

ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტი,
ბიოლოგიის დეპარტამენტი, უჯრედული და მოლეკულური ბიოლოგიის
კათედრა

ბელა სეფიაშვილი

კანცეროგენეზის ზოგადბიოლოგიური საფუძვლები

ხელმძღვანელი: ბ.მ.დ პროფ. ნანა კოტრიკაძე

თბილისი

2019

შინაარსი

შესავალი.....	3
რა არის სიმსივნე?.....	4
კანცეროგენეზის სტადიები, მათი ძირითადი მახასიათებლები, ბიოლოგიური მნიშვნელობა.....	8
გამოყენებული ლიტერატურა.....	23

შესავალი

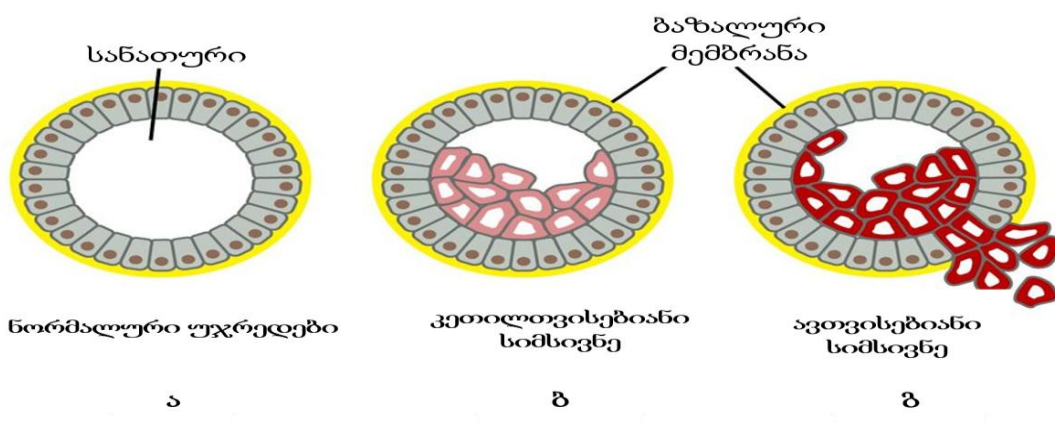
ცნობილია, რომ ავთვისებიანი სიმსივნეები წარმოიქმნება უჯრედული კლონების განუსაზღვრელი პროლიფერაციის შედეგად, რომელიც გამოდის რა საკუთარი ქსოვილის საზღვრებიდან შეუძლია გაიზარდოს სხვა ქსოვილების ხარჯზე. ორგანიზმის მაღალი მოთხოვნილების, მნიშვნელოვანი გენეტიკური ცვლილებებისა და შერჩევითობის ფონზე ამგვარი უჯრედული კლონების პოპულაციებში მუდმივად წარმოიქმნება და განუწყვეტლივ შეირჩევა უფრო და უფრო მეტად ავტონომიური და აგრესიული სუბუჯრედული კლონები, რასაც სინსივურ პროგრესიას უწოდებენ. ნეოპლაზიური უჯრედული კლონის საკმაოდ ხანგრძლივი ევოლუციური ცვლილებების შედეგად ყალიბდება სიმსივნე, რომელსაც შესწევს უნარი მოკლას ორგანიზმი.

მოგეხსენებათ სიმსივნის კვლევა დღესდღეობით აქტუალურ საკითხს წარმოადგენს, ვინაიდან ჯერ კიდევ ბუნდოვანი და პასუხგაუცემელია ამ თემის ირგვლივ მრავალ კითხვაზე პასუხი. მიუხედავად იმისა, რომ მედიცინა წლიდან წლამდე ვითარდება და სიმსივნის კვლევები არ წყდება, ინერგება მკურნალობის ახალი მეტად ეფექტური მეთოდები, კიბო ჯერ კიდევ მომაკვდინებელ სნეულებათა ლიდერად რჩება.

რა არის სიმსივნე?

ცნობილია, რომ უჯრედების გაერთიანებით წარმოიქმნება ქსოვილები. ქსოვილებში უჯრედების რიცხვი მეტ-ნაკლებად მუდმივია, ბუნებრივი კლება კი ახალგაზრდა დაბალ სპეციალიზირებული, გაყოფის უნარის მქონე უჯრედებისგან ივსება. უჯრედის დაყოფის ტემპი განისაზღვრება ფუნქციონირებადი, მომწიფებული უჯრედების დაკარგვით. გაყოფის სიჩქარე დამოკიდებულია ზრდის ფაქტორებზე და ეს უკანასკნელნი გამომუშავდებიან მოცემული ქსოვილების შევსების მოთხოვნილებისადმი. იმ შემთხვევაში, თუ კლება-შევსების ბალანსი დარღვეულია (შევსების სასარგებლოდ), მაშინ წარმოიქმნება ე.წ უჯრედების ჭარბი მასა ანუ სიმსივნე[1].

ცნობილია, რომ არსებობს ორი ტიპის სიმსივნე. იმ შემთხვევაში თუ ქსოვილი არ გამოდის თავისი ტერიტორიის საზღვრებიდან და არ ჩაიზრდება მის ირგვლივ მყოფ ქსოვილებში, მაშინ აღნიშნული სიმსივნე კეთილთვისებიანია(სურ.1.ბ). ავთვისებიანი სიმსივნის ძირითადი ნიშანია ქსოვილის საზღვრებიდან გამოსვლა, ინვაზია (სიმსივნის ჩაზრდა მიმდებარე ქსოვილში) და მეტასტაზირება(სურ.1.გ).



სურ.1. კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეების ზოგადი სქემა[2]

კეთილთვისებიანი სიმსივნეები იზრდებიან ნელა და არ წარმოქმნიან მეტასტაზებს. ქირურგიული ჩარევის შედეგად კეთილთვისებიანი სიმსივნე წყვეტს თავის არსებობას. როგორც წესი აღნიშნული სიმსივნე აღარ ვითარდება, თუმცა შესაძლებელია მისი მეორადი განვითარებაც. კეთილთვისებიანი სიმსივნეებიდან - ლიპოსომები (ცხიმოვანი დანაგროვებები) საშიშია მხოლოდ იმ შემთხვევაში თუ ისინი აწევიან სიცოცხლისთვის საჭირო ქსოვილებს თუ ორგანოებს და იწვევენ მათი ფუნქციის რღვევას. უმეტესად თავში განვითარებული სიმსივნეები წარმოადგენენ კეთილთვისებიანს, თუმცა იმის გამო, რომ განვითარებული სიმსივნე ახდენს ზეწოლას ტვინის ამა თუ იმ ცენტრებზე, შეიძლება განვითარდეს რთული გამწვავებები[1].

ავთვისებიანი სიმსივნეები იყოფა ორ ჯგუფად: ეპითელიური ქსოვილის სიმსივნეები(კიბო) და შემაერთებული ქსოვილის სიმსივნეები (სარკომები)[1].

