

APOPTOZ PATOGENEZI: HUYAYRALARNING DASTURLASHTIRILGAN O'LIMI BUZILISHINING ONKOGENEZDAGI MOLEKULYAR-BIOLOGIK MEXANIZMLARI.

Abduqaxhorova Chamanoy

Farg'ona Jamoat Salomatligi Tibbiyot Instituti Gistologiya va Biologiya kafedrası o'qituvchisi

Hasanova Madinabonu Alisher qizi

Pediatrica Fakulteti Pediatrica yo'nalishi 1-bosqich talabasi

Annotatsiya: Mazkur maqolada apoptoz - hujayralarning dasturlashtirilgan o'limi jarayoni va uning buzilishi natijasida onkogeneza rivojlanishining molekulyar-biologik mexanizmlari zamonaviy ilmiy ma'lumotlar asosida tahlil qilingan. Apoptozning ichki (mitoxondrial) va tashqi (o'lim reseptorlari vositasidagi) yo'llari, kaspazalar kaskadi, Bcl-2 oilasi oqsillari va p53 supressor genining hujayra hayot siklini boshqarishdagi roli yoritilgan. Shuningdek, apoptoz jarayonining susayishi yoki bloklanishi natijasida hujayralarning nazoratsiz ko'payishi, genetik barqarorlikning buzilishi va o'sma hujayralarining "immortallik" xususiyatini egallashi kabi holatlar muhokama qilingan. Tadqiqot natijalari apoptozning buzilishi saraton rivojlanishining muhim patogenetik omillaridan biri ekanligini ko'rsatadi.

Kalit so'zlar: apoptoz, onkogeneza, dasturlashtirilgan hujayra o'limi, kaspazalar, p53 geni, Bcl-2 oqsillari, mitoxondrial yo'l, o'lim reseptorlari, hujayra sikli, proliferatsiya, o'sma biologiyasi, genetik barqarorlik, saraton rivojlanishi.

Hujayra biologiyasining eng muhim fundamental jarayonlaridan biri bu apoptoz - ya'ni hujayralarning dasturlashtirilgan, genetik jihatdan nazorat qilinadigan o'lim mexanizmidir. Apoptoz ko'p hujayrali organizmlarda to'qimalar gomeostazini saqlash, ortiqcha yoki shikastlangan hujayralarni yo'qotish hamda embrional rivojlanish jarayonlarini tartibga solishda muhim rol o'ynaydi. Ushbu jarayonning aniq va muvozanatli kechishi organizmning normal faoliyati uchun zarur hisoblanadi.

Apoptozning buzilishi, xususan uning susayishi yoki to'liq bloklanishi, hujayralarning nazoratsiz ko'payishiga olib keladi. Bu holat onkogeneza - ya'ni o'sma jarayonining rivojlanishida markaziy patogenetik omillardan biri sifatida qaraladi. Normal sharoitda apoptoz orqali mutatsiyaga uchragan, DNKsi shikastlangan yoki potentsial xavfli hujayralar yo'q qilinadi. Biroq ushbu mexanizmning buzilishi natijasida bunday hujayralar yashab qoladi va proliferatsiyani davom ettiradi.

So'nggi yillarda olib borilgan molekulyar-biologik tadqiqotlar apoptoz jarayonining murakkab signal tizimlari orqali boshqarilishini ko'rsatdi. Ushbu tizimda mitoxondrial yo'l, o'lim reseptorlari (Fas, TNF-reseptorlar), kaspazalar kaskadi hamda Bcl-2 oilasiga mansub oqsillar muhim o'rin egallaydi. Bundan tashqari, p53 geni hujayra siklini nazorat qilish va DNK shikastlanishiga javoban apoptozni faollashtirishda asosiy supressor gen sifatida ishtirok etadi.

Onkologik kasalliklar rivojlanishida aynan ushbu molekulyar mexanizmlarning buzilishi katta ahamiyatga ega. Apoptozning inhibitsiyasi natijasida hujayralar "immortallik"

xususiyatini egallab, genetik barqarorlikni yo'qotadi va malign transformatsiyaga uchraydi. Shu sababli apoptoz mexanizmlarini chuqur o'rganish zamonaviy onkologiya va molekulyar tibbiyotning muhim yo'nalishlaridan biri hisoblanadi. Mazkur maqolaning maqsadi apoptoz patogenezini, uning molekulyar-biologik mexanizmlarini hamda ushbu jarayon buzilishining onkogenezdagi rolini ilmiy jihatdan tahlil qilishdan iborat.

