



ნ. კოტრიკაძე

უჯრედული ბიოლოგიის საფუძვლები

ბიოლოგიისა და მედიცინის
სპეციალობის სტუდენტებისათვის

თბილისი
2009



576(075.8)

კ-79

ნაგა კოტრიკაპე

სსიპ-მოსპ. სახელმწიფო
საბავშვო სასახლე
№ 5031

უპრედული ბიოლოგიის საფუძვლები

ბიოლოგიისა და მედიცინის სპეციალობის სტუდენტებისათვის

ქაქაბაძე ვახტანგ
ბიო სპეციალისტი
ა. ჯანაშია
ნ. წიგნაძე

გამომცემლობა „ნეონასალი“
თბილისი 2009

წიგნში მისაღები ფორმით განხილულია „უჯრედული ბიოლოგიის საფუძვლები“ მთელი რიგი ფუნდამენტური საკითხები.

აღნიშნული წიგნი, როგორც სასწავლო სახელმძღვანელო, იძლევა ინფორმაციას უჯრედული ბიოლოგიის საფუძვლების შესახებ. შესაძლებელია იგი განხილულ იქნეს, როგორც ანალიტიკური სამეცნიერო მონოგრაფია, რაც გარკვეულ დახმარებას გაუწევს ამ დარგით დაინტერესებულ ახალგაზრდა მეცნიერებსა და სტუდენტებს.

აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ სახელმძღვანელო – „უჯრედული ბიოლოგიის საფუძვლები“ – წარმოადგენს საწუის ეტაპს, რომელიც შემდგომ გამოცემებში სხვადასხვა კუთხით დაიხვეწება. მათ შორის ყველაზე მნიშვნელოვან საკითხებად მივიჩნევთ: „უჯრედულ რეცეპტორებს და შიდაუჯრედულ სიგნალებს, მათი გადაცემის გზებს“, „ემუნციტოქმის“, ასევე GFP ტექნოლოგიებს, რომელთა მეშვეობით შესაძლებელია ცოცხალი უჯრედების დინამიკაზე დაკვირვება.

წიგნში განხილულია საზღვარგარეთის ცნობილი უნივერსიტეტების – კემბრიჯის უნივერსიტეტი (UK), კალიფორნიის უნივერსიტეტი (აშშ), ტეხასის უნივერსიტეტი (UTMB), არიზონის უნივერსიტეტი (აშშ), გელფის უნივერსიტეტი (კანადა), ტულანის უნივერსიტეტი, მასაჩუსეტსის უნივერსიტეტი (აშშ), ათაბასკის უნივერსიტეტი (აშშ), ვიტმანის უნივერსიტეტი (აშშ) – „უჯრედული ბიოლოგიის“ სასწავლო კურსის ხილბუხებში შეტანილი საკითხები.

წინამდებარე წიგნი განკუთვნილია უმაღლესი სასწავლებლების ბიოლოგიისა და მედიცინის სპეციალობის სტუდენტებისა და პედაგოგებისათვის.

რედაქტორი

თენგიზ ონიანი
საქართველოს მეცნიერებათა ეროვნული
აკადემიის აკადემიკოსი

რეცენზენტები:

თენგიზ ზაალაშვილი
საქართველოს მეცნიერებათა ეროვნული
აკადემიის წევრ-კორესპონდენტი

რევაზ სოლომონია
ბიოლოგიის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი,
ილია ჭავჭავაძის სახელობის თბილისის სახელმწიფო
უნივერსიტეტის სრული პროფესორი;
ბერიტაშვილის სახელობის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი

სულხან ცაგარელი
ბიოლოგიის მეცნიერებათა დოქტორი,
ივანე ჯავახიშვილის სახელობის
თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის
ასოცირებული პროფესორი

გამომცემლობა „ნიპონსალო“, 2009

თბილისი, 0179, 0. ჯანაშიას ბაზა, 19, ☎ 22 36 09, 8(99) 17 22 30

E-mail: universal@internet.ge

ISBN 978-9941-12-588-1

ს ა რ ჩ ე ვ ი

უჯრედული ბიოლოგიის საფუძვლები

შესავალი, უჯრედული ბიოლოგიის საბანი, ამოცანები	9
თავი 1 უჯრედის ევოლუცია	11
თეორიები სიცოცხლის წარმოშობის შესახებ /11	
პირველი უჯრედის წარმოქმნა-ჩამოყალიბება /12	
მიქსოპლაზმები – თანამედროვე უმარტივესი ცოცხალი უჯრედები /15	
პროკარიოტული და ეუკარიოტული უჯრედების წარმოშობა, მათი ზოგადი დახასიათება /16	
ერთუჯრედიანი ორგანიზმებიდან მრავალუჯრედიანების წარმოქმნის შესაძლებლობები /31	
გამოყენებული ლიტერატურა /32	
თავი 2 ცოცხალი ორგანიზმების ბიოლოგიური კვრადობის მექანიზმები	33
ბიოლოგიური ძვრადობა /33	
ბიოლოგიური ძვრადობის მექანიზმები არაკუნთოვან უჯრედებში (წამწამებით, შთღებებით მოძრაობა) /34	
ციტოპლაზმური ძვრადობა მცენარეებში /40	
ბიოლოგიური ძვრადობის მექანიზმი კუნთოვან უჯრედებში (კუნთები, მათი კლასიფიკაცია) /42	
კუნთის ბოჭკოს (მიოფიბრილების) სტრუქტურა /43	
კუნთის შეკუმშვის მექანიზმი (აქტო-მიოზინური კომპლექსი) /44	
გამოყენებული ლიტერატურა /48	

თავი 3 უჯრედული მემბრანის დინამიური სტრუქტურა 49

უჯრედული მემბრანა, უჯრედული მემბრანის მოდელები /49

მემბრანული ლიპიდები /57

მემბრანული ცილები /62

გამოყენებული ლიტერატურა /67

თავი 4 უჯრედის დინამიური სტრუქტურა 69

ციტოპლაზმა /69

რიბოსომები /70

ენდოპლამური რეტიკულუმი / ბადე /72

გოლჯის აპარატი /75

ლიზოსომები /77

სერკულარული ვეზიკულები /80

მიტოქონდრიები /80

პეროქსისომები ანუ მიკროსხეულები /83

ციტოქონჩი /84

მიკროფილამენტები (აქტინი) /85

სპექტრინული ციტოქონჩი /87

მიკრომილაკები (მიკროტუბულები) /88

შუალედური ფილამენტები /90

ბირთვი /93

ბირთვი /93

ბირთვის ფუნქციური არქიტექტურა /96

ბირთვები /97

სპლაისინგ ფაქტორის კომპარტმენტი (SFCs) /97

ქაჯალის სხეული (Cajal body) /98

პრომიელოციტური ლეიკემიის ონკოპროტეინის სხეულები (PML) /99

ქრომოსომები /99

ბირთვში ქრომატინის კლასიფიკაცია /100

უჯრედული ბირთვის პათოლოგია /100

თავი 5 უჯრედული ციკლი	103
უჯრედის გაყოფა /103	
პროკარიოტული უჯრედების გაყოფა /105	
უჯრედული ციკლის ფაზები (ეუკარიოტებისათვის) /106	
უჯრედის გაყოფის მექანიზმი: „თითისტარას“ აპარატი /107	
უჯრედის გაყოფის მექანიზმი: „ციტოკინეზი“ /109	
უჯრედული ციკლი: მეიოზი /109	
ენდომიტოზი ცხოველურ უჯრედებში /112	
უჯრედული ციკლის რეგულაცია ნორმასა და სიმსივნური ზრდის დროს /113	
გამოყენებული ლიტერატურა /124	
თავი 6 უჯრედში მრეკლავი ღრუები მიმდინარე პროცესები	125
ღრუის რეგულიაციის ზოგადი საფუძვლები /125	
ტრანსკრიფციის ზოგადი საფუძვლები /132	
ტრანსლაციის ზოგადი საფუძვლები /132	
გამოყენებული ლიტერატურა /137	
თავი 7 უჯრედის ბიოენერგეტიკა	138
ფოტოსინთეზი, ატფ-ის სინთეზი /138	
ენერგიის გარდაქმნა მიტოქონდრიებში /143	
სუნთქვითი ჯაჭვი და მისი კომპონენტები /143	
კემიოსმოსური თეორია /148	
ბიოენერგეტიკის I კანონი /149	
ბიოენერგეტიკის II კანონი /152	
ბიოენერგეტიკის III კანონი /156	
გამოყენებული ლიტერატურა /157	
თავი 8 უჯრედში ურთიმართკმდეობა და რეგულაცია	158
უჯრედგარე მატრიქსი /158	
ბაზალური მემბრანა და მისი ფუნქციები /159	
უჯრედების ურთიერთშეცნობა /160	
უჯრედში ურთიმართკმდეობის კონტაქტები /163	

უჯრედშორისი კონტაქტები /163
 უჯრედების მიგრაცია /170
 უჯრედშორისი სიგნალები (ქიმიური სიგნალიზაცია) /172
 ქიმიური სიგნალიზაცია ერთუჯრედიან ორგანიზმებში /175
 უჯრედული სიგნალები და ონკოგენეზი /176
 გამოყენებული ლიტერატურა /188

თავი 9 ცოცხალი უჯრედის განვლადობა და ელემენტური თვისებები

189

ცოცხალი უჯრედის განვლადობა. განვლადობის რევევა /189
 პასიური ტრანსპორტი: მარტივი დიფუზია /193
 მოლეკულებისა და იონების პასიური გადატანის სახესხვაობა /195
 პასიური ტრანსპორტი: ოსმოსი /196
 პასიური ტრანსპორტი: ფილტრაცია /197
 აქტიური ტრანსპორტი /199
 უჯრედის ელექტრული თვისებები /201
 გამოყენებული ლიტერატურა /204

თავი 10 უჯრედის ტრანსფორმაცია

205

(ვირუსებით გამოწვეული უჯრედული ტრანსფორმაცია)
 ვირუსები, როგორც სიმსივნის წარმოქმნის შესაძლო ფაქტორები /205
 ვირუსების ზოგადი დახასიათება /206
 დნმ-შემცველი ვირუსები /209
 დნმ-შემცველი სიმსივნეწარმოქმნელი ვირუსებით უჯრედების ტრანსფორმაცია /218
 რნმ-შემცველი ონკოგენვირუსები /220
 რეტროვირუსების რეპლიკაციური ციკლი /225
 რნმ-შემცველი ვირუსებით ინდუცირებული ლეიკემიის მოლეკულური მექანიზმები /229
 ვირუსული ანტიგენით ინდუცირებული უჯრედების პროლიფერაციის შესაძლო მექანიზმი /230
 გამოყენებული ლიტერატურა /231

თა80 11	ღეროვანი უჯრედები ნორმასა და სიმსივნური ზრდის დროს	233
	რას წარმოადგენენ ღეროვანი უჯრედები /233	
	ღეროვანი უჯრედების თვისებები /236	
	ემბრიონული ღეროვანი უჯრედები /239	
	უჯრედი წინამორბედები /241	
	პემატოპოეტური ღეროვანი უჯრედები; მათი მიღების წყაროები /242	
	სიმსივნის ღეროვანი უჯრედები /245	
	სიმსივნის ღეროვანი უჯრედები და ლეიკემია /247	
	გამოყენებული ლიტერატურა /249	
თა80 12	უჯრედების კვლევის ფორმები	251
	უჯრედების ნეკროზი /251	
	უჯრედების „გენეტიკურად პროგრამირებული კვლევა“ - აპოპტოზი; აპოპტოზი და სიმსივნე /253	
	გამოყენებული ლიტერატურა /265	

ავტორი დიდ მადლობას უხდის ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტზე მომუშავე „სიმსივნის ბიოლოგიის“ შემსწავლელი ჯგუფის წევრებს – მანანა ალიბეგაშვილს (ბიოლოგიის დოქტორი) და ლიანა რამიშვილს (დოქტორანტი) კომპიუტერული მომსახურებისათვის.

ავტორი ასევე დიდი მადლიერების გრძნობით მოიხსენიებს აწ გარდაცვლილ პოფესორ მურად ცარციძეს, რომლის ავტორობითაც 1997 წელს გამოიცა მეთოდური მითითება „უჯრედულ ბიოლოგიაში“.

შესავალი

უჯრედული ბიოლოგიის საბანი, ამოცანები

უჯრედული ბიოლოგია – ესაა ბიოლოგიის ის მიმართულება, რომელიც მოიცავს თანამედროვე ინფორმაციას უჯრედის სტრუქტურასა და ფუნქციაზე. შეისწავლის უჯრედების როლსა და ადგილს მრავალუჯრედიან ცოცხალ სისტემებში, უჯრედში მიმდინარე პროცესებს და ამ პროცესების წარმმართველ მექანიზმებს. გარდა ამისა, მოიცავს ბიოფიზიკის, მოლეკულური ბიოლოგიის, ციტოლოგიის, გენეტიკის, ბიოქიმიის, იმუნოლოგიის როგორც ცალკეულ ელემენტებს, ასევე მათ უკანასკნელ მიღწევებს, იძლევა მათი ინტეგრირების საშუალებას.

უჯრედული ბიოლოგიის ინტერესების სფეროს მოიცავს: უჯრედის ევოლუციის მექანიზმების ძიება; ცოცხალი ორგანიზმების ბიოლოგიური ძვრადობის მექანიზმების, უჯრედის სხვადასხვა შემზრუნველი სისტემის ფუნქციონირებისა და რეგულაციის მექანიზმების კვლევა; უჯრედის მოლეკულური ორგანიზაციის დადგენა, უჯრედის ზრდისა და გაყოფის, უჯრედშორისი ურთიერთქმედებების მექანიზმების, შიდაუჯრედული სიგნალების გადაცემის მექანიზმების განხილვა; უჯრედში მოლეკულურ დონეზე მიმდინარე პროცესების: დნმ-ის ტრანსკრიფციის, რეპლიკაციისა და რეპარაციის საფუძვლების შესწავლა; უჯრედის კედლის მექანიზმებში გარკვევა; ცოცხალი უჯრედის განვლადობისა და ელექტრული თვისებების შესწავლა. უჯრედული ბიოლოგიის ერთ-ერთ მთავარ ინტერესის სფეროს წარმოადგენს აგრეთვე ნორმალური უჯრედის ტრანსფორმაციის მექანიზმებში გარკვევა.

გარდა ზემოთ აღნიშნულისა, უჯრედული ბიოლოგიის პრეროგატივას წარმოადგენს აგრეთვე უჯრედში მიმდინარე პროცესების სამედიცინო პრაქტიკასა და სხვადასხვა ტექნოლოგიაში გამოყენების შესაძლებლობების გამოვლენა, რაც უჯრედული, გენური და ბიოქიმიური ინჟინერიის საკითხებს მოიცავს.

უჯრედის ევოლუცია

- თეორიები სიცოცხლის წარმოშობის შესახებ
- პირველი უჯრედის წარმოქმნა-ჩამოყალიბება
- მიქსოპლაზმები - თანამედროვე უმარტივესი ცოცხალი უჯრედები
- პროკარიოტული და ეუკარიოტული უჯრედების წარმოშობა, მათი ზოგადი დახასიათება
- ერთუჯრედიანი ორგანიზმებიდან მრავალუჯრედიანების წარმოქმნის შესაძლებლობები

თეორიები სიცოცხლის წარმოშობის შესახებ

დედამიწაზე სიცოცხლის წარმოშობის შესახებ ყველაზე მნიშვნელოვანი თეორიებია:

- „ერეაციონიზმის თეორია“ – სიცოცხლე წარმოიშვა განსაზღვრულ დროს, ზებუნებრივი მოვლენების შედეგად;
- „სპონტანური ჩასახვის თეორია“ – სიცოცხლე წარმოიშვა არაერთხელ არა ცოცხალი (ორგანული) ნივთიერებებისაგან. აღნიშნული თეორია „ერეაციონიზმის“ თეორიის ალტერნატივას წარმოადგენდა;

- **“სტაციონარული მდგომარეობის თეორია”** – აღნიშნული თეორიის თანახმად, დედამიწა არასოდეს არ წარმოქმნიდა, ის არსებობდა ყოველთვის;

- **“პანსპერმიის თეორია”** – აღნიშნული თეორია არ იძლევა არავითარ მექანიზმს პირველადი სიცოცხლის წარმოშობის შესახებ. სიცოცხლე შემოტანილია ჩვენს პლანეტაზე გარედან;

- **“ბიოქიმიური ევოლუციის თეორია”** – ვარაუდობენ, რომ დედამიწაზე სიცოცხლე წარმოიშვა - 4,5-5 მილიარდი წლის წინ. მრავალი მეცნიერის აზრით, შორეულ წარსულში პლანეტის მდგომარეობა არ უნდა ყოფილიყო დღევანდელი დედამიწის მსგავსი. ვარაუდობენ, რომ დედამიწის ზედაპირის ტემპერატურა იყო ძალიან მაღალი (4000-8000°C). იმის გამო, რომ დედამიწა თანდათან ცივდებოდა, ადგილი უნდა ჰქონოდა სხვადასხვა ნივთიერებისა და მათ შორის ნახშირბადის კონდენსირებას, რაც დედამიწის ქერქს წარმოქმნიდა. გარდა ამისა, ადგილი უნდა ჰქონოდა ქერქის ქუდმივ გადაადგილებასა და შეკუმშვას, გაცივების შედეგად ნალექებისა და დრუმების წარმოქმნას.

თელიან, რომ ატმოსფეროც სხვანაირი უნდა ყოფილიყო. წყალბადი, ჰელიუმი, აზოტი, ჟანგბადი და არგონი ატმოსფეროდან უნდა გასულიყო, რამეთუ ჯერ კიდევ არამკვერივი დედამიწის გრავიტაციული ველი ვერ შეძლებდა მათ შეჩერებას. ხოლო მარტივი ნივთიერებები – წყალი, ამიაკი, ნახშირორჟანგი, მეთანი უნდა შეჩერებულიყო.

ამგვარად, სიცოცხლე დედამიწაზე ფიზიკური და ქიმიური კანონების შესაბამისად მიმდინარე პროცესების შედეგად უნდა წარმოქმნილიყო. აღნიშნული მოსაზრება ეყრდნობა ა. ოპარინის (1923 წ.) თეორიას, ხოლო მოგვიანებით (1953 წ.) მანვე ექსპერიმენტულად დაამტკიცა არაორგანული ნაერთებიდან ბიოლოგიურად მნიშვნელოვანი ორგანული ნივთიერებების უმრავლესობის სინთეზის შესაძლებლობა.

პირველი უჯრედის წარმოქმნა-ჩამოყალიბება

უჯრედის ევოლუციის განხილვისას მხედველობაში მისაღებია ერთი მხრივ ის, რომ უჯრედი წარმოადგენს მცირე ნაწილებისაგან შემდგარ თვითწარმოქმნის უნარის მქონე ერთეულს, მეორე მხრივ კი – უფრო რთული სტრუქტურების (ქსოვილები, ორგანოები) სამშენებლო ბლოკს. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ბევრი მოსაზრება შესაძლებელია მხოლოდ ლოგიკური მსჯელობის საშუალებით აიხსნას,

ზოგიერთი კი უჯრედის ევოლუციის შესახებ მცდარი აღმონდეს. ცნობილია ლამარკის მიერ წამოყენებული „**ევოლუციური თეორია**“, რომელიც ლამარკიზმის სახელითაა ცნობილი. მოგვიანებით ჩ. დარვინისა და ა. უოლესის მიერ მოწოდებულ იქნა ახალი ევოლუციური თეორია, ამჟამად ევოლუციურ თეორიაზე მსჯელობისას განიხილება მე-20 საუკუნის 30-40 წლებში მოდიფიცირებული და გაფართოებული დარვინიზმი. აღნიშნული თეორია ცნობილი იყო „ნეოდარვინიზმის“, ხოლო შემდგომ „ევოლუციის სინთეზური თეორიის“ სახელწოდებით. ამ თეორიის თანახმად, ევოლუციას განიცდის ყოველი მომდევნო თაობა, შემთხვევით წარმოქმნილი, მემკვიდრული ცვლილებების ბუნებრივი გადარჩევის გზით. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ პროცესი პერმანენტულია, აღნიშნული თეორიის შემქმნელებმა შემოიტანეს ახალი ელემენტი: კერძოდ, ისინი თვლიდნენ, რომ ნიშან-თვისებების ცვალებადობის მიზეზი მუტაციებია.

იკვეთება გარკვეული მოსაზრებები უჯრედის ევოლუციის ძირითადი ხტადიების შესახებ, ესენია:

- მარტივი ორგანული ნივთიერებების წარმოქმნა
- რთული ორგანული სტრუქტურების წარმოქმნა
- თვითრეგულირებადი მოლეკულების ბუნებრივი გადარჩევა
- პოლინუკლეოტიდებიდან პოლიმეპტიდებზე ინფორმაციის გადატანა
- უჯრედის შემზრანით შემოსაზღვრა

გარაუდობენ, რომ უჯრედის ევოლუციის პროცესში ელექტრული განმუხტვისა და ულტრაიისფერი სხივების მოქმედებით ადგილი უნდა ჰქონოდა ატმოსფეროში არსებული ნივთიერებებისაგან (CO_2 , NH_3 , CH_4 , H_2 და H_2O) მარტივი ორგანული ნივთიერებების წარმოქმნას, რომლებიც წყალში ადვილად ურთიერთქმედებდნენ ერთმანეთთან, რის შედეგადაც უნდა წარმოქმნილიყო უჯრედშიდა ნივთიერებების ოთხი კლასი: ამინომჟავები, ნუკლეოტიდები, შაქრები და ცხიმოვანი მჟავები. გარაუდობენ, რომ შემდგომ ეტაპზე უნდა მომხდარიყო აღნიშნული მარტივი ნივთიერებების (ამინომჟავებისა და ნუკლეოტიდების) პოლიმერიზაცია, ორი ამინომჟავა ერთმანეთს უნდა დაკავშირებოდა პეპტიდური ბმით*, ხოლო ორი ნუკლეოტიდი ფოსფოდიეთერული ბმით*. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ აღნიშნული რეაქციების თანმიმდევრული განმეორებები გამოიწვევდა ხაზობრივი პოლიმერების ე.წ. პოლიმე-

* პეპტიდური ბმა

(ამიდური ბმა) ხორციელდება ერთი ამინომჟავას კარბოქსილის ჯგუფისა და მეორე ამინომჟავას α-ამინოჯგუფს შორის.

* ფოსფოდიეთერული ბმა

ეს არის ბმა, რომელიც ხორციელდება დნმ-ის ან რნმ-ის ერთ რომელიმე ნუკლეოტიდის შაქრის OH ჯგუფსა და მეზობელი ნუკლეოტიდის ფოსფატურ ჯგუფს შორის, აღნიშნულ ბმას 3'-5' ბმასაც უწოდებენ.

ტიდებისა და პოლინუკლეოტიდების წარმოქმნას. ვარაუდობენ, რომ ცილების მონომერები შედგებოდა 20 ამინომჟავიდან, ხოლო რნმ აგებული იყო ნუკლეოტიდების 4 ტიპით. გაუგებარი რჩება დღემდე, თუ რატომღაც ცილებისა და პოლინუკლეოტიდების წარმოქმნის პროცესში ბუნების მიერ შერჩეული მონომერების მაინცდამაინც ეს კრებული და არა სხვა, მსგავსი თვისებების მონომერები.

ევოლუციის შემდგომ ეტაპზე მნიშვნელოვანი იყო პოლინუკლეოტიდების სპეციფიკური შეწყველების (კომპლემენტარობა) (უნარის შეძენა, აღნიშნულმა თვისებამ საშუალება მისცა პოლინუკლეოტიდს, საწყისი ჯაჭვის თანმიმდევრობაში არსებული ინფორმაცია უცვლელად გადაეცა შემდგომ სტადიებზე წარმოქმნილი პოლინუკლეოტიდების ჯაჭვისთვის. კომპლემენტარობამ განაპირობა აგრეთვე პოლინუკლეოტიდის სიერციითი სტრუქტურის წარმოქმნა, რომელიც მის ფუნქციას განსაზღვრავს. ამრიგად, პოლინუკლეოტიდის აღნიშნული ორი თვისება – ინფორმაციული და ფუნქციური – წარმოადგენდა ევოლუციური პროცესის აუცილებელ პირობას. შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ 3,5-4 მილიარდი წლის წინათ პოლინუკლეოტიდების თვითრეგულირებადი სისტემების ჩამოყალიბებამ საფუძველი ჩაუყარა ევოლუციის პროცესს დედამიწაზე. მხედველობაში მისაღებია ისიც, რომ ნუკლეინის მჟავების მიერ ცილის სინთეზის მართვა წარმოადგენდა პირველი უჯრედის ფორმირების ერთ-ერთ აუცილებელ პირობას. მეორე, ასევე აუცილებელ პირობას წარმოადგენდა გარეგანი მემბრანის ანუ შემოსაზღვრული სივრცის (კომპარტმენტის) წარმოქმნა.

ითვლება, რომ პირველი უჯრედი წარმოიქმნა პრებიოტური ბულიონის ფოსფორიპიდების მოლეკულების შემთხვევით, მემბრანულ სტრუქტურად შეკერის შედეგად, რომლის შიგნითაც აღმოჩნდა რნმ-ისა და ცილის მოლეკულების თვითრეგულირებადი* ნარევი. ამგვარად, მოხდენენ რა მემბრანით ჩაკეტილ სივრცეში, რნმ-ის მოლეკულებმა შეძლეს ევოლუციის დაწყება. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ აუცილებელი პირობა, რომლის მიხედვითაც გადარჩევა შეიძლება დაწყებულიყო, იყო არა მარტო რნმ-ის საკუთარი სტრუქტურა, არამედ რნმ-ის მიერ კოდირებადი ცილების თვისებები.

ვარაუდობენ, რომ პირველი უჯრედის წარმოქმნა, რნმ-ის თვითრეგულირება და მისი თანმიმდევრობის ტრანსლაცია ამინომჟავათა თანმიმდევრობაში, მემბრანით გარშემორტყმული კომპარტმენტის წარმოქმნა ლიპიდების მოლეკულების თვითაწყობის შედეგად 3,5-4 მილიარდი წლის წინათ წარიმართა.

* რეგულირება

ნუკლეინის მჟავას მკერდმოლეკულის თვითწარმოქმნის პროცესი, რომელიც უზრუნველყოფს თაობიდან თაობამდე გენეტიკური ინფორმაციის ზუსტ გადაცემას.

მიქსოპლაზმები – თანამედროვე უმარტივესი ცოცხალი უჯრედები

მიქსოპლაზმები – ესაა მცირე ზომის ორგანიზმები, რომლებიც ძალიან წააგავს ბაქტერიებს. ისინი ჩვეულებრივ პირობებში პარაზიტულ ცხოვრებას ეწევიან და მჭიდროდ არიან დაკავშირებული მცენარეულ ან ცხოველურ უჯრედებთან. მიქსოპლაზმები გარშემორტყმულნი არიან პლაზმური მემბრანით. მათი ზომა $0.3-1.3$ მკმ-მდე მერყეობს (დიამეტრი) (სურ.1.1). ისინი ნუკლეინის მჟავას იმ რაოდენობას შეიცავენ, რომელიც საკმარისია 750 სხვადასხვა ცილის სინთეზისათვის. არაა გამორიცხული, რომ ესაა უჯრედის სიცოცხლისათვის საჭირო ცილის მინიმალური რაოდენობა.



სურ. 1.1 მიქსოპლაზმის ელექტრონული მიკროსკოპის ხურათი [1]

არსებითი განსხვავება მიქსოპლაზმასა და პირველ უჯრედს შორის არის ის, რომ მიქსოპლაზმაში (და სხვა თანამედროვე უჯრედებში) შთაბოძებლობითი ინფორმაცია ინახება დნმ-ში და არა რნმ-ში. თანამედროვე უჯრედებში გვხვდება პოლინუკლეოტიდების ორივე ტიპი. პოლინუკლეოტიდების ამ ორი ტიპის მცირედმა განსხვავებამ ქიმიურ შემადგენლობაში განაპირობა მათი სხვადასხვა დანიშნულება. დნმ – მუდმივად გენეტიკური ინფორმაციის საცავია. ეს უკანასკნელი, რნმ-ისგან განსხვავებით, არსებობს ორჯაჭვიანი მოლეკულის სახით და შედგება ორი კომპლემენტარული პოლინუკლეოტიდური ჯაჭვისაგან. ორჯაჭვიანობა განაპირობებს არა მარტო გენეტიკური ინფორმაციის შენახვის სტაბილურობას, არამედ რე-

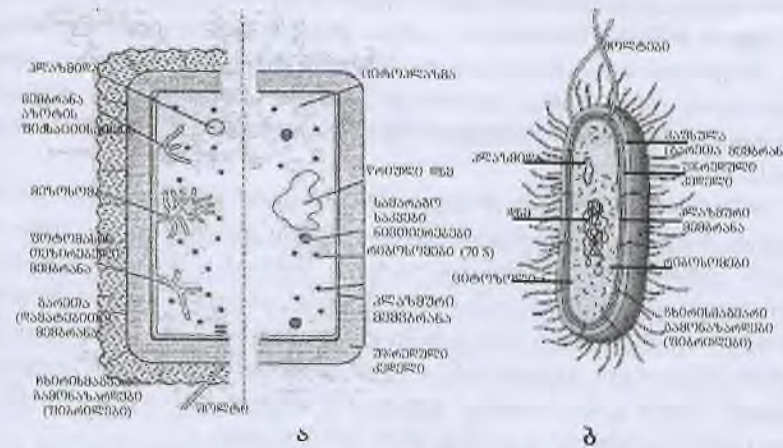
პარაციის (მექანიზმის ფუნქციონირებას. დნმ-ის დაუზიანებელი ჯაჭვი გამოიყენება, როგორც მატრიცა დაზიანებული კომპლემენტარული ჯაჭვის როგორც კორექციის, ასევე შეკეთებისათვის. გამოიყენებს რა დნმ ასევე კომპლემენტარობის პრინციპს, წარმართავს რნმ-ის ცალკეული მოლეკულების სინთეზს, თუმცა ამ შემთხვევაში კომპლემენტარული დაწყვილება მიმდინარეობს ერთმანეთისაგან განსხვავებულ ნუკლეოტიდებს შორის, ამგვარად, სინთეზირებული ერთჯაჭვიანი რნმ-ის მოლეკულები ასრულებენ პირველყოფილი პოლინუკლეოტიდების ორ ფუნქციას: წარმართავენ ცილის სინთეზს და ზოგიერთ შემთხვევაში ასრულებენ სტრუქტურულ როლს. მიქსოპლაზმების უჯრედები, გარდა პოლინუკლეოტიდების სხვადასხვა კლასისა, შედგებიან მრავალი ფერმენტისა და სტრუქტურული ცილებისაგან, რომელთა ერთი ნაწილი მოქცეულია უჯრედის შიგნით, ზოგი კი – მემბრანაში. ცილები ახდენენ რა უჯრედისათვის საჭირო მცირე ზომის მოლეკულების სინთეზს (რომლებიც არ არის გარეშო არეში), ანაწილებენ ენერგიას, რომელიც საჭიროა მთელი რიგი რეაქციებისათვის და ინარჩუნებენ უჯრედში ქიმიური რეაქციებისათვის საჭირო პირობებს.

პროკარიოტული და ეუკარიოტული უჯრედების წარმოშობა, მათი ზოგადი დახასიათება

პროკარიოტები უმარტივესი, ცოცხალი, ერთუჯრედიანი ორგანიზმებია. მათ მიეკუთვნება ისეთი ორგანიზმები, როგორიცაა ღურჯ-მწვანე წყალმცენარეები და ბაქტერიები. ეს უკანასკნელი უძველესი ~ 3,5 მილიარდი წლის წინ წარმოქმნილი უმცირესი ორგანიზმებია, რომლებსაც უჯრედული სტრუქტურა გააჩნიათ. როგორც წესი, პროკარიოტები წარმოდგენილი არიან ერთეული უჯრედებით, თუმცა ღურჯ-მწვანე წყალმცენარეებს (ციანობაქტერიები) შეუძლიათ წარმოქმნან უჯრედების ჯაჭვი, რომლებსაც ძაფებს უწოდებენ. ზოგიერთი ბაქტერია ეწეება რა ერთმანეთს, ქმნის დამახასიათებელ გროვებს, თუმცა გაერთიანებული უჯრედები რჩებიან ერთმანეთისაგან აბსოლუტურად დამოუკიდებლები. პროკარიოტებს არ გააჩნიათ ბირთვი, მათი მნიშვნელოვანი თვისებაა პირდაპირი კონტაქტი ერთ ქრომოსომასა და ციტოპლაზმას შორის. პროკარიოტებს არ გააჩნიათ მიტოქონდრიები და ქლოროპლასტები, გააჩნიათ მცირე ზომის რიბოსომები (70 S) და შეზღუდული უნარი, გამოყოფონ და შთანთქმონ მსხვილი მოლეკულები.

განვიხილოთ პროკარიოტული უჯრედები ბაქტერიების მაგალითზე.

ბაქტერიები უმარტივესი ორგანიზმებია. მათი ზომები რამდენიმე მიკრომეტრია (~2-5 მკმ), ხოლო დიამეტრი ~ 0,5-1 მკმ-ია (სურ.1.2). ამგვარად, ბაქტერიულ უჯრედს შეუძლია მოითავსოს საშუალო ზომის ~ 200 გლობულარული ცილის მოლეკულა. აღსანიშნავია ისიც, რომ ამგვარ მოლეკულებს შეუძლიათ დიფუნდირება წამში და ახლოებით 60 მკმ-ის მანძილზე და შესაბამისად გადაადგილების სპეციალურ მექანიზმებსაც არ საჭიროებს. ბაქტერიული უჯრედი შემოსაზღვრულია ნახევარგამტარი მემბრანით – პლაზმური მემბრანით (სურ. 1.2.ბ). ეს უკანასკნელი წარმოადგენს ხუნთქვითი ფერმენტების ღოკალიზაციის ადგილს. ზოგიერთი ბაქტერიისათვის კი აღნიშნულ მემბრანაზე ადგილი აქვს ნაკეცი სტრუქტურების (მეზოსომების) და /ან ფოტომასინთეზირებელი მემბრანის ჩაზრდას. მეზოსომები უჯრედული გაყოფის დროს ასოცირდებიან რა დნმ-თან, უზრუნველყოფენ ბაქტერიებში დნმ-ის ორი შვი-



სურ.1.2 ა. პროკარიოტული უჯრედის (ბაქტერიის) სქემატური გამოსახულება [2].
ბ. ტიპური პროკარიოტული უჯრედის (ჩხირისებრი ბაქტერიის) სქემატური გამოსახულება [3].

ლეული მოლეკულის გაყოფას რეპლიკაციის შემდეგ. ისინი აგრეთვე ხელს უწყობენ ორ შვილეულ უჯრედებს შორის ტიხარის წარმოქმნას, როგორც წესი, ბაქტერიებს დამცველი, ხისტი გარსი გააჩნიათ, რომელსაც უჯრედულ კედელს უწოდებ-

ბენ. ეს უკანასკნელი იცავს უჯრედს წყლის შეღწევის (ოსმოსის) შემთხვევაში გახლენისაგან. ბაქტერიების უჯრედული კედელი შედგება პარალელურად განლაგებული პოლისაქარიდული ჯაჭვისა და მათი დამაკავშირებელი ამინომჟავებისაგან. ხოლო მის მდგომარეობას მურეინის მოლეკულის არსებობა განაპირობებს. გრამ-დადებითი ბაქტერიებისათვის უჯრედული კედლის სისქე ~20-806მ-მდე მერყეობს, მაშინ, როცა გრამუარყოფითი ბაქტერიებისათვის უჯრედული კედლის სისქე ~2-36მ წარმოადგენს. აქვე უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ ზოგიერთ ბაქტერიას (გრამუაყოფითი) გააჩნია დამატებითი გარეთა მემბრანა.

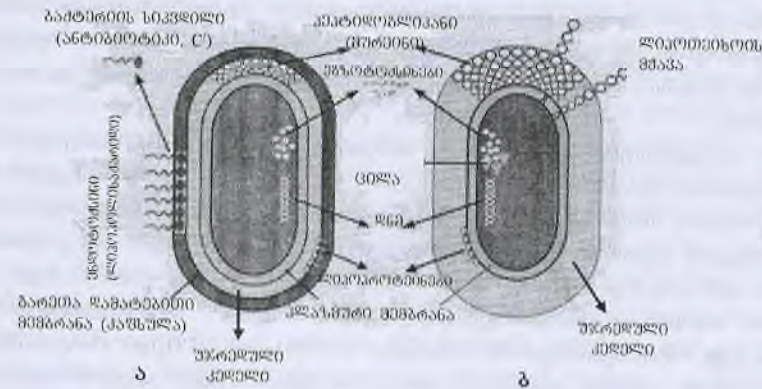
ბაქტერია ციტოპლაზმაში თავისუფლად გადაადგილებად დნმ-ს შეიცავს. დნმ-ის სიგრძე ~1 მმ და შედგება ~5 მილიონი წყვილი აზოტოვანი ფუძისაგან. პროკარიოტების, მათ შორის ბაქტერიების, დნმ ორგანიზებულია ერთ ქრომოსომაში, შედგება რამდენიმე ათასი გენისაგან, რაც მნიშვნელოვნად ნაკლებია, ვიდრე ეუკარიოტული უჯრედების დნმ. ყველა ბაქტერიას გააჩნია რიბოსომები (70 S), სადაც ცილის სინთეზი წარიმართება, გააჩნია ერთი ან მეტი პლაზმიდი. პლაზმიდი ესაა არაქრომოსომული დნმ-ის პატარა, წრიული მოლეკულა, რომელსაც თვითრეპლიკაციის უნარი გააჩნია. პლაზმიდში არსებობს რამდენიმე გენი, რომელიც ბაქტერიული უჯრედის გაზრდილ სიცოცხლისუნარიანობას განაპირობებს (სურ.12 ბ).

ბაქტერიების მოძრაობას შოლტები (მაფისმაგვარი გამონაზარდები) განაპირობებენ. შოლტები მოთავსებულია უჯრედის (E.coli) ერთ-ერთ მხარეს. ისინი საკუთარი ღერძის გარშემო ბრუნავენ. უჯრედის მოძრაობას შოლტის მოძრაობის მიმართულება განაპირობებს. ბაქტერიებს გააჩნიათ აგრეთვე ჩხირისმაგვარი გამონაზარდები (ფიბრილები), რომელთა საშუალებით ხორციელდება ბაქტერიების მიმაგრება სპეციფიკურ უჯრედებთან. არსევენ ფიბრილების სხვადასხვა სახეობას, რომელთა შორის განსაკუთრებულ ყურადღებას იმსახურებს F ტიპის გამონაზარდები, რომლებიც სქესობრივ გამრავლებაში მონაწილეობენ.

ბაქტერიები იყოფა ორ ჯგუფად, რასაც უჯრედული კედლის სხვადასხვა აგებულება განაპირობებს, ესენია: გრამდადებითი და გრამუარყოფითი ბაქტერიები.

გრამდადებითი ბაქტერიები (*Staphylococcus*, *Bacillus* და *Lactobacillus*) მურეინის ბაფეში (უჯრედული კედელი) შეიცავენ პეპტიდოგლიკანებს (პოლისაქარიდები) და ლიპოთეიხოის მჟავას, რაც უჯრედულ კედელს შედარებით სქელს ხდის (~20-806მ) (სურ. 1.3.ა).

გრამუარყოფითი ბაქტერიებს, როგორიცაა *Salmonella*; *E. coli*, უჯრედული კედელი (მურეინის ბაგე შეიცავს პეპტიდოგლიკანებს) თხელი აქვთ და გააჩნიათ უფრო რთული აგებულება (სურ. 1.3.ა).



სურ.1.3. გრამუარყოფითი (ა) და გრამდადებითი (ბ) ბაქტერიის აგებულება [4]

აღნიშნულ ბაქტერიებს მურეინის ფენა გარედან დაფარული აქვთ ერთგვაროვანი, თხელი, მემბრანის მსგავსი ფენით – კაფსულით (სფეროპლასტები). აღნიშნული ფენა უჯრედს იცავს ლიზოციმისაგან – ანტიბაქტერიული ფერმენტისაგან (აღნიშნული ფერმენტი შედის ცრემლის, ნერწყვის, ქათმის კვერცხის ცილის შემადგენლობაში), რომელიც ხელს რა მურეინის პოლისაქარიდულ კარკასს იწვევს უჯრედის კედლის დაცხრილვას და უჯრედის ლიზისს. გარდა ზემოთ აღნიშნულისა, ლიპიდურ-პოლისაქარიდული ფენა განაპირობებს გრამუარყოფითი ბაქტერიების მდგრადობას პენიცილინის მიმართ. ბაქტერიებისათვის დამახასიათებელია სწრაფად გამრავლების უნარი და მათი გამრავლება მარტივი ბინალური გაყოფის ხარჯზე ხორციელდება. დნმ-ის ჯაჭვი იყოფა თანმიმდევრული დაცილებით, სხვადასხვა მხარეზე დნმ-ის რეპლიკაციის დროს. ბაქტერიებში გენეტიკური ინფორმაციის გადაცემა ერთი უჯრედიდან მეორეში ცალმხრივია. ინფორმაციის ორმხრივი ცვლა მათში შეუძლებელია.

მრავლდებიან რა ბაქტერიები სწრაფად, ასევე სწრაფად ახდენენ გარემო არის ცვლილებასთან ადაპტაციას. მათ ადაპტაციას გარემო არესთან განაპირობ-

ბებს ბაქტერიული პოპულაციების მრავალფეროვანი ბიოქიმიური აგებულება. მიუხედავად თაიანთი მარტივი აგებულებისა, ბაქტერიებს შესწევთ უნარი გამოიყენონ გლუკოზა, როგორც ენერგიის წყარო მრავალი ქიმიური რეაქციების ჩასატარებლად. ვარაუდობენ, რომ აღნიშნული რეაქციები კატალიზირდებოდა ათასობით ფერმენტებით, რომლებიც თანმიმდევრულად მუშაობდნენ ქიმიური რეაქციების მთელ ჯაჭვში ისე, რომ ერთი რეაქციის პროდუქტი უნდა ყოფილიყო მეორის სუბსტრატი.

პირველყოფილი ანაერობული პროკარიოტებისათვის დამახასიათებელი უნდა ყოფილიყო კვების პეტეროტროპული ტიპი. სავარაუდოა ისიც, რომ საკვების მარტივი საკმაოდ სწრაფად უნდა ამოწურულიყო. პირველყოფილი ანაერობული პროკარიოტების კვების პრობლემის გადაწყვეტა მაშინ, როცა გარემო არც გაღარიბებული იყო ორგანული ნივთიერებებით, შესაძლებელი უნდა ყოფილიყო სულ ცოტა ორი, ერთმანეთისაგან დამოუკიდებელი გზით. **პირველი** – სიცოცხლისათვის საჭირო დედამიწის ატმოსფეროში არსებული ნახშირბადისა (CO_2) და აზოტის (N_2) წყაროების შეთვისებით. ამისათვის, რომ ნივთიერებათა ცვლის ციკლში ჩართულიყო ატმოსფეროში არსებული, აღნიშნული ძალიან სტაბილური, თერმოდინამიკურად მდგრადი ნაერთები, საჭირო იყო ენერგია და რთული ქიმიური რეაქციების მნიშვნელოვანი რიცხვი. ამისათვის კი, როგორც ჩანს, პირველყოფილმა ანაერობულმა ორგანიზმებმა გამოიმუშავეს ქიმიური და მზის ენერგიის დამკერი, შემდგომ კი გაბრუნებული მექანიზმები დღევანდელობაში ამ პროცესებმა მიიღეს ქემოსინთეზის და ფოტოსინთეზის სახელწოდება.

ვარაუდობენ, რომ სინათლის ენერგიის გამოყენებით ერთ-ერთი პირველი რეაქცია (ნუკლეოტიდების ფოსფორილირება) **ატფ-ის** წარმოქმნა იყო. მეორე და მნიშვნელოვანი რეაქცია კი ატმოსფეროში დავანგულ მდგომარეობაში მყოფი ნახშირბადისა და აზოტის ატომების აღდგენა, ანუ ელექტრონების მიერთება იყო. ითვლება, რომ ელექტრონების ერთ-ერთი პირველი წყარო იყო გოგირდწყალბადი (H_2S), რომლის მიმოცვლის საბოლოო პროდუქტად ელემენტარული გოგირდი გამოდიოდა. ვარაუდობენ იმახაც, რომ მოგვიანებით განვითარდა უფრო რთული, მაგრამ ევოლუციურად სახარგებლო პროცესი – წყლიდან ელექტრონების გადაცემა, რის შედეგადაც მეტაბოლური ნარჩენის სახით დედამიწის ატმოსფეროში დაიწყო ჟანგბადის დაგროვება.

მეცნიერების უმრავლესობა ვარაუდობს, რომ დედამიწაზე პირველ ორგანიზმებს, რომლებიც ფოტოსინთეზს წარმართავენ, წარმოადგენდნენ თანამედროვე ციანობაქტერიების წინაპრები. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ დღესდღეობითაც ციანობაქტერიები წარმოადგენენ იმ ორგანიზმებს, რომელთა ცხოველქმედების შედე-

ჯად ატმოსფეროს ნახშირორჟანგი და აზოტი მნიშვნელოვანი რაოდენობით ერთვება ორგანულ ნაერთებში, რაც შემდგომ ბიოსფეროს მიეწოდება. ისინი წარმოადგენენ და დღესაც წარმოადგენენ ორგანიზმებს, რომლებიც მეტ-ნაკლებად ავტონომიურად განაგრძობენ არსებობას, შეუძლიათ დააფიქსირონ CO_2 და N_2 საგულისხმოა ისიც, რომ შექანიზმი, რომლის საშუალებითაც, ხორციელდება ამ ორგანიზმების კვება, რამოდენიმე მილიარდი წლის განმავლობაშიც კი მნიშვნელოვნად არ შეცვლილა. მნიშვნელოვანია ისიც, რომ სწორედ პრიმიტიულმა ფოტომასენთიზირებელმა ანაერობულმა ბაქტერიებმა კარდინალურად შეცვალეს დედამიწის ატმოსფეროს შემადგენლობა. პრაქტიკულად ჟანგბადის გაჩენა ატმოსფეროში გახდა დედამიწაზე სიცოცხლის შემდგომი განვითარების საწყისი. ჟანგბადის გაჩენამ გარკვეული ნაწილი ანაერობული პროკარიოტებისა იძულებული გახადა, თავის ჯადარჩენის მიზნით მოეძებნათ სპეციფიკური ეკოლოგიური პირობები, სადაც შემარჩენებელი იქნებოდა ანაერობული პირობები; ნაწილმა კი განიცადა ადაპტაცია და შეეგუა ჟანგბადით მდიდარ გარემოს ანუ მოახდინა აერობულ უჯრედებთან სიმბიოზი. შედეგად შეიქმნა ანაერობებისა და აერობების მტკიცე ასოციაციები. განავითარა ფერმენტული სისტემა, რამაც ხელი შეუწყო ჟანგბადის მოხმარებას და უფრო ეფექტურად წარმართა საკვების ჟანგვა. ამგვარად, შესაძლებელი გახდა წარმოქმნილიყო შედარებით სწრაფად მზარდი და გამრავლებადი აერობული პროკარიოტული ორგანიზმები, რომლებსაც გააჩნდათ უფრო მეტი შესაძლებლობა, მოეხდინათ ორგანული ნაერთების, პირველ რიგში კი ნახშირწყლების, მთლიანი ჟანგვა, მაშინ, როდესაც ანაერობულ ბაქტერიებში ჟანგბადის არარსებობის პირობებში გლეჯოზა შესაძლებელია დაჟანგულიყო არასრულყოფილად. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ მთლიანი ჟანგვის საბოლოო პროდუქტს H_2O და CO_2 წარმოადგენენ აღნიშნულ პროცესს სუნთქვას უწოდებენ. აღნიშნული პროცესის დროს ადგილი აქვს ენერგიის გამოყოფას, რომელიც უჯრედში აკუმულირებულია ენერგიით მდიდარი ფოსფორული ნაერთების სახით (არაორგანული პოლიფოსფატების, პიროფოსფატების ატფ-ის და სხვა სახით).

ცნობილი მეცნიერი ალბერტსი თანავეტორებთან ერთად თვლის, რომ სიცოცხლის მნიშვნელოვანი ეტაპი დედამიწაზე დაკავშირებულია ანაერობულ პროკარიოტებში ფაგოციტოზთან ანუ ერთმანეთის განადგურების უნართან. ანაერობული პროკარიოტები რომელიმე ორგანიზმის ფაგოციტოზის შემთხვევაში შედიოდნენ რა სიმბიოზში, მათ მიერვე შთანთქმულ აერობულ უჯრედებთან ქმნიდნენ ორმხრივ მისაღებ ასოციაციებს. ამ შემთხვევაში ადგილი უნდა აკონოდა ორგანული ნაერთების მთლიან და ეფექტურ ჟანგვას.

სიმბიოზის კონცეფცია ანუ ორი ან მეტი ორგანიზმის ორმხრივ მომგებიანი ასოციაციების წარმოქმნა შეიქმნა რუსეთში XIX საუკუნის მეორე ნახევარში. ჯერ კიდევ 1867 წ. ა. ფამინცინას მიერ გამოქვეყნებულ იქნა ნაშრომი, რომელშიც ნათქვამი იყო, რომ ღიქენები წარმოადგენენ ორმხრივ მომგებიან ასოციაციებს ორი სხვადასხვა ორგანიზმისათვის, როგორცაა სოკოები და წყალმცენარეები. თვით სახელწოდება სიმბიოზი შემოტანილ იქნა უფრო მოგვიანებით გერმანელი მეცნიერის დე ბარის მიერ. კიდევ უფრო მოგვიანებით კი მოწოდებულ იქნა მოხაზრება, რომ ქლოროპლასტები შესაძლებელია წარმოადგენდნენ ერთუჯრედიან წყალმცენარეებს. აქვე უნდა ითქვას, რომ აღნიშნული თეორია დიდხანს არავის გახსენებია და მხოლოდ მე-20 საუკუნის 50-იანი წლების ბოლოს და 60-იანი წლების დასაწყისში მიღებულ იქნა მონაცემები, რომლის თანახმადაც მცენარეთა ქლოროპლასტებისა და სხვადასხვა ორგანიზმიდან გამოყოფილ მიტოქონდრიების დნმ განსხვავებულია აღნიშნული ბიოლოგიური ობიექტების ბირთვის დნმ-ისაგან და მსგავსი იყო პროკარიოტების დნმ-ისა.

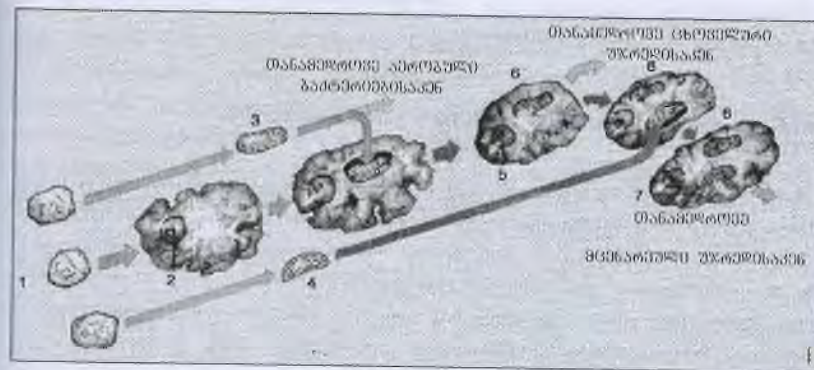
დამატებით იმაჟღერეს წარმოადგენდა ამერიკელი მეცნიერ ლ. მარგელისის შრომებიც. მან უჩვენა, რომ არსებობს დიდი სტრუქტურული ახლოობა სპიროქტებს, შოლტებსა და ეუკარიოტული უჯრედების ციტოზონის ზოგიერთ ელემენტს შორის. აღნიშნულმა ფაქტმა მეცნიერს მისცა საშუალება ევარაუდა, რომ ეუკარიოტული უჯრედების ციტოზონი და შოლტები შესაძლებელია წარმოიშვა სპიროქტების მსგავსი პროკარიოტებისაგან.

შედარებით ახალი მონაცემებით ნაჩვენებ იქნა, რომ **ატფ-აზა** (რომელიც წარმოადგენს ყველა ცოცხალ ორგანიზმში გავრცელებულ ატფ მოხმარების საჭირო ფერმენტს) გამოყოფილი საფუარის ვაკუოლებისაგან, თავისი სტრუქტურით ძლიერ განსხვავებულია უმაღლესი ეუკარიოტების სხვა სუბუჯრედული ორგანოების ატფ-აზისაგან და პრაქტიკულად იდენტური იყო ზოგიერთი არქეაქტერიების ატფ-აზისა. ამ მონაცემებზე დაყრდნობით მოწოდებულ იქნა ვარაუდი, რომ უმაღლესი ეუკარიოტების ვაკუოლების წინამორბედებს წარმოადგენდნენ ძველი პროკარიოტები, რომლებიც ეკუთვნოდნენ არქეებს და რომლებიც სიმბიოზში შევიდნენ მასპინძელ უჯრედთან.

ყველაზე მნიშვნელოვანი მონაცემები დახამტკიცებლად იმისა, რომ ეუკარიოტული უჯრედების მნიშვნელოვანი ორგანოები ქლოროპლასტები და მიტოქონდრიები წარმოიშვა პროკარიოტებისაგან, მიღებულ იქნა ბოლო წლებში, შესწავლილი იქნა რა რიბოსომული რნმ (**რ-რნმ**). 80-იან წლებში ამერიკელმა მეცნიერმა კ. კოზმა თანამშრომლებთან ერთად აჩვენა, რომ მცენარის ქლოროპლასტების რიბოსომების 16 S რნმ სტრუქტურა აბსოლუტურად არ ჯაგავს მცენარის ციტოპ-

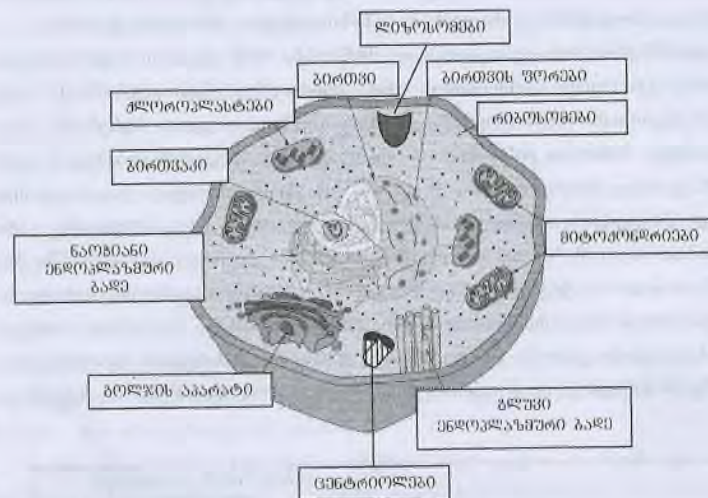
ლაზმატური რიბოსომების შესაბამის 18 S რნმ სტრუქტურას და თითქმის იდენტურია ზოგიერთი ციანობაქტერიებისათვის დამახასიათებელი რნმ-სტრუქტურისა.

ყველა აღნიშნული მონაცემი ნათლად მოწმობს, რომ ეუკარიოტული უჯრედები ენდოსიმბიოტოპული წარმოშობის უნდა იყოს, აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ დღესდღეობით ენდოსიმბიოზის მოვლენა ძლიერ გავრცელებულია ბუნებაში. მაგა-
ნაერობული ამება *Pelomyxa polustris*-ა, რომელსაც სხვა ეუკარიოტებისაგან გან-
სხვავებით არ გააჩნია მიტოქონდრია, შეიცავს მის მიერ ოდესღაც ფაგოციტირე-
ბულ აერობულ ბაქტერიას, რომელიც მიტოქონდრიის ფუნქციას ასრულებს. გარ-
და ამისა, ცნობილია, რომ ზოგიერთი თევზის სხეულში და სხვა ცხოველებში ბი-
ნადრობენ მანათობელი ბაქტერიები, რომლებიც არა მარტო თავისთვის სასარგებ-
ლოდ იყენებენ ორგანიზმს, არამედ ძალიან სასარგებლო არიან მასპინძელი ორგა-
ნიზმებისათვისაც. ისინი ეტყობა უნათებენ მათ გზას და ეხმარებიან ორიენტაცია-
ში. სურ. 14-ზე მოწოდებულია ეუკარიოტული უჯრედების წარმოშობის სავარაუ-
დო სქემა.



სურ. 14. ეუკარიოტული უჯრედების წარმოშობის სავარაუდო სქემა [5]

1. პრეეუკარიოტული პროკარიოტული უჯრედები;
2. პრეეუკარიოტული უჯრედები განცალკევებული ბირთვით;
3. აერობული ბაქტერია (მიტოქონდრიის წინამორბედი);
4. ციანობაქტერიები (ქლოროპლასტების წინამორბედები);
5. ჩამოყალიბებული ბირთვი;
6. მიტოქონდრიები;
7. ქლოროპლასტები.



სურ.1.5. ეუკარიოტული უჯრედის სქემატური გამოსახულება [6]

რაც შეეხება ეუკარიოტებს, ამ უკანასკნელთა უჯრედების ნორმალური სასიცოცხლო ფუნქციების შესრულებისათვის აუცილებელია საკმაოდ დიდი მემბრანული აპარატი. მათი უჯრედების მოცულობა მნიშვნელოვნად დიდია (~1000-ჯერ), ვიდრე პროკარიოტებისა. ეუკარიოტულ უჯრედებს გააჩნიათ ბირთვი (სურ.1.5), რომელშიც უჯრედული დნმ-ის უდიდესი ნაწილი, რნმ, ცილები, მცირე მოლეკულები და იონებია მოთავსებული. ეუკარიოტულ უჯრედებში დნმ, ბირთვის გარდა გვხვდება მიტოქონდრიაში და ქლოროპლასტებში, თუმცა ისინი ფუძეთა თანმიმდევრობის მიხედვით განსხვავდებიან ბირთვული დნმ-საგან. ადამიანის უჯრედების მიტოქონდრიალური დნმ (მ-დნმ) 16 569 წყვილ ფუძეს შეიცავს და წრიულ, ორჯაჭვიან მოლეკულას წარმოადგენს. დნმ ბირთვში იმყოფება ჩვეულებრივ ცილებთან კომპლექსში. აღნიშნულ კომპლექსს ქრომატინს უწოდებენ, ხოლო მათი უწყვეტი ბაფები ქმნიან ქრომოსომას. ქრომატინის ბოჭკოებში დაახლოებით თანაბარი რაოდენობითა წარმოდგენილი დნმ და ცილოვანი მოლეკულები, მცირე რაოდენობით გვხვდება აგრეთვე რნმ, ქრომატინის დნმ განსაკუთრებით მჭიდროდაა დაკავშირებული ცილების სპეციალურ კლასთან – ჰისტონებთან. ქრომატინში გვხვდება აგრეთვე მთელი რიგი არაჰისტონური ცილები, რომელთა ნაწილი არეგულირებს

სპეციფიკური გენების ექსპრესიას ეუკარიოტებში დნმ-ის ტრანსკრიფცია მიმდინარეობს ბირთვში, ხოლო ტრანსლაცია – ციტოპლაზმაში. ზემოთ აღნიშნული არ ურთველდება მიტოქონდრიებსა და ქლოროპლასტებზე. ბირთვში რნმ განიცდის მოპწიფების რთულ პროცესს (პროცესინგს), შედეგად რნმ განიცდის პოსტტრანსლაციურ მოდიფიკაციებს*. ბირთვს გრანულარული სტრუქტურა გააჩნია და ორმაგი მემბრანით არის შემოსაზღვრული. ციტოპლაზმაში არსევენ მრავალ ორგანულეებს, რომლებიც შემოსაზღვრულნი არიან როგორც ელემენტარული მემბრანით (როგორცაა ენდოპლაზმატური რეტისკულუმი, გოლჯის აპარატი), ასევე ორმაგი ზემბრანით (მიტოქონდრიები, ქლოროპლასტები). აღნიშნული მემბრანები თავისი ჭამური ბუნებით განსხვავდებიან ბირთვის მემბრანისაგან.

მიტოქონდრიები ეუკარიოტული უჯრედების თითქმის უნივერსალური კომპონენტია, მაშინ, როცა ქლოროპლასტები გვხვდება მხოლოდ იმ ეუკარიოტულ უჯრედებში, რომლებსაც ფოტოსინთეზის უნარი გააჩნიათ (მცენარეებს). ^{გვ. 100, 101-ის უჯრედებში}. ქლოროპლასტები არ გვხვდება ცხოველურ უჯრედებში. ხაგარაუდოა, რომ ორივე სიმბიოტური წარმოშობისაა.

მიტოქონდრიები თავისუფლად მოძრაე პროკარიოტულ ორგანიზმებს ჩამოგავს. ფორმითა და ზომებით ხშირად ბაქტერიებს მოგვაგონებენ; შეიცავენ დნმ-ს და მრავლდებიან გაყოფით, პასუხისმგებელნი არიან სუნთქვაზე. მათ გარეშე (ცხოველური უჯრედები, სოკოების უჯრედები) უჯრედები ანაერობული იქნებოდა და თავის ენერგეტიკულ მოთხოვნილებებში დამოკიდებული იქნებოდა გლიკოლიზის პროცესზე. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ მრავალ თანამედროვე ბაქტერიას გააჩნია სუნთქვის უნარი. მათი სუნთქვის მექანიზმი ძალიან მსგავსია მიტოქონდრიებში მიმდინარე სუნთქვის მექანიზმის. გარდა მიტოქონდრიებისა, ეუკარიოტულ უჯრედებში ენერგია გამოშვავდება ციტოპლაზმაშიც. ეუკარიოტებს გააჩნიათ 80 S მქონე რიბოსომები, რომლებიც თავის მხრივ იყოფიან დიდ (60S) და მცირე (40S) სუბუმენტაციის მქონე სუბერთეულებად. თავის მხრივ რნმ-ის დიდი სუბერთეული (60S) შედგება 28S-რნმ; 5.8S-რნმ და 5S-რნმ-ისა და 45 სხვადასხვა ცილისაგან, ხოლო რნმ-ის მცირე სუბერთეული (40S) შედგება 18S-რნმ და >30 სხვადასხვა ცილისაგან.

ეუკარიოტები იყოფა მიტოზის გზით. ეუკარიოტებში სქესობრივი გამრავლების შედეგად წარმოქმნილ შთამომავლობას გააჩნია ორივე მშობლის თვისებები.

* პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაციები

ამინო და კარბოქსიბოლოების მოდიფიკაციები; ცაღკეული ამინომჟავების მოდიფიკაცია; ნახშირწყლოვანი გვერდითი ჯაჭვების დაკავშირება; ოზოპრენილის ჯგუფების დაკავშირება; პროსტეტული ჯგუფების დამატება; პროტეოლიზური დამუშავება; შიდა ჯაჭვთაშორისი დისულფიდური ბმების წარმოქმნა და სპლიასინგა.

მათში პაპდლოიდური (და დიპლოიდური) მდგომარეობა ცვლის ფაზაში არსებობენ, ხოლო განაყოფიერების პროცესი უზრუნველყოფს სქესობრივ გამრავლებას. ეუკარიოტებისათვის დამახასიათებელია ქრომოსომების მრავალრიცხოვნობა და მათი დნმ წვეულებრივ დაკავშირებულია პისტონებთან და ნუკლეოპორტივით სტრუქტურებს ქმნიან. ეუკარიოტულ უჯრედებს გააჩნია ციტონონჩი, რომელიც უზრუნველყოფს ბიოლოგიური ძვრადობის მექანიზმებს და განსაზღვრავს უჯრედების ფორმას. ციტონონჩი შედგება ცილოვანი ბოჭკოს ბადისაგან. მათ შორის მნიშვნელოვანია აქტინის ძაფები და მიკრომილაკები, რომლებიც ევოლუციის ადრეულ ეტაპზე თუ წარმოიქმნება და ყველა ეუკარიოტში თითქმის უცვლელი სახით გვხვდება. აქტინის ძაფები და მიკრომილაკებიც უჯრედის ბიოლოგიური ძვრადობის მექანიზმებში იღებენ მონაწილეობას.

აქტინის ძაფები (ფილამენტები) უზრუნველყოფენ კუნთის შეკუმშვას, ხოლო მიკრომილაკები წარმოადგენენ ძირითად სტრუქტურულ და ძალოვან ელემენტებს, რომლებიც შოლტებისა და წამწამების გადაადგილებას განაპირობებენ. გარდა ამისა, უზრუნველყოფენ ეუკარიოტული უჯრედების გაყოფის დროს დნმ-ის სწორ განაწილებას შეიღუფლ უჯრედებს შორის. ამგვარად, მიკრომილაკების გარეშე ეუკარიოტული უჯრედების თვითწარმოქმნა შეუძლებელი იქნებოდა. გარდა ზემოთ თქმულისა, აქტინის ძაფები და მიკრომილაკები მნიშვნელოვანია აგრეთვე ეუკარიოტული უჯრედების ციტოპლაზმის შინაგანი ძვრადობისათვის. არსებობს მოსაზრებაც, რომ ეუკარიოტული უჯრედების ორგანოების უმრავლესობა მიმაგრებულია ციტონონჩსზე და შეუძლიათ გადაადგილება მხოლოდ იმ ელემენტების გასწვრივ, რომლებიც წარმართავენ მათ. მათ ტრანსპორტს ენერგოდამოკიდებული პროცესები განაპირობებენ.

ეუკარიოტული უჯრედების უმრავლესობას გააჩნია უნარი შთანთქმოს და გადაამუშაოს ნებისმიერი გარედან შეჭრილი მიკროორგანიზმი და სხვადასხვა ნივთიერების ნაწილაკები. იმ შემთხვევაში, როდესაც ასეთი ნაწილაკები შედარებით დიდია, გადაამუშავების პროცესი ხორციელდება ფაგოციტოზის გზით. უმაღლესი ცხოველების დიფერენცირებულ უჯრედებში ფაგოციტოზის უნარი გააჩნიათ მაცროფაგებს, რომლებიც შთანთქავენ და ანადგურებენ პაქტერიებს და ორგანიზმისათვის უცხო უჯრედებს. ხერხემლიანებს ფაგოციტოზის განსახორციელებლად განუვითარდათ შეცნობის უნარის მქონე უჯრედების სპეციალიზებული კლასი — ლიმფოციტები. ლიმფოციტები ფაგოციტებს არ წარმოადგენენ, მაგრამ მათთან კოოპერირებენ. ზოგიერთი ლიმფოციტი გამოიმუშავებს რა სპეციფიკურ ცილის მოლეკულებს — ანტისხეულებს — ამორჩევით უკავშირდება გარეგანი ატომების ჯგუფს უცხო ორგანიზმის ზედაპირზე (ანტისხეულების მრავალფეროვნება მიიღება დნმ-ის შემთხვევით ცვლილებების ხარჯზე, რომელიც ანტისხეულის სპეციფიკური უბნების კოდირებას აწარმოებენ). თითოეული ანტისხეულის მასინთეზირებუ-

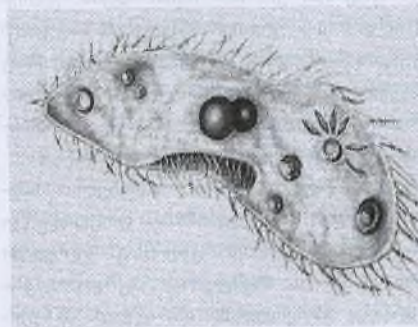
ლო უჯრედი გამრავლებისა და კლონის წარმოქმნის უნარით ხასიათდება. უჯრედები, რომლებიც გამოიმუშავენ ანტისხეულებს და ურთიერთქმედებენ საკუთარ მოლეკულებთან, ნაღვურდებიან ან ითრგუნებიან. ხოლო უჯრედები, რომლებიც გამოიმუშავენ ანტისხეულებს უცხო მოლეკულების მიმართ, სიცოცხლისუნარიანია და მრავლდება. ამრიგად, ინდივიდუალური ცხოველის იმუნური სისტემის განვითარება შექმნილი ცვლილებების შემდგომი გადარჩევით ხორციელდება.

გარდა ზემოთ აღნიშნულისა, ეუკარიოტებისათვის დამახასიათებელია სპეციფიკური სიგნალები, რომელიც აკავშირებს აღქმას მოქმედებასთან. როგორც წესი, აღნიშნული სიგნალები გადაეცემა ერთი უჯრედიდან მეორეზე (მაგ. უჯრედში მიმდინარე მეტაბოლიზმი რეგულირდება პორმონებით, რომლებიც სეკრეტირდება რა ერთი უჯრედის უჯრედებში, გადაადგილდება ქსოვილებში და იწვევს პასუხს უჯრედების სხვა უჯრედზე). აღნიშნულ პროცესს ეხატოროება დრო. გარდა ამისა, მრავალუჯრედიანი ორგანიზმებისათვის დამახასიათებელია სპეციფიკური სიგნალები, რომლებიც ნერვული უჯრედების საშუალებით ხორციელდება. ნერვული უჯრედის აგზნება იწვევს პრესინაფსური მემბრანიდან ნეირომედიატორის გამოთავისუფლებას, რომელიც სწრაფად აღწევს პოსტსინაფსურ მემბრანამდე. შედეგად ადგილი აქვს სიგნალის გადაცემას. ასეთი სასიგნალო მოწყობილობა მრავალუჯრედიანი ორგანიზმის საშუალებას აძლევს მოახდინოს სწრაფი რეაგირება ცვალებად გარემოზე და ზუსტად მოახდინოს სხეულის ერთმანეთისაგან დაშორებული ნაწილების კოორდინაცია.

თუ რამდენად რთულია ცალკეული ეუკარიოტული უჯრედის აგებულება, შეიძლება განვიხილოთ „პროტისტების“ (*Protista*) (სურ.1.6), და „დიდინიუმის“ (*Didinium*) მაგალითზე (სურ.1.7).

„პროტისტები“ დამოუკიდებლად მცხოვრები, თავისუფლად მოძრაი ერთუჯრედიანი ეუკარიოტებია, რომელთაც სხვადასხვა ფორმა და ქცევის უნარი გააჩნიათ (სურ.1.6).

პროტისტებს რთული აგებულება გააჩნიათ, რომელშიც ჩართულია ისეთი სტრუქტურები, როგორიცაა მგრძნობიარე ბუსუსები, ფოტორეცეპტორები, შოლტები, წამწამები, ფეხისმაგვარი გამოწარმები, პირის აპარატი, მსუსხავი ნემსები და კუმშვადი ბოჭკოების კუნთისმაგვარი კონები. ყველაფერი ეს მართებულია იმ პროტისტების უჯრედის მიმართ, რომლებსაც უმარტივესი ანუ „პირველი ცხოველები“ ეწოდათ. პროტისტებს, როგორც ეუკარიოტულ უჯრედებს, გააჩნიათ ბირთვი, დიდი რიბოსომა, მიტოქონდრია, ენდოპლაზმური ბადე და გოლჯის კომპლექსი. პროტისტების შრავალ სახეობას გააჩნია ქლოროფლასტებიც. პროტისტები იყოფიან მიტოზით, მეიოზით ან ორივე გზით. ისინი გადაადგილდებიან როგორც წამწამების, ასევე შოლტების საშუალებით. წამწამები ეხმარება მათ ხაკვების მოპოვებაშიც.



ა

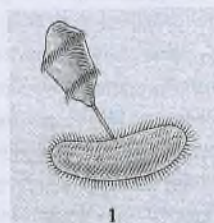


ბ

სურ.16. წაშწამიანი (ა) და შიფლიანი (ბ) პროთისტები [7]



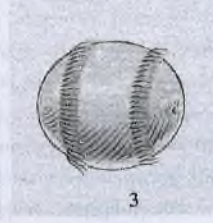
ა



1



2



3

ბ

სურ. 17. ა. დიფინიუმი [8]

ბ. დიფინიუმის ქცევის სქემატური გამოსახულება [9]

„დიდინიში“ – უმარტივესი მტაცებელია, გააჩნია 150 მკმ დიამეტრის მომრგვალებული სხეული, შემოსაზღვრულია წამწამის ორი რიგით (სურ.1.7.ა). წამწამები სინქრონულად მოძრაობენ და შესაბამისად სწრაფად ცურავენ. შეხედუბა რა მტაცებელი შესაბამის მსხვერპლს, უშვებს პარალიზებული უნარის მქონე მსუსხავებს (1), შემდგომ მსხვერპლს ემაგრება და ჭამს მას (2), შედეგად ამობრუნდება და ემსგავსება სავსე ბურთულას (3) (სურ.1.7.ბ).

ამ რთული ქცევის უდიდეს ნაწილს (ცურვას, პარალიზის უნარს, მსხვერპლის შთანთქმას) განაპირობებს ციტონონჩის სტრუქტურები, რომლითაც ამოფენილია პლაზმური მემბრანა. აღნიშნული ფენა შედგება მიკრომილაკების პარალელური კონებისაგან, რომლებიც წარმოქმნიან წამწამის გულს და განაპირობებენ წამწამის პულსაციის უნარს.

ამგვარად ეუკარიოტული უჯრედები პროკარიოტული უჯრედებისაგან განსხვავებით, გარდა ზომებისა, უფრო რთული ორგანიზაციით ხასიათდებიან, რაც ეუკარიოტული უჯრედების რთულ ფუნქციებს განაპირობებს (ცხრილი 1).

ცხრილი 1

პროკარიოტული და ეუკარიოტული უჯრედებისთვის დამახასიათებელი სტრუქტურული ორგანიზაცია

პროკარიოტები	ეუკარიოტები
წარმოდგენილია ერთეული უჯრედებით, თუმცა ღურჯ-მწვანე წყალმცენარეებს შეუძლიათ წარმოქმნან უჯრედების ჯაჭვი	წარმოდგენილია როგორც ერთეული უჯრედებით, ასევე მრავალუჯრედიანი ორგანიზმების სახით.
–	გააჩნიათ ბირთვი
–	გააჩნიათ ციტონონჩი
გააჩნიათ ერთი ქრომოსომა ქრომოსომა პირდაპირკავშირშია ციტოპლაზმასთან	გააჩნიათ ქრომოსომები, რომლებიც მოქცეულია მემბრანულ სტრუქტურაში - ბირთვში
–	გააჩნიათ მიტოქონდრია მცენარეულ და ცხოველურ უჯრედებს
–	გააჩნიათ ქლოროპლასტები მცენარეულ უჯრედებს

გააჩნიათ შცირე ზომის რიბოსომები (70S), რომელიც თავის მხრივ იყოფა 50 S და 30 S რიბოსომებად 50 S რიბოსომა თავის მხრივ იყოფა 23 S და 5 S რიბოსომებად. გააჩნია 31 სხედასხვა ცილა. 30 S იყოფა 16 S რიბოსომად და 21 სხედასხვა ცილად.	გააჩნიათ 80 S რიბოსომები, რომელიც თავის მხრივ იყოფა 60 S და 40 S რიბოსომებად 60 S რიბოსომა თავის მხრივ იყოფა 28 S 5,8S და 5 S რიბოსომებად. გააჩნია 45 სხედასხვა ცილა. 40 S იყოფა 18 S რიბოსომად და 30 სხედასხვა ცილად.
გააჩნიათ ძალიან შეზღუდული უნარი გამოვონ და შთანთქან მსხვილი მოლეკულები (უჯრედული კედლის არსებობის გამო)	ეუკარიოტული უჯრედების უმრავლესობას გააჩნია უნარი შთანთქანს და გადაამუშაოს ნებისმიერი გარეგანი შეჭრილი მიკროორგანიზმი და სხედასხვა ნივთიერების ნაწილაკები. გადაამუშავება ხორციელდება ფაგოციტოზის გზით (მაკროფაგები)
პროკარიოტებს (ბაქტერიებს) გააჩნიათ პლაზმიდა (1 ან მეტი)	-
გააჩნიათ ჩხირისმაგვარი გამონახარდები (ფიბრილები)	-
გააჩნიათ მეზოსომა	-
პროკარიოტები (ბაქტერიები) იყოფა მარტივი ბინალური გაყოფის გზით	იყოფა მიტოზის გზით
პირველ უჯრედში შთამომავლობითი ინფორმაცია ინახებოდა რნმ-ში, ხოლო ბაქტერიებში, როგორც პროკარიოტების წარმომადგენელში, ინფორმაცია ინახება დნმ-ში	თანამედროვე ეუკარიოტულ უჯრედებში არსებობს ნუკლეოტიდების ორივე ტიპი (დნმ, რნმ). დნმ გენეტიკური ინფორმაციის საცავია, რნმ წარმართავს ცილის სინთეზს, ასრულებს სტრუქტურულ როლს
-	ტრანსკრიფცია მიმდინარეობს ბირთვში ტრანსლაცია ციტოპლაზმაში
-	დამახასიათებელია სპეციალური სიგნალები, რომელიც აკავშირებს ადქმას მოქმედებასთან

ერთუჯრედიანი ორგანიზმებიდან მრავალუჯრედიანების წარმოქმნის შესაძლებლობები

ევოლუციის ადრეულ სტადიაზე ადგილი უნდა აქონოდა ერთუჯრედიანების კოლონიებად გაერთიანებას, რაც შესაძლებელი გახდებოდა მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ უჯრედების გაყოფის შედეგად შეიღუფლი უჯრედები არ დაშორდებოდნენ ერთმანეთს. განვიხილოთ აღნიშნული პროცესი მიქსობაქტერიების მაგალითზე, რომლებიც ნიადაგში ცხოვრობენ და იკვებებიან უხსნადი ორგანული ნივთიერებებით. ხდებენ რა მიქსობაქტერიები ორგანულ ნივთიერებებს (სპეციალური ფერმენტების სეკრეციის შედეგად), წარმოქმნიან ფაშარ კოლონიებს, სადაც ცალკეული უჯრედების მიერ გამოყოფილი ფერმენტები გროვდება, ამგვარად მიქსობაქტერიები ზრდიან კვების ეფექტურობას. საკვები ნივთიერებების მარაგის ამოწურვის შემთხვევაში უჯრედები განიცდიან აგრესიას და წარმოქმნიან ნაყოფსხეულს, რომლებშიც ბაქტერიები დიფერენცირდებიან სპორებად, რაც განაპირობებს მათ გადარჩენას განსაკუთრებით მკაცრ პირობებში. ხელსაყრელ პირობებში ნაყოფსხეულის სპორები ღვიფდება და წარმოიქმნება ბაქტერიების ახალი გროვა. თითოეულ კოლონიაში ცალკეული უჯრედები ერთმანეთთან დაკავშირებულია ციტოპლაზმური ხიდაკებით. შოღტების დახმარებით კი მთელი კოლონია მოძრაობს. კოლონიებში ადგილი აქვს შრომის გარკვეულ განაწილებასაც. თვითწარმოქმნაზე პასუხისმგებელია უჯრედების მცირე რაოდენობა, რომლებიც ახალი კოლონიების წინამორბედები არიან. დანარჩენი უჯრედები კი დამოკიდებული არიან ერთმანეთზე და არ შეუძლიათ დამოუკიდებლად არსებობა. დაშლილი კოლონია იღუპება.

ამგვარად, ქვემოთ მრავალუჯრედიანი ორგანიზმების უჯრედები წარმოიქმნა ერთადერთი – უჯრედი წინამორბედის გაყოფის შედეგად. შემდგომ ევოლუციური განვითარების პროცესში ზოგიერთმა უჯრედმა განიცადა რა დიფერენცირება, შედეგად დაიწყო განსხვავება სტრუქტურაში, მეტაბოლიზმსა და ფუნქციაში. ცვლილებები წარიმართა მეზობელი უჯრედებიდან წამოსული სიგნალების პასუხად. უჯრედების საბოლოო თვისებებს განაპირობებდა არა მარტო ის გარემოცვა, რომელშიც ისინი აღმოჩნდნენ, არამედ ორგანიზმის განვითარების პროცესში მოქმედი ქვემოთ ხსენებულების ერთობლიობა. ამგვარად, ევოლუციის პროცესში ჩამოყალიბდა, განვითარდა და დაიხვეწა უჯრედი და მასში მიმდინარე პროცესები. ორგანიზმები თანდათანობით გართულდა.

გარდაუდოა, რომ დღევანდელ მრავალუჯრედიან ორგანიზმებს გააჩნიათ სპეციალიზებული უჯრედები, რომლებიც პირველყოფილი უჯრედებიდან იღებენ

საწყისს და რომლებსაც სასქესო ან ჩანასახოვან უჯრედებს უწოდებენ. მათზეა დამოკიდებული სახეობების გამრავლება. გარდა ამისა, ცნობილია, რომ უმაღლეს ცხოველებში არსებული უჯრედული სისტემებიდან ორმა მიიღწია განვითარების უმაღლეს დონეს. ესენია: ხერხემლიანთა იმუნური და ნერვული სისტემები.

ამგვარად, მრავალუჯრედიანი ორგანიზმების ევოლუციური განვითარების რთულ გზაზე პირველყოფილი პრიმიტიული დიფერენცირებული უჯრედებ, გარდა ეპითელიალური უჯრედებისა, უნდა ყოფილიყო ასევე ნერვული, კუნთოვანი და შემაერთებელქსოვილოვანი უჯრედები, ხოლო უმაღლეს ცხოველებში განვითარების უმაღლეს დონედ ითვლება იმუნური და ნერვული უჯრედები.

გამომცემული ლიტერატურა

- 1.1. К. Свенсон, П. Уэбстер. «Клетка». Изд. Мир. М 1980г.
- 1.2. Б. Альберте, Д. Брей и др. «Молекулярная биология клетки» Изд. Мир. М 1986г.
- 1.3. რ. სოლომონია „ბიოქიმია“, 2000, თბილისი
- 1.4. Д. Тейлор, Н. Грин, У. Стаут, «Биология» М. Мир. 2001г.
- 1.5. Э. Рис, М. Стернберг. «Введение в молекулярную биологию». От клеток к атомам. Изд. Мир. 2002г

გამომცემული ილუსტრაციების ლიტერატურა

- 1.1. <http://www.cultinfo.ru/fulltext/1/001/008/pictures/001/290555623.jpg>
- 1.2. Грин Н., Стаут У., Тейлор Д. // Биология// Изд. Мир, 1990
- 1.3. <http://www.ict-science-to-society.org/Pathogenomics/Bacteria.htm>
- 1.4. <http://www.fz-borstel.de/en/research/icb/ci/index.htm>
- 1.5. www.darwin.museum.ru/dino/be_dino/zeml_kari.htm
- 1.6. http://www.microbiologytext.com/index.php?module=Book&func=toc&book_id=4
- 1.7. <http://students.ncwc.edu/bio101/protista/>
- 1.8. <http://www.repubblica.it/2006/05/gallerie/scienzaetecnologia>
- 1.9. <http://www.dkimages.com/discover/DKIMAGES/Discover/Home/Plants/Fungi-Monera-Protista/Protozoa/Ciliates/Didinium/Didinium-2.html>

ცოცხალი ორბანიზმების ბიოლოგიური ძვრადობის მექანიზმები

- ბიოლოგიური ძვრადობა
- ბიოლოგიური ძვრადობის მექანიზმები არაკუნთოვან უჯრედებში
(წამწამებით, შოლტებით მოძრაობა)
- ციტოპლაზმური ძვრადობა მცენარეებში
- ბიოლოგიური ძვრადობის მექანიზმი კუნთოვან უჯრედებში
(კუნთები, მათი კლასიფიკაცია)
- კუნთის ბოჭკოს (მიოფიბრილების) სტრუქტურა
- კუნთის შეკუმშვის მექანიზმი (აქტო-მიოზინური კომპლექსი)

• • • • • • • • •

ბიოლოგიური ძვრადობა

ცნობილია, რომ გამომუშავებული ენერგია შენახულია როგორც ატფ-ის სახით, ასევე სხვადასხვა ენერგიით მდიდარ ფოსფატურ კავშირებში. თვლიან, რომ აღნიშნული ენერგია იხარჯება არა მარტო ქიმიურ გარდაქმნებზე, არამედ უჯრედის მიერ შესრულებულ მექანიკურ მუშაობაზეც. მექანიკური მუშაობის სხვადასხვა ფორმებიდან მნიშვნელოვანია უჯრედის ძვრადობა, რომელიც უჯრედის აქტიურობაზე მიუთითებს. უჯრედის ძვრადობა არაა აუცილებელი გამოხატული იყოს პროტოპლაზმის მნიშვნელოვანი გადაადგილებით. სრულიად საკმარისია ძვრადო-

ბას აღვილი პქონდეს პროტოპლასმის შიგნით, რომელსაც უჯრედის გარეგანი კონტურების ცვლილება მოჰყვება. უჯრედის ძვრადობა შედგება ფსევდოპოდების (ცრუ ფეხები) წარმოქმნაშიც, რის შედეგადაც უჯრედი გადაადგილდება სივრცეში. ესაა მოძრაობის მარტივი, პრიმიტიული ფორმა და მას ამებოიდურ მოძრაობას უწოდებენ.

ცხოველური და მცენარული უჯრედების ძვრადობითი აქტიურობა მრავალფეროვანია. არსებენ: პასიურ მოძრაობას (სისხლძარღვებში სისხლის გადაადგილება), მოძრაობა უჯრედული კედლის გაჯირჯეების შედეგად, მოძრაობები უჯრედული დაბაბულობისა და კუთრი წონის ცვლილების შედეგად, მოძრაობა გამომყოფი სისტემის ცხოველქმედების შედეგად (დიატომებისა და დესმიდური წყალმცენარეების სრიალი სუბსტრატზე), მოძრაობა ზრდის შედეგად, მოძრაობა სხეულის შეკუმშვისა და გაფართოების შედეგად (ამებოიდური, კუნთოვანი, მოციმციმე მოძრაობები). აღნიშნულ კლასიფიკაციას შეიძლება დაემატოს მორფოგენეტიკური მოძრაობები, აგრეთვე უჯრედისა და მისი ორგანოების სპეციფიკური მოძრაობები.

უჯრედული ძვრადობის ყველა სახეობის კლასიფიკაცია ხდება იმისდა მიხედვით, თუ რა განაპირობებს უჯრედის ძვრადობას - მიკროფილაქენტები თუ მიკრომილაკები.

ამჟამად მოქმედი თეორიებიდან, რომელიც მეტ-ნაკლებად ხსნის ძვრადობით აქტივობას, მნიშვნელოვანია კუნთის შეკუმშვის აქტო-მიოზინური თეორია.

ბიოლოგიური ძვრადობის მექანიზმები არაკუნთოვან უჯრედებში

(წამყვანებით, შოლტებით მოძრაობა)

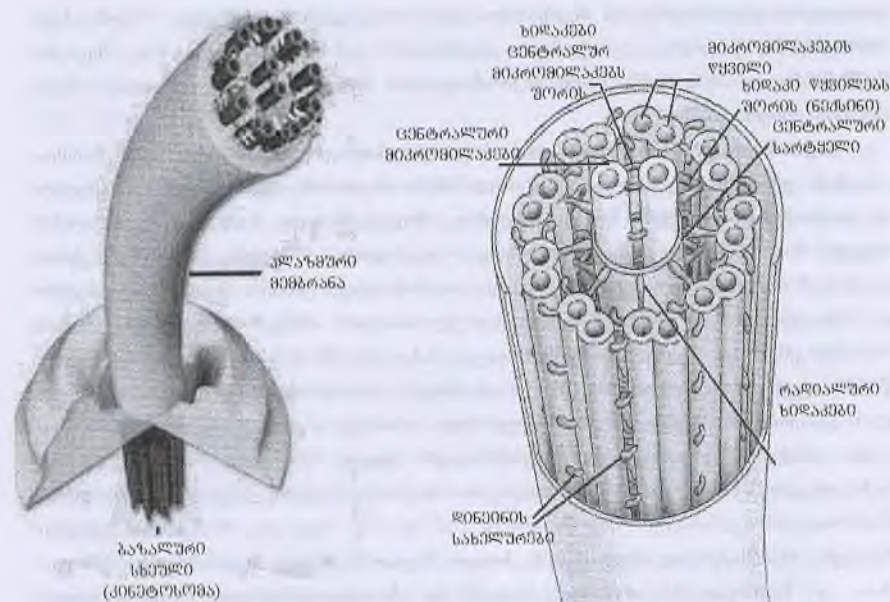
ბიოლოგიური ძვრადობა არაკუნთოვან უჯრედებში უჯრედის მინიატურული, დიფერენცირებული გამონაზარდების (შოლტებისა და წამყვანების) საშუალებით ხორციელდება ამ კუმშვადი ძაფების ზომა და რიცხვი სხვადასხვაა იმ შემთხვევაში, თუ აღნიშნული გამონაზარდები იშვიათია და გრძელია, მათ შოლტებს უწოდებენ. მრავალრიცხოვან მოკლე გამონაზარდებს კი წამყვანებს უწოდებენ.

ეუკარიოტული უჯრედების წამყვანებისა და შოლტების ძირითად მამოძრავებელ ელემენტს *აქსონებს* წარმოადგენს. აქსონების დამახასიათებელ სტრუქტურას მიკრომილაკები წარმოადგენს, რომლებიც შემოსაზღვრულია მემბრანით და რომე-

ლიც უჯრედის პლაზმური მემბრანის გაგრძელებას წარმოადგენს. ეუკარიოტული უჯრედების ციტოპლაზმაში მიკრომილაკები ასრულებენ გადაამწვევტ როლს ისეთ პროცესებში, როგორცაა მიტოზური თითისტარა და ენდოციტოზი. რაც შეეხება წამწამებსა და შოლტებს, მათი მიკრომილაკები ჰონაწილეობენ უჯრედების მოძრაობის გენერაციაში.

მიკრომილაკები (მიკროტუბულები) გრძელ მილაკოვან სტრუქტურებს წარმოადგენენ. უმეტესი უჯრედების ციტოპლაზმაში მიკრომილაკების სიგრძე რამდენიმე მიკრომეტრს აღწევს, მაშინ, როდესაც შოლტებსა და წამწამებში ვარირებს ათეულ მიკრომეტრამდე, ხოლო ნერვული უჯრედის აქსონებში მიკრომილაკების სიგრძე რამდენიმე მილიმეტრია. ჯოგულ მიკრომილაკს გააჩნია მუდმივი დიამეტრი და შედგება გლობულარული ცილა ტუბულინისაგან. არჩევენ α და β ტუბულინის მონომერებს. რაც შეეხება დიამეტრს (მოლეკ. მასა 110 000–120 000), ეს უკანასკნელი წარმოადგენს პეტროლიუმის (მმ). მიკრომილაკი წარმოადგენს ცილინდრს, რომლის გარეთა დიამეტრი ~ 24 ნმ, ხოლო შიდა დიამეტრი კი ~ 15 ნმ. აქსონების კვეთაში არჩევენ მიკრომილაკების ცენტრალურ წვეილს (სურ.2.1), რომელიც შემოსაზღვრულია 9 წვეილი მიკრომილაკით. მიკრომილაკების წვეილში ერთ-ერთი წარმოადგენს კლასიკურ მიკრომილაკს ("ა" ტიპის მილაკი), რომელთა კვლევი შედგება 13 პროტოფილამენტისაგან, ხოლო წვეილში მეორე მიკრომილაკი "ბ" ტიპისაა და წარმოადგენს არასრულ მილაკს 10 პროტოფილამენტით, რომლის გული არ ქმნის ნაკეტილ სივრცეს, ორი ცენტრალური ("ა" ტიპის) მიკრომილაკის ახლოს განლაგებულია ცენტრალური ცილოვანი ხარტყელი, ხოლო ცოტა მოშორებით მიკრომილაკების 9 წვეილი. აქსონებში არჩევენ 2 ტიპის მუდმივ ხიდაკს: ხიდაკები წვეილებს შორის (აგებულია ცილა - ნექსინისაგან), რომელიც აერთიანებს წვეილის "ა" ტიპის მილაკს მეზობელი წვეილის "ბ" ტიპის მილაკთან და რადიალური ხიდაკები, რომელიც აკავშირებს თითოეულ წვეილს ცენტრალურ ცილოვან ხარტყელთან. თითოეული წვეილის "ა" ტიპის მილაკზე გარკვეული თანმიმდევრობით განლაგებულია ცილა დინეინი, რომელიც გარკვეულ პირობებში დინეინური ხახელურების საშუალებით იწვევს მილაკების გადაადგილებას მეზობელი მილაკების გასწვრივ. ადგილი აქვს მილაკების სრიალს, რაც იწვევს იმ ძალების გენერირებას, რომელიც წამწამებისა და შოლტების მოძრაობას განაპირობებს.