ავთვისებიანი სიმსივნეებისათვის დამახასიათებელია[3,4];

- უკონტროლოდ და უსასრულოდ გამრავლება;
- სიმსივნური უჯრედები არ რეაგირებენ სხვა უჯრედების სიგნალებზე; (სხვა უჯრედების სიგნალებისგან დამოუკიდებლობა გამოწვეულია პროლიფერაციის სიგნალების გამცემი გენების გადამეტებული ექსპრესიით ან პროლიფერაციის მაინჰიბირებელი გენების დაკარგვა/დაზიანებით);
- სიმსივნურ უჯრედებს შორის დარღვეულია უჯრედშორისი კავშირები;
- სიმსივნური უჯრედები არ განიცდიან სპეციალიზირებას და მომწიფებას;
- ნორმალური უჯრედები მაქსიმუმ 50–60–ჯერ იყოფიან რის შემდეგაც განიცდიან აპოპტოზს. სიმსივნური უჯრედები არასდროს წყვეტენ გამრავლებას.
- სიმსივნურ უჯრედებს აქვთ უნარი თავი აარიდონ აპოპტოზს ან განიცადონ იგი უფრო ნელა ვიდრე პროლიფერაცია (ანუ მათ ახასიათებთ იმორტალიზაცია);

- სიმსივნური უჯრედები არ მწიფდებიან (მათ შეუძლიათ უფრო მოუმწიფებლებიც კი გახდნენ დროთა განმავლობაში). სიმსივნური უჯრედები რაც უფრო პრიმიტიულები ხდებიან, მით უფრო სწრაფად განიცდიან პროლიფერაციას, რის დროსაც ხშირად იკარგება გენეტიკური ინფორმაციის ნაწილი.

მათთვის დამახასიათებელია ასევე [3,4]:

- თვითწარმოქმნა, მოძრაობა, ნივთიერებათა ცვლა;
- შთამომავლობითი კანონზომიერებები;
- ენერგეტიკული ცვლის თავისებურებები;
- სიმსივნურ უჯრედში მიმდინარეობს დნმ-ის სინთეზი;

ცნობილია, რომ ნებისმიერი სიმსივნე იწყება ცვლილებით ერთ ან რამდენიმე უჯრედში. სიმსივნური უჯრედები კარგავს სასიცოცხლო მნიშვნელობის მქონე მაკონტროლირებელ სისტემებს. აღნიშნულ უჯრედებში პირველადი ცვლილებები გამოწვეულია გენური მუტაციებით. გენეტიკური მუტაციები იწვევს დაზიანებული ცილის წარმოქმნას ან გარკვეული ცილის ზედმეტ სინთზს ან პირიქით. ამგვარად კანცეროგენეზის განვითარების ძირითად ფაქტორს უჯრედული გენომის ცვლილება ანუ გენეტიკური ცვლილებები წარმოადგენს. გარემო არის ზემოქმედების შედეგად გამოწვეული ფაქტორები კი კოფაქტორებს წარმოადგენენ. ვარაუდობენ, რომ კანცეროგენეზის პროცესის დაწყებას წინ უსწრებს, ადრეულ ეტაპზე, მთელი რიგი ცვლილებები. როგორიცაა გენეტიკური და ეპიგენეტიკური [1].

გენეტიკური ცვლილებების ქვეშ იგულისხმება: ნებისმიერი მოდიფიკაციები დნმ-ის თანმიმდევრობაში ან ქრომოსომების რიცხვში ანუ გენეტიკური ცვლილებები შეიძლება წარიმართოს ქრომოსომული აბერაციების ან გენების მუტაციების დონეზე. გარდა აღნიშნულისა გენეტიკური ცვლილებები შეიძლება წარიმართოს უჯრედი-მასპინძლის გენომში ონკოგენური ვირუსის გენეტიკური მასალის ჩართვით ე.წ. კანცეროგენეზის ვირუსო-გენეტიკური თეორია [5].

ეპიგენეტიკური ცვლილებების ქვეშ იგულისხმება: გენეტიკური მასალის ცალკეული უბნების ფუნქციონირების აქტივაცია ან რეპრესია. ასევე ე.წ. ეპიგენეტიკური ცვლილებები, გულისხმობს ქრომატინის სტრუქტურის რემოდელირებას, რის შედეგადაც ადგილი აქვს გარკვეული გენების ექსპრესიის დათრგუნვას და/ან ზრდას. ამგვარად, სიმსივნური უჯრედების წარმოქმნა და მათში მთელი რიგი ცვლილებები გამოწვეულია ორი ძირითადი ფაქტორით: დამატებითი გენეტიკური ინფორმაციის შეტანით და გარკვეული უჯრედული გენების (პროტონკოგენების) ფუნქციონალური აქტივობის ცვლილებით [5].

სიმსივნის წარმოქმნაში მონაწილე გენებიდან მნიშვნელოვანია:

- ონკოგენები;
- სიმსივნის სუპრესორი გენები (ანტიონკოგენები);
- დნმ-ის რეპარაციის გენები;

ონკოგენები არის გენები, რომლებიც ასტიმულირებენ უჯრედების უკონტროლო პროლიფერაციას. გენს, რომელსაც ონკოგენად ქცევის პოტენციალი აქვს, პროტონკოგენს უწოდებენ. პროტონკოგენი შეიძლება ოკოგენად გარადაიქმნას მასში მომხდარი მუტაციების ან მათი გადამეტებული ექსპრესიის გამო. ცნობილია, რომ პროტონკოგენები ნორმაში კოდირებს ცილებს, რომლებიც მონაწილეობენ უჯრედების პროლიფერაციასა და დიფერენციაში, ასევე სიგნალის ტრანსდუქციასა და მიტოგენური სიგნალების ეგზეკუციაში[1].

ყველა კანცეროგენულ ფაქტორს მიუხედავად სხვადასხვა ბუნებისა, სტრუქტურისა და ფიზიკო-ქიმიური თვისებებისა გააჩნიათ მთელი რიგი ერთნაირი მოქმედების ხასიათი. პირველ რიგში ყველა კანცეროგენისათვის დამახასიათებელია ხანგრძლივი მოქმედების ლატენტური პერიოდი. არჩევენ ბუნებრივ ანუ ბიოლოგიურ ლატენტურ პერიოდ და კლინიკურ ლატენტურ პერიოდს[1].

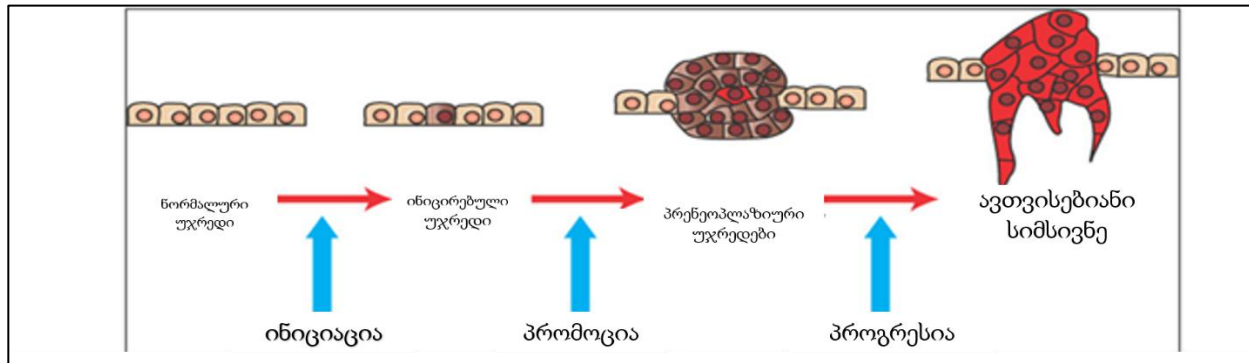
ბიოლოგიური ლატენტური პერიოდი დროის ის მონაკვეთია, როცა ორგანიზმში ადგილი აქვს კანცეროგენული მეტაბოლიტების წარმოქმნას უჯრედის არარეგულირებადი გამრავლების დაწყებამდე.

