

ნინო ჩიღვინაძე^{1,2}, ია ფანცულაია², თინათინ ჯოხაძე²
რიბოსომული ცისტრონების აქტივობის ცვალებადობის შესწავლა
კოლორექტული კიბოს დროს

1 - თსუ - გენეტიკის კათედრა, 2 - თსსუ - ვლადიმერ ბახუტაშვილის სახელობის
ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო

NINO CHIGVINADZE^{1,2}, IA PANTSULAI², TINATIN JOKHADZE²
STUDY OF VARIABILITY IN THE ACTIVITY OF RIBOSOMAL CISTRONES
IN COLORECTAL CANCER

¹TSU - Department of Genetics, ²TSMU - Vladimer Bakhutashvili Institute of Biotechnology,
Tbilisi, Georgia

SUMMARY

According to the World Health Organization, colon cancer is one of the most common cancers. By 2020, approximately 1,900,000 cases of CRC were detected worldwide (a total of 10%). In 2020, American Cancer Society 104,610 new cases of CRC were identified and 53,200 patients died. Similar to other tumors colon cancer (CRC) is a genetically inherited multifactorial disease. It is established that genetic, immunologic, as well as environmental factors, all play significant role in CRC development and metastasis. As mentioned, carcinogenesis is associated with the whole number of genetic phenomena ongoing in certain groups of the genes; it is of staged nature and includes interactions of gene suppressors and oncogenes. Many genes responsible for CRC development were identified, family forms were described as well. In particular, high risk of CRC development in case of family history of adenomatous polyposis was demonstrated. As mentioned, neoplastic variability of the tumors is associated with changed morphogenesis of the nucleus, in turn, playing certain role in regulation of the suppressor genes p53, APC and pro-carcinogenesis KRAS.

Keywords: ribosomal cistrones, colorectal cancer, genes

კოლორექტული კიბოს (კრკ) განვითარებასა და მეტასტაზირებაში დიდ როლს თამაშობს როგორც გენეტიკური, იმუნოლოგიური, ასევე გარემო ფაქტორები. კანცეროგენეზი ასოცირებულია მთელ რიგ გენეტიკურ მოვლენებთან, რომლებიც გენთა გარკვეულ ჯგუფებში მიმდინარეობს და გენ-სუპრესორებისა და ონკოგენების კომპლექსურ ურთიერთქმედებას მოიცავს.

დღეისათვის იდენტიფიცირებულია კრკ-ს განვითარებაზე პასუხისმგებელი მრავალი გენი, აღწერილია ოჯახური ფორმებიც. კერძოდ, ნაჩვენებია კრკ-ს განვითარების მაღალი რისკი ოჯახური ადენომატოზური პოლიპოზის შემთხვევაში.

აღსანიშნავია, რომ სიმსივნეების ნეოპლასტიკური ცვალებადობა ასოცირებულია ბირთვაკის შეცვლილ მორფოგენეზთან, რაც, თავის მხრივ სუპრესორი გენების p53-ისა, APC-ის და პროონკოგენის KRAS-ის რეგულირებაში მონაწილეობს. ცნობილია ისიც, რომ პათოლოგიის პირობებში უჯრედის ცილა-მასინთეზირებელი აპარატის აქტივობა შეიძლება განსხვავებული მიმართულებით იცვლებოდეს. გარკვეულ პოპულაციებში ნაჩვენებია აკროცენტრული ქრომოსომების (13, 15, 21 და 22-ე ქრომოსომული წყვილები) ბირთვაკის ორგანიზატორთა აქტიურობის სპეციფიკური ცვალებადობა სხვადასხვა ლოკალიზაციის სიმსივნეებთან მიმართებაში. განსაკუთრებით საინტერესოა ის, რომ სპეციფიკურობა შეინიშნება სიმსივნის სტადიის მიხედვითაც.

ბირთვაკ-მარგანიზებელი უბნების სტრუქტურულ კომპონენტებს შეადგენენ ბირთვაკული ცილები: ნუკლეოლინი (C23), ნუკლეოფოსმინი (b23), ფიბრილინი, p120 და რნმ-ჰელიკაზა (90კD მასის მქონე). აღნიშნული ცილები განიცდიან ფოსფორილირებას, უკავშირდებიან პრერიბოსომულ რნმ-ს თანამიმდევრობას

სპეციფიური წესით და აკონტროლებენ პროცესინგისა და მომწიფების მსვლელობას [1]. ნუკლეოლინი უშუალოდ მონაწილეობს რიბოსომების ბიოგენეზსა და მომწიფებაში. ნუკლეოლინი უპირატესად ლოკალიზდება ბირთვების ცენტრში. ის მულტიფუნქციური ცილაა, რომლის თითოეული დომენი სპეციფიკურ ფუნქციას ასრულებს. ნუკლეოლინი სტაბილური ცილაა რნმ-თან დამაკავშირებელი ოთხი დომენით. ეს დომენები განსაზღვრავენ რნმ-თან ცილის დაკავშირების სპეციფიკურ ხასიათს. ნუკლეოლინი მოქმედებს რნმ-ს ორ სხვადასხვა სამიზნეზე - მცირე ზომის მარყუჟისებრ სტრუქტურაზე (ნუკლეოლინის ამომცნობ ელემენტზე) და მოკლე (5 ნუკლეოტიდიან) ერთჯაჭვიან რნმ-თანმიმდევრობაზე. პირველი სამიზნე ნანახია პრე-რიბოსომული რნმ-ს გასწვრივ მთელ სიგრძეზე, მეორე კი მოთავსებულია პროცესინგის პირველ საიტში, 5' ტრანსკრიბირებულ სპეისერში.