შოლტები ზედაპირული სტრუქტურებია, რომლებიც მრავალ პროკარიოტულ და ეუკარიოტულ უჯრედში გვხვდება. მრავალუჯრედიან ორგანიზმებს შორის შოლტებით გადაადგილების უნარი გააჩნიათ სპერმატოზოიდებს. ბაქტერიების დიდი უმრავლესობის გადაადგილების შესაძლო აპარატს შოლტები წარმოადგენენ. გამონაკლისს წარმოადგენს ბაქტერიების ის მცირე სახეობა, რომელშიც პლაზმო-

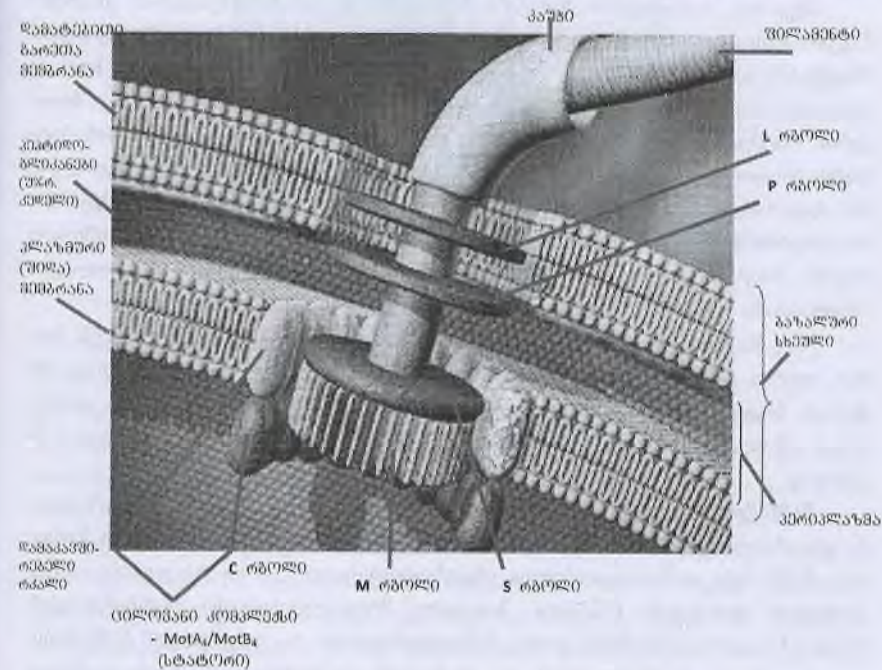


**სურ.2.1 წამწამებისა და შოლტების სტრუქტურის
სქემატური გამოსახულება [1] [2]**

ლემის ძერადობა გაყოფის პროცესში ორი შეიღებული ორგანიზმის ფორმირებას იწვევს. პროკარიოტული და ეუკარიოტული უჯრედების შოლტები მკვეთრად განსხვავდებიან ერთმანეთისაგან. პროკარიოტული უჯრედების (ბაქტერიების) შოლტის სისქე ~10-20ნმ, ხოლო სიგრძე ~3-15 მკმ-ია. ბაქტერიის შოლტები შედგება 3 სუბსტრატისაგან: ფილამენტის, კაუჭისა და ბაზალური სხეულისაგან (სურ. 2.2). ფილამენტი (ფიბრილი) ცილოვანი ძაფია, შედგება ცილა ფლაგელინისაგან. კაუჭი წარმოადგენს ცილოვან წარმონაქმნს (თუმცა არ შედგება ცილა ფლაგელინი-საგან). კაუჭი უფრო სქელია, ვიდრე ფილამენტი. ბაზალური სხეული (ტრანსმემბრანული ძრავა) წარმოადგენს რამდენიმე რგოლისაგან შემდგარ სისტემას. იმყოფება პლაზმურ მემბრანაში და ბაქტერიის უჯრედულ კედელში. ორი შიდა რგოლი - M და S - წარმოადგენს აუცილებელ რგოლებს, სადაც M რგოლი იმყოფება პლაზმურ (შიდა) მემბრანაში, ხოლო S რგოლი კი გრამუარყოფითი ბაქტერიის

შემთხვევაში იმყოფება პერიპლაზმაში. გრამდადებითი ბაქტერიის შემთხვევაში S რგოლი კი იმყოფება პეპტიდოგლიკანურ ფენაში. გრამუარყოფითი ბაქტერიების შემთხვევაში M და S რგოლების გარდა გვხვდება P და L რგოლებიც, რომლებიც განლაგებული არიან პეპტიდოგლიკანურ ფენასა და გარეთა მემბრანაში. P და L რგოლები უძრავი არიან და მხოლოდ ძრავის მომართვაში იღებენ მონაწილეობას. MS რგოლის გარშემო განლაგებულია ცილოვანი კომპლექსი MotA4/MotB4 (სტატორი) (სურ. 2.2).

ბაზალური სხეულის მუშაობის ზუსტი მექანიზმი ჯერჯერობით უცნობია, თუმცა მეცნიერების უმეტესობა თვლის, რომ პერიპლაზმიდან ან გარე არედან მიწოდებული პროტონები ცილოვან კომპლექსში (ოტ 4/ოტ 4) იწვევენ აღნიშნული ცილების კონფორმაციულ ცვლილებას, რაც თავის მხრივ (ელექტროსტატიკური



სურ. 2.2 გრამუარყოფითი ბაქტერიის შოლტის სტრუქტურული გამოსახულება [3]

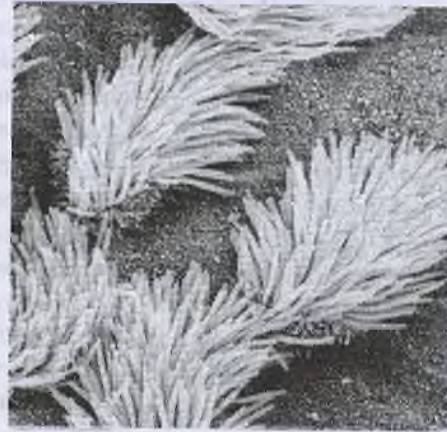
ურთიერთქმედების ან პირდაპირი მოქმედების შედეგად) განაპირობებს MS რგოლების შემობრუნებას. MS რგოლების შემობრუნება თავის მხრივ იწვევს ცილოვანი კომპლექსის შემობრუნებას და ამ უკანასკნელის საწყის კონფორმაციულ მდგომარეობაში დაბრუნებას, გამოდევნის რა პროტონებს ციტოზოლში. ცნობილია, რომ *E.coli* შემთხვევაში შოლტის ერთი შემობრუნება ითხოვს ~1000 პროტონის გადაადგილებას. ამგვარად, ბაზალური სხეული ბრუნავს რა პროტონების კონცენტრაციული გრადიენტის თანაობისას ან, იშვიათ შემთხვევაში, Na⁺-ის იონების თანაობისას (ეიბრიო გვარის ზოგიერთი წარმომადგენელი, ზოგიერთი ზღვის ბაქტერია (*Acetobacterium woodii*), გარდაქმნის ქიმიურ ენერგიას მუშაობაში. აღნიშნული ბრუნვა ხორციელდება 100 ბრ/წმ სიჩქარით, მაშინ, როცა მიმართულება შეიძლება შეიცვალოს 0,1 წმ-ზე ნაკლებ დროში.

ამგვარად, ბაქტერიების შოლტები ბაზალური სხეულის საშუალებით ემაგრება ბაქტერიების პლაზმურ მემბრანას და უჯრედის კედელს და იწვება ბაქტერიების შოლტების აპარატის მოძრაობის რეგულაცია, რომელიც სხვადასხვა სახით ხორციელდება: პირველად აღგილი აქვს მემბრანის თანმიმდევრულ შეკუმშვას, რაც შოლტების რიტმულ, თანმიმდევრულ შეკუმშვას იწვევს. გარდა ამისა, ბაქტერიების მატრიქსს (როგორც კოლოიდურ სისტემას) შეუძლია შეცვალოს როგორც პროტოპლაზმის მდგომარეობა (ზოლის-გელის მდგომარეობაში გადასვლა), ასევე პროტოპლაზმაში იონების შემცველობა შესაბამისად იცვლება წნევა პლაზმოლემაზე. აღნიშნული ძალის არსებობა საკმარისია იმისათვის, რომ მემბრანა შეიკუმშოს და შოლტები მოძრაობაში მოვიდეს. შედეგად აღგილი აქვს მემბრანის რიტმულ შეკუმშვას.

რაც შეეხება ეუკარიოტულ უჯრედებს, მათი შოლტების სისქე - 2006მ, ხოლო სიგრძე -200 მკმ. ეუკარიოტული უჯრედების შოლტები დამოუკიდებლად იხრებიან მთელ სიგრძეზე. ეუკარიოტებს გააჩნიათ წამწამებიც, რომლებიც აგებულებით შოლტების იდეენტურები არიან, თუმცა წამწამები შოლტებზე მოკლეა (~10 მკმ-მდე).

წამწამები - ესაა თხელი, მრავალრიცხოვანი, მოკლე (1-5 მკმ) გამოწარმებული ეუკარიოტული უჯრედების ზედაპირზე. მათი დიამეტრი -0,1-0,6 მკმ-მდე მერყეობს. წამწამები დამახასიათებელია ინფუზორიებისათვის. მათი რაოდენობა ინფუზორიების უჯრედებზე 10-22-მდეა. ზოგიერთი მრავალუჯრედიანი უხერხემლოების მთელი სხეული (წამწამიანი ჭიები, ნაწლავდრეიანები და ღრუბელები) წამწამებითაა დაფარული. ხერხემლიანებს და ადამიანებს უჯრედები წამწამებით გააჩნიათ მხოლოდ ზოგიერთ ადგილებში - სასუნთქი გზების ეპითელიუმში, ეგსტახის მილი, სათესლე სადინარები, საკერცხის მილები და საშვილოსნო (ხურ 2.3). წამწამებს იგივე ულტრასტრუქტურა გააჩნიათ, რაც შოლტებს (ხურ 2.1).

წამწამების და შოლტების ძვრადობის ასახსნელად მოწოდებულ იქნა მოდელი, რომელიც მილაკების სრიალის პრინციპზეა აგებული. როგორც ზემოთ უკვე აღვნიშნეთ ცენტრალური მიკრომილაკები ("ა" ტიპის), 9 წვეილი მიკრომილაკი და თვით მიკრომილაკების წვეილები ერთმანეთთან დაკავშირებულია სხვადასხვა ტი-



სურ.23 ადამიანის ფილტვის ტრაქეაზე არსებული წამწამების სკანირებადი ელექტრონული სურათი [4]

პის ხიდაკებით. გარდა ამისა, მიკრომილაკების წვეილის ერთ-ერთი მილაკი ("ა" ტიპის მილაკი) აგებულია ცილა დინეინით (აღნიშნული ცილა წარმოადგენს Ca^{2+} და Mg^{2+} დამოკიდებულ ატფ-აზას, რომლის მოლეკულური მასა 300 000 – 400 000-მდე მერვეობს და შეუძლია იმყოფებოდეს სულ მცირე ორ კომფორმაციულ მდგომარეობაში). რომელიც თავის მხრივ დაკავშირებულია "ბ" ტიპის მილაკთან დინეინური "სახელურით". ცნობილია ისიც, რომ მეზობელ მილაკთან დაკავშირების შემთხვევაში ცილა დინეინი იმყოფება ერთ რომელიმე კონკრეტულ კომფორმაციულ მდგომარეობაში. შემდგომ ეტაპზე ატფ-ის პიდროლიზი იწვევს აღნიშნული ცილის შემდგომ კომფორმაციულ ცვლილებას, რომელიც მილაკებში დინეინური „სახელურების“ მოძრაობის ფონზე მიმდინარეობს. „სახელურების“ ხარჯზე მილაკები გადაადგილდებიან მეზობელი მილაკების გასწვრივ და ადგილი აქვს ამ უკანასკნელთა სრიალს მეორის მიმართ, თუ სრიალი წარმართება აქსონემის მხო-

ლოდ ერთ მხარეზე, მაშინ წამწამი იღუნება და იწეება თხევად არეში უჯრედის ერთმხრივმართული მოძრაობა.

ამგვარად, მიუხედავად იმისა, რომ წამწამებსა და შოლტებს ერთნაირი ულტრასტრუქტურა და მოლეკულური საფუძველი გააჩნიათ, ისინი განსხვავდებიან მოძრაობის ხასიათით, რამეთუ წამწამები დარტყმით მოძრაობებს ასრულებენ, ხოლო შოლტების მოძრაობა ტალღისებურია.

რაც შეეხება მიკროფილამენტებს, ამ უკანასკნელის საშუალებით ხორციელდება ამეობიფური ძვრადობა. იგი უჯრედული ძვრადობის ერთ-ერთ სახეობას წარმოადგენს. მიკროფილამენტები ძაფისმაგვარი ორგანოებია, რომელთა დიამეტრი 56მ-ია. გვხვდება ეუკარიოტული უჯრედების უმეტეს შემთხვევაში. ისინი წარმოადგენენ გლობულარული ცილის აქტინის პოლიმერებს (მოლეკულური მასა 43 000). განლაგებული არიან ციტოპლაზმაში მოუწყვსრიგებლად ან ქმნიან ფიბრილარულ კონებს. ძუძუმწოვრებში უმეტესი უჯრედების მიკროფილამენტების კონები ყალიბდება ინტერფაზის დროს. მიტოზის დროს მრავალრიცხოვანი მიკროფილამენტები შეიქმნევა იმ ზონაში, სადაც ადგილი აქვს უჯრედის გაყოფას შეიღუულ უჯრედებად. იქ მიკროფილამენტები ქმნიან ე.წ. კუმშვად რგოლებს. არაკუნთოვანი უჯრედები, გარდა აქტინისა, შეიცავენ ასევე ცილა მიოზინს. ვარაუდობენ, რომ ცილა მიოზინისა და აქტინის მოქმედებას საფუძვლად უდევს იგივე მექანიზმი, რაც კუნთის შეკუმშვის შემთხვევაში.

ციტოპლაზმური ძვრადობა მცენარეულში

უჯრედული მეტაბოლიზმისათვის აუცილებელია, რომ მეტაბოლიზმის სუბსტრატებს, შუალედურ პროდუქტებს, კოფაქტორებსა და სასიგნალო მოლეკულებს გააჩნდეთ უჯრედის ერთი ნაწილიდან მეორეში გადაადგილების უნარი. მცენარეული უჯრედის შესწავლამ უჩვენა, რომ, რაც უფრო დიდია უჯრედი, მით უფრო აქტიურად მოძრაობს მისი ციტოპლაზმა. მცირე ზომის უჯრედები ხასიათდებიან ორგანოების ნახტომისებური გადაადგილებით – ხალტაციებით (ლათ. სიტყვიდან Saltare – ცეკვა, ხტომა). უფრო დიდი ზომის უჯრედებში გადაადგილება მიმართულ ხასიათს ატარებს. უჯრედებში, სადაც ციტოპლაზმა გიგანტური ცენტრალური ვაკუოლის გარშემო ქმნის თხელ შრეს, ადგილი აქვს ციტოპლაზმის თითქმის უწყვეტ წრიულ მოძრაობას (წამში რამდენიმე მიკრომეტრის სიჩქარით). ციტოპლაზმური ძვრადობის ყველა ეს ფორმა უზრუნველყოფს ნივთიერებათა როგორც შიდა-უჯრედულ, ასევე უჯრედშორის ტრანსპორტს.

უმაღლეს მცენარეებში ციტოპლაზმის ორიენტირებული ძვრადობა დაკავშირებულია აქტინის ფილამენტებთან. უფრო სრულყოფილად ციტოპლაზმური ძვრადობა შესწავლილია გიგანტური უჯრედების მქონე წყალმცენარეებში. ამ უკანასკნელებში მკაფიოდია გამოხატული ციტოპლაზმის ძვრადობითი აქტიურობა, რასაც აქტინსა და მიოზინს შორის ურთიერთქმედება უზრუნველყოფს ციტოპლაზმა მოძრაობს ეოველტის ერთი მიმართულებით - 75 მკმ/წამში სიჩქარით. მასში წარმოქმნილი ჭიმები ადვილად იხვევა სპირალად და თავისი გრძელი ძაფებით მთელ უჯრედს მოიცავს, შედეგად უწყვეტი ბრუნვის დროს ეკავშირებს შიდა მეგმრანულ სისტემებს, მიტოქონდრიებს და უჯრედის ბირთვს. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ციტოპლაზმის კორტიკალური შრე (რომელიც ქლოროპლასტებს მოიცავს) განლაგებულია მეზობელი ციტოპლაზმის ძვრადობის პარალელურად. ქლოროპლასტების შრის ქვეშ არჩევენ - 0,2 მკმ სისქის წვრილ ფიბრილებს, რომლებიც შედგებიან აქტინის ფილამენტების კონებისაგან და მოძრაობენ ერთი მიმართულებით. აქტინის ფილამენტების გადაადგილება მიოზინური ფილამენტების გასწვრივ უჯრედში ქმნის ციტოპლაზმის მიმართულ ძვრადობას. არ არის გამორიცხული, რომ ციტოპლაზმის მოძრაოი ორგანოები მიმაგრებულია აქტინის ფილამენტებთან არა პირდაპირ, არამედ მიოზინის მოლეკულების საშუალებით, რომელიც იყენებს რა ატფ პიდროლიზის შედეგად გამოყოფილ ენერგიას, სრიალებს აქტინური ფილამენტების გასწვრივ და თან წარიტაცებს ორგანოებს. მცენარეულ უჯრედებში ციტონონის ს/ს ნაწილები შესაძლოა მოძრაობდეს ადგილობრივი ზემოქმედების საპასუხოდაც.

ცნობილია, რომ მცენარეულ უჯრედებს აქვთ უნარი სინათლის ინტენსიობის და მიმართულების ცვლილების მიხედვით შეცვალოს ქლოროპლასტების განლაგება. დაბალი განათების პირობებში ქლოროპლასტები განლაგდებიან მონოშრის სახით დაცემული სინათლის სხივის პერპენდიკულარულად, რაც აძლევს მათ საშუალებას შთანთქონ სინათლის მაქსიმალური ენერგია. კაშკაშა სინათლეზე ქლოროპლასტები მიგრირებენ და განლაგდებიან უჯრედული კედლის გასწვრივ, დაცემული სინათლის სხივის პარალელურად, რითაც ამცირებენ სინათლის მოქმედების ეფექტს, ე.ი. ადგილი აქვს დაცვით რეაქციას. აღნიშნული მოძრაობა სრულყოფილადია შესწავლილი წყალმცენარეთა ორ წარმომადგენელზე: *Vaucheria* და *Mougeotia*.

Vaucheria - ძაფისებრი წყალმცენარეა, დიდი ზომის ქლოროპლასტების შემცველი უჯრედების მცირე მონაკვეთების განათების შემთხვევაშიც კი ადგილი აქვს ქლოროპლასტების გადაადგილებას განათებული უბნიდან. მიგრაცია იწყება

10 წუთის შემდეგ და მიმდინარეობს განათებულ ნაწილში აქტიური ფილამენტების ბადის წარმოქმნით.

Mangeotia - თითოეული ცილინდრული უჯრედი შედგება მხოლოდ ერთ ბრტყელი ქლოროპლასტისაგან. ქლოროპლასტი განათების პირობების ცვლილების დროს იცვლის თავის მიმართულებას, შესაბამისად იღებს დაცემული სინათლის სხივის პარალელურ ან პერპენდიკულარულ მდებარეობას. ამ შემთხვევაში ფოტორეცეპტორული მოლეკულის როლს ასრულებს ფიტოქრომი, რომელიც მოთავსებულია პლაზმურ მემბრანაზე ან მასთან ახლოს. ფიტოქრომზე სინათლის მოქმედება განაპირობებს უჯრედის მიერ Ca^{2+} იონების შთანთქმას, რაც ააქტივებს მექანიზმს, რომელიც პასუხისმგებელია ქლოროპლასტების შემობრუნებაზე.

ამგვარად, მსგავსი მაგალითები ადასტურებენ, რომ მცენარეთა უჯრედების ციტონონხი სპეციფიკურად რეაგირებს გარე სტიმულებზე, უფრო მეტიც, ციტონონხის ს/ს ნაწილები ერთსა და იმავე უჯრედში შესაძლოა რეაგირებდნენ ერთმანეთისაგან დამოუკიდებლად. ასეთი მგრძნობიარე ციტონონხი განსაკუთრებით საჭიროა მცენარეული უჯრედისათვის, რომელსაც ხისტი უჯრედული კედლის გამო არ შეუძლია მოძრაობა.

ბიოლოგიური კვლევის მიმართებით კუნთოვან უჯრედებში

(კუნთები, მათი კლასიფიკაცია)

მოძრაობა ცოცხალი სისტემის ერთ-ერთი მახასიათებელია, რაც ნივთიერებათა ცვლასა და ორგანიზმის კოორდინირებულ მოძრაობაში ვლინდება. ცხოველის და ადამიანის სიცოცხლისუნარიანობა დაკავშირებულია მექანიკურ მოძრაობასთან, რომელიც კუნთის საშუალებით ხორციელდება. მოძრაობა შეკუმშვისა და მოდუნების კოორდინირებული შეჯერების პროცესია.

კუნთის ქვეშ იკუთვნის მრავალუჯრედიანი ცხოველური ორგანიზმების ისეთი წარმონაქმნები, რომლებიც შინაგანი თუ გარეგანი ფაქტორების ზემოქმედებას შეკუმშვით უპასუხებენ და რომლის დროსაც მექანიკური ენერგია წარმოიქმნება. შეკუმშვის პროცესი ორი ფაზისაგან შედგება: კუნთის დამოკლების ანუ შეკუმშვის და დაგრძელების ანუ მოდუნების ფაზებისაგან. განვითარების თანამედროვე ეტაპზე ხერხემლიანი ცხოველების კუნთოვანი ქსოვიდი შეიძლება ორ დიდ ჯგუფად დავყოთ. ერთ ჯგუფში გაერთიანებულია კუნთები, რომლებიც ემსახურებიან მთელი ორგანიზმის მიერ გარკვეული მდგომარეობის ანუ პოზის მიღება-შე-

ნარჩუნებას. ამ ჯგუფის ყველა კუნთი ჩონჩხის ნაწილებს (ძვლებს ან ხრტილს) ემაგრება და ამიტომაც მათ ჩონჩხის კუნთებს ანუ სომატურ მუსკულატურას უწოდებენ. მეორე ჯგუფში გაერთიანებულია ის კუნთები, რომლებიც მოთავსებული არიან შინაგანი ორგანოების (საჭმლის მომნელებელი მილის, სისხლძარღვების, ფილტვების, საპერო გზების, შარდის ბუშტის, შარდსაწვეთის) კედლებში და მათ მოძრაობას განაპირობებენ. ეს კუნთები შინაგან ორგანოთა კუნთების ანუ ვისცერალური მუსკულატურის სახელწოდებითაა ცნობილი. (მათ გლუვ ან უნებლევ კუნთებსაც უწოდებენ). განსაკუთრებულ ჯგუფს ქმნის გულის, შარდსადინარის ხვინჭტერისა და საულაპაეის ზედა მესამედის კუნთები, მათ შუალედური მდგომარეობა უკავიათ ჩონჩხისა და შინაგან ორგანოთა კუნთებს შორის.

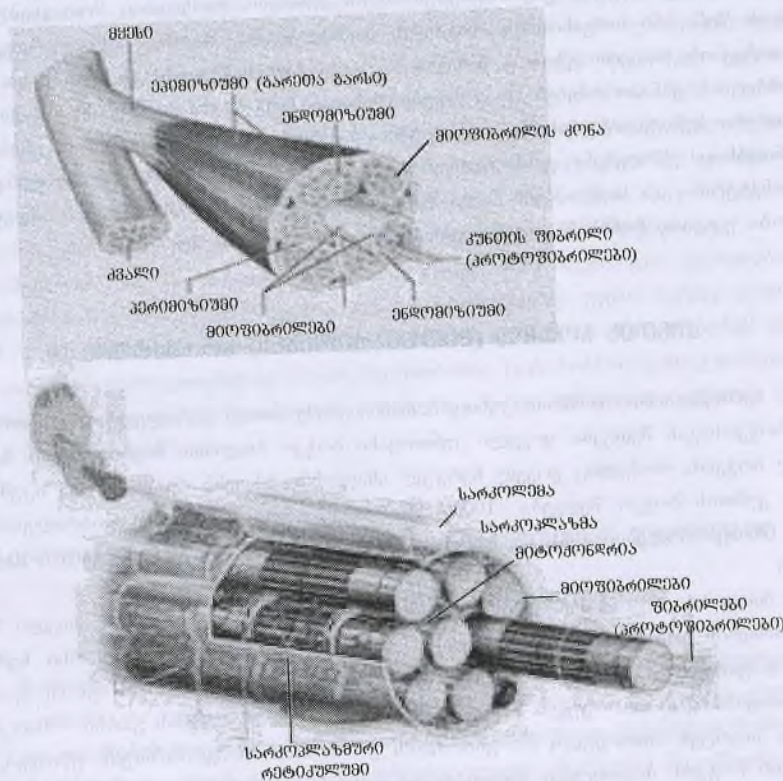
კუნთის ბოჭკოს (მიოფიბრილების) სტრუქტურა

ხერხემლიანთა ჩონჩხის კუნთები რამოდენიმე ათასი პარალელური კუნთოვანი ბოჭკოსაგან შედგება. ყოველი კუნთოვანი ბოჭკო ბოლოთი მიერთებულია ნერვულ ბოჭკოს, რომელიც ყოველ ნერვულ იმპულსზე ახდენს რეაქციას და იკუმშება. კუნთის ბოჭკო შედგება ~1000-2500 პარალელური კუნთოვანი ფიბრილებისაგან (მიოფიბრილებისაგან), რომელთა სიგრძე ~1-44 მმ, ხოლო დიამეტრი ~10-100 მკმ-ი.

მიოფიბრილები წარმოადგენენ კუნთის ბოჭკოს მკუმშავ აპარატს. მთელი მიოფიბრილის კონას ერტყმის გარეთა გარსი - ეპიმიზიუმი. გარეთა გარსი ზემოდან დაფარულია კოლაგენის თხელი ფენით, რომელსაც ჰიშეადობის უნარი გააჩნია, თავისთავად თითოეული მიოფიბრილის კონას გარს ერტყმის გარსი - ხარკოლემა. სივრცეს თითოეული მიოფიბრილის კონას შორის პერიმიზიუმს უწოდებენ. კუნთის ბოჭკოს თითოეული მიოფიბრიდი შედგება პარალელურად განლაგებული მსხვილი და წვრილი ძაფებისაგან - ფიბრილებისაგან (პროტოფიბრილები). მათ შორის სივრცეს ენდომიზიუმს უწოდებენ. ხოლო ფიბრილები (პროტოფიბრილები) ცილა მიოზინისა და აქტინის წაგრძელებულ პოლიმერიზებულ მოლეკულებს წარმოადგენენ. მიოზინის ფიბრილები აქტინის ძაფებთან შედარებით ორჯერ უფრო ხქელია (სურ 2.4).

კუნთოვანი ბოჭკო შედგება მრავალი ბირთვისა და მიტოქონდრიისაგან. ბირთვები სარკოლემის ახლოს არიან განლაგებული, მიტოქონდრიები კი მიოფიბრილებს შორისაა განლაგებული. მიტოქონდრიებში ადგილი აქვს მაკროერგული ნა-

ერთების წარმოქმნას (პირველ ყოვლისა ატვ), რომლებიც სარკოპლაზმის გაფლით შედიან ფიბრილებში.



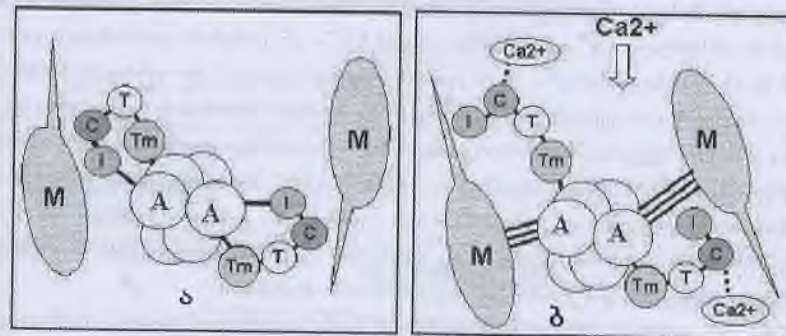
სურ.2.4. ჩონჩხის კუნთის სტრუქტურა [5] [6]

კუნთის შეკუმშვის მექანიზმი (ატმ-მიოზინური კომპლექსი)

კუნთის ბოჭკოს მოსვენებისას ძაფები მიოფიბრილებში ისეა განლაგებული, რომ აქტინის წერილი (დიამეტრი ~7 ნმ) და გრძელი ძაფები თავისი ბოლოებით შედიან მიოზინის სქელ (დიამეტრი ~15 ნმ) და უფრო მოკლე ძაფების შუალედებ-

ში. კუნთოვანი ბოჭკოს შეკუმშვისათვის დიდი მნიშვნელობა აქვს არა მარტო მიოფიბრილებში არსებულ ცილოვან ძაფებს, არამედ მაკროერგული ბმის შემცველ ატფ-ს (ადენოზინტრიფოსფატს), რომელიც უჯრედისათვის ენერგიის უნივერსალურ წყაროს წარმოადგენს. იმ შემთხვევაში, თუ კუნთოვანი ბოჭკოს სარკოპლაზმა მაღალი კონცენტრაციით შეიცავს ატფ-ს, კუნთი მოდუნებულია. ატფ-ის ინტენსიული დაშლისა და მისი კონცენტრაციის მნიშვნელოვნად შემცირების შემთხვევაში ადგილი აქვს მიოფიბრილების დამოკლებას ანუ კუნთოვანი ბოჭკოს შეკუმშვას.

მოსვენების მდგომარეობაში, აქტინისა და მიოზინის ფიბრილებში (პროტოფიბრილებში) მათი ტოპოგრაფიული სიახლოვის მიუხედავად ქიმიური კავშირი არ არის ძლიერი. აქტინისა და მიოზინის ფიბრილებს შორის კავშირის წარმოქმნას წვრილ ძაფებში არსებული ცილა ტროპომიოზინი ეწინააღმდეგება, რომელიც აქტინს გზას უკეტავს მიოზინისაკენ (სურ.2.5.ა)



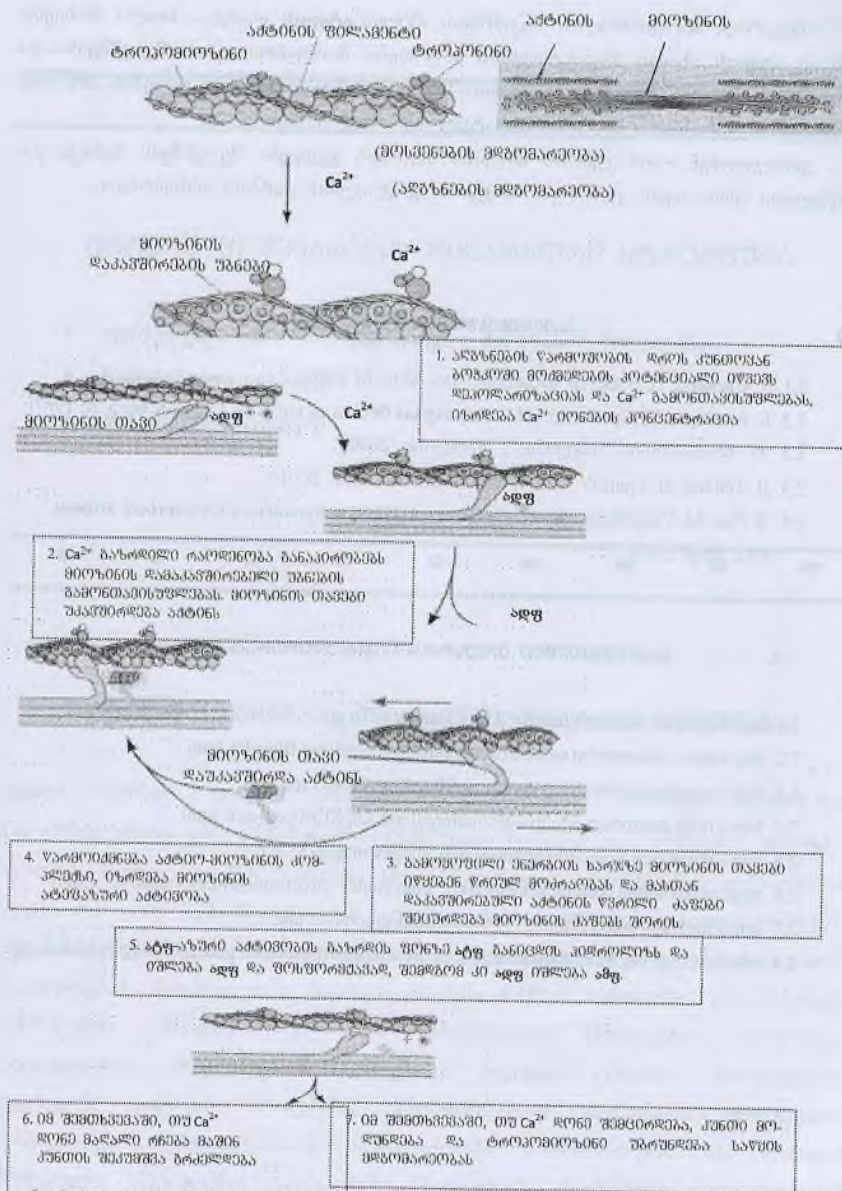
სურ.2.5 აქტო-მიოზინური კომპლექსის სტრუქტურული გამოსახულება;
M-მიოზინური ფიბრილი; A- აქტინის ფიბრილი; I-ტროპონინი I;
C- ტროპონინი C; T- ტროპონინი T; Tm-ტროპომიოზინი; Ca²⁺-
კალციუმის იონი [7]

აგზნების წარმოშობის დროს კუნთოვან ბოჭკოში იზრდება Ca²⁺ იონების კონცენტრაცია, რომელიც უკავშირდება რა წვრილ ფილაგენტებში ტროპომიოზინის ბოლოებთან არსებულ ცილა ტროპონინს (ტროპონინის კომპლექსი – ტროპონინი I; ტროპონინი C; ტროპონინი T), იწვევს ცილოვანი კომპლექსის კონფორმაციულ ცვლილებას, რაც შესაბამისად იწვევს ჩხირისებრი ტროპომიოზინის გადა-

ადგილებას წერილ ფილაშენტებში, შედეგად უნთავისუფლდება აქტინის გზა მიოზინის თავებისაკენ და წარმოიქმნება აქტო-მიოზინის კომპლექსი, რის შედეგადაც იზრდება მიოზინის ატფ-აზური აქტივობა ატფ-აზური აქტივობის გაზრდის ფონზე იწყება ატფ ინტენსიური დაშლა ადფ-ად და ფოსფორმეხად, შემდგომ კი ადფ იშლება ამფ-ად (ადენოზინმონოფოსფორმეხად). გამოყოფილი ენერგიის ხარჯზე მიოზინის თავები ანუ განივი ზორობები იწყებენ წრიულ მოძრაობას და მათთან დაკავშირებული წერილი ფილაშენტები შეცურდება მიოზინის ძაფებს შორის. შედეგად ერთმანეთს უახლოვდება მეზობელი ფილაშენტები და სარკომერის სიგრძე მცირდება (სურ.2.5; სურ.2.6).

აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ინტენსიური აგზნების დროს სარკომერში აქტინის და მიოზინის შორის ურთიერთქმედება იმდენად ძლიერდება, რომ მიოზინის ძაფებს შორის ორი მხრიდან შეცურებული წერილი ფილაშენტები ერთმანეთს გადაფარავენ კიდევ. ამიტომ კუნთოვანი ბოკო უფრო ინტენსიურად იკუმშება. შეკუმშვის დამთავრების შემდეგ იწყება კუნთის მოდუნება: სარკომელაზმატური რეტიკულუმის კედლებში არსებული Ca^{2+} - ის ტუმბო იწყებს Ca^{2+} - ის იონების დაბრუნებას ცისტერნებში (სარკომელაზმატური რეტიკულუმში შედგება განივი და გრძივად განლაგებული მილების-ცისტერნებისაგან, რომელთაც ტიპური მემბრანის აგებულება გააჩნიათ). იმ შემთხვევაში, როცა სარკომელაზმის ექსტრარეტიკულურ არეში Ca^{2+} -ის კონცენტრაცია $10^{-8} M$ მეტად მცირდება, ადგილი აქვს ტროპონინის ნორმალური მდგომარეობის აღდგენას და ტროპომიოზინი უბრუნდება საწყის მდგომარეობას. შედეგად სუსტდება კავშირი აქტინისა და მიოზინის ძაფებს შორის, ეცემა მიოზინის ატფ-აზური აქტივობა და კუნთი დუნდება (სურ.2.5; სურ.2.6).

Ca^{2+} -ის ტუმბოს მოქმედება ენერგიის ხარჯვით მიმდინარეობს, რომელიც ატფ მიდროლიზური დაშლის შედეგად თავისუფლდება. განივი რეტიკულუმიდან აგზნება გადაეცემა ფიბრილებს შორის განლაგებულ გრძივ რეტიკულუმს, სადაც ლოკალიზირებულია Ca -ტუმბო. ტუმბოს მოქმედების შედეგია ის, რომ თავისუფალი კალციუმის უმეტესი ნაწილი რეტიკულუმის ცისტერნებშია მოთავსებული. ექსტრარეტიკულურ არეში კი მისი კონცენტრაცია არ აღემატება 10^{-8} მოლს და კუნთი მოდუნებული რჩება. იმ შემთხვევაში, როცა ადგილი აქვს სარკომელაზმატური რეტიკულუმის მემბრანის დეპოლარიზაციას, იწყება Ca -იონების გამოთავისუფლება, რაც თავის მხრივ იწვევს აქტო-მიოზინის ატფ-აზური აქტივობის ზრდას და მიოფიბრილების შეკუმშვას.



სურ. 26. ატმინ-მიოზინის კომპლექსის მოქმედების მექანიზმის სტრუქტურული გამოსახულება [8] 47

ამგვარად, მიოფიბრილის შეკუმშვას იწვევს ატფ-ის დაშლა, ხოლო მოსვენებას კი ატფ-ის ახალი მოლეკულების მიწოდება. მიოფიბრილების შეკუმშვისა და მოდუნების რეგულატორებად გამოდის სარკოპლაზმაში Ca^{2+} -ის იონების მიწოდება და მათი გადასვლა სარკოპლაზმატურ რეტიკულუმში.

ვარაუდობენ, რომ კუნთის საწყისი სიგრძის აღდგენა შეკუმშვის შემდეგ გამოწვეული უნდა იყოს კუნთოვან ბოჭკოში კოლაგენის გარსის არსებობით.

გამოყენებული ლიტერატურა

- 2.1. К. Свенсон, П. Уэбстер. «Клетка». Изд. Мир. М 1980г.
- 2.2. Б. Альбертс, Д. Брей и др. «Молекулярная биология клетки» Т.2, Изд. Мир. М 1987г.
- 2.3. რ. სოლომონია "ბიოქიმია", თბილისი. 2000წ.
- 2.4. Д. Тейлор, Н. Грин, У. Стаут, «Биология» М. Мир. 2001г.
- 2.5. Э. Рис, М. Стернберг, «Введение в молекулярную биологию». От клеток к атомам. Изд. Мир. 2002г.

გამოყენებული ილუსტრაციების ლიტერატურა

- 2.1. [http://agen.ufl.edu/chyn/age2062/lect/lect 06/5_40.gif](http://agen.ufl.edu/chyn/age2062/lect/lect%2006/5_40.gif)
- 2.2. <http://micro.magnet.fsu.edu/cells/ciliaandflagella/ciliaandflagella.html>
- 2.3. <http://amazingbeauty.org/nature/openFlagellum600BG.jpg>
- 2.4. <http://remf.dartmouth.edu/images/mammalianLungSEM/source/9.html>
- 2.5. <http://www.octc.kctcs.edu/gcaplan/anat/images/image285.gif>
- 2.6. http://www.mhhe.com/biosci/esp/2001_gbio/folder_structure/an/m5/s5/anm5s5_1.htm
- 2.7. <http://herkules oulu.fi/isbn9514267370/html/graphic22.png>
- 2.8. <http://cartage.org.lb/en/themes/sciences/lifesciences/lifescience/generalbiology/physiology/>

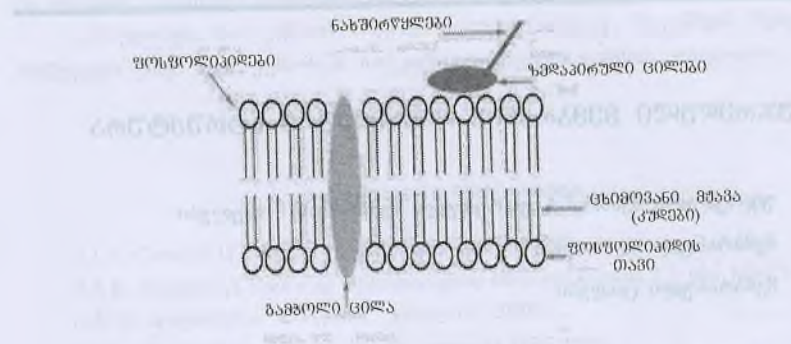
უჯრედული მემბრანის დინამიკური სტრუქტურა

- უჯრედული მემბრანა, უჯრედული მემბრანის მოდელები
- მემბრანული ლიპიდები
- მემბრანული ცილები

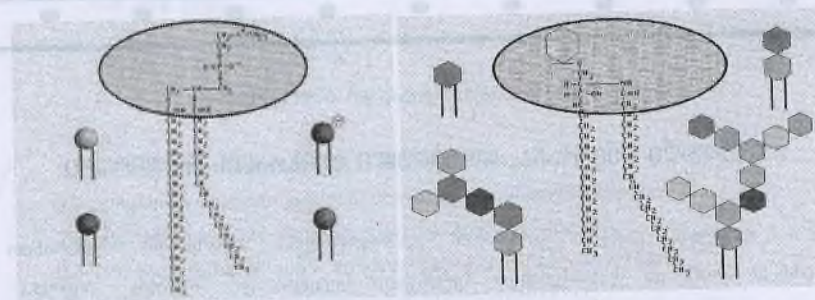
უჯრედული მემბრანა, უჯრედული მემბრანის მოდელები

ჟველა უჯრედი გარემო არისაგან გამოყოფილია პლაზმური მემბრანით (პლაზმოლემათ). ეს უკანასკნელი ბერძნული სიტყვაა და ნიშნავს *plasma* – ფორმას, *lemma* – გარსს. მემბრანა ახდენს უჯრედის სტრუქტურის ფორმირებას, იცავს მას გარე ზემოქმედებისაგან, არეგულირებს ნივთიერების ცვლას უჯრედსა და მის გარემომცველ არეს შორის, ხელს უწყობს ელექტრონული პოტენციალის გენერირებას, მონაწილეობს მიტოქონდრიებში ATP-ის სინთეზში, განაპირობებს ოსმოსური, კონცენტრაციული და ელექტრული გრადიენტის არსებობას, არეგულირებს ინფორმაციის მიმოცვლას უჯრედებს შორის, მონაწილეობს უჯრედის გაყოფის პროცესში, უზრუნველყოფს ლიგანდის მოლეკულის დაკავშირებას რეცეპტორთან, მონაწილეობს პორმონალური და გარედან მიღებული სიგნალების გადაცემაში (სიგნალები, რომლებიც აკონტროლებენ

უჯრედების ზრდას და დიფერენცირებას), აკონტროლებს და არეგულირებს მთელი რიგი ფერმენტული რეაქციების კასკადის თანმიმდევრობას. უჯრედული მემბრანა წარმოადგენს მოზაიკას, რომელიც ლიპიდების, ცილებისა და

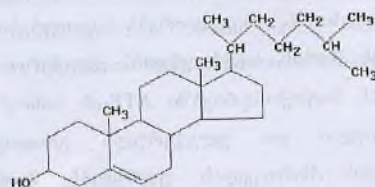


სურ. 3.1. ბიოლოგიური მემბრანის სტრუქტურული გამოსახულება [1]



ა

ბ

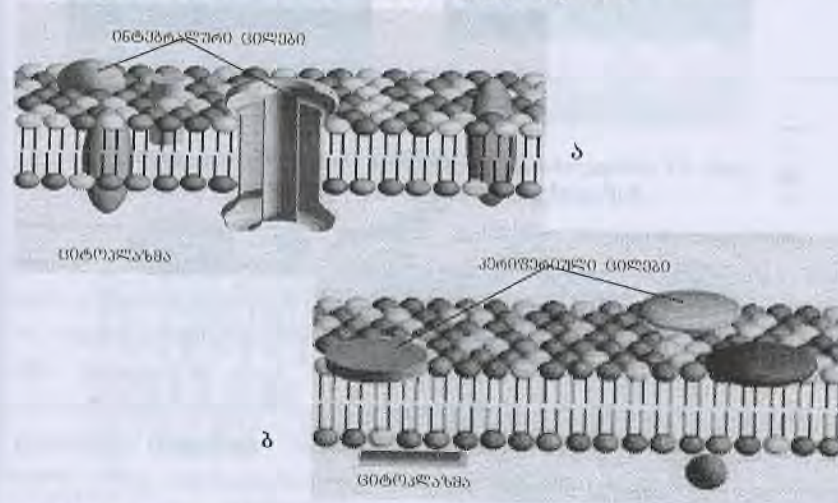


ბ

სურ. 3.2 უჯრედული მემბრანის ლიპიდური კომპონენტების სტრუქტურული გამოსახულება: ა- ფოფსოლიპიდები; ბ- გლიკოლიპიდები; გ- ქოლესტეროლი [2],[3],[4]

ნახშირწყლებისაგან შედგება (სურ.3.1). ნახშირწყლები უჯრედის ზედაპირზე ცილის ან ლიპიდის მოლეკულასთანაა დაკავშირებული. ლიპიდებისა და ცილების რაოდენობა მემბრანაში სხვადასხვაა. იგი მერყეობს $1/5$ ცილა + $4/5$ ლიპიდებიდან – $3/4$ ცილა + $1/4$ ლიპიდებამდე. ლიპიდები მემბრანაში წარმოდგენილია ძირითადად ფოსფოლიპიდებით, გლიკოლიპიდებით და ქოლესტეროლით (სურ.3.2).

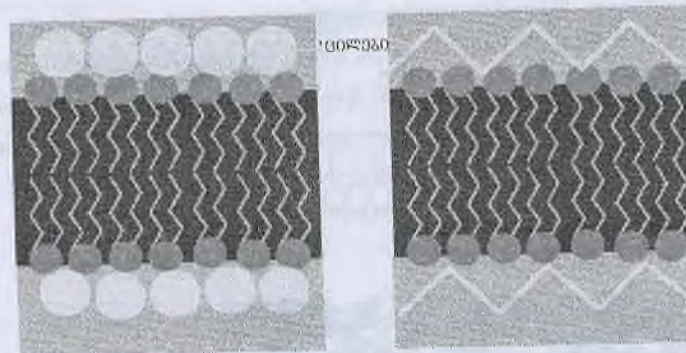
უჯრედულ მემბრანაში ლიპიდები ერთმანეთთან არაკოვალენტური ურთიერთქმედებით არიან დაკავშირებული და ქმნიან უწყვეტ ორმაგ ფენას სისქით $\sim 5-10$ ნმ (პლაზმური მემბრანის სისქე $\sim 7,5$ ნმ-ია). ინტეგრალური მემბრანული ცილები ჩადირვლნი არიან ბიშრის ჰიდროფობულ უბანში (სურ.3.3.ა), ხოლო ზედაპირული (პერიფერიული) მემბრანული ცილის მოლეკულები ლიპიდური ბიშრის ჰიდროფილურ ზედაპირთან არიან დაკავშირებული (სურ.3.3.ბ).



სურ. 3.3 უჯრედული მემბრანის ცილოვანი კომპონენტების სქემატური გამოსახულება: ა – ინტეგრალური ცილები; ბ – პერიფერიული ცილები [5], [6]

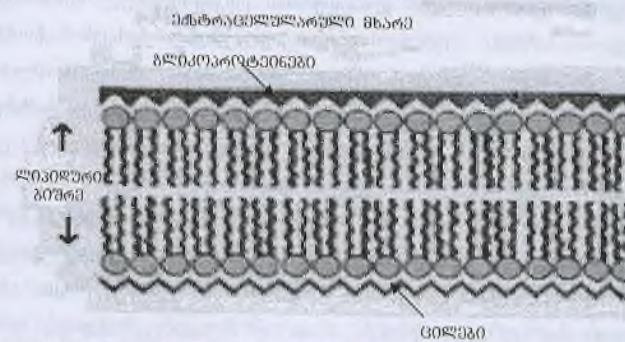
რაც შეეხება ნახშირწყლებს, ისინი მემბრანაში ლიპიდებთან დაკავშირებული (გლიკოლიპიდები) ან ცილებთან დაკავშირებული (გლიკოპროტეინები) სახით არსებობენ და მემბრანის შემცველი ნივთიერებების $0,5-10$ % შეადგენენ.

აზრი იმის შესახებ, რომ მემბრანა იკავებს ცილებს, გამოთქმული იქნა ჯერ კიდევ 1935 წ. დანიელისა და დავსონის (*Danielli - Davson*) მიერ. მათ მიერ მოწოდებული იქნა ჰიპოთეზა, რომლის თანახმადაც მემბრანა შედგებოდა ორმაგი ლიპიდური შრისაგან, ხოლო ცილები მოთავსებული იყო მათ ზედაპირზე (სურ. 3.4).



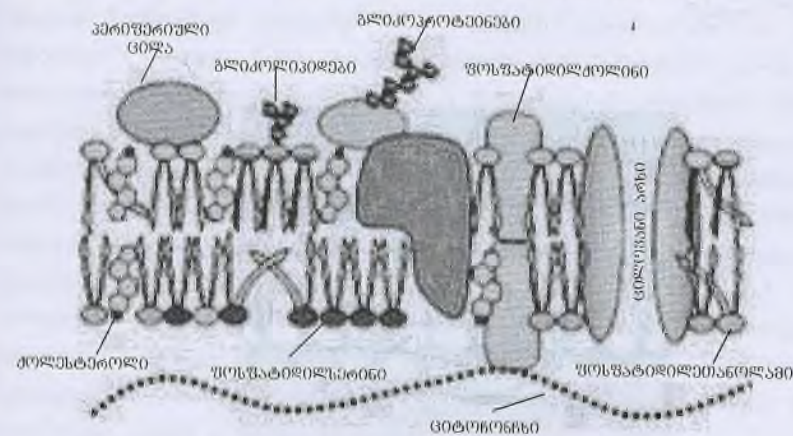
სურ. 3.4 დანიელისა და დავსონის (*Danielli - Davson*) მიერ მოწოდებული ბიოლოგიური მემბრანის მოდელი [7]

აღნიშნული მოდელის თანახმად, ლიპიდები პიდროფობული ბოლოებით არიან ერთმანეთთან დაკავშირებული, ხოლო პოლარული თავები პიდროფილური ბმებით უკავშირდებიან ცილებს (როგორც უჯრედგარე, ასევე ციტოპლაზმური მხრიდან). აქვე უნდა დავამატოთ, რომ აღნიშნული მოდელი არ წარმოადგენდა სრულყოფილს. მოგვიანებით, 1950 წელს მოწოდებულ იქნა რობერტსონის (*Robertson*) მოდელი, რომელიც გულისხმობდა, რომ მემბრანა შედგებოდა ასევე ორმაგი ლიპიდური შრისაგან, რომელსაც ექსტრაცელულარული (უჯრედგარე) მხრიდან ერტყმოდა გლიკოპროტეინული გარსი, ხოლო ციტოპლაზმურ მხარეს მოთავსებული იყო ცილები (სურ. 3.5). უფრო მოგვიანებით, 1966 წელს ლენარდისა და სინგერის მიერ (*Lenard - Singer*) გამოითქვა მოსაზრება, რომ მემბრანული ცილების ~30% წარმოადგენდა α -სპირალური სტრუქტურის მქონე ცილებს, ხოლო დანარჩენი ცილების უმეტესობა იყო სფერული ანუ გლობულარული.



სურ. 3.5 რობერტსონის (Robertson) მიერ მოწოდებული ბიოლოგიური მემბრანის მოდელი [8]

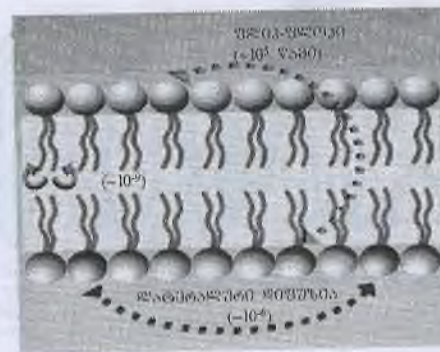
70-იან წლებში სინგერისა და ნიკოლსონის მიერ (Singer - Nicolson) მოწოდებულ იქნა მემბრანის თხევად-მოზაიკური მოდელი (სურ. 3.6).



სურ. 3.6 სინგერისა და ნიკოლსონის (Singer-Nicolson) ბიოლოგიური მემბრანის თხევად-მოზაიკური მოდელი [9]

აღნიშნული მოდელის თანახმად, ძირითადი უწყვეტი ნაწილი მატრიქსია (ლიპიდური ბიშრე), რომელშიც თავისუფლად გადაადგილდება (ან დამაგრებულია)

ცილები. რაც შეეხება ცილებთან ან ლიპიდებთან დაკავშირებულ ნახშირწყლებს, ისინი მიმართული არიან უჯრედის გარეთა ზედაპირისკენ. ნორმალურ ტემპერატურაზე მატრიქსი თხევად მდგომარეობაშია, რასაც ლიპიდების პიდროფობულ "კუდში" ნაჯერი და უჯერი ცხიმოვანი მუკების განსაზღვრული თანაფარდობა უზრუნველყოფს. აღნიშნული მოდელის მიხედვით ცილები შესაძლებელია იყოს: პერიფერიული (ზედაპირული) ცილები და ინტეგრალური ცილები - ნახევრად ჩაძირული, მთლიანად ჩაძირული, ან განჭოლადნენ მემბრანის ორივე შრეს. ლიპიდურ ბიშრეში ჩაფლული ინტეგრალური ცილები ერთმანეთს უკავშირდებიან პერიფერიული ცილების ხიდაკებით, რის გამოც მთელი სისტემა წარმოქმნის უწყვეტ მყარ-დრეკად მესერს. თხევად-მოზაიკური მოდელის თანახმად, მემბრანაში დასაშვებია ცილებისა და ლიპიდების ურთიერთგადაადგილება. გარდა ამისა, ლიპიდური ბიშრის ფარგლებში ფოსფოლიპიდების მოლეკულების მოძრაობა არაა შეზღუდული და ისინი ასრულებენ როგორც ბრუნვით, ასევე ლატერალურ^{*} მოძრაობებს. გარდა ამისა ეჯახებიან რა ფოსფოლიპიდის მოლეკულები ერთმანეთს, ექცევიან ბიშრის ხან ერთ, ხან მეორე მხარეს - "ფლიპ-ფლოპი"^{**} (სურ.3.7).



სურ. 3.7 ლიპიდურ ბიშრეში ფოსფოლიპიდების მოძრაობის სახეობები [10]

* ლატერალური დიფუზია - მოლეკულების გადაადგილება მემბრანის სიბრტყის გასწვრივ.

** „ფლიპ-ფლოპი“ - მოლეკულის გადაადგილება სიბრტყის შიგნით ერთი ფენიდან მეორეზე.

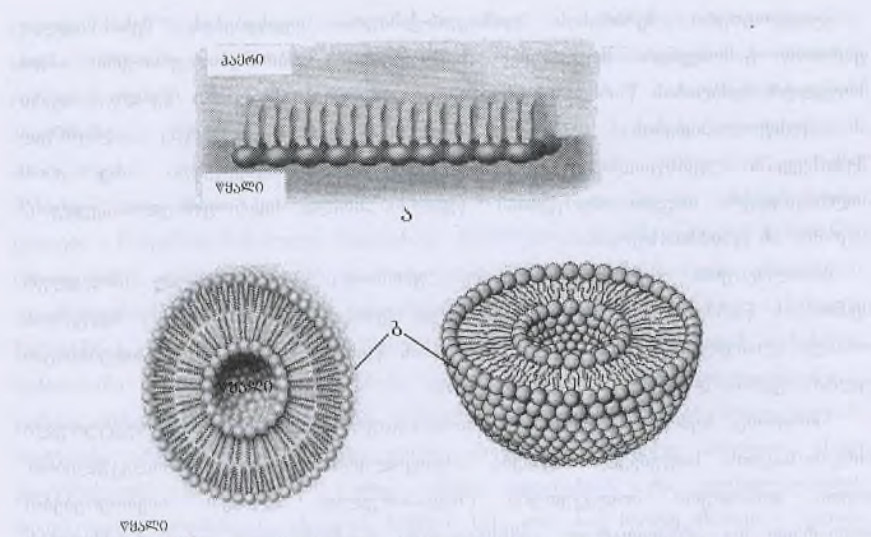
ბიოლოგიური მემბრანის ფიზიკურ-ქიმიური თვისებების შესასწავლად ფართოდ გამოიყენება მოდელო (ხელოვნური) მემბრანები. ერთ-ერთ ასეთ მოდელო მემბრანას წარმოადგენს ფოსფოლიპიდების მონოშრე /წყალი / ჰაერი ან ფოსფოლიპიდების მონოშრე / წყალი / ცხიმის ზღვარზე. აღნიშნულ შემთხვევაში ფოსფოლიპიდების მოლეკულები მოთავსებულია ისე, რომ პიდროფილური თავები იმყოფებიან წყალში, ხოლო პიდროფობული „კუდები“ პაერში ან ცხიმში (სურ.3.8.ა).

ბიოლოგიური მემბრანის მეორე, ფართოდ გავრცელებულ მოდელო მემბრანას წარმოადგენს ლიპოსომები. ესაა ევზიკულები, რომლებიც შედგებიან ორმაგი ლიპიდური ფენისაგან და მიიღებიან წყლისა და ფოსფოლიპიდებისაგან ულტრაბერით დამუშავებისას (სურ. 3.8.ბ).

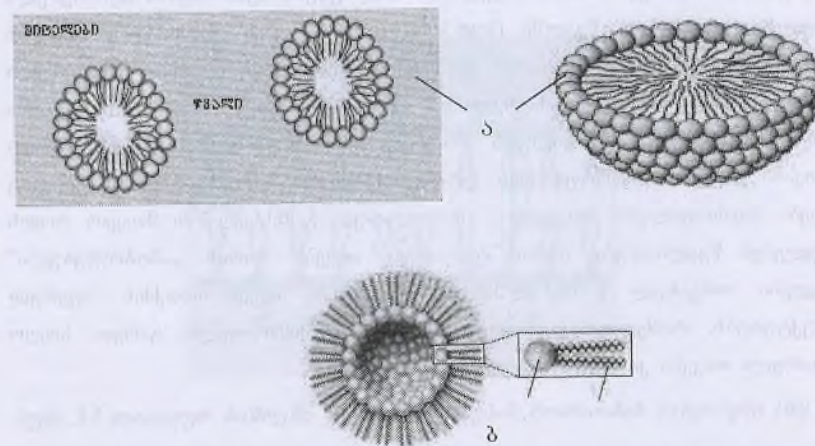
როგორც ზემოთ აღნიშნეთ, ბიოლოგიური მემბრანის სტრუქტურული ორგანიზაციის საფუძველი იქნება ამფიფილური ლიპიდური მოლეკულებით. ასეთი ლიპიდური მოლეკულები (ხედაპირულად აქტიური ნივთიერებები) პოლარულ და არაპოლარულ გამხსნელებში პიდროფობური ურთიერთქმედების შედეგად წარმოქმნიან აგრეგატებს ანუ მიცელებს („ნორმალური“ და „ამობრუნებული“). ორივე სახის მიცელები ბიოლოგიური მემბრანების აღიარებული მოდელებია. მიცელები წყალში (სურ.3.9.ა) წარმოადგენენ კომპაქტურ, თითქმის სფერულ წარმონაქმნებს თხევადი ნახშირწყალბადოვანი ბირთვით, პოლარული თავები ქმნიან არათანაბარ „ხორკლოვან“ ხედაპირს. თუ წყალში აგრეგაცია ხდება ძირითადად ამფიფილური მოლეკულების (ლიპიდების) ნახშირწყალბადოვანი ჯაჭვების პიდროფობური ურთიერთქმედების ხარჯზე, რის შედეგადაც მიიღება პიდროფილური მიცელები, არაპოლარულ გამხსნელებში მთავარ როლს ასრულებენ წყალბადური ბმები* პოლარულ თავებს შორის. „ამობრუნებული“ მიცელები ორგანულ გამხსნელში წარმოადგენენ ასევე თითქმის სფერულ სტრუქტურებს, რომელთა პიდროფობური კუდები მიმართულია გარეთ, ხოლო პოლარული თავები კი შიგნით (სურ.3.9.ბ).

* წყალბადური ბმა –

ერთ ელექტროუარყოფით ატომსა და მეორე ელექტროუარყოფით ატომს ან კოვალენტურად დაკავშირებული წყალბადის ატომს შორის შედარებით სუსტი ელექტროსტატიკური მიზიდვა.



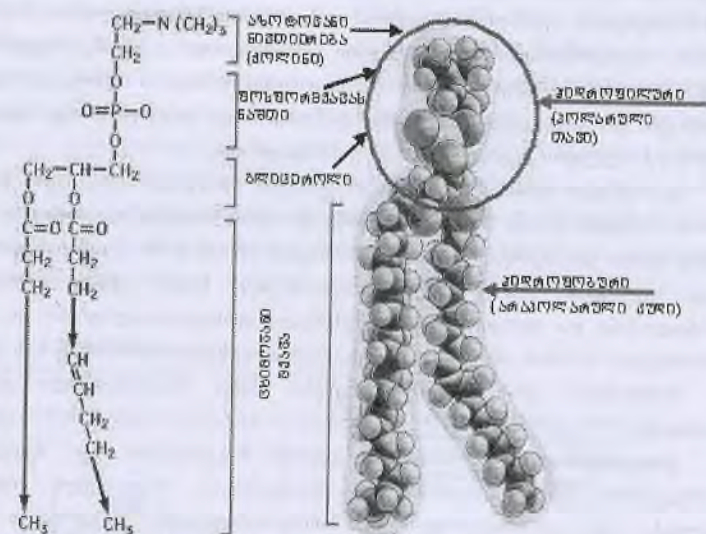
სურ.3.8. ბიოდელოური მემბრანები: ა. ფოსფოლიპიდების მონოშრე; ბ. ლიპოსომები (ორმაგი ლიპიდური შრე) [11],[12].



სურ 3.9. ბიოდელოური მემბრანები: ა.-ნორმალური მიცელები; ბ.-„ამობრუნებული“ მიცელები [13], [14]

მემბრანული ლიპიდები

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ნებისმიერი უჯრედული მემბრანის საფუძველს ორმაგი ლიპიდური შრე, უმეტესწილად ფოსფოლიპიდები, ქოლესტეროლი და გლიკოლიპიდები წარმოადგენენ (სურ.3.1). უჯრედული მემბრანის შენებაში მონაწილე ლიპიდების უმრავლესობა ამფიფილური ნაერთებია, ანუ შედგებიან ორი ფუნქციონალურად განსხვავებული პიდროფილური (პოლარული) თავისა და პიდროფობული (არაპოლარული) კუდისაგან (ცხიმოვანი მჟავა) (სურ.3.10).



სურ.3.10. ფოსფოლიპიდის (ფოსფატიდილქოლინის) მოლეკულის სტრუქტურული გამოსახულება [19]

ფოსფოლიპიდები რთული ლიპიდებია, რომლებიც შედგებიან პოლარული თავის (ფოსფორმჟავას ნაშთი, გლიცეროლი ან ამინოსპირტი - სფინგოზინისაგან, აზოტოვანი ნაერთები - ქოლინი, ეთანოლამინი, სერინი) და არაპოლარული კუდისაგან (ცხიმოვანი მჟავა). ფოსფოლიპიდების ცხიმოვანი მჟავას კუდის სიგრძე მერყეობს ნახშირბადის 14-20 ატომამდე. ერთ-ერთი კუდი, როგორც წესი, შეიცავს ერთ ან მეტ ორმაგ (ცის) ბმას (უჯერი ნახშირწყალბადი), მაშინ, როცა მეორე კუდს არ გააჩნია ორმაგი ბმა. ფოსფოლიპიდების მნიშვნელოვანი

წარმომადგენელია **გლიცეროფოსფატიდები** (ფოსფატიდილქოლინი, ფოსფატიდილეთანოლამინი, ფოსფატიდილსერინი, ფოსფატიდილთიოქტი, კარდიოლიპინი) და **ფოსფოსფინგოლიპიდები** – სფინგომიელინი. ფოსფოლიპიდები ცილებთან წარმოქმნიან ლიპოპროტეინულ კომპლექსს.

ფოსფოლიპიდები, როგორც უჯრედული მემბრანის ძირითადი სტრუქტურული კომპონენტი, შედის როგორც ადამიანის, ასევე ცხოველის, მცენარის და მიკროორგანიზმების უჯრედული მემბრანის შემადგენლობაში, რაც განაპირობებს უჯრედის როგორც აგებულებას და განუადოებას, ასევე მთელი რიგი მემბრანული ფერმენტების აქტივობას. სხვადასხვა ბიოლოგიური მემბრანისათვის დამახასიათებელია ფოსფოლიპიდების გარკვეული შემადგენლობა, მაგ: კარდიოლიპინი მიტოქონდრიების სპეციფიკური ფოსფოლიპიდია, სფინგომიელინი ძირითადად გვხვდება პლაზმურ მემბრანაში, მიკროორგანიზმების მემბრანები უოველთვის შეიცავენ ფოსფატიდილგლიცერინს და იშვიათად ლეციტინს (ფოსფატიდილქოლინს) ცხოველური უჯრედებისაგან განსხვავებით.

უჯრედული მემბრანის ლიპიდურ ბიშრეში ფოსფოლიპიდები განაწილებულნი არიან ასიმეტრიულად. მუხტის არმქონე ფოსფოლიპიდები, როგორცაა ფოსფატიდილქოლინი და სფინგომიელინი მიმართული არიან ბიშრის იმ ნახევარში, რომე-ლიც უჯრედის გარე (ექტრაცელულარულ) სახეს ქმნის. ფოსფატიდილეთანოლამინი და უარყოფითად დამუხტული ფოსფატიდილსერინი კი თავიდანვე მიმართულია ბიშრის იმ ნაწილისაკენ, რომელიც ციტოპლაზმის სახეს ქმნის.

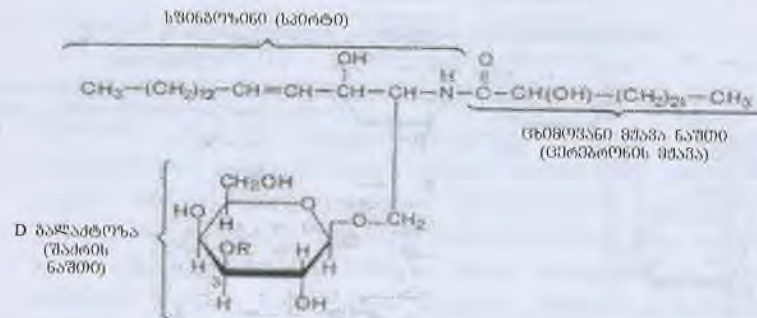
მემბრანულ ლიპიდებს მიეკუთვნება ასევე ქოლესტეროლი და გლიკოლიპიდები:

ქოლესტეროლი სტეროიდების ჯგუფს მიეკუთვნება. იგი შედგება ხისტი სტრუქტურის მქონე სტეროიდული ჯგუფისაგან, პოლარული ჰიდროქსიდის ჯგუფისა და არაპოლარული ნახშირწყალბადოვანი ჯაჭვისაგან (სურ.32გ). ქოლესტეროლი შედის რა უჯრედის მემბრანის შემადგენლობაში, არეგულირებს მემბრანის განუადოებას და მემბრანული ფერმენტების აქტივობას. იგი წარმომადგენს ზოგიერთი ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების (სტეროიდული პორმონების, D ჯგუფის ვიტამინების, ნადელის შეავას) წინამორბედს. ქოლესტეროლის დიდი რაოდენობით დაგროვებას იწვევს როგორც საკვები (კვერცხი, კარაქი და სხვა), ასევე დიდი და ნაწლავებში მათი გაძლიერებული სინთეზი აცეტილ-CoA-დან. ქოლესტეროლის დონე სისხლში მატულობს ათეროსკლეროზის, შაქრიანი დიაბეტის, ღვიძლის დაავადებებისა და შთამომავლობითი ჰიპერქოლესტერინემიის დროს (უმნიშვნელო პიკერქოლესტერინემია მერყეობს 5,2-6,5 მმოლი/ლ, საშუალო პიკერქოლესტერინემია 6,7-7,8 მმოლი/ლ, ხოლო მძიმე პიკერქოლესტერინემია 7,8 მმოლი/ლ-ზე მეტია). ქოლესტეროლს

შეიცავს მხოლოდ ცხოველური პროდუქტები (აღნიშნული საკვები პროდუქტის ყოველ 100გრ-ზე მოდის მგ ქოლესტეროლი). ქათმის კვერცხის შემთხვევაში ეს რიცხვი 570-ის ტოლია; პოლანდიური ყველის შემთხვევაში - 300; საქონლის დეიძლის შემთხვევაში - 270; ღორის დეიძლის შემთხვევაში - 130.

გლიკოლიპიდები რთული ლიპიდებია ისინი წარმოადგენენ უჯრედული მემბრანის სტრუქტურულ კომპონენტს. მიიღებიან ნახშირწყლების დაკავშირებით ლიპიდებთან (გლიკოლიპიდი ბერძნული სიტყვაა და ნიშნავს: *glykos* - ტკბილს, ხოლო *lipos* - ცხიმს).

გლიკოლიპიდების ძირითად წარმომადგენელს ცხოველურ ქსოვილებში წარმოადგენს გლიკოსფინგოლიპიდები. ეს უკანასკნელნი შეიცავენ ცერამიდს, რომელიც შედგება სპირტი სფინგოზინისა, ცხიმოვანი მჟავას ნაშთისა და ერთი ან რამდენიმე შაქრის ნაშთისაგან. უმარტივეს გლიკოსფინგოლიპიდებს წარმოადგენენ ცერებროზიდები (გალაქტოზილცერამიდები და გლუკოზილცერამიდები). გალაქტოზილცერამიდები როგორც ტვინის (ტვინის თეთრი ნივთიერება), ასევე სხვა ნერვული ქსოვილის ძირითადი სფინგოლიპიდია. ისინი მცირე რაოდენობით გვხვდებიან სხვა ქსოვილებშიც. გალაქტოზილცერამიდების შემადგენლობაში შედის D-გალაქტოზა, რომელიც დაკავშირებულია ეთერული ბმით* სფინგოზის ამინოსპირტის პიდროქსილის ჯგუფთან (სურ. 3.11).



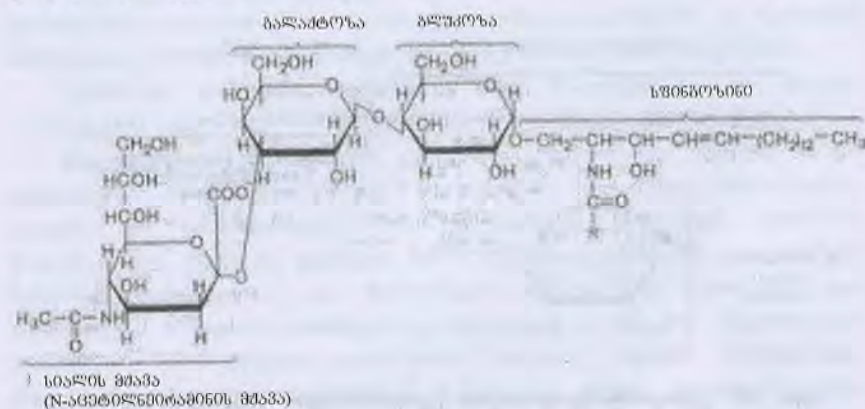
სურ. 3.11 გლიკოსფინგოლიპიდის (ცერებროზიდი - გალაქტოზილცერამიდის) სტრუქტურული აგებულება [16]

გარდა ამისა, გალაქტოზილცერამიდის შემადგენლობაში შედის ცხიმოვანი მჟავა, რომელსაც გააჩნია 24-ნახშირბადიანი ატომი.

* ეთერული ბმა - წარმოიქმნება სპირტისა და კარბოქსილის ჯგუფებს შორის

გლუკოზილცერამიდები მარტივი გლიკოსფინგოლიპიდებია. მათ გალაქტოზილცერამიდებისაგან განსხვავებით გალაქტოზის ნაცვლად გააჩნიათ გლუკოზის ნაშთი. გლუკოზილცერამიდები მცირე რაოდენობით გვხვდება ტვინის ქსოვილში და იმ ქსოვილებში, რომლებიც განსხვავდებიან ნერვული ქსოვილისაგან გლუკოზილცერამიდების შემცველობით. ცერებროზიდების მიმოცვლის რღვევა ადამიანებში იწვევს ფსიქიკურ დარღვევებს.

რთულ გლიკოსფინგოლიპიდებს მიეკუთვნებიან განგლიოზიდები, ისინი ბუნებრივი ორგანული ნაერთებია. განგლიოზიდები დამატებით შეიცავენ ერთ ან მეტ სიალის მჟავას. ადამიანის ქსოვილებში დომინირებად სიალის მჟავას წარმოადგენს ნეირამინის მჟავა. გარდა ამისა, გლუკოზის ნაშთის მაგივრად ისინი ხშირად შეიცავენ რთულ ოლიგოსაქარიდებს. განგლიოზიდები დიდი რაოდენობით გვხვდება ნერვულ ქსოვილებში, სინაპსური მემბრანის შემადგენლობაში. ვარაუდობენ, რომ ისინი ასრულებენ როგორც რეცეპტორულ, ასევე მრავალ სხვა ფუნქციას. ერთ-ერთ მარტივ განგლიოზიდს წარმოადგენს პემატოზიდი, რომელიც გამოყოფილია ერითროციტის სტრომიდან. პემატოზიდი შეიცავს ცერამიდს (აცილსფინგოზინს), გლუკოზისა და N-აცეტილნეირამინის მჟავას (სიალის მჟავა) ერთ მოლეკულას (სურ.3.12). განგლიოზიდების ნაკლებობა ადამიანებში იწვევს ფსიქიკის დარღვევას.

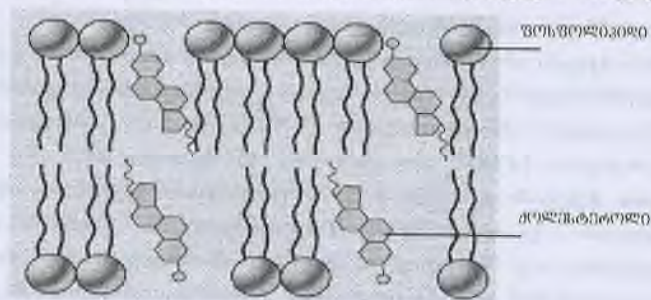


სურ.3.12. პემატოზიდის (განგლიოზიდის) სტრუქტურული აგებულება [16]

გლიკოლიპიდები განლაგებული არიან ბიშრის ექსტრაცელულარულ მხარეს. სადაც ისინი შესაძლოა მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ უჯრედის უჯრედთან და უჯრედის მატრიქსთან ურთიერთქმედების პროცესში.

ამგვარად, უჯრედული მემბრანის მდგომარეობა დამოკიდებულია მისი შემცველი კომპონენტების (ლიპიდების, ცილების) როგორც რაოდენობაზე ასევე თვისებებზე. აქედან გამომდინარე უჯრედული მემბრანის დენადობაზე მოქმედებს:

- ქოლესტეროლის რაოდენობა, რომელიც, როგორც უკვე აღვნიშნეთ, შედგება ხისტი სტრუქტურის მქონე სტერიდული ჯგუფისაგან, პოლარული ჰიდროქსილის ჯგუფისა და არაპოლარული ნახშირწყალბადოვანი ჯაჭვისაგან (სურ.3.2). ხისტი სტერიდული ჯგუფები ზღუდავენ მომიჯნავე ლიპიდების ცხიმოვანი მჟავების მოძრაობას (სურ.3.13), თუმცა მემბრანაში დიდი კონცენტრაციით ქოლესტეროლმა შესაძლოა გაზარდოს მემბრანის დენადობა ლიპიდების ერთმანეთთან მჭიდროდ დაკავშირების შეზღუდვის ხარჯზეც.

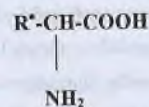


სურ.3.13 ქოლესტეროლის განლაგება ფოსფოლიპიდების ბიშრეში [17]

- მემბრანის დენადობა ასევე განპირობებულია ცხიმოვანი მჟავების ორი თავისებურებით: ცხიმოვანი მჟავას ჯაჭვის სიგრძითა და ცხიმოვანი მჟავას ჯაჭვში ორმაგი ბმის რაოდენობით. გრძელჯაჭვიანი ცხიმოვანი მჟავები ეწყობიან რა ერთმანეთზე ზღუდავენ მოძრაობას, მაშინ, როცა მოკლე ჯაჭვის მქონე ცხიმოვანი მჟავები ბიშრეში ქმნიან ხერხელებსა და ნაპრალებს, რომელთა შორისაც სხვა ჯაჭვებს შეუძლიათ მოძრაობა. ცხიმოვანი მჟავას ჯაჭვზე ორმაგი ბმების დამატება აინიბირებს ორმაგი ბმების უბნებში ღერძულ ბრუნვას და ხელს უწყობს ცხიმოვანი მჟავას ჯაჭვში მარყუქების წარმოქმნას, შედეგად აღვილი აქვს ჯაჭვის „გადახლართვას“, რაც თავის მხრივ განაპირობებს მემბრანის დენადობას.
- მეხამე ფაქტორი, რომელიც განაპირობებს მემბრანის დენადობას, ესაა წყლისა და წყალში ხსნადი მცირე ზომის მოლეკულების განვლადობა.

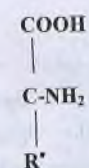
მიმგრანული ცილები

ცილების სტრუქტურული ერთეულია ამინომჟავა. ამინომჟავას ძირითადი კომპონენტებია: კარბოქსილის და ამინის ჯგუფები, ნახშირწყალბადოვანი გვერდითი ჯაჭვი, რომელიც α -ნახშირბადთანაა დაკავშირებული:

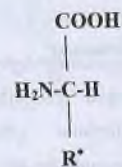


R' -ით აღნიშნულია ნახშირწყალბადოვანი გვერდითი ჯაჭვი.

ამინომჟავები ამფოტერული ელექტროლიტებია. მათში ამინის ჯგუფს ახასიათებს ფუძის, ხოლო კარბოქსილის ჯგუფს – მჟავას თვისება. ნეიტრალურ pH -ზე ამინის ჯგუფი პროტონირებულია ($-\text{NH}_3^+$), ხოლო კარბოქსილის ჯგუფი დისოცირებულია ($-\text{COO}^-$), ამის გამო მას ბიპოლარულ იონს ანუ ცეიტერიონს უწოდებენ. ბუნებაში გვხვდება L და D ტიპის ამინომჟავები. თუ ამინის ჯგუფი კარბოქსილის ჯგუფის მიმართ მარცხნივაა, ის L -ტიპის ამინომჟავას განეკუთვნება, თუ მარჯვნივ – D -ტიპის ამინომჟავას. ბუნებრივი ცილები ძირითადად L -ტიპის ამინომჟავებისაგანაა აშენებული. იშვიათად, მაგრამ მაინც, ცილების შენებაში (მაგ: ანტიბიოტიკები) მონაწილეობენ D -ტიპის ამინომჟავებიც.



D -ტიპის ამინომჟავა



L -ტიპის ამინომჟავა.

ყველა ბუნებრივი ცილა (ბაქტერიული თუ ცხოველური წარმოშობის) ძირითადად 20 ამინომჟავასაგანაა აშენებული.

ცილების სტრუქტურული და ფუნქციონალური მრავალფეროვნება მის მოლეკულაში ამინომჟავების რაოდენობითა და პოლიპეპტიდურ ჯაჭვში მათი თანმიმდევრობით არის განპირობებული.

სტრუქტურული ორგანიზაციის მიხედვით ცილებში არჩევენ 4 ტიპის სტრუქტურას:

- ცილის პირველადი სტრუქტურა – იგულისხმება ამინომჟავების თანმიმდევრობა პოლიპეპტიდურ ჯაჭვში.
- ცილის მეორეული სტრუქტურა – ეს არის პოლიპეპტიდურ ჯაჭვში გვერდი-ვერდ მდებარე ამინომჟავების მიერ წარმოქმნილი რეგულარული განმეორებადი სტრუქტურები, რომელთა მდგრადობას განაპირობებს წყალბადური ბმები და პიდროფობური ურთიერთქმედებები.
- ცილის მესამეული სტრუქტურა – იგულისხმება პოლიპეპტიდური სპირალის სივრცობრივი ორიენტაცია ანუ მეორეული სტრუქტურის ელემენტების ურთიერთგანლაგება, რომლის მდგრადობაც განაპირობებულია ამინომჟავების ნაშთების გვერდით ჯაჭვებს შორის ურთიერთქმედებებით.
- ცილის მეოთხეული სტრუქტურა – სტრუქტურული ორგანიზაციის დონე, რომელიც ცილის შიგნით სუბერთეულებს შორის სივრცობრივ ურთიერთობას წარმოადგენს.

ამინომჟავების თანმიმდევრობა ცილაში განაპირობებს ცილის ფუნქციას. არჩევენ ცილების რამდენიმე კლასს მათი ბიოლოგიური ფუნქციების შესაბამისად.

ფერმენტები – ქვედაზე მრავალმხრივი და ყველაზე მაღალსპეციალიზებული კლასი. მათ კატალიზატორული აქტივობა გააჩნიათ. ცნობილია 2000 მეტი სხვადასხვა ფერმენტი. ყოველი მათგანი აკატალიზებს განსაზღვრულ ქიმიურ რეაქციას.

სატრანსპორტო ცილები – (ჰემოგლობინი, მიოგლობინი, შრატის ალბუმინი) – ისინი უკავშირდებიან და შემდგომ გადააქვთ სპეციფიკური მოლეკულები და იონები ერთი ორგანოდან მეორეში.

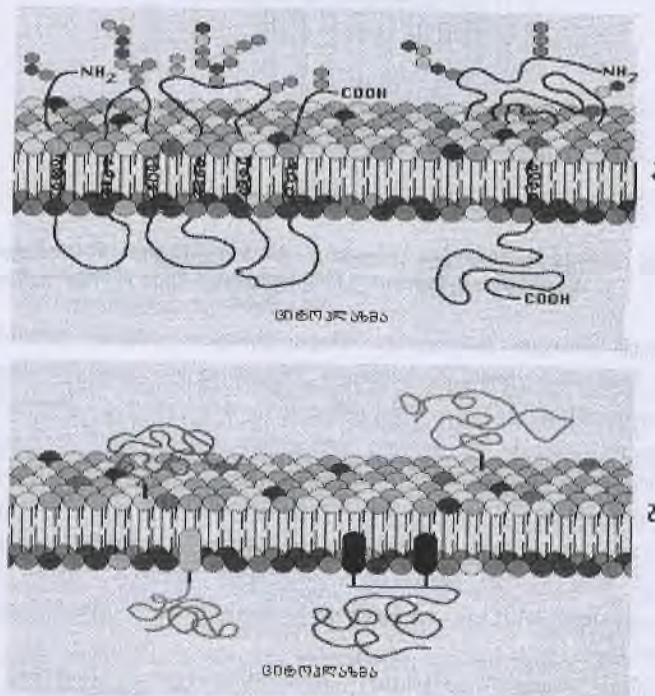
საკვები ცილები – შეეკუთვნება გლიადინი, რომელიც ხორბლის, სიმინდის და ბრინჯის შარცვლებში გროვდება. საკვებ ცილებს შეეკუთვნება აგრეთვე კვერცხის ალბუმინი და კაზეინი – რძის მთავარი ცილა. ცხოველურ ქსოვილებში გვხვდება ფერიტინი, რომელიც რკინის დაგროვებას უწყობს ხელს.

მამოძრავებელი და კუმშვადი ცილები (აქტინი, მიოზინი) – ისინი პაფისებრ ცილებს წარმოადგენენ, რომლებიც ჩონჩხის კუნთების კუმშვად სისტემაში და მრავალ არაკუნთოვან უჯრედებში ფუნქციონირებენ.

სტრუქტურული ცილები (კერატინი, კოლაგენი, ელასტინი) – ასრულებენ საყრდენ და დამცველ ფუნქციებს. ამაგრებენ, ამყარებენ ბიოლოგიურ სტრუქტურებს, რის ხარჯზეც მდგრადები ხდებიან.

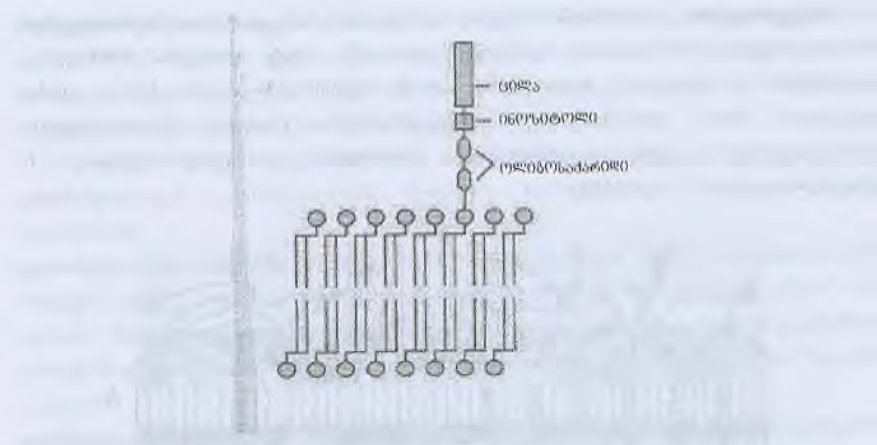
დამცველი ცილები (ანტისხეულები, ფიბრინოგენი, ტრომბინი, გველის შხამი) – იცავენ ორგანიზმს სხვა ორგანიზმების შეჭრისა და დაზიანებისაგან.

ინტეგრალური (ტრანსმემბრანული) α -სპირალური ცილები წარმოადგენენ როგორც ლიპიდური ბიშრის "გამჭოლ" ცილებს, ასევე ცილებს, რომლებიც ჩაძირულნი ან ნახევრად ჩაძირულნი არიან მემბრანაში (სურ. 3.15.ა). ისინი შედგებიან 20-25 ამინომჟავისაგან. ინტეგრალური ცილები შესაძლებელია კოვალენტურად იყვნენ დაკავშირებული მემბრანის ფოსფოლიპიდებთან ან გლიკოლიპიდებთან (სურ.3.15.ბ).



სურ.3.15. ა- ინტეგრალური α -სპირალური (ტრანსმემბრანული) ცილები; ბ- ინტეგრალური მემბრანული ცილები [19].

გარდა ამისა, ზოგიერთი ცილა შესაძლებელია უშუალოდ არ იყოს დაკავშირებული ლიპიდების ბიშრესთან (სურ.3.16). აღნიშნული ტიპის ცილები წარმოადგენენ გლიკოფოსფატიდილინოზიტოლთან დაკავშირებულ (GPI) ცილებს და გვხვდებიან უჯრედული მემბრანის ექსტრაცელულარულ მხარეს (ამ ტიპის ცილების წარმომადგენელია - folate-ის რეცეპტორები).

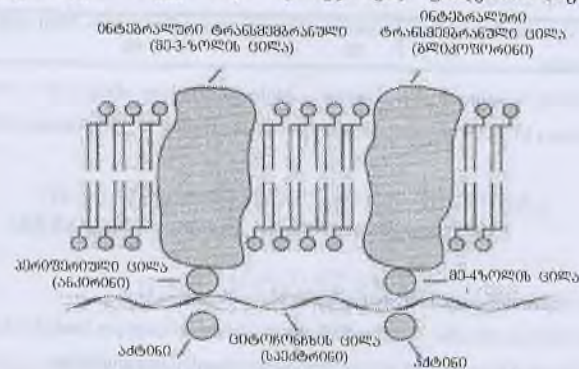


სურ. 3.16 GPI-დაკავშირებული ცილები – folate რეცეპტორები, რომლებიც პლაზმური მემბრანის ექსტრაცელულარულ მხარეს გვხვდება. [20]

არჩევენ ერთჯერ გამჭოლ და მრავალჯერადად გამჭოლ ტრანსმემბრანულ ცილებს: მემბრანის ერთჯერ გამჭოლი ინტეგრალური ცილები შედგებიან 25 ამინომჟავასაგან და გააჩნით α -სპირალის კონფიგურაცია. ერთჯერ გამჭოლ ინტეგრალურ ცილებს მიეკუთვნება გარკვეული ფერმენტების დამაკავშირებელი რეცეპტორები, როგორცაა თიროზინკინაზული რეცეპტორები (ეპიდერმისის ზრდის ფაქტორის, ნერვული ზრდის ფაქტორის, ინსულინის რეცეპტორები). ცილის პიდროფობული ნაწილი დაკავშირებული ბიშრის არაპოლარულ ნაწილთან. რაც შეეხება ამინომჟავას პოლარულ ბოლოებს, ისინი მიმართული არიან ციტოპლაზმასა და უჯრედშორის სითხეში ანუ ექსტრაცელულარული მატრიქსისაკენ.

მრავალჯერადად გამჭოლი ტრანსმემბრანული ცილები, შედგება პიდროფობული ამინომჟავების ერთზე მეტი α -სპირალისაგან. ყოველი პიდროფობული უბანი ჩაფლულია ბიშრეში და დაკავშირებულია პოლარული ამინომჟავების ექსტრა- და ინტრაცელულარულ უბნებთან. რაც შეეხება პიდროფილურ უბნებს, შეიძლება ისინი წარმოადგენენ ლიგანდის დაკავშირების ან ფოსფორილირების სპეციფიკურ საიტებს. რეცეპტორებთან დაკავშირებული G-ცილა მრავალჯერადად გამჭოლ ტრანსმემბრანულ ცილებს მიეკუთვნება. მათთვის ძირითადად დამახასიათებელია შვიდი ტრანსმემბრანული დომენის არსებობა და თავიანთ სტრუქტურაში მოიცავენ მრავალი ნეირომედიატორის (აცეტილქოლინის, კატექოლამინების და სხვადასხვა ნეიროპეპტიდების) რეცეპტორებს.

რაც შეეხება პერიფერიულ მემბრანულ ცილებს, ისინი ურთიერთქმედებენ როგორც ინტეგრალურ, ასევე სხვა პერიფერიულ ცილებთან (სურ. 3.17.)



სურ.3.17. პერიფერიული მემბრანული ცილების ურთიერთქმედების სტრუქტურული გამოსახულება ინტეგრალურ და სხვა პერიფერიულ ცილებთან [20]

მაგ: სისხლის წითელი უჯრედების ციტოქრომის ცილა სპექტრინი იონური ძალით უკავშირდება პერიფერიულ ცილა ანკირინს, რომელიც თავის მხრივ ასევე იონური ძალით უკავშირდება ინტეგრალური ტრანსმემბრანული ცილის (მე-3-ზოლის ცილა) ციტოპლასმურ დომენს.

ამგვარად, მემბრანაში ადგილი აქვს ცილებისა და ლიპიდების არათანაბარ განაწილებას, რაშიც მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება ცილა-ცილოვან და ცილა-ლიპიდურ ურთიერთქმედებებს. აღნიშნული ურთიერთქმედებების შედეგია მემბრანაში ლიპიდ-ლიპიდური კლასტერების, ცილა-ცილოვანი კლასტერებისა და ცილა-ლიპიდური დომენების წარმოქმნა, რომლებიც შესაძლებელია იყოს როგორც დროებითი, ასევე მუდმივად არსებული.

გამომყვამული ლიტერატურა

- 3.1 Б. Альберте, Д. Брей и др. «Молекулярная биология клетки» Изд. Мир. М 1986г.
- 3.2. James C. McKezie, Robert M. Klein // Basic concepts in cell biology and histology// New York, 2000
- 3.3. H. Lodish, A. Berk, S. Lawrence Zipursky at all. „ Molecular Cell Biology”, 2001

- 3.4. Э. Рис, М. Стернберг. «Введение в молекулярную биологию». От клеток к атомам. Изд. Мир. 2002г
- 3.5. Н.И. Мушкваров, С.Л. Кузнецов «молекулярная биология». Мед инф. агенство. М. 2003г.
- 3.6. B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis et al. „ Molecular Biology of the Cell “, 2003
- 3.7. Джеральд М. и др. «Молекулярная биология клетки» М. Изд. Бином. 2003.

