



ОНКОЛОГИК КАСАЛЛИКЛАР ЮЗАГА КЕЛИШИДА АПОПТОЗ ОҚСИЛИ P53 НИНГ РОЛИ

Тошкент Кимё Халқаро университети

Абдуллаева Дилафуз Шавкатовна

Сирожиддинов Озодбек Зиёвуддин ўғли

Омонбоев Абдулазиз Тўракул ўғли

Низомова Дурдона Кароматулло қизи

Кириш

Онкологик касалликлар — организмда назоратсиз хужайра пролиферацияси ва ўсимта шаклланиши билан тавсифланадиган касалликлар гуруҳидир. Бундай ҳолат хужайраларнинг ўз-ўзини назорат қилиш қобилиятини йўқотиши натижасида юзага келади. Ҳар йили дунё бўйлаб миллионлаб одамлар рак ташхиси қўйилади, бу эса уни глобал саломатлик муаммосига айлантиради. Онкологик касалликларнинг пайдо бўлишида турли омиллар (генетик, экологик, ҳаёт тарзи ва ҳ.) иштирок этади.

Умуман, ўсма касалликлари этиологиясида генетик омиллар: оилавий анамнезида бўлган ҳолатлар маълум бир турдаги ракка мойилликни оширади (масалан, BRCA1 ва BRCA2 мутациялари — сут беши ва тухумдон ракида муҳим рол ўйнайди), экологик омиллар: канцерогенлар (химиявий моддалар асбест, бензол, полиароматик углеводородлар хужайра ДНК сини шикастлаб, онкогенезга олиб келади), ионлаштирувчи нурланиш (рентген нурлари ва гамма нурлари ДНК мутацияларини чақириб, лейкоз ва тери ракига сабаб бўлиши мумкин), инфекцион омиллар (HPV (инсон папиллома вируси) — бачадон бўйни ракида асосий этиологик омил, HBV ва HCV (гепатит В ва С вируслари) — жигар раки ривожланишига олиб келади, EBV (Эпштейн-Барр вируси) — Буркитт лимфомаси ва носфарингеал карциномага сабаб бўлиши мумкин), бактериялар: *Helicobacter pylori* меъда шиллиқ қаватидаги яллиғланишни кучайтириб, меъда раки ривожланишига ёрдам беради, ҳаёт



тарзига боғлиқ омиллар жумласидан тамаки чекиш ўпка, оғиз бўшлиғи, қизилўнгач, ошқозон ва ошқозон ости беи ракига олиб келади. Тамаки таркибидаги полиароматик углеводородлар ва нитрозаминлар кучли канцероген ҳисобланади, ,ёғли ва калорияга бой овқатлар ошқозон, йўғон ичак раки хавфини оширади, алкоғол истеъмоли жигар, ошқозон ва ошқозон ости беи раки ривожланишига сабаб бўлиши мумкин.

Рак патогенези бир неча босқичли жараён бўлиб, у ҳужайралардаги генетик ва эпигенетик ўзгаришлар билан боғлиқ бўлиб, канцероген моддалар ёки нурланиш таъсирида ДНК мутациялари юзага келади. Бу мутациялар онкогенларнинг фаоллашуви ёки ўсма супрессор генларнинг фаоллигининг сусайишига олиб келади. Онкогенлар ҳужайраларнинг назоратсиз ўсишига сабаб бўлса, ўсма супрессор генлар (масалан, p53) унинг олдини олади. TP53 мутацияси RAS онкогенининг фаоллашиши ёки p53 ўсма супрессор оқсилнинг инактивацияси кўринишида турли хилдаги ракларнинг 50% дан ортиғида кузатилади. Ҳужайралар бўлиниш ва тараққиёт жараёнида генетик барқарорликни сақлаш жуда муҳим ҳисобланади. TP53 гени, шубҳасиз, бу жараёнда энг муҳим ўрин тутадиган ўсмага қарши генлардан (tumor suppressor genes) биридир. TP53- ҳужайра циклини назорат қилиш, ДНК шикастланишига жавоб бериш ва шикастланган ҳужайраларни апоптоз орқали йўқ қилиш каби жараёнларни бошқаради.