კლინიკური ლატენტური პერიოდი დროის ის მონაკვეთია, როცა იწყება კანცეროგენული მეტაბოლიტის კონტაქტი ამა თუ იმ ქსოვილის უჯრედებთან. შესაბამისად ზემოქმედება უჯრედებზე და მათში მიმდინარე მთელ რიგ პროცესებზე (პროლიფერაციული პროცესების დაწყება, ნეოპლაზიური უჯრედების დაგროვება) სიმსივნის წარმოქმნამდე.

ლატენტური პერიოდის ხანგრძლივობა, შეადგენს სიცოცხლის ხანგრძლივობის 10-50% და დამოკიდებულია ცოცხალი ორგანიზმის სახეობაზე, ასაკზე, სქესზე, გენეტიკურ თავისებურებებზე, ჰორმონალურ, იმუნურ მდგომარეობაზე და ორგანიზმის სხვა ინდივიდუალურ თავისებურებებზე[1].

კანცეროგენების სტადიები, მათი ძირითადი მახასიათებლები, ბიოლოგიური მნიშვნელობა.

კანცეროგენები მრავალეტაპობრივი პროცესია, რომელიც აერთიანებს ინიციაციის, პრმოციის და პროგრესიის სტადიებს, ანუ კანცეროგენების პროცესი რეალიზდება მხოლოდ ეგზო და/ან ენდოგენური კანცეროგენული ფაქტორების განსაზღვრული თანმიმდევრული ზემოქმედების შედეგად, რომლებიც თავისთავად ცალ-ცალკე ვერ იწვევენ სიმსივნის განვითარებას (სურ.2); [6].



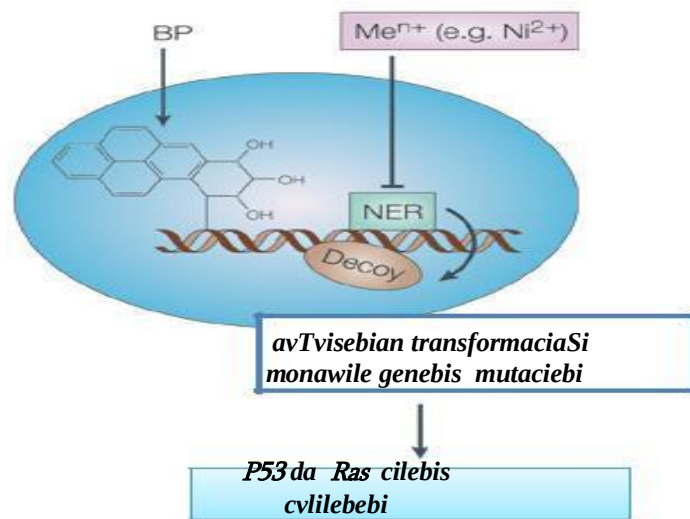
სურ. 2 კანცეროგენეზის სტადიები. ინიციატორი, პრომოტირებული, პროგრესორი [6].

კანცეროგენები ან მათი მეტაბოლიტები პირდაპირი ან არაპირდაპირი გზით მოქმედებენ იმ გენების ექსპრესიასა და რეგულაციაზე, რომლებიც ჩართულნი არიან უჯრედული ციკლის კონტროლში, დნმ-ის რეპარაციაში, უჯრედის დიფერენცირებასა თუ აპოპტოზში[7].

კანცეროგენეზის მაინიცირებელ ფაქტორებს წარმოადგენენ: ქიმიური კანცეროგენები, ბიოლოგიური ფაქტორი (ვირუსები), ფიზიკური ფაქტორები (მაიონიზებული რადიაცია, ულტრაიისფერი სხივები და სხვა). აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ მარტო მაინიცირებელი ფაქტორების მოქმედება ვერ გამოიწვევს სიმსივნის სწრაფ წარმოქმნას. იმისათვის, რომ უჯრედის კონტროლი საკუთარ დაყოფაზე დაირღვეს, შემდგომ კი ეს დარღვევები გამტკიცდეს და უჯრედმა შეიძინოს მიდრეკილება არაკონტროლირებად გამრავლებაზე, საჭიროა კიდევ სხვა ფაქტორების მოქმედება, კერძოდ: სპეციფიური პრომოტორების არსებობა; ანთებითი პროცესები; ჰორმონალური დარღვევები [1].

კანცეროგენეზის პირველ (ინიციატორის) სტადიაზე (რომელიც თავის მხრივ იყოფა სამ ეტაპად) ადგილი აქვს უჯრედული ონკოგენების ცვლილებებს, რომელიც არასანქცირებული სიგნალების გენერირების შესაძლებლობას იძლევა (სურ.3). ონკოგენებში მიმდინარე ცვლილებები შესაძლებელია გამოწვეული იყოს სპონტანურად ან მუტაგენების ზემოქმედების შედეგად. არასანქცირებული

სიგნალის წარმოქმნის აუცილებელ პირობას წარმოადგენს ონკოგენის აქტივაცია და შემდგომი ექსპრესია. ონკოგენის აქტივაცია წარიმართება იმ შემთხვევაში, თუ უჯრედში აქტივაციას განიცდის გენთა კლასტერის წარმართველი კომპლექსი, რომელიც აღნიშნულ ონკოგენს შეიცავს ან თუ ადგილი აქვს სიგნალების გადაცემის გარკვეულ სტადიაზე პასუხისმგებელი ონკოგენების (c-jun, c-fos, c-myc) ექსპრესიას ტრანსკრიპციის ფაქტორების მოქმედების შედეგად. ზოგადად ინიციაციის ეტაპი იწყება დნმ-თან კანცეროგენის დაკავშირებით – გენოტოქსიური მექანიზმი. ამგვარი პოლი- ციკლური არომატული ჰიდროკარბონული დიოლეპოქსიდ-დნმ ადუქტების მუტაგენური პოტენციალი შესაძლებელია გაიზარდოს სხვადასხვა მეტალის იონების (Me^{n+} (mag. Ni^{2+}) მიერ ნუკლეოტიდური ამოვარდნების შესწორების ფაქტორის (NER) ინჰიბირებით ან NER ფაქტორის იმობილიზაციით დნმ-ადუქტების იმ უბნებში (*Decoy adducts*) რომლებიც რეპარაციას არ ექვემდებარებიან [8].

