ნესა ქერი

ეპიგენეტიკური რევოლუცია

როგორც ცვლის თანამედროვე ბიოლოგია ჩვენს
წარმოდგენებს გენეტიკაზე, დაავადებებზე და
მემკვიდრეობაზე

ქართული გამოცემის რედაქტორები:
ელენე აბზიანიძე
ეკა კვარაცხელია

Icon Books Ltd, Omnibus Business Centre,
39-41 North Road, londoni N79DP
email: info@iconbooks.co.uk
www.iconbooks.co.uk
ISBN: 978-184831-292-0
ტექსტის საავტორო უფლებები © 2011 ნესა ქერი
Columbia University Press, New York
არ შეიძლება ამ წიგნის არცერთი ნაწილის გადაღება არანაირი გზით გამომცემელთან წინასწარი წერილობითი შეთანხმების გარეშე.

ქართულ გამოცემაზე მუშაობდა სარედაქციო - მთარგმნელობითი ჯგუფი:
ელენე აბზიანიძე – თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის მოლეკულური და სამედიცინო გენეტიკის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი, პროფესორი, ბიოლოგიურ მეცნიერებათა დოქტორი.
ეკა კვარაცხელია – თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ვლ.ბახუტაშვილის სახ. სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტი, უფ. მეცნ. თანამშრ., ბიოლოგიის დოქტორი.
ციალა გიგნეიშვილი - თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის მოლეკულური და სამედიცინო გენეტიკის დეპარტამენტი, ასისტენტ პროფესორი, ბიოლოგიის დოქტორი
თინათინ ტყემალაძე – თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის მოლეკულური და სამედიცინო გენეტიკის დეპარტამენტი, ასისტენტ პროფესორი, მედიცინის დოქტორი
ქეთევან კანკავა – თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, რეზიდენტი
ნატო კვარაცხელია – თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, მოწვეული პედაგოგი

კომპიუტერული გრაფიკა და დაკაბადონება:
ზაზა ტურაბელიძე

სამედიცინო გენეტიკი და ეპიგენეტიკის საქართველოს საზოგადოება © 2014
ISBN: 978-9941-0-6698-6

ეძღვნება ები რეინოლდს, რომელმაც გადააპროგრამა ჩემი
ცხოვრება და
სინ ქერის ხსოვნას, 1925-2011

წინასიტყვაობა

ამ საუკუნის დასაწყისში გენეტიკის სფერომ უდიდესი პროგრესი განიცადა. ადამიანის გენომის პროექტის მეშვეობით გაიშიფრა ადამიანის დნმ. თითქოსდა მხოლოდ დროის ამბავი იყო, როდის გვეცოდინებოდა ჩვენი პლანეტის სიცოცხლის ყველა საიდუმლო.

თუმცა, ბიოლოგიის უახლესი მიღწევებიდან გამომდინარე, ნათელია, რომ ჩვენ ჯერ ყველა კითხვაც კი არ ვიცით, არამცთუ პასუხი.

და მაინც, მიუხედავად იმისა, რომ ჩვენი სხეულის ყველა უჯრედი ზუსტად ერთნაირ დნმ-ს შეიცავს, რატომ არ იზრდება ჩვენი თვალის გუგებში კბილები ისევე, როგორც ღვიძლზე ფრჩხილები არ გვეზრდება? რა განაპირობებს იმას, რომ იდენტური ტყუპები, რომელთაც ერთნაირი დნმ აქვთ, შესაძლოა მკვეთრად განსხვავდებოდნენ ერთმანეთისაგან?

აღმოჩნდა, რომ უჯრედები დნმ-ის გენეტიკურ კოდს სცენარივით კითხულობენ, რომელსაც ინტერპრეტაცია სჭირდება, და არა როგორც ყალიბს, რომლის ჩამოსხმის შედეგად ყოველთვის ერთნაირი მასალა მიიღება. სწორედ ეს არის ეპიგენეტიკა და იგი ბიოლოგიის ყველაზე სწრაფად განვითარებად სფეროს წარმოადგენს.
ეპიგენეტიკური რევოლუცია მოგვითხრობს ეპიგენეტიკის განვითარების ამაღელვებელ ისტორიას უკანასკნელი ოცი წლის მანძილზე და იმ მეცნიერების თავდაუზოგავ შრომაზე, რომელთაც დიდი წვლილი შეიტანეს ამ სფეროს განვითარებაში. წიგნის ავტორი, ბიოლოგი ნესა ქერი, ოსტატურად ხსნის ისეთ მრავალფეროვან მოვლენებს, როგორიცაა დედა ფუტკრების და ჭიანჭველების მიერ თავიანთი კოლონიების მართვა, თუ რატომ არიან კუსებრი შეფერილობის კატები ყოველთვის მდედრობითი სქესის, რატომაა, რომ ზოგიერთი მცენარისთვის აუცილებელია სიცივის პერიოდი ყვავილობამდე, რატომ ვბერდებით, რატომ ვხებით ავად ან წამალდამოკიდებულები და სხვა.

ყველაზე საინტერესო კი არის ის, რომ ავტორი ეპიგენეტიკის უაღრესად დიდ შესაძლებლობებს წარმოგვიდგენს, რომელთა განხორციელება უახლოეს მომავალში რეალური იქნება.

შესავალი

დნმ

„ზოგჯერ, როდესაც ბიოლოგიის შესახებ ვკითხულობთ, სავსებით ობიექტური მიზეზების გამო იმ დასკვნამდე მივდივართ, რომ ეს სამი ასო ყველაფერს ხსნის. აი, მაგალითად, 2000 წლის 26 ივნისის რამდენიმე გამონათქვამი, როცა მკვლევრებმა განაცხადეს, რომ ადამიანის გენომის სეკვენირება დასრულებულია.[1]

დღეს ჩვენ იმ ენას ვსწავლობთ, რომელზეც ღმერთმა სიცოცხლე შექმნა.“

აშშ-ს პრეზიდენტი ბილ კლინტონი

„ახლა საშუალება გვაქვს მივაღწიოთ ყველაფერს, რასაც ოდესმე მედიცინისგან ველოდით.“

დიდი ბრიტანეთის მეცნიერების მინისტრი ლორდი სეინსბერი.

„ადამიანის გენომის გაშიფრვა შეგვიძლია ადამიანის მთვარეზე დაჯდომას შევადაროთ, თუმცა, ჩემი ღრმა რწმენით, ამ მოვ—ლენის მნიშვნელობა გაცილებით მეტია. ეს არა მხოლოდ თანამედროვეობის, არამედ კაცობრიობის ისტორიის უდიდესი მიღწევაა.“

საქველმოქმედო ფონდის The Wellcome Trust დირექტორი მაიკლ დექსტერი

ამ და კიდევ სხვა მსგავსი ციტატებიდან ერთი შეხედვით შეიძლება დავასკვნათ, რომ მკვლევარებს 2000 წლის ივნისის შემდეგ მოდუნების საშუალება მიეცათ, რადგანაც ჯანმრთელობის და ავადობის პრობლემების უმეტესობაში გარკვევა გაცილებით უნდა გაიოლებულიყო. ბოლოს და ბოლოს, ჩვენ ხომ ხელთ გვქონდა მონახაზი, რომლის მიხედვითაც მთელი კაცობრიობა შეიქმნა. მხოლოდ ისღა დაგვრჩენოდა, რომ უკეთ შეგვესწავლა ამ მონახაზის დეტალები და რამდენიმე ნიუანსი გაგვერკვია.

სამწუხაროდ, ზეიმი ცოტა ნაადრევი აღმოჩნდა. რეალობა სულ სხვაგვარია.

ჩვენ Дნმ-ზე ისე ვლაპარაკობთ, თითქოს ეს ტრაფარეტი ან ყალიბი იყოს, რომლის მიხედვითაც საავტომობილო ქარხანაში მანქანის ნაწილების ჩამოსხმა ხდება. ქარხანაში გამლღვარი ლითონის ან პლასტიკატის დეტალი ყალიბში ათასობით ისხმება და, თუ ამ დროს რაღაც არ გაფუჭდა, იგივე რაოდენობის სრულიად იდენტურ დეტალს მივიღებთ.

Дნმ-ის შემთხვევაში ასე არ ხდება. ის სცენარს უფრო ჰგავს. გავიხსენოთ, მაგალითად, „რომეო და ჯულიეტა“. 1936 წელს ჯორჯ კიუკორმა ლესლი ჰოვარდის და ნორმა შირერის მონაწილეობით პიესის კინოვერსია გადაიღო. სამოცი წლის შემდეგ ბაზ ლურმანის რეჟისორობით ვიხილეთ პიესის ახალი ეკრანიზაცია, სადაც მთავარ როლებს ლეონარდო დი კაპრიო და კლერ დეინსი ასრულებენ. ორივე ფილმი შექსპირის პიესას ეფუძნება, თუმცა ისინი ერთმანეთისგან სრულიად განსხვავდება. წყარო ერთი და იგივეა, შედეგი კი განსხვავებული.

სწორედ ასე ხდება, როცა უჯრედები Дნმ-ის გენეტიკურ კოდს კითხულობენ. ერთი და იგივე სცენარისგან შესაძლოა სხვადასხვა ფილმი მივიღოთ. ამის შედეგები ადამიანის ჯანმრთელობისათვის შესაძლოა ძალზე მრავალფეროვანი იყოს, რაშიც კონკრეტული ნიმუშების განხილვისას მალე დავრწმუნდებით. მათი ანალიზისას მთავარია გვახსოვდეს, რომ ამ ადამიანების Дნმ-ის მონახაზს არაფერი მოსდის. მათი Дნმ არ იცვლება (მუტაციას არ განიცდის) და მაინც გარემო ფაქტორების ზეგავლენა მათი სიცოცხლის შეუქცევად ცვლილებებს იწვევს.

ოდრი ჰეპბერნი მე-20 საუკუნის ერთ-ერთი უდიდესი კინომსახიობი იყო. დახვეწილი, ელეგანტური, საოცრად მომხიბლავი და ძალიან ნატიფი აღნაგობის გოგონა ჰოლი გოულაითლის როლის შესრულების შემდეგ ფილმში „საუზმე ტიფანისთან“ იმათთვისაც კი კერპად იქცა, ვისაც ფილმი არ ენახა. საკვირველია, რომ მსახიობის განსაცვიფრებელი სილამაზე საშინელი გაჭირვების შედეგია. ოდრი ჰეპბერნს მეორე მსოფლიო ომის დროს იმ პერიოდის გადატანა მოუხდა, რომელიც ჰოლანდიური მშიერი ზამთრის სახელითაა ცნობილი. შიმშილობა რომ დასრულდა, გოგონა თექვსმეტი წლის იყო, თუმცა იმდროინდელმა გაჭირვებამ ოდრის ჯანმრთელობა შეარყია, რაც მას სიცოცხლის ბოლომდე გაჰყვა.

ჰოლანდიური მშიერი ზამთარი 1944 წლის ნოემბრის დასაწყისიდან 1945 წლის გვიან გაზაფხულამდე გაგრძელდა. დასავლეთ ევროპაში საშინელი სიცივე იყო, რამაც ოთხწლიანი სასტიკი ომით ისედაც განადგურებულ კონტინენტზე ცხოვრება გაუსაძლისი გახადა. ყველაზე უარესი სიტუაცია დასავლეთ ჰოლანდიაში იყო, რომელიც იმ დროს ჯერ ისევ გერ-

მანიის კონტროლის ქვეშ იმყოფებოდა. გერმანულმა ბლოკადამ საკვებით მომარაგების კატასტროფულ შემცირებამდე მიიყვანა ჰოლანდიის მოსახ-ლეობა. იყო დრო, როცა ხალხი ყოველდღიურად საჭირო კალორიების მხოლოდ 30 პროცენტს მოიხმარდა და ასე ცდილობდა გადარჩენილიყო. ჰოლანდიელები ბალახს და ტიტების ბოლქვებს ჭამდნენ და სიცოცხლის შესანარჩუნებლად ხელში ჩაგდებულ ყველანაირ ავეჯს წვავდნენ. 1945 წლის მაისამდე, ვიდრე საკვების მარაგის მიწოდება ისევ აღდგებოდა, 20 000 ადამიანი გარდაიცვალა.

იმდროინდელი საშინელი გაჭირვება მოსახლეობის მეცნიერული შესწავლის შესანიშნავი საშუალებაც აღმოჩნდა. გადარჩენილი ჰოლანდიელები მკაცრად განსაზღვრული სოციალური ჯგუფი იყო, რომელიც საკვების ნაკლებობას მხოლოდ განსაზღვრულ პერიოდში, ერთსა და იმავე დროს განიცდიდა. ნიდერლანდების ჯანმრთელობის დაცვის სისტემის შესანიშნავი ინფრასტრუქტურის და ჩანაწერების გულმოდგინედ წარმოების წყალობით ეპიდემიოლოგებს საშუალება მიეცათ, გამოეკვლიათ შიმშილობის გრძელვადიანი შედეგები. მათი დასკვნები სრულიად მოულოდნელი აღმოჩნდა.

ერთ-ერთი პირველი ასპექტი, რომელიც ეპიდემიოლოგებმა შეისწავლეს, იყო შიმშილობის ზეგავლენა იმ ახალშობილების წონაზე, რომლებიც მშიერი ზამთრის პერიოდში დედის მუცელში იყვნენ. თუ დედა ჩასახვისას კარგად იკვებებოდა და მხოლოდ ორსულობის ბოლო თვეებში შიმშილობდა, ბავშვი, დიდი ალბათობით, მცირეწონიანი იბადებოდა. მეორე მხრივ, თუ დედა ორსულობის მხოლოდ პირველი სამი თვის განმავლობაში შიმშილობდა (რადგანაც ბავშვი ამ საშინელი პერიოდის ბოლოს ჩაისახა), მერე კი კარგად იკვებებოდა, მისი შვილი უმეტეს შემთხვევებში ნორმალური წონის იბადებოდა. ნაყოფი მუცლადყოფნის პერიოდში წონის აკრეფას ასწრებდა.

ეს ყველაფერი საკმაოდ მარტივი ჩანს, რადგან ყველამ ვიცით, რომ ნაყოფი წონაში ძირითადად ორსულობის ბოლო თვეებში იმატებს, მაგრამ ეპიდემიოლოგები ბავშვების ამ ჯგუფებს ათწლეულების განმავლობაში აკვირდებოდნენ და მათი აღმოჩენა მართლაც გასაოცარი იყო. ბავშვები, რომლებიც დაბადებისას მცირეწონიანები იყვნენ, მთელი ცხოვრება ასეთები დარჩნენ. მათი წონის მატების მაჩვენებლები მთელ მოსახლეობასთან შედარებით დაბალი იყო. ორმოც წელზე მეტხანს ამ ადამიანებს იმდენი საჭმელი ჰქონდათ, რამდენიც სურდათ და, ამის მიუხედავად, მათი ორგანიზმი მუცლადყოფნის პერიოდში გადატანილ საკვების ნაკლებობას ვერ გაუმკლავდა. რატომ მოხდა ასე? როგორ იმოქმედა ამ ადამიანებზე

სიცოცხლის დასაწყისში განცდილმა გასაჭირმა და ეს ათწლეულების განმავლობაში რატომ გაგრძელდა? რატომ ვერ შეძლეს მათ ნორმის ფარგლებს დაბრუნებოდნენ მაშინ, როცა მათი გარემო პირობები ადრინდელ კალაპოტში ჩადგა?

კიდევ უფრო მოულოდნელი ის იყო, რომ იმ ბავშვებს, რომელთა დედებიც საკვების დეფიციტს მხოლოდ ორსულობის პირველ თვეებში განიცდიდნენ, ჭარბი წონის ნორმალურზე მაღალი ინდექსი ჰქონდათ. უკანასკნელმა კვლევებმა ჯანმრთელობის სხვა პრობლემების ჩვეულებრივზე მაღალი სიხშირეც აჩვენა, მათ შორის ფსიქიკური განვითარების ზოგიერთი ტესტიც იყო. იმის მიუხედავად, რომ ეს ადამიანები დაბადებისას სრულიად ჯანმრთელები იყვნენ, მუცლადყოფნის პერიოდში მათი განვითარებისას ისეთი რამ მოხდა, რამაც მათზე ათწლეულების მანძილზე იქონია გავლენა. თანაც მთავარი ის კი არ იყო, რომ მათ რაღაც მნიშვნელოვანი შეემთხვათ, მთავარი იყო, ეს როდის მოხდა. განვითარების პირველი სამი თვის განმავლობაში – სტადიაში, როდესაც ნაყოფი მართლაც ძალიან პატარაა – მომხდარ მოვლენებს შეუძლია ადამიანის მთელ ცხოვრებას დაღი დაასვას.

უფრო უჩვეულო ის არის, რომ როგორც აღმოჩნდა, გარკვეული ზიანი ამ ჯგუფის წარმომადგენელთა შვილებსაც მიადგათ, ანუ იმ ქალების შვილიშვილებს, რომლებიც ორსულობის პირველი სამი თვის განმავლობაში არასაკმარისად იკვებებოდნენ. ამრიგად, მოვლენამ, რომელიც ორსულთა გარკვეულ ჯგუფს შეემთხვა, მათ შვილიშვილებზეც იმოქმედა. ეს კი მართლაც რომ იდუმალ კითხვას ბადებს – როგორ გადაეცემა აღნიშნული ეფექტები მომავალ თაობებს.

მოდი, სხვა ამბავი განვიხილოთ. შიზოფრენია მძიმე ფსიქიკური დაავადებაა, რომელიც მკურნალობის გარეშე პიროვნების სრულ განადგურებას და დეგრადაციას იწვევს. პაციენტებში სიმპტომების ფართო დიაპაზონი აღინიშნება, მათ შორის არის ბოდვა, ჰალუცინაციები და აზრობრივი ფოკუსირების გაძნელება. შიზოფრენიით დაავადებულებში ხშირად ზღვარი „რეალურ სამყაროსა“ და მათ მიერ გამოგონილ ჰალუცინაციურ თუ ბოდვით „სამეფოს“ შორის სრულიად წაშლილია. ნორმალური შემეცნებითი, ემოციური და სოციალური რეაქციები დაკარგულია. ძალზე მცდარია ის გავრცელებული შეხედულება, რომლის თანახმადაც შიზოფრენიით დაავადებულებს ძალადობისა და სისასტიკისადმი მიდრეკილება აქვთ. პაციენტების უმეტესობაში ეს სულაც არ შეინიშნება და უფრო ხშირად ამ სნეულებით შეპყრობილები საკუთარ თავს აყენებენ ზიანს. შიზოფრენიით დაავადებულთა შორის სუიციდის (თვითმკვლელობის მცდელობის) შემთხვევები 50-ჯერ უფრო ხშირია, ვიდრე ჯანმრთელ ინდივიდებში[2].

რაოდენ სამწუხაროც არ უნდა იყოს, შიზოფრენია ძალზე გავრცელებული დაავადებაა. ამ სენით ქვეყნებისა და კულტურათა უმეტესობის მოსახლეობის 0,5-დან 1%-მდეა დაავადებული. ეს კი იმას ნიშნავს, რომ ამ მდგომარეობით დღეისათვის, სავარაუდოდ, 50 მილიონზე მეტი ადამიანი იტანჯება. გარკვეული ხნის წინ მეცნიერებმა შეიტყვეს, რომ გენეტიკა მნიშვნელოვან როლს ასრულებს იმის განსაზღვრაში, განუვითარდება თუ არა ამა თუ იმ ინდივიდს ეს დაავადება. ჩვენ ეს იქიდან ვიცით, რომ თუკი იდენტური ტყუპებიდან ერთ-ერთს შიზოფრენია აქვს, იმის ალბათობა, რომ მისი ტყუპისცალიც შიზოფრენიით დაავადდება, 50%-ია. ეს კი მთელი მოსახლეობის 1%-იან რისკთან შედარებით გაცილებით მაღალი მაჩვენებელია.

იდენტურ ტყუპებს ზუსტად ერთნაირი გენეტიკური კოდი აქვთ, ერთსა და იმავე საშვილოსნოში ვითარდებიან და, როგორც წესი, მსგავს გარემო პირობებში იზრდებიან. ამის გათვალისწინებით, გასაკვირიც არ არის, რომ თუ ერთ-ერთ ტყუპისცალს შიზოფრენია განუვითარდა, მეორე ტყუპისცალში დაავადების განვითარების შანსი ძალზე მაღალია. სინამდვილეში ამ დროს კითხვა გვებადება, რატომ არ არის ეს შანსი კიდევ უფრო მაღალი, ვთქვათ, 100% და მაინც რატომ განსხვავდება ასე ორი სრულიად იდენტური ადამიანი ერთმანეთისგან? ერთ მათგანს გამანადგურებელი ფსიქიკური დაავადება აქვს, მაგრამ მისი ტყუპისცალიც იმავე სნეულებით დაიტანჯება თუ არა? მოდი, მონეტა ავაგდოთ – ავერსზე თუ დაჯდა, ისინი იგებენ, რევერსზე თუ დაჯდა – წააგებენ. გარემო პირობების ცვალებადობა ამ შემთხვევაში სათვალავში ჩასაგდები არ არის. მაშინაც კი, თუ მათ გავითვალისწინებთ, როგორ შეიძლება გარემომ ასეთი მკვეთრად განსხვავებული ზემოქმედება იქონიოს ორ, გენეტიკურად სრულიად იდენტურ ადამიანზე?

აი, მესამე ამბის დროც დადგა. პატარა ბავშვს, რომელიც სამი წლისაც არ არის, მშობლები სასტიკად ექცევიან ან სულაც ყურადღებას არ აქცევენ. ბოლოს და ბოლოს, საქმეში სახელმწიფო ერევა, ბავშვს ბიოლოგიურ მშობლებს ჩამოართმევს და დროებით ან მუდმივად გააშვილებს. ახალ აღმზრდელებს ბავშვი უყვართ, კარგად უვლიან, რაც შეუძლიათ, ყველაფერს აკეთებენ, რათა მას მყუდრო და თბილი გარემო შეუქმნან. ბავშვი ახალ აღმზრდელებთან მთელ ბავშვობას, ყრმობას და ახალგაზრდობას ატარებს.

ზოგ შემთხვევაში ასეთი ადამიანის ცხოვრება წესისამებრ მიედინება. მისგან ბედნიერი, სრულფასოვანი პიროვნება ყალიბდება, არაფრით განსხვავებული იმ თანატოლებისგან, რომელთაც ნორმალური და უღრუბლო ბავშვობა ჰქონდათ. თუმცა ხშირად, სამწუხაროდ, სხვაგვარად ხდება.

ბავშვები, რომლებსაც ცხოვრების ადრეულ წლებში მშობლები სასტიკად ან უგულოდ ეპყრობოდნენ, შემდგომში მთელ მოსახლეობასთან შედარებით ფსიქიკური დარღვევების უფრო მაღალი რისკის ჯგუფს წარმოადგენენ. ძალიან ხშირად ასეთი ბავშვები ზრდასრულ ასაკში დეპრესიის, თვითდაზიანების, ნარკომანიის ან თვითმკვლელობისკენ მიდრეკილებას ამჟღავნებენ.

და ისევ იძულებულნი ვართ, ვიკითხოთ: რატომ? რატომაა ასეთი ძნელი, თავიდან ავიცილოთ ადრეულ ბავშვობაში განცდილი გულგრილობის თუ სისასტიკის შედეგები? რატომ არყევს ფსიქიკურ ჯანმრთელობას ათწლეულების შემდეგ ცხოვრების გარიჟრაჟზე მომხდარი მოვლენა? ზოგ შემთხვევაში ზრდასრულ ადამიანს აბსოლუტურად არ ახსოვს ტრავმული მოვლენები და მაინც, შედეგებისგან მთელი ცხოვრება ფსიქიკურად და ემოციურად იტანჯება.

ეს სამი განხილული შემთხვევა ერთი შეხედვით ერთმანეთისგან განსხვავებულია. პირველი მათგანი კვებას უკავშირდება, კერძოდ კი, მუცლადმყოფი ბავშვის კვებას. მეორე გენეტიკურად იდენტურ პირებს შორის წარმოქმნილ განსხვავებებს ეხება, ხოლო მესამე – გრძელვადიან ფსიქოლოგიურ ზიანს, რაც ბავშვობაში გადატანილი ძალადობის შედეგია.

თუმცა ეს შემთხვევები ერთმანეთს ძირეულ ბიოლოგიურ დონეზე უკავშირდება. თითოეული მათგანი ეპიგენეტიკის მაგალითია. ეპიგენეტიკა მეცნიერების ახალი დარგია, რომელიც რევოლუციურ ცვლილებებს მოახდენს ბიოლოგიაში. თითქმის ყველა იმ შემთხვევას, როცა გენეტიკურად იდენტური ტყუპები რომელიმე ჩვენთვის ცნობილი საზომით იდენტურები არ აღმოჩნდებიან, ეპიგენეტიკა ეწოდება. ეპიგენეტიკის შედეგებს ვხედავთ მაშინაც, როცა გარემო პირობების ცვლილებას, რომელიც დიდი ხანია, მეხსიერებიდან გაქრა, ხანგრძლივი ბიოლოგიური შედეგები მოჰყვება ხოლმე.

ეპიგენეტიკური მოვლენების ჩვენს ირგვლივ დანახვა ყოველდღე შეგვიძლია. მრავალი წლის მანძილზე მეცნიერებმა ეპიგენეტიკის ზემოთ აღწერილის მსგავსი ბევრი მაგალითი გამოავლინეს. ეპიგენეტიკაზე საუბრისას მათ მხედველობაში აქვთ ყველა ის შემთხვევა, როცა მხოლოდ გენეტიკური კოდი მომხდარის აღსაწერად საკმარისი არ არის – აქ კიდევ რაღაც ხდება.

ეპიგენეტიკის მეცნიერულად ახსნის ერთ-ერთი მეთოდი ის შემთხვევებია, როცა გენეტიკურად იდენტური ინდივიდები სინამდვილეში ერთმანეთისგან განსხვავდებიან. თუმცა უნდა არსებობდეს მექანიზმი, რომელიც გენეტიკურ სცენარსა და საბოლოო შედეგს შორის შეუსაბამობას გამოავლენს. ასეთი

ეპიგენეტიკური ეფექტები გამოწვეული უნდა იყოს გარკვეული ფიზიკური ცვლილებებით, მოლეკულების იმ უზარმაზარ არმიაში მომხდარი ძვრებით, რომლებისგანაც ყოველი ცოცხალი ორგანიზმის უჯრედები შედგება. ამას ეპიგენეტიკის სხვაგვარ ხედვამდე მივყავართ – მოლეკულურ აღწერამდე. ამ მოდელის თანახმად, ეპიგენეტიკა განისაზღვრება, როგორც ჩვენი გენეტიკური მასალის მოდიფიკაციების ერთობლიობა, რომელიც გენების ჩართვის ან გამორთვის (აქტივაციის და რეპრესიის) გზებს ცვლის, მაგრამ თავად გენების შეცვლა არ შეუძლია.

შესაძლოა გაუგებრად მოგეჩვენოთ ის, რომ ტერმინს „ეპიგენეტიკა“ ორი სხვადასხვა მნიშვნელობა აქვს, ეს კი იმიტომ ხდება, რომ ერთ მოვლენას ორ სხვადასხვა დონეზე განვიხილავთ. ეს ცოტათი ძველ გაზეთებში დაბეჭდილი სურათების გამადიდებელი შუშის ქვეშ დათვალიერებას ჰგავს, როცა ვხედავთ, რომ ეს სურათები წერტილებისგან შედგება. გამადიდებელი შუშის გარეშე ხომ ვიფიქრებდით, რომ თითოეული სურათი ერთი მთლიანობაა და, ალბათ, ვერასოდეს მივხვდებოდით, როგორ იქმნება ყოველდღიურად ამდენი ახალი გამოსახულება. მეორე მხრივ კი, თუ ფოტოებს გამადიდებელი შუშის ქვეშ დავაკვირდებით, წერტილების გარდა ვერაფერს დავინახავთ და ვერასოდეს აღვიქვამთ იმ საოცარ გამოსახულებას, რომელსაც ეს წერტილები ქმნიან და რომლის დანახვასაც მაშინ შევძლებთ, თუ ერთი ნაბიჯით უკან დავიხევთ და სურათს შორიდან შევხედავთ.

ბიოლოგიაში სულ ახლახან მომხდარი რევოლუცია ის გახლავთ, რომ ჩვენ სინამდვილეში პირველად დავიწყეთ იმის გაცნობიერება, თუ რა განსაცვიფრებელ აღმოჩენებს გვპირდება ეპიგენეტიკური მოვლენები. ჩვენ უკვე არა მარტო დიდ გამოსახულებას ვხედავთ, არამედ შეგვიძლია ის ცალკეული წერტილებიც გავაანალიზოთ, რომელთაც გამოსახულება შექმნეს და, რაც ძალზე მნიშვნელოვანია, ეს იმას ნიშნავს, რომ ჩვენ ბოლოს და ბოლოს დავიწყეთ ბუნებისა და აღზრდის დამაკავშირებელი დაკარგული რგოლის ამოცნობა – როგორ გვესაუბრება გარემო და როგორ გვცვლის ის, ზოგჯერ სამუდამოდ.

„ეპი“ ტერმინში „ეპიგენეტიკა“ ბერძნულიდან მოდის და ითარგმნება, როგორც „თან“, „ზე“ ან „გვერდით“. ДНМ ჩვენს უჯრედებში „სუფთა“ მოლეკულა როდია. ДНМ-ის განსაზღვრულ უბნებს მცირე ქიმიური ჯგუფები ემატება. ამასთან, ჩვენი ДНМ სპეციფიკური ცილებითაა გარემოცული. თავის მხრივ, ამ ცილებსაც სხვადასხვა ქიმიური ჯგუფები შეიძლება შეუერთდეს. არც ერთი ეს მოლეკულური დანამატი ძირითად გენეტიკურ კოდს არ ცვლის, მაგრამ ამ ქიმიური ჯგუფების ДНМ-ის ან მასთან ასოცირებული ცილებისთვის დამატება ან ამოღება ახლომდებარე გენების ექსპრესიას

ცვლის. გენების ექსპრესიის ეს ცვლილებები კი უჯრედების ფუნქციებს და თავად ამ უჯრედების ბუნებას ცვლის. ზოგჯერ, თუ მსგავსი ქიმიური მოდიფიკაციები (ქიმიური ნაერთების დამატება ან დაკლება) განვითარების მნიშვნელოვან ეტაპზე ხდება, მათ შეიძლება ჩვენს ორგანიზმზე ისეთი გავლენა იქონიონ, რაც, ასი წელიც რომ ვიცოცხლოთ, მთელ ჩვენს დარჩენილ ცხოვრებას განსაზღვრავს.

საკამათო არ არის, რომ ДНმ-ის რუკა ათვლის წერტილია, ძალზე მნიშვნელოვანი ათვლის წერტილი და, ეჭვგარეშეა, აბსოლუტურად აუცილებელი. თუმცა ის საკმარისი არ არის ზოგჯერ მშვენიერი, ზოგჯერ კი საშიში ცხოვრებისეული მრავალფეროვნების ასახსნელად. ДНმ-ის თანამიმდევრობა რომ ყველაფერი იყოს, იდენტური ტყუპები ყოველთვის და ყველაფერში იდენტურები იქნებოდნენ. მოშიმშილე დედების მიერ გაჩენილი ბავშვები წონას იმ ბავშვებივით ადვილად აკრეფდნენ, რომლებმაც სიცოცხლე უფრო ჯანსაღად დაიწყეს და, როგორც პირველ თავში ვნახავთ, ყველანი დიდ, უფორმო ბუშტებს ვემსგავსებოდით, რადგან ჩვენი სხეულის ყველა უჯრედი აბსოლუტურად იდენტური იქნებოდა.

ეპიგენეტიკური მექანიზმების გავლენას ბიოლოგიის მრავალი სფერო განიცდის, ჩვენს აზროვნებაში მომხდარი რევოლუცია კი სულ უფრო და უფრო შორს ვრცელდება და ჩვენს პლანეტაზე სიცოცხლის ყველაზე მოულოდნელ საზღვრებს სწვდება. ამ წიგნის სხვა მაგალითები გვიხსნის, რატომ არ შეგვიძლია ბავშვის გაჩენა ორი სპერმატოზოიდისა და ორი კვერცხუჯრედისაგან და რატომ უნდა იყოს თითო უჯრედი ორივე მშობლისგან. რატომ არის შესაძლებელი კლონირება და რატომაა კლონირება ასეთი რთული? რატომ სჭირდება ზოგ მცენარეს სიცივე, რათა შემდეგ იყვავილოს? თუკი დედა ფუტკარი და მუშა ფუტკრები გენეტიკურად იდენტურებია, მათი ფორმა და ფუნქცია სრულიად განსხვავებული რატომ არის? რატომ არის კუს მსგავსი შეფერილობის (caliko cats) ყველა კატა მდედრი? რატომ ხდება, რომ ადამიანის ასობით რთული ორგანო ტრილიონობით უჯრედისგან შედგება, ხოლო მიკროსკოპული ჭიები მხოლოდ ათასამდე უჯრედს და მხოლოდ რუდიმენტულ ორგანოებს შეიცავს, თუმცა ჩვენც და ჭიებსაც გენების დაახლოებით ერთნაირი რაოდენობა გვაქვს?

მეცნიერები, როგორც აკადემიურ, ასევე კომერციულ სექტორში თანდათან სულ უფრო მეტად აცნობიერებენ ეპიგენეტიკის ადამიანის ჯანმრთელობაზე უზარმაზარ გავლენას. მეცნიერების ეს დარგი ეხება დაავადებებს შიზოფრენიიდან რევმატოიდულ ართრიტამდე და კიბოდან ქრონიკულ ტკივილამდე. უკვე არსებობს ორი ტიპის პრეპარატი, რომლებიც ეპიგენეტიკურ პროცესებში ჩარევის გზით წარმატებით გამოიყენება კიბოს

ზოგიერთი სახეობის სამკურნალოდ. ფარმაცევტული კომპანიები ასეულობით მილიონ დოლარს ხარჯავენ ახალი თაობის ეპიგენეტიკური პრეპარატების სრულყოფისათვის რამდენიმე მძიმე დაავადების სამკურნალოდ, რომელიც ინდუსტრიულ სამყაროს დიდ ზიანს აყენებს. ეპიგენეტიკური თერაპია ახალ საზღვრებს ხსნის ახალი პრეპარატების გამოგონების სფეროში.

მე-19 საუკუნეში დარვინმა და მენდელმა ბიოლოგიაში ევოლუციის და გენეტიკის ეპოქა შექმნეს. უოტსონის და კრიკის მოღვაწეობის წყალობით, რომლებმაც გენეტიკისა და ევოლუციის ურთიერთქმედების ფუნქციურ გაგებას ჩაუყარეს საფუძველი, მე-20 საუკუნეს ᲓᲜᲐ-ის ეპოქა ეწოდა. 21-ე საუკუნე კი ახალი სამეცნიერო დისციპლინის, ეპიგენეტიკის ეპოქაა, რომელიც ბევრ დოგმას ხდის ფარდას და გარესამყაროს უფრო მრავალფეროვანი, უფრო კომპლექსური და მშვენიერი სახით ახლებურად წარმოგვიდგენს.

ეპიგენეტიკის სამყარო ძალზე წარმტაცი და მომაჯადოებელია. იგი გასაოცარი სინატიფით და სირთულით არის სავსე. მე-3 და მე-4 თავებში მოლეკულურ ბიოლოგიას ჩავუღრმავდებით და შევიტყობთ, რა მოსდით ჩვენს გენებს ეპიგენეტიკური მოდიფიცირების შედეგად. თუმცა, ისევე როგორც ბიოლოგიის მრავალ, ჭეშმარიტად რევოლუციურ კონცეფციაში, ეპიგენეტიკას საფუძვლად უდევს მოვლენები, რომლებიც ისეთი მარტივია, რომ თავისთავად ცხადი გვეჩვენება. პირველ თავში სწორედ ამგვარი მოვლენების ყველაზე მნიშვნელოვან მაგალითს განვიხილავთ. ეს ის კვლევაა, რითაც ეპიგენეტიკური რევოლუცია დაიწყო.

ტერმინოლოგიური შენიშვნები

არსებობს საერთაშორისო შეთანხმება იმის თაობაზე, თუ როგორ იწერება გენებისა და ცილების სახელწოდებები, რაც ჩვენს წიგნშიც დაცული იქნება.

გენების სახელები და სიმბოლოები *კურსივით* (დახრილი შრიფტით) იწერება, ხოლო გენებით კოდირებული ცილები – ჩვეულებრივი შრიფტით.

პირველი თავი

მახინჯი გომბეშო და მიმზიდველი მამაკაცი

მახინჯი, შხამიანი გომბეშოს მსგავსად,
თავი რომ ძვირფასი გვირგვინით შეუმკია.
უილიამ შექსპირი
„შობის მეთორმეტე ღამე ანუ როგორც გენებოთ“

ადამიანის სხეული 50-დან 70 ტრილიონამდე უჯრედისგან შედგება. დიახ, სწორედ ასეა, 50 000 000 000 000 უჯრედი. ეს რიცხვი შეიძლება ცოტა საეჭვოდ მოგეჩვენოთ, მაგრამ ამაში გასაკვირი არაფერია. წარმოვიდგინოთ, რომ რაღაცნაირად შევძელით ადამიანის სხეულის დაშლა ცალკეულ უჯრედებად და შემდეგ მათ დათვლას შევუდექით ისე, რომ თითო უჯრედის დათვლას თითო წამი დასჭირდეს. ამ საქმეს სულ ცოტა მილიონნახევარ წელს მოვუნდებით, თანაც იმ შემთხვევაში, თუ ყავის დასალევადაც არ შევისვენებთ და ანგარიშიც არ აგვერევა. უზარმაზარი რაოდენობით ეს უჯრედები სხვადასხვაგვარ ქსოვილს ქმნიან, რომლებიც ძალზე სპეციფიკურია და ერთმანეთისგან სრულიად განსხვავდება. თუ ყველაფერი რიგზე იქნება, თირკმლები ჩვენს თავებზე არ გაიზრდება, ხოლო კბილები თვალის კაკლებში არ ამოვა. ეს თავისთავად ცხადი გვგონია, მაგრამ რატომ ხდება ასე? მართლაც უცნაურია, თუ გავიხსენებთ, რომ ჩვენი სხეულის თითოეული უჯრედი ერთი, საწყისი უჯრედის დაყოფის შედეგად აღმოცენდა. ამ ერთადერთ უჯრედს ზიგოტა ჰქვია, თავად ზიგოტა კი ერთი სპერმატოზოიდის და ერთი კვერცხუჯრედის შერწყმის შედეგად წარმოიქმნება. ზიგოტა ორად იყოფა, წარმოქმნილი ორი უჯრედიდან თითოეული ისევ იყოფა და ასე გრძელდება, ვიდრე ეს გასაოცარი პროცესი ადამიანის სხეულის შექმნით არ დამთავრდება. გაყოფისას უჯრედები სულ უფრო განსხვავდება ერთმანეთისგან და უჯრედის სპეციფიკურ ტიპებს წარმოქმნის. ამ პროცესს დიფერენციაცია ეწოდება და ნებისმიერი მრავალუჯრედიანი ორგანიზმის ფორმირებაში ის სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვან როლს ასრულებს.

თუ მიკროსკოპის ქვეშ ბაქტერიას დავაკვირდებით, შევამჩნევთ, რომ ერთი სახეობის ბაქტერიები ძალიან ჰგავს ერთმანეთს. ახლა დავათვალიეროთ მიკროსკოპის ქვეშ ერთი ადამიანის უჯრედები, მაგალითად, წვრილი

ნაწლავის საკვების შემწოვი უჯრედები და თავის ტვინის ნეირონები. იმის თქმაც კი გაგვიჭირდება, რომ ეს უჯრედები ერთი პლანეტიდანაა. მაშ, რაშია საქმე? დიახ, დიდი კითხვის ნიშანი აქ იმიტომ ჩნდება, რომ ეს უჯრედები ერთი და იგივე საწყისი გენეტიკური მასალიდან წარმოიქმნა. საქმეც ეგ გახლავთ – ყველა ეს უჯრედი ერთი საწყისი უჯრედის, ზიგოტისგან წარმოიშვა, მერე კი ისინი ერთმანეთისგან ასეთი განსხვავებული გახდნენ, თუმცა ერთი უჯრედიდან გაჩნდნენ, სადაც ერთი კოდი იყო ჩაწერილი.

ამის ერთ-ერთი ახსნა უჯრედების მიერ ერთი და იგივე ინფორმაციის სხვადასხვა გზით გამოყენებაა და ეს, რა თქმა უნდა, ასეც არის. თუმცა ასეთი განმარტება ჭეშმარიტების დადგენისთვის არ გამოდგება. ჰერბერტ უელსის „დროის მანქანის“ 1960 წლის ეკრანიზაციაში, სადაც დროში მოგზაური მეცნიერის როლს როდ ტეილორი ასრულებს, არის სცენა, სადაც იგი თავის დროის მანქანას რამდენიმე სწავლულ კოლეგას (რასაკვირველია, ყველა მათგანი მამაკაცია) აჩვენებს. ერთ-ერთი მათგანი სთხოვს, აუხსნას, როგორ მუშაობს მანქანა. ჩვენი გმირიც მანქანაში მყოფი ადამიანის დროში მოგზაურობას შემდეგი მექანიზმით აღწერს:

> *„მგზავრის წინ ბერკეტია, რომელიც მოძრაობას მართავს. ბერკეტის წინ გადაწევა მანქანას მომავალში გზავნის, უკან გადაწევა კი მას წარსულში აბრუნებს. რაც უფრო ძლიერად აწვება მგზავრი ბერკეტს, მანქანა მით უფრო სწრაფად მოძრაობს.“*

ყველანი ჭკვიანური სახეებით უქნევენ თავს კოლეგას. პრობლემა კი ისაა, რომ ეს ახსნა არ არის, მხოლოდ აღწერაა. იგივე შეიძლება ითქვას ზემოთქმულზეც უჯრედების შესახებ, რომლებიც ერთსა და იმავე ინფორმაციას სხვადასხვა გზით იყენებენ – სინამდვილეში ეს არაფერს გვეუბნება, მხოლოდ სხვა სიტყვებით ითქვა ის, რაც უკვე ვიცოდით.

გაცილებით საინტერესოა იმის გარკვევა, თუ როგორ იყენებენ უჯრედები ერთსა და იმავე გენეტიკურ ინფორმაციას სხვადასხვა გზით. ალბათ, ამაზე უფრო მნიშვნელოვანი ის არის, როგორ იმახსოვრებენ უჯრედები, რა უნდა გააკეთონ და ინარჩუნებენ უნარს, რომ შემდგომშიც იგივე გააგრძელონ. ჩვენი ძვლის ტვინის უჯრედები მუდმივად წარმოშობენ სისხლის უჯრედებს, ხოლო ღვიძლის უჯრედები – ჰეპატოციტებს. რატომ ხდება ასე?

ერთ-ერთი შესაძლო და ძალზე მიმზიდველი ახსნა ის არის, რომ როგორც კი უჯრედები უფრო სპეციალიზებული ხდებიან, ისინი თავის გენეტიკურ მასალას ისე გადააკეთებენ, რომ უსარგებლო გენებს თავიდან მოიშორებენ. ღვიძლი სასიცოცხლოდ აუცილებელი და ძალიან რთული ორგანოა. ფონდის

British Liver Trust ვებგვერდზე[1] ნათქვამია, რომ ღვიძლი ორგანიზმში 500-ზე მეტ ფუნქციას ასრულებს, მათ შორისაა საკვების გადამუშავება, რომლის მონელებაც ნაწლავებში ხდება, ტოქსინების განეიტრალება და ფერმენტების წარმოქმნა, რომლებიც ჩვენს ორგანიზმში მრავალგვარ ფუნქციას ასრულებენ, მაგრამ რასაც ღვიძლი არასოდეს აკეთებს, ეს მთელ სხეულში ჟანგბადის გადატანაა. ამ სამუშაოს ჩვენი სისხლის წითელი უჯრედები ასრულებენ, რომლებიც სპეციფიკური ცილით – ჰემოგლობინით არის სავსე. ჰემოგლობინი ჟანგბადს იერთებს იმ ქსოვილებში, რომლებიც ჟანგბადით მდიდარია, მაგალითად, ფილტვებში, და შემდეგ, როდესაც სისხლის წითელი უჯრედები იმ ქსოვილებს მიაღწევს, რომელთაც ეს მნიშვნელოვანი ქიმიური ნაერთი სჭირდება, მაგალითად, ფეხის თითების ბოლოებზე არსებულ უწვრილეს კაპილარებს, ათავისუფლებს მას. ღვიძლი არასოდეს შეასრულებს ამ ფუნქციას, ამიტომაც ის, შესაძლოა, უბრალოდ, თავიდან იცილებს ჰემოგლობინის გენს, როგორც გამოუსადეგარს.

ეს სავსებით გონივრული მოსაზრებაა – უჯრედები, უბრალოდ, კარგავენ გენეტიკურ მასალას, რომლის გამოყენებასაც არ აპირებენ. დიფერენციაციის პროცესში უჯრედები, სავარაუდოდ, „მოისვრიან“ ასეულობით გენს, რომლებიც აღარ სჭირდებათ. რასაკვირველია, მისაღებია სხვა, ნაკლებ რადიკალური ვარიანტიც – შესაძლოა, უჯრედები „გამორთავენ“ იმ გენებს, რომელთაც არ იყენებენ და ამას, ალბათ, ისე ეფექტურად აკეთებენ, რომ ეს გენები ამავე უჯრედში ვეღარასოდეს ჩაირთვება ანუ ისინი შეუქცევადად ინაქტივირდება. მახინჯი გომბეშო და მიმზიდველი მამაკაცი სწორედ იმ საკვანძო ექსპერიმენტში აღმოჩნდნენ ჩართულები, რომელიც ამ სრულიად გონივრულ ჰიპოთეზებს – გენების დაკარგვას ან მათ შეუქცევად ინაქტივაციას – იკვლევდა.

როგორ დავატრიალოთ უკან ბიოლოგიური საათი

ნაშრომს საფუძველი მრავალი ათეული წლის წინ, ინგლისში, ჯერ ოქსფორდში, ხოლო შემდეგ კემბრიჯში ჯონ გარდონის მიერ ჩატარებული ექსპერიმენტებით ჩაეყარა. ამჟამად პროფესორი სერ ჯონ გარდონი კვლავინდებურად მუშაობს კემბრიჯის ლაბორატორიაში, ახლა უკვე კომფორტულ, თანამედროვე შენობაში, რომელიც მის სახელს ატარებს. იგი მომხიბლავი, თავმდაბალი და საინტერესო ადამიანია, რომელიც თავისი ინოვაციური საქმის დაწყებიდან 40 წლის შემდეგაც აგრძელებს კვლევების გამოქვეყნებას ფაქტიურად, მის მიერ დაარსებულ სფეროში.

ჯონ გარდონი მთელ კემბრიჯში თვალშისაცემი გარეგნობითაც გამოირჩევა. სამოცდაათ წელს მიღწეული, მაღალი, გამხდარი მამაკაცი ლამაზი

მოყვანილობის თავით და ქერა, უკან გადაწეული თმით, ამერიკული ფილმების გმირი ასაკოვანი ინგლისელი ჯენტლმენივით გამოიყურება. იგი იტონის სკოლის ღირსეული კურსდამთავრებულია. ამბობენ, რომ გარდონი დღემდე სათუთად ინახავს ამ სკოლის ბიოლოგიის მასწავლებლის მოხსენებას, სადაც ნათქვამია: „ჩემი აზრით, გარდონს სურს, მეცნიერი გახდეს. ამ გადასახედიდან ეს სასაცილოდ მეჩვენება.“[2]

მასწავლებლის შენიშვნები მისი მოსწავლის ერთმანეთთან დაუკავშირებელი ფაქტების უაზროდ დაზეპირების სიძულვილს ეფუძნებოდა. თუმცა, როგორც მოგვიანებით დავრწმუნდებით, ჯონ გარდონისნაირი ბრწყინვალე მეცნიერებისათვის მეხსიერება გაცილებით ნაკლებ მნიშვნელოვანია, ვიდრე წარმოსახვა.

1937 წელს უნგრელი ბიოქიმიკოსი ალბერტ სენტ-დიერდი ნობელის პრემიის ლაურეატი გახდა ფიზიოლოგასა და მედიცინაში მეცნიერული მიღწევებისათვის, რომელთა რიცხვში C ვიტამინის აღმოჩენაც შედიოდა. ფრაზით, რომლის სხვადასხვაგვარი თარგმანი, მაგრამ ერთი მუდმივი ინტერპრეტაცია არსებობს, მან აღმოჩენა განსაზღვრა, როგორც „იმის დანახვა, რაც ყველას უნახავს, მაგრამ იმაზე ფიქრი თავში აზრადაც არავის მოსვლია.“[3] ეს სიტყვები საუკეთესო აღწერაა იმისა, რასაც დიდი მეცნიერები აკეთებენ. ჯონ გარდონიც ჭეშმარიტად დიდი მეცნიერია და სენტ-დიერდის მსგავსად ნობელის პრემიას სავსებით იმსახურებს*. 2009 წელს იგი ლასკერის პრემიის ერთ-ერთი ლაურეატი გახდა. ამ პრემიას ნობელის პრემიასთან ისეთივე მიმართება აქვს, როგორიც „ოქროს გლობუსს“ – „ოსკართან“. ჯონ გარდონის ნაშრომი ისეთი შესანიშნავია, რომ პირველი წაკითხვისას ყველაფერი ისე მარტივი ჩანს, თითქოს ამის გაკეთება ნებისმიერს შეეძლოს. მის მიერ დასმული კითხვები და მათზე პასუხის გაცემის მანერა მანერა, მეცნიერული თვალსაზრისით ისეთი მიმზიდველია, რომ თავისთავად ყველაფერი სრულიად ცხადი გეჩვენება.

ჯონ გარდონმა თავის ნაშრომში გომბეშოს გაუნაყოფიერებელი კვერცხუჯრედები გამოიყენა. ნებისმიერი ჩვენგანი, ვისაც ბაყაყის კვეცხებით სავსე აკვარიუმი გვქონია და დავკვირვებივართ, როგორ ჩნდება ამ ჟელესმაგვარი მასიდან თავკომბალები, მათგან კი ბოლოს – პაწაწინა ბაყაყები, ალბათ, იმაზე არც დაფიქრებულა, რომ ეს განაყოფიერებული კვერცხუჯრედები იყო, ანუ ისეთები, რომლებშიც სპერმატოზოიდებმა შეაღწიეს და და ახალი, სრულფასოვანი ბირთვები შექმნეს. კვერცხუჯრედები, რომლებზეც ჯონ გარდონი მუშაობდა, ჩვეულებრივს წააგავდა, ოღონდ სპერმით არ იყო განაყოფიერებული.

**2012 წელს ჯონ გარდონმა და შინია იამანაკამ მიიღეს ნობელის პრემია ფიზიოლოგიასა და მედიცინაში (რედ. შენიშვნა)*

მეცნიერს საფუძვლიანი მიზეზები ჰქონდა იმისათვის, რომ თავისი ექსპერიმენტებისათვის გომბეშოს კვერცხუჯრედები აერჩია. ამფიბიების კვერცხები, ზოგადად, დიდი ზომისაა, მათ ამფიბიები დიდი რაოდენობით დებენ სხეულის გარეთ და ეს კვერცხები გამჭვირვალეა. ყველა ამ თავისებურების წყალობით ამფიბიები ხელსაყრელ ექსპერიმენტულ მასალას წარმოადგენს განვითარების ბიოლოგიაში, რადგან კვერცხუჯრედების მოვლა ტექნიკურად შედარებით იოლია. რა თქმა უნდა, ეს გაცილებით მარტივია, ვიდრე ადამიანის კვერცხუჯრედზე მუშაობა, რომლის მიღება ძნელია, სათუთ მოპყრობას საჭიროებს, არც გამჭვირვალეა და ისეთი მცირე ზომისაა, რომ მიკროსკოპის გარეშე ვერ დავინახავთ.

ჯონ გარდონი აფრიკულ ბრჭყალებიან გომბეშოზე მუშაობდა (მისი ლათინური სახელწოდებაა *Xenopus Laevis*), ერთ-ერთ იმ სახეობასთან, რომელიც ჯონ მალკოვიჩივით ულამაზო და თან მომხიბვლელია. მეცნიერი იკვლევდა, რა მოსდით უჯრედებს მათი განვითარების, დიფერენციაციისა და ზრდასრულობისას. აინტერესებდა, ზრდასრული გომბეშოს ქსოვილური უჯრედი უწინდებურად შეიცავდა საწყის გენეტიკურ მასალას თუ მისი ნაწილი დაიკარგა ან შეუქცევადად ინაქტივირდა უჯრედის სპეციალიზაციის პროცესში. მეთოდი, რითაც გარდონი ამას აკეთებდა, შემდეგში მდგომარეობდა: ის ზრდასრული გომბეშოს უჯრედს ბირთვს აცლიდა და ამ ბირთვს გაუნაყოფიერებელ კვერცხუჯრედში ათავსებდა, რომელსაც საკუთარი ბირთვი წინასწარ ჰქონდა ამოცლილი. ამ მეთოდს, რომელსაც აქ კიდევ არაერთხელ შევხვდებით, სომატური უჯრედის ბირთვის გადატანა ეწოდება (Somatic cell nuclear transfer - SCNT). „სომატური“ ბერძნული სიტყვაა და „სხეულისას“ ნიშნავს.

SCNT-ის განხორციელების შემდეგ ჯონ გარდონმა კვერცხები სათანადო გარემოში მოათავსა (ზუსტად ისე, როგორც ბავშვი ინახავს ხოლმე ბაყაყის კვერცხებიან აკვარიუმს) და დაელოდა, როდის გამოიჩეკებოდა კულტივირებული კვერცხებიდან გომბეშოს თავკომბალები.

ექსპერიმენტები შემდეგი ჰიპოთეზის შესამოწმებლად იყო განკუთვნილი: „უჯრედები სპეციალიზაციასთან (დიფერენციაციასთან) ერთად გენეტიკური მასალის *შეუქცევად* დანაკარგს ან ინაქტივაციას განიცდიან.“ ამ ექსპერიმენტების ორი შესაძლო შედეგი იყო მოსალოდნელი:

ან

ჰიპოთეზა სწორი იყო და „მოზრდილ“ ბირთვს დაკარგული ჰქონდა ახალი ინდივიდის შესაქმნელად საჭირო თავდაპირველი გეგმის ნაწილი. ამ პირობებში მოზრდილ ბირთვს არასოდეს ექნება კვერცხუჯრედის ბირთვის ჩანაცვლების უნარი და ამრიგად, ვერც ვერასოდეს წარმოშობს ახალ

ჯანმრთელ გომბეშოს მთელ მის მრავალფეროვან და დიფერენცირებულ ქსოვილებთან ერთად.

ან

ჰიპოთეზა მცდარი იყო და ახალი გომბეშოების შექმნა შესაძლებელია კვერცხუჯრედიდან ბირთვის ამოცლით და მისი მოზრდილი ქსოვილური უჯრედის ბირთვით ჩანაცვლებით.

სხვა მკვლევრებმა უფრო ადრე დაიწყეს ამ საკითხზე ფიქრი, ვიდრე ჯონ გარდონი პრობლემის გადაჭრას გადაწყვეტდა – ორმა მეცნიერმა, ბრიგსმა და კინგმა, სხვა ამფიბიაზე – ბაყაყ *Rana pipiens*-ზე – ჩაატარა ცდა. 1952 წელს მათ უჯრედებიდან მათი განვითარების ძალიან ადრეულ სტადიაზე ბირთვები გამოაცალკევეს, ისინი ისეთ კვერცხუჯრედებში გადანერგეს, რომელთაც საკუთარი ბირთვები არ ჰქონდათ. ამ გზით სიცოცხლისუნარიანი ბაყაყები მიიღეს. ამით დაამტკიცეს, რომ ტექნიკურად შესაძლებელია ერთი უჯრედიდან ბირთვის გადატანა „ცარიელ“ კვერცხუჯრედში უჯრედის დაღუპვის გარეშე. თუმცა შემდეგ ბრიგსმა და კინგმა მეორე სტატიაც გამოაქვეყნეს, სადაც საუბარი იყო იგივე სისტემის გამოყენებაზე, ოღონდ ამ ჯერზე ბირთვის უფრო განვითარებული უჯრედიდან გადატანა მოხდა და მათ ბაყაყების მიღება ვერ შეძლეს. ამ ორ კვლევაში განსხვავება უჯრედებს შორის, რომელთა ბირთვები იქნა გამოყენებული, განსაცვიფრებლად მცირე ჩანს – მხოლოდ ერთი დღე და არანაირი ბაყაყები. ეს ამტკიცებს ჰიპოთეზას, რომ უჯრედების დიფერენციაციასთან ერთად გენების გარკვეული შეუქცევადი ინაქტივაციის მოვლენას ჰქონდა ადგილი. ჯონ გარდონზე უფრო ნაკლებად მიზანსწრაფულ მეცნიერს იქნებ უკანაც დაეხია, ამის ნაცვლად კი მან პრობლემაზე მუშაობას ათ წელზე მეტი შეალია.

ექსპერიმენტების პროექტი გულმოდგინედ უნდა დაეგეგმათ. წარმოვიდგინოთ, რომ აგატა კრისტის დეტექტივების კითხვა დავიწყეთ. პირველი სამი მოთხრობის წაკითხვის შემდეგ გვიჩნდება ჰიპოთეზა: „აგატა კრისტის დეტექტივებში მკვლელი ყოველთვის ექიმია.“ კიდევ სამი მოთხრობის წაკითხვის შემდეგ ვრწმუნდებით, რომ ყოველ მათგანში მკვლელი მართლაც ექიმია. განა ამით ჩვენი ჰიპოთეზა დავამტკიცეთ? არა. ყოველთვის ის აზრი გვექნება აკვიატებული, რომ კიდევ ერთი მოთხრობა უნდა წავიკითხოთ, რათა დავრწმუნდეთ. და იქნებ რომელიმე წიგნი ჯერაც არ გამოცემულა ან ჩვენ ხელი არ მიგვიწვდება? რამდენი დეტექტივიც არ უნდა წავიკითხოთ, იმაში ბოლომდე დარწმუნებულები ვერასოდეს ვიქნებით, რომ ყველაფერი წაკითხული გვაქვს, თუმცა აქ მთავარი სიამოვნება ჰიპოთეზის უარყოფაა. საკმარისია ერთადერთი მოთხრობა, სადაც პუარო ან მის მარფლი დაამტკიცებენ, რომ ექიმი პატიოსნების განსახიერებაა,

ხოლო მკვლელობა სინამდვილეში მღვდელმა ჩაიდინა და ჩვენი ჰიპოთეზაც ნაცარტუტად იქცევა. საუკეთესო სამეცნიერო ექსპერიმენტებიც ამისთვისაა განკუთვნილი – იდეის დასამტკიცებლად კი არა, მის უარსაყოფად.

ჯონ გარდონის ნაშრომის გენიალობაც ამაში მდგომარეობდა. მისი ექსპერიმენტები იმდროინდელი ტექნოლოგიისთვის ნამდვილი გამოწვევა იყო. თუ იგი მოზრდილი უჯრედების ბირთვებიდან გომბეშოების შექმნას ვერ შეძლებდა, ეს იმის ნიშანი იქნებოდა, რომ რაღაც ტექნიკურად გაუმართავი იყო. მნიშვნელობა არ ჰქონდა, რამდენ ცდას ჩაატარებდა მეცნიერი ისე, რომ გომბეშოებს არ შექმნიდა. ეს ცდები მის ჰიპოთეზას მაინც ვერ დაამტკიცებდა, მაგრამ თუ იგი ცოცხალ გომბეშოებს მიიღებდა კვერცხუჯრედიდან, სადაც ორიგინალური ბირთვები მოზრდილი უჯრედის ბირთვებით იყო ჩანაცვლებული, ის ჰიპოთეზას უარყოფდა. უეჭველად დაამტკიცებდა, რომ უჯრედების დიფერენციაციის დროს გენეტიკური მასალა შეუქცევადად არ იკარგება და არც იცვლება. ამგვარი მიდგომის ხიბლი ის არის, რომ ერთადერთ ასეთ გომბეშოს შეუძლია მთელი თეორია თავდაყირა დააყენოს და ეს მან მოახერხა კიდევაც.

ჯონ გარდონი არაჩვეულებრივად დიდსულოვანია. თავისი კოლეგების მიმართ მადლიერებას გამოხატავს, აღნიშნავს მათ წვლილს ჩატარებულ მუშაობაში და იმ შესანიშნავ პირობებზეც ლაპარაკობს, რომლებსაც ლაბორატორიებსა თუ უნივერსიტეტებში უქმნიდნენ. მეცნიერს გაუმართლა, რადგან მუშაობა კარგად აღჭურვილ ლაბორატორიაში დაიწყო, სადაც უახლესი მოწყობილობები ჰქონდათ, რომელიც ულტრაიისფერ სხივებს წარმოშობდა. ამან მას საშუალება მისცა, მიმღები კვერცხუჯრედების ბირთვები დიდი დაზიანების გარეშე გაენადგურებინა და თან უჯრედი ისე „დაერბილებინა“, რათა შემდეგ მათში დონორის ბირთვები წვრილი მინის კანქვეშა საინექციო ნემსებით შეეტანა. სხვა კვლევებში ჩართულმა ლაბორატორიის თანამშრომლებმა გომბეშოს ისეთი შტამი გამოიყვანეს, რომელსაც ადვილად შესამჩნევი, თუმცა უვნებელი მუტაცია ჰქონდათ. თითქმის ყველა სხვა მუტაციის მსგავსად, ესეც ბირთვში მოხდა და არა – ციტოპლაზმაში. ციტოპლაზმა ბლანტი უჯრედშიდა სითხეა, რომელშიც ბირთვია მოთავსებული. ჯონ გარდონმა ერთი შტამის კვერცხუჯრედები და მუტირებული შტამის დონორის ბირთვები გამოიყენა. ამ მეთოდით მან ერთმნიშვნელოვნად გვაჩვენა, რომ ნებისმიერი დაბადებული გომბეშო კოდირებული იყო დონორის ბირთვებით და მხოლოდ ექსპერიმენტული შეცდომის შედეგი არ იყო, რაც შეიძლებოდა მაშინ მომხდარიყო, როცა რეციპიენტის რამდენიმე ბირთვი კვერცხუჯრედებში რჩება ხოლმე მათი დამუშავების შემდეგ.

ჯონ გარდონმა, 50-იანი წლების ბოლოდან მოყოლებული, თითქმის თხუთმეტი წელი მოანდომა იმის დამტკიცებას, რომ სპეციალიზებული უჯრედების ბირთვებს სრული ორგანიზმის წარმოშობის უნარი ნამდვილად აქვთ, თუ მათ სათანადო გარემოში ანუ გაუნაყოფიერებელ კვერცხუჯრედებში მოვათავსებთ.[4] რაც უფრო დიფერენცირებული (სპეციალიზებული) იყო დონორი უჯრედი, მით ნაკლები იყო წარმატების შანსი, თუ მხედველობაში მივიღებთ ცხოველების რაოდენობას, თუმცა ჰიპოთეზის უარყოფის ხიბლიც ამაშია – დასაწყისში ჩვენ შეიძლება ბევრი გომბეშოს კვერცხუჯრედი გვჭირდებოდეს, თუმცა საქმის წარმატებით დასამთავრებლად არც ისე ბევრი ცოცხალი გომბეშო გვჭირდება. ერთი ექიმიც საკმარისია, რომელიც მკვლელი არ არის, ხომ გახსოვთ?

ამრიგად, ჯონ გარდონმა გვიჩვენა, რომ მიუხედავად უჯრედებში რაღაც ისეთი მექანიზმის არსებობისა, რომელსაც შეუძლია ამა თუ იმ ტიპის უჯრედების განსაზღვრული გენები „ჩართოს“ ან „გამორთოს“, მის გამო გენეტიკური მასალის დაკარგვა ან პერმანენტული ინაქტივაცია არ ხდება, რადგან როცა მეცნიერი მომწიფებულ ბირთვს სათანადო გარემოში – ამ შემთხვევაში, „ცარიელ“ გაუნაყოფიერებელ კვერცხუჯრედში – ათავსებდა, ბირთვს „ავიწყდებოდა“ ადრე უჯრედის რომელ ტიპს ეკუთვნოდა, საწყის ემბრიონულ ბირთვად იქცეოდა და განვითარების მთელ პროცესს თავიდან იწყებდა.

ეპიგენეტიკა ამ უჯრედებისთვის სწორედ ის „რაღაც“ მექანიზმია. ეპიგენეტიკური სისტემა განსაზღვრავს ДНმ-ში გენების გამოყენებას, ზოგჯერ უჯრედული გაყოფის ასეულობით ციკლის განმავლობაში და უჯრედის გაყოფისას ამ გავლენის მემკვიდრეობა ხდება. საწყისი ასლის ეპიგენეტიკური ცვლილებები გენეტიკურ კოდთან ერთად არსებობს და უჯრედებს ათწლეულების მანძილზე აპროგრამებს. თუმცა განსაზღვრულ პირობებში ეპიგენეტიკური ინფორმაციის ეს შრე შეგვიძლია მოვაშოროთ ДНმ-ის იმ უბადლო თანამიმდევრობის გამოსაჩენად, რომელიც მუდამ იქ იყო. სწორედ ეს მოხდა, როდესაც ჯონ გარდონმა სრულიად დიფერენცირებული უჯრედებიდან ბირთვები გაუნაყოფიერებელი კვერცხუჯრედის უჯრედებში გადაიტანა.

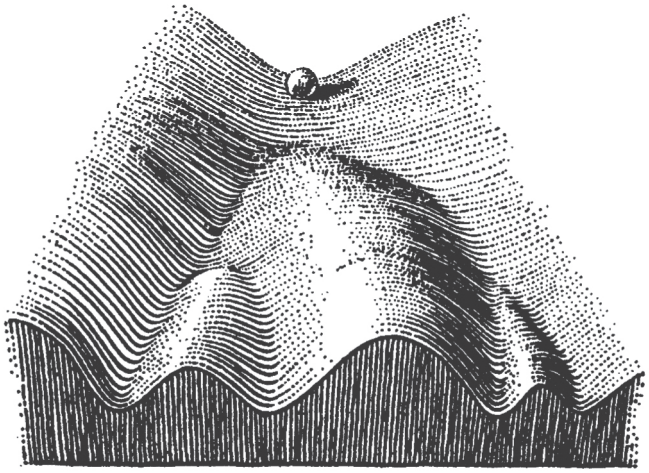
იცოდა თუ არა ჯონ გარდონმა, რას აკეთებდა, როცა თავის პაწაწინა გომბეშოებს ამრავლებდა? არა. აკნინებს თუ არა ეს ფაქტი მისი ბრწყინვალე მიღწევის მნიშვნელობას? სულაც არა. დარვინმა არაფერი იცოდა გენების შესახებ მაშინ, როცა ბუნებრივი გადარჩევის გზით ევოლუციის თეორიას ავითარებდა. არც მენდელმა უწყოდა რაიმე ДНმ-ზე, როდესაც ავსტრიაში მონასტრის ბაღში მუშაობდა იდეაზე მემკვიდრეობითი ფაქტორების შესახებ,

რომლებიც ბარდის თაობებს „წმინდა სახით“ გადაეცემა. ამას მნიშვნელობა არა აქვს. მათ ის დაინახეს, რაც ადრე სხვამ ვერავინ დაინახა და უეცრად სამყაროს სულ სხვაგვარად შევხედეთ.

ეპიგენეტიკური ლანდშაფტი

რა გასაკვირიც არ უნდა იყოს, იმ დროს, როდესაც ჯონ გარდონი თავის ცდებს ატარებდა, ეპიგენეტიკის კონცეპტუალური საფუძველი უკვე არსებობდა. დაესწარით ნებისმიერ კონფერენციას, სადაც სახელწოდებაში სიტყვა „ეპიგენეტიკა“ გვხვდება, ადრე თუ გვიან რომელიმე მომხსენებელი აუცილებლად მოიშველიებს ე.წ. „უოდინგტონის ეპიგენეტიკურ ლანდშაფტს“ და გიჩვენებთ მარცვლოვან გამოსახულებას, რომელიც 1.1 სურათზეა წარმოდგენილი.

კონრად უოდინგტონი გამოჩენილი ბრიტანელი ერუდიტი გახლდათ. იგი 1903 წელს დაიბადა ინდოეთში, მაგრამ ინგლისში გამოგზავნეს განათლების მისაღებად. მართალია, კემბრიჯის უნივერსიტეტში სწავლობდა, მაგრამ მისი საქმიანობა უმეტესად ედინბურგის უნივერსიტეტს უკავშირდება. უოდინგ-ტონის მეცნიერული ინტერესები განვითარების ბიოლოგიიდან სახვით ხელოვნებასა და ფილოსოფიამდე ვრცელდებოდა, ხოლო ამ სფეროების გადაკვეთა აზროვნების მის მიერ გაკვალულ ახალ გზებზე აისახა.



სურათი 1.1. კონრად უოდინგტონის მიერ შექმნილი ეპიგენეტიკური ლანდშაფტის გამოსახულება. ბურთულის მდებარეობა სხვადასხვა უჯრედის ბედს ასახავს.

უოდინგტონმა თავისი მეტაფორული ეპიგენეტიკური ლანდშაფტი 1957 წელს წარმოადგინა განვითარების ბიოლოგიის კონცეფციის განსახორციელებლად.[5] გამოსახულება უფრო დაწვრილებით განხილვას ნამდვილად იმსახურებს. როგორც ხედავთ, გორაკის მწვერვალზე ბურთულაა მოთავსებული. ძირს დაგორებისას ბურთულა შეიძლება გორაკის ფერდობზე არსებულ ერთ-ერთ ღარში ჩავარდეს. ვიზუალურად ამ პროცესის წარმოდგენა იოლია, რადგან ბავშვობისას ყოველ ჩვენგანს არაერთთხელ დაუგორებია ბურთი გორაკიდან თუ კიბიდან.

რა მოგვდის თავში პირველად უოდინგტონის ლანდშაფტის გამოსახულების დანახვისას? ვიცით, რომ როგორც კი ბურთულა გორაკის ძირს მიაღწევს, სავარაუდოდ, იქ დარჩება, ვიდრე ხელს არ ვახლებთ. ისიც ცნობილია, რომ ბურთულის გორაკის მწვერვალზე ატანა უფრო ძნელი იქნება, ვიდრე მისი გორაკიდან დაგორება. იმასაც ვაცნობიერებთ, რომ ბურთულის გადაგორება ერთი ღარიდან მეორეში ასევე რთული იქნება. შესაძლოა, უფრო იოლი აღმოჩნდეს ბურთულის მთელ გზაზე ან გზის ნაწილზე უკან აგორება და მისი ერთ-ერთი ღარისკენ მიმართვა, ვიდრე ბურთულის ერთი ღარიდან მეორეში გადაგორების მცდელობა, განსაკუთრებით მაშინ, თუ ორი ღარი, რომლებიც გვაინტერესებს, ერთზე მეტი ქედითაა ერთმანეთს დაშორებული.

ეს გამოსახულება ძალიან გვეხმარება იმის წარმოდგენაში, რა შეიძლება მოხდეს უჯრედული განვითარების დროს. ბურთულა გორაკის თავზე ზიგოტაა, სპერმატოზოიდის და კვერცხუჯრედის შერწყმის შედეგად წარმოქმნილი საწყისი უჯრედი. როგორც კი სხეულის სხვადასხვა უჯრედების დიფერენციაცია იწყება (უფრო სპეციფიური ხდება), ყოველი უჯრედი გორაკის მწვერვალიდან დაგორებულ ბურთულას ემსგავსება, რომელიც რომელიმე ღარში ვარდება. გარკვეული მანძილის გავლის შემდეგ ბურთულა ჩერდება. თუ რაიმე უჩვეულო დრამატული მოვლენა არ მოხდა, უჯრედი არასოდეს გადაიქცევა სხვა ტიპის უჯრედად (სხვა ღარში არ გადახტება), არც გორაკის მწვერვალზე დაბრუნდება და კვლავ ძირს არ დაგორდება, რათა დასაბამი მისცეს სხვადასხვა ტიპის უჯრედებს.

დროში მოგზაურის ბერკეტებისა არ იყოს, ერთი შეხედვით უოდინგტონის ლანდშაფტიც მხოლოდ აღწერის შთაბეჭდილებას ტოვებს, თუმცა ის აღწერაზე მეტია. ეს მოდელია, რომელიც აზროვნების განვითარებაში გვეხმარება. ამ თავში მოხსენიებული ბევრი მეცნიერის მსგავსად, უოდინგტონმა ამ მექანიზმის დეტალები არ იცოდა, თუმცა ამას ნამდვილად არ ჰქონდა მნიშვნელობა. მან პრობლემის გააზრების ძალზე სასარგებლო გზა გვასწავლა.

ჯონ გარდონის ექსპერიმენტებმა გვიჩვენა, რომ ზოგჯერ, როცა იგი ბურთულას საკმაოდ ძლიერად უბიძგებდა, გორაკის ძირზე მოთავსებული ღარის ფსკერიდან უჯრედის მწვერვალზე დაბრუნება შეეძლო. აქედან კი უჯრედი ძირს დაგორდებოდა და ისევ სხვა ტიპის უჯრედად იქცეოდა. ჯონ გარდონისა და მისი გუნდის მიერ შექმნილმა თითოეულმა გომბეშომ ორი მნიშვნელოვანი რამ გვასწავლა. პირველი ის, რომ კლონირება – მოზრდილი ცხოველის უჯრედებიდან ორგანიზმის აღდგენა – შესაძლებელია, ვინაიდან გარდონმა სწორედ ამას მიაღწია. მეორე, შევიტყვეთ, რომ სინამდვილეში კლონირება ძალიან რთული პროცესია, რადგან გარდონს თითოეული გომბეშოს მისაღებად ასეულობით SCNT-ის ჩატარება მოუწია.

სწორედ ამიტომ მოახდინა ფურორი 1996 წელს ქით ქემფბელისა და იან ვილმუტის მიერ როსლინის ინსტიტუტში ძუძუმწოვრის პირველი კლონის – ცხვარი დოლის შექმნამ.[6] ჯონ გარდონის მსგავსად, მათაც SCNT გამოიყენეს. დოლის შემთხვევაში მეცნიერებმა ზრდასრული დედალი ცხვრის სარძევე ჯირკვლის უჯრედის ბირთვი ცხვრის გაუნაყოფიერებელ კვერცხუჯრედში გადაიტანეს, რომელსაც ორიგინალური ბირთვი ამოცლილი ჰქონდა, მერე კი ეს კვერცხუჯრედი რეციპიენტი დედალი ცხვრის საშვილოსნოში ჩანერგეს. კლონირების პიონერები ჟინის და შეუპოვრობის გარდა არაფრით გამოირჩეოდნენ. ქემფბელმა და ვილმუტმა 300-მდე ბირთვის გადატანა განახორციელეს, ვიდრე საკულტო ცხოველს მიიღებდნენ, რომელიც ამჟამად ედინბურგში, შოტლანდიის სამეფო მუზეუმის შუშის კონტეინერში ბრუნავს. დღესაც კი, როცა უკვე ყველა ჯურის ცხოველია კლონირებული, დოღის ცხენებით და მსხვილფეხა რქოსანი პირუტყვით დაწყებული, შინაური ძაღლებით და კატებით დამთავრებული, ეს პროცესი უაღრესად არაეფექტურია. მას შემდეგ, რაც დოლიმ ნაადრევი ართრიტით დაავადებული ფეხებით ისტორიის ფურცლებში ბარბაცით შეაბიჯა, ორი სრულიად მართებული კითხვა ჩნდება. პირველი: რატომ არის ცხოველების კლონირება ასეთი არაეფექტური? და მეორე: რატომ არიან კლონირებული ცხოველები უფრო ხშირად ნაკლებად ჯანმრთელები, ვიდრე „ბუნებრივი“ შთამომავლობა? ორივე შემთხვევაში პასუხი ეპიგენეტიკასა და მოლეკულურ ბიოლოგიაში უნდა ვეძებოთ, რაშიც ამ თემის შემდგომი კვლევისას დავრწმუნდებით. თუმცა იქამდე ჰერბერტ უელსის დროში მოგზაურს მივბაძოთ და კემბრიჯში მყოფი ჯონ გარდონიდან ოცდაათი წელზე მეტი ხნით წინ გადავინაცვლოთ იაპონიის ერთ-ერთ ლაბორატორიაში, სადაც ასეთივე აკვიატებული აზრით შეპყრობილმა მეცნიერმა ზრდასრული უჯრედებიდან ცხოველების კლონირების სრულიად ახალი მეთოდი აღმოაჩინა.

მეორე თავი

როგორ ვისწავლეთ აღმართზე აგორება

ნებისმიერ განათლებულ სულელს შეუძლია უფრო დიდი და რთული საგნების გაკეთება... დინების საწინააღმდეგოდ მოძრაობისთვის კი ცოტაოდენი გენიალობა და დიდი სიმამაცეა საჭირო.
ალბერტ აინშტაინი

მოდი, 40 წლით გავუსწროთ ჯონ გარდონის აღმოჩენას და 10 წლით – დოლის დაბადებას. პრესაში იმდენი რამ ქვეყნდება კლონირებულ ძუძუმწოვრებზე, რომ ისეთი შთაბეჭდილება იქმნება, თითქოს ეს პროცესი რუტინული და იოლი გახდა. სინამდვილეში კი კლონების შექმნა ბირთვების გადატანის მეთოდით უწინდებურად ხანგრძლივი, შრომატევადი და, შესაბამისად, ძალზე ძვირადღირებული პროცედურაა. პრობლემას მეტწილად ის ქმნის, რომ კვერცხუჯრედებში სომატური ბირთვების გადატანა ხელით ხდება. ამფიბიებისგან განსხვავებით, რომლებთანაც ჯონ გარდონი მუშაობდა, დამატებით სირთულეს ქმნის ის ფაქტი, რომ ძუძუმწოვრები ერთბაშად ბევრ კვერცხუჯრედს არ წარმოქმნიან. ძუძუმწოვრის კვერცხუჯრედების სხეულიდან ამოღებაც ფრთხილად უნდა მოხდეს, ისინი ხომ გომბეშოს კვერცხებივით აკვარიუმში არ იყრება. ძუძუმწოვართა კვერცხუჯრედები კულტივირება ძალზე ფაქიზი პროცესია. მკვლევრები ბირთვს ხელით იღებენ კვერცხუჯრედიდან და მასში ზრდასრული უჯრედის ბირთვს ათავსებენ (ისე, რომ არც ერთი არ დაზიანდეს), მერე კი კულტივირებულ უჯრედს ძალიან უფრთხილდებიან, ვიდრე მას სხვა მდედრის საშვილოსნოში არ ჩანერგავენ. ეს საოცრად დაძაბული და შრომატევადი სამუშაოა და თითოეულ ჯერზე მხოლოდ ერთ უჯრედზე შეგვიძლია განვახორციელოთ.

მრავალი წლის მანძილზე მეცნიერების ოცნება კლონირების იდეალურ გარემოში ჩატარება იყო. მათ უნდა მიეღოთ რეალურად ხელმისაწვდომი უჯრედები იმ ზრდასრული ძუძუმწოვრისგან, რომლის კლონირებაც სურდათ. ამის ყველაზე იოლი მაგალითი კანიდან ანაფხეკი უჯრედები იქნებოდა, რომელთაც შემდეგ ლაბორატორიაში დაამუშავებდნენ

სპეციფიკური გენების, ცილების ან სხვა ქიმიური ნაერთების დამატებით. ამგვარი დამუშავება უჯრედთა ბირთვების ბედს შეცვლიდა. იმის ნაცვლად, რომ კანის უჯრედების ბირთვებივით მოქცეულიყვნენ, მათი მოქმედება ახლად განაყოფიერებული კვერცხუჯრედის ბირთვებისას დაემსგავსებოდა. ამიტომაც დამუშავებას ისეთივე საბოლოო შედეგი მოჰყვებოდა, როგორიც ზრდასრული უჯრედებიდან ბირთვების განაყოფიერებულ კვერცხუჯრედებში გადატანას, რომელთაც საკუთარი ბირთვები ამოცლილი ჰქონდათ. ასეთი ჰიპოთეზური სქემის ხიბლი იმაში მდგომარეობს, რომ ჩვენ გვერდს ავუვლიდით რეალურად რთული და შრომატევადი ეტაპების უმეტესობას, რომლებიც პაწაწინა უჯრედებით მანიპულირებისას ტექნიკური ოსტატობის მაღალ დონეს მოითხოვს. ეს მეთოდიკა ამ ტექნიკას იოლად მისაწვდომს გახდიდა და იმ დროში, რაც მხოლოდ ერთი ბირთვის გადატანას სჭირდება, პროცედურას ერთდროულად მრავალ უჯრედზე განვახორციელებდით.

რასაკვირველია, ჯერ ის მეთოდი უნდა ვიპოვოთ, როგორ გადავიტანოთ უჯრედები სუროგატი დედის სხეულში, თუმცა თუ სრულფასოვანი ინდივიდის აღდგენა გვინდა, მაინც სუროგატი დედის მიერ გაკვალულ გზას უნდა მივყვეთ. ზოგჯერ ეს სწორედ ის არის, რაც გვსურს – მაგალითად, საპრიზო ხარის ან სადოღე კვიცის ორეულების შექმნა, მაგრამ როცა ადამიანის კლონირებაზე მიდგება საქმე, საღად მოაზროვნე კაცობრიობის უმეტესობა ასეთ პერსპექტივას ეწინააღმდეგება. და მართლაც, ადამიანის კლონირება (რეპროდუქციული კლონირება) აკრძალულია პრაქტიკულად ყველა ქვეყანაში, სადაც მეცნიერები ჰყავთ და ასეთი ამოცანის განხორციელებისთვის საჭირო ინფრასტრუქტურა გააჩნიათ. ფაქტიურად კი უმეტეს შემთხვევებში, ადამიანებს სარგებლობა რომ მოვუტანოთ, კლონირებაში ასე შორს წასვლა არც არის საჭირო. ერთადერთი რაც გვჭირდება, ეს ისეთი უჯრედებია, რომელთაც პოტენციურად მრავალი სხვა ტიპის უჯრედად გარდაქმნის უნარი აქვთ. ეს უჯრედები ღეროვანი უჯრედების სახელითაა ცნობილი და, ხატოვნად რომ ვთქვათ, ისინი უოდინგტონის ეპიგენეტიკური ლანდშაფტის მწვერვალთან მდებარეობენ. მიზეზი, რისთვისაც ასეთი უჯრედები გვჭირდება, იმ დაავადებათა ბუნებაში დევს, რომლებიც ცივილიზებული მსოფლიოს უდიდეს პრობლემას წარმოადგენს.

ჩვენი პლანეტის მდიდარ რეგიონებში დაავადებები, რომლებიც უმეტეს ჩვენგანს კლავს, ქრონიკულია. მათ დიდი დრო სჭირდებათ განვითარებისთვის და ხშირად ასევე აუჩქარებლად გვიღებენ ბოლოს. მაგალითისათვის განვიხილოთ გულის დაავადება – ადამიანს, რომელმაც გულის პირველადი შეტევა გადაიტანა, სრულიად ჯანმრთელი გული შეიძლება აღარასოდეს ჰქონდეს. შეტევისას გულის კუნთის უჯრედების

(კარდიომიოციტების) ნაწილი ჟანგბადის ნაკლებობის გამო იღუპება. იქნებ ეს პრობლემაც არ არის, თუკი გულს იმის უნარი ექნება, მკვდარი უჯრედები ახლით ჩაანაცვლოს? ბოლოს და ბოლოს, სისხლის გაღების შემდეგ ხომ ძვლის ტვინი კიდევ უფრო მეტ სისხლის წითელ უჯრედებს წარმოშობს? ისიც გავიხსენოთ, რომ ღვიძლს ძალზე დიდი ზიანი უნდა მივაყენოთ, რომ ამ ორგანომ თვითაღდგენისა და რეგენერაციის უნარი დაკარგოს. თუმცა გულის შემთხვევაში საქმე სხვაგვარად არის. კარდიომიოციტებს „ტერმინალურად დიფერენცირებულ“ უჯრედებად მოიხსენიებენ – ისინი უოდინგტონის გორაკის ფსკერზე, ცალკე ღარში არიან გაჭედილები. ძვლის ტვინისა და ღვიძლისგან განსხვავებით, გულს ნაკლებად სპეციალიზებული უჯრედების (ღეროვანი უჯრედების) ხელმისაწვდომი საწყობი არ გააჩნია, რომლებიც შეიძლება კარდიომიოციტებად გადაიქცნენ. ამრიგად, გრძელვადიანი პრობლემა, რომელიც გულის შეტევას მოსდევს, ის არის, რომ ჩვენს სხეულს გულის კუნთის ახალი უჯრედების შექმნა არ ძალუძს. ერთადერთ რამ, რაც ჩვენს სხეულს შეუძლია, მკვდარი კარდიომიოციტების შემაერთებელი ქსოვილით ჩანაცვლებაა, ჩვენი გული კი უწინდელივით აღარასოდეს იძგერებს.

მსგავსი სიტუაციაა სხვა მრავალ დაავადებასთან დაკავშირებითაც – უჯრედები, რომლებიც ინსულინის სეკრეციას ახორციელებს, მაშინ იღუპება, როცა მოზარდს პირველი ტიპის დიაბეტი უვითარდება, ალცჰაიმერის დაავადების დროს ტვინის უჯრედები კვდება, ხრტილის წარმომშობი უჯრედები კი ოსტეოართრიტის დროს ქრება – ეს სია უსასრულოდ შეგვიძლია გავაგრძელოთ. რა კარგი იქნებოდა, რომ ყველა ამ უჯრედის ჩანაცვლება ახალი, იდენტური უჯრედებით შეგვეძლოს. ასეთ შემთხვევაში სამუდამოდ დავივიწყებდით ქსოვილების შეუთავსებლობას, რაც ორგანოთა ტრანსპლანტაციას ამდენ პრობლემას უქმნის, და არც დონორების დეფიციტი გვექნებოდა. ღეროვანი უჯრედების ამ გზით გამოყენებას თერაპიულ კლონირებას უწოდებენ; ეს არის კონკრეტული ინდივიდის იდენტური უჯრედების შექმნა დაავადების მკურნალობის მიზნით.

უკვე ორმოც წელზე მეტია, ჩვენთვის ცნობილია, რომ თეორიულად ეს შესაძლებელია. ჯონ გარდონის და მისი მიმდევრების მოღვაწეობამ აჩვენა, რომ ზრდასრული უჯრედები სხეულის ყველა უჯრედის შესახებ ინფორმაციას შეიცავს, ოღონდ მათ მოსაპოვებლად ეფექტური მეთოდის ძიებაა საჭირო. ჯონ გარდონი ზრდასრული გომბეშოების უჯრედებიდან ბირთვებს იღებდა, მათ გომბეშოს კვეცხუჯრედებში ათავსებდა, ამ ბირთვებს უოდინგტონის ლანდშაფტის გორაკის მწვერვალისკენ უბიძგებდა და ახალ ცხოველებს ქმნიდა. მომწიფებული ბირთვები – ამ სიტყვას გადამწყვეტი

მნიშვნელობა აქვს – გადაპროგრამდა. იან ვილმუტმა და ქით ქემფბელმა თითქმის იგივე გააკეთეს ცხვრებთან დაკავშირებით. აქ მნიშვნელოვანი საერთო შტრიხი ის არის, რომ თითოეულ ამ შემთხვევაში გადაპროგრამება მხოლოდ მაშინ ხდებოდა, როცა მომწიფებულ ბირთვს გაუნაყოფიერებელ კვერცხუჯრედში ათავსებდნენ. ყველაზე მნიშვნელოვან როლს სწორედ კვერცხუჯრედი ასრულებდა. ჩვენ ცხოველის კლონირებას ვერ შევძლებთ, თუკი მომწიფებულ ბირთვს ავიღებთ და სხვა რომელიმე ტიპის უჯრედში მოვათავსებთ.

რატომ ვერ შევძლებთ?

მოდი, აქ ზოგი რამ გავიხსენოთ უჯრედის ბიოლოგიიდან. ბირთვი Дნმ-ის/გენების დიდ უმეტესობას შეიცავს, რომლებიც ჩვენს მონახაზს აკოდირებს. Дნმ-ის მხოლოდ უმცირესი ნაწილია მოთავსებული არა ბირთვში, არამედ მცირე ზომის წარმონაქმნში, რომელსაც მიტოქონდრია ეწოდება, თუმცა ახლა ამაზე ლაპარაკს არ ვაპირებთ. როცა სკოლაში უჯრედის შესწავლას ვიწყებდით, გვეუბნებოდნენ, რომ ბირთვი ყოვლისშემძლეა, ხოლო უჯრედის დანარჩენი ნაწილი – ციტოპლაზმა – სითხით სავსე ტოპრაკი, რომელიც ბევრს არაფერს აკეთებს. წარმოდგენაც კი ძნელია, რა შორს არის ეს აზრი ჭეშმარიტებისგან, განსაკუთრებით კვერცხუჯრედის შემთხვევაში, რადგან გომბეშოების და დოლის მაგალითმა გვასწავლა, რომ კვერცხუჯრედის ციტოპლაზმა გადამწყვეტ როლს თამაშობს. რაღაცამ ან რაღაცეებმა კვერცხუჯრედის ციტოპლაზმაში აქტიურად გადააპროგრამა მომწიფებული ბირთვი, რომელიც ექსპერიმენტატორებმა იქ ჩანერგეს. ამ უცნობმა ფაქტორებმა უოდინგტონის ერთ-ერთი ღარის ფსკერიდან ბირთვი ლანდშაფტის მწვერვალზე ააგორა.

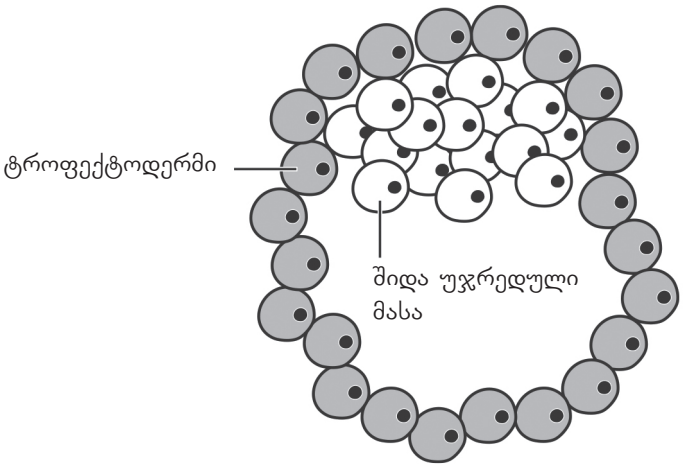
სინამდვილეში ვერავინ ხვდებოდა, როგორ შეეძლო კვერცხუჯრედის ციტოპლაზმას მომწიფებული ბირთვი ზიგოტის ბირთვად გადაექცია. მეცნიერები მხოლოდ იმას ვარაუდობდნენ, რომ რაც არ უნდა ყოფილიყო ეს რაღაც, მეტისმეტად რთული გამოსაცნობი იყო. ხშირად მეცნიერებაში დიდი კითხვები უფრო პატარა, ადვილად მისახვედრ კითხვებს მოიცავს, ამიტომაც მთელი რიგი ლაბორატორიები კონცეპტუალურად მარტივ, თუმცა ტექნიკურად ჯერ ისევ უკიდურესად რთული ამოცანების გადაჭრას შეუდგნენ.

უსაზღვრო პოტენციალი

გავიხსენოთ ბურთულა უოდინგტონის ლანდშაფტის გორაკის მწვერ-ვალზე. უჯრედული თვალსაზრისით ეს ზიგოტაა, რომელიც ტოტი-

პოტენტურის სახელით არის ცნობილი. ანუ მას სხეულის ყველა უჯრედის შექმნის პოტენციალი აქვს, პლაცენტის ჩათვლით. რა თქმა უნდა, ზიგოტების რიცხვი ძალზე შეზღუდულია და მეცნიერთა უმრავლესობა, რომლებიც განვითარების ადრეულ ეტაპებს იკვლევენ, უფრო გვიანდელ, სახელგანთქმულ ემბრიონულ ღეროვან უჯრედებს იყენებენ, რომლებიც განვითარების ნორმალური გზით არის შექმნილი. ზიგოტის რამდენჯერმე დაყოფის შედეგად უჯრედების გროვა წარმოიქმნება, რომელსაც ბლასტოცისტი ეწოდება. იმის მიუხედავად, რომ ბლასტოცისტი 150-ზე ნაკლებ უჯრედს შეიცავს, ის უკვე ადრეული ემბრიონია, რომელსაც ორი სხვადასხვა განყოფილება აქვს. ერთ-ერთი გარეთა შრეა, ანუ ტროფექტოდერმა, რომლისგანაც საბოლოოდ პლაცენტა და სხვა ექსტრაემბრიონული ქსოვილები ყალიბდება, მეორე კი შიდა უჯრედული მასაა (შუმ).

სურათზე 2.1. გამოსახულია, როგორ გამოიყურება ბლასტოცისტი. სურათი ორგანზომილებიანია, მაგრამ სინამდვილეში ბლასტოცისტი სამგანზომილებიანი სტრუქტურაა, ასე, რომ ფაქტიურად ის ჩოგბურთის ბურთს წააგავს, რომელშიც გოლფის ბურთია ჩაწებებული.



სურათი 2.1. ძუძუმწოვრის ბლასტოცისტის აღნაგობა.
ს უჯრედებიდან პლაცენტა წარმოიქმნება. ბუნებრივი განვითარებისას შიდა უჯრედული მასისგან ემბრიონული ქსოვილები წარმოიშობა. ლაბორატორიულ პირობებში შიდა უჯრედული მასის უჯრედებისგან შესაძლებელია პლურიპოტენტური ემბრიონული ღეროვანი უჯრედული კულტურის გამოზრდა.

შიდა უჯრედული მასის უჯრედების გამოზრდა ლაბორატორიაში, საკულტივაციო ჭურჭელში შეიძლება. ეს უჯრედები ძალიან ნაზი და სათუთია, ამიტომაც განსაკუთრებულ პირობებს და უაღრესად ფრთხილ

მოპყრობას მოითხოვს, თუმცა წესების დაცვის შემთხვევაში გულმოდგინება დაგიფასდებათ იმით, რომ უჯრედები უსაზღვრო რაოდენობით გაიყოფა და ამასთან მშობელი უჯრედის ზუსტი ასლი იქნება. სწორედ მათ ვუწოდებთ ემბრიონულ ღეროვან უჯრედებს და, როგორც მათი სრული სახელიდან ჩანს, ამ უჯრედებს ემბრიონის ნებისმიერი უჯრედის და, საბოლოო ჯამში, ზრდასრული ცხოველის ფორმირების უნარი აქვთ. ისინი ტოტიპოტენტური არ არის – რადგან პლაცენტის წარმოქმნა არ შეუძლიათ – და პლურიპოტენტურ უჯრედებს უწოდებენ იმიტომ, რომ სხვა ყველაფერი ხელეწიფებათ.

ემბრიონული ღეროვანი უჯრედები ფასდაუდებელი აღმოჩნდა იმის გასაცნობიერებლად, რა არის მნიშვნელოვანი უჯრედების პლურიპოტენტური მდგომარეობის შესანარჩუნებლად. მრავალი წლის განმავლობაში გამოჩენილი მეცნიერები, მათ შორის, აზიმ სურანი კემბრიჯიდან, ოსტინ სმითი ედინბურგიდან, რუდოლფ ჯენიში ბოსტონიდან და შინია იამანაკა კიოტოდან, დაუღალავად ცდილობდნენ იმ გენების და ცილების იდენტიფიცირებას, რომლებიც ემბრიონულ ღეროვან უჯრედებში ექსპრესირდება (ჩართულ მდგომარეობაშია). მათი განსაკუთრებული ძალისხმევა მიმართული იყო იმ გენების განსაზღვრისკენ, რომლებიც ემბრიონულ ღეროვან უჯრედებს პლურიპოტენტურ მდგომარეობას უნარჩუნებს. ეს გენები ძალზე მნიშვნელოვანია, რადგან საკმარისია ემბრიონული ღეროვანი უჯრედების მოვლის პირობები ოდნავ მაინც შეიცვალოს, ისინი კულტურაში სხვა ტიპის უჯრედებად გარდაქმნის დიდ მიდრეკილებას ამჟღავნებენ. კულტივირების პირობების უმნიშვნელო ცვლილებებისას ემბრიონული ღეროვანი უჯრედები, რომლებიც საკულტივაციო ჭურჭელში იყოფა, მყისვე იწყებენ დიფერენცირებას, მაგალითად, კარდიომიოციტებად და იმის კეთებას, რაც გულის უჯრედებს ყველაზე უკეთ გამოსდით: ერთიმეორის მიყოლებით შეკუმშვას. მორიგმა ძლივს შესამჩნევმა ცვლილებამ, ვთქვათ, საკულტივაციო სითხეში ქიმიური ნაერთების ზუსტი ბალანსის დარღვევამ, შესაძლოა ემბრიონული ღეროვანი უჯრედები აიძულოს, უარი თქვან კარდიომიოციტებად გადაქცევის თავდაპირველ გეგმაზე და ისეთი უჯრედების შექმნას შეუდგნენ, საიდანაც ჩვენი თავის ტვინის ნეირონები განვითარდება.

ემბრიონულ ღეროვან უჯრედებზე მომუშავე მეცნიერებმა უამრავი სხვადასხვა გენი განსაზღვრეს, რომლებიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ უჯრედების პლურიპოტენტურობის შენარჩუნებაში. მათ მიერ გამოვლენილი გენების ფუნქციები ყოველთვის ერთნაირი როდი იყო. ზოგი მათგანი თვითგანახლებისთვის იყო საჭირო, ანუ ერთი ემბრიონული ღეროვანი უჯრედი გაყოფისას ორ ემბრიონულ ღეროვან უჯრედს წარმოქმნიდა,

მაშინ, როცა სხვები იმისათვის იყო აუცილებელი, რომ უჯრედებისთვის დიფერენცირების საშუალება არ მიეცა.[1]

ამრიგად, 21-ე საუკუნის დასაწყისში მეცნიერებმა საკულტივაციო ჭურჭელში პლურიპოტენტური ემბრიონული ღეროვანი უჯრედების შენარჩუნების მეთოდი აღმოაჩინეს და მათი ბიოლოგიის შესახებ საკმაოდ ბევრი რამ შეიტყვეს. ამასთან, მათ შეძლეს იმის დადგენა, როგორ უნდა შეცვალო კულტივირების პირობები, რომ მასში არსებული ემბრიონული ღეროვანი უჯრედების სხვადასხვა ტიპის უჯრედებად დიფერენცირება მოხდეს, მათ შორის, ღვიძლის და გულის უჯრედების, ნეირონების და ა.შ. მაგრამ რამდენად გვაახლოებს ეს ყოველივე იმ ოცნების ახდენასთან, რომელზეც ზემოთ ვისაუბრეთ? შეძლებენ თუ არა მკვლევრები ამ ინფორმაციის გამოყენებით ახალი მეთოდების შექმნას, რომლებიც უჯრედებს დროის მანქანის მსგავსად უკან, უოდინგტონის ლანდშაფტის მწვერვალზე დააბრუნებს? იქნება თუ არა შესაძლებელი სრულად დიფერენცირებული უჯრედის ლაბორატორიაში ისეთი დამუშავება, რომ ის ემბრიონული ღეროვანი უჯრედის მსგავს უჯრედად გადაიქცეს, რომელსაც მისი ყველა პოტენციალი გააჩნია? თუკი მეცნიერებს საფუძველი ჰქონდათ ევარაუდათ, რომ თეორიულად ეს შესაძლებელია, პრაქტიკულად ამ იდეების განხორციელებამდე ჯერ კიდევ გრძელი გზა ედოთ. თუმცა ეს ძალზე მაცდური პერსპექტივა იყო მეცნიერებისთვის, რომლებიც ღეროვანი უჯრედების დახმარებით ადამიანების სხვადასხვა სნეულებებისგან განკურნებით იყვნენ დაინტერესებულნი.

ჩვენი საუკუნის პირველი ათწლეულის შუა ხანებისთვის ოც გენზე მეტის იდენტიფიცირება მოხდა, რომლებსაც როგორ ჩანს, გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვთ ემბრიონული ღეროვანი უჯრედებისთვის. მეცნიერებისთვის ყოველთვის გასაგები როდი იყო, როგორ ურთიერთქმედებენ ისინი და, რაღა თქმა უნდა, სრულიად ცხადი იყო, რომ ემბრიონული ღეროვანი უჯრედების ბიოლოგიაში ჩვენთვის ჯერ ისევ ბევრი თეთრი ლაქა არსებობს. სავარაუდოდ, წარმოუდგენლად რთული იქნება, რომ მომწიფებული უჯრედი ავიღოთ და მასში ისეთი რთული უჯრედშიდა პირობები აღვადგინოთ, როგორიც ემბრიონულ ღეროვან უჯრედში არსებობს.

ოპტიმიზმის ტრიუმფი

ზოგჯერ უდიდესი მეცნიერული გარღვევები მხოლოდ იმ მიზეზით ხდება, რომ ვიღაც ამა თუ იმ სფეროში გაბატონებულ პესიმიზმს უგულებელყოფს. ჩვენს შემთხვევაში ოპტიმისტები, რომელთაც გადაწყვიტეს შეემოწმებინათ

ის, რასაც სხვა დანარჩენები შეუძლებლად თვლიდნენ, უკვე ზემოთ ნახსენები შინია იამანაკა და და მისი თანაშემწე დოქტორანტი კაზუტოში ტაკაჰაში, რომელიც ექსპერიმენტების ჩატარებაში ეხმარებოდა.

პროფესორი იამანაკა ღეროვანი უჯრედებისა და პლურიპოტენტობის შესწავლის სფეროში ერთ-ერთი ახალგაზრდა ამომავალი ვარსკვლავია. იგი 1960-იანი წლების დასაწყისში ოსაკაში დაიბადა და, რაც ძალზე უჩვეულოა, იაპონიისა და აშშ-ს ვიწროსპეციალიზებულ ინსტიტუტებში მაღალი აკადემიური თანამდებობები ეკავა. სამედიცინო განათლების მიღების შემდეგ იგი ქირურგი-ორთოპედი გახდა. ამ სპეციალობის ექიმებს სხვა ქირურგები ხშირად ირონიულად „ჩაქუჩის და საჭრეთელის ხელოსნებს“ უწოდებენ. მართალია, ეს უსამართლობაა, თუმცა ისიც უნდა ითქვას, რომ ქირურგ-ორთოპედის პრაქტიკული საქმიანობა წარმოუდგენლად შორს დგას ნატიფი მოლეკულური ბიოლოგიისა და ღეროვანი უჯრედების შესწავლისგან.

შესაძლოა პროფესორი იამანაკა ღეროვანი უჯრედების შემსწავლელ სხვა მკვლევარებზე მეტად იყო შეპყრობილი სურვილით, ლაბორატორიულ პირობებში დიფერენცირებული უჯრედებიდან პლურიპოტენტური უჯრედების შექმნის მეთოდი აღმოეჩინა. სამუშაოს საწყის ეტაპზე მას 24 გენის სია ჰქონდა, რომელთაც ემბრიონული ღეროვანი უჯრედებისთვის სასიცოცხლო მნიშვნელობა ჰქონდათ. მათ „პლურიპოტენტობის გენები“ ეწოდება – ისინი ჩართული უნდა იყოს იმისათვის, რომ ემბრიონულ ღეროვან უჯრედებს პლურიპოტენტურობა შეუნარჩუნონ. თუ სხვადასხვა ექსპერიმენტული ტექნიკის გამოყენებით ეს გენები გამოირთვება (რეპრესირდება), ემბრიონული ღეროვანი უჯრედები დიფერენცირებას იწყებენ (როგორც სწორედ ის გულის კუმშვადი უჯრედები საკულტივაციო ჭურჭელში) და კვლავ ემბრიონულ ღეროვან უჯრედებად უკვე აღარასოდეს გადაიქცევიან. ნაწილობრივ სწორედ ეს ხდება ძუძუმწოვრების ბუნებრივი განვითარების პროცესში, როცა უჯრედები დიფერენცირდება და სპეციალიზებული ხდება – ისინი ამ პლურიპოტენტურ გენებს „თიშავენ“.

შინია იამანაკამ გადაწყვიტა შეემოწმებინა, შეეძლოთ თუ არა ამ გენების კომბინაციებს დიფერენცირებული უჯრედების განვითარების უფრო ადრეულ სტადიაში დაბრუნება. ეს ხანგრძლივი და შრომატევადი სამუშაო ჩანდა, თანაც მუდმივად არსებობდა იმის საშიშროება, რომ თუ შედეგები უარყოფითი იქნებოდა, ანუ თუ ამ უჯრედებიდან არც ერთი „უკან არ დაბრუნდებოდა“, იამანაკა ვერასოდეს შეიტყობდა, ეს რისი ბრალი იყო – იმისი, რომ ეს უბრალოდ შეუძლებელი იყო თუ იმისი, რომ ექსპერიმენტის პირობები დაცული არ იყო. ისეთი სახელოვანი მეცნიერისთვისაც კი, როგორიც იამანაკა გახლდათ,

ეს რისკზე წასვლას ნიშნავდა, თუმცა მისი შედარებით ახალგაზრდა თანაშემწის, ტაკაჰაშის მდგომარეობა კიდევ უარესი იყო, რადგან ის სამეცნიერო კარიერაში პირველ ნაბიჯებს დგამდა.

როდესაც ჰერცოგი ველიგტონისთვის ცნობილი გახდა, რომ მისი სასიყვარულო მიმოწერა შესაძლოა მის საზიანოდ გამჟღავნებულიყო, შემდგომში ფრთიან ფრაზად ქცეული სიტყვები წარმოთქვა: „გამოაქვეყნეთ და ჯანდაბამდე გზა მქონია!“ მეცნიერებისთვის ეს გაცვეთილი სიტყვები ერთი მნიშვნელოვანი შტრიხით განსხვავდება. ჩვენთვის ფრაზა ასე ჟღერს: „გამოაქვეყნეთ ან ჯანდაბამდე გზა გვქონია!“ – თუ თქვენ სამეცნიერო სტატიებს არ აქვეყნებთ, ვერც კვლევისთვის დაფინანსებასაც მიიღებთ და ვერც სამუშაოს უნივერსიტეტებში. თქვენს ნაშრომს სოლიდურ სამეცნიერო ჟურნალში გამოქვეყნების ძალზე მცირე შანსი აქვს, თუ წლების განმავლობაში თქვენი დაძაბული შრომა ერთი ფრაზით გამოიხატება: „ძალიან ვეცადე, მაგრამ არაფერი გამომივიდა.“ ასე, რომ ისეთი პროექტისთვის ხელის მოკიდების სურვილს, რომელმაც შედარებით ნაკლებ სავარაუდოა, რომ დადებითი შედეგები მოგიტანოთ, თამამად შეიძლება თავზეხელაღებული საქციელი ვუწოდოთ, სახელდობრ, ტაკაჰაშის სიმამაცე კი ნამდვილად აღფრთოვანებას იწვევს.

იამანაკამ და ტაკაჰაშიმ 24 გენი აირჩიეს და გადაწყვიტეს, ისინი უჯრედულ ტიპში შეემოწმებინათ, რომელიც MEF–ის (mouse embryonic fibroblasts თაგვის ემბრიონული ფიბრობლასტები) სახელით არის ცნობილი. ფიბრობლასტები შემაერთებელი ქსოვილის ძირითადი უჯრედებია და, კანის ჩათვლით, ყველა სახის ორგანოში არსებობს. მათი გამოყოფა ძალიან იოლია, ეს უჯრედები სწრაფად იზრდება კულტურაში, ამიტომაც ექსპერიმენტებისთვის შესანიშნავ უჯრედულ მასალას წარმოადგენს. ვინაიდან MEF–ის უჯრედებს, როგორც მათი დასახელებიდან ჩანს, ემბრიონებიდან იღებენ, მეცნიერები იმედოვნებდნენ, რომ შესაბამის გარემოში მათ განვითარების უფრო ადრეული სტადიების უჯრედებად გარდაქმნის უნარი ექნებოდათ შენარჩუნებული.

გახსოვთ, როგორ იყენებდა ჯონ გარდონი თავის გომბეშოს შტამების დონორებს და აქცეპტორებს, რომელთაც განსხვავებული გენეტიკურად კოდირებული მარკერები ჰქონდათ, რათა განესაზღვრა, ახალ ცხოველებს ზუსტად რომელი ბირთვები წარმოქმნიდა? იამანაკამაც რაღაც ამის მსგავსი გააკეთა. იგი თაგვისგან იმ უჯრედებს გამოყოფდა, რომელთაც წინასწარ ჰქონდა გენი დამატებული. ამ გენს ნეომიცინური რეზისტენტობის (*neo*^{R}) გენი ეწოდება და მისი მოქმედება სახელწოდებას სრულიად შეეფერება. ნეომიცინი ნაერთია, რომელიც ანტიბიოტიკებს მიეკუთვნება და

ჩვეულებრივ პირობებში ძუძუმწოვრების უჯრედებს ანადგურებს, თუმცა თუ უჯრედები გენეტიკურად გადაკეთებულია *neo*^{R} გენის ექსპრესიისათვის, ისინი გადარჩება. როცა იამანაკა თავისი ექსპერიმენტებისათვის საჭირო თაგვს ამზადებდა, მასში *neo*^{R} გენი განსაკუთრებული გზით შეიყვანა. ეს იმას ნიშნავდა, რომ *neo*^{R} გენი მხოლოდ იმ შემთხვევაში უნდა გააქტიურებულიყო („ჩართულიყო“), როცა ამ გენის შემცველი უჯრედი პლურიპოტენტური გახდებოდა. ეს უჯრედი ემბრიონული ღეროვანი უჯრედივით უნდა მოქცეულიყო. ამრიგად, თუ ფიბრობლასტების არადიფერენცირებულ ემბრიონულ ღეროვან უჯრედად ხელოვნურად გადაქცევის ექსპერიმენტები წარმატებით ჩაივლიდა, უჯრედები მათში ანტიბიოტიკის ლეტალური დოზის დამატების შემთხვევაშიც კი გააგრძელებდნენ ზრდას, ხოლო თუკი ექსპერიმენტები მარცხით დამთავრდებოდა, ყველა უჯრედი დაიღუპებოდა.

პროფესორმა იამანაკამ და დოქტორმა ტაკაჰაშიმ 24 გენი, რომელთა შემოწმებაც უნდოდათ, საგანგებოდ დამუშავებულ მოლეკულებში – ვექტორებში შეიყვანეს. ეს მოლეკულები ტროას ცხენის როლს ასრულებენ, რადგან ფიბრობლასტებში „დამატებითი“ ДНმ-ის მაღალი კონცენტრაციები შეაქვთ. უჯრედში მოხვედრის შემდეგ ეს გენები უნდა ჩაირთონ და თითოეული მათგანისთვის სპეციფიკური ცილების გამომუშავება უნდა დაიწყონ. ვექტორების შეყვანა შეიძლება საკმაოდ ადვილად განხორციელდეს ერთდროულად დიდი რაოდენობით უჯრედში ქიმიური დამუშავების ან ელექტრული იმპულსების გამოყენებით (იამანაკა არანაირ ნატიფ მიკროინექციებს არ მიმართავდა!) როდესაც შინია იამანაკა ოცდაოთხივე გენს ერთდროულად შეიყვანდა, ზოგი უჯრედი მათი ნეომიცინით დამუშავების შემდეგ გადარჩებოდა. მათი წილი უმნიშვნელო გახლდათ, თუმცა ეს მაინც იმედისმომცემი შედეგი იყო. ეს იმას ნიშნავდა, რომ ეს უჯრედები neo^R გენს ჩართავდნენ და ემბრიონული ღეროვანი უჯრედებივით იქცეოდნენ, მაგრამ თუ იამანაკა გენებს სათითაოდ შეიყვანდა, არც ერთი უჯრედი არ გადარჩებოდა. მაშინ შინია იამანაკამ და კაზუტოში ტაკაჰაშიმ უჯრედებში 23 გენის სხვადასხვა კომბინაციის შეყვანა დაიწყეს. ამ ექსპერიმენტების შედეგებს ისინი ათი გენის იდენტიფიკაციისთვის იყენებდნენ, რომელთაგან თითოეული აუცილებელი იყო ნეომიცინის მიმართ რეზისტენტული პლურიპოტენტური უჯრედების შესაქმნელად. ამ ათი გენის სხვადასხვა კომბინაციის ტესტირებით მათ ბოლოს და ბოლოს განსაზღვრეს გენების მინიმალური რაოდენობა, რომლებიც ერთობლივი მოქმედებისას ემბრიონის ფიბრობლასტებს ემბრიონულ ღეროვან უჯრედებად გარდაქმნიდნენ.

ეს ჯადოსნური რიცხვი ოთხი იყო. როდესაც ფიბრობლასტებში *Oct4, Sox2, Klf4* და *c-Myc* გენების მატარებელი ვექტორები შედიოდა, უჩვეულო რაღაც

ხდებოდა. უჯრედები ნეომიცინში გადარჩებოდა, რაც იმის მაჩვენებელი იყო, რომ ისინი neo^R გენს ჩართავდნენ და ამიტომაც ემბრიონული ღეროვანი უჯრედების მსგავსები ხდებოდნენ. ეს ყველაფერი არ იყო – ფიბრობლასტები ფორმის შეცვლას იწყებდნენ, რომ გარეგნულად ემბრიონულ ღეროვან უჯრედებს დამსგავსებოდნენ. სხვადასხვა ექსპერიმენტული სისტემების გამოყენებით მკვლევრებმა შეძლეს ამ გადაპროგრამებული უჯრედების სამი ძირითადი ტიპის ქსოვილად გარდაქმნა, რომელთაგანაც ძუძუმწოვრების ყველა ორგანო ყალიბდება – ექტოდერმა, მეზოდერმა და ენდოდერმა. სწორედ ამას აკეთებენ ჩვეულებრივი ემბრიონული ღეროვანი უჯრედები. ფიბრობლასტებს ამის უნარი არ შესწევთ. შემდგომში შინია იამანაკამ აჩვენა, რომ მას მთელი ამ პროცესის გამეორება შეეძლო საწყის მასალად ზრდასრული თაგვების და არა ემბრიონების ფიბრობლასტების გამოყენებით. ეს იმას ამტკიცებდა, რომ მისი მეთოდის წარმატება ემბრიონული უჯრედების რაიმე თავისებურებებზე კი არ არის დამოკიდებული, არამედ ასევე შეიძლება გამოყენებული იქნას სრულიად დიფერენცირებული და ზრდასრული ორგანიზმების უჯრედების მიმართ.

თავის მიერ შექმნილ უჯრედებს იამანაკამ „ინდუცირებული პლურიპოტენტური ღეროვანი უჯრედები“ უწოდა და ამ სიტყვების აბრევიატურა – iPS უჯრედები – დღეს უკვე ცნობილი ტერმინია ყველასთვის, ვინც ბიოლოგიის სფეროში მუშაობს. თუ გავითვალისწინებთ, რომ სულ რაღაც ხუთი წლის წინ ეს ფრაზა უბრალოდ არ არსებობდა, მისი საყოველთაო აღიარება მეცნიერების მიერ ამტკიცებს, რამდენად მნიშვნელოვანი და დიდი გარღვევა მოხდა.

ძნელი დასაჯერებელია, რომ ძუძუმწოვრების უჯრედები ოცი ათასამდე გენს ატარებენ და მხოლოდ ოთხი მათგანია აუცილებელი იმისათვის, რომ სრულიად დიფერენცირებული უჯრედი მის პლურიპოტენტურ წინამორბედად აქციოს. პროფესორმა იამანაკამ მხოლოდ ამ ოთხი გენის წყალობით შეძლო ბურთულა უოდინგტონის ერთ-ერთი ღარის ფსკერიდან ლანდშაფტის მწვერვალზე აეგორებინა.

რა გასაკვირია, რომ შინია იამანაკამ და კაზუტოში ტაკაჰაშიმ თავიანთი აღმოჩენის შედეგები „Cell“-ში – მსოფლიოში ყველაზე პრესტიჟულ ბიოლოგიურ ჟურნალში გამოაქვეყნეს.[2] ცოტა უცნაური იყო რეაქცია, რომელიც პუბლიკაციას მოჰყვა. 2006 წელს ყველას ესმოდა, რომ ეს დიდი აღმოჩენა იყო, თუმცა იმასაც ხვდებოდნენ, რომ დიდი აღმოჩენა მხოლოდ იმ შემთხვევაში იქნებოდა, თუ ეს სიმართლე იქნებოდა. ბევრ მეცნიერს უბრალოდ არ სჯეროდა, რომ ეს ასე იყო. წამითაც არ უფიქრიათ, რომ პროფესორი იამანაკა და დოქტორი ტაკაჰაში ტყუოდნენ ან თაღლითობდნენ,

მხოლოდ ეჭვობდნენ, იქნებ მკვლევრებმა რამე შეცდომა დაუშვესო, რადგან სინამდვილეში ყველაფერი ასე მარტივად არ შეიძლებოდა მომხდარიყო. ეს იმას ჰგავდა, ვინმემ რომ წმინდა გრაალის პოვნა გადაწყვიტოს და ის ძიების დაწყებიდან ორ წუთში საკუთარი მაცივრის უკანა კედელთან, მწვანე ბარდის პაკეტის ქვეშ იპოვოს.

ყველაზე ლოგიკური, ალბათ, ის იქნებოდა, რომ ვინმეს იამანაკას ექსპერიმენტი გაემეორებინა და ენახა, იგივე შედეგებს მიიღებდა თუ არა. მკითხველს, რომელიც მეცნიერული კვლევებით არ არის დაკავებული, შესაძლოა უცნაურად მოეჩვენოს, მაგრამ ლაბორატორიები თავიანთი კოლეგების გამოკვლევების გამეორებას სულაც არ ესწრაფვოდნენ. შინია იამანაკამ და კაზუტოში ტაკაჰაშიმ ორი წელი შეალიეს ექსპერიმენტების ჩატარებას, რაც უაღრესად შრომატევადი სამუშაო იყო და თითოეული საფეხურის დეტალურ შემოწმებას მოითხოვდა. ამასთან, სხვა ლაბორატორიები მჭიდროდ იყვნენ მიჯაჭვულები საკუთარ კვლევით პროგრამებს და მათი შეწყვეტის აუცილებლობას ვერ ხედავდნენ. კიდევ ერთი დაბრკოლება ის იყო, რომ ორგანიზაციები, რომლებიც მკვლევარების კონკრეტული პროექტების განხორციელებას აფინანსებენ, რბილად რომ ვთქვათ, აღტაცებულები არ რჩებიან, როცა ლაბორატორიის ხელმძღვანელი უეცრად წყვეტს კვლევის დამტკიცებულ პროგრამას და სრულიად სხვა საქმის კეთებას იწყებს. ამ სიტუაციაში განსაკუთრებით უსიამოვნო კი ის არის, რომ საბოლოო შედეგები შეიძლება უარყოფითი აღმოჩნდეს. პრაქტიკულად ეს იმას ნიშნავდა, რომ მხოლოდ ძალზე კარგად დაფინანსებულ და საუკეთესოდ აღჭურვილ ლაბორატორიას, რომელსაც თავდაჯერებული ხელმძღვანელი ჰყავს, შეეძლო იმაზე ეფიქრა, რომ ვიღაცის ექსპერიმენტების გამეორებაზე „დრო დაეკარგა“.

რუდოლფ ჯენიში ბოსტონის უაითჰედის ინსტიტუტიდან სამართლიანად ითვლება კორიფედ გენეტიკურად მოდიფიცირებული ცხოველების შექმნის სფეროში. ჯენიში გერმანიაში დაიბადა, თუმცა აგერ უკვე ოცდაათი წელია აშშ-ში მუშაობს. ჭაღარა, ხვეული თმით და შთამბეჭდავი ულვაშებით ყველა კონფერენციაზე ადვილად შენიშნავთ. ალბათ, გასაკვირიც არ იყო, რომ სწორედ ის გახდა მეცნიერი, რომელმაც საკუთარი კვლევების ნაწილობრივ გადადება გარისკა და გადაწყვიტა, თავად დარწმუნებულიყო იმაში, რომ შინია იამანაკამ მართლაც შეუძლებელი შეძლო. თანაც რუდოლფ ჯენიში ხომ საყოველთაოდ ცნობილი გამონათქვამის ავტორია: „მრავალი წლის მანძილზე ბევრი სარისკო პროექტი გამიკეთებია, რადგან ვთვლი, რომ თუ თავში საინტერესო იდეა მოგივიდათ, ვალდებული ხართ, მარცხის ალბათობა გაითვალისწინოთ და ექსპერიმენტები გააგრძელოთ.“

2007 წლის აპრილში, კოლორადოს კონფერენციაზე პროფესორმა ჯენიშმა სიტყვა ითხოვა და განაცხადა, რომ მან იამანაკას ექსპერიმენტები გაიმეორა. შედეგები ერთმანეთს დაემთხვა. იამანაკა მართალი აღმოჩნდა, iPS უჯრედების შექმნა მართლაც შესაძლებელია დიფერენცირებულ უჯრედში მხოლოდ ოთხი გენის შეყვანით. აუდიტორიაზე ამ განცხადებამ გამაოგნებელი ეფექტი მოახდინა. დარბაზში ისეთი ატმოსფერო გამეფდა, რომელიც შეიძლება ძველი ფილმების იმ დიდებულ ეპიზოდებს შევადაროთ, როცა ნაფიცი მსაჯულები ვერდიქტს აცხადებენ და რეპორტიორები კისრისტეხით გარბიან ტელეფონებისკენ, რათა ეს ამბავი რედაქტორებს ამცნონ.

რუდოლფ ჯენიშმა გულახდილად აღიარა, ამ ექსპერიმენტების გამეორებას იმიტომ მოვკიდე ხელი, რომ დავრწმუნებულიყავი, იამანაკა ცდებოდაო. იმას, რაც ამის შემდეგ ამ სფეროში მოხდა, შეიძლება ნამდვილი გადატრიალება ვუწოდოთ. ჯერ ერთი, მართლაც დიდმა ლაბორატორიებმა, რომლებიც ღეროვან უჯრედებს იკვლევდნენ, იამანაკას მეთოდიკის შესწავლას, მის დახვეწას და სრულყოფას მიჰყვეს ხელი, რათა მეტი ეფექტურობისთვის მიეღწიათ. ორიოდე წლის შემდეგ ის ლაბორატორიებიც კი, რომელთაც ადრე ერთი ემბრიონული ღეროვანი უჯრედიც არ გამოუზრდიათ, მათთვის საინტერესო ქსოვილებიდან და დონორებიდან iPS უჯრედების მიღებაზე გადავიდნენ. iPS უჯრედების თემაზე კვლევების მასალები ახლა ყოველკვირეულად ქვეყნდება. მეთოდიკა ადაპტირებულია iPS უჯრედების წინასწარ შექმნის გარეშე ადამიანების ფიბრობლასტების ნერვულ უჯრედებად პირდაპირი გარდაქმნისათვის.[3] ეს იმას შეიძლება შევადაროთ, რომ ბურთულას უოდინგტონის ეპიგენეტიკური ლანდშაფტის ფერდობის შუაგულამდე, ზევით ვუბიძგებთ, მერე კი სხვა ღარით ჩამოვაგორებთ ქვემოთ.

აქ არ შეიძლება არ დავინტერესდეთ, გააღიზიანა თუ არა შინია იამანაკა იმ ფაქტმა, რომ მისი კვლევის შედეგების გამოყენება მხოლოდ მას შემდეგ დაიწყეს, რაც ამერიკულმა ლაბორატორიამ დაამტკიცა, რომ იგი მართალი იყო. 2009 წელს იამანაკა ჯონ გარდონთან ერთად ლასკერის პრემიის ლაურეატი გახდა, ასე, რომ ალბათ, ეს ამბავი არცთუ ისე აღელვებს. ამჟამად მისი რეპუტაცია ეჭვგარეშეა.

ფინანსური საკითხი

ყველაფერი, რასაც ვკითხულობთ, სამეცნიერო ლიტერატურა რომ იყოს, ამბის ჩვენეული თხრობა შთამაგონებელი და მარტივი იქნებოდა, თუმცა ინფორმაციის სხვა წყაროებიც არსებობს, კერძოდ კი, საპატენტო მოწმობები, რომელთაც, როგორც წესი, რეცენზირებულ ჟურნალებში სტატიების

გამოჩენიდან გარკვეული დროის გასვლის შემდეგ აქცევენ ყურადღებას. როგორც კი საპატენტო განაცხადები გამოჩნდება, ამბის სიუჟეტი ჩახლართული ხდება. ამას ყოველთვის გარკვეული დრო სჭირდება, რადგან პატენტები საპატენტო ბიუროში მათი წარდგენის შემდეგ ერთი წლიდან წლინახევრამდე კონფიდენციალური რჩება. ეს გამომგონებელთა ინტერესების დასაცავად კეთდება, ვინაიდან ამგვარი საშეღავათო პერიოდი მათ თავიანთი კველევების ზოგიერთ საიდუმლო ასპექტზე მუშაობის დამთავრების საშუალებას აძლევს ისე, რომ მთელ მსოფლიოს არ აცნობონ გამოგონების შესახებ. აქ მნიშვნელოვანია იმის გააზრება, რომ იამანაკამაც და ჯენიშმაც საპატენტო განაცხადები გააკეთეს კვლევაზე, რომელიც თითოეულმა მათგანმა უჯრედების ბედის მართვაზე ჩაატარა. ორივე საპატენტო განაცხადი მიიღეს, პატენტები გასცეს და ახლა, ალბათ, მხოლოდ სასამართლო თუ გადაწყვეტს, რომელ მათგანს აქვს პატენტის ფლობის იურიდიული უფლება. უცნაური ის არის, რომ იამანაკამ პირველმა გამოაქვეყნა კვლევის შედეგები, საპატენტო განაცხადის შეტანა კი ჯენიშმა დაასწრო.

როგორ შეიძლებოდა ეს მომხდარიყო? ნაწილობრივ ეს ფაქტი იმით აიხსნება, რომ საპატენტო განაცხადის ჩაბარების პროცედურა საკმაოდ ჩახლართულია. განმცხადებელი ვალდებული არ არის, განაცხადში ასახული ყველა თეზისი დაასაბუთოს. მათ შეუძლიათ საშეღავათო პერიოდ იმისთვის გამოიყენონ, რომ შეეცადონ საწყის განაცხადში მოყვანილი მტკიცებების დადასტურებას. იურიდიული თვალსაზრისით შინია იამანაკას პატენტი დათარიღებულია 2005 წლის 13 დეკემბრით და მისი თემაა ზემოთ აღწერილი ნაშრომი: როგორ ავიღოთ სომატური უჯრედი და ოთხი ფაქტორის – *Oct14, Sox2, Klf4* და *c-Mys* – დახმარებით პლურიპოტენტურ უჯრედად გადააქციოს. რუდოლფ ჯენიშის პატენტის გაცემის ოფიციალურ თარიღად 2003 წლის 26 ნოემბერია მიჩნეული. მასში აღწერილია ზოგიერთი ტექნიკური ასპექტი და ლაპარაკია სომატურ უჯრედში პლურიპოტენტობის გენის ექსპრესიის შესახებ. პატენტში ნახსენები ერთ-ერთი გენია *Oct14*. თუმცა ადრეც ცნობილი იყო, რომ *Oct14* გენი აუცილებელია პლურიპოტენტური მდგომარეობისთვის, თანაც სწორედ ეს იყო იმის ერთ-ერთი მიზეზი, რის გამოც იამანაკამ ეს გენი გადაპროგრამების ექსპერიმენტებში ჩართო. სამართლებრივი კამათი პატენტების გარშემო, სავარაუდოდ, კიდევ დიდხანს გაგრძელდება.

საინტერესოა, რა იყო იმის მიზეზი, რომ ეს ორი ლაბორატორია, რომელთაც გამოჩენილი და ძალზე შემოქმედებითი მეცნიერები ედგნენ სათავეში, პატენტებს ესოდენ დიდ მნიშვნელობას ანიჭებდა. თეორიულად, პატენტი მის მფლობელს მთელ რიგ ექსკლუზიურ უფლებებს და შესაძლებლობებს აძლევდა, თუმცა აკადემიურ წრეებში არავინ არასოდეს შეეცდება სხვა

ლაბორატორიაში მომუშავე მეცნიერს ექსპერიმენტის ჩატარებაში ხელი შეუშალოს. პატენტის ერთადერთი პრაქტიკული დანიშნულება ის არის, რომ ნამდვილმა გამომგონებელმა კარგი იდეიდან ფინანსური მოგება მიიღოს და მისი გამოგონებით სხვებმა არ გაისქელონ ჯიბე.

ბიოლოგიაში განსაკუთრებით შემოსავლიან პატენტებად ისინი ითვლება, რომლებიც დაავადებების სამკურნალოდ გამოიყენება ან მკვლევრებს ახალი სამკურნალო საშუალებების სწრაფად შემუშავებაში დაეხმარება. სწორედ ამიტომ გაჩაღდა ასეთი ბრძოლა ჯენიშისა და იამანაკას პატენტებისათვის. სასამართლომ შესაძლოა გადაწყვიტოს, რომ ყოველთვის, როცა ვინმე iPS უჯრედებს მიიღებს, მან ფული უნდა გადაუხადოს თავდაპირველი იდეის მფლობელ მკვლევრებს და ლაბორატორიებს. თუ კომპანიები მათ მიერ მიღებულ iPS უჯრედებს გაყიდიან და შემოსავლის გარკვეულ პროცენტს პატენტის მფლობელებს გადაურიცხავენ, მათ შეიძლება მნიშვნელოვანი ფინანსური მოგება ნახონ. მართლაც ღირს იმაზე საუბარი, რატომ არის ეს უჯრედები ასეთი ფასეული ფინანსური თვალსაზრისით.

მოდი, ავიღოთ რომელიმე დაავადება, მაგალითად, I ტიპის დიაბეტი. ის, ჩვეულებრივ, ბავშვობის ასაკში იჩენს თავს, როდესაც კუჭქვეშა ჯირკვლის განსაზღვრული უჯრედები (მომაჯადოებელი სახელწოდებით – ლანგერჰანსის კუნძულების ბეტა-უჯრედები) დღემდე ბუნდოვანი პროცესების გამო იშლება. დაღუპვის შემდეგ ეს უჯრედები აღარასოდეს აღდგება და ახალი უჯრედებით არ ჩანაცვლდება, ამის შედეგად კი ავადმყოფს ჰორმონ ინსულინის გამომუშავების უნარი აღარა აქვს. ინსულინის გარეშე შეუძლებელია სისხლში შაქრის დონის გაკონტროლება, რასაც შეიძლება კატასტროფული შედეგი მოჰყვეს. ღორის ორგანიზმიდან ინსულინის გამოყოფისა და მისი ავადმყოფების ორგანიზმში შეყვანის მეთოდების აღმოჩენამდე ბავშვები და მოზარდები რეგულარულად იღუპებოდნენ დიაბეტით. დღესაც კი, როცა ინსულინის მიღება (რომელიც ამჟამად, როგორც წესი, ადამიანის ხელოვნურად სინთეზირებული ჰორმონია) შედარებით იოლი გახდა, მთელ რიგ პრობლემებს მაინც ვერ ავუვლით გვერდს. ავადმყოფები იძულებულნი არიან სისხლში შაქრის დონე დღეში რამდენჯერმე შეამოწმონ და შესაბამისად ცვალონ წამლის დოზები და რაციონი ისე, რომ მკაცრად დადგენილ საზღვრებს არ გასცდნენ. ამის კეთება მრავალი წლის განმავლობაში ძალიან რთულია, განსაკუთრებით, მოზარდებისთვის. რამდენ ბავშვს იცნობთ, ვისაც ის ამბავი აშფოთებს, რომ 40 წლის ასაკში შეიძლება რამე შეემთხვეს? I ტიპის ქრონიკულ დიაბეტს კი შეუძლია გართულებათა მთელი სპექტრის პროვოცირება მოახდინოს, რომელთა შორისაა მხედველობის დაკარგვა, სისხლის

მიმოქცევის დარღვევა, რომელმაც შესაძლოა ამპუტაციამდე მიგვიყვანოს, და თირკმლების დაავადებები.

რა კარგი იქნებოდა, ინსულინის ყოველდღიური ინექციების ნაცვლად დიაბეტით დაავადებულები ახალ ბეტა-უჯრედებს რომ იღებდნენ! მაშინ ხომ ისინი ისევ თავად გამოიმუშავებდნენ ინსულინს. ორგანიზმის შინაგანი მექანიზმები ჩვეულებრივ ძალზე ეფექტურია სისხლში შაქრის შემცველობის გაკონტროლების საქმეში, ასე, რომ სიძნელეთა დიდი წილი შეგვეძლო უბრალოდ, დავიწყებისთვის მიგვეცა. პრობლემა ის არის, რომ ორგანიზმში არ არსებობს უჯრედები, რომელთაც ბეტა-უჯრედებად გარდაქმნის უნარი აქვთ (მათი ადგილი უოდინგტონის ერთ-ერთი ღარის ფსკერზეა), ამიტომაც კუჭქვეშა ჯირკვლის ტრანსპლანტატი უნდა გამოვიყენოთ ან ადამიანის ზოგიერთი ემბრიონული ღეროვანი უჯრედი ბეტა-უჯრედებად გადავაქციოთ და პაციენტს შევუყვანოთ.

ამ ამოცანის გადაჭრას ორი დიდი პრობლემა უშლის ხელს. პირველი ის არის, რომ დონორის მასალა (როგორც ემბრიონული ღეროვანი უჯრედები, ასევე ჯანმრთელი კუჭქვეშა ჯირკვალი) დიდი დეფიციტია და დიაბეტით დაავადებულ ყველა პაციენტს ვერ გასწვდება. მაშინაც კი, თუ მათი საკმარისი რაოდენობა გვაქვს, პაციენტის ქსოვილებთან შეუთავსებლობის სერიოზული რისკი ყოველთვის არსებობს. ავადმყოფის იმუნური სისტემა მათ ისე აღიქვამს, როგორც უცხო სხეულებს და ცდილობს, უკუაგდოს. ამ შემთხვევაში პაციენტი, შესაძლოა, ინსულინის ინექციების კეთებისგან გათავისუფლდეს, მაგრამ იძულებული იქნება, მთელი ცხოვრების მანძილზე იმუნოსუპრესორული პრეპარატები მიიღოს. პრობლემის ამგვარ გადაწყვეტას მისაღებს ვერაფრით ვუწოდებთ, ვინაიდან ამ პრეპარატებს მთელი რიგი ძალიან მძიმე გვერდითი ეფექტები აქვს.

iPS უჯრედები ამ ჩახლართული სიტუაციიდან თავის დაღწევის ახალ გზას გვთავაზობს. ავიღოთ ჩვენი პაციენტის კანის უჯრედების პატარა ანაფხეკი, რომელსაც პირობითად ფრედის დავარქმევთ. გამოვზარდოთ ეს უჯრედები კულტურაში, ვიდრე საკმარის რაოდენობას არ მივიღებთ, რომელთანაც მუშაობა შეგვიძლია (ეს ძალზე იოლია). გამოვიყენოთ იამანაკას ოთხი ფაქტორი iPS უჯრედების დიდი რაოდენობით შესაქმნელად, ლაბორატორიაში დამუშავების გზით ისინი ბეტა-უჯრედებად გარდავქმნათ, ამის შემდეგ კი პაციენტს დავუბრუნოთ. იმუნური უკუგდება არ მოხდება, რადგანაც ფრედი ისევ თავის უჯრედებს მიიღებს. სულ ცოტა ხნის წინ მკვლევრებმა გვაჩვენეს, რომ პრაქტიკულად ეს სავსებით დასაშვებია, როდესაც პროცედურა დიაბეტით დაავადებულ თაგვებს ჩაუტარეს.[4]

ეს ყველაფერი, რაღა თქმა უნდა, არც ისე ადვილია. ჯერ კიდევ მთელი რიგი ტექნოლოგიური ბარიერების გადალახვაა საჭირო, იმაზე რომ არაფერი ვთქვათ, რომ იამანაკას ოთხი ფაქტორიდან ერთ-ერთი, *c-Myc,* კიბოს განვითარებას უწყობს ხელს. თუმცა ჟურნალ „Cell"-ში სახელგანთქმული სტატიის გამოქვეყნებიდან რამდენიმე წლის შემდეგ მეცნიერებმა შესამჩნევი პროგრესი განიცადეს ტექნოლოგიის გაუმჯობესების საქმეში, რისი წყალობითაც ამჟამად თითქმის კლინიკური ექსპერიმენტების ზღურბლზე ვდგავართ. ჩვენ ადამიანის iPS უჯრედებს ისევე იოლად ვქმნით, როგორც თაგვისას და ამისათვის დღეს *c-Myc*-ის გამოყენებაც ყოველთვის არ გვჭირდება.[5] შემუშავებულია უჯრედების შექმნის ახალი მეთოდები, რომლებიც თავიდან აგვაცილებს უსაფრთხოების სხვა პრობლემებსაც. მაგალითად, უჯრედული კულტურის სტადიაზე iPS უჯრედების შექმნის პირვანდელ მეთოდიკაში ცხოველური პროდუქტები გამოიყენებოდა. ეს არც თუ ისე უსაფრთხო იყო, რადგან ყოველთვის არსებობდა ცხოველების სპეციფიკური დაავადებებით ადამიანის დასნებოვნების რისკი. ახლა კი მკვლევრებმა ამ ცხოველური პროდუქტების სინთეზური შემცვლელები აღმოაჩინეს.[6] iPS უჯრედების წარმოქმნის მთელი პროცესი მუდმივად უმჯობესდება, თუმცა ფინიშის ხაზის გადაკვეთა ჯერაც ვერ შევძელით.

