



eEF2 ning SARATON RIVOJLANISHIDAGI ROLINI TAVSIFLASH

¹Mirzayeva Nilufar Farhod qizi

¹Toshkent Tibbiyot Akademiyasi Pediatriya ishi yo'nalishi talabasi

Annotatsiya: Ushbu maqolada eEF2 oqsilining translyatsiya jarayonidagi ahamiyati va saraton rivojlanishiga ta'siri bayon etildi. eEF2 ning haddan tashqari faolligi hujayra sikli buzilishiga olib kelib, o'sma hujayralarining proliferatsiyasi va invaziyasini kuchaytiradi. Turli saraton turlaridagi ilmiy tadqiqotlar asosida eEF2 omili saraton terapiyasida yangi nishon sifatida baholandi. Bu maqola eEF2 ning oqsil sintezidagi asosiy funksiyasini tahlil qilish va uning saraton rivojlanishidagi o'rnini aniqlash mexanizmlarini ko'rib chiqadi.

Kalit so'zlar: eEF2, Translyatsiya, elongatsiya, saraton, oqsil sintezi, GTPaz, hujayra sikli.

Translyatsiya— bu hujayralarning o'z hayot faoliyatini davom ettirish uchun zarur bo'lgan oqsillarni sintezlash jarayoni. Oqsil sintezining bu bosqichi ribosomalarda amalga oshadi va uchta bosqichni qamrab oladi.

Translyatsiyaning dastlabki bosqichi- *initsiatsiya* deb ataladi. Bu bosqichda ribosoma, i-RNK va metioninni bog'lagan t-RNK dan iborat kompleks shakllanishi lozim.

Ikkinchi bosqich - *elongatsiya*da esa ribosoma i-RNK molekulasidagi triplet kodlarni birin ketin taniydi va har bir kodon uchun mos aminokislotalar sintezlanayotgan polipeptid zanjirga peptid bog' orqali bog'lanishi ta'minlanadi. Ya'ni polipeptid zanjirning cho'zilish jarayoni sodir bo'ladi.

Oqsil biosintezining so'nggi bosqichi - *terminatsiya* jarayonida esa polipeptid zanjir sintezi yakunlanadi va yangi polipeptid zanjir molekulasi postranslatsion jarayonlarga yo'naltiriladi.



Translyatsiyaning elongatsiya bosqichida ishtirok etuvchi muhim omillardan bir bu - eukaryotik elongatsiya omili 2 (eEF2 – eukaryotic elongation factor 2) hisoblanadi [3]. eEF2 guanozin trifosfataza (GTPaz) oilasiga kiruvchi oqsil hisoblanib, uning GTP (guanozin trifosfat) bilan bog'lanishi elongatsiya jarayoni faollashtiradi.

Oqsil sintezi davomida, eEF2 aminotsil-tRNKni ribosomaning A (aminoatsil) saytidan P (peptidil) saytiga translokatsiya qilishini katalizlaydi. Ya'ni, ribosoma oqsil sintezini olib borayotgan vaqtda har bir yangi aminokislotani bog'lash uchun mRNK ustida harakat qiladi. Har safar yangi peptid-RNK A saytga kelganida ilgari kelgan peptidil-tRNK ni P joyiga surish kerak bo'ladi. Bu translokatsiya harakatini aynan eEF2 boshqaradi. Bu harakatni boshqarish jarayonida u GTP ni GDP ga aylantiradi. (GDPaz aktivligiga ega)

Elongatsiya jarayonida eEF2 dan tashqari, ko'plab ribosomal oqsillar, transport RNK (tRNK) sintetazalari va boshqa bir qancha omillar ishtirok etadi. Ushbu omillar faoliyatining buzilishi oqsil sinteziga ta'sir ko'rsatib, saraton kasalligining rivojlanishiga va tarqalishiga turtki bo'ladi. Noto'g'ri tarjima qilingan oqsillar esa onkogen signallarni uzluksiz faollashtiradi, bu jarayon onkogen genlar va saraton rivojlantiruvchi genlar faoliyatining izdan chiqishiga olib keladi. Ushbu buzilgan muvozanat natijasida saratonning rivojlanishi, metastazlar va dori-darmonlarga chidamlilik xususiyati kuchayadi.

Uzoq yillar davomida saraton kasalligining rivojlanishida oqsillar sintezi muhim omil sifatida yetarlicha e'tiborga olinmagan edi. So'nggi yillarda esa eksperimental texnologiyalarning rivojlanishi tufayli translyatsiya jarayonining amalga oshishi va tartibga solinishi tobora aniqroq o'rganilib, bu jaryonda ishtirok etuvchi bir qator omillar va ularning funksiyalariga oydinlik kiritildi [3].