ნუკლეოლინის შემცველობა მაქსიმალურია სიმსივნურ და სხვა სწრაფად დაყოფად უჯრედებში. ის ინტენსიურად შეისწავლება სხვადასხვა სიმსივნური ხაზის კვლევებში, როგორც მოსახერხებელი მარკერი უჯრედული პროლიფერაციის შესასწავლად. ნუკლეოლინის ექსპრესიას ინდუცირებს v-sre G1-ის შუა და გვიან სტადიებზე, ABAE უჯრედულ ფაზებში G0-დან G1-ში უჯრედთა ტრანზიციისას ფიბრობლასტების ზრდის ძირითადი ფაქტორი შედის ბირთვებში და იწვევს ნუკლეოლინის სტიმულაციას, რაც, თავის მხრივ, ააქტივებს რიბოსომული გენების ტრანსკრიპციას [2].

ნუკლეოლინთან ასოცირებულია ნუკლეოფოსმინი – ინტერფაზული ბირთვების ძირითადი ფოსფოპროტეინი, რომელიც მონაწილეობს რიბოსომათა აწყობაში, ბირთვულ ტრანსპორტში, გააჩნია ჩაპერონის მსგავსი აქტივობა სხვადასხვა ცილოვან სუბსტრატებთან მიმართებაში. ეს ცილა ხელს უშლის ორგანიზმში დენატურირებული ფერმენტების (ღვიძლის ალკოჰოლ-დეჰიდროგენაზა, კარბოქსიპეპტიდაზა, ციტრატ-სინთაზა, როდანაზა) აგრეგაციას და ხელს უწყობს მათ რენატურაციას. ემბრიოგენეზში და პოსტემბრიონულ პერიოდებში ქრომოსომათა ბირთვაკმაორგანიზებელი რაიონების (ბირთვაკთა ორგანიზატორების) კვლევისას გამოვლენილი ტრანსკრიპციული აქტივობის ცვლილებები, ონკოგენეზის მსვლელობის პროცესში, დაედო საფუძვლად ჰიპოთეზას ინდივიდუალურ განვითარებაში რიბოსომული ცისტრონების ექსპრესიის მემკვიდრული ხასიათის პროგრამის არსებობის შესახებ. ვარაუდობენ, რომ ამ პროგრამის რეალიზაცია შეიძლება ხორციელდებოდეს რეზერვული "მდუმარე" რიბოსომული ცისტრონების ხარჯზე, რომლებიც შესაძლოა აქტიურდებიან ცილის სინთეზის ინტენსივობის ზრდის აუცილებლობისას.

მალიგნიზირებული უჯრედების პროლიფერაციული პოტენციალის ზრდასთან ერთად კანონზომიერად იზრდება აქტიურ ბირთვების ორგანიზატორთა მაჩვენებელი. ადამიანში ეს ფაქტი გამოვლენილია სხვადასხვა სიმსივნეთა უჯრედების მაგალითზე. ამასთან, დადგენილია პირდაპირი დამოკიდებულება ბირთვების ორგანიზატორთა აქტივობასა და ახალწარმონაქმნთა ავთვისებიანობის ხარისხს შორის. ბირთვების ორგანიზატორთა აქტივობის მაჩვენებლის გამოყენება შესაძლებელია კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი ახალწარმონაქმნების გამიჯვნისათვის. აღნიშნავენ, რომ სხვადასხვა სახეობის ეუკარიოტებში აქტიური რიბოსომული ცისტრონების რაოდენობა გენეტიკურად არის განპირობებული და გარკვეულ პირობებში დასაშვებია კომპენსატორული მექანიზმების ჩართვა.

კვლევის მასალა და მეთოდები:

საკვლევ მასალას წარმოადგენდა კრკ-თი დაავადებულ ინდივიდთა (15 პაციენტი) და ჯანმრთელ ინდივიდთა (15 პაციენტი) საკონტროლო ჯგუფის პერიფერიული სისხლი. ციტოგენეტიკური კვლევებისათვის გამოყენებული იყო: პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტების კულტივირების; ქრომოსომათა რაოდენობრივი,

სტრუქტურული დარღვევებისა და ფრაგილური საიტების აღრიცხვის მეთოდები; ვერცხლით იმპრეგნაციის მეთოდი აქტიურ ბირთვაკის ორგანიზატორთა გამოსავლენად.