ბაზოციტოზის ილუსტრაციების ლიტერატურა

- 3.1. <http://scienceaid.co.uk/biology/fundamentals/celltransport.html>
- 3.2. <http://www.d.umn.edu/~sdowning/Membranes/phospholipidtypes.html>
- 3.3. <http://www.d.umn.edu/~sdowning/Membranes/glycolipidstructure.html>
- 3.4. <http://www.mansfield.ohiostate.edu/~sabadon/biol1030.htm>
- 3.5. <http://www.d.umn.edu/~sdowning/Membranes/integralprotein.html>
- 3.6. <http://www.d.umn.edu/~sdowning/Membranes/peripheralproteins1.html>
- 3.7. <http://www.biologie.uni-hamburg.de/bonline/e22/22.htm>
- 3.8. http://cellbio.utmb.edu/cellbio/membrane_intro.htm
- 3.9. http://www.steve.gb.com/science/lipids_and_membranes.html
- 3.10. <http://www.uic.edu/classes/bios/bios100/lecturesf04am/lect08.htm>
- 3.11. <http://struggle.net/history/>
- 3.12. <http://www.britannica.com/EBchecked/topicart/342910/92244/>
- 3.13. <http://fig.cox.miami.edu/~cmallery/255/255chem/255chemistry.htm>
- 3.14. <http://www.britannica.com/EBchecked/topic-art/457489/73016/Phospholipid-molecules>
- 3.15. http://cellbio.utmb.edu/cellbio/membrane_intro.htm<http://www.xumuk.ru/biologhim/077.html>
- 3.16. <http://www.xumuk.ru/biologhim/077.html>
- 3.17. <http://www.cytochemistry.net/Cellbiology/cholesterol.jpg>
- 3.18. <http://tonga.usip.edu/gmoyna/biochem341/lecture30.html>
- 3.19. <http://www.d.umn.edu/~sdowning/Membranes/glycocalyx.html>
- 3.20. James C. Mckezie, Robert M. Klein // Basic concepts in cell biology and histology// New York, 2000

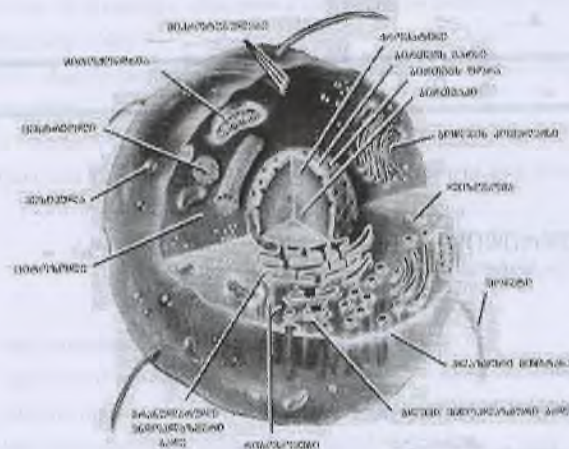
უჯრედის ღინამიკური სტრუქტურა

ციტოპლაზმა

- რიბოსომები
- ენდოპლაზმური რეტის ქსელი / ბადე
- გოლჯის აპარატი
- ლიზოსომები
- სეკრეტორული ვეზიკულები
- მიტოქონდრიები
- პეროქსისომები ანუ მიკროსხეულები

ციტოპლაზმა

ციტოპლაზმა თხევადი არისაგან ანუ ციტოზოლისაგან შედგება, ეს უკანასკნელი კი უჯრედის ნაწილს წარმოადგენს, რომელიც სხვადასხვა ორგანოებისაგან (სურ: 4.1.) (რიბოსომები, ენდოპლაზმური ბადე, გოლჯის აპარატი, ლიზოსომები, მიტოქონდრიები, პეროქსისომები), ჩანართებისა, ციტოწონჩისა და სხვადასხვა ნივთიერებისაგან შედგება. ესენია: წყალი, სხვადასხვა იონები,

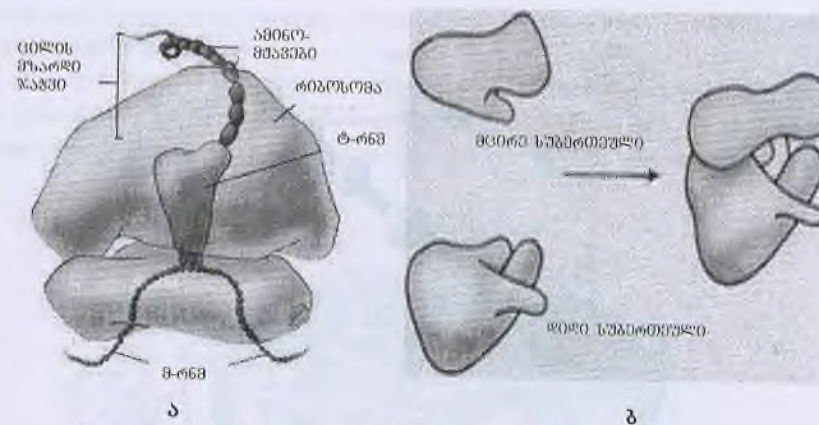


სურ. 4.1. ცხოველური უჯრედის სტრუქტურული გამოსახულება [1]

ცილები, გლუკოზა, ATP, ამინომჟავები, ნუკლეოტიდები. ციტოპლაზმის დაახლოებით 90%-ს წყალი შეადგენს. ციტოზოლში მიმდინარეობს ისეთი მეტაბოლური პროცესები, როგორიცაა: გლიკოლიზი, ცხიმოვანი მჟავების, ნუკლეოტიდების და ზოგიერთი ამინომჟავის სინთეზი.

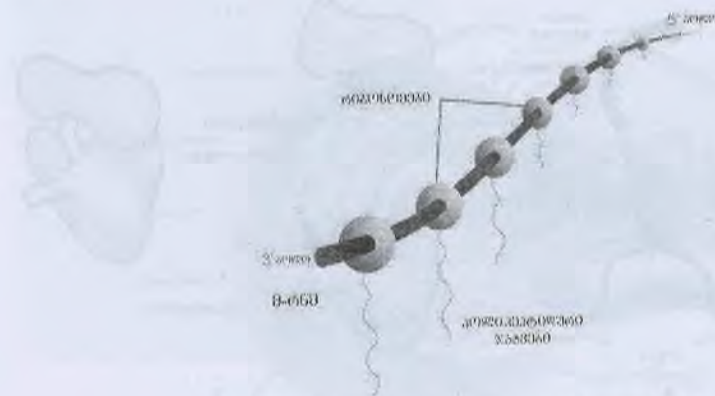
რიბოსომები

რიბოსომები ~20-25 ნმ-ის დიამეტრის მქონე ორგანოლებია, რომლებიც მატრიცულ რნმ-ში კოდირებული ინფორმაციის ტრანსლაციას ახდენენ ანუ ცილის სინთეზს უზრუნველყოფენ, თითოეული რიბოსომა შედგება რნმ-სა და ცილისაგან. რიბოსომაში არსებულ რნმ-ს რიბოსომულ რნმ-ს (რ-რნმ) უწოდებენ (სურ.4.2.ა). რ-რნმ და მასთან ასოცირებული ცილების სინთეზი ბირთვში მიმდინარეობს. არჩევენ რიბოსომების ორ ძირითად ტიპს (70S და 80S), რომლებიც ერთმანეთისაგან სედიმენტაციის კოეფიციენტით განსხვავდებიან. 70 S მქონე რიბოსომები აღმოჩენილია პროკარიოტებში, 80 S მქონე რიბოსომები კი ეუკარიოტებში. ქლოროპლასტები და მიტოქონდრიები შეიცავენ 70 S რიბოსომებს, რაც ამ ორგანოების პროკარიოტულ წარმოშობაზე მიუთითებს. თითოეული რიბოსომა შედგება დიდი და მცირე სუბერთეულისაგან (სურ.4.2.ბ). პროკარიოტებში 70 S რიბოსომა შეიცავს დიდ (50 S) და მცირე (30 S) სედიმენტაციის სუბერთეულებს.



სურ. 4.2: ა - რიბოსომების სქემატური გამოსახულება [2]
 ბ - რიბოსომების მცირე და დიდი სუბერთეულის
 სქემატური გამოსახულება [3]

დიდი სუბერთეული (50 S) თავის მხრივ შეიცავს 23 S და 5 S რ-რნმ-ს და 31 ცილას, ხოლო მცირე (30 S) სუბერთეული შეიცავს 16 S რ-რნმ-ს და 21 ცილას. მთლიანობაში 70 S რიბოსომის ზომა ~30 ნმ, ხოლო დიამეტრი კი ~20 ნმ. 80 S მქონე რიბოსომის დიდი სუბერთეულის სედიმენტაციის კოეფიციენტი 60-ის ტოლია, ხოლო მცირესი 40-ის. დიდი სუბერთეული (60 S) თავის მხრივ შედგება 28 S, 5 S და 5.8 S რ-რნმ-ისაგან და 45 ცილისაგან, მაშინ, როდესაც მცირე სუბერთეული (40 S) მხოლოდ 18 S რ-რნმ-ს და 30 ცილას შეიცავს. ეუკარიოტული 80 S რიბოსომის ზომა ~ 356მ, დიამეტრი კი ~236მ. ეუკარიოტულ უჯრედებში რიბოსომები ან თავისუფალი სახითაა, ან დაკავშირებულია ენდოპლაზმურ რეტოკულუმთან. ხშირ შემთხვევაში რიბოსომები განლაგებულია არიან ჯგუფურად და ქმნიან პოლირიბოსომებს ანუ პოლისომებს (სურ.4.3). რიბოსომები შეიცავენ რნმ-ის დამაკავშირებელ სამ საიტს: ერთს მატრიცული რნმ-ის, ხოლო ორს ტრანსპორტული რნმ-ისათვის. ტ-რნმ ახდენს ამინომჟავების ტრანსპორტირებას რიბოსომასთან. მ-რნმ-ის ერთ მოლეკულასთან დაკავშირებული რიბოსომების ჯგუფი წარმოადგენს პოლირიბოსომას.



სურ. 4.3. თავისუფალი პოლიმეროზომა [4]

რაც შეეხება მ-რნმ ერთი და იგივე ჯაჭვს, ეს უკანასკნელი ერთდროულად იკავშირებს რამდენიმე რიბოსომას.

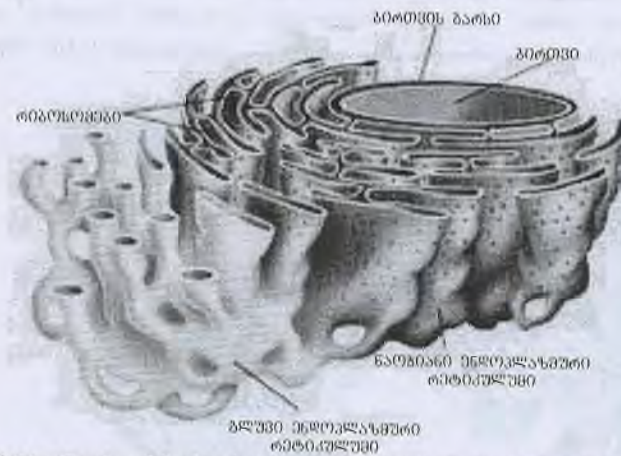
ენდოპლაზმური რეტიკულუმი / ბადე

ენდოპლაზმური რეტიკულუმი უჯრედის საერთო მოცულობის დაახლოებით 10%-ს იკავებს. ეს უკანასკნელი ციტოპლაზმური მატრიქსიდან გამოყოფილ ცისტერნების სისტემას წარმოადგენს და ციტოზოლიდან გამოყოფილია ერთ-შრიანი მემბრანით. ენდოპლაზმური რეტიკულუმი ასრულებს ცენტრალურ როლს მაკრომოლეკულების (ლიპიდების, ცილების, რთული ნახშირწყლების) ბიოსინთეზის პროცესში, რომელიც შემდგომ გამოიყენება უჯრედული ორგანელების ასაწყობად. ამგვარად, ენდოპლაზმური რეტიკულუმის საშუალებით უჯრედში ხორციელდება ციტოზოლსა და სხვა კომპარტმენტს შორის ახლად სინთეზირებული მოლეკულების გადანაწილება. ენდოპლაზმური რეტიკულუმის ერთ-ერთ ძირითად ფუნქციას აგრეთვე ცილების გლიკოზილირება* წარმოადგენს.

* ცილების გლიკოზილირება – არჩევენ გლიკოზორიდების ორი ტიპს - N-დაკავშირებულსა და O-დაკავშირებულს. N-დაკავშირებული გლიკოზილირების დროს ოლიგოსაქარიდი უკავშირდება ასპარაგინის NH_2 -ჯგუფს, მაშინ, როცა O-დაკავშირებული გლიკოზილირების დროს კავშირი ხორციელდება სერინის, ტრეონინის ან ჰიდროქსილიზინის ჰიდროქსიდის OH -ჯგუფით. ცნობილია, რომ გლიკოზილირება იწყება ნაოჭიან ენდოპლაზმატურ რეტიკულუმში.

მაკრომოლეკულების გადაადგილება ხორციელდება სატრანსპორტო ბუშტულების (ან ვაკუოლების) საშუალებით.

ენდოპლაზმური რეტიკულუმი ფორმითა და ფუნქციურად განსხვავებული ორი (ნაოჭიანი და გლუვი) უბნისაგან შედგება (სურ.4.4). ნაოჭიანი ანუ გრანულარული ენდოპლაზმური რეტიკულუმი რიბოსომებთან ერთად გვხვდება,

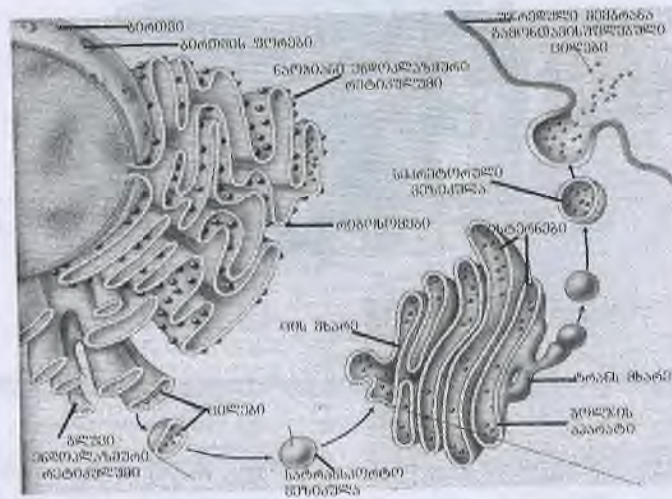


სურ.4.4 ენდოპლაზმური რეტიკულუმის სქემატური გამოსახულება [5]

ხოლო გლუვი ანუ აგრანულარული ენდოპლაზმური რეტიკულუმი კი რიბოსომების გარეშე, მიუხედავად იმისა, რომ ნაოჭიან და გლუვ ენდოპლაზმურ რეტიკულუმს განსხვავებული ფუნქციები გააჩნიათ, უჯრედში ისინი ურთიერთდაკავშირებულნი არიან. ნაოჭიანი ენდოპლაზმური რეტიკულუმი შედგება პარკუჭებისაგან, რომლებსაც ცისტერნებს უწოდებენ. ხოლო გლუვი ენდოპლაზმური რეტიკულუმი შედგება წვრილი მილაკების ბადისაგან. ნაოჭიანი ენდოპლაზმური რეტიკულუმი თითქმის ყველა უჯრედში გვხვდება, რომელიც ბირთვს შეიცავს (სპერმატოზოიდების გამოკლებით). ნაოჭიანი ენდოპლაზმური რეტიკულუმი კარგადაა განვითარებული სპეციალიზებულ უჯრედებში, რომლებიც ცილების სეკრეციას ახდენენ, მაგ.: კუჭის აცინური უჯრედები და პლაზმის უჯრედები, რომლებიც ანტისხეულებს ასინთეზირებენ.

ნაოჭიან ენდოპლაზმურ რეტიკულუმზე სინთეზირებული პოლიპეპტიდური ჯაჭვი რიბოსომებთან დაკავშირებულია მანამ, სანამ არ დასრულდება ჯაჭვის სინთეზი. მზარდი ჯაჭვის საწეისი ნაწილი თავისი კონფიგურაციით შეესაბამება

ენდოპლაზმური რეტიკულუმის მემბრანაში არსებულ სპეციფიკურ რეცეპტორს. რეცეპტორი ქმნის რა არხს, მისი საშუალებით ცილა გადადის ენდოპლაზმური რეტიკულუმის ცისტერნებში, სადაც სასიცნადო თანმიმდევრობა შორდება პოლიპეპტიდურ ჯაჭვს და ცილა იღებს თავის შესამეულ სტრუქტურას. ცისტერნებში ცილა განიცდის პოსტტრანსლაციურ მოდიფიკაციებს, ფოსფორილირდება და გარდაიქმნება გლიკოპროტეინად. შემდგომ ეტაპზე, ნაოქიანი ენდოპლაზმური რეტიკულუმიდან ცილა ინაცვლებს გოლჯის აპარატში, საიდანაც იგი ან უჯრედგარე არეში სეკრეტირდება, ანდა გროვდება გრანულების სახით (სურ.4.5).

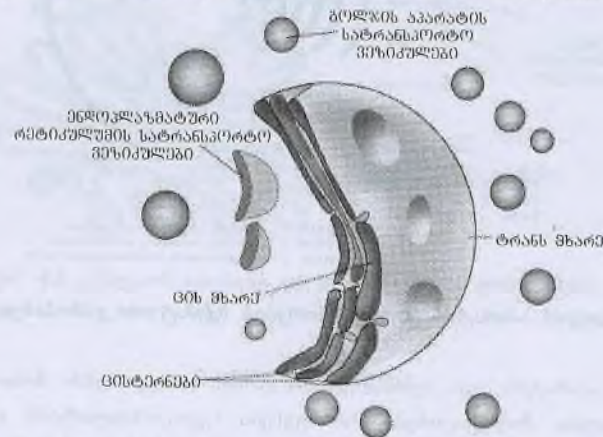


სურ. 4.5. ბირთვის, ენდოპლაზმური რეტიკულუმისა და გოლჯის აპარატის ფუნქციონირების ზოგადი სქემა [6]

გლუვი ენდოპლაზმური რეტიკულუმი არ იღებს მონაწილეობას ცილის სინთეზში. იგი თავისუფალია რიბოსომებისაგან, თუმცა ახორციელებს ფოსფორილირებას და ქოლესტეროლის ბიოსინთეზს. გარდა ამისა, გლუვი ენდოპლაზმური რეტიკულუმი შეიცავს ფერმენტებს, რომლებიც დეტოქსიკაციის რეაქციებს აკატალიზებენ. მაგალითად ცნობილია, რომ სისხლში ფენობარბიტალის (ფარმაცოლოგიური ნაერთის) კონცენტრაციის ზრდის დროს პეპატოციტებში გლუვი ენდოპლაზმური ბადის ფართი ორმაგდება რამდენიმე დღეში. ფენობარბიტალის კონცენტრაციის შემცირების შემდგომ გლუვი ენდოპლაზმური ბადე უბრუნდება ნორმალურ მდგომარეობას.

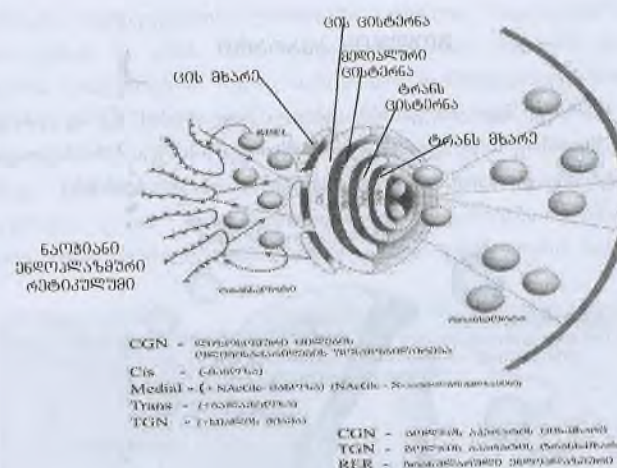
გოლჯის აპარატი

გოლჯის აპარატი შედგება განსხვავებული პოლარობის მქონე ცისტერნებისა და მილაკების წყებისაგან და გააჩნია ორი მხარე: ცის- და ტრანს. თავის მხრივ არჩევენ ცის-, ტრანს- და მედიალურ ცისტერნებს (სურ. 4.5; სურ.4.6).



სურ.4.6. გოლჯის აპარატის სქემატური გამოსახულება [7]

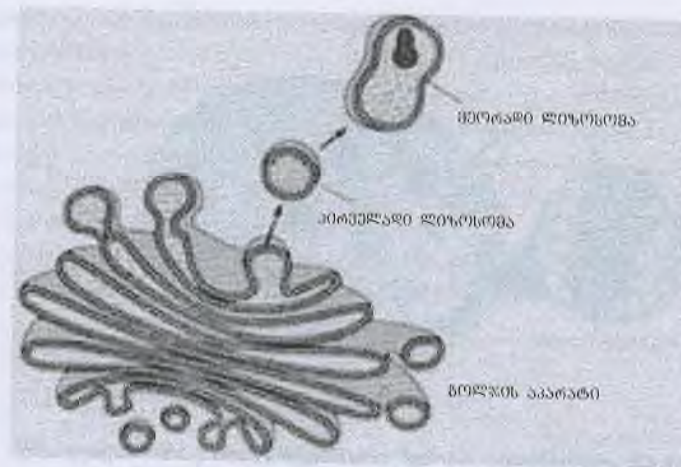
გოლჯის აპარატის ცის - (CGN), ტრანს - (TGN) მხარეები და მათი ცისტერნები შეიცავენ ფერმენტებს, რომლებიც არეგულირებს მაკრომოლეკულების (ცილების, გლიკოპროტეინების, პროტეოგლიკანების, გლიკოლიპიდების და სხვა) ტრანსპორტს. ნივთიერებათა ტრანსპორტის მიმართულება შემდეგია: ნაოჭიანი ენდოპლაზმური რეტისკულუმი (RER) → გოლჯის აპარატის ცის-მხარე (CGN) → **ცის ცისტერნა** → **მედიალური ცისტერნა** → **ტრანს ცისტერნა** → გოლჯის აპარატის ტრანს-მხარე (TGN). აქვე უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ ნაოჭიანი ენდოპლაზმური რეტისკულუმის (RER) ცილები შეიცავენ KDEL (Lys-Asp-Glu-Leu) სიგნალს, რომელიც განაპირობებს მათ დაბრუნებას ნაოჭიან ენდოპლაზმურ ბადეში (RER) (სურ.4.7).



სურ.4.7. გოლჯის აპარატის ფუნქციონირების სქემატური გამოსახულება [4]

გოლჯის აპარატის ცის, მედიალურ და ტრანს ცისტერნებში მიმდინარეობს პოსტრანსლაციური მოდიფიცირების პროცესები (გლიკოზილირების და სულფატირების ჩათვლით), ანუ ადგილი აქვს მანოზის ნაშთების ჩამოცილებას და გალაქტოზასა და N-აცეტილ-გლუკოზამინის დაკავშირების პროცესებს.

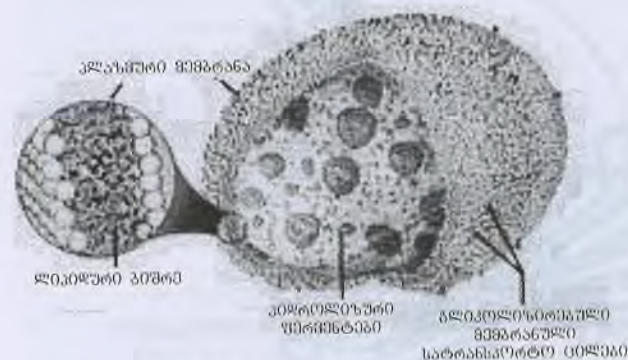
რაც შეეხება გოლჯის აპარატის ტრანს მხარეს, მასში პროტეოგლიკანების სულფატირების პროცესი მიმდინარეობს. პროტეოგლიკანების მოლეკულა შედგება ცილოვანი ნაწილიდან დაკავშირებულ შაქრის დაუტოტავი ჯაჭვისაგან. ცილოვანი ნაწილი მოიცავს გულს და მაკავშირებელ ცილებს. გულის ცილის სინთეზი ხორციელდება ნაოჭიანი ენდოპლაზმურ რეტისკულუმში. სინთეზირებული ცილა ევზიკულების საშუალებით გადაადგილდება გოლჯის აპარატში, სადაც იკავშირებს შაქრის ნაშთს. ცილოვანი ნაწილისა და შაქრის ნაშთის დაკავშირების შედეგად მიიღება პროტეოგლიკანები. გარდა ამისა, გოლჯის აპარატში მიმდინარეობს ლიზოსომების ფორმირებაც (სურ.4.5, სურ.4.8).



სურ. 4.8. გოლჯის აპარატი და ლიზოსომების ფორმირება [8]

ლიზოსომები

ლიზოსომები მემბრანულ სტრუქტურებს წარმოადგენენ, ისინი ბურთისმაგვარი სხეულაკებია დიამეტრით 0,2-1 მკმ (სურ. 4.9). ლიზოსომები დაფარული არიან ელემენტარული მემბრანით და შეიცავენ ~30 პიდროლიზურ ფერმენტს (პროტეაზებს, ნუკლეაზებს, გლიკოზიდაზებს, ლიპაზებს, ფოსფოლიპაზებს, ფოსფატაზებს და სულფატაზებს) აღნიშნული ფერმენტები აქტიური არიან pH-ის მხოლოდ დაბალი მნიშვნელობის დროს (მუვა არე). მათ უნარი გააჩნიათ დახლიონ ცილები, ცხიმები და ნახშირწყლები, რომელთა წარმოქმნა ხორციელდება გოლჯის აპარატში, განახლებებენ პირველად და მეორად ლიზოსომებს. პირველადი ლიზოსომა ახლად წარმოქმნილი ორგანელაა, რომელიც არ შეიცავს დამშლელ სუბსტრატებს, მეორადი ლიზოსომებისაგან განსხვავებით. მეორადი ლიზოსომები პეტეროგენულებია და წარმოადგენენ მსხვილ, საჭმლის მომნელებელ ვაკუოლებს, მულტივეზიკულარულ სხეულაკებსა და აუტოფაგოსომებს. მსხვილი, საჭმლის მომნელებელი ვაკუოლი მიიღება პირველადი ლიზოსომის მიერ მსხვილი ნაწილაკების ფაგოციტირებით. მულტივეზიკულარული სხეულაკები შედგებიან დიდი რაოდენობით 50 ნმ-ის დიამეტრის მქონე ბუშტუკებისაგან, ხოლო აუტოფაგოსომები შიდაუჯრედული მემბრანებისა და ორგანელებისაგან, როგორცაა მიტოქონდრიები, სკერეტორული სხეულაკები.



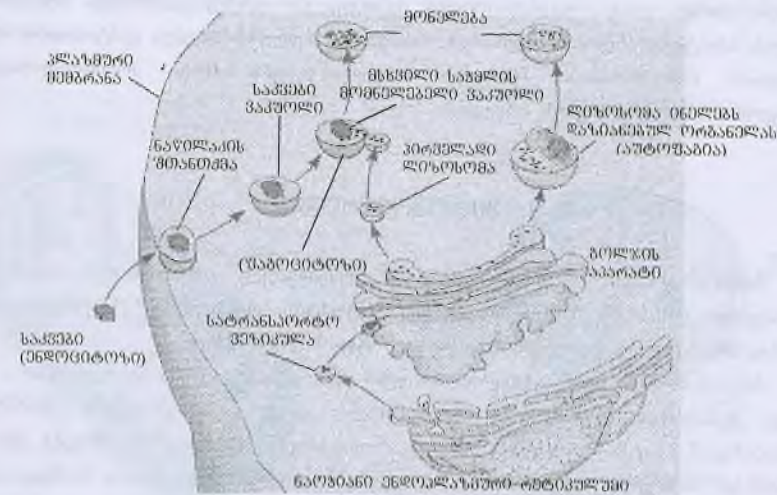
სურ.4.9. ლიზოსომის სტრუქტურის სქემატური გამოსახულება[9]

ლიზოსომების მიერ მკრომოლეკულების ან მკედარი ორგანელების შთან-
თქმა ხორციელდება ენდოციტოზის, ფაგოციტოზისა და აუტოფაგიის გზით.
ენდოციტოზის დროს უჯრედის მიერ შთანთქმული მცირე ზომის მოლეკულები
მიემართებიან ვაკუოლებისაკენ – ენდოსომებისაკენ. აუტოფაგიის შემთხვევაში
ლიზოსომები შთანთქავენ და ინელებენ დაზიანებულ და მკედარ ორგანელებს.
ფაგოციტოზის გზით კი ხორციელდება ლიზოსომების მიერ მსხვილი
ნაწილაკების შთანთქმის პროცესი (სურ.4.10.).

მემკვიდრული დაავადებები, დაკავშირებული ლიზოსომების ფუნქციის
რღვევასთან, ცნობილია როგორც ლიზოსომალური დაავადებები, მათ შორის
აღსანიშნავია მემკვიდრული ლიზოსომალური ენზიმოპათიები. აღნიშნული
დაავადებები გენების პირველადი მუტაციის შედეგია და ვლინდება ან მთელი
ფერმენტული ცილების სინთეზის ბლოკირებაში ან ისეთი ცილების
მოლეკულების სინთეზში, რომლებიც დაქვეითებული ბიოკატალიზური აქტივობით
ხასიათდებიან. ერთი ან რამდენიმე ლიზოსომური ფერმენტის დეფექტი (ან
არარსებობა) უჯრედში იწვევს გარკვეული ნივთიერებების დაგროვებას, რამეთუ
ნორმაში მათ მეტაბოლიზმს ლიზოსომური ფერმენტები ახორციელებენ.
შთამომავლობითი ლიზოსომური ენზიმოპათიით დაავადებულთა ჯგუფი საკმაოდ
დიდია. იგი კარგად ვლინდება გლიკოგენოზის II ტიპის (პომპეს დაავადება),

* პომპეს დაავადება – მემკვიდრული დაავადება, რომელიც ვლინდება მკეფა α -1,4-
გლუკოზიდაზას (მკეფა მალტოზას) მემკვიდრული დეფიციტის
შემთხვევაში.

განგლიოზიდოზის (თეა-საქსის დაავადება*, სანდ-ხოფის დაავადება*), პეპტოზების (დაბინა-ჯონსონის დაავადება*) და სიმსუქნის (ადიპოზოციტების ლიპაზების უკმარისობა) დროს. შთამომავლობითი ლიზოსომალური დაავადებების მეორე ჯგუფი გამოწვეულია ლიზოსომების ფუნქციის რღვევით (შეიძლება დაკავშირებული იყოს უჯრედის ორგანოების შემზრანული ურთიერთქმედებების რღვევასთან). რაც, შესაბამისად, იწვევს ორგანოების, მათ შორის გიგანტური ლიზოსომების, წარმოქმნას. აღნიშნული ჯგუფი დიდი არაა და მას მიეკუთვნება ჩედიაკ-ჰიგაშის სინდრომი ე.წ. ციკლური ნეიტროპენია.



სურ.4.10. ლიზოსომის მუშაობის პრინციპი [10]

- * თეა-საქსის დაავადება – აუტოსომურ-რეცესიული ტიპის მეკეიდრული დაავადება, რომლის დროს აღინიშნება ლიპიდების, განსაკუთრებით კი განგლიოზიდების დაგროვება ც.ნ.ს.-ში.
- * სანდ-ხოფის დაავადება – ადგილი აქვს განგლიოზიდების განგლიოზიდ Gm2 და გლოზოზიდის დაგროვებას.
- * დაბინა-ჯონსონის დაავადება – დაკავშირებულია პეპტოციტებში ATP-დამოკიდებული ტრანსპორტული სისტემის დეფექტთან, რაც პეპტოციტებში ბილირუბინის ჭარბ დაგროვებაში ელინდება.

სეკრეტორული ვეზიკულები

სეკრეტორული ვეზიკულები ანუ ვაკუოლები წარმოადგენენ უჯრედში სინთეზირებული სეკრეტორული პროდუქტების დაგროვების ადგილს. სეკრეტორული ვეზიკულების ჩამოყალიბება მიმდინარეობს გოლჯის ტრანს აპარატში. ახლად წარმოქმნილი ვეზიკულები შეფუთულია ცილა კლათრინით, რომელიც ვეზიკულებს მოშვიფების შემდგომ სცილდება. ვაკუოლების მოშვიფებას განაპირობებს სეკრეტორული პროდუქტების დაგროვების ხარისხი. მოშვიფებული ვეზიკულები ერწყმის პლაზმურ მემბრანას და უზრუნველყოფენ მემბრანის განახლებას. გარდა ამისა, სეკრეტორული ვეზიკულები უზრუნველყოფენ ზოგიერთი ცილის პროტეოლიზურ პროცესინგს, რომელიც სინთეზირებული პეპტიდიდან პრენაწილის ჩამოშორების პროცესს ითვალისწინებს (მაგ. პრეინსულინიდან ინსულინის ჩამოყალიბების პროცესი).

მიტოქონდრიები

მიტოქონდრიები წარმოადგენენ წაგრძელებულ, ცილინდრის ფორმის (დიამეტრით ~0,5-1 მკმ) მემბრანულ სტრუქტურებს, რომლებიც უზრუნველყოფენ უჯრედში ენერგიით მდიდარი ნაერთის – ატფ-ის წარმოქმნას.

მიტოქონდრია შემოსაზღვრულია ორი მაღალსპეციალიზირებული გარე და შიდა მემბრანით (სურ.4.11). გარე მემბრანა გლუვია და შედგება ანიონური არხებისაგან (ხატრანსპორტო ცილები), რომლებიც პიდროფილურ არხებს ქმნიან ლიპიდურ ბიშრეში. გარეთა მემბრანა ატარებს ყველა მოლეკულას, რომელიც 10 000 დალტონია, მათ შორის პატარა ცილის მოლეკულებსაც. აღნიშნულ მოლეკულებს შეუძლიათ შეაღწიონ მემბრანათაშორის სივრცეში, თუმცა ისიც უნდა აღინიშნოს, რომ ბევრი მოლეკულა ამ მოლეკულებიდან არ არის განვლადი შიდა მემბრანისათვის.

მიტოქონდრიის მთავარ მუშა ნაწილს შიდა (ნაოჭიანი) მემბრანა და ნახევრად თხევადი მატრიქსი წარმოადგენს. შიდა მემბრანის ძირითად კომპონენტს კარდიოლიპინი წარმოადგენს. ესაა ფოსფოლიპიდი, რომელიც მიტოქონდრიალური ლიპიდების 10% შეადგენს. ეარაუდობენ, რომ კარდიოლიპინის ასეთი რაოდენობა უნდა განაპირობებდეს შიდა მემბრანის დაბალი განვლადობის უნარს. შიდა მემბრანის შემადგენლობაში შედის ასევე 3 ტიპის ცილა: ცილები, რომლებიც წარმართავენ სუნთქვით ჯაჭვში ქანგვით რეაქციებს, ფერმენტული კომპლექსი - რომელსაც ატფ-სინთეტაზას უწოდებენ (რომელიც ასინთეზირებს მატრიქსში

ატფ-ს) და სპეციფიკური სატრანსპორტო ცილები, რომლებიც არეგულირებენ მატრიქსში და მატრიქსიდან მეტაბოლიტების ტრანსპორტს.

მატრიქსი შედგება ლიმონმჟავა ციკლის ფერმენტების (რომლებიც გარდაქმნიან პირუვატს და ცხიმოვან მჟავებს აცეტილ CoA-მდე), მიტოქონდრიალური წრიული დნმ-ის, სპეციფიკური მიტოქონდრიალური რიბოსომების, ტ-რნმ-ის და სხვადასხვა ფერმენტებისაგან, რომლებიც მიტოქონდრიალური გენომის ექსპრესიაში მონაწილეობენ.

შიდა მემბრანა წარმოქმნის მრავალრიცხოვან ნაკეცებს, რომლებიც ჩაზრდილია მატრიქსში. მათ კრისტებს უწოდებენ. კრისტების ხარჯზე ადგილი აქვს შიდა მემბრანის ზედაპირის ფართის ზრდას (~5-ჯერ) გარე მემბრანასთან შედარებით.

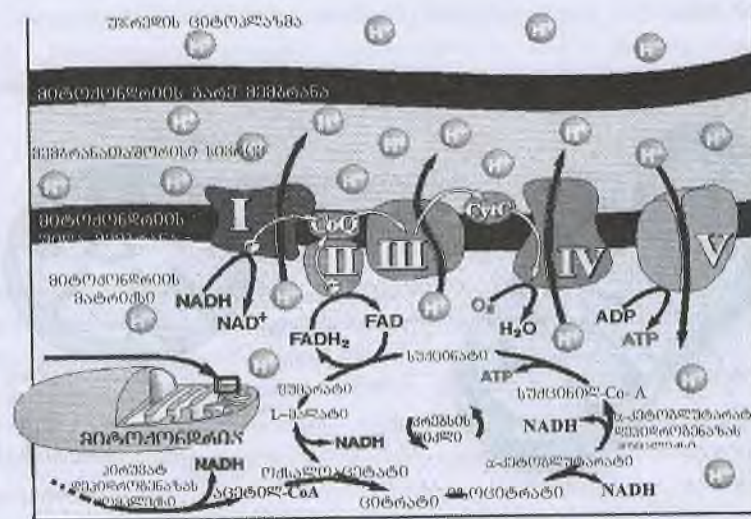


სურ. 4.11. მიტოქონდრიის სტრუქტურის სქემატური გამოსახულება [11,12]

მიტოქონდრიებში ადგილი აქვს მიტოქონდრიების ქანგვითი მეტაბოლიზმის ძირითადი პროდუქტების – ცხიმოვანი მჟავებისა და პირუვატის დაშლასა და აცეტილ კოენზიმ A-ს ერთი მოლეკულის (აცეტილ CoA) წარმოქმნას. წარმოქმნილი აცეტილ CoA ერთვება კრების ციკლში. ელექტრონების გადატანის შემდგომ H^+ იონები ანიონური არხების გავლით (ოსმოსური ან ელექტრონული გრადიენტის მიმართულებით) გადადიან მემბრანათა შორის არეში.

კრების (ლიმონმჟავას) ციკლი იწყება აცეტილ CoA და ოქსალაცეტატის ოთხნახშირბადოვან ნაერთებს შორის ურთიერთქმედებით. შედეგად მიიღება ექვსნახშირბადოვანი ლიმონმჟავა. შემდგომ ეტაპზე შეიძლება თანმიმდევრული

ფერმენტული რეაქციის შედეგად ორი ნახშირბადის ატომი სცილდება CO_2 -ის სახით, ხოლო ოქსალაცეტატი განიცდის აღდგენას. კრებლის ციკლის მთავარი დანიშნულებაა მადალენერგეტიკული ელექტრონების მიღება აცეტილ CoA -ს მოლეკულიდან. კრებლის ციკლის ერთი შემობრუნება იძლევა 2 მოლეკულა CO_2 -ს, 3 მოლეკულა NADH და 1 მოლეკულა FADH_2 (ნიკოტინამიდური კოფერმენტები). გარდა ამისა, აღნიშნული რეაქციის შედეგად სინთეზირდება 1 მოლეკულა ატფ. NADH და FADH_2 გადასცემენ თავიანთ ელექტრონებს სუნთქვით ჯაჭვს მოლეკულური ჟანგბადის აღსადგენად წყლამდე. სუნთქვითი ჯაჭვის NADH -იდან ჟანგბა-დამდე მონაკვეთი შეიცავს 5 ფერმენტულ კომპლექსს, რომლებიც განლაგებულია



სურ. 4.12 მიტოქონდრიებში ელექტრონების გადატანის ზოგადი სქემა [13]

მიტოქონდრიის შიდა მემბრანაზე. მისი ფუნქციაა ჟანგბადზე ელექტრონების გადატანა (სურ.4.12).

კომპლექსი I შედგება NADH -დეჰიდროგენაზასა და მასთან მჭიდროდ დაკავშირებული Fe-S ცენტრებისაგან.

კომპლექსი II წარმოდგენილია სუქცინატდეჰიდროგენაზასა და Fe-S ელექტრონების გადამტანი ცენტრებისაგან.

კომპლექსი III შედგება **b** და **c** ციტოქრომებისაგან და მემბრანაში გადაადგილების უნარის მქონე ქინონის ტიპის ნაერთებისაგან (სემიქინონი, უბიქინონი, პიდროქინონი).

კომპლექსი IV წარმოდგენილია ციტოქრომქსიდაზით, რომელიც შეიცავს ორ ციტოქრომს (**a** და **a₃**) და რომელიც ელექტრონებს გადაიტანს ციტოქრომ **C**-დან ჟანგბადზე.

კომპლექსი V წარმოადგენს ატფ-სინთეტაზას.

სუნთქვითი ფერმენტული კომპლექსები მემბრანაში ორიენტირებული არიან ისე, რომ ყველა პროტონი უნდა გადაადგილდეს ერთი მიმართულებით მატრიქსიდან მემბრანათშორის სივრცეში. რაც შეეხება მე-5 ფერმენტულ ტრანსმემბრანულ კომპლექსს (ატფ - სინთეტაზას), იგი ასინთეზირებს ატფ -ს ელექტროქიმიური გრადიენტის პირობებში.

ელექტრონების გადატანას ეხმარებიან ასევე მობილური გადამტანები უბიქინონი და ციტოქრომ **C**. ელექტრონების გადაცემის მთელი გზა მიმდინარეობს შემდეგი სქემით: $NADH \rightarrow NADH$ -დეჰიდროგენაზული კომპლექსი $\rightarrow$ უბიქინონი $\rightarrow$ კომპლექსი **b-c₁** $\rightarrow$ ციტოქრომ **C** $\rightarrow$ ციტოქრომქსიდაზული კომპლექსი $\rightarrow$ მოლეკულური ჟანგბადი (**O₂**).

რაც შეეხება ანიონური არხების გახსნა-დახურვას, ეს უკანასკნელი რეგულირდება მარეგულირებელი ცილების საშუალებით. იმ შემთხვევაში, როცა ანიონური არხი ღიაა, გრადიენტი ნულის ტოლია. იმ შემთხვევაში, როდესაც არხი დახურულია, აღიძვრება დადებითი ან უარყოფითი პოტენციალი. არხებში **H⁺** იონების გადაადგილების პარალელურად მიმდინარეობს ატფ -ის სინთეზი.

პეროქსისომები ანუ მიკროსხეულაკები

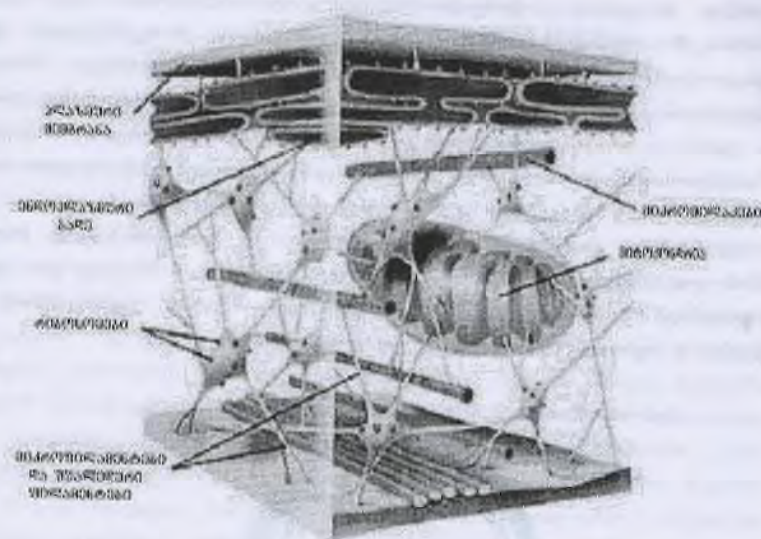
პეროქსისომები კატალაზას და წყალბადის ჰეჟანგის წარმომქმნელ ოქსიდაზებს შეიცავენ. ეს უკანასკნელი რიგი მეტაბოლური პროცესების დროს გამოიყენება. მაგალითად, ცხიმოვანი მჟავების დაშლისას და პეპატოციტებში * ეთანოლის აცეტილალდეჰიდად გარდაქმნისათვის.

ციტონონხი

- მიკროფილამენტები (აქტინი)
- სპექტრული ციტონონხი
- მიკრომილაკები (მიკროტუბულები)
- შუალედური ფილამენტები

ციტონონხი

ციტონონხი შედგება სამი სპეციფიკური ტიპის ცილისაგან: მიკროფილამენტების (აქტინის), შუალედური ფილამენტების და მიკრომილაკებისაგან (მიკროტუბულებისაგან) (სურ.4.13). არჩევენ ცილების მეოთხე კლასსაც, რომელშიც ერთიანდებიან სპექტრინები და ბმული ცილები. ციტონონხის კომპონენტები ქმნიან ერთიან კარკასს, რომელიც განსაზღვრავს უჯრედის ფორმასა და დრეკადობას. ციტონონხი საშუალებას იძლევა მეზობელ უჯრედებს შორის ურთიერთქმედების დამყარებისა და უზრუნველყოფს უჯრედების ერთმანეთთან მტკიცე კავშირს. აქვე უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ ციტონონხი მჭიდრო კავშირშია უჯრედის ძვრადობასთან, უჯრედის გაყოფასთან, შიდაუჯრედული ორგანოების მოძრაობასთან (გადაადგილებასთან).

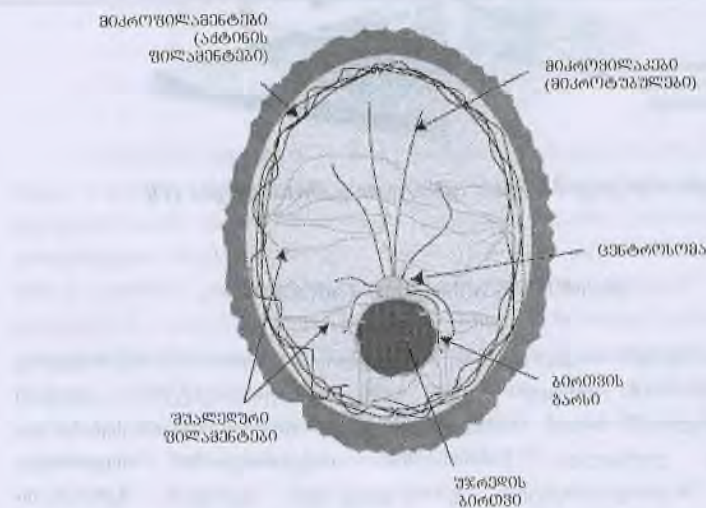


სურ. 4.13 ციტონის სტრუქტურული გამოსახულება [14]

მიტოქონდრია (აქტინი)

მიტოქონდრია თხელი ცილოვანი ძაფებია დიამეტრით 5-7 ნმ, რომელიც ყველა ციტოპლაზმაში გვხვდება (სურ. 4.14). მიტოქონდრიების (აქტინის) სისტემა მნიშვნელოვან როლს ასრულებს უჯრედის ფორმის შენარჩუნებასა და ისეთი მყიფე უჯრედული წარმონაქმნის ინტეგრირებაში, როგორცაა მიტოქონდრია. მიტოქონდრია უზრუნველყოფს უჯრედის მემბრანაში სხვადასხვა ტრანსმემბრანული ცილის დაკავშირებას. მიტოქონდრიების (ანუ აქტინის) მაღალი კონცენტრაციის უბანი კონცენტრირებულია პლაზმური მემბრანის ქვეშ და ცნობილია როგორც აქტინის ქერქი. ეს უკანასკნელი მონაწილეობს უჯრედის ძვრადობასა და დაყოფაში. რაც შეეხება მიტოქონდრიებს, კონცენტრირებულს უჯრედის სხვა უბნებში (მიტოქონდრიების გუდი და კუმულირებული ძაფები), ისინი მონაწილეობას იღებენ მიტოქონდრიის შვილეული უჯრედების განცალკევებაში. მიტოქონდრიების ძირითადი ცილაა - აქტინი. ციტოპლაზმაში აქტინი იმყოფება დინამიურ წონასწორობაში მონომერულ

ფორმასა (G-აქტინი) – მარტივი მოლეკულა და პოლიმერულ ფიბრილარულ ფორმას (F- აქტინი) შორის (გრძელი ჯაჭვის სახით). ეს უკანასკნელი ფორმირებულია G-აქტინის სუბერთეულებისაგან შემდგარი ორმაგი სპირალური ჯაჭვისაგან. აქტინის სხვადასხვა სახეობები, რომლებიც არსებობენ კუნთოვან (d-აქტინი) და არაკუნთოვან (β და γ -აქტინი) უჯრედებში, მცირედ განსხვავდებიან ერთმანეთისაგან და შედგებიან მკაცრად განსაზღვრული ამინომჟავური თანმიმდევრობებისაგან და ბიოქიმიურად მსგავსად მოქმედებენ. G-აქტინი პოლარიზებულია და გააჩნია "+" და "-" ბოლოები. იგი პოლიმერიზაციის პროცესში ქმნის ფილამენტებს, რომლებსაც ასევე გააჩნიათ "+" და "-" ბოლოები. აქტინის ფილამენტებში ახალი აქტინის მიერთება მიმდინარეობს უფრო სწრაფად G-აქტინის დადებით ბოლოზე, ვიდრე უარყოფით ბოლოზე.



სურ.4.14 აქტინის, მიკროტუბულების და შუალედური ფილამენტების განლაგება უჯრედში [15]

აქტინის უჯრედშიდა ნორმალური კონცენტრაცია იმდენად მაღალია ($\sim 200\mu\text{M}$), რომ აქტინის დიდი ნაწილი შესაძლოა იმყოფებოდეს F-აქტინის სახითაც, თუმცა, ჩვეულებრივ ეს არ ხდება. ცნობილია, რომ გარკვეული სახის პეპტიდები დაკავშირებული G-აქტინთან, ამცირებენ მისი პოლიმერად ჩამოყალიბების უნარს (აქტინთან დაკავშირებული პეპტიდების კონცენტრაცია

შეადგენს $\sim 0.2 \mu\text{M}$), მაშინ, როდესაც სხვა ტიპის პეპტიდები ახდენენ აქტინის ბაფების (ფილამენტების) სტაბილიზაციას ან პირიქით, აღნიშნული მექანიზმი მისაწოდომს ხდის G-აქტინს და ხელს უწყობს აქტინის პოლიმერიზაციას გარემოს გაღიზიანების საპასუხოდ. გარდა ზემოთ აღნიშნულისა, აქტინის პოლიმერიზაციისათვის საჭიროა ატფ, Mg^{+2} , K^+ -ის იონები.

ცნობილია მიკროფილამენტებით გამოწვეული პათოლოგიების სხვადასხვაობა. მათ დისფუნქციასთანაა დაკავშირებული ქოლესტაზის გარკვეული სახეობები, ასევე პირველადი ბილიარული ცეროზები. თვლიან, რომ ნაღვლის ცირკულაცია ღვიძლში რეგულირდება მიკროფილამენტების სისტემით. ისინი დიდი რაოდენობით გარს ერტყმიან ნაღვლის სადინარებს, მაგრდებიან ეპატოციტების პლაზმურ მემბრანაზე და ამ გზით მოქმედებენ ნაღვლის სადინარების სანათურის ზომაზე. ცნობილია ისიც, რომ მიკროფილამენტებზე გარკვეული ზემოქმედება აფერხებს მათი კუმშვადობის უნარს და შესაბამისად იწვევს ნაღვლის შეგუბებას. შესაძლებელია, რომ იგივე მექანიზმი ედოს საფუძვლად ქოლესტაზის ზოგიერთ სახეობასაც. მიკროფილამენტების მკვეთრი ზრდა დაფიქსირებულია ნაღვლის სადინარების ეპითელიუმში პირველადი ბილიარული ცეროზის დროსაც, რაც შესაძლებელია გამოწვეული იყოს ბილიარული სისტემის კონტაქტის რღვევით, ქოლესტაზის რღვევით და შემდგომ ქოლანგიოლების გრანულომატოზით, რომელიც დამახასიათებელია ამ ტიპის დაავადებებისათვის. თუმცა აქვე უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ გაურკვეველია პირველადი თუ მეორადი მიკროფილამენტების აკუმულირება ბილიარული სისტემის ეპითელიუმში პირველადი ბილიარული ცეროზის დროს. მიკროფილამენტების რაოდენობის ზრდა აღწერილია ასევე ავთვისებიანი სიმსივნეების შემთხვევაშიც. განსაკუთრებით ეს ეხება ინვაზიურ ზონას. მიკროფილამენტოზური აქტივობა დამახასიათებელია ასევე მთელი რიგი რეპარაციული პროცესებისათვის (მაგ: ჭრილობის შეხორცების პროცესი). მიკროფილამენტოზური სისტემა ემსახურება ასევე სეკრეტორულ პროცესებს, ფაგოციტოზს, მიტოზს.

სპექტრინული ციტონონჩი

სპექტრინული ციტონონჩი ასტიმულირებს და განსაზღვრავს პლაზმური მემბრანის ფორმას, აკავშირებს პლაზმურ მემბრანას ციტონონჩის სხვა კომპონენტებთან, განსაკუთრებით აქტინთან; განაპირობებს ურითროციტების დეფორმაციას (ციწრო კაპილარებში მოძრაობის შემთხვევაში) და ნორმალური

ფორმის აღდგენას. სპექტრინის ძაფები (ფილამენტები) წარმოქმნიან დეფორმირების უნარის მქონე ბადეს პლაზმური მემბრანის ციტოპლაზმურ ზედაპირზე.

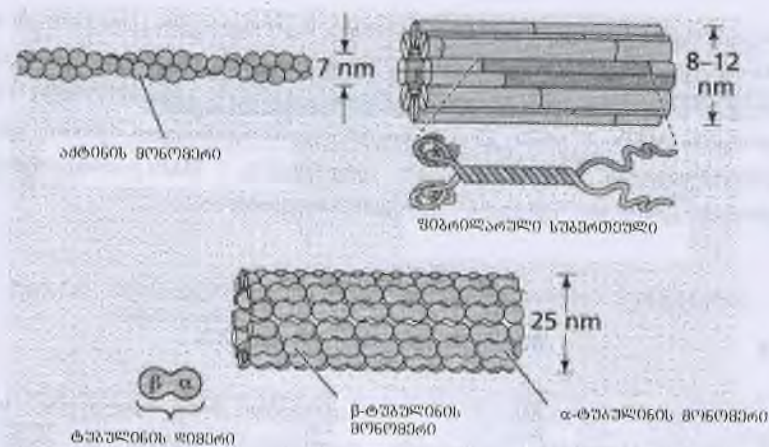
სპექტრინი წარმოადგენს ბოჭკოვან ცილას, რომელიც შედგება α და β სუბერთეულებისაგან. ეს უკანასკნელნი განლაგებული არიან, როგორც ანტიპარალელური დიმერები.

ერითროციტის მემბრანაში სპექტრინი (სპექტრინი D) ქმნის ტეტრამერებს, რომლებიც წყვილ-წყვილად მიერთებული არიან ერთმანეთთან ბოლოებით. ტეტრამერის ყოველი დაბოლოება შედგება – აქტინ-დამაკავშირებელი უბნის – საიტისაგან. ცნობილია, რომ სპექტრინი უკავშირდება მოკლე აქტინის ძაფებს (10-20 მონომერი) ტროპომიოზინთან ერთად. ერითროციტის მემბრანაში სპექტრინი დაკავშირებულია მე-3 ზოლის ცილასთან (იგი ტრანსმემბრანულ ანიონ-გადატანს წარმოადგენს) ანკირინის საშუალებით (შუალედური ცილა), ხოლო გლიკოფორინის ოჯახის ტრანსმემბრანულ ცილებთან მე-4.1 ზოლი ცილის საშუალებით, რომელიც აგრეთვე მნიშვნელოვნად ზრდის აქტინის აფინურობას სპექტრინის მიმართ. ამგვარად, სპექტრინი არაპირდაპირად დაკავშირებულია ტრანსმემბრანული ცილების ციტოპლაზმურ ნაწილთან.

მიკრომილაკები

(მიკროტუბულები)

მიკრომილაკები (მიკროტუბულები) უზრუნველყოფენ ციტოპლაზმის შიგნით ორგანელებისა და ვეზიკულების ტრანსპორტის განსხვავებულ მექანიზმს (სურ.4.13; სურ.4.14). გარდა ამისა, განაპირობებენ წამწამებისა და შოლტების მოძრაობისათვის საჭირო მექანიზმებს. მიკრომილაკები შედგება გლობულარული ცილა ტუბულინისაგან, რომელიც დიმერს წარმოადგენს მოლეკულური მასით 110-120 000, ტუბულინის მონომერი ორი ტიპისაა – α და β . ტუბულინის α / β სუბერთეულები ქმნიან გრძელ, ხაზოვან პროტოფილამენტებს (სურ.4.15). პროტოფილამენტები განლაგებულია წრეზე და ქმნიან 25 ნმ დიამეტრის მქონე ცილინდრს. ცილინდრის კედელი შედგება 13 პროტოფილამენტისაგან.



სურ.4.15 ციტონოზში მიკრომილაკების (მიკროტუბულები) სქემატური გამოსახულება [16]

ტუბულინის სუპრთეულების პოლიმერიზაციის შემთხვევაში მიიღება მიკრომილაკები (მიკროტუბულები) სწრაფად მზარდი (+) და ნელა მზარდი (-) ბოლოებით. ცნობილია, რომ მიკრომილაკებს ახალი სუპრთეულები უკავშირდება უფრო სწრაფად "+" ბოლოზე, ვიდრე "-" ბოლოზე. შედეგად, დადებითად დამუხტული ბოლოები გრძელდება ბირთვის წარმოქმნის ადგილიდან მოშორებით, როგორც ბაზალური **სხეულები** და **ცენტროსომები**. მიკრომილაკების უმრავლესობა შედგება ცენტრიოლის მსგავსი ელემენტებისაგან. ისინი ცალკე ან წყვილში გარშემოტყმული არიან მინორული ტუბულინების მატრიქსით და მასთან ასოცირებული ცილებით. თითოეული მიკრომილაკი წარმოდგენილია ერთიმეორის მიყოლებული, დაკავშირებული და არდაკავშირებული დიმერებით. მიკრომილაკებში ტუბულინის მონომერები განსაზღვრული კონცენტრაციის პირობებში ლაგდებათ მოწესრიგებულად. მიკრომილაკების პოლიმერიზაცია მოითხოვს გუანიზინტრიფოსფატთან (GTP) დაკავშირებას. მიუხედავად იმისა, რომ GTP-ის მოლეკულა დაკავშირებულია თითოეულ α და β-ტუბულინთან, მხოლოდ β-ტუბულინთან დაკავშირებული GTP არის პიდროლიზუნარიანი. რაც შეეხება ტუბულინის α-სუპრთეულებს, ისინი მცირედ განიცდიან მოდიფიკაციებს, რასაც უზრუნველყოფს მიკროტუბულასოცირებული ცილები-MAPs (სპეციფიკური

დამაკავშირებელი საიტები). **MAPs** აკავშირებს მიკრომილაკებს ციტონჩის სხვა კომპონენტებთან. დასაშვებია ისიც, რომ **MAPs** გარკვეულ უჯრედებში სტრუქტურული და ფუნქციური სპეციფიკურობით ხასიათდებოდეს, (მაგ. ნეირონებში **MAPs**-ის ერთი კლასი ასოცირებულია ნეირონული აქსონის გრძელ მიკროტუბულებთან, მაშინ როცა დენდრიტებში **MAPs** ასოცირებულია მიკრომილაკებთან და ნერვული უჯრედის სხეულთან.

შუალედური ფილამენტები

შუალედური ფილამენტები – ასე ეწოდებათ მათი შუალედური ზომის გამო (8-106მ) (სურ.4.14). შუალედური ფილამენტები ჭარბად მოიპოვება იმ უჯრედებში, რომლებიც განიცდიან მექანიკურ ზემოქმედებას. ცნობილია, რომ გარკვეული ტიპის უჯრედები შედგება მხოლოდ ერთი სახის შუალედური ფილამენტებისაგან. ნეირონებში მათ ნეიროფილამენტებს უწოდებენ, ეპითელურ უჯრედებში – კერატინულ ფილამენტებს, კუნთოვან უჯრედებში – სკელეტინს. ცნობილია ასევე შუალედური ფილამენტების ცილების სპეციალური კლასი – ლამინები, რომლებიც უზრუნველყოფენ ბირთვის გარსის შიგნითა ზედაპირისათვის ხაერდენს. მიკრომილაკებისა და მიკროფილამენტებისაგან განსხვავებით, შუალედური ფილამენტები ფორმირდებიან გრძელი, წხირისმაგვარი ცილების პოლიმერიზაციის შედეგად, რომლებიც α -სპირალურ ძაფს ქმნიან. სამი ერთმანეთზე გადახლართული α -სპირალი იძლევა სუპერსპირალს, რომლის მთელ სიგრძეზე გარკვეული პერიოდულობით განლაგებულია არასპირალური დომენები. შუალედურ ფილამენტებში ცილის კარბოქსი- და ამინოტერმინალური ბოლოები მონაწილეობენ ციტონჩის სხვა ელემენტებთან დაკავშირებაში. ამგვარად, შუალედური ფილამენტები შედგება გრძელბოჭკოვანი ცილებისა და სუბერთეულების ტიპის ნარევისაგან.

შუალედური ფილამენტის α -სპირალური დომენი აგებულია ~300-330 ამინომჟავისაგან და 3 ლინკერული თანმიმდევრობით (L1, L12, L2) დაყოფილია 4 სუბერთეულად (1A, 1B, 2A, 2B) (სურ.4.16).



სურ.4.16 შუალედური ფილამენტის ცილოვანი დომენის სტრუქტურის სქემატური გამოსახულება [17]

არასპირალური დომენი შედგება თავისა (N-ტერმინალური) და კუდისაგან (C-ტერმინალური), რომლებიც თავის მხრივ აგებულია სამი განსხვავებული უბნისაგან: კიბურა უბნებისაგან - E1 (თავი), E2 (კუდი); ვარიანტული უბნებისაგან V1 (თავი), V2 (კუდი); და "ჰიპერვარიანტული" H1 (თავი), H2 (კუდი) უბნებისაგან.

შუალედური ფილამენტების აწეობის მექანიზმი შემდეგია (სურ.4.17): ორი მონომერი უკავშირდება რა ერთმანეთს, ქმნის დიმერს. შემდგომ ეტაპზე დიმერების წყვილები ქმნიან ტეტრამერებს. რაც შეეხება ტეტრამერს, იგი დიმერზე უფრო გრძელია. ტეტრამერში დიმერები ზიგზაგისებურად არიან განლაგებული. ტეტრამერები ქმნიან ფილამენტის ერთეულებს, რომლებიც შემდგომ 10 ნმ სიგრძის ფილამენტებს ქმნიან.

შუალედური ფილამენტების პოლიმერიზაციისათვის არ არის საჭირო ატფ და GTP. შუალედური ფილამენტები იქმნება სპონტანურად, ხსნადი მონომერების დაბალი ციტოპლაზმური კონცენტრაციის შედეგად. შუალედური ფილამენტების N-ტერმინალური ნაწილის ფოსფორილირებამ შეიძლება გამოიწვიოს პოლიმერების დისოციაცია. მაგ. ბირთვის ღამინების ფოსფორილირება იწვევს მათ დაშლასა და ბირთვის გარსის მოშლას. ნიშანდობლივია, რომ ღამინები დეფოსფორილირდება უპირველესად ბირთვის გარსის ფორმირებისას, შვიდეულ უჯრედებში მიტოზის დროს. შუალედური ფილამენტების ცილებს გააჩნიათ პეტროგენული ფილამენტების ფორმირების უნარი.

ბირთვი

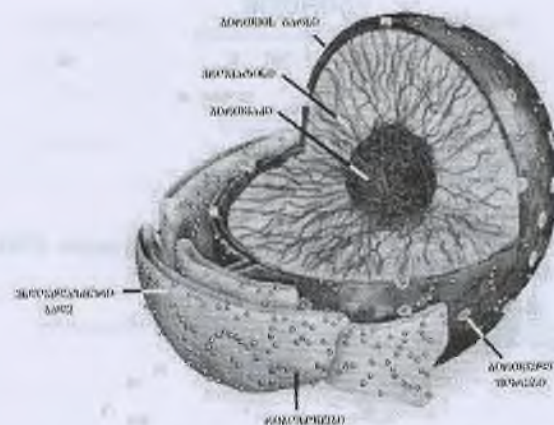
- ბირთვი
- ბირთვის ფუნქციური არქიტექტურა
- ბირთვაკი
- სპლაისინგ ფაქტორის კომპარტმენტი (SFCs)
- ქაჯალის სხეული (Cajal body)
- პრომიელოციტური დეიკემიის ონკოპროტეინის სხეულები (PML)
- ქრომოსომები
- ბირთვში ქრომატინის კლასიფიკაცია
- უჯრედული ბირთვის პათოლოგია

ბირთვი

ბირთვი უჯრედის მთავარ შემადგენელ ნაწილს წარმოადგენს. იგი გენეტიკური მასალის - დნმ (დეზოქსორიბონუკლეინის მჟავა) და ბირთვაკისაგან შედგება, რომელიც ბირთვის მატრიქსში მდებარეობს. ბირთვი გარშემორტყმულია ორმაგი მემბრანით (გარეთა და შიდა, მათ შორის სივრცე 20-50 ნმ-ია), რომელსაც ბირთვის გარსს უწოდებენ. გარსი შედგება ფორებისაგან, რაც მოლეკულებს ორი მიმართულებით გადაადგილების საშუალებას აძლევს (ციტოპლაზმიდან ბირთვში და ბირთვიდან ციტოპლაზმაში) (სურ.4.18). ბირთვი არეგულირებს უჯრედში მიმდინარე პროცესებს, როგორიცაა ცილის სინთეზი, უჯრედის გაყოფა. ფუნქციურად ბირთვი წარმოადგენს ადგილს, სადაც მიმდინარეობს ტრანსკრიფცია,* რიბოსომული სუბერთეულების წარმოქმნა და რნმ-ის სპლაისინგი**. ბირთვი წარმოადგენს ინფორმაციის გაცვლის მაკავშირებელ ცენტრს ციტოპლაზმასთან.

* ტრანსკრიფცია - დნმ-ის კომპლემენტარული მ-რნმ-ის სინთეზი.

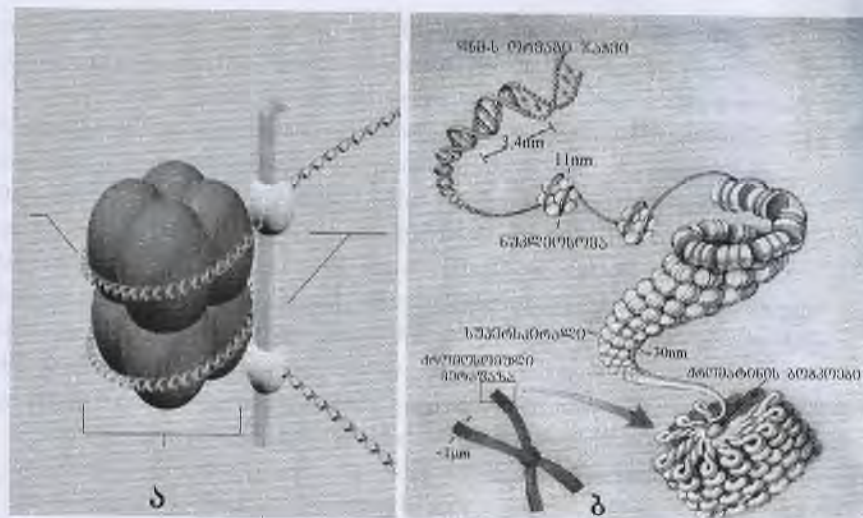
**სპლაისინგი - ესაა ეუკარიოტების ბირთვში რნმ-ტრანსკრიპტის გარდაქმნა, ინტრონების ამოკვეთა და ეგზონების შეერთება, მ-რნმ-ის წარმოქმნით.



სურ.4.18. ბირთვის სტრუქტურული გამოსახულება [19]

ეუკარიოტებში ბირთვი წარმოადგენს გენეტიკური ინფორმაციის საცავს. ეს უკანასკნელი კი კოდირებულია დნმ-ში. ეუკარიოტულ უჯრედებში ბირთვს უნიკალური სტრუქტურა გააჩნია. გენეტიკური ინფორმაცია ციტოპლაზმისაგან იზოლირებულია, შედგება ბირთვში მიმდინარე რნმ-ის სინთეზი ციტოპლაზმაში მიმდინარე ცილების სინთეზისაგან გამოყოფილია. რაც შეეხება ბაქტერიებსა და სხვა პროკარიოტებს, მათ ბირთვი არ გააჩნიათ. მათში რნმ-ის და ცილის სინთეზი შეუღლებულია ერთმანეთთან და ციტოპლაზმაში მიმდინარეობს. ეუკარიოტული უჯრედების ბირთვში დნმ-ის ხაზოვანი მოლეკულა (ორმაგი სპირალი) შეფუთულია ქრომოსომაში. დნმ-ის ორმაგი სპირალი შედგება ნუკლეოტიდების სპეციფიკური წყვილებისაგან: ადენინი (A) – თიმინი (T), გუანინი (G) - ციტოზინი (C), თიმინი (T) - ადენინი (A), ციტოზინი (C) - გუანინი (G). დნმ-ის ორმაგი სპირალი მჭიდროდ არის დაკავშირებული პისტონურ და არაპისტონურ ქრომოსომულ ცილებთან და ქმნის ქრომატინის ბოჭკოებს (სურ.4.19.).

პისტონები მცირე ზომის, დადებითად დამუხტული ფუძე ცილებია, რომლებიც კომპაქტურად არიან დაკავშირებული უარყოფითად დამუხტულ დნმ-თან. არაპისტონური ქრომოსომული ცილები უარყოფითად დამუხტული მჟავა ცილებია. (მჟავა ცილები უფრო ნაკლებია, ვიდრე ფუძე ცილები ქრომოსომაში).



ხურ. 4.19. ა- ნუკლეოსომის სქემატური გამოსახულება [21]

ბ- დნმ-ის ორმაგი სპირალის სქემატური გამოსახულება
პისტონურ და არაპისტონურ ცილებთან კომპლექსში [22]

არაპისტონური ქრომოსომული ცილების სტრუქტურა დღეისათვის კარგად არ არის შესწავლილი, თუმცა მათი ფუნქციები ცნობილია, ისინი მონაწილეობენ: გენის აქტივობის რეგულაციაში, დნმ-ის რეპლიკაციაში* და რეპარაციაში**, ქრომატინის სტრუქტურის შენარჩუნებასა და მოდიფიკაციაში.

არჩევენ ორი სახის პისტონებს: ნუკლეოსომურ პისტონებს და H1 პისტონებს. ნუკლეოსომური პისტონები არეგულირებენ დნმ-ის დახვევას ნუკლეოსომაზე. ნუკლეოსომური პისტონები თავის მხრივ შედგებიან ოთხი სხვადასხვა ტიპის ცილისაგან: H2A, H2B, H3 და H4. რაც შეეხება H1 პისტონს, იგი უფრო დიდია, ვიდრე სხვა პისტონები და ნუკლეოსომების შემადგენელ ჯაჭვზეა მოთავსებული. ნუკლეოსომური პისტონების ოქტამერი (სპეციფიკური სუბერთეულის ოთხი

* რეპლიკაცია – ნუკლეინის მქაეას მკრომოდეკულის თეოწარმოქმნის პროცესი, რომელიც უზრუნველყოფს თაობიდან თაობამდე გენეტიკური ინფორმაციის ზუსტ გადაცემას.

** რეპარაცია – ესაა უჯრედის ფუნქცია, უზრუნველყოფს სხვადასხვა ფიზიკური და ქიმიური ფაქტორების ზემოქმედებით ან უჯრედთა ნორმალური ცხოველქმედების დროს დაზიანებული ნატიური სტრუქტურის აღდგენა.

წყვილი) ქმნის ქრომატინში ნუკლეოსომას, რომელზეც დახვეულია დნმ-ის ძაფი. ეს უკანასკნელი გრძელდება ლინკერის სახით, აერთებს მეზობელ ნუკლეოსომებს და კვლავ ეხვევა პისტონის რვა მოლეკულას (სურ.4.19.ა).

ბირთვში მიმდინარე ერთ-ერთ მნიშვნელოვან პროცესს გენის აქტივაციის რეგულაციის პროცესი ანუ ტრანსკრიპციის პროცესი წარმოადგენს. აღნიშნული პროცესის შედეგად ადგილი აქვს მ-რნმ წარმოქმნას. მ-რნმ წარმოადგენს საკომუნიკაციო მოლეკულას და წარმოდგენილია კოდონით, რომელიც სპეციფიკურია თითოეული ამინომჟავისათვის. მ-რნმ-ის ერთჯაჭვიანი მოლეკულის თანმიმდევრობების აგება ხორციელდება კომპლემენტარობის პრინციპის გათვალისწინებით: ადენინი (A) კომპლემენტარულია თიმინის (T), გუანინი - ციტოზინის (C-G) და ციტოზინი - გუანინის (C-G). თიმინი - ადენინის (T-A) რნმ-ში თიმინი (T) შეცვლილია ურაცილით (U), რომელიც კომპლემენტარულია ადენინის (A). ეი მ-რნმ-ის კოდონის თანმიმდევრობა კომპლემენტარულია დნმ-ის კოდონის.

ბირთვის ფუნქციური არქიტექტურა

80-იან წლებში ფლუორესცენტული მიკროსკოპის გამოყენებამ შესაძლებელი გახადა კვლევების დაწყება ბირთვის აგებულების შესასწავლად. ამ მიმართულებით ჩატარებულმა კვლევებმა ნათლად უჩვენა ბირთვის შიგნით მორფოლოგიურად ერთმანეთისაგან განსხვავებული სტრუქტურების არსებობა. ბირთვი შედგება სხვადასხვა სუბსტრუქტურებისაგან, რომლებსაც არ ახასიათებთ გამომყოფი მემბრანა, თუმცა ისინი შესაძლოა განხილულ იქნენ როგორც „კომპარტმენტები“ სხვადასხვა მიზეზის გამო. მათთვის დამახასიათებელია სპეციფიკური ცილების ნაკრების არსებობა. შესაძლებელია მათი მორფოლოგიური იდენტიფიკაცია როგორც სინათლის, ასევე ელექტრონული მიკროსკოპით. დაბოლოს, მათში ადგილი აქვს სხვადასხვა ბიოქიმიურ პროცესს.

დღეისათვის ყველაზე უკეთ შესწავლილ ბირთვულ კომპარტმენტებს წარმოადგენენ:

- ბირთვაკი;
- სპლაისინგ ფაქტორის კომპარტმენტები (Splicing-factor compartments-SFCs);
- ქაჯალის სხეული (Cajal Body -CB);
- პრომიელოციტური ლეიკემიის ონკოპროტეინული სხეული (Promyelocytic leukemia oncoprotein body-PML body);

- სწრაფად მზარდი წერტილოვანი ბირთვული სხეულები (Rapidly growing family of small dot-like nuclear bodies).
- წარმოადგენს 5 კომპარტმენტიდან დღეისათვის დადგენილია მხოლოდ ბირთვას და SFCs-ის ფუნქციები.

ბირთვაკი

ბირთვაკი ბირთვის მატრიქსში მდებარეობს (სურ.4.18). ბირთვის მატრიქსი ბირთვის შიდა არეს ქმნის და შედგება ცილებისაგან, რომლებიც დნმ-ს უკავშირდებიან. ბირთვაკი ქრომატინისაგან არაა გამოყოფილი. ბირთვის ფიბრილარული ცენტრი მოიცავს ასეულობით რ-რნმ-ის გენს, რომლებიც თავის მხრივ მოთავსებული არიან გარკვეული ქრომოსომების ლოკუსში. რომელთაც ბირთვის მათრგანიზებელ უბნებს უწოდებენ. ბირთვაკი წარმოადგენს რიბოსომული სუბერთეულების სინთეზის ცენტრს. ეს უკანასკნელი ბირთვიდან ბირთვის გარსის ფორების გავლით გადის ციტოპლაზმაში. ყველა რიბოსომა, რომელიც უჯრედში არსებობს, სინთეზირებულია ბირთვაკში (გამონაკლისს წარმოადგენს მიტოქონდრიული რიბოსომები). აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ფუნქციურად რიბოსომები აქტიურები ხდებიან მხოლოდ ციტოპლაზმაში ტრანსპორტირების შემდეგ.

ბირთვაკში განასხვავებენ ოთხ უბანს: ფიბრილარულ ცენტრს, მკერდ ფიბრილარულ კომპონენტს, გრანულარულ კომპონენტს და ბირთვის მატრიქსს. ბირთვის აღნიშნული უბნები შეიცავენ მაკრომოლეკულებს, რომლებიც წარმოადგენს რიბოსომების წარმოქმნისა და მომწიფების პროცესში. ბირთვის ფორმა და ზომა იცვლება უჯრედის აქტივობის შესაბამისად.

სპლაისინგ ფაქტორის კომპარტმენტი (SFCs)

როგორც ცნობილია, სპლაისინგი ტრანსკრიფციის მომდევნო ეტაპს წარმოადგენს და ხშირად მის პარალელურად მიმდინარეობს. შესაბამისად ბირთვში არსებული ტრანსკრიფციის უბნები საფარაუდოდ უნდა წარმოადგენდნენ პირველადი რნმ-ის სპლაისინგის უბანსაც. თუმცა აღმოჩნდა, რომ სპლაისინგ ფაქტორების უმრავლესობა არ არის განლაგებული აქტიური ტრანსკრიფციის

უბნებში. ისინი ძირითადად გვხვდებიან ბირთვის განსაზღვრულ დომენებში, რომელთაც სპლაისინგ ფაქტორების კომპარტმენტები (SFCs) ეწოდებათ.

SFCs-ები სტრუქტურულად შეესაბამებიან პერიპრომატინულ ფიბრილებს და ქრომატინთაშორისი გრანულების კლასტერებს. აღმოჩნდა, რომ SFCs-ები არ წარმოადგენენ პირველადი რნმ-ის სპლაისინგის უბანს. აქტიური გენების დიდი ნაწილი ფიქსირდება სწორედ SFCs-ების პერიფერიულ უბნებში და იშვიათად მის შიგნით.

SFCs-ის ფუნქცია, როგორც ჩანს, მდგომარეობს სპლაისინგის (სპლაისოსომის) კომპონენტების შენახვასა და აწყობაში. გენების ექსპრესიის დროს სპლაისინგ ფაქტორები სწორედ აღნიშნული კომპარტმენტიდან გადანაწილდებიან და გადაინაცვლებენ ტრანსკრიფციის ახალი უბნებისაკენ. სპლაისინგ ფაქტორების აღნიშნული გადანაცვლება ტრანსკრიფციის უბნისაკენ, სავარაუდოდ, დაკავშირებულია ფოსფორილირებისა და დეფოსფორილირების ციკლთან.

ქაჯალის სხეული (Cajal body)

ქაჯალის სხეულები წარმოადგენენ ხფერული ფორმის სტრუქტურებს, რომლებიც ჩვეულებრივ 1-5 ასლით არიან წარმოდგენილი ბირთვში, მათი ზომა მერყეობს 0,1-1,0 მკმ-მდე. აღნიშნული სტრუქტურები თავის შემადგენლობაში აერთიანებენ მრავალ კომპონენტს, მათ შორის სპლაისინგის ფაქტორებს SnRNPs, U3, U7, U8 და U14 SnRNAs, ძირითად ტრანსკრიფციის ფაქტორებს TFIIIF და TFIIH, ფაქტორს, რომელიც ასტიმულირებს გახლეჩას და პოლიადენილირების სპეციფიკურ ფაქტორს, ასევე ბირთვაცის კომპონენტებს – ფიბრილარინს, Nopp140 და ცილა B23-ს.

ქაჯალის სხეულის ზუსტი ფუნქცია დადგენილი არ არის. იგი ჩვეულებრივ ფიქსირდება ნუკლეოპლაზმაში, თუმცა შესაძლოა შეგვხვდეს ბირთვაცშიც (მაგ: ადამიანის მკერდის კიბოს უჯრედებში).

ქაჯალის სხეულები მობილური სტრუქტურებია, მათი დაფიქსირება ნუკლეოპლაზმის ნებისმიერ ადგილას შეიძლება. ცოცხალ უჯრედებში განარჩევენ დიდი ზომის (CB) და მცირე ზომის (mini CB) ქაჯალის სხეულაკებს. ვარაუდობენ, რომ ქაჯალის სხეულები წარმოადგენენ ბირთვის ტრანსკრიფციის აპარატის აწყობის უბანს.

პრომიელოციტური ლეიკემიის ონკოპროტეინის სხეულები (PML)

PML სხეულები წარმოადგენენ მცირე ზომის სფერულ დომენებს, რომლებიც ცნობილია რამდენიმე სახელით: ბირთვის დომენი, კრემერის სხეულები და ა.შ.

PML გაფანტულია მთელს ნუკლეოპლაზმაში. უჯრედში ჩვეულებრივ ერთ ბირთვზე 10-30 PML სხეული მოდის. მათი ზომა 0,2-1,0 მკმ-ია, თუმცა უჯრედული ციკლის სხვადასხვა ფაზაში მათი რაოდენობა და ზომა შეიძლება შეიცვალოს.

ვარაუდობენ, რომ PML სხეულები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ტრანსკრიფციის რეგულაციაში. გარდა ამისა, ისინი მჭიდროდ არის დაკავშირებული ინფექციის ადრეულ სტადიებზე მიმდინარე ვირუსების ტრანსკრიფციისა და რეპლიკაციის პროცესებთან.

ქრომოსომა

ქრომოსომა შედგება დნმ-ის ერთი მოლეკულისა და მასთან ასოცირებული პისტონური და არაპისტონური ქრომოსომული ცილებისაგან, რომლებიც ჩართული არიან გენის რეგულაციის პროცესში.

არჩევენ ქრომოსომების (ფორმის მიხედვით) ოთხ ტიპს, ესენია: მეტაცენტრული ქრომოსომები, რომელთაც თანაბარი ან თითქმის თანაბარი სიგრძის მხრები აქვთ, სუბმეტაცენტრული ქრომოსომები, რომელთაც არათანაბრი მხრები აქვთ, აკროცენტრული ქრომოსომები, რომელთაც ერთი გრძელი და მეორე ძალიან მოკლე მხარი გააჩნიათ და ტელოცენტრული (მოკლე მხრები არ გააჩნიათ). ადამიანებში გვხვდება მხოლოდ პირველი სამი ტიპის ქრომოსომა.

ადამიანის დიპლოიდურ უჯრედებში არჩევენ ქრომოსომების 23 წყვილს (2n=46). ქალისა და მამაკაცის ქრომოსომათა დიპლოიდური კომპლექტი მხოლოდ ერთი პომოლოგიური წყვილით განსხვავდება ქრომოსომებს, რომლებიც ორივე სქესის ინდივიდში ერთნაირები არიან, აუტოსომები (A) ეწოდებათ, ქრომოსომათა განსხვავებულ წყვილებს კი სისქესო ქრომოსომები. ქალებისათვის ნიშანდობლივია XX (44A+XX ქრომოსომა), იგი პომოგამეტურია, ყალიბდება ერთი სახის გამეტები (22A+X). მამაკაცებისათვის სპეციფიკურია XY სასქესო ქრომოსომები (44A+XY ქრომოსომა). იგი ჰეტეროგამეტურია. მასში თანაბარი რაოდენობით ყალიბდება ორი სახის (22A+X და 22A+Y) გამეტები. ქრომოსომებისათვის დამახასიათებელია განსაკუთრებული ორგანიზაცია. უჯრედის გაყოფის დროს დნმ განიცდის გაორმაგებას და წარმოიქმნება ორი შვილეული ქრომატინი.

ბირთვში ქრომატინის კლასიფიკაცია

ქრომატინი ბირთვში გვხვდება ორი ფორმით: კონდენსირებული ანუ ტრანსკრიფციულად არააქტიური (ჰეტეროქრომატინი) და არაკონდენსირებული ან მცირედ კონდენსირებული და ტრანსკრიფციულად აქტიური (ეუქრომატინი). ბიოქიმიური სტრუქტურა ეუქრომატინის და ჰეტეროქრომატინის განსხვავებულია. იმ შემთხვევაში, როცა ქრომატინი ტრანსკრიფციულად აქტიურია, ადგილი აქვს სპეციფიკური გენების ან დნმ-ის უბნების „გახსნას“. ეს უკანასკნელი ხაზშაღებს იძლევა რეგულატორული ცილების ამოქმედებისა და მ-რნმ-ის ტრანსკრიფციისა.

უჯრედული ბირთვის პათოლოგია

ნორმალურ პირობებში ბირთვის სტრუქტურა და ზომები დამოკიდებულია ბირთვში დნმ-ის შემცველობასა და ბირთვის ფუნქციონალურ მდგომარეობაზე. ხოლო ბირთვაკის კი უმეტეს შემთხვევაში ადეკვატურია უჯრედული ცილების სინთეზის ინტენსივობისა.

ბირთვში მიმდინარე ერთ-ერთი პირველი პათოლოგიური ცვლილება იწყება ბირთვის ცენტრალური ნაწილის ვაკუოლიზაციით და ქრომატინის კოაგულაციით, რომელიც სწრაფად გარდაიქმნება ბაზოფილურ პომოგენურ მასად (პიკნოზი). რასაც მოვლი ბირთვული მასის შემცირება მოჰყვება (კარიორექსისი). მცირდება ქრომატინის რაოდენობაც (ქრომატოლიზი). აღნიშნული პროცესი მთავრდება ბირთვის მთლიანი გაქრობით ანუ ადგილი აქვს კარიოლიზის მოვლენას. რჩება მხოლოდ ქრომატინის რამდენიმე მცირე გრანული (ფლეშინგის სხეულაკები). პათოლოგიურ უჯრედებში ბირთვი ხშირად დეფორმირებულია, წარმოიქმნება გრანულები და კრისტალისმაგვარი ჩხირები. მაშინ, როდესაც ნორმაში ბირთვი საკმაოდ რბილია, ბირთვული მემბრანა მუქია და სქელი. მისი ზედაპირი გლუვია, ხანდახან რამდენიმე გამონახარდით.

უჯრედული ბირთვის პათოლოგია მორფოლოგიურად ვლინდება ბირთვისა და ბირთვაკის სტრუქტურის, ზომის, ფორმისა და რაოდენობის ცვლილებაში. ასევე სხვადასხვა ბირთვული ჩანართის გაჩენასა და ბირთვული გარსის ცვლილებაში.

გამომცემი ლიტერატურა

- 4.1. Б. Альберте, Д. Брей и др. «Молекулярная биология клетки» Изд. Мир. М 1986г.
- 4.2. James C., Mckenrie D., et al. „Basis Concepts in Cell Biology and Histology” 2000
- 4.3 «Современное естествознание» («Энциклопедия» Т2. «Общая биология» М. изд. Дом Магистр-пресс. 2000г.
- 4.4. H. Lodish, A. Berk, S. Lawrence Zipursky et al. „Molecular Cell Biology”, 2001
- 4.5. Э. Рис, М. Стернберг. «Введение в молекулярную биологию». От клеток к атомам. Изд. Мир. 2002г.
- 4.6. Джеральд М. и др. «Молекулярная биология клетки» М. Изд. Бином. 2003.
- 4.7. B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis et al. „Molecular Biology of the Cell”, 2003
- 4.8. M. Dundr, T. Misteli “Functional architecture in the cell nucleus”, Biochem. J. 2001, v. 356: pp.297- 310

გამომცემი ინფორმაციის ლიტერატურა

- 4.1. <http://www.truthnet.org/Apologetics/3/>
- 4.2. <http://publications.nigms.nih.gov/insidethecell/chapter2.html>
- 4.3. David S. H., C. Heller, Gordon H. et al. //Life: The Science of Biology// University of Texas, 2008
- 4.4. James C. Mckezie, Robert M. Klein // Basic concepts in cell biology and histology// New York, 2000
- 4.5. <http://student.nu.ac.th/u46410288/endoplasmic.htm>
- 4.6. http://www.daviddarling.info/encyclopedia/E/endoplasmic_reticulum.html
- 4.7. <http://www.sparknotes.com/biology/cellstructure/intracellularcomponents/section2.rhtml4>
- 4.8. <http://www.emc.maricopa.edu/faculty/farabee/BIOBK/BioBookglossD.html>
- 4.9. <http://micro.magnet.fsu.edu/cells/lysosomes/lysosomes.html>
- 4.10. <http://www.people.virginia.edu/~rjh9u/lysosome.html>
- 4.11. <http://www.cartage.org.lb/en/themes/sciences/zoology/AnimalPhysiology/Anatomy/AnimalCellStructure/Mitochondria/Mitochondria.htm>
- 4.12. <http://www.ucl.ac.uk/~sjjgsca/CellOrganelles.html>
- 4.13. <http://www.ceri.com/mito.htm>
- 4.14. <http://www.modares.ac.ir/elearning/Dalimi/Proto/Lectures/week2/week2-gloss.htm>
- 4.15. <http://www.sparknotes.com/biology/cellstructure/intracellularcomponents/section1.html>

4.16. <http://www.emc.maricopa.edu/faculty/farabee/BIOBK/BioBookglossD.html>

4.17. <http://www.interfil.org/intro.php>

4.18. <http://www.interfil.org/intro.php>

4.19. <http://micro.magnet.fsu.edu/cells/nucleus/nucleus.html>

4.20. <http://www.answers.com/topic/nucleosome>

4.21. <http://scienceblogs.com/pharyngula/2008/07/epigenetics.php>

უჯრედული ციკლი

- უჯრედის გაყოფა
- პროკარიოტული უჯრედების გაყოფა
- უჯრედული ციკლის ფაზები (ეუკარიოტებისათვის)
- უჯრედის გაყოფის მექანიზმი: „თითისტარას“ აპარატი
- უჯრედის გაყოფის მექანიზმი: „ციტოკინეზი“
- უჯრედული ციკლი: მეიოზი
- ენდომიტოზი ცხოველურ უჯრედებში
- უჯრედული ციკლის რეგულაცია ნორმასა და სიმსივნური ზრდის დროს

უჯრედის გაყოფა

ამგვარად, უჯრედის გაყოფა (ანუ პროლიფერაცია) მთავარი მოვლენაა განვითარების პროცესში, რომლის დროსაც უჯრედთა რიცხვი იზრდება თითოეული ორგანოსათვის სპეციფიკურად. ზრდასრულ ორგანიზმში უჯრედული პროლიფერაცია გაცილებით შეზღუდულია, რაც შეეხება მუდმივად განახლებად ქსოვილებს, ისინი შეიცავენ უჯრედებს, რომლებშიც უჯრედული პროლიფერაცია მთელი სიცოცხლის განმავლობაში მიმდინარეობს. კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ეპითელიუმში, კანის ეპითელიუმში, ძვლის ტვინის ღერძული უჯრედები წარმოადგენს იმ უჯ-

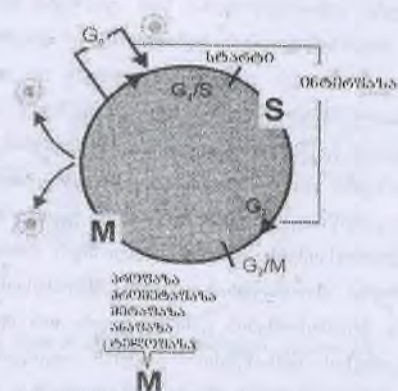
რედული პროლიფერაციის მაგალითებს, რომლებიც უზრუნველყოფენ ნაწლავის ამომწვენი უჯრედების, კანის ზედაპირული უჯრედების და სისხლის უჯრედების დროულ ჩანაცვლებას. მათგან განსხვავებით ისეთ ორგანოებში, როგორიცაა ღვიძლი, ადგილი აქვს შეზღუდულ უჯრედულ პროლიფერაციას (ნაკლები ხარისხით განახლებას). აღნიშნულ ორგანოებში უჯრედის გაყოფა მიმდინარეობს დაზიანების შემდგომ, აღდგენითი პროცესების დროს, რაც შეეხება სხვა უჯრედულ ტიპებს, როგორიცაა გულის კუნთის უჯრედები (კარდიომიოციტები) და ნეირონები არ იყოფიან ზრდასრული პერიოდის განმავლობაში. აღნიშნულ ორგანოთა სხვა უჯრედები, როგორიცაა გულის შემაერთებული ქსოვილოვანი კომპონენტები და ნერვული სისტემის გლიური უჯრედები, აგრძელებენ უჯრედულ პროლიფერაციას და რეაგირებენ დაზიანებასა და პათოლოგიურ ცვლილებებზე.

ცნობილია, რომ უჯრედები გაყოფის პროცესში გადიან სპეციფიკური მოვლენების ციკლს. ამასთან ერთად, გაანჩნით მაკონტროლებელი პუნქტები, რომელთა საშუალებით რეგულირდება შემდგომ ფაზაში გადასვლა. აღნიშნულ ციკლში მოხვედრილი უჯრედები გადიან მაღალი და დაბალი ფოსფორილების სტადიას. აღნიშნული სტადიები წარმოადგენს უჯრედული ციკლის განხორციელების უმარტივეს გზას, რომელიც უჯრედული ციკლის შიდა სუბციკლების კომპლექსური მექანიზმებით რეგულირდება. კერძოდ კი, იმ მოდულებების დახმარებით, რომლებიც დაკავშირებულია ბირთვულ გარსთან, თითისტარას აპარატთან და ქრომატინის სტრუქტურასთან.

უჯრედული ციკლის მამოძრავებელ ძალას ციკლინ-დამოკიდებული კინაზები და მათი თანმიმდევრული აქტივაცია წარმოადგენს. თითოეული ციკლინ-დამოკიდებული - კინაზა წარმოადგენს პოლიფერმენტულ კომპლექსს, რომელიც შედგება საკუთრივ კატალიზური (Cdk) და რეგულატორული (ციკლინი) სუბერთეულებისაგან. ციკლინთან დაკავშირება ზრდის კატალიზური სუბერთეულის კინაზურ აქტივობას და განხილავს მის დოკალიზაციასა და სუბსტრატისადმი სპეციფიკურობას. თითოეული ციკლინის ექსპრესიის დონე მიზანმიმართულად იცვლება უჯრედული ციკლის მიმდინარეობისას, ხოლო ციკლინ-დამოკიდებული კინაზების ექსპრესია ნაკლებად განიცდის ცვლილებას უჯრედული ციკლის სხვადასხვა ფაზებში.

ამგვარად, უჯრედული ციკლი - ესაა მთელი რიგი პროცესების თანმიმდევრობა, რომელიც უჯრედის გაყოფის პროცესში მიმდინარეობს და რომლის დროსაც მშობელი უჯრედის გენეტიკური მასალისა (დნმ) და ციტოპლაზმის (ორგანე-

ლების) ზუსტი გაორმაგების პირობებში მიიღება ორი შეიდეული უჯრედი. გაორმაგდება რა ბირთვში არსებული გენეტიკური მასალა, იწყება ბირთვული გარსის დაშლა. შესაბამისად ამუშავდება მექანიზმი, რათა წარიმართოს გაორმაგებული ქრომოსომების დაცილება (თითისტარას აპარატი). ციტოპლაზმა ნაწილდება ახლად ფორმირებულ ორ უჯრედს შორის. საბოლოოდ ყალიბდება ბირთვის გარსი ორ ახალ შეიდეულ უჯრედს შორის. აღნიშნული ცვლილებები სპეციფიკურად არის დაკავშირებული უჯრედული ციკლის ცალკეულ ფაზებთან (სურ.5.1).



