

ნინო ლომთათიძე

ნანა ზარნაძე

ნარგიზ ალასანია

ონტოგენეტიკა

ბათუმი

2009

სახელმძღვანელო შედგენილია გენეტიკის სპეციალობის მაგისტრატურის საუნივერსიტეტო პროგრამის შესაბამისად. იგი განკუთვნილია ბიოლოგიის სპეციალობის სტუდენტათვის. წიგნში განხილულია: ონტოგენეზის ზოგადი კანონზომიერებები, ონტოგენეზის პროცესში გენთა და ქრომოსომთა დიფერენცირებული აქტივობა, ემბრიონული ინდუქცია და მორფოგენეზი. რეგულაციის დარღვევის დონეები, ახალწარმონაქმნები, ტერატომები, კანცეროგენული ფაქტორები, დიფერენცირების მემკვიდრეობის შესაძლებლობა.

წიგნი გარკვეულ დახმარებას გაუწევს ექიმ-გენეტიკოსებს და ონტოგენეტიკის პრობლემებით დაინტერესებულ მკითხველს.

რედაქტორები:

ბიოლოგიის მეცნიერებათა დოქტორი, სრული პროფესორი – ა.დიასამიძე  
ბიოლოგიის მეცნიერებათა დოქტორი, სრული პროფესორი - ქ.დოლიძე

რეცენზენტები: ბიოლოგიის მეცნ. დოქტორი, სრული პროფ. დ.ბარათაშვილი  
ბიოლოგიის მეცნ. დოქტორი, ასოცირებული პროფ. მ.ქორიძე  
ბიოლოგიის მეცნ. დოქტორი ზ.ჯაფარიძე

## შ ე ს ა ვ ა ლ ი

ონტოგენეზი არის ორგანიზმის ინდივიდუალური განვითარება, რომელიც წარმოადგენს მორფოლოგიური, ფიზიოლოგიური და ბიოქიმიური გარდაქმნების ერთობლიობას ორგანიზმის დაბადებიდან სიცოცხლის ბოლომდე.

ონტოგენეზს მიეკუთვნება ზრდა ანუ სხეულის მასის მატება, დიფერენცირება. ტერმინი – “ონტოგენეზი” შემოიღო ე. ჰეკელმა 1866 წელს ბიოგენეტიკური კანონის ფორმირებისას. სქესობრივად მამრავლ მცენარეებსა და ცხოველებში ახალი ორგანიზმის ჩასახვა ხორციელდება განაყოფიერების პროცესში, ხოლო ონტოგენეზი უშუალოდ იწყება განაყოფიერებული კვერცხუჯრედიდან – ზიგოტიდან. უსქესოდ მამრავლ ორგანიზმებში კი ონტოგენეზი იწყება დედისეული სხეულის ან სპეციალიზებული უჯრედების დაყოფის შედეგად ახალი ორგანიზმის წარმოქმნით.

ონტოგენეზის პროცესში ყოველი ორგანიზმი გაივლის კანონზომიერ, თანმიმდევრულ ფაზებს, სტადიებს და განვითარების პერიოდებს, რომელთა შორის სქესობრივად მამრავლი ორგანიზმებისათვის ძირითადს წარმოადგენს: ჩანასახოვანი (ემბრიონული ანუ პრენატალური), ჩანასახის შემდგომი (პოსტემბრიონული ანუ პოსტნატალური) და ზრდასრული ორგანიზმის განვითარების პერიოდები. ონტოგენეზს საფუძვლად უდევს ორგანიზმის განვითარების სხვადასხვა სტადიაზე მემკვიდრული ინფორმაციის რეალიზაციის რთული პროცესი. ონტოგენეზის მემკვიდრულობის პროგრამა ხორციელდება მრავალი ფაქტორის ზემოქმედებით (შინაგანი გარემო პირობები, უჯრედშორისი და ქსოვილთაშორისი ურთიერთმოქმედება, ჰუმორულ-ჰორმონული და ნერვული რეგულაცია და ა.შ.) და ვლინდება ურთიერთდაკავშირებულ პროცესებში – უჯრედის დაყოფა, ზრდა და დიფერენცირება.

ონტოგენეზის კანონზომიერებები, უჯრედული, ქსოვილური და ორგანიზმული დიფერენცირების მექანიზმები და ფაქტორები შეისწავლება კომპლექსურად – განვითარების ბიოლოგიის, ექსპერიმენტული ემბრიოლოგიის, მორფოლოგიის, მოლეკულური ბიოლოგიის, ციტოლოგიის და გენეტიკის მეთოდების მეშვეობით. ონტოგენეზი და ფილოგენეზი (ორგანიზმთა ისტორიული განვითარება) წარმოადგენს ცოცხალი ბუნების განვითარების ერთიანი პროცესის ურთიერთგანმაპირობებელ მხარეებს. ონტოგენეზისა და ფილოგენეზის ურთიერთდამოკიდებულების პრობლემა განხილული იქნა ჩ.დარვინის მიერ, ხოლო შემდგომ ფ.მიულერის, ე.ჰეკელის და სხვათა მიერ. ევოლუციური თვალსაზრისით ახალი მემკვიდრული ნიშნები წარმოიქმნება ონტოგენეზში. ბუნებრივი გადარჩევის პროცესში ინახება და მემკვიდრულად გადაეცემა თაობებს მხოლოდ ის ნიშნები, რომლებიც განაპირობებენ ორგანიზმის უკეთ შეგუებულობას საარსებო პირობებთან.

ონტოგენეზის კანონზომიერებების მიზეზებისა და ფაქტორების შესწავლა წარმოადგენს საფუძველს ცოცხალი ორგანიზმების განვითარების პირობების დადგენისათვის.

## თავი I.

### განვითარების პროცესში გენთა დიფერენცირებული აქტივობა.

განვითარების ბიოლოგიის – ონტოგენეტიკის შესწავლის საგანს წარმოადგენს ერთი უჯრედიდან (განაყოფიერებული კვერცხუჯრედიდან) მრავალი, სხვადასხვა ტიპის უჯრედების წარმოშობა, რომლებიც შემდგომ ქმნიან მრავალუჯრედიან ორგანიზმის სხეულს. სწორედ ეს არის განვითარების ბიოლოგიის შესწავლი ობიექტი ანუ -განვითარების გენეტიკის ცენტრალურ საკითხს წარმოადგენს ის, თუ როგორ წარმოიშობა ერთი უჯრედის გენოტიპიდან მრავალი ასეული სხვადასხვა უჯრედული ფენოტიპი. კვერცხის განაყოფიერების სტადიიდან დაწყებული მთლიანად ჩანასახის განვითარების პროცესში ხდება უჯრედული პოპულაციების რთული თანმიმდევრული ცვლა. ცალკეული უჯრედები და მათგან წარმოქმნილი ქსოვილები და ორგანოები განსაზღვრავს ჩანასახის თვისებას მისი განვითარების ყველა სტადიაზე.

ემბრიონული განვითარების-ონტოგენეზის შესწავლი ისტორიაში განიხილება ორი მიმართულება: 1. თვითდიფერენცირება – პრეფორმიზმის თეორია; 2. ქსოვილთა დიფერენცირებისა და მორფოგენეზის დამოკიდებულება გარემოს პირობებსა და ფორმათაწარმომქმნელი აპარატის გავლენაზე – ეპიგენეზის თეორია. გენეტიკური თვალსაზრისით ასეთი დაყოფა პირობითია, რადგან ორგანიზმში არ არის არამემკვიდრული ნიშნები და ინდივიდუალური განვითარება განისაზღვრება გენოტიპის სისტემით, სადაც დაპროგრამებულია გენთა მოქმედების თანმიმდევრობა, სპეციფიკურობა, დრო და ადგილი. ხატოვნად რომ ვთქვათ, ონტოგენეზში გენთა მოქმედების პროგრამა, რომელიც განსაზღვრავს ონტოგენეზს, მოგვაგონებს სიმფონიის პარტიტურას, რომელიც ჩაწერილია ნოტების (გენების) სახით. კომპოზიტორის როლს ასრულებს ევოლუციური პროცესი, ორკესტრისას – განვითარებადი ორგანიზმი, ხოლო დირიჟორისას – გარემო პირობები.

ინდივიდუალური განვითარება წარმოადგენს გარემო პირობებისა და ორგანიზმის ურთიერთდამოკიდებულების შედეგსა და ანარეკლს, რომელიც განმტკიცებულია ფენოტიპში.

XIX საუკუნეში გამოთქმული ჰიპოთეზის თანახმად, კვერცხი შეიცავს ყველა იმ ტიპის უჯრედის დეტერმინანტებს, რომელიც შეიძლება წარმოიშვას ჩანასახის განვითარების პროცესში. ეს დეტერმინანტები ნაწილდება უჯრედის დაყოფის პროცესში, რის შედეგად ყველა უჯრედი იღებს დეტერმინანტთა განსაკუთრებულ ნაკრებს. ამგვარად, დეტერმინანტები სპეციალიზდება და მისი თვისება მტკიცდება. უჯრედული დიფერენცირების ასეთი მექანიზმი, მართლაც, დამაჯერებელი ჩანდა და თითქოს დამაკმაყოფილებლად ხსნიდა სხვადასხვა ტიპის უჯრედების წარმოშობას. დაკვირვებამ აჩვენა, რომ უხერხემლოების მრავალი სახეობის ჩანასახს ახასიათებს მკაცრად განსაზღვრული დანაწევრების ტიპი. ექსპერიმენტული ანალიზის შედეგები ამტკიცებდნენ ჰიპოთეზას დეტერმინანტების შესახებ: ჩანასახის ნაწილის ამოცლა განვითარების გვიან სტადიაზე იწვევს გარკვეულ დეფექტებს, ამასთანავე, ჩანასახის დანარჩენი ნაწილების განვითარება თითქმის არ ირღვევა. ამ დაკვირვებამ მიგვიყვანა იმ აზრამდე, რომ ჩანასახი წარმოადგენს უჯრედებისაგან შემდგარ მოზაიკას, სადაც თითოეული მათგანი ერთმანეთისაგან დამოუკიდებლად ვითარდება, მაგრამ ერთად ქმნიან სივრცობრივ სტრუქტურას, რომელიც განსაზღვრავს უჯრედის დაყოფის პროგრამას. შემდგომში ექსპერიმენტულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ წარმოდგენა დეტერმინანტების განაწილების შედეგად, სხვადასხვა ტიპის უჯრედების წარმოშობაზე არ შეიძლება გავრცელდეს ყველა ცხოველის ჩანასახზე.

აღმოჩნდა, რომ მრავალი ცხოველის ჩანასახი შედგება ბლასტომერებისაგან, რომლებიც ფლობენ თანაბარ პოტენციას, თუმცა მათი განვითარების მიმართულება შეიძლება შეიცვალოს სხვადასხვა ექსპერიმენტული ზემოქმედების გავლენით. განვითარების ასეთმა ტიპმა მიიღო სახელწოდება-“რეგულაციური.”

ორუჯრედიანი განვითარების სტადიაზე ზოგიერთი ცხოველის ბლასტომერების დაყოფა (ზღვის ზღარბების) განაპირობებს თითოეული ბლასტომერიდან ნორმალური მატლის განვითარებას, თუმცა, მათი ზომა ნორმალურის ნახევარს აღწევს მხოლოდ. ექსპერიმენტული ჩარევის გარეშე თითოეული ბლასტომერისაგან წარმოიშობოდა მხოლოდ ცხოველის ნახევარი. განვითარების შედარებით გვიან სტადიაზე, კერძოდ, ბლასტულის სტადიაზე ამფიბიების ჩანასახში მიკროქირურგიის მეთოდით შესაძლებელი გახდა უჯრედთა ჯგუფების ადგილის შეცვლა და დაკვირვება მათ განვითარებაზე ახალ ქსოვილურ გარემოცვაში. გადანერგილი უჯრედები ხშირად დიფერენცირდებოდნენ მათი ახალი მდებარეობის შესაბამისად. ასევე დადგენილი იქნა, რომ ჩანასახის ცალკეული ნაწილის ბედი განისაზღვრება არა დეტერმინანტების ამორჩევითი განაწილებით უჯრედული დაყოფის პროცესში, არამედ მისი გარემომცველი ქსოვილების თანმიმდევრულ ურთიერთზემოქმედებაზე. ასეთი ჩანასახის ყოველი უჯრედი, განვითარების რეგულაციური ტიპით, ფლობს სხვადასხვა მიმართულებით დიფერენცირების პოტენციას, თუმცა ნორმალური განვითარების პროცესში ის დიფერენცირდება ერთი მიმართულებით.

იმ წარმოდგენებმა, რომ განვითარების პროცესში რეალიზდება პოტენციის უმნიშვნელო ნაწილი, რომელსაც ფლობს უჯრედი, მეცნიერების წინაშე დასვა შემდეგი საკითხი: რა განაპირობებს ამ პოტენციის არჩევას?

განვითარების გენეტიკის დარგში ექსპერიმენტული კვლევის ერთ-ერთი ძირითადი ამოცანაა უჯრედის დიფერენცირების მექანიზმის აღწერა მოლეკულური ბიოლოგიის ტერმინებით, რომელიც განსაზღვრავს პოტენციათა რიცხვის არჩევას. თანამედროვე გენეტიკური შეხედულების თანახმად, ნებისმიერი დიფერენცირებული უჯრედის თვისება საბოლოოდ ასახავს მისი გენის აქტივობას. ციტოლოგიური დაკვირვებებისა და ექსპერიმენტების საფუძველზე შეიძლება გავაკეთოთ დასკვნები: 1. უჯრედული დაყოფის დროს ყოველი დისეული უჯრედი იღებს ქრომოსომათა იდენტურ ნაკრებს და, შესაბამისად, გენების იდენტურ ნაკრებს; 2. უჯრედის თანმიმდევრული დაყოფის პროცესში თანდათანობით დიფერენცირდებიან უჯრედში სხვადასხვა ფენოტიპის სახით: კუნთოვანი, ნერვული, პიგმენტური და ჯირკვლოვანი უჯრედები, თუმცა, ეს უჯრედები ფენოტიპურად აშკარად განსხვავდებიან ერთმანეთისაგან ისინი შეიცავენ ერთსა და იმავე გენოტიპს. ეჭვგარეშეა ის ფაქტი, რომ ყოველი უჯრედის დიფერენცირება არის მისი გენის არც ისე დიდი ნაწილის აქტივობის შედეგი. უჯრედთა შორის განსხვავება დაკავშირებულია არა გენების ან ქრომოსომების არათანაბარ განაწილებასთან, არამედ ქრომოსომათა ქიმიური გარემოცვის განსხვავებასთან, რომელიც საბოლოოდ განსაზღვრავს გენის აქტივობის დიფერენცირებულ რეგულაციას.

განსხვავება დიფერენცირებულ უჯრედებს შორის განისაზღვრება ფერმენტთა სხვადასხვა ნაკრებით. ცნობილია, რომ ფერმენტთა სტრუქტურა, ისევე როგორც სხვა ცილებისა, კოდირებულია ნუკლეოტიდური თანმიმდევრობით იმ დნმ-ას მოლეკულაში, რომელიც შეადგენს ქრომოსომებს. ამიტომ სწორია შემდეგი დასკვნა, რომ უჯრედში განსაზღვრული ცილის გაჩენა მოწმობს შესაბამისი გენის აქტივობას ამ უჯრედში. ცნობილია, რომ მხოლოდ მცირე რაოდენობის ცილები გადადიან ერთი უჯრედიდან მეორეში, მაგ., ცილოვანი ჰორმონები. მაშასადამე, უჯრედთა შორის ცილების შემცველობის ხარისხობრივი განსხვავება ყოველთვის მიუთითებს ამ უჯრედებში მოქმედ გენთა ნაკრებს შორის არსებულ სათანადო განსხვავებაზე. მაგალითად, გენები რომლებიც პასუხისმგებლები არიან ჰემოგლობინის სინთეზზე, ფუნქციონირებენ მხოლოდ ახალგაზრდა

ფორმების ერთობლივობაში, მაგრამ არ მოქმედებენ სხვა უჯრედებში, ხოლო გენები, რომლებიც პასუხს აგებენ თიროზინაზას სინთეზზე, ფუნქციონირებენ მხოლოდ მელანობლასტების დიფერენცირების გვიან სტადიაზე და სხვა უჯრედებში არ არიან აქტიური. გენები, რომლებიც პასუხისმგებელია ინსულინის სინთეზზე, ფუნქციონირებენ მხოლოდ კუჭქვეშა ჯირკვლის ლანგერჰანისის კუნძულის უჯრედებში.

ყოველი უჯრედი ხასიათდება ცილების განსაზღვრული ნაკრებით, რომელიც სპეციფიკურია მისი დიფერენცირების ყველა სტადიისათვის. მაგალითად, ნაყოფის ჰემოგლობინი ჩნდება განვითარების ადრეულ სტადიაზე, ხოლო შემდეგ ქრება. თიროზინაზა ჩნდება უჯრედული დიფერენცირების ბოლო ეტაპზე. ამრიგად, გენომის ის ნაწილი, რომელიც ფუნქციონირებს და რომლის იდენტიფიცირებაც შეიძლება სპეციფიკური ცილების წარმოსაქმნელად, სპეციფიკურია ყველა უჯრედისათვის მისი განვითარების ყველა ეტაპზე. შეიძლება დავასკვნათ, რომ გენთა დიფერენციალური აქტივობა არის უჯრედული დიფერენცირების ერთ-ერთი ძირითადი თვისება. ფაქტორები, რომლებიც პასუხისმგებელია გენთა აქტივობის რეგულაციაზე, ასევე პასუხს აგებენ უჯრედულ დიფერენცირებაზე და არაპირდაპირ პასუხს აგებენ ჩანასახის განვითარების პროცესში მორფოლოგიურ ცვლილებებზე.

უჯრედის ფენოტიპი წარმოადგენს მისი გენის არჩევითი გამოვლენის შედეგს. ეს არჩევითი გამოვლენა შეიძლება განხორციელდეს მეტაბოლიზმის რამდენიმე ეტაპზე. გენთა შედარებითი აქტივობა შეიძლება შეიცვალოს ზოგიერთი გენის დიფერენცირებული რეპლიკაციის შედეგად. რნმ-ას სხვადასხვა მოლეკულის არჩევითი რაოდენობის რეგულაცია შეიძლება განხორციელდეს ბირთვში, სინთეზის სიჩქარის ცვლილების ხარჯზე ან რნმ-ას დიფერენცირებული რღვევის ხარჯზე. რნმ-ას გადასვლა ბირთვიდან ციტოპლაზმაში შეიძლება რეგულირდებოდეს ისე, რომ რნმ-ას ზოგიერთმა ფორმამ იმოქმედოს უჯრედის ფენოტიპის ფორმირებაზე. რნმ-ას ფუნქციური აქტივობა ციტოპლაზმაში შეიძლება კონტროლდებოდეს სხვადასხვა მეტაბოლური სისტემით. გენომის აქტივობის ეფექტური რეგულაცია შეიძლება განხორციელდეს რნმ-ას ტრანსლაციის დონეზე. მას შემდეგ, რაც ცილა სინთეზირებულია, მან შეიძლება მოგვცეს სხვადასხვა მოდიფიკაცია, რამაც გამოიწვიოს მისი სტრუქტურისა და ფუნქციის მნიშვნელოვანი ცვლილება. ასეთ მოდიფიკაციებს ეწოდება ეპიგენეტიკური.

ბიოლოგებში ფართოდ არის გავრცელებული აზრი იმის შესახებ, რომ უჯრედის დნმ არის ერთადერთი ინფორმაციის წყარო უჯრედის სიცოცხლის მანძილზე უჯრედული დიფერენცირების პროცესში. ეს შეხედულება დაფუძნებულია იმაზე, რომ დნმ-ში ნუკლეოტიდების თანმიმდევრობა განსაზღვრავს პოლიპეპტიდურ ჯსტრუქტურაში ამინომჟავების თანმიმდევრობას ანუ მის პირველად სტრუქტურას. აქედან გამომდინარე, ცილების სამგანზომილებიანი ფუნქციური სტრუქტურა ყოველთვის განისაზღვრება პირველადი სტრუქტურით და მისი ფორმირებისათვის არ მოითხოვება რაიმე დამატებითი ინფორმაცია უჯრედის მეტაბოლური სისტემისაგან. ცილები ფუნქციონირებენ, როგორც ფერმენტები. რთული ორგანიზაციის მქონე სტრუქტურები, მაგალითად, მიტოქონდრიები, მემბრანები და სხვა, წარმოიქმნებიან ცილებისაგან თვითაწყოების გზით. ეს სტრუქტურები მოლეკულურ პროდუქტებთან ერთად ქმნიან უჯრედს და განსაზღვრავენ მის თვისებებს.

უჯრედში მოლეკულათა ორგანიზაციას მიყვარათ იმ აზრამდე, რომ დნმ-თან ერთად კვერცხი შეიძლება კიდევ შეიცავდეს ინფორმაციის დამატებით წყაროს, რომელიც მნიშვნელოვანია ჩანასახის განვითარებისთვის. ასეთი ინფორმაციის ერთ-ერთ წყაროს, რომელიც გადაეცემა უჯრედიდან უჯრედში, წარმოადგენს ქიმიური რეაქციების რთული ციკლური სისტემები, სადაც ერთი რეაქციის საბოლოო პროდუქტი არის მეორის სუბსტრატი. ასეთი ციკლური რეაქციების

მაგალითს წარმოადგენს ამინომჟავების ფერმენტული სინთეზი, რომლისგანაც, თავის მხრივ, წარმოიშობა თვით ფერმენტები. ამ ჯაჭვში ნებისმიერი რგოლის დარღვევას მიყვავართ რეაქციის მთლიანი თანმიმდევრობის დარღვევასთან.

ინფორმაციის მეორე და უფრო მნიშვნელოვან წყაროს წარმოადგენს შედარებით მაღალი რიგის მაკრომოლეკულის სტრუქტურის ორგანიზაცია, როგორცაა მაგალითად, უჯრედული ორგანელები, კერძოდ კი მემბრანები. ამ სტრუქტურათა კომპონენტების სივრცობრივი განლაგება დაკავშირებულია მათ ფიზიკო-ქიმიურ თვისებებთან. სავსებით შესაძლებელია, რომ ზოგიერთი მაკრომოლეკულური სტრუქტურა ასრულებს მატრიცის როლს დამატებითი მოლეკულებისაგან მსგავსი სტრუქტურების ასაწყობად. ცნობილია, რომ მიტოქონდრიები მრავლდებიან რეპლიკაციის გზით. უჯრედში ყოველთვის არის მემბრანები, რომელთა რიცხვი შეიძლება სწრაფად გაიზარდოს. თუ ამ ორგანელთა აგებულებას აქვს გადამწყვეტი მნიშვნელობა მსგავსი სტრუქტურების დიდი რაოდენობით წარმოქმნისათვის, მაშინ აწყობის პროცესში მოლეკულურმა დარღვევებმა შეიძლება შეცვალოს წარმოქმნილი ორგანელების აგებულება. ახალი “მუტანტური” ორგანელი შენარჩუნებული იქნება, თუ ის აღმოჩნდება უჯრედისთვის სასარგებლო. აწყობის პროცესში მოლეკულურ დონეზე ასეთი მნიშვნელოვანი დარღვევები შეიძლება იყოს ახალი ინფორმაციის წყარო დნმ-ში ნუკლეოტიდური თანმიმდევრობის ცვლილებისათვის.

ონტოგენეზის გენეტიკური კანონზომიერებების შესწავლისას ძირითად და საწყის მომენტს წარმოადგენს გენის მოქმედების დისკრეტული ანალიზის შესაძლებლობა ამა თუ იმ ნიშნის ფორმირებაზე. “ერთი გენი – ერთი ნიშანი” თანამედროვე გაგება შეიძლება შემდეგნაირად იქნას ფორმულირებული: “ერთი გენი – ერთი პოლიპეპტიდური ჯაჭვი.”

ინდივიდუალური განვითარების მემკვიდრული საფუძვლის შესწავლისას გენეტიკის მთავარ პრობლემას წარმოადგენს შუალედური რგოლის დადგენა ჯაჭვში გენი-ნიშანი. იმისათვის, რომ გავიგოთ გენის მოქმედების მექანიზმი, გენისა და გარემოს ურთიერთკავშირი, აუცილებელია გვახსოვდეს, რომ გენი უშუალოდ არ წარმოქმნის სპეციფიკურ ცილას და არ განსაზღვრავს კონკრეტულ ნიშანს.

ნიშნის განვითარება განისაზღვრება გენოტიპის მთელი სისტემით მრავალსაფეხურიანი და ურთიერთდაკავშირებული აქტების პროცესში. სწორედ ამიტომ, გენის მოქმედება შეიძლება შესწავლილი იქნეს ონტოგენეზში, როგორც მრავალ-უჯრედიანი, ასევე ერთუჯრედიანი ორგანიზმების შემთხვევაში.

ონტოგენეზში გენეტიკის შესწავლა მიმდინარეობს სამ დონეზე: მოლეკულურ, უჯრედულ და ორგანიზმულ დონეზე. კვლევის ძირითად მეთოდს წარმოადგენს გენეტიკური მეთოდები, რომელთა საშუალებით შეიძლება მივიღოთ გენოტიპებისა და გენომების სხვადასხვა კომბინაცია.

ემბრიოლოგიაში მიღებული განსაზღვრების თანახმად, ონტოგენეზის გაგების ქვეშ გულისხმობენ განვითარების პროცესს - განაყოფიერების აქტიდან ან კვერცხის განვითარების აქტივაციიდან დაწყებული ორგანიზმის სიკვდილამდე.

ცხოველთა ონტოგენეზის პერიოდი მოიცავს განსხვავებულ პერიოდებს: ემბრიონულს და პოსტემბრიონულს. პოსტემბრიონულში გამოიყოფა ზრდისა და სქესობრივი სიმწიფის ეტაპები.

ონტოგენეზის გენეტიკის შესწავლისას აუცილებელია გავითვალისწინოთ ონტოგენეზის ის ზოგადი კანონზომიერებანი, რომლებიც დადგენილია ემბრიოლოგების მიერ. ასეთ კანონზომიერებებს მიეკუთვნება:

**1. ემბრიოგენეზში განვითარების იმ ფაზის გაგლა, რომელიც ახასიათებდათ წინაპრებს, რაც მიუთითებს მოცემულ ცხოველთა კლასის განვითარების საერთო გეგმის გენეტიკურ წინასწარგანპირობებულობაზე და საერთო წარმოშობაზე (ბიოგენეტიკური კანონი).**

**2. ზრდისა და დიფერენცირების პროცესების მიმდინარეობის არათანასწო-**

რობა, ზრდის პერიოდში ჭარბობს უჯრედის მიტოზურ აქტივობასთან დაკავშირებული პროცესები. დიფერენცირების პერიოდში გაძლიერებულად მოქმედებენ ის გენები, რომლებიც განსაზღვრავენ სპეციფიკური ცილების სინთეზს და რომელიც აუცილებელია ფორმათაწარმოქმნელი პროცესებისათვის.

**3. სომატურ უჯრედთა და ქსოვილთა დიფერენცირების შეუქცევადობა და შექცევადობა.** დიფერენცირების შეუქცევადობას ადგილი აქვს იმ შემთხვევაში, როცა უჯრედში უკვე მომხდარია ბირთვისა და ციტოპლაზმის გენეტიკური სპეციალიზაცია და მათ დაკარგეს მთლიანი ორგანიზმის შექმნის შესაძლებლობა. ცნობილია ისეთი შემთხვევები, როცა უჯრედთა ჯგუფი ან დიფერენცირებული ქსოვილის ცალკეული უჯრედი ინარჩუნებს შესაძლებლობას დეზინტეგრაციისა და ახალი დიფერენცირების საფუძველზე აღადგინოს მთლიანი ორგანიზმი ან მისი ნაწილი. ეს იმის დადასტურებაა, რომ ამ უჯრედთა ბირთვსა და ციტოპლაზმას გენეტიკური დიფერენცირება არ განუცდია. ასეთ შეუქცევად დიფერენცირებას უწოდებენ ტოტიპოტენტურობას, მაგრამ უფრო სწორი იქნებოდა ამ მოვლენისათვის სომატური ემბრიოგენეზის დარქმევა, რომელიც 1959წელს შემოთავაზებული იქნა ბ.პ.ტოკინის მიერ.

**4. ქსოვილთაშორისი ინდუქცია ემბრიოგენეზში.** მორფოგენეზის ცვლილება გენეტიკურად დეტერმინირებული უბნების გადანერგვის გზით იწვევს გადანერგილ ადგილზე იმ ორგანოთა და მისი შესაბამისი კომპლექსის განვითარებას, რომელიც, ჩვეულებრივ, ამ უბნების მიერ დეტერმინირდება.

**5. პარალელიზმი ზოგიერთ ჰისტოლოგიურ სტრუქტურათა და ქსოვილთა ფუნქციებს შორის** (ნერვული, კუნთოვანი, ეპითელური და შემაერთებული) განსხვავებულ ფილოგენეტიკურ რიგებში. ამ კანონზომიერების არსებობა დადგენილი იქნა ა.ა.ზავარზინის მიერ და იგი ასახავს უჯრედთა გენეტიკური დეტერმინაციის ერთიანობას განვითარების ადრეულ ეტაპზე დაცილებულ კლასებს შორის.

ზიგოტის პირველი დაყოფიდან დაწყებული, უჯრედები შეიცავენ გენომების ერთნაირ ნაკრებს, მაგრამ მიუხედავად ამისა, ემბრიოგენეზში მკაცრად განსაზღვრული თანმიმდევრობით საფუძველი ეყრება განსხვავებული ქსოვილებისა და სხვადასხვა ფუნქციის მქონე ორგანოთა ჩამოყალიბებას.

ცნობილია, რომ პირველადი მორფოლოგიური დიფერენცირება განპირობებულია ციტოპლაზმის სტრუქტურითა და კვერცხის კორტიკულური შრით (კორტექსით). კორტექსს გააჩნია ფუნქციური ზონები: ანიმალური, საიდანაც ვითარდება ექტოდერმა; “რუხი ნამგლის” ზონა, სადაც საფუძველი ეყრება მეზოდერმას და საიდანაც იწყება გასტრულაცია; ვეგეტაციური ზონა, რომელიც წარმოქმნის ენტოდერმას. კვერცხის კორტიკულური შრე განსაზღვრავს კვერცხისა და ჩანასახის პოლარობასა და დორსო-ვენტრალურ ორიენტაციას. კვერცხი აღმოჩნდება დიფერენცირებული განაყოფიერებამდე. განაყოფიერების შემდეგ ვლინდება კვერცხის უფრო ზუსტი დიფერენცირება, რომელიც ადეტერმინანტებს ჩანასახის განვითარების ადრეულ სტადიას.

მიტოზური დაყოფის შედეგად ბლასტომერები შეიცავენ ერთნაირ გენომებს, მაგრამ მათში არ არის კორტექსისა და ციტოპლაზმის ერთნაირი უბნები. კვერცხის დანაწევრების პროცესში სხვადასხვა ბლასტომერს გააჩნია განსხვავებულად პრეფორმირებული ციტოპლაზმა, რომელიც შეიძლება ასრულებდეს რეგულატორის როლს სხვადასხვა ბლასტომერში განსხვავებული გენების დასათვლელად და, ამგვარად, ზემოქმედებდეს დიფერენცირების მიმდინარეობაზე. ეს ვარაუდი საკმაოდ დასაბუთებულია და შეიძლება წარმოადგენდეს დიფერენცირების პროცესში ბირთვისა და ციტოპლაზმის ურთიერთდამოკიდებულების კარგ პიპოთეზას. ამასთანავე, საყურადღებოა ისიც, რომ ციტოპლაზმისა და კვერცხის კორტიკულური შრის პრეფორმირება არის დედის ორგანიზმის გენოტიპის მოქმედების შედეგი. დასტური იმისა, რომ დედის ორგანიზმის გენოტიპს შესწევს უნა-

რი, დამოუკიდებლად უზრუნველყოს ნორმალური თაობის წარმოქმნა, არის მცენარეებსა და ცხოველებში ფართოდ გავრცელებული პართენოგენეზის ფაქტი. უნდა გავითვალისწინოთ ის, რომ დედის გენომი, რომელიც განსაზღვრავს კვერცხის სტრუქტურის ფორმირებას, არ ემთხვევა თაობათა გენომებს. კვერცხის ფორმირებაში მონაწილეობს დიპლოიდური დედის ორგანიზმის გენების მთელი ნაკრები. მეიოზის შემდგომ კვერცხში რჩება ჰაპლოიდურ ქრომოსომთა ნაკრების გენები. მხოლოდ ციტოპლაზმასა და კორტიკულურ შრეში რჩება ყველა დედისეული გენური პროდუქტები და ფორმირებული სტრუქტურები. სწორედ ისინი წარმოადგენენ კვერცხის განვითარების საწყის ფაზებს, რადგანაც შეიცავენ იმ ინფორმაციას, რომელიც წინასწარ მომზადებულია დედის ორგანიზმის მიერ. რამდენადაც დიპლოიდური დედისეული ორგანიზმი შეიცავს მოცემული სახეობის დედისა და მამის ქრომოსომთა და გენების ნაკრებს, ამდენად, სწორედ ამ გზით ხორციელდება ონტოგენეზის გეგმის რეალიზაცია.

ამგვარად, ონტოგენეზის მემკვიდრეობითობის დეტერმინაცია შეიძლება განხორციელდეს არა მხოლოდ ზიგოტის საკუთარი გენების მოქმედებით, არამედ დედისეული გენოტიპის გენური პროდუქტებითაც. ამ შემთხვევაში იმის დამახსოვრება, თუ რა უნდა ხდებოდეს ონტოგენეზის დასაწყისში, ხორციელდება არა გენებით, არამედ კვერცხის სტრუქტურითა და გენური პროდუქტებით. ბირთვის არარსებობის შემთხვევაში უჯრედში გენური პროდუქტების ფუნქციონირებას ადგილი აქვს არა მხოლოდ კვერცხში. ამის მაგალითს წარმოადგენს ძუძუმწოვრების უბირთვო ერთროციტები. სისხლის წითელი სხეულაკების ბირთვის დაკარგვა ხდება რეტიკულოციტების ფორმირებისას, მაგრამ მისი პროდუქტების ფუნქციონირება შენარჩუნებულია ერთროციტებშიც.

ონტოგენეზში გენეტიკური მუხსიერების მექანიზმი დაკავშირებულია ი-რნმ-ას სინთეზთან. მოცემულ მომენტში უჯრედში ი-რნმ-ას ჭარბი რაოდენობით დაგროვება რაღაც პერიოდში როცა არ არის დნმ, განაპირობებს სპეციფიკური ცილების სინთეზს. მაშასადამე, კვერცხუჯრედის დიფერენცირება და ინფორმაციული რნმ-ას შენარჩუნება არის დედის გენების ფუნქციონირების შედეგი, რომელიც ასრულების ცილების სინთეზისათვის მატრიცის როლს ჩანასახის განვითარებისა და დიფერენცირების პროცესში. გარდა ამისა, საჭიროა გათვალისწინებული იქნეს ისიც, რომ უჯრედის ორგანიზმებს გააჩნიათ საკუთარი ნუკლეინის მუავები-დნმ და რნმ, რომლებსაც შესწევთ ინფორმაციის კოდირებისა და გადაცემის უნარი, ისევე, როგორც ბირთვის ნუკლეინის მუავებს.

ონტოგენეზის I ეტაპი მთავრდება განაყოფიერებისათვის მზა კვერცხუჯრედის ჩამოყალიბებით, ხოლო განაყოფიერებით იწყება ონტოგენეზის ახალი ეტაპი რომელშიც იწყება მამის ორგანიზმის გენების მოქმედება. მაგრამ, რამდენადაც დედისეული გენები, რომლებიც განსაზღვრავენ კვერცხის სტრუქტურას, რეალიზდება ონტოგენეზის დასაწყისში, ამდენად, მათი პლეოტროპული ეფექტი უფრო ძლიერად ვლინდება დიფერენცირების მომდევნო ეტაპზე, ვიდრე მამის გენების ეფექტი. ცხადია, რომ იმ გენთა ჯგუფის მოქმედება, რომელიც განსაზღვრავს საჩანასახო ფურცლების (ექტოდერმის ან ენტოდერმის) ჩამოყალიბებას, აისახება უფრო ღრმა შედეგით განვითარების პროცესში, ვიდრე იმ გენებისა რომლებიც მოქმედებაში ჩაერთვებიან მოგვიანებით. გენეტიკური თვალსაზრისით, შეძლება ჩამოყალიბდეს ზოგადი პრინციპი: რაც უფრო ადრე ვლინდება გენების მოქმედება ონტოგენეზში, მით უფრო მნიშვნელოვანია მათი პლეოტროპული ეფექტი. თუ მართლაც, გენები აკონტროლებენ განვითარების მთელ გეგმას და ორგანიზმის ყველა ნიშანსა და რეაქციას, მაშინ ისმის შემდეგი კითხვები:

1. ონტოგენეზის სხვადასხვა ეტაპზე ერთდროულად მოქმედებს ყველა ერთნაირი გენი თუ სხვადასხვა გენი?
2. რით განისაზღვრება გენების ჩართვა მოქმედებაში (ექსპრესია)?
3. როგორ ხორციელდება გენების სპეციფიკური მოქმედება?

ონტოგენეზის გენეტიკური დეტერმინაციის შესასწავლად იყენებენ სხვადასხვა

მეთოდს: ტრანსპლანტაციას, ციტოგენეტიკურს, ბიოქიმიურს, იმუნოლოგიურს, ფიზიოლოგიურს და სხვა.

**ბირთვის ტრანსპლანტაციის მეთოდი** მისი საშუალებით იკვლევენ უჯრედის ეკვიპოტენციურობას. ეს მეთოდი მდგომარეობს შემდეგში: ბაყაყის გაუნაყოფიერებელ კვერცხს ააქტიურებენ და აცლიან ბირთვს. შემდეგ მიკროპიპეტით ასეთ კვერცხში გადანერგავენ ბირთვს ჩანასახის უჯრედიდან, რომელიც იმყოფება განვითარების სხვადასხვა სტადიაზე (ბლასტულის, გასტრულის ან განვითარების უფრო გვიან სტადიაზე). იმ შემთხვევაში, თუ დონორი უჯრედის ბირთვმა დანაწევრების პროცესში განიცადა რაიმენაირი დიფერენცირება, მაშინ რეციპიენტის კვერცხი გადანერგვის შემდეგ აღარ მოგვეცემს ნორმალურ ჩანასახს. თუ დონორის ბირთვი უჯრედული დაყოფის პროცესში ჯერ კიდევ არ იყო დიფერენცირებული და შეინარჩუნა სრული განვითარების უნარი (ტოტიპოტენტურობა), მაშინ რეციპიენტი კვერცხუჯრედი დანაწევრდება ნორმალურად და წარმოშობს თავკომბალას. მსგავსი ცდებით დადგენილი იქნა, რომ თუ ბირთვი აღებული იქნება დონორი უჯრედიდან ბლასტულის ან ადრეული გასტრულის სტადიაზე, მაშინ კვერცხი-რეციპიენტიდან ვითარდება ნორმალური თავკომბალა.

მაშასადამე, განვითარების ადრეულ სტადიაზე უჯრედის ბირთვი ჯერ კიდევ არ არის დიფერენცირებული და ზიგოტის ბირთვის ეკვიპოტენციული მის საწყის მდგომარეობაშია. ჩანასახი არ ვითარდება მაშინ, როცა გადანერგვა ხდება გვიანი გასტრულის სტადიაზე. განვითარების დაბლოკვა ხდება ბლასტულის ან გასტრულის სტადიაზე. განხილულ შემთხვევაში დონორი უჯრედის ბირთვი გასტრულის გვიან სტადიაზე აღმოჩნდა უკვე დიფერენცირებული, ანუ განვითარების პროცესში განიცადა შეუქცევადი ცვლილებები.

უნდა აღინიშნოს, რომ ზოგიერთი ქსოვილის უჯრედთა ბირთვი ჩანასახის დიფერენცირების პროცესში საკმაოდ დიდხანს ინარჩუნებს ტოტიპოტენტურობას და უკვერცხო უჯრედში გადანერგვისას უზრუნველყოფენ ნორმალურ განვითარებას.

**ციტოგენეტიკური მეთოდით შეისწავლება** სხვადასხვა ქსოვილის უჯრედებში ცალკეულ ქრომოსომთა მდგომარეობა და ჰეტეროციკლური ცვალებადობა. სომატური უჯრედების დიფერენცირებისა და ფუნქციონირების პროცესში ქრომოსომები განიცდიან მნიშვნელოვან ცვლილებებს, რაც დაკავშირებულია ნივთიერებათა ცვლის სპეციფიკასთან. თვლიან, რომ გენები ფუნქციონირებენ მხოლოდ ინტერფაზული უჯრედის ბირთვში, მიტოზში ისინი არ ფუნქციონირებენ ანუ არ გამოყოფენ ციტოპლაზმაში გენურ პროდუქტებს. ვარაუდობენ, რომ გენის ფუნქციონირება ხდება ქრომოსომთა დესპირალიზაციის დროს.

ზოგიერთი ქსოვილის უჯრედებში (მაღპიგის მილაკები, საჭმლის მომწელებელი ეპითელი და სხვა) ხშირად შეიმჩნევა ენდომიტოზის მოვლენა, რის შედეგადაც უჯრედები ხდება პოლიპლოიდური, რაც უჭკველად დაკავშირებულია ამ ქსოვილთა დიფერენცირების თავისებურებასთან. ზოგიერთი სახეობის დიფერენცირებულ ქსოვილთა უჯრედებში შეიმჩნევა ამიტოზის, პოლიტენიის, პოლიპლოდიის და ქრომოსომთა სომატური რედუქციის მოვლენა. ყოველივე ეს მიუთითებს იმაზე, რომ ბირთვის მდგომარეობა კავშირშია ორგანიზმის სომატური უჯრედის ქრომოსომთა მორფო-ფიზიოლოგიურ დიფერენცირებასთან.

უკანასკნელ პერიოდში აღმოჩენილი იქნა საინტერესო მოვლენა-ქრომოსომთა ცალკეული უბნის ლოკალური ცვლილებები (ქრომოსომთა ჰეტეროციკლურობა), რაც დამოკიდებულია ორგანიზმის განვითარების სტადიაზე.

ორფრთიანი მატლის (ხირონემუსი, დროზოფილა) სანერწყვე ჯირკვლის უჯრედში გიგანტური ქრომოსომების ერთი და იმავე დისკის მდგომარეობის გამოკვლევისას, მკვლევარებმა აღმოაჩინეს, რომ განვითარების განსახდვრულ სტადიაზე ზოგიერთი დისკის ადგილას წარმოიქმნება გამობერილობა, ქრომოსომული ძაფები ამ უბნებში დესპირალიზებულია ანუ იძენენ ისეთ მდგომარეობას,

რომელიც ახასიათებს ინტერფაზულ ფუნქციურ ბირთვს. ეს მდგომარეობა არამუდმივი და შექცევადია. შემჩნეული იქნა, რომ გამობერილობის ხასიათი იცვლებოდა მატლის სიცოცხლის სხვადასხვა პერიოდში ჯირკვლის სხვადასხვა ნაწილში, ამასთანავე, ყოველ დისკს გააჩნია თავისი გამობერილობის წარმოქმნის “გრაფიკი”. გამობერილობათა წარმოქმნა და გაქრობა დაკავშირებულია ნუკლეინის მუავების დინამიკასთან. რა თქმა უნდა, ქრომოსომთა ეს ლოკალური ცვლილებები ბევრს არაფერს გვეუბნება გენის მოქმედების ბუნებაზე, მაგრამ მსგავსი გამოკვლევები აღრმავენ ცოდნას უჯრედის ფუნქციონირებაში ქრომოსომთა და გენების როლის შესწავლის შესახებ.

ამგვარად, ქსოვილთა მორფო-ფიზიოლოგიური დიფერენცირების გენეტიკური და ციტოგენეტიკური შესწავლა გვაძლევს საშუალებას, გავაკეთოთ შემდეგი დასკვნა: ონტოგენეზის პროცესში სომატური ქსოვილის უჯრედები განიცდიან დიფერენცირებას, რის გამოც სომატური უჯრედის ბირთვი ემბრიოგენეზის ადრეულ სტადიაზე კარგავს თავის საწყის ტოტიპოტენცურობას, ხოლო ქრომოსომები ლოკალურად იცვლიან სპირალიზაციის მდგომარეობას.

**სომატური უჯრედის გენეტიკა** – მრავალუჯრედიან ორგანიზმთა სომატური უჯრედები სასქესო უჯრედებისაგან პრინციპულად არ განსხვავდებიან, მათ შორის განსხვავება გამოიხატება სპეციალიზაციაში, რომელიც დაკავშირებულია გამრავლების ფუნქციასთან. სომატურ და სასქესო უჯრედებს აქვთ საერთო წარმოშობა, ორივე მათგანი აგებულია გენეტიკურად ერთნაირი ემბრიონული უჯრედებისაგან და არ არიან ავტონომიური ორგანიზმისაგან. რიგი გენეტიკური პროცესებისა, რომელიც ახასიათებს სასქესო უჯრედებს (მეიოზი, კროსინგოვერი, არაპომოლოგიურ ქრომოსომთა კომბინირება) ხორციელდება სომატურ უჯრედშიც, მაგრამ განსხვავებულად, რაც დამოკიდებულია ონტოგენეზის ბოლო ეტაპის დიფერენცირებაზე.

სომატურ უჯრედებში წარმოიშობა ყველა ტიპის მუტაცია – წერტილოვანი, ქრომოსომური გარდაქმნები, ჰეტეროპლოიდია, რეგულარული და არარეგულარული პოლიპლოიდია რეკომბინაცია და დათიშვა (სეგრეგაცია). სომატური უჯრედისათვის შესაძლებელია სასქესო პროცესის ანალოგიური პროცესები – ტრანსფორმაცია, ტრანსდუქცია, პარასექსუალური ციკლი (მიტოზური დათიშვა) და სომატური ჰიბრიდიზაცია.

ყოველი ქსოვილი და განსაკუთრებით ის, რომელიც ინარჩუნებს თავისი უჯრედების განახლების უნარს, წარმოადგენს უჯრედულ პოპულაციას ტიპური თვისებებით. უჯრედთა ეს პოპულაცია იცვლება ორგანიზმთა ასაკთან ერთად და პათოლოგიური დარღვევების დროს.

## **სომატურ უჯრედებში გენეტიკური პროცესების შესწავლის მეთოდები**

უკანასკნელ პერიოდში ინტერესი სომატური უჯრედის გენეტიკისადმი გაიზარდა შემდეგი მიზეზების გამო: 1) სომატური უჯრედისა და ქსოვილის კულტურის გენეტიკური ანალიზის მეთოდის შემუშავება; 2) მრავალუჯრედიან ორგანიზმთა ქსოვილებში და სომატურ უჯრედებში მრავალი მნიშვნელოვანი პრობლემის შესწავლის აუცილებლობა; მაგალითად. დაბერების მიზეზი არის ზოგიერთი დაავადებების ეტიოლოგია (კიბო), ორგანიზმზე ფარმაკოლოგიური პრეპარატებისა და სხვა აგენტების მოქმედება და აგრეთვე ონტოგენეზში უჯრედის ემბრიონული დიფერენცირების მექანიზმისა და ქსოვილებში უჯრედთა ინტეგრაციის შესწავლა. სომატურ უჯრედებში გენეტიკური პროცესების შესწავლა ზოგიერთ შემთხვევაში დააჩქარებს გენეტიკურ გამოკვლევებს ადამიანში, სადაც გამორიცხულია ექსპერიმენტული შეჯვარება ექსპერიმენტატორის სურვილის მიხედვით და ასევე ცხოველებში, რომლებიც ნელა მრავლდებიან.

სომატური უჯრედის მემკვიდრეობითობის შესასწავლად შეიძლება გამოყენებული იქნეს ჩვეულებრივი გენეტიკური მეთოდები და ქსოვილისა და უჯრედის *in vitro* კულტურის მეთოდები. მიტოზური კროსინგოვერისა და სომატური მუტაციების მოვლენა გვიჩვენებს, რომ ჰეტეროზიგოტურ ორგანიზმებში სხვადასხვა გადაბმული მუტაციების კომბინირება იწვევს მოზაიკურ გამოვლენას ფენოტიპში და რეკომბინაციას. ორგანიზმის განვითარების ადრეულ სტადიაზე მუტაგენების ზემოქმედებით შეიძლება გამოვიწვიოთ მუტაციის მოზაიკური გამოვლენა ქსოვილთა იმ უბნებში, რომლებიც განვითარდნენ მუტანტური უჯრედებისაგან.

სომატური უჯრედის გენეტიკის შესწავლის ეფექტურ მეთოდს წარმოადგენს სხვადასხვა მუტანტურ ხაზებს შორის ქსოვილის გადანერგვა. ამ მიზნით გამოიყენება უჯრედისა და ქსოვილის კულტურის *in vitro* მეთოდი, რომელიც პრინციპულად მსგავსია მიკროორგანიზმების გენეტიკის მეთოდისა. უჯრედის *in vitro* კულტურის მეთოდის გამოყენების შემთხვევაში ქსოვილის უჯრედებს ამრავლებენ სინთეზურ საკვებ არეზე, რომელშიც შედის ამინომჟავები, ვიტამინები, ზრდის რეგულატორები, მარილები, გლუკოზა, ცილები და სხვა. ყოველი ქსოვილი წარმოადგენს უჯრედთა პოპულაციას იმ მნიშვნელობით, რომ რაღაც ფარგლებში გენეტიკურად არაერთგვაროვანია. ეს გამოწვეულია მემკვიდრული ცვალებადობის უწყვეტი პროცესებით. გარდა ამისა, ერთი ქსოვილის უჯრედები ყოველ მომენტში შეიძლება იმყოფებოდნენ მიტოზური ციკლის სხვადასხვა სტადიაზე. ცხადია, რომ ორგანოს უჯრედებისა და ქსოვილების ფუნქციური მოქმედება ინტეგრირებულია სისტემით, რომელიც რეგულირდება მთელი ორგანიზმის მუშაობით.

სომატური უჯრედის კლონს იღებენ მიკროსკალპელის საშუალებით ცალკეული უჯრედის იზოლაციით და შემდეგ სპეციალურ ფლაკონებში მათი გაზრდით (ინკუბაციით). კლონებს ზრდიან ასევე პეტრის ჯამებზე სხვადასხვა საკვებ არეში ერთეული უჯრედების კულტივირებით. ადამიანისა და ცხოველის უჯრედის კულტურისათვის იყენებენ ემბრიონულ ქსოვილს (ეპითელური, შემაერთებელი, კუნთოვანი და სხვა). სომატური უჯრედის გენეტიკური პროცესების სპეციფიკურობა განპირობებულია იმით, რომ მათში არ მიმდინარეობს მეიოზი და გენეტიკური პროცესები ხორციელდება უჯრედის მიტოზური ციკლის დონეზე.

ცხოველთა უჯრედის კულტურის შესწავლამ გვიჩვენა, რომ მათში წარმოიშობა სხვადასხვა მუტაცია: 1. მორფოლოგიური: ორი ტიპის - ეპითელური, ფიბრობლასტური და აგრეთვე კლონის წარმოქმნის ხასიათის მიხედვით; 2. ბიოქიმიური - კულტურულ არეში სხვადასხვა ზრდის ჰორმონების მოთხოვნილებით და სხვადასხვა ფერმენტული აქტივობით *in vitro* გამრავლების დროს; 3. რეზისტენტული მუტაციები ფარმაკოლოგიური ნივთიერებებისადმი, ანტიბიოტიკებისადმი, ვირუსული ინფექციებისადმი და ქიმიური მუტაგენებისადმი.

სომატურ უჯრედებს განსაკუთრებით ძლიერი მიდრეკილება აქვთ ქრომოსომთა რიცხვის ცვლილებებისადმი ანუ ხშირად ვხვდებით პოლიპლოდიასა და ჰეტეროპლოდიას. ადამიანისა და ძუძუმწოვრების სომატურ უჯრედებში ხშირად შეიმჩნევა სხვადასხვა ქრომოსომური გადაჯგუფებები - ფრაგმენტაცია, დელეცია, ტრანსლოკაცია და სხვა. ორგანიზმის ასაკის მატებასთან ერთად ნორმალური ქსოვილის უჯრედულ პოპულაციაში იზრდება ქრომოსომური გადაჯგუფებების რიცხვი. დღეისათვის არსებული მონაცემების საფუძველზე შეიძლება დავასკვნათ, რომ სომატურ უჯრედებში *in vitro* არეში ხდება გენეტიკური ტრანსფორმაცია, უფრო ზუსტად კი - ტრანსდუქცია. თუ ნორმალური გენოტიპის მქონე ადამიანის ან ცხოველი-რეციპიენტის ორგანიზმიდან აღებულ უჯრედულ კულტურაზე ვიმოქმედებთ დონორის ორგანიზმიდან აღებული დნმ-ით,

რომელსაც აქვს მუტანტური გენოტიპი, მაშინ რამდენიმე საათის ან დღის ინკუბაციის შემდეგ რეციპიენტის უჯრედის ნაწილი შეიძენს დონორის თვისებას.

სომატური უჯრედის გენეტიკურ პროცესებს მიეკუთვნება აგრეთვე სომატური უჯრედის ჰიბრიდიზაცია. ბიოლოგები დიდი ხანია აკვირდებიან კარიოგრამას სომატური უჯრედების და ორბირთვიანი უჯრედების შერწყმის დროს. ასეთი ცდები ჩატარებული იქნა ბ.ს.ეფრუსის მიერ. მან აიღო ორი ხაზის თაგვების უჯრედი: 1). იძლეოდა კიბოს დაავადებას მაღალი პროცენტით;

2). იძლეოდა კიბოს დაავადებას დაბალი პროცენტით;

ორივე ხაზს გააჩნდა ჰიპოტეტრაპლოიდური კარიოტიპი. შემდეგ ამ ხაზების უჯრედებს თანაბარი რაოდენობით ურევენ და 2,5 თვის განმავლობაში ათავსებდნენ საინკუბაციოდ. მეტაფაზური ფირფიტის შესწავლით კულტურაში აღმოჩენილი იქნა ჰიბრიდული უჯრედები. მათი ქრომოსომა რიცხვისა და მორფოლოგიის ანალიზით დადგინდა, რომ ერთობლივი ინკუბაციით მოხდა ორი ხაზის უჯრედების შერწყმა. ასეთ ჰიბრიდულ უჯრედებს უწოდეს უჯრედი-M. ზოგიერთ შერეულ კულტურაში მათი რიცხვი 100%-ს აღწევდა. მათგან მიღებული იქნა კლონები, რომელიც ინახებოდა ერთი წლის განმავლობაში. ხანგრძლივი კულტივირების შედეგად M უჯრედები კარგავდნენ თავიანთი ქრომოსომების ნაწილს. აღმოჩნდა, რომ M უჯრედებში არის შერეული არა მარტო ქრომოსომები, არამედ ხაზების მემკვიდრული თვისებები, კერძოდ ავთვისებიანი სიმსივნის გამომწვევის უნარი. შესაძლებელია ასეთმა ჰიბრიდულმა უჯრედებმა საწყისი მისცენ პათოლოგიურ მიტოზს, სადაც დარღვეულია უჯრედის ნორმალური მიტოზური ციკლი. ორგანიზმის სქესობრივი გამრავლების დროს სომატური უჯრედის ჰიბრიდიზაციას არა აქვს არავითარი როლი ევოლუციურ პროცესში. სომატური უჯრედის ჰიბრიდიზაცია მხოლოდ გარკვეულ მნიშვნელობას იძენს ზოგიერთ მოვლენათა შესწავლის დროს, კერძოდ, ონტოგენეზის გენეტიკური პროცესების, ქსოვილებში უჯრედული პოპულაციის პოლიმორფიზმის და სხვა.

## გენეტიკური პროცესების სისტემური კონტროლი

სომატურ და სასქესო უჯრედებში გენეტიკური პროცესები არ არის დამოუკიდებელი ორგანიზმისაგან. გენეტიკაში დიდი ხანია დაგროვდა ფაქტები შებრუნებული კავშირის შესახებ: ორგანიზმი-ნიშანი-გენი (ცნობილი იყო კავშირი: გენი-ნიშანი-ორგანიზმი), შებრუნებული კავშირის შესახებ ანუ გენეტიკურ პროცესებზე ორგანიზმის სისტემის გავლენაზე მეტყველებს შემდეგი ფაქტები:

1) გენოტიპის ფენოტიპური რელიზაციის დამოკიდებულება ციტოპლაზმის სტრუქტურასა და ციტოპლაზმის მეტაბოლურ ნივთიერებაზე;

2) უჯრედისა და ორგანიზმის ფიზიოლოგიური მდგომარეობის დამოკიდებულება გენეტიკურ კოდზე ანუ სპეციფიკური ცილების განლაგებაზე;

3) კროსინგოვერის სიხშირისა და სხვადასხვა ტიპის მუტაციური პროცესის დამოკიდებულება ორგანიზმის ასაკზე, სქესზე და ფიზიოლოგიურ მდგომარეობაზე;

4) ქრომოსომათა რედუქციაციისა და უჯრედის მიტოზური ციკლის დამოკიდებულება ორგანიზმის ნერვულ-ჰუმორულ გავლენაზე;

5) გენოტიპის რეაქციის ნორმის გამოვლენის დამოკიდებულება გარემოს ფაქტორებზე;

უნდა განვასხვავოთ გენოტიპის რეალიზაციის პირდაპირი და შებრუნებული კავშირი პირდაპირი და შებრუნებული გენეტიკური ინფორმაციისაგან. გენეტიკური ინფორმაცია, როგორც ვიცით, ჩაწერილია ქრომოსომის დნმ-ში. დნმ-ას არსებობა უჯრედის ორგანოიდებში (მიტოქონდრიები, პლასტიდები) მოწმობს იმას, რომ ისინი ატარებენ მემკვიდრულ ინფორმაციას და ამ დნმ-ას გააჩნია

ორგანული მნიშვნელობა. ჯერჯერობით არ არსებობს არავითარი ფაქტორები, რომლებიც გვიჩვენებდნენ უჯრედის ციტოპლაზმის ან ორგანიზმის მთელი სისტემის გავლენას ქრომოსომურ დნმ-ში მემკვიდრული ინფორმაციის კოდირებაზე. ყოველივე ამის საფუძველზე გენეტიკაში უარყოფილია სომატური ინდუქცია, რომელშიც ესმით გარემოს ფაქტორთა გავლენა ორგანიზმზე და რომელიც გამოიწვევდა გენოტიპის სტრუქტურაში ადეკვატურ ცვლილებებს.

მრავალუჯრედიანი ორგანიზმი წარმოადგენს რთულ სისტემას, სადაც ქსოვილის ყოველი უჯრედი იმყოფება არა მხოლოდ გენოტიპის, არამედ გარემოს კონტროლის ქვეშ და რომელიც იქმნება ყოველ ქსოვილში სხვადასხვა სისტემის ურთიერთზემოქმედებით და ფუნქციონირებით. ეს გარემო შექმნილია გენოტიპის მიერ და წარმოადგენს სისტემას. მაგალითად, თუ ერთეულ უჯრედს მოვათავსებთ *in vitro* კულტურის პირობებში, მაშინ უჯრედის დაყოფა შენელებულია, მაგრამ თუ მოვათავსებთ უჯრედთა ჯგუფს, მაშინ ეს აღარ შეიმჩნევა. რაც მიუთითებს იმაზე, რომ უჯრედის დაყოფისათვის აუცილებელია მეტაბოლიტების განსაზღვრული რაოდენობა, რომელსაც გამოიმუშავენ მსგავსი მეზობელი უჯრედები.

გამოკვლევებით დადგენილი იქნა, რომ თავგების რენტგენის სხივებით დასხივებას ადრენალექტომიის პირობებში მიყვარათ თვალის რქოვანა გარსის ეპითელის უჯრედებში და სხვა ქსოვილებში ქრომოსომური გადაჯგუფების სიხშირის გაზრდისაკენ. თვით ადრენალექტომია არ ახდენს ქრომოსომური გადაჯგუფების სტიმულირებას. ასეთი კავშირის მექანიზმი გაურკვეველია. შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ ის აიხსნება უჯრედის მიტოზური აქტივობის გაძლიერებით, რამდენადაც ადრენალინის ინჰიბირული გავლენა მცირდება. ადრენალექტომიის პირობებში იზრდება უჯრედის დაყოფის სიჩქარე და პოტენციური წყვეტილობა, რომელიც გამოწვეულია დასხივების გავლენით და რეალიზდება სწრაფად.

გენეტიკური პროცესების სისტემური კონტროლის შესწავლის ერთ-ერთი მთავარი მიმართულება არის ცილის სინთეზის მექანიზმზე ჰორმონებისა და ანტიბიოტიკების გავლენის შესწავლა. დადგინდა, რომ ანტიბიოტიკების როგორიცაა: სტრეპტომიცინი, ქლორამფენიკოლი და სხვა, ინჰიბირული მოქმედების ძირითადი ადგილი ბაქტერიულ უჯრედში არის რიბოსომები. მოცემულმა ანტიბიოტიკებმა შეიძლება მიგვიყვანოს ცილის პირველად სტრუქტურაში ამინომჟავების ჩართვის შეცდომამდე, კერძოდ კი ი-რნმ-ას ჯაჭვში ინფორმაციის თანმიმდევრობის შეცვლამდე. შედეგად იცვლება რიბოსომის სტრუქტურა ისე, რომ ირღვევა კანონზომიერი კავშირი ი-რნმ-ასა და რიბოსომას შორის, რაც იწვევს ცილის სინთეზს შეცვლილი ფორმით. სხვა ანტიბიოტიკები, მაგ, პურიმიცინი იწვევს ტ-რნმ-ას შესაძლებლობის დაქვეითებას და გააქტიურებული ამინომჟავები გადააქვს რიბოსომებზე. მიტომიცინი-C და აქტინომიცინი-D მოქმედებენ უშუალოდ ი-რნმ-აზე და იწვევენ ნუკლეოტიდების უშინაარსო განლაგებას (ნონსენსი).

ანტიბიოტიკების საპირისპიროდ, ჰორმონები ახდენენ მასტიმულირებელ გავლენას მიტოზურ აქტივობაზე და არეგულირებენ გენის აქტივობას. ჰორმონების მოქმედების მექანიზმი უცნობია. ფიქრობენ, რომ სტეროიდული ჰორმონები ხსნიან რეპრესორის ეფექტს, რომლებიც აკონტროლებენ ი-რნმ-ას სინთეზს, რის შედეგადაც ი-რნმ წარმოიქმნება გენი-რეგულატორის გარეშე და ამგვარად იცვლება სპეციფიკური ცილების სინთეზის მიმართულება.

გენეტიკური პროცესების სისტემური კონტროლი შეიძლება განხორციელდეს, როგორც უჯრედულ, ასევე ორგანიზმულ დონეზე.

### ონტოგენეტიკური ადაპტაცია

ადაპტაციის უნარს ფლობს ყველა ცოცხალი ორგანიზმი, როგორც უჯრედულ ასევე ორგანიზმულ დონეზე. შეგუებულობის პროცესში იცვლება უჯრედისა და ორგანიზმის ბიოქიმიური პროცესები და ფუნქციონური თვისებები.

ცალკეული უჯრედების ფუნქციონირება და მთელი ორგანიზმის ქცევა ხორციელდება სპეციფიკური მექანიზმების საფუძველზე.

გენოტიპი, რომელიც აგებულია ხელოვნური და ბუნებრივი გადარჩევის კონტროლით, განსაზღვრავს ორგანიზმის მემკვიდრულ შეგუებულობას გარემო პირობებთან, რომელშიც მიმდინარეობს მისი ონტოგენეზი. მაგრამ, რადგანაც გარემო ფაქტორები მრავალფეროვანი და ცვალებადია, ამიტომ ევოლუციის პროცესში გადარჩევა წარმოშობს ინდივიდუალური შეგუებისათვის სპეციალურ მექანიზმებს, ანუ ერთნაირი გენოტიპების ორგანიზმები უფრო ადვილად ეგუებიან ტემპერატურის შემცირება-მომატებას, წნევის ცვლილებას, ჰაერში ჟანგბადის შემცველობის შეცვლას და სხვა.

ორგანიზმის უნარს, შეეგუოს ინდივიდუალური განვითარების პროცესში გარემო პირობების ცვლილებას, უწოდებენ ონტოგენეტიკურ ადაპტაციას.

ორგანიზმს შეუძლია ინდივიდუალური განვითარების პერიოდში შეეგუოს როგორც მუდმივ, სისტემატურად მოქმედ, ასევე ცვალებად გარემო ფაქტორებს. ონტოგენეტიკური ადაპტაცია შეიძლება იყოს გენოტიპური და ფენოტიპური. გენოტიპური ადაპტაცია არის მემკვიდრულად დეტერმინირებული, გადარჩევის შედეგად წარმოქმნილი ორგანიზმის შეგუებულობა გარემოს კონკრეტულ პირობებთან. ფენოტიპურ ადაპტაციას არ ახლავს მემკვიდრული ცვლილებები, მაგრამ შეზღუდულია გენოტიპის რეაქციის ნორმის ფარგლებში.

ონტოგენეტიკურ ადაპტაციას, ერთი მხრივ, პირობითად ყოფენ: ქსოვილურ (უჯრედულ) და ორგანიზმულ ანუ “სისტემურ” ადაპტაციად, რომელიც ეხება მთლიანი ორგანიზმის შეგუებულობას. ხოლო მეორე მხრივ, ონტოგენეტიკური ადაპტაცია შეიძლება დაიყოს: სუბსტანციურად და ფუნქციურად. სუბსტანციური ადაპტაციის შემთხვევაში ტოქსიკური აგენტის მოქმედებით იზრდება პროტოპლაზმის ცილების დენატურაციის ზღვარი, უჯრედის აგზნებადობა და სიკვდილის დადგომა. ფუნქციური ადაპტაციის დროს ხდება უჯრედის, ქსოვილის, ორგანოს ან მთელი ორგანიზმის ფუნქციის ცვლილება.

უჯრედული ადაპტაციის საილუსტრაციოდ შეიძლება გამოვიყენოთ შემდეგი მაგალითი: ჰიპოქსიის (ჟანგბადის უკმარობის) დროს თბილსისხლიანი ცხოველების ორგანიზმში იზრდება ერთორციტების რიცხვი და უჯრედში იცვლება ბიოქიმიური პროცესები.

ონტოგენეტიკური ადაპტაციის მექანიზმი მკაფიოდ ჩანს მრავალუჯრედიან ორგანიზმებში, განსაკუთრებით კი ცხოველებში. უპ. ყოვლისა, მას მიეკუთვნება ფიზიოლოგიური მექანიზმები, რომლებიც უზრუნველყოფს ორგანიზმის შინაგანი გარემოს მუდმივობას. მრავალუჯრედიანი ორგანიზმი ფლობს შეგუებულობის შემდეგ მექანიზმებს:

1. ქსოვილთა რეგენერაცია და დაკარგული ფუნქციის შეცვლა (კომპენსაცია).
2. იმუნიტეტი, რომელიც უზრუნველყოფს ორგანიზმის გამძლეობას უცხო ჩანართების, მათ შორის, ინფექციური საწყისის წინააღმდეგ.
3. ორგანოს ფუნქციური ადაპტაცია ორგანიზმზე გარე გამღიზიანებლების გავლენასთან დამოკიდებულებაში.

მაგალითისათვის განვიხილოთ იმუნიტეტი. იმუნიტეტის უნარით ხასიათდება ყველა ორგანიზმი (ცხოველები, მცენარეები, მიკროორგანიზმი). იმუნიტეტი შეიძლება იყოს თანდაყოლილი (გენოტიპური) და შეძენილი (ფენოტიპური). ორგანიზმში უცხო ცილოვანი სხეულის შეჭრა, რომელიც წარმოადგენს ანტიგენს, ცხოველის სისხლში წარმოშობს შესაბამის ანტისხეულებს, რომლებიც ორგანიზმს ხდიან გამძლეს ამ ანტიგენისადმი. დამცველობითი იმუნოლოგიური მექანიზმის მობილიზაცია პარაზიტებით დასნებობების, ბაქტერიული ან ვირუსული ინფექციების წინააღმდეგ წარმოადგენს ონტოგენეზის ერთ-ერთ ძირითად ადაპტაციურ მექანიზმს. ორგანიზმში ცილის შეყვანისას გამომუშავდება შესაბამისი ანტისხეული, რომელიც განაპირობებს ორგანიზმის იმუნოლოგიურ მეხსიერებას ანუ დაცვას ინფექციისაგან.

იმუნიტეტის თავისებურ მაგალითს წარმოადგენს რეზუს-ფაქტორის მოვლენა, რომელიც იწვევს დედისა და ბავშვის სისხლის შეუთავსებლობას. ადმიანებს, რომლებსაც გააჩნიათ ეს ფაქტორი, უწოდებენ რეზუს-დადებითს (Rh+), ხოლო, რომლებსაც არ გააჩნიათ, - რეზუს-უარყოფითს (Rh-). რეზუს-ფაქტორი განისაზღვრება დომინანტური გენით-Rh, ხოლო რეზუს ფაქტორის არარსებობა ამ გენის რეცესიული ალელით-rh. თუ დედა და მამა ორთავე რეზუს-დადებითია ან რეზუს-უარყოფითი, მაშინ არ ვითარდება ახალშობილის სისხლის შეუთავსებლობა. აღნიშნული დაავადებით ავადდებიან ის ახალშობილები, რომლებიც იბადებიან რეზუს-დადებითი მამის და რეზუს-უარყოფითი დედის შემთხვევაში. ამ შემთხვევაში ემბრიონი რეზუს-ფაქტორის მიხედვით არის ჰეტეროზიგოტური (Rh rh), ამიტომ მას აქვს ანტიგენის გამომუშავების უნარი, რომელიც პლაცენტის საშუალებით ხვდება დედის სისხლში. რეზუს-უარყოფითი დედის სისხლში ანტიგენის (რეზუს-დადებითი ემბრიონის) საპირისპიროდ გამომუშავდება ანტისხეული, რომელიც ემბრიონის სისხლში მოხვედრისას იწვევს მასში ერთორციტების აგლუტინაციას, რასაც მიყვარათ სისხლის ჰემოლიზამდე და, რაც განაპირობებს ბავშვის ანემიას. პირველი ორსულობის შემთხვევაში ყოველთვის ვერ ასწრებს ანტისხეულები დიდი რაოდენობით გამომუშავებას, რის გამოც პირველი ახალშობილი ნაკლებად განიცდის ზეგავლენას, მაგრამ მეორე ორსულობის დროს დედის სისხლში გროვდება დიდი რაოდენობით ანტისხეული, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს ემბრიონის დაღუპვა.

მსგავსი მოვლენა - დედის ორგანიზმის სისხლში ანტისხეულების გამომუშავება ნაყოფის ანტიგენის საპირისპიროდ, შემჩნეულია ცხოველთა უმრავლესობაში: ცხენში, ღორში, ძაღლში, ქათამში, კატაში, კურდღელში. დედის ორგანიზმი ასეთი იმუნური რეაქციის წყალობით იცავს თავს ანტიგენის დამღუპველი ზემოქმედებისაგან. თუ გვეცოდინება ამ მოვლენის გენეტიკური და იმუნოლოგიური მიზეზი შეიძლება ავიცილოთ ქორწინების დროს უარყოფითი შედეგები და შევიმუშაოთ ღონისძიებები ბავშვის გადასარჩენად.