ციტოგენეტიკური კვლევების საწყის ეტაპზე ჩატარდა კრკ-თი დაავადებულთა გენომის სტაბილურობის დონის განსაზღვრა. ამ მიზნით გამოყენებული იყო პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტურ კულტურათა უჯრედები, რომლებიც ძირითად მოდელურ სისტემას წარმოადგენენ გენომური პარამეტრების შესწავლისათვის.

კოლორეკტული სიმსივნით დაავადებულ ინდივიდთა გენომის სტაბილურობის შეფასება. ნაშრომის მიზანს კრკ-თი დაავადებულებში რიბოსომული ცისტრონების აქტივობის ცვალებადობის შესწავლა წარმოადგენდა. როგორც ლიტერატურული მონაცემები მიუთითებენ [3], რიბოსომული ცისტრონების აქტიური ფუნქციონირებისათვის დიდი მნიშვნელობა აქვს იმას, თუ გენომის სტაბილურობის რა ფონზე მიმდინარეობს მათი ექსპრესია. შესაბამისად, ციტოგენეტიკური კვლევების საწყის ეტაპზე ჩატარდა მსხვილი ნაწლავის კიბოთი დაავადებულთა გენომის სტაბილურობის დონის განსაზღვრა.

ამ მიზნით გამოყენებული იყო პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტარულ კულტურათა უჯრედები, რომლებიც ძირითად მოდელურ სისტემას წარმოადგენენ გენომური პარამეტრების შესწავლისათვის. როგორც ცნობილია, ონკოლოგიური დაავადებები ხასიათდებიან სიმპტომოკომპლექსის ფართო სპექტრით, რაც გამოწვეულია შინაგანი კოორდინაციის შეუთანხმებლობითა და ორგანიზმში დადგენილი ბალანსის დარღვევით.

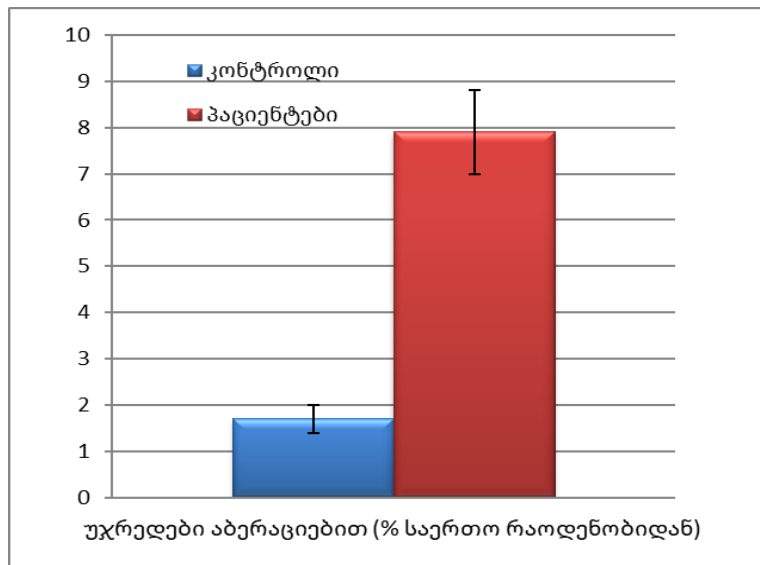
ორგანიზმის ერთ-ერთ მაინტეგრირებელ სისტემას სისხლის მიმოქცევის სისტემა წარმოადგენს. ითვლება, რომ ერთადერთ უჯრედებს, რომელთაც უნარი აქვთ საკუთარი სტატუსის მოდიფიცირებისა, ლიმფოციტები წარმოადგენენ. ცნობილია, აგრეთვე, რომ ორგანიზმის ჰომეოსტაზის ნებისმიერი დარღვევა, პირველ რიგში ლიმფოციტების გენეტიკურ აპარატზე აისახება [4].

ლიმფოციტები, წარმოადგენენ რა იმუნური სისტემის მნიშვნელოვან შემადგენელს, პასუხისმგებელი არიან ორგანიზმის იმუნურ სტატუსსა და რეპარაციული პროცესების ინტენსიურობაზე. შესაბამისად, მათი გენეტიკური აპარატის ინტაქტურობა, და მეორეს მხრივ, ეპიგენომური სტატუსის მდგრადობა ორგანიზმული ჰომეოსტაზის შენარჩუნების საფუძველს წარმოადგენს. ლიმფოციტების ამ პარამეტრების მდგომარეობისა და ცვალებადობის შეფასებას შეუძლია დამატებითი და ძალიან მნიშველოვანი ინფორმაციის მოწოდება ავადმყოფთა ზოგად ორგანიზმულ სტატუსსა და ჩატარებული მკურნალობის ეფექტურობაზე. აღწერილია შემთხვევები, როდესაც ქრომოსომული აბერაციის გარკვეული ტიპი გადამწყვეტ როლს ასრულებს სიმსივნის ფორმირებაში.