Apoptoz - hujayralarning dasturlashtirilgan o'limi jarayoni sifatida ilk bor XX asrning ikkinchi yarmida morfologik va biokimyoviy tadqiqotlar asosida aniqlangan bo'lib, hozirgi kunga kelib hujayra biologiyasi va onkologiyaning eng muhim yo'nalishlaridan biriga aylangan. Ushbu jarayonning molekulyar mexanizmlari bo'yicha olib borilgan ilmiy izlanishlar apoptozning oddiy hujayra "o'limi" emas, balki genetik va signal tizimlar tomonidan qat'iy nazorat qilinadigan murakkab biologik dastur ekanligini ko'rsatadi.

Apoptoz tushunchasi ilk bor Kerr, Wyllie va Currie tomonidan 1972-yilda ilmiy adabiyotga kiritilgan bo'lib, ular bu jarayonni hujayralarning morfologik jihatdan tartibli o'limi sifatida ta'riflaganlar. Mualliflar apoptozning nekrozdan farqli ravishda yallig'lanishsiz, energiyaga bog'liq va genetik jihatdan boshqariladigan jarayon ekanligini ta'kidlaganlar. Ushbu kashfiyot apoptoz tadqiqotlarining rivojlanishiga asos bo'lib xizmat qilgan.

Keyingi bosqichda Kerr va hamkasblarining ishlari Wyllie tomonidan kengaytirilib, apoptozning DNK fragmentatsiyasi va hujayra yadrosi kondensatsiyasi bilan kechishi aniqlangan. Ushbu morfologik belgilar apoptozni aniq tashxislashda muhim ahamiyat kasb etadi.

Molekulyar biologiya rivojlanishi bilan apoptozning ichki va tashqi signal yo'llari aniqlangan. Ashkenazi va Dixit tomonidan olib borilgan tadqiqotlar o'lim reseptorlari (Fas/CD95, TNF-R) orqali kechadigan ekstrinsik apoptoz yo'lini yoritib bergan. Ushbu yo'lda ligandlarning reseptorlarga bog'lanishi kaspaza-8 faollashuviga va keyinchalik effektor kaspazalarning ishga tushishiga olib kelishi aniqlangan. Mitoxondrial (intrinsik) yo'l esa Kroemer va Green tomonidan chuqur o'rganilgan bo'lib, ushbu mexanizm Bcl-2 oilasiga mansub oqsillar muhim regulyator sifatida ishtirok etishi ko'rsatilgan. Proapoptotik oqsillar (Bax, Bak) mitoxondrial membrana o'tkazuvchanligini oshirib, sitoxrom C ajralishiga sabab bo'ladi. Bu jarayon apoptosoma shakllanishi va kaspaza-9 faollashuvi bilan yakunlanadi.

p53 geni apoptoz regulyatsiyasida markaziy o'rin tutadi. Vogelstein va hamkasblarining tadqiqotlari p53 genining "genom qo'riqchisi" sifatidagi rolini tasdiqlagan. DNK shikastlanishi sharoitida p53 hujayra siklini to'xtatadi yoki apoptozni faollashtiradi. Ushbu genning mutatsiyasi ko'plab malign o'smalarda aniqlangan bo'lib, u onkogeneznining eng muhim molekulyar mexanizmlaridan biri hisoblanadi. Libby va Hanahan tomonidan ishlab chiqilgan "saratoning belgilari" (hallmarks of cancer) konsepsiyasida apoptozdan qochish (evading apoptosis) o'sma hujayralarining asosiy xususiyatlaridan biri sifatida keltirilgan. Ushbu yondashuvga ko'ra, o'sma hujayralari Bcl-2 ekspressiyasini oshirish, kaspazalar faolligini bloklash yoki p53 signal yo'lini inaktivatsiya qilish orqali apoptozdan qochadi.

Robbins va Cotran patologik anatomiya bo'yicha klassik ishlarida apoptozning morfologik belgilari va uning fiziologik hamda patologik sharoitlardagi roli batafsil yoritilgan. Mualliflar apoptozning embrional rivojlanish, immun tizim regulyatsiyasi va o'sma supressiyasidagi ahamiyatini alohida ta'kidlaganlar.

Zamonaviy tadqiqotlar apoptoz va onkogenez o'rtasidagi bog'liqlikni yanada chuqurroq ochib bermoqda. Xususan, mikroRNKlar, epigenetik modifikatsiyalar va signal transduksiya yo'llarining apoptoz regulyatsiyasidagi roli keng o'rganilmoqda. Ushbu mexanizmlarning buzilishi hujayralarning proliferativ ustunlikka ega bo'lishiga va malign transformatsiyaga olib keladi.

Shunday qilib, ilmiy adabiyotlar tahlili apoptozning murakkab molekulyar tarmoq orqali boshqarilishini va uning buzilishi onkogenez rivojlanishida markaziy o'rin tutishini ko'rsatadi.