განხილული შემთხვევა წარმოადგენს გენოტიპური ადაპტაციის მაგალითს, რადგანაც ადაპტური რეაქცია როგორც ანტისხეულების გამომუშავება ისე ანტიგენის წარმოქმნა, განპირობებულია განსაზღვრული გენოტიპით.

## თავი II

### გენები და მორფოგენები.

**გენოტიპი და ფენოტიპი** გენოტიპი არის ურთიერთმოქმედი გენების განსაზღვრული სისტემა. ფენოტიპი არის ორგანიზმის ნიშან-თვისებათა სისტემა, გენოტიპის რეალიზაციის შედეგი განსაზღვრულ გარემო პირობებში. ფენოტიპში არასოდეს არ ვლინდება ყველა გენოტიპური შესაძლებლობა. ყოველი ორგანიზმის ფენოტიპი არის მისი გენოტიპის გამოვლენის კერძო შემთხვევა. ამის დამატეცივებელია გენოტიპურად მსგავსი არსებები. მაგალითად, ერთი კვერცხუჯრედიდან განვითარებული ტყუპები ცხოვრებისა და განვითარების სხვადასხვა პირობებში შეიძლება ასაკოვან მდგომარეობაში ძლიერ განსხვავდებოდნენ ერთმანეთისაგან.

გენოტიპის რეალიზაცია ფენოტიპში განპირობებულია თვით ონტოგენეზის სისტემით და გარემოს კონკრეტული პირობებით, სადაც ხდება განვითარება.

კვლევის გენეტიკური მეთოდების აღმოჩენამ გვიჩვენა ონტოგენეზის შესწავლის ახალი გზები. ცალკეული მუტანტური გენის მოქმედების ანალიზმა საშუა-

ლება მოგვცა, შეგვესწავლა ელემენტარული პროცესები და რეაქციები. როცა საქმე გვაქვს გენების პირდაპირ და შებრუნებულ მუტაციებთან, შეიძლება განვითარების ცალკეული რგოლის ჩართვა და გამორთვა, რაც საშუალებას იძლევა, დავადგინოთ დიფერენცირებისა და მორფოგენეზის პროცესების შედეგი. მემკვიდრული მასალის ზუსტი ორგანიზაციის შესწავლამ მოგვცა შესაძლებლობები შეგვესწავლა გენის მოქმედება ბიოქიმიურ და მორფოლოგიურ დონეზე.

**გენი და ნიშანი** 1935 წელს გოლდშმიდტის წინადადებით, გენეტიკის იმ განყოფილებას, რომელიც სწავლობდა გენის მოქმედებას ეწოდა ფიზიოლოგიური გენეტიკა. გენის მოქმედებას ონტოგენეზში შეისწავლის ონტოგენეტიკა, ფიზიოლოგიური გენეტიკა კი შეისწავლის თვით გენის ფუნქციურ მდგომარეობას, მის ცვლილებას, ურთიერთკავშირს გენოტიპის სისტემაში და გენის მოქმედების ანალიზს. მაშასადამე, ფიზიოლოგიური გენეტიკა შეისწავლის მთელი უჯრედული სისტემის ურთიერთკავშირს, რომელიც უზრუნველყოფს თაობებში მატერიალურ უწყვეტობას.

გენის მოქმედების შესწავლა ნიშნის ან თვისების განსაზღვრისას ანუ პრობლემა გენი-ნიშანი, წარმოადგენს ფიზიოლოგიური გენეტიკის ერთ-ერთ განყოფილებას. ჯაჭვში-გენი-ნიშანი-მიმდინარეობს რთული პროცესები. გენებმა უნდა გაუკეთოს ორგანიზება მთელი უჯრედული სისტემის მუშაობას. გენები უზრუნველყოფენ არა მხოლოდ პირდაპირ კავშირს-ბირთვი-ციტოპლაზმა, არამედ უკუკავშირსაც-ციტოპლაზმა-ბირთვი. გენები განსაზღვრავენ გარკვეულ დროს, გარკვეული შედეგით გარკვეული პროდუქტების სინთეზს. ამავე პროდუქტებს შეუძლიათ გავლენა მოახდინონ გენების ფუნქციონირებაზე.

თანამედროვე გენეტიკის ერთ-ერთ ძირითად საკითხს წარმოადგენს ის, თუ როდის და როგორ იწყებს მოქმედებას გენი. ცნობილია, რომ ცილის სინთეზი ხორციელდება რიბოსომებში. დნმ-ას ჯაჭვში ნუკლეოტიდების თანმიმდევრობა განსაზღვრავს ცილის მოლეკულის პოლიპეპტიდურ ჯაჭვში ამინომჟავათა თანმიმდევრობას და ერთ მუტაციურ ცვლილებას მიჰყავართ ცილის მოლეკულაში ერთი ამინომჟავის ცვლილებამდე. მაშასადამე, გენის პირველადი მოქმედება იწყება ამინომჟავის ჩართვის ადგილის განსაზღვრით რთული ცილის მოლეკულის სინთეზისას. მაგრამ მხოლოდ სტრუქტურული გენები, რომლებიც მონაწილეობენ ცილის სინთეზში, ვერ უზრუნველყოფენ განვითარებას – დეტერმინებას. გენების მოქმედებისა და ურთიერთზემოქმედების მექანიზმის შესწავლა დიფერენცირების მორფოლოგიურ და ფუნქციურ პროცესებში წარმოადგენს ონტოგენეტიკის ძირითად ამოცანას. გენის მოქმედების მექანიზმის შესწავლა ტარდება გენეტიკის, ბიოქიმიის, იმუნოგენეტიკის, ციტოგენეტიკის, ექსპერიმენტული ემბრიოლოგიის და სხვა მეცნიერებათა მეთოდებით.

ცნობილია, რომ ცალკეული გენის ცვლილება იწვევს სპეციფიკურ ნივთიერებათა ქიმიური შედგენილობის ცვლილებას. გენს შეუძლია აკონტროლოს როგორც განსაზღვრული ქიმიური ნივთიერების სინთეზი, ასევე ნივთიერებათა ცვლის სხვადასხვა რეაქციათა სიჩქარე. ისმის კითხვა: როგორ იწვევს გენის ქიმიური ცვლილება ცვლილებას ნივთიერებათა ცვლაში და შემდგომ გენოტიპში?

მეტაბოლიტების ბიოსინთეზის პროცესზე მუტანტური გენების მოქმედების შესასწავლად ხელსაყრელ ობიექტს წარმოადგენენ მიკროორგანიზმები. ამ მიზნით თავდაპირველად გამოყენებული იქნა ნეიროსპორების სხვადასხვა ბიოქიმიური მუტანტი. როგორც ცნობილია, ნეიროსპორა იზრდება ისეთ საკვებ არეზე, რომელიც შეიცავს მინერალურ მარილებს, შაქარს და ვიტამინ “B”-ს (ბიოტინს). ველური ფორმები ზრდის პროცესში ასინთეზებენ ყველა იმ ნივთიერებას, რომლებიც პროტოპლაზმის აუცილებელი კომპონენტია: ამინომჟავები, ვიტამინები, ნუკლეინის მჟავები, პოლისაქარიდები, ლიპიდები და სხვა ნივთიერებები.

ნეიროსპორების ბიოქიმიური მუტანტები (აუქსოტროფები) მუტანტური გენის

ზემოქმედების შედეგად კარგავენ ზემოთ ჩამოთვლილ ნივთიერებათა შორის რომელიმე ერთის სინთეზის უნარს და საკვებ არეზე მისი დამატების გარეშე ვეღარ იზრდებიან. დადგენილი იქნა, რომ მოცემული შტამის მოთხოვნა ერთი რომელიმე განსაზღვრული ნივთიერება დაკავშირებულია ერთი გენის მუტაციასთან. ამის გამო შეიძლება მივიღოთ შტამები ცალკეული მუტანტური გენებით, რომლებიც ბლოკავენ განსაზღვრული ნივთიერების სინთეზს. მაგალითად, ნეიროსპორებში შესწავლილი იქნა სამი მუტანტი, რომლებიც განსაზღვრავენ მოთხოვნას არგინინზე. ერთი მუტანტის ნორმალური ზრდა განპირობებულია საკვებ არეზე არგინინის, ორნიტინის ან ციტრულინის დამატებით. მეორე მუტანტი ითხოვს საკვებ არეზე არგინინის ან ციტრულინის დამატებას, ხოლო მესამე მუტანტი, მხოლოდ არგინინის დამატებას. ამ მონაცემების საფუძველზე დგინდება არგინინის ბიოსინთეზის რეაქციათა სერია. აღნიშნულ სამ მუტანტში იბლოკება ამ ბიოქიმიური რეაქციის ჯაჭვის სხვადასხვა საფეხური, რის შედეგადაც მუტანტები აგროვებენ შუალედურ პროდუქტებს ბლოკირებამდე ამის გამო იზრდებიან საკვებ არეზე მხოლოდ იმ მეტაბოლიტების დამატებისას, რომლებიც დაბლოკვის შემდეგ წარმოიქმნებიან. განხილული მაგალითი გვიჩვენებს ბიოქიმიური გენეტიკის მეთოდებით გენის მოქმედების შესწავლის ერთ-ერთ გზას.

ჩვენ უკვე აღვნიშნეთ, რომ ორგანიზმის ნებისმიერი ნიშანი განსაზღვრულია მრავალი გენით ან მთელი გენოტიპით, მეორე მხრივ ნებისმიერ გენს გააჩნია მრავალმხრივი ანუ პლეოტროპული ეფექტი. შესაძლებელია პლეოტროპული ეფექტის სიდიდე დამოკიდებული იყოს ონტოგენეზის პროცესში გენის მოქმედების ჩართვის დროზე. რაც უფრო ადრე ერთვება გენი მოქმედებაში, მით უფრო დრმა ბიოქიმიურ ცვლილებებს იწვევს და მოქმედებს მრავალ ნიშანთვისებაზე. მაგალითად, რაც უფრო ადრე იბლოკება ბიოქიმიურ რეაქციათა ჯაჭვი, მით უფრო ნაკლები რაოდენობის მეტაბოლიტები სინთეზდება უჯრედში.

დღეისათვის დადგენილია, რომ ადამიანში რიგი მემკვიდრული დაავადებებისა განპირობებულია მეტაბოლიზმის თანდაყოლილი ნაკლით. ეს დაავადებები ეხება ნახშირწყლოვან, ცილოვან და ცხიმოვან ნივთიერებათა ცვლის დარღვევას, რომლებიც იწვევენ მძიმე შედეგებს. მაგალითად, ადამიანის ორგანიზმს ნორმალური ნივთიერებათა ცვლისათვის ესაჭიროება ამინომჟავები, კერძოდ, კი ფენილალანინის და თიროზინის განსაზღვრული რაოდენობა. ამ ნივთიერებებს ადამიანი იღებს საკვებით, გარდა ამისა, თიროზინი სინთეზდება ორგანიზმში ჭარბი ფენილალანინისაგან. ბიოსინთეზის ჯაჭვში თიროზინი არის საფუძველი ზოგიერთი ცილის წარმოქმნისათვის (თიროქსინი, ნორადრენალინი, მელანინი და სხვა) ან იშლება ნახშირმჟავად და წყლად.

პიგმენტების ბიოსინთეზის ჯაჭვში რომელიმე რეოლის ბლოკირების შედეგად ვითარდება ბიოქიმიური მუტაციები—ალბინიზმი, ალკაპტონურია და ფენილკეტონურია, რომლებიც წარმოადგენენ ადამიანის მემკვიდრულ დაავადებებს. მაგალითად, ალბინიზმი ვითარდება მელანინის-რომელიც წარმოიქმნება ორგანიზმში თიროზინისაგან მთელი რიგი რთული გარდაქმნების შედეგად მელანოციტებში არარსებობის შემთხვევაში. ალკაპტონურია ხასიათდება ავადმყოფების შარდში შავი პიგმენტების არსებობით, რაც გამოწვეულია ჰომოგენთინის მჟავას დაჟანგვით ჰაერზე. ფენილკეტონურია ვითარდება ფენილალანინით თიროზინის სინთეზის ბლოკირების შედეგად, რის გამოც ორგანიზმში ვითარდება ჭარბი ფენილალანინი, რაც იწვევს ბავშვებში გონებრივ ჩამორჩენილობას.

თუ გვეცოდინება იმ გენთა მოქმედების მექანიზმი, რომლებიც ბლოკავენ ბიოსინთეზის ჯაჭვის გარკვეულ საფეხურს, მაშინ შეგვეძლება შევიმოქმედოთ მკურნალობის მეთოდები ან შევასუსტოთ მემკვიდრული დაავადებანი. მაგალითად, ბავშვებს, რომლებსაც ადრეულ ასაკში დაესვათ ფენილკეტონურიის დიაგნოზი, შესაძლებელი იქნა საკვებიდან ფენილალანინის ამოღებით მათი

გონებრივი ჩამორჩენილობის თავიდან აცილება. ამგვარად, გენის მოქმედების შესწავლა დიდ დახმარებას გაუწევს მედიცინას მემკვიდრულ დაავადებათა მკურნალობაში.

ბიოქიმიური დიფერენცირება არის წინამორბედი მორფოლოგიური დიფერენცირებისა და მორფოგენეზისა. გენის მოქმედების ბიოქიმიური ეტაპის შესწავლა წარმოადგენს დასაწყისს, სადაც უნდა ვეძებოთ კვლევის ახალი მეთოდები და გზები. გენეტიკოსები ემბრიოლოგებთან ერთად აწარმოებდნენ კვლევას ემბრიოგენეზში საწყისი მუტანტური ნიშნების გამოვლენისათვის. გენის მოქმედებისადმი გენეტიკო-ემბრიოლოგიური მიდგომით ცხადი გახდა, რომ კომბინირებული მუტანტური ალელები იძლევიან ემბრიოგენეზის მოდელირების საშუალებას ანუ შესაძლებელი ხდება შეჩერება ან შეცვლა განვითარების და ამა თუ იმ ნიშნის დიფერენცირების დასაწყისის დაზუსტება.

**ექსპრესიულობა და პენეტრანტობა** გენის მოქმედების გამოვლენას აქვს განსაზღვრული ხასიათი. ერთსა და იმავე მუტანტურ გენს სხვადასხვა ორგანიზმში შეუძლია თავისი ეფექტი გამოავლინოს სხვადასხვა სახით. ეს განპირობებულია მოცემული ორგანიზმის გენოტიპით და იმ გარემო პირობებით, სადაც მიმდინარეობს მისი ონტოგენეზი. გენის ფენოტიპური გამოვლინება შეიძლება ვარირებდეს ნიშნის გამოვლენის ხასიათის მიხედვით. ამ მოვლენას ჯერ კიდევ 1927წელს ნ.ვ.ტიმოფეევ-რესოსკიმ უწოდა გენის ექსპრესიულობა. გენის მოქმედება თავისი გამოვლინებით შეიძლება იყოს კონსტანტური, მდგრადი ან არამდგრადი და ცვალებადი. სხვადასხვა ორგანიზმში მუტანტური გენის გამოვლინების ცვალებადობას ხშირად ვხვდებით. დროზოფილაში ვხვდებით “უთვალო” მუტანტურ ფორმას (eyeless)- ფასეტების ძლიერ რედუცირებული რიცხვით. მშობელთა წყვილის ერთ თაობაში შეიმჩნევა, რომ ბუზების ნაწილს ფასეტები საერთოდ არა აქვს განვითარებული, ხოლო მეორე ნაწილში ფასეტების რიცხვი ნორმალური რაოდენობის ნახევარია. ასეთი მოვლენა შეიმჩნევა მცენარეებში და ცხოველებში მრავალი ნიშნის რეალიზაციისას.

მონათესავე ჯგუფებში ერთი და იგივე მუტანტური ნიშანი შეიძლება ერთ ნაწილს გამოუვლინდეს და მეორეს არა. ამ მოვლენას ტიმოფეევ-რესოსკიმ უწოდა გენის გამოვლინების პენეტრანტობა. პენეტრანტობის პროცენტულობა იზომება პოპულაციაში მუტანტური ფენოტიპის მქონე ინდივიდთა რაოდენობის მიხედვით. სრული პენეტრანტობის შემთხვევაში (100%) მუტანტური გენი თავის მოქმედებას ავლენს ყველა ინდივიდში, ხოლო არასრული პენეტრანტობის დროს (100% ნაკლები) გენი თავის ფენოტიპურ ეფექტს არ ავლენს ყველა ინდივიდში.

ექსპრესიულობა, ისევე როგორც პენეტრანტობა, განპირობებულია გენოტიპში გენთა ურთიერთხემოქმედებით და გენოტიპის სხვადასხვა რეაქციით გარემოს ფაქტორებზე. ექსპრესიულობა და პენეტრანტობა ახასიათებს გენის ფენოტიპურ გამოვლენას. პენეტრანტობა ასახავს პოპულაციის ჰეტეროგენურობას არა იმ ძირითადი გენის მიხედვით, რომელიც განსაზღვრავს კონკრეტულ ნიშანს, არამედ გენი-მოდულიკატორის მიხედვით, რომელიც ქმნის გენის გამოვლენისათვის გენოტიპურ გარემოს. ექსპრესიულობა ეს არის მსგავსი გენოტიპების რეაქცია გარემოზე. ორივე მოვლენას შეიძლება ჰქონდეს ორგანიზმის სიცოცხლისათვის შეგუებითი მნიშვნელობა, სწორედ ამიტომ, გენის გამოვლინების ექსპრესიულობა და პენეტრანტობა შენარჩუნებულია ბუნებრივი გადარჩევით. ეს ორივე მოვლენა გათვალისწინებული უნდა იქნეს ხელოვნური გადარჩევის დროსაც.

განვითარების პროცესში გენის ექსპრესიულობა დამოკიდებულია გარემოს ფაქტორთა მოქმედებაზე. დაკვირვება ადვილია მაშინ, როდესაც შეიმჩნევა სხვადასხვა შინაგანი აგენტის გავლენა მუტანტურ გენზე. მაგალითად, ცნობილია მუტანტური გენი დადებითი გეოტროპიზმით, რომელიც განსაზღვრავს ჯუჯა ფორმებს. ამ გენის მოქმედებას საფუძვლად უდევს შესაბამისი ბიოქიმიური ცვლილებები, მაგრამ თუ გვეცოდინება მუტანტური გენის მოქმედების მექანიზმი, მაშინ შეიძლება გამოვასწოროთ მათ მიერ გამოწვეული დეფექტები.

მაშასადამე, გარემოს ერთი და იგივე ფაქტორის მოქმედება სხვადასხვა გენზე აისახება სხვადასხვა ფორმით. სხვადასხვა ფაქტორი სხვადასხვა ფორმით ზემოქმედებს ერთი და იგივე გენის გამოვლენაზე. გარემოს ფაქტორთა გავლენის შესწავლამ გვიჩვენა, რომ ზოგიერთი რეცესიული გენი, რომლებიც ჩვეულებრივ პირობებში ჰეტეროზიგოტურ მდგომარეობაშია და ფენოტიპურად არ ვლინდება, შეიძლება გამოვლინდეს შეცვლილ პირობებში.

**ფენოკოპიები და მორფოზები** ფენოტიპის ზოგიერთი ცვლილებებია, რომელიც განპირობებულია მუტაციით ან გენების კომბინაციით გენოტიპში, შეიძლება ზუსტად კოპირებული იქნეს არამემკვიდრული ცვლილებებით. ასეთ კოპირებულ მუტაციებს უწოდებენ ფენოკოპიებს. მათი წარმოშობის მექანიზმი სრულყოფილად არ არის შესწავლილი. ზოგიერთი მათგანი წარმოიშობა გაურკვეველი ცხოვრების პირობების ზემოქმედებით, ხოლო ნაწილი მიღებული იქნა ექსპერიმენტული ზემოქმედებისას. ისეთ ცვლილებებს, რომლებიც მიღებული იქნა ექსპერიმენტულად უწოდებენ მორფოზებს. ფენოკოპიებისა და მორფოზების წარმოქმნის მიზეზს წარმოადგენს ცვლილებები ფორმათაწარმოქმნელი პროცესის ჯაჭვში.

ინდივიდუალური განვითარების პროცესში ორგანიზმი წარმოადგენს ერთ მთლიან მუშა სისტემას. არ შეიძლება ონტოგენეზში ერთი ფუნქციის ან ელემენტარული სტრუქტურის შეცვლა ისე, რომ არ გამოიწვიოს ცვლილება მთელ სისტემაში, რომელიც აგებულია თანმიმდევრული, მკაცრად რეგლამენტირებული, მორფო-ფიზიოლოგიური პროცესებისაგან.

როცა ვამბობთ ონტოგენეზის მთლიანობას, არ უნდა დაგვავიწყდეს გარკვეული წყვეტილობა ამ პროცესის დისკრეტულობა, რომელიც ვლინდება მორფოგენეზში. ბიოლოგები დიდი ხანია მივიდნენ იმ დასკვნამდე, რომ ონტოგენეზში შეიმჩნევა პროცესების ხარისხობრივი ცვლილებები, რაც ვლინდება ზრდისა და დიფერენცირების ხასიათის ცვლილებაში. განვითარების არათანაბრობის გარეშე შეუძლებელი იქნებოდა აგვეხსნა ორგანიზმის საპასუხო შეგუებითი რეაქციები გარემოს სხვადასხვა ფაქტორთა ზემოქმედებაზე, ონტოგენეზის ევოლუციური გართულებები და მისი დისკრეტული გენეტიკური დეტერმინაცია. მსგავს კანონზომიერებებს ცხოველთა განვითარებაში უწოდებენ ფაზობრიობას, ხოლო მცენარეთა განვითარებაში - სტადიურობას.

ონტოგენეზის დისკრეტულობა გამოვლენილი იქნა ინდივიდუალურ განვითარებაზე გარემოს ფაქტორთა ზემოქმედების შესწავლის საფუძველზე. ი.ვ.მიჩურინმა ერთ-ერთმა პირველმა მიაქცია ყურადღება იმას, რომ მრავალწლოვანი მცენარეები გადაიან განვითარების სხვადასხვა სტადიას. ის იყენებდა დისკრეტულობის პრინციპს ინდივიდუალურ პირობებში მცენარეთა გამოზრდის მეთოდის შესამუშავებლად. მცენარეებში ცნობილია საშემოდგომო და საგაზაფხულო ფორმები. ტ.დ.ლისენკომ ჯერ კიდევ 20-იან წლებში გვიჩვენა, რომ ეს თვისება შეიძლება შევცვალოთ ონტოგენეზში. იგი არ გადაეცემა მემკვიდრეობით, მაგრამ აღნიშნული ფორმები ბაძავენ მემკვიდრული ფორმების ფენოტიპს ანუ წარმოადგენენ ფენოკოპიებს. 1929წელს გოლდშმიტმა და იოლოსმა შეამჩნიეს ფენოკოპიები დროზოფილაში, რომლებიც გამოწვეული იყო მაღალი ტემპერატურით. საშემოდგომო და საგაზაფხულო მემკვიდრული თვისების შეცვლა მართლაც შესაძლებელია ტემპერატურული ფაქტორის პირდაპირი ზემოქმედებით. 100 წლის წინ გადარჩევის მნიშვნელობის საილუსტრაციოდ, საშემოდგომო ჯიშების საგაზაფხულოდ გარდაქმნისათვის და პირიქით, ჩ.დარვინი წერდა: “ხორობალი სწრაფად ეგუება ახალ სასიცოცხლო პირობებს. კლინემ საშემოდგომო და საგაზაფხულო ჯიშები მიაკუთვნა სხვადასხვა ჯიშს, მონემ კი დაამტკიცა რომ მათ შორის განსხვავება დროებითია.” დარვინი და მისი მომხრეები ასეთ შემთხვევებს განიხილავდნენ, როგორც გენოტიპის ხელოვნური გამორჩევის ძველამოსილების ნათელ დადასტურებას. პროვოკაციულ ფონზე გამორჩევის გზით (საშემოდგომო დათესვა გაზაფხულზე და საგაზაფხულო-შემოდგომაზე)

იქმნება ილუზია შექმნილი ნიშნების მემკვიდრეობის შესახებ, რადგანაც გარემოს ფაქტორები წარმოქმნიან ფენოკოპიებს და ართმევენ შესაბამის გენოტიპს. გამორჩევის აღნიშნულ ტიპს ნ.ი. შმალჰაუზენმა უწოდა მასტაბილიზებული. ჩვენი შეხედულებით, ადაპტური ფენოკოპიების დამთხვევას მუტანტურ ფორმებთან, შეიძლება ეწოდოს გამორჩევა პროვოკაციულ ფონზე ან დიფერენცირებული გამორჩევა სელექციურ ფონზე.

ფენოკოპიები მცენარეებში შეიძლება გამოწვეული იქნეს სინათლის ფაქტორით. მცენარის ყოველ სახეობას ნორმალური განვითარებისათვის ესაჭიროება სინათლის დღის გარკვეული ხანგრძლივობა (სინათლის სტადია). დადგენილი იქნა, რომ გარემო ფაქტორთა მიმართ ასეთივე “მგრძობიარე” პერიოდები არის ცხოველთა ონტოგენეზშიც და მათ უწოდებენ განვითარების კრიტიკულ პერიოდებს. ონტოგენეზში კრიტიკული პერიოდების დროს გარემოს ფაქტორთა მოქმედება იწვევს იმ ნიშანთა მნიშვნელოვან ცვლილებებს, რომელთა მორფოლოგიური დიფერენცირება ხდება ამ პერიოდში. კრიტიკულ პერიოდში ნიშნის ცვალებადობის ხარისხი განისაზღვრება აგენტის შესაძლებლობის დაზიანებით და ორგანიზმის გენოტიპით. სხვადასხვა ორგანიზმში ონტოგენეზის ერთსა და იმავე კრიტიკულ პერიოდზე დამზიანებელი ზემოქმედების შედეგად წარმოიქმნება ერთნაირი ტიპის მოფროზები. მაგალითად, ნებისმიერი დამზიანებელი აგენტის მოქმედება, რომელიც აფერხებს ჩანასახის წინა ტვინის ბუშტის განვითარებას, იწვევს ანომალიას ციკლოპს ადამიანსა და ცხოველებში. შინაგან ფაქტორთა სუსტ ზემოქმედებასაც კი შეუძლია გამოიწვიოს გარკვეული ტიპის მოფროზები. მოფროზები ხასიათდებიან იმით, რომ ისინი შეიძლება წარმოიქმნან მასიურად, თუ აგენტის მოქმედება ხდება კრიტიკულ პერიოდში. მაგალითად, რენტგენის სხივებით დასხივებისას და დამატებითი ტემპერატურის ზემოქმედებისას დროზოფილას მატლზე კრიტიკულ პერიოდში, მიიღება 100%-მდე ერთნაირი ტიპის მოფროზი (რენტგენომორფოზები). მსგავსი ცვლილებები შეიძლება გამოწვეული იქნეს სხვა აგენტთა ზემოქმედებისას, კერძოდ მაღალი ტემპერატურით, მატლების კვების რეჟიმის შეცვლით. ეს გვიჩვენებს, რომ სხვადასხვა აგენტის მოქმედება კრიტიკულ პერიოდში შეიძლება იყოს არასპეციფიკური.

ფენოკოპიები და მოფროზები, რომლებიც ემსგავსებიან მემკვიდრულ ცვლილებებს, არ გადაეცემათ მემკვიდრეობით, რადგანაც ეს არის სომატურ უჯრედში მომხდარი ცვლილება და ისინი წარმოიქმნებიან გენის მოქმედების დარღვევის შედეგად. მიდრეკილება (განწყობა) ფენოკოპიების წარმოქმნისადმი განპირობებულია გენოტიპით. ფენოკოპიების შესწავლას დიდი მნიშვნელობა აქვს, როგორც გენის მოქმედების ბუნების შესასწავლად, ასევე ევოლუციის მექანიზმის გამოსაკვლევად. ფენოკოპიების წარმოქმნა გარე აგენტის ზემოქმედებით მიუთითებს იმაზე, რომ მუტანტური გენები იწვევენ იმ პროცესთა ბლოკირებას ან ცვლილებას, რომელზედაც მოქმედებს აგენტი განვითარების იმ პერიოდში, რომელშიც შესაძლებელია ფენოკოპიების მიღება.

მაშასადამე, ფენოკოპიების მიღება წარმოადგენს გენის მოქმედების შესწავლის ერთ-ერთ მეთოდს. ცნობილია შემთხვევები, როცა გარემო ფაქტორები იწვევენ ფენოკოპიებს, რომლებსაც აქვთ შეგუებითი მნიშვნელობა ორგანიზმისთვის.

ონტოგენეზის დისკრეტულობა შეიძლება არა მარტო მორფოლოგიურ, არამედ ფიზიოლოგიურ პროცესებშიც. დადგენილია, რომ ცხოველებში მოძრაობითი რეფლექსის ჩამოყალიბებას აქვს თავისი ფაზები იგივე ეხება ცხოველთა რთული ქცევების ფორმირებას. ონტოგენეზის მორფოლოგიური და ფუნქციური დისკრეტულობა ეხმარება მკვლევარებს ონტოგენეზის მართვის გზებისა და მეთოდების დადგენაში.

**მემკვიდრეობის რეაქციის ნორმა** გენოტიპი განსაზღვრავს სხვადასხვა ნივთიერების სინთეზის თამიმდევრობას, დროს, ბიოქიმიურ რეაქციათა სიჩქარეს და მიმართულებას, რომელიც ჯატეური პროცესის თანმიმდევრობით რელიზდება ორგანიზმის ამა თუ იმ ნიშან-თვისებაში.

ცნობილია, რომ როგორც უჯრედს, ასევე ორგანიზმს ახასიათებს გარემოს ცვალებად ფაქტორებთან შეგუების უნარი (ონტოგენეტიკური ადაპტაცია). ამის შედეგად გენოტიპის რეალიზაცია ცვალებადია და მიმდინარეობს კონკრეტულ საარსებო გარემოსთან შეგუებით. მოცემული გენოტიპის თვისებას, უზრუნველყოს ონტოგენეზის ცვლილება გარკვეულ ფარგლებში გარემოს ცვალებად პირობებთან დამოკიდებულებაში, ეწოდება რეაქციის ნორმა. სხვანაირად რომ ვთქვათ, გენოტიპის რეალიზაციაში ცვალებადობის შესაძლო ამპლიტუდა ასახავს რეაქციის ნორმას, ე.ი. გენოტიპი განსაზღვრავს შესაძლო ფენოტიპის რიცხვს გარემოს სხვადასხვა პირობებში. მაგალითად თუ კვერცხისმდებელი ქათმის ჯიშს შევინახავთ კვების ოპტიმალურ პირობებში, მაშინ ამაღლდება მათი საშუალო კვერცხმდებლობა. თუ იგივე პირობებს შევუქმნით მეხორცეული ჯიშის ქათმების, მათი კვერცხმდებლობა უმნიშვნელოდ გაიზრდება, მაგრამ გაიზრდება წონა და ხორცის ხარისხი. ამის საილუსტრაციოდ შეიძლება მოვიყვანოთ აგრეთვე ადამიანებსა და ცხოველებში ერთკვერცხუჯრედიან და სხვადასხვა კვერცხუჯრედიან ტყუპებს შორის მსგავსება-განსხვავება. ერთკვერცხუჯრედიანი ტყუპების გენოტიპი იდენტურია, ხოლო სხვადასხვა კვერცხუჯრედიანების-განსხვავებული, თუმცა, ცალკეული გენებით ისინიც მეტ-ნაკლებად მსგავსნი არიან.

მაშასადამე, ფენოტიპური ნიშნების მსგავსების (კონკორდატობის) პროცენტი ორივე შემთხვევაში განპირობებულია გენოტიპის მსგავსებით. როცა ერთკვერცხუჯრედიანი ტყუპები ერთნაირ გარემოში იზრდებიან, მაშინ მათი ნიშანთვისებათა უმრავლესობა მსგავსია, ვიდრე იმ შემთხვევაში, როცა ისინი სხვადასხვა პირობებში იზრდებიან. ამ შემთხვევაში გენოტიპის რეაქციის ნორმა შეიძლება გამოვლინდეს შედარებით “სუფთა” სახით. ორგანიზმის შეგუებულობა განისაზღვრება იმით, რომ გენის მოქმედება ხორციელდება, როგორც გენოტიპური სისტემის, ასევე გარემოს პირობების ზემოქმედების მიხედვით. მემკვიდრეობის რეაქციის ნორმის გენეტიკური ცოდნიდან გამომდინარე, ორგანიზმთა პროდუქტიულობის ამაღლება ხორციელდება პრაქტიკულად ორი გზით: 1. სასურველი გენოტიპის შექმნით ანუ მცენარეთა და ცხოველთა ახალი ჯიშები; 2. ორგანიზმის ინდივიდუალური განვითარების მეთოდის მართვით.

ორგანიზმის განვითარებაზე გარემოს ფაქტორთა მართვის შესწავლის მიზნით, პირველ რიგში უნდა იქნას გამოვლენილი ის პირობები, რომელშიც შედარებით სრულყოფილად რეალიზდება ორგანიზმის გენოტიპური შესაძლებლობები. წინააღმდეგ შემთხვევაში იქმნება არასრული წარმოდგენა გენოტიპის რეაქციის ნორმაზე. კვებისა და შენახვის ცუდ პირობებში მემკვიდრულად მაღალპროდუქტიული, მაგრამ გარემო პირობების სუსტად ამტანი ცხოველები, ხასიათდებიან დაბალი პროდუქტიულობით. პირიქით შემთხვევაში-მემკვიდრულად დაბალპროდუქტიული, მაგრამ გარემო პირობებისადმი გამძლე ცხოველები იმავე პირობებში ხასიათდებიან უკეთესი მაჩვენებლებით.

გარემო ფაქტორთა გავლენას ონტოგენეზზე აქვს თავისი კანონზომიერება, რომელსაც შეისწავლიან ფიზიოლოგები, ეკოლოგები და გენეტიკოსები. კერძოდ, ისინი სწავლობენ ორგანიზმის პროდუქტიულობის რეგულაციის შესაძლებლობებს გარემო ფაქტორთა ზემოქმედებით. განვიხილოთ რამდენიმე მაგალითი.

ცნობილია, რომ ფრინველები ინახავენ კვერცხებს განათებისა და ტემპერატურის განსაზღვრულ პირობებში. მოკლე დღე ამცირებს ქათმებში კვერცხისმდებლობას და იწვევს ბუმბულიც ცვენას. რომ გავზარდოთ კვერცხმდებლობა შემოდგომა-ზამთრის პერიოდში, მეფრინველეებმა გამოიყენეს დამატებითი ელექტროგანათება და ხელოვნურად გაახანგრძლივეს დღე. ვ.ბ. სავატაევის მიხედვით 13-საათიანი განათების დროს ქათმების სამივე საცდელი ჯგუფი იძლეოდა კვერცხის ერთნაირ რაოდენობას. 13-დან 10 საათამდე განათების შემცირების დროს ქათმებში მნიშვნელოვნად შემცირდა კვერცხმდებლობა და მათ ეწყებოდათ ბუმბულის ცვენა. 13-დან 14 საათამდე განათების გახანგრძლივება ზრდის კვერცხმდებლობას 10,8-დან 23,5-მდე (კვერცხი) 40 დღის განმავლობაში და არ

ახასიათებთ ბუმბულის ცვენა. მაშასადამე, სინათლის რეჟიმის რეგულირებამ შეიძლება შეცვალოს ფიზიოლოგიურ ფუნქციათა მიმართულება და შესაბამისად, პროდუქტიულობა ცხოველებში. გარემოს სხვადასხვა ფაქტორთა მოქმედების ხასიათის შესწავლა ცხოველებში იძლევა ონტოგენეზის მართვის საშუალებას. ცხოველთა ზრდა-განვითარების მართვის კარგ საშუალებას წარმოადგენს ვიტამინები. დიდი ვიტამინების როლი ორგანიზმის ცხოველმყოფელობაში. ბიოლოგიური მოქმედებისა და ქიმიური შედგენილობის მიხედვით შესწავლილია შემდეგი ჯგუფის ვიტამინები: A,B,C,D,E,K და P. მაგალითისათვის განვიხილოთ B ჯგუფის ვიტამინების მოქმედება ცხოველთა პროდუქტიულობაზე. ეს ჯგუფი შედგება რამდენიმე ნივთიერებისაგან: B1(თიამინი), B2(რიბოფლავინი), B3 (პანტოტენის მსგავსი ახალი ნივთიერება), B4 (არგინინისა და გლიკოკოლის ნარევი), B5 (ნიკოტინის მჟავა ან ვიტამინი PP), B6(პირიდოქსინი), ნაკლებად არის შესწავლილი ვიტამინები—B 7, B11, B12 და სხვა. B ჯგუფის ვიტამინების აუცილებლობა, უპ. ყოვლისა, განისაზღვრება საჭმლის მომნელებელი სისტემის აგებულებით. ცხოველები მრავალკამერიანი კუჭით (მცოხნელები) მიკროორგანიზმების საშუალებით ასინთეზებენ B ჯგუფის ვიტამინებს და არ საჭიროებენ მათ მიღებას, ხოლო ერთკამერიანი კუჭის მქონე ცხოველები ( ღორი, ქათამი და სხვა) აუცილებლად საჭიროებენ B ჯგუფის ვიტამინების მიღებას. ამიტომაც, პირველი ჯგუფის ცხოველებს არა აქვთ მიდრეკილება B-ავიტამინოზისადმი, მეორე ჯგუფის ცხოველებში კი იგი გვხვდება. ჩატარებული იქნა ცდა ღორების ნაყოფიერებაზე, რომლებიც მაკეობის პერიოდში კვების სხვადასხვა რაციონზე იმყოფებოდნენ. ერთი ჯგუფის ღორების რაციონში არ უმატებდნენ ვიტამინ-B12-ს. ხოლო მეორე ჯგუფის რაციონში უმატებდნენ 3 თვის განმავლობაში. B12 ვიტამინის უკმარობამ ძლიერი გავლენა მოახდინა გოჭების რიცხვზე, წონაზე და მათ სიცოცხლისუნარიანობაზე. სხვა ცდებით ნაჩვენებია იქნა, რომ B12 ვიტამინის უკმარობა იწვევს ჩანასახის ნაწილის დაღუპვას 4 კვირის ასაკში. ყოველივე ეს მიუთითებს იმაზე, რომ ვიტამინი B12 ხელს უწყობს ჩანასახის განვითარებას. მსაგავსი დაკვირვება ჩატარებული იქნა ქათმებზეც. ვიტამინების დამატება საკვებში მნიშვნელოვნად ზრდის ქათმის კვერცხმდებლობას, წიწილების ზრდას და მათ სიცოცხლისუნარიანობას.

B ჯგუფის ვიტამინების ასეთი დიდი გავლენა სასიცოცხლო პროცესებზე აიხსნება იმით, რომ ისინი ერთვებიან ფერმენტულ სისტემაში კოფერმენტების სახით. კოფერმენტები აქტიურად მონაწილეობენ ნივთიერებათა ცვლაში, ამინომჟავების, ცილების, პურინებისა და სხვა ნივთიერებათა წარმოქმნაში. ამიტომ ვიტამინების უკმარობა აუცილებლად აისახება ამა თუ იმ ფუნქციის გამოვლენაზე.

ცხოველებში ონტოგენეზის პროცესის მართვის მნიშვნელოვან საშუალებას წარმოადგენს აგრეთვე ჰორმონული პრეპარატები, რომლებიც ზემოქმედებენ ზრდაზე, სქესობრივ ფუნქციაზე და ცხოველთა საერთო პროდუქტიულობაზე. გენოტიპით განისაზღვრება ენდოკრინული ჯირკვლის მოქმედების ხასიათი, ფუნქციური ურთიერთკავშირი და ორგანიზმის სხვა სისტემის მოქმედება. ენდოკრინული ჯირკვლის მოქმედება შეიძლება ადვილად შეიცვალოს გარემოს ფაქტორთა ზემოქმედებით, კერძოდ, სინათლის რეჟიმის, ტემპერატურის და სხვა. ცდებით ნაჩვენებია იქნა, რომ მამრობითი ჰორმონებით მდებარე და მდებარობითი ჰორმონებით მამრზე ზემოქმედებისას შეიძლება ფენოტიპურად განსაზღვრული იქნეს ცხოველის სქესი.

ჰიპოფიზის ჰორმონის ფუნქციის შესწავლით დადგენილი იქნა მისი ზემოქმედება ორგანიზმის სხვადასხვა ფუნქციაზე, მათ შორის შინაგანი სეკრეციის ჯირკვლების მოქმედებაზე. ჰიპოფიზის ჰორმონები მოქმედებენ ორგანიზმის ზრდაზე და გამრავლებაზე, ცილოვან, ნახშირწყლოვან, და ცხიმოვან ცვლაზე. ფარისებრი, თირკმელზედა და სასქესო ჯირკვლის ჰორმონები მოქმედებენ აგრეთვე ნივთიერებათა ცვლის პროცესებზე, მეორადი სასქესო ნიშნების განვითარ-

რებაზე, გამრავლებაზე, გამეტოგენეზზე, ოვულაციაზე და რძის სეკრეციაზე. დღეისათვის დადგენილია, რომ თირკმელზედა ჯირკვლის ჰორმონი ადრენალინი განაპირობებს სომატურ ქსოვილში უჯრედული დაყოფის სიხშირეს. ცხოველებში გამრავლების რეგულაციის პროცესში ჰორმონების მნიშვნელობის საილუსტრაციოდ მოვიყვანოთ ორი მაგალითი: 1. თევზების ხელოვნურად გამრავლებას აფერხებდა ქვირითის მიღება საინკუბაციოდ თევზის გადამამუშავებელ ქარხნებში. ამ წარმოების ინტენსიფიკაციისათვის ნ.დ.გერბილსკიმ შეიმუშავა ჰიპოფიზური ინიექციის მეთოდი, რომელიც იძლეოდა ძვირფას საწარმოო თევზებში სასქესო პროდუქტების მომწიფების დაჩქარების საშუალებას. ეს თევზები მდინარეში გასამრავლებლად შესვლის დროს შეიცავენ მოუმწიფებელ სასქესო პროდუქტებს. მდინარეში ხანგრძლივი მიგრაციის შემდეგ ხდება სასქესო პროდუქტების ბუნებრივად მომწიფება. ჰიპოფიზის ექსტრაქტის ინიექციით მომწიფების პროცესი ჩქარდება და რამდენიმე საათში მიიღება მომწიფებული სასქესო პროდუქტები. ჰიპოფიზის მშრალი პრეპარატი აქტივობას ინარჩუნებს 5 წლის მანძილზე. 2. ეს მაგალითი ეხება ცხვრებში ნაყოფიერების გაზრდას მდედრობითი ჰორმონის ზეგავლენით, რომელიც მიღებული იქნა ფაშატი ცხენის სისხლის შრატისაგან. ეს მეთოდი შეიმუშავებული იქნა მ.ა.ზავადოვსკის მიერ.

ნეიროჰუმორული ზემოქმედებით შეიძლება ვარეგულიროთ რძის სეკრეცია და მისი ცხიმინობა ცხოველებში, კვერცხისმდებლობა და ბუმბულის ცვენა ქათმებში და რიგი სხვა ფუნქციები ცხოველებში. აღწერილი ფაქტებიდან გამომდინარეობს გენოტიპის რეაქციის ფართო ნორმა, რომ გენოტიპი არ არის ფატალური (საბედისწერო) ფენოტიპისათვის. ონტოგენეზში გარემო პირობებით შეიძლება შევცვალოთ ფორმათაწარმოქმნელი პროცესების მიმართულება.

ქვემოთ ჩამოთვლილი ფაქტორები უზრუნველყოფენ ნიშანთა ცვლილებას რეაქციის ნორმის ფარგლებში:

1. ნიშნის პოლიგენური დეტერმინაცია და ორგანიზმის რეაქცია;
2. გენის პლეოტროპული ეფექტურობა;
3. მუტაციის გამოვლენის დამოკიდებულება გარემო პირობებზე;
4. ორგანიზმის ჰეტეროზიგოტურობა, რის შედეგადაც შეიძლება შეიცვალოს ზოგიერთი გენის დომინირება;
5. გენთა ურთიერთქმედება, რომელიც მიმდინარეობს გენური პროდუქტების დონეზე ცილის მოლეკულის სუბერთეულებზე;
5. განვითარებისა და სინთეზის ალტერნატიული გზები ონტოგენეზის სისტემაში და უჯრედის ბიოსინთეზში.

### თავი III.

#### ემბრიონული ინდუქცია და მორფოგენეზი.

პლეოტროპია განვითარების გენეტიკის ადრეულ ლიტერატურაში ვხვდებით გენების მორფოგენეზზე მოქმედების მაგალითებს. კერძოდ, ნაპოვნი იქნა მუტაციები, რომლებიც იწვევენ თავის კუდის დეფექტებს, ზღვის გოჭებში ციკლოპს და ანენცეფალიას, ხბოებში ფეხის არარსებობას, ქათმებში ნისკარტის დეფორმაციას ან ღვიძლის განუვითარებლობა და სხვა მრავალ დეფექტს. ასეთი სიმახინჯეების განვითარების შემდგომი სტადიების შესწავლა რთულია და იშვიათად იძლევა ზუსტი დასკვნების გაკეთების საშუალებას. მაგრამ მიუხედავად ამისა, ასეთ გამოკვლევებს ძალიან დიდი მნიშვნელობა აქვს ადამიანში გენეტიკურად კონტროლირებადი თანდაყოლილი სიმახინჯეების შესწავლისათვის. არასახიანო სიმახინჯეების გარდა, როგორცაა მაგალითად, სინდაქტილია (ფეხის თითების შეზრდა), ადამიანებში აღწერილია თანდაყო-

ლილი ანომალიები, რომელიც ეხება განვითარების თითქმის ყველა პროცესს. ამ ანომალიათა გენეზისი გასაგები იქნება მხოლოდ მაშინ, როცა მთლიანად და სრულყოფილად გვეცოდინება ნორმალური განვითარების პროცესები.

დღეისათვის ძუძუმწოვრების განვითარების გენეტიკური კონტროლის შესახებ არსებობს მწირი მონაცემები, რის გამოც ძნელია გავარკვიოთ, თუ როგორ იწვევს გენის ცვლილება სერიოზულ ფენოტიპურ დარღვევას. ამის სამაგალითოდ შეიძლება განვიხილოთ თაგვებში თანდაყოლილი ჰიდროცეფალია. ამ სინდრომის დამახასიათებელი ნიშნებია: ჰიპოფიზის ატიპური ფორმა, თავის ქალას ბრტყელი მფარავი ძვლების არარსებობა და ტვინში სისხლჩაქცევა, რაც იწვევს სიკვდილს დაბადებისთანავე. ახალდაბადებულ თაგვებში თავის ქალას შუბლის წილი შეშუპებულია, სავსეა ჰემორაგიული სითხით. გამოირჩევიან გონებაჩლუნგობით. გენეტიკური მონაცემები გვიჩვენებენ, რომ ეს რთული სინდრომი განისაზღვრება ერთი გენით. როგორც წესი, მორფოლოგიურად გამოვლენილი გენეტიკური დეფექტები თავისი ბუნებით პლეოტროპულია ანუ ისინი იწვევენ მრავალ ეფექტს. ყველა ეს ეფექტი შეიძლება განხილული იქნეს განვითარების საწყისი ეტაპიდან და მიყვანილი იქნეს რამდენიმე ან ერთ პირველსაწყის გენეტიკურ ეფექტამდე. ასეთი მემკვიდრული სინდრომი დადგენილი იქნა თაგვებისათვის, რომლებსაც აქვთ გენოტიპი—*ch* მათში სიმპტომების მთელი ჯგუფი დაკავშირებულია ერთ გენთან—*ch*. ჰიდროცეფალია გამოწვეულია თავის ქალას ხრტილოვანი ნაწილის ზრდის დარღვევით. ჰისტოლოგიური გამოკვლევით დადგინდა, რომ თავის ქალას ხრტილოვანი ნაწილი არის დეფექტური ასეთივე დეფექტი გამოვლინდა ხერხემალში, მკერდში და ჩონჩხის სხვა ნაწილში. აღწერილი სიმპტომის საფუძველი არის ცვლილებები ხრტილოვანი ნაწილის აგებულებაში, რომლებიც იწვევენ არსებით დარღვევებს მორფოგენეზში, რაც თავის მხრივ იწვევს მრავალ მეორეულ და მესამეულ ფენოტიპურ ეფექტს.

ზოგიერთი მუტაციისათვის, მაგალითად, თაგვებში ჰიპოფიზური ჯუჯაობის შემთხვევა (გენოტიპით—*dw*) ჩატარებული იქნა პლეოტროპიის დეტალური ანალიზი. ამ სინდრომის სიმპტომებია ჯუჯაობა და სტერილურობა. ჰისტოლოგიური გამოკვლევებით დაგენილი იქნა ფარისებრი ჯირკვლის ჰიპოპლაზია, თირკმელზედა ჯირკვალზე გაზრდილი ქერქის არსებობა და გვიჩვენა, რომ შენელებულია ჰიპოფიზის წინა ნაწილის ზრდა. მუტანტური თაგვების ჰიპოფიზი შეიცავს პატარა უჯრედებს პიკნოზური ბირთვებით მათში არ გვხვდება მსხვილი აციდოფილური უჯრედები, რომლებიც ნორმალური რაოდენობით აპროდუცირებენ ზრდის ჰორმონს. თეორიული თვალსაზრისით ეს მონაცემები არ შეიძლება ჩაითვალოს ამომწურავად, რამდენადაც ჩვენთვის უცნობია, თუ როგორ ხემოქმედებს *dw* ალელი აციდოფილური უჯრედის დიფერენცირებაზე. თუ პირველად დეფექტს წარმოადგენს ჰორმონების სინთეზის რღვევა ჰიპოფიზის აციდოფილურ უჯრედებში, მაშინ ნორმალური ჰიპოფიზის ჰორმონის შეყვანის შედეგად უნდა მოხდეს ზოგიერთი ან ყველა მეორეული და მესამეული სიმპტომის აღმოფხვრა. მკურნალობის ეს მეთოდი გამოცდილი იქნა ჯუჯა თაგვებზე. თაგვებს დაბადებიდან ყოველდღე უნერგავდნენ ველური ტიპის ჰიპოფიზს, რის შედეგადაც მათ მიაღწიეს ნორმალურ ზომას სქესობრივ მომწიფებამდე, განუვითარდათ ნორმალური ზომის ფარისებრი ჯირკვლი და თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქი, ხოლო თვით ჰიპოფიზის ზომა მაინც ვერ აღწევდა ნორმალურს. ეს ფაქტი ამტკიცებს იმ მოსაზრებას, რომ მუტანტური ლოკუსის პირ-ველადი მოქმედება მდგომარეობს ჰიპოფიზის უჯრედის განვითარების დარღვევაში. მაშასადამე, განვითარების პროცესი წარმოადგენს მოვლენათა გრძელ ჯაჭვს, რომელთაგან მრავალი იმყოფება გენეტიკური კონტროლის ქვეშ, ხოლო სხვა დანარჩენი განისაზღვრება უჯრედული გარემოცვით. მთავარი არ არის ის, თუ რომელ რგოლში ირღვევა მოვლენათა

ჯაჭვი. საბოლოო დეფექტები წარმოიქმნება იმის მიხედვით, თუ მოვლენათა ჯაჭვის რომელ რიგში წარმოიშვა საწყისი დეფექტი.

განვითარების პროცესები ხშირად წარმოადგენენ ჩანასახში სხვადასხვა ტიპის უჯრედთა შორის ურთიერთხემოქმედების შედეგს. შეიძლება ვივარაუდოთ უჯრედთა ურთიერთხემოქმედების შემთხვევაში ორი ტიპის გენეტიკური მოქმედების არსებობა. გენებს შეუძლიათ აკონტროლონ, პირველ რიგში, ჰორმონის წარმოქმნა და გამოყოფა, რომელიც აუცილებელია განვითარების პროცესისათვის და მეორე, უჯრედის შესაძლებლობა, მოახდინონ რეაგირება ამ ჰორმონულ სტიმულზე.

მრავალი მკვლევარისათვის სამაგალითო იყო მწერების განვითარების ჰორმონული კონტროლის სისტემა. მწერებში ორი ჰორმონი უშუალოდ არის დაკავშირებული ზრდასა და დიფერენცირებასთან. მათგან ერთი—ზრდისა და დიფერენცირების ჰორმონი აკონტროლებს უჯრედის დაყოფას და განსაზღვრავს უჯრედთა სპეციალიზაციის შესაძლებლობის უნარს. მეორე—უგენილური ჰორმონი განსაზღვრავს, დარჩება თუ არა ესა თუ ის უჯრედი მატლის მდგომარეობაში ან შეუდგება მეტამორფოზს. დროზოფილაში ეს ორი ჰორმონი წარმოიქმნება არც თუ ისე დიდ ორგანოში—რკინის რგოლში. ეს რკინა ადმოხენილი იქნა მუტანტური გენის lethal giant larva-ს მეშვეობით, რომელიც ხელს უშლის მატლის გადასვლას მეტამორფოზში. მუტანტურ მატლებში ველური ტიპის სხვადასხვა ორგანოთა გადანერგვის შედეგად დადგენილი იქნა, რომ მხოლოდ ველური ტიპის რკინის რგოლები იწვევდნენ მათში მეტამორფოზს. სხვა ტიპის უჯრედები კი მუტანტურ მატლებში ინარჩუნებდნენ რეაგირების უნარს ნორმალურ ჰორმონულ სტიმულზე. ყოველივე ეს დადასტურებული იქნა რეციპროკული ცდებით. საკვერცხის ჩანასახი (რომელიც არ უვითარდება მუტანტურ მატლებს) გადაუნერგეს ველური ტიპის არსებას, რომელშიც გადანერგილი საკვერცხეები ვითარდებოდა სინქრონულად მასპინძელი-არსების საკუთარ საკვერცხეებთან ერთად. ორი ტიპის უჯრედები რკინის რგოლი და სასქესო უჯრედები იმყოფებიან მუტანტური გენის უშუალო ზემოქმედების ქვეშ. ეს გენი მოქმედებს ასევე იმაგინალური დისკოების უჯრედებზე ანუ ჩანასახებზე, რომლისგანაც მეტამორფოზის პროცესში წარმოიქმნება ზრდასრული ბუზი. ჩანასახები დეგენერირდებიან მატლის ადრეულ სტადიაზე, ხოლო მუტანტური მატლის ნაწლავები, ნერვული სისტემა და კუნთები რჩება ნორმალური. მატლში არსებული სხვა ქსოვილები მაგალითად. ცხიმოვანი ქსოვილი და სანერწყვე ჯირკვალი მნიშვნელოვნად შემცირებულია. შესწავლილი მუტაცია გვიჩვენებს, რომ როგორც ჰორმონული სიგნალის წარმოქმნა, აგრეთვე ამ სიგნალზე რეაგირების უნარი კონტროლდება გენებით.

შესწავლილი იქნა მრავალი სხვა გენი, რომლებიც არეგულირებენ უჯრედულ და ქსოვილურ ურთიერთმოქმედებას. განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევს მუტაცია—Danforth shorttail თავგებში. მუტანტურ თავგებს ხშირად არ უვითარდებათ თირკმლები. ნორმალური განვითარების პროცესში თირკმლების წარმოქმნის სიგნალს ემსახურება ინდუქციური ურთიერთმოქმედება შარდსაწვეთსა და მეზენქიმურ მეტანეფრონს შორის. ამ თავგების ჰისტოლოგიურმა გამოკვლევებმა გვიჩვენა, რომ შარდსაწვეთის არასაკმარისი ზრდის გამო ისინი არ შედიან კონტაქტში მეზენქიმასთან, რის შედეგად არ ხდება ინდუქციური ურთიერთმოქმედება.

მეორე მუტანტური გენი, რომელიც არღვევს განვითარების პროცესში ინდუქციურ ურთიერთმოქმედებას, აღწერილი იქნა ზღვის გოჭებში. ხერხემლიან ცხოველთა ჩანასახებზე ჩატარებულმა ცდებმა გვიჩვენეს, რომ პირველადი ნაწლავის მეზოდერმა აინდუცირებს იმ ნერვული სრუქტურების წარმოქმნას, რომელიც დევს ექტოდერმაზე. პირველადი ნაწლავის დაზიანებას მივყავართ სხვადასხვა ანომალიის წარმოქმნამდე, განსაკუთრებით თავის არეში. ამასთან, შეიმჩნევა ანენცეფალია, მიკროცეფალია და ციკლოპია.

დროზოფილაში ჩანასახის განვითარების ადრეულ სტადიაზე ეთერისა და მაღალი ტემპერატურის ზემოქმედება იწვევს მუტანტური ფორმის-tetraptera-ს წარმოქმნას (ბუზ tetraptera-ს აქვს 4 ფრთა: 2-შუა მკერდზე და 2-სევგმენტის უკანა მკერდზე, რომელიც მუტანტში წარმოადგენს არა უკანა მკერდს, არამედ მეორე შუა მკერდს). ეს არის ე.წ. ჰომოიოტური მუტაციები, რომლის დროსაც ერთი სევგმენტის განვითარება ხდება მეორე ტიპის მიხედვით. იმისათვის, რომ გავიგოთ ჰომოიოტური მუტანტების ონტოგენეზი, უნდა განვიხილოთ მწერების ნორმალური განვითარება. მწერებს ახასიათებთ რთული სასიცოცხლო ციკლი. განაყოფიერებიდან ერთი დღის შემდეგ ხდება მატლის გამოჩეკა—I ასაკის მატლი, კიდევ ერთი დღის შემდეგ ეს მატლი იცილებს ძველ კუტიკულას და ხდება II ასაკის მატლი, რომელიც ერთი დღის განმავლობაში იცვლის კანს და გარდაიქმნება III ასაკის მატლად. ორი დღის შემდეგ იკვებება, იზრდება და მატლი ჭუპრდება, მისი კუტიკულა სქელდება და წარმოქმნის ჭუპრის გარსს. ჭუპრის შიგნით იწყება მეტამორფოზის პროცესი. 4 დღის შემდეგ მატლი იშლება და ფორმირდება ზრდასრული ბუზი ანუ იმაგო. იმაგინალური სტრუქტურების უმრავლესობა წარმოიქმნება მეტამორფოზის პროცესში ე.წ. იმაგინალური დისკოებისაგან ანუ ჩანასახებისაგან. იმაგინალური დისკოები—ეს არის უჯრედთა ჯგუფი, რომლებიც არსებობენ მატლის ყველა სტადიაზე, მაგრამ არ ასრულებენ არანაირ ფუნქციას სიცოცხლის ამ პერიოდში. მეტამორფოზის პროცესში ისინი აძლევენ საწყისს იმაგინალურ სტრუქტურებს ანუ ზრდასრული ორგანიზმის სტრუქტურას. მაგალითად, მწერის თითოეული ფეხი წარმოიქმნება იმაგინალური დისკოსაგან, ყოველი რთული თვალი-თვალის დისკოსაგან, ყოველი ფრთა-ფრთის დისკოსაგან, ყოველი საბზუალა-საბზუალას დისკოსაგან და ა.შ.

იმაგინალური დისკოები შედგება ერთგვარი ეპითელური უჯრედების რამდენიმე შრისაგან. მისი უჯრედები ყველა ერთმანეთის მსგავსია და არ შეიძლება დიფერენცირების ნიშანი მათ ახასიათებთ მსხვილი ბირთვი და ციტოპლაზმის არც თუ ისე დიდი რაოდენობა, ისინი სავსეა თავისუფალი რიბოსომებით. არსებული მონაცემები გვიჩვენებენ, რომ დისკოთა უჯრედები პროგრამირებულია დიფერენცირებისათვის განსაზღვრული მიმართულებით. ამ პროგრამირების არსებობა შეიძლება გამოვლინდეს რამდენიმე დონეზე. მაგალითად, თუ ფრთის მთლიან დისკოს ერთი მატლიდან გადავწერავთ მეორე მატლის სხეულის ღრუში, მაშინ მეტამორფოზის პროცესში მასპინძელი-მატლისაგან წარმოიქმნება ფრთები. ეს ხდება გადანერგილი დისკოსაგან დამოუკიდებლად. ზუსტად ამის მსგავსად მატლის სხეულის ღრუდან გადანერგილი თვალის დისკოსაგან ავტონომიურად ვითარდება თვალი. მატლი, რომელსაც ამოაცალეს ფრთის ერთი დისკო, მეტამორფოზის პროცესში ვითარდება არსებად, რომელსაც არა აქვს ერთი ფრთა. მაშასადამე, იმაგინალური დისკოები მკაცრად დეტერმინირებულია და შეუძლიათ უცხო გარემოცვაში თვითდიფერენცირება.

ექსპერიმენტული მონაცემები გვიჩვენებს, რომ ყველა ის ორგანო, რომლებიც წარმოადგენილია იმაგინალურ დისკოებში, ვითარდება განვითარების ადრეულ სტადიაზე. ჯერ ერთი, მატლში დისკოს ნაწილების ცალ-ცალკე კულტივირებისას ყოველი ასეთი ნაწილისაგან წარმოიქმნება მხოლოდ ერთი სტრუქტურა, ამასთან, დისკის მცირე ნაწილის დასხივება ულტრაიისფერი სხივებით, მიგვანიშნებს ცალკეულ ორგანოთა წარმოქმნის შესახებ სხვა მატლში დისკის თანმიმდევრული გადანერგვის დროს. ასეთი ცდების შედეგების საფუძველზე შედგენილი იქნა ჩანასახის რუკა ზოგიერთი იმაგინალური დისკებისათვის.

**ტრანსდეტერმინაცია** მუტაცია ან ქირურგიული ჩარევა იწვევს დისკის ზოგიერთი უჯრედის ფუნქციის შეცვლას, რაც ნიშნავს ახალი სახის დეტერმინაციის შექმნას. ეს პროცესი წოდებული იქნა ტრანსდეტერმინაციად მიღებული იქნა დამამტკიცებელი საბუთები იმის შესახებ, რომ ის ნამდვილად შეიძლება მომხდარიყო ჩვენს მიერ აღწერილ ემბრიოლოგიურ ცდებში.

ისმის კითხვა, არის თუ არა შენარჩუნებული დეტერმინაცია და თუ გადაე-

ცემა იგი უჯრედული მემკვიდრეობით? ამ კითხვაზე რომ გავცეთ პასუხი, საჭიროა იმაგინალური დისკის რომელიღაც უბანზე გამოწვეული იქნეს ხანგრძლივი პროლიფერაცია, ხოლო შემდეგ მოვახდინოთ ამ უჯრედთა დიფერენცირების ინდუცირება, რათა შეფასებული იქნას მათი დეტერმინირების უნარი. ასეთი ტიპის ცდისათვის მწერები წარმოადგენენ იდეალურ ობიექტს. მატლს ჰორმონული გარემო საშუალებას აძლევს იმაგინალური დისკოების პროლიფერირებისათვის და არა დიფერენცირებისათვის. იმაგინალური დისკების უჯრედები სწარაფად დიფერენცირდება მაშინ, როცა ისინი იმყოფებიან ჭუპრში. პროლიფერაციის სტიმულირებისათვის დონორ-მატლს აცლიან დისკს, ჭრიან ორ ნაწილად და გადააქვთ მატლში ან ზრდასრულ არსებაში, რომელშიც შენარჩუნებულია პროლიფერაცია. პროლიფერაცია იწვევს ტრანსპლანტანტის ზომის უწყვეტ ზრდას. ლაბორატორიაში ზოგიერთ ქსოვილს ამგვარად აკულტივირებენ in vivo-ში მრავალი წლის განმავლობაში. ტრანსპლანტანტის განვითარების პოტენცია შეიძლება განისაზღვროს მატლის გადანერგვით ნებისმიერ მომენტში როცა მატლები გადიან მეტამორფოზს, ტრანსპლანტანტი დიფერენცირდება.

ერთ-ერთ ტიპურ ცდაში მამრობითი გენიტალური დისკის ნახევარი გადა-ნერგეს ზრდასრული ბუხის მატლში. სამი კვირის შემდეგ ტრანსპლანტანტი ამოიღეს ამ პერიოდში ის რამდენჯერმე გაიზარდა. დისკი დაჭრეს ფრაგმენტებად, რომლებსაც შემდგომ აინდუცირებდნენ მეტამორფოზით მატლებში მზა ჭუპრის გადანერგვის გზით. დიფერენცირებული ქსოვილი ამოიღეს მასპინძელი ბუხის მუცლის ღრუდან და შეისწავლეს მიკროსკოპში. ზოგიერთი ფრაგმენტებისაგან წარმოიქმნა ქიტინოვანი სტრუქტურები, მაგალითად, ანალური ფირფიტები ან სასქესო დანამატები. სხვა ფრაგმენტებისაგან განვითარდა თესლგამომყოფი არხი, დამატებითი სასქესო ჯირკვლები. შესაძლებელი იყო ქსოვილთა მასიდან ცალკეულ ორგანოთა ჩანასახის გამოყოფა, რომლებიც დიფერენცირდებოდნენ მათი დეტერმინაციის შესაბამისად. ეს დეტერმინაცია შეიძლება შენარჩუნებული იქნეს პროლიფერაციის ხანგრძლივი პერიოდის მანძილზე.

ცხადია, რომ უჯრედულ ხაზებს, რომლებიც სათავეს იღებენ ერთი იმაგინალური დისკისაგან, შეიძლება ვაიძულოთ ნებისმიერ სტრუქტურად დიფერენცირება პირობების შექმნის შემთხვევაში. ამასთანავე, არსებობს განსაზღვრული თანმიმდევრობა, რომლის შედეგადაც წარმოიქმნება ეს სხვადასხვა სტრუქტურები. რომელიმე დეტერმინირებული სტრუქტურის განვითარების ახალი პროგრამა შეიძლება განმტკიცდეს და გადაეცეს უჯრედული მემკვიდრეობით მრავალი პასუხის მანძილზე. რაც ნიშნავს, რომ ქსოვილი, რომლისგანაც დიფერენცირდება ფეხი და რომელიც პირველ დასაწყისში იყო ანალური ფირფიტის მასალა, “იმახსოვრებს” თავის ახალ პროგრამას ხანგრძლივი დროის მანძილზე.

ისმის კითხვა: წარმოიქმნება თუ არა ტრანსდეტერმინირებული უჯრედები გადანერგილ იმაგინალურ დისკში, თუ ეს უჯრედები მიგრირდებიან მასში მასპინძელი ორგანიზმიდან? ამ კითხვაზე პასუხი შეიძლება მივიღოთ ცდებით გენეტიკური მარკერების გამოყენებით. აღნიშნულ ცდაში ტრანსპლანტანტი განსხვავდება მასპინძელის ქსოვილისაგან გენოტიპის მიხედვით. მაგალითად, ქსოვილი—ebony- ის კულტივირება შეიძლება არსებაში -yellow. მასპინძლის ყველა უჯრედის დისკს აქვს გენოტიპი- yellow და დიფერენცირდება ყვითელ ქიტინოვან სტრუქტურებად. მეორე მხრივ, ყველა გადანერგილი დისკის უჯრედებს აქვს გენოტიპი-ebony და დიფერენცირდებიან შავ სტრუქტურებად. ტრანსპლანტანტი ყოველთვის დიფერენცირდება შავი ფერის სტრუქტურად იმისდა მიუხედავად ტრანსდეტერმინირებულია თუ არა ის.

ისმის მეორე კითხვა: ხომ არ შეიცავს გენიტალური დისკის ფეხი ჩანასახის უჯრედების რაღაც რაოდენობას, რომელიც ვლინდება ექსპერიმენტულ პირობებში იძულებითი პროლიფერაციით? ამ შესაძლებლობის გამორიცხვა ძალიან

ძნელია ამისათვის აუცილებელია ერთეული უჯრედების კლონი, რომლებიც არიან დეტერმინირებული, მაგალითად, ანალური ფირფიტის დიფერენცირებისათვის. თუ ასეთ კლონებში მოხდებოდა ტრანსდეტერმინაცია, მაშინ ეს მოსაზრება უარყოფილი იქნებოდა. მიუხედავად იმისა, რომ არ ყოფილა მწერების ერთეული უჯრედებისაგან კლონი მიღებული. მკვლევარებმა გენეტიკური მეთოდების გამოყენებით შეძლეს შეესწავლათ კლონი რომელიც საწყისს იღებს ერთი უჯრედიდან.

ამასთანავე, გამოყენებული იქნა სომატური კროსინგოვერის იშვიათი შემთხვევები, რომელიც აღწერილი იქნა თვალის განვითარების უჯრედული თაობის განხილვისას. მატლებზე, ჰეტეროზიგოტური გენით—yellow (სხეულის ყვითელი ფერი) და singed (ჯაგრის ანომალური ფორმა) იმოქმედეს რენტგენის სხივებით. სომატური კროსინგოვერის შემთხვევაში ცენტრომერასა და გენ-მარკერებს შორის წარმოიქმნება ორი უჯრედი სხვადასხვა გენოტიპით. ერთი მათგანი ორმაგი ჰომოზიგოტაა ორი მარკირებული გენით, ხოლო მეორე—ორმაგი ჰომოზიგოტაა მათი ველური ტიპის ალელის მიხედვით. ასეთი უჯრედების ამოცნობა შეიძლება დიფერენცირების შემდეგ ჯაგრების ფერისა და ფორმის მიხედვით. რამდენადაც სომატური კროსინგოვერი იშვიათი მოვლენაა, ის მიმდინარეობს ცალკეულ უჯრედებში, რომლებიც განაწილებულია ქსოვილში შემთხვევით. ეს იშვიათი მოვლენა მუტაციის თანაბარი მნიშვნელობისაა, ამიტომაც, ის გადაეცემა იმ უჯრედული თაობით, რომელშიდაც ის წარმოიშვა. მონიშნული კლონისაგან ამგვარად ვითარდება როგორც ნორმალური, ასევე ტრანსდეტერმინირებული სტრუქტურები. მაშასადამე, ტრანსდეტერმინაცია არ შეიძლება იყოს რაღაც საიდუმლო უჯრედის გამორჩევის შედეგი, რომელიც სხვა პროგრამას ატარებს, არამედ უნდა იყოს პროგრამის ცვლილების შედეგი.

მესამე კითხვა: ხომ არ არის განპირობებული ტრანსდეტერმინაცია სომატური მუტაციით? ერთი შეხედვით ეს წარმოდგენა შეესაბამება სინამდვილეს, განსაკუთრებით მაშინ, თუ მხედველობაში მივიღებთ bithorax-ის სერიას. ტრანსდეტერმინაცია, რომლის შედეგად ფრთების ნაცვლად ვითარდება საბზუალა, იქნება x გენის მოქმედების თანბარმნიშვნელოვანი bithorax-ის სერიაში. მართლაც, ძნელია სომატური მუტაციის, როგორც ტრანსდეტერმინაციის შესაძლო მიზეზის გამორიცხვა, მაგრამ უნდა გვახსოვდეს, რომ პროლიფერირებული დისკის კულტურაში სომატური მუტაციის სიხშირე არ ყოფილა განსაზღვრული. დამაჯერებელ მტკიცებას წარმოადგენს ის ფაქტი, რომ ტრანსდეტერმინაციის სიხშირე და მისი მიმართულება რაღაც ხარისხით წინასწარდაგეგმილია. მაგალითად, მკერდი უფრო ხშირად წარმოიქმნება ფრთის დისკისაგან, ვიდრე თვალი ანალური ფირფიტისაგან. მაშასადამე, უცნობია ტრანსდეტერმინაციის მექანიზმი, ერთა- დერთი ცნობილი წინასწარი შეტყობინება ეს არის უჯრედული პროლიფერაცია. bithorax-ის სერიათა გამოკვლევების საფუძველზე გამოთქმული იქნა მოსაზრება რაღაც ნივთიერებათა მაკონტროლებელი გენების არსებობაზე, რომლებიც ხელს უშლიან ველური ტიპის დისკების სხვა მიმართულებით განვითარებას. შესაძლებელია, გაძლიერებული პროლიფერაციის პროცესში შემცირდეს რაღაც ნივთიერების კონცენტრაცია, რის შედეგადაც დაპრესირდება ფარული მორფო-გენეტიკური პოტენციალი.

