CUBN GENIDAGI O'ZGARISHLARNING ICHAKDA VITAMIN B12 SO'RILISHI VA BUYRAKDA OQSIL REABSORBSIYASIGA TA'SIRI

Alimova Farangiz Shuxrat qizi,
Toshkent davlat tibbiyot universiteti,
Tibbiy pedagogika va davolash fakulteti 302-DI guruh talabasi
DOI:https://doi.org/10.5281/zenodo.22904671

Annotatsiya: CUBN geni tomonidan kodlanadigan cubilin oqsili organizmda vitamin B12 so'rilishi va buyraklarda filtrlangan oqsillarning qayta so'rilishida muhim ahamiyatga ega. Cubilin ingichka ichakning terminal ileum qismida intrinsic factor bilan birikkan vitamin B12 kompleksini enterotsitlarga olib kirishda, buyrak proksimal kanalchalarida esa albumin va boshqa oqsillarni reabsorbsiyasida ishtirok etadi. CUBN genidagi funksional o'zgarishlar ushbu jarayonlarning buzilishiga olib kelib, vitamin B12 yetishmovchiligi, megaloblastik anemiya hamda proteinuriya kabi holatlarning rivojlanishiga sabab bo'lishi mumkin. Mazkur maqolada CUBN genining molekulyar xususiyatlari, cubilin oqsilining ichak va buyrakdagi biologik funksiyalari hamda genetik o'zgarishlarning klinik oqibatlari tahlil qilindi. Adabiyotlar tahlili CUBN genidagi patogen variantlar ichakda vitamin B12 ning so'rilishini kamaytirishi, buyrakda esa oqsillar reabsorbsiyasining buzilishi natijasida proteinuriyaga olib kelishi mumkinligini ko'rsatdi. CUBN genidagi ayrim variantlarda esa buyrakdagi oqsil reabsorbsiyasi buzilgan holda vitamin B12 so'rilishi nisbatan saqlanib qolishi mumkin. Bu holat CUBN genining turli to'qimalardagi funksional xususiyatlari va genetik variantlarning joylashuvi klinik fenotipni shakllantirishda muhim ekanligini ko'rsatadi.

Kalit so'zlar: CUBN geni, cubilin, vitamin B12, kobalamin, intrinsic factor, ileum, buyrak, proksimal kanalcha, oqsil reabsorbsiyasi, proteinuriya, Imerslund–Gräsbeck sindromi.

KIRISH

Vitamin B12, ya'ni kobalamin, inson organizmida DNK sintezi, hujayralar bo'linishi, eritrotsitlarning yetilishi va asab tizimining normal faoliyati uchun zarur bo'lgan muhim vitaminlardan biridir. Organizm vitamin B12 ni mustaqil ravishda sintez qila olmaydi va uni asosan hayvon mahsulotlari orqali qabul qiladi. Biroq oziq-ovqat tarkibidagi vitamin B12 ning organizm tomonidan o'zlashtirilishi murakkab fiziologik jarayon bo'lib, uning yakuniy bosqichida terminal ileumdagi maxsus retseptor tizimi muhim rol o'ynaydi.

Vitamin B12 oshqozon-ichak traktida bir necha bosqichlardan o'tgach, intrinsic factor bilan kompleks hosil qiladi. Ushbu kompleks ingichka ichakning terminal ileum qismiga yetib kelgach, enterotsitlarning apikal membranasida joylashgan cubilin asosidagi retseptor tizimi tomonidan tanib olinadi. Cubilin oqsili CUBN geni tomonidan kodlanadi. U amnionless oqsili bilan hamkorlikda intrinsic factor–vitamin B12 kompleksining enterotsitlarga endotsitoz orqali kirishini ta'minlaydi.

CUBN genining biologik ahamiyati faqat ichak bilan cheklanmaydi. Cubilin buyrakning proksimal kanalchalari epiteliy hujayralarida ham ifodalanadi. Bu yerda u glomerulyar filtratdan o'tgan albumin, transferrin, vitamin D-bog'lovchi oqsil va boshqa molekulalarni qayta so'rishda ishtirok etadi. Ushbu jarayonda cubilin boshqa endotsitar retseptorlar, ayniqsa megalin bilan funksional hamkorlik qiladi.