ერთ-ერთი საწარმოო პრობლემა ის არის, რომ ჯერ არ ვიცით, როგორი იქნება მარეგულირებელი ორგანოების მოთხოვნები უსაფრთხოების საკითხებთან დაკავშირებით, ვიდრე ისინი ადამიანების სამკურნალოდ iPS უჯრედების გამოყენებას დაუშვებენ. ამჟამად iPS უჯრედების თერაპიული გამოყენების უფლების მიღება ორი სხვადასხვა სამედიცინო ინსტრუქციით რეგულირდება. ეს იმიტომ ხდება, რომ პაციენტს უნდა შევუყვანოთ უჯრედები (უჯრედული თერაპია), რომლებიც გენეტიკურად არის მოდიფიცირებული (გენური თერაპია). მარეგულირებელი ორგანოები ძალზე ფრთხილობენ იმ მიზეზით, რომ გენური თერაპიის სფეროში ჩატარებულ უამრავ ცდას, რომლებიც ასეთი ენთუზიაზმით ტარდებოდა 1980-90-იან წლებში, ავადმყოფებისთვის არანაირი სარგებლობა არ მოუტანია, ზოგ შემთხვევაში კი მათ გაუთვალისწინებელი და საშინელი შედეგებიც მოჰყვა, მათ შორის კიბოს მომაკვდინებელი ფორმების განვითარებაც.[7] პოტენციური სარეგულაციო ბარიერების რაოდენობა, რომელთა გადალახვაც iPS უჯრედებს მოუწევთ, ვიდრე ისინი თერაპიული მიზნებით გამოყენების უფლებას მიიღებენ, მართლაც აურაცხელია. შეიძლება ვიფიქროთ, რომ ასეთ სარისკო პროექტებში არც ერთი ინვესტორი არ ჩადებს საკუთარ ფულს, თუმცა ისინი მაინც დებენ და ამას იმიტომ აკეთებენ, რომ თუ მკვლევრები უნაკლო ტექნოლოგიის შემუშავებას შეძლებენ, ინვესტიციებიდან მიღებული შემოსავალი კოლოსალური იქნება.

აქ მხოლოდ ერთადერთ გამოთვლას შემოგთავაზებთ. ყველაზე მოკრძალებული შეფასებით, დიაბეტით დაავადებული ყოველი პაციენტის ინსულინით და სისხლში შაქრის დონის გასაზომი ხელსაწყოებით უზრუნველყოფაზე აშშ-ში ყოველთვიურად 500 დოლარამდე იხარჯება. წელიწადში ეს ციფრი 6000 დოლარამდე ადის, აქედან გამომდინარე, თუ პაციენტი 40 წლის განმავლობაში დიაბეტით არის დაავადებული, მასზე 240 000 დოლარი დაიხარჯება. ამას მივუმატოთ ყველა ტიპის მკურნალობის დანახარჯები, რომლის ჩატარება იმ პაციენტებსაც კი უწევთ, რომლებიც ჯანმრთელობას უფრთხილდებიან, რადგან დაავადებით გამოწვეული გართულებებისგან არც ერთი მათგანი არ არის დაზღვეული. არც ისე რთული გამოსათვლელია, რომ დიაბეტით დაავადებული თითოეული პაციენტის ჯანმრთელობის დასაცავად მთელი მისი სიცოცხლის მანძილზე გაღებული ხარჯები არანაკლებ მილიონ დოლარს შეადგენს. მხოლოდ აშშ-ში I ტიპის დიაბეტით სულ ცოტა მილიონი ადამიანია დაავადებული, რაც იმას ნიშნავს, რომ აშშ-ს ეკონომიკა ყოველ ოთხ წელიწადში მხოლოდ I ტიპის დიაბეტთან საბრძოლველად საუკეთესო შემთხვევაში მილიარდ დოლარზე მეტს ხარჯავს. ამრიგად, რა ძვირიც არ უნდა დაჯდეს iPS უჯრედების კლინიკისაკენ მიმავალი გზა, მათ პოტენციურად შეუძლიათ ინვესტორებს უზარმაზარი შემოსავალი მოუტანონ, თუკი მათი გამოყენება უფრო იაფი იქნება, ვიდრე დიაბეტით დაავადებულების მკურნალობაზე მთელი ცხოვრების მანძილზე გაწეული ხარჯი.

ეს მხოლოდ დიაბეტს ეხება. მის გარდა კი უამრავი დაავადებაა, რომლებისთვისაც iPS უჯრედები შესაძლოა პანაცეა აღმოჩნდეს! მათ შორის არის სისხლის შედედების დარღვევები, როგორიცაა ჰემოფილია; პარკინსონის დაავადება; ოსტეოართრიტი და ყვითელი ხალის დეგენერაციით გამოწვეული სიბრმავე. ვიდრე მეცნიერები ხელოვნური სტრუქტურების წარმოების ახალ ტექნოლოგიებს შეიმუშავებენ, რომელთა იმპლანტაცია ჩვენს ორგანიზმში შესაძლებელი გახდება, iPS უჯრედების გამოყენებასაც ვისწავლით გულის დაავადებების დროს დაზიანებული სისხლძარღვების შესაცვლელად, კიბოთი დაშლილი ქსოვილების რეგენერაციისთვის ან კიბოს სამკურნალოდ.

iPS უჯრედების სფეროში კვლევებს აშშ-ს თავდაცვის დეპარტამენტიც აფინანსებს. სამხედრო პირებს ყოველთვის ესაჭიროებათ სისხლის დიდი მარაგი, რათა ნებისმიერ საომარ სიტუაციაში დაჭრილი პირადი შემადგენლობის მკურნალობის საშუალება ჰქონდეთ. სისხლის წითელი უჯრედები ჩვენი სხეულის უჯრედების უმრავლესობისგან განსხვავდება. მათ ბირთვები არ აქვთ, ეს კი იმას ნიშნავს, რომ გაყოფა და, შესაბამისად, ახალი უჯრედების წარმოქმნა არ შეუძლიათ. ამ თავისებურების წყალობით სისხლის წითელი

უჯრედები უსაფრთხოების თვალსაზრისით ყველაზე შესაფერისი მასალაა, რომლისგანაც iPS უჯრედების კლინიკური გამოცდები შეიძლება დაიწყოს, ვინაიდან ისინი სხეულში მხოლოდ რამდენიმე კვირა რჩება. ამასთან, ჩვენ ამ უჯრედებს არ უკუვაგდებთ, როგორც მაგალითად, დონორის თირკმლის შემთხვევაში ხდება, იმიტომ, რომ ჩვენი იმუნური სისტემა ამ უჯრედებს სხვა გზით ამოიცნობს. სხვადასხვა ადამიანებს შესაძლოა თავსებადი სისხლის წითელი უჯრედები ჰქონდეთ – ეს სწორედ ის სისხლის ჯგუფების ცნობილი ABO სისტემაა, პლუს ზოგი დამატებითი ფაქტორი. გამოთვლილია, რომ კონკრეტული სისხლის ჯგუფის მქონე სულ რაღაც ორმოცი დონორის დახმარებით შესაძლებელია iPS უჯრედების ბანკის შექმნა, რომელიც სრულიად დააკმაყოფილებდა ყველა ჩვენს მოთხოვნილებას.[8] ვინაიდან iPS უჯრედებს უნარი აქვთ, გაყოფა გააგრძელონ და სულ უფრო და უფრო მეტი iPS უჯრედი შექმნან, თუ მათ სწორ პირობებში გამოვზრდით, შეგვიძლია უსასრულო რაოდენობის უჯრედების ბანკის მფლობელები გავხდეთ. არსებობს სისხლის მოუმწიფებელი ღეროვანი უჯრედების აღების და მათზე სპეციფიკური სტიმულატორების ზემოქმედებით უჯრედების გამოზრდის კარგად დამკვიდრებული მეთოდები, ისე, რომ საბოლოო ჯამში მათი სისხლის წითელ უჯრედებად დიფერენცირება და გარდაქმნა მოხდეს. არსებითად, შესაძლებელი ხდება სხვადასხვა ჯგუფის სისხლის წითელი უჯრედების უზარმაზარი ბანკის შექმნა, რათა მუდმივად გვქონდეს სათანადო ჯგუფის სისხლის საკმარისი მარაგი ბრძოლის ველზე დაჭრილი თუ ავტოკატასტროფაში მოყოლილი პაციენტებისთვის.

iPS უჯრედების მიღება ერთ-ერთი ის იშვიათი მოვლენა გახდა ბიოლოგიაში, რომელმაც არა მარტო შეცვალა ეს სფერო, არამედ იგი ახალი შესაძლებლობებითაც გაამდიდრა. ბევრის აზრით, შინია იანამაკა ჯონ გარდონთან ერთად უახლოეს მომავალში ნობელის პრემიის მთავარი პრეტენდენტია და, ალბათ, მათ მიერ შესრულებული სამუშაოს ტექნოლოგიური ზემოქმედების ამაზე უკეთ შეფასება გაგვიჭირდება. მათი ღვაწლი მართლაც განსაკუთრებულია, თუმცა ბუნება იგივე საქმეს უფრო ეფექტურად და უფრო სწრაფად აკეთებს.

სპერმატოზოიდის და კვერცხუჯრედის შერწყმის შემდეგ კვერცხ-უჯრედის ციტოპლაზმის მიერ ორი ბირთვის გადაპროგრამება ხდება. კერძოდ, სპერმატოზოიდის ბირთვი ძალზე სწრაფად კარგავს თავისი უწინდელი მოლეკულური მეხსიერების უდიდეს ნაწილს და თითქმის „სუფთა დაფა“ ხდება. გადაპროგრამების სწორედ ეს ფენომენი გამოიყენეს როგორც ჯონ გარდონმა, ასევე იენ ვილმუტმა და ქით ქემფბელმა, როდესაც კვერცხუჯრედის ციტოპლაზმაში ზრდასრულ ბირთვებს ათავსებდნენ და ახალ კლონებს ქმნიდნენ.

კვერცხუჯრედის და სპერმატოზოიდის შერწყმისას გადაპროგრამების პროცესი ძალზე სწრაფად მიმდინარეობს და მხოლოდ 36 საათს გრძელდება. როდესაც შინია იამანაკამ პირველად მიიღო iPS უჯრედების ძალიან მცირე რაოდენობა, მის საუკეთესო ექსპერიმენტშიც კი შექმნილი უჯრედების უმცირესი წილი – ერთ პროცენტზე ნაკლები – აღმოჩნდა გადაპროგრამებული. პირველი გადაპროგრამებული iPS უჯრედების გამოსაზრდელად რამდენიმე კვირა გახდა საჭირო. მას შემდეგ შექმნილი უჯრედების რაოდენობის გაზრდასა და ზრდასრული უჯრედების iPS უჯრედებად გადაპროგრამების სისწრაფეში მნიშვნელოვანი პროგრესი შეინიშნება, თუმცა ბუნებრივი განაყოფიერების მაჩვენებლებს ერთი ნაბიჯითაც ვერ მივუახლოვდით. რატომ?

ამ კითხვის პასუხი ეპიგენეტიკაა. დიფერენცირებული უჯრედები მოლეკულურ დონეზე განსაკუთრებული გზებით ეპიგენეტიკურად არის მოდიფიცირებული. აი, ამიტომაც რჩება კანის ფიბრობლასტები ყოველთვის კანის ფიბრობლასტებად და არ გარდაიქმნება, მაგალითად, კარდიომიოციტებად. როდესაც დიფერენცირებული უჯრედები გადა-პროგრამდება იმისათვის, რომ პლურიპოტენტურ უჯრედებად გადაიქცეს – სომატური უჯრედების ბირთვების გადატანის გზით ან იამანაკას ოთხი ფაქტორის გამოყენებით, – ამგვარი დიფერენციაციისთვის სპეციფიკური ეპიგენეტიკური მახასიათებელი უნდა მოვაშოროთ, რათა ბირთვი უფრო დაემსგავსოს ახლახან განაყოფიერებული ზიგოტის ბირთვს.

კვერცხუჯრედის ციტოპლაზმა ძალზე ეფექტურად მონაწილეობს ჩვენი გენების ეპიგენეტიკური მეხსიერების უკუქცევაში და გიგანტური მოლეკულური საშლელის როლს ასრულებს. ციტოპლაზმა ამას ძალზე სწრაფად აკეთებს იმ დროს, როდესაც კვერცხუჯრედის და სპერმატოზოიდის ბირთვები შერწყმისას ზიგოტას წარმოქმნიან. ხელოვნური გადაპროგრამება iPS უჯრედების შესაქმნელად უფრო პირველკლასელის მოქმედებას გვაგონებს, რომელიც საშინაო დავალებას ასრულებს – როცა ის დროდადრო შლის ერთსა და იმავე სიტყვაში უშნოდ დაწერილ ასოს და ბოლოს და ბოლოს, საშლელის ენერგიულად გამოყენების გამო, რვეულის ფურცელს ხვრეტს. მიუხედავად იმისა, რომ თანდათან ვიწყებთ ამ დროს მიმდინარე პროცესებში გარკვევას, ჯერ კიდევ ძალიან შორსა ვართ ლაბორატორიულ პირობებში იმის განხორციელებამდე, რაც ბუნებრივი გზით ხდება.

აქამდე ჩვენ მხოლოდ ეპიგენეტიკის ფენომენზე ვსაუბრობდით. ახლა კი დადგა დრო, იმ მოლეკულებზე გადავიდეთ, რომლებიც ყველა იმ გასაოცარი მოვლენის საფუძველია, რომლის შესახებაც უკვე ვილაპარაკეთ და კიდევ ბევრი სხვა მოვლენისა, რომელთაც მომავალში განვიხილავთ.

მესამე თავი

სიცოცხლე, როგორსაც ადრე ვიცნობდით

პოეტი ყველაფერს გადაიტანს, გარდა ბეჭდვისას დაშვებული შეცდომისა.
ოსკარ უაილდი

თუ იმის გაგება გვინდა, რა არის ეპიგენეტიკა, ჯერ ცოტა რამ უნდა შევიტყოთ გენეტიკის და გენების შესახებ. დედამიწაზე არსებული სასიცოცხლო ფორმების უმრავლესობისთვის, ბაქტერიებიდან სპილოებამდე თუ იაპონური მატიტელადან ადამიანამდე, ძირითად კოდს ДნმᲓ (დეზოქსირიბონუკლეინის მჟავა) წარმოადგენს. აბრევიატურა „ДნმᲓ“ დიდი ხანია, ბიოლოგიის ფარგლებს გასცდა და თანდათან სულ უფრო ფართო მნიშვნელობას იძენს. სოციოლოგები ტერმინს ДნმᲓ საზოგადოებრივ ჯგუფებთან ან კორპორაციებთან მიმართებაში იყენებენ და მასში ორგანიზაციის ფასეულობების ძირითად საფუძველს გულისხმობენ. სუნამოც კი გამოუშვეს, რომელიც ამ სახელს ატარებს. XX საუკუნის შუა ხანების საკულტო მეცნიერული სიმბოლო ატომური სოკოს ღრუბელი იყო, იმავე საუკუნის მეორე ნახევრის შემდეგ კი ეს სიმბოლო ДნმᲓ-ის ორმაგმა სპირალმა ჩაანაცვლა.

მეცნიერებს ისეთივე მიდრეკილება აქვთ განწყობისა და სტილის უეცარი ცვალებადობისკენ, როგორც ნებისმიერი სხვა სფეროს წარმომადგენლებს. იყო პერიოდი, როდესაც მეცნიერებაში განუხრელად ბატონობდა ორთოდოქსული აზრი, რომ ერთადერთი, რაც ყურადღების ღირსია და რასაც მნიშვნელობა აქვს, ДნმᲓ-ის სცენარი, ჩვენი გენეტიკური მემკვიდრეობითობაა. პირველი და მეორე თავის მასალებმა გვაჩვენეს, რომ ეს მცდარი მოსაზრებაა, ვინაიდან უჯრედული კონტექსტიდან გამომდინარე, ერთი და იგივე სცენარი სხვადასხვაგვარად შეიძლება წავიკითხოთ. თუმცა ახლა უკვე არსებობს მეორე უკიდურესობაში გადავარდნის საფრთხე, რომ ეპიგენეტიკის უკომპრომისობამ ДნმᲓ-ის კოდის მნიშვნელობა საერთოდ არ დააკნინოს. რა თქმა უნდა, ჭეშმარიტება სადღაც შუაშია.

შესავალში ДნმᲓ აღვწერეთ, როგორც სცენარი. თეატრში, თუ პიესა უვარგისია, ვერც შესანიშნავი რეჟისორი და ვერც ბრწყინვალე დასი მისგან შედევრს ვერ შექმნის. მეორე მხრივ, ყოველ ჩვენგანს არაერთხელ უნახავს საყვარელი პიესების საშინელი დადგმები. იმ შემთხვევაშიც კი, თუ სცენარი

იდეალურია, საბოლოო შედეგი შესაძლოა კატასტროფული აღმოჩნდეს, თუ ინტერპრეტაცია სუსტია. ზუსტად ასევე, გენეტიკა და ეპიგენეტიკა მჭიდროდ არის ერთმანეთზე გადაჯაჭვული და ერთობლივად ქმნიან სასწაულებს, რომელთაც ჩვენც და ჩვენი გარემომცველი სამყაროც მივეკუთვნებით.

ДНМ ჩვენს უჯრედებში ინფორმაციის ფუნდამენტურ წყაროს, მათ ძირითად სქემას წარმოადგენს. თავად ДНМ პასიურია იმ თვალსაზრისით, რომ იმ უამრავ სამუშაოს არ ასრულებს, რომელთა წყალობითაც სიცოცხლეს ვინარჩუნებთ. ეს ფუნქციები ძირითადად ცილებს ეკისრებათ. სწორედ ცილებს გადააქვთ ჩვენს სისხლის მიმოქცევის სისტემაში ჟანგბადი, ცილები გარდაქმნიან ჩიფსებს და ჰამბურგერებს შაქრად და სხვა საკვებ ნივთიერებებად, რომლებიც საჭმლის მომნელებელი სისტემის მიერ შეიწოვება და ჩვენი ტვინის კვებისთვის გამოიყენება, ცილები კუმშავს ჩვენს კუნთებს, რათა ამ წიგნის ფურცლების გადაფურცვლა შევძლოთ, თუმცა ყველა ამ ცილის კოდი სწორედ ДНМ-შია მოთავსებული.

თუ ДНМ კოდია, ესე იგი ის სიმბოლოებისგან უნდა შედგებოდეს, რომელთა წაკითხვაც შესაძლებელია. ის ენის როლს უნდა ასრულებდეს. ДНМ-ის კოდიც სწორედ ასე მოქმედებს. თუ გავითვალისწინებთ, რა რთული ქმნილებაა ადამიანი, ძალზე უცნაურად მოგვეჩვენება ის, რომ ჩვენი ДНМ განსაკუთრებული „ენაა“, რომელიც მხოლოდ ოთხი ასოსგან შედგება. ამ ასოებს ფუძეები ეწოდება, მათი სრული სახელები კი ასე ჟღერს: ადენინი, ციტოზინი, გუანინი და თიმინი. ჩვეულებრივ, მათ შემოკლებით ასე აღნიშნავენ: А, Ц, Г და Т. პირველ ყოვლისა, ამ ოთხი ფუძიდან Ц – ციტოზინი – დავიმახსოვროთ, რადგან ეპიგენეტიკაში ის ყველა ფუძეზე მნიშვნელოვანია.

იმის წარმოსადგენად, როგორ გამოიყურება ДНМ, გავიხსენოთ ელვა-შესაკრავი. ეს სრულყოფილი ანალოგი არ არის, თუმცა დასაწყისისთვის გამოდგება. რა თქმა უნდა, პირველი, რაც ელვა-შესაკრავის შესახებ ჩვენთვის ცნობილია, ის არის, რომ იგი ორი, კბილანებით ერთმანეთისკენ მიმართული ზოლისგან შედგება. იგივე შეიძლება ითქვას ДНМ-ის შესახებაც. ДНМ-ის ოთხი ფუძე ელვა–შესაკრავის კბილანებია. ელვა-შესაკრავის თითოეულ მხარეზე ფუძეები ერთმანეთს ქიმიური ბმებით უერთდება და ორივე ზოლს აერთიანებს. ორ ერთმანეთისკენ მიმართულ ფუძეს, რომლებიც ელვა-შესაკრავის კბილანებივითაა შეერთებული, ფუძეთა წყვილი ეწოდება. ნაჭრის ზოლები, რომლებზედაც ელვა-შესაკრავზე კბილანებია მიკერებული, ДНМ-ის ძირითადი ჯაჭვებია. ДНМ-ში ყოველთვის ორი ძირითადი ჯაჭვია, რომლებიც ერთმანეთისკენ ისეა მიმართული, როგორც ელვა-შესაკრავის ორი ნაჭრის კბილანებიანი ზოლი, ამიტომაც უწოდებენ ДНМ-ს ორმაგჯაჭვიანს. ელვა-შესაკრავის ორი ზოლი თავისი

ღერძის გარშემო დახვეულია და სპირალურ ფორმას ქმნის – სახელგანთქმულ ორმაგ სპირალს. 3.1 სურათზე წარმოდგენილია Дნმ-ის ორმაგი სპირალის სტილიზებული გამოსახულება.

სურათი 3.1. Дნმ-ის სქემატური გამოსახულება. ორი, ერთმანეთზე დახვეული ჯაჭვი ორმაგ სპირალს ქმნის. სპირალის ჯაჭვები ერთმანეთს მოლეკულის ცენტრში ფუძეებს შორის ქიმიური ბმებით უკავშირდება.

ამ ანალოგიით შეგვიძლია მხოლოდ ამ მომენტამდე ვისარგებლოთ, ვინაიდან Дნმ-ის ელვა-შესაკრავის კბილანები სულაც არ არის ერთნაირი. თუ ერთ-ერთი კბილანა А ფუძეა, საწინააღმდეგო ჯაჭვზე იგი მხოლოდ Т ფუძეს შეუერთდება. ანალოგიურად, ერთი ჯაჭვის Г ფუძე შეიძლება მხოლოდ მეორე ჯაჭვის Ц ფუძეს შეუერთდეს. ამას ფუძეთა შეწყვილების პრინციპი ეწოდება. თუ ერთი ჯაჭვის А ფუძე შეეცდება საწინააღმდეგო ჯაჭვის Ц ფუძეს შეუერთდეს, ამით ის Дნმ-ის მთლიანობას დაარღვევს და ელვა-შესაკრავის გატეხილ კბილანას დაემსგავსება.

სისუფთავის შენარჩუნება

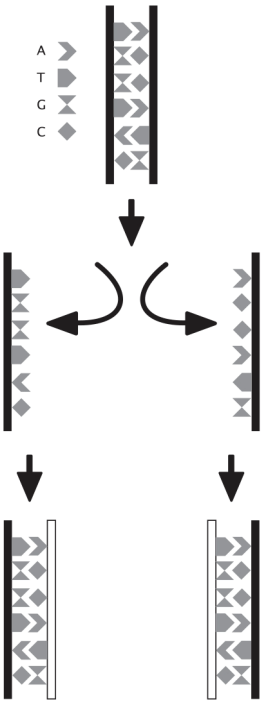
ფუძეთა შეწყვილების პრინციპი ძალიან მნიშვნელოვანია Дნმ-ის ფუნქციონირებისთვის. ჩვენი ორგანიზმის უჯრედები განვითარების დროს და ზრდასრული ცხოვრების უმეტეს პერიოდში დაყოფას აგრძელებენ. ეს იმიტომ ხდება, რომ ორგანოების ზომები ბავშვის ზრდასთან ერთად გაიზარდოს. უჯრედები იმისთვისაც იყოფა, რომ ბუნებრივი გზით დაღუპული უჯრედები ჩაანაცვლოს. ამის მაგალითია ძვლის ტვინის მიერ

სისხლის თეთრი უჯრედების წარმოქმნა, რომლებიც იმიტომ გამომუშავდება, რომ ინფექციის გამომწვევ მიკროორგანიზმებთან გამუდმებული ბრძოლის დროს დაღუპული უჯრედები ჩაანაცვლოს. უჯრედთა ტიპების უმეტესობა გამრავლებისას თავისი ДНმ-ის მთლიან ასლს აკეთებს, მერე კი მას ორ შვილეულ უჯრედს თანაბრად უნაწილებს. ДНმ-ის გაორმაგების უნარი ძალზე მნიშვნელოვანია. მის გარეშე შვილეული უჯრედები ДНმ-ის გარეშე დარჩებოდნენ, რაც უმეტეს შემთხვევაში მათ სრულიად უსარგებლოს გახდიდა; ეს უჯრედები პროგრამული უზრუნველყოფის გარეშე დარჩენილ კომპიუტერს დაემსგავსებოდნენ.

ДНმ-ის გაორმაგება უჯრედის ყოველი გაყოფის წინ ნათლად აჩვენებს, რატომ არის ფუძეთა შეწყვილების პრინციპი ასეთი მნიშვნელოვანი. ასეულობით მეცნიერმა მთელი სიცოცხლე იმის კვლევას შესწირა, როგორ ახერხებდა ДНმ ასეთი ზუსტი ასლის გაკეთებას. ამ პროცესის არსი კი შემდეგში მდგომარეობს: ДНმ-ის ორი ჯაჭვი იხსნება, რის შემდეგაც საქმეში გაორმაგებაში მონაწილე ცილების უზარმაზარი რაოდენობა (ე.წ. რეპლიკაციის კომპლექსი) ერთვება.

სურათი 3.2. გვიჩვენებს, რა ხდება ამ დროს ზოგადად. რეპლიკაციის კომპლექსი ДНმ-ის თითოეული განცალკევებული ჯაჭვის გასწვრივ მოძრაობს და მისკენ მიმართულ ახალ ჯაჭვს აწყობს. კომპლექსი განსაზღვრულ ფუძეს – ვთქვათ, Ц ფუძეს – ამოიცნობს და მას ყოველთვის Ґ ფუძესთან აწყვილებს. აი, რატომ არის ასე მნიშვნელოვანი ფუძეთა შეწყვილების პრინციპი. ვინაიდან Ц აუცილებლად უწყვილდება Ґ-ს, ხოლო А – Т-ს, უჯრედებს შეუძლიათ არსებული ДНმ ახალი ჯაჭვების შესაქმნელად შაბლონად გამოიყენონ. შედეგად, თითოეული შვილეული უჯრედი ДНმ-ის ახალ, სრულყოფილ ასლს იღებს, რომელშიც ერთ-ერთი ჯაჭვი ДНმ-ის საწყისი მოლეკულიდან არის მიღებული, მეორე კი – ახლად სინთეზირებულია.

ბუნებაშიც კი, სისტემაში, რომელიც მილიარდობით წლის განმავლობაში ვითარდებოდა, არ არის სრულყოფილება და დროდადრო რეპლიკაციის მექანიზმიც უშვებს შეცდომებს, ამის გამო Т ფუძე შესაძლოა იქ აღმოჩნდეს, სადაც წესით Ц ფუძე უნდა იყოს. როდესაც ასეთი რამ ხდება, შეცდომა თითქმის ყოველთვის მყისიერად სწორდება ცილების სხვა ნაკრების მიერ, რომელთაც შეუძლთ ამოიცნონ შეცდომა, არასწორი ფუძე ამოიღონ და ის სწორი ფუძით ჩაანაცვლონ. ამას ДНმ-ის რეპარაციის მექანიზმი ეწოდება და ერთ-ერთი მიზეზი, რის გამოც ეს მექანიზმი მუშაობს, ის არის, რომ როცა ფუძეები არასწორად წყვილდება, მექანიზმი განსაზღვრავს, რომ ДНმ-ის ელვა-შესაკრავი სათანადოდ „არ იკვრება“.



სურათი 3.2. ДНმ-ის რეპლიკაციის პირველი ეტაპია ორმაგი სპირალის ჯაჭვების განცალკევება. თითოეული ჯაჭვის ფუძეები შაბლონის როლს ასრულებენ ახალი ჯაჭვის შესაქმნელად. ეს იმის გარანტია ხდება, რომ ДНმ-ის ორ ახალ ორჯაჭვიან მოლეკულას ფუძეების აბსოლუტურად იგივე თანამიმდევრობა ექნება, რაც საწყის მოლეკულას. ДНმ-ის თითოეული ახალი ორმაგი სპირალი შედგება ერთი ძირითადი ჯაჭვისგან, რომელიც ადრე საწყის მოლეკულას ეკუთვნოდა (შავი ფერის) და ერთი ახლად სინთეზირებული ჯაჭვისაგან (თეთრი ფერის).

უჯრედი უზარმაზარ ენერგიას ხარჯავს იმისათვის, რომ ДНმ-ის ასლები საწყისი შაბლონის აბსოლუტურად იდენტური იყოს. ამის მნიშვნელობა უფრო გასაგები გახდება, თუ ДНმ-ის მოდელს ისევ სცენარს შევადარებთ. გავიხსენოთ ინგლისური ლიტერატურის ერთ-ერთი ყველაზე ცნობილი სტრიქონები:

„ო, რომეო, რომეო! რად ხარ რომეო?“

საკმარისია ერთადერთი ასო შევცვალოთ, რომ იმის მიუხედავად, სცენაზე ეს ფრაზა როგორ აჟღერდება, ნაკლებ სავარაუდოა, მისი აზრი ისეთივე დარჩეს, როგორიც პოეტს ჰქონდა ჩაფიქრებული:

ო, რომეო, რომეო! სად ხარ რომეო?

ეს ბავშვური მაგალითი საკმაოდ დამაჯერებლად გვაჩვენებს, რისთვის არის საჭირო სცენარის ზუსტი გამეორება. ჩვენი ДНმ-ის შემთხვევაშიც იგივე შეიძლება მოხდეს – ერთმა შეუსაბამო ცვლილებამ (მუტაციამ) შესაძლოა კატასტროფული შედეგები გამოიწვიოს. ეს განსაკუთრებით აქტუალურია მაშინ, როცა მუტაცია კვერცხუჯრედში ან სპერმატოზოიდში ხდება, რადგან საბოლოო ჯამში ამან შეიძლება ისეთი ინდივიდის დაბადებამდე მიგვიყვანოს, რომლის ყველა უჯრედი მუტაციის მატარებელია. ზოგიერთი მუტაციის კლინიკური გამოვლინება უკიდურესად მძიმეა. ამის მაგალითებია, ვთქვათ, ბავშვები, რომლებიც ისე სწრაფად ბერდებიან, რომ ათი წლის ასაკში პრაქტიკულად არ განსხვავდებიან სამოცდაათი წლის მოხუცებისგან, ან ქალები ძუძუს კიბოს აგრესიული და რთულად სამკურნალო ფორმების განვითარების წინასწარგანწყობით, რომლის დიაგნოსტირება ორმოცი წლის ასაკამდე რთულია. საბედნიეროდ, გენეტიკური მუტაციების ასეთი სახეები იმ დაავადებებთან შედარებით იშვიათია, რომლებიც მოსახლეობის უმეტესობას აწუხებს.

ადამიანის ორგანიზმის ყველა, 50 000 000 000 000-მდე, უჯრედი ДНმ-ის უზადო რეპლიკაციის შედეგია, რომელიც უჯრედთა ყოველი გაყოფის დროს ზედიზედ ხორციელდება მას შემდეგ, რაც პირველ თავში მოხსენიებული ერთუჯრედიანი ზიგოტა წარმოიქმნა. კიდევ უფრო შთამბეჭდავია იმის გაგება, თუ რა რაოდენობის ДНმ წარმოიქმნება ყოველთვის, როცა უჯრედი გაყოფისას ორ შვილეულ უჯრედს წარმოქმნის. ჩვენი თითოეული უჯრედი ДНმ-ის ექვს მილიარდ წყვილ ფუძეს შეიცავს (თავის დროზე ამ რაოდენობის ნახევარი მამისგან მივიღეთ, ნახევარი კი – დედისგან). ამ ექვსი მილიარდი წყვილი ფუძის თანამიმდევრობას გენომს ვუწოდებთ. ამრიგად, ჩვენი ორგანიზმის თითოეული ცალკეული უჯრედის გაყოფა ДНმ-ის 6 000 000 000 ფუძის გაორმაგების შედეგია. თუ პირველ თავში გამოყენებულ გამოთვლის მეთოდს გავიხსენებთ, ანუ წამში თითო წყვილ ფუძეს შეუსვენებლად დავითვლით, ერთი უჯრედის გენომის ფუძეების დასათვლელად „სულ რაღაც“ 190 წელი დაგვჭირდება. იმის გათვალისწინებით, რომ ბავშვი ერთუჯრედიანი ზიგოტის წარმოქმნიდან მხოლოდ ცხრა თვის შემდეგ იბადება, დავრწმუნდებით, რომ ჩვენს უჯრედებს ДНმ-ის ძალიან სწრაფი რეპლიკაციის უნარი აქვთ.

ფუძეთა სამი მილიარდი წყვილი, რომელთაც თითოეული მშობლისგან მემკვიდრეობით ვიღებთ, ДНმ-ის ერთ გრძელ, გაბმულ ჯაჭვს როდი წარმოადგენს. ისინი პატარა გროვებს ქმნიან, რომელთაც ქრომოსომები ეწოდებათ. მათ დაწვრილებით მე-9 თავში განვიხილავთ.

სცენარის კითხვა

მოდი, უფრო ფუნდამენტურ საკითხს დავუბრუნდეთ იმის შესახებ, თუ სინამდვილეში რას აკეთებს ᲓᲜᲛ-ის ეს ექვსი მილიარდი წყვილი ფუძე და როგორ მუშაობს თავად სცენარი. უფრო კონკრეტულად, როგორ შეუძლია მხოლოდ ოთხი ასოსგან (Ა, Ც, Ბ და Თ) შედგენილ კოდს ჩვენს უჯრედებში არსებული ათასობით განსხვავებული ცილის შექმნა? პასუხი გასაოცრად ელეგანტურია. ის შეიძლება აღვწეროთ, როგორც მოლეკულური ბიოლოგიის პარადიგმა, თუმცა მისი განხილვა კონსტრუქტორ ლეგოს მაგალითზე უფრო იოლია.

ლეგოს ყოფილი სარეკლამო სლოგანია „ყოველდღე ახალი სათამაშო“, რასაც კომპანია პირნათლად ასრულებდა. ლეგოს დიდ ყუთში ფიგურების განსაზღვრული რაოდენობაა მოთავსებული, ძირითადად ერთმანეთისგან არც ისე განსხვავებული, განსაზღვრული ფორმის, ზომის და ფერის კუბურები. ამის მიუხედავად, ამ კუბურებისგან მრავალფეროვანი მოდელების აწყობა შეიძლება, იხვებიდან სახლებამდე და თვითმფრინავებიდან ბეჰემოტებამდე. პრაქტიკულად იგივე ხდება ცილების შემთხვევაშიც. ცილების „კუბურები“ საკმაოდ მცირე ზომის მოლეკულებია, რომელთაც ამინომჟავები ეწოდება და ჩვენი უჯრედები ოც სტანდარტულ ამინომჟავას (ლეგოს სხვადასხვა კუბურას) შეიცავს, ოღონდ ეს ოცი ამინომჟავა ერთმანეთს წარმოუდგენელი დიაპაზონის კომბინაციებით უერთდება და კოლოსალური რაოდენობით ცილებს ქმნის.

ჯერ კიდევ გასარკვევი გვრჩება, როგორ შეიძლება ოცი ამინომჟავა ᲓᲜᲛ-ის მხოლოდ ოთხი ფუძით იყოს კოდირებული. საქმე ის გახლავთ, რომ უჯრედული მექანიზმი ᲓᲜᲛ-ს ფუძეთა სამ-სამი წყვილით შედგენილი ბლოკებით „კითხულობს“. თითოეულ ბლოკს, რომელიც ფუძეთა სამი წყვილისგან შედგება, კოდონი ეწოდება და შეიძლება, მაგალითად, იყოს ᲐᲐᲐ, ᲑᲪᲑ ან Ა, Ც, Ბ, და Თ-ს ნებისმიერი სხვა კომბინაცია. მხოლოდ ოთხი ფუძისგან შეიძლება 64 სხვადასხვა კოდონი შეიქმნას, ეს რაოდენობა კი სრულიად საკმარისია ოცი ამინომჟავასთვის. ზოგი ამინომჟავა ერთზე მეტი კოდონით არის კოდირებული. მაგალითად, ამინომჟავა ლიზინი კოდირებულია ᲐᲐᲐ და ᲐᲐᲑ კოდონებით. ზოგიერთი კოდონი სულაც არ აკოდირებს ამინომჟავებს. ისინი სიგნალების როლს ასრულებენ, რომლებიც უჯრედულ მექანიზმს ცილების თანამიმდევრობის კოდირების დასრულებას ამცნობს. ასეთ კოდონებს სტოპ-კოდონები ანუ ტერმინატორები ეწოდება.

სახელდობრ, როგორ ასრულებს ᲓᲜᲛ ჩვენს ქრომოსომებში სცენარის როლს ცილების შესაქმნელად? ამას ᲓᲜᲛ შუამავალი მოლეკულის დახმარებით ახორციელებს, რომელსაც ინფორმაციული ᲠᲜᲛ ეწოდება

(ი-რნმ). ი-რნმ ძალიან ჰგავს დნმ-ს, თუმცა მისგან რამდენიმე არსებითი დეტალით განსხვავდება. მისი ძირითადი ჯაჭვი ცოტათი განსხვავდება დნმ-ისგან (ამიტომაც ეწოდება მას რნმ – რიბონუკლეინის და არა დეზოქსირიბონუკლეინის მჟავა); ის ერთჯაჭვიანია (მხოლოდ ერთი ჯაჭვისგან შედგება); თ ფუძის ნაცვლად ძალიან მსგავს, თუმცა მაინც განსხვავებულ ფუძეს ურაცილს (უ) შეიცავს (მოდი, ახლა ნუ ჩავუღრმავდებით, ასე რატომ არის). როდესაც დნმ-ის განსაზღვრული უბანი „იკითხება“ იმისათვის, რომ ამ სცენარის საფუძველზე რომელიმე ცილა წარმოიქმნას, ცილების უზარმაზარი კომპლექსი დნმ-ის გარკვეულ მონაკვეთს გამოყოფს და ი-რნმ-ის ასლს აკეთებს. ამასთან კომპლექსი ი-რნმ-ის სრულყოფილი ასლების შესაქმნელად ფუძეთა შეწყვილების პრინციპს იყენებს. ამის შემდეგ ი-რნმ-ის მოლეკულები დროებითი შაბლონების როლს ასრულებენ უჯრედის სპეციალიზებულ სტრუქტურებში, რომლებიც ცილების სინთეზს აწარმოებენ. ისინი კოდონის სამასოიან კოდს კითხულობენ და ცილების გრძელი ჯაჭვის შესაქმნელად შესაბამის ამინომჟავებს ერთმანეთთან აკავშირებენ. მთელი ეს პროცესი, რასაკვირველია, გაცილებით რთულია, თუმცა პრინციპი სწორედ ის არის, რაც ზემოთ აღვწერეთ.

აქ ჩვენი ყოველდღიური ცხოვრების ანალოგიის მოშველიებაც დაგვჭირდება. დნმ-დან ი-რნმ-ზე და ცილაზე გადასვლის პროცესი შეგვიძლია ციფრული ფოტოაპარატით გადაღებული გამოსახულების დამუშავებას შევადაროთ. დავუშვათ, ციფრული კამერით განსაცვიფრებლად ლამაზი ადგილი გადავიღეთ. ჩვენ გვინდა, რომ ეს ფოტო სხვებმაც ნახონ, ოღონდ ორიგინალი არც ერთ შემთხვევაში არ უნდა შეცვალონ. საწყისი ფაილი ჩვენს კამერაში იგივე დნმ-ის სცენარია. ჩვენ მის ასლს ვაკეთებთ სხვა ფორმატში, რომლის შეცვლაც შეუძლებელია, ვთქვათ, PDF-ში, მერე კი ამ PDF ფორმატის ფაილის ათასობით ასლს ელექტრონული ფოსტით ვუგზავნით ყველას, ვისაც მისი ნახვა აინტერესებს. PDF-ის ფაილი ინფორმაციული რნმ-ია. ნებისმიერს, ვისაც ამის სურვილი აქვს, შეუძლია ამ ფაილის ასლები ქაღალდზე განუსაზღვრელი რაოდენობით ამობეჭდოს, ეს ქაღალდის ასლები კი ცილებია. ასე, რომ ყველას შეუძლია ჩვენი ფოტო ამობეჭდოს, მაგრამ ფაილი, სადაც ფოტოს ორიგინალია, მხოლოდ ერთი არსებობს.

რა საჭიროა ამდენი სირთულე, ინფორმაცია პირდაპირ რატომ არ გადაეცემა? არსებობს რამდენიმე კარგი მიზეზი იმის ასახსნელად, თუ რატომ ანიჭებს ევოლუცია უპირატესობას სწორედ ასეთ არაპირდაპირ მეთოდს. ერთ-ერთი მათგანი სცენარის, გამოსახულების ორიგინალური ფაილის, დაზიანების თავიდან აცილებაა. როდესაც დნმ „იხსნება“, ის შედარებით მგრძნობიარე ხდება დაზიანების მიმართ, ამიტომაც ევოლუციის პროცესში

უჯრედებმა საფრთხის თავიდან აცილება ისწავლეს. ინფორმაციის გადაცემის არაპირდაპირი მეთოდით, როცა დნმ აკოდირებს ცილებს, მინიმუმამდე ამცირებს დროის იმ მონაკვეთს, როდესაც დნმ-ის განსაზღვრული უბანი ღია და დაუცველი ხდება. მეორე მიზეზი, რის გამოც ევოლუციამ ინფორმაციის გადაცემის სწორედ ეს მეთოდი აირჩია, ის არის, რომ იგი საშუალებას იძლევა გააკონტროლოს სპეციფიური ცილების რაოდენობა, რომელიც სინთეზდება, ეს კი პროცესის მოქნილობას განაპირობებს.

განვიხილოთ ერთ-ერთი ცილის, ალკოჰოლდეჰიდროგენაზას (ადჰ), მაგალითი. ეს ცილა ღვიძლში გამომუშავდება და ალკოჰოლს შლის. დიდი რაოდენობით ალკოჰოლის მიღებისას ჩვენი ღვიძლის უჯრედები მათ მიერ სინთეზირებული ადჰ-ს რაოდენობას ზრდის. ალკოჰოლის მიღების შეწყვეტის შემდეგ ღვიძლი ამ ცილის ნაკლებ რაოდენობას გამოიმუშავებს. სწორედ ეს არის ერთ-ერთი მიზეზი, რის გამოც ისინი, ვინც ხშირად სვამენ, ხშირად უკეთ იტანენ ალკოჰოლის უეცარ ეფექტებს, ვიდრე იშვიათად მსმელები, რომლებსაც ორიოდე ჭიქა ღვინოც კი ათრობთ. რაც უფრო ხშირად ვიღებთ ალკოჰოლს, მით უფრო მეტ ადჰ-ს გამოიმუშავებს ჩვენი ღვიძლი (განსაზღვრულ დონემდე), თუმცა ამას ღვიძლის უჯრედები ადჰ-ს გენის ასლების რაოდენობის გაზრდის გარეშე აკეთებენ. ამის ნაცვლად უჯრედები ადჰ-ს გენს უფრო ეფექტურად კითხულობენ, ანუ ი-რნმ-ის მეტ ასლს ქმნიან და/ან ი-რნმ-ის ამ ასლებს ცილების შაბლონების სახით უფრო ეფექტურად იყენებენ.

მალე დავრწმუნდებით, რომ ეპიგენეტიკა ერთ-ერთი ის მექანიზმია, რომელსაც უჯრედი კონკრეტული რაოდენობის გასაკონტროლებლად იყენებს, პირველ ყოვლისა კი განსაზღვრავს, ორიგინალური შაბლონიდან ი-რნმ-ის რამდენი ასლი უნდა წარმოიქმნას.

უკანასკნელ აბზაცებში იმაზე ვისაუბრეთ, როგორ აკოდირებენ გენები ცილებს. რამდენი გენია ჩვენს უჯრედებში? ერთი შეხედვით, კითხვა მარტივი ჩანს, თუმცა რა უცნაურიც არ უნდა იყოს, პასუხი არაერთგვაროვანია. ეს იმით აიხსნება, რომ მეცნიერები დღემდე ვერ შეთანხმდნენ, როგორ უნდა განისაზღვროს გენი. ადრე ყველაფერი მარტივი და გასაგები იყო – გენი ეწოდებოდა დნმ-ის უბანს, რომელიც ცილას აკოდირებდა. ახლა გვესმის, რომ ეს მეტისმეტად სწორხაზოვანი განმარტებაა, თუმცა აბსოლუტურად სამართლიანია იმის თქმა, რომ ყველა ცილას გენები აკოდირებს, მაშინაც კი, თუ ყველა გენი არ აკოდირებს ცილას. ჩვენს დნმ-ში 20 000-დან 24 000-მდე ცილების მაკოდირებელი გენია, ეს კი გაცილებით ნაკლებია, ვიდრე 100 000, როგორც სულ რაღაც ათი წლის წინ მეცნიერები მიიჩნევდნენ.[1]

ადამიანის უჯრედების გენების უმეტესობას მსგავსი აღნაგობა აქვს. გენის საწყის ნაწილში არის არე – პრომოტორი. ის ცილის კომპლექსებს აკავშირებს, რომლებიც ДНМ-ს აორმაგებენ ი-რნმ-ის შესაქმნელად. შემდეგ ცილის კომპლექსები მოძრაობენ წარმონაქმნის გასწვრივ, რომელიც ცნობილია, როგორც გენის სხეული, და ი-რნმ-ის გრძელ ჯაჭვს ქმნიან, ხოლო გენის ბოლომდე რომ მიაღწევენ, გენს გამოეყოფიან.

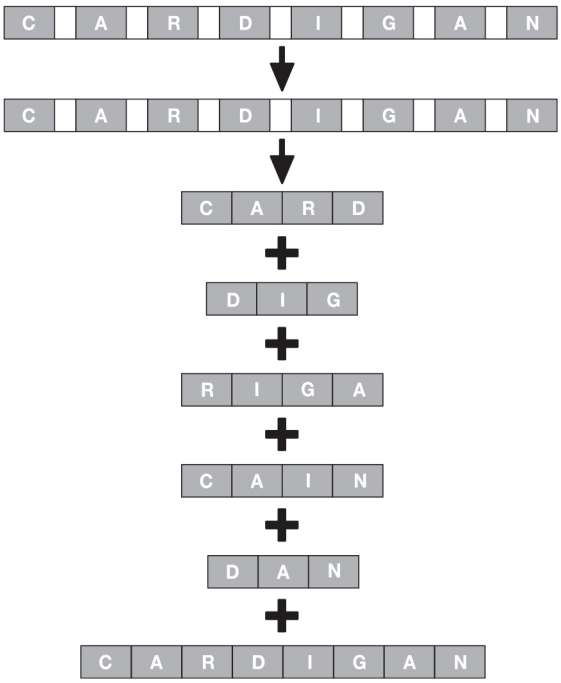
სცენარის რედაქტირება

წარმოიდგინეთ გენის სხეული, რომლის სიგრძე 3 000 ფუძეთა წყვილის ტოლია, რაც მისთვის სავსებით მისაღები ზომაა. ი-რნმ-ის სიგრძეც 3 000 ფუძეთა წყვილის ტოლი იქნება. ყოველ ამინომჟავას აკოდირებს კოდონი, რომელიც სამი ფუძისგან შედგება, შესაბამისად, შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ ეს ი-რნმ აკოდირებს ცილას, რომელიც 1 000 ამინომჟავისგან შედგება, მაგრამ ჩვენთვის მოულოდნელად აღმოვაჩენთ, რომ სინამდვილეში ცილა, როგორც წესი, გაცილებით მოკლეა.

გენის თანამიმდევრობა რომ დაგვებეჭდა, ა, ც, გ და თ ასოების სხვადასხვა კომბინაციების გრძელ სტრიქონს მივიღებდით, თუმცა ამ სტრიქონს სათანადო კომპიუტერული პროგრამის დახმარებით თუ გავაანალიზებთ, ორი ტიპის თანამიმდევრობას გამოვყოფთ. პირველ ტიპს ეკზონი (ექსპრესირებული თანამიმდევრობა) ეწოდება და სწორედ ეკზონს აქვს ამინომჟავების კოდირების უნარი. მეორე ტიპს ეწოდება ინტრონი (ინექსპრესირებული თანამიმდევრობა). ეს თანამიმდევრობა ამინომჟავებს არ აკოდირებს. იგი ბევრ სტოპ-კოდონს შეიცავს, რომლებიც ცილის სინთეზის დამთავრების ნიშანს იძლევა.

ДНМ-დან მიღებული ი-რნმ-ის პირველადი ასლი ეკზონების და ინტრონების სრულ ნაკრებს შეიცავს. როგორც კი რნმ-ის გრძელი მოლეკულა შეიქმნება, ცილის სხვა მულტისუბკომპლექსი ერთვება, რომელიც მოლეკულიდან ინტრონების ყველა თანამიმდევრობას ამოიღებს და ეკზონებს ერთმანეთთან აერთებს ი-რნმ-ის შესაქმნელად, რომელიც ამინომჟავების უწყვეტ ნაკადს აკოდირებს. რედაქტირების ამ პროცესს სპლაისინგი ეწოდება.

ეს პროცედურაც ძალზე რთული ჩანს, თუმცა ამ შემთხვევაში ასეთი მექანიზმის ასარჩევად ევოლუციას ძალიან კარგი მიზეზი ჰქონდა. ეს იმით აიხსნება, რომ უჯრედი გენების საკმაოდ მცირე რაოდენობას იყენებს ცილების გაცილებით მეტი რაოდენობის შესაქმნელად. სურათზე 3.3. ნაჩვენებია, როგორ მუშაობს ეს მექანიზმი.



სურ. 3.3. დიაგრამის ზედა ნაწილში ვხედავთ ДНმ-ის მოლეკულას. ეკზონები, რომლებიც ამინომჟავების მონაკვეთებს აკოდირებენ, მუქი უჯრედებითაა გამოსახული. ინტრონები, რომლებიც ამინომჟავების თანამიმდევრობის კოდირებაში არ მონაწილეობენ, ღია ფერის უჯრედებითაა წარმოდგენილი. როდესაც ДНმ-ისგან рнმ-ის პირველადი ასლი იქმნება, რაც აღნიშნულია პირველი ისრით, ეს рнმ შეიცავს როგორც ეკზონებს, ასევე ინტრონებს. ამის შემდეგ უჯრედული მექანიზმი ინტრონებს სრულიად ან ნაწილობრივ ამოიღებს (ამ პროცესს სპლაისინგი ეწოდება). ინფორმაციული рнმ-ის საბოლოო მოლეკულები ინფორმაციას გადასცემენ ერთი და იმავე გენის სხვადასხვა ცილებს, რაც დიაგრამაზე სხვადასხვა სიტყვებით არის გამოსახული. სიმარტივისთვის ყველა ეკზონი და ინტრონი დიაგრამაზე ერთნაირი ზომისაა, თუმცა სინამდვილეში ისინი შეიძლება ძალზე განსხვავებულები იყვნენ.

საწყისი и-рнм ყველა ეკზონს და ყველა ინტრონს შეიცავს. შემდეგ, სპლაისინგის პროცესში, მისგან ინტრონები ამოიჭრება, მაგრამ სპლაისინგის დროს ზოგიერთი ეკზონიც შეიძლება ამოღებული იქნას. ეკზონების ნაწილი შენარჩუნებული იქნება საბოლოო и-рнм-ში, მაშინ როცა სხვა ეკზონები დაიკარგება. ამ პროცესის შედეგად სინთეზირებულ ცილებს შესაძლოა მსგავსი ფუნქციები ჰქონდეთ ამ რადიკალურად განსხვავდებოდნენ ერთმანეთისგან. უჯრედს სხვადასხვა ცილების ექსპრესიის უნარი აქვს იმის მიხედვით, რომელი მათგანი სჭირდება იმ მომენტში ან მიღებულ სიგნალებზე

რეაგირებიდან გამომდინარე. თუ გენს განვსაზღვრავთ, როგორც რაღაც წარმონაქმნს, რომელიც ცილას აკოდირებს, მაშინ ეს მექანიზმი იმას ნიშნავს, რომ მხოლოდ 20 000-მდე გენს 20 000-ზე გაცილებით დიდი რაოდენობის ცილის კოდირება შეუძლია.

ყოველთვის, როცა გენომს აღვწერთ, მას, ჩვეულებრივ, რაღაც ორგანზომილებიანი ტერმინებით მოვიხსენიებთ, თითქოს რკინიგზის ლიანდაგებზე ვლაპარაკობდეთ. პიტერ ფრეიზერის ლაბორატორიამ კემბრიჯის ბაბრაჰემის ინსტიტუტიდან განსაცვიფრებელი ნაშრომი გამოქვეყნა, სადაც ნაჩვენებია, რომ სინამდვილეში ასე არ არის. პიტერ ფრეიზერი იმ ცილების მაკოდირებელ გენებზე მუშაობს, რომლებიც სისხლის წითელი უჯრედების პიგმენტის, ჰემოგლობინის, გამოსამუშავებლად არის საჭირო (ჰემოგლობინს მთელ ჩვენს ორგანიზმში ჟანგბადი გადააქვს). საბოლოო პიგმენტის შესაქმნელად აუცილებელია სხვადასხვა ცილის განსაზღვრული რაოდენობა, რომლებიც სხვადასხვა ქრომოსომებშია განლაგებული. დოქტორმა ფრეიზერმა აღმოაჩინა, რომ უჯრედებში, რომლებიც ჰემოგლობინს დიდი რაოდენობით გამოიმუშავებენ, ეს ქრომოსომული ზონები დრეკადი ხდება და რვაფეხას საცეცების მსგავსი გამონაზარდები უჩნდება. ეს დრეკადი ზონები უჯრედის ბირთვის მცირე მონაკვეთზე იყრიან თავს და იქამდე ირხევიან, ვიდრე ერთმანეთს არ შეუერთდებიან. ეს მნიშვნელოვნად ზრდის იმის შანსს, რომ ყველა ცილა, რომელიც ფუნქციური პიგმენტის, ჰემოგლობინის, შესაქმნელად არის საჭირო, ერთდროულად ექსპრესირდება[2].

ჩვენი ორგანიზმის თითოეული უჯრედი 6 000 000 000 წყვილ ფუძეს შეიცავს. მათგან თითქმის 120 000 000 ცილებს აკოდირებს. ას ოცი მილიონი შთამბეჭდავად ჟღერს, სინამდვილეში კი ეს მათი საერთო რაოდენობის მხოლოდ 2%-ია. ასე, რომ თუმცა ცილებს ყველაზე მნიშვნელოვან პროდუქტებად მივიჩნევთ, რომელთაც უჯრედები ასინთეზებენ, ჩვენი გენომის 98%-მდე ცილების კოდირებაში არ მონაწილეობს.

ბოლო დრომდე მიზეზი, რის გამოც ჩვენ ამდენი ДНК გვაქვს და ამავდროულად ცილების სინთეზზე მხოლოდ მისი მცირე ნაწილი აგებს პასუხს, სრული იდუმალებით იყო მოცული. უკანასკნელი ათი წლის განმავლობაში ბოლოს და ბოლოს დავიწყეთ იმის გარკვევა, ასე რატომ ხდება და ამჯერადაც ეს მოვლენა ეპიგენეტიკური მექანიზმებით გენების ექსპრესიის რეგულირებასთან აღმოჩნდა დაკავშირებული. ახლა კი დადგა დრო, ეპიგენეტიკის მოლეკულური ბიოლოგიის განხილვაზე გადავიდეთ.

მეოთხე თავი

სიცოცხლე, როგორსაც ახლა ვიცნობთ

მეცნიერებაში უფრო მნიშვნელოვანი ახალი ფაქტების მოპოვება კი არა, მათი გააზრების ახალი მეთოდების აღმოჩენაა.
სერ უილიამ ბრეგი

აქამდე ჩვენს თხრობაში ყურადღება ძირითადად გამახვილებული იყო შედეგებზე, მოვლენებზე, რომლებსაც შეგვიძლია დავაკვირდეთ და დავასკვნათ, რომ მათ ეპიგენეტიკური პროცესები იწვევს, მაგრამ ნებისმიერ ბიოლოგიურ ფენომენს ფიზიკური საფუძველი აქვს და ეს თავიც სწორედ ამას ეძღვნება. ყველა ეპიგენეტიკური მოვლენა, რომელიც ზემოთ აღვწერეთ, გენების ექსპრესიაში ვარიაციულობის შედეგია. მაგალითად, ბადურას უჯრედები გენების სულ სხვა ნაკრების ექსპრესიას ახდენს, ვიდრე ვთქვათ, შარდის ბუშტის უჯრედები. მაინც როგორ ჩართავს ან გამორთავს სხვადასხვა ტიპის უჯრედები გენების სხვადასხვა ჯგუფებს?

ბადურის და შარდის ბუშტის სპეციალიზებული უჯრედები უოდინგტონის ეპიგენეტიკური ლანდშაფტის ორი სხვადასხვა ღარის ფსკერზე მდებარეობს. ჯონ გარდონის და შინია იამანაკას ნაშრომებმა გვაჩვენა, რომ რა მექანიზმებსაც არ უნდა იყენებდნენ უჯრედები იმისათვის, რომ ამ ღარებში დარჩნენ, მათ არაფერი ესაქმებათ უჯრედის DNმ-ის საწყისი მონახაზის შეცვლასთან. ის ყოველთვის მუდმივი და უცვლელი რჩება. აქედან გამომდინარე, გენების განსაზღვრული ნაკრებების აქტივაციას და რეპრესიას (ჩართვა-გამორთვას) რაღაც სხვა მექანიზმი უნდა ახორციელებდეს, თანაც ისეთი მექანიზმი, რომლის შენარჩუნება ძალიან დიდხანს შეიძლება. ეს ასეც უნდა იყოს, რადგან ზოგიერთი უჯრედი, მაგალითად, თავის ტვინის ნეირონები, გასაოცარი სიცოცხლისუნარიანობით გამოირჩევა. 85 წლის ადამიანის თავის ტვინის ნეირონების ასაკი დაახლოებით 85 წელია. ეს უჯრედები ადრეულ ბავშვობაში ყალიბდება და მთელი სიცოცხლის განმავლობაში უცვლელი რჩება.

თუმცა სხვა უჯრედები განსხვავებულია. კანის ზედა შრის, ეპიდერმისის, უჯრედები ამ ქსოვილის უფრო ღრმა შრეების ღეროვანი უჯრედების მუდმივი გაყოფის შედეგად დაახლოებით ყოველ ხუთ კვირაში ერთხელ სრულიად იცვლება. ეს ღეროვანი უჯრედები ყოველთვის კანის მხოლოდ ახალ უჯრედებს წარმოქმნის და არა, მაგალითად, კუნთოვან უჯრედებს.

ამიტომაც სისტემა, რომელიც გენების განსაზღვრულ ნაკრებებს აქტიურ ან რეპრესიულ მდგომარეობაში ინარჩუნებს, ამასთანავე, ისეთი მექანიზმი უნდა იყოს, რომელიც ყოველი გაყოფისას მშობლის უჯრედიდან შვილეულ უჯრედს შეიძლება გადაეცეს.

პარადოქსული სიტუაცია იქმნება. 1940-იანი წლების შუა ხანებში ოსვალდ ეივერის და მისი კოლეგების მიერ გამოქვეყნებული ნაშრომიდან მკვლევრებისათვის ცნობილია, რომ დნმ უჯრედული მასალაა, რომელსაც ჩვენი გენეტიკური ინფორმაცია გადააქვს. თუ დნმ ერთი ინდივიდის სხვადასხვა ტიპის უჯრედებში ყოველთვის ერთნაირია, მაშინ როგორ შეიძლება გენების ექსპრესიის დაუჯერებლად ზუსტი კომბინაციები უჯრედის გაყოფისას თაობიდან თაობაში გადაეცეს?

და აი, კვლავ ვუბრუნდებით მსახიობების ანალოგიას, რომლებიც სცენარს კითხულობენ. ბაზ ლურმანი ლეონარდო დი კაპრიოს შექსპირის „რომეო და ჯულიეტას“ ტექსტს გადასცემს, რომელსაც რეჟისორის მიერ ხელით მიწერილი ან დაბეჭდილი შენიშვნები ახლავს – მსახიობების მიმართულება, კამერების განლაგება და სხვა ბევრი დამატებითი ტექნიკური ინფორმაცია. როდესაც ლეო სცენარის ასლს აკეთებს, ბაზ ლურმანის მიერ დამატებული შენიშვნებიც ამ ასლში ხვდება. „რომეო და ჯულიეტას“ სცენარის ეგზემპლარი კლერ დეინსსაც აქვს. მასზე რეჟისორის განსხვავებული კომენტარებია მიწერილი და პიესის ტექსტის ამ ვერსიის ასლსაც იღებენ. გენების ექსპრესიის ეპიგენეტიკური რეგულაციაც სწორედ ამ გზით ხდება – სხვადასხვა უჯრედებს დნმ-ის ერთნაირი მონახაზი (საავტორო პიესის ორიგინალი) აქვთ, თუმცა სხვადასხვა მოლეკულური მოდიფიკაციის მატარებლები არიან (რეჟისორის სცენარი), რომლებიც უჯრედის ყოველი გაყოფის დროს შეიძლება დედისეული უჯრედიდან შვილეულ უჯრედს გადაეცეს.

დნმ-ის ეს მოდიფიკაციები არ ცვლის ა, ც, გ და თ ფუძეების თავდაპირველ არსს ჩვენს გენეტიკურ სცენარში, ჩვენს მონახაზში. როდესაც რომელიმე გენი აქტიურდება და ი-რნმ (ინფორმაციული რნმ)-ის ასლი წარმოიქმნება, ამ ი-რნმ-ს ფუძეთა ზუსტად იგივე თანამიმდევრობა აქვს, რაც ფუძეთა შეწყვილების წესებით კონტროლდება, იმის მიუხედავად, არის თუ არა ეს გენი ეპიგენეტიკური დანამატების მატარებელი. სწორედ ასევე, დნმ-ის გაორმაგებისას, როდესაც უჯრედის გაყოფისთვის ახალი ქრომოსომები წარმოიქმნება, ა, ც, გ და თ ფუძეების ისეთივე თანამიმდევრობების ასლი წარმოიქმნება.

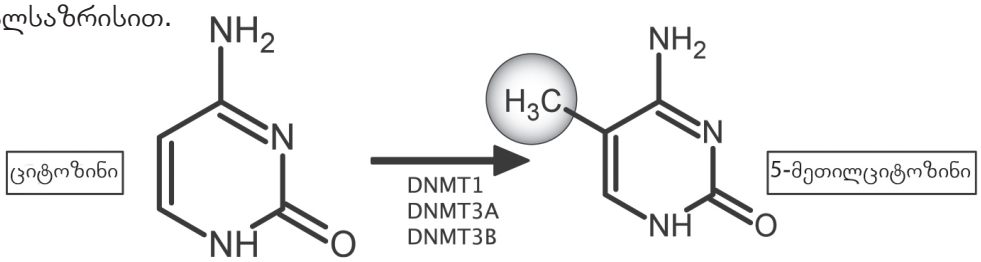
თუ ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციები არ ცვლის გენებში ჩადებულ ინფორმაციას, მაშინ რისთვის არის ისინი საჭირო? პრინციპში, ისინი გავლენას ახდენენ იმაზე, რამდენად ექსპრესირდება გენი და, საერთოდ, ექსპრესირდება თუ არა. ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციები უჯრედის

გაყოფისას შვილეულ უჯრედებს შეიძლება გადაეცეს და ამის წყალობით შვილეულ უჯრედში გენების ექსპრესიის რეგულაციის მექანიზმი ისეთივე რჩება, როგორიც დედისეულ უჯრედში იყო. სწორედ ამ მიზეზით კანის ღეროვანი უჯრედებიდან მხოლოდ კანის ახალი უჯრედების განვითარებაა შესაძლებელი და არა რაიმე სხვა ტიპის უჯრედებისა.

ДნმᲗᲐᲜ ᲧᲣᲠᲫᲜᲘᲡ ᲛᲐᲠᲪᲕᲚᲘᲡ ᲛᲘᲬᲔᲑᲔᲑᲐ

პირველი გამოვლენილი ეპიგენეტიკური მოდიფიკაცია ДნმᲘᲡ მეთილირება იყო. მეთილირება ნიშნავს მეთილის ჯგუფის დამატებას სხვა ქიმიურ ნაერთზე, ამ შემთხვევაში ДნმᲖᲔ. მეთილის ჯგუფი ძალიან პატარაა. ის მხოლოდ ნახშირბადის ერთი ატომის და მასთან მიერთებული წყალბადის სამი ატომისგან შედგება. ქიმიკოსები ატომებს და მოლეკულებს მათი მოლეკულური მასის მიხედვით აღწერენ, თანაც თითოეული ელემენტის ატომს საკუთარი, სხვა ატომებისგან განსხვავებული მასა აქვს. საშუალოდ, ფუძეთა წყვილის მოლეკულური მასა დაახლოებით 600 და-ს შეადგენს (და - „დალტონის“, მოლეკულური მასის ერთეულის, შემოკლებული აღნიშვნაა). მეთილის ჯგუფის მოლეკულური მასა სულ რაღაც 15 და გახლავთ. მეთილის ჯგუფის მიერთებით ფუძეთა წყვილის მასა 2,5 პროცენტით იზრდება. ეს შეიძლება ჩოგბურთის ბურთზე ყურძნის მარცვლის მიწებებას შევადაროთ.

სურათზე 4.1. ვხედავთ, როგორ ხდება ДნმᲘᲡ მეთილირება ქიმიური თვალსაზრისით.



სურათი 4.1. ДნმᲘᲡ ერთ-ერთი ფუძის, ციტოზინის, და მისი ეპიგენეტიკურად მოდიფიცირებული სახესხვაობის, 5-მეთილციტოზინის, ქიმიური სტრუქტურა. C – ნახშირბადი; H – წყალბადი; O – ჟანგბადი. სქემის გასამარტივებლად მასზე საგანგებოდ არ არის ნაჩვენები ნახშირბადის ზოგიერთი ატომი, თუმცა ისინი იქ არიან, სადაც ორი შემაერთებელი ხაზია გამოსახული.

აქ ნაჩვენებია ფუძე ციტოზინი (Გ). ის ერთადერთია ДნმᲘᲡ ოთხი ფუძიდან, რომელიც მეთილირდება და 5-მეთილციტოზინს წარმოქმნის. „5“ რგოლში იმ ადგილს მიუთითებს, რომელსაც მეთილი ემატება და არა მეთილის ჯგუფების რაოდენობას – ეს ჯგუფი ყოველთვის ერთია.

მეთილირების ასეთი რეაქცია ჩვენს უჯრედებში, ისევე, როგორც უმეტესი ორგანიზმების უჯრედებში, ხორციელდება ამ სამი ფერმენტიდან ერთ-ერთის დახმარებით – DNMT1, DNMT3A ან DNMT3B.

DNMT – ᲓᲜᲛ-მეთილტრანსფერაზას შემოკლებული აღნიშვნაა (ინგლისური DNA (ᲓᲜᲛ) methyltransferase-დან). სხვადასხვა DNMT ეპიგენეტიკური „დამშიფრავების“ მაგალითებს წარმოადგენს – ფერმენტებისა, რომლებიც ეპიგენეტიკურ კოდს ქმნიან. უმეტეს შემთხვევებში ეს ფერმენტები მეთილის ჯგუფს მხოლოდ იმ Ც ფუძეს ამატებენ, რომლებსაც Ბ ფუძე მოსდევს. Ც და Ბ თანამიმდევრობა ასე ჩაიწერება: CpG.

ასეთი CpG-მეთილირება ეპიგენეტიკურ მოდიფიკაციას წარმოადგენს, რომელსაც ეპიგენეტიკურ მარკერსაც უწოდებენ. ქიმიური ჯგუფი „ეწებება“ ᲓᲜᲛ-ს, მაგრამ ამასთან მისთვის დამახასიათებელ გენეტიკურ თანამიმდევრობას არ ცვლის. Ც ფუძემ მხოლოდ იერსახე შეიცვალა. თუ გავითვალისწინებთ, რომ მოდიფიკაცია ასეთი მცირეა, ალბათ, გაგვაოცებს ის ფაქტი, რომ ეს მოვლენა წიგნში კიდევ ბევრჯერ იქნება ნახსენები, ისიც გასაკვირია, რომ მის გარეშე ეპიგენეტიკის თემაზე ჩატარებული არც ერთი დისკუსია არ ჩაივლის ხოლმე. ეს იმით აიხსნება, რომ ᲓᲜᲛ-ის მეთილირება ნამდვილად უდიდეს გავლენას ახდენს გენების ექსპრესიაზე და, საბოლოო ჯამში, უჯრედების, ქსოვილების და მთელი ორგანიზმის ფუნქციებზე.

1980-იანი წლების დასაწყისში დამტკიცდა, რომ თუ ძუძუმწოვართა უჯრედებში ᲓᲜᲛ-ს შევიყვანთ, სწორედ ამ შეყვანილი ᲓᲜᲛ-ის მეთილირების დონეზეა დამოკიდებული, რამდენად აქტიურად მოხდება მისგან ᲠᲜᲛ-ის ტრანსკრიპცია. რაც უფრო მეთილირებული იყო შეყვანილი ᲓᲜᲛ, მით უფრო ნაკლებ პროდუქტიული იყო მისი ტრანსკრიპცია.[1] სხვა სიტყვებით რომ ვთქვათ, პირდაპირი ურთიერთკავშირი იქნა დადგენილი ᲓᲜᲛ-ის მეთილირების მაღალ დონესა და რეპრესირებული გენების რაოდენობას შორის. თუმცა გაურკვეველი რჩებოდა, რამდენად მნიშვნელოვანი იყო ეს უჯრედთა ბირთვულ გენებზე და არა იმ გენებზე, რომლებიც მათში შეიყვანეს.

ძუძუმწოვრების უჯრედებში მეთილირების როლის განსაზღვრისათვის ფუნდამენტური კვლევა ჩატარდა ედრიან ბერდის ლაბორატორიაში, რომელმაც სამეცნიერო კარიერის უმეტესი ნაწილი კონრად უოდინგტონის საყვარელ ქალაქ ედინბურგში გაატარა. პროფესორი ბერდი სამეფო სამეცნიერო საზოგადოების წევრი და ფონდ Welcome Trust-ის სამეცნიერო თანათავმჯდომარეა. ფონდი Welcome Trust ძალზე გავლენიანი საქველმოქმედო ორგანიზაციაა, რომელიც დიდ ბრიტანეთში მეცნიერულ კვლევებს აფინანსებს. ბერდი კლასიკური ბრიტანელი მეცნიერის ნიმუშია – საოცრად თავმდაბალი ადამიანი, რომელსაც ნატიფი მანერები, დაბალი ხმა

და დახვეწილი იუმორი აქვს. იგი სრულიად არ ესწრაფვის პოპულარობას, რაც მკვეთრად უპირისპირდება მის განსაცვიფრებელ საერთაშორისო რეპუტაციას. ბერდი ხომ მთელ მსოფლიოშია ცნობილი, როგორც ДნმᲐ-ის მეთილირების მექანიზმის და გენების ექსპრესიაში მისი როლის „ნათლიმამა“.

1985 წელს ედრიან ბერდმა ჟურნალ Cell-ში პირველი სტატია გამოაქვეყნა, სადაც გვაჩვენა, რომ CpG (ციტოზინ-გუანინის დინუკლეოტიდი) მოტივების უმრავლესობა მთელი ДნმᲐ-ის სიგრძეზე შემთხვევითი წესით კი არ განლაგდება, არამედ CpG წყვილების უმეტესობა უშუალოდ განსაზღვრული გენების პრომოტორის არეში კონცენტრირდება.[2] პრომოტორები გენომის იმ უბნებს ეწოდება, სადაც ДნმᲐ-ის ტრანსკრიპციული კომპლექსების დაკავშირება ხდება და ДნმᲐ-ის გადაწერა იწყება РნმᲐ-ის წარმოსაქმნელად. CpG მოტივების მაღალი კონცენტრაციის უბნებს CpG კუნძულები ეწოდება.

ცილების მაკოდირებელი გენების დაახლოებით 60 პროცენტში პრომოტორებში CpG კუნძულებია განლაგებული. როდესაც ეს გენები აქტიურია, CpG კუნძულებში მეთილირების დონეები დაბალია. CpG კუნძულები მაღალმეთილირებული მხოლოდ იმ შემთხვევებში ხდება, როცა ეს გენები რეპრესირებულია. უჯრედთა სხვადასხვა ტიპები სხვადასხვა გენების ექსპრესიას ახდენს, ამიტომაც გასაკვირი არაფერია იმაში, რომ სხვადასხვა ტიპის უჯრედებში CpG კუნძულების მეთილირების მოდელებიც განსხვავებულია.

გარკვეული დროის განმავლობაში არ წყდებოდა ხმაურიანი დისკუსიები იმ თემაზე, რას უნდა ნიშნავდეს ასეთი ურთიერთდამოკიდებულება. ეს ძველთაგანვე ცნობილი კამათი იყო იმის თაობაზე, რა არის მიზეზი და რა – შედეგი. ერთი ვერსიის მიხედვით, ДნმᲐ-ის მეთილირება, თავისი არსით, ისტორიული მოდიფიკაციაა – თავდაპირველად გენები რაღაც გაურკვეველი მექანიზმით ითრგუნებოდნენ, მერე კი ДნმᲐ მეთილირებული გახდა. ამ მოდელის თანახმად, ДნმᲐ-ის მეთილირება გენების რეპრესიის შედეგი იყო. სხვა თვალსაზრისის მომხრეები იმ ჰიპოთეზას ეყრდნობოდნენ, რომ ჯერ CpG კუნძულების მეთილირება მოხდა, ხოლო მერე ამ მეთილირებამ გენის რეპრესია გამოიწვია. ასეთ შემთხვევაში სწორედ ეპიგენეტიკური მოდიფიკაცია გახლავთ გენების ექსპრესიის ცვლილების მიზეზი. მიუხედავად იმისა, რომ ამ საკითხზე გააფთრებული კამათი კონკურენტ ლაბორატორიებს შორის დღესაც გრძელდება, ამ თემით დაკავებული მეცნიერების დიდი უმრავლესობა ეთანხმება აზრს, რომ მონაცემები, რომლებიც ედრიან ბერდის მიერ სტატიის გამოქვეყნებიდან მეოთხედი საუკუნის განმავლობაში დაგროვდა, მეორე, კაუზალური ვერსიის სასარგებლოდ მეტყველებს. უმეტეს შემთხვევებში CpG კუნძულების მეთილირება გენის დასაწყისში მის დათრგუნვას იწვევს.

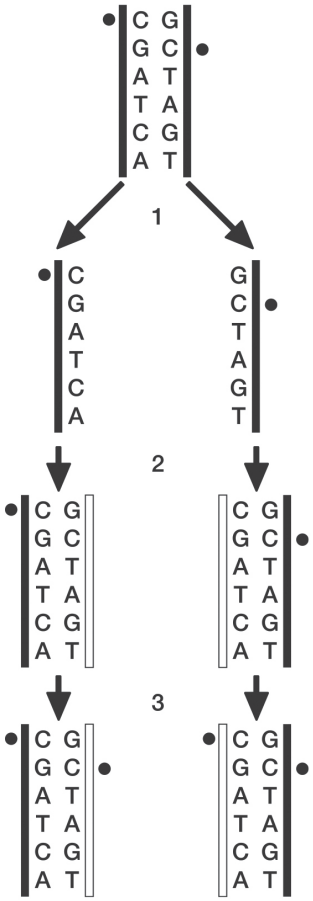
ედრიან ბერდმა ამ პროცესის კვლევა განაგრძო. მას დაამტკიცა, რომ Дნმ-ის მეთილირებისას ის იერთებს ცილას, რომელსაც MeCP2 ჰქვია (ინგლისური სახელწოდებიდან Methyl CpG binding protein 2 – მეთილ CpG დამაკავშირებელი ცილა 2)[3] თუმცა ეს ცილა არ უკავშირდება CpG-ს არამეთილირებულ მოტივებს, რაც ალბათ, ცოტა გასაკვირია, თუ სურათ 4.1.-ს გავიხსენებთ და გავიაზრებთ, როგორ ჰგავს ერთმანეთს ციტოზინის მეთილირებული და არამეთილირებული ფორმები. ფერმენტებს, რომლებიც Дნმ-ს მეთილის ჯგუფს ამატებენ, ზემოთ უკვე დავარქვით ეპიგენეტიკური კოდის „დამშიფრავები". MeCP2 Дნმ-ს მოდიფიკაციებს არ ამატებს. მისი როლი იმაში მდგომარეობს, რომ უჯრედს Дნმ-ის რომელიმე უბანზე არსებული მოდიფიკაციების ინტერპრეტაციის საშუალება მისცეს. MeCP2 ეპიგენეტიკური კოდის „წამკითხველის" მაგალითს წარმოადგენს.

როდესაც MeCP2 გენის პრომოტორში 5-მეთილციტოზინს უკავშირდება, ის, როგორც ჩანს, მთელ რიგ ფუნქციებსაც ასრულებს: სხვა ცილებს იზიდავს, რომლებიც ასევე უწყობენ ხელს განსაზღვრული გენის დათრგუნვას.[4] ამას გარდა, გენის პრომოტორთან დაკავშირებით მას შეუძლია Дნმ-ის ტრანსკრიპციული მექანიზმის შეჩერება, ეს კი, თავის მხრივ, ი-РНМ-ის საინფორმაციო მოლეკულის პროდუქციას თრგუნავს.[5] უბნებზე, სადაც გენები და მათი პრომოტორები ძალიან ძლიერად არიან მეთილირებულნი, MeCP2-ს დაკავშირება ისე გამოიყურება, როგორც პროცესის ნაწილი, რომლის დროსაც ქრომოსომის ეს უბანი თითქმის სამუდამოდ წყვეტს ფუნქციონირებას. ДНМ ძალიან მჭიდროდ იხვევა და გენების ტრანსკრიპციის მექანიზმს ი-РНМ-ის ასლების შესაქმნელად ფუძეთა წყვილებთან ხელი აღარ მიუწვდება.

ეს ერთ-ერთი მიზეზია, რის გამოც ДНМ-ის მეთილირება ასეთი მნიშვნელოვანია. გახსოვთ, ზემოთ ვთქვით, რომ 85 წლის ადამიანის თავის ტვინის ნეირონები პრაქტიკულად მათი მფლობელის ასაკის ტოლია? რვა ათეულ წელზე მეტი ხნის განმავლობაში ДНМ-ის მეთილირების წყალობით გენომის ზოგი უბანი ძალიან მჭიდროდ დახვეული რჩება, რაც საშუალებას აძლევს ნეირონებს, სრულიად დათრგუნონ განსაზღვრული გენები. სწორედ ამიტომ ჩვენი თავის ტვინის უჯრედები არასოდეს წარმოშობს, მაგალითად, ჰემოგლობინს ან საჭმლის მომნელებელ ფერმენტებს.

რა ხდება სხვა სიტუაციაში – იგივე კანის ღეროვანი უჯრედების შემთხვევაში, რომლებიც ძალზე ინტენსიურად მრავლდებიან, მაგრამ ამასთან ყოველთვის მხოლოდ კანის ახალ უჯრედებს წარმოქმნიან და არა სხვა ტიპის, მაგალითად, ძვლის უჯრედებს? ამ შემთხვევაში, ДНМ-ის მეთილირების სქემა დედისეული უჯრედიდან შვილეულ უჯრედს გადაეცემა.

როდესაც ДНმ-ის ორმაგი სპირალის ჯაჭვები განცალკევდება, თითოეული მათგანი ფუძეთა შეწყვილების პრინციპით ორმაგდება, რაც მე-3 თავში ვნახეთ. სურათზე 4.2. ნაჩვენებია, რა ხდება, როცა ასეთი რეპლიკაცია ხორციელდება უბანზე, სადაც CpG ც ფუძეზეა მეთილირებული.



სურათი 4.2. ამ სქემაზე ნაჩვენებია, როგორ შეიძლება ДНმ-ის მეთილირების მოდელის შენარჩუნება მისი რეპლიკაციის დროს. მეთილის ჯგუფი წარმოდგენილია შავი წრით. დედისეული ДНმ-ის ორმაგი სპირალის განცალკევების შემდეგ 1 ეტაპზე და ДНმ-ის ორივე ჯაჭვის რეპლიკაციის შემდეგ მე-2 ეტაპზე ახალი ჯაჭვები „მოწმდება“ ფერმენტის ДНმ-მეთილტრანსფერაზა 1-ის (DNMT1) მიერ. DNMT1-ს შეუძლია განსაზღვროს, რომ მეთილის ჯგუფი ДНმ-ის მოლეკულის ერთი ჯაჭვის ციტოზინის რომელიმე მოტივზე არ შეესაბამება ახლახან სინთეზირებულ ჯაჭვს. მაშინ DNMT1-ს მეთილის ჯგუფი ახალ ჯაჭვზე გადააქვს (ეტაპი 3). ეს მხოლოდ იმ შემთხვევებში ხდება, როცა CpG მოტივში ც და გ ფუძეები ერთმანეთს მოსდევს. ამ პროცესის წყალობით უზრუნველყოფილია ДНმ-ის მეთილირების მოდელის შენარჩუნება მისი რეპლიკაციის და უჯრედის გაყოფის დროს.

DNMT1-ს უნარი აქვს გამოიცნოს, მეთილირებულია თუ არა CpG მოტივი მხოლოდ ერთ ჯაჭვზე. როდესაც DNMT1 ამ დისბალანსს აღმოაჩენს, ის ახლად გაორმაგებულ ჯაჭვზე „გამოტოვებულ“ მეთილირებას აღადგენს. ამრიგად, შვილეული უჯრედები საბოლოო ჯამში ДНМ-ის იგივე მეთილირებულ მოდელებს მიიღებენ, როგორიც დედისეულ უჯრედს ჰქონდა. ამის შედეგად, ისინი იგივე გენებს დათრგუნავენ, რომელსაც დედისეული უჯრედი თრგუნავდა და კანის უჯრედებიც ყოველთვის კანის უჯრედებად დარჩება.

საოცარი თაგვები YouTube-ზე

ეპიგენეტიკის ტენდენციაა იქ აღმოჩნდეს, სადაც მეცნიერები არ ელოდებიან. უკანასკნელ წლებში ამის ერთი ყველაზე საინტერესო მაგალითი დაკავშირებულია MeCP2-თან, ცილასთან, რომელიც ДНМ-ის მეთილირების მარკერებს კითხულობს. რამდენიმე წლის წინ დიდი პოპულარობით სარგებლობდა დღეს უკვე დისკრედიტებული თეორია იმის შესახებ, რომ წითელას საწინააღმდეგო ვაქცინა აუტიზმს იწვევს, რაც ფართოდ შუქდებოდა მედიასაშუალებების მიერ. ერთი ძალზე სოლიდური ბრიტანული გაზეთი თავის ფურცლებზე დეტალურად აღწერდა პატარა გოგონას შემზარავ ამბავს. ჩვილობისას მას ყველა საჭირო აცრა ჩაუტარდა. წითელას საწინააღმდეგო ვაქცინაციის შემდეგ, რომელიც მას პირველ დაბადების დღემდე ცოტა ხნით ადრე ჩაუტარდა, გოგონას მდგომარეობა სწრაფად გაუარესდა, იმ დროისათვის შეძენილი ჩვევების უმეტესობა დაკარგა. სტატიის გამოქვეყნების მომენტისთვის გოგონა თითქმის ოთხი წლის იყო და სტატიის ავტორი ირწმუნებოდა, რომ მას აუტიზმის ისეთი მძიმე სიმპტომები აღენიშნებოდა, რომელიც ადრე არასოდეს ენახა. ბავშვი ვერ ლაპარაკობდა, სწავლის უნარი მკვეთრად ჰქონდა დაქვეითებული, ხოლო მოქმედებები – ძალიან მწირი და განმეორებადი, ხელების მიზანმიმართული მოძრაობაც შეეზღუდა (მაგალითად, ხელს საჭმლისკენ აღარ იშვერდა). ამ ძალზე მძიმე დაავადების განვითარება, უდავოდ, ტრაგედია იყო მისთვის და მისი ოჯახისთვის.

თუმცა ნეიროგენეტიკაში მეტნაკლებად გათვითცნობიერებული მკითხველი ამ სტატიის წაკითხვისას უეჭველად გაამახვილებდა ყურადღებას ორ მომენტზე. პირველი, რაც ძალიან უჩვეულოა, ის არის, რომ გოგონებში აუტიზმის ასეთი მძიმე ფორმა იშვიათია. უმეტესად ეს ბიჭებისთვისაა დამახასიათებელი. მეორე, რაც თვალშისაცემი იყო, აღწერილი სიმპტომები დეტალურად ემთხვეოდა იშვიათი გენეტიკური დაავადების, რეტის სინდრომის ნიშნებს, სიცოცხლის პირველ თვეებში ნორმალური განვითარებიდან

დაწყებული, ამ მდგომარეობისთვის დამახასიათებელი სიმპტომების გამოვლენის დროით დამთავრებული. უბრალო დამთხვევაა ის, რომ რეტის სინდრომის სიმპტომები, ისევე, როგორც აუტიზმის ტიპების უმეტესობაში, პირველად სწორედ იმ ასაკში გამომჟღავნდება, როცა ჩვილებს, როგორც წესი, წითელას საწინააღმდეგო ვაქცინაცია უტარდებათ ხოლმე.

რა კავშირი აქვს ამ ამბავს ეპიგენეტიკასთან? 1999 წელს მეცნიერთა ჯგუფმა გამოჩენილი ნეიროქირურგის ჰუდა ზოგბის ხელმძღვანელობით, მერილენდის ჰოვარდ ჰიუზის სამედიცინო ინსტიტუტიდან, გვაჩვენა, რომ რეტის სინდრომის შემთხვევათა უმეტესობა გამოწვეულია MeCP2-ის მუტაციებით, ანუ იმ გენის, რომელიც მეთილირებული ᲓᲜᲐ-ის წამკითხველს („გამშიფრავს“) კოდირებს. ბავშვებს, რომელთაც ეს სინდრომი აქვთ, MeCP2 გენის მუტაცია აღენიშნებათ, რაც იმას ნიშნავს, რომ მათ უჯრედებში ფუნქციური ცილა MeCP2-ის გამომუშავება არ ხდება. იმის მიუხედავად, რომ მათი უჯრედები ᲓᲜᲐ-ის ნორმალური მეთილირების უნარს ინარჩუნებენ, მათ ეპიგენეტიკური კოდის ამ ნაწილის სწორად წაკითხვა არ შეუძლიათ.

მძიმე კლინიკური სიმპტომები MeCP2-ის მუტაციის მქონე ბავშვებში ამტკიცებს, რომ ეპიგენეტიკური კოდის სწორად წაკითხვას ძალიან დიდი მნიშვნელობა აქვს. ეს სიმპტომები სხვა რამესაც გვამცნობენ. რეტის სინდრომით დაავადებული გოგონების ყველა ქსოვილი ერთნაირად არ არის დაზიანებული, ასე, რომ შესაძლოა, სწორედ ეს ეპიგენეტიკური გზა ასრულებს მნიშვნელოვან როლს ზოგიერთ და არა ყველა ქსოვილში. იმის გამო, რომ გოგონებში მძიმე გონებრივი ჩამორჩენილობა ვითარდება, შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ თავის ტვინისთვის ძალზე მნიშვნელოვანია MeCP2 ნორმალური ცილის საჭირო რაოდენობა. თუ გავითვალისწინებთ, რომ ამ ბავშვების სხვა ორგანოების, მაგალითად, ღვიძლის ან თირკმელის, ქსოვილები სრულიად ჯანმრთელია, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ მათთვის MeCP2-ის აქტივობა მნიშვნელოვანი არ არის. შესაძლოა, თავად ᲓᲜᲐ-ის მეთილირება არც ისე გადამწყვეტ როლს ასრულებს ამ ქსოვილებისთვის ან შეიძლება ისინი MeCP2-ის გარდა სხვა ცილებსაც შეიცავენ, რომელთაც ეპიგენეტიკური კოდის ამ ნაწილის წაკითხვის უნარი შესწევთ.

გავა დრო და მეცნიერები, ექიმები, რეტის სინდრომით დაავადებული ბავშვების ოჯახის წევრები ბევრს გაიღებენ იმისათვის, რომ ამ დაავადების კვლევაში მიღწეული შედეგების გამოყენება შეძლონ, რაც მის უკეთ მკურნალობაში დაგვეხმარება. ჩვენთვის ეს დიდი გამოწვევაა, რადგანაც იმ მდგომარეობაში ჩარევა მოგვიწევს, რომელიც ბავშვის განვითარების პროცესში მომხდარი გენური მუტაციის შედეგად თავის ტვინზე ზემოქმედებს.

რეტის სინდრომის ერთ-ერთი ყველაზე დამთრგუნველი ასპექტი ღრმა გონებრივი ჩამორჩენილობაა, რაც თითქმის უნივერსალური სიმპტომია. არავინ იცოდა, შესაძლებელი იყო თუ არა ისეთი ნევროლოგიური პრობლემის უკუქცევა, როგორიც უკვე განვითარებული გონებრივი ჩამორჩენილობაა, თუმცა საერთო მოსაზრება ამის თაობაზე არც ისე ოპტიმისტური იყო. და აი, ჩვენი ამბის მთავარი გმირი ისევ ედრიან ბერდი ხდება. 2007 წელს ჟურნალ Science-ში მან გასაოცარი სტატია გამოქვეყნა, სადაც კოლეგებთან ერთად გვაჩვენა, რომ რეტის სინდრომის დამარცხება შესაძლებელია, რისი დამამტკიცებელიც მათ მიერ თაგვებზე ჩატარებული ექსპერიმენტები გახლავთ.

ედრიან ბერდმა და მისი ლაბორატორიის მკვლევრებმა თაგვების კლონირებული ხაზი შექმნეს, სადაც Mecp2 გენი ინაქტივირებული იყო. ამისათვის მათ გამოიყენეს მეთოდიკა, რომელიც პირველად რუდოლფ ჯენიშმა შეიმუშავა. თაგვებს მძიმე ნევროლოგიური სიმპტომები განუვითარდათ, ზრდასრულ ასაკში მათი აქტივობა კი ნორმას საგრძნობლად ჩამორჩებოდა. თუ ჯანმრთელ თაგვს დიდი თეთრი ყუთის ცენტრში დასვამთ, ის თითქმის მყისვე დაიწყებს თავისი ახალი გარემოს გამოკვლევას. ბევრს იმოძრავებს, ყუთის კედლების გასწვრივ ირბენს, თითქმის ისევე, როგორც ჩვეულებრივი, შინაური თაგვი, რომელიც პლინტუსებს მიუყვება და ხშირად დგება უკანა თათებზე, რათა მხედველობის არე გაიფართოვოს. თაგვი კი, რომელსაც Mecp2 მუტაცია აქვს, ამ ქმედებებიდან თითქმის არაფერს ასრულებს – თუ მას დიდი თეთრი ყუთის ცენტრში ჩავსვამთ, იგი არც გაინძრევა.

როდესაც ედრიან ბერდმა თავისი თაგვების ხაზი შექმნა Mecp2 მუტაციით, ამავე დროს იმაზეც იზრუნა, რომ თაგვებს Mecp2-ის ნორმალური ასლიც ჰქონოდათ. თუმცა ეს ნორმალური ასლი „მდუმარე“ რჩებოდა – ის თაგვის უჯრედებში გააქტივებული არ იყო. ექსპერიმენტის მთავარი არსი კი იმაში მდგომარეობდა, რომ თუ თაგვებს განსაზღვრულ უვნებელ ქიმიურ პრეპარატს მისცემდნენ, მათი ნორმალური Mecp2 გენი აქტიურდებოდა. ეს კი ექსპერიმენტატორებს საშუალებას აძლევდა, თაგვების ზრდა-განვითარება მათ უჯრედებში Mecp2-ის გარეშე წარემართათ, ხოლო შემდეგ, მეცნიერებისთვის სასურველ დროს, Mecp2 გენის გააქტივებას შეძლებდნენ.

Mecp2 გენის ამგვარი აქტივაციის შედეგები უჩვეულო აღმოჩნდა. თაგვები, რომლებიც იქამდე მშვიდად ისხდნენ თეთრი ყუთის შუაგულში, უეცრად ისეთ ცნობისმოყვარე მკვლევრებად გადაიქცეოდნენ ხოლმე, როგორებიც წესით უნდა ყოფილიყვნენ კიდეც.[6] ამ ექსპერიმენტის მიმდინარეობის ვიდეოკლიპების მოძიება თავადაც შეგიძლიათ YouTube-ზე, ედრიან ბერდის ინტერვიუსთან ერთად, სადაც იგი თავმდაბლად აღიარებს, რომ თაგვების ქცევის ასეთ განსაცვიფრებელ ცვლილებებს თვითონაც არ ელოდა.[7]

ეს ექსპერიმენტი იმ მიზეზით არის ასეთი მნიშვნელოვანი, რომ მძიმე ნევროლოგიური მდგომარეობების მკურნალობის ახალი მეთოდების მოძიების იმედს იძლევა. ჟურნალ Science-ში ამ სტატიის გამოქვეყნებამდე სამეცნიერო წრეებში გაბატონებული იყო აზრი, რომ თუ რთული ნევროლოგიური მდგომარეობა უკვე განვითარებულია, პროცესის უკუქცევა შეუძლებელია. ეს შეხედულება განსაკუთრებით გავრცელებული იყო იმ მდგომარეობების შემთხვევაში, რომლებიც განვითარების პერიოდში, ანუ მუცლადყოფნის დროს ან ადრეული ჩვილობის ასაკში აღმოცენდებოდა. ეს კრიტიკული პერიოდია, როდესაც ძუძუმწოვრების თავის ტვინი უამრავ კავშირს და სტრუქტურას ქმნის, რომლებიც მთელი სიცოცხლის განმავლობაში გამოიყენება. Mecp2 მუტანტ თაგვებზე ექსპერიმენტების შედეგებით შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ შესაძლოა რეტის სინდრომის დროსაც უჯრედული აპარატის ყველა კომპონენტი, რომელიც აუცილებელია ნორმალური ნევროლოგიური ფუნქციონირებისათვის, თავის ტვინში უკვე არსებობდეს – უბრალოდ, მათი სათანადოდ გააქტივებაა საჭირო. თუ ადამიანის შემთხვევაშიც ასეა (თავის ტვინის დონეზე კი ჩვენ არც ისე განვსხვავდებით თაგვებისგან), ეს იმედს გვისახავს, რომ მკურნალობის ისეთი მეთოდების შემუშავებას შევძლებთ, რომელთაც ძალა შესწევთ, ისეთ მძიმე მდგომარეობას გაუმკლავდნენ, როგორიც გონებრივი ჩამორჩენილობაა. ამას ისე ვერ გავაკეთებთ, როგორც თაგვების შემთხვევაში მოხდა, ვინაიდან ამგვარი გენეტიკური მეთოდიკის გამოყენება მხოლოდ საცდელ ცხოველებზეა შესაძლებელი და არა ადამიანებზე, თუმცა ეს იმაზე მეტყველებს, რომ აზრი აქვს სათანადო პრეპარატების შემუშავებას შევუდგეთ, რომელთაც მსგავსი შედეგი ექნებათ.

ᲓᲜᲛ-ის მეთილირება მართლაც ძალიან მნიშვნელოვანია. ᲓᲜᲛ-ის მეთილირების არასწორმა წაკითხვამ შეიძლება მძიმე და დამანგრეველ ნევროლოგიურ აშლილობებამდე მიგვიყვანოს, რის გამოც რეტის სინდრომით დაავადებული ბავშვები მთელი სიცოცხლის განმავლობაში უნარშეზღუდულები რჩებიან. ᲓᲜᲛ-ის მეთილირებას ასევე დიდი მნიშვნელობა აქვს სხვადასხვა ტიპის უჯრედებში გენების ექსპრესიის სწორი მოდელის შესანარჩუნებლად – როგორც რამდენიმე ათწლეულის განმავლობაში დღეგრძელი ნეირონების შემთხვევაში, ასევე ღეროვანი უჯრედების ყველა თაობის შემთხვევაში ისეთ მუდმივად განახლებად ქსოვილებში, როგორიც, მაგალითად, კანია.

თუმცა კიდევ ერთი კონცეპტუალური პრობლემა გვაქვს. ნეირონები მკვეთრად განსხვავდება კანის უჯრედებისაგან. თუ ორივე ტიპის უჯრედები განსაზღვრული გენების „გამოსართავად“ და მათი ამ მდგომარეობაში შესანარჩუნებლად ᲓᲜᲛ-ის მეთილირებას მიმართავს, მათ გენების სხვადასხვა ნაკრების მეთილირება მოუწევთ. წინააღმდეგ შემთხვევაში ყოველთვის

ერთი და იგივე გენები ერთნაირი ხარისხით უნდა ექსპრესირდებოდეს და მაშინ მათ აუცილებლად ერთი ტიპის უჯრედები უნდა წარმოქმნან და არა ნეირონები და კანის უჯრედები.

ამოცანის ამოხსნა, თუ როგორ იყენებენ ორი ტიპის უჯრედები ერთი და იმავე მექანიზმს ასე განსხვავებული შედეგების მისაღებად, იმაში მდგომარეობს, თუ რა გავლენას ახდენს ᲓᲜᲐ-ის მეთილირება სხვადასხვა ტიპის უჯრედების გენომის სხვადასხვა უბნებზე. ამას კი მოლეკულური ეპიგენეტიკის მეორე გლობალურ სფერომდე მივყავართ. ცილებამდე.

ᲓᲜᲐ-ს მეგობარი ჰყავს

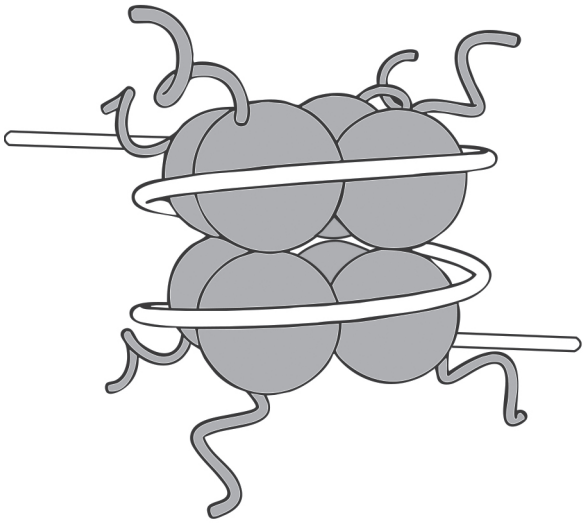
ᲓᲜᲐ-ს ხშირად აღწერენ, როგორც „შიშველ“, განცალკევებულ მოლეკულას, ანუ ისე, თითქოს ეს ᲓᲜᲐ იყოს და სხვა არაფერი. ჩვენს წარმოსახვაში ᲓᲜᲐ-ის ორმაგი სპირალი, ალბათ, ისე გამოიყურება, როგორც ძალიან გრძელი და დაკლაკნილი რკინიგზის ლიანდაგი. წინა თავში ᲓᲜᲐ-ის მოლეკულა მართლაც დაახლოებით ასე აღვწერეთ. თუმცა სინამდვილე მკვეთრად განსხვავდება ამგვარი წარმოსახვისაგან და ბევრი დიდი გარღვევა ეპიგენეტიკაში სწორედ მაშინ ხდებოდა, როცა მეცნიერები ამის სრულად გაცნობიერებას იწყებდნენ.

ᲓᲜᲐ მჭიდროდ არის დაკავშირებული ცილებთან, კერძოდ კი იმათთან, რომელთაც ჰისტონები ეწოდებათ. დღეს ეპიგენეტიკასა და გენების რეგულაციაში ძირითადი ყურადღება გამახვილებულია ოთხ კონკრეტულ ჰისტონურ ცილაზე, H2A, H2B, H3 და H4. ამ ჰისტონებს ე.წ. „გლობულური“ (სფერული) სტრუქტურა აქვთ, ვინაიდან მათ კომპაქტურად დახვეული ბურთის ფორმა გააჩნიათ. თუმცა თითოეულ ამ ბურთულას მოძრავი თავისუფალი ამინომჟავების ჯაჭვიც აქვს, რომელსაც ჰისტონური კუდი ეწოდება. ამ ოთხი ჰისტონური ცილიდან თითოეულის ორ-ორი ასლი ერთად მჭიდრო სტრუქტურას ქმნის, რომელსაც ჰისტონური ოქტამერი ჰქვია (რადგან ის რვა ინდივიდუალური ჰისტონისგან შედგება).

ალბათ, უფრო იოლი იქნება, თუ ოქტამერს ისე წარმოვიდგენთ, როგორც პინგ-პონგის რვა ბურთს, რომლებიც ორ რიგად არის დალაგებული ერთმანეთზე. ᲓᲜᲐ ისე მჭიდროდ არის გარს შემოხვეული ამ ცილოვან წარმონაქმნს, როგორც ძირტკბილას გრძელი ღერო – ზეფირს და ქმნის სტრუქტურას, რომელსაც ნუკლეოსომა ეწოდება. თითოეული ნუკლეოსომის გარშემო ᲓᲜᲐ-ის 147 წყვილი ფუძეა დახვეული. სურათზე 4.3. გამოსახულია ნუკლეოსომის აღნაგობის ძალზე გამარტივებული სქემა, რომელზეც თეთრი ზოლი ᲓᲜᲐ-ია, ნაცრისფერი ხვეულები კი ჰისტონურ კუდებს წარმოადგენს.

თუ სულ რაღაც თხუთმეტი წლის წინ ჰისტონების შესახებ ინფორმაციის მოძიებას შევეცდებოდით, მხოლოდ იმას შევიტყობდით, რომ ისინი აღწერილია, როგორც „შეფუთული ცილები“. რა თქმა უნდა, ДНმ მართლაც შეფუთული უნდა იყოს. უჯრედის ბირთვის დიამეტრი, ჩვეულებრივ, 10 მიკრონამდეა (1/100 მილიმეტრი) და ДНმ უჯრედში თავისუფლად რომ იყოს გაშლილი, მისი სიგრძე 2 მეტრს მიაღწევდა. ДНმ მჭიდროდ არის დახვეული ნუკლეოსომების გარშემო, ხოლო ისინი ერთმანეთზეა დალაგებული.

ჩვენი ქრომოსომების განსაზღვრულ უბნებს თითქმის ყოველთვის მკვეთრად გამოხატული ფორმა აქვთ. ძირითადად, ეს ის უბნებია, რომლებიც გენებს არ კოდირებს. უმეტესად ეს სტრუქტურული უბნებია, რომლებიც განლაგებულია, მაგალითად, ქრომოსომების დაბოლოებებზე და მნიშვნელოვანია უჯრედის გაყოფის დროს ДНმ-ის გაორმაგების შემდეგ ქრომოსომების განსაცალკევებლად.



სურათი 4.3. ჰისტონური ოქტამერი (H2A, H2B, H3 და H4 ჰისტონების ორ-ორი მოლეკულა). მჭიდროდ ჩალაგებული ოქტამერი გარს შემოხვეული ДНმ-ით ქრომატინის ძირითად ერთეულს წარმოქმნის, რომელსაც ნუკლეოსომა ეწოდება.

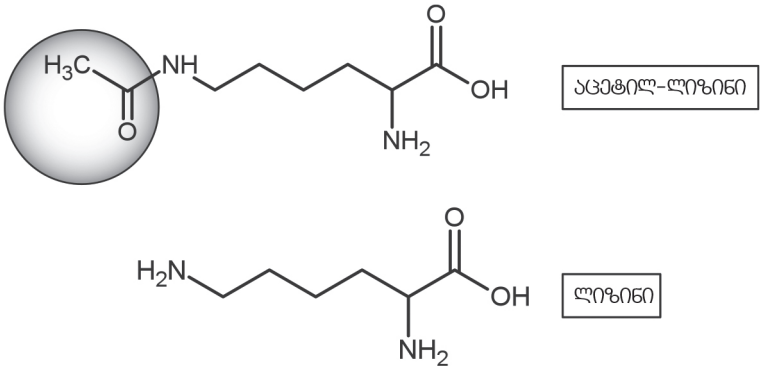
ДНმ-ის უბნებსაც, რომლებიც ძლიერად არის მეთილირებული, ასეთი ჰიპერკონდენსირებული სტრუქტურა აქვთ და მეთილირება ძალზე მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ამ კონფიგურაციის ჩამოყალიბებაში. ეს ერთ-ერთი ის მექანიზმია, რომელიც ათეული წლების განმავლობაში

განსაზღვრული გენების რეპრესიას განაპირობებს ისეთი დღეგრძელი ტიპის უჯრედებში, როგორებიც ნეირონებია.

რა ხდება იმ უბნებში, რომლებიც მჭიდროდ არ არის დახვეული, სადაც გააქტივებული გენებია ან ისეთი გენები, რომელთაც აქტივაციის უნარი აქვთ? აქ მთავარ როლს სწორედ ჰისტონები ასრულებენ. მათი ფუნქციები განუზომლად იზრდება და ისინი მხოლოდ მოლეკულური თითისტარები აღარ არიან, რომლებზე ДНМ იხვევა. თუ ДНМ-ის მეთილირებას წარმოვიდგენთ, როგორც თითქოს უსასრულოდ გაგრძელებულ დამატებით შენიშვნებს „რომეო და ჯულიეტას“ ჩვენს სცენარში, მაშინ ჰისტონების მოდიფიკაცია ამ ანალოგიაში ის შენიშვნები იქნება, რომელთაც სწრაფად გაქრობა უწერიათ. ისინი შეიძლება ფანქრით მინაწერს შევადაროთ, რომლებიც რამდენიმე ასლის გადაღებას თუ გაუძლებს, მერე კი ქრება. შესაძლოა მათ ერთჯერადი ფურცლებივით დროებითი ფუნქციაც ჰქონდეთ.

ამ სფეროში მეცნიერული გარღვევების შთამბეჭდავი რაოდენობა პროფესორ დევიდ ელისის ლაბორატორიას ეკუთვნის ნიუ-იორკის როკფელერის უნივერსიტეტიდან. მისი ხელმძღვანელი, ყოველთვის უზადოდ ჩაცმული, აკურატული, სუფთად გაპარსული ამერიკელი, რომელიც თავის ასაკზე – 60 წელზე – უფრო ახალგაზრდულად გამოიყურება, განსაკუთრებული პოპულარობით სარგებლობს კოლეგებში. ბევრი სხვა ეპიგენეტიკოსის მსგავსად, კარიერა მანაც განვითარების ბიოლოგიის სფეროში დაიწყო. ედრიან ბერდის და, უფრო ადრე, ჯონ გარდონისა არ იყოს, დევიდ ელისიც გულგრილად ეკიდება ეპიგენეტიკის ვარსკვლავის რეპუტაციას. 1996 წელს გამოქვეყნებული ჩინებული სტატიების ციკლში მან კოლეგებთან ერთად დაამტკიცა, რომ ჰისტონური ცილები უჯრედებში ქიმიურად მოდიფიცირდება, ხოლო ეს მოდიფიკაცია სპეციფიურად შეცვლილი ნუკლეოსომების ახლოს გენების ექსპრესიას აძლიერებს.[8]

დევიდ ელისის მიერ აღმოჩენილ ჰისტონურ მოდიფიკაციას აცეტილირება ეწოდა. აცეტილირება წარმოადგენს ქიმიური აცეტილ-ჯგუფის, ამ შემთხვევაში, სპეციფიურ ამინომჟავასთან, ლიზინთან, მიერთებას ერთ-ერთი ჰისტონის თავისუფალ კუდზე. სურათზე 4.4. გამოსახულია ლიზინის და აცეტილ-ლიზინის აღნაგობა და ისევ ვხედავთ, რომ ცვლილებები თითქმის უმნიშვნელოა. ДНМ-ის მეთილირების მასგავსად, ლიზინის აცეტილირება ეპიგენეტიკური მექანიზმია გენების ექსპრესიის შესაცვლელად, რაც გენების საწყის თანამიმდევრობას არ ცვლის.



სურათი 4.4. ამინომჟავა ლიზინის და მისი ეპიგენეტიკურად მოდიფიცირებული ფორმის, აცეტილ-ლიზინის, ქიმიური აღნაგობა. C – ნახშირბადი; H – წყალბადი; NN– აზოტი; O – ჟანგბადი. სიმარტივისათვის ნახშირბადის ზოგიერთი ატომი საგანგებოდ არ არის აღნიშნული, თუმცა ისინი იქ არიან, სადაც ორი შემაერთებელი ხაზია გამოსახული.

მაშინ, 1996 წელს, ყველაფერი ცხადი და გასაგები ჩანდა. ᲓᲜᲛ-ის მეთილირება გენების რეპრესიას (გამორთვას) იწვევს, ჰისტონების აცეტილირება კი მათ გააქტივებას (ჩართვას). მაგრამ გენების ექსპრესია გაცილებით ნატიფი პროცესია, რომელიც მხოლოდ გენების ჩართვა-გამორთვით არ განისაზღვრება. გენების ექსპრესიას სინათლის ჩამრთველს ვერ შევადარებთ, ის უფრო ტრადიციული რადიომიმღების ხმის რეგულატორს მოგვაგონებს. ამიტომ დიდად არავის გაკვირვებია, როცა გაირკვა, რომ ეს პროცესი უფრო მეტია, ვიდრე ჰისტონების მოდიფიკაცია. მართლაც, დევიდ ელისის სწორედ იმ სტატიების გამოქვეყნების შემდეგ ჰისტონური ცილების 50-ზე მეტი სხვადასხვა ეპიგენეტიკური მოდიფიკაცია აღმოაჩინეს, როგორც ელისის, ასევე ბევრ სხვა ლაბორატორიაში.[9] ყველა ეს მოდიფიკაცია გენების ექსპრესიას ცვლის, თუმცა ყოველთვის ერთნაირად არა. ჰისტონების რიგი მოდიფიკაციები ამ პროცესს აძლიერებს, ხოლო სხვები – ასუსტებს. მოდიფიკაციების შაბლონს ჰისტონური კოდი ეწოდა.[10] პრობლემა, რომელსაც ეპიგენეტიკოსები წააწყდნენ, ის არის, რომ ამ კოდის წაკითხვა ძალიან ძნელია.

წარმოიდგინეთ, თითქოს ქრომოსომა უზარმაზარი საახალწლო ნაძვის ხის ღეროა. ხის მთელ სიმაღლეზე ყველა მხარეს გადაშლილი მისი ტოტები ჰისტონური კუდებია, რომლებიც შეიძლება ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციებით იყოს მორთული. ვიღებთ იისფერ ბურთებს და ერთ, ორ ან სამ ბურთს ზოგიერთ ტოტზე ვკიდებთ. კიდევ გვაქვს მწვანე ლოლუები და ერთ-ორ ლოლუასაც ვკიდებთ ტოტებზე, სადაც უკვე კიდია იისფერი ბურთები. მერე ვიღებთ წითელ ვარსკვლავებს, მაგრამ ცნობილია, რომ მათი დაკიდება არ

შეიძლება იმ ტოტებზე, რომელთა მეზობლადაც თუნდაც ერთი იისფერი ბურთია. ოქროსფერი ფიფქები და მწვანე ლოლუებიც ერთსა და იმავე ტოტებზე არ უნდა ეკიდოს. და რაც უფრო გრძელდება ნაძვის ხის მორთვა, მით უფრო რთულდება წესები. ბოლოს და ბოლოს, ყველა სათამაშო დავკიდეთ და ნაძვის ხეს ელექტრონათურების გირლანდა შემოვახვიეთ. ნათურები ცალკეული გენებია. ჯადოსნური პროგრამული უზრუნველყოფის წყალობით თითოეული ნათურის სიკაშკაშე იმით განისაზღვრება, თუ როგორი სათამაშოებია მის გვერდით. იმის ალბათობა კი, რომ ჩვენ გამოვიცნობთ, როგორ იკაშკაშებს ნათურები ჩვენს გირლანდაზე, ძალიან მცირეა, რადგან ნაძვის ხეზე სათამაშოების განლაგების სქემა მეტისმეტად რთულია.

დღეს მეცნიერები სწორედ ასეთ მდგომარეობაში არიან. ისინი ცდილობენ ივარაუდონ, რა გავლენას ახდენს ყველა ამ განსხვავებული ჰისტონური მოდიფიკაციის კომბინაციების ერთობლიობა გენის ექსპრესიაზე. ბევრ შემთხვევაში სრულიად გასაგებია, რას უნდა ველოდოთ ერთი რომელიმე მოდიფიკაციისგან, თუმცა მეტ-ნაკლებად ზუსტი პროგნოზების გაკეთება მათი კომბინირებული გავლენის თაობაზე შეუძლებელი ჩანს.

მეცნიერები ძალისხმევას არ იშურებენ იმისათვის, რომ ამ კოდის გაშიფრვა ისწავლონ; მთელი მსოფლიოს მრავალრიცხოვანი ლაბორატორიები თანამშრომლობენ ან ერთმანეთს ეჯიბრებიან ამ პრობლემის გადასაწყვეტად ყველაზე სწრაფი და რთული ტექნოლოგიების გამოყენებაში. ამის მიზეზი კი ის არის, რომ თუმცა ჯერჯერობით ამ კოდის სწორად წაკითხვა არ შეგვიძლია, მის შესახებ იმდენი მაინც ვიცით, რომ მისი მნიშვნელობა გავიაზროთ.

როგორ გავაკეთოთ უკეთესი სათაგური

ბევრ ძირითად მტკიცებულებას განვითარების ბიოლოგიიდან ვიღებთ – სფეროდან, რომელმაც ეპიგენეტიკის მრავალი გამოჩენილი მკვლევარი მოგვცა. როგორც უკვე ვთქვით, ერთუჯრედიანი ზიგოტის გაყოფის შემდეგ შვილეული უჯრედები ძალიან სწრაფად იძენენ ინდივიდუალურ ფუნქციებს. პირველი აღსანიშნავი მოვლენა, რომელიც უჯრედთა გაყოფის დროს ხდება, ის არის, რომ ემბრიონის უჯრედები განვითარების ადრეულ სტადიებში იყოფა შიდაუჯრედულ მასად (ICM _ inner cell mass) და ტროფოექტოდერმად. ICM უჯრედები, თავის მხრივ, დიფერენციაციას იწყებენ სხვადასხვა ტიპის უჯრედების მუდმივად მზარდი რაოდენობის შესაქმნელად. უჯრედების ეს მოძრაობა ეპიგენეტიკური ლანდშაფტის დაღმართებზე მეტწილად მუდმივი და თვითგანახლებადი პროცესია.

მთავარი კონცეფცია, რომელსაც ამ ეტაპზე უნდა ჩავეჭიდოთ, იმის წარმოდგენაა, როგორ მოსდევს ერთმანეთს გენების ექსპრესიის და ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციების ტალღები. შესაფერისი ანალოგია ამ პროცესის არსში გასარკვევად თამაში „სათაგური“ გახლავთ, რომელიც პირველად 1960-იან წლებში გამოჩნდა და დღემდე იყიდება. მოთამაშეებმა ურთულესი სათაგური უნდა გააკეთონ. სათაგურის ასამოქმედებლად მასში ბურთულა უნდა გაუშვან. ბურთულამ სხვადასხვა ეშმაკური მოწყობილობები უნდა გაიაროს, მაგალითად, სასრიალო, კატაპულტა, კიბის საფეხურები და კაცი, რომელიც ტრამპლინიდან წყალში ყვინთავს. თუ ამ თავსატეხის ყველა დეტალი სწორად არის აწყობილი, მაშინ მთელი კასკადი შესანიშნავად მუშაობს და სათამაშო თაგვი სათაგურში გაებმება, ხოლო თუ კონსტრუქციის თუნდაც ერთ დეტალს ოდნავ შევუნაცვლებთ ადგილს, თანამიმდევრობა დაირღვევა და ხაფანგი არ იმუშავებს.

განვითარებადი ემბრიონიც სათაგურს ჰგავს. ზიგოტა წინასწარ არის დატვირთული განსაზღვრული ცილებით, რომელთაც ის ძირითადად კვერცუჯრედის ციტოპლაზმიდან იღებს. კვერცხუჯრედიდან მიღებული ეს ცილები ბირთვში აღწევენ, სადაც სამიზნე გენებს ემაგრებიან, რომელთაც კატაპულტებს დავარქმევთ („სათაგურის“ პატივსაცემად) და მათ ექსპრესიას არეგულირებენ. ამასთან, ცილები კატაპულტებისკენ მათ მიერ არჩეულ ეპიგენეტიკურ ფერმენტებსაც იზიდავენ. ეს ეპიგენეტიკური ფერმენტები შესაძლოა კვერცხუჯრედის ციტოპლაზმის „საჩუქარიც“ იყოს. ისინი ДНმ-ის და ქრომატინის ჰისტონური ცილების უფრო ხანგრძლივ მოდიფიკაციას იწვევენ და ამავე დროს გენი-კატაპულტების ჩართვა-გამორთვაზეც ზემოქმედებენ. კატაპულტების ცილები „მყვინთავ“ გენებს უკავშირდებიან და მათ ჩართვას (გააქტივებას) იწვევენ. ზოგი „მყვინთავი“ გენი თავად კოდირებს ეპიგენეტიკურ ფერმენტებს, რაც თავის მხრივ, გავლენას ახდენს „სასრიალოს“ გენების ოჯახის წევრებზე და ა.შ. გენეტიკური და ეპიგენეტიკური ცილების შეხმატკბილებული მუშაობა უზადოდ არის მოწესრიგებული, სწორედ ისე, როგორც სათაგურში ბურთულის გაშვების შემდეგ. ზოგჯერ უჯრედი ოდნავ მეტად ან ნაკლებად გამოავლენს ძირითად ფაქტორს, რომლის ექსპრესია ფაქიზი წონასწორობის ზღვარზე მერყეობს. ამ შემთხვევაში შესაძლებელია უჯრედის განვითარების გზები შეიცვალოს, ეს იგივეა, ოცი სათაგური რომ ერთმანეთს დავუკავშიროთ. ძლივს შესამჩნევი გადახრები მექანიზმის დეტალების ურთიერთგანლაგებაში ან კრიტიკულ მომენტებში ბურთულის მოძრაობისას ერთი სათაგურის ამოქმედებას და მეორე სათაგურის გაჩერებას გამოიწვევს.

ჩვენს ანალოგიაში სახელები მოგონილია, თუმცა ეს პროცესი შეგვიძლია რეალური მაგალითითაც განვიხილოთ. ემბრიონული განვითარების ძალზე ადრეულ სტადიაზე ერთ-ერთ ძირითად ცილას წარმოადგენს Oct4. ცილა Oct4 განსაზღვრულ ძირითად გენებს უერთდება და ამავდროულად კონკრეტულ ეპიგენეტიკურ ფერმენტსაც იზიდავს. ეს ფერმენტი ქრომატინის მოდიფიცირებას ახდენს და გენის რეგულაციას ცვლის. როგორც Oct4, ისე ეპიგენეტიკური ფერმენტი, რომელთანაც ის ურთიერთქმედებს, სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვანია ემბრიონისთვის მისი განვითარების ადრეულ სტადიებზე. რომელიმე მათგანის არარსებობისას ზიგოტა იმ დონემდეც კი ვერ განვითარდება, რომ შიდაუჯრედული მასა წარმოქმნას.

გენების ექსპრესიის სქემები ემბრიონის განვითარების ადრეულ ეტაპებზე საბოლოოდ ავტომატურად რეგულირდება. როდესაც განსაზღვრული ცილები ექსპრესირდება, ისინი შეიძლება Oct4-ის პრომოტორებს დაუკავშირდნენ და ამ გენის ექსპრესია დათრგუნონ. ჩვეულებრივ პირობებში სომატური უჯრედების მიერ Oct4-ის ექსპრესია არ ხდება. ეს მათთვის ძალიან სახიფათო იქნებოდა, რადგან Oct4-ს შეეძლო დიფერენცირებულ უჯრედებში გენის ექსპრესიის ნორმალური სქემა დაერღვია და ისინი უფრო ღეროვანი უჯრედებისთვის დაემსგავსებინა.

სწორედ ამას აკეთებდა შინია იამანაკა, როდესაც Oct4-ს ისე იყენებდა, როგორც გადაპროგრამების ფაქტორს. დიფერენცირებულ უჯრედებში Oct4-ის ძალიან მაღალი შემცველობის ხელოვნურად შექმნით მან უჯრედების „მოტყუება“ შეძლო და აიძულა ისინი განვითარების ადრეულ სტადიაზე მყოფი უჯრედებივით მოქცეულიყვნენ. ეს გენი ისეთი ძლიერი იყო, ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციებიც კი უკუაგდო.

ნორმალური განვითარება უჯრედის ბედისწერის კონტროლისთვის ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციის აუცილებლობის მნიშვნელოვანი მტკიცებულებაა. ეპიგენეტიკის მნიშვნელობას არანაკლებ ადასტურებს ის შემთხვევებიც, როცა განვითარება არასწორი გზით მიდის.

მაგალითად, 2010 წელს ჟურნალ Nature Genetics-ის ერთ-ერთ სტატიაში განსაზღვრული იყო მუტაციები, რომლებიც იშვიათ დაავადებას – კაბუკის სინდრომს იწვევენ. კაბუკის სინდრომი განვითარების კომპლექსური დარღვევაა, რომელსაც მთელი რიგი სიმპტომები ახასიათებს, მათ შორის, თანდაყოლილი ჭკუასუსტობა, ტანმორჩილობა, სახის ანომალიები და გაპობილი სასა („მგლის ხახა“). სტატიაში აღნიშნული იყო, რომ კაბუკის სინდრომის პროვოცირებას MLL2 გენის მუტაციები იწვევს.[11] ცილა MLL2 ეპიგენეტიკური „დამშიფრავია“, რომელიც მეთილის ჯგუფებს ლიზინის სპეციფიურ ამინომჟავას ამატებს მე-4 პოზიციაში H3 ჰისტონზე. ასეთი

მუტაციის მქონე ცილებს ეპიგენეტიკური კოდის სწორად წაკითხვის უნარი არა აქვთ, რაც ზემოთ ჩამოთვლილ სიმპტომებს იწვევს.

დაავადებები შეიძლება ასევე გამოწვეული იყოს ფერმენტების მუტაციებით, რომლებიც ეპიგენეტიკურ მოდიფიკაციებს წაშლის, ანუ ეპიგენეტიკური კოდის „საშლელებით". მუტაციები PHF8 გენში, რომელიც ლიზინიდან მეთილის ჯგუფებს ამოიღებს მე-20 პოზიციაში H3 ჰისტონზე, თანდაყოლილი ჭკუასუსტობის და სასის ნაპრალის სინდრომს იწვევს.[12] ასეთ შემთხვევებში პაციენტების უჯრედები ეპიგენეტიკურ მოდიფიკაციებს უპრობლემოდ იძენენ, თუმცა მათი სათანადოდ მოცილება არ შეუძლიათ.

საინტერესო ის არის, რომ თუმცა MLL2 და PHF8 ცილები სხვადასხვა როლს ასრულებენ, კლინიკური სიმპტომები, რომლებიც გამოწვეულია ამ გენებში მუტაციებით, ერთნაირად გამოვლინდება. ორივე შემთხვევაში მათ სასის ნაპრალამდე და თანდაყოლილ ჭკუასუსტობამდე მივყავართ. ორივე ეს სიმპტომი განიხილება, როგორც განვითარების დარღვევის ნიშანი. ეპიგენეტიკური გზები ადამიანის მთელი ცხოვრების მანძილზე მნიშვნელოვანია, მაგრამ, როგორც ჩანს, განსაკუთრებულ მნიშვნელობას განვითარების პერიოდში იძენს.

ამ ჰისტონური დამშიფრავებისა და საშლელების გარდა არსებობს 100-ზე მეტი ცილა, რომლებიც ეპიგენეტიკურ მარკერებს უკავშირდებიან და ჰისტონური კოდის „წამკითხველების" როლში გამოდიან. ეს წამკითხველები სხვა ცილებს მიიზიდავენ და აყალიბებენ კომპლექსებს, რომლებიც გენების ექსპრესიას ჩართავს ან გამორთავს, იმის მსგავსად, როგორც MeCP2 უწყობს ხელს იმ გენების ექსპრესიის დათრგუნვას, რომლებიც Дნმ-ის მეთილირებას ახორციელებენ.

ჰისტონური მოდიფიკაციები პრინციპულად განსხვავდება Дნმ-ის მეთილირებისგან. Дნმ-ის მეთილირება ძალზე სტაბილური ეპიგენეტიკური ცვლილებაა. თუ Дნმ-ის რომელიმე უბნის მეთილირება მოხდა, ის უმეტეს შემთხვევაში მეთილირებული რჩება. აი, ამიტომაც არის ეს ეპიგენეტიკური მოდიფიკაცია ასეთი მნიშვნელოვანი იმისათვის, რომ ნეირონები მუდამ ნეირონებად დარჩნენ და სწორედ ამიტომ არ ამოგვდის კბილები თვალის კაკლებზე. მართალია, Дნმ-ის მეთილირება უჯრედიდან შეიძლება ამოვარდეს, მაგრამ ეს, როგორც წესი, ძალიან სპეციფიკურ პირობებში ხდება და ნაკლებ სავარაუდოა.

ჰისტონური მოდიფიკაციების უმრავლესობა გაცილებით უფრო პლასტიურია. განსაზღვრული გენის რომელიმე ჰისტონზე შეიძლება ესა თუ ის მოდიფიკაცია განხორციელდეს, შემდეგ გაქრეს, მოგვიანებით კი ისევ აღდგეს. ეს სხვადასხვა გარეშე სტიმულატორებზე რეაქციის შედეგად

ხდება, რომლებიც უჯრედის ბირთვზე ზემოქმედებენ. ამ სტიმულატორების ბუნება უსაზღვროდ შეიძლება შეიცვალოს. ზოგიერთი ტიპის უჯრედებში ჰისტონური კოდი შესაძლოა ჰორმონებზე რეაგირების გამო შეიცვალოს. მათ შორის არის ინსულინი, რომელიც კუნთის უჯრედებს სიგნალს გადასცემს, ან ესტროგენი, რომელიც მენსტრუალური ციკლის დროს ძუძუს უჯრედებზე ზემოქმედებს. თავის ტვინში ჰისტონური კოდი შეიძლება შეიცვალოს ისეთი ნარკოტიკული პრეპარატების მიღების საპასუხოდ, როგორიც არის კოკაინი, მაშინ, როცა საჭმლის მომნელებელი ტრაქტის ამომფენ უჯრედებში ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციების სქემა ნაწლავური ბაქტერიების მიერ გამომუშავებული ცხიმოვანი მჟავების რაოდენობის მიხედვით იცვლება. ჰისტონური კოდის ასეთი ცვლილებები ერთ-ერთი ძირითადი გზა გახლავთ, რომლითაც აღზრდა (გარემო) ბუნებასთან (გენებთან) ურთიერთქმედებს დედამიწაზე ნებისმიერი მაღალგანვითარებული ორგანიზმის კომპლექსურობის შესაქმნელად.

ჰისტონური მოდიფიკაციები უჯრედებს ასევე საშუალებას აძლევს „გამოსცადონ“ გენების ექსპრესიის განსაზღვრული მოდელები, განსაკუთრებით განვითარების პროცესში. გენები დროებით ინაქტივირდება, როდესაც რეპრესიული ჰისტონური მოდიფიკაციები (რომლებიც გენების ექსპრესიას აქვეითებენ) ამ გენების მეზობელ ჰისტონებს ეხება. თუ გენების რეპრესია უჯრედისთვის ხელსაყრელია, მაშინ ჰისტონური მოდიფიკაციები შესაძლოა საკმაოდ დიდხანს გაგრძელდეს, რათა ДНМ-ის მეთილირება გამოიწვიოს. ჰისტონური მოდიფიკაციები ცილა-წამკითხველებს მიიზიდავს, რომლებიც ნუკლეოსომაზე სხვა ცილებისგან კომპლექსებს წარმოქმნიან. ზოგ შემთხვევაში ეს კომპლექსები შეიძლება DNMT3A-ს ან DNMT3B-ს შეიცავდეს – ორ ფერმენტს, რომელთაც მეთილის ჯგუფები ДНМ-ის CpG მოტივებზე გადააქვთ. ამგვარ პირობებში DNMT3A ან 3B შეიძლება კომპლექსიდან ჰისტონს „მისწვდეს“ და მიმდებარე ДНМ-ის მეთილირება მოახდინოს. თუ ДНМ-ის მეთილირება საკმარისი აღმოჩნდება, გენის ექსპრესია დაითრგუნება. უკიდურეს შემთხვევებში მთელი ქრომოსომის არე შეიძლება ზემკვრივი (ჰიპერკომპაქტური) გახდეს და ინაქტივირდეს უჯრედის მრავალჯერადი გაყოფის განმავლობაში ან ასეთ მდგომარეობაში ათწლეულებიც კი დარჩეს ისეთ გაუყოფად უჯრედებში, როგორიც ნეირონებია.

რატომ შექმნა ორგანიზმმა ევოლუციის პროცესში გენების ექსპრესიის დასარეგულირებლად ჰისტონური მოდიფიკაციების ასეთი რთული სქემები? ეს სისტემები განსაკუთრებით ჩახლართული მოგვეჩვენება, თუ მათ ДНМ-ის მეთილირების საკმაოდ მარტივ მექანიზმს შევადარებთ. ამის ერთ-ერთი მიზეზი, ალბათ, ის არის, რომ სირთულის წყალობით გენების ექსპრესია

დახვეწილი და ზუსტი ხდება. ამიტომაც უჯრედებს და ორგანიზმებს მათი გენების ექსპრესიის სათანადო ადაპტაციის უნარი აქვთ გარემოს ცვლილებებზე საპასუხოდ, როგორიც არის საკვების ნაკლებობა ან ვირუსების ზემოქმედება. თუმცა, როგორც შემდეგ თავში ვნახავთ, ასეთმა დახვეწილმა მექანიზმმა ზოგჯერ შეიძლება ძალიან უცნაური შედეგები გამოიწვიოს.

თავი 5

რატომ არ არიან იდენტური ტყუპები იდენტურნი?

ცხოვრებაში არსებობს ორი რამ, რომლისთვისაც არასდროს ვართ მზად: ტყუპები.
ჯოშ ბილინგსი

იდენტური ტყუპები ადამიანთა კულტურებში ათასწლეულების მანძილზე აღფრთოვანებას იწვევდა და ეს აღფრთოვანება დღემდე გრძელდება. თუ წყაროდ თუნდაც დასავლეთ ევროპულ ლიტერატურას ავიღებთ, ვიპოვით იდენტურ ტყუპებს მენექმუსსა და სოსიკლეს პლავტუსის ჩვ.წ.აღ.-მდე დაახლოებით 200 წლით დათარიღებულ ნაშრომში; ასევე, ამავე ისტორიის შექსპირისეულ ინტერპრეტაციას 1590 წელს დაწერილ პიესაში „შეცდომების კომედია“, ტვიდლდუმსა და ტვიდლდის ლუის კეროლის ნაწარმოებში „ალისა სარკის მიღმა სამყაროში და ის, რაც ალისამ იქ იპოვა”, რომელიც 1871 წელს შეიქმნა, ტყუპ უიზლებს ჯ.დ. როულინგის წიგნებში ჰარი პოტერის შესახებ. არსებობს რაღაც ძალზე დამაინტრიგებელი ორ ადამიანში, რომლებიც თითქოს ზუსტად ერთნაირები არიან.

თუმცა კიდევ არის ისეთი რამ, რაც ყველა ჩვენგანს უფრო მეტად აინტერესებს, ვიდრე იდენტურ ტყუპებს შორის არაჩვეულებრივი მსგავსება – ეს ის შემთხვევებია, როცა მათ შორის განსხვავებებს ვხედავთ. ეს თავისებურება გამუდმებით გამოიყენება ხელოვნებაში, დაწყებული ფრედერიკითა და ჰუგოთი ჟან ანუის ნაწარმოებში „რგოლი მთვარის გარშემო“ და დამთავრებული ბევერლით და ელიოტ მანთლით დევიდ კრონენბერგის „სიკვდილით შეკრულებში“. უკიდურესობაში თუ გადავვარდებით, აქვე შეიძლება, დოქტორი ჯეკილი და მისი ალტერ ეგო, „ბოროტი ტყუპისცალი“ მისტერ ჰაიდი ვახსენოთ. იდენტურ ტყუპებს შორის არსებულმა განსხვავებებმა უდავოდ დაიპყრო ხელოვნების ყველა სფეროში მომუშავე შემოქმედი ადამიანების წარმოსახვა და მეცნიერების სამყაროც მოიცვა.

იდენტური ტყუპების აღმნიშვნელი სამეცნიერო ტერმინია მონოზიგოტური (მზ) ტყუპები. ორივე ეს ორგანიზმი ერთი უჯრედიდან – ზიგოტიდან – ვითარდება, რომელიც კვერცხუჯრედისა და სპერმატოზოიდის

შერწყმით მიიღება. მონოზიგოტური ტყუპების შემთხვევაში ბლასტოცისტის შიდაუჯრედული მასა უჯრედული გაყოფის ადრეულ სტადიაზე ფუნთუშასავით ორად იხლიჩება და ორ ემბრიონს აძლევს დასაბამს. ეს ემბრიონები გენეტიკურად იდენტურია.

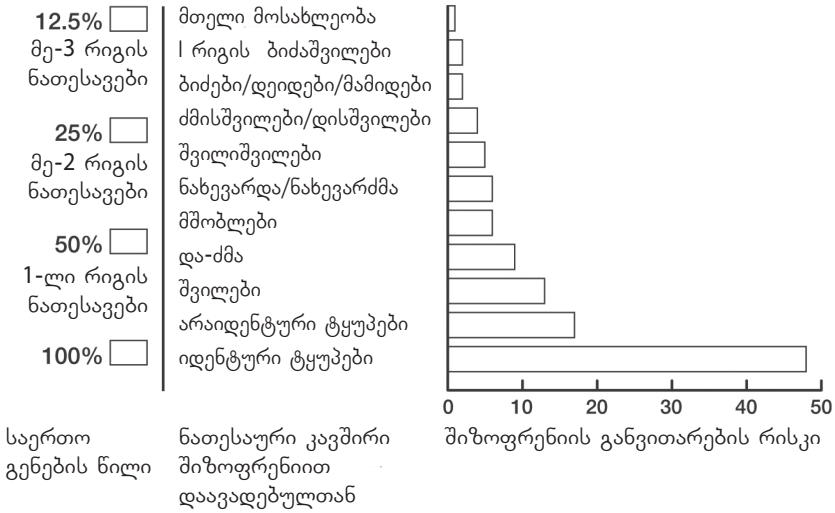
უჯრედშიდა მასის ეს გახლეჩა ორ ემბრიონად, ზოგადად, შემთხვევით მოვლენად მიიჩნევა. ეს შეხედულება შეესაბამება იმ მოვლენასაც, რომ იდენტური ტყუპების სიხშირე ყველა პოპულაციაში თითქმის ერთნაირია და არ ახასიათებს განმეორებადობა ოჯახებში. ჩვეულებრივ, ითვლება, რომ იდენტური ტყუპები ძალიან იშვიათად გვხვდებიან, თუმცა ეს ასე არ არის. სრულ ვადამდე მიყვანილი 250 ორსულობიდან მონოზიგოტური ტყუპების დაახლოებით ერთი წყვილის დაბადებით მთავრდება და დღეისათვის მსოფლიოში მონოზიგოტური ტყუპების დაახლოებით ათი მილიონი წყვილია.

მონოზიგოტური ტყუპების შესწავლა განსაკუთრებით მიმზიდველია, რადგან ისინი გვეხმარებიან, განვსაზღვროთ, თუ რა ხარისხით არის გენეტიკა ისეთი სასიცოცხლო მოვლენების წარმმართველი ძალა, როგორიც გარკვეული დაავადებებია. ისინი გვეხმარებიან, მათემატიკური სიზუსტით აღმოვაჩინოთ კავშირი ჩვენი გენების თანამიმდევრობასა (გენოტიპი) და ჩვენს გარეგნულ მახასიათებლებს (ფენოტიპი) შორის, იქნება ეს სიმაღლე, ჯანმრთელობა, ჭორფლიანობა თუ სხვა რამ, რისი გაზომვაც გვსურს. ამ მონაცემების გამოთვლა ხდება იმის დაანგარიშებით, თუ რამდენად ხშირად ემართება ორივე ტყუპს ერთი და იგივე დაავადება. ამ მახასიათებლს კონკორდანტობა ეწოდება.