Апоптоз – бу ҳужайраларнинг тартибли ва назоратланган ўлим жараёни бўлиб, у организмнинг нормал ривожланиши ва гомеостазини сақлашда муҳим аҳамият касб этади. Бу жараён ҳужайра ўз-ўзини йўқ қилиш механизми сифатида ишлайди ва организмни зарарли ёки кераксиз ҳужайралардан тозалайди.

Апоптоз организм учун бир нечта муҳим вазифаларни бажаради:

1. Эмбриогенез (ривожланиш) жараёнида – ҳомила шаклланишида ортиқча ёки кераксиз ҳужайралар апоптоз орқали йўқ қилинади. Масалан, қўл ва оёқ панжалари орасидаги тўқималар ҳомила шаклланаётганида апоптоз туфайли йўқотилади.



2. Имун тизимида – инфекция ёки стресс натижасида зарарланган ёки кексайиб қолган ҳужайралар организм учун зарар етказмаслиги учун йўқ қилинади.

3. Ҳужайраларнинг янгилашишида – кексайган, зарарланган ёки мутацияга учраган ҳужайралар апоптоз орқали йўқ қилинади ва улар ўрнига янги ҳужайралар пайдо бўлади.

4. Ўсмаларни олдини олишда – апоптоз мутацияга учраган ҳужайраларни йўқ қилиш орқали рак касаллигининг олдини олади.

Апоптоз жараёни бир нечта босқичлардан иборат:

1. Сигнал қабул қилиш – ҳужайра ташқи ёки ички сигналлар асосида апоптоз жараёнини бошлайди.

2. Каспаза ферментларининг фаоллашиши – бу махсус ферментлар ҳужайранинг ички тузилмаларини парчалайди.

3. Ҳужайра шаклининг ўзгариши – ҳужайра шакли кичрайиб, мембранасида пуфакчалар (блеблар) ҳосил бўлади.

4. Хроматин конденсацияси ва ДНК парчаланиши – ядро ички тузилмаси йўқ қилинади.

5. Апоптоз жисмларининг ҳосил бўлиши ва фагоцитоз – ҳужайра кичик бўлакларга ажралиб, макрофаглар, яъни "ютувчи" ҳужайралар томонидан йўқ қилинади.

Одам организмидаги шикастланган аъзо ва тўқималардаги ҳужайралар 2 хил механизм билан парчалаб юборилади: некроз ва апоптоз.

Апоптоз фаол ва назоратланган меъёрий жараён бўлиб, у организмга зарар етказмайди. Некроз эса патологик жараён бўлиб, у ҳужайраларнинг ҳаддан ташқари стресс, жароҳат ёки инфекция натижасида назоратсиз ўлиши билан боғлиқ. Баъзан ҳужайраларнинг nobуд бўлиш тури АТФ га боғлиқ равишда ажратилади, яъни қайсидир маънода апоптоз билан некроз ўртасида рақобат бўлади. Шикастланишган ҳужайраларда АТФ етишмовчилиги мавжуд бўлса, ҳужайранинг nobуд бўлиши некроз йўли билан кечади, чунки апоптоз ҳар доим энергия сарфи билан боради. Лекин баъзан вируслар, ионловчи



нурлар,токсинлар ва ҳ.билан шикастланиш хужайранинг ядросидаги ДНК да қайта тикланмайдиган бўлинишлар содир бўлиб, апоптозга жавобгар бўлган ядро оқсили р53 нинг бошқаруви ишдан чиққанлиги сабабли жараён некроз билан тугайди.

Апоптоз ген индукторлари (р53, bax,PIG, FAS/APO-1, IGF-BP3 и др.) ёки апоптоз ген ингибиторлари (BCL-2 оиласи генлари) нинг кучсизланиши натижасида хужайрада апоптоз дастури сигнали ишга тушади. Хужайра ичидаги оқсиллар ва РНК таркиби ўзгариб,хужайра оқсилларини парчаловчи ферментлар(протеаза — каспазалар, катепсинлар, кальпаинлар, гранзим) ишлаб чиқарилади. Апоптоз сабабли хужайра ичида юзага келадиган асосий деструктив ўзгариш-бу ДНК фрагментацияси ва хроматин деградациясидир.