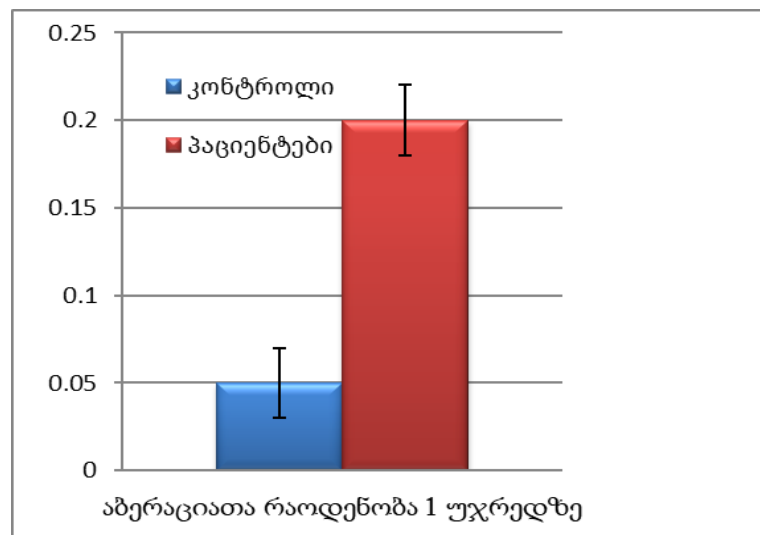
ქრომოსომათა სტრუქტურული აბერაციები.

კრკ-თი დაავადებულთა გენომის დასახასიათებლად განსაზღვრულ იქნა შემდეგი ფუნქციური პარამეტრები - ქრომოსომათა სტრუქტურულ-რაოდენობრივი დარღვევებისა და ფრაგილური საიტების სიხშირეები ლიმფოციტარულ კულტურათა უჯრედებში. როგორც ანალიზის შედეგად დადგინდა, კრკ-თი დაავადებულებისათვის დამახასიათებელია ზოგადი გენომური არასტაბილურობა (სურ.1-2). კერძოდ, ქრომოსომული აბერაციების შემცველ უჯრედთა სიხშირე მსხვილი ნაწლავის კიბოთი დაავადებულთა ლიმფოციტურ კულტურებში სარწმუნოდ გაიზარდა და $7.9 \pm 0,9\%$ შეადგინა (ჯანმრთელ ინდივიდთა საკონტროლო ინდივიდთა კულტურებში - $1,7 \pm 0,4\%$). კრკ-თი დაავადებულებში გაზრდილი იყო ერთ უჯრედზე აბერაციების რაოდენობაც ($0,2$ აბერ./უჯ; კონტროლში - $0,05$ აბერ./უჯ.), რაც იმაზე მიუთითებს, რომ დაავადებულთა

კულტურებში გვხვდებოდა უჯრედები მრავლობითი აბერაციებითაც; კონტროლში ასეთი უჯრედები არ აღრიცხულა.



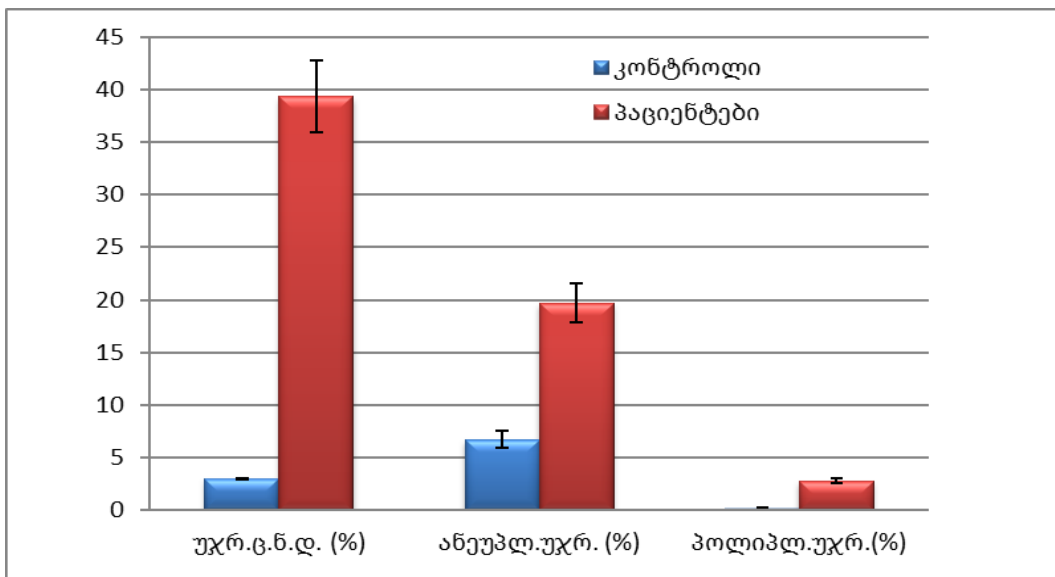
სურ.1. ქრომოსომათა სტრუქტურული აბერაციების შემცველ უჯრედთა სიხშირე (% განალიზებულ უჯრედთა საერთო რაოდენობიდან) კრკ-თი დაავადებულთა ლიმფოციტურ კულტურებში



სურ.2. ქრომოსომათა აბერაციების რაოდენობა ერთ უჯრედზე კრკ-თი დაავადებულთა ლიმფოციტურ კულტურებში

ქრომოსომათა რაოდენობრივი დარღვევები.