Mazkur ilmiy ishda apoptoz jarayonining molekulyar-biologik mexanizmlari va uning buzilishi natijasida onkogenez rivojlanishidagi o'rni kompleks yondashuv asosida o'rganildi. Tadqiqotning metodologik asosini tizimli tahlil, qiyosiy biologik yondashuv hamda ilmiy adabiyotlarni umumlashtirish usullari tashkil etdi.

Tadqiqot davomida apoptozning ichki (mitoxondrial) va tashqi (o'lim reseptorlari orqali) signal yo'llariga oid zamonaviy ilmiy manbalar tahlil qilindi. Shu bilan birga, kaspazalar kaskadi, Bcl-2 oilasiga mansub oqsillar, p53 supressor geni va boshqa regulyator molekulalarning hujayra o'limini boshqarishdagi roli bo'yicha olib borilgan fundamental va klinik tadqiqotlar o'rganildi.

Metodologik jihatdan ishda analiz va sintez usullaridan keng foydalanildi. Analiz usuli yordamida apoptozning alohida molekulyar bosqichlari — signal qabul qilinishi, transduksiya jarayonlari, effektor faza va hujayra parchalanishi ketma-ketlikda tahlil qilindi. Sintez usuli orqali esa olingan ma'lumotlar umumlashtirilib, apoptozning buzilishi va onkogenez rivojlanishi o'rtasidagi yagona patogenetik zanjir shakllantirildi.

Shuningdek, qiyosiy yondashuv asosida normal apoptoz jarayoni va uning patologik holatdagi o'zgarishlari solishtirildi. Bu yondashuv hujayra siklining buzilishi, genetik mutatsiyalar va signal yo'llaridagi nuqsonlarning o'sma hujayralarida qanday rol o'ynashini aniqlash imkonini berdi.

Tadqiqotda molekulyar biologiya va hujayra patologiyasiga oid eksperimental va klinik tadqiqot natijalari ham integratsiyalandi. Xususan, apoptoz markerlari (kaspaza-3, kaspaza-9 faolligi, DNK fragmentatsiyasi) va onkogen o'zgarishlar (p53 mutatsiyasi, Bcl-2 ekspressiyasi oshishi) bo'yicha adabiyotlarda keltirilgan ma'lumotlar tizimli ravishda tahlil qilindi.

Bundan tashqari, statistik va epidemiologik ma'lumotlar asosida apoptoz buzilishi bilan bog'liq onkologik kasalliklarning tarqalish tendensiyalari ham ko'rib chiqildi. Ushbu ma'lumotlar kasallikning klinik va biologik ahamiyatini yanada chuqurroq tushunishga yordam berdi. Mazkur metodologik yondashuv apoptoz va onkogenez o'rtasidagi murakkab molekulyar bog'liqlikni tizimli ravishda tahlil qilish va ilmiy asoslangan xulosalar chiqarish imkonini berdi.

Apoptoz - hujayralarning dasturlashtirilgan o'limi mexanizmi sifatida organizmning hujayra gomeostazini saqlashda muhim biologik jarayon hisoblanadi. Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatadiki, apoptozning molekulyar mexanizmlari juda murakkab signal tarmoqlari orqali boshqariladi va ushbu tizimdagi har qanday buzilish onkogenez rivojlanishiga zamin yaratadi. Olingan ma'lumotlar tahlili apoptozning ikki asosiy yo'li - ichki (mitoxondrial) va tashqi (reseptor vositachiligidagi) mexanizmlar bir-biri bilan uzviy bog'liq ekanligini ko'rsatadi. Mitoxondrial yo'lda Bcl-2 oilasiga mansub oqsillar muhim regulyator vazifasini bajaradi. Proapoptotik (Bax, Bak) va antiapoptotik (Bcl-2, Bcl-XL) oqsillar o'rtasidagi muvozanat buzilishi hujayraning taqdirini belgilaydi. Natijada sitoxrom C ajralishi, apoptosoma shakllanishi va kaspazalar kaskadining faollashuvi yuzaga keladi. Tashqi apoptoz yo'lida esa Fas/FasL va TNF- α reseptor tizimlari asosiy rol o'ynaydi. Ushbu reseptorlar faollashuvi kaspaza-8 orqali effektor kaspazalarga signal uzatadi va hujayra parchalanishini boshlaydi. Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, o'sma hujayralarida ushbu signal yo'llarining bloklanishi yoki susayishi apoptozdan qochish mexanizmlarining shakllanishiga olib keladi.