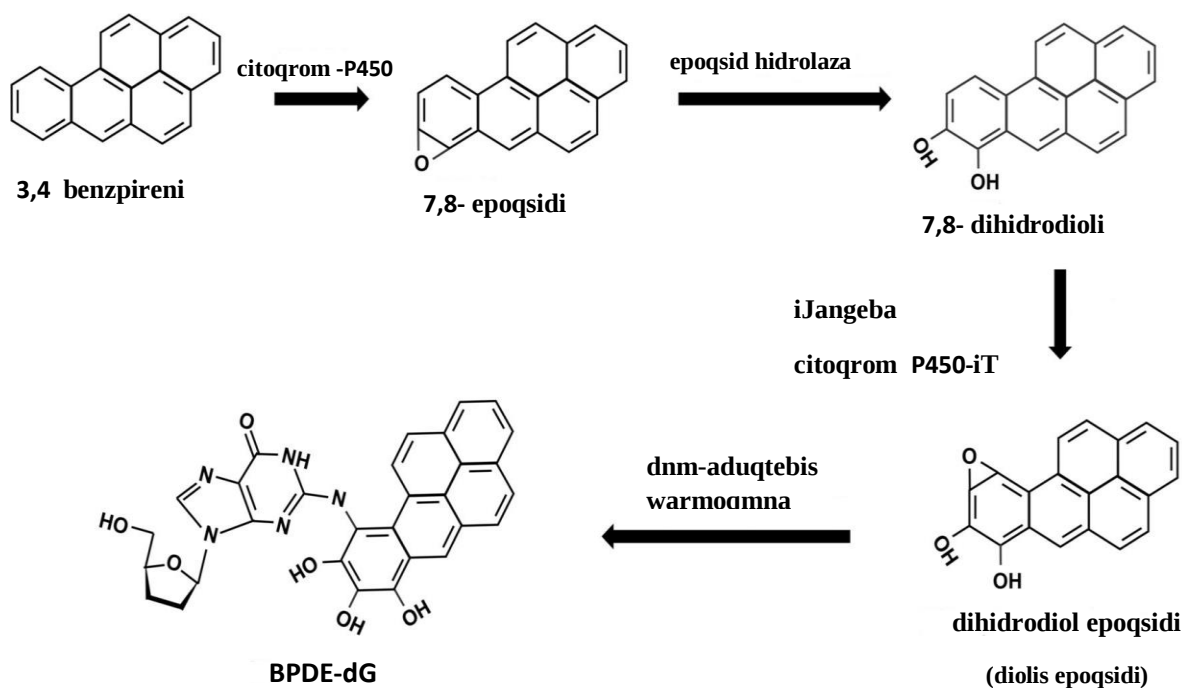


sur. 3. *simsivnis iniciაციის ზოგადი სქემა [8].*

NER - nukleotiduri amovardnebis Sesworebis faqtori;

Decoy - dnm-is ubani, რომელიც არ ექვემდებარება რეპარაციას.

ცნობილია, რომ უმეტესი კანცეროგენები ითვლება პროკანცეროგენებად. პროკანცეროგენები ანუ არაპირდაპირი მოქმედების კანცეროგენები ეს არის ნივთიერებები, რომლებიც იძენენ მაინდუცირებელ უნარს მხოლოდ მეტაბოლიტური გარდაქმნის შედეგად. აღნიშნული კანცეროგენები ნატურ მდგომარეობაში ქიმიურად ინერტულები და ბიოლოგიურად არააგრესიულები არიან. ზემოქმედების შედეგად გარდაიქმნებიან და ქიმიურად აქტიურები ხდებიან. შესაბამისად მიიღება ბიოლოგიურად აგრესიული მეტაბოლიტები (სურ. 4), რომლებსაც შესწევთ უნარი დაუკავშირდნენ ორგანიზმში უჯრედის გარკვეულ მაკრომოლეკულებს – დნმ-ს, რნმ-ს, ცილებს [1].



sur. 4. 3,4-benzpirenis metaboluri gardaqmnis gza [10]
BPDE-dG – 3,4 benzpirenis 7,8 diol- 9,10- epoqsid- N^2 –
deoqsiguanozini (dnm-aduqtebis erT-erTi forma)

ფერმენტების დახმარებით პროკანცეროგენების გარდაქმნის პროცესს ბიოლოგიურად აგრესიულ მეტაბოლიტებად (რომლებიც შემდგომ უკვე გამოდიან მაინდუცრებელი აგენტები) კანცეროგენების ბიოტრანსფორმაცია ეწოდება [9]. პროკანცეროგენებისაგან განსხვავებით აქტიური კანცეროგენები არ საჭიროებენ ბიოტრანსფორმაციას იმისათვის, რომ გამოამჟღავნონ სპეციფიური ზემოქმედება. ეს უკანასკნელნი სწრაფად ქმნიან ყველა მემბრანაში სიმსივნის განვითარებისათვის საჭირო ერთ-ერთ პირობას – ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის გარკვეულ დონეს. ყოველივე ეს კი პროლიფერაციის ენდოგენურ სტიმულაციას იწვევს და განაპირობებს კანცეროგენეზს [1].

გამოყოფენ ბიოტრანსფორმაციის ორ ფაზას, შესაბამისად გამოყოფენ ფერმენტების ორ ჯგუფს [7]. დასაშვებია კანცეროგენის ბიოტრანსფორმაციის ორი შესაძლო ვარიანტი. პირველი – ინაქტივაცია და ორგანიზმიდან სრული გამოდევნა. მეორე – ბიოლოგიურად აქტიური მეტაბოლიტების წარმოქმნა და დაგროვება. კანცეროგენის ბიოტრანსფორმაციის აღნიშნული შედეგი დამოკიდებულია I და II ფაზის ფერმენტების ბალანსირებულ, გაწონასწორებულ აქტივობაზე. იმ შემთხვევაში თუ II ფაზის ფერმენტები თავისი აქტივობით შეესაბამებიან ან აჭარბებენ I ფაზის ფერმენტების აქტივობას, მაშინ კანცეროგენის ბიოტრანსფორმაცია ხორციელდება ფიზიოლოგიურად. აქტიური მეტაბოლიტების წარმოქმნის სიჩქარე და მათი ინაქტივაციის და გამოდევნის სიჩქარე ბალანსირებულია, შესაბამისად კანცეროგენის ზემოქმედება არ იწვევს სიმსივნის წარმოქმნას. იმ შემთხვევაში თუ II ფაზის ფერმენტების აქტივობა დაბალია, ვიდრე I ფაზის ფერმენტების მაშინ აქტივაციისა და ინაქტივაციის ბალანსი ირღვევა და კანცეროგენის ბიოტრანსფორმაცია რთავს ინიციაციის შემდგომ ეტაპს [1].