ქრომოსომათა რაოდენობრივი დარღვევების (ანეუპლოიდიისა და პოლიპლოიდიის) შესწავლას წინ უძღოდა კიდევ ერთი ქრომოსომული პარამეტრის - ცენტრომერათა ნაადრევი დაცილების (ცნდ) შესწავლა. ცნდ-ს ფენომენი ცენტრომერების, ანუ ქრომოსომების იმ კომპონენტების, რომლებიც უშუალოდ არიან დაკავშირებული მიტოზში ქრომატიდების დაცილებასთან, დაზიანებას ასახავს და ამდენად კორელირებს ანეუპლოიდიის სიხშირის მაჩვენებელთან. აღმოჩნდა, რომ დაავადებულთა ინტაქტურ კულტურებში უჯრედების სიხშირემ ცენტრომეროთა ნაადრევი დაცილებით 39% შეადგინა და მნიშვნელოვნად აღემატებოდა საკონტროლო მაჩვენებელს (3% უჯრედთა საერთო რაოდენობიდან) (სურ. 3).



სურ. 3. ცნდ-სა და ქრომოსომათა რაოდენობრივი დარღვევების სიხშირე (% უჯრედთა საერთო რაოდენობიდან) კრკ-თი დაავადებულთა ლიმფოციტურ კულტურათა უჯრედებში

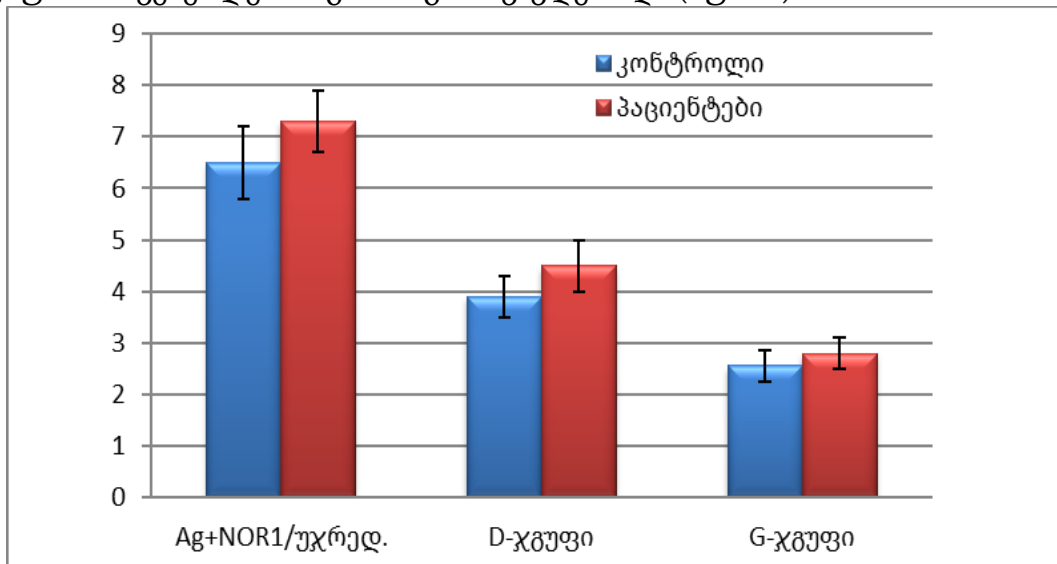
რაც შეეხება, უშუალოდ ქრომოსომათა რაოდენობრივ დარღვევებს, ანეუპლოიდურ და პოლიპლოიდურ უჯრედთა სიხშირეები კრკ-თი დაავადებულთა კულტურებში შეადგენდა $19,7 \pm 1,8\%$ (ჯანმრთელ ინდივიდთა საკონტროლო ჯგუფში - $6,7 \pm 0,9\%$) და $2,8 \pm 0,24\%$ (კონტროლში - $0,15 \pm 0,02\%$). როგორც ცნობილია, დაავადებებისათვის, რომლებიც მემკვიდრული წინასწარგანწყობის პათოლოგიებს მიეკუთვნება და რომელთა შემთხვევაში ოჯახური ანამნეზის სიხშირე მაღალია, ზოგადად დამახასიათებელია გენომური არასტაბილურობის მაღალი დონე [5]. ამდენად, ჩვენს მიერ დაფიქსირებული ქრომოსომათა სტრუქტურულ-რაოდენობრივი დარღვევების მაღალი დონე, კორელაციაშია ლიტერატურის მონაცემებთან.

ცნობილია, რომ ქრომოსომათა სტრუქტურული დარღვევები უპირატესად აღირიცხება ქრომოსომათა ჰეტეროქრომატულ უბნებში, შესაბამისად, მიღებული შედეგები მიუთითებენ კრკ-თი დაავადებულთა ქრომატინის კონდენსაციის გაზრდილ ხარისხზე.