აქონდროპლაზია – მოკლე კიდურებიანი ქონდრისკაცობის საკმაოდ გავრცელებული ფორმა, ისეთი მდგომარეობაა, რომელიც მონოზიგოტურ ტყუპებს თითქმის უცვლელად ერთნაირად აზიანებს. თუ ერთი ტყუპისცალი აქონდროპლაზიით არის ავად, მაშინ ეს დაავადება მეორესაც აქვს. მიჩნეულია, რომ აქონდროპლაზიას 100%-იანი კონკორდანტობა ახასიათებს. ეს გასაკვირი არ არის, რადგან დაავადება სპეციფიკური გენეტიკური მუტაციის შედეგია. თუ ჩავთვლით, რომ მუტაცია არსებობდა კვერცხუჯრედში ან სპერმატოზოიდში, რომელთა შერწყმისას ზიგოტა წარმოიქმნა, ყველა შვილეული უჯრედი, რომლებისგანაც შედგებოდა უჯრედშიდა მასა და, შესაბამისად, ორივე ემბრიონი, მუტაციის მატარებელი იქნება.

თუმცა ისეთი მდგომარეობების რიცხვი, რომელთაც 100%-იანი კონკორდანტობა ახასიათებთ, შედარებით მცირეა, რადგან დაავადებების უმეტესობა საკვანძო გენში ერთი დაუძლეველი მუტაციით არ არის გამოწვეული. ეს ქმნის პრობლემას, თუ როგორ შეფასდეს, აქვს თუ არა გენეტიკას რაიმე როლი და, თუ აქვს, რამდენად მნიშვნელოვანია ეს როლი. სწორედ ამიტომ

არის ტყუპების შესწავლა მეტად ფასეული. თუ მონოზიგოტური ტყუპების დიდ ჯგუფებს შევისწავლით, შეგვიძლია განვსაზღვროთ, მათი რა ნაწილია კონკორდანტული ან დისკორდანტული ამა თუ იმ კონკრეტული მდგომარეობის ჭრილში. თუ ერთი ტყუპისცალი დაავადდება, იგივე დაავადება მეორე ტყუპისცალსაც განუვითარდება თუ არა?



სურათი 5.1 შიზოფრენიის კონკორდანტობის კოეფიციენტები.
რაც უფრო ახლოა გენეტიკური კავშირი შიზოფრენიით დაავადებულთან, მით მეტია ალბათობა, რომ ნათესავიც დაავადდეს შიზოფრენიით. თუმცა გენეტიკურად იდენტურ მონოზიგოტურ ტყუპებშიც კი კონკორდანტობა 100%-ს არ აღწევს. მონაცემები მიღებულია აშშ-ს ჯანმრთელობის დაცვის სახელმწიფო სამსახურის მთავარი ექიმის მოხსენებიდან ფსიქიკური ჯანმრთელობის შესახებ.
http://www.surgeongeneral.gov/library/mentalhealth/chapter4/sec4_1.html#etiology

სურათზე 5.1 წარმოდგენილია გრაფიკი, სადაც ნაჩვენებია კონკორდანტობის კოეფიციენტები შიზოფრენიისათვის. აქ ჩანს, რომ რაც უფრო ახლო ნათესაობა გვაკავშირებს შიზოფრენიით დაავადებულთან, მით მეტია იმის რისკი, რომ ეს დაავადება ჩვენც დაგვემართოს. ამ გრაფიკის ყველაზე მნიშვნელოვანი ნაწილები მის ქვედა ნაწილში არსებული სვეტებია, რომლებიც ტყუპებს ეხება. აქ შეგვიძლია, ერთმანეთს შევადაროთ კონკორდანტობის მაჩვენებლები იდენტურ და არაიდენტურ ტყუპებში. არაიდენტური ტყუპები ერთნაირ გარემოში (საშვილოსნო) ვითარდებიან, მაგრამ გენეტიკურად იმაზე უფრო მსგავსნი არ არიან, ვიდრე და-ძმის ნებისმიერი სხვა წყვილი, რადგან ისინი ორი დამოუკიდებელი ზიგოტიდან ვითარდებიან, რაც ორი კვერცხუჯრედის განაყოფიერების შედეგია. ამ ორი

ტიპის ტყუპების შედარება მნიშვნელოვანია, რადგან, საზოგადოდ, ტყუპების წყვილი (როგორც იდენტური, ასევე არაიდენტური ტყუპები) ძალიან მსგავსი გარემო ფაქტორების გავლენის ქვეშ არიან. შიზოფრენიას რომ გარემო ფაქტორები იწვევდეს, მოსალოდნელი იქნებოდა კონკორდანტობის ერთნაირი მაჩვენებლები იდენტურ და არაიდენტურ ტყუპებში. ნაცვლად ამისა, ვხედავთ, რომ თუ არაიდენტური ტყუპებიდან ერთ-ერთი შიზოფრენიით დაავადდება, მეორეს ამ დაავადების 17%-იანი რისკი აქვს. ხოლო მონოზიგოტურ ტყუპებში ეს რისკი თითქმის 50%-მდე იზრდება. თითქმის სამჯერ უფრო მაღალი რისკი იდენტურ ტყუპებში არაიდენტურ ტყუპებთან შედარებით იმაზე მიუთითებს, რომ შიზოფრენიის განვითარება განპირობებულია ძირითადი გენეტიკური კომპონენტით.

მსგავსმა კვლევებმა უჩვენა, რომ მნიშვნელოვანი გენეტიკური კომპონენტი უდევს საფუძვლად მთელ რიგ სხვა დაავადებებსაც გაფანტული სკლეროზის, ბიპოლარული დაავადების, სისტემური წითელი მგლურასა და ასთმის ჩათვლით. ეს მართლაც სასარგებლოა კომპლექსურ დაავადებებში გენეტიკური წინასწარგანწყობის მნიშვნელობის გასაგებად.

თუმცა არსებობს ამ საკითხის სხვა მხარე, რომელიც უფრო საინტერესოა. ყველაზე მეტად მიმზიდველნი არიან არა ის მონოზიგოტური ტყუპები, რომლებსაც ერთი და იგივე სპეციფიკური დაავადება უვითარდებათ, არამედ ისინი, რომელთა გამოსავალიც აბსოლუტურად განსხვავებულია – მაგალითად, ერთ-ერთი პარანოიდული შიზოფრენიით არის დაავადებული, მეორე კი სავსებით ჯანმრთელია. ეს წარმოქმნის ყველაზე დამაინტრიგებელ სამეცნიერო პრობლემას. რატომ აქვს ორ გენეტიკურად იდენტურ ინდივიდს, რომლებიც უმეტეს შემთხვევაში ერთნაირი გარემო პირობების ზეგავლენის ქვეშ არიან, ასეთი განსხვავებული ფენოტიპები? ან რატომ უვითარდება ასე იშვიათად მონოზიგოტური ტყუპების ორივე ინდივიდს პირველი ტიპის დიაბეტი? რა არის ის ფაქტორი, გარდა გენეტიკური კოდისა, რაც ამგვარ შედეგებს იწვევს?

როგორ დგება ეპიგენეტიკა ტყუპებს შორის

ერთი შესაძლო ახსნა არის ის, რომ სრულიად შემთხვევით შიზოფრენიით დაავადებულ ტყუპისცალს უვითარდება სპონტანური მუტაცია განსაზღვრული უჯრედების, მაგალითად, თავის ტვინის უჯრედების, გენებში. ეს შესაძლებელია მოხდეს, როდესაც ДНМ რეპლიკაციის მექანიზმი თავის ტვინის განვითარების რაღაც ეტაპზე ირღვევა. ამ ცვლილებებმა შესაძლოა ინდივიდისათვის დაავადების მიმღებლობა გაზარდოს. ეს თეორიულად

შესაძლებელია, თუმცა მეცნიერებმა ამ თეორიის დამამტკიცებელი ბევრი ინფორმაციის მოძიება ვერ შეძლეს.

რა თქმა უნდა, სტანდარტული პასუხი ყოველთვის ის იყო, რომ განსხვავება ტყუპებს შორის განსხვავებული გარემო ფაქტორების ზემოქმედების შედეგია. ზოგჯერ ეს სრულიად შეესაბამება სიმართლეს. მაგალითისათვის, ტყუპების სიცოცხლის ხანგრძლივობას რომ დავაკვირდეთ, თუ ერთ-ერთ ტყუპისცალს 47-ე ნომერი ავტობუსი დაეჯახება და მოკლავს, ეს ცალსახად მიუთითებს განსხვავებულ გარემო ფაქტორებზე. თუმცა ეს მეტად ექსტრემალური სცენარია. ტყუპების არაერთი წყვილი, განსაკუთრებით ადრეული განვითარების პერიოდში, ერთნაირ გარემო პირობებში ცხოვრობს. ამ შემთხვევაშიც კი, ცხადია, შესაძლებელია, არსებობდეს გარემო ფაქტორების მრავლობითი მინიმალური განსხვავებები, რომელთა ზედმიწევნით შესწავლა რთულია.

თუკი გარემოს დაავადების განვითარების ერთ-ერთ მნიშვნელოვან ფაქტორად მივიჩნევთ, ეს სხვა პრობლემას წამოჭრის. ისევ დარჩება შეკითხვა, როგორ აკეთებს ამას გარემო. გარემოში არსებული სტიმულატორები - იქნება ეს საკვების კომპონენტები, სიგარეტის კვამლში არსებული ქიმიური ნივთიერებები, მზის ულტრაიისფერი გამოსხივება, მანქანების გამონაბოლქვი ან ნებისმიერი სხვა ათასობით მოლეკულა და რადიაციის წყარო, რასთან შეხებაც ყოველდღიურად გვიწევს – გავლენას უნდა ახდენდეს ჩვენს გენებზე და მათი ექსპრესიის ცვლილებას იწვევდეს.

არაინფექციური დაავადებების უმრავლესობას, რომლებიც ადამიანთა უმეტესობას აზიანებს, განვითარებისათვის დიდი დრო სჭირდება და შემდეგ მრავალი წლის მანძილზე პრობლემად რჩება, თუ მკურნალობა ხელმისაწვდომი არ არის. თეორიულად შესაძლებელია, რომ გარემო ფაქტორები ანომა-ლურად მომუშავე უჯრედებში გენებზე მუდმივად ზემოქმედებდეს და ეს დაავადებას იწვევდეს, მაგრამ ეს ნაკლებად სავარაუდოა, რადგან ქრონიკული დაავადებების უმეტესობა, დიდი ალბათობით, მრავლობითი ფაქტორის მრავლობით გენთან ურთიერთქმედებას გულისხმობს. რთული წარმოსადგენია, რომ ყველა ეს სტიმულატორი ათწლეულების მანძილზე ერთდროულად მოქმედებდეს. ალტერნატივა იქნებოდა ისეთი მექანიზმის არსებობა, რომელიც დაავადებასთან ასოცირებულ უჯრედებს არანორმალურ მდგომარეობაში ინარჩუნებს, ანუ გენების არაადეკვატურ ექსპრესიას იწვევს.

სომატური მუტაციის როლის არსებითი მტკიცებულების არ არსებობის შემთხვევაში, ეპიგენეტიკა აღნიშნული პროცესების ასახსნელად მნიშვნელოვან ალტერნატივად გვევლინება. ეს ერთ-ერთ ტყუპისცალში გენების რეგულაციის დარღვევის საშუალებას იძლევა, რასაც დაავადება

მოჰყვება. ჩვენ მხოლოდ კვლევის დასაბამთან ვართ, მაგრამ უკვე გროვდება გარკვეული რაოდენობის მტკიცებულებები, რომლებიც იმაზე მიანიშნებს, რომ ეს ვერსია მართებულია.

კონცეპტუალურად ერთ-ერთი ყველაზე პირდაპირი ექსპერიმენტია იმის გაანალიზება, იცვლება თუ არა ქრომატინის მოდიფიკაციის მოდელები (ეპიგენომი) მონოზიგოტური ტყუპების ასაკის მატებასთან ერთად. ყველაზე მარტივ შემთხვევაში დაავადების კონტექსტში ამის შესწავლა არც კი იქნებოდა საჭირო. შევძლებდით გაცილებით მარტივი ჰიპოთეზის ტესტირებით დაგვეწყო – იმით, რომ გენეტიკურად იდენტური ინდივიდები ასაკის მატებასთან ერთად ეპიგენეტიკურად არაიდენტურები ხდებიან. თუ ეს ჰიპოთეზა ჭეშმარიტია, მაშინ გამართლებულია იდეა, რომ მონოზიგოტური ტყუპები შესაძლებელია ერთმანეთისაგან ეპიგენეტიკურ დონეზე განსხვავდებოდნენ. ეს კი, თავის მხრივ, განამტკიცებდა ჩვენს გადაწყვეტილებას, რომ გამოგვეკვლია ეპიგენეტიკური ცვლილებების როლი დაავადების განვითარებაში.

2005 წელს ესპანეთის სიმსივნის ეროვნულ ცენტრში, მადრიდში მანელ ესტელერის თაოსნობით მომუშავე დიდმა გაერთიანებულმა ჯგუფმა გამოაქვეყნა ნაშრომი, რომელიც ამ საკითხს ეძღვნებოდა[1]. მათ რამდენიმე საინტერესო აღმოჩენა გააკეთეს. ჩვილი მონოზიგოტური ტყუპების ქრომატინის გამოკვლევისას ისინი ДНმ-ის მეთილირების ან ჰისტონური აცეტილირების დონეში ტყუპებს შორის დიდ განსხვავებას ვერ ნახულობდნენ. უფრო მოზრდილ, 50 წელს გადაცილებულ ტყუპებზე დაკვირვებისას კი ДНმ-ის მეთილირებასა თუ ჰისტონური აცეტილირების დონეებში ტყუპებს შორის დიდი განსხვავებები იქნა ნანახი. ეს ეფექტი განსაკუთრებით მკვეთრი იყო იმ ტყუპების შემთხვევაში, რომლებიც დიდი ხნის მანძილზე ერთმანეთისაგან განცალკევებით ცხოვრობდნენ.

აღნიშნული კვლევის შედეგები შეესაბამება იმ მოდელს, რომლის მიხედვითაც გენეტიკურად იდენტური ტყუპები თავიდან ეპიგენეტიკურადაც ძალიან მსგავსნი არიან და ასაკთან ერთად ხდებიან განსხვავებულნი. მოსალოდნელია, რომ მოზრდილი მონოზიგოტური ტყუპები, რომლებმაც ყველაზე დიდი ხნის მანძილზე ერთმანეთისაგან განცალკევებით განსხვავებული ცხოვრების გზა განვლეს, ყველაზე მეტად განსხვავებული გარემო პირობების ზეგავლენის ქვეშ აღმოჩნდნენ. იმის აღმოჩენა, რომ სწორედ ეს იყო ტყუპების წყვილები, რომლებიც ყველაზე მეტად განსხვავდებოდნენ ეპიგენეტიკურად, სრულად შეესაბამებოდა იდეას, რომ ეპიგენომი (გენომის ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციების სრული ნაკრები) გარემო ფაქტორებით განპირობებულ განსხვავებებს ასახავს.

ბავშვები, რომლებიც დილით საუზმობენ, სტატისტიკურად უფრო კარგად სწავლობენ, ვიდრე ბავშვები, რომლებიც უარს ამბობენ საუზმეზე. ეს, რა თქმა უნდა, პირდაპირ არ მიუთითებს იმაზე, რომ დასწავლის უნარის გაუმჯობესება ერთი თასი სიმინდის ბურბუშელათი არის შესაძლებელი. ეს, შესაძლოა, მხოლოდ იმას აღნიშნავდეს, რომ იმ ბავშვების მშობლები, რომლებიც საუზმეს მიირთმევენ, ძალ-ღონეს არ იშურებენ, რომ შვილები სკოლაში ყოველდღე დროულად წავიდნენ და სწავლაშიც ეხმარებიან მათ. ანალოგიურად, პროფესორი ესტელერის მონაცემებიც კორელაციურია. ისინი გვაჩვენებს, რომ არსებობს დამოკიდებულება ტყუპების ასაკსა და მათ ეპიგენეტიკურ განსხვავებებს შორის, მაგრამ ეს მონაცემები არ ამტკიცებს იმას, რომ ასაკს ეპიგენომში ცვლილებების გამოწვევა შეუძლია. თუმცა ჰიპოთეზასაც აქვს არსებობის უფლება.

2010 წელს მელბურნში, ბავშვთა სამეფო ჰოსპიტალში, დოქტორი ჯეფრი კრეიგის თაოსნობით მომუშავე გუნდმაც გამოიკვლია დნმ-ის მეთილირება იდენტურ და არაიდენტურ ტყუპებში[2]. მათ გენომის რამდენიმე მცირე ზომის რეგიონი უფრო დეტალურად შეისწავლეს, ვიდრე ეს მანელ ესტელერის ადრე გამოქვეყნებულ კვლევებში იყო აღწერილი. ახალდაბადებული ტყუპებისაგან მიღებული მასალის შესწავლით მათ უჩვენეს, რომ დნმ-ის მეთილირების მოდელებში არაიდენტურ ტყუპებს შორის მნიშვნელოვანი განსხვავება არსებობდა. ეს მოულოდნელი არ ყოფილა, რადგან არაიდენტური ტყუპები გენეტიკურად განსხვავებულნი არიან და სავარაუდოა, რომ განსხვავებულ ინდივიდებს განსხვავებული ეპიგენომი ექნებათ. თუმცა, საინტერესოა, რომ მონოზიგოტური ტყუპებიც კი განსხვავდებოდნენ ერთმანეთისაგან დნმ-ის მეთილირების სქემებით, რაც იძლევა საფუძველს, ვივარაუდოთ, რომ იდენტურ ტყუპებს შორის განსხვავებები ფორმირებას ჯერ კიდევ საშვილოსნოსშიდა განვითარების პერიოდში იწყებს. ამ ორი ნაშრომიდან და სხვა კვლევებიდან მიღებული ინფორმაციის შეჯამებით შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ გენეტიკურად იდენტური ინდივიდებიც კი უკვე დაბადების მომენტში ეპიგენეტიკურად განსხვავებულები არიან და ეს ეპიგენეტიკური განსხვავებები ასაკთან და სხვადასხვა გარემო ფაქტორების ზემოქმედებასთან ერთად უფრო გამოკვეთილი ხდება.

თაგვებისა და კაცების (აგრეთვე ქალების) შესახებ

ეს მონაცემები შეესაბამება მოდელს, სადაც ეპიგენეტიკური ცვლილებებით შეიძლება აიხსნას ზოგიერთი მიზეზი მაინც, თუ რატომ არ არიან მონოზიგოტური ტყუპები ფენოტიპურად იდენტურები, თუმცა ჯერ კიდევ მრავალი ეჭვი არსებობს. ეს იმის გამო ხდება, რომ ადამიანები საკმაოდ უიმედო ექსპერიმენტული სისტემები არიან. თუ გვინდა ეპიგენეტიკის როლის გარკვევა იმ საკითხში, თუ რატომ არიან გენეტიკურად იდენტური ინდივიდები ფენოტიპურად ერთმანეთისაგან განსხვავებულები, შემდეგი ქმედებების განხორციელება მოგვიწევს:

1. ასობით იდენტური ინდივიდის, და არა მხოლოდ წყვილების, გამოკვლევა;
2. მათ გარემოზე მანიპულირება სრული კონტროლის ქვეშ;
3. ემბრიონების ან ჩვილების გადატანა ერთი დედის ორგანიზმიდან მეორეში ადრეული აღზრდის ეფექტების შესასწავლად;
4. სხეულის სხვადასხვა ქსოვილებიდან ყველა სახის ნიმუშის აღება დროის მრავალ განსხვავებულ მომენტში;
5. იმის გაკონტროლება, თუ ვინ ვისთან შეუღლდება;
6. კვლევების ჩატარება გენეტიკურად იდენტური ინდივიდების ოთხ ან ხუთ თაობაზე.

საჭიროც არ არის იმის თქმა, რომ ეს ადამიანების შემთხვევაში განუხორციელებელია.

სწორედ ამიტომ არის ექსპერიმენტული ცხოველები ასეთი სასარგებლო ეპიგენეტიკაში. ეს საშუალებას აძლევს მეცნიერებს, რეალურად რთული საკითხები გადაწყვიტონ ისე, რომ მაქსიმალურად გააკონტროლონ გარემო პირობები. ცხოველებზე ჩატარებული ამ კვლევების შედეგად მოპოვებული მონაცემები ქმნის შეხედულებებს, რომლებზე დაყრდნობითაც შეგვიძლია, გარკვეული დასკვნები გავაკეთოთ ადამიანების შესახებ.

თანხვედრა, შესაძლებელია, იდეალური არ იყოს, მაგრამ ამ გზით ფუნდამენტური ბიოლოგიის გამაოგნებელი მოცულობის საკითხების შესწავლა შეგვიძლია. სხვადასხვა შედარებითმა კვლევამ უჩვენა, რომ მრავალი სისტემა სხვადასხვა ორგანიზმში ხანგრძლივი დროის მანძილზე დიდწილად უცვლელი რჩება. მაგალითისათვის, ადამიანისა და სოკოს ორგანიზმის ეპიგენეტიკურ მექანიზმებს შორის მეტი მსგავსებაა, ვიდრე განსხვავება, მიუხედავად იმისა, რომ ამ ორი სახეობის საერთო წინაპრის არსებობიდან მილიარდ წელზე მეტია გასული[3]. ასე რომ, ეპიგენეტიკური

პროცესები ცალსახად და სრულიად ფუნდამენტური მოვლენებია და სამოდელო სისტემების გამოყენებას, სულ მცირე, შეუძლია ადამიანის გარკვეული მდგომარეობების ამოსახსნელად საჭირო მიმართულებაზე მიგვითითოს.

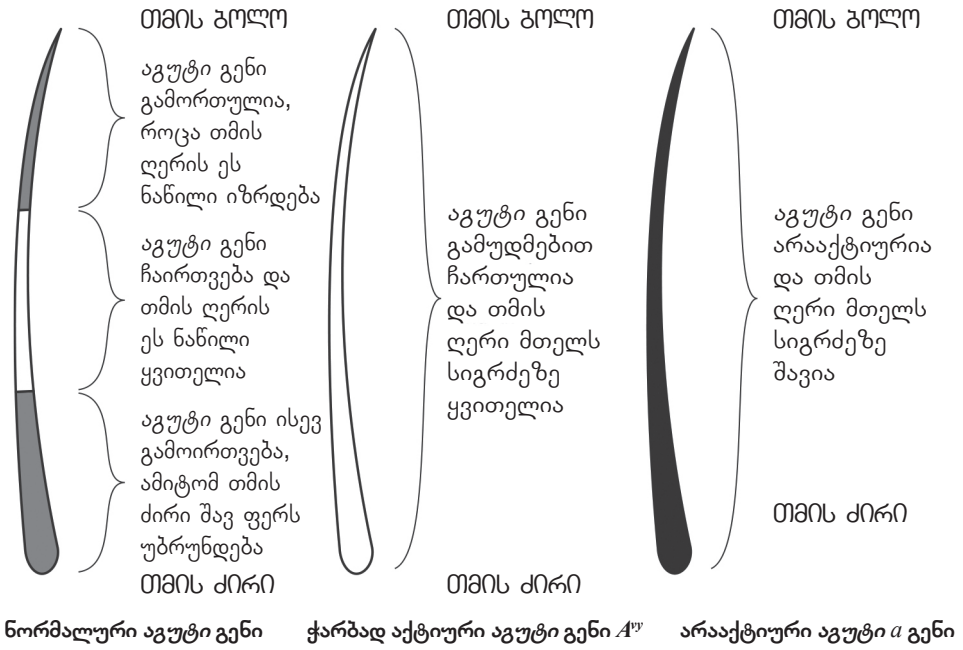
ამ თავში დასმულ სპეციფიკურ საკითხთან მიმართებაში – რატომ არიან გენეტიკურად იდენტური ტყუპები ხშირად არაიდენტურები – ცხოველი, რომელიც ამ თვალსაზრისით ყველაზე სასარგებლოა, ჩვენი ყველაზე ახლო „ნათესავი“ ძუძუმწოვარია, კერძოდ კი, თაგვი. თაგვისა და ადამიანის ხაზები ერთმანეთს დაახლოებით 75 მილიონი წლის წინ გამოეყო[4]. თაგვის გენების 99% შესაძლებელია, ადამიანის გენომშიც აღმოვაჩინოთ, თუმცა, რა თქმა უნდა, ამ ორი სახეობის გენები აბსოლუტურად იდენტური არ არის.

მეცნიერებმა შეძლეს, შეექმნათ თაგვის შტამები, რომლებშიც ყველა ინდივიდი გენეტიკურად იდენტურია. ეს ძალიან სასარგებლო აღმოჩნდა ინდივიდებს შორის განსხვავებების წარმოქმნაში არაგენეტიკური ფაქტორების როლის შესასწავლად. გენეტიკურად იდენტური მხოლოდ ორი ორგანიზმის ნაცვლად შესაძლებელია, შეიქმნას ასობით ან ათასობით ასეთი ინდივიდი. გზა, რომლითაც ეს მიიღწევა, პტოლემეოსის ძველეგვიპტურ დინასტიასაც კი გააწითლებდა სირცხვილისგან. მეცნიერები აჯვარებენ თაგვების წყვილს, რომლებიც და-ძმა არიან. შემდეგ აჯვარებენ და-ძმას ახლადმიღებული თაობიდან და ასე გრძელდება. როდესაც და-ძმის შეჯვარება 20-ზე მეტ თაობაში მეორდება, მთელი გენომიდან ყველა გენეტიკური ვარიაცია ამოიწურება. ერთი შტამის ყველა ერთნაირი სქესის თაგვი გენეტიკურად იდენტურია. მეტი სრულყოფისათვის მეცნიერებს ამ გენეტიკურად იდენტური თაგვების ДНმ-ში მხოლოდ ერთი ცვლილების შეტანა შეუძლიათ. ასეთი გენური ინჟინერია გამოიყენება ისეთი თაგვების მისაღებად, რომლებიც სრულიად იდენტურები არიან, გარდა ДНმ-ის ერთი უბნისა, რომელიც ექსპერიმენტატორებისათვის ყველაზე საინტერესოა.

განსხვავებული ფერის თაგვი

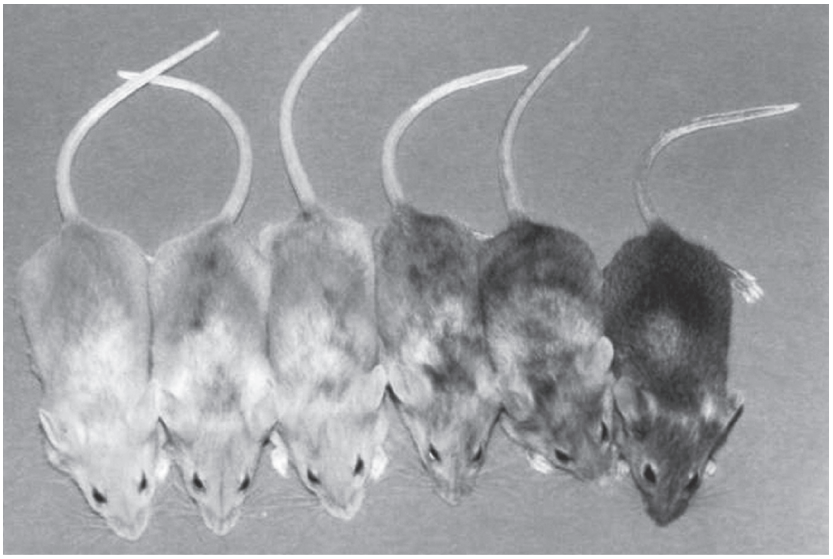
ყველაზე გამოსადეგი მოდელი იმის შესასწავლად, თუ როგორ ცვლის ეპიგენეტიკა გენეტიკურად იდენტური ინდივიდების ფენოტიპს, თაგვი, სახელად *აგუტი* გახდა. ნორმალურ თაგვებს აქვთ ბალანი, რომლის ფერი თავისებურია. თმის ღერის ბოლო შავია, შუა ნაწილი – ყვითელი და ძირი ისევ შავი. შუა ნაწილში ყვითელი უბნის არსებობაზე პასუხისმგებელია გენი, რომელსაც *აგუტი (agouti)* ეწოდება და მისი ჩართვა თაგვებში ნორმალური ციკლური მექანიზმის ნაწილია.

არსებობს *აგუტი* გენის მუტირებული ფორმა (აღინიშნება ***a***-თი) და ის არასდროს ჩაირთვება. თაგვებს, რომლებსაც მხოლოდ *a* გენი აქვთ, მთლიანად შავები არიან. არსებობს თაგვების განსაკუთრებული მუტანტური შტამი, აღინიშნება A^{vy}-თი, რაც *აგუტი სიცოცხლისუნარიან ყვითელს* აღნიშნავს (*agouti viable yellow*). ამ ხაზის თაგვებში ეს სპეციფიკური გენი მუდმივად ჩართულია და თმის ღერები მთელ სიგრძეზე ყვითელი შეფერილობისაა. თაგვებს *აგუტი* გენის ორი ასლი აქვთ, რომელთაგან ერთ-ერთს მემკვიდრეობით იღებენ დედისაგან, ხოლო მეორეს – მამისაგან. გენის A^{vy} ვერსია დომინანტურია *a* ვერსიაზე, რაც იმას ნიშნავს, რომ, თუ გენის ერთი ასლი A^{vy} – ***a***, ხოლო მეორე - ***a***, A^{vy} გადაფარავს და თმის ღერები მთელ სიგრძეზე ყვითელი იქნება. ეს ყველაფერი შეჯამებულია სურათზე 5.2.



სურათი 5.2. თაგვებში ბალანის ფერს *აგუტი* გენის ექსპრესია აკონტროლებს. ნორმალურ თაგვებში *აგუტი* ცილა ექსპრესირებს ციკლურად, რაც თაგვის ბალანის დამახასიათებელ შეფერილობას განაპირობებს. ამ ციკლური ექსპრესიის დარღვევამ, შესაძლებელია, თმის ღერის მთელ სიგრძეზე ყვითელი ან შავი შეფერილობა გამოიწვიოს.

მეცნიერებმა შექმნეს თაგვების შტამი, რომლის თითოეული უჯრედი ერთ ასლ A^{vy} და ერთ ასლ ***a*** გენს შეიცავდა. ეს აღინიშნება, როგორც $A^{vy}/\boldsymbol{a}$. ვინაიდან A^{vy} დომინანტურია ***a*** გენზე, მოსალოდნელი იქნებოდა, რომ თაგვებს მთლიანად ყვითელი ფერის ბალანი ჰქონოდათ, ხოლო რადგანაც ამ შტამის ყველა თაგვი გენეტიკურად იდენტურია, მოსალოდნელი იყო, რომ ისინი გარეგნულადაც ერთნაირები ყოფილიყვნენ, მაგრამ ასე არ არის. ზოგიერთ თაგვს მთლიანად ყვითელი ბალანი აქვს, ზოგს კლასიკური – ზოლიანი, სხვების ფერი კი შეიძლება ამ ორ ფერს შორის არსებული ნებისმიერი ელფერის იყოს, როგორც ეს ნაჩვენებია სურათზე 5.3.



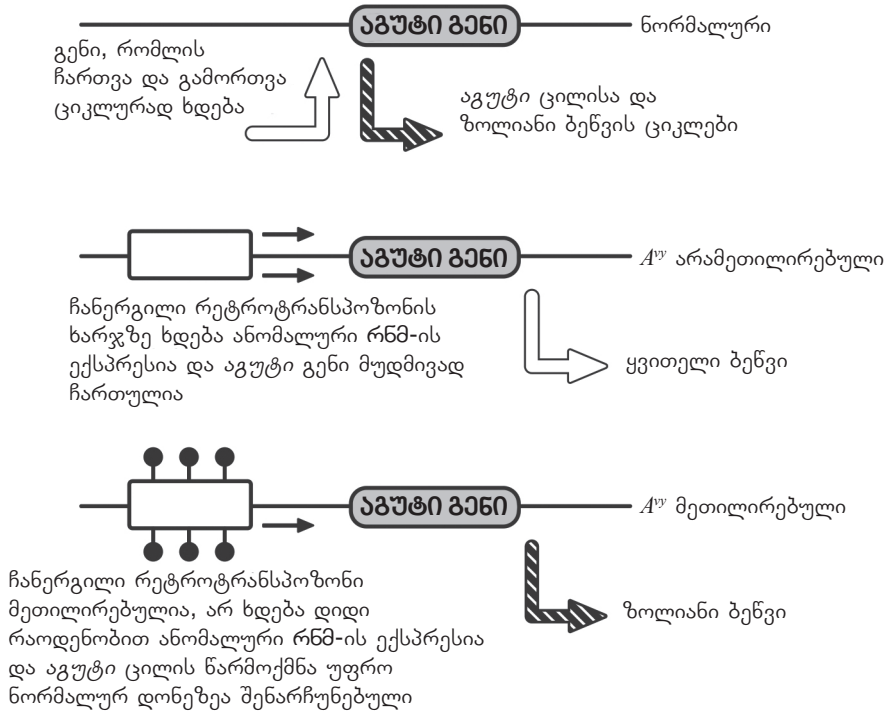
სურათი 5.3 გენეტიკურად იდენტური თაგვები ასახავენ ბალანის ფერის ფართო ვარიაციულობას, რაც *აგუტი* ცილის ექსპრესიაზეა დამოკიდებულ. ფოტოსურათი გამოყენებულია პროფესორი ემა უაითლოს ნებართვით.

ეს მართლაც უცნაურია, რადგან თაგვები გენეტიკურად ზუსტად ერთნაირები არიან. ყველა თაგვს Дნმ-ის ერთი და იგივე კოდი აქვს. შეიძლება ვიკამათოთ, რომ ბალანის განსხვავებული ფერი განსხვავებული გარემო ფაქტორების ზემოქმედების შედეგია, მაგრამ ლაბორატორიული პირობები იმდენად სტანდარტულია, რომ ეს ნაკლებად სავარაუდოა. ამ ვარაუდს კიდევ უფრო ეჭვქვეშ აყენებს ის ფაქტი, რომ ერთდროულად გაჩენილ ნაშიერებსაც განსხვავებული ფერის ბალანი აქვთ, მაშინ, როდესაც ჩვენი ვარაუდით, ერთდროულად დაბადებულ თაგვებზე ძალიან მსგავსი გარემო ფაქტორები ზემოქმედებენ.

რა თქმა უნდა, თაგვებთან მუშაობის ხიბლი, განსაკუთრებით ახლონათესაური შეჯვარებით მიღებული თაგვების შემთხვევაში, ის არის, რომ შედარებით ადვილია დეტალური გენეტიკური და ეპიგენეტიკური კვლევების ჩატარება, განსაკუთრებით მაშინ, როცა უკვე გვაქვს გონივრული იდეა, თუ რას უნდა დავაკვირდეთ. ამ შემთხვევაში შესასწავლი სფერო *აგუტი* გენი იყო.

გენეტიკოსებმა, რომლებიც თაგვებზე მუშაობდნენ, იცოდნენ როგორ ფორმირდებოდა ყვითელი ფენოტიპი A^{vy} მატარებელ ყვითელ თაგვებში. მეცნიერებმა ДНმ-ის ფრაგმენტი ქრომოსომაში ზუსტად *აგუტი* გენის წინ ჩასვეს. ДНმ-ის ამ ფრაგმენტს რეტროტრანსპოზონი ეწოდება და ის ერთ-ერთია იმ ДНმ-თანამიმდევრობებს შორის, რომლებიც ცილას არ კოდირებენ. ამის ნაცვლად იგი рнм-ის ანომალურ ფრაგმენტს კოდირებს. ამ рнм-ის ექსპრესია მთლიანად თავდაყირა აყენებს *აგუტი* გენის ჩვეულ კონტროლს და მას მუდმივად ჩართულ მდგომარეობაში ინარჩუნებს. სწორედ ამის გამო A^{vy} თაგვების ბეწვი მთლიანად ყვითელია და არა ზოლიანი.

ყოველივე ეს მაინც არ არის საკმარისი იმის ასახსნელად, თუ რატომ აქვთ გენეტიკურად იდენტურ $A^{vy}/\boldsymbol{a}$ თაგვებს განსხვავებული ფერის ბალანი. ამ კითხვაზე პასუხი, როგორც აღმოჩნდა, ეპიგენეტიკაში იმალება. ზოგიერთ $A^{vy}/\boldsymbol{a}$ თაგვში რეტროტრანსპოზონის CpG თანამიმდევრობები ჭარბად მეთილირებულია. როგორც წინა თავში შევიტყვეთ, ДНმ-ის ამ ტიპის მეთილირება გამორთავს გენის ექსპრესიას. რეტროტრანსპოზონი აღარ ექსპრესირებს ანომალურ рнм-ს, რომელიც *აგუტი* გენის ტრანსკრიპციას არღვევდა. შედეგად, სწორედ ეს არის იმ თაგვების ჯგუფი, რომელთაც სავსებით ნორმალური ზოლიანი ბალანი აქვთ. სხვა გენეტიკურად იდენტურ A^{vy} თაგვებში რეტროტრანსპოზონი არამეთილირებული იყო. ის წარმოქმნიდა დეფექტურ рнм-ს, რომელიც *აგუტი* გენის ტრანსკრიპციას არღვევდა და მას მუდმივად ჩართულ მდგომარეობაში ამყოფებდა, რის შედეგადაც თაგვები ყვითელი ფერისანი იყვნენ. თაგვებს, რომელთა უჯრედებში რეტროტრანსპოზონის მეთილირება შუალედური დონით ხდებოდა, შუალედური ფერის ბალანი ჰქონდათ. ეს მოდელი ნაჩვენებია სურათზე 5.4.



სურათი 5.4 დნმ-ის მეთილირების ვარიაციები (გამოსახულია შავი წრეებით) ზემოქმედებს რეტროტრანსპოზონის ექსპრესიაზე. რეტროტრანსპოზონის ექსპრესიის ვარიაცია, თავის მხრივ, *აგუტი* გენის ექსპრესიას ცვლის, რაც გენეტიკურად იდენტურ ცხოველებში ბალანის ფერის განსხვავებას იწვევს.

ამ შემთხვევაში დნმ-ის მეთილირება რეოსტატის ტიპის ჩამრთველივით მოქმედებს. როდესაც რეტროტრანსპოზონი არამეთილირებულია, ის სრული სიმძლავრით კაშკაშებს და ანომალურ რნმ-ს ჭარბი რაოდენობით წარმოქმნის. რაც უფრო მეტად მეთილირებულია რეტროტრანსპოზონი, მით უფრო ითრგუნება მისი ექსპრესია.

აგუტი თაგვები იმის ნათელი მაგალითია, თუ როგორ შეუძლია ეპიგენეტიკურ მოდიფიკაციას, ამ შემთხვევაში დნმ-ის მეთილირებას, გენეტიკურად იდენტური ინდივიდები ფენოტიპურად განსხვავებულად აქციოს. თუმცა არსებობს მუდმივი საფრთხე, რომ *აგუტი* განსაკუთრებული შემთხვევაა და, შესაძლებელია, ასეთი მექანიზმი იშვიათი იყოს. ამ ვარაუდს ამყარებს ისიც, რომ ადამიანებში *აგუტი* გენის აღმოჩენა ძალიან რთულია – როგორც ჩანს, ის ერთ-ერთია გენების იმ ერთი პროცენტიდან, რომლებსაც ჩვენ მონათესავე თაგვებთან არ ვიზიარებთ.

თაგვებში კიდევ ერთი საინტერესო თავისებურება გვხვდება – მოგრეხილი კუდი. ამას Axin-შერწყმა ეწოდება და ისიც უკიდურეს ვარიაბელობას გამოხატავს გენეტიკურად იდენტურ ინდივიდებს შორის. დამტკიცებულია, რომ ეს თავისებურება, ზუსტად ისევე, როგორც *აგუტი* თაგვის შემთხვევაში, კიდევ ერთი მაგალითია იმისა, რომ ვარიაბელობა სხვადასხვა ცხოველების რეტროტრანსპოზონში ДНმ-ის მეთილირების სხვადასხვა დონით არის განპირობებული.

ეს იმედს გვისახავს, რადგან ამტკიცებს, რომ ეს მექანიზმი გამონაკლისი არ არის, მაგრამ მოგრეხილი კუდიც არ არის ის ფენოტიპური მახასიათებელი, რომელსაც უშუალო კავშირი აქვს ადამიანთან. თუმცა არსებობს მაჩვენებელი, რაც ჩვენთვისაც საინტერესოა – სხეულის წონა. ყველა გენეტიკურად იდენტური თაგვი ერთნაირი წონის არ არის.

იმის მიუხედავად, რამდენად მკაცრად აკონტროლებენ მეცნიერები თაგვებზე მოქმედ გარემო ფაქტორებს, განსაკუთრებით კი მათ მიერ მიღებული საკვების რაოდენობას, თაგვების ინბრედულ შტამებში ყველა იდენტურ თაგვს როდი აქვს სხეულის ზუსტად ერთნაირი წონა. მრავალი წლის განმავლობაში ჩატარებულმა ექსპერიმენტებმა უჩვენა, რომ დაბადების შემდგომ გარემოზე სხეულის წონის ცვლილების მხოლოდ 20-30%-ია დამოკიდებული. რჩება შეკითხვა – რა განაპირობებს სხეულის წონის ვარიაბელობის დარჩენილ 70-80%-ს?[5]. თუ ეს არც გენეტიკით არის გამოწვეული (ყველა ეს თაგვი გენეტიკურად იდენტურია), და არც გარემო ფაქტორებით, ე.ი. ვარიაბელობის სხვა წყარო არსებობს.

2010 წელს ქვინსლენდის სამედიცინო კვლევით ინსტიტუტში თაგვების გენეტიკაზე მომუშავე ნამდვილმა ენთუზიასტმა და ძალიან პრინციპულმა მკვლევარმა ემა უაითლომ განსაცვიფრებელი სტატია გამოაქვეყნა. მან გამოიყენა ახლონათესაური შეჯვარებით მიღებული თაგვების შტამი და შემდეგ გენური ინჟინერიით შექმნა ცხოველების სუბპოპულაცია, რომელიც გენეტიკურად საწყისი ინდივიდების იდენტური იყო მხოლოდ ერთი განსხვავებით – მათში კონკრეტული ეპიგენეტიკური ცილის ნორმალური რაოდენობის მხოლოდ ნახევრის ექსპრესია ხდებოდა. მან დამოუკიდებელი კვლევა ჩაატარა გარკვეული რაოდენობის თაგვებზე და გენური ინჟინერიით მიიღო ცხოველთა ცალკეული ჯგუფები, რომელთაგან თითოეულს მუტაცია ჰქონდა ეპიგენეტიკური ცილების მაკოდირებელ სხვადასხვა გენში.

როდესაც პროფესორმა უაითლომ დიდი რაოდენობით ნორმალური და მუტაციის მატარებელი თაგვის სხეულის მასები გააანალიზა, საინტერესო ეფექტი გამოვლინდა. ნორმალური ინბრედული თაგვების ჯგუფში უმეტესობას მეტნაკლებად ერთნაირი სხეულის მასა ჰქონდა და

მასის უმნიშვნელო მერყეობა სხვა მრავალი ექსპერიმენტის მონაცემებს შეესაბამებოდა. კონკრეტული ეპიგენეტიკური ცილის დაბალი დონის მქონე თაგვებში სხეულის მასის ვარიაბელობა გაცილებით მეტი იყო. იმავე პუბლიკაციაში გამოქვეყნებული სხვა ექსპერიმენტები აფასებდა ამ ეპიგენეტიკური ცილების ექსპრესიის შემცირების ეფექტებს. მათი დაქვეითებული ექსპრესია დაკავშირებული იყო მეტაბოლიზმში მონაწილე გარკვეული გენების ექსპრესიის დონის ცვლილებასთან[6] და მათი ექსპრესიის ვარიაბელობას ზრდიდა. სხვა სიტყვებით რომ ვთქვათ, ეპიგენეტიკური ცილები გარკვეულ კონტროლს ახორციელებდნენ სხვა გენების ექსპრესიაზე, რაც მოსალოდნელი იყო.

ემა უაითლომ თავის სისტემაში ეპიგენეტიკური ცილების გარკვეული რაოდენობა შეისწავლა და აღმოაჩინა, რომ მხოლოდ მათი მცირე ნაწილი იწვევდა სხეულის მასის ვარიაბელობის ზრდას. ერთ-ერთი ცილა, რომელსაც ასეთი ეფექტი ჰქონდა, არის Dnmt3a. ეს ერთ-ერთი იმ ფერმენტთაგანია, რომლებსაც მეთილის ჯგუფი გადააქვთ ᲓᲜᲐ-ზე, რომ გენებმა ფუნქციონირება შეწყვიტონ. სხვა ეპიგენეტიკური ცილა, რომელიც სხეულის წონის ვარიაბელობასთან იყო კავშირში, Trim28-ა. Trim28 რამდენიმე სხვა ეპიგენეტიკურ ცილასთან კომპლექსს ქმნის და ისინი ერთად ჰისტონებს სპეციფიკურ მოდიფიკაციებს ამატებენ. ეს მოდიფიკაციები მოდიფიცირებული ჰისტონების მიმდებარედ გენების ექსპრესიის რეგულაციას აქვეითებენ და ცნობილნი არიან, როგორც რეპრესიული ჰისტონური მოდიფიკაციები ან მარკერები. გენომის უბნები, რომელთაც ჰისტონებზე ბევრი რეპრესიული მარკერი აქვთ, მიდრეკილია ᲓᲜᲐ-ის მეთილირებისაკენ, შესაბამისად, შესაძლებელია, Trim28 მნიშვნელოვანი იყოს ᲓᲜᲐ მეთილირებისათვის საჭირო გარემოს შესაქმნელად.

ეს ექსპერიმენტები წარმოშობს მოსაზრებას, რომ კონკრეტული ეპიგენეტიკური ცილები დამხშობ ფუნქციას ასრულებენ. „შიშველი“ ᲓᲜᲐ უფრო მიდრეკილია შემთხვევითი აქტივაციისკენ და ჯამური ეფექტი ისეთია, თითქოს უჯრედებში დიდი რაოდენობით ფონური ხმაური არსებობს. ამას ტრანსკრიპციული ხმაური ეწოდება. ეპიგენეტიკური ცილები ამ ხმაურის შესამცირებლად მოქმედებენ. ამის მისაღწევად ისინი ჰისტონების მოდიფიკაციებს ახორციელებენ, რომ გენების ექსპრესია შეამცირონ. საფიქრებელია, რომ ზოგიერთ ქსოვილში სხვადასხვა გენის სუპრესიისათვის სხვადასხვა ეპიგენეტიკური ცილა უფრო მნიშვნელოვანია, ვიდრე სხვა ქსოვილებში.

ცხადია, ეს სუპრესია სრული არ არის. წინააღმდეგ შემთხვევაში ახლონათესაური შეჯვარებით მიღებული ყველა თაგვი ფენოტიპის ყველა

ასპექტში იდენტური იქნებოდა, ჩვენ კი ვიცით, რომ ეს ასე არ არის. სხეულის მასის ვარიაბელობა ინბრედული ხაზის თაგვებშიც არსებობს და აქ აღსანიშნავი მხოლოდ ის არის, რომ ვარიაბელობის დონე კიდევ უფრო მაღალია ისეთ თაგვებში, რომელთაც ეპიგენეტიკური ცილების დაქვეითებული დონეები აქვთ.

ეს რთული, გაწონასწორებული პროცესი, როდესაც ეპიგენეტიკური ცილები ახშობენ ტრანსკრიპციულ ხმაურს, მაგრამ სრულად არ თრგუნავენ გენების ექსპრესიას, ერთგვარი უჯრედული კომპრომისია. აღნიშნული პროცესი უჯრედებს გენის ექსპრესიის საკმარის მოქნილობას ანიჭებს, რომ მათ ახალ სიგნალებზე პასუხის გაცემა შეძლონ – იქნება ეს ჰორმონები თუ საკვები ნივთიერებები, დამაბინძურებლები თუ მზის სინათლე – მაგრამ ხელს უშლის ამ გენების მუდმივ მზაობას, გააქტიურდნენ ყოველგვარი მიზეზის გარეშე. ეპიგენეტიკა უჯრედებს საშუალებას აძლევს, დაიცვან რთული ბალანსი: ერთი მხრივ, ჩამოყალიბდნენ და დარჩნენ განსხვავებულ უჯრედულ ტიპებად მრავალფეროვანი ფუნქციებით და, მეორე მხრივ, არ იყვნენ ისეთი მიჯაჭვულნი თავიანთი გენების ექსპრესიის მექანიზმებთან, რომ გარემოს ცვლილებაზე პასუხის უნარი დაკარგონ.

თანდათან სულ უფრო აშკარა ხდება ის, რომ ადრეული განვითარება საკვანძო პერიოდია ტრანსკრიპციული ხმაურის კონტროლის პირველადი ჩამოყალიბებისათვის. ბოლოს და ბოლოს, სავსებით შესაძლებელია, სხეულის წონის ვარიაბელობის სულ მცირე წილი (მხოლოდ 20-30%) პოსტნატალური გარემოს ეფექტი იყოს. მუდმივად იზრდება ინტერესი ფენომენისადმი, რომელსაც განვითარების პროგრამირება ეწოდება. ემბრიონული განვითარების დროს მომხდარ მოვლენებს შეუძლიათ ზეგავლენა იქონიონ მთელ ცხოვრებაზე და სულ უფრო მეტად აღიარებენ, რომ ამგვარი პროგრამირების ძირითად ნაწილს ეპიგენეტიკური მექანიზმები უდევს საფუძვლად.

ასეთი მოდელი სავსებით შეესაბამება ემა უაითლოს ნაშრომს თაგვებში Dnmt3a-ს და Trim28-ს შემცირებული დონეების ეფექტის შესახებ. სხეულის წონაში განსხვავებები შესამჩნევი იყო ჯერ კიდევ მაშინ, როდესაც თაგვები სულ სამი კვირის ასაკის იყვნენ. ეს მოდელი თანხვდება იმ ფაქტსაც, რომ Dnmt3a-ს დაქვეითებული დონე სხეულის წონის გაზრდილ ვარიაბელობას განაპირობებს, მაგრამ მასთან კავშირში მყოფი Dnmt1 ფერმენტის დაქვეითებულ დონეს ემა უაითლოს ექსპერიმენტებში ეფექტი არ ჰქონია. Dnmt3a-ს შეუძლია, მეთილის ჯგუფები დაამატოს ДНმ-ის სავსებით არამეთილირებულ უბნებს, რაც იმას ნიშნავს, რომ სწორედ ეს ფერმენტია პასუხისმგებელი უჯრედში ДНმ-ის მეთილირების სწორი სქემების

ჩამოყალიბებაზე. როგორც ჩანს, გენის ექსპრესიის მრავალფეროვნების ჩახშობის მნიშვნელოვანი მიზანი (ყოველ შემთხვევაში, სხეულის მასასთან დაკავშირებით) ДНМ-ის მეთილირების სწორი სქემების განსაზღვრაა.

ჰოლანდიური მშიერი ზამთარი

მეცნიერებმა და პოლიტიკოსებმა მრავალი წლის წინ აღიარეს ორსულობის პერიოდში დედის ჯანმრთელობისა და სრულფასოვანი კვების მნიშვნელობა, რაც იმის შანსს ზრდის, რომ ბავშვი ნორმალური წონით დაიბადოს და ფიზიკურად განვითარდეს. ბოლო წლებში ისიც გაირკვა, რომ თუ დედა ორსულობის მანძილზე ცუდად იკვებება, მის შვილს ჯანმრთელობის დარღვევის გაზრდილი რისკი აქვს არა მხოლოდ ახალშობილობის პერიოდში, არამედ ათწლეულების მანძილზეც. მხოლოდ ცოტა ხნის წინ დავიწყეთ იმის გაცნობიერება, რომ ეს ნაწილობრივ მაინც მოლეკულური ეპიგენეტიკური ეფექტების შედეგია, რასაც განვითარების პროგრამირების დარღვევამდე, გენური ექსპრესიისა და უჯრედული ფუნქციების გრძელვადიან დეფექტებამდე მივყავართ.

როგორც უკვე აღინიშნა, არსებობს მძლავრი ეთიკური და ტექნიკური მიზეზები, რომელთა გამოც ადამიანების ექსპერიმენტებში გამოყენება რთულია. სამწუხაროდ, ისტორიული მოვლენები რომლებიც დროის გარკვეულ მონაკვეთში საშინელებად აღიქმება, უნებლიეთ ქმნის ადამიანებისაგან მეცნიერულად შესასწავლ ჯგუფებს. ამის ერთ-ერთი ყველაზე ცნობილი მაგალითია „ჰოლანდიური მშიერი ზამთარი“, რომელიც შესავალ ნაწილში უკვე ვახსენეთ.

ეს იყო საშინელი გაჭირვებისა და თითქმის შიმშილობის პერიოდი, როდესაც ნაცისტებმა მეორე მსოფლიო ომის ბოლო ზამთრის პერიოდში ჰოლანდიაში საწვავის და საკვების მიწოდება დაბლოკეს. ოცდაორი ათასი ადამიანი დაიღუპა და სასოწარკვეთილი ხალხი ჭამდა ყველაფერს, რის პოვნასაც შეძლებდნენ – ტიტების ბოლქვებით დაწყებული და ცხოველის სისხლით დამთავრებული. ამ საშინელმა გაჭირვებამ მეცნიერული კვლევისთვის შესანიშნავი პოპულაცია შექმნა. გადარჩენილი ჰოლანდიელები ინდივიდების მკვეთრად განსაზღვრულ ჯგუფს წარმოადგენდნენ. ყველა მათგანმა ზუსტად ერთსა და იმავე დროს შიმშილობის მხოლოდ ერთი პერიოდი გამოიარა.

ერთ-ერთი უპირველესი ასპექტი, რომელიც მეცნიერებმა შეისწავლეს, იყო შიმშილობის გავლენის განსაზღვრა იმ ბავშვების დაბადების წონაზე, რომლებიც ამ პერიოდში საშვილოსნოსშიდა განვითარების ეტაპს

გადიოდნენ. თუ დედა ჩასახვის პერიოდში ნორმალურად იკვებებოდა და მხოლოდ ორსულობის ბოლო თვეებში შიმშილობდა, ბავშვი მეტი ალბათობით მცირეწონიანი იბადებოდა. მეორეს მხრივ, თუ დედა არასრულფასოვნად მხოლოდ ორსულობის პირველი სამი თვის მანძილზე იკვებებოდა (იმის გამო, რომ ჩასახვა ამ საშინელი ისტორიული ეპიზოდის ბოლო პერიოდში მოხდა), შემდეგ კი საკვებს საკმარისი რაოდენობით იღებდა, ახალშობილის წონა, უფრო ხშირად, ნორმალური იყო. ნაყოფი სხეულის მასის „აკრეფას“ ასწრებდა, ვინაიდან ნაყოფი უმეტესწილად ორსულობის ბოლო რამდენიმე თვეში იზრდება.

თუმცა საინტერესოა სულ სხვა ფაქტი – ეპიდემიოლოგებს ჰქონდათ შესაძლებლობა, ეს ბავშვები ათწლეულების მანძილზე შეესწავლათ და, რაც მათ აღმოაჩინეს, მართლაც გამაოგნებელი იყო. ის ბავშვები, რომლებიც მცირეწონიანები დაიბადნენ, მთელი სიცოცხლის მანძილზე მცირეწონიანებად დარჩნენ და ჭარბწონიანობის ინდექსი მათში უფრო დაბალი იყო, ვიდრე მთელ მოსახლეობაში. უფრო მოულოდნელი ის იყო, რომ იმ ქალთა შვილებს, რომლებიც ორსულობის პირველ პერიოდში არასრულფასოვნად იკვებებოდნენ, მოზრდილ ასაკში ჭარბწონიანობის ნორმალურზე მაღალი ინდექსი ჰქონდათ. ბოლოდროინდელმა მოხსენებებმა ჯანმრთელობის სხვა პრობლემების უფრო მაღალი სიხშირეც აჩვენა. ამ პრობლემებს შორის ფსიქიკური ჯანმრთელობის ზოგიერთი ასპექტიც არის. თუ დედა ორსულობის ადრეულ პერიოდში იტანჯებოდა საკვების ნაკლებობით, მის შვილს შიზოფრენიის განვითარების ჩვეულებრივზე მეტი ალბათობა ჰქონდა. ეს კორელაცია არა მხოლოდ ჰოლანდიური მშიერი ზამთრის კოჰორტაშია აღმოჩენილი, არამედ 1958-1961 წლების შემზარავი ჩინეთის დიდი შიმშილობის დროს გადარჩენილებშიც, როდესაც მაო ძე დუნის პოლიტიკის გამო მილიონობით ადამიანი შიმშილით მოკვდა.

მიუხედავად იმისა, რომ ეს ადამიანები დაბადებისას იდეალურად ჯანმრთელები ჩანდნენ, საშვილოსნოსშიდა განვითარებისას მათზე იმოქმედა რაღაც ისეთმა, რამაც მომდევნო ათწლეულების განმავლობაში დაღი დაასვა. და მნიშვნელობა ჰქონდა არა მხოლოდ იმას, რომ რაღაც მოხდა, არამედ იმასაც, თუ როდის მოხდა. ნაყოფის განვითარების პირველი სამი თვის მანძილზე, ანუ მაშინ, როცა ნაყოფი მართლაც ძალიან პატარაა, მომხდარ მოვლენებს შეუძლია ადამიანის მთელ ცხოვრებას დაღი დაასვას.

ყოველივე ეს სრულიად შეესაბამება განვითარების პროგრამირებისა და მისი ეპიგენეტიკური საფუძველის მოდელს. ორსულობის ადრეულ სტადიებზე, როდესაც უჯრედების სხვადასხვა ტიპები ვითარდება, როგორც ჩანს, ეპიგენეტიკური ცილები გენების ექსპრესიის სქემების

ჩამოყალიბებისათვის სასიცოცხლო მნიშვნელობისაა. მაგრამ არ დაივიწყოთ, რომ ჩვენი უჯრედები მილიარდობით ფუძეთა წყვილზე განლაგებულ ათასობით გენსა და ასობით ეპიგენეტიკურ ცილას შეიცავს. ნორმალური განვითარების პირობებშიც კი არსებობს ზოგიერთი ამ ცილის ექსპრესიისა და სპეციფიკურ ქრომოსომულ რეგიონებზე მათი ნატიფი გავლენის მსუბუქი ვარიაცია. აქ ДНმ-ის ცოტა მეტი მეთილირება, იქ – ცოტა ნაკლებად.

ეპიგენეტიკური მექანიზმი აძლიერებს, მერე კი ინარჩუნებს მოდიფიკაციების განსაზღვრულ სქემებს, რითაც გენების ექსპრესიის დონეებს ქმნის. შედეგად, ეს თავდაპირველად მცირე მერყეობები ჰისტონურ და ДНმ-ის მოდიფიკაციებში შეიძლება დამკვიდრდეს და შვილეულ უჯრედებს გადაეცეს ან ათწლეულების მანძილზე შენარჩუნდეს ისეთ დღეგრძელ უჯრედებში, როგორიც ნეირონებია. იმის გამო, რომ ეპიგენომი „იჭედება“, გენის ექსპრესიის სქემებსაც კონკრეტულ ქრომოსომულ უბნებზე იგივე შეიძლება დაემართოს. მოკლევადიანი გათვლით ამის შედეგი შესაძლებელია შედარებით უმნიშვნელო იყოს, მაგრამ ათწლეულების მანძილზე ქრომატინის ოდნავ შეუსაბამო მოდიფიკაციების შედეგად განვითარებულმა გენის ექსპრესიის ყველა უმნიშვნელო დარღვევამ, შესაძლებელია, მზარდი ფუნქციური დეფექტები გამოიწვიოს. კლინიკურად ჩვენ ამის განსაზღვრის უნარი არ შეგვწევს, ვიდრე ეს პროცესი უხილავ ზღვარს არ გადალახავს და პაციენტს სიმპტომები არ გამოუვლინდება.

განვითარების პროგრამირების ფარგლებში მომხდარი ეპიგენეტიკური ვარიაციები თავისი არსით უპირატესად შემთხვევითი ან, როგორც მათ უწოდებენ, „სტოქასტიკური“ პროცესია. სწორედ ასეთი სტოქასტიკური პროცესით შეიძლება აიხსნას განსხვავებების მნიშვნელოვანი ნაწილი მონოზიგოტურ ტყუპებს შორის, რომლებზე თხრობითაც ეს თავი დავიწყეთ. ადრეული განვითარების პერიოდში ეპიგენეტიკური ცვლილებების შემთხვევითი ფლუქტუაციები გენების ექსპრესიის არაიდენტურ სქემებს წარმოშობს. ეს ეპიგენეტიკური ნორმა ხდება და წლების მანძილზე ძლიერდება, სანამ გენეტიკურად იდენტური ტყუპები ბოლოს და ბოლოს ფენოტიპურად განსხვავებულნი არ გახდებიან. ეს განსხვავება ზოგჯერ ძალიან მკვეთრიც არის. ასეთი შემთხვევითი პროცესი, რომელიც გამოწვეულია ადრეული განვითარების პერიოდში ეპიგენეტიკური გენების ექსპრესიის ინდივიდუალური, მცირე ფლუქტუაციებით, კარგი მოდელია იმის აღსაქმელად, თუ რატომ აქვთ გენეტიკურად იდენტურ $A^{vy}/\boldsymbol{a}$ თაგვებს განსხვავებული ფერის ბალანი. სავსებით შესაძლებელია, ეს A^{vy}-ს რეტროტრანსპოზონში ДНმ-ის მეთილირების შემთხვევითად ცვლადი დონეებით იყოს გამოწვეული.

სავარაუდოა, რომ ეპიგენომის ასეთი სტოქასტიკური ცვლილებებია ერთი ინბრედული შტამის, სრულად სტანდარტიზებულ პირობებში მყოფ თაგვებს შორის სხეულის მასის ვარიაციების მიზეზი. მაგრამ როგორც კი ამ სტოქასტიკურ ვარიაციებს ძლიერი გარემო ფაქტორი დაემატება, ცვალებადობა, შესაძლოა, უფრო გამოხატული გახდეს.

ორსულობის ადრეულ ეტაპებზე ძირითად მეტაბოლურ დარღვევას, რომელიც ჰოლანდიური მშიერი ზამთრის პერიოდში საკვების მკვეთრად შემცირებული რაოდენობით იყო გამოწვეული, შეეძლო მნიშვნელოვნად შეეცვალა ნაყოფის უჯრედებში მიმდინარე ეპიგენეტიკური პროცესები. უჯრედების მეტაბოლური პროცესები შეიცვლებოდა და ამ გზით შეეცდებოდნენ, რომ ნაყოფი, საკვები ნივთიერებების შემცირებული მიწოდების მიუხედავად, შეძლებისდაგვარად ჯანმრთელი გაზრდილიყო. უჯრედებში შემცირებული კვების კომპენსირების მიზნით გენების ექსპრესია შეიცვლებოდა და გენების ეპიგენეტიკური ცვლილების გამო ექსპრესიის ეს სახე სამომავლოდაც შენარჩუნდებოდა. ყოველივე ზემოთქმულიდან გამომდინარე, გასაკვირი არ არის, რომ ჭარბწონიანობის მაღალი რისკი ჰქონდათ იმ ბავშვებს, რომელთა დედებიც ორსულობის ადრეულ პერიოდში შიმშილობდნენ, სწორედ იმ პერიოდში, როდესაც განვითარების პროგრამირება პიკს აღწევს. მათი უჯრედები ეპიგენეტიკურად პროგრამირებული გახდნენ, რომ შეზღუდული მოცულობის საკვებიდან მაქსიმალური მიეღოთ. ეს პროგრამირება უცვლელი დარჩა მაშინაც კი, როდესაც მისი განმაპირობებელი გარემო პირობა – შიმშილობა – დამთავრდა.

ჰოლანდიური მშიერი ზამთრის შემდეგ გადარჩენილებზე ჩატარებულმა ДНМ-ის მეთილირების სქემების უკანასკნელმა კვლევებმა მეტაბოლიზმში ჩართული საკვანძო გენების ცვლილებები გამოავლინა. მიუხედავად იმისა, რომ ასეთი კორელაცია მიზეზ-შედეგობრიობას არ ამტკიცებს, მონაცემები შეესაბამება იმ მოსაზრებას, რომ ადრეული განვითარების პერიოდში კვება საკვანძო მეტაბოლური გენების ეპიგენომურ პროფილს ცვლის[7].

მნიშვნელოვანია, ვაღიაროთ, რომ ჰოლანდიური მშიერი ზამთრის კოჰორტაშიც კი ჩვენ მიერ ნანახი ეფექტები გლობალური არ არის. მათგან, ვისი დედაც ცუდად იკვებებოდა ადრეული ორსულობის პერიოდში, ყველა არ გახდა ჭარბწონიანი. უბრალოდ, მოსახლეობის ამ ჯგუფის შესწავლისას მეცნიერებმა მოზრდილებში სიმსუქნის გაზრდილი ალბათობა აღმოაჩინეს. ეს ისევ და ისევ შეესაბამება ისეთ მოდელს, სადაც შემთხვევითი ეპიგენეტიკური ვარიაბელობა, ადამიანის გენოტიპი, ადრეულ განვითარებაზე მოქმედი

გარემო ფაქტორები და გენების, უჯრედების პასუხი გარემოზე ერთ დიდ, რთულ და ჯერაც ამოუხსნელ განტოლებად ერთიანდება.

საკვების მწვავე დეფიციტი ნაყოფზე მოქმედი ერთადერთი ფაქტორი როდია, რომლის გავლენაც შესაძლოა მთელი სიცოცხლე გაგრძელდეს. დასავლურ სამყაროში ორსულობის დროს ალკოჰოლის გადაჭარბებული მოხმარება პირველ ადგილზეა თანდაყოლილი დეფექტებისა და გონებრივი განვითარების შეფერხების (ფეტალური ალკოჰოლური სინდრომი) ისეთ მიზეზებს შორის, რომელთა თავიდან აცილებაც შესაძლებელია[8]. ემა უაითლომ *აგუტი* თაგვები გამოიყენა, რომ შეესწავლა, შეუძლია თუ არა ალკოჰოლს თაგვის ფეტალური ალკოჰოლური სინდრომის მოდელში ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციები შეცვალოს. როგორც ვნახეთ, A^{vy} გენის ექსპრესია ეპიგენეტიკურად კონტროლდება რეტროტრანსპოზონის ДНმ-ის მეთილირებით. ნებისმიერი სტიმულატორი, რომელიც რეტროტრანსპოზონის ДНმ-ის მეთილირებას შეცვლის, A^{vy} გენის ექსპრესიაზეც იქონიებს გავლენას. ეს კი ბალანის ფერზე აისახება. ამ მოდელში ბალანის ფერი ის სიგნალია, რომელიც ეპიგენეტიკურ მოდიფიკაციაზე მიანიშნებს.

ორსულ თაგვებს ალკოჰოლზე ხელი თავისუფლად მიუწვდებოდათ. შემდეგ კი შეადარეს ალკოჰოლის მომხმარებელი და არამომხმარებელი დედების ნაშიერების ბალანის ფერი. ფერების გადანაწილება ამ ორ ჯგუფში განსხვავებული იყო. როგორც მოსალოდნელი იყო, იგივე სურათი გამოვლინდა რეტროტრანსპოზონის ДНმ-ის მეთილირების დონეებშიც. ამით აშკარა გახდა, რომ ალკოჰოლმა თაგვებში ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციები გამოიწვია. იმ ბავშვებში, რომელთა დედები ორსულობის დროს ჭარბად მოიხმარენ ალკოჰოლს, განვითარების ეპიგენეტიკური პროგრამირების დარღვევამ შესაძლებელია ფეტალური ალკოჰოლური სინდრომის რომელიმე სიმპტომი მაინც გამოიწვიოს, რომელიც მთელი სიცოცხლის მანძილზე მყარად შენარჩუნდება.

ბისფენოლ A პოლიკარბონატული პლასტმასის წარმოებაში გამოყენებული ნაერთია. *აგუტი* თაგვებისათვის ამ ნივთიერების საკვებში დამატებამ ბალანის ფერის განაწილება შეცვალა, რაც, სავარაუდოდ, იმის შედეგია, რომ ეს ქიმიკატი ეპიგენეტიკური მექანიზმების გზით განვითარების პროგრამირებაზე ზემოქმედებს. 2011 წელს ევროკავშირმა ბისფენოლ A-ს გამოყენება ჩვილთა საკვები ბოთლების წარმოებაში აკრძალა.

ადრეული პროგრამირება, შესაძლოა, ასევე ერთ-ერთი მიზეზი იყოს, რომლის გამოც ადამიანთა ქრონიკულ მდგომარეობებზე გარემო ფაქტორების გავლენის განსაზღვრა რთულია. თუ შევისწავლით მონოზიგოტური ტყუპების წყვილებს, რომლებიც ერთი სპეციფიკური ფენოტიპური

ნიშნით განსხვავდებიან (მაგალითად, გაფანტული სკლეროზი), გარემოს მიზეზობრივი ფაქტორის აღმოჩენა თითქმის შეუძლებელი იქნება. მიზეზი შესაძლოა მხოლოდ ის იყოს, რომ ერთი ტყუპისცალი განსაკუთრებით უიღბლო აღმოჩნდა და შემთხვევითი ეპიგენეტიკური ფლუქტუაციების შედეგად ადრეულ სიცოცხლეშივე ჩამოუყალიბდა გენების ექსპრესიის განსაზღვრული სქემები. ამჟამად მეცნიერები ეპიგენეტიკური ცვლილებების განაწილების რუკებს ადგენენ კონკორდანტულ და დისკორდანტულ მონოზიგოტურ ტყუპებში სხვადასხვა დაავადების დროს. ამ გზით ცდილობენ კონკრეტული დაავადების არსებობასთან ან არარსებობასთან დაკავშირებული ДНმ-ის ან ჰისტონური მოდიფიკაციების აღმოჩენას.

შიმშილობის პერიოდში ჩასახული ბავშვებისა და ყვითელბალნიანი თაგვების მაგალითზე ჩვენ ადრეული განვითარებისა და ამ ეტაპზე ეპიგენეტიკის როლის შესახებ გასაოცარი ამბები შევიტყვეთ. რაოდენ გასაკვირიც უნდა იყოს, ამ ორ განსხვავებულ ჯგუფს კიდევ ერთი გაკვეთილის სწავლება შეუძლია. მე-19 საუკუნის დასაწყისში ჟან-ბატისტ ლამარკმა თავისი ყველაზე ცნობილი ნაშრომი გამოაქვეყნა. მან მოსაზრება გამოთქვა, რომ შეძენილი მახასიათებლები თაობიდან თაობას გადაეცემა და სწორედ ეს არის ევოლუციის მამოძრავებელი ძალა. მაგალითად, ჟირაფის მსგავსმა ცხოველმა, რომელსაც მოკლე კისერი ჰქონდა, მუდმივი გაჭიმვით დაიგრძელა კისერი და ეს ნიშან-თვისება შემდგომ თაობებსაც გადასცა. ეს თეორია ძირითადად უგულებელყოფილია და ხშირად არც ასახავს სინამდვილეს. თუმცა ჰოლანდიური მშიერი ზამთრის კოჰორტამ და ყვითელმა თაგვებმა გვიჩვენეს, რომ ზოგიერთ შემთხვევაში შესაძლებელია მემკვიდრეობის ლამარკისეული ერეტიკული მოდელი გამართლდეს, რაშიც მალე დავრწმუნდებით.

თავი 6

მამათა ცოდვები

მე ვარ უფალი ღმერთი შენი, ღმერთი მოშურნე, მიმგებელი ცოდვათა მამათასა შვილთა მიმართ მესამედ და მეოთხედ ნათესავადმდე მოძულეთა ჩემთა.
გამოსვლა, თავი 20, მუხლი 5

მე-20 საუკუნის დასაწყისში გამოქვეყნებული რადიარდ კიპლინგის „სწორედ ასეთი მოთხრობები“ წარმოშობის შესახებ შექმნილი ამბების შთამბეჭდავი კრებულია. მათგან ზოგი ყველაზე ცნობილი ნაწარმოები ცხოველების ფენოტიპებს ეხება – „როგორ გაუჩნდა ლეოპარდს ლაქები“, „პირველი ჯავშნოსნები“, „როგორ გაუჩნდა აქლემს კუზი“. ეს მოთხრობები წმინდად გასართობი ფანტაზიის სტილშია დაწერილი, მაგრამ მეცნიერული კუთხით ისინი ერთი საუკუნით უკან გვაბრუნებს და შეძენილი ნიშან-თვისებების მემკვიდრეობის შესახებ ლამარკის ევოლუციის თეორიას ეხმაურება. კიპლინგის მოთხრობებში აღწერილია, როგორ განუვითარდათ ცხოველებს ესა თუ ის ფიზიკური ნიშან-თვისება – მაგალითად, სპილოს – გრძელი ხორთუმი. იგულისხმება, რომ ყველა ნაშიერმა მემკვიდრეობით ეს მახასიათებელი მიიღო და ყველა სპილოს გრძელი ხორთუმი სწორედ ამიტომ აქვს.

კიპლინგი თავისი მოთხრობებით ერთობოდა, მაშინ, როდესაც ლამარკი მეცნიერული თეორიის განვითარებას ცდილობდა. როგორც ყველა კარგი მეცნიერი, ისიც თავისი ჰიპოთეზისათვის სასარგებლო მონაცემების შეგროვებას ცდილობდა. ამის ერთ-ერთ ყველაზე ცნობილ მაგალითად ეს გამოდგება: ლამარკმა ჩაინიშნა, რომ მჭედლების (ხელობა, რომელიც მძიმე ფიზიკურ შრომას მოითხოვს) ვაჟიშვილებს ხელის უფრო დიდი კუნთები ჰქონდათ, ვიდრე ფეიქრების (ფიზიკურად გაცილებით მსუბუქი საქმიანობა) ვაჟიშვილებს. ლამარკის განმარტებით, მჭედლების ვაჟიშვილები თავიანთი მამების შეძენილ ფენოტიპს – დიდ კუნთებს – მემკვიდრეობით იღებდნენ.

ჩვენი თანამედროვე ინტერპრეტაცია განსხვავებულია. ითვლება, რომ ადამიანს, რომელსაც გენები დიდი კუნთების განვითარების შესაძლებლობას აძლევს, უპირატესობა ენიჭება ისეთ საქმიანობაში, როგორიც მჭედლობაა. ეს პროფესია ისეთებს მიიზიდავდა, ვინც მას გენეტიკურად უფრო შეეფერებოდა. ჩვენეული ინტერპრეტაცია იმ

შესაძლებლობასაც განიხილავს, რომ მჭედლის ვაჟიშვილებს მსხვილი ბიცეფსებისადმი ეს გენეტიკური მიდრეკილება მემკვიდრეობით მიეღოთ. და ბოლოს, საჭიროა, აღინიშნოს, რომ იმ პერიოდში, როდესაც ლამარკი თავის თეორიას წერდა, ბავშვებს ნებისმიერ ოჯახურ ბიზნესში დამატებით სამუშაო ძალად იყენებდნენ. სავარაუდოდ, მჭედლის შვილები უფრო მეტად ასრულებდნენ მძიმე ფიზიკურ სამუშაოს ადრეულ ასაკში, ვიდრე ფეიქრის შვილები. შესაბამისად, მათ გარემო ფაქტორებზე პასუხად დიდი მოცულობის კუნთების განვითარების უფრო მეტი შანსი ჰქონდათ, ისევე, როგორც ყველა ჩვენგანს რკინის გამოჭედვის შემთხვევაში.

ლამარკის თეორიის გახსენებისას მისი მასხარად აგდება მაინც შეცდომა იქნებოდა. მისი იდეების უმეტესობას მეცნიერულად აღარ ვიზიარებთ, თუმცა უნდა ვაღიაროთ, რომ ის კეთილსინდისიერად ცდილობდა მნიშვნელოვანი საკითხების გადაჭრას. ლამარკი სავსებით სამართლიანად დაჩრდილა მე-19 საუკუნის ბიოლოგიის და, ალბათ, ზოგადად, ბიოლოგიის კორიფემ – ჩარლზ დარვინმა. დარვინის მოდელი ბუნებრივი გადარჩევის გზით სახეობათა ევოლუციის შესახებ ბიოლოგიურ მეცნიერებებში ერთადერთი და ყველაზე მძლავრი კონცეპტუალური ჩარჩოა. მისი მნიშვნელობა კიდევ უფრო გაიზარდა მემკვიდრეობის შესახებ მენდელის ნაშრომების გამოქვეყნებისა და ჩვენს მიერ ДНМ-ის, როგორც საწყისი მემკვიდრული მასალის, მოლეკულური ბუნების აღქმის შემდეგ.

ევოლუციის თეორიის ერთნახევარი საუკუნის ერთ აბზაცში მოქცევას თუ მოვინდომებთ, შეგვიძლია, ვთქვათ, რომ:

გენების შემთხვევითი ვარიაციები ქმნის ფენოტიპურ ვარიაციებს ინდივიდებში. კონკრეტულ გარემოში ზოგიერთი ინდივიდი უკეთ გადარჩება, ვიდრე სხვები და სწორედ მას ეყოლება მეტი შთამომავალი. ეს შთამომავლებიც მემკვიდრეობით მიიღებენ მშობლებისგან ხელსაყრელ გენეტიკურ კომბინაციებს და ამიტომაც წარმატებულად გამრავლდებიან. შედეგად, მრავალი თაობის მანძილზე ცალკეული სახეობები ევოლუციის გზით განვითარდებიან.

შემთხვევითი ვარიაციისათვის ნედლი მასალა ინდივიდის ДНМ თანამიმდევრობის ან მისი გენომის მუტაციაა. მუტაციების სიხშირე, როგორც წესი, ძალიან დაბალია და, ამდენად, დიდი დროა საჭირო, რომ სასარგებლო მუტაციები განვითარდეს და გავრცელდეს პოპულაციაში. ეს განსაკუთრებით ისეთ შემთხვევებს შეეხება, როდესაც თითოეული მუტაცია ინდივიდს განსაზღვრულ გარემოში კონკურენტებთან შედარებით მცირე უპირატესობას ანიჭებს.

სწორედ ამიტომაც ვერ უძლებს კრიტიკას ლამარკის მოდელი დარვინის მოდელთან შედარებით. ფენოტიპის შეძენილ ცვლილებას როგორმე უნდა მოეხდინა გავლენა ДНМ-ის სცენარზე და მნიშვნელოვნად შეეცვალა ის, რის შედეგადაც შეძენილი მახასიათებელი მხოლოდ ერთი თაობის ფარგლებში თუ გადაეცემოდა – მშობლიდან შვილს. თუმცა იმის მტკიცებულებები, რომ ეს მართლაც ხდება, ძალიან ცოტაა, თუ არ ჩავთვლით შემთხვევით მოვლენებს, როგორიც არის პასუხი ქიმიური ნივთიერებების ან რადიაციის მოქმედებაზე. ისინი მუტაგენურად მოქმედებენ ДНМ-ზე და ფუძეთა წყვილების თანამიმდევრობის ცვლილებას იწვევენ. ასეთი მუტაგენებიც კი გენომში ფუძეთა წყვილების ძალიან მცირე წილზე მოქმედებს, ისიც შემთხვევითად, აქედან გამომდინარე, ეს მექანიზმი შეძენილი თვისებების მემკვიდრეობაში წამყვანი ვერ იქნება.

არსებობს მონაცემთა ძალიან დიდი ბაზა, რომელიც ლამარკის მემკვიდრეობის თეორიას ეწინააღმდეგება, ამიტომ კონკრეტული მეცნიერებისათვის ცოტა მიზეზი თუ არსებობს, რომ ამ საკითხზე ექსპერიმენტულად იმუშაონ. ეს გასაკვირი არც არის. ბოლოს და ბოლოს, თუ მზის სისტემით დაინტერესებული მეცნიერი ხარ, თეორიულად შეგიძლია, საკვლევად შეარჩიო ჰიპოთეზა, რომ მთვარის ზოგიერთი ნაწილი მაინც ყველისგან არის წარმოქმნილი, მაგრამ თუ ასე მოიქცევი, ფაქტობრივად, ჯიუტად უარყოფ ამ იდეის გამომრიცხავ უკვე არსებულ მძლავრ მტკიცებულებებს, ასეთ მიდგომას კი რაციონალურს ვერ ვუწოდებთ.

ალბათ, კულტურული (ეთიკური) მიზეზიც გარკვეულ როლს ასრულებს იმაში, რომ მეცნიერები შეძენილი მახასიათებლების მემკვიდრეობის ექსპერიმენტულ კვლევას თავს არიდებენ. მეცნიერული თაღლითობის ერთ-ერთი ყველაზე ცნობილი მაგალითი უკავშირდება პაულ კამერერს, რომელიც მეოცე საუკუნის პირველ ნახევარში ავსტრიაში მუშაობდა. ის ამტკიცებდა, რომ მოახერხა შეძენილი ნიშან-თვისებების მემკვიდრეობის დემონსტრირება გომბეშოს ერთ-ერთი ჯიშის, მეანი გომბეშოს მაგალითზე.

კამერერმა განაცხადა, რომ იმ გარემოს შეცვლის შედეგად, სადაც გომბეშოები მრავლდებოდნენ, მათ „სასარგებლო“ ადაპტაციები შეიძინეს. ეს ადაპტაციები იყო წარმონაქმნები მათ წინა კიდურებზე – ე.წ. საქორწინო ბალიშები, რომლებიც შავი ფერის იყო. სამწუხაროდ, ნიმუშების ძალიან მცირე რაოდენობა იყო შენარჩუნებული და სათანადოდ შენახული და, როდესაც კამერერის ერთ-ერთმა ოპონენტმა ისინი შეისწავლა, აღმოაჩინა, რომ ბალიშებში შავი ტუში იყო შეყვანილი. კამერერი უარყოფდა, რომ

ექსპერიმენტის დაბინძურების შესახებ იცოდა და ცოტა ხანში თავი მოიკლა. ამ სკანდალმა ისედაც საეჭვო თემას საბოლოო დარტყმა მიაყენა[1].

ევოლუციის თეორიის ისტორიის ამ მოკლე მიმოხილვის ერთ-ერთი დებულება ასე ჟღერდა: „ფენოტიპის შეძენილი ცვლილება რაიმე ფორმით უნდა აისახოს ДНმ-ის სცენარზე და მართლაც მნიშვნელოვანი ცვლილებები შეიტანოს მასში, რათა ეს შეძენილი მახასიათებელი მხოლოდ ერთი თაობის ფარგლებში – მშობლიდან შვილს – გადაეცეს."

ნამდვილად რთული წარმოსადგენია, როგორ შეუძლია ინდივიდის უჯრედებზე გარემოს გავლენას იმოქმედოს გარკვეულ გენზე და ფუძეთა წყვილების თანამიმდევრობა შეცვალოს, მაგრამ ამასთანავე ცალსახად ცხადია, რომ ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციები – იქნება ეს ДНმ-ის მეთილირება თუ ჰისტონური ცილების ცვლილებები – მართლაც განსაზღვრულ გენებში ხდება უჯრედზე გარემოს გავლენის პასუხად. ჰორმონულ სიგნალზე პასუხი, რაც წინა თავში იყო აღწერილი, ამის ნათელი მაგალითია. ჩვეულებრივ, ჰორმონი, მაგალითად, ესტროგენი, უკავშირდება რეცეპტორს, მაგალითად, ძუძუს უჯრედზე. ესტროგენი თავის რეცეპტორთან დაკავშირებული რჩება და უჯრედის ბირთვში გადაინაცვლებს. ისინი ДНმ-ის სპეციფიკურ მოტივებს – A, C, G და T ფუძეების განსაზღვრულ თანამიმდევრობებს უკავშირდებიან, რომლებიც კონკრეტული გენების პრომოტორებზეა განლაგებული. ეს გენების ჩართვას უწყობს ხელს. ამ მოტივებთან დაკავშირების შემდეგ ესტროგენის რეცეპტორი სხვადასხვა ეპიგენეტიკურ ფერმენტებსაც მიიზიდავს. ეს ცვლის ჰისტონურ მოდიფიკაციებს, აშორებს რა გენის ექსპრესიის დამთრგუნველ მარკერებს და ტოვებს იმ მარკერებს, რომლებიც გენებს ჩართავს. ამგვარად, ჰორმონებზე მოქმედების საშუალებით, გარემოს შეუძლია შეცვალოს კონკრეტული გენების ეპიგენეტიკური სქემა.

ეს ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციები არ ცვლის გენის თანამიმდევრობას, მაგრამ ცვლის გენის ექსპრესიას. ეს კი, საბოლოოდ, მომავალი დაავადებების განვითარების დაპროგრამების ძირითად საფუძველს წარმოადგენს. ჩვენთვის ცნობილია, რომ ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციები შესაძლებელია დედისეული უჯრედიდან შვილეულ უჯრედს გადაეცეს. სწორედ ამის გამოა, რომ კბილები თვალის კაკლებზე არ ამოგვდის. მსგავსი მექანიზმით შესაძლებელი თუ იქნებოდა, გარემოს მიერ ინდუცირებული ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციები ერთი ინდივიდიდან მის შთამომავალს გადასცემოდა, მაშინ ლამარკისეული მემკვიდრეობის მსგავსი მექანიზმი გვექნებოდა. ეპიგენეტიკური (გენეტიკურისგან განსხვავებული) ცვლილება მშობლიდან შვილს გადაეცემოდა.

ერესი და ჰოლანდიური მშიერი ზამთარი

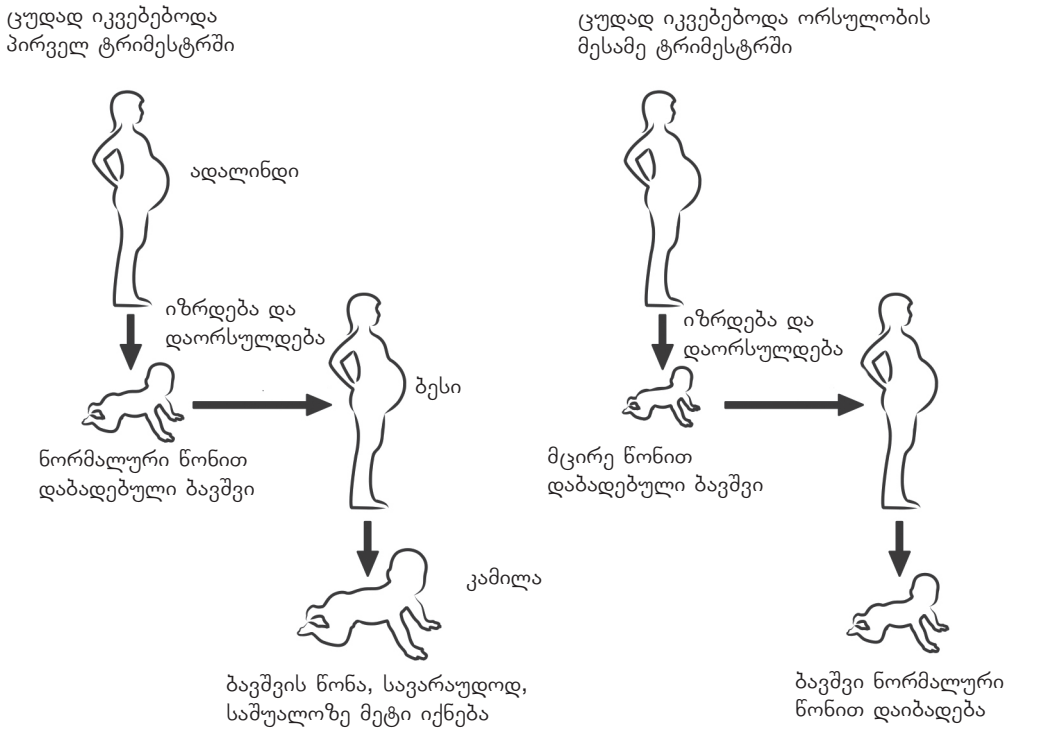
ურიგო არ იქნებოდა, გაგვეანალიზებინა, თუ როგორ შეიძლებოდა ეს მომხდარიყო, თუმცა სინამდვილეში ჩვენ იმის გაგება გვჭირდება, შეუძლია თუ არა შეძენილ მახასიათებლებს ასეთი გზით მემკვიდრეობა. საინტერესო ის კი არ არის, ეს *როგორ* ხდება, არამედ უფრო მთავარი – *ხდება თუ არა* ეს საერთოდ? აღსანიშნავია, რომ არსებობს სპეციფიკური სიტუაციები, როცა ასეთ რამეს მართლაც აქვს ადგილი. ეს სულაც არ ნიშნავს იმას, რომ დარვინისა და მენდელის მოდელები მცდარია, მხოლოდ იმაზე მიუთითებს, რომ, როგორც ყოველთვის, ბიოლოგიის სამყარო გაცილებით უფრო რთულია, ვიდრე წარმოგვედგინა.

ამ საკითხისადმი მიძღვნილი სამეცნიერო ლიტერატურა დამაბნეველ ტერმინოლოგიას შეიცავს. ზოგი ადრეული ნაშრომი შეძენილი თვისებების ეპიგენეტიკური მემკვიდრეობის შესახებ არ გვაწვდის ცნობებს ДНМ-ის მეთილირების ვარიაციების ან ჰისტონების ცვლილებების შესახებ. ეს ავტორების დაუდევრობის ბრალი კი არ არის, არამედ იმიტომ ხდება, რომ სიტყვა „ეპიგენეტიკა“ განსხვავებული მნიშვნელობით იხმარება. ძველ შრომებში სიტყვათშეთანხმება „ეპიგენეტიკური გადაცემა“ ნიშნავდა მემკვიდრეობის სახეს, რომლის ახსნა გენეტიკის ფარგლებში შეუძლებელი იყო. ამ შემთხვევებში სიტყვა „ეპიგენეტიკა“ ასახავდა თავად ფენომენს და არა მოლეკულურ მექანიზმს. ყველაფერი რომ უფრო გასაგები გახდეს, შეძენილი თვისებების მემკვიდრეობის ფენომენის აღსაწერად გამოვიყენებთ ტერმინს „თაობათაშორისი (ტრანსგენერაციული) მემკვიდრეობა“, ხოლო ტერმინს „ეპიგენეტიკა“ – მოლეკულური მოვლენების დასახასიათებლად.

ადამიანში თაობათაშორისი მემკვიდრეობის ერთ-ერთი ყველაზე მძლავრი მტკიცებულება ჰოლანდიური მშიერი ზამთრის დროს გადარჩენილთა ამბებია. ნიდერლანდების შესანიშნავი სამედიცინო ინფრასტრუქტურის, ასევე პაციენტების მონაცემების შეგროვებისა და შენახვის მაღალი სტანდარტების წყალობით, ეპიდემიოლოგებისათვის შესაძლებელი გახდა შიმშილობის პერიოდს გადარჩენილთათვის მრავალი წლის მანძილზე თვალი ედევნებინათ. აღსანიშნავია, რომ მათ საშუალება ჰქონდათ დაკვირვებოდნენ არა მხოლოდ ჰოლანდიური მშიერი ზამთრის პერიოდში მცხოვრებ ხალხს, არამედ მათ შვილებსა და შვილიშვილებსაც.

ამ დაკვირვებამ არაჩვეულებრივი მოვლენა გამოკვეთა. როგორც უკვე ვნახეთ, თუ ქალი ორსულობის პირველი სამი თვის მანძილზე

ცუდად იკვებებოდა, მისი შვილი ნორმალური წონითᲘ იბადებოდა, მაგრამ ზრდასრულ ასაკში სხვებთან შედარებით სიმსუქნისა და სხვა დარღვევების განვითარების უფრო მაღალი რისკი ჰქონდა. უცნაურია, მაგრამ როდესაც ამ ჯგუფში შემავალი ქალები თავად ხდებოდნენ დედები, მათი პირველი შვილი, როგორც წესი, უფრო დიდი წონის იბადებოდა, ვიდრე საკონტროლო ჯგუფის ბავშვი[2,3]. ეს ნაჩვენებია სურათზე 6.1, სადაც ჩვილების შეფარდებითი ზომები მეტი სიცხადისათვის გაზრდილია, დედებს კი გამოგონილი ჰოლანდიური სახელები დავარქვი.



სურათი 6.1 ცუდი კვების შედეგები იმ ქალების შვილებსა და შვილიშვილებში, რომლებიც ჰოლანდიური მშიერი ზამთრის პერიოდში ორსულად იყვნენ. ორსულობის დროს კვების დეფიციტის ვადები გადამწყვეტი იყო, რაც შემდგომში ახალშობილთა სხეულის წონაზე აისახა.

ჩვილი კამილას (სურათზე: ქვემოთ მარცხნივ) დაბადების წონაზე მოქმედი გავლენა მართლაც უცნაურია. როდესაც კამილა ვითარდებოდა, დედამისი – ბესი – სავარაუდოდ, ჯანმრთელი იყო. ბესიმ შიმშილობის ერთადერთი პერიოდი ოცი ან მეტი წლის წინ გადაიტანა, როდესაც ის თავად იყო განვითარების საწყის ეტაპზე დედის საშვილოსნოში. და მაინც, როგორც ჩანს, ეს გავლენას ახდენს ბესის შვილზე, მიუხედავად იმისა, რომ თავად კამილა ადრეული განვითარების ეტაპზე კვების დეფიციტს არ განიცდიდა.

ზემოაღწერილი შემთხვევა თითქოს თაობათაშორისი (ლამარკისეული) მემკვიდრეობის კარგი მაგალითია, მაგრამ იყო თუ არა ეს გამოწვეული ეპიგენეტიკური მექანიზმით? რამდენად შესაძლებელია, რომ ეპიგენეტიკური ცვლილება (ДНМ-ის შეცვლილი მეთილირება და/ან ჰისტონური მოდიფიკაციების ცვლილებები), რომელიც ბესის ორგანიზმში მისი საშვილოსნოსშიდა განვითარების პირველი თორმეტი კვირის მანძილზე საკვების დეფიციტის გამო ჩამოყალიბდა, მისი კვერცხუჯრედის ბირთვით მის შვილს გადასცემოდა? შესაძლოა, თუმცა იმის უგულებელყოფაც არ ღირს, რომ სხვა პოტენციური განმარტებებიც არსებობს.

მაგალითად, შესაძლებელია, რომ ადრეულ ასაკში დარღვეული კვების ამოუცნობი ეფექტი არსებობდა, რის გამოც ორსულობის პერიოდში ბესიმ პლაცენტით ნორმაზე მეტი საკვები ნივთიერება გადასცა ნაყოფს. ესეც გამოიწვევდა თაობათაშორის ეფექტს – კამილას გაზრდილ ზომას – მაგრამ არა იმ მიზეზით, რომ ბესის ეპიგენეტიკური მოდიფიკაცია კამილას გადაეცა. ეს გამოწვეული იქნებოდა კამილას ზრდისა და განვითარების პერიოდში საშვილოსნოში არსებული პირობებით (საშვილოსნოსშიდა გარემოთი).

მნიშვნელოვანია ასევე გვახსოვდეს, რომ ადამიანის კვერცხუჯრედი დიდია. ის შეიცავს ბირთვს, რომლის მოცულობა გარემომცველ ციტოპლაზმასთან შედარებით მცირეა. წარმოიდგინეთ ყურძნის მარცვალი მანდარინში, რათა მათი ზომების შესახებ დაახლოებითი წარმოდგენა შეგექმნათ. კვერცხუჯრედის განაყოფიერებისას ციტოპლაზმა მრავალ ფუნქციას ასრულებს. ბესის განვითარების დაპროგრამების ადრეულ ეტაპზე, შესაძლოა, რაღაც ისეთი მოხდა, რის შედეგადაც კვერცხუჯრედის ციტოპლაზმაში რაღაც უჩვეულო გაჩნდა. შეიძლება არც ისე დამაჯერებლად ჟღერდეს, მაგრამ კვერცხუჯრედების ფორმირება მდედრობითი სქესის ძუძუმწოვრებში მათი ემბრიონული განვითარების ადრეულ ეტაპზე იწყება. ზიგოტის განვითარების ყველაზე ადრეული საფეხურები დიდწილად კვერცხუჯრედის ციტოპლაზმაზეა დამოკიდებული. რაიმე ანომალიამ

ციტოპლაზმაში შესაძლოა ნაყოფის ზრდის უჩვეულო ხასიათი განაპირობოს. ეს ისევ და ისევ თაობათაშორის მემკვიდრეობას გამოიწვევს, მაგრამ არა ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციის პირდაპირი გადაცემის გზით.

ამრიგად, როგორც ნახეთ, სხვადასხვა მექანიზმი არსებობს, რომლებითაც ჰოლანდიური მშიერი ზამთრის პერიოდში გადარჩენილთა შორის დედის ხაზით მემკვიდრეობის ახსნა შეიძლება. ნაკლებად რთული სიტუაციების შესწავლა რომ იყოს შესაძლებელი, ეს შეძენილი მახასიათებლების მემკვიდრეობაში ეპიგენეტიკის როლის გარკვევისთვის დაგვეხმარებოდა. იდეალურ შემთხვევაში ეს იქნებოდა ისეთი სცენარი, სადაც საშვილოსნოსშიდა გარემოზე და კვერცხუჯრედის ციტოპლაზმაზე დაკვირვება არ დაგვჭირდებოდა.

მოდით, მამების კუთხით განვიხილოთ. ვინაიდან მამაკაცები არ ორსულდებიან, ისინი ნაყოფის განვითარების გარემოზე გავლენას ვერ მოახდენენ. ისინი ზიგოტას დიდი რაოდენობით ციტოპლაზმასაც არ გადასცემენ. სპერმატოზოიდი ძალიან პატარაა და თითქმის მთლიანად ბირთვისგან შედგება – პატარა, კუდიან ტყვიას ჰგავს. ამიტომაც, თუ თაობათაშორის მემკვიდრეობას მამიდან შვილზე აღმოვაჩენთ, ის არ უნდა იყოს გამოწვეული საშვილოსნოსშიდა ან ციტოპლაზმური ეფექტებით. ასეთ პირობებში ეპიგენეტიკური მექანიზმი შეძენილი მახასიათებლების თაობათაშორისი მემკვიდრეობის მიმზიდველი ახსნა იქნებოდა.

ხარბი ბიჭები შვედეთიდან

გარკვეული მონაცემები იმის შესახებ, რომ თაობათაშორისი მემკვიდრეობა შესაძლებელია მამრობითი სქესის ინდივიდებში მოხდეს, კიდევ ერთი ისტორიული კვლევიდან არის მიღებული. ჩრდილოეთ შვედეთში არის გეოგრაფიულად იზოლირებული რეგიონი – ოვერკალიქსი. მე-19 საუკუნის ბოლოს და მე-20 საუკუნის დასაწყისში იქ საკვების საშინელი დეფიციტის პერიოდები აღინიშნებოდა (ცუდი მოსავლის, საომარი მოქმედებების, ტრანსპორტის უკმარისობის გამო), რომლებსაც სიუხვის პერიოდები ენაცვლებოდა. მეცნიერებმა ამ პერიოდებში იქ მცხოვრები ადამიანების შთამომავლებში სიკვდილობის მაჩვენებლები შეისწავლეს. კერძოდ, მათ გამოიკვლიეს კვების რაციონი ბავშვობის იმ ეტაპზე, რომელიც ნელი ზრდის ასაკის (ნზა) სახელწოდებით არის ცნობილი. თუ სხვა პირობები იდენტურია, ბავშვები ყველაზე ნელა იმ წლებში იზრდებიან, რომლებიც სქესობრივ მომწიფებას უსწრებს წინ. ეს სავსებით ნორმალური ფენომენია და პოპულაციების უმეტესობაში შეინიშნება.

ისტორიული ჩანაწერების გამოყენებით მკვლევრებმა დაადგინეს, რომ თუ მამის ნელი ზრდის ასაკში საკვების დეფიციტი იყო, მის ვაჟს გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებით (ინსულტი, მაღალი არტერიული წნევა ან კორონარული არტერიების დაავადება) სიკვდილის შემცირებული რისკი ჰქონდა. მეორე მხრივ, თუ მამაკაცს ნელი ზრდის ასაკში ჭარბი საკვები ჰქონდა, მისი შვილიშვილები დიაბეტური დაავადებების გართულებებით სიკვდილის გაზრდილი რისკის ქვეშ იყვნენ[4]. ისევე, როგორც კამილას ჰოლანდიური მშიერი ზამთრის მაგალითში, შვილებსა და შვილიშვილებს ამ შემთხვევაშიც შეცვლილი ჰქონდათ ფენოტიპი (გულ-სისხლძარღვთა დაავადებით ან დიაბეტით სიკვდილის შეცვლილი რისკი) გარემო ფაქტორის პასუხად, რომელსაც თავად მათზე არ უმოქმედია.

ეს მონაცემები ზემოთ აღწერილი მიზეზების გამო ვერ იქნება საშვილოსნოსშიდა გარემოს ან ციტოპლაზმური ცვლილებების შედეგი. აქედან გამომდინარე, ლოგიკურია, ჩამოყალიბდეს ჰიპოთეზა, რომ ბაბუების თაობაში საკვების ხელმისაწვდომობის თაობათაშორისი შედეგები შვილიშვილებს ეპიგენეტიკური მექანიზმების საშუალებით გადაეცა. ასეთი მონაცემები განსაკუთრებით შთამბეჭდავია, როცა წარმოვიდგენთ, რომ პირველადი კვებაზე დამოკიდებული ეფექტი პრეპუბერტულ ასაკში განვითარდა, ანუ მაშინ, როდესაც სპერმის წარმოქმნაც კი არ იყო დაწყებული. და ამის მიუხედავად, შედეგი შვილებისა და შვილიშვილების თაობას გადაეცა.

ყოველივე ზემოაღნიშნულის მიუხედავად, მამის ხაზით თაობათაშორისი მემკვიდრეობის საკითხში გარკვეული კითხვები ჩნდება. კერძოდ, ძალიან სარისკოა სიკვდილის შესახებ ძველ ჩანაწერებსა და ისტორიული ცნობებზე დაყრდნობით დასკვნების გამოტანა. ამასთან, ზოგიერთი შესწავლილი ეფექტი დამაჯერებლად არ იყო გამოხატული. ეს პრობლემა ხშირად წარმოიშობა ადამიანთა პოპულაციაზე მუშაობისას, იმ ყველა საკითხთან ერთად, რაც აქამდე განვიხილეთ, როგორიც არის ჩვენი გენეტიკური ვარიაბელობა და გარემოს სათანადოდ გაკონტროლების შეუძლებლობა. ყოველთვის არსებობს რისკი, რომ ჩვენს ხელთ არსებული მონაცემებიდან შეუსაბამო დასკვნები გავაკეთოთ – ზუსტად ისე, როგორც ლამარკს ვაბრალებთ მჭედლების ოჯახების კვლევის შედეგად მცდარი დასკვნების გამოტანას.

ერეტიკული თაგვი

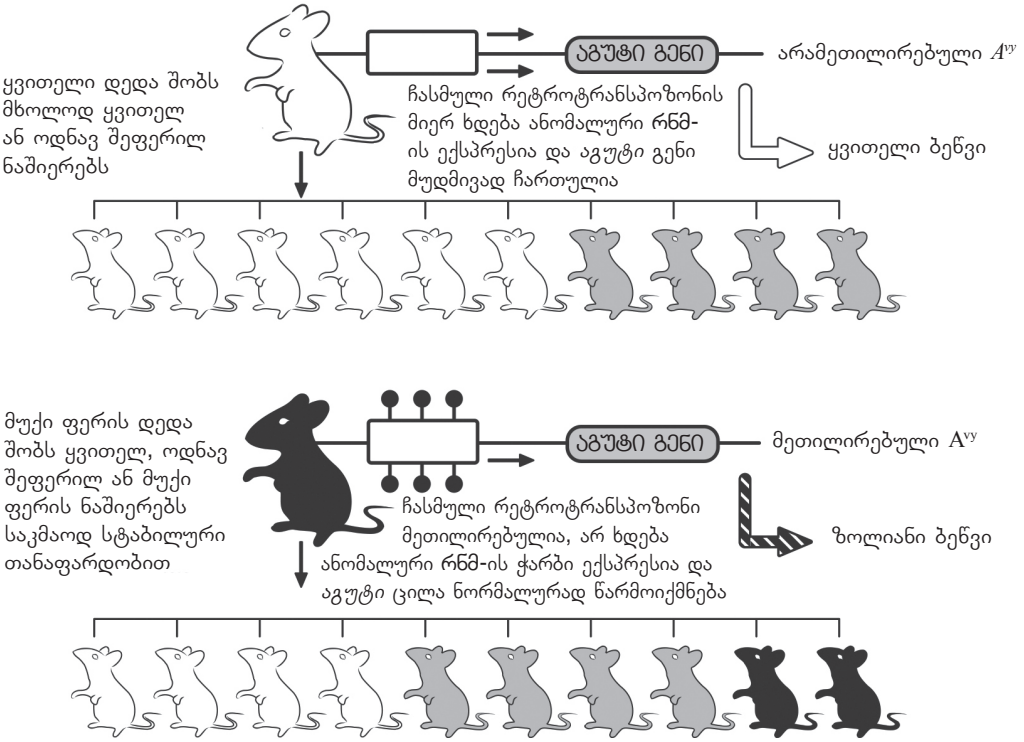
არსებობს თუ არა ალტერნატიული გზა თაობათაშორისი მემკვიდრეობის შესასწავლად? თუ ეს ფენომენი სხვა სახეობებშიც გვხვდება, უფრო დამაჯერებლად შევძლებდით მტკიცებას, რომ ეს მოვლენა რეალურია, რადგან შესაძლებელი გახდებოდა მოდელურ სისტემებზე ექსპერიმენტების ჩატარება სპეციფიკური ჰიპოთეზის ტესტირებისათვის და არა მხოლოდ იმ მონაცემთა ბაზების გამოყენება, რომელთაც ბუნება (ან ისტორია) გვაწვდის.

და აი, ისევ *აგუტი* თაგვს ვუბრუნდებით. ემა უაითლოს ნაშრომებმა აჩვენა, რომ *აგუტი* თაგვების ბეწვის ცვალებადი ფერი განპირობებული იყო ეპიგენეტიკური მექანიზმით – *აგუტი* გენში რეტროტრანსპოზონის ДНМ-ის მეთილირებით. სხვადასხვა ფერის თაგვებს ДНМ-ის ერთნაირი თანამიმდევრობა, მაგრამ რეტროტრანსპოზონის ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციის განსხვავებული დონე ჰქონდათ.

პროფესორმა უაითლომ გადაწყვიტა, გამოეკვლია, იყო თუ არა შესაძლებელი ბეწვის ფერის მემკვიდრეობით გადაცემა. თუ ეს შესაძლებელი აღმოჩნდებოდა, დამტკიცდებოდა, რომ მშობლებიდან შვილებს გადაეცემა არა მხოლოდ ДНМ, არამედ გენომის ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციებიც. ეს შეძენილი მახასიათებლების თაობათაშორისი მემკვიდრეობის შესაძლო მექანიზმი იქნებოდა.

როდესაც ემა უაითლომ მდედრი *აგუტი* თაგვები გაამრავლა, მიიღო შედეგი, რომელიც გამოსახულია სურათზე 6.2. მეტი სიცხადისათვის აქ ნაჩვენებია მხოლოდ ის თაობა, რომელთაც A^{vy} რეტროტრანსპოზონი მემკვიდრეობით დედისაგან მიიღეს, ვინაიდან ეს სწორედ ის შედეგია, რაც გვაინტერესებს.

თუ დედა თაგვს არამეთილირებული A^{vy} გენი და, შესაბამისად, ყვითელი ბეწვი ჰქონდა, მთელი მისი შთამომავლობაც ყვითელი, ან ოდნავ ჭრელი ბეწვით იბადებოდა. ასეთ დედას არასდროს უჩნდებოდა ძალიან მუქბეწვიანი ნაშიერი, რაც რეტროტრანსპოზონის მეთილირებასთან არის დაკავშირებული. და პირიქით, თუ დედის A^{vy} გენი ჭარბად იყო მეთილირებული და ამის შედეგად მას მუქი ბეწვი ჰქონდა, მისი ზოგიერთი ნაშიერიც მუქი ბეწვით იბადებოდა. თუ მუქი ბეწვი აღენიშნებოდა დედასაც და ბებიასაც, მაშინ ეს ეფექტი უფრო მკვეთრად იყო გამოხატული. მუქი ბეწვით იბადებოდა ნაშიერთა დაახლოებით მესამედი, 6.2 სურათზე აღწერილ შემთხვევაში კი მუქბეწვიანი ნაშიერების რაოდენობა ხუთიდან ერთია.



სურათი 6.2 გენეტიკურად იდენტური მდედრი თაგვების ბეწვის ფერი გავლენას ახდენს მათი ნაშიერების ბეწვის ფერზე. ყვითელ თაგვებს, რომელთა *აგუტი* გენი მუდმივად ექსპრესირებულია მარეგულირებელი რეტროტრანსპოზონის დნმ-ის სუსტი მეთილირების გამო, არასდროს უჩნდებათ მუქი ფერის ნაშიერები. დედის ეპიგენეტიკურად და არა გენეტიკურად განპირობებული ნიშან-თვისება გავლენას ახდენს ნაშიერზე.

იმის გამო, რომ ემა უაითლო ინბრედულ თაგვებზე მუშაობდა, მას ექსპერიმენტის მრავალჯერ განხორციელება და ასობით გენეტიკურად იდენტური ნაშიერის მიღება შეეძლო. ეს მნიშვნელოვანია, რადგან რაც უფრო მეტი მონაცემი გვაქვს ექსპერიმენტში, მით უფრო შეიძლება შედეგების ნდობა. სტატისტიკურმა კვლევებმა აჩვენა, რომ ფენოტიპური განსხვავებები გენეტიკურად იდენტურ ჯგუფებს შორის ძალიან დიდია. სხვა სიტყვებით რომ ვთქვათ, ძალიან დაბალი იყო იმის ალბათობა, რომ ასეთი შედეგები შემთხვევითი ყოფილიყო[5].

ზემოაღწერილი ექსპერიმენტების შედეგებმა აჩვენა, რომ ეპიგენეტიკური ფაქტორებით განპირობებული ეფექტი (დნმ-ის მეთილირებაზე

დამოკიდებული ბეწვის მახასიათებლები) ცხოველებში შთამომავლობას გადაეცემოდა. მაგრამ ნუთუ თაგვებმა ეპიგენეტიკური მოდიფიკაცია დედისაგან მართლაც პირდაპირი მემკვიდრეობით მიიღეს?

არსებობდა შესაძლებლობა, რომ დაფიქსირებული შედეგები გამოწვეული იყო არა A^{vy} რეტროტრანსპოზონის ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციის მემკვიდრეობით, არამედ რაღაც სხვა მექანიზმით. როდესაც *აგუტი* გენი ზედმეტად გააქტიურებულია, ეს მხოლოდ ბეწვის ყვითლად შეფერვას არ იწვევს. *აგუტი* სხვა გენების ექსპრესიის რეგულაციასაც არღვევს, რის გამოც ყვითელი თაგვები სიმსუქნისკენ და დიაბეტისაკენ მიდრეკილები არიან. ამრიგად, მეტად სავარაუდოა, რომ ყვითელ და მუქ მაკე დედებს განსხვავებული საშვილოსნოსშიდა გარემო აქვთ და ჩანასახებისათვის საკვები ნივთიერებების ხელმისაწვდომობაც განსხვავებულია. საკვების ხელმისაწვდომობას თავისთავად შეუძლია შეცვალოს ნაშიერის A^{vy} რეტროტრანსპოზონზე განსაზღვრული ეპიგენეტიკური მარკერების გადანაწილება. ეს ეპიგენეტიკურ მემკვიდრეობას დაემსგავსებოდა, მაგრამ სინამდვილეში შთამომავლობა დედისაგან ДНმ-ის მეთილირების სქემას პირდაპირ მემკვიდრეობით არ მიიღებდა. ამის ნაცვლად, ისინი განვითარების დაპროგრამების მსგავს პროცესს გაივლიდნენ, რაც საშვილოსნოში საკვები ნივთიერებების ხელმისაწვდომობაზე პასუხი იქნებოდა.

მართლაც, იმ დროს, როცა ემა უაითლო ექსპერიმენტებს ატარებდა, მეცნიერებისათვის უკვე ცნობილი იყო, რომ დიეტას შეეძლო *აგუტი* თაგვების ბეწვის ფერზე ზემოქმედება. როდესაც მაკე *აგუტი* თაგვებს ისეთი ქიმიური ნაერთებით მდიდარი პროდუქტებით კვებავენ, რომლებსაც უჯრედების მეთილის ჯგუფებით მომარაგება შეუძლიათ (მეთილის დონორები), განსხვავებულად შეფერილი ნაშიერების თანაფარდობა იცვლება[6]. ამის მიზეზი კი ის არის, რომ უჯრედებს მეტი მეთილის ჯგუფის გამოყენება, ДНმ-ის მეტად მეთილირება და *აგუტი* გენის ანომალური ექსპრესიის გამორთვა შეუძლიათ. ეს კი იმას ნიშნავს, რომ უაითლოს ჯგუფი თავის ექსპერიმენტებში ძალიან ფრთხილად უნდა მოეკიდოს საშვილოსნოსშიდა კვების ეფექტის გაკონტროლებას.

ერთ-ერთ იმ ექსპერიმენტში, რომლის ჩატარებაც ადამიანებში შეუძლებელია, მათ ყვითელი თაგვის სხეულიდან მიღებული განაყოფიერებული კვერცხუჯრედები მუქი თაგვის სხეულში ჩანერგეს და პირიქით. ყველა შემთხვევაში ნაშიერების ბეწვის შეფერილობის გადანაწილება ისეთივე იყო, როგორიც კვერცხუჯრედის დონორისაგან, ანუ ბიოლოგიური დედისაგან და არა სუროგატისაგან იქნებოდა მოსალოდნელი. ამ კვლევამ უდავოდ დაადასტურა, რომ საშვილოსნოსშიდა გარემო არ აკონტროლებს ბეწვის

შეფერილობას. შეჯვარების რთული სქემების გამოყენებით მკვლევრებმა ისიც დაამტკიცეს, რომ ბეწვის ფერის ტიპს არც კვერცხუჯრედის ციტოპლაზმა განსაზღვრავს. ამ მონაცემების შეჯამებით მიღებული ყველაზე მარტივი დასკვნა ის არის, რომ ადგილი ჰქონდა ეპიგენეტიკურ მემკვიდრეობას. სხვა სიტყვებით რომ ვთქვათ, ეპიგენეტიკური მოდიფიკაცია (სავარაუდოდ, ДНმ-ის მეთილირება) გენეტიკურ კოდთან ერთად მემკვიდრეობით გადაეცემა.

ერთი თაობიდან მეორეზე ფენოტიპის ამგვარი გადაცემა სრულყოფილი არ იყო– ყველა ნაშიერი ზუსტად დედის იდენტურად არ გამოიყურებოდა. აქედან ვასკვნით, რომ *აგუტი* ფენოტიპის ექსპრესიის მაკონტროლებელი ДНმ-ის მეთილირება თაობიდან თაობას სტაბილურად არ გადაეცემოდა. ეს სრულიად ანალოგიურია იმ შედეგებისა, რაც ადამიანებში თაობათაშორის მემკვიდრეობის საეჭვო შემთხვევებში (მაგალითად, ჰოლანდიური მშიერი ზამთარი) ვნახეთ. თუ საკვლევ ჯგუფში ადამიანთა საკმაოდ დიდ რაოდენობას დავაკვირდებით, სხვადასხვა ჯგუფებში დაბადების წონის განსხვავებებს აღმოვაჩენთ, მაგრამ ერთეული ინდივიდის შესახებ აბსოლუტურ პროგნოზებს ვერ გავაკეთებთ.

აგუტი თაგვების შტამში არასტანდარტული სქეს-სპეციფიკური ფენომენიც არსებობს. მიუხედავად იმისა, რომ დედიდან ნაშიერზე ბეწვის ფერის გადაცემამ აშკარა თაობათაშორისი ეფექტი უჩვენა, მამიდან ნაშიერზე A^{vy} რეტროტრანსპოზონის გადაცემის შემთხვევაში მსგავსი ეფექტი არ გამოვლენილა. არ ჰქონდა მნიშვნელობა, მამრი თაგვი ყვითელი იყო, მსუბუქად შეფერილი თუ მუქი ფერის. მის ნაშიერებში, როგორც წესი, ყველა ელფერის ბეწვის მქონე თაგვები აღინიშნებოდა.

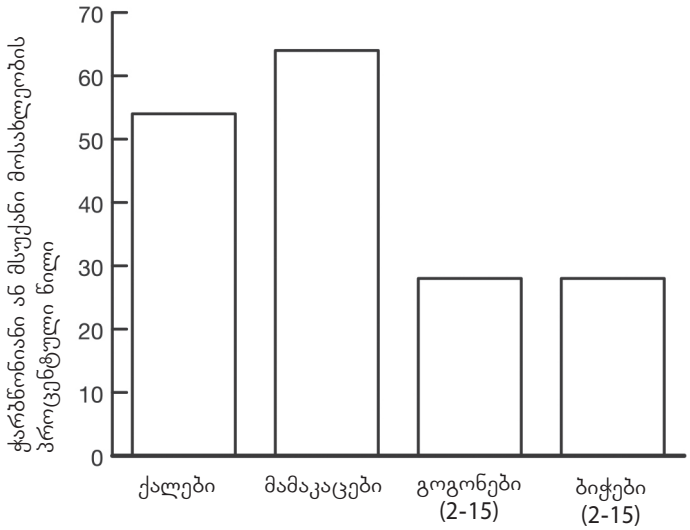
თუმცა არსებობს ორივე სქესის მშობლისაგან ეპიგენეტიკური მემკვიდრეობის სხვა მაგალითებიც. დახვეული კუდის ფენოტიპი თაგვებში, რომელსაც $Axin^{Fu}$ (Axin შერწყმული) გენის რეტროტრანსპოზონის ვარიაბელური მეთილირება იწვევს, შეიძლება გადაეცეს როგორც დედისაგან, ასევე მამისაგან[7]. ამ კონკრეტული მახასიათებლის თაობათაშორისი მემკვიდრეობა საშვილოსნოსშიდა ან ციტოპლაზმური ფაქტორებით განპირობებული არ უნდა იყოს, რადგან მამის როლი ამ ფაქტორებში თითქმის არ არსებობს. უფრო სარწმუნოა, რომ $Axin^{Fu}$ გენის ეპიგენეტიკური მოდიფიკაცია შთამომავლობას ერთ-ერთი მშობლისაგან გადაეცემა.

აღწერილი სამოდელო სისტემები მართლაც სასარგებლო იყო არაგენეტიკური ფენოტიპის თაობათაშორისი მემკვიდრეობის შესაძლებლობის დასადასტურებლად და ამაში ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციების როლის საჩვენებლად. ეს მართლაც რევოლუციურია. ეს ადასტურებს, რომ ზოგიერთ, ძალიან სპეციფიკურ სიტუაციაში რეალურად

ხდება ლამარკისეული მემკვიდრეობა და ჩვენ იმ მოლეკულური მექანიზმის მართვა შეგვიძლია, რაც მას საფუძვლად უდევს. მაგრამ *აგუტის* და დახვეული კუდის ფენოტიპები გენომში სპეციფიკური რეტროტრანსპოზონის არსებობას ეფუძნება. ნუთუ ეს მხოლოდ განსაკუთრებული შემთხვევებია? თუ არსებობს უფრო ზოგადი ეფექტი? კიდევ ერთხელ დავუბრუნდეთ იმას, რასაც ყველა ჩვენგანისთვის უფრო მეტი მნიშვნელობა აქვს – საკვებს.

სიმსუქნის ეპიგენეტიკა

როგორც ჩვენთვის ცნობილია, სიმსუქნის ეპიდემია ვითარდება და მთელ მსოფლიოში ვრცელდება, თუმცა განსაკუთრებული სისწრაფით ინდუსტრიულად უფრო განვითარებულ ქვეყნებს მოიცავს. აშკარად შემაშფოთებელი გრაფიკი სურათზე 6.3, რომელიც წარმოგვიდგენს დიდი ბრიტანეთის მონაცემებს 2007 წლისათვის[8] – ასახავს, რომ ყოველი სამი ზრდასრული ადამიანიდან ორი ჭარბწონიანი (სხეულის მასის ინდექსი 25 ან მეტი) ან მსუქანია (სხეულის მასის ინდექსი 30 ან მეტი). უარესი მდგომარეობაა ამერიკის შეერთებულ შტატებში. სიმსუქნე ჯანმრთელობის პრობლემების ფართო სპექტრს უკავშირდება გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებისა და მე-2 ტიპის დიაბეტის ჩათვლით. 40 წელზე მეტი ასაკის მსუქანი ადამიანი, საშუალოდ, 6-7 წლით ადრე მოკვდება, ვიდრე ის, ვისაც ჭარბი წონა არ აწუხებს[9].



სურათი 6.3 დიდი ბრიტანეთის ჭარბწონიანი ან მსუქანი მოსახლეობის პროცენტული წილი 2007 წლის მონაცემებით.

ჰოლანდიური მშიერი ზამთრისა და სხვა შიმშილობების პერიოდში დაგროვილმა მონაცემებმა გაამყარა იდეა, რომ ორსულობის დროს ცუდი კვება გავლენას ახდენს შთამომავლობაზე და შედეგები, შესაძლებელია, შემდგომ თაობებსაც გადაეცეს. სხვა სიტყვებით რომ ვთქვათ, ცუდმა კვებამ შესაძლოა ეპიგენეტიკური გავლენა იქონიოს შემდგომ თაობებზე. ოვერკალიქსის მოსახლეობის მონაცემების ინტერპრეტაცია უფრო რთულია, მაგრამ დასკვნა ასეთია – ბიჭის ცხოვრების საკვანძო მომენტში ჭარბი კვება შემდგომ თაობებში არახელსაყრელ შედეგებს იწვევს. რამდენად შესაძლებელია, რომ მოსახლეობაში გავრცელებულმა სიმსუქნის ეპიდემიამ შვილებსა და შვილიშვილებში ჯაჭვური რეაქცია გამოიწვიოს? ვინაიდან ამის გასარკვევად 40 წელი ლოდინი არ გვინდა, მეცნიერები სასარგებლო იდეების გაჩენის იმედით ისევ ცხოველურ მოდელებს უბრუნდებიან.

ცხოველების კვლევით მიღებულმა პირველმა შედეგებმა აჩვენა, რომ კვება მნიშვნელოვან თაობათაშორის ეფექტებს არ იწვევს. როდესაც ორსულ *აგუტი* თაგვებს მეთილის დონორი ნივთიერებებით მდიდარ საკვებს აძლევდნენ, ბეწვის შეფერილობის ცვლილება შემდგომ თაობას არ გადაეცემოდა[10]. თუმცა გამორიცხული არ არის, რომ ეს მოდელი ზედმეტად სპეციალიზებულია. 2010 წელს გამოქვეყნდა ორი ნაშრომი, რომლებმაც, სულ ცოტა, უნდა დაგვაფიქროს. ეს ნაშრომები მსოფლიოს ორ საუკეთესო ჟურნალში დაიბეჭდა – *Nature* და *Cell*. ორივე შემთხვევაში მკვლევრები ზედმეტ საკვებს აძლევდნენ მამრ ცხოველებს და შემდეგ მათ ნაშიერებზე ეფექტებს აკვირდებოდნენ. კვლევაში მხოლოდ მამრების ჩართვით მათ თავიდან აიცილეს ისეთი საფიქრალი, როგორიც საშვილოსნოსშიდა და ციტოპლაზმური ეფექტებია, რაც მდედრებთან მუშაობისას მკვლევრებისთვის, მეტაფორულად თუ ვიტყვით, თავის ტკივილია.

ერთ-ერთ ექსპერიმენტში იყენებდნენ ვირთაგვების ხაზს – Sprague-Dawley. ეს ალბინოსი ვირთაგვაა, რომელიც თვინიერებით გამოირჩევა, რის გამოც ის უფრო ადვილი შესანახი და მოსავლელია. ექსპერიმენტში მამრ ვირთაგვებს მაღალცხიმიან საკვებს აძლევდნენ და აჯვარებდნენ მდედრებთან, რომელთა რაციონი ჩვეულებრივი იყო. ზედმეტად გამოკვებილი მამრები ჭარბწონიანები იყვნენ (რაც გასაკვირი სულაც არ არის), კუნთებში ცხიმის მაღალი შემცველობით გამოირჩეოდნენ და ადამიანებში მე-2 ტიპის დიაბეტისთვის დამახასიათებელი მრავალი სიმპტომი აღენიშნებოდათ. ნაშიერები ნორმალური წონისა იყვნენ, მაგრამ მათაც ჰქონდათ დიაბეტის ტიპის დარღვევები[11]. მეტაბოლიზმისა და ძუძუმწოვრებში ენერგიის მოხმარების (ცხიმების დაწვის) მაკონტროლებელი მრავალი გენის

რეგულაცია დარღვეული იყო. გაუგებარი მიზეზების გამო, ასეთი ეფექტი ძირითადად მდედრ ნაშიერებში გამოვლინდა.

სრულიად დამოუკიდებელმა ჯგუფმა შეისწავლა კვების რაციონის გავლენა თაგვის ინბრედულ ხაზში. მამრ თაგვებს აძლევდნენ ძალიან შეზღუდული რაოდენობის ცილების შემცველ საკვებს. სანაცვლოდ რაციონში დიდი რაოდენობით შაქარი შედიოდა. ეს თაგვები შეაჯვარეს ნორმალურ კვებაზე მყოფ მდედრებთან. მკვლევრებმა ამ შეჯვარების შედეგად დაბადებული სამი კვირის ასაკის წრუწუნების ღვიძლში (მთავარი ორგანო მეტაბოლიზმთან მომართებაში) გენების ექსპრესია შეისწავლეს. დიდი რაოდენობით წრუწუნას შესწავლისას აღმოაჩინეს, რომ მეტაბოლიზმში ჩართული ბევრი გენის რეგულაცია ამ შთამომავლობაში დარღვეული იყო[12]. მათ ამ წრუწუნების ღვიძლში ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციებიც აღმოაჩინეს.

ამრიგად, ეს ორივე კვლევა გვიჩვენებს, რომ სულ მცირე, მღრღნელებში მაინც მამის კვება პირდაპირ ზემოქმედებს მისი შთამომავლობის ეპიგენეტიკურ მოდიფიკაციებზე, გენის ექსპრესიაზე და ჯანმრთელობაზე. და აქ გარემო არ მონაწილეობს – ეს იმ შემთხვევას არ ჰგავს, როცა ბავშვი იმიტომ სუქდება, რომ მამა მას მხოლოდ ბურგერებისა და ჩიფსის უზარმაზარი ულუფებით კვებავს. ეფექტი პირდაპირია და თაგვებსა და ვირთაგვებში იმდენად ხშირია, რომ საკვებით ინდუცირებული მუტაციებით ვერ იქნება განპირობებული, მუტაციები ასე ხშირად არ ხდება. ანუ ყველაზე უფრო სარწმუნო ახსნა ასეთია – დიეტა იწვევს ეპიგენეტიკურ ეფექტებს, რომლებიც მამიდან შვილს გადაეცემა. მართალია, ეს მხოლოდ წინასწარი მონაცემებია, მაგრამ თაგვებზე ჩატარებული კვლევის შედეგები ამას ადასტურებს.

თუ ყველა მონაცემს ჯამურად გადახედავთ – ადამიანებიდან მღრღნელებამდე და შიმშილობიდან ნადიმამდე – საკმაოდ შემაშფოთებელი სურათი გამოიკვეთება. ალბათ, ძველი გამოთქმა „ჩვენ ის ვართ, რასაც ვჭამთ“ ჭეშმარიტებას ბოლომდე არ ასახავს. შესაძლოა, ჩვენ ვართ ისიც, რასაც ჩვენი მშობლები მიირთმევდნენ, მანამდე კი – მათი მშობლები.

სავსებით ლოგიკურია შეკითხვა, აქვს თუ არა აზრი, ჯანსაღი ცხოვრების შესახებ რჩევებს მივსდიოთ. თუ ყველა ჩვენგანი ეპიგენეტიკური დეტერმინიზმის მსხვერპლია, ე.ი. წილი ნაყარია და მხოლოდ ჩვენი წინაპრების მეთილირების სქემების იმედად ყოფნაღა დაგვრჩენია. მაგრამ ეს მეტისმეტად გამარტივებული მოდელია. მონაცემთა უზარმაზარი რაოდენობა მოწმობს, რომ სახელმწიფო და საქველმოქმედო ორგანიზაციების მიერ მოწოდებული რჩევები, რომლებიც ჩვენს ჯანმრთელობას ეხება – ხილითა და ბოსტნეულით მდიდარი ჯანსაღი საკვები, ფიზიკური აქტივობა,

მოწევაზე უარის თქმა – სავსებით გონივრულია. ჩვენ რთული ორგანიზმები ვართ, ჩვენი სიცოცხლის ხანგრძლივობა ჩვენს გენომზე, ეპიგენომზე და გარემოზეა დამოკიდებული, მაგრამ გვახსოვდეს, რომ ინბრედული ხაზის *აგუტი* თაგვებშიც კი, რომლებიც სტანდარტულ პირობებში იმყოფებოდნენ, მკვლევრებმა ვერ მოახერხეს ზუსტად ეწინასწარმეტყველათ ახლად გაჩენილ თაობაში ამა თუ იმ წრუწუნას ბეწვის შეფერილობა ან სიმსუქნის ხარისხი. რატომ არ უნდა გავაკეთოთ ყველაფერი იმისათვის, რომ ჯანსაღი და ხანგრძლივი სიცოცხლის შანსები გავზარდოთ? ხოლო, თუ შვილების ყოლას ვაპირებთ, ნუთუ არ გვსურს, ყველაფერი გავაკეთოთ, რაც ჩვენზეა დამოკიდებული, რომ ისინი რაც შეიძლება ჯანმრთელები იყვნენ?

რა თქმა უნდა, ყოველთვის იარსებებს მოვლენები, რომელთაც ვერ გავაკონტროლებთ. ეპიგენეტიკური შედეგების მქონე გარემო ფაქტორების ერთ-ერთი ყველაზე კარგად აღწერილი მაგალითი გარემოს ტოქსინია, რომლის გავლენა, სულ ცოტა, ოთხი თაობის მანძილზე გრძელდება. ვინკლოზოლინი ფუნგიციდია (სოკოს საწინააღმდეგო საშუალება), რომელიც განსაკუთრებით ხშირად მეღვინეობაში გამოიყენება. ძუძუმწოვრის ორგანიზმში მოხვედრისას ის გადაიქცევა ქიმიურ ნაერთად, რომელიც ანდროგენის რეცეპტორს უკავშირდება. ეს რეცეპტორი კი ტესტოსტერონს იკავშირებს, მამაკაცის ჰორმონს, რომელსაც სქესობრივი განვითარებისათვის, სპერმის წარმოქმნისათვის და მამაკაცებში მრავალი სხვა ფუნქციის განხორციელებისთვის სასიცოცხლო მნიშვნელობა აქვს. როდესაც ვინკლოზოლინი ანდროგენის რეცეპტორს უკავშირდება, ის ხელს უშლის ტესტოსტერონის მიერ ნორმალური სიგნალების უჯრედისთვის გადაცემას და ამით ჰორმონის ნორმალურ ფუნქციებს ბლოკავს.

თუ ორსულ ვირთაგვებს ვინკლოზოლინს მივცემთ იმ ეტაპზე, როცა ემბრიონის სათესლეები ვითარდება, მამრი ნაშიერები სათესლეების დეფექტებით და დაქვეითებული ფერტილობით დაიბადებიან. იგივე ეფექტია აღმოჩენილი შემდგომ სამ თაობაშიც[13]. მამალი ვირთაგვების დაახლოებით 90% დაავადებულია, რაც ძალიან მაღალი მაჩვენებელია და ᲓᲜᲛ-ის კლასიკური მუტაციით ვერ იქნება განპირობებული. მუტაციების ყველაზე მაღალი სიხშირეც კი გენომის განსაკუთრებულად მგრძნობიარე უბნებში ამ მაჩვენებელზე ათჯერ ნაკლებია. ვირთაგვებზე ჩატარებულ ამ ექსპერიმენტებში ვინკლოზოლინი მხოლოდ ერთ თაობაზე მოქმედებდა, მისი ზემოქმედების შედეგი კი, სულ ცოტა, ოთხ თაობაზე გავრცელდა, რაც ლამარკისეული მემკვიდრეობის კიდევ ერთი მაგალითია. თუ მამრობითი ხაზით გავრცელებას გავითვალისწინებთ, სავარაუდოა, რომ ესეც ეპიგენეტიკური მემკვიდრეობის მექანიზმის მაგალითია. მკვლევართა ამავე

ჯგუფის მიერ გამოქვეყნებულმა შემდგომმა სტატიებმა გენომის ის უბნები განსაზღვრა, სადაც ვინკლოზოლინით მკურნალობა DNმ-ის მეთილირების უჩვეულო სქემების განვითარებას იწვევს[14].

ზემოაღწერილ კვლევებში ვირთაგვებს ვინკლოზოლინის დიდ დოზებს აძლევდნენ, გაცილებით უფრო დიდს, ვიდრე ადამიანს შეიძლება გარემოში შეხვდეს. მიუხედავად ამისა, ეს და მსგავსი შედეგები ერთ-ერთი მიზეზია, თუ რატომ იწყებს ხელისუფლების ზოგიერთი ორგანო იმის შესწავლას, აქვს თუ არა ხელოვნურ ჰორმონებსა და გარემოში არსებულ ჰორმონებისთვის მავნე ნივთიერებებს (ჩასახვის საწინააღმდეგო აბებში შემავალი ქიმიური ნაერთების ექსკრეციიდან დაწყებული, ზოგიერთი პესტიციდით დამთავრებული) უნარი, ადამიანებზე მსუბუქი, მაგრამ პოტენციურად თაობათაშორისი ზემოქმედება გამოიწვიონ.

თავი 7

თაობათა თამაში

ცხოველები მიდიოდნენ წყვილ-წყვილად, ჰერი! ჰერი!
ხალხური სიმღერა

ზოგჯერ საუკეთესო მეცნიერული აღმოჩენები უმარტივესი კითხვიდან იწყება. კითხვა შეიძლება ისეთი ბანალური ჩანდეს, რომ თითქმის არავის მოუვიდეს აზრად მისი დასმა, არათუ პასუხის გაცემა. ჩვენ უბრალოდ არ ვდაობთ იმაზე, რაც მიგვაჩნია, რომ ისედაც ცხადია. თუმცა, როცა ვინმე გაბედავს და იკითხავს „როგორ ხდება ეს?“, აღმოვაჩენთ, რომ ფენომენი, რომელიც ერთი შეხედვით აშკარაა, სინამდვილეში სრული გამოცანაა. ყოველივე ზემოთ აღნიშნული სიმართლეს შეესაბამება ადამიანის ბიოლოგიის ერთ-ერთი ფუნდამენტური საკითხის მიმართაც, რომელზეც თითქმის არასდროს დავფიქრებულვართ.

რატომ არის აუცილებელი მამრობითი და მდედრობითი ინდივიდები ძუძუმწოვრების (მათ შორის ადამიანის) გამრავლებისათვის?

სქესობრივი გამრავლების დროს მცირე ზომის, ძალიან ენერგიული სპერმატოზოიდები გადარეულებივით მიცურავენ, რათა დიდ, შედარებით უძრავ კვერცხუჯრედამდე მიაღწიონ. გამარჯვებული სპერმატოზოიდის კვერცხუჯრედში შეღწევის შემდეგ ორი უჯრედის ბირთვი ერთმანეთს ერწყმის და ფორმირდება ზიგოტა, რომლის დაყოფის შედეგად ორგანიზმის ყველა უჯრედი წარმოიქმნება. სპერმატოზოიდებს და კვერცხუჯრედებს გამეტებს უწოდებენ. ძუძუმწოვართა ორგანიზმში, გამეტების წარმოქმნის დროს, თითოეული გამეტა იღებს ქრმოსომათა ნორმალური რიცხვის მხოლოდ ნახევარს. ეს იმას ნიშნავს, რომ მათ მხოლოდ 23 ქრომოსომა აქვთ, ყოველი წყვილიდან ერთი. ასეთი ნაკრები ცნობილია, როგორც ჰაპლოიდური გენომი. სპერმატოზოიდის კვერცხუჯრედში შეღწევის და ორი ბირთვის შერწყმის შედეგად ქრომოსომების რიცხვი აღდგება ისე, როგორც ჩვეულებრივი უჯრედისთვისაა დამახასიათებელი (46) და ასეთ გენომს დიპლოიდური ჰქვია. ძალზე მნიშვნელოვანია ის, რომ სპერმატოზოიდიც და კვერცხუჯრედიც ჰაპლოიდურია, წინააღმდეგ შემთხვევაში ყოველ შემდგომ თაობაში ქრომოსომების რიცხვი გაორმაგდებოდა.

ჩვენ შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ მიზეზი, რის გამოც ყველა ძუძუმწოვარს აუცილებლად უნდა ჰყავდეს დედა და მამა, არის ის, რომ მხოლოდ ამ დროს არის შესაძლებელი ორი ჰაპლოიდური გენომის

გაერთიანება სრული ქრომოსომული ნაკრების მქონე ახალი უჯრედის წარმოსაქმნელად. რა თქმა უნდა, ეს ასეც არის, მაგრამ ეს მოდელი ასევე უნდა გულისხმობდეს, რომ ერთადერთი მიზეზი, რის გამოც ჩვენ ბიოლოგიურად ორივე სქესის მშობელი გვჭირდება არის გენეტიკური მასალით მომარაგება ე.წ. მომარაგების სისტემა (delivery system).

