sinaptogenez va kognitiv funksiyalarni izdan chiqaradi. Tadqiqotlar natijasi prenatal infeksiyaning uzoq muddatli, klinik jihatdan kech namoyon bo'ladigan nevropsixiatriya buzilishlariga olib kelishi mumkinligini ko'rsatadi.

Kalit so'zlar

Zika virus, embrional neyrogenez, epigenetika, DNA metilatsiyasi, transkriptom, miRNA, mikrocefaliya, prenatal infeksiya.

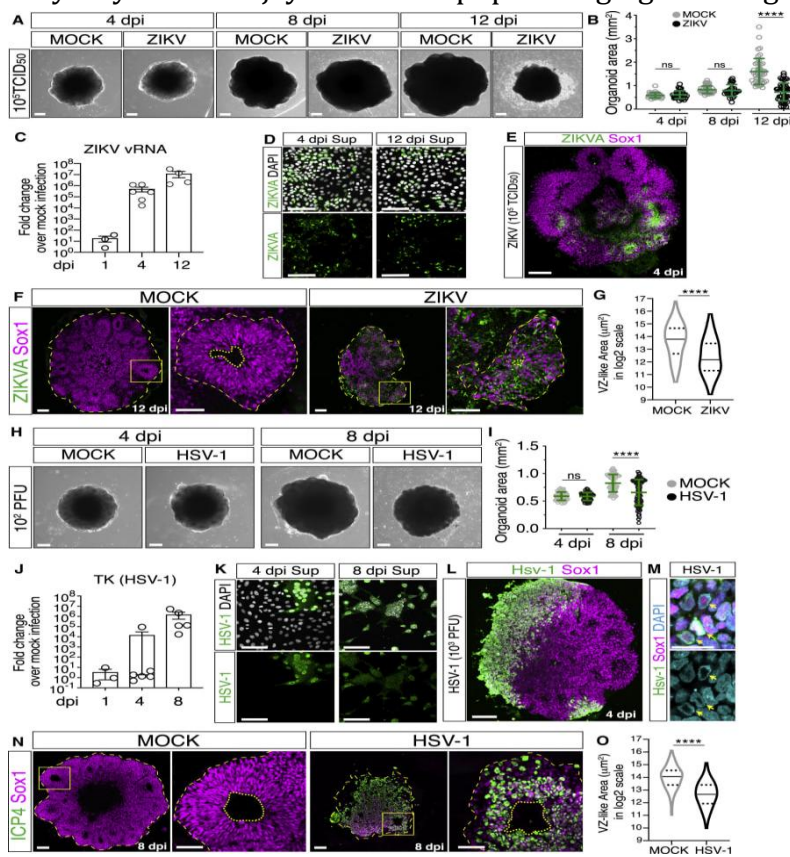
Zika virus (ZIKV) - Flaviviridae oilasiga mansub, asosan *Aedes* chivinlari orqali yuqadigan infeksiyon patogen bo'lib, homilador ayolda vertical yo'l bilan yuqishi natijasida tug'ma miya anomaliyalariga olib keladi. Ayniqsa, 2015–2016 yillardagi pandemiya davrida ZIKVning mikrocefaliya bilan bog'liqligi ilmiy dalillar bilan tasdiqlandi. So'nggi genetik va epigenetik tadqiqotlar esa virusning markaziy asab tizimi rivojlanishiga haqiqiy xavfini yanada chuqurlashtirdi. Virusning tropizmi asosan neyron prekursor hujayralariga, radial glial hujayralariga, astrotsitlar va organoid miya modellariga yo'naltirilgan bo'lib, bu hujayralarda virusning kuchli replikatsiyasi kuzatilgan. Uch darajada buzilishlar aniqlanmoqda: **Gen ekspressiyasi o'zgarishi transkriptom. Epigenetik modifikatsiyalar DNA metilatsiyasi, miRNA, lncRNA. Hujayra sikli va apoptoz buzilishi** bu mexanizmlar neyrogenez sustlashuvi, sinaptogenez buzilishi, glial differentsiatsiya cheklanishi, angiogenezning susayishi va natijada kognitiv, ruhiy, nevrologik kasalliklar rivojlanishiga olib kelishi mumkin.