რიბოსომული ცისტრონების აქტივობის ცვალებადობის შესწავლა მსხვილი ნაწლავის კიბოთი დაავადებულთა უჯრედებში. რიბოსომული ცისტრონების აქტივობა ფასდებოდა აკროცენტრული ქრომოსომების მოვერცხლილი (Ag^+) სეგმენტების სიხშირის, მოვერცხლილი ბლოკების ზომისა და აკროცენტრულ ქრომოსომათა ასოციაციებში გაერთიანების ინტენსივობის მიხედვით. აკროცენტრული ქრომოსომების მოვერცხლილი ბლოკები ფასდებოდა ორქულიანი სისტემით: 1 ქულა - ბლოკის ზომა ქრომატიდის სიგანეზე ნაკლები; 2 ქულა - ბლოკის ზომა ქრომატიდის სიგანის ან მასზე მეტი. როგორც უკვე აღინიშნა, რიბოსომული ცისტრონების კლასტერების ლოკალიზაციის უბნები აკროცენტრულ ქრომოსომათა თანამგზავრულ ძაფებზე ბირთვაკის ორგანიზატორებად იწოდებიან (რადგან უშუალოდ მათთან არის ასოცირებული ბირთვაკების ფორმირება ინტერფაზაში) და მეტაფაზაში ვერცხლით შეღებვის უნარს ინარჩუნებენ მხოლოდ ის ბირთვაკის ორგანიზატორები, რომლებიც წინა ინტერფაზაში აქტიურად ფუნქციონირებდნენ [5,6].

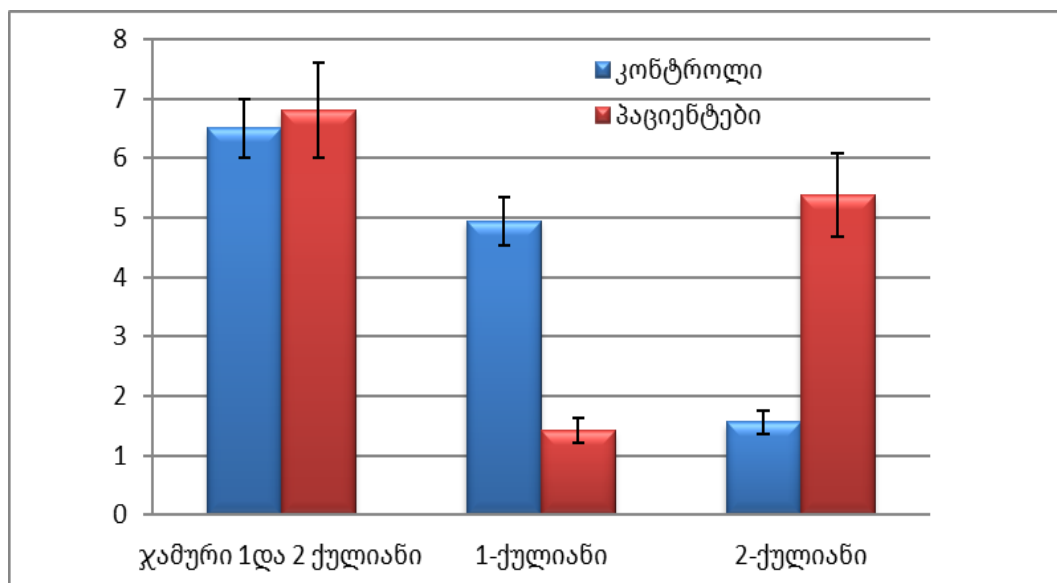
განისაზღვრა Ag^+ -აკროცენტრულ ქრომოსომათა ჯამური რაოდენობა ერთ უჯრედზე (1- და 2-ქულიანი) ზოგადად (D და G ჯგუფების აკროცენტრულ ქრომოსომებზე ერთად), ისე თითოეული ქრომოსომული ჯგუფისათვის. როგორც შედეგების ანალიზიდან გამოავლინა 1- და 2-ქულიანი Ag^+ -ბირთვაკის ორგანიზატორების ერთობლივი მაჩვენებელი, ისევე როგორც მაჩვენებლები განცალკევებულად D და G

ჯგუფების Ag^+ -ბირთვაკის ორგანიზატორებისათვის ჯანმრთელ ინდივიდთა ანალოგიური მაჩვენებლებისაგან არ განსხვავდებოდა (სურ. 4).