**რეგენერაცია და გენტა აქტივობის პროგრამირება** ნორმალური განვითარების პროცესში უჯრედული დიფერენცირება განპირობებულია გენტა თანმიმდევრული აქტივაციითა და რეპრესიით. ამჯერად ჩვენთვის არ არის მთავარი იმის გარკვევა, ხორციელდება თუ არა ეს ეფექტი გენტა ამპლიფიკაციის, ტრანსკრიპციის თუ ტრანსლაციის დონეზე. ჩვენ განვიხილავთ, არის თუ არა ამ მოვლენათა თანმიმდევრობა შეუქცევადი, დაპროგრამებული შემთხვევა ყოველი ტიპის უჯრედისათვის. წინა თავში აღწერილი იყო დეტერმინაციის დაკარგვის

შემთხვევა, რომელიც განპირობებულია იმაგინალურ დისკოებში უჯრედთა სწრაფი პროლიფერაციით გარდა ამისა, ტრანსდუცირებული უჯრედებმა შეიძინეს ახალი პროგრამა. არის თუ არა შესაძლებელი ასეთი ცვლილება მას შემდეგ, როცა უჯრედი მიაღწევს დიფერენცირებულ მდგომარეობას?

გენტა აქტივობის მეორადი პროგრამირების საუკეთესო მაგალითს წარმოადგენს დიფერენცირებული ორგანიზმის ნაწილების რეგენერაცია. ამისათვის საჭიროა გავითვალისწინოთ სამი საკითხი: 1. კარგავენ თუ არა უჯრედები დიფერენცირებულ მდგომარეობას მანამ, სანამ მიცემს საწყისს რეგენერირებულ ქსოვილს? 2. არის თუ არა აუცილებელი პირობა უჯრედული დაყოფა რეგენერაციაში მონაწილეობისათვის? 3. შეუძლიათ თუ არა უჯრედებს რეგენერაციის პროცესში საწყისი მისცენ ახალი ტიპის უჯრედებს (მეტაპლაზია) თუ უჯრედები ყოველთვის წარმოქმნიან თავისივე მსგავსს?

აღნიშნული საკითხები განვიხილოთ კონკრეტულ მაგალითებზე:

**ამფიბიების კიდურის რეგენერაცია** თუ მოვახდენთ ზრდასრული ტრიტონის კიდურის ამპუტაციას, ჭრილობის ზედაპირი მალე დაიფარება ეპიდერმისით. რამდენიმე ხნის შემდეგ წარმოიქმნება რეგენერაციული ბლასტემა, მაგრამ არა როგორც ამპუტირებული კიდურის გამონახარდი, არამედ როგორც კიდურის კულტის რეორგანიზაციის შედეგი, რომელიც იკავებს მნიშვნელოვან ფართობს ამპუტაციის ადგილის ახლოს. ადრე თვლიდნენ, რომ რეგენერაციული ბლასტემის წარმოქმნა განპირობებულია “სამარაგო ემბრიონული უჯრედებით” ანუ ფიბრობლასტებით. ეს აშკარად არ არის ასე, სინამდვილეში კულტის უჯრედები კარგავენ დიფერენცირებულ მდგომარეობას, ასინთეზებენ ახალ დნმ-ს და იყოფიან. ელექტრონულ მიკროსკოპულმა გამოკვლევებმა გვიჩვენა, რომ კულტის კუნთოვანი უჯრედები თანდათანობით კარგავენ მიოფიბრილებს. მონიშნული ტრიტიუმ-თიმიდინის და რადიოავეტოგრაფიის მეშვეობით ნაჩვენებია იქნა, რომ ამ უჯრედთა ბირთვში იწყება დნმ-ას სინთეზი, სწორედ ეს უჯრედები შეადგენენ რეგენერირებული ბლასტემის მასას. ტრიტონის მატლების კიდურის ამპუტაციის შემდეგ ხრტილოვანი უჯრედები კარგავენ მათთვის დამახასიათებელ გარეგნულ იერს, ხოლო შემდეგ განიცდიან პროლიფერაციას. ამ უჯრედებისაგან შემდგომში წარმოიქმნება ბლასტემის ძირითადი ნაწილი. ბლასტემის უჯრედების რეგენერაციის შემდგომ ეტაპზე ხდება დიფერენცირება კუნთოვანი, ხრტილოვანი და შემაერთებელქსოვილოვანი უჯრედების რეგენერირებული დაბოლოებისა. ეპიდერმისი, სისხლძარღვები და ნერვები წარმოიქმნება არა ბლასტემის უჯრედებისაგან, არამედ კულტში დარჩენილი დაუზიანებელი ქსოვილისაგან. ამ შემთხვევაში ცხადია, რომ ზოგიერთი მომწიფებული უჯრედი მართლაც კარგავს დიფერენცირებულ მდგომარეობას მანამ, სანამ მისცემენ საწყისს რეგენერირებულ ქსოვილს და გაძლიერებულად იყოფიან. არ არის მიღებული პირდაპირი მტკიცება მეტაპლაზიის არსებობისა. რეგენერირებული ორგანოს ყოველი ტიპის უჯრედი შეიძლება წარმოიქმნას მხოლოდ იმავე ტიპის არსებული უჯრედისაგან.

**ამფიბიების თვალის ბროლის რეგენერაცია** ზრდასრული აქსოლოტლის თვალთან ბროლის ამოცლისას რამდენიმე დღის შემდეგ შეიძლება შევამჩნიოთ ფერადი გარსის დორსალური მხარის უჯრედების ცვლილება. ბირთვი ხდება მრგვალი და დაახლოებით 5 დღის შემდეგ მასში იწყება დნმ-ას სინთეზი. ფერადი გარსის ორ ფენას შორის წარმოიქმნება შუქი და უჯრედები იწყებენ დეპიგმენტირებას. ამ სტადიაზე, ბროლის ამოცლიდან დაახლოებით 10 დღის შემდეგ მიმდინარეობს დნმ-ას სინთეზი და უჯრედული პროლიფერაცია. ფერადი გარსის ვენტრალური ფენა ხდება მრავალშრიანი და 3 კვირის შემდეგ წარმოქმნის ქსოვილთა გროვებს, რომელშიც დიფერენცირდება ბროლის ბოჭკო. დნმ-ას სინთეზის დონე ეცემა, სინთეზირდება  $\alpha$ - $\beta$  - და  $\gamma$  კრისტალინები. მაშასადამე, ბროლის რეგენერაციის პროცესში ფერადი გარსის დიფერენცირებული უჯრედები გარდაიქმნიებიან ბროლის უჯრედებად. ასეთი გარდაქმნა რომ მოხდეს ფე-

რადი გარსის უჯრედები უნდა ასინთეზირებდეს დნმ-ას. ამ შემთხვევაში რეგენერაცია დაკავშირებულია დიფერენცირებული მდგომარეობის დაკარგვასთან (დეპიგმენტაცია) და პროლიფერაციასთან. გარდა ამისა, ბროლის რეგენერაციის პროცესში ხდება მეტაპლაზია, რამდენადაც ნორმალური ბროლი წარმოიქმნება ეპიდერმისისაგან. რეგენერირებული ბროლის წარმოქმნა ხდება ფერადი გარსისაგან რომელსაც აქვს ნეიტრალური წარმოშობა.

**ძუძუმწოვართა ღვიძლის რეგენერაცია** ძუძუმწოვართა ღვიძლის ნაწილის ამოცლისას დარჩენილ ნაწილში ხდება სწრაფი უჯრედული პროლიფერაცია. დაყოფადი უჯრედები ასინთეზებენ დნმ-ას, რნმ-ას და ღვიძლის ფერმენტებს. ულტრასტრუქტურულ დონეზე დიფერენცირების ნიშნები არ შეიმჩნევა, მხოლოდ არსებობს მონაცემები იმის შესახებ, რომ რეგენერირებულ უჯრედში გენთა აქტივობის დროებითი თანმიმდევრობის პროგრამა იცვლება. ეს მონაცემები მიღებული იქნა ნუკლეინის მუკების ჰიბრიდიზაციის ცდებში. ცხოველებს რეგენერირებული ღვიძლით აძლევდნენ ნიშანდებული რნმ-ას წინამორბედს და რეგენერაციის შემდგომ სტადიებზე კვლავწარმოქმნილ რნმ-ას აანალიზებდნენ მოლეკულური ჰიბრიდიზაციის მეთოდით. კონკრეტული ჰიბრიდიზაციის ცდებში გამოყენებული იყო მოუნიშნავი რნმ იმავე ან რეგენერაციის სხვა სტადიიდან. ცდამ გვიჩვენა, რომ რეგენერირებული ორგანოს უჯრედები გადიან მთელ რიგ სტადიებს და თითოეულზე სინთეზირდება რნმ-ას სხვადასხვა ნაკრები, ბოლო სტადიაზე სინთეზირდება ზრდასრული ორგანიზმის ღვიძლისათვის დამახასიათებელი რნმ. რნმ-ას სინთეზის ანალოგიური თანმიმდევრობა შეიმჩნევა ღვიძლის ემბრიონული განვითარებისას. ცხადია, რომ ღვიძლის რეგენერაცია ხორციელდება ზოგიერთი გენის მოქმედების უშუალო დაპროგრამებული თანმიმდევრობით, რომელიც ჰკავს ღვიძლის ნორმალური განვითარების პროცესს. ღვიძლის რეგენერაციისათვის აუცილებელია უჯრედთა გაძლიერებული პროლიფერაცია, მაგრამ თითქმის არაა საჭირო დიფერენცირების დაკარგვა, როგორც მოსალოდნელი იყო მეტაპლაზიის დროს.

#### **ჰიდრას უჯრედების დიფერენცირებული მდგომარეობის ლაბილურობა**

ჰიდრა უბრალო ნაწლავდრუიანი ცხოველია, რომელიც მოსახერხებელია ემბრიოლოგიური კვლევისათვის, კერძოდ იმიტომ, რომ ის შეიცავს 10 სხვადასხვა ტიპის უჯრედს. ჰიდრასათვის ადვილია ცალკეული უჯრედის მდგომარეობის გარკვევა რეგენერაციის პროცესში, ვიდრე სხვა ორგანიზმებისათვის, სადაც რეგენერაციაში 100-მდე უჯრედი მონაწილეობს. ჰიდრას ზოგიერთი უჯრედი ტოტიპოტენტურია, რაც ნიშნავს, რომ მათ შეუძლიათ მისცენ საწყისი მომწიფებული ორგანიზმის ყველა ტიპის უჯრედებს. ჰიდრას დიფერენცირებულ უჯრედებს იზოლაციის შემთხვევაშიც კი შეუძლიათ ნორმალური ზრდასრული არსების რეგენერირება.

გასტროდერმა შედგება ორი ტიპის უჯრედებისაგან: საკვებგადამამუშავებელი და ჯირკვლოვანი. თუ მოვახდენთ ამ ორი ტიპის უჯრედების კულტივირებას შესაბამის არეში, მათგან შეიძლება წარმოიშვას მთლიანი ჰიდრა. ამ შემთხვევაში უეჭველად ხდება მეტაპლაზია. ელექტრონული მიკროსკოპით ორივე ტიპის უჯრედთა განვითარების გამოკვლევით დადგინდა, რომ ჯირკვლოვანი უჯრედები კარგავენ ენდოპლაზმურ ბადეს და სააშკარაოზე გამოაქვთ ცხიმოვანი ჩანართები. ეს ის სტრუქტურებია, რომლებიც ახასიათებს ჯირკვლოვანი უჯრედების დიფერენცირებულ მდგომარეობას. ასეთი დიფერენცირება ხდება უჯრედული დაყოფის გარეშე. შემდეგ უჯრედები იყოფიან და მისი შთამომავლობა დიფერენცირდება ტიპურ კნიდობლასტებად და ნემატოციტებად — მაღალსპეციალიზებულ უჯრედებად, რომლებიც სრულიად არ გვანან თავიანთ მშობლებს—ჯირკვლოვან უჯრედებს.

თუ მოვახდენთ საკვებგადამამუშავებელი უჯრედების იზოლირებას, მაშინ სიმბიოზური წყალმცენარეები, რომლებიც ამ უჯრედებში იმყოფებიან, იშლება.

შემდეგ ფორმირებას იწვევს კუნთოვანი ბოჭკოები და ჩნდება ლორწოვანი გარსი, რომელიც ახასიათებს ეპიდერმულ უჯრედს. ეს ახალი უჯრედები მოგვაგონებენ ნორმალურ ეპიდერმულ უჯრედებს. საკვებგადამამუშავებელი უჯრედების გარდაქმნა ეპიდერმულ უჯრედებად შეიძლება განხორციელდეს უჯრედული დაყოფის გარეშე. საესებით ცხადია, რომ მეტაპლაზიას ადგილი აქვს ორივე ტიპის უჯრედებში, მაგრამ მათში მიმდინარე პროცესები ერთნაირი არ არის. ჯირკვლოვანი უჯრედების დედიფერენცირება და მათი გარდაქმნა ინტერსტიციალურ უჯრედებად უჯრედული დაყოფის შედეგად იწვევს, სრულიად სხვა ტიპის უჯრედთა წარმოქმნას. საკვებგადამამუშავებელი უჯრედების ეპიდერმულ უჯრედებად გარდაქმნას არ ჭირდება უჯრედული დაყოფა. ეს ერთადერთი მაგალითია პირდაპირი მეტაპლაზიისა მრავალუჯრედიან ორგანიზმებში, რომელიც მიმდინარეობს უჯრედული დაყოფის გარეშე.

**უჯრედების ლეტალური დიფერენცირება** დიფერენცირების ერთ-ერთი საინტერესო ტიპი დაკავშირებულია უჯრედის სიკვდილთან დიფერენცირების ბოლო სტადიაზე. ასეთი უჯრედების სიკვდილი დაპროგრამებულია და დამახასიათებელია ნორმალური უჯრედებისათვის. უჯრედების სიკვდილი მიმდინარეობს ორგანიზმის მრავალ ნაწილში და ჩანასახში. იგი არის ძირითადი მახასიათებელი მრავალი ორგანოს ნორმალური მორფოგენეზისა. იმისათვის, რომ მოხდეს ორგანოთა ნაწილების შეერთება ან დაცილება, აუცილებელია განსაზღვრულ ადგილებში უჯრედების დაშლა და სიკვდილი. მაგალითად, უჯრედების სიკვდილი აუცილებელია ხელებზე და ფეხებზე თითების დაცილებისათვის, ტუჩების ღრძილებისაგან დაცილებისათვის. თუ უჯრედების სიკვდილი არ ხდება პროგრამის შესაბამისად, მაშინ წარმოიქმნება თანდაყოლილი დეფექტები. ერთ-ერთი ასეთი დეფექტია სინდაქტილია, მეორე ადამიანში პატარა კულის შენარჩუნება.

ჩანასახის სხვა ნაწილებში უჯრედების გადარჩენამ, რომელიც ნორმალური განვითარების დროს უნდა დაიღუპოს, შეიძლება გამოიწვიოს ემბრიონული სიმსივნის წარმოქმნა. მაგალითად, მედულობლასტომა, რომელიც ძუძუმწოვრებს წარმოექმნებათ სწრაფად მზარდი ნათხემის გარეთა მარცვლოვანი ფენისაგან, რაღაც სახით შეიძლება წარმოადგენდნენ გადარჩენილ ემბრიონალურ უჯრედებს, რომლებიც უნდა დაღუპულიყო. ამის მსგავსად ვითარდება ემბრიონული წარმოშობის სხვა სიმსივნეები: ნეირობლასტომა, რეტინობლასტომა, ნეფრობლასტომა, ჰემატობლასტომა და ემბრიონული სარკომები. ეს სიმსივნეები შედგება დეფექტური უჯრედებისაგან, რომლებიც წარმოიშვა იმ ემბრიონული უჯრედებისაგან, რომლებმაც განიცადეს გარდაქმნები ან იმ უჯრედებისაგან, რომლებიც გადარჩნენ მიუხედავად იმისა, რომ მათი სიკვდილი გათვალისწინებული იყო პროგრამით.

უჯრედის სიკვდილის როლის შესახებ ნორმალური განვითარების პროცესში, სახასიათო მაგალითად შეიძლება გამოვიყენოთ მეტამორფოზის დროს მატლის ორგანოების რეგრესია. მატლის კულის უჯრედები ან ბაყაყის თავკომბალას უჯრედები იღუპებიან მატლის ზრდასრულ არსებად გარდაქმნის შედეგად. რამდენადაც განვითარებადი ჩანასახის ყველა უჯრედს მსგავსი გენოტიპი აქვთ, ამდენად, უჯრედთა ერთი ნაწილის რეგრესია და მეორის შენარჩუნება განისაზღვრება მათი დიფერენცირების ხარისხით. მაგალითისათვის შეიძლება მოვიყვანოთ მიულერის არხის უჯრედთა რეგრესია მდედრის სქესობრივი განვითარების პროცესში. ძუძუმწოვრების ჩანასახს აქვს ორივე სქესის სასქესო ჯირკვლის ჩანასახი. გენოტიპის შესაბამისად, ერთ-ერთი სასქესო ჯირკვლის ჩანასახი ითრგუნება ჰორმონული სტიმულაციის შედეგად. თიროქსინით გამოწვეულ პროცესში ბაყაყის თავკომბალას მეტამორფოზის დროს უჯრედთა ერთი ნაწილი იღუპება, მეორე კი მრავლდება. მაშასადამე, უჯრედის რეაქცია მნიშვნელოვან წილად განისაზღვრება მისი დიფერენცირების დონით.

ზრდასრულ ორგანიზმში უჯრედთა დიფერენცირებამ შეიძლება აგრეთვე გა-

მოიწვიოს მისი სიკვდილი. ამ ორგანიზმების ძვლის ტვინის ერთობლასტი გადის განვითარების რიგ სტადიებს, რომელიც იწვევს ბირთვის დაღუპვას, რის გამოც ისიც მალევე იღუპება. ასევე ზუსტად ხერხემლიანებში, მათ ეპიდერმისის დიფერენცირების პროცესში უვითარდებათ ძლიერ კერატინიზებული უჯრედები, რომლებიც საბოლოოდ იღუპებიან. მრავალი სეკრეტორული უჯრედი იღუპება მათი სეკრეტის გამოყოფისას. უჯრედთა დიფერენცირების ყველა ეს ნორმალური ტიპი მთავრდება მათი სიკვდილით. დიფერენცირების მსგავსი ტიპები შეიძლება გამოვიწვიოთ ექსპერიმენტულად. მაგალითად, ჩანასახის კიდურის ამოცლა იწვევს ცენტრალური ნერვული სისტემის მრავალი უჯრედის დაღუპვას, რომლებიც ნორმალური განვითარების დროს განაპირობებენ ამ კიდურის ნერვაციას. ამგვარად, ამ ნერვული უჯრედების გადარჩენისათვის აუცილებელია სპეციფიკური ფუნქციონალური კავშირი იმ უჯრედებთან, რომლებიც იწვევენ ნერვირებას. შეიძლება ვიფიქროთ, რომ ეს ფუნქციური კავშირი განაპირობებს ნერვული უჯრედების დიფერენცირების პროცესის მდგრად წონასწორობას. როცა ირღვევა ეს წონასწორობა, ნერვული უჯრედები იწყებენ ცვლილებებს და დიფერენცირებას, რომელიც მათ დაღუპვამდე მიიყვანს.

როგორც ყველა სხვა პროცესი, ასევე უჯრედული დიფერენცირების ეტაპები, რომლებიც იწვევენ უჯრედის სიკვდილს, იმყოფება გენების კონტროლის ქვეშ და შეიძლება შეცვალოს მუტაციის შედეგად. მაგალითად, სინდაქტილია ადამიანებში განპირობებულია მუტაციით, რის შედეგადაც თითებს შორის მოთავსებული უჯრედები გადარჩებიან, თუმცა ნორმალური გენოტიპის დროს ეს უჯრედები უნდა დაღუპულიყო. შეიძლება მოვიყვანოთ მრავალი მაგალითი ისეთი მუტაციისა, რომლებიც განვითარების განსაზღვრულ სტადიაზე და განსაზღვრულ უბანზე იწვევენ უჯრედების სიკვდილს, მაშინ, როცა ასეთ პირობებში შენარჩუნდებოდნენ უჯრედები ნორმალური გენოტიპით. მაგალითად, ადამიანებს კარიოტიპით—X0 და XXY, სხეულის უმრავლეს ორგანოში უვითარდება ნორმალური უჯრედები, მაგრამ სასქესო ჯირკვლებში არ წარმოექმნებათ სიცოცხლისუნარიანი სასქესო უჯრედები. განვითარებადი სასქესო უჯრედები იღუპებიან დიფერენცირების სტადიაზე მაშინ, როცა სხეულის სხვა უჯრედები ვითარდებიან ნორმალურად. ადამიანებს გენოტიპით—XXY სასქესო უჯრედები ეღუპებათ ადრეული ბავშვობის ან სქესობრივი მომწიფების საწყის პერიოდში. პირველადი სასქესო უჯრედები ასეთი დეფექტური კარიოტიპით უუნარონი არიან დიფერენცირების დამთავრებისათვის, თუმცა ადრეულ სტადიაზე ისინი გადიან დიფერენცირებას. კარიოტიპის უფრო სერიოზულ დარღვევას წარმოადგენს მე-2 ქრომოსომის ტრისომია, რომლის დროსაც უჯრედები მონაწილეობენ გარეგნულად ნორმალური პლაცენტისა და ჩანასახის რამდენიმე გარსის წარმოქმნაში, მაგრამ მათ არ შეუძლიათ ჩანასახის სხეულის წარმოქმნა.

ცნობილია ასევე ცალკეული გენების ცვლილებები, რომლებიც აკონტროლებენ უჯრედის სიკვდილს. მაგალითისათვის შეიძლება მოვიყვანოთ მუტაცია—*tailless* თაგვებში. ასეთ თაგვებს განვითარების მე-11 დღეს კუდის პროქსიმალურ ნაწილში წარმოექმნება ნაჭდვეი, შემდეგ დიფერენცირდება კუდის დისტალური ნაწილი და იბადებიან თაგვები მოკლე კუდით.

გენი, რომელიც იწვევს თაგვებში ბადურის დეგენერაციას, მოქმედებს სპეციფიკურ დიფერენცირებულ უჯრედებში—ბადურას ჩხირებში. ეს უჯრედი იწყებენ დიფერენცირებას, მაგრამ დიფერენცირების დამთავრებამდე მისი დისტალური ნაწილი წყვეტს განვითარებას და მათში იწყება დეგენერაციული ცვლილებები. უნდა აღინიშნოს, რომ ეს უჯრედები ნორმალურად ვითარდებიან მთელი ემბრიო-ლოგენეზის პერიოდში და დაბადებიდან პირველი 14 დღის მანძილზე. როგორც ჩანს, ეს გენი არ მოქმედებს სხვა ტიპის უჯრედებზე. ცნობილია 6 გენი, რომლებიც იწვევენ ლაბირინთის უჯრედების დეგენერაციას (ვალსის მოცეკვავე თაგვ-

ბის სინდრომი). ახალდაბადებული თაგვების ლაბირინთს აქვს ნორმალური აგებულება, მაგრამ დაახლოებით 12 დღის შემდეგ, როცა მთავრდება ჰისტოლოგიური დიფერენცირება, ვლინდება ანომალიები. ამ დროს დეგენერირდება სპირალური განვლიები და მასთან დაკავშირებული სხვა ქსოვილები. დეგენერაციის ხასიათი იცვლება იმის მიხედვით, თუ რომელი გენი მუტირდება. უჯრედთა სიკვდილიანობის ეს მემკვიდრული ტიპი ახდენს იმ საერთო პრინციპის ილუსტრირებას, რომლის თანახმადაც ყოველ მოცემულ მომენტში ჩაერთვება უჯრედის გენომის მხოლოდ ნაწილი. თუკი ეს ნაწილი არ შეიცავს მავნე მუტანტურ გენს, მაშინ უჯრედი გადარჩება და აგრძელებს ნორმალურ დიფერენცირებას. თუ უჯრედის დიფერენცირების რომელიღაც სტადიაზე აქტიურდება მუტანტური გენი, მაშინ ვლინდება მუტაციის ეფექტი. თუ ამ გენის ნორმალური ალელი აუცილებელია უჯრედის გადარჩენისათვის, მაშინ უჯრედი აქტიური მუტანტური გენით დეგენერირდება და იღუპება. საინტერესოა ის ფაქტი, რომ ასეთი უჯრედი უბრალოდ კი არ წყვეტს განვითარებას, არამედ, როგორც ჩანს, ასეთი დიფერენცირებული უჯრედების საერთო მეტაბოლური ორგანიზაცია აღწევს ისეთ მდგომარეობას, რომლის დროსაც მუტანტური გენის ნორმალური ფუნქციონირება აუცილებელია გადარჩენისათვის და არა დიფერენცირების შემდგომ ეტაპზე გადასვლისათვის.

## თავი IV.

### გენის დიფერენცირებული აქტივობა—რნმ-ს სინთეზი

გენის მოქმედების პროდუქტთა რიცხვი ძლიერ ცვალებადობს, როგორც სხვადასხვა ტიპის უჯრედებში, ისე ერთი და იმავე ტიპის უჯრედებში დიფერენცირების ბოლო ეტაპზე. მაშასადამე, არსებობს დამოკიდებულება გენის აქტივობის დიფერენცირებული გამოვლენის სტადიასა და ორგანიზმში უჯრედის მდებარეობას შორის განსაზღვრული ტიპის უჯრედში გენური პროდუქტების ნაკრები განსაზღვრავს ამ უჯრედის დიფერენცირებულ მდგომარეობას. მაგალითად, ერთროციტი ხასიათდება ჰემოგლობინის შემცველობით. თვით ჰემოგლობინის სინთეზისათვის აუცილებელია პოლიპეპტიდურ ჯაჭვში დედისეული რნმ-ას ტრანსლაცია, რომელიც შეადგენს ჰემოგლობინის მოლეკულას. თავის მხრივ, ეს მატრიცული რნმ შეჯერებულია ჰემოგლობინის გენის სტრუქტურულ ლოკუსებთან. აქედან ცხადია, რომ ერთროციტებში ჰემოგლობინის მოლეკულის გამოჩენა ნიშნავს გენეტიკური ინფორმაციის არსებობას, რომელიც ჰემოგლობინის მატრიცული რნმ-ას სინთეზისათვის. მარტივი იქნებოდა ეს მოვლენა აგვეღნიშნა ერთი ტერმინით “გენის მოქმედება”. იმისათვის, რომ სრულყოფილად გავიგოთ ჰემოგლობინის სინთეზი, როგორც უჯრედული დიფერენცირების გამოვლენა, აუცილებელია თანმიმდევრული ბიოსინთეზური პროცესების ჯაჭვში ყველა ეტაპის შესწავლა. კერძოდ, შესწავლილი იქნეს ტრანსკრიპცია, რომელიც განაპირობებს ჰემოგლობინის მატრიცული რნმ-ას წარმოქმნას. ტრანსლაცია, რომელსაც გლობინური პოლიპლოიდები მიჰყავს სინთეზამდე და ახდენს მათ დაკავშირებებს ჰემთან, რის საფუძველზეც წარმოიშობა ჰემოგლობინის სრული მოლეკულა. ამ ბოლო ეტაპს შეიძლება ეწოდოს ეპიგენეტიკური, რადგანაც ის არ განისაზღვრება იმ უშუალო ინფორმაციით, რომელსაც შეიცავს დნმ. სწორედ ამ ეტაპზე ტრანსკრიპცია, ტრანსლაცია და ეპიგენეტიკური მოდიფიკაცია მოქმედებენ ის რეგულატორული მექანიზმები, რომლებიც განსაზღვრავენ, იქნება თუ არა მოცემული უჯრედი ჰემოგლობინის შემცველი და ერთროციტების ძირითადი თვისების მატარებელი.

გენის პირველადი მოქმედების შესასწავლად მოსახერხებელი და მარტივია სისტემა, რომლითაც შესაძლებელი იქნებოდა მატრიცული რნმ-ას სინთეზის და მისი მაკოდირებელი ცილის (როგორც ღნმ-აზე დამოკიდებული რეაქციის) განსაზღვრა. ასეთი სისტემა საშუალებას მოგვცემდა იმ სპეციფიკური რეგულატორული მექანიზმების იდენტიფიცირებისათვის, რომლებიც აგებენ პასუხს დიფერენცირებულ ტრანსკრიპციასა და ტრანსლაციაზე.

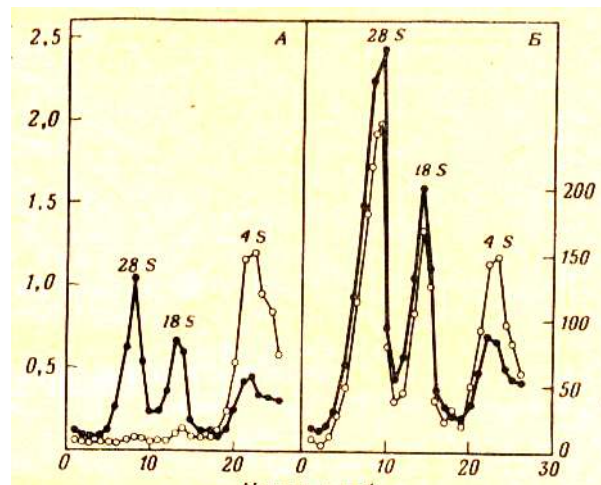
### უბირთვო მუტანტ—*Xenopus Laevis* გენომის დაზიანება და მისი შედეგები განვითარების პროცესში

აფრიკული ბაყაყი *Xenopus Laevis* დღეისათვის ფართოდ გამოიყენება მოდელოური ობიექტის სახით მრავალი ბიოლოგიური კვლევის პროცესში. 1958წელს ოქსფორდის უნივერსიტეტის მკვლევართა ჯგუფმა აღმოაჩინა *Xenopus*-ის მუტანტი, რომლის დიპლოიდური უჯრედები ერთის ნაცვლად შეიცავდნენ ორ ბირთვს. გენეტიკური ნომენკლატურის შესაბამისად ასეთ ცხოველებს აღნიშნავენ 1-nu. მეორე ბირთვაკის არარსებობა ხელს არ უშლის ცხოველის ნორმალურ განვითარებას. ამიტომაც, შესაძლებელი აღმოჩნდა ორი-სქესობრივად მომწიფებული მუტანტური არსების შეჯვარება (1-nu X 1-nu). ასეთი მშობლების თაობაში მიღებული იქნა სამი ტიპის ჩანასახი: ჰომოზიგოტური ველური ტიპის (2-nu), ჰეტეროზიგოტური (1-nu) და ჰომოზიგოტური მუტანტური (0-nu). დათიშვა, შესაბამისად, 1:2:1. უბირთვო არსებები აღწევენ მხოლოდ ადრეული მატლის სტადიამდე.

**ბიოქიმიური დარღვევები** როცა ლეტალური ჩანასახები შესწავლილი იქნა ციტო- და ბიოქიმიური მეთოდების მეშვეობით, აღმოჩნდა რომ ისინი უფრო მცირე რაოდენობით შეიცავენ რნმ-ას, ვიდრე ნორმალური ჩანასახები. ბოლო პერიოდში ზუსტი ბიოქიმიური მეთოდებით დადგინდა, რომ ეს განსხვავება დაკავშირებულია რიბოსომული რნმ-ას უკმარობით. ეს შედეგები მიღებული იქნა იმ კვლევებით, რომელიც ჩატარებული იქნა იმისათვის, რომ დაედგინათ, რომელი ტიპის რნმ სინთეზირდება ჰომოზიგოტურ მუტანტებში და ველური ტიპის ნორმალურ ჩანასახში. ჩატარებულ ცდებში ერთმანეთს აჯვარებდნენ ორ ჰეტეროზიგოტურ არსებას (1-nu), მათგან მიღებული კვერცხი ვითარდებოდა ნეირულის სტადიამდე, შემდეგ ახდენდნენ მის კულტივირებას რადიაქტიური ნახშირორჟანგის არეში 20 სთ-ის განმავლობაში, ხოლო შემდეგ კვლავ გადაჰქონდათ ჩვეულებრივ არეში, სადაც ისინი ვითარდებოდნენ კიდევ ორი დღის მანძილზე. ამის შემდეგ ერთმანეთს შორდებოდნენ სხვადასხვა გენოტიპის ჩანასახებს. ნორმალური და მუტანტური ჩანასახებიდან გამოყოფდნენ რნმ-ას, წმენდნენ და აცენტრიფუგირებდნენ საქაროზის კონცენტრაციის გრადიენტით. ამ მეთოდის საშუალებით რნმ-ას მოლეკულას იღებდნენ ზომების შესაბამისად. ხერხემლიანი ცხოველების ტიპური უჯრედებიდან მიღებული იქნა 3 ტიპის რნმ, რომლებიც მკვეთრად განსხვავდებოდნენ მოლეკულის ზომით. მათი სედიმენტაციის კოეფიციენტი შეადგენდა -4 S, 18 S, და 28 S. სამივე ტიპის რნმ ვლინდება როგორც მუტანტურ, ასევე, ნორმალურ ჩანასახში. მხოლოდ, უცნობია ეს მოლეკულები ჩანასახში სინთეზირდნენ თუ ისინი იყვნენ კვერცხში განაყოფიერებამდე. რამდენადაც ჩანასახები ვითარდებოდნენ რადიაქტიური ნახშირორჟანგის არეში, ეს საკითხი შეიძლება გარკვეული იქნეს ფრაქციათა რადიაქტიურობის გაზომვით. ცხადია, რომ ყველა რადიაქტიური მოლეკულები სინთეზირდა მხოლოდ ჩანასახში. რაც ნათლად მოსჩანსა მე-2 ნახაზზე. ნორმალურ ჩანასახში სინთეზირდა რნმ-ას სამივე ტიპის მნიშვნელოვანი რაოდენობა, ხოლო მუტანტურ ჩანასახებში 18 S და 28 S რნმ-ას სინთეზი პრაქტიკულად არ ხორციელდება, მათში მხოლოდ სინთეზირდა 4 S რნმ-ას გარკვეული რაოდენობა. (ნახ.1)

**რიბოსომური რნმ-ას გენები** ზემოთ აღნიშნული შედეგები გვიჩვენებს, რომ

მუტანტურ ჩანასახებში არ არსებობს გენეტიკური ინფორმაცია, რომელიც აუცილებელია 28 S და 18 S რნმ-ას სინთეზისათვის, ან არ ვლინდება განვითარების ადრეულ სტადიაზე. შემდეგმა გამოკვლევებმა ცხადყვეს, რომ მუტანტებში მარ-



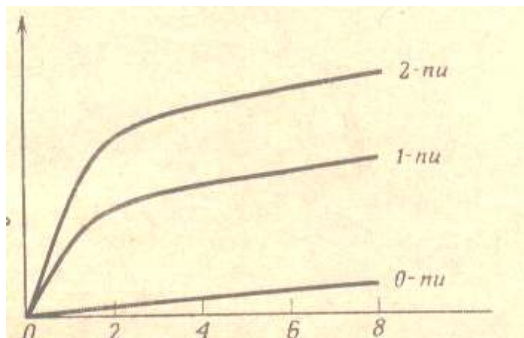
ნახ. 1. რნმ-ის სინთეზი ქსენოფუსის ნორმალურ (B) და მუტანტურ (A) ჩანასახებში.

თლაც არ არის რიბოსომური რნმ-ას გენები.

გენთა ტრანსკრიპციის პროცესში დნმ-ას ერთი ჯაჭვის ნუკლეოტიდური თანმიმდევრობა კომპლემენტარობის პრინციპით კოპირდება რნმ-ას ჯაჭვის სახით. რამდენიმე წლის წინ შემჩნეული იქნა, რომ განსაზღვრულ ექსპერიმენტულ პირობებში რნმ-ას ჯაჭვი შეიძლება შეუერთდეს დნმ-ას ჯაჭვის კომპლემენტარულ უბნებს, რის შედეგადაც მიიღება ჰიბრიდული მოლეკულა, რომელიც შედგება დნმ-ას ერთი და რნმ-ას ერთი ჯაჭვისაგან. ამ მოვლენას უწოდეს მოლეკულური ჰიბრიდიზაცია, რომელმაც შემდგომ ფართო გამოყენება პოვა განვითარების ბიოლოგიაში, კერძოდ, რიბოსომური რნმ-ას სინთეზის შესასწავლად *Xenopus*-ის ნორმალურ და მუტანტურ ჩანასახებში. ეს მეთოდი გამოყენებული იქნა იმისათვის, რომ აეხსნათ მუტანტურ არსებებში რიბოსომური რნმ-ას გენების არსებობა.

ველური ტიპის არსებიდან გამოყოფილ ნორმალურ ორჯაჭვიან დნმ-ას ყოფდნენ ცალკეულ ჯაჭვებად, ათავსებდნენ ნიტროცელულოზოვან მემბრანულ ფილტრზე და ახდენდნენ ინკუბაციას გასუფთავებული 28 S ან 18 S რნმ-ით, რომელიც ასევე მიღებული იყო ველური ტიპის *Xenopus*-ის არსებიდან. როგორც მოსალოდნელი იყო, რნმ-ას მოლეკულები შეუერთდნენ შესაბამის დნმ-ას და წარმოიქმნა ორჯაჭვიანი ჰიბრიდული მოლეკულები. შემდეგ აცილებდნენ მათ დარჩენილ თავისუფალ რნმ-ას და ატარებდნენ სითხეში ნიტროცელულოზოვან მემბრანულ ფილტრზე. ეს ფილტრი აკავებს ჰიბრიდულ დნმ-რნმ-ას მოლეკულებს, მაგრამ ატარებს თავისუფალ ერთჯაჭვიან რნმ-ას. ფილტრის გარეცხვის შემდეგ მისი რადიოაქტიურობის გაზომვით შეიძლება დადგენილი იქნეს ჰიბრიდიზაციის ხარისხი. როცა ასეთი ცდისას იყენებდნენ დნმ-ს, რომელიც გამოყოფილი იყო უბირთვაკო მუტანტიდან (0-მუ), მაშინ არ წარმოიშობოდა ჰიბრიდული მოლეკულები, რაც მიუთითებდა კომპლემენტარულ 28 S-სა და 18 S რნმ-ში დნმ-ას თანმიმდევრობის არარსებობაზე. გარდა ამისა 18 S და 28 S რნმ ჰიბრიდიზირდება ნორმალურ დნმ-თან ერთმანეთისაგან დამოუკიდებლად. 18 S რნმ-ას არსებობა მოლეკულური ჰიბრიდიზაციის რეაქციის დროს არ მოქმედებს 28 S რნმ-ას ჰიბრიდიზაციაზე და პირიქით. ეს საკვებით ბუნებრივია, რადგან 28 S და 18 S რნმ განსხვავდებიან ნუკლეოტიდური შემადგენლობით 28 S შეიცავს უფრო მეტ გუანილისა და ციტიდილის მუჯავს (გ+ც), ვიდრე მეორე (ნახ.2)

დღეისათვის ცნობილია ქრომოსომაში ორი გენის ლოკალიზაცია, რომლებიც აკოდირებენ 28 S და 18 S რნმ-ას. მას შემდეგ, რაც აღმოჩენილი იქნა უბირთვაკო მუტაცია, შენიშნეს, რომ მუტანტური არსებების ქრომოსომებში არ არის მეორეული ჭიმი, რომელიც შეიმჩნევა ნორმალური კარიოტიპის მქონე არსებათა ქრომოსომებში. მრავალ ორგანიზმებში ნახვენები იქნა, რომ ქრომოსომა მეო-



**ნახ. 2. რიბოსომურ რნმ-აზე კოდირებული დნმ ნორმალურ (2-nu), ჰეტეროზიგოტურ (1-nu) და მუტანტურ (0-nu) ჩანასახებში.**

რეული ჭიმის მიდამო არის ბირთვაკის წარმოშობის ადგილი. ჩვეულებრივ, დიპლოიდურ გენომებში ქრომოსომა მეორეული ჭიმის რიცხვი შეესაბამება უჯრედში ბირთვაკის რაოდენობას. ბირთვაკში არსებული რნმ-ას ანალიზი გვიჩვენებს, რომ მისი ნუკლეოტიდური შედგენილობა მოგვაგონებს რიბოსომური რნმ-ას შედგენილობას. ამ დაკვირვებით დადგინდა, რომ ბირთვაკში გროვდება რიბოსომური რნმ. მოლეკულური ჰიბრიდიზაციის იმავე მეთოდით დადგენილი იქნა, რომ *Xenopus* ჩანასახის ველური ტიპი შეიცავს ორჯერ მეტ რიბოსომურ რნმ-ას, ვიდრე ჰეტეროზიგოტური (1-nu). რა თქმა უნდა მუტანტური ჩანასახები (0-nu) საერთოდ არ შეიცავენ რიბოსომულ დნმ-ს.

**განვითარების პროცესში რიბოსომური რნმ-ას დიფერენცირებული სინთეზი**

განხილული ცდების შეჯამებით შეიძლება ითქვას, რომ დნმ, რომელშიც კოდირებულია 28 S და 18 S რნმ, შედგება სტრუქტურული გენებისაგან. მათი ტრანსკრიპციის პროდუქტს წარმოადგენს რნმ-ას მეტაბოლურად მდგრადი მოლეკულა, რომელიც რიბოსომის არსებითი კომპონენტია. ამგვარად, რნმ-ას ამ ორი ტიპის მოლეკულის სინთეზის სიჩქარის განსაზღვრა იძლევა საშუალებას, შესწავლილი იქნეს გენის აქტივობა ცხოველთა განვითარების პროცესში.

ისმის კითხვა: აქტიურია თუ არა ეს ორი გენი განვითარების ყველა ეტაპზე? და რიბოსომური რნმ-ას სინთეზის პროცესში არსებობს თუ არა გენების “დუმბილის” პერიოდი? ამ კითხვებზე პასუხი მიღებული იქნა ცდებით განვითარების ხვადასხვა სტადიაზე რადიოაქტიური წინამორბედის შეყვანით და რიბოსომურ რნმ-აში მისი ჩართვის სიჩქარის გაზომვით. განვიხილოთ ამფიბიის განვითარების სტადიები. ბაყაყის მომწიფებული ოოციტი წარმოიქმნება ოოგენეზის პროცესში, რომელიც გრძელდება რამდენიმე თვეს. ამ პერიოდის მანძილზე ყოველი ოოციტი იზრდება და არ იყოფა. როდესაც აღწევს სიმწიფეს და ივსება კვერცხის გული, ოოციტი გადადის მოსვენების სტადიაში. ბირთვი ამ დროს იმყოფება პროფაზაში. ოოგენეზის ბოლო ეტაპზე ჰორმონული სტიმულირებით ხდება კვერცხის გამოთავისუფლება საკვერცხიდან და დგება პირველი მეიოზური დაყოფის დასასრული. I და II მეიოზური დაყოფა ერთად იწვევს პირველადი ოოციტის (4 n) ტეტრაპლოიდური ქრომოსომური ნაკრების რედუქციას მომწიფებული გამეტის (1 n) ჰაპლოიდურ ნაკრებად.

განვითარების სხვადასხვა ეტაპზე რიბოსომური რნმ-ას სინთეზის შესასწავლად *Xenopus*-ის სქესმწიფე დედლის დორსალურ ტომარაში შეჰყავდათ რნმ-ას რადიოაქტიური წინამორბედი. ასეთ დედალში ოოციტი იმყოფება მომწიფების სხვადასხვა სტადიაზე. კვერცხი, რომლის ოვულაცია გამოწვეული იქნა ნიშანდებული ატომების შეყვანიდან რამდენიმე საათის შემდეგ, რადიოაქტიური წინამორბედის ზეგავლენა განიცადა განვითარების გვიან სტადიაზე. ოვულაცია გამოწვეული თუ იქნება რამდენიმე ხნის შემდეგ ისევე, მაშინ კვერცხი ნიშანდებული ატომების ზეგავლენას განიცდის მომწიფების უფრო ადრეულ სტადიაზე. იგივე შედეგს მივიღებთ მაშინაც, თუ დედალში შევიყვანთ ნიშანდებულ ატომს, ხოლო შემდეგ ამოვაცლით ოოციტს განვითარების სხვადასხვა სტადიაზე. შეიძლება აგრეთვე გავზომოთ რიბოსომური რნმ-ას რადიოაქტიურობა, რომელიც სინთეზირდება კვერცხის მომწიფების სხვადასხვა ეტაპზე.

ამრიგად, მე-6 ნახაზიდან ჩანს, რომ რიბოსომური რნმ სწრაფად სინთეზირდება მოუმწიფებელ ოოციტში, მაგრამ როგორც ჩანს, არ სინთეზირდება ოვულირებულ გაუნაყოფიერებელ კვერცხში. მეიოზური დაყოფის პროცესში არ შეიმჩნევა რიბოსომური რნმ-ას სინთეზი. განაყოფიერებისთანავე რიბოსომური რნმ-ას სინთეზი ან არ მიმდინარეობს ან სინთეზირდება უმნიშვნელოდ, ხელახლა იწყება მისი სინთეზი გასტრულაციის პროცესში. თუმცა, შესაძლებელია, გასტრულაციამდე რიბოსომური რნმ-ას სინთეზი ხდებოდა ძალიან ნელა, ისე, რომ მისი შემჩნევა შეუძლებელი იყო. მკვლევართა უმრავლესობის აზრით რიბოსომური რნმ-ას გენები დიფერენცირებულ აქტივობას ავლენენ განვითარების სხვადასხვა სტადიაზე.

### **რიბოსომური რნმ-ას სინთეზის კონტროლი**

ისმის კითხვა: რით არის განპირობებული ის, რომ რიბოსომური რნმ-ას გენები ავლენენ დიფერენცირებულ აქტივობას განვითარების სხვადასხვა ეტაპზე. მიღებული ფაქტების მიხედვით ეს შეიძლება აიხსნას ორი განსხვავებული ჰიპოთეზით. ერთი ჰიპოთეზის თანახმად რიბოსომური რნმ-ას ყოველი გენი აპროდუცირებს რიბოსომური რნმ-ას მოლეკულის განსაზღვრულ რიცხვს დროის ერთეულში. ამასთანავე, რიბოსომური რნმ-ას სინთეზის ზრდა ასახავს რიბოსომურ რნმ-აში გენების რიცხვის ზრდას და მაშასადამე, ის უნდა იცვლებოდეს განვითარების პროცესში. ეს რიცხვი იქნება მაღალი მოუმწიფებელ ოოციტებში, მაგრამ ნულის ტოლია გაუნაყოფიერებელ კვერცხში.

მეორე ჰიპოთეზის თანახმად რიბოსომური რნმ-ას ყოველ გენს შეუძლია მცირე ან დიდი რაოდენობით რიბოსომური რნმ-ას პროდუცირება ანუ შეიძლება იცვლებოდეს შესაბამის გენთა სინთეზური აქტივობა, ის ძალიან მაღალია მოუმწიფებელ ოოციტებში და უმნიშვნელოა განაყოფიერებულ კვერცხში. სავარაუდოა, რომ განვითარების პროცესში მოქმედებს ორივე მექანიზმი.

### **გენთა ამპლიფიკაცია**

ოოციტში იმ სტადიაზე, როცა რიბოსომური რნმ-ას სინთეზი ხდება ინტენსიურად, რიბოსომური რნმ-ას გენი წარმოდგენილია დიდი რაოდენობით ასლებით. მიუხედავად იმისა, რომ ოოციტის გენომი მთლიანობაში ტეტრაპლოიდურია, ოოციტი შეიცავს არა 4 ბირთვაკს, არამედ ათასამდე. ყოველი ბირთვაკი არა მარტო შეიცავს, არამედ აქტიურად ასინთეზებს რიბოსომურ რნმ-ას, რაც ნაჩვენებია იქნა ოოციტის რადიოავტოგრაფული შესწავლის შედეგად. მაშასადამე, რიბოსომური რნმ-ას გენები ლოკალიზებულია ყოველ ბირთვაკში, რეპლიცირდება და გამოიყოფა ბირთვაკის ორგანიზატორის მიდამოდან ოოციტის ზრდის პროცესში. ამფიბიების სხვა წარმომადგენელში — აქსოლოტლში — ამ პროცესზე დაკვირვება მოხერხდა ფაზურ-კონტრასტული მიკროსკოპით.

მკვლევარებმა შეძლეს ამფიბიის ოციტიის ბირთვადან რიბოსომური რნმ-ას გენის გამოყოფა. ოციტების ბირთვს ურევდნენ დეიონიზირებულ წყალში. ბირთვაკებს აცენტრიფუგებდნენ საქაროზის სისქის გრადიენტში და ათავსებდნენ ელექტრონული მიკროსკოპის ბადეზე. შემდეგ პრეპარატებს დებადნენ ფოსფორ-ვოლფრამის მჟავათი, აშრობდნენ და ელექტრონული მიკროსკოპის ქვეშ ახდენდნენ მათ ფოტოგრაფირებას. სურათზე თითოეული რიბოსომური წარმონაქმნი ტრანსკრიპციის პროცესში მოჩანს ბუმბულისებური სტრუქტურების სახით. ტრანსკრიპირდება დაახლოებით 100 მაკრომოლეკულა, რომლებიც რიბოსომური რნმ-ას წინამორბედია.

ყველა ამ დაკვირვებას მივყავართ იმ დასკვნამდე, რომ ოციტი შეიცავს რიბოსომური რნმ-ას გენების მრავალრიცხოვან ასლს. ეს დასკვნა შეიძლება შევამოწმოთ მოლეკულური ჰიბრიდიზაციის ცდებით, რადგანაც ოციტისაგან გამოყოფილ დნმ-ას ნაწილში, რომელიც კომპლემენტარულია რნმ-ასი, უნდა იყოს უფრო მეტი რიბოსომური რნმ-ას გენები, ვიდრე სომატური უჯრედის ბირთვიდან გამოყოფილ დნმ-აში, სადაც მხოლოდ ორი ბირთვაკია. ეს მოსაზრება დამტკიცებული იქნა ცდებით, სადაც ჩანს, რომ *Xenopus*-ის ოციტი ნამდვილად შეიცავს დაახლოებით 1000-ჯერ მეტ რიბოსომური რნმ-ას გენს, ვიდრე სომატური უჯრედები. რიბოსომური რნმ-ას ასეთი დიდი რაოდენობა მეტყველებს ოციტებში რიბოსომური რნმ-ას სინთეზის მაღალ სიჩქარეზე.

გარდა ამისა, მოლეკულური ჰიბრიდიზაციის მეთოდმა საშუალება მოგვცა, გაგვესაზღვრა დიპლოიდურ გენომში რიბოსომური რნმ-სათვის მატრიცული დნმ-ას აბსოლუტური რიცხვი. ამ ცდისათვის ახდენენ დნმ-ას განსაზღვრული რაოდენობას და მზარდი რაოდენობის რადიაქტიური რიბოსომური რნმ-ას ინკუბაციას და განსაზღვრავენ დნმ-რნმ-ას თანაფარდობას, რომლის დროსაც წყდება ახალი ჰიბრიდული მოლეკულების (დნმ-რნმ) წარმოქმნა. ეს, ე.წ. გაჯერებული წერტილი (დონე) ახასიათებს დნმ-ას იმ ნაწილს, რომელიც რნმ-ას კომპლემენტარულია. *Xenopus*-ის ჩანასახში ყოველი 100 მკგ დნმ უკავშირდება დაახლოებით 0,07 მკგ 28 S რიბოსომურ-რნმ-ას. ეს ნიშნავს, რომ გენომის დაახლოებით 0,07% აკოდირებს 28 S რიბოსომულ-რნმ-ას. *Xenopus* დიპლოიდური ბირთვი შეიცავს 6მკგ დნმ-ას ან 3,6.10<sup>12</sup> დალტონ დნმ-ას. ამ დნმ-ას 0,07% შეადგენს 2,5.10<sup>9</sup> დალტონს. თუ ამ რიცხვს გავყოფთ 28 S რიბოსომურ-რნმ-ას მოლეკულურ მასაზე, რომელიც ტოლია 1,7.10<sup>6</sup> მაშინ მივიღებთ შემდეგ სიდიდეს—1600. მაშასადამე, *Xenopus*-ის დიპლოიდური გენომი შეიცავს რიბოსომური რნმ-ას გენთა დაახლოებით 1600 ასლს. ყველა ეს რიბოსომური რნმ-ას გენთა მრავალრიცხოვანი ასლები დაჯგუფებულია ბირთვაკის ორგანიზატორის მიდამოში.

### **განსხვავება ტრანსკრიპციის სიჩქარეში**

განვიხილოთ განვითარების სხვადასხვა სტადიაზე რიბოსომური რნმ-ას სინთეზის სიჩქარის სხვადასხვაობის განმაპირობებელი მიზეზი. ჩვენ აღვნიშნეთ, რომ ოციტებში რ-რნმ-სათვის მატრიცული დნმ-ას რიცხვი უფრო მეტია, ვიდრე განაყოფიერებულ კვერცხში, მაგრამ რ-რნმ-ას სინთეზის სიჩქარის ცვლილება შეიმჩნევა იმ სტადიებზეც, რომელზედაც უცვლელია მატრიცისა და ბირთვაკის რაოდენობა. ამრიგად, ტრანსკრიპციის სხვადასხვა სიჩქარე განპირობებულია გენების კონტროლის მექანიზმებით. თუ აღმოჩნდება, რომ რ-რნმ-ას სინთეზის სიჩქარე ცვალებადობს ჰომოლოგიური დნმ-ას ერთეულის მიხედვით, მაშინ შეგვიძლია დარწმუნებით ვილაპარაკოთ დიფერენცირებულ ტრანსკრიპციაზე. ამ დონეზე კონტროლს შეიძლება ეწოდოს “გენთა აქტივობის რეგულაცია”.

დიფერენცირებული ტრანსკრიპციის არსებობის უფრო ეფექტურ დადასტურებას წარმოადგენს ის ფაქტი, რომ მუტანტური მდედრისაგან (1-1) მიღებული კვერცხი შეიცავს რიბოსომების ისეთივე რიცხვს, როგორსაც ველური ტიპის მდედ-

რის კვერცხი. ეს ნიშნავს, რომ კვერცხი რომელიც შეიცავს გენების რ-რნმ-ას ნახევარს, ასინთეზებს რ-რნმ-ას ნორმალურ რაოდენობას.

თუ ჩანასახის განვითარების პროცესში შეიძლება მოხდეს მეტაბოლურად აქტიური და არააქტიური ეტაპების ცვლა, მაშინ რნმ-ას სინთეზის სიჩქარის ცვალებადობა უბრალოდ ასახავს უჯრედის ზოგად მეტაბოლურ მდგომარეობას, მაგრამ ეს ასე არ არის, რადგანაც განსხვავებულია სხვადასხვა კლასის რნმ-ის სინთეზის ფარდობითი სიჩქარე განვითარების სხვადასხვა სტადიაზე. არსებობს განვითარების ისეთი პერიოდები, როცა არ არის აღმოჩენილი რ-რნმ-ას სინთეზი და პროდუცირდება მხოლოდ “ჰეტეროგენური რნმ”.

### **ამფიბიის განვითარების პროცესში ტრანსკრიბირებული სხვა სახის რნმ**

წინა თავებში ჩვენ განვიხილეთ 28 S და 18 S რნმ. რნმ-ას ეს ორი ფორმა, ძირითადად შეადგენს იმ რნმ-ას მასას, რომელიც რიბოსომებშია, მაგრამ რიბოსომებში არის რნმ-ას კიდევ ერთი ფორმა 5 S- რნმ, რომელიც კოდირებულია დნმ-ში და არ არის უშუალო კავშირში 28 S და 18 S რნმ-ას გენებთან. მიუხედავად ამისა 5 S- რნმ-ას სინთეზი კონტროლდება 28 S და 18 S რნმ-ით.

ცხოველური უჯრედის რნმ-ას დაახლოებით 80% შეადგენს რიბოსომურ რნმ-ას, მეორე მხრივ, ის შეიცავს იმ ინფორმაციის უმცირეს ნაწილს, რომელიც უჯრედის დნმ-შია. რა თქმა უნდა, უჯრედის დიფერენცირებული მდგომარეობა განპირობებულია არა რ-რნმ-ით, არამედ იმ კლასის რნმ-ით რომელსაც ხშირად უწოდებენ მატრიცულ რნმ-ას ან საინფორმაციო რნმ-ას ან დნმ-ას მსგავს რნმ-ას. ამ სახის რნმ-ას შედგენილობა მოგვაგონებს უჯრედის საერთო დნმ-ას შედგენილობას, მაგრამ განსხვავდება რ-რნმ-ას შედგენილობისაგან. ცენტრიფუგირებისას საქაროზას კონცენტრაციის გრადიენტში საინფორმაციო-რნმ არ იყოფა განსაზღვრულ კლასებად, როგორც რ-რნმ, არამედ იკავებს გრადიენტის ფართო ტერიტორიას ანუ ის ჰეტეროგენურია ზომის მიხედვით.

აღწერილი ცდით ნაჩვენები იქნა, რომ ჰეტეროგენური ან დნმ-ას მსგავსი რნმ სინთეზირდება მხოლოდ მოშუშვიფებელ ოციტში. ოვულაციის შემდეგ სინთეზი აღდგება, თავდაპირველად მიმდინარეობს დაბალ დონეზე და ძლიერდება დანაწევრების ბოლოს. ამ რნმ-ას ინტენსიური სინთეზი გრძელდება მანამ, სანამ განვითარებულ ჩანასახში გამოვლინდება რ-რნმ-ასა და 4 S რნმ-ას სინთეზი. ჰეტეროგენურობის გამო რთულია ამ რნმ-ას დახასიათება. სასარგებლო აღმოჩნდა უბირთვაკო მუტანტი, რამდენადაც ის არ ასინთეზებს რ-რნმ-ას.

მაშასადამე, მუტანტური არსების მთელი მძიმე რნმ არის დნმ-ას მსგავსი. მუტანტური ჩანასახის ჰეტეროგენური რნმ-ას ბუნების შესწავლისას მის კულტივირებას ახდენდნენ ნიშანდებული რნმ-ას წინამორბედის არეში დროის ხანმოკლე პერიოდში. მაგალითად, გასტრულაციის დამთავრებისთანავე აღმოჩენილი იქნა, რომ ზრდასრული ორგანიზმის ორგანოთა ჩასახის ფორმირებამდე სინთეზდება და გროვდება მძიმე რნმ, რომლის სედიმენტაციის კოეფიციენტი არის დაახლოებით 20 S.

ნაკლებსაიმედოა, რომ ამ პერიოდში ორგანიზმში დარჩეს რადიაქტიური ნიშანი რნმ-ას წინამორბედის მოლეკულის სახით. ამავე პერიოდში შემჩნეულია რადიაქტიური რნმ-ას გამოჩენა, რომელიც უფრო მცირე ზომისაა (10-სა და 20 S-ს შორის). ეს იმაზე მეტყველებს, რომ ორგანოგენეზის დაწყების შემდეგ თავდაპირველად სინთეზირებული რნმ-ას დიდი მოლეკულები განიცდიან ნელ გარდაქმნებს, რის შედეგადაც წარმოიქმნება მცირე ზომის მოლეკულები.

განვითარების სხვადასხვა სტადიაზე შესწავლილი იქნა რნმ-ას სინთეზი ამფიბიების, მწერების და ნემატოდების შემთხვევაში, რის შედეგადაც დადგინდა, რომ გენთა აქტივობა ნუკლეინის მუკვების დონეზე, განვითარების სხვადა-

სხვა სტადიაზე ატარებს დიფერენცირებულ ხასიათს. მაგრამ არ უნდა დაგვავიწყდეს, რომ ცალკეული პროდუქტის ტრანსკრიპციის ბუნება, რ-რნმ-ას გამოკლებით, ბოლომდე ჯერ კიდევ არ არის შესწავლილი. რა თქმა უნდა, ჰეტეროგენური რნმ-ას პროდუქციით არ შეიძლება შევაფასოთ ცალკეული გენის აქტივობა, სწორედ ამ ფრაქციის შემადგენლობაში შედის ის მოლეკულები, რომლებიც განაპირობებენ უჯრედის მრავალფეროვნებას.

თანამედროვე ბიოლოგიის ერთ-ერთი რთული ამოცანაა მატრიცული რნმ-ას მოლეკულების გამოყოფა და შესწავლა.

### ტრანსკრიპციის ქსოვილური სპეციფიკურობა

ჩვენ აღვნიშნეთ, რომ რნმ-ას მოლეკულები განვითარების სხვადასხვა სტადიაზე სინთეზდება სხვადასხვა სიჩქარით. იმისათვის, რომ გავიგოთ როგორ არის დაკავშირებული რნმ-ას სინთეზის სიჩქარის ცვლილება უჯრედის დიფერენცირებასთან, აუცილებელია, ვიცოდეთ ორგანიზმში რნმ-ას სინთეზის ადგილი და ახდენს თუ არა სინთეზზე გავლენას ქსოვილის მორფოლოგიური განსხვავება. ეს შესწავლილი იქნა ამფიბიებზე, კერძოდ ერთ-ერთ ცდაში ჩანასახის დორსალურ და ვენტრალურ ნახევრებს აკულტივირებდნენ რნმ-ას ნიშანდებულ წინამორბედთან ერთად 1 საათის მანძილზე. შემდეგ ჩანასახს ასხამდნენ პარაფინს და ჭრიდნენ მიკროტომზე. რადიოავეტოგრაფზე საზღვრავდნენ ახალწარმოქმნილი რნმ-ას ლოკალიზაციას. მიღებულმა ანალიზებმა გვიჩვენეს, რომ სხვადასხვა ჩანასახოვანი ფურცელი ასინთეზირებს რნმ-ას სხვადასხვა რაოდენობას ანუ არსებობს რნმ-ას სინთეზში ქსოვილური სპეციფიკურობის განსხვავება. სხვა, უფრო პერსპექტიულ მიდგომას მიეკუთვნება ნუკლეინის მუკავების ჰიბრიდიზაციაში მოდიფიცირებული მეთოდის გამოყენება. კონკურენტული ჰიბრიდიზაციის მეთოდებში, გენის პირველად პროდუქტებს შორის მსგავსება-განსხვავება შეიძლება რაღაც ხარისხით განსაზღვრული იქნეს რაოდენობრივად.

ჩვეულებრივი ჰიბრიდიზაციის მეთოდის დროს, რადიაქტიური რნმ-ას ინკუბაციას ახდენენ დნმ-ასთან ერთად, მაგრამ ჰიბრიდიზაციისას ინკუბაცია ხდება კონკრეტული ანუ ნიშანდებულ რნმ-ას მზარდ რაოდენობასთან ერთად. თუ ნატივური რნმ შეიცავს ისეთ ნუკლეოტიდურ თანმიმდევრობას, რომელიც მსგავსია რადიაქტიური რნმ-ას თანმიმდევრობისა, მაშინ ის იქნება კონკრეტული დნმ-ას მატრიცის ადგილი. სხვა სიტყვებით რომ ვთქვათ, ინკუბაციურ ნარევეში კონკრეტული რნმ-ას რაოდენობის გაზრდასთან ერთად მცირდება ნიშანდებულ ჰიბრიდული მოლეკულების წარმოქმნა. თუ ნატივური რნმ მცირედ ჰგავს ან საერთოდ არ ჰგავს მონიშნული რნმ-ას ნუკლეოტიდურ თანმიმდევრობას, მაშინ ნატივური რნმ-ას დიდი რაოდენობაც კი არ იმოქმედებს წარმოქმნილი ნიშანდებულ ჰიბრიდული მოლეკულების რაოდენობაზე. მაშასადამე, კონკურენტულის ხასიათი რაღაც თვალსაზრისით დამოკიდებულია რნმ-ას მოლეკულების მსგავსებაზე.

თავგებზე ატარებდნენ შემდეგ ცდებს: შეჰყავდათ რნმ-ას ნიშანდებულ წინამორბედი და შემდეგ ელენთის, ღვიძლის, თირკმლის სხვადასხვა ქსოვილიდან გამოყოფდნენ სინთეზირებულ რნმ-ას. იმ ცხოველთა ქსოვილიდან, რომელშიც არ იყო შეყვანილი რადიაქტიური წინამორბედი, გამოყოფდნენ რნმ-ას კონკრეტული ნატივური რნმ-ას მისაღებად. შემდეგ ახდენდნენ თირკმლიდან აღებული რადიაქტიური რნმ-ას ჰიბრიდიზაციას დნმ-თან, სხვადასხვა ქსოვილიდან აღებული ნატივური რნმ-ას მზარდი რაოდენობის თანხლებით. აღმოჩნდა, რომ თირკმლის რნმ არის ყველაზე ეფექტური კონკურენტი თირკმლის მონიშნული რნმ-ასა და დნმ-ას ჰიბრიდიზაციის რეაქციაში. ღვიძლის რნმ ნაკლებად ეფექტურია, ისე, როგორც ელენთის რნმ. არსებული მონაცემებიდან ჩანს, რომ ამ ქსოვილებში არ სინთეზირდება რნმ-ას იდენტური

ნაკრები, არამედ ვლინდება გენთა დიფერენცირებული აქტივობა. მიუხედავად იმისა, რომ ამ ქსოვილებში ტრანსკრიბირებული მატრიცული რნმ-ას მოლეკულების ბუნება ნაკლებადაა შესწავლილი, ეს დაკვირვება ეთანხმება კარგად დადგენილ ფაქტს, რომ სხვადასხვა ტიპის უჯრედებში განსხვავებულია ფერმენტთა შემცველობა.

ამრიგად, ნუკლეინის მჟავებისა და ცილების დონეზე ჩატარებული გამოკვლევების შედეგები გვიჩვენებს, რომ გენის დიფერენცირებული აქტივობა საფუძვლად უდევს უჯრედის სპეციალიზაციას.

## თავი V.

### გენთა დიფერენცირებული აქტივობა: ცილის სინთეზი

როდესაც განვიხილავდით რნმ-ას სინთეზს, როგორც გენის აქტივობის კრიტერიუმს, ჩვენ ვახსენეთ ის სირთულეები, რომლებიც გვხვდება მეტაბოლიზმის დონეზე გენის აქტივობის შესწავლისას. საქმე ეხება სხვადასხვა სახის რნმ-ას მოლეკულის ფიზიოლოგიური ფუნქციის განსაზღვრას, რომელიც სინთეზირდება უჯრედული დიფერენცირების ცალკეულ ეტაპზე. ამ სირთულეების გამო მრავალი მკვლევარი მიიჩნევს, რომ საჭიროა გენის აქტივობის შესწავლა ცილის სინთეზის დონეზე. რაც შეეხება ცილების, კერძოდ კი ფერმენტების როლს უჯრედის დიფერენცირებული მდგომარეობის შესასწავლად, საკმაოდ კარგადაა გარკვეული. მიუხედავად იმისა, რომ ცილის სინთეზი შორსაა გენის პირველადი აქტივობის გამოვლენისაგან, ის მაინც ითვლება უჯრედული დიფერენცირების გენეტიკური კონტროლის მოსახერხებელ მაჩვენებლად.

სხვადასხვა ტიპის უჯრედები განსხვავდებიან ცილის შედგენილობით: ან ერთი და იმავე ცილის სხვადასხვა თანაფარდობით, ან მათში ერთდროულად სხვადასხვა ცილის არსებობით. ფერმენტების აქტივობაზე მსჯელობენ ცილის რაოდენობის მიხედვით. იმის შემდეგ, რაც სინთეზირდება ფერმენტის მოლეკულა, ის სხვადასხვა დროის მანძილზე შეიძლება იმყოფებოდეს არააქტიურ მდგომარეობაში.

მაშასადამე, უჯრედში ფერმენტთა აქტივობა ეფექტურად რეგულირდება გენის ტრანსკრიპციის, რნმ-ას ტრანსლაციის და თვით ფერმენტის ფუნქციის დონეზე. ცალკეული ცილების რაოდენობის რეგულირების მოვლენის განსაზღვრა რთულია, ამიტომაც გენის აქტივობის შესასწავლად პირველ ნაბიჯს წარმოადგენს მთელ ჩანასახში ცილის სინთეზის სიჩქარის განსაზღვრა. ამ მხრივ დაწვრილებით იქნა შესწავლილი ზღვის ზღარბის ჩანასახი.

#### ცილის სინთეზი ზღვის ზღარბის ჩანასახის ადრეულ განვითარებაში

ქვემოთ აღნიშნულ ცდაში ზღვის ზღარბის კვერცხისა და ჩანასახის ინკუბაციას ახდენდნენ განვითარების სხვადასხვა სტადიაზე ზღვის წყალში, რადიაქტიური ამინომჟავათი. ნიშანდებული ამინომჟავები შეიძლება დამატებული იქნეს დაკვირვების მთელ პერიოდში ან დროის მცირე მონაკვეთში ცილის სინთეზის სიჩქარის განსაზღვრისას. მე-3 ნახატზე ნაჩვენებია ასეთი ცდის შედეგები, რომელიც ჩატარებული იქნა ზღვის ზღარბის სახეობის – *Arbacia punctulata*-ს ჩანასახზე. განვითარების სხვადასხვა სტადიაზე ახდენდნენ ჩანასახების ინკუბაციას ნიშნდებული ამინომჟავათი 1 საათის განმავლობაში. შემდეგ ამინომჟავების ჩართვას თრგუნავდნენ ტემპერატურის დაწვეით, ახდენდნენ ჩანასახის ჰომოგენიზაციას და მაკრომოლეკულებს გამოყოფდნენ გელფილტრაციისა და

მეავას დალექვით ( ამ მეთოდით შესაძლებელია მოლეკულის დაყოფა ზომების შესაბამისად).

მიღებული მაკრომოლეკულის ფრაქციაში საზღვრავდნენ ცილის რაოდენობას და მის რადიაქტიურობას სწავლობდნენ დალექილი ცილის ხვედრითი წონის დამოკიდებულებას განვითარების იმ სტადიასთან, რომელზედაც ჩანასახებში შეჰყავდათ ამინომჟავები გარკვეული დროის შუალედებით (ნახ.3).

ამ ცდის შედეგებმა ნათლად გვიჩვენეს, რომ ცილებში ამინომჟავების ჩართვის სიჩქარე იცვლება განვითარების პროცესის მიხედვით, კერძოდ, ის ტოლია 0-ის განაყოფიერების დროს და განაყოფიერებიდან 3-4 საათის შემდეგ იზრდება რამდენიმე ასეულით, მერე ცოტათი მცირდება და კვლავ აღდგება ჩანასახის გასტრულაციის პერიოდში.