Апоптоз меъёрий ишини бажармаса, турли касалликлар келиб чиқади:

- Кам апоптоз → рак, аутоиммун касалликлар (масалан, ревматоид артрит).
- Ортикча апоптоз → нейродегенератив касалликлар (масалан, Альцгеймер ва Паркинсон касалликлари).
- Ли-Фраумени синдроми – TP53'нинг ирсий мутацияси туфайли одамлар ёшлигидан саратонга мойил бўладилар.

Апоптознинг асосий назоратчиси TP53 гени 17-хромосомада жойлашган бўлиб, р53 оқсилини кодлайди. Бу оқсил хужайра фаолиятини турли йўллар билан назорат қилади:

1. Хужайра циклини назорат қилиш

TP53 хужайранинг G1 фазасидан S-фазасига ўтишини чеклайди.

р21 оқсили орқали cdk2 фаоллигини тўхтатади ва хужайранинг ДНК нусхаланишини олдини олади.

2. ДНК шикастланишига жавоб бериш

Агар хужайрада ДНК шикастланган бўлса, TP53 хужайра циклини вақтинча тўхтатади, шу билан ДНКни тиклаш учун имконият яратади.

Агар шикастланиш жиддий бўлса, у апоптоз механизмларини фаоллаштиради.



Юксак тараққий этган организмларда апоптоз икки хил йўл билан кечади: ташқи сигнал йўллари бўйлаб ёки митохондриял сигнал йўллари билан.

Митохондриял сигнал йўллари орқали кечадиган йўли апоптознинг асосий механизми бўлиб, цитоплазмага апоптоген оқсилларинг чиқиши билан боради. Бу митохондрия мембранасининг ёрилиши ёки митохондрия мембранаси ўтказувчанлигининг ошиб кетиши билан кечиши мумкин.

Митохондрия мембранаси ўтказувчанлигининг ошишида апоптоген Bcl-2 оиласи оқсиллари (Bax va Bak oqsillari) катта аҳамиятга эга. Bcl-2 оиласи оқсиллари митохондрия оқсилларига ўтириб, апоптозда иштирок этадиган цитохром С, прокаспаза ва AIF-флавопротеинларни цитоплазмага чиқиб кетишига олиб келади.

Цитоплазмада цитохром С APAF-1 оқили билан биргаликда апоптосомани ҳосил қилади ва прокаспаза-9 оқили билан қўшилиши уни етук ҳолатга ўтказди. Апоптосома цитоплазмадаги каспаза-9 оқилларини топиб, уларни прокаспаза-3 оқиллари билан бирикишини таъминлайди. Натижада, апоптозда қатнашадиган тайёр каспаза-3 оқилини ҳосил қилади. Каспаза оқиллар гуруҳи фақат апоптозни рағбатлантириб қолмасдан апоптозни ишини тўхтатадиган оқилларни парчалаш функциясини ҳам бажаради.

3. Апоптозни бошқариш

TP53 ўз вазифасини бажармаган тақдирда, шикастланган ҳужайралар назоратсиз кўпайиши мумкин.

У ҳужайранинг BAX, PUMA ва NOXA каби оқсилларини фаоллаштириб, апоптозни бошлайди.

4. ДНК тикланиш жараёнини қўллаб-қувватлаш

ДНКни тиклаш учун масъул бўлган BRCA1 ва GADD45 каби генларни фаоллаштиради.

5. Ангиогенезни тўхтатиш

TP53 шиш ҳужайраларини қон томирлари ҳосил қилиш имкониятидан маҳрум қилади, шу билан уларнинг ўсишини секинлаштиради.



TP53 генининг мутацияга учраши хужайра циклини назоратдан чиқариши мумкин, бу эса раkning пайдо бўлишига сабаб бўлади. TP53 мутациялари деярли барча рак турларида учрайди.

TP53 мутацияланган хужайраларда p21 ишлаб чиқарилмайди, натижада cdk2 назоратсиз фаолият юритиб, хужайраларни тез бўлинишга мажбур қилади. Мутацияга учраган хужайралар пролиферацияси кучаяди. Бу босқичда хужайралар ўз ўлимини йўқотади (апоптоз блокланади).

cdk2 (Cyclin-Dependent Kinase 2) – бу хужайра циклини бошқарувчи асосий оксиллардан (киназалардан) бири бўлиб, у хужайранинг G1 фазасидан S-фазасига (ДНК нусхаланиши фазасига) ўтишини тартибга солади, яъни хужайра бўлиниш жараёнида муҳим роль ўйнайди. Бундан ташқари, ДНК нусхаланишини бошқаради ва унинг фаоллиги орқали хужайраларнинг регенерациясида қатнашади.