სურ. 4. Ag^+ - ბირთვაკის ორგანიზატორიან აკროცენტრულ ქრომოსომათა რაოდენობა ერთ უჯრედზე ნაწლავის კიბოთი დაავადებულთა ლიმფოციტურ კულტურათა უჯრედებში

ცნობილია, რომ ბირთვაკის ორგანიზატორთა აქტივობა განსაზღვრავს უჯრედებში მიმდინარე სინთეზური პროცესების ინტენსივობის დონეს. ამასთან, სინთეზური პროცესების აქტივობის შეფასებისათვის მნიშვნელოვანია არა მხოლოდ Ag^+ -ბირთვაკის ორგანიზატორების რაოდენობა, არამედ რ-რნმ-ის სინთეზში ჩართული აქტიური რიბოსომული ცისტრონების რაოდენობაც, რასაც აკროცენტრულ ქრომოსომებზე მოვერცხლილი ბირთვაკის ორგანიზატორების ზომები ასახავს (რაც უფრო დიდი ზომისაა ბლოკი, მით მეტი რიბოსომული ცისტრონია გააქტიურებული [7,8]. აქედან გამომდინარე, განცალკევებულად იქნა გაანალიზებული 1- და 2-ქულიანი Ag^+ -ბირთვაკის ორგანიზატორების რაოდენობა საშუალოდ ერთ უჯრედზე. აღმოჩნდა, რომ კრკ-ს შემთხვევაში ჯანმრთელ ინდივიდთა მაჩვენებლებისაგან განსხვავებით მკვეთრად იზრდება 2-ქულიანი და ქვეითდება 1-ქულიანი Ag^+ - ბირთვაკის ორგანიზატორების რაოდენობა უჯრედზე (სურ. 5). რაც საშუალებას გვაძლევს დავასკვნათ, რომ კრკ-თი დაავადებულთა უჯრედებში გაზრდილია უჯრედული სინთეზის დონე.



სურ. 5. 1- და 2-ქულიანი Ag^+ - ბირთვაკის ორგანიზატორების შემცველ აკროცენტრულ ქრომოსომათა რაოდენობა ერთ უჯრედზე ნაწლავის კიბოთი დაავადებულთა ლიმფოციტურ კულტურათა უჯრედებში

ბირთვაკი, როგორც უჯრედის ლაბილური კომპონენტი, აქტიურად რეაგირებს ორგანიზმში მიმდინარე პათოლოგიით განპირობებულ ფიზიოლოგიურ ცვლილებებზე - მისი აქტიურობა მდგომარეობის მიხედვით - იზრდება, ან ქვეითდება. ლიტერატურის მონაცემებიდან ცნობილია, რომ ბირთვაკთან ასოცირებული ყველა რიბოსომული ცისტრონი ერთდროულად არ ფუნქციონირებს. ე.წ. ბირთვაკების კომპენსატორული ჰიპერტროფია, რაც Ag^+ -ბირთვაკის ორგანიზატორების ბლოკების ზომების გაზრდაში აისახება, განპირობებულია "ლატენტური" რიბოსომული ცისტრონების გააქტიურებით [9,10].

დასკვნა

- მსხვილი ნაწლავის კიბოთი დაავადებულთა ლიმფოციტური კულტურების უჯრედებისათვის დამახასიათებელია ზოგადი გენომური არასტაბილურობის გაზრდილი დონე, ამასთან, როგორც ქრომოსომათა ფრაგილურობის ტესტი მიუთითებს, შეცვლილია დაზიანებად ქრომოსომათა ჯგუფობრივი კუთვნილებაც, რაც მოცემული ტიპის სიმსივნისათვის სპეციფიკურ თავისებურებას უნდა წარმოადგენდეს.
- მსხვილი ნაწლავის კიბოთი დაავადებულთა ლიმფოციტებში გაზრდილია სინთეზური პროცესების აქტივობის დონე, რასაც აქტიურ ბირთვაკის ორგანიზატორთა სიხშირისა და აკროცენტრულ ქრომოსომათა ასოციაციური აქტივობის ტესტები ადასტურდებს. სიმსივნის შესწავლილი ფორმით დაავადებულთა ლიმფოციტებისათვის სპეციფიკურია დიდი ზომის აქტიურ ბირთვაკთა ორგანიზატორების სიჭარბე და, შესაბამისად, ლატენტური რიბოსომული ცისტრონების აქტივაცია.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Бобров И.П., Морфофункциональная характеристика ядрышкового аппарата клеток при фоновых, предраковых и злокачественных заболеваниях. 2004/ автореф. дисс.
2. Sirri V., Roussel P., Hernandez-Verdun D. The AgNOR proteins: qualitative and quantitative changes during the cell cycle. *Micron*, 2000, 31, 2: 121—126.
3. Yessen A.A., Masavi T.A. Cytogenetics Study in severaly mental retarded patients. *Saudi med.* 2001. 22, 5. 444-449.
4. Mamaev N.N., Mamaeva S.E. Nucleolar organizer region activity in human chromosomes and interphase nuclei of normal, leukemic, and tumor cells as evaluated by silver staining. *Int Rev Cytol.*, 1990, 121: 233—266.
5. Ferlay G, Franceschi S, et al. „Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis.“ *The Lancet Oncology* 2012;13: 607-615.
6. Yessen A.A., Masavi T.A. Cytogenetics Study in severaly mental retarded patients. *Saudi med.* 2001. 22, 5. 444-449.
7. Durkin, Sandra G; Glover, Thomas W (2007) Chromosome fragile sites. *Annu Rev Genet* 41:169-9
8. Dillon Laura W, Allison A Burrow, and Yuh-Hwa Wang DNA Instability at Chromosomal Fragile Sites in Cancer *Curr Genomics*. 2010 Aug; 11(5): 326–337.
9. Stults D. M., Killen M. W., Pierce H. H., Pierce A. J. Genomic architecture and inheritance of human ribosomal RNA gene clusters. *Genome Res.*, 2008, 18, 1: 13—18. 42
10. Arkarachai Fungtammasan, Erin Walsh, Francesca Chiaromonte et al. A genome-wide analysis of common fragile sites: What features determine chromosomal instability in the human genome? *Genome Res.* 2012 Jun; 22(6): 993–1005