### სინთეზის სიჩქარის შეცვლა: ფაქტი თუ არტეფაქტი

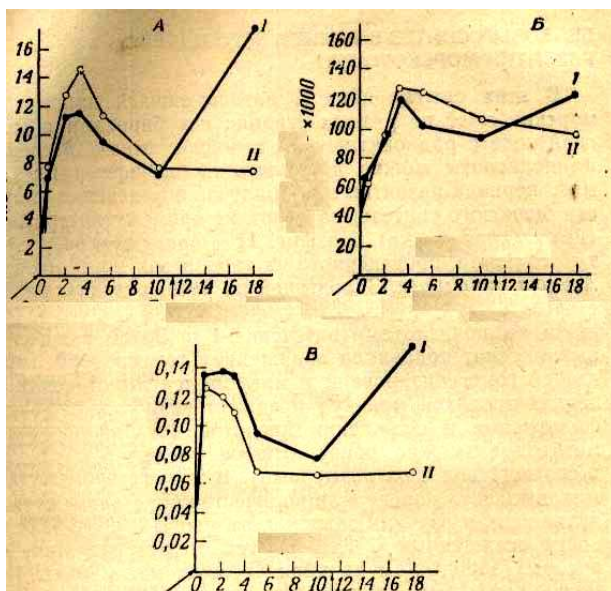
ზღვის ზღარბებზე ჩატარებული ცდების შემდეგ გამოითქვა სამი საპირისპირო მოსაზრება: I – ცდებში ამინომჟავების ჩართვის სიჩქარის ცვალებადობა შეიძლება განპირობებული იყოს ჩანასახის უჯრედის მიერ ნიშანდებული ამინომჟავების განსხვავებული შტანთქმით;

II – განვითარების პროცესში შეიძლება იცვლებოდეს ამინომჟავების ფონდის შედგენილობა და მოცულობა;

III – ჩანასახის განვითარების პროცესში შეიძლება იცვლებოდეს მეტაბოლური აქტივობის დონე, რაც თავის მხრივ, გამოიწვევს ცილის სინთეზის სიჩქარის ცვლილებას.

ყველა ეს მოსაზრება დატოვებული იქნა უყურადღებოდ, თუმცა როგორც ცნობილია, ჩანასახის განვითარების ადრეულ სტადიაზე ამინომჟავების შთანთქმა ძლიერ ცვალებადობს. მაგრამ არ შეიძლება მხოლოდ ამ ცვლილებებს მივაკუთვნოთ ცილებში ამინომჟავების ჩართვის ინტენსივობა. სხვა მეთოდითაც შეიძლება იმის დამტკიცება, რომ ჩანასახში ამინომჟავების შეღწევადობა, მაშინაც კი, თუ ხდება ამინომჟავების სხვადასხვა რაოდენობით შთანთქმა, არ შეიმჩნევა სინთეზის სიჩქარის ცვლილება (ნახ.3). ერთ-ერთი ასეთი მეთოდის შემთხვევაში ამინომჟავათა ფონდს წინასწარ “დამუხტავენ” ნიშანდებული ამინომჟავებით, იქ სადაც ამინომჟავები ახდენენ ზღვის ზღარბის სხეულის ღრუს ინიცირებას. ამგვარად, კვერცხის ამინომჟავათა ფონდი ნიშანდებული რჩება განაყოფიერებამდე კარგა ხნის განმავლობაში. ნიშანდებული ცილების რაოდენობა, რომელიც სინთეზირდა ასეთ გაუნაყოფიერებელ კვერცხში, უმნიშვნელო იყო მიუხედავად იმისა, რომ კვერცხში ხვდებოდა ნიშანდებული ამინომჟავების დიდი რაოდენობა. კვერცხში, რომელიც შეიცავდა ნიშანდებულ ამინომჟავებს, განაყოფიერების შემდეგ სწრაფად ხდებოდა ცილების ჩართვა.

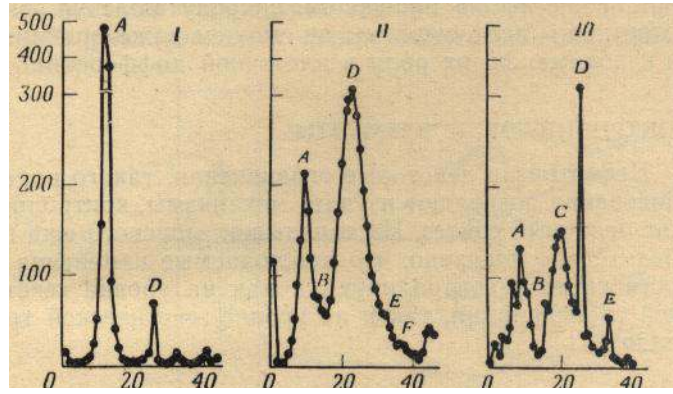
მეორე მოსაზრების უარყოფისათვის აუცილებელი იყო თავისუფალი ამინომჟავების ფონდის მოცულობის განსაზღვრა, რისთვისაც ახდენდნენ განვითარების სხვადასხვა სტადიაზე თავისუფალი ამინომჟავების ექსტრაგირებას და საზღვრავდნენ მის ფარდობით რაოდენობას ავტომატურ ამინომჟავურ ანალიზატორს. დადგინდა, რომ ამინომჟავათა ფონდის მოცულობის ცვლილება, მათ შორის ცილებში ამინომჟავების ჩართვა, არ არის აღნიშნულ ცვლილებათა მიზეზი. ამ ცდის შედეგები მოცემულია 1-ლ ცხრილში, სადაც ჩანს, რომ ფონდში ზოგიერთი ამინომჟავის შედგენილობა იცვლება 4-15 სთ განვითარების პერიოდში.



**ნახ. 3. ცილის სინთეზი ზღვის ზღარბის განვითარების სხვადასხვა სტადიაზე**

ყველაზე რთულია მესამე მოსაზრების უარყოფა. ჩატარებული იქნა ცდა იმის შესახებ, რომ დაედგინათ, თუ რა სახის ცილები სინთეზირდება განვითარების სხვადასხვა სტადიაზე. თუ ცილის სინთეზის სიჩქარის სხვაობა განპირობებულია ნივთიერებათა ცვლის ინტენსივობის საერთო ცვალებადობით, მაშინ მოსალოდნელი იქნებოდა ყველა სახის ცილის სინთეზის სიჩქარის ცვლილება თანაბარი ხარისხით, რაც არ შეიმჩნევა. თუ მოვახდენთ ნიშანდებული იმპულსური ჩანასახიდან ხსნადი ცილების ექსტრაგირებას და დავყოფთ მათ ქრომატოგრაფის მეშვეობით, მაშინ განვითარების ნებისმიერ სტადიაზე შეიმჩნევა რამდენიმე პიკი. მე-4 ნახატიდან ჩანს, რომ განვითარების პირველ საათებში ცილის განვითარება წარმოდგენილია პიკით-A, რომელიც სინთეზირდება დიდი რაოდენობით, ვიდრე მეორე ცილა, რომელსაც შეესაბამება პიკი-მ. 8 საათის შემდეგ კი ხდება პირიქით - ცილა მ სინთეზირდება უფრო დიდი რაოდენობით, ვიდრე ცილა A. ყოველივე ეს ნათლად გვიჩვენებს, რომ ცილის სინთეზის სიჩქარის ცვლილება არ განისაზღვრება მეტაბოლიზმის საერთო დონით.

მაშასადამე, განვითარების პროცესში ცილის სინთეზის სიჩქარე ნამდვილად ცვალებადობს. გარდა ამისა, სხვადასხვა სტადიაზე სინთეზირდება არა მარტო სხვადასხვა რაოდენობის ცილა, არამედ სხვადასხვა სახის ცილა ეს კარგად მოჩანს მე-4 ნახატზე, სადაც ნაჩვენებია ცილის ის სახეები, რომლებიც მიღებული იქნა ჩანასახში განაყოფიერებიდან 18 საათის შემდეგ ერთსაათიანი იმპულსური ნიშნის შეყვანის შედეგად. ამ შემთხვევაში გამოვლინდა ხელახლა სინთეზირებული ცილების 5 მკვეთრად განსხვავებული პიკი. ჩატარებულ ანალიზს გააჩნია ერთი სერიოზული ნაკლი, რომელიც აუცილებლად უნდა იქნეს გათვალისწინებული მიღებული შედეგების ბიოლოგიური შეფასებისას. კერძოდ, უცნობია ამ ცილების ზუსტი მოლეკულური აგებულება და როლი მეტაბოლიზმის პროცესში; გაურკვეველია, რა როლს ასრულებენ ისინი განვითარების პროცესში, არიან თუ არა ისინი ფერმენტული ან სტრუქტურული ცილები?

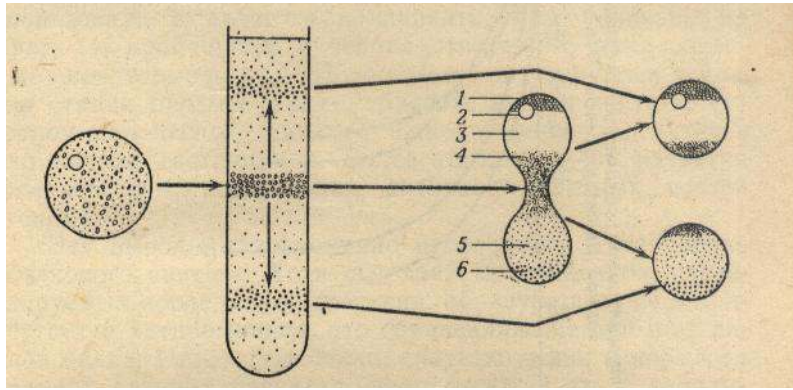


**ნახ. 4. სინთეზირებული ცილის ფორმები ზღვის ზღარბის განვითარების სხვადასხვა სტადიაზე. I - განვითარებიდან 1 სთ-ის შემდეგ; II-8სთ-ის, შემდეგ, III-18სთ-ის შემდეგ.**

მაკონტროლებელი ელემენტები გამოკვლევები საშუალებას გვაძლევს, შევისწავლოთ ცილის სინთეზის მაკონტროლებელი მექანიზმები. ზღვის ზღარბის ჩანასახის შესწავლისას დამტკიცებული იქნა, რომ ცილის სინთეზის სიჩქარის ცვალებადობა კონტროლდება როგორც გენეტიკური ტრანსკრიპციის, ასევე გენეტიკური ტრანსლაციის დონეზე.

### დიფერენცირებული ტრანსკრიპცია

ცილის სინთეზზე გენთა ტრანსკრიპციის ბლოკირების გავლენის შესწავლით დადგენილი იქნა, რომ გენების ტრანსკრიპციის ბლოკირება შეიძლება რამდენიმე ხერხით: მაგალითად, კვერცხიდან ბირთვის ამოცლა იმ მეთოდით, რომელიც შემუშავებული იქნა 30 წლის წინათ. თუ მოვახდენთ ზღვის ზღარბის გაუნაყოფიერებელი კვერცხის ცენტრიფუგირებას ისეთ არეში, რომლის სისქე დაახლოებით კვერცხის სისქის ტოლია, ისინი ჯერ გაიჭიმებიან, ხოლო შემდეგ იყოფიან ორ ნაწილად (ნახ.5) რომელთაგან ერთი შეიცავს ბირთვის. ამ მეთოდის მცირედი მოდუფიკაცია საშუალებას იძლევა, კვერცხის ეს ორი ტიპის ფრაგმენტი მიღებული იქნეს დიდი რაოდენობით. ასეთი ფრაგმენტების განვითარება შეიძლება მოვახდინოთ ქიმიური აგენტების, მაგალითად, ზეთისხილის მუავას მოქმედებით, რომელიც იწვევს აგრეთვე გაუნაყოფიერებელი კვერცხის პართენოგენეზურ განვითარებას. კვერცხის აქტივაციის პირველ ნიშანს წარმოადგენს გაუნაყოფიერებელი გარსის წარმოქმნა, რომელიც ნორმალურად ვითარდება კვერცხის განაყოფიერების შემდეგ, ხოლო ამის შემდეგ ხდება კვერცხის ან მისი ფრაგმენტის დანაწევრება, რის შედეგადაც ვითარდება ჩანასახის ორი სახე: I-დედისეული ბირთვით, II-უბირთვოდ. მოცემულ ცდაში საინტერესოა უბირთვო ფრაგმენტები. ისინი შეიძლება განვითარდნენ ჩანასახის ბლასტულას მსგავსად, რომელიც შედგება უბირთვო უჯრედისაგან. როდესაც იკვლევდნენ ასეთ უბირთვო ჩანასახში ცილებში ამინომუავების ჩართვის საკითხს, აღმოჩნდა, რომ ცილის სინთეზის სიჩქარე მკვეთრად გაიზარდა აქტივაციის შემდეგ, ისევე როგორც ნორმალური განვითარების შემთხვევაში. ეს ფაქტი გვიჩვენებს, რომ ბირთვული ინფორმაციის ტრანსკრიპცია არ წარმოადგენს აუცილებლობას განაყოფიერების შემდეგ, ცილის სინთეზის დასაწყისში სიჩქარის გაზრდისათვის. მაგრამ ეს არ შეიძლება ჩაითვალოს დამტკიცებულად, რამდენადაც კვერცხში დნმ გვხვდება არა მარტო ბირთვში, არამედ ციტოპლაზმაშიც.

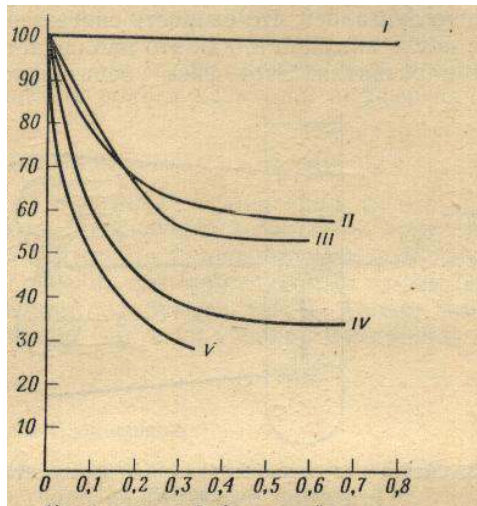


**ნახ. 5. ზღვის ზღარბის კვერცხის უბირთვო ფრაგმენტების მიღების მეთოდი.**  
 1- ცხიმოვანი ქული; 2 - ბირთვი; 3. გამჭვირვალე ფენა; 4. მიტოქონდრია;  
 5. ყვითრის მარცვლები; 6. პიგმენტები.

გენების ტრანსკრიპციის ბლოკირება ეფექტურად შეიძლება ანტიბიოტიკ აქტინომიცინის საშუალებით. ცნობილია, რომ აქტინომიცინის მოლეკულა დნმ-ას გუანინთან ერთად ქმნის კომპლექსს და ეფექტურად მოქმედებს რნმ-აში გენეტიკური ინფორმაციის ტრანსკრიპციაზე. როგორც მოსალოდნელი იყო უმაღლესი ორგანიზმების უჯრედთა დამუშავება ამ ანტიბიოტიკით იწვევს მეტაბოლური პროცესების მკვეთრ დარღვევას. აქტინომიცინი განაყოფიერების შემდეგ არ ზემოქმედებს ცილის სინთეზის სიჩქარის გაზრდაზე. ამავე დროს გასტრულაციის წინა სტადიაზე აქტინომიცინის მონაწილეობისას არ ხდება ცილის სინთეზის სიჩქარის გაზრდა. ამ შედეგების ახსნის რამდენიმე შესაძლო ვარიანტი არსებობს. უფრო ცხადი ხდება დასკვნა იმის შესახებ, რომ განაყოფიერების შემდეგ ცილის სინთეზისათვის არ არის აუცილებელი რნმ-ას სინთეზი, მაგრამ აუცილებელია გასტრულაციის წინამორბედი სტადიისათვის. შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ ნორმალური განვითარებისას გასტრულაციის დაწყებამდე საერთოდ არ ხდება რნმ-ას სინთეზი. არ იქნება სწორი, თუ ასეთ დასკვნას გავაკეთებთ მხოლოდ აქტინომიცინის ცდის საფუძველზე, მითუმეტეს მაშინ, როდესაც არსებობს ექსპერიმენტული მონაცემები, რომლებიც გვიჩვენებენ, რომ რნმ-ას სინთეზი ხდება ადრეულ სტადიაზე, მაგალითად, 4 ბლასტომერის სტადიაზე. ამ ადრეულ სტადიაზე სინთეზირებული რნმ-ას ნაწილი ნუკლეოტიდური შემადგენლობით დნმ-ას მსგავსია, რის გამოც თვლიან, რომ ეს არის მატრიცული რნმ.

აღნიშნული ჰეტეროგენური რნმ ჰიბრიდიზირდება დნმ-ას მნიშვნელოვან ფრაქციასთან, რის გამოც ის შეიძლება განხილული იქნეს როგორც მატრიცული რნმ. ამ რნმ-ას ჰეტეროგენურ ბუნებას სწავლობდნენ მოლეკულური ჰიბრიდიზაციის ცდების მეშვეობით, ცდებს ატარებდნენ ზღვის ზღარბის ჩანასახიდან აღებული რადიაქტიური რნმ-ას ექსტრაგირებით პრიზმის სტადიაზე. მოუნიშნავ რნმ-ას, რომელიც მიღებული იყო ჩანასახის სხვა სტადიებიდან, იყენებდნენ კონკურენტის როლში, რაც ნაჩვენებია მე-6 ნახატზე.

დანაწევრებადი და გაუნაყოფიერებელი კვერცხი შეიცავს რნმ-ას სხვადასხვა ფორმას, რომელიც სინთეზირდება პრიზმის სტადიაზე. ამგვარად, შეიძლება ჩაითვალოს რომ ზღვის ზღარბის ჩანასახის გენომი სრულიად არააქტიურია გასტრულაციის დაწყებამდე. გარდა ამისა, განვითარების პროცესში იცვლება გენომის სხვადასხვა ნაწილის ფარდობითი აქტივობა.

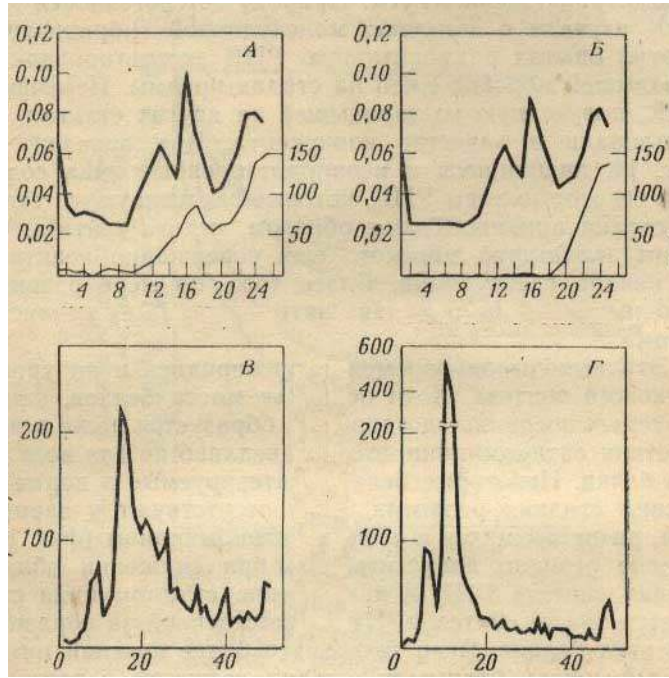


**ნახ. 6. პეტეროგენური რნმ – სინთეზირებული ზღვის ზღარბის განვითარების სხვადასხვა სტადიაზე. I – ბაქტერიული რნმ, II – ბლასტულის რნმ, III – გაუნაყოფიერებელი კვერცხის რნმ, IV – გასტრულის რნმ, V. – ჩანასახის რნმ.**

აღნიშნული დასკვნები შემოწმდა ცილის სინთეზის დონეზე მიუხედავად იმისა, რომ ცილის ძირითადი მასა წარმოიქმნებოდა უჯრედში აქტინომიცინის არსებობის დროს, ეს ყველა ცილის შემთხვევაში არ შეიმჩნეოდა. ზოგიერთი ცილა, რომელიც განვითარების ადრეულ სტადიაზე სინთეზირდებოდა ნორმალური რაოდენობით, არ გვხვდებოდა იმ ჩანასახში, რომელიც ვითარდებოდა აქტინომიცინის არეში (ნახ.7) სავსებით დასაშვებია, რომ რნმ-ას სინთეზის საერთო დონის დაქვეითებისას, აქტინომიცინის მონაწილეობით, ქვეითდება აგრეთვე იმ მატრიცული რნმ-ას სინთეზი, რომელიც პასუხისმგებელია ამ ცილების წარმოქმნაზე. ცხადია ისიც, რომ გასტრულაციის სტადიაზე ცილების გვიანი ინტენსიური სინთეზი, დამოკიდებულია რნმ-ას სინთეზზე, აქტინომიცინი ეფექტურად ბლოკავს ამ სინთეზს.

აღნიშნული მონაცემების საფუძველზე შეგვიძლია გავაკეთოთ შემდეგი დასკვნები, რომ მრავალი ცილის სინთეზი ზღვის ზღარბების ჩანასახში გასტრულაციის პერიოდში განისაზღვრება შესაბამისი რნმ-ას სინთეზით, მაგრამ ცილის სინთეზი განაყოფიერების დამთავრების შემდეგ, არ არის დამოკიდებული ახალი რნმ-ას სინთეზზე. ეს ბოლო ფაქტი მეტყველებს იმაზე, რომ განაყოფიერების შემდეგ წარმოშობილი ცილები სინთეზირდებიან რნმ-ას მატრიცის წინამორბედზე, რომელიც მდებარეობს კვერცხში და არ მონაწილეობდა ცილის ადრეულ სინთეზში.

ცილის სინთეზის პროცესის მიმდინარეობა შესწავლილი იქნა შემდგომ სხვა ორგანიზმებშიც. კერძოდ, ცილის სინთეზის სინჯარის ცვალებადობა შემჩნეული იქნა დროზოფილას განვითარების ციკლში, ბაყაყის განვითარების ადრეულ ემბრიონულ პერიოდში, რის შედეგადაც დადგინდა, რომ სხვადასხვა ორგანიზმებში ჩანასახის განვითარების პროცესში მნიშვნელოვნად ცვალებადობს გენის აქტივობა.



ნახ. 7. აქტინომიცინ – D-ს მოქმედება ცილის სინთეზზე ზღვის ზღარბის ჩანასახში, A და B-საკონტროლო სინთეზი; C და D- აქტინომიცინის ზემოქმედება.

ამინომჟავების შედგენილობა ზღვის ზღარბების განვითარების პერიოდში  
ცხრილი 1.

ამინომჟავები	რაოდენობა მკმლ-ში 1 მლნ. ჩანასახზე		
	დაყოფა (4სთ)	ბლასტულა (9 სთ)	მეზენქიმური ბლასტულა (13სთ)
ლიზინი	1,87	1,96	1,76
ჰისტიდინი	ნაკვალევის სახით	ნაკვალევის სახით	ნაკვალევის სახით
არგინინი	1,40	1,56	1,61
ასპარაგინი	0,40	0,22	0,19
ტრიფტოფანი	0,67	0,93	0,75
სერინი	3,26	4,84	4,46
გლუტამინი	0,67	1,21	1,06
პროლინი	132	201	214
ალანინი	151	21,6	17,6
ცისტეინი	ნაკვალევის სახით	ნაკვალევის სახით	ნაკვალევის სახით
ვალინი	0,30	0,38	0,54
მეთიონინი	0,34	0,32	0,33
იზოლეიცინი	0,24	0,30	0,36
ლეიცინი	0,43	0,46	0,55
თიროზინი	ნაკვალევის სახით	ნაკვალევის სახით	ნაკვალევის სახით
ფენილალანინი	ნაკვალევის სახით	ნაკვალევის სახით	ნაკვალევის სახით

## თავი VI ფერმენტების სინთეზი და დაშლა

ამ თავში განვიხილავთ ზოგიერთი გენის როლს ერთი სპეციფიკური ცილის სინთეზში უჯრედული დიფერენცირების დროს.

ცილებს შორის ყველაზე უკეთ შესწავლილია ჰემოგლობინი. დღეისათვის ცნობილია, რომ ამ ტეტრამერული ცილის სინთეზი კონტროლდება რამდენიმე გენით. გამოკვლევები შეჯამებული იქნა ინგრემის (1963) შრომებში. ადამიანის ჰემოგლობინის სუბერთეული კოდირდება ოთხი სხვადასხვა გენით:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , და  $\delta$ . უკანასკნელ პერიოდში დადგენილი იქნა, რომ ჩანასახის ადრეულ სტადიაში ჰემოგლობინის სინთეზში მონაწილეობს მეხუთე გენი –  $\epsilon$ . აღნიშნული გენები ფუნქციონირებენ განვითარების განსაზღვრულ სტადიაზე და მათი შეფარდებითი აქტივობა განისაზღვრება ჰემოგლობინის სხვადასხვა ტეტრამერული ფორმის შედგენილობით. ჰემოგლობინი –  $\alpha_2\gamma_2$  ახასიათებს ნაყოფს, მაგრამ ზრდასრულ ორგანიზმში მას ენაცვლება  $\alpha_2\beta_2$  და უმნიშვნელო ხარისხით  $\alpha_2\delta_2$ . ჰემოგლობინის ეს ფორმები ხასიათდებიან განსხვავებული თვისებებით, რაც განაპირობებს მათ ეფექტურ ფუნქციონირებას სპეციფიკურ არეში. დღეისათვის მრავალი ცნობაა დაგროვილი ჰემოგლობინის გენის სტრუქტურისა და ფუნქციის შესახებ.

### ლაქტადეჰიდროგენაზა

გენთა დიფერენცირებული აქტივობის შესასწავლად უჯრედული დიფერენცირების პროცესში მეორე მნიშვნელოვან ცილას წარმოადგენს ფერმენტი-ლაქტადეჰიდროგენაზა (ლდჰ). ამ ფერმენტს მრავალი წლის მანძილზე შეისწავლიდნენ ბევრ ლაბორატორიაში, რის შედეგადაც მიღებული იქნა მრავალრიცხოვანი მონაცემი ამ ფერმენტის სინთეზის მაკონტროლებელი გენის შესახებ. ლდჰ-გვხვდება როგორც ხერხემლიან, ასევე უხერხემლო ცხოველების უჯრედებში. მეტაბოლურ პროცესებში მისი როლი მდგომარეობს პირუვატისა და ლაქტატის ურთიერთგარდაქმნის რეგულაციაში. პიროყურძნის მჟავა წარმოადგენს შუალედურ პროდუქტს გლუკოზის მეტაბოლური დაჟანგვისას ნახშირორჟანგამდე და წყლამდე, რომლის დროსაც გამოთავისუფლებული ენერგია გამოიყენება სხვადასხვა მეტაბოლურ პროცესში. საჭიროა აღინიშნოს, რომ გლუკოზის მეტაბოლიზმის პროცესში რამდენიმე რეაქციის შედეგად გამოთავისუფლება ენერგია. ენერგიის გამოთავისუფლება ხდება გვიან ეტაპებზეც, მაგრამ ამ ეტაპზე მიმდინარე რეაქციებისათვის აუცილებელია ჟანგბადი. გლუკოზის მეტაბოლური დაშლა სწრაფად შეწყდება, რომ არ ყოფილიყო ფერმენტი-ლაქტადეჰიდროგენაზა.

ამგვარად, ჟანგბადის არარსებობისას წყალბადის დაჟანგვის პროცესში მთავარი არის ლდჰ. როცა ჟანგბადის რაოდენობა საკმარისია, რძის მჟავა კვლავ იჟანგება პიროყურძნისმჟავამდე, შემდეგ კი ნახშირორჟანგამდე და წყლამდე. ცხადია, რომ ეს ფერმენტი საშუალებას აძლევს უჯრედს ეფექტური ფუნქციონირებისათვის ჟანგბადის დროებითი უკმარობის დროს.

შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ ფერმენტი ლდჰ ევოლუციის პროცესში უმნიშვნელოდ შეიცვალა და ყველა ორგანიზმში აქვს ერთი და იგივე გენეტიკური საფუძველი. ექსპერიმენტით დადგინდა, რომ ლდჰ გვხვდება მრავალ მოლეკულურ ფორმაში (იზოფერმენტები) სხვადასხვა სახეობის და ერთი და იგივე ორგანიზმის სხვადასხვა ქსოვილშიც კი. ეს ტეტრამერი შედგება ერთნაირი ზომის სუბერთეულებისაგან, რომელთა მოლეკულური მასა დაახლოებით 35000-ს შეადგენს. მაშასადამე, მთელი ტეტრამერის მოლეკულური მასა ტოლია 140000-ის, რაც სავსებით დასაშვებია პოლიმერული ცილისათვის. ეს შედეგები

მიღებული იქნა შემდეგი ცდების საფუძველზე: მაგალითად, თავის ჩონჩხის კუნთებიდან გამოყოფილი ფერმენტის ფრაქციონირებას ახდენდნენ ელექტროფორეზით, სახამებლის ან აკრილამიდის გელში. ეს მეთოდი იძლევა ცილის მოლეკულების მიგრაციის საშუალებას მოლეკულური მასის მიხედვით, ელექტრული მუხტის გავლენით ცილის თითოეული მოლეკულა ლაგდება უხილავ ზოლში იმ ადგილიდან გარკვეული მანძილის დაშორებით, სადაც იქნა შეყვანილი სინჯი. გელის ბლოკი შემდეგ თავსდება საღებავში, ცალკეული სახის მოლეკულის მდებარეობის აღმოჩენისათვის. ღდჰ-საღებავი შეიცავს რძის მჟავას, აუცილებელ კოფაქტორს და ტეტრაზოლის მარილს. თუ გელში არის ღდჰ, მაშინ რძის მჟავა იჟანგება და ტეტრაზოლის მარილი აღდება ინტენსიურად შეღებილ ფორმად, რომელიც შეესაბამება ფერმენტის აქტივობის გარკვეულ მაჩვენებელს..

თავის ჩონჩხის კუნთების ჰომოგენატში ელექტროფორეზული დაყოფის შემდეგ ზიმოგრამაზე ჩნდება 5 შეღებილი ზონა. ეს ნიშნავს, რომ ყოველი ასეთი ზონა წარმოადგენს ღდჰ-ს ცალკეულ იზოფერმენტს. დღემდე შესწავლილ ძუძუმწოვრებისა და ფრინველების თითქმის ყველა ქსოვილში ნაპოვია ღდჰ-ს 5 იზოფერმენტი, რომლებიც წარმოიქმნება ორი სუბერთეულის A და B-ს ტეტრამერული კომბინაციით და, რომლის სინთეზი კონტროლდება ორი შესაბამისი გენით. სუბერთეულის ეს ორი სახე გაერთიანებულია ყველა შესაძლო ოთხ კომბინაციაში და იძლევა ღდჰ-ს 5 იზოფერმენტს. მათი ფორმულები ჩაიწერება შემდეგნაირად:

ღდჰ-1=B<sub>4</sub>; ღდჰ-2=A<sub>1</sub>B<sub>3</sub>; ღდჰ-3=A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>; ღდჰ-4= A<sub>3</sub>B<sub>1</sub>; ღდჰ-5= A<sub>4</sub>;

ღდჰ-1 განლაგებულია ანოდთან ახლოს, ღდჰ-2 კი მისი მომდევნო და ა.შ. ღდჰ-5-მდე.

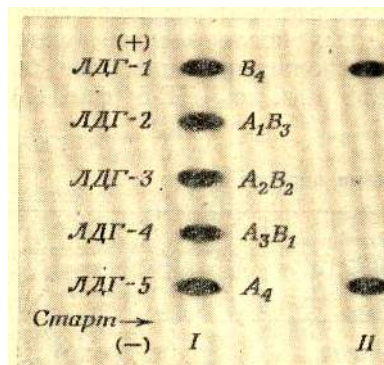
ღდჰ-5 იზოფერმენტის ტეტრამერული მოდელის შესამოწმებლად, ფერმენტს წმენდნენ და იზოფერმენტებს ერთმანეთს აცილებდნენ. ყოველივე ეს შესაძლებელია განხორციელდეს რიგი ბიოქიმიური მეთოდებით: დამარილებით, ქრომატოგრაფიით და პრეპარატიული ელექტროფორეზით. მე-2 ცხრილში წარმოდგენილია ღდჰ-ს გაწმენდის ერთ-ერთი ყველაზე მეტად გავრცელებული მეთოდი.

ლაქტადეჰიდროგენაზას გაწმენდის სქემა

ცხრილი 2.

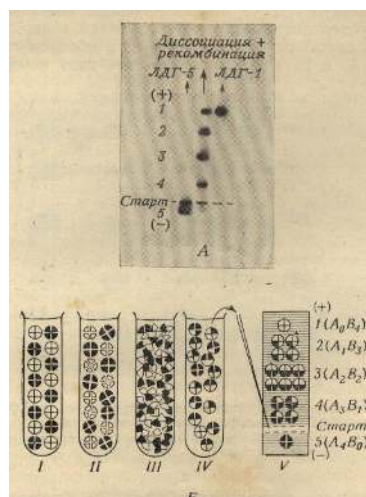
გაწმენდის ეტაპები	ფერმენტთა ჯამური აქტივობა, ერთ·10 <sup>3</sup>	ხვედრითი აქტივობა ერთ/მგ.	საერთო გამოსავალი %	გაწმენდილი ღდჰ-ს რაოდენობა %
1.ქსოვილის ექსტრაგირება ბუფერით	180,7	21,6	100	2
2.გოგირდმჟავა ამონიუმით დალექვა	129,4	28,4	72	3
3.ქრომატოგრაფია ცელულოზა D <sub>2</sub> A <sub>2</sub> -თი	53,6	144	49	15
4.ქრომატოგრაფია ცელულოზა კმ-ით	43,5	572	40	50
5.ქრომატოგრაფია ძალინ თხელი ცელულოზით კმ-ით	30,0	1021	28	80
6.გელ-ფილტრაცია სეფადექსში.	20,4	1193	19	100

შედგება მიიღება “ელექტროფორეზულად სუფთა” ლდჰ. გასუფთავებულ ლდჰ-გელის ბლოკს ელექტროფორეზის შემდეგ ღებავენ ცილის საღებავით. რის შედეგადაც ვლინდება ცილის 5 ზოლი, რომელიც შეესაბამება ლდჰ-ს 5 ფორმის მდებარეობას. თუ მოვახდენთ ასეთი სუფთა პრეპარატის ცენტრიფუგირებას საქაროზის გრადიენტში, მაშინ ცილის შთანთქმის პიკური მდგომარეობა საშუალებას მოგვცემს გამოვთვალოთ ფერმენტის მოლეკულური წონა. ის დაახლოებით შეადგენს 140000-ს, ამასთანავე, ვლინდება მხოლოდ ერთი პიკი რაც იმაზე მეტყველებს, რომ ხუთივე იზოფერმენტს აქვს ერთნაირი მოლეკულური წონა. თუ პარალელურად ჩატარებულ ცდაში პრეპარატზე ვიმოქმედებთ ისეთი აგენტით, რომელიც შლის ფერმენტის მოლეკულის სამგანზომილებიან სტრუქტურას, მაშინ მიღებული მასალის ელექტროფორეზული და სედიმენტური თვისებები განსხვავებული იქნება ფერმენტის ნატური ბუნებისაგან. მოლეკულური წონა მცირდება 35000-მდე, ცილის გამოსავლენი საღებავის მეშვეობით გელში მულავნდება არა 5, არამედ 2 ელექტროფორეზული ზოლი, რომელიც შეესაბამება ლდჰ-ს დენატურირებულ სუბერთეულებს (A და B) (ნახ.8).



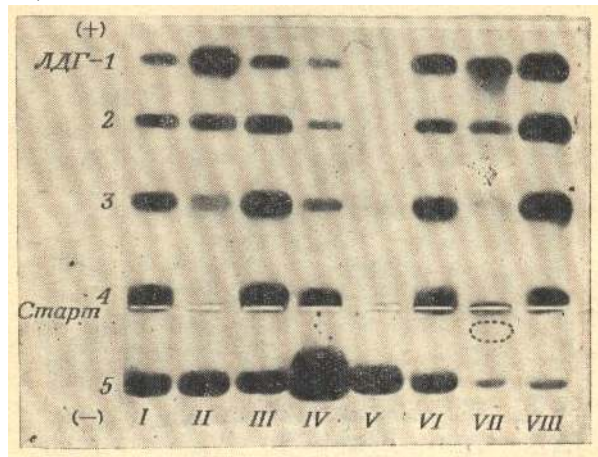
ნახ. 8. ენზიმოგრამა, რომელიც გვიჩვენებს ლდჰ იზოფერმენტების შემცველი ზოლის მდებარეობას. A და B-სუბერთეულები.

გარდა ამისა, არსებობს ლდჰ ტეტრამერის ცალკეულ სუბერთეულებად დისოციაციის მეთოდი, რომელიც არ იწვევს მისი სტრუქტურის სერიოზულ დარღვევებს. ასეთი დისოციაცია მიიღწევა ლდჰ-ის მოლეკულათა გაყინვითა და გაღობით შესაბამისი მარილის ხსნარში. სუბერთეულები ჯერ სცილდებიან ერთმანეთს, შემდეგ კი ერთდებიან შემთხვევითი თანხვედრით. ამგვარად, A4 და B4 ტეტრამერებიდან შეიძლება მივიღოთ ყველა 5 ფერმენტი ორწევრიანი განლაგებით (ნახ.9).



**ნახ. 9. ლდჰ - 1 (B4)ისა და ლდჰ - 5 (A4)-ის დისოციაციისა და რეკომბინაციის სქემა I - ნარევი (ლდჰ1+ლდჰ5); II-დისოციაცია; III და IV - შემთხვევითი რეკომბინაცია; V- ელექტროფორეზი.**

ლდჰ ერთეულების მსგავსი შემთხვევითი კომბინაციები წარმოიქმნება უჯრედში და იზოფერმენტების საბოლოო თანაფარდობა ასახავს ორი სახის სუბერთეულის თანაფარდობით შემცველობას. თუ ამ სუბერთეულთა რაოდენობა თანაბარია, მაშინ 5 იზოფერმენტის თანაფარდობა შეადგენს 1 : 4 : 6 : 4 : 1. ქსოვილის ექსტრაქტში ლდჰ 5 ძირითადი ფერმენტის შეფარდებითი შემადგენლობის განსაზღვრის შემდეგ, ცხადი ხდება, რომ მათი განლაგება არის ბინომიალური (ორწევრიანი), მაგრამ ხშირად შეიმჩნევა გადახრები თანაფარდობიდან (ნახ.10).



**ნახ. 10. ენზიმოგრამა, რომელიც გვიჩვენებს ლდჰ იზოფერმენტების განაწილებას თავის 8 სხვადასხვა ქსოვილში**

მაშასადამე, ეს ორი სუბერთეული სინთეზირდება სხვადასხვა რაოდენობით. ყოველი ტიპის ქსოვილი ხასიათდება იზოფერმენტთა თავისებური თანაფარდობით. საბოლოო შეფარდობითობა, რომელიც აღმოჩენილია ზრდასრული ორგანიზმის ქსოვილებში, წარმოადგენს იმ თანმიმდევრული ცვლილებების შედეგს, რაც თავდაპირველად შემჩნეული იქნა კვერცხში. აქედან გამომდინარე, შეიძლება შემდეგი დასკვნის გაკეთება: ყოველი იზოფერმენტი ასრულებს განსაზღვრულ როლს, როგორც ზრდასრული ორგანიზმის უჯრედებში, ისე ჩანასახის უჯრედებში დიფერენცირების სხვადასხვა სტადიაზე.

ზოგიერთი ძუძუმწოვრის კვერცხი, მაგალითად, თავგების, თავდაპირველად შეიცავს

ლდჰ-1 ტეტრამერს. ონტოგენეზის პერიოდში B-გენი უფრო აქტიურია, ვიდრე A გენი. განვითარების პროცესში B-გენი ინჰიბირდება, ხოლო A გენი აქტიურდება. თავის ჩანასახის განვითარების მე-9 დღეზე A გენის აქტიურობა უფრო მაღალია, ვიდრე B-გენისა. ფერმენტთა თანაფარდობის ლდჰ-5-ის მხარეზე გადახრის გამო. ჩანასახის შემდგომი განვითარების პროცესში, განსაკუთრებით დაბადების მომენტში და მის შემდეგ, B-გენი კვლავ აქტიურდება სხეულის მრავალ ქსოვილში, ასე რომ, ფერმენტთა თანაფარდობა კვლავ გადაიხრება ლდჰ-1-ის მხარეზე. იზოფერმენტთა თანაფარდობის ცვლილება ასახავს A და B გენის აქტივობის ცვლილებას.

სხვადასხვა ქსოვილში ლდჰ იზოფერმენტთა განაწილების შესწავლა გვიჩვენებს, რომ A და B გენის თანაფარდობითი აქტიურობა შეიძლება იცვლებოდეს დიდ ფარგლებში. გენები არა მარტო ინჰიბირდებიან ან აქტიურდებიან, არამედ

უჯრედში არის მექანიზმები, რომლებიც არეგულირებენ გენთა აქტივობის ხარისხს.

როგორც ჩანს, ლდჰ-5 იზოფერმენტი არ არის საკმარისი ორგანიზმის ყველა ტიპის სპეციალიზირებულ უჯრედთა მოთხოვნების დასაკმაყოფილებლად. ადამიანის, ძუძუმწოვრების და ფრინველების შემთხვევაში ერთი სახის სპეციალიზირებულ უჯრედს თავისი მეტაბოლური პროცესებისათვის ესაჭიროება ლდჰ-ის განსაკუთრებული სახეობა ეს არის სპერმატოციტი, რომლის წინამორბედა სპერმატოგონია. ის შედგება, ჩვეულებრივ, ლდჰ-ს A და B სუბერთეულებისაგან. სპერმატოციტების დიფერენცირების დაწყების შემდეგ A და B გამოირთვებიან და ჩაერთვება მესამე C – გენი, რომელიც განსაზღვრავს ლდჰ-ს განსაკუთრებული ფორმის სინთეზს. ტეტრამერი – C თავისი თვისებებით მკვეთრად განსხვავდება ყველა 5 იზოფერმენტისაგან, რომელიც შედგება A და B სუბერთეულებისაგან. გენი— C წარმოადგენს გენთა აქტივობის უჯრედული სპეციფიკურობის ერთ-ერთ სანიმუშო მაგალითს. ის უმოქმედოა ორგანიზმის ყველა უჯრედში, გარდა I რიგის სპერმატოციტებისა, რომელშიც ის მხოლოდ რამდენიმე საათით ჩაერთვება. ეს დასკვნა გაკეთებული იქნა მტრედებზე ჩატარებული გენეტიკური გამოკვლევების საფუძველზე, რომელთა ნაწილი ჰეტეროზიგოტურია C ლოკუსის მიხედვით. ასეთ მტრედებს ელექტროფორეზული დაყოფის შედეგად უვლინდებათ 5 იზოფერმენტი, რომელიც შედგება მუტანტური და ნორმალური C სუბერთეულისაგან. სათესლის ჰომოგენატში 5 იზოფერმენტის თანაფარდობა უახლოვდება ბინომინალურ დაყოფას  $1 : 4 : 6 : 4 : 1$ , რაც გვიჩვენებს, რომ ორივე ალელი ფუნქციონირებს ერთდროულად, ერთსა და იმავე უჯრედში, თანაბარი ინტენსივობით. I რიგის სპერმატოციტის გაყოფის შემდეგ წარმოიქმნება II რიგის სპერმატოციტი, C გენი კი გამოირთვება. საპირისპირო შემთხვევის დროს მიმდინარე რედუქციული დაყოფის შედეგად 5 იზოფერმენტის თანაფარდობა, რომელიც შედგება C სუბერთეულისაგან, არ იქნება ბინომინალური დაყოფის შესაბამისი, არამედ გადაიხრება დიდი რაოდენობის ჰომოპოლიმერების მხარეზე. გენი—C აღმოჩენილი იქნა მრავალ ძუძუმწოვარსა და ფრინველებში, მაგრამ არ გვხვდება ცივისისხლიან ხერხემლიანებში.

მაშასადამე, თბილსისხლიან ხერხემლიანებში არსებობს სამი გენი, რომლებიც განსაზღვრავენ ლდჰ-ას სინთეზს. სამი ან მეტი გენი გვხვდება თევზებშიც, რომლებიც კოდირებულია ლდჰ-ის სუბერთეულებით. მრავალ თევზს ბადისებურ (თვალის გარსის) და ტვინის უჯრედებში აღენიშნებათ ლდჰ-ს დამატებითი იზოფერმენტები. პოლიპეპტიდი ლდჰ, რომელიც კოდირებულია E გენით, გვხვდება მხოლოდ ზრდასრული ორგანიზმის უჯრედებში და არ წარმოიქმნება ჩანასახის უჯრედებში. C გენის მსგავსად, რომელიც ძუძუმწოვრებისა და ფრინველების სპერმატოციტებშია, E გენი ერთვება განვითარების განსაზღვრულ ეტაპზე და მხოლოდ ზოგიერთი ტიპის უჯრედში. პოლიპეპტიდი, რომელიც კოდირებულია E გენით, წარმოქმნის E<sub>4</sub> ტეტრამერს და პოლიმერიზდებიან A და B სუბერთეულებთან, რის შედეგადაც წარმოქმნიან იზოფერმენტების დამატებით ჯგუფს.

გარდა ამისა, ზოგიერთი სახეობის თევზში A და B სუბერთეულები არ პოლიმერიზდებიან, რის შედეგადაც არ წარმოქმნიან A და B ჰეტეროპოლიმერებს. E სუბერთეულის მონაწილეობისას შესაძლებელი ხდება ისეთი ტეტრამერების წარმოქმნა, რომელიც შეიცავს როგორც A და B, ისე E სუბერთეულებს.

ამრიგად, E გენის აქტივაციის კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ ამ სახეობის თევზებში მნიშვნელოვნად იზრდება იზოფერმენტების მრავალფეროვნება. ჯერჯერობით უცნობია, ლდჰ-ს იზოფერმენტთა ასეთ დიდ ნაკრებს აქვს თუ არა მნიშვნელობა უჯრედის ნორმალურ ფიზიოლოგიურ მოქმედებაში. ამ უჩვეულო ფერმენტების მნიშვნელოვან როლზე, დიფერენცირებისა და სპეციალიზირებული ნერვული უჯრედების ცხოველყოფილების პროცესზე მიუთით-

თებს E იზოფერმენტის ფართო გავრცელება სხვადასხვა სახეობის თევზში.

ლდჰ-ს სხვადასხვა გენის ამორჩევითი აქტივობა განისაზღვრება ციტოპლაზმის ქიმიური შედგენილობით. თავის მხრივ, ციტოპლაზმაზე მოქმედებენ ლდჰ-ს ამა თუ იმ სუბერთეულის სინთეზის მარეგულირებელი გენები. აღწერილი იქნა მუტანტური გენი, რომელიც არეგულირებს B სუბერთეულის სინთეზს თავგების ერთორციტებში. ჩვეულებრივი გენი-B აქტიურია თავგის ყველა უჯრედში, მაგრამ მუტანტური გენის თავგების ერთორციტებში B გენის აქტივობა დათრგუნულია. ამ უჯრედებში დათრგუნული B გენის დანახვა შესაძლებელია გენეტიკური მეთოდებით. განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ის, რომ ამ გენი-რეგულატორების აქტივობა შემოიფარგლება ერთი ტიპის უჯრედებით-ერთორციტებით და შესაბამისად, განპირობებულია მაღალსპეციალიზებული უჯრედული გენოტიპით. მაშასადამე, გენი-რეგულატორები და სტრუქტურული გენები ააშკარავენ უჯრედის სპეციფიკურობას.

ბაქტერიული უჯრედისაგან განსხვავებით, ხერხემლიანთა ხანგრძლივ სიცოცხლისუნარიან უჯრედებში ცილის მოლეკულების ნაკრები ყოველ სტადიაზე განისაზღვრება არა მარტო სინთეზით, არამედ დაშლითაც, ამიტომ ლდჰ-იზოფერმენტების ნაკრები უჯრედში განპირობებულია სინთეზისა და დაშლის პროცესის წონასწორობით. რამდენადაც იცვლება უჯრედული დიფერენცირების პროცესში იზოფერმენტების თანაფარდობა, ამდენად უნდა მოხდეს იმ იზოფერმენტების არჩევითი მოცილება, რომელიც უჯრედს აღარ ესაჭიროება. მიღებული იქნა მონაცემები ასეთი დიფერენცირებული დაშლის არსებობაზე.

რადიაქტიური იზოტოპების გამოყენებით თავგებზე ჩატარებული ცდებით ნაჩვენები იქნა, რომ ყოველი ტიპის უჯრედს ახასიათებს ლდჰ-5 დაშლის სიჩქარის თავისებურება (ცხრილი 3). დამახასიათებელია, ასევე, სინთეზის საკუთარი სიჩქარე, რომელიც დამოკიდებულია გენთა აქტივობის დონეზე.

ლდჰ-5 მეტაბოლიზმი თავგის ქსოვილებში

ცხრილი 3.

ქსოვილი	პიკომოლის სინთეზი (სუტკ.სთ)	დეგრადირებული ლდჰ რაოდენობა 1 სუტკ-ში.	1გქსოვილზე რაოდ.მკგ-ში.	სიცოცხლის ხანგრძლ.სუტკ.
გულის კუნთი	15,4	0,399	5,4	1,6
ჩონჩხის კუნთი	31,0	0,018	240,0	31,0
ღვიძლი	65,0	0,041	224,0	16,0

სინთეზი ანალოგიურია 0-ის მაშინ, როცა ლდჰ მოლეკულის დაშლა არის I რიგის რეაქცია. ლდჰ-ს სტაციონარული დონე ნებისმიერ უჯრედში შეიძლება იყოს მომატებული ან შემცირებული, თუ იცვლება სინთეზის ან დაშლის სიჩქარე. ორივე პროცესის სიჩქარე შეიძლება იცვლებოდეს დიდ დიაპაზონში და დამოკიდებულია უჯრედის დიფერენცირების ხარისხზე.

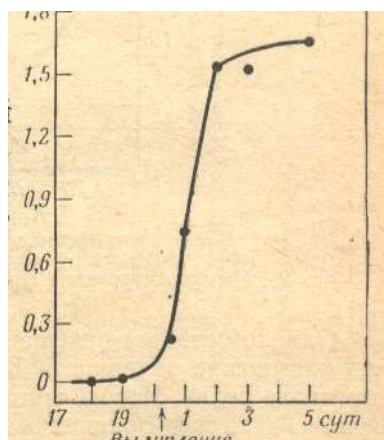
ლაქტადეჰიდროგენაზას შესწავლის საფუძველზე ცხადი გახდა, რომ გენი-რომელიც პასუხისმგებელია რომელიმე ტიპის ცილის სინთეზზე, უნდა ჩაერთოს უჯრედში სინთეზის დაწყებამდე. ამასთანავე, თვით გენის აქტივობის პროდუქტი

შეიძლება დაიშალოს სხვადასხვა სიჩქარით. თანამედროვე გენეტიკის ერთ-ერთ მთავარ კითხვას წარმოადგენს იმის გარკვევა, ხორციელდება თუ არა გენის აქტივობის პირველადი რეგულაცია პრინციპით “ყველაფერი ან არაფერი”. ე.ი. გენის შემდგომი აქტივობის მოდულაცია ხორციელდება განსაკუთრებული მექანიზმის მეშვეობით. მათი აქტივობის ხარისხს განსაზღვრავს პირველადი აქტივობის მექანიზმი ან გენთა ინჰიბირება. ამ საკითხის გადაწყვეტაში შეიძლება მნიშვნელოვანი როლი შეასრულოს ფერმენტმა ლაქტადეჰიდროგენაზამ, თუმცა ზოგიერთი სხვა ფერმენტიც შეიძლება გამოყენებული იქნეს გენის დიფერენცირებული აქტივობის შესწავლის მიზნით.

### ქსანტინდეჰიდროგენაზა ქათმის ემბრიონის ღვიძლში

ფერმენტი ქსანტინდეჰიდროგენაზა (ქდჰ) ერთ-ერთი იმათაგანია იმ მრავალრიცხოვან ფერმენტთა შორის, რომლის ოდენობა ქათმის ჩანასახში მკვეთრად იზრდება გამოჩეკის მომენტში (ნახ.11). გენთა აქტივობის თანამედროვე შეხედულების თანახმად, შეიძლება დასკვნის გაკეთება, რომ ეს განპირობებულია გამოჩეკის მომენტში შესაბამისი გენის “ჩართვით”. რა თქმა უნდა, ეს მოსაზრება არ შეიძლება ჩაითვალოს სწორად. ისეთივე ეფექტი ანუ სპეციფიკური ფერმენტების აქტივობის მკვეთრი ზრდა შეიძლება იყვეს მატრიცული-რნმ-ას წინამორბედის ტრანსლაციის დაწყების შედეგი, ფერმენტთა დიფერენცირებული დაგროვების (რომელიც სინთეზირდა ორგანიზმის სხვა ნაწილში) ან ფერმენტთა დაშლის შეწყვეტის შედეგი. ამ შემთხვევაში აღნიშნულ ცვლილებებში, გამორიცხული იქნა ფერმენტთა აქტივაცია როგორც შესაძლო მიზეზი. თუ წიწილის ღვიძლის ექსტრაქტს, ქდჰ აქტივობის მაღალი დონით, განვითარების ადრეულ სტადიაზე შეურევთ ქათმის ჩანასახის არააქტიურ ღვიძლის ექსტრაქტს, მაშინ ნარევის აქტივობა ხასიათდება მკაცრი ადიტიური ხასიათით. მაშასადამე, ქდჰ მაღალი აქტივობა გვიან სტადიაზე არ არის განპირობებული მოსვენებული ფერმენტების აქტივაციით, ისევე როგორც ადრეულ სტადიაზე აქტივობის დაბალი დონე არ არის ინჰიბიტორების მოქმედების შედეგი.

ისმის კითხვა, ხომ არ არის ქდჰ აქტივობის მომტება განპირობებული ფერმენტული ცილის სინთეზით? ამ კითხვაზე პასუხის გასაცემად ჩატარებული იქნა შემდეგი ცდა: გაწმენდილი ქდჰ შეუყვანეს ბოცვერს რის შედეგადაც მიიღეს სპეციფიკური ანტისხეული ქდჰ-თან დამოკიდებულებაში. ანტისხეულების აქტივობის განსაზღვრა ხდებოდა იმუნოტიტრირებით. ანტისხეულებს მზარდი რაოდენობით



ნახ. 11. ქსანტინდეჰიდროგენაზას (ქდჰ) შემცველობა ქათმის განვითარებადი ჩანასახის ღვიძლში

უმატებდნენ გაწმენდილ ქდჰ-ს. მიღებულ პრეციპიტატებს გამოყოფდნენ ცენტრიფუგირებით და დასალექი სითხით საზღვრავდნენ ქდჰ-ს აქტივობას. ცდიდან

ჩანს, რომ 30 მკლ ანტისხეული უკავშირდება ქღპ-ს აქტივობის 50 ერთეულს. აღნიშნულ ცდაში 1 მკლ ანტისხეული იკავშირებს დაახლოებით 1,6 ერთეულ ქღპ-ს. აღნიშნულის საფუძველზე შეიძლება იმის გარკვევა, დაკავშირებულია თუ არა განვითარების სხვადასხვა სტადიაზე ფერმენტთა აქტივობის სპეციფიკური განსხვავება იმუნოლოგიურად აქტიური მასალის მზარდ რაოდენობასთან. ყველა სტადიაზე ხდებოდა ფერმენტის გაწმენდა და ეკვივალენტობის წერტილის განსაზღვრა. აღმოჩნდა, რომ ქღპ სხვადასხვა პრეპარატისათვის ეკვივალენტობის წერტილი ერთნაირია. არსებობს აბსოლუტური შესაბამისობა ყველა სტადიაზე ფერმენტთა იმუნოლოგიურ თვისებებსა და კატლიზურ აქტივობას შორის. აქედან გამომდინარე, ცხადია, რომ ქღპ-ს აქტივობის გაზრდა ხდება ქღპ მოლეკულათა რიცხვის გაზრდის პარალელურად.

ისმის კითხვა: განპირობებულია თუ არა ფერმენტთა რიცხვის ზრდა მისი სინთეზის სიჩქარის გაზრდით ან პირიქით ფერმენტთა სტაბილიზაციით? ამ კითხვაზე პასუხის გაცემის მიზნით გამოყენებული იქნა რადიოიმუნოლოგიის მეთოდი, რათა შეესწავლათ ჰორმონების მოქმედება ფერმენტთა შემცველობაზე. განვიხილოთ ამ მეთოდით გამოყენებული ცდის შედეგი: განვითარების სხვადასხვა სტადიაზე ქათმის ჩანასახში შეყავდათ ნიშანდებული ამინომჟავები, შემდეგ კი საზღვრავდნენ პრეციპიტატის რადიაქტიურობას, რომელიც მიღებული იქნა სპეციფიკური ანტისხეულების რეაქციის შედეგად. ცდის შედეგებმა აჩვენა, რომ ქათმის განვითარებადი ჩანასახის ღვიძლში ქღპ-ს დაგროვება განპირობებულია ქღპ-ს სინთეზის სიჩქარის გაზრდით. როცა მიიღწევა ქღპ-ს მაღალი დონე, ჩერდება ზრდა ფერმენტთა დეგრადაციის დაწყების გამო. დეგრადაციის ეს მექანიზმი გადამწყვეტია ქღპ-ს სტაციონარული დონის დადგენის მიზნით.

### აღდგენილობის დაზარალებაში

გადასაწყვეტია მეორე მთავარი საკითხი – უჯრედის ავტონომიურობა (დამოუკიდებლობა) ფერმენტების სინთეზთან მიმართებაში. ზემოთ აღწერილი ცდის შედეგით არ შეიძლება იმის თქმა, ნამდვილად სინთეზირდება ფერმენტი ქღპ ღვიძლში თუ სინთეზირდება ორგანიზმის სხვა ნაწილში და შემდეგ გროვდება ღვიძლში. ორგანოთა კულტურებზე ჩატარებული ცდების გარეშე თვით ფაქტი ქსოვილებში ფერმენტთა არსებობის შესახებ არ არის ავტონომიური სინთეზის დამაჯერებელი მტკიცებულება. ცნობილია რამდენიმე შემთხვევა, როცა ერთ ქსოვილში სინთეზირებული ცილები გროვდება მეორეში. მაგალითად, მწერებში კვერცხის გულის ცილები სინთეზირდება ღვიძლის უჯრედებში და გვიან ტრანსპორტირდება კვერცხში ძუძუმწოვრების ცილები თავად ასინთეზებს მრავალ შრატისებურ ცილას “გადასაგზავნად”.

იმისათვის, რომ გავარკვიოთ, მოცემული ცილა სინთეზირდა უჯრედში თუ ტრანსპორტირებული იქნა იქ, გამოიყენება რამდენიმე მეთოდი, მათ შორის ერთ-ერთია ორგანოთა კულტურის მეთოდი. მაგალითად, შეიძლება ორგანოთა ჩანასახი გადანერგილი იქნეს ერთი ორგანიზმიდან მეორეში, რომელიც პირველისაგან განსხვავდება ფერმენტის განმსაზღვრელი გენის ნაკრებით. მაგალითისათვის განვიხილოთ ფერმენტი აღდგენილობის დაზარალებაში. ნაპოვნი იქნა ამ ფერმენტის მიხედვით რამდენიმე მუტანტი ერთ-ერთი იყო “უარყოფითი” აღდგენილობის დაზარალება, რომელსაც არა აქვს უნარი, აწარმოოს ფერმენტი. თუ ნორმალური გენოტიპის მატლის ჩანასახს გადავუნერგავთ მუტანტურ მატლს და ამოვაცლით დიფერენცირებულ ტრანსპლანტანტს მასპინძელ-მატლის მეტამორფოზის შემდეგ, აღმოჩნდება, რომ ტრანსპლანტანტი ხასიათდება აღდგენილობის დაზარალებით აქტივობის ნორმალური დონით. ცხადია, რომ გადანერგილმა საკვერცხემ თვით შექმნა ეს ფერმენტი, რამდენადაც მასპინძელი ორგანიზმის ქსოვილი გენეტიკურად მიკლებულია აღდგენილობის დაზარალების შესაძლებლობას.

## თავი VII

### გენთა აქტივობის რეგულაცია

რამდენადაც გენები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ უჯრედის დიფერენცირებაში და განსაზღვრავენ ზრდასრული ორგანიზმის სპეციალიზებული უჯრედების თვისებას, ამდენად, მოსალოდნელია, რომ არსებობდეს კორელაცია ორგანიზმის უჯრედებში დნმ-ას რაოდენობასა და ორგანიზმის შემადგენელ დიფერენცირებულ უჯრედთა მრავალფეროვნებას შორის. სხვა სიტყვებით რომ ვთქვათ ორგანიზმის ინფორმაციული შემცველობა უშუალო კავშირშია იმ ინფორმაციის საერთო რაოდენობასთან, რომელიც აუცილებელია ამ ორგანიზმის აგებისათვის. სხვადასხვა ორგანიზმში დნმ-ას რაოდენობის განსაზღვრა გვიჩვენებს, რომ არსებობს საერთო კორელაცია ორგანიზმის სირთულესა და მასში არსებულ დნმ-ას რაოდენობას შორის, მაგრამ ყოველთვის არ აღინიშნება ასეთი კორელაცია, რაც ართულებს ქრომოსომებში დნმ-ას ორგანიზაციისა და გენების როლის დადგენას ცალკეული უჯრედის თვისების განსაზღვრაში.

ქვემოთ მოცემულია დნმ-ას რაოდენობის ფარდობითი შემცველობა 14 სხვადასხვა სახეობაში ბაქტერიოფაგიდან ხერხემლიან ცხოველებამდე.

(დნმ-ას შემცველობა  $1,00=7 \cdot 10^{12}$  გ. დნმ)

1. ბაქტერიოფაგი T2	–	0,00006
2. ბაქტერიები	–	0,0014
3. ღრუბლები	–	0,016
4. ლორწოვნები	–	0,056
5. ნაწლავდრუიანები	–	0,096
6. ლანცეტა	–	0,167
7. მსუსხავკანიანები	–	0,26
8. კამბალა	–	0,23
9. კალმახი	–	0,80
10. თაგვი	–	1,00
11. ბაყაყი	–	2,17
12. ტრიტონი	–	13,00
13. აქსოლოტი	–	27,89
14. ორგვარად მსუნთქავი თევზები	–	35,40

იმისათვის, რომ გავიგოთ ამ მონაცემების მნიშვნელობა, საჭიროა გავიხსენოთ ნუკლეოტიდური კოდის მოცულობა. ცნობილია, რომ ერთი ამინომჟავის კოდირებისათვის საჭიროა სამი ნუკლეოტიდი. უჯრედში არსებული 4 ნუკლეოტიდი გვაძლევს 64 კოდონს, რომელიც მხოლოდ 20 ამინომჟავას აკოდირებს. აქედან ჩანს, რომ ნუკლეოტიდური კოდი ხასიათდება დიდი სიჭარბით.

ერთი და იგივე ამინომჟავა შეიძლება კოდირებული იყოს ნუკლეოტიდების სხვადასხვა თანმიმდევრობით. თუ დაუშვებთ, რომ ცილის მოლეკულური წონა საშუალოდ შეადგენს 30 000-ს, მაშინ ცილის მოლეკულაზე ამინომჟავური ნარჩენის საშუალო რიცხვი ტოლი იქნება 300-ის, რადგანაც ამინომჟავების მოლეკულური წონა საშუალოდ 100-ის ტოლია. ამინომჟავათა ასეთი რიცხვი შეიძლება კოდირებული იქნეს 900 ნუკლეოტიდით. მაშასადამე, შეიძლება ჩაითვალოს, რომ ცილის ერთ მოლეკულას აკოდირებს 1000 ნუკლეოტიდი. თუ განვიხილავთ სხვადასხვა ორგანიზმში ნუკლეოტიდების ან დნმ-ას შემცველობას, დავინახავთ, რომ ბაქტერიოფაგ T2-ის დნმ-ას შეუძლია დააკოდიროს საშუალო ზომის 200 ცილა, ბაქტერიას-45, ხოლო ძუძუმწოვრები ადამიანის ჩათვლით, შეიცავს დნმ-ას ისეთ რაოდენობას, რომელსაც შეუძლია დააკოდიროს 3,2 მლნ. ცილა. ასეთი განსხვავება შეესაბამება ამ ორგანიზმთა შეფარდებით სირთულეს, მაგრამ დასკვნას იმის შესახებ, რომ ორგანიზმის სირთულე შეესაბამება

მასში დნმ-ას შემცველობას, ვერ დავეუბნებთ საფუძველად ხერხემლიანებს, როგორც ცალკეულ ჯგუფს. მაგალითად, კამბალა 5-ჯერ ნაკლებ დნმ-ას შეიცავს, ვიდრე ძუძუმწოვრები; ორგვარადმსუნთქავი თევზები შეიცავენ 150-ჯერ მეტ დნმ-ს ვიდრე კამბალა და 35-ჯერ მეტს, ვიდრე ძუძუმწოვრები. ზოგიერთი ამფიბია, მაგალითად, აქსოლოტლი, შეიცავს 25-ჯერ მეტ დნმ-ს, ვიდრე ადამიანი. ინფორმაციის რაოდენობის თვალსაზრისით, წარმოუდგენლად გვეჩვენება ის, რომ ორგვარადმსუნთქავი თევზების ან აქსოლოტლის განვითარების პროგრამა საჭიროებს უფრო მეტ ინფორმაციას, ვიდრე ადამიანის განვითარება. ასეთია პირველი შეუსაბამობა ამ მონაცემებისა, რომელიც საჭიროებს ახსნას.

მეორე მნიშვნელოვან ფაქტს წარმოადგენს ის, რომ ძუძუმწოვრების უჯრედები შეიცავს საკმაო რაოდენობის დნმ-ას, რათა დააკოდიროს 1000-ჯერ მეტი ცილა, ვიდრე დღეისათვის არის ცნობილი. რა თქმა უნდა უცნობია ყველა ის ცილა, რომელიც სინთეზირდა ძუძუმწოვრების უჯრედებში, მაგრამ ნაკლებ დასაჯერებელია ის, რომ ყველა ნაცნობ ცილაზე მოსალოდნელი იყოს 1000 ახალი ცილის აღმოჩენა. მართალია, არ არის სრულყოფილი მონაცემები ორგანიზმის ბიოქიმიურ შედგენილობაზე, მაგრამ არსებულ მონაცემებზე დაყრდნობით შეიძლება იმის მტკიცება, რომ ფერმენტების (რომელიც აუცილებელია უჯრედის მეტაბოლიზმისათვის) მოლეკულათა კოდირებისათვის არ არის საჭირო დნმ-ას ასეთი დიდი რაოდენობა.

ასეთია მეორე შეუსაბამობა, რომელიც ასევე საჭიროებს ახსნას.

დნმ-ას ძირითადი რაოდენობა ლოკალიზებულია ქრომოსომებში, მაგრამ მცირე რაოდენობით აღმოჩენილია უჯრედის ორგანელებშიც, როგორცაა მიტოქონდრიები, მცენარეული პლასტიდები და ინფუზორიების ბაზალური სხეულის პელიკულა. ამ ორგანელებში არსებული დნმ-ას რაოდენობა არსებითად არ მოქმედებს ცალკეულ ორგანიზმში მის ფარდობით შემცველობაზე. რამდენადაც დნმ-ას შემცველობა ხერხემლიანებში შეიძლება ცვალებადობდეს 150-ჯერ და მეტჯერ, ამდენად, ახსნა უნდა ვეძებოთ ქრომოსომთა აგებულებაში ან მათ მრავალრიცხოვნებაში.

I შესაძლებლობა – ეს არის პოლიპლოიდია, რომელიც გვხვდება მრავალ ორგანიზმში, მათში დნმ-ას რაოდენობა იცვლება პლოიდობის ხარისხის შესაბამისად. ჰაპლოიდური უჯრედები შეიცავენ 2-ჯერ უფრო მცირე რაოდენობის დნმ-ას, ვიდრე დიპლოიდური უჯრედები, რომლებიც, თავის მხრივ, შეიცავს 2-ჯერ მცირე დნმ-ას, ვიდრე ტეტრაპლოიდური უჯრედი. როგორც ვხედავთ ხერხემლიანი ცხოველების უჯრედის კარიოტიპის გამოკვლევა ვერ ამტკიცებს დასკვნას იმის შესახებ, რომ პოლიპლოიდიით შეიძლება აიხსნას დნმ-ას რაოდენობაში განსხვავება.

II შესაძლებლობა – ეს არის პოლიტენია. პოლიტენური ქრომოსომები ახასიათებს ზოგიერთ ორფრთიან მწერს, მაგალითად, დროზოფილას. პოლიტენური ქრომოსომების დნმ რეპლიცირდება, მაგრამ დნმ-ას ძაფები შეერთებული რჩება მთელ სიგრძეზე და წარმოქმნიან მრავალძარღვიანი ტიპის სტრუქტურას. ერთი პოლიტენური ქრომოსომა შეიძლება შედგებოდეს დნმ-ას 1000-ზე მეტი ძაფისაგან. შედარებით რთულია, გამოვრიცხოთ პოლიტენია, როგორც შესაძლო ახსნა ხერხემლიანთა უჯრედებში დნმ-ას სხვადასხვა რაოდენობის შემცველობისა. ამფიბიების ოციტში ლამპის ჯაგრისის ტიპის ქრომოსომის გამოკვლევამ გვიჩვენა, რომ ეს ქრომოსომები შეიცავენ დნმ-ას მხოლოდ ერთ ორმაგ სპირალს, გარდა ამისა, მუტანტური გენების განაწილება სავსებით შეუთავსებელია გამეტებში ქრომოსომთა პოლიტენურ აგებულებასთან.

III შესაძლებლობა – ეს არის გენთა ხაზობრივი მრავალრიცხოვნება. მრავალი გენი შეიძლება არსებობდეს მრავალი ასლით, რომელიც შეერთებულია თანმიმდევრობით და წარმოქმნის ქრომოსომთა საერთო ხაზობრივ სტრუქტურას. ასეთი ხაზობრივი მრავალრიცხოვნება შეიძლება ახასიათებდეს ნებისმიერ გენს ან გენომის ნაწილს. მაგალითად, ორგვარადმსუნთქავ თევზებში ქრომოსომთა

ჰაპლოიდური ნაკრები შეიძლება შეიცავდეს თითოეული გენის 150 ასლს, კამბალაში კი – თითო ასლს. ალტერნატიულ შესაძლებლობას წარმოადგენს სხვადასხვა გენების ასლების განსხვავებული რაოდენობა. გარდა ამისა, თუ ნამდვილად არსებობს გენტა დიფერენცირებული მრავალრიცხოვნება, ის შეიძლება ცვალებადობდეს ერთი და იგივე ორგანიზმის სხვადასხვა ქსოვილში და საფუძვლად ედოს უჯრედული დიფერენცირების პროცესში გენტა აქტივობის რაოდენობრივ განსხვავებას.

გენტა ხაზობრივი მრავალრიცხოვნების მონაცემების განხილვამდე საჭიროა აღინიშნოს, რომ გენტა დამატებითი ასლების არსებობა უნდა უზრუნველყოფდეს დიდი რაოდენობით მატრიცული რნმ-ას წარმოქმნას, რომელიც დააჩქარებს განსაზღვრული ცილების სინთეზს ქრომოსომაში. მხოლოდ ერთი გენის მრავალი ასლის არსებობა, პირობას შექმნიდა მუტაციის შედეგად გენტა უწყვეტი დიფერენციისა. აღნიშნული გენის ყოველ ასლს შეუძლია დამოუკიდებლად მუტირება და დროის გარკვეულ პერიოდში მუტაციის დაგროვება. გამორჩევის ზეგავლენით, რომელიც მიმართული იქნებოდა მუტანტური გენების მოცილებისაკენ, მნიშვნელოვნად შემცირდებოდა ასლების რაოდენობა. არ არსებობს მონაცემები, რომლებიც გვიჩვენებდა ხერხემლიანებში კავშირს ცილის მრავალრიცხოვანი ფორმების, კერძოდ, იზოფერმენტების, არსებობასა და დნმ-ას დიდ რაოდენობას შორის.