ბიოტრანსფორმაციის I ფაზის ფერმენტები ჟანგავენ რა ლიპოფილურ (წყალში უხსნად) ნაერთებს (ქსენობიოტიკებს) გარდაქმნიან მათ ჰიდროფილურ (წყალში ხსნად) მეტაბოლიტებად. აღნიშნული პროცესის არსი მდგომარეობს იმაში, რომ

უჯრე-დულ მემბრანაში არ მოხდეს წყალში უხსნადი ნაერთების დაგროვება. იქიდან გამომდინარე, რომ უჯრედული მემბრანა შედგება ფოსფოლიპიდების ბიშრისაგან (თავის მხრივ კი ფოსფოლიპიდები შედგებიან ცხიმოვანი მჟავებისგან). ნებისმიერი ნივთიერება, რომელიც არ იხსნება წყალში, ადვილად აღწევს მემბრანის ლიპიდებში, არღვევს მათ სტრუქტურას, მოქმედებს მემბრანული ცილებისა და ფერმენტების ძვრადობაზე და საბოლოოდ იწვევს უჯრედის ცალკეული კომპონენტის ფუნქციის ცვლილებას. აღნიშნულ მდგომარეობაში ნივთიერებები ადვილად გამოირეცხებიან უჯრედიდან და შესაბამისად ორგანიზმიდან. აქვე უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ ზოგიერთი ნაერთი, გარკვეულ შემთხვევაში ბიოტრანსფორმაციის I ფაზის ფერმენტების საშუალებით გარდაიქმნება ქიმიურად აქტიურ და ბიოლოგიურად აგრესიულ ნივთიერებად, მიიერთებს რა ჰიდროქსილისა და ეპოქსიდის აქტიურ ჯგუფებს. აღნიშნული ნაერთები იძენენ უნარს (გარდა წყალში კარგად ხსნადობისა) მაკრომოლეკულებთან წარმოქმნან მყარი ქიმიური კავშირები. იმისათვის, რომ აცილებულ იქნას უჯრედისათვის ზემოთ აღნიშნული დამლუპველი შედეგი არსებობს ბიოტრანსფორმაციის II ფაზის ფერმენტები [1].

კანცეროგენული ნივთიერებების (ქსენობიოტიკების) ბიოტრანსფორმაციის I ფაზის ფერმენტებს მიეკუთვნება ციტოქრომ-P450. ციტოქრომ P-450-ის ყველა გენს გააჩნია რამდენიმე იზოფორმის რამდენიმე ალელური ვარიანტი. სხვადასხვა იზოფორმის აქტივაცია ერთმანეთისაგან მნიშვნელოვნად განსხვავდება. ციტოქრომ P-450-ის ყოველი იზოფორმა ჟანგავს განსაზღვრულ ქიმიურ ნაერთს, თუმცა დასაშვებია ისიც რომ ერთმა ფერმენტმა მისთვის მისაღები ნივთიერების მეტაბოლიზმის გარდა გამოიწვიოს სხვა ნივთიერების მეტაბოლიზმიც. აქვე უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ ციტოქრომ P-450 იწვევს არამარტო მთელი რიგი კანცეროგენების (ქსენობიოტიკების) მეტაბოლიზმის პროვოცირებას, არამედ იწვევს სტეროიდული ჰორმონების მეტაბოლიზმსაც. მათი ზოგიერთი მეტაბოლიტი წარმოადგენს გენოტოქსიურს ე.ი. წარმოადგენენ ენდოგენურ კანცეროგენებს [7].

მეტნაკლებად შესწავლილია ბიოტრანსფორმაციის II ფაზის ფერმენტი გლუტათიონტრანსფერაზა (GST). აღნიშნული ფერმენტისათვის ცნობილია მაღალი და დაბალი აქტივობის ალელები. ყოველი ფერმენტისათვის მრავალი იზოფორმის არსებობა (განსხვავდებიან ექსპრესიის დონით, სუბსტრატ სპეციფიურობით და სხვა თვისებებით) ფერმენტის პოლიმორფიზმზე მიუთითებს. ბიოტრანსფორმაციის II ფაზის ფერმენტების დანიშნულებაა დააკავშიროს აგრესიული მეტაბოლიტის ქიმიურად აქტიური ჯგუფი რომელიმე დაბალმოლეკულურ ნაერთს და ამ გზით მოახდინოს აღნიშნული ჯგუფის ინაქტივაცია და შეინარჩუნოს მეტაბოლიტის წყალში ხსნადობა. უმეტეს შემთხვევაში ადგილი აქვს მეტაბოლიტების კონუგაციას გლუტათიონთან და უჯრედის სხვადასხვა დაბალმოლეკულურ ნაერთებთან. ამგვარად, კანცეროგენები კერძოდ კი ქსენობიოტიკები ორგანიზმიდან გამოიდევნებიან კონუგატების სახით. ყველა ზემოთ აღწერილი პროცესი დამახასიათებელია ინიციაციის პირველი ეტაპისათვის [7].

ინიციაციის მეორე ეტაპზე ადგილი აქვს წარმოქმნილი მეტაბოლიტებისა და უჯრედული სამიზნეების (უმეტეს წილად დნმ-თან) ურთიერთქმედებას. ასეთი ურთიერთქმედებების პროდუქტებს ადუქტებს უწოდებენ. ადუქტების ფორმირების შედეგად ადგილი აქვს დნმ-ში, როგორც ცალკეული ნუკლეოტიდების სივრცითი კონფიგურაციის ცვლილებას, ასევე მისი ელექტრონული სიმკვრივის ცვლილებას. შესაბამისად ადენინი იძენს გუანინის თვისობას და პირიქით. ანალოგიური ცვლილებები წარიმართება თიმინ-ციტოზინის წყვილშიც. შედეგად ადგილი აქვს უჯრედის გაყოფის დროს დნმ-ის ახალი ჯაჭვის აწყობაში შეცდომას ანუ „წერტილოვან“ მუტაციას (იცვლება ერთი ნუკლეოტიდი მეორეთი). დასაშვებია უფრო საშიში პროცესებიც, კერძოდ, დნმ-ის რეპარაციის ფერმენტებში გენეტიკური შეცდომების ინდუქცია. აღნიშნულ შემთხვევაში მუტაციის პროცესი გამოდის მკაცრი კონტროლის პირობებიდან და ადგილი აღარ აქვს უჯრედისა და შვილეული უჯრედების დარღვეული გენეტიკური კოდის აღდგენას. ასევე საზიანოა დნმ-ის სინთეზისათვის საჭირო მეტაბოლიტებისა და დაბალმოლეკულური ნაერთების

ურთიერთქმედებაც, მაგ. გუანინის მეთილირება იწვევს კომპლემენტარობის დარღვევას გუანინ-ციტოზინის წყვილში, შედეგად წარმოიქმნება მეთილ-გუანინ-თიმინის წყვილი. ნორმაში თიმინს შეესაბამება ადენინი, ე.ი. გუანინ-ციტოზინის წყვილი იცვლება ადენინ-თიმინით, რაც გენეტიკური კოდის რღვევას იწვევს [7].