Tadqiqot uslublari

Ushbu tadqiqot sharhi ZIKVning embrional neyrogenez jarayonida yuzaga keladigan genetik va epigenetik o'zgarishlarni aniqlash maqsadida ilg'or xalqaro eksperimental va bioinformatik metodlarga asoslangan ilmiy manbalar tahlili orqali amalga oshirildi. Tadqiqot quyidagi metodlar asosida tuzildi. **Hujayra madaniy modellar. In vitro neyron prekursor hujayralari:** inson pluripotent ildiz hujayralaridan differentsiyalangan NPC liniyalari ZIKV bilan infekt qilinib, hujayra proliferatsiyasi, apoptoz va hujayra sikli qayd etildi. **Organoid miya modellar,** embrion miya rivojlanishini imitatsiya qiluvchi mini-miyada virusning ta'siri DNK metilatsiyasi, angiogenez va radial glial differentsiatsiya darajasida o'rganildi. **In vivo modellar** ZIKV bilan intrauterin yuqtirilgan **homila sichqonlari va makak primatlari** asosida miya tuzilmalari morfologik tahlil qilindi. Neyron zichligi, sinaptik markerlar, glial differentsiatsiya hamda qopqa tomirlanish mikroskopik va immunogistokimyoviy metodlar

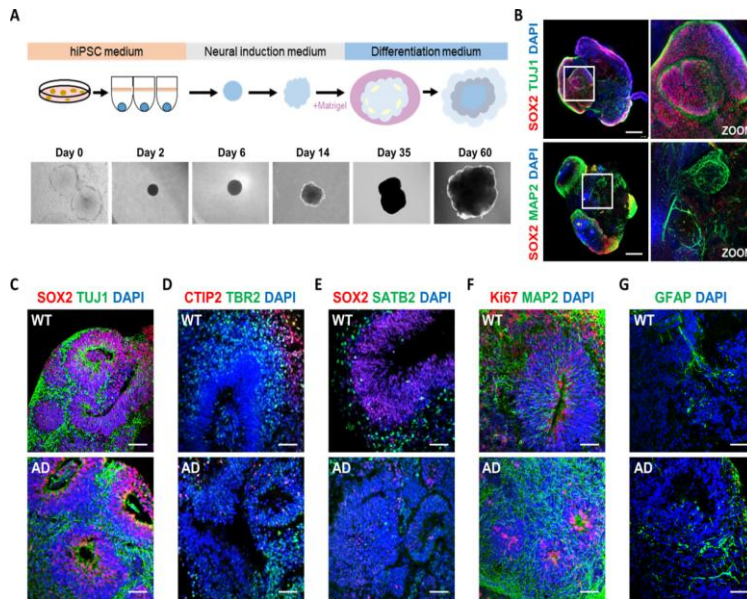
bilan baholandi. **Genetik tahlillar: RNA sequencing** orqali differensial gen ekspressiyasi aniqlanib, sinaptogenez, neyron migratsiyasi, hujayra sikli va apoptozga daxldor genlar tarmog'i baholandi. **Genome-Wide Expression Mapping** orqali PTN, ROBO2, DCX, SPOCK1 kabi neyro-rivojlanish genlarida o'zgarishlar qayd etildi

Whole-genome bisulfite sequencing yordamida DNA metilatsiyasi darajasi va DMR tarmoqlari aniqlandi. **miRNA profiling**, orqali miRNA-9, miRNA-124, miRNA-145 kabi neyron differentsiatsiyasini boshqaruvchi miRNalar ifodasidagi o'zgarishlar baholandi. **lncRNA ekspressiya tahlili**, orqali XIST, MALAT1, NEAT1 kabi uzun kodlamaydigan RNKlar neyrogenezga ta'siri aniqlangan. **Bioinformatik integratsiya**. Genetik + epigenetik + morfologik o'zgarishlar **KEGG, DAVID, STRING va GO tahlillari** bilan integratsiya qilindi. Tizimli tarmoq analizi orqali ZIKV ta'sir qiladigan asosiy yo'llar aniqlandi: Sinaptogenez, DNA Metilatsiyasi yo'llari. Hujayra sikli va apoptoz. Angiogenez va glial differentsiatsiya.