ამ საკითხის გადაწყვეტა მოხერხდა ორგვარადმსუნთქავი თევზებისა და კამბალას ექსტრაგირებულ ქსოვილთა მრავალრიცხოვანი ტიპის ცილების შედარებით. ამ ორი სახეობის თევზებში არც ისე დიდია სხვაობა დნმ-ას შემცველობაში, ხოლო ხერხემლიანებსა და ორგვარადმსუნთქავ თევზებს შორის 150-ჯერ მეტია, ვიდრე კამბალაში. ამ მონაცემთა შეჯამებით შეიძლება ითქვას, რომ თევზების ეს ორი სახეობა ცილების რაოდენობის მიხედვით უმნიშვნელოდ განსხვავდებიან. თუ ორგვარადმსუნთქავი თევზების უჯრედები, კამბალას უჯრედებისაგან განსხვავებით, შეიცავენ ყოველი გენის 150 ასლს, ეს არ ზემოქმედებს ამ ორი სახეობის მუტანტური ფორმის ცილების შესაბამის რაოდენობაზე. ამ გამოკვლევათა შედეგებს მივყავართ იმ დასკვნამდე, რომ არსებობს გენტა ხაზობრივი მრავალრიცხოვნება რაც ორგანიზებულია ისე, რომ მხოლოდ თითოეული გენის ერთი ასლი გადაეცემა თაობიდან თაობას.

გამოთქმული იყო რამდენიმე მოსაზრება იმის შესახებ, თუ როგორ იქნებოდა ეს მიღწეული. ერთ-ერთი ჰიპოთეზის თანახმად, არსებობს გენი-“ბატონი”, რო-

მელიც აკონტროლებს გენი-“მონის” სტრუქტურას. ამ ჰიპოთეზის მიხედვით უნდა არსებობდეს შეცდომების გასწორების ან მუტაციის მექანიზმი ყველა დამონებულ გენში. ამ შემთხვევაში ერთი გენი გადასცემს მხოლოდ ინფორმაციას ერთი თაობიდან მეორეზე და ამასთანავე, გენების მრავალრიცხოვნება არ გამოიწვევს ცილების მრავალრიცხოვნებას.

არსებობს მეორე ჰიპოთეზაც, რომელიც ეფუძნება რიბოსომურ რნმ-აში ცისტრონების ქცევას. ეს ცისტრონები არა მარტო ხაზობრივად მეორდება ქრომოსომებში, არამედ რეპლიცირდება ოციციტებში და წარმოქმნის მრავალრიცხოვან დამატებით ასლს, რომლებიც არ გადაეცემა უჯრედის შემდგომ თაობას. ამ ჰიპოთეზის თანახმად, გენების მრავალრიცხოვნება (გენების ექსტრაასლები) უჯრედული დაყოფის ანუ გამეტოგენეზის პროცესში არ მონაწილეობს. ამგვარად, რეპლიცირდება მხოლოდ პირველადი გენი და შემდგომ თაობებში გამოვლინდება მხოლოდ ამ გენის მუტაცია.

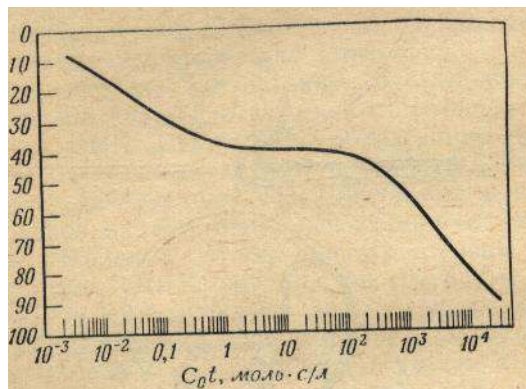
რიგ ორგანიზმებში ჩატარებული იქნა გამოკვლევები გენტა მრავალრიცხოვნების შესახებ დნმ-ას ჰიბრიდიზაციის მეთოდის საშუალებით. დნმ-ას ორჯაჭვიანი სპირალის დაცილება შეიძლება ტუტის ან ტემპერატურული დენატურაციის მეშვეობით. შესაბამის პირობებში ინკუბაციისას ისინი კვლავ რეასოცირდებიან ორჯაჭვიან კომპლექსად. იმისათვის, რომ შევაფასოთ გენის მრავალრიცხოვნების

ხარისხი, ჯერ ახდენენ აგარის გარემოში დნმ-ას ექსტრაგირებას, შემდეგ დენატურაციას და იმობილიზაციას ერთჯაჭვიანი დნმ-ას სახით. დნმ-ას იმობილიზებული ჯაჭვის ინკუბაციას ახდენენ იმავე ორგანიზმიდან მიღებული რადიაქტიური დნმ-ას ერთჯაჭვიან ფრაგმენტებთან ერთად. თუ შევარჩევთ შესაბამისი კონცენტრაციის კათიონებს, ტემპერატურას ინკუბაციისათვის, კონცენტრაციას დნმ-ას ჯაჭვისათვის და დნმ-ას ფრაგმენტების ზომებს, შესაძლებელია მივიღოთ დნმ-ას კვლავწარმოქმნილი კომპლექსური ჯაჭვი.

რეასოციაციის ხარისხის განსაზღვრა შეიძლება რამდენიმე მეთოდით: თუ დნმ-ას ერთ-ერთი ჯაჭვი რადიაქტიურია, მაშინ რეასოციაციის ხარისხის განსაზღვრა შეიძლება იმობილიზებული ჯაჭვისა და არარადიაქტიური დნმ-ას კომპლექსის რადიაქტიურობის განსაზღვრით. კომპლექსის წარმოქმნის საზომად შეიძლება გამოვიყენოთ ულტრაიისფერი სხივების შთანთქმა, რამდენადაც დისოცირებული დნმ შთანთქავს უფრო მეტ სინათლეს, ვიდრე რეასოცირებული ჰიბრიდული ორჯაჭვიანი დნმ. თუ ჰიბრიდიზაციის რეაქცია მიმდინარეობს ხსნარში, მაშინ წარმოქმნილი კომპლექსები შეიძლება დავაშოროთ ერთჯაჭვიან ფრაგმენტს, ნარევის ფოსფატ-კალციუმის გელში გატარებით, რომელზედაც აღსორცირდება რეასოცირებული დნმ, ერთჯაჭვიანი დნმ კი გატარდება მასში თავისუფლად.

ჰიბრიდიზაცია შესაძლებელია განხორციელდეს დნმ-ას ორი ჯაჭვის დაბოლოებათა შორის. დაბოლოებათა დაწყვილება იქნება უფრო ზუსტი, როცა დაბალია ჰიბრიდიზაციის ტემპერატურა. ჰიბრიდიზაციის პროცესი დამოკიდებულია დნმ-ას კომპლემენტურ ჯაჭვებს შორის შეჯახებაზე და ამიტომ მისი სიჩქარე განისაზღვრება ჰიბრიდიზებული ძაფის კონცენტრაციით. თუ თითოეული გენი წარმოდგენილია გენომში მხოლოდ ერთჯერ, მაშინ ჰიბრიდიზაციის სიჩქარე უკუპროპორციული იქნება გენომის მოცულობისა და მცირეა ისეთი ზომის გენომებისათვის, როგორც გააჩნიათ ხერხემლიან ცხოველებს.

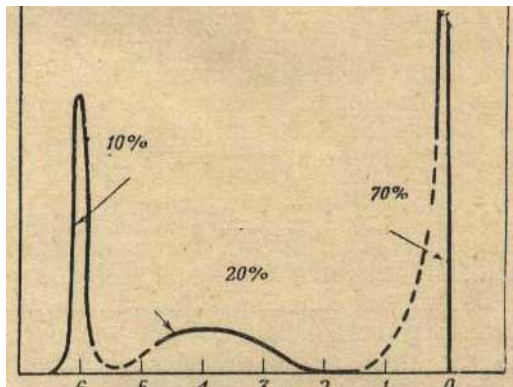
ყოველივე ეს საშუალებას გვაძლევს ჰიბრიდიზაციის მეთოდი გამოვიყენოთ გენთა მრავალრიცხოვნების ხარისხის განსაზღვრისათვის. სხვადასხვა ორგანიზმებიდან დნმ-ას რეასოციაციის ცდებით ნაჩვენებია იქნა, რომ უმდაბლესი ორგანიზმების უმრავლესობას მკვეთრად აქვთ გამოვლენილი პირდაპირი დამოკიდებულება ჰიბრიდიზაციის სიჩქარესა და გენომის მოცულობას შორის. ხერხემლიანებში ჰიბრიდიზაციის სიჩქარე აღმოჩნდა ძალიან მაღალი. ამ შედეგების საფუძველზე შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ მაღალგანვითარებული ორგანიზმების გენომში დნმ-ას ზოგიერთი თანმიმდევრობა მრავალჯერ მეორდება. მე-12 ნახაზზე მოცემული შედეგები გვიჩვენებს, რომ ხბოს ქსოვილიდან აღებული დნმ-ას დაახლოებით 40% შეიცავს 10 000-დან 1 მლნ-მდე განმეორებად თანმიმდევრობას.



ნახ. 12. დნმ-ას რეასოციაცია ხბოს თიმუსში

თავებზე ჩატარებული ჰიბრიდიზაციის კინეტიკის ანალიზმა გვიჩვენა, რომ ნუკლეოტიდების ცალკეული თანმიმდევრობის ასლები შეიძლება ცვალებადობდეს

100-დან 100 000-მდე ან მილიონამდე. უჯრედული დიფერენცირების თვალსაზრისით მნიშვნელოვანია იმის ცოდნა, ცვალებადობს თუ არა სხვადასხვა ქსოვილში ან დიფერენცირების სხვადასხვა სტადიაზე დნმ-ას განმეორებები. არსებული მონაცემები არ იძლევა იმის საფუძველს, ვიფიქროთ, რომ განვითარების პროცესში ნუკლეოტიდური თანმიმდევრობების განმეორება სხვადასხვა ქსოვილში განსხვავებულია. დღეისათვის ცნობილია, რომ მაღალგანვითარებული ცხოველების გენომში, გვხვდება გენები, რომელიც მეორდება უჯრედში 1000-დან 1 მლნ-მდე. მაშასადამე, გენომის მნიშვნელოვან ნაწილს შეადგენს განმეორებადი გენები (ნახ.13).



**ნახ. 13 მრავლობითი გენები თავის გენომში**

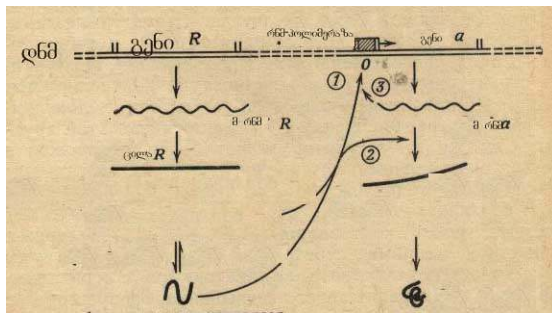
როგორც აღვნიშნეთ, გარდა ქრომოსომებისაა დნმ აღმოჩენილია მცირე რაოდენობით უჯრედის სხვა ნაწილებშიც, კერძოდ მიტოქონდრიებში, ბაზალურ სხეულში, მაგრამ ამით უჯრედში დნმ-ის საერთო რაოდენობა უმნიშვნელოდ იზრდება, რადგან მათ შემადგენლობაში შემავალი დნმ შეადგენს მთელი დნმ-ას 1%-ზე ნაკლებს. მიტოქონდრიული დნმ მიეკუთვნება ისეთ კლასს, რომელშიც ცალკეული გენი მეორდება 1000-ჯერ ან იმდენჯერ, რამდენი მიტოქონდრიაც არის უჯრედში. არსებული მონაცემები გვიჩვენებენ, რომ მიტოქონდრიები თვითწარმოიქმნებიან და გადაეცემათ თაობებს უჯრედის დაყოფისას. თუ მიტოქონდრიულ გენში ხდება მუტაცია, მაშინ ეს გენები თანდათანობით უნდა შეიცვალოს ისეთ დონემდე, რომ ერთი ორგანიზმის მიტოქონდრია გახდეს ჰეტეროგენური. აქედან გამომდინარე, მიტოქონდრიათა მემკვიდრეობის შესწავლა მოგვცემდა წარმოდგენას იმის შესახებ, განპირობებულია თუ არა მუტაციებით მიტოქონდრიების ჰეტეროგენურობა.

გამეტოგენეზის პროცესში ქრომოსომებში ხდება გენების გადანაწილება, კერძოდ, მეიოზის დროს ჰომოლოგიურ ქრომოსომებს შორის დამოუკიდებელი განაწილებისა და კროსინგოვერის შედეგად. ჯერ კიდევ უცნობია, რა როლს ასრულებს მიტოქონდრიის დნმ გამეტის საერთო გენეტიკურ ინფორმაციაში. განაყოფიერების პროცესში ქრომოსომთა გენეტიკური ცვალებადობა ძლიერდება კვერცხისა და სპერმის გენომის შეერთებით. მაღალგანვითარებული ორგანიზმების როგორც სპერმატოზოიდები, ასევე კვერცხი შეიცავს მიტოქონდრიებს, რომელთაგანაც თითოეული შეიცავს თავის დნმ-ას, გარდა ამისა, ეს მიტოქონდრიები შეიცავენ დნმ-ას მთელ სისტემას, რომელიც დამოკიდებულია დნმ-ას სინთეზზე. თუმცა, დღეისათვის ცოტა რამ არის ცნობილი მიტოქონდრიების დნმ-ას ბიოლოგიური ფუნქციის შესახებ, მაგრამ საინტერესოა იმ ინფორმაციის ბედი, რომელიც შეიტანა კვერცხში მიტოქონდრიებმა განაყოფიერების დროს. ძუძუმწოვრებში მიტოქონდრიები განლაგებულია სპერმატოზოიდის შუა ნაწილში განაყოფიერების პროცესში ეს ნაწილი მიტოქონდრიებთან ერთად აღწევს

კვერცხში, გარკვეული დროის შემდეგ ეს მიტოქონდრიები იშლება. ეს მოვლენა შესწავლილი იქნა ელექტრონულ-მიკროსკოპული გამოკვლევებით ძუძუმწოვრების კვერცხუჯრედში სპერმატოზოიდების შერწყმის შემდეგ. ცნობილია ისიც, რომ სპერმატოზოიდს არ შეაქვს არანაირი ინფორმაცია ზიგოტაში მიტოქონდრიულ დნმ-ასთან დაკავშირებით. ამიტომაც, ყველა ის თვისება, რომელიც განპირობებულია მიტოქონდრიული დნმ-ით, მემკვიდრეობს დედის ხაზით.

### ოპერონის კონცეფცია უმაღლესი ორგანიზმებისათვის

განვითარების გენეტიკის როგორც მეცნიერების, განვითარებაზე ძლიერი გავლენა მოახდინა ბაქტერიებზე ჩატარებული გენეტიკური კვლევის საფუძველზე შემუშავებულმა კონცეფციამ. დადგენილმა შეხედულებამ დნმ-რნმ-ცილა ჯაჭვის შესახებ, მისი რეგულატორული მექანიზმებით, არსებითი ზეგავლენა იქონია განვითარების ბიოლოგიაზე. ამ შეხედულების ერთი ასპექტი, რომელიც წოდებულია ოპერონის თეორიად, დეტალურად იქნა განხილული ხარტმანის და სასკაინდის წიგნში-“გენის მოქმედება”. ეს თეორია მდგომარეობს შემდეგში: ოპერონი წარმოადგენს გენომის ტრანსკრიპციის ერთეულს და შედგება რამდენიმე კომპონენტისაგან (ნახ.14) – სტრუქტურული გენები, გენი-რეგულატორი, ოპერატორის ლოკუსი და გამაძლიერებლის ლოკუსი. სტრუქტურული გენები ქრომოსომაში განლაგებულია ერთმანეთის გვერდით, ისინი კონტროლდებიან გენი-რეგულატორის პროდუქტის ურთიერთზემოქმედებით ლოკუს-ოპერატორთან, რომელიც მდებარეობს სტრუქტურული გენების ჯგუფის ერთ ბოლოში. თვით გენი-რეგულატორი შეიძლება განლაგებული იყოს გენომის სხვა ადგილას, ოპერონის სხვა გენებისაგან შემოუსაზღვრავად. ის აკოდირებს რაღაც ნივთიერება-რეპრესორს, რომელიც აქვეითებს ოპერონის მოქმედებას. ასეთი გენეტიკური სისტემა შეიძლება კონტროლდებოდეს დაბალმოლეკულური ნივთიერებებით, მაგალითად, მეტაბოლური გზის სუბსტრატით. ამ სუბსტრატის მოლეკულა ნივთიერება-რეპრესორთან კომპლექსში ხელს უშლის რეპრესორის დაკავშირებას ოპერატორთან და განაპირობებს მატრიცული რნმ-ის ტრანსკრიპციას სტრუქტურულ გენებთან ერთად.



ნახ. 14. ოპერონის სტრუქტურა და ფუნქცია.

ისმის კითხვა: გვხვდება თუ არა უმაღლეს ორგანიზმებში ბიოქიმიური სისტემის სტრუქტურული გენების დაჯგუფების შემთხვევები?

გენთა დაჯგუფების მსგავსი შემთხვევები აღმოჩენილი იქნა ბაქტერიებში, ის შეიძლება იყოს საფუარა სოკოში ჰისტიდინის ბიოსინთეზის გზა, რომელშიც დაჯგუფებული გენები პასუხისმგებელია სამი ფერმენტის სინთეზზე. ნეიროსპორებში მჭიდროდაა დაკავშირებული 5 გენი, რომელიც პასუხისმგებელია არმატული ამინომჟავების სინთეზზე. უფრო მაღალგანვითარებულ ორგანიზმებში გენთა დაჯგუფების მაგალითად გამოდგება *Xenopus*-ში რიბოსომური რნმ-ას მთელი ლოკუსი. *Xenopus*-ს ქრომოსომაში აქვს 28S და 18S რ-რნმ, რომელთაგან

თითოეული დიპლოიდურ გენომში წარმოდგენილია დაახლოებით 1000 ასლით. როგორც ჩანს, ეს გენები ქრომოსომებში განლაგებულია მორიგეობით (28S-18S-28S-18S), ხოლო რიბოსომური ცისტრონების შუალედში განლაგებულია დნმ-ას არარიბოსომური მონაკვეთები. დნმ-ას ყველა თანმიმდევრობა ითვლება როგორც ერთი მთლიანი და ამგვარად ხორციელდება კოორდინაცია 28S და 18S რნმ-ას სინთეზს შორის.

არსებობს მრავალი მაგალითი რომელიც გვიჩვენებს ფუნქციურად დაკავშირებული ლოკუსების გაერთიანების არარსებობას. მაგალითად, *Xenopus*-ის რიბოსომური რნმ-ას ოპერონის შემადგენლობაში არ შედის 5S- რნმ გენები, იმის მიუხედავად, რომ ეს რნმ სინთეზირდება 28S და 18S რნმ-თან კოორდინირებულად. ერთმანეთთან არ არის დაკავშირებული ის გენებიც, რომლებიც ძუძუმწოვრებში აკოდირებენ ჰემოგლობინის მოლეკულის  $\alpha$  და  $\beta$  ჯაჭვებს. ეს მორფოგენეტიკური სისტემა ჯერ კიდევ არ არის დაკავშირებული ბიოქიმიურთან, რაც მოგვცემდა საშუალებას, შეგვედარებინა ის ბაქტერიებში გენების დაჯგუფებასთან.

არსებობს თუ არა მტკიცებულება ასეთი ჯგუფის გენებში ოპერატორის არსებობის შესახებ?

ნეიროსპორებისა და საფუარების გენთა ჯგუფები კონტროლდება კოორდინირებულად. ამგვარად, ისინი წარმოდგენენ გენეტიკურ ფუნქციურ ერთეულებს. ამ ჯგუფებში ლოკუს-ოპერატორის არსებობა არ არის დადგენილი, რამდენადაც ლოკუს-ოპერატორებში არანაირი მუტაცია არ არის აღმოჩენილი. ეს სამართლიანია ასევე *Xenopus* -ის რიბოსომური რნმ-ას ოპერონის შემთხვევაშიც, რომელიც წარმოადგენს ფუნქციურ ერთეულს და რომელშიც არ გამოვლენილა ლოკუს-ოპერატორი. საეჭვოა, რომ კოორდინირებული სინთეზისათვის აუცილებელი იყოს ლოკუს-ოპერატორი. ბაქტერიული უჯრედისათვის აღწერილია შემთხვევები ზოგიერთი ფერმენტის კოორდინირებული კონტროლისათვის, მიუხედავად იმისა, რომ ბაქტერიებში სტრუქტურული გენები გაფანტულია მთელ გენომში. უმაღლეს ორგანიზმებში ცნობილია ზოგიერთი ფერმენტის დონის მომატების ან შემცირების შემთხვევები, რაც ითვლება გენომის დონეზე კოორდინირებული კონტროლის მტკიცებულებად, მაგრამ ასეთი მოსაზრება საეჭვოა მრავალი მიზეზის გამო: I – უმაღლეს ორგანიზმებში ფერმენტთა აქტივობა კონტროლდება სამი სხვადასხვა გზით-ტრანსკრიპციის სინქარით, ტრანსლაციით და დეგრადაციით; II - უმაღლეს ორგანიზმებში ტრანსკრიპცია მიმდინარეობს ბირთვში, ტრანსლაცია კი ციტოპლაზმაში. ამგვარად, კოორდინაცია შეიძლება განხორციელდეს ან დაირღვეს უჯრედის სხვადასხვა ნაწილით. იმისათვის, რომ დავრწმუნდეთ კოორდინირებულ ტრანსკრიპციაში, ჯერ უნდა დავამტკიცოთ ის, რომ ბირთვში ხდება მატრიცული რნმ-ას სინთეზი, რომელიც აკოდირებს რამდენიმე ფუნქციურად დაკავშირებულ ფერმენტს.

არსებობს თუ არა მტკიცებულება გენი-რეგულატორების არსებობის შესახებ?

გენი-რეგულატორები უშუალოდ მოქმედებენ სტრუქტურული ლოკუსების პროდუქტიულობაზე და არ ახდენენ გავლენას მათი პროდუქციის ხარისხზე. გარდა ამისა, ისინი განლაგებულნი უნდა იყვნენ ამ ლოკუსების შემდეგ. ამ მოთხოვნებს აკმაყოფილებს ფერმენტ-ქსანთინდეჰიდროგენაზას (ქდჰ) სინთეზი დროზოფილაში. ეს სისტემა იმიტომ ავირჩიეთ, რომ ის მიეკუთვნება ტიპს “რამდენიმე გენი-ერთი ფერმენტი”. აღნიშნული ფერმენტი კონტროლდება სამი გენეტიკური ლოკუსით: maroon-like (ma-1), რომელიც განლაგებულია X- ქრომოსომაზე rosy (ry), რომელიც განლაგებულია მე-3 ქრომოსომის 52-ე ლოკუსში და low xanthin dehydrogenase (lxd), რომელიც ასევე განლაგებულია მე-3 ქრომოსომის 33-ე ლოკუსში, ის 20 ერთეულით არის დაცილებული rosy-გან. ბუხები გენოტიპით ry ან ma-1 ხასიათდებიან თვალის ყავისფერი შეფერილობით, მათში არ არის აღმოჩენილი ქდჰ, ხოლო ბუხებში გენოტიპით lxd-ქდჰ აქტივობა აღწევს 20%-ს.

ამ გენთა ქღჰ-ს სტრუქტურაზე ზემოქმედების შესწავლის მიზნით, ფერმენტს წმენდნენ და ინიექციით შეჰყავდათ ბოცვრებში, რათა გამოეწვიათ ამ ფერმენტის საწინააღმდეგოდ ანტისხეულის წარმოქმნა. აღნიშნული ბოცვრების შრავტი შეიცავს ანტისხეულს, რომელიც ანეიტრალებს ქღჰ-ს. შემდეგ მუტანტური ბუზები შესწავლილი იქნა იმ მასალის მიხედვით, რომელსაც უნარი აქვს გაანეიტრალოს ქღჰ-ს საწინააღმდეგო ანტისხეულები. აღმოჩნდა, რომ ბუზები გენოტიპით-ry მცირედ ან სრულიად არ შეიცავენ ასეთ მასალას. ყოველივე ეს საშუალებას გვაძლევს, გავაკეთოთ დასკვნა, რომ ry –წარმოადგენს სტრუქტურულ ლოკუსს, რომელიც პასუხისმგებელია ქღჰ ცილის სინთეზზე. მეორე მხრივ, ნაჩვენები იქნა, რომ ბუზები გენოტიპით ma-1 და lxd- შეიცავენ ანტისხეულების გამანეიტრალებელ მასალას ქღჰ-ს თანაბარი რაოდენობით. მიუხედავად ამისა, ეს მონაცემები არ გვაძლევს უფლებას, ჩავთვალოთ ma-1 და lxd ნამდვილ ლოკუს-რეგულატორებად, რამდენადაც ისინი არ ზემოქმედებენ სტრუქტურული ლოკუსის მაკონტროლებელი ცილის რაოდენობაზე, მაგრამ lxd ლოკუსი იმსახურებს განსაკუთრებულ ინტერესს, რადგანაც ის მოქმედებს ქღჰ-ს აქტივობის დონეზე და მდებარეობს სტრუქტურული ლოკუსის შემდეგ ყოველივე ეს განაპირობებს იმას, რომ ეს ლოკუსი მსგავსია გენი-რეგულატორის. ქღჰ-ს მაკონტროლებელი სხვადასხვა გენის რეგულატორული მოქმედების ზუსტი მექანიზმი ჯერ კიდევ უცნობია. ეს ეხება მრავალ მუტანტს, რომლებიც შეიძლება განვიხილოთ, როგორც რეგულატორული ანუ ე.წ. სუპრესორული მუტანტები.

არსებობს თუ არა მტკიცებულება ნივთიერება-რეპრესორის არსებობის შესახებ?

გენის მოქმედების რეგულაციის თეორიის თანახმად, ნივთიერება-რეპრესორის როლს ქრომოსომებში ასრულებს ჰისტონები. ისინი წარმოადგენენ ძირითად ცილებს, რომლებიც in vitro-ში ინკუბაციისას წარმოქმნიან იონურ კომპლექსს დნმ-ასთან. ასეთი კომპლექსი არ წარმოადგენს მატრიცას რნმ-ას სინთეზისათვის. რნმ-ას სინთეზის გაზომვას ახდენდნენ ისეთ ცდებში, სადაც მატრიცის როლს ასრულებდა დნმ ან ქრომატინი. ჩვეულებრივი რეაქციული ნარევის შედგენილობაში შედიოდა რადიოაქტიური ატფ, გტფ, ცტფ და უტფ, მაგნიუმი, ეთანოლი, რნმ-პოლიმერაზა და 25 მკგ დნმ. ნარევის 37°C –ზე ინკუბაციის შემდეგ გამოყოფდნენ რნმ-ას და ზომავდნენ მის რადიოაქტიურობას. რეაქციულ ნარევზე 25 მკგ ჰისტონის დამატებისას რნმ-ას წარმოქმნა მკვეთრად შემცირდა, ხოლო 50 მკგ ჰისტონის დამატებისას, რნმ-ას სინთეზი სრულიად დაითრგუნა. აღნიშნულ ცდაში ჰისტონი თრგუნავს რნმ-ას ტრანსკრიპციას მატრიცულ დნმ-ასთან და წარმოადგენს ნივთიერება-რეპრესორს.

უმაღლესი ორგანიზმების უჯრედებში იდენტიფიცირებულია ჰისტონების რამდენიმე სახე, რის გამოც გაძნელებულია ჰისტონების რეპრესორული მოქმედების მექანიზმის დადგენა. ასევე არ არსებობს მონაცემები ლოკუს-რეგულატორებით ჰისტონების პროგრამირების შესახებ.

მაშასადამე, გენის აქტივობის მოლეკულური რეგულატორი შეიძლება იყოს ქრომოსომის ნაწილი ამასთანავე, ყველა ქრომოსომის შემადგენლობაში შემავალ მოლეკულებს აქვთ განსაზღვრული მნიშვნელობა მისი სტრუქტურისა და ფუნქციისათვის. თანამედროვე განვითარების ბიოლოგიის ერთ-ერთ ძირითად და საინტერესო ამოცანას წარმოადგენს ამ მოლეკულათა იდენტიფიცირება, დახასიათება და თითოეული მათგანის როლის გარკვევა.

### მდებარეობის მოზაიკური ეფექტი

ბაქტერიებში გენი-რეგულატორების ზემოქმედება ოპერატორზე ხორციელდება აგენტის რეპრესორული ნივთიერების მეშვეობით, მაგრამ ეს არ არის ერთადერთი შესაძლებლობა. შესაძლებელია, თვით გენის მდებარეობა ქრომო-

სომაში გავლენას ახდენს მეზობელი გენების აქტივობაზე, რაზეც მიუთითებს რიგი ექსპერიმენტული გამოკვლევებისა. მრავალი წლის წინ აღწერილი იქნა ერთ-ერთი მუტაცია, რომელიც იწვევდა დროზოფილაში თვალის პიგმენტაციის ცვლილებას. მუტანტურ ბუზებს მუქი-წითელი ფერის ნაცვლად ჰქონდათ თეთრი ფერის თვალი, რომელიც დამახასიათებელია ველური ტიპის ინდივიდებისათვის. ამ მუტაციამ მიიღო სახელწოდება ვაით-white(w) და ნაჩვენები იქნა, რომ ის ლოკალიზებულია X-ქრომოსომის ეუქრომატინულ უბანში. ცნობილია, რომ ბუზებში რენტგენული დასხივება იწვევს ქრომოსომების წყვეტას. ქრომოსომურ ფრაგმენტებს შესწევთ უნარი, გაწყვეტილი ბოლოებით შეუერთდნენ ერთმანეთს, რასაც ზოგჯერ მივყავართ ტრანსლოკაციამდე. X-ქრომოსომის სეგმენტი ლოკუსით-w, აღმოჩნდა ტრანსლოცირებული მე-4 ქრომოსომაზე ამასთანავე, ლოკუსი აღმოჩნდა დაახლოებული ჰეტეროქრომატინთან. შესაბამისი გენეტიკური შეჯვარების შედეგად შეიძლება მივიღოთ ბუზები შემდეგი გენოტიპით: R(w+)/w, სადაც R მიუთითებს გადაჯგუფებას. მოსალოდნელი იყო, რომ ასეთი გენოტიპის ბუზებს თვალის პიგმენტაცია ექნებოდათ ნორმალური, რამდენადაც white რეცესიული მუტაციაა, მაგრამ მათი თვალის ფერი აღმოჩნდა მოზაიკური: ერთს ჰქონდა წითელი ფერის თვალი, ხოლო მეორეს თეთრი. ასეთი თვალის ფერი ახასიათებს შემდეგი გენოტიპის ბუზებს: R(w+)/R(w+), მაგრამ არ ახასიათებს ბუზებს გენოტიპით: R(w+)/(w+) ან R(w)/(w+). სხვა სიტყვებით რომ ვთქვათ, მდებარეობის მოზაიკური ეფექტი შეიძინევა მხოლოდ იმ შემთხვევაში, როცა ხდება ჰეტეროზიგოტის გარდაქმნა მუტანტური ალელის (w)-ის მიხედვით ან როცა ბუზი არის ჰომოზიგოტური ამ გარდაქმნის მიხედვით.

აღწერილი იქნა მდებარეობის მოზაიკური ეფექტის რამდენიმე შემთხვევა და გამოვლინდა ზოგადი კანონზომიერებანი: 1. ქრომოსომა-რეციპიენტი არ ასრულებს არსებით როლს ტრანსლოკაციაში. მნიშვნელოვანია ის, რომ ტრანსლოკაციის დროს გენი მდებარეობდეს ჰეტეროქრომატინთან ახლოს.

2. მოზაიკური ეფექტი ყოველთვის დაკავშირებულია ქრომოსომების წყვეტასთან და ერთ-ერთი წყვეტა, რომელიც საბოლოოდ იწვევს ტრანსლოკაციას, უნდა მოხდეს ქრომოსომის ჰეტეროქრომატინულ უბანში. ამრიგად, გენები, რომლებიც მდებარეობენ ეუქრომატინში, მოხვდებიან ჰეტეროქრომატინში და ავლენენ მოზაიკურ ეფექტს. გვხვდება საპირისპირო შემთხვევაც, როცა ჰეტეროქრომატინში მდებარე გენები ხვდებიან ეუქრომატინში, რის შედეგადაც იცვლება მათი გამოვლენა.

ისმის კითხვა: როგორია მექანიზმი, რომელიც საფუძვლად უდევს გენების ასეთ თავისებურ მოქმედებას? საჭიროა, განხილული იქნეს ორი შესაძლო ვარიანტი: 1. შესაძლებელია, რომ სომატური მუტაციის შედეგად განსხვავებული იყოს, მდებარეობის მოზაიკური ეფექტის შემთხვევაში w გენის მდებარეობა თვალის თეთრი უჯრედის მიდამოსა და გენოტიპით წითელი მიდამოს უჯრედებს შორის, რაც გამოწვეულია ჰეტეროქრომატინთან სიახლოვით.

2. შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ წითელი და თეთრი მიდამოს უჯრედები გენეტიკურად იდენტურია, მაგრამ მათი გენოტიპის გამოვლენაზე ზეგავლენას ახდენს ჰეტეროქრომატინი.

ექსპერიმენტული გამოკვლევების უმრავლესობა მიუთითებს მეორე განმარტების მართებულობაზე და ეწინააღმდეგება წარმოდგენას – სომატური მუტაცია, როგორც მოზაიკური შეფერილობის გამომწვევი მიზეზი.

აღვნიშნავთ, რომ მოზაიციზმი არ წარმოადგენს სხვადასხვა ფერად შეღებილი უჯრედის ან უჯრედთა ჯგუფის შემთხვევითი განაწილების შედეგს. ყველა აღნიშნული ტიპის შეფერილობა ზუსტად ლაგდება თვალის სექტორის უმნიშვნელო რაოდენობაში. ნაჩვენები იქნა, რომ მოზაიციზმი გამოიხატება უბნების განსაზღვრული შეხამებით სხვადასხვა პიგმენტაციასთან, რომლებიც ერთმანეთს შეესაბამებიან დადებითი და უარყოფითი გამოსახულების მსგავსად,

რაც გვაფიქრებს-ნებს, რომ არსებობს რაღაც ზოგადი ორგანიზაცია. მრავალი მოზაიკური თვალის (რომელთა მოზაიკა გამოწვეულია მდებარეობის ეფექტით) დაწვრილებით ანალიზი გვიჩვენებს, რომ ყველა ტიპის შეფერილობა შეიძლება დაუკავშიროთ თვალის 8 სექტორს.

არსებობს მონაცემები, რომლებიც ეწინააღმდეგება მოსაზრებას-სომატური მუ-

ტაცია, როგორც მოზაიკური შეფერილობის მიზეზი:

1. ისეთი გენოტიპის მქონე ბუზების მიღებისას, რომელსაც მიეყვართ მოზაიციზმამდე, დაბალი ტემპერატურის პირობებში თვალში თეთრი უჯრედების რაოდენობა მნიშვნელოვნად იზრდება. თუკი მოზაიციზმი გამოწვეული იქნებოდა სომატური მუტაციით, ეს ნიშნავს, რომ დაბალი ტემპერატურა ხელსაყრელია სომატური მუტაციის წარმოქმნისათვის, მაგრამ მუტაციათა რიცხვი იზრდება ტემპერატურის გაზრდით და არა პირიქით. აღნიშნული შემთხვევა- დაბალი ტემპერატურის ზეგავლენა მოზაიციზმის ხარისხზე ეწინააღმდეგება წარმოდგენას სომატური მუტაციის შესახებ.

2. თუ მოზაიციზმი არის სომატური მუტაციის შედეგი, მაშინ შესაძლებელი იქნებოდა ასეთი მუტაციების შემთხვევითი გამოვლენა მთელ სხეულში ჩანასახოვანი გუბების უჯრედების ჩათვლით, მაგრამ ასეთი მუტაციები არ შეიმჩნევა.

3. მოზაიკური თვალის ბიოქიმიური ანალიზით ვლინდება მეტაბოლური ნივთიერებების ჭარბი რაოდენობა, რომლებიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ველური ტიპის ინდივიდებში თვალის პიგმენტის წარმოქმნაში. მუტანტურ ბუზებში კი ეს ნივთიერებები არ გვხვდება.

ჰიპოთეზის თანახმად, რომ მდებარეობის ეფექტი ასახავს გენის აქტივობის მემკვიდრულ ცვლილებას, ჰეტეროქრომატინი მოქმედებს white ლოკუსის აქტივობაზე უჯრედთა ერთ ნაწილში, მაგრამ არ მოქმედებს სხვა უჯრედებში და ეს ეფექტი გადაეცემა მრავალ უჯრედულ თაობას. გენის აქტივობის ცვალებადობის ხარისხი დაკავშირებულია მანძილზე მოცემულ ლოკუსსა და ჰეტეროქრომატინის შორის ამაზე მეტყველებს ის შემთხვევები, სადაც შეიმჩნევა გავრცელებული ეფექტი. ჩატარებული იქნა გამოკვლევა, სადაც ერთმანეთს შეადარეს ორი გენეტიკური ლოკუსი white და split, რომლებიც დაშორებულნი არიან ჰეტეროქრომატინიდან სხვადასხვა მანძილზე. split არის მუტაცია, რომელიც ზემოქმედებს თვალის ფასეტების განლაგებაზე. თუ ხდება ტრანსლოკაცია, მაშინ თვალის თეთრი უბნები ყოველთვის შეიცავენ გენოტიპს – split ზოგიერთი უბანი გენოტიპით – split არ არის თეთრი. სხვა სიტყვებით რომ ვთქვათ, ფენოტიპი – split შეიძლება შეცვლილი იქნეს ფენოტიპი – white- გან დამოუკიდებლად, მაგრამ შეცვლილი ფენოტიპები – white გვხვდება მხოლოდ შეცვლილ ფენოტიპ – split-თან ერთად. გენთა ასეთი გამონატული პოპულარობა მოწმობს იმ გავრცელებულ ეფექტზე რომელიც იწყება ჰეტეროქრომატინიდან და მიმართულია ეუქრომატინული გენებისადმი. თუკი იქნება შესაძლებელი ისეთი ქრომოსომის მიღება, რომელშიც ლოკუსები split და white განლაგდებიან ჰეტეროქრომატინისაგან თანაბარ მანძილზე, მაშინ მოსალოდნელია პოლარობის დარღვევა. თუ ჰეტეროქრომატინში შევიტანთ იმ ეუქრომატინულ უბნებს, რომლებიც შეიცავენ split და white ლოკუსებს, მაშინ წარმოქმნილ თვალზე არ გამოვლინდება გავრცელებული ეფექტი. ასეთი მდებარეობისას ფენოტიპი white შეიძლება შეესაბამებოდეს ან არ შეესაბამებოდეს ფენოტიპ split-, ხოლო splite შეიძლება შეესაბამოს ან არ შეესაბამოს ფენოტიპ white-ს.

ამრიგად, მდებარეობის ეფექტი წარმოადგენს ისეთ შემთხვევას, როცა გენთა აქტივობა გენომის სხვა კომპონენტების მიმართ, იმყოფება მათი მდებარეობის ზეგავლენის ქვეშ. გენთა შორის ურთიერთზემოქმედების ზუსტი მექანიზმი უცნობია უცნობია ისიც, თუ რატომ იცვლება ზოგიერთი უჯრედის ფენოტიპი, ზოგიერთისა კი – უცვლელი რჩება.

### ლაიონის ჰიპოთეზა

წინა თავში განვიხილეთ ქრომოსომაში გენის მდებარეობის ზემოქმედება მის გამოვლენაზე წინამდებარე თავში კი განვიხილავთ შიგაგენომურ ზემოქმედებას გენის გამოვლენაზე, ფაქტიურად კი მთლიანი X-ქრომოსომის გამოვლენაზე. ძუძუმწოვრებში მდედრებს აქვთ ორი X-ქრომოსომა, ხოლო მამრებს ერთი X-ქრომოსომა და ერთი Y-ქრომოსომა. ამრიგად, მდედრებში X-ქრომოსომის ყველა გენი არის ორმაგი რაოდენობით, ხოლო მამრებში – ერთმაგი. ამასთანავე, ის გენები, რომლებიც განლაგებულნი არიან X-ქრომოსომაში ანუ ჭდომილებაში არიან სასქესო გენებთან, ფუნქციონირებენ თანაბარი დონით, როგორც მდედრებში, ისე მამრებში. დიდი ხნის წინათ გამოთქმული იქნა მოსაზრება, რომ მდედრებს გააჩნიათ გენის დოზის კომპენსაციის ისეთი მექანიზმი, რომელიც უზრუნველყოფს მდედრების X-ქრომოსომის ორმაგი დოზის გენების ფუნქციურ ეკვივალენტობას მამრების იმავე გენების ერთმაგ დოზასთან. ეს იყო პირველი განმარტება გენი-მოდულიფიკატორების არსებობის შესახებ მართალია ის იყო ლოგიკური, მაგრამ ნაკლებად დამაჯერებელი, რადგან ექსპერიმენტული მონაცემებით ნაკლებად მტკიცდებოდა ეს მოსაზრება.

თავგებზე ჩატარებული გენეტიკური და ფიზიოლოგიური კვლევების საფუძველზე ჩამოყალიბდა ახალი განმარტება ძუძუმწოვრებში X-ქრომოსომის ქცევის შესახებ. განმარტებას აქვს ზოგადი მნიშვნელობა, იმისათვის, რომ ახსნილი იქნეს ქრომოსომათა და გენთა ფუნქციის რეგულაცია ძუძუმწოვრების უჯრედთა დიფერენცირების პროცესში. ბარმა შენიშნა, რომ მდედრის უჯრედები, ჩვეულებრივ შეიცავენ ჰეტეროპიკნოზურ ქრომატინს, რომელსაც ამჟამად ბარის სხეულს უწოდებენ და რომელსაც არ შეიცავენ მამრის უჯრედები. მკვლევარების მიერ დადგენილი იქნა ასევე, რომ მდედრი თავგების უჯრედები შეიცავენ ერთ ჰეტეროპიკნოზურ ქრომოსომას და ივარაუდეს, რომ ე.წ. სასქესო ქრომატინი ანუ ბარის სხეულს ვარაუდგენს ჰეტეროპიკნოზურ X-ქრომოსომას. ამ ვარაუდზე დაყრდნობით, შეიძლება აღინიშნოს ზოგიერთი გენეტიკური მონაცემი: ჯერ ერთი, თავგები გენოტიპით – X0 ვარაუდგენენ ნორმალურ ნაყოფიერ მდედრებს, რაც ამტკიცებს იმას, რომ მდედრი თავგების ნორმალური განვითარებისათვის აუცილებელია მხოლოდ ერთი X-ქრომოსომა, მეორე მნიშვნელოვანი გენეტიკური ფაქტი მიღებული იქნა თავგების ბეწვის შეფერილობის მუტაციაზე დაკვირვებით. ყველა ეს მუტაცია აღწერილია სახელწოდებით – brindled, mottled, dappled და ა.შ. რომელიც მდედრებში ლეტალურია, ხოლო მამრები ამ გენის მიხედვით არიან ჰეტეროზიგოტურები და სიცოცხლისუნარიანობას ინარჩუნებენ გარდა ამისა, პიგმენტაციის ეს ტიპი განპირობებულია სხვადასხვა ფერის ბეწვის შერევით.

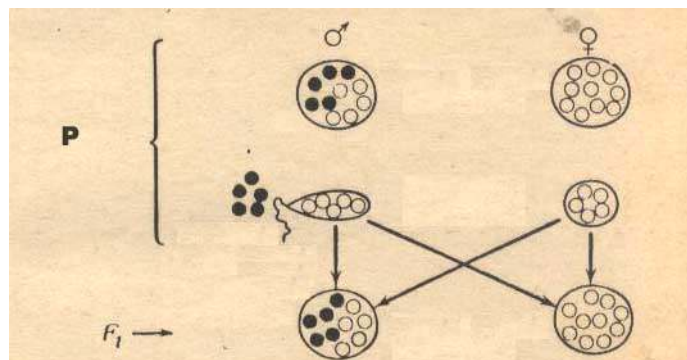
სასქესო ქრომატინის ბუნება და ამ ლოკუსების გენეტიკური ქცევა ჩამოყალიბებული იქნა შემდეგ მოსაზრებებში: 1. ჰეტეროპიკნოზური X-ქრომოსომა გენეტიკურად არააქტიურია; 2. აქტიური ქრომოსომა შეიძლება მიღებული იქნას ნებისმიერი მშობლისაგან; 3. ერთ-ერთი X-ქრომოსომის ინაქტივაცია ხდება ჩანასახოვანი განვითარების ადრეულ სტადიაზე და შენარჩუნებულია ყველა შემდგომ უჯრედულ თაობაში.

ამ ჰიპოთეზას უწოდებენ “ერთი აქტიური X-ქრომოსომის” ჰიპოთეზას, რომელიც ხსნის ბარის სხეულს არსებობას და თავგებში მრავალნაირ შეფერილობას. აღნიშნული ჰიპოთეზის თანახმად, მამრი თავგების პიგმენტური უჯრედები შეიცავენ მხოლოდ ერთ აქტიურ X-ქრომოსომას, რომელიც შეიცავს გენებს არა აქვთ პიგმენტის სინთეზის უნარი, რის გამოც მელანოციტები რჩება უფერო პიგმენტური უჯრედების შემცველი გენოტიპები იწვევენ მოზაიკური შეფერილობის წარმოქმნას, რომლებიც ასახავს პიგმენტური უჯრედების განლაგებას, სადაც აქტიურია სხვადასხვა X-ქრომოსომა.

ლაიონის ჰიპოთეზა შემოწმებული იქნა ფერმენტების დონეზე. მის საფუძველს წრმოადგენს ის ფაქტი, რომ ფერმენტი გლუკოზა-6 ფოსფატ-დეჰიდროგენაზა, კოდირდება X-ქრომოსომის ერთი გენით, რომელიც არსებობს ორი ალელური ფორმით და აკოდირებს ფერმენტის იმ მოლეკულებს, რომლებიც განსხვავდებიან თავიანთი ელექტროფორეზული თვისებებით. ამრიგად, იზოფერმენტების განსაზღვრისათვის შესაძლებელია ჩვეულებრივი მეთოდის გამოყენება, რომელიც აღწერილი იყო ლაქტადეჰიდროგენაზას მონაცემების განხილვისას. გლუკოზა-6 ფოსფატ-დეჰიდროგენაზას შემცველი ქსოვილის ჰომოგენატები შეიძლება დაიყოს სახამებლის ჟელეში, რომ გამოვლინდეს ფერმენტული აქტივობის ორი სხვადასხვა მხარე. ამ გენის მიხედვით ჰეტეროზიგოტურ მდედრებს უვითარდებათ ფერმენტის ორივე ფორმა, ხოლო მამრებში სინთეზირდება მხოლოდ ერთი ფორმა, რადგან ისინი არიან ჰომოზიგოტურები და არ შეიცავენ ერთდროულად გენ-გლუკოზა-6 ფოსფატ-დეჰიდროგენაზას ორივე ალელს. ლაიონის ჰიპოთეზა მართებული რომ ყოფილიყო, მაშინ მდედრების უჯრედთა ერთი ნაწილი დაასინთეზებდა ფერმენტთა ერთ ფორმას, ხოლო უჯრედთა მეორე ნაწილი მეორე ფორმას, მაგრამ არც ერთ უჯრედში არ მიმდინარეობს ერთდროულად ორივე ფორმის სინთეზი.

### ჰეტეროქრომატინი

ჰეტეროქრომატინმა ციტოლოგების ყურადღება პირველად 1928წელს მიიპყრო. პირველად აღწერილი იქნა თაგვებში. ჰეტეროქრომატინი ეს არის ქრომატინი, რომელიც რჩება კომპაქტური უჯრედული ციკლის ინტერფაზის პერიოდში. ქრომატინის დანარჩენი ნაწილი – ეუქრომატინი დისპერგირდება. ქრომატინის ეს ორი ტიპი იღებება სრულიად განსხვავებულად: ჰეტეროქრომატინი იღებება ძალიან ინტენსიურად, ხოლო ეუქრომატინი პრაქტიკულად არ იღებება. ცხადია, რომ მთელი ქრომატინი შეიძლება არსებობდეს ჰეტეროქრომატინული და ეუქრომატინული ფორმით მისი ფუნქციური მდგომარეობის შესაბამისად. თვლიან, რომ ქრომოსომის ჰეტეროქრომატინული უბნები არააქტიურია ამაზე მიუთითებს რამდენიმე დაკვირვება: I – აქტიური გენები იშვიათად ლაგდებიან ჰეტეროქრომატინულ უბნებში. ჰეტეროქრომატინული X-ქრომოსომა მდედრ ძუძუმწოვრებში მთლიანად ინაქტივირებულია მათი უნარი, ჩართოს ნიშანდებული ტრიტიუმი რნმ-ას ნუკლეოტიდებში, მნიშვნელოვნად დაქვეითებულია. ნაჩვენები იქნა, რომ მდედრ ჭიაყელაში მამრის ქრომოსომთა ნაკრები გენეტიკურად არააქტიურია და ეს ქრომოსომები ჰეტეროქრომატინულია (ნახ.15). ამგვარად, ჰეტეროქრომატინში, ეუქრომატინისაგან განსხვავებით, არ ხდება ტრანსკრიპცია. ე.ი. ჰეტეროქრომატიზაციას ყოველთვის თან ახლავს რნმ-ას ტრანსკრიპციის შეწყვეტა.



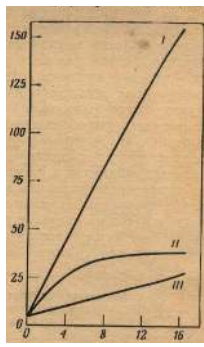
ნახ. 15. მდედრი ჭიაყელას ჰეტეროქრომატიზებული გენომი

მიუხედავად ამისა, ჰეტეროქრომატინი რეპლიცირდება, რაზეც მეტყველებს დნმ-ას წინამორბედის ჩართვა, მაგრამ მისი რეპლიკაცია ეუქრომატინთან შედარებით

რებით შენელებულია. ამ დაკვირვებათა საფუძველზე გამოთქმული იქნა მოსაზრება, რომ ჰეტეროქრომატინი და ეუქრომატინი წარმოადგენს ქრომატინის ურთიერთშებრუნებულ ფიზიკურ მდგომარეობას. თუ ეს ასეა, მაშინ გენის დიფერენცირებული აქტივობა წარმოადგენს ჰეტეროქრომატიზაციის ზოგადი ეფექტის ლოკალურ გამოვლენას, რომელიც შეიმჩნევა მთლიან ქრომოსომურ ნაკრებზე. ჰეტეროქრომატიზაციის საფუძველად არსებული მოლეკულური მექანიზმი აკონტროლებს ქრომოსომის კონდენსაციის ან სპირალიზაციის ხარისხს, ქმნის დნმ-ას ძაფს რნმ-ას ტრანსკრიპციისათვის მიუწევდომლად და ანელებს დნმ-ას რეპლიკაციას.

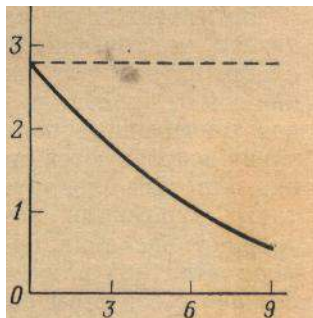
### **ჰორმონები და გენტა მოქმედება**

ცნობილია, რომ ჰორმონები ასტიმულირებენ ფერმენტთა აქტივობას. ექსპერიმენტებით ნაჩვენებია იქნა, რომ ზოგ შემთხვევაში ფერმენტთა აქტივობის გაძლიერება განპირობებულია მისი სინთეზის ინტენსიფიკაციით. ინჰიბირებული ფერმენტის მოლეკულათა აქტივაციას დამატებითი სინთეზის გარეშე მივყავართ ასევე ფერმენტთა აქტივობის გაძლიერებისაკენ. ეს ერთ-ერთი ჩვეულებრივი მეტაბოლური მექანიზმია ფერმენტთა აქტივობის რეგულაციისათვის. ჩატარებული იქნა ცდა თაგვის ღვიძლის ფერმენტ-ტრიპტოფანპირულაზაზე. აღნიშნული ფერმენტი არღვევს ტრიპტოფანის ინდოლურ რგოლს და იწვევს ვიტამინ-ნიკოტინამიდის სინთეზს. ცდას ატარებდნენ ზრდასრულ თაგვებზე. ყოველ 4 საათში მუცლის არეში ინიექციით შეჰყავდათ ჰიდროკორტიზონი, ტრიპტოფანი ან ორივე ერთად და საზღვრავდნენ ყოველ 4 საათში ტრიფტოფანპიროლაზას აქტივობას ღვიძლში. როგორც ნაჩვენებია მე-16 ნახაზზე, ჰიდროკორტიზონი და ტრიფტოფანი ერთად იწვევს ფერმენტის აქტივობის გაზრდას მათი ერთდროული მოქმედების შედეგად საგრძნობლად იზრდებოდა ფერმენტის აქტივობა. ამ მონაცემების საფუძველზე მეცნიერები აღნიშნავდნენ, რომ ეს ორი ნივთიერება აინდუცირებს ტრიფტოფანპიროლაზას აქტივობის გაზრდას სხვადასხვა მექანიზმით. გამოთქმული იყო მოსაზრება, რომ ჰიდროკორტიზონი აინდუცირებს ფერმენტის სინთეზს, მაშინ, როცა ტრიფტოფანი ეწინააღმდეგება მის დეგრადაციას. შემდგომში ცდებით დადასტურდა ამ ჰიპოთეზის სამართლიანობა, კერძოდ, ნიშანდებული ტრიფტოფანპიროლაზის ცდით და სპეციფიური ანტისხეულების მეშვეობით ფერმენტის მოქმედების შეჩერების მეთოდით. თავდაპირველად ასუფთავებდნენ ფერმენტს, ხოლო შემდეგ ინიექციით შეჰყავდათ ბოცვრებში, რათა მიეღოთ ფერმენტის საწინააღმდეგო ანტისხეული. ამ ანტისხეულების საშუალებით შეიძლებოდა იმის დადგენა, რომ ჰორმონის შეყვანის საპასუხოდ სინთეზირდა თუ არა ტრიფტოფანპიროლაზა. შემდეგ თაგვებში ისევ შეჰყავდათ ფიზიოლოგიური ხსნარი, ჰიდროკორტიზონი ან ტრიფტოფანი, 3 საათის შემდეგ კი - მონიშნული ამინომჟავები. რამდენიმე ხნის შემდეგ იღებდნენ ცხოველის ღვიძლს და აჰომოგენიზირებდნენ. როგორც მოსალოდნელი იყო, ყველა ახლად სინთეზირებული ცილა აღმოჩნდა რადიოაქტიური. ამის შემდეგ ტრიფტოფანპიროლაზას აცალკევებდნენ სხვა ცილებისაგან, სპეციფიური ანტისხეულების მოქმედების გზით, რომელსაც უმატებდნენ ღვიძლის ჰომოგენატს. უნდა აღინიშნოს, რომ ტრიფტოფანპიროლაზას ახალი მოლეკულები სინთეზირდა ჰიდროკორტიზონის და არა ტრიფტოფანის შეყვანის საპასუხოდ, ამიტომაც გაკეთდა შემდეგი დასკვნა: ჰიდროკორტიზონი აინდუცირებს ფერმენტის სინთეზს.



**ნახ. 16. ტრიფტოფანპიროლაზას აქტივობის გაზრდა, გამოწვეული ჰიდროკორტიზონის ან ტრიფტოფანის განმეორებითი შეყვანით**

ანალოგიური ცდით შემოწმებული იქნა მოსაზრება, რომ ტრიფტოფანის მოქმედება მდგომარეობს ფერმენტის სტაბილიზაციაში მისი სინთეზის შემდეგ. (ნახ.17). თავებში შეჰყავდათ ნიშანდებული ამინომჟავები, ხოლო რამდენიმე ხნის შემდეგ – ფიზიოლოგიური ხსნარი ან ტრიფტოფანი, შემდეგ ახდენდნენ ამ ცხოველის ღვიძლის ჰომოგენიზირებას და საზღვრავდნენ რადიოაქტიური ტრიფტოფანპიროლაზის რაოდენობას ანტისხეულების გზით. ნიშანდებული ტრიფტოფან-პიროლაზას რაოდენობა მცირდებოდა ფიზიოლოგიური ხსნარის შეყვანის შემდეგ, მაგრამ მუდმივი რჩებოდა ტრიფტოფანის მონაწილეობისას. გენეტიკურ-რეგულატორულ მექანიზმზე ჰორმონების მოქმედების მოლეკულური საფუძვლები ცნობილი არ არის.



**ნახ. 17. ტრიფტოფანპიროლაზას სტაბილიზაცია ტრიფტოფანით**

ჰიდროკორტიზონის ტრიფტოფანპიროლაზაზე მოქმედების განხილვის შედეგად ცხადი გახდა, რომ ჰორმონის შეყვანა იწვევს ფერმენტის სინთეზის გაძლიერებას, რაც ნიშნავს, რომ ჰორმონი არეგულირებს გენის აქტივობას. ნაჩვენები იქნა აგრეთვე, რომ ღვიძლის სხვა ფერმენტების აქტივობა იზრდება კორტიზონის შეყვანის შემდეგ. მსგავს მოქმედებას ავლენენ სხვა ჰორმონებიც. თიროქსინი ამფიბიებში აკონტროლებს მატლის ჰემოგლობინის გადასვლას ზრდასრული ცხოველის ჰემოგლობინში მეტამორფოზის პროცესის დროს. ძუძუმწოვრების საშვილოსნოში ცილის სინთეზს აკონტროლებს ესტროგენები, ხოლო სხვა ორგანოებში – ანდროგენები.

ექსპერიმენტულად ნაჩვენები იქნა, რომ ჰორმონები აინდუცირებენ ფერმენტების სინთეზს და არა მხოლოდ ააქტიურებენ უკვე სინთეზირებულ მოლეკულებს. ასეთ ცდებს ატარებდნენ ტრიფტოფანპიროლაზას მსგავსი სქემის მიხედვით. კვლევის სხვა შემთხვევებში გამოყენებული იყო მეტაბოლიზმის ინჰიბიტორები კერძოდ, აქტინომიცინი რომელიც ბლოკავს დნმ-ასთან დამოკიდებული რნმ-ას სინთეზს და პურომიცინი, რომელიც აქვეითებს ცილის სინთეზს ტრანსლაციის დონეზე და ეწინააღმდეგება ფერმენტთა აქტივობის ამაღლებას. გამოკვლევებით დადგინდა, რომ ჰორმონები მოქმედებენ გენეტიკური მასალის დერეგულაციით ან ქრომატინთა უშუალო ურთიერთმოქმედებით.

ერთ-ერთი ჰიპოთეზის თანახმად, დასაშვებია კუნთოვან ქსოვილში რეცეპტო-

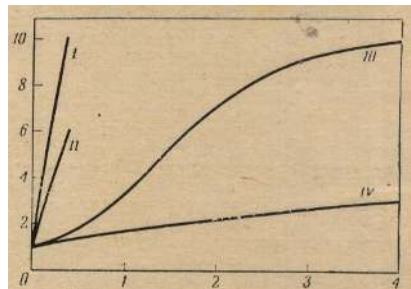
რული მონაკვეთების არსებობა, რომელსაც ამოიცნობენ და აკავშირებენ ჰორმონები. ეს მოსაზრება მტკიცდება იმ ფაქტით, რომ სქესობრივად მოუმწიფებელ მდედრ თაგვებში ნიშანდებული ტრიტიუმ-ესტრადიოლის შეყვანისას, ის

ლოკალიზდება საშვილოსნოში და არა სხვა ქსოვილში. დადგინდა, რომ ჰორმონის დაკავშირება დამოკიდებულია კონკურენტული ჰორმონის კონცენტრაციაზე. თუ მაგალითად, ნიშანდებული ტრიტიუმ-ესტრადიოლს შევიყვანთ დიეთილსტილბესტროლის სინთეზიურ ესტროგენთან ერთად, მაშინ საშვილოსნოს ქსოვილთან დაკავშირებულ ესტრადიოლის რაოდენობა მცირდება შეყვანილი კონკურენტის კონცენტრაციის გაზრდასთან ერთად. ასეთი გამოკვლევით გამოთვლილი იქნა დაახლოებით 2500 რეცეპტორული უბანი, რომელშიც ხდება ესტრადიოლის დაკავშირება. ბოლო პერიოდში ჩატარებული იქნა მრავალი გამოკვლევა ამ დაკავშირების ცენტრების ქიმიური ბუნების შესწავლის მიზნით. ცდის ერთ ვარიანტში საშვილოსნოს უჯრედებს ნიშანდებული ექსტრადიოლის შეყვანის შემდეგ ფრაქციებად ყოფდნენ და საზღვრავდნენ, თუ რომელი სუბუჯრედული ფრაქცია შეიცავდა მონიშნულ ჰორმონს. ჰორმონის ყველაზე დიდი რაოდენობა აღმოჩენილი იქნა მძიმე სუბუჯრედულ ფრაქციაში, რომელიც შეიცავდა ბირთვს და მიოფიბრილებს. ამ ხსნადი მასის საქაროზის სისქის გრადიენტში ცენტრიფუგირების შემდეგ ჰორმონის სედიმენტაციის კოეფიციენტი ტოლი იყო 9,5 S. ეს ფრაქცია მიღებული იყო საშვილოსნოს ქსოვილიდან. უჯრედულ ფრაქციას, რომელიც დაკავშირებულია ჰორმონებთან, ცილოვანი ბუნება აქვს, რამდენადაც ჰორმონი შეიძლება გამოთავისუფლებული იქნას კომპლექსიდან პროტეოლიზური ფერმენტებით. სედიმენტაციის მონაცემების თანახმად, ამ ცილის მოლეკულური წონა დაახლოებით შეადგენს 200 000.

ცდის სხვა ვარიანტში ახდენდნენ ორგანოთა განსაზღვრას კულტურაში. მაგალითად, ხბოს საშვილოსნოს კედლიდან აღებულ ენდომეტრიუმი შეჰყავდათ კულტურაში რადიაქტიური ესტრადიოლის არეში. შემდეგ გამოყოფდნენ სხვადასხვა სუბუჯრედულ კომპონენტს და საზღვრავდნენ მათში ესტრადიოლის შემცველობას. მიღებული შედეგებით ნაჩვენებია იქნა, რომ ჰორმონი კონცენტრირდება უჯრედის ბირთვში, სადაც ის წარმოქმნის კომპლექსს ქრომატინთან ერთად. ყველა ექსპერიმენტული მონაცემი ცხადყოფს, რომ ჰორმონები წარმოადგენენ გენის მოქმედების პოტენციურ რეგულატორებს. ჰორმონები შეიძლება აინდუცირებდნენ ცილის სინთეზს არაპირდაპირი გზითაც, მათი მოქმედების მექანიზმი შეიძლება იყოს სხვადასხვა მაგალითად, ჰორმონები შეიძლება ასტიმულირებდეს მატრიცული რნმ-ას სინთეზს ან შეიძლება მოქმედებდეს, როგორც გენის დერეგულატორები. ცნობილია, რომ თაგვების ღვიძლში რნმ-ას სინთეზის სიჩქარე იზრდება ჰიდროკორტიზონის შეყვანის შემდეგ, მაგრამ რადგანაც რთულია სპეციფიკური სახის მატრიცული რნმ-ას იდენტიფიცირება, ამდენად, ძნელია იმის დადგენა, იწვევს თუ არა ლოკუს-სპეციფიური ჰორმონის მოქმედება გენის აქტივობის ანუ მატრიცული რნმ-ას სინთეზის გაზრდას.

ჰორმონების სპეციფიკური მოქმედება ცალკეულ ფერმენტზე განხილული იქნა თაგვის ღვიძლის ფერმენტების მაგალითზე. მე-18 ნახაზზე მოცემულია ოთხი ფერმენტის ხვედრითი აქტივობის გაზრდა კორტიზონის შეყვანის შემდეგ. შესამჩნევია, რომ ტრიფტოფანპიროლაზას და თიროზინტრანსამინაზას აქტივობა საკმაოდ იზრდება, ვიდრე ალანინ-ამინოტრანსფერაზას და არგინაზას. ერთი შეხედვით ჩანს, რომ კორტიზონი ამორჩევით ასტიმულირებს პირველი სამი ფერმენტის აქტივობას, ხოლო მეოთხე ფერმენტის აქტივობას უმნიშვნელოდ ან სრულიად არ ასტიმულირებს. ანალიზმა გვიჩვენა, რომ ეს ოთხი ფერმენტი საგრძნობლად განსხვავებულია მდგრადობის მიხედვით, მიუხედავად ამისა, ოთხივე ფერმენტის სინთეზის სიჩქარე იზრდება კორტიზონის მოქმედების თანაბრად, ხოლო შემდეგ შეიმჩნევა რნმ-ას სინთეზის სიჩქარის გაზრდა. შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ სხვადასხვა ფერმენტის აქტივობის ერთდროული

ცვლილება განპირობებულია ტრანსკრიპციის დონეზე კოორდინირებული კონტროლით. მიღებული მონაცემები გვიჩვენებს, რომ ჰორმონების მოქმედების საპასუხოდ წარმოიქმნება რნმ-ას ძირითადი ტიპები, დნმ-ას მსგავსი რნმ, ტ-რნმ და რ-რნმ. გარდა იმისა, რომ ჰორმონები ასტიმულირებენ ტრანსკრიპციას, შესაძლებელია აგრეთვე, რომ ისინი მოქმედებდნენ ფერმენტთა შედგენილობაზე ტრანსლაციის დონეზე. ჰორმონები მონაწილეობენ გენების რეგულაციაში, მაგრამ მათი მოქმედება არის ორგანოსპეციფიკური და არა გენსპეციფიკური. ისინი მოქმედებენ სპეციფიკური ფერმენტების სინთეზზე და ლოკალიზებული არიან ბირთვში, კერძოდ, კი ქრომატინში.



ნახ. 18. თაგვის ღვიძლში ჰიდროკორტიზონის შეყვანის შემდეგ 4 ფერმენტის შემცველობის მიმატება. I – ტრიფტოფანპიროლაზაზე II – თიროზინტრანსამინაზა; III – ალანინამინოტრანსფერაზა; IV – არგინაზა.

### მაკრომოლეკულები ქრომოსომებში

უჯრედის გენეტიკური ინფორმაციის დიდი ნაწილი კოდირებულია დნმ-აში, რომელიც შედის ქრომოსომების შედგენილობაში. დნმ-ასთან ერთად ქრომოსომები შეიცავენ ცილების რამდენიმე კლასს და დნმ-ას გარკვეულ რაოდენობას. განვიხილოთ ქრომოსომების შედგენილობაში შემავალი მაკრომოლეკულები, რომლებიც წარმოადგენენ უჯრედის მეტაბოლურად აქტიურ ქრომოსომებს. იმისათვის, რომ გავიგოთ ქრომოსომთა სტრუქტურა და ფუნქცია, საჭიროა განვიხილოთ ქრომატინის ქიმიური ბუნება. ქრომატინი ის ფრაქციაა, რომელიც რჩება ქსოვილის ფრაგმენტების, მემბრანის და სხვა არაბირთვული კომპონენტების ამოცლის შემდეგ. ის შეიძლება ადვილად დაილექოს ცენტრიფუგირებით და წარმოქმნას გამჭვირვალე ნალექი, რომელიც შედგება ცილებისა და დნმ-ასაგან ქრომატინის ცილოვანი კომპონენტები შედგება რამდენიმე ცილისაგან, რომლებიც ნაკლებადაა შესწავლილი. ამ ფრაქციაში მონაწილეობს აგრეთვე რნმ-პოლიმერაზა, რომელიც ქრომოსომის განუყოფელი ნაწილია და აუცილებელია გენეტიკური ტრანსკრიპციისათვის. გამოყოფილი ქრომატინი შეიძლება გამოყენებული იქნეს რნმ-ას სინთეზისათვის in vitro-ში რნმ-პოლიმერაზას დამატების გარეშე.

ქრომატინში არის აგრეთვე ჰისტონები, რომლის ძირითადი ჯგუფები შეერთებულია დნმ-ას ფოსფატური ჯგუფების მარილოვანი კავშირებით. თუ დაუშვებთ, რომ დნმ-ას ყოველი ფოსფატური ჯგუფი უკავშირდება ჰისტონის მოლეკულის ერთ ძირითად ჯგუფს, მაშინ ამ შემთხვევაში ჰისტონსა და დნმ-ას შორის უნდა არსებობდეს თანაფარდობა 1,35:1 ეს რიცხვი გამოთვლილი იქნა ჰისტონების ამინომჟაური შედგენილობის მონაცემების საფუძველზე, სინამდვილეში ასეთი თანაფარდობა არ დაფიქსირებულა.

სხვადასხვა წარმოშობის ქრომატინის ქიმიური შედგენილობის შესწავლამ გვიჩვენა, რომ სხვადასხვა ორგანიზმში ეს თანაფარდობა ძლიერ იცვლება, რაც ნიშნავს, რომ მრავალ ქსოვილში დნმ არ შეიძლება მთლიანად იყოს

კომპლექსში ჰისტონებთან. ქიმიური თვალსაზრისით, ჰისტონები წარმოადგენენ ჰომოგენურ ცილებს თუ სხვადასხვა ორგანიზმის ქრომატინიდან მოვასხდნენ მათ ექსტრაგირებას, მაგალითად, მცენარე ბარდიდან და ხბოს თიმუსის ქსოვილიდან, მაშინ მიიღება მსგავსი ფრაქციები.

ცდის შედეგები გვიჩვენებს, რომ ბარდიდან და ხბოს თიმუსიდან აღებული ჰისტონების ტიპი მსგავსია ამინომჟაური შედგენილობით. ამიტომ თვით ჰისტონებს არ გააჩნიათ საკმაო სპეციფიკურობა, ცალკეული ლოკუსების გენეტიკური აქტივობის ამორჩევითი რეპრესიის განხორციელებისათვის. ქრომატინიდან ჰისტონების მოცილება განაპირობებს მატრიცული აქტივობის ამაღლებას.

თუ ჰისტონები მატრიცულ აქტივობაზე რაოდენობრივ კონტროლთან ერთად ავლენენ ლოკუს-სპეციფიკურ მოქმედებას, მაშინ ცხადია, ხდება რაღაც მოლეკულების მოდიფიკაცია. დადგენილი იქნა, რომ ერთ ჰისტონში მეორისაგან განსხვავებით ხდება ქიმიური მოდიფიკაცია, რომელიც მდგომარეობს აცეტილური ჯგუფის შეყვანაში. ქრომოსომური რნმ-ას მეორე მოლეკულა ასევე დაკავშირებულია ჰისტონებთან და მონაწილეობს სპეციფიკურ ურთიერთმოქმედებაში დნმ-ასთან. ქრომატინთან დაკავშირებული რნმ ნაპოვნია ბარდის, თაგვის ღვიძლის და ხბოს თიმუსის უჯრედებში. ეს ქრომოსომური რნმ განსხვავდება სხვა რნმ-ას მოლეკულებისაგან იმით, რომ შეიცავს დიდი რაოდენობით 5-მეთილდიჰიდროციტიდილურ მჟავას, რომელიც კოვალენტური ბმით დაკავშირებულია ქრომოსომის ცილებთან ეს კომპლექსი კი ჰისტონებთან დაკავშირებულია წყალბადური ბმით.