ინიციაციის მესამე ეტაპზე ადგილი აქვს ინდუცირებული ცვლილებების დაფიქსირებას, კერძოდ დნმ-ში მიმდინარე დაზიანებები უნდა გამოვლინდეს სამიზნე უჯრედების შთამომავლობაში, რომლებსაც შემდგომ შესწევთ უნარი პროლიფერაციული პროცესების წარმართვისა. ამ შემთხვევაში მთავარ როლს დნმ-ის რეპარაციის ფერმენტები ასრულებენ.

ვარაუდობენ, რომ კანცეროგენუზის ინიციაციის ეტაპზე ეფექტურად წარიმართება ლიპიდთა ზეჟანგური ჟანგვა. აღნიშნულ ეტაპზე ადგილი აქვს, როგორც ძირითადი მომხმარებლის გახლეჩვას ასევე, რაც ყველაზე მნიშვნელოვანია, მაინიცირებელი ფაქტორები მოქმედებენ შიდა უჯრედულ სამიზნეებზე, კერძოდ კი მიტოქონდრიებზე. მიტოქონდრიების ანტიოქსიდანტურ სისტემაში ირღვევა მიტოქონდრიული სუნთქვის ანტიჟანგვითი საფეხური რაც შესაბამისად იწვევს მემბრანული ლიპიდების ჭარბ, არაფერმენტულ ზეჟანგურ ჟანგვას. აღნიშნული პროცესის სიმძლავრე და კანცეროგენულობა დამოკიდებულია უჯრედის სუნთქვის დაქვეითების ხარისხზე კანცეროგენი-ინიციატორის ზემოქმედების შედეგად [7].

ამგვარად, ინიციაციის სტადიის ბიოლოგიური მნიშვნელობა მდგომარეობს ნორმალური უჯრედების შეუზღუდავი პროლიფერაციის უნარის მქონე უჯრედებად გარდაქმნაში, მიუხედავად იმისა არსებობს თუ არა ზრდის ფაქტორი.

უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ მარტო მაინიცირებელი ფაქტორების მოქმედება ვერ გამოიწვევს სიმსივნის სწრაფ წარმოქმნას. იმისათვის, რომ უჯრედის კონტროლი საკუთარ დაყოფაზე დაირღვეს, შემდგომ კი ეს დარღვევები განმტკიცდეს და უჯრედმა შეიძინოს მიდრეკილება არაკონტროლირებად გამრავლებაზე, საჭიროა

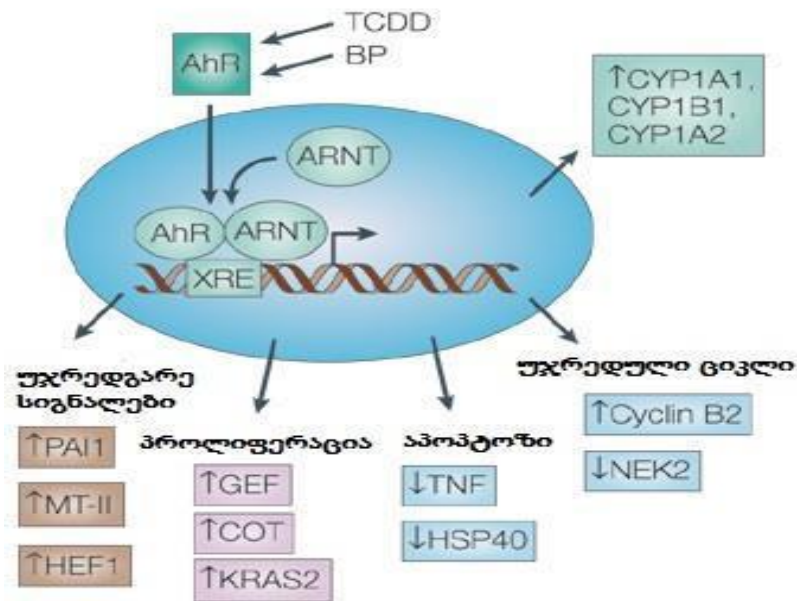
კიდევ სხვა ფაქტორების მოქმედება, კერძოდ: სპეციფიური პრომოტორების არსებობა; ანთებითი პროცესები; ჰორმონალური დარღვევები და სხვა.

კანცეროგენუზის მეორე სტადიაა – პრომოციის სტადია (ანუ პრომოტორის მოქმედების პერიოდი). კანცეროგენუზის პრომოციის სტადია ინიციაციის სტადიისაგან განსხვავებით შექცევადია (ყოველ შემთხვევაში ნეოპლაზიური პროცესის დაწყების ეტაპზე). პრომოციის სტადიაზე ინიცირებული უჯრედები იძენენ ტრანსფორმირებული უჯრედებისათვის დამახასიათებელ ფენოტიპურ თვისებებს [1].

ქიმიური ნაერთები, როგორიცაა 2,3,7,8-ტეტრაქლორდიბენზო- p დიოქსინი (TCDD) ან ბენსპირენი (BP) პრომოციის სტადიაზე მოქმედებს შემდეგი მექანიზმით (სურ.5) [8]. დაუკავშირდება რა TCDD ან BP არილჰიდროკარბონულ რეცეპტორს (AhR) იწვევს აქტიური კომპლექსის (AhR+ ARNT) წარმოქმნას, რომელიც შემდგომ გადაინაცვლებს ბირ-თ-ვში, სადაც AhR-ის ბირთვულ ტრანსლოკატორთან (ARNT) ჰეტეროდიმერიზაციის შემდეგ უკავშირდება ქსენობიოტიკთან მორიაგირე ელემენტებს (XREs) და აინდუცირებს იმ გენების ექსპრესიას, რომლებიც ჩართულნი არიან კანცეროგენის მეტაბოლიზმში (CYP-ის 3 ფორმა 1A1, 1B1 და 1A2). აღნიშნული გზით იცვლება იმ ფაქტორების ექსპრესიის დონეც, რომლებიც მონაწილეობენ უჯრედის ზრდასა და დიფერენცირებაში. ამგვარ ფაქტორებს მიეკუთვნება პლაზმინოგენის აქტივატორის ინჰიბიტორი ტიპი-I (PAI-1) და მეტალოთიონეინი-II (MT-II), ასევე პროლიფერაციის გამომწვევი ფაქტორები: გუანინ-ნუკლეოტიდის მიმომცვლელი ფაქტორი (GEF- guanine nucleotide exchange factor), სერინ/თრეონინ კინაზა (COT- Serine/threonine-protein kinase). სუსტდება პროაპოპტოზური ფაქტორები როგორიცაა: სიმსივნის ნეკროზული ფაქტორი (TNF) და სითბური შოკის ცილა 40 (HSP 40). რაც შეეხება უჯრედულ ციკლის გენებს, ზოგიერთი ექსპრესია ძლიერდება (მაგ. ციკლინ B2-ს) ხოლო ზოგიერთი კი (NEK2) სუსტდება. COT და NEK2 წარმოადგენენ სერინ/თრეონინ კინაზებს. ამგვარად TCDD ან BP პრომოციის