კონრად უოდინგტონის შვილიშვილი

2010 წელს პროფესორმა რობერტს ედვარდსმა ფიზიოლოგიასა და მედიცინაში ნობელის პრემია მიიღო ნოვაციური ნაშრომისთვის „ინ ვიტრო“ განაყოფიერების სფეროში, რომლის შედეგად გაჩნდნენ ე.წ. „სინჯარის ბავშვები“. ამ პროცესის დროს ქალის ორგანიზმიდან ამოღებული კვერცხუჯრედები ნაყოფიერდებოდა ლაბორატორიაში და ხელახლა ინერგებოდა საშვილოსნოში. „ინ ვიტრო“ განაყოფიერება უზარმაზარ სირთულეებთან იყო დაკავშირებული და პროფესორ ედვარდსის წარმატება ადამიანის რეპროდუქციის სფეროში სრულად ეფუძნებოდა წლების განმავლობაში თაგვებზე ჩატარებულ შრომატევად ექსპერიმენტებს.

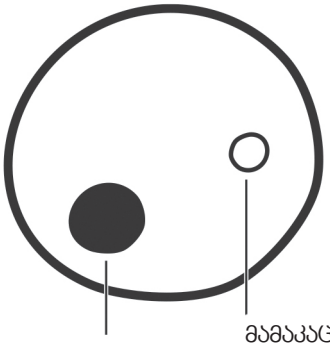
თაგვებზე ჩატარებულმა ამ სამუშაოებმა საფუძველი ჩაუყარა ექსპერიმენტების შესანიშნავ სერიას, რომელიც ადასტურებდა, რომ ძუძუმწოვართა რეპროდუქცია ბევრად მეტია, ვიდრე მხოლოდ მომარაგების სისტემა. ამ სფეროში ყველაზე აღიარებულია კემბრიჯის უნივერსიტეტის პროფესორი ეზიმ სურანი, რომელმაც სამეცნიერო კარიერა დოქტორის ხარისხის მიღებით დაიწყო რობერტ ედვარდსის ხელმძღვანელობით, პროფესორმა ედვარდსმა კი თავისი ადრეული სამეცნიერო-კვლევითი სტაჟირება კონრად უოდინგტონის ლაბორატორიაში გაიარა, ამიტომ ეზიმ სურანი შეგვიძლია კონრად უოდინგტონის ინტელექტუალურ შვილიშვილად მივიჩნიოთ.

ეზიმ სურანი კიდევ ერთი ბრიტანელი მეცნიერია, რომელიც სტატუსის მიუხედავად თავმდაბლობით გამოირჩევა. ის სამეფო საზოგადოების წევრი და ბრიტანეთის იმპერიის III ხარისხის ორდენის კავალერია, დაჯილდოებულია პრესტიჟული გაბორის მედლით და სამეფო საზოგადოების სამეფო მედლით. ჯონ გარდონის და ედრიან ბერდის მსგავსად, ის ახალი სიმაღლეების დაპყრობას განაგრძობს იმ კვლევით სფეროში, რომელსაც მეოთხედი საუკუნის წინ თავად ჩაუყარა საფუძველი.

1980-იანების შუა ხანებიდან დაწყებული, ეზიმ სურანმა ექსპერიმენტების სერია ჩაატარა, რომელმაც ცალსახად დაადასტურა, რომ ძუძუმწოვართა რეპროდუქცია გაცილებით მეტია, ვიდრე მომარაგების სისტემა. ჩვენ

ბიოლოგიური დედა და ბიოლოგიური მამა არა მხოლოდ იმისთვის გვჭირდება, რომ ორი ჰაპლოიდური გენომის შერწყმით ერთი დიპლოიდური ბირთვი მივიღოთ. ფაქტიურად, უდიდესი მნიშვნელობა აქვს იმას, რომ ჩვენი ДНМ-ის ნახევარი მემკვიდრეობით გადმოგვეცემა დედისგან და ნახევარი – მამისგან.

სურათი 7.1-ზე ნაჩვენებია, თუ როგორ გამოიყურება ახლად განაყოფიერებული კვერცხუჯრედი ორი გენომის შეერთებამდე. სურათი, რა თქმა უნდა, ძალზე გამარტივებული და ჰიპერბოლიზებულია, თუმცა ჩვენს მიზანს პასუხობს. კვერცხუჯრედის და სპერმატოზოიდის ჰაპლოიდურ ბირთვებს პრე-ბირთვები ეწოდება.



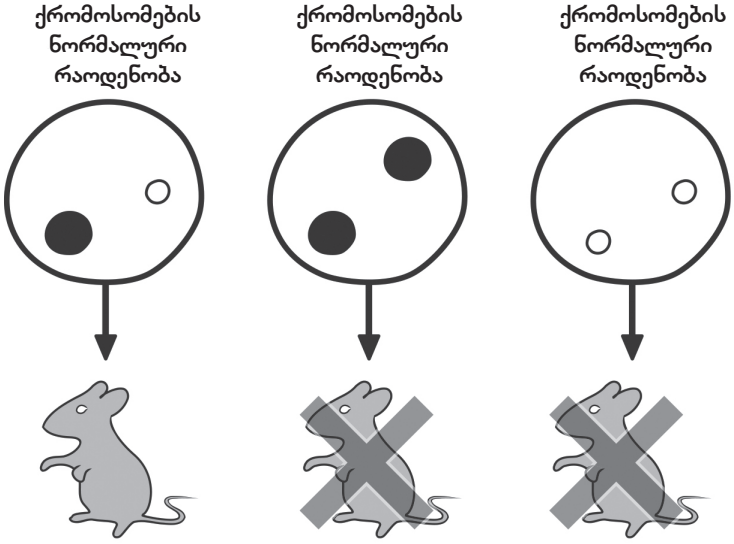
სურათი 7.1 ძუძუმწოვართა კვერცხუჯრედი მასში სპერმატოზოიდის შეჭრისთანავე, მაგრამ იქამდე, ვიდრე ორი ჰაპლოიდური (ნორმალური ქრომოსომული რიცხვის ნახევარი) პრე-ბირთვი ერთმანეთს შეერწყმება. დააკვირდით კვერცხუჯრედიდან და სპერმატოზოიდიდან მიღებულ პრე-ბირთვებს შორის ზომაში განსხვავებას.

ჩვენ ვხედავთ, რომ ქალის პრე-ბირთვი ბევრად დიდია, ვიდრე მამაკაცის. ეს ძალზე მნიშვნელოვანია ექსპერიმენტისთვის, რადგანაც შეგვიძლია პრე-ბირთვები ერთმანეთისგან განვასხვავოთ. ამის გამო, მეცნიერებს შეუძლიათ ისინი ერთი უჯრედიდან მეორეში გადაიტანონ და დარწმუნებულნი იყვნენ იმაში, თუ რომელი ბირთვი გადაიტანეს. მათ იციან მამის სპერმატოზოიდიდან (მამაკაცის პრე-ბირთვი) გადაიტანენ ბირთვს თუ დედის კვერცხუჯრედიდან (ქალის პრე-ბირთვი).

მრავალი წლის წინ პროფესორი გარდონი ძალიან პატარა მიკროპიპეტებს იყენებდა იმისათვის, რომ ბირთვი გომბეშოს სხეულის სომატური

უჯრედებიდან გომბეშოს კვერცხუჯრედებში გადაეტანა. ეზიმ სურანიმ თაგვის პრე-ბირთვების ერთი განაყოფიერებული კვერცხუჯრედიდან მეორეში გადასატანად თანამედროვე ტექნოლოგიები გამოიყენა. ხელოვნურად განაყოფიერებული კვერცხუჯრედები ამის შემდეგ მდედრ თაგვში ჩანერგა და განვითარების საშუალება მისცა. მნიშვნელოვანი იყო პრე-ბირთვების მოთავსება სწორედ განაყოფიერებულ კვერცხუჯრედებში, ვინაიდან მხოლოდ ისინი უზრუნველყოფენ სათანადო გარემოს ემბრიონის ჩამოყალიბებისა და განვითარებისათვის ორი პრე-ბირთვის შერწყმის შემდეგ. იმავე მიზეზით იყენებდა ჯონ გარდონი თავის გადაპროგრამების ექსპერიმენტებში გომბეშოს განაყოფიერებულ კვერცხუჯრედებს, ხოლო კიტჟქემფბელმა და იენ ვილმუტმა ცხვარი დოლის კლონირებისას განაყოფიერებული კვერცხუჯრედი ისე გამოიყენეს, როგორც რეციპიენტი.

პუბლიკაციების უმეტესობაში, რომლებიც ძირითადად 1984-1987 წლებში გამოქვეყნდა, პროფესორმა სურანიმ აჩვენა, რომ ცოცხალი თაგვის შესაქმნელად აუცილებელია მდედრობითი და მამრობითი პრე-ბირთვები, რაც გრაფიკულად ნაჩვენებია სურათზე 7.2.



სურათი 7.2 ეზიმ სურანის ადრეული ნაშრომების შედეგების შეჯამება. პრე-ბირთვებს იღებდნენ თაგვის კვერცხუჯრედიდან. შემდეგ დონორ კვერცხუჯრედებში შეჰქონდათ ორი ჰაპლოიდური პრე-ბირთვი და მიღებული დიპლოიდური კვერცხუჯრედს სუროგატ მდედრ თაგვში ჩანერგავდნენ. ცოცხალი თაგვები მხოლოდ იმ კვერცხუჯრედებიდან იბადებოდნენ, რომლებიც ერთი მდედრი და ერთი მამრი პრე-ბირთვის შერწყმით იყო მიღებული. ორი მამრობითი ან ორი მდედრობითი პრე-ბირთვის შერწყმის შედეგად მიღებული ემბრიონები სათანადოდ არ ვითარდებოდნენ და განვითარების პროცესში იღუპებოდნენ.

განსხვავებული ᲓᲜᲛ-ის შემცველი გენომის გავლენის გასაკონტროლებლად მკვლევრები თაგვის წმინდა (ინბრედულ) ხაზებს იყენებდნენ. ეს იმის გარანტიას იძლეოდა, რომ სამი ტიპის განაყოფიერებული კვერცხუჯრედი, რომლებიც სქემაზეა ნაჩვენები, გენეტიკურად იდენტური იყო. თუმცა, მიუხედავად გენეტიკური იდენტურობისა, ეზიმ სურანის და მისი კოლეგების მიერ ჩატარებული ექსპერიმენტების სერიების[1,2,3] და მათგან დამოუკიდებლად სხვა ლაბორატორიებში დევორ სოლტერის[4] და ბრიუს კატენაჩის[5] მიერ ჩატარებული სამუშაოების შედეგები ცალსახა და დამაჯერებელი იყო. თუ განაყოფიერებული კვერცხუჯრედი მხოლოდ ორ მდედრობით პრე-ბირთვს ან მხოლოდ ორ მამრობით პრე-ბირთვს შეიცავდა, ცოცხალი თაგვი არასოდეს იბადებოდა. ამისათვის საჭირო იყო ორივე სქესის პრე-ბირთვი.

ეს სრულიად უნიკალური აღმოჩენაა. სამივე შემთხვევაში, რომლებიც ნაჩვენებია სქემაზე, ზიგოტაში ზუსტად ერთნაირი რაოდენობის გენეტიკური მასალაა. ყოველ ზიგოტას აქვს დიპლოიდური გენომი (თითოეული ქრომოსომის ორი ასლი). ერთადერთი ფაქტორი, რომელიც აუცილებელია ახალი ინდივიდის წარმოსაქმნელად, ᲓᲜᲛ-ის რაოდენობა რომ ყოფილიყო, მაშინ სამივე ტიპის განაყოფიერებული კვერცხუჯრედი უნდა განვითარებულიყო და ახალი ინდივიდები უნდა წარმოქმნილიყო.

მხოლოდ რაოდენობა ყველაფერი არ არის

ამ ექსპერიმენტების შედეგებს რევოლუციულ აღმოჩენამდე მივყავართ - დედისეულმა და მამისეულმა გენომებმა შესაძლებელია ერთი და იგივე ᲓᲜᲛ მიაწოდონ, მაგრამ ისინი ფუნქციურად განსხვავებულები არიან. მხოლოდ ᲓᲜᲛ-ის სწორი რაოდენობა და სწორი თანამიმდევრობა საკმარისი არ არის. ჩვენ ᲓᲜᲛ მემკვიდრეობით უნდა მივიღოთ როგორც დედისგან, ისე მამისგან. როგორღაც, ჩვენს გენებს „ახსოვთ“ საიდან მოდიან. ისინი მხოლოდ მაშინ ფუნქციონირებენ სწორად, თუ „სწორი“ მშობლისგან არიან მიღებული. თითოეული გენის ასლის მხოლოდ საჭირო რაოდენობა არ აკმაყოფილებს ნორმალური განვითარების და ჯანმრთელი სიცოცხლის მოთხოვნებს.

ჩვენ ვიცით, რომ ეს არ არის რაღაც განსაკუთრებული მოვლენა, რომელიც მხოლოდ თაგვებს ახასიათებთ, რამდენადაც ადამიანებშიც ბუნებრივად იგივე ხდება. მაგალითად, ადამიანებში, ყოველი 1500 ორსულობიდან დაახლოებით ერთ შემთხვევაში, საშვილოსნოში ვითარდება მხოლოდ პლაცენტა ნაყოფის გარეშე. ასეთი პლაცენტა პათოლოგიურია და დაფარულია სითხით სავსე ყურძნის მარცვლების მსგავსი გროვებით. ამ

სტრუქტურას ჰქვია ქორიონადენომა (ჰიდრატიდიფორმული, ბუშტუკოვანი ორსულობა) და ზოგიერთი აზიური ქვეყნის მოსახლეობაში ასეთი ბუშტუკოვანი ორსულობის სიხშირე ყოველი 200 შემთხვევიდან ერთი შეიძლება იყოს. ფეხმძიმე ქალები წონაში უფრო სწრაფად იმატებენ, ვიდრე ნორმალური ორსულობისას და მათ აწუხებთ დილის გულისრევაც, რაც ხშირად უკიდურესად გამძაფრებულია ხოლმე. სწრაფად მზარდი პლაცენტური სტრუქტურა წარმოქმნის ჰორმონების პათოლოგიურად მაღალ დონეს, რომელიც პასუხისმგებელია ორსულობისას გულისრევის სიმპტომებზე.

ქვეყნებში სადაც ჯანმრთელობის დაცვის ინფრასტრუქტურა კარგად არის განვითარებული, ქორიონადენომის აღმოჩენა, როგორც წესი, პირველივე ექოსკოპიურ გამოკვლევაზე ხდება და შემდგომ სამედიცინო პერსონალი აბორტის ტიპის პროცედურას ატარებს. თუ პათოლოგია არ იქნა გამოვლენილი, პლაცენტა, ჩვეულებრივ, სპონტანურად გამოიდევნება განაყოფიერების შემდეგ დაახლოებით ოთხი-ხუთი თვის განმავლობაში. მნიშვნელოვანია ქორიონადენომის ნაადრევი გამოვლენა, რადგანაც თუ დროულად არ მოვაშორებთ, მან შესაძლოა პოტენციურად საშიში სიმსივნე წარმოქმნას.

აღნიშნული ქორიონადენომა წარმოიქმნება კვერცხუჯრედში, რომელმაც როგორღაც დაკარგა თავისი ბირთვი და განაყოფიერდა. ბუშტუკოვანი ორსულობის დაახლოებით 80 პროცენტი ცარიელი კვერცხუჯრედის ერთი სპერმატოზოიდით განაყოფიერების შედეგია, რომლის ჰაპლოიდური გენომი გაორმაგდება და წარმოქმნის დიპლოიდურ გენომს. ამ პათოლოგიის შემთხვევათა დაახლოებით 20 პროცენტი კი არის ცარიელი კვერცხუჯრედის ერთდროულად ორი სპერმატოზოიდით განაყოფიერების შედეგი. ორივე შემთხვევაში განაყოფიერებულ კვერცხუჯრედს ქრომოსომების სწორი რაოდენობა (46) აქვს, მაგრამ მთელი ДНმ მიღებულია მამისგან. ამის გამო ნაყოფი არ ვითარდება. ზუსტად ექსპერიმენტული თაგვების მსგავსად, ადამიანის განვითარებისთვის საჭიროა როგორც დედისგან, ასევე მამისგან მიღებული ქრომოსომები.

ადამიანის ეს მდგომარეობა და თაგვებზე ექსპერიმენტები შეუძლებელია აიხსნას მოდელით, რომელიც ეფუძნება მხოლოდ ДНმ-ის კოდს, სადაც ДНმ შიშველი მოლეკულაა და შეიცავს ინფორმაციას მხოლოდ ა, ც, გ, და თ ფუძეთა წყვილების თანამიმდევრობების სახით. მხოლოდ ДНმ არ ატარებს სრულ საჭირო ინფორმაციას ახალი სიცოცხლის შესაქმნელად. გენეტიკურ ინფორმაციასთან ერთად საჭიროა კიდევ რაღაც. რაღაც ეპიგენეტიკური.

კვერცხუჯრედები და სპერმატოზოიდები მაღალსპეციალიზებული უჯრედებია - ისინი უოდინგტონის ერთ-ერთი ღარის ფსკერზე არიან. კვერცხუჯრედი და სპერმატოზოიდი არასოდეს გახდებიან რაიმე სხვა კვერცხუჯრედის და სპერმატოზოიდის გარდა. ვიდრე ერთმანეთს არ შეერწყმებიან. როგორც კი ერთმანეთს შეერწყმებიან, ეს ორი მაღალსპეციალიზებული უჯრედი წარმოქმნის ერთ უჯრედს, რომელიც ისეთი არასპეციალიზებულია, რომ არის ტოტიპოტენტური და დასაბამს აძლევს ადამიანის ორგანიზმის ყველა უჯრედს და ასევე პლაცენტას. ეს ზიგოტაა, რომელიც უოდინგტონის ეპიგენეტიკური ლანდშაფტის მწვერვალზეა მოთავსებული. ამის შემდეგ ზიგოტა იყოფა, უჯრედები სულ უფრო და უფრო სპეციალიზებულნი ხდებიან და ჩვენი ორგანიზმის ყველა ქსოვილს წარმოქმნიან. ზოგიერთი ამ ქსოვილთაგან საბოლოო ჯამში დასაბამს აძლევს კვერცხუჯრედებს და სპერმატოზოიდებს (რასაკვირველია, ეს დამოკიდებულია ჩვენს სქესზე) და მთელი ციკლი მზად არის, ყველაფერი თავიდან დაიწყოს. ეს, ფაქტიურად, დაუსრულებელი წრეა განვითარების ბიოლოგიაში.

სპერმატოზოიდების და კვერცხუჯრედების პრე-ბირთვების ქრომოსომები დიდი რაოდენობით ეპიგენეტიკურ მოდიფიკაციებს ატარებს. ეს იმ მექანიზმის ნაწილია, რაც გამეტებს უნარჩუნებს უნარს, გამეტებივით მოიქცნენ და არ გარდაიქმნან სხვა ტიპის უჯრედებად. მაგრამ გამეტებს არ შეუძლიათ გადასცენ თავიანთი ეპიგენეტიკური სქემები, რადგანაც თუ ეს ასე მოხდა, განაყოფიერებული ზიგოტა რაღაც ნახევრად კვერცხუჯრედის და ნახევრად სპერმატოზოიდის ჰიბრიდი გახდება, რასაც ის აშკარად არ წარმოადგენს. ის სრულიად სხვაგვარი ტოტიპოტენტური უჯრედია, რომელიც დასაბამს აძლევს სრულიად ახალ ინდივიდს. როგორღაც კვერცხუჯრედებში და სპერმატოზოიდებში მოდიფიკაციები იცვლება მოდიფიკაციების სხვა ნაკრებით, რასაც განაყოფიერებული კვერცხუჯრედი მიჰყავს სხვა უჯრედულ მდგომარეობამდე, უოდინგტონის ეპიგენეტიკური ლანდშაფტის სხვა მდებარეობამდე. ეს ნორმალური განვითარების ნაწილია.

ოპერატიული სისტემის გადაყენება

თითქმის იმავდროულად, როგორც კი სპერმატოზოიდი კვერცხუჯრედში შეიჭრება, მასში ძალზე დრამატული ცვლილებები იწყება. მამაკაცის პრე-ბირთვის ДНმ-ის (ე.ი. სპერმატოზოიდიდან მიღებულის) თითქმის ყველა მეთილირება იკარგება და ეს საოცარი სისწრაფით ხდება. იგივე ემერთება ქალის პრე-ბირთვის ДНმ-საც, თუმცა ბევრად უფრო ნელა. ეს იმას ნიშნავს,

რომ გენომიდან ეპიგენეტიკური მეხსიერების უმეტესი ნაწილი იკარგება. ეს სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვანია იმისათვის, რომ ზიგოტა უოდინგტონის ეპიგენეტიკურ ლანდშაფტის მწვერვალზე აღმოჩნდეს. ზიგოტა იწყებს დაყოფას და მალე წარმოქმნის ბლასტოცისტს - გოლფის ბურთს ჩოგბურთის ბურთის შიგნით მე-2 თავიდან. ეს უჯრედები გოლფის ბურთში - შიდა უჯრედული მასა ანუ ICM - არიან. სწორედ ის პლურიპოტენტური უჯრედები, რომლებისგანაც ლაბორატორიულ პირობებში ემბრიონული ღეროვანი უჯრედები წარმოიქმნება.

მალე ICM უჯრედები დიფერენცირდება და დასაბამს აძლევს ჩვენი სხეულის სხვადახვა ტიპის უჯრედებს. ეს რამდენიმე ძირითადი გენის ძალიან მკაცრად რეგულირებული ექსპრესიით ხდება. ერთ-ერთი სპეციფიკური ცილა, მაგალითად, OCT4, გენების სხვა ნაკრებს ააქტიურებს, რაც შემდგომ იწვევს გენების ექსპრესიის კასკადებს და ასე შემდეგ. ჩვენ ადრეც შევხვდით OCT4-ს - ის ყველაზე მნიშვნელოვანია ყველა იმ გენიდან, რომლებიც პროფესორმა იამანაკამ სომატური უჯრედების გადასაპროგრამებლად გამოიყენა. გენების ექსპრესიის ეს კასკადები დაკავშირებულია გენომის ეპიგენეტიკურ მოდიფიკაციებთან, რაც ცვლის ДНმ-ის და ჰისტონის მარკერებს ისე, რომ განსაზღვრული გენები გააქტიურებული ან დათრგუნულია. ეპიგენეტიკური მოვლენები განვითარების ყველაზე ადრეულ ეტაპზე შემდეგი თანამიმდევრობით ხორციელდება:

1. მამაკაცის და ქალის პრე-ბირთვები (შესაბამისად, სპერმატოზოიდიდან და კვერცხუჯრედიდან) ეპიგენეტიკურ მოდიფიკაციებს ატარებენ.
2. ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციები იკარგება (ზიგოტაში განაყოფიერების-თანავე).
3. ახალი ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციები წარმოიქმნება (როგორც კი უჯრედები სპეციალიზებას დაიწყებენ).

ეს, რა თქმა უნდა, გამარტივებული მოდელია. რასაკვირველია, მეცნიერებს შეუძლიათ დემეთილირებული ДНმ-ის უამრავი სეგმენტი აღმოაჩინონ ამ ჩამონათვალის მე-2-ე ეტაპის განმავლობაში. სინამდვილეში, ყველაფერი გაცილებით რთულად ხდება, განსაკუთრებით, როცა საქმე ეხება ჰისტონების მოდიფიკაციებს. იმ დროს, როცა ჰისტონის ზოგიერთი მოდიფიკაცია იკარგება, სხვა – წარმოიქმნება. როგორც კი ДНმ-ის დამთრგუნველი მეთილირება ქრება, მასთან ერთად წაიშლება ძირითადი ჰისტონური მარკერებიც, რომლებიც გენის ექსპრესიას თრგუნავს. მათი

ადგილი შესაძლოა სხვა ჰისტონურმა მოდიფიკაციებმა დაიკავონ, რომლებიც გენის ექსპრესიას აძლიერებენ. ამიტომ მეტისმეტი გულუბრყვილობა იქნებოდა ეპიგენეტიკური ცვლილებების ისე განხილვა, თითქოს ეს მხოლოდ ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციების მოცილება და წარმოქმნა იყოს. სინამდვილეში ეპიგენომის გადაპროგრამება ხდება.

სწორედ გადაპროგრამებას მიუძღვნა ჯონ გარდონმა თავისი ფუნდამენტური ექსპერიმენტები, როდესაც ბირთვები ზრდასრული გომბეშოდან გომბეშოს კვერცხუჯრედებში გადაჰქონდა. სწორედ გადაპროგრამებას ჰქონდა ადგილი, როდესაც კიტ ქემპბელმა და იენ ვილმუტმა სარძევე ჯირკვლის უჯრედიდან კვერცხუჯრედში ბირთვის გადატანით კლონირებული ცხვარი დოლი შექმნეს. სწორედ გადაპროგრამება იყო ის, რასაც იამანაკამ მიაღწია, როდესაც სომატურ უჯრედებში ოთხი საკვანძო გენი შეჰყავდა, რომელთაგანაც თითოეული გადაპროგრამების პროცესში მონაწილე, ბუნებრივად მაღალი ექსპრესიის უნარის მქონე ცილებს კოდირებდა.

საოცარი რამ არის კვერცხუჯრედი, რომელიც ევოლუციის პროცესში ასეული მილიონი წლის განმავლობაში ხვეწდა თავის თვისებებს, რის შედეგადაც არაჩვეულებრივი ეფექტურობით ახორციელებს უამრავ ეპიგენეტიკურ ცვლილებას მილიარდობით ფუძეთა წყვილის გასწვრივ. სისწრაფის და ეფექტურობის თვალსაზრისით უჯრედის გადაპროგრამების ვერც ერთი ხელოვნური საშუალება ახლოსაც ვერ მივა ამ ბუნებრივ პროცესთან, მაგრამ კვერცხუჯრედი, ალბათ, დახმარების გარეშე ყველაფერს ვერ აკეთებს. სულ ცოტა, სპერმატოზოიდის ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციების სქემა მამაკაცის პრე-ბირთვს საშუალებას აძლევს შედარებით ადვილად გადაპროგრამდეს. თავდაპირველად სპერმატოზოიდის ეპიგენომი გადაპროგრამდება[6].

სამწუხაროდ, ქრომატინის ეს პირველადი მოდიფიკაციები (ისევე, როგორც სპერმატოზოიდის ბირთვის მრავალი სხვა თავისებურება) იკარგება ზრდასრული ბირთვის გადაპროგრამების დროს განაყოფიერებულ კვერცხუჯრედში მისი გადატანისას. იგივე ხდება, როდესაც ზრდასრული ბირთვი იამანაკას ოთხი ფაქტორით მისი დამუშავების შედეგად გადაპროგრამდება iPS უჯრედების შესაქმნელად. ორივე შემთხვევაში ზრდასრული ბირთვების ეპიგენომის სრულად გადატვირთვა ძალიან რთული ამოცანაა.

შესაძლებელია, სწორედ ამიტომ ახასიათებს მრავალ კლონირებულ ცხოველს სხვადასხვა სახის ანომალიები და ხანმოკლე სიცოცხლე. ანომალიები, რომლებიც ნანახია ასეთ კლონირებულ ცხოველებში,

კიდევ ერთხელ ადასტურებს იმას, რომ თუ ადრეული ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციები შეუსაბამოა, ისინი შესაძლებელია ასეთად დარჩეს მთელი სიცოცხლის განმავლობაში. ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციების ანომალური სქემები გენების პერმანენტულ არასწორ ექსპრესიას და ჯანმრთელობის მუდმივ გაუარესებას იწვევს.

ნორმალური განვითარების ადრეულ პერიოდში გენომის გადაპროგრამება გამეტების ეპიგენომს ცვლის და წარმოქმნის ახალ, ზიგოტის ეპიგენომს. ეს ქმნის იმის პირობას, რომ კვერცხუჯრედის და სპერმატოზოიდის გენების ექსპრესიის მოდელი ზიგოტის გენების ექსპრესიის მოდელით და განვითარების შემდგომი ეტაპებით შეიცვალოს. თუმცა ასეთი გადაპროგრამების დროსაც შესაძლებელია გადახრები. ეს ცვლის გენის ნორმალურ ექსპრესიას და შეიძლება დაავადების გამოწვევი მიზეზი გახდეს, რაშიც ქვემოთ დავრწმუნდებით. კვერცხუჯრედის და სპერმატოზოიდის გადაპროგრამება ხელს უშლის მათ მშობლებიდან შთამომავლობისთვის არასასურველი ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციების გადაცემაში, რომლებიც მათშია აკუმულირებული. ოპერატიული სისტემის არა სრული გასუფთავება, არამედ ხდება მისი ხელახალი ინსტალაცია.

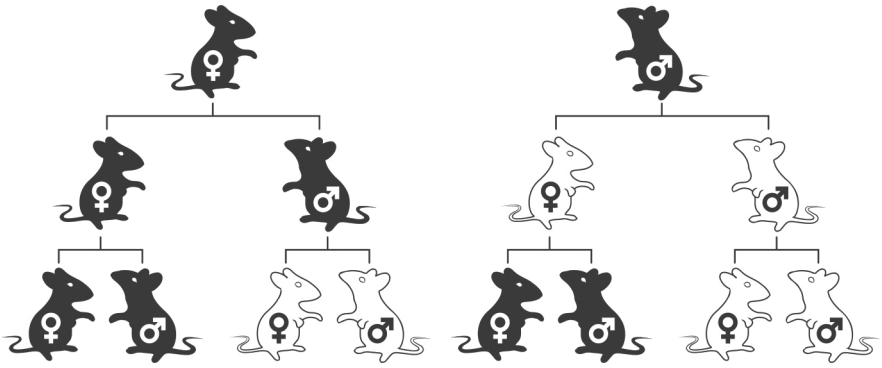
გადართვა

თუმცა ეს პარადოქსია. ეზიმ სურანის ექსპერიმენტებმა აჩვენა, რომ მამაკაცის და ქალის პრე-ბირთვები ფუნქციურად ერთნაირები არ არიან; თითოეული მათგანი ახალი ძუძუმწოვრის შესაქმნელად გვჭირდება. ეს ცნობილია, როგორც მშობლისეული წარმოშობის ეფექტი, რადგანაც ეს არსებითად მიუთითებს, რომ ზიგოტას და მის შვილეულ უჯრედებს უნარი აქვთ განასხვავონ დედისეული ქრომოსომები მამისეულისგან. ეს გენეტიკური კი არა, ეპიგენეტიკური ეფექტია, და ამგვარად, უნდა იყოს რაღაც ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციები, რომლებიც გადაეცემა თაობიდან თაობას.

1987 წელს სურანის ლაბორატორიამ გამოაქვეყნა ერთ-ერთი პირველი პუბლიკაცია, რომელიც ამ მექანიზმის ახსნას ეხებოდა. მათი ვარაუდით მშობლისეული წარმოშობის ეფექტის მიზეზი შესაძლოა ᲓᲜᲛ-ის მეთილირება ყოფილიყო. იმ დროისათვის ეს მართლაც ქრომატინის ერთადერთი იდენტიფიცირებული მოდიფიკაცია იყო, ამიტომაც მათი ჰიპოთეზა შემდგომი კვლევებისთვის შესანიშნავი ათვლის წერტილი იყო. მკვლევარებმა შექმნეს გენეტიკურად მოდიფიცირებული თაგვები. ეს თაგვები ᲓᲜᲛ-ის ზედმეტ მონაკვეთებს შეიცავდა, რომლებსაც შემთხვევითად

შეეძლოთ გენომის ნებისმიერ უბანში ჩართვა. ДНმ-ის თანამიმდევრობას ამ ზედმეტ მონაკვეთში ექსპერიმენტისთვის დიდი მნიშვნელობა არ ჰქონდა. მნიშვნელოვანი იყო ის, რომ მკვლევარებს შეეძლოთ მარტივად განესაზღვრათ, რამდენი ДНმ-ის მეთილირება იყო წარმოდგენილი ამ თანამიმდევრობაში და მეთილირების ზუსტად ეს რაოდენობა გადაეცემოდა თუ არა მშობლებიდან შთამომავლობას.

ეზიმ სურანი და მისი კოლეგები ДНმ-ის ამ შემთხვევითი „ჩასმის“ ექსპერიმენტებს თაგვის შვიდ ხაზზე ატარებდნენ. ექვს ხაზში შეყვანილი ДНმ-ის მეთილირების დონე თაობიდან თაობაში გადასვლისას იგივე რჩებოდა, მაგრამ მეშვიდე ხაზში რაღაც ძალზე უცნაური მოხდა. როდესაც დედა გადასცემდა ამ „ჩასმულ“ ДНმ-ს, მის შთამომავლობაში ДНმ ყოველთვის ძლიერად მეთილირებული იყო, მაგრამ როდესაც მას მამრი თაგვები გადასცემდნენ, შთამომავლობაში თაგვების ეს უცხო ДНმ ყოველთვის სუსტად იყო მეთილირებული, რაც ასახულია სურათზე 7.3.



სურათი 7.3 თაგვების თაობები, რომლებშიც კონკრეტული უცხო ДНმ-ის მონაკვეთი მეთილირებული ან არამეთილირებულია. შავი ფერით ნაჩვენებია მეთილირებული ДНმ, ხოლო თეთრით - არამეთილირებული. როდესაც დედა გადასცემდა თავის უცხო ДНმ-ს, ДНმ ყოველთვის ძლიერად მეთილირებული (შავი) იყო მის შთამომავლობაში, მიუხედავად იმისა თავად „შავი“ იყო თუ „თეთრი“. ამის საპირისპირო რამ ხდებოდა მამრებში, რომელთა შთამომავლობას ყოველთვის ჰქონდა არამეთილირებული „თეთრი“ ДНმ. ეს იყო პირველი ექსპერიმენტული დადასტურება იმისა, რომ გენომის ზოგიერთი რეგიონი შეიძლება მარკირებული იყოს, რაც იმაზე მიუთითებს, დედის ხაზიდან იყო ისინი მემკვიდრეობით მიღებული თუ მამის.

შავი ფერით აღნიშნულია მეთილირებული ჩართული ДНმ მაშინ, როდესაც თეთრი აღნიშნავს არამეთილირებულ ДНმ-ს. მამები ყოველთვის გადასცემენ თავიან შთამომავლებს თეთრ, არამეთილირებულ ДНმ-ს მაშინ, როცა

დედები შთამომავლებს ყოველთვის შავ, მეთილირებულ DNმ-ს გადასცემენ. სხვა სიტყვებით, მეთილირება შთამომავლობაში დამოკიდებულია მშობლის სქესზე, რომელიც მათ „ჩასმულ“ DNმ-ს გადასცემს. ეს არ არის დამოკიდებული იმაზე, თუ როგორ იყო მეთილირებული მშობლის DNმ. მაგალითად, „შავ“ მამრს შთამომავლობა ყოველთვის „თეთრი“ DNმ-ით ეყოლება.

ეზიმ სურანის ამ ნაშრომმა[7] და იმ დროისთვის გამოქვეყნებულმა კიდევ ერთმა პუბლიკაციამ[8] დაადასტურა, რომ როდესაც ძუძუმწოვრები კვერცხუჯრედებს და სპერმატოზოიდებს წარმოქმნიან, ისინი როგორღაც ახერხებენ ამ უჯრედებში DNმ-ის შტრიხ-კოდით მონიშვნას. თითქოს ქრომოსომები პატარა ალმებს ატარებდნენ. ქრომოსომები სპერმატოზოიდებში პატარა ალმებს ატარებენ, რომელთაც აწერია: „მე მამისგან ვარ“, ხოლო ქრომოსომები კვერცხუჯრედებში ასეთივე ალმებს ატარებენ, რომელთაც აწერია „მე დედისგან ვარ“. DNმ-ის მეთილირება კი ის ქსოვილია, რომლისგანაც ეს ალმები მზადდება.

ამ მოვლენის აღსაწერად გამოიყენება იმპრინტინგი - ქრომოსომებზე აღბეჭდილია ინფორმაცია, იმის შესახებ, თუ რომელი მშობლიდან არის ის მიღებული თავდაპირველად. იმპრინტინგი და მშობლისეული წარმოშობის ეფექტი არის ის, რასაც შემდეგ თავში უფრო დეტალურად განვიხილავთ.

რა ემართება უცხო DNმ-ს ამ ექსპერიმენტებში? როგორ ინარჩუნებდა ის მეთილირების სტატუსის ცვლილებებს, რომლებიც მშობლებიდან შთამომავლობას გადაეცემოდა? სრულიად შემთხვევით ეს DNმ-ის მონაკვეთი ჩაერთო თაგვის გენომის იმ უბანში, რომელიც ერთ-ერთ ასეთ ალამს ატარებდა. შედეგად, უცხო DNმ-მაც დაიწყო DNმ-ის მეთილირების ალმების მიღება თაობიდან თაობაში გადაცემის დროს.

იმ ფაქტმა, რომ ეს ეფექტი შვიდი ხაზიდან მხოლოდ ერთ-ერთმა აჩვენა, გვაიძულა გვევარაუდა, რომ ამ ალმებს მთელი გენომი არ ატარებს. თუ მთელი გენომი ამ გზით იყო მარკირებული, მაშინ მოსალოდნელი იყო, რომ ყველა ხაზში, რომელიც ექსპერიმენტში მონაწილეობდა, ეს ეფექტი უნდა ყოფილიყო. სინამდვილეში კი თანაფარდობა შვიდიდან ერთი ბადებს ეჭვს, რომ ალმებით მონიშნული უბნები გამონაკლისია და არა წესი.

მე-6-ე თავში ვნახეთ, რომ ზოგჯერ ცხოველები მემკვიდრეობით იღებენ შეძენილ ნიშან-თვისებებს თავიანთი მშობლებისგან. ემა უაითლოუს ნაშრომი სხვა ფაქტებთან ერთად იმასაც ამტკიცებს, რომ ზოგიერთი ეპიგენეტიკური მოდიფიკაცია მართლაც გადაეცემა მშობლებიდან შთამომავლობას სპერმატოზოიდისა და კვერცხუჯრედის საშუალებით. ამ ტიპის მემკვიდრეობა საკმაოდ იშვიათია, მაგრამ ის ამყარებს ჩვენს რწმენას იმის თაობაზე, რომ უნდა არსებობდეს რაღაც ეპიგენეტიკური

მოდიფიკაციები, რომლებიც განსაკუთრებულია. მათი ჩანაცვლება არ ხდება, როდესაც კვერცხუჯრედი და სპერმატოზოიდი ერთმანეთს ერწყმის ზიგოტის წარმოსაქმნელად. ამრიგად, მიუხედავად იმისა, რომ ძუძუმწოვართა გენომის დიდი უმრავლესობა სპერმატოზოიდისა და კვერცხუჯრედის შერწყმის შემდეგ „გადაიტვირთება“, გენომის მცირე პროცენტი ამ გადაპროგრამებისგან დაზღვეულია.

ეპიგენეტიკური გამალებული შეიარაღება

ჩვენი გენომის მხოლოდ 2 პროცენტი კოდირებს ცილებს, მთელი მისი 42 პროცენტი კი რეტროტრანსპოზონებისგან შედგება. ეს Дნმ-ის ძალზე უცნაური თანამიმდევრობებია, რომლებიც ევოლუციის პროცესში, სავარაუდოდ, ვირუსებისგან წარმოიქმნა. ზოგიერთი რეტროტრანსპოზონი ტრანსკრიბირდება და წარმოქმნის რნმ-ს, რამაც შესაძლოა გავლენა მოახდინოს მეზობელი გენების ექსპრესიაზე. უჯრედისთვის ამას შეიძლება ძალზე სერიოზული შედეგები მოჰყვეს. მაგალითად, თუ იმ გენების ექსპრესია, რომლებიც უჯრედების გამრავლებას იწვევს, ძალიან გააქტიურდება, მაშინ შესაძლებელია უჯრედები სიმსივნურ უჯრედებად გადაგვარდეს.

ეს გამალებული შეიარაღება მუდმივად არსებობს ევოლუციის მთელი პერიოდის განმავლობაში, მაგრამ ჩვენს უჯრედებში გამომუშავებულია რეტროტრანსპოზონების აქტივობის მაკონტროლებელი მექანიზმები. ერთ-ერთი ძირითადი მექანიზმი, რომელსაც უჯრედი ამისათვის იყენებს, არის ეპიგენეტიკა. უჯრედის მიერ რეტროტრანსპოზონული Дნმ-ის მეთილირება თრგუნავს რეტროტრანსპოზონური რნმ-ის ექსპრესიას. ეს ხელს უშლის რნმ-ს მიერ მეზობელი გენის ექსპრესიის დარღვევას. რეტროტრანსპოზონების ერთ-ერთი კონკრეტული კლასი, რომელიც ცნობილია, როგორც IAP რეტროტრანსპოზონები, როგორც ჩანს, კონტროლის ამ მექანიზმის კონკრეტული სამიზნეა.

ზოგოტის განვითარების ადრეულ ეტაპზე ჩვენი Дნმ-ის უმეტეს ნაწილში მეთილირება იკარგება, მაგრამ IAP რეტროტრანსპოზონები ამ მხრივ გამონაკლისია. ევოლუციის პროცესში გამომუშავდა გადაპროგრამების ისეთი მექანიზმი, რომელიც გამოტოვებს ამ გაუკონტროლებელ ელემენტებს და მასზე Дნმ-ის მეთილირების მარკერებს დატოვებს. ეს რეტროტრანსპოზონებს ეპიგენეტიკურად რეპრესირებულ მდგომარეობაში ინარჩუნებს. ასეთი მექანიზმი, ალბათ, იმისათვის ჩამოყალიბდა, რომ შემცირდეს პოტენციურად სახიფათო IAP რეტროტრანსპოზონების შემთხვევითი გააქტიურების რისკი.

ზემოთ აღნიშნული შეეხება არაგენეტიკური ნიშან-თვისებების თაობიდან თაობაში მემკვიდრეობით გადაცემის ორ კარგად შესწავლილ მაგალითს, აგუტი და *Axin*^{Fu} თაგვებს, რომლებსაც წინა თავში გავეცანით. ორივე მოდელის ფენოტიპი გენის მოსაზღვრედ მდებარე IAP რეტროტრანსპოზონების მეთილირების დონეების შედეგია. ДНმ-ის მეთილირების დონეები მშობლებიდან შვილებს გადაეცემა, ისევე, როგორც ფენოტიპი, რომელიც გამოწვეულია რეტროტრანსპოზონების ექპრესიის დონეებით.[9]

მე-6-ე თავში ჩვენ ვნახეთ შეძენილი ნიშან-თვისებების თაობიდან თაობაში მემკვიდრეობით გადაცემის სხვა მაგალითები, მათ შორის, კვების გავლენა შემდეგ თაობებზე, და გარემოს დამაბინძურებლების, მაგალითდ, ვინკლოზოლინის, ტრანსგენერაციული ეფექტი. მეცნიერები ამჟამად განიხილავენ ჰიპოთეზას, რომ ეს ეკოლოგიური ფაქტორები წარმოქმნიან ეპიგენეტიკურ ცვლილებებს გამეტების ქრომატინში. ასეთი ცვლილებები, სავარაუდოდ, იმ უბნებში ხდება, რომლებიც განვითარების ადრეულ ეტაპზე, კვერცხუჯრედისა და სპერმატოზოიდის შერწყმის შემდგომ, დაცულია გადაპროგრამებისგან.

ჯონ გარდონის მსგავსად, ეზიმ სურანი დღემდე აგრძელებს ნაყოფიერ მუშაობას სფეროში, რომელსაც თავად ჩაუყარა საფუძველი. მისი კვლევები იმაზე იყო ორიენტირებული, თუ როგორ და რატომ მონიშნავენ კვერცხუჯრედები და სპერმატოზოიდები თავიანთ ДНმ-ს ისე, რომ მოლეკულური მეხსიერება შემდგომ თაობებს გადაეცემა. ეზიმ სურანის ადრეული ნაშრომების უმეტესობა ეხებოდა მანიპულაციებს ძუძუმწოვართა ბირთვებზე, რომლებიც მას მცირე ზომის პიპეტით გადაჰქონდა ერთი უჯრედიდან მეორეში. ტექნიკურად ეს ჯონ გარდონის მიერ თხუთმეტი წლით ადრე ასე წარმატებით გამოყენებული მეთოდის უფრო სრულყოფილი ვერსია გახლავთ. საოცრად სასიამოვნოა იმის გაფიქრება, რომ პროფესორი სურანი ამჟამად კემბრიჯის კვლევით ინსტიტუტში მუშაობს, რომელიც პროფესორ გარდონის სახელობისაა, და რომ ისინი ხშირად ხვდებიან ერთმანეთს ინსტიტუტის დერეფნებსა თუ კაფეში.

თავი 8

სქესთა ომი

სქესთა ომში გამარჯვებული არ შეიძლება იყოს. მოწინააღმდეგეები მეტისმეტად ისწრაფვიან დამეგობრებისკენ.
ჰენრი კისინჯერი

საოცარი არსებაა ლაბორატორიული ჩხირისებრი მწერი Carausius morosus. საკმარისია, ზეთისხილის ფოთლები მივცეთ საკვებად, რამდენიმე თვის შემდეგ კვერცხების დადებას დაიწყებს, საიდანაც – პაწაწინა, სიმპათიური ჩხირისებრი მწერები – მოზრდილი ინდივიდების ზუსტი ასლები – გამოიჩეკებიან. თუ ერთ-ერთ მათგანს გამოჩეკისთანავე იზოლირებულ საარსებო გარემოში მოვათავსებთ, ისიც კვერცხებს დადებს, საიდანაც, თავის მხრივ, მწერის მომდევნო თაობა გამოიჩეკება, იმის მიუხედავად, რომ მშობელი მამრთან არ შეჯვარებულა.

ჩხირისებური მწერები ასეთი მეთოდით ხშირად მრავლდებიან. ამისათვის ისინი იყენებენ მექანიზმს, რომელსაც პართენოგენეზი ეწოდება, რაც ბერძნულად „ქალწულებრივ გამრავლებას“ ნიშნავს. მდედრები მამრთან შეჯვარების გარეშე დებენ კვერცხებს, საიდანაც აბსოლუტურად ჯანმრთელი ინდივიდები ვითარდებიან. მწერების ამ სახეობამ ევოლუციის პროცესში გამრავლების განსაკუთრებული მეთოდი შეიძინა, რომლის წყალობითაც შთამომავლობა უზრუნველყოფილია ქრომოსომათა საჭირო რაოდენობით. თუმცა ყველა ეს ქრომოსომა დედისეულია.

წინა თავში დავრწმუნდით, რომ გამრავლების ეს ფორმა მკვეთრად განსხვავდება თაგვებისა და ადამიანებისთვის დამახასიათებელი გამრავლებისაგან. ჩვენთვის და ჩვენი „ნათესავი“ მღრღნელებისთვის ახალი სიცოცხლის შესაქმნელად ერთადერთი ფორმა არსებობს – ДНМ ორივე მშობლისგან უნდა მივიღოთ. ...ამ თვალსაზრისით ჩხირისებრი მწერები თითქოს ძალზე იშვიათი არსებები არიან, მაგრამ ასე არ არის. გამონაკლისს სწორედ ჩვენ, ძუძუმწოვრები, წარმოვადგენთ. მწერებს, თევზებს, ამფიბიებს, რეპტილიებსა და ფრინველებს შორისაც კი არიან სახეობები, რომლებიც პართენოგენეზურად მრავლდებიან. ეს მხოლოდ ძუძუმწოვრებს არ გვახასიათებს. ცხოველთა სამყაროში ამ მხრივ მხოლოდ ჩვენი კლასი წარმოადგენს „თეთრ ყვავს“, ამიტომაც გონივრული იქნება,

დავსვათ კითხვა, თუ რატომ ხდება ასე. ამ კითხვაზე პასუხის გაცემა უნდა დავიწყოთ მხოლოდ ძუძუმწოვრებისთვის დამახასიათებელი ნიშნების განხილვით. ამრიგად, ჩვენ გვაქვს თმა და სამი სასმენი ძვალი შუა ყურში. სხვა კლასებს არც ერთი ეს თავისებურება არა აქვთ, მაგრამ ძნელი დასაჯერებელი ჩანს, რომ ეს ის თავისებურებებია, რის გამო უარი ვთქვით „ქალწულებრივ ჩასახვაზე“. ეს საკითხი უფრო მნიშვნელოვან ფაქტორებზეა დამოკიდებული.

ძუძუმწოვრების ყველაზე პრიმიტიული წარმომადგენლები, იხვნისკარტა და იქედნე, კვერცხისმდებლები არიან. გამრავლების სირთულის მიხედვით მათ ჩანთოსნები – კენგურუ და ტასმანიური ეშმაკი – მოსდევს, რომელთა ნაშიერებიც დაბადებისას ძალზე განუვითარებლები არიან. ამ სახეობების შთამომავლობის განვითარების უმეტესი ნაწილი დედის ორგანიზმის გარეთ, ჩანთაში მიმდინარეობს. ეს სწორედ ის ცნობილი ჯიბეა, რომელიც სხეულის გარეთ არის მოთავსებული.

ჩვენი კლასის წარმომადგენელთა უმეტესობა ე.წ. პლაცენტურ ანუ უმაღლეს ძუძუმწოვრებს მიეკუთვნება. ადამიანები, ვეფხვები, თაგვები თუ ლურჯი ვეშაპები თავის ნაშიერს ერთნაირად კვებავენ. ჩვენი შთამომავლობა განვითარების გრძელ ფაზას დედის ორგანიზმში – საშვილოსნოში გადის, სადაც ემბრიონი პლაცენტის გავლით ითვისებს საკვებ ნივთიერებებს. ეს დიდი, ბლინის ფორმის წარმონაქმნი შუამავლის როლს ასრულებს ნაყოფისა და დედის სისხლის მიმოქცევის სისტემებს შორის. სინამდვილეში დედის სისხლი ერთი სისტემიდან მეორეში კი არ გადაედინება, არამედ სისხლის მიმოქცევის ეს ორი სისტემა ისე ახლოსაა ერთმანეთთან, რომ ისეთი საკვები ნივთიერებები, როგორიცაა ნახშირწყლები, ვიტამინები, მინერალები და ამინომჟავები დედის სისხლიდან ნაყოფის სისხლში აღწევს. ჟანგბადიც დედის სისხლიდან ხვდება ნაყოფის სისხლში. ეს კავშირი შექცევადია: ჩანასახის სისხლიდან უვარგისი აირები და სხვა პოტენციურად ტოქსიკური ნივთიერებები დედის სისხლის მიმოქცევის სისტემაში გადადის.

ეს ძალიან შთამბეჭდავი სისტემა საშუალებას აძლევს ძუძუმწოვრებს, საკვებით უზრუნველყოს ჩანასახი განვითარების ადრეული სტადიის გრძელ პერიოდებში. ყოველი ორსულობის დროს ახალი პლაცენტა ყალიბდება, თუმცა მისი წარმოქმნის კოდირება დედაზე არ არის დამოკიდებული. პლაცენტის განვითარებისთვის საჭირო მთელი ინფორმაცია ნაყოფიდან მომდინარეობს. გავიხსენოთ ადრეული ბლასტოცისტის მოდელი მე-2 თავიდან. ბლასტოცისტის ყველა უჯრედი ერთუჯრედიანი განაყოფიერებული ზიგოტიდან არის წარმოქმნილი.

უჯრედები, რომლებისგანაც საბოლოოდ პლაცენტა ყალიბდება, „ჩოგბურთის ბურთის“ – ბლასტოცისტის გარეთა შრეზე განლაგებული უჯრედებია. ფაქტიურად, ერთ-ერთი პირველი გადაწყვეტილება, რომელსაც უჯრედები უოდინგტონის ეპიგენეტიკური ლანდშაფტის ციცაბო ფერდობიდან დაგორებამდე იღებენ, არის ის, პლაცენტას მისცენ დასაბამი თუ სომატურ უჯრედებს.

შეუძლებელია საკუთარ (ევოლუციურ) წარსულს გავექცეთ

პლაცენტა ნაყოფის გამოსაკვებად საუკეთესოდ ორგანიზებული სტრუქტურაა, თუმცა ეს სისტემა რიგ „სადაო კითხვებსაც“ ბადებს. ბიზნესის ან პოლიტიკის ენაზე რომ ვთქვათ, ჩნდება ინტერესთა კონფლიქტი, რამდენადაც ევოლუციური თვალთახედვით, ორგანიზმი დილემის წინაშე დგება.

აი, როგორ ჟღერს მამრი ძუძუმწოვრის ევოლუციერი იმპერატივი, თუ მას ადამიანის ენაზე ვთარგმნით:

> *ეს ორსული მდედრი ნაყოფის სახით ჩემს გენებს ატარებს. შესაძლოა, შემდეგში მასთან შეჯვარება აღარასოდეს მომიხდეს. მინდა, ჩემი ნაყოფი რაც შეიძლება დიდი გახდეს. მაშინ მას ყველაზე მეტი შანსი ექნება ჩემი გენები მეტ თაობებს გადასცეს.*

მდედრი ძუძუმწოვრის ევოლუციური იმპერატივი სრულიად განსხვავებულია:

> *მინდა, ნაყოფი გადარჩეს და ჩემი გენები შემდეგ თაობებს გადასცეს, მაგრამ არ მინდა, ამისთვის მან ისე დამაუძლუროს, რომ გამრავლება ვეღარ შევძლო. არ მინდა, მხოლოდ ეს ერთადერთი შანსი მქონდეს, რომ ჩემი გენები თაობებს გადავცე.*

ძუძუმწოვრებში სქესთა შორის ომი ევოლუციურ ჩიხში შევიდა. მთელი რიგი მაკონტროლებელი ფაქტორები გარანტიას იძლევა, რომ ამ ომში უპირატესობას ვერც დედის და ვერც მამის გენომი ვერ მოიპოვებს. ამ ყველაფერს უკეთ გავიგებთ, თუ გავიხსენებთ ეზიმ სურანის, დავორ სობელის და ბრიუს კატანაჩის ექსპერიმენტებს. ამ მეცნიერებმა შექმნეს თაგვის ზიგოტები, რომლებიც მხოლოდ მამის ან მხოლოდ დედის ДНМ-ს შეიცავდა.

სინჯარაში ასეთი ზიგოტების შექმნის შემდეგ მეცნიერებმა ისინი თაგვის საშვილოსნოში ჩანერგეს. არც ერთ ლაბორატორიაში ასეთი ზიგოტებიდან ცოცხალი თაგვები არასოდეს დაბადებულა. ზიგოტები საშვილოსნოში ცოტა ხანს ვითარდებოდნენ, თუმცა მნიშვნელოვანი ანომალიებით. ამასთანავე, ეს ანომალიები ძალიან განსხვავებული იყო იმის მიხედვით, ქრომოსომები დედისგან იყო მიღებული თუ მამისგან.

ორივე შემთხვევაში რამდენიმე ემბრიონი, რომლის ფორმირება მოხდა, პატარა ზომის და განუვითარებელი იყო. თუ ყველა ქრომოსომა დედისეული იყო, პლაცენტური ქსოვილები განვითარებაში ძალზე ჩამორჩებოდა[1]. მამისეული ქრომოსომების შემთხვევაში კი ემბრიონები კიდევ უფრო მცირე ზომისა იყვნენ, თუმცა პლაცენტური ქსოვილები უკეთ იყო განვითარებული[2]. მეცნიერებმა ემბრიონები იმ უჯრედების შერევის გზით შექმნეს, რომელთაგან ზოგი მხოლოდ დედისგან, ზოგი კი მამისგან მემკვიდრეობით მიღებულ ქრომოსომებს შეიცავდა, მაგრამ ამ ემბრიონებმაც ვერ შეძლეს სრულფასოვნად განვითარება. მათი გამოკვლევისას აღმოჩნდა, რომ ემბრიონის ყველა ქსოვილი მხოლოდ დედისეული უჯრედებისგან შედგებოდა, ხოლო პლაცენტის ქსოვილები – მხოლოდ მამისეული უჯრედებისგან[3].

მიღებული მონაცემების მიხედვით შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ მამრის ქრომოსომებში რაღაც ფაქტორი არსებობს, რაც პლაცენტის განვითარების პროგრამის ინიცირებას განაპირობებს, ხოლო დედის გენომი ძირითადად ემბრიონის და არა პლაცენტის ფორმირებაზეა ორიენტირებული. როგორ შევათავსოთ ეს ამ თავის დასაწყისში გადმოცემულ კონფლიქტთან ანუ ევოლუციურ იმპერატივთან? პლაცენტა თავისებურ პორტალს (კარიბჭეს) წარმოადგენს, რომლის გავლითაც საკვები ნივთიერებები დედის ორგანიზმიდან ნაყოფში ხვდება. მამის ქრომოსომები უზრუნველყოფენ პლაცენტის განვითარებას და დედის სისხლის მიმოქცევაში არსებული საკვები ნივთიერებების რაც შეიძლება მეტი ნაწილის ნაყოფში „გადამისამართების“ მექანიზმებს ქმნიან. დედის ქრომოსომები საპირისპიროდ მოქმედებენ და ნორმალური ორსულობის დროს მკაცრად გაწონასწორებული სიტუაცია იქმნება.

თავისთავად იბადება კითხვა – ასეთი შედეგის მისაღწევად ყველა ქრომოსომა თანაბრად მნიშვნელოვანია? ამ კითხვაზე პასუხის გასაცემად ბრიუს კატანაჩმა თაგვებზე რთული გენეტიკური ექსპერიმენტები ჩაატარა. მისი საცდელი თაგვების ქრომოსომები გადაწყობილი იყო სხვანაირად. მარტივად რომ ვთქვათ, ყოველ თაგვს ქრომოსომათა საჭირო რაოდენობა ჰქონდა, მაგრამ ისინი ერთმანეთთან არაბუნებრივად იყვნენ „შეწებებულები“.

მან ისეთი თაგვების შექმნა შეძლო, რომლებიც ქრომოსომების ამ ანომალიებს მემკვიდრეობით აბსოლუტურად ზუსტად გადასცემდნენ. მაგალითად, მან გამოიყვანა თაგვები, რომელთაც განსაზღვრული ქრომოსომის ორივე ასლი მხოლოდ ერთი მშობლიდან ჰქონდათ მიღებული.

პირველ ექსპერიმენტებში, რომელთა შედეგები მეცნიერმა გამოაქვეყნა, იგი თაგვების მე-11 ქრომოსომაზე მუშაობდა. დანარჩენი წყვილი ქრომოსომების ერთი ასლი დედისეული იყო, მეორე – მამისეული. გამონაკლისი იყო მე-11 ქრომოსომა, ვინაიდან ბრიუს კატანაჩმა შექმნა თაგვები, რომელთაც მე-11 ქრომოსომის ორივე ასლი დედისგან მიიღეს მემკვიდრეობით და არც ერთი ასლი – მამისგან, ან პირიქით. მიღებული შედეგები წარმოდგენილია სურათზე 8.1[4].

ეს შედეგები კიდევ ერთხელ ადასტურებს მოსაზრებას, რომ მამისეულ ქრომოსომაში არსებობენ რაღაც ფაქტორები, რომლებიც ჩვეულებრივზე უფრო დიდი ზომის შთამომავლობის განვითარებას უზრუნველყოფენ. დედისეული ქრომოსომების ფაქტორები ან „საპირისპიროდ“ მოქმედებენ, ან, უმეტესად, ნეიტრალურად.

სურ. 8.1 ბრიუს კატანაჩმა შექმნა გენეტიკურად მოდიფიცირებული თაგვები, რომლებშიც მან მე-11 ქრომოსომის გარკვეული უბნის მემკვიდრეობის გაკონტროლება შეძლო. შუაში გამოსახულმა თაგვმა მე-11 ქრომოსომის თითო ასლი ორივე მშობლისგან მიიღო. თაგვები, რომელთაც ორივე ასლი დედისგან მიიღეს, ნორმალურზე პატარები იყვნენ. მათგან გასხვავებით, თაგვები, რომელთაც ორივე ასლი მამისგან მიიღეს მემკვიდრეობით, ჩვეულებრივზე დიდები იყვნენ.

როგორც წინა თავში გავარკვიეთ, ეს ეპიგენეტიკური ფაქტორებია და არა – გენეტიკური. ზემოთ მოყვანილ მაგალითში დავუშვათ, რომ მშობლები ერთი და იგივე ინბრიდული ანუ გენეტიკურად იდენტური ხაზიდან

არიან. თუ ამ თაობის სამივე ტიპის ინდივიდებში ორივე მშობლის მე-11 ქრომოსომის თანამიმდევრობებს გავშიფრავთ, აღმოვაჩენთ, რომ ისინი იდენტურები არიან და შეიცავენ იგივე თანამიმდევრობით განლაგებულ A, G, C, T-ს მილიონობით ფუძეთა წყვილს. მაგრამ ფუნქციურ დონეზე მე-11 ქრომოსომათა ასლები აბსოლუტურად განსხვავებულად მოქმედებენ, რაც სხვადასხვა ტიპის თაგვების ზომაზეც აისახა. შესაბამისად, უნდა არსებობდეს ეპიგენეტიკური განსხვავებები მე-11 ქრომოსომის დედისეულ და მამისეულ ასლებს შორის.

სქესობრივი დისკრიმინაცია

იმის გამო, რომ მე-11 ქრომოსომის ასლები განსხვავებულად ფუნქციონირებენ და ეს განსხვავება დამოკიდებულია მშობლის წარმომავლობაზე, მე-11 ქრომოსომა ცნობილია, როგორც იმპრინტინგული ქრომოსომა. მასში აღბეჭდილია ინფორმაცია მისი წარმომავლობის შესახებ. გენეტიკაში ჩვენი ცოდნის გაფართოებასთან ერთად გაირკვა, რომ ასეთი ინფორმაცია მე-11 ქრომოსომების მხოლოდ განსაზღვრულ უბნებშია აღბეჭდილი. არსებობს DNM-ის დიდი მონაკვეთები, სადაც მნიშვნელობა არა აქვს, რომელი ქრომოსომა რომელი მშობლისგანაა მიღებული და უბნები, რომლებშიც ორივე მშობელი ფუნქციურად ეკვივალენტურია. არსებობს ასევე მთლიანი ქრომოსომები, რომლებიც იმპრინტინგული არ არის.

აქამდე იმპრინტინგს ძირითადად ფენომენოლოგიური ტერმინოლოგიით აღვწერდით. იმპრინტინგული უბნები გენომის ნაწილია, სადაც შეგვიძლია დავადგინოთ მშობლის გავლენა შთამომავლობაზე. მაგრამ როგორ გადააქვთ ამ უბნებს ეს ეფექტი? იმპრინტინგულ უბნებში გარკვეული გენების გააქტივება ან რეპრესია დამოკიდებულია მათ წარმომავლობაზე, ანუ რომელი მშობლისგანაა იგი მემკვიდრეობით მიღებული. ზემოთ განხილულ მაგალითში მე-11 ქრომოსომის გენები, რომლებიც პლაცენტის ზრდაზეა პასუხისმგებელი, ჩართულია და ძალიან აქტიურია ამ ქრომოსომის მხოლოდ იმ ასლში, რომელიც მამისგან არის მიღებული. ეს ორსული დედისთვის საკვები ნივთიერებების დეფიციტის საშიშროებას ქმნის და პრობლემის განეიტრალების მიზნით კომპენსატორული მექანიზმი ჩაირთვება. დედისეული ქრომოსომის იგივე გენების ასლები რეპრესიული ხდება (გამოირთვება), რაც პლაცენტის ზრდის შეზღუდვას იწვევს. გარდა ამისა, შესაძლოა, სხვა გენებიც არსებობენ, რომლებიც მამისეული გენების გავლენას აწონასწორებენ და ეს წონასწორობის მაკონტროლებელი გენები, სავარაუდოდ, ძირითადად დედისეული ქრომოსომიდან ექსპრესირდებიან.

ამ ეფექტების მოლეკულური მექანიზმების გასაგებად სპეციალისტებს დიდი ძალისხმევა დასჭირდათ. მაგალითად, ახლახან მეცნიერებმა გამოიკვლიეს თაგვის მე-7 ქრომოსომის გარკვეული უბანი, რომელშიც ლოკალიზებულ გენს *ინსულინის მაგვარი ზრდის ფაქტორი 2 (Igf2)* ეწოდება (ინგლ. insulin-like growth factor 2). ცილა Igf2, რომელიც ემბრიონების ზრდას უწყობს ხელს, ჩვეულებრივ, ექსპრესირდება მხოლოდ მამისგან მიღებული მე-7 ქრომოსომაში ლოკალიზებული ასლიდან. მკვლევრებმა ამ გენში მუტაციური ცვლილებები განახორციელეს, რის გამოც გენმა Igf2 ფუნქციური ცილის კოდირება შეწყვიტა, შემდეგ კი შთამომავლობაში ამ მუტაციის გავლენას დააკვირდნენ. როდესაც მუტაცია დედისგან გადაეცემოდა, ახალშობილი თაგვები სხვებისგან არ განსხვავდებოდნენ, რადგან დედის ქრომოსომაზე ლოკალიზებული Igf2 გენი, ჩვეულებრივ, ყველა შემთხვევაში გამორთულია. შესაბამისად, დედისეული გენის მუტაციას არანაირი მნიშვნელობა არ ჰქონდა. მაგრამ როდესაც მუტირებული Igf2 გენი შთამომავლობას მამისგან გადაეცემოდა, თაგვები ჩვეულებრივზე მცირე ზომის იბადებოდნენ. ამის მიზეზი ის იყო, რომ Igf2 გენის ასლი, რომელსაც ნაყოფის აქტიური ზრდის უზრუნველყოფის ფაქტორად „მიიჩნევენ“, მუტაციის გამო გამოირთო[5].

თაგვების მე-17 ქრომოსომაში ლოკალიზებულია Igf2r გენი. მის მიერ კოდირებული ცილა თრგუნავს Igf2 ცილას და მას ზრდის სტიმულირების შესაძლებლობას არ აძლევს. Igf2r გენი იმპრინტინგულიც არის. ვინაიდან Igf2r ცილა „საპირისპირო“ გავლენას ახდენს Igf2 ცილაზე, რომელიც ნაყოფის ზრდაზე აგებს პასუხს, ალბათ, არ გაგიკვირდებათ იმის გაგება, რომ Igf2r გენი, ჩვეულებრივ, მე-17-ე ქრომოსომის დედისეული ასლიდან ექსპრესირდება[6].

მეცნიერებმა თაგვებში 100-მდე იმპრინტინგული გენი გამოავლინეს, ადამიანებში კი – დაახლოებით ამის ნახევარი. ჯერ კიდევ არ არის დადგენილი, მართლაც თაგვებზე ნაკლები იმპრინტინგული გენები აქვთ ადამიანებს თუ ექსპერიმენტული გზით მათი აღმოჩენაა უფრო რთული. იმპრინტინგი ევოლუციის პროცესში წარმოიშვა დაახლოებით 150 მილიონი წლის წინათ[7] და დიდი მასშტაბით მხოლოდ პლაცენტიანი ძუძუმწოვრებისთვის არის დამახასიათებელი. იგი არ არის აღმოჩენილი იმ კლასებში, რომლებიც პართენოგენეზის გზით მრავლდებიან.

იმპრინტინგი რთული სისტემაა და, როგორც ნებისმიერი რთული მექანიზმი, ისიც შეიძლება დაზიანდეს. ჩვენთვის უკვე ცნობილია, რომ ადამიანებში გარკვეული დაავადებები იმპრინტინგის მექანიზმის დარღვევებით არის გამოწვეული.

როდესაც იმპრინტინგი ზიანდება

პრადერ-ვილის სინდრომმა (პვს) სახელწოდება ორი მეცნიერის გვარიდან მიიღო, რომელთაც პირველად აღწერეს ეს მდგომარეობა[8]. **პვს** 20 000-დან ერთ ახალშობილს ემართება. ჩვილებს სუსტი კუნთოვანი სისტემა და დაბადებისას მცირე წონა ახასიათებთ. ადრეულ ასაკში მათი გამოკვება ძალიან რთულია და ამიტომ უკიდურესად ნელა იზრდებიან. რამდენიმე წლის შემდეგ სურათი რადიკალურად იცვლება – ბავშვებს გამუდმებით შიათ, ამიტომ ძალიან ბევრს ჭამენ, რის გამოც სიმსუქნის მძიმე ფორმა უვითარდებათ. სხვა დამახასიათებელ ნიშნებთან ერთად, როგორიცაა პატარა ტერფები და ხელის მტევნები, განუვითარებელი მეტყველება და უნაყოფობა, პვს-ით დაავადებულებს ხშირად სუსტი ან საშუალო დონის გონებრივი ჩამორჩენილობა ახასიათებთ. ამასთან შეიძლება ჰქონდეთ გადახრები ქცევაში, მათ შორის სიბრაზის უკონტროლო აფეთქებები[9].

არსებობს სხვა დაავადებაც, რომელიც დაახლოებით იგივე რაოდენობის ინდივიდებს ემართებათ, რამდენსაც პვს. მას ისევე, როგორც პვს-ს, იმ ადამიანის პატივსაცემად, რომელმაც ეს მდგომარეობა პირველად აღწერა, ანგელმანის სინდრომი (ას) ეწოდება[10]. ას-ით დაავადებული ბავშვებისთვის დამახასიათებელია გონებრივი ჩამორჩენილობის მძიმე ფორმა, მცირე ზომის თავის ტვინი, მათ თითქმის დაკარგული აქვთ მეტყველების უნარი, ხშირად უმიზეზოდ ემართებთ სიცილის სპონტანური შეტევა, რის გამოც ასეთი ბავშვების კლინიკური აღწერისას აღმაშფოთებლად უტაქტო ეპითეტი – „ბედნიერი თოჯინები“ – დამკვიდრდა[11].

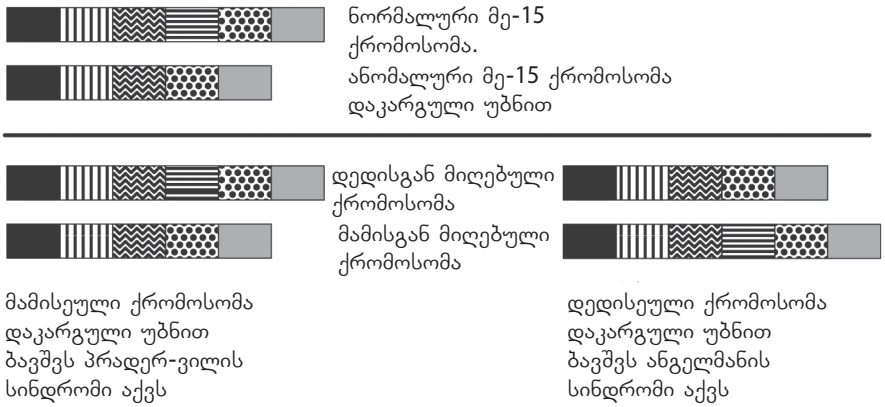
პვს-ით და ას-ით დაავადებულ ინდივიდებს, როგორც წესი, სრულიად ჯანმრთელი მშობლები ჰყავთ. მკვლევრები ვარაუდობენ, რომ თითოეული ამ მდგომარეობის განვითარების ძირითადი მიზეზი, შესაძლოა, მძიმე ქრომოსომული დეფექტებია, რომლებიც კვერცხუჯრედის ან სპერმატოზოიდის ფორმირების პროცესში წარმოიქმნება.

1980-იან წლებში მკვლევრები პვს-ს გამომწვევი მიზეზის დასადგენად სხვადასხვა სტანდარტულ მეთოდს იყენებდნენ. გენომში ეძებდნენ იმ დაზიანებულ უბნებს, რომლებიც დაავადებულ და ჯანმრთელ ბავშვებს განსხვავებული ჰქონდათ. მსგავს გამოკვლევებს ატარებდნენ ას-ს შემსწავლელი მეცნიერებიც. 1980-იანი წლების შუა პერიოდში გაირკვა, რომ ორივე ჯგუფი გენომის ერთსა და იმავე უბანს სწავლობდნენ – მე-15 ქრომოსომის განსაზღვრულ მონაკვეთს. როგორც პვს-ით, ასევე ას-ით დაავადებულ პაციენტებს ამ ქრომოსომის ერთი და იგივე სეგმენტი ჰქონდათ დაკარგული.

თუმცა ამ ორი დაავადების კლინიკური სურათი აბსოლუტურად განსხვავებულია, პვს-ით დაავადებული არავის არასოდეს აერევა ანგელმანის სინდრომით დაავადებულ პაციენტში. როგორ შეიძლება ერთი და იგივე გენეტიკურმა პრობლემამ – მე-15 ქრომოსომის განსაზღვრული უბნის დაკარგვამ – ასეთი განსხვავებული სიმპტომები გამოიწვიოს?

1989 წელს ბოსტონის ბავშვთა საავადმყოფოს მკვლევართა ჯგუფმა დაადგინა, რომ უპირველესი მნიშვნელობა აქვს არა მე-15 ქრომოსომის უბნის დაკარგვას (დელეციას), არამედ იმას, თუ რომელი მშობლისგან არის მიღებული ეს დეფექტი. მათი დასკვნები წარმოდგენილია სურათზე 8.2. როდესაც ანომალური ქრომოსომა მამისეული იყო, ბავშვი პვს-ით იბადებოდა. თუ ქრომოსომის ასეთივე ანომალია დედისგან იყო მემკვიდრეობით მიღებული, ბავშვს ას უვითარდებოდა[12].

აღწერილი შემთხვევა დაავადების ეპიგენეტიკური მემკვიდრეობის ნათელი მაგალითია. პვს-ით და ას-ით დაავადებულ ბავშვებს აბსოლუტურად ერთნაირი გენეტიკური პრობლემა ჰქონდათ – მე-15 ქრომოსომის ერთი და იგივე უბნის დაკარგვა. ერთადერთი განსხვავება ის იყო, თუ რომელი მშობლისგან მიიღეს მათ ანომალური ქრომოსომა. ეს საწყისი მშობლის გავლენის კიდევ ერთი მაგალითია.



სურ.8.2 ორ ბავშვს შეიძლება მე-15 ქრომოსომის ერთი და იგივე უბანი ჰქონდეს დაკარგული. სურათზე მას შეესაბამება დამოკლებული ჰორიზონტალური ზოლი ერთი გამოტოვებული ფრაგმენტით. ამ ორი ბავშვის ფენოტიპი განსხვავებული იქნება იმის მიხედვით, თუ რომელი მშობლისგან მიიღებს ინდივიდი ანომალურ ქრომოსომას. თუ ანომალური ქრომოსომა მამისგან იყო მიღებული, ბავშვს პრადერ-ვილის სინდრომი განუვითარდება, თუ ანომალური ქრომოსომა დედისეული წარმოშობისაა – ანგელმანის სინდრომი, რომელიც პრადერ-ვილის სინდრომისგან მკვეთრად განსხვავდება.

არსებობს პვს-ის და ას-ის მემკვიდრეობის მეორე მექანიზმი, როდესაც დაავადებულ ინდივიდს მე-15 ქრომოსომის ორივე ასლი სრულიად ნორმალური აქვს. ქრომოსომაში არ არსებობს დელეცია ან რაიმე სხვა ტიპის მუტაცია, თუმცა პათოლოგია მაინც ვითარდება. იმაში გასარკვევად, ასეთი რამ როგორ შეიძლება მოხდეს, გავიხსენოთ თაგვები, რომელთაც მე-11 ქრომოსომის ორივე ასლი ერთი მშობლისგან მიიღეს. რამდენიმე მკვლევარმა იმ ჯგუფიდან, რომელმაც დელეციის გამო პვს-ს განვითარების საიდუმლო ამოხსნა, აღმოაჩინა, რომ ამ დაავადების ცალკეულ შემთხვევებში ბავშვებს მე-15 ქრომოსომის ორი ნორმალური ასლი ჰქონდათ. პრობლემა ის არის, რომ ორივე ასლი დედისგან იყო მიღებული, ხოლო მამისგან – არც ერთი. ამ მოვლენას ერთი მშობლის დისომია ეწოდება – ერთი მშობელი ორ ქრომოსომას გადასცემს[13]. 1991 წელს ლონდონის ბავშვთა ჯანმრთელობის ინსტიტუტის მკვლევრების ჯგუფმა დაადგინა, რომ ას-ის ზოგიერთი შემთხვევაც ერთი მშობლის დისომიით იყო გამოწვეული, ოღონდ პვს-ის საპირისპირო ფორმით. ასეთ ბავშვებს მე-15 ქრომოსომის ორივე ასლი ნორმალური ჰქონდათ, მაგრამ ორივე მემკვიდრეობით მამისგან იყო მიღებული[14].

ამ მოვლენამ კიდევ ერთხელ დაადასტურა, რომ პვს და ას ეპიგენეტიკური დაავადებების მაგალითებია. ბავშვებს მე-15-ე ქრომოსომის ერთი მშობლის დისომიით ᲓᲜᲐ-ის ნორმალური რაოდენობა ჰქონდათ, ოღონდ არა ორივე მშობლისგან. მათ უჯრედებში ყველა საჭირო გენი საკმარისი რაოდენობით იყო, თუმცა ამან ისინი ამ მძიმე სენისგან ვერ დაიცვა.

ჩვენთვის ძალზე მნიშვნელოვანია მემკვიდრეობით სწორი გზით მივიღოთ მე-15 ქრომოსომის ეს საკმაოდ მცირე ზომის მონაკვეთი, რადგან ის, როგორც წესი, იმპრინტინგულია. ამ მონაკვეთში ლოკალიზებული გენებიდან ზოგი მხოლოდ დედის ქრომოსომიდან ექსპრესირდება, ზოგი – მამის. ერთი მათგანია *UBE3A* გენი. იგი აუცილებელია ტვინის ნორმალური ფუნქციონირებისათვის, მაგრამ ტვინის ქსოვილში მხოლოდ დედისგან მემკვიდრეობით მიღებული გენიდან ექსპრესირდება. რა მოხდება თუ ბავშვი გენის ასლს დედისგან ვერ მიიღებს? ეს შესაძლებელია, თუ მე-15 ქრომოსომის დისომიის გამო *UBE3A*-ს ორივე ასლი მამისეულია. ან მეორე ვარიანტი, ბავშვმა შეიძლება მე-15 ქრომოსომის ასლი დედისგან მიიღოს, რომელსაც *UBE3A* გენი არ ჰქონდა, რადგან ქრომოსომის ნაწილი დაკარგული იყო. ორივე შემთხვევაში ჩვილის ტვინის უჯრედებში *UBE3A* ცილა არ ექსპრესირდება, რაც ანგელმანის სინდრომის სიმპტომების განვითარებას გამოიწვევს.

მეორე მხრივ, არსებობს გენები, რომლებიც, როგორ წესი, მხოლოდ მამის მე-15 ქრომოსომის უბნიდან ექსპრესირდება. ერთი მათგანია *SNORD116* გენი, თუმცა დანარჩენი გენებიც მნიშვნელოვანია. ამ შემთხვევაშიც *UBE3A* გენის სცენარი ვითარდება, მხოლოდ სიტყვა „დედისეული“ „მამისეულით“ შეიცვლება. თუ ბავშვი მე-15 ქრომოსომის ამ უბანს მემკვიდრეობით მამისგან ვერ მიიღებს, მას პრადერ-ვილის სინდრომი განუვითარდება.

ადამიანებში იმპრინტინგის დარღვევით გამოწვეული სხვა დაავადებების მაგალითებიც არსებობს. მათ შორის ყველაზე ცნობილი ბეკვიტ-ვიდემანის სინდრომია, რომელსაც ეს სახელი ასევე იმ ადამიანების პატივსაცემად ეწოდა, რომელთაც ის პირველად აღწერეს სამედიცინო ლიტერატურაში[15,16]. ამ დაავადებისთვის დამახასიათებელია ქსოვილების ინტენსიური ზრდა, რის გამოც, სხვა სიმპტომებთან ერთად, ჩვილს აქვს უზომოდ განვითარებული კუნთები, მათ შორის ენაც[17]. ამ მდგომარეობის გამომწვევი მექანიზმი ცოტა განსხვავდება ზემოთ აღწერილი შემთხვევისგან. როდესაც ბეკვიტ-ვიდემანის სინდრომის დროს მე-11 ქრომოსომაში იმპრინტინგი არასწორად გადაეცემა, მე-11 ქრომოსომაზე გენის ორივე ასლი – დედისეული და მამისეული – ჩართულია, მაშინ, როცა მხოლოდ მამისეული გენის ექსპრესია უნდა ხდებოდეს. ძირითადი გენი აქ, როგორც ჩანს, *IGF2*-ია, რომელიც ზრდის ფაქტორის ცილას კოდირებს – მას ზემოთ, თაგვების მე-7 ქრომოსომის განხილვის დროს გავეცანით. ამ გენის ერთის ნაცვლად ორივე ასლის ექსპრესიის დროს ორჯერ მეტი *IGF2* ცილა სინთეზდება, რაც ნაყოფის ინტენსიურ ზრდას იწვევს.

ბეკვიტ-ვიდემანის სინდრომის საპირისპირო ფენოტიპური შემთხვევაა რასელ-სილვერის სინდრომი[18,19]. დაავადებული ბავშვებისთვის დამახასიათებელია პრე- და პოსტნატალური ზრდის შეფერხება და გვიან განვითარებასთან დაკავშირებული სხვა სიმპტომები[20]. უმეტესად ეს მდგომარეობაც მე-11 ქრომოსომის იგივე უბნის დარღვევებით არის გამოწვეული, რაც ბეკვიტ-ვიდემანის სინდრომის დროს გვხვდება, მაგრამ რასელ-სილვერის სინდრომის შემთხვევაში IGF2 ცილის ექსპრესია დათრგუნულია და ნაყოფის ზრდა ფერხდება.

ეპიგენეტიკური იმპრინტინგი

ამრიგად, იმპრინტინგი გულისხმობს სიტუაციას, როდესაც გენური წყვილიდან მხოლოდ ერთი გენი ექსპრესირდება და ექსპრესირებული გენი შეიძლება ან დედისეული იყოს, ან მამისეული. რა აკონტროლებს ამა თუ იმ გენის ჩართვას? ალბათ, თქვენთვის მოულოდნელი არ იქნება იმის გაგება, რომ ამ პროცესში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ᲓᲜᲐ-ის მეთილირება. ქრომოსომაზე ᲓᲜᲐ-ის მეთილირება გენების გამორთვას იწვევს. სხვა სიტყვებით რომ ვთქვათ, თუ მამისგან მიღებული ქრომოსომის უბანი მეთილირებულია, მაშინ აქ ლოკალიზებული მამისეული გენი გამორთულია.

მაგალითისთვის განვიხილოთ *UBE3A* გენი, რომელსაც პრადერ-ვილის და ანგელმანის სინდრომების განხილვის დროს გავეცანით. ჩვეულებრივ, მამისგან მიღებული ასლი მეთილირებულ ᲓᲜᲐ-ს შეიცავს და *UBE3A* გენი გამორთულია. დედისგან მიღებულ ასლზე მეთილირების ასეთი მარკერი არ არის და *UBE3A* გენი ჩართულია. რაღაც მსგავსი ხდება თაგვების *Igf2* გენის შემთხვევაში. მამისეული ასლი, ჩვეულებრივ, მეთილირებულია და გენი არააქტიურია, ხოლო იგივე გენის დედისეული ასლი არ არის მეთილირებული და გენი ექსპრესირდება.

ᲓᲜᲐ-ის მეთილირების მნიშვნელობა ნამდვილად არ გაგაოცებთ, მაგრამ იმის გაგება, ალბათ, გაგიკვირდებათ, რომ ხშირად მთელი გენი არ მეთილირდება. გენის ნაწილი, რომელიც ცილას კოდირებს, დედის და მამის ქრომოსომათა ასლების შედარებისას ეპიგენეტიკურად თითქმის ერთნაირი აღმოჩნდება. სამაგიეროდ, ქრომოსომის უბანი, რომელიც გენის ექსპრესიას *აკონტროლებს*, ორ სხვადასხვა გენომში განსხვავებულად მეთილირდება.

წარმოიდგინეთ, რომ ზაფხულის მშვენიერ საღამოს მეგობრებთან ერთად დასეირნობთ მცენარეებს შორის განლაგებული დეკორატიული ლამპიონების მქრქალი შუქით განათებულ ბაღის ბილიკებზე. სამწუხაროდ, იდილიური ატმოსფერო მუდმივად ირღვევა იმის გამო, რომ მოსეირნე სტუმრები პერიოდულად ხვდებიან მოძრაობის დეტექტორების არეში და უსაფრთხოების სისტემა მყისიერად ჩართავს მძლავრი პროჟექტორების მჭახე შუქს. პროჟექტორები ძალიან მაღლაა დაყენებული და შეუძლებელია მათი დაფარვა დამაბრმავებელი განათებისგან თავის დასაღწევად. ბოლოს სტუმრები ხვდებიან, რომ პროჟექტორების დაფარვა სულაც არ არის აუცილებელი. საჭიროა იმ

გადამცემების დაფარვა, რომლებიც მოძრაობაზე რეაგირებს და შუქს ჩართავს. ეს ძალიან ჰგავს იმას, რაც იმპრინტინგის დროს ხდება.

მეთილირება ან მისი არარსებობა მიმდინარეობს ე.წ. იმპრინტინგის კონტროლის უბნებში. ზოგ შემთხვევაში იმპრინტინგის მაკონტროლებელი მექანიზმი ძალიან მარტივი და ადვილად გასაგებია. გენის პრომოტორის უბანი მეთილირდება მხოლოდ ერთი მშობლისგან მიღებულ გენზე და არ მეთილირდება მეორე მშობლისგან მიღებულ გენზე. ასეთი მეთილირება გენს გამორთულ მდგომარეობაში ინარჩუნებს. ეს მექანიზმი მოქმედებს იმ შემთხვევაში, როდესაც ქრომოსომის რომელიმე უბანზე ერთი გენია იმპრინტინგული, მაგრამ ბევრი იმპრინტინგული გენი გროვებად არის განლაგებული ერთმანეთთან ახლოს ერთი ქრომოსომის საერთო უბანზე. ასეთ ჯგუფებში ზოგი გენი დედის, ხოლო ზოგი მამისგან მიღებულ ქრომოსომაში ექსპრესირდება. DNმ-ის მეთილირება კვლავ გენის აქტივობის ძირითადი თავისებურებაა, მაგრამ ფუნქციის შესრულებაში მას სხვა ფაქტორებიც ეხმარებიან.

იმპრინტინგის კონტროლის უბანი შეიძლება დიდ მანძილებზე გავრცელდეს და გარკვეულ უბნებს მსხვილი ცილები დაუკავშირდეს. ეს ცილები ქალაქის საგზაო საგუშაგოების მსგავსად მოქმედებენ. ისინი ქრომოსომათა სხვადასხვა უბნებს ერთმანეთისგან განაცალკევებენ. განსხვავებულ გენებს შორის ფუნქციის ასეთი განაწილება იმპრინტინგის პროცესს კიდევ უფრო ართულებს. ამ პროცესის წყალობით იმპრინტინგის კონტროლის რეგიონმა შეიძლება ათასობით ნუკლეოტიდური წყვილი მართოს. ეს სულაც არ ნიშნავს იმას, რომ ამ ათასობით ნუკლეოტიდური წყვილის მომცველ ყოველ ცალკეულ გენზე ერთნაირი ზემოქმედება ხორციელდება. ქრომატინის განსაზღვრულ იმპრინტინგულ უბნებზე ლოკალიზებული სხვადასხვა გენები შეიძლება ქრომოსომას გამოეყონ და ერთმანეთს ისე დაუკავშირდნენ, რომ რეპრესირებულმა გენებმა ერთგვარი ქრომატინული მარყუჟები წარმოქმნან. ქრომოსომის იმავე უბნის გააქტივებული გენები შეიძლება ერთმანეთს დაუკავშირდნენ და საკუთარი კვანძები წარმოქმნან[21].

იმპრინტინგის ზემოქმედება სხვადასხვა ქსოვილში სხვადასხვაგვარია. იმპრინტინგული გენებით განსაკუთრებით მდიდარია პლაცენტა. სწორედ ეს იყო მოსალოდნელი იმპრინტინგის ჩვენეული მოდელისაგან, როგორც დედის ორგანიზმის მიერ რესურსების მოხმარების გამაწონასწორებელი საშუალებისაგან. აღმოჩნდა, რომ იმპრინტინგის გავლენის მიმართ ტვინიც არანაკლებ მგრძნობიარეა. ამგვარი გავლენის მიზეზი ჯერ სავსებით ნათელი არ არის. ამ შემთხვევაში, პლაცენტის ქსოვილებისაგან

განსხვავებით, უფრო ძნელია საკვები ნივთიერებების მოპოვებისათვის ბრძოლის მოტივით ავხსნათ ტვინში გენების ექსპრესიაზე მშობლისეული წარმოშობის კონტროლის მექანიზმი. ამ საკითხთან დაკავშირებით დამაინტრიგებელი ჰიპოთეზა წამოაყენა ლონდონის საუნივერსიტეტო კოლეჯის პროფესორმა გუდრუნ მურმა. მან ივარაუდა, რომ ტვინში იმპრინტინგის მაღალი დონეები სქესთა ომის პოსტნატალურ (მშობიარობის შემდგომ) გაგრძელებას წარმოადგენს. მისი აზრით, ტვინის ზოგიერთი იმპრინტი (ანაბეჭდი) მამის გენომის მცდელობაა, ხელი შეუწყოს შთამომავლობას ისეთი ქცევისკენ, რომელიც დედას აიძულებს, თავისი ორგანიზმის რესურსების ხარჯვა გააგრძელოს, როგორც ეს, მაგალითად, ძუძუთი გახანგრძლივებული კვების დროს ხდება[22].

იმპრინტინგული გენების რაოდენობა საკმაოდ მცირეა, ცილის მაკოდირებელი ყველა გენის 1%-ზე გაცილებით ნაკლები, და თანაც ყველა ქსოვილში არ გვხვდება. ბევრ უჯრედში ორივე მშობლისგან მიღებული ასლი ერთნაირად ექსპრესირდება. ეს იმიტომ კი არ ხდება, რომ სხვადასხვა ქსოვილებში მეთილირების სქემები განსხვავებულია, არამედ იმიტომ, რომ უჯრედები მეთილირების „წაკითხვის“ გზების მიხედვით განსხვავდებიან.

იმპრინტინგის მაკონტროლებელ უბნებზე DNმ-ის მეთილირების სქემები ორგანიზმის ყველა უჯრედში არსებობს და გვიჩვენებს, რომელმა მშობელმა გადასცა შთამომავალს ამა თუ იმ ქრომოსომის ასლი. ეს ძალზე მნიშვნელოვან ინფორმაციას გვაძლევს იმპრინტინგული უბნების შესახებ. მათ თავიდან უნდა აიცილონ გადაპროგრამება, რომელიც სპერმატოზოიდისა და კვერცხუჯრედის შერწყმის შედეგად ზიგოტის წარმოქმნის შემდეგ ხდება. წინააღმდეგ შემთხვევაში მეთილირებით შემოტანილი მოდიფიკაციები წაიშლება და უჯრედები ვერ გაარკვევენ, რომელი მშობლისგან მიიღეს კონკრეტული ქრომოსომა. ისევე, როგორც IAP რეტროტრანსპოზონები რჩებიან მეთილირებულ მდგომარეობაში ზიგოტის გადაპროგრამების დროს, ევოლუციის პროცესში ჩამოყალიბდა განსაკუთრებული მექანიზმები, რომლებიც იმპრინტინგის უბნებს მეთილირების ფაქტორების ტოტალური დაკარგვისგან იცავენ. მეცნიერებისათვის ჯერ კიდევ უცნობია, ეს როგორ ხდება, მაგრამ ასეთი მოვლენა სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვანია ნორმალური განვითარებისა და ჯანმრთელობისათვის.

ვქმნით ანაბეჭდს, ვშლით ანაბეჭდს...

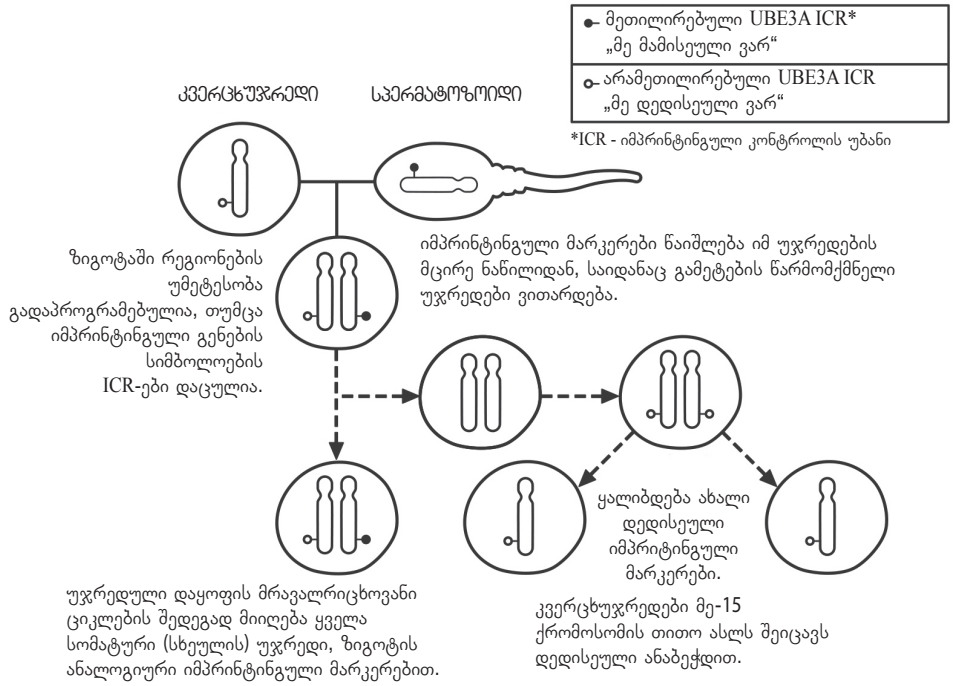
ეს მოვლენა კიდევ ერთ კითხვას ბადებს. თუ ДНმ-ის მეთილირების იმპრინტინგული მარკერები ასეთი სტაბილურია, მაშინ მშობლებიდან შთამომავლობაზე გადაცემის დროს როგორ იცვლებიან? ვიცით, რომ ისინი ნამდვილად იცვლებიან და ამაში წინა თავში ეზიმ სურანის მიერ თაგვებზე ჩატარებული ექსპერიმენტების განხილვამ დაგვარწმუნა. მისი ექსპერიმენტებით დადასტურდა, რომ თანამიმდევრობათა მეთილირება, რომელიც ექსპერიმენტული მიზნებით კონტროლდებოდა, თაობებში გადაცემის დროს იცვლებოდა. საუბარია წინა თავში განხილულ ექსპერიმენტზე, სადაც აღწერილი იყო თაგვები „შავი“ და „თეთრი“ ДНმ-ით.

სინამდვილეში, როგორც კი მეცნიერებმა აღმოაჩინეს, რომ საწყისი მშობლის ეფექტი მართლაც არსებობს, მათ იწინასწარმეტყველეს ეპიგენეტიკური მარკერების გადატვირთვის რაღაც მეთოდის არსებობა ჯერ კიდევ იქამდე, ვიდრე ამ მარკერების მნიშვნელობას დაადგენდნენ. მოდი, მაგალითისთვის განვიხილოთ მე-15 ქრომოსომა, რომლის ერთი ასლი მემკვიდრეობით დედისგან მივიღე, მეორე – მამისგან. დედისგან მიღებული *UBE3A*-ს იმპრინტინგის კონტროლის უბანი არამეთილირებული იყო, ხოლო მამისგან მიღებული იგივე უბანი – მეთილირებული, რამაც ჩემს ტვინში *UBE3A* ცილის ექსპრესიის სქემების ამოქმედება უზრუნველყო.

ჩემს საკვერცხეებში წარმოქმნილ ყველა კვერცხუჯრედს მე-15 ქრომოსომის ერთი ცალი ექნება, რომელსაც შვილს გადავცემ. ვინაიდან მე ქალი ვარ, მე-15 ქრომოსომის ყოველ ასლს *UBE3A* გენზე დედისეული მარკერი (ანაბეჭდი) უნდა ჰქონდეს მაგრამ ჩემი მე-15 ქრომოსომის მეორე ასლზე მამისაგან მემკვიდრეობით გადმოცემული მარკერი იქნება. ერთადერთი ვარიანტი, როცა დარწმუნებული ვიქნები, რომ შვილებს მე-15 ქრომოსომას სწორი დედისეული მარკერით გადავცემ, გულისხმობს, რომ ჩემმა უჯრედებმა იციან მეთოდი, როგორ წაშალონ მამისეული მარკერი და იგი დედისეული მარკერით ჩაანაცვლონ.

მსგავს პროცესს აქვს ადგილი მაშინაც, როცა მამაკაცები სპერმატოზოიდებს გამოიმუშავებენ. იმპრინტინგული გენებიდან დედისგან მიღებული ყველა მოდიფიკაცია უნდა წაიშალოს, მათი ადგილი კი მამისგან მიღებულმა მოდიფიკაციებმა უნდა დაიკავოს. სინამდვილეში სწორედ ასეც ხდება. ეს ძალიან სპეციფიკური პროცესია და მხოლოდ იმ უჯრედებისთვის არის დამახასიათებელი, რომლებიც ჩანასახოვან უჯრედებს აძლევს დასაბამს.

ამ მექანიზმის მოქმედების ძირითადი პრინციპი სქემატურად ნაჩვენებია სურათზე 8.3.



სურ. 8.3 დიაგრამაზე ნაჩვენებია, რომ განაყოფიერებული ზიგოტიდან წარმოქმნილ ყველა სომატურ უჯრედში **DNმ**-ის მეთილირების სქემები ისეთივეა, როგორიც ნებისმიერი სხვა იმპრინტინგული გენებისა, მაგრამ სასქესო უჯრედებში იმპრინტინგული მეთილირება წაიშლება, შემდეგ კი აღდგება. ეს იმას უზრუნველყოფს, რომ ქალები შთამომავლობას მხოლოდ დედისეულ მარკერებს გადასცემენ, მამაკაცები კი – მხოლოდ მამისეულს.

კვერცხუჯრედისა და სპერმატოზოიდის შერწყმის შედეგად წარმოიქმნება ბლასტოცისტი, და გენომის უბნების უმეტესი ნაწილი გადაპროგრამდება. იწყება უჯრედების დიფერენცირება პლაცენტის წინამორბედებისა და ორგანიზმის შენებისთვის აუცილებელი სხვადასხვა ტიპის უჯრედების წარმოსაქმნელად. ასე, რომ ამ ეტაპზე უჯრედები, რომლებიც შიდაუჯრედული მასის – შუმ (ICM) ნაწილს წარმოადგენენ, განვითარების პროცესის დოლის ხმაზე მწყობრში მყოფი ჯარისკაცებივით ეშვებიან უოდინგტონის ეპიგენეტიკური ლანდშაფტის ფერდობების მრავალრიცხოვან ღარებში, მაგრამ უჯრედების ძალიან მცირე ნაწილი (100-ზე ნაკლები) სულ სხვა რიტმს მიჰყვება. მათში *BLIMP1* გენი ირთვება. *BLIMP1* ცილა უჯრედებს ბრძანებას აძლევს, არ იჩქარონ თავიანთ სომატურ ჩიხში შესვლა და ისინი უკან, უოდინგტონის თხრილებისკენ იწყებენ მსვლელობას[23]. ამასთან, გზადაგზა ისინი იმპრინტინგულ მარკერებს კარგავენ, რომლებიც უჯრედს ამცნობენ, რომელი მშობლისგან არის ქრომოსომათა თითოეული წყვილი მემკვიდრეობით მიღებული.

ამ პროცესში მონაწილე უჯრედების მცირე რაოდენობას პირველადი სასქესო უჯრედები ეწოდება. საბოლოოდ სწორედ მათგან ფორმირდება გონადები (სათესლე ან საკვერცხე). ისინი ღეროვანი უჯრედებივით მოქმედებენ და გამეტებს (შესაბამისად, კვერცხუჯრედებს და სპერმატოზოიდებს) წარმოქმნიან. წინა აბზაცში აღწერილ სტადიაზე პირველადი სასქესო უჯრედები ბრუნდებიან იმ მდგომარეობაში, რომელიც უფრო შიდაუჯრედული მასის უჯრედების მდგომარეობას წააგავს. არსებითად, ისინი პლურიპოტენტურები ხდებიან, რომელთაც პოტენციურად ორგანიზმის ნებისმიერი ტიპის ქსოვილის წარმოქმნის უნარი აქვთ. ეს სტადია ძალიან სწრაფად მიმდინარეობს. სასქესო უჯრედების წინამორბედი (პრიმორდიული) უჯრედები სწრაფად დიფერენცირდებიან, ღეროვან უჯრედებს წარმოქმნიან და დასაბამს აძლევენ კვერცხუჯრედებს და სპერმატოზოიდებს, მაგრამ ამისთვის ისინი ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციების ახალ ნაკრებს იძენენ. ამ მოდიფიკაციების ნაწილი უჯრედის სპეციფიკას განსაზღვრავს ანუ გააქტიურებს გენებს, რომლებიც კვერცხუჯრედს კვერცხუჯრედად ჩამოაყალიბებს, ხოლო სხვა მოდიფიკაციების მცირე ნაწილი მშობლისეული წარმოშობის მარკერების როლს ასრულებს იმ მიზნით, რომ მომდევნო თაობაში შესაძლებელი იყოს გენომის იმპრინტინგული უბნების ამოცნობა მშობელისეულ წარმოშობის მიხედვით.

ეს ყველაფერი საშინლად რთული გვეჩვენება. თუ თვალს მივადევ-ნებთ პროცესს სპერმატოზოიდით კვერცხუჯრედის განაყოფიერებიდან მამრობითი სქესის შთამომავლობაში ახალი სპერმატოზოიდების წარ-მოქმნამდე, თანამიმდევრობა დაახლოებით ასეთი იქნება:

1. კვერცხუჯრედში შეღწეული სპერმატოზოიდი ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციების მატარებელია;
2. ეს ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციები წაიშლება, იმ მოდიფიკაციების გამოკლებით, რომლებიც იმპრინტინგულ უბნებზე მდებარეობს (ზიგოტაში, განაყოფიერებისთანავე).
3. ჩნდება ახალი ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციები (როდესაც შიდაუჯრედული მასის (ICM) უჯრედები სპეციალიზებას დაიწყებენ).
4. ეს ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციები წაიშლება, იმპრინტინგულ უბნებზე მდებარე მოდიფიკაციების ჩათვლით (როდესაც პრიმორდიული სასქესო უჯრედები სომატური დიფერენციაციის გზიდან უკან ბრუნდებიან).
5. ყალიბდება ახალი ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციები (როდესაც სპერმატოზოიდები ფორმირებას დაიწყებენ).

ერთი შეხედვით შეიძლება მოგეჩვენოთ, რომ ეს ზედმეტად ჩახლართული გზაა იქ დასაბრუნებლად, საიდანაც ყველაფერი დავიწყეთ, მაგრამ ის აუცილებლობითაა ნაკარნახევი.

მოდიფიკაციები, რომლებიც სპერმატოზოიდს სპერმატოზოიდად და კვერცხუჯრედს კვერცხუჯრედად აყალიბებს, გამეტოგენეზის მეორე სტადიაზე უნდა წაიშალოს. სხვანაირად ზიგოტა ტოტიპოტენტური ვერ გახდება. ამის ნაცვლად მას ექნება გენომი, რომლის ერთი ნახევარი გადაპროგრამებულია იმისათვის, რომ კვერცხუჯრედად ჩამოყალიბდეს, მეორე ნახევარი კი იმისათვის, რომ სპერმატოზოიდი გახდეს. განვითარება შეუძლებელი იქნება, თუ მემკვიდრეობით მიღებული მოდიფიკაციები არ შეიცვალა, მაგრამ პრიმორდიული სასქესო უჯრედების წარმოსაქმნელად შიდაუჯრედული მასის ზოგიერთმა დიფერენცირებულმა უჯრედმა თავისი ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციები უნდა დაკარგოს. მხოლოდ ამის შემდეგ გახდებიან ისინი დროებით უფრო პლურიპოტენტურები, დაკარგავენ იმპრინტინგულ მარკერებს და სასქესო უჯრედებად სპეციალიზებას იწყებენ.

როგორც კი პრიმორდიული სასქესო უჯრედები უკუგანვითარებას დაიწყებენ, გენომი მორიგ ეპიგენეტიკურ მოდიფიკაციებს განიცდის. ეს ნაწილობრივ იმიტომ ხდება, რომ მრავალუჯრედიანი ორგანიზმის განვითარების დროს პლურიპოტენტური უჯრედები პოტენციურად დიდ საშიშროებას წარმოადგენს. ერთი შეხედვით, რა მოსახერხებელი იქნებოდა, ჩვენი ორგანიზმის უჯრედებს შეუსვენებლად გაყოფა რომ შეეძლოთ და სხვადასხვა ტიპის უჯრედებს მისცენ დასაბამი, მაგრამ ეს ასე სულაც არ არის. სწორედ ასე იქცევიან სიმსივნური უჯრედები. ამიტომ ევოლუციის პროცესში უპირატესობა მიენიჭა იმ მექანიზმს, რომლის საშუალებით პრიმორდიულ სასქესო უჯრედებს შეუძლიათ მოკლე დროით აღადგინონ პლურიპოტენტობა, რაც შემდეგში ისევ ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციებით ითრგუნება. ეს ყველაფერი იმპრინტების დაკარგვასთან ერთად ნიშნავს, რომ ქრომოსომები შესაძლებელია ხელახლა იქნეს მონიშნული მათი მშობლისეული წარმოშობის დასადგენად.

ზოგჯერ კვერცხუჯრედისა და სპერმატოზოიდის წინამორბედ უჯრედებზე შეიძლება ახალი ანაბეჭდების წარმოქმნა შეცდომით მოხდეს. სწორედ ასე ხდება ანგელმანის და პრადერ-ვილის სინდრომების დროს, როდესაც პრიმორდიული სასქესო უჯრედების სტადიაზე ანაბეჭდები სათანადოდ არ წაიშლება[24]. მაგალითად, ქალის ორგანიზმში შეიძლება ჩამოყალიბდეს კვერცხუჯრედები, რომელთა მე-15 ქრომოსომა ისევ მამისეულ და არა დედისეულ მარკერს ატარებს. ასეთი კვრცხუჯრედის სპერმატოზოიდით განაყოფიერების შედეგად მე-15 ქრომოსომის ორივე

ასლი ფუნქციონირებს როგორც მამისეული ქრომოსომა და ერთი მშობლის დისომიის ანალოგიური ფენოტიპი წარმოიქმნება.

მეცნიერები დღესაც აგრძელებენ იმის კვლევას, ყველა ეს პროცესი როგორ კონტროლდება. ჯერ კიდევ ბოლომდე არ გვესმის, კვერცხუჯრედისა და სპერმატოზოიდის შერწყმის შემდეგ იმპრინტები როგორ არის გადაპროგრამებისგან დაცული და როგორ კარგავენ ისინი დაცვის ამ მექანიზმს პირველადი სასქესო უჯრედების სტადიაზე. ასევე ბოლომდე უცნობია, ახალი იმპრინტები საჭირო ადგილზე როგორ აღმოჩნდებიან. ამ სურათის დიდი ნაწილი ჯერ კიდევ ბურუსითაა მოცული, თუმცა მის ზოგიერთ დეტალს უკვე ნათელი ეფინება.

დასაშვებია, რომ ამ პროცესში სპერმის გენომში არსებული ჰისტონების მცირე პროცენტი მონაწილეობდეს. მათი უმეტესი ნაწილი განლაგებულია იმპრინტინგის მაკონტროლებელ უბნებში და შეუძლიათ ამ უბნების გადაპროგრამებისგან დაცვა, რომელიც კვერცხუჯრედისა და სპერმატოზოიდის შერწყმის შემდეგ მიმდინარეობს[25]. ჰისტონური მოდიფიკაციები გარკვეულ როლს ასრულებენ გამეტების ფორმირებისას „ახალი“ იმპრინტების წარმოქმნაშიც. როგორც ჩანს, მნიშვნელოვანია იმპრინტინგის მაკონტროლებელ უბნებში გენების გააქტივებასთან დაკავშირებული რომელიმე ჰისტონური მოდიფიკაციის დაკარგვა. მხოლოდ ამის შემდეგ შეიძლება დაემატოს ДНმ-ის მუდმივი მეთილირების მექანიზმი[26]. სწორედ ДНმ-ის ასეთი მუდმივი მეთილირება იწვევს გენის მონიშვნას რეპრესიული იმპრინტინგული მარკერებით.

დოლი და მისი შვილები

ზიგოტასა და პრიმორდიულ სასქესო უჯრედებში მიმდინარე გადა-პროგრამება უდიდეს გავლენას ახდენს ეპიგენეტიკური მოვლენების გასა-ოცრად ფართო წრეზე. როდესაც ლაბორატორიულ პირობებში იამანაკას ფაქტორების გამოყენებით სომატური უჯრედები გადაპროგრამდება, მათი მხოლოდ უმნიშვნელო ნაწილი წარმოქმნის iPS-უჯრედებს. ისინი სრული-ადაც არ წარმოადგენენ ემბრიონული ღეროვანი უჯრედების ზუსტ ასლს – ბლასტოციტის შიდაუჯრედული მასის ნამდვილ პლურიპოტენტურ უჯრედებს. ბოსტონელ მეცნიერთა ჯგუფი, რომელიც მასაჩუსეტის ცენტრალურ საავადმყოფოსა და ჰარვარდის უნივერსიტეტში მუშაობდა, თაგვების გენეტიკურად იდენტურ iPS და ემბრიონულ ღეროვან უჯრედებს იკვლევდა. მეცნიერები ამ ორი ტიპის უჯრედებში ექსპრესიის მიხედვით განსხვავებულ გენებს ეძებდნენ. ერთადერთი არსებითი განსხვავება

აღმოაჩინეს ქრომოსომის *DLK1-Dio3* უბანზე[27]. მხოლოდ რამდენიმე iPS უჯრედის მიერ გენების ექსპრესია ამ უბანზე ძალიან მსგავსი იყო ემბრიონული ღეროვანი უჯრედების გენების ექსპრესიისა. ეს iPS უჯრედები საუკეთესოა ორგანიზმის განსხვავებული ქსოვილების ფორმირებისათვის.

DLK1-Dio3 თაგვის მე-12 ქრომოსომის იმპრინტინგული უბანია. არაფერია გასაკვირი იმაში, რომ იმპრინტინგული უბანი ასეთი მნიშვნელოვანი აღმოჩნდა. იამანაკას მეთოდიკა გადაპროგრამების პროცესს აამუშავებს, რომელიც ბუნებაში კვერცხუჯრედისა და სპერმატოზოიდის შერწყმის შემდეგ იწყება. ნორმალური განვითარების პირობებში გენომის იმპრინტინგული უბნები გადაპროგრამებისადმი მდგრადები არიან. როგორც ჩანს, ისინი გადაპროგრამებისთვის სერიოზულ წინაღობას წარმოადგენენ, რაც იამანაკას მეთოდის გამოყენების დროს აბსოლუტურად ხელოვნურ გარემოში ხდება.

DLK1-Dio3 უბანი დიდი ხანია მკვლევართა ინტერესს იწვევს. ადამიანებს, რომელთაც ამ უბანზე ერთი მშობლის დისომია აქვთ, სხვა სიმპტომებთან ერთად ზრდა-განვითარების დარღვევებიც ახასიათებთ[28]. როგორც გაირკვა, ეს უბანი განსაკუთრებულად მნიშვნელოვანია პართენოგენეზის თავიდან ასაცილებლადაც, ყოველ შემთხვევაში, თაგვებისთვის. იაპონელმა და სამხრეთ კორეელმა მკვლევრებმა თაგვის გენომის ამ უბნებზე გენეტიკური ექსპერიმენტები ჩაატარეს. მათ ლაბორატორიულ პირობებში შექმნეს განაყოფიერებული კვერცხუჯრედი ორი მდედრობითი პრონუკლეუსით. ერთ პრონუკლეუსში *DLK1-Dio3* უბანი ისე შეცვალეს, რომ მას დედისეულის ნაცვლად მამისეული იმპრინტის ეკვივალენტი აღმოაჩნდა. ამ ექსპერიმენტის შედეგად დაბადებული ცოცხალი თაგვები ორი დედისეული გენომის მქონე პლაცენტური ძუძუმწოვრების პირველი ნიმუშები იყვნენ[29].

პრიმორდიულ სასქესო უჯრედებში მიმდინარე გადაპროგრამება ყოვლისმომცველი არ არის. ის თითქმის უცვლელად ტოვებს ზოგიერთ IAP რეტროტრანსპოზონზე მეთილირებას. *Axin*^{Fu} რეტროტრანსპოზონების ДНმ-ის მეთილირების დონე სპერმატოზოიდში ისეთივეა, როგორიც თაგვების იმავე ხაზის სომატურ უჯრედებში. ეს იმაზე მიუთითებს, რომ პრიმორდიული სასქესო უჯრედების გადაპროგრამების დროს ДНმ-ის მეთილირება არ იცვლება, მიუხედავად იმისა, რომ გენომის სხვა უბნების უმეტესობა ამ მოდიფიკაციებს კარგავს. სწორედ *Axin*^{Fu} რეტროტრანსპოზონის ასეთი მდგრადობა ეპიგენეტიკური გადაპროგრამების ორივე ციკლის (ზიგოტაში და პრიმორდიულ სასქესო უჯრედებში) მიმართ უზრუნველყოფს ხვეული კუდის ნიშან-თვისების თაობათაშორისი მემკვიდრეობის მექანიზმს, რომელსაც წინა თავებში გავეცანით.

ჩვენთვის ცნობილია, რომ თაობათაშორისი მემკვიდრეობის ყველა პროცესი ერთნაირად არ მიმდინარეობს. *აგუტი* თაგვებს ფენოტიპი დედის ხაზით გადაეცემათ და არა – მამის. ამ შემთხვევაში, როგორც მამის, ისე დედის IAP რეტროტრანსპოზონზე ДНმ-ის მეთილირება პირველადი სასქესო უჯრედების ჩვეულებრივი გადაპროგრამების დროს იკარგება, თუმცა დედა, რომლის რეტროტრანსპოზონს თავიდანვე ჰქონდა მეთილირებული ДНმ, თავის შთამომავლობას განსაკუთრებულ ჰისტონურ მარკერს გადასცემს. ეს რეპრესიული ჰისტონური მოდიფიკაციაა და ДНმ-ის მეთილირების მექანიზმისთვის სიგნალის ფუნქციას ასრულებს. ეს სიგნალი მიიზიდავს ფერმენტებს, რომლებიც ქრომოსომის გარკვეულ უბანში ДНმ-ის რეპრესიულ მეთილირებას ჩართავენ. საბოლოო შედეგი ყოველთვის ერთნაირია – დედის მეთილირებული ДНმ შთამომავლობაშიც აღდგება. მამრი *აგუტი* თაგვები არ გადასცემენ არც ДНმ-ის მეთილირებას, არც რეტროტრანსპოზონზე რეპრესიულ ჰისტონურ მოდიფიკაციებს, ამიტომაც ფენოტიპი მემკვიდრეობით მხოლოდ დედის ხაზით გადაეცემა[30].

ეს ეპიგენეტიკური ინფორმაციის გადაცემის არაპირდაპირი მეთოდია. ДНმ-ის მეთილირების უშუალოდ გადატანის ნაცვლად მისი შუალედური შემცვლელი (რეპრესიული ჰისტონური მოდიფიკაცია) გამოიყენება. ალბათ, ამიტომაც არის *აგუტი* ფენოტიპის დედის ხაზით გადაცემა ცოტათი „ბუნდოვანი“. ყველა შთამომავალი დედის ზუსტი ასლი არ არის, რადგან შთამომავლობაში ДНმ-ის მეთილირების აღდგენის დროს უმნიშვნელო მანევრირების შესაძლებლობა არსებობს.

2010 წლის ზაფხულში ბრიტანულ პრესაში სასოფლო-სამეურნეო ცხოველების კლონირებასთან დაკავშირებული ინფორმაციები გამოჩნდა. კლონირებული ძროხების შთამომავალთა ხორცი კაცობრიობის კვებით ჯაჭვში ჩაერთო[31]. არა თავად კლონირებული ძროხების, არამედ მათი ბუნებრივი გამრავლების გზით მიღებული შთამომავლების ხორცი. მართალია, ამ პუბლიკაციებს შორის შიშისმომგვრელი ამბებიც ქვეყნდებოდა ადამიანებზე, რომელთაც მათი სურვილის მიუხედავად „ფრანკენ-ხორცს“ აჭმევენ, მაგრამ მთლიანობაში მასობრივი ინფორმაციის საშუალებების რეაქცია საკმაოდ მშვიდი იყო.

ასეთი პოზიტიური დამოკიდებულება ნაწილობრივ გამოწვეული იყო ძალიან საინტერესო ფენომენით, რომელმაც ცოტათი დააცხრო ის მღელვარება, რასაც ზოგიერთი მეცნიერი კლონირების მოსალოდნელი შედეგების გამო განიცდიდა. კლონირებული ცხოველების ბუნებრივი გამრავლების გზით მიღებული შთამომავლები მშობლებზე უფრო ჯანმრთელები არიან ხოლმე. ამის თითქმის უტყუარი მიზეზი პრიმორდიული

სასქესო უჯრედების გადაპროგრამებაა. კლონირებული ცხოველების შესაქმნელად სომატური ბირთვი კვერცხუჯრედში გადააქვთ. ეს ბირთვი გადაპროგრამების მხოლოდ პირველ სტადიას გაივლის, სწორედ იმას, რომელსაც ბუნებრივ პირობებში აქვს ადგილი კვერცხუჯრედისა და სპერმატოზოიდის შერწყმის დროს. სავარაუდოდ, ასეთი ეპიგენეტიკური გადაპროგრამება მთლიანად ეფექტური არ არის, რადგან აიძულო კვერცხუჯრედი, რომ „სხვა“ ბირთვი გადააპროგრამოს, არარეალური ამოცანაა. ალბათ, ამიტომაც არ გამოირჩევიან კლონირებული ცხოველები განსაკუთრებული ჯანმრთელობით.

როდესაც კლონირებული ცხოველები ბუნებრივი გზით მრავლდებიან, შთამომავლობას ან კვერცხუჯრედს გადასცემენ, ან სპერმატოზოიდს. ამ გამეტების წარმოქმნამდე კლონის პრიმორდიული სასქესო უჯრედები გადაპროგრამების მეორე ციკლს ბუნებრივად გაივლიან, როგორც ეს ნორმალურ პირობებში ხდება. გადაპროგრამების ეს მეორე სტადია, როგორც ჩანს, ეპიგენომს სათანადოდ გადატვირთავს. გამეტები კლონირებული მშობლების ანომალურ ეპიგენეტიკურ მოდიფიკაციებს კარგავენ. ეპიგენეტიკით აიხსნება არა მარტო კლონირებული ცხოველების სუსტი ჯანმრთელობა, არამედ მათ შთამომავლებში ამ პრობლემის არარსებობაც. მართლაც, კლონირებული ცხოველების შთამომავლები ბუნებრივი გზით დაბადებული ცხოველებისაგან არ განსხვავდებიან.

დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიები (როგორიცაა ხელოვნური განაყოფიერება) განსაზღვრულ ტექნიკურ ასპექტებს კლონირებაში გამოყენებულ ზოგიერთ მეთოდიკასთან აერთიანებს. კერძოდ, პლურიპოტენტური ბირთვი გადააქვთ ერთი უჯრედიდან მეორეში და საშვილოსნოში ჩანერგვამდე ლაბორატორიაში გამოზრდიან. სამეცნიერო ჟურნალებში არ წყდება დავა, თუ რა პოტენციური საშიშროების შემცველი შეიძლება იყოს ეს პროცედურა[32]. ზოგი ავტორი თვლის, რომ დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიები ორსულობის დროს იმპრიტინგის დარღვევებს იწვევს. ამ განცხადების ქვეშ იგულისხმება, რომ ისეთმა პროცედურებმა, როგორიცაა განაყოფიერებული კვერცხუჯრედის ორგანიზმის გარეთ გამოზრდა, შეიძლება დაარღვიოს გადაპროგრამების კონტროლის ასე მკაცრად დახვეწილი გზები, განსაკუთრებით იმპრინტინგის უბნებში. თუმცა მნიშვნელოვანია აღვნიშნოთ, რომ დღეისათვის ამ საკითხის კლინიკური აქტუალობის თაობაზე ერთიანი აზრი არ არსებობს.

განვითარების ადრეულ ეტაპებზე გენომის გადაპროგრამება მრავალ შედეგს გამოიწვევს. იგი უზრუნველყოფს ორი, უაღრესად მაღალ დონეზე დიფერენცირებული უჯრედის ტიპის შერწყმას და მათგან ერთი

პლურიპოტენტური უჯრედის წარმოქმნას. იგი აწონასწორებს დედისეული და მამისეული გენომების ურთიერთსაპირისპირო მოთხოვნებს და ყოველ თაობაში ამ წონასწორობის აღდგენას უზრუნველყოფს. გადაპროგრამება შეუსაბამო ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციების მშობლებიდან შთამომავლობისთვის გადაცემასაც უშლის ხელს. ეს იმას ნიშნავს, რომ მაშინაც კი, თუ უჯრედში პოტენციურად საშიში ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციები დაგროვდა, მათი წაშლა თაობებში გადაცემამდე მოხდება.

ჩვეულებრივ, სწორედ ამიტომაც არ ვიღებთ მემკვიდრეობით შეძენილ ნიშნებს. თუმცა გენომში არსებობს გადაპროგრამებისადმი შედარებით მდგრადი უბნები, როგორიც IAP რეტროტრანსპოზონებია. თუ იმის გაგებას მოვინდომებთ, როგორ გადაეცემა მემკვიდრეობით კონკრეტული შეძენილი თვისება – მაგალითად, რეაქცია ვინკლოზოლინზე ან მამის კვებაზე – უმჯობესია, ძიება ამ IAP რეტროტრანსპოზონებიდან დავიწყოთ.

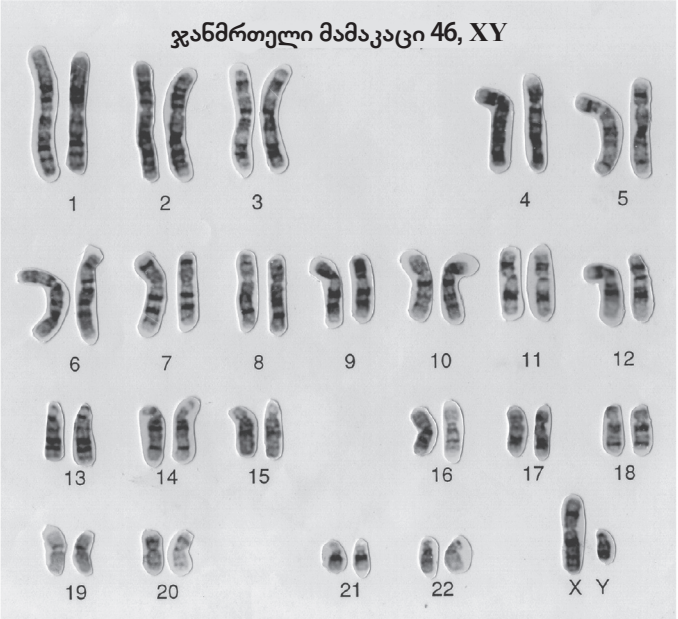
თავი 9

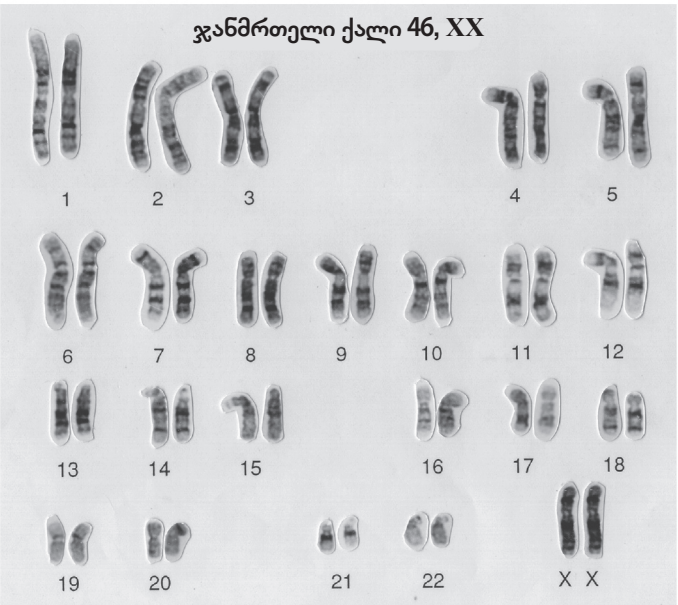
X-თაობა

„ამბორის ხმა ისეთი ძლიერი არ არის, როგორც ზარბაზნის გრიალი, მაგრამ მისი ექო გაცილებით დიდხანს გრძელდება.“
ოლივერ უენდელ ჰოლმსი
„პროფესორი სასადილო მაგიდასთან“

მამაკაცები და ქალები წმინდა ბიოლოგიურ და, განსაკუთრებით, ანატომიურ დონეზე ძალიან განსხვავდებიან ერთმანეთისგან. ალბათ, არასდროს შეწყდება დისკუსია იმაზე, განისაზღვრება თუ არა რა გენდერული კუთვნილებით ქცევის სხვადასხვა მოდელი – აგრესიისადმი მიდრეკილებიდან სივრცულ აღქმამდე. თუმცა არსებობს კონკრეტული ფიზიკური მახასიათებლები, რომლებიც უდავოდ სქესს უკავშირდება. ერთ-ერთი ყველაზე ფუნდამენტური განსხვავება ქალსა და მამაკაცს შორის მათი რეპროდუქციული ორგანოებია. ეს არის ქალებში საკვერცხეები, მამაკაცებში – სათესლეები. ქალებს საშო და საშვილოსნო აქვთ, ხოლო მამაკაცებს – პენისი.

ამას სავსებით დასაბუთებული ბიოლოგიური მიზეზები აქვს და, მართლაც, სრულიად არ არის გასაკვირი ის, რომ ეს მიზეზები გენებამდე და ქრომოსომებამდე დაიყვანება. ადამიანის ორგანიზმის უჯრედებში 23 წყვილი ქრომოსომაა, ამასთან წყვილში თითო ქრომოსომა მიღებულია თითოეული მშობლიდან. ამ წყვილებიდან 22-ს (პირობითად წოდებულნი რიგობრივი ნომრებით 1-დან 22-მდე) აუტოსომები ეწოდება და ცალკეული აუტოსომური წყვილის თითოეული წევრი თავისი მეორე ნახევრის მსგავსი ჩანს. სიტყვას „ჩანს“ მისი პირდაპირი მნიშვნელობით ვიყენებთ. უჯრედის გაყოფის გარკვეულ სტადიაზე ქრომოსომთა ДНმ უკიდურესად მჭიდროდ დახვეული ხდება, მაგრამ შესაბამისი ტექნიკის გამოყენებით ჩვენ შეგვიძლია ქრომოსომები მიკროსკოპში დავინახოთ და მათი ფოტოგრაფირებაც შესაძლებელია. ციფრული ეპოქის დადგომამდე გენეტიკოსები, ამ სიტყვის პირდაპირი მნიშვნელობით, მაკრატლით ამოჭრიდნენ ხოლმე ცალკეული ქრომოსომების გამოსახულებებს და მათ წყვილებად ალაგებდნენ საერთო მოწესრიგებული სურათის შესაქმნელად. დღეს გამოსახულებათა ასეთი დამუშავება კომპიუტერით სრულდება, მაგრამ ნებისმიერ შემთხვევაში შედეგად უჯრედში არსებული ყველა ქრომოსომის ერთიან სურათს ვიღებთ. მას კარიოტიპი ეწოდება.





სურ. 9.1. ყველა ქრომოსომის კარიოტიპი მამაკაცის (ზევით) და ქალის (ქვევით) სომატურ უჯრედში. მიაქციეთ ყურადღება იმას, რომ ქალის უჯრედში ორი X ქრომოსომაა, მაგრამ Y ქრომოსომა არ არის; მამაკაცის უჯრედში კი ერთი X ქრომოსომა და ერთი Y ქრომოსომაა. ასევე ყურადღება მიაქციეთ X და Y ქრომოსომების ზომებს შორის დიდ განსხვავებას. ფოტოები: Wessex Reg Genetics Centre/Wellcome Images.

სწორედ კარიოტიპის ანალიზი დაეხმარა მეცნიერებს დაედგინათ, რომ დაუნის სინდრომის მქონე ადამიანების უჯრედებში 21-ე ქრომოსომის სამი ასლია. ამ მოვლენას 21-ტრისომია ეწოდება.

როდესაც ჩვენ ქალის კარიოტიპს ვიკვლევთ, ვხედავთ, რომ მას იდენტური ქრომოსომების 23 წყვილი აქვს, მაგრამ მამაკაცის კარიოტიპის შესწავლისას ჩვენ სხვა სურათს აღმოვაჩენთ, რაზეც სურათი 9.1 მეტყველებს. მამაკაცებს აღენიშნებათ 22 მკაფიოდ გამოხატული წყვილი – აუტოსომები – და კიდევ ორი ქრომოსომა, რომლებიც სრულიად არ ჰგავს ერთმანეთს. ერთი ძალიან დიდია, მეორე კი მეტისმეტად პატარა. მათ სასქესო ქრომოსომები ეწოდება. დიდს X ქრომოსომა ეწოდება, პატარას – Y ქრომოსომა. მამრობითი სქესის ადამიანის ინდივიდთა ნორმალური ქრომოსომული შემადგენლობა პირობითად ასე ჩაიწერება: 46, XY. ქალებში მას ასეთი სახე აქვს – 46, XX, რადგანაც მათ Y ქრომოსომა არ აქვთ, მაგრამ სამაგიეროდ, აქვთ 2 X ქრომოსომა.

Y ქრომოსომას ძალიან მცირე რაოდენობით აქვს აქტიური გენები. Y ქრომოსომაზე მხოლოდ 40-დან 50-მდე ცილის მაკოდირებელი გენია, რომელთაგან დაახლოებით ნახევარი სპეციფიკურად მამრობითია. სპეციფიკური მამრობითი გენები მხოლოდ Y ქრომოსომაშია, რადგან ქალებში მათი ასლები არ არსებობს. ამ გენების უმრავლესობა აუცილებელია გამრავლების სპეციფიკური მამრობითი ასპექტებისათვის. ყველაზე მნიშვნელოვანი მომავალი ბავშვის სქესის განსაზღვრის თვალსაზრისით არის გენი, სახელად SRY. SRY-ის ცილები ემბრიონში სათესლეების განვითარებას განაპირობებენ, რაც იწვევს ძირითადი მამრობითი ჰორმონის, ტესტოსტერონის, პროდუქციას, რომელიც განსაზღვრავს ემბრიონის შესაბამის სქესს, ე.ი. მის მასკულინიზებას გამოიწვევს.

ზოგჯერ ინდივიდებს, რომლებიც ფენოტიპურად გოგონებს მიეკუთვნებიან. მამაკაცის კარიოტიპი 46 XY აქვთ. ასეთ შემთხვევებში SRY გენი ხშირად რეპრესირებული (ინაქტივირებული) ან წაშლილია და ამის შედეგად ნაყოფი ქალის ტიპით ვითარდება[1]. ზოგჯერ შეიძლება ადგილი ჰქონდეს სხვა სცენარს. ინდივიდები, რომლებიც ფენოტიპურად ვაჟებია, ტიპურ ქალურ კარიოტიპს – 46, XX – იძენენ. ასეთ შემთხვევებში SRY გენის შემცველი Y ქრომოსომის უმცირესი უბანი ხშირად გადაიტანება სხვა ქრომოსომაზე მამის სპერმატოზოიდების ფორმირების დროს. ეს საკმარისი აღმოჩნდება იმისათვის, რომ ნაყოფის მასკულინიზაცია დაიწყოს[2]. Y ქრომოსომის გადატანილი უბანი ძალიან მცირეა იმისათვის, რომ იგი კარიოტიპის შედგენის პროცესში აღმოაჩინონ.

სავსებით სხვაგვარად არის საქმე X ქრომოსომასთან დაკავშირებით. იგი ძალიან დიდია და 1300-მდე გენს შეიცავს. ამ გენების დიდი რაოდენობა პასუხისმგებელია ტვინის ფუნქციებზე. მრავალი სხვა გენი კი საჭიროა საკვერცხეების ან სათესლეების ფორმირების სხვადასხვა სტადიაზე და, როგორც მამაკაცების, ასევე ქალების ნაყოფიერების სხვა ასპექტებისთვისაც[3].

სწორი დოზის მიღება

ამგვარად, X ქრომოსომაზე დაახლოებით 1300 გენია. ეს საინტერესო პრობლემას წარმოშობს. ქალებს ორი X ქრომოსომა აქვთ, მამაკაცებს – მხოლოდ ერთი. ეს იმას ნიშნავს, რომ ქალებში X ქრომოსომის ამ 1300 გენის ორ-ორი ასლია, ხოლო მამაკაცებში მხოლოდ თითო. ამის საფუძველზე შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ ქალის უჯრედებს შეუძლია ამ გენების (ე.წ. X-შეჭიდული გენების) მიერ რეგულირებული ორჯერ მეტი ცილების წარმოქმნა, ვიდრე მამაკაცის უჯრედებს.

თუმცა ჩვენს ხელთ არსებული მონაცემები ისეთი დარღვევების შესახებ, როგორიც დაუნის სინდრომია ამ ჰიპოთეზის სამართლიანობაში გვაეჭვებს. 21-ე ქრომოსომის სამი ასლის არსებობა (ნორმალური ორის ნაცვლად) დაუნის სინდრომს იწვევს და სწორედ ეს გადახრაა მთავარი დარღვევა ამ დაავადების დროს. სხვა ქრომოსომათა ტრისომიების უმრავლესობა ისეთ მძიმე შედეგებს იწვევს, რომ ასეთი პათოლოგიის მქონე ბავშვები არასოდეს იბადებიან, რადგან ემბრიონებს განვითარების უნარი არა აქვთ. მაგალითად, არასოდეს დაბადებულა ბავშვი, რომლის უჯრედებში პირველი ქრომოსომის სამი ასლია. თუ რომელიმე აუტოსომის გენების ექსპრესიის 50%-იან გაზრდას ტრისომიულ მდგომარეობებში ასეთი მძიმე პრობლემების გამოწვევა შეუძლია, მაშინ როგორ ავხსნათ X ქრომოსომის სცენარი? როგორ შეუძლიათ ქალებს გადარჩენა თუ მათ X ქრომოსომის ორჯერ მეტი გენი აქვთ, ვიდრე მამაკაცებს? ან, სხვაგვარად რომ ვთქვათ, როგორ შეუძლიათ არსებობა მამაკაცებს, როდესაც მათ X ქრომოსომის გენების ორჯერ ნაკლები რაოდენობა აქვთ, ვიდრე ქალებს?

ამ ორივე კითხვაზე პასუხი ის არის, რომ X ქრომოსომასთან შეჭიდული გენების ექსპრესია სინამდვილეში აბსოლუტურად ერთნაირია მამაკაცებსა და ქალებში, მიუხედავად ქრომოსომთა სხვადასხვა რაოდენობისა, და ამ ფენომენს დოზის კომპენსაცია ეწოდება. სქესის განსაზღვრის XY სისტემა ცხოველთა სხვა კლასებში არ გვხვდება, ასე, რომ X ქრომოსომის გენების დოზის კომპენსაცია დამახასიათებელია მხოლოდ პლაცენტური ძუძუმწოვრებისათვის.

გასული საუკუნის 60-იანი წლების დასაწყისში ბრიტანელმა გენეტიკოსმა მერი ლაიონმა წამოაყენა ჰიპოთეზა იმის შესახებ, როგორ უნდა ხდებოდეს X ქრომოსომის დოზის კომპენსაცია. მისი ვარაუდები ასე ჟღერდა:

1. ჯანმრთელი ქალის უჯრედები შეიცავს მხოლოდ ერთ აქტიურ X ქრომოსომას;
2. X ქრომოსომის ინაქტივაცია (რეპრესია) განვითარების ადრეულ ეტაპებზე ხდება;
3. ინაქტივირებული X ქრომოსომა შეიძლება იყოს დედისეული ან მამისეული, ამასთან ინაქტივაცია შემთხვევითია ნებისმიერ უჯრედში;
4. სომატურ უჯრედში და მისგან წარმოქმნილ ყველა უჯრედში X ქრომოსომის ინაქტივაცია შეუქცევადი იქნება.