სურ. 5.1. უჯრედული ციკლის ფაზები [1]

პროკარიოტული უჯრედების გაყოფა

პროკარიოტული უჯრედების გაყოფა გულისხმობს ერთადერთი წრიული ქრომოსომისა და უჯრედში არსებული ყველა პლაზმიდის რეპლიკაციას, უჯრედული ორგანოების გაორმაგებას, მათ შორის პლაზმატური მემბრანისა და უჯრედული კედლის კომპონენტების. პროკარიოტული უჯრედების უმრავლესობაში რეპლიკაციის ხანგრძლივობა დაახლოებით 40 წუთია. პროკარიოტულ უჯრედებში რეპლიკაციის ინიციატია წარიმართება სპეციფიკური ცილების დახმარებით. უჯრედი იყოფა მაშინ, როცა რეპლიკაცია დათავრებულია და უჯრედის ჯამური მასა საკმარისი ხდება ორი უჯრედისათვის.

უჯრედული ციკლის ფაზები (მუპაროტაპისათვის)

უჯრედული ციკლის ფაზებია: ინტერფაზა და **M** ფაზა ანუ მიტოზური ფაზა. თავის მხრივ ინტერფაზა მოიცავს **G₁**, **S**, **G₂** ფაზებს. ინტერფაზისათვის დამახასიათებელი მოვლენებია ცენტრიოლების გაორმაგება და **დნმ**-ის სინთეზი – გენეტიკური მასალის ზუსტი გაორმაგება (**S** ფაზა) ანუ მიმდინარეობს **დნმ**-ის რეპლიკაცია. **S** ფაზას წინ უსწრებს მოსამზადებელი პერიოდი (1-პრესინთეზური ფაზა), რომელიც საჭიროა **S** ფაზისთვის აუცილებელი უჯრედული მასალის სინთეზისათვის. **G₂** (პოსტსინთეზური პერიოდი) ფაზა წინ უსწრებს მიტოზს (**M**), რომლის დროსაც ადგილი აქვს მიტოზისათვის საჭირო მასალის დაგროვებას, რაც შეეხება **M** ფაზას, ამ დროს ადგილი აქვს უჯრედის გაყოფას და ორი ახალი უჯრედის წარმოქმნას. წარმოქმნილი შეილუვული უჯრედები მაშინვე შედიან ახალ უჯრედულ ციკლში ან დროებით გადადიან **G₀** ფაზაში (მოსვენების ფაზა).

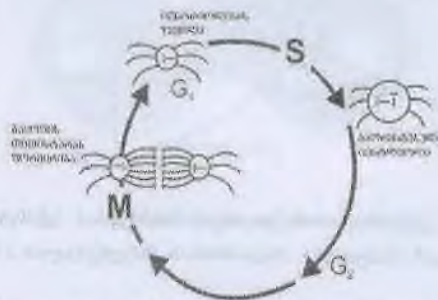
M ფაზა ანუ მიტოზური ფაზა მოიცავს მოვლენებს, რომლებიც უკავშირდება გაორმაგებული **დნმ**-ის განაწილებას ორ შეილუვულ უჯრედში, ესენია: ბირთვების გაქრობა (პროფაზა), ქრომოსომებისა და ციტოპლაზმის შორის ბარიერის მოშლა (პრომეტაფაზა), მიტოზური თითისტარას აწყობა, ქრომოსომების განლაგება თითისტარაზე (მეტაფაზა), ქრომოსომების განცალკევება ორ შეილუვულ უჯრედს შორის (ანაფაზა), ციტოკინეზის დასაწყისი. ბოლოს ადგილი აქვს ციტოპლაზმის განაწილებას ორ შეილუვულ უჯრედს შორის (ტელოფაზა), ბირთვის გარსის ხელახალ ფორმირებას და ციტოკინეზის დასრულებას.

აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ მიტოზური თითისტარას აწყობა ცენტრიოლების მონაწილეობით (ცხოვედები, უმდაბლესი მცენარეები) ან მათ გარეშე (უმაღლესი მცენარეები, ზოგიერთი პროტისტები) მიმდინარეობს. ცხოველურ და ადამიანის უჯრედებში ცენტრიოლები მიგრირებენ ურთიერთხაზინააღმდეგო მიმართულებით, შესაბამისად მათ შორის ყალიბდება გაყოფის თითისტარა. ცენტრიოლებს, ასტრალურ ძაფებს და გაყოფის თითისტარას მიტოზური აპარატი ეწოდება.

G₀ ფაზაში ანუ ხანგრძლივი “მოსვენების” ფაზაში არსებული უჯრედები შეიძლება ჩაერთონ უჯრედულ ციკლში მხოლოდ შესაბამისი სტიმულირების შემდეგ (მაგ. კანის ზედაპირის უჯრედები – *კერატინოციტები* – რომლებიც არ იყოფიან) შეიძლება შევიდნენ უჯრედულ ციკლში **G₀** ფაზიდან. **G₀** ფაზიდან შევსებული უჯრედები გადაიწყვეტ რიგს თამაშობენ ადდგენისა და დაზიანების შემთხვევაში.

უჯრედული ციკლი შეიძლება თავის მხრივ რამდენიმე სერიულ ციკლად დაიყოს, ესენია: **ცენტროსომული ციკლი**, **ბირთვული ციკლი**, **ციტოპლაზმური ციკლი**, **ქრომოსომული ციკლი**. ისინი უჯრედის დაყოფისათვის აუცილებელ მოვლენებს წარმოადგენენ.

ცენტროსომა ციტოპლაზმურ სტრუქტურას წარმოადგენს. ეს უკანასკნელი ურთიერთპერპენდიკულარულად ორიენტირებული ცენტრიოლის წყვილისაგან შედგება, რომელიც უპირატესად მიკრომილაკებისაგან არის აგებული (სურ: 5. 2).



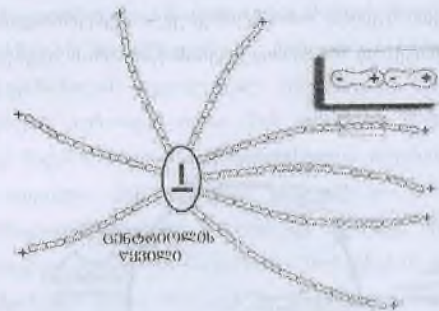
სურ 5. 2. ცენტროსომული ციკლი [1]

ბირთვული გარსი გადის დაშლისა და რეფორმირების ციკლებს, რომელიც ფილამენტური ცილების (ლაზინების) საშუალებით ხორციელდება. ციტოპლაზმური ციკლის დროს ადგილი აქვს ორგანელების რიცხვის რაოდენობრივ ზრდას, რათა უჯრედის გაყოფა დასრულდეს.

უჯრედის გაყოფის მექანიზმი: „თითისტარას“ აპარატი

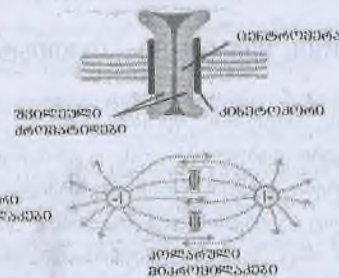
უჯრედული ციკლის „მიტოზის“ ფაზაში აქტიურ მონაწილეობას კუშშეადი რგოლი და მიკრომილაკები ღებულობს. ეს უკანასკნელი ქმნის „თითისტარას“ აპარატს, ხოლო ფორმირება მიმდინარეობს მიკრომილაკის მაორგანიზებელ ცენტრზე (MTOC), (რომელიც უჯრედის ცენტროსომას წარმოადგენს) ტუბულინის მონომერების დამატებით. რაც შეეხება ცენტროსომას, მისი გაორმაგება წარიმართება ინტერფაზაში. თითოეული გაორმაგებული წყვილის ცენტროსომა ქმნის მიკრომილაკების ზონას, რომელიც თავის მხრივ თითისტარას ორ პოლუსს ქმნის.

ტუბულინის დამატება (პოლიმერიზაცია) ან მისი მოცილება (დეპოლიმერიზაცია) ხორციელდება ძაფის აწეობის პროცესში. აქვე უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ ცენტროსომიდან გამოსული მიკრომილაკები უარყოფითი ბოლოთი განლაგებული არიან ცენტროსომისკენ, ხოლო დადებითი ბოლოთი – პერიფერიისკენ. (სურ.5.3).



სურ. 5.3. ცენტროსომისა და მიკრომილაკების სქემატური გამოსახულება. პოლარობის მაჩვენებელია: (+) და (-) [1]

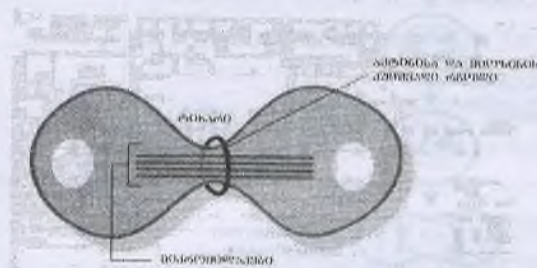
თითისტარაში ჩართული მიკრომილაკები წარმოდგენილია სამი სახით: **ასტრალური მიკრომილაკები**, რომლებიც მიემართებიან უჯრედის პერიფერიისკენ; **პოლარული მიკრომილაკები**, რომლებიც გადიან პოლუსიდან პოლუსამდე; **კინეტოქორული მიკრომილაკები**, რომლებიც გამოდიან ერთი პოლუსიდან და ემაგრებიან კინეტოქორს. კინეტოქორის მიკრომილაკები ქრომოსომებს ამაგრებენ თითისტარას აპარატთან (სურ.5.4).



სურ.5.4. მიტოზური თითისტარას მიკრომილაკები

უჯრედის გაყოფის მემანიზმი: „ციტოკინეზი“

ორი შეიღეული უჯრედის გაყოფა (ციტოკინეზი) ხორციელდება კუმშვად რგოლში აქტინისა და მიოზინის მოქმედებით (ხურ.5.5), შედეგად ქალიბდება ტიხარი, რომელიც გამოყოფს ორ შეიღეულ უჯრედს ერთმანეთისგან.



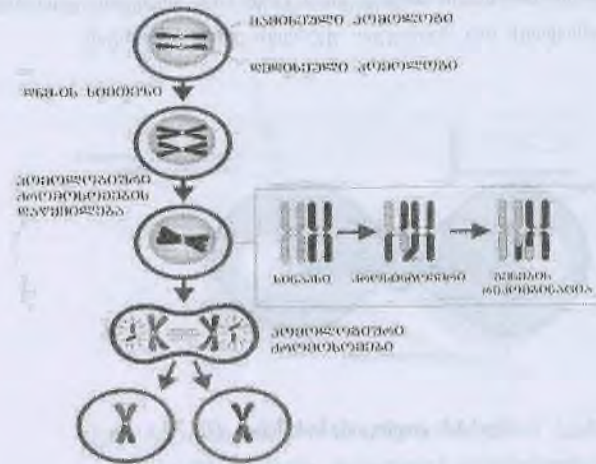
ხურ.5.5. ციტოკინეზის სქემა [1]

უჯრედული ციკლი: მეიოზი

მეიოზი მნიშვნელოვანი პროცესია რეპროდუქციისათვის. მეიოზის დროს დიპლოიდური უჯრედების პოლილოგიურ ქრომოსომათა წყვილში (ერთი მამისეული და მეორე დედისეული) ადგილი აქვს იმ გენეტიკური ინფორმაციის რეკომბინაციას, რომელიც თითოეულ ქრომოსომას რომელიმე მშობლისაგან აქვს მიღებული. მეიოზი – ესაა უჯრედის გაყოფის ერთ-ერთი ფორმა, როდესაც დიპლოიდური (2n) უჯრედის თანმიმდევრული გაყოფით წარმოიქმნება ოთხი პაპლოიდური (n) უჯრედი.

მეიოზი ორი ნაწილისაგან შედგება: პირველი და მეორე მეიოზური გაყოფისაგან. პირველი მეიოზური გაყოფის (I) დროს შეიღეულ ქრომატიდებში ადგილი აქვს კროსინგოვერს. მეორე მეიოზური გაყოფა (II) ძირითადად უჯრედის მიტოზურ გაყოფას წარმოადგენს, რომელიც მიზნად ისახავს პაპლოიდური გამეტების ფორმირებას. მეიოზი I გაცილებით უფრო რთულია, ვიდრე მეიოზი II. მეიოზი I-ში ადგილი აქვს დედისეული და მამისეული ქრომოსომების შეცნობასა და დაწყ-

ვილებას, რათა შემდგომ ჩამოყალიბდეს რთული სტრუქტურა გენეტიკური ინფორმაციის გაცვლისთვის (სურ.5.6).



სურ.5.6. მეიოზი I-ის სქემატური გამოსახულება [1]

მეიოზი I თავის მხრივ იყოფა შემდეგ სტადიებად: **ინტერფაზა I**, **პროფაზა I**, **მეტაფაზა I** და **ანაფაზა I** (მიტოზური სტადიების მსგავსია).

ინტერფაზა I, როგორც მიტოზური ინტერფაზა, შედგება ასევე: **G₁**, **S** და **G₂** ეტაპებისაგან. **S** ფაზის დროს მშობლის (დიპლოიდურ) უჯრედში ადგილი აქვს დნმ-ის გაორმაგებას. ამრიგად, თითოეული ქრომოსომა წარმოდგენილია შეიღებული ქრომატიდის ორი წყვილით და დნმ-ის სეგმენტით, რომელიც არ განიცდის რეპლიკაციას **S** ფაზის განმავლობაში. აღნიშნული სეგმენტი ცნობილია, როგორც **Zyg-დნმ**. ამ უკანასკნელის ფუნქციაა მეიოზის მსვლელობის დროს თითოეული ქრომოსომის ორი ქრომატიდა შეძლებისდაგვარად შეაჩეროს ერთმანეთთან ახლოს.

პროფაზა I მეიოზის უმნიშვნელოვანესი ეტაპია და შედგება 5 ქვეფაზისაგან: **ლექტენა (L)**, **ზიგოტენა (Z)**, **პაქიტენა (P)**, **დიპლოტენა (D)** და **დიაკინეზი (D)** (ცხ. 1).

I მეიოზური გაყოფის თითოეული ქვეფაზის ძირითადი მოვლენები	
პროფაზა-I-ის ქვეფაზები	ქვეფაზის მოვლენები
1. ლეტოტენა	ქრომოსომების სპაისის კონდენსაცია. სინაპტონემალური კომპლექსის ცენტრალური ელემენტის აწყობის დასაწყისი.
2. ზიგოტენა	გრძელდება სინაპტონემალური კომპლექსის ფორმირება. წყვილდება ქრომოსომები.
3. პაქიტენა	ფორმირდება სინაფსი. ადგილი აქვს რეკომბინაციას.
4. დიპლოტენა	იწყება სინაპტონემალური კომპლექსის დაშლა. (დესინაფსის დასაწყისი); რნმ-ის ტრანსკრიბცია.
5. დიაკინეზი	დესინაფსის დასრულება. კონდენსაციის დასრულება

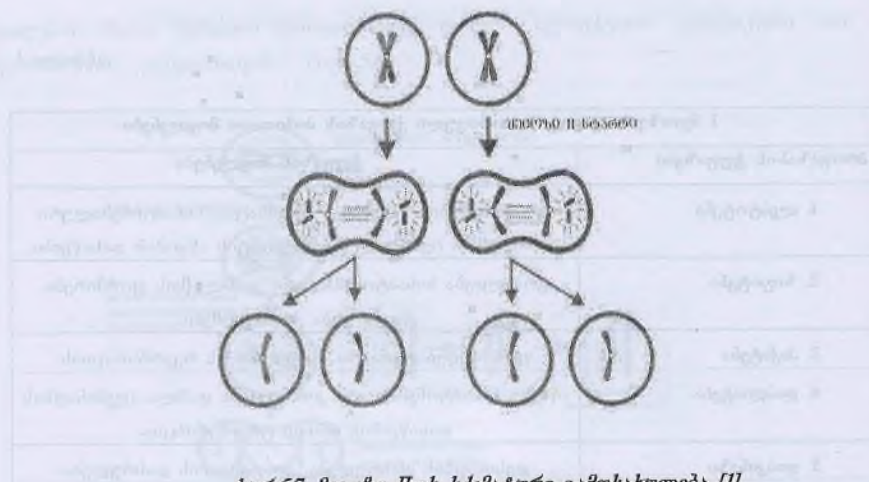
პროფაზა I-ის განმავლობაში ადგილი აქვს ქრომოსომების დაწყვილებას და გენეტიკური მასალის რეკომბინაციას. პროფაზის ქვეფაზებში მიმდინარეობს ცალკეული მამისეული და დედისეული ქრომატიდებიდან გენეტიკური მასალის გადასვლა სინაპტონემალურ კომპლექსში, რომელიც აადვილებს გენეტიკური ინფორმაციის გაცვლას დედისეულ და მამისეულ ქრომატიდებს შორის.

მეტაფაზა I-ის დროს ადგილი აქვს დედისეული და შვილეული ქრომოსომების განცალკევებას ინდივიდუალურ უჯრედებში (აღნიშნული მექანიზმი განსხვავდება მიტოზური მეტაფაზისაგან).

ანაფაზა I-ში მთავრდება ორ დიპლოიდურ უჯრედს შორის დედისეული და მამისეული ქრომოსომების თავისუფალი გადანაწილება.

რაც შეეხება მეიოზი II-ს, ადგილი აქვს მეტაფაზური ფირფიტის წარმოქმნას, ხადაც ქრომოლოგიური წყვილები განცალკევებიან ინდივიდუალურ გამეტებად.

მეიოზი II შედგება **ინტერფაზა II**, **პროფაზა II**, **მეტაფაზა II**, **ანაფაზა II**, **ტელოფაზა II** სტადიებისაგან. **მეიოზი II** მოვლენები ნაჩვენებია სურ.3.7. ზემოთ აღნიშნული სტადიები ძალიან წააგავს მიტოზის სტადიებს, იმ განსხვავებით, რომ ინტერფაზა მეტად ხანმოკლეა, რადგან ადგილი არა აქვს დნმ-ის სინთეზს.



სურ.5.7. მეოზი II-ის სქემური გამოსახულება [1]

ენდომიტოზი ცხოველურ უჯრედებში

ენდომიტოზისათვის დამახასიათებელია ბირთვში ქრომოსომათა რიცხვის გაორმაგება (მიტოზური გაყოფის გარეშე). აღნიშნულ შემთხვევაში ბირთვის გარსი არ იშლება, ბირთვაკი არ ქრება, არ ყალიბდება მიტოზური აპარატი. ბირთვი და უჯრედი არ იყოფა, ფორმირდება პოლიპლოიდური უჯრედი. ენდომიტოზის ერთ-ერთი კერძო შემთხვევაა პოლიტენია, რომლის დროსაც ადგილი აქვს ქრომოსომათა რედუბლიკაციას (გაორმაგობა), თუმცა მათი რაოდენობა უჯრედში არ იცვლება. ინტერფაზის S ფაზაში რეპლიცირებული ქრომოსომები ეკვივან ერთმანეთს მჭიდროდ და არ სცილდებიან. წარმოიქმნება გიგანტური ქრომოსომა, რომელიც გვხვდება ზოგიერთი მწერის სანერწყვე ჯირკვლებისა და ნაწლავის უჯრედებში.

უჯრედული ციკლის რეგულაცია ნორმასა და სიმსივნური ზრდის დროს

უჯრედული ციკლის რეგულაციის რღვევა საფუძვლად უდევს ნეოპლაზიური უჯრედის ისეთ მნიშვნელოვან თვისებას, როგორიცაა პროლიფერაციის ინიციაციისა და შენარჩუნებისათვის საჭირო სიგნალებისადმი შემცირებული მოთხოვნილება, აგრეთვე ზრდის ფაქტორების დამთრგუნველი სიგნალებისადმი მგრძნობელობის დაკარგვა. აღნიშნული თვისებები მნიშვნელოვნად განსაზღვრავენ გენეტიკურ არასტაბილურობას და უჯრედის დიფერენცირების დარღვევას.

ტრანსფორმაციის თვალსაზრისით, უჯრედების გაყოფის პროცესი ყველაზე რთული და მნიშვნელოვანი მომენტია უჯრედის ნორმალური ცხოველმყოფელობისათვის. ნორმალურად ფუნქციონირებად უჯრედში (რომელიც არ იმყოფება გაყოფის სტადიაში) გენეტიკური მასალის (დნმ) დაზიანება, რომელიც კომპაქტურად არის წაღებულ ქრომოსომებში, თითქმის შეუძლებელია. არააქტიურ მდგომარეობაში მყოფი გენები დაფარულნი არიან სპეციფიკური ცილებით, რაც მათ იცავთ დაზიანებისაგან. იმ შემთხვევაშიც, თუკი გააქტივებული გენიდან ადგილი ექნება ინფორმაციის შეცდომით გადმოწერას, თავად გენი მაინც დაუზიანებელი დარჩება, რაც შეეხება უჯრედის გაყოფის პროცესს, აღნიშნულ შემთხვევაში მდგომარეობა იცვლება. დნმ გამოდის „მოსვენების“ მდგომარეობიდან, თუმცა შეცდომა დნმ-ის თანმიმდევრობაში შენარჩუნდება უჯრედის მთელ შთამომავლობაში. აღნიშნულ შემთხვევაში ადგილი ექნება უჯრედული ციკლის საკონტროლო წერტილების, ე.წ. ჩეკპოინტების წარმოქმნას. ნორმალურ უჯრედში შეცდომის აღმოჩენის შემთხვევაში ირთება შესაბამისი საპასუხო მექანიზმი.

ამგვარად, უჯრედები გაყოფის პროცესში გადაიან სპეციფიკური მოვლენების ციკლს. ამასთან ერთად გააჩნიათ მაკონტროლებელი წერტილები, რომელთა საშუალებით რეგულირდება შემდეგ ფაზაში გადასვლა.

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, უჯრედული ციკლის მამოძრავებელ ძალას ციკლინდამოკიდებული კინაზები (Cdk) და მათი თანმიმდევრული აქტივაცია წარმოადგენს. ციკლინდამოკიდებული კინაზების ექსპრესია ნაკლებად განიცდის ცვლილებას უჯრედული ციკლის სხვადასხვა ფაზაში, მაშინ, როდესაც თითოეული ციკლინის ექსპრესიის დონე მიზანმიმართულად იცვლება უჯრედული ციკლის მიმდინარეობისას.

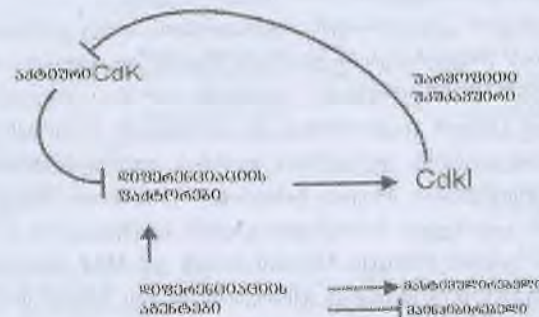
ამგვარად, უჯრედული ციკლი – ესაა მთელი რიგი პროცესების თანმიმდევრობა, რომელიც უჯრედის გაყოფის პროცესში მიმდინარეობს და რომლის დროსაც მშობელი უჯრედის გენეტიკური მასალისა (დნმ) და ციტოპლაზმის (ორგანელების) ზუსტი გაორმაგების პირობებში მიიღება ორი შეიდეგული უჯრედი.

ნორმალური უჯრედის გაყოფისათვის აუცილებელია, რომ მოსვენების **G₀** ფაზიდან მიტოზურ ციკლში უჯრედის შესვლა ინიცირდებოდეს სხვადასხვა გარეგანი მასტიმულირებელი ფაქტორით, პირველ რიგში სხვადასხვა სეკრეტორული ციტოკინებით, რომლებიც ზრდის ფაქტორების ჯგუფს მიეკუთვნებიან. გარეგან სიგნალებში იგულისხმება აგრეთვე ზრდის ფაქტორები, როგორიცაა ეპიდერმალის ზრდის ფაქტორი (**ECF**), სისხლის ფიბროციტებიდან (ტრომბოციტები) მიღებული ზრდის ფაქტორი (**PDGF**), ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორი (**FGF**) აღნიშნული ზრდის ფაქტორები ხელს უწყობენ პროლიფერაციის სტიმულირებას, რაც შეეხება ტრანსფორმაციის ზრდის ფაქტორებს (**TGF-β**), ეს უკანასკნელი ძირითადად პროლიფერაციაზე ასდენენ გავლენას. აღნიშნულ ზრდის ფაქტორებს შესწევთ უნარი შებოჭონ უჯრედის ზედაპირზე არსებული სპეციფიკური რეცეპტორები და შედეგად გადასცენ ერთი ან მეტი სიგნალი უჯრედს (ტრანსდუქციის გზით იწვევს პასუხს).

ნორმალური უჯრედის გაყოფისათვის აუცილებელია ასევე უჯრედის სპეციფიკური რეცეპტორების (ინტეგრინების) ურთიერთქმედება უჯრედგარე მაქტრიქსის განსაზღვრულ ცილებთან (ფიბრონექტინი, კოლაგენი და სხვ.). რეცეპტორის დაკავშირება ლიგანდთან (ზრდის ფაქტორებთან და უჯრედგარე მაქტრიქსის ცილებთან) აინდუცირებს რეცეპტორის უჯრედშიდა დომენის აუტოფოსფორილებას და მათ შემდგომ ურთიერთქმედებას მრავალ სასიგნალო ცილასთან. შედეგად ადგილი აქვს ერთმანეთის გადამკვეთი სასიგნალო გზების სტიმულაციას და მიტოგენებით გააქტივებული ცილის (Mitogene Activated protein) ე.წ. **MAP** კინაზური კასკადის აქტივაციას (სურ.5.8.), **D** ციკლინების ექსპრესიის დონის ზრდას და ციკლინების **D(D1-D3)** და **Cdk4(6)** კომპლექსების წარმოქმნას (აღნიშნული ფაქტი დამოკიდებულია უჯრედის ტიპზე). შედეგად უჯრედი გადადის მოსვენების მდგომარეობიდან (**G₀**) **G₁** ფაზაში. რაც შეეხება **G₁** ფაზას, აღნიშნულ ფაზაში ადგილი აქვს ციკლინ **E** ექსპრესიას და ციკლინ **E/Cdk2** კომპლექსის ფორმირებას, შედეგად უჯრედი გადადის რესტრიქციის წერტილს და **G₁** ფაზიდან გადადის **S** ფაზაში. **S** ფაზაში ადგილი აქვს ციკლინ **A/Cdk2**, ციკლინ **A/Cdk1** და ციკლინ **B/Cdk1** კომპლექსების ფორმირებას, რასაც შედეგად მოხდევს იმ ცილების რეგულატორული უბნების ფოსფორილება, რომლებიც წარმოქმნიან **დმმ**-ის რეპლიკაციის კომპლექსს. აღნიშნული კომპლექსები განაპირობებენ აგრეთვე უჯრედის **S** ფაზიდან **G₂** ფაზაში გადასვლას. ცნობილია, რომ **G₂** ფაზაში ფუნქციონირებს ციკლინ **B/Cdk1** კომპლექსი, ასევე ადგილი აქვს მზადებას მიტოზისათვის. რაც შეეხება თვით მიტოზს, აღნიშნულ ფაზაში აქტიურია ციკლინ **B/Cdk1** და ციკლინ **A/Cdk1** კომპლექსები, რომლებიც აინდუცირებენ ქრომოსომების კონდენსაციას, ბირთვის გარსის დაშლას, თითისტარას აპარატის აწყობას და ქრომოსომების განთავსებას მეტაფაზურ ფორ-

ფიტაზე. შედეგად აღგილი აქვს უჯრედის გაყოფას და ახალი შეიღებული უჯრედების წარმოქმნას.

უჯრედული ციკლის მნიშვნელოვან რეგულატორებს წარმოადგენენ ციკლინდამოკიდებულ კინაზების ინჰიბიტორები (**CdkI**), რომლებიც ბლოკავენ ციკლინდამოკიდებულ კინაზების მოქმედებას და მოქმედებენ უჯრედული ციკლის რეგულაციაზე, აჩერებენ უჯრედულ პროლიფერაციას იმ ინჰიბიტორული სტიმულირების სპასუხოდ, როგორცაა უჯრედული ანტიპროლიფერაციული ზრდის ფაქტორები: ტრანსფორმაციის ზრდის ფაქტორი, დიფერენცირების სიგნალები და დნმ-ის დაზიანება. **CdkI** მონაწილეობენ ასევე ნორმალური უჯრედული ციკლის განვითარებაში ციკლინ **Cdk** კატალიზური აქტივობის დროული ინჰიბირებით (ხურ. 5.9).



ხურ.5.9 ციკლინდამოკიდებული კინაზის ინჰიბიტორების როლი უჯრედული ციკლის რეგულაციაში [1].

Cdk – ციკლინდამოკიდებული კინაზა

CdkI – ციკლინდამოკიდებული კინაზის ინჰიბიტორი

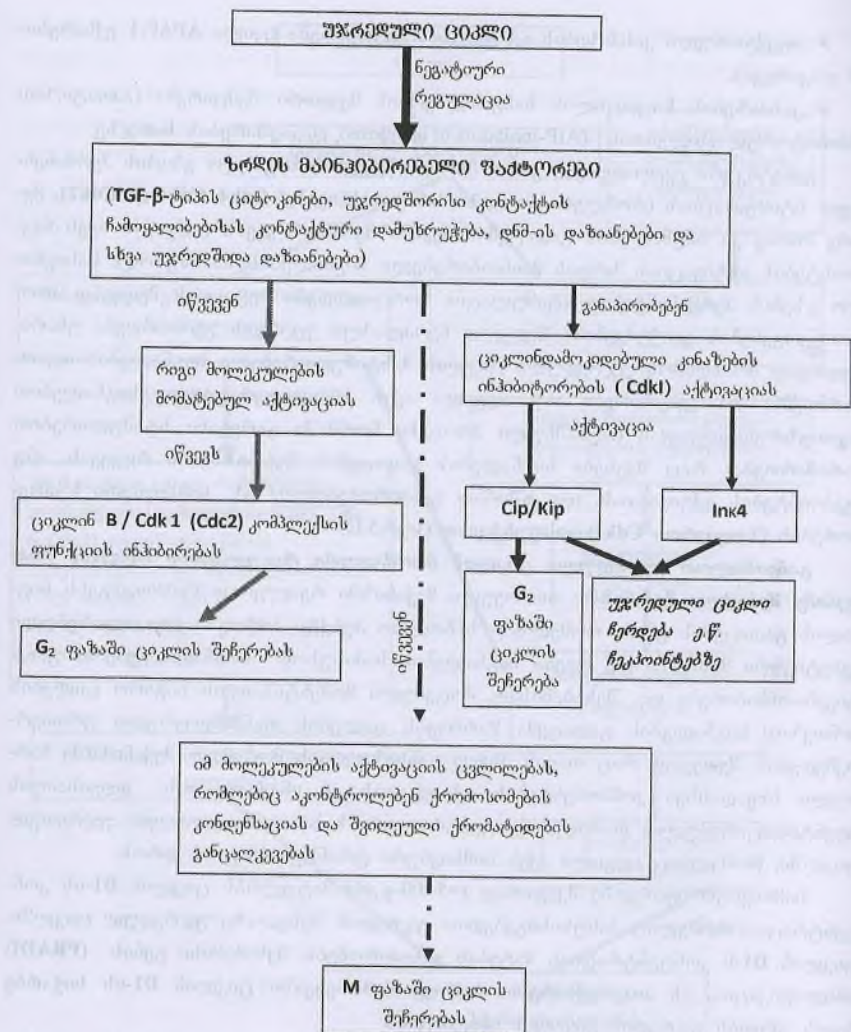
ცნობილია, რომ უჯრედული ციკლი განიცდის როგორც ნეგატიურ, ასევე პოზიტიურ რეგულაციას (ხურ.5.10). ეს უკანასკნელი ხორციელდება ციკლინდამოკიდებული კინაზების (**Cdk**) კონკრეტული ამინომჟავური ნაშთების ფოსფორილებით (რეგულაციის ასეთ ტიპზე პასუხისმგებელია **Cdc25** ფოსფატაზები და პროტეინკინაზები) და ციკლინდამოკიდებული კინაზების ინჰიბიტორებთან დაკავშირებით. ციკლინდამოკიდებული კინაზების ინჰიბიტორები წარმოადგენენ იმ ცილების ჯგუფს, რომელიც **Cip/Kip** და **Ink4** ოჯახებისგან შედგება. ცნობილია, რომ **Cip/Kip** ოჯახის წარმომადგენლები (**p21^{WAF1/CIP1}**, **p27^{KIP1}**, **p57^{KIP2}**) აინჰიბირებენ **Cdk2**-ის სხვადასხვა

კომპლექსს, რომლებიც განაპირობებენ უჯრედის S ფაზაში შესვლას, აგრეთვე მცირე ხარისხით თრგუნავენ ციკლინ B/Cdk1 კომპლექსის აქტიუობას, რომელიც პასუხისმგებელია უჯრედის მიტოზის ფაზაში შესვლაზე. მეორე მხრივ, ისინი არათუ აინიბირებენ, არამედ ააქტიუებენ კიდევ ციკლინ D და Cdk4(6) კომპლექსებს. რაც შეეხება Ink4 ოჯახის წევრებს (p16^{ink4a}, p15^{inkb}, p18^{inkc}, p19^{inkd}), ისინი უშუალოდ ურთიერთქმედებენ Cdk4(6)-თან და იკავშირებენ მათ. შედეგად გამოდგენიან Cip/Kip ცილებს, რათა ამ უკანასკნელებმა დაიკავშირონ Cdk2. ამგვარად Ink4 ცილების (კერძოდ კი სიმსივნური სუპრესორის p16) გაზრდილი აქტიუობა იწვევს როგორც ციკლინ D/Cdk4(6) კომპლექსის აქტიუობის პირდაპირ ინიბირებას, ასევე ციკლინ E/Cdk2 და ციკლინ A/Cdk2 კომპლექსების არაპირდაპირ ბლოკირებასაც.

უჯრედული ციკლი პოზიტიური რეგულაციის გარდა განიცდის ნეგატიურ რეგულაციასაც (სურ.11). ნეგატიური რეგულაცია ხორციელდება ზრდის მაინიბირებელი ფაქტორების (TGF-β) ტიპის ციტოკინების (უჯრედშორისი კონტაქტის ჩამოყალიბებისას კონტაქტური დამუხრუჭება, დნმ-ის დაზიანებები და სხვა უჯრედშიდა დარღვევები) ზემოქმედებით და ემყარება ციკლინდამოკიდებული კინაზების ინიბიტორებისა და Ink4-ისა და Cip/Kip ოჯახის ცილების აქტიუაციას. შედეგად უჯრედული ციკლი ჩერდება გ. წ. ჩეკპოინტებზე (ცეკპოინტს). აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ უჯრედული ციკლის შეჩერებას (G₁, S, G₂ და M ფაზაში) იწვევს განსაზღვრული ტიპის ზრდის მაინიბირებელი ფაქტორი და ის კონკრეტული რეცეპტორი, რომელიც აღნიშნული ფაქტორის ზემოქმედებას აღიქვამს. აღსანიშნავია, რომ G₂ ფაზაში პროცესის შეჩერება დაკავშირებულია ინიბიტორის (Cdk1) აქტიუაციასთან (რომლებიც Cip/Kip ოჯახის წარმომადგენლები არიან), ასევე მთელი რიგი მოლეკულების მომატებულ აქტიუობასთან, რომლებიც იწვევენ ციკლინ B/Cdk1 კომპლექსის ფუნქციის ინიბირებას, რაც შეეხება მიტოზს, აღნიშნულ ფაზაში უჯრედული ციკლის შეჩერება გამოწვეულია იმ მოლეკულების აქტიუობის ცვლილებით, რომლებიც აკონტროლებენ ქრომოსომების კონდენსაციას და შვილული ქრომატიდების განცალკევებას.

რაც შეეხება სიმსივნურ უჯრედებს, უჯრედული ციკლის რეგულაცია ამ შემთხვევაში განიცდის გარკვეულ მოდიფიკაციებს, რასაც ამ უკანასკნელისათვის დამახასიათებელი გენეტიკური ცვლილებები განაპირობებს:

- სიკვდილის რეცეპტორის (Fas) ექსპრესიის დაკარგვა უჯრედის ზედაპირზე;
- მიტოქონდრიისაკენ აპოპტოგენური სიგნალების გადაცემის დარღვევა (სიმსივნური სუპრესორების p53 და PTEN ინაქტიუაცია);
- მიტოქონდრიულ რეპროდუქციის განვითარების ინიბირება ციტოქრომ C და AIF-სათვის (Bcl-2 ოჯახის ცილების ექსპრესიის ცვლილების შედეგად);



სურ. 5.11 უჯრედული ციკლის ნეგატიური რეგულაციის ზოგადი სქემა

➤ ეფექტორული კასპაზების აქტივაციის ბლოკირება (ციკლა APAF-1 ექსპრესიის დაკარგვა);

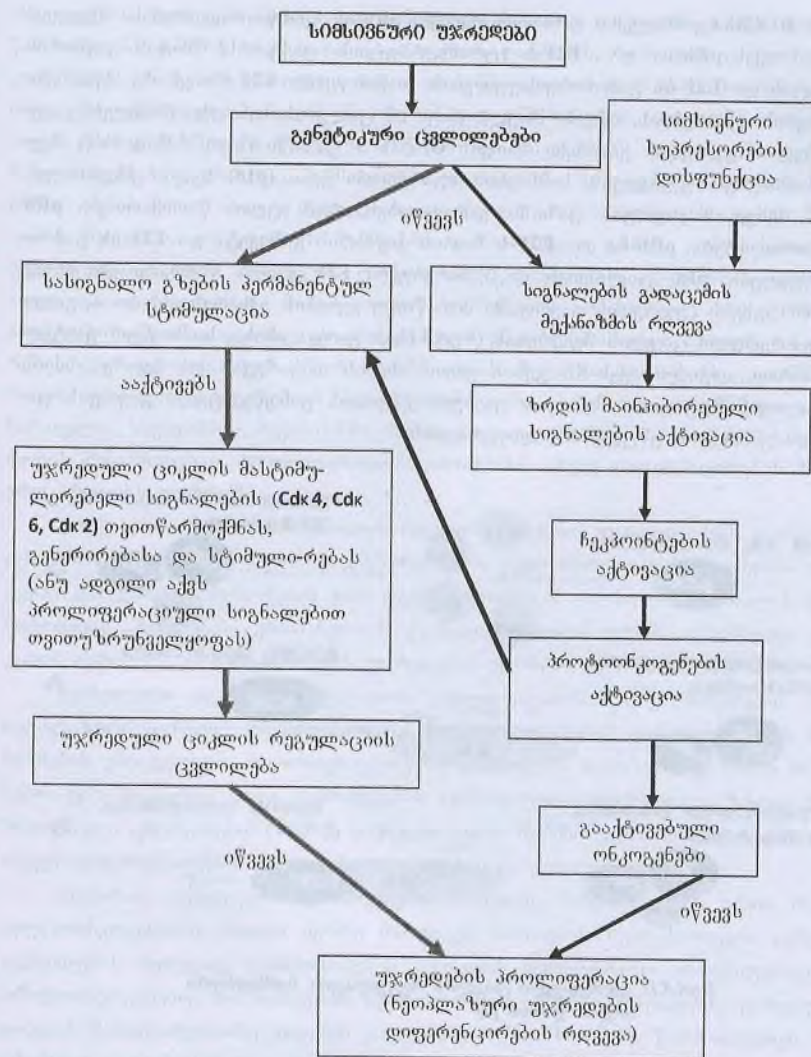
➤ კასპაზების სიცოცხლის ხანგრძლივობის მკვეთრი შემცირება (აპოპტოზის ინჰიბიტორულ ცილებთან (AIP-Inhibitors of apoptosis) დაკავშირების ხარჯზე).

გენეტიკური ცვლილებები ერთი მხრივ იწვევენ სასიგნალო გზების პერმანენტულ სტიმულაციას (რომლებიც თავის მხრივ ააქტივებენ **Cdk4**, **Cdk6** და **Cdk2**), მეორე მხრივ კი სიგნალების გადაცემის მექანიზმების რღვევას (ადგილი აქვს ჩეკ-პოინტების აქტივაციას ზრდის მაინჰიბირებელი სიგნალების საპასუხოდ). სასიგნალო გზების პერმანენტული სტიმულაცია ხორციელდება მუტაციის შედეგად პროტონოკოგენების გააქტივებით. შედეგად ნეოპლაზურ უჯრედს უვითარდება უნარი, მუდმივად მოახდინოს უჯრედული ციკლის მასტიმულირებელი სიგნალების თვით-წარმოქმნა და გენერირება ანუ ადგილი აქვს პროლიფერაციული სიგნალებით თვითუზრუნველყოფას (აღნიშნული პროცესი ნორმაში გარეგანი სტიმულირებით წარმოადგება), რაც შეეხება სიგნალების გადაცემის მექანიზმების რღვევას, ანუ ჩეკპოინტების აქტივაციას, იგი ხშირად განპირობებულია ე.წ. სიმსივნური სუპრესორების (ზოგიერთი **CdkI**) დისფუნქციით (სურ.5.12).

განვიხილოთ უჯრედული ციკლის ნორმალური რეგულაციის რღვევის რამდენიმე შესაძლო მექანიზმი: თითოეული მექანიზმი რეალურად წარმოადგენს სიგნალის გადაცემის გზას, რომელშიც საბოლოო პუნქტი ბირთვში ლოკალიზებული გენეტიკური მასალაა (აქ ხდება სიგნალების საპასუხოდ სათანადო გენების გააქტივება-ინჰიბირება და, შესაბამისად, მოცემული მომენტისათვის საჭირო ცილების სინთეზი). სიგნალების გადაცემა წარმოებს ცილების თანმიმდევრული ურთიერთქმედების შედეგად, რაც თავის მხრივ განსაზღვრავს მოცემულ მექანიზმში ჩართული სხვადასხვა კომპონენტების აქტივაციას ან ინაქტივაციას. დღეისათვის იდენტიფიცირებულია რამდენიმე ცენტრალური ხასიათის ცვლილება უჯრედულ ციკლში, რომელსაც ადგილი აქვს სიმსივნური ტრანსფორმაციის დროს.

სიმსივნურ უჯრედში მკვეთრად (~5-100-ჯერ) მატულობს ციკლინ **D1**-ის კონცენტრაცია, რომელიც პასუხისმგებელია უჯრედის შესვლაზე უჯრედულ ციკლში. ციკლინ **D1**-ის კონცენტრაციის მატებას განაპირობებს შესაბამისი გენის (**PRAD1**) ამაღლიფიკაცია, ან პიპერექსპრესია. ორივე შემთხვევაში ციკლინ **D1**-ის სიჭარბე ხელს უწყობს უჯრედის გაყოფის ინიციაციას.

უჯრედული ციკლის ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანეს მარეგულირებელ კომპონენტს სიმსივნურ უჯრედში წარმოადგენს რეტინობლასტომის ცილასთან (**pRb**) დაკავშირებული ცვლილებები. ცნობილია, რომ ნორმაში უჯრედი გაყოფის ფაზაში გადადის იმ შემთხვევაში, როდესაც ციკლინ **D1**-ისა და ციკლინდამოკიდებული



სურ.5.12. სიმსივნურ უჯრედებში მიმდინარე უჯრედული ციკლის რეგულაციის მოდიფიკაციის ზოგადი სქემა

კინაზა **D1/Cdk4** კომპლექსი განახორციელებს **pRb**-ის ფოსფორილირებას, შედეგად ადგილი აქვს **pRb**-სა და **E2F**-ს (ტრანსკრიფციის ფაქტორს) შორის კავშირის გაწყვეტას და **E2F**-ის გამონთავისუფლებას. თავისუფალი **E2F** რთავს რა შესაბამისი გენების ექსპრესიას, იწყება მთელი რიგი იმ ცილების სინთეზი, რომლებიც აუცილებელია უჯრედის გადასვლისათვის **G₁**-დან **S** ფაზაში (სურ. 5.15.ბ). რაც შეეხება სიმსივნურ უჯრედებს, სიმსივნის სუპრესორი გენი (**p16**) ხელს უშლის უჯრედის შესვლას გაყოფის ფაზაში. ვარაუდობენ, რომ ვეღარ წარმართება **pRb** ფოსფორილირება, **pRb**-სა და **E2F**-ს შორის კავშირის გაწყვეტა და **E2F**-ის გამონთავისუფლება. **pRb** ცილასთან დაკავშირებული **E2F** ვეღარ წარმართავს მთელ რიგ პროცესებს (უჯრედის გაყოფაში მონაწილე გენების ექსპრესიას) და ადგილი აქვს უჯრედული ცილის შენერებას (სურ.5.13.გ). გარდა ამისა, სიმსივნურ უჯრედში ხშირად ადგილი აქვს **Rb** გენის ერთი ასლის დაკარგვას და მეორე ასლის წერტილოვან მუტაციას. შედეგად უჯრედი გადადის განუწყვეტელი გაყოფის ფაზაში და განიცდის უწყვეტ პროლიფერაციას.



სურ.5.13 უჯრედული ცილის რეგულირება სიმსივნურ ზრდის დროს [1]

უჯრედის პროლიფერაციის გამომწვევი გენების ტრანსკრიფციას თრგუნავს აგრეთვე სეკვენს-სპეციფიკური ინჰიბიტორული გენის მარეგულირებელი პროდუქტი **p53**, რომელიც დნმ-ის დაზიანების მედიატორს წარმოადგენს. ეს უკანასკნელი წარმოადგენს უჯრედული ცილის ცენტრალურ მარეგულირებელ რგოლს და,

ამავე დროს, უჯრედში აპოპტოზის ჩამოყალიბებად მიმდინარეობს ფაქტორიც. იგი აგრეთვე წარმოადგენს **p21^W** გენის ტრანსკრიფციის ფაქტორს, რომელიც ციკლინდამოკიდებული კინაზების ერთ-ერთი ძირითადი ინჰიბიტორია. დნმ-ის დაზიანების შემთხვევაში, უჯრედული ციკლის შესაჩერებლად **p53** ჩართავს ცილა **p21**, რომელიც თავის მხრივ მოქმედებს ციკლინ **D1/Cdk4**-ზე და აჩერებს უჯრედული ციკლის მიმდინარეობას (სურ.5.14.ა). სიმსივნური უჯრედების შემთხვევაში ადგილი აქვს **p53**-ის გენის ერთი ასლის დელეციას (და მეორე ასლის რომელიმე სახის მუტაციას). შედეგად, კონტროლის მექანიზმი დაზიანებული დნმ-ის აღმოსაჩენად და უჯრედული ციკლის შეწყვეტის მიზნით აღარ მოქმედებს აღარ ხორციელდება, ასევე, პათოლოგიურად სახეცვლილი უჯრედების მოშორება ორგანიზმიდან აპოპტოზის გზით. ყოველივე ეს ერთად ხელს უწყობს სიმსივნის აქტიურ განვითარებას. ვარაუდობენ, რომ სწორედ **p53** გენის მუტაცია თამაშობს გადაწყვეტილებას უჯრედის ავთვისებიან ტრანსფორმაციაში, რამეთუ აღნიშნული ცილა ჩართულია სხვადასხვა მექანიზმში, რომლებიც უკავშირდება გენომის სტაბილურობის შენარჩუნებას, პროლიფერაციას, აპოპტოზს, ასევე დიფერენცირების ზოგერთ პროცესს უჯრედში.

კიდევ ერთი მექანიზმი, რომლის რღვევის შედეგად უჯრედი იქნის უკონტროლო პროლიფერაციის უნარს, დაკავშირებულია ტელომერებთან. ტელომერის ფუნქციაა დაიცვას ქრომოსომების დნმ დეგრადაციისაგან და ხელი შეუშალოს ქრომოსომების „შეწებებას“ ერთმანეთთან უჯრედის გაყოფის დროს. აღნიშნული ფუნქციის დარღვევა კი განაპირობებს უჯრედების უკონტროლო გამრავლებას.

უჯრედული ციკლის რეგულაციის ცვლილებასთანაა დაკავშირებული ასევე ნეოპლაზური უჯრედის დიფერენცირების რღვევაც. უჯრედის დიფერენცირაციის მექანიზმების უმრავლესობა მოითხოვს უჯრედის გადახელას მიტოზური ფაზიდან მოსვენების ფაზაში. გარდა ამისა, გამრავლების პერმანენტული სტიმულაცია ზრდის მაინ-პიბირებელი ციტოკინების (**TGF-β**) მოქმედებისაღმ მიგრაციისა და კარგვას, რაც იწვევს დიფერენცირების პროცესის ბლოკირებას და გადაგვარებას.

ამგვარად, გენეტიკური დარღვევები, რომელიც მიმდინარეობს ერთი მხრივ პროტონკოგენების, ხოლო მეორე მხრივ კი სიმსივნის სუპრესორული გენების ცვლილების შედეგად, განაპირობებენ უჯრედის უკონტროლო პროლიფერაციას. პროტონკოგენებიც და სიმსივნის სუპრესორული გენებიც უშუალოდ უჯრედული ციკლის მიმდინარეობაზე ახდენენ გავლენას. თუმცა ნორმაში წარმოადგენენ უჯრედული ციკლის მარეგულირებელ გენებს. ეს უკანასკნელნი განიცდიან რა მთელ რიგ ცვლილებებს, კარგავენ მარეგულირებელ ფუნქციას და გადაეყვანებიან უკონტროლო გამრავლების მდგომარეობაში, რაც ხელს უწყობს ნორმალური უჯრედის ტრანსფორმაციას სიმსივნურ უჯრედად. პროტონკოგენებში შესაძლებელ

ლია ადგილი ჰქონდეს ასევე ამპლიფიკაციას ან პიპერექსპრესიას. რაც შეეხება სიმსივნის სუპრესორულ გენებს, ეს უკანასკნელნი, პირიქით, განიცდიან ინაქტივაციას. შესაძლებელია ადგილი ჰქონდეს ასევე გენების მუტაციებსაც (წერტილოვანი მუტაცია, დელეცია, ტრანსლოკაცია), რომლებიც ასევე იწვევენ ცვლილებებს უჯრედული ციკლის მარეგულირებელ მექანიზმებში. ყოველივე ერთად ცვლის უჯრედული ციკლის მიმდინარეობის ნორმალურ სქემას სხვადასხვა მექანიზმების დონეზე.

გამოყენებული ლიტერატურა:

- 5.1. Sherr C.J.// Cancer Cell Cycles // Science, 1996, vol.274, pp.1672-1677.
- 5.2. Копнин Б.П.//Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза (обзор)//ж. Биохимия, 2000, т.65, ст..5-33
- 5.3. Sherr C.J.// Te Pezciller Lecture:Cancer Cell Cycles Revisited//Cancer Res., 2000, vol.60, pp.3689-3695
- 5.4. Lodish H., Berk A., Lawrence S. Zipursky, Matsudaieza P., Baltimore D., Darnell Y.E. // Molecular cell biology// Media Connected.2000
- 5.5. Копнин Б.П.//основные свойства неопластической клетки и базовые механизмы их возникновения// <http://www.rosoncweb.ru/library/pub/01/02.htm>.
- 5.6. James C. McKenzie, Robert M. Klein // Basic concepts in cell biology and histology// 2000
- 5.7. Рис Э., Стериберг М. // Введение в молекулярную биологию. От клеток к атомам// пер. с англ. Под. ред. Лазуркина Д., Изд. Мир, 2002
- 5.8. Галицкий В.А.// Канцерогенез и механизмы внутриклеточный передачи сигнала// ж. Всп. Онкологии, 2003, т.49, №3, ст.276-294
- 5.9. Джеральд М., Раллер, Шилдс Д. // Молекулярная биология клетки// М., 2003
- 5.10. Мухамбаров Н.И., Кузнецов С.Л. // Молекулярная биология// Мед. Инфо. Агентство, 2003
- 5.11. Steven R. Goodman //Medical cell biology// 2007

გამოყენებული ილუსტრაციების ლიტერატურა:

- 5.1. James C., McKenzie, Robert M. Klein// Basic concepts in cell biology and histology// 2000

უჯრედში მოლეკულურ დონეზე მიმდინარე ძირითადი პროცესები

- დნმ-ის რეპლიკაციის ზოგადი საფუძვლები
- ტრანსკრიფციის ზოგადი საფუძვლები
- ტრანსლაციის ზოგადი საფუძვლები

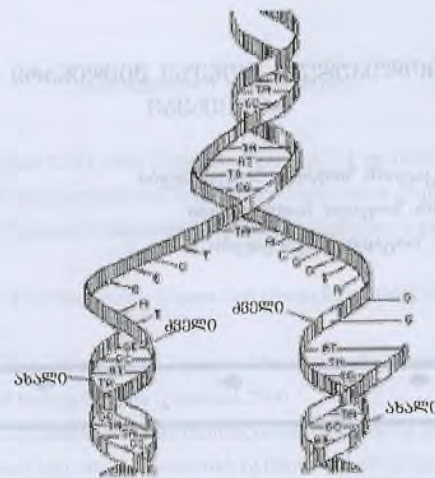
დნმ-ის რეპლიკაციის ზოგადი საფუძვლები

დნმ-ის რეპლიკაცია უჯრედში მიმდინარე ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი პროცესია, რომლის დროსაც ადგილი აქვს დნმ-ის გენეტიკური მასალის გაორმაგებას. დნმ-ის რეპლიკაცია უზრუნველყოფს ახლად წარმოქმნილ უჯრედებში მემკვიდრეობითი ინფორმაციის გადატანას.

დნმ-ის რეპლიკაციის დროს დნმ-ის ორივე საწყისი ჯაჭვი ცალ-ცალკე ასრულებს მატრიცის როლს ახალი ჯაჭვის სინთეზის დროს. უჯრედის გაყოფის შემთხვევაში ორი შეიღეული უჯრედიდან თითოეული შეიღეული დნმ-ის მოლეკულა შედგება ერთი ახლად სინთეზირებული და ერთი დნმ-ის საწყისი ჯაჭვისაგან (სურ.6.1).

რეპლიკაციის სწორად წარმართვას განაპირობებს კომპლემენტარული წყვილების აზოტოვანი ფუძეების ზუსტი შესაბამისობა და დნმ-პოლიმერაზას აქტიუობა, რომელიც, შეიცნობს რა შეცდომას, ასწორებს მას. გარდა ამისა, არსებობს სარეპარაციო სისტემების მთელი კომპლექსი, რომელთა მეშვეობითაც

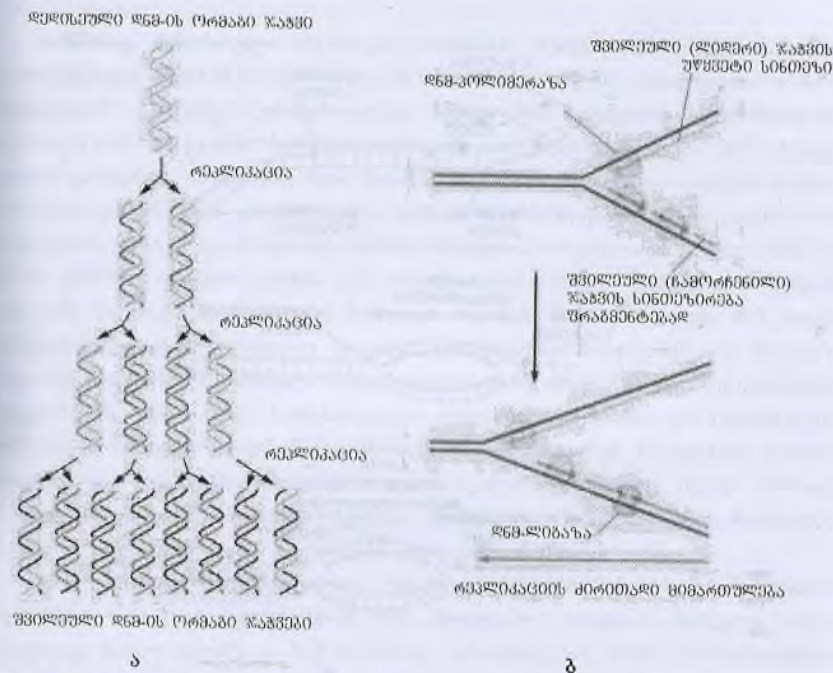
კორექტირდება დნმ-ის მოლეკულაში მომხდარი დაზიანებები. რეპლიკაცია კატალიზირდება რამდენიმე დნმ-პოლიმერაზით. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ შემდგომ ეტაპზე ადგილი აქვს როგორც სინთეზირებული მოლეკულების დახვევას სუპერსპირალად, ასევე დნმ-ის შემდგომ კომპაქტიზაციას. სინთეზი მოითხოვს ენერგიის ხარჯვას.



სურ. 6.1. დნმ-ის რეპლიკაცია [1]

არჩევენ რეპლიკაციის სამი ტიპის მექანიზმს: ნახევრად კონსერვატულ, ერთმხრივ მიმართულ და ორმხრივ მიმართულ რეპლიკაციას.

ნახევრად კონსერვატული რეპლიკაციის დროს პირველი თაობის შვილეული უჯრედები იღებენ მშობელი უჯრედიდან დნმ-ის საწყის ერთ ჯაჭვს, ხოლო მეორე ჯაჭვი კი წარმოადგენს ახლად სინთეზირებულ დნმ-ს. იგივე პროცესი მეორდება შემდგომ თაობებშიც. ამგვარად, მეორე თაობის ორი შვილეული უჯრედი შეიცავს საწყისი მშობელი დნმ-ის თითო-თითო ჯაჭვს, რომელიც ახლად სინთეზირებულ ჯაჭვში ქმნის საწყის ორმაგ სპირალს. შემდგომი თაობის დარჩენილი ორი შვილეული უჯრედი აღარ შეიცავს საწყის დნმ-ს (სურ.6.2).



სურ. 6.2. ნახევრად კონსერვატული რეპლიკაციის სქემატური გამოსახულება [2; 3]
 ა. რეპლიკაციის ზოგადი სქემა
 ბ. ლიდერი და ჩამორჩენილი ჯაჭვების აწყობის სქემა

ერთმხრივ მიმართული რეპლიკაცია უფრო იშვიათი მოვლენაა. აღნიშნული პროცესი დამახასიათებელია ერთჯაჭვიანი დნმ-ის შემცველი ზოგიერთი ვირუსისათვის. რეპლიკაცია წარმართება მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ უჯრედ-მასპინძელში წარმოიქმნება ორჯაჭვიანი დნმ. არჩევენ ერთმხრივ მიმართული რეპლიკაციის წარმართვის ორ სხვადასხვა მექანიზმს. ერთ შემთხვევაში ადგილი აქვს ორი საწყისი წერტილიდან ახალი ჯაჭვის ერთმხრივ იმართულ რეპლიკაციას (სურ.6.3.ა). მეორე შემთხვევაში ადგილი აქვს დნმ-ის ორმაგი სპირალის გახსნას ერთი საწყისი წერტილიდან, ორი ჯაჭვის ერთმხრივ მიმართულ რეპლიკაციას და ერთი სარეპლიკაციო ორკაპის წარმოქმნას (სურ.6.3.ბ).

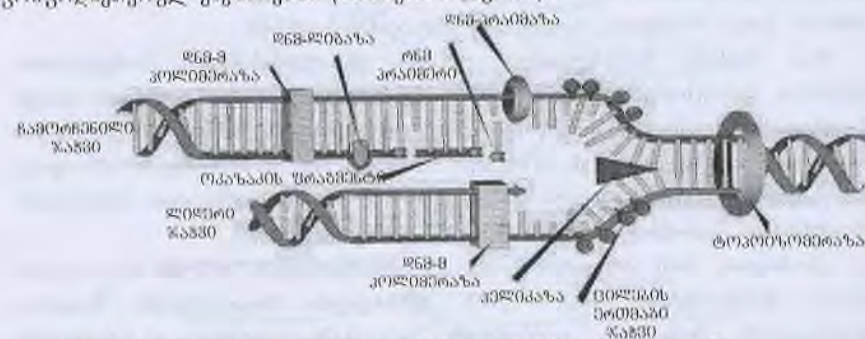
ორმხრივ მიმართული რეპლიკაცია დნმ-ის რეპლიკაციის უფრო მეტად გავრცელებულ მექანიზმს წარმოადგენს (სურ.6.3კ). დნმ-ის რეპლიკაცია დნმ-ის მოლეკულის გასწვრივ, ერთდროულად ორივე მიმართულებით მიმდინარეობს (რეპლიკაციის პროცესში სარეპლიკაციო ორკაპი* გადაადგილდება დნმ მოლეკულის გასწვრივ). იმისათვის, რომ წარმართოს სინთეზი, დნმ-ის ორმაგი სპირალი უნდა გაიხსნას და განცალკევდეს. დნმ-ის სწორხაზოვანი ჯაჭვის გახსნა მიმდინარეობს ერთი ჯაჭვის მეორეს მიმართ ბრუნვით. ორჯაჭვიანი წრიული დნმ-ის (E.coli დნმ-ში) ჯაჭვის გახსნა და რეპლიკაცია იწვევს გარკვეული სტრუქტურების წარმოქმნას, რომელიც ჩამოგავს რგოლს შიდა მარყუევით. მას თეტა მარყუევს უწოდებენ, რომელიც თავისი ფორმით ბერძნულ ასო Q წაგავს. ამგვარად, ორმხრივ მიმართული რეპლიკაციის დროს ერთი საწყისი წერტილიდან მიიღება ორი ჯაჭვი ორი სარეპლიკაციო ორკაპის პირობებში, ე.ი. რეპლიკაცია ორმხრივ მიმართულია. აღნიშნულ პროცესში მონაწილეობენ სხვადასხვა ცილის მოლეკულები (დნმ-დამაკავშირებელი ცილა; ცილა, რომელიც იწვევს ორმაგი სპირალის დესტაბილიზაციას; ცილა, რომელიც იწვევს ორმაგი სპირალის გაშლას; ცილა, რომელიც იკავშირებს ერთ ჯაჭვიან დნმ-ს).

რაც შეეხება სარეპლიკაციო ორკაპს, ეს უკანასკნელი ასიმეტრულია (სურ.6.3დ). სინთეზირებული დნმ-ის ორი შვიდეული ჯაჭვიდან პირველი ჯაჭვი უწვევრად, ხოლო მეორე კი ნაწილ-ნაწილ, ფრაგმენტების სახით სინთეზირდება. პირველ ჯაჭვს ლიდერ ჯაჭვს უწოდებენ (რამეთუ იგი სინთეზირდება სწრაფად), მეორეს კი ჩამორჩენილს მთელი ჯაჭვი ეწეობა 3'→5' მიმართულებით, თითოეული ფრაგმენტი კი ცალ-ცალკე იზრდება 5'→3' მიმართულებით.

ცნობილია, რომ პროკარიოტებსა და ეუკარიოტებში დნმ-ის რეპლიკაცია მსგავსი მექანიზმებით მიმდინარეობს. განსხვავება მდგომარეობს მხოლოდ რეპლიკაციაში მონაწილე ფერმენტულ სისტემაში, კერძოდ ეუკარიოტებში იმისათვის, რომ წარმართოს დნმ-ის სინთეზი, საჭიროა რნმ-ის ფრაგმენტი და ფერმენტი დნმ-პოლიმერაზა. გამომდინარე იქიდან, რომ დნმ-პოლიმერაზა საჭიროებს თავისუფალ 3'-OH ჯგუფს, დნმ-ის სინთეზი იწვევს რნმ-ის მცირე ფრაგმენტზე, რომელიც დედოს (პრაიმერი) როლში გამოდის. საწყის ეტაპზე რნმ-პოლიმერაზა (რომელიც არ საჭიროებს სინთეზის ინიციაციისათვის თავისუფალ 3'-OH ჯგუფს), ასინთეზირებს რნმ-ის მოკლე მოლეკულას (სიგრძით -10-60 ნუკლეოტიდამდე), იყენებს რა მატრიცად საწყისი დნმ-ის ორჯაჭვიან მოლეკულას. რაც შეეხება რნმ-დედოს, ეს უკანასკნელი რჩება დაწყვილებული განშტოებულ

* სარეპლიკაციო ორკაპი - დნმ-ის უბანი, სადაც ხორციელდება რეპლიკაცია

დნმ-თან და მოქმედებს, როგორც სინთეზის ინიციაციის ადგილი (წარადგენს რა თავის თავისუფალ $3'-OH$ ჯგუფს დნმ-ის პირველი ნუკლეოტიდის დაკავშირების მიზნით). აღნიშნულ პროცესს წარმართავს დნმ-პოლიმერაზა^{*} (III). ანალოგიური რნმ-დედო წარმოიქმნება ჩამორჩენილი ჯაჭვის სინთეზის დაწყებამდე, მატრიცად ამ შემთხვევაში გამოდის ერთჯაჭვიანი დნმ. პროკარიოტებში (ბაქტერიები) რნმ-დედოს სინთეზისათვის გამოიყენება ფერმენტი-პრაიმაზა. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ რნმ-მატრიცა დნმ-ის მოდელურიდან გამოიღვენება მომწიფების პროცესში დნმ-პოლიმერაზას (I) საშუალებით. აღნიშნული ფერმენტი მოქმედებს, როგორც $3' \rightarrow 5'$ ეგზონუკლეაზა. რაც შეეხება რნმ-დედოს, ამ უკანასკნელის გამოძევა ხორციელდება როგორც ლიდერი ჯაჭვის $5'$ -ბოლოდან, ასევე ოკაზაკის ფრაგმენტის^{**} $5'$ -ბოლოდან. შედეგად ფრაგმენტები უკავშირდებიან ერთმანეთს. აღსანიშნავია, ისიც რომ დნმ-პოლიმერაზა (I) გამოძევილი რნმ-ის ადგილზე იკავშირებს დეზოქსინუკლეოტიდს, იყენებს რა საკუთარ $5' \rightarrow 3'$ პოლიმერაზულ აქტივობას. აღნიშნული პროცესის ბოლოს დნმ-ლიგაზა აკავშირებს რა დნმ-ის ფრაგმენტებს საჭირო თანმიმდევრობით, აკატალიზებს ფოსფორილურ კავშირების წარმოქმნას (სურ.6.4).



სურ. 6.4 რეპლიკაციის პროცესის სქემატური გამოსახულება. რეპლიკაციაში ჩართული ფერმენტები [5]

„საკორექციო შესწორება“ – ესაა ახლად სინთეზირებულ დნმ-ში ჩართული არასწორი აზოტოვანი ფუძეების (არაკომპლემენტარული წყვილების) მოცილების პროცესი. აღნიშნული პროცესი განაპირობებს რეპლიკაციის სიზუსტეს. კორექცია

^{*} **დნმ-პოლიმერაზა** – ცნობილია ეუკარიოტებში ხაში ტიპის დნმ-პოლიმერაზა: დნმ-პოლიმერაზა I (pol - I), დნმ-პოლიმერაზა II (pol - II); დნმ-პოლიმერაზა III (pol - III).

^{**} **ოკაზაკის ფრაგმენტი** – დნმ-ის თანმიმდევრობები, რომლებიც წარმოიქმნება მინორული ჯაჭვის სინთეზის პროცესში

ხორციელდება იმ შემთხვევაში, თუ მზარდი ჯაჭვის 3'-ბოლოს დაუკავშირდება „არასწორი“ ნუკლეოტიდი. „არასწორ“ ნუკლეოტიდს არ შესწევს უნარი წარმოქმნას საჭირო წყალბადური კავშირები ბატრიცასთან. უკავშირებს რა შეცდომით დნმ-პოლიმერაზა-(III) „არასწორ“ აზოტოვან ფუძეს, „ირთვება“ მისი 3'→5'- ეგზონუკლეაზური აქტივობა, შედეგად „არასწორი“ აზოტოვანი ფუძე ტოვებს ჯაჭვს და პოლიმერაზული აქტივობა აღდგება. აღნიშნული პროცესი ხორციელდება იმ უბრალო მიზეზის გამო, რომ დნმ-პოლიმერაზას (III) შესწევს უნარი იმუშაოს, როგორც პოლიმერაზამ მხოლოდ სრულყოფილი დნმ-ის ორმაგი სპირალის შემთხვევაში, ანუ იმ დნმ-ის შემთხვევაში, რომელსაც სწორი აზოტოვანი ფუძეების დაწყვილების უნარი გააჩნია.

ტრანსკრიფციის ზოგადი საფუძვლები

დნმ-ის მოლეკულის შემადგენელი ნუკლეოტიდების თანმიმდევრობაში ნაწერილი გენეტიკური ინფორმაციის რეალიზაციის პირველ ეტაპს ტრანსკრიფცია წარმოადგენს.

ტრანსკრიფცია – ესაა გენეტიკური ინფორმაციის გადატანის პროცესი დნმ-იდან რნმ-ზე.

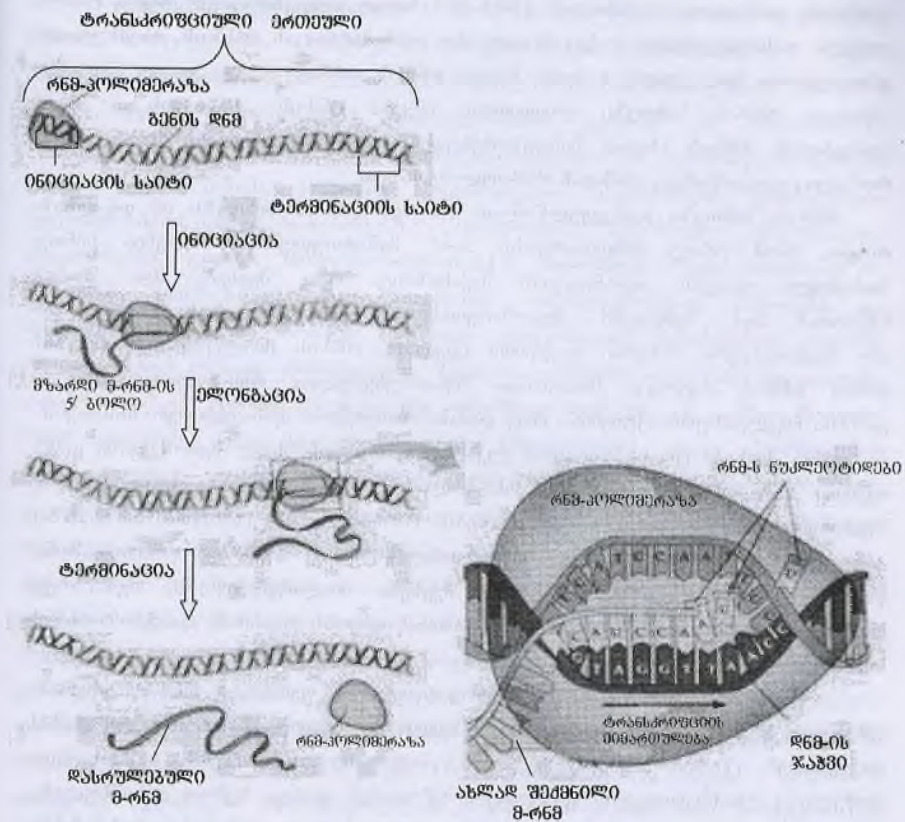
აღნიშნული პროცესი განაპირობებს ყველა სახის რნმ-ის (მ-რნმ; ტ-რნმ; რ-რნმ) სინთეზს. ტრანსკრიფცია თავის მხრივ შედგება სამი ეტაპისაგან: ინიციატია, ელონგაცია, ტერმინაცია.

ტრანსკრიფციის პროცესი პროკარიოტებსა და ეუკარიოტებში მნიშვნელოვნად განსხვავდება. ტრანსკრიფცია პროკარიოტებში წარმართება დნმ-დამოკიდებული რნმ-პოლიმერაზას საშუალებით. ესაა ფერმენტი, რომელიც აკატალიზებს რნმ-ის სინთეზს და შედგება ორი α , ერთი β , ერთი β' და ერთი δ სუბერთეულისაგან. აღნიშნული სუბერთეულების კომპლექსს ($\alpha\beta\beta'\delta$) პოლოფერმენტს უწოდებენ (მოლეკულური მასა 500000). იმ შემთხვევაში, თუ ფერმენტის შემადგენლობაში არ შედის δ სუბერთეული, მას კოფერმენტს (მინიმალურ ფერმენტს $\alpha\beta\beta'$) უწოდებენ.

ტრანსკრიფციის ინიციაციისთვის აუცილებელია პოლოფერმენტი, ნუკლეოზიდ ტრიფოსფატი (ყველა შემთხვევაში ატფ ან გტფ) და დნმ-ის სპეციალური უბანი ეწ. პრომოტორი (დნმ-ის სასიგნალო ნუკლეოტიდური თანმიმდევრობა). ტრანსკრიფციის ინიციატია იწყება რნმ-პოლიმერაზას პრომოტორთან დაკავშირების შემდეგ. უკავშირდება რა რნმ-პოლიმერაზა პრომოტორს, განაცალკევებს დნმ-ის ორმაგ სპირალს, რათა შემდგომ დნმ-ის ერთი ჯაჭვი გამოყენებულ იქნეს, როგორც მატრიცა რნმ ჯაჭვის სინთეზის დროს (სურ.6.5).

რნმ-ჯაჭვის ელონგაცია – ესაა ტრანსკრიფციის მეორე ეტაპი, რომელიც იწყება $-8 \rightarrow$ რიბონუკლეოტიდის დაკავშირების შემდეგ. ამ მომენტისათვის რნმ-პოლიმერაზა (პოლოფერმენტი- $\alpha\beta\beta'\delta$) განიცდის სტრუქტურულ ცვლილებას, რომლის დროსაც აღნიშნულ კომპლექსს სცილდება ნ-სუბერთეული და რჩება მინიმალური ფერმენტი ($\alpha\beta\beta'$), რომელიც აკატალიზებს რნმ-ის ჯაჭვის შემდგომ დაგრძელებას. ამასთან ერთად ჯაჭვს უკავშირდება ის რიბონუკლეოზიდ-ტრიფოსფატი, რომელიც უზრუნველყოფს დნმ-ის „-“ ჯაჭვთან სწორ დაწყვილებას. გადაადგილება რა მინიმალური ფერმენტის დნმ-ის გასწვრივ, ზრდის რნმ-ის კომპლემენტარულ ჯაჭვს $5' \rightarrow 3'$ მიმართულებით. ფერმენტი აგრძელებს ნუკლეოტიდების დაკავშირებას რნმ-ის მზარდ ჯაჭვთან მანამ, ხანამ არ მიადევნებს

დნმ-ის კიდევ ერთ სპეციფიკურ ნუკლეოტიდურ თანმიმდევრობას – ტერმინატორს* (სტოპ სიგნალს), ანუ დნმ-ის მოლეკულის უბანს, რომელიც იძლევა სინთეზის



სურ. 6.5. ტრანსკრიფციის ზოგადი სქემა [6]

* ტერმინატორი – დნმ-ის უბანი, რომელიც აჩერებს რნმ-პოლიმერაზას გადაადგილებას (რნმ-ის ჯაჭვის ზრდის შეწყვეტა), ოპერონის ტრანსკრიპციას. იგი შედგება რამოდენიმე განმეორებადი ნონსენს კოდონისაგან*.

* ნონსენს კოდონი – ესაა კოდონი, რომელიც არ კოდირებს არცერთ ამინომჟავას. მაგრამ ახსნავს პოლიპეპტიდური ჯაჭვის სინთეზის დამთავრების ადგილს.

დასრულების სიგნალს. შედეგად წედება ნუკლეოტიდების ჩართვა რნმ-ს მზარდ ჯაჭვში ე.ი. ადგილი აქვს რნმ-ს ჯაჭვის ზრდის შეწყვეტას ანუ ტერმინაციას. ფერმენტი გამოყოფა მატრიცულ დნმ-ს და ახლად სინთეზირებულ რნმ-ს. რნმ-ის ყოველი დასრულებული ჯაჭვი სცილდება დნმ მატრიცას (რნმ-ის თავისუფალი ერთჯაჭვიანი მოლეკულის სახით), ხოლო დნმ-ის ორმაგი ჯაჭვი კვლავ აღდგება. ამრიგად, რნმ-ის სინთეზი ყოველთვის იწყება დნმ-ის „ჯაჭვის A ან G ფუძეებიდან. რნმ-ის ახლად სინთეზირებული ჯაჭვი წარმოადგენს ზუსტ ასლს, რომელიც გადაიწერება დნმ-დან რნმ-პოლიმერაზით.

რნმ-ის სინთეზი გარკვეულწილად წააგავს დნმ-ის სინთეზს იმ თვალსაზრისით, რომ ორივე მიმდინარეობს $5' \rightarrow 3'$ მიმართულებით. მსგავსია სინთეზირებული ჯაჭვის ელონგაციის მექანიზმიც, რაც შეეხება მათ შორის სხვაობას, იგი შემდეგში მდგომარეობს: რნმ - პოლიმერაზას არ ესატიროება სპეციფიკური საწყისი ფაქტორი (დედო)*, რნმ-ის მოლეკულის სინთეზის დროს დნმ-ის მატრიცა მთლიანად შენარჩუნებულია. რნმ-პოლიმერაზას არ გააჩნია ნუკლეოზური აქტიუობა, რაც დამახასიათებელია დნმ-პოლიმერაზისათვის.

რაც შეეხება ტრანსკრიფციას ეუკარიოტებში, აღნიშნულ შემთხვევაში გამოიყენება სამი დნმ-დამოკიდებული რნმ-პოლიმერაზა: პოლიმერაზა I, ლოკალიზებულია ბირთვაკში, სადაც აკატალიზებს რ-რნმ-ის სინთეზს (18 S, 5,8 S, 28 S). პოლიმერაზა II ლოკალიზებულია ნუკლეოპლაზმაში. ვარაუდობენ, რომ იგი მონაწილეობს მ-რნმ-ის სინთეზში. რაც შეეხება პოლიმერაზა III, იგი ასევე ლოკალიზებულია ნუკლეოპლაზმაში და მონაწილეობს ტ-რნმ-ის და 5 S რ-რნმ-ის სინთეზში.

აღსანიშნავია ისიც, რომ პროკარიოტებში ფერმენტი რნმ-პოლიმერაზა უშუალოდ უკავშირდება პრომოტორს, ხოლო ეუკარიოტებში რნმ-პოლიმერაზას დაკავშირება წარიმართება გარკვეული ცილოვანი ფაქტორების საშუალებით, რომელსაც ტრანსკრიფციის ფაქტორებს უწოდებენ. გარდა ზემოთ აღნიშნულისა, პროკარიოტებსა და ეუკარიოტებში რნმ-პოლიმერაზას დაკავშირების მექანიზმები სხვადასხვაა.

* დედო - სუბსტრატი, რომელიც აუცილებელია პოლიმერაზაციის რეაქციის ინიციაციისათვის (მაგ: დნმ-ის სინთეზისათვის), იგი სტრუქტურულად რეაქციის პროდუქტების მსგავსია.

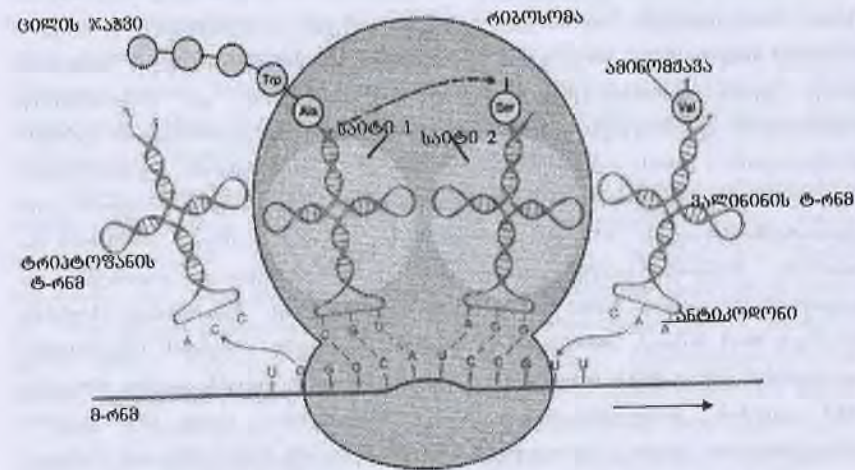
ტრანსლაციის ზოგადი საშუალებები

ცილის სინთეზი ცალკეული ამინომჟავების ნაშთების პოლიკონდენსაციის გზით ხორციელდება. აღნიშნული პროცესი იწყება პოლიპეპტიდური ჯაჭვის ამინო (N) ბოლოდან და სრულდება კარბოქსილის (C) ბოლოთი. ცილის სინთეზის მეორე ეტაპი (ტრანსლაცია) ციტოპლაზმაში, კერძოდ კი რიბოსომებზე მიმდინარეობს და მოიცავს: ინიციაციის, ელონგაციისა და ტერმინაციის ფაზებს. ტრანსლაციის დროს ბირთვში კოდირებული ინფორმაცია გადაიწერება ციტოპლაზმაში, სადაც რიბოსომებში წარმართება აღნიშნული ინფორმაციის გადათარგმნა. ცილის სინთეზი მ-რნმ-ის AUG კოდონიდან იწყება. მოძრაობს რა რიბოსომა მ-რნმ-ის გასწვრივ, შეიცნობს თანმიმდევრულად კოდონებს და ასინთეზირებს ცილას მ-რნმ-ში ჩაწერილი ინფორმაციის შესაბამისად (სურ. 6.6). იმისათვის რომ მოხდეს ამინომჟავების შეცნობა, უჯრედში არსებობს სპეციალური „ადაპტერები“ ე.წ. ტ-რნმ-ს მოლეკულები. აღნიშნულ მოლეკულებს გააჩნია როგორც მ-რნმ კოდონის კომპლემენტარული უბანი (ანტიკოდონი), ასევე ამინომჟავების დამაკავშირებელი უბანი. განლაგდება რა მ-რნმ რამდენიმე რიბოსომისაგან შემდგარ ჯგუფზე, აერთიანებს მათ პოლისომად და უშუალოდ წარმართავს მომავალ პოლიპეპტიდში ამინომჟავების ჩართვას და სათანადო თანმიმდევრობით დალაგებას. ამინომჟავები უკავშირდება რა ტ-რნმ-ს ამინოაცილ-ტ-რნმ სინთეტაზას საშუალებით, მიიღება ამინოაცილ-ტ-რნმ-ის მოლეკულა. აღნიშნული მოლეკულის საშუალებით სამი რიბონუკლეოტიდიდან ყოველი მოცემული თანმიმდევრობა მ-რნმ-ში განიცდის ტრანსლაციას. ტრანსლაციის პროცესში მ-რნმ ნუკლეოტიდური თანმიმდევრობა ჯგუფდება 3-3 ნუკლეოტიდად. თითოეული ამინომჟავა შეესაბამება მ-რნმ-ის მოლეკულაში განსაზღვრულ ნუკლეოტიდების ტრიპლეტს (კოდონს)*, რომელიც წვედდება თანმიმდევრულად ტ-რნმ-ის ანტიკოდონური მარჯულის სამ კომპლემენტარულ ნუკლეოტიდებს შორის. ვინაიდან აღნიშნულ კოდონთან დაწყვილება შეუძლია ტ-რნმ-ის მოლეკულის მხოლოდ ერთ-ერთ სახეობას, ახლად სინთეზირებულ ცილაში ერთვება მხოლოდ მკაცრად განსაზღვრული ამინომჟავა (სურ. 6.6).

ამგვარად, ტრანსლაციის სპეციფიკურობა განისაზღვრება იმ ურთიერთქმედებით, რომელიც წარმართება მ-რნმ-ს კოდონსა და ტ-რნმ-ს ანტიკოდონს

* კოდონი – მ-რნმ-ს მოლეკულის სამი აზოტოვანი ფუძისაგან შემდგარი სისტემა, რომელსაც ცალკეული ამინომჟავა შეესაბამება.

შორის, ასევე ამინოცილ-ტ-რნმ სინთეზას სპეციფიკურობით, რომელიც აკავშირებს ამინომჟავებს ტ-რნმ-ის შესაბამის უბანთან. ცილის სინთეზის



სურ.ნ.ნ. ცილის სინთეზის სქემატური გამოსახულება [7]

პროცესში ყოველი ახალი, დამატებული ამინომჟავა ატარებს დიდ აქტივაციის ენერგიას, რომელიც აუცილებელია შემდგომი ამინომჟავას დასაკავშირებლად. მომდევნო ეტაპზე ადგილი აქვს დიდი რიბოსომული სუბერთეულის (50 S – პროკარიოტები, 60 S – ეუკარიოტები) დაკავშირებასაც. შედეგად მთავრდება რიბოსომის აწყობა და იწყება ელონგაციის ფაზა. რიბოსომა გადაადგილდება მ-რნმ-ის გასწვრივ 5'-3' მიმართულებით ერთი კოდონიდან მეორისაკენ მანამ სანამ არ მიადგვს სამიდან რომელიმე ტერმინაციულ კოდონს. ეს უკანასკნელი კი შემდგომ უკავშირდება სპეციფიკურ ცილოვან ფაქტორს, რომელიც გამოიცნობს ტერმინაციის კოდონებს (UAA; UGA; UAG), ახერებს ტრანსლაციას და იწყებს რიბოსომიდან დასრულებული პოლიპეპტიდის გამოყოფას.

ცილის ჯაჭვი სინთეზირდება ჯაჭვის თანმიმდევრული ზრდით ამინო-ბოლოდან კარბოქსილის ჯგუფისაკენ. მთელი პროცესის განმავლობაში პო-ლიპეპტიდური ჯაჭვის მზარდი კარბოქსილური ბოლო რჩება აქტიურ მდგო-მარეობაში, რამეთუ იგი კოვალენტურადაა დაკავშირებული ტ-რნმ-თან. მიმდინარე სინთეზის ყოველ ციკლში ადგილი აქვს კოვალენტური კავშირის გაწყვეტას, თუმცა იქვე ხდება ისეთივე ახალი კავშირების ჩანაცვლება. ამით მთავრდება ცილის სინთეზის რთული პროცესი.

აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ პროკარიოტებსა და ეუკარიოტებში ტრანსლაციის პროცესი არსებითად განსხვავდება. ტრანსლაცია ეუკარიოტებში ასევე ციტოპლაზმაში ხორციელდება და მოიცავს იგივე ეტაპებს, რასაც პროკარიოტებში. ძირითადი განსხვავება მდგომარეობს იმაში, რომ მზარდი პოლიპეპტიდური ჯაჭვის პირველ ნაშთს წარმოადგენს **Met** და არა **fMet**. ამ შემთხვევაში არსებობს ტ-რნმ-ის ორი ტიპი (რომლებიც შეიცნობენ **AUC**-ის კოდონს). ერთი – რომელიც მაინიცირებელ კოდონს შეიცნობს, ხოლო მეორე, რომელიც აკოდირებს **Met** და რომელიც შემდგომ უნდა ჩაერთოს მზარდი პოლიპეპტიდური ჯაჭვის შუაში. ამ შემთხვევაში ინიციაციისა და ელონგაციის ფაქტორების როლში გვევლინებიან სხვადასხვა ცილები. კიდევ ერთ განმასხვავებელ ფაქტორს წარმოადგენს ეუკარიოტების ციტოპლაზმაში რიბოსომების დიდი ზომა (**80 S**).

მიტოქონდრიებსა და ქლოროპლასტებში ტრანსლაცია თვით ამ ორგანულებში ხორციელდება.

გამოყენებული ლიტერატურა

- 6.1. Timothy M Cox, John Sincleir. „Molecular Biology in Medicine” Blackvell Science, b, 2000.
- 6.2. H. Lodish, A. berk et al „Molecular Cell Biology” Media Connected. N4. 2001
- 6.3. Рие Э., Стернберг М. // Ведение в молекулярную биологию. От клеток к атомам// пер. с англ. Под ред. Лазуркина Д., Изд. Мир, 2002
- 6.4. Мушкამбаров Н.И., Кузнецов С.Л. // Молекулярная биология// Мед. Инфо. Агенство, 2003
- 6.5. B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis et al. „ Molecular Biology of the Cell “, 2003

გამოყენებული ილუსტრაციების ლიტერატურა

- 6.1. <http://library.thinkquest.org/C006188/basics/replication.htm>
- 6.2. <http://uic.edu/classes/phar/phar331/lecture4/>
- 6.3. <http://www.anselm.edu/homepage/jpitocch>
- 6.4. <http://homepages.strath.ac.uk/~dfs97113/BB310/Lect1/Lect1.html>
- 6.5. http://commons.wikimedia.org/wiki/Image:DNA_replication_es.svg
- 6.6. <http://kvhs.nbed.nb.ca/gallant/biology/transcription.html>
- 6.7. <http://fog.ccsf.cc.ca.us/~mmalacho/physio/oll/Lesson2/intro2P.html>

უჯრედის ბიოენერგეტიკა

- ფოტოსინთეზი, ატფ-ის სინთეზი
- ენერგიის გარდაქმნა მიტოქონდრიებში
- სუნთქვითი ჯაჭვი და მისი კომპონენტები
- ქემიოსმოსური თეორია
- ბიოენერგეტიკის I კანონი
- ბიოენერგეტიკის II კანონი
- ბიოენერგეტიკის III კანონი

ფოტოსინთეზი, ატფ-ის სინთეზი

ცნობილია ენერგიის გარდაქმნის რამდენიმე შესაძლო გზა, მათ შორისაა ფოტოსინთეზი, გლიკოლიზი, ჟანგვითი ფოსფორილება. ჟანგვითი ფოსფორილება პროკარიოტებში უჯრედულ მემბრანაში მიმდინარეობს, ხოლო ეუკარიოტებში – მიტოქონდრიებში.

იქიდან გამომდინარე, თუ რა ფორმით ითვისებენ ორგანიზმები არედან მოწოდებულ ნახშირბადს, არჩევენ ცოცხალი ორგანიზმების ორ დიდ ჯგუფს: აუტოტროფულ უჯრედებს და ჰეტეროტროფულ უჯრედებს.

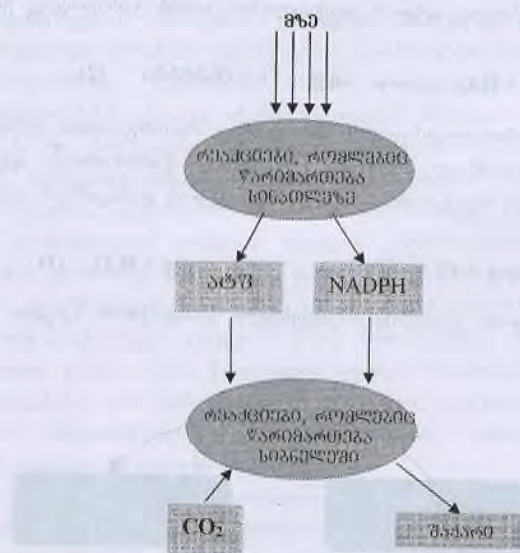
აუტოტროფული უჯრედები თვითონვე უზრუნველყოფენ თავიანთ თავს სიცოცხლისათვის საჭირო ნივთიერებებით. მათ შეუძლიათ გამოიყენონ ნახშირბადის ერთადერთ წყაროდ ატმოსფეროში არსებული CO_2 აღნიშნულ ჯგუფს

მიეკუთვნებიან ფოტოსინთეზირებელი ბაქტერიები და მწვანე მცენარეების ფოთლების უჯრედები.

პეტროტროფული უჯრედები იკვებებიან სხვა უჯრედების ცხოველქმედების პროდუქტებით. მათ არ შეუძლიათ შეითვისონ ატმოსფეროში არსებული CO_2 . ისინი აუტოტროფების მიერ გამოშვებულ ორგანულ პროდუქტებს იღებენ საკვების სახით (გლუკოზა) და აბრუნებენ ატმოსფეროში CO_2 -ს. პეტროტროფულ უჯრედებს მიეკუთვნებიან უმაღლესი (ცხოველური) ორგანიზმები და მიკროორგანიზმების უმეტესობა.

განვიხილოთ ფოტოსინთეზირებელ ორგანიზმებსა (მცენარეებში) და უმაღლეს ორგანიზმებში (აერობულ უჯრედებში) მიმდინარე პროცესები.

ფოტოსინთეზირებელი ორგანიზმები (ბაქტერიები, მცენარეები) შთანთქავენ რა სინათლის ენერგიას, წარმართავენ ფოტოსინთეზს. ფოტოსინთეზი მწვანე მცენარეებში ორ სტადიად წარმართება (სურ.7.1). პირველ სტადიაზე (რეაქციები



სურ.7.1. მწვანე მცენარეებში მიმდინარე ფოტოსინთეზის ორი სტადია [1]

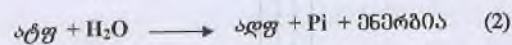
რომლებიც წარმართება სინათლეზე) სინათლის ქვანტის მოქმედების შედეგად პიგმენტის მოლეკულა გადადის აღგზნებულ მდგომარეობაში. შემდგომ, ბრუნდება რა უფრო დაბალ ენერგეტიკულ დონეზე, მოლეკულა გამოყოფს ენერგიას, რომე-

ლიც საჭიროა ისეთი მოლეკულების სინთეზისათვის, როგორიცაა **ატფ** და **NADPH**. მეორე სტადიაზე (რეაქციები, რომელიც წარმართება სიბნელეში) **ატფ** და **NADPH** გამოიყენება მთელი რიგი რეაქციებისათვის. ფოტოსინთეზის სტადიების გავლის შემდეგ სინათლის ენერგია გარდაიქმნება ენერგიით მდიდარ ნივთიერებებში, რომელიც წარმოადგენს ბიოსინთეზის პროცესის წარმართვისათვის ენერგიის წყაროს.