ნიინო ჩიგვინაძე^{1,2}, ია პანცულაია², თინათინ ჯოხაძე²
**ИЗУЧЕНИЕ ВАРИАбельНОСТИ АКТИВНОСТИ РИБОСОМНЫХ ЦИСТРОНОВ
ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ**

¹ТГУ - кафедра генетики,

²ТГМУ - Институт биотехнологии Владимира Бахуташвили, Тбилиси, Грузия

РЕЗЮМЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения, рак толстой кишки является одним из самых распространенных видов рака. К 2020 году во всем мире было выявлено около 1 900 000 случаев CRC (всего 10%). В 2020 году Американское онкологическое общество выявило 104 610 новых случаев CRC, и 53 200 пациентов умерли. Подобно другим опухолям, рак толстой кишки (CRC) является генетически наследуемым многофакторным заболеванием.

Установлено, что генетические, иммунологические, а также факторы окружающей среды играют важную роль в развитии и метастазировании CRC. Как уже упоминалось, канцерогенез связан с целым рядом генетических явлений, происходящих в определенных группах генов; он носит поэтапный характер и включает взаимодействия генных супрессоров и онкогенов. Выявлено много генов, ответственных за развитие CRC, описаны семейные формы. В частности, продемонстрирован высокий риск развития CRC при семейном анамнезе аденоматозного полипоза. Как уже упоминалось, неопластическая изменчивость опухолей связана с измененным морфогенезом ядра, что, в свою очередь, играет определенную роль в регуляции супрессорных генов p53, APC и проканцерогенеза KRAS.

ნიინო ჩიგვინაძე^{1,2}, ია ფანცულაია², თინათინ ჯოხაძე²
**რიბოსომული ცისტრონების აქტივობის ცვალებადობის შესწავლა
კოლორექტული კიბოს დროს**

1 - თსუ - გენეტიკის კათედრა, 2 - თსუ - ვლადიმერ ბახუტაშვილის სახელობის
ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო

რეზიუმე

კოლორექტული კიბოს (კრკ) ხვედრითი წილი ონკოლოგიურ დაავადებებში ძალიან მაღალია. ბოლო მონაცემებით იგი ყველაზე გავრცელებულ სამ სიმსივნეს შორის არის დასახელებული. 2020 წლის მონაცემებით მსოფლიოში კრკ-ს დაახლოებით 1.900.000 შემთხვევა გამოვლინდა (სიმსივნეთა საერთო რაოდენობის 10 %) (Sung 2021). „ამერიკის კიბოს საზოგადოების“ (American Cancer Society) 2020 წლის მონაცემებით კი კრკ-ს 104,610 შემთხვევა გამოვლინდა, 53,200 ადამიანი კი დაიღუპა. კოლორექტული კიბო (კრკ) ისევე როგორც სხვა ონკოლოგიური დაავადებები, გენეტიკურად განპირობებულ მულტიფაქტორულ დაავადებებს მიეკუთვნება. დადგენილია, რომ კრკ-ს განვითარებასა და მეტასტაზირებაში დიდ როლს თამაშობს, როგორც გენეტიკური, იმუნოლოგიური, ასევე გარემო ფაქტორები. როგორც უკვე აღვნიშნეთ, კანცეროგენეზი ასოცირებულია მთელ რიგ გენეტიკურ მოვლენებთან, რომლებიც გენთა გარკვეულ ჯგუფებში მიმდინარეობს, აქვს ეტაპობრივი ხასიათი, ასევე გენ-სუპრესორებისა და ონკოგენების ურთიერთქმედებას მოიცავს. იდენტიფიცირებულია კრკ-ს განვითარებაზე პასუხისმგებელი მრავალი გენი, აღწერილია ოჯახური ფორმებიც. კერძოდ, ნაჩვენებია კრკ-ს განვითარების მაღალი რისკი ოჯახური ადენომატოზური პოლიპოზის შემთხვევაში. როგორც აღნიშნავენ, სიმსივნეების ნეოპლასტიკური ცვალებადობა ასოცირებულია ბირთვაკის შეცვლილ მორფოგენებთან, რაც, თავის მხრივ გარკვეულ როლს ასრულებს სუპრესორი გენების p53-ისა, APC-ის და პროონკოგენის KRAS-ის რეგულირებაში.