სტადიაზე იწვევენ AhR და მასთან დაკავშირებული სიგნალების გადაცემის გზის ამოქმედებას. მნიშვნელოვანია აღინიშნოს ისიც, რომ სიმსივნის წარმოქმნისათვის აუცილებელია პრომოტორის ხანგრძლივი და უშუალო ზემოქმედება. ისინი ურთი-ერთქმედებენ პლაზ-მური მემბრანის რეცეპტორებთან. მოქმედებაში მოდის ფერმენტული სისტემა (რაც უჯრედის რეაქციად ითვლება), რაც შესაბამისად იწვევს ლიპიდების ფერმენტულ ზეჟანგურ ჟანგვას და ქმნის პროლიფერაციულ ფონს ეგზოგენური სტიმულაციის გზით. პრომოტორები მკვეთრად ზრდიან მაინიცირებელი ფაქტორების მოქმედების ეფექტს. პრომოციის აუცილებელ, მაგრამ არასაკმარის პირობას წარმოადგენს ინიცირებული უჯრედების პროლიფერაცია[8]. პრომოტორის მოქმედების შედეგად ადგილი აქვს [7] :

- უჯრედშორისი კონტაქტების წარმოქმნისა და ფუნქციონირების ინჰიბირებას
- ირღვევა უჯრედული რეცეპტორისა და სხვა ჰუმორული არაუჯრედული ლიგანდების (ზრდის ფაქტორებთან, ჰორმონებთან) ურთიერთქმედება;
- ხშირად ვლინდება ციტოქრომ-P450-ის ინდუქტორების აქტივობა;
- ადგილი აქვს აპოპტოზის შეფერხებას;
- ადგილი აქვს ჟანგბადის აქტიური ფორმების წარმოქმნის სტიმულირებას;
- პრომოტორი მოქმედებს უჯრედის მემბრანის მდგომარეობაზე (ააქტიურებენ მემბრანულ პროტეინკინაზა C და აძლიერებს გლუკოზის ტრანსპორტს და სხვა), ასევე მოქმედებს უჯრედების დიფერენცირებაზე;



sur. 5. *simsivnis promocis zogadi sqema* [8]

*TCDD– 2,3,7,8-tetraqlordibenzo-*p* -dioqsini; BP- benzpireni;*
AhR- arilhidrokarbonuli receptori; ARNT- birTvuli N
translokatorebi; XREs- qsenobiotikebTan moreagire elementebi;
PAI1- plazminogenis aqtivatoris inhibitori 1; MT-II- metaloTionein I
HEF1- adamanis filamentaciis gamaZlierebeli

ყველა აღნიშნული ცვლილებები ატარებენ ეპიგენეტიკურ ხასიათს. პრომოტორის მოქმედების აღნიშნული ზემოქმედება იწვევს ინიცირებული უჯრედების გამოყვანას ზრდის ფაქტორების მარეგულირებელი კონტროლიდან. ამგვარად, როგორც ინიციატორები ასევე პრომოტორები საწყის ეტაპზე მოქმედებენ სხვადასხვა ეპიგენეტიკური მექანიზმით და ქმნიან უჯრედში მსგავს, მაგრამ სხვადასხვა დონეზე მყოფ პროოქსიდანტურ მდგომარეობას. შემდგომ კი იწყება კანცეროგენეზის გენოტოქსიური ეტაპი. ვარაუდობენ, რომ წარმოქმნილი ჟანგბადის აქტიური ფორმები და ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პროდუქტები არამარტო იწვევენ ბირთვული ცილების მოდიფიცირებას, არამედ მონაწილეობენ დნმ-ის სტრუქტურის გარდაქმნაში. ყოველივე ეს კი იწვევს მუტაციას და გენების (პროტოონკოგენების) ამპლიფიკაციას [8]. მას შემდეგ რაც ტრანსფორმირებული უჯრედი აღარ ემორჩილება არაუჯრედული ფაქტორების რეგულაციის კონტროლს, იწყება კანცეროგენეზის

მესამე სტადია (სიმსივნური პროგრესია) – უჯრედების ავტონომიური გამრავლება და სიმსივნის წარმოქმნა. აღნიშნულ სტადიაზე ადგილი აქვს უჯრედების დიფერენცირების შეჩერებას. დიფერენცირების პროცესის შეჩერება კი პროვოცირდება შესაბამისი ზრდის ფაქტორების არარსებობით [1].

ამგვარად, აღნიშნული სტადიის ბიოლოგიური მნიშვნელობა მდგომარეობს ანომალურად მაღალი პროლიფერაციული აქტივობის მქონე უჯრედების დიფერენცირების შეწყვეტასა და მაღალი პროლიფერაციული აქტივობის მქონე უჯრედების რაოდენობის ზრდაში. კანცეროგენეზის მესამე სტადიისათვის ტრანსფორმირებულ უჯრედში გროვდება 5-6 შედარებით დამოუკიდებელი მუტაცია. ზრდის პროცესში, სიმსივნის გენეტიკურ აპარატში წარიმართება მთელი რიგი ცვლილებები, რომელიც სხვადასხვანაირად აისახება, როგორც სხვადასხვა თაობაში ასევე პირველადი ტრანსფორმირებული უჯრედების სუბუჯრედულ კლონებში. აღნიშნულ მოვლენას გენეტიკურ არასტაბილურობას უწოდებენ. ეს უკანასკნელი კი მქდავდება მორფოლოგიურ ცვლილებებსა და სხვადასხვა სუბუჯრედული კლონების მოქმედებაში. ზოგიერთი მათგანი იძენს მეტასტაზირების უნარს, ამიტომ პირველადი კვანძები და მეტასტაზები ერთმანეთისაგან შესაძლებელია განსხვავდებოდნენ როგორც მორფოლოგიურად, ასევე გენეტიკურად. ასევე განსხვავდებიან ერთიდაიგივე სიმსივნის მეტასტაზებიც. აღნიშნულ მოვლენას სიმსივნის ჰეტეროგენულობას უწოდებენ. ეს უკანასკნელი კი განაპირობებს ცალკეული სუბუჯრედული კლონების სხვადასხვა მგრძნობელობას სიმსივნის საწინააღმდეგო პრეპარატების მიმართ [1].

სიმსივნური უჯრედების გენეტიკურ არასტაბილურობას განაპირობებს დარღვევების 4 ძირითადი ტიპი: გენეტიკური ინფორმაციის გადაცემის სიზუსტის დარღვევა (ანუ ირღვევა მიტოზის დროს დნმ-ის რეპლიკაციისა და ქრომოსომების სეგრეგაციის პროცესი); დარღვევები დნმ-ის რეპარაციულ სისტემებში; უჯრედული ციკლის ჩეკპოინტების ფუნქციის შესუსტება; აპოპტოზის ინდუქციის შესუსტება.

ყოველივე ზემოთ ჩამოთვლილის შედეგად უჯრედები, გაყოფის პირობებში გენეტიკური დარღვევებით არა თუ ილუპებიან, არამედ გადარჩებიან კიდეც. ამგვარად, გენეტიკური არასტაბილურობა განაპირობებს გენეტიკური ცვლილებების სიხშირეს და მათ შენარჩუნებას უჯრედულ თაობებში [1].