ქრომოსომური რნმ ჰიბრიდიზირდება დნმ-ასთან ძალიან ნელა, რაც ნიშნავს, რომ ის საკმაოდ ჰეტეროგენულია. ჰიბრიდიზაციის ცდებით ნაჩვენები იქნა, რომ ტ-რნმ და რ-რნმ ვერ უწევენ ეფექტურ კონკურენციას ქრომოსომურ რნმ-ას იმის გამო, რომ ის დაკავშირებულია დნმ-ასთან. მოლეკულური ჰიბრიდიზაციის ცდებით მიღებული ზოგიერთი მონაცემები გვიჩვენებს, რომ ქრომოსომური რნმ ქსოვილსპეციფიკურია (სპეციფიკურია ცალკეული ქსოვილისათვის), რითაც მტკიცდება მოსაზრება იმის შესახებ, რომ ქრომოსომური რნმ ახდენს დნმ-ას მატრიცის ამოცნობას და წარმართავს ჰისტონებს დნმ-ას განსაზღვრული თანმიმდევრობისაკენ.

ჰისტონქიმიური მონაცემები გვიჩვენებს, რომ გიგანტური ქრომოსომების აქტიური ლოკუსები (პუფები) შეიცავენ უფრო მეტ არაჰისტონურ ცილებს, ვიდრე “გაჩუმებული” ლოკუსები, მაშინ, როცა პუფებში ჰისტონების რიცხვი უცვლელია. არაჰისტონური ცილების ჭარბი რაოდენობა აღმოჩენილი იქნა აგრეთვე ღვიძლის აღდგენილ და სიმსივნის ზოგიერთ უჯრედში. გარდა ამისა ნაჩვენები იქნა, რომ არაჰისტონური ცილების შეფარდებითი რაოდენობა ქრომატინში, რომელიც გამოყოფილი იქნა ზღვის ზღარბის განვითარების სხვადასხვა სტადიაზე მყოფი ჩანასახისაგან, ძლიერ ცვალებადია.

დღეისათვის გარკვეული პროგრესი არის მიღწეული არაჰისტონური ცილების და მათი როლის შესწავლის საქმეში უმაღლეს ორგანიზმებში. ეს ცილები შეადგენენ უჯრედის ბირთვის ცილების 50%-ს იონმიმოცვლითი ქრომატოგრაფიისა და ელექტროფორეზის შედეგად გელში გამოვლინდა 20 სხვადასხვა ცილოვანი ფრაქცია გამოკვლეული ქსოვილის მჟავე (არაჰისტონური) ცილის პრეპარატებში. ჯერ-ჯერობით არ არის შესაძლებელი სხვადასხვა ქსოვილის შემთხვევაში მიღებული შედეგების შედარება, რადგანაც კვლევებში გამოყენებული იყო ცილის ექსტრაქციის სხვადასხვა მეთოდი. ერთი მხრივ, მჟავე ცილების დაბალი ხსნადობა წარმოშობს მნიშვნელოვან სირთულეებს მათი ანალიზის ჩატარებისათვის, ხოლო მეორე მხრივ, არსებობს მრავალი მონაცემი, რომლებიც მიუთითებს, რომ ეს მჟავე ცილები ურთიერთმოქმედებენ ჰისტონებზე, კერძოდ კი მათ რეპრესორულ ფუნქციაზე. ეს შედეგები გვიჩვენებენ, რომ არაჰისტონური ცილები მონაწილეობენ დნმ-დამოკიდებული რნმ-ას სინთეზის კონტროლში ანუ გენთა აქტივობის რეგულაციაზე.

## თავი VIII

### ქრომოსომა დიფერენცირებული აქტივობა

მრავალუჯრედიან ორგანიზმთა უჯრედებში ქრომოსომები ყველაზე რთული ორგანოებია. ის აღწერილი იქნა 1888 წელს ვალდეიერის მიერ, ხოლო მათი როლი გენეტიკური ინფორმაციის მატარებლობის შესახებ, ცნობილი გახდა 1900 წელს. ცნობილია, რომ ქრომოსომის ძირითად ქიმიურ კომპონენტს წარმოადგენს დნმ, რომელიც შეიცავს გენეტიკურ ინფორმაციას. დნმ შეადგენს მთელი ქრომოსომის ნახევარს, ხოლო დანარჩენს შეადგენენ ცილები და სხვა ნივთიერებები. ქრომოსომა სტრუქტურისა და ფუნქციის ცოდნას აქვს უდიდესი მნიშვნელობა განვითარების გენეტიკისათვის.

ქრომოსომა შედგენილობის ქიმიური ანალიზის ჩასატარებლად საჭიროა ბირთვის დიდი რაოდენობა. ანალიზებით დადგინდა, რომ ქრომოსომა მნიშვნელოვან ნაწილს შეადგენს ჰისტონები, რომლებიც მონაწილეობენ გენეტიკურ რეგულაციაში. გენური ფუნქციის სპეციფიკურობის განსაზღვრაში ჰისტონების როლის შესასწავლად აუცილებელია, მოვახდინოთ ბირთვიდან ჰისტონების იდენტიფიცირება. ასეთი ანალიზისათვის გამოყენებული იქნა შეღებვის ჰისტოქიმიური მეთოდები, განსაკუთრებით გამოსადეგი აღმოჩნდა ორი საღებავი – მყარი მწვანე და ეოზინი, რომლითაც ბირთვის უჯრედის ქსოვილები შეიძლება შეიღებოს განსხვავებულად. კერძოდ, ერთ ქსოვილში შეიძლება შეიღებოს ვარდისფრად, მეორეში-მწვანედ, მესამეში-იისფრად. შეღებვის ამ სხვადასხვა რეაქციის თანაფარდობა მოცემულ ქსოვილში მუდმივია, რაც მიუთითებს უჯრედებში ქრომოსომა სტრუქტურის განსხვავებულობაზე.

საღებავების მეშვეობით გამოვლენილი ქიმიური განსხვავების ბიოლოგიური მნიშვნელობა არ არის ბოლომდე სრულყოფილად გარკვეული. არსებობს დასაბუთებული მონაცემები, რომლებიც გვიჩვენებენ, რომ ეოზინი უკავშირდება ლიზინს, ხოლო მყარი მწვანე – ჰისტონების არგინინს. ერთობლივად განვითარების პროცესში და შესაბამისად, რნმ-ას სინთეზის შესუსტებისას ბირთვი ხდება უფრო მეტად ეოზინოფილური, რაც მოწმობს შედარებით ინერტულ ქრომოსომებში ლიზინის რაოდენობის გაზრდას. ჰისტოქიმიური მეთოდები გამოსადეგია იმ ქრომოსომა ქიმიური შედგენილობის შესწავლისათვის, რომლებიც იმყოფებიან სხვადასხვა ფუნქციურ მდგომარეობაში. ასეთი კვლევისათვის იდეალურ ობიექტს წარმოადგენს დროზოფილას გიგანტური ქრომოსომა, რომელშიც ერთი გენი იმყოფება აქტიურ მდგომარეობაში, ხოლო მეორე – არააქტიურში. აქტიური გენები, რომელთაგანაც ხდება რნმ-ას ტრანსკრიპცია, შეიძლება იდენტიფიცირდეს დიდ ქრომოსომულ პუფებთან, მაშინ, როცა ქრომოსომა არააქტიური უბნები იმყოფებიან კომპაქტურ მდგომარეობაში და არ ასინთეზებენ რნმ-ას. თუ გიგანტური ქრომოსომის პუფებს და კომპაქტურ უბნებს შევდებავთ ცილისათვის სპეციფიკური საღებავით, ვნახავთ რომ ჰისტონების დნმ-ასთან თანაფარდობა იქნება ორივე შემთხვევაში ერთნაირი. თუ ქრომოსომის პუფებსა და კომპაქტურ უბნებს შევდებავთ ცილისათვის არასპეციფიკური საღებავით, მაშინ პუფებში ცილა-დნმ-ას თანაფარდობა აღმოჩნდება საგრძნობლად მაღალი. ფერადი რეაქცია არ იძლევა ჰისტონების ასეთ სხვაობას და ამიტომ შეიძლება გავაკეთოთ დასკვნა, რომ ეს დამატებითი ცილა პუფებში არ მიეკუთვნება ჰისტონებს.

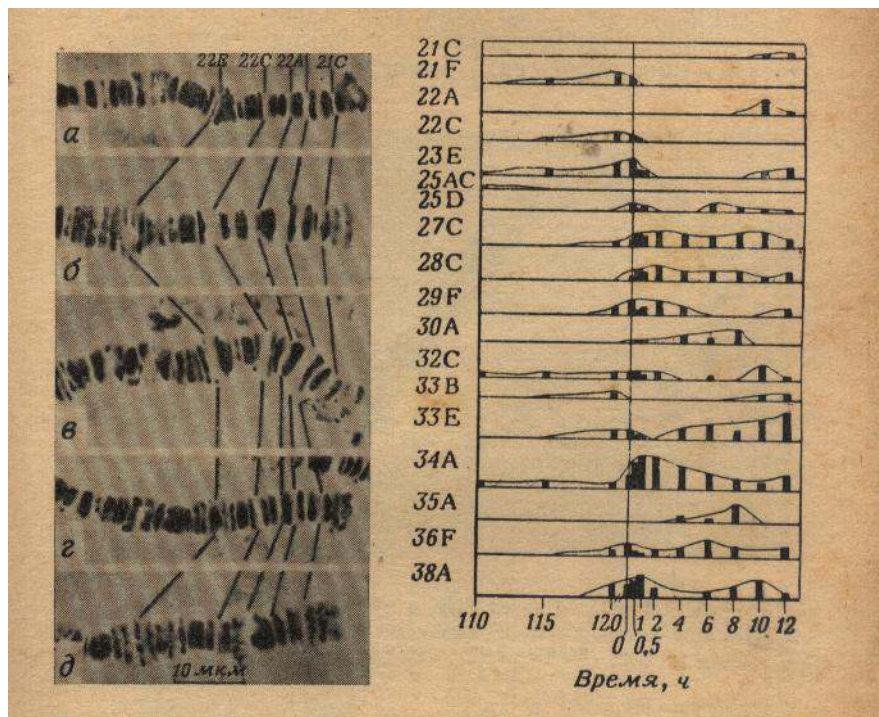
ქრომოსომების ქიმიურმა ანალიზმა გვიჩვენა, რომ ჰისტონური და არაჰისტონური ცილების თანაფარდობა მნიშვნელოვნად ცვალებადობს სხვადასხვა ტიპის უჯრედში და დიფერენცირების ბოლო სტადიაზე – ერთი და იგივე ტიპის უჯრედში. ჰისტონების რაოდენობა უჯრედში შედარებით მუდმივია, ხოლო არაჰისტონ-

ნური ცილებისა— ცვალებადი. ამ მონაცემებს მივყავართ იმ დასკვნამდე, რომ არაჰისტონური ცილები მჭიდროდაა დაკავშირებული ქრომოსომათა დიფერენცირებასთან და შესაბამისად გენთა აქტივობასთან.

### ქრომოსომათა დიფერენცირებული მდგომარეობის სტაბილურობა

გენთა დიფერენცირებული აქტივობის თანახმად, გენები ჩაერთვებიან და გამოერთვებიან უჯრედის ფიზიოლოგიური მოთხოვნის შესაბამისად ქრომოსომურ დონეზე ეს ნიშნავს, რომ გააქტივებული გენი რომელიმე ქრომოსომაში აპროდუცირებს რნმ-ას მაშინ, როცა მეზობელი გენები არააქტიურია. იდეალურ ობიექტს, რომელზედაც შეიძლება პირდაპირ ვაჩვენოთ, რომ ნამდვილად არსებობს გენების დიფერენცირებული აქტივობა, წარმოადგენს ორფრთიანთა მატლის გიგანტური ქრომოსომა. გიგანტური ქრომოსომა შედგება მრავალი პარალელური ბოჭკოსაგან (ხოგიერთ ქრომოსომაში ის 1000-ზე მეტია) ყოველი ბოჭკო შედგება ცალკეული ქრომატიდისაგან. ასეთი ქრომოსომები წარმოიქმნება თანდათანობითი პოლიტენიზაციის გზით და მათი დანახვა შეიძლება შეუიარაღებელი თვალით, მათი სიგრძე – 1 მმ-ია. დიამეტრი – 50 მკმ. ჰომოლოგიური ლოკუსების დაწყვილების მეშვეობით აღნიშნულ ბოჭკოებში გენთა თანმიმდევრობა ემთხვევა (ნახ. 19).

ორფრთიანთა სანერწყვე ჯირკვლის გიგანტური ქრომოსომა, აღწერილი იქნა ციტოლოგების მიერ გასულ საუკუნეში. დისკოების განაწილების სურათი გიგანტურ ქრომოსომაში შეფასებული იქნა, როგორც გენთა ჭდომილობის ციტოგენეტიკური მტკიცებულება, რომელიც მოწმობს ქრომოსომებში მათ სწორხაზობრივ განლაგებას. ამ დასკვნამ მიიღო შემდეგი ექსპერიმენტული მტკიცებულება ნაჩვენები იქნა, რომ რენტგენის სხივებით გამოწვეული ქრომოსომური დელეციები იწვევს ფენოტიპურ ანომალიებს, რომლებიც ემსგავსება მუტაციებით გამოწვეულ ანომალიებს და ის ლოკალიზებულია ქრომოსომის იმავე მონაკვეთში.

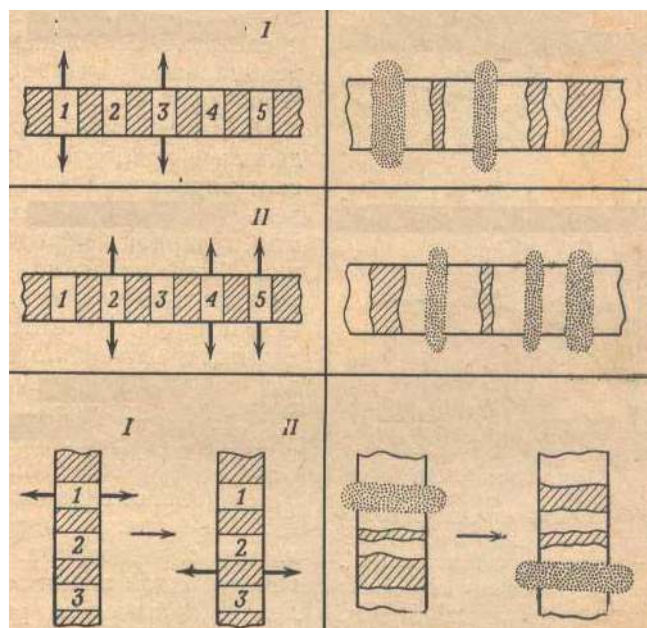


ნახ. 19. დისკოების განაწილება დროზოფილას სანერწყვე ჯირკვლის გიგანტურ ქრომოსომაში

ციტოლოგები ამტკიცებენ, რომ სხვადასხვა ორგანიზმის ქსოვილებს გიგანტურ ქრომოსომებში დისკოების განაწილების ხასიათი მსგავსია. გენეტიკოსები ამ დასკვნას იყენებდნენ, როგორც მნიშვნელოვან საბუთს სხვადასხვა ტიპის უჯრედთა გენეტიკური იდენტიფიცირებისათვის. დეტალური დაკვირვების შედეგად შემჩნეული იქნა, რომ ზოგჯერ დისკოების ზოგიერთი თანმიმდევრობა რთულად იდენტიფიცირდება, ამ სირთულეს უკავშირებდნენ კვლევის მეთოდის შესაძლებლობის საზღვრებს, რის გამოც თავდაპირველად არ ანიჭებდნენ მნიშვნელობას.

გადახრები დისკოების ნორმალური განაწილებისაგან შეიმჩნეოდა განსაზღვრული ტიპის უჯრედებში ან განვითარების განსაზღვრულ სტადიაზე. ერთ-ერთ ასეთ დარღვევას, რომელსაც უწოდებენ “პუფებს”, აქვს გამობერილობის სახე ქრომოსომაში. ზოგჯერ ეს პუფები განისაზღვრება ქრომოსომის ერთი დისკოთი, ხოლო ზოგჯერ ეხება რამდენიმე მეზობელ დისკოს. ჩამოყალიბებული იქნა ჰიპოთეზა, რომლის თანახმად, “პუფი” წარმოადგენს გენეტიკურად აქტიურ ლოკუსებს. თუ მწერების მატლებში რნმ-ას წინამორბედი მოლეკულის ინექციას ვაწარმოებთ ნიშანდებული ტრიტიუმით, ხოლო შემდეგ მოვახდენთ სხვადასხვა ქსოვილიდან ქრომოსომთა რადიოავტოგრაფიულ გამოკვლევას, აღმოჩნდება, რომ “პუფები” ინტენსიურად ახდენენ ნიშნის ჩართვას (ნახ. 19). ნაჩვენები იქნა, რომ რნმ-ას ნიშნის ჩართვა ხდება იზოლირებულ ქრომოსომებშიც. ეს მეტყველებს იმაზე, რომ ქრომოსომა შეიცავს სრულ მაკრომოლეკულურ აპარატს რნმ-ას სინთეზისათვის. დროზოფილას განვითარების პროცესში, კერძოდ Chironomus-ის სხვადასხვა ტიპის უჯრედში პუფების განაწილების დაწვრილებითი გამოკვლევით დადგენილი იქნა, რომ პუფების წარმოქმნა განსხვავდება განსაზღვრული ქსოვილური და სტადიოსპეციფიკურობით, რაც ეთანხმება წარმოდგენას გენთა დიფერენცირებული აქტივობის შესახებ (ნახ.20).

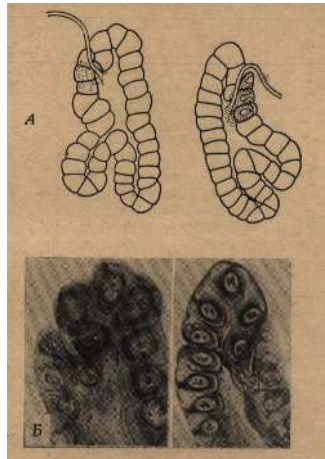
ერთ-ერთ ცდაში საზღვრავენ ცალკეულ “პუფში” სინთეზირებული რნმ-ას ბუნებას მოლეკულური ჰიბრიდიზაციის მეთოდით ნაჩვენები იქნა, რომ დროზოფილას გიგანტურ ქრომოსომაში ბირთვის ორგანიზატორის უბანი აპროდუცირებს რიბოსომურ რნმ-ას. რიგი სპეციალური შეჯვარებებით მიღებული იქნა დროზოფილას ხაზები, რომლებიც შეიცავდა ბირთვის ორგანიზატორის 1, 2, 3 ან 4 უბანს. შემდეგ ყოველი ხაზის გენომში საზღვრავენ რიბოსომური რნმ-ას



ნახ. 20. ჰიპოთეზის –გენთა დიფერენცირებული აქტივობა სქემატური გამოსახულება

რაოდენობას, რომელიც შესაძლებელია ჰიბრიდიზირდეს შესაბამის დნმ-ასთან.

Chironomus-ში ნაპოვნი იქნა გენეტიკური ლოკუსი, რომელიც პასუხისმგებელი იყო სანერწყვე ჯირკვლის უჯრედებში მკვეთრად შესამჩნევი ცილის გრანულების წარმოქმნაზე. ამ ორ ახლონათასაურ სახეობაში – *Chironomus tentans* და *Chironomus pallidivittatus* სანერწყვე ჯირკვლის ციტოლოგიურმა გამოკვლევამ გვიჩვენა, რომ ორივე სახეობის მწერში ჯირკვალის გარეგნულად განსხვავდება რამდენიმე უჯრედით, რომელსაც უწოდებენ “სპეციალურ უჯრედებს” და რომლითაც გარშემორტყმულია ჯირკვლის გამომტანი ტოტი (ნახ.21). აღმოჩნდა, რომ ეს ორი სახეობა წარმატებით ეჯვარება ერთმანეთს და შეჯვარების შედეგად მიღებული თაობა შეიცავს სპეციალურ უჯრედებში მცირე რაოდენობის გრანულებს, ვიდრე მშობლიური სახეობა - *Chironomus pallidivittatus*. მეორე თაობაში მიიღება სამი ტიპის არსება: 1. სპეციალურ უჯრედებში დიდი რაოდენობის გრანულებით; 2. გრანულების მცირე რაოდენობით; 3. არსებები, რომლებიც მოკლებულია გრანულებს სამივე ტიპის არსება გვხვდება შემდეგი თანაფარდობით 1 : 2 : 1. ასეთი განაწილება მიგვანიშნებს იმაზე, რომ ეს ნიშანი მემკვიდრეობს მენდელი-სეული კანონზომიერებით. ამ არსებათა გიგანტური ქრომოსომების ანალიზის შედეგად განსაზღვრული იქნა გენეტიკური ლოკუსი, რომელიც განაპირობებს გრანულის წარმოქმნას.



**ნახ. 21. ხირონომუსის (chironomus) სანერწყვე ჯირკვლის „სპეციალური უჯრედები“.**

დეტალური ციტოგენეტიკური ანალიზით ნაჩვენები იქნა, რომ ლოკუსი, რომელიც განაპირობებს ცილის გრანულის წარმოქმნას, ლოკალიზებულია პუფში მე-4 ქრომოსომის დისტალურ ბოლოში. ორივე სახეობაში მე-4 ქრომოსომის დაწვრილებითი შესწავლით აღმოჩენილი იქნა, რომ *Chironomus tentans* -ში პუფი არ არის. ამ სახეობის I თაობის ჰიბრიდებს წარმოექმნებათ ერთი პუფი, ხოლო *Chironomus pallidivittatus* – ორი პუფი. ეს არის პირველი შემთხვევა, როცა შესაძლებელი გახდა რნმ-ას სინთეზის დაკავშირება ქრომოსომური პუფის წარმოქმნელ გენეტიკურ ლოკუსთან და ციტოპლაზმაში განსაკუთრებული ცილის პროდუქტის წარმოქმნასთან. მიუხედავად იმისა, რომ არ არის ცნობილი ციტოპლაზმური ცილის ქიმიური ბუნება, ციტოგენეტიკურმა მეთოდებმა, რნმ-ას რადიოავტოგრაფირებამ და ცილების ანალიზმა უნდა გვიჩვენოს სხვადასხვა მატრიცული რნმ-ას ბიოლოგიური ფუნქცია.

დედისათვის შესაძლებელია დროზოფილას გენეტიკურ რუკაზე სტრუქტურული გენების ლოკალიზაციის გარკვევა, რომლებიც განაპირობებენ განსაზღვრული ფერმენტების წარმოქმნას. ეს შესაძლებელია იმ შემთხვევაში, როცა მუტან-

ტური ფერმენტები ფლობენ შეცვლილ ელექტროფორეზულ მოძრაობას. მაგალითად, ასეთ ფერმენტს მიეკუთვნება ალკოჰოლდეჰიდროგენაზა, რომელიც იძლევა ორ ელექტროფორეზულ პროფილს: I და II. მშობლებთან შეჯვარებით მიღებული თაობა, რომელსაც აქვს სხვადასხვა ფორმის ფერმენტები, შეიცავენ ალკოჰოლდეჰიდროგენაზას განსხვავებულ ნაკრებს, რომელშიც შედის ყველა მშობლიური და სამი ჰიბრიდული ფორმა. გენეტიკურმა ანალიზმა გვიჩვენა, რომ გენი, რომელიც განაპირობებს ამ ფერმენტის სინთეზს ლოკალიზებულია მე-2 ქრომოსომაში.

ქრომოსომის გამოხედილი უბნები – პუფები, არ შეიცავენ უფრო მეტ დნმ-ას, ვიდრე კომპაქტური უბნები. გამონაკლისს წარმოადგენს დნმ-ას პუფები – *Rhynchosiana* და *Sciana*-ს ქრომოსომებში. ამ მწერების უჯრედებში შეჰყავდათ დნმ-ას წინამორბედი ნიშანდებული ტრიტიუმ-თიმიდინით, ხოლო შემდეგ ქრომოსომებს სწავლობდნენ რადიოაგტოგრაფიის მეთოდით. მიღებული შედეგები გვიჩვენებენ, რომ ქრომოსომის ერთ უბანში დნმ რეპლიცირდება სწრაფად და დიდი რაოდენობით, ვიდრე მეორეში. ცნობილია, რომ ამფიბიის ბირთვაკული ორგანიზატორი შეიცავს რიბოსომური რნმ-ას მოლეკულათა მრავალრიცხოვან ასლს, აქედან გამომდინარე, შესაძლებელია ასევე, რომ მწერების ქრომოსომის დნმ-აში პუფების წარმოქმნა განპირობებული იყოს ამ უბნებში გენთა მრავალჯერადი რეპლიკაციით.

კონტროლის მექანიზმი, რომელიც საფუძვლად უდევს პუფების წარმოქმნას არ არის გარკვეული. რამდენადაც ცნობილია, პუფების წარმოქმნის ხასიათი განსხვავებულია სხვადასხვა მატლის შემთხვევაში. წამოყენებული იქნა ჰიპოთეზა, რომლის თანახმადაც ჰორმონი ეკზიდონი შეიძლება არეგულირებდეს გენების აქტივობას. ეკზიდონის შეყვანა *Chironomus*-ის მატლში იწვევს რნმ-ას პუფების წარმოქმნას 1 საათში. ანტიბიოტიკი – აქტინომიციინი თრგუნავს ქრომოსომის ლოკუსების ასეთ რეაქციას ჰორმონის შეყვანაზე. ზოგიერთი მკვლევარის აზრით, ეკზიდონი ააქტიურებს განსაზღვრულ გენებს, ხოლო სხვები კი თვლიან, რომ ეკზიდონი იწვევს Na-ის და K-ის იონების თანაფარდობის ცვლილებას, რაც თავის მხრივ, იწვევს შესაბამისი ლოკუსების აქტივაციას.

ორფრთიანთა ქრომოსომა არ არის ერთადერთი გიგანტური ქრომოსომა რომელიც აღმოჩენილი იქნა ცხოველთა უჯრედებში. გიგანტურ ქრომოსომთა რიცხვს მიეკუთვნება აგრეთვე ე.წ. ლამპის ჯაგრისის ტიპის ქრომოსომები, რომლის მსგავსი ნაპოვნი იქნა მრავალი ორგანიზმის მოლუსკების, ჭიების, ზღვის ზღარბის და მწერების ოციტში. ხერხემლიანთა შორის ის აღწერილი იქნა მრგვალპირიან ზვიგენში, ძელოვან თევზებში, კუდიან და უკუდო ამფიბიებში და ფრინველებში. ლამპის ჯაგრისის ტიპის ქრომოსომები აღწერილი იქნა ასევე დროზოფილაში სპერმატოგენეზის პროცესში. ლამპის ჯაგრისის ტიპის ქრომოსომა შედგება ცენტრალური მოგრძო ღერძისაგან რომელიც შედგება დიდი რაოდენობით “მძივებისაგან” ანუ ქრომომერებისაგან, რომელთაგანაც გამოცალკევდება გვერდითი მარყუი (დილკილო). მიკროსკოპული დაკვირვებით შესწავლილი იქნა სხვადასხვა ფერმენტის მოქმედება ასეთ ქრომოსომებზე. დადგინდა, რომ ცენტრალური ღერძი შედგება დნმ-ას ორი ორმაგი სპირალისაგან. ქრომომერები წარმოადგენენ ქრომოსომის უბნებს, რომელშიდაც ხდება დნმ-ას სუპერსპირალიზაცია. მარყუი (დილკილო) შედგებად ნმ-ას ერთი ორმაგი სპირალისაგან, რომელიც დაკავშირებულია მასთან რნმ-ას ცილებით. ქრომოსომურ ღერძზე დილკილოების განლაგება სპეციფიკურია და მსგავსია გიგანტურ ქრომოსომებზე დისკების განლაგებისა. გარდა ამისა, ყველა დილკილოს გააჩნია თავისებური სტრუქტურა. ლამპის ჯაგრისის ტიპის ქრომოსომასა და გიგანტურ ქრომოსომას შორის ანალოგია ვრცელდება მათ ფუნქციონალურ აქტივობაზეც.

## ქრომოსომის ულტრასტრუქტურა

ტექნიკური მიზეზების გამო ქრომოსომთა სტრუქტურის ზუსტი ანალიზი ელექტრონულ-მიკროსკოპული მეთოდით ძალიან გართულებულია. ელექტრონული მიკროფოტოგრაფირებით ბირთვის ჭრილში შეიძლება დაინახოს 64 ფიბრილი,

რომელიც ორიენტირებულია ქრომოსომის სიგრძივი ღერძის პარალელურად. ზოგიერთი მკვლევარი მივიდა იმ დასკვნამდე, რომ მათი ასეთი განლაგება სხვადასხვა ხარისხით ასახავს ქრომოსომთა პოლინემიას. მკვლევართა მეორე ნაწილი თვლის, რომ მრავალი ბოჭკო ელექტრონულ მიკროფოტოზე წარმოადგენს ერთი და იგივე ძაფის მრავალრიცხოვან ნაკეცს, რომელიც გაჭიმულია ქრომოსომის მთელ სიგრძეზე. ეს სხვადასხვა შეხედულება ერთმანეთს ემთხვევა ფიბრილების ზომათა შეფასების მიხედვით. ფიბრილა წარმოადგენს 105მ დიამეტრის მქონე სტრუქტურას, რომელიც იყოფა 46მ დიამეტრის მქონე ორ სუბერთეულად. ელექტრონულ-მიკროსკოპული მონაცემების მიხედვით, ყოველი სუბერთეული 46მ დიამეტრით წარმოადგენს დნმ-ას ერთ ორმაგ სპირალს მასთან დაკავშირებული ცილით. ასეთი მარტივი აგებულება მიზანშეწონილია ყველა მნიშვნელობით: ისინი ემთხვევიან ერთმანეთს მეიოზისა და მიტოზის პროცესში რეპლიკაციის სიზუსტეში და გენეტიკური მასალის განაწილებაში. ამფიბიებში ლამპის ჯაგრისის ტიპის ქრომოსომთა შემთხვევაში ისინი ემთხვევიან ასევე ქრომოსომის სიგრძის მონაცემითაც, რომელიც შეიცავს დნმ-ას ცნობილ ჯამურ რიცხვს. მაგალითად, აქსოლოტლის ჰაპლოიდური გენომის სიგრძე ტოლია 10მ. თუ ჩავთვლით, რომ ქრომატინის განვიკვეთი შეიცავს დნმ-ას ერთ ორმაგ სპირალს.

ქრომოსომთა ულტრასტრუქტურის შესწავლის პერსპექტიულ ხერხს წარმოადგენს სკანირებული ელექტრონული მიკროსკოპის გამოყენება, რომელიც საშუალებას იძლევა ზედაპირული კონფიგურაციის შესასწავლად, რადგანაც ამ ხელსაწყოს მეშვეობით შესაძლებელია გამოსახულება მიღებული იქნეს ელექტრონების არეკვლით და არა ობიექტში გავლის შემდეგ.

## თავი IX

### ბირთვისა და ციტოპლაზმის ურთიერთხემოქმედება – უჯრედული დიფერენცირების მამოძრავებელი ძალა

უჯრედულ დიფერენცირებას საფუძვლად უდევს გენთა დიფერენცირებული აქტივაცია, თუმცა, უცნობია მასში მიმდინარე პროცესების მოლეკულური მექანიზმები. შეიძლება აღვნიშნოთ რამდენიმე ზოგადი პრინციპი. თუ კვერცხში გენის გარემომცველი გარემო იქნებოდა სრულიად ერთგვაროვანი, მაშინ რთული წარმოსადგენი იქნებოდა ჩანასახის ბლასტომერებს შორის განსხვავების წარმოშობის მექანიზმი განვითარების ადრეულ სტადიაზე. მრავალი სახეობის ცხოველთა ჩანასახების ბლასტომერებს შორის განსხვავება ნაჩვენებია იქნა ექსპერიმენტულად. კვერცხი, რა თქმა უნდა, არ არის ჰომოგენური უჯრედი მისი ციტოპლაზმა წარმოადგენს ჰეტეროგენურ ნივთიერებათა ნარევს, რომელიც ორგანიზებულია სხვადასხვა სპეციფიურ სტრუქტურებში. გარდა ამისა, ეს ნივთიერებები განაწილებულია კვერცხში არათანაბრად, კერძოდ, ვეგეტაციური ნახევარი შეიცავს უფრო მეტ კვერცხის გულს, ვიდრე ანიმალური. სხვა მასალათა შემთხვევით განაწილებაზე მოწმობს პიგმენტაციის გრადიენტი და სიბლანტე აშკარა განსხვავება შეიმჩნევა უჯრედული ორგანელების განაწილებაშიც.

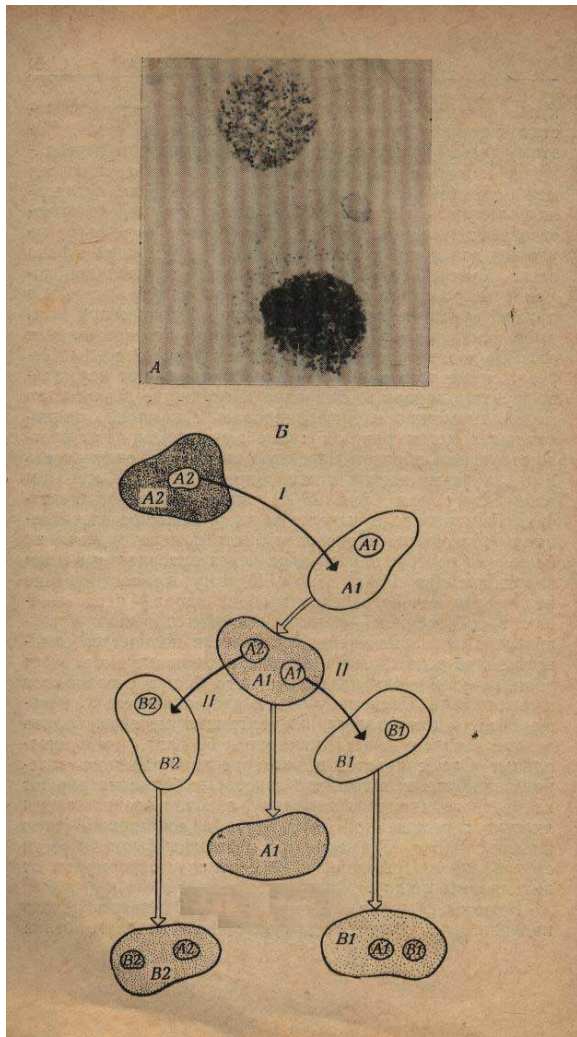
ამგვარად, ბლასტომერების ბირთვში განვითარების ადრეულ სტადიაზე გენები იმყოფებიან სხვადასხვა ციტოპლაზმურ გარემოცვაში. ფიქრობენ, რომ სწო-

რედ ეს განსხვავებული გარემოცვა იწვევს სხვადასხვა ნაკრების გენთა აქტივაციას, ხოლო გენის აქტივობა წარმოშობს ახალ ციტოპლაზმურ გარემოცვას რომელიც ურთიერთზემოქმედებს უჯრედის გენომთან და იწვევს არჩევით აქტივაციას ან ახალი ჯგუფის გენთა ინჰიბირებას. მაშასადამე, იწვება თანმიმდევრული რეციპროკული ურთიერთზემოქმედების ჯაჭვი გენომსა და ცვალებად ციტოპლაზმურ გარემოცვას შორის, რის შედეგადაც უჯრედი დიფერენცირდება განსაზღვრული მიმართულებით და გარდაიქმნება ზრდასრული ორგანიზმის ამა თუ იმ ტიპის უჯრედად. ექსპერიმენტულ პირობებში შესაძლებელია, შევცვალოთ ამა თუ იმ უჯრედის ბედი, თუ მას გადავიტანთ სხვა ქსოვილში. ცხადია, რომ ახალი ქსოვილური გარემო იწვევს გადანერგილი უჯრედის ციტოპლაზმის შედგენილობაში ცვლილებებს, რაც კვლავ განაპირობებს სხვადასხვა ნაკრების გენთა აქტივაციას. წარმოდგენილი სქემა საშუალებას გვაძლევს, გავიგოთ ურთიერთზემოქმედება გენებსა და მათ ქიმიურ გარემოცვას შორის, მაგრამ უცნობია ჩვენთვის ის მოლეკულური მოვლენები, რომელიც დაკავშირებულია ამ ურთიერთზემოქმედებასთან.

### **ბირთვსა და ციტოპლაზმას შორის მოლეკულათა ცვლა**

ბირთვსა და ციტოპლაზმას შორის მოლეკულათა ცვლა ხორციელდება სხვადასხვა სახის რნმ-ას მოლეკულათა ფორმით, რომელიც ტრანსკრიბირდება ბირთვულ დნმ-ზე. რნმ-ას მოლეკულის ზოგიერთი ნაწილი გადადის ციტოპლაზმაში და მონაწილეობს ცილის სინთეზში, რომლის შესახებ ინფორმაცია ინახება აქტივირებულ გენებში. მოლეკულათა მოძრაობის ეს ნაწილი ბირთვსა და ციტოპლაზმას შორის ადვილი შესამჩნევია, მაგრამ ცოტა რამ არის ცნობილი შებრუნებულ მოძრაობაზე ციტოპლაზმიდან ბირთვში. მოლეკულები, რომლებიც მოძრაობენ ციტოპლაზმიდან რაღაც სახით იწვევენ ბირთვული გენების არჩევით აქტივაციას, ამასთანავე, ისეთი რთული მოლეკულები, როგორცაა ნუკლეინის მუავები და ცილები, შეიცავენ საკმაო ინფორმაციას, რომ შეასრულონ ეს როლი. ამიტომ არსებითი მნიშვნელობა ექნებოდა ინფორმაციით მდიდარი მოლეკულების გადაადგილებას ბირთვსა და ციტოპლაზმას შორის ორივე მიმართულებით.

*Amoeba proteus*-ზე ჩატარებული ცდებით დადგენილი იქნა ასეთი კლასის ცილების არსებობა. ამება ცდისათვის მეტად მოსახერხებელია, რადგან ადვილად შეიძლება მისი ბირთვის გადანერგვა ერთი ამებიდან მეორეში. ბირთვის გადანერგვას ახდენენ მიკროზონდის საშუალებით უჯრედული გარსისი გავლით, შემდეგ ამებებს განალაგებენ გვერდულად, რათა გადანერგილ ბირთვზე არ იმოქმედოს უჯრედულმა გარემომ. ასე გადანერგილი ბირთვი აგრძელებს ნორმალურ ფუნქციონირებას. ამ ბირთვისა და მისი შემადგენელი მოლეკულების იდენტიფიცირება შესაძლებელია რადიაქტიური ნიშნით. დონორ-ამებებს აძლევენ ნიშანდებულ საკვებს. ასეთი უჯრედების ბირთვში რადიაქტიურობა შეიძლება განისაზღვროს რადიოავტოგრაფიის მეთოდით ან გეიგერის მრიცხველით. აღნიშნულ ცდაში მნიშვნელოვანია გადანერგილი ბირთვიდან ნიშანდებული ცილების სწრაფი გადასვლა მასპინძელი უჯრედის ბირთვში (ნახ.22). ამასთანავე, ორიავე ბირთვში ნიშანდებული ცილების რაოდენობა სწრაფად ხდება მდგრადი.



**ნახ. 22. ნიშანდებული ბირთვების გადანერგვა ამებაში გოლდსტერინის ცდის სქემა**

ნიშანდებული ცილების რაოდენობის წონასწორობის მიღწევის შემდეგ ყოველ ბირთვში რადიაქტიური ცილების საერთო რაოდენობა ხდება თანაბარი. რადგანაც ბირთვის მოცულობა საკამაოდ მცირეა ციტოპლაზმის მოცულობაზე, ამიტომ ნიშანდებული ცილების კონცენტრაცია ბირთვში უფრო მეტია (დაახლოებით 50-ჯერ) ვიდრე ციტოპლაზმაში. ამ მოვლენის მარტივი ახსნა მდგომარეობს იმაში, რომ ზოგიერთი ცილა მიგრირდება ნიშანდებული ბირთვიდან ციტოპლაზმაში, შემდეგ ბრუნდება გადანერგილ ბირთვში ან მასპინძელი უჯრედის საკუთარ ბირთვში. ასევე იქცევიან ის ცილები, რომლებიც პასუხისმგებლები არიან ციტოპლაზმიდან ბირთვში ინფორმაციის გადაცემაზე. ნიშანდებული ცილების საერთო რაოდენობის დაახლოებით 60% ფიქსირებული იყო ბირთვში. სინამდვილეში ეს ცილაც თანდათანობით ტოვებდა ბირთვს, მაგრამ შედარებით ნელა, ვიდრე ის 40%, რომლებიც უწყვეტად მოძრაობენ ბირთვსა და ციტოპლაზმას შორის. ასეთ “ნელა განახლებად” ცილებს, შესაძლებელია, მივაკუთვნოთ ბირთვის გარსის ცილები, ბირთვაკის სტრუქტურული ცილები და სხვადასხვა ქრომოსომური ცილები, მაგალითად. ჰისტონები. ცხადია, რომ ასეთი “ნელა განახლებადი” ცილების სინთეზი ხდება ციტოპლაზმაში და არა ბირთვში. მათი ქცევის მიხედვით ასეთი ტიპის ცილებს არ შეუძლიათ შუამავლის როლის შესრულება ბირთვული გენების ტრანსკრიპციის ციტოპლაზმურ რეგულაციაში, ეს როლი ძირითადად აკისრიათ მიგრირებად ცილებს.

**ბირთვში მაკრომოლეკულათა სინთეზის ციტოპლაზმური რეგულირება**  
 აღვნიშნეთ, რომ ცილები გადაადგილდებიან ბირთვსა და ციტოპლაზმას შორის და შესაძლებელია შეასრულონ რეგულატორის როლს გენების ტრანსკრიპციაში.

მაგრამ არც ერთ ცდაში არ იქნა ნაჩვენები, რომ ეს ცილები ნამდვილად არეგულირებენ გენების ტრანსკრიპციას, ხოლო ბირთვის ფუნქციის დამოკიდებულება ციტოპლაზმის ბუნებაზე დადგენილი იქნა ორი ცდით, რომელშიდაც გამოყენებულია ექსპერიმენტულად მიღებული ბირთვისა და ციტოპლაზმის შეხამება. I ცდაში ჩატარებული იქნა ამფიბიის კვერცხის გადანერგვა. II ცდაში in vitro-ში სომატური უჯრედების შერწყმის გზით მიღებული იქნა ბირთვისა და ციტოპლაზმის უჩვეულო შეხამება განვითარების სხვადასხვა სტადიაზე. ამ ექსპერიმენტული დაკვირვებით ვლინდება ბირთვის ფუნქციის ზუსტი დამოკიდებულება ციტოპლაზმაზე.

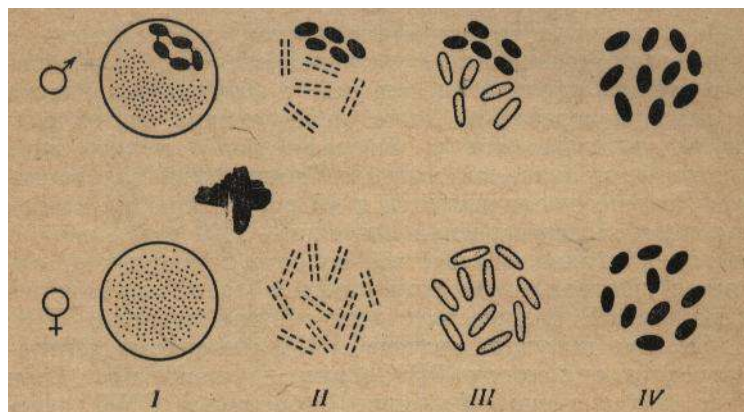
განვიხილოთ შემთხვევა, როცა სხვადასხვა სახის უჯრედის ბირთვი, მთლიანად დიფერენცირებულიც კი, შეიძლება გადაინერგოს ენუკლეირებულ ოოციტში. ზრდასრულ ხერხემლიან ცხოველებში ნერვული უჯრედები არ იყოფიან და შესაბამისად, ამ უჯრედების ბირთვში არ მიმდინარეობს დნმ-ას სინთეზი. თუ ავიღებთ ზრდასრულ ბაყაყის თავის ტვინის უჯრედის ბირთვს და ინიექციით შევიყვანთ ინტაქტური ჩანასახოვანი ბუშტუკების მქონე ჩანასახში, ვნახავთ, რომ დნმ-ას სინთეზი არ ხდება რამდენიმე დღის შემდეგაც კი. ოოციტებში წინასწარ შეკვავდათ ნიშანდებულ ტრიტიუმ-თიმიდინი და ნახეს, რომ დნმ-ას უმნიშვნელო სინთეზის დროსაც კი მოხდა მისი ჩართვა, რომელსაც აღმოაჩენდნენ რადიოაქტივობის მეთოდით. თუ ბირთვის ინიექციას მოვახდენთ ტვინის უჯრედიდან ოოციტში ჩანასახოვანი ბუშტუკის დაშლის მომენტში, მაშინ გადანერგილ ბირთვში ხდება დნმ-ას სინთეზი. როგორც ჩანს, ჩანასახოვანი ბუშტუკი ციტოპლაზმაში გამოყოფს რაღაც ფაქტორს, რაც განაპირობებს დნმ-ას სინთეზს ისეთი უჯრედების ბირთვშიც კი, რომლებიც არასოდეს არ ასინთეზებენ დნმ-ას. ეს ფაქტორი შეიძლება იყოს დნმ-პოლიმერაზა. ასეთივე ინიექცია, რომელიც იქნა ჩატარებული ჩანასახოვანი ბუშტუკის დაშლამდე, არ იწვევს დნმ-ას სინთეზს. ეს რეაქციები არ არის სპეციფიკური, რადგანაც ზრდასრული თავის ღვიძლის უჯრედების ბირთვი, რომელთა ინიექცია მოხდა ოოციტში, იქცევიან ზუსტად ასევე.

ბირთვისა და ციტოპლაზმის ურთიერთხემოქმედება, რომელიც იწვევს ბირთვში დნმ-ას სინთეზს, იწვევს ასევე ბირთვში ფიზიკურ ცვლილებებს. გადანერგილი ბირთვი ბლასტომერების ბირთვზე მცირეა, მაგრამ მომწიფებულ ოოციტებში ისინი სწრაფად იბერებიან. ბირთვის განაყოფიერების შემდეგ სპერმატოზოიდი 30 წუთის განმავლობაში იზრდება 50-ჯერ და მეტად. ასევე მნიშვნელოვნად მატულობს მოცულობაში სხვადასხვა სომატური უჯრედის ბირთვიც, მოცულობის გადიდება დამოკიდებულია გადანერგვის მომენტში ამ ბირთვის მოცულობაზე. ბლასტულის უჯრედის მსხვილი ბირთვის იზრდება 3-ჯერ, თავკომბალას ნაწლავის ამომფენი ეპითელის უჯრედი ბირთვი იზრდება 40-ჯერ, ხოლო ზრდასრული ბაყაყის თავის ტვინის უჯრედის ბირთვი - 60-ჯერ.

გარდა დნმ-ას სინთეზის ინდუქციისა, ციტოპლაზმა აკონტროლებს აგრეთვე ბირთვში სინთეზირებულ რნმ-ას ბუნებას. თუ ბირთვს, რომელიც აქტიურად ასინთეზებს რიბოსომურ რნმ-ას გადაენერგავთ ენუკლეირებულ კვერცხში, სინთეზი წყდება. ეს სავსებით შეესაბამება რიბოსომური რნმ-ას სინთეზის არარსებობას ადრეული ჩანასახის უჯრედების ბირთვში. რიბოსომური რნმ-ას სინთეზი განახლდება მოგვიანებით, როცა ჩანასახი აღწევს იმ სტადიას, რომელზედაც ეს სინთეზი ნორმალურად ხორციელდება. ანალოგიური მონაცემები იქნა მიღებული სატრანსპორტო რნმ-ას დროსაც, რომელიც არ სინთეზდება ადრეული განვითარების სტადიაზე მყოფ ბირთვში. საინტერესო მონაცემები იქნა მიღებული საშუალო ბლასტულის უჯრედთა ბირთვების ცდის შემთხვევაში, ასეთ ბირთვებში ნორმალური პირობების დროს სინთეზდება რნმ-ას მცირე რაოდენობა, მაგრამ მიმდინარეობს დნმ-ას სწრაფი რეპლიკაცია. მსგავსი ბირთვების ინიექციამ მოუმწიფებელ ოოციტში გამოიწვია დიდი რეოდენობის რნმ-ას სინთეზი და დნმ-ას სინთეზის შეწყვეტა. ამგვარად, ამ

ბირთვების მეტაბოლიზმი გარდაიქმნა ოციტის ციტოპლაზმის “ინსტრუქციის” შესაბამისად.

ჭიაყელას უჯრედებში ქრომოსომების ქცევა წარმოადგენს მაგალითს ციტოპლაზმურ გარემოზე ქრომოსომა ურთიერთმოქმედების სპეციფიკურობის. ქრომოსომა დედისეული და მამისეული ნაკრები ჭიაყელას მდედრობითი სქესის ჩანასახის უჯრედებში იქცევიან ერთნაირად, ხოლო მამრობითი სქესის ჩანასახში მამისეული ქრომოსომის ნაკრები ხდება ჰეტეროქრომატინული და შეაქვს უმნიშვნელო წვლილი მამრების გენეტიკურ ხასიათში. დედისეული კრებულის ქრომოსომები რჩება ეუქრომატინული და ფუნქციურად აქტიური. ამიტომ შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ კვერცხის ციტოპლაზმის შედგენილობაში (საიდანაც ვითარდებიან მამრები) არის რაღაც, რომელსაც შესწევს უნარი, გააჩიოს ეს ორი კრებული და გამოიწვიოს ფიზიკო-ქიმიური ცვლილებები, ეს რაღაც ვლინდება ჰეტეროქრომატინიზაციაში (მამისეული კრებულის ქრომოსომაში) ან ეუქრომატინიზაციაში (დედისეული კრებულის ქრომოსომაში). (ნახ.23). ზოგიერთი სახეობის ჭიაყელაში ჰეტეროქრომატინიზაცია მამრების ზოგიერთ ქსოვილში აღმოჩნდება შებრუნებული და ორივე ნაკრების-დედისეული და მამისეული ქრომოსომები ხდება ეუქრომატინული და ფუნქციურად აქტიური. ამგვარად, მამისეული ნაკრების ქრომოსომებს არა აქვთ რაიმე შინაგანი ნაკლოვანება, თუმცა, აშკარად განსხვავდება დედისეული ნაკრებისაგან. ცხადია, რომ ჭიაყელას კვერცხის ციტოპლაზმაში არსებობს რაღაც მგრძნობიარე, მაღალსპეციფიკური მოლეკულური მექანიზმი, რომელსაც აქვს უნარი განასხვავოს ჰომოლოგიური ქრომოსომები და შეზღუდოს მამისეული ნაკრების ქრომოსომათა ჰეტეროსინთეზიური აქტივობა.



ნახ. 23. მდედრ ჭიაყელაში მიტოზის დროს მამრობითი ქრომოსომების მოქმედების სქემა

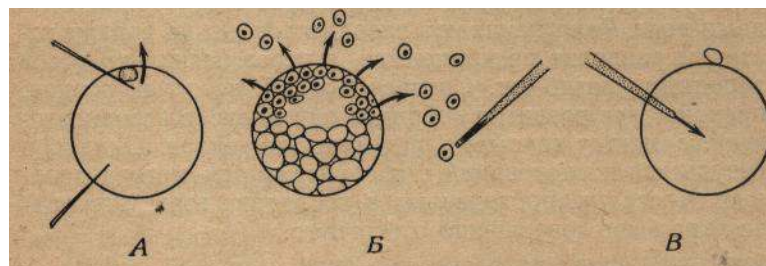
### ჰიბრიდიზაცია

ქრომოსომების მოთავსება სხვა სახეობის ციტოპლაზმაში შეიძლება აგრეთვე ჰიბრიდიზაციით. როგორც წესი, ჰიბრიდულ არსებებს არა აქვთ სრულყოფილი განვითარების უნარი, მაგრამ არსებობს გამონაკლისი, მაგალითად, ჯორი (ცხენისა და ვირის ჰიბრიდი). იშვიათად მიიღება ჰიბრიდი ღომსა და ვეფხვს შორის და სხვადასხვა სახეობის დათვებს შორის. გარდა ამისა, ასევე მიიღება ჰიბრიდები ფრინველთა სხვადასხვა სახეობის შეჯვარებით. ჰიბრიდთა წარმატებით განვითარების შემთხვევაში უნდა დავუშვათ, რომ რეგულატორული მოლეკულები, მაგალითად ქრომოსომური ცილები, არ ფლობენ სახეობრივ სპეციფიკურობას, რათა ვიმოქმედოთ ქრომოსომათა ნორმალურ ფუნქციონირებაზე ნებისმიერი მშობლის გენომიდან. მიუხედავად ამისა, უმრავლეს

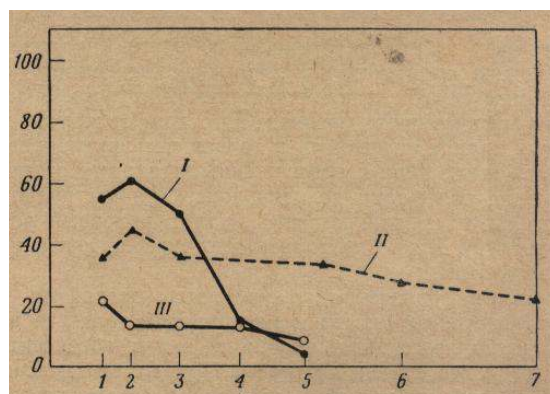
შემთხვევაში ჰიბრიდებს არა აქვთ ნორმალური განვითარების უნარი, განსაკუთრებით ამფიბიების ჰიბრიდებს. ჰიბრიდთა განვითარების შეწყვეტა განპირობებულია მშობლიური სახეობის გენომთა შეუთავსებლობით, მაგრამ ეს შეხედულება შემდგომში უარყოფილი იქნა ბირთვის გადანერგვის მეთოდის გამოყენებით ჩატარებული კვლევების შედეგად.

### ბირთვის გადანერგვა

გამოკვლევებმა გვიჩვენეს, რომ ბირთვის ქცევა მნიშვნელოვანწილად დამოკიდებულია ციტოპლაზმაზე. განსაზღვრულ პირობებში ბირთვს შეუძლია შესაბამისი სახით უპასუხოს დაპროგრამებულ სიგნალებს ციტოპლაზმის მხრიდან ანუ სხვა სიტყვებით რომ ვთქვათ, მოცემული არსების ყველა ბირთვს აქვს უნარი, მიაღწიოს ერთნაირ ფუნქციურ მდგომარეობას ერთსა და იმავე ციტოპლაზმურ გარემოში. ამ მხრივ, შედარებით ნაყოფიერი აღმოჩნდა ცილები. თავდაპირველად *Rana pipiens*-ის ენუკლეირებულ კვერცხში გადანერგეს ადრეული ჩანასახის უჯრედის ბირთვი, კერძოდ, ბლასტულის ან ადრეული გასტრულის სტადიაზე (ნახ.24). შემდეგ კვერცხი-რეციპიენტი ნაწვევრდება და თითოეულისაგან ვითარდება ნორმალური ჩანასახი. როცა გადასანერგ ბირთვს იღებენ უფრო გვიანი სტადიიდან, მცირდება ნორმალური განვითარების შემთხვევები. ამფიბია *Rana pipiens*-ის შემთხვევაში არ იყო რეგისტრირებული არც ერთი შემთხვევა სრული-ნორმალური განვითარებისა. შესაძლებელი გახდა ამფიბია *Xenopus laevis* –ის ნორმალური განვითარება, როცა გამოყენებული იყო თავკომბალას ნაწლავის ეპითელის უჯრედების ბირთვი. მიუხედავად იმისა, რომ ეს უჯრედები არის მომწიფებული და ფუნქციურად აქტიური, მიეკუთვნებიან ზრდადასრულებულ ორგანიზმს (ნახ. 25).



ნახ. 24. ბირთვის გადანერგვის მეთოდიკა ბაყაყში. A – გაუნაყოფიერებელი კვერცხის გააქტიურება ნემსით. B- დონორი ჩანასახის დისოცირება ცალკეულ უჯრედებად. B- ბირთვი და ციტოპლაზმის გარკვეული რაოდენობა ენუკლეირებულ კვერცხში.



ნახ. 25. ბირთვის შესაძლებლობის შემცირება ასაკთან ერთად, განპირობებულია გადანერგვის შემდგომი ნორმალური განვითარება. I-მთლიანი ბლასტულა (*Rana pipiens*); II-მთლიანი ბლასტულა (*Xenopus laevis*); III-ნაწილობრივი ბლასტულა (*Rana pipiens*).

1 გვიანი ბლასტულა; 2 ადრეული გასტულა; 3 გვიანი ბლასტულა, 4 ნეირულა, 5 კულის განვითარების სტადია, 6 გულის შემცირების დაწყება, 7 მცურავი თაგვობა.

ზრდასრული ორგანიზმის უჯრედის ბირთვის უნარობისა და კვერცხის ბირთვით მისი შეცვლის დღეისათვის შედარებით დასაბუთებული ახსნა მდგომარეობს იმაში, რომ გადანერგილ ბირთვში რთულია ქრომოსომა დიფერენცირების შედეგის სწრაფი წაშლა. შესაძლებელია, გადანერგილი ბირთვის გენისათვის არ არის სრულყოფილად მისაღწევი აქტივირებული გავლენა, რომელიც აღვიძებს მასში ნორმალურ ფიზიოლოგიურ პროცესებს, რაც შეესაბამება განვითარების ადრეულ სტადიას.

### ბირთვების სახეობათა შორისი გადანერგვის უჯრედთა ჰიბრიდიზაცია in vitro არეში

in vitro არეში ქსოვილთა კულტურის უჯრედთა ჰიბრიდიზაციაში მიღწეული მნიშვნელოვანი წარმატებების მიღწევის შედეგად შესაძლებელი გახდა ძუძუმწოვრების სხვადასხვა სახეობების უჯრედთა წარმატებული შერწყმა (მაგ, ვირთხისა და თაგვის, ადამიანისა და თაგვის და სხვა) და ცალკეული ჰიბრიდული უჯრედების მიღება. ამ სახეობის უჯრედთა შორის ნათესაური კავშირი უფრო ნაკლებია, ვიდრე ბაყაყის სახეობათა უჯრედებს შორის, რომელთა ჰიბრიდების მიღება ვერ ხერხდება. თაგვისა და ვირთხის უჯრედების შეერთებით მიღებული უჯრედები განაგრძობენ გამრავლებას ქსოვილის კულტურაში. მათი ენზიმოლოგიური ანალიზი გვიჩვენებს, რომ ორივე მშობლის ზოგიერთი გენი ერთდროულად ფუნქციონირებს ერთსა და იმავე ჰიბრიდულ უჯრედში. დაწვრილებით იქნა შესწავლილი ორი ფერმენტი: ლაქტადეჰიდროგენაზა (ლდჰ) და  $\beta$ -გლუკორონიდაზა. ორივე ფერმენტის მოქმედება მოწმობს ჭეშმარიტი ჰიბრიდული უჯრედის არსებობას. ჰიბრიდულ უჯრედში ფუნქციონირებს ორივე გენი და უზრუნველყოფს იმ სუბერთეულების სინთეზს, რომლებიც შემთხვევითი კომბინირების შედეგად წარმოქმნიან მოსალოდნელ ჰიბრიდულ მოლეკულებს. ცხადია, რომ უჯრედთა გაანალიზებული პოპულაცია ასეთ შედეგს იძლევა მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ ცალკეული უჯრედები შეიცავენ როგორც თაგვების, ისე ვირთხების აქტიურ გენებს. იმისათვის, რომ წარმოიქმნას ჰიბრიდული ტეტრამერული მოლეკულები, საჭიროა ერთსა და იმავე უჯრედში ერთდროულად ორივე ცხოველის ლდჰ-ას სუბერთეულის არსებობა.

აღნიშნულ ცდაში მიიღება სპონტანურად წარმოქმნილ ჰიბრიდულ უჯრედთა არც თუ ისე დიდი რიცხვი. უკანასკნელ პერიოდში შემუშავებული იქნა მეთოდები, რომლითაც შესაძლებელი გახდა მნიშვნელოვნად გაზრდილიყო წარმოქმნილი ჰიბრიდების რაოდენობა. კერძოდ, ეს მიღწეული იქნა სხვადასხვა ხაზის უჯრედთა ერთობლივი ინკუბაციის და მათზე სენდაის ინაქტივირებული ვირუსის დამატებით. ამ მეთოდით მიღებული იქნა წიწილის ერთროციტები. უჯრედთა ჰიბრიდიზაციის ეს მეთოდი ეფექტურია იმ შემთხვევაშიც კი, როცა უჯრედები მიეკუთვნებიან ხერხემლიანთა სხვადასხვა რიგს ან სახეობას. მიღებული ჰიბრიდული უჯრედები ცოცხლობენ ხანგრძლივი დროის მანძილზე, ზოგიერთ შემთხვევაში იყოფიან და იძლევიან ჭეშმარიტი ჰიბრიდული უჯრედების ახალ თაობას.

ისმის კითხვა: რით აიხსნება ქსოვილის კულტურაში უჯრედთა ჰიბრიდიზაციისას ამფიბიების ან ძუძუმწოვრების სხვადასხვა სახეობას შორის ნორმალური ჰიბრიდების მიღების წარმატება თუ წარუმატებლობა? საქმე ის არის, რომ ჰიბრიდების ნორმალური განვითარებისათვის აუცილებელია არა მარტო გენების ჩართვა-გამორთვის მექანიზმი, არამედ გენთა აქტივობის თანმიმდევრული და დეტალური დაპროგრამება მთელი ჩანასახოვანი განვითარების პროცესში. ნებისმიერი გადახრა ნორმალური განვითარებიდან ან გენთა აქტივობის დონიდან

გამოიწვევს რეაქციათა თანმიმდევრობის რღვევას და განვითარების შეწყვეტას. სრულიად განსხვავებულ მოთხოვნებს აყენებენ უჯრედები კულტურაში ასეთ უჯრედებში უნდა განხორციელდეს ძირითადი მეტაბოლური რეაქციები, რომლებიც აუცილებელია სიცოცხლის შენარჩუნებისათვის პროგრესული ცვლილებები, რომლებიც იწვევს ალტერნატიულ მდგომარეობაში გადასვლას, არ არის აუცილებელი. ამრიგად, ერთსა და იმავე ჰიბრიდულ უჯრედში შეიძლება ფუნქციონირებდეს გენთა აქტივაციის სხვადასხვა სპეციფიკური მექანიზმი, მაგრამ გენთა აქტივობის პროგრესირების სპეციფიკურობა გამორიცხავს ერთი გენოტიპის დნმ-ას მოლეკულების ურთიერთქმედებას მეორე გენოტიპის ციტოპლაზმის მოლეკულებთან. ამდენად, ჰიბრიდული ჩანასახის ბლოკირება-ეს არის განვითარების ბლოკირება, რომელიც არ აბრკოლებს უჯრედის გადარჩენას. რეაქციები, რომლებსაც კრიტიკული მნიშვნელობა აქვთ უჯრედის ნორმალური ფუნქციონირებისათვის, დაკავშირებული არიან უჯრედის გარსთან. ეს მოსაზრება სარწმუნოა, რადგან ჰიბრიდული ამფიბიის განვითარების შეწყვეტა ხდება იმ სტადიაზე, როცა აუცილებელია უჯრედთა შორის ასოციაციური ცვლილებები, რათა შესაძლებელი გახდეს გასტრულაციისათვის საჭირო მორფოგენეტიკური მოძრაობის დაწყება. კერძოდ, გავიხსენოთ ის, რომ ამფიბიის სხვადასხვა სახეობის ქსოვილისაგან ქირურგიული გზით მიღებული მოზაიკური ჩანასახის ნაწილები წარმატებით ურთიერთმოქმედებენ ერთმანეთზე და ასრულებენ გასტრულაციურ მოძრაობებს. ამრიგად, უჯრედული მემბრანის სახეობრივი სპეციფიკურობა არ გამორიცხავს სხვადასხვა სახეობის უჯრედთა ერთობლივ აქტივობას, ამიტომ ნებისმიერი შეუთავსებლობის მიზეზი უნდა ვეძებოთ იმ პროცესებში, რომელიც დაკავშირებულია უჯრედული გარსის თვისებების აღდგენასთან.

### **ბირთვის სახეობათა შორისი გადანერგვა**

ზემოთ აღწერილი მეთოდის გამოყენებით შეიძლება ერთი სახეობის უჯრედის დიპლოიდური ბირთვი გადაუნერგოთ მეორე სახეობის ენუკლეიროვან კვერცხს. ასეთი კვერცხი ვითარდება გასტრულაციამდე, ხოლო შემდეგ წყვეტენ განვითარებას იმ სტადიამდე, სანამ არ წარმოიშობა ნამდვილი ჰიბრიდული ჩანასახები. ეს შემდგომი განვითარების უნარი ასახავს შეუთავსებლობას ერთი სახეობის გენომსა და მეორე სახეობის ციტოპლაზმას შორის. ჩანასახიდან, რომელმაც გასტრულაციის სტადიაზე შეწყვიტა განვითარება, შეიძლება ავიღოთ ბირთვი და გადავუნერგოთ ენუკლეირებულ კვერცხში. ასეთი გადანერგული ბირთვის შემცველი კვერცხის მეორე თაობა ისევ აღწევს გასტრულაციის სტადიამდე, რის შემდეგაც წყდება განვითარება, ისევე როგორც პირველ შემთხვევაში. ეს პროცედურა შეიძლება გავიმეორით მრავალჯერ.

მაშასადამე, ერთი სახეობის ორგანიზმის ბირთვს შეუძლია იცოცხლოს და მრავალჯერ დაიყოს მეორე სახეობის ციტოპლაზმაში, მაგრამ ისინი ვერ უზრუნველყოფენ გასტრულაციის სტადიის შემდგომ განვითარებას. იმ უჯრედთა ციტოლოგიური შესწავლისას, რომელთა განვითარება შეჩერდა გასტრულაციის სტადიაზე, აღმოჩენილი იქნა სერიოზული ანომალიები (დაწყვეტილი ქრომოსომები, დელეცია, ქრომოსომური ფრაგმენტები), ეს ანომალიები საკმარისია იმის ასახსნელად, თუ რატომ არ შეუძლით შემდგომი განვითარება. გარდა ამისა, ისინი მოწმობენ ქრომოსომებსა და ციტოპლაზმას შორის ურთიერთზემოქმედების არანორმალურ ხასიათზე. ცნობილია, ჰიბრიდი *Rana*-ს გვარის სახეობებს შორის: *Rana palustris* და *Rana pipiens*-ისა რომელსაც აქვს წარმატებით განვითარების უნარი. ეს ჰიბრიდი ვითარდება ნორმალურ ზრდასრულ არსებად იმიტომ, რომ აქვს ორივე მშობლის შუალედური ნიშნები. თუ *Rana pipiens*-ის უჯრედის ბირთვს გადავუნერგავთ *Rana palustris* –ის ენუკლეირებულ კვერცხში, მაშინ ასეთი კვერცხიდან არ ვითარდება ზრდასრული არსება და განვითარება წყდება

გამოჩვევისთანავე. აღნიშნულ უჯრედთა ციტოლოგიური გამოკვლევისას არ გამოვლენილა ქრომოსომური ანომალიები გარდა ამისა, ასეთი ბირთვულ-ციტოპლაზმური ჰიბრიდების უჯრედის ბირთვს აქვს უნარი, უზრუნველყოს ნორმალური განვითარება, თუ კვლავ გადავნერგავთ საკუთარი სახეობის კვერცხში. ეს ცდა გვიჩვენებს, რომ ერთი სახეობის ქრომოსომებში, რომლებიც ხვდებიან სხვა სახეობის ციტოპლაზმაში, არ წარმოიქმნება შეუქცევადი დაზიანებები, მაგრამ მათ არა აქვთ ნორმალური განვითარების უზრუნველყოფის უნარი.

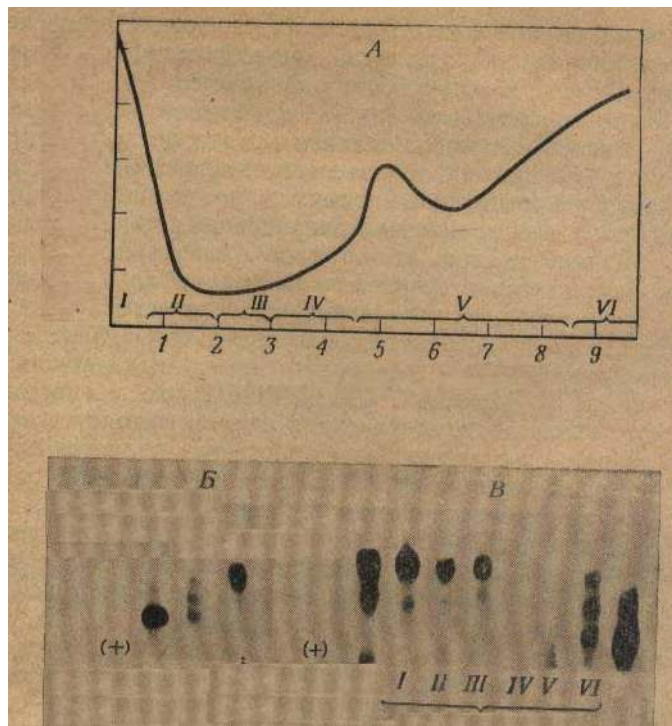
ჰიბრიდიზაციის მსგავსი ცდები ჩატარებული იქნა ზღვის ზღარბებზე ისინი ხელსაყრელი ობიექტია წარმოადგენენ, რამდენადაც რამდენიმე სახეობას შორის შესაძლებელია ჯვარედინი განაყოფიერება. ასეთი შეჯვარების ერთ-ერთ საინტერესო შედეგს წარმოადგენს ის, რომ რეციპროკული შეჯვარებისას შთამომავლობის განვითარება წყდება სხვადასხვა სტადიაზე. მაგალითად, თუ ზღვის ზღარბის-*Sphaerechinus granularis* კვერცხს გავანაყოფიერებთ – *Paracentrotus lividus* სპერმით, ვითარდება ნორმალური მატლები-პლუტუსი, რომელთა ჩონჩხი გარეგნული ნიშნებით შუალედური ხასიათისაა მშობლიური ორგანიზმების ჩონჩხს შორის. რეციპროკული შეჯვარებისას ჰიბრიდული თაობის განვითარება წყდება გასტრულის სტადიაზე, რაც შეიძლება აიხსნას ქრომოსომის მნიშვნელოვანი ნაწილის დაკარგვით. შთამომავლობათა სხვადასხვანაირი ქცევა რეციპროკული შეჯვარებისას შეიმჩნევა ამფიბიებშიც. ეს ცდები საშუალებას იძლევა იმის დასამტკიცებლად, რომ ერთი სახეობის ქრომოსომები ნამდვილად ზემოქმედებენ მეორე სახეობის ციტოპლაზმაზე.