Shunday omillardan biri hisoblangan eEF2 ning hujayrada ortiqcha miqdorda sintezlanishi bir qator saraton turlarining, masalan, oshqozon-ichak



saraton, jigar gepatotsellyulyar karsinomasi va o'pka adenokarsinomasi kabi kasalliklarni keltirib chiqaradi.

eEF2 ning ortiqcha ekspressiyasi rak hujayralarining tez ko'payishiga va bemor holatining yomonlashuviga olib keladi [2].

Oshqozon saratoni - oshqozon epitelial hujayralaridan kelib chiqadigan xavfli o'sma bo'lib, butun dunyo bo'ylab saraton bilan bog'liq o'lim holatlari orasida yetakchi o'rinlardan birini egallaydi. Uning rivojlanishiga genetik mutatsiyalar, atrof-muhit omillari hamda turmush tarziga oid omillar sabab bo'ladi[4]. So'nggi bioinformatik tahlillar shuni ko'rsatmoqdaki, eEF2 geni oshqozon saratoni to'qimalarida va hujayralarida normal to'qimalarga nisbatan yuqori darajada ifodalanadi. Tadqiqotlar eEF2 ning PI3K/Akt/mTOR yo'li orqali autofagiya (hujayralarni tozalash jarayoni), hujayra migratsiyasi va invaziyasini tartibga solishda muhim rol o'ynashini ko'rsatgan. Shuningdek, eEF2 o'simta immunitetiga ham ta'sir ko'rsatadi. CIBERSORTx tahlili asosida aniqlanishicha, eEF2 ifodasi o'simtaga infiltratsiya qiluvchi immun hujayralar bilan bog'liq. Bu esa eEF2 ni immun tizim bilan o'zaro aloqada bo'ladigan, muhim saraton omili sifatida ko'rsatadi.

O'pka saratoni — umr ko'rish davomiyligi eng past bo'lgan, juda agressiv o'smalardan biri hisoblanadi. NSCLC (kichik hujayrali bo'lmagan o'pka saratoni) uning eng keng tarqalgan shakllaridan bo'lib, hujayralarning nazoratsiz o'sishi va invaziyasi bilan tavsiflanadi. eEF2 oqsil biosintezining elongatsiya bosqichini faollashtirib, hujayralarning ko'payishiga va saratonning progressiyasiga sabab bo'ladi.

Saraton hujayralarida oqsil sintezi juda yuqori darajada kechadi, bu esa eEF2 faolligini oshishiga olib keladi. Bu jarayon o'sma hujayralarining tez o'sishiga va yashashiga qulay muhit yaratadi.[1]

Bu holat eEF2 ni saraton terapiyasida yangi nishon sifatida klinik ahamiyatga ega ekanligini ko'rsatadi. Bu fikrni tasdiqlovchi dalil sifatida 1-bosqich



klinik sinovi (NCT01061645) doirasida eEF2 modifikatsiyasi orqali oqsil sintezini ingibirlovchi va EpCAM-musbat karsinomalarni nishonga oluvchi MOC31-PE immunotoksini o'rganildi.[2]

Ya'ni MOC31-PE immunotoksini immunitet tizimining nishoniga yo'naltirilgan zaharli moddadir[4].EpCAM ko'pchilik saraton hujayralarida ko'p miqdorda uchraydi. MOC31-PE ning MOC31 qismi EpCAM molekulasini taniydi va unga birikadi. Saraton hujayrasiga kirib olgan antitananing PE qismi eEF2 oqsilini inaktiv holatga o'tkazadi, bu esa oqsil sintezini to'xtatib, o'sma hujayralarining nobud bo'lishiga olib keladi[2]. Bu esa, o'z navbatida, eEF2 ning saraton rivojlanishidagi muhim rolini yana bir bor tasdiqlaydi. eEF2 va eEF2Kning bog'liqligi. eEF2K- bu eEF2 ni fosforlanish orqali ingibirlovchi birinchi darajali ferment hisoblanadi. Fosforlangan eEF2 inaktiv holatga o'tadi va oqsil sintezini to'xtaydi. eEF2K ning faoliyati o'zgarganda, eEF2 ning fosforlanishi va shu bilan birga protein sintezi nazoratsiz o'zgarishi mumkin. Biroq, ba'zi holatlarda eEF2K ning faolligi kamayganida, saraton hujayralari o'sishi tezlashishi mumkin. Shuning uchun eEF2 va eEF2K ning o'zaro aloqalari saraton hujayralarining o'sishi va proliferatsiyasini boshqarishdagi muhim rolni o'ynaydi. Eef2 ning fosforillanishi turli xil saratonlarda disregulyatsiya qilinganligi kuzatildi, bu erda Eef2 ning fosforillangan holati uning ribosomalar bilan bog'lanishiga to'sqinlik qiladigan va tarjima va poli(U) yo'naltirilgan polifenilalanin sinteziga ta'sir qiluvchi faol bo'lmagan shaklni ifodalaydi.[2]