ლაიონის ჰიპოთეზა საოცრად წინასწარმეტყველური აღმოჩნდა[4,5]. იმდენად წინასწარმეტყველური, რომ მრავალ სახელმძღვანელოში X ქრომოსომის ინაქტივაციას ლაიონიზაცია ეწოდება. მოდით, მისი „წინასწარ-მეტყველება“ ჩვენც თანმიმდევრულად განვიხილოთ:

1. ჯანმრთელი ქალის ცალკეული უჯრედი ნამდვილად X ქრომოსომის მხოლოდ ერთი ასლის გენების ექსპრესიას ახორციელებს – მეორე კი, არსებითად, დათრგუნულია;
2. X ქრომოსომის ინაქტივაცია განვითარების ადრეულ ეტაპებზე ხდება – იმ სტადიაზე, როდესაც ემბრიონული შიდაუჯრედული მასის პლურიპოტენტური უჯრედები დიფერენციაციას იწყებს და სპეციალიზაციის საკუთარ გზას ირჩევს (უოდინგტონის ეპიგენეტიკური ლანდშაფტის მწვერვალის მახლობლად);
3. ქალების უჯრედების საშუალოდ 50%-ში დედისაგან მიღებული X ქრომოსომა არ მოქმედებს. უჯრედების დანარჩენ 50%-ში მამისგან მიღებული X ქრომოსომა ინაქტივირებულია;
4. ვინაიდან უჯრედი X ქრომოსომის წყვილიდან ერთ-ერთს თრგუნავს, X ქრომოსომის სწორედ ეს ასლი ინაქტივირებული რჩება ყველა შვილეულ უჯრედში ქალის მთელი სიცოცხლის მანძილზე, თუნდაც მან ას წელზე მეტხანს იცოცხლოს.

X ქრომოსომა მუტაციით არ ინაქტივირდება; ДНМ-ის თანამიმდევრობა მასში სრულიად უცვლელი რჩება. X ქრომოსომის ინაქტივაცია ტიპური ეპიგენეტიკური ფენომენია.

X ქრომოსომის ინაქტივაციის თემა კვლევებისათვის საოცრად ნოყიერი ნიადაგი აღმოჩნდა. მასში მონაწილე ზოგიერთ მექანიზმს პარალელები აღმოაჩნდა სხვა ეპიგენეტიკურ და უჯრედშიდა პროცესებთან. X ქრომოსომის ინაქტივაციის შედეგები მნიშვნელოვანია ადამიანის განსაზღვრული დაავადებებისა და თერაპიული კლონირებისათვის. ამის მიუხედავად, დღესაც კი, მერი ლაიონის რევოლუციური ნაშრომის გამოქვეყნებიდან 50 წლის შემდეგ, ბოლომდე ჯერ კიდევ ვერ წარმოგვიდგენია, მაინც როგორ ხდება X ქრომოსომის ინაქტივაცია.

რაც უფრო ვუღრმავდებით ამ პროცესს, იგი მით უფრო ექსტრაორდინალურად წარმოგვიდგება. დასაწყისისათვის, მხოლოდ X ქრომოსომის ინაქტივაცია ხდება და არც ერთი აუტოსომის, ეს კი იმას ნიშნავს, რომ უჯრედს X ქრომოსომის აუტოსომისგან გარჩევის უნარი აქვს. უფრო მეტიც, X ქრომოსომის ინაქტივაცია ერთ ან რამდენიმე გენს არ შეეხება, როგორც ეს იმპრინტინგის დროს ხდება. არა, X ქრომოსომის ინაქტივაციის დროს 1000-ზე მეტი გენი მრავალი ათეული წლით გამოირთვება.

წარმოიდგინეთ საავტომობილო კონცერნი, რომლის ერთი ქარხანა იაპონიაშია, მეორე – გერმანიაში. იმპრინტინგის ეკვივალენტად შეიძლება ჩავთვალოთ უმნიშვნელო ცვლილებები სპეციფიკაციებში სხვადასხვა ბაზრისთვის. გერმანიის ქარხანაში შესაძლოა ჩართონ მოწყობილობა, რომელიც საჭის თვალზე გამათბობელს დაყენებს, მაგრამ გამორთავენ რობოტს, რომელსაც შეუძლია ჰაერის გამწმენდის დამონტაჟება. იაპონიაში კი პირიქით. ამ შემთხვევაში X ქრომოსომის ინაქტივაცია შეიძლება გაუტოლდეს ერთ-ერთი ქარხნის სრულ დახურვას და კონსერვაციას, რომელიც ვერასოდეს განაახლებს მუშაობას, თუ კომპანიას სხვა მესაკუთრე არ შეიძენს.

შემთხვევითი ინაქტივაცია

X ქრომოსომის ინაქტივაციის კიდევ ერთი არსებითი განსხვავება იმპრინტინგისაგან იმაში მდგომარეობს, რომ X ქრომოსომის იმპრინტინგში საწყისი მშობლის ეფექტი არ არის. სომატური უჯრედებისათვის არავითარი მნიშვნელობა არ აქვს, რომელი მშობლისაგან მიიღო X ქრომოსომა. თითოეულ მათგანს ინაქტივაციის 50%-იანი შანსი აქვს. მიზეზი, რატომაც ეს ხდება, სავსებით დასაბუთებულად აიხსნება ევოლუციით.

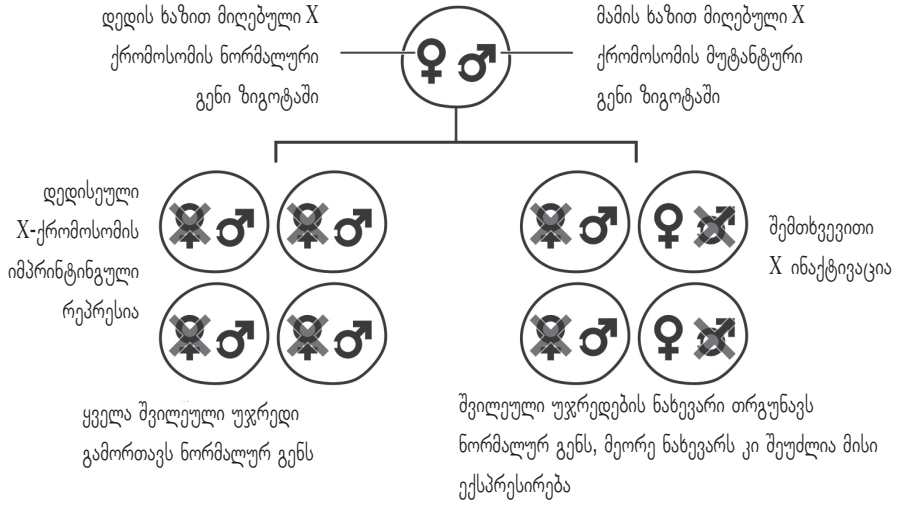
იმპრინტინგი პასუხისმგებელია დედისეული და მამისეული გენომების კონკურენციული მოთხოვნების გაწონასწორებაზე, განსაკუთრებით განვითარების დროს. ევოლუციის პროცესში ჩამოყალიბებული იმპრინტინგის მექანიზმები კონკრეტულად ორიენტირებულია ცალკეულ გენებზე ან გენების პატარა კლასტერებს, რომლებიც ნაყოფის ზრდაზე ახდენს გავლენას. ბოლოს და ბოლოს ძუძუმწოვართა გენომში მხოლოდ 50-დან 100-მდე იმპრინტინგული გენია.

თუმცა X ქრომოსომის ინაქტივაცია გაცილებით გლობალურ მასშტაბებში მოქმედებს. დათრგუნვის ეს მექანიზმი 1000-ზე მეტ გენს ეხება, ყველას ერთად და სამუდამოდ. ათასი გენი ფრიად ბევრია, ეს ცილების მაკოდირებელ გენთა საერთო რიცხვის დაახლოებით 5%-ია, ამიტომ ყოველთვის არსებობს ალბათობა, რომ X ქრომოსომის რომელიმე გენი შეიძლება მუტაციას განიცდიდეს. სურათზე 9.2 წარმოდგენილია X ქრომოსომის იმპრინტინგული ინაქტივაციის (მარცხნივ) და X ქრომოსომის შემთხვევითი ინაქტივაციის (მარჯვნივ) შედეგების შედარება. მეტი სიმარტივისათვის დიაგრამაზე ნაჩვენებია მხოლოდ მამის ხაზიდან მიღებული გენის მუტაცია დედის ხაზიდან მიღებული X ქრომოსომის იმპრინტინგული ინაქტივაციის დროს.

X ქრომოსომის შემთხვევითი ინაქტივაციით უჯრედებს შეუძლიათ მინიმუმამდე დაიყვანონ X ქრომოსომაში ლოკალიზებული გენების მუტაციების შედეგები.

მნიშვნელოვანია, გვახსოვდეს, რომ „მძინარე“ X ქრომოსომა მართლაც ინაქტივირებულია. თითქმის ყველა გენი მუდმივად დათრგუნულია და ეს ინაქტივაცია ჩვეულებრივ პირობებში არ შეიძლება დაირღვეს. როდესაც აქტიურ X ქრომოსომაზე ვლაპარაკობთ, ყოველთვის რამდენადმე ვაზვიადებთ. ეს არ ნიშნავს იმას, რომ აქტიური X ქრომოსომის თითოეული გენი მუდმივად აქტიურია ყოველ უჯრედში. უფრო სწორი იქნებოდა გვეთქვა, რომ გენებს აქვთ პოტენციალი, აქტიურები გახდნენ. ისინი ნებისმიერ ეპიგენეტიკურ მოდიფიკაციებსა და გენის ექსპრესიის კონტროლის

სისტემებს ექვემდებარებიან, რომლებიც გენებს შერჩევითად გამორთავენ ან ჩართავენ განვითარების და გარემოს სიგნალების მოთხოვნების საპასუხოდ.



სურ. 9.2 თითოეული რგოლი წარმოადგენს მდედრობით უჯრედს, რომელიც შეიცავს ორ X ქრომოსომას. დედისგან მემკვიდრეობით მიღებული X ქრომოსომა აღინიშნება ქალის სიმბოლოთი. მამისგან მემკვიდრეობით მიღებული X ქრომოსომა აღინიშნება მამაკაცის სიმბოლოთი და შეიცავს რაღაც მუტაციას, რომელიც სურათზე აღინიშნება თეთრი ნაჭდევით. დიაგრამის მარცხენა მხარეს ნაჩვენებია, რომ დედის ხაზით მიღებული X ქრომოსომის იმპრინტინგული ინაქტივაცია იწვევს იმას, რომ ორგანიზმის ყველა უჯრედი ექსპრესირებს მხოლოდ მამის ხაზით მიღებულ, მუტაციის მატარებელ X ქრომოსომას. მარჯვენა მხარეს X ქრომოსომები შემთხვევითად ინაქტივირდება, მათი საწყისი მშობლისგან დამოუკიდებლად. ამის შედეგად, საშუალოდ სომატური უჯრედების ნახევარი X ქრომოსომის ნორმალურ ვერსიას ექსპრესირებს. ამ მიზეზის გამო X ქრომოსომის შემთხვევითი ინაქტივაცია ევოლუციური სტრატეგიით ნაკლებად სარისკოა, ვიდრე მისი იმპრინტინგული ინაქტივაცია.

ქალები მართლაც მამაკაცებზე უფრო რთულები არიან

X ქრომოსომის ინაქტივაციის ერთ-ერთი ყველაზე საინტერესო შედეგი ის არის, რომ (ეპიგენეტიკურად) ქალები უფრო რთულები არიან, ვიდრე მამაკაცები. მამაკაცის უჯრედებში მხოლოდ ერთი X ქრომოსომაა და ამიტომაც მათ უჯრედებში მისი ინაქტივაცია არ ხდება, ქალებში X ქრომოსომა შემთხვევითად ინაქტივირდება ყველა უჯრედში. მაშასადამე, ყველაზე ფუნდამენტურ დონეზე ქალის ორგანიზმის ყველა უჯრედი

შეიძლება დავყოთ ორ ბანაკად იმის მიხედვით, თუ რომელი X ქრომოსომაა დათრგუნული. ხატოვნად რომ ვთქვათ, ამ აზრით ქალები ეპიგენეტიკურ მოზაიკას წარმოადგენენ.

ქალებში ეს ჩახლართული ეპიგენეტიკური კონტროლი რთულ და ზუსტად დარეგულირებულ პროცესს წარმოადგენს და სწორედ ამ საკითხის გასარკვევად გახდა მერი ლაიონის პროგნოზები ასეთი საიმედო კონცეპტუალური საფუძველი. ზემოთ მოყვანილ პროგნოზებს შეგვიძლია პარაფრაზი შემდეგნაირად გავუკეთოთ:

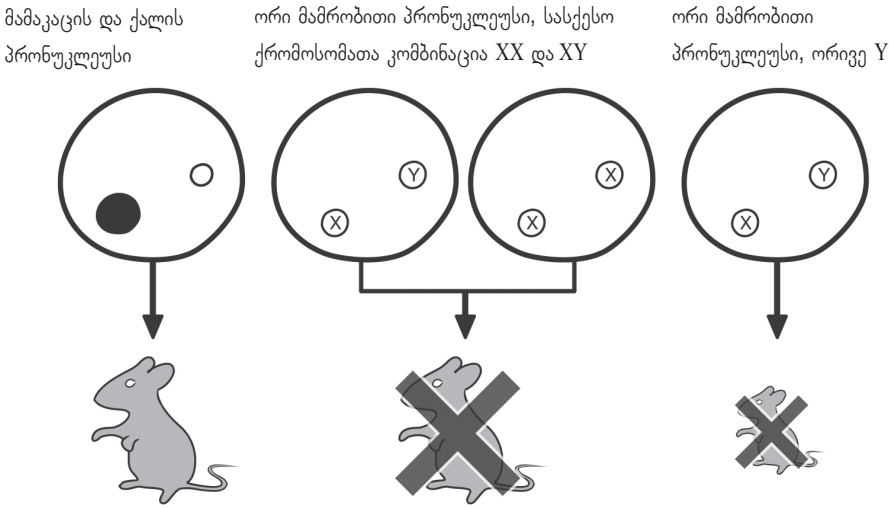
1. გადათვლა: ჯანმრთელი ქალის უჯრედი შეიძლება მხოლოდ ერთ აქტიურ X ქრომოსომას შეიცავდეს;
2. არჩევანი: X ქრომოსომის ინაქტივაცია განვითარების ადრეულ ეტაპებზე ხდება;
3. ინიციაცია: დათრგუნული X ქრომოსომა შეიძლება დედის ან მამის ხაზით იყოს მიღებული, და ინაქტივაცია ნებისმიერ უჯრედში შემთხვევითი იქნება;
4. შენახვა: X ქრომოსომის ინაქტივაცია შეუქცევადი იქნება სომატურ უჯრედში და ყველა მის „შთამომავალში“.

პასუხის ძიებას კითხვაზე, თუ რა მექანიზმები უდევს საფუძვლად ამ ოთხ პროცესს, მეცნიერებმა თითქმის 50 წელი მოანდომეს და ეს კვლევები ახლაც გრძელდება. ეს პროცესები წარმოუდგენლად რთულია და მათში ხშირად ჩართულია ისეთი მექანიზმები, რომელთა არსებობაც მეცნიერებს ფიქრადაც კი არ მოუვიდოდათ. ამაში გასაკვირი არაფერია, რადგანაც ლაიონიზაცია სავსებით საოცარ ფენომენს წარმოადგენს – X ქრომოსომის ინაქტივაცია არის პროცესი, რომლის მსვლელობაში უჯრედები ორ აბსოლუტურად იდენტურ ქრომოსომას დიამეტრულად ურთიერთსაწინააღმდეგო და ურთიერთგამომრიცხავი ხერხებით ექცევიან.

X ქრომოსომის ინაქტივაციის ექსპერიმენტულად გამოკვლევა ძნელია. ეს იდეალურად დაბალანსებული სისტემაა უჯრედებში და სულ უმნიშვნელო ვარიაციამ მეთოდიკაში შეიძლება უდიდესი გავლენა მოახდინოს ექსპერიმენტის შედეგზე. ამასთან, არ არსებობს ერთიანი შეხედულება კვლევის ყველაზე მისაღებ ფორმებზე. თაგვის უჯრედები ტრადიციულად გამოიყენება, როგორც არჩევნის ექსპერიმენტული სისტემა, მაგრამ ახლა ჩვენ ვიცით, რომ თაგვის და ადამიანის უჯრედები X ქრომოსომის ინაქტივაციის თვალსაზრისით არაიდენტურია[6]. თუმცა ყველა ამ გაურკვევლობის გათვალისწინებითაც კი, ჩვენს წინაშე ფრიად მიმზიდველი სურათი წარმოჩნდება.

ქრომოსომების გადათვლა

ძუძუმწოვართა უჯრედებს უნდა ჰქონდეთ მექანიზმი, რომელიც გადაითვლის რამდენ X ქრომოსომას შეიცავს უჯრედი. ასეთი მექანიზმი აუცილებელია იმისათვის, რომ X ქრომოსომა მამრობით უჯრედებში არ გამოირთოს. ამ მექანიზმის განსაკუთრებული როლი ჯერ კიდევ 1980-იან წლებში აჩვენა დავორ სოლტერმა. იგი ემბრიონებს მამრობითი პრონუკლეუსების განაყოფიერებულ კვერცხუჯრედებში გადატანით ქმნიდა. მამაკაცებს XY კარიოტიპი აქვთ და, როდესაც ისინი გამეტებს წარმოქმნიან, თითოეული სპერმატოზოიდი შეიცავს ან X, ან Y ქრომოსომას. სხვადასხვა სპერმატოზოიდიდან პრონუკლეუსების გამოყოფით და მათი „ცარიელ“ კვერცხუჯრედებში მოთავსებით სოლტერმა შეძლო შეექმნა ზიგოტები XX, XY ან YY. არც ერთმა ამ კომბინაციამ არ მიგვიყვანა ახალი თაობის დაბადებამდე, რადგან, როგორც უკვე ვიცით, ზიგოტის შექმნაში თავისი წვლილი დედამაც უნდა შეიტანოს და მამამაც. თუმცა ამ ცდების შედეგები, რომლებიც 9.3 სურათზეა წარმოდგენილი, მაინც ძალიან საინტერესო აღმოჩნდა.



სურათი 9.3 დონორული კვერცხუჯრედის შექმნის ექსპერიმენტებში მათში კაცის და ქალის პრონუკლეუსები ან ორი მამრობითი პრონუკლეუსი შეჰყავდათ. ისევე. როგორც სურათზე 7.2, ორი მამრობითი პრონუკლეუსიდან მიღებული ემბრიონები სრული განვითარებისთვის უუნარონი აღმოჩდნენ. როდესაც თითოეულ ბირთვში თითო Y ქრომოსომა იყო და არც ერთი X ქრომოსომა, ემბრიონების განვითარება ძალიან ადრეულ სტადიაზე წყდებოდა. ორი მამრობითი პრონუკლეუსიდან მიღებული ემბრიონები, რომელთაგან თუნდაც ერთი შეიცავდა X ქრომოსომას, უფრო დიდხანს ვითარდებოდნენ, მაგრამ საბოლოოდ ისინიც იღუპებოდნენ.

განვითარების ყველაზე ადრეულ სტადიაზე ორი მამრობითი პრონუკლეუსით შექმნილი ემბრიონები იღუპებოდნენ, რომელთაგან თითოეული Y-ს როგორც ერთადერთ სასქესო ქრომოსომას, შეიცავდა[7]. ასეთ ემბრიონებში X ქრომოსომა საერთოდ არ იყო და სწორედ ეს გახდა განვითარების ადრეულ ეტაპზე მათი სიკვდილის მიზეზი. ეს ექსპერიმენტი ადასტურებს იმ ფაქტს, რომ X ქრომოსომა ძალზე მნიშვნელოვანია ორგანიზმის ცხოველქმედებისთვის. აი, რატომ უნდა იცოდნენ მამაკაცის უჯრედებმა (XY) „თვლა“, რადგან მხოლოდ ამ გზით შეძლებენ იმის მიხვედრას, რომ მხოლოდ ერთი X ქრომოსომა აქვთ და არ დათრგუნავენ მას. ერთადერთი X ქრომოსომის ინაქტივაციას უჯრედისთვის კატასტროფული შედეგი ექნება.

X ქრომოსომების რაოდენობის დათვლის შემდეგ ქალის უჯრედებში მეორე მექანიზმი უნდა ამოქმედდეს, რომელიც შემთხვევით ამოირჩევს ერთ-ერთ X ქრომოსომას ინაქტივაციისთვის. ქრომოსომის ამორჩევის შემდეგ კი უჯრედი მისი ინაქტივაციის პროცედურას იწყებს.

X ქრომოსომის ინაქტივაცია ქალის ემბრიოგენეზის ადრეულ სტადიებზე ხდება, როცა შიდაუჯრედული მასის უჯრედები სხეულის სხვადასხვა ტიპის უჯრედებად დიფერენცირებას იწყებენ. ექსპერიმენტულად რთულია, იმუშაო უჯრედების მცირე რაოდენობასთან, რომელთა მიღება ბლასტოცისტისგან შეიძლება, ამიტომ მკვლევრები, ჩვეულებრივ, მდედრობით ემბრიონულ ღეროვან უჯრედებს იყენებენ. ამ უჯრედებში, ისევე, როგორც არადიფერენცირებულ შიდაუჯრედულ მასაში, ორივე X ქრომოსომა აქტიურია. ემბრიონული ღეროვანი უჯრედები საკმაოდ ადვილად დაგორდებიან უოდინგტონის ეპიგენეტიკური ლანდშფატის ფერდობზე, რისთვისაც საჭიროა ლაბორატორიაში მათი გამოზრდის პირობების ოდნავ შეცვლა. როგორც კი ამ პირობებს შევცვლით, რითაც ქალის ემბრიონულ ღეროვან უჯრედებს დიფერენციაციისაკენ ვუბიძგებთ, ისინი X ქრომოსომის დათრგუნვას იწყებენ. ვინაიდან ემბრიონული ღეროვანი უჯრედების გამოზრდა ლაბორატორიებში პრაქტიკულად განუსაზღვრელი რაოდენობით შეიძლება, ისინი X ქრომოსომის ინაქტივაციის შესასწავლად შესაფერის სამოდელო სისტემას წარმოადგენენ.

X კატეგორიის სურათის შექმნა

X ქრომოსომის ინაქტივაციის გამოცანებში გარკვევა ჩვენ თაგვების და სტრუქტურულად გარდაქმნილი ქრომოსომების მქონე უჯრედთა ხაზების შესწავლით დავიწყეთ. ზოგიერთ ამ კვლევაში აღმოჩნდა, რომ X ქრომოსომის სხვადასხვა უბანი დაკარგული იყო. იმის მიხედვით, თუ

სახელდობრ რომელი უბანი აკლდა, X ქრომოსომა აქტიურდებოდა ან ინაქტივირდებოდა. სხვა კვლევებისას გაირკვა, რომ ზოგიერთი უბანი X ქრომოსომას გამოეყოფოდა და რომელიმე აუტოსომას უერთდებოდა. ამას შეიძლებოდა სტრუქტურულად ანომალური აუტოსომის გამორთვამდე მივეყვანეთ ისევ და ისევ იმის მიხედვით, თუ X ქრომოსომის რა ნაწილი იცვლიდა ადგილმდებარეობას[8,9].

ამ ექსპერიმენტებმა აჩვენა, რომ X ქრომოსომაზე არის განსაზღვრული უბანი, რომელიც სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვანია მისი ინაქტივაციისათვის. ამ უბანს X ქრომოსომის ინაქტივაციის ცენტრი ეწოდა. 1991 წელს კალიფორნიაში სტენფორდის უნივერსიტეტის ჰანტ უილარდის ლაბორატორიის მეცნიერთა ჯგუფმა აღმოაჩინა, რომ X ქრომოსომის ინაქტივაციის ცენტრში არის გენი, რომელსაც მათ *Xist* უწოდეს (აბრევიატურა სიტყვებისა X ინაქტივირებული სპეციფიკური ტრანსკრიპტი)[10]. ეს გენი მხოლოდ *ინაქტივირებული* X ქრომოსომიდან ექსპრესირდებოდა და არა – აქტიურიდან. ვინაიდან გენი ორიდან მხოლოდ ერთი X ქრომოსომიდან ექსპრესირდებოდა, იგი მიმზიდველი კანდიდატი ხდებოდა X ქრომოსომის ინაქტივაციის მაკონტროლებლის როლისთვის, როდესაც ორი იდენტური ქრომოსომა არაიდენტურად იქცეოდა.

არაერთგზის შეეცადნენ *Xist* გენის მიერ კოდირებული ცილის იდენტიფიცირებას[11], მაგრამ 1992 წელს ცხადი გახდა, რომ მას უცნაური რამ ემართებოდა. *Xist* გენი რნმ-ის ასლების წარმოსაქმნელად ტრანსკრიბირდებოდა. ეს რნმ ისევე მუშავდებოდა, როგორც ნებისმიერი სხვა რნმ. იგი სპლაისინგს განიცდიდა და მისი სტაბილურობის ასამაღლებლად ტრანსკრიპტის თითოეულ ბოლოს სხვადასხვა სტრუქტურა ემატებოდა. ჯერჯერობით ყველაფერი ნორმას შეესაბამებოდა, მაგრამ ვიდრე რნმ-ის მოლეკულები ცილის კოდირებას დაიწყებენ, მათ ბირთვი უნდა დატოვონ და უჯრედის ციტოპლაზმაში შეაღწიონ იმიტომ, რომ რიბოსომები – უჯრედშიდა ფაბრიკები, რომლებიც ამინომჟავების შეერთებით ცილის გრძელ ჯაჭვებს ქმნიან – მხოლოდ ციტოპლაზმაში არიან. თუმცა *Xist* რნმ-ს არასოდეს დაუტოვებია ბირთვი, რაც იმას ნიშნავდა, რომ მას ცილის წარმოქმნა არ შეეძლო[12,13].

ამან ერთ საკითხს მაინც მოჰფინა ნათელი, რომელიც სამეცნიერო საზოგადოებას *Xist* გენის აღმოჩენის მომენტიდან აწუხებდა. მომწიფებული *Xist* რნმ გრძელი მოლეკულაა, 17 000-მდე ფუძეთა წყვილით (17 kb). ერთი ამინომჟავა ფუძეთა სამი წყვილით – კოდონით – კოდირდება, რაც მე-3 თავში უკვე აღვწერეთ. ამგვარად, თეორიულად, 17 000 ფუძეთა წყვილის მქონე *Xist*-ს 5700 ამინომჟავას სიგრძის ცილის კოდირება უნდა შეეძლოს, მაგრამ

როდესაც მკვლევრებმა *Xist*-ის თანამიმდევრობა ცილების გამომთვლელი პროგრამების დახმარებით გააანალიზეს, მათ უბრალოდ ვერ შეძლეს გაეგოთ, როგორ შეუძლია მას ესოდენ გრძელი მოლეკულის კოდირება. *Xist*-ის მთელი თანამიმდევრობების გაყოლებაზე აღმოჩენილი იქნა სტოპ-კოდონები (რომლებიც ცილის სინთეზის დამთავრებას გვაუწყებენ), ხოლო ყველაზე გრძელი გაშიფრული უბანი სტოპ-კოდონების გარეშე მხოლოდ 298 ამინომჟავას (894 ფუძეთა წყვილი) კოდირებისთვის იყო საკმარისი[14]. რა მიზეზით გააჩინა ევოლუციამ გენი, რომელიც 17000 ფუძეთა წყვილის სიგრძის ტრანსკრიპტს ქმნის, მაგრამ ცილის კოდირებისათვის თავისი პოტენციალის მხოლოდ დაახლოებით 5%-ს იყენებს? ეს უჯრედის ენერგიის და რესურსების ძალზე არაეფექტური ხარჯვა იქნებოდა.

მაგრამ ვინაიდან *Xist* ფაქტობრივად არასდროს ტოვებს ბირთვს, მის უუნარობას, ეფექტურად კოდირებდეს ცილებს, მნიშვნელობა არა აქვს. *Xist* ინფორმაციული რნმ-ის (ი-რნმ-ის) როლს არ ასრულებს, რომელიც ცილას კოდირებს. იგი მიეკუთვნება მოლეკულათა კლასს, რომელსაც არამაკოდირებელი რნმ (აი-რნმ) ეწოდება. *Xist* შესაძლოა ცილას არ კოდირებს, თუმცა ეს იმას როდი ნიშნავს, რომ მას არანაირი ფუნქცია არ გააჩნია. პირიქით, *Xist* აი-რნმ თავად მოქმედებს, როგორც ფუნქციური მოლეკულა, რომელიც X ქრომოსომის ინაქტივაციისათვის ძალიან მნიშვნელოვანია.

მაშინ, 1992 წელს, აი-რნმ სრულიად ახალი ცნება იყო, იმ დროს მეცნიერთათვის ცნობილი იყო მხოლოდ ერთი აი-რნმ, მაგრამ დღესაც კი *Xist* ძალიან უჩვეულო გენად წარმოგვიდგება და საქმე მხოლოდ ის კი არ არის, რომ იგი არასოდეს ტოვებს ბირთვს. *Xist* არასოდეს ტოვებს ქრომოსომასაც, რომელშიც იგი წარმოიქმნა. როდესაც ემბრიონული ღეროვანი უჯრედები დიფერენცირებას იწყებენ, *Xist* რნმ-ს მხოლოდ ერთ-ერთი X ქრომოსომა წარმოქმნის. ეს სწორედ ის ქრომოსომაა, რომელიც შემდგომ ინაქტივირდება. *Xist* აი-რნმ არ ტოვებს ქრომოსომას, რომელმაც იგი შექმნა. პირიქით, იგი უკავშირდება ამ ქრომოსომას და მის გასწვრივ გავრცელებას იწყებს.

Xist ხშირად ახასიათებენ, როგორც „ინაქტიური“ X ქრომოსომის “მღებავს” და ეს ძალიან მოხდენილი შედარებაა. მოდით, კიდევ ერთხელ დავუბრუნდეთ ჩვენს ანალოგიას, რომელშიც დნმ-ის კოდს, როგორც სცენარს წარმოვადგენდით. ამჯერად შევთანხმდეთ იმაზე, რომ ჩვენი სცენარი დაწერილია კედელზე; შესაძლოა ის შთამაგონებელი ლექსი ან საკლასო ოთახში წარმოთქმული სიტყვაა. სასწავლო წლის დამთავრების შემდეგ სკოლა იხურება და მისი შენობა იყიდება, რომ საცხოვრებელ სახლად გადაკეთდეს. ჩამოდიან მღებავები და სცენარს გადაღებავენ, ახლა

მომავალი სახლის ახალი ბინადრები ვეღარ გაიგებენ, რომ „ბეჯითად უნდა ისწავლონ და კარგად მოიქცნენ“ და ვერც იმას გაარკვევენ, როგორ „შეხვდნენ ტრიუმფს და დანაკარგებს“. თუმცა ყველა უწინდელი ინსტრუქცია ისევ კედელზე დარჩა, უბრალოდ, ისინი საღებავმა დაფარა.

როდესაც *Xist* აი-რნმ მის შემქმნელ X ქრომოსომას უერთდება, იგი თავისებურ მცოცავ ეპიგენეტიკურ დამბლას იწვევს. ის თანდათან მოიცავს სულ უფრო მეტ გენს და გამორთავს მათ. ერთი შეხედვით ჩანს, რომ იგი მოქმედებს როგორც ბარიერი გენებსა და ფერმენტებს შორის, რომლებიც ჩვეულებრივ, მათ ი-რნმ-ების ასლებად გარდაქმნის. მაგრამ დადგენილი იქნა, რომ იგი ცვლის ქრომოსომის ეპიგენეტიკურ მოდიფიკაციებს. ჰისტონური მოდიფიკაციები, რომლებიც ჩვეულებრივ, ააქტივებენ გენებს, წაიშლებიან. ისინი იცვლებიან რეპრესიული ჰისტონური მოდიფიკაციებით, რომლებიც გენებს გამორთავენ.

ზოგიერთი ჩვეულებრივი ჰისტონი მთლიანად წაიშლება. ჰისტონი H2A იცვლება მისი მონათესავე, მაგრამ ოდნავ განსხვავებული მოლეკულით, რომელსაც მაკრო-H2A ეწოდება და მჭიდროდ არის დაკავშირებული გენების რეპრესიასთან. გენების პრომოტორები დნმ-ის მეთილირებას – გენების რეპრესიის კიდევ უფრო ძლიერ ფორმას – განიცდიან. ყველა ამ ცვლილებას სულ უფრო მეტი რაოდენობის რეპრესორული მოლეკულის შეკავშირებასთან მივყავართ, რომელიც ინაქტივირებულ X ქრომოსომაზე დნმ-ს დაფარავს და მას სულ უფრო ნაკლებად მისაწვდომს ხდის იმ ფერმენტებისათვის, რომლებიც გენების ტრანსკრიპციას აწარმოებენ. საბოლოოდ X ქრომოსომაზე დნმ ძალზე მჭიდროდ არის დახვეული, ბოლოებგადაგრეხილი გიგანტური სველი პირსახოცის მსგავსად, და მთელი ქრომოსომა ბირთვის კიდისკენ მოძრაობს. ამ მომენტისათვის X ქრომოსომის უმეტესი ნაწილი მთლიანად დათრგუნულია, *Xist* გენის გარდა, რომელიც ტრანსკრიპციული უდაბნოს შუაგულში აქტივობის პატარა ოაზისს წარმოადგენს[15].

უჯრედის ყოველი გაყოფისას ინაქტიური X ქრომოსომის ამ მოდიფიკაციების ასლები დედისეული უჯრედიდან შვილეულ უჯრედებს გადაეცემა, ასე, რომ იგივე X ქრომოსომა დათრგუნული რჩება ყველა მომდევნო თაობაში, რომელიც საწყისი უჯრედიდან წარმოიქმნება.

Xist-ის როლი უდავოდ უნიკალური და საოცარია, მაგრამ ზემოთ მოცემული მისი აღწერა კიდევ ბევრ უპასუხო კითხვას ტოვებს. როგორ კონტროლდება *Xist*-ის ექსპრესია? რატომ ჩაირთვება ეს გენი მაშინ, როდესაც ემბრიონული ღეროვანი უჯრედები დიფერენცირებას იწყებენ? *Xist* მხოლოდ მდედრობით უჯრედებშია ფუნქციური თუ მამრობით უჯრედებშიც გამოვლინდება?

კოცნის ენერგია

უკანასკნელ კითხვაზე პასუხის ძიება პირველად რუდი ჯენიშის ლაბორატორიაში დაიწყეს, რომელსაც ჩვენ უკვე შევხვდით, როცა მე-2 თავში iPS-უჯრედებზე და შინია იამანაკას ნაშრომზე ვსაუბრობდით. 1996 წელს პროფესორმა ჯენიშმა კოლეგებთან ერთად თაგვები გამოიყვანა X ინაქტივაციის ცენტრის გენეტიკურად შეცვლილი ვერსიით (X ტრანსგენის ინაქტივაციის ცენტრი). ამ ტრანსგენის ზომა თვით *Xist*-გენის და მის ორივე მხარეს სხვა თანამიმდევრობების ჩათვლით 450კბ-ს შეადგენდა. მეცნიერებმა იგი აუტოსომაში (არასასქესო ქრომოსომაში) შეიტანეს, მამრი თაგვები გამოიყვანეს, რომლებიც ამ ტრანსგენს ატარებდნენ და ამ თაგვებიდან აღებული ემბრიონული ღეროვანი უჯრედების გამოკვლევა დაიწყეს. მამრ თაგვებს მხოლოდ თითო ნორმალური X ქრომოსომა ჰქონდათ, რადგანაც მათი კარიოტიპია XY, მაგრამ მათ X ინაქტივაციის ორი ცენტრი აღმოაჩნდათ. ერთი ნორმალურ X ქრომოსომაზე იყო, მეორე კი აუტოსომაში მდებარე ტრანსგენზე იყო განთავსებული. როდესაც მკვლევრები თაგვებიდან აღებული ემბრიონული ღეროვანი უჯრედების დიფერენცირებას ახდენდნენ, აღმოაჩინეს, რომ *Xist* შეიძლება X ინაქტივაციის ამ ორივე ცენტრიდან ექსპრესირებდეს. როდესაც *Xist* ექსპრესირდებოდა, იგი თრგუნავდა იმ ქრომოსომას, საიდანაც ექსპრესირდებოდა, თუნდაც ეს ტრანსგენის მატარებელი აუტოსომა ყოფილიყო[16].

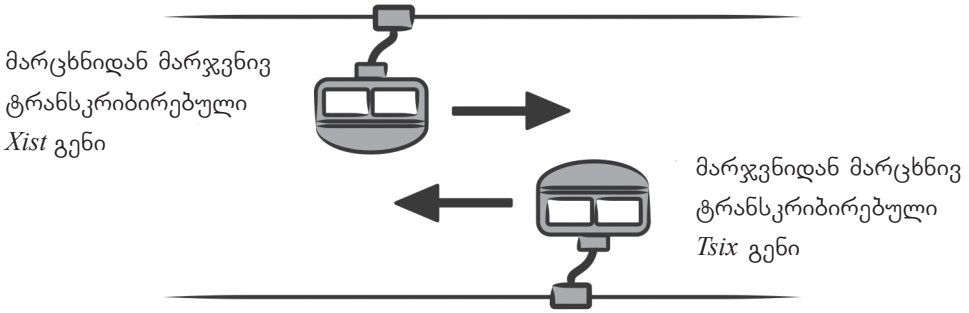
ამ ექსპერიმენტებმა აჩვენა, რომ იმ უჯრედებსაც კი, რომლებიც ჩვეულებრივ, მამრობითია (XY), უნარი აქვთ თავიანთი X ქრომოსომები დაითვალონ. სინამდვილეში, თუ უფრო დავაკონკრეტებთ, მათ დაამტკიცეს, რომ უჯრედებს შეუძლიათ დაითვალონ თავიანთი X ინაქტივაციის ცენტრები. ამ მონაცემებმა ასევე დაასაბუთა, რომ ყველაფერი, რაც აუცილებელია დათვლის, არჩევის და სტიმულაციისათვის, ამ 450კბ-იან X ინაქტივაციის ცენტრში, *Xist*-გენის ფარგლებშია.

დღეს ჩვენთვის ქრომოსომთა დათვლის მექანიზმზე უფრო მეტი რამ არის ცნობილი. უჯრედები, როგორც წესი, თავის აუტოსომებს არ ითვლიან, მაგალითად, პირველი ქრომოსომის ორივე ასლი ერთმანეთისაგან დამოუკიდებლად მოქმედებს, მაგრამ ჩვენ ვიცით, რომ მდედრობით ემბრიონულ ღეროვან უჯრედებში X ქრომოსომის ორი ასლი რაღაც სახით ურთიერთქმედებს. როცა X ინაქტივაცია იწყება, ორი X ქრომოსომა უჯრედში რაღაც ფრიად უცნაურს აკეთებს.

ისინი ერთმანეთს კოცნიან.

ეს მოვლენის აღწერის ძალიან ანთროპომორფული ხერხია, მაგრამ იგი ყველაზე ზუსტად შეესაბამება იმას, რაც ხდება. მათი „კოცნა“ სულ რაღაც ორიოდე საათს გრძელდება და, რა გასაკვირიც არ უნდა იყოს, სწორედ ის აყენებს იმ პროგრამას, რომელიც უჯრედებში შემდგომი ასეული წლების მანძილზე შენარჩუნდება, ქალი რომ ამდენ ხანს ცოცხლობდეს. ეს ქრომოსომული კოცნა პირველად აღმოაჩინა 1996 წელს ჯინი ლიმ, რომელმაც თავისი მეცნიერული მოღვაწეობა რუდი ჯენიშის ლაბორატორიაში დაიწყო და ამჟამად უკვე სამართლიანად იკავებს პროფესორის თანამდებობას ჰარვარდის სამედიცინო სკოლაში, სადაც იგი ერთ-ერთი ყველაზე ახალგაზრდა პროფესორია, ვისაც კი ოდესმე ეს პატივი რგებია. მან აჩვენა, რომ X ქრომოსომის ორი ასლი, არსებითად პოულობს ერთმანეთს და ერთმანეთთან ფიზიკურ კონტაქტში შედის. სინამდვილეში ამგვარი კონტაქტი ქრომოსომთა ძალიან მცირე უბნებს მოიცავს, თუმცა მათი ურთიერთქმედება ინაქტივაციის მთავარი გამშვები ფაქტორია[17]. თუ კონტაქტი არ ხდება, X ქრომოსომა აკეთებს დასკვნას, რომ იგი ერთადერთია უჯრედში, *Xist* გენი არ აქტიურდება და X ქრომოსომის ინაქტივაცია არ იწყება. ეს საკვანძო ეტაპია ქრომოსომების დათვლაში.

ჯინი ლის ლაბორატორიაში მოხდა ასევე *Xist*-ის ექსპრესიის ერთ-ერთი მთავარი მაკონტროლებელი გენის იდენტიფიკაცია[18]. **ДНმ** ორჯაჭვიანი წარმონაქმნია, რომელშიც ჯაჭვები ფუძეებით არის შეკავშირებული. მართალია, ხშირად **ДНმ**-ს ვიზუალურად წარმოვიდგენთ, როგორც რკინიგზის ლიანდაგს, უმჯობესი იქნება, თუ მას ორ, საპირისპირო მიმართულებით მოძრავ საბაგირო გზის ვაგონს შევადარებთ. თუ ამ მეტაფორას გამოვიყენებთ, მაშინ X ინაქტივაციის ცენტრი დაახლოებით სურათი 9.4-ის მსგავსი იქნება.



სურ. 9.4 **ДНმ**-ის ორი ჯაჭვიდან თითოეული X ქრომოსომის განსაკუთრებულ უბანზე წარმოქმნის ი-**рнმ**-ის მოლეკულებს. ორი მთავარი ჯაჭვი ერთმანეთის საპირისპირო მიმართულებით ქმნის ასლებს, რაც X ქრომოსომის ერთსა და იმავე უბანს საშუალებას აძლევს წარმოქმნას *Xist* **рнმ** ან *Tsix* **рнმ**.

ДНМ-ის იგივე უბანზე, სადაც *Xist* მდებარეობს, კიდევ ერთი, დაახლოებით 40 ფუძეთა წყვილის სიგრძის, არამაკოდირებელი РНМ-ია. იგი ნაწილობრივ ფარავს *Xist*-ს, მაგრამ განთავსებულია ДНМ-ის მოლეკულის საპირისპირო ჯაჭვზე. ის *Xist*-ის საპირისპირო მიმართულებით ტრანსკრიბირდება РНМ-ში და „უშინაარსო“ ტრანსკრიპტი ეწოდება. მისი სახელია *Tsix*. ყუარდღებიანმა მკითხველმა უკვე მოასწრო შეენიშნა, რომ *Tsix* იგივე შებრუნებული *Xist*-ია და ამაში თავისებური, მოულოდნელად ელეგანტური ლოგიკაა.

Tsix და *Xist*-ის განლაგების ასეთ გადაფარვას პრინციპული მნიშვნელობა აქვს მათი ურთიერთქმედებისათვის, მაგრამ ამის დამამტკიცებელი ექსპერიმენტების ჩატარება ძალიან ძნელია. ამის მიზეზი ის არის, რომ პრაქტიკულად შეუძლებელია ერთი რომელიმე გენის მუტაციის განხორციელება საპირისპირო ჯაჭვზე მისი პარტნიორის მუტაციის გარეშე; ეს თავისებური გვერდითი დაზიანებაა. თუმცა, მიუხედავად ამისა, უკვე მნიშვნელოვანი წარმატებაა მიღწეული იმის გასაგებად, თუ როგორ გავლენას ახდენს *Tsix Xist*-ზე.

თუ X ქრომოსომა ექსპრესირებს *Tsix*-ს, ეს თავიდან აგვარიდებს იმავე ქრომოსომიდან *Xist*-ის ექსპრესიას. რა უცნაურიც არ უნდა იყოს, შესაძლოა, სწორედ *Tsix*-ის მარტივი ტრანსკრიპციით ავიცილოთ თავიდან *Xist*-ის ექსპრესია და არა თვით *Tsix*-ის აი-РНМ-ისა. ეს ჩახრახნილი კლიტეს მუშაობის ანალოგიურია. თუ კლიტეს შიგნიდან ვკეტავ და გასაღებს კლიტეს ჭრილში ვტოვებ, მაშინ მის გაღებას გარედან ვერავინ შეძლებს. მე უსაფრთხოების რაიმე დამატებითი საშუალება აღარ მჭირდება – საკმარისია, დაკეტილი კლიტეს ჭრილში გასაღები დავტოვო, რომ საპირისპირო მხრიდან მისი გაღების ნებისმიერ მცდელობას აღვკვეთავ. ამიტომ, თუ *Tsix* ჩართულია, მაშინ *Xist* გამორთულია და X ქრომოსომა – აქტიური.

ეს სიტუაციაა ემბრიონულ ღეროვან უჯრედებში, სადაც ორივე X ქრომოსომა აქტიურია. როგორც კი ემბრიონული ღეროვანი უჯრედები დიფერენციაციას იწყებენ, ამ წყვილიდან ერთი ქრომოსომა წყვეტს *Tsix*-ის ექსპრესირებას. ეს *Xist*-ის იმავე X ქრომოსომიდან ექსპრესიის შესაძლებლობას იძლევა, რაც მის ინაქტივაციას იწვევს.

მხოლოდ *Tsix*-ის არსებობა, სავარაუდოდ, საკმარისი არაა *Xist*-ის რეპრესიის შესანარჩუნებლად. ემბრიონულ ღეროვან უჯრედებში ცილები, რომელთაც Oct4, Sox2 და Nanog ეწოდებათ, *Xist*-ის I ინტრონს უკავშირდებიან და მის ექსპრესიას თრგუნავენ[19]. Oct4 და Sox2 ოთხიდან ის ორი ფაქტორი იყო, რომლებიც შინია იამანაკამ გამოიყენა, როცა სომატური უჯრედები პლურიპოტენტურ iPS უჯრედებად გადააპროგრამა. უფრო გვიანდელმა ექსპერიმენტებმა აჩვენეს, რომ Nanog-საც (ასე მარადიული ახალგაზრდობის მითური კელტური მიწის საპატივცემულოდ

ეწოდება) შეუძლია იმოქმედოს, როგორც გადამაპროგრამებელმა ფაქტორმა. Oct4, Sox2 და Nanog ცილები აქტიურად ექსპრესირდებიან არადიფერენცირებულ უჯრედებში, როგორიცაა ემბრიონული ღეროვანი უჯრედები, მაგრამ როგორც კი უჯრედები დიფერენცირებას იწყებენ, მათი ექსპრესიის დონეები ეცემა. როდესაც ეს დიფერენცირებულ მდედრობით ემბრიონულ ღეროვან უჯრედებში ხდება, Oct4, Sox2 და Nanog ცილები აღარ უკავშირდებიან *Xist*-ინტრონს. ამით იხსნება ზოგიერთი ბარიერი *Xist* ექსპრესიისას. პირიქით, როდესაც მდედრობითი სომატური უჯრედები იამანაკის მეთოდიკით გადაპროგრამდებიან, რეპრესირებული X ქრომოსომა აღდგება[20]. X რეპრესირებული ქრომოსომის აღდგენის ერთადერთი სხვა შემთხვევა განვითარების პროცესში პირველადი სასქესო უჯრედის ფორმირებისას გვხვდება და სწორედ ამ მიზეზით ზიგოტის წარმოქმნისას მასში ორი აქტიური X ქრომოსომაა.

ჯერჯერობით ცოტა ბუნდოვანი რჩება საკითხი, თუ რატომ არის X ინაქტივაცია ასეთი ურთიერთგამომრიცხავი პროცესი ქრომოსომების წყვილისათვის. ერთ-ერთი თეორიის თანახმად, ამის მიზეზი უნდა ვეძიოთ იმაში, თუ რა ხდება X ქრომოსომების კოცნისას. ეს განვითარების იმ ეტაპზე ხდება, როდესაც *Tsix*-ის დონეები კლებას იწყებს და იამანაკას ფაქტორების დონეებიც ეცემა. ამ თეორიის მიმდევრები ამტკიცებენ, რომ ამ მომენტისათვის წყვილი ქრომოსომა თავისებურ კომპრომისს აღწევს. იმის ნაცვლად, რომ აი-რნმ-ის არასაკმარისი რაოდენობა შეავსოს და სხვა ფაქტორებიც აამოქმედოს, ყველა დამაკავშირებელი მოლეკულა წყვილის ერთ-ერთი ქრომოსომისაკენ მიისწრაფვის. ბოლომდე იმის გაგება, ეს როგორ ხდება, საკმაოდ რთულია. შესაძლოა, წყვილიდან ერთ-ერთი ქრომოსომა, უბრალოდ, სრულიად შემთხვევით უფრო მეტ საკვანძო ფაქტორს ატარებს, ვიდრე მეორე. ამის გამო ის გარკვეული ცილებისათვის ცოტათი უფრო მიმზიდველი ხდება. ასეთი კომპლექსები შეიძლება თავდაცვით რეჟიმში იქმნებოდეს; ანუ, რაც მეტი მარაგი ექნება ერთ-ერთ ქრომოსომას საწყის სტადიაზე, მით მეტ მარაგს წაართმევს იგი კონკურენტს. მდიდრები უფრო მდიდრდებიან, ხოლო ღარიბები უფრო ღარიბდებიან...

საოცარია, რამდენი თეთრი ლაქა რჩება X ქრომოსომის ინაქტივაციის შესახებ ჩვენს ცოდნაში მერი ლაიონის ფუნდამენტური ნაშრომის გამოქვეყნებიდან 50 წლის შემდეგაც კი. ჩვენ ისევ ბოლომდე ვერ წარმოგვიდგენია, როგორ გადაფარავს *Xist* რნმ ქრომოსომას, საიდანაც იგი ექსპრესირდება, ან როგორ მიიზიდავს იგი ყველა ამ ნეგატიურ რეპრესიულ ეპიგენეტიკურ ფერმენტს და მოდიფიკაციას. ასე რომ, ალბათ, უფრო გონივრული იქნება, ამ მოძრავ ქვიშას დროულად მოვშორდეთ და უფრო მყარ ნიადაგზე დავბრუნდეთ.

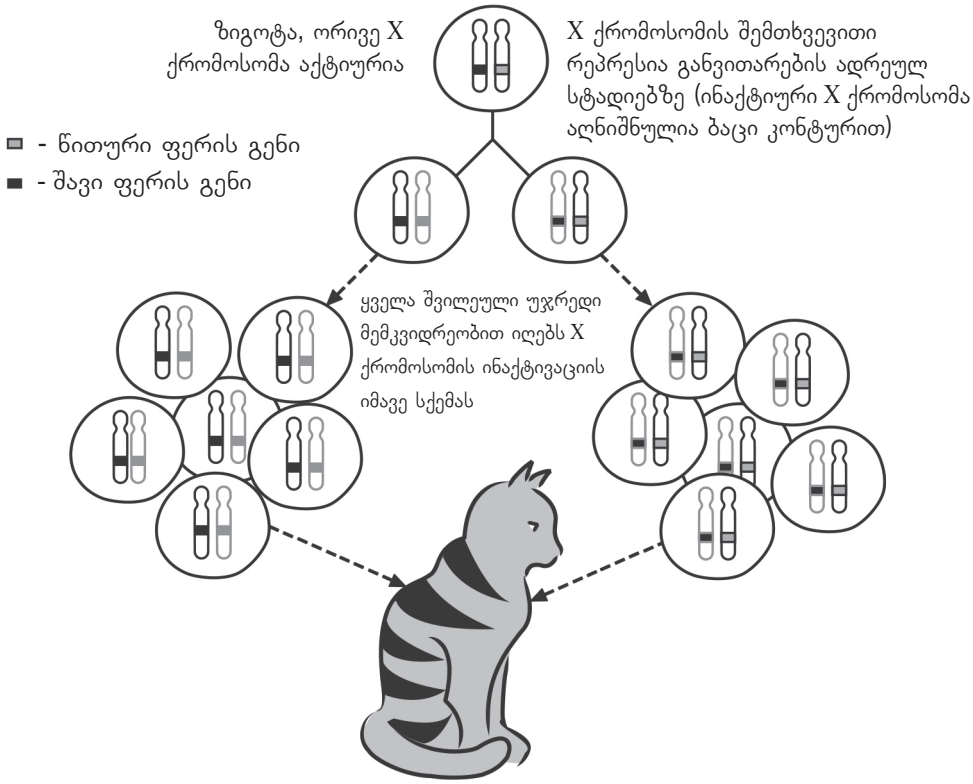
მოდით, ჩვენ ერთ-ერთ განაცხადს დავუბრუნდეთ, რომელიც ცოტა ადრე ამ თავში გავაკეთეთ: „როგორც კი უჯრედი წყვილიდან ერთ-ერთ X ქრომოსომას გამორთავს, იმავე X ქრომოსომის ასლი ყველა მის შვილეულ უჯრედში გამორთული დარჩება ქალის სიცოცხლის ბოლომდე, მაშინაც კი, თუ ის 100 წლამდე იცოცხლებს“. საიდან ვიცით ეს? როგორ შეგვიძლია ასე დარწმუნებულები ვიყოთ, რომ სომატურ უჯრედში X ქრომოსომის ინაქტივაცია სტაბილურია? ახლა ჩვენ შესაძლებლობა გვაქვს, გარკვეული გენეტიკური მანიპულაციები ჩავატაროთ, რომ მათი დახმარებით ვაჩვენოთ, როგორ ხდება ეს, მაგალითად, თაგვებში. თუმცა ამ შესაძლებლობამდე დიდი ხნით ადრე მეცნიერები უკვე სავსებით დარწმუნებულები იყვნენ ამ თეზისების სამართლიანობაში და ამ მონაცემებს არა თაგვებს, არამედ კატებს უნდა ვუმადლოდეთ.

რა შეიძლება გვასწავლოს ეპიგენეტიკურმა კატამ

არა უბრალოდ ჩვეულებრივმა კატამ, არამედ განსაკუთრებული სახეობის, კუსებრი შეფერილობის კატამ. ალბათ, იცით, რით განსხვავდებიან ეს კატები სხვებისგან. ეს სწორედ ის კატებია, რომელთა ბეწვზე ქაოტურად არის გაბნეული წითური და შავი ლაქები, ზოგჯერ კი ისინი თეთრ ფონზეა განლაგებული. კატის ბეწვის თითოეული ღერის ფერი განისაზღვრება უჯრედებით, რომელთაც მელანოციტები ეწოდება – სწორედ ისინი გამოიმუშავებენ შესაბამის პიგმენტს. მელანოციტები კანშია და განსაკუთრებული ღეროვანი უჯრედებისგან ვითარდება. როდესაც მელანოციტური ღეროვანი უჯრედები იყოფა, მათი შვილეული უჯრედები ერთმანეთის გვერდით რჩება და ჯგუფდება კლონური უჯრედების პატარა „კერების“ სახით, რომლებიც იგივე მშობლის ღეროვანი უჯრედიდან არის წარმოქმნილი.

საკვირველი კი აი, რა არის: თუ კატა კუსებრი შეფერილობისაა, ის აუცილებლად მდედრია.

კატის ბეწვის ფერს განსაზღვრავს განსაკუთრებული გენი, რომელიც ან შავ, ან წითურ პიგმენტს კოდირებს. ეს გენი მდებარეობს X ქრომოსომაზე. კატას შეუძლია მიიღოს ამ გენის შავი ვერსია X ქრომოსომაზე, რომელიც დედისგან არის მემკვიდრეობით მიღებული ან მისი წითური ვერსია X ქრომოსომაზე, რომელიც მამისგან არის მემკვიდრეობული (ან პირიქით). სურათზე 9.5 გამოსახულია, რა ხდება შემდეგ.



სურ. 9.5 კუსებრი შეფერილობის მდედრ კატებში გენები, რომლებიც ბეწვის წითურ და შავ ფერს განსაზღვრავენ, X ქრომოსომაზე მდებარეობს. კანში X ქრომოსომის ინაქტივაციის სქემის მიხედვით კლონური უჯრედების ჯგუფები დასაბამს მისცემენ ბეწვის წითურ და შავ ფერებად განცალკევებულ შეფერვას.

საბოლოოდ, კუსებრ კატებს აქვთ წითური და შავი ლაქები X ქრომოსომიდან გამომდინარე, რომელიც შემთხვევით ინაქტივირდა მელანოციტურ ღეროვან უჯრედში. მისი შეფერილობა კატის ზრდასთან ერთად არ იცვლება და მთელი სოცოცხლის მანძილზე უცვლელი რჩება. ეს იმაზე მეტყველებს, რომ X ქრომოსომის ინაქტივაცია სტაბილურია უჯრედებში, რომლებიც ამ ფერთა გამას ქმნიან.

ჩვენ ვიცით, რომ კუსებრი შეფერილობის კატები მხოლოდ მდედრებია, რადგან ბეწვის ფერის განსამზღვრელი გენი მხოლოდ X ქრომოსომაზეა და არა Y-ზე. მამრ კატებს მხოლოდ ერთი X ქრომოსომა აქვთ, ამიტომ მათ შეიძლება ჰქონდეთ ან შავი, ან წითური ბეწვი, მაგრამ არა – ორივე ფერის.

რაღაც მსგავსი შეიმჩნევა ადამიანის იშვიათი დაავადების, X შეჭიდული ანჰიდროტული ექტოდერმული დისპლაზიის დროსაც. ეს მდგომარეობა გამოწვეულია

გენის, სახელად ექტოდისპლაზინ-A-ს მუტაციით, რომელიც X-ქრომოსომაზე მდებარეობს[21]. მამაკაცებს, რომელთაც ერთადერთ X ქრომოსომაზე თავიანთი ექტოდისპლაზინ-A-ს ერთადერთი ასლის მუტაცია აქვთ, სიმპტომთა ფართო სპექტრი აღენიშნებათ, საოფლე ჯირკვლების სრული არარსებობის ჩათვლით. სოციალურ ასპექტში ეს შესაძლოა უპირატესობადაც მოგვეჩვენოს, თუმცა სინამდვილეში ეს ძალიან საშიშია. ოფლის გამოყოფა ერთ-ერთი მთავარი მექანიზმია, რომლის მეშვეობითაც ჭარბ სითბოს ვკარგავთ, ამიტომ მამაკაცები, რომლებიც ამ დაავადებით იტანჯებიან, გამუდმებით ქსოვილების დაშლისა და სითბური დაკვრის შედეგად სიკვდილის სერიოზული საფრთხის ქვეშ არიან[22].

ქალებს ექტოდისპლაზინ-A-ს ორი ასლი აქვთ თითო ორიდან თითოეულ X ქრომოსომაზე. თუ ქალს X ქრომოსომასთან შეჭიდული ანტიჰიდროტული ექტოდერმული დისპლაზია განუვითარდა, მაშინ მას ერთ X ქრომოსომაზე გენის ნორმალური ასლი ექნება, ხოლო მეორეზე – მისი მუტანტური ვერსია. მის სხვადასხვა უჯრედში ერთი X ქრომოსომის შემთხვევითი ინაქტივაცია მოხდება. ეს იმას ნიშნავს, რომ ზოგი უჯრედი ექტოდისპლაზინ-A-ს ნორმალური ასლის ექსპრესიას მოახდენს, სხვა უჯრედები კი ამ გენის ნორმალური ასლის მატარებელი X ქრომოსომის შემთხვევითი ბლოკირების გამო ექტოდისპლაზინ-A-ს ცილის ექსპრესიას ვერ აწარმოებენ. კანის გარკვეული უბნების უჯრედების ასეთი კლონირების გამო, ისევე, როგორც კუსებრი შეფერილობის კატებში, ასეთი ქალების კანის ზოგ უბანში ექტოდისპლაზინ-A ექსპრესირდება, სხვა უბნებში კი – არა. იქ სადაც ექტოდისპლაზინ-A არ იქნება, საოფლე ჯირკვლები არ ფორმირდება. ამის შედეგად, დაავადებული ქალების კანის ზოგ უბანს შეუძლია გაოფლიანდეს და გაგრილდეს, სხვა უბნებს კი არა.

X-ქრომოსომის შემთხვევით რეპრესიას შეუძლია დიდი გავლენა მოახდინოს იმაზე, თუ როგორ აისახება X ქრომოსომული გენების მუტაციები ქალებზე. ეს დამოკიდებულია არა მხოლოდ მუტანტურ გენზე, არამედ ქსოვილებზეც, რომლებიც ამ გენით კოდირებულ ცილებს ასინთეზებენ. დაავადება, რომელიც მუკოპოლისაქარიდოზი II-ს (მპსII) სახელით არის ცნობილი, გამოწვეულია გენის მუტაციით, რომელიც X ქრომოსომაზე მდებარე ლიზოსომურ ფერმენტს – იდურონატ-2-სულფატაზას კოდირებს. ბიჭებს ასეთი მუტაციით თავიანთ ერთადერთ X ქრომოსომაზე არ შეუძლიათ დაშალონ გარკვეული დიდი ზომის მოლეკულები, რომელთა რაოდენობამ უჯრედებში შეიძლება ტოქსიკურ დონემდე მოიმატოს. ამ მდგომარეობის ძირითადი სიმპტომებია რესპირატორული ინფექციები, ანომალური ტანმორჩილობა, ღვიძლის და ელენთის გადიდება. ამ დაავადების განსაკუთრებით მძიმე ფორმების მქონე ყმაწვილებს შეიძლება გონებრივი ჩამორჩენილობა განუვითარდეს, და ისინი ხშირად კვდებიან მოზარდობის ასაკში.

ქალები იმავე გენის მუტაციით, ჩვეულებრივ, აბსოლუტურად ჯანმრთელები არიან. ლიზოსომური ცილა იდურონატ-2-სულფატაზა მისი მასინთეზებელი უჯრედების მიერ გამოიყოფა, შემდეგ კი მეზობელი უჯრედების მიერ „შთაინთქმება“. ამ სიტუაციაში დიდი მნიშვნელობა არ აქვს, წყვილიდან რომელმა X ქრომოსომამ განიცადა მუტაცია ამა თუ იმ უჯრედში. თითოეული უჯრედის მეზობლად, რომელშიც ამ გენის ნორმალური ვერსიის მატარებელი ინაქტივირებული X ქრომოსომაა, დიდია ალბათობა იმისა, რომ სხვა უჯრედები აღმოჩნდეს, რომლებშიც ინაქტივირებული იქნება სხვა X ქრომოსომა და ცილას ისინი გამოყოფენ. ამგვარად, საბოლოო ჯამში, ყველა უჯრედს ექნება ნორმალური ლიზოსომური ცილა იდურონატ-2-სულფატაზა, მიუხედავად იმისა, თვითონ წარმოქმნიან ისინი მას თუ – არა[23].

დიუშენის კუნთოვანი დისტროფია მძიმე დაავადებაა, რომელსაც X ქრომოსომასთან შეჭიდული ცილა დისტროფინის გენის მუტაციებით გამოწვეული ძლიერი კუნთოვანი ატროფია ახასიათებს. ეს დიდი ცილის, დისტროფინის, მაკოდირებელი დიდი გენია, რომელიც კუნთოვან ბოჭკოებში აუცილებელი ამორტიზატორის ფუნქციას ასრულებს. ვაჟები, რომელთაც დისტროფინის განსაზღვრული მუტაციები აქვთ, დიდი კუნთების განლევით იტანჯებიან, რასაც ჩვეულებრივ, მოზარდობის ასაკში ლეტალურ დასასრულამდე მივყავართ. გოგონებში იგივე მუტაციების სიმპტომები, როგორც წესი, არ ვლინდება. ამის მიზეზი ის არის, რომ კუნთს ძალზე უჩვეულო აგებულება აქვს. მას სინციტიური ქსოვილი ეწოდება. ეს კი იმას ნიშნავს, რომ ცალკეული უჯრედების უზარმაზარი რაოდენობა ერთმანეთს ერწყმის და ერთი გიგანტური უჯრედივით მოქმედებს, რომელსაც მრავალი დამოუკიდებელი ბირთვი აქვს. სწორედ ამიტომაც ქალები, ჩვეულებრივ, არ ავლენენ დისტროფინის მუტაციის სიმპტომებს. მათ ნორმალური ცილა დისტროფინის საკმარისი რაოდენობა აქვთ, რათა მათი სინციტიური ქსოვილი ჯანმრთელი ქსოვილივით ფუნქციონირებდეს[24].

ცალკეულ შემთხვევებში ისე ხდება, რომ ეს სისტემა ირღვევა. მაგალითად, მონოზიგოტური ტყუპი გოგონების ერთი ტყუპისცალი დიუშენის კუნთოვანი დისტროფიის მწვავე ფორმით იყო დაავადებული, ხოლო მეორე სავსებით ჯანმრთელი გახლდათ[25]. დაავადებული დის X ქრომოსომის ინაქტივაცია მცდარი გზით წარიმართა. ქსოვილთა დიფერენციაციის ადრეულ სტადიაზე მისი უჯრედების უმრავლესობაში, რომელთაგან კუნთები უნდა განვითარებულიყო, შემთხვევით დისტროფინის გენის ნორმალური ასლის მატარებელი X ქრომოსომის ინაქტივაცია მოხდა, ამიტომ ამ ქალის კუნთოვანი ქსოვილი უმეტესი ნაწილი დისტროფინის მხოლოდ მუტირებულ ვერსიას ექსპრესირებდა და მას კუნთების მწვავე დისტროფია

განუვითარდა. ეს ფაქტი შემთხვევითი ეპიგენეტიკური მოვლენების მნიშვნელობის უნივერსალურ დემონსტრირებად შეიძლება ჩაითვალოს. ორ იდენტურ ინდივიდს, რომელთაგან თითოეულს ორი აშკარად იდენტური X ქრომოსომა ჰქონდა, სრულიად განსხვავებული ფენოტიპი ჰქონდა ძალთა ეპიგენეტიკურ წონასწორობაში შემთხვევითი ძვრების შედეგად.

თუმცა ზოგჯერ ძალიან მნიშვნელოვანია, რომ *ცალკეული უჯრედები* ცილების საჭირო რაოდენობას ექსპრესირებდეს. მე-4 თავში, ალბათ, ყურადღება მიაქციეთ იმას, რომ რეტის სინდრომი მხოლოდ გოგონებს აზიანებს. შეიძლება წამოვაყენოთ ჰიპოთეზა, რომ ბიჭები რაღაც მიზეზით უკიდურესად რეზისტენტულები არიან *MeCP2*-მუტაციის შედეგებისადმი, თუმცა სინამდვილეში სამართლიანია დიამეტრულად საპირისპირო ვერსია. *MeCP2* X ქრომოსომაზეა, ამიტომ მამრობით ნაყოფს, რომელიც მემკვიდრეობით იღებს რეტის სინდრომის გამომწვევი მუტაციით დაზიანებულ გენს, უბრალოდ, არ აქვს ნორმალური *MeCP2* ცილის ექსპრესიის შესაძლებლობა. ნორმალური *MeCP2* ცილის ექსპრესიის სრული არარსებობა, როგორც წესი, განვითარების ადრეულ ეტაპზე ლეტალურ გამოსავალს იწვევს და ამიტომ ვაჟები უკიდურესად იშვიათად იბადებიან რეტის სინდრომით. გოგონებს *MeCP2* გენის ორი ასლი აქვთ, თითო თითოეულ X ქრომოსომაზე. თითოეული უჯრედისათვის არსებობს 50%-იანი ალბათობა იმისა, რომ იგი *MeCP2*-ის არამუტირებული გენის მატარებელ X ქრომოსომას რეპრესირებს და მაშინ უჯრედში ნორმალური *MeCP2* ცილა არ ექსპრესირდება; თუმცა მდედრობით ნაყოფს შეუძლია განაგრძოს განვითარება და საბოლოო ჯამში სერიოზული გადახრები შეიმჩნევა დაბადების შემდგომ განვითარებასა და ტვინის ფუნქციონირებაში იმის გამო, რომ ნეირონთა მნიშვნელოვანი ნაწილი ცილა *MeCP2*-ის ნაკლებობას განიცდის.

ერთი, ორი, ბევრი

X ქრომოსომასთან დაკავშირებით სხვა კითხვებიც არსებობს. ერთ-ერთი კითხვა, რომელიც X ქრომოსომის ინაქტივაციას ეხება და რომელზეც ჩვენ უნდა გავცეთ პასუხი, ის არის, თუ რამდენად კარგად იციან ძუძუმწოვართა უჯრედებმა თვლა. 2004 წელს პიტერ გორდონმა კოლუმბიის უნივერსიტეტიდან (ნიუ-იორკი) გვამცნო თავისი კვლევების შესახებ პირაიას ტომზე, რომლებიც ბრაზილიის ერთ-ერთ იზოლირებულ რეგიონში ცხოვრობენ. ამ ტომის წარმომადგენლები თვლისთვის იყენებენ რიცხვებს ერთი და ორი. ყველაფერი, რაც ორზე მეტია, აღიწერება სიტყვით, რომელიც დაახლოებით ეკვივალენტურია ცნებისა „ბევრი“[26]. ჩვენი უჯრედებიც ასევე

ითვლიან თუ უკეთესად? თუ ბირთვში ორზე მეტი X ქრომოსომაა, შეუძლია თუ არა X ქრომოსომის ინაქტივაციის მექანიზმს, ეს ფენომენი გამოიცნოს და მის შედეგებს გაუმკლავდეს? სხვადასხვა კვლევებმა დაადასტურა, რომ ეს შესაძლებელია. არსებითად, მნიშვნელობა არა აქვს, რამდენი X ქრომოსომაა (ან, უფრო ზუსტად თუ ვიტყვით, X ინაქტივაციის რამდენი ცენტრია) ბირთვში, რადგან უჯრედს მართლაც შეუძლია მათი დათვლა და შემდეგ X ქრომოსომის მრავალჯერადი ინაქტივაცია, ვიდრე მათგან მხოლოდ ერთი არ დარჩება აქტიური.

სწორედ ამ მიზეზით, აუტოსომთა რაოდენობრივი ანომალიებისაგან განსხვავებით, X ქრომოსომების ანომალური რაოდენობა ადამიანებში შედარებით ხშირად გვხვდება. X ქრომოსომების რაოდენობის დარღვევის ყველაზე გავრცელებული მაგალითები წარმოდგენილია 9.1 ცხრილში.

სინდრომის სახელწოდება	**კარიოტიპი, ე.ი. ქრომოსომთა ნაკრები**	**სქესი**	**რა სიხშირით გვხვდება (დაფიქსირებული შემთხვევები, რეალური ციფრები შეიძლება უფრო (მაღალი იყოს**	**ზოგადი სიმპტომები**
ტერნერის	X ,45	.მდედრ	1/2500	ანომალური ტანმორჩილობა, უნაყოფობა, ფრთისებრი კისერი, თირკმელების ანომალია
ტრისომია X	XXX ,47	.მდედ	1/1000	ანომალური სიმაღლე, უნაყოფობა, სახის უჩვეულო ნაკვთები დაბალი კუნთოვანი ტონუსი
კლაინფელტერი	XXY ,47	.მამრ	1/1000	ანომალური სიგამხდრე, სხეულის მომრგვალებული ფორმები, უნაყო-ფობა, მეტყველების .დეფექტები

ცხრილი 9.1 ადამიანის სასქესო ქრომოსომების ყველაზე გავრცელებული რაოდენობრივი ანომალიების ძირითადი მახასიათებლების შეჯამება

უნაყოფობა, რომელიც ყველა ამ დაავადების საერთო სიმპტომია, ნაწილობრივ აიხსნება პრობლემებით კვერცხუჯრედების და

სპერმატოზოიდების წარმოქმნისას, სადაც მნიშვნელოვანია, რომ ქრომოსომები წყვილებად განლაგდეს. თუ სასქესო ქრომოსომების რაოდენობა კენტი რიცხვია, ამ ამოცანის გადაჭრა შეუძლებელია და გამეტების წარმოქმნის პროცესი ირღვევა.

უნაყოფობას რომ თავი დავანებოთ, ამ ცხრილიდან შეგვიძლია ორი თვალნათლივი დასკვნა გავაკეთოთ. პირველ ყოვლისა, ყველა ფენოტიპი ზომიერია, ვთქვათ, 21-ე ქრომოსომის ტრისომიასთან (დაუნის სინდრომი) შედარებით. ეს იმას მოწმობს, რომ უჯრედები უკეთესად ეგუებიან X ქრომოსომის ორ ასლზე უფრო მეტის ან უფრო ნაკლების არსებობას, ვიდრე აუტოსომის ზედმეტი ასლისა. თუმცა ჩვენი მეორე დასკვნა მდგომარეობს იმაში, რომ X ქრომოსომების ანომალური რაოდენობა მაინც შესამჩნევად აისახება ფენოტიპზე.

რატომ ხდება ეს? ბოლოს და ბოლოს, X ინაქტივაციის მექანიზმი იმის გარანტიას იძლევა, რომ რა რაოდენობაც არ უნდა იყოს უჯრედებში თავდაპირველად, ყველა, ერთის გარდა, განვითარების ადრეულ ეტაპებზე ინაქტივირდება, მაგრამ ყველაფერი რომ მხოლოდ ამით მთავრდებოდეს, არავითარი განსხვავება არ იარსებებდა ქალის 45, X და ქალის 47, XXX ფენოტიპებსა და თვით ქალის ნორმალური 46, XX ქრომოსომულ ნაკრებს შორის. ამის მსგავსად, მამაკაცებიც ნორმალური კარიოტიპით 46, XY ფენოტიპურად იდენტურნი იქნებოდნენ მამაკაცებისა 47, XXY კარიოტიპით. ყველა ამ შემთხვევაში უჯრედებში მხოლოდ ერთი აქტიური ქრომოსომა იქნებოდა.

შეიძლებოდა გვევარაუდა, რომ ადამიანები ასეთი კარიოტიპით კლინიკურად განსხვავდებიან ერთმანეთისაგან იმ მიზეზით, რომ შესაძლოა, ზოგიერთ უჯრედში X ქრომოსომის ინაქტივაცია ზოგჯერ უშედეგოა, მაგრამ ასეთი ვერსია ნაკლებად დამაჯერებელია. X ქრომოსომის ინაქტივაცია განვითარების ძალზე ადრეულ სტადიებზე ხდება და ეპიგენეტიკურ პროცესებს შორის ყველაზე მდგრადია. ასე რომ, ამ მოვლენას სხვა ახსნა სჭირდება.

კითხვაზე პასუხი ჯერ კიდევ 150 მილიონი წლის წინ გაჩნდა, როდესაც პლაცენტურ ძუძუმწოვრებში ის-ის იყო იწყებოდა XY სქესის განსაზღვრის სისტემის წარმოქმნა. X და Y ქრომოსომები, ალბათ, აუტოსომების შთამომავალნი არიან. Y ქრომოსომა ძლიერ შეიცვალა, X კი – გაცილებით ნაკლებად[27]. თუმცა ორივემ ერთგვარი ხსოვნა შეინარჩუნა თავისი აუტოსომური წარსულის შესახებ. X და Y ქრომოსომებზე არის უბნები, რომელთაც ფსევდოაუტოსომური ეწოდება. ამ უბნების გენები არის როგორც X-ზე, ისე Y ქრომოსომაზე, ისევე, როგორც აუტოსომათა

წყვილები ატარებენ ერთნაირი მდებარეობის ერთნაირ გენებს, რომელთაგან თითო თითოეული მშობლისგან მემკვიდრეობით არის მიღებული.

როდესაც X ქრომოსომა ინაქტივირდება, ეს ფსევდოაუტოსომური უბნები შენარჩუნდება. ეს იმას ნიშნავს, რომ X-შეჭიდული გენების დიდი ნაწილისგან განსხვავებით ფსევდოაუტოსომური უბნების გენები არ გამოირთვება. ამის შედეგად კი ნორმალური უჯრედები ამ გენების ორ ასლს ყველა უჯრედში პოტენციურად ექსპრესირებენ. ორი ასლი ექსპრესირდება ან ჯანმრთელი ქალის ორი X ქრომოსომიდან, ან ჯანმრთელი მამაკაცის X და Y ქრომოსომებიდან.

თუმცა ტერნერის სინდრომით დაავადებულ ქალს მხოლოდ ერთი X ქრომოსომა აქვს, ამიტომ იგი ფსევდოაუტოსომური უბნის გენების მხოლოდ ერთ ასლს ექსპრესირებს, ანუ ნორმალურზე ორჯერ ნაკლებს. მეორე მხრივ, ტრისომია X-ის დროს ფსევდოაუტოსომურ უბნებში გენების სამი ასლია. ამის შედეგად დაზიანებული უბნის უჯრედები ამ გენების ცილების ისეთი რაოდენობით წარმოქმნას იწყებენ, რაც ნორმალურ დონეს 50 პროცენტით აღემატება.

X ქრომოსომის ფსევდოაუტოსომური უბნების ერთ-ერთ გენს SHOX ეწოდება. ამ გენში მომხდარი მუტაციების მქონე ადამიანებს ტანმორჩილობა ახასიათებთ. ალბათ, სწორედ ამით აიხსნება ის, რომ ტერნერის სინდრომით დაავადებულები ტანმორჩილობით გამოირჩევიან – მათ უჯრედებში SHOX ცილა არასაკმარისი რაოდენობით წარმოიქმნება. პირიქით, ტრისომია X-ის მქონე ადამიანები, როგორც ჩანს, 50 პროცენტით მეტ SHOX-ცილას წარმოქმნიან, ვიდრე აუცილებელია, რაც, ალბათ, მათ სიმაღლეს განაპირობებს[28].

სასქესო ქრომოსომების ტრისომია მხოლოდ ადამიანებში როდი გვხვდება. შესაძლოა, ერთხელაც მეგობრები დამაჯერებელი განცხადებით გააოცოთ, რომ მათი კუსებრი შეფერილობის კატა მდედრია, თუმცა ისინი გეკამათებიან და ჯიუტად ამტკიცებენ, რომ იგი მამრია, რადგან მათი საყვარელი ცხოველი ვეტერინარმა გასინჯა და დაარწმუნა პატრონები, რომ მათი კატა ნამდვილად ტომია. ამ დროს თავმომწონედ გაიღიმეთ და თქვით: „ჰოო, მაშინ თქვენი კატა კარიოტიპურად ანომალური ყოფილა. მას XY-ის ნაცვლად XXY აქვს“. და, თუ მოგინდებათ, მეგობრებზე წარუშლელი შთაბეჭდილება მოახდინოთ, მაშინ შეგიძლიათ ისიც ამცნოთ, რომ მათი ტომი უნაყოფოა და ისინიც მყისვე დადუმდებიან.

თავი 10

მხოლოდ ინფორმაცია საკმარისი არ არის

მეცნიერება თვითმკვლელობას სჩადის, როდესაც დოგმად გადაიქცევა.
თომას ჰენრი ჰაქსლი

მეცნიერების ფილოსოფიაში ერთ-ერთ ყველაზე ფუნდამენტურ ნაშრომად ითვლება თომას კუნის წიგნი „მეცნიერულ რევოლუციათა სტრუქტურა“, რომელიც 1962 წელს გამოქვეყნდა. კუნი ამ ნაშრომში ამტკიცებს, რომ მეცნიერება მოწესრიგებული, სწორხაზოვანი და მშვიდობიანი გზით არ ვითარდება, სადაც ყველა აღმოჩენას აღტაცებული ოვაციები ახლავს თან. პირიქით, მეცნიერებაში ყოველთვის დომინირებს გაბატონებული თეორია. როდესაც მისი საწინააღმდეგო მონაცემები გროვდება, თეორია უცებ როდი ინგრევა. შესაძლოა, ის ოდნავ შეირყეს, მაგრამ მეცნიერები ძალიან დიდხანს ინარჩუნებენ მისი ურყევობის რწმენას და მას იმის შემდეგაც მისდევენ, როდესაც მისი არასრულყოფილების მტკიცებულებანი საკმარისი რაოდენობით ჩნდება.

თუ ხატოვნად წარმოვიდგენთ თეორიას, როგორც რაღაც შენობას, მაშინ ახალი საწინააღმდეგო მონაცემები შეიძლება უცნაური ფორმის სამშენებლო ქვების ნამსხვრევებს შევადაროთ, რომლებიც მის სახურავზეა დაცემენტებული. ჩვენ შეგვიძლია სახურავზე ახალი ქვები დავამატოთ და რაღაც დროით იგი მათ წონას გაუძლებს, მაგრამ ადრე თუ გვიან უზომო სიმძიმისაგან მთელი ნაგებობა უბრალოდ ჩამოიქცევა. სწორედ ასე ხდება მეცნიერებაშიც ახალი თეორიის წამოყენებისას, როცა ახალი შენობის საძირკვლის ჩასაყრელად ქვის უამრავი ნამსხვრევი გამოიყენება.

ძველის ნგრევის და ახლის აგების ამ პროცესს კუნმა პარადიგმის ცვლა უწოდა – ტერმინი, რომელიც უკვე მაღალი კლასის მედია საშუალებების სამეტყველო კლიშე გახდა. პარადიგმის ცვლა მხოლოდ რაციონალიზმს არ ემყარება. იგი შეუძლებელია მოხდეს გაბატონებული თეორიის მიმდევართა გონებაში ემოციური და სოციოლოგიური ცვლილებების გარეშე. თომას კუნის წიგნის გამოჩენამდე მრავალი წლით ადრე დიდმა გერმანელმა მეცნიერმა მაქს პლანკმა (1918 წელს ნობელის პრემიის ლაურეატმა ფიზიკის დარგში) ამ თემაზე აზრი უფრო ლაკონურად გამოთქვა, როცა

დაწერა, რომ „მეცნიერული თეორიები არ იცვლება იმის გამო, რომ მოხუცი მეცნიერები თავიანთ შეხედულებებს ცვლიან; ისინი იცვლება, რადგან მოხუცი მეცნიერები კვდებიან“[1].

ახლა სწორედ ბიოლოგიაში პარადიგმის ასეთი ცვლის შუაგულში ვიმყოფებით.

1965 წელს ნობელის პრემია ფიზიოლოგიისა და მედიცინის დარგში მიენიჭა ფრანსუა ჟაკობს, ანდრე ლვოვს და ჟაკ მონოს „აღმოჩენისათვის, რომელიც ეხება ფერმენტების და ვირუსების სინთეზის გენეტიკურ კონტროლს“. ეს ფორმულირება მოიცავდა საინფორმაციო რნმ-ის (ი-რნმ) აღმოჩენასაც, რომელსაც მე-3 თავში უკვე გავეცანით. ი-რნმ შედარებით ხანმოკლე არსებობის მოლეკულაა, რომელსაც გადააქვს ინფორმაცია ჩვენი ქრომოსომული დნმ-დან და შუალედური მატრიცის როლს ასრულებს ცილის წარმოსაქმნელად.

უკვე დიდი ხანია ცნობილია, რომ ჩვენს უჯრედებში არსებობს რნმ-ის სხვა სახესხვაობებიც – სპეციფიკური მოლეკულები, რომელთაც ტრანსპორტული (ტ-რნმ) რნმ და რიბოსომული რნმ (რ-რნმ) ეწოდება. ტ-რნმ რნმ-ის პატარა მოლეკულებია, რომლებსაც თავის ერთ-ერთ ბოლოზე განსაზღვრული ამინომჟავის დაკავშირების უნარი აქვთ. როდესაც ი-რნმ-ის მოლეკულა ცილის წარმოსაქმნელად „იკითხება“, ტ-რნმ-ს თავისი ამინომჟავა ცილის მზარდ ჯაჭვზე საჭირო ადგილას მიაქვს. ეს ყველაფერი უჯრედის ციტოპლაზმის მსხვილ სტრუქტურებში ხდება, რომლებსაც რიბოსომები ეწოდება. რიბოსომული რნმ რიბოსომის მთავარი კომპონენტია, სადაც იგი უზარმაზარი ხარაჩოების როლს ასრულებს, რომლებიც რნმ-ის და ცილების სხვადასხვა მოლეკულებს თავიანთ ადგილებზე აკავებენ. ამგვარად, რნმ-ის სამყარო სავსებით მარტივად და გასაგებად წარმოგვიდგება. მასში არის სტრუქტურული რნმ (ტ-რნმ და რ-რნმ) და ინფორმაციული რნმ.

ათწლეულების მანძილზე მოლეკულური ბიოლოგიის პოდიუმის მთავარი ვარსკვლავები დნმ (ძირითადი კოდი) და ცილები (უჯრედის ფუნქციური და შრომისმოყვარე მოლეკულები) იყო. რნმ-ს შედარებით უინტერესო შუამავალი მოლეკულის, კურიერის მეორეხარისხოვან როლს მიაკუთვნებდნენ, რომელსაც ინფორმაცია პროექტიდან სამუშაო საამქროებში გადააქვს.

ყველა, ვინც მოლეკულურ ბიოლოგიაში მუშაობს, აღიარებს, რომ ცილები ძალიან მნიშვნელოვანია. ისინი ფუნქციების უზარმაზარ სპექტრს ახორციელებენ, რომელთა წყალობით შესაძლებელია სიცოცხლე. აქედან გამომდინარე, ცილების მაკოდირებელი გენებიც უკიდურესად მნიშვნელოვანია. ცილების მაკოდირებელ ამ გენებში უმნიშვნელო ცვლილებებმაც კი შეიძლება კატასტროფულ შედეგებამდე მიგვიყვანოს, როგორიცაა მუტაციები, რომლებიც ჰემოფილიას ან კისტურ ფიბროზს იწვევენ.

მაგრამ ეს მსოფლმხედველობა სამეცნიერო საზოგადოების მიერ სიტუაციის რამდენადმე შეზღუდულ ხედვას იწვევს. ის ფაქტი, რომ ცილები და, შესაბამისად, ფართო გაგებით, მათი მაკოდირებელი გენები სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვანია, არ გულისხმობს, რომ სხვა დანარჩენს გენომში არავითარი მნიშვნელობა არ აქვს. მიუხედავად ამისა, უკვე რამდენიმე ათეული წელია, სწორედ ასეთი თეორიული კონცეფცია ბატონობს; ეს მართლაც უცნაურია, რადგან მრავალი წელია მონაცემებს ვფლობთ, რომლებიც ადასტურებს, რომ ცილები ყველაფერი არ არის.

რატომ არ ვყრით ნარჩენებს

მეცნიერებმა კარგა ხანია, დაადგინეს, რომ განვითარების პროგრამა, ვიდრე იგი „შემსრულებლებს“ გადაეცემა, უჯრედების მიერ „რედაქტირდება“. ეს ინტრონების წყალობით ხდება, რომლებსაც ჩვენ მე-3 თავში გავეცანით. ისინი თანამიმდევრობებს წარმოადგენენ, რომლებიც ДНმ-დან ი-рНმ-ში გადაიწერება, მაგრამ შემდეგ, რიბოსომების მიერ ინფორმაციის ცილების ამინომჟავურ თანამიმდევრობად „გადა-თარგმნამდე“ (ტრანსლაცია), სპლაისინგს განიცდიან (ამოიჭრებიან). ინტრონები პირველად 1975 წელს აღმოაჩინეს[2] და 1993 წელს რიჩარდ რობერტსს და ფილიპ შარპს ამ აღმოჩენისთვის ნობელის პრემია მიანიჭეს.

ჯერ კიდევ 1970-იან წლებში მეცნიერები ცდილობდნენ შეედარებინათ უმარტივესი ერთუჯრედიანი ორგანიზმები და რთული ქმნილებები – ადამიანები. რა გასაოცარიც არ უნდა იყოს, ДНმ-ის რაოდენობა მათ უჯრედებში თითქმის ერთნაირი აღმოჩნდა, განსაკუთრებით, თუ გავითვალისწინებთ მათი ორგანიზმების განსხვავებულობას. ამაში ის იგულისხმებოდა, რომ ზოგიერთი გენომი მრავალ უმოქმედო ДНმ-ს უნდა შეიცავდეს, რამაც, თავის მხრივ, შესაძლებელი გახადა ჩამოყალიბებულიყო იდეა „უსარგებლო“ ДНმ-ის შესახებ[3] – ქრომოსომაში არსებულ თანამიმდევრობებზე, რომლებიც სასარგებლოს არაფერს აკეთებენ, რადგან არ კოდირებენ ცილებს. დაახლოებით ამ დროისათვის რამდენიმე ლაბორატორიაში მიიღეს იმის მტკიცებულებები, რომ ძუძუმწოვართა მრავალი გენომი შეიცავს ДНმ-ის თანამიმდევრობებს, რომლებიც სულ მეორდება და არ კოდირებს ცილებს (განმეორებადი ДНმ). ვინაიდან ეს ДНმ-ები ცილებს არ კოდირებს, გაკეთდა დასკვნა, რომ ისინი უჯრედში არავითარ როლს არ ასრულებენ. თითქოს თავისთვის არსებობდნენ[4,5]. ფრენსის კრიკმა და სხვა მკვლევრებმა ამ უბნების აღსაწერად მოიგონეს სახელწოდება „ეგოისტური ДНმ“. ეს ორი მოდელი – უსარგებლო ДНმ და ეგოისტური ДНმ – ახლახან ირონიულად

დაახასიათეს, როგორც „იმის მოულოდნელი მტკიცებულება, რომ გენომი არის სტრუქტურა, რომელიც ფართოდაა გაჯერებული გენეტიკური მაწანწალებით და ევოლუციური ნაგვით“[6].

ჩვენ, ადამიანები, საოცარი ქმნილებები ვართ, ჩვენი ტრილიონობით უჯრედით, უჯრედების ასეულობით ტიპით, ქსოვილთა და ორგანოთა მრავალფეროვნებით. მოდით, თავი შევადაროთ (შესაძლოა, ცოტა ქედმაღლურად) ჩვენს შორეულ ნათესავს, მიკროსკოპულ მრგვალ ჭიას – ნემატოდას – *Caenorhabditis elegans*. *C. elegans*, როგორც მას, ჩვეულებრივ, ვუწოდებთ, სიგრძით მხოლოდ ერთ მმ-მდეა და ნიადაგში ბინადრობს. ამ ჭიას აქვს მრავალი, უმაღლესი ცხოველისათვის დამახასიათებელი ორგანო, როგორიცაა ნაწლავები, პირი და გონადები, მიუხედავად იმისა, რომ მისი ორგანიზმი დაახლოებით 1000 უჯრედისაგან შედგება, აღსანიშნავია, რომ *C. elegans-ის* განვითარებაზე დაკვირვების წყალობით მეცნიერებმა ზუსტად განსაზღვრეს, თუ როგორ ვითარდება მისი თითოეული უჯრედი.

ეს პაწაწინა ჭია მძლავრი ექსპერიმენტული ინსტრუმენტია, რადგან მას შეუძლია გზამკვლევი იყოს უჯრედების და ქსოვილების განვითარებაში. მკვლევრებს შეუძლიათ შეცვალონ რომელიმე გენის ექსპრესია და შემდგომ უკიდურესი სიზუსტით შეისწავლონ ამ გენის მუტაციის შედეგები ნორმალური განვითარების დროს. უფრო მეტიც, *C.elegans*-მა განვითარების ბიოლოგიაში იმდენ აღმოჩენას ჩაუყარა საფუძველი, რომ 2002 წელს ნობელის კომიტეტმა ფიზიოლოგიის და მედიცინის დარგში თავისი პრემია სიდნეი ბრენერს, რობერტ ჰორვიცს და ჯონ სალსტონს სწორედ ამ ორგანიზმზე ჩატარებული სამუშაოებისათვის მიანიჭა.

თუმცა ძნელია არ დავაფასოთ *C.elegans*-ის მიერ მეცნიერებისათვის გაწეული სარგებელი, მაინც უნდა ვაღიაროთ, რომ იგი ბევრად უფრო ნაკლებად რთულ ორგანიზმს წარმოადგენს, ვიდრე ჩვენ, მაგრამ რატომ არის ჩვენში ამდენი სირთულე? უჯრედების ფუნქციონირებისთვის ცილების მნიშვნელობის გათვალისწინებით ამოსავალი დებულება იყო, რომ ისეთ რთულ ორგანიზმებს, როგორიცაა ძუძუმწოვარები, ცილების მაკოდირებელი გენების უფრო დიდი რაოდენობა აქვთ, ვიდრე ისეთ მარტივ არსებას, როგორიცაა *C. elegans*. ეს აბსოლუტურად გონივრული ჰიპოთეზა იყო, მაგრამ ის თომას ჰენრი ჰაქსლის მიერ აღწერილმა ფენომენმა გააქარწყლა. დარვინის მხურვალე დამცველმა ჰაქსლიმ, ჯერ კიდევ მე-19 საუკუნეში პირველმა აღწერა „მახინჯი ფაქტით ლამაზი ჰიპოთეზის მკვლელობა“.

მას შემდეგ, რაც დნმ-ის სეკვენირების ტექნოლოგია სულ უფრო იაფი და ეფექტური გახდა, მსოფლიოს მრავალ ლაბორატორიაში

დაიწყეს სხვადასხვა ორგანიზმის გენომების თანამიმდევრობების კვლევა. მეცნიერები ყველაზე თანამედროვე კომპიუტერულ პროგრამებს იყენებდნენ ამ სხვადასხვა გენომში ცილების მაკოდირებელი გენების განსაზღვრისთვის, მაგრამ რაც მათ გაიგეს, ჭეშმარიტად გასაოცარი აღმოჩნდა. გაირკვა, რომ ცილების მაკოდირებელი გენები მოსალოდნელზე გაცილებით მცირეა. ადამიანის გენომის გაშიფვრამდე მეცნიერები ვარაუდობდნენ, რომ ასეთი გენების რიცხვი 100000-ზე მეტი უნდა ყოფილიყო. ახლა ჩვენთვის ცნობილია, რომ მათი რეალური რაოდენობა 20000-დან 25000-მდე მერყეობს[7]. კიდევ უფრო უცნაური ჩანს ის, რომ *C. elegans*-ს დაახლოებით 20200 გენი აქვს[8] – ჩვენგან არც ისე განსხვავებული რაოდენობა.

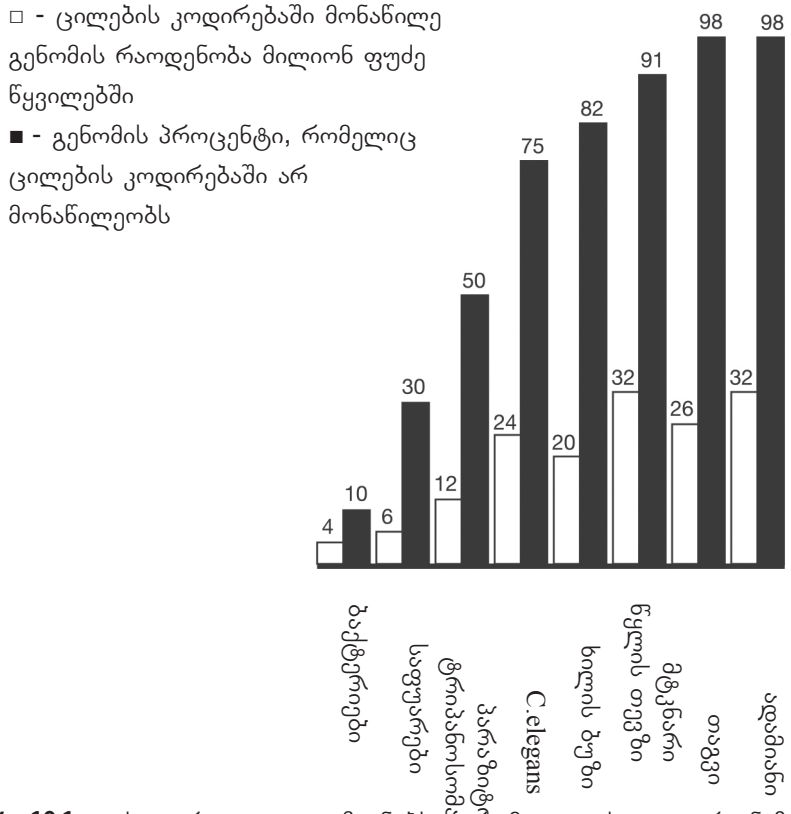
საქმე მარტო ის კი არაა, ჩვენ და *C. elegan*-ს გენების დაახლოებით ერთნაირი რაოდენობა რომ გვაქვს. უფრო საინტერესოა, რომ ეს გენები თითქმის იმავე ცილებს კოდირებენ. იმას ვგულისხმობთ, რომ თუ გავაანალიზებთ რომელიმე გენის თანამიმდევრობას ადამიანის უჯრედებში, მაშინ შეგვიძლია დაახლოებით ისეთივე თანამიმდევრობების მქონე გენი ჭია ნემატოდაშიც ვიპოვოთ. გამოდის, რომ ფენოტიპური განსხვავება ჭიებსა და ადამიანებს შორის გამოწვეულია არა იმით, რომ *Homo Sapiens*-ს უფრო მეტი, განსხვავებული ან „უკეთესი“ გენები აქვს.

უეჭველია, რომ უფრო რთული ორგანიზმები თავიანთ გენებს უფრო მრავალფეროვნად სპლაისირებენ, ვიდრე მარტივი ორგანიზმები. თუ ერთხელ კიდევ გამოვიყენებთ სიტყვა CARDIGAN-ის მაგალითს მე-3 თავიდან და ანალოგიას მივმართავთ, მაშინ შეიძლება ითქვას, რომ *C. elegans* მხოლოდ DIG და DAN ცილებს ქმნის, მაშინ, როცა ძუძუმწოვრების უჯრედებს შეუძლიათ არა მხოლოდ ეს ორი ცილა, აგრეთვე CARD, RIGA, CAIN და CARDIGAN დაასინთეზონ.

ეს, რა თქმა უნდა, ადამიანის ორგანიზმს შესაძლებლობას აძლევს წარმოქმნას ცილების გაცილებით მეტი მრავალფეროვნება, ვიდრე 1 მმ სიგრძის ჭიას, მაგრამ ჩვენს წინაშე ახალი პრობლემა დგება. როგორი გზით არეგულირებენ უფრო რთული ორგანიზმები თავიანთი სპლაისინგის უფრო რთულ სქემებს? ასეთი რეგულირება თეორიულად შეიძლება მხოლოდ ცილებით კონტროლდებოდეს, მაგრამ ამას ახალი სირთულეები მოსდევს. რაც უფრო მეტად სჭირდებათ უჯრედებს ცილების რეგულირება მათი რთული ურთიერთქმედებისათვის, მით უფრო მეტი ცილაა საჭირო ამ პროცესის განხორციელებისათვის. მათემატიკურმა მოდელებმა აჩვენა, რომ ამან შეიძლება სწრაფად მიგვიყვანოს სიტუაციამდე, როდესაც ჩვენთვის საჭირო ცილების

რაოდენობა გადააჭარბებს იმ ცილების რაოდენობას, რომლებიც ჩვენ რეალურად გვაქვს, ანუ იქმნება პატის მდგომარეობა.

გვაქვს თუ არა ალტერნატივა? რასაკვირველია, და იგი გამოსახულია სურათზე 10.1.



სურ. 10.1. ეს გრაფიკი გვიჩვენებს, რომ ცოცხალ ორგანიზმთა სირთულე მნიშვნელოვანწილად განისაზღვრება გენომის პროცენტით, რომელიც არ მონაწილეობს ცილების კოდირებაში (შავი სვეტები), ვიდრე გენომის იმ ფუძეთა წყვილების რაოდენობით, რომლებიც კოდირებენ ცილებს (თეთრი სვეტები).
მონაცემები აღებულია Mattick, J. (2007), Exp Biol. 210: 1526–1547-დან.

შკალის ერთ საზღვარზე ჩვენ განვალაგეთ ბაქტერიები. ბაქტერიებს ძალიან პატარა და მაღალი კომპაქტურობის გენომები აქვთ. მათი ცილების მაკოდირებელი გენები დაახლოებით 4000000 ფუძეთა წყვილს მოიცავს, რაც დაახლოებით მთელი გენომის 90%-ს შეადგენს. ბაქტერიები ძალიან მარტივი ორგანიზმებია და საკმარისად ინერტული გენების ექსპრესიის კონტროლის მხრივ, მაგრამ სიტუაცია იცვლება იმის მიხედვით, თუ როგორ გადავინაცვლებთ ჩვენ ზევით ევოლუციურ ხეზე.

C. elegans-ის ცილების მაკოდირებელი გენები თითქმის 24 000 000 ფუძეთა წყვილს შეიცავს, მაგრამ ეს მისი გენომის მხოლოდ 25%- ს მოიცავს. გენების დანარჩენი 75% ცილებს არ კოდირებს. ადამიანში იგივე მაჩვენებლების გაანალიზებისას აღმოვაჩენთ, რომ ცილების მაკოდირებელი გენების უბნები დაახლოებით 32 000 000 ფუძეთა წყვილს შეადგენს, მაგრამ ეს მთელი გენომის მხოლოდ 2%-მდეა. არსებობს ცილების მაკოდირებელი უბნების დათვლის სხვადასხვა მეთოდი, თუმცა ყველა მათგანი საოცრად მსგავს საბოლოო შედეგს იძლევა. ადამიანის გენომის დაახლოებით 98% არ მონაწილეობს ცილების კოდირებაში. მთელი ჩვენი გენომი რაღაც 2%-ის გარდა „ნაგავია“.

სხვა სიტყვებით, არც გენების რაოდენობა, არც მათი ზომები არ განსაზღვრავს ორგანიზმის სირთულეს. გენომის ერთადერთი განმასხვავებელი თავისებურება, რომელიც ორგანიზმის გართულების მიხედვით იზრდება, ის უბანია, რომელიც ცილებს არ კოდირებს.

მეტყველების ტირანია

მაშ, რას აკეთებენ გენომის ეს არამაკოდირებელი უბნები და რატომ არიან ისინი ასე მნიშვნელოვანი? როგორც კი ამის განხილვას შევუდგებით, მაშინვე ვამჩნევთ, თუ რა ძლიერ გავლენას ახდენს ენა და ტერმინოლოგია ადამიანის აზროვნების პროცესზე. ამ უბნებს არამაკოდირებელი ეწოდება, თუმცა ამაში მხოლოდ იმას ვგულისხმობთ, რომ ისინი ცილებს არ კოდირებენ და ეს სრულებითაც არ ნიშნავს იმას, რომ ისინი საერთოდ არაფერს კოდირებენ.

არსებობს კარგად ცნობილი სამეცნიერო ანდაზა: მტკიცებულების არარსებობა არარსებობის მტკიცებულებას არ ნიშნავს. მაგალითად, როგორც კი ასტრონომიაში ტელესკოპები გამოიგონეს, რომელთაც ინფრაწითელი გამოსხივების აღმოჩენა შეეძლოთ, მეცნიერებმა ათასობით ვარსკვლავის აღმოჩენა შეძლეს, რომლებიც ადრე „უჩინარნი“ რჩებოდნენ. ეს ვარსკვლავები ადრეც იყვნენ იქ, მაგრამ არ შეგვეძლო აბსოლუტურად დარწმუნებული ვყოფილიყავი მათ არსებობაში, სანამ მტკიცებულებათა მიღების ხელსაწყოები არ გაჩნდა. უფრო გავრცელებული მაგალითია მობილური ტელეფონის სიგნალი. ეს სიგნალები გამუდმებით ჩვენს გარშემოა, მაგრამ მათ ვერ აღმოვაჩენთ, თუ მობილური ტელეფონი არ გვექნება, სხვაგვარად რომ ვთქვათ, ის, რასაც ვპოულობთ, დიდად არის დამოკიდებული იმაზე, თუ როგორ ვეძებთ მას.

მეცნიერებმა რნმ-ის მოლეკულების ანალიზის მეშვეობით გამოავლინეს გენები, რომლებიც განსაზღვრული ტიპის უჯრედებში ექსპრესირდება.

ამისათვის უჯრედებიდან მთელ რნმ-ს გამოყოფენ, შემდეგ მასზე სხვადასხვა ტექნოლოგიების გამოყენებით ყოველმხრივ ანალიზს ატარებენ, რომელიც მთელი, არსებული რნმ-ის ყველა მოლეკულის მონაცემთა ბაზას იძლევა. 1980-იან წლებში, როცა მკვლევრები იწყებდნენ იმის განსაზღვრას, რომელი გენები ექსპრესირდებიან მოცემული ტიპის უჯრედებში, მათ ხელთ არსებული მეთოდები შედარებით ნაკლებ მგრძნობიარე იყო. ამასთან ისინი მხოლოდ ი-რნმ-ის მოლეკულების იდენტიფიკაციისათვის იყო განკუთვნილი, რადგანაც ყველაზე მნიშვნელოვნად სწორედ ისინი ითვლებოდნენ. ეს მეთოდები კარგი იყო აქტიურად ექსპრესირებადი ი-რნმ-ის განსაზღვრისათვის, მაგრამ საკმაოდ არაეფექტური აღმოჩნდა იმ თანამიმდევრობათა ძიებისათვის, რომლებიც ნაკლებად ექსპრესირდებიან. კიდევ ერთი ნაკლი იყო ის, რომ ი-რნმ-ის ანალიზისათვის გამოყენებული პროგრამები ისე იყო შექმნილი, რომ ისინი უგულებელყოფდნენ განმეორებადი თანამიმდევრობებიდან, ანუ „უსარგებლო“ დნმ-დან მოსულ სიგნალებს.

ამ მეთოდებმა კარგი სამსახური გაგვიწია ყველასათვის საინტერესო ი-რნმ-ის პროფილირებისათვის, ანუ ცილების მაკოდირებელ ი-რნმ-ის მოლეკულათა ანალიზისათვის, მაგრამ როგორც უკვე დავრწმუნდით, ისინი ჩვენი გენომის მხოლოდ 2%-ს შეადგენს და მხოლოდ მაშინ, როდესაც კვლევათა ახალი ტექნოლოგიების განკარგულებაში აღმოჩნდა კომპიუტერები გაზრდილი სიმძლავრეებით, იმის სრულად გაცნობიერება დავიწყეთ, რომ დარჩენილ 98%-ში, ჩვენი გენომის სწორედ იმ არამაკოდირებელ ნაწილში რაღაც ძალიან საინტერესო ხდება.

კვლევის ამ გაუმჯობესებული მეთოდიკებით აღჭურვილმა სამეცნიერო სამყარომ თანდათანობით დაიწყო იმის გაგება, რომ გენომის ცილების არამაკოდირებელ უბნებში სინამდვილეში უზარმაზარი რაოდენობით ტრანსკრიპციები ხდება. თავდაპირველად ისინი აღქმული იყო, როგორც რაღაც „ტრანსკრიპციული ხმაური“. ვარაუდობდნენ, რომ არსებობს საერთო ფონური ხმაური, რომელიც მთელი გენომის ექსპრესიის შედეგად წარმოიქმნება, როდესაც დნმ-ის ეს უბნები პერიოდულად ქმნიან რნმ-ის მოლეკულებს იმ რაოდენობით, რომელიც მათი აღმოჩენის ზღურბლს გადააჭარბებს. ამ თეორიის თანახმად, ჩვენ შევძელით გამოგვევლინა ეს მოლეკულები ახალი, უფრო მგრძნობიარე მოწყობილობით, მაგრამ ისინი ბიოლოგიურად ღირებულნი არ აღმოჩდნენ.

სიტყვათშეთანხმება „ტრანსკრიპციული ხმაური“ რაღაც შემთხვევით, მოუწესრიგებელ მოვლენას გულისხმობს. თუმცა ცილების არამაკოდირებელი ამ რნმ-ების ექსპრესიის სქემები სხვადასხვანაირი აღმოჩნდა უჯრედთა სხვადასხვა ტიპისთვის და ამან გვაიძულა გვევარაუდა, რომ მათი

ტრანსკრიპცია სრულებითაც არაა შემთხვევითი[9]. მაგალითად, ასეთი ექსპრესია დიდი მასშტაბით დაფიქსირდა თავის ტვინში. ახლა ვიცით, რომ თავის ტვინის სხვადასხვა უბანში ექსპრესიის სქემები სხვადასხვაა[10]. ეს ფენომენი აღდგენას ექვემდებარება, როდესაც სხვადასხვა ინდივიდის ტვინის სხვადასხვა უბანს ვადარებთ. ეს კი სულაც არაა ის, რასაც იმ შემთხვევაში ველოდით, თუ **რნმ**-ის დაბალდონიანი ტრანსკრიპცია მხოლოდ მოუწესრიგებელი პროცესი იქნებოდა.

სულ უფრო ცხადი ხდება, რომ ტრანსკრიპცია იმ გენებიდან, რომლებიც ცილების კოდირებაში არ მონაწილეობენ, მართლაც ძალზე მნიშვნელოვანია უჯრედების ფუნქციონირებისათვის. თუმცა, რა უცნაურიც არ უნდა იყოს, უწინდებურად ჩვენს მიერვე შექმნილი ლინგვისტური მახის ტყვეობაში ვრჩებით. ამ უბნებში პროდუცირებულ **რნმ**-ს, რომელსაც ადრე ასეთ ყურადღებას ვუთმობდით, დღემდე არამაკოდირებელ **რნმ** (**აი-რნმ**) ვუწოდებთ. ეს საკმაოდ დაუდევარი აბრევიატურაა, რადგან სინამდვილეში ჩვენ მხედველობაში გვაქვს ის, რომ ეს *ცილების* არამაკოდირებელი **რნმ**-ია. ფაქტობრივად კი **აი-რნმ** რაღაცას კოდირებს, ის თავის თავს კოდირებს – **რნმ**-ის ფუნქციურ მოლეკულას. მომწიფებული **ი-რნმ**-გან განსხვავებით, რომელიც შუალედური რგოლია **რნმ**-სა და ცილას შორის, **აი-რნმ** თავად წარმოადგენს საბოლოო შედეგს.

„ნაგვის“ ახალი განსაზღვრება

სწორედ ეს არის პარადიგმის ცვლა. უკანასკნელი 40 წლის მანძილზე მოლეკულური ბიოლოგიის და გენეტიკის სპეციალისტების ყურადღება თითქმის მთლიანად ცილების მაკოდირებელი გენებისა და თავად ცილებისკენ იყო მიმართული. რასაკვირველია, გამონაკლისებიც ხდებოდა, მაგრამ გვერჩივნა ისინი განგვეხილა, როგორც სამშენებლო ნაგავი შენობის სახურავზე. და აი, ბოლოს და ბოლოს დგება ის მომენტი, როდესაც არამაკოდირებელმა **რნმ**-ებმა თავისი კანონიერი ადგილის დაკავება დაიწყო ცილების გვერდით, როგორც სრულყოფილმა ფუნქციურმა მოლეკულებმა. განსხვავებულებმა, მაგრამ თანასწორებმა.

ეს **აი-რნმ**-ები მთელ გენომში გვხვდება. ზოგი მათგანი ინტრონებისაგან წარმოიქმნება. ადრე ითვლებოდა, რომ **ი-რნმ**-ის სპლაისინგის შედეგად მიღებულ ინტრონების ნაწილებს უჯრედები შლიდა. ახლა კი უფრო სავარაუდოა ის, რომ ზოგიერთი მათგანი მაინც (უმეტესობა თუ არა) სინამდვილეში უჯრედების მიერ გადამუშავდება და სრულუფლებიანი ფუნქციური **აი-რნმ** ხდება. სხვები ცილების მაკოდირებელი **ი-რნმ**-ის გენებს

ფარავს და ხშირად საპირისპირო ჯაჭვიდან ტრანსკრიბირდება. მესამენი იმ უბნებში არიან, სადაც საერთოდ არ არის ცილების მაკოდირებელი გენები.

წინა თავში ჩვენ ორ აი-რნმ-ს გავეცანით – *Xist* და *Tsix* –, რომლებიც აუცილებელია X ქრომოსომის დასათრგუნად. ორივე ეს აი-რნმ ძალიან გრძელია რამდენიმე ათასი კილობასის სიგრძის (რამდენიმე მილიონი ფუძისგან შედგება). ამჟამად არსებული შეფასების მიხედვით, უმაღლესი ძუძუმწოვრების უჯრედებში ათასობით ასეთი მოლეკულაა, ამასთან 30 000-ზე მეტი „გრძელი“ აი-რნმ (განსაზღვრული იმით, რომ მათ 200-ზე მეტი ფუძე აქვთ) აღმოჩენილია თაგვებში[11]. გრძელ აი-რნმ-ები რაოდენობრივად შეიძლება ცილების მაკოდირებელ ი-რნმ-ებსაც აღემატებოდნენ.

როგორც ირკვევა, გრძელი აი-რნმ-ები, გარდა იმისა, რომ X ქრომოსომების ინაქტივაციაში მონაწილეობენ, ასევე მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ იმპრინტინგში. მრავალი იმპრინტული მონაკვეთი შეიცავს გრძელი აი-რნმ-ის მაკოდირებელ უბანს, რომელიც მეზობელი გენების ექსპრესიას თრგუნავს. ეს *Xist*-ის მოქმედების მსგავსია. ცილების მაკოდირებელი ი-რნმ ითრგუნება იმ ქრომოსომის ასლზე, რომელიც გრძელ აი-რნმ-ს ექსპრესირებს. მაგალითად, აი-რნმ, სახელწოდებით *Air* პლაცენტაში მხოლოდ მამრი თაგვიდან მემკვიდრეობული მე-11 ქრომოსომიდან ექსპრესირდება. აი-რნმ-ის ექსპრესია იწვევს მეზობელი *Lgf/2r*-გენის რეპრესიას, მაგრამ მხოლოდ იმავე ქრომოსომაზე[12]. ეს მექანიზმი უზრუნველყოფს *Lgf/2r*-ის ექსპრესიას მხოლოდ დედისგან მემკვიდრეობით მიღებული ქრომოსომიდან.

Air აი-რნმ-ის წყალობით მეცნიერებმა შეძლეს გარკვეულიყვნენ იმაში, თუ როგორ თრგუნავენ ეს გრძელი აი-რნმ-ები გენების ექსპრესიას. აი-რნმ ლოკალიზებული რჩება იმპრინტინგული გენების კლასტერების განსაზღვრულ უბანზე და მაგნიტივით მოქმედებს, რომელიც ეპიგენეტიკურ ფერმენტს, სახელად G9a-ს მიიზიდავს. G9a მარეპრესირებელ ნიშანს (დამღას) ადებს ცილა H3 ჰისტონს ნუკლეოსომებში, DNმ-ის ამ უბანზე. ასეთი ჰისტონური მოდიფიკაცია ქმნის რეპრესიულ ქრომატინულ არეს, რომელიც გენებს თრგუნავს.

ეს აღმოჩენა ძალიან მნიშვნელოვანი იყო, რადგანაც მან საშუალება მოგვცა პირველად ჩავწვდომოდით ეპიგენეტიკოსებისათვის თავსატეხ საკითხს. როგორ არიან განლაგებული გენომის განსაზღვრულ უბნებში ჰისტონების მოდიფიკატორი ფერმენტები, რომლებიც ეპიგენეტიკურ დამღებს ადებენ ან შლიან? თუ ჰისტონების მოდიფიკატორ ფერმენტებს არ შეუძლიათ უშუალოდ განსაზღვრონ DNმ-ის კონკრეტული თანამიმდევრობები, მაშინ როგორ აღმოჩნდებიან ისინი გენომის საჭირო ადგილას?

ჰისტონური მოდიფიკაციების სქემები სხვადასხვა ტიპის უჯრედში სხვადასხვა გენთან არის ლოკალიზებული, ამას კი მივყავართ გენთა მკაცრად რეგულირებად ექსპრესიასთან. მაგალითად, ფერმენტი, რომელიც ცნობილია, როგორც EZH2, ამინომჟავა ლიზინს მეთილირებს ჰისტონ H3-ის 27-ე პოზიციაში, მაგრამ სხვა ტიპის უჯრედებში მისი სამიზნეა H3-ის სხვა მოლეკულები. უფრო მარტივად რომ ვთქვათ, მას შეუძლია A-გენთან ლოკალიზებული H3-ჰისტონური ცილების მეთილირება ლეიკოციტებში და არა ნეირონებში. ან მას შეუძლია B-გენთან ლოკალიზებული H3-ჰისტონური ცილების მეთილირება ნეირონებში და არა – ლეიკოციტებში. ორივე ტიპის უჯრედებში ეს ერთი და იგივე ფერმენტია, მაგრამ მისი მოქმედების სამიზნე – განსხვავებული.

არსებობს იმის სხვა მტკიცებულებებიც, რომ ზოგიერთი ეპიგენეტიკური მოდიფიკაცია მაინც შეიძლება აიხსნას გრძელ აი-რნმ-თან ურთიერთქმედებით. ჯინი ლიმ კოლეგებთან ერთად ახლახან ჩაატარა კვლევები გრძელ აი-რნმ-ზე, რომლებიც დაკავშირებული იყვნენ ცილების გარკვეულ კომპლექსთან. ეს კომპლექსი სახელწოდებით PRC2 იწვევს რეპრესიულ მოდიფიკაციას ჰისტონებზე. PRC2 მოიცავს რამდენიმე ცილას, ერთ-ერთი მათგანი ურთიერთქმედებს გრძელ აი-რნმ-თან და, ალბათ, წარმოადგენს EZH2-ს. მკვლევრებმა აღმოაჩინეს, რომ თაგვების ემბრიონულ ღეროვან უჯრედებში კომპლექსი PRC2 გრძელი აი-რნმ-ბის, გადაუჭარბებლად შეიძლება ვთქვათ, ათასობით სხვადასხვა მოლეკულასთან არის დაკავშირებული. ეს გრძელი აი-რნმ-ები სატყუარას როლს ასრულებენ. ისინი მიმაგრებული რჩებიან გენომის იმ უბანთან, სადაც წარმოიქმნენ და თავისკენ იზიდავენ რეპრესიულ ფერმენტებს გენების ექსპრესიის დასათრგუნად. ეს ხდება იმ მიზეზით, რომ რეპრესიულ ფერმენტთა კომპლექსებში არის EZH2 მსგავსი ცილები, რომლებსაც შეუძლია დნმ-თან დაკავშირება.

მეცნიერებს უყვართ თეორიების აგება და მათგან ერთ-ერთი, ფრიად მიმზიდველი თეორია გრძელი აი-რნმ-თვისაც შეიქმნა. როგორც ჩანს, ისინი უკავშირდებიან იმ უბნებს, საიდანაც ტრანსკრიბირდებიან და იმავე ქრომოსომაზე გენების ექსპრესიას თრგუნავენ, მაგრამ თუ ჩვენს ანალოგიას დავუბრუნდებით, საიდანაც ეს თავი დაიწყო, მაშინ უნდა ვაღიაროთ, რომ პატარა, ლამაზი ნაგებობა ავაშენეთ და მის სახურავზე უკვე დიდი რაოდენობით ნაგავიც დავყარეთ.

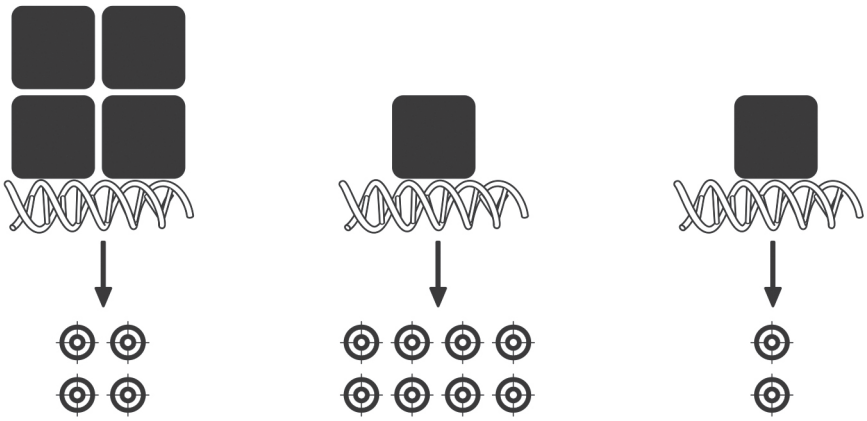
არსებობს გენების შესანიშნავი ოჯახი, რომელსაც *HOX* გენებს უწოდებენ. როდესაც ხილის ბუზებში ეს გენები მუტაციას განიცდიან, ამის შედეგად ჩნდება უჩვეულო ფენოტიპები, მაგალითად, თავზე გაზრდილი ფეხებით[14]. ერთ-ერთი აი-რნმ, სახელწოდებით *HOTAIR,* არეგულირებს გენების უბანს, რომელიც

ცნობილია, როგორც *HOX-D* კლასტერი. ჯინი ლის მიერ გამოკვლეული გრძელი აი-რნმ-ის მსგავსად, *HOTAIR* უკავშირდება PRC2 კომპლექსს და ქმნის ქრომატინულ რეგიონს, რომელიც რეპრესიული ჰისტონური მოდიფიკაციებით არის მარკირებული, მაგრამ *HOTAIR* არ ტრანსკრიბირდება მე-12 ქრომოსომის *HOX-D* პოზიციიდან. სინამდვილეში იგი კოდირდება მე-2 ქრომოსომის გენების სხვა, *HOX-C*-დ წოდებულ კლასტერში[15]. არავინ იცის, თუ როგორ და რატომ უკავშირდება *HOTAIR HOX-D* პოზიციას.

ასეთივე იდუმალებით არის მოცული გრძელი აი-რნმ-ებიდან ყველაზე მეტად შესწავლილი *Xist*. *Xist* აი-რნმ ვრცელდება თითქმის მთელ ინაქტივირებულ X ქრომოსომაზე, მაგრამ ჩვენთვის უცნობია, ამას როგორ აკეთებს. ჩვეულებრივ, რნმ-ის მოლეკულები, არ ახვევია გარს ქრომოსომას. არანაირი აშკარა მიზეზი არ არსებობს, რის გამოც *Xist*-რნმ შეიძლება ამგვარად დაუკავშირდეს ქრომოსომას, თუმცა ჩვენთვის ცნობილია, რომ ამას არავითარი კავშირი არ აქვს ქრომოსომულ თანამიმდევრობასთან. ექსპერიმენტებმა, რომლებზეც წინა თავში ვსაუბრობდით (სადაც *Xist*-ს მთელი აუტოსომის ინაქტივაცია შეეძლო იმ პირობით, თუ მას X რეპრესიის ცენტრი ექნებოდა) დაასაბუთეს, რომ თუ *Xist* ქრომოსომაზე აღმოჩნდება, იგი უბრალოდ მასზე გადაადგილებას აგრძელებს. მეცნიერები უწინდებურად გაოცებულები არიან ყველაზე კარგად შესწავლილი აი-რნმ-ის ამ ფუნდამენტური მახასიათებლების გამო.

აი, კიდევ ერთი გასაოცარი ფაქტი. ჯერ კიდევ სულ ცოტა ხნის წინ მეცნიერები თვლიდნენ, რომ ყველა აი-რნმ გენების ექსპრესიას თრგუნავს. 2010 წელს პროფეროსმა რამინ შიკჰატარმა ფილადელფიის უისტარის ინსტიტუტიდან ადამიანის ზოგიერთი ტიპის უჯრედში 3000-ზე მეტი გრძელი აი-რნმ გამოავლინა. ეს გრძელი აი-რნმ-ები სხვადასხვა ტიპის უჯრედებში ექსპრესიის განსხვავებულ ხასიათს ავლენენ, რაც მათ განსაკუთრებულ როლზე მიუთითებდა. პროფესორმა შიკჰატარმა კოლეგებთან ერთად გრძელი აი-რნმ-ების მცირე რაოდენობა გამოიკვლია მათი ფუნქციის განსაზღვრის მიზნით. აი-რნმ-ით ექსპრესიის დათრგუნვისათვის მათ შემოწმებული და საიმედო ექსპერიმენტული მეთოდიკები გამოიყენეს და შემდგომ მათი მეზობელი გენების ექსპრესიაც გააანალიზეს. ამ ექსპერიმენტის მოსალოდნელი და რეალური შედეგები ნაჩვენებია სურათზე 10.2.

თორმეტი აი-რნმ-ის ტესტირება მოხდა, შვიდ შემთხვევაში მეცნიერებმა მიიღეს შედეგები, რომლებიც ნაჩვენებია მარჯვნივ. ეს მოლოდინს ეწინააღმდეგებოდა, რადგანაც, როგორც აღმოჩნდა სინამდვილეში გრძელი აი-რნმ-ების 50%-ს შეუძლია მეზობელი გენების ექსპრესიის გაზრდა და არა მისი დაქვეითება[16].



ჰიპოთეზა:
აი-რნმ
თრგუნავს სამიზნე
გენის ექსპრესიას

პროგნოზი:
აი-რნმ-ის
დონის შემცირება
იწვევს სამიზნე გენის
ექსპრესიის გაზრდას

რეალური შედეგი:
აი-რნმ-ების
დონის შემცირება
ამცირებს სამიზნე
გენის ექსპრესიას

სურ. 10.2. ითვლებოდა, რომ აი-რნმ თრგუნავს სამიზნე გენების ექსპრესიას. ეს ჰიპოთეზა რომ სწორი იყოს, მაშინ განსაზღვრული აი-რნმ-ის ექსპრესიის დაქვეითება ამ გენის ექსპრესიის გაზრდამდე მიგვიყვანდა, რადგან მისი რეპრესია შემცირდებოდა. ეს ნაჩვენებია შუა სქემაზე. თუმცა, როგორც გაირკვა აი-რნმ-ების დიდი რაოდენობა სინამდვილეში აძლიერებს მათი სამიზნე გენების ექსპრესიას. ეს მტკიცდება ექსპერიმენტებით, რომელთა მსვლელობისას აი-რნმ-ების ექსპრესიის დაქვეითებამ სურათის მარჯვენა მხარეს წარმოდგენილ შედეგებამდე მიგვიყვანა.

სტატიის ავტორებმა, სადაც ეს ექსპერიმენტია აღწერილი, ერთმნიშვნელოვნად განაცხადეს: „ზუსტი მექანიზმი, რომლის დახმარებითაც ჩვენ აი-რნმ-ებს შეუძლიათ გენების ექსპრესია გააძლიერონ, უცნობია“. ძნელია, ამ შეხედულებას არ დავეთანხმოთ. იგი პატივისცემას იმსახურებს, რადგან ცხადყოფს, რომ ამ მომენტისათვის უბრალოდ წარმოდგენაც არ გვაქვს, ეს როგორ ხდება. რამინ შიკჰატარის ნაშრომებმა დამაჯერებლად გვიჩვენა, რომ გრძელი აი-რნმ-ების შესახებ მეცნიერებამ ჯერ კიდევ ძალიან ცოტა იცის, ამიტომ ახალი დოგმატის შექმნა არ უნდა ვიჩქაროთ.

პატარა მშვენიერია

არანაკლები წინდახედულება უნდა გამოვიჩინოთ იმ აზრის გამოთქმისას, რომ ყველაფერს წყვეტს ზომა და დიდი უკეთესია. უეჭველია, რომ გრძელი

აი-რნმ მნიშვნელოვან როლს ასრულებს უჯრედის ფუნქციონირებაში, მაგრამ არსებობს აი-რნმ-ის სხვა, არანაკლებ მნიშვნელოვანი კლასი, რომელიც უჯრედზე არსებით გავლენას ახდენს. ამ კლასს ეკუთვნის მოკლე აი-რნმ (სიგრძით, ჩვეულებრივ, 20-24 ფუძე) და მათი სამიზნეა არა დნმ, არამედ ი-რნმ-ის მოლეკულა. პირველად ისინი ჩვენთვის უკვე საყვარელ ჭია *C.elegans*-ში აღმოაჩინეს.

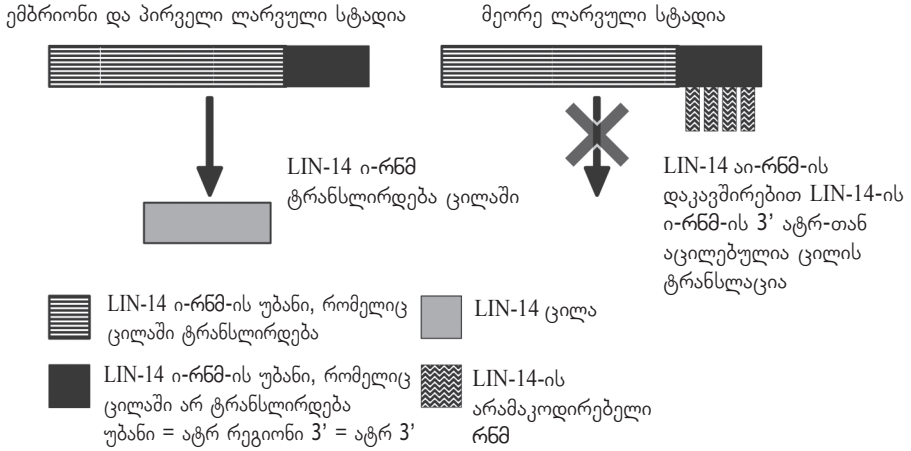
როგორც უკვე ვთქვით, *C.elegans* ძალზე მოსახერხებელ სისტემურ მოდელს წარმოადგენს, რადგან ზუსტად ვიცით, როგორ ვითარდება ყველა მისი უჯრედი. განვითარების სხვადასხვა სტადიის ხანგრძლივობა და თანამიმდევრობა ძალიან მკაცრად არის დარეგულირებული. ამის ერთ-ერთი მთავარი რეგულატორი არის ცილა სახელწოდებით LIN-14. *LIN-14* გენი ძალიან აქტიურად ექსპრესირდება (დიდი რაოდენობით წარმოქმნის ცილა LIN-14-ს) ემბრიონული განვითარების ყველაზე ადრეულ სტადიებზე, მაგრამ I ლარვული სტადიიდან II ლარვულ სტადიაზე გადასვლისას მისი რეგულაცია ქვეითდება. თუ გენი *LIN-14* მუტაციას განიცდის, განვითარების სხვადასხვა სტადიების ხანგრძლივობა ირღვევა. თუ ცილა LIN-14 ძალიან დიდხანს გამომუშავდება, ჭია იწყებს განვითარების ადრეული სტადიების გამეორებას. თუ ცილა LIN-14-ის პროდუქცია ძალიან ადრე წყდება, ჭია ნაადრევად გადადის გვიან ლარვულ სტადიებზე. ნებისმიერ შემთხვევაში მისი ნორმალური განვითარება შეუძლებელი ხდება.

1993 წელს ორმა, ერთმანეთისაგან დამოუკიდებლად მომუშავე ლაბორატორიამ აჩვენა, თუ როგორ კონტროლდება *LIN-14*-ის ექსპრესია[17,18]. მოულოდნელად აღმოჩნდა, რომ ამ პროცესის მთავარი ფაქტორი იყო მოკლე აი-რნმ-ის დაკავშირება *LIN-14*-ის ი-რნმ-თან. ეს ნაჩვენებია სურათზე 10.3. ეს გენის პოსტტრანსკრიპციული საილენსინგის („გაჩუმების“) მაგალითია, რომლის დროსაც ი-რნმ გამომუშავდება, მაგრამ ცილის წარმოქმნა არ შეუძლია. გენის ექსპრესიის კონტროლის ეს გზა სრულიად განსხვავდება იმისგან, რომელსაც გრძელი აი-რნმ-ები მიმართავენ.

ამ ნაშრომის მნიშვნელობა ის არის, რომ მან საფუძველი ჩაუყარა გენების ექსპრესიის რეგულაციის სრულიად ახალ მოდელს. მოკლე აი-რნმ-ები, როგორც ამჟამად ცნობილია, წარმოადგენს მექანიზმს, რომლითაც მცენარეთა და ცხოველთა სამყაროს ორგანიზმები სარგებლობენ. არსებობს მოკლე აი-რნმ-ების სხვადასხვა სახეები, მაგრამ ჩვენ ძირითადად ყურადღებას დავუთმობთ მიკრო-რნმ-ებს (მი-რნმ-ებს).

ძუძუმწოვართა უჯრედებში იდენტიფიცირებულია სულ ცოტა 1000 სხვადასხვა მი-რნმ. მი-რნმ-ების სიგრძე დაახლოებით 21 ნუკლეოტიდს (ფუძეს) ითვლის (ზოგი ცოტა მოკლე ან ცოტა გრძელია) და მათი უმეტესობა,

როგორ ჩანს, გენის ექსპრესიის პოსტტრანსკრიპციული რეგულატორების როლს ასრულებს. ისინი არ აჩერებენ ი-რნმ-ის წარმოქმნას, ამის ნაცვლად, ისინი არეგულირებენ მის „ქცევას“. ჩვეულებრივ, ისინი უკავშირდებიან ი-რნმ-ის მოლეკულის არატრანსლირებად 3' (3' ატრ) უბანს. ეს უბანი ნაჩვენებია სურათზე 10.3. იგი მომწიფებულ ი-რნმშია, მაგრამ არც ერთ ამინომჟავას არ კოდირებს.



სურ. 10.3 განვითარების გარკვეულ სტადიებზე მიკრო-რნმ-ის ექსპრესიით სამიზნე გენის ექსპრესიის რადიკალურად შეცვლის სქემატური გამოსახულება

როდესაც გენომური დნმ-ის ტრანსკრიპცია ხდება ი-რნმ-ის მისაღებად, ორიგინალური ტრანსკრიპტი, ჩვეულებრივ, ძალიან გრძელია, რადგან შეიცავს როგორც ეკზონებს (რომლებიც ამინომჟავებს კოდირებს), ისე ინტრონებს (რომლებიც ამინომჟავებს არ კოდირებს). როგორც უკვე გავიგეთ მე-3 თავიდან, ინტრონები სპლაისინგის დროს ამოიჭრება ი-რნმ-ის წარმოსაქმნელად, რომელიც ცილას კოდირებს, მაგრამ მე-3 თავში ამ პროცესის აღწერისას რაღაც გამოვტოვეთ. რნმ-ზე არის ასეთი უბნები – მის დასაწყისში (არატრანსლირებადი – 5' ატრ) და ბოლოში (3' ატრ) –, რომლებიც ამინომჟავებს არ კოდირებენ, მაგრამ არც სპლაისინგს განიცდიან, ინტრონების მსგავსად. პირიქით, ეს არამაკოდირებელი უბნები შენარჩუნებულია მომწიფებულ ი-რნმ-ში და მოქმედებს, როგორც რეგულატორული თანამიმდევრობები. 3' ატრ-ს ერთ-ერთი ფუნქცია, სახელდობრ, რეგულატორული მოლეკულების (მი-რნმ-ის ჩათვლით) დაკავშირებაა.

როგორ უკავშირდება მი-რნმ ი-რნმ-ს და რა ხდება ამის შემდეგ? მი-რნმ და ი-რნმის 3' ატრ ურთიერთქმედებენ მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ

ერთმანეთს ამოიცნობენ. ამისათვის ისინი იყენებენ ფუძეთა შეწყვილებას, მსგავსად იმისა, როგორც ეს ხდება DNA-ის ორმაგ ჯაჭვზე. G-ს შეუძლია დაუკავშირდეს C-ს, A-ს – U-ს (RNA-ში T-ს ნაცვლად არის U). იმის მიუხედავად, რომ mi-RNA-ის სიგრძე, ჩვეულებრივ, 21 ფუძეს შეადგენს, სრულებით არ არის საჭირო, რომ ყველა მისი 21 ნუკლეოტიდი i-RNA-ს შეესაბამებოდეს. mi-RNA-ზე მთავარი უბანი 2-დან 8-მდე პოზიციებია.

ზოგჯერ 2-დან 8-მდე პოზიციებზე შესაბამისობა სრულყოფილი არაა, თუმცა საკმარისად მიახლოებულია იმისათვის, რომ ორმა მოლეკულამ წყვილი წარმოქმნას. ასეთ შემთხვევებში mi-RNA-ის დაკავშირება ხელს უშლის i-RNA-ის ტრანსლაციას ცილაში (სწორედ ეს მოხდა სიტუაციაში, რომელიც ნაჩვენებია სურათზე 10.3). თუ შესაბამისობა სრულყოფილია, mi-RNA-ის და i-RNA-ის დაკავშირება i-RNA-ის დაშლას იწვევს mi-RNA-ზე მიმაგრებული ფერმენტებით[19]. ჯერჯერობით ჩვენთვის ნათელი არ არის, mi-RNA-ებზე 9-დან 21-მდე პოზიციებიც გავლენას ახდენს თუ არა იმაზე, თუ როგორ განსაზღვრავენ ეს პატარა მოლეკულები თავიანთ სამიზნეებს და რა არის ამის შედეგები. თუმცა ერთი რამ, რაც ზუსტად ვიცით, ის არის, რომ ცალკეულ mi-RNA-ს ერთზე მეტი i-RNA-ის მოლეკულის რეგულირება შეუძლია. მე-3 თავიდან შევიტყვეთ, როგორ შეუძლია ერთ გენს i-RNA-ის სპლაისირების ხერხების შეცვლით მრავალი სხვადასხვა ცილის მოლეკულა აკოდიროს. ცალკეულ mi-RNA-ს შეუძლია ერთდროულად მოახდინოს გავლენა მრავალ სხვადასხვაგვარად სპლაისირებულ ვერსიაზე. გარდა ამისა, ცალკეულ mi-RNA-ს შესწევს უნარი, სრულებით არამონათესავე ცილებზე იმოქმედოს, რომლებიც სხვადასხვა გენით არის კოდირებული, მაგრამ მსგავსი 3'-ატრ თანამიმდევრობები აქვთ.