Muhokama natijalari shuni ko'rsatadiki, p53 supressor geni apoptoz regulyatsiyasida markaziy o'rin egallaydi. DNK shikastlanishi sharoitida p53 hujayra siklini to'xtatadi yoki apoptozni faollashtiradi. Biroq ko'plab malign o'smalarda p53 genining mutatsiyasi aniqlangan bo'lib, bu hujayralarning genetik nazoratdan chiqishiga sabab bo'ladi. Natijada shikastlangan hujayralar apoptozdan qutulib qoladi va nazoratsiz proliferatsiyani davom ettiradi.

Shuningdek, Bcl-2 oqsilining ortiqcha ekspressiyasi ham apoptoz inhibitsiyasida muhim rol o'ynaydi. Adabiyotlar tahlili shuni ko'rsatadiki, limfoma va boshqa bir qator o'smalarda Bcl-2 darajasining oshishi hujayra o'limini bloklaydi va o'sma hujayralarining uzoq yashashiga imkon beradi. Bu esa malign hujayralarning "immortallik" xususiyatini shakllantiruvchi asosiy mexanizmlardan biri hisoblanadi. Kaspazalar kaskadining buzilishi ham apoptoz jarayonining to'liq to'xtashiga olib keladi. Ayniqsa, kaspaza-3 va kaspaza-9 faolligining pasayishi hujayra parchalanishining yakuniy bosqichini bloklaydi. Bu holat o'sma hujayralarining apoptoz signallariga nisbatan rezistentligini oshiradi.

Tadqiqot natijalari shuni ham ko'rsatadiki, apoptozning buzilishi faqat genetik mutatsiyalar bilan emas, balki epigenetik o'zgarishlar, mikroRNKlar faolligi va signal transduktsiya yo'llaridagi nuqsonlar bilan ham bog'liqdir. Ushbu omillar hujayra proliferatsiyasi va o'limi o'rtasidagi muvozanatni izdan chiqaradi.

Shunday qilib, apoptozning buzilishi onkogenez jarayonida markaziy patogenetik mexanizmlardan biri bo'lib, u hujayra siklining nazoratsiz davom etishi, genetik barqarorlikning yo'qolishi va malign transformatsiyaning shakllanishiga olib keladi. Bu esa apoptoz yo'llarini nishonga oluvchi terapevtik strategiyalar ishlab chiqish zaruratini yanada dolzarb qiladi.

Xulosa: Apoptoz - hujayralarning dasturlashtirilgan o'limi jarayoni bo'lib, organizmda hujayra gomeostazini saqlash va shikastlangan, mutatsiyaga uchragan hujayralarni yo'q qilishda muhim biologik mexanizm hisoblanadi. Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatdiki, apoptozning molekulyar regulyatsiyasi juda murakkab bo'lib, unda ichki (mitoxondrial) va

tashqi (o'lim reseptorlari vositasidagi) signal yo'llari, kaspazalar kaskadi, Bcl-2 oilasi oqsillari hamda p53 supressor geni asosiy rol o'ynaydi.

Apoptoz jarayonining buzilishi, ayniqsa uning susayishi yoki to'liq bloklanishi, hujayralarning nazoratsiz proliferatsiyasiga olib keladi va bu holat onkogenezning asosiy patogenetik omillaridan biri hisoblanadi. Tadqiqot davomida olingan ma'lumotlar Bcl-2 oqsillarining ortiqcha ekspressiyasi, p53 genining mutatsiyasi va kaspazalar faolligining pasayishi o'sma hujayralarining apoptozdan qochish mexanizmlarini shakllantirishida muhim ahamiyatga ega ekanligini ko'rsatdi.

Shuningdek, apoptozning buzilishi hujayra genetik barqarorligining yo'qolishi, DNK shikastlanishining to'planishi va malign transformatsiyaning rivojlanishi bilan bevosita bog'liq ekanligi aniqlangan. Bu esa apoptoz mexanizmlarini chuqur o'rganish zamonaviy onkologiya uchun muhim ilmiy va amaliy ahamiyatga ega ekanligini tasdiqlaydi.

Kelgusida apoptoz yo'llarini molekulyar darajada nishonga oluvchi terapiyalarni ishlab chiqish, saraton kasalliklarining oldini olish va davolash samaradorligini oshirishda istiqbolli yo'nalishlardan biri bo'lib qoladi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR:

1. Kerr J.F.R., Wyllie A.H., Currie A.R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *British Journal of Cancer*, 1972.
2. Wyllie A.H. Glucocorticoid-induced thymocyte apoptosis is associated with endogenous endonuclease activation. *Nature*, 1980.
3. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicologic Pathology*, 2007.
4. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011.
5. Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer Discovery*, 2022.
6. Kroemer G., Green D.R. Mechanisms of apoptotic cell death. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2000.
7. Ashkenazi A., Dixit V.M. Death receptors: signaling and modulation. *Science*, 1998.
8. Adams J.M., Cory S. The Bcl-2 protein family: arbiters of cell survival. *Science*, 1998.