Eef2 bilan bog'liq molekulyar signalizatsiyani inhibe qilish va turli xil saraton hujayralarida uning fosforillanish darajasini oshirish uchun ko'plab birikmalar topilgan bo'lsa-da, eEF2 yoki unga bog'liq komplekslarni to'g'ridan-to'g'ri yo'naltiradigan xabar qilingan inhibitorlarning etishmasligi mavjud.[2]

Bu topilmalar eEF2 ni nishonga oluvchi dorilar ustida qo'shimcha ilmiy tadqiqotlar olib borish zarurligini ko'rsatadi va uni saratonni davolashda istiqbolli maqsadli nishon sifatida ko'rsatadi.[2]



Xulosa qilib aytganda, eEF2 elongatsiya jarayonida muhim rol o'ynaydi va normal hujayralarda tarjima bosqichlariga ta'sir etib patologiya holatini keltirib chiqaradi. Aberrant eEF2 ifodasi va tartibsiz signalizatsiya saraton hujayralarida protein sintezida g'ayritabiiy holatni keltirib chiqaradi va shu bilan hujayralarning cheksiz ko'payishiga olib keladi. Ushbu maqolada biz eEF2 ni o'z ichiga olgan tarjima jarayonini quyidagicha umumlashtiramiz. eEF2 ribosoma kompleksi bilan ishlashini osonlashtiradi va shu bilan oqsil sintezini rag'batlantiradi va eEF2 ning ribosoma bilan o'zaro ta'sirini kuchaytiradi, oqsil sintezini va saraton hujayralarining ko'payishini rag'batlantiradi.

eEF2 ning posttranslational modifikatsiyalari : eEF2 ning eEF2K tomonidan fosforlanishi uni faol bo'lmagan holga keltiradi, uning cho'zish kompleksiga integratsiyasini bostiradi va shu bilan saraton hujayralarining ko'payishi va rivojlanishini ingibitorlaydi. Bundan farqli o'laroq, eEF2 dagi diftamid modifikatsiyasi uning mRNK bilan bog'lanishini osonlashtiradi va ribosoma kompleksi bilan o'zaro ta'sirini barqarorlashtiradi, saraton hujayralarining omon qolishiga va ko'payishiga yordam beradi. eEF2 ning GTPaz faolligi: eEF2 GTP bilan bog'lanib, ribosoma-oqsil sintezi kompleksining shakllanishiga yordam beradi. eEF2 ning GTP gidrolizlanishidan so'ng, eEF2 ribosomadan ajralib chiqadi va keyingi cho'zilish siklini boshlaydi. Ushbu jarayonning anormal faollashuvi g'ayritabiiy oqsil sinteziga olib keladi, bu esa saraton hujayralarining ko'payishiga olib keladi.

eEF2 ni ingibitorlar bilan nishonlash saratonni davolash uchun innovatsion yo'lni taqdim etadi. Ammo, bu ingibitorlar eEF2 da mavjud bo'lgan aniq bog'lanish joylari va tartibga solish mexanizmlarini ochish uchun ko'proq tadqiqotlar talab etiladi. Ushbu sohadagi yutuqlar davom etar ekan, yangi eEF2 ingibitorlarini ishlab chiqish saraton hujayralarining o'sishi va omon qolishini qo'llab-quvvatlovchi muhim yo'llarni buzish orqali saratonni davolash samaradorligini oshirish uchun katta va'da beradi. Yangi eEF2 ingibitorlarini izlash nafaqat fundamental ilmiy



bilimlarga hissa qo'shadi, balki qimmatli klinik ilovalarga tarjima qilish xususiyatiga ham ega.

Kelajakda eEF2 ning ingibitorlari saraton kasalligiga chalingan bemorlarda samarali davolash usuli sifatida qo'llanilishi mumkin.

Foydalanilgan adabiyotlar ro'yxati

1. Oji Y, Tatsumi N, Fukuda M, Nakatsuka S, Aoyagi S, Hirata E, Nanchi I, Fujiki F, Nakajima H, Yamamoto Y, Yamamoto Y, et al: The translation elongation factor eEF2 is a novel tumor-associated antigen overexpressed in various types of cancers. *Int J Oncol* 44: 1461-1469, 2014.

2. Jia X, Huang C, Liu F, Dong Z, Liu K. Elongation factor 2 in cancer: a promising therapeutic target in protein translation. *Cell Mol Biol Lett*. 2024 Dec 20;29(1):156. doi: 10.1186/s11658-024-00674-7. PMID: 39707196; PMCID: PMC11660736.

3. Song, P., Yang, F., Jin, H. *et al*. The regulation of protein translation and its implications for cancer. *Sig Transduct Target Ther* 6, 68 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00444-9>

4. Wang J, Feng J, Chen X, Weng Y, Wang T, Wei J, Zhan Y, Peng M. Integrated multi-omics analysis and machine learning identify hub genes and potential mechanisms of resistance to immunotherapy in gastric cancer. *Aging* (Albany NY). 2024 Apr 22