© Ushbu material Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) litsenziyasi asosida tarqatiladi.

CUBN genidagi patogen o‘zgarishlar ikki xil tizimga — ichakdagi vitamin B12 so‘rilishi va buyrakdagi oqsil reabsorbsiyasiga — bir vaqtning o‘zida ta’sir ko‘rsatishi mumkin. Bunday genetik buzilishlarning klassik ko‘rinishlaridan biri Imerslund–Gräsbeck sindromi bo‘lib, u vitamin B12 ning selektiv malabsorbsiyasi, megaloblastik anemiya va ko‘pincha proteinuriya bilan tavsiflanadi.

Shu bilan birga, CUBN genidagi barcha variantlar bir xil klinik ko‘rinishga olib kelmaydi. Ayrim genetik o‘zgarishlar asosan buyrakdagi cubilin funksiyasiga ta’sir qilib, vitamin B12 so‘rilishi nisbatan saqlangan holda proteinuriya bilan namoyon bo‘lishi mumkin. Shu sababli CUBN genidagi o‘zgarishlarning molekulyar mexanizmlarini o‘rganish genetik kasalliklarni erta aniqlash va ularning klinik ko‘rinishlarini tushunish uchun muhimdir. Tadqiqotning maqsadi CUBN genidagi o‘zgarishlarning ichakda vitamin B12 so‘rilishi va buyrak proksimal kanalchalarida oqsil reabsorbsiyasiga ta’sirini molekulyar, hujayraviy va klinik jihatdan tahlil qilishdan iborat.

MATERIAL VA USULLAR

Mazkur ish ilmiy adabiyotlarni tahlil qilish asosida tayyorlangan nazariy-tahliliy tadqiqot hisoblanadi. Tadqiqot davomida CUBN geni, cubilin oqsili, vitamin B12 ning ichakda so‘rilishi, intrinsic factor, amnionless oqsili, buyrak proksimal kanalchalari, albumin reabsorbsiyasi, proteinuriya va Imerslund–Gräsbeck sindromiga oid ilmiy ma’lumotlar o‘rganildi.

Adabiyotlarni tahlil qilishda PubMed, PubMed Central va boshqa ilmiy ma’lumotlar bazalarida e’lon qilingan tadqiqotlardan foydalanildi. Asosan molekulyar biologiya, biokimyo, gistologiya, buyrak fiziologiyasi va klinik genetika yo‘nalishlaridagi ilmiy ishlar tahlil qilindi.

Tadqiqot davomida CUBN genining tuzilishi va funksiyasi, cubilin oqsilining molekulyar xususiyatlari, terminal ileumda vitamin B12 ning so‘rilish mexanizmi, cubilin va amnionless oqsillarining o‘zaro ta’siri, buyrak proksimal kanalchalarida oqsil reabsorbsiyasi, cubilin va megalinning funksional bog‘liqligi hamda CUBN genidagi patogen variantlarning klinik oqibatlariga alohida e’tibor qaratildi. Olingan ma’lumotlar umumlashtirilib, CUBN genidagi o‘zgarishlarning ichak va buyrakdagi asosiy funksional oqibatlari o‘zaro taqqoslandi.

NATIJALAR

Adabiyotlar tahlili CUBN geni tomonidan kodlanadigan cubilin oqsili bir-biridan farq qiluvchi, ammo molekulyar jihatdan o‘zaro bog‘liq ikkita muhim fiziologik jarayonda ishtirok etishini ko‘rsatdi. Birinchisi terminal ileumda vitamin B12 ning so‘rilishi, ikkinchisi esa buyrak proksimal kanalchalarida filtrlangan oqsillarning qayta so‘rilishidir.