### მეიოზი და მიტოზი

X ქრომოსომის ჰეტეროქრომატინიზაცია მდებარე ძუძუმწოვრებში ან მამრ ჭიებში წარმოადგენს ქრომოსომების შერჩევის კონტროლის მაგალითს. უნდა აღინიშნოს, რომ სქესობრივად მამრავლ მრავალუჯრედიან ორგანიზმებში არსებობს ქრომოსომთა ქცევის რეგულაციის ზოგადი ტიპი, რომელიც ვლინდება უჯრედის მეიოზურ და მიტოზურ დაყოფებს შორის სხვაობაში. სომატური უჯრედებისაგან წარმოიქმნება გამეტები ქრომოსომთა დიპლოიდური ნაკრებით. რამდენიმე მიტოზური დაყოფის შემდეგ უჯრედში იწყება მეიოზური დაყოფა, რომელიც ხასიათდება ჰომოლოგიური ქრომოსომების კონიუგაციით და ცენტრომერების დაგვიანებული რეპლიკაციით. ეს ორი პროცესი იმყოფება გენეტიკური კონტროლის ქვეშ, მაგრამ უცნობია ამ კონტროლის მოლეკულური საფუძველი. მეიოზის მაკონტროლებელი მექანიზმის შესახებ შეიძლება წარმოადგენა შეგვექმნას სქესობრივი პროცესის გარეშე კვერცხის პართენოგენეზური განვითარებისას მიმდინარე მოვლენების შესწავლის საფუძველზე. პართენოგენეზის ციტოლოგიური საფუძველი სხვადასხვა სახეობაში მეტად მრავალფეროვანია, მაგრამ ის ხშირად დაკავშირებულია მეიოზის დათრგუნვასთან რომელიმე სტადიაზე, თუ ეს დათრგუნვა ხდება გამეტოგენეზის დასაწყისში, მაშინ წარმოიქმნება დიპლოიდური გამეტები, რომლებიც გენოტიპით დედისეული ორგანიზმის იდენტურია. მეიოზის დათრგუნვა შეიძლება მოხდეს სხვადასხვა სტადიაზე, რაც მიუთითებს ამ მოლეკულური პროცესის მრავალფეროვნებაზე. სპეციფიკური მოლეკულური პროცესები, რომლებიც განასხვავებენ მეიოზს მიტოზისაგან, კონტროლდება რამდენიმე გენით. კვლევის მნიშვნელოვან და რთულ მიმართულებას წარმოადგენს გენის შესაბამისი პროდუქტის იდენტიფიკაცია. უნდა აღინიშნოს, რომ ქრომოსომთა კონიუგაცია და ცენტრომერების დაყოფის შენელება ახასიათებს არა მხოლოდ გამეტურ მეიოზს, არამედ დროზოფილას უჯრედებში ცნობილია ქროსომთა სომატური კონიუგაცია და სომატური კროსინგოვერი. ამრიგად, მეიოზთან და მიტოზთან დაკავშირებული მოლეკულური პროცესები მსგავსია, მაგრამ ცალკეულ შემთხვევაში დაპროგრამებულია სხვადასხვანაირად.

### დედისეული ეფექტი

ბირთვისა და ციტოპლაზმის ურთიერთმოქმედების ილუსტრირება ხდება რეციპროკული შეჯვარების, შთამომავლობათა ფენოტიპური განსხვავებულობის დროსაც. ჭაკი ცხენისა და ვირის შეჯვარებით მიღებული თაობა განსხვავდება წონითა და გარეგნული ნიშნებით იმ თაობისაგან, რომელიც მიღებული იქნა რეციპროკული შეჯვარებისას ანუ ჭაკი ვირისა და ულაყის შეჯვარებით. ორივე შემთხვევაში თაობა უფრო ჰგავს დედას, ვიდრე მამას. ასეთ შემთხვევას უწოდებს დედისეული ეფექტი ანუ დედისეული მემკვიდრეობა, რადგანაც შთამომავლობის განვითარებაზე გავლენას ახდენს საშვილოსნო, რომელშიდაც ის ვითარდება. შესაბამისი ექსპერიმენტული ობიექტის შერჩევით შესაძლებელი გახდა დედისეული მემკვიდრეობის მექანიზმის გამოვლენა. დროზოფილაში ცნობილია ერთი ფერმენტი, რომელიც ფუნქციონირებს განვითარების ადრეულ სტადიაზე და აქვს დედისეული წარმოშობა. ამ ფერმენტის აღმოჩენა შესაძლებელი გახდა ფერმენტ-ალდეჰიდოქსიდაზის სტრუქტურული ვარიანტების გამოყენებით, რომლებიც განსხვავდებიან ელექტროფორეზული მოძრაობით. 26-ე ნახაზზე შენიშნული იქნა, რომ ჰიბრიდებს, რომლებიც მიღებული იქნა დროზოფილას ამ ორი სახეობის შეჯვარებით, განვითარების ადრეულ სტადიაზე წარმოადგენენ ალდეჰიდოქსიდაზის დედისეული ტიპის ელექტროფორეზულ ვარიანტს ფერმენტის მამისეული ფორმა ვლინდება ჰიბრიდული ორგანიზმის განვითარების გვიან სტადიაზე. უცნობია, გადადიან თუ არა ფერმენტის ინტაქტური მოლეკულები განვითარებად კვერცხუჯრედში დედისეული ორგანიზმიდან.



ნახ. 26. დედისეული ეფექტი დროზოფილაში ალდეჰიდოქსიდაზას მაგალითზე. I-კვერცხი; II 1-ლი მატლის სტადია; III - მე-2 მატლის სტადია; IV მე-3 მატლის სტადია; V - ჭუპრი; VI - ზრდასრული ფორმა.

დროზოფილას მეორე ფერმენტისათვის-ქსანტინდეჰიდროგენაზა, ნახვენები იქნა, რომ ამ ფერმენტისათვის ტიპური დედისეული ეფექტი არ შეიძლება აიხსნას ფუნქციურად აქტიური ფერმენტული მოლეკულების გადაცემით დედისეული ორგანიზმიდან. აღწერილი იქნა სხვადასხვა მუტაცია, რომლებიც დაკავშირე-

ბული იყო ქსანტინდეჰიდროგენაზას სინთეზის გენეტიკურ კონტროლთან. თუ ma-1 გენით ჰეტეროზიგოტურ მდედრს შევაჯვარებთ ამ გენის მიხედვით ჰემიზიგოტურ მამრთან, მაშინ მოსალოდნელი უნდა ყოფილიყო ველური ტიპის შთამომავლობაში თანაბარი რაოდენობის მუტანტები. სინამდვილეში ასეთი შეჯვარებით მიღებული ყველა თაობა ხასიათდება ველური ტიპის ფენოტიპით ანუ ყველა ბუზი მდედრის მსგავსია. იქმნება მოსაზრება, რომ ქსანტინდეჰიდროგენაზას ინტაქტური მოლეკულები გადადიან დედისეული ორგანიზმიდან კვერცხში.

დედისეული ორგანიზმის სახით იღებენ მდედრს, ჰეტეროზიგოტურს ma-1 გენით და ჰომოზოგოტურს ry გენით (ry არის ქსანტინდეჰიდროგენაზას სრუქტურული გენი). არსებებში, რომლებიც ჰომოზიგოტურებია მუტანტური ალელის ry მიხედვით, არ ხდება ქსანტინდეჰიდროგენაზას სინთეზი. მაშასადამე, შეჯვარებისათვის გამოყენებული დედისეული ორგანიზმები ვერ შეძლებდნენ თავიანთი შთამომავლობისათვის გადაეცათ ფერმენტის მზა მოლეკულები. თუ რა გადაეცემა ამ შემთხვევაში დედისეული ეფექტით, უცნობია.

გამოთქმული მოსაზრება, რომ არა მხოლოდ ბირთვი, არამედ ციტოპლაზმაც შეიცავს ინფორმაციულ მასალას, რომელიც შეიძლება რეპლიცირდეს და გადაეცეს დისეულ უჯრედებს უჯრედული დაყოფის დროს, დადასტურებული იქნა იმით, რომ ციტოპლაზმური დნმ მოთავსებულია მიტოქონდრიებში და ქლოროპლასტებში ის წარმოადგენს ბეჭდისებურ მოლეკულას სიგრძით-5მკმ და რამდენიმე მლნ. მოლეკულური წონით. მიტოქონდრიულ დნმ-ას შეუძლია ცილის სინთეზში მონაწილე რნმ-ას რეპლიცირება და ტრანსკრიბირება, ამიტომაც არ იქნება გასაოცარი, თუ მიტოქონდრიული დნმ იქნება ციტოპლაზმური მემკვიდრეობის და ზოგჯერ დედისეული ეფექტის მატარებელი.

### გენების ურთიერთმოქმედება უჯრედული დიფერენცირების პროცესში

გენები გადამწყვეტ როლს ასრულებენ უჯრედული დიფერენცირებისა და ზრდასრული ორგანიზმის უჯრედის თვისების განსაზღვრაში. ცალკეული გენის ფუნქცია შეიძლება იყოს მარტივი, მაგრამ მრავალი გენის ერთობლივი აქტივობის რეგულაცია და მოქმედებაში მათი ჩართვის დრო, რომელზედაც დამოკიდებულია დიფერენცირებული უჯრედის თვისება, ძალიან რთულია. დაწვრილებით შეიძლება გავიგოთ გენების როლი უჯრედული დიფერენცირების რეგულაციაში, თუ გავაანალიზებთ რომელიმე მახასაიათებელი “გენის პროდუქტის” წარმოქმნას განსაზღვრული ტიპის უჯრედის დიფერენცირების პროცესში. ერთ-ერთი ასეთი გენური პროდუქტი, რომელიც დეტალურად არის შესწავლილი, არის პიგმენტი-მელანინი, რომელიც სინთეზირდება მხოლოდ მელანოციტებში. მელანინი წარმოიქმნება რიგი თანმიმდევრული ბიოქიმიური რეაქციების შედეგად, რომელშიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ფერმენტი თიროზინაზა. ძუძუმწოვრებში ეს ფერმენტი იმყოფება ერთი გენის – C (Color) კონტროლის ქვეშ. ერთ-ერთი მუტაცია ამ გენის მიხედვით ხასიათდება თიროზინაზას არარსებობით. არსებებს, რომლებიც ამ გენის მიხედვით ჰომოზიგოტურია, არა აქვთ მელანინის სინთეზის უნარი და არიან ალბინოსები.

### მელანოციტების დიფერენცირება.

ხერხემლიანებში წარმოიქმნება ორი ტიპის მელანოციტები: ერთი არის ეპითელური, რომლებიც წარმოიქმნება თვალის გარსის პროქსიმალურ ნახევარში და განაპირობებს თვალის ბადურაში პიგმენტური შრის წარმოშობას; მეორე წარმოიქმნება ნერვული უჯრედებისაგან დენდრიტული მელანობლასტების სახით, რომლებიც მიგრირდებიან მრავალ ქსოვილში, როგორცაა მაგალითად: კანი, თმის ფოლიკულები და სისხლძარღვოვანი გარსი. ამ ქსოვილებში მათ შეუძ-

ლიათ დაასრულონ თავიანთი დიფერენცირება პიგმენტირებულ მელანოციტად გარდაქმნისას. დიფერენცირების ადრეულ სტადიაზე, მიგრაციის პერიოდის ჩათვლით, მელანობლასტები არ წარმოქმნიან არც თიროზინაზას და არც მელანინს, რის გამოც რთულია მათი იდენტიფიცირება. მომწიფებულ, მთლიანად პიგმენტირებულ მელანოციტებში მიტოზური ფიგურები იშვიათად გვხვდება და მაშასადამე, უჯრედის გამრავლება მიმდინარეობს მელანობლასტების სტადიაზე. ამ უჯრედების დიფერენცირება ყველა ეტაპზე კონტროლდება გენებით. მელანოციტების რიცხვი და განაწილება, მელანოსომის მორფოლოგია, მელანინის ფერი და პიგმენტირებული მელანოსომის გამოცალკეება უჯრედიდან – ყოველივე ეს არის გენების კონტროლის ქვეშ, რომლებიც უკვე იდენტიფიცირებულია.

მელანობლასტებიდან მელანოსომის წარმოქმნა არის ნიშანი მელანოციტების უკანასკნელი ეტაპის დიფერენცირებისა. მელანოსომები წარმოადგენენ რთულ უჯრედულ ორგანოებს, რომლებიც შედგებიან ფიბრილური ცილის სუბერთეულებისაგან. მემბრანით შემოსაზღვრულ ბუშტუკებში ეს ცილა ორგანიზდება მატრიქსად ფენის სახით, რომელშიც, ჩვეულებრივ, მოთავსებულია თიროზინაზა. მელანინი განლაგებულია ამ ცილოვან სტრუქტურებზე მანამ, სანამ მელანოსომა არ ხდება მთლიანად პიგმენტირებული და არ წყდება ფერმენტული აქტივობა. მელანოსომის მატრიქსის ორგანიზაცია და მელანინის მელანოსომაში გადალაგების ხასიათი იმყოფება რამდენიმე განსხვავებული გენის კონტროლ ქვეშ. ერთ-ერთი გენი, რომელიც მოქმედებს მელანოსომის აგებულებაზე, არის გენი – p(pink-eyed dilution) ის იწვევს თვალის ვარდისფერი შეფერილობის შესუსტებას. ამ გენის მიხედვით ჰომოზიგოტურ არსებებს (pp) მატრიქსის ორგანიზაცია დარღვეული აქვთ, რადგანაც მელანოსომის ფიბრილებს არ შეუძლიათ ერთმანეთთან ნორმალური განივი კავშირების წარმოქმნა, რის შედეგად ასეთ არსებებში მელანოსომა პიგმენტირებულია სუსტად. in vitro-ში ინკუბაციისას თიროზინის მონაწილეობის დროს ეს მელანოსომები აპროდუცირებენ დამატებით მელანინს, მაგრამ მატრიქსის დარღვეული სტრუქტურა არ აღდგება. მაშასადამე, ამ გენის ერთ-ერთი ეფექტი მდგომარეობს ბალნიანი საფარველის საერთო პიგმენტაციის შესუსტებაში.

ძუძუმწოვრებში ბალნიანი საფარველის საერთო პიგმენტაციაზე არაპირდაპირ ზემოქმედებას ახდენს გენი-d (dilution-განზავება) ეს გენი არ აკონტროლებს წარმოქმნილი პიგმენტის რაოდენობას, არამედ განსაზღვრავს მელანოციტის ფორმას მელანოციტებს გენოტიპით-dd დენდრიტების რიცხვი შედარებით მცირე აქვთ, ვიდრე ჩვეულებრივად, ხოლო უჯრედის სხეული გადიდებულია. ასეთი მელანოციტები გადასცემენ გარშემო მყოფთ მცირე რაოდენობის მელანოსომას, რომელიც განკუთვნილია თმების წარმოქმნისათვის. გარდა ამისა, ეს მელანოციტები არამყარად არიან დამაგრებული თმის ფოლიკულებში, რის გამოც გვხვდებიან განვითარებადი თმის ღეროში. კერატინოციტები მელანოსომებში განლაგებულია არათანაბრად, დიდი ლოკალური გროვების სახით. მელანოსომების ასეთი განაწილება ქმნის პიგმენტაციის შესუსტების შთაბეჭდილებას, თუმცა პიგმენტაციის საერთო რაოდენობა ამ დროს არ სუსტდება.

მელანოციტების ქცევაზე შეიძლება ასევე მოქმედებდნენ სხვადასხვა არაგენეტიკური ფაქტორი, რომლებიც იწვევენ წარმოქმნილი პიგმენტების რაოდენობის ცვლილებას. თავგები გენოტიპით –ChCh ატარებენ სტრუქტურული გენის-თიროზინაზას მუტანტურ ალელს და აპროდუცირებენ ფერმენტის შეცვლილ თერმოლაბილურ ფორმას. ასეთი გენოტიპის თავგებს მაღალ ტემპერატურაზე წარმოქმნებათ შედარებით მცირე რაოდენობის პიგმენტები, ვიდრე შედარებით დაბალ (10°C) ტემპერატურაზე. ამგვარად, ტემპერატურა გავლენას ახდენს ამ ალელის, C-ლოკუსში ფენოტიპურ გამოვლენაზე. ცნობილია აგრეთვე, რომ მელანობლასტები რეაგირებენ ულტრაიისფერ სხივებზე. მზის სხივების მოქმედებით ადამიან-

ნებში გარუჯვა დაკავშირებულია, როგორც პიგმენტირებული მელანოციტების რიცხვის გაზრდასთან, ასევე მელანოსომების რიცხვის გაზრდასთან უჯრედში.

მრავალი ცხოველის შეფერილობა იცვლება წლის დროსთან შესაბამისობაში. ზოგიერთ ცხოველს ზამთარში აქვს თეთრი ბეწვი, ხოლო ზაფხულში შავი ან ყავისფერი. ამ ცვალებადობაში მონაწილეობს ზოგიერთი ჰორმონი: გონადოტროპინი, კორტიკოტროპინი და მელანოციტ-მასტიმულირებელი ჰორმონი. ადამიანებში ჰორმონული ცვლილებები, რომელიც თან ახლავს ორსულობის პერიოდს, იწვევს სხეულის სხვადასხვა ნაწილის პიგმენტაციის გაძლიერებას, მაგალითად. რთული ძუძუს თავი, მაგრამ უცნობია მოქმედებენ თუ არა ეს ჰორმონები უშუალოდ მელანოციტებზე. სავსებით შესაძლებელია, რომ ეს ჰორმონები მოქმედებდნენ გარემომცველი ქსოვილების უჯრედების მეშვეობით.

ნორმის შემთხვევაში მელანოციტები არ იყოფა და მისი პოპულაცია მუდმივად უნდა ივსებოდეს მელანობლასტების დიფერენცირების ხარჯზე. მელანობლასტები წარმოიქმნებიან მიტოზის გზით, მაგრამ ასაკთან ერთად მელანობლასტების მარაგი მცირდება, რაზეც მოწმობს ხანშიშესული ადამიანების გაჭაღარავება. მეორე მხრივ, შესაძლებელია, რომ ორგანიზმის დაბერებასთან ერთად მელანობლასტების შემცველი ქსოვილები კარგავენ დიფერენცირებულ მელანოციტებად ინდუცირების უნარს. ხანშიშესული ადამიანების თმებში არსებულ უჯრედებში არ გვხვდება კერატინოციტი და მათში არ ხდება მელანოსომის დიფერენცირება. როგორც ჩანს, გენეტიკური კონტროლი პიგმენტაციაზე დამოკიდებული არაა.

მელანოციტების დიფერენცირებაზე მოქმედ გენებს შორის ყველაზე მნიშვნელოვანია ფერმენტ თიროზინაზას სტრუქტურული გენი – C. ამ გენის ჰომოზიგოტურობა არააქტიური ალელის მიხედვით იწვევს ალბინიზმს. ალბინოსებს გააჩნიათ ორივე ტიპის მელანოციტები-ეპითელური და დენდრიტული, მაგრამ არა აქვთ თავიანთი დიფერენცირების დასრულების უნარი. მათ არ შესწევთ უნარი, ასინთეზირონ თიროზინაზა და მათში არ წარმოიქმნება მელანინი, მაგრამ დიფერენცირების ყველა წინა ეტაპი იწვევს “უპიგმენტო მელანოციტების” წარმოქმნას. ასეთი მელანოციტების ამოცნობა შეიძლება დამახასიათებელი მორფოლოგიით, განლაგებითა და მათში მელანოსომის არსებობით, რომელიც მოკლებულია ჩვეულებრივ პიგმენტს. ელექტრონულ-მიკროსკოპული გამოკვლევით დადგენილი იქნა, რომ ალბინოსების მელანოსომები ხასიათდებიან ნორმალური აგებულებით. გენე-

ბი, რომლებიც პასუხისმგებელი არიან მელანინის წარმოქმნაზე, მოქმედებენ როგორც ეპითელურ, ასევე დენდრიტულ მელანოციტებში. ამგვარად, ალბინოსებს აქვთ თვალები-ვარდისფერი, კანი-თეთრი, ბეწვი-თეთრი. ფაქტია, რომ თიროზინაზას გენს აქვს დიდი მნიშვნელობა მელანოციტების დიფერენცირების დასრულებისათვის, მაგრამ ეს გენი არაერთარ როლს არ ასრულებს სხვა ტიპის უჯრედთა დიფერენცირებაში. ალბინოსების სხვა დანარჩენი უჯრედი ნორმალურია. როგორც მოსალოდნელი იყო, თიროზინაზა აღმოჩენილი იქნა მხოლოდ მელანოციტებში. შეიძლება გავაკეთოთ დასკვნა, რომ სხეულის ყველა უჯრედში, გარდა იმისა, რომლებიც ნორმალურ შემთხვევაში ასინთეზებენ მელანინს, ეს გენი არის არააქტიურ მდგომარეობაში.

მელანოციტს აქვს მრავალი განსხვავებული თვისება, მათ შორის სხვადასხვა ფერის მელანინის პროდუცირების უნარი. ყველა მისი თვისება იმყოფება გენების კონტროლის ქვეშ, მათ შორის ერთი გენი ფუნქციონირებს თვით მელანოციტში, ხოლო დანარჩენები მისი უჯრედის გარშემო გენოტიპსა და მელანოციტის უჯრედულ გარემოცვას შორის შეფარდებითი როლი ნაჩვენებია იყო სხვადასხვა გენოტიპის მქონე თავგებს შორის კანის გადანერგვის დროს. ზრდასრული თავგების კანში მელანობლასტები არ გადაადგილდებიან დიდ მანძილზე იმ ადგილიდან, სადაც ისინი აღმოჩნდნენ ემბრიოგენეზის დროს.

აღსაღწიხობილი თაგვების კანის აგებულება არც თუ ისე მდგრადია, რის შედეგადაც კანის ნაწილების გადანერგვის დროს კანის მთლიანობის დარღვევა იძლევა მეღანობლასტების მიგრაციის შესაძლებლობას თმის ფოლიკულის დაზიანებული ადგილიდან გარკვეული მანძილის დაშორებით. მაშასადამე, პიგმენტირებული ცხოველიდან ალბინოსში კანის ნაწილების გადანერგვისას მეღანობლასტები მიგრირდებიან პიგმენტირებული კანიდან ალბინოსის თმის ფოლიკულებში და იქ წარმოქმნიან პიგმენტს. ერთ-ერთ ცდაში მეღანოციტი გენოტიპით - yellow (Aya) - ყვითელი გადუნერგეს არსებას გენოტიპით -“non-agout” (aa) შავი გადანერგილი მეღანოციტები Aya მიგრირდებიან ტრანსპლანტანტიდან თმის ფოლიკულში (მასპინძლის მეზობელი ქსოვილი), სადაც ისინი თავიანთი გენოტიპის მიუხედავად გამოიმუშავენ შავი ფერის პიგმენტს. შებრუნებული გადანერგვის ცდა გვაძლევს შებრუნებულ შედეგს-მეღანოციტები გენოტიპით- aa მიგრირდებიან დონორის შავი ფერის კანიდან რეციპიენტის Aya გარემომცველ თმის ფოლიკულში და იქ წარმოქმნიან ყვითელი ფერის პიგმენტს. დონორის მეღანოციტები, რომლებიც მიგრირდებიან რეციპიენტის ქსოვილში, მაგრამ არ ხვდებიან თმის ფოლიკულებში, აგრძელებენ შავი ფერის პიგმენტის სინთეზს მიუხედავად იმისა, რომ ისინი გარემოცული არიან Aya გენოტიპის მქონე უჯრედებით. გადანერგვის ასეთი ცდები გვიჩვენებენ, რომ ყვითელი ფერის პიგმენტის წარმოქმნა განისაზღვრება არა მეღანოციტის გენებით, არამედ თმის ფოლიკულის უჯრედის გენებით. თმის ფოლიკულის უჯრედები გენოტიპით - Aya გამოიმუშავენ რაღაც ფაქტორს, რომელიც აიძულებს მეღანოციტს აპროდუციროს ყვითელი ფერის პიგმენტი. ამ ფაქტორის არარსებობის შემთხვევაში მეღანოციტებში ყოველთვის წარმოიქმნება შავი ფერის პიგმენტი. მაშასადამე, გენი ლოკუსით-A, რომელსაც დიდი მნიშვნელობა აქვს მეღანოციტების დიფერენცირებისათვის, ეფექტურად ფუნქციონირებენ თმის ფოლიკულის უჯრედებში, ხოლო სხვა უჯრედებში, თვით მეღანოციტის ჩათვლით, არიან “დადუმებული”.

თაგვების მეღანოციტებს შეუძლიათ წარმოქმნან არა მარტო ყვითელი და შავი, არამედ ყავისფერი პიგმენტიც. ასინთეზებს თუ არა უჯრედი ყავისფერ ან შავი ფერის პიგმენტს, დამოკიდებულია B ლოკუსის ზოგიერთ ალელზე: Bet(light ღია ფერის), B(black-შავი), bc(cordovan-მთრიმლავე კანის ფერი) და b(brown-ყავისფერი). თუ მეღანოციტები ჰომოზიგოტურია ყავისფერი ალელის (bb) მიხედვით, მაშინ ისინი გამოიმუშავენ ყავისფერ პიგმენტს. მეღანოციტები გენოტიპით – (BB) ასინთეზებენ შავი ფერის პიგმენტს. თმის ფოლიკულის უჯრედებში ხდება მხოლოდ ამ ალელების მოქმედება, რომლებიც აიძულებენ ყვითელი ფერის პიგმენტის გამოიმუშაებას. როგორც ჩანს, უჯრედები გენოტიპით BB და bb, გამოიმუშავენ ერთსა და იმავე ყვითელი ფერის პიგმენტს. როდესაც მეღანოციტები იღებენ “ინსტრუქციას”, გამოიმუშაონ ყვითელი ფერის პიგმენტი, მაშინ ისინი იწყებენ მის სინთეზირებას, თუ რა თქმა უნდა, შეიცავს გენ-C - ს (color-ფერი). თუ ყვითელი ფერის პიგმენტის წარმოქმნისათვის აუცილებელია მეღანოციტის ფერმენტული აქტივობა, მაშინ მოსალოდნელია ისეთი მუტაციების წარმოშობა, რომლებიც მოქმედებენ მეღანოციტების, უნარზე და ასინთეზონ ყვითელი ფერის პიგმენტი, მაგრამ ასეთი მუტაციები არ იქნა აღმოჩენილი. შეიძლება დავასკვნათ, რომ ყვითელი ფერის პიგმენტის წარმოსაქმნელად არ არის საჭირო სხვა ფერმენტები, გარდა იმისა, რომლებიც მონაწილეობენ შავი ფერის პიგმენტის სინთეზში. გენეტიკოსები მივიდნენ იმ დასკვნამდე, რომ ყვითელი ფერის პიგმენტი წარმოიქმნება უჯრედის რაღაც პროდუქტის გადასვლით მეღანოციტის თმის ფოლიკულში, სადაც ის ახდენს წარმოქმნილი პიგმენტის ფერის შეცვლას შავიდან ან ყავისფერიდან ყვითლამდე.

თმის ფოლიკულები ზურგზე და მუცელზე გამოიმუშავენ მეღანოციტე-

ბისათვის განსხვავებულ “ინსტრუქციას”, მიუხედავად იმისა, რომ ყველა უჯრედის გენოტიპი ერთნაირია. დღეისათვის მკვლევარები ვერ პოულობენ განსხვავებას ზურგისა და მუცლის თმის ფოლიკულის უჯრედებს შორის, გარდა at-ალელის განსხვავებული მოქმედებისა, რომელიც გამოვლენილი იქნა ბიოლოგიური ტესტების მეშვეობით. მაგრამ თმის ფოლიკულის უჯრედთა დიფერენცირება კანის სხვადასხვა ნაწილში მაინც განსხვავებული უნდა იყოს. მუცლის თმის ფოლიკულის უჯრედებში გენ-black and tan-ის მოქმედებით გამოიწვევა ფაქტორი, რომელიც ასტიმულირებს ყვითელი ფერის პიგმენტის სინთეზს, მაშინ, როცა შესაბამისი უჯრედები იქცევიან ზურგზე ისე, თითქოს შეიცავდნენ ალელს non-agouti (aa). ეს მაგალითი მნიშვნელოვანია შემდეგი კვლევისათვის, რადგანაც ის გვიჩვენებს, თუ როგორ მივალწითლ სპეციფიკურობის ასეთ მაღალ ხარისხს უჯრედული დიფერენცირების მიმართულების რეგულაციაში სხვადასხვა ფენოტიპის უჯრედთა ურთიერთმოქმედებით ერთნაირი გენოტიპის მიუხედავად.

მელანოციტების მოქმედების ალტერნატიული ფორმის ყველაზე ნათელ მაგალითს წარმოადგენს მსგავს ქსოვილურ გარემოში თეთრი ლაქიანობა, რომელიც ახასიათებს მრავალი ძუძუმწოვრისა და ფრინველის შეფერილობას. ასეთი შეფერილობის ცხოველებს უეჭველად წარმოექმნებათ მელანოციტები სხეულის მრავალ ნაწილში. თეთრი ლაქების წარმოქმნის გარდა, მათ გააჩნიათ მელანინის სინთეზის უნარი. თეთრი ლაქების ადგილზე უჯრედები ეწინააღმდეგებიან მელანოციტების დიფერენცირებას. თეთრ ლაქებში განლაგებული თმის ფოლიკულების ციტოლოგიური გამოკვლევისას ალბინოსების თმის ფოლიკულისაგან განსხვავებით, არ იქნა აღმოჩენილი მელანოციტები, რომლებიც მოკლებულნი არიან მელანინს, ხოლო მელანობლასტები, რომლებიც აღწევენ თეთრი ლაქების მონაკვეთებში, განვითარების ადრეულ სტადიაზე ვერ აღწევენ დიფერენცირების ისეთ დონეს, რომ შესაძლებელი იყოს მათი იდენტიფიცირება გარეგნულად ან შესაძლებელია თეთრმა ლაქებმა მოახდინონ ლეტალური გავლენა ჩანასახის მელანობლასტებზე. ცხოველის, დაბადების შემდეგ კანის გადანერგვის მეშვეობით შეიძლება მელანობლასტები ვაიძულოთ, გადავიდნენ პიგმენტირებული ქსოვილიდან თეთრი ლაქის ადგილას. მელანობლასტები, რომლებიც იმყოფებიან დიფერენცირების შედარებით წინა სტადიაზე, მიგრირდებიან კანის გადანერგილი მონაკვეთიდან თეთრი ლაქების უბნებში და იქ ასინთეზებენ პიგმენტს. მაშასადამე, თეთრი ლაქების უბნებს გააჩნიათ მელანოციტების დიფერენცირების შესაძლებლობა იმის შემდეგ, როცა ისინი გაივლიან დიფერენცირების ადრეულ კრიტიკულ სტადიას. ამ უბნებს დამოუკიდებლად არ შეუძლიათ ამ სტადიის გავლა.

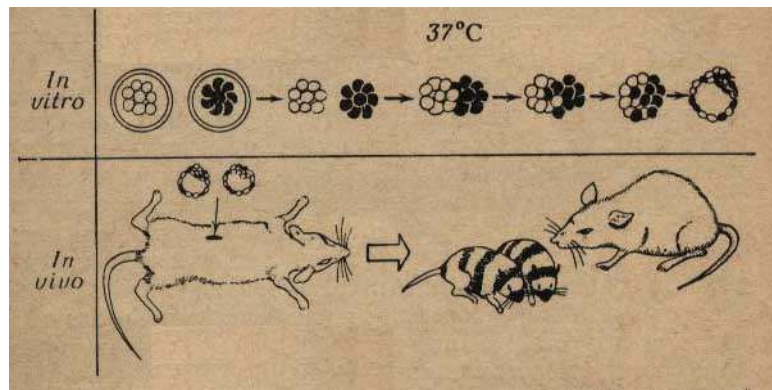
აღნიშნული მაგალითები გვიჩვენებენ იმ სირთულესა და სიზუსტეს, რომელიც არსებობს დიფერენცირებადი უჯრედის გარემოცვასა და გენოტიპს შორის. ეს ურთიერთმოქმედებანი განაპირობებენ ცალკეული უჯრედის სპეციფიკურ დიფერენცირებას ცხოველის ორგანიზმის განსაზღვრულ უბნებში. სავსებით ნათელია, რომ დიფერენცირებული უჯრედის საბოლოო თვისება განისაზღვრება როგორც მათი გენების აქტივობით, ასევე იმ ნივთიერებებით, რომლებიც ერთვებიან გარემოდან. ძირითად პრობლემას წარმოადგენს მოლეკულური მექანიზმი, რომელიც არჩევით ააქტიურებს ერთ გენს, ხოლო დანარჩენს ამყოფებს მოსვენების მდგომარეობაში. გენის აქტივობის გამოხატულება იცვლება სუსტად შესაძენივიდან აშკარად გამოხატულამდე ეს ეხება იმ გენებსაც, რომლებიც არეგულირებენ მელანინის სინთეზს.

#### **ალოფენური თაგვები**

უკანასკნელ პერიოდში ექსპერიმენტული მეთოდების წარმატებამ შესაძლებლობა მოგვცა, უჯრედულ დიფერენცირებაში გენების როლის შესწავლისათვის მიგვეღო მასალა ალოფენურ თაგვების სახით.

ალოფენური თავგები-ეს არის გენეტიკურად მოზაიკური ფორმები, რომლებიც წარმოიქმნებიან სხვადასხვა გენოტიპის ჩანასახთა ბლასტომერების კომბინირების შედეგად. ასეთი ჩანასახების მიღება ადვილად შესაძლებელი ლაბორატორიულ პირობებში. თავდაპირველად ორსული თავგების კვერცხიდან იღებენ ჩანასახს დაახლოებით 8 ბლასტომერის სტადიაზე, ახდენენ მის დისოცირებას ცალკეულ ბლასტომერებად ფერმენტ-პრონაზას მეშვეობით. შემდეგ შესაძლებელია ორი ან მეტი ჩანასახის რეკომბინირება და როცა ისინი მტკიცედ შეუერთდებიან ერთმანეთს, ამის შემდეგ ხდება მათი რეიმპლანტაცია შესაბამისად მომზადებულ მდედრ თავგში. ასეთი ჩანასახი ჩვეულებრივ, ვითარდება და მისგან მიიღება მოზაიკური თავგი, რომელიც 4 ან მეტი მშობლის შთამომავლობას წარმოადგენს (ნახ.27).

ასეთი თავგების შესწავლა შესაძლებლობას იძლევა, დეტალურად გამოვიკვლიოთ გენების როლი უჯრედთა დიფერენცირებაში და ჩანასახოვანი განვითარების პროცესში უჯრედთა ურთიერთმოქმედების რეგულაციაში. მათი შესწავლის შედეგად განვითარების გენეტიკაში შესაძლებელი გახდა რამდენიმე კითხვაზე პასუხის გაცემა. ცნობილია, რომ თავგების განივზოლიანი უჯრედები



**ნახ. 27. ალოფენური თავგების მიღების სქემა**

შეიცავს მრავალ ბირთვს, მაგრამ მომწიფებული უჯრედებში არ შეიმჩნევა მიტოზური დაყოფა მაშ როგორც წარმოიქმნებიან ეს მრავალბირთვიანი უჯრედები? ისინი შეიძლება წარმოიქმნას მიობლასტებში ბირთვის მრავალჯერადი დაყოფის შედეგად (თავგის ემბრიონულ უჯრედებში) ან ერთბირთვიანი მიობლასტების შერწყმის შედეგად. ალოფენური თავგების შესწავლით მოხერხდა ამ პრობლემის გადაჭრა: განივზოლიანი თავგების უჯრედები წარმოიქმნება ერთბირთვიანი უჯრედების შერწყმით. ეს დასკვნა გაკეთებული იქნა იმ ალოფენური თავგების შესწავლის შემდეგ, რომელთა გენოტიპი განსხვავდებოდა იზოფერმენტ იზოციტრატდეჰიდროგენაზის (იდჰ) მიხედვით. ეს ფერმენტი, როგორც ლაქტადეჰიდროგენაზა, არის პოლიმერი. გენის შესაბამისი ალელური ფორმები აკოდირებენ ამ ფერმენტის ცალკეულ სუბერთეულს, რომლებიც განსხვავდებიან ერთმანეთისაგან ელექტროფორეზული თვისებით. ჰეტეროზიგოტურ ფორმებს წარმოექმნებათ იდჰ-ს სამი ფორმა მათგან შუალედური ფორმა მიეკუთვნება ჰიბრიდულ მოლეკულას, რომელიც შედგება ორი ალელისაგან პროდუცირებული სუბერთეულით. ორი სხვადასხვა ჰომოზიგოტური ჩანასახის ბლასტომერის კომბინაცია იწვევს ალოფენური თავგების განვითარებას, რომელთა დიფერენცირება ხდება იმ თავგების უჯრედებში, სადაც სინთეზირდება იდჰ-ს სამი ფორმა. ჰიბრიდული იდჰ-ს წარმოქმნა შესაძლებელია მხოლოდ იმ უჯრედებში, რომელიც შეიცავს ერთდროულად ფუნქციონირებულ ორივე ალელს. მაშასადამე, უნდა მოხდეს ორთავე გენოტიპის უჯრედთა შერწყმა, რათა

წარმოიქმნას ორივე გენოტიპის ბირთვის შემცველი მრავალბირთვიანი თავის უჯრედები.

მეორე მნიშვნელოვანი პრობლემა, რომელიც ჯერ ჯერობით არ არის გადაჭრილი ალოფენური თავგების საშუალებით, დაკავშირებულია იმუნოქიმიური ტოლერანტობის მექანიზმის შესწავლასთან. უჯრედში უცხო წარმოშობის ანტიგენის შეყვანისას ორგანიზმში მიმდინარე ნორმალურ იმუნურ რეაქციაში მონაწილეობს რამდენიმე სხვადასხვა ტიპის მაღალდიფერენცირებული უჯრედები. იმუნურ რეაქციაზე პასუხისმგებელ უჯრედთა კოოპერირებული მოქმედება განაპირობებს უცხო წარმოშობის უჯრედთა და ანტიგენტა ჩამოშორებას. ალოფენური თავგები შეიძლება შედგებოდეს იმუნურად შეუთავსებელი არსებების უჯრედებისაგან, რასაც მოწმობს ერთი ზრდასრული არსებიდან მეორეში გადანერგვისას ტრანსპლანტანტის მოცილება. ალოფენური თავგები, რომლებიც შედგებიან იმუნოქიმიურად შეუთავსებადი უჯრედებისაგან, ვითარდებიან და ფუნქციონირებენ ნორმალურად-იმუნური კონფლიქტის გარეშე. ამ თავგების საერთო იმუნოლოგიური პოტენცია არ არის დაქვეითებული, რამდენადაც პოსტნატალურ პერიოდში ახალ ანტიგენებთან შეხვედრისას ისინი ჩამოშორდებიან ჩვეულებრივი რეაქციით. ამრიგად, ალოფენურ თავგებში გენოტიპურად განსხვავებული უჯრედების ერთმანეთთან ახლოს მდებარეობა იმუნური სისტემის დიფერენცირებამდე, მიუთითებს როგორც ერთი, ისე მეორე ტიპის უჯრედთა თანმიმდევრულ ჩამოშორებაზე. მიუხედავად იმისა, რომ ორგანიზმში შეიცავს ორი სხვადასხვა გენოტიპის უჯრედებს, ისინი ერთმანეთზე არ რეაგირებენ და განაგრძობენ მათთვის დამახასიათებელი ანტიგენის სინთეზს. ასეთი თავგებისათვის თავიდანვე დამახასიათებელია ყველა ანტიგენისადმი ტოლერანტობა, რადგან ისინი პროდუცირებულნი არიან ორი - სხვადასხვა ტიპის უჯრედებისაგან, რომლითაც აგებულია მათი ორგანიზმი. მაშასადამე, იმუნოლოგიური ტოლერანტობა წარმოადგენს ისეთ მოვლენას, რომელიც მნიშვნელოვნად დაკავშირებულია განვითარებასთან და არა ცხოველის გენოტიპის უშუალო გამოვლინებასთან.

ალოფენური თავგების გამოკვლევამ ნათელი მოჰფინა განვითარების გენეტიკის კიდევ ერთ პრობლემას ზრდასრულ ცხოველში დადგენილი იქნა უჯრედთა ტოპოგრაფიული ურთიერთდამოკიდებულება, როგორც ჩანასახოვანი განვითარების პროცესში მათი ურთიერთზემოქმედების შედეგი. ალოფენური თავგების პიგმენტაციის ხასიათი, რომელიც გამომდინარეობს სხვადასხვა გენოტიპის მშობლებისაგან, გვიჩვენებს, რომ ზოგადი შეფერილობა წარმოიშობა მეღანობლასტების მრავალჯერადი დაყოფის შედეგად, რომელიც განსაზღვრული რაოდენობით განლაგებულია განვითარებადი ჩანასახის უბნებში. თითოეულ ამ უბანში მდებარეობს მხოლოდ ერთი მეღანობლასტი, რომელიც განაპირობებს განვითარების ადრეულ სტადიას. ალოფენურ თავგებში ზრდასრული არსებების შეფერილობა გამოხატავს ორი სხვადასხვა ტიპის მეღანობლასტის თვისებას, რომელიც შემთხვევითობის პრინციპით არის განაწილებული თითოეულ უბანში. მაგალითად, თავგს შეიძლება შეიძლება ჰქონდეს მოზაიკური (ზოლებიანი) შეფერილობა თუ განვითარების ადრეულ სტადიაზე გენოტიპის ჩანასახოვანი მეღანობლასტები მორიგეობით არიან განლაგებული ჩანასახში.

ალოფენური თავგების შესწავლამ საშუალება მოგვცა ახლებურად აგვეხსნა გენეტიკისა და ემბრიოლოგიის ძველი პრობლემები. ცხადია, რომ ეს უცნაური თავგები ისევ რჩებიან მონაცემთა მნიშვნელოვან წყაროდ, რომელიც იძლევა საშუალებას გავაანალიზოთ გენეტიკური და უჯრედული ურთიერთზემოქმედება ჩანასახოვანი განვითარების პროცესში.

## თავი X

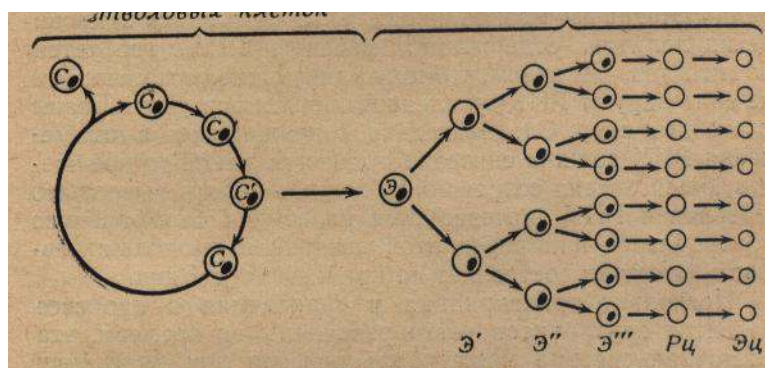
### ტრანსლაციისა და ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციის რეგულატორული მექანიზმები

გენტა ატივობის დონე ანუ რნმ-ას ტრანსკრიპციის სიჩქარე, წარმოადგენს ერთ-ერთ მაღლიმიტირებელ და მაკონტროლებელ რგოლს უჯრედის მეტაბოლურ აქტივობაში. მას შემდეგ, რაც სინთეზირდება მატრიცული რნმ, მას შეუძლია ფუნქციონირება არაერთჯერ და მისი ფუნქციონირების ხანგრძლივობას ისეთივე დიდი მნიშვნელობა აქვს უჯრედის სინთეზური აქტივობისათვის, როგორც იმ სიჩქარეს, რომლითაც თავდაპირველად სინთეზირდა ეს რნმ. გარდა ამისა, მ-რნმ შეიძლება შენახული იქნეს არააქტიურ ფორმაში და დაგროვდეს გარკვეული პერიოდის გამნავლობაში, ხოლო შემდეგ აქტივობის გაძლიერების პერიოდში გამოთავისუფლდეს. მრავალრიცხოვანი მონაცემები გვიჩვენებს, რომ მ-რნმ-ას მოლეკულები ძლიერ განსხვავდებიან სიცოცხლის ხანგრძლივობით, გარდა ამისა, მ-რნმ-ას მრავალი სახეობა ხანგრძლივი პერიოდის მანძილზე შეიძლება ინახებოდეს ოციტში და აქტიურ მდგომარეობაში გადავიდეს მომწიფებული კვერცხის განაყოფიერების შემდეგ. წარმოადგენა იმ მექანიზმების ბუნების შესახებ, რომლებსაც იყენებს უჯრედი მ-რნმ-ას ფერმენტული დეგრადაციის გასაფრთხილებლად, არის სრულიად საწინააღმდეგო.

რნმ-ას ტრანსლაცია ცილაზე ხშირ შემთხვევაში გამოყოფილია საწყისი ტრანსკრიპციისაგან გარკვეული დროის შუალედებით ეს შესამჩნევია არა მარტო ზღვის ზღარბისა და ბაყაყის განვითარებადი ჩანასახის შემთხვევაში, არამედ დიფერენცირებული უჯრედისთვისაც. მაგალითისათვის განვიხილოთ ერთორციტი.

#### ერთორციტის განვითარება

სხვადასხვა მკვლევარი იყენებს სხვადასხვა ნომენკლატურას ერთორციტების განვითარების სტადიათა თანმიმდევრობის აღსანიშნავად. განვიხილოთ ყველაზე მეტად გავრცელებული სქემა: ღეროვანი უჯრედი—პროერიტობლასტი—ბაზოფილური ერთობლასტი—პოლიქრომატოფილური ერთობლასტი — ორთოქრომატული ერთობლასტი—რეტიკულოციტი—ერთორციტი (ნახ. 28)



**ნახ. 28. ერთორციტების გამრავლება. C—ღესოვანი უჯრედები. P<sub>4</sub>—რეტიკულოციტები. E<sub>4</sub>—ერთორციტები.**

გამოთვლილი იქნა, რომ ადამიანში ყოველდღიურად წარმოიქმნება 2·10<sup>11</sup> ერთორციტი თითოეული მათგანი ცოცხლობს 100 დღე. ეს ნიშნავს, რომ ერთორციტების საერთო პოპულაცია საშუალოდ შეადგენს 25 ·10<sup>12</sup> უჯრედს. ღეროვანი უჯრედი არ შეიცავს ჰემოგლობინს. განვითარების შემდგომ ეტაპებზე მიმდი-

ნარეობს 2-3 დამატებითი უჯრედული დაყოფა. რნმ-ას სინთეზი ძირითადად შეიმჩნევა ბაზოფილური ერთობლასტების სტადიამდე. კერძოდ, ზოგიერთ ორგანიზმში ბიოქიმიური და რადიოავტოგრაფიული მეთოდებით ნაჩვენებია იქნა, რომ რეტიკულოციტები არ ასინთეზებენ რნმ-ას, მაგრამ რეტიკულოციტების სტადიაზე ცილის სინთეზი აქტიურია, განსაკუთრებით კი ცილა-ჰემოგლობინის სინთეზი. ამიტომ ის მატრიცული რნმ, რომელიც პასუხისმგებელია ჰემოგლობინის სინთეზზე, სინთეზირდება შედარებით ადრე, ვიდრე გამოიყენება ის ცილის სინთეზში და ცხადია, დაცულია ფერმენტების ზემოქმედებისაგან.

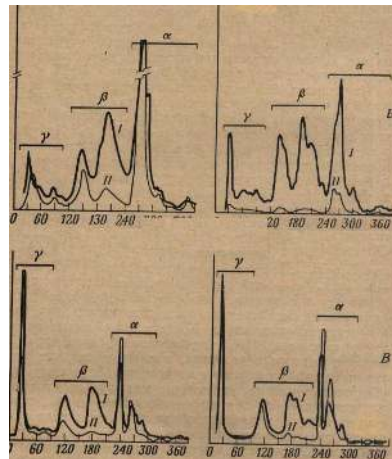
ექსპერიმენტით განსაზღვრული იქნა ჰემოგლობინის მატრიცული რნმ-ას სტაბილურობის ხარისხი. ბოცვრებში შეჰყავდათ ნიშანდებული რნმ-ას წინამორბედი, ხოლო შემდეგ გარკვეული დროის შუალედებში ახდენდნენ სისხლის ნაცხის რადიოავტოგრაფირებას. იმისათვის, რომ გამოვლინდეს სისხლში ნიშანდებული რნმ-ას შემცველი რეტიკულოციტები, საჭიროა ორი დღე. ცნობილია, რომ ციკლირებადი რეტიკულოციტები არ ასინთეზებენ რნმ-ას, ძუძუმწოვრებში კი ისინი არ შეიცავენ ბირთვს. მაშასადამე, მატრიცული რნმ სინთეზირდება ბაზოფილური ერთობლასტების სტადიაზე ან ამ სტადიის დაწყებამდე და მისი სიცოცხლის ხანგრძლივობა ორი დღეა.

რამდენადაც ერთობლასტების განვითარების პროცესში ტრანსკრიპცია და ტრანსლაცია მკვეთრად არის დროში გაყოფილი, იმდენად ეს უჯრედული სისტემა ხელსაყრელი იქნება მატრიცული რნმ-ას სტაბილიზაციის მექანიზმის ახსნისას. ერთობლასტების განვითარების ელექტრონულ მიკროსკოპულმა გამოკვლევებმა გვიჩვენეს, რომ ერთეულ რიბოსომებსა და პოლისომებს შორის თანაფარდობა ცვალებადობს განვითარების სხვადასხვა სტადიაზე. ბირთვულ სტადიაზე ერთეული რიბოსომები შეადგენენ საერთო რაოდენობის მხოლოდ 1%-ს, ხოლო პოლისომები, რომლებიც 4 რიბოსომისაგან შედგება – 43%-ს. ადრეული რეტიკულოციტის სტადიაზე ამ ფორმათა თანაფარდობა ტოლია 1:1, განვითარების შედარებით გვიან სტადიაზე ისევ ჭარბობს ერთეული რიბოსომების რიცხვი. რეტიკულოციტების მომწიფების პროცესში რიბოსომთა კონცენტრაცია მკვეთრად ეცემა, ხოლო საბოლოოდ ფორმირებული ერთობლასტები საერთოდ არ შეიცავენ რიბოსომებს. ამრიგად, მატრიცული რნმ, რომელიც სინთეზირდება ერთობლასტებში, ასოცირდება რიბოსომებთან, ქმნის პოლისომას და ამ ფორმით ინახება ადრეული რეტიკულოციტების სტადიამდე, შემდგომ კი ხმარდება ცილის სინთეზს. გამოთქმული იქნა მოსაზრება, რომ მატრიცული რნმ-ას სტაბილიზაციის ასეთი მექანიზმი დამახასიათებელია სხვა უჯრედული სისტემებისათვის, მაგალითად, ხერხემლიანთა თვალის ბროლის დიფერენცირებისათვის.

### **თვალის ბროლის დიფერენცირება**

ხერხემლიანთა თვალის ბროლი წარმოადგენს ბოჭკოების ერთობლიობას, რომლებიც წარმოიქმნება ერთი ეპითელური უჯრედის დიფერენცირების შედეგად. ბროლის ბოჭკოები, ისევე, როგორც მომწიფებული ერთობლასტები, მოკლედ ბუნნი არიან უჯრედულ ბირთვს. ბიოქიმიური პროცესები, რომლებიც თანახლავს ბოჭკოების დიფერენცირებას, დეტალურად იქნა შესწავლილი ცილის და ნუკლეინის მუავების სინთეზის დონეზე. აღწერილი იქნა ის ცდები, რომლებიც ახდენენ ბროლის უჯრედების მატრიცული რნმ-ას სტაბილიზებას, ცდები ჩატარებული იყო ხბოს თვალზე, რომლის ბროლი შეიცავდა როგორც დიფერენცირებულ ბოჭკოს, ასევე ეპითელურ უჯრედებს. ეს ორი ტიპის უჯრედები ერთმანეთს დააცილეს და მოახდინეს მათი ინკუბაცია ისეთ გარემოში, რომელიც შეიცავდა ნიშანდებულ ამინომუჟავებს ან ნიშანდებულ რნმ-ას წინამორბედს. ასეთ პირობებში *in vitro* გარემოში სინთეზირებულ ცილებს იკვლევდნენ ქრომატოგრაფიის მეშვეობით. ამ გზით აღმოჩენილი იქნა სამი ტიპის ცილა, რომლებიც აღი-

ნიშნება  $\alpha$ ,  $\beta$  და  $\gamma$ -კრისტალებით. 29-ე ნახაზიდან ჩანს, რომ ეპითელური უჯრედები ასინთეზებენ ცილის სამივე ტიპს იმ შემთხვევაში, თუ რნმ-ას სინთეზი არ იქნება ბლოკირებული აქტინომიცინით. აქტინომიცინის მონაწილეობისას ამ ცილების სინთეზი მნიშვნელოვნად იყო დათრგუნული. დიფერენცირებულ ბოჭკოებზე იგივე ცდების ჩატარების შემთხვევაში სამივე ტიპის ცილის სინთეზი მიმდინარეობდა ინჰიბიტორის მონაწილეობის დროსაც. როდესაც ანალოგიურ ცდებში გაზომეს სინთეზირებული რნმ და არა სინთეზირებული ცილა, აღმოჩნდა, რომ რნმ სინთეზირდება არა ბოჭკოებზე, არამედ მხოლოდ ეპითელურ უჯრედებზე ინჰიბიტორის არარსებობისას. ეს შედეგები მოწმობენ, რომ მატრიცა აუცილებელია ცილის სინთეზისათვის.



**ნახ. 29. ბროლის დიფერენცირება ეპითელურ უჯრედებში სამი ტიპის ცილის  $\alpha$ ,  $\beta$  და  $\gamma$  სინთეზი**

მატრიცის სტაბილიზაციის განსაზღვრის შემდეგ საჭიროა შეფასდეს ის დრო, რომლის განმავლობაშიც რნმ რჩება სტაბილიზებული. კლასიკური წარმოდგენის თანახმად (კინეტიკის კანონი), მატრიცული რნმ სინთეზირებისთანავე უნდა დაიშალოს. ასეთი ხანმოკლე სიცოცხლისუნარიანი რნმ დამახასიათებელია ბაქტერიებისათვის და გვხვდება აგრეთვე ცხოველთა უჯრედებში.

ცდებში, სადაც ჩართული იყო რნმ-ას იმპულსური ნიშანი აქტინომიცინის მონაწილეობის ან მათ გარეშე, ნაჩვენებია იქნა, რომ მ-რნმ სინთეზის (ამინოლეგულინის მუავის) არსებობის ნახევარიპერიოდი თავვეების ღვიძლში შეადგენს დაახლოებით ერთ საათს. ზღვის ზღარბისა და ბაყაყის ოციტებში აღნიშნული იქნა მ-რნმ-ას მაღალი სიცოცხლის ხანგრძლივობა. შუალედური მდგომარეობა ამ მხრივ უჭირავს იმ მ-რნმ-ას რომელსაც შეიძლება ეწოდოს ზომიერი სიცოცხლის ხანგრძლივარსებობისუნარიანი, ასეთია მაგალითად რნმ, რომელიც პასუხისმგებელია ბროლის ბოჭკოების ჰემოგლობინის და ცილის სინთეზზე.

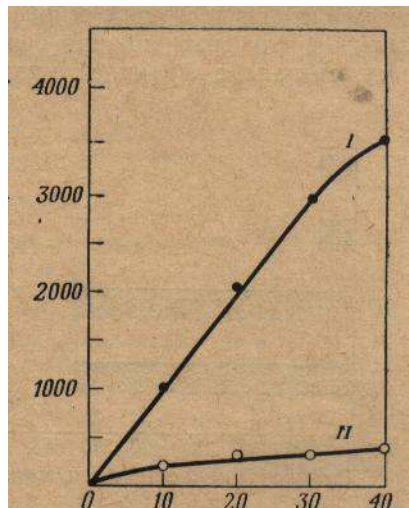
ნაკლებსარწმუნოა, რომ ყოველი ტიპის უჯრედი ხასიათდება მ-რნმ-ას სიცოცხლის ხანგრძლივობის მუდმივი სიდიდით. არსებობს მონაცემები, რომლებიც გვიჩვენებენ, რომ მ-რნმ-ას მოლეკულების სტაბილურობის ხარისხი, რომელსაც შეიცავს ნებისმიერი ტიპის უჯრედი, შეიძლება იყოს სხვადასხვა. მაგალითად, ძუძუმწოვრების ღვიძლის უჯრედები. ცხადია, რომ ტრანსკრიპციისა და ტრანსლაციის დაყოფა დროის მიხედვით წარმოადგენს იმ რეგულატორულ მექანიზმს, რომელიც ფართოდ გამოიყენება მაღალგანვითარებულ ორგანიზმებში. მოლეკულური მექანიზმის დადგენა, რომელიც განსაზღვრავს მ-რნმ-ას მოლეკულის სიცოცხლის ხანგრძლივობას, არის მნიშვნელოვანი ამოცანა, რომელიც დგას თანამედროვე ბიოლოგიის წინაშე.

### მატრიცული რნმ-ის სტაბილიზაციის მექანიზმი

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ზღვის ზღარბებში ცილის სინთეზის სიჩქარე სწრაფად იზრდება განაყოფიერების შემდეგ, რნმ-ას არარსებობის შემთხვევაშიც კი. კვერცხის ასეთმა სწრაფმა მეტაბოლურმა რეაქციამ განაყოფიერებაზე, მეცნიერები მიიყვანა იმ აზრამდე, რომ ცილის სინთეზი კვერცხში მიმდინარეობს იმ მატრიცულ რნმ-ზე, რომელიც დაგროვდა ოოგენეზის პროცესში. დღეისათვის არსებობს პირდაპირი მტკიცებულება იმისა, რომ მ-რნმ ნამდვილად არსებობს, თუნდაც, მოსვენების მდგომარეობაში მყოფ გაუნაყოფიერებელ კვერცხში.

გაუნაყოფიერებელი კვერცხიდან გამოყოფილი რნმ ცილის სინთეზში მატრიცულ აქტივობას ამჟღავნებს არაუჯრედული ბაქტერიული ექსტრაქტის დამატების შემდეგ. ასეთ არაუჯრედულ ექსტრაქტზე მ-რნმ-ას დამატებისას მიმდინარეობს ცილებში ამინომჟავების ჩართვა. რნმ-ას დამატების შემდეგ ზღვის ზღარბის გაუნაყოფიერებელ კვერცხში სერინი იწყებს სწრაფად ჩართვას, რაც მოწმობს იმას, რომ გაუნაყოფიერებელი კვერცხი ნამდვილად შეიცავს მატრიცულ რნმ-ას. 30-ე ნახაზიდან ჩანს, რომ ნიშანდებული სერინი არ ჩაერთვება ცილაში რნმ-ას არ არსებობის დროს.

თუ მატრიცული რნმ არის გაუნაყოფიერებელ კვერცხში, მაშინ ისმის კითხვა: რატომ არ გამოიყენება ის ცილის სინთეზის დროს? ცხადია, რომ მატრიცული რნმ-ას ტრანსლაცია რაღაც ფორმით იბლოკება, ამიტომ დაიწყეს ლაბორატორიულ პირობებში გაუნაყოფიერებელი კვერცხის გამოკვლევა იმ მიზნით, რომ გამოვლენილი იქნეს ტრანსლაციის პროცესის კომპონენტთა არსებობა ან არარსებობა. ასეთი გამოკვლევებით დადგენილი იქნა ზოგადი დასკვნა, რომ ზღვის ზღარბის გაუნაყოფიერებელი კვერცხის პოსტრიბოსომურ ფრაქციას ანუ უჯრედულ კომპონენტებს, რომლებიც დაილექა ცენტრიფუგირებისას, შესწევთ უნარი, მოახდინონ ცილის სინთეზის სტიმულირება. ამრიგად, მალიმიტირებელ რგოლს წარმოადგენს რიბოსომები ან უფრო მძიმე შიდამოლეკულური კომპონენტები. მიკროსომებზე ჩატარებული ცდებიდან ჩანს, რომ მიკროსომებს,



**ნახ. 30.** ზღვის ზღარბის გაუნაყოფიერებელი კვერცხის დედისეული აქტივობა. I - გაუნაყოფიერებელი კვერცხიდან 50 მკგ რნმ-ას დამატებისას, II - რნმ-ას დამატების გარეშე.

რომლებიც შეიცავს რიბოსომებს და, სხვა ერთეულებს და, რომლებიც გამოყოფილი იყო გაუნაყოფიერებელი კვერცხიდან ან ბლასტომერის სტადიაზე მყოფი კვერცხიდან ახდენდნენ, ინკუბაციას პოსტრიბოსომურ ფრაქციასთან ერთად, რომელიც მიღებული იყო განვითარების ამ ორი სტადიიდან ერთ-ერთზე მყოფი

კვერცხისაგან. ინკუბაციას ახდენდნენ ნიშანდებული ლეიციინის თანხლებით, ხოლო შემდგომ საზღვრავდნენ მის ჩართვას ცილაში. გაუნაყოფიერებელი კვერცხიდან აღებული მიკროსომის გამოყენების შემთხვევაში არ აღინიშნებოდა, თუ განვითარების რომელი სტადიიდან იყო აღებული პოსტრიბოსომური ფრაქცია გაუნაყოფიერებელი თუ განაყოფიერებული კვერცხიდან. მაგრამ ბლასტომერის სატდიაზე მყოფი ჩანასახიდან გამოყოფილი რიბოსომის მონაწილეობისას ლეიციინის ჩართვა ხდებოდა პოსტრიბოსომური ფრაქციისაგან დამოუკიდებლად. ეს მონაცემები მოწმობენ, რომ ცილის სინთეზის ბლოკირება დაკავშირებულია მიკროსომის ფრაქციასთან.

მიკროსომის ფრაქცია შეიცავს როგორც რიბოსომებს, ასევე მატრიცულ რნმ-ას, მაგრამ ისეთი ფორმით, რომელსაც არ შეუძლია ტრანსლაცია გაუნაყოფიერებელი კვერცხის ცილაში. თუ მიკროსომის ფრაქციას წინასწარ დავამუშავებთ ტრიფსინით, ხოლო შემდეგ გამოვიყენებთ მას არაუჯრედულ ინკუბაციურ ნარევეში, მოხდება ამინომჟავების ჩართვა ცილაში. ამ ცდების შედეგების საფუძველზე გაკეთებული იქნა დასკვნა, რომ გაუნაყოფიერებელ კვერცხში რიბოსომები იბლოკება ინჰიბიტორ-ტრიფსინით. განაყოფიერების ან კვერცხის აქტივაციის შემთხვევაში ბლოკი – მატრიცული რნმ და ტრანსლაციის აპარატი იშლება და ისინი იწყებენ აქტიურ ფუნქციონირებას. გაურკვეველი რჩება ის, თუ როგორ ხდება კვერცხში თავდაპირველად მატრიცის სტაბილიზაცია და შემდგომ კვერცხის აქტივაციის ბლოკის მოცილება. შევეცადეთ ამ საკითხის განხილვა უჯრედში მ-რნმ-ას შენახვის ჰიპოთეზური სქემის და მასთან დაკავშირებული ექსპერიმენტული მონაცემების საშუალებით. აღნიშნული სქემის თანახმად, ბირთვში სინთეზირებული მატრიცული რნმ ინახება ციტოპლაზმურ ინფორმოსომებში. ინფორმოსომები ერთეულებია, რომლებიც შეიცავენ რნმ-ას და ცილებს მათი გამოყოფა შესაძლებელია პოსტრიბოსომური ფრაქციის ხანგრძლივი ცენტრიფუგირებით. ინფორმოსომების ზომა შეადგენს 20 და 65 S. ცილის მასინთეზირებელ არაუჯრედულ სისტემებში ეს ერთეულები ავლენენ მატრიცულ აქტივობას ეს ნიშნავს, რომ ისინი შეიცავენ ინფორმაციულ ან მატრიცულ რნმ-ას. თითოეული მათგანი შეიცავს ცილებისა და განსაზღვრული კლასის რნმ-ას. მაგალითად, აღმოჩნდა, რომ 31 S-ერთეული შეიცავს 13 S რნმ-ს, მაშინ, როცა 49 S ერთეული შეიცავს 22 S რნმ-ას.

მოლეკულური ჰიბრიდიზაციის მეთოდით ნაჩვენები იქნა, რომ ზღვის ზღარბებში ინფორმოსომებში შემავალი რნმ ადვილად განიცდის ჰიბრიდიზაციას დნმ-ასთან. ეს მოწმობს იმას, რომ ინფორმოსომების რნმ-ას აქვს ინფორმაციული ბუნება, საიდანაც წარმოსდგება მათი სახელწოდება – ინფორმოსომა.

ინფორმოსომების არსებობა პირველად ნაჩვენები იქნა იმ მთლიანი ჩანასახის ჰომოგენატში, რომლის ინკუბაცია მოხდა ნიშანდებული რნმ-ას წინამორბედის გარემოში. ინფორმოსომების ყველა კლასი შეიცავდა ხელახლა სინთეზირებულ, მაგრამ სტაბილურ რნმ-ას.

ამ აგრეგატთა სხვა კომპონენტს მიეკუთვნება ე.წ. ოლიგოსომები, რომლებსაც გააჩნიათ 90-დან 200 S –მდე სედიმენტაციის კოეფიციენტი და შეუძლიათ წარმოქმნან ინფორმოსომები. ცდებში, სადაც ხდებოდა რნმ-ას წინამორბედთა იმპულსური ჩართვა, ხელახლა სინთეზირებული რნმ ასოცირდება ოლიგოსომების სახით და არა ისეთი მძიმე ფრაქციით, როგორცაა-პოლისომები.

პოლისომებს გააჩნიათ 200 S-ზე უფრო მაღალი სედიმენტაციის კოეფიციენტი ცილის სინთეზი ხორციელდება სწორედ ამ ერთეულებზე, რაზედაც მოწმობს ცილებში მონიშნული ამინომჟავების ჩართვა. უნდა აღინიშნოს, რომ მძიმე პოლისომები მცირედ ასოცირდება ხელახლა სინთეზირებულ მატრიცულ რნმ-ასთან ისინი დაპროგრამებულია წინამორბედი მატრიცებით. ამ დაკვირვების საფუძველზე გამოთქმული იქნა მოსაზრება, რომ ხელახლა სინთეზირებული მ-რნმ დროებით ინახება ოლიგორიბოსომების არააქტიურ კომპლექსებში. კერძოდ,

გამოთქმული იქნა შემდეგი პოსტულატი: ინფორმოსომები კომპლექსდებიან რიბოსომებთან და ქმნიან ოლიგორიბოსომის ფრაქციას. თუ მოვაცილებთ ინფორმოსომულ ცილას, რომელიც ფარავს ამ კომპლექსს, მაშინ გამოთავისუფლდება აქტიური ერთეულები, რომელთა შედგენილობაში შედის მ-რნმ და რიბოსომა. ისინი ქმნიან პოლისომას და ახორციელებენ ცილის სინთეზს. ამ მოდელის თანახმად, სწორედ არააქტიური ოლიგოსომები (რიბოსომა + ინფორმოსომა) დერეპრესირდება ცილოვანი გარსის მოცილებით. მიღებული შედეგის მიხედვით ის ერთეულები, რომლებიც მოკლებულნი არიან ცილოვან გარსს, წარმოქმნიან პოლისომას. ამ კონცეფციას ადასტურებს ის ფაქტი, რომ აქტიური პოლისომების რიცხვი იზრდება განაყოფიერების შემდეგ დაყოფის პერიოდის განმავლობაში.

### ცილების ეპიგენეტიკური მოდიფიკაცია

ცილების სტრუქტურისა და ფუნქციის რეგულაცია არ მთავრდება პოლიპეპტიდურ ჯაჭვში მატრიცული რნმ-ას ტრანსლაციით ამ დროს ჩვეულებრივ, მიმდინარეობს ცილების სტრუქტურის ეპიგენეტიკური მოდიფიკაცია. რამდენადაც ცილის მოლეკულა ძალიან დიდი ზომისაა, ის შეიძლება სხვადასხვა ფორმით აეწყოს, წარმოქმნას მრავალი სამგანზომილებიანი კონფორმაცია, რომელთაგანაც თითოეული ხასიათდება განსაზღვრული თვისებით.

ფიზიკური ქიმიის დარგის მრავალი სპეციალისტი ეჭვის ქვეშ აყენებს ცილის მოლეკულის სხვადასხვა – მდგრად მდგომარეობაში არსებობის შესაძლებლობას. მიუხედავად ამისა, არსებული მონაცემები მიუთითებენ სხვადასხვა მდგომარეობის ფერმენტთა არსებობაზე. შესაძლებელია, ეს სხვადასხვა ფორმა წარმოიქმნება ცილების რომელიმე ჯგუფთან შეერთებისას, რომელიც ცვლის მის საწყის კონფორმაციას.

ფერმენტები, როგორც ცნობილია, პოლიმერებია და კონტროლის ერთ-ერთ ტიპს მიეკუთვნება პოლიმერის ზომის რეგულაცია. მაგალითად, ფერმენტი-გლუტამატ-დეჰიდროგენაზა არსებობს პოლიმერების ნარევის სახით, რომლის მოლეკულური მასა შეადგენს 250 000 –დან 1 მლნ-მდე. ამ ფერმენტის აგრეგაციის ხარისხზე ზეგავლენას ახდენს თვითონ ფერმენტის კონცენტრაცია და მრავალი დაბალმოლეკულური ნივთიერება, ისეთები, როგორიცაა: სტეროიდები, ნუკლეოტიდები, და კოფერმენტები. ყველა ეს ნივთიერება მოქმედებს პოლიმერის ზომაზე *in vitro* არეში და შესაძლებელია ასევე, იგივე მოლეკულები არეგულირებენ ფერმენტის აგრეგაციის ხარისხს უჯრედში. აგრეგაციის ხარისხს უდიდესი მნიშვნელობა აქვს მეტაბოლურ სისტემაში ამ ფერმენტის ფუნქციის რეგულაციისათვის, რომლის ნაწილსაც თავად მიეკუთვნება.

ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციის ერთ-ერთი ტიპი დაკავშირებულია პეპტიდური ჯაჭვის ნაწილის მოცილებასთან. ეს ნათლად არის ნაჩვენები ტრიპსინოგენის და პროკარბოქსიპეპტიდაზის მაგალითზე. ორივე ფერმენტის გააქტივება ხდება იმ პროტეოლითური პეპტიდური ფრაგმენტის მოცილების შედეგად, რომელიც ასრულებს ინჰიბიტორის როლს. სწორედ ეს პროცესი წარმოადგენს ეპიგენეტიკურ მოდიფიკაციას. დაჟანგვისა და აღდგენის ხარისხის ცვალებადობა, ასევე, ზეგავლენას ახდენს მრავალი ფერმენტის სტრუქტურაზე. მაგალითად, მაღლადეჰიდროგენაზა და ლაქტადეჰიდროგენაზა, რომლებიც წარმოდგენილი არიან რამდენიმე იზოფერმენტით სხვადასხვა კონფიგურაციაში, შესწევთ უნარი გარდაიქმნან ერთმანეთში დამჟანგველი და აღმდგენი აგენტების ზემოქმედებისას. ეპიგენეტიკური მოდიფიკაცია ზოგჯერ დაკავშირებულია ფერმენტთან რომელიმე დაბალმოლეკულური ნივთიერების მიერთებაზე. მაგალითად, ტუტინი ფოსფატაზების შემთხვევაში. ტუტინი ფოსფატაზებთან მჟავას ნარჩენების მიერთებისას წარმოიქმნება ამ ფერმენტის მრავალი მოლეკულური ფორმა, რომლებიც განსხვავდებიან ელექტროფორული მოძრაობით და უჯრედის მეტაბოლური პროცესებით. მჟავას მოცილება შეიძლება ნეირამინიდაზით

დამუშავებით, რის შემდეგაც ფერმენტის ყველა ფორმა გარდაიქმნება ერთ, შედარებით ნელა მიგრირებად ფორმად.