ეს ყველაფერი ძალიან ართულებს mi-RNA-ის ჭეშმარიტი როლის განსაზღვრას უჯრედში, რადგან მისი მოქმედების შედეგები ფართო ფარგლებში იცვლება, რაც დამოკიდებულია უჯრედის ტიპზე და სხვა გენებზე (ცილების მაკოდირებელზე და არამაკოდიერებელზე), რომლებსაც უჯრედი დროის ყოველ მომენტში ექსპრესირებს. ამ საიდუმლოებების ამოხსნას არა მარტო უდიდესი ექსპერიმენტული მნიშვნელობა აქვს, არამედ სერიოზული შედეგებიც მოჰყვება ნორმალური ჯანმრთელობის და დაავადებების ბუნების გასაგებად. მაგალითად, სიტუაციებში, სადაც ქრომოსომთა ანომალური რაოდენობაა, იცვლება არა მარტო ცილების მაკოდირებელი გენების რაოდენობა. აქ ai-RNA-ის (გრძელი და მოკლე) ანომალური პროდუქციაც შეიმჩნევა. რადგანაც mi-RNA-ს, კერძოდ, მრავალი სხვა გენის რეგულირება შეუძლია, მაშინ mi-RNA-ების ასლების რაოდენობის დარღვევათა შედეგები შეიძლება ძალიან მრავალფეროვანი იყოს.

სივრცე მანევრისათვის

ის ფაქტი, რომ ადამიანის გენომის 98% ცილებს არ კოდირებს, გვაიძულებს დავუშვათ, რომ ევოლუციამ კოლოსალური ძალები მოახმარა რთული მარეგულირებელი პროცესების დამუშავებას, რომლებიც აი-რნმ-ების მეშვეობით მიმდინარეობდა. ზოგიერთი ავტორი იმდენად შორს მიდის, რომ გამოთქვამს მოსაზრებებს იმის შესახებ, რომ სწორედ აი-რნმ-ებია გენეტიკური ფაქტორები, რომლებმაც წინასწარ განსაზღვრეს *Homo Sapiens-ის* მთავარი განმასხვავებელი მახასიათებლების – ჩვენი უმაღლესი აზროვნების პროცესების – წარმოშობა და განვითარება[20].

ჩვენი უახლოესი ნათესავის, შიმპანზეს, გენომი 2005 წელს აღწერეს[21]. არ არსებობს რაიმე ერთადერთი ან უნივერსალური ციფრი, რომლის მოყვანა შეიძლებოდეს, რათა დავამტკიცოთ, რამდენად ახლოსაა შიმპანზეს და ადამიანის გენომები. სტატისტიკური მონაცემების განზოგადება წარმოუდგენლად ძნელია, რადგან უნდა გავითვალისწინოთ გენომის სხვადასხვა უბანი (მაგ., განმეორებადი უბნები და ცილის მაკოდირებელი გენის ერთადერთი ასლი), რომლებიც სხვადასხვანაირად მოქმედებენ სტატისტიკურ მაჩვენებლებზე. თუმცა არის ორი ფაქტორი, რომლებშიც შეგვიძლია დარწმუნებული ვიყოთ. პირველი ის არის, რომ ადამიანის და შიმპანზეს ცილები საოცრად მსგავსები არიან. ჩვენ და ჩვენ გრძელხელება თანამოძმეებს ყველა ცილის დაახლოებით ერთი მესამედი აბსოლუტურად ერთნაირი გვაქვს, ხოლო დანარჩენი მხოლოდ ერთი ან ორი ამინომჟავით განსხვავდება. მეორე საერთო ნიშანი კი ის არის, რომ ჩვენი გენომების 98%-ზე მეტი არ კოდირებს ცილებს. ეს იმაზე მეტყველებს, რომ ორივე სახეობა იყენებს აი-რნმ-ებს რთული რეგულატორული ქსელის შესაქმნელად, რომელიც გენის და ცილის ექსპრესიას მართავს. თუმცა ადამიანსა და შიმპანზეს შორის არის განსაკუთრებული განსხვავებაც, რომელსაც შეიძლება დიდი მნიშვნელობა ჰქონდეს. იგი იმაში მდგომარეობს, თუ როგორ გარდაიქმნება აი-რნმ-ები ამ ორი სახეობის უჯრედებში.

ეს დაკავშირებულია პროცესთან, რომელსაც რედაქტირება ეწოდება. შთაბეჭდილება იქმნება, რომ ადამიანის უჯრედს უბრალოდ არ შეუძლია წყნარად არსებობა, განსაკუთრებით მაშინ, როცა საქმე აი-რნმ-ებს ეხება[22]. როგორც კი აი-რნმ იწყებს წარმოქმნას, უჯრედები მაშინვე მათ მოდიფიცირებას იწყებენ ყველაზე მრავალფეროვანი მექანიზმების მეშვეობით. კერძოდ, ისინი ხშირად ცვლიან ფუძე ა-ს ფუძე ი-ით (ინოზინით). ფუძე ა-ს შეუძლია დნმ-ში დაკავშირება თ-თან ან უ-თან რნმ-ში, ხოლო ფუძე ი-ს აქვს უნარი წარმოქმნას წყვილები ა-თან, ც-თან და ბ-თან. ეს ცვლის თანამიმდევრობებს, რომლებთანაც აი-რნმ შეძლებს შეერთებას.

ჩვენ, ადამიანები, უფრო მეტად ვაწარმოებთ აი-რნმ-ბის მოლეკულების რედაქტირებას, ვიდრე ნებისმიერი სხვა სახეობა. ამაში სხვა პრიმატებიც კი ვერ შეგვედრებიან[23]. განსაკუთრებით აქტიური რედაქტირება ხდება თავის ტვინში. სწორედ აი-რნმ-ის რედაქტირების პროცესებით შეიძლება აიხსნას, რატომ განვსხვავდებით აზროვნებით ასე ძალიან ჩვენი უახლოესი ნათესავებისგან – პრიმატებისგან, ჩვენი დნმ-ის მატრიცების ასეთი საოცარი მსგავსების მიუხედავად.

გარკვეული აზრით, აი-რნმ-ების მშვენიერებაც სწორედ ეს არის. ისინი ორგანიზმისთვის შედარებით უვნებელ სისტემებს ქმნიან უჯრედული რეგულაციის სხვადასხვა ასპექტის შესაცვლელად. ევოლუციამ ამ მექანიზმს უპირატესობა, ალბათ, იმიტომ მიანიჭა, რომ უბრალოდ, ფუნქციის გაუმჯობესება ცილების შეცვლის გზით ძალიან სარისკოა. თქვენ იცით, რომ ცილები უჯრედების „მერი პოპინსია“. ისინი „თვით სრულყოფილებაა ყველა მიმართებაში“.

ყველა ჩაქუჩი, პრინციპში, ერთმანეთს ჰგავს. ისინი შეიძლება იყოს დიდი, შეიძლება იყოს პატარა, მაგრამ, რაც შეეხება მის მოწყობილობას, საეჭვოა, ჩაქუჩში რაიმე ცვლილების შეტანა შეძლოთ, რის შედეგად იგი გაცილებით უკეთესი გახდება. ეს სამართლიანია ცილების მიმართაც. ჩვენი ორგანიზმის ცილები მილიარდი წლის მანძილზე ევოლუციას განიცდიდნენ. მოდით, მხოლოდ ერთი მაგალითი მოვიყვანოთ. ჰემოგლობინი ერითროციტებში არსებული პიგმენტია, რომელსაც ჟანგბადი გადააქვს ჩვენს ორგანიზმში. მშვენივრად არის შეგუებული იმასთან, რომ ჟანგბადი ფილტვებიდან შეაგროვოს და გადაიტანოს ქსოვილებში, სადაც მისი საჭიროებაა. არასდროს და ვერავინ მოახერხა ლაბორატორიულ პირობებში შეექმნა ჰემოგლობინის შეცვლილი ვერსია, რომელიც ამ სამუშაოს ბუნებრივ ცილაზე უკეთ გაართმევდა თავს.

სამწუხაროდ, ნორმალურ ჰემოგლობინზე უარესი ჰემოგლობინის მოლეკულის შექმნა საოცრად იოლია. სწორედ ეს ხდება ისეთი დარღვევების დროს, როგორიცაა ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემია, როდესაც მუტაციის შედეგად ჰემოგლობინის „ცუდი“ ცილები გამომუშავდება. იგივე შეიძლება ითქვას ცილების უმეტესობაზეც. ასე რომ, თუ გარემო პირობები მკვეთრად არ იცვლება, ცილების ცვლილებებმა შესაძლოა სავალალო შედეგები გამოიწვიოს.

მაშ, როგორ გადაჭრა ევოლუციამ უფრო რთული და სრულყოფილი ორგანიზმების შექმნის ამოცანა? პირველ ყოვლისა, ცილების *რეგულაციის* და არა თავად ცილების შეცვლით. ამის მიღწევა კი აი-რნმ-ის მოლეკულების რთული ქსელების დახმარებით შეიძლება, რომელიც განსაზღვრავს როგორ, როდის და რა დონემდე უნდა ექსპრესირდებოდეს კონკრეტული ცილები, ჩვენ კი იმის მტკიცებულებები გვაქვს, რომ ყველაფერი სწორედ ასე ხდება.

მი-რნმ-ები მთავარ როლს ასრულებენ უჯრედების პლურიპოტენტობისა და მათი დიფერენციაციის რეგულაციაში. თუ მათი გამოზრდის კულტივირების პირობებს შევცვლით, მაშინ ემბრიონული ღეროვანი უჯრედები შეიძლება სხვა ტიპის უჯრედებად დიფერენცირდეს. მათი დიფერენცირების დაწყებისას ძალიან მნიშვნელოვანია, რომ ემბრიონულმა ღეროვანმა უჯრედებმა დათრგუნონ იმ გენთა ექსპრესია, რომლებიც ნორმალურ პირობებში დამატებითი ემბრიონული ღეროვანი უჯრედების წარმოქმნას განაპირობებენ (თვითგანახლება). რეპრესიის ამ პროცესში მნიშვნელოვან ადგილს იკავებს მი-რნმ-ების ოჯახი, სახელწოდებით *let-7* [24].

ერთ-ერთი მექანიზმი, რომელსაც *let-7* ოჯახი ამისათვის იყენებს, არის Lin28 ცილის down-რეგულაცია. ეს იმას ნიშნავს, რომ Lin28 პრო-პლურიპოტენტური ცილაა და ამიტომაც არ გვიკვირს, რომ Lin28-ს იამანაკას ფაქტორის მსგავსად მოქმედება შეუძლია. Lin28 ცილის ზეექსპრესია სომატურ უჯრედებში ზრდის მათი iPS უჯრედებად გადაპროგრამების შანსს[25].

მეორე მხრივ, მი-რნმ-ების სხვა ოჯახებიც არსებობს, რომლებიც ემბრიონულ ღეროვან უჯრედებს პლურიპოტენტობის შენარჩუნებასა და თვითგანახლებაში ეხმარებიან. *let-7*-გან განსხვავებით, ეს მი-რნმ-ები პლურიპოტენტობის მდგომარეობას ხელს უწყობენ. პლურიპოტენტობის მთავარი ფაქტორები ემბრიონულ ღეროვან უჯრედებში, როგორიცაა Oct4 და SOX2, დაკავშირებულები არიან ამ მი-რნმ-ების პრომოტორებთან და მათ ექსპრესიას ააქტიურებენ. როდესაც ემბრიონული ღეროვანი უჯრედები დიფერენცირებას იწყებენ, მი-რნმ-ების პრომოტორები კარგავენ ამ ფაქტორებს, რომლებიც მათი ექსპრესიის ინდუცირებას წყვეტენ[26]. ცილა Lin28-ს მსგავსად, ეს მი-რნმ-ებიც აუმჯობესებენ სომატური უჯრედების iPS უჯრედებად გადაპროგრამებას[27].

როდესაც ღეროვან უჯრედებს მათ დიფერენცირებულ შთამომავლებს ვადარებთ, აღმოვაჩენთ, რომ ისინი ი-რნმ-ის მოლეკულების ყველაზე განსხვავებულ პოპულაციებს ექსპრესირებენ. ერთი შეხედვით, ამის სარწმუნო მიზეზები არსებობს, რადგან ღეროვანი და დიფერენცირებული უჯრედები სხვადასხვა ცილებს ექსპრესირებენ, მაგრამ ზოგიერთ ი-რნმ-ს უჯრედში დასაშლელად შედარებით დიდი დრო სჭირდება. ეს იმას ნიშნავს, რომ როდესაც ღეროვანი უჯრედი დიფერენცირებას იწყებს, რაღაც დროის განმავლობაში იგი ჯერ კიდევ შეიცავს ღეროვანი უჯრედის ბევრ ი-რნმ-ს. საბედნიეროდ, დიფერენციაციის დასაწყისიდანვე ღეროვანი უჯრედი ააქტიურებს მი-რნმ-ბის ახალ ნაკრებს, რომელიც ღეროვანი უჯრედის ნარჩენი ი-რნმ-კენ მიემართება და მათ დაშლას აჩქარებს. პირველადი ი-რნმ-ების სწრაფი განადგურება დიფერენცირების მდგომარეობაში უჯრედის რაც შეიძლება სწრაფად და შეუქცევადად გადასვლას უზრუნველყოფს[28].

ეს მნიშვნელოვანი დაცვითი მახასიათებელია. უჯრედებისათვის სულაც არ მოაქვს სარგებლობა ღეროვანი უჯრედების მათთვის შეუსაბამო ნიშნების შენარჩუნებას – ეს იმის შანსს ზრდის, რომ მათ შეუძლიათ კიბოს უჯრედების განვითარების გზაზე გადავიდნენ. ეს მექანიზმი კიდევ უფრო აქტიურად გამოიყენება იმ სახეობებშიც, რომლებიც ძალიან სწრაფი ემბრიონული განვითარებით გამოირჩევიან, როგორებიცაა დროზოფილები ან „ზებრა თევზები“. ამ სახეობებში, როგორც კი განაყოფიერებული კვერცხუჯრედი პლურიპოტენტურ ზიგოტად გარდაიქმნება, სწორედ ამ პროცესის წყალობით დედის ხაზით კვერცხუჯრედიდან მემკვიდრულად მიღებული ი-რნმ-ების ტრანსკრიპტები სწრაფად ნადგურდება[29].

მი-რნმ-ები ასევე სასიცოცხლოდ აუცილებელია იმპრინტინგის კონტროლის უმნიშვნელოვანესი ფაზისთვის – პირველადი სასქესო უჯრედების ფორმირებისათვის. პირველადი სასქესო უჯრედების პროდუქციაში უმთავრესი სტადიაა ცილა Blimp1-ის აქტივაცია, რომელსაც ჩვენ მე-8 თავში შევხვდით. ცილა Blimp1-ის ექსპრესია Lin28 და *let7*-ის აქტივობის რთული ურთიერთქმედებით კონტროლდება[30]. ცილა Blimp1 ასევე არეგულირებს ჰისტონების მეთილირების ფერმენტს და რნმ-ის ცილების კლასს PIWI[31]. PIWI ცილები, თავის მხრივ, მოკლე ამ-მრნ-ების სხვა ტიპს უკავშირდება, რომელთაც PIWI რნმ-ები ეწოდება. მი-რნმ-ები და PIWI ცილები, ალბათ, დიდ როლს არ ასრულებენ სომატურ უჯრედებში, თუმცა ისინი საჭიროა უჯრედების მამრობითი ემბრიონული ხაზის პროდუქციისათვის[32]. PIWI აბრევიატურაა სიტყვათშეთანხმებისა *“P element-induced wimpy testis”* (*P* ელემენტით ინდუცირებული დასუსტებული სათესლეები). თუ PIWI აი-რნმ-ები და PIWI ცილები სათანადოდ არ ურთიერთქმედებენ, მამრობითი სქესის ნაყოფის სათესლეები ნორმალურად არ განვითარდება.

ჩვენ აი-რნმ-ის და ეპიგენეტიკური მოვლენების ურთიერთქმედებისა და გადაკვეთის სულ უფრო მეტ შემთხვევას ვაწყდებით. გაიხსენეთ, რომ გენეტიკური კონტრაბანდისტები, რეტროტრანსპოზონები, ჩვეულებრივ, მეთილირდებიან უჯრედთა ემბრიონულ ხაზში, რაც ხელს უშლის მათ აქტივაციას. PIWI აქტიურად მონაწილეობს ᲓᲜმ-ის მეთილირების სამიზნეების განსაზღვრაში [33,34]. ეპიგენეტიკური ცილების მნიშვნელოვან ნაწილს შეუძლია რნმ-თან ურთიერთქმედება. აი-რნმ-ის დაკავშირება გენომთან შესაძლოა საერთო მექანიზმს წარმოადგენდეს, რომელიც განსაზღვრული ტიპის უჯრედებში ეპიგენეტიკურ მოდიფიკაციებს საჭირო ქრომატინულ უბანზე მიმართავს[35].

ახლახან აი-რნმ-ები ჩართული აღმოჩნდა მემკვიდრული ნიშნების გადაცემის ლამარკისეულ თეორიაში. ერთ-ერთი ექსპერიმენტის დროს

თაგვის განაყოფიერებულ კვერცხუჯრედებში მი-რნმ შეიყვანეს, რომლის სამიზნე მთავარი გენი პასუხისმგებელი იყო გულის ქსოვილების ზრდაზე. ამ კვერცხუჯრედიდან განვითარებულ თაგვებს გულის კუნთები გადიდებული ჰქონდათ (კარდიალური ჰიპერტროფია) იმის გამო, რომ განვითარების ადრეულ სტადიებზე მი-რნმ-ის შეყვანამ მისი ნორმალური განვითარების პროცესები დაარღვია. ყურადსაღებია ის ფაქტი, რომ ამ თაგვების შთამომავლობამაც კარდიალური ჰიპერტროფიის მაღალი სიხშირე აჩვენა. ალბათ, ეს იმით იყო გამოწვეული, რომ ამ თაგვებში სპერმატოზოიდების წარმოქმნის პროცესში მი-რნმ-ის ანომალური ექსპრესია აღდგა. DNმ-ის კოდის შეცვლა მათ არ აღენიშნებოდათ, ასე რომ, ეს მი-რნმ-ის დახმარებით ეპიგენეტიკური მემკვიდრეობის მკაფიო შემთხვევა იყო[36].

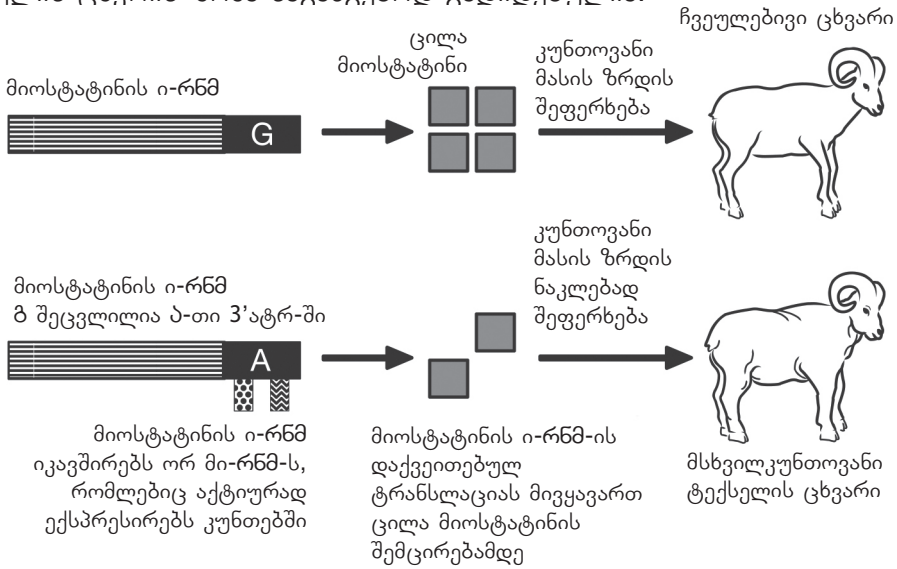
მერფის კანონი (თუ შესაძლებელია, რომ უსიამოვნება მოხდეს, ის აუცილებლად მოხდება)

რადგან აი-რნმ ასეთი მნიშვნელოვანია უჯრედების ფუნქციონირებისათვის, უეჭველია, შევძლებთ დაავადებათა მთელი რიგის გამოვლენას, რომლებიც დაკავშირებულია მათი მოქმედების დარღვევასთან. განა იმის მრავალი მაგალითით გარემოცულნი არ უნდა ვიყოთ, რომ აი-რნმ-ის წარმოებასა ან ექსპრესიაში გადახრები კლინიკურ დარღვევებს იწვევს, რომლებიც განსხვავდებიან იმპრინტინგთან ან X ქრომოსომის ინაქტივაციასთან დაკავშირებული დაავადებებისგან? კიც და არაც. ვინაიდან ეს აი-რნმ-ები უპირატესად მარეგულირებელი მოლეკულები არიან, რომლებიც კომპენსატორული მექანიზმებით გაჯერებულ ქსელში მოქმედებენ, ამიტომ მათი დეფექტები შეიძლება შედარებით მსუბუქი ხარისხით გამოვლინდეს. აქედან გამომდინარე, პრობლემა მკვლევრისათვის იმაში მდგომარეობს, რომ გენეტიკურ ექსპერიმენტთა უმრავლესობა ეფექტურია ცილების მუტაციებით გამოწვეული ძირითადი ფენოტიპების იდენტიფიკაციისათვის, ხოლო უფრო სუსტად გამოხატული გადახრების გამოსავლენად ნაკლებად გამოდგება.

არსებობს ასეთი მოკლე აი-რნმ-ი, სახელად BCI, რომელიც ექსპრესირდება თაგვების განსაზღვრულ ნეირონებში. როდესაც გერმანიაში, მიუნსტერის უნივერსიტეტის მკვლევრებმა თაგვებს ეს აი-რნმ დაუზიანეს, ისინი მშვენივრად გამოიყურებოდნენ. შემდგომ მეცნიერებმა ეს ცხოველი-მუტანტები მკაცრად კონტროლირებადი ლაბორატორიიდან მათთვის უფრო ბუნებრივ გარემოში გადაიყვანეს. ცხადი გახდა, რომ მუტანტები ნორმალურ თაგვებს არ ჰგავდნენ. ისინი უხალისოდ იკვლევდნენ თავიანთ გარემოს და მოუსვენრად იყვნენ[37]. ისინი უბრალოდ გალიებში რომ დაეტოვებინათ, ვერასოდეს გავიგებდით, რომ

BCI-ის აი-რნმ-ის დაკარგვა ძალიან დიდ გავლენას ახდენს მათ ქცევაზე. ეს კიდევ ერთი მტკიცებულებაა ჩვენთვის ცნობილი ჭეშმარიტებისა: რასაც ჩვენ ვხედავთ, დამოკიდებულია იმაზე, თუ როგორ ვუყურებთ მას.

აი-რნმ-ების ზემოქმედება კლინიკურ მდგომარეობებზე თანდათან მეტ ყურადღებას იქცევს, რასაც ზოგიერთი მაგალითი ადასტურებს. არსებობს ცხვრის ასეთი ჯიში, რომელსაც ტექსელი ეწოდება და მისი აღწერისთვის, რბილად რომ ვთქვათ, სიტყვა „ჯმუხი“ გამოდგება. ტექსელის ჯიშის ცხვრები კუნთოვანი მასის სიუხვით გამოირჩევიან, რაც საკვებად გამოყვანილი ჯიშისთვის კარგი თვისებაა. ეს ჯიში თავის მუსკულატურას გარკვეულწილად უნდა უმადლოდეს სპეციფიკური გენის 3’-ატრ-თან მი-რნმ-ის დაკავშირების ადგილის შეცვლას. ამ გენის მიერ კოდირებულ ცილას მიოსტატინი ეწოდება და იგი, ჩვეულებრივ, კუნთოვანი ქსოვილის ზრდას ანელებს[38]. შედეგი, რომელიც ერთადერთი ფუძის შეცვლით არის მიღებული, შეჯამებულადაა წარმოდგენილი სურათზე 10.4 თვალსაჩინოებისათვის ტექსელის ცხვრის ზომა საგანგებოდ გადიდებულია.



სურათი 10.4 მიოსტატინის გენის ცილის არამაკოდირებელი უბნის წერტილოვანი მუტაცია ძალზე მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს ტექსელის ჯიშის ცხვრის ფენოტიპზე. ფუძე G-ს ჩანაცვლებას A-თი მიოსტატინის ი-რნმ-ში ორი სპეციფიკური მი-რნმ-ის დაკავშირებასთან მივყავართ. ეს ცვლის მიოსტატინის ექსპრესიას, რის შედეგადაც ცხვრის კუნთოვანი მასა მკვეთრად იზრდება.

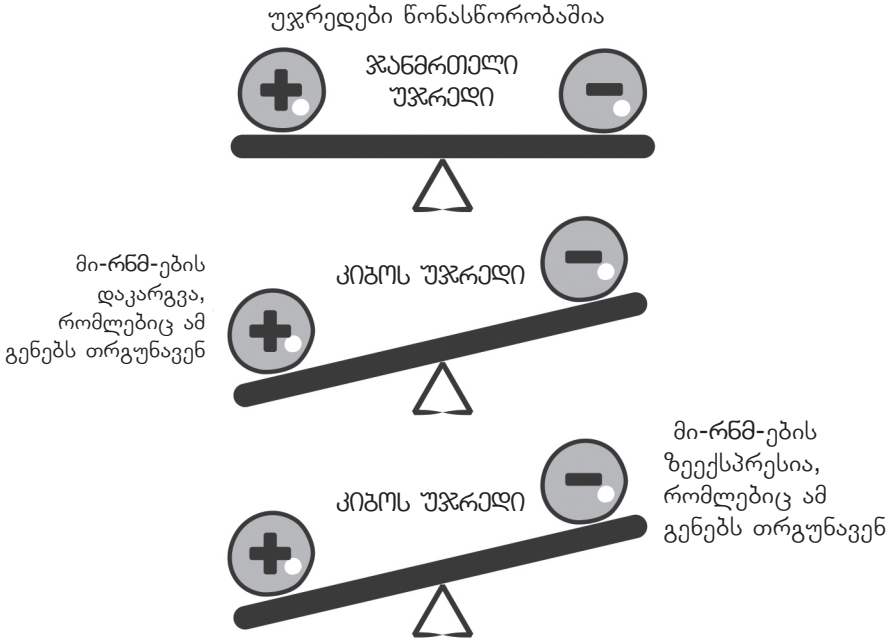
ტურეტის სინდრომი ფსიქომოტორული განვითარების დარღვევაა, რომლის დროს სახის, კისრის და მხრის კუნთების უნებლიე კრუნჩხვითი მოძრაობები (ტიკები) ზოგ შემთხვევაში შეხამებულია უნებლიე

ლანძღვასთან. ამ დაავადების მქონე ორი დამოუკიდებელი პაციენტის გამოკვლევისას *SLITRKI*-სახელწოდების მქონე გენის 3'ატრ-ში ერთადერთი ფუძის ერთნაირი ცვლილება აღმოჩნდა[39]. მაშასადამე, გენი *SLITRKI* აუცილებელია ნორმალური ნევროლოგიური განვითარებისათვის. ტურეტის სინდრომის მქონე ავადმყოფებში ფუძის ცვლილება მოიცავს მოკლე აი-რნმ-თან, რომელსაც miR-189 ეწოდება, დაკავშირების უბანს. ეს იმას მოწმობს, რომ განვითარების კრიტიკულ მომენტებში *SLITRKI* ექსპრესია შეიძლება ანომალურად დაქვეითდეს ასეთი დაკავშირების გზით. ასეთი ცვლილება ტურეტის სინდრომის მხოლოდ რამდენიმე შემთხვევაში შეინიშნება. თუმცა არსებობს მოსაზრება, რომ სხვა პაციენტებშიც, ალბათ, მი-რნმ-ის დამაკავშირებელი უბნების რეგულაციის დარღვევა ნეირონების სხვა გენებშიც შესაძლებელია ხდებოდეს.

ამ თავის დასაწყისში ჩვენ მოვიხსენიეთ თეორია, რომლის თანახმად აი-რნმ-ს შეუძლია გადამწყვეტი როლი შეასრულოს ადამიანში ტვინის ურთულესი ფუნქციების ფორმირებასა და განვითარებაში. თუ ეს თეორია სწორია, მაშინ შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ ტვინი უკიდურესად მგრძნობიარე იქნება აი-რნმ-ის აქტივობასა და ფუნქციონირებაში მომხდარი ნებისმიერი დარღვევის მიმართ და, ასეთ შემთხვევაში, წინა აბზაცში აღწერილი ტურეტის სინდრომი ამ სცენარს დამაინტრიგებელ ელფერს სძენს.

სხვა დაავადების დროს, რომელსაც დი ჯორჯის სინდრომი ეწოდება, 22-ე ქრომოსომის ორი ასლიდან ერთში დაკარგულია უბანი, რომელიც 3 000 000 ფუძისგან შედგება[40]. ამ უბანში 25-ზე მეტი გენია. ალბათ, არ გაგვიკვირდება, რომ ამ დაავადების მქონე პაციენტებს სრულიად განსხვავებული ორგანოთა სისტემები უზიანდებათ, მათ შორის, შარდ-სასქესო, გულ-სისხლძარღვთა და ჩონჩხი. დი ჯორჯის სინდრომიანი პაციენტების 40%-ს ეპილეფსიური გულყრები აღენიშნება, ხოლო ზრდასრული პაციენტების 25%-ს შიზოფრენია უვითარდება. მათ შორის ასევე საკმაოდ გავრცელებულია ჭკუასუსტობის მსუბუქი და საშუალო ფორმები. 3 000 000 ფუძეთა წყვილის უბანში მრავალი გენია, რომელთაც ალბათ, წვლილი შეაქვთ დაავადების სხვადასხვა ასპექტში. ერთ მათგანს *DGCR8* ეწოდება, ხოლო ცილა DGCR8 აუცილებელია მი-რნმ-ის ნორმალური პროდუქციისათვის. ლაბორატორიულ პირობებში გამოიყვანეს გენეტიკურად მოდიფიცირებული თაგვები, რომლებსაც *Dgcr8* გენის ერთი ფუნქციური ასლი ჰქონდათ. ამ თაგვებს აღენიშნებოდათ კოგნიტური დარღვევები, რაც განსაკუთრებით დასწავლასა და სივრცობრივ აღქმას შეეხებოდა[41]. ეს ფაქტები ამტკიცებს ჰიპოთეზას იმის შესახებ, რომ მი-რნმ-ის პროდუქცია ნევროლოგიური მოქმედების მნიშვნელოვანი ფაქტორია.

ჩვენ ვიცით, რომ აი-რნმ აუცილებელია უჯრედების პლურიპოტენტობისა და მათი დიფერენციაციის კონტროლისათვის. აქედან არც ისე შორია ვარაუდამდე, რომ მი-რნმ-ებს შეუძლიათ მნიშვნელოვანი როლი შეასრულონ კიბოს განვითარებაში. კიბო არის დაავადება, რომლის დროსაც უჯრედებს შეუძლიათ პროლიფერაცია. აქ შეიძლება პარალელი გავავლოთ ღეროვან უჯრედებთან. გარდა ამისა, კიბოს დროს სიმსივნეები მიკროსკოპში ხშირად შედარებით არადიფერენცირებული და დეზორგანიზებული ჩანს. ეს მათ მკვეთრად განასხვავებს ნორმალური, ჯანმრთელი ქსოვილის სრულიად დიფერენცირებული და მკაცრად ორგანიზებული გამოსახულებისაგან. ახლა იმის საკმაოდ ძლიერი მტკიცებულებები გვაქვს, რომ აი-რნმ მნიშვნელოვან როლს ასრულებს კიბოს განვითარებაში, რაც შეიძლება გამოიხატებოდეს ცალკეული მი-რნმ-ების დაკარგვაში ან სხვა მი-რნმ-ების ზეექსპრესიაში, როგორც ეს ნაჩვენებია სურათზე 10.5.



+ გენები, რომლებიც იწვევენ უჯრედების პროლიფერაციას

- გენები, რომლებიც აფერხებენ უჯრედების პროლიფერაციას

სურათი 10.5 ზოგი ტიპის მიკრო-რნმ-ის დონის შემცირება ან სხვა მიკრო-რნმ-ების დონის მომატება საბოლოო ჯამში შესაძლოა ერთნაირად ნეგატიურად აისახოს გენის ექსპრესიაზე. საბოლოო შედეგი შეიძლება იყოს გენის ექსპრესიის გაზრდა, რომელსაც უჯრედები აქტიური პროლიფერაციის მდგომარეობაში გადაჰყავს, რაც კიბოს განვითარების ალბათობას ზრდის.

ადამიანში ლეიკემიის ყველაზე გავრცელებული სახესხვაობაა ქრონიკული ლიმფოციტური ლეიკემია. კიბოს ამ სახის შემთხვევათა დაახლოებით 70%-ში[42] ავადმყოფებს აღენიშნებათ აი-რნმ-ების არარსებობა, რომლებსაც miR-15a და miR-16-1 ეწოდება. კიბო მრავალსაფეხურიანი დაავადებაა და ცალკეულ უჯრედებში საკმაოდ ბევრი დარღვევა უნდა წარმოიქმნას, ვიდრე ის სიმსივნური გახდება. ის ფაქტი, რომ ადამიანის ლეიკემიის ყველაზე გავრცელებულ სახეობაში სწორედ ეს მი-რნმ-ები აღმოჩნდა დაკარგული, გვაიძულებს ვივარაუდოთ, რომ ამ თანამიმდევრობათა დაკარგვა დაავადების განვითარების ადრეულ სტადიებში მოხდა.

ალტერნატიული მექანიზმის მაგალითი – კიბოს დროს მი-რნმ-ების ზეექსპრესია – შეიძლება *miR-17-92* კლასტერის შემთხვევა იყოს.. ეს კლასტერი კიბოს მთელი რიგი სახესხვაობების დროს ზეექსპრესირებს[43]. ფაქტობრივად, ამჟამად უკვე საკმაოდ ბევრი სტატიაა გამოქვეყნებული კიბოს დროს მი-რნმ-ების ანომალურ ექსპრესიაზე[44]. ამასთან, გენი *TARBP2* მუტირებული აღმოჩნდა ზოგი სახის კიბოს დროს, რომელიც მემკვიდრეობით გადაეცემა. ცილა TARBP2 მნიშვნელოვანია მი-რნმ-ების ნორმალური ფუნქციონირებისათვის. ეს კიდევ უფრო გვარწმუნებს იმაში, რომ მი-რნმ-ები ადამიანში კიბოს განსაზღვრული სახეების წარმოშობასა და განვითარებაში გადამწყვეტ როლს ასრულებს.

იმედი თუ იმედგაცრუება?

თუ გავითვალისწინებთ მონაცემთა მუდმივად მზარდ რაოდენობას, რაც კიბოს განვითარებაში მი-რნმ-ის მნიშვნელოვან როლზე მიუთითებს, გასაკვირი არ არის, რომ მეცნიერებმა დაიწყეს ამ მოლეკულების კიბოს მკურნალობისთვის გამოყენების შესაძლებლობების კვლევა. იდეა მდგომარეობდა ან „ნაკლული“ მი-რნმ-ების შევსებაში, ან ჭარბად ექსპრესირებულების დათრგუნვაში. იმედოვნებდნენ, რომ ამას კიბოთი დაავადებულ პაციენტებში დამატებითი მი-რნმ-ების ან მათი ხელოვნური შემცვლელების შეყვანით მიაღწევდნენ. ეს მეთოდიკა შეიძლება სხვა დაავადებების სამკურნალოდაც გამოვიყენოთ, რომელთა დროს მი-რნმ-ის ექსპრესია ანომალური ხდება.

მსხვილი ფარმაცევტული კომპანიები მნიშვნელოვან სახსრებს დებენ ამ კვლევებში. “Sanofi-Aventis”-მა და “GlaxoSmithKline”-მა მრავალმილიონიანი კონტრაქტები დადეს სან-დიეგოს კომპანიასთან “Regulus Therapeutics”. ისინი აქტიურად სწავლობენ მი-რნმ-ების

შემცვლელების ან მათი ინჰიბიტორების გამოყენების შესაძლებლობებს სხვადასხვა დაავადებების სამკურნალოდ – კიბოდან დაწყებული, აუტოიმუნური დარღვევებით დამთავრებული.

არსებობს მოლეკულები, რომლებიც მი-რნმ-ს ძალიან ჰგავს, მათ პატარა ინტერფერირებული რნმ (small interfering RNA) ანუ სი-რნმ ეწოდება. გენის ექსპრესიის დათრგუნვისათვის, განსაკუთრებით კი ი-რნმ-ის დეგრადაციისთვის, ისინი უმეტესად იმავე პროცესებს იყენებენ, რასაც მი-რნმ-ების მოლეკულები. სი-რნმ მოხერხებული ინსტრუმენტი აღმოჩნდა კვლევების ჩასატარებლად, რადგან ექსპერიმენტული კვლევებისათვის რომელიმე გენის რეპრესიისათვის მათი კულტურის უჯრედებში შეყვანა იოლია. 2006 წელს მეცნიერები ენდრიუ ფაიერი და კრეიგ მელო, რომელთაც ეს ტექნოლოგია აღმოაჩინეს, ნობელის პრემიით დაჯილდოვდნენ ფიზიოლოგიასა და მედიცინაში.

ფარმაცევტული კომპანიები დიდ ინტერესს იჩენდნენ მცირე პი -რნმ-ების, როგორც ახალი პოტენციური სამკურნალო საშუალების, გამოყენების მიმართ. თეორიულად სი -რნმ-ის მოლეკულების გამოყენება ნებისმიერი ცილის ექსპრესიის დასათრგუნად შეიძლება, რომელიც ამა თუ იმ დაავადების განვითარების ხელშემწყობად ითვლება. იმავე წელს, როდესაც ფაიერმა და მელომ ნობელის პრემია მიიღეს, გიგანტურმა ფარმაცევტულმა კომპანიამ "Merck" მილიარდ დოლარზე მეტი გადაიხადა კალიფორნიული კომპანიისათვის "Sirna Therapeutics", რომელიც დაკავებულია სი-რნმ-ების კვლევებით. სხვა მსხვილი ფარმაცევტული კომპანიები არანაკლებ მნიშვნელოვან ინვესტიციებს დებდნენ სამეცნიერო სამუშაოებში.

თუმცა 2010 წელს ფარმაცევტულ ინდუსტრიაში იმედგაცრუების პირველმა ნიშნებმა იჩინა თავი. გიგანტურმა შვეიცარიულმა ფარმაცევტულმა კომპანიამ "Roche" სი-რნმ-ების კვლევის პროგრამების შეჩერების შესახებ განაცხადა, მიუხედავად იმისა, რომ სამ წელზე მეტი ხნის მანძილზე მათზე 500 მლნ დოლარი დაიხარჯა. მეორე შვეიცარიულმა კომპანიამ "Novartis" თანამშრომლობა შეწყვიტა კომპანია "Alnylam"-თან მასაჩუსეტსიდან, რომელიც სი-რნმ-ების კველევებით იყო დაკავებული. მართალია, ბევრი სხვა კომპანიაა, რომელიც თამაშს აგრძელებს, თუმცა სამართლიანობა მოითხოვს აღინიშნოს, რომ ამ ტექნოლოგიების პერსპექტივები ნაკლებად საიმედო ჩანს, ვიდრე ეს ახლო წარსულში იყო.

სი-რნმ-ების თერაპიული გამოყენების ერთ-ერთი მთავარი პრობლემა საკმაოდ მარტივად აიხსნება. ნუკლეინის მჟავების, როგორიცაა დნმ და რნმ, გარდაქმნა ეფექტურ პრეპარატებად ძალიან ძნელია. არსებული

ეფექტური პრეპარატების უმეტესობას, როგორიცაა: იბუპროფენი, ვიაგრა, ანტიჰისტამინები, ზოგიერთი საერთო მახასიათებელი აქვთ. გადაყლაპვის შემდეგ ისინი ნაწლავის კედლიდან სისხლში შეიწოვებიან, ორგანიზმში ვრცელდებიან, ძალიან სწრაფად არ იშლებიან ღვიძლში, უჯრედების მიერ შთაინთქმებიან და მოქმედებენ უჯრედების მოლეკულებზე ან თვით უჯრედებზე. ერთი შეხედვით ყველაფერი საკმაოდ მარტივად გამოიყურება, თუმცა ეს სიმარტივე მოჩვენებითია და ახალი საშუალებების შესაქმნელად ხშირად ურთულესი საფეხურების გავლაა საჭირო. სასურველი შედეგების მისაღებად კომპანიები ათეულობით მილიონ დოლარს ხარჯავენ, თუმცა, რა გასაკვირიც არ უნდა იყოს, დღესაც უპირატესად ცდის და შეცდომის მეთოდს ვიყენებთ.

ეს პრობლემა უფრო სერიოზული ხდება ნუკლეინის მჟავების საფუძველზე სამკურნალო საშუალებების შექმნის მცდელობისას. ნაწილობრივ ეს განპირობებულია მათი ზომებით. სი-რნმ-ის მოლეკულა იბუპროფენის აბზე საშუალოდ 50-ჯერ დიდია. წამლების შექმნისას (განსაკუთრებით ორალურად მისაღების და არა საინექციოსი) მოქმედებს საერთო წესი – რაც პატარაა, მით უკეთესია. რაც უფრო დიდია სამკურნალო ფორმა, მით უფრო ძნელია პაციენტის ორგანიზმში პრეპარატის საკმარისად ეფექტური დოზების შეყვანა, რომლებიც იქ თავიანთ თვისებებს საკმაოდ ხანგრძლივად შეინარჩუნებდნენ. ალბათ, სწორედ ამიტომაც გადაწყვიტა ისეთმა კომპანიამ, როგორიც არის "Roche", რომ მათი ფული შეიძლება სხვა საქმეში უფრო ეფექტურად დაიხარჯოს. ეს იმას არ ნიშნავს, რომ სი-რნმ-ები დაავადებათა სამკურნალოდ არასოდეს უნდა გამოვიყენოთ; ეს მხოლოდ იმას ნიშნავს, რომ მათში ინვესტიციების ჩადება ბიზნესისათვის ძალზე სარისკო წამოწყებაა. მი-რნმ-თან დაკავშირებული პრობლემები არსებითად იგივეა, რადგან ყველა ნუკლეინის მჟავა ძალიან ჰგავს ერთმანეთს.

საბედნიეროდ, ზოგჯერ ჩიხიდანაც შეიძლება გამოსავალი ვიპოვოთ და შემდეგ თავში ჩვენ გავიგებთ, თუ ეპიგენეტიკურ ფერმენტებზე მოქმედი რომელი სამკურნალო საშუალებები გამოიყენება უკვე წარმატებით კიბოს რთული მდგომარეობების სამკურნალოდ.

თავი 11

ომი შინაგან მტერთან

მეცნიერებაში ახალი აღმოჩენების მაუწყებელი ყველაზე ამაღლვებელი ფრაზაა არა „ევრიკა!“, არამედ „რა სასაცილოა...“
აიზეკ აზიმოვი

მეცნიერებაში მრავალი მაგალითია იმისა, როცა შემთხვევით მოვლენას დიდ აღმოჩენამდე მივყავართ. ალბათ, ასეთ მაგალითებს შორის ყველაზე ცნობილია ალექსანდრე ფლემინგის დაკვირვება – როგორ გამოიწვიეს ექსპერიმენტულ პეტრის ჯამებში შემთხვევით მოხვედრილმა ობის სოკოებმა იქ გამოზრდილი ბაქტერიების სიკვდილი. ეს სწორედ ის შემთხვევითი მოვლენა იყო, რომელმაც პენიცილინის აღმოჩენა და ანტიბიოტიკების მთელი სპექტრის განვითარება განაპირობა. ამ შემთხვევითმა აღმოჩენამ მილიონობით ადამიანის სიცოცხლე იხსნა.

1945 წელს ალექსანდრე ფლემინგი ერნსტ ჩეინთან და ჰოვარდ ფლორისთან ერთად ნობელის პრემიით დაჯილოვდა ფიზიოლოგიის და მედიცინის დარგში. მათ პენიცილინის დიდი რაოდენობით მიღების ხერხები შეიმუშავეს, რამაც შესაძლებელი გახადა მისი სამკურნალოდ გამოყენება. ამ თავის ეპიგრაფად გამოტანილი აიზეკ აზიმოვის ცნობილი ფორმულირება გვეუბნება, რომ ალექსანდრე ფლემინგი არ იყო უბრალოდ ერთი იღბლიანი ადამიანი, რომელსაც ბედმა გაუღიმა. არც მისი ინტუიცია ყოფილა შემთხვევითი. ნაკლებად სარწმუნოა ისიც, რომ ფლემინგი იყო პირველი მეცნიერი, რომლის ბაქტერიული კულტურები ინფიცირებული აღმოჩნდა ობის სოკოებით. მისი აღმოჩენა რაღაც უჩვეულო მოვლენის არსებობის აღიარების და ამ მოვლენის მნიშვნელობის შეფასების შედეგი იყო. ცოდნის და გამოცდილების წყალობით ფლემინგის გონება მომზადებული იყო შემთხვევითი მოვლენიდან სათანადო დასკვნების გასაკეთებლად. იგი იმას ხედავდა, რასაც შესაძლოა სხვებიც ხედავდნენ, მაგრამ იმაზე ფიქრობდა, რაზეც არავის უფიქრია.

შესაძლოა იმ აზრს დავეთანხმოთ, რომ შემთხვევითი მოვლენები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ სამეცნიერო კვლევებში, და მაინც, უფრო თავდაჯერებულები ვიქნებით, თუ ჩავთვლით, რომ მეცნიერება, ჩვეულებრივ, ლოგიკური და მოწესრიგებული გზით ვითარდება. აი, ერთ-ერთი ის გზა, რომლის გავლით შევძლებთ წარმოვიდგინოთ ეპიგენეტიკის ამგვარი პროგრესი...

ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციები, რომლებიც აკონტროლებენ უჯრედების ბედს, ის პროცესებია, რომელთა წყალობით, მაგალითად, ღვიძლის უჯრედები ღვიძლის უჯრედებად რჩებიან და არ გარდაიქმნებიან სხვა ტიპის უჯრედებად. კიბო უჯრედის ბედის ნორმალური კონტროლირების მკვეთრი დარღვევაა, რომლის შედეგად ღვიძლის უჯრედები ღვიძლის უჯრედები აღარ არის და კიბოს უჯრედებად გარდაიქმნება. აქედან გამომდინარეობს ის, რომ კიბოს დროს ეპიგენეტიკური რეგულაცია ანომალური ხდება. მაშასადამე, ჩვენ მთელი ძალისხმევა უნდა მივმართოთ იმ პრეპარატების შემუშავებაზე, რომლებიც შეეწინააღმდეგება ეპიგენეტიკური რეგულაციის დარღვევას. ასეთი სამკურნალო პრეპარატები ძალზე სასარგებლო იქნებოდა კიბოს მკურნალობისა და გაკონტროლებისთვის.

ეს ფაქიზი და დახვეწილი პროცესი, რომელიც დიდ ყურადღებას ითხოვს. ფაქტობრივად, გლობალური ფარმაცევტული ინდუსტრია ასეულობით მილიონ დოლარს ხარჯავს ეპიგენეტიკური პრეპარატების სწორედ ამ მიზნით განვითარებაზე. თუმცა ზემოთ ასე მარტივად აღწერილი პროცესი სრულიად განსხვავდება იმ პროცესისგან, საიდანაც კიბოს წამლის აღმოჩენა დაიწყო.

კიბოს სამკურნალო ლიცენზირებული პრეპარატები უკვე არსებობს, რომელთა მოქმედების პრინციპი დამყარებულია ეპიგენეტიკური ფერმენ-ტების ინჰიბირებაზე. ამ ნივთიერებებმა კიბოს საწინააღმდეგო აქტივობა მანამ აჩვენეს, ვიდრე მათი ეპიგენეტიკურ ფერმენტებზე მოქმედება გამოვლინდებოდა. ფაქტობრივად, ეს ამ ნივთიერებების წარმატებაა, რომ-ლებმაც ეპიგენეტიკური თერაპიის და, საერთოდ, ეპიგენეტიკის სფეროს მიმართ ინტერესი გააღვივეს, თუმცა წარმატებისკენ სავალი გზა იოლი არ ყოფილა.

შემთხვევითი ეპიგენეტიკოსი

ჯერ კიდევ 1970-იანი წლების დასაწყისში ახალგაზრდა სამხრეთაფრიკელი მეცნიერი პიტერ ჯონსი მუშაობდა ქიმიურ ნივთიერებაზე სახელწოდებით 5-აზაციტიდინი. იმ დროისათვის უკვე ცნობილი იყო, რომ ამ ნივთიერებას კიბოს საწინააღმდეგო მოქმედება ჰქონდა, რადგანაც ლეიკემიის დროს კიბოს უჯრედების გაყოფის შეჩერება შეეძლო და ლეიკემიით დაავადებულ ბავშვებზე გამოცდისას დადებითი შედეგები აჩვენა[1].

ამჟამად პიტერ ჯონსი კიბოს სამკურნალოდ ეპიგენეტიკური მეთოდების გამოყენების ფუძემდებლად ითვლება. მაღალი, გამხდარი, გარუჯული, მოკლედ შეჭრილი ხშირი, ჭაღარა თმით, ის მყისვე იპყრობს ნებისმიერი

კონფერენციის მონაწილეთა ყურადღებას. ამ წიგნში მოხსენიებული მრავალი ჭეშმარიტი მეცნიერის მსგავსად, მან თითქმის განუვითარებელი სფეროს კვლევებს ათეულობით წელი მიუძღვნა; პიტერ ჯონსი დღესაც რჩება იმ მოწინავე მეცნიერების რიგში, რომლებიც ძალ-ღონეს არ იშურებენ, რათა ეპიგენომის ჯანმრთელობაზე გავლენა შეისწავლონ. ამჟამად მისი ძალისხმევა მიმართულია ყველა ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციის მახასიათებლების შედგენაზე, რომლებიც სხვადასხვა ტიპის მრავალ უჯრედსა და სხვადასხვა დაავადებების დროს აღინიშნება. დღეს მის განკარგულებაშია ტექნოლოგიები, რაც მის გუნდს საშუალებას აძლევს მაღალსპეციფიკური და სპეციალიზებული აპარატურით მიღებული მილიონობით მონაცემი გააანალიზოს. მაშინ კი, 1970-იან წლებში, მეცნიერმა თავისი პირველი აღმოჩენა არნახული დაკვირვებულობის და გულმოდგინების წყალობით გააკეთა, რაც გონების მზაობის კლასიკური შემთხვევაა.

ორმოცი წლის წინ ბოლომდე არავის ესმოდა, თუ როგორ მოქმედებდა 5-აზაციტიდინი. ქიმიური აღნაგობით იგი ძალიან ჰგავს ДНმ-ის და РНმ-ის ფუძე Ц-ს (ციტიდინს). როგორც ვარაუდობდნენ, 5-აზაციტიდინი ДНმ-ის და РНმ-ის ჯაჭვებს ემატებოდა. იქ მოხვედრისას იგი რაღაცნაირად არღვევდა ДНმ-ის ნორმალურ რეპლიკაციას და РНმ-ის ტრანსკრიპციას ან აქტივობას. კიბოს ისეთი უჯრედები, რომლებიც ლეიკემიის დროს წარმოიქმნება, მეტისმეტად აქტიურია. მათ დიდი რაოდენობით ცილების სინთეზი ესაჭიროებათ, რაც იმას ნიშნავს, რომ მათ დიდი რაოდენობით ი-РНმ-ის ტრანსკრიპცია უნდა განახორციელონ. ვინაიდან ისინი სწრაფად იყოფიან, მათი ДНმ-ის რეპლიკაციაც ძალიან ეფექტურად უნდა მოხდეს, მაგრამ თუ 5-აზაციტიდინი ერთ-ერთ ან ორივე ამ პროცესში იყო ჩართული მაშინ იგი, ალბათ, ხელს შეუშლიდა კიბოს უჯრედების ზრდას და გაყოფას.

პიტერ ჯონსი კოლეგებთან ერთად ძუძუმწოვართა მთელ რიგ უჯრედებზე 5-აზაციტიდინის გავლენას სწავლობდა. მრავალი ტიპის უჯრედის გამოზრდა ლაბორატორიულ პირობებში უჩვეულოდ ძნელია, თუ ისინი აღებულია უშუალოდ ადამიანისგან ან ცხოველისგან. მაშინაც კი, თუ უჯრედების ზრდისთვის ყველა აუცილებელ პირობას შევქმნით, მათ შეუძლიათ რამდენიმე ციკლის შემდეგ უეცრად შეწყვიტონ გაყოფა და დაიღუპონ, რაც საკმაოდ ხშირად ხდება. ამ პრობლემის დასაძლევად პიტერ ჯონსი უჯრედულ ხაზებზე მუშაობდა. უჯრედული ხაზები თავდაპირველად ცხოველებისგან ან ადამიანისგან მიიღება, თუმცა შემთხვევის ან ექსპერიმენტული მანიპულაციების შედეგად, აუცილებელი საკვები ნივთიერებების, სათანადო ტემპერატურის და გარემო პირობების არსებობისას, მათ შეუძლიათ კულტურაში განუსაზღვრელი დროით

გაიზარდონ. უჯრედული ხაზები ორგანიზმის უჯრედებისგან განსხვავდებიან, თუმცა ისინი სავსებით გამოსადეგი ექსპერიმენტული სისტემებია.

უჯრედთა ტიპები, რომლებსაც პიტერ ჯონსი და მისი თანამშრომლები იკვლევდნენ, ჩვეულებრივ, პლასტმასის ბრტყელ კოლბებში იზრდება, რომლებიც ვისკის ან ბრენდის გვერდულად დაწოლილ, გამჭვირვალე, ბრტყელ მათარებს წააგავს. ძუძუმწოვართა უჯრედები ასეთი კოლბების შიდა, ბრტყელ ზედაპირზე იზრდება. ისინი ერთმანეთთან მჭიდროდ მიჯრილ უჯრედთა ერთ შრეს წარმოქმნიან და რამდენიმე ფენად არასოდეს იზრდებიან.

ერთხელ, დილით, მას შემდეგ, რაც უჯრედები რამდენიმე კვირის განმავლობაში 5-აზაციტიდინთან ერთად კულტივირდებოდნენ, მკვლევრებმა ერთ-ერთ კულტურის შემცველ კოლბაში უცნაური გროვა აღმოაჩინეს. შეუიარაღებელი თვალისთვის, ერთი შეხედვით, იგი სოკოვან ინფექციას ჰგავდა. ასეთ სიტუაციაში უმრავლესობა კოლბას გადააგდებდა და პირობას დადებდა, რომ მომავალში უჯრედების კულტივირებისას უფრო ფრთხილად იქნებოდა, რათა ასეთი რამ არასოდეს გამეორებულიყო, მაგრამ პიტერ ჯონსი სხვაგვარად მოიქცა. მან გულდასმით გამოიკვლია ეს გროვა და დაადგინა, რომ იგი სულაც არ იყო სოკო. ეს გახლდათ უჯრედების დიდი მასა, რომლებიც გიგანტურ, მრავალბირთვიან უჯრედებად იყვნენ შერწყმული. იქ იყო პატარა კუნთოვანი ბოჭკოები, სინციტიალური ქსოვილები, რომლებსაც X ინაქტივაციის განხილვისას შევხვდით. ეს პატარა კუნთოვანი ბოჭკოები ზოგჯერ იკუმშებოდნენ კიდეც[2].

ეს მართლაც ძალზე უცნაური იყო. მიუხედავად იმისა, რომ უჯრედების ხაზი თავდაპირველად თაგვის ემბრიონიდან იყო მიღებული, კუნთოვანი უჯრედის მსგავსი რამ ადრე არასოდეს წარმოქმნილა. როგორც წესი, ის ეპითელურ უჯრედებად გარდაიქმნებოდა – იმ უჯრედებად, რომლებითაც ამოფენილია ჩვენი ორგანოების უმრავლესობის ზედაპირი. პიტერ ჯონსის ექსპერიმენტმა აჩვენა, რომ 5-აზაციტიდინს შეუძლია შეცვალოს ამ ემბრიონული უჯრედების პოტენციალი და აიძულოს ისინი, ეპითელური უჯრედების ნაცვლად კუნთოვან უჯრედებად გარდაიქმნან. მაგრამ რატომ ჰქონდა ასეთი ეფექტი ნივთიერებას, რომელიც კიბოს უჯრედებს, სავარაუდოდ, მათში DNმ-ის და ი-RNმ-ის პროდუქციის დარღვევით კლავს?

პიტერ ჯონსმა ამ საკითხზე მუშაობა სამხრეთ აფრიკიდან სამხრეთ კალიფორნიის უნივერსიტეტში გადასვლის შემდეგ განაგრძო. ორი წლის შემდეგ მან და მისმა დოქტორანტმა შირლი ტეილორმა აჩვენეს, რომ 5-აზაციტიდინით დამუშავებული უჯრედული ხაზები არა მარტო კუნთოვან უჯრედებს წარმოქმნის, მათ სხვა ტიპის უჯრედების წარმოქმნაც შეუძლიათ.

მათ შორის არის ცხიმოვანი უჯრედები (ადიპოციტები) და ქონდროციტები. ეს უჯრედები ხრტილის ცილებს გამოიმუშავებენ, რომლებიც სასახსრე ზედაპირებს ისე ამოფენენ, რომ ორი სიბრტყის ერთიმეორეზე თავისუფალი სრიალი შესაძლებელი ხდება.

ამ მონაცემებმა აჩვენეს, რომ 5-აზაციტიდინი კუნთებისათვის სპეციფიკური ფაქტორი არ იყო. ამ სამუშაოსადმი მიძღვნილ სტატიაში პროფესორმა ჯონსმა ფრიად წინასწარმეტყველური ვარაუდი გამოთქვა: „5-აზაციტიდინი... უფრო მეტად პლურიპოტენტურ მდგომარეობაში დაბრუნებას იწვევს“[3]. სხვა სიტყვებით, ეს ნივთიერება ბურთულას უოდინგტონის ეპიგენეტიკური ლანდშაფტის ფერდობებზე ცოტა ზევით უბიძგებდა. ამის შემდეგ ბურთულა ისევ ძირს, გორაკებს შორის ხევებში ეშვებოდა, ოღონდ სხვა საბოლოო წერტილში.

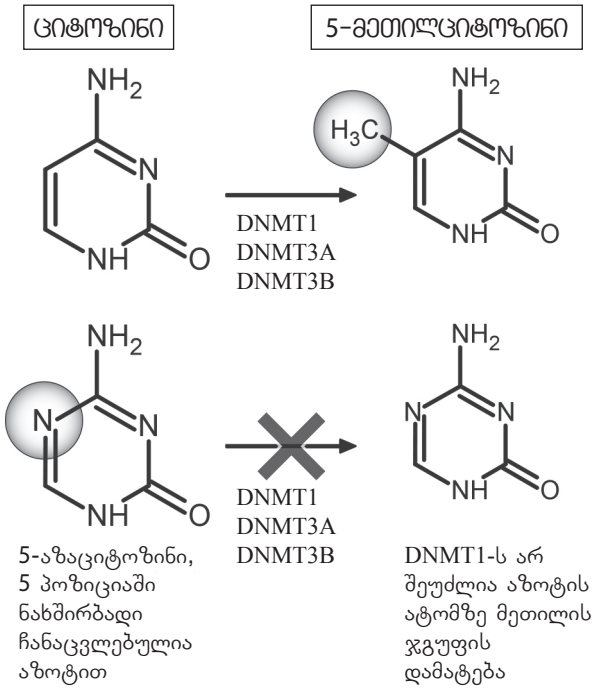
თუმცა ჯერ კიდევ არ არსებობდა თეორია იმის შესახებ, თუ რატომ იწვევდა 5-აზაციტიდინი ასეთ უჩვეულო ეფექტს. თავად პიტერ ჯონსი ამასთან დაკავშირებით მშვენიერ თვითკრიტიკულ ამბავს გვიყვება ჩვენს შემეცნებაში გარდამტეხი მომენტის შესახებ. იგი თავდაპირველად სამხრეთ კალიფორნიის უნივერსიტეტის პედიატრიის დეპარტამენტში დაინიშნა, თუმცა ძალიან უნდოდა ბიოქიმიის დეპარტამენტში შეთავსებით მუშაობაც. ამ ადგილის მისაღებად მას დამატებითი გასაუბრება უნდა გაევლო, რომელსაც სავსებით უაზროდ მიიჩნევდა. პიტერ ჯონსმა 5-აზაციტიდინზე თავისი ნაშრომის აღწერისას გასაუბრებაზე აღნიშნა, რომ არავინ იცის, თუ რატომ მოქმედებს ეს ნივთიერება უჯრედთა პლურიპოტენტობაზე. ამავე უნივერსიტეტის სხვა მეცნიერმა რობერტ სტელვაგენმა, რომელიც ასევე მონაწილეობდა გასაუბრებაში, ჰკითხა: „ᲓᲜᲐ-ის მეთილირებაზე არ გიფიქრიათ?“ ჩვენი კანდიდატი გამოტყდა, რომ მას არა თუ არ უფიქრია, არამედ არც კი სმენია მის შესახებ[4].

პიტერ ჯონსი და შირლი ტეილორი დაუყოვნებლივ შეუდგნენ ᲓᲜᲐ-ის მეთილირებას და ძალიან მალე აჩვენეს, რომ სწორედ ეს იყო 5-აზაციტიდინის ასეთი ეფექტების მიზეზი. 5-აზაციტიდინი ᲓᲜᲐ-ის მეთილირებას თრგუნავდა. პიტერ ჯონსმა და შირლი ტეილორმა მისი მონათესავე მთელი რიგი ქიმიური ნაერთები შექმნეს და უჯრედულ კულტურაზე მათი გავლენა გამოიკვლიეს. ის ნაერთები, რომლებიც ᲓᲜᲐ-ის მეთილირებას თრგუნავდნენ, ფენოტიპის იმ ცვლილებებსაც იწვევდნენ, რომლებიც თავდაპირველად 5-აზაციტიდინის ზემოქმედებისას იყო შემჩნეული. ნაერთები, რომლებიც ᲓᲜᲐ-ის მეთილირებას არ თრგუნავდნენ, ფენოტიპზე არავითარ გავლენას არ ახდენდნენ[5].

მეთილირების „ჩიხი“

ციტიდინი (ფუძე ც) და 5-აზაციტიდინი ქიმიური სტრუქტურით ძალიან მსგავსნი არიან. ისინი ნაჩვენებია სურათზე 11.1, სადაც სიმარტივისათვის მითითებულია მათი სტრუქტურის მხოლოდ მთავარი კომპონენტები (მათ, შესაბამისად, ციტოზინი და 5-აზაციტოზინი ეწოდება).

დიაგრამის ზედა ნაწილში, რომელიც ძალიან ჰგავს სურათს 4.1, ნაჩვენებია, რომ 5-მეთილციტოზინის მისაღებად ციტოზინი შეიძლება ᲓᲜᲛ მეთილტრანსფერაზათი (DNMT1, DNMT3A an DNMT3B) მეთილირდეს. 5-მეთილციტოზინში აზოტის (N) ატომი ჩაანაცვლებს ნახშირბადის (C) ძირითად ატომს, რომელიც ჩვეულებრივ მეთილირდება ხოლმე. ᲓᲜᲛ მეთილ-ტრანსფერაზებს აზოტის ამ ატომზე მეთილის ჯგუფის დამატება არ შეუძლიათ.



სურ.11.1 5-აზაციტოზინი შეიძლება ჩაირთოს ᲓᲜᲛ-ში მისი რეპლიკაციის დროს, რომელიც უჯრედის გაყოფის წინ ხდება. 5-აზაციტოზინი იკავებს ფუძე ც-ს ადგილს, რადგან მასში აზოტის ატომი იმ პოზიციაშია, სადაც ნახშირბადის ატომი უნდა იყოს. უცხო ფუძე ვერ მეთილირდება DNMT1-ით, როგორც ეს ნაჩვენებია სურათზე 4.2.

გავიხსენოთ მე-4 თავი და წარმოვიდგინოთ ᲓᲜᲛ-ის მეთილირებული უბანი. უჯრედის გაყოფის წინ ᲓᲜᲛ-ის ორმაგი სპირალის ორი ძაფი განაცალკევდება და თითოეულის ასლი წარმოიქმნება. მაგრამ ფერმენტებს,

რომლებიც ДНმ-ის რეპლიკაციას ახორციელებენ, დამოუკიდებლად ДНმ-ის მეთილირების კოპირება არ შეუძლიათ. ამის გამო, თითოეულ ახალ ორმაგ სპირალში ერთი მეთილირებული და მეორე არამეთილირებული ჯაჭვია. ДНმ მეთილტრანსფერაზას (DNMT1) შეუძლია ამოიცნოს ДНმ, რომელსაც მხოლოდ ერთ ჯაჭვი აქვს მეთილირებული და შეუძლია იგი მეორე ჯაჭვზე აღადგინოს, რითაც ДНმ-ის მეთილირების საწყისს სქემას აღადგენს.

მაგრამ თუ უჯრედები გაყოფისას 5-აზაციტიდინით დამუშავდა, მაშინ ეს ანომალური ციტიდინური ფუძე გენომის კოპირებისას ДНმ-ის ახალ ჯაჭვს დაემატება. ვინაიდან ანომალურ ფუძეში ნახშირბადის ატომის ადგილს აზოტის ატომი იკავებს, DNMT1 ფერმენტს არარსებული მეთილის ჯგუფის აღდგენა არ შეუძლია. თუ ეს მოვლენა უჯრედების გაყოფისას მეორდება, ДНმ-ის მეთილირება დასუსტებას დაიწყებს.

5-აზაციტიდინით დამუშავებული უჯრედების გაყოფისას კიდევ რაღაც ხდება. ახლა ცნობილია, რომ როცა DNMT1 უკავშირდება ДНმ-ის უბანს, რომელიც ჩვეულებრივი ციტიდინის ნაცვლად 5-აზაციტიდინს შეიცავს, DNMT1 მას მიეკვრება[6]. ეს ჩიხში მოხვედრილი ფერმენტი შემდგომ უჯრედის სხვა ნაწილში გადაიგზავნება და იშლება, ამის გამო კი DNMT1 ფერმენტის საერთო დონე უჯრედში კლებულობს[7,8]. DNMT1-ს რაოდენობის შემცირება იმ ფაქტთან კომბინაციაში, რომ 5-აზაციტიდინს არ შეუძლია მეთილირება, ნიშნავს, რომ მეთილირებული ДНმ-ის მოცულობა უჯრედში თანდათან შემცირდება. ცოტა ხანში ისევ დავუბრუნდებით საკითხს, თუ რატომ აქვს მეთილირებული ДНმ-ის დონის ასეთ დაკლებას ანტი-სიმსივნური ეფექტი.

ამრიგად, 5-აზაციტიდინი იმის მაგალითია, კიბოს საწინააღმდეგო აგენტი მოულოდნელად როგორ ავლენს ეპიგენეტიკურ მოქმედებას. უცნაურია, მაგრამ მსგავსი რამ მოხდა სხვა ნაერთთან დაკავშირებითაც, რომელიც ახლა უკვე კიბოს სამკურნალო ლიცენზირებული საშუალებაა[9].

კიდევ ერთი ბედნიერი შემთხვევითობა

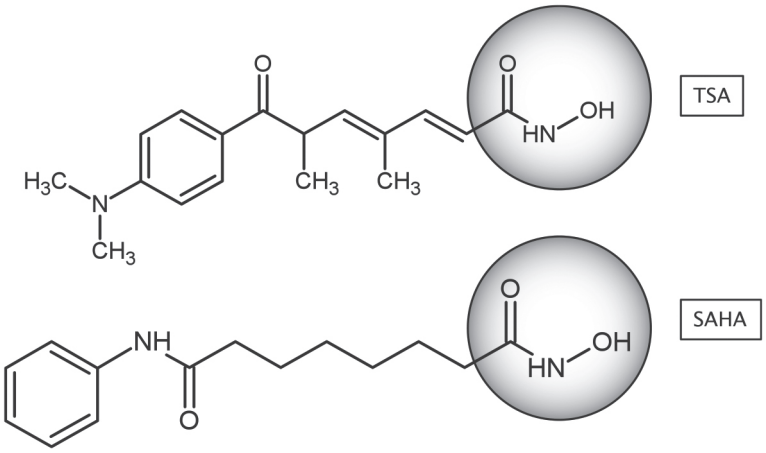
1971 წელს მეცნიერმა შარლოტა ფრენდმა აჩვენა, რომ ძალზე მარტივი ნივთიერება, სახელად DMSO (მისი სრული სახელწოდებაა დიმეთილ სულფ-ოქსიდი dimethyl sulfoxide), უცნაურ გავლენას ახდენდა თაგვების ლეიკემიური მოდელის კიბოს უჯრედებზე. როცა ამ უჯრედებს DMSO-თი დაამუშავებდნენ, ისინი წითლდებოდნენ. ეს იმ მიზეზით ხდებოდა, რომ ისინი „ჩართავდნენ“ (ააქტივებდნენ) ცილა ჰემოგლობინის გენს, რომელიც სისხლის წითელ უჯრედებს ფერს აძლევს[10]. ჩვეულებრივ, ლეიკემიური უჯრედები არასოდეს ააქტივებენ ამ გენს და DMSO-ს ამ ეფექტის მექანიზმი სავსებით უცნობი იყო.

დონალდ ბრესლოუ კოლუმბიის უნივერსიტეტიდან და პოლ მარკსი და რიჩარდ რიფკინგი სლოუნ-კეტირინგის მემორიალური კიბოს ცენტრიდან ძალიან დაინტერესდნენ შარლოტა ფრენდის კვლევებით. რონალდ ბრესლოუ ქიმიური ნივთიერებების ახალი ნაკრების შემუშავებას და შექმნას შეუდგა, რისთვისაც DMSO-ს სტრუქტურა ამოსავალ წერტილად გამოიყენა და მასზე პატარა დეტალებს ამატებდა ან ცვლიდა, როგორც ლეგოს ნაწილებისგან ახალი კონსტრუქციების აგებისას ხდება. პოლ მარკსმა და რიჩარდ რიფკინგმა სხვადასხვა უჯრედულ მოდელზე ამ ქიმიური ნივთიერებების ტესტირება დაიწყეს. ზოგიერთი მათგანი უჯრედებზე DMSO-გან განსხვავებულ გავლენას ახდენდა. ისინი უჯრედების ზრდას აჩერებდნენ.

ახალი და უფრო რთული სტრუქტურების მრავალრიცხოვანი განმეორებადი შესწავლის შემდეგ მეცნიერებმა შექმნეს მოლეკულა სახელად SAHA (suberoylanilide hydroxamic acid). ეს ნაერთი ფრიად ეფექტურად თრგუნავდა კიბოს უჯრედულ ხაზში ზრდას და/ან უჯრედების სიკვდილს იწვევდა[11]. თუმცა მეცნიერებს კიდევ ორი წელი დასჭირდათ იმის გასარკვევად, თუ რას აკეთებს SAHA უჯრედებში. ამ კვლევაში გადამწყვეტი მომენტი მხოლოდ შარლოტა ფრენდის პუბლიკაციიდან 25-ზე მეტი წლის შემდეგ დადგა, როდესაც ვიქტორია რიჩონმა პოლ მარკსის გუნდიდან ჯერ კიდევ 1990 წელს ტოკიოს უნივერსიტეტის მკვლევართა ჯგუფის სახელით მოხსენება გააკეთა.

იაპონელთა ჯგუფი მუშაობდა ნივთიერებაზე, რომელსაც ტრიქოსტატინ A ანუ TCA ეწოდება. როგორც იმ მომენტისათვის იყო ცნობილი, TCA უჯრედების გამრავლებას აბრკოლებდა. იაპონელთა ჯგუფმა აჩვენა, რომ TCA-ს გამოყენება კიბოს უჯრედების ხაზებში ჰისტონური ცილების აცეტილი ჯგუფებით დეკორირების (მორთვის) ფარგლებს ცვლიდა. ჰისტონური აცეტილირება სხვა ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციაა, რომელსაც უკვე შევხვდით მე-4 თავში. როდესაც უჯრედები TCA-თი მუშავდებოდა, ჰისტონური აცეტილირების დონე მატულობდა. ეს ხდებოდა არა იმიტომ, რომ ეს ნივთიერება ჰისტონებზე აცეტილი ჯგუფების გადამტან ფერმენტებს ააქტივებდა. მიზეზი ის იყო, რომ TCA თრგუნავდა იმ ფერმენტებს, რომლებიც აცეტილის ჯგუფებს ამ ქრომატინულ ცილებს აშორებდა. ამ ცილებს ჰისტონდეზაცეტილაზები ან მოკლედ – HDAC ეწოდება[12].

ვიქტორია რიჩონმა TCA-ს აღნაგობა SAHA-ს აღნაგობას შეადარა, რაც ნაჩვენებია სურათზე 11.2.



სურათი. 11.2 TCA-ს და SAHA-ს აღნაგობა, სადაც მსგავსი უბნები მოქცეულია წრეებში. C-ნახშირბადი; N-აზოტი; O-ჟანგბადი. სქემის გასამარტივებლად ნახშირბადის ზოგიერთი ატომი გამიზნულად არ არის ნაჩვენები, მაგრამ ისინი ორმაგი ხაზითაა გამოსახული.

ქიმიაში სამეცნიერო ხარისხი არ სჭირდება იმის შემჩნევას, რომ TCA და SAHA ძალიან ჰგვანან ერთმანეთს, განსაკუთრებით იმ უბნებით, რომლებიც ჯაჭვის მარჯვნივ არის. ვიქტორია რიჩონმა ივარაუდა, რომ TCA-ს მსგავსად SAHA-ც HDAC-ის ინჰიბიტორია. 1998 წელს მან კოლეგებთან ერთად გამოაქვეყნა მოხსენება, რომელმაც დაადასტურა, რომ ყველაფერი მართლაც ასეა[13]. SAHA HDAC-ის ფერმენტებს ჰისტონური ცილებიდან აცეტილი ჯგუფების მოშორების საშუალებას არ აძლევს და ამის გამო ჰისტონებზე ბევრი აცეტილი ჯგუფი გროვდება.

დამთხვევათა მიღმა

ამგვარად, ორივე ნაერთი – 5-აზაციტიდინიც და SAHA-ც – ამცირებს კიბოს უჯრედების პროლიფერაციას და თრგუნავს ეპიგენეტიკური ფერმენტების აქტივობას. თითქოს ეს იმ თეორიის სასარგებლოდ მეტყველებს, რომ ეპიგენეტიკური ცილები მნიშვნელოვანია კიბოსთვის, თუმცა იქნებ ჩვენი დასკვნები ნაჩქარევია? ხომ შეიძლება, მხოლოდ უბრალო დამთხვევა იყოს ის, რომ ორივე ეს პრეპარატი ეპიგენეტიკურ ცილებზე მოქმედებს? ბოლოს და ბოლოს, ამ ორი ნაერთის სამიზნე ძალიან განსხვავებული ფერმენტებია. 5-აზაციტიდინი DNMT ფერმენტებს ინჰიბირებს, რომლებიც ᲓᲜᲛ-ს მეთილის ჯგუფებს ამატებენ. SAHA, თავის

მხრივ, ინჰიბირებს HDAC-ს ოჯახის ფერმენტებს, რომლებიც ჰისტონური ცილების აცეტილის ჯგუფებს აშორებენ. ერთი შეხედვით, ეს ორი პროცესი ძალიან განსხვავებულია. შეიძლება როგორც 5-აზაციტიდინის, ასევე SAHA-ს მიერ ეპიგენეტიკური ფერმენტების ინჰიბირება მხოლოდ დამთხვევა იყოს?

ეპიგენეტიკოსები მიიჩნევენ, რომ ეს სულაც არ არის დამთხვევა. ᲓᲜᲐ-მეთილტრანსფერაზას ფერმენტები ციტიდინის ფუძეს მეთილის ჯგუფს ამატებენ. ამ ფუძის მაღალი კონცენტრაციები აღმოჩენილია ᲓᲜᲐ-ის გრძელ, ᲪᲒ (CG)-თი გაჯერებულ ჯაჭვებში, რომლებიც ცნობილია CpG კუნძულების სახით. ეს კუნძულები გენების დასაწყისში, გენების ექსპრესიის მაკონტროლებელ პრომოტორულ უბანში მდებარეობს. როდესაც CpG კუნძულის ᲓᲜᲐ ძლიერ მეთილირდება, ამ პრომოტორით კონტროლირებადი გენი გამოირთვება. სხვა სიტყვებით რომ ვთქვათ, ᲓᲜᲐ-ის მეთილირება რეპრესიული მოდიფიკაციაა. DNMT-ის აქტივობა ზრდის ᲓᲜᲐ-ის მეთილირებას და, შესაბამისად, აქვეითებს გენების ექსპრესიას. 5-აზაციტიდინის მეშვეობით ამ ფერმენტების ინჰიბირებით შეგვიძლია გენის ექსპრესია გავზარდოთ.

ჰისტონური ცილები გენების პრომოტორებთანაც არიან. ჰისტონური მოდიფიკაციები შეიძლება ძალიან რთული იყოს, როგორც ეს მე-4 თავში ვნახეთ, მაგრამ ჰისტონური აცეტილირება ყველაზე პირდაპირ გავლენას ახდენს გენის ექსპრესიაზე. თუ გენის დასაწყისში მყოფი ჰისტონები ძლიერ აცეტილირებულები არიან, მაშინ ეს გენი აქტიურად ექსპრესირდება. თუ ჰისტონები არასაკმარისად აცეტილირებულები არიან, მაშინ გენი გამოირთვება. ჰისტონური დეაცეტილირება რეპრესიული ცვლილებაა. ჰისტონური დეაცეტილაზები (HDACs) აცეტილის ჯგუფებს ჰისტონური ცილებიდან აშორებენ და, შესაბამისად, გენის ექსპრესიას აქვეითებენ. თუ ამ ფერმენტებს SAHA-ს დახმარებით დავთრგუნავთ, გენის ექსპრესიასაც გავზრდით.

მაშ, ასე, თანხვედრა დადგენილია. ეს არამონათესავე ორი ნივთიერება, რომელიც კულტურაში კიბოს უჯრედების ზრდას აკონტროლებს და ადამიანის სამკურნალო ლიცენზირებული პრეპარატებია, ეპიგენეტიკურ ფერმენტებს თრგუნავს. ამასთან, ორივე ეს ნივთიერება ზრდის გენის ექსპრესიას და აქ კითხვა ჩნდება: რატომ არის ეს ასე მნიშვნელოვანი კიბოს მკურნალობისათვის? პასუხის გასაცემად კიბოს ბიოლოგიის მოკლე მიმოხილვა დაგვჭირდება.

კიბოს ბიოლოგია 101

კიბო უჯრედების ანომალური და უკონტროლო პროლიფერაციის შედეგია. ჩვეულებრივ, ჩვენი სხეულის უჯრედები ზუსტად განსაზღვრული ტემპით იყოფიან და მრავლდებიან. ეს ჩვენს უჯრედებში სხვადასხვა ჯგუფის გენების რთულად გაწონასწორებული ურთიერთქმედებით კონტროლდება. განსაზღვრული გენები ხელს უწყობენ უჯრედთა პროლიფერაციას. ზოგჯერ მათ პროტოონკოგენებს უწოდებენ. ეს გენები წინა თავში დიაგრამაზე „პლუს“ ნიშნით იყო აღნიშნული. სხვა გენები შეაკავებენ უჯრედებს და ხელს უშლიან მათ აქტიურ პროლიფერაციას. ამ გენებს სიმსივნის სუპრესორებს უწოდებენ. იმავე დიაგრამაზე ისინი „მინუს“ ნიშნითაა წარმოდგენილი.

თავისთავად პროტოონკოგენები და სიმსივნის სუპრესორი გენები არც კარგები არიან და არც ცუდები. ჯანმრთელ უჯრედებში ამ ორი კლასის გენების აქტივობა ერთმანეთს აწონასწორებს, მაგრამ თუ ამ ქსელების რეგულაცია არასწორად ხდება, უჯრედთა პროლიფერაციის რეგულაციაც ირღვევა. თუ პროტოონკოგენები ძალიან გააქტივდებიან, მათ შეუძლიათ უბიძგონ უჯრედს კიბოს მდგომარეობისკენ. მეორე მხრივ, თუ სიმსივნის სუპრესორი გენები ინაქტივირდებიან, ისინი უჯრედების გაყოფას ვეღარ შეაკავებენ. შედეგი ორივე შემთხვევაში ერთნაირია – უჯრედმა შეიძლება ძალიან სწრაფად დაიწყოს პროლიფერაცია.

თუმცა კიბო მხოლოდ უჯრედების გაძლიერებული პროლიფერაციის შედეგი არ არის. თუ უჯრედები ძალიან სწრაფად იყოფა, მაგრამ სხვა მხრივ ყველაფერი რიგზეა, მაშინ ისინი წარმოქმნიან სტრუქტურებს, რომლებსაც კეთილთვისებიანი სიმსივნეები ეწოდება. ასეთი სიმსივნე შეიძლება შეუხედავი და არასასიამოვნო იყოს, მაგრამ თუ ის სასიცოცხლო ორგანოებს არ აწვება და მათ აქტივობაზე არ მოქმედებს, თავისთავად ლეტალურ შედეგს არ იწვევს. სრულად განვითარებული კიბოს დროს უჯრედები არა მარტო ხშირად იყოფიან, არამედ ისინი ანომალურები ხდებიან და სხვა ქსოვილებში შეჭრას იწყებენ.

კეთილთვისებიანი სიმსივნეების მაგალითია ხალი. მათ მიეკუთვნება აგრეთვე მცირე გამონაზარდები მსხვილი ნაწლავის შიდა ზედაპირზე – პოლიპები. არც ხალი და არც პოლიპი საშიშროებას არ წარმოადგენს. პრობლემა ის არის, რომ რაც უფრო ბევრი ხალი და პოლიპი გაქვს, მით მეტია იმის ალბათობა, რომ ერთი მათგანი შემდეგ ნაბიჯს გადადგამს და ანომალიები განვითარდება, რაც შემდგომ სრულმასშტაბიანი კიბოს ჩამოყალიბებას იწვევს.

აქედან მნიშვნელოვანი დასკვნა გამომდინარეობს, რაც არაერთხელ დამტკიცდა მრავალი ცდით. კიბო არ არის ერთჯერადი მოვლენა. იგი მრავალსაფეხურიანი პროცესია, რომლის დროსაც ყოველი ახალი ეტაპი უჯრედს სულ უფრო აახლოებს სიმსივნურთან. ეს სიმართლეა იმ შემთხვევებშიც კი, როცა პაციენტი მემკვიდრეობით კიბოსადმი ძალიან ძლიერ წინასწარგანწყობას იღებს. ამის მაგალითია პრეკლიმაქტერული ძუძუს კიბო, რომელიც ზოგიერთ ოჯახში თაობიდან თაობას გადაეცემა. ქალები, რომლებიც მემკვიდრეობით იღებენ *BRCA1* გენის მუტირებულ ასლს, ძუძუს კიბოს აგრესიული ფორმის ადრეული განვითარების დიდი საშიშროების წინაშე დგანან, რომელიც ცუდად ექვემდებარება მკურნალობას. თუმცა ეს ქალებიც კი არ იბადებიან ძუძუს კიბოს აქტიური ფორმით. მისი განვითარებისთვის მრავალი წელია საჭირო, რადგან ამისთვის სხვა დარღვევებიც უნდა დაგროვდეს.

ამგვარად, უჯრედები აგროვებენ დარღვევებს და თანდათან უახლოვდებიან სიმსივნურ მდგომარეობას. ეს დეფექტები დედისეული უჯრედიდან შვილეულ უჯრედებს უნდა გადაეცეს, წინააღმდეგ შემთხვევაში ისინი უჯრედის ყოველი დაყოფისას დაიკარგებოდნენ. ეს დეფექტები მემკვიდრული უნდა იყოს, რომ კიბო განვითარდეს. სავსებით გასაგებია, რომ მრავალი წელი სამეცნიერო საზოგადოების ყურადღება მიმართული იყო კიბოს განვითარებაში ჩართული გენების მუტაციების გამოვლენისაკენ. ისინი ეძებდნენ ცვლილებებს გენეტიკურ კოდში, ძირითად სქემაში. მეცნიერების განსაკუთრებულ ინტერესს სიმსივნის სუპრესორები იწვევდა, რადგან კიბოს მემკვიდრული სინდრომების დროს, როგორც წესი, სწორედ ამ გენების მუტაციები ხდება.

ჩვეულებრივ, ადამიანს, აუტოსომებში განლაგებული სხვა გენების უმრავლესობის მსგავსად, სიმსივნის სუპრესორი თითოეული გენის ორი ასლი აქვს. უჯრედის სიმსივნურად გარდაქმნასთან ერთად, სიმსივნის სუპრესორი გენების ორივე ასლი გამოირთვება (ინაქტივირდება) ხოლმე. მრავალ შემთხვევაში ეს იმ მიზეზით ხდება, რომ კიბოს უჯრედებში გენი მუტაციას განიცდის. ეს ცნობილია, როგორც სომატური მუტაცია და უჯრედებში სიცოცხლის ჯერ კიდევ იმ ეტაპზე ხდება, როცა ორგანიზმი ჯანმრთელია. მათ სომატური მუტაციები იმიტომ ეწოდებათ, რომ გენეტიკური მუტაციებისგან განვასხვავოთ, რომლებიც მშობლებისგან შვილებს გადაეცემა. მუტაციები, რომლებიც სიმსივნური სუპრესორი გენის ორივე ასლის ინაქტივაციას იწვევს, შეიძლება ძალზე მრავალფეროვანი იყოს. ზოგ შემთხვევაში ისინი ამინომჟავების თანამიმდევრობის შეცვლას იწვევენ და გენი ფუნქციურ ცილას ვეღარ წარმოქმნის. სხვა შემთხვევაში

სიმსივნურისკენ მიდრეკილ უჯრედში შეიძლება ქრომოსომის სათანადო უბანი დაიკარგოს. ცალკეულ ინდივიდში განსაზღვრული სიმსივნის სუპრესორი გენის ერთი ასლი შეიძლება მუტაციას შეიცავდეს, რომელიც ცვლის ამინომჟავათა თანამიმდევრობას მაშინ, როცა მეორე ასლი მიკროდელეციას განიცდის.

სრულიად ცხადია, რომ ასეთი მოვლენები ხდება და თან საკმაოდ ხშირად, მაგრამ ასევე ხშირად ძალიან ძნელია ზუსტად განისაზღვროს, თუ როგორი მუტაცია მოხდა სიმსივნის სუპრესორ გენში. უკანასკნელი თხუთმეტი წლის განმავლობაში გავაცნობიერეთ, რომ არსებობს სხვა გზა, რომლითაც შეიძლება სიმსივნის სუპრესორი გენის ინაქტივაცია მოხდეს. გენი შეიძლება ეპიგენეტიკურად გაჩუმდეს. თუ ᲓᲜᲐ პრომოტორთან მეტისმეტად მეთილირებულია ან ჰისტონები რეპრესიული მოდიფიკაციებით არის დაფარული, მაშინ სიმსივნის სუპრესორები გამოირთვებიან. გენი გენეტიკურ კოდში ცვლილებების გარეშე ინაქტივირდება.

კიბოს ეპიგენეტიკური ზღვარი

სხვადასხვა ლაბორატორიებმა გამოავლინეს სიმსივნეები, რომლებშიც სწორედ ეს პროცესი ხდებოდა. ერთ-ერთი პირველი განაცხადი თირკმლის კიბოს ერთ-ერთ ფორმას ეხებოდა, რომელსაც თირკმლის ჰიპერნეფროიდული კარცინომა ეწოდება. ამ ტიპის კიბოს განვითარებაში გადამწყვეტი ეტაპი სპეციფიკური სიმსივნის სუპრესორი გენის *VHL*-ის ინაქტივაციაა. 1994 წელს მკვლევართა ჯგუფმა ცნობილი მეცნიერის სტივენ ბეილინის ხელმძღვანელობით ბალტიმორის ჯონ ჰოპკინსის სახელმწიფო სამედიცინო ინსტიტუტიდან გააანალიზა *VHL* გენის წინ მდებარე CpG კუნძული. მათ მიერ შესწავლილი თირკმლის ჰიპერნეფროიდული კარცინომის შემთხვევათა ნიმუშების 19 პროცენტში ᲓᲜᲐ-ში ეს CpG კუნძული ჰიპერმეთილირებული იყო. ამის შედეგად კი სიმსივნის სუპრესორი მთავარი გენის ექსპრესია დათრგუნული აღმოჩნდა, რაც თითქმის უდავოდ მეცნიერთა მიერ შესწავლილ ამ ინდივიდებში კიბოს განვითარების ძირითადი მიზეზი გახდა[14].

პრომოტორის მეთილირება არ შემოიფარგლება *VHL* სიმსივნის სუპრესორით და თირკმლის ჰიპერნეფროიდული კარცინომით. სამუშაოს შემდეგ ეტაპზე პროფესორმა ბეილინმა კოლეგებთან ერთად გააანალიზა სიმსივნის სუპრესორი *BRCA1* გენი ძუძუს კიბოს დროს. ისინი იკვლევდნენ შემთხვევებს, სადაც პაციენტებს ასეთი დაავადების მქონე წინაპრები არ ჰყავდათ, თავად სომსივნე კი *BRCA1*-ის მუტაციით არ იყო გამოწვეული, რომელიც რამდენიმე აბზაცით ზევით განვიხილეთ. ძუძუს კიბოს ამ

სპორადულ შემთხვევათა 13 პროცენტში გენ *BRCA1*-ზე CpG კუნძული ჰიპერმეთილირებული იყო[15]. კიბოს დროს ᲓᲜᲐ-ის მეთილირებაში ანომალიათა უფრო ფართო სპექტრი წარმოადგინა ჟან-პიერ ისამ ჰიუსტონის ანდერსონის კიბოს ცენტრიდან, რომელიც სტივენ ბეილინთან თანამშრომლობდა. ერთობლივად ჩატარებული კვლევების შედეგად მათ აღმოაჩინეს, რომ მსხვილი ნაწლავის კიბოს შემთხვევათა 20%-ში ერთდროულად მრავალ სხვადასხვა გენზე ᲓᲜᲐ-ის პრომოტორის მეთილირების მაღალი დონეები აღინიშნება[16].

შემდგომმა შრომებმა აჩვენა, რომ ᲓᲜᲐ-ის მეთილირება არ არის ერთადერთი ცვლილება კიბოს დროს. არსებობს იმის პირდაპირი მტკიცებულებანი, რომ სიმსივნის სუპრესორი გენების რეპრესიას ჰისტონური მოდიფიკაციებიც იწვევენ. მაგალითად, ჰისტონები, რომლებიც დაკავშირებულია სიმსივნის სუპრესორ გენთან *ARH1*, ძუძუს კიბოს დროს აცეტილირების დაბალი დონით გამოირჩევიან[17]. მსგავსი ურთიერთდამოკიდებულება აღინიშნება *PERI* სიმსივნის სუპრესორში ფილტვის კიბოს ერთ-ერთი სახეობისას, რომელსაც ფილტვის არაწვრილუჯრედოვან კარცინომას უწოდებენ[18]. ორივე შემთხვევაში ურთიერთკავშირი იყო ჰისტონურ აცეტილირებასა და სიმსივნის სუპრესორის ექსპრესიას შორის – რაც უფრო დაბალია აცეტილირების დონე, მით უფრო სუსტია გენის ექსპრესია. ვინაიდან ორივე ეს გენი სიმსივნის სუპრესორებია, მათი დაქვეითებული ექსპრესია იმას იწვევს, რომ უჯრედს უფრო უჭირს პროლიფერაციის შეჩერება.

იმის გაცნობიერება, რომ სიმსივნის სუპრესორი გენები ხშირად გაჩუმებულები არიან ეპიგენეტიკური მექანიზმებით, მნიშვნელოვანი იმპულსი აღმოჩნდა ამ სფეროში, რადგან ის პოტენციურად კიბოს მკურნალობის ახალ გზებს ქმნის. თუ შესაძლებელი იქნებოდა ერთი ან რამდენიმე სუპრესორი გენის თავიდან გააქტივება კიბოს უჯრედებში, მაშინ ამ უჯრედების ზღვარგადასული პროლიფერაციის ალაგმვის რეალური შანსი გაჩნდებოდა. ალბათ, დაძრულ მატარებელს არა მარტო შევაჩერებდით, არამედ უკანაც დავაბრუნებდით.

როდესაც მეცნიერები ფიქრობდნენ, რომ სიმსივნეთა სუპრესორები მუტაციებით ან დელეციებით ინაქტივირდებოდნენ, ამ გენების ხელმეორედ ჩართვის ბევრი შესაძლებლობა არ გვქონდა. დღეისათვის კვლევები ტარდება იმის შესამოწმებლად, შეიძლება თუ არა ამ მიზნის მისაღწევად გენური თერაპია გამოვიყენოთ. განსაზღვრულ პირობებში შესაძლოა გენური თერაპია ძალიან ეფექტური აღმოჩნდეს, თუმცა საიმედოდ მაინც არ ჩაითვლება. გენური თერაპია უკვე არაერთხელ გამოიყენეს სხვადასხვა სახის დაავადებების დროს. თუმცა ძალიან ძნელია გენების

საჭირო უჯრედებში შეყვანა და შემდგომ, როცა ისინი თავის ადგილას აღმოჩნდებიან, მათი გააქტივება. მაშინაც კი, როდესაც ეს ხორციელდება, ხშირად ორგანიზმი განდევნის მისთვის ზედმეტ გენებს და მთელი სარგებელი იკარგება. შედარებით იშვიათი შემთხვევებიც იყო, როდესაც გენურმა თერაპიამ თვითონ გამოიწვია კიბო, რადგან მოულოდნელი ეფექტები ჰქონდა, რომელმაც უჯრედთა პროლიფერაცია გააძლიერა. სამეცნიერო საზოგადოება გენური თერაპიის გამოყენების იმედს არ იძლევა, თუმცა განსაზღვრულ შემთხვევებში სწორედ ის გვთავაზობს ჩიხიდან გამოსავალს[19], მაგრამ ისეთი დაავადებებისას, როგორიცაა კიბო, როდესაც მკურნალობას მრავალი ადამიანი საჭიროებს, გენური თერაპია ძალზე ძვირი და რთულია.

აი, რატომ არის კიბოს სამკურნალოდ ეპიგენეტიკური პრეპარატების დამუშავების გარშემო ასეთი მღელვარება. განსაზღვრების თანახმად, ეპიგენეტიკური ცვლილებები არ ეხება დნმ-ის საწყის კოდს. როგორც უკვე დავრწმუნდით, ზოგიერთ პაციენტში სიმსივნის სუპრესორის ერთი ასლი ეპიგენეტიკური ფერმენტების ზემოქმედებით გაჩუმებულია. ამ პაციენტებს სიმსივნის სუპრესორი ნორმალური ცილის კოდი მუტაციით არ აქვთ დაზიანებული, ე.ი. შესაძლებელია მათი მკურნალობა შესაბამისი ეპიგენეტიკური პრეპარატებით, რომლებიც დნმ-ის მეთილირების ან ჰისტონური აცეტილირების ანომალურ სქემას შეცვლიან. თუ ამას მივაღწევთ, სიმსივნის ნორმალური სუპრესორი გენი კვლავ ჩაირთვება, რაც ორგანიზმს კიბოს უჯრედებზე კონტროლის დაბრუნებაში დაეხმარება.

აშშ-ს სურსათისა და მედიკამენტების სააგენტომ (FDA) უკვე გასცა აშშ-ში კიბოს სამკურნალოდ კლინიკური გამოყენების ლიცენზია ორ პრეპარატზე, რომლებიც DNMT1 ფერმენტს ინჰიბირებს. ეს არის 5-აზაციტიდინი (სავაჭრო სახელწოდება *Vidaza*) და მისი მონათესავე 2-აზა-5'-დეოქსიციტიდინი (სავაჭრო სახელწოდება *Dacogen*). ლიცენზია მიიღო კიდევ ორმა პრეპარატმა, HDAC-ს ინჰიბიტორმა. ესენია SAHA (სავაჭრო სახელწოდება *Zolinza*), რომელსაც ზემოთ უკვე შევხვდით და ნივთიერება სახელად რომიდეპსინი (სავაჭრო სახელწოდება *Istodax*), რომელიც ქიმიური სტრუქტურით SAHA-გან ძალიან განსხვავდება, მაგრამ ისიც HDAC-ს ფერმენტებს ინჰიბირებს.

5-აზაციტიდინის მოლეკულური ფუნქციის წარმატებული ამოხსნის შედეგად პიტერ ჯონსის, სტივენ ბეილინის და ჟან-პიერ ისას შრომებმა უკანასკნელი ოცდაათი წლის მანძილზე უდიდესი როლი შეასრულეს ამ ნივთიერების წინსვლაში, ლაბორატორიიდან კლინიკურ გამოცდამდე და საბოლოოდ ლიცენზირებულ პროდუქტამდე. ვიქტორია რიჩონმა კი დიდი როლი შეასრულა SAHA-ს სამკურნალო პრეპარატის შექმნის ანალოგიურ პროცესში.

ამ ოთხი ნივთიერების წარმატებული ლიცენზირება, რომლებიც ორი სხვადასხვა ტიპის ფერმენტზე მოქმედებენ, ეპიგენეტიკური თერაპიის სფეროს განვითარებისთვის დიდი სტიმული იყო. თუმცა ისინი ვერ აღმოჩნდნენ უნივერსალური საოცარი პრეპარატები, ის ოქროს სტანდარტები, რომლებითაც კიბოს ნებისმიერი სახეობის მკურნალობა შეიძლებოდა.

სასწაულის იმედი ნუ გვექნება

ეს არ იყო სიურპრიზი მათთვის, ვინც კიბოს კვლევის და მკურნალობის სფეროში მუშაობს. ზოგჯერ გვეჩვენება, რომ პოპულარული პრესის ზოგიერთი ჟურნალისტი აკვიატებული იდეით არის შეპყრობილი, ყველას ამცნოს წამლის აღმოჩენის შესახებ, რომელიც კიბოსგან კურნავს. საერთოდ, უნდა ითქვას, რომ მეცნიერები ცდილობენ დოგმატურობას თავი აარიდონ, თუმცა ერთ საკითხზე მათი უმრავლესობა შეთანხმებულია – კიბოს რაიმე ერთადერთი წამალი არასოდეს შეიქმნება.

ამის მიზეზია ის, რომ კიბოს ერთი ფორმა არ არსებობს. ალბათ, ამ დასახელების ასზე მეტი დაავადება არსებობს. მაგალითისათვის რომ ავიღოთ, ვთქვათ, ძუძუს კიბო, აღმოვაჩენთ, რომ ამ ერთი კონკრეტულ დაავადებას მრავალი სახესხვაობა აქვს. ზოგი მათგანი ქალის ჰორმონის ესტროგენის საპასუხოდ ვითარდება, სხვა უფრო მკვეთრად რეაგირებს ცილაზე სახელწოდებით ზრდის ეპიდერმული ფაქტორი. ძუძუს კიბოს ზოგ შემთხვევებში გენი *BRCA1* ინაქტივირდება ან მუტაციას განიცდის, ხოლო სხვა შემთხვევებში – არა. ძუძუს კიბოს ზოგიერთი სახეობა არ რეაგირებს სიმსივნური ზრდის არც ერთ ცნობილ ფაქტორზე, მაგრამ შესაძლოა ისინი მგრძნობიარენი აღმოჩნდნენ სხვა სიგნალებისადმი, რომელთა იდენტიფიცირება ჩვენ ჯერ არ შეგვიძლია.

ვინაიდან კიბო მრავალსაფეხურიანი პროცესია, ორი პაციენტი, რომელთა დაავადების სიმპტომები ძალიან მსგავსია, შესაძლოა სრულიად განსხვავებული მოლეკულური პროცესების გამო იტანჯებოდნენ. მათი დაავადებები შეიძლება მუტაციების, ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციების და სიმსივნური ზრდისა და განვითარების სხვა ფაქტორთა სხვადასხვა შეხამების შედეგი იყოს. ეს იმას ნიშნავს, რომ სხვადასხვა პაციენტს კიბოს საწინააღმდეგო პრეპარატების სხვადასხვა სახე და კომბინაციები ესაჭიროება.

თუმცა ამის გათვალისწინებითაც კი DNMT-ს და HDAC-ს ინჰიბიტორების კლინიკური გამოცდის შედეგები ფრიად გასაკვირი აღმოჩნდა. არც ერთი მათგანი არ ახდენდა გავლენას სოლიდურ სიმსივნეებზე, რომელთაც მიეკუთვნება ძუძუს, მსხვილი ნაწლავის ან პროსტატის კიბო, სამაგიეროდ,

ისინი ყველაზე ეფექტურები აღმოჩნდნენ კიბოს იმ სახეების წინააღმდეგ, რომლებიც ლეიკოციტების წარმომქმნელი უჯრედებიდან ვითარდებიან. ამ უჯრედების ცირკულაცია ჩვენი ორგანიზმის პათოგენური მიკრობებისგან დაცვის სისტემის ნაწილია. კიბოს ამ სახესხვაობებს ჰემატოლოგიური სიმსივნეები ეწოდება. ჯერ არ არის ნათელი, თუ რატომ აღმოჩნდა ეპიგენეტიკური პრეპარატები არაეფექტური სოლიდური სიმსივნეების მიმართ. შესაძლოა ამის მიზეზი ის იყოს, რომ ამ სახის კიბოს დროს ჰემატოლოგიური სიმსივნეებისგან განსხვავებული მოლეკულური მექანიზმები მოქმედებს. ამასთან, იმის ალბათობაც არსებობს, რომ პრეპარატები სოლიდურ სიმსივნეში საკმარისად მაღალი კონცენტრაციით ვერ აღწევენ, რომ კიბოს უჯრედების დიდ ნაწილზე იმოქმედონ.

ჰემატოლოგიური სიმსივნეების შედარების დროსაც კი არის სხვაობა მათზე ინჰიბიტორული პრეპარატების DNMT-ს და HDAC-ს მოქმედებებს შორის. ორივე DNMT ინჰიბიტორის გამოყენება დაშვებულია მდგომარეობის შემთხვევაში, რომელსაც მიელოდისპლაზიური სინდრომი ეწოდება[20,21]. ეს ძვლის ტვინის დაავადებაა.

HDAC-ის ორივე ინჰიბიტორმა ლიცენზია მიიღო სხვა კეთილთვისებიანი ჰემატოლოგიური სიმსივნის სამკურნალოდ, რომელსაც კანის T-უჯრედული ლიმფომა ეწოდება[22]. ამ დაავადების დროს კანში პროლიფერირებადი იმუნოლოგიური უჯრედები აღწევს, რომელთაც T-უჯრედები ეწოდება, და კანზე შესამჩნევი წყლულები და დიდი დაზიანებული უბნები წარმოიქმნება.

ეს პრეპარატები მიელოდისპლაზიური სინდრომით ან კანის T-უჯრედული ლიმფომით დაავადებულ ყველა პაციენტზე დადებით კლინიკურ შედეგს არ იწვევს. ის პაციენტებიც კი, რომლებიც ამ პრეპარატებზე რეაგირებენ, არც ერთი ამ პრეპარატით სრულად არ იკურნებიან. თუ პაციენტები წყვეტენ წამლის მიღებას, დაავადება განახლდება. როგორც ჩანს, DNMT1-ის და HDAC-ის ინჰიბიტორები მხოლოდ აკავებენ კიბოს უჯრედების ზრდას, ანელებენ და თრგუნავენ მას. ისინი უფრო აკონტროლებენ, ვიდრე კურნავენ.

თუმცა ასეთი შედეგებიც კი ხშირად მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს პაციენტების მდგომარეობას, მათ სიცოცხლის გახანგრძლივების და/ან სიცოცხლის ხარისხის ამაღლების იმედი უჩნდებათ. მაგალითად, კანის T-უჯრედული ლიმფომით დაავადებული ბევრი პაციენტი აუტანელ ტკივილს განიცდის და დაზიანებული უბნების დაუცხრომელი, შემაწუხებელი ქავილისგან იტანჯება. HDAC-ის ინჰიბიტორები ხშირად ძალიან ეფექტური დამამშვიდებელი საშუალებაა ამ სიმპტომების მიმართ იმ პაციენტებშიც კი, რომელთა სიცოცხლის ხანგრძლივობაზე მათ ვერ იმოქმედეს.

ზოგადად უნდა ითქვას, რომ ხშირად ძალიან რთულია გაგება, რომელ პაციენტს მოუტანს სარგებლობას სიმსივნის საწინააღმდეგო ესა თუ ის პრეპარატი. ეს არის ერთ-ერთი უდიდესი პრობლემა იმ კომპანიებისათვის, რომლებიც კიბოს მკურნალობის ახალ ეპიგენეტიკურ თერაპიულ მეთოდებზე მუშაობენ. ახლაც კი, FDA-ს მიერ 5-აზაციტიდინზე და SAHA-ზე პირველი ლიცენზიების გაცემიდან რამდენიმე წლის შემდეგ, ჩვენთვის კვლავ უცნობია, რატომ არიან ისინი უფრო ეფექტურები მიელოდისპლაზიური სინდრომის და კანის T-უჯრედული ლიმფომის დროს, ვიდრე კიბოს სხვა სახეობების მიმართ. უბრალოდ, ისე მოხდა, რომ ადამიანებზე პირველი კლინიკური გამოცდებისას სწორედ ამ დაავადებების მქონე პაციენტები უფრო აქტიურად რეაგირებდნენ ამ პრეპარატებზე, ვიდრე კიბოს სხვა სახეობით დაავადებულები. რაკი მკვლევრებმა ეს შენიშნეს, შემდგომი ცდები ისე დაგეგმეს, რომ ისინი ამ ჯგუფის პაციენტებზე ყოფილიყო ფოკუსირებული.

აქ არავითარი სერიოზული პრობლემა არ არის. კომპანიებმა უნდა გააგრძელონ პრეპარატების დამუშავება, შემდეგ მათი გამოცდა კიბოს სხვადასხვა სახეობაზე, უნდა გამოიყენონ ყველა სახის კომბინაცია სხვა კიბოს საწინააღმდეგო საშუალებებთან ერთად და განსაზღვრონ, როგორ გამოიყენონ ისინი უკეთესად.

პრობლემა ხარჯებია. თუ სიმსივნურ დაავადებათა ეროვნული ინსტიტუტის ვებგვერდზე შევალთ, შეგვიძლია გამოცდების რაოდენობა მოვიძიოთ, რომელთაც სპეციფიკური პრეპარატი გადის. 2011 წლის თებერვალში SAHA-ზე 88 ტესტირება ჩატარდა[23]. ძნელია ზუსტად შევაფასოთ კლინიკური გამოცდების ღირებულება, თუმცა 2007 წლის მონაცემების საფუძველზე იგი თითოეულ პაციენტზე დაახლოებით 20 000 დოლარს შეადგენს[24]. თუ ჩათვლით, რომ თითოეულ გამოცდაში ოცი პაციენტი მონაწილეობს, მაშინ SAHA-ს მხოლოდ კლინიკური გამოცდა კიბოს დაავადებათა ეროვნულ ინსტიტუტს 35 მილიონ დოლარზე მეტი დაუჯდა. თანაც ეს, ალბათ, შესაძლო დანახარჯების ქვედა ზღვარია.

კოლუმბიის უნივერსიტეტის და სლოუნ-კეტერინგის კიბოს ცენტრის თანამშრომლებმა, რომლებმაც პირველებმა დაამუშავეს SAHA, მაშინვე მიიღეს მასზე პატენტი. შემდეგ კი კომპანიას ”Aton Pharma” მიმართეს SAHA-სგან პრეპარატის შესაქმნელად. 2004 წელს, როდესაც პრეპარატმა კანის T-უჯრედული ლიმფომის მკურნალობისას პირველი იმედისმომცემი შედეგები აჩვენა, ”Aton Pharma” გიგანტურმა ფარმაცევტულმა კომპანიამ „Merck“ შეიძინა 120 მილიონ დოლარად. უეჭველია, ”Aton Pharma”-მ მილიონობით დოლარი დახარჯა პრეპარატის სტადიამდე SAHA-ს მისაყვანად. სამკურნალო პრეპარატის აღმოჩენა და მისი დამუშავება ძვირადღირებული საქმიანობაა. ორი კომპანია,

რომლებმაც ბაზარზე DNMT1-ის ინჰიბიტორები გამოუშვეს, ახლახან მსხვილმა ფარმაცევტული კომპანიებმა შეიძინეს, ამასთან თითოეულის ფასი დაახლოებით 3 მილიარდ დოლარს შეადგენდა[25]. თუ კომპანია ასტრონომიულ ფასს იხდის ახალი პრეპარატის განვითარებაზე ან შეძენაზე, ის მთვრალი მეზღვაურივით არ გაფლანგავს ფულს, როცა საქმე კლინიკურ გამოცდას ეხება.

ბუნებრივია, უმჯობესი იქნებოდა, კლინიკური გამოცდის ჩატარებამდე უკეთ გავიაზროთ, რომელ პაციენტებს მოუტანს სარგებლობას ესა თუ ის პრეპარატი, ვიდრე ბრმად ვიმოქმედოთ. სამწუხაროდ, მკვლევართა უმრავლესობა თვლის, რომ ანტისიმსივნური პრეპარატების გამოსაცდელად გამოყენებული ცხოველების მოდელების შესაძლებლობები ძალიან შეზღუდულია კიბოს იმ სახეობების პროგნოზირებაში, რომელთა მიმართ ადამიანის ორგანიზმი ყველაზე მგრძნობიარეა. თუ ბოლომდე სამართლიანი ვიქნებით, ეს მხოლოდ კიბოს საწინააღმდეგო იმ პრეპარატებს კი არ ეხება, რომლებიც ეპიგენეტიკურ ფერმენტებზეა გამიზნული, არამედ პრაქტიკულად ყველა ონკოლოგიური პრეპარატის აღმოჩენას.

როგორც სამეცნიერო, ასევე ინდუსტრიული სამყაროს მკვლევრები ამ პრობლემისგან თავის დაღწევას ონკოლოგიაში ეპიგენეტიკური სამიზნეების მომდევნო თაობის მოძიებით ცდილობენ. DNMT1 შედარებით ფართო მოქმედების ფერმენტია. ДНМ-ის მეთილირება უფრო ყველაფერი ან არაფერია – CpG ან მეთილირებულია, ან არა. როგორც წესი, განსაკუთრებული შერჩევითობა HDAC-ებსაც არ ახასიათებთ. თუ ისინი ჰისტონის კუდზე აცეტილირებულ ლიზინს მიაღწევენ, მას ამ აცეტილის ჯგუფს მოაშორებენ. ჰისტონის კუდზე დიდი რაოდენობით ლიზინია, მაგალითად, ჰისტონ H3-ზე მათი რაოდენობა შვიდის ტოლია. SAHA-ს შეუძლია HDAC-ის სულ ცოტა ათი სხვადასხვა ფერმენტის ინჰიბირება. სავსებით მოსალოდნელია, რომ ამ ათეულიდან თითოეულს H3-ის კუდზე არსებული შვიდი ლიზინიდან ნებისმიერის დეაცეტილირების უნარი აქვს. ძნელია ამას ნატიფი რეგულაცია ვუწოდოთ.

იოლი გამარჯვება არ არსებობს

აი, რატომ მუშაობს ახლა ეს სფერო სხვადასხვა ეპიგენეტიკური ფერმენტების შეფასების მიმართულებით, რომელთა მოქმედების არე შედარებით შეზღუდულია, – იმისათვის, რომ განისაზღვროს, რომელი მათგანი თამაშობს მნიშვნელოვან როლს კიბოს სხვადასხვა სახეობის დროს. უფრო იოლია შედარებით შეზღუდული მოქმედების ფერმენტების უჯრედული ბიოლოგიის შესწავლა, რაც დაგვეხმარება იმის განსაზღვრაში, რომელი პაციენტი უკეთ რომელ პრეპარატზე რეაგირებს.

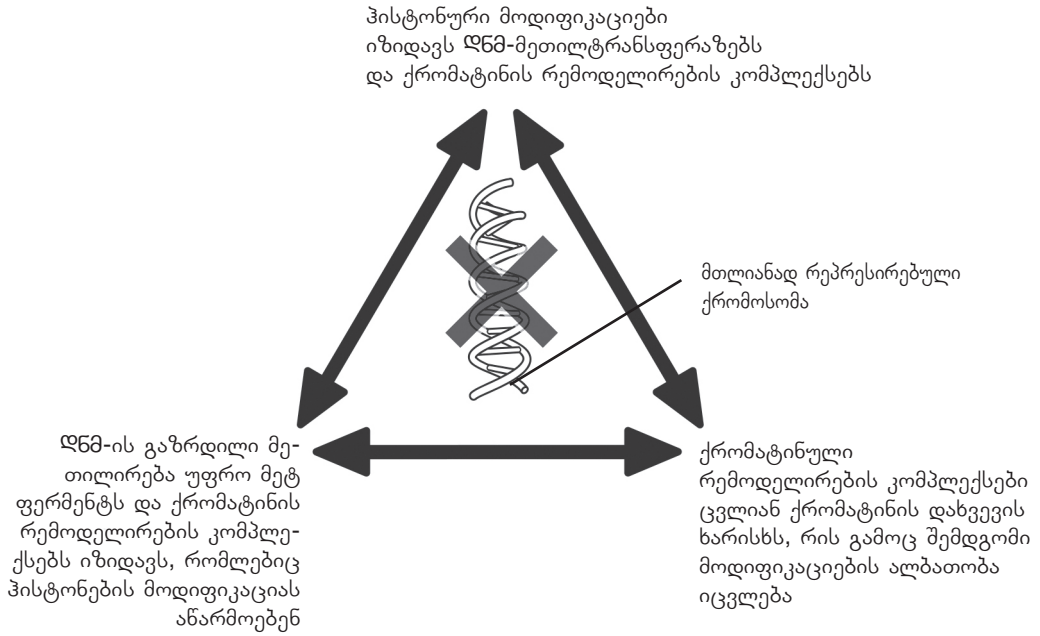
პირველი პრობლემა ამ გეგმის განხორციელების გზაზე საკმაოდ დამაბნეველია. რომელი ცილები უნდა გამოვიკვლიოთ? ალბათ, ასამდე ფერმენტი არსებობს, რომლებიც ჰისტონურ მოდიფიკაციებს ამატებენ ან შლიან (ეპიგენეტიკური კოდის „მწერლები“ და „საშლელები“). სავარაუდოდ, ამავე რაოდენობით ცილაა, რომელიც ეპიგენეტიკურ კოდს კითხულობს. საქმეს კიდევ ართულებს ის, რომ ბევრი „მწერალი“, „საშლელი“ და „მკითხველი“ ერთმანეთთან ურთიერთქმედებს. როგორ განვსაზღვროთ პრეპარატების აღმოჩენის ახალი პროგრამებისთვის უფრო მისაღები კანდიდატები?

ჩვენ არ გვაქვს ისეთი გამოსადეგი ნივთიერებები, როგორიცაა 5-აზაციტიდინი და SAHA, რომლებსაც გზამკვლევად გამოვიყენებდით, ამიტომ კიბოსა და ეპიგენეტიკაში ჩვენს შედარებით არასრულყოფილ ცოდნას უნდა ვენდოთ. ერთ-ერთი სასარგებლო ასპექტი იმის განხილვაა, თუ როგორ მოქმედებენ ტანდემში ჰისტონური და ДНმ მოდიფიკაციები.

გენომის ყველაზე ძლიერ რეპრესირებულ უბნებს ДНმ-ის მეთილირების მაღალი დონეები აქვთ და უკიდურესად კომპაქტურია. ДНმ ძალიან მჭიდროდ არის დახვეული და განსაკუთრებულად მიუწვდომელია იმ ფერმენტებისათვის, რომლებიც გენების ტრანსკრიპციას აწარმოებენ. მაგრამ ყველაზე მნიშვნელოვანია კითხვა, როგორ მოხდა ამ უბნების ასეთი ძლიერი რეპრესია. მოდელი ნაჩვენებია სურათზე 11.3.

ამ მოდელში მოვლენათა მანკიერი ციკლია, რის შედეგადაც სულ უფრო რეპრესიული მდგომარეობა იქმნება. ამ მოდელის თანახმად, რეპრესიული ჰისტონური მოდიფიკაციები იზიდავენ ДНმ-ის მეთილტრანსფერაზებს, რომლებიც ამ ჰისტონების მახლობლად ДНმ-ის მეთილირებას ახორციელებენ. ეს მეთილირება კი, თავის მხრივ, უფრო მეტ ფერმენტს იზიდავს, რომლებიც რეპრესიული ჰისტონების მოდიფიკაციას აწარმოებენ, წარმოიქმნება მუდმივი ციკლი, რასაც გენების ექსპრესიისთვის სულ უფრო მეტად არასასურველი უბნის შექმნამდე მივყავართ.

ექსპერიმენტული მონაცემები ასაბუთებენ, რომ ბევრ შემთხვევაში ეს მოდელი სინამდვილეს შეესაბამება. რეპრესიულ ჰისტონურ მოდიფიკაციებს შეუძლიათ სატყუარას როლი შეასრულონ ДНმ-ის მეთილირების სიმსივნის სუპრესორი გენის პრომოტორთან მისაზიდად. ამის ნათელი მაგალითია ეპიგენეტიკური ფერმენტი, რომელსაც წინა თავში უკვე შევხვდით, მას EZH2 ეწოდება. ცილა EZH2 მეთილის ჯგუფებს ამინომჟავა ლიზინს ამატებს ჰისტონ H3-ის 27-ე პოზიციაში. ეს ამინომჟავა ცნობილია, როგორც H3K27. K – ლიზინის ერთასოიანი კოდია (L სხვა ამინომჟავის კოდია, რომელსაც ლეიცინი ეწოდება).



სურ. 11.3 სქემატური გამოსახულება, თუ როგორ ურთიერთქმედებს სხვადასხვა სახის ეპიგენეტიკური მოდიფიკაცია, ქრომოსომის უფრო მზარდი რეპრესიის და მჭიდროდ კონდენსირებული უბნის შესაქმნელად, რის შედეგადაც უჯრედს მეტისმეტად უძნელდება ამ უბნის გენების ექსპრესია

H3K27-ის მეთილირებას თავისთავად შეუძლია დათრგუნოს გენის ექსპრესია. თუმცა ძუძუმწოვართა ზოგიერთი ტიპის უჯრედში ეს ჰისტონური მეთილირება ᲓᲜᲛ მეთილტრანსფერაზებს ქრომატინის იმავე უბნისკენ მიიზიდავს[26,27]. ᲓᲜᲛ მეთილტრანსფერაზების რიცხვში შედის DNMT3A და DNMT3B. ეს მნიშვნელოვანია, რადგან DNMT3A და DNMT3B შეუძლიათ წარმართონ პროცესი, რომელიც ცნობილია, როგორც ᲓᲜᲛ-ის de novo მეთილირება ანუ მათ სუფთა (დაუმუშავებელი) ᲓᲜᲛ-ის მეთილირება და ძლიერ რეპრესირებული ქრომატინის სრულიად ახალი უბნების წარმოქმნა შეუძლიათ. ამის შედეგად უჯრედს შეუძლია შედარებით არასტაბილური რეპრესიული მარკერი (H3K27-ის მეთილირება) უფრო სტაბილურ ᲓᲜᲛ-ის მეთილირებად გარდაქმნას.

სხვა ფერმენტებიც არანაკლებ მნიშვნელოვანია. ფერმენტი სახელწოდებით LSD1 ჰისტონებიდან მეთილის ჯგუფებს შლის –ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციების „საშლელია“[28]. ამას განსაკუთრებით აქტიურად ჰისტონ H3-ის მე-4 პოზიციაში აკეთებს (H3K4). H3K4 H3K27-ის საპირისპიროა, რადგან როდესაც H3K4 მეთილის ჯგუფებისგან თავისუფალია, გენები გამორთული რჩება.

არამეთილირებულ H3K4-ს შეუძლია დაიკავშიროს ცილები; ერთ-ერთ მათგანს DNMT3L ეწოდება. ალბათ, არ გაგვიკვირდება, რომ ეს ცილა DNMT3A-ს და DNMT3B-ს მონათესავეა. DNMT3L თავად არ ახდენს ᲓᲜᲛ-ის მეთილირებას, მაგრამ DNMT3A-ს და DNMT3B-ს არამეთილირებული H3K4-ისკენ იზიდავს. ეს ᲓᲜᲛ-ის სრულიად ხელუხლებელ უბანზე მისი სტაბილური მეთილირების სხვა გზის არსებობას უზრუნველყოფს[29].

სრული ალბათობით დასაშვებია, რომ სიმსივნის სუპრესორი გენების პრომოტორთან განთავსებული მრავალი ჰისტონი ორივე რეპრესიული ჰისტონური ნიშნის მატარებელია – მეთილირებული H3K27-ის და არამეთილირებული H3K4-ის, – რომლებიც ერთდროულად უფრო ძლიერად მოქმედებენ ᲓᲜᲛ მეთილტრანსფერაზებზე.

როგორც EZH2-ს, ასევე LSD1-ს აქტივობა კიბოს განსაზღვრული ფორმის დროს იზრდება და მათი ექსპრესია თანაფარდობაშია კიბოს აგრესიულობასა და პაციენტთა სიკვდილიანობასთან[30,31]. არსებითად, რაც მეტია ამ ფერმენტთა აქტივობა, პროგნოზი მით უარესია.

მაშასადამე, ჰისტონური მოდიფიკაციებისა და ᲓᲜᲛ-ის მეთილირების გზები ურთიერთქმედებენ. ამას ნაწილობრივ მაინც შეუძლია ახსნას თანამედროვე ეპიგენეტიკური თერაპიის ერთი საიდუმლო. რატომ არის, რომ ისეთი ნივთიერებები, როგორიცაა 5-აზაციტიდინი და SAHA, მხოლოდ *აკონტროლებენ* და მთლიანად არ ანადგურებენ კიბოს უჯრედებს?

ჩვენს მოდელში 5-აზაციტიდინით მკურნალობამ შეიძლება ᲓᲜᲛ-ის მეთილირება დათრგუნოს, ოღონდ მხოლოდ იმ პერიოდში, როცა პაციენტი პრეპარატს იღებს. სამწუხაროდ, მრავალ სიმსივნის საწინააღმდეგო პრეპარატს სერიოზული გვერდითი ეფექტები აქვს და DNMT-ს ინჰიბიტორებიც გამონაკლისებს არ წარმოადგენენ. საბოლოოდ ეს გვერდითი ეფექტები შეიძლება ისეთ პრობლემად გადაიქცეს, რომ პაციენტმა პრეპარატის მიღება შეწყვიტოს. ამის მიუხედავად, დაავადებულთა კიბოს უჯრედებს, ალბათ, ისევ შენარჩუნებული აქვთ ჰისტონური მოდიფიკაციები სიმსივნის სუპრესორ გენებთან. როგორც კი პაციენტი 5-აზაციტიდინის მიღებას შეწყვეტს, ეს ჰისტონური მოდიფიკაციები, რასაკვირველია, თითქმის მაშინვე იწყებენ DNMT-ს თითქმის ყველა ფერმენტის მიზიდვას და გენების ექსპრესიის სტაბილური რეპრესიის აღდგენას.

ზოგიერთი მკვლევარი კლინიკური გამოცდისას ერთდროულად იყენებს 5-აზაციტიდინს და SAHA-ს და ამ ციკლში ჩარევით ისინი ᲓᲜᲛ-ის და ჰისტონების ეპიგენეტიკური ჩახშობის კომპონენტებს არღვევენ. ჯერ ნათელი არ არის, წარმატებული იქნება თუ არა მათი მცდელობა. წინააღმდეგ შემთხვევაში შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ ჰისტონური აცეტილირების

დაბალი დონეები ᲓᲜᲛ-ის მეთილირების ხელახალი სტაბილიზაციისთვის დიდ როლს არ ასრულებს. შესაძლოა, ამისათვის უფრო მნიშვნელოვანი იყოს იმ ტიპის სპეციფიკური ჰისტონური მოდიფიკაციები, რომლებიც ახლახან აღვწერეთ. თუმცა ჯერ არ გვაქვს პრეპარატები სხვა ეპიგენეტიკური ფერმენტების ინჰიბირებისათვის, ამიტომაც ამ მომენტისათვის ჰობსონ-ის არჩევანით შემოვიფარგლებით, რაც იმას ნიშნავს, რომ არჩევანი საერთოდ არ არსებობს.

მომავალში შეიძლება DNMT-ის ინჰიბიტორების გამოყენება აღარც დაგვჭირდეს. კავშირი კიბოს დროს ᲓᲜᲛ-ის მეთილირებასა და ჰისტონურ მოდიფიკაციებს შორის აბსოლუტური არ არის. თუ CpG კუნძული მეთილირებულია, მაშინ მის ქვემოთ განლაგებული გენი გამორთული იქნება. თუმცა არსებობს სიმსივნის სუპრესორი გენებიც, რომლებიც განლაგებულია არამეთილირებული CpG კუნძულების შემდგომ და ისეთებიც, რომლებსაც საერთოდ არა აქვთ CpG კუნძულები. ეს გენები ასევე რეპრესირდება, ოღონდ მხოლოდ ჰისტონური მოდიფიკაციების წყალობით[32]. ეს ჟან პიერ ისამ წარმოადგინა ჰიუსტონის ანდერსონის კიბოს ცენტრში და მან ეპიგენეტიკური თერაპიის კლინიკური მეთოდების დამკვიდრებაში დიდი წვლილი შეიტანა. ამ შემთხვევებში, თუ ინჰიბიტორების სამიზნეებად შესაბამის ეპიგენეტიკურ ფერმენტებს აღმოვაჩენთ, ალბათ, სიმსივნის სუპრესორების რეექსპრესიის მართვას ᲓᲜᲛ-ის მეთილირების საჭიროებაზე ფიქრის გარეშეც შევძლებთ.

მძიმე ზავი

არის თუ არა რაღაც განსაკუთრებული სიმსივნის სუპრესორ გენებში, რომლებიც ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციებით ითრგუნებიან? ამის თაობაზე ორი საპირისპირო თეორია არსებობს. პირველის თანახმად, ეს გენები არაფრით გამოირჩევიან და პროცესი სრულიად შემთხვევითია. ამ მოდელში დროდადრო სიმსივნის სუპრესორები შემთხვევით განიცდიან ანომალურ ეპიგენეტიკურ მოდიფიცირებას. თუ ამის შედეგად გენის ექსპრესია იცვლება, მაშინ ასეთი ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციის მქონე უჯრედები მეზობელ უჯრედებთან შედარებით უფრო სწრაფად ან უკეთესად იზრდებიან. ეს უჯრედებს უპირატესობას აძლევს და ისინი გარშემომყოფ უჯრედებს ზრდაში ასწრებენ, თანდათან სულ უფრო მეტ ეპიგენეტიკურ და გენეტიკურ ცვლილებას აგროვებენ, რაც მათ კიდევ უფრო კანცეროგენურად გარდაქმნის.

მეორე თეორიის თანახმად, სიმსივნის სუპრესორები, რომლებიც ეპიგენეტიკურად რეპრესირდებიან, როგორღაც ამ პროცესის სამიზნეებად

იქცევიან. ეს მხოლოდ გარემოებათა საბედისწერო დამთხვევა არ არის, სინამდვილეში ამ გენების ეპიგენეტიკური რეპრესიის რისკი უფრო მაღალია, ვიდრე რისკის საშუალო მაჩვენებელი.

უკანასკნელ წლებში, როცა ჩვენს განკარგულებაში ახალი ტექნოლოგიებია სულ უფრო განსხვავებული ტიპის უჯრედებში ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციების თანდათან უფრო ზუსტი პროფილის დასადგენად, მეორე მოდელის მხარეს გადავიხარეთ. არსებობს გენების მთელი ნაკრები, რომლებიც როგორც ჩანს, ეპიგენეტიკური რეპრესიისკენ სხვებზე უფრო მიდრეკილია.

ერთი შეხედვით, ეს ძალიან არალოგიკური ჩანს – როგორ მოხდა, რომ მილიარდობით წლების ევოლუციის შედეგად ისეთი უჯრედული სისტემების ამარა აღმოვჩნდით, რომელთა წყალობითაც სიმსივნური ცვლილებების მიმართ ასე მგრძნობიარეები ვართ? თუმცა ეს საკითხი კონტექსტში უნდა განვიხილოთ. ევოლუციური წნეხების უმრავლესობა დაკავშირებულია ინდივიდის სწრაფვასთან, რაც შეიძლება მეტი შთამომავალი დატოვოს. ადამიანისთვის, რომელმაც რეპროდუქციულ ასაკს მიაღწია, ძალზე მნიშვნელოვანია, რომ მისი ადრეული განვითარება შეძლებისდაგვარად ეფექტური იყოს. ბოლოს და ბოლოს, რა რეპროდუქციაზეა ლაპარაკი, თუ წარსულში ემბრიონული სტადია არ გაგივლიათ? როგორც კი რეპროდუქციულ ასაკს მივაღწევთ და რეპროდუქციის შემთხვევა მოგვეცემა, ევოლუციური თვალსაზრისით, ამის შემდეგ კიდევ რამდენიმე ათეული წელი სიცოცხლე სულაც აღარ არის აუცილებელი.

ევოლუცია უპირატესობას ანიჭებდა უჯრედულ მექანიზმებს, რომლებიც ადრეულ ზრდას და განვითარებას უზრუნველყოფდა, მრავალი სხვადასხვა ტიპის ქსოვილის პროდუქციის ჩათვლით. ქსოვილების ამ ტიპებიდან ბევრი შეიცავს ღეროვანი უჯრედების მარაგს, რომელიც თითოეული ქსოვილისათვის სპეციფიკურია. ეს უჯრედები ჩვენს სხეულს ქსოვილების ზრდისთვის, მომწიფებისთვის და დაზიანების შემდეგ ქსოვილების რეგენერაციისათვის სჭირდება. სხვადასხვა ქსოვილისთვის სპეციფიკური ღეროვანი უჯრედების ბედი და იდენტურობა ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციების დახვეწილი მექანიზმებით კონტროლდება. გენის ექსპრესიის კონტროლისთვის ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციების გამოყენებისას უჯრედები ინარჩუნებენ გარკვეულ მოქნილობას. მაგალითად, მათ აქვს შესაძლებლობა, უფრო სპეციალიზებულ უჯრედებად გარდაიქმნან. ალბათ, კიბოს განხილვისას კიდევ უფრო მნიშვნელოვანია ის, რომ ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციები საშუალებას აძლევენ უჯრედებს დაიყონ და ბევრი ღეროვანი უჯრედი

წარმოქმნან. სწორედ ამიტომ არ ამოიწურება ჩვენს ორგანიზმში კანის ან ძვლის ტვინის უჯრედების მარაგი, თუნდაც 100 წლამდე ვიცოცხლოთ.

ალბათ, ეს მოთხოვნა გენის ექსპრესიის სქემებზე, რომლებიც სულაც არ არის ქვაზე ამოტვიფრული, გახლავთ ის მიზეზი, რის გამოც სიმსივნის სუპრესორი გენების ეპიგენეტიკური რეპრესია შემთხვევითი პროცესი არ არის. შეუძლებელია ერთდროულად ორი გზით ვიაროთ. მარეგულირებელი სისტემები, რომლებიც უჯრედებს მოქნილობას ანიჭებს, იგივე სისტემებია, რომლებიც მათ აიძულებენ, არასწორად მოიქცნენ. ევოლუციური თვალსაზრისით, ეს ის საფასურია, რომელსაც ჩვენი „სამი დათვის ზღაპრის“ სცენარისათვის ვიხდით. ეპიგენეტიკური მექანიზმები გვარწმუნებს, რომ ჩვენი ზოგიერთი უჯრედი სრულიად პლურიპოტენტური, ან სრულიად დიფერენცირებული არ არის. უფრო სწორი იქნება, თუ ვიტყვით, რომ ისინი სადღაც უოდინგტონის ეპიგენეტიკური ლანდშაფტის მწვერვალის მახლობლად ირხევიან, მაგრამ მზად არიან, ნებისმიერ დროს სწრაფად დაეშვან ქვემოთ.

პიტერ ლერდმა, რომელიც პიტერ ჯონსის მსგავსად, სამხრეთ კალიფორნიის უნივერსიტეტში მუშაობს, სიმსივნურ უჯრედებში ამ სისტემის დომინოს ეფექტი წარმოადგინა. მისმა გუნდმა გააანალიზა სიმსივნურ უჯრედებში ᲓᲜᲐ-ის მეთილირების სქემები და განსაკუთრებული ყურადღება გაამახვილა სიმსივნის სუპრესორი გენების პრომოტორებზე. სიმსივნის სუპრესორი გენები, რომელთა ჰისტონები ემბრიონულ ღეროვან უჯრედებში მეთილირებული იყო EZH2 კომპლექსით, ᲓᲜᲐ-ის მეთილირების ანომალურ, თორმეტჯერ უფრო მაღალ დონეს აჩვენებდნენ, ვიდრე გენები, რომლებიც EZH2-ის სამიზნეები არ გახდნენ. პიტერ ლერდმა ძალზე მოხდენილად აღწერა ეს ეფექტი, როცა განაცხადა, რომ „გენების შექცევადი რეპრესია ჩანაცვლებულია მათი მუდმივი „საილენსინგით“, რომელიც უჯრედს მუდმივი თვითგანახლების მდგომარეობაში მოაქცევს და ამით მას წინასწარ განაწყობს შემდგომი ავთვისებიანი ტრანსფორმაციისათვის“[33]. ეს სავსებით თანხვდება იდეას, რომ კიბოს ღეროვანი უჯრედების თვისება აქვს. თუკი უჯრედები ჩაკეტილი იქნებიან ღეროვანი უჯრედების მსგავს მდგომარეობაში, როცა ვეღარ შეძლებენ ეპიგენეტიკური ლანდშაფტის ფსკერის უჯრედებად დიფერენცირებას, მაშინ ისინი ძალიან საშიში ხდებიან, რადგან ყოველთვის შეუძლიათ დაიყონ და რაც შეიძლება მეტი თავისი მსგავსი უჯრედი წარმოქმნან.

ჟან პიერ ისამ გენები, რომლებიც ეპიგენეტიკურად ითრგუნებიან მსხვილი ნაწლავის კიბოს დროს, მეკარეებს შეადარა. ეს უფრო ხშირად ის გენებია, რომელთა ნორმალური ფუნქციაა უჯრედების დაცვა თვითგანახლებისგან

და მათი სრულად გარდაქმნა დიფერენცირებულ უჯრედის ტიპებად. კიბოს დროს ამ გენების დათრგუნვა უჯრედებს ღეროვანი უჯრედებისათვის დამახასიათებელი მუდმივი განახლების მდგომარეობაში ბლოკავს. ამის გამო წარმოიქმნება უჯრედთა პოპულაცია, რომელსაც გაყოფის, შემდგომი ეპიგენეტიკური ცვლილებების და მუტაციების დაგროვების და თანდათანობით სრულმასშტაბიან სიმსივნურ მდგომარეობაში გადასვლის უნარი აქვს[34].

როდესაც უჯრედებს უოდინგტონის ლანდშაფტში გამოვსახავთ, საკმაოდ ძნელია ისეთი უჯრედების წარმოდგენა, რომლებიც მწვერვალთან ახლოს დაყოვნდებიან იმიტომ, რომ ინტუიციით ვგრძნობთ – ეს ადგილი არამდგრადია. თუ ბურთულამ დაღმართზე დაშვება დაიწყო, მოძრაობას განაგრძობს, ვიდრე რაიმე არ შეაკავებს. იმ შემთხვევაშიც კი, თუ ბურთულა გაჩერდება, ყოველთვის რჩება იმის შანსი, რომ ის მთის ძირისკენ მოძრაობას განაახლებს.

რა აკავებს უჯრედებს ასეთ არამდგრად პოზიციაში? 2006 წელს მეცნიერთა ჯგუფმა ბოსტონის ბროუდის ინსტიტუტიდან ერიკ ლანდერის ხელმძღვანელობით ამაზე ნაწილობრივ პასუხი გასცა. გენების მთავარ ნაკრებს ემბრიონულ ღეროვან უჯრედებში, ჩვენთვის ასე კარგად ნაცნობ პლურიპოტენტურ უჯრედებში, ჰისტონური მოდიფიკაციების მართლაც უცნაური სქემა აღმოაჩნდა. ეს ის გენები იყო, რომლებიც ძალიან მნიშვნელოვანია იმის გასაკონტროლებლად, ემბრიონული ღეროვანი უჯრედები პლურიპოტენტურებად დარჩებიან თუ დიფერენცირდებიან. ამ გენებში მეთილირებული იყო ჰისტონ H3K4, რომელიც ჩვეულებრივ, გენების ექსპრესიის გააქტივებასთან ასოცირდება. ასევე მეთილირებული აღმოჩნდა H3K27. იგი, ჩვეულებრივ, გენების ექსპრესიის გამორთვასთან ასოცირდება. რომელი მოდიფიკაცია იქნებოდა აქ უფრო ძლიერი? ჩართული იქნებოდა გენები თუ გამორთული?

კიც და არაც, ან არც კი და არც არა, იმის მიხედვით, რომელი მხრიდან შევხედავთ ამ საკითხს. ეს გენები იმყოფებოდნენ მდგომარეობაში, რომელსაც „გაწონასწორებული“ ეწოდება. საკმარისი იყო პატარა ბიძგი – კულტივირების პირობების ცვლილება, იმისათვის, რომ უჯრედს აერჩია, მაგალითად, დიფერენციაციის გზა, – და ერთ-ერთი მეთილირება იკარგებოდა. ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციიდან გამომდინარე, გენი სრულად ჩაირთვებოდა ან ძლიერად რეპრესირდებოდა[35].