CUBN genining normal faoliyati saqlangan sharoitda intrinsic factor bilan bog‘langan vitamin B12 terminal ileumga yetib keladi va enterotsitlarning apikal yuzasida joylashgan cubilin tomonidan tanib olinadi. Cubilin amnionless oqsili bilan birgalikda retseptor tizimini hosil qilib, vitamin B12 kompleksining enterotsit ichiga endotsitoz qilinishini ta’minlaydi. Shu sababli CUBN genidagi funksional buzilishlar vitamin B12 ning ichakdan o‘zlashtirilishini kamaytirishi mumkin.

Vitamin B12 so‘rilishining uzoq muddat davomida buzilishi organizmda kobalamin zaxiralarining kamayishiga olib keladi. Natijada DNK sintezi buzilib, eritrotsitlarning normal yetilishi izdan chiqadi va megaloblastik anemiya rivojlanishi mumkin. Ayrim hollarda vitamin B12 yetishmovchiligi asab tizimiga ham ta’sir qilishi mumkin.

CUBN genining buyrakdagi funksiyasi ham muhim hisoblanadi. Glomerulyar filtratsiya vaqtida kichik molekulyar og‘irlikdagi oqsillarning ma’lum qismi birlamchi siydikka o‘tadi. Normal sharoitda ularning katta qismi proksimal kanalcha epiteliy hujayralari tomonidan qayta so‘riladi. Ushbu jarayonda cubilin va megalin asosiy endotsitar tizimlardan biri sifatida faoliyat yuritadi.

© Ushbu material Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) litsenziyasi asosida tarqatiladi.

Cubilin albumin, transferrin, vitamin D-bog‘lovchi oqsil va boshqa molekulalarni tanib olishda ishtirok etadi. Ushbu oqsillar retseptor vositasidagi endotsitoz orqali proksimal kanalcha hujayralariga olinadi va keyinchalik hujayra ichida qayta ishlanadi. CUBN genining funksiyasi buzilganda ushbu reabsorbsion jarayonning samaradorligi pasayishi va oqsillarning siydik orqali chiqarilishi ortishi mumkin. CUBN genidagi o‘zgarishlarning muhim klinik ko‘rinishlaridan biri Imerslund–Gräsbeck sindromidir. Ushbu irsiy kasallik vitamin B12 ning selektiv malabsorbsiyasi bilan bog‘liq bo‘lib, ko‘pincha megaloblastik anemiya va proteinuriya bilan namoyon bo‘ladi. Kasallikning rivojlanishida CUBN yoki AMN genlaridagi funksional jihatdan muhim o‘zgarishlar ishtirok etishi mumkin.

CUBN genidagi barcha variantlar bir xil klinik fenotipni yuzaga keltirmaydi. Variantning gen ichidagi joylashuvi, cubilin oqsilining qaysi funksional qismiga ta’sir qilishi va uning oqsil faoliyatini qay darajada o‘zgartirishi klinik ko‘rinishga ta’sir qilishi mumkin. Ayrim variantlarda buyrakdagi oqsil reabsorbsiyasi buzilib, vitamin B12 ning ichakdagi so‘rilishi nisbatan saqlanib qolishi mumkin. Bunday holatlarda asosiy klinik belgi izolyatsiyalangan proteinuriya bo‘lishi mumkin.

Shunday qilib, tadqiqot natijalari CUBN genining ikki xil epitelial to‘qimada — ichak va buyrakda — muhim funksiyalarni bajarishini ko‘rsatdi. Ichakda uning asosiy funksiyasi vitamin B12 so‘rilishini ta’minlash bo‘lsa, buyrakda uning asosiy vazifalaridan biri filtrlangan oqsillarni qayta so‘rish jarayonida ishtirok etishdan iborat.

MUHOKAMA

Olingan natijalar CUBN genini ichak va buyrak fiziologiyasini molekulyar darajada bog‘lab turuvchi muhim genlardan biri sifatida tavsiflash imkonini beradi. Cubilin bir xil gen tomonidan kodlanishiga qaramay, turli to‘qimalarda turli ligandlar bilan o‘zaro ta’sirlashadi va turli fiziologik jarayonlarda ishtirok etadi. Ichakda cubilin intrinsic factor bilan bog‘langan vitamin B12 kompleksining enterotsitlarga kirishini ta’minlaydi. Ushbu jarayon vitamin B12 ning organizm tomonidan o‘zlashtirilishining muhim bosqichidir. CUBN genining funksional buzilishi ushbu endotsitar mexanizmni izdan chiqarib, vitamin B12 malabsorbsiyasiga sabab bo‘lishi mumkin. Natijada kobalamin yetishmovchiligi va uning oqibatlari rivojlanadi.