ფოტოსინთეზის პროცესი მცენარეებში შეიძლება ჩაეწეროს შემდეგი სახით:



ყველა ორგანიზმისათვის მთავარ მაკროერგულ ნაერთს ადენოზინ-ტრიფოსფორ მჟავა (**ატფ**) წარმოადგენს. ეს უკანასკნელი ცოცხალ უჯრედში მთელი რიგი პროცესების ენერგეტიკულ ცვლაში იღებს მონაწილეობას. გარდა ამისა, ბიოლოგიური პროცესების დიდი უმრავლესობა, როგორიცაა: ბიოსინთეზი, იონებისა და სხვადასხვა ნივთიერებების გადატანა უჯრედის შიგნით, კუნთის შეკუმშვა დაკავშირებულია **ატფ**-ის პიდროლიზის დროს გამოყოფილ ენერგიასთან:

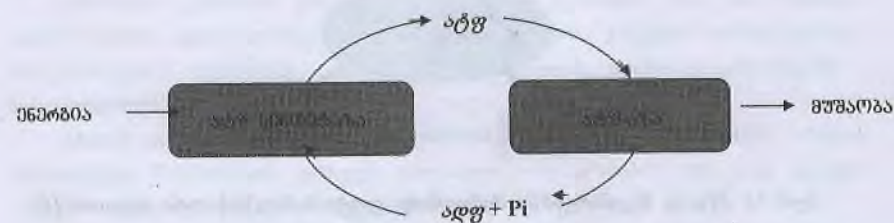


სადაც **ადფ** -ადენოზინდიფოსფორის მჟავა; **Pi** - არაორგანული ფოსფატი.

უჯრედებში აღნიშნულ პროცესებთან ერთად წარმართება **ატფ** სინთეზის ენერგოაქცეპტორული რეაქციებიც, რომლებიც **ატფ**-ის დანაკარგის კომპენსირებას ახდენენ.



უჯრედში **ატფ**-ის ენერგოდამოკიდებული გარდაქმნის ციკლი მოცემულია სურ.7.2-ზე.



სურ.7.2. უჯრედში **ატფ**-ის ენერგოდამოკიდებული გარდაქმნის ციკლი [2]

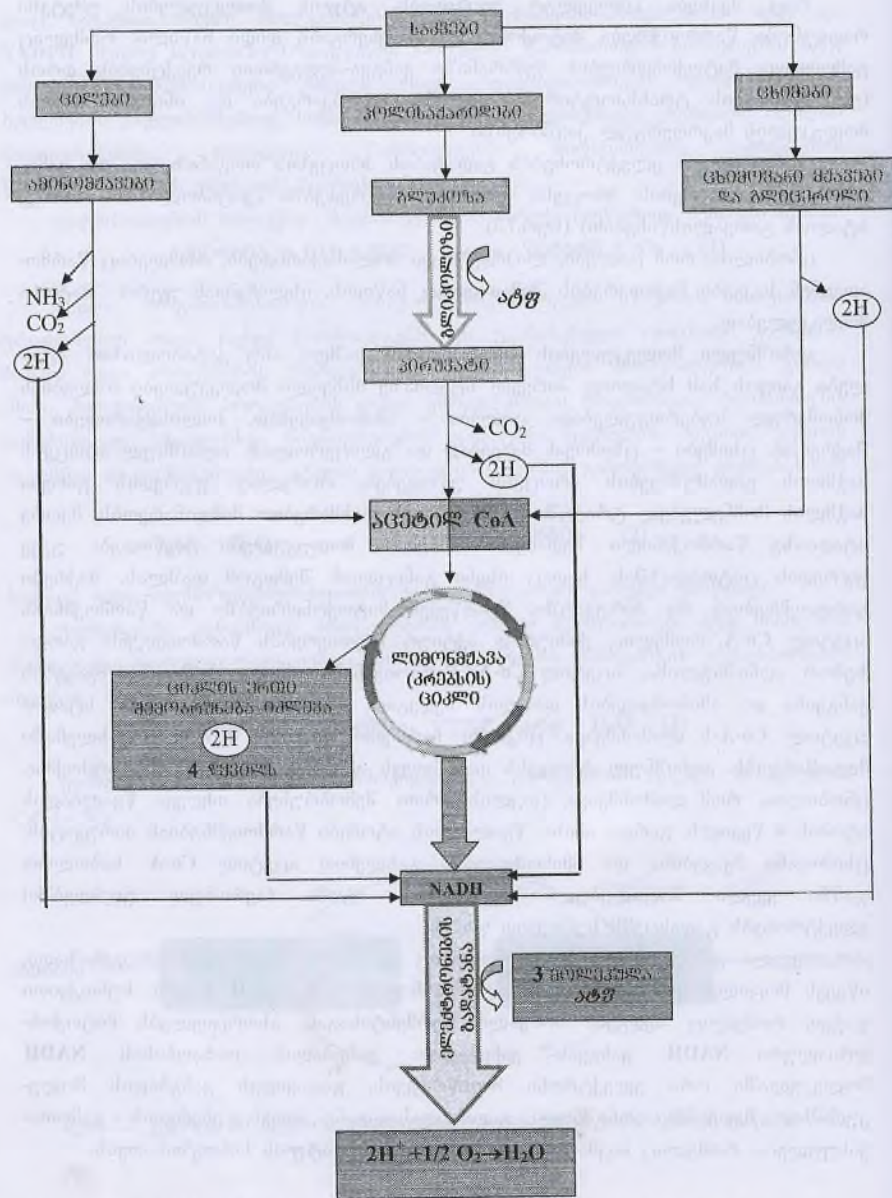
რაც შეეხება ცხოველურ უჯრედებს, **ატფ**-ის მოლეკულების უმეტესი რაოდენობა წარმოიქმნება მიტოქონდრიებში. ენერგიის დიდი ნაწილი, რომელიც გამოიყოფა მიტოქონდრიების მემბრანაში ქანგვა-აღდგენითი რეაქციების დროს (ელექტრონების ტრანსპორტირების დროს), არ იკარგება და ინახება **ატფ**-ის მოლეკულის მაკროერგულ კავშირებში.

განვიხილოთ ელექტრონების გადატანის პროცესის ორგანიზაცია და ჯანგვითი ფოსფორირების პროცესი აერობულ უჯრედებში (კატაბოლიზმის სამივე სტადიის გათვალისწინებით) (სურ.7.3).

ცნობილია, რომ ცილები, ლიპიდები და პოლისაქარიდები, რომლებიც წარმოადგენენ საკვები ნივთიერების შემადგენელ ნაწილს, იხლნებიან უფრო პატარა მოლეკულებად.

აღნიშნული მოლეკულების ფერმენტული დაშლა ანუ კატაბოლიზმი შეიძლება გაიყოს სამ სტადიად. პირველ სტადიაზე მსხვილი მოლეკულები იშლებიან მონომერულ სუბერთეულებად: ცილები – ამინომჟავებად, პოლისაქარიდები – შაქრებად, ცხიმები – ცხიმოვან მჟავებად და გლიცეროლად. აღნიშნულ პროცესს საჭმლის გადამუშავების პროცესს უწოდებენ, რომელიც უჯრედის გარეთ, საჭმლის მომნელებელ ტრაქტში ფერმენტების დახმარებით მიმდინარეობს. მეორე სტადიაზე წარმოქმნილი შედარებით პატარა მოლეკულები მიეწოდება უკვე უჯრედის ციტოპლაზმას, სადაც ისინი განიცდიან შემდგომ დაშლას. შაქრები გარდაიქმნიებიან რა პირუეატში, შეაღწევენ მიტოქონდრიებში და წარმოქმნიან აცეტილ **Co-A**, რომელიც ქიმიურად აქტიურ ნივთიერებას წარმოადგენს. გარდა ზემოთ აღნიშნულისა, აცეტილ **Co-A** წარმოიქმნება ასევე ცხიმოვანი მჟავების ორგანიზმისა და ამინომჟავების დაშლის შედეგად. კატაბოლიზმის მეხამე სტადია აცეტილ **Co-A**-ს ღიმონმჟავა ციკლში ჩართვით და მის მთლიან გახლეჩაში მდგომარეობს. აღნიშნულ პროცესს თან ხდევს **ატფ**-ისა და **NADH**-ის წარმოქმნა. ცნობილია, რომ ღიმონმჟავა ციკლის ერთი შემობრუნება იძლევა წყალბადის ატომის 4 წვეილს. გარდა ამისა, წყალბადის ატომები წარმოიქმნიებიან პირუეატის, ცხიმოვანი მჟავებისა და ამინომჟავების გახლეჩით აცეტილ **Co-A**. საბოლოო ჯამში ყველა მოცილებული წყალბადის ატომი (აერობულ უჯრედებში) ელექტრონებს გადასცემს სუნთქვით ჯაჭვს.

ყველა ჯანგვითი რეაქცია, რომელიც კატალიზირდება ღვიდროგენაზით, იწვევს მოცილებული წყალბადის ატომების შენახვას **NADH** სახით, სუნთქვითი ჯაჭვი, რომელიც შედგება მრავალი ფერმენტისაგან, ახორციელებს მიტოქონდრიულ **NADH** ჯანგვას ჯანგბადით. ჯანგბადის თანაობისას **NADH** მოლეკულაში ორი ელექტრონი მისწრაფვის, გადავიდეს ჯანგბადის მოლეკულაზე. შედეგად აღნიშნულ გადასეილას თან ხდევს ენერგიის გამოთავისუფლება, რომელიც საკმარისია სამი მოლეკულა **ატფ**-ის სინთეზისათვის.



სურ.7.3. სუნთქვითი პროცესის ზოგადი სქემა (კატაბოლიზმის სამივე სტადიის გათვალისწინებით) [1] [3]

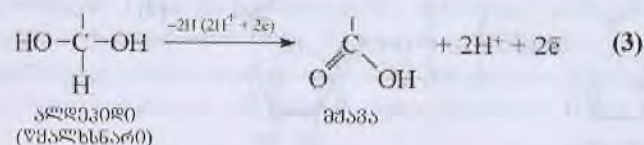
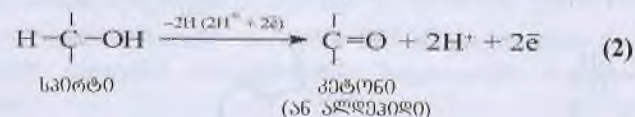
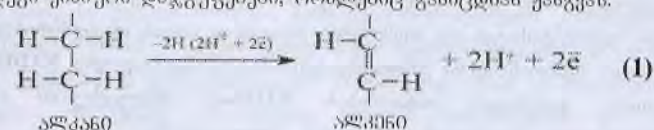
მწერების ბარდაშენა მითოქონდრიუმში

ცნობილია, რომ საკვები ნივთიერებები, ცილები, ცხიმები საბოლოოდ ჯარდაიქმნებიან გარკვეულ დაბალმოლეკულურ ნერთებად (ორგანულ მჟავებად). ორგანული მჟავები, რომლებიც შედგებიან C-სა და H-ის ატომებისაგან, იჟანგებიან CO_2 -მდე და H_2O -მდე. ორგანული მჟავების ჟანგვა მიტოქონდრიუმში ჟანგბადით მიმდინარეობს, სადაც ატფ-ის დიდი ნაწილის სინთეზი წარინმართება. ჟანგბადის გამოყენებას მჟანგვის როლში, როგორც წესი, უჯრედულ სუნთქვას უწოდებენ. ენერგია, რომელიც გამოიყოფა ჟანგვის პროცესში, გარდაიქმნება ელექტროქიმიურ ენერგიად, რომელიც შემდგომ გამოიყენება ატფ-ის სინთეზისათვის.

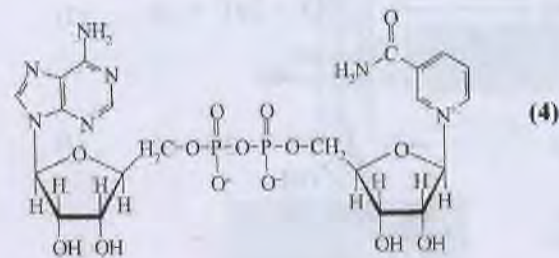
რეაქციებს, რომლის დროსაც ადგილი აქვს ელექტრონის გადატანას მოლეკულა დონორიდან (აღმდგენელი) მოლეკულა აქცეპტორისაკენ (დამაჩაგრველისაკენ), ენაგვით პროცესებს უწოდებენ. აღნიშნული რეაქციები გავრცელებულია ცოცხალ სისტემებში და კატალიზირდება ფერმენტებით (ოქსიდორედუქტაზებით), რომლებიც განლაგებული არიან მიტოქონდრიის შიდა მემბრანაზე. ოქსიდორედუქტაზების ერთობლიობას, რომლებიც აკატალიზებენ შიდა უჯრედულ სუნთქვას, სუნთქვით ფაქტს უწოდებენ.

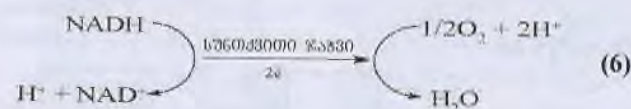
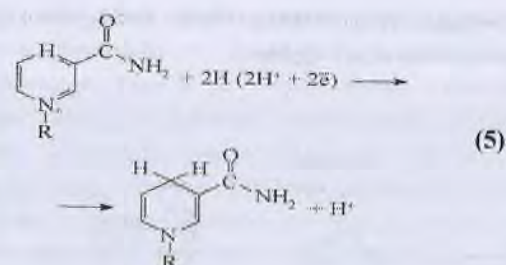
სუბოქსიტი ჯაჭვი და მისი კომპონენტები

ცნობილია, რომ ცოცხალ სისტემებში მეტნაკლებად გაერცელებულია შემდეგი ქიმიური დაჯგუფებები, რომლებიც განიცდიან ჯანგაზს.



ყველა აღნიშნულ მაგალითში ჟანგვა განიხილება, როგორც წყალბადის ორი ატომის ჩამოცილება, სადაც თითოეული მათგანი შედგება პროტონისა და ელექტრონისაგან. ელექტრონებს თავისუფალი სახით წყლიან არეში არსებობა არ შეუძლიათ, იმისათვის, რომ წარმართოს აღნიშნული რეაქციები საჭიროა ცილა-კატალიზატორებს გააჩნდეთ ე.წ. „ელექტრონების დამტერი“. ასეთი „დამტერების“ როლში დეჰიდროგენაზების (ფერმენტების) შემთხვევაში გამოდიან ორგანული ან არაორგანული მოლეკულები ან სხვადასხვა ქიმიური ბუნების ატომები. აღნიშნულ მოლეკულებს კოფაქტორებს ანუ პროსტეტულ ჯგუფებს უწოდებენ. ამგვარად, ნებისმიერი ცილა, რომელიც აკატალიზებს ჟანგვა-აღდგენით რეაქციებს, შეიცავს კოფაქტორს, რომელსაც შეუძლია გამოიწვიოს შექცევადი ჟანგვა-აღდგენითი გარდაქმნები. იმ შემთხვევაში, თუ რომელიმე კოფაქტორის მოლეკულა საკმარის რაოდენობით არსებობს უჯრედში თავისუფალი სახით და არა ცილასთან დაკავშირებული, მაშინ წყალბადის ატომები (რომლებიც სცილდებიან ორგანულ მოლეკულებს დეჰიდროგენაზების მოქმედების შედეგად) შეიძლება შენახულ იქნეს კოფაქტორის აღდგენილი ფორმის სახით. არჩევენ თავისუფალი კოფაქტორების რამდენიმე სახეობას. მთავარ კოფაქტორს ნიკოტინამიდადენინდინუკლეოტიდი (NAD) წარმოადგენს, რომლის დაჟანგული ფორმაა NAD^+ . აღდგენის პროცესში დაჟანგული NAD^+ -ის მოლეკულა იერთებს ორ ელექტონს და ერთ პროტონს. ყველა ჟანგვითი რეაქცია, რომელიც კატალიზირდება დეჰიდროგენაზით, იწვევს მოცილებული წყალბადის ატომის შენახვას $NADH$ -ის სახით. NAD^+ და $NADH$ კარგად იხსნებიან წყალში და გვხვდებიან მნიშვნელოვანი რაოდენობით ციტოპლაზმასა და მიტოქონდრიებში. სუნთქვითი ჯაჭვი (რომელიც შედგება მრავალი ფერმენტისაგან და რომლებიც მჭიდროდ არიან დაკავშირებული მიტოქონდრიის შიდა მემბრანასთან) ახორციელებს მიტოქონდრიალური $NADH$ -ის ჟანგვას ჟანგბადით. ჟანგბადის თანაობისას $NADH$ -ის მოლეკულაში ორი ელექტრონი მიისწრაფვის გადავიდეს ჟანგბადის მოლეკულაზე. შედეგად





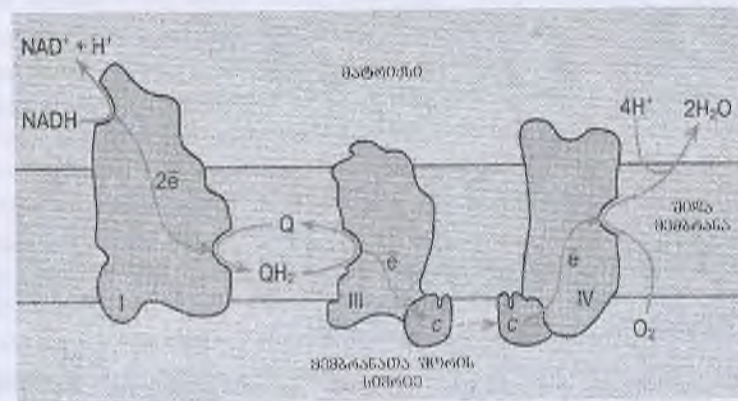
აღნიშნულ გადასვლას თან სდევს ენერგიის გამოთავისუფლება. **NADH**-ის აღდგენილი ფორმა მდგრადია და ფერმენტის გარეშე აღარ იჟანგება ჟანგბადით. **NADH** მოლეკულაში წყალბადი ასევე ქიმიურად მდგრადია. სუნთქვითი ჯაჭვის ფერმენტების დანიშნულებაა როგორც ქიმიური რეაქციის დანქარება, ასევე გამოყოფილი ენერგიის გამოყენება ატფ-ის სინთეზისათვის. გარდა ამისა, მათ მოწესრიგებულად გადააქვთ რა ელექტრონები ერთი კომპონენტიდან მეორეზე, თანდათანობით ამცირებენ წყალბადის პოტენციალს და იმარაგებენ ენერგიას.

განვიხილოთ NADH-დან ჟანგბადზე ორი ელექტრონის გადატანის გზა. ელექტრონების გადატანის მთელი პროცესი გაყოფილია სამ სტადიად. თითოეული მათგანი კატალიზირდება სამი ლიპოპროტეინული კომპლექსით, რომლებიც მოქცეულნი არიან მიტოქონდრიის შიდა მემბრანაზე, კერძოდ კი მიტოქონდრიის შიდა მემბრანის ფოსფოლიპიდურ შრეში ისე, რომ კომპლექსების თავები და ძირები კონტაქტში იმყოფებიან წყლიან მატრიქსთან და მიტოქონდრიის მემბრანათაშორის სივრცესთან (სურ.7.4).

თითოეული კომპლექსი აკატალიზირებს ჟანგვა-აღდგენით რეაქციებს— ელექტრონების გადატანას (ელექტრონების მიღება-გაცემა რეგულირდება კოფაქტორით).

კომპლექსი I (NADH—დეჰიდროგენაზა) აღნიშნული კომპლექსი ფლავოპროტეინია, იგი მიტოქონდრიის შიდა მემბრანაშია ჩაშენებული ისე, რომ **NADH** დამაკავშირებელი საიტი მატრიქსისაკენ არის მიმართული. კომპლექსი I შედგება 40-ზე მეტი სუბერთეულისაგან. მის შემადგენლობაში შედის პროსტეტული

ჯგუფები (ფლავინმონონუკლეოტიდი (FMN) და შვიდი Fe-S ცენტრი). კომპლექსი I ფუნქციონირებს როგორც პროტონული ტუმბო.



სურ.7.4. სუნთქვითი ჯაჭვის კომპონენტების სტრუქტურული გამოსახულება [4]

კომპლექსი II (სუქცინატ დჰიდროგენაზა) შედარებით მცირე ზომისაა, ვიდრე კომპლექსი I. კომპლექსი II შემზრანას არ განაწოდებს. შეიცავს ორი ტიპის პროსტეტულ ჯგუფს (FAD და Fe-S) და მინიმუმ ოთხ სხვადასხვა ცილას. მას არ გადააქვს პროტონები. უზრუნველყოფს ჯაჭვში დამატებითი ელექტრონების შეტანას სუქცინატის ოქსიდაციის ხარჯზე. კომპლექსი II არ ფუნქციონირებს, როგორც პროტონული ტუმბო.

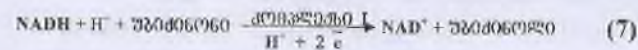
კომპლექსი III (ციტოქრომ b_c1 კომპლექსი ანუ უბიქინოლ-ციტოქრომ c ოქსიდოქსეტაზული კომპლექსი). კომპლექსი III დიჰერია, თითოეული მონომერი 11 სუბერთეულისაგან შედგება. კომპლექსი III შედგება ასევე ციტოქრომ b₅₆₆ და b₅₆₆, ციტოქრომ c, Fe-S ცენტრებისაგან და რკინისა და პორფირინების კომპლექსებისაგან. აღნიშნულ კომპლექსებს პემს უწოდებენ. ხოლო პემის კომპლექსს პოლიპეპტიდური ჯაჭვით ციტოქრომს უწოდებენ. კომპლექსი III ფუნქციონირებს, როგორც პროტონული ტუმბო.

კომპლექსი IV-ში (ვარბურგის სუნთქვითი ფერმენტი, ციტოქრომოქსიდაზა) შედის ორი სხვადასხვა პეპი, ასევე შედის სპილენძის რამდენიმე ატომი, რომლებიც მჟიდროდა დაკავშირებული ცილებთან. სუნთქვით ჯაჭვში ამ სამი გიგანტური წარმონაქმნის გარდა შედის კიდევ ორი კომპონენტი. ერთ-ერთია მცირე ზომის ცილა (მოლ.მასა ~ 13000) ციტოქრომ c, მეორე კი წყალში უხსნადი ნაერთი უბიქინონი. ეს უკანასკნელი შემზრანის ჰიდროფობულ ფაზაში ასრულებს

იგივე ფუნქციას, რასაც **NAD** ციტოპლაზმის წყლიან გარემოცვაში ან მიტოქონდრიის მატრიქსში — დააგროვოს წყალბადის ატომები. უბიქინონი საერთოდ არ იხსნება წყალში და კარგად იხსნება ცხიმოვან არეში. უბიქინონის გრძელი კუდი გაჭიმულია მემბრანის პიდროფობურ სიბრტყეში, ხოლო აქტიურ თავს შეუძლია განდგდეს იგივე სიბრტყეში ან მემბრანის ზედაპირთან ახლოს და კონტაქტში შევიდეს წყლიან ფაზასთან. უბიქინონის მნიშვნელოვანი თვისებაა ის, რომ მის თავს შეუძლია ეტაპობრივად აღდგეს მიიღებს რა თანმიმდევრულად თითო-თითო ელექტრონს (პროტონს), შედეგად მიიღება ნახევრად აღდგენილი ფორმა — უბისენიქინონი.

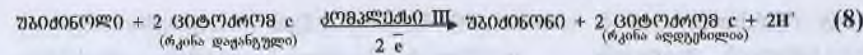
კომპლექსი V — წარმოადგენს ატფ-სინთეტაზას.

NADH-ის ჯანგვის პირველი სტადია კატალიზდება *კომპლექსი I*-ით, რომლის ერთი აქტიური ცენტრი კონტაქტში შედის მატრიქსის თხევად ფაზასთან და იკავშირებს **NADH**-ს. მოცილდება რა **NADH**-ს ორი ელექტრონი, ისინი მოძრაობენ *კომპლექსი I* ჯანგვა-აღდგენით კომპონენტებზე (**FMN** — **Fe-S** ცენტრების გავლით) და საბოლოო ჯამში ხვდებიან უბიქინონთან, რომელიც თავის მხრივ უკავშირდება სხვა აქტიურ ცენტრს, რომელიც მოთავსებულია მემბრანის პიდროფობული ფაზის შიგნით. შედეგად წარიმართება რეაქცია, რომლის დროსაც ელექტრონები მიტოქონდრიის მემბრანის წყლიანი გარემოდან ხვდებიან მემბრანის ცხიმოვან ფაზაში. წყალბადის ატომის ($H^+ + 2e$) ენერგეტიკული პოტენციალი უბიქინოლის



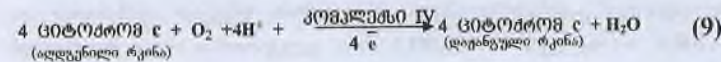
მოლეკულაში მნიშვნელოვნად დაბალია, ვიდრე **NADH**-ის მოლეკულაში, შედეგად თავისუფლდება ენერგია. აღდგენილი უბიქინონი (უბიქინოლი) გასცემს ელექტრონებს პიდროფობური ფაზიდან წყლიან ფაზაში (ციტოქრომ **c**-ს პემის რკინის ატომს). უბიქინოლის უბიქინონამდე დაუახლოვების გამოყოფილი პროტონები მემბრანათშორის სივრცეში გამოიყოფა. წარმოიქმნება პროტონთა კონცენტრაციების ტრანსმემბრანული სხვაობა — პროტონული გრადიენტი. ელექტრონების გადატანის პროცესში მონაწილეობის გარდა ციტოქრომ **bc₁** კომპლექსი გარკვეულ როლს თამაშობს ცილების იმპორტში (მას გააჩნია უნარი ამოიცნოს ის სასიგნალო ამინომჟავური თანმიმდევრობა, რომელიც ცილებს გამოიხეუდად მიმართავს მიტოქონდრიისაკენ).

აღნიშნული პროცესი კატალიზირდება *კომპლექსი III* -ით



აღნიშნულ შემთხვევაში ციტოქრომი c -ში ელექტრონის ენერგეტიკული პოტენციალი კიდევ უფრო მცირდება. დაჟანგული ციტოქრომი c კარგად უკავშირდება კომპლექს III, ხოლო აღდგენილი კი კომპლექს IV, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ კომპლექს III და IV შეუძლიათ განასხვავონ დაჟანგული და აღდგენილი ციტოქრომი c -ს ცილის მოლეკულები (უნდა აღინიშნოს, რომ ციტოქრომი c -ს ორივე ფორმა მხოლოდ ერთი ელექტრონით განსხვავდება ერთმანეთისაგან).

რაც შეეხება NADH ჟანგვის ბოლო სტადიას, იგი კატალიზდება კომპლექსი IV-ით



ელექტრონები, გაივლიან რა კომპლექსი IV-ის შემადგენლობაში არსებული რკინისა და სპილენძის ატომებს, ხედებიან ჟანგბადზე. ამგვარად შემაჯამებელ რეაქციას, რომელიც კატალიზირდება სუნთქვითი ჯაჭვით, წარმოადგენს NADH -ის ჟანგვა ჟანგბადით და გამოიყოფა ენერგია, რომელიც საკმარისია სამი მოლეკულა ატფ-ის სინთეზისათვის (ელექტრონების ყოველ წყვილზე, რომლებიც გადადიან NADH -დან ჟანგბადზე).

ქემიოსმოსური თეორია

1961 წელს მიტჩელის მიერ მოწოდებულ იქნა სუნთქვითი ჯაჭვში ენერგიის დაგროვების ქემიოსმოსური თეორია.

ქემიოსმოსური თეორიის თანახმად, სუნთქვითი ჯაჭვზე ელექტრონების გადატანას თან სდევს პროტონების გადაქანვა მიტოქონდრიების შიდა მემბრანიდან (მატრიქსიდან) გარე არეში. შედეგად წარმოიქმნება განსხვავება პროტონების (H^+ იონების) კონცენტრაციაში (პროტონული გრადიენტი). შესაბამისად წარმოიქმნება განსხვავება pH -ის მნიშვნელობებს შორისაც (გარე არეში მატულობს მჟავიანობა). შემდგომ ეტაპზე ელექტროქიმიური გრადიენტის თანახმად ადგილი აქვს წყალბადის იონების უკან დაბრუნებას მიტოქონდრიის შიგნით (სპეციალური ატფ-ების საშუალებით). აღნიშნულ შემთხვევაში ისინი გადაადგილდებიან კონცენტრაციული გრადიენტის მიმართულებით და მათი

გადაადგილებისას (გარედან შიგნით) გამოიყოფა თავისუფალი ენერგია. სწორედ ეს ენერგიაა, რომელიც განაპირობებს ატფ-ს სინთეზს ადფ-ისა და H_3PO_4 -ისაგან.

ამგვარად, ქემიოსმოსური თეორია არ ითხოვს მაღალ ენერგეტიკულ ქიმიურ აგენტს, რომელიც შუალედური პროდუქტის სახით უზრუნველყოფდა ელექტრონის გადატანასა და ატფ-ის სინთეზს შორის კავშირს. ქემიოსმოსური თეორიის თანახმად, ენერგიის გადატანას განაპირობებს H^+ იონების კონცენტრაციული გრადიენტი მიტოქონდრიული მემბრანის ორივე მხარეს და სუნთქვითი ჯაჭვის კომპლექსების ცილოვანი კომპონენტები, რომელიც $\Delta \mu H^+$ დაგროვებისა და, შესაბამისად, ატფ-ის სინთეზის ხარჯზე წარმართება.

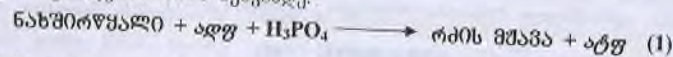
ბიოენერგეტიკის I კანონი

გამომუშავებული ენერგია პირდაპირ არ გამოიყენება სასარგებლო მუშაობის შესასრულებლად. ენერგია გარდაიქმნება ენერგიის სამი ფორმიდან ერთ-ერთში: ATP, $\Delta \mu H^+$ ან $\Delta \mu Na^+$, რომელიც შემდგომ იხარჯება, რათა განხორციელდეს სხვადასხვა პროცესი. სადაც

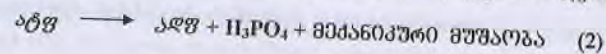
$\Delta \mu H^+$ - პროტონული პოტენციალია. პროტონული პოტენციალის სიდიდე შედგება ელექტრული პოტენციალის ($\Delta \phi$) სხვაობისა და წყალბადის იონების ქიმიური პოტენციალის სხვაობისაგან (ΔpH).

$\Delta \mu Na^+$ - ნატრიუმის პოტენციალია. ნატრიუმის პოტენციალის სიდიდე შედგება $\Delta \phi$ და ნატრიუმის იონების კონცენტრაციის სხვაობისაგან (ΔpNa).

ცნობილია, რომ ენერგია გამომუშავდება როგორც გლიკოლიზის გზით ასევე ნახშირწყლების გახლეჩით რძის მეჯამდე.



იმ შემთხვევაში, თუ ატფ გამოიყენება მექანიკური მუშაობის შესასრულებლად (ცხოველებში - კუნთის შეკუმშვა), მაშინ მთელი ციკლი მთავრდება ატფ-ის გახლეჩით ადფ და H_3PO_4 , რომლის დროსაც მონაწილეობას იღებს ატფ-ისა:



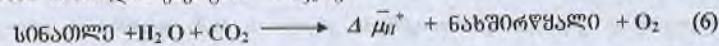
იმ შემთხვევაში, თუ კუნთის მუშაობისათვის გამოიყენება არა გლიკოლიზი, არამედ სუნთქვა ანუ საკვები ნივთიერებების ჟანგბადით ჟანგვა (ნახშირწყლები), მაშინ შუამავლის როლში გამოდის ასევე ატფ, თუმცა ატფ გამომუშავება უფრო რთული გზით წარიმართება. პირველ ეტაპზე სუნთქვის ხარჯზე წარმოიქმნება პროტონული პოტენციალი ($\Delta\mu^+$), რომელიც იხარჯება ატფ სინთეზზე ადფ-ისა და H_3PO_4 -საგან



აღნიშნულ პროცესს სუნთქვით ფოსფორილირებას უწოდებენ



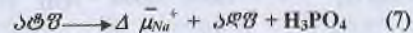
რაც შეეხება მცენარეებს, მწვანე მცენარეების ქლოროპლასტებში ფოტოსინთეზის დროს ადგილი აქვს ნახშირწყლების სინთეზს, O_2 -ის გამოყოფას და $\Delta\mu^+$ წარმოქმნას სინათლის ენერგიის ხარჯზე.



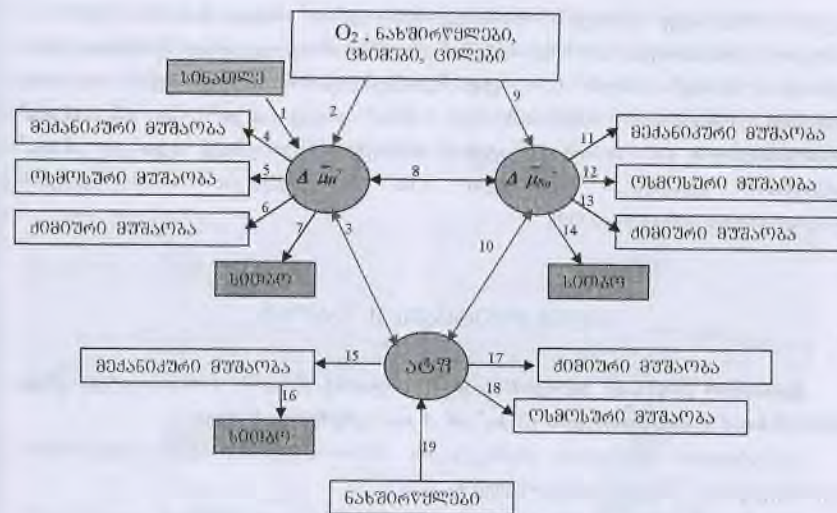
წარმოქმნილი $\Delta\mu^+$ იხარჯება ატფ-ის სინთეზზე (4) განტოლების თანახმად.

ბაქტერიებში სუნთქვა ანუ საკვები ნივთიერებების ჟანგბადო (ანაერობული) გახლეჩა იძლევა არა $\Delta\mu^+$ არამედ $\Delta\mu_{Na}^+$, ამ შემთხვევაში მუშაობა შეიძლება შესრულდეს $\Delta\mu_{Na}^+$ ხარჯვის ხარჯზე.

$\Delta\mu_{Na}^+$ დიდ როლს ასრულებს ცხოველურ უჯრედებშიც. ამ შემთხვევაში $\Delta\mu_{Na}^+$ წარმოიქმნება პლაზმოლემაზე ატფ-ის ხარჯზე და იხარჯება პლაზმოლემაში სხვადასხვა ნივთიერებების დაგროვებისათვის (რომლებიც უჯრედს გარედან მიეწოდება). აღნიშნული ნივთიერებების გადატანა ხორციელდება ოსმოსური წნევით და შესაბამისად სრულდება ოსმოსური მუშაობა. აღნიშნული მუშაობა აიხსნება შემდეგი განტოლებებით:



ცოცხალ უჯრედებში ენერგიის გარდაქმნის ზოგადი გზები მოცემულია სურ.7.5-ზე.



სურ.7.5. ცოცხალ უჯრედებში ენერგიის გარდაქმნის გზა [5]

2,3,9,10 მიმართულებით გამოყოფილია ენერგიის ფორმები - ატფ, პოტენციური პოტენციალი ($\Delta \mu_H^+$), ნატრიუმის პოტენციალი ($\Delta \mu_{Na}^+$).

უჯრედში ენერგიის გარდაქმნის ერთ-ერთი გზა მდგომარეობს შემდეგში: სინთეზის ენერგია (ფოტოსინთეზის პირობებში) (1) ან ჟანგბადით საკვები ნივთიერების ჟანგვის პროცესის (სუნთქვის) დროს გამოყოფილი ენერგია (2) გარდაიქმნება $\Delta \mu_H^+$, რათა შემდგომ გამოყენებულ იქნეს ატფ-ის სინთეზისათვის (3). ასევე სხვადასხვა ტიპის ქიმიური (6), მექანიკური (ბაქტერიების შოლტების ბრუნვისათვის) (4) და ოსმოსური (5) მუშაობებისათვის, ან სითბოს წარმოქმნისათვის თერმორეგულაციის მიზნით (7). გარდა ამისა, $\Delta \mu_H^+$ შეუძლია გარდაიქმნას $\Delta \mu_{Na}^+$ ანტიპორტში ჩართული ცილის საშუალებით, რომელიც მოახდენს Na^+ იონების გაცვლას H^+ იონებში (8).

ენერგიის გარდაქმნის მეორე გზას წარმოადგენს $\Delta \mu_{Na}^+$ დაგროვება (9), თავის მხრივ $\Delta \mu_{Na}^+$ შეიძლება გარდაიქმნას ატფ-ად (10) ან შეასრულოს ქიმიური მუშაობა (13), მექანიკური მუშაობა (წარმართოს ბაქტერიული შოლტების ბრუნვა (11)), ოსმოსური მუშაობა (12) ან წარმოქმნას სითბო (14). თავის მხრივ ატფ უზრუნველყოფს მექანიკურ მუშაობას ცხოველებსა და მცენარეებში (მაგ: კუნთის შეკუმშვა) (15), რომელიც თავის მხრივ გამოიყენება სითბოს გამოთქმებისათვის იმ შემთხვევაში, თუკი ადგილი ექნება ორგანიზმში ტემპერატურის უცვარ

დაცემას (16). ატფ ხარჯვის მნიშვნელოვანი გზაა ასევე ქიმიური მუშაობა, რომელიც წარმართება ბიოპოლიმერების და სხვა ბიოლოგიურად მნიშვნელოვანი ნაერთების სინთეზისათვის (17). ატფ შეიძლება გამოიყენებულ იქნეს აგრეთვე პირდაპირ ოსმოსური მუშაობისათვის (18), ასევე $\Delta \mu_r^+$ (3) ან $\Delta \mu_{Na}^+$ წარმოქმნისათვის (10). არსებობს ატფ-ის სინთეზის სხვა გზაც, $\Delta \mu_r^+$ და $\Delta \mu_{Na}^+$ წარმოქმნის გარეშეც. აღნიშნული გზა ხორციელდება ნახშირწყლების გლიკოლიზური გახლეჩით (19).

ბიოენერგეტიკის II კანონი

ნებისმიერ ცოცხალ უჯრედს გააჩნია როგორც წყალში ხსნადი (ატფ), ასევე მემბრანასთან დაკავშირებული ($\Delta \mu_r^+$ ან $\Delta \mu_{Na}^+$) ენერგიის მარაგი.

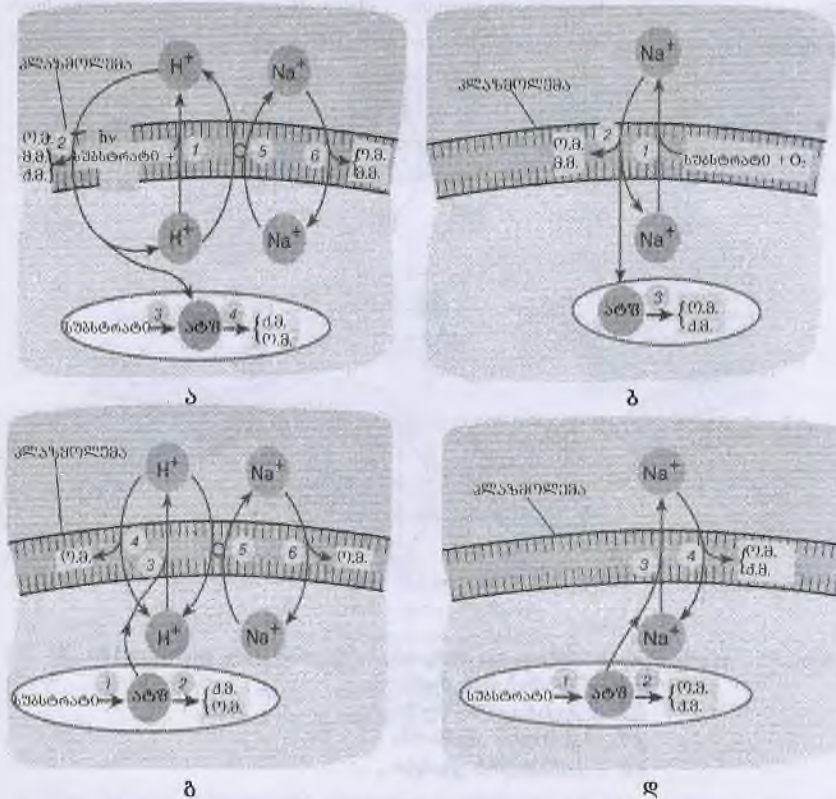
განვიხილოთ უჯრედის ენერგეტიკის ძირითადი სახეობები ბაქტერიებში, მცენარეულ და ცხოველურ უჯრედებში.

ზღვის აერობული ბაქტერიები (სურ.7.6.ა) იყენებენ პროტონულ პოტენციალს ($\Delta \mu_r^+$), როგორც პირველად ენერგეტიკულ მარაგს. საწყის ეტაპზე H^+ -იონები გამოიდევენებიან უჯრედიდან სინათლის ენერგიის ხარჯზე ან სუნთქვითი სუბსტრატების (ნახშირწყლების, ცილების, ცხიმების) ჟანგბადით ჟანგვის ხარჯზე (1). შემდგომ ეტაპზე H^+ იონები ბრუნდებიან უკან და მონაწილეობას იღებენ ატფ-ის სინთეზში ან ბრუნდებიან, რათა წარმართონ ქიმიური, მექანიკური ან ოსმოსური მუშაობა (2). ატფ შეიძლება გამოიყენებოდეს გლიკოლიზის გზითაც (3), რათა შემდგომ გამოიყენებულ იქნეს ქიმიური და ოსმოსური მუშაობის შესასრულებლად (რათა წარმართოს უჯრედისათვის საჭირო ნივთიერებების სინთეზი) (4). $\Delta \mu_r^+$ შეუძლია ასევე გარდაიქმნას $\Delta \mu_{Na}^+$ -ად გარე (H^+) და შიდა (Na^+) იონების ცვლის ხარჯზე (5). თავის მხრივ $\Delta \mu_{Na}^+$ უზრუნველყოფს ოსმოსურ ან მექანიკურ მუშაობას აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ მტკნარი წყლის აერობულ ბაქტერიებს არ გააჩნიათ Na^+ -თან დაკავშირებული პროცესები (5) (6).

ზღვის აერობული ბაქტერიები (სურ.7.6.ბ) ასევე იყენებენ $\Delta \mu_{Na}^+$ როგორც პირველად ენერგეტიკულ მარაგს. აღნიშნულ ბაქტერიებს შეუძლიათ არსებობა როდესაც $\Delta \mu_r^+$ -ით უზრუნველყოფა შეუძლებელია ამ შემთხვევაში Na^+ გადაიქანება უჯრედიდან სუნთქვის ხარჯზე (1) და ბრუნდება უკან უჯრედში, რათა ჩაერთოს ატფ-ის წარმოქმნაში ან შეასრულოს ოსმოსური ან მექანიკური მუშაობა (2). ატფ ასევე გამოიყენება ქიმიური და ოსმოსური მუშაობის დროსაც (3).

რაც შეეხება **ზღვის ანაერობულ ბაქტერიებს** (სურ.7.6.გ), ეს უკანასკნელნი საწყის ეტაპზე იყენებენ $\Delta \mu_r^+$ და ცხოვრობენ ატფ-ის ხარჯზე, რომელიც

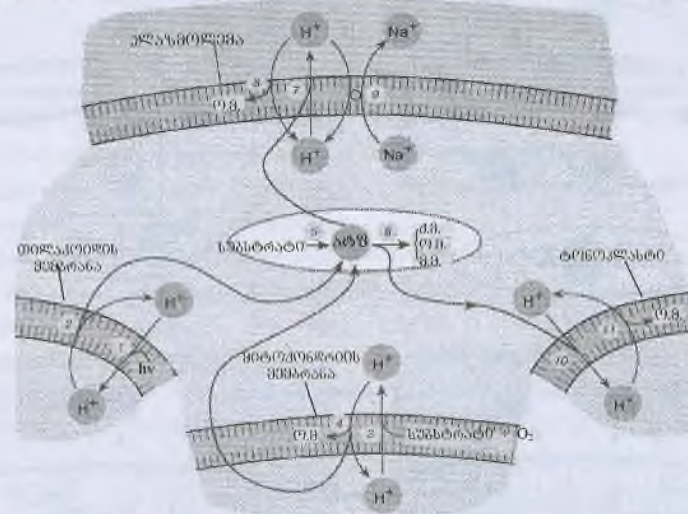
წარმოიქმნება გლიკოლის სუბსტრატების გახლეჩის ხარჯზე (1). ატფ იხარჯება ან უშუალოდ ქიმიური და ოსმოსური მუშაობის შესასრულებლად (2) ან $\Delta \mu_H^+$ წარმოქმნისათვის (3). $\Delta \mu_H^+$ ასევე უზრუნველყოფს ოსმოსურ მუშაობას (4) ან იძლევა $\Delta \mu_{Na^+}$ -ს (5) იგივე მიზნებისათვის (ქიმიური მუშაობის შესასრულებლად) (6). რაც შეეხება მტკნარი წყლის ბაქტერიებს, მათ (5) და (6) რეაქციები არ გააჩნიათ.



სურ. 7.6. ენერგეტიკის ძირითადი სახეობები ბაქტერიებში [5]
 ო.მ. – ოსმოსური მუშაობა
 მ.მ. – მექანიკური მუშაობა
 ქ.მ. – ქიმიური მუშაობა
 $h\nu$ – სინათლის ქვანტი

ზღვის ანაერობული ბაქტერიების შემთხვევაში (სურ.7.6.დ) შესაძლებელია ატფ მაშინვე გარდაიქმნას $\Delta \mu_{Na^+}$, გამოტოვებს რა $\Delta \mu_H^+$ -ის წარმოქმნის სტადიას.

რაც შეეხება მცენარეული უჯრედების ენერგეტიკას, მათ გააჩნიათ ატფ და $\Delta \mu_{Na^+}$, ხოლო $\Delta \mu_{Na^+}$ შეიძლება წარმოიქმნას პლაზმოლემაზე ($\Delta \mu_H^+$ -ის ხარჯზე). მცენარეებში ატფ წარმოქმნის პირველი გზა მდგომარეობს შემდეგში (სურ.7.7): სინათლის ენერგიის ხარჯზე ადგილი აქვს H^+ იონების გადმოქანვას ქლოროპლასტების თილაკოიდების შიგნით (1). შემდგომ H^+ იონები გამოდიან

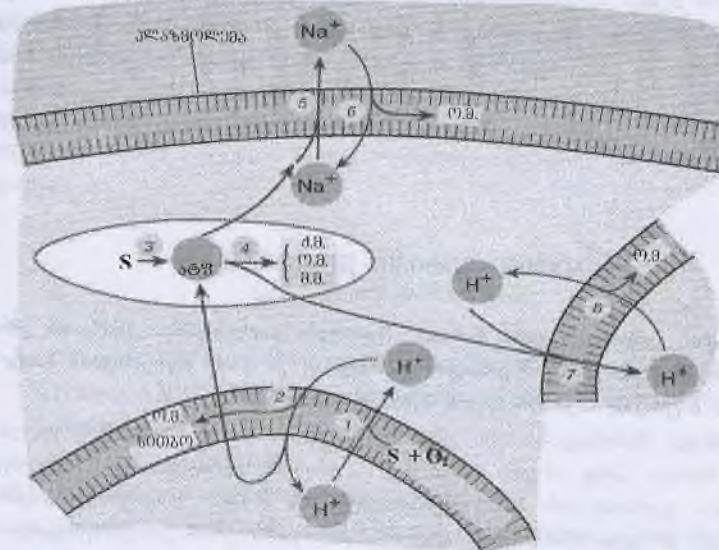


სურ.7.7. ენერგეტიკის ძირითადი სახეობები მცენარეულ უჯრედებში [5]

ო.მ. – ოსმოსური მუშაობა
მ.მ. – მეტანიკური მუშაობა
ქ.მ. – ქიმიური მუშაობა
hv – სინათლის ქვანტი

რა თილაკოიდებიდან, წარმოქმნიან ატფ-ს (2). ატფ-ის წარმოქმნის მეორე გზა მიტოქონდრიებში მიმდინარეობს, რომელშიც სუნთქვა უზრუნველყოფს ჯერ H^+ გადაქანვას ორგანელებიდან (3), შემდგომ შედის რა H^+ იონები ისევ მიტოქონდრიებში, წარიმართება ატფ-ის სინთეზი, ან სრულდება ოსმოსური მუშაობა (4). ატფ-ის სინთეზის შესაძლებლობა მცენარეულ უჯრედებში წარმოადგენს გლიკოლიზი (5). სამივე აღნიშნული გზით წარმოქმნილი ატფ იხარ-

ჯება, რათა შესრულდეს მუშაობის სამივე (მექანიკური, ოსმოსური, ქიმიური) სახეობა (6), ან იხარჯება, რათა წარმოიქმნას $\Delta \mu_H^+$ პლაზმოლემაზე (7) ან ტონოპლასტებზე – ვაკუოლის მემბრანაზე (10), რათა შემდგომ $\Delta \mu_H^+$ გამოყენებულ იქნეს ოსმოსური მუშაობის შესასრულებლად (8;11), ან უჯრედიდან Na^+ -ის გადაქაჩვისათვის (9). $\Delta \mu_{\text{Na}}^+$ როლი შემოისაზღვრება პლაზმოლემაზე $\Delta \mu_H^+$ -ის სტაბილიზაციით.



სურ.7.8. ენერგიის ძირითადი სახეობები ცხოველურ უჯრედებში [5]

ო.შ. – ოსმოსური მუშაობა

მ.შ. – მექანიკური მუშაობა

ქ.შ. – ქიმიური მუშაობა

$h\nu$ – სინათლის ქვანტი

S – სუბსტრატი

რაც შეეხება ცხოველური უჯრედების ენერგეტიკას, მათ გააჩნიათ ენერგიის სამივე სახეობა. პლაზმოლემისათვის დამახასიათებელია $\Delta \mu_{\text{Na}}^+$, ხოლო შიდა-უჯრედული მემბრანებისათვის $\Delta \mu_H^+$. ცხოველური უჯრედების ენერგეტიკა შემდეგი მექანიზმით ხორციელდება (სურ.7.8): ცხოველურ უჯრედებში ატფ -ის გამოშვებების ერთ-ერთი გზა შემდეგში მდგომარეობს: პირველ ეტაპზე H^+ იონები გადაიქაჩებიან მიტოქონდრიებიდან გარეთ სუნთქვის ხარჯზე (1), შემდგომ

კი ბრუნდებიან ისევ მიტოქონდრიის მატრიქსში, რათა ამ დროს გამონთავისუფლებული ენერგია მოხმარდეს *ატფ*-ის სინთეზს ან, რათა შესრულდეს მიტოქონდრიის მიერ ოსმოსური მუშაობა (2). ცხოველურ უჯრედებში *ატფ* მიიღება ასევე გლიკოლიზის გზითაც (3), რომელიც გამოიყენება შემდგომ ოსმოსური, ქიმიური და მექანიკური მუშაობის შესასრულებლად (4), ასევე, რათა წარმოიქმნას $\Delta \mu_{Na}^+$ პლაზმოდემასზე (5), რომელიც შემდგომ ($\Delta \mu_{Na}^+$) იხარჯება უჯრედში გარკვეული ნივთიერებების დაგროვების მიზნით, რათა შესრულდეს ოსმოსური მუშაობა (6). გარდა ზემოთ აღნიშნულისა, *ატფ* უზრუნველყოფს $\Delta \mu_H^+$ -ის დაგროვებას სეკრეტორული გრანულების, ღიზოსომებისა და ენდოსომების მემბრანებზე (7), რომელსაც ასევე შეუძლია ოსმოსური მუშაობის შესრულება (8).

ბიოენერგეტიკის III კანონი

უჯრედის „ენერგეტიკული მარაგი“ შეიძლება გარდაიქმნას ენერგიის ერთი სახეობიდან მეორეში, ამიტომ ერთ-ერთის მიღებაც კი გარე რესურსების ხარჯზე საკმარისია სიცოცხლისუნარიანობის შესანარჩუნებლად.

აღნიშნულ შემთხვევაში არა აქვს მნიშვნელობა რა სახითაა მოწოდებული ენერგიის მარაგი. *ატფ*, $\Delta \mu_H^+$ და $\Delta \mu_{Na}^+$ ურთიერთგარდაქმნა ხორციელდება სპეციალური ფერმენტების საშუალებით. $ატფ \leftrightarrow \Delta \mu_H^+$ ურთიერთგარდაქმნას აკატალიზებს H^+ -*ატფ*-სინთეტაზა, $ატფ \leftrightarrow \Delta \mu_{Na}^+$ გარდაქმნას კი უზრუნველყოფს Na^+ -*ატფ*-სინთეტაზა. ხოლო $\Delta \mu_H^+ \leftrightarrow \Delta \mu_{Na}^+$ წონასწორობას უზრუნველყოფს H^+/Na^+ -ანტიპორტერი.

ცნობილია, რომ ანაერობულ ბაქტერიებს შეუძლიათ *ატფ* გამოიმუშაონ გლიკოლიზის გზით, რომელიც შემდგომ გამოიყენება ან უშუალოდ ან მას შემდეგ, რაც გარდაიქმნება $\Delta \mu_H^+$ ან $\Delta \mu_{Na}^+$. რკინის შემცველ ბაქტერიებს შეუძლიათ დაჟანგონ ეანგბადით $Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+}$ იონებად, წარმოქმნიან რა $\Delta \mu_H^+$. ესაა ერთადერთი სუნთქვითი რეაქცია, რომელიც კვებავს ყველა ენერგოდამოკიდებულ პროცესებს, მათ შორის *ატფ*-ის სინთეზს ადფ და H_2PO_4 . ცნობილია ბაქტერიები, რომლებიც იყენებენ მხოლოდ სინათლეს, როგორც ენერგეტიკულ რესურსს. გარდა ამისა, ცნობილია ბაქტერიები *Protonigenium modestum* (აღმოჩენილია ვენეციასთან ახლოს), რომელსაც არ გააჩნიათ არც ფოტოსინთეზის, არც სუნთქვისა და არც გლიკოლიზის რეაქციები. აღნიშნული ბაქტერიები საჭირო ენერგიას იღებენ ერთადერთი რეაქციიდან, რომელიც ქარვის მჟავას დეკარბოქსილირებაში (პროპიონის მჟავა) მდგომარეობს. აღნიშნული

პროცესი დაკავშირებულია $\Delta \mu_{Na}^+$ დაგროვებასთან, რომელიც იხარჯება ან ოსმოსური მუშაობის შესრულებაზე ან გარდაიქმნება ატფ-ად ატფ-სინთეზაზას საშუალებით. აღნიშნული ბაქტერიები ცხოვრობენ ანაერობულ პირობებში სხვა ბაქტერიებთან ერთად. ამგვარად, უჯრედი საწყის ეტაპზე ენერგეტიკულ რესურსებს გარდაქმნის ენერგიის რომელიმე სახეობაში და შემდგომ იყენებს მას საჭირო რეაქციისათვის. მხედველობაშია მისაღები ის, რომ ნებისმიერ უჯრედს ყოველთვის გააჩნია ატფ და $\Delta \mu_{H}^+$ ან ატფ და $\Delta \mu_{Na}^+$, ხოლო ცხოველურ უჯრედებში არსებობს ენერგიის სამივე სახეობა. არსებობს გარკვეული მექანიზმები იმისათვის, რომ წარიმართოს ატფ-ის $\Delta \mu_{H}^+$ და $\Delta \mu_{Na}^+$ ურთიერთგარდაქმნა. იმისათვის, რომ გადარჩეს უჯრედი, საკმარისია მას გააჩნდეს ერთ-ერთი რეაქცია მაინც, რომელიც ენერგიის ერთ-ერთ სახეობას გამოიმუშავებს.

გამოყენებული ლიტერატურა

- 7.1. Албертс Б., Брей Д. и др. //Молекулярная биология клетки// т.2, изд.Мир, 1986
- 7.2. Тихонов А.И. //Молекулярные преобразователи энергии в живой клетке// Сорос. образ. журнал, 1997, №7, ст.10-17
- 7.3. Ленинджер А. //Оснвы Биохимии//т.2, изд.Мир, 1985
- 7.4. Виноградов А.Д. // Преобразование энергии в митохондриях// Сорос. образ.журнал, 1999, №9, ст.11-19
- 7.5. Скулачев В.П. // Законы биоэнергетики// Сорос. образ.журнал, 1997, №1, ст.9-14

უჯრედშორისი ურთიერთქმედებები და რეგულაცია

- უჯრედგარე მატრიქსი
- ბაზალური მემბრანა და მისი ფუნქციები
- უჯრედების ურთიერთშეცნობა
- უჯრედშორისი კონტაქტები
- უჯრედების მიგრაცია
- უჯრედშორისი სიგნალები (ქიმიური სიგნალიზაცია)
- ქიმიური სიგნალიზაცია ერთუჯრედიან ორგანიზმებში
- უჯრედული სიგნალები და ონკოგენები

უჯრედგარე მატრიქსი

ქსოვილებში ყველა უჯრედი კონტაქტშია უჯრედგარე მაკრომოლეკულების რთულ ქსელთან - ე.წ. უჯრედგარე მატრიქსთან, რომელიც უზრუნველყოფს ქსოვილების მთლიანობის შენარჩუნებას და წარმოქმნის მოწესრიგებულ სივრცით „კარკასს“, რომლის შიგნით უჯრედებს შეუძლიათ გადაადგილება და ურთიერთქმედება. მეზობელი უჯრედები ერთმანეთთან დაკავშირებული არიან როგორც უჯრედგარე მატრიქსით, ასევე პლაზმური მემბრანის სპეციალური უბნებით, რომლებსაც უჯრედშორისი კონტაქტებს უწოდებენ.

ხერხემლიანთა უჯრედგარე მატრიქსი წარმოადგენს კარკასს, რომელიც ხელს უწყობს ქსოვილთა სტრუქტურის სტაბილიზირებას, მონაწილეობს მასთან კონტაქტში მყოფი უჯრედების რეგულაციაში (გავლენას ახდენს მათ განვითარებაზე, მიგრაციაზე, პროლიფერაციაზე, ფორმაზე და მეტაბოლიზმზე), წარმოქმნის მაღალსპეციფიზირებულ სტრუქტურებს (ხრტილს, მუცესს, ბაზალურ მემბრანას და ბოდოს კბილებსა და ძვლებს).

ცნობილია მაკრომოლეკულების ორი ძირითადი კლასი, რომლებიც წარმოქმნიან უჯრედგარე მატრიქსს: კოლაგენები და გლიკოზამინოგლიკანების (პოლისაქარიდები) ჯგუფი. ჩვეულებრივ აღნიშნული ნივთიერებები ცილებთან კოვალენტური ბმებით არიან დაკავშირებული და ქმნიან მათთან კომპლექსებს. აღნიშნულ კომპლექსებს პროტეოგლიკანებს უწოდებენ. გლიკოზამინოგლიკანები და პროტეოგლიკანების მოლეკულები წარმოქმნიან ძლიერ პიდრატირებულ გელს, რომელშიც ჩაძირულია კოლაგენის ბოჭკოები. ეს უკანასკნელნი ამარაგებენ და აწესრიგებენ მატრიქსს, ხოლო პოლისაქარიდული გელი უზრუნველყოფს საკვები ნივთიერებების, მეტაბოლიტებისა და პორმონების დიფუზიას სისხლსა და ქსოვილთა უჯრედებს შორის. უჯრედგარე მატრიქსში გვხვდება აგრეთვე ცილა ელასტინი, რომელიც მას დრეკადობასა და ელასტიკურობას ანიჭებს. ეს უკანასკნელი ყველა მრავალუჯრედიან ცხოველებში გვხვდება. ძუძუმწოვრებში მათი შემცველობა მთელი ცილების ჯამური რაოდენობის 25%-ს შეადგენს. უჯრედგარე მატრიქსის ძირითადი კომპონენტია აგრეთვე ორი მაღალმოლეკულური გლიკოპროტეინი: ფიბრონექტინი (გავრცელებულია შემაერთებელ ქსოვილში და სისხლში) და ლამინინი (ნაპოვნია მხოლოდ ბაზალურ მემბრანაში).

უჯრედგარე მატრიქსის მასში არსებული გარკვეული ტიპის უჯრედების გამო (ფიბრობლასტები, მაკროფაგები და სხვა უჯრედები) ხშირად შემაერთებელ ქსოვილსაც უწოდებენ. შემაერთებელი ქსოვილის შემცველობა სხვადასხვა ორგანოებში ფართოდ ვარირებს. კანი და ძვლები ძირითადად შემაერთებელი ქსოვილისაგან შედგება, ხოლო თავისა და ზურგის ტვინში კი ის თითქმის არ გვხვდება.

ბაზალური მემბრანა და მისი ფუნქციები

ბაზალური მემბრანა წარმოადგენს უჯრედგარე მატრიქსის თხელ ფენას, რომელიც ეპითელური უჯრედების ქვემოთაა მოთავსებული და გარს ეკვრის ცალკეულ კუნთოვან ბოჭკოებს, ცხიმოვან უჯრედებსა და შვანის უჯრედებს.

ბაზალური მემბრანა გამოყოფს უჯრედთა შრეებს მათი გარემომცველი შემაერთებელი ქსოვილისაგან.

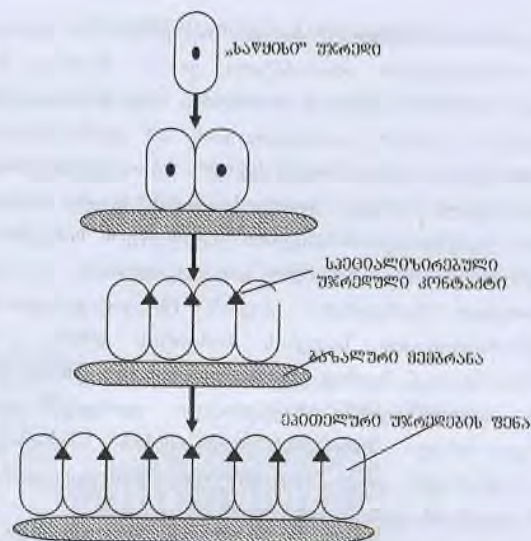
ბაზალური მემბრანის მნიშვნელოვან კომპონენტს 4 ტიპის კოლაგენი და გლიკოპროტეინი ლამინინი წარმოადგენს. ეს უკანასკნელი ორი სუბერთეულისაგან (მოლ. მასებით 220 000 და 440 000 დალტონი) შედგება. ლამინინი და პროტეოგლიკანები განლაგებული არიან ბაზალური მემბრანის შიდა და გარე ზედაპირზე, ხოლო კოლაგენის მოლეკულები მოთავსებული არიან მის შუა არეში.

ბაზალური მემბრანის ფუნქციაა, შეასრულოს თირკმლის ნეფრონებში ნახევრად გამტარი ფილტრის როლი, რომელიც არეგულირებს მაკრომოლეკულების გადასვლას სისხლიდან პირველად შარდში (აღნიშნულ პროცესში მონაწილეობენ პროტეოგლიკანები), ასევე მონაწილეობს ქსოვილთა რეგენერაციაში.

უჯრედების ურთიერთშეცნობა

არსებობს უჯრედების ქსოვილებში გაერთიანების ორი გზა: შედარებით მარტივ გზას წარმოადგენს ქსოვილების წარმოქმნა ერთი ან რამდენიმე ე.წ. „საწყისი“ უჯრედის შთამომავლობისაგან (სურ. 8.1). ახლად წარმოქმნილი უჯრედები ზერდებიან ეპითელიური უჯრედების ფენაში ბაზალური მემბრანისა და უჯრედშორისი კონტაქტების დახმარებით. ქსოვილთა წარმოქმნის შედარებით უფრო რთული გზა დაკავშირებულია ცალკეული უჯრედების მიგრაციასთან გარკვეულ მანძილზე და მათ შემდგომ გაერთიანებასთან სხვა უჯრედებთან. აღნიშნული უჯრედები შეიძლება იყვნენ ადგილობრივი წარმოშობის ან მიგრირებულნი სხვა ადგილებიდან. უჯრედების მიგრაციისათვის აუცილებელია გარკვეული მექანიზმი, რომელიც წარმართავს მათ გადაადგილებას საბოლოო დანიშნულების ადგილებისაკენ. აღნიშნული მექანიზმი შეიძლება იყოს გარკვეული ნივთიერების სეკრეცია, რომელიც მიიზიდავს მოძრავ უჯრედებს (ე.წ. „ქემოტაქსისის გზა“), ან უჯრედგარე მატრიქსში არსებული გზის განსაზღვრული ნაწილი, რომელიც მიმართულებას აძლევს უჯრედებს – (ე.წ. კონტაქტური ორიენტირების გზა).

* ქემოტაქსისი – მიკროორგანიზმების გადაადგილება ქიმიური გამძიზიანებლის (დადებითი ქემოტაქსისი) ან მის საწინააღმდეგო (უარყოფითი ქემოტაქსისი) მიმართულებით.



სურ. 8.1. უჯრედებიდან ქსოვილების წარმოქმნის უმარტივესი მექანიზმი [1]

როგორ ცნობენ უჯრედები ერთმანეთს და როგორ ერთიანდებიან სხვადასხვა უჯრედები უფრო რთულ სტრუქტურებად – ქსოვილებად და ორგანოებად? დღემდე ცოტა რამ არის ცნობილი ამ პროცესების მექანიზმების შესახებ. აღნიშნულ პრობლემაში გარკვევის მიზნით განვიხილოთ ერთუჯრედიანი ორგანიზმები-მიქსობაქტერიები. ეს უკანასკნელნი ეკუთვნის ე.წ. „საზოგადოებრივ“ პროკარიოტებს. ისინი ნიადაგის წხირისებრი ორგანიზმებია და იკვებებიან მაკრომოდულებით, რომლებსაც ხელეწევენ პიდროლიზური ფერმენტებით. კვების მაღალი ეფექტურობის მიზნით, მიქსობაქტერიები წარმოქმნიან ფაშარ მრავალუჯრედოვან გროვებს, რაც საშუალებას იძლევა უფრო ეფექტურად გამოიყენონ თავიანთი პიდროლიზური ფერმენტები. მიქსობაქტერიებს მოძრაობის საკონტროლოდ გააჩნიათ ორი განხვავებული სისტემა: ერთი ცალკეული უჯრედებისათვის და მეორე – ჯგუფური გადაადგილებისათვის. ცალკეულ უჯრედებს მოძრაობა შეუძლიათ მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ მათ სტიმულს აძლევს სხვა უჯრედებთან კონტაქტი. ცალკეულ მიქსობაქტერიებს აქვთ უნარი დამოუკიდებლად გადაადგილდნენ უჯრედთა გროვის შიგნით, ყოველგვარი შიღტებისა და ხილული ლოკომოტორული სტრუქტურების გარეშე. მიუხედავად ამისა, უჯრედთა მთელი ეს გროვა, რომელშიც შეიძლება იყოს ათასობით უჯრედი, რჩება ერთიან, ნელა გადაადგილებად წარმონაქმნად. ის ერთ-ერთი

სასიგნალო მექანიზმი, რომელიც ასერებს ბაქტერიებს ამ გროვის შიგნით, არის კონტაქტური ორიენტირების პრიმიტიული ფორმა: მოძრავი ბაქტერია ტოვებს ღორწოს კვალს, რომლის გასწვრივ მოძრაობენ სხვა მიქსობაქტერიები.

რაც შეეხება ჯგუფურ გადაადგილებას, ამ უკანასკნელისათვის საჭიროა არანაკლებ ცხრა გენის მიერ გამოთქმავებული პროდუქტები, რომლებიც შეზღუდულ უჯრედებს გადასცემენ სიგნალს მოძრაობისათვის, ხოლო ისინი კი თავის მხრივ სხვა უჯრედებს უკავშირდებიან. ამგვარი ესტაფეტური სისტემა იწვევს უჯრედთა გროვების გაერთიანებას და ერთობლივ გადაადგილებას.

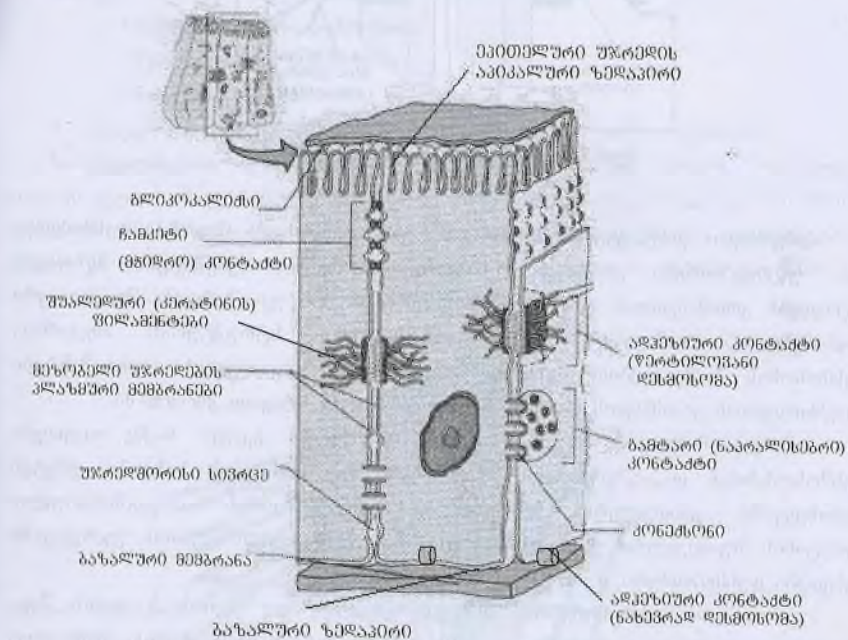
განსაკუთრებით საინტერესო ქცევას (მრავალუჯრედიანებთან მსგავსს) ავლენენ მიქსობაქტერიები საკვების სიმცირის დროს. ასეთ პირობებში უჯრედები ერთიანდებიან მკვრივ გროვებად და წარმოქმნიან მრავალუჯრედოვან ნაყოფსხეულს. ნაყოფსხეულში ბაქტერიული უჯრედები დიფერენცირდებიან სპორებად. ხელსაყრელი პირობების დადგომისას სპორებიდან ვითარდებიან ნორმალური ბაქტერიები. დიდი ნაყოფსხეული უზრუნველყოფს ბაქტერიალური ორგანიზმების კვებურ კვებას.

ნაყოფსხეულის ფორმირების მექანიზმები სასიგნალო ნივთიერებების ზემოქმედებით კარგადაა შესწავლილი ღორწოვანაში (მიქსომიცეტების ამებები). მიქსომიცეტების ამებები საკვების სიმცირის დროს თითოეულ გროვაში ასინთეზირებენ და შესაბამისად გამოყოფენ **ც-ამფ**-ს თანმიმდევრული იმპულსების სახით. გამოყოფილ **ც-ამფ** უკავშირდება რა სხვა მოშინიღე ამებების ზედაპირზე არსებულ რეცეპტორებს, იწვევს მათ ორიენტირებას და გადაადგილებას **ც-ამფ**-ის წარმოქმნის მიმართულებით. თითოეული გროვის მოქმედების ზონა ფართოვდება იმ შემთხვევაში, თუ ცენტრიდან იმპულსებად გამომაველი სიგნალი გადაეცემა უჯრედიდან უჯრედს. ყოველი იმპულსი აიძულებს გარშემო არსებულ უჯრედებს იმოძრაონ **ც-ამფ** წყაროს მიმართულებით და ამავე დროს თვითონ გამოიონ ახალი იმპულსები. სიგნალის გადაცემის ამგვარი სისტემის უპირატესობა მდგომარეობს იმაში, რომ იგი მიემართება ცენტრიდან, მუდმივი სიჩქარით. საკვების სიმცირის დროს, მიქსომიცეტების მოშინიღე ამებები იწყებენ არა მარტო **ც-ამფ** გამოყოფას და მოძრაობის ორიენტაციის რეგულირებას, არამედ უაქტიურდებიან ათასამდე ახალი გენი და წარმოადგენს მრავალი ახალი მოლეკულის სინთეზი, რომლებიც შემდგომ უჯრედშორის ადპეზიაში მონაწილეობენ (ეს უკანასკნელი უჯრედების ზედაპირით წარმართება). ამრიგად, მრავალუჯრედიანი გროვების (ნაყოფსხეულის) წარმოქმნა განპირობებულია ქმლტაკისით და სპეციფიკური უჯრედული ადპეზიით.

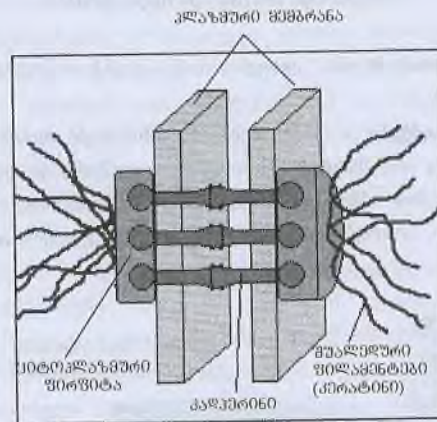
უჯრედშორისი კონტაქტები

უჯრედშორის კონტაქტებს ყოფენ სამ ფუნქციონალურ კატეგორიად (სურ.8.2):

ადჰეზიური კონტაქტები - უჯრედებს აკავშირებენ მექანიკურად. **ჩამკვტი კონტაქტები**, რომლებიც არა მარტო მექანიკურად აკავშირებენ უჯრედებს, არამედ შეუძლებელს ხდიან მათ შორის მოლეკულების გადასვლას და **გამტარი კონტაქტები**, რომლებიც ატარებენ პატარა ზომის მოლეკულებს ერთი უჯრედიდან მეორეში.



სურ.8.2. უჯრედშორისი კონტაქტების სტრუქტურული გამოსახულება (ნაწლავის ეპითელიური უჯრედები) [2]



სურ.8.3. დენდრომის სტრუქტურა [3]

ადგიური კონტაქტების ძირითადი ტიპია დენდრომა (სურ.8.3). დენდრომა, ესაა უჯრედური კონტაქტის სახეობა, რომელიც აკავშირებს მეზობელ უჯრედებს ერთმანეთთან. ციტოპლაზმის მხრიდან მას უკავშირდება შუალედური ფილაგენტები, რომლებიც ქმნიან ციტოპლაზმის სტრუქტურას. ამგვარად, დენდრომის საშუალებით მეზობელი უჯრედების შუალედური ფილაგენტები უკავშირდებიან ერთმანეთს და ქმნიან მთლიან ბადეს მრავალ ქსოვილში.

იმისდა მიხედვით, თუ რა ტიპის უჯრედთან გვაქვს საქმე იცვლება დენდრომასთან დაკავშირებული შუალედური ფილაგენტების სახეობა. უმეტეს შემთხვევაში ეპითელიური უჯრედების დენდრომებთან დაკავშირებულია კერატინის შუალედური ფილაგენტები, მაშინ, როცა გულის კუნთის უჯრედებში გვხვდება დენდრომური შუალედური ფილაგენტები.

ცნობილია დენდრომებთან დაკავშირებული სულ მცირე 3 ტიპის შუალედური ფილაგენტი (კერატინული, ვიმენტინული და დენდრომური), რომლებიც ქმნიან კონებს და რომელთაც ტონოფილაგენტებს უწოდებენ. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ მსგავსი სტრუქტურები წარმოიქმნება უჯრედისა და არაუჯრედულ მატრიქსთან კონტაქტის ადგილებშიც. ამ შემთხვევაში მათ ჰემიდენდრომებს უწოდებენ.

დენდრომაში გამოყოფენ 3 სტრუქტურულ დომენს: ციტოპლაზმური დომენი, მემბრანული დომენი და ცენტრალური დომენი. თითოეული დომენი ხასიათდება განსაზღვრული ცილოვანი ნაკრებით. დომენში შემავალი ძირითადი

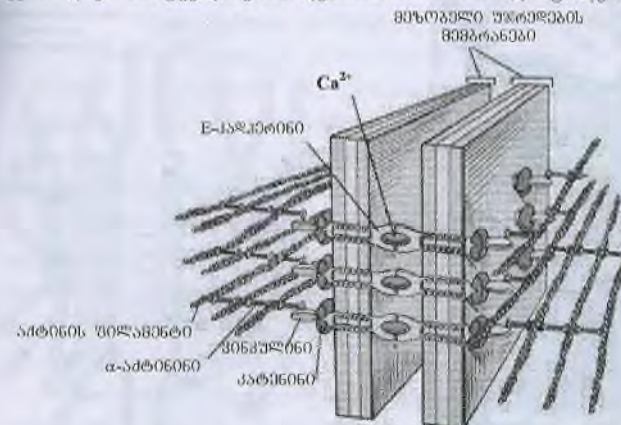
ცილებია: დესმოგლეინი ($M_r=150$ kD) და დესმოკოლინი I და II ($M_r=130$ kD და 97-118 kD). აღნიშნული ცილები ინტეგრალური მემბრანული გლიკოპროტეინებია, რომლებიც უშუალოდ მონაწილეობენ უჯრედშორის ადჰეზიაში. მთლიანობაში დესმოსომაში შედის 7-12 ცილამდე, თუმცა არსებობს ქსოვილსპეციფიკური ვარიაციებიც. გარკვეული ნაწილი ცილებისა გვხვდება თითქმის ყველა დესმოსომაში, მაშინ, როცა გარკვეული ტიპის გვხვდება მხოლოდ ზოგიერთ დესმოსომაში. დესმოსომები გვხვდება მრავალ ქსოვილში, მათ შორის ისეთ ქსოვილებში, რომლებიც განიცდიან დიდ მექანიკურ დატვირთვას (გულის კუნთი, კანის და საშვილოსნოს ყელის ეპითელიუმი).

არსებენ სამი ტიპის დესმოსომა:

- **სარტყელისებრი დესმოსომა**
- **წერტილოვანი დესმოსომა**
- **ნახევრად დესმოსომა**

უმეტეს ეპითელურ უჯრედებში გვხვდება სამივე ტიპის დესმოსომა.

სარტყელისებრი დესმოსომები წარმოქმნიან უწყვეტ ზოლს, რომელიც მოიცავს ყველა იმ უჯრედებს, რომლებიც შეხებაში არიან ეპითელიალური შრის აპიკალურ მხარესთან (სურ.8.2; სურ. 8.4). ზოგადად ადჰეზიური კონტაქტები, კერძოდ კი სარტყელისებრი დესმოსომის ძირითადი ცილებია: აქტინი და მასთან



სურ. 8.4. ადჰეზიური კონტაქტის (სარტყელისებრი დესმოსომა) სქემატური გამოსახულება [4]

დაკავშირებული ცილები – ვინკულინი, α -აქტინინი, კადერინი, კატენინი და პლაკოგლობინი. კადერინი (ინტეგრალური მემბრანული ცილა) უზრუნველყოფს უჯრედების მემბრანების დაკავშირებას, რომელიც აქტინის ფილამენტებს აკავშირებს კატენინთან, ვინკულინთან და α -აქტინინთან. კადერინის ექსტრაცელულარული დომენი უზრუნველყოფს უჯრდის უჯრედთან კავშირს (სურ.8.4), რომლის ფუნქციონირებისათვის საჭიროა ასევე Ca^{2+} იონები.

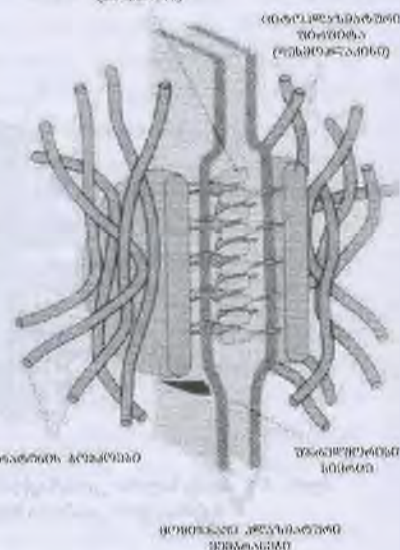
წერტილოვანი დესმოსომები ამაგრებენ ეპითელურ უჯრედებს ცალკეულ ადგილებში (სურ.8.2). წერტილოვანი დესმოსომა მოიცავს შუალედური ფილამენტის ცილებს, ასევე კადერინს (დესმოკოლინი და დესმოგლეინი), პლაკოგლობინს და დესმოპლაკინს. კადერინი აკავშირებს უჯრედს უჯრედთან ექსტრაცელულარული დომენებით, ხოლო შუალედური ფილამენტები და კადერინი დაკავშირებული არიან ინტრაცელულარული დომენებით და ცილებით (პლაკოგლობინი/დესმოპლაკინი). უჯრედებს შორის შუალედური ფილამენტები ქმნიან ბადეს, რომელიც მექანიკურად აწვეილებს უჯრედებს. წერტილოვანი დესმოსომები (კონტაქტები) უშუალოდ მონაწილეობს კანის სტრუქტურის ჩამოყალიბებაში (სურ.8.5).

წერტილოვანი დესმოსომის სტრუქტურა



0.1 μ m

უპირატესობის გრძელობა
(კადერინი)



ინტრაცელულარული
ფილამენტები
(დესმოგლეინი)

ქრონოზის გრძელობა

უპირატესობის
გრძელობა

ქრონოზის გრძელობა
(დესმოგლეინი)

სურ. 8.5. ადგიური კონტაქტის (წერტილოვანი დესმოსომა) სქემატური გამოსახულება [5]

ნახევრად დესმოსომები პეგანან დესმოსომებს, მაგრამ მათგან განსხვავებით ისინი აკავშირებენ არა მეზობელი ეპითელიური უჯრედების მემბრანებს, არამედ ამ უჯრედების ბაზალურ ზედაპირს მათ ქვეშ მყოფ ბაზალურ მემბრანასთან (სურ.8.2; სურ.8.6).



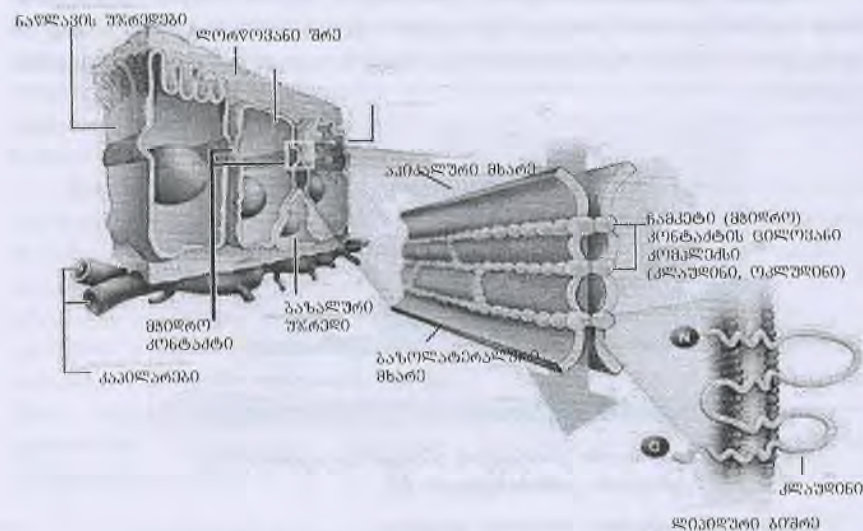
სურ. 8.6 ადამიანური კონტაქტის (ნახევრად დესმოსომა) სქემატური გამოსახულება [6]

ჩამკვეტი კონტაქტების ძირითადი ტიპებია:

- მჭიდრო კონტაქტები
- სეპტირებული კონტაქტები (უხერხემლოებში)

მჭიდრო კონტაქტების საშუალებით ხორციელდება მეზობელი უჯრედების მემბრანის წერტილოვანი დაკავშირება, რომელიც ტრანსმემბრანული ცილების - კლაუდინისა და ოკლუდინის საშუალებით ხორციელდება (სურ.8.2). მჭიდრო კონტაქტები ახდენენ უჯრედებს შორის მაკრომოლეკულების, სითხისა და იონების განვლადობის ბლოკირებას, რითაც უზრუნველყოფენ ეპითელიუმის ბარიერულ ფუნქციას და ნივთიერების ტრანსპორტის რეგულაციას ეპითელიუმის გავლით. ისინი ასევე ეწინააღმდეგებიან ფუნქციურად განსხვავებული შიდა-მემბრანული ცილების თავისუფალ გადაადგილებასა და შერევას, რომლებიც ლოკალიზებული არიან უჯრედის პლაზმომემაში აპიკალურ და ბაზალ-ლატერალურ ზედაპირზე (რაც მათ პოლარობას განაპირობებს).

ეპითელიური უჯრედები ფარავენ როგორც სხეულის ზედაპირს, ასევე ორგანიზმის შიდა ზედაპირიც ეპითელიური უჯრედებითაა ამოფენილი. მიუხედავად დიდი ბიოქიმიური განსხვავებებისა, ამ ორ შრეს აქვს ერთი საერთო ფუნქცია: ისინი ასრულებენ შერწყვითი ბარიერის როლს და ერთმანეთისაგან გამოყოფენ ხაკმაოდ განსხვავებულ შიგნითა და გარეთა თხევად არეებს. ეპითელიური უჯრედების აღნიშნული ფუნქციის შესრულებაში მთავარ როლს მჭიდრო კონტაქტები ასრულებენ (სურ.8.7).



სურ. 8.7. ჩამკვეთი კონტაქტის (მგომო კონტაქტის) სტრუქტურული გამოსახულება [7]

ცნობილია, რომ წვრილი ნაწლავის ამომფენი ეპითელური უჯრედები ატარებენ მხოლოდ განსაზღვრულ საკვებ ნივთიერებებს, რომლებსაც შემდგომ სისხლი შეიწოვს. ნივთიერებების ამგვარი გადატანა-გატარება ხორციელდება სპეციალიზირებული სატრანსპორტო ცილების 2 ჯგუფით: ცილების გარკვეული ჯგუფი მთავსებული ეპითელური უჯრედების აპიკალურ ზედაპირზე განაპირობებს განსაზღვრული მოლეკულების ტრანსპორტირებას უჯრედის შიგნით, მაშინ, როდესაც მეორე ჯგუფი ცილებისა განლაგებული უჯრედის ბაზალურ-ლამინარულ ზედაპირზე განაპირობებს მოლეკულების გადატანა-გადაქანვას უჯრედიდან გარეთ. ამგვარად, მგომო კონტაქტები უზრუნველყოფენ ორივე აღნიშნული პირობის დაცვას. პირველ რიგში ისინი ეწინააღმდეგებიან მოლეკულების დიფუზიას პლაზმური მემბრანის ლიპიდურ ბიშრეში და პერმეტულად აკავშირებენ ერთმანეთთან მეზობელ უჯრედებს ისე, რომ უჯრედულ ბიშრეში ვერ აღწევენ მცირე მოლეკულებიც კი. რაც შეეხება უხერხემლოებს, მათში უჯრედული შრეების პერმეტიზაციის ფუნქციას ასრულებენ არა მგომო, არამედ სეპტირებული კონტაქტები. განსხვავება ამ ორ

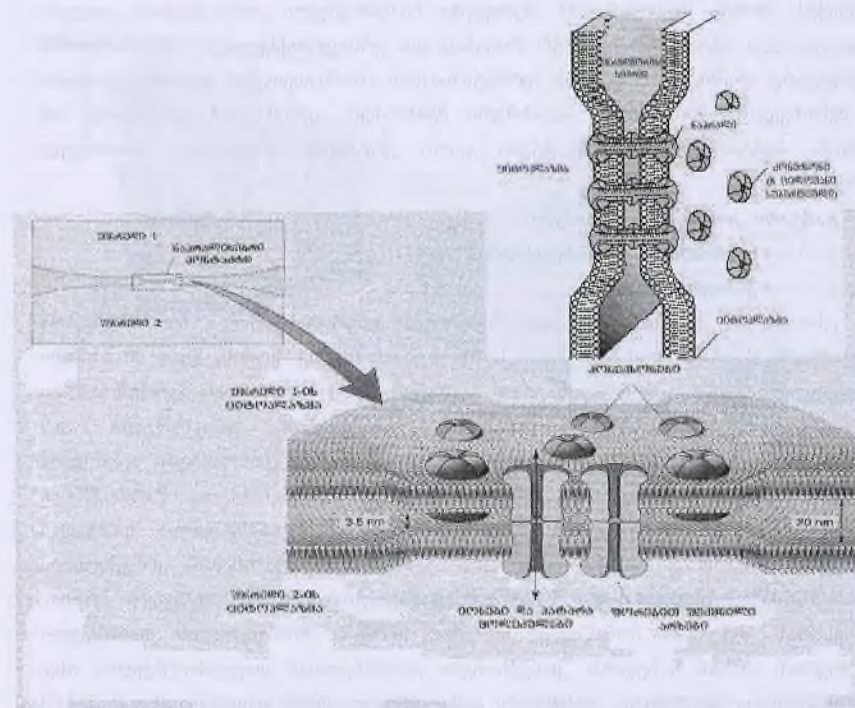
კონტაქტს შორის მდგომარეობს შემდეგში: სეპტირებული კონტაქტების ცილები ჯანდაცვითი არიან პარალელურ რიგებად და ურთიერთქმედებენ ერთმანეთთან უჯრედგარე არეში. კონტაქტების პერმეტიზაციას ახორციელებენ თვითონ ცილები. ამ შემთხვევაში მოსაზღვრე პლაზმური მემბრანები ერთმანეთს უშუალოდ არ ეხებიან. სეპტირებული კონტაქტები გარს ერტყმიან მთლიანად თითოეულ უჯრედს.

გამტარი კონტაქტების ტიპები:

- ნაპრალისებრი კონტაქტები
- ქიმიური სინაპსი

ცხოველურ ქსოვილებში ყველაზე მეტად გავრცელებულია ნაპრალისებრი კონტაქტები (სურ.8.2; სურ.8.8.). მათი საშუალებით, მცირე ზომის, წყალში ხსნადი მოლეკულები გადაადგილდებიან ერთი უჯრედის ციტოპლაზმიდან მეორეში, მათი საშუალებით ხორციელდება აგრეთვე უჯრედების ელექტრული და მეტაბოლიტური კავშირების კოოპერირება. ნაპრალისებრი კონტაქტები აკრებულა ცილებისაგან, რომლებიც განჯოლავენ პლაზმურ მემბრანას და წარმოქმნიან რამდენიმე ასეულ სტრუქტურას – კონექსონებს. ამ უკანასკნელთა საშუალო დიამეტრი –1500 ნმ და შედგებიან 6 ცილოვანი სუბერთეულისაგან. კონექსონები თავის მხრივ აკავშირებენ ორი მეზობელი უჯრედის ციტოზოლს უწყვეტი არხით. კონექსონის შენებაში მონაწილეობს ორი უჯრედი, რომელთაგან თითოეული წარმოქმნის არხის ნახევარს. კონექსონები ერთმანეთთან დაკავშირებულია ისე, რომ მეზობელი პლაზმური მემბრანები გამოყოფილი არიან ერთმანეთისაგან 2-4 ნმ სიგანის ნაპრალით, რომელშიც თავისუფლად გადაადგილდება მსხვილი მოლეკულები (სურ.8.8.)

რაც შეეხება ქიმიურ სინაპსებს, ამ შემთხვევაში უჯრედებს შორის უშუალო კავშირი არ ხორციელდება, მიუხედავად უჯრედების სიახლოვისა. ქიმიური სინაპსის დროს პრესინაპსური ნერვული უჯრედი გამოყოფს სასიგნალო ნივთიერებას (ნეირომედიატორს), რომელიც დიფუნდირებს სინაპსურ ნაპრალში და ზემოქმედებს პოსტსინაპსური უჯრედის ზედაპირზე (იწვევს მეორე პოსტსინაპსური უჯრედის რეაქციას). ქიმიური სინაპსი არ წარმოადგენს ელექტრულ სინაპსს. ამ უკანასკნელის დროს ელექტრული იმპულსი გადაეცემა ერთი ნერვული უჯრედიდან მეორეს ნაპრალისებრი კონტაქტის მეშვეობით.



სურ. 8.8. ორი მეზობელი უჯრედის ციტოზოლის დამაკავშირებელი ნაპრალისებრი კონტაქტის (კონექსონის) სტრუქტურული გამოსახულება [8] [9]

უჯრედების მიგრაცია

განვიხილოთ კიდევ ერთი მოვლენა, რომელიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ემბრიონალური განვითარების პროცესებში. ესაა უჯრედების მიგრაცია. მიგრაცია უფრო მეტად დამახასიათებელია ცენტრალური ნერვული სისტემის განვითარებისთვის. მიგრაციას განიცდის სასქესო უჯრედებიც, რომლებიც მიგრირებენ თავიანთი წარმოქმნის ადგილებიდან (ნაწლავის არედან ან ყვითის ტოპრაკიდან) გონადების ეპითელიუმში.