კიბოს დროს ამას ძალიან დიდი მნიშვნელობა აქვს. სტივენ ბეილინი მესამე მეცნიერია, პიტერ ჯონსთან და ჟან-პიერ ისასთან ერთად, რომელმაც დიდი წვლილი შეიტანა იმაში, რომ ეპიგენეტიკური თერაპია რეალობად ექცია. მან

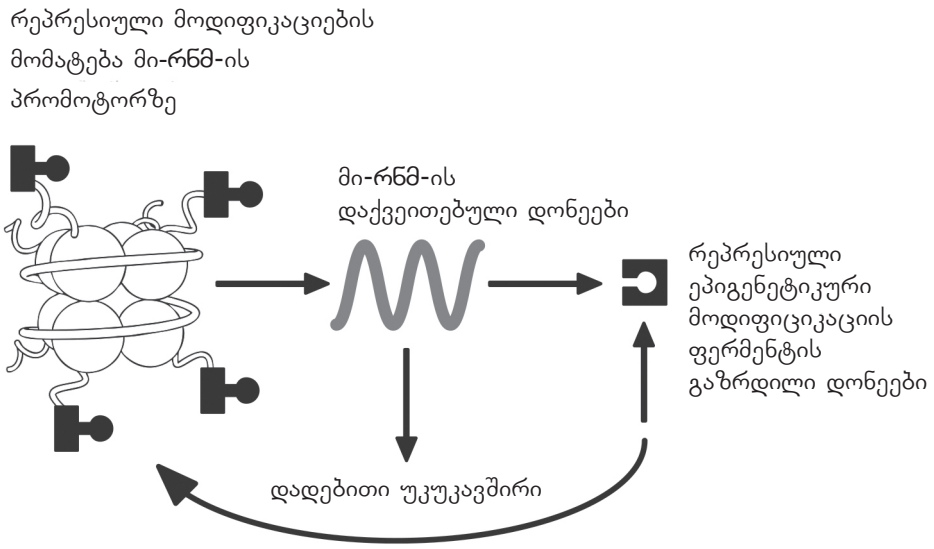
აჩვენა, რომ ეს გაწონასწორებული ჰისტონური მოდიფიკაციები ადრეული სტადიის კიბოს ღეროვან უჯრედებშია და მართლაც მნიშვნელოვანია კიბოს უჯრედებში ДНმ-ის მეთილირების სქემების ჩამოყალიბებისათვის[36].

ცხადია, ადგილი აქვს სხვა მოვლენებსაც. მრავალ ადამიანს კიბო არ უვითარდება, რამდენი წელიც არ უნდა იცოცხლოს. რაღაც განსაკუთრებული უნდა ხდებოდეს იმ ადამიანში, რომელსაც კიბო უვითარდება, რაც ნორმალურ ღეროვან უჯრედებს აიძულებს, სწორ გზას ასცდნენ და გარდაიქმნან ისე, რომ აგრესიული და ანომალური პროლიფერაციის მდგომარეობაში აღმოჩნდნენ. ჩვენ ვიცით, რომ გარემო დიდ გავლენას ახდენს კიბოს განვითარების რისკზე (საკმარისია გავიხსენოთ, როგორ იზრდება მწეველებში ფილტვის კიბოს რისკი), თუმცა ჩვენთვის ცხადი არ არის, თუ როგორ და სად გადაიკვეთება გარემო პირობები და ეპიგენეტიკური პროცესები.

არ შეიძლება არ გავითვალისწინოთ ისეთი ასპექტიც, როგორიც იმ ადამიანების უიღბლობაა, რომლებიც კიბოთი ავადდებიან. ალბათ, თითოეულ ჩვენგანს ახასიათებს ცილის დონეების, აქტივობისა და ლოკალიზაციის შემთხვევითი რყევები, რომელთა სამიზნეებს ჩვენი ეპიგენეტიკური კოდები, მათი წაკითხვა, ინტერპრეტაცია და წაშლა წარმოადგენს. თანაც, არამაკოდირებელი РНმ-ებიც ხომ არსებობს.

როგორც DNMT3A-ს, ისე DNMT3B-ს ი-РНმ 3′-ატრ (3′UTR)-ზე შეიცავს დამაკავშირებელ უბანს მი-РНმ-ის ოჯახისთვის, რომელსაც miR-29 ეწოდება. ჩვეულებრივ, ეს მი-РНმ-ები უკავშირდებიან DNMT3A-ს და DNMT3B-ს ი-РНმ-ის მოლეკულებს და თრგუნავენ მათ. ფილტვის კიბოს დროს მი-РНმ-ის დონე ეცემა და, შესაბამისად, DNMT3A-ს და DNMT3B-ს ი-РНმ-ის და შესაბამისად ცილის ექსპრესია იზრდება. ამის შედეგად მატულობს სიმსივნის სუპრესორი გენების მგრძნობიარე პრომოტორების de novo მეთილირება[37].

სავსებით შესაძლებელია, რომ მი-РНმ-ებსა და ეპიგენეტიკურ ფერმენტებს შორის, რომლებსაც ისინი აკონტროლებენ, არსებობდეს უკუკავშირი, თუ ამ ჯაჭვში რომელიმე კომპონენტის რეგულაცია დაირღვევა. ეს აძლიერებს უჯრედში კონტროლის ანომალურ მექანიზმებს და ის მომდევნო მანკიერ ციკლამდე მიჰყავს, როგორც ეს ნაჩვენებია სურათზე 11.4. ამ მაგალითში მი-РНმ არეგულირებს სპეციფიკურ ეპიგენეტიკურ ფერმენტს, რომელიც თავის მხრივ, მი-РНმ-ის პრომოტორის მოდიფიკაციას იწვევს. ამ შემთხვევაში ეპიგენეტიკური ფერმენტი ქმნის რეპრესიულ მოდიფიკაციას.



სურ. 11.4. დადებითი უკუკავშირი, რომელიც გამუდმებით აქვეითებს მი-რნმ-ის ექსპრესიას. იგი, ჩვეულებრივ, იმ ეპიგენეტიკური ფერმენტის ექსპრესიას აკონტროლებს, რომელიც ქრომატინის რეპრესიულ მდგომარეობას ქმნის.

კიდევ ბევრი რამ უნდა გავიგოთ, თუ კიბოთი დააავადებულთა სამკურნალოდ ეპიგენეტიკური პრეპარატების შემდგომი თაობის განვითარება გვინდა. უნდა ვიცოდეთ, რომელი პრეპარატი რომელი დაავადებისთვის არის საუკეთესო და რომელ პაციენტს მოუტანს ის ყველაზე მეტ სარგებლობას. ეს ამოცანა დროულად უნდა გადავჭრათ, რომ მრავალრიცხოვანი კლინიკური კვლევების იმედად არ დავრჩეთ. ყოველ შემთხვევაში, 5-აზაციტიდინმა და SAHA-მ იმის რწმენა შეგვმატეს, რომ კიბოს დროს ეპიგენეტიკური თერაპია შესაძლებელია, თუმცა მას სრულყოფა ესაჭიროება.

როგორც შემდეგი თავიდან შევიტყობთ, ეპიგენეტიკური პრობლემები მხოლოდ კიბოთი არ შემოიფარგლება, მაგრამ სამწუხაროდ, ჩვენ ისევ შორს ვართ იმის ცოდნისაგან, როგორ უნდა გამოვიყენოთ ეპიგენეტიკური თერაპია დასავლური სამყაროს უდიდესი კლინიკური საჭიროების დასაკმაყოფილებლად – ფსიქიკური დაავადებების სამკურნალოდ.

თავი 12

ყველაფერი გონებაშია

გონება ჭეშმარიტი შემოქმედია, მას შეუძლია სამოთხისგან ჯოჯოხეთი შექმნას, ჯოჯოხეთისგან კი – სამოთხე
ჯონ მილტონი „დაკარგული სამოთხე“

ერთ-ერთი ყველაზე თვალსაჩინო ლიტერატურული ტენდენცია, რომელიც უკანასკნელ ათწლეულში სულ უფრო აღმავლობას განიცდის, „მტანჯველი მემუარებია“. ამ ჟანრში მოღვაწე ავტორები ბავშვობის მძიმე წლებს იგონებენ და იმაზეც მოგვითხრობენ, როგორ გადალახეს ყველა დაბრკოლება და როგორ გახდნენ წარმატებული და შეძლებული ადამიანები. ეს ჟანრი შეიძლება ორ კატეგორიად დავყოთ: პირველ კატეგორიაში შედის მოთხრობები ღარიბებზე, მაგრამ ბედნიერებზე – „ჩვენ არაფერი გვქონდა, გარდა სიყვარულისა“. მეორე, სადაც სიღარიბეზეც შეიძლება იყოს ლაპარაკი, უფრო ნაღვლიან ამბებს აერთიანებს. აქ ავტორები ბავშვობის შემაძრწუნებელ ეპიზოდებს მოგვითხრობენ მშობლების გულგრილობისა და ძალადობის შესახებ და ამგვარი მემუარების ზოგიერთი წიგნი ძალიან წარმატებული აღმოჩნდა. ამ კატეგორიის წიგნებს შორის, ალბათ, ყველაზე ცნობილია დეივ პელცერის წიგნი „ბავშვი, რომელსაც ეძახდნენ „იგი”. წიგნი ექვს წელზე მეტ ხანს შედიოდა „ნიუ-იორკ თაიმსის“ ბესტსელერთა სიაში.

ასეთი ლიტერატურით მკითხველთა ცხოველი დაინტერესების მიზეზი, ალბათ, გაჭირვებასა და უბედურებაზე გამარჯვების სულისკვეთებაა. როგორც ჩანს, მკითხველს გულთან ახლოს მიაქვს იმ ადამიანების ისტორიები, რომლებიც მიუხედავად იმისა, რომ მათი ცხოვრება ასე საშინლად დაიწყო, ბოლოს ბედნიერ და წარმატებულ ინდივიდებად ჩამოყალიბდნენ. ჩვენ აღტაცებას გამოვხატავთ მათ მიმართ, რომლებმაც „მიუხედავად ყველაფრისა“ გამარჯვება მოიპოვეს.

ეს მოვლენა რაღაც მნიშვნელოვანზე მიგვანიშნებს. ჩვენ, როგორც საზოგადოების წევრები, მივიჩნევთ, რომ ადრეული ბავშვობის მოვლენები ღრმა გავლენას ახდენს ზრდასრულ ცხოვრებაზე. გარდა ამისა, ვთვლით, რომ ადრეული ტრავმების შედეგების დაძლევა ძალიან რთულია, ხოლო როგორც მკითხველები, წარმატებით გადარჩენილებს ვაფასებთ, რადგან ვხვდებით, რომ სინამდვილეში ასე შედარებით იშვიათად ხდება.

ჩვენი ვარაუდები სრულიად გამართლებულია, ისევე, როგორც სიმართლეა ის, რომ ადრეულ ბავშვობაში მიღებულ საშინელ ემოციებს შეუძლია დრამატული გავლენა მოახდინოს ზრდასრული ადამიანის ცხოვრებაზე. ამ ურთიერთკავშირის შეფასების ბევრი მეთოდი არსებობს და სხვადასხვა კვლევით მიღებული ზუსტი მონაცემები შესაძლოა განსხვავებული იყოს. თუმცა ზოგი ტენდენცია მაინც გამოიკვეთება. თვითმკვლელობის რისკი სამჯერ მეტია იმ ზრდასრულებში, რომლებიც ბავშვობაში უფროსების მხრიდან ძალადობის ან გულგრილი დამოკიდებულების მსხვერპლნი იყვნენ, ვიდრე მთელ მოსახლეობაში. მათი 50%-ზე მეტი სერიოზული დეპრესიით იტანჯება და ამ დაავადებისგან თავის დაღწევა ძალიან უჭირთ. ზრდასრულები, რომლებმაც ბავშვობაში უყურადღებობა ან სისასტიკე გამოსცადეს, ისეთი სერიოზული დაავადებების განვითარების მაღალი რისკის ჯგუფში შედიან, როგორიცაა: შიზოფრენია, კვებითი მოშლილობა, პიროვნების შეცვლა, ბიპოლარული დაავადება (მანიაკური დეპრესია) და გენერალიზებული შიში. გარდა ამისა, ისინი, სავარაუდოდ, ნარკოტიკების ან ალკოჰოლისადმი მიდრეკილებიც არიან[1].

სასტიკი და გულგრილი დამოკიდებულება ბავშვებისადმი, უდავოდ, შემდგომში განვითარებული ფსიქონევროლოგიური დარღვევების ერთ-ერთი დიდი რისკ-ფაქტორია. ჩვენ, როგორც საზოგადოების წევრები, ისე ვართ ამაში დარწმუნებული, რომ კითხვასაც არ ვსვამთ – რატომ ხდება ასე? ეს თითქოს თავისთავად იგულისხმება, მაგრამ ასე არ არის. როგორ შეიძლება, ვთქვათ, ორი წლის მანძილზე მომხდარი მოვლენები რამდენიმე ათეული წლის შემდეგ ასეთ დამანგრეველ შედეგებს იწვევდეს?

ერთ-ერთი ახსნა, რომელიც ყველაზე ხშირად გვესმის ხოლმე, ის არის, რომ ადრეული ცხოვრებისეული გამოცდილება ბავშვებს „ფსიქოლოგიურ ზიანს“ აყენებს. ეს სიმართლეა, თუმცა ასეთი განმარტება უსარგებლოა. უსარგებლო კი იმ მიზეზით არის, რომ ფრაზა „ფსიქოლოგიური ზიანი“ სულაც არ გახლავთ ახსნა, ეს აღწერაა. ის სავსებით დამაჯერებლად ჟღერს, მაგრამ სინამდვილეში არაფერს გვეუბნება.

ამ პრობლემით დაინტერესებული ნებისმიერი მეცნიერი მოინდომებს ამ აღწერილობის სხვა დონეზე გამოკვლევას. რა მოლეკულეური მოვლენები უდევს საფუძვლად ამ ფსიქოლოგიურ ტრავმას? რა ხდება შეურაცხყოფილი და უგულებელყოფილი ბავშვების ტვინში, რაც მოზრდილობაში მათ ასე მგრძნობიარეს ხდის ფსიქიკური დარღვევებისადმი.

ზოგჯერ სხვა დისციპლინების წარმომადგენლები, რომლებიც სხვა კონცეპტუალური სისტემებით მოქმედებენ, ასეთი მიდგომის წინააღმდეგი არიან და ეს საკმაოდ უცნაურია. თუ არ შევთანხმდებით, რომ ბიოლოგიურ

მოვლენას მოლეკულური საფუძველი აქვს, რას მივაღწევთ? რელიგიურ ადამიანს შეუძლია სულს მიანიჭოს უპირატესობა, ფროიდის მიმდევარი თერაპევტი კი ფსიქიკას მოიხმობს, მაგრამ ორივე მოსაზრება თეორიულია, განსაზღვრული ფიზიკური ბაზისის გარეშე. ასეთი სამოდელო სისტემის აღიარება, სადაც ჰიპოთეზის ექსპერიმენტული შემოწმება შეუძლებელია, რაც ყველა სამეცნიერო კვლევის ქვაკუთხედია, მეცნიერთა უმეტესობისათვის მიუღებელია. ჩვენ უპირატესობას ვანიჭებთ იმ მექანიზმების გამოკვლევას, რომლებსაც ფიზიკური საფუძველი აქვთ, ვიდრე არარსებულ სცენარებს, სადაც, რაღაც არსებობს, რაც, ასე თუ ისე, ჩვენი ნაწილია, თუმცა ფიზიკურად არ არსებობს.

ამან შეიძლება კულტურული კონფლიქტი გამოიწვიოს, მაგრამ მისი მიზეზია გაუგებრობა. მეცნიერი თვლის, რომ ნებისმიერ შესასწავლ მოვლენას ფიზიკური საფუძველი უნდა ჰქონდეს. ამ თავის თემას რაც შეეხება, ჩვენს მიერ შემოთავაზებული ჰიპოთეზა იმაში მდგომარეობს, რომ ადრეული მძიმე ბავშვობის გამოცდილება განვითარების კრიტიკული პერიოდების დროს ტვინის ზოგიერთ ფიზიკურ ასპექტს ცვლის, ეს კი, თავის მხრივ, ზრდასრულ ასაკში ფსიქიკური ჯანმრთელობის დარღვევების ალბათობას ზრდის. ეს მექანისტური ახსნაა. რასაკვირველია, მას დეტალები აკლია, რომელთაგან ზოგიერთს უკვე ამ თავში შევავსებთ. ხშირად მექანისტური განმარტებები ჩვენი საზოგადოების მიერ უსიამოვნოდ აღიქმება, რადგან მეტისმეტად დეტერმინისტულად ჟღერს. მექანისტური განმარტებების ინტერპრეტაცია არასწორად ხდება ხოლმე და გულისხმობს, რომ ადამიანები არსებითად რობოტები არიან, რომლებიც შეზღუდულები და დაპროგრამებულები არიან, რომლებსაც მხოლოდ კონკრეტულ გამღიზიანებლებზე განსაზღვრული პასუხის გაცემა შეუძლიათ.

თუმცა ეს სულაც არ არის ასე. თუ სისტემა საკმაოდ მოქნილია, მაშინ ერთი გამღიზიანებელი ერთსა და იმავე შედეგს არ უნდა იწვევდეს. ყველა ბავშვი, რომელიც ძალადობის და გულგრილობის მსხვერპლი იყო, ზრდასრულ ასაკში უბედური და ავადმყოფი არ არის. ამ ფენომენს შეიძლება ჰქონდეს მექანისტური, მაგრამ არა დეტერმინისტული საფუძველი.

ადამიანის ტვინი საკმარისად მოქნილია იმისათვის, რომ ბავშვობის ერთნაირ გამოცდილებაზე ზრდასრულ ასაკში სხვადასხვა რეაქცია გამოავლინოს. ჩვენს ტვინში ასი მილიარდი ნერვული უჯრედია (ნეირონი). თითოეული ნეირონი ათეულობით ათას სხვა ნეირონს უკავშირდება, რის შედეგადაც განსაცვიფრებელი სამგანზომილებიანი მესერი იქმნება. ამ მესერში ათასი ტრილიონი ანუ 1 000 000 000 000 000 (კვადრილიონი) კავშირია. ამის წარმოდგენა ძალიან ძნელია, ამიტომ ვიზუალურად

თითოეული ეს შეერთება 1 მმ სისქის დისკად უნდა გამოვსახოთ. თუ ასეთ კვადრილიონ დისკს ერთმანეთზე სვეტებად დავაწყობთ, სამჯერ მივწვდებით მზეს (რომელიც დედამიწას ოთხმოცდაცამეტი მილიონი მილით არის დაშორებული) და უკანაც დავბრუნდებით.

ეს მართლაც უამრავი კავშირია, ამიტომაც სულ არ არის ძნელი იმის წარმოდგენა, რომ ჩვენს ტვინს შესაშური მოქნილობა აქვს. თუმცა ყველა კავშირი შემთხვევითი არ არის. ამ გიგანტურ მესერში არის უჯრედთა განსაზღვრული ქსელები, რომლებიც მხოლოდ ერთმანეთთან დაკავშირებას ცდილობენ და არა სხვა რამესთან. სწორედ განსაკუთრებული მოქნილობის და უჯრედთა განსაზღვრულ დაჯგუფებათა შერწყმის შედეგად იქმნება ასეთი სისტემა, რომელიც მექანისტურია, მაგრამ მთლიანად დეტერმინისტული არ არის.

ბავშვი (ეპიგენეტიკურად) ზრდასრული ადამიანის მშობელია

მეცნიერების მიერ დაშვებული ვარაუდის მიზეზი, რომ მოზრდილი ბავშვობაში გადატანილი ძალადობის შედეგებს იმკის, რადგან მას შესაძლოა რაღაც ეპიგენეტიკური კომპონენტი ედოს საფუძვლად, იმით აიხსნება, რომ ჩვენ ვხვდებით პირობებში, სადაც ეს მოვლენა „გამშვების“ როლს ასრულებს და მისი გავლენა გრძელდება, თუმცა თავად მოვლენის მოქმედება დიდი ხნის წინ დამთავრდა. ბავშვობაში გადატანილი ტრავმების გრძელვადიანი შედეგები ძალიან გვაგონებს ეპიგენეტიკური სისტემებით განპირობებულ მოვლენებს. ამის რამდენიმე მაგალითი უკვე განვიხილეთ. დიფერენცირებული უჯრედები იმახსოვრებენ, რომელი ტიპის უჯრედებს მიეკუთვნებიან ისინი, სიგნალის მოქმედების შეწყვეტიდან დიდი ხნის შემდეგაც კი, რომელიც მათ უბიძგებს თირკმლის ან კანის უჯრედებად გარდაიქმნან. ოდრი ჰეპბერნი მთელი ცხოვრება სუსტ ჯანმრთელობას უჩიოდა მოზარდობისას, ჰოლანდიური მშიერი ზამთრის დროს გადატანილი შიმშილის გამო. იმპრინტინგული გენები განვითარების გარკვეულ სტადიებზე ითრგუნებიან და ადამიანის მთელი სიცოცხლის მანძილზე ასე რჩებიან. სინამდვილეში ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციები ერთადერთი ცნობილი მექანიზმია, რომელიც უჯრედს დროის განსაკუთრებულად ხანგრძლივ პერიოდებში განსაზღვრულ მდგომარეობაში ინარჩუნებს.

ეპიგენეტიკოსების ჰიპოთეზა გვეუბნება, რომ ადრეულ ბავშვობაში გადატანილი ტრავმა ტვინში გენების ექსპრესიის შეცვლას იწვევს და ეს ცვლილებები ან ამოქმედდებიან ან შენარჩუნდებიან (ან ორივე)

ეპიგენეტიკური მექანიზმებით. გენების ექსპრესიაში ეპიგენეტიკურად განპირობებული ანომალიები ზრდასრულებში ფსიქიკურ დაავადებათა მიმართ მაღალი რისკით წინასწარ განწყობას იწვევს.

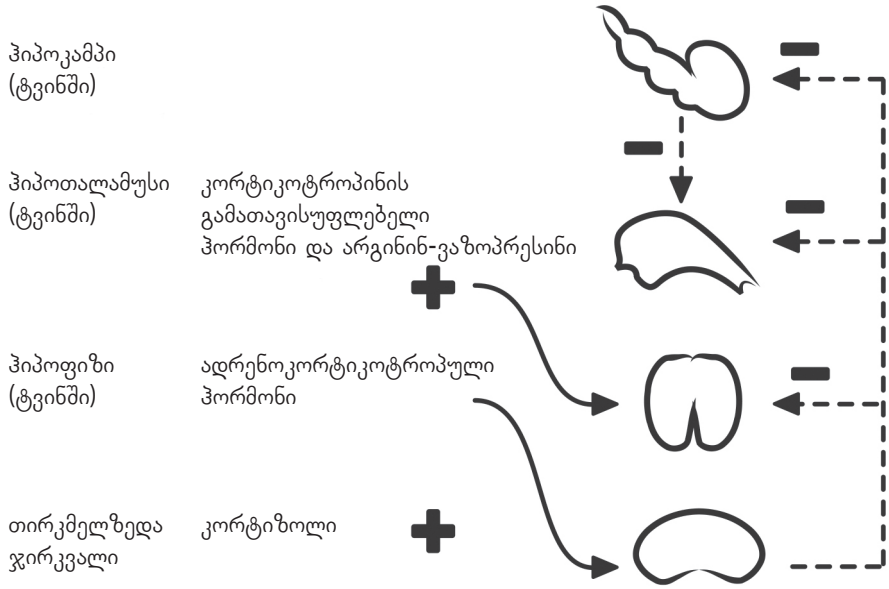
უკანასკნელ წლებში მეცნიერებმა დაიწყეს იმ მონაცემების შეგროვება, რომლებიც ადასტურებენ, რომ ეს უფრო მეტია, ვიდრე უბრალოდ მიმ-ზიდველი ჰიპოთეზა. ეპიგენეტიკური ცილები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ადრეული ტრავმების შედეგების პროგრამირებაში და ამასთან, ისინი მონაწილეობენ მოზრდილთა დეპრესიის, ნარკოტიკებზე დამოკიდე-ბულებისა და „ნორმალური“ მეხსიერების ჩამოყალიბების პროცესებშიც.

ამ სფეროში ჩატარებული მრავალი კვლევის ყურადღების ცენტრში აღმოჩნდა ჰორმონი სახელწოდებით კორტიზოლი. იგი თირკმელზედა ჯირკვლებში გამომუშავდება, რომლებიც თირკმელების მიმდებარედაა განლაგებული. კორტიზოლი სტრესის საპასუხოდ გამომუშავდება. რაც უფრო მეტ სტრესს განვიცდით, მით მეტ კორტიზოლს გამოვიმუშავებთ. ბავშვობაში ტრავმირებულ ზრდასრულ ინდივიდებს კორტიზოლის პროდუქციის საშუალო დონე უფრო მაღალი აქვთ, იმ შემთხვევაშიც კი, როდესაც ჰორმონული ანალიზის დროს ისინი ჯანმრთელები იყვნენ[2,3]. ეს იმას ადასტურებს, რომ ბავშვობაში ძალადობით ან უყურადღებობით ტრავმირებულ ზრდასრულებს თანატოლებთან შედარებით სტრესული დონეების მაღალი ფონი აქვთ. მათი სისტემები ქრონიკული სტრესის ქვეშ არის. ფსიქიკური დაავადებების განვითარება მრავალ შემთხვევაში, ალბათ, კიბოს განვითარებას წააგავს. ბევრი სხვადასხვა ფაქტორის ცვლილება უნდა მოხდეს მოლეკულურ დონეზე, რომ ინდივიდს კლინიკური მდგომარეობა განუვითარდეს. ბავშვობაში ტრავმირებულ ზრდასრულებში ქრონიკული სტრესის დონეები მათ სულ უფრო აახლოებს ამ კრიტიკულ ზღურბლთან. ეს კი დაავადებისადმი წინასწარ განწყობას ზრდის.

როგორ ხდება კორტიზოლის ზეექსპრესია? ეს იმ მოვლენათა შედეგია, რომლებიც თირკმელებისგან მოშორებით, ჩვენს ტვინში ხდება. აქ სიგნალების მთელი კასკადია ჩართული. ტვინის ერთ უბანში წარმოქმნილი ქიმიური ნივთიერებები მის სხვა უბნებზე მოქმედებს. ეს უბნები, თავის მხრივ, საპასუხოდ სხვა ქიმიურ ნივთიერებებს გამოიმუშავებენ და პროცესი გრძელდება. საბოლოოდ, რომელიმე ქიმიური ნივთიერება ტვინს ტოვებს, თირკმელზედა ჯირკვლებს სიგნალს გადასცემს და ისინი კორტიზოლს წარმოქმნიან. მძიმე ბავშვობის პერიოდში ეს სასიგნალო სისტემა ძალიან აქტიურია. ძალადობას გადარჩენილ ბევრ ზრდასრულში ეს სისტემა აგრძელებს სიგნალების გადაცემას, თითქოს პიროვნება კვლავ ტრავმულ სიტუაციაში იმყოფებოდეს. ეს შეიძლება ცენტრალური გათბობის სისტემას

შევადაროთ, სადაც თერმოსტატი არ მუშაობს და აგვისტოს სიცხეში ქვაბი რადიატორებში ცხელი წყლის მიწოდებას აგრძელებს, თითქოს ისევ თებერვალი იყოს.

პროცესი ტვინის უბანში იწყება, რომელსაც ჰიპოკამი ეწოდება. ეს ტერმინი ძველბერძნული ენიდან წარმოდგება და „ზღვის ცხენს“ ნიშნავს, რადგან ფორმით ამ არსებას წააგავს. ჰიპოკამპი ჩამრთველის როლს ასრულებს, რომელიც აკონტროლებს, რამდენად აქტიურია კორტიზოლის გამომუშავების სისტემა. ეს ნაჩვენებია სურათზე 12.1. მასზე პლიუს ნიშნით აღნიშნულია შემთხვევები, როცა ერთი მოვლენა ამ ჯაჭვის მომდევნო რგოლის გააქტივებას იწვევს, ხოლო მინუსით – საპირისპირო მოვლენები, როცა ერთი შემთხვევა ჯაჭვის მომდევნო რგოლების აქტიურობის დონეს აქვეითებს.



სურ. 12.1. სასიგნალო სისტემა სტრესის საპასუხოდ მოვლენათა მთელ ჯაჭვს იწვევს ტვინის კონკრეტულ უბანში, რომელსაც საბოლოოდ თირკმელზედა ჯირკვლიდან სტრესული ჰორმონის კორტიზოლის გამოყოფამდე მივყავართ. ნორმალურ პირობებში ეს სისტემა კონტროლდება უარყოფითი უკუკავშირის პრინციპით, რომლებიც სტრესზე რეაქციის გააქტივებას თრგუნავენ და აკავებენ.

სტრესის საპასუხოდ ჰიპოკამპის აქტივობის ცვლილებების გამო ჰიპოთალამუსი წარმოქმნის და გამოყოფს ორ ჰორმონს: კორტიკოტროპინ-გამათავისუფლებელ ჰორმონს და ვაზოპრესინს. ეს ორი ჰორმონი ასტიმულირებს ჰიპოფიზს, რომელიც საპასუხოდ გამოყოფს ნივთიერებას, ადრენოკორტიკოტროპულ ჰორმონს და იგი სისხლის მიმოქცევის სისტემაში ხვდება. როდესაც თირკმელზედა ჯირკვლების უჯრედებში ეს ჰორმონი მოხვდება, ისინი კორტიზოლს გამოყოფენ.

ამ სისტემაში „ჭკვიანი“ მექანიზმია ჩაშენებული. კორტიზოლი სისხლის მიმოქცევის სისტემით მთელ ორგანიზმში ცირკულირებს, მისი ნაწილი კი ტვინში ბრუნდება. ჩვენს სურათზე გამოსახულ ტვინის ამ სამი სტრუქტურიდან თითოეულში არის კორტიზოლის ამომცნობი რეცეპტორები. როცა კორტიზოლი ამ რეცეპტორებს უკავშირდება, წარმოიქმნება სიგნალი, რომელიც ამ სტრუქტურებს „სიმშვიდისაკენ მოუწოდებს“. ეს განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ჰიპოკამისთვის, რადგანაც სწორედ ამ სტრუქტურას შეუძლია გააგზავნოს სასიგნალო სისტემის ყველა სხვა ნაწილის აქტივობის დამაქვეითებელი სიგნალები. ეს არის უარყოფითი უკუკავშირის კლასიკური მაგალითი. კორტიზოლი ბრუნდება სხვადასხვა ქსოვილში და საბოლოო ჯამში მისი წარმოქმნა ქვეითდება. სწორედ ამის გამო ვიცილებთ თავიდან მუდმივ ზედმეტად დაძაბულ მდგომარეობას.

თუმცა ვიცით, რომ ბავშვობაში ტრავმირებული ზრდასრულები, ფაქტობრივად, ზედმეტად დაძაბულნი არიან. ისინი გამუდმებით გამოიმუშავებენ მეტისმეტად ბევრ კორტიზოლს. მაშასადამე, მათი უარყოფითი უკუკავშირის მექანიზმში რაღაც შეცდომაა. ახლახან ჩატარებულმა კვლევებმა ადამიანების ჯგუფზე ეს ვარაუდი დაამტკიცეს. ექსპერიმენტის მსვლელობაში შეისწავლებოდა კორტიკოტროპინ-გამათავისუფლებელი ჰორმონის დონეები სითხეში, რომლითაც გარშემორტყმულია თავისა და ზურგის ტვინი. როგორც ვარაუდობდნენ, კორტიკოტროპინ-გამათავისუფლებელი ჰორმონის დონე უფრო მაღალი აღმოაჩნდათ ბავშვობაში ფსიქიკურად ტრავმირებულ ინდივიდებს იმათთან შედარებით, რომლებიც ტრავმირებულები არ ყოფილან. ეს იმ პირებსაც ეხებოდა, რომლებიც ექსპერიმენტის დროს ჯანმრთელები იყვნენ[4,5]. ვინაიდან ძალიან ძნელია ადამიანში ამ ურთიერთკავშირის სრულად გამოკვლევა, ბევრი მნიშვნელოვანი აღმოჩენა ამ სფეროში გაკეთდა ცხოველთა განსაზღვრული მდგომარეობების მოდელების გამოყენებით და შემდგომ, სადაც ეს შესაძლებელი იყო, მათი კორელაციით ადამიანების ჩვენთვის ცნობილ შემთხვევებთან.

მშვიდი ვირთაგვები და უწყინარი თაგვები

ერთ-ერთი სასარგებლო მოდელი ვირთაგვების მიერ დედობრივი მზრუნველობის გამოვლენის შესწავლას ემყარებოდა. სიცოცხლის პირველ კვირას პატარა ვირთაგვები მოითხოვენ, რომ დედამ გალოკოს და მოუაროს. ზოგი დედა ვირთაგვა ბუნებით დაჯილდოებულია მზრუნველობის უნარით, ზოგი კი – ნაკლებად. თუ დედა მზრუნველია, ის ამ უნარს ყველა თაობის მიმართ ამჟღავნებს და, პირიქით, თუ დედა პასიურია – არ ლოკავს, არ უვლის შთამომავლობას, მაშინ მისი ყველა ნაყარი მოკლებულია ზრუნვას.

დედების ამ ორი განსხვავებული ჯგუფის უკვე ზრდასრულ და დამოუკიდებელ თაობაზე ჩატარებულმა დაკვირვებებმა საინტერესო შედეგები აჩვენა. როდესაც უკვე ზრდასრული ვირთაგვები ზომიერად სტრესულ სიტუაციაში აღმოჩდნენ, უფრო მშვიდად იყვნენ ისინი, რომლებზეც უფრო ზრუნავდნენ. ის ვირთაგვები კი, რომლებიც შედარებით მოკლებულნი იყვნენ „დედის სიყვარულს“, ზომიერ სტრესზეც ძალიან მწვავედ რეაგირებდნენ. ანუ, ვირთაგვები, რომელთა მიმართ დედა უფრო მეტ ყურადღებას იჩენდა, თავის ზრდასრულ ასაკში უფრო მშვიდები იყვნენ.

მკვლევრებმა ჩაატარეს ექსპერიმენტები, რომელთა მსვლელობაშიც ახალშობილი ვირთაგვები „კარგი“ დედებისგან „ცუდ“ დედებთან გადაჰყავდათ და პირიქით. ამ ექსპერიმენტებმა აჩვენეს, რომ ზრდასრული ინდივიდების საბოლოო რეაქციები სტრესზე მთლიანად არის დამოკიდებული მათი სიცოცხლის პირველ კვირას მიღებულ სიყვარულზე და ზრუნვაზე. პატარა ვირთაგვები, რომლებიც ნაკლებად მზრუნველმა დედებმა გააჩინეს, ზრდასრულობაში სავსებით მშვიდები იყვნენ, თუ ისინი მზრუნველ დედობილებთან იზრდებოდნენ.

ზრდასრულ, მზრუნველობაში აღზრდილ ვირთაგვებზე ზომიერი გამღიზიანებლების გავლენით მათი ქცევის შესწავლისას დაბალი სტრესული დონეები გამოვლინდა. გარდა ამისა, აკვირდებოდნენ მათ ჰორმონულ დონეებს და შედეგები სავსებით მოსალოდნელი აღმოჩნდა. მშვიდ ვირთაგვებს ჰიპოთალამუსში კორტიკოტროპინ-გამათავისუფლებელი ჰორმონის, ხოლო სისხლში ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის დაბალი დონეები ჰქონდათ. მათი კორტიზოლის დონეებიც დაბალი იყო იმ ცხოველებთან შედარებით, რომლებიც ნაკლები მზრუნველობით იყვნენ გარემოცულნი.

ძირითადი მოლეკულური ფაქტორი, რომელიც „კარგად” (ან მზრუნველობით) აღზრდილ ვირთაგვებში სტრესზე რეაქციას აქვეითებდა, მათ ჰიპოკამპში კორტიზოლის რეცეპტორის ექსპრესია იყო. ამ ვირთაგვებში რეცეპტორის ექსპრესია მაღალი იყო. ამის შედეგად ჰიპოკამპის უჯრედები

ძალიან ეფექტურად იჭერდნენ კორტიზოლის მცირე რაოდენობასაც კი და მას, როგორც „გამშვებს“ იყენებდა ჰორმონების გამოყოფის შესაკავებლად, უარყოფით უკუკავშირის პრინციპით.

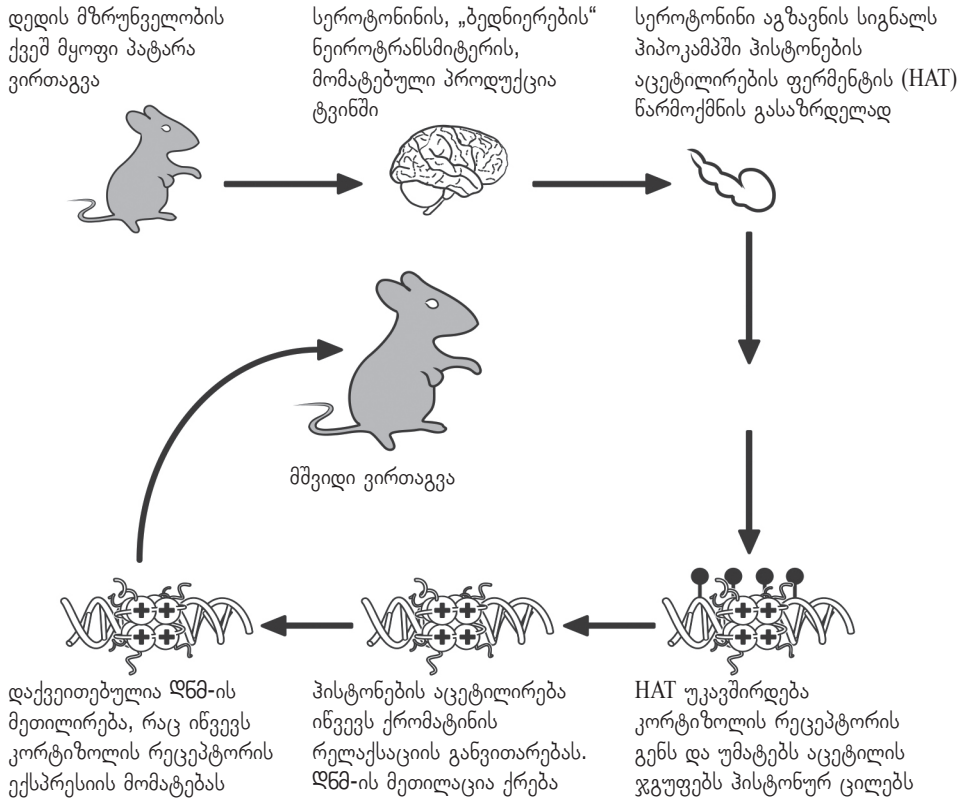
ამ კვლევებმა დაადასტურა, რომ პატარა ვირთაგვებისთვის ძალზე მნიშვნელოვანი დედობრივი მზრუნველობის პერიოდის დამთავრებიდან მრავალი თვის შემდეგაც კორტიზოლის რეცეპტორის დონეები ჰიპოკამპში მაღალი რჩებოდა. არსებითად, მოვლენები, რომლებიც დაბადებიდან მხოლოდ შვიდი დღის მანძილზე აღინიშნებოდა, ვირთაგვაზე გავლენას ახდენდა მთელი სიცოცხლის მანძილზე.

მიზეზი, რის გამოც ეს გავლენა ასეთი ხანგრძლივი აღმოჩნდა, საწყისი სტიმულია – დედის ალერსი და ზრუნვა, რომელმაც დასაბამი მისცა მოვლენათა ჯაჭვს, რამაც კორტიზოლის რეცეპტორის ეპიგენეტიკურ ცვლილებებამდე მიგვიყვანა. ეს ცვლილებები განვითარების ძალიან ადრეულ სტადიებზე მოხდა, როდესაც ტვინი ყველზე „პლასტიკური“ იყო. პლასტიკურობის ქვეშ იმ მდგომარეობას ვგულისხმობთ, როცა მარტივად შეიძლება გენების ექსპრესიის სქემების და უჯრედული აქტივობის მოდიფიცირება. როდესაც ცხოველები ზრდასრულები ხდებიან, ეს სქემები უცვლელი რჩება. აი, რატომ არის ვირთაგვებისათვის ასეთი მნიშვნელოვანი პირველი კვირა.

ცვლილებები, რომლებიც ამ დროს ხდება, ნაჩვენებია სურათზე 12.2. თუ პატარა ვირთაგვებს ლოკავენ და მათზე ზრუნავენ, მათ გამოუმუშავდებათ სეროტონინი – კეთილდღეობის შეგრძნების ერთ-ერთი ქიმიური ნივთიერება ძუძუმწოვართა ტვინში. იგი ასტიმულირებს ეპიგენეტიკური ფერმენტების ექსპრესიას ჰიპოკამპიში, რაც საბოლოოდ კორტიზოლის რეცეპტორის გენზე DნმI-ის მეთილირების დაქვეითებას იწვევს. DნმI-ის მეთილირების დაბალი დონეები დაკავშირებულია გენის ექსპრესიის მაღალ დონეებთან. მაშასადამე, კორტიზოლის რეცეპტორი მაღალი დონეებით ექსპრესირდება ჰიპოკამპიში, რაც ვირთაგვების სიმშვიდის შენარჩუნებას უზრუნველყოფს[6].

ეს ძალიან საინტერესო მოდელია იმის ასახსნელად, ადრეული ცხოვრების მოვლენებს როგორ შეუძლიათ იმოქმედონ ქცევაზე დიდი ხნის შემდეგაც, მაგრამ ნაკლებ სავარაუდოა, რომ მხოლოდ ერთ ეპიგენეტიკურ ცვლილებას – ძალზე მნიშვნელოვანი გენის DნმI-ის მეთილირების დონეებს ტვინის კრიტიკულ უბანში – შეუძლია ერთადერთი პასუხი გაგვცეს. ზემოთ აღწერილი ექსპერიმენტიდან ხუთი წლის შემდეგ მკვლევართა სხვა ჯგუფმა გამოაქვეყნა მოხსენება. მათ ასევე აჩვენეს ეპიგენეტიკური ცვლილებების მნიშვნელობა, მაგრამ უკვე სხვა გენში.

ეს ჯგუფი იყენებდა ადრეული ცხოვრების სტრესის მოდელს თაგვებზე. ამ მოდელში წრუწუნებს დაბადებიდან პირველი ათი დღის მანძილზე ყოველდღიურად სამი საათით აშორებდნენ თავიანთ დედებს. მზურნველობას მოკლებული პატარა ვირთაგვების მსგავსად, ეს წრუწუნებიც „მაღალ-სტრესულ" ზრდასრულებად ვითარდებოდნენ. ამ თაგვებსაც, უყურადღებოდ აღზრდილი ვირთაგვების მსგავსად, მომატებული ჰქონდათ კორტიზოლის დონე, განსაკუთრებით, მსუბუქი სტრესის საპასუხოდ.



სურ.12.2 დედის აქტიური ზრუნვა შთამომავლობაზე მოლეკულური მოვლენების ჯაჭვს იწვევს, რის შედეგადაც იმატებს კორტიზოლის რეცეპტორის გენის ექსპრესია ტვინში. ექსპრესიის ასეთი მომატება შესაძლებლობას აძლევს ტვინს ძალიან ეფექტურად უპასუხოს კორტიზოლის არსებობას და დააქვეითოს რეაქცია სტრესზე უარყოფითი უკუკავშირის პრინციპით, რაც გამოსახულია სურათზე 12.1.

მკვლევრები, რომლებიც თაგვებზე მუშაობდნენ, სწავლობდნენ არგინინ-ვაზოპრესინის გენს. არგინინ-ვაზოპრესინი გამოიყოფა ჰიპოთალამუსის

მიერ და ჰიპოფიზიდან მის სეკრეციას ასტიმულირებს. ეს ნაჩვენებია სურათზე 12.1. სტრესის ქვეშ მყოფი თაგვებს, რომლებსაც სიცოცხლის დასაწყისში დედებს აშორებდნენ, აღენიშნებოდათ არგინინ-ვაზოპრესინის გენის ДნმᲐ-ის მეთილირების დაქვეითება. ამის შედეგად იმატებდა არგინინ-ვაზოპრესინის პროდუქცია, რაც სტრესზე რეაქციას ასტიმულირებდა[7].

ვირთაგვებზე და თაგვებზე ჩატარებული ექსპერიმენტული კვლევები ორი მნიშვნელოვანი დასკვნის საფუძველს გვაძლევს. პირველი, როდესაც სიცოცხლის დასაწყისში მომხდარ მოვლენებს ზრდასრულებში სტრესამდე მივყავართ, ალბათ, ამაში ჩართულია ერთზე მეტი გენი. კორტიზოლის რეცეპტორის გენსაც და არგინინ-ვაზოპრესინის გენსაც შეუძლიათ მღრღნელების ამ ფენოტიპზე ზემოქმედება.

მეორე, კვლევებმა ასევე გვიჩვენა, რომ ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციების განსაზღვრული კლასი თავისთავად კარგი ან ცუდი არ არის. მთავარია, სად ხდება ეს მოდიფიკაცია. ვირთაგვების მოდელში კორტიზოლის გენის რეცეპტორის ДნმᲐ-ის მეთილირების დაქვეითება „კარგია“, რადგან ეს ამ რეცეპტორის პროდუქციის გაზრდას და, ზოგადად, სტრესზე რეაქციის დაქვეითებას იწვევს. თაგვების მოდელში კი არგინინ-ვაზოპრესინის გენის ДნმᲐ-ის მეთილირების დაქვეითება „ცუდია“, რადგან მას ამ ჰორმონის ექსპრესიის გაზრდის და სტრესზე რეაქციის სტიმულაციისკენ მივყავართ.

არგინინ-ვაზოპრესინის გენის ДნმᲐ-ის მეთილირების დაქვეითება თაგვების მოდელში სულ სხვა გზით ხდება, ვიდრე ის, რაც ვირთაგვების მოდელშია გამოყენებული ჰიპოკამპში კორტიზოლის რეცეპტორის გენის გააქტივებისას.

თაგვებზე კვლევებში დედისგან მოშორება მათი ჰიპოთალამუსის ნეირონების გააქტივებას იწვევდა. ეს რთავდა სასიგნალო კასკადს, რომელიც ცილა MeCP2-ზე მოქმედებდა. ცილა MeCP2, რომელსაც მე-4 თავში შევხვდით, უკავშირდება მეთილირებულ ДნმᲐ-ს და ხელს უწყობს გენის ექსპრესიის დათრგუნვას. ეს იგივე გენია, რომელიც მუტაციას განიცდის მძიმე ნევროლოგიური დარღვევის და რეტის სინდრომის დროს. ედრიან ბერდმა აჩვენა, რომ ცილა MeCP2 მეტისმეტად აქტიურად ექსპრესირდება ნეირონებში[8].

ჩვეულებრივ, ცილა MeCP2 არგინინ-ვაზოპრესინის გენის მეთილირებულ ДნმᲐ-ს უკავშირდება. ახალშობილ წრუწუნებში სტრესის დროს ზემო აბზაცში ნახსენები სასიგნალო კასკადი ცილა MeCP2-ზე მცირე ქიმიურ ჯგუფს ამატებს, რომელსაც ფოსფატი ეწოდება და ამის გამო ცილა MeCP2 არგინინ-ვაზოპრესინის გენს მოცილდება. MeCP2-ის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ფუნქცია ის არის, რომ მიიზიდოს სხვა ეპიგენეტიკური

ცილები იმ უბანში, სადაც იგი გენს უკავშირდება. ეს ის ცილებია, რომლებიც ურთიერთქმედებენ ერთმანეთთან და გენომის მოცემულ უბანს სულ უფრო მეტ რეპრესიულ მარკერებს ამატებენ. როდესაც ფოსფორილირებული MeCP2 მოშორდება არგინინ-ვაზოპრესინის გენს, იგი ცოტა ხნით კარგავს ამ სხვადასხვა ეპიგენეტიკური ცილების მიზიდვის უნარს. ამის შედეგად კი ქრომატინი კარგავს თავის რეპრესიულ მარკერებს. სამაგიეროდ, მასზე გამააქტივებელი მოდიფიკაციები განთავსდება, როგორიცაა ჰისტონური აცეტილირების მაღალი დონეები. საბოლოოდ, ДНმ-ის მეთილირებაც კი სამუდამოდ „იკარგება“.

განსაცვიფრებელია, რომ ეს ყველაფერი წრუწუნების დაბადებიდან პირველი 10 დღის მანძილზე ხდება. ათი დღის შემდეგ ნეირონები ძირითადად კარგავენ პლასტიკურობას. ამ დროისათვის ჩამოყალიბებული ДНმ-ის მეთილირების სქემა ამ უბანზე სტაბილური რჩება. თუ ДНმ-ის მეთილირების დონეები დაბალია, ეს, ჩვეულებრივ, არგინინ-ვაზოპრესინის გენის ანომალურად მაღალ ექსპრესიას უკავშირდება. ამრიგად, სიცოცხლის ადრეული პერიოდის მოვლენები ეპიგენეტიკური ცვლილებების ამოქმედებას იწვევს, რომლებიც ეფექტურად „მკვიდრდებიან“. ამის გამო ცხოველები, ჰორმონების ანომალური პროდუქციით, სტრესის გამომწვევი მოვლენის დამთავრებიდან დიდი ხნის შემდეგაც მაღალი დაძაბულობის მდგომარეობაში რჩებიან. სინამდვილეში, ეს რეაქცია მაშინაც კი შენარჩუნებულია, როცა ცხოველს, როგორც წესი, აღარ „აღელვებს“, დედა მასთან ერთად არის თუ არა. ბოლოს და ბოლო ცნობილია, რომ თაგვები იმათ რიცხვს ხომ არ განეკუთვნებიან, ვინც თავის ასაკოვან მშობლებს უვლის.

სილრმეებში

მკვლევრები თანდათან აგროვებენ მონაცემებს, რომლებიც ადასტურებენ, რომ მღრღნელების მოდელებში აღმოჩენილი, ადრეული სტრესით გამოწვეული ცვლილებები შესაძლოა მართებული იყოს ადამიანებისთვისაც. როგორც უკვე აღვნიშნეთ, არსებობს მრავალი სხვადასხვა და, რაც მთავარია, ეთიკური საკითხი, რის გამოც შეუძლებელია იგივე კვლევების ადამიანებზე ჩატარება. თუმცა, ამის მიუხედავად, ზოგი საინტერესო კორელაცია მაინც გამოვლინდა.

ვირთაგვების მოდელზე პირველი ცდები მონრეალის მაკჰილის უნივერსიტეტის პროფესორმა მაიკლ მინიმ ჩაატარა. შემდეგ მისი ხელმძღვანელობით მკვლევართა ჯგუფმა საინტერესო კვლევები შეასრულა ადამიანის ტვინის ნიმუშებზე, რომლებიც, სამწუხაროდ,

თვითმკვლელთაგან აიღეს. ჯგუფმა გაანალიზა ამ ნიმუშების ჰიპოკამპში კორტიზოლის რეცეპტორის გენის ᲓᲜᲐ-ის მეთილირების დონეები. მათ მიერ მიღებულმა მონაცემებმა ᲓᲜᲐ-ის მეთილირების მომატების ტენდენცია აჩვენეს იმ ადამიანთა ნიმუშებში, რომელთა ანამნეზში ადრეულ ბავშვობაში გადატანილი სისასტიკე და გულგრილობა აღინიშნებოდა. და პირიქით, ამ გენის ᲓᲜᲐ-ის მეთილირების დონეები შედარებით დაბალი იყო თვითმკვლელობის მსხვერპლთა ნიმუშებში, რომლებიც ბავშვობაში ტრავმირებული არ ყოფილან[9]. ᲓᲜᲐ-ის მეთილირების მაღალი დონეები ძალადობის მსხვერპლებში კორტიზოლის რეცეპტორის გენის ექსპრესიის დაქვეითებას იწვევდა, რაც უარყოფითი უკუკავშირის ეფექტურობას ამცირებდა, ხოლო ცირკულაციაში არსებული კორტიზოლის დონეებს ზრდიდა. ეს შედეგები სავსებით შეესაბამება ვირთაგვების კვლევების დროს მიღებულ მონაცემებს, სადაც ნაკლებად მზრუნველი დედების სტრესის ქვეშ მყოფი ცხოველების ჰიპოკამპში კორტიზოლის რეცეპტორის გენის ᲓᲜᲐ-ის მეთილირების მაღალი დონეები აღინიშნებოდა.

რასაკვირველია, ფსიქიკური დაავადებები არა მხოლოდ იმ ადამიანებს უვითარდება, რომლებიც ბავშვობაში ძალადობის მსხვერპლი იყო. დეპრესიის გლობალური მონაცემები შემაძრწუნებელია. ჯანმრთელობის დაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის შეფასებით, 120 მილიონზე მეტი ადამიანი მსოფლიოში დეპრესიით არის დაავადებული. ყოველწლიურად მსოფლიოში დეპრესიის გამო თვითმკვლელობის 850 000 შემთხვევა რეგისტრირდება. ვარაუდობენ, რომ 2020 წლისათვის დეპრესია მსოფლიოში ყველაზე გავრცელებულ დაავადებათა შორის მეორე ადგილზე იქნება[10].

დეპრესიის ეფექტურად მკურნალობაში დიდი ნაბიჯი გადაიდგა 1990-იანი წლების დასაწყისში, როცა აშშ-ს საკვები პროდუქტების და წამლების კონტროლის სამმართველომ ლიცენზია გასცა პრეპარატების სერიის წარმოებაზე, რომელსაც SSRI (selective serotonin re-uptake inhibitors სეროტონინის უკუმიტაცების შერჩევითი ინჰიბიტორი) ეწოდება. სეროტონინი ნეიროტრანსმიტერია – იგი ნეირონებს შორის სიგნალებს გადასცემს. სეროტონინი ტვინში სასიამოვნო გამღიზიანებლების საპასუხოდ გამოიყოფა; ეს სწორედ ის „კარგი განწყობის“ მოლეკულაა, რომელსაც ჩვენს ბედნიერ პატარა ვირთაგვებში უკვე შევხვდით. სეროტონინის დონეები დეპრესიით დაავადებული პაციენტების ტვინში დაბალია. SSRI-ის პრეპარატები ტვინში სეროტონინის დონეს ზრდიან.

შეხედულება, რომ სეროტონინის დონეების ასამაღლებელი პრეპარატები სასარგებლოა დეპრესიის სამკურნალოდ, მართებულია. თუმცა მათ მოქმედებაში რაღაც უცნაური ხდება. როდესაც პაციენტები SSRI-ს

პრეპარატებს იღებენ, მათ ტვინში სეროტონინის დონე საკმაოდ სწრაფად იმატებს, მაგრამ საჭიროა არანაკლებ 4-6 კვირა, რომ მძიმე დეპრესიის საშინელმა სიმპტომებმა გაქრობა დაიწყოს.

სავარაუდოდ, დეპრესია არ არის განპირობებული ტვინში მხოლოდ ერთი ქიმიური ნივთიერების დონის დაქვეითებით, რაც ალბათ, გასაკვირი არაა. დეპრესიისათვის ძალიან უჩვეულოა ადამიანის ერთ ღამეში დაავადება, ეს გრიპი არაა, რომელიც უეცრად გატყდება თავს. დღეისათვის საკმაო რაოდენობით მონაცემები გვაქვს, რომლებიც ამტკიცებს, რომ დეპრესიის განვითარებისას ტვინში დროში გაწელილი ცვლილებები ხდება. მათ შორის ნეირონებს შორის დამყარებული კავშირების რაოდენობის ცვლილებებიც. ეს კი, თავის მხრივ, უშუალოდ დამოკიდებულია ქიმიური ნივთიერებების დონეებზე, რომელთაც ნეიროტროფიკული ფაქტორები ეწოდება[11]. ამ ქიმიური ნივთიერებებით შენარჩუნებულია ნერვული უჯრედების სიჯანსაღე და ფუნქციური აქტივობა.

დეპრესიის მკვლევრები ნეიროტრანსმიტერების დონეებზე დაფუძნებული მარტივი მოდელიდან კვლევის უფრო რთულ, ქსელურ სისტემაზე გადავიდნენ. იგი მოიცავს რთულ ურთიერთდამოკიდებულებას ნეირონთა აქტივობასა და მთელ რიგ სხვა ფაქტორებს შორის. მათ რიცხვში შედის სტრესი, ნეიროტრანსმიტერების პროდუქცია, გენის ექსპრესიის შედეგები, ნეირონებზე გრძელვადიანი ზემოქმედება და ყველა ამ ფაქტორის ურთიერთქმედება. სანამ ეს სისტემა გაწონასწორებულია, ტვინი ნორმალურად მუშაობს. თუ სისტემაში წონასწორობა ირღვევა, ეს რთული ქსელი დაშლას იწყებს, რაც ტვინში ბიოქიმიურ და ფუნქციურ ძვრებს იწვევს, რომლებსაც დარღვევებამდე და დაავადებამდე მივყავართ.

ამ სფეროში მომუშავე მეცნიერები სულ უფრო მეტ ყურადღებას უთმობენ ეპიგენეტიკას, რადგან მას პოტენციურად შეუძლია შექმნას გენის ექსპრესიის ხანგრძლივად მოქმედი სქემები. მღრღნელები ამ კვლევებისათვის ყველაზე გავრცელებული სამოდელო სისტემებია. ვინაიდან თაგვებს ან ვირთავგებს არ შეუძლიათ გვიამბონ, როგორ გრძნობენ თავს, მკვლევრებმა განსაზღვრული ქცევითი ტესტები შეიმუშავეს, რომლებსაც ადამიანის დეპრესიის სხვადასხვა ასპექტის მოდელირებისათვის იყენებენ.

ყველანი ვაღიარებთ, რომ სხვადასხვა ადამიანები სტრესზე სხვადასხვანაირად რეაგირებენ. ზოგი, როგორც ჩანს, საკმაოდ კარგად იტანს მას. სხვები კი იგივე სტრესულ სიტუაციას ძალიან მძიმედ აღიქვამენ, რის შედეგადაც მათ დეპრესია უვითარდებათ. სხვადასხვა ინბრედული ხაზების თაგვებიც ამის მსგავსად იქცევიან. მკვლევრებმა ორი სხვადასხვა ხაზის თაგვებზე ზომიერი სტრესული გამღიზიანებლით იმოქმედეს. სტრესული

სიტუაციის შექმნის შემდეგ მკვლევრებმა თაგვების ქცევა გამოიკვლიეს ტესტებით, რომლებიც ადამიანის დეპრესიის განსაზღვრული ასპექტების იმიტაციას ახდენდა. ერთი ხაზი შედარებით მშვიდად იყო, მაშინ როცა მეორე ხაზის თაგვები უფრო მოუსვენრად იყვნენ. ამ ხაზებს ეწოდა B6 და BALB, მაგრამ მოხერხებულობისთვის მათ შესაბამისად „მშვიდებს“ და „მოუსვენრებს” ვუწოდებთ.

მკვლევრებმა შესწავლის მთავარ ობიექტად აირჩიეს ტვინის უბანი, რომელსაც nucleus accumbens, მიმდებარე ბირთვი ეწოდება. ეს უბანი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ტვინის სხვადასხვა ემოციურ ფუნქციებში. ამაში შედის აგრესია, შიში, სიამოვნება და კმაყოფილება. მკვლევრებმა გააანალიზეს n.accumben-ში სხვადასხვა ნეიროტროფიკული ფაქტორის ექსპრესია. ყველაზე საინტერესო შედეგები მიიღეს გენზე სახელწოდებით *Gdnf* (glial cell-derived neurotrophic factor გლიური უჯრედების ნეიროტროფიკული ფაქტორი).

სტრესი მშვიდ თაგვებში *Gdnf* გენის ექსპრესიის გაზრდას იწვევდა, მოუსვენარ თაგვებში კი იგი იმავე გენის ექსპრესიას აქვეითებდა. თაგვების სხვადასხვა ინბრედულ ხაზს შესაძლოა ДНМ-ის სხვადასხვა კოდი ჰქონდეს, ამიტომაც მკვლევრებმა გააანალიზეს პრომოტორული უბანი, რომელიც *Gdnf* გენის ექსპრესიას აკონტროლებს. *Gdnf* გენის პრომოტორზე ДНМ-ის ერთნაირი თანამიმდევრობა აღმოაჩნდა როგორც მშვიდ, ისე ე.წ. მოუსვენარი ხაზის თაგვებს. მაგრამ როცა მეცნიერებმა ამ პრომოტორის ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციები შეისწავლეს, გარკვეული განსხვავებები გამოავლინეს. მოუსვენარი თაგვების ჰისტონებს აცეტილი ჯგუფები უფრო ნაკლები ჰქონდათ, ვიდრე მშვიდი თაგვების ჰისტონებს. როგორც უკვე ვიცით, ჰისტონების აცეტილირების დაბალი დონეები გენის ექსპრესიის დაბალ დონეებს უკავშირდება, რაც სავსებით შეესაბამება *Gdnf* გენის ექსპრესიის დაქვეითებას მოუსვენარ თაგვებში.

ამ მონაცემებმა მეცნიერები აიძულეს დაფიქრებულიყვნენ იმაზე, თუ რა მოხდა n.accumben-ის ნეირონებში. რატომ დაქვეითდა ჰისტონების აცეტილირების დონეები მოუსვენარი თაგვების *Gdnf* გენში? მეცნიერებმა შეისწავლეს იმ ფერმენტების დონეები, რომლებიც ჰისტონებს აცეტილის ჯგუფებს ამატებენ ან აშორებენ. მათ თაგვების ამ ორ ხაზში ერთადერთი განსხვავება აღმოაჩინეს. სპეციფიკური ჰისტონ დეაცეტილაზა (მიეკუთვნება ცილების კლასს, რომელიც აცეტილის ჯგუფებს აშორებს), სახელად Hdac2, ბევრად უფრო აქტიურად ექსპრესირდებოდა მოუსვენარი თაგვების ნეირონებში[12], ვიდრე მშვიდი თაგვების ნეირონებში.

მკვლევართა მეორე ჯგუფი სწავლობდა თაგვებს დეპრესიის განსხვავებულ მოდელზე, სახელწოდებით „სოციალური მარცხი“. ამ ექსპერიმენტებში თაგვებს არსებითად „ამცირებდნენ“. მათ ათავსებდნენ გარემოში, სადაც არ შეეძლოთ თავი დაეღწიათ დიდი, საშიში თაგვისგან, თუმცა მკვლევრები მათ ფიზიკური ზიანის მიყენებამდე ათავისუფლებდნენ. ზოგი თაგვისთვის ეს სიტუაცია ნამდვილად სტრესული იყო, ზოგი კი მისგან თავის დაღწევას ახერხებდა.

ამ ექსპერიმენტებში ზრდასრული თაგვები ათი დღის მანძილზე „სოციალურ მარცხს“ განიცდიდნენ. ამ ვადის გასვლის შემდეგ ისინი კლასიფიცირდებოდნენ, როგორც მგრძნობიარენი ან როგორც რეზისტენტულნი, იმის მიხედვით, თუ რამდენად კარგად უძლებდნენ ამ ექსპერიმენტს. ორი კვირის შემდეგ თაგვებს სინჯავდნენ. რეზისტენტულ თაგვებს კორტიკოტროპინ-გამათავისუფლებელი ჰორმონის დონე ნორმალური ჰქონდათ. ეს ქიმიური ნივთიერება გამოიყოფა ჰიპოთალამუსის მიერ. იგი საბოლოო ჯამში ასტიმულირებს სტრესის ჰორმონის – კორტიზოლის – პროდუქციას. მგრძნობიარე თაგვებმა კორტიკოტროპინ-გამათავისუფლებელი ჰორმონის მაღალი და ამ გენის პრომოტორის DNM-ის მეთილირების დაბალი დონეები აჩვენეს. ეს მონაცემები შეესაბამებოდა ამ გენის გაზრდილ ექსპრესიას. მათ ასევე აღმოაჩნდათ Hdac2-ის დაბალი და ჰისტონების აცეტილირების მაღალი დონეები, რაც სავსებით შეესაბამებოდა კორტიკოტროპინ-გამათავისუფლებელი ჰორმონის ზეექსპრესიას[13].

შეიძლება უცნაურად მოგვეჩვენოს, რომ ერთ-ერთ მოდელში მგრძნობიარე თაგვებში Hdac2-ის დონეები იმატებდა, მაშინ როცა მეორეში – იკლებდა, მაგრამ რადგან საქმე გვაქვს სხვადასხვა ეპიგენეტიკურ მოვლენასთან, ყოველთვის უნდა გვახსოვდეს მათი ერთობლივი მოქმედება. არ არსებობს ერთადერთი გზა, რომელიც Hdac2-ის (ან ნებისმიერი სხვა ეპიგენეტიკური გენის) დონეს აკონტროლებს. მათი კონტროლი დამოკიდებულია ტვინის უბანზე, სასიგნალო სისტემების ზუსტ მოქმედებაზე, რომლებიც გამღიზიანებლების საპასუხოდ აქტიურდებიან.

პრეპარატები მოქმედებენ

სხვა მტკიცებულებებიც არსებობს იმის დასასაბუთებლად, რომ ეპიგენეტიკა მნიშვნელოვან როლს ასრულებს სტრესზე საპასუხო რეაქციებში. ჩვეულებრივ, B6 კატეგორიის სტრესირებული თაგვების n.accumbens-ში Hdac2-ის ექსპრესიის მომატება და *Gdnf* გენის ექსპრესიის დაქვეითება იყო გამოხატული. შეგვიძლია ამ თაგვებს SAHA – ჰისტონ-

დეაცეტილაზას ინჰიბიტორი – მივცეთ. SAHA-თი დამუშავება *Gdnf* გენის პრომოტორის აცეტილირების გაზრდას იწვევს, ეს კი დაკავშირებულია *Gdnf* გენის ექსპრესიის გაზრდასთან. მნიშვნელოვანი შედეგი ის არის, რომ პრეპარატის მიღების შემდეგ თაგვები ნაკლებ აქტიური არიან და მშვიდდებიან[14], ე.ი. გენის ჰისტონური აცეტილირების დონეების ცვლილება გავლენას ახდენს თაგვების ქცევაზეც. ეს იმ იდეას ადასტურებს, რომ სტრესზე თაგვების საპასუხო რეაქციების მოდულაციისათვის ჰისტონური აცეტილირება მართლაც მნიშვნელოვანია.

ერთ-ერთ ტესტს, რომელიც თაგვებში სტრესის საპასუხოდ დეპრესიის ხარისხის განსაზღვრისათვის გამოიყენება, საქაროზის უპირატესობის ტესტი ეწოდება. ნორმალურ, ბედნიერ თაგვებს დამტკბარი წყალი უყვართ, თუმცა, როდესაც ისინი დეპრესიულები არიან, დამტკბარი წყალი აღარ აინტერესებთ. დადებით გამღიზიანებელზე რეაქციის ასეთ დაქვეითებას ანჰედონია ეწოდება. როგორც ჩანს, სწორედ ის შეიძლება იყოს ცხოველის და ადამიანის დეპრესიის ერთ-ერთი საუკეთესო მარკერი[15]. მძიმე დეპრესიით დაავადებული ადამიანების უმრავლესობა ყველაფრისადმი ინტერესის დაკარგვას უჩივის, რაც მათ ცხოვრებას ახალისებდა, ვიდრე ავად გახდებოდნენ. როდესაც სტრესის ქვეშ მყოფ თაგვებს SSRI-ის ანტი-დეპრესანტებს აძლევდნენ, მათი ინტერესი დამტკბარი წყლისადმი თანდათან იზრდებოდა, მაგრამ HDAC-ს ინჰიბიტორის, SAHA-ს, მიცემისას მათი ინტერესი საყვარელი სასმელისადმი გაცილებით სწრაფად აღდგებოდა[16].

ჰისტონდეაცეტილაზას ინჰიბიტორებს არა მარტო მოუსვენარ და მშვიდ თაგვებში შეუძლიათ ცხოველთა ქცევა შეცვალონ. ეს მართებულია პატარა ვირთაგვების შემთხვევაშიც, რომლებიც მოკლებულნი იყვნენ დედისეულ მზრუნველობას. ჩვეულებრივ, ისინი იზრდებიან ქრონიკული სტრესის მდგომარეობაში, კორტიზოლის ზეაქტიური პროდუქციის ფონზე. თუ ეს „უსიყვარულო“ ცხოველები მიიღებენ TSA-ს, ჰისტონდეაცეტილაზას პირველად იდენტიფიცირებულ ინჰიბიტორს, ისინი ნაკლებად დასტრესილები იზრდებიან და გაღიზიანებაზეც თითქმის ისევე რეაგირებენ, როგორც დედის მზრუნველობით გარემოცული ცხოველები. ჰიპოკამპში კორტიზოლის გენის რეცეპტორის DNM-ის მეთილირების დონე ქვეითდება, რის გამოც იზრდება ამ რეცეპტორის ექსპრესია და უმჯობესდება ყველაზე მნიშვნელოვანი ფაქტორი – უარყოფითი უკუკავშირის მექანიზმი. იგულისხმება, რომ ეს ხდება ჰისტონური აცეტილირებისა და DNM-ის მეთილირების გზების ჯვარედინი ურთიერთქმედების შედეგად[17].

თაგვების „სოციალური მარცხის“ მოდელში მგრძნობიარე თაგვები SSRI-ის ანტიდეპრესანტებს იღებდნენ. მიღებიდან სამი კვირის შემდეგ

მათი ქცევა ძალიან ემსგავსებოდა რეზისტენტული თაგვების ქცევას. თუმცა ანტიდეპრესანტების მიღება ტვინში მხოლოდ სეროტონინის დონის მომატებას კი არ იწვევდა, არამედ კორტიკოტროპინ-გამათავისუფლებელი ჰორმონის პრომოტორზე ДНМ-ის მეთილირების გაზრდასაც.

ყველა ეს კვლევა სავსებით შეესაბამება მოდელს, რომლის თანახმადაც ჯვარედინი ურთიერთქმედება არსებობს ნეიროტრანსმიტერებიდან მოსულ მყისიერ სიგნალებსა და ეპიგენეტიკური ფერმენტების უჯრედულ ფუნქციებზე ხანგრძლივ ზემოქმედებას შორის. როდესაც დეპრესიის დროს SSRI პრეპარატებს იღებენ, სეროტონინის დონე მათ ტვინში მომატებას იწყებს და ნეირონებისკენ მიმართული სიგნალები უფრო მძლავრი ხდება. ზემო აბზაცში აღწერილი ცხოველებზე ჩატარებული ცდები ადასტურებს, რომ ამ სიგნალებს რამდენიმე კვირა სჭირდება ყველა გზის ასამოქმედებლად, რაც საბოლოო ჯამში უჯრედებში ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციების სქემის შეცვლას გამოიწვევს. ეს სტადია აუცილებელია თავის ტვინის ნორმალური ფუნქციის აღსადგენად.

ეპიგენეტიკა გონივრული ჰიპოთეზაა ასევე მძიმე დეპრესიის სხვა საინტერესო, თუმცა კი სამწუხარო თავისებურების ასახსნელად. თუ ოდესმე დეპრესიით იტანჯებოდით, ახლა მთელ მოსახლეობასთან შედარებით მნიშვნელოვნად მეტი შანსი გაქვთ, რომ მომავალში ეს მდგომარეობა კვლავ გამოსცადოთ. ალბათ, ძალიან ძნელია ზოგიერთი ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციის უკან დაბრუნება, ისევე, როგორც ნეირონების წინასწარ შემზადება იმისათვის, რომ დაავადების მომდევნო გამწვავებისას ნაკლებ მგრძნობიარენი იყვნენ.

შეთანხმება არ არსებობს

ჯერჯერობით ყველაფერი კარგად არის. ყველაფერი სავსებით შეესაბამება ჩვენს თეორიას იმის შესახებ, რომ ცხოვრებისეული გამოცდილება, რომელიც თანდათან გროვდება, ეპიგენეტიკის გზით მყარ და ხანგრძლივ ზეგავლენას ახდენს ჩვენს ქცევაზე. თუმცა პრობლემა ის არის, რომ მთელი ეს სფერო, რომელსაც ზოგჯერ ნეიროეპიგენეტიკას ვუწოდებთ, ეპიგენეტიკურ კვლევათა შორის, ალბათ, ყველაზე სადავოა.

იმისათვის, რომ წარმოვიდგინოთ, აქ რამდენი წინააღმდეგობაა, ერთი საკითხი განვიხილოთ. ამ წიგნში ჩვენ უკვე შევხვდით პროფესორ ედრიენ ბერდს. ის აღიარებულია, როგორც ДНМ-ის მეთილირების სფეროს მამამთავარი. ДНМ-ის მეთილირების საკითხებში მეორე, ასევე მაღალი რეპუტაციის მქონე მეცნიერია ნიუ-იორკის კოლუმბიის უნივერსიტეტის

სამედიცინო ცენტრის პროფესორი ტიმ ბესთორი. ედრიენი და ტიმი თითქმის თანატოლები არიან, ფიზიკურადაც ჰგვანან ერთმანეთს, ორივე მეცნიერი მოაზროვნე და სიტყვაძუნწია, მაგრამ DNM-ის მეთილირების ნებისმიერ საკითხთან დაკავშირებით განსხვავებული მოსაზრება აქვთ. დაესწარით ნებისმიერ კონფერენციას, სადაც ორივე ერთსა და იმავე სხდომაზე გამოდის სიტყვით და დარწმუნებული იყავით, რომ ამ ორი მეცნიერის ცხარე და შთამაგონებელი დისკუსიის მოწმე გახდებით. ამის მიუხედავად, ერთადერთი საკითხი, რაზეც ისინი საჯაროდ თანხმდებიან, ნეიროეპიგენეტიკის სფეროში გამოქვეყნებული ზოგიერთი მოხსენების მიმართ სკეპტიციზმია[18].

სამი მიზეზი არსებობს, რაც მათ და ბევრ მათ კოლეგას სკეპტიკურად განაწყობს. პირველი ის არის, რომ ბევრი აღწერილი ეპიგენეტიკური ცვლილება შედარებით უმნიშვნელოა. სკეპტიკოსები ეჭვობენ, რომ ასეთ მცირე მოლეკულურ ცვლილებებს მკვეთრად გამოხატული ფენოტიპების შექმნა არ შეუძლია. მათი აზრით, მხოლოდ ცვლილებათა არსებობა არ მეტყველებს იმაზე, რომ ისინი აუცილებლად ფუნქციურ შედეგს გამოიწვევს. ისინი შიშობენ, რომ ცვლილებები ეპიგენეტიკურ მოდიფიკაციებში მხოლოდ კორელაციურ, მაგრამ არა კაუზატიურ ხასიათს ატარებს.

მეცნიერები, რომლებიც ქცევით რეაქციებს იკვლევენ მღრღნელების სხვადასხვა სისტემაზე, პასუხად აღნიშნავენ, რომ მოლეკულურ ბიოლოგიაში მთელი სამუშაო მხოლოდ ხელოვნურ ექსპერიმენტულ მოდელებზე სრულდება, სადაც გავრცელებული მოლეკულური ცვლილებები შეისწავლება და მათ საფუძველზე ფრიად კატეგორიული დასკვნები კეთდება. ბიჰევიორიზმის მიმდევრები ეჭვობენ, რომ ამის გამო მოლეკულური ბიოლოგიის სფეროს წარმომადგენლებს რეალური, ცხოვრებისეული ექსპერიმენტების მეტნაკლებად სწორი ინტერპრეტაცია არ შეუძლიათ. მათი შედეგები უფრო „ბუნდოვანი“ და ვარიაბელობისადმი უფრო მიდრეკილია.

სკეპტიციზმის მეორე მიზეზი ეპიგენეტიკურ ცვლილებათა ძალზე ლოკალიზებულ ბუნებაში მდგომარეობს. ბავშვობისას გადატანილი სტრესი ზემოქმედებს ტვინის გარკვეულ უბნებზე, მაგალითად, n.accumbens-ზე, მაგრამ არა სხვა უბნებზე. ეპიგენეტიკური მარკერები იცვლება მხოლოდ ზოგიერთ გენზე, სხვებზე კი – არა. სკეპტიციზმისათვის ეს ნაკლებ სარწმუნო მიზეზია. მართალია, ამ ორგანოს, უბრალოდ, „ტვინის“ სახელით მოვიხსენიებთ, მაგრამ სინამდვილეში იქ უამრავი მაღალსპეციალიზებული ცენტრი და უბანია, რომლებიც ასობით მილიონი წლის მანძილზე მიმდინარე ევოლუციის პროდუქტია. ასეა თუ ისე, ყველა ეს ცალკეული უბანი განვითარების პროცესში ყალიბდება და სრულყოფას განიცდის, თანაც

უნარი აქვს, გამღიზიანებლებს სხვადასხვაგვარად უპასუხოს. ეს ჩვენი ყველა ქსოვილის ყველა გენს შეეხება. მართლაც, ბოლომდე არ გვესმის, როგორ განსაზღვრავენ ასე ზუსტად ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციები თავიანთ სამიზნეებს და ნეიროტრანსმიტერების მსგავსი ნივთიერებებიდან წამოსული სიგნალები როგორ აღწევენ ამ სამიზნეებს. თუმცა ჩვენ ვიცით, რომ თუ მსგავსი სპეციფიკური მოვლენები ნორმალური განვითარების პროცესში ხდება, რატომ არ შეიძლება სტრესის ანომალურ პერიოდში ან სხვა ბუნებრივი კატაკლიზმების დროს მოხდეს? თუ რომელიმე მოვლენის მექანიზმი ჩვენთვის არ არის ცნობილი, ეს იმას როდი ნიშნავს, რომ იგი არ არსებობს. ბოლოს და ბოლოს, ჯონ გარდონმა არ იცოდა, როგორ გადაპროგრამდებოდა ზრდასრული ბირთვები კვერცხუჯრედების ციტოპლაზმის მიერ, მაგრამ ეს იმას კი არ ნიშნავს, რომ მისი ექსპერიმენტებისას გაკეთებული აღმოჩენები მცდარი იყო.

სკეპტიციზმის მესამე, მაგრამ ალბათ, ყველაზე მნიშვნელოვანი მიზეზი უშუალოდ უკავშირდება თვით DNM-ის მეთილირებას. მღრღნელების ტვინში სამიზნე გენების DNM-ის მეთილირება შესაძლოა ჯერ კიდევ დაბადებამდე ყალიბდებოდეს, მაგრამ უკვე დაბადების პირველსავე დღეს ნამდვილად ჩამოყალიბებულია. ეს კი იმას ნიშნავს, რომ ექსპერიმენტული ახალშობილი წრუწუნები ან ვირთაგვები ცხოვრებას ჰიპოკამპში კორტიზოლის რეცეპტორის გენის DNM-ის მეთილირების განსაზღვრული საბაზისო სქემით იწყებენ. ამ პრომოტორზე DNM-ის მეთილირების დონე სიცოცხლის პირველი კვირის შემდეგ იცვლება იმის მიხედვით, თუ როგორ ზრუნავს დედა ახალშობილ მღრღნელებზე. როგორც უკვე ვნახეთ, DNM-ის მეთილირების დონეები უფრო მაღალი აღმოჩნდა მზრუნველობას მოკლებულ თაგვებში, ვიდრე სიყვარულით აღზრდილებში. თუმცა ამის მიზეზი ზრუნვამოკლებულ თაგვებში DNM-ის მეთილირება გაზრდილი არ არის. პირიქით, საქმე ის არის, რომ DNM-ის მეთილირების დონეები ზრუნვით აღზრდილ ცხოველებში *ქვეითდება*. ეს სამართლიანია არგინინ-ვაზოპრესინის გენის მიმართაც დედისგან დაშორებულ ახალშობილ თაგვებში. იგივე შეიძლება ითქვას კორტიკოტროპინ-გამათავისუფლებელი ჰორმონის გენის მიმართ ზრდასრული თაგვების შემთხვევაშიც, რომლებმაც "სოციალური მარცხი" განიცადეს.

ამრიგად, ის, რასაც მეცნიერები ყველა შემთხვევაში აკვირდებოდნენ, გამღიზიანებლის საპასუხოდ DNM-ის მეთილირების შემცირება იყო. პრობლემა მოლეკულური თვალსაზრისით სწორედ ამაშია, რადგან არავინ იცის, ეს როგორ ხდება. მეოთხე თავში ვნახეთ, მეთილირებული DNM-ის გაორმაგებას როგორ მივყავართ იქამდე, რომ მის ერთ ჯაჭვზე

არის მეთილის ჯგუფები, მეორეზე კი – არა. ფერმენტი DNMT1 ახლად დასინთეზებული ჯაჭვის გასწვრივ მოძრაობს და მასზე მეთილის ჯგუფებს ამატებს მეთილირების სქემის აღსადგენად, რისთვისაც საწყის ჯაჭვს მოდელად იყენებს. შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ ჩვენს ექსპერიმენტულ ცხოველებს DNMT1 ფერმენტის ნაკლებობა ჰქონდათ და ამიტომაც მეთილირების დონეები გენზე ქვეითდებოდა. ამას ДНМ-ის პასიური დემეთილირება ეწოდება.

პრობლემა ის არის, რომ ეს მექანიზმი ნეირონებში არ მუშაობს. ნეირონები შეუქცევადად დიფერენცირებული უჯრედები არიან – ისინი უოდინგტონის ლანდშაფტის ფსკერზე იმყოფებიან და არ შეუძლიათ გაყოფა, ამიტომაც ნეირონები ДНМ-ს ვერ აორმაგებენ, რადგან ამის მიზეზი არ არსებობს. ამის შედეგად მათ არ შეუძლიათ ДНМ-ის მეთილირების დაკარგვა იმ მეთოდით, რომელიც აღწერილია მეოთხე თავში.

შესაძლებელია, ნეირონები უბრალოდ აშორებენ მეთილის ჯგუფებს ДНМ-ს. ბოლოს და ბოლოს, ჰისტონდეაცეტილაზებიც ხომ ჰისტონებს აცეტილის ჯგუფებს აშორებენ, მაგრამ მეთილის ჯგუფი ДНМ-ზე განსხვავებულია. ქიმიური თვალსაზრისით ჰისტონების აცეტილირება შეიძლება ლეგოს უფრო დიდ აგურზე ლეგოს პატარა აგურის დამატებას შევადაროთ. მათი ისევ განცალკევება საკმაოდ ადვილია, მაგრამ ДНМ-ის მეთილირების დროს ეს შეუძლებელია. ის ლეგოს ორი აგურის სუპერძლიერი წებოთი შეწებებას უფრო ჰგავს.

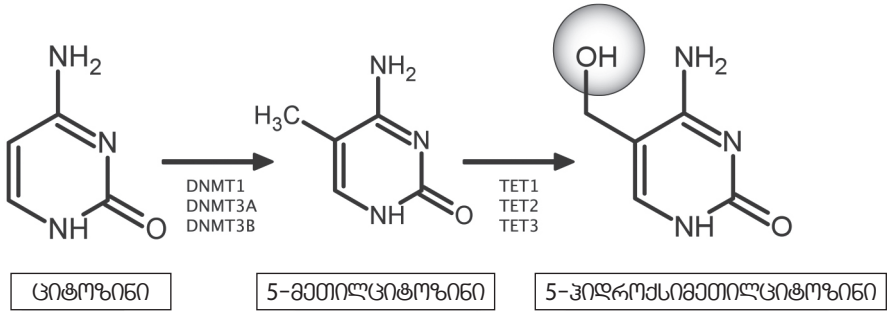
მეთილის ჯგუფსა და ДНМ-ის ციტოზინს შორის ქიმიური ბმა იმდენად ძლიერია, რომ ის მრავალის წლის განმავლობაში სავსებით ურღვევად ითვლებოდა. 2000 წელს ბერლინის მაქს პლანკის ინსტიტუტის მკვლევართა ჯგუფმა დაამტკიცა, რომ ეს ასე არ არის. მათ აჩვენეს, რომ ძუძუმწოვრებში განვითარების ადრეულ სტადიებზე მამისეული გენომი ექსტენსიურ დემეთილირებას განიცდის. ჩვენ ამას უკვე წავაწყდით მე-7 და მე-8 თავებში. მაშინ მხოლოდ ის აღვნიშნეთ, რომ ეს დემეთილირება ხდება მანამ, ვიდრე ზიგოტა დაყოფას დაიწყებს. სხვა სიტყვებით, ДНМ-ის მეთილირება ამოღებული იყო ДНМ-ის რეპლიკაციის გარეშე[19]. ამას ДНМ-ის აქტიურ დემეთილირებას უწოდებენ.

ეს იმას ნიშნავს, რომ არადაყოფად უჯრედებში ДНМ-ის მეთილირების ამოღების პრეცედენტი არსებობს. შეიძლება ნეირონებში მსგავსი მექანიზმი მოქმედებს. ჯერ კიდევ არ ცხრება კამათი იმაზე, თუ როგორ ხდება ДНМ-ის მეთილირების აქტიური ამოღება კარგად შესწავლილი ადრეული განვითარების ეტაპების დროსაც კი. კიდევ უფრო ნაკლები თანხმობაა მიღწეული საკითხში, თუ როგორ ხდება ეს ნეირონებში. ერთ-ერთი მიზეზი,

რის გამოც ამის დადგენა ასეთი რთულია ის არის, რომ ДНმ-ის აქტიური დემეთილირების პროცესში ჩართულია ბევრი სხვადასხვა ცილა, რომლებიც ამ პროცესს ნაბიჯ-ნაბიჯ ახორციელებენ. ეს ძალიან ართულებს პროცესის აღდგენას ლაბორატორიაში, რაც ამგვარი კვლევებისთვის ოქროს სტანდარტს წარმოადგენს.

„საილენსერის" ინჰიბირება

როგორც უკვე არაერთხელ ვნახეთ, მეცნიერული კვლევები ხშირად ძალიან მოულოდნელი აღმოჩენებია და ამ შემთხვევაშიც ასე მოხდა. ვიდრე ბევრი ეპიგენეტიკოსი ეძებდა ფერმენტს, რომელიც ДНმ-ის დემეთილირებას მოახდენდა, მკვლევართა ერთმა ჯგუფმა აღმოაჩინა ფერმენტები, რომლებიც მეთილირებულ ДНმ-ს რაღაც განსაკუთრებულს ამატებდნენ. ეს ნაჩვენებია სურათზე 12.3. ყველაზე საკვირველია ის, რომ ამით ბევრი ისეთივე შედეგი მივიღეთ, როგორიც ნუკლეინის მჟავების დემეთილირების დროს.



სურ. 12.3 5-მეთილციტოზინის გარდაქმნა 5-ჰიდროქსიმეთილციტოზინად C: ნახშირბადი; H: წყალბადი; N: აზოტი; O: ჟანგბადი. სიმარტივისთვის ნახშირბადის ზოგიერთი ატომი საგანგებოდ არ არის ნაჩვენები, მაგრამ ისინი ორმაგი ხაზებით შეერთებულ ადგილებში არიან.

პატარა მოლეკულა ჰიდროქსილის სახელწოდებით, რომელიც ჟანგბადის ერთი და წყალბადის ერთი ატომისაგან შედგება, ემატება მეთილის ჯგუფს და წარმოიქმნება 5-ჰიდროქსიმეთილციტოზინი. ეს რეაქცია ხორციელდება ფერმენტებით, რომელთა სახელწოდებებია TET1, TET2 ან TET3[20].

ეს ძალზე აქტუალურია ДНმ-ის დემეთილირების საკითხის გადასაწყვეტად, ვინაიდან სწორედ ДНმ-ის მეთილირების შედეგები აქცევს ამ ცვლილებას მნიშვნელოვნად. ციტოზინის მეთილირება მოქმედებს გენის ექსპრესიაზე, რადგან მეთილირებული ციტოზინი იკავშირებს განსაზღვრულ ცილებს, როგორიცაა MeCP2. სხვა ცილებთან ურთიერთქმედებისას MeCP2. თრგუნავს გენის ექსპრესიას და სხვა რეპრესიულ მოდიფიკაციებს იწვევს, მაგალითად, ჰისტონების დეაცეტილირებას. როდესაც რომელიმე ფერმენტი, მაგალითად, TET1, ამატებს ჰიდროქსილის ჯგუფს მეთილციტოზინზე 5-ჰიდროქსიმეთილციტოზინის მოლეკულის წარმოსაქმნელად, ეს ცვლის ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციის ფორმას. თუ მეთილირებული ციტოზინი შეიძლება შევადაროთ ყურძნის მარცვალს ჩოგბურთის ბურთზე, მაშინ 5-ჰიდრომეთილციტოზინი ლობიოს თესლს მოგვაგონებს, რომელიც ჩოგბურთის ბურთზე მიმაგრებულ ყურძნის მარცვალზეა მიწებებული. ფორმის ასეთი ცვლილების გამო MeCP2 ცილას უკვე აღარ შეუძლია დაუკავშირდეს მოდიფიცირებულ ДНმ-ს, ამიტომაც უჯრედი 5-ჰიდროქსიმეთილციტოზინს ზუსტად ისე „კითხულობს“, როგორც არამეთილირებულ ДНმ-ს.

ბოლო წლებში გამოყენებული მრავალი მეთოდი მიმართული იყო ДНმ-ის მეთილირების არსებობის დასადგენად, თუმცა მათი საშუალებით ხშირად შეუძლებელია გამოვლინდეს განსხვავება არამეთილირებულ ДНმ-სა და 5-ჰიდროქსიმეთილირებულ ДНმ-ს შორის. ეს იმას ნიშნავს, რომ მრავალ სტატიაში, რომელიც ДНმ-ის მეთილირების დაქვეითებას ეხებოდა, შესაძლოა სინამდვილეში ავტორებს გაზრდილ 5-ჰიდროქსიმეთილირებასთან ჰქონდათ საქმე და ამის შესახებ არც იცოდნენ. მართალია, ეს დღეისათვის დამტკიცებული არ არის, მაგრამ სავსებით დასაშვებია, რომ ქცევების შემსწავლელი ზოგიერთი კვლევისადმი მიძღვნილ მოხსენებაში აღწერილი ДНმ-ის ფაქტობრივი დემეთილირების ნაცვლად, სინამდვილეში, ნეირონების მიერ 5-მეთილციტოზინის 5-ჰიდროქსიმეთილციტოზინად გარდაქმნა ხდებოდა. 5-ჰიდროქსიმეთილციტოზინის შესწავლის მეთოდები ჯერ კიდევ დამუშავების სტადიაშია, მაგრამ ჩვენ ვიცით, რომ ნეირონებში ამ ქიმიური ნივთიერების დონე გაცილებით მაღალია, ვიდრე ნებისმიერი სხვა ტიპის უჯრედში[21].

გახსოვდეს, გახსოვდეს

ამ სადავო საკითხების არსებობის მიუხედავად, თავის ტვინის ფუნქციებზე ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციების გავლენის შესწავლა გრძელდება. ერთ-ერთი სფერო, რომელიც განსაკუთრებულ ყურადღებას იქცევს, მეხსიერებაა. მეხსიერება განუზომლად რთული ფენომენია. მეხსიერებაში ჩართულია როგორც ჰიპოკამპი, ასევე უბანი, რომელსაც თავის ტვინის ქერქი ეწოდება, თუმცა სხვადასხვაგვარად. ჰიპოკამპი ძირითადად ჩართულია მყარ მეხსიერებაში – როცა ჩვენი ტვინი თვითონ წყვეტს, რა უნდა დაიმახსოვროს. ჰიპოკამპი საკმაოდ მოქნილია თავისი სამოქმედო გზების არჩევაში და, როგორც ჩანს, ეს გზები, რომლებიც განსაკითრებული მექანიზმებით იმართება, ДНმ-ის მეთილირებაში ხანმოკლე ცვლილებებს უკავშირდება. თავის ტვინის ქერქი მეხსიერების ხანგრძლივად შენახვას ემსახურება. როდესაც ქერქში მოგონებები ინახება, ДНმ-ის მეთილირებაში ხანგრძლივი ცვლილებები აღინიშნება.

თავის ტვინის ქერქი შეიძლება კომპიუტერის რამდენიმე გიგაბაიტის მოცულობის მეხსიერების მქონე მყარ დისკს შევადაროთ. ჰიპოკამპი კი უფრო ჩიპს ანუ RAM-ს (random access memory ოპერატიული დამახსოვრების მოწყობილობას) წააგავს, სადაც ინფორმაცია გადამუშავდება, ვიდრე წაიშლება ან მუდმივად შესანახად მყარ დისკზე გადაინაცვლებს. ჩვენი ტვინი თავის სხვადასხვა ფუნქციას უჯრედთა შერჩეულ პოპულაციებს შორის სხვადასხვა ანატომიურ უბანში გადაანაწილებს. ამიტომაც მეხსიერების დაკარგვა ყოვლისმომცველი იშვიათად არის. მაგალითად, კლინიკური მდგომარეობის მიხედვით შეიძლება აღინიშნებოდეს როგორც ხანმოკლე, ისე ხანგრძლივი მეხსიერების შედარებითი დაკარგვა ან შეფარდებითი შენარჩუნება. ჩვენი ტვინის განსხვავებული ფუნქციების გადანაწილებას დიდი მნიშვნელობა აქვს. წარმოიდგინეთ, როგორი იქნებოდა ჩვენი ცხოვრება, რომ ყველაფერი გვახსოვდეს, რაც თავს გადაგვხდენია – ტელეფონის ნომერი, რომელიც მხოლოდ ერთხელ აგვიკრიფავს, თითოეული სიტყვა, რომელიც მატარებელში მომაბეზრებელი თანამგზავრისგან მოგვისმენია ან სასადილოს მენიუ სამი წლის წინანდელ წვიმიან ოთხშაბათს.

ჩვენი მეხსიერების სისტემების სირთულე იმის ერთ-ერთი მიზეზია, რომ მისი შესწავლა ადვილი არ არის, რადგან ძალიან ძნელია ისეთი ექსპერიმენტების დაგეგმვა, რომლის დროსაც აბსოლუტურად დარწმუნებულები ვიქნებით, მეხსიერების რომელი ასპექტისადმია ჩვენი ექსპერიმენტული მეთოდები მიმართული. თუმცა ჩვენთვის ზუსტად ცნობილია, რომ მეხსიერება გენის ექსპრესიის და ნეირონებს შორის კავშირების წარმოქმნის

გზების ხანგრძლივ ცვლილებებს მოიცავს, რაც კიდევ ერთხელ გვაიძულებს ვივარაუდოთ, რომ ამაში ეპიგენეტიკური მექანიზმები გარკვეულ როლს ასრულებენ.

ძუძუმწოვრებში ДНМ-ის მეთილირებაც და ჰისტონების მოდიფიკაციაც მონაწილეობენ დამახსოვრებასა და დასწავლაში. მღრღნელების მოდელებზე ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენეს, რომ ეს ცვლილებები მიმართული იყო ძალიან სპეციფიკური გენებისადმი ტვინის ცალკეულ უბნებში, რასაც ჩვენ ვვარაუდობდით კიდეც. მაგალითად, ДНМ-ის მეთილტრანსფერაზების DNMT3A და DNMT3B ცილების ექსპრესია ზრდასრული ვირთაგვების ჰიპოკამპში დასწავლის და დამახსოვრების განსაზღვრულ მოდელებზე იზრდება. პირიქით, იმავე ვირთაგვებში ДНМ-მეთილტრანსფერაზას ინჰიბიტორის, 5-აზაციტიდინის, შეყვანისას მეხსიერების ფორმირება იბლოკება, რაც გავლენას ახდენს ორივეზე – ჰიპოკამპზეც და ტვინის ქერქზეც[22].

ადამიანის დაავადების – რუბენშტეინ-თეიბის სინდრომის – დროს მუტაციას განიცდის ჰისტონ-აცეტილტრანსფერაზას (ცილა, რომელიც ჰისტონებზე აცეტილის ჯგუფებს ამატებს) განსაზღვრული გენი. ამ დაავადების ჩვეულებრივი სიმპტომია ჭკუასუსტობა. ამ გენის მუტანტური ვარიანტის მქონე თაგვებს ასევე აღენიშნებოდათ ჰიპოკამპში ჰისტონების აცეტილირების დაბალი დონეები, როგორც ვვარაუდობდით. გარდა ამისა, მათ დიდი პრობლემები აქვთ ხანგრძლივი მეხსიერების ჰიპოკამპში გადამუშავებისას[23]. როდესაც ამ თაგვებში SAHA შეჰყავდათ, ჰისტონ-დეაცეტილაზას ინჰიბიტორი, აცეტილირების დონეები ჰიპოკამპში იმატებდა და მეხსიერება უმჯობესდებოდა[24].

SAHA-ს შეუძლია მრავალი სხვადასხვა ჰისტონდეაცეტილაზას ინჰიბირება, მაგრამ ტვინში მისი ერთ-ერთი სამიზნე სხვებზე მნიშვნელოვანი ჩანს. ამ კლასის ყველაზე აქტიურად ექსპრესირებადი ორი ფერმენტია HDAC1 და HDAC2. ისინი განსხვავდებიან იმ გზებით, რომლებითაც თავის ტვინში ექსპრესირდებიან. HDAC1 უპირატესად ექსპრესირდება ნერვულ ღეროვან უჯრედებში და დამხმარე, დამცველ არანეირონულ პოპულაციებში, გლიურ უჯრედებში. HDAC2 ძირითადად ექსპრესირდება ნეირონულ უჯრედებში[25], ამიტომაც არაა გასაკვირი, რომ ეს სწორედ ის ჰისტონდეაცეტილაზაა, რომელიც ყველაზე მნიშვნელოვანია დასწავლისა და დამახსოვრებისათვის.

თაგვები, რომელთა ნეირონები ზეექსპრესირებენ Hdac2-ს, გამოირჩევიან სუსტი ხანგრძლივი მეხსიერებით, მაშინაც კი, თუ მათი ხანმოკლე მეხსიერება ძალიან კარგია. თაგვები, რომელთა ნეირონები საერთოდ არ ექსპრესირებენ Hdac2-ს, ხასიათდებიან შესანიშნავი მეხსიერებით. ეს მონაცემები იმაზე

მიუთითებენ, რომ Hdac2 უარყოფით გავლენას ახდენს მეხსიერების შენახვაზე. ნეირონები, რომლებიც ზეექსპრესირებენ Hdac2-ს, გაცილებით ნაკლებ კავშირებს წარმოქმნიან, ვიდრე ნორმალურები, მაშინ, როდესაც Hdac2-ს მოკლებულ ნეირონებში საპირისპირო სიტუაცია შეიმჩნევა. ეს სავსებით შეესაბამება ჩვენს მოდელს, რომლის თანახმად გენის ექსპრესიაში ეპიგენეტიკური ფაქტორებით განპირობებულ ცვლილებები საბოლოოდ ტვინში კომპლექსური ქსელების ცვლილებას იწვევს. SAHA აუმჯობესებს იმ თაგვების მეხსირებას, რომლებიც ზეექსპრესირებენ Hdac2-ს, ალბათ, იმის გამო, რომ ახშობს მის გავლენას ჰისტონების აცეტილირებაზე და გენების ექსპრესიაზე. SAHA ნორმალური თაგვების მეხსიერებასაც აუმჯობესებს[26].

სინამდვილეში, თავის ტვინში აცეტილირების დონეების მომატება, როგორც ჩანს, უშუალოდ უკავშირდება მეხსიერების გაუმჯობესებას. დასწავლაც და მეხსიერებაც გაუმჯობესდა იმ თაგვებში, რომლებიც ე.წ. „გამდიდრებულ გარემო პირობებში“ იმყოფებოდნენ. ეს, ცოტა არ იყოს, უცნაური ტერმინი იმას ნიშნავს, რომ მათ ხელი მიუწვდებოდათ ორ სარბენ ბორბალზე და ტუალეტის ქაღალდის რულონის მუყაოს ხვრელზე. ჰიპოკამპში და თავის ტვინის ქერქში ჰისტონების აცეტილირების დონეები იზრდებოდა იმ თაგვებში, რომლებიც უფრო თავშესაქცევ გარემოში იმყოფებოდნენ. ამ თაგვებშიც კი SAHA-ს მიღებისას ჰისტონების აცეტილირების დონეები და მეხსიერების უნარი კიდევ უფრო გაუმჯობესდა[27].

როგორც ვხედავთ, თანმიმდევრული ტენდენცია იკვეთება. სხვადასხვა მრავალფეროვან სამოდელო სისტემებში დასწავლის და მეხსიერების უნარი იმატებს, როდესაც ცხოველები DNმ-მეთილტრანსფერაზას ინჰიბიტორებს და, განსაკუთრებით, ჰისტონ-დეაცეტილაზას ინჰიბიტორებს იღებენ. როგორც წინა თავში შევიტყვეთ, უკვე არსებობს ამ ორივე კლასის ლიცენზირებული სამკურნალო პრეპარატები, შესაბამისად, 5-აზაციტიდინი და SAHA. ძალზე მაცდუნებელია ამ კიბოს საწინააღმდეგო პრეპარატების გამოყენებაზე ფიქრი ისეთი მდგომარეობების სამკურნალოდ, რომელთა მთავარი კლინიკური პრობლემა მეხსიერების დაკარგვაა, მაგალითად, ალცჰაიმერის დაავადების დროს. შესაძლებელია მათი, როგორც ზოგადად მეხსიერების გასაუმჯობესებელი საშუალებების, ფართოდ გამოყენებაც.

სამწუხაროდ, ამის განხორციელებას წინ სერიოზული სირთულეები ეღობება. ამ პრეპარატებს ისეთი გვერდითი ეფექტები აქვთ, როგორიცაა სწრაფი დაღლა, გულისრევა და ინფექციების მაღალი რისკი. ეს გვერდითი ეფექტები მისაღებად ჩაითვლება, თუ მათი ალტერნატივა კიბოთი გამოწვეული გარდაუვალი სწრაფი სიკვდილი იქნება. თუმცა მათი გამოყენება ნაკლებად დასაშვებია ჭკუასუსტობის ადრეული სტადიების

სამკურნალოდ, როდესაც პაციენტის სიცოცხლის ხარისხი შედარებით დამაკმაყოფილებელია და, რასაკვირველია, ეს პრეპარატები სრულიად მიუღებელია მთელი მოსახლეობის მკურნალობისათვის.

კიდევ ერთი პრობლემა არსებობს. ამ პრეპარატების უმრავლესობა, ფაქტობრივად, ცუდად აღწევს თავის ტვინში. მღრღნელებში ჩატარებულ მრავალ ცდაში წამლები პირდაპირ ტვინში შეჰყავდათ, უფრო ხშირად კი მის განსაზღვრულ უბნებში, მაგალითად, ჰიპოკამპში. ადამიანებისათვის მკურნალობის ასეთი ხერხი არარეალურია.

არსებობს ჰისტონდეაცეტილაზას ინჰიბიტორების რამდენიმე სახეობა, რომლებიც შეიძლება ტვინში შევიყვანოთ. პრეპარატი სახელწოდებით ნატრიუმის ვალპროატი ათეული წლებია ეპილეფსიის სამკურნალოდ გამოიყენება, ამისათვის კი მან, ცხადია, ტვინში უნდა შეაღწიოს. ახლახან შევიტყვეთ, რომ ეს ნივთიერებაც ჰისტონდეაცეტილაზას ინჰიბიტორია. ძალიან საინტერესო იქნებოდა ეპიგენეტიკური პრეპარატების გამოცდა ალცჰაიმერის დაავადების სამკურნალოდ, მაგრამ, სამწუხაროდ, ნატრიუმის ვალპროატი ძალიან სუსტად თრგუნავს ჰისტონდეაცეტილაზებს. ცხოველებზე ჩატარებული დასწავლის და მეხსიერების კვლევების მონაცემებმა დაადასტურა, რომ ამ დეფიციტის აღმოსაფხვრელად ძლიერი ინჰიბიტორები სუსტებზე გაცილებით უკეთ მოქმედებენ.

თუ საჭირო სამკურნალო საშუალებების შექმნას მოვახერხებთ, ეპიგენეტიკური თერაპია შეიძლება არა მხოლოდ ალცჰაიმერის მსგავსი დაავადებების სამკურნალოდ გამოდგეს. კოკაინის რეგულარულად მომხმარებელთა 5-დან 10 პროცენტამდე დაუოკებელ ლტოლვას განიცდის ამ ნარკოტიკისადმი, რადგან ისინი კოკაინზე დამოკიდებულები ხდებიან. მსგავსი ფენომენი აღენიშნებათ მღრღნელებსაც, რომელთაც პრეპარატზე ხელი შეუზღუდავად მიუწვდებათ. კოკაინის მსგავს სტიმულატორებზე დამოკიდებულება მეხსიერებისა და „დაჯილდოების სისტემაში“ შეუსაბამო ადაპტაციის კლასიკური მაგალითია. ეს „ცუდი“ ადაპტაცია გენების ექსპრესიაში ხანგრძლივი ცვლილებებით რეგულირდება. მიჩვევის საფუძველს წარმოადგენს ცვლილებები ДНმ-ის მეთილირებასა და ამ მეთილირების ფორმების MeCP2-ის მიერ წაკითხვაში. ეს ნაკლებად შესწავლილი ურთიერთქმედებების დახმარებით ხდება, რომლებიც სასიგნალო ფაქტორებს, ДНმ-ის და ჰისტონების მამოდიფიცირებელ ფერმენტებსა და მიკრო-რნმ-ს შორის მყარდება. მსგავსი სქემები უდევს საფუძვლად ამფეტამინებზე დამოკიდებულებასაც[28,29].

თუ ამ თავის დასაწყისში დასმულ კითხვას დავუბრუნდებით, ცხადია, ჩვენი უმთავრესი ამოცანაა, არ დავუშვათ, რომ ბავშვები, რომელთაც

ტრავმა გადაიტანეს, ზრდასრულ ასაკში ფსიქიკური დაავადებების განვითარების საშუალოზე მაღალი რისკის ჯგუფში აღმოჩნდნენ. ძალიან მიმზიდველია იმის წარმოდგენა, რომ შეგვეძლოს ეპიგენეტიკური პრეპარატებით მკურნალობა მათი ცხოვრების ხარისხის გასაუმჯობესებლად გამოგვეყენებინა. სამწუხაროდ, ერთ-ერთი პრობლემა ისეთი ბავშვების მკურნალობის მეთოდების შემუშავებისას, რომლებიც ძალადობის ან გულგრილობის მსხვერპლნი არიან, ის არის, რომ საკმაოდ ძნელია იმის განსაზღვრა, ზრდასრულ ასაკში რომელი მათგანი დარჩება ტრავმირებული და რომელს ექნება ჯანმრთელი, ბედნიერი და სრულფასოვანი ცხოვრება. უზარმაზარი ეთიკური დილემაა ბავშვებისათვის წამლების დანიშვნა, როდესაც არ შეგვიძლია დარწმუნებულები ვიყოთ იმაში, რომ ამ ბავშვს მკურნალობა ნამდვილად სჭირდება. ამასთან, პრეპარატების ეფექტურობის განსაზღვრისათვის საჭირო კლინიკური გამოცდები ათეულობით წელი გრძელდება, რაც თითქმის ყველა ფარმაცევტული კომპანიისათვის ეკონომიკურად არახელსაყრელია.

თუმცა არ გვინდა, ეს თავი მეტისმეტად მინორული ნოტით დავასრულოთ, ამიტომაც ეპიგენეტიკური მოვლენის და ქცევის შესახებ შესანიშნავ ამბავს გთავაზობთ. არის ასეთი გენი სახელწოდებით *Grb10*, რომელიც სხვადასხვა სასიგნალო სქემაშია ჩართული. ეს იმპრინტინგული გენია და ტვინში მხოლოდ მამისგან მიღებული ასლი ექსპრესირდება. თუ ჩვენ გამოვრთავთ (დავთრგუნავთ) ამ მამისეულ ასლს, თაგვები ვეღარ შეძლებენ ცილა Grb10-ის წარმოქმნას და ცხოველებს ძალიან უჩვეულო ფენოტიპი განუვითარდებათ. ისინი გალიაში მყოფი სხვა თაგვების სახეზე ბეწვის და ულვაშების გამოწიწკვნას იწყებენ. ეს აგრესიული გრუმინგის (ზრუნვის) სახესხვაობაა, ქათმებში ჩანისკარტების მსგავსი. გარდა ამისა, უფრო დიდ, უცნობ თაგვთან შეხვედრისას მუტანტური *Grb10* გენის მქონე თაგვები უკან არ იხევენ და თავის ტერიტორიას იცავენ[30].

Grb10 გენის დათრგუნვა თავის ტვინში თაგვების საკმაოდ შთამბეჭდავ „თავდასხმით“ („პანღურის კვრის“) ქცევას იწვევს. შეიძლება უცნაურადაც კი მოგვეჩვენოს, რომ თავის ტვინში ეს გენი, როგორც წესი, ჩართულია. განა თაგვები, რომელთაც *Grb10* გენი გამორთული ექნებოდათ, უფრო მამაცები და ღირსეულები არ გახდებოდნენ? სინამდვილეში უფრო დიდი ალბათობით ეს ის თაგვებია, რომლებიც მარცხდებიან. ამქვეყნად მრავალი თაგვია და ისინი ერთმანეთს ხშირად ხვდებიან, წესების დარღვევისთვის კი საფასურიც უნდა გავიღოთ.

როდესაც *Grb10* გენი თავის ტვინში გამორთულია, თაგვებს შავი დღე უთენდებათ. ჩვენთვის უფრო გასაგები რომ იყოს, ადამიანებისთვის

ჩვეული სიტუაცია წარმოვიდგინოთ. ლუდის ბარში სასმელი აიღეთ და ამ დროს ვიღაც თქვენზე ორჯერ უფრო დიდი და დაკუნთული მამაკაცი გეჯახებათ და თქვენი ლუდი იღვრება. თუ ეს გენი გამორთულია, თითქოს მეგობრის ხმა ჩაგესმით, რომელიც ამბობს: „აბა, მიდი, მოსდე ერთი მაგას, არ გაუშვა!" ყველამ კარგად ვიცით, ასეთ დროს რა სამწუხარო სცენარი თამაშდება. ამიტომ მოდი, ეს თავი მადლიერების გრძნობით დავამთავროთ იმპრინტინგული *Grb10* გენის მიმართ, რომელიც ხშირად გიმეორებთ ხოლმე: „თავი დაანებე, მეგობარო, ის ამად არ ღირს".

თავი 13

თავდალმართში

დაბერების იმდენად არ მეშინია,
რამდენადაც გასუქების და დაძაბუნების.
ბენჯამინ ფრანკლინი

დრო მიდის, ჩვენ ვბერდებით და ეს გარდაუვალი პროცესია. ასაკის მატებასთან ერთაც ჩვენი სხეული იცვლება. ოთხ ათეულ წელს რომ მივუახლოვდებით, და ამაში ბევრი დამეთანხმება, გვიძნელდება ადრინდელი ფიზიკური აქტივობის შენარჩუნება. საქმე მხოლოდ ის არ არის, რამდენ ხანს დავრბივართ ან რა სისწრაფით ვაბრუნებთ ველოდიპედის პედალს, სანამ იძულებული გავხდებით შევისვენოთ, ან მხიარულად გატარებული ღამის წვეულების შემდეგ რა დრო დაგვჭირდება ენერგიის აღსადგენად. ასაკის მატებასთან ერთად უფრო რთულდება რეალობა, ჩნდება ტკივილები, დაძაბუნება, უფრო იოლად გვერევა მცირე და მომაბეზრებელი ინფექციები.

დაბერება (სიბერე) ადამიანებში ისეთ ადვილად შესამჩნევ ცვლილებებს იწვევს, რომ პატარა ბავშვებიც კი ადვილად ამჩნევენ მოხუცსა და ახალგაზრდას შორის არსებულ განსხვავებას. მოზრდილები ადვილად ახსნიან განსხვავებას ოცი და ორმოცი ან ორმოცი და სამოცდახუთი წლის ადამიანებში. დაბერებით გამოწვეულ ცვლილებებს ადამიანებს ადვილად ვამჩნევთ. ჩვენ ქვეცნობიერად ვაკუთვნებთ უცნობ ადამიანებს სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფს, თუმცა ისინი არ ასხივებენ მათი ასაკის შესაბამის რადიოსიგნალებს. ეს დაბერების ფიზიკური ნიშნების მიხედვით ხდება. მათ უპირველესად მიეკუთვნება კანქვეშა ცხიმოვანი ქსოვილის განლევა, რის გამოც სახე ნაკლებად „ქორფაა“, ნაოჭებიანია, ნაკვთები მახვილია, კუნთოვანი ტონუსი – დაქვეითებული და ხერხემალი – მსუბუქად გამრუდებული.

კოსმეტიკური ქირურგიის სწრაფი განვითარება ნათლად ადასტურებს, თუ რა თავგანწირვით ვებრძვით დაბერების ნიშნებს. ესთეტიკური პლასტიკური ქირურგიის საერთაშორისო ასოციაციის 2010 წლის მონაცემების მიხედვით, 2009 წელს 25 წამყვან ქვეყანაში 8,5 მლნ-ზე მეტი ოპერაცია ჩატარდა პლასტიკურ ქირურგიაში და თითქმის ამდენივე – არაქირურგიული პროცედურა, როგორიცაა ბოტოქსის ინექცია და ლაზერული დერმაბრაზია. სიის სათავეშია აშშ, მეორე ადგილს კი ბრაზილია და ჩინეთი იყოფენ[1].

ზოგადად საზოგადოება მშვიდად აღიქვამს განვლილი წლების სიმრავლეს, მაგრამ ვერ ეგუება სიბერის თანმხლებ ფიზიკურ დეგრადაციას და ეს უბრალო ტრივიალური გულნაკლულობა არ არის, ვინაიდან დაბერება ერთ-ერთ ყველაზე სერიოზულ რისკ-ფაქტორს წარმოადგენს კიბოს, ალცჰაიმერის ან ინსულტის განვითარებისთვის.

ბოლო პერიოდის აღმოჩენებმა და ჯანმრთელობის დაცვის სფეროში უახლესმა მეთოდებმა მნიშვნელოვნად გაზარდეს სიცოცხლის ხანგრძლივობა და ცხოვრების ხარისხი. ნაწილობრივ ეს განაპირობა ბავშვთა სიკვდილიანობის წინააღმდეგ მიმართულმა ღონისძიებებმა. ისეთი მძიმე დაავადების საწინააღმდეგო ვაქცინაციამ, როგორიც, მაგალითად, პოლიომიელიტია, მნიშვნელოვნად შეამცირა სიკვდილიანობა ბავშვთა ასაკში (ნაკლები ბავშვი იღუპებოდა) და გააუმჯობესა დაავადებაგადატანილთა სიცოცხლის ხარისხი (პოლიომიელიტის გამო უფრო ნაკლები ბავშვი გახდა უნარშეზღუდული).

არ წყდება აქტიური დისკუსიები სიცოცხლის გახანგრძლივების საკითხთან დაკავშირებით, რომლის არსია სიბერის ბოლო, მხცოვანი ასაკის სტადიის გახანგრძლივება. სიცოცხლის გახანგრძლივების შესაძლებლობა დაფუძნებულია კონცეფციაზე, გამოყენებულ იქნას სხვადასხვა სახის ჩარევები, რომლებიც დიდხანს სიცოცხლის შესაძლებლობას მოგვცემს. თუმცა ამ საკითხის განხილვისას როგორც სოციალურად, ასევე მეცნიერულად არასრულად შესწავლილ სფეროში ვიჭრებით. მისი მიზეზების ამოსახსნელად საჭიროა გავარკვიოთ, თუ რას წარმოადგენს სიბერე და რატომ არის იგი ბევრად მეტი, ვიდრე უბრალოდ, დღეგრძელობა.

ერთ-ერთი განსაზღვრების თანახმად, „სიბერე არის ქსოვილების ფუნ-ქციის პროგრესული გაუარესება, რომელიც სიკვდილით მთავრდება“[2]. ადამი-ანთა უმრავლესობისათვის სწორედ რომ ფუნქციური დაქვეითება და არა სიცოცხლიდან წასვლა წარმოადგენს სიბერის პერიოდის დამთრგუნველ ასპექტს.

ზოგადად, ჩვენს უმრავლესობას კარგად ესმის, რომ მნიშვნელოვანია არა უბრალოდ არსებობა, არამედ სიცოცხლის ხარისხი. 2010 წელს 605 გამოკითხული ზრდასრული ავსტრალიელების ნახევარმა აღნიშნა, რომ არ მიიღებენ დაბერების საწინააღმდეგო პრეპარატებს, თუ ასეთ რამეს გამოიგონებენ, თუ ისინი სიცოცხლის ხარისხს არ გააუმჯობესებენ. აღნიშნული რესპოდენტები არ იყვნენ დარწმუნებული, რომ ასეთი პრეპარატები ჯანმრთელი სიცოცხლის გახანგრძლივებას შეძლებენ. უბრალოდ დიდხანს სიცოცხლის იდეა მათ არ იზიდავდა, თუკი ის ჯანმრთელობის გაურესებას და დაუძლურებას გულისხმობდა. რესპოდენტები სიცოცხლის გახანგრძლივებაზე იმ შემთხვევაში იყვნენ თანახმა, თუ სიცოცხლის ბოლო წლებში თავს სრულიად ჯანმრთელად იგრძნობდნენ[3].

ამდენად, სიცოცხლის გახანგრძლივებასთან დაკავშირებული ნებისმიერი სამეცნიერო დისკუსიის დროს იკვეთება ორი განსხვავებული ასპექტი: საკუთრივ სიცოცხლის გახანგრძლივება და სიბერის თანმხლებ ასაკობრივ ცვლილებებზე კონტროლი. სიცოცხლის გახანგრძლივებაზე მსჯელობისას ბუნდოვანია, სანამ არის შესაძლებელი ან გონივრული ამ ორი ასპექტის განცალკევება, ძირითადად ადამიანებთან მიმართებაში.

ეპიგენეტიკას დაბერების პროცესში უდავოდ განსაკუთრებული როლი ეკისრება. ის ამ პროცესის არა ერთადერთი, მაგრამ მნიშვნელოვანი ფაქტორია. ეპიგენეტიკის მოქმედების იმ არეალმა, რაც დაბერებას უკავშირდება, ბოლო წლებში ფარმაცევტულ მრეწველობაში უმძაფრესი დებატები გამოიწვია. ამ საკითხს თავის ბოლო ნაწილში ისევ დავუბრუნდებით.

უნდა გავარკვიოთ, რატომ ვერ ასრულებენ დაბერებული უჯრედები თავიანთ ფუნქციას, რის გამოც ორგანიზმში იზრდება სიმსივნის, II ტიპის დიაბეტის, გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დაავადებების, ჭკუასუსტობისა და მრავალი სხვა მდგომარეობის განვითარების რისკი. ამ პრობლემების ერთი მიზეზია ის, რომ ჩვენი ორგანიზმის უჯრედებში არსებული ДНმ-ის პროგრამა იცვლება და თან არა უკეთესობისაკენ. ДНმ-ში თანამიმდევრობათა შემთხვევითი ცვლილებები გროვდება, მათ შორის, სომატური მუტაციები. ისინი ორგანიზმის ქსოვილის უჯრედებზე ზემოქმედებენ, ოღონდ არა ჩანასახოვან სტადიაში. სიმსივნის ბევრი ფორმის დროს შეცვლილია თანამიმდევრობა ДНმ-ში, უმეტესად გამოწვეული ქრომოსომთა არსებითი აბერაციებით, რომელთა დროსაც გენეტიკური მასალა ერთი ქრომოსომიდან მეორეს გადაეცემა.

ასოციაციურად დამნაშავეა

უკვე დარწმუნებით შეიძლება ითქვას, რომ ჩვენი უჯრედების მრავალრიცხოვან მექანიზმებს მაქსიმალურად უცვლელად შეუძლიათ ДНმ-ის პროგრამის შენარჩუნება. სადაც კი ეს შესაძლებელია, მთელი ძალით ინარჩუნებენ გენომს პირვანდელ მდგომარეობაში. ეპიგენომთან კი სხვა მდგომარეობაა. გენომთან შედარებით იგი თავისი ბუნებით უფრო მოქნილი და პლასტიკურია. აქედან გამომდინარე, არაფერია გასაკვირი იმაში, რომ ორგანიზმებში ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციები ასაკთან დაკავშირებით ცვლილებებს განიცდის, ვინაიდან გენომთან შედარებით ეპიგენომი უფრო მნიშვნელოვნად ცვლადი და არასტაბილურია, მაგრამ ორგანიზმის დაბერებასთან ერთად გენომთან შედარებით კიდევ უფრო ადვილად იცვლება.

შესაბამისი მაგალითები ვიხილეთ მე-5 თავში, როდესაც ვმსჯელობდით გენეტიკურად იდენტური ტყუპები ასაკის მატებასთან ერთად რატომ ხდებიან განსხვავებულები ეპიგენეტიკური თვალსაზრისით. მეცნიერებმა

პირდაპირი გზით გამოიკვლიეს, თუ როგორ იცვლება ეპიგენომი ასაკთან დაკავშირებით. შეისწავლეს ადამიანთა ორი დიდი ჯგუფი ისლანდიიდან და ამერიკის იუტას შტატიდან, რომლებიც გრძელვადიან დემოგრაფიულ კვლევებში მონაწილეობდნენ. მათ 11 და 16-წლიანი პერიოდულობით უღებდნენ სისხლის ნიმუშებს, საიდანაც ДНმ-ს გამოყოფდნენ. სისხლი შეიცავს წითელ (ერითროციტები) და თეთრ (ლეიკოციტები) უჯრედებს. ერითროციტები მთელი ორგანიზმის უჯრედებს ჟანგბადით ამარაგებენ და არსებითად ჰემოგლობინის პაწაწინა ტომსიკებს წარმოადგენენ. ლეიკოციტები ინფექციების საპასუხოდ იმუნურ რეაქციებს წარმოქმნიან. ისინი შეიცავენ ბირთვს და, შესაბამისად, ДНმ-ს.

მკვლევრებმა აღმოაჩინეს, რომ ДНმ-ის მეთილირების აბსოლუტური დონე ზოგიერთი ნიმუშების ლეიკოციტებში დროთა განმავლობაში იცვლებოდა და ეს ცვლილებები ყოველთვის არ იყო ერთნაირი. რიგ ადამიანებში ДНმ-ის მეთილირების ხარისხი ასაკთან ერთად იზრდებოდა, ხოლო სხვა ჯგუფებში – მცირდებოდა. ამასთან, გაირკვა, რომ ცვლილებების მიმართულება ერთი ოჯახის წევრებში იდენტური იყო. ეს შესაძლოა იმას ნიშნავდეს, რომ ДНმ-ის მეთილირების ასაკთან დაკავშირებული ცვლილებები გამოწვეული იყო გენეტიკური ან ოჯახისთვის საერთო გარემო ფაქტორებით. მეცნიერებმა ასევე დეტალურად შეისწავლეს გენომში 1500-ზე მეტი ძირითადად ცილის მასინთეზებელ გენებთან დაკავშირებული ცალკეული CpG უბნის მეთილირება. ამ განსაკუთრებულ უბნებში აღმოაჩინეს იგივე ტენდენცია, რომელიც დააფიქსირეს ДНმ-ის მეთილირების აბსოლუტური დონის შესწავლისას. რიგ ჯგუფებში ДНმ-ის მეთილირება განსაკუთრებულ უბნებში მომატებული აღმოჩნდა, სხვებში – დაქვეითებული. ДНმ-ის მეთილირების დონე არა უმცირეს 20%-ით მომატებული ან შემცირებული იყო კვლევაში მონაწილე ინდივიდების დაახლოებით მეათედ ნაწილში.

ექსპერიმენტის შედეგების მიხედვით მკვლევრებმა განაცხადეს, რომ „მათი მონაცემები ადასტურებს მოსაზრებას, რომ ნორმალური ეპიგენეტიკური სქემების დაკარგვა, რაც ასაკთან არის დაკავშირებული, წარმოადგენს მექანიზმს, რომელიც გავრცელებული ასაკობრივი დაავადებების განვითარებას განაპირობებს“[4]. მართალია, ეს მონაცემები შეესაბამება მოდელს, რომლის თანახმადაც ჯანმრთელობის ასაკთან დაკავშირებული გაუარესება პროვოცირებულია ეპიგენეტიკური მექანიზმებით, თუმცა არსებობს შეზღუდვები, რომლებსაც ანგარიში უნდა გავუწიოთ.

კერძოდ, მსგავსი კვლევები მნიშვნელოვან ურთიერთკავშირს წარმოაჩენს ეპიგენეტიკურ ცვლილებებსა და ასაკთან დაკავშირებულ დაავადებებს შორის, მაგრამ ეს არ ამტკიცებს იმას, რომ ერთი მოვლენა მეორის შედეგია.

ადამიანები უფრო ხშირად იხრჩობიან წყალში წლის იმ პერიოდში, როდესაც გასარუჯი ლოსიონების მოხმარება იზრდება. ამ ფაქტის მიხედვით შეიძლება დავასკვნათ, რომ გასარუჯი ლოსიონი რაღაცნაირად მოქმედებს ადამიანებზე და მათ დახრჩობისკენ უბიძგებს. თუმცა სინამდვილეში გასარუჯი ლოსიონის მოხმარება ცხელი ამინდების პერიოდში იზრდება, როდესაც ბევრი ადამიანი წყლის პირას დასვენებას არჩევს, რაც მეტი ადამიანი ცურავს, მით მეტი ადამიანი იხრჩობა. ზემოთ განხილულ ორ ფაქტორს შორის (ლოსიონების გაყიდვა და სიკვდილიანობა ბანაობის დროს) ურთიერთკავშირი არსებობს, მაგრამ ეს იმას არ ნიშნავს, რომ ერთი მოვლენა მეორეს იწვევს.

ამრიგად, თუმცა ვიცით, რომ ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციები დროთა განმავლობაში იცვლება, მხოლოდ ეს არ შეიძლება საკმარის მტკიცებულებად მივიჩნიოთ, რომ ისინი ხანდაზმული ასაკისთვის დამახასიათებელი დაავადებების გამომწვევ და ჯანმრთელობის გაუარესების მიზეზებს წარმოადგენენ. თეორიულად ეს ცვლილებები შეიძლება მხოლოდ შემთხვევითი ვარიაციები იყოს, რომელთაც არანაირი ფუნქციური შედეგი არ აქვთ. ისინი შესაძლოა მხოლოდ უჯრედში ეპიგენეტიკური ფონური ხმაურის ცვლილებები იყოს. ბევრ შემთხვევაში ჩვენთვის ისიც კი უცნობია, ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციების შეცვლილი სქემები იწვევს თუ არა გენების ექსპრესიის შეცვლას. ამ კითხვაზე პასუხის გაცემა ძალიან რთულია, განსაკუთრებით კი ადამიანთან მიმართებაში.

ასოციაციურზე უფრო დამნაშავეა

არსებობს ზოგიერთი ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციები, რომლებიც მონაწილეობენ დაავადებათა წარმოშობაში ან განვითარებაში. ამის ყველაზე ნათელი მაგალითია მე-11 თავში განხილული ონკოლოგიური დაავადებები. ამას ადასტურებს ის ეპიგენეტიკური პრეპარატები, რომელთაც შეუძლიათ რამდენიმე სახის სპეციფიკური სიმსივნის განკურნება. გარდა ამისა, არსებობს სხვადასხვა ექსპერიმენტიდან მიღებული მნიშვნელოვნად ბევრი მონაცემი. ისინი ადასტურებენ, რომ უჯრედში ეპიგენეტიკური რეგულაციის ცვლილება ზრდის მის ავთვისებიან წარმონაქმნად გადაქცევის შესაძლებლობას ან უკვე არსებული სიმსივნური უჯრედი უფრო აგრესიული ხდება.

მე-11 თავში განხილული ერთ-ერთი საკითხი იყო ДНმ-ის მეთილირების ზრდა, რაც ხშირად შეიმჩნევა სიმსივნის სუპრესორი გენების პრომოტორებში. ДНმ-ის ასეთი გაძლიერებული მეთილირება თრგუნავს სიმსივნის სუპრესორი გენების ექსპრესიას. უცნაურია, მაგრამ ДНმ-ის სპეციფიკური უბნების ჰიპერმეთილირება ხშირად შეიმჩნევა ДНმ-ის მეთილირების

დაქვეითების ზოგად ფონზე იმავე სიმსივნური უჯრედის გენომის სხვა უბნებში. მეთილირების დაქვეითება შეიძლება სავარაუდოდ გამოწვეული იყოს ექსპრესიის დაქვეითებით ან ДНმ მეთილტრანსფერაზას – DNMT1-ის გააქტივებით. ДНმ-ის მეთილირების დონის გლობალურმა დაქვეითებამ ასევე შეიძლება ხელი შეუწყოს სიმსივნის განვითარებას.

ამ საკითხის შესასწავლად რუდი ჯენიშმა შექმნა თაგვების ხაზი, რომელთა უჯრედებში DNMT1 ცილის ექსპრესია მხოლოდ 10% აღწევდა. ამ უჯრედებში საკონტროლო ცხოველებთან შედარებით ДНმ-ის მეთილირების დონე ძალიან დაბალი იყო. ამასთან, ამ თაგვებს მუტაციური DNMT1 გენით, რომლებიც დაბადებისას პატარა ზომის და სუსტები იყვნენ, ოთხიდან რვა თვემდე ასაკში იმუნური სისტემის აგრესიული ავთვისებიანი წარმონაქმნი (T უჯრედების ლიმფომა) განუვითარდათ. ეს დაკავშირებული იყო გარკვეული ქრომოსომების აბერაციებთან, განსაკუთრებით, სიმსივნური უჯრედების მე-15 ქრომოსომის დამატებით ასლთან.

პროფესორ ჯენიშის ვარაუდით, ДНმ-ის მეთილირების დაქვეითების გამო ქრომოსომები არასტაბილური და დახლეჩვისკენ მიდრეკილები ხდებიან, რის შედეგაც იზრდება ქრომოსომთა არასწორად შეერთების საშიშროება. წარმოიდგინეთ, რომ შუაზე გატეხეთ ვარდისფერი და მწვანე კარამელის კანფეტები და მიიღეთ 4 ნაწილი. გამდნარი შაქრის საშუალებით შესაძლებელია მათი პირვანდელი ფორმის აღდგენა და კვლავ ორი ცალი ახალი ნუგბარი გვექნება, რომელიც კარიესს იწვევს. მაგრამ თუ ამას სიბნელეში გავაკეთებთ, შესაძლებელია მივიღოთ „ჰიბრიდი“, რომლის ერთი ნახევარი მწვანე იქნება, მეორე – ვარდისფერი.

ქრომოსომთა არასტაბილურობის საბოლოო შედეგი რუდი ჯენიშის თაგვებში გენების ანომალური ექსპრესია გახდა, რამაც თავის მხრივ, მაღალინვაზიური და ძალზე აგრესიული უჯრედების ელვისებური გამრავლება და კიბო გამოიწვია[5,6]. სწორედ ეს მონაცემებია იმის ერთ-ერთი მიზეზი, რის გამოც საეჭვოა, DNMT-ს ინჰიბიტორები კიბოს გარდა სხვა დაავადებების სამკურნალოდ გამოდგეს. არსებობს იმის საფრთხე, რომ ამ პრეპარატებმა შესაძლოა ნორმალურ უჯრედებში ДНმ-ის მეთილირების დაქვეითება გამოიწვიონ, რამაც შეიძლება ზოგი ტიპის უჯრედები სიმსივნისადმი მიდრეკილი გახადოს.

ეს მონაცემები იმას მოწმობს, რომ თავისთავად ДНმ-ის მეთილირების დონე მნიშვნელოვან ფაქტორს არ წარმოადგენს. გაცილებით უფრო მნიშვნელოვანია, გენომის რა უბნებში იცვლება ДНმ-ის მეთილირება.

ДНმ-ის მეთილირების დონის ზოგადი დაქვეითება, რაც დაბერებას ახლავს თან, აღმოაჩინეს არა მხოლოდ ადამიანებსა და თაგვებში, არამედ სხვა ბევრი

სახეობის წარმომადგენლებშიც, ვირთხებიდან ორაგულებამდე[7]. ჯერ კიდევ ბოლომდე არ არის გარკვეული, თუ რატომ ასოცირდება Дნმ-ის მეთილირების დაბალი დონე გენომის არასტაბილურობასთან. სავარაუდოდ, Дნმ-ის მეთილირების მაღალი დონე Дნმ-ის კომპაქტურობის გაზრდას გამოიწვევს, რომელიც სტრუქტურულად უფრო სტაბილური იქნება. ბოლოს და ბოლოს, ერთი მავთულის გადაჭრა ბევრად უფრო იოლია, ვიდრე რამდენიმე, ერთმანეთზე გადაწნული მავთულისგან გაკეთებული ლითონის მტკიცე კვანძის.

მნიშვნელოვანია წარმოვიდგინოთ, რა ტიტანურ ენერგიას ხარჯავენ უჯრედები თავისი ქრომოსომებისთვის. როცა ქრომოსომა იხლიჩება, უჯრედი შეძლებისდაგვარად სასწრაფოდ აღადგენს დაზიანებას, მაგრამ თუ ამას ვერ ახერხებს, მაშინ თვითგანადგურების მექანიზმს ჩართავს, რაც საბოლოოდ უჯრედის „თვითმკვლელობით“ მთავრდება. ეს იმიტომ ხდება, რომ დაზიანებული ქრომოსომები შეიძლება საშიში აღმოჩნდეს. უმჯობესია ერთი უჯრედი დაიღუპოს, ვიდრე გადაარჩინო დაზიანებული გენეტიკური მასალის მქონე უჯრედი. მაგალითად, წარმოვიდგინოთ, რომ ერთსა და იმავე უჯრედში იხლიჩება მე-9 და 22-ე ქრომოსომების თითო ასლი. მათი აღდგენა შეიძლება სრულად მოხდეს, მაგრამ ზოგჯერ აღდგენა არასწორად მიმდინარეობს და მე-9 ქრომოსომის ნაწილი 22-ე ქრომოსომის ნაწილს უერთდება.

მე-9 და 22-ე ქრომოსომების ასეთი გადაჯგუფება სინამდვილეში საკმაოდ ხშირად გვხვდება იმუნური სისტემის უჯრედებში. უფრო მეტიც, ეს ისე ხშირად ხდება, რომ ამ 9:22 ჰიბრიდს კონკრეტული სახელით მოიხსენიებენ. მას ფილადელფიური ქრომოსომა ჰქვია იმ ქალაქის პატივსაცემად, სადაც პირველად აღწერეს. ადამიანთა 95%-ს, რომლებიც დაავადებული არიან კიბოს ერთ-ერთი ფორმით, ქრონიკული გრანულოციტური ლეიკემიით, სიმსივნურ უჯრედებში აქვთ ფილადელფიური ქრომოსომა. ეს ანომალური ქრომოსომა იმუნური სისტემის ასეთი ფორმის სიმსივნეს იმ მიზეზით იწვევს, რომ გენომის გარკვეულ უბნებში ქრომოსომათა გახლეჩა და შემდეგ შეერთება ხდება. ორი ქრომოსომული უბნის შეერთებისას წარმოიქმნება ჰიბრიდული Bcr-Abl გენი, რომელიც უჯრედების ძალზე აგრესიულ გაყოფას იწვევს.

ჩვენს უჯრედებში სწორედ ამიტომ ჩამოყალიბდა ძალიან რთული და სწრაფად მოქმედი მეთოდები გახლეჩილი ქრომოსომების სწრაფი აღდგენისათვის, რომელთა მიზანია თავიდან აიცილოს ქრომოსომების მსგავსი ანომალიური შეერთება. ამისათვის უჯრედებმა უნდა შეძლონ Дნმ-ის თავისუფალი ბოლოების ამოცნობა, რომლებიც ქრომოსომების ორად გახლეჩის შედეგად წარმოიქმნება.

თუმცა ყველაფერი ასე მარტივად არ არის. ჩვენი უჯრედების ყოველ ქრომოსომა სრულიად ბუნებრივად აქვს Дნმ-ის ორი თავისუფალი ბოლო

– ორივე მხარეს თითო. რაღაცამ უნდა შეუშალოს ხელი ДНმ-ის აღმდგენ მექანიზმს, ჩათვალოს, რომ ეს ბოლოები შეკეთებას საჭიროებენ. ეს „რაღაცა“ ვიწროდ სპეციალიზებული სტრუქტურაა, რომელსაც ტელომერი ეწოდება. ყოველ ქრომოსომას ორივე ბოლოზე გააჩნია ტელომერი, ე.ი. ადამიანის ყოველ უჯრედში 92 ტელომერია. სწორედ ისინი ბლოკავენ ქრომოსომის ბოლოებზე ДНმ-ის აღდგენის პროცესს.

კუდის ბოლოები

ტელომერებს მნიშვნელოვანი ფუნქცია აკისრიათ დაბერების წინააღმდეგ ბრძოლაში. უჯრედის გაყოფის სიხშირის შესაბამისად ისინი მოკლდება. ამდენად, ორგანიზმის დაბერებასთან ერთად ტელომერები თანდათან მოკლდებიან. საბოლოოდ, ტელომერების ზომა ისე მცირდება, რომ ისინი თავის ფუნქციას სათანადოდ ვეღარ ასრულებენ. უჯრედები წყვეტენ გაყოფას და შეიძლება თვითგანადგურების მექანიზმი გააქტიურონ. უჯრედის ერთადერთი ტიპი, რომელიც არ ექვემდებარება ამ კანონზომიერებას, არის გერმინაციული (სასქესო) უჯრედები, რომელთაგანაც კვერცხუჯრედები ან სპერმატოზოიდები ფორმირდება. ამ უჯრედებში ტელომერები არ მოკლდება, ასე რომ, შემდეგი თაობის დღეგრძელობას არაფერი ემუქრება. 2009 წელს ტელომერებითა და ფერმენტ ტელომერაზას საშუალებით ქრომოსომების დაცვის მექანიზმების აღმოჩენისათვის ელიზაბეტ ბლეკბერნს, კეროლ გრეიდერს და ჯეკ შოსტაკს ნობელის პრემია მიენიჭათ ფიზიოლოგიისა და მედიცინის დარგში.