ამრიგად, საწყისი განსხვავება მოძრაობაში დაკავშირებულია მუავას რაოდენობრივ სხვაობასთან. იგივე ცვლილებები ხდება მუავა ფოსფატაზის შემთხვევაში, რომელიც გამოყოფილია ადამიანის სხვადასხვა ორგანოებიდან.

გლიკოგენფოსფორილაზა არსებობს რამდენიმე იზოფერმენტის სახით ზოგიერთი მათგანი წარმოიქმნება რთული ურთიერთზემოქმედების შედეგად, პოლიმერიზაციისა და ფოსფატური ჯგუფების შეერთებით, მაგრამ ყველა იზოფერმენტს გაჩნია ერთნაირი ხვედრითი აქტივობა. ერთი ფორმის მეორე ფორმად გარდაქმნა არეგულირებს უჯრედში ზოგადი ფოსფორილაზის აქტივობას.

ამდენად, გამოვლენილი იქნა ცალკეული პოლიპეპტიდური ჯაჭვის მრავალი ეპიგენეტიკური ტრანსფორმაცია, რომელთა მეშვეობით იზრდება იზოფერმენტული ფორმების რიცხვი. თითოეული იზოფერმენტი ხასიათდება თავისებური კინეტიკური თვისებით და ასრულებს განსაკუთრებულ როლს უჯრედის მეტაბოლიზმში.

## თავი XI

### ატიპური განვითარება და კიბო

#### ახალწარმონაქმნები

ჩანასახოვანი განვითარების პროცესში, კერძოდ, უჯრედული დიფერენცირების დროს ზოგჯერ შეიმჩნევა ნორმიდან გადახრები. ასეთი შემთხვევითი გადახრები შესაძლებელია ნებისმიერი ბიოლოგიური პროცესის დროს. სიმსივნის უჯრედები მიუხედავად იმისა, რომ ატიპურია, წარმოადგენენ დიფერენცირებული უჯრედების უჩვეულო ტიპს. სიმსივნის უჯრედები იყოფა კეთილთვისებიან და ავთვისებიან უჯრედებად, მაგრამ ასეთი კლასიფიკაცია არ ასახავს მათ ძირითად თვისებას რომ გავიგოთ მათი თვისება, განვიხილოთ სამი ნიშანი: 1. დაყოფის სიჩქარე, 2. უჯრედული მემბრანის ადჰეზიური თვისება, რომელზედაც არის დამოკიდებული ეს უჯრედი რჩება რომელიმე ერთ ქსოვილში, თუ მიგრირდება სხვა ქსოვილში ანუ მეტასტაზირება, 3. უჯრედული მეტაბოლიზმი.

ეს სამი ნიშანი სხვადასხვა ტიპის უჯრედში რაოდენობრივად ცვალებადობს საკმაოდ ფართო ფარგლებში და გვხვდება სხვადასხვა შეფარდებით როგორც სიმსივნის, ასევე ნორმალურ უჯრედებში. საჭიროა დადგინდეს, რომ არ არსებობს სპეციალური გენი, რომელიც აკოდირებდეს კიბოს განვითარებას. თითქოს იქმნება ისეთი შთაბეჭდილება, რომ სიმსივნის უჯრედები წარმოიქმნებიან გენთა აქტივობის პროგრამის დამახინჯების შედეგად, ეპიგენეტიკური ან გენეტიკური მექანიზმების მოქმედების შედეგად, რაც აძლევს დასაბამს სიმსივნის განვითარების დიფერენცირების მიმართულებას.

#### რეგულაციის დარღვევის დონეები

სიმსივნის თვისების ილუსტრირებას ახდენს რეგულაციის დარღვევა ერთ ან ყველა დონეზე მაშინ, როცა მუტანტური გენები პასუხისმგებელნი არიან ნორმალური უჯრედების სიმსივნის უჯრედებად გარდაქმნაზე. მაგალითად, რეტინობლასტომის დროს ეს გენები მოქმედებენ რეგულატორულ მექანიზმზე, რის შედეგადაც ცვლიან ნორმალური გენომის პროგრამირებას. **სიმსივნის პირველი ძირითადი თვისება მდგომარეობს უწყვეტ უჯრედულ დაყოფაში**, რომელიც გრძელდება იმის შემდეგაც, როცა ნორმალურ მდგომარეობაში უნდა შეწყდეს. სიმსივნის მრავალი სახეობისათვის აღწერილია უჯრედული დაყოფის ძალიან მაღალი სიჩქარე, მაგრამ ის არ სცილდება ნორმალური უჯრედისათვის აღწერილი დაყოფის სიჩქარის დიაპაზონის ზღვარს. მართლაც, მრავალი

ნორმალური უჯრედი, მაგალითად, სისხლმბადი ქსოვილის უჯრედები იყოფიან უფრო სწრაფად, ვიდრე ზოგიერთი სიმსივნური უჯრედი. უწყვეტმა უჯრედულმა დაყოფამ შეიძლება თავისთავად გამოიწვიოს კეთილთვისებიანი სიმსივნის წარმოქმნა, თუმცა, ხანგრძლივი ზრდის შედეგად ასეთი სიმსივნეები იწვევენ სიკვდილს. მაგალითად, ზოგიერთი ჰისტოლოგიურად კეთილთვისებიანი გლიომა, იწვევს ტვინის მექანიკურ დაზიანებას, რაც იწვევს სიკვდილს. გლიოზის დროს, რომელიც ხშირად წარმოიქმნება თავის ტვინის ტრავმის შედეგად, პროლიფერირდებიან იგივე უჯრედები, რომლებიც გლიომის დროს. განსხვავება მხოლოდ იმაშია, რომ გლიოზის დროს პროლიფერაცია რაღაც მომენტში წყდება, ხოლო გლიომის დროს პროლიფერაცია გრძელდება. რა თქმა უნდა, არ არის აუცილებელი, რომ კეთილთვისებიანმა სიმსივნემ გამოიწვიოს სიკვდილი. მაგალითად, ლეიკომიომები შეიძლება იზრდებოდეს განუსაზღვრელად დიდხანს და არ მოახდინონ არავითარი მავნე ზემოქმედება, თუ არ ჩავთვლით იმ უხერხულობას, რაც გამოწვეულია მათი დიდი ზომით.

**ნეოპლაზიის მეორე ძირითადი თვისება არის უჯრედთა მიგრაცია**, რომელიც ახასიათებს ჩანასახის მრავალ ნორმალურ უჯრედს და ზრდასრული ორგანიზმის ზოგიერთ უჯრედს. ერთ-ერთ კარგად შესწავლილ ასეთ უჯრედთა რიცხვს მიეკუთვნება მელანობლასტები. ეს უჯრედები წარმოიშობიან ჩანასახის ნერვულ თხემში, შემდეგ მიგრირდებიან და გადაიან რამდენიმე ქსოვილში, ვიდრე მიაღწევენ თავიანთი ლოკალიზაციის საბოლოო ადგილს, სადაც ისინი ამთავრებენ დიფერენცირებას და გარდაიქმნებიან დაყოფის უნარის არმქონე უმოძრაო მელანოციტებად. მოცემულ შემთხვევაში მიგრაცია ქმნის პირობებს პიგმენტური უჯრედების ნორმალური განაწილებისათვის და არ ახასიათებს არანაირი მავნე შედეგი, რადგანაც მელანობლასტები აღწევენ რა ლოკალიზაციის საბოლოო ადგილს, წყვეტენ დაყოფას. თუ მიგრირებადი უჯრედები გადაიხრებიან ნორმალური გზიდან, შეიძლება წარმოიქმნას ატიპურად განლაგებული პიგმენტური ლაქები, მაგალითად, ხალები. მხოლოდ იმ შემთხვევაში, როცა ერთდროულად ხდება უწყვეტი დაყოფა და მიგრაცია, წარმოიქმნება კიბოს ერთ-ერთი ავთვისებიანი ფორმა—მელანომა. მაშასადამე, იმისდა მიხედვით, აგრძელებენ თუ არა ეს უჯრედები დაყოფას, შეიძლება წარმოიქმნას კეთილთვისებიანი პიგმენტური ლაქები ან ავთვისებიანი მელანომა.

**მესამე ძირითადი თვისება არის უჯრედთა ბიოქიმიური აქტივობა**, რომელსაც აქვს მთავარი მნიშვნელობა სიმსივნის წარმოშობის გასაგებად, როგორც გენის აქტივობის პროგრამის დარღვევის გამოვლენას. განვიხილოთ მაგალითად, ფეოქრომოციტები. ეს არის ადრენალური ან ექსტრაადრენალური ქრომოფილური ქსოვილის სიმსივნე მათ შეიძლება ჰქონდეთ ლეტალური ეფექტი მაშინ, როცა მათი ზომები ჯერ კიდევ მცირეა და არ აღემატება მიკროსკოპულს. აღნიშნული სიმსივნე აპროდუცირებს დიდი რაოდენობით ადრენალინს ან ნორადრენალინს. მათი უჯრედები თითქმის არ მოძრაობენ, ამდენად, ის არ იძლევა მეტასტაზებს. სიმსივნის საშიშ დონემდე სეკრეტორული აქტივობის გაძლიერებისათვის საკმარისია უჯრედული დაყოფის შედარებით დიდი რიცხვი. ამ ტიპის ლეტალური სიმსივნეები გამოყოფენ დიდი რაოდენობით ჰორმონებს, ვიდრე თირკმელზედა ჯირკვლის ნორმალური უჯრედები. მაშასადამე, სეკრეტორული აქტივობის დონე ერთ უჯრედზე არ არის აუცილებელი, იყოს ძალიან დიდი აუცილებელია მხოლოდ, რომ სიმსივნის მიერ გამოყოფილი ჰორმონის საერთო რაოდენობა იყოს საკმარისად დიდი.

### **რეგულაციის დარღვევის დონეები**

იმისათვის, რომ ამოვიცნოთ სიმსივნე, აუცილებელია უჯრედული დაყოფის რაღაც მინიმალური სიჩქარის არსებობა. სიმსივნის უჯრედების ძირითად მახასიათებელ თვისებას წარმოადგენს ატიპური მიგრაცია ან ბიოქიმიური მოქმედება. ეს ნიშნები მნიშვნელოვნად მერყეობს სხვადასხვა სიმსივნის დროს.

სიმსივნის უჯრედები შეიძლება იყოს თითქმის უძრავი ან ფლობდნენ მაღალ მიგრაციულ აქტივობას, რაც შეიძლება ზრდასრული ორგანიზმის ნორმალურ უჯრედებში. ბიოქიმიური აქტივობა შეიძლება მერყეობდეს სრულიად უვნებლიდან ორგანიზმისათვის ძალიან საშიშ მდგომარეობამდე.

ფარისებური ჯირკვლის კარცინომისათვის დამახასიათებელია უწყვეტი უჯრედული დაყოფისა და მეტაბოლიზმის დარღვევის შერწყმა. ეს სიმსივნე ამარცხებს ფარისებური ჯირკვლის ჰორმონს ჭარბი სეკრეციით და ჭარბი პროლიფერაციის შედეგად. ინსულინის მასინთეზირებელი უჯრედების კარცინომისათვის დამახასიათებელია უჯრედთა მიგრაცია (მეტასტაზები) და ინსულინის ჭარბი რაოდენობით წარმოქმნა. პროლიფერაცია მინიმალურია, რადგანაც არ არის დიდი უჯრედული დაყოფის სიჩქარე, სწორედ ამიტომ ლეტალური საწყისი დგება მაშინ, როცა სიმსივნე ჯერ კიდევ პატარაა.

სამივე ძირითადი მახასიათებლის მიხედვით ნორმიდან გადახრა განსაკუთრებით შეიმჩნევა ფილტვის სიმსივნის დროს, რომელიც აპროდუცირებს ჰორმონებს. აღნიშნული სიმსივნის უჯრედები სწრაფად იყოფიან, მეტასტაზირებენ და გამოყოფენ სხვადასხვა ჰორმონის ანომალურ რაოდენობას. ნორმალური ნიშნების ანომალური შერწყმისას ხდება სიმსივნის წარმოქმნა.

გენის აქტივობის პროგრამის დამახინჯების ხარისხი შეიძლება იყოს სრულიად სხვადასხვა, რაზედაც მეტყველებს პათოლოგიური მდგომარეობის ფართო სპექტრი, რომელიც დაკავშირებულია ერთთროიდული რიგის უჯრედთა ჭარბ პროლიფერაციასთან. ამ სპექტრის ერთ ბოლოზე არის ერთთროლეიკემია, რომლის დროსაც შეინიშნება ერთთროიდული უჯრედების აქტიური მიგრაცია და სწრაფი, უწყვეტი პროლიფერაცია. შუალედურ შემთხვევაში არის ჭეშმარიტი პოლიციტემია, რომლის დროსაც ხდება ერთთროიდული რიგის ღერძოვანი უჯრედების მუდმივი დაყოფა, მაგრამ მიგრაცია უმნიშვნელოა. სპექტრის მეორე, ნორმალურ ბოლოზე არის პოლიციტემია, რომელიც წარმოექმნება ადამიანს დიდ სიმაღლეებზე ყოფნის დროს და წარმოადგენს ორგანიზმის ნორმალურ რეაქციას ფიზიოლოგიურ პირობებზე, რაც ხასიათდება მიტოზის დაჩქარებით.

ამიტომაც, შეიძლება დაბეჯითებით ვთქვათ, რომ სიმსივნის უჯრედების ბიოლოგიური ორგანიზაცია ხარისხობრივად არაფრით არ განსხვავდება ნორმალური უჯრედის ორგანიზაციისგან. პირიქით, ნეოპლაზია შეიძლება განვიხილოთ, როგორც გენის აქტივობის პროგრამის დამახინჯება, რომელიც იწვევს რაოდენობრივი ხასიათის ანომალიებს. მაშასადამე, გარაგანი ზემოქმედების საპასუხოდ უჯრედების უნარი მიგარციისაკენ და დაყოფისაკენ, წარმოშობს უწყვეტ სპექტრს ფიზიოლოგიურ პირობებზე – ნორმალური რეაქციიდან სერიოზულ გადახრებამდე, ნორმიდან ავთვისებიან ზრდამდე.

### ტერატომები

ტერატომა ეს არის სიმსივნე, რომელიც საწყისს იღებს პირველადი სასქესო უჯრედებიდან. იგი წარმოადგენს მრავალი ტიპის უჯრედისა და ქსოვილთა ქაოსურ გროვებს. არაიშვიათად უჯრედები წარმოქმნილია მსგავსი ფუნქციონირების ქსოვილებიდან. დიფერენცირებული ქსოვილები, რომლებიც საწყისს იღებენ ტერატომის ტანის უჯრედებისაგან, ჩვეულებრივ, პროლიფერირებენ დაბალი სიჩქარით ან საერთოდ არ პროლიფერირებენ და არა აქვთ ავთვისებიანი ხასიათი. თვით ტანის უჯრედები აგრძელებენ პროლიფერაციას და საწყისს აძლევენ მრავალი დიფერენცირებული ქსოვილის და ავთვისებიანი უჯრედების თანმიმდევრულ თაობას. ტერატომის გენეტიკური საფუძველი ნაჩვენებია იქნა თავგებზე ჩატარებულ ცედებში. ერთი ხაზის (თაობის) თავგებში საკმაოდ ხშირად წარმოიქმნება სათესლის ტერატომა, მაგრამ რა თქმა უნდა, ტერატომა არ უვითარდება ამ თაობის ყველა თავგს ამასთან, ყველა პირველადი სასქესო უჯრედი არ გარდაიქმნება სიმსივნედ. როგორც ჩანს, აუცილებელია რაღაც გარეგანი ფაქტორის მოქმედება, რათა გარდაიქმნეს ჩანასახის ტანის უჯრედები ტერა-

ტომის ტანის უჯრედებად. შეჯვარების ცდებით დადგენილი იქნა ამ თაობის თაგვების გენეტიკური წინასწარგანპირობებულობა სიმსივნის უჯრედებად დიფერენცირებისათვის. ემბრიონული კარცინომის უჯრედები წარმოადგენენ ტერატოკარცინომის პოტენციურ ტანის უჯრედებს, რაც ნაჩვენებია იქნა დისოცირებული ტერატომის ცალკეული უჯრედის კლონირების ცდებში. ცალკეული კლონის განვითარების პოტენცია განსხვავებულია, მაგრამ ყველა მათგანი საწყისს აძლევს მრავალ დიფერენცირებულ ქსოვილს.

აღნიშნული თაობის თაგვებში ტერატომის გადანერგვისას ზოგჯერ ვითარდება მსხვილი ბუშტუკისებური ემბრიონული მსგავსი სხეული, რომელიც არ შეიცავს ემბრიონული კარცინომის უჯრედებს. ასეთი სხეულები დიფერენცირდებიან მრავალი ტიპის ქსოვილში: ხრტილოვანი, ძვლოვანი, კუნთოვანი და ნერვული და სხვადასხვა ენტოდერმული წარმოშობის ჯირკვალში. ეს სხეულები წყვეტენ ზრდას მაშინ, როცა მათი შემადგენელი უჯრედები იწყებენ დიფერენცირებას. ცხადია, რომ ეს უჯრედები არაა ავთვისებიანი, თუმცა, მათი წინამორბედები ასეთები იყვნენ. ყველა შესწავლილ სიმსივნეს შორის ტერატომებს უჭირავთ განსაკუთრებული ადგილი, რამდენადაც ისინი წარმოადგენენ გენური პროგრამის დარღვევის უნიკალურ სახეობას. ამ შემთხვევაში დარღვეულია არა მარტო ცალკეული გენის აქტივობის პროგრამა, არამედ პროგრამირების ძირითადი მექანიზმი. კრიტიკული “ნეოპლასტიკური მოვლენები” ტერატომების წარმოსაქმნელად ხდება ჯერ კიდევ პირველადი სასქესო უჯრედების დიფერენცირების პროცესში. ის რომ, ეს პირველადი მოვლენა ხდება ასეთ ადრეულ სტადიაზე, მუთითებს გენის აქტივობის პროგრამირების რაღაც ერთიან ძირითად მექანიზმზე. ამ მექანიზმის დარღვევა იწვევს ქსოვილების ქაოტურ განლაგებას, რომელიც დამახასიათებელია ტერატომისათვის ანუ, სხვა სიტყვებით რომ ვთქვათ, ტერატომაში შეიძლება კიდევ რეალიზდეს მაღალდიფერენცირებული უჯრედების გენთა აქტივობის რეგულაციის სპეციფიკური პროგრამები. ამ პროგრამათა არჩევა ხდება უკონტროლოდ და ნორმიდან გადახრით. ტერატომის წარმოქმნის უფრო დაწვრილებითი შესწავლა დაგვეხმარება იმ ბიოქიმიური მექანიზმების მოძებნაში, რომლებიც მონაწილეობენ ნორმალური უჯრედების დიფერენცირებაში.

### კანცეროგენული ფაქტორები

ჩვენი შეხედულების შესაბამისად, ავთვისებიან ზრდაზე, როგორც გენთა აქტივობის პროგრამის დარღვევის შედეგზე, უნდა მოქმედებდეს კანცეროგენული ფაქტორები. მაგრამ ისმის კითხვა: რომელ დონეზე და რომელი მოლეკულური პროცესების მონაწილეობით?

ცნობილია კიბოს წარმოშობის ოთხი ძირითადი მიზეზი: გენური მუტაცია, ფიზიოლოგიური სტრესი, კანცეროგენების მოქმედება და ვირუსული ინფექცია.

**გენები და კიბო** ადამიანში რეტინობლასტომის წარმოშობა დაკავშირებულია დომინანტურ-აუტოსომურ გენთან. ასეთი გენები გვხვდება დაავადებულის თითქმის ყველა უჯრედში, მაგრამ ისინი ვლინდებიან მხოლოდ ბადურას უჯრედებში. მუტანტური გენის გამოვლენა შესაძლებელია მას შემდეგ, როცა ბადურას უჯრედები მიაღწევენ დიფერენცირების შედარებით მაღალ სტადიას. ზოგიერთი სიმსივნის მაგალითზე, რომელიც გვხვდება ინბრიდული თაობის თაგვებში, ნაჩვენებია იქნა, რომ სიმსივნურ ზრდას აქვს პოლიგენური საფუძველი. ასეთი სიმსივნეები განპირობებულია რამდენიმე გენის სპეციფიკურ ალელურ ფორმაში მონაწილეობით. თითოეული ეს გენი ცალკე უვლებელია, რაც ნაჩვენებია იქნა არანათესაური თაგვების შეჯვარებით. მაგრამ ზოგჯერ რამდენიმე გენის ერთობლივი ეფექტი დაძრავს მეტაბოლიზმის პროცესს ნეოპლასტიკური დიფერენცირების მხარეს ეს დაძვრა ხდება არა ყველა უჯრედში, არამედ მხოლოდ იმ უჯრედებში, რომლებმაც მიაღწიეს დიფერენცირების შედარებით მაღალ სტადიას.

სხვადასხვა სახეობის შეჯვარებისას შეიძლება მივიღოთ გენთა უჩვეულო

შესამება. მაგალითად, მახვილოსნების ორი სახეობის ჰიბრიდებს (*Xiphophorus maculatus* x *Xiphophorus montezumae*) თითქმის ყოველთვის წარმოექმნებათ მელანომა, რომელიც დიფერენცირდება მაკრომელანოციტებისაგან. ყველა სხვა ტიპის უჯრედები, მათ შორის მიკრომელანოციტები და სხვა პიგმენტური უჯრედები, ამ ჰიბრიდებში რჩება ნორმალური. ცხადია, რომ გადამწვევტ პირობას იმ უჯრედების ავთვისებიანად გარდაქმნისათვის, რომლებმაც მიაღწიეს დიფერენცირების სპეციფიკურ სტადიას, მაკრომელანოციტების სტადიას, წარმოადგენს რამდენიმე გენის ურთიერთზემოქმედება და არა ერთი გენის მოქმედება. სხვა ტიპის უჯრედები არ გარდაიქმნებიან სიმსივნურ უჯრედებად, მიუხედავდ იმისა, რომ აღნიშნული ჰიბრიდის ყველა უჯრედს აქვს ერთი და იგივე გენოტიპი.

ჰიბრიდული თევზების მელანომა და აგრეთვე სპეციფიკური სიმსივნეები, რომლებიც გვხვდება ინბრიდული თაობის თაგვებში, წარმოიქმნებიან არა რაღაც ახალი გენების ან ახალი რეაქციების შედეგად, არამედ განსაზღვრულ გენთა შესამების ერთობლივი მოქმედებით. მაშასადამე, ნეოპლაზიის გენეტიკური საფუძველი განისაზღვრება არა ცალკეული “კიბოს” გენებით, არამედ გენთა ნორმალური აქტივობის დეფექტური პროგრამირებით.

**ფიზიოლოგიური სტრესი** საკვერცხის გადანერგვა ელენთაში იწვევს უკუკავშირის შეწყვეტას, რომელიც არეგულირებს საკვერცხეში ჰორმონების სინთეზს და იწვევს ჰიპოფიზის ინტენსიურ მასტიმულირებელ მოქმედებას საკვერცხეზე, რაც ხშირად განაპირობებს საკვერცხის სიმსივნის განვითარებას. ფიზიოლოგიური სტრესი გარედან სტიმულაციის შედეგად იწვევს უჯრედის მეტაბოლიზმის დაძვრას ნორმალური მდგომარეობიდან. ამ დროს წარმოქმნილია უჯრედული მეტაბოლიზმის ანომალიებმა შეიძლება გამოიწვიოს გენის აქტივობის მდგრადი ცვლილება. ნორმალური მეტაბოლიზმი არ აღდგება საწყისი სტიმულის მოცილების შემდეგაც.

**კანცეროგენული ნივთიერებები** ნივთიერების მსგავსი კანცეროგენები, რომლებიც იწვევენ ფიზიოლოგიურ სტრესს, არღვევენ უჯრედის მეტაბოლურ აქტივობას, რომელზედაც ისინი ზემოქმედებენ. უჯრედთა სპეციფიკური თვისებები, რომლებიც წარმოიქმნება კანცეროგენების მოქმედებით, შესაძლებელია, გამოვლინდეს ნორმალური დიფერენცირების პროცესშიც, მაგრამ სხვა თანმიმდევრობით ან სხვა შესამებით. კერძოდ, ეს ეხება ადჰეზიურობას და უჯრედული დაყოფის სიჩქარეს. კანცეროგენის მოქმედების ზუსტი მექანიზმი დღემდე უცნობია, თუმცა ამ მიმართულებით ტარდება ინტენსიური გამოკვლევები. შეიძლება მათი მოქმედების ადგილს წარმოადგენს გენები და უჯრედის გარე მემბრანა. თუ რაღაც კანცეროგენის მოქმედებით უჯრედულმა მემბრანამ დაკარგა თავისი ადჰეზიურობა, მაშინ სხვა დანარჩენი დაყოფადი ნორმალური უჯრედი გარდაიქმნება ავთვისებიან უჯრედებად.

**ონკოგენური ვირუსები** ვირუსული ინფექცია ცვლის უჯრედის მეტაბოლიზმს. ამიტომ ვირუსების ონკოგენურმა მოქმედებამ შეიძლება მიგვიყვანოს იმ შესედელებამდე, რომ კრიტიკულ მომენტში მეტაბოლური აქტივობის შეცვლამ შეიძლება გამოიწვიოს ავთვისებიანი ზრდა. შესაძლებელია, ვირუსები ასტიმულირებენ ტრანსფორმაციას, ხოლო შემდეგ ქრებიან ტრანსფორმირებული უჯრედიდან. ზოგიერთ შემთხვევაში შეიძლება ვირუსები არსებობდნენ უჯრედში მუდმივად და განაპირობებდნენ ვირუსული გენომის მაკოდირებელი ახალი მოლეკულების ცვლილებას. ეს ვირუსული მოლეკულები უზრუნველყოფენ მეტაბოლიზმის ნეოპლასტიკურ ტიპს.

#### **სიმსივნური ზრდა, როგორც უჯრედული მემბრანის ავადმყოფობა**

უჯრედის ადჰეზიური თვისება ასრულებს გადამწვევტ როლს უჯრედის ასოციაციის რეგულირებაში. აქვთ თუ არა უჯრედებს განსაკუთრებული მდებარეობა მეზობელ უჯრედებთან დამოკიდებულებაში, რჩებიან უძრავად თუ იწვე-

ბენ მიგრირებას – ყოველივე ამას აქვს უდიდესი მნიშვნელობა ჩანასახოვანი განვითარებისათვის. ავთვისებიანი სიმსივნის მეტასტაზირების უნარიც დამოკიდებულია უჯრედული მემბრანის ადჰეზიურ თვისებაზე. ნორმალური განვითარების პროცესში ხდება მნიშვნელოვანი ძვრები უჯრედთა ურთიერთ-განლაგებაში. ამის შესაბამისად უნდა იცვლებოდეს უჯრედული მემბრანის ადჰეზიური თვისებები. ეს შეიძლება ვთქვათ მაშინ, თუ მოვახდენთ ჩანასახის ქსოვილის დისოცირებას, შევურევთ მიღებულ უჯრედებს სხვადასხვა თანაფარდობით და შემდეგ დაგაკვირდებით შერეულ აგრეგატში სხვადასხვა ტიპის უჯრედთა მოქმედებას. უჯრედები შემთხვევითობის პრინციპით პირველ დასაწყისში განაწილებულნი არიან აგრეგატის მიხედვით, შემდეგ ხარისხებიან მიგრაციისა და არჩევითი ადგეზიის მიხედვით. ღვიძლის უჯრედები უპირატესად ასოცირდებიან ღვიძლის უჯრედებთან, ხრტილოვანი უჯრედები-ხრტილოვანთან, თირკმლის უჯრედები-თირკმელის უჯრედებთან და ა.შ. ფარდობითი განლაგება თირკმლის, ღვიძლის და ხრტილის აგრეგატში განისაზღვრება აგრეთვე ცალკეული უჯრედების თვისებებით. რადგანაც უჯრედებს გააჩნიათ მოძრაობის უნარი, იმყოფებიან ერთმანეთთან კონტაქტში. უჯრედები, რომლებიც ფლობენ ადჰეზიის დიდ შესაძლებლობას, აუცილებლად ერევიან ცენტრში ასეთ შერეულ აგრეგატებში, ხოლო ნაკლებ ადჰეზიური უჯრედები გადაადგილდებიან პერიფერიისაკენ. ჩანასახის უჯრედების ასეთი მოქმედება ხაზს უსვამს იმ გარემოებას, რომ უჯრედული მემბრანის სტრუქტურა უზრუნველყოფს სხვადასხვანაირ ადჰეზიურობას და შეუძლია არეგულიროს უჯრედის სპეციფიკური ასოციაცია, რომელიც ხელს შეუწყობს ან ხელს შეუშლის მათ მიგრაციას.

ნორმალური უჯრედის მეტასტაზირებად სიმსივნედ გარდაქმნის პროცესში უჯრედული მემბრანა ხდება ნაკლებ ადჰეზიური, რითაც აადვილებს სიმსივნის უჯრედის გამოყოფას გარშემო მყოფი უჯრედებისაგან და მის მიგრაციას სხვა ორგანოებში. სწორედ ეს მიგრაცია უწყვეტ პროლიფერაციასთან შერწყმით ხდის სიმსივნეს ავთვისებიანს. ასეთი კიბოს უჯრედების ზედაპირული მემბრანა ძალიან გავს ჩანასახის მრავალი სახის უჯრედის უჯრედულ მემბრანას. ზრდასრული ორგანიზმის ნორმალური უჯრედების ერთი სახეობის ლეიკოციტების უჯრედული მემბრანა არაადჰეზიურია, რაც მათ საშუალებას აძლევს იმოძრაონ სხვა ქსოვილთა გავლით. თუ ლეიკოციტები დაიწყებდნენ დაყოფას იმ ადგილებში, სადაც ისინი მიგრირდებიან, მაშინ ისინი აუცილებლად აღმოჩნდებოდნენ ავთვისებიანი, მაგრამ საბედნიეროდ, ისინი არ იყოფიან. მაშასადამე, გასაგებია, რომ კიბოს უჯრედების მემბრანები შეფარდებითად არაადჰეზიურია, მაგრამ არ შეიძლება ისინი ანომალურად ჩაითვალოს. ლეიკოციტების ავთვისებიანობა განპირობებულია მემბრანის არაადჰეზიურობით და უწყვეტი უჯრედული დაყოფის შეხამებით.

მემბრანები უნდა იზრდებოდეს უჯრედის ზრდის შესაბამისად იმ დროს, როცა უჯრედი იყოფა, უჯრედული მემბრანის საერთო უჯრედული მასა იზრდება დაახლოებით ორჯერ. უჯრედის დიფერენცირებასთან და მემბრანის ზრდასთან ერთად იცვლება მათი სპეციფიკური სტრუქტურა. უნდა განვიხილოთ ასეთი ცვლილების ორი საწყისი: პირველ რიგში თუ სხვადასხვა უჯრედის მემბრანები განსხვავებულია, კერძოდ, სხვადასხვა სახის მოლეკულების არსებობით, მაშინ გენთა დიფერენცირებულ აქტივობას ექნება არსებითი მნიშვნელობა ახალი მემბრანების წარმოქმნაში, მეორე მემბრანის სტრუქტურა შეიძლება შეიცვალოს მოლეკულათა შორის დამოკიდებულების ცვლილების ან მათი ურთიერთგანლაგების შედეგად, ამ შემთხვევაში მემბრანის თვისების ცვლილებისათვის არ იქნებოდა საჭირო გენების ახალი აქტივობა.

ინფუზორიების პელიკულის გამოკვლევით დადგენილი იქნა, რომ პელიკულა (უჯრედული მემბრანის კომპოლოგი) მნიშვნელოვნად დამოკიდებულია გენომზე ისმის კითხვა: ხომ არ არის უჯრედული მემბრანის კვლავწარმოქმნა ავტონომიური მრავალუჯრედიან ორგანიზმებში? ეს შეიძლება შემოწმებული იქნეს ქსოვი-

ლის კულტურასთან უჯრედების შერწყმით, ერთი ტიპის უჯრედთა მემბრანის შეხამებით სხვა ტიპის უჯრედის გენომთან. ავთვისებიანი და ნორმალური უჯრედის შერწყმით მიღებული იქნა ერთი ჰიბრიდული უჯრედი, რომელიც აღმოჩნდა სიმსივნური, მაგრამ ამ ცდით ვერ მოხერხდა მემბრანის ავტონომიის საკითხის გადაწყვეტა. რამდენადაც ჰიბრიდული უჯრედი შეიცავს როგორც ავთვისებიანი, ისე ნორმალური უჯრედის გენომს, შესაძლებელია, რომ მისი მემბრანის თვისებას განსაზღვრავს ავთვისებიანი უჯრედის გენომის დომინანტური აქტივობა და არ ასახავს სრულად მემბრანის ავტონომიურობას.

## თავი XII

### დიფერენცირების მემკვიდრეულობის შესაძლებლობა

#### კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნე, როგორც უჯრედის დიფერენცირების პროდუქტი

სიმსივნის უჯრედი არის დიფერენცირებული უჯრედი. არსებობს სიმსივნის მრავალი ტიპი: ტვინის, კანის, თირკმლების, ფარისებური ჯირკვლის, თიკმლეზე და ჯირკვლის და მრავალი სხვა ქსოვილისა თუ ორგანოსი. სხვადასხვა სიმსივნის უჯრედები განსხვავდებიან მორფოლოგიური და ბიოქიმიური ნიშნებით როგორც ერთმანეთისაგან, ისე ქსოვილისა თუ ორგანოს იმ ნორმალური უჯრედებისაგან, რომლისგანაც ისინი წარმოიშვნენ. სიმსივნე შეიძლება იყოს კომპაქტური ან შედგებოდეს იმ უჯრედებისაგან, რომლებიც მთელ ორგანიზმშია გაბნეული. ამის მაგალითად შეიძლება მოვიყვანოთ ლეიკომები, რომლებიც ამარცხებენ სისხლის თეთრ უჯრედებს. სიმსივნის უჯრედებს შესწევთ უნარი, შეასრულონ ქსოვილის ან ორგანოს ნორმალური უჯრედების ზოგიერთი სპეციფიკური ფუნქცია. ისინი შეიძლება მდებარეობდნენ ერთი ქსოვილის ან ორგანოს ფარგლებში ან მრავალ ორგანოში. ამ თვისებით ხასიათდებიან სიმსივნის მეტასტაზური ფორმები. ყველა ეს თვისება სტაბილურად მემკვიდრეობს.

ტერატომა – “ველური” ჩანასახი, წარმოადგენს კეთილთვისებიან ან ავთვისებიან სიმსივნეს, რომელიც შედგება უჯრედთა ქაოსური ნარევისაგან და მოგვაგონებს ზრდასრული ორგანიზმის სხვადასხვა ნორმალურ ქსოვილს. ტერატომა შეიძლება იყოს ბურთისმაგვარი უჯრედთა გროვა, რომლის შიგნით ერთმანეთში არეულია თირკმლის მილაკები, კუნთოვანი ქსოვილი, კბილები, ხრტილები და ნეირონები, ხოლო გარედან დაფარულია თმისანი საფარველით. გასულ საუკუნეში მეცნიერთა ნაწილს მიაჩნდა, რომ ტერატომა ვითარდება სასქესო უჯრედებისაგან, რომლებიც შემდგომ გარდაიქმნიებიან სიმსივნედ. ასე თვლიდნენ შემდეგი ორი მიზეზის გამო: 1. ყველაზე ხშირად ტერატომა ვითარდება სასქესო ჯირკვლებში-სათესლეებსა და საკვერცხეებში; 2. ტანის უჯრედებს შორის სასქესო უჯრედებს შესწევთ უნარი მოგვცენ ქსოვილთა ასეთი მრავალფეროვნება.

### განსხვავება ნორმალურ და სიმსივნურ უჯრედებს შორის

**განსხვავება 1.** *in vivo* არეში ნორმალური უჯრედების ზრდა მკვეთრად კონტროლდება, ხოლო სიმსივნის უჯრედების ზრდა განუსაზღვრელია (შეუზღუდავია). ამდენად, განვითარებადი ორგანიზმის თირკმლებში სიმსივნის უჯრედები იზრდებიან დამახასიათებელი სიჩქარით, რომელიც იცვლება განვითარების მიხედვით საბოლოოდ, როცა ორგანიზმი აღწევს ზრდასრულ მდგომარეობას, უჯრედების ზრდის სიჩქარე და მათი გადანაცვლება თირკმლებში ჩერდება იმ დონემდე, რომ

ორგანოს ზომები მეტად აღარ მატულობს. მეტაბოლური მექანიზმის არსებობაზე, რომელიც ზღუდავს თირკმლების ზრდას, მიუთითებს ის ფაქტი, რომ ერთ-ერთი თირკმლის ამოჭრისას მეორე მატულობს ზომაში (აღნიშნული მოვლენა ჩვეულებრივ ახასიათებს წყვილ ორგანოებს), მაგრამ ეს მეტაბოლური მექანიზმი ვერ არეგულირებს სიმსივნის შემცველი თირკმლის ზრდას. ისინი იზრდებიან უსისტემოდ, შეუჩერებლივ. ხშირად მათი ზრდა ხორციელდება ნორმალური ქსოვილის უჯრედების ხარჯზე, რომლებიც დეგენერირდება და კვდება. ზოგიერთი სიმსივნე იზრდება ძალიან ნელა და მკაცრად ლოკალიზებულია, ხოლო ზოგიერთი კი იზრდება სწრაფად და შეუძლია ყველგან შეღწევა. ცხადია, არსებობს რაღაც განსხვავება სიმსივნის უჯრედების მეტაბოლიზმში, რომლებიც ხშირად განსაზღვრავენ მათი ზრდის სიჩქარის სხვაობას. ეს განსხვავება მემკვიდრულად გადაეცემა მრავალ უჯრედულ თაობას. დღეისათვის უცნობია ის ბიოქიმიური მექანიზმები, რომლებიც განსაზღვრავენ ამ თვისებას.

**განსხვავება 2.** სიმსივნის უჯრედების მემბრანის ზედაპირი ხასიათდება იმ თვისებებით, რითაც მკვეთრად განსხვავდება ნორმალური უჯრედების მემბრანისაგან, კერძოდ: ა) სიმსივნის უჯრედის მემბრანას არ ახასიათებს კონტაქტური უზრუნველყოფა, რის შედეგადაც არსებითად იცვლება უჯრედული მეტაბოლიზმის პროცესები; ბ) სიმსივნის უჯრედები არ ცნობენ იმ ქსოვილის უჯრედებს, რომლისგანაც წარმოიშვნენ. სხვადასხვა ქსოვილის უჯრედებისაგან წარმოქმნილი შერეული აგრეგატების ნარევი უჯრედები იყოფიან და ხარისხდებიან. სიმსივნის უჯრედებს კი არ შესწევთ ასეთი მოქმედების უნარი. გ). თითქმის ყველა ტიპის სიმსივნის უჯრედები ავლენენ ავლუტინირება სპეციფიკური გლიკოპროტეინით, რომელიც მიღებულია ხორბლისაგან, ხოლო შესაბამისი ნორმალური ქსოვილის უჯრედები არ ავლენენ. როგორც ჩანს, ავლუტინინი უკავშირდება უჯრედის ზედაპირზე არსებულ პოლისაქარიდებს.

**განსხვავება 3.** სიმსივნის უჯრედებში არსებობს მაკრომოლეკულური კომპონენტები, რომლებიც არ ახასიათებს არსებულ ორგანიზმს, რამდენადაც მან შეიძლება გამოიმუშავოს მის საწინააღმდეგოდ ანტისხეულები.

### რატომ წარმოიქმნება სიმსივნე?

შესაძლებელია, სიმსივნის წარმოქმნის მიზეზი იყოს იმუნური სისტემის დაზღვევა. არსებობს რიგი პრეპარატებისა, რომლებიც მოქმედებენ, როგორც იმუნოდეპრესანტები ანუ იწვევენ იმუნური სისტემის პარალიზებას და თავიდან აცილებენ ანტისხეულების დაგროვებას. შემჩნეულია, რომ ცხოველებში იმუნოდეპრესანტების ხანგრძლივი შეყვანისას წარმოიქმნება სპონტანური სიმსივნე (სპონტანურია სიმსივნე, რომელიც წარმოიქმნება ბუნებრივ ან ხელოვნურ პირობებში კონცეროგენული ფაქტორების მოქმედების გარეშე). ინტაქტურ ცხოველებში სპონტანური სიმსივნე არ ვითარდება, იმიტომ, რომ სიმსივნის უჯრედები იღუპებიან გამომუშავებული ანტისხეულების მოქმედების შედეგად. ნორმალური იმუნური სისტემის ორგანიზმებში აღნიშნული სიმსივნე ვითარდება იმიტომ, რომ სიმსივნის უჯრედებს შესწევთ უნარი, თავიდან აიცილონ იმუნური პასუხი ან იმიტომ, რომ მოცემული ორგანიზმის იმუნურ სისტემაში არის რაღაც გენეტიკური დეფექტი.

### სიმსივნის მიზეზები

**სიმსივნის მიზეზი - მუტაცია.** მუტაციას შეუძლია ზემოქმედება პოპულაციის ზრდის სიჩქარეზე, ინტენსივობასა და ხასიათზე, ამასთანავე, მათი ერთობლივი მოქმედება შეიძლება იყოს ძალიან რთული. ეს ეხება როგორც ბაქტერიის, ისე ცხოველთა უჯრედებს. ამიტომაც, არ იქნება გასაოცარი, თუ გაირკვევა, რომ სიმსივნის უჯრედები წარმოიქმნებიან სრულიად ნორმალურ ორგანიზმში ერთი

ან რამდენიმე მუტაციის შედეგად. ცნობილია, რომ არსებობს რიგი ანტიგენებისა, რომლებიც განსაკუთრებით ეფექტურად ახდენენ სიმსივნის ინდუცირებას. მას მიეკუთვნება: რენტგენის სხივები, რადიოაქტიური გამოსხივება, ულტრაიისფერი სხივები, იპრიტი, ნიტროზოგუანიდინი, სხვადასხვა სახის რთული ნახშირწყლები და ჰეტეროციკლური ბმები. ყველა ამ ანტიგენს აქვს ერთი საერთო თვისება- ისინი კარგი მუტაგენებია, რაც ნიშნავს, რომ მათი ზემოქმედებისას სხვადასხვა მუტაციის წარმოქმნის სიხშირე მნიშვნელოვნად იზრდება, მაგრამ არ არსებობს ამ ჰიპოთეზის პირდაპირი მტკიცებულება.

**სიმსივნის მიზეზი – ვირუსები.** SV 40 – პოლიომა ვირუსებს შორის ერთ-ერთია, რომელიც იწვევს სიმსივნეს მაიმუნებში. ამის დამამტკიცებელია:

1. მაიმუნში SV 40 – ვირუსის შეყვანისას წარმოიქმნება პოლიომის ტიპის ვირუსი;
2. ნორმალური მაიმუნის უჯრედის ქსოვილები, რომელთა ზრდა ხდება პეტრის ჯამში, შეიძლება დაინფიცირდეს ვირუსით. თუ ამ უჯრედულ თაობებს მაიმუნში შევიყვანთ ინიექციით, მაშინ ისინი მრავლდებიან და იწვევენ პოლიომის ტიპის სიმსივნის წარმოქმნას.

SV 40 – ვირუსი მარტივად არის აგებული. მისი სფერული გარეთა გარსი ყოველთვის შედგება 72 იდენტური სუბერთეულისაგან, რომელიც შეიცავს 5 ან 6 ცილის მოლეკულის პოლიმერს (მისი საერთო რიცხვი ვირუსში არის 420). გარსის შიგნით არის წრიული ორჯაჭვიანი მოლეკულა, რომლის მოლეკულური წონა 3 მლნ.-ის ტოლია ის შედგება დაახლოებით 2500 წყვილი ნუკლეოტიდისაგან. დნმ-ასთან დაკავშირებულია დადებითად დამუხტული არც თუ ისე დიდი ცილის მოლეკულები. თვითონ დნმ მასში შემავალი ფოსფატების შედეგად დამუხტულია უარყოფითად.

ცნობილია პოლიომის ვირუსის 5 გენი. ერთი მათგანი აკოდირებს დნმ-პოლიმერაზას, რომელიც სპეციფიკურია ვირუსული დნმ-ასათვის; მეორე გარსის ცილებს; მესამე-ცილებთან დაკავშირებულ დნმ-ას; მეოთხე-ინიცირებული უჯრედების ზედაპირზე ლოკალიზებულ ცილებს; მეხუთე-ინიცირებული უჯრედების ბირთვში არსებულ ცილებს. დანარჩენი გენები ჯერჯერობით უცნობია, მაგრამ თუ გავითვალისწინებთ იმას, რომ დნმ არც თუ ისე დიდი ზომისაა, მაშინ შეიძლება ვიფიქროთ, რომ დარჩენილია იდენტიფიცირებისათვის სამი გენი.

SV 40 – ვირუსით უჯრედის დასნებოვნების პროცესის შესწავლა შესაძლებელია მაიმუნის უჯრედების კულტურაში, რომელიც ვირუსის შემთვისებელია. ვირიონები აღწევენ უჯრედში, სადაც სინთეზირდება ვირუსის კომპონენტები ვირუსის ერთეულების შეკრების ადგილს წარმოადგენს ბირთვი, რომელშიც საბოლოოდ გროვდება მილიონამდე ვირუსის ერთეული, რის შედეგადაც ბუნებრივია, ირღვევა ბირთვის ფუნქცია და უჯრედი იღუპება. დაახლოებით 1000 დასნებოვნებული უჯრედიდან მხოლოდ ერთის მოქმედება არის განსხვავებული. ვირუსი ჩვეულებრივ უჯრედში შიშვლდება (იცილებს გარსს), მაგრამ არ სინთეზირდება ვირუსის ახალი კომპონენტები და არ ირღვევა მისი ფუნქცია. ასევე, მკვეთრად იცვლება უჯრედის მორფოლოგია და მისი ზრდის ხასიათი. თუ ინიექციით შევიყვანთ დისეულ უჯრედში, წარმოიქმნება პოლიომის ტიპის სიმსივნე. ამ შემთხვევაში ვირუსული ინფექციის შედეგად ნორმალური უჯრედი გარდაიქმნა ინვაზიურ სიმსივნედ ანუ მოხდა ტრანსფორმაცია, რომელიც გადაეცემა მემკვიდრულად.

ტრანსფორმირებულ უჯრედებში, რომლებიც იზრდებიან მრავალი თაობის მანძილზე *in vivo* ან *in vitro* არეში, არასოდეს არ ყოფილა შემჩნეული SV 40 ვირუსის მომწიფებული ერთეულები. არსებობს მტკიცებულება იმისა, რომ ვირუსის დნმ მთლიანად შენარჩუნებულია და მისი ნაწილი აქტიურია ტრანსფორმირებულ უჯრედში. ტრანსფორმირებულ უჯრედებსა და მის თაობებში ყოველთვის გვხვდება ბირთვისა და გარსის ცილები, რომლებიც კოდირებულია SV 40

ვირუსის გენით. მაშასადამე, უჯრედის ზრდისა და დაყოფის პროცესში ხდება ამ გენების ტრანსკრიპცია. ტრანსფორმირებულ უჯრედებში ვირუსული მატრიცული რნმ-ას აღმოჩენა შესაძლებელია ვირუსულ დნმ-ასთან მისი ჰიბრიდიზაციის მეთოდით. გარდა ამისა, ტრანსფორმირებული უჯრედების შემთვისებელ უჯრედებთან შერწყმისას მიღებულ ჰიბრიდულ უჯრედებში იწყება ვირუსის ახალი კომპონენტების სინთეზი და ვირუსული ერთეულების შეკრება. ყოველივე ამის შედეგად იღუპება უჯრედი, ხოლო თავისუფალ SV 40 - ვირუსს შეუძლია სხვა უჯრედების დასნებოვნება. ეს მოწმობს იმას, რომ SV 40 - ვირუსის დნმ აეწყობა უჯრედის დნმ-ასთან რომელიმე ქრომოსომაში. მაიმუნის ტრანსფორმირებულ უჯრედებში არის 5-დან 50- მდე SV 40 - ვირუსის დნმ-ას ასლი, რომლებიც შეკრებილია ერთ ადგილას.

მაშასადამე, SV 40 -ვირუსის შესახებ ცნობილია ბევრი რამ, მისი სტრუქტურა, შედგენილობა, გენეტიკა, დასნებოვნების ხასიათი, უჯრედის შიგნით განვითარება, მაგრამ უცნობია, თუ როგორ იწვევს ის სიმსივნეს. აღსანიშნავია ისიც, რომ დნმ-ას შემცველ ვირუსებს შორის მხოლოდ პოლიომის ვირუსები იწვევენ სიმსივნეს ცხოველთა ფართო ჯგუფში.

### მასპინძლის გენომის მოდიფიკაცია

მოლეკულური გენეტიკის დოგმას წარმოადგენდა ის, რომ დნმ-აზე სინთეზირდება რნმ, ხოლო რნმ-აზე – ცილები, მაგრამ ეს არ ნიშნავს, რომ ინფორმაციის ნაკადი არ შეიძლება მიედინებოდეს საპირისპიროდ ანუ უჯრედის გენომი არ შეიძლება იყოს მოდიფიცირებული იმ ინფორმაციით, რომელსაც შეიცავს რნმ-ას მოლეკულები ან ცილები.

ბოლო პერიოდში ნახვენები იქნა, რომ რნმ შეიძლება იყოს მატრიცა დნმ-ას სინთეზისათვის. სწორედ ეს იყო მნიშვნელოვანი მიღწევა ადამიანის სიმსივნის ბიოლოგიის შესწავლაში. ცხოველთა მრავალი ვირუსი და ზოგიერთი ბაქტერიოფაგი დნმ-ასთან ერთად შეიცავს რნმ-ას ამ ჯგუფს მიეკუთვნება ვირუსები, რომლებიც იწვევენ პოლიომიელიტს, ყვავილს, წითელას, გრიპს და სხვა დაავადებებს. ზოგიერთ მათგანში რნმ ერთჯაჭვიანია, ხოლო ნაწილში – წყვილ-ჯაჭვიანი.

ვირუსულ უჯრედში შედგენის შემდეგ ვირუსულმა რნმ-მა უნდა შეასრულოს ორი ფუნქცია: 1. როგორც მ-რნმ-მა, გაერთიანდეს რიბოსომებთან და უზრუნველყოს ვირუსული ცილების სინთეზი; 2. უნდა შეასრულოს მატრიცის როლი ახალი ვირუსული რნმ-ას სინთეზისათვის. როდესაც გაჩნდება რნმ-ას ასლები და სინთეზირებული ცილები, იწყება ვირუსული ნაწილაკების შეკრება და უჯრედიდან გამოთავისუფლება.

ყველა ზემოთ ჩამოთვლილ ვირუსში რნმ-ას კოპირების პროცესი ხორციელდება იმ ფერმენტის მეშვეობით, რომელიც მოძრაობს მ-რნმ-ას გასწვრივ და ასინთეზირს ახალ რნმ-ას დნმ-ას მონაწილეობის გარეშე.

ზოგიერთი რნმ-შემცველი ვირუსები ცხოველებში იწვევს სიმსივნეს მას მიეკუთვნება რაუსის სარკომის და თავგებში ლეიკემიის გამომწვევი ვირუსები. ლეიკემიით დაავადებულ ადამიანებშიც აღმოჩენილია ვირუსული ერთეულები, ე.წ. C ერთეულები, რომლებიც მოგვაგონებენ თავის ლეიკემიის ვირუსს. რნმ-შემცველი და დნმ-შემცველი პოლიომის ვირუსები პრაქტიკულად ერთნაირია, უჯრედში მოხვედრისას წარმოქმნიან მრავალრიცხოვან თაობებს, იწვევენ უჯრედის სიკვდილს და ახდენენ ნორმალური უჯრედის ტრანსფორმირებას სიმსივნის უჯრედად.

დიდი ხნის მანძილზე მეცნიერებს მიაჩნდათ, რომ ტრანსფორმაციაში რაღაც სახით მონაწილეობს დნმ-ას სინთეზი. დადასტურებული იქნა, რომ უჯრედები, რომლებიც დამუშავებული იყო დნმ-ას მასინთეზირებელი სპეციფიკური ინჰიბიტორებით, ხოლო შემდეგ-დასნებოვნებული ლეიკემიის ვირუსებით, უზრუნველ-

ყოფდნენ ნორმალური რაოდენობის ვირუსული ერთეულების წარმოქმნას, მაგრამ არასოდეს არ ტრანსფორმირდებიან. ეს საკითხი გადაწყვეტილი იქნა მას შემდეგ, როცა ერთდროულად სამ ლაბორატორიაში აღმოჩენილი იქნა რაუსის სარკომის ვირუსულ ერთეულებში და თავგების ლეიკემიაში არც თუ ისე დიდი რაოდენობის ცილები, რომლებიც აკატალიზებდნენ შემდეგ რეაქციას:

**ვირუსული რნმ+ფერმენტი = ვირუსული რნმ+ორჯაჭვიანი დნმ+პიროფოსფატი**  
მაშასადამე, ამ ფერმენტის მეშვეობით რნმ-ას მატრიცაზე 4 დეზოქსირიბოტრიფოსფატისაგან სინთეზირდება დნმ. რამდენადაც ეს ფერმენტი აკატალიზებს შებრუნებულ რეაქციას, მას უწოდეს “უკუტრანსკრიპტაზა”. ის გვხვდება მხოლოდ ტრანსფორმირებულ სიმსივნურ უჯრედებში და არ გვხვდება ნორმალურ ქსოვილებში. ამ ფერმენტის არსებობა საფუძველს გვაძლევს, გამოვთქვათ შემდეგი მოსაზრება, რომ ტრანსფორმაციამდე ვირუსული გენომის რნმ ტრანსკრიბირდება ორჯაჭვიან დნმ-ასთან, რომელიც შედის უჯრედის ბირთვში და თავსდება გენომში, ისევე როგორც SV 40- ვირუსის დნმ. დადგენილი იქნა, რომ ადამიანის ლეიკემიური უჯრედები შეიცავენ ფერმენტ უკუტრანსკრიპტაზას.

### **გენეტიკური კონტროლი მოწესრიგებულობასა და ფორმათა წარმოშობაზე**

ცხადია, რომ ორგანიზმში სხვადასხვა ტიპის უჯრედთა განაწილება არ არის შემთხვევითი უჯრედები, ჩვეულებრივ, ორგანიზებულია ქსოვილებსა და ორგანოებში, რომლებსაც აქვთ გარკვეული ზომა და ფორმა. ცნობილია რიგი ემბრიოლოგიური მექანიზმებისა, რომლებიც გარკვეულწილად ხსნიან მოწესრიგებულობის წარმოშობას. ერთ-ერთ ასეთ მექანიზმს მიეკუთვნება ემბრიონული ინდუქციის დამოკიდებულება მაინდუცირებელ სტიმულზე, რომელიც უზრუნველყოფს განვითარების სხვადასხვა გზის ჰარმონულ ინტეგრაციას ამდენად, ყოველი ტიპის უჯრედი წარმოიქმნება განსაზღვრულ ადგილას და განსაზღვრულ დროს. სხვა ემბრიოლოგიურ მექანიზმს მიეკუთვნება მორფოგენეტიკური მოძრაობა. ორივე მექანიზმი შეიძლება მივაკუთვნოთ ეპიგენეტიკურს პირველი მათგანი იწვევს დიფერენცირების სპეციფიკურ ტიპს იმ ნივთიერებების მეშვეობით, რომლებიც დიფერენცირდებიან გარედან. მეორე მათგანი ერთმანეთში შეურევს განვითარების სხვადასხვა პოტენციის უჯრედებს და ამდენად, არაპირდაპირ უზრუნველყოფს დროებით გამოვლენათა თანმიმდევრულ ევექტურობას.

აქედან ნათლად ჩანს, რომ გენი შეიძლება ზემოქმედებას ახდენდეს ორგანიზმის ფორმასა და მოწესრიგებულობაზე, მორფოგენეტიკურ მოძრაობაზე ან გამოთავისუფლებაზე. ცნობილია მუტაციები, რომლებიც ამდაგვარ ზემოქმედებას ახდენენ განვითარების პროცესზე. მაგალითად, ანომალიები განვითარების პროცესში – მალეების თანდაყოლილი დაყოფა და მგლის ხახა ადამიანში განპირობებულია მორფოგენეტიკური მოძრაობის დარღვევით.

არსებობს სრულიად განსხვავებული გზა სხვადასხვა ტიპის უჯრედთა არა-შემთხვევითი განაწილების შესახებ. დიფერენცირების სპეციფიკური ტიპები შეიძლება მიმდინარეობდეს წინამორბედ უჯრედებში ლოკალურად და ავტონომიურად სხვა უჯრედთა ყოველგვარი გავლენის გარეშე. მის მაგალითად შეიძლება მოვიყვანოთ მცენარის ფოთოლი. მისი ზედაპირი წარმოქმნილია უმთავრესად ეპიდერმისით, რომელიც შედგება ერთი ტიპის უჯრედებისაგან. იმავე ზედაპირზე განლაგებულია ფოთლის ბაგეები, რომლებიც ემსახურება სუნთქვას და შედგება ისეთი უჯრედებისაგან, რომლებიც განსხვავებულია გარემომცველი ეპიდერმული უჯრედებისაგან. მათ შემადგენლობაში შედის, მაგალითად, ჩამკეტი უჯრედები, რომლებიც განაპირობებენ ბაგეების დახურვას და გახსნას.

დიფერენცირების ეს ტიპი ანუ ბაგეების უჯრედთა დიფერენცირება ლოკალურად უნდა იყოს ბაგეების წინამორბედ უჯრედებში. ბაგეების უჯრედების წარმოქმნა მცენარის სხვა ნაწილში და შემდგომ მათი მიგრირება ფოთლის განსაზღვრულ ადგილას შეუძლებელია, იმიტომ, რომ განვითარებად ფოთოლში არ ხდება

უჯრედთა მიგრაცია. მაშასადამე, ბაგეების წარმოქმნა ინიცირდება ლოკალურად ჯერ კიდევ უცნობი მექანიზმის მეშვეობით.

ისმის კითხვა: განსაზღვრავენ თუ არა გენები ლოკალურად ინიცირებული დიფერენცირების ხარისხს? განსაზღვრავენ თუ არა გენები ადგილს, სადაც ინიცირდება მოცემული ტიპის დიფერენცირება?

ამ კითხვებზე პასუხის გასაცემად ყველაზე მოსახერხებელია ხილის ბუზ - დროზოფილაში ჯაგრების განაწილების მაგალითი. ცნობილია, რომ ზრდასრულ ბუზებში მფარავი ქსოვილი წარმოიქმნება მეტამორფოზის პროცესში იმაგინალური დისკოებისაგან. აღნიშნული დისკოები ჰისტოლოგიურად წარმოადგენენ ბრტყელ ეპითელს, რომელიც შედგება ერთი ან რამდენიმე უჯრედული შრისაგან. ეპითელის ყველა უჯრედის ულტრასტრუქტურა ერთნაირია და არ არის დიფერენცირებული მატლის სტადიაზე.

ისმის შემდეგი კითხვა: რატომ წარმოქმნის ჯაგრებს ამ უჯრედთა ნაწილი? თუ დავაკვირდებით დროზოფილას, შევამჩნევთ, რომ ჯაგრები უვითარდება მკერდზე მკაცრად განსაზღვრულ უბნებში. როგორ ხდება მათი წარმოქმნა და ხდება თუ არა ჯაგრების წინამორბედი უჯრედების მიგრირება შესაბამის უბნებში, სადაც ისინი დიფერენცირდებიან, თუ კი ჯაგრების წარმოშობა ინიცირდება ლოკალურად უჯრედთა დიფერენცირების გარეშე. დღეისათვის ამ კითხვებზე ამომწურავი პასუხის გაცემა შეუძლებელია, მაგრამ უნდა აღინიშნოს, რომ მენდელისეული ცნობილი კანონზომიერებებით გენები გავლენას ახდენენ ჯაგრების განლაგების თავისებურებაზე. ერთ-ერთმა ასეთმა “სივრცითი განლაგების მუტაციაში” მიიღო achaete-ს სახელწოდება მუტანტური ფორმები მოკლებულნი არიან უკანა დორსოცენტრალურ ჯაგრებს. ამ მუტაციის მეორე თავისებურება მდგომარეობს იმაში, რომ ზოგიერთი ჯაგრის განლაგება განსხვავებულია ველური ტიპის ფორმებში ჯაგრების განლაგებისაგან.

აღნიშნული განლაგების ცვალებადობის გენეტიკური კონტროლის გამოკვლევის შეჯამება ხდება იმ ქსოვილთა შესწავლით, რომლებსაც შეიცავს როგორც მუტანტური, ასევე ნორმალური უჯრედები. ასეთი მოზაიკური ქსოვილის მიღება შეუძლებელია ქირურგიული გადანერგვის მეთოდებით მათი მიღება შესაძლებელია მხოლოდ იმ გენეტიკური მეთოდებით, რომელიც გამოიყენება დროზოფილას თვალზე ჩატარებული გამოკვლევების დროს ანუ განვითარების ადრეულ სტადიაზე სომატური კროსინგოვერის ინდუქციის საშუალებით. ჩატარებული ცდის შედეგებმა გვიჩვენეს, რომ უკანა დორსოცენტრალური ჯაგარი წარმოიქმნება იმ შემთხვევაში, როცა მკერდის შესაბამისი უბანი შედგება ველური ტიპის ქსოვილისაგან და არ წარმოიქმნება იმ შემთხვევაში, თუ მკერდის ეს უბანი შედგება მუტანტური ქსოვილისაგან.

ამრიგად, გენ achaete-ს მოქმედება ატარებს ლოკალურ ხასიათს და მას არ შეუძლია სისტემური კონტროლი ჯაგრების განლაგებაზე.

### **მოლეკულათა თვითაწყოება**

ისმის კითხვა: ჩანასახის უჯრედების დნმ-აში მთლიანი ჩანასახის კოდირებული თუ მისი შემადგენელი მაკრომოლეკულები?

დროზოფილაში განხილული ჯაგრების განლაგების ანალიზის საფუძველზე ჩვენ შეგვიძლია ამ კითხვას ვუპასუხოთ დადებითად. ერთუჯრედიანებში, მაგალითად Paramecium-ში კორტიკულური შრის ფორმა და ორგანიზაცია თაობებს გადაეცემა დნმ-ას მონაწილების გარეშე. ამდენად, ასეთ უმარტივესებში ერთნაირი გენოტიპის შემთხვევაშიც კი შესაძლებელია ალტერნატიული ტიპის არსებობა. ზოგადად ეს დასკვნა სამართლიანია გენური პროდუქტების ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციის დროს. მაგალითისათვის შეიძლება მოვიყვანოთ კარგად შესწავლილი ფერმენტი-რიბონუკლეაზა მისი მესამეული სრუქტურა სტაბილიზირდება 4 დისულფიდური ხიდით როდესაც ირღვევა ეს ხიდები, მოლეკულა კარ-

გავს მესამეულ სტრუქტურას და ბიოქიმიურ აქტივობას. დადგენილი იქნა ისეთი პირობები, რომლის დროსაც აღდგენილი ფერმენტი რიბონუკლეაზა შეიძლება ისევ დაიჟანგოს ბიოქიმიურად აქტიური ფერმენტით და როგორც ფიზიკო-ქიმიურმა მონაცემებმა გვიჩვენა, რიბონუკლეაზამ დაჟანგვის პროცესში აღიდგინა მისი მესამეული სტრუქტურა. თუ ეს პირობები არ იქნება მკაცრად შენარჩუნებული, მაშინ დისულფიდური ხიდების წარმოქმნა ხდება იქ, სადაც არ არის აუცილებელი და წარმოიქმნება მოელკულები, რომლებსაც არა აქვთ ფერმენტული აქტივობა. საკვებით ცხადია, რომ დნმ-ას შემცველი ინფორმაცია არ განსაზღვრავს, იქნება თუ არა რენატურაცია სწორი ან არასწორი. დნმ-ას ინფორმაცია განსაზღვრავს, რიბონუკლეაზის პირველად სტრუქტურას და იმ ჩარჩოებს, რომელშიც შეიძლება მიმდინარეობდეს უფრო მაღალი რიგის სტრუქტურის წარმოქმნა. თუ რომელი მაღალი რიგის სტრუქტურის რეალიზება მოხდება, განპირობებულია გარემოს პარამეტრებით, კერძოდ კი მარილის კონცენტრაციით და მჟავიანობით.

რიბონუკლეაზა- ეს არის ერთადერთი გენური პროდუქტი, რომელიც გარემოს მიხედვით იღებს სხვადასხვა კონფორმაციას. მსგავსი ცდები რენატურაციასა და დენატურაციაზე ჩატარებული იქნა უფრო რთულ ბიოლოგიურ სტრუქტურებზე, როგორცაა რიბოსომები. მაგალითად, *Escherichia coli*-ის რიბოსომების დისოცირება შესაძლებელია უფრო მცირე, ბიოლოგიურად არააქტიურ კომპონენტებად. წარმოქმნილი ერთეულების რენატურაცია შესაძლებელია *in vitro*-ში და მათგან კვლავ წარმოიქმნება აქტიური რიბოსომები.

ამრიგად, მაკრომოლეკულებს შეუძლიათ წარმოქმნან სხვადასხვა კონფორმაცია, რომლებიც ზღუდავენ მათ პირველად სტრუქტურას რაც განისაზღვრება დნმ-ით. კონკრეტული კონფორმაცია, რომელიც მიღებულია როგორც მოლეკულა განისაზღვრება იმ გარემოთი, რომელშიც ეს მოლეკულა იმყოფება ამ მნიშვნელობით, განვითარებას ბიოლოგიური ორგანიზაციის ნებისმიერ დონეზე აქვს ეპიგენეტიკური ხასიათი.

## ლიტერატურა:

1. გ. თუმანიშვილი – ინდივიდუალური განვითარების ბიოლოგია. თბილისი.1991.
2. გ. თუმანიშვილი – უჯრედების დიფერენცირება. თბილისი. 1979.
3. თ. ლეჟავა- ადამიანის გენეტიკა. თბილისი. 1998.
4. ა.დიასამიძე, ქ.დოლიძე – ზოგადი გენეტიკა. ბათუმი. 2003.
5. თ. ლეჟავა- უჯრედის გენეტიკა. თბილისი. 2004.
6. Айала Ф. Кайгер Дж.- Современная генетика (1-2 т.). «Мир», М.1987.
7. Гаврилов Л.А.; Гаврилова Н.С. Биология продолжительности жизни. М. 1986.
8. Газарян К.Г. Белоусов Л.В. – Биология индивидуального развития животных .М.1983.
9. Гершензон С.М. Основы современной генетики. «Наукова думка», Киев,1983.
10. Грин Н.; Стаут У.; Тейлор Д. Биология. Т. 1-3. М. 1990.
11. Гулберт С. Биология развития.Т.1-3. М. 1995.
12. Дубинин Н.П.- Общая генетика. Изд-во 2-е и 3-е. «Наука»,М.1977; 1986 .
13. Девидсон Э. – Действие генов в раннем развитии. М..1982 .
14. Зотин А.И. Зотина Р.С. Феноменологическая теория развития , роста и старения организма. М.1993.
15. Зуссман М. – Биология развития. М. 1977.
16. Лобашев М.Е. - Генетика. М.1967.
17. Маркерт К. Урипруг Г. – Генетика развития. М. 1973.
18. Михайлов А.Т. Эмбриональные индукторы. М.1988.
19. Никитин В.Н.Ведущие факторы онтогенеза. «Наукова думка», Киев, 1982.
20. Фогель Ф. Мотульски А. Генетика человека. М.;1990.Т. 1-3.
21. Ярыгына В.Н. Биология в двух книгах. М. «Высшая школа».2001.
22. Алиханян С.И. Акифьев А.П. Чернин Л.С.- Общая генетика. «Высшая школа». М.1985.
23. Жимулев И.Ф. Общая молекулярная генетика. «Наука». Новосибирск.2003.
24. Льюин Б. Гены. М.1987.
25. Пехов А.П. – Биология и общая генетика.М. 1994.
26. Рефф Р. Кофман Т. - Эмбрионы, гены и эволюция. М. 1986.
27. А.А.Яшин – Живая матерья: Онтогенез жизни и эволюционная биология. М.2007.
28. Д.Палмер., Л.Палмер – Эволюционная психология. Секреты поведения Homo sapiens. М.2007.
29. [www.fenhuan.ru](http://www.fenhuan.ru) – Онтогенез человека шаг в неизведанное. Гурикова Т.А.
30. [www.medbookaide.ru](http://www.medbookaide.ru) – Онтогенез человека. Головей. Л.А.
31. [www.eco-net.ru](http://www.eco-net.ru) – Онтогенез человека или этапы индивидуальной жизни.
32. [www.humanities.edu.ru](http://www.humanities.edu.ru)- Стадии онтогенеза человека.
33. [www.biosocium.ru](http://www.biosocium.ru) – Биологическое и социальное в онтогенезе человека.
34. [www.revolution.ablest.ru](http://www.revolution.ablest.ru) – Онтогенез личности.
35. [www.bioword.narod.ru](http://www.bioword.narod.ru) – Онтогенез.
36. [www.abitbiology.ru](http://www.abitbiology.ru) – Развитие человека после рождения (постнатальный период онтогенеза).
37. [www.psychol-ok.ru](http://www.psychol-ok.ru) – Онтогенез и филогенез.
38. [www.examen.ru](http://www.examen.ru) – Индивидуальное развитие организмов – онтогенез.
39. [www.vivovoco.rsl.ru](http://www.vivovoco.rsl.ru) – Онтогенез, эволюция и гены. Л.И.Корочкин.

შ ი ნ ა ა რ ს ი

შესავალი . . . . . 3

თავი I. განვითარების პროცესში გენტა დიფერენცირებული აქტივობა. . 4

თავი II. გენები და მორფოგენეზი. . . . . 16

თავი III. ემბრიონული ინდუქცია და მორფოგენეზი. . . . . 24

თავი IV. გენტის დიფერენცირებული აქტივობა–რნმ-ას სინთეზი. . . . . 34

თავი V. გენტა დიფერენცირებული აქტივობა: ცილის სინთეზი. . . . . 42

თავი VI. ფერმენტების სინთეზი და დაშლა. . . . . 49

თავი VII. გენტა აქტივობის რეგულაცია. . . . . 57

თავი VIII. ქრომოსომა დიფერენცირებული აქტივობა. . . . . 74

თავი IX. ბირთვისა და ციტოპლაზმის ურთიერთმოქმედება –  
უჯრედული დიფერენცირების მამოძრავებელი ძალა. . . . . 79

თავი X. ტრანსლაციისა და ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციის  
რეგულატორული მექანიზმები. . . . . 96

თავი XI. ატიპური განვითარება და კიბო. . . . . 102

თავი XII. დიფერენცირების მემკვიდრეულობის შესაძლებლობა. . . . . 108

ლიტერატურა . . . . . 115