უჯრედები შეიძენენ რა მათთვის მისაღებ ადგილმდებარეობას, რჩებიან განსაზღვრულ უბნებში. მსგავსი უჯრედები უფრო ძლიერად ეწებებიან ერთმანეთს, ვიდრე განსხვავებულები. ასეთი შერჩევითი სწრაფვა ეწინააღმდეგება უჯრედების გადაადგილებას იმ ადგილიდან, სადაც ისინი წარმოიქმნენ. მიუხედავად ამისა, ცნობილია უჯრედები, რომლებიც ახდენენ არა მარტო ღოკალურ, არამედ საკმაოდ შორეულ მიგრაციებს თავიანთი წარმოქმნის ადგილებიდან. ეპითელიუმის გარკვეული უბანი (სადაც ბოლოვდება ნერვული მილი) წარმოადგენს მიგრაციის უნარის მქონე უჯრედების წყაროს. უჯრედები სცილდებიან რა ეპითელიუმს, მიგრირებენ ჩანასახის ქსოვილების გავლით განსაზღვრული გზით. მათგან ფორმირდება სხვადასხვა ქსოვილი და უჯრედი, მათ შორის პერიფერიული ნეირონები, შვანის უჯრედები, პიგმენტური უჯრედები და თავის შემაერთებული ქსოვილების ზოგიერთი სახეობა.

ცნობილია, რომ ნერვული ქედის უჯრედები სხეულის ორივე მხარეს გამოდიან ორი მთავარი გზით: ერთი გადის უშუალოდ ეპიტოდერმის ქვეშ, ხოლო მეორე მიემართება სხეულის სიდრმეში სომიტების გავლით. უშუალოდ ეპიტოდერმის ქვეშ მიგრირებადი უჯრედებიდან წარმოიქმნებიან კანის პიგმენტური უჯრედები, ხოლო სიდრმეში გამავალი უჯრედებიდან კი – სხვადასხვა ნერვული ქსოვილები და შინაგანი ორგანოების პიგმენტური უჯრედები. ნერვული ქედის განსხვავებული უბნები წარმოადგენენ იმ უჯრედებს, საიდანაც წარმოიქმნებიან სხვადასხვა განგლიები. აღნიშნული უჯრედების თვისებები განისაზღვრება მიგრაციამდე ნერვული ქედის სხვადასხვა უბნებში მათი მდებარეობითა და განლაგებით.

ამგვარად უჯრედები მიგრირებენ იმ მიმართულებით, რომელსაც განსაზღვრავს რეციპიენტის შემაერთებული ქსოვილი და მკვიდრებიან იქ, სადაც მიიყვანს მათ ეს გზა. მიგრაციის გზები და მიმართულებები განისაზღვრება იმ შემაერთებული ქსოვილის თავისებურებებით, რომლის სიდრმეშიაც მიგრირებენ უჯრედები. გზები და მიმართულებები მონიშნულია უჯრედგარე მატრიქსში ფიბრონექტინისა და გლიკოზამინოგლიკანების განაწილებით. უჯრედების მოძრაობის მიმართულება შესაძლებელია აგრეთვე დამოკიდებული იყოს კოლაგენური ბოჭკოების ორიენტაციაზე. ამგვარად, როგორიც არ უნდა იყოს მიგრაციის მიმართულების მექანიზმი, უჯრედები ნერვული ქედის სხვადასხვა უბნებიდან ხედებიან სხეულის სხვადასხვა ნაწილებში, სადაც განსხვავებულად დიფერენცირდებიან.

უჯრედშორისი სიგნალები

(ძიშიური სიგნალიზაცია)

ცნობილია, რომ უჯრედშორისი ურთიერთკავშირები ხორციელდება უჯრედშორისი სიგნალების საშუალებით. უჯრედშორისი სიგნალები განსხვავდებიან მოქმედების ხასიათითა და გავრცელების მიხედვით. არეგულირებენ ზრდის და ქცევის პროცესებს, ნივთიერებათა ცვლას და მეტაბოლიზმს.

სასიგნალო სისტემებით განპირობებული უჯრედშორისი ურთიერთქმედება მოიცავს შემდეგ ეტაპებს: უჯრედის მიერ ფიზიოლოგიურად აქტიური ნივთიერების სინთეზს და შემდგომ ტრანსპორტს ეფექტორულ უჯრედებთან. მათ აღქმას სპეციალური რეცეპტორების საშუალებით. შემდგომ რეცეპტორული სიგნალის ტრანსდუქციას და ბოლოს ეფექტორული უჯრედების პასუხს.

არსებენ *ენდოკრინულ*, *პარაკრინულ* და *აუტოკრინულ* სასიგნალო სისტემები.

ენდოკრინული სასიგნალო სისტემის ფორმირებაში მონაწილეობას იღებენ ენდოკრინული ჯირკვლები. ეს უკანასკნელნი გამოიმუშავენ რა *ჰორმონებს*, მოქმედებენ ეფექტორულ უჯრედებზე.

პარაკრინული სასიგნალო სისტემის მიერ გამოიმუშავებული ნივთიერებების მოქმედების არეალი შემოსაზღვრულია ნერვული ან კუნთოვანი ქსოვილის ერთი ან ორი უჯრედით. ნერვული უჯრედები თავიანთ სამიზნე უჯრედებთან წარმოქმნიან სპეციალიზირებულ კონტაქტებს (სინაპსებს) და გამოყოფენ ძალიან მცირე მანძილზე მოქმედ ქიმიურ ნივთიერებებს – ნეირომედიატორებს, რომლებიც მოქმედებენ მხოლოდ ღლიკადურად მყოფ უჯრედებზე.

აუტოკრინული სასიგნალო სისტემის მიერ გამოიმუშავებული ნივთიერებები მოქმედებენ სპეციალურ რეცეპტორზე. აუტოკრინულ რეგულაციას

ჰორმონები და ჰორმონის მაგვარი ნივთიერებები იყოფა სამ ჯგუფად:

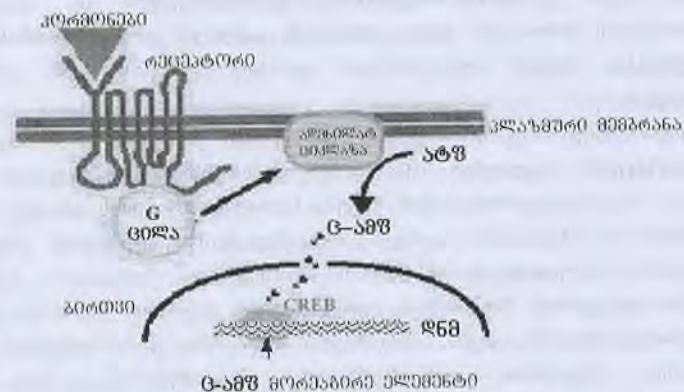
- ლიპოფილური ბუნების ნარეუბი (სტეროიდული და პიდროფობული ჰორმონები) ორგანიზმის ენდოკრინულ რეგულაციაში იღებენ მონაწილეობას.
 - პიდროფობული ტიპის ჰორმონები ენდოკრინულ ბაზელურ სინთეზირდებიან, ლიპოფილური შემადგენით შემოსაზღვრებიან და გოლჯის კომპლექსის გავლით ტრანსპორტირდებიან პლაზმურ მემბრანამდე.
- პოლარული დაბადმოლეკულური ნაერთები.
 - პოლარული ტიპის ჰორმონები უპირატესად ამინომჟავებისაგან სინთეზირდებიან (კატეპოლამინები – თიროზინისაგან, სეროტონინი – ტრიფოსფატისაგან, პისტამინი – პისტინინისაგან და სხვა. ისინი, როგორც სხვა ტიპის ჰორმონები ვეზიკულაში ინახებიან და მათივე საშუალებით სეკრეტირდებიან.
- პიდროფილური ნაერთები (ცილა-პეპტიდოვანი ბუნების ჰორმონები)
 - ცილა-პეპტიდოვანი ბუნების ჰორმონები (პროპომონის სახით) სინთეზირდებიან ენდოკრინულ ბაზელზე.

მეორე და მესამე ტიპის ნაერთები სინთეზირდებიან ენდო, პარა და აუტოკრინულ უჯრედებში.

აღვილი აქვს უჯრედის სხედასხვა ფიზიოლოგიური და პათოლოგიური მდგომარეობის პირობებში. ასეთ პირობებში გამოიშუშავებული *პორმონის მაგვარი ნეოთერები* იწვევენ აუტოკრინული უჯრედების ზრდისა და განვითარების ცვლილებას.

უნდა აღინიშნოს, რომ ქველა აღნიშნული სასიგნალო სისტემა ქიმიურ სიგნალიზაციას მიეკუთვნება. ეს უკანასკნელი იწვევენ სწრაფ და ხანმოკლე პასუხებს, მაგ. გლუკოზის დონის მატება სისხლში სტიმულს აძლევს პეპტიდური პორმონის – ინსულინის – სეკრეციას (კუჭქვეშა ჯირკვლის ენდოკრინული უჯრედების საშუალებით). ინსულინის მომატებული რაოდენობა სისხლში კი აჩქარებს გლუკოზის შთანთქმას ღვიძლისა და კუნთების მიერ და გლუკოზის რაოდენობა სისხლში ეცემა. აღნიშნული მექანიზმი უზრუნველყოფს სისხლში გლუკოზის მუდმივი კონცენტრაციის შენარჩუნებას. რაც შეეხება ნეირომედიატორებს, ეს უკანასკნელი იწვევენ კიდევ უფრო სწრაფ რეაქციებს, ნერვის დაბოლოებიდან გამონთავისუფლებული აცეტილქოლინის საპასუხოდ, ნონჩხის კუნთების უჯრედები იკუმშებიან და ღუნდებიან სულ რამდენიმე წამში.

ნეირომედიატორები, პორმონების უმეტესობა და ლოკალური ქიმიური მედიატორები წყალში ხსნადებია. გამონაკლისს წარმოადგენენ წყალში ცუდად ხსნადი სტეროიდული და თირეოიდული პორმონები. სისხლში მათი ხსნადობა მატულობს სპეციფიკურ ცილასთან დაკავშირების გზით. ამგვარი განსხვავება ხსნადობაში განაპირობებს მათი მოქმედების მექანიზმებს სამიზნე უჯრედებზე. წყალში ხსნადი მოლეკულები ძალზედ პიდროფილურებია და პირდაპირ ვერ გადიან ლიპიდურ ბიშრეში, ამიტომ ისინი უკავშირდებიან უჯრედის ზედაპირზე არსებულ სპეციფიკურ ცილა-რეცეპტორებს. რაც შეეხება სტეროიდულ და თირეოიდულ პორმონებს, ეს უკანასკნელი პიდროფობულები არიან. ისინი შორდებიან რა ცილა-გადამტანებს, შეუძლიათ ადვილად გავიდნენ პლაზმურ მემბრანაში და დაუკავშირდნენ სპეციფიკურ ცილა-რეცეპტორებს უჯრედის შიგნით. სასიგნალო მოლეკულების ეს ორი ტიპი (ნეირომედიატორები, პორმონები) ერთმანეთისაგან განსხვავდება აგრეთვე სიცოცხლის ხანგრძლივობით სისხლსა და ქსოვილურ სითხეში. ამგვარად, ქიმიური სიგნალების მოქმედება დაიყვანება სამიზნე უჯრედებზე, ხოლო სამიზნე უჯრედების მოქმედება ხორციელდება ორი გზით: მათ გააჩნიათ რეცეპტორების შესაბამისი კრებული, რომელიც რეაგირებს განსაზღვრულ ქიმიურ სიგნალებზე ან თითოეულ სიგნალზე პასუხობს თავისებურად (სურ.8.9) აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ რეცეპტორები ერთმანეთისაგან განსხვავდებიან თავიანთი ლოკალიზაციით.



სურ. 8.9 ქიმიური სიგნალების მოქმედების ზოგადი სქემა [10]
CREB- ტრანსკრიფციის ფაქტორი

ცილა-რეცეპტორები შესაძლებელია ლოკალიზებული იყვნენ ევექტორული უჯრედის პლაზმურ მემბრანაზე ან ციტოპლაზმაში, რაც შეესაბამება ცილოვანი ბუნების ჰორმონების რეცეპტორებს, ეს უკანასკნელი ლოკალიზებული არიან უჯრედის პლაზმურ მემბრანაზე, ხოლო პიდროფობული ნაერთების რეცეპტორები კი უპირატესად ციტოპლაზმაში მდებარეობენ. აღნიშნული რეცეპტორები ერთმანეთისაგან უჯრედში ლოკალიზაციის გარდა ბიოლოგიური ფუნქციებითაც განსხვავდებიან. პლაზმური რეცეპტორების საშუალებით მიღებულ სიგნალზე ევექტორული უჯრედების პასუხი შედარებით სწრაფია, მაშინ როდესაც, ევექტორული უჯრედის პასუხი ციტოპლაზმურ რეცეპტორზე ნელი და ხანგრძლივია.

ციტოპლაზმური რეცეპტორები (თირეოიდული, გლიკოკორტიკოიდული, სასქესო და სხვა ჰორმონები) ბიოქიმიურად და ფუნქციურადაც განსხვავდებიან პლაზმური რეცეპტორებისაგან (ადრენალინი, ნორადრენალინი, დოფამინი, აცეტილქოლინი, სეროტონინი, ვაზოპრესინი და სხვა). ციტოპლაზმური რეცეპტორები წარმოქმნიან ჰორმონ-რეცეპტორულ კომპლექსს, გადაადგილდებიან სხვადასხვა სუბუჯრედულ სტრუქტურებში და მოქმედებენ შესაბამის სამიზნეებზე (გენეტიკური აპარატზე), შედეგად აღვილი აქვს სპეციფიკური ცილების სინთეზი.

გარკვეული ცილოვანი ჰორმონების რეცეპტორები განსაზღვრავენ უჯრედთა პროლიფერაციასა და დიფერენცირების მონაცვლეობას, მათ წამყვანი მნიშვნელობა ენიჭებათ ქსოვილთა ფორმირებაში. აღნიშნული ტიპის ჰორმონებს

(ინსულინი, სომატოშდინები, ეპიდურმისის ზრდის ფაქტორი და ა.შ.) ზრდის ფაქტორები ეწოდებათ.

ქიმიური სიგნალიზაცია ერთუჯრედიან ორგანიზმებში

ერთუჯრედიანი ორგანიზმების საპასუხო რეაქციას გარემო არის ცვლილებაზე წარმოადგენს ქემოტაქსისის რეაქციები. ეს უკანასკნელი მარტივი, მაგრამ მოზანმიმართული ქცევაა, რომელიც მიმართულია გარკვეული სიგნალისაკენ ან პირიქით (ქემოტაქსისი შესწავლილ იქნა *E. coli*-ის ბაქტერიების მაგალითზე).

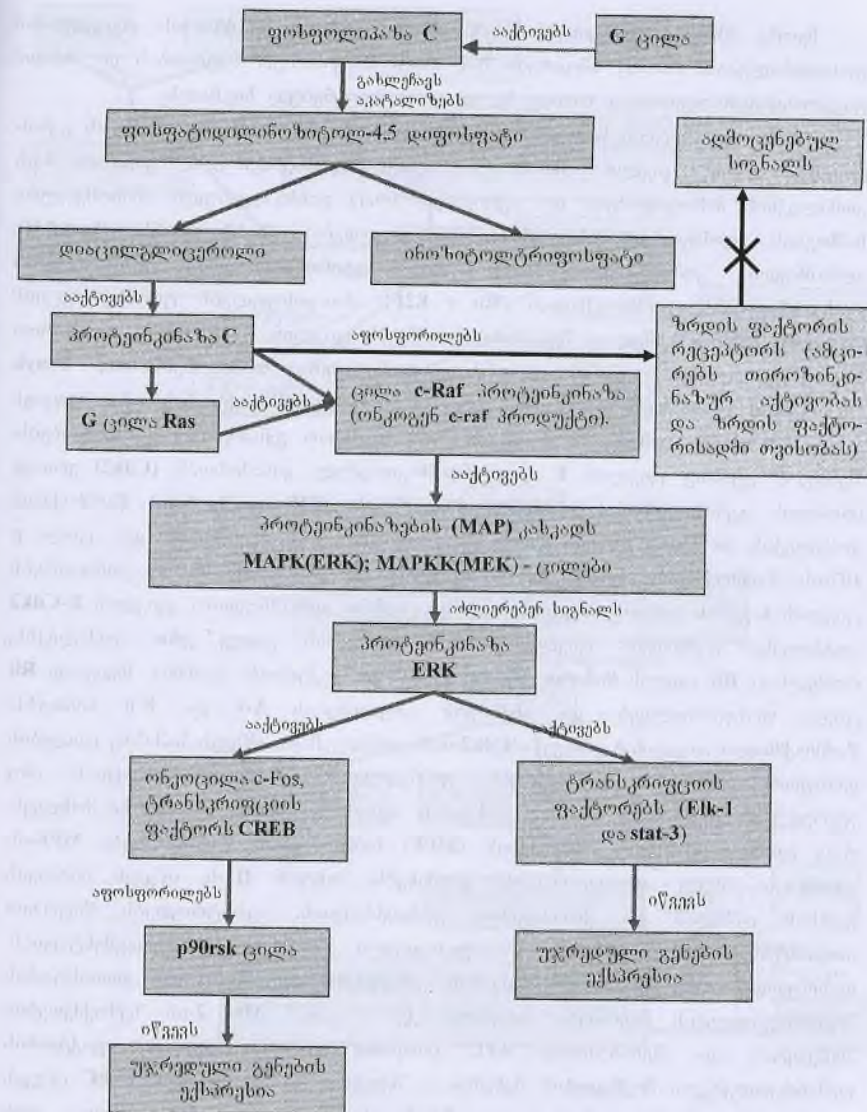
ბაქტერიები მოძრაობენ როგორც საკვები სუბსტრატის (ატრაქტანტების – შაქრები, ამინომჟავები) მიმართულებით, ასევე მავნე ნივთიერებების (რეპელენტები) საწინააღმდეგო მიმართულებით. ამგვარად, ატრაქტანტები და რეპელენტები უკავშირდებიან რა სპეციფიკურ ცილოვან რეცეპტორებს, გავლენას ახდენენ მოძრაობის მიმართულების ცვლილების სიხშირეზე. ატრაქტანტების მაღალი კონცენტრაციის მიმართულებით ცურვისას ბაქტერიები (შოლტების საშუალებით) ადგილზე იწყებენ ბრუნვას ან „ხტუნვას“ ნაკლები სიხშირით და თანდათანობით უახლოვდებიან ატრაქტანტის წყაროს. რეპელენტის მაღალი კონცენტრაციის დროს კი ბაქტერიები იწყებენ ადგილზე „ბრუნვით“ მოძრაობის სიხშირის მატებას და „ხტუნვით“ მოძრაობით თანდათანობით შორდებიან რეპელენტის წყაროს. ბუნებრივ პირობებში ატრაქტანტებისა და რეპელენტების კონცენტრაციების ცვლილება იწვევს ბაქტერიების რეაქციას, რაც გადაადგილებაში გამოიხატება. ცნობილია, რომ კულტურულ არეში ატრაქტანტის დამატება იწვევს ბაქტერიული უჯრედის ადგილზე „ხტუნვა-ხტუნვის“ სწრაფ შემცირებას, თუმცა გარკვეული დროის შემდეგ აღნიშნული მოძრაობა ისევ აღდგება. დესენსიბილიზაციის ანუ ადაპტაციის პროცესი სპეციფიკურია მოცემული (კონკრეტული) ატრაქტანტის მიმართ. ატრაქტანტის სწრაფი მოცილება იწვევს ბაქტერიების ადგილზე „ბრუნვით“ მოძრაობის სახშირის მცირე ხნით გაზრდას, შემდეგ კი ადგილი აქვს მათ ადაპტაციას ატრაქტანტების ახალ დონესთან. ადაპტაცია ასრულებს მნიშვნელოვან როლს ქემოტაქსისის პროცესში, რამეთუ ბაქტერიები რეაგირებენ ატრაქტანტის არა აბსოლუტურ-სტაციონარულ დონეზე, არამედ ამ უკანასკნელთა კონცენტრაციის ცვლილებაზე. ეს კი განაპირობებს მათი მოძრაობის გაგრძელებას ხელსაყრელი მიმართულებით.

უჯრედული სიგნალები და ონკოგენები

(პროლიფერაციის, პრო- და ანტიაპოპტოზური სიგნალების გადაცემის
შიდაუჯრედული ბუები და მათი ურთიერთკავშირი)

XX საუკუნის ბოლო ორი ათწლეულის მანძილზე დადგენილ იქნა უჯრედებში სიგნალის გარდაქმნისა და გადაცემის მოლეკულური მექანიზმები. ასევე ნაწილობრივ დადგენილ იქნა უჯრედის პროლიფერაციის, აპოპტოზის და ფუნქციონალური აქტივობის ცვლილების მექანიზმები ზოგიერთ გარეგან ზემოქმედებაზე.

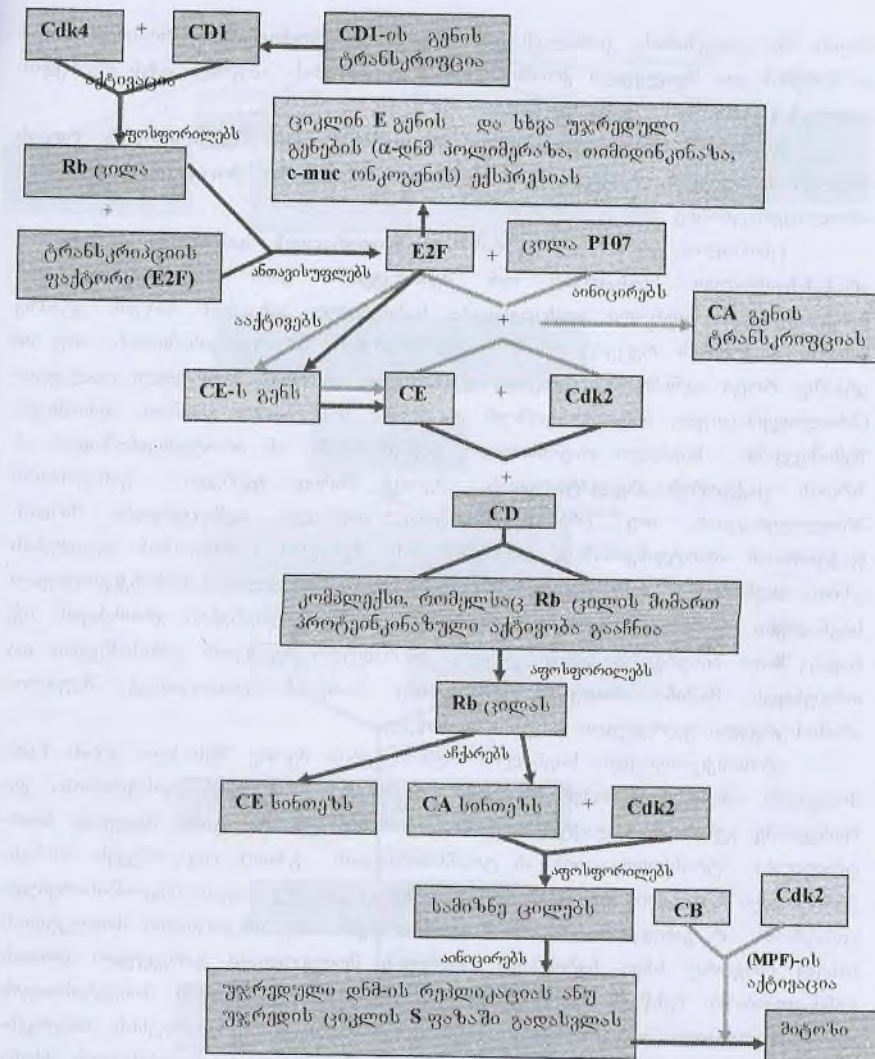
ცნობილია, რომ ზრდის ფაქტორის ურთიერთქმედება რეცეპტორთან (რომელიც განთავსებულია ხაშიზზე უჯრედის პლაზმოდემაზე) რთავს მოვლენათა ციკლს, რომელიც საბოლოო ფაზში იწვევს მოცემული უჯრედის პროლიფერაციას, რომელიც შემდეგში მდგომარეობს. გააქტივება რა **G** ცილის (ეს უკანასკნელი ონკოგენების **ras** ოჯახის წარმომადგენელია) მოქმედებით ფერმენტი ფოსფოლიაზა, **C** მოქმედებს ფოსფატი-დილინოზიტოლ - 4,5 დიფოსფატზე (შემბრანულ ლიპიდზე) და აკატალიზებს მის გახლეჩას (სურ.8.10). აღნიშნული რეაქციის პროდუქტებს დიაცილგლიცეროლი და ინოზიტოლ-ტრიფოსფატი წარმოადგენს, რომლებიც არსებით როლს ასრულებენ ზოგიერთი შიდაუჯრედული სიგნალის გადაცემაში. დადგენილია, რომ დიაცილგლიცეროლის სულ მცირე რაოდენობის თანაობისას მკვეთრად იზრდება პროტეინკინაზა **C**-ს აქტივობა (რომელიც პროლიფერაციის სიგნალების გადაცემის შიდაუჯრედული გზის ერთ-ერთ რგოლს წარმოადგენს). თავის მხრივ დიაცილგლიცეროლით გააქტივებული პროტეინკინაზა **C** იწვევს **G** ცილა **Ras**-ის ფოსფორილებას. აღნიშნული ცილა ან თვით პროტეინკინაზა **C** კი ააქტივებს კიდევ ერთ პროტეინკინაზას – ცილა **c-Raf**-ს (ონკოგენ **c-raf**-ის პროდუქტს). ეს უკანასკნელი ანალოგიური გზით რთავს სხვა ე.წ. მიტოგენ-აქტივირებულ პროტეინკინაზების (**MAP**) კასკადს, რომელიც **MAPKK (MEK)** და **MAPK (ERK)** ცილებისაგან შედგება. აქტიურდება რა აღნიშნული ცილები, მკვეთრად აძლიერებენ წარმოქმნილ სიგნალს. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ პროტეინკინაზა **ERK**-ის ხაშიზნეს ტრანსკრიფციის ფაქტორები **Elk-1** და **Stat-3** წარმოადგენს, რომელთა აქტივაცია განსაზღვრული გენების ექსპრესიას იწვევს, გარდა ამისა, პროტეინკინაზა **ERK** წარმოადგენს რა ცილა **p90rsk** ფოსფორილებას (**c-Fos** ონკოცილისა და **CREB** ტრანსკრიფციის ფაქტორის საშუალებით) ზოგიერთი უჯრედული გენების ექსპრესიას იწვევს.



სურ. 8.10. პროლიფერაციის შიდაუჯრედული სიგნალების გადაცემის გზის პირველი ეტაპი [11]

მეორე მხრივ პროტეინკინაზა **C** იწვევს ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის ფოსფორილებას, რითაც ამცირებს მის თიროზინკინაზურ აქტივობას და ზრდის ფაქტორისადმი თვისობას, რითაც ზღუდავს აღმოცენებულ სიგნალს.

პროლიფერაციის სასიგნალო გზის შემდგომ რგოლს ციკლინ **D1**-ის გენის ტრანსკრიფცია, ციკლინ **D1**-ის და ციკლინდამოკიდებული კინაზა 4-ის კომპლექსის ჩამოყალიბება და აქტივაცია (რაც განსაზღვრული ამინომჟავური ნაწილების ფოსფორილების გზით ხორციელდება) წარმოადგენს (ხურ.8.11). აღნიშნული კომპლექსი იწვევს რა რეტინობლასტომის **Rb** ცილის ფოსფორილებას, კომპლექსიდან (**Rb** + **E2F**) ანთავისუფლებს ტრანსკრიფციის ფაქტორს **E2F**-ს, რომელიც შესაბამისად იწვევს ციკლინ **E** გენის და ზოგიერთი სხვა უჯრედული გენების (α -ფნმ პოლიმერაზის, თიმიდინკინაზის, **c-myc** ონკოგენის) ექსპრესიას ცნობილია, რომ ტრანსკრიფციის ფაქტორის გენი შეიცავს ცილა **E2F**-ის დაკავშირების საიტებს, რაც საკუთარ ექსპრესიას განაპირობებს. შემდგომ ეტაპზე ციკლინ **E** ციკლინდამოკიდებულ კინაზასთან (**Cdk2**) ერთად (რომლის გენის ექსპრესია ასევე აქტივირდება **E2F** ფაქტორით) წარმოქმნის კომპლექსს, რომელიც თავის მხრივ უკავშირდება **E2F** ფაქტორისა და ცილა **p107**-ის წარმოქმნილ კომპლექსს. ყოველივე ეს კი თავის მხრივ აინიცირებს ციკლინ **A** გენის ტრანსკრიფციას. გარდა ზემოთ აღნიშნულისა, ციკლინ **E-Cdk2** კომპლექსი უერთდება ციკლინ **D**-ს, წარმოქმნის კიდევ ერთ კომპლექსს, რომელსაც **Rb** ცილის მიმართ პროტეინკინაზური აქტივობა გააჩნია. შედეგად **Rb** ცილა ფოსფორილდება და ანქარებს ციკლინების **A**-ს და **E**-ს სინთესს. წარმოქმნილი ციკლინ **A** ერთდება **Cdk2**-თან კომპლექსში, იწვევს სამიზნე ცილების ფოსფორილებას და აინიცირებს უჯრედული დნმ-ის რეპლიკაციას ანუ უჯრედული ციკლის **S** ფაზაში გადასვლას. აღნიშნულ პროცესს მიტოზი მოსდევს, რაც ციკლინ **B-Cdk2** კომპლექსის (**MPF**) საშუალებით წარიმართება. **MPF**-ის აქტივაცია ასევე აფოსფორილებს ღამინებს, პისტონ **H1**-ს, იწვევს ბირთვის გარსის დაშლას და ქრომატინის კონდენსაციას, აკონტროლებს მიტოზის თითისტარის ჩამოყალიბებას და უჯრედული ორგანოების ფრაგმენტაციას. დასრულებულია რა ყველა ქრომოსომის კინეტოქოროთან მიტოზური თითისტარის მიკროტუბულების მიერთება, ადგილი აქვს ცილა **Mad 2**-ის ზემოქმედების შეწყვეტას და შესაბამისად **APC** (anaphase promoting complex) ფაქტორის დამაბრკოლებელი მოქმედების შეწყვეტას, შედეგად, გააქტივებული **APC** იწვევს ციკლინ **B**-ს და სეკურინის (ცილა **Pds-1**) ინაქტივაციას. წარმოქმნილი კომპლექსიდან თავისუფლდება კასპაზას მაგვარი პროტეაზა (საფართოა), რომელიც



სურ. 8.11 პროლიფერაციის შიდაუჯრედული სიგნალების გადაცემის გზის მეორე ეტაპი [11]

შლის რა კოგენის კომპლექსებს, იწვევს კინეტიკორების ერთმანეთისაგან დაშორებას და შეიდეგული ქრომოსომების დაცილებას. ადგილი აქვს უჯრედის გაყოფას (სურ.8.12).

ამგვარად, ზრდის ფაქტორის ურთიერთქმედება რეცეპტორთან რთავს მოვლენათა ციკლს, რომელსაც საბოლოოდ მიუყვართ მოცემული უჯრედის პროლიფერაციამდე.

ცნობილია, რომ უჯრედების პროლიფერაციის გამოწვევა შეუძლიათ არასანქცირებულ სიგნალებს ორ შემთხვევაში: ერთ შემთხვევაში არასანქცირებული სიგნალი აღმოცენდება სასიგნალო კასკადის საწყის ეტაპზე ზრდის ფაქტორის რეცეპტორთან დაკავშირებული პროტეინკინაზიდან, ანუ იმ ეტაპზე, როცა აღნიშნული კასკადი ჯერ კიდევ არ არის დაყოფილი ცალკეულ (პროლიფერაციულ, ანტიაპოპტოზურ და სხვა) სასიგნალო გზებად. აღნიშნულ შემთხვევაში სიგნალი თავისთავად გენერირდება ან პროტეინკინაზიდან ან ზრდის ფაქტორის რეცეპტორიდან. მეორე მხრივ, უჯრედი განაგრძობს პროლიფერაციას, თუ არასანქცირებული სიგნალი აღმოცენდება ზრდის ფაქტორთან პროტეინკინაზის დაკავშირების შემდგომ (აპოპტოზის აცილების გზით). აღნიშნულ შემთხვევაში წარმოშობილი ცალკეული არასანქცირებული სიგნალები ურთიერთკომპლემენტარულებია. ისინი ადლიერებენ ერთმანეთს იქ, სადაც მათი სინერგისმი აუცილებელია უჯრედული რეაქციის გამოსაწვევად და თრგუნავენ მაშინ, როდესაც რომელიმე მათგანს ცალ-ცალკე შეუძლია არასასურველი უჯრედული პასუხის გამოწვევა.

არასანქცირებული სიგნალის აღმოცენების მეორე შესაძლო გზას წარმოადგენს ონკოგენის პიპერექსპრესია (რომელიც ონკოგენის ცისტრონისა და რომელიმე გენის მალაქტიური პრომოტორის რეკომბინაციის შედეგად ხორციელდება ტრანსლოკაციის ან ტრანსპოზიციის გზით). რაც იწვევს არასანქცირებული სიგნალის პროფიციურებას მაშინაც კი, თუ თავად რეკომბინირებულ ცისტრონს არ განუცდია არანაირი ცვლილებები. ანუ ონკოცილის მოლეკულას (ისევე როგორც სხვა ნებისმიერ ცილოვან მოლეკულას) გარკვეული დროის განმავლობაში შესწევს უნარი მიიღოს სიგნალის გადაცემის მომენტისათვის დამახასიათებელი კონფორმაცია. აქედან გამომდინარე, ონკოგენის პიპერექსპრესიის შემთხვევაში უჯრედში აღმოჩნდება შეცვლილი კონფორმაციის მქონე ონკოციდათა ისეთი რაოდენობა, რომელიც ნორმაში სიგნალის გადაცემას განაპირობებს ანუ ადგილი ექნება არასანქცირებული სიგნალის წარმოქმნას. აქვე უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ ონკოგენების პიპერექსპრესია შესაძლებელია ასევე გამოწვეული იყოს ონკოგენების ასლების ზრდით (რაც შესაძლებელია გამო-

წვეული იქოს ამპლიფიკაციით ან მაგნიფიკაციით) და რეგულატორული უბნების მუტაციით, რაც ტრანსკრიფციის ინტენსიფიკაციას განაპირობებს. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ არასანქცირებელი სიგნალებით განპირობებული უჯრედული პროლიფერაციის პირობებში საწყის ეტაპზე უნდა წარმართოს უჯრედული კომპონენტების ინაქტივაცია (რომლებიც ზღუდავენ პროლიფერაციულ სიგნალს ანუ წარმოადგენენ პროაპოპტოზურ კომპონენტებს) ან ანტიაპოპტოზური ფაქტორების აქტივაცია.

რაც შეეხება პრო- და ანტიაპოპტოზური სიგნალების გადაცემის შიდა-უჯრედულ გზებს, აღნიშნული სიგნალების გადაცემის ერთ-ერთ შესაძლო მექანიზმს წარმოადგენს ზრდის ფაქტორის რეცეპტორთან დაკავშირებული პროტეინკინაზას აუტოფოსფორილება, რაც ფოსფოინოზიტიდ-3-კინაზის გააქტივებასა და სიგნალის გადაცემას იწვევს (სურ. 8.13). ფოსფოინოზიტიდ-3-კინაზა აფოსფორილებს რა ინოზიტოლის შემცველ მემბრანულ ლიპიდებს, შედეგად წარმოქმნის ფოსფატიდილინოზიტოლ – 3,4,5 ტრიფოსფატს და ფოსფატიდილინოზიტოლ – 3,4 – დიფოსფატს. ორივე ლიპიდს გააჩნია უნარი დაუკავშირდეს პროტეინკინაზა B-ს PI დომენს (ეს უკანასკნელი წარმოადგენს c-akt ონკოგენის ცილას). გარდა ამისა, ორივე ლიპიდი ააქტივებს ფოსფოინოზიტიდილ დამოკიდებულ კინაზას, რომელიც იწვევს რა პროტეინკინაზა B-ს შიდა-უჯრედულ ტრეკინგის 308-ს ნაშთის ფოსფორილებას, ააქტივებს პროტეინკინაზა B-ს და იწვევს უჯრედულ პროაპოპტოზური ცილა Bad-ის ფოსფორილებას, რის შედეგადაც უკავშირდება 14-3-3 ცილას და გამოინთავისუფლებს კომპლექსში მყოფ მძლავრ ანტიაპოპტოზურ აგენტებს — Bcl-XL-სა და Bcl-2 ცნობილია, რომ აღნიშნული ანტიაპოპტოზური აგენტები, ერთი მხრივ, ხელს უშლიან მიტოქონდრიიდან აპოპტოზის მაინდუცირებელი ფაქტორის AIF-ის და ციტოქრომ C-ის გამოხვედას, მეორეს მხრივ, კი პროტეინკინაზა B აფოსფორილებს და ააქტივებს ფაქტორ IKK-α-ს, რომელიც განაპირობებს IκB ცილასთან წარმოქმნილი კომპლექსიდან ანტიაპოპტოზური ტრანსკრიფციის ფაქტორის NF-κB-ს გამოთავისუფლებას. გარდა ზემოთ აღნიშნულისა, პროტეინკინაზა B წარმოადგენს რა კასპაზა 9-ის ფოსფორილირებას (სერინი-196 მდგომარეობაში), თრგუნავს კასპაზა 3-ის აპოპტოზმაინდუცირებელ აქტივაციას. ამგვარად, პროტეინკინაზა B-ს და ფოსფოინოზიტიდ-3-კინაზის აქტივობის დათრგუნვა მოხვედრულ მდგომარეობაში მყოფ უჯრედებშიც კი იწვევს აპოპტოზს, ხოლო აქტივაცია განაპირობებს აპოპტოზის დათრგუნვას (უჯრედის გადარჩენას).

პრო- და ანტიაპოპტოზური სიგნალების გადაცემის კიდევ ერთ შესაძლო მექანიზმს წარმოადგენს Jun-კინაზური გზა, რომელიც იწვევს ზრდის ფაქტორის რეცეპტორით (სურ.8.14).

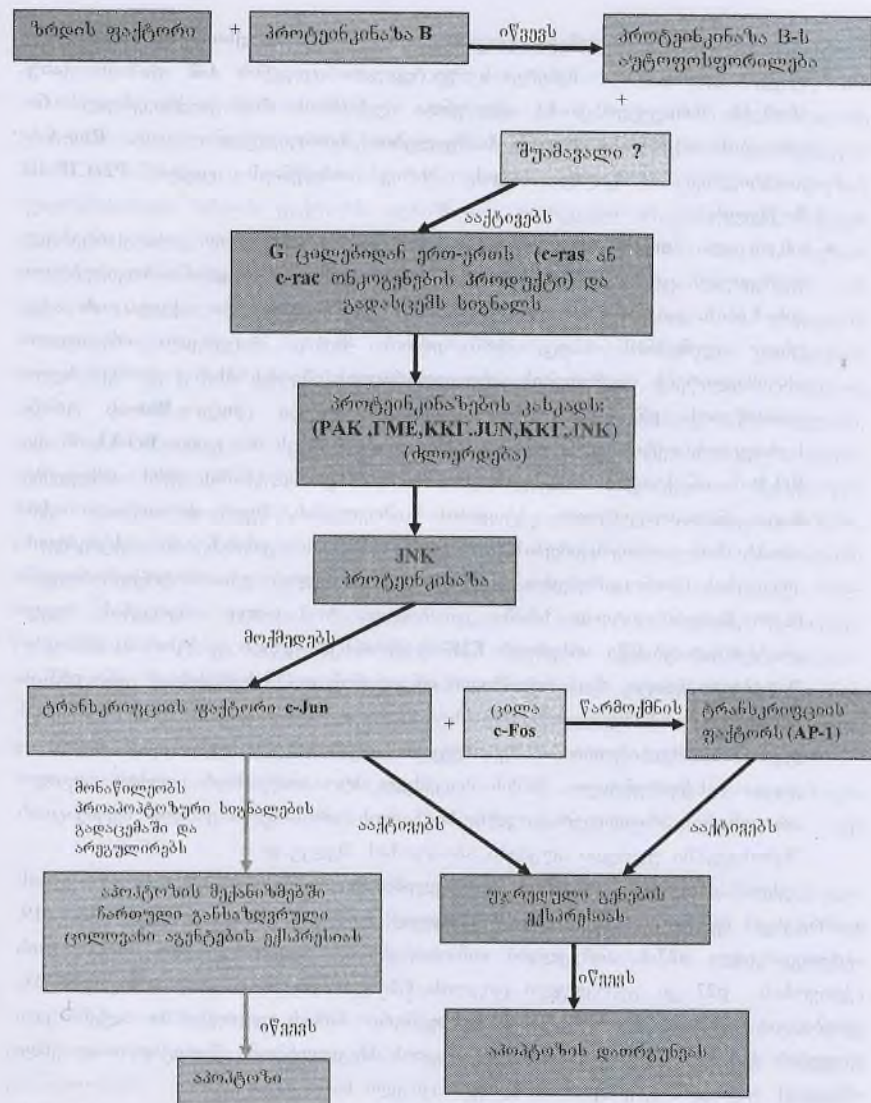
საწყის ეტაპზე ადგილი აქვს ზრდის ფაქტორთან დაკავშირებული პროტეინკინაზას აუტოფოსფორილბას, შედეგად, შუამავალი (რომელიც ჯერ კიდევ არ არის იდენტიფიცირებული) ამოიცნობს რა აუტოფოსფორილბულ ამინომჟავათა ნაშთებს, ააქტიუებს **G** ცილებიდან ერთ-ერთს (დასაშვებია **c-rac** ან **c-ras** ონკოგენების პროდუქტები). **G** ცილიდან სიგნალი გადაეცემა პროტეინკინაზების კასკადს (**PAK, FME, KKT, JUN, KKT, JNK**), რომელიც თანდათან ძლიერდება. ცნობილია, რომ აღნიშნული კასკადიდან პროტეინკინაზა **JNK** (ესაა სტრუქტურულად პროტეინკინაზა **SAPK**) სამიზნეს წარმოადგენს ტრანსკრიფციის ფაქტორი **c-Jun**, რომელიც ურთიერთქმედებს ცილა **c-Fos**-თან და წარმოქმნის კიდევ ერთ ტრანსკრიფციის ფაქტორს **AP-1**-ს. ორივე ტრანსკრიფციის ფაქტორი (**c-Jun** და **AP-1**) ააქტიუებს რა ზოგიერთი უჯრედული გენის ექსპრესიას, განაპირობებს უჯრედის სიცოცხლისუნარიანობას. ცნობილია, რომ **c-Jun** მონაწილეობს პროაპოპტოზური სიგნალის გადაცემაში, არეგულირებს რა აპოპტოზის მექანიზმებში ჩართული განსაზღვრული ცილოვანი აგენტების ექსპრესიას (ზოგიერთ შემთხვევაში კი იწვევს უჯრედის სიკვდილს).

ამგვარად, ზრდის ფაქტორის დაკავშირება უჯრედულ რეცეპტორთან (პროტეინკინაზა **B**) იწვევს მოლეკულური სიგნალის გადაცემის ინიცირებას (რითაც უზრუნველყოფს აპოპტოზის თავიდან აცილებას და შესაბამისად უჯრედის გადარჩენას), რომელიც ხორციელდება **B** პროტეინკინაზით და ნაწილობრივ **Jun**-კინაზური გზით.

ამგვარად, ზრდის ფაქტორს შეუძლია გამოიწვიოს სამიზნე უჯრედების განსხვავებული, მაგრამ სრულიად კანონზომიერი, ურთიერთდაკავშირებული რეაქციები და შიდაუჯრედული სიგნალების გადაცემის გზები და შესაბამისად პროლიფერაციული, პრო- და ანტი-აპოპტოზური პროცესები.

ცნობილია, რომ აღნიშნულ გზებს გააჩნიათ არა მარტო ხაერთო საწყისი წერტილი, არამედ ისინი ურთიერთდაკავშირში არიან შემადგენელი რგოლების განსაზღვრულ ეტაპებზე, კერძოდ:

- პროტეინკინაზა **ERK**, რომელიც წარმოადგენს ბოლო რგოლს **MAP** პროტეინკინაზას კასკადში, პასუხისმგებელია პროლიფერაციის სიგნალის შემდგომ გადაცემაზე. ასევე ააქტიუებს უჯრედულ ფაქტორს ცილა **P21CIP**, რომელსაც საწინააღმდეგო მოქმედების უნარი გააჩნია, ანუ თრგუნავს ციკლინ-დამოკიდებული კინაზას აქტივობას ციკლინ **D-Cdk4** და ციკლინ **E-Cdk2** კომპლექსებში. შედეგად ადგილი აქვს უჯრედული ციკლის **S** ფაზაში გადასვლის ბლოკირებას.



სურ. 8.14. პრო- და ანტიაპოპტოზური სიგნალების გადაცემის ზოგადი სქემა (Jun-კინაზური გზა) [11]

- ცილა **P21CIP** თრგუნავს ციკლინ **B-Cdk2** კომპლექსის აქტივობას და იწვევს უჯრედების შეჩერებას უჯრედული ციკლის **G2** ფაზაში (ანუ აჩერებს პროლიფერაციას). აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ გააქტივებული **G**-ციკლების – **Ras** და **Rac**-ის საშუალებით ხორციელდება ცილა **Rho-A**-ს გააქტივება, რომელიც თავის მხრივ თრგუნავს ცილა **P21CIP**-ის მოქმედებას.
- ონკოცილა **myc** ასევე აბრკოლებს ცილა **P21CIP**-ით ინდუცირებულ უჯრედულ ციკლს **G1** ფაზაში, ხელს უწყობს ციკლინდამოკიდებული კინაზების, ციკლინების **A**-სა და **E**-ს ექსპრესიასა და აქტივაციას. აქვე უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ ერთის მხრივ მოცემული ონკოცილა ასტიმულირებს უჯრედების პროლიფერაციას, მეორე მხრივ კი შესაძლოა გამოიწვიოს **p53** საშუალებით პროაპოპტოზური ცილა **Bax**-ის ტრანსკრიფციის აქტივაცია. ეს უკანასკნელი კი იწვევს რა ცილა **Bcl-XL**-ის და **Bcl-2**-ის ინაქტივაციას (შედის რა მათთან კომპლექსში), ეწინააღმდეგება მათი ანტიაპოპტოზური აქტივობის გამოვლენას, შედეგად ადგილი აქვს აპოპტოზის პროვოცირებას, რამეთუ იხსნება კასპაზების აქტივაციის პროცესის მაინიცირებელი აგენტების გადასვლის გზა მიტოქონდრიული მატრიქსიდან ციტოპლაზმაში. ცნობილია, რომ **c-myc** ონკოგენის რეგულატორულ უბანში არსებობს **E2F**-ის (ტრანსკრიფციის ფაქტორის) დამაკავშირებელი საიტი, რაც მოცემული ონკოგენის და შესაბამისად გენი **p53**-ის ექსპრესიის სტიმულაციას იწვევს და რომელიც გამოდის როგორც აპოპტოზის სტიმულატორი. იმ შემთხვევაში, თუ **MAP** კინაზური კასკადის აქტივაცია სანქცირებულია, მაშინ მოცემულ პროაპოპტოზურ ეფექტს ადგილი არ ექნება პროლიფერაციული სიგნალის არასანქცირებული აქტივაციის შემთხვევაში უჯრედი იღუპება აპოპტოზის შედეგად.

უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ ციკლინდამოკიდებული კინაზის აქტივობის დათრგუნვა შეუძლია ასევე სხვა უჯრედულ ცილებსაც – **p15**, **p16**, **p18**, **p19**, აგრეთვე ცილა **p27**-ს. პირველები აინჰიბირებენ ციკლინ **D-Cdk4** კომპლექსის აქტივობას. **p27** კი უჯრედული ციკლის **G1** ფაზაში შეჩერებას პროვოცირებს. ცნობილია ისიც, რომ ზოგიერთი სიმსივნური ხაზის უჯრედებში აღნიშნული ცილების გენები ინაქტივირებულია მუტაციის ან დელეციის შედეგად, რაც უნდა იწვევდეს უჯრედის გაყოფას პროლიფერაციული ხასივნადო ვითით.

აღსანიშნავია ისიც, რომ ნორმაში ზრდის ფაქტორის არარსებობის შემთხვევაში, მოცემული უჯრედის შემდგომი დიფერენცირება შეუძლებელი ხდება და უჯრედი ექვემდებარება აპოპტოზს. შედეგად ადგილი აქვს პროაპოპტოზური ფაქტორების ფონური აქტივობის მატებას ან ადგილი არ ექნება ანტიაპოპტოზური

აგენტების **Bcl-XL** და **Bcl-2**-ის გამოთავისუფლებას და მათ გააქტივებას პროტეინკინაზა **B-ს** საშუალებით. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ზრდის ფაქტორის არარსებობა ყოველთვის არ იწვევს აპოპტოზს. იმ შემთხვევაში, თუ რომელიმე უჯრედში ადგილი აქვს არასანქცირებელი სიგნალის წარმოქმნას და შემდგომ მის პერმანენტულად არსებობას, უჯრედი აღარ საჭიროებს აპოპტოზის შეჩერებისათვის ზრდის ფაქტორს აღნიშნული უჯრედები პრაქტიკულად აღწევენ უკვდავებას. იგივე ეფექტი მიიღწევა მაშინაც, როცა უჯრედში ამა თუ იმ მიზეზით დათრგუნულია აპოპტოზის მექანიზმი, აღნიშნულ შემთხვევაში უჯრედი არ გადადის სპეციალიზაციის შემდგომ ეტაპზე და შესაბამისად არ განიცდის პროლიფერაციას. თუმცა პირველ და მეორე შემთხვევაშიც მოცემული უჯრედების დიფერენცირების გაგრძელებისათვის აუცილებელია ზრდის ფაქტორი, რომელიც „გენტა კლასტრების“ აქტივაციას განაპირობებს. წინააღმდეგ შემთხვევაში, აღნიშნული უჯრედების დიფერენცირების გაგრძელება შეუძლებელი ხდება. უჯრედები, რომლებსაც გააჩნიათ არასანქცირებელი სიგნალებით შეცვლილი ზრდის ფაქტორის რეცეპტორები ან მათთან დაკავშირებული პროტეინკინაზები, დიფერენცირების შეჩერებისა და აპოპტოზის თავიდან აცილების პირობებში იწვევენ მუდმივ პროლიფერაციას, ე.ი. წარმოქმნიან არადიფერენცირებულ, მუდმივად გაყოფად, უკვდავი უჯრედების კლონს, ანუ სიმსივნეს. სიმსივნეს წარმოქმნიან ის უჯრედებიც, რომლებშიც ადგილი აქვს არასანქცირებელი სიგნალების წარმოქმნას **G**-ცილების ეტაპზე, რომლებიც კოოპერირებას ახდენენ ასევე თავისთავად წარმოქმნილ ანტი-აპოპტოზურ სიგნალებთან. დიფერენცირებადი უჯრედებისათვის აუცილებელი ზრდის ფაქტორების არმყოფობა განაპირობებს:

- უჯრედის ანომალური ლოკალიზაცია (ანუ უჯრედების ლოკალიზაცია წარიმართება ორგანიზმის იმ ზონებში, რომელსაც ადგილი არ აქვს ნორმაში).
- ზრდის ფაქტორის სხვადასხვა კონცენტრაცია ორი განსხვავებული ქსოვილის ან ერთი და იმავე ქსოვილის სახესხვაობათა გამყოფ ზედაპირზე.
- უჯრედების მიკროარსი ცვლილება, მათ შორის ნებისმიერი დისტროფიული ან ციროზული პროცესების შედეგად.

ამგვარად, სიმსივნის ფორმირების ერთ-ერთ მიზეზს უჯრედებში ზრდის ფაქტორების არარსებობა წარმოადგენს, რაც უჯრედების დიფერენცირების რღვევას განაპირობებს.

ბაზოფილური ლიმფოციტები

- 8.1. Сейд И.Ф., Князев П. Г. Молекулярная онкология./Л. :Медицина. 1986._352с.
- 8.2. Davis R.J. Transcriptional regulation by MAP kinases // Mol. Reprod. Dev. 1995.Vol.42. p. 459 – 467.
- 8.3. Johnson D.G., Schneider-Broussard R. Role of E2F in cell cycle control and cancer // Front. Biosci.1998.Vol.3. P.D447-D458.
- 8.4. King, K.L., Cidlowski J.A. Cell cycle regulation and apoptosis // Annu. Rev. Physiol. 1998.Vol. 60. P. 601-617.
- 8.5. Lania L., Majello B., Napolitano G. Transcriptional control by cell-cycle regulators: a review // J. Cell Physiol. 1999.Vol.179. P. 134-141.
- 8.6. Timothy M Cox, John Sincleir. „Molecular Biology in Medicine” Blackvell Science, b, 2000.
- 8.7. Futreal P.A. et. al. Cancer and genomics // Nature. 2001. Vol. 409. P.850-852.
- 8.8. Yang H.Y. et al. p27 Kip1 inhibits HER2/neu-mediated cell growth and tumorigenesis// Onkogene. 2001. Vol.20. P. 3695-3702.
- 8.9. Джеральд М. и др. «Молекулярная биология клетки» М. Изд. Бином. 2003.
- 8.10. Н.И. Мушкамбаров, С.Л. Кузнецов «молекулярная биология». Мед инф. аг. М. 2003г.
- 8.11. Галицкий В.А. Канцерогенез и Механизмы Внутриклеточной Передачи Сигналов. Вопросы Онкологии. 2003. Т. 49. №3. с. 276-294.
- 8.12. Alberts, A. Jahnson et al. „Molecular Biology of Cell” 2003.

ბაზოფილური ილუსტრაციების ლიტერატურა

- 8.1. Алберте Б., Брей Д., и др.Молекулярная биология клетки// т.2, изд.Мир, 1986
- 8.2.. http://webanatomy.net/anatomy/histology_printer.htm
- 8.3. http://www.vivo.colostate.edu/hbooks/cmb/cells/pmemb/junctions_a.html
- 8.4. http://anatomy.iupui.edu/courses/histo_D502/D502R04/lecture.f04/cell.f04/cellf04.html
- 8.5. <http://www.palacos.com/Invertebrates/Lists/MetGlossary.D.html>
- 8.6. http://classes.kumc.edu/som/anat831/graphics/macgregor/hemidesmosome_diagram_kiers.jpg
- 8.7. http://www.mdrnainc.com/img/img_junction_structure.jpg
- 8.8. http://home.earthlink.net/~dayvdanls/cell_membranes.htm
- 8.9. <http://neurophilosophy.files.wordpress.com/2006/05/fig6.jpg>
- 8.10. <http://universe-review.ca>
- 8.11. Davis R. J. Transcriptional regulation by MAP kinases // Mol. Rep. Dev.1995,42 p.459– 467.

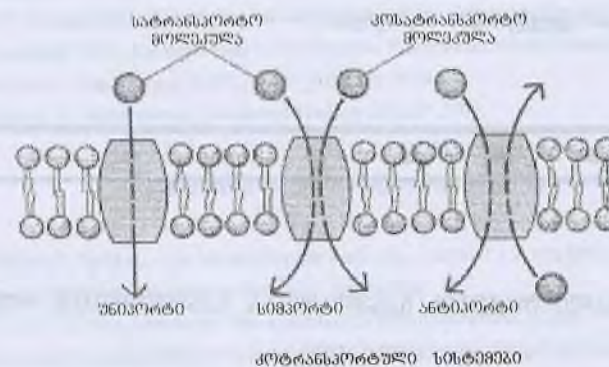
ცოცხალი უჯრედის განვლადობა და ელექტრული თვისებები

- ცოცხალი უჯრედის განვლადობა. განვლადობის რღვევა
- პასიური ტრანსპორტი: დიფუზია
- მოლეკულებისა და იონების პასიური გადატანის სახესხვაობა
- პასიური ტრანსპორტი: ოსმოსი
- პასიური ტრანსპორტი: ფილტრაცია
- აქტიური ტრანსპორტი
- უჯრედის ელექტრული თვისებები

ცოცხალი უჯრედის განვლადობა. განვლადობის რღვევა

უჯრედი არის რაღაც თერმოდინამიკური სისტემა, მუდმივად ახორციელებს გარემო არესთან ნივთიერების ცვლას. აღნიშნული ცვლა დასაშვებია უჯრედის მემბრანის უნარით, გაატაროს სხვადასხვა ნივთიერება. უჯრედის ამ უნარს უჯრედის განვლადობას ანუ ნივთიერების ტრანსმემბრანულ ტრანსპორტს უწოდებენ. განვლადობასთანაა დაკავშირებული უჯრედის სიცოცხლისუნარიანობა: კერძოდ, მეტაბოლიტური და ბიოენერგეტიკული პროცესები, ნივთიერებათა გადანაწილება უჯრედსა და ქსოვილურ სითხეს შორის, ბიოპოტენციალის, ნერვული იმპულსის გენერირება.

ცნობილია, რომ მემბრანის ლიპიდური ბიშრის შიდა ნაწილი პილ-როფობულია, შესაბამისად მემბრანა წარმოადგენს ბარიერს უმეტესი პოლარული მოლეკულებისათვის, თუმცა უჯრედში მოქმედებს სპეციალური მექანიზმი წყალში ხსნადი ნივთიერებების გადატანისათვის. ცნობილია, რომ მცირე ზომის წყალში ხსნადი მოლეკულების გადატანა ხორციელდება სპეციალური სატრანსპორტო ცილების (ტრანსმემბრანული ცილები) საშუალებით (არხები ანუ ფორები, ტუმბოები და სხვა გადამტანი საშუალება). თითოეული სატრანსპორტო ტრანს-მემბრანული ცილა განაპირობებს განსაზღვრული მოლეკულების ან მსგავსი მოლეკულების ჯგუფის გადატანას. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ სატრანსპორტო ცილების მიერ გახსნილი ნივთიერების გადატანას მემბრანის ერთი მხრიდან მეორეზე უნიპორტი ეწოდება (სურ.9.1). ცილები, რომლებიც ფუნქციონირებენ როგორც კოტრანსპორტული სისტემები, ერთი გახსნილი ნივთიერების გადატანას ახორციელებენ მეორე ნივთიერების ერთდროული ან თანმიმდევრული გადატანის ხარჯზე ერთი მიმართულებით (სიმპორტი) ან საწინააღმდეგო მიმართულებით (ანტიპორტი) (სურ.9.1).

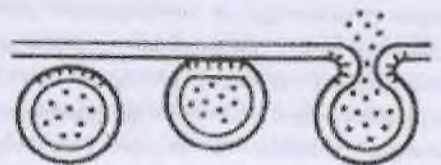


სურ. 9.1 ნივთიერების გადატანის სახეობები [1]

გარდა ამისა, უჯრედში არსებობს ასევე მაკრომოლეკულების (ცილების) და მსხვილი მაღალმოლეკულური ნაერთების გადატანის მექანიზმიც. მაკრომო-ლეკულების გადატანის პროცესს უჯრედში ენდოციტოზს (სურ.9.2.ა), ხოლო ნივთიერების გადატანას უჯრედიდან გარეთ ეგზოციტოზს უწოდებენ (სურ.9.2.ბ).



ა



ბ

სურ. 9.2. მემბრანაში ნივთიერების გადატანის ფორმები [2]

ა - ენდოციტოზი; ბ - ეგზოციტოზი

ენდოციტოზის დროს გარკვეული ნივთიერებები ადსორბირდებიან პლაზმური მემბრანის ზედაპირზე (მემბრანულ ცილებთან ურთიერთქმედების ხარჯზე) ნივთიერების ადსორბციის ადგილას მემბრანა იზნიკება ციტოპლაზმაში, რაც შემდგომ უფრო ღრმავდება, სანამ არ გარდაიქმნება მემბრანულ ბუშტულად ე.წ. ვაკუოლად გადასატანი ნივთიერების შიგთავსით. შემდგომ ეტაპზე ვაკუოლი სცილდება პლაზმურ მემბრანას და შიგთავსი გადაისროლება უჯრედში (სურ.9.2.ა) ამგვარად, ენდოციტოზი ესაა მაღალმოლეკულური ნაერთების გადატანის პროცესი გარემო არედან უჯრედში. არჩევენ ენდოციტოზის ორ სახეობას – ფაგოციტოზს და პინოციტოზს.

ფაგოციტოზი – ესაა ერთუჯრედიანი ორგანიზმებით ან ფაგოციტებით მიკროორგანიზმების, დაშლილი უჯრედების და ორგანიზმისათვის უცხო ნაწილაკების აქტიური შთანთქმისა და გადაშლავების პროცესი.

პინოციტოზი – ესაა თხევადი მასალის შთანთქმა (ხსნარი, კოლოიდური ხსნარი, სუსპენზია). ხშირად ამ დროს ადგილი აქვს მიკროპინოციტოზს – ძალიან პატარა ვაკუოლების (ვეზიკულების) წარმოქმნას.

ეგზოციტოზი – ესაა ენდოციტოზის საწინააღმდეგო პროცესი, რომლის დროსაც ადგილი აქვს ნივთიერების გადატანას უჯრედიდან გარეთ (სურ.9.2.ბ). გადასატანი ნივთიერება მოექცევა რა მემბრანით შემოსაზღვრულ ვაკუოლში,

უახლოვდება პლაზმურ მემბრანას. შედეგად ვაკუოლის მემბრანა და პლაზმური მემბრანა შეერწყმება ერთმანეთს და შიგთავსი გადაისროლება გარე არეში. აღნიშნული გზით გადაიტანება პორმონები, პოლისაქარიდები, ცილები, ცხიმის წვეთები და უჯრედში არსებული სხვა პროდუქტები.

ნივთიერების გადატანა უჯრედში და პირიქით უჯრედიდან გარეში არეში ძირითადად ტრანსპორტის ორი მექანიზმით ხორციელდება: ესენია: პასიური ტრანსპორტი და აქტიური ტრანსპორტი.

ნივთიერების პასიური ტრანსპორტი არ ხორციელდება ენერგიის ხარჯზე და მიმდინარეობს კონცენტრაციული გრადიენტის მიმართულებით: მაღალი კონცენტრაციული გრადიენტიდან დაბალისაკენ (ცოცხალი ორგანიზმისათვის დამახასიათებელია კონცენტრაციული, ოსმოსური, ელექტრონული გრადიენტები).

პასიური ტრანსპორტის სახეობებია: მარტივი დიფუზია, გაადვილებული დიფუზია, მიმოცვლითი დიფუზია, ერთობლივი ტრანსპორტი, ოსმოსი, ფილტრაცია, იონების შერჩევითი ტრანსპორტი.

• **მარტივი დიფუზია** – მოიცავს ცხიმში ხსნადი ნივთიერებების დიფუზიას მემბრანის ლიპიდურ ნაწილში, ახევე პიდროფილური ნივთიერებების გადატანას ფორების საშუალებით. აღნიშნულ შემთხვევაში ნივთიერებების გადატანა ხორციელდება მაღალი კონცენტრაციული გრადიენტიდან დაბალი კონცენტრაციისაკენ, ანუ კონცენტრაციული გრადიენტის მიმართულებით;

• **გაადვილებული დიფუზია** – ხორციელდება სპეციალური მოლეკულა-გადამტანების საშუალებით (ტრანსლოკაზები, პერმეაზები), რომლის დროსაც ადგილი აქვს არა საკუთრივ ნივთიერების დიფუზიას, არამედ მათი კომპლექსის სახით გადატანას. ადგილი აქვს აგრეთვე ცილა-გადამტანის კომფორმაციის ცვლილებას, შედეგად მემბრანაში იხსნება პიდროფილური არხი, რომელშიც გადის გადასატანი ნივთიერება;

• **მიმოცვლითი დიფუზია** – უზრუნველყოფს ნივთიერების სწრაფ გაცვლით პროცესს;

• **ერთობლივი ტრანსპორტი** – ერთი გადამტანი ახორციელებს ორი ნივთიერების გადატანას (ანტიპორტი ან სიმპორტი);

• **ოსმოსი** – წყლის მოლეკულების დიფუზია, რომელიც ნახევრადგამტარ მემბრანაში დაბალი კონცენტრაციის ხსნარიდან მაღალი კონცენტრაციის ხსნარისაკენ არის მიმართული (განპირობებულია ოსმოსური წნევით);

• **ფილტრაცია** – (განპირობებულია პიდროსტატიკური წნევით);

• **იონების შერჩევითი ტრანსპორტი** – იონური არხების გავლით ელექტროქიმიური გრადიენტის მიმართულებით.

ცნობილია, რომ უჯრედზე სხედასხვა პათოგენური ფაქტორების მოქმედება განაპირობებს პლაზმური მემბრანის განვლადობის რღვევას. განვლადობის რღვევის შედეგია სხედასხვა ულტრასტრუქტურული ცვლილებები, როგორცაა ვეზიკულების (ვაკუოლების) რაოდენობის (გაძლიერებული ენდოციტოზით) და პლაზმოლემის ზედაპირის ზრდა (მიკროპინოციტოზური ვეზიკულების მემბრანის ხარჯზე, რაც უჯრედის უცვარი გაჯირჯვების შედეგია), ციტოპლაზმური გამო-ნაზარდების წარმოქმნა და პლაზმოლემის ინვაგინაცია (რაც ციტოპლაზმური მემბრანის აქტივობაზე მიუთითებს).

განვლადობის რღვევა იწვევს მიკროკლაზმაციტოზს და კლაზმატოზს (ციტოპლაზმის ნაწილის ჩამოცილება), განვლადობის რღვევა ვლინდება როგორც მიუღიწის მსგავსი სტრუქტურების წარმოქმნაში, რაც დაკავშირებულია მემბრანული ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ზრდასთან და ზეჟანგური ჟანგვის პროდუქტების დაგროვებასთან (აღნიშნულ ფონზე ადგილი აქვს ფოსფოლიპიდების გამონთავისუფლებას – მემბრანის დეზაგრეგაციას და რეაგრეგაციას), ასევე პლაზმოლემის შეხტელებასთან, რაც შესაძლებელია გამოწვეული იყოს ერთი მხრივ უჯრედგარე არეში Ca^{2+} იონების შემცირებით (რომლის დროსაც იცვლება Na^{+} და K^{+} იონებისადმი მემბრანის განვლადობა და უჯრედში გროვდება სითხე), მეორე მხრივ კი ფოსფოლიპიდების ზემოქმედების შედეგად მემბრანიდან ფოსფოლიპიდების გამოთრეცხვით.

განვლადობის (დიფუზიის) რღვევასთანაა ასევე დაკავშირებული მსხვილი მიკროფორების წარმოქმნაც ციტოპლაზმურ მემბრანაში. იმ შემთხვევაში, როცა უჯრედი ნორმალურად ფუნქციონირებს ანუ ნორმალურად წარიმართება დიფუზია (K^{+} , Na^{+} და Cl^{-}), მიკროფორების სიდიდე $\sim 0,4-0,6$ ნმ-მდეა, ხოლო დიფუზიის რღვევის შემთხვევაში მიკროფორების სიდიდე იზრდება და აღწევს ~ 9 ნმ-ს. მსხვილი მიკროფორების გაჩენა იწვევს უჯრედის იზოტოსმოსურ გაჯირჯებას, გარსის გაჭიმვას, შემდგომ კი უჯრედის განადგენას.

პასიური ტრანსპორტი: მარტივი დიფუზია

მარტივი დიფუზია, ესაა ცალკეული მოლეკულებისა და იონების მოუწეს-რიგებელი და სპონტანური მოძრაობის პროცესი (სურ.9.3), ამასთან, მოლეკულების მოძრაობა მიმართულია მაღალი კონცენტრაციიდან დაბალი კონცენტრაციისაკენ (კონცენტრაციული გრადიენტის მიმართულებით).

P – განვლადობის კოეფიციენტი, ეს უკანასკნელი დამოკიდებულია ნივთიერების ბუნებაზე, ტემპერატურაზე (დიფუზიის კოეფიციენტის ანალოგიურიად), აგრეთვე მემბრანის თვისებებსა და ფუნქციონალურ მდგომარეობაზე.

ნივთიერების შეღწევადობა დამოკიდებულია არა მარტო კონცენტრაციულ გრადიენტზე, არამედ მემბრანის ელექტრულ გრადიენტზეც, რომლის თანახმად იონების გადატანა მემბრანაში ხორციელდება ან კონცენტრაციული გრადიენტის მიმართულებით ან მის საწინააღმდეგოდ ელექტრული გრადიენტის თანაობისას. ეს უკანასკნელი კი წარმოიქმნება მემბრანის პოტენციალთა სხვაობით. კონცენტრაციული და ელექტრული გრადიენტების ერთობლიობას ელექტროქიმიურ გრადიენტს უწოდებენ.

მოლეკულებისა და იონების პასიური გადატანის სახესხვაობა

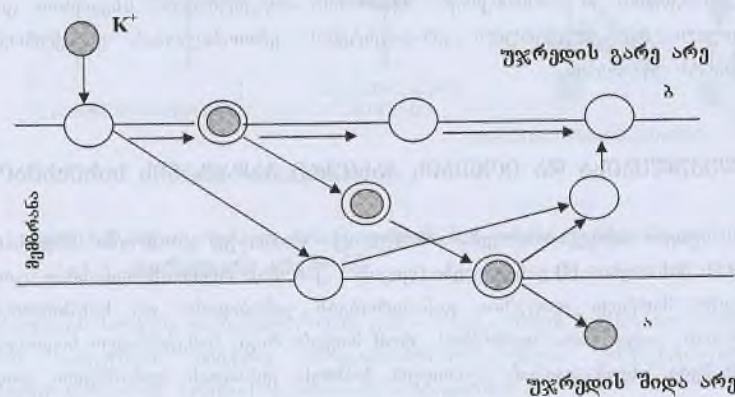
მარტივი დიფუზიისათვის, რომელიც ლიპიდურ ბიშრეში მიმდინარეობს (სურ.9.3), მისაღებია **(I)** განტოლება (ფიკის I კანონი), რომლის თანახმად ცოცხალ უჯრედში მარტივი დიფუზია განაპირობებს ჟანგბადისა და ნახშირორჟანგის გადატანას. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ მთელი რიგი სამკურნალო ნივთიერებები და შხამები ასევე გადიან ლიპიდურ ბიშრეს, ვინაიდან აღნიშნული დიფუზია ხორციელდება ძალიან ნელა, რის გამოც არ ხერხდება საჭირო რაოდენობის ნივთიერებით უჯრედის მომარაგება, ამიტომ ცოცხალ ორგანიზმში არსებობს ნივთიერებების პასიური ტრანსპორტის სხვა მექანიზმებიც. მათ რიცხვს მიეკუთვნება **დიფუზია არხების** (ფორების) გავლით და **გაადვილებული დიფუზია** (გადამტანებთან კომპლექსში) (სურ.9.3).

გაადვილებული დიფუზიის პროცესის დროს ნივთიერების გადატანაში მონაწილეობას ღებულობენ ცილა გადამტანები. მათ მიეკუთვნება ფერმენტები (ტრანსლოკაზები და პერმეაზები), რომლებიც აქტიური ცენტრებით იკავშირებენ ნივთიერებებს და გადააქვთ ნივთიერებები მემბრანის პიდროფობული ფენის გავლით ერთი მხრიდან მეორეზე. შესაძლებელია გაადვილებული დიფუზიის მეორე ვარიანტიც. დაუკავშირდება რა ცილა გადამტანი გადასატან ნივთიერებას, იცვლის კონფორმაციას, შესაბამისად მემბრანაში იხსნება სპეციალური პიდროფილური არხები, რომლებშიც ტრანსპორტირდება ნივთიერება.

შეტ-ნაკლებად ცნობილია მოდელურ მემბრანებში ვალინომიცინის მოლეკულის (ანტიბიოტიკის) მიერ ⁺ იონის გადატანის მექანიზმი. ვალინომიცინის მოლეკულა "გაიტაცებს" რა ⁺ იონს, ლიპიდებთან წარმოქმნის ხსნად კომპლექსს

და გადის მემბრანას (სურ.9.4.ა), K^+ -ის იონების ტრანსპორტი შესაძლებელია განხორციელდეს სხვა მექანიზმითაც. კერძოდ, გადატანის "ესტაფეტური" ვარიანტის შემთხვევაში მოლეკულაგადამტანები წარმოქმნიან დროებით ჯაჭვს მემბრანის გასწვრივ და გადასცემენ ერთმანეთს მადიფუნდირებელ მოლეკულას (სურ.9.4.ბ).

პასიური ტრანსპორტის სხვა სახეობა ეხება წყლის ტრანსპორტს. წყლის შეღწევადობა უჯრედსა და ქსოვილში ხორციელდება ოსმოსის, ულტრა-ფილტრაციისა და ელექტროოსმოსის საშუალებით.



სურ. 9.4. K^+ -იონების დიფუზია მოლეკულა გადამტანით (გალინიომიცინი) [4]

ა - „გაადგილებული“ დიფუზია

ბ - „ესტაფეტური“ გადატანა

პასიური ტრანსპორტი: ოსმოსი

ოსმოსი - ესაა წყლის მოლეკულების მოძრაობა ნახევრად გამტარ მემბრანაში გახსნილი ნივთიერების დაბალი კონცენტრაციიდან მაღალი კონცენტრაციისაკენ. ძალას, რომელიც განაპირობებს აღნიშნულ მოძრაობას, ოსმოსური წნევა ეწოდება. წყლის ოსმოსური გადატანის სიჩქარე გამოითვლება ფორმულით:

$$d_m / d_t = K \cdot S \cdot (P_1 - P_2) \quad (3)$$

სადაც: d_m/d_t - წყლის რაოდენობა, რომელიც გადის მემბრანის S ფართობი დროის ერთეულში;

$P_1 - P_2$ - ხსნარის ოსმოსური წნევა მემბრანის ორივე მხარეს;

K - განვლადობის კოეფიციენტი.

წყალი მანამდე შედის უჯრედში, ვიდრე ოსმოსური წნევის სხვაობა უჯრედსა და არეს შორის არ გახდება ნულის ტოლი ($P_1 - P_2 = 0$), ან უჯრედში პიდროსტატიკური წნევა ანუ სითხის მექანიკური წნევა, რომელიც იზრდება უჯრედის გაჯირჯეებისა და უჯრედული გარსის გაჭიმვის შედეგად, არ გააწონასწორებს ოსმოსურ წნევას. აქვე უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ ოსმოსურ წნევაში (აღამიანის სისხლის ოსმოსური წნევა ტოლია 7,6-7,8 ატმ) გარკვეული წილი ეთმობა ონკოზურ წნევას, რომელიც მაღალმოლეკულური ნაერთებით, კერძოდ კი ცილებით არის განპირობებული. ონკოზური წნევა - 200-ჯერ ნაკლებია ოსმოსური წნევის სიდიდეზე. მიუხედავად ამისა, ონკოზურ წნევას მაინც დიდ როლი ენიჭება წყლის შეღწევადობაში (გენოზური ბოლოდან, ქსოვილოვანი სითხიდან და ლიმფიდან სისხლის სადინარებში (სისხლის პლაზმაში).

პასიური ტრანსპორტი: ფილტრაცია

ფილტრაცია - ესაა სითხის მოძრაობა ტიხარის ფორებში პიდროსტატიკური წნევის (სითხის მექანიკური წნევა) მოქმედებით. ფილტრაციის სიჩქარეს პოულბენ პუაზელის განტოლებით:

$$d_v / d_i = \pi r^4 (P_1 - P_2) / 8 l \eta \quad (4)$$

სადაც: d_v / d_i - ფილტრაციის სიჩქარე;

r - ფორების რადიუსია;

l - ფორების სიგრძე;

η - სითხის სიბლანტეა;

$(P_1 - P_2)$ - ფორების თავსა და ბოლოში ოსმოსური წნევის სხვაობა;

v - ფილტრირებული სითხის მოცულობა.

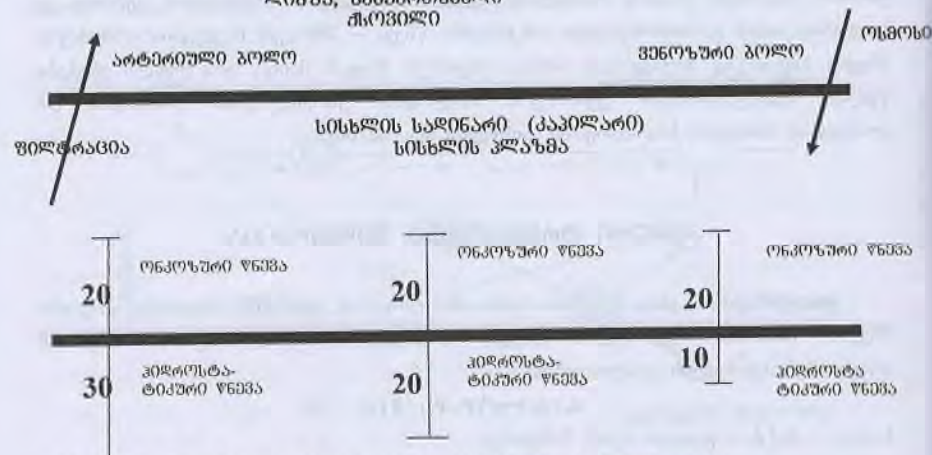
ფილტრაციის მოვლენას დიდი მნიშვნელობა აქვს მრავალ ფიზიოლოგიურ პროცესებში. კერძოდ: პირველადი შარდის წარმოქმნა თირკმლის ნეფრონებში ხორციელდება სისხლის პლაზმის ფილტრაციის ხარჯზე სისხლის წნევის მოქმედებისას.

განვიხილოთ ფილტრაციისა და ოსმოსის მოვლენა, რომელსაც დიდი მნიშვნელობა ენიჭება წყლის ცვლის პროცესში და რომელიც სისხლსა და ქსოვილებს შორის მიმდინარეობს (სურ.9.5). ცნობილია, რომ კაპილარის არტერიულ ბოლოზე პიდროსტატიკური წნევა (სისხლის მექანიკური წნევა) ~ 30 მმ ვერცხლისწყლის სვეტის ტოლია. ცენტრალურ უბანზე ~ 20 მმ ვერცხლისწყლის

სვეტის, ხოლო ვენოზურ ბოლოზე ~ 10 მმ ვერცხლისწყლის სვეტის ტოლია. რაც

შეესება ონკოზურ წნევას, იგი ორივე ბოლოზე და ცენტრალურ უბანზე ~20 მმ ვერცხლისწყლის სვეტის ტოლია. იმის გამო, რომ ვენოზურ ბოლოზე ონკოზური წნევა ჰიდროსტატიკურ წნევაზე მეტია, წყალი ლიმფიდან და შემაერთებელი ქსოვილიდან მიეწოდება სისხლის სადინარში (კაპილარში) სისხლის პლაზმას. იქიდან კი არტერიალური ბოლოთი წყალი გულის მუშაობით გამოწვეული

ლიმფა, შემაერთებელი
ქსოვილი



სურ 9.5. წყლის ცვლის პროცესის სქემატური გამოსახულება სისხლსა და ლიმფას შორის [4]
რიცხვები მიუთითებენ ონკოზური და ჰიდროსტატიკური წნევის სიდიდეზე სისხლში.

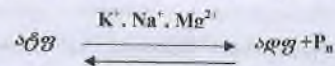
ჰიდროსტატიკური წნევის საშუალებით (ჰიდროსტატიკური წნევა მეტია ონკოზურზე) გადადის ლიმფაში და შემაერთებელ ქსოვილებში.

ამგვარად, ფიზიოლოგიურ პირობებში წყლის მიწოდება ვენოზურ უბანში და გამოსვლა არტერიალური ბოლოთი ურთიერთკომპენსირებულია, რაც სტაციონარულ მდგომარეობას შეესაბამება. ზოგიერთი პათოლოგიის დროს სტაციონარული მდგომარეობა ირღევეა, რაც შესაძლებელია გამოწვეული იყოს: სისხლის წნევის გაზრდით, სისხლის ონკოზური წნევის შემცირებით (რაც თავის მხრივ შესაძლებელია გამოწვეული იყოს პლაზმაში ცილების ჯამური რაოდენობის შემცირებით ან კაპილარების განვლადობის გაზრდით), სისხლის დაკარგვისას, მწვავე სხივური დაავადებისას, შოკური მდგომარეობის პირობებში, დამწვრობისას, აგრეთვე ხანგრძლივი შიმშილის დროს.

აქტიური ტრანსპორტი

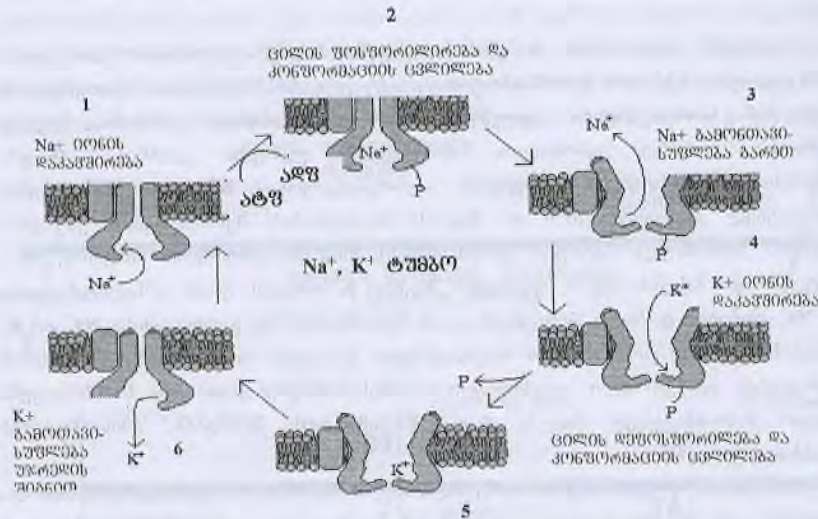
უჯრედის მემბრანაში იონების გადატანა პასიური ტრანსპორტის გარდა ხორციელდება აქტიური ტრანსპორტითაც. აქტიური ტრანსპორტით ნივთიერებების გადატანა ხორციელდება ელექტროქიმიური გრადიენტის საწინააღმდეგოდ ენერგიის ხარჯზე. ცნობილია, რომ ყველა უჯრედს გააჩნია აქტიური ტრანსპორტის სისტემები, რომლებიც უზრუნველყოფენ K^+ -ის და Na^+ -იონების აუცილებელ კონცენტრაციას და წელის რაოდენობის შენარჩუნებას უჯრედის შიგნით. აღნიშნული აქტიური ტრანსპორტის სისტემა ცნობილია როგორც Na^+ , K^+ ტუმბო და პასუხს აგებს უჯრედის შიგნით K^+ იონების დიდი კონცენტრაციისა და Na^+ -იონების დაბალი კონცენტრაციის შენარჩუნებაზე. გარდა ამისა Na^+ და K^+ იონების აქტიური ტრანსპორტი აუცილებელია ნერვული უჯრედებისა და კუნთის უჯრედების ელექტრული აღგზნებადობის შესანარჩუნებლად, იგი წარმოადგენს მთავარ მამოძრავებელ ძალას, რათა წარიმართოს შაქრების, ამინომჟავების ტრანსპორტი.

Na^+ , K^+ -ის ტუმბო შედის ციტოპლასმური მემბრანის შემადგენლობაში და მუშაობს ატფ-ის მოლეკულის პიდროლიზის შედეგად გამოყოფილი ენერგიის ხარჯზე. ამ დროს ადგილი აქვს ატფ-ის დაშლას ადფ-ის მოლეკულად და არაორგანულ ფოსფატად (P_n). აღნიშნული რეაქცია შექცევადია.



ერიტროციტებში კათიონების (Na^+ და K^+ იონების) აქტიური ტრანსპორტი ოლიგომერული ცილის - Na^+ , K^+ -ატფ -აზას საშუალებით ხორციელდება. აღნიშნული ცილა განლაგებულია პლაზმური მემბრანის სიღრმეში და განჭოლავს მას. Na^+ , K^+ -ატფ -აზა წარმოადგენს α და β სუბერთეულების 3 იზოფორმისაგან შემდგარ პეტეროდიმერს. α - სუბერთეული ~110 kD-ის ტოლია, რომელსაც აქვს ატფ-ისა და ინჰიბიტორის დაკავშირების ცენტრი. α სუბერთეული ფოსფორირდება და განიცდის კონფორმაციულ ცვლილებებს, რასაც თან ახლავს კათიონების დაკავშირება და პლაზმურ მემბრანაში ტრანსლოკაცია. ყველა კარბილური ფუნქცია დაკავშირებულია α -სუბერთეულთან. β სუბერთეული ~55 kD-ის. იგი ძირითადად ახდენს Na^+ K^+ -ატფ-აზას სტაბილიზაციას, ჩამოყალიბებასა და ფერმენტული აქტივობის გამოვლენაში მონაწილეობს. ფერმენტს

ციტოპლაზმურ მხარეზე გააჩნია Na^+ -სა და ატფ-ის დაკავშირების უბნები. გარდა ამისა, მას გააჩნია ფოსფორილებისა და დეფოსფორილების შექცევადი უნარი.



სურ.9.6. Na^+, K^+ -ატფ-ის ფუნქციონირების მოდელი [5]

დაიკავშირებს რა Na^+, K^+ ატფ-ის ციტოპლაზმის მხრიდან Na^+ -ის იონებს (1). ადგილი აქვს ატფ-ის ფოსფორილებას (2), რაც ცილაში იწვევს კონფორმაციული ცვლილებების ინდუცირებას. შედეგად Na^+ იონები გადიან მემბრანას და თავისუფლდებიან უჯრედშორის სივრცეში (3). შემდგომ ეტაპზე Na^+, K^+ ატფ-ის გარეთა ზედაპირით იკავშირებს რა K^+ იონებს (4), განიცდის დეფოსფორილებას (5). ეს უკანასკნელი კი იწვევს ცილის საწყის კონფორმაციულ მდგომარეობაში დაბრუნებას, შედეგად K^+ გადის მემბრანაში და თავისუფლდება ციტოპლაზმაში (6) (სურ9.6).

Na^+, K^+ -ატფ-ის ხელს უშლის Na^+ და K^+ იონების კონცენტრაციის გათანაბრებას მემბრანის ორივე მხარეს. ამ დროს ადგილი აქვს სამი Na^+ იონის ერთოციტებიდან პლაზმაში და ორი K^+ იონის პლაზმიდან ერთოციტებში ტრანსმემბრანულ მიმოცვლას. Na^+, K^+ -ატფ-ის მუშაობა დაკავშირებულია Na^+, K^+ აქტივირებულ და Mg^{2+} დამოკიდებულ ატფ-ის არსებობასთან. აქვე უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ ერთოციტული მემბრანის ციტოპლაზმურ მხარეზე

არსებობს Na^+ -ის იონის დაკავშირების სამი ცენტრი, ხოლო მემბრანის გარეთა მხარეს არსებობს K^+ -ის იონების დაკავშირების ორი ცენტრი.

რაც შეეხება ანიონებს, მათი ტრანსპორტი ერიოროციტების მემბრანაში ზორციელდება ცილა-გადამტანების საშუალებით (რომელიც შეიცავს პროტონირებულ ამინოჯგუფს და რომელიც უზრუნველყოფს მის დადებით მუხტს). ცილა-გადამტანი უკავშირდება რა ანიონს, შედეგად წარმოიქმნება ნეიტრალური იონური კომპლექსი, რომელიც დიფუნდირებს (პიდროფობური ფაზის გავლით) მემბრანის ერთი მხრიდან მეორეზე, ხადაც ანიონი თავისუფლდება. შემდგომ ცილა-გადამტანი უკავშირდება სხვა ანიონს და წარმოიქმნება ახალი ნეიტრალური იონური კომპლექსი, შედეგად ანიონების მიმოცვლა მეორდება.

უჯრედის ელექტრული თვისებები

ორგანიზმის სიცოცხლისუნარიანობისათვის საჭირო ყველა პროცესს თან სდევს უჯრედსა და ქსოვილში ელექტრომაგნიტური ძალების წარმოქმნა, ელექტრული მოვლენები დიდ როლს ასრულებენ მთელი რიგი მნიშვნელოვანი ფიზიოლოგიური პროცესების დროს - (უჯრედის ადგენებადობა და მისი გადარება უჯრედში). არჩევენ დიფუზურ, მემბრანულ და ფაზურ, მოსვენებისა და მოქმედების პოტენციალებს.

დიფუზური პოტენციალი წარმოიქმნება ორი თხევადი არის გამყოფ ზედაპირზე იონების გადაადგილების ხარჯზე. განვიხილოთ დიფუზური პოტენციალის წარმოქმნის პირობები. აღებულია ჭურჭელი მარილმჟავათი, რომელიც გაყოფილია ფორვანი ტიხრით (სურ.9.7.ა). დავუშვათ, რომ ჭურჭლის მარცხენა მხარეს მარილმჟავას კონცენტრაცია მეტია, ვიდრე მარჯვნივ, მაშინ H^+ და Cl^- იონები დიფუნდირებენ მარცხნიდან მარჯვნივ კონცენტრაციული გრადიენტის მიმართულებით. იონების დიფუზიის სიჩქარე ამ შემთხვევაში განისაზღვრება მათი ძვრადობის სიჩქარით.

ცნობილია, რომ H^+ -იონების ძვრადობის სიჩქარე მეტია, ვიდრე Cl^- იონების. H^+ იონების დიდი ძვრადობის გამო ისინი ასწრებენ Cl^- იონებს დიფუზიას. ეინიდან H^+ -იონებს გააჩნიათ დადებითი მუხტი, ხოლო Cl^- იონებს უარყოფითი, ამიტომ ჭურჭლის მარჯვენა მხარეს ადგილი აქვს დადებითი, ხოლო მარცხენა მხარეს უარყოფითი მუხტის დაგროვებას. დიფუზურ პოტენციალთა სხვაობა აღწევს თავის მაქსიმალურ მნიშვნელობას მაშინ, როცა იონების დიფუზიის სიჩქარე ორივე შემთხვევაში ხდება თანაბარი. დიფუზურ პოტენციალთა სხვაობა გამოითვლება გენდელსონის განტოლებით:

$$E = (u-v / u+v) \cdot RT / nF \cdot \ln (a_1 / a_2) \quad (5)$$

სადაც: E – დიფუზური პოტენციალთა სხვაობა

u – კათიონების ძვრადობა

v – ანიონების ძვრადობა

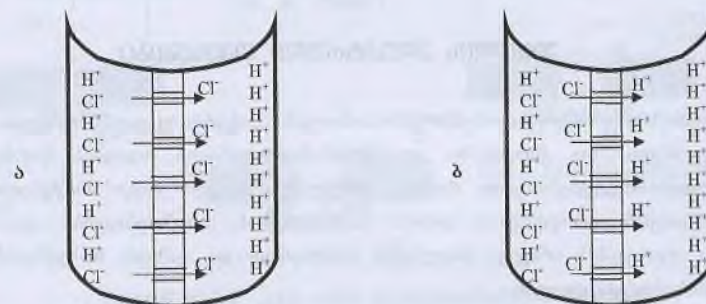
R – გაზის მუდმივა

T – აბსოლუტური ტემპერატურა

n – იონების ვალენტობა

F – ფარადეის რიცხვი

(a_1-a_2) – იონების აქტივობა (იონების აქტივობის ქვეშ იგულისხმება მათი კონცენტრაცია).



სურ. 9.7 დიფუზური (ა) და მემბრანული (ბ) პოტენციალების წარმოქმნის სქემა [4]

მე-5 განტოლებიდან ჩანს, რომ დიფუზური პოტენციალთა სხვაობა დამოკიდებულია ანიონებისა და კათიონების ძვრადობის სხვაობასა და საკვლეუ ობიექტში იონთა აქტივობის ფარდობაზე. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ანიონებისა და კათიონების ერთნაირი ძვრადობისა და კონცენტრაციული გრადიენტის არარსებობის შემთხვევაში დიფუზური პოტენციალი ნოლის ტოლია. ბიოლოგიურ ობიექტებში მკვეთრად გამოხატულ დიფუზურ პოტენციალს ადგილი აქვს უჯრედის მექანიკური დაზიანების შემთხვევაში.

დიფუზური პოტენციალის კერძო სახეობაა მემბრანული პოტენციალი. განვიხილოთ მემბრანული პოტენციალის წარმოქმნის შემთხვევა (სურ.9.7.ბ). ამ შემთხვევაში ფოროვანი ტიხარი შეცვლილია ნახევრად გამტარი მემბრანით, რომელიც მხოლოდ კათიონებს ატარებს. შესაბამისად მემბრანაში Cl^- იონის ძვრადობა ნოლის ტოლია და ჭურჭლის მარჯვენა მხარეს დიფუნდირებს მხოლოდ H^+ -ის

იონები. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ H^+ -ის იონების დიფუზია არ იქნება უსასრულო პროცესი, ვინაიდან H^+ -ის იონები მემბრანის მეორე მხარეზე დარჩენილი Cl^- იონებისაგან განიცდიან მიზიდულობას. დიფუზიისა და ელექტრონული ველის ძალებს შორის წონასწორობის დამყარების შემდეგ მემბრანაზე წარმოიქმნება ორმაგი ელექტრული ფენა, შედეგად იონების დიფუზია წყდება. ამგვარად, თუ ანიონების ძვრადობა ტოლია ნოლის ($V=0$), მაშინ გენდელსონის განტოლება (5) მიიღებს შემდეგ სახეს. მას ნერნსტის განტოლებას უწოდებენ.

$$E = RT/nF \cdot \ln a_1/a_2 \quad (6)$$

ამგვარად, მემბრანული პოტენციალი დამოკიდებულია ტემპერატურაზე და მემბრანაში მადიფუნდირებული იონების კონცენტრაციული გრადიენტის სიდიდეზე.