კანცეროგენეზის მესამე სტადიის დასრულების შემდეგ წარმოქმნილ სიმსივნეს ჯერ კიდევ არ გააჩნია ინვაზიისა და მეტასტაზირების უნარი. უჯრედების დაგროვებასთან ერთად სიმსივნე განიცდის ვასკულარიზაციას. იმავდროულად იქმნება პირობები, სიმსივნური უჯრედების როგორც სისხლის ასევე ლიმფის საშუალებით გადატანისა და შემდგომი მეტასტაზირებისათვის. აქვე უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ მეტასტაზირების წინაპირობას წარმოადგენს კანცეროგენეზის მესამე სტადია [7].

ცნობილია, რომ გარკვეული ნივთიერებები – მოტოგენები ასტიმულირებენ სიმსივნური უჯრედების მოძრაობით აქტივობას. სიმსივნური უჯრედების გავრცელების საწყის ეტაპზე ადგილი აქვს ამა თუ იმ მოტოგენების რეცეპტორების გენების ექსპრესიის აქტივაციას. სიმსივნური უჯრედები მიგრაციის პროცესში თავდაპირველად ხვდებიან სისხლძარღვებში, ხოლო შემდეგ იმ ქსოვილში, რომელიც ახდენს მოტოგენების პროდუცირებას. აქვე უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ მიგრირებადი უჯრედების გარკვეული ნაწილი რჩება სხვადასხვა ქსოვილებსა და ორგანოებში, კერძოდ, იქ სადაც მათი ადგილობისა და გადარჩენისათვის შესაბამისი ფაქტორები არსებობს [7].

სიმსივნური ზრდის პროგრესირების შემთხვევაში სიმსივნისათვის დამახასიათებელია ინვაზია გარემომცველ ქსოვილში და მეტასტაზირება. აღნიშნულ მოვლენებს საფუძვლად უდევს ტრანსფორმირებული უჯრედების მიერ სხვადასხვა ტიპის პროტეოლიზური ფერმენტების გაზრდილი სეკრეცია, რომლებიც ხლეჩენ უჯრედშორის მატრიქსსა და ეპითელიუმის ბაზალურ მემბრანას. სიმსივნური უჯრედები როგორც წესი დაკავშირებული არიან სუსტი მექანიკური კავშირებით,

როგორც გარემომცველ ნორმალურ უჯრედებთან ასევე უჯრედგარე მატრიქსთან, რასაც განაპირობებს როგორც შესაბამისი რეცეპტორების რაოდენობის შემცირება (შესაძლებელია სრული გაქრობაც), ასევე ციტოქინინების რღვევა. ეს უკანასკნელი კი პირდაპირ კავშირშია ზოგიერთი ონკოგენის აქტივაციასთან. თუმცა ერთიდაიგივე სიმსივნურ კლონში უჯრედშორისი კონტაქტები შენარჩუნებულია. უფრო მეტიც მეტასტაზირება გულისხმობს ტრანსფორმირებული უჯრედის ზედაპირზე სპეციფიკური რეცეპტორების შერჩევით ექსპრესიას, რის შედეგადაც სიმსივნურ უჯრედებს შეუძლიათ შერჩევით მიემაგრონ ორგანო-სამიზნეების სიხლმარღვების ეპითელიუმის აპიკალურ ზედაპირს ან ბაზალური მემბრანის კომპონენტებს ორგანო-სამიზნეში, სიმსივნის მეტასტაზირებას განაპირობებს აგრეთვე სიმსივნურ უჯრედებში ან ამ უკანასკნელთა გარემომცველ ნორმალურ უჯრედებში პროტეაზების (განსაკუთრებით მატრიქსული მეტალოპროტეაზების) სინთეზის გაძლიერება, რაც იწვევს ერთი მხრივ უჯრედული მატრიქსის დაშლას და უჯრედშორისი კონტაქტების რღვევას, მეორეს მხრივ კი ზრდის იმ ცილების დეგრადაციას, რომლებიც თავის მხრივ ნორმაში მონაწილეობენ უჯრედშორისი კონტაქტების ჩამოყალიბებაში, აფერხებს იმუნური ფაქტორების მოქმედებას [1].

ამგვარად, კანცეროგენეზის მესამე სტადიის – „სიმსივნური პროგრესიის“ ბიოლოგიური მნიშვნელობა მდგომარეობს მთელი რიგი ფაქტორების მოხსნაში (უჯრედული მატრიქსის დაშლა, უჯრედშორისი კონტაქტების რღვევა).

კანცეროგენეზის მრავალსტადიური პროცესი შეიძლება შევაჯამოთ შემდეგნაირად [7]:

- ერთი პრომოტორისა და ერთი ინიციატორის მოქმედება სიმსივნის ინდუქციისათვის არაა საკმარისი;
- ინიციატორისა და პრომოტორის მოქმედება დროში არ გადიფარება;
- ინიციატორისა და პრომოტორის მოქმედებას შორის დროის ინტერვალი არ ახდენს გავლენას კანცეროგენეზის პროცესზე;

- სიმსივნის წარმოქმნის სიხშირე იზრდება იმ შემთხვევაში თუ პრომოტორი მოქმედებს ინიციატორის შემდეგ და არა პირიქით;
- კანცეროგენეზის პროცესის რეალიზაციისათვის აუცილებელია პრომოტორის ხანგრძლივი და მუდმივი ზემოქმედება;
- სიმსივნის წარმოქმნის სიხშირე დამოკიდებულია ინიციატორის დოზაზე.

გამოყენებული ლიტერატურა

1. ნ.კოტრიკაძე, თ. ჩიგოგიძე, ლ.რამიშვილი, ა.ხაზარაძე, მ.ალიბეგაშვილი, მ.გორდეზიანი; კანცეროგენეზი; უჯრედული და მოლეკულური მექანიზმები;გამომცემლობა:„მერიდიანი”.თბილისი 2018წ, გვ27-38.
2. <https://slideplayer.com/slide/8766835/>
3. Копнин Б. П. Основные свойства неопластической клетки и базовые механизмы их возникновения. Медицина, 2004, №1, ст.3-9.
4. Абалев Г.И. Что такое опухоль. Соросовский Образовательный Журнал 1997 №4 с. 17-22
5. Георгиев Г.П. Как нормальная клетка превращается в раковую. Соросовский Образовательный Журнал, 1999, N4, ст. 17-22.
6. https://vet.uga.edu/ivcvm/courses/VPAT5200/04_growth/05_carcinogenesis/carcino01.htm
7. Глушков А.Н. Общебиологические закономерности и механизмы канцерогенеза, Медицина №1, 2004, с. 3-9.
8. Andreas Luch. Nature and nurture – lessons from chemical carcinogenesis. *Nature Reviews Cancer* 5, 113-125 (February 2005).
9. Худoley В.В. Химические канцерогены, СПб, 1999, с. 419.
10. Bhagavatula Moorthy, Chun Chu, and Danielle J. Carlin Polycyclic Aromatic Hydrocarbons: From Metabolism to Lung Cancer. [Toxicol Sci](#). 2015 May; 145(1): 5–15.