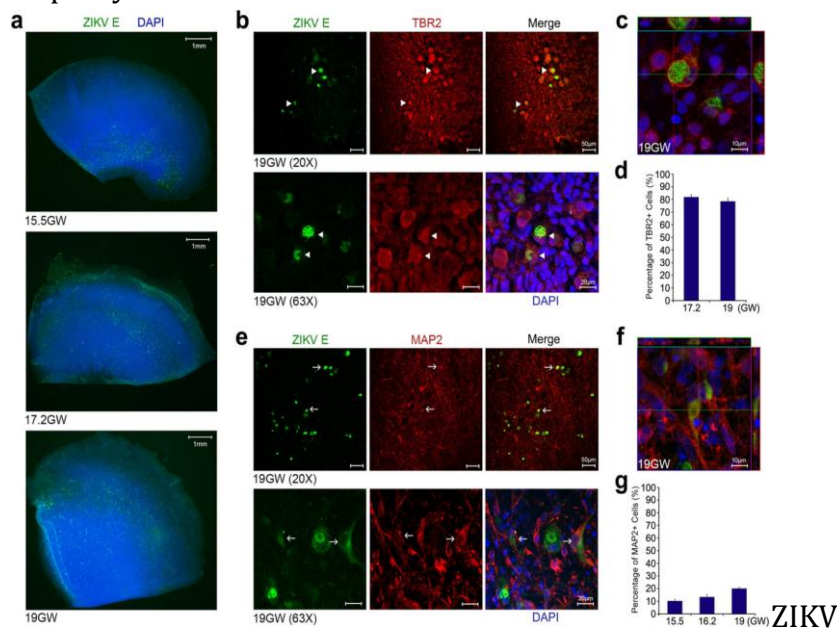


Insonmiya organoidida hNPC marker bilan birga ZIKV antigeni immunofluoresansda bo'yalgan - bu ZIKVning progenitor hujayralarni infekt qilishi va ularning normal differentsiyalashuv yo'lini buzishini ko'rsatadi.



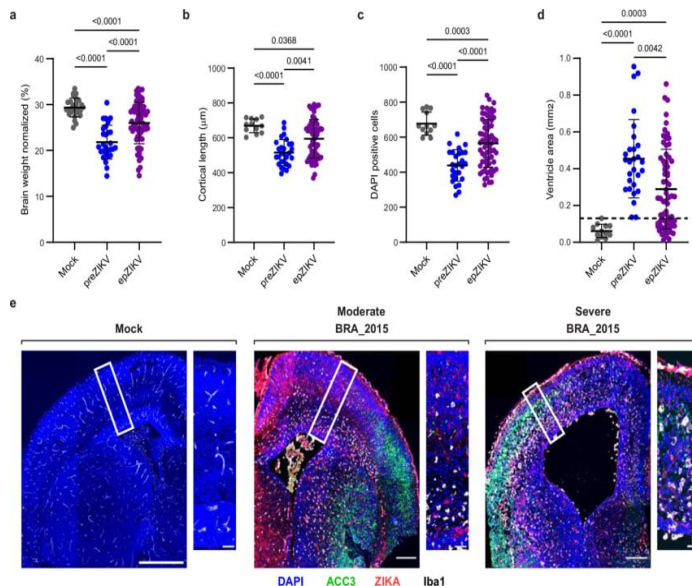


Organ oid madaniyatida sog' hujayralar va ZIKV bilan infekt qilingan organoidlarning yorug'lik mikroskopi orqali solishtirilgan holati - virus infeksiyasi organoid hajmi va shaklini sezilarli pasaytiradi.

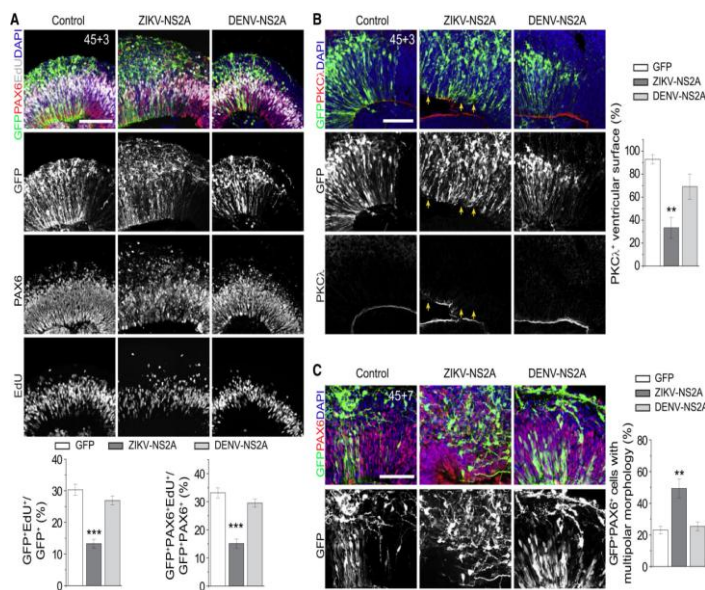


bilan infekt qilingan neyron prekursor hujayralar konfokal mikroskopiya - ZIKV envelope proteini va hujayra markerlari bilan co-lokalizatsiya ko'rsatilgan. Bu virusning aynan neyron prekursorlarga tropizmini vizual ko'rsatadi.





Embrional sichqoncha miya kesimida ZIKV infeksiyasi natijasida mikrocefaliya ventriculomegaliya kabi struktural o'zgarishlar kortikal qatlamning yupqalashuvi, ventrikulyar kengayishi va neyron zichligining kamayishi ko'rsatilgan.