ცნობილია, რომ უჯრედის მემბრანა არ არის ერთნაირად განვლადი სხვადასხვა იონებისათვის. გარდა ამისა, ზოგიერთი იონი სხვადასხვა კონცენტრაციით არსებობს მემბრანის ორივე მხარეს. ყოველივე ეს კი იწვევს ნორმალურად ფუნქციონირებად უჯრედში პოტენციალთა სხვაობას ციტოპლაზმასა და გარეშო არეს შორის ანუ აღგილი აქვს *მოსვენების პოტენციალის* წარმოქმნას. ძირითადი წილი მოსვენების პოტენციალის წარმოქმნასა და შენარჩუნებაში მოდის Na^+ , K^+ და Cl^- იონებზე. ამ იონების ნაკადის ჯამური სიმკვრივე მათი მუხტის გათვალისწინებით ტოლია:

$$I = I_{Na^+} + I_{K^+} + I_{Cl^-} \quad (7)$$

სტაციონარული მდგომარეობის პირობებში აღნიშნული ნაკადის ჯამური სიმკვრივე ნოლის ტოლია, ანუ სხვადასხვა იონების რიცხვი, რომლებიც გადიან მემბრანას დროის ერთეულში, ტოლია უჯრედიდან გამოსული იონების რიცხვისა $I=0$.

მოსვენების მდგომარეობაში მემბრანა უპირატესად K^+ -იონების მიმართაა განვლადი. აღვსენების დროს იზრდება Na^+ -იონების მიმართ მემბრანის განვლადობა და წარმოიქმნება Na -ის დენი, რომელიც უჯრედის შიგნითაა მიმართული. აღნიშნული პროცესი იწვევს მემბრანული პოტენციალის ცვლილებას (შემცირებას). დეპოლარიზაცია* ზრდის Na^+ -იონების მიმართ მემბრანის განვლადობას, რაც თავის მხრივ იწვევს მემბრანის შემდგომ დეპოლარიზაციას და შესაბამისად Na^+ -იონების მიმართ მემბრანის განვლადობის კიდევ უფრო გაზრდას. *შესაბამისად აფილი აქვს მოქმედების პოტენციალის წარმოქმნას* და მემბრანული პოტენციალის ნიშნის ცვლილებას. აღნიშნული პროცესი იწვევს უფრო ნელ პროცესს, რომელსაც ინაქტივაციას უწოდებენ და რომელიც

* დეპოლარიზაცია – მემბრანული პოტენციალის დადებითი მნიშვნელობისაკენ გადაინაცვლება.

ვლინდება მოქმედი არსების რიცხვის შემცირებაში. აქვე უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ მოქმედების პოტენციალის დროს ადგილი აქვს აგრეთვე K^+ -იონების მიმართ მემბრანის განვლადობის მცირე გაზრდას. Na^+ -იონების მიმართ მემბრანის განვლადობის ინაქტივაცია და K^+ -იონების მიმართ განვლადობის უმნიშვნელო ზრდა უჯრედიდან გარეთ ზღუდავს მოქმედების პოტენციალის ხანგრძლივობას და იწვევს მემბრანის რეპოლარიზაციას*.

ამგვარად, მოქმედების პოტენციალის ჩამოყალიბება განპირობებულია იონური ნაკადის ორი სახეობით: Na^+ -იონების ნაკადი უჯრედის შიგნით იწვევს მემბრანის განმუხტვას, ხოლო საწინააღმდეგოდ მიმართული K^+ -იონების ნაკადი კი განაპირობებს საწყისი მოსვენების პოტენციალის აღდგენას.

რაც შეეხება ფაზურ პოტენციალს, იგი წარმოიქმნება ორი არამერევადი ფაზის გამყოფ ზედაპირზე.

გამომყვამული ლიტერატურა

- 9.1. Ремизов Р.Н. // Медицинская и Биологическая Физика // М., «Высшая школа», 1996
- 9.2. H. Lodish, A. berk et al. „Molecular Cell Biology” Media Connected. N4. 2001
- 9.3. Н.И. Мушамбаров и др. «молекулярная биология». Мед инф. агенство. М. 2003г.
- 9.4. B. Alberts, A. Jahnson et al. „Molecular Biology of Cell” 2003.
- 9.5. Ченцов Ю.С. «Введение в клеточную биологию» Изд. Акад. книга, 2004г.

გამომყვამული ილუსტრაციების ლიტერატურა

- 9.1. http://www.ksu.ru/nilkto/cell/rasdel1/r1_p5.html
- 9.2. <http://bio.1september.ru/articlef.php?ID=200600701>
- 9.3. <http://mysite.verizon.net/vzepz6a9/biorefweb/cells.html>
- 9.4. Ремизов Р.Н. // Медицинская и Биологическая Физика // М., «Высшая школа», 1996
- 9.5. http://www.bio.espci.fr/scolarte/c_BIO/cell/cell10.htm
- 9.6. Проницаемость мембраны (2008) // <http://www.fizioterapiya.ru/index4/>
- 9.7. Струков А.И., В. В. Серов // Патология мембраны (нарушение проницаемости) // Патологическая анатомия, 2008
- 9.8. Патология клетки // <http://medichelp.ru/?category=415&page=5257>

* რეპოლარიზაცია — მემბრანული პოტენციალის საწყისი ელექტრული მუხტის აღდგენა (დადებითიდან უარყოფითი მუხტისაკენ)

უჯრედის ტრანსფორმაცია

(ვირუსებით გამოწვეული უჯრედული ტრანსფორმაცია)

- ვირუსები, როგორც სიმსივნის წარმოქმნის შესაძლო ფაქტორები
- ვირუსების ზოგადი დახასიათება
- დნმ-შემცველი ვირუსები
- დნმ-შემცველი სიმსივნეწარმოქმნელი ვირუსებით უჯრედების ტრანსფორმაცია
- რნმ-შემცველი ონკოგენვირუსები
- რეტროვირუსების რეპლიკაციური ციკლი
- რნმ-შემცველი ვირუსებით ინდუცირებული ლეიკემიის მოლეკულური მექანიზმები
- ვირუსული ანტიგენით ინდუცირებული უჯრედების პროლიფერაციის შესაძლო მექანიზმი

ვირუსები, როგორც სიმსივნის წარმოქმნის შესაძლო ფაქტორები

ცნობილია, რომ უჯრედების ტრანსფორმაციას განაპირობებს როგორც „ეგზოგენური“ ასევე „ენდოგენური“ ფაქტორები. ამ ფაქტორებს მიეკუთვნება: ქიმიური კანცეროგენული ნივთიერებები (ქიმიური კანცეროგენები), ფიზიკური ფაქტორები (რადიაცია, ულტრაიისფერი სხივები, ტრავმა, ცხოველების წესი) და ბიოლოგიური ფაქტორი (ბიოლოგიური კანცეროგენები).

აღნიშნული ფაქტორებიდან ამ ეტაპზე მნიშვნელოვანია ბიოლოგიური კანცეროგენეზი ანუ ვირუსებით გამოწვეული უჯრედების ტრანსფორმაცია. რამეთუ ვირუსები შეიძლება განვიხილოთ, როგორც „ენდოგენური“ ფაქტორი ანუ ვირუსის ნუკლეინის მჟავას მასპინძელ უჯრედში შეუძლია დარჩეს თაობების განმავლობაში. მასპინძელ უჯრედში მოხვედრილი ვირუსი არ რეპლიცირდება. ვირუსი რეპლიკაციას განიცდის მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ ვირუსის ნუკლეინის მჟავა ინტეგრირდება მასპინძელი უჯრედის დნმ-ში.

სიმსივნური ვირუსის მატარებელ ორგანიზმზე გარკვეული ზემოქმედების პირობებში, ეს იქნება – ქიმიური კანცეროგენები, სხივური ზემოქმედება თუ პორ-მონებით მოქმედება, ადგილი აქვს სიმსივნური ვირუსის მემკვიდრეობითი აპარატის – დუბლიკატის „გამოღვიძებას“ და გააქტივებას. შედეგად ადგილი აქვს ახალი, წინამორბედის მსგავსი ვირუსების დიდი რაოდენობით წარმოქმნას, რაც შემდგომ სისხლისა და ლიმფის საშუალებით ვრცელდება ორგანიზმში. ვირუსი აიძულებს უჯრედს დაეარგოს კონტროლი საკუთარ დაყოფაზე, ადგილი აქვს ნორმალური უჯრედის ტრანსფორმაციას.

სიმსივნეწარმოქმნელი ვირუსები პირობითად შეიძლება დაიყოს „ტეშმარიტ“ და „პოტენციურ“ ონკოგენვირუსებად.

„ტეშმარიტი“ ონკოგენვირუსები წარმოადგენენ ბუნებრივ გამომწვევ ფაქტორებს, შეიცავენ რნმ-ს, მათთვის სპეციფიკურია *onc*-გენის არსებობა, რაც შესაბამისად განაპირობებს ნორმალური უჯრედის გარდაქმნას ავთვისებიანში.

„პოტენციური“ ონკოგენვირუსები შეიცავენ დნმ-ს და გააჩნიათ უნარი გამოიწვიონ უჯრედის ტრანსფორმაცია მხოლოდ ლაბორატორიულ პირობებში, ცხოველებში, რომლებიც არ არიან ამ ვირუსების ბუნებრივი მატარებლები.

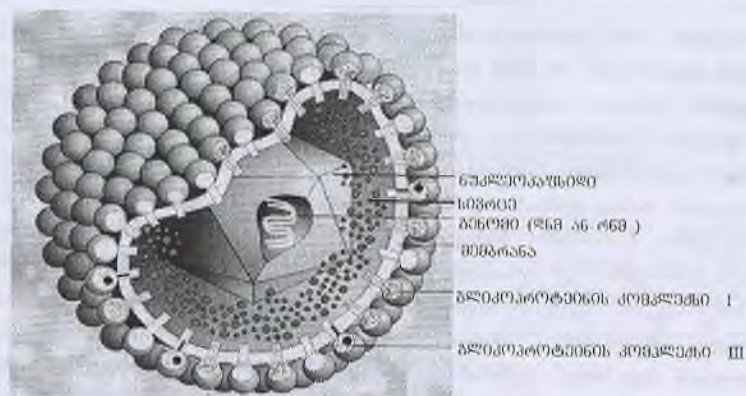
ვირუსების ზოგადი მახასიათება

ვირუსები ინფექციის უნარის მქონე, ცილით შეფუთული ნუკლეინის მჟავებია და ყველაზე ეფექტური პარაზიტებია. გარკვეული ტიპის ვირუსები შეიცავენ ერთჯაჭვიან, მეორე ტიპის კი ორჯაჭვიან ნუკლეინის მჟავებს. აგებულების ხირთულის მიხედვით ცნობილია 4-259 გენის შემცველი ვირუსები.

ვირუსი ძალიან პატარა (ბაქტერიაზე ~50-ჯერ ნაკლები ზომის) ორგანიზმია, რომლის ზომა 20-დან 300 ნმ-მდე ვარირებს. ვირუსს შესწევს უნარი ადადგინოს საკუთარი თავი მხოლოდ უჯრედის შიგნით. მოხდება რა ვირუსი უჯრედში ინტეგრირდება უჯრედის გენომში, „ჩართავს“ საკუთარ დნმ-ს ან რნმ-ს, რის შემდეგაც იძლევა „ბრძანებას“, მოხდეს ახალი ვირუსის (ძველი ვირუსის დუბლი-206

კატის) სინთეზი. მასპინძელ-უჯრედში მოსვედრილი ვირუსი არ რეპლიცირდება. ვირუსის ნუკლეინის მქაფა ერთეულები რა მასპინძელი უჯრედის დნმ-ში, მხოლოდ შემდგომ განიცდის რეპლიკაციას. მასპინძელ-უჯრედში ვირუსის ნუკლეინის მქაფას შეუძლია დარჩეს თაობების განმავლობაში.

ვირუსი შედგება გენეტიკური მასალის ფრაგმენტისაგან, ესაა დნმ ან რნმ, რომელიც ვირუსის გულს წარმოადგენს. ვირუსის გული გარშემორტყმულია დამცავი ცილოვანი გარსით, რომელსაც კაპსიდს უწოდებენ. ცილოვანი გარსი შედგება განმეორებადი სუბერთეულისაგან – კაფსომერებისაგან. არსებობს ვირუსები, რომელთა ცილოვანი კაპსიდი გარშემორტყმულია დამატებითი მემბრანით და რომლებიც შედგებიან როგორც ცილების, ასევე ლიპიდებისაგან. ლიპიდები იდენტურნი არიან უჯრედი-მასპინძლის პლაზმური მემბრანის ლიპიდური კომპონენტების, მაშინ, როდესაც ცილა ვირუსსპეციფიკურია. აღნიშნული ტიპის ვირუსების გარეთა გარსის აწყობა წარმართება უჯრედი-მასპინძლის პლაზმურ მემბრანაში (სურ. 10.1).



სურ. 10.1 ვირუსის აგებულების ზოგადი სქემა [1]

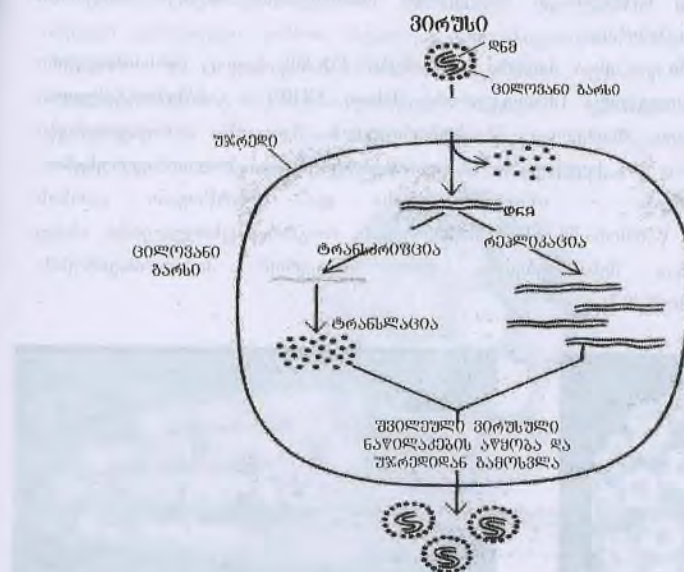
რაც შეეხება ვირუსულ დნმ-ს, ეს უკანასკნელი მოიცავს ინფორმაციას ვირუსსპეციფიკური ცილების შესახებ, რომლებიც წარმოქმნიან ცილოვან გარსს ვირუსის დნმ-ისათვის. ვირუსში რნმ-ის როლი განისაზღვრება ინფორმაციის გადაცემაში დნმ-დან ცილისაკენ.

არჩევენ ვირუსების რამდენიმე ჯგუფს: ვირუსები, რომლებიც შეიცავენ როგორც ერთჯაჭვიანი დნმ-ის მოლეკულას (მაგ. პარვოვირუსები), ასევე ორჯაჭვიანი დნმ-ის მოლეკულას (მაგ. პერპეს ვირუსები, პოქსვირუსები, ციტო-

მეგალოვირუსები, ებშტეინ-ბარის ვირუსები). ვირუსები, რომლებიც შეიცავენ როგორც ერთჯაჭვიან რნმ-ის მოლეკულას – დადებითი პოლარობით (მაგ: პიკორნავირუსები, ენტეროვირუსები, A- კეპატიტის ვირუსები, ფლავივირუსები) ასევე ერთჯაჭვიანი რნმ-ის მოლეკულას ნეგატიური უწყოფითი პოლარობით (მაგ: ორთომიქსოვირუსები, ფილოვირუსები). ვირუსები, რომლებიც შედიან რეოვირუსების ოჯახში და შეიცავენ ორჯაჭვიანი რნმ-ის მოლეკულას (მაგ: როტავირუსები), ასევე ვირუსები, რომლებიც შეიცავენ ერთჯაჭვიან რნმ-ის მოლეკულას და გააჩნიათ თავიანთ სასიცოცხლო ციკლში დნმ-ის სინთეზის სტადია მ-რნმ-ზე. რეტროვირუსები (მაგ. ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსი). ვირუსები, რომლებიც შეიცავენ ორჯაჭვიან დნმ-ის მოლეკულას და რომელთაც გააჩნიათ თავიანთ სასიცოცხლო ციკლში დნმ-ის სინთეზის სტადია მ-რნმ-ზე (B- კეპატიტის ვირუსები). ვირუსები თავიანთი რეპლიკაციის მიმდინარეობის ადგილითაც განსხვავდებიან, მაგ: პიკორნავირუსები რეპლიკაციას განიცდიან და მრავლდებიან ციტოპლაზმაში, მაშინ, როდესაც ორთომიქსოვირუსები რეპლიკაციას განიცდიან ბირთვში.

ითვლება, რომ ვირუსული ინფექცია ვირუსის უჯრედში შეჭრით და გენეტიკური მასალის (დნმ ან რნმ) და ცილოვანი გარსის დაცილებით იწყება, რასაც გენეტიკური მასალის თვითადდგენა და დიდი რაოდენობით მისი მსგავსი დუბლიკატების წარმოქმნა და ვირუსსპეციფიკური ცილოვანი გარსის სინთეზი მოჰყვება. აღნიშნული პროცესი ითვალისწინებს ერთი მხრივ, დნმ-ის რეპლიკაციას, რასაც დნმ-ის თვითადდგენა და დიდი რაოდენობით მისი მსგავსი დუბლიკატების წარმოქმნა მოჰყვება. მეორე მხრივ კი დნმ-ის ტრანსკრიფცია (მ-რნმ-ის წარმოქმნა) და ტრანსლაცია (ვირუს-სპეციფიკური ცილოვანი გარსის სინთეზი) მოჰყვება. შედეგად ადგილი აქვს სპონტანურად ცილოვანი გარსისა და შეიდეული ვირიონების აწეობას. ეს უკანასკნელნი გამოდიან რა გარეთ, გამოეყოფიან პლაზმურ მემბრანას. გამოყოფა საშუალებას აძლევს ვირუსის შთამომავლობას არ დააზიანოს პლაზმური მემბრანა და არ გამოიწვიოს უჯრედის სიკვდილი (სურ.10.2).

რაც შეეხება ვირუსის შეჭრას უჯრედში, აღნიშნული პროცესი სხვადასხვა მექანიზმით ხორციელდება. გარკვეული ვირუსები (მაგ. პიკორნავირუსები) უკავშირდებიან რა პლაზმურ მემბრანას, შეაშხაპუნებენ თავიანთ რნმ-ს უჯრედში. რაც შეეხება ორთომიქსოვირუსებს, ეს უკანასკნელნი უჯრედში იჭრებიან ენდოციტოზის გზით და ხვდებიან ლიზოსომებში (მეფა არეში), სადაც ხდება მათი საბოლოო მომწიფება, რის შემდეგაც რნმ ვირუსულ ცილებთან კომპლექსში ერთად გადის ლიზოსომურ მემბრანას და ხვდება ციტოპლაზმაში.



სურ. 10.2 ვირუსის უმარტივესი სასიცოცხლო ციკლი

ვირუსის რეპლიკაციის ხარისხი, მისი გამრავლება და გავრცელება მასპინძელ ორგანიზმშიც დამოკიდებულია მრავალ ფაქტორზე, მათ შორისაა თვით ვირუსის თვისებები, ინფიცირებული უჯრედების სახეობა, ორგანიზმის იმუნური სისტემის მდგომარეობა. როგორც უკვე აღვნიშნეთ, არჩევენ დნმ და რნმ შემცველ ვირუსებს. განვიხილოთ თითოეული მათგანი.

დნმ-შემცველი ვირუსები

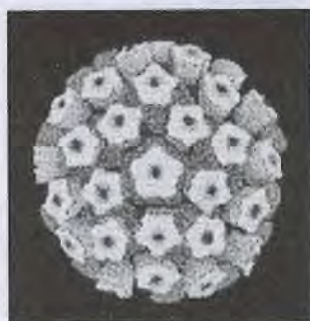
დნმ-შემცველი ვირუსები თავიანთ თავში აერთიანებენ 5 სხვადასხვა ოჯახს: პაპოვაირუსებს, ადენოვირუსებს, პერპეს ვირუსებს, ყვავილის ჯგუფში გაერთიანებულ ვირუსებს, B-ჰეპატიტის ვირუსის მსგავს ვირუსებს (HBV).

ცნობილია, რომ დნმ-ის შემცველი ვირუსების გარკვეული ნაწილი (პაპოვაირუსები, ადენოვირუსები და პერპეს ვირუსები) იწვევს კეთილთვისებიან

სიმსივნეებს, მეორე ნაწილი კი ინფექციურ დაავადებებს, თუმცა არსებობს საწინააღმდეგო მოსაზრებაც.

პაპოვაირუსები — ესაა პატარა ვირიონები* (55 ნმ), სადაც ორსპირალური წრიული დნმ-ის მოლეკულა (მოლეკულირი მასით 5X10⁶) გარშემორტყმულია ცილოვანი გარსით, რომელიც 72 სუბერთეულს შეიცავს. პაპოვაირუსები იყოფიან თავის მხრივ ორ ქვეჯგუფად, პაპილომავირუსები და პოლიომავირუსები:

პაპილომავირუსები — იწვევენ კანისა და ლორწოვანი გარსის კეთილთვისებიან წარმონაქმნებს — პაპილომებს, როგორც ცხოველებში, ასევე ადამიანებში, თუმცა შესაძლებელია, რომ ზოგიერთმა პაპილომავირუსმა გამოიწვიოს კიბო (სურ.10.3).



ა



ბ

სურ.10.3. პაპილომავირუსის სქემატური გამოსახულება (ა) [2]
პაპილომავირუსით დაავადებული პაციენტი (ბ) [3]

პოლიომავირუსებს — მიეკუთვნება მაიმუნის ვირუსი 40 (SV40), თავის პოლიომის ვირუსი (PV), ადამიანის BKV და ICV ვირუსები (სურ.10.4). SV40 შეიცავს 3 სახის კაფსიდურ ცილას, რომლებიც გვიანი გენების (VP1, VP2 და VP3) ექსპრესიის შედეგად მიიღება. კაპსიდი შედგება 72 პენტამერული კაპსომერისაგან, რომელთაგან თითოეული 5 მოლეკულა VP1 ცილას შეიცავს. ცნობილია, რომ SV40-ში ადრეული გენები კოდირებენ პატარა, საშუალო და დიდ T ანტიგენის ცილებს, SV40-ის დიდ T ანტიგენს გააჩნია სიმსივნის სუპრესორულ ცილებთან (Rb, p53, p107, p300) დაკავშირების უნარი, რითაც ხელს უწყობს სიმსივნურ ზრდას.

* ვირიონი - ვირუსის უჯრედშიდა გამრავლების პროდუქტი, ანუ ვირუსის ნაწილაკი.

გარდა ზემოაღნიშნულისა, პერმისიულ უჯრედებში* პოლიომა ვირუსები იწვევენ ვირუსული დნმ-ის რეპლიკაციის ინიცირებას, ასტიმულირებენ დნმ-ის სინთეზს და უჯრედ-მასპინძლის გენების ექსპრესიას (მათ შორის პროლიფერაციის მაკონტროლირებელი გენების ექსპრესიას). არაპერმისიულ უჯრედებში**, სადაც ვირუსის რეპლიკაცია დათრგუნულია, გაზრდილმა პროლიფერაციამ შეიძლება გამოიწვიოს ტრანსფორმაცია.

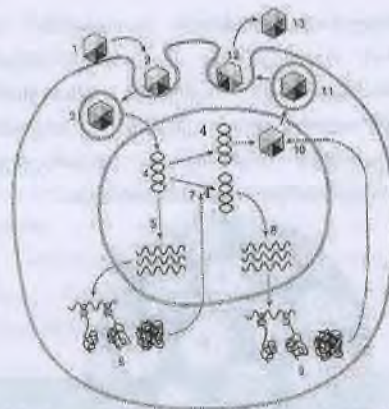


სურ.10.4. პოლიომავირუსის (SV-40) სქემატური გამოსახულება [4]

რაც შეეხება პოლიომავირუსის რეპლიკაციურ ციკლს, ეს უკანასკნელი შემდეგი მექანიზმით ხორციელდება: საწყის ეტაპზე ადგილი აქვს პოლიომავირუსების ადსორბციას (1) და ენდოციტოზს (2) მასპინძელ უჯრედში. უჯრედში ვირუსს სცილდება ცილოვანი გარსი(3) და ვირუსის გენოში (4) ტრანსპორტირდება ბირთვში, სადაც ადგილი აქვს ტრანსკრიფციას (5) და მ-რნმის ადრეული უბნების (*T*-პროტეინების) ტრანსლაციას (6). სინთეზირებული ცილები (*T*-პროტეინები) მოქმედებენ რა გენოზზე (7), ხელს უწყობენ გენომის გვიანი უბნების ტრანსკრიფციას (8) და ტრანსლაციას (9). შედეგად ადგილი აქვს კაფსიდის ცილების სინთეზს (10) და ვირიონის ახალი თაობის აწეობას (11). ახლად აწეობილი ვირიონები ეგზოციტოზის (12,13) გზით გამონთავისუფლდებიან უჯრედიდან (სურ.10.5).

* პერმისიული უჯრედები - (უჯრედები რომლებიც ნებას რთავენ) ინფიცირდებიან, ანუ მათში წარიმართება ვირუსის მთლიანი საბიცოცხლო ციკლი, რომელსაც ვირუსის რეპლიკაცია მოსდევს.

** არაპერმისიული უჯრედები - ახშობენ ვირუსის რეპლიკაციას. მიუხედავად ამისა, შესაძლებელია წარიმართოს ვირუსული გენომის ინტეგრაცია უჯრედ-მასპინძელში, რასაც შესაძლებელია უჯრედის ტრანსფორმაცია მოაყვას.

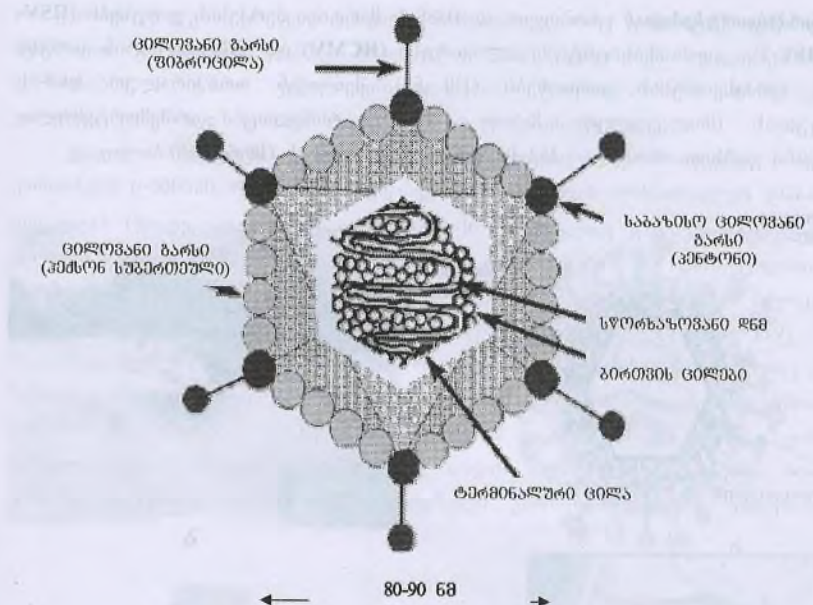


სურ.10.5. პოლიომავირუსის რეპლიკაციური ციკლი [5]

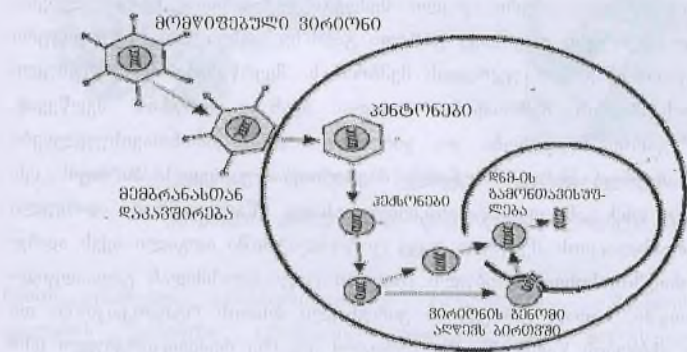
ადენოვირუსები (AD) წარმოადგენენ საკმაოდ დიდ ვირიონებს (80-90 ნმ), სადაც ორსპირალური სწორხაზოვანი დნმ-ის მოლეკულა (მოლეკულური მასით $(20...25) \times 10^6$) გარშემორტყმულია ცილოვანი გარსით, რომელიც 252 სუბერთეულს შეიცავს. ცილოვან გარსში შედის საბაზისო ცილები - პენტონები, ჰექსონ სუბერთეულები და ფიბროცილები (სურ.10.6). ცნობილია, რომ ადენოვირუსებს ტრანსფორმაციის უნარი გააჩნიათ მხოლოდ არაპერმისიულ უჯრედებში (ზოგიერთი მღრღნელების უჯრედები).

ადენოვირუსის რეპლიკაციური ციკლი შემდეგი მექანიზმით ხორციელდება: საწყის ეტაპზე მომწიფებულ ვირიონს სცილდება რა გარსის ცილების გარკვეული ნაწილი (ფიბროცილები), იწყება ვირუსის შეღწევა (პენეტრაცია)*, რომლის დროსაც ადგილი აქვს ვირუსის ფაგოციტოზს ფაგოციტურ ვაკუოლებში. შედეგად ფაგოციტური მემბრანა იხვრიტება და ვირუსული ნაწილაკი გამონთავისუფლდება ციტოპლაზმაში. სადაც ვირუსი თანმიმდევრულად კარგავს დანარჩენ კომპონენტებს (პენტონებს და ჰექსონებს), რის შემდეგაც ვირუსის გენომი (დნმ) გადაადგილდება ბირთვისაკენ და ინტეგრირდება უჯრედ-მასპინძლის გენომში. შედეგად ადგილი აქვს საწყისი ვირუსის ასლების წარმოქმნას (სურ.10.7).

* პენეტრაცია - მასპინძელი უჯრედის მემბრანაში ვირუსის შეღწევის პროცესი

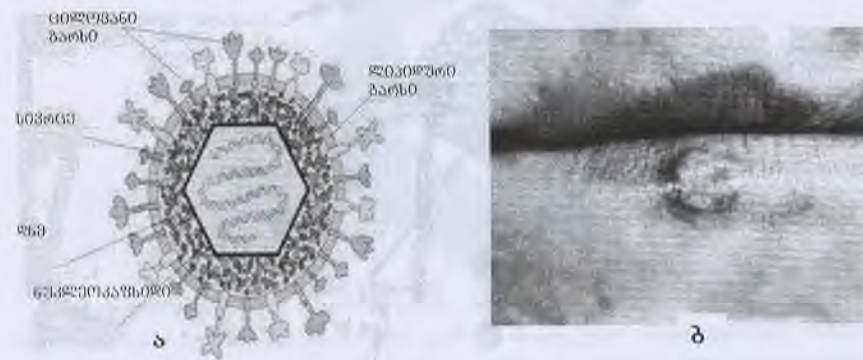


სურ. 10.6 ადენოვირუსის სტრუქტურული გამოსახულება [6]



სურ.10.7. ადენოვირუსის რეპლიკაციური ციკლი [7]

ჰერპესვირუსებიდან ცნობილია ადამიანის მარტივი პერპესის ვირუსები (HSV-1 და HSV-2), ადამიანის ციტომეგალოვირუსი (HCMV) და ებშტეინ-ბარის ვირუსი (EBV). პერპესვირუსის ვირიონები (110 ნმ) შეიცავენ ორსპირალურ დნმ-ის მოლეკულას (მოლეკულური მასით 100×10^6), რომელიც გარშემორტყმულია ცილოვანი გარსით, რომელიც 162 სუბერთეულს შეიცავს (სურ. 10.8).



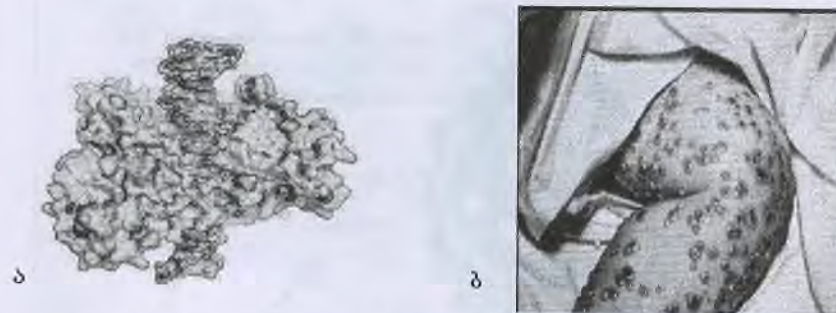
სურ. 10.8 მარტივი პერპესვირუსის (HSV1) სქემატური გამოსახულება (ა) [8]
მარტივი პერპესვირუსით დაავადებული ადამიანი (ბ) [9]

პერპესვირუსის რეპლიკაციური ციკლი შემდეგი მექანიზმით ხორციელდება: საწყის ეტაპზე პერპესვირუსი თავისივე გარეთა გარსზე არსებული სპეციფიკური ცილების დახმარებით ემაგრება უჯრედის მემბრანას. შეერწყმება რა ვირუსული გარსი უჯრედი-მასპინძლის მემბრანას, ადგილი აქვს ვირუსის შეღწევას. ვირიონს გარეთა გარსი სცილდება და ვირუსული დნმ გამოთავისუფლდება ციტოპლაზმაში. საიდანაც ეს უკანასკნელი მიემართება უჯრედის ბირთვისაკენ. ბირთვში ვირუსული დნმ განიცდის ტრანსკრიფციას და წარმოიქმნება ადრეული მ-რნმ, რომლის ტრანსლაციის შედეგად უკვე ციტოპლაზმაში ადგილი აქვს ადრეული ცილების სინთესს. სინთეზირებული ცილები ციტოპლაზმიდან გადაადგილდებიან ისევ ბირთვში, სადაც ერთვებიან ვირუსული დნმ-ის რეპლიკაციაში და შესაბამისად მისი ასლების წარმოქმნაში. შემდგომ ეტაპზე რეპლიცირებული დნმ ტრანსკრიბირდება გვიანი მ-რნმ წარმოქმნით, რომელიც გადაადგილდება რა ციტოპლაზმაში, უსრუნველყოფს გვიანი ცილების (ნუკლეოკაპსიდის და გარეთა გარსის) ტრანსლაციას. სინთეზირებული კაპსიდის ცილები უკავშირდებიან ვირუსის ახლად რეპლიცირებულ გენომს და წარმოქმნიან კაპსიდს, რაც შეეხება გარე-

თა გარსის ცილებს, ეს უკანასკნელნი მას შემდეგ, რაც განლაგდებიან ბირთვის მემბრანის გარკვეულ უბანზე, მხოლოდ მაშინ იკავშირებენ ნუკლეოკაპსიდებს. ვირიონები ამ გზით გამონთავისუფლდებიან ციტოპლაზმაში. მომწიფებული ვირუსები ციტოპლაზმური არხების გავლით ტოვებენ უჯრედს.

ყვავილის ჯგუფში გაერთიანებული ვირუსები წარმოადგენენ მსხვილ ვირიონებს (~300 ნმ), რომლებიც შეიცავენ სწორხაზოვან ორსპირალურ დნმ-ის მოლეკულას (მოლეკულური მასით $(160-240 \times 10^6)$), რომელიც გარშემორტყმულია ცილოვანი გარსით (კლასტერები). აღნიშნული კლასტერები ~20 სანძის ცილით არის წარმოდგენილი, რომელთა ფუნქციაა ორგანიზმის იმუნური სისტემის ბლოკირება. ვირიონი შემოსახდურულია ასევე ლიპოპროტეინული გარსითაც (სურ. 10.9).

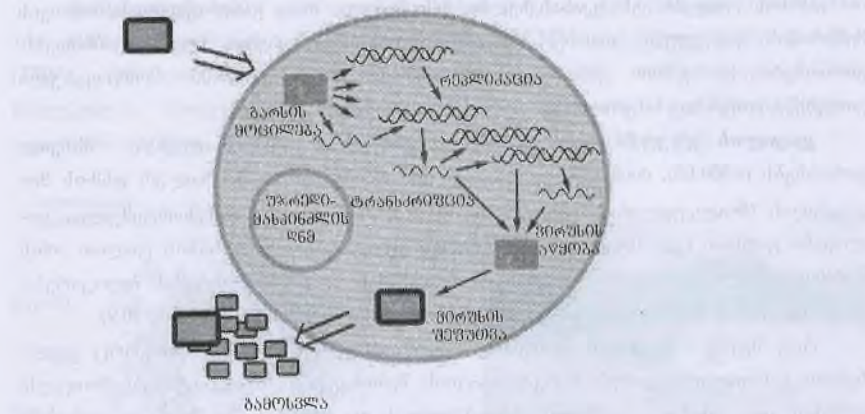
რაც შეეხება ყვავილის ვირუსის რეპლიკაციურ ციკლს, იგი, როგორც ყველა ზემოთ განხილული ვირუსის რეპლიკაციის შემთხვევაში, იგივე ეტაპებს მოიცავს: ვირუსის დაკავშირება უჯრედის რეცეპტორთან და მემბრანაში შეღწევა. ვირუსის გარეთა გარსის მოცილება, რომელიც თავის მხრივ ორ საფეხურს მოიცავს: ვირუსის გარეთა და დნმ-ის შემოსახდურელი გარსის მოცილება; ვირუსის გე-



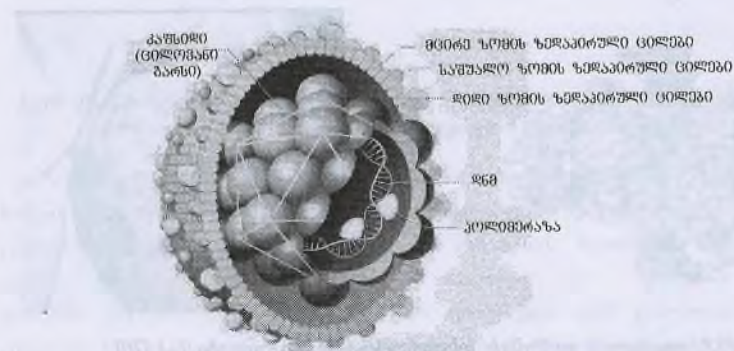
სურ. 10.9. ყვავილის ვირუსის სტრუქტურული გამოსახულება (ა) [10]

ყვავილის ვირუსით დაავადებული პაციენტი (ბ) [11]

ნების ექსპრესია, ტრანსკრიფცია და ტრანსლაცია, შესაბამისად ვირუსული ცილების სინთეზი (რომელიც ხორციელდება ვირუსული ფერმენტების დახმარებით), ვირუსული გენომის რეპლიკაცია, ვირიონების აწყობა, შეფუთვა და ვირიონის ასლების გამონთავისუფლება (სურ. 10.10).



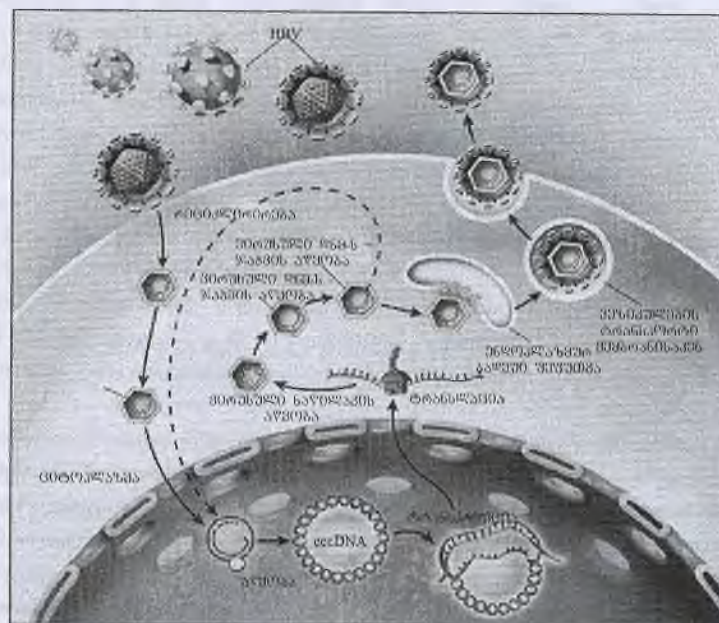
სურ. 10.10 ყვავილის ვირუსის რეპლიკაციური ციკლი [12]



სურ.10.11. ჰეპატიტის ვირუსის სტრუქტურული გამოხატულება (HBV)

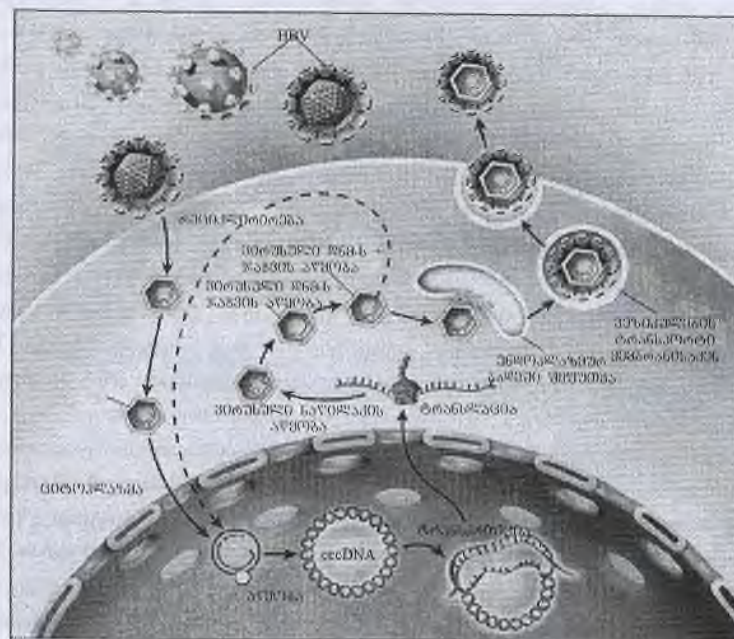
B ჰეპატიტის ვირუსის მსგავსი ვირუსები (HBV) წარმოადგენენ სფერულ ვირიონებს (დიამეტრით 42 ნმ), რომლებიც შეიცავენ ორჯაჭვიანი დნმ-ის მოლეკულას გარშემორტყმულს ცილოვანი გარსით (რომელიც შეიცავს ზედაპირულ ანტიგენებს - HBcAg). გარდა ამისა, ვირიონს გარს ერტყმის დამატებითი ცილოვანი გარსი (საშუალო და დიდი ზომის ზედაპირული ცილებით - HBsAg, იგივე ზედაპირული ანტიგენებით) (სურ. 10.11).

B ჰეპატიტის ვირუსის რეპლიკაციური ციკლი შემდეგი მექანიზმით ხორციელდება: საწყის ეტაპზე B ჰეპატიტის ვირუსი ემაგრება ჰეპატოციტის მემბრანას, შედის ციტოპლაზმაში და მიემართება უჯრედის ბირთვისაკენ. ბირთვში ვირუსის გენომი წარმოქმნის კომპლექსს ჰეპატოციტის გენომთან. შედეგად მიიღება წრიული დნმ (*cccDNA-covalently closed circular DNM*), რომელიც გამოიყენება როგორც მატრიცა მ-რნმ-ის ტრანსკრიფციისათვის. შემდგომ ეტაპზე ადგილი აქვს მ-რნმ-ის ტრანსლაციას, შედეგად სინთეზირდება ცილები (ვირუსის გარსის, ბირთვის გარსის, X-ცილები და პოლიმერაზები) და ადგილი აქვს ვირუსის კაფსიდის აწყობას. შემდგომ რნმ უკუტრანსკრიფციის გზით გარდაიქმნება ვირუსულ დნმ-ად, რის შემდეგაც ადგილი აქვს ვირიონის აწყობას, წარმოქმნილი ვირიონები, ერთი მხრივ, მიემართებიან ენდოპლაზმური ბადისაკენ, რათა მოხდეს მათი შეფუთვა და გამონთავისუფლება უჯრედიდან, მეორე მხრივ ვირიონი შესაძლებელია დაბრუნდეს ბირთვში და ახლად წარმართოს წრიული დნმ-ის კომპლექსის წარმოქმნა (სურ. 10.12)



სურ.10.12. ჰეპატიტის ვირუსის (HBV) რეპლიკაციური ციკლი [14]

B ჰეპატიტის ვირუსის რეპლიკაციური ციკლი შემდეგი მექანიზმით ხორციელდება: საწყის ეტაპზე B ჰეპატიტის ვირუსი ემაგრება ჰეპატოციტის მემბრანას, შედის ციტოპლაზმაში და მიემართება უჯრედის ბირთვისაკენ. ბირთვში ვირუსის გენომი წარმოქმნის კომპლექსს ჰეპატოციტის გენომთან. შედეგად მიიღება წრიული დნმ (*cccDNA-covalently closed circular DNM*), რომელიც გამოიყენება როგორც მატრიცა მ-რნმ-ის ტრანსკრიფციისათვის. შემდგომ ეტაპზე ადგილი აქვს მ-რნმ-ის ტრანსლაციას, შედეგად სინთეზირდება ცილები (ვირუსის გარსის, ბირთვის გარსის, X-ცილები და პოლიმერაზები) და ადგილი აქვს ვირუსის კავსიდის აწყობას. შემდგომ რნმ უკუტრანსკრიფციის გზით გარდაიქმნება ვირუსულ დნმ-ად, რის შემდეგაც ადგილი აქვს ვირიონის აწყობას, წარმოქმნილი ვირიონები, ერთი მხრივ, მიემართებიან ენდოპლაზმური ბადისაკენ, რათა მოხდეს მათი შეფუთვა და გამონთავისუფლება უჯრედიდან. მეორე მხრივ ვირიონი შესაძლებელია დაბრუნდეს ბირთვში და ახლად წარმართოს წრიული დნმ-ის კომპლექსის წარმოქმნა (სურ. 10.12)



სურ.10.12. ჰეპატიტის ვირუსის (HBV) რეპლიკაციური ციკლი [14]

დნმ-შემცველი სიმსივნეწარმოქმნელი ვირუსებით უჯრედების ტრანსფორმაცია

დნმ-შემცველი სიმსივნეწარმოქმნელი ვირუსებით უჯრედების ტრანსფორმაცია ხორციელდება უჯრედულ გენომში ვირუსული დნმ-ის სპეციფიკური უბნების ინტეგრაციისა და სპეციფიკური ვირუსული გენების ექსპრესიის საშუალებით,* თუმცა ჯერჯერობით არ არის იდენტიფიცირებული, თუ რომელი სპეციფიკური უბნების ინტეგრაციას აქვს ადგილი უჯრედ-მასპინძელში.

განვიხილოთ დნმ-შემცველი პოლიომავირუსებით (SV-40, Py, BKV და ICV) ტრანსფორმაციის პროცესში მონაწილეობის ძირითადი ასპექტები.

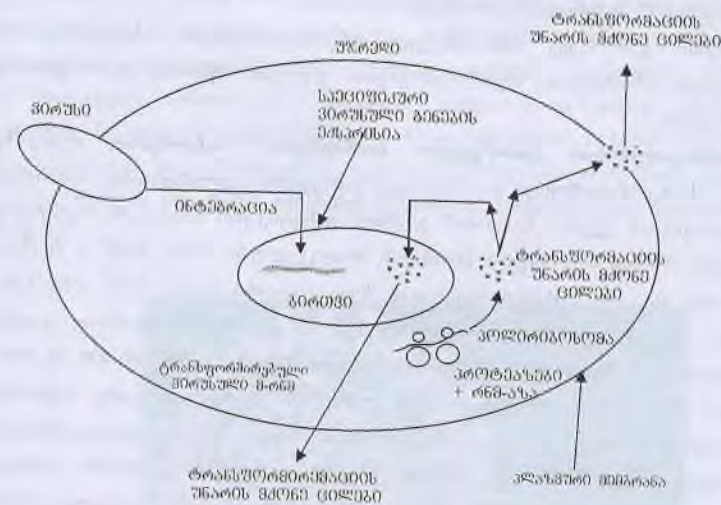
ცნობილია, რომ მაიმუნის-40 ვირუსით (SV-40) და თავის პოლიომავირუსით (Py) გამოწვეული უჯრედული ტრანსფორმაცია დიდ და მცირე T-ანტიგენების მავთულრბელი გენების კრთიანი ოჯახით წარმოადგება. SV-40 - ვირუსის დიდი T-ანტიგენი პოლიფუნქციური ცილაა. იგი ძირითადად უჯრედის ბირთვშია თავმოყრილი, თუმცა გვხვდება პლაზმურ მემბრანაშიც. დიდი T - ანტიგენი რამდენიმე ბიოქიმიურ რეაქციაში მონაწილეობს, რაც ვირუსულ დნმ-თან სპეციფიკურ დაკავშირებაში, ვირუსული დნმ-ის რეპლიკაციის ინიციატიაში, ადრეული და გვიანი გენების ტრანსკრიფციის რეგულაციაში და ზოგიერთი უჯრედული გენების ექსპრესიის აქტივაციაში გამოიხატება. ვარაუდობენ, რომ დიდი T ანტიგენი უჯრედული დნმ-ის რეპლიკაციის ინიციატიაშიც მონაწილეობს. მას გააჩნია ATP-აზური აქტივობა, აქვს უნარი დაუკავშირდეს სიმსივნის სუპრესორულ ცილებს (Rb, p53, p107, p300). გარდა ზემოაღნიშნულისა, დიდი T ანტიგენის ექსპრესია აინიცირებს უჯრედების ტრანსფორმაციას, ხოლო მისი მუდმივი ექსპრესია უზრუნველყოფს უჯრედისათვის ტრანსფორმირებული მდგომარეობის ფენოტიპური ნიშნების შენარჩუნებას. რაც შეეხება მცირე T-ანტიგენს, ეს უკანასკნელი უჯრედების ტრანსფორმაციისათვის არ არის საჭირო, მაგრამ გარკვეულ პირობებში იგი გამაძლიერებლის როლს ასრულებს.

უჯრედულ კულტურაში ტრანსფორმაციის ინიციატორის პირობას წარმოადგენს აგრეთვე საშუალო T-ანტიგენის ექსპრესია. საშუალო T-ანტიგენი ტრანსფორმირებული უჯრედების პლაზმურ მემბრანაში ან ციტოპლაზმის მემბრანულ ფრაქციებში იმყოფება. თავის პოლიომავირუსის (Py) საშუალო T-ანტიგენს გააჩნია პროტეინკინაზური აქტიურობა ან დაკავშირებულია პროტეინკინაზასთან, რომელიც სპეციფიკურად აფოსფორილებს თიროზინის

* ექსპრესია გენის - დნმ-ში კოდირებული გენეტიკური ინფორმაციის რეალური წარმოდგენა ტრანსფორმაციის დნმ-ის ტრანსკრიფციისა და ტრანსლაციის გზით.

პიდროქსილის ჯგუფს. ვარაუდობენ, რომ უჯრედების ტრანსფორმირებადი აქტივობის გამოვლენისათვის საჭიროა საშუალო T-ანტიგენისა (Py-პოლიომავირუსის) და დიდი T-ანტიგენის (SV-40-პოლიომავირუსის) ნაწილი ურთიერთქმედებდეს გარკვეულ მემბრანულ სტრუქტურებთან.

ამრიგად, დნმ-შემცველი სიმსივნეწარმოქმნელი ვირუსი (სურ.10.13) შეიჭრება რა უჯრედში, ინტეგრირდება მასპინძელი-უჯრედის ბირთვში, სადაც სპეციფიკური ვირუსული გენების ექსპრესიის შედეგად სინთეზირდება ტრანსფორმაციის უნარის მქონე ცილები (დიდი და საშუალო T-ანტიგენი), რომლებიც ხელს უწყობენ



სურ. 10.13. დნმ-შემცველი სიმსივნეწარმოქმნელი ვირუსებით უჯრედში მიმდინარე მოლეკულური მექანიზმების ზოგადი სქემა

პოლიომავირუსების (SV-40) დიდი T-ანტიგენის N-კიდურა დომენის ექსპრესიით, ადენოვირუსის E1A-გენით და myc-ონკოგენით უჯრედების იმორტალიზაციას (უჯრედების განუსაზღვრელ ზრდას), ანუ უჯრედების "უკედავში" გარდაქმნას სიცოცხლის შეუზღუდავი ხანგრძლივობით. მეორე მხრივ ადგილი აქვს უჯრედის ონკოგენებით გამოწვეული ტრანსფორმაციის ფენოტიპური ცვლილებების სრულ ინდუქციას, ანუ ადგილი აქვს სიმსივნის წარმოქმნას, ზრდასა და მორფოლოგიურ ცვლილებებს. ტრანსფორმაცია მიიღწევა თავისი პოლიომავირუსის (Py) საშუალო T-ანტიგენისა და ადენოვირუსის E1B-გენებით, აგრეთვე ვირუსული და უჯრედული ras-ონკოგენებით.

რნმ-შემცველი ონკოგენვირუსები

რნმ-შემცველ ვირუსებს მიეკუთვნება რეოვირუსები (*Reoviridae*), პიკორნავირუსები (*Picornaviridae*), კალცივირუსები (*Caliciviridae*), რეტროვირუსები (*Retroviridae*), ფლავივირუსები (*Flaviviridae*), ორთომიქსოვირუსები (*Orthomyxoviridae*), პარამიქსოვირუსები (*Paramyxoviridae*), რაბდოვირუსები (*Rhabdoviridae*), კორონავირუსები (*Coronaviridae*) და მრავალი სხვა. აღნიშნული ჩამონათვალიდან დიდი ყურადღება ეთმობა რეტროვირუსებს და ფლავივირუსებს (მათ შორის მნიშვნელოვანია C პეპატიტის გამომწვევი ვირუსი).

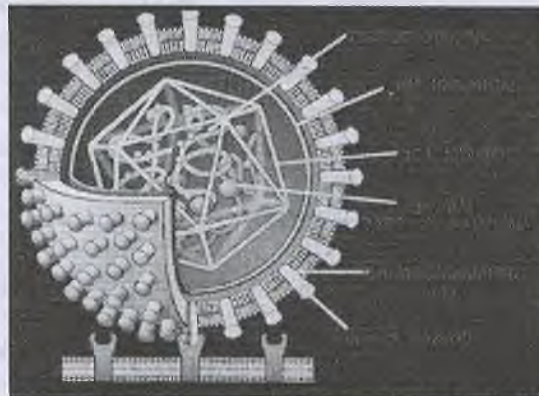
სიმსივნის გამომწვევ რნმ-შემცველ ონკოგენვირუსებს მიეკუთვნება ონკოკორონავირუსები (რომლებიც რეტროვირუსების ჯგუფში შედიან) და თავისთავად რეტროვირუსები.

ონკოკორონავირუსებით გამოწვეული სიმსივნეების სახეობები: ლეიკოზები (ლეიკემია), სარკომატოზული და სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნეები. ონკოკორონავირუსების ყველა სახეობას გააჩნია გენეტიკური აპარატის მატარებელი ერთჯაჭვიანი რნმ-ის მოლეკულა (რომლის მოლეკულური მასაა 6×10^6), რომელიც შედგება ორი მსგავსი სუბერთეულისაგან მოლეკულური მასით 3×10^6 . რნმ-შემცველი ყველა ონკოკორონავირუსი გარშემორტყმულია ცილოვანი გარსით, რომლის შემადგენლობაშიც შედის ცილები მოლეკულირი მასით 27 000, 19 000, 15 000, 12 000. თავის მხრივ აღნიშნული რიბონუკლეოტიდი დაცულია გარე ზემოქმედებისაგან გლიკოპროტეინული გარსით, რომელიც შედგება ორი გლიკოპროტეინისაგან მოლეკულური მასით 35 000 და 85 000. ვირუსის ცილებში განსაკუთრებული ადგილი უკავია ფერმენტს — უკუტრანსკრიპტაზას, რომელიც ონკოკორონავირუსების გენომის შემადგენელი ნუკლეინის მჟავების რეპლიკაციას იწვევს.

სიმსივნის გამომწვევ რნმ-შემცველ ონკოგენვირუსებად ითვლება რეტროვირუსებიც. პირველი რეტროვირუსის გამოყოფა დაფიქსირებულ იქნა 1908 წელს, დანიელი მეცნიერების ვ. ელერმანისა და ო. ბანგის მიერ. პირველი აღიარებული რეტროვირუსი გამოყოფილ იქნა 1910 წელს პ. რაუსის მიერ. XX საუკუნის 50-60-იან წლებში გახდა შესაძლებელი ცხოველებში რეტროვირუსების სხვა სახეობების აღმოჩენაც. კერძოდ, ჯ. გროსის მიერ აღმოჩენილ იქნა რეტროვირუსები, რომლებიც იწვევდნენ სიმსივნეებს თაგვებში, ქათმებში და სხვა ცხოველებში. 60-იანი წლების დასაწყისში კი უ. ჯარეტის მიერ დადგენილ იქნა, რომ FeLV-ვირუსს (კატის ლეიკოზის ვირუსი (FeLV) - *feline leukemia virus*) შეუძლია არა მარტო სისხლის უჯრედების ავთვისებიანში გარდაქმნა, არამედ

მათი აპლაზიაც^{*}, დადგენილ იქნა ისიც, რომ **FeLV**-ვირუსით გამოწვეული დაავადებები გაერცხლებულია ბუნებრივ პირობებში შინაურ კატებში. უფრო მეტიც, აღნიშნული ინფექცია აღმოჩნდა გადამდები.

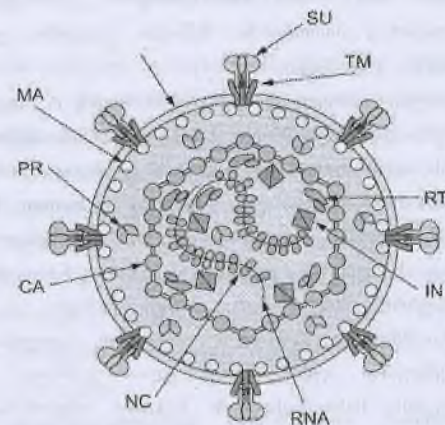
ადამიანის პირველი რეტროვირუსი გამოყოფილ იქნა 1978 წელს რ. პალოსა და მისი თანამშრომლების მიერ. ვინაიდან აღნიშნულ ვირუსს გააჩნდა სწრაფვა **T**-ლიმფოციტების მიმართ, მას ადამიანის **T**-უჯრედების ლიმფოციტარული ვირუსი უწოდეს – **HTLV-I** (**HTLV-I** – ინგლისური სიტყვიდან **human T-cell lymphotropic virus type 1**). **HTLV-I** ვირუსი ინტეგრირდება რა **T**-უჯრედებში, იწვევს მოვლენათა ჯაჭვს, რომელიც საბოლოო ჯამში ლეიკოზის განვითარებას იწვევს. **HTLV-I** ვირუსის დიამეტრი 1000 Å-ია. მისი გარეთა გარსი წარმოდგენილია ლიპიდების ორმაგი შრით და გამჭოლი ცილებით. ცილები და ორი მოლეკულა რნმ-ისაგან შემდგარი გული დაფარულია გარსით. რნმ ვირუსული ნაწილაკის კომპონენტების სინთეზისათვის საჭირო ინფორმაციას შეიცავს. მასთან დაკავშირებულია უკუტრანსკრიპტაზას რამდენიმე მოლეკულა, რომელიც იყენებს რა რნმ-ს, როგორც მატრიცას, ასინთეზირებს შესაბამის დნმ-ს (სურ.10.14).



სურ 10.14. **T** უჯრედების ლიმფოციტარული ვირუსი-1 (**HTLV-I**) სქემატური გამოსახულება [15]

1982 წელს ასევე რ. პალოს მიერ აღმოჩენილ იქნა ადამიანის მეორე რეტროვირუსი, რომელიც ასევე იწვევდა ლეიკოზს (**HTLV-II**) (სურ. 10.15).

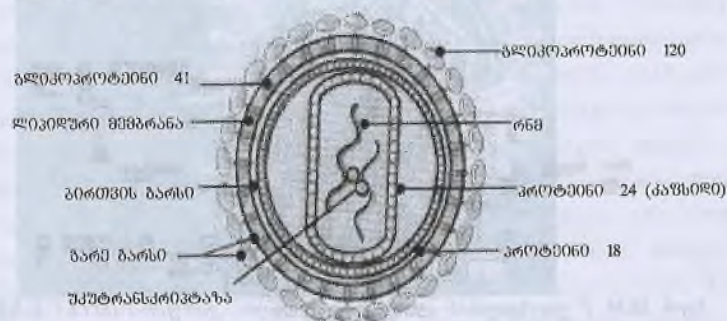
^{*} აპლაზია – ინფიცირებული უჯრედების განუვითარებლობა



TM-ტრანსმემბრანული
ცილები
SU - გარსის ცილები
NC-ნუკლეოკაფსიდი
PR -პროტეაზა
RT-რეტროტრანსკრიპტაზა
IN - ინტეგრაზა
MA - მატრიქსი
CA - კაფსიდი
RNA - რნმ

სურ.10.15. T-უჯრედების ლიმფოციტარული ვირუსი-II (HTLV-II) სქემატური გამოსახულება [16]

1983-1984 წლებში აღმოჩენილ იქნა აღნიშნული ვირუსების მონათესავე ვირუსი, რომელიც ადამიანებში იწვევდა შეძენილი იმუნური დეფიციტის სინდრომს (შიდსი) - AIDS - (ინგლისური სიტყვიდან **acquired immunodeficiency syndrome**). აღნიშნულ ვირუსს HTLV-III უწოდეს (სურ. 10.16).



სურ. 10.16. ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსის (HTLV-III) სქემატური გამოსახულება [17]

გაუგებარი რჩება შიდსის (HTLV-III) და სიმსივნის გამომწვევი (HTLV-I და HTLV-II) ვირუსების მსგავსებისა და ერთმანეთის საპირისპირო მოქმედების

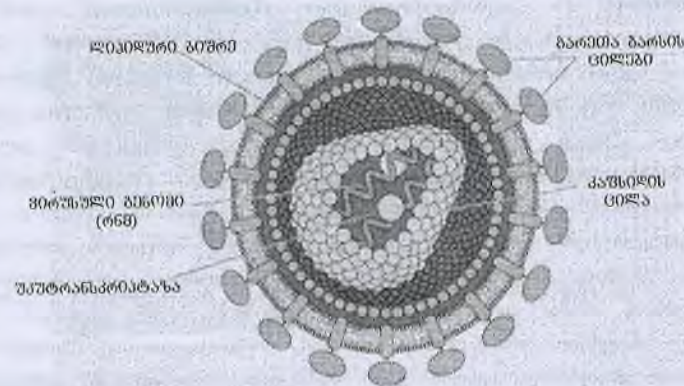
შეპანიზმები. იმ შემთხვევაში, თუ სიმსივნეების განვითარებისას ადგილი აქვს T-უჯრედების არაკონტროლირებად გამრავლებას, AIDS-ის შემთხვევაში აღნიშნული უჯრედები იღუპება, რაც იმუნური სისტემის დათრგუნვას განაპირობებს.

არჩევენ რეტროვირუსების (*Retroviridae*) ორ ჯგუფს: ორთორეტროვირუსები (*Orthoretrovirinae*) და სპუმარეტროვირუსები (*Spumaretrovirinae*). თავის მხრივ ორთორეტროვირუსებს მიეკუთვნება ლენტვირუსები (*Lentivirinae*) (*Lente* — შენელება, ნელი) რომლებიც იწვევენ სპეციფიკურ ქრონიკულ ნევროლოგიურ დაავადებებს. რაც შეეხება სპუმარეტროვირუსებს (*spuma* — ქაფი), ესაა ვირუსები, რომლებიც იწვევენ ცხოველებში პერსისტენტულ ინფექციებს კლინიკური გამოვლინების გარეშე აღნიშნული ვირუსები გამოიყენება, როგორც ხელსაყრელი მოდელური სისტემა, ქრონიკული ვირუსული დაავადებების შესასწავლად.

რეტროვირუსები მკვეთრად განსხვავდებიან დნმ შემცველი ვირუსებისაგან თავიანთი უნარით, გადაიტანონ გენეტიკური ინფორმაცია არა მარტო პორიზონტალურად, არამედ ვერტიკალურადაც. პოტიზონტალური გადატანა — ესაა ვირუსული ინფექციის ნორმალური პროცესი, რომლის დროსაც იზრდება დაზოიანებული უჯრედების რაოდენობა ერთი მასპინძლის პირობებში. ვერტიკალური გადატანა დაკავშირებულია ვირუსის ინტეგრაციასთან სასქესო უჯრედებში, ხადაც ისინი ენდოგენური პროვირუსის სახით გვევლინებიან. ზოგადად ვირუსის ხასიცოცხლო ციკლი ხორციელდება უკუტრანსკრიფციის გზით: რნმ → ურთავჯვანი დნმ → ორჯავჯვანი დნმ → ინტეგრაცია გენომში → ინფექციური რნმ გენომში ინტეგრაცია იწვევს პროვირუსის ვერტიკალურ ტრანსმისიას. პროვირუსის ექსპრესიას კი შეუძლია რეტროვირუსების ნაწილაკების გენერირება, რომლებიც შემდგომ გადასცემენ გენეტიკურ ინფორმაციას პორიზონტალურად. რეტროვირუსები იმის მიხედვით, თუ რომელი გზით იწვევენ ავთვისებიან სიმსივნეებს, იყოფიან 2 ჯგუფად: 1. არადეფექტური ვირუსები, რომლებსაც გაანიათ ნეკულებრივი რეტროვირუსებისათვის დამახასიათებელი ხასიცოცხლო ციკლი და გრძელი ლატენტური პერიოდი. ასეთი ტიპის ვირუსები სშირად იწვევენ ღვიკეზიას. 2. ვირუსები, რომლებიც სწრაფად იწვევენ ტრანსფორმაციას და გადასცემენ გენეტიკურ ინფორმაციას პროტოონკოგენების სახით.

რეტროვირუსები გამოირჩევიან მათთვის დამახასიათებელი მორფოლოგიით, რნმ-გენომის სტრუქტურით და რნმ-დამოკიდებული დნმ-პოლიმერაზას (უკუტრანსკრიპტაზა) არსებობით. სხვადასხვა რეტროვირუსების ვირიონები მორფოლოგიურად ერთმანეთის მსგავსია. ისინი შეიცავენ ელექტრონულად მკეროვ გულს (ნუკლეოიდს). ნუკლეოიდი გარშემოტყმულია იკოსაედრული კავსიდით — რიბონუკლეოპროტეინებით, რომელიც დაფარულია ცილებით, რომელსაც გარს

ერტემის გარეთა გარსი - ლიპიდშემცველი მემბრანა. ლიპიდური გარსის გარეთა ზედაპირს გააჩნია გლიკოპროტეინული ბუნების (გამონაზარდები) რეცეპტორები (სურ.10.17). ვირუსული გარსი წარმოიქმნება უჯრედი-მასპინძლის პლაზმური მემბრანიდან ვირუსების გამოყოფისას. რეტროვირუსების ვირიონებს შორის



სურ. 10.17. რეტროვირუსის სქემატური გამოსახულება [18]

მორფოლოგიური მსგავსების გარდა არსებობს ფიზიკურ, ქიმიურ თვისებებსა და ფერმენტულ შემადგენლობას შორის მსგავსება. ისინი შედგებიან 60-70% ცილისა, 30-40% ლიპიდისა, 2-4% ნახშირწყლებისა და 1% რნმ-სგან. რნმ-შემცველი ვირუსული გენომი შედგება ორი იდენტური ერთჯაჭვიანი რნმ-ის მოლეკულისაგან, რომელთა 5'-კიდურა ბოლოზე განლაგებულია ქეპ-სტრუქტურა,* ხოლო 3'-კიდურა ბოლოზე-poly (A)*-უბანი. რნმ-ის ორი ჯაჭვი ერთმანეთთან დაკავშირებულია არაკოვალენტურად, 5'-კიდურა ბოლოების ახლოს. თითოეული ჯაჭვის სიგრძე 3,5-9 kb-ის ფარგლებშია და დამოკიდებულია ვირუსის სახეობაზე. ვირიონში ვირუსული რნმ-ის ორი ერთნაირი ჯაჭვის არსებობა

* ქეპ-სტრუქტურა - ესაა პრე-მრნმ-ის 5'-კიდურა ბოლოსთან დაკავშირებული სპეციფიკური ნუკლეოტიდური თანმიმდევრობა. ქეპ-სტრუქტურა შედგება გუანინისაგან, რომელიც მ-რნმ-თან დაკავშირებულია 5'-სამი ფოსფატური ბმით.

* poly (A) - ლოკალიზებულია მ-რნმ-ის 3'-კიდურა ბოლოზე („poly (A) კუდი“). შეიცავს 200-მდე ადენინის თანმიმდევრობებს და წარმოიქმნება ან ტრანსკრიფციის პროცესში, ანამდ შემდგომი პოლიმერზაციის შედეგად.

მიუთითებს, რომ რეტროვირუსებს გააჩნიათ დიპლოიდური გენომი. რნმ-შემცველი ვირუსული გენომი ვირიონის შემადგენლობაში წარმოდგენილია ერთჯაჭვიანი რნმ-ით. მიუხედავად ამისა, უჯრედში მისი რეპლიკაციის შემთხვევაში, ეს უკანასკნელი გადის ორჯაჭვიანი დნმ-ის სტადიას. რეტროვირუსის გენომის გარდაქმნას ვირიონული რნმ-დან დნმ-ში ახორციელებს ვირუსული რნმ-დამოკიდებული დნმ-პოლიმერაზა (უკუტრანსკრიპტაზა).

ცნობილია, რომ ზოგიერთი რეტროვირუსი (რაუსის სარკომის ვირუსი – RSV, თავის სარკომის ვირუსები (პარვის – Ha-MuSV, მოლონის – Mo-MuSV) შეიცავს მადალკონსერვატულ (v-onc) გენებს, რომლებიც უჯრედული გენების (c-onc) მსგავსია, თუმცა ეს გენები არ არის საჭირო ვირუსის რეპლიკაციისათვის. აღნიშნული გენი ამაღლებს ვირუსის ონკოგენურ პოტენციალს. რეტროვირუსების რეპლიკაციას gag, pol, env გენი განაპირობებს. gag-გენი კოდირებს ნუკლეოიდის ცილებს, pol-გენი უკუტრანსკრიპტაზას, ხოლო env-გენი კოდირებს გარე გარსის ცილებს.

რეტროვირუსების რეპლიკაციური ციკლი

სხვა ვირუსებისაგან განსხვავებით, რეტროვირუსებს გააჩნიათ რეპლიკაციის ხაზი თვისება: გარდაქმნას თავისი რნმ-გენომი დნმ-ში, დააგრძელოს წარმოქმნილი დნმ-ის მოლეკულა ვირუსულ რნმ-თან შედარებით (დაგრძელება განპირობებულია ვირუსული რნმ-ის თანმიმდევრობების ნაწილის გაორმაგებით, გაორმაგებული თანმიმდევრობები წარმოქმნიან ვირუსული დნმ-ის გრძელკიდურაგა განმეორებებს (LTR - long terminal repeat)) და მოახდინოს თავისუფალი (არაინტეგრირებული) დნმ-ის ეფექტური ინტეგრაცია უჯრედის გენომში.

რეტროვირუსების რეპლიკაციური ციკლი 5 ფაზად იყოფა:

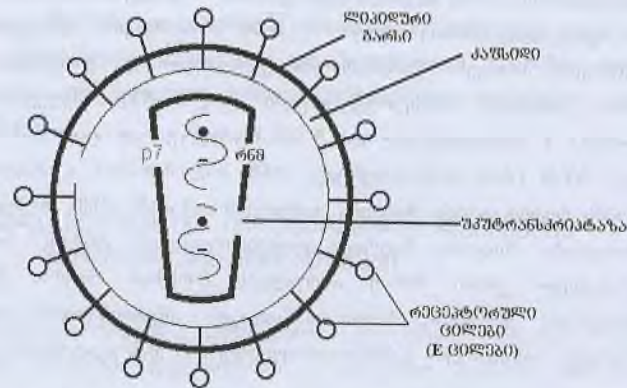
- ადრეული მოვლენები: ადსორბცია, უჯრედში შეჭრა და გარსის მოხსნა (I ფაზა);
- ვირუსული რნმ-გენომის გარდაქმნა არაინტეგრირებულ (თავისუფალ) დნმ-ში (II ფაზა);
- ვირუსული დნმ-ის ინტეგრაცია მასპინძლის გენომში (III ფაზა);
- ინტეგრირებული ვირუსული დნმ-ის გენების ექსპრესია (IV ფაზა);
- ვირუსული ცილების სინთეზი და ვირიონების შეფუთვა-აწყობა (V ფაზა).

რეტროვირუსების რეპლიკაციური ციკლი შემდეგი მექანიზმით ხორციელდება: შეიჭრება რა რეტროვირუსი ენდოციტოზის გზით უჯრედში, იწყება უჯრედის ინფიცირება. შესაბამისად ადგილი აქვს ცილოვანი გარსის მოცილებას

[illegible]

რნმ შემცველ ვირუსებს მიეკუთვნება აგრეთვე *Flaviviridae*-ს ოჯახი წარმომადგენელი C ჰეპატიტის გამომწვევი ვირუსი (HCV) (სურ. 10.19).

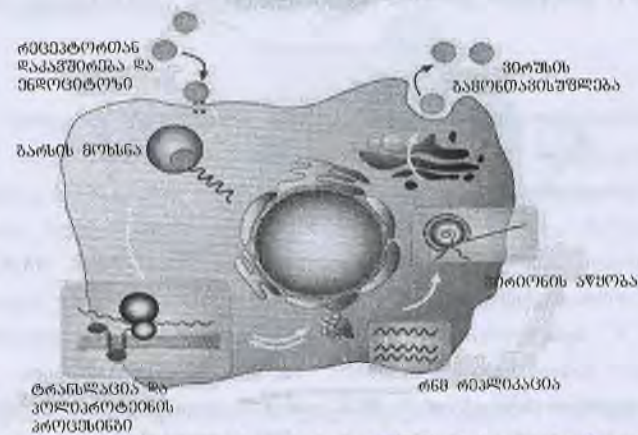
226



სურ. 10.19. C ჰეპატიტის ვირუსის (HCV) სქემატური გამოსახულება [20]

C ჰეპატიტის ვირუსის დიამეტრი $\sim 30-50$ ნმ-ს შორის მერყეობს. ვირუსი შედგება ერთჯაჭვიანი რნმ-ისაგან, გენომის შემადგენლობაში შედის შემდეგი ვირუსული (სტრუქტურული) ცილები: ბირთვის ცილები, გარე გარსის ცილა-1 (**E1**) და გარე გარსის ცილა-2 (**E2**), ცილა **P7** (წარმოადგენს იონურ არხს) და არასტრუქტურული ცილები (როგორიცაა **NS₂**, **NS₃**, **NS_{4A}**, **NS_{4B}**, **NS_{5A}**, **NS_{5B}**), რომლებიც წარმოადგენენ ვირუსის სასიცოცხლო ციკლისათვის აუცილებელ ფერმენტებს. C ჰეპატიტის ვირუსის მიერ დეტერმინირებულ ცილათა თანმიმდევრობები ხასიათდებიან ძალიან მაღალი ცვალებადობით, თუმცა ინარჩუნებენ სივრცით სტრუქტურას. **HCV** ვირუსის თავისებურებას წარმოადგენს მისი გენეტიკური არაერთგვაროვნება, რომელიც განპირობებულია სუბტიპებისა და გენოტიპის მრავალსახეობით. არჩევენ C ჰეპატიტის ვირუსის, როგორც მინიმუმ, 6 გენოტიპს და დაახლოებით 30 სუბტიპს. ცნობილია, რომ მეტ-ნაკლებად სტაბილურია არატრანსლირებადი 5'-3' უბნები, უფრო მეტად ცვალებადია გარსის ცილები **E1** და **E2**. C ჰეპატიტის ვირუსს გააჩნია აგრეთვე 329-341 ნუკლეოტიდისაგან შემდგარი უბანი, რომელიც C ჰეპატიტის ვირუსის ეველა სახეობაში არსებობს. **HCV** ვირუსის გენომის ნუკლეოკაპსიდი შემოსაზღვრულია ლიპიდური გარსით, რომელიც ხელს უწყობს ვირუსის დაკავშირებას მასპინძელ უჯრედთან და შემდგომ შეღწევას. შეადგენს რა ვირუსი უჯრედის ციტოპლაზმაში

ენდოციტოზის გზით, აღგილი აქვს გარსის მოცილება და რნმ-ის ტრანსლაციას, რის შედეგადაც სინთეზირდება ~ 3000 ამინომჟავის შემცველი პოლიპროტეინი. აღნიშნული პროცესი წარმართება უჯრედული და ვირუსული ცილებით (მათ შორის ვირუსის არასტრუქტურული ცილით-NS₃). შედეგად პოლიპროტეინი იხლისება 4 სტრუქტურულ და 6 არასტრუქტურულ ცილად. არასტრუქტურული ცილა NS_{5B} (რნმ დამოკიდებული რნმ პოლიმერაზა) აკატალიზებს ვირუსული გენომის რეპლიკაციას. მიიღება უარყოფითჯაჭვიანი რნმ*, რომელიც თავის მხრივ გამოიყენება, როგორც მატრიცა დადებითჯაჭვიანი რნმ-ის** სინთეზისათვის. ეს უკანასკნელი ერთი მხრივ ასრულებს მ-რნმ-ის როლს, მეორე მხრივ კი გამოიყენება ვირუსის ახალი ნაწილაკის აწყობისათვის. ახლად აწყობილი ვირუსული ნაწილაკები გამონთავისუფლდებიან ეპიტოციტოზის გზით (სურ.10.20).



სურ. 10.20 C ჰეპატიტის ვირუსის (HCV) რეპლიკაციური ციკლი [21]

ამგვარად, ონკოგენვირუსებს მიეკუთვნება როგორც დნმ-შემცველი ვირუსების ზოგიერთი წარმომადგენელი, როგორიცაა ადენოვირუსები, ჰერპესვირუსები, პაპოვაირუსები, პაქსოვირუსები, ასევე რნმ-შემცველი ვირუსების 2 ოჯახი:

* უარყოფითჯაჭვიანი რნმ – არ გამოიყენება მ-რნმ-ად, რამეთუ საწვის ეტაპზე უარყოფით-ჯაჭვიანი რნმ-საგან უნდა დასინთეზირდეს დადებითჯაჭვიანი რნმ და მხოლოდ შემდგომ წარმართოს ცილების ტრანსლაცია

** დადებითჯაჭვიანი რნმ – არის ის რნმ, რომელიც შეიძლება გამოყენებულ იქნეს მ-რნმ და რომელსაც უშუალოდ შეუძლია წარმართოს ცილების ტრანსლაცია

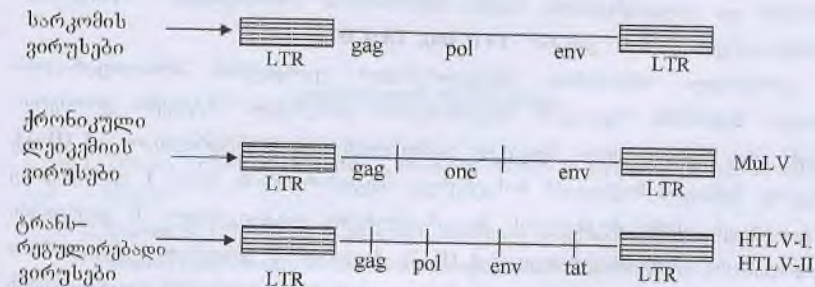
რეტროვირუსები და ფლავივირუსები (ამ უკანასკნელში შედის C პეპტიტის გამომწვევი ვირუსი). დნმ შემცველი სიმსივნეწარმოქმნელი ვირუსების რეპლიკაციური ციკლი და შესაბამისად უჯრედების ტრანსფორმაციის მექანიზმი რადიკალურად განსხვავდება რნმ-შემცველი სიმსივნეწარმოქმნელი ვირუსების მოქმედების მექანიზმისაგან.

რნმ-შემცველი ვირუსებით ინფიცირებული ლეიკემიის მოლეკულური მექანიზმები

ცნობილია რეტროვირუსებით გამოწვეული ლეიკემიის შესაძლო ორი მექანიზმი: პირველი მექანიზმი გულისხმობს – ვირუსულ გენოში **onc**-გენის არსებობას. ვირუსით ინფიცირებულ უჯრედში **onc**-გენის ექსპრესია იწვევს უჯრედის ტრანსფორმაციას, შედეგად ვითარდება კიბო. აღნიშნული მექანიზმი უფრო მეტად დამახასიათებელია მწვავე ლეიკემიისა და სარკომებისათვის (სურ.1021).

ვირუსის ტიპები

გენომის სტრუქტურა



სურ.1021 ლეიკემიის გამომწვევი რეტროვირუსები

მეორე შესაძლო მექანიზმი დამახასიათებელია ქრონიკული ლეიკემიების გამომწვევი ვირუსებისათვის, ამ უკანასკნელთ არ გააჩნიათ **onc**-გენი და მათ მიერ გამოწვეული დაავადებები ძალიან წააგავს სპონტანურად მიმდინარე ავთვისებიან პროცესებს ადამიანებში. ცხოველებში ქრონიკული ლეიკემიის

გამოწვევა შესაძლებელია უჯრედული დნმ-ის განსაზღვრულ უბანში პროვირუსის ჩართვით, რაც სიმსივნურ უჯრედებში ვირუსის ინტენსიურ რეპლიკაციას გულისხმობს და უზრუნველყოფს პროვირუსის თუნდაც ერთი ასლის მოხვედრას სპეციფიკურ უბანში. რაც შეეხება ქრონიკული ლეიკემიის გამომწვევ **HTLV-I**-ის პროვირუსს, ამ უკანასკნელს შეუძლია უჯრედის გენომის ნებისმიერ ადგილზე ჩართვა. იმ შემთხვევაში, თუ აღნიშნული ვირუსი იმოქმედებს უჯრედების ზრდაზე პასუხისმგებელ გენებზე, მაშინ ადგილი უნდა ჰქონდეს მოქმედების ეფექტის გადატანას ერთი ადგილიდან მეორეზე. ასეთ მექანიზმებს ტრანსაქტივაციის მექანიზმები ეწოდება.

ვირუსული ანტიგენით ინდუცირებული უჯრედების პროლიფერაციის შესაძლო მექანიზმი

ცნობილია, რომ სიმსივნის განვითარების პირობებში სიმსივნური ანტიგენის ერთ-ერთ ძირითად საშიზნეს **T** ლიმფოციტები წარმოადგენენ. ფიზიოლოგიურ პირობებში **T** უჯრედები წარმოიქმნება ძვლის ტვინში შესაბამისი დეროვანი უჯრედებიდან, საიდანაც ისინი გადადიან თიმუსში, სადაც მათი მომწიფება და დიფერენცირება ხდება. შესაბამისად წარმოიქმნება მომწიფებული **T** ლიმფოციტების ორი კლასი: **T4 (CD4)**, **T8 (CD8)**.

ვირუსული ანტიგენით ინდუცირებული უჯრედების პროლიფერაციის შესაძლო მექანიზმი შემდეგში მდგომარეობს: ვირუსული ანტიგენი ურთიერთქმედებს რა მაკროფაგთან, შედეგად გამოიყოფს ცილა-ინტერლეიკინ **-1 (IL-1)**, რომელიც შემდგომ მოქმედებს მოსვენებულ მდგომარეობაში მყოფ **T** უჯრედებზე და გადაჰყავს ისინი მოქმედების მდგომარეობაში. გააქტივებული **T** უჯრედები გამოყოფენ რა ცილა-ინტერ-ლეიკინ-**2 (IL-2)**, ზედაპირზე უნდადებოთ რეცეპტორები აღნიშნული ცილის მიმართ. ცილა **IL-2**-ის დაკავშირება შესაბამის რეცეპტორთან კი იწვევს **T** უჯრედების გაყოფასა და მომწიფებას (სურ.10.22).

- 10.1. Caroline Ash et al./Influenza:The State of Our Ignorance// *Science*, 2006; V, 312, no.5772
- 10.2. <http://www.leidenuniv.nl/en/research/>
- 10.3. <http://www.uwstout.edu/studenthealth/peerhealth/HPVHumanPapillomavirus.html>
- 10.4. Liddington RC et al./Structure of simian virus 40 at 3.8-Å resolution// *Nature*. 1991; 354: pp.278-84.
- 10.5. <http://www.microbiologybytes.com/virology/Polyomaviruses.html>
- 10.6. <http://stanford.edu/group/virus/polyoma/2005/>
- 10.7. <http://www.microbiologybytes.com/virology/Adenoviruses.html>
- 10.8. <http://www.best-herpes-treatments.com/information-on-herpes-simplex.html>
- 10.9. <http://microbiologybytes.wordpress.com/2007/06/04/herpesviruses-not-all-bad/>
- 10.10 <http://www.3dchem.com/molecules.asp?ID=124>
- 10.11. <http://www.co.dare.nc.us/depts/Health/bioterrorism.htm>
- 10.12. <http://www.chem.ox.ac.uk/smallpox/science.html>
- 10.13. http://www.dbs-decipher.com/en/Product_view.asp?cp_id=72
- 10.14. <http://www.infekt.ch/index.php?catID=14&artID=644>
- 10.15. <http://researchnews.osu.edu/archive/htlvil2pics.htm>
- 10.16. <http://genomebiology.com/content/biures/gb-2000-1-3-reports4015>
- 10.17. <http://www.benessere.com/>
- 10.18. <http://www.emc.maricopa.edu/faculty/farabee/BIOBK/BioBookglossR.html>
- 10.19. http://www.emc.maricopa.edu/faculty/farabee/BIOBK/BioBookDiversity_1.html
- 10.20. <http://www.edc.pitt.edu/virahepc/hepcabout.html>
- 10.21. www.ibl.fr/spip.php?article61
- 10.22. Бутенко З.А./Современные представления о вирусном онкогенезе// *Exp. Onc.* 2000, 22.

დეროვანი უჯრედები ნორმასა და სიმსივნური ზრდის დროს

- რას წარმოადგენენ დეროვანი უჯრედები
- დეროვანი უჯრედების თვისებები
- ემბრიონული დეროვანი უჯრედები
- უჯრედი წინამორბედები
- პემატოპოეტური დეროვანი უჯრედები; მათი მიღების წყაროები
- სიმსივნის დეროვანი უჯრედები
- სიმსივნის დეროვანი უჯრედები და ლეიკემია

რას წარმოადგენენ დეროვანი უჯრედები

რეგენერაციული უჯრედული მედიცინის ერთ-ერთი მიმართულება, რო-
მელიც ადამიანებს მრავალი მძიმე დაავადებისაგან განკურნებას აძლევს, არის
ე.წ. დეროვანი უჯრედების შესწავლა.

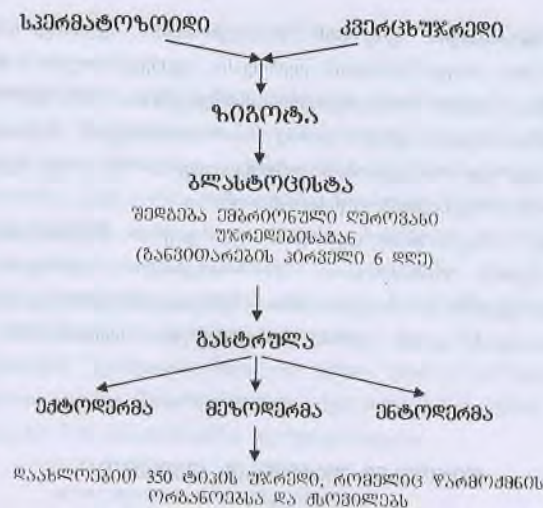
*დეროვანი უჯრედი მოუმიწივებელი უჯრედია, რომელსაც გააჩნია თვით-
განახლებისა და ორგანიზმის სპეციალიზებულ უჯრედებად დიფერენცირების
უნარი.*

არჩევენ ორი ტიპის ღეროვან უჯრედებს, *ემბრიონულ ღეროვან უჯრედებს*, რომლებიც ბლასტოციტებში გვხვდება და *ზრდასრულ ღეროვან უჯრედებს*, რომლებიც უკვე ჩამოყალიბებული ორგანიზმის ქსოვილებში გვხვდება. განვითარებად ემბრიონში ღეროვანი უჯრედები შეიძლება დიფერენცირდნენ ყველა სახის სპეციალიზებულ ემბრიონულ ქსოვილებად. ზრდასრულ ორგანიზმში ღეროვანი უჯრედები და უჯრედი წინამორბედები ფუნქციონირებენ, როგორც რეპარაციული სისტემის კომპონენტები. ისინი ერთი მხრივ უზრუნველყოფენ ორგანიზმის სპეციალიზებული უჯრედების რაოდენობის შევსებას და მეორე მხრივ უზრუნველყოფენ ისეთი რეგენერაციული სისტემების მუდმივ განახლებას, როგორიცაა სისხლი, კანი ან ნაწლავების ქსოვილი.

აღმოჩნდა, რომ ღეროვანი უჯრედების ქცევის მაკონტროლებელი მექანიზმები ერთი რიგით (10-ჯერ) უფრო რთული და მრავალფეროვანია, ვიდრე დიფერენცირებული უჯრედებისა. გენეტიკოსებისათვის ემბრიონული ღეროვანი უჯრედები წარმოადგენენ გასაღებს ორგანოგენეზის ენისა და კოდების გასაშიფრად, ხოლო რეგენერაციულ მედიცინაში ემბრიონული ღეროვანი უჯრედები კვლავაც რჩებიან პოტენციურ წყაროდ ქსოვილების გადაზერვისათვის.

ორგანიზმში მილიარდობით უჯრედს, როგორც ცნობილია, მხოლოდ ერთი საწყისი უჯრედი (ზიგოტა) აძლევს დასაბამს, რომელიც თავის მხრივ მამრობითი და მდედრობითი გამეტების შერწყმის შედეგად მიიღება (სურ.11.1). ეს ერთადერთი უჯრედი თავისთავში მოიცავს არა მხოლოდ ორგანიზმის შესახებ ინფორმაციას, არამედ მისი შემდგომი განვითარების სქემასაც. ემბრიოგენეზის მიმდინარეობისას განაყოფიერებული კვერცხუჯრედი იყოფა და დასაბამს აძლევს უჯრედებს, რომელთა ერთადერთი ფუნქციაა უჯრედების შემდგომი თაობებისათვის გენეტიკური მასალის გადაცემა. სწორედ აღნიშნული უჯრედები წარმოადგენენ ემბრიონულ ღეროვან უჯრედებს, რომელთა გენომი ე.წ. „ნულოვან წერტილში“ იმყოფება ე.ი. მექანიზმები, რომლებიც უჯრედების სპეციალიზაციას განსაზღვრავს, ამ ეტაპზე ჯერ კიდევ არ არის ჩართული აღნიშნული უჯრედებიდან ნებისმიერი სახის უჯრედი შეიძლება განვითარდეს.

ამგვარად, ღეროვანი უჯრედები წარმოადგენენ უჯრედების პოპულაციას, რომელთაც გააჩნიათ მაღალი პროლიფერაციული პოტენციალი და აქვთ შესაძლებლობა დიფერენცირდნენ უჯრედთა რამდენიმე ხაზის მიმართულებით (ორგანიზმში მოცემული ორგანოს ნებისმიერ უჯრედად, ხოლო ემბრიონში - ორგანიზმის ნებისმიერ უჯრედად).



სურ.11.1. ორგანიზმის განვითარების სქემა [1]

ზრდასრულ ორგანიზმში ღვროვანი უჯრედები ძირითადად ძელის ტვინში გვხვდება. ისინი მცირე რაოდენობით აღმოჩენილია ყველა ორგანოსა და ქსოვილში.

ღვროვანი უჯრედები მიიღებენ რა სიგნალს მარეგულირებელი სისტემებიდან რომელიმე დარღვევის შესახებ, სისხლის სისტემის საშუალებით მიემართებიან დაზიანებული ორგანოსაკენ და უზრუნველყოფენ ორგანოებისა და ქსოვილების დაზიანებული უბნების აღდგენას. მათ შეუძლიათ პრაქტიკულად ნებისმიერი დაზიანების აღდგენა. დანიშნულების ადგილზე ღვროვანი უჯრედები გარდაიქმნებიან ორგანიზმისათვის საჭირო უჯრედებად (ძელის, გლუვკუნთოვან, თირკმლის, გულის კუნთის და თვით ნერვულ) და პარადელურად ასტიმულირებენ ორგანიზმის შინაგან რეზერვს ორგანოსა და ქსოვილის რეგენერაციისათვის.

ცნობილია, რომ მაღალი დიფერენციაციის მქონე უჯრედები (კარდიომიოციტები, ნეირონები) პრაქტიკულად არ იყოფიან, მაშინ, როცა უფრო ნაკლებ დიფერენცირებული უჯრედები (ფიბრობლასტები, კეპატოციტები) ნაწილობრივ ინარჩუნებენ გამრავლების უნარს. განსახდურულ პირობებში ამგვარი ნაკლებად დიფერენცირებული უჯრედები იყოფიან და ზრდიან თავიანთ რიცხვს, არსებობს ზოგადი კანონზომიერება, რომლის თანახმადაც დიფერენცირების ეტაპზე გადასვლის შემთხვევაში, უჯრედის შემდგომი გაყოფათა რიცხვი განსაზღვრულია. ასე

მაგ: ფიბრობლასტისათვის გაყოფის რაოდენობათა ლიმიტი 50 გაყოფას წარმოადგენს, მაშინ, როცა სისხლის ღეროვანი უჯრედისათვის - 100. აღწერილ მოვლენას გააჩნია დიდი ბიოლოგიური მნიშვნელობა: იმ შემთხვევაში, თუ უჯრედის გენომში ადგილი ექნება რაიმე სახის დარღვევას, მუტაცია უჯრედთა მხოლოდ განსაზღვრულ რაოდენობაში გავრცელდება, რაც დიდ ზეგავლენას ვერ მოახდენს მთლიანი ორგანიზმის ფუნქციონირებაზე.