Агар cdk2 назоратсиз фаоллашса, хужайралар тартибсиз бўлиниши мумкин, бу эса шиш (ўсма) ҳосил бўлишига олиб келиши мумкин.

TP53 генининг мутацияга учраши p53 оксиленинг ишини издан чиқаради, яъни у p21 ишлаб чиқара олмайди, бу эса ўз навбатида cdk2'нинг назоратсиз фаоллигига олиб келади. Натижада шиш-ўсмалар ҳосил бўлади.

cdk2 – хужайра циклининг муҳим қисмларидан бири бўлиб, унинг фаоллиги p53 ва p21 томонидан тартибга солинади. Агар ушбу тизимда тартиб бузилса, хужайралар назоратсиз бўлиниб, ракка олиб келиши мумкин. TP53 генининг Pro72Arg (rs1042522) полиморфизми 4-экзондаги 72-кодонда пролин (Pro) аминокислотасининг аргинин (Arg) билан алмашилишини келтириб чиқаради. Бу ўзгариш p53 оксиленинг апоптозни индукция қилиш қобилиятига таъсир қилиши мумкин. Тадқиқотлар шуни кўрсатадики, Arg варианты апоптозни тезроқ ва самаралироқ индукция қилади, Pro варианты эса хужайра циклини тўхтатишда самаралироқдир. Бу полиморфизм турли касалликларга, жумладан, саратонга чалиниш хавфига таъсир қилиши мумкин. Тадқиқотлар шуни кўрсатадики, Arg варианты апоптозни тезроқ ва самаралироқ индукция қилади, Pro варианты эса хужайра циклини тўхтатишда самаралироқдир. Бу



полиморфизм турли касалликларга, жумладан, саратонга чалиниш хавфига таъсир қилиши мумкин.

Хулоса

TP53 гени саратон тадқиқотларида энг кенг ўрганилган шиш супрессор гени бўлиб, унинг мутациялари турли канцероген таъсирлар, генетик ўзгаришлар ва шиш ривожланиши ўртасидаги боғлиқликларни аниқлашда муҳим аҳамиятга эга. TP53 мутациялари хужайра циклини назоратдан чиқариб, апоптоз жараёнини сусайтириб, турли хил саратон касалликларининг, жумладан, ўткир лейкозлар ва бошқа хавфли ўсмаларнинг тез ривожланишига сабаб бўлиши мумкин.

TP53 гени нормал ҳолатда BAX, PUMA, NOXA каби оқсилларни фаоллаштириб, апоптозни бошқаради ва CDK2 фаоллигини тартибга солади. Лекин, мутациялар натижасида бу назорат механизми бузилади, бу эса хужайраларнинг назоратсиз кўпайиши ва резистентликка эга бўлишига олиб келади. Шунинг учун TP53 мутацияларини тадқиқ қилиш ва уларни клиник тиббиётда диагностик ва прогностик биомаркер сифатида жорий этиш саратонни эрта аниқлаш ва мақсадли даво усуллари ривожлантириш учун улкан аҳамиятга эга.

Фойдаланилган адабиётлар:

1. *Новицкий В.В., Уразова О.И. Учебник “Патологическая физиология” Повреждение клетки стр.132-191.*
2. *Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Молекулярная онкология: клинические аспекты /СПб.: СПбМАПО. 2007. - 211 с.*
3. *Huang C, Freter CE. Lipid metabolism, apoptosis, and cancer therapy. Int J Mol Sci. 2015;16(1):924–49.*
4. *Kamal S, Riaz U, Qadri I. Applications of microbial lipases in cancer treatments: a novel therapeutic approach. Biomed Res Int. 2016;2016:4370305.*



5. Bertheau P., Plassa F., Espié M. et al. (2002) *Effect of mutated TP53 on response of advanced breast cancers to high-dose chemotherapy. Lancet*, 360: 852–855.
6. Bertheau P., Turpin E., Rickman D.S. et al. (2007) *Exquisite sensitivity of TP53 mutant and basal breast cancers to a dose-dense epirubicin-cyclophosphamide regimen. PLoS Med.*, 4: e90.