Buyrakda esa cubilin asosan proksimal kanalcha epiteliy hujayralarining apikal membranasida faoliyat yuritadi. U megalin bilan birgalikda filtrlangan oqsillarning qayta so‘rilishida ishtirok etadi. Ushbu mexanizm organizm uchun muhim bo‘lib, chunki glomerulyar filtratsiya orqali yo‘qotilishi mumkin bo‘lgan ko‘plab oqsillar aynan proksimal kanalchalarda qayta o‘zlashtiriladi.

CUBN genining funksiyasi buzilganda oqsil reabsorbsiyasining kamayishi natijasida proteinuriya yuzaga kelishi mumkin. Bunday proteinuriya glomerulyar filtratsiya to‘sig‘ining bevosita zararlanishidan farq qiladi. Bu holatda asosiy muammo filtrlangan oqsillarni proksimal kanalcha hujayralari tomonidan yetarli darajada qayta so‘rilmasligi bilan bog‘liq bo‘ladi. CUBN genidagi variantlarning turli klinik fenotiplar bilan namoyon bo‘lishi genotip va fenotip o‘rtasidagi bog‘liqlikning murakkabligini ko‘rsatadi. Ayrim o‘zgarishlar cubilin oqsilining ichakdagi faoliyatini kuchli darajada buzib, vitamin B12 yetishmovchiligini keltirib chiqarishi mumkin. Boshqa variantlarda esa buyrakdagi reabsorbsion faoliyat ko‘proq zararlanib, asosiy belgi proteinuriya ko‘rinishida namoyon bo‘ladi. Shu sababli CUBN genidagi o‘zgarishlarni aniqlashda faqat genetik tekshiruv natijasiga asoslanish yetarli emas. Bemorda vitamin B12 miqdori, umumiy qon tahlili, eritrotsit indekslari, siydikdagi oqsil miqdori va buyrak faoliyatini ifodalovchi laborator ko‘rsatkichlarni birgalikda baholash muhimdir.

CUBN genidagi o‘zgarishlarni o‘rganish molekulyar biologiya va klinik tibbiyot o‘rtasidagi bog‘liqlikni ham namoyon qiladi. Bir genning turli to‘qimalarda turli funksiyalarni bajarishi genetik

© Ushbu material Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) litsenziyasi asosida tarqatiladi.

kasalliklarning klinik jihatdan turlicha namoyon bo'lishini tushuntirishga yordam beradi. Shu jihatdan CUBN genini o'rganish irsiy vitamin B12 yetishmovchiligi va tubulyar proteinuriyaning molekulyar mexanizmlarini tushunishda muhim ahamiyatga ega.

XULOSA

CUBN geni tomonidan kodlanadigan cubilin oqsili vitamin B12 ning ichakdan so'rilishi va buyraklarda filtrlangan oqsillarning qayta reabsorbsiyasida muhim rol o'ynaydi. Terminal ileumda cubilin intrinsic factor–vitamin B12 kompleksining enterotsitlarga endotsitoz qilinishini ta'minlasa, buyrak proksimal kanalchalarida albumin va boshqa oqsillarning qayta so'rilishida ishtirok etadi.

CUBN genidagi funksional o'zgarishlar ushbu jarayonlarning buzilishiga olib kelib, vitamin B12 malabsorbsiyasi, megaloblastik anemiya va proteinuriya rivojlanishiga sabab bo'lishi mumkin. CUBN genining ikki allelidagi patogen o'zgarishlar Imerslund–Gräsbeck sindromining rivojlanishida muhim rol o'ynaydi. Shu bilan birga, CUBN genidagi barcha o'zgarishlar bir xil klinik ko'rinishga ega emas. Ayrim variantlarda vitamin B12 ning ichakdagi so'rilishi nisbatan saqlangan holda buyrakdagi oqsil reabsorbsiyasi buzilishi va izolyatsiyalangan proteinuriya kuzatilishi mumkin. Demak, CUBN genidagi o'zgarishlarni baholashda variantning molekulyar xususiyatlari bilan bir qatorda bemorning klinik va laborator ko'rsatkichlarini ham kompleks baholash zarur.