ზრდასრულ ორგანიზმში ღეროვანი უჯრედების მარაგი ძლიერ მცირეა, შესაბამისად, მცირე რაოდენობით წარმოდგენილი ღეროვანი უჯრედები დაბერებული უჯრედების განახლებას ხშირ შემთხვევაში დამოუკიდებლად ვეღარ ახერხებენ დაზიანების დიდი კერის, დასუსტებული ორგანიზმის ან, სულაც, ახადის გამო.

ღეროვანი უჯრედების თვისებები

ღეროვანი უჯრედების მთავარ თვისებას წარმოადგენს მათი პოტენტურობა და თვითგანახლების უნარი:

- თვითგანახლების უნარი – ესაა ღეროვანი უჯრედის უნარი, გაიაროს გაყოფათა მრავალრიცხოვანი ციკლი და შეინარჩუნოს არადიფერენცირებული მდგომარეობა;
- პოტენტურობა – თვისება, რომელიც განსაზღვრავს ღეროვანი უჯრედის დიფერენციაციის პოტენციალს .

როგორც წესი, ღეროვანი უჯრედები ტოტიპოტენტურები ან პლურიპოტენტურები არიან, რის გამოც მათ შეუძლიათ დასაბამი მისცენ ნებისმიერი ტიპის სპეციალიზებულ უჯრედს. ხშირად ღეროვან უჯრედებს მიაკუთვნებენ ასევე უჯრედ წინამორბედებსაც, რომლებიც მულტიპოტენტურობით ან უნიპოტენტურობით ხასიათდებიან.

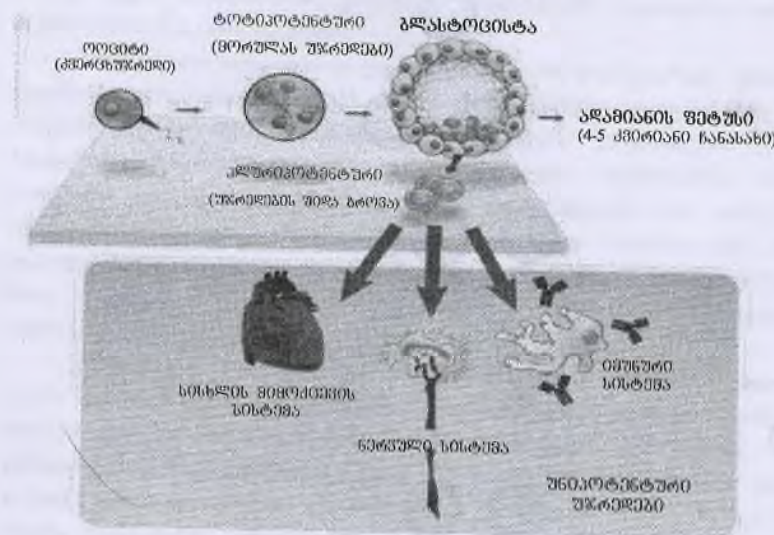
პოტენტურობის მიხედვით არჩევენ ღეროვანი უჯრედების შემდეგ ტიპებს (სურ.11.2):

- **ტოტიპოტენტური** ღეროვანი უჯრედები მიიღებიან კვერცხუჯრედისა და სპერმატოზოიდის შერწყმის შედეგად. ტოტიპოტენტურები არიან მხოლოდ მორულას* უჯრედები, რომლებსაც შეუძლიათ წარმოქმნან ყველა სახის ქსოვილი და მათ შორის პლაცენტაც, აღნიშნული უჯრედები შეიძლება

* **მორულა** - ემბრიონის განვითარების ადრეული სტადია (ბლასტოცისტამდე), რომელზეც ჩანასახი წარმოდგენილია 12-32 უჯრედით.

დიფერენცირდნენ როგორც ემბრიონულ, ასევე ექსტრაემბრიონულ უჯრედებად.

- **პლაუროტენტური** ღეროვანი უჯრედები წარმოადგენენ ტოტიპოტენტური უჯრედების შთამომავლებს. მათ შეუძლიათ დიფერენცირდნენ ნებისმიერ უჯრედებად, რომლებიც ემბრიონის სამიანასახოვანი ფურცლიდან (ექტოდერმა, ენდოდერმა, მეზოდერმა) შეიძლება წარმოიქმნას.
- **მულტიპოტენტურ** ღეროვან უჯრედებს შეუძლიათ წარმოქმნან მხოლოდ მსგავსი (მონათესავე) წარმოშობის უჯრედები (მაგ: პემატოპოტენტური ღეროვანი უჯრედები დიფერენცირებისას წარმოქმნიან სისხლის წითელ და თეთრ უჯრედებს, სისხლის ფირფიტებს და ა. შ.).
- **უნიპოტენტურ** უჯრედებს მხოლოდ ერთი ტიპის უჯრედების წარმოქმნა შეუძლიათ, თუმცა შენარჩუნებული აქვთ თვითგანახლების უნარი, რაც განახლებებს მათ არაღეროვანი უჯრედებისაგან.

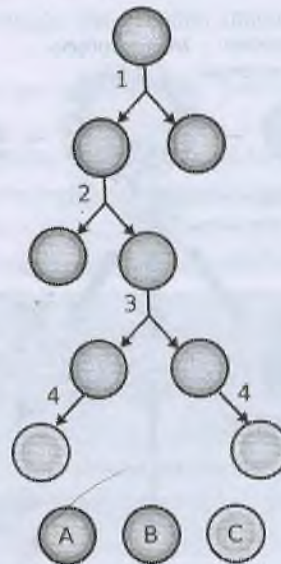


სურ. 11.2 ღეროვანი უჯრედების პოტენტურობა განვითარების სხვადასხვა სტადიაზე [2]

თვითგანახლების უნარის მუდმივად შენარჩუნების მიზნით ღეროვანი უჯრედები ორი ტიპის გაყოფას განიცდიან: სიმეტრულ და ასიმეტრულ გაყოფას

(სურ.11.3) სიმეტრიული გაყოფა (სურ.11.3.1) დასაბამს აძლევს ორ იდენტურ შვილელ უჯრედს, რომლებიც თანაბრად ავლენენ ღეროვანი უჯრედის თვისებებს. ასიმეტრიული გაყოფის შედეგად (სურ.11.3.2) მიიღება მხოლოდ ერთი ღეროვანი უჯრედი, მეორე შვილელ უჯრედი კი უკვე უჯრედი წინამორბედი (პროგენიტორი), რომლის თვითგანახლების უნარი შეზღუდულია. უჯრედი წინამორბედები თავის მხრივ გაყოფის კიდევ რამდენიმე ეტაპს გაივლიან, ვიდრე მიაღწევენ საბოლოო დიფერენცირების სტადიას (სურ.11.3.3; სურ.11.3.4).

არსებობს მოსაზრება, რომლის თანახმად ღეროვანი უჯრედები თავიანთი მიკროგარემოს (სიგნალების) ზეგავლენით მუდმივად რჩებიან არადიფერენცირებულ მდგომარეობაში. ისინი დიფერენცირებას იწყებენ იმ შემთხვევაში, თუ ტოვებენ აღნიშნულ მიკროგარემოს ან გარკვეული მიზეზის გამო წყვეტენ შესაბამის სიგნალებზე რეაგირებას.



სურ. 11.3 ღეროვანი უჯრედის გაყოფა და დიფერენციაცია.

A-ღეროვანი უჯრედი; B - წინამორბედი უჯრედი;

C- დიფერენცირებული უჯრედი;

1-ღეროვანი უჯრედის სიმეტრიული გაყოფა; 2-ღეროვანი უჯრედის ასიმეტრიული გაყოფა; 3 - უჯრედი წინამორბედის გაყოფა;

4-საბოლოო დიფერენციაცია [3]

ემბრიონული ღეროვანი უჯრედები

ემბრიონული ღეროვანი უჯრედები წარმოადგენენ ადრეული ემბრიონებიდან (ბლასტოციტიდან ან ხუთკვირიანი ჩანასახოვანი ემბრიონიდან) ან *in vitro* ტერატოკარცინოშიდან (სიმსივნური ხაზიდან) გამოყოფილ ღეროვან უჯრედებს. მათთვის დამახასიათებელია მთელი რიგი უნიკალური თვისებები, რაც მკვეთრად განასხვავებს მათ სხვა უჯრედებისაგან. ემბრიონული ღეროვანი უჯრედები წარმოადგენენ ჭეშმარიტ ღეროვან უჯრედებს, რადგან ისინი პლურიპოტენტურები არიან და ავლენენ თვითგანახლების შეუზღუდავ შესაძლებლობებს.

ღეროვანი უჯრედები ერთგვარად წარმოადგენენ ემბრიოგენეზის „ხელშეუხებელ მარაგს“, რომელიც მხოლოდ გენებს არ გულისხმობს. ემბრიონის განვითარების ყოველი ეტაპი არ არის დაპროგრამებული და დამოკიდებულია მიკროორიდან წამოსულ სიგნალებზე. ვარაუდობენ, რომ ადამიანის ყველა ორგანო და ქსოვილი ჩანასახოვანი ქსოვილის „რელიქტებს“ ღეროვანი უჯრედების მიკროჩანართის სახით ინახავს.

ზრდასრული ორგანიზმის ყველა სპეციალიზებული უჯრედი ემბრიონული ღეროვანი უჯრედებისაგან იღებს დასაბამს. ემბრიონული ღეროვანი უჯრედების მიღების პირველ წყაროს ემბრიონი წარმოადგენს. განვითარების გარკვეულ სტადიაზე ემბრიონისაგან მიიღება ბურთისებური წარმონაქმნი, რომელიც ერთგვარი არასპეციალიზებული უჯრედებისაგან შედგება. ~6 დღის შემდეგ უჯრედთა ეს გროვა გარდაიქმნება ბლასტოციტად. ბლასტოციტა შედგება უჯრედებისაგან, რომლებიც გარეთა სფერულ შრეს ქმნიან და შემოსაზღვრავენ შიდა ღრუს ამოვსებულს სითხით და ემბრიონული ღეროვანი უჯრედები (ხურ.112).

ემბრიონული ღეროვანი უჯრედები, რომლებიც ლაბორატორიულ პირობებში, ბლასტოციტის დაშლის შედეგად მიიღებიან, სიმბატური უჯრედების მიღების პირველ და პირითად წყაროს წარმოადგენენ. თავდაპირველად ბლასტოციტიდან მიღებული უჯრედების ყველაზე უფრო სწრაფად მზარდი კლონების ნაწილი გადაჰყავთ ემბრიონული ღეროვანი უჯრედების ხაზში. შემდეგ ეტაპზე იწყება უჯრედების მრავალეტაპიანი დიფერენცირების პროცესი, რომელიც მოაგრდება ნეირონების, კარდიომიოციტების, სისხლწარმოქმნელი უჯრედების, წერილი ნაწლავის ან ენდოკრინული ჯირკვლების ეპითელიუმის და უჯრედთა სხვა ტიპების წარმოქმნით. ყველა ჩამოთვლილ სიმბატურ უჯრედში ემბრიონული ღეროვანი უჯრედების დიფერენცირება სამჩანასახოვანი გარსის წარმოქმნის გარეშე, გასტრულაციის ეტაპის გვერდის ავლით მიმდინარეობს.

ემბრიონული ღეროვანი უჯრედების მიღების მეორე წყაროს 4-5 კვირის ჩანახახი (ფეტუსი) ან სასქესო უჯრედები წარმოადგენენ.

ძუძუმწოვართა კვერცხუჯრედის ლაბორატორიულ პირობებში განაყოფიერების პირველი მცდელობა 1878 წლით თარიღდება, თუმცა მხოლოდ 1959 წელს ამერიკაში მოხერხდა პირველი კურდღლის გამოყვანა ხელოვნური განაყოფიერების გზით. რაც შეეხება ადამიანის პირველ ბუნებრივ ტოტიპოტენტურ უჯრედებს, ეს უკანასკნელნი მხოლოდ 60-იანი წლების დასაწყისში აღმოჩნდა ექსპერიმენტატორების ხელში. 1998 წელს ნორფოლკის რეპროდუქციული ბიოლოგიის ინსტიტუტში პირველად ავწყო ადამიანის ბლასტოციტების ლაბორატორიული წარმოება სპერმისა და კვერცხუჯრედების ბანკის გამოყენებით.

ემბრიონული ღეროვანი უჯრედების უნიკალური თვისებაა (ტოტიპოტენტურობა) საწყისი მისცენ სულ მცირე 350 სხვადასხვა ტიპის უჯრედს, ახვევ ექსტრაემბრიონულ ქსოვილებს (პლაცენტა, ემბრიონის გარსები) და მთლიანად ემბრიონს. თუმცა არსებობს საწინააღმდეგო მოსაზრებაც, თელიან, რომ ემბრიონული ღეროვანი უჯრედები პლურიპოტენტურები არიან და არა ტოტიპოტენტურები (რადგან ამ უკანასკნელებისგან ვერ მოხერხდა ექსტრაემბრიონულ ქსოვილების მიღება). ემბრიონული ღეროვანი უჯრედების პლურიპოტენტურობა დაუღო საფუძვლად კვლევების მთელ სერიას და გამოიკვეთა ღეროვანი უჯრედების პირველი გამოყენების პერსპექტივები ბიოლოგიასა და მედიცინაში, პირველ რიგში კი ტრანსპლანტოლოგიაში, იმუნოლოგიაში და გერონტოლოგიაში.

გარდა ზემოაღნიშნულისა, ემბრიონული ღეროვანი უჯრედები სხვა (ზრდასრული) უჯრედებისაგან განსხვავებით შეიძლება დაუსრულებლად განიცდიდნენ გაყოფას, თუმცა ავთენსებიანი სიმსივნის წარმოქმნა ამ დროს არ ხდება. ამგვარად, ემბრიონული ღეროვანი უჯრედის კიდევ ერთ თვისებას ფაქტობრივი უკვდავობა ანუ იმორტალიზაცია წარმოადგენს.

ადამიანის ემბრიონული ღეროვანი უჯრედები ხასიათდებიან სხვადასხვა ტრანსკრიფციის ფაქტორებისა და უჯრედისათვის დამახასიათებელი ზედაპირული ცილების არსებობით. ტრანსკრიფციის ფაქტორები (Oct-4, Nanog და Sox2) უზრუნველყოფენ ძირითად რეგულატორულ მექანიზმს, რაც თავის მხრივ განაპირობებს იმ გენების სუპრესიას, რომლებიც უჯრედის დიფერენციაციას უზრუნველყოფენ. რაც შეეხება უჯრედულ ზედაპირულ ცილებს (ანტიგენები, რომლებიც ყველაზე ხშირად გამოიყენება ადამიანის ღეროვანი უჯრედების იდენტიფიკაციისათვის), მათგან აღსანიშნავია გლიკოლიპიდები: SSEA3 და SSEA4, და კერატან-სულფატური ანტიგენები Tra-1-60 და Tra-1-81.

ემბრიონული ღეროვანი უჯრედების გამოყენება და მკურნალობის გზების ძიება ჯერ კიდევ სრულად არ არის დახვეწილი. ცნობილია, რომ ორგანიზმში

ღეროვანი უჯრედების პირდაპირი ინექციის შემთხვევაში, ისინი დიფერენცირდებიან მრავალ სხვადასხვა ტიპის უჯრედად, რაც შედეგად ტერატომების ჩამოყალიბებას იწვევს. ამგვარად, მკვლევრებისათვის ჯერ კიდევ პრობლემად რჩება ემბრიონული ღეროვანი უჯრედების ხასურველ უჯრედებად დიფერენცირების საკითხი. გასათვალისწინებელია ასევე ტრანსპლანტაციის შემდგომ მასპინძელი ორგანიზმის რეაქცია შეუთავსებლობაზე. თუმცა შეუზღუდავი გამრავლების უნარისა და პლურიპოტენტურობის გამო ემბრიონულ ღეროვანი უჯრედები კვლევა-ც რჩებიან პოტენციურ წყაროდ ქსოვილების გადაზერვისათვის რეგენერაციულ მედიცინაში.

უჯრედი წინამორბედები

მოუმწიფებელ და არადიფერენცირებულ უჯრედებს ხშირად უჯრედ წინამორბედებს (პროგენიტორებს) უწოდებენ, რომლებიც დამახასიათებელია პოსტნატალური ცხოველებისათვის. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ უჯრედ წინამორბედებს არაერთი ხაერთო თვისება გააჩნიათ ღეროვან უჯრედებთან.

ღეროვანი უჯრედების მსგავსად უჯრედი წინამორბედისათვის დამახასიათებელია თვითგანახლებისა და დიფერენცირების უნარი, თუმცა აღნიშნული თვისებები ამ შემთხვევაში გარკვეულწილად შეზღუდული სახითაა წარმოდგენილი.

უჯრედი წინამორბედების ძირითადი ნაწილი ჩვეულებრივ მოსვენებულ მდგომარეობაში იმყოფება ან ავლენენ მხოლოდ მცირე აქტივობას. ისინი ძალიან ნელა იზრდებიან და მათი მთავარი დანიშნულებაა ქსოვილის დაზიანებული უჯრედების ჩანაცვლება. ქსოვილის დაზიანების შემთხვევაში ზრდის ფაქტორების ან ციტოკინების ზემოქმედების შედეგად უჯრედი წინამორბედები აქტიურ მდგომარეობაში გადადიან, ადგილი აქვს უჯრედის გაყოფათა რიცხვის გაზრდას, რაც თავის მხრივ მნიშვნელოვანია რეგენერაციული პროცესებისათვის. უჯრედი წინამორბედების მაგალითებია - კუნთში არსებული სატელიტური უჯრედები*, ნეირონული უჯრედი წინამორბედები (როსტრალური გზის*), ძვლის ტვინის ხტრომული უჯრედები, პერიოსტუმის* უჯრედი წინამორბედები, პანკრეასის უჯრედი წინამორბედები.

* სატელიტური უჯრედები - კუნთში არსებული მცირე ერთბირთვიანი უჯრედები, რომლებსაც ციტოპლაზმა ფაქტობრივად არ გააჩნიათ და მოხაწილეობენ კუნთის უჯრედების დიფერენცირებაში და დაზიანების აღდგენაში.

* როსტრალური გზა - ნეირონების მიგრაციის ერო-ერთი გზა

* პერიოსტუმის - შრე, რომელიც გარს აკრავს ძვლის გარე ზედაპირს

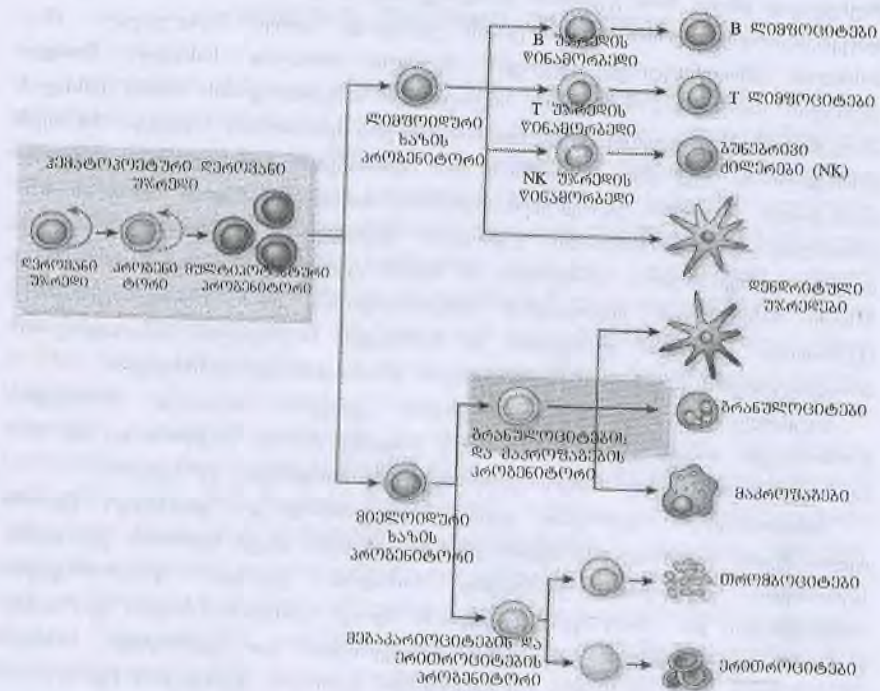
პემატოპოეტური ღეროვანი უჯრედები; მათი მიღების წესარები

ღეროვანი უჯრედები, რომლებიც სისხლისა და იმუნური სისტემის უჯრედებს აძლევენ დასაბამს, პემატოპოეტური ღეროვანი უჯრედების სახელითაა ცნობილი. ღეროვანი უჯრედები წარმოქმნიან რა მილიონობით ახალ უჯრედს, პასუხისმგებელი არიან სისხლის მუდმივ განახლებაზე. პირველი მონაცემები სისხლის ღეროვანი უჯრედების შესახებ გამოჩნდა 1945 წელს იმ პაციენტების გამოკვლევისას, რომლებსაც დასხივების სასიკვდილო დოზა პქონდათ მიღებული.

თავგებში დასხივების შედეგად გამოწვეული სხვადასხვა დაავადების მიმდინარეობაზე დაკვირვების შედეგად აღმოაჩინეს, რომ დაავადებული თავგების გადარჩენა შესაძლებელი ხდებოდა იმ შემთხვევაში, თუკი ჯანმრთელი ცხოველიდან აღვილი ექნებოდა დაავადებულ თავგში ძელის ტვინის გადაწერვას (ტრანსპლანტაციას). 60-იანი წლების დასაწყისში Till და McCulloch-მა პირველებმა დაიწვეს ძელის ტვინის შესწავლა. დადგენილ იქნა სისხლის ღეროვანი უჯრედების ორი დამახასიათებელი ნიშან-თვისება: მათ აქვთ თვითგანახლების უნარი და შეუძლიათ წარმოქმნან უჯრედები, რომლებიც თავის მხრივ დასაბამს აძლევენ სისხლის ეველა ტიპის უჯრედს (სურ.114).

პემატოპოეტური ღეროვანი უჯრედი სისხლიდან ან ძელის ტვინიდან გამოყოფილ უჯრედს წარმოადგენს, რომელსაც თვითგანახლების უნარი გააჩნია, მას შეუძლია დიფერენცირდეს სხვადასხვა სახის სპეციალიზებულ უჯრედებად. პემატოპოეტური ღეროვან უჯრედებს საჭიროების შემთხვევაში შეუძლია გადაინაცვლონ ძელის ტვინიდან ცირკულირებად სისხლში, გარდა ამისა, შეუძლიათ განიცადონ უჯრედის პროგრამირებული კვლევა – აპოპტოზი.

პემატოპოეტური ღეროვანი უჯრედების ნიშან-თვისებების აღწერა და იდენტიფიკაცია თავგებზე განხორციელებული კვლევების საშუალებით დაიწყო, რაც მომავალში ადამიანების პემატოპოეტური ღეროვანი უჯრედების კვლევის საფუძველი გახდა. კვლევები რთულდებოდა იქიდან გამომდინარე, რომ ძელის ტვინის 10 000 - 15 000 უჯრედზე რეალურად მხოლოდ ერთი ღეროვანი უჯრედი მოდის. ცირკულირებად სისხლში აღნიშნული თანაფარდობა კიდევ უფრო მცირდება და 1 ღეროვან უჯრედზე 100 000 სისხლის უჯრედი მოდის. აქედან გამომდინარე შემუშავდა პემატოპოეტური ღეროვანი უჯრედების თვითგანახლებისა და პლასტიკურობის უნარის დამადასტურებელი ტესტები.



სურ.11.4. ჰემატოპოეტური ღეროვანი უჯრედების დიფერენცირების სქემა [4]

ცნობილია ჰემატოპოეტური ღეროვანი უჯრედების ორი ტიპი. იმ შემთხვევაში, თუ რეციპიენტი თავიდან (თაგვი, რომელსაც უკვე გადაუნერგეს ძვლის ტვინი ჯანმრთელი დონორიდან) აღებული ძვლის ტვინის უჯრედები, სხვა ლეტალური (სახიკედლო) დოზით დასხივებულ თაგვში გადანერგვის შემდეგ შეძლებდნენ გარკვეულ პერიოდში ჰემატოპოეტური სისტემის აღდგენას, მაშინ აღნიშნული უჯრედები განიხილება, როგორც ხანგრძლივად ფუნქციონირებადი ღეროვანი უჯრედები, რომელთაც თვითგანახლების უნარი გააჩნიათ. ძვლის ტვინის სხვა ხაზის უჯრედებს შეუძლიათ აღადგინონ სისხლის ყველა ტიპის უჯრედი, თუმცა ფიზიოლოგიურ პირობებში მათი თვითგანახლების შესაძლებლობა შეზღუდულია. ძვლის ტვინის ამგვარი უჯრედები განიხილება, როგორც ხანმოკლე სიცოცხლის ხანგრძლივობის მქონე პროგენიტორები ანუ უჯრედი წინამორბედები. რომელთაც,

მიუხედავად იმისა, რომ გაახნიათ პროლიფერაციის უნარი, მათი შესაძლებლობა, დიფერენცირდნენ ერთზე მეტი ტიპის უჯრედად, ძლიერ შეზღუდულია (მაგ: სისხლის პროგენიტორულ უჯრედს შეუძლია მხოლოდ სისხლის წითელი უჯრედის წარმოქმნა). ხანმოკლე სიცოცხლის ხანგრძლივობის მქონე სისხლის პროგენიტორებს თავებში შეუძლიათ ნორმალური პემოპოეზის აღდგენა 3-4 თვის განმავლობაში. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ადამიანების შემთხვევაში ეს პერიოდი დადგენილი არ არის. უჯრედული თერაპიის ძირითად მასალას სისხლის ხანგრძლივად ფუნქციონირებადი ღეროვანი უჯრედები წარმოადგენენ, თუმცა დღემდე გაძნელებულია სისხლიდან ან ძვლის ტვინიდან მიღებული უჯრედების მასაში ხანგრძლივი სიცოცხლის ხანგრძლივობის მქონე პროგენიტორებისა (ჰემობლასტური ღეროვანი უჯრედები) და ხანმოკლე სიცოცხლის ხანგრძლივობის პროგენიტორების (უჯრედი წინამორბედები) ერთმანეთისაგან განსხვავება.

დღესდღეობით ღეროვანი უჯრედების კვლევაში ძირითად პრობლემას წარმოადგენს თავად კვლევის ხირთუდე, სიძვირე, დროის ფაქტორი და ის, რომ ადამიანებში აღნიშნული მიმართულებით კვლევა ბიოეთიკით იკრძალება.

პემატოპოეტური ღეროვანი უჯრედების ძირითად და კლასიკურ წყაროს ძვლის ტვინი წარმოადგენს ძვლის ტვინში გვხვდება ასევე სტრომის უჯრედები, სტრომული ღეროვანი უჯრედები, სისხლის უჯრედი წინამორბედები, მომწიფებული და მომწიფების სტადიაში მყოფი სისხლის წითელი უჯრედები. დონორის უჯრედებიდან მიღებული პერიფერიული ცირკულირებადი სისხლი ასევე წარმოადგენს ადამიანის პემატოპოეტური ღეროვანი უჯრედების წყაროს.

80-იანი წლების ბოლოს და 90-იანების დასაწყისში დადგენილ იქნა, რომ ადამიანის ახალშობილის ჰიპლარი და პლაცენტა პემატოპოეტური ღეროვანი უჯრედების მდიდარ წყაროს წარმოადგენდა ჰიპლარის სისხლში არსებული ღეროვანი უჯრედები არ აღმოჩნდა ტოტიპოტენტურები, ისინი ალურიპოტენტური ღეროვანი უჯრედების რიგს მიეკუთვნებიან, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ აღნიშნული უჯრედები არ არიან დიფერენცირებულნი და შესაბამისად ხასიათდებიან ნაკლები იმუნორეაქტიულობით, ვიდრე ზრდასრული ორგანიზმის სპეციალიზებული უჯრედები. აღმოჩნდა, რომ ჰიპლარის სისხლის გაყინვა არ იწვევს მასში არსებული პემატოპოეტური ღეროვანი უჯრედების მნიშვნელოვან დანაკარგს, გარდა იმისა, ღდეუ უკვე დადგენილია, რომ ბავშვებში ჰიპლარის სისხლის გამოყენებით შესაძლებელია განხორციელდეს პემატოპოეტური ღეროვანი უჯრედების ალოგენური ტრანსპლანტაცია*.

* ალოგენური ტრანსპლანტაცია - ტრანსპლანტაცია შინათესავე ორგანიზმებს შორის.

სიმსივნის ღეროვანი უჯრედები

დღეისათვის ძირითად პრობლემას სიმსივნის კვლევაში წარმოადგენს იმ უჯრედების იდენტიფიკაცია, რომლებიც პასუხისმგებელი არიან სიმსივნური პროცესის ინიციაციას და შემდგომ კი სიმსივნური უჯრედების შეუზღუდავ პროლიფერაციაზე. აღნიშნული უჯრედები ცნობილია სიმსივნის ღეროვანი უჯრედების სახელით. სიმსივნის ღეროვანი უჯრედები წარმოადგენენ სიმსივნური უჯრედების ქვეპოპულაციას, რომლებიც თავიანთი თვისებებით ძლიერ ემსგავსებიან ჩვეულებრივ ღეროვან უჯრედებს. სიმსივნის ღეროვანი უჯრედების არსებობა თავდაპირველად პემატოლოგიურ (ლეიკემიები), ხოლო მოგვიანებით კი სხვა სახის სიმსივნეებშიც (მკერდის, ტვინის, სწორი ნაწლავის, პანკრეასის, საკვერცხის) იქნა აღწერილი. თუმცა დღესდღეობით მხოლოდ ლეიკემიებში არსებული ლეიკემიური ღეროვანი უჯრედებია ყველაზე კარგად შესწავლილი. გავრცელებული მოსაზრების თანახმად, სწორედ სიმსივნეში არსებული სიმსივნის ღეროვანი უჯრედები (მცირე პოპულაციის სახითაც კი) ასტიმულირებენ სიმსივნური დაავადების დამოძმებას და მეტასტაზირებას. ამგვარად, სიმსივნის ღეროვანი უჯრედების ბიოლოგიური როლის დადგენას გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვს არა მხოლოდ სიმსივნური პროცესის განვითარების გზების შესწავლისათვის, არამედ საუცხოველური თერაპიული მიდგომების შემუშავებისათვის, რაც ეფექტურად დათრგუნავს სიმსივნურ ზრდას სხვადასხვა სიმსივნით დაავადებულ პაციენტებში.

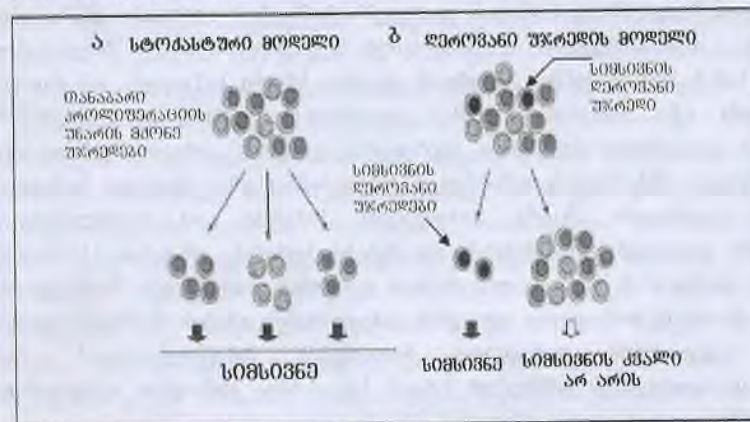
სიმსივნური პროცესების კვლევის ჯერ კიდევ საწყის პერიოდში მკვლევრებმა აღმოაჩინეს, რომ *in vivo* და *in vitro* სიმსივნური უჯრედების მხოლოდ მცირე ჯგუფი ავლენდა ინტენსიური პროლიფერაციის უნარს. აღნიშნული კვლევების შედეგად დადგენილ იქნა სიმსივნეში ფუნქციური პეტეროგენულობის მოვლენა და შემოტანილ იქნა „სიმსივნის ღეროვანი უჯრედების“ კონცეფცია.

სიმსივნის ფუნქციური პეტეროგენულობის მოვლენის ასახსნელად შემოთავაზებულ იქნა ღეროვანი უჯრედებიდან სიმსივნის განვითარების 2 მოდელი: სტოქასტური და ღეროვანი უჯრედის მოდელი.

სტოქასტური მოდელის თანახმად სიმსივნური კლონის ნებისმიერი უჯრედი გარკვეულ პირობებში იქცევა, როგორც ღეროვანი უჯრედი და თითოეულ უჯრედს გააჩნია შეუზღუდავი პროლიფერაციის დაბალი, თუმცა თანაბარი პოტენციალი. აღნიშნული თეორიის მიხედვით სიმსივნური უჯრედები შედარებით პომოგენურები არიან. გენეტიკური ცვლილებები, რომლებიც საბოლოოდ

ავთვისებიანი სიმსივნის განვითარებას და პროგრესირებას იწვევს, ყველა უჯრედში ფიქსირდება (სურ.11.5.ა).

რაც შეეხება სიმსივნის განვითარების *დეროვანი უჯრედის მოდელს* (სურ. 11.5.ბ), იგი გულისხმობს სიმსივნეში უჯრედთა სხვადასხვა, ფუნქციურად განსხვავებული ჯგუფების არსებობას ანუ მხოლოდ უჯრედთა მცირე ნაწილს გააჩნია დეროვანი უჯრედისათვის დამახასიათებელი თვისებები (თვითგანახლებისა და შეუზღუდავი პროლიფერაციის უნარი). დეროვანი უჯრედის მოდელი ამტკიცებს, რომ სიმსივნის მაინიცირებელი უჯრედების იშვიათი პოპულაცია ბიოლოგიურად და ფუნქციურადაც განსხვავდება დანარჩენი უჯრედებისაგან.

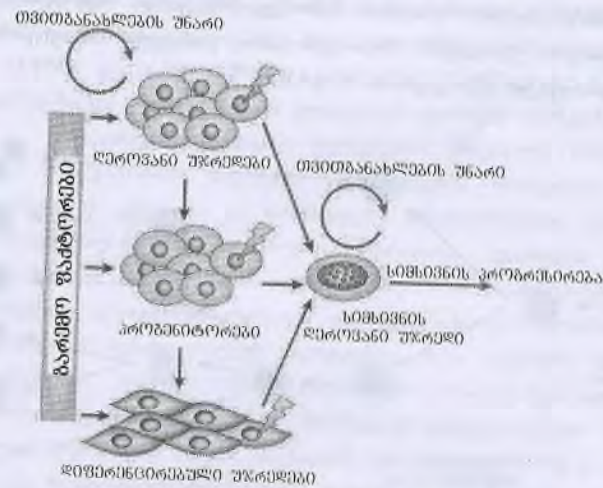


სურ.11.5 სიმსივნური უჯრედის პროლიფერაციის მოდელები [5]

ვარაუდობენ, რომ სიმსივნის დეროვანი უჯრედები წარმოიქმნებიან (სურ. 11.6) დეროვანი უჯრედებიდან, რომლებმაც დაკარგეს პროლიფერაციის რეგულაციის მექანიზმი. გარდა ამისა, ისინი შესაძლებელია წარმოიქმნან წინამორბედი უჯრედებიდან (პროგენიტორები), რომლებმაც თვითგანახლების უნარი შეიძინეს ტრანსფორმაციის შედეგად, რაც თავის მხრივ მათში დაგროვილი მუტაციების შედეგს წარმოადგენს. თუმცა არსებობს სხვა მოსაზრებაც, რომლის თანახმად სიმსივნის დეროვანი უჯრედები შესაძლებელია დიფერენცირებული უჯრედებიდანაც წარმოიქმნას.

სიმსივნის დეროვანი უჯრედების თვითგანახლებისა და შეუზღუდავი პროლიფერაციის უნარი მნიშვნელოვან ხელშეწყობ ფაქტორს წარმოადგენს კანცეროგენეზის პროცესში, რადგან აღნიშნულ შემთხვევაში მუტაციების რიცხვი (რეგულატორული მექანიზმების მოშლის შედეგად) სწრაფად იზრდება და საკმარისია უჯრედის ტრანსფორმაციის განხორციელებისათვის.

რაც შეეხება გარემო ფაქტორებს, მათი რიცხვი ძალიან დიდია, თუმცა კონკრეტულად რომელი ფაქტორია გადამწყვეტი სიმსივნის ღეროვანი უჯრედის წარმოქმნისათვის და შესაბამისად სიმსივნის ინიციაციისათვის, დღემდე უცნობია.



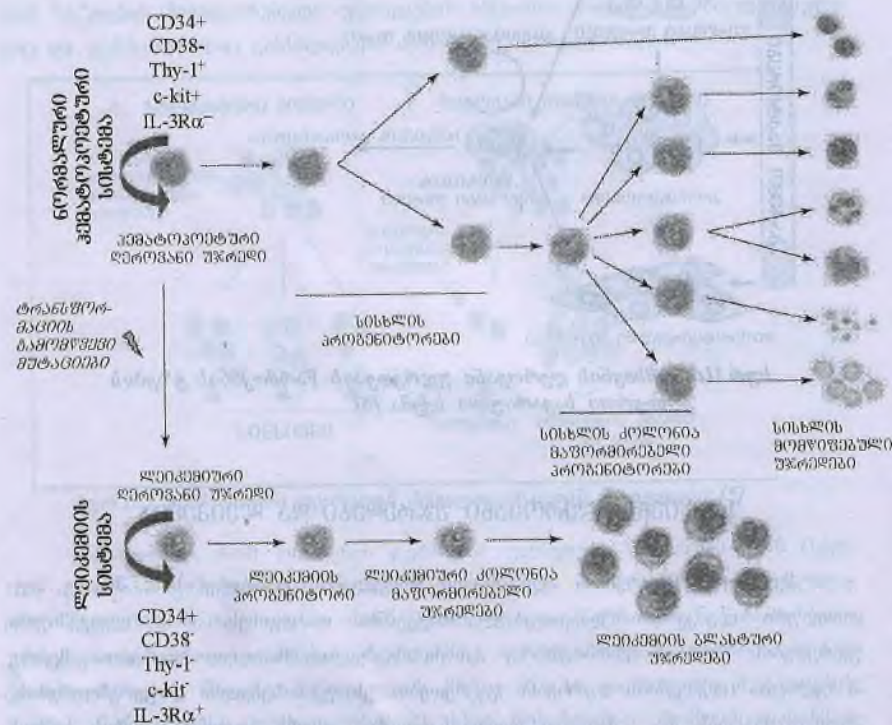
სურ.11.6 სიმსივნის ღეროვანი უჯრედების წარმოქმნის გზების ერთ-ერთი საგარაუდო სქემა [6]

სიმსივნის ღეროვანი უჯრედები და ლეიკემია

მკვლევარებმა ზემოთ აღნიშნული მოდელების ტესტირებისას, მწვავე მიელოიდური ლეიკემიით დაავადებულ თაგვებში, დაადგინეს, რომ ლეიკემიური უჯრედების კლონის წარმოქმნაზე პასუხისმგებელია მხოლოდ უჯრედთა მცირე პოპულაცია (ლეიკემიის ღეროვანი უჯრედები). ეს უკანასკნელნი დიფერენცირების, პროლიფერაციის და მაღალი თვითგანახლების უნარს ავლენდნენ, რის გამოც ისინი მწვავე მიელოიდური ლეიკემიის ღეროვან უჯრედებად იქნენ მიჩნეულნი.

ლეიკემიური ღეროვანი უჯრედების ერთ-ერთი მსგავსება ნორმალურ პემატოპოეტური ღეროვან უჯრედებთან მდგომარეობს შემდეგში: ისინი ორივე შემთხვევაში, ჩვეულებრივ მოსვენებულ მდგომარეობაში იმყოფებიან. ნორმალური პემატოპოეტური სისტემის მსგავსად ლეიკემიის სისტემაც წარმოდგენილია სხვადასხვა, ფუნქციურად განსხვავებული უჯრედთა იერარქიით (ლეიკემიის ღეროვანი უჯრედი → ლეიკემიის

უჯრედი წინამორბედი → ლეიკემიის კოლონია მაფორმირებელი უჯრედები → ლეიკემიის ბლასტური უჯრედები (სურ.11.7). უჯრედთა მთელი ეს იერარქია საბოლოო ჯამში ლეიკემიური ღეროვანი უჯრედების მცირე ჯგუფით საზრდოობს (ისევე როგორც ნორმალური პემატოპოეტური სისტემის შემთხვევაში). გარდა ზემოაღნიშნულისა, ლეიკემიური ღეროვანი უჯრედების იმუნოფენოტიპიც გარკვეულ მსგავსებას აცდენს ნორმალურ პემატოპოეტურ უჯრედებთან (სურ.11.7):



სურ.11.7 ადამიანის ნორმალური და ლეიკემიური პემატოპოეტური სისტემების იერარქია.
CD - დიფერენციაციის კლასტერი [5]

როგორც ლეიკემიური, ასევე პემატოპოეტური ღეროვანი უჯრედები თავიანთ ზედაპირზე აექსპრესირებენ უჯრედული გლიკოპროტეინებიდან - **CD³⁴** და არ აექსპრესირებენ **CD38** (ზედაპირული ანტიგენები). თუმცა სოციოტო ზედაპირული ანტიგენის ექსპრესია ლეიკემიური ღეროვანი უჯრედისათვის არ არის დამახასიათებელი. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ გარკვეული ანტიგენები (**Thy-1 (CD90)** და **c-kit (CD117)**) გვხვდებათ ნორმალურ პემატოპოეტურ ღეროვან უჯრედზე და არ გვხვდებათ ლეიკემიურ ღეროვან უჯრედზე.

ლეიკემიური ღეროვანი უჯრედების უნიკალურ მარკერს **CD123** ანტიგენი (IL-3 რეცეპტორის α -ჯაჭვი) წარმოადგენს, რომელიც მხოლოდ აღნიშნულ უჯრედებზე გვხვდება და ნორმალური პემატოპოეტური უჯრედისათვის არ არის დამახასიათებელი. ლეიკემიური ღეროვანი უჯრედის მეორე სპეციფიკურ ზედაპირულ მარკერს წარმოადგენს სიმსივნის ანტიოპოტოზური ფაქტორი - **NF-kB**, რომელიც ლეიკემიურ ღეროვან უჯრედზე აქტიური ფორმითაა ექსპრესირებული. ნორმალურ პემატოპოეტურ უჯრედებზე მისი აქტიური ფორმის ექსპრესია არ შეინიშნება. *in vitro* **NF-kB** ინჰიბირება აინდუცირებს აპოპტოზს ლეიკემიის ღეროვან უჯრედებში და არა ნორმალურ პემატოპოეტურ ღეროვან უჯრედებში. ეს კი მიუთითებს **NF-kB** სიგნალის სპეციფიკურობაზე და მათ მნიშვნელობაზე მწვავე მიელოიდური უჯრედების გადარჩენისათვის.

ერთ-ერთი მოსაზრების თანახმად, ლეიკემიური ღეროვანი უჯრედების ფორმირება ნორმალური ღეროვანი უჯრედებიდან გენეტიკური ცვლილებების ფონზე მიმდინარეობს, რაც ამ უკანასკნელის შეუზღუდავ პროლიფერაციას იწვევს, აღნიშნული ცვლილებების ეფექტი კი საბოლოოდ უჯრედი წინამორბედების შემდგომ თაობებში ვლინდება.

გამომყვანილი ლიტერატურა

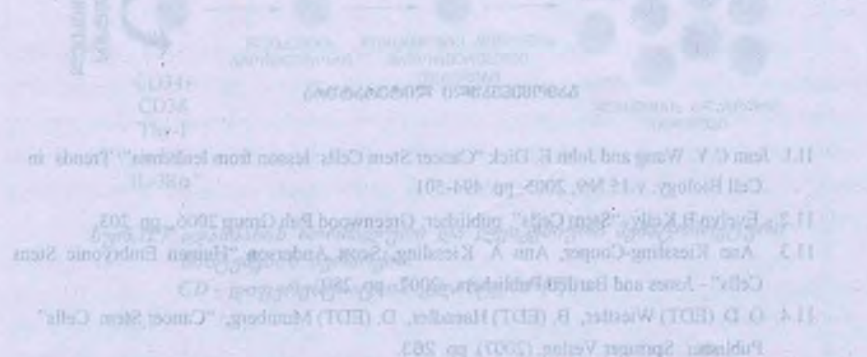
- 11.1. Jean C Y. Wang and John E. Dick "Cancer Stem Cells: lesson from leukemia"/Trends in Cell Biology. v.15 №9, 2005. pp. 494-501
- 11.2. Evelyn B.Kelly "Stem Cells". publisher: Greenwood Pub Group 2006, pp. 203.
- 11.3. Ann Kiessling-Cooper, Ann A. Kiessling, Scott Anderson "Human Embryonic Stem Cells" - Jones and Bartlett Publishers, 2007, pp. 280.
- 11.4. O. D. (EDT) Wiestler, B. (EDT) Haendler, D. (EDT) Mumberg, "Cancer Stem Cells" Publisher: Springer Verlag. (2007). pp. 263.

* **CD**- ლიფერენციაციის კლასტერი

გამოყენებული ილუსტრაციების ლიტერატურა

- 11.1. <http://stem-cells.ru/about/index.html>
- 11.2. http://en.wikipedia.org/wiki/Image:Stem_cells_diagram.png
- 11.3. http://en.wikipedia.org/wiki/Image:Stem_cell_division_and_differentiation.svg
- 11.4. <http://www.nature.com/nature/journal/v414/n6859/images/414105aa.0.jpg>
- 11.5. Jean C.Y. Wang and John E. Dick "Cancer Stem Cells; lesson from leukemia"/ Trends in Cell Biology, v.15, №9, 2005, pp. 494-501
- 11.6. <http://www.jyi.org/articleimages/1450/originals/img1.jpg>

სტემ-ჯივების რეგულაცია და მათი როლი ორგანიზმის განვითარებაში, მათი დიფერენციალური განვითარების პროცესი, მათი როლი კიბოვანი დაავადებების განვითარებაში და მათი მკურნალობის მიზნების დადგენა. სტემ-ჯივების რეგულაციის მექანიზმები, მათი გენეტიკური კონტროლი და მათი როლი ორგანიზმის ჯანმრთელობის უზრუნველყოფაში.



უჯრედების კვდომის ფორმები

- უჯრედების ნეკროზი
- უჯრედების „გენეტიკურად პროგრამირებული კვდომა“ – აპოპტოზი; აპოპტოზი და სიმსივნე

უჯრედების ნეკროზი

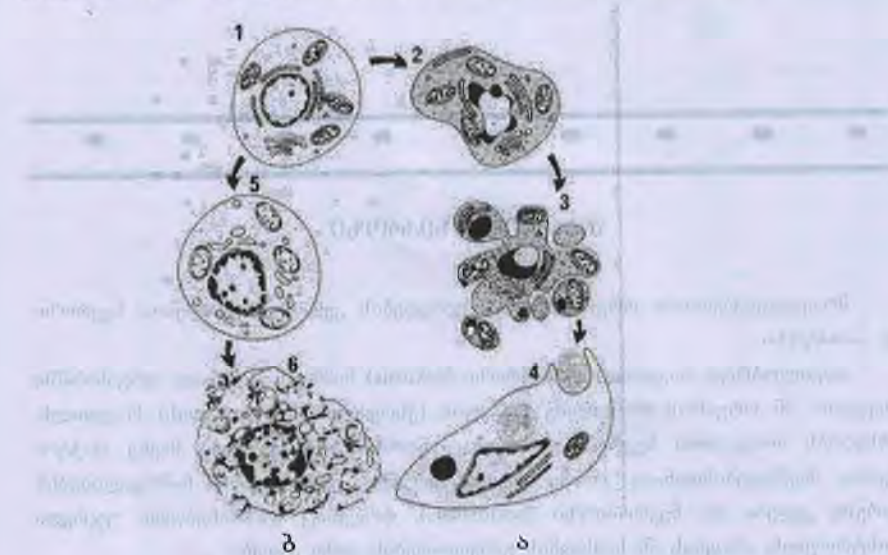
მრავალუჯრედიანი ორგანიზმების უჯრედების კვდომის ფორმებია: ნეკროზი და აპოპტოზი.

ადგილობრივი სიკვდილი – ნეკროზი (nekrosis) ნიშნავს ცოცხალ ორგანიზმში სხეულის ან ორგანოს რომელიმე ნაწილის (ქსოვილის ან უჯრედის) სიკვდილს. არსებობს პირდაპირი ნეკროზი, როდესაც ნორმალური უჯრედი მავნე ფაქტორების მოქმედებისთანავე რაიმე სტრუქტურული ცვლილების ჩამოყალიბების გარეშე კვდება და ნეკრობიოზი (nekrobiosis), როდესაც დაზიანებული უჯრედი დისტროფიის, ანთების ან სიმსივნის განვითარების გამო კვდება.

ნეკროზის დროს ადგილი აქვს უჯრედების ორგანიზაციის შეუქცევად დარღვევებს და მასთან დაკავშირებულ სპეციფიკური ფუნქციისა და გაცოფის უნარის შეწყვეტას. ნეკროზის დროს უჯრედის ბირთვის დეზორგანიზაცია ვლინდება ბირთვის შეჭმუხვნით (კარიოპიკნოზი) და ქრომატინის დაშლით (კარიორექსისი). ხოლო, რაც შეეხება ციტოპლაზმას, ამ უკანასკნელში დეზორგანიზაცია ვლინდება ციტოპლაზმის დაშლით (პლაზმორექსისი) და

ციტოპლაზმის გახსნით (პლაზმოლიზის). ეინაიდან ნეკროზის დროს ადგილი აქვს უჯრედებისა და უჯრედშიდა ნივთიერებების დაშლას, აგრეთვე დაშლის პროდუქტების ერთმანეთთან შერევას, აქედან გამომდინარე, დანეკროზებული უბანი წარმოდგენილია უსტრუქტურო, ერთგვაროვანი პომოგენური მასის სახით.

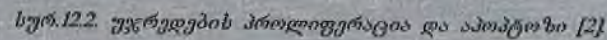
ნეკროზი მწვავე, არაფიზიოლოგიური დაზიანების დროს წარმოიქმნება. მის სტიმულირებას ტოქსინები, მწვავე ჰიპოქსია, ფართო ინსულტი, ATP-ის უკმარისობა იწვევს. ნეკროზი არ საჭიროებს ენერგიას. პისტოლოგიურ პრეპარატებში ნეკროზული უჯრედები გაჯირჯეულია, ორგანელები დაშლილია, ადგილი აქვს ქსოვილების გარკვეული ნაწილების კვდომას, აგრეთვე დნმ-ის დახლეჩას და შემთხვევითი ზომის ფრაგმენტების წარმოქმნას. ნეკროზის დროს პლაზმური მემბრანა დაშლილია და ლიზის განიცდის. ციტოპლაზმის და ბირთვის შიგთავსი გადადის ინტრაუჯრედულ არეში და იწვევს ანთებას. მკვდარი უჯრედების ფაგოციტოზი ხორციელდება იმიგრირებული ფაგოციტებით (სურ.12.1ბ).



სურ. 12.1 ულტრასტრუქტურული ცვლილებების თანმიმდევრობა აპოპტოზის (ა) და ნეკროზის (ბ) შემთხვევაში. 1-ნორმალური უჯრედი; 2-აპოპტოზის დასაწყისი; 3-აპოპტოზური უჯრედების ფრაგმენტაცია; 4-აპოპტოზური სხეულაკების ფაგოციტოზი მიმდებარე უჯრედებით; 5-უჯრედშიდა სტრუქტურების კვდომა ნეკროზის შემთხვევაში; 6-უჯრედული მემბრანის რღვევა [1].

პროკტორი ღა სიმსივნე

უჯრედების მედიკოვი რაოდენობის შენარჩუნების ერთ-ერთი მექანიზმი უჯრედის გაყოფის რეგულაციასთან (პროლიფერაციასთან) არის დაკავშირებული. გარდა აღნიშნული მექანიზმისა, არსებობს განსაკუთრებული გენეტიკური პროგრამა, რომლის რეალიზაციის შემთხვევაში, განსაკუთრებულ პირობებში უჯრედი მიდის სიკვდილამდე, ანუ უჯრედი კვდება არა სხვისი მიზეზით, არამედ აწარმოებს თვითმკვლელობას მთელი ორგანიზმისათვის სასარგებლოდ. აღნიშნულ პროცესს „აგენეტიკურად პროგრამირებულ სიკვდილს“ ანუ ფიზიოლოგიურ სიკვდილს (აპოპტოზს) უწოდებენ. ორგანიზმში აღნიშნული ორივე პროცესი როგორც მასტიმულირებული, ასევე მინიპირებული პროცესებით რეგულირდება (სურ.12.2).



აპოპტოზი წარმოადგენს პროცესს, რომელიც განსაზღვრავს ნებისმიერი ქსოვილის უჯრედული პოპულაციის სტაბილურობას. აღნიშნული პროცესი ნორმაში ხასიათდება ცნობილი ფორმულირებით – „ეს არის მომაკვდავი უჯრედების რაოდენობის გატოლება ახლად წარმოქმნილი უჯრედების რაოდენობასთან“.

აპოპტოზის ცნება 1972 წელს იქნა შემოტანილი კერრომის და თანაავტორების მიერ. იგი მიტოზის დამატებას წარმოადგენს, რამეთუ ეს ორი პროცესი ერთდროულად განსაზღვრავს ქსოვილების შენარჩუნებას, ზრდას და ინვოლუციას ანუ უკუგანვითარებას. აპოპტოზი ნორმალური უჯრედისათვის დამახასიათებელ აუცილებელ პირობას წარმოადგენს, რომელსაც ფიზიოლოგიური (სპეციფიკური ქილურული ციტოკინების ექსპრესია, პორმონალური სტატუსის ცვლილებით გამოწვეული საშვილოსნოს ენდომეტრიუმის ციკლური რემოდელირება და თიმუსის ასაკობრივი ინვოლუცია) და არაფიზიოლოგიური (სხვადასხვა უჯრედშიდა დაზიანებები, ზრდის ფაქტორების უკმარისობა, დნმ-ის დაზიანება, პიოქსია და ა.შ.) სიგნალები იწვევს.

აპოპტოზს ადგილი აქვს ცალკეულ უჯრედებში და არა ქსოვილის მთელ უბანზე. იგი მიმდინარეობს კარგად გამოხატული ცვლილებების ფონზე, როგორიცაა: მემბრანის ასიმეტრიულობის და არა მთლიანობის დაკარგვა, ქრომატინის კონდენსაცია, აპოპტოზური სხეულების წარმოქმნა და ფრაგმენტაცია, ადგილი აქვს ცალკეული იზოლირებული უჯრედების კვდომას, პლაზმური მემბრანა არ იშლება (ინტაქტურია), მკვდარი უჯრედების ფაგოციტოზი ხორციელდება მეზობელი უჯრედებით. აპოპტოზის დროს ადგილი აქვს უჯრედშიდა ცილოვანი მოლეკულების გარკვეულ პროტეოლიზურ და ქრომოსომულ დახლეწას ნუკლეოსომურ ერთეულებად. დნმ-ის დახლეწა ხორციელდება ენდონუკლეაზების საშუალებით (კასპაზაჰ), რომლის დროსაც ადგილი აქვს კასპაზის მიერ აქტივირებული დნმ-აზას ინჰიბიტორის გახლეწას და დნმ-აზას გამონთავისუფლებას. ეს უკანასკნელი კი ხდება რა ბირთვში, იწვევს ქრომოსომული დნმ-ის დახლეწას. აპოპტოზური უჯრედების გარშემო არავითარ ანთებით პროცესებს არა აქვს ადგილი. აპოპტოზი გენეტიკურად დაპროგრამირებულია, რომელიც გენთა ტრანსკრიფციისა და ტრანსლაციის პროცესებს საჭიროებს. მისი საშუალებით ხორციელდება ამა თუ იმ ქსოვილში უჯრედების მუდმივი რაოდენობის შენარჩუნება. განსაკუთრებით ეს ეხება უჯრედებს, რომლებიც სწრაფად განიცდიან პროლიფერაციას, როგორიცაა სისხლძარღვოვანი სისტემის უჯრედები და ღვიძლის აპოპტოციტები. აპოპტოზის შედეგად ორგანიზმი თავისუფლდება „არასასურველი“ უჯრედებისაგან როგორც ემბრიონალური განვითარების დროს, ასევე ნერვული სისტემის ფორმირებისა და იმუნური პასუხის დროს. აპოპტოზის გზით ელიმინირდება კანცეროგენეზის დროს

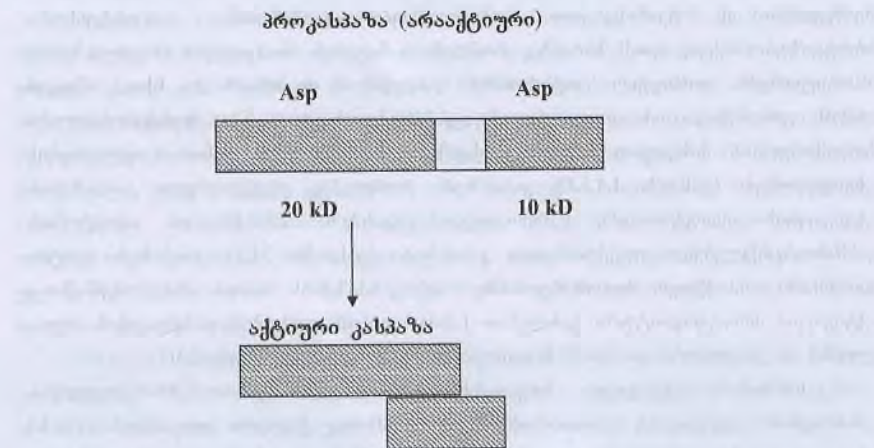
ტრანსფორმირებული უჯრედები, ასევე ვირუსებისა ან დასხივების შედეგად დნმ-ის შეუქცევადი დაზიანების დროს ტრანსფორმირებული უჯრედები. უჯრედების კვდომაზე - აპოპტოზზე მიუთითებს კანის აქერცვლა მზით გარუჯვის შემთხვევაში.

აპოპტოზის რეგულაციაში გამოყოფენ ორ ძირითად ეტაპს: ინდუქციის ფაზას (გადაწყვეტილების მიღება) და ექსეკუციის ფაზას (მიღებული გადაწყვეტილების შესრულება). ეს უკანასკნელი ხორციელდება კასპაზების (ციტოკინური პროტეაზები) აქტივაციის ხარჯზე, რომლებიც ხელეწიფებენ რა ცილებს (ნუკლეაზების ინჰიბიტორებს, ბირთვული ციტოქრომ-ბის ცილებს - ღამინებს და სხვა) იწვევენ დნმ-ის ფრაგმენტაციას და უჯრედის დესტრუქციას. თავიანთი ფუნქციონალური მდგომარეობის მიხედვით არჩევენ კასპაზების 3 ჯგუფს, ესენია: ციტოკინების აქტივატორები (კასპაზა 1,4,5,13), კასპაზები, რომლებიც ვეგეტორული კასპაზების აქტივაციის ინდუქტორებს წარმოადგენენ (კასპაზა 2,8,9,10) და აპოპტოზის განმარტორციელდელი ეგვეტორული კასპაზები (კასპაზა 3,6,7). კასპაზები ციტოპლაზმაში არააქტიურ მდგომარეობაში - პროკასპაზების სახით არსებობენ. მათი აქტივაცია პროტეოლიტური გახლეჩით (ასპარაგინის ფუძეების განლაგების ადგილებში) და N-კიდურა დომენის მოცილებით ხორციელდება (სურ.12.3).

კასპაზების აქტივაცია სხვადასხვა სახისგანდო გზით ხორციელდება. კასპაზების აქტივაციას განაპირობებს ერთი მხრივ ქილური ლიგანდის (Fas-L) სპეციფიკურ რეცეპტორთან დაკავშირება, მეორე მხრივ კი სიმსივნის ნეკროზული ფაქტორის (*TNF-α*) დაკავშირება *TNF-1* ტიპის რეცეპტორთან. კასპაზების აქტივაციას განაპირობებს აგრეთვე ცილა p53, რომელიც სიმსივნის სუპრესორული გენის p53-ის ცილოვანი პროდუქტია.

განვიხილოთ აპოპტოზის ძირითადი გზების ზოგადი სქემა, რომელთა რეალიზაცია ხორციელდება პროაპოპტოზური სიგნალების 2 ძირითადი ტიპით: დნმ-ის დაზიანება რადიაციით ან ციტოტოქსიკური აგენტებით და რეცეპტორების აქტივაციის გზით (სურ.12.4). დაზიანდება რა დნმ, ადგილი აქვს ცილა p53-ის გააქტივებას, რაც თავის მხრივ განაპირობებს პროაპოპტოგენური Bcl-2 ოჯახის გენების (Bax და Bid) აქტივაციას აღნიშნული გენების ცილები ზრდიან რა მიტოქონდრიის მემბრანის განვლადობას, იწვევენ ციტოქრომ-C-ს, ატფ-ის, აპოპტოზის მაინდუცირებელი ფაქტორის (AIF) და ღმზ-ზას ციტოზოლში გამოსვლას. შემდგომ ეტაპზე ციტოქრომ-C ატფ-თან ერთად უკავშირდება რა ციტოზოლში არსებულ ცილა APAF-1-ს (აპოპტოზური პროტეაზების გამაქტივებელი ფაქტორი-1), ააქტივებს მას და იწვევს აღნიშნული ცილის ოლიგომერის - აპოპტოსომას (აპოპტოსომა ესაა კომპლექსი: APAF-1, ციტოქრომ-C, კასპაზა-9 და ატფ) წარმოქმნას, რაც თავის მხრივ იწვევს კასპაზა-9 აქტიური კომპლექსის ფორმირებას, რომელიც შემდგომ იშლება კასპაზა-9 და უფრო მოკლე პეპტიდებად. წარმოქმნილი კასპაზა-9 უკავშირდება პროკასპაზა-3

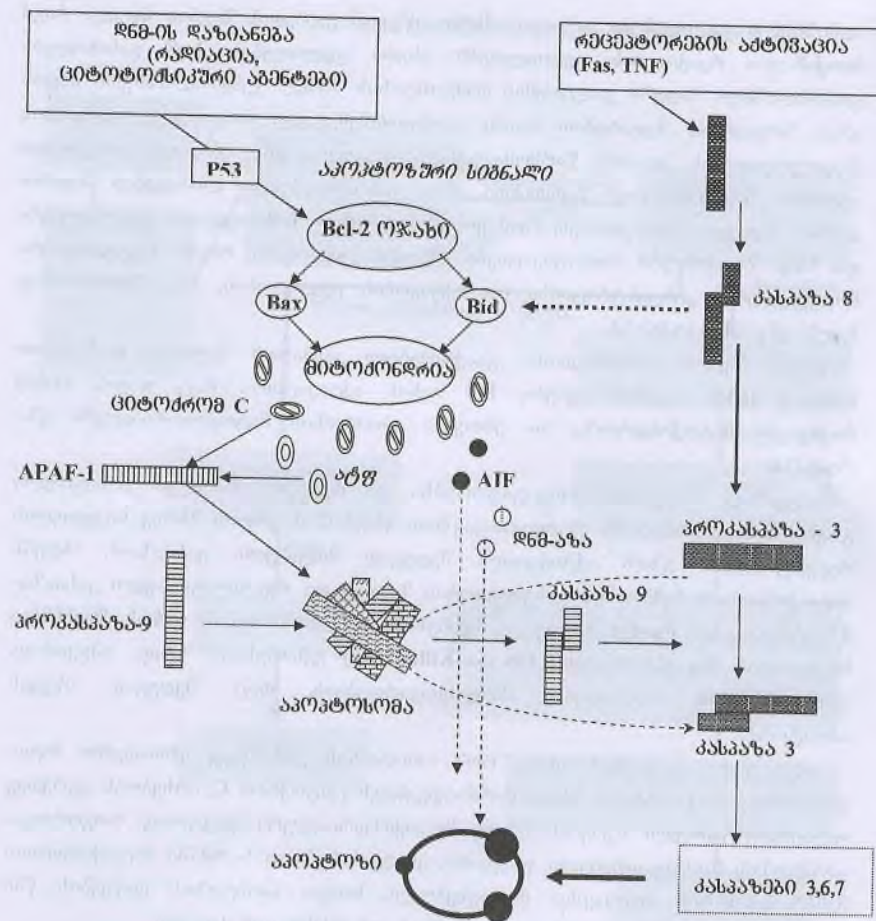
მოლეკულებს და წარმოიქმნება კასპაზა-3 აქტიური ფორმა. ეს უკანასკნელი ხელს რა ძირითად სუბსტრატებს (ნუკლეაზების ინჰიბიტორებს, ლამინებს – ბირთვული ციტონინის ცილებს), იწვევს აპოპტოზს (პირობითად მიტოქონდრიული გზა).



სურ. 12.3. კასპაზების სტრუქტურა და აქტივაცია.
დაშტრიხული პეპტიდური თანმიმდევრობები, პასუხისმგებელი არიან კასპაზების აქტივაციაზე [3]

აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ მთელი რიგი დაზიანებები და სტრესი იწვევს მიტოქონდრიიდან არა მხოლოდ ციტოქრომ-**C**, არამედ სხვა მოლეკულების, კერძოდ აპოპტოზის მაინდუცირებელი ფაქტორის (**AIF**), **დ68** -აზას გამოსვლას, რომლებიც ერთად წარმართავენ აპოპტოზს დამატებითი, კასპაზადამოუკიდებელი გზით (სურ.12.4; სურ.12.6).

რაც შეეხება რეცეპტორის აქტივაციის გზას (სურ.12.4; სურ.12.5) ანუ სიკვდილის რეცეპტორის გზას, ეს უკანასკნელი ითვალისწინებს სპეციფიკური ქილერი ლიგანდების (**Fas**-ლიგანდი, **TNF-α** და სხვ.) დაკავშირებას სპეციფიკურ სიკვდილის რეცეპტორებთან (**Fas**, **APO-1**–სიმსივნის სიკვდილის ფაქტორის რეცეპტორი), რაც შესაბამისად იწვევს მათთან ასოცირებული ცილების და პროკასპაზა-8 აქტივაციას, რომლებიც, თავის მხრივ, ხელს უწყობენ 3,6,7-კასპაზების პროცესინგს.



სურ 12.4. აპოპტოზის ძირითადი გზები [3]

- Bax და Bid – Bcl-2 ოჯახის პროაპოპტოზური გენები
 TNF-α – სიმსივნის ნეკროზული ფაქტორი
 Fas-ლიგანდი – ქილერი ლიგანდი
 APAF-1 – აპოპტოზური პროტეაზების გამააქტივებელი ფაქტორი -1
 AIF – აპოპტოზის მინდუცირებელი ფაქტორი

აპოპტოსომა – კომპლექსი (APAF-1; ციტოქრომ C; კასპაზა 9 და აპოფ)

- აქტივაციის აუცილებელი გზა
 - - - - - აქტივაციის დამატებითი გზა

აღნიშნული ცვლილებები კი თავის მხრივ იწვევენ უჯრედის შიგნით მთელი რიგი ბიოქიმიური რეაქციების ცვლილებებს. ასეთი ცვლილების ქვეშ განიხილება ციტოპლაზმურ ბადეში კალციუმის პომეოსტაზის მოშლა (ენდოპლაზმური ბადის გ'ზა), ზოგიერთი, შედარებით მცირე ფოსფორშემცველი ორგანული ნაერთების (ნუკლეოტიდების კლასის წარმომადგენლები) ცვლილება, აგრეთვე გარკვეული აქტიური ნივთიერებების წარმოქმნა, რაც განსაზღვრული დიპიდების პიფროლიზის შედეგია. ვარაუდობენ, რომ ყოველივე ზემოთ ჩამოთვლილი ცვლილებები და სხვა ბიოქიმიური მოდიფიკაციები იწვევენ ცილოვანი რიგის რეგულატორი მოლეკულების კონცენტრაციისა და აქტიუობის ცვლილებას, რაც შესაბამისად ხელს უწყობს აპოპტოზს.

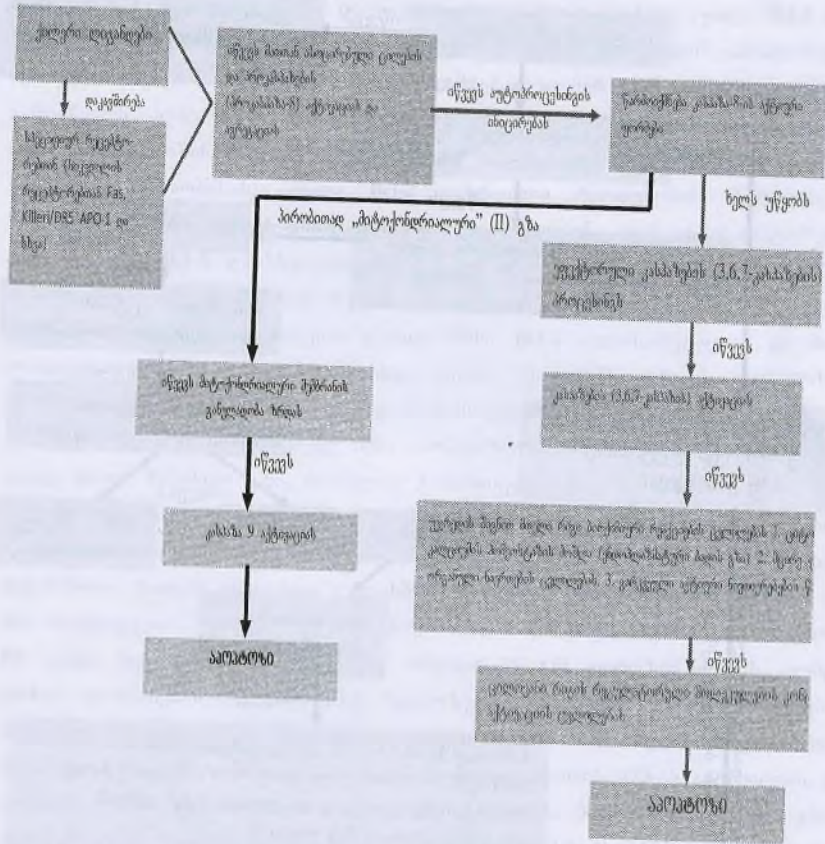
გარდა ზემოთ აღნიშნულისა, გააქტივებულ კასპაზა-8 შეუძლია დამატებით ჩართოს **Bcl-2** ოჯახის გენები, **Bid** გენის აქტივაციით, რაც თავის მხრივ მოქმედებს მიტოქონდრიაზე და ერთვება აპოპტოზის მიტოქონდრიალური გზა (სურ.12.6).

ამგვარად, სიკვდილის რეცეპტორებსა და მიტოქონდრიალურ ხასიგნალო გზებს შორის არსებობს ურთიერთკავშირი (სურ.12.5). ერთის მხრივ სიკვდილის რეცეპტორების გზის აქტივაციის შედეგად მიღებული კასპაზა-8 ახდენს მიტოქონდრიის მემბრანის განვლადობის ზრდას და რეგულატორული კასპაზა-9 აქტივაციას, მეორე მხრივ კი სტრესისა და დაზიანების დროს შეიმჩნევა სიკვდილის რეცეპტორების (**Fas** და **Killer/DR5**) ექსპრესიის ზრდა. ამგვარად, აპოპტოგენური სიგნალები ამპლიფიცირდებიან, რაც შედეგად იწვევს აპოპტოზს.

აქვე უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ აპოპტოზის გამომწვევ ერთადერთ მიტოქონდრიულ ფაქტორს არ უნდა წარმოადგენდეს ციტოქრომ **C**, არსებობს აგრეთვე ფლაგოპროტეინული ბუნების მქონე მიტოქონდრიალური ფაქტორი, როგორცაა აპოპტოზის მაინდუცირებელი ფაქტორი. ეს უკანასკნელი ნორმაში მიტოქონდრიის მემბრანათშორის სივრცეშია მოთავსებული, ხოლო აპოპტოზის დაწყების წინ ბირთვში გადაისროლება, სადაც მას დნმ-ის ფრაგმენტაცია ძალუძს.

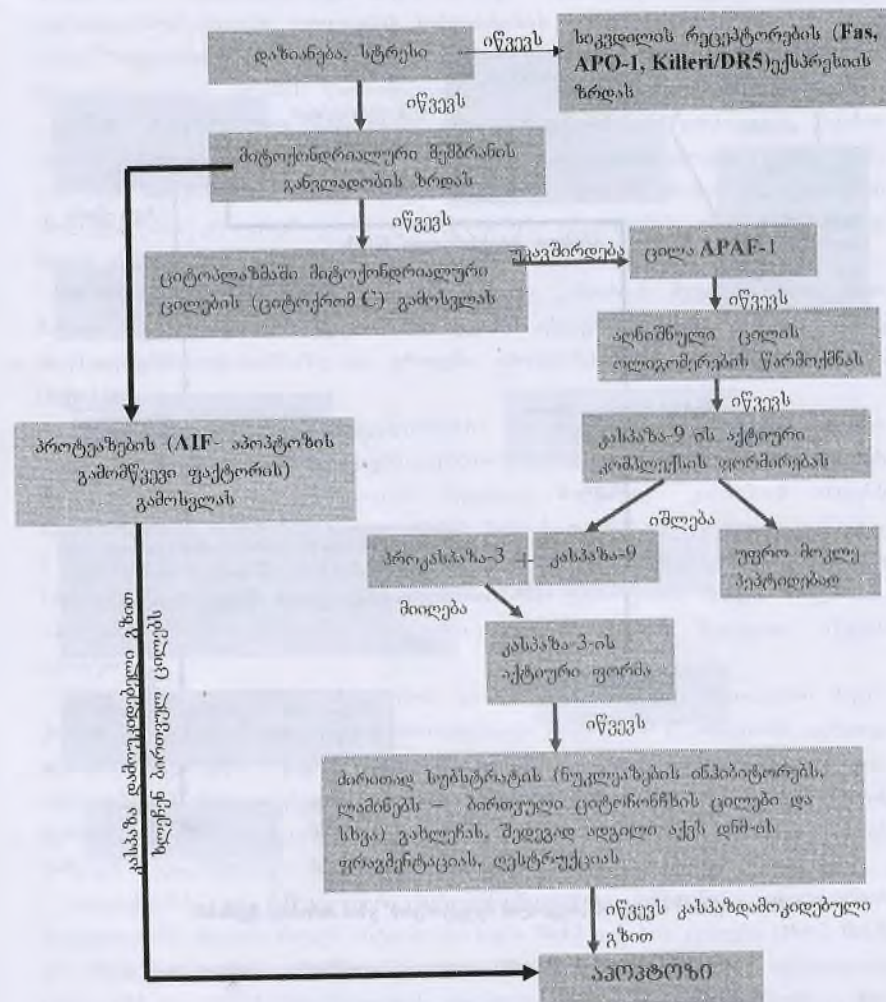
ციტოქრომ-**C** და **AIF**-ისათვის მიტოქონდრიალური მემბრანის განვლადობის რეგულაციაში მთავარ როლს ანტი-აპოპტოზური **Bcl-2** ოჯახის ცილები (**Bcl-2**, **Bcl-X** და სხვა), აპოპტოზის გამომწვევი ცილები (**Bax**, **Bad**) და აპოპტოზის აქტივატორი ცილა **p53** დებულობს მონაწილეობას. ცნობილია, რომ აპოპტოზის გამომწვევ **Bax** ცილას გააჩნია თვისობა თავისივე სხვა მოლეკულასთან, შედეგად წარმოქმნის დიმერს, რომელიც აპოპტოგენური სიგნალების თანაობისას ურთიერთქმედებს მიტოქონდრიალური მემბრანის ინტეგრალურ ცილასთან (**VDAC**) და იწვევს არსების

I გზა (სიკვდილის რევეტორების გზა)



სურ. 12.5. ანტიკონსტიტუციური „სიკვდილის რეკლამების“ გზის პირობითი მექანიზმი

II გზა (მიტოქონდრიული გზა)



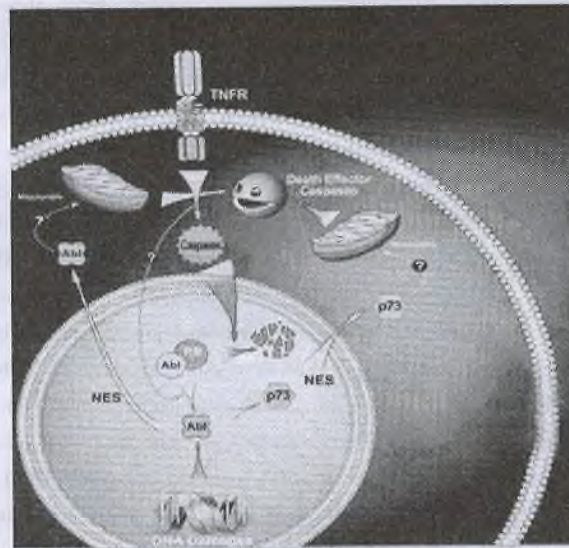
სურ.12.6. აპოპტოზის ინდუქციის " მიტოქონდრიული " გზის პირობითი მექანიზმი
 APAF-1 – აპოპტოზური პროტეაზების გამაქტივებელი ფაქტორი
 APO-1 – სიმსივნის სიკვდილის ფაქტორის რეცეპტორი

გახსნას, ციტოქრომ-*C* გამონთავისუფლებას და აპოპტოზს. ამგვარად **Bax** ცილის გაზრდილი რაოდენობა ხელს უწყობს აპოპტოზის განვითარებას გარდა ამისა, **Bax** ცილებს შესწევთ უნარი დაუკავშირდნენ ანტიაპოპტოზურ ცილა **Bcl-2** და წარმოქმნან **Bax/Bcl-2** პეტეროდიმერი, რომელიც იწვევს **Bax** ცილის აპოპტოზური აქტივობის ნეიტრალიზაციას, შესაბამისად, პეტეროდიმერს აღარ შესწევს უნარი გამოიწვიოს აპოპტოზი. იმ შემთხვევაში, თუ **Bax** ცილის რაოდენობა მეტია, ვიდრე **Bcl-2** ცილის, მაშინ **Bax** ცილა უზრუნველყოფს უჯრედის სიკვდილს (შესაბამისი სიგნალის თანაობისას), ცილა **Bcl-2** გაზრდილი რაოდენობის შემთხვევაში უჯრედი დაცული იქნება სიკვდილისაგან. ვარაუდობენ, რომ ანტიაპოპტოზური ცილები **Bcl-2**, **Bcl-X** და სხვ. ლოკალიზებული არიან მიტოქონდრიის მემბრანაზე. აღნიშნული ცილები ახშობენ რა არსებს, იწვევენ ციტოქრომ-*C* და **AIF** ცილის გამოთავისუფლების ბლოკირებას. გარდა ამისა, **Bcl-2** ცილის მეტაცია და მისი პროდუქტის ზეექსპრესია სხვადასხვა ტიპის ქსოვილში იწვევს აპოპტოზის პროგრამის დარღვევას და ხელს უწყობს სიმსივნური პროცესის ინდუცირებას.

ბოლო წლებში მოწოდებულ იქნა აპოპტოზური სიგნალების ტრანსდუქციის კიდევ ერთი შესაძლო გზა, რომელიც 3 ბირთვული ცილით (**Rb**, **Abl**, **p73**) არის განპირობებული. ვარაუდობენ, რომ აღნიშნული ბირთვული ცილებით განპირობებული სასიგნალო გზა ფუნქციონირებს რამდენიმე შესაძლო მექანიზმით. მათგან ერთ-ერთი გულისხმობს რეტინობლასტომის (**Rb**) ცილას და მის ინაქტივაციას (ფოსფორილების ან კასპაზდამოკიდებული გზით). ჩვეულებრივ **Rb** ცილა (აქტიურ მდგომარეობაში) აინჰიბირებს **Abl** თიროზინკინაზას, თუმცა დნმ-ის დაზიანების ან სიმსივნის ნეკროზული ფაქტორის (**TNF**) მოქმედების შედეგად ადგილი აქვს **Rb** ცილის ინაქტივაციას, რაც შესაბამისად იწვევს ბირთვული ცილის **Abl**-ისა და მისი შემდგომი ეფექტორის **p73**-ის აქტივაციას, ეს კი საბოლოოდ განაპირობებს უჯრედული კვლევის მიტოქონდრიალური გზის ინდუცირებას. მეორე შესაძლო მექანიზმი გულისხმობს **Abl**-ის გააქტივებას პირდაპირ **TNF**-ის საშუალებით, რომელიც შემდგომ იწვევს **p73**-ის აქტივაციას და აპოპტოზის მიტოქონდრიალური გზის ჩართვას. ვარაუდობენ რომ გააქტივებულ **Abl**-ს ასევე შეუძლია პირდაპირ ჩართოს აპოპტოზის მიტოქონდრიალური გზა. კიდევ ერთ შესაძლო მექანიზმში იგულისხმება დნმ-ის დაზიანებით გამოწვეული ბირთვული ცილის (**Abl**) პირდაპირი აქტივაცია, რომელიც თავის მხრივ რთავს, მიტოქონდრიალური გზით, აპოპტოზის განხორციელების შესაძლო ორივე მექანიზმს (სურ.12.7).

ამგვარად, კასპაზების მოქმედების შედეგად აღგილი აქვს:

- ანტიაპოპტოზური ცილების (**Bcl-2** ოჯახიდან) გახლეჩას;
- ცილა-ლამინების პიდროლის, რაც შესაბამისად ქრომატინის კონდენსაციას იწვევს;
- იმ ცილების რღვევას, რომლებიც ციტონჩის რეგულაციაში მონაწილეობენ;
- იმ ცილების ინაქტივაციას და რეგულაციის რღვევას, რომლებიც დნმ-ის რეპარაციაში, მატრიცული რნმ-ის სპლაისინგში, დნმ-ის რეპლიკაციაში მონაწილეობენ.



სურ.12.7. აპოპტოზი ინდუცირებული სიმსივნის ნეკროზული [4]

ფაქტორით (TNF) და დნმ-დაზიანებით

Death Effector – სიკვდილის ეფექტორი

ზემოაღნიშნული აპოპტოზის რეგულაციის სასიგნალო გზები წარმოადგენენ აპოპტოზის ფიზიოლოგიურ პირობებში მიმდინარეობის საფუძველს, რაც შეეხება სიმსივნურ ზრდას აღნიშნულ პირობებში აღგილი

აქვს აპოპტოზის ინდუქციის გზების შესუსტებას სიმსივნური უჯრედებისათვის დამახასიათებელი გენეტიკური ცვლილებების ხარჯზე. აღნიშნულ გენეტიკურ ცვლილებებს მიეკუთვნება:

- სიკვდილის რეცეპტორის (**Fas**) ექსპრესიის დაკარგვა უჯრედის ზედაპირზე;
- მიტოქონდრიებისაგან აპოპტოგენური სიგნალების გადაცემის დარღვევა (სიმსივნური სუპრესორების **p53** და **PTEN** ინაქტივაცია);
- მიტოქონდრიული მემბრანის განვლადობის ინჰიბირება (ციტოქრომ-**C** და **AIF**-სათვის) **Bcl-2** ოჯახის ცილების ექსპრესიის ცვლილების შედეგად;
- ეფექტორული კასპაზების აქტივაციის ბლოკირება (ცილა **APAF-1** ექსპრესიის დაკარგვა);
- კასპაზების სიციცხლის ხანგრძლივობის მკვეთრი შემცირება აპოპტოზის ინჰიბიტორულ ცილებთან (**IAP- Inhibitors of Apoptosis**) დაკავშირების ხარჯზე.

ცნობილია, რომ ნეოპლაზიურ უჯრედებში, რომლებმაც უკვე განიცადეს ღრმის დამახინგებელი ზემოქმედება, ადგილი აქვს აპოპტოზის ინდუქციის დათრგუნვას, რაც ზრდის უჯრედის სიციცხლისუნარიანობას და წარმოქმნილი გენეტიკური ცვლილებების შენარჩუნების ალბათობას. ცნობილია ისიც, რომ უჯრედში არსებობს გენომის მთლიანობის „მაკონტროლებელი სისტემები“. აღმოჩნდა, რომ სიმსივნური უჯრედებისათვის დამახასიათებელია უჯრედული ციკლის მაკონტროლებელი წერტილების გარკვეული კომპონენტების ცვლილება, რომლებიც წარმოადგენენ ან ცვლილებების სენსორებს ან ეფექტორებს, რომლებიც შემდგომ განაპირობებენ უჯრედული ციკლის შეჩერებას.

გენომის მთლიანობის „მაკონტროლებელი სისტემები“ პირობითად იყოფა 2 ჯგუფად: რეპარაციული სისტემები, რომლებიც ავლენენ და ასწორებენ იმ შეცდომებს, რომლებიც საბოლოო ჯამში იწვევენ ღრმის ნუკლეოტიდური თანმიმდევრობის ცვლილებას და უჯრედული ციკლის „მაკონტროლებელი“ წერტილები ე.წ. **checkpoints**-ები, რომლებიც აკონტროლებენ უჯრედების შემდგომ გაყოფა-გამრავლებას იმ უჯრედებში, რომლებშიც უკვე წარმართა ან შეიძლება წარმართოს ქრომოსომების სტრუქტურისა და რიცხვის ცვლილება. უჯრედული ციკლის „მაკონტროლებელი“ წერტილების ინაქტივაციას კი იწვევს ზოგიერთი სიმსივნური სუპრესორებისა და პროტონკოგენების დისფუნქცია (**p53**, **pRb**, **c-Myc** და **Ras**).

რაც შეეხება გენ **p53**-ს, ცნობილია, რომ აპოპტოზი აქტივირდება აღნიშნული გენის ცილოვანი (**p53**) პროდუქტით. გააქტივებულ **p53** ცილას შეუძლია (უჯრედში, რომელშიც უკვე წარმართა ან წარმართება გენეტიკური ცვლი-

დლები) ერთმანეთისაგან დამოუკიდებელი პროცესების ინიცირება. ერთი მხრივ, შეუძლია აპოპტოზის რეგულირებადი გენების (**Bax**, **Bcl-2** და **p21**) ექსპრესიის ცვლილება და უჯრედული ციკლის დროებითი შეჩერება **G1** და **S** ფაზაში ცილა **p21**-ის დახმარებით (ციკლინდამოკიდებული კინაზების ინჰიბირების გზა) და მეორე მხრივ კი აპოპტოზის სტიმულაცია **Bcl-2** ოჯახის წარმომადგენელი გენების (**Bax**, **Bid** - პროაპოპტოზური გენები) აქტივაციის და/ან ჟანგბადის თავისუფალი ფორმების აქტივაციის გზით, რომლებიც შემდგომ განაპირობებენ მიტოქონდრიდან ციტოქრომ-**C**-ს გამოსვლას. მხედველობაში მისაღება, რომ სიმსივნური უჯრედების 50%-ში **p53** გენი ინაქტივირებულია, ე.ი. მათ დარღვეული აქვთ უჯრედული პოშეოსტაზის **p53**-დამოკიდებული რეგულაცია.

უჯრედის რეაქცია წარმართოს აპოპტოზი თუ შეანეროს უჯრედული ციკლი (დამოკიდებული **p53**-ის აქტივაციაზე) დამოკიდებულია უჯრედის პისტოგენეტიკურ ტიპზე (მაგ: ნორმალურ ფიბრობლასტებში ფიქსირდება უჯრედული ციკლის შეჩერება, მაშინ, როცა ღმრფოციტებში - აპოპტოზი), **p53**-ის აქტივაციის ხარისხზე (მისი ექსპრესიის ზრდა ზრდის აპოპტოზის აღბათობას) და **p21**- **pRb**- **E2F**- სასიგნალო გზის ფუნქციონალურ აქტივობაზე.

ცილა **p53** წარმოადგენს ტრანსკრიფციის ფაქტორს, რომელიც არეგულირებს მთელი რიგი გენების აქტივობას, ხოლო მისი წარმოქმნა დამოკიდებულია უჯრედულ გენომის რღვევის ხარისხზე, მისი დაგროვება კი იწვევს უჯრედის დაყოფისა და/ან აპოპტოზის ინდუცირებას.

ცნობილია ისიც, რომ **p53** გენის ფუნქციის რღვევა დამახასიათებელია ადამიანებში განვითარებული სიმსივნეებისათვის, კერძოდ, კი სიმსივნური უჯრედების 50%-ში **p53** გენი ინაქტივირებულია ე.ი. მათ დარღვეული აქვთ უჯრედული პოშეოსტაზის **p53** დამოკიდებული რეგულაცია, რაც შესაბამისად იწვევს უჯრედული ციკლის მაკონტროლებელი წერტილების შესუსტებას და იმავდროულად ინჰიბირებს აპოპტოზის ინდუქციას. ყოველივე ეს კი მკვეთრად ზრდის უჯრედების პროლიფერაციას, რომელშიც ადგილი აქვს სპონტანურად წარმოქმნილი ან ინდუცირებული გენეტიკური ანომალიების შედეგად ქრომოსომების რიცხვის ცვლილებას ან ცალკეული გენების ამპლიფიკაციას.

გენომის დესტაბილიზაციას იწვევს ასევე სხვა სიმსივნური სუპრესორების (**pRb**) ფუნქციის რღვევაც. **Rb** ცილა აქტივირებულ მდგომარეობაში ფუნქციონირებს როგორც აპოპტოზის სიგნალის გადაცემის ინჰიბიტორი. გენეტიკური ცვლილებების ფონზე ადგილი აქვს სიმსივნის სუპრესორი **pRb** გენის დისფუნქციას (**pRb** გენის

დისფუნქციას კი იწვევს უჯრედული ციკლის „მაკონტროლებელი“ წერტილების **checkpoint**-ების ინაქტივაცია). შედეგად ადგილი აქვს **Rb** ცილის გააქტივებას. გააქტივებული **Rb** ცილა აღარ წარმოადგენს მოელი რიგი ბირთვული ცილების აქტივაციას (**Abl**, **p73**). შესაბამისად ველარ ერთეუბა უჯრედული კვლომის მიტოქონდრიალური გზა (უჯრედული კვლომის შექანიზმის ჩართვისათვის საჭიროა **Rb** ცილის ინაქტივაცია). მეორე მხრივ **pRb** გენის ფუნქციის რღვევამ (აქტივაცია) შესაძლებელია იმოქმედოს **c-Myc** გენის ექსპრესიაზე. აღნიშნული გენის ნაკლები ხარისხით ექსპრესიამ შესაძლებელია გამოიწვიოს აპოპტოზის ინიბირება, თუმცა არსებობს საწინააღმდეგო მოსაზრებაც.

უჯრედული ციკლის „მაკონტროლირებელი“ წერტილების შესუსტება და გენეტიკური არასტაბილურობის ინდუცირება ასევე შეუძლია გამოიწვიოს **Ras**-ის პიპერფუნქციამ, რომელიც თავის მხრივ განპირობებულია პროტოკოგენებით.

ამგვარად, მუტაციები, მიმდინარე როგორც **p53**, **pRb**, ასევე რეპარაციული სისტემის გენებშიც, იწვევს უჯრედის პროგრამირებული კვლომის შესუსტებას და სიმსივნის განვითარებას.

გარდა ზემოთ აღნიშნული გენებისა აპოპტოზში ჩართული გენებია: **ced-3**; **ced-4**; **ced-9**. **ced-3** და **ced-4**-გენის პროდუქტები საჭიროა აპოპტოზის განხორციელებისათვის. რაც შეეხება **ced-9** გენს, მისი პროდუქტი ხელს უშლის აპოპტოზს, აინიბირებს რა **ced-3** და **ced-4** გენების აქტივობას.

გამომცემი ლიტერატურა

- 12.1. Cabelguenne A., Bions H. et al.// p53 Alterations Predict Tumor Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Head and Neck Squamous// J. of Clin.Oncol., 2000, 18, p.1465-1473
- 12.2. Carcls L., Sherr. // „The percoller Lecture: Cancer Cell Cycles Revisited“, Cancer Research, 2000, 60, v.15, p.3689-3695.
- 12.3. რ. სოლომონია „ბიოქიმია“, 2000
- 12.4. Timothy M Cox, John Sinclair. „Molecular Biology in Medicine“ Blackvell Science, b, 2000.
- 12.5. Самуилов В.Д. и др.// Программируемая клеточная смерти// Биология, 2003
- 12.6. Н.И. Мушкამбаров, С.Л. Кузнецов «молекулярная биология». Мед инф. аг. М. 2003г.

- 12.7. Владимирова Е.Б. // Механизмы апоптотической смерти клеток// Гематол. и трансфузиол., 2002, т.47, №2, ст.35-40
- 12.8. Iean Y.I. Wang //Nucleo-cytoplasmic communication in apoptotic response to genotoxic and inflammatory stress// Cell research, 15(1), 2005, p.43-48
- 12.9. Steven R Goodman //Medical cell Biology// 2007

გამომცემის მიერ შესტრავის ღირებულება

- 12.1 http://moikompass.ru/img/compas/2008-03-05/teor_starenia/21070625_orig.jpg
- 12.2. http://yanko.lib.ru/books/biolog/nagl_biochem/382.htm
- 12.3. Владимирова Е.Б. // Механизмы апоптотической смерти клеток// Гем. и транс., 2002, т.47, №2, ст.35-40.
- 12.4. Jean Y. J. WANG// Nucleo-cytoplasmic communication in apoptotic response to genotoxic and inflammatory stress// Cell Research, 15(1):43-48, Jan 2005.

Vasyugan, W-siberia - Google

info



რედაქტორი

მარინა ვარმაშვილი

დამკაბადონებელი

ნათია დვალი