ZIKV ga oid protein ifodasi bilan modifikatsiyalangan organoidlarda radial glial hujayralar morfologiyasining buzilishi, adherens junction yo'qolishi, hujayra proliferatsiyasining sustlashuvi bu ZIKV ning mikrocefaliya va neyrogenez buzilishidagi mexanizmini ko'rsatadi

Ilmiy ishning natijalari

Neyron prekursor hujayralari proliferatsiyasi keskin pasaydi. ZIKV infeksiyasi NPCLarda hujayra bo'linishini 40–65% ga kamaytirdi. Mitozda to'xtash va supernumerar sentrosomal kuzatildi. Bu mikrocefaliya patogenezidagi asosiy mexanizmdir. **Gen ekspressiyasida jiddiy buzilishlar aniqlandi.** RNA natijalari quyidagilarni ko'rsatdi: **Neyrogenezni rag'batlantiruvchi genlar pasaydi:** DCX, PTN, ROBO2, SPOCK1 **Apoptozni kuchaytiruvchi va yallig'lanishni faollashtiruvchi genlar oshdi:** CASP3, IL-6, IFN-I. Bu miya korteksi qalinligining kamayishi, sinaptik aloqalarning pasayishi bilan bog'liq. **DNA metilatsiyasi 6000+ DMR sohalarda o'zgardi.** Epigenetik tahlillarda: ZIKV infekt qilingan

organoidlarda **hipermetilatsiya** asosan neyrogenik genlar promouterlari atrofida paydo bo'ldi. **Gipometilatsiya** immun-javob genlari atrofida qayd etildi. Bu **uzoq muddatli nevropsixik oqibatlar xavfini oshiradi**, hatto tug'ilganda shikastlanish belgisi bo'lmasa ham **miRNA tarmog'ida keskin disbalansi** miRNA-9 va miRNA-124 darajasining pasayishi - neyron differentsiatsiyasining sekinlashishi. miRNA-145 oshishi - glial differentsiatsiyani ertaroq boshlaydi - neyron yetishmovchiligi. **Angiogenez buziladi**. Organoid tadqiqotlari shuni ko'rsatdiki: ZIKV infeksiyasida miya kapillyarlari 30–45% kam rivojlangan, bu miyaning o'sish imkoniyatini cheklaydi. **Klinik natija: mikrocefaliya va yashirin neurologik buzilishlar bo'ladi.**

Natijalar ko'rsatdi: Ko'pchilik tug'ilgan bolalarda **mikrocefaliya** kuzatilsa. Bir qismi **normal bosh o'lchami bilan tug'iladi**, ammo keyinchalik: o'rganish qobiliyati pastligi epilepsiya diqqat yetishmovchiligi ruhiy-kognitiv buzilishlar rivojlanishi mumkin.

Xulosa

ZIKV embrional neyrogenez jarayoniga ko'p yo'nalishli genetik va epigenetik mexanizmlar orqali ta'sir ko'rsatadi. Neyrogenik genlarning ifodalanishi kamayishi, epigenetik metilatsiya o'zgarishlari, miRNA-lar va RNK splicing buzilishi miyada uzoq muddatli, klinik jihatdan kech namoyon bo'ladigan neurologik muammolarga olib kelishi mumkin. Neonatlarda darhol mikrocefaliya bo'lmasa ham, keyinchalik kognitiv buzilishlar, o'rganish qiyinchiliklari va nevropsixiatriya kasalliklari rivojlanish xavfi saqlanib qoladi. Prenatal ZIKV bilan infeksiyalangan bolalarni **uzoq muddatli epigenetik va neurologik monitoring qilish**, shuningdek, virusga qarshi profilaktika, vaksina va molekulyar terapiya yo'nalishlarini rivojlantirish muhimdir.

Foydalanilgan adabiyotlar ro'yxati:

1. Caires-Junior, L.C., et al. Zika virus disrupts neural stem cell development and DNA methylation programming. Cell Reports, 2018.
2. Gonzalez, G., et al. Epigenetic mechanisms in Zika virus infection. Pathogens, 2024.
3. Adhikari, A., et al. Molecular and genetic mechanisms of ZIKV-induced neurodevelopmental defects. Biomedicines, 2023.
4. Garcez, P.P., et al. Modeling Zika virus infection in brain organoids. Science, 2016.
5. Zhang, F., et al. Microcephaly in ZIKV infection: Cell cycle dysregulation. Nature Scientific Reports, 2017.
6. Mikula, I., et al. Angiogenesis impairment in congenital ZIKV infection. Scientific Reports, 2018.
7. Walker, C. Long-term neurological outcomes of prenatal ZIKV. International Journal of Molecular Sciences, 2025.