CUBN genining ichak va buyrakdagi funksiyalarini chuqur o'rganish vitamin B12 yetishmovchiligining irsiy shakllari, proteinuriya va Imerslund–Gräsbeck sindromining patogenezini yaxshiroq tushunishga yordam beradi. Kelajakda CUBN genidagi turli variantlarning funksional xususiyatlarini aniqlash genotip–fenotip munosabatlarini chuqurroq o'rganish va individual diagnostika yondashuvlarini takomillashtirish imkonini berishi mumkin.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

1. Kozyraki R, Verroust PJ. Cubilin, the intrinsic factor-vitamin B12 receptor. Vitamins and Hormones. 2022;119:65–119.
2. Nielsen R, Christensen EI, Birn H. Megalin and cubilin in proximal tubule protein reabsorption: from experimental models to human disease. Kidney International. 2016;89(1):58–67.
3. Christensen EI, Nielsen R, Birn H. From bowel to kidneys: the role of cubilin in physiology and disease. Nephrology Dialysis Transplantation. 2013;28(2):274–281.
4. Kozyraki R, Cases O. Vitamin B12 absorption: mammalian physiology and acquired and inherited disorders. Biochimie. 2013;95(5):1007–1015.
5. Fyfe JC, Madsen M, Højrup P, et al. The functional architecture of cubilin and its role in vitamin B12 absorption. Current Molecular Medicine. 2018.
6. Amsellem S, Gburek J, Hamard G, et al. Cubilin is essential for albumin reabsorption in the renal proximal tubule. Journal of the American Society of Nephrology. 2010.
7. Birn H, Verroust PJ, Simonsen O, et al. Cubilin-mediated endocytosis of albumin in the renal proximal tubule. Journal of the American Society of Nephrology.
8. Christensen EI, Birn H. Megalin and cubilin: multifunctional endocytic receptors. Nature Reviews Molecular Cell Biology.
9. Moestrup SK, Verroust PJ. Megalin- and cubilin-mediated endocytosis of protein-bound vitamins, lipids, and hormones. Seminars in Cell & Developmental Biology.
10. Verroust PJ, Kozyraki R. Cubilin: a multifunctional endocytic receptor. Nature Reviews Molecular Cell Biology.

© Ushbu material Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) litsenziyasi asosida tarqatiladi.

11. Gräsbeck R. Imerslund-Gräsbeck syndrome: selective vitamin B12 malabsorption and proteinuria. Acta Haematologica.
12. Imerslund O. Idiopathic chronic megaloblastic anemia in children. Acta Paediatrica.
13. Birn H, Christensen EI. Renal albumin absorption and proteinuria. Kidney International.
14. Nielsen R, Christensen EI. Proteinuria and proximal tubule dysfunction: molecular mechanisms of protein reabsorption. Kidney International.
15. Moestrup SK, Cui S, Vorum H, et al. Evidence that epithelial glycoprotein receptor cubilin is a multiligand receptor. Journal of Biological Chemistry.
16. Quadros EV. Advances in the understanding of cobalamin assimilation and metabolism. British Journal of Haematology.
17. Seetharam B, Li N. Transcobalamin II and vitamin B12 absorption. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.
18. Green R, Allen LH, Bjørke-Monsen AL, et al. Vitamin B12 deficiency. Nature Reviews Disease Primers.
19. Clinical and Genetic Insights Into Isolated Proteinuria With CUBN Variants. Kidney International Reports. 2026.
20. Megalin and cubilin in proximal tubule endocytosis and protein homeostasis. Kidney International.

© Ushbu material Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) litsenziyasi asosida tarqatiladi.