ვინაიდან დაბერების პროცესისათვის ტელომერები ასეთი მნიშვნელოვანია, აუცილებელია განვიხილოთ როგორ ურთიერთქმედებენ ისინი ეპიგენეტიკურ სისტემასთან. ხერხემლიანების ДНმ-ის ტელომერები შეიცავენ ასეულჯერ განმეორებად TTAGGG თანამიმდევრობებს. ტელომერებს არ აქვთ გენები. გარდა ამისა, ეს თანამიმდევრობები მიგვანიშნებენ, რომ ტელომერებზე CpG-ს მოტივები არ არის, შესაბამისად, აქ არ შეიძლება იყოს ДНმ-ის მეთილირება. თუ მაინც არსებობს რაიმე ეპიგენეტიკური ეფექტები, რომლებიც ტელომერებისთვის მნიშვნელოვანია, ისინი ჰისტონების მოდიფიკაციაზე უნდა იყოს დაფუძნებული.

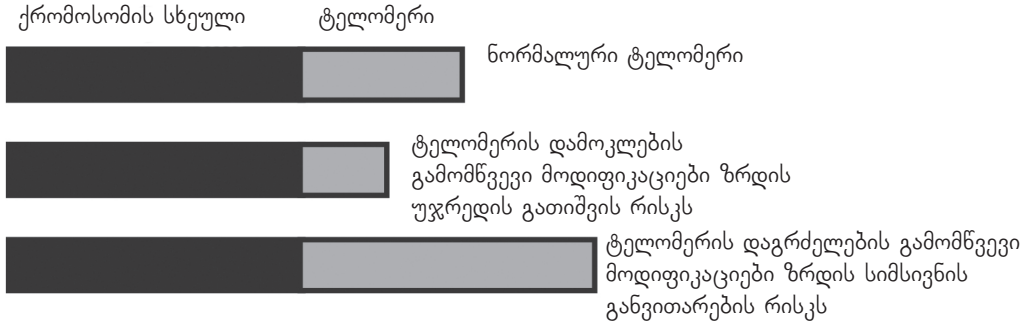
ტელომერებსა და ქრომოსომების ძირითად ნაწილს შორის მოთავსებულ ДНმ-ის მონაკვეთებს, ეწოდებათ სუბტელომერული უბნები. ისინი განმეორებადი ДНმ-ის მრავალ ჯაჭვს შეიცავს. ეს განმეორებები ნაკლებად შეზღუდულია თანამიმდევრობებში, ვიდრე ტელომერები. სუბტელომერულ უბნებში მცირე რაოდენობით გენებია ლოკალიზებული. ისინი CpG-ს რამდენიმე

მოტივსაც შეიცავენ, ასე რომ, ეს უბნები შეიძლება დაექვემდებაროს არა მხოლოდ ჰისტონურ მოდიფიკაციებს, არამედ ДНმ-ის მეთილირებასაც.

ტელომერებსა და სუბტელომერულ უბნებში არსებული ეპიგენეტიკურ მოდიფიკაციათა სახეები, სავარაუდოდ ძლიერ რეპრესირებულია მიჩნეული. იმდენად, რამდენადაც ამ უბნებში გენები მცირე რაოდენობითაა და ეს მოდიფიკაციები, ალბათ, არ არის განკუთვნილი ცალკეული გენების ინჰიბირებისათვის. სამაგიეროდ, ეს რეპრესიულად ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციები, სავარაუდოდ, ქრომოსომათა ბოლოების „გაჭყლეტაში“ მონაწილეობენ. ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციები იზიდავენ ქრომოსომის ბოლოების შემომგარსველ ცილებს და მაქსიმალურად უზრუნველყოფენ მათი მჭიდროდ დახვეული, მკვრივი და დაცული ფორმით შენარჩუნებას. ეს დაახლოებით მოგვაგონებს სადენის ბოლოებს, რომლებიც საიზოლაციო ლენტით მჭიდროდაა შეფუთული.

უჯრედისათვის პოტენციური საშიშროება მდგომარეობს იმაში, რომ მის ყველა ტელომერულ ДНმ-ს ერთნაირი თანამიმდევრობა აქვს, ბირთვში კი იდენტური თანამიმდევრობები თავისივე მსგავსის პოვნის და მასთან დაკავშირების ტენდენციას ამჟღავნებენ. ასეთი მჭიდრო მეზობლობა სხვადასხვა ქრომოსომების ბოლოების ერთმანეთთან შეერთების საშიშროებას ქმნის, განსაკუთრებით იმ შემთხვევაში, თუ ისინი დაზიანებული და ღიაა. ეს შეიძლება მრავალნაირი შეცდომების მიზეზი გახდეს იმ დროს, როდესაც უჯრედი ცდილობს დაახარისხოს ქრომოსომების ჯაჭვები, „შერეულ“ ქრომოსომებს ქმნის, რომლებიც ქრონიკული გრანულოციტური ლეიკემიის გამომწვევი ქრომოსომის მსგავსია. ტელომერების დაფარვა რეპრესიული მოდიფიკაციებით, რომლებიც ქრომოსომის ბოლოებს მჭიდროდ შეფუთავენ, მნიშვნელოვნად ამცირებს სხვადასხვა ქრომოსომების შეცდომით შეერთების ალბათობას.

ამგვარად, უჯრედი 13.1. სურათზე წარმოდგენილი დილემის წინაშე აღმოჩნდება.



სურ. 13.1. ტელომერების ანომალური დამოკლება ან დაგრძელება თანაბრად საშიშია უჯრედისათვის

თუ ტელომერები ძალიან დამოკლდა, ეს შეიძლება უჯრედის გათიშვის მიზეზი გახდეს, ხოლო თუ ტელომერები ძალიან დაგრძელდება, იზრდება რისკი, რომ სხვადასხვა ქრომოსომები დაიწყებენ ერთმანეთთან შეერთებას და შეიქმნება სიმსივნური ზრდის მასტიმულირებელი ახალი გენები. უჯრედის რეპრესია, სავარაუდოდ, დამცველობით მექანიზმს წარმოადგენს და ჩამოყალიბდა სიმსივნის მაპროვოცირებელი ახალი გენების წარმოქმნის რისკის მინიმუმამდე შესამცირებლად. სწორედ ეს არის ერთ-ერთი მიზეზი, რომლის გამოც ძალიან გაძნელდება სიცოცხლის გამახანგრძლივებელი პრეპარატების შექმნა ისე, რომ არ გაიზარდოს სიმსივნის განვითარების საშიშროება.

რა ხდება, როდესაც ახალ პლურიპოტენტურ უჯრედებს ვქმნით? ეს შეიძლება გაკეთდეს სომატური უჯრედის ბირთვის გადატანით, რისი მოწმეც ვიყავით I თავში ან iPS უჯრედების შექმნის დროს, რაშიც II თავში დავრწმუნდით. შეგვიძლია ვისარგებლოთ ამ ტექნიკით და შევქმნათ დეგენერაციული დაავადებების სამკურნალოდ განკუთვნილი ცხოველების კლონები ან ადამიანის ღეროვანი უჯრედები. ორივე შემთხვევაში აუცილებელია შევქმნათ ნორმალური სიცოცხლის ხანგრძლივობის მქონე უჯრედები. ბოლოს და ბოლოს არანაირი აზრი არ აქვს ახალი საპრიზო ულაყის ან უჯრედების შექმნას დიაბეტით დაავადებული მოზარდის კუჭქვეშა ჯირკვალში გადანერგვისათვის, თუ ულაყი ან უჯრედები ტელომერების „დაბერების“ გამო მოკლე დროში დაიღუპებიან.

ეს იმას ნიშნავს, რომ ჩვენ უნდა შევქმნათ უჯრედები ტელომერებით, რომელთა ზომა დაახლოებით ჩვეულებრივი ემბრიონის ტელომერების სიგრძის იქნება. ბუნებრივ პირობებში ასეც არის იმის გამო, რომ ჩანასახის უჯრედების ქრომოსომები დაცულია ტელომერების დამოკლებისაგან. თუ პლურიპოტენტურ უჯრედებს შედარებით ზრდასრული უჯრედიდან შევქმნით, საქმე გვექნება ბირთვთან, რომლის ტელომერები დიდი ალბათობით უკვე დამოკლებულია, რადგან საწყისი (დედისეული) უჯრედი ავიღეთ მოზრდილიდან, რომლის ტელომერები ასაკის შესაბამისად უკვე დამოკლებული იყო.

საბედნიეროდ, რაღაც უცნაური ხდება, როდესაც პლურიპოტენტურ უჯრედს ლაბორატორიულ პირობებში ვქმნით. როდესაც iPS უჯრედები იქმნება, ისინი ააქტივებენ ტელომერაზას გენის ექსპრესიას. ჩვეულებრივ, ტელომერაზა ტელომერების საჭირო სიგრძის შენარჩუნებას უზრუნველყოფს, თუმცა ასაკის მატებასთან ერთად, ჩვენს უჯრედებში ტელომერაზას აქტივობა თანდათან ქვეითდება. მნიშვნელოვანია, გაავაქტიუროთ ტელომერაზა iPS უჯრედებში, წინააღმდეგ შემთხვევაში, მათ ძალიან მოკლე ტელომერები

ექნებათ და ვერ შეძლებენ შვილეული უჯრედების თაობების საკმარისი რაოდენობით შექმნას. იამანაკას ფაქტორი ასტიმულირებს ტელომერაზას ინტენსიურ ექსპრესიას iPS უჯრედებში.

თუმცა ჩვენ არ შეგვიძლია გამოვიყენოთ ტელომერაზა იმისათვის, რომ გავაახალგაზრდოთ ადამიანი ან შევანელოთ ადამიანის დაბერება. იმ შემთხვევაშიც კი, თუ შევძლებდით ამ ფერმენტის უჯრედიდან ამოღებას და ამისთვის გენურ თერაპიას გამოვიყენებდით, სიმსივნის პროვოცირების შესაძლებლობა ძალიან გაიზრდებოდა. ტელომერების სისტემა ზუსტადაა გაწონასწორებული ისევე, როგორც ალტერნატივა სიბერესა და სიმსივნეს შორის.

ჰისტონდეაცეტილაზასა და DNმ-ის მეთილტრანსფერაზას ინჰიბიტორები აძლიერებენ იამანაკას ფაქტორის ეფექტურობას. ეს შეიძლება გარკვეულწილად იმით იყოს გამოწვეული, რომ ორივე ქიმიური ნაერთი ტელომერებსა და სუბტელომერულ უბნებზე ნაწილობრივ ჩამოაშორებენ რეპრესიულ მოდიფიკაციებს. ამის შედეგად უჯრედის გადაპროგრამებისას ტელომერაზას ტელომერების შევსება უადვილდება.

ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციების ტელომერების სისტემასთან ურთიერთქმედების განხილვამ ცოტა არ იყოს დაგვაშორა ეპიგენეტიკისა და დაბერების პროცესის ურთიერთკავშირის მარტივ გამოვლინებასთან. ამასთან, მან მიგვაახლოვა მოდელთან, რომლის მეშვეობითაც ჩვენ შევიძინეთ თავდაჯერებულობა, რომ ეპიგენეტიკურ მექანიზმებს დაბერების თუნდაც ზოგიერთი ასპექტისთვის მაინც მართლაც შეუძლიათ კაუზალური როლის შესრულება.

ხომ არ ბერდება თქვენი ლუდი?

დაბერების საკითხის უფრო ღრმად შესწავლისათვის მეცნიერები აქტიურად იყენებენ ორგანიზმებს, რომლებთანაც მთელი სიცოცხლის განმავლობაში ყოველდღიური კონტაქტი გვაქვს პურის ან ლუდის მირთმევისას. ამ მოდელური ორგანიზმის აღსანიშნავი მეცნიერული ტერმინია ლათინური სიტყვათშეთანხმება Saccharimyces cerevisiae. ჩვენთვის იგი ცნობილია უფრო გავრცელებული სახელწოდებით – ლუდის საფუარი. შემდეგში მას უფრო შემოკლებულად მოვიხსენიებთ – საფუარი.

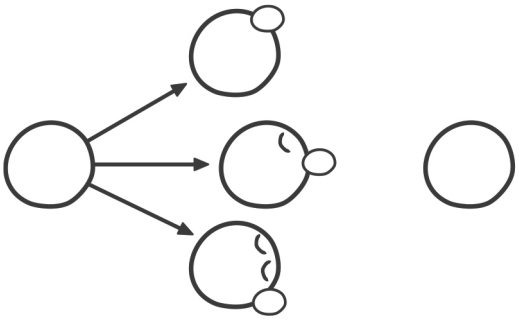
იმის მიუხედავად, რომ საფუარი მარტივი ერთუჯრედიანი ორგანიზმია, ის რამდენიმე ფუნდამენტურ ასპექტში საოცრად გვგავს. საფუარის უჯრედებს აქვს ბირთვი (განსხვავებით ბაქტერიებისაგან), გარდა ამისა, აქვთ უმაღლესი ორგანიზმებისათვის, ძუძუმწოვრებისათვის, დამახასიათებელი ბევრი ცილა და ბიოქიმიური კავშირები.

საფუარი უმარტივესი, ერთუჯრედიანი ორგანიზმია, ამიტომ ლაბორატორიულ პირობებში მასთან მუშაობა ძალიან ადვილია, საფუარის დედა უჯრედი პირდაპირი გზით იძლევა ახალ, შვილეულ უჯრედებს. დედისეული უჯრედი წარმოქმნის თავისი ДНმ-ის ასლებს. ახალი უჯრედი დედისეულისაგან დაკვირტვის გზით მიიღება. შვილეული უჯრედი, რომელიც ДНმ-ის საჭირო რაოდენობას შეიცავს, ჩამოსცილდება დედისეულ უჯრედს და ვითარდება, როგორც სრულიად დამოუკიდებელი ახალი ერთუჯრედიანი ორგანიზმი. საფუარი ძალიან სწრაფად იყოფა და წარმოქმნის ახალ უჯრედებს. ამდენად, ექსპერიმენტისათვის საკმარისია რამდენიმე კვირა და არა თვეები ან წლები, როგორც ეს საჭირო იქნებოდა უმაღლეს ორგანიზმებთან, უპირველესად ძუძუმწოვრებთან მუშაობის შემთხვევაში. საფუარი შეიძლება გამოვზარდოთ თხევად გარემოში ან პეტრის ფინჯნებზე, რაც ძალიან აადვილებს მათზე მანიპულაციას. ამასთანავე, საფუარის ჩვენთვის საინტერესო გენებში საკმაოდ ადვილია მუტაციის გამოწვევა.

საფუარს აქვს განსაკუთრებული თვისება, რის გამოც ისინი ეპიგენეტიკური კვლევებისათვის საუკეთესო მოდელური სისტემებს წარმოადგენენ. საფუარები არასოდეს არ ახდენენ ДНმ-ის მეთილირებას, ამიტომ მათში ნებისმიერი ეპიგენეტიკური ეფექტი მხოლოდ ჰისტონების მოდიფიკაციის შედეგია. საფუარს კიდევ ერთი სასარგებლო თვისება აქვს. ყოველი შვილეული კვირტის მოშორების შემდეგ დედისეულ ორგანიზმზე რჩება ნაწიბური. ეს თავისებურება საშუალებას გვაძლევს განვსაზღვროთ, რამდენჯერ გაიყო დედა უჯრედი. საფუარებისთვის დაბერების ორი ტიპია დამახასიათებელი და ორივე მათგანი შეიძლება ადამიანის დაბერებას შევადაროთ, როგორც ეს ნაჩვენებია სურ. 13.2.-ზე.

დაბერების საკითხების შესწავლისას უდიდესი ყურადღება ეთმობა რეპლიკაციურ ტიპს, და იმის ამოხსნას, თუ რატომ კარგავენ უჯრედები გამრავლების უნარს. რეპლიკაციური დაბერება ძუძუმწოვრებში უშუალო კავშირშია ასაკობრივი ცვლილებების უდავო სიმპტომებთან. მაგ., ჩონჩხის კუნთებში არსებობს სპეციფიკური ღეროვანი უჯრედები, ე.წ. სატელიტური უჯრედები. მათ დაყოფა შეუძლიათ მხოლოდ შეზღუდული რაოდენობით, როგორც კი ამ უნარს დაკარგავენ, ახალი კუნთოვანი ბოჭკოების წარმოქმნა წყდება.

საფუარებში რეპლიკაციური დაბერების გარკვევაში მიღწეულია გარკვეული პროგრესი. ამ პროცესის მაკონტროლებელი ერთ-ერთი ძირითადი ფერმენტია Sir2. იგი ეპიგენეტიკური ცილაა და საფუარის რეპლიკაციურ დაბერებაზე ორი გზით ზემოქმედებს. ერთი მათგანი მხოლოდ საფუარისთვის არის დამახასიათებელი, მეორე კი აღმოჩენილია ევოლუციური ხის მრავალ სახეობაში ადამიანის ჩათვლით.



რეპლიკაციური დაბერება: გამრავლების უნარის დაკარგვამდე რამდენჯერ შეძლებს დედისეული უჯრედი შვილეული უჯრედების წარმოქმნას?

ქრონოლოგიური დაბერება: დაბერების მოდელი ადამიანის უჯრედში, რომელსაც არ აქვს გამრავლების უნარი, მაგ., ნეირონში

სურ. 13. 2. საფუარის დაბერების ორი მოდელი – გამრავლების უნარის მქონე და გამრავლების უნარს მოკლებული უჯრედებისთვის

Sir2 არის ჰისტონდეაცეტილაზა. მუტანტური საფუარი, რომელიც მის ჰიპერექსპრესიას ახდენს, გამოირჩევა რეპლიკაციური სიცოცხლის-უნარიანობით, რომელიც სიცოცხლის ჩვეულებრივ ხანგრძლივობას სულ მცირე 30%-ით აღემატება[8]. და, პირიქით, საფუარს, რომელიც არ ასინთეზებს Sir2-ს, სიცოცხლის ხანგრძლივობა ჩვეულებრივზე 50%-ით უფრო ნაკლები აქვს[9]. 2009 წელს პროფესორმა შელი ბერგერმა, საოცრად შრომისუნარიანმა მკვლევარმა პენსილვანიის უნივერსიტეტიდან, რომლის ჯგუფმაც დიდი გავლენა იქონია მოლეკულური ეპიგენეტიკის განვითარებაზე, გამოაქვეყნა ჭეშმარიტად უნიკალური გენეტიკური და მოლეკულური ექსპერიმენტების შედეგების ციკლი საფუარზე.

შელი ბერგერის კვლევებმა გვიჩვენა, რომ ცილა Sir2 მოქმედებს დაბერებაზე. კერძოდ, ჰისტონური ცილებიდან აცეტილის ჯგუფების ჩამოცილების გზით და ეს ამ ფერმენტის ერთადერთი დანიშნულებაა[10]. ეს იყო მთავარი ექსპერიმენტი, ვინაიდან Sir2-ს, ისევე, როგორც სხვა ჰისტონდეაცეტილაზებს, გარკვეული მოლეკულური „თავაშვებულობა“ ახასიათებს. იგი აცეტილის ჯგუფებს არა მარტო ჰისტონურ ცილებს ჩამოაცილებს, არამედ უჯრედის 60-მდე სხვა ცილასაც. ამ ცილების უმეტესობას არანაირი კავშირი არა აქვს ქრომატინთან ან გენების ექსპრესიასთან. შელი ბერგერის შრომებმა დამაჯერებლად დაადასტურეს,

რომ Sir2 დაბერებაზე გავლენას სწორედ ჰისტონურ ცილებზე ზემოქმედებით ახდენს. ჰისტონებში ეპიგენეტიკური სქემის შეცვლა, თავის მხრივ, ცვლის გენების ექსპრესიას.

მიღებული მონაცემები გვიჩვენებს, რომ ჰისტონების ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციები გადამწყვეტ როლს თამაშობენ დაბერების პროცესებში. ამ შრომებმა დაბერების პრობლემების შემსწავლელი მეცნიერები დაარწმუნა, რომ მათ კვლევის სწორი მიმართულება აირჩიეს. Sir2-ის მნიშვნელობა არ შემოიფარგლება მხოლოდ საფუარით. თუ Sir-2 ექსპრესიის დონეს ძალიან გავზრდით ჩვენთვის უკვე საყვარელ ჭია C. elegans-ში[11], იგი უფრო დიდხანს იცოცხლებს. Sir2-ის ინტენსიური ექსპრესიის შედეგად დროზოფილების სიცოცხლე დაახლოებით 57%-ით ხანგრძლივდება[12]. შესაძლებელია თუ არა, რომ ეს გენი ასეთი მნიშვნელოვანი იყოს ადამიანის დაბერებისთვისაც?

ძუძუმწოვრებში აღწერილია Sir2 გენის შვიდი სახესხვაობა SIRT1-დან SIRT7-მდე. ადამიანში დაბერების შესწავლისას მეცნიერები განსაკუთრებულ ყურადღებას უთმობენ SIRT6-ს, რომელიც უჩვეულო ჰისტოდეაცეტილაზას წარმოადგენს. ამ სფეროში ჭეშმარიტი გარღვევა მოხდა სტენფორდის დღეგრძელობის ცენტრის ახალგაზრდა დოცენტის კატრინ ჩუას ლაბორატორიაში (კატრინი ემი ჩუას და გახლავთ, მემუარების ავტორისა „დედა ვეფხვის საბრძოლო სიმღერა“, რომელმაც საზოგადოებაში გაცხოველებული პოლემიკა გამოიწვია).

კატრინ ჩუამ გამოიყვანა თაგვების ხაზი, რომლებიც არასოდეს ასინთეზებდნენ Sirt6 ცილას, საკუთარი განვითარების პერიოდშიც კი (მათ Sinrt6 გენის ნოკაუტ თაგვები შეარქვეს). დაბადებისას მათ აბსოლუტურად ნორმალური იერი ჰქონდათ და ჩვეულებრივ თაგვებს მხოლოდ ზომით ჩამორჩებოდნენ, მაგრამ ორი კვირის ასაკიდან უვითარდებოდათ დაბერების პროცესისათვის დამახასიათებელი მთელი რიგი ნიშნები, მათ შორის, კანქვეშა ცხიმოვანი შრის გაქრობა, ხერხემლის გამრუდება და მეტაბოლიზმის დარღვევა. ერთი თვის ასაკში ეს თაგვები იხოცებოდნენ მაშინ, როცა ჩვეულებრივი თაგვები ლაბორატორიულ პირობებში ორი წელი ცოცხლობენ.

ჰისტონდეაცეტილაზების უმრავლესობა უკიდურესად მოუწესრიგებელია, რაც იმას გულისხმობს, რომ ისინი ნებისმიერ აცეტილირებულ ჰისტონს, რომელსაც კი მოიხელთებენ, ჩამოაცილებენ აცეტილის ჯგუფს. უფრო მეტიც, როგორც უკვე ავღნიშნეთ, ბევრი მათგანი მხოლოდ ჰისტონებით არ შემოიფარგლება და აცეტილის ჯგუფს ნებისმიერ ცილას ჩამოაცილებენ. ამ მხრივ, SIRT6 უნიკალურია. იგი აცეტილის ჯგუფს აცილებს ორ განსაკუთრებულ ამინომჟავას – ლიზინ 9-ს და ლიზინ 56-ს, ორივე H3 ჰისტონზე მდებარეობს. ეს ფერმენტი, როგორც ჩანს, უპირატესობას

ტელომერებზე განლაგებულ ჰისტონებს ანიჭებს. როდესაც კატრინ ჩუა ადამიანის უჯრედებში SIRT6-ის გენის „ნოკაუტს“ იწვევდა, აღმოაჩინა, რომ მათი ტელომერები დაზიანებული იყო და მათი ქრომოსომები შეერთებას იწყებდნენ. უჯრედებმა დაკარგეს გამრავლების უნარი და ფუნქციათა უმეტესი ნაწილის შესრულება შეწყვიტეს[13].

ზემოთქმულიდან გამომდინარე, ადამიანის უჯრედებს SIRT6 ტელომერების ნორმალური სტრუქტურის შესანარჩუნებლად სჭირდებათ, მაგრამ ამ ცილის ფუნქცია მხოლოდ ეს არ არის. ჰისტონ 3-ის აცეტილირება ამინომჟავა 9-ზე დაკავშირებულია გენების ექსპრესიასთან. როდესაც SIRT6 აცილებს ამ მოდიფიკაციას, აღნიშნული ამინომჟავის მეთილირება შეუძლიათ უჯრედში არსებულ სხვა ფერმენტებსაც. ჰისტონურ ცილაში აღნიშნული პოზიციის მეთილირება კავშირშია გენების რეპრესიასთან. კატრინ ჩუამ განაგრძო ექსპერიმენტები, რომლის შედეგებმა დაადასტურა, რომ SIRT6 ექსპრესიის დონის ცვლილებების შესაბამისად ცალკეული გენების ექსპრესია იცვლება.

განსაზღვრულ ცილასთან კომპლექსის წარმოქმნის გზით SIRT6 თავის სამიზნედ ირჩევს სპეციფიკურ გენებს. თუ ეს ცილა ასოცირებულია ამ გენებთან, მაშინ SIRT6 მონაწილეობს უკუკავშირის პრინციპით, რომელიც ხელს უწყობს გენის ექსპრესიის დათრგუნვას და კლასიკურ მანკიერ წრეში ერთვება. თაგვებში, რომელთაც ნოკაუტირებული SIRT6 გენი აქვთ, ჰისტონური აცეტილირების დონე ამ გენებში რჩება მაღალი, რადგან უკუკავშირი არ ხორციელდება. ამ მოვლენის გამო თაგვებში ნოკაუტირებული SIRT6-ით სამიზნე გენების ექსპრესია მომატებულია. სამიზნე გენებს წარმოადგენენ ისინი, რომლებიც უზრუნველყოფენ თვითგანადგურებას ან უჯრედი გადაჰყავთ პერმანენტული სტაზის (შეგუბების) მდგომარეობაში, რომელიც ცნობილია როგორც დაჩაჩანაკება, დაძაბუნება. ასეთი შედეგები ხსნის და აჩვენებს, თუ რატომ იწვევს SIRT6 გენის „ნოკაუტი“ ნაადრევ დაბერებას[14]. საქმე ის არის, რომ დაბერების პროცესის დაჩქარებასთან დაკავშირებული გენები გააქტიურდებიან ახალგაზრდა ასაკში ან ძალიან ადრე, ან ძალიან მძაფრად.

წარმოიდგინეთ გაქნილი მეწარმე, რომელიც თავის ნაკეთობაში ფარულად ჩაამონტაჟებს ნაადრევი ცვეთის მექანიზმს. გარკვეული წლების განმავლობაში ეს მექანიზმი უმოქმედოდაა, რადგან თუ ცვეთის პროცესი ძალიან ადრე დაიწყება, მეწარმეს უხარისხო პროდუქციის მკეთებლის რეპუტაცია ექნება და მის ნაკეთობასაც არავინ შეიძენს. SIRT6 გენის ნოკაუტი უჯრედებში ნაწილობრივ ჰგავს პროგრამულ ამოვარდნას, რომელიც ჩამონტაჟებულ ცვეთის მექანიზმს ორი წლის ნაცვლად, ვთქვათ, ერთ თვეში ააქტიურებს.

SIRT6-ის სხვა სამიზნე გენები ასოცირებულია ანთებითი პროცესების ან იმუნური რეაქციების პროვოცირებასთან. ამას დიდი მნიშვნელობა აქვს დაბერების პროცესისთვისაც, ვინაიდან ამ გზების აქტივობის ამაღლებით განსაზღვრული მდგომარეობები ასაკის მომატებასთან ერთად სულ უფრო ხშირდება. მათ მიეკუთვნება გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დაავადებების სპეციფიკური ნიშნები და ისეთი ქრონიკული დარღვევა, როგორიც არის რევმატოიდული ართრიტი.

არსებობს იშვიათი გენეტიკური დაავადება – ვერნერის სინდრომი. ამ სენით დაავადებული პაციენტები ჯანმრთელ თანატოლებთან შედარებით ბევრად უფრო ადრე და სწრაფად ბერდებიან. ვერნერის სინდრომს იწვევს გენის მუტაცია, რომელიც ДНმ-ის სამგანზომილებიან სტრუქტურაშია ლოკალიზებული და ДНმ-ს უნარჩუნებს ნორმალურ კონფიგურაციას და გარკვეული ტიპის უჯრედისათვის დამახასიათებელ დახვევისა და კომპაქტიზაციის ხარისხს[15]. ჩვეულებრივი ცილა უკავშირდება ტელომერებს და ეს საკმაოდ ეფექტურად ხდება, როდესაც ტელომერების ჰისტონები კარგავენ აცეტილის ჯგუფებს ჰისტონ H3-ის მე-9 ამინომჟავაზე. სწორედ ამ მოდიფიკაციას ამოაგდებს SIRT6 ფერმენტი, რაც ერთხელ კიდევ გვარწმუნებს, თუ რა როლი ეკისრება SIRT6 ცილას დაბერების პროცესის მართვაში[16].

იმის გათვალისწინებით, რომ SIRT6 ჰისტონდეაცეტილაზას წარმოადგენს, საინტერესო იქნებოდა დაბერების პროცესზე ჰისტონდეაცეტილაზას ინჰიბიტორის გავლენის შესწავლა. შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ SIRT6 ფერმენტის ექსპრესიის ნოკაუტის ეფექტს მივიღებთ ანუ დაბერების პროცესის დაჩქარებას. ეს კი გვაიძულებს კიდევ ერთხელ დავფიქრდეთ, სანამ პაციენტების მკურნალობას ჰისტონდეაცეტილაზას ისეთი ინჰიბიტორით დავიწყებთ, როგორიცაა SAHA. ბოლოს და ბოლოს, სიმსივნის საწინააღმდეგო პრეპარატი, რომელიც პაციენტის დაბერებას დააჩქარებს, საეჭვოა ეფექტურ სამკურნალო საშუალებად ჩაითვალოს.

საბედნიეროდ, ონკოლოგიური პაციენტების მკურნალობის თვალსაზრისით, SIRT6 მიეკუთვნება ფერმენტ ჰისტონდეაცეტილაზების განსაკუთრებულ კლასს, რომელთა სახელწოდებაა სირტუინები. განსხვავებით მე-11 თავში განხილული ფერმენტებისაგან, სირტუინები არ ექვემდებარება SAHA-ს ან სხვა ნებისმიერი ჰისტონდეაციტილაზების ინჰიბიტორი პრეპარატების ზეგავლენას.

ნაკლები მიირთვით და დიდხანს იცოცხლებთ

ისევ ვუბრუნდებით საკითხს, ცოტათი მაინც მივუახლოვდით თუ არა იმ საშუალების აღმოჩენას, რომელიც შეგვიძლია ხალხს სიცოცხლის გასახანგრძლივებლად შევთავაზოთ. დღეისათვის არსებული მონაცემები ბევრს არაფერს გვპირდება, განსაკუთრებით თუ გავითვალისწინებთ იმას, რომ დაბერების გამომწვევი ბევრი მექანიზმი სიმსივნისგან დამცავს წარმოადგენს. რა აზრი აქვს სამკურნალო საშუალებების შექმნას, რომლებიც სიცოცხლეს 50 წლით გაახანგრძლივებს, თუ ეს პრეპარატები სიმსივნეს გამოიწვევს და ხუთ წელიწადში მოვკვდებით? თუმცა არსებობს სიცოცხლის გახანგრძლივების ერთი მეთოდი, რომლის გასაოცარი ეფექტურობა დამტკიცებულია არა მხოლოდ საფუარის ან დროზოფილას, არამედ ჭიებისა და ძუძუმწოვრების შემთხვევაშიც. ეს კალორიების შეზღუდვა გახლავთ.

შეუზღუდავი კვების პირობებში მღრღნელების რაციონში კალორიების 60%-ით შემცირება გასაოცარ ეფექტს ახდენს სიცოცხლის ხანგრძლივობისა და ასაკთან დაკავშირებული დაავადებების განვითარებაზე[17]. შედეგი რომ უდავოდ ცხადი იყოს, კალორიების შეზღუდვა ადრეული ასაკიდან უნდა დაიწყოს და მთელი სიცოცხლის მანძილზე გაგრძელდეს. საფუარის საკვებ არეში გლუკოზის შეზღუდვა 2-დან 0,5%-მდე, მათი სიცოცხლის ხანგრძლივობას დაახლოებით 30%-ით ზრდის[18].

არ წყდება გაცხოველებული დისკუსიები თემაზე, კალორიების შემცირებით გამოწვეული ეფექტი განპირობებულია თუ არა ისეთი სირტუინებით, როგორიცაა Sir2 საფუარებში ან Sir2-ის ვარიანტები ცხოველებში. Sir2 ნაწილობრივ რეგულირდება ძირითადი ქიმიური ნივთიერებით, რომლის დონე დამოკიდებულია უჯრედში შემოსული საკვები ნივთიერებების რაოდენობაზე. ამ მიზეზით ზოგი ავტორი ვარაუდობს, რომ ზემოთ აღწერილ ორ კომპონენტს შორის ურთიერთკავშირი არსებობს და ეს მიმზიდველი ჰიპოთეზაა. უდავოა ის ფაქტი, რომ Sir2 ნამდვილად მნიშვნელოვანია სიცოცხლის გახანგრძლივებისათვის. კალორიების შეზღუდვაც ძალზე მნიშვნელოვან როლს ასრულებს. გასარკვევია, ეს ორი ფაქტორი შეთანხმებულად მოქმედებს თუ ერთმანეთისაგან დამოუკიდებლად. ამ საკითხთან დაკავშირებით ერთიანი აზრი ჯერჯერობით არ არსებობს, ხოლო ექსპერიმენტების შედეგები დიდად არის დამოკიდებული შერჩეულ სამოდელო სისტემაზე. აქ ისეთ დეტალებში ჩაღრმავება მოგვიწევს, რომლებიც ერთი შეხედვით უმნიშვნელოდ გვეჩვენება, მაგალითად, ლუდის საფუარის რომელი შტამი გამოიყენება, ან როგორია საკვებ არეში გლუკოზის ზუსტი რაოდენობა.

საკითხი, თუ რა გავლენას ახდენს კალორიების შეზღუდვა, თავად ფაქტთან შედარებით უმნიშვნელოა, თუმცა ეს მექანიზმი ჩვენთვის ძალიან ბევრს ნიშნავს, თუკი დაბერებასთან ბრძოლის სტრატეგიას ვეძებთ, რადგან კალორიების შეზღუდვის საკითხი ადამიანთან მიმართებაში განსაზღვრულ პრობლემებს უკავშირდება. კვება კოლოსალური რაოდენობის სოციალურ და კულტურულ ასპექტებს მოიცავს, ვინაიდან საკვები ჩვენთვის მხოლოდ საწვავს არ წარმოადგენს. სოციოლოგიური და ფსიქოლოგიური ბარიერების მიღმა, კალორიების შემცირებას გვერდითი მოვლენებიც გააჩნია. მათგან ყველაზე თვალსაჩინო კუნთოვანი ქსოვილის განლევა და ლიბიდოს დაკარგვაა. ამიტომ გასაკვირი არ არის, თუ ამ გვერდითი მოვლენების გამო ადამიანების უმეტესობა უარს იტყვის სიცოცხლის გახანგრძლივებაზე[19].

სწორედ ეს გახლდათ ერთ-ერთი მიზეზი, რის გამოც 2006 წელს ჟურნალ Nature-ში დევიდ სინკლერის (ჰარვარდის სამედიცინო სკოლა) მიერ გამოქვეყნებულმა სტატიამ ფურორი გამოიწვია. მკვლევრები სწავლობდნენ იმ თაგვების ჯანმრთელობის მდგომარეობას და სიცოცხლის ხანგრძლივობას, რომლებსაც ქიმიურ ნივთიერება რესვერატროლს აძლევდნენ. რესვერატროლი კომპლექსური მცენარეული ანტიოქსიდანტია, რომელსაც ყურძენი შეიცავს. იგი წითელ ღვინოშიც გვხვდება. იმ დროისათვის, როცა სტატია გამოქვეყნდა, უკვე დადგენილი იყო, რომ რესვერატროლი საფუარის, C.elegans-ისა და დროზოფილების სიცოცხლეს ახანგრძლივებს[20,21].

პროფესორმა სინკლერმა და მისმა კოლეგებმა თაგვები ძალზე მაღალკალორიულ დიეტაზე „დასვეს“ და ექვსი თვის განმავლობაში რესვერატროლს აძლევდნენ. ნახევარი წლის შემდეგ მეცნიერებმა გამოიკვლიეს ექსპერიმენტული თაგვების ჯანმრთელობის მდგომარეობა. ყველა თაგვი, რომელიც მაღალკალორიულ დიეტაზე იყო, გასუქდა, იმის მიუხედავად, აძლევდნენ მათ რესვერატროლს თუ არა, მაგრამ ის თაგვები, რომლებიც რესვერატროლს იღებდნენ, უფრო ჯანმრთელები იყვნენ, ვიდრე პრეპარატით დაუმუშავებელი მათი თანამოძმეები. მათი ღვიძლი იმდენად გაცხიმოვნებული არ იყო, უფრო დამაჯერებლად და თამამად ასრულებდნენ მოძრაობებს და დიაბეტის სიმპტომებიც ნაკლებად ჰქონდათ გამოხატული. 114 კვირის ასაკისათვის იმ თაგვების სიკვდილიანობის დონე, რომლებიც რესვერატროლს იღებდნენ, 31 %-ით დაბალი იყო, ვიდრე თაგვებისა, რომლებიც იგივე დიეტას იცავდნენ, მაგრამ რესვერატროლს არ იღებდნენ[22].

უკვე გასაგებია, რატომ გამოიწვია ზემოთ აღნიშნულმა სტატიამ მკვლევრების დიდი ინტერესი. შესაძლებელი რომ იყოს იგივე შედეგის მიღება ადამიანებში, რესვერატროლი სიმსუქნის გარეშე ცხოვრების გარანტია იქნებოდა. მიირთვით, რამდენიც გნებავთ, იმდენი ცხიმი მიიღეთ,

რამდენიც გინდათ და დიდხანს და ჯანმრთელად იცოცხლეთ. შეგიძლიათ თეფშზე ყოველი კერძის მესამედი აღარ დატოვოთ და ლიბიდოსა და კუნთების დაკარგვისაც არ შეგეშინდეთ.

როგორ ახერხებს რესვერატროლი ამ ეფექტის მიღწევას? მეცნიერთა იგივე ჯგუფის წინა სტატიაში აღნიშნული იყო, რომ რესვერატროლი ააქტივებს ცილა სირტუინს, ამ კონკრეტულ შემთხვევაში Sirt1[23], რომელიც როგორც ვარაუდობენ, მნიშვნელოვანია შაქრის და ცხიმების მეტაბოლიზმის კონტროლისთვის.

პროფესორმა სინკლერმა დააფუძნა კომპანია Sirtris Pharmaceuticals. კომპანიამ მუშაობა გააგრძელა ახალი ნაერთების შექმნაზე, რომელთა საფუძველი იყო რესვერატროლის სტრუქტურა. 2008 წელს კორპორაცია GlaxoSmithKline-მა 720 მლნ დოლარად შეიძინა კომპანია და მიიღო უფლება, ესარგებლა კომპანიის მიერ დაბერების თანმდევი დაავადებების სამკურნალო საშუალებების შემუშავების თეორიული და პრაქტიკული მიღწევებით.

ბევრმა ექპერტმა ეს შეთანხმება მეტისმეტად ძვირადღირებულად მიიჩნია, თუმცა ეს არ ყოფილა ერთადერთი პრობლემა. 2009 წელს კონკურენტი ფარმაცევტული კომპანია Amgen-ის მეცნიერთა ჯგუფმა მოხსენება გამოაქვეყნა. ისინი ამტკიცებდნენ, რომ რესვერატროლი არ ააქტივებს Sirt1-ს და პირველადი ექსპერიმენტების იმედისმომცემი შედეგები გამოწვეული იყო ტექნიკური ხარვეზებით[24]. მალე მეორე ფარმაცევტული გიგანტი კომპანია Pfizer-ის მკვლევრებმა გამოაქვეყნეს სტატია, რომელშიც Amgen-ის მეცნიერთა მოსაზრებებს ეთანხმებოდნენ[25].

როგორც წესი, მსხვილი ფარმაცევტული კომპანიებისთვის უჩვეულოა პუბლიკაციების გამოქვეყნება, რომლებშიც უბრალოდ უარყოფილია სხვა კომპანიის აღმოჩენები. ასეთი საქციელი ყველასათვის საზიანოა. საბოლოო ჯამში ფარმაცევტული კომპანიების საქმიანობას აფასებენ სარეალიზაციოდ გამოტანილი მედიკამენტების მიხედვით, ამიტომ კონკურენტების გაკრიტიკება პრეპარატის დამუშავების საწყის სტადიაზე კომერციული უპირატესობის გარანტი არ არის. ის ფაქტი, რომ Amgen-მა და Pfizer-მა სახალხოდ გამოაქვეყნეს თავიანთი მოსაზრებები, ერთხელ კიდევ ადასტურებს, რამდენად საკამათო გახდა რესვერატროლის ისტორია.

აქვს კი მნიშვნელობა როგორ მოქმედებს რესვერატროლი? უფრო მნიშვნელოვანი ის ფაქტი ხომ არ არის, რომ იგი განსაცვიფრებელ შედეგს იძლევა? თუ თქვენ აპირებთ შექმნათ ადამიანის დაავადებათა სამკურნალო ახალი პრეპარატი, სამწუხაროდ, ზემოთ დასმულ კითხვებზე პასუხების გაცემას დიდი მნიშვნელობა ექნება. მარეგულირებელი ორგანოები, რომლებიც ახალი

პრეპარატის წარმოებაზე ლიცენზიას გასცემენ, გადაწყვეტილების მიღებისას უფრო კეთილგანწყობილი იქნებიან, თუ პრეპარატის მოქმედების მექანიზმი ეცოდინებათ. ნაწილობრივ ეს განპირობებულია იმით, რომ ამ შემთხვევაში მნიშვნელოვნად არის გამარტივებული გვერდით მოვლენებზე დაკვირვება, ვინაიდან წინასწარ არის ცნობილი, თუ რას უნდა ველოდოთ ამ პრეპარატისგან. მაგრამ მეორეს მხრივ, შესაძლოა თავად რესვერატროლი სამკურნალო პრეპარატების დასამზადებლად იდეალური ნივთიერება არ აღმოჩნდეს.

ეს პრობლემა ხშირად არის დამახასიათებელი მცენარეებიდან მიღებული ბუნებრივი ნაერთებისათვის, როგორიც რესვერატროლია. ბუნებრივ ქიმიურ ნაერთებში საჭირო ხდება გარკვეული მნიშვნელოვანი თუ უმნიშვნელო ცვლილებების შეტანა, რათა ორგანიზმში მათი ცირკულაცია გაადვილდეს და არასასურველი გვერდითი ეფექტები არ გამოიწვიონ. მაგალითად, ქიმიური ნაერთი არტემიზინი ჩინური აბზინდისგან მიიღება და მალარიის სამკურნალოდ გამოიყენება. თავად ბუნებრივ არტემიზინს ადამიანის ორგანიზმი ცუდად ითვისებს, ამიტომაც მკვლევრებმა შექმნეს საწყისი ნატურალური პროდუქტის სტრუქტურულად ახალი ვარიანტები. ასეთი ფორმით მიღებული ნაერთები კლავს მალარიის გამომწვევ პარაზიტებს და მათ ადამიანის ორგანიზმი არტემიზინზე გაცილებით უკეთ ითვისებს[26].

ძალიან ძნელია ახალი პრეპარატების შექმნა და გამოცდა, როდესაც ზუსტად არ ვიცით, ესა თუ ის ნაერთი როგორ მოქმედებს ორგანიზმზე, რადგან ცნობილი არ არის, როგორ შევამოწმოთ, აგრძელებენ თუ არა ისინი ზემოქმედებას სამიზნე ცილაზე.

GlaxoSmithKline აგრძელებს სირტურინის კვლევის პროგრამებს, მაგრამ უფრთხილდება რა კომპანიის რეპუტაციას, შეწყვიტა რესვერატროლის განსაკუთრებული ფორმულის კლინიკური გამოცდა ისეთი დაავადების მკურნალობისთვის, როგორიცაა მრავლობითი მიელომა თირკმლის ტოქსიკურობის გვერდითი ეფექტის გამო[27].

პროგრესი სირტუინული ჰისტონდეაცეტილაზას აქტივატორების კვლევის საქმეში ფარმაცევტული წარმოების ყველა მსხვილი კომპანიის ცხოველ ინტერესს იწვევს. ჩვენ ჯერ კიდევ არ ვიცით, ეს ეპიგენეტიკური მოდიფიკატორები დღის წესრიგში დარჩებიან თუ დავიწყების ფერფლი მიეყრებათ იმის ნიშნად, რომ ისინი არ შეესაბამებიან მათთვის წაყენებულ სპეციფიკურ ამოცანას – გაახანგრძლივონ სიცოცხლე და ებრძოლონ ასაკობრივ დაავადებებს. ასე, რომ ჯერჯერობით გვიჯობს ძველ, გამოცდილ რეცეპტს მივდიოთ: მეტი ხილი და ბოსტნეული მივირთვათ, ბევრი ვივარჯიშოთ და შევეცადოთ, მზის მკვეთრ გამოსხივებას თავი ავარიდოთ – მას ჯერ არავისთვის მოუტანია სიკეთე.

თავი 14

დღეგრძელი იყოს დედოფალი

მთელი ჩემი სამფლობელო სიცოცხლის
ერთი წუთის სანაცვლოდ!
მიეწერება დედოფალ ელისაბედ I-ს

კვების გავლენა ძუძუმწოვრების ჯანმრთელობისა და სიცოცხლის ხანგრძლივობაზე უაღრესად მნიშვნელოვანია. როგორც წინა თავში ვნახეთ, კალორიების ხანგრძლივი შეზღუდვა თაგვების სიცოცხლეს სულ ცოტა 1/3-ით ახანგრძლივებს[1]. მე-6 თავიდან ისიც შევიტყვეთ, რომ ჩვენს ჯანმრთელობასა და დღეგრძელობაზე შეიძლება არსებითი გავლენა იქონიოს ჩვენი წინაპრების – მშობლებისა და ბებია-ბაბუების კვების რაციონმა, რაც საოცარი აღმოჩენაა, თუმცა თავად ბუნება კვების დღეგრძელობაზე გავლენის უფრო განსაცვიფრებელ მაგალითს გვთავაზობს. შეეცადეთ წარმოიდგინოთ, რომ კვების შესაბამისი რეჟიმის პირობებში ზოგიერთი სახეობის შეზღუდული რაოდენობის რჩეული ინდივიდის სიცოცხლე ოცჯერ უფრო ხანგრძლივია მათი ჩვეულებრივი თანამოძმეების სიცოცხლესთან შედარებით. ოცჯერ! ეს რომ ადამიანებისთვის იყოს შესაძლებელი, მაშინ დიდი ბრიტანეთის ტახტზე დღესაც დედოფალი ელისაბედ I იჯდებოდა და ეს კიდევ 400 წელი მაინც გაგრძელდებოდა.

ცხადია, ადამიანებში ასე არ ხდება, თუმცა ბუნებაში ფართოდ გავრცელებული ერთი სახეობისთვის ეს შესაძლებელია. ამ ქმნილებას გაზაფხულობით და ზაფხულობით ყველანი ვხვდებით. ჩვენ მისი შრომის პროდუქტით ვსარგებლობთ, როდესაც ვამზადებთ სანთელს, ავეჯის ლაქს და მისი დაუღალავი შრომით მოპოვებულ, გულუხვ საჩუქარსაც დიდი სიამოვნებით ვიყენებთ საკვებად კაცობრიობის მთელი ისტორიის მანძილზე. ეს სახეობა ფუტკარი გახლავთ.

ფუტკარი – *Apis mellifera* – ჭეშმარიტად საოცარი ქმნილებაა. იგი სოციალური მწერების კლასიკური მაგალითია. ფუტკრები კოლონიებად ცხოვრობენ, რომელიც ათეულ ათასობით ინდივიდს აერთიანებს. კოლონიის წევრთა დიდ უმრავლესობას მუშა ფუტკრები შეადგენენ. ეს სტერილური მდედრებია, რომლებიც საგანგებო დანიშნულების მრავალფეროვან სამუშაოს ასრულებენ, როგორიც არის ყვავილის მტვრის შეგროვება,

ფიჭის აშენება და ახლად გამოჩეკილ ლარვებზე ზრუნვა. მათ შორის არიან შედარებით მცირე რაოდენობით მამრები, რომლებიც, თუ ბედმა გაუღიმათ, შეუღლების გარდა არაფერს აკეთებენ, და დედოფალი – დედა ფუტკარი.

ახალი კოლონიის ფორმირების პროცესში ქალწული დედა ფუტკარი მუშა ფუტკრების გუნდის თანხლებით სკას ტოვებს. იგი რამდენიმე მამრს შეეჯვარება და იწყება ახალი კოლონიის შექმნა. მდედრი ათასობით კვერცხს დებს, რომელთა დიდი ნაწილიდან ახალი მუშა ფუტკრები და რამდენიმე მდედრი იჩეკება. ზრდასრული ახალი მდედრი თავად იწყებს ახალი კოლონიის ფორმირებას.

კოლონიის დამაარსებელი მდედრი რამდენიმეჯერ შეუღლდება. შესაბამისად, კოლონიის ყველა წევრი გენეტიკურად იდენტური ვერ იქნება, ვინაიდან ზოგიერთ მათგანს სხვადასხვა მამა ჰყავს. თუმცა კოლონიაში ათასობით გენეტიკურად იდენტური ფუტკარია. გენეტიკური იდენტურობა მხოლოდ მუშა ფუტკრებზე არ ვრცელდება. ახალი დედა ფუტკრებიც გენეტიკურად ათასობით მუშა ფუტკრის იდენტურები არიან და შეიძლება მათ დებიც ვუწოდოთ, მაგრამ ამ ტერმინით მათ სრულყოფილად ვერ დავახასიათებთ. სინამდვილეში ყველანი კლონები არიან.

ახალი დედა და მისი კლონი დები – მუშა ფუტკრები – მკვეთრად განსხვავდებიან ერთმანეთისაგან, როგორც ფიზიკური ფორმით, ისე საქმიანობით. მდედრი ზომით შეიძლება ორჯერ აღემატებოდეს მუშა ფუტკრებს. ე.წ. „საქორწინო ფრენის“ შემდეგ, როდესაც დედოფალი პირველად დატოვებს კოლონიას და შეუღლდება, ის სკას აღარასოდეს ტოვებს, მთელ ცხოვრებას დაბინდულ, ჩაკეტილ სივრცეში ატარებს და ზაფხულის თვეებში დღეში 2000-დე კვერცხს დებს. მას არა აქვს ნესტარი, ცვილის ჯირკვლები, მტვრის შესაგროვებელი კალათები (რა საჭიროა ჩანთები, თუ სახლიდან არასოდეს გამოდიხართ). მუშა ფუტკრების სიცოცხლის ხანგრძლივობა, ჩვეულებრივ, კვირებით იზომება, დედა ფუტკარი კი რამდენიმე წელი ცოცხლობს[2].

მეორე მხრივ, მუშა ფუტკრები მრავალ ისეთ სამუშაოს ასრულებენ, რისი უნარიც დედა ფუტკარს არ აქვს. მათი მთავარი დანიშნულებაა საკვების შეგროვება, მერე კი კოლონიის დანარჩენი წევრებისათვის საკვების ადგილმდებარეობის შესახებ ინფორმაციის მიწოდება. თანამოძმეებს ინფორმაციას ცნობილი „ცეკვით“ აცნობებენ. დედა ფუტკარი მთელ სიცოცხლეს ბინდიანი სკის ფუფუნებაში ატარებს, თუმცა „საქორწინო ცეკვის“ რიტუალზე აღარასოდეს იწვევენ.

ამრიგად, ფუტკრის კოლონიაში ათასობით ინდივიდია, რომლებიც გენეტიკურად იდენტურია, თუმცა ზოგი მათგანი მკვეთრად განსხვავებულია ფიზიკურად და ქცევით. ამ განსხვავების მიზეზია ლარვების კვების

თავისებურება. განვითარების ადრეულ სტადიაზე ლარვების კვების ტიპი სრულად განსაზღვრავს, მომავალში ამ ლარვიდან მუშა ფუტკარი განვითარდება თუ დედა.

ფუტკრის ДНМ-ის სცენარი უცვლელია, საბოლოო შედეგები კი – ვარიაბელური. ეს შედეგები განვითარების ადრეულ ეტაპზე გარკვეული მოვლენით (ლავრების კვების ტიპით) განისაზღვრება. კვება აყალიბებს ფენოტიპს, რომელიც მთელი სიცოცხლე შენარჩუნდება. ასეთი სცენარის განვითარება ერთმნიშვნელოვნად ეპიგენეტიკაზე მიგვითითებს და ბოლო რამდენიმე წელია, მეცნიერებმა იმ მოლეკულური მოვლენების გაშიფრვა დაიწყეს, რაც ამ პროცესს უდევს საფუძვლად.

ფუტკრების ბედი მათი სიცოცხლის მესამე დღის ბოლოს ირკვევა, როდესაც ისინი ჯერ კიდევ უმწეო, უმოძრაო მატლები ან ლავრები არიან. მესამე დღემდე ყველა ლარვა ერთნაირად იკვებება. მათი საკვებია განსაკუთრებული სუბსტანცია – ფუტკრის რძე, რომელიც ახალგაზრდა მუშა ფუტკრების საგანგებო ჯგუფის – ძიძა-ფუტკრების – თავში განლაგებულ ჯირკვლებში გამომუშავდება. ფუტკრის რძე ძალიან ნოყიერი საკვებია. იგი მრავალკომპონენტიან, კონცენტრირებულ ნაზავს წარმოადგენს, რომელიც მდიდარია მნიშვნელოვანი ამინომჟავებით, იშვიათი ცხიმებით, განსაკუთრებული ცილებით, ვიტამინებით და სხვა საკვები ნივთიერებებით, რომელთა შემადგენლობა ჯერ კიდევ არ არის გარკვეული.

სამი დღის შემდეგ ძიძა-ფუტკრები ლავრების დიდ ნაწილს რძით აღარ კვებავენ. სამაგიეროდ, ისინი ახალ საკვებზე – მტვერზე და ნექტარზე – გადაჰყავთ. ეს ის ლარვებია, რომელთაგან შემდეგ მუშა ფუტკრები ვითარდება.

რაღაც მიზეზით, რომელსაც დამაჯერებელი ახსნა ვერ მოუძებნეს, ძიძა-ფუტკრები რამდენიმე რჩეული ლავრის რძით კვებას აგრძელებენ. უცნობია, თუ როგორ და რა კრიტერიუმებით არჩევენ ამ ლავრებს. ისინი გენეტიკურად არ განსხვავდებიან იმ ლავრებისაგან, რომლებიც ნაკლებად რჩეულ სკვებზე გადაიყვანეს, მაგრამ ლარვების ამ მცირერიცხოვანი ჯგუფიდან, რომლებიც რძით კვებას განაგრძობენ, დედა ფუტკრები განვითარდება. ისინი ამ სუბსტანციით სიცოცხლის ბოლომდე იკვებებიან. ასეთი ნოყიერი საკვები აუცილებელია დედა ფუტკრის ორგანიზმში კვერცხუჯრედების მომწიფებისათვის. მდედრ მუშა ფუტკრებში კვერცხუჯრედები ბოლომდე ვერ ვითარდება, რაც მათი უნაყოფობის ერთ-ერთი მიზეზია. გარდა ამისა, ფუტკრის რძე ხელს უშლის დედა ფუტკარში იმ ორგანოების, მაგალითად, სამტვრე კალათების, განვითარებას, რომლებიც მას არასოდეს დასჭირდება.

დღეისთვის ცნობილია ამ პროცესის ზოგიერთი მექანიზმი. ფუტკრის ლავრებს აქვთ ორგანო, რომელიც ჩვენი ღვიძლისთვის დამახასიათებელ

ზოგიერთ ფუნქციას ასრულებს. თუ ლარვა რძით მუდმივად იკვებება, ეს ორგანო გადაამუშავებს კომპლექსურ საკვებს და ინსულინს აქტიურად გამოიმუშავებს. ეს ძალიან ჰგავს ძუძუმწოვრებში ჰორმონების წარმოქმნას, რომლის დახმარებით სისხლში შაქრის დონე რეგულირდება. ფუტკრებში ინსულინის აქტიური გამომუშავება ზრდის იუვენილური ჰორმონის დონეს, რომელიც თავის მხრივ, სხვა რეაქციებს ააქტიურებს. ზოგი ქსოვილების ზრდა-განვითარებას აძლიერებს, მაგალითად, კვერცხუჯრედების მომწიფებას. სხვები კი დედა ფუტკრისთვის უსარგებლო, გამოუყენებელი სტრუქტურების ფორმირებას ამუხრუჭებენ[3].

მიმბაძველების სამეფო

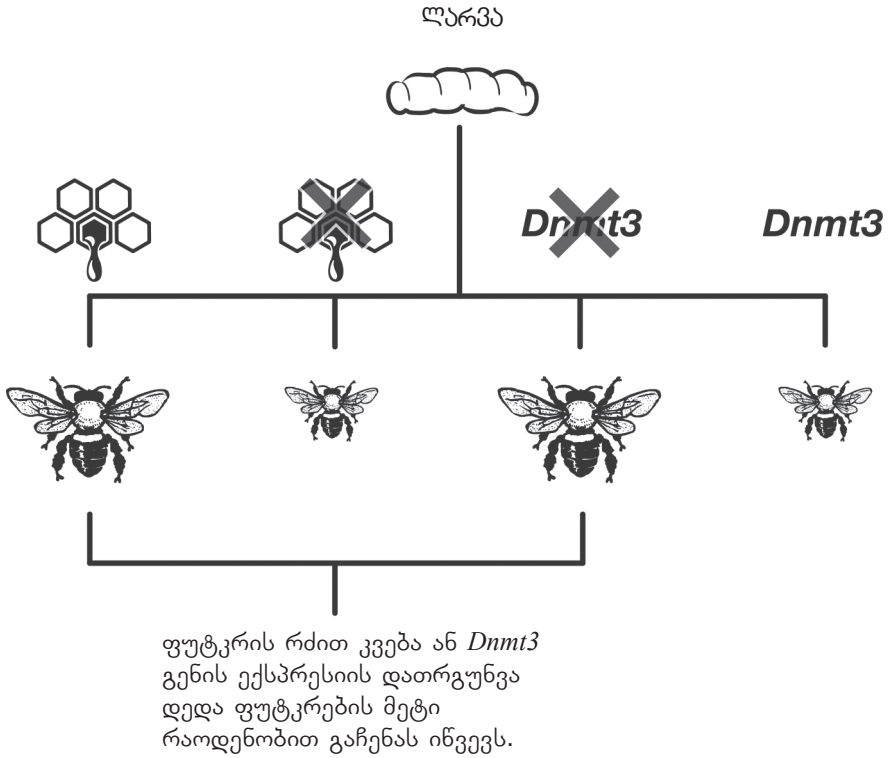
ვინაიდან ფუტკრების მომწიფების პროცესში მუდმივად არსებობს ეპიგენეტიკური ფენომენი, მკვლევრებმა წამოაყენეს მოსაზრება, რომ ამ მოვლენის უკან ეპიგენეტიკური მექანიზმი იმალება. პირველი ცნობა ამ ჰიპოთეზის სასარგებლოდ 2006 წელს გამოქვეყნდა. ამ წელს მკვლევრებმა გაშიფრეს ფუტკრის გენომის თანამიმდევრობა და მისი ძირითადი გენეტიკური სქემა შეისწავლეს[4]. კვლევის შედეგად გაირკვა, რომ ფუტკრის გენომში არსებობენ გენები, რომლებიც ძალიან ჰგვანან უფრო რთული ორგანიზმების, ხერხემლიანების ᲓᲜᲐ მეთილტრანსფერაზას გენებს. ამასთან ფუტკრის გენომში მრავალი CpG მოტივიც აღმოჩნდა. ეს ორნუკლეოტიდიანი თანამიმდევრობაა, რომელიც ჩვეულებრივ, ᲓᲜᲐ მეთილტრანსფერაზების სამიზნეა.

იმავე წელს ილინოისელი მეცნიერების ჯგუფმა ჯინ რობინსონის ხელმძღვანელობით დაადგინა, რომ ფუტკრის გენომში კოდირებული, ნავარაუდევი ᲓᲜᲐ მეთილტრანსფერაზას ცილები აქტიურია. მათ ᲓᲜᲐ-ის CpG მოტივის ციტოზინის რადიკალზე მეთილის ჯგუფების დამატება შეეძლოთ[5]. გარდა ამისა, ფუტკრები ექსპრესირებდნენ ცილებს, რომელთაც მეთილირებულ ᲓᲜᲐ-თან მიერთების უნარი ჰქონდათ. მთლიანობაში ამ მონაცემებმა გვაჩვენეს, რომ ფუტკრებს ეპიგენეტიკური კოდის „დაწერაც“ შეეძლოთ და „წაკითხვაც“.

ამ მონაცემების გამოქვეყნებამდე არც ერთ მკვლევარს არ უცდია, ევარაუდა, ფლობენ თუ არა ფუტკრები ᲓᲜᲐ-ის მეთილირების სისტემას. ეს იმიტომ ხდებოდა, რომ უფრო ფართოდ გავრცელებული ექსპერიმენტული სისტემა მწერებში, სახელდობრ, დროზოფილებში, *Drozopihla melanogaster,* რომელთაც ამ წიგნში უკვე შევხვდით, თავისი ᲓᲜᲐ-ის მეთილირებას არ ახდენს.

საინტერესოა იმის აღნიშვნა, რომ ფუტკრები ДНმ-ის მეთილირების სრულ სისტემას ფლობენ, თუმცა ეს არ ამტკიცებს, რომ ДНმ-ის მეთილირება ფუტკრის რძეზე საპასუხო რეაქციებში მონაწილეობს ან რაიმე როლს ასრულებს ამ საკვების ზემოქმედებაში ზრდასრული ფუტკრების აგებულებაზე ან ქცევაზე. ამ საკითხის გამოკვლევას ფრიად დახვეწილი ექსპერიმენტი მიეძღვნა, რომელიც დოქტორ რიშარდ მალეშკას ლაბორატორიაში ჩატარდა კანბერაში, ავსტრალიის ეროვნულ უნივერსიტეტში.

დოქტორმა მალეშკამ და მისმა კოლეგებმა ფუტკრის ლარვებში *Dnmt3* გენის ინჰიბირებით დათრგუნეს ერთ-ერთი ДНმ მეთილტრანსფერაზას გენის ექსპრესია. *Dnmt3* პასუხისმგებელია მეთილის ჯგუფების დამატებაზე ДНმ-ის იმ უბნებზე, რომლებიც ადრე მეთილირებული არ იყო. ამ ექსპერიმენტის შედეგები ნაჩვენებია სურათზე 14.1.



სურათი 14.1 როდესაც ლარვები ფუტკრის რძით ხანგრძლივად იკვებებიან, დედა ფუტკრებად გადაიქცევიან. იგივე შედეგი მიიღება, თუ ლარვებს ფუტკრის რძით დიდი ხნის განმავლობაში არ გამოკვებავენ, მაგრამ ექსპერიმენტულად მათი *Dnmt3* გენის ექსპრესიის დაქვეითება მოხდება. Dnmt3 ცილა ДНმ-ზე მეთილის ჯგუფებს ამატებს.

როდესაც მკვლევრები ფუტკრის ლავრებში *Dnmt3* გენის ექსპრესიას აქვეითებდნენ, ექსპერიმენტის შედეგები ისეთივე იყო, თითქოს მათ ფუტკრის რძით კვებავდნენ. ასეთი ლავრებიდან განვითარებული ზრდასრული ფუტკრების უმეტესობა დედა ფუტკარი ხდებოდა და არა – მუშა ფუტკარი. ამრიგად, *Dnmt3* გენის ექსპრესიის დათრგუნვა იგივე შედეგებს იწვევს, რასაც ფუტკრის რძით გამოკვება, რაც იმას მოწმობს, რომ ფუტკრის რძის ერთ-ერთ მთავარი ფუნქციაა ᲓᲜᲛ-ის მნიშვნელოვან გენებზე მეთილირების სქემების შეცვლა[6].

ამ ჰიპოთეზის შესამოწმებლად მეცნიერებმა ფუტკრების სხვადასხვა საექსპერიმენტო ჯგუფში ᲓᲜᲛ-ის მეთილირების რეალური სქემები და გენების ექსპრესიის მოდელები გამოიკვლიეს. აღმოჩნდა, რომ ᲓᲜᲛ-ის მეთილირების სქემა დედა და მუშა ფუტკრების თავის ტვინში განსხვავებულია. ᲓᲜᲛ-ის მეთილირების სქემა ფუტკრებში, რომელთაც *Dnmt3* გენის ექსპრესია დაუქვეითეს, არ განსხვავდებოდა ჩვეულებრივი დედა ფუტკრის მეთილირების სქემისაგან, რომელიც ფუტკრის რძით იკვებებოდა. სწორედ ამას მოველოდით იმის გათვალისწინებით, რომ ორივე ჯგუფის ინდივიდებს მსგავსი ფენოტიპები ჰქონდათ. გენების ექსპრესიის სქემებიც როგორც ჩვეულებრივ დედა ფუტკრებს, ისე დედა ფუტკრებს დათრგუნული *Dnmt3* გენით, ძალიან მსგავსი ჰქონდათ. ამ მონაცემების საფუძველზე მკვლევრებმა დაასკვნეს, რომ ფუტკრის რძით ხანგრძლივი გამოკვებით მიღებული შედეგები ᲓᲜᲛ-ის მეთილირების დამსახურებაა.

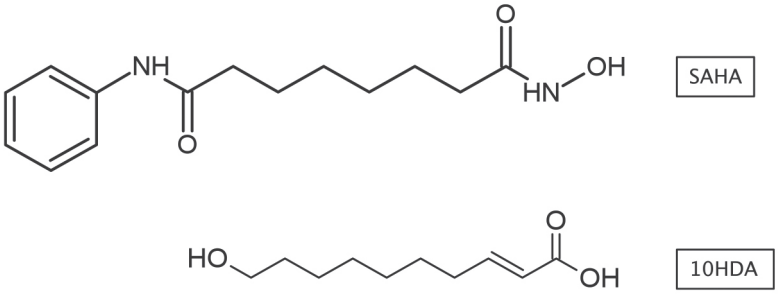
ჩვენი წარმოდგენა იმის შესახებ, როგორ ცვლის ფუტკრის ლარვების კვება ᲓᲜᲛ-ის მეთილირების სქემებს, კიდევ ბევრ უპასუხო კითხვას შეიცავს. ზემოთ აღწერილი ექსპერიმენტების შედეგების საფუძველზე წამოყენებული ერთ-ერთი ჰიპოთეზის თანახმად, ფუტკრის რძე ᲓᲜᲛ მეთილტრანსფერაზას ინჰიბიტორს წარმოადგენს, თუმცა ჯერჯერობით ამ ვარაუდის ექსპერიმენტულად დამტკიცება ვერავინ შეძლო. ამიტომ შესაძლოა, რომ ფუტკრის რძის ზემოქმედება ᲓᲜᲛ-ის მეთილირებაზე არაპირდაპირი გზითაც ხორციელდებოდეს.

ზუსტად მხოლოდ ის ვიცით, რომ ფუტკრის რძე ფუტკრის ჰორმონულ სასიგნალო სისტემაზე მოქმედებს, რის გამოც გენების ექსპრესიის სქემები იცვლება. გენის ექსპრესიის დონეების ცვლილება ხშირად ახდენს გავლენას ამ გენის ეპიგენეტიკურ მოდიფიკაციაზე. რაც უფრო აქტიურია ესა თუ ის გენი, მით უფრო ძლიერად მოდიფიცირდება მისი ჰისტონური ცილები. ალბათ, ფუტკრების შემთხვევაშიც რაღაც მსგავს მოვლენას აქვს ადგილი.

ჩვენთვის ისიც ცნობილია, რომ ᲓᲜᲛ-ის მეთილირებისა და ჰისტონური მოდიფიკაციის სისტემები ხშირად ერთად მოქმედებენ,

რამაც ინტერესი გამოიწვია, შეესწავლათ ჰისტონების მოდიფიკაციაში მონაწილე ფერმენტების როლი ფუტკრების განვითარებისა და აქტივობის გაკონტროლებაში. ფუტკრის გენომის ნუკლეოტიდური თანამიმდევრობების განსაზღვრის შემდეგ შესაძლებელი გახდა ჰისტონდეაცეტილაზას ოთხი ფერმენტის იდენტიფიცირება. ეს აღმოჩენა საკმაოდ მოულოდნელი იყო, ვინაიდან ცნობილია, რომ ფუტკრის რძე შეიცავს ნივთიერებას, რომელსაც ფენილბუტირატი ეწოდება[7]. ეს ძალიან მცირე ზომის მოლეკულა ჰისტონდეაცეტილაზას სუსტი ინჰიბიტორია. 2011 წელს მეცნიერთა ჯგუფმა დოქტორ მარკ ბედფორდის ხელმძღვანელობით ჰიუსტონის ანდერსონის კიბოს ცენტრიდან საინტერესო კვლევა გამოაქვეყნა ფუტკრის რძის კიდევ ერთი გასაოცარი კომპონენტის შესახებ. ამ სტატიის ერთ-ერთი ავტორი პროფესორი ჟან-პიერ ისა გახლდათ, რომელმაც დიდი როლი შეასრულა სიმსივნის სამკურნალოდ ეპიგენეტიკური პრეპარატების დანერგვაში.

მკვლევრებმა ფუტკრის რძეში აღმოჩენილი ნივთიერების ქიმიური ანალიზი ჩაატარეს და მას (E) – 10-ჰიდროქსი-2–დეცენის მჟავა, ანუ შემოკლებით 10HDA დაარქვეს. ამ ნივთიერების აღნაგობა ნაჩვენებია სურათზე 14.2 SAHA-სთან ერთად, რომელიც ჰისტონდეაცეტილაზას ინჰიბიტორია და სიმსივნის საწინააღმდეგოდ სამკურნალო პრეპარატის ლიცენზია მიიღო (იხ. თავი 11).



სურათი 14.2 ჰისტონდეაცეტილაზას ინჰიბიტორის SAHA-ს და ფუტკრის რძეში აღმოჩენილი ნივთიერების 10HDA-ს ქიმიური აღნაგობები. C – ნახშირბადი; H – წყალბადი; N – აზოტი; O – ჟანგბადი. სქემის გასამარტივებლად ნახშირბადის ზოგიერთი ატომი ნაჩვენები არ არის, მაგრამ წარმოდგენილია ორი ხაზით შეერთებულ ადგილებში.

ეს ორი სტრუქტურა, რასაკვირველია, იდენტური არ არის, მაგრამ რაღაცით ძალიან ჰგავს ერთმანეთს. თითოეულ მათგანს გააჩნია ნახშირბადის ატომთა გრძელი ჯაჭვი (რომელიც ცოტათი ნიანგის ზურგს მოგვაგონებს

პროფილში), ორივე ნაერთის მარჯვენა ნაწილიც საკმაოდ მსგავსია. მარკ ბედფორდმა და მისმა კოლეგებმა ივარაუდეს, რომ 10HDA შესაძლოა ჰისტონდეაცეტილაზას ინჰიბიტორი იყოს. მათ სინჯარაში და უჯრედებზე ცდების სერია ჩაატარეს და დაადასტურეს, რომ ეს ვარაუდი სწორი იყო, რაც იმას ნიშნავს, რომ ფუტკრის რძეში აღმოჩენილი ერთ-ერთი ძირითადი ნივთიერება ეპიგენეტიკური ფერმენტების მთავარი ინჰიბიტორის კლასს წარმოადგენს[8].

გულმავიწყი ფუტკრები და ხელსაწყოების მოქნილი ნაკრები

ეპიგენეტიკა მხოლოდ იმაზე კი არ ახდენს გავლენას, ლარვებიდან მუშა ფუტკრები განვითარდება თუ დედა ფუტკრები. რიშარდ მალეშკამ ასევე დაადგინა ᲓᲜᲛ-ის მეთილირების მნიშვნელობა ფუტკრების მეხსიერებაში აღბეჭდილი ინფორმაციის გადამუშავებაში. ფუტკარი მტვრის ან ნექტარის უხვი წყაროს აღმოჩენის შემდეგ სკაში ბრუნდება და კოლონიის სხვა წევრებს მის ადგილმდებარეობას ატყობინებს. აქედან გამომდინარე, შეგვიძლია გავაკეთოთ მნიშვნელოვანი დასკვნა, რომ ფუტკრებს აქვთ ინფორმაციის დამახსოვრების უნარი. მეხსიერების გარეშე ისინი ვერ შეძლებდნენ სხვა ფუტკრებისთვის მიენიშნებინათ, საით უნდა გაფრენილიყვნენ საკვების მოსაპოვებლად. მათთვის არანაკლებ მნიშვნელოვანია არასაჭირო ინფორმაციის დავიწყება და მისი ახალი მონაცემებით ჩანაცვლება. არანაირი აზრი არ აქვს თანამოძმეთა გაგზავნას ნარშავას დიდი ბუჩქისკენ, რომელიც ერთი კვირის წინ ყვაოდა, მაგრამ დღეს ვირების საკვებად ქცეულა. ფუტკრებისთვის აუცილებელია დაივიწყონ წინა კვირის ნარშავა, და ახლახან აღმოჩენილი ლავანდის მდებარეობა დაიმახსოვრონ.

ფაქტობრივად, ფუტკრებს შეიძლება ვასწავლოთ საკვებთან დაკავშირებულ გარკვეულ გამღიზიანებლებზე რეაქციის გამომუშავება. დოქტორმა მალეშკამ და მისმა კოლეგებმა აჩვენეს, რომ თუ ფუტკრებს ამ მიმართულებით ვავარჯიშებთ, თავის ტვინის იმ უბნებში, რომლებიც დასწავლაზეა პასუხისმგებელი, Dnmt3 ცილის დონე გაიზრდება. თუ ფუტკრებს Dnmt3 ცილის დამთრგუნველ პრეპარატს მივცემთ, ეს ნივთიერება ინფორმაციის შენახვის და დამახსოვრების უნარს შეცვლის ისევე, როგორც ინფორმაციის წაშლის სისწრაფეს[9].

ცნობილია, რომ ᲓᲜᲛ-ის მეთილირება ძალიან მნიშვნელოვანია ფუტკრების მეხსიერებისათვის, მაგრამ დაუდგენელია მისი მოქმედების მექანიზმი. ამის მიზეზია ის, რომ ჯერ კიდევ ბოლომდე არ არის ნათელი,

კონკრეტულად რომელი გენების მეთილირება ხდება ინფორმაციის დამახსოვრების პროცესში.

დღეისათვის მიჩნეულია, რომ ფუტკრები და უმაღლესი ორგანიზმები, მათ შორის ჩვენი ძუძუმწოვარი ნათესავებიც, ДნმᲐ-ის მეთილირებას ერთნაირად იყენებენ. აბსოლუტურად სწორია მოსაზრება, რომ ДნმᲐ-ის მეთილირება ცვლის როგორც ადამიანის, ისე ფუტკრის განვითარების პროცესს. ასევე ფაქტია, რომ ძუძუმწოვრებიც და ფუტკრებიც ДნმᲐ-ის მეთილირებას თავის ტვინში შენახული ინფორმაციის გადამუშავების დროს იყენებენ.

საოცარია, რომ ფუტკრები და ძუძუმწოვრები ДნმᲐ-ის მეთილირებას განსხვავებული გზებით გამოიყენებენ. დურგალს ხელსაწყოების ყუთში ხერხი აქვს, რომელსაც წიგნის კარადის დასამზადებლად იყენებს. ქირურგ-ორთოპედს იგივე ხერხი კიდურის ამპუტაციისათვის სჭირდება. ზოგჯერ ერთი და იგივე ინსტრუმენტი შეიძლება აბსოლუტურად განსხვავებული მიზნის მისაღწევად გამოვიყენოთ. ძუძუმწოვრები და ფუტკრები ДნმᲐ-ის მეთილირებას ინსტრუმენტად იყენებენ, მაგრამ ევოლუციის პროცესში მისი გამოყენების განსხვავებული მექანიზმი გამოუმუშავდათ.

ძუძუმწოვრებში ДნმᲐ-ის მეთილირების სამიზნე ძირითადად გენების პრომოტორი უბნებია და არა – ამინომჟავების მაკოდირებული უბნები. ძუძუმწოვრებში მეთილირებას ასევე ექვემდებარება ДნმᲐ-ის განმეორებადი ელემენტები და ტრანსპოზონები, რაშიც მე-5-ე თავში ემი უაითლოს ნაშრომის განხილვის დროს დავრწმუნდით. ძუძუმწოვრებში ДნმᲐ-ის მეთილირება ძირითადად დაკავშირებულია გენების ექსპრესიის და ტრანსპოზონების, ამ საშიში ელემენტების, დათრგუნვასთან. წინააღმდეგ შემთხვევაში ტრანსპოზონებმა შეიძლება ჩვენს გენომს პრობლემები შეუქმნან.

ფუტკრები ДნმᲐ-ის მეთილირებით სრულიად სხვაგვარად სარგებლობენ. ისინი განმეორებადი უბნების ან ტრანსპოზონების მეთილირებას არ აწარმოებენ. ასე რომ, ალბათ, ისინი ამ პოტენციურად საშიში ელემენტების გაკონტროლების სხვა მეთოდებს ფლობენ. ფუტკრები გენების ამინომჟავების მაკოდირებელ უბნებზე აწარმოებენ CpG მოტივების მეთილირებას და არა – პრომოტორულ უბნებზე. ფუტკრები ДნმᲐ-ის მეთილირებას გენების გამოსართავად არ იყენებენ. მათში მეთილირება აღმოჩენილია გენებზე, რომლებიც ყველა ქსოვილში ექსპრესირდება და ასევე იმ გენებზე, რომლებიც ჩვეულებრივ, სხვა მრავალი სახეობის მწერში ექსპრესირდება. ფუტკრებში მეთილირება მოქმედებს, როგორც ქსოვილების აწყობის ნატიფი მექანიზმი. ის გენების აქტივობას „ხმის“ ოდნავ ჩაწევით ან აწევით არეგულირებს და არა „ჩართვა-გამორთვით“ [10]. ფუტკრების ქსოვილებში ДნმᲐ-ის მეთილირების სქემა მკაცრ თანაფარდობაშია ი-რნმᲐ-ის სპლაისინგის კონტროლთანაც,

თუმცა ჩვენთვის ჯერ ისევ უცნობია, კონკრეტულად როგორ მოქმედებს ეს ეპიგენეტიკური მოდიფიკაცია ფუტკრებში ინფორმაციის დამუშავების პროცესზე[11].

ამჟამად ჩვენ მხოლოდ გზის დასაწყიში ვიმყოფებით და ამ გზაზე მსვლელობისას ფუტკრებში ეპიგენეტიკური რეგულაციის ყველა ნატიფი მექანიზმის ამოხსნა მოგვიწევს. მაგალითად, ფუტკრების გენომში 10 000 000-მდე CpG კუნძული არსებობს, მაგრამ ყოველი ტიპის ქსოვილში მეთილირებას მათი 1%-ზე ნაკლები ექვემდებარება. სამწუხაროდ, მეთილირების ასეთი დაბალი ხარისხი მნიშვნელოვნად ართულებს ამ ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციის შედეგების ანალიზს. *Dnmt3* გენის ექსპრესიის დაქვეითების შედეგები გვკარნახობს, რომ ᲓᲜᲐ-ის მეთილირება ძალზე მნიშვნელოვანია ფუტკრების განვითარებისთვის. თუმცა თუ გავითვალისწინებთ, რომ ᲓᲜᲐ-ის მეთილირება ამ სახეობისათვის ნატიფი აწყობის მექანიზმია, სრულიად დასაშვებია, რომ *Dnmt3* გენის ექსპრესიის დაქვეითება გენების შედარებით დიდ რაოდენობაში ცალკეულ, უმნიშვნელო ცვლილებებს იწვევდეს და არა რამდენიმე გენის მკვეთრ ცვლილებას. ასეთი სახის სუსტი ცვლილებების გაანალიზება და ექსპერიმენტული გამოკვლევა ბევრად რთულია.

ფუტკრები არ წარმოადგენენ მწერების ერთადერთ სახეობას, რომელთაც განსხვავებული ფორმისა და ფუნქციის მქონე გენეტიკურად იდენტური ინდივიდების რთული საზოგადოება ჩამოაყალიბეს. ასეთი მოდელი არაერთგზის და დამოუკიდებლად მეორდება სხვადასხვა სახეობის კრაზანებში, ტერმიტებში, ფუტკრებსა და ჭიანჭველებში. ჯერ არ ვიცით, ყველა ეს სახეობა ერთი და იგივე ეპიგენეტიკურ პროცესებს იყენებს თუ არა. შელი ბერგერი პენსილვანიის უნივერსიტეტიდან, რომლის კვლევასაც დაბერების პრობლემების შესახებ მე-13 თავში გავეცანით, მონაწილეობს ერთობლივ პროექტში, რომელიც ჭიანჭველების გენეტიკას და ეპიგენეტიკას შეისწავლის. ამ პროექტის ფარგლებში ჩატარებული ექსპერიმენტების შედეგებიდან უკვე გაირკვა, რომ ჭიანჭველების სულ ცოტა ორ სახეობასაც შეუძლია გენომური ᲓᲜᲐ-ის მეთილირება. მწერების კოლონიების განსხვავებული სოციალური ჯგუფების წარმომადგენლებში სხვადასხვა ეპიგენეტიკური ფერმენტების ექსპრესია ვარიაბელურია[12]. ეს მონაცემები საფუძველს გვაძლევს ვივარაუდოთ, რომ სოციალური მწერების კოლონიის წევრების ეპიგენეტიკური კონტროლი შესაძლოა ის მექანიზმი აღმოჩნდეს, რომელმაც ევოლუციის მსვლელობისას არაერთხელ განიცადა ცვლილებები.

თუმცა ეპიგენეტიკური ლაბორატორიის ფარგლებს თუ გავცდებით, დღეისათვის მსოფლიოში უფრო დიდ ინტერესს ფუტკრის რძე იწვევს.

მისი, როგორც გამაჯანსაღებელი საშუალების, გამოყენებას დიდი ხნის ისტორია აქვს. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ძალიან მწირია ფუტკრის რძის განსაკუთრებული სარგებლიანობის დამადასტურებელი საიმედო ინფორმაცია. 10HDA, რომელიც როგორც მარკ ბედფორდმა და მისმა კოლეგებმა დაადგინეს, ჰისტონდეაცეტილაზას ინჰიბატორია, შეიძლება სისხლძარღვების უჯრედების ზრდაზე ახდენდეს გავლენას[13]. თეორიულად ეს შესაძლოა სასარგებლო აღმოჩნდეს კიბოს მკურნალობისას, ვინაიდან სიმსივნური უჯრედების ზრდის გასაგრძელებლად აუცილებელია მათი ინტენსიური მომარაგება სისხლით. თუმცა ჯერ ძალიან შორს ვართ იმის მტკიცებისაგან, რომ ფუტკრის რძეს ნამდვილად შეუძლია კიბოს დამარცხება ან რაიმე სხვა გზით ადამიანის ჯამრთელობის შენარჩუნება. ჩვენთვის ჭეშმარიტება მხოლოდ ის არის, რომ ეპიგენეტიკური თვალსაზრისით ფუტკრები და ადამიანები განსხვავებულები არიან და ამაში ცუდი არაფერია, თუ რა თქმა უნდა, მონარქიის დიდი თაყვანისმცემელი არ ბრძანდებით.

თავი 15

მწვანე რევოლუცია

დაინახო სამყარო ქვიშის მარცვალში
და მთელი კოსმოსი – ბალახის ღერში,
დაიტიო ხელისგულზე უსასრულობა
და წარმავალ წამში მარადისობა....
უილიამ ბლეიკი,
„უმანკოების სიმღერები“-დან

ინგლისურენოვან ქვეყნებში პოპულარულია ვიქტორინა „ცხოველები, მცენარეები ან მინერალები“. ამ თამაშის სახელწოდებაში უკვე დევს დაშვება, რომ მცენარეები და ცხოველები სრულიად განსხვავდებიან ერთმანეთისგან. მართალია, ერთნიც და მეორენიც ცოცხალი ორგანიზმები არიან, მაგრამ ჩვენთვის მათი მსგავსება მხოლოდ ამით ამოიწურება. შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ ოდესღაც, ძალიან შორეულ წარსულში, ევოლუციის გარიჟრაჟზე, ადამიანებს და მიკროსკოპულ ჭიებს საერთო წინაპარი ჰყავდათ, თუმცა ხშირად დავფიქრებულვართ, ბიოლოგიური მემკვიდრეობის თვალსაზრისით რა საერთო გვაქვს მცენარეებთან? რატომ არ მივიჩნევთ მიხაკს ჩვენს შორეულ ნათესავად?

და მაინც, ცხოველები და მცენარეები ბევრი ასპექტით საოცრად ჰგვანან ერთმანეთს. ეს მსგავსება უფრო თვალსაჩინო ხდება, როდესაც განვიხილავთ ჩვენს ყველაზე განვითარებულ „მწვანე ნათესავებს“ – ყვავილოვან მცენარეებს. მათ მიეკუთვნება ბალახები და მარცვლეული კულტურები, რომლებიც ჩვენი საკვების ძირითად წყაროს წარმოადგენენ; ასევე ფართოფოთლოვანი მცენარეები კომბოსტოდან მუხამდე და შქერიდან წიწმატამდე.

ცხოველები და ყვავილოვანი მცენარეები მრავალუჯრედოვანი ორგანიზმებია. მათი უჯრედების უმეტესობა სპეციალიზებულია გარკვეული ფუნქციის შესასრულებლად. ყვავილოვან მცენარეებში ასეთია გამტარი უჯრედები. ისინი წყალს და შაქარს მთელ ორგანიზმში გადაადგილებენ; უჯრედები, რომლებიც ფოთლებში ფოტოსინთეზს უზრუნველყოფენ; ფესვების სამარაგო უჯრედები, საკვები ნივთიერებების დასაგროვებლად. ცხოველების მსგავსად, მცენარეებსაც გააჩნიათ სპეციალიზებული უჯრედები, რომლებიც სქესობრივ გამრავლებაში მონაწილეობენ.

მცენარეთა სპერმია უჯრედების ბირთვები მტვერს გადააქვს და დიდი ზომის კვერცხუჯრედს გაანაყოფიერებს, რის შედეგადაც მიიღება ზიგოტა, რომელიც დამოუკიდებელ მცენარეს აძლევს დასაბამს.

მცენარეებს და ცხოველებს შორის მსგავსება უფრო ფუნდამენტურია, ვიდრე ეს თვალსაჩინო ნიშნები. მცენარეების ბევრი გენი ცხოველების გენების ეკვივალენტურია. ჩვენი თემისთვის კი მთავარია, რომ მცენარეებს კარგად განვითარებული ეპიგენეტიკური სისტემა აქვთ. მათ პრაქტიკულად ცხოველების მსგავსად შეუძლიათ ჰისტონური ცილებისა და ДНმ-ის მოდიფიცირება და ბევრ შემთხვევაში ეპიგენეტიკურ ფერმენტებს იყენებენ, რომლებიც ძალიან ჰგავს ცხოველებისა და ადამიანისთვისაც დამახასიათებელ ფერმენტებს.

ასეთი გენეტიკური და ეპიგენეტიკური მსგავსება გვაიძულებს ვივარაუდოთ, რომ ცხოველებს და მცენარეებს საერთო წინაპრები ჰყავდათ, რომელთაგან მემკვიდრეობით გადმოგვეცა მსგავსი გენეტიკური და ეპიგენეტიკური სისტემები.

რასაკვირველია, მცენარეებს და ცხოველებს შორის ძალზე მნიშვნელოვანი განსხვავებებიც არსებობს. მცენარეებს თავად შეუძლიათ თავისი საკვების შექმნა, რასაც ცხოველები მოკლებულები არიან. მცენარეები გარემოდან ითვისებენ ძირითად ქიმიურ ნივთიერებებს, განსაკუთრებით წყალსა და ნახშირორჟანგს. მზის ენერგიის გამოყენებით მცენარეები ამ მარტივ ნივთიერებებს რთულ ნახშირწყლად, გლუკოზად გარდაქმნიან. ჩვენს პლანეტაზე სიცოცხლის არსებობა თითქმის მთლიანად, პირდაპირ ან არაპირდაპირ, დამოკიდებულია ამ საოცარ პროცესზე – ფოტოსინთეზზე.

არსებობს კიდევ ორი ასპექტი, რითაც მცენარეები და ცხოველები მკვეთრად განსხვავდებიან. ლამის ყოველი მებაღისათვის ცნობილია, რომ თუ მზარდ მცენარეს თუნდაც პატარა ყლორტს მოვაცილებთ, მისგან სრულიად ახალი მცენარე გაიზრდება. მსგავსი უნარის მქონე ცხოველები ძალიან იშვიათია და ისინი უმაღლეს ცხოველებს არ მიეკუთვნებიან. მართალია, ხვლიკის ზოგი სახეობა კუდს კარგავს და მის ნაცვლად ახალი კუდი გაიზრდება, მაგრამ პროცესის საპირისპირო მიმართულებით წარმართვა შეუძლებელია – სხეულს მოცილებული კუდიდან ხვლიკი არ განვითარდება.

ეს შეუძლებელია იმ მიზეზის გამო, რომ ზრდასრული ცხოველების უმეტესობაში ჭეშმარიტად პლურიპოტენტური ღეროვანი უჯრედები მკაცრად გაკონტროლებული ჩანასახოვანი ხაზის უჯრედებია, რომელთაგანაც კვერცხუჯრედები ან სპერმატოზოიდები წარმოიქმნება. მცენარეებში კი აქტიური პლურიპოტენტური ღეროვანი უჯრედები მათი სრულიად ნორმალური ნაწილია. მათ ეს უჯრედები ღეროებისა და ფესვების წვეროებზე

აქვთ. ხელსაყრელ პირობებში ღეროვანი უჯრედები გაყოფას აგრძელებენ და მცენარე მუდმივად იზრდება. სხვა პირობებში კი ღეროვანი უჯრედები სპეციალიზებული ტიპის უჯრედებად დიფერენცირდებიან, როგორიც არის ყვავილები. თუ ღეროვანი უჯრედი „მიიღებს გადაწყვეტილებას“, რომ მაგალითად, გვირგვინის ფურცლად გადაიქცეს და დიფერენცირდება გვირგვინის ფურცლად, ისევ ღეროვან უჯრედად ვეღარ გადაიქცევა. მცენარეთა უჯრედებიც კი საბოლოო ჯამში უოდინგტონის ეპიგენეტიკური ლანდშაფტის ფსკერისაკენ მიექანებიან.

მეორე განსხვავება მცენარეებსა და ცხოველებს შორის ძალიან აშკარაა. მცენარეები არ გადაადგილდებიან. გარემო პირობების შეცვლისას ისინი ან ადაპტაციას განიცდიან, ან იღუპებიან. მათ არ შეუძლიათ არახელსაყრელი კლიმატური ზონიდან გაიქცნენ ან გადაფრინდნენ. მცენარეებმა უნდა იპოვონ გარემოს გამლიზიანებლებზე რეაგირების საშუალებები, უნდა დარწმუნდნენ, რომ იმდენ ხანს გაძლებენ, ვიდრე წლის საჭირო დროს არ გამრავლდებიან, როდესაც მათ ახლადაღმოცენებულ შთამომავლობას ყველაზე დიდი შანსი ექნება, რომ სრულფასოვან მცენარედ ჩამოყალიბდეს.

შევადაროთ ეს ევროპული მერცხლის *(Hirundo rustika*) ცხოვრების ნირს, რომელიც სამხრეთ აფრიკაში იზამთრებს ხოლმე, ზაფხულის მოახლოებასთან ერთად, როდესაც გარემო პირობები მერცხლისთვის გაუსაძლისი ხდება, ის დედამიწის ირგვლივ იწყებს მოგზაურობას. გადაუფრენს მთელ აფრიკას და ევროპას, რომ ზაფხული დიდ ბრიტანეთში გაატაროს, სადაც ახალ თაობას გამოზრდის და ექვსი თვის შემდეგ ისევ სამხრეთ აფრიკაში ბრუნდება.

მცენარეების ბევრი რეაქცია გარემო პირობებზე დაკავშირებულია უჯრედის ბედისწერის ცვლილებასთან. ასეთი ცვლილებების რიცხვში შედის პლურიპოტენტური ღეროვანი უჯრედების გარდაქმნა საბოლოოდ დიფერენცირებულ უჯრედად, რომელიც სქესობრივი გამრავლების ორგანოს – ყვავილის – ნაწილი ხდება. ორივე შემთხვევაში დიდია ეპიგენეტიკური პროცესების მნიშვნელობა, რომლებიც უჯრედში მიმდინარე სხვა მოვლენებთან ურთიერთქმედებით გამრავლების შესაძლებლობას მაქსიმალურად ზრდიან.

ყველა მცენარე ერთსა და იმავე ეპიგენეტიკურ სტრატეგიებს არ იყენებს. ერთ-ერთ ყველაზე კარგად შესწავლილ სამოდელო სისტემას წარმოადგენს საკმაოდ შეუხედავი პატარა ყვავილოვანი მცენარე *Arabidopsis thaliana*. ეს მცენარე მდოგვისებრთა ოჯახიდან არის და ხრიოკ მიწაზე გავრცელებულ ნებისმიერ სარეველას წააგავს. მისი როზეტის ფორმის ფოთლების უმეტესობა ნიადაგზეა გართხმული. 20-25 სმ სიმაღლის ღეროზე პატარა თეთრი ყვავილებია განლაგებული. ეს მცენარე მოხერხებული სამოდელო

სისტემაა მკვლევრებისთვის, რადგან კომპაქტური გენომი აქვს, სადაც ადვილია თანამიმდევრობების განსაზღვრა და გენების იდენტიფიცირება. ამასთან *Arabidopsis thaliana*-ს გენეტიკური მოდიფიცირებისათვის ეფექტური მეთოდები არსებობს, რაც მეცნიერებს უადვილებს გენებში მუტაციების გამოწვევას და მათი ფუნქციის დადგენას.

ბუნებაში *Arabidopsis thaliana*-ს თესლები, ჩვეულებრივ, ზაფხულის დასაწყისში მწიფდება. თესლი აღმოცენდება და ფოთლების ახალ როზეტებს წარმოქმნის. ეს მცენარის განვითარების ვეგეტატიური ფაზაა. შთამომავლობის მოსაცემად *Arabidopsis thaliana* ყვავილებს იკეთებს. სწორედ ყვავილებშია განსაკუთრებული სტრუქტურები, საიდანაც ახალი კვერცხუჯრედები და სპერმატოზოიდები ფორმირდება; მათგან კი ახალი ზიგოტები წარმოიქმნება, რომლებიც თესლებში გადანაწილდება.

თუმცა ამ მცენარეს ერთი პრობლემა აქვს. თუ ის წლის ბოლოსკენ აყვავდა, მისი თესლები უნაყოფო იქნება, რადგან არახელსაყრელი კლიმატური პირობების გამო მომწიფებას ვერ შეძლებს. იმ შემთხვევაშიც კი, თუ თესლები მაინც მომწიფდა, მისგან აღმოცენებულ ნორჩ, პატარა ნაზარდებს ყინვა გაანადგურებს.

ზრდასრული *Arabidopsis thaliana*-ს სიფხიზლე მართებს, რომ დენთი მუდამ მშრალად ჰქონდეს შენახული. მის მრავალრიცხოვან აღმონაცენს გადარჩენის მეტი შანსი ექნება, თუ მცენარე მომავალ გაზაფხულს დაელოდება და მხოლოდ მაშინ იყვავილებს. ზრდასრული მცენარე უკეთ გადაიტანს ზამთარს, ვიდრე ახლად აღმოცენებული. *Arabidopsis thaliana*-ც სწორედ ასე იქცევა – გაზაფხულს „ელოდება“ და მხოლოდ მაშინ ყვავილობს.

საგაზაფხულო წეს-ჩვეულებები

სამეცნიერო ენაზე ამას ვერნალიზაცია (გამოზამთრება) ეწოდება. ტერმინი იმას გულისხმობს, რომ ყვავილობამდე მცენარემ ხანგრძლივი ცივი პერიოდი (ჩვეულებრივ, ზამთარი) უნდა გადაიტანოს. ეს მოვლენა ფართოდ არის გავრცელებული წლიური სასიცოცხლო ციკლის მქონე მცენარეებში, განსაკუთრებით, დედამიწის ზომიერი კლიმატის ზონაში, სადაც წლის პერიოდები მკვეთრადაა გამიჯნული. ვერნალიზაცია დამახასიათებელია არა მხოლოდ ფოთლოვანი მცენარეებისათვის, როგორიც არის *Arabidopsis thaliana*, არამედ მარცვლეულის მრავალი სახეობისთვის, განსაკუთრებით კი ისეთი კულტურებისათვის, როგორიც საშემოდგომო ქერი და საშემოდგომო ხორბალია. ბევრ შემთხვევაში მცენარის ყვავილობისათვის აუცილებელია, რომ ხანგრძლივი ცივი პერიოდი დღის ხანგრძლივობის ზრდამ შეცვალოს.

სწორედ ამ ორი ფაქტორის შერწყმა განაპირობებს მცენარეების ყვავილობას წლის ყველაზე ხელსაყრელ პერიოდში.

ვერნალიზაცია რამდენიმე საკმაოდ საინტერესო თავისებურებით ხასიათდება. იმ მომენტიდან, როდესაც მცენარე პირველად აღიქვამს ცივ პერიოდს და მასზე რეაგირებს, ყვავილობის დაწყებამდე შეიძლება რამდენიმე კვირა ან თვეც გავიდეს. წლის ცივ პერიოდში შესაძლებელია მცენარემ უჯრედების დაყოფის გზით ვეგეტატიური ზრდა განაგრძოს. გამოზამთრების შემდეგ დედისეულ მცენარეზე წარმოქმნილი თესლები „გადაიტვირთება". ამ თესლებიდან აღმოცენებულმა ახალმა მცენარეებმა აყვავებამდე თავადაც უნდა გამოიზამთრონ[1].

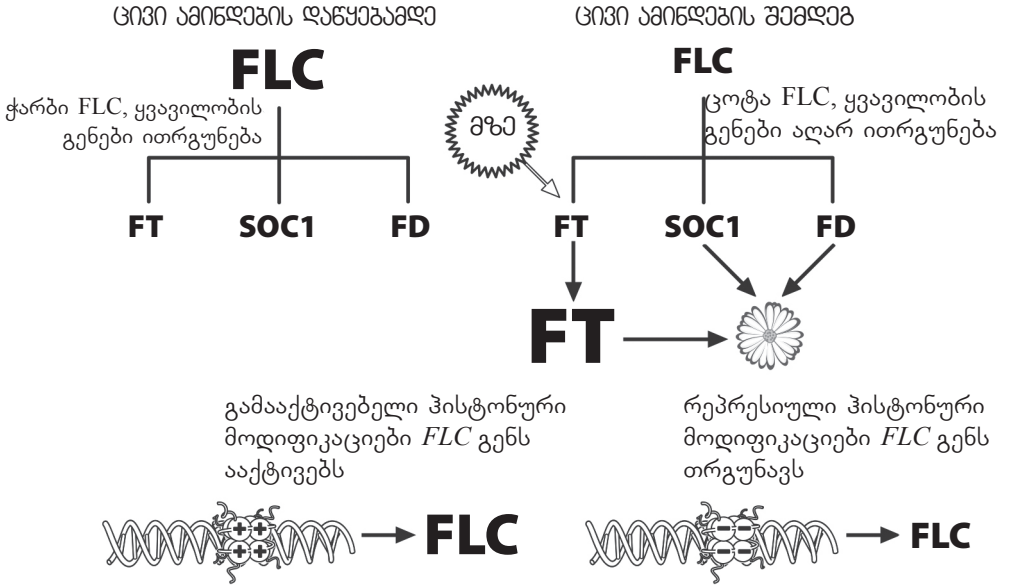
ვერნალიზაციის ეს თავისებურებები ძალიან ჰგავს ეპიგენეტიკური მოვლენებს ცხოველებში. კერძოდ:

1. მცენარეებს მოლეკულური მეხსიერების რაღაც ფორმა გააჩნიათ, ვინაიდან გამღიზიანებელი და საბოლოო პასუხი ერთმანეთისგან კვირებით ან თვეებით არის დაშორებული. ეს შეიძლება შევადაროთ სტრესულ გამღიზიანებელზე იმ მოზრდილი ვირთაგვების ანომალურ რეაქციას, რომლებზეც დაბადების შემდეგ მშობლები არ ზრუნავდნენ.
2. მეხსიერება უჯრედების გაყოფის შემდეგაც შენარჩუნებულია. ეს შეგვიძლია ცხოველური უჯრედების ქცევას შევადაროთ მას შემდეგ, რაც დედისეულმა უჯრედმა რაიმე გამღიზიანებლის ზემოქმედება განიცადა, როგორც ნორმალური განვითარების ან სიმსივნის დროს ხდება.
3. მეხსიერება შემდეგ თაობაში (თესლებში) იკარგება, რაც ანალოგიურია ცხოველების შემთხვევასთან, როდესაც სომატურ უჯრედებში ცვლილებების უმეტესობა უკვალოდ ქრება. ასე რომ, ლამარკისეული მემკვიდრეობა გამონაკლისია და არა წესი.

ამრიგად, ვერნალიზაციის ფენომენი ძალიან ჰგავს ეპიგენეტიკას. ბოლო წლების მთელი რიგი ლაბორატორიული კვლევებით დადასტურდა, რომ ვერნალიზაციას, ქრომატინის მოდიფიკაციის დონეზე, სწორედ ეპიგენეტიკური პროცესები უდევს საფუძვლად.

ვერნალიზაციაზე პასუხისმგებელ ძირითად გენს *FLOWERING LOCUS C* ან შემოკლებით *FLC* ეწოდება. FLC კოდირებს ცილას, რომელსაც ტრანსკრიპციის რეპრესორი ეწოდება. იგი უკავშირდება სხვა გენებს და მათ აქტივაციას ბლოკავს. *Arabidopsis thaliana*-ს ყვავილობისათვის

განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია სამი გენი *FT*, *SOCI* და *FD*. სურათზე 15.1 ნაჩვენებია ამ გენებისა და FLC-ს ურთიერთქმედება და ამ ურთიერთქმედების გავლენა ყვავილობაზე. აქვეა ნაჩვენები, როგორ იცვლება FLC-ის ეპიგენეტიკური სტატუსი ხანგრძლივი სიცივის დამთავრების შემდეგ.



სურ. 15.1. ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციები არეგულირებს *FLC* გენის ექსპრესიას, რომელიც ყვავილობის ხელშემწყობ გენებს თრგუნავს. ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციები *FLC* გენზე ტემპერატურით კონტროლდება.

ზამთრის დადგომამდე *FLC* გენის პრომოტორი ჰისტონების მრავლობით მოდიფიკაციებს ატარებს, რომლებიც გენის ექსპრესიას უზრუნველყოფენ. ამის გამო *FLC* გენი ზეექსპრესირდება, მის მიერ კოდირებული ცილა უკავშირდება სამიზნე გენებს და მათ რეპრესიას იწვევს. ამ პროცესის წყალობით მცენარე ნორმალურად ვითარდება ვეგეტატიური ზრდის ფაზაში. ზამთრის დამთავრების შემდეგ *FLC* გენის პრომოტორზე ჰისტონური მოდიფიკაციები რეპრესიული მოდიფიკაციებით იცვლება და *FLC* გენს თრგუნავს. FLC ცილის დონე ეცემა და სამიზნე გენების აქტივობა აღდგება. გაზაფხულის დადგომა და დღის ხანგრძლივობის გაზრდა *FT* გენის ექსპრესიას ააქტივებს. ძალზე მნიშვნელოვანია, რომ ამ სტადიის დაწყებამდე FLC ცილის დონე დაქვეითდეს. წინააღმდეგ შემთხვევაში *FT* გენს მზის სინათლის გამღიზიანებელზე რეაგირება ძალიან გაუჭირდება[2].

ეპიგენეტიკური ფერმენტების მუტაციურ ვერსიებზე ჩატარებული ექსპერიმენტებით დადასტურდა, რომ *FLC* გენზე ჰისტონური მოდიფიკაციების ცვლილებას გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვს ყვავილობის გაკონტროლებისთვის. მაგალითად, *SDG27* გენი H3-ის მე-4 პოზიციაში არსებულ ამინომჟავა ლიზინს მეთილის ჯგუფებს ამატებს, ე.ი. *SDG27* გენი ეპიგენეტიკური „მწერლის" შემქმნელია. აღნიშნული მეთილირება კავშირშია აქტიური გენის ექსპრესიასთან. ლაბორატორიულ პირობებში *SDG27* გენმა შეიძლება მუტაცია განიცადოს, ამის შემდეგ კი ის აქტიურ ცილას აღარ კოდირებს. მცენარეებს ამ მუტაციით *FLC* გენის პრომოტორულ უბანში ასეთი აქტიური ჰისტონური მოდიფიკაციები ნაკლები აქვთ, ამიტომ ისინი ნაკლებ FLC ცილას ასინთეზებენ და, შესაბამისად, აქტიურად ვერ ახერხებენ ყვავილობის გამომწვევი გენების რეპრესიას. მცენარე მუტანტური SDG27 გენით ნორმალურ მცენარეზე ადრე ყვავილობს[3]. ეს იმას ადასტურებს, რომ ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციები *FLC* გენის პრომოტორზე არა მარტო გენის აქტივობის დონეებს ასახავს, არამედ რეალურად ცვლის ექსპრესიას. ექსპრესიის ცვლილებას სწორედ ეს მოდიფიკაციები იწვევს.

ცივი ამინდი მცენარეებში ააქტიურებს VIN3 ცილას, რომელიც *FLC* გენის პრომოტორს უკავშირდება. VIN3 ცილა ამასთანავე მონაწილეობს ქრომატინის რეკონსტრუქციაში და ქრომატინის კომპაქტიზაციის შეცვლა შეუძლია. VIN3-ის დაკავშირება *FLC* გენის პრომოტორთან ქრომატინის ლოკალურ სტრუქტურას ცვლის და იგი უფრო ხელმისაწვდომი ხდება სხვა ცილებისათვის. ქრომატინის გახსნა ხშირად გენის აქტიური ექსპრესიის მიზეზია. თუმცა ამ კონკრეტულ შემთხვევაში VIN3 კიდევ ერთ ფერმენტს მიიერთებს, რომელიც ჰისტონურ ცილებზე მეთილის ჯგუფებს ამატებს. სწორედ ეს ფერმენტი მეთილის ჯგუფებს ამატებს ამინომჟავა ლიზინს ჰისტონ 3-ის 27-ე პოზიციაში. ეს მოდიფიკაცია გენის ექსპრესიას თრგუნავს და ერთ-ერთი ყველაზე ეფექტური მეთოდია, რომელსაც მცენარეული უჯრედი *FLC* გენის აქტივობის დასაქვეითებლად იყენებს[4,5].

კვლავ გაურკვეველი რჩება საკითხი, როგორ იწვევს ცივი ამინდი კონკრეტულად *FLC* გენის ეპიგენეტიკურ ცვლილებებს. რა მექანიზმი უზრუნველყოფს ამ მოვლენას? ბევრი დეტალი ჯერ კიდევ არ არის ცნობილი, თუმცა ამ პროცესის ერთი სტადია გარკვეულია. ცივი ამინდების დაწყების შემდეგ *Arabidopsis thaliana*-ს უჯრედები გრძელ რნმ-ებს გამოიმუშავებენ, რომლებიც ცილას არ კოდირებენ. მას COLDAIR რნმ ეწოდება. არამაკოდირებელი COLDAIR რნმ მხოლოდ *FLC*

გენზე ლოკალიზდება, სადაც ის უკავშირდება ფერმენტების კომპლექსს, რომელიც ჰისტონ H3-ზე 27-ე პოზიციაში მნიშვნელოვან რეპრესიულ მარკერს ქმნის. ამრიგად, COLDAIR ფერმენტების კომპლექსზე სამიზნე მექანიზმივით მოქმედებს[6].

როდესაც *Arabidopsis thaliana* ახალი თესლებს წარმოქმნის, *FLC* გენს რეპრესიული ჰისტონური მარკერები ჩამოსცილდება, რომლებიც ქრომატინის გამააქტივებელი მოდიფიკაციებით შეიცვლება. ამის შედეგად თესლის მომწიფების პერიოდში *FLC* გენი გააქტიურდება და ყვავილობას იმ დრომდე აფერხებს, ვიდრე ახალი მცენარეები ზამთრის პერიოდს არ გადაიტანენ.

ამ მონაცემებიდან ჩანს, რომ ყვავილოვანი მცენარეები ზოგიერთ იმ ეპიგენეტიკურ მექანიზმს იყენებენ, რასაც ბევრი ცხოველური უჯრედი. ამ მექანიზმების რიცხვში შედის ჰისტონური ცილების მოდიფიკაციები და ამ მიზნით გრძელი არამაკოდირებელი რნმ-ების გამოყენება. მართალია, ცხოველების და მცენარეების უჯრედები ამ ინსტრუმენტებს განსხვავებული მიზნის მისაღწევად იყენებენ – გავიხსენოთ დურგალი და ქირურგ-ორთოპედი წინა თავიდან –, მაგრამ ეს ყველაფერი იმის დამაჯერებელი მტკიცებულებაა, რომ მცენარეებს და ცხოველებს საერთო წინაპარი ჰყავთ და ინსტრუმენტების ძირითადი ნაკრები საერთო აქვთ.

მცენარეების და ცხოველების ეპიგენეტიკური მსგავსება ამით არ ამოიწურება. ცხოველების მსგავსად, მცენარეებიც წარმოქმნიან მოკლე რნმ-ის ათასობით განსხვავებულ მოლეკულას, რომლებიც ცილებს არ კოდირებენ, მაგრამ გენების სუპრესორებს წარმოადგენენ. პირველად სწორედ იმ მეცნიერებმა, რომლებიც მცენარეულ ორგანიზმებს იკვლევდნენ, დაადგინეს, რომ რნმ-ის ეს ძალიან პატარა მოლეკულები უჯრედიდან უჯრედში გადადიან და გენების ექსპრესიას თრგუნავენ[7,8]. ამის წყალობით ეპიგენეტიკური პასუხი გამღიზიანებელზე ერთი საწყისი ადგილიდან ორგანიზმის ყველაზე შორეულ უბნებამდე ვრცელდება.

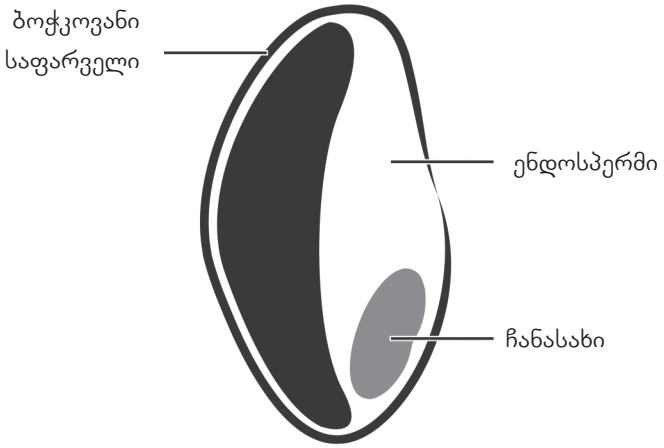
მარცვალი „კამიკაძე”

Arabidopsis thaliana-ს შესწავლამ დაადასტურა, რომ მცენარეები ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციებით ათასობით გენს არეგულირებენ[9]. ეს რეგულაცია, ალბათ, იგივე მიზნებს ემსახურება, რასაც ცხოველების უჯრედებში. კერძოდ, უჯრედებს გარემოს გამღიზიანებელზე აუცილებელი, თუმცა ხანმოკლე რეაქციების შენარჩუნებაში ეხმარება, ასევე დიფერენცირებული უჯრედების სპეციფიკური გენების ექსპრესიის მუდმივ

სქემებში ჩაკეტვას იწვევს. ეპიგენეტიკური მექანიზმების წყალობით ჩვენ, ადამიანებს, კბილები თვალის კაკლებზე არ გვეზრდება, ხოლო მცენარეებს ფოთლები პირდაპირ ფესვებიდან არ ამოსდით.

ყვავილოვანი მცენარეებისა და ძუძუმწოვრებისთვის დამახასიათებელი საერთო ეპიგენეტიკური ფენომენი ცხოველთა სამყაროს სხვა წარმომადგენლებში არ გვხვდება. ყვავილოვანი მცენარეების ერთადერთი ჩვენთვის ცნობილი ორგანიზმებია, პლაცენტური ძუძუმწოვრების გამოკლებით, რომელთაც იმპრინტინგული გენები აქვთ. იმპრინტინგი, როგორც მე-8 თავიდან შევიტყვეთ, არის პროცესი, სადაც გენის ექსპრესიის სქემა იმაზეა დამოკიდებული, დედისგან იყო იგი მემკვიდრეობით მიღებული თუ მამისგან.

ერთი შეხედვით, ეს მსგავსება ყვავილოვან მცენარეებსა და ძუძუმწოვრებს შორის საკმაოდ უცნაური ჩანს. თუმცა ჩვენსა და ჩვენს ყვავილოვან ნათესავებს ერთი ძალიან საინტერესო საერთო თავისებურება გვაქვს. ყველა უმაღლესი ძუძუმწოვრის განაყოფიერებული ზიგოტიდან ემბრიონიც ვითარდება და პლაცენტაც. პლაცენტა განვითარებად ემბრიონს კვებავს, მაგრამ საბოლოოდ ახალი ინდივიდის შემადგენელ ნაწილად არ გადაიქცევა. რაღაც მსგავსი ხდება ყვავილოვანი მცენარეების განაყოფიერების დროსაც. პროცესი ცოტა უფრო რთულია, თუმცა მის შედეგად განაყოფიერებული თესლი შეიცავს ჩანასახს და დამხმარე ქსოვილს – ენდოსპერმს. თესლის აგებულება გამოსახულია სურათზე 15.2.



სურ. 15.2 თესლის ძირითადი ანატომიური კომპონენტები. ენდოსპერმი კვებავს შედარებით პატარა ჩანასახს, რომლისგანაც ახალი მცენარე ვითარდება, გარკვეულწილად, პლაცენტის მსგავსად, რომელიც ძუძუმწოვრების ემბრიონს კვებავს.

ძუძუმწოვრების პლაცენტის მსგავსად, ენდოსპერმი მცენარის ჩანასახს კვებავს. ის უზრუნველყოფს ჩანასახის ზრდა-განვითარებას, მაგრამ მომავალ თაობას არანაირ გენეტიკურ ინფორმაციას არ გადასცემს.

ნებისმიერი დამხმარე ქსოვილის არსებობა განვითარების დროს, პლაცენტა იქნება ეს თუ ენდოსპერმი, მომავალ თაობას გენების შერჩეული ჯგუფის ექსპრესიის იმპრინტინგული კონტროლის მექანიზმს უბოძებს.

რეალურად, თესლის ენდოსპერმში ძალიან რთული პროცესები მიმდინარეობს. ცხოველების უმეტესობის გენომის ანალოგიურად, ყვავილოვან მცენარეთა გენომშიც არსებობენ რეტროტრანსპოზონები. ჩვეულებრივ, მათ მობილური გენეტიკური ელემენტები – მგე – ეწოდებათ. ეს განმეორებადი ელემენტებია, რომლებიც ცილებს არ კოდირებენ, მაგრამ გააქტიურების შემთხვევაში კატასტროფის გამოწვევა შეუძლიათ. ამის ძირითადი მიზეზი ის არის, რომ მგე-ს მთელ გენომში გადაადგილების და გენების ექსპრესიის დარღვევის უნარი აქვთ.

ჩვეულებრივ, მგე-ები მკვეთრად რეპრესირდებიან, მაგრამ ენდოსპერმში ეს თანამიმდევრობები აქტიურდებიან. ენდოსპერმის უჯრედები ამ მგე-ებისგან რნმ-ის პატარა მოლეკულებს ასინთეზებენ, რომლებიც ენდოსპერმიდან ჩანასახის უჯრედებში გადადიან. ჩანასახის გენომში ისინი მგე-ებს აღმოაჩენენ, რომელთაც მათი ანალოგიური თანამიმდევრობები აქვთ. შემდეგ რნმ-ის პატარა მოლეკულების ეს მგე-ები, სავარაუდოდ, აღადგენენ იმ მექანიზმს, რომელიც პერმანენტულად თრგუნავს გენომის ამ პოტენციურად საშიშ ელემენტებს. ენდოსპერმის გენომისთვის მგე-ების რეაქტივაცია დიდ საშიშროებას წარმოადგენს. თუმცა, რადგანაც ენდოსპერმი მომდევნო თაობაზე გენეტიკურად არ ზემოქმედებს, მომავალი თაობის საკეთილდღეოდ შეუძლია „თვითმკვლელობა" ჩაიდინოს[10,11,12,13].

ძუძუმწოვრებიც და ყვავილოვანი მცენარეებიც იმპრინტინგს ახორციელებენ, მაგრამ, როგორ ჩანს, ისინი ამისათვის ოდნავ განსხვავებულ მექანიზმებს იყენებენ. ძუძუმწოვრები იმპრინტინგული გენის შესაბამის ასლს დნმ-ის მეთილირებით თრგუნავენ. მცენარეები მამისგან გენის მხოლოდ იმ ასლს იღებენ, რომელიც მეთილირებული დნმ-ის მატარებელია. თუმცა ყოველთვის მეთილირებული გენის სწორედ ეს ასლი არ ინაქტივირდება[14]. ამრიგად, მცენარეებში იმპრინტინგის დროს დნმ-ის მეთილირება უჯრედს ამცნობს, რა გზით (რომელი მშობლისგან) იყო გენი მემკვიდრეობით მიღებული და არა იმას, ეს გენი როგორ უნდა ექსპრესირდეს.

არსებობს დნმ-ის მეთილირების რამდენიმე ფუნდამენტური ასპექტი, რომლებიც მსგავსია მცენარეებისა და ცხოველებისათვის. მცენარეული გენომი კოდირებს დნმ-მეთილტრანსფერაზების აქტიურ ფერმენტებს და

ასევე მეთილირებული Дნმ-ის „წამკითხველ“ ცილებს. ძუძუმწოვრების პირველადი სასქესო უჯრედების მსგავსად, მცენარეთა გარკვეულ უჯრედებს შეუძლიათ Дნმ-ს აქტიურად ჩამოაცილონ მეთილირება. ისიც კი ვიცით, ზუსტად რომელი მცენარეული ფერმენტები ახორციელებენ ამ რეაქციას[15]. ერთ-ერთი მათგანის სახელია *DEMETER* (დემეტრა), ძველბერძნული მითოლოგიის მიხედვით, პერსეფონეს დედის პატივსაცემად. დემეტრა მოსავლის მფარველი ღვათაება იყო და მიწისქვეშა სამყაროს მბრძანებელთან, ჰადესთან, მისი შეთანხმების წყალობით კაცობრიობას წელიწადის დროები აქვს.

თუმცა Дნმ-ის მეთილირება ეპიგენეტიკური ასპექტიც არის და აქ თვალშისაცემია ერთი და იგივე საბაზისო სისტემის მცენარეებისა და ცხოველების მიერ განსხვავებულად გამოყენების უნარი. ყველაზე მკვეთრად გამოხატული განსხვავება ის არის, რომ მცენარეებში მხოლოდ CpG მოტივების მეთილირება არ ხდება (როდესაც ციტოზინს გუანინი მოსდევს). მართალია, ეს ყველაზე გავრცელებული თანამიმდევრობაა, რომელზეც მათი Дნმ-ის მეთილტრანსფერაზებია დამიზნებული, მცენარეებში ციტოზინიც მეთილირდება, რომელსაც ნებისმიერი სხვა ფუძე მოსდევს[16].

მცენარეებში, ისევე, როგორც ძუძუმწოვრებში Дნმ-ის მეთილირება ხშირად არაექსპრესირებული განმეორებადი ელემენტების ირგვლივ არის თავმოყრილი. განსხვავება უფრო თვალსაჩინო იქნება, თუ ექსპრესირებული გენების Дნმ-ის მეთილირებას გამოვიკვლევთ. ექსპრესირებული მცენარეული გენების დაახლოებით 5%-ში Дნმ-ის მეთილირება მათ პრომოტორებზეა აღმოჩენილი, მაგრამ Дნმ-ის 30%-ზე მეტი მეთილირებულია ამინომჟავების მაკოდირებელ უბნებში, ე.წ. გენის სხეულებში. გენებს, რომლებიც სხეულის უბნებშია მეთილირებული, ნებისმიერი ტიპის ქსოვილში შეუძლიათ ექსპრესია. ამ ქსოვილებში მათი ექსპრესიის დონეები საშუალოდან მაღალ დონემდეა[17].

Дნმ-ის მეთილირების მაღალი დონეები მცენარეების განმეორებად ელემენტებში ძალიან ჰგავს ძუძუმწოვრების ქრომატინში განმეორებადი ელემენტების სქემას. ამისგან განსხვავებით, აქტიურად ექსპრესირებული გენების სხეულების მეთილირება კიდევ უფრო ჰგავს იმას, რასაც ფუტკრებში ვხვდებით (ფუტკრებში განმეორებადი ელემენტების მეთილირება არ ხდება). ეს იმას არ ნიშნავს, რომ მცენარე მწერებისა და ძუძუმწოვრების რაღაც უცნაურ ეპიგენეტიკურ ჰიბრიდს წარმოადგენს. ეს მხოლოდ იმაზე მიგვანიშნებს, რომ ევოლუცია შეზღუდულ მასალას და ამ მასალის გამოყენების მრავალფეროვან შესაძლებლობებს ფლობს.

თავი 16

მომავლის ხედვა

ძნელია რაიმე წინასწარ განჭვრიტო,
განსაკუთრებით – მომავალი.
ნილს ბორი

ეპიგენეტიკის ერთ-ერთი ყველაზე აღსანიშნავი თავისებურებაა ის, რომ მეცნიერების ეს სფერო არასპეციალისტებისთვისაც მეტნაკლებად გასაგებია. რასაკვირველია, ყველასათვის არ არის ხელმისაწვდომი თანამედროვე ექსპერიმენტული მეთოდები, ამიტომ ყველას არ შეუძლია ზუსტად განსაზღვროს, ქრომატინის როგორი ტიპის ცვლილებები უდევს საფუძვლად ამა თუ იმ სახის ეპიგენეტიკურ მოვლენას. თუმცა ნებისმიერ ჩვენგანს შეუძლია დააკვირდეს გარემომცველ სამყაროს და პროგნოზი გააკეთოს. ამისათვის მხოლოდ იმის დანახვაა საჭირო, განვსაზღვროთ, რომელი ფენომენი აკმაყოფილებს ეპიგენეტიკის ორ მნიშვნელოვან კრიტერიუმს. ამის წყალობით მთელ სამყაროს, ადამიანის ჩათვლით, სრულიად ახლებურად დავინახავთ. ამ ორ კრიტერიუმს წიგნის წინა თავებში განვიხილავდით და ხშირად ვუბრუნდებოდით. ნებისმიერი მოვლენა ДНმ-ის და მისი თანმხლები ცილების ეპიგენეტიკური ცვლილებების გავლენას განიცდის, თუ ის აკმაყოფილებს ორივე ან თუნდაც ერთ პირობას:

1. ორი ინდივიდი გენეტიკურად იდენტური, მაგრამ ფენოტიპურად განსხვავებულია.
2. ორგანიზმი რაიმე შემთხვევის გავლენას განიცდის, რომელიც მრავალი წლის წინ მოხდა.

რა თქმა უნდა, საღი აზრის გათვალისწინება ყოველთვის საჭიროა. თუ ვინმემ უბედური შემთხვევის გამო ფეხი დაკარგა, ფაქტი, რომ ის ოცი წლის შემდეგაც უფეხო იქნება, იმას არ ნიშნავს, რომ ამ შემთხვევაში ეპიგენეტიკური მექანიზმი უნდა ჩავრთოთ. მეორეს მხრივ, ამ ადამიანს შეიძლება მუდმივად ჰქონდეს შეგრძნება, რომ ორივე ფეხი აქვს. ფანტომური კიდურის სინდრომი შესაძლოა ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში გენების ექსპრესიის დაპროგრამებული სქემების გავლენით იყოს გამოწვეული, რომლებიც ნაწილობრივ ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციებით შენარჩუნდება.

ზოგჯერ იმდენად ვართ გატაცებული თანამედროვე ბიოლოგიაში გამოყენებული ტექნოლოგიებით, რომ გვავიწყდება, რამდენი რამ შეიძლება ვისწავლოთ, თუ ყურადღებით დავაკვირდებით გარემომცველ სამყაროს.

მაგალითად, ყოველთვის არ გვჭირდება რთული ლაბორატორიული აღჭურვილობა, რომ განვსაზღვროთ ფენოტიპურად განსხვავებული ორი ორგანიზმი არის თუ არა გენეტიკურად იდენტური. მატლისგან ბუზი ვითარდება, მუხლუხოსგან – პეპელა. მატლსა და მისგან განვითარებულ ზრდასრულ ბუზს ერთნაირი გენეტიკური კოდი უნდა ჰქონდეთ. მეტამორფოზის პროცესში მატლი ახალ გენომს ვერ შეიძენს, ე.ი მატლიც და ბუზიც ერთსა და იმავე გენომს სრულიად განსხვავებული გზით იყენებენ. პეპელა ადმირალის მუხლუხოს შეუხედავი სხეული გრძელი ბეწვებითაა დაფარული და მატლის მსგავსად ისიც უფრთოა. თავად პეპელა ადმირალი საოცრად ლამაზი ქმნილებაა უზარმაზარი, შავი და მკვეთრი ნარინჯისფერი ფრთებით და უბეწვო სხეულით. ამ შემთხვევაშიც მუხლუხოს და მისგან განვითარებულ პეპელას ДНმ-ის ერთი და იგივე სცენარი აქვთ. თუმცა ერთი სცენარით დადგმული ორი პიესა რადიკალურად განსხვავდება ერთმანეთისგან. შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ ამის მიზეზი, ალბათ, ეპიგენეტიკური მოვლენებია.

ევროპასა და ჩრდილოეთ ამერიკაში გავრცელებულია სახეობა ყარყუმი – *Mustela erminea*. ზაფხულობით კვერნისებრთა ოჯახის ამ ძლიერი და მოხერხებული მტაცებლის ბეწვი ზურგზე ბაცი ყავისფერია, მკერდზე კი – სპილოსძვლისფერი. სიცივეების დადგომისთანავე ბეწვი თითქმის მთლიანად თეთრი ხდება და მთელი ზამთრის განმავლობაში ასეთი რჩება, კუდის ბოლოს გარდა, რომელიც შავია. გაზაფხულზე ბეწვი ისევ საზაფხულო ელფერს იბრუნებს. ცნობილია, რომ ბეწვის შეფერილობის სეზონური ცვლილება გამოწვეულია ჰორმონების გავლენით. გონივრული იქნება, ვივარაუდოთ, რომ ამ მოვლენას საფუძვლად უდევს ბეწვის ფერის განმსაზღვრელი შესაბამისი გენების ექსპრესიის ცვლილება, რომელიც გამოწვეულია ქრომატინის ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციით.

ძუძუმწოვრებში, როგორც წესი, გასაგები გენეტიკური მიზეზი არსებობს, რის გამოც მამრები მამრები არიან, ხოლო მდედრები – მდედრები. ფუნქციური Y ქრომოსომა მამრობითი ფენოტიპის ფორმირებას უზრუნველყოფს. ქვეწარმავლების ბევრი სახეობის, მაგალითად, ნიანგებისა და ალიგატორების, ორივე სქესის ინიდივიდი გენეტიკურად იდენტურია. ქრომოსომების მიხედვით ნიანგის სქესის განსაზღვრა შეუძლებელია. ნიანგისა და ალიგატორის მომავალი სქესი დამოკიდებულია კვერცხის განვითარების კრიტიკული ეტაპების დროს გარემოში არსებულ ტემპერატურაზე – როგორც მამრი, ასევე მდედრი ნიანგის შესაქმნელად ერთი და იგივე გენეტიკური პროგრამა გამოიყენება[1]. ცნობილია, რომ ამ პროცესში ჰორმონული სასიგნალო სისტემა მონაწილეობს. ჯერჯერობით საფუძვლიანად არ არის შესწავლილი, რა როლს ასრულებს ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციები სქესის განმსაზღვრელი გენების

ექსპრესიის სქემების ჩამოყალიბებასა ან სტაბილიზაციაში, მაგრამ ამის შესაძლებლობა სრულიად დასაშვებია.

შესაძლოა ნიანგების და მათი მონათესავე ქვეწარმავლების სქესის განსაზღვრის მექანიზმებში გარკვევას ახლო მომავალში დიდი მნიშვნელობა ჰქონდეს ამ სახეობების გადარჩენისათვის. კლიმატის ცვლილებებით გამოწვეულმა ტემპერატურის გლობალურმა ცვლილებამ შეიძლება ქვეწარმავლებისთვის უარყოფითი შედეგები გამოიწვიოს, თუკი მათ პოპულაციებში რომელიმე სქესის ინდივიდთა წილი მკვეთრად შემცირდება. ზოგი ავტორი იმასაც კი ვარაუდობს, რომ დინოზავრების გადაშენებას, ალბათ, სწორედ მსგავსმა მოვლენამ შეუწყო ხელი[2].

ზემოთ გამოთქმული იდეები სრულიად კონკრეტულ და ადვილად შესამოწმებელ ჰიპოთეზებს წარმოადგენენ. სამყაროს ყურადღებით თუ დავაკვირდებით, მსგავსი ვარაუდების გამოთქმა კოლოსალური რაოდენობით შეგვიძლია. გაცილებით სარისკოა რაიმე მასშტაბური განცხადებების გაკეთება იმის თაობაზე, თუ როგორ აღმოჩენებს უნდა ველოდოთ ეპიგენეტიკის სფეროში ჩატარებული ახალი კვლევების შედეგად. ეს ჯერ კიდევ ახალგაზრდა მეცნიერებაა, რომელიც სხვადასხვა და სრულიად მოულოდნელი მიმართულებებით ვითარდება, მაგრამ გამბედაობას მოვუხმოთ და რამდენიმე მოსაზრება გამოვთქვათ, რა შეიძლება უახლოეს მომავალში ეპიგენეტიკის სფეროში მოხდეს.

დავიწყოთ ყველაზე აშკარა პროგნოზით. 2016 წლამდე ნობელის პრემია ფიზიოლოგიასა და მედიცინაში ერთხელ მაინც მიენიჭებათ ეპიგენეტიკის სფეროში მოღვაწე წამყვან სპეციალისტებს. საკითხავი მხოლოდ ის არის, ვის, რადგან ღირსეული კანდიდატი საკმაოდ ბევრია.

ბევრი ეპიგენეტიკოსისათვის გულწრფელად გაუგებარია, რატომ არ მიენიჭა დღემდე ეს პრემია მერი ლაიონს მისი განსაცვიფრებლად წინასწარმეტყველური ნაშრომისათვის, რომელიც X ქრომოსომის ინაქტივაციას ეძღვნებოდა. მართალია, მისი მთავარი მოხსენებები, რომელთაც X ქრომოსომის ინაქტივაციის კონცეფციას ჩაუყარეს საფუძველი, ბევრ ახალ ექსპერიმენტულ მონაცემს არ შეიცავდა, მაგრამ იგივე შეიძლება ითქვას ჯეიმს უოტსონის და ფრენსის კრიკის თავდაპირველი სტატიის შემთხვევაშიც ДНმ-ის აღნაგობის შესახებ[3]. ყოველთვის მაცდუნებელია იმ თემით სპეკულაცია, ნობელის პრემიის მისაღებად სამეცნიერო მიღწევების გარდა მნიშვნელოვანია თუ არა გენდერული კუთვნილება, თუმცა ეს ნაწილობრივ როზალინდ ფრანკლინის ირგვლივ შექმნილი მითის დამსახურებაა. რენტგენულ კრისტალოგრაფიაში მუშაობისას ფრანკლინმა ისეთი მონაცემები მიიღო, რომლებმაც მნიშვნელოვანი როლი შეასრულეს უოტსონ-კრიკის ДНმ-ის მოდელის განვითარებაში. 1962 წელს

ნობელის პრემია უოტსონთან და კრიკთან ერთად როზალინდ ფრანკლინის ლაბორატორიის ხელმძღვანელმა, ლონდონის სამეფო კოლეჯის პროფესორმა, მორის უილკინსმაც მიიღო. როზალინდ ფრანკლინს პრემია არ მიუღია – იმიტომ კი არა, რომ ქალი იყო, არამედ იმის გამო, რომ, სამწუხაროდ, 37 წლის ასაკში საკვერცხეების კიბოთი გარდაიცვალა, ხოლო ნობელის პრემიას გარდაცვალების შემდეგ არავის ანიჭებენ.

ამ წიგნის ფურცლებზე უკვე შევხვდით კიდევ ერთ მეცნიერს, ბრიუს კატენაჩს. გარდა ნაშრომისა საწყისი მშობლის ეფექტების შესახებ, მან რამდენიმე მნიშვნელოვანი ექსპერიმენტული კვლევა ჩაატარა მოლეკულურ მექანიზმებზე, რომლებიც X ქრომოსომის ინაქტივაციას უდევს საფუძვლად[4]. მკვლევართა უმეტესობა მას, მერი ლაიონთან ერთად, ნობელის პრემიის ღირსეულ კანდიდატად მიიჩნევს. მერი ლაიონმა და ბრიუს კატენაჩმა კვლევების უმეტესობა 1960-იან წლებში ჩაატარეს და უკვე დიდი ხანია, პენსიაზე არიან. თუმცა 2010 წელს ეს პრემია ლაბორატორიულ პირობებში (in vitro) განაყოფიერების პიონერს, 85 წლის რობერტ ედვარდსს მიენიჭა. ასე რომ, პროფესორებს ლაიონსა და კატენაჩს ჯერ კიდევ აქვთ დრო და იმედი.

ჯონ გარდონისა და შინია იამანაკის შრომებმა უჯრედის გადაპროგრამებასთან დაკავშირებით საერთოდ შეცვალა ჩვენი წარმოდგენა უჯრედული ბედისწერის კონტროლის შესახებ. ამიტომ უახლოეს მომავალში სტოკჰოლმში გამგზავრებას ორივე იმსახურებს*. ალბათ, ნაკლებ თვალსაჩინო, თუმცა მიმზიდველი წყვილი იქნებოდა აზიმ სურანი და ემა უაითლოკ. მათ ერთობლივ ნაშრომში არა მარტო ის არის ნათლად წარმოდგენილი, როგორ ხდება, ჩვეულებრივ, ეპიგენომის გადატვირთვა სქესობრივი გამრავლების დროს, არამედ ისიც, რომ ზოგჯერ ეს პროცესი შეიძლება დაირღვეს, რაც შეძენილი ნიშან-თვისებების მემკვიდრეობის მიზეზი ხდება. დევიდ ელისი წამყვანი სპეციალისტია ჰისტონების ეპიგენეტიკური ცვლილებების შესწავლის სფეროში და DNმ-ის მეთილირების კორიფეებთან, უპირველესად, ედრიან ბერდთან და პიტერ ჯონსთან ერთად, ურიგო, ალბათ, არც მისი კანდიდატურა იქნებოდა.

პიტერ ჯონსმა ეპიგენეტიკური მეთოდებით მკურნალობის განვითარებას ჩაუყარა საფუძველი. ეს ეპიგენეტიკის კიდევ ერთი, სწრაფად მზარდი მიმართულებაა. ეპიგენეტიკური თერაპიის პირველ რიგებში ჰისტონდეაციტილაზასა და DNმ-ის მეთილტრანსფერაზას ინჰიბიტორები მოაბიჯებენ. ამ ორი ნივთიერების კიბოს საწინააღმდეგო ეფექტის დასადგენად კოლოსალური რაოდენობით კლინიკური კვლევებია ჩატარებული,

---

** 2012 წელს ჯონ გარდონმა და შინია იამანაკამ მიიღეს ნობელის პრემია ფიზიოლოგიასა და მედიცინაში (რედ. შენიშვნა)*

მაგრამ ახლა სიტუაცია იცვლება. დღეისათვის უკვე დაწყებულია სირტუინების კლასის ჰისტონდეაცეტილაზას ინჰიბიტორის კლინიკური გამოცდა მძიმე მემკვიდრული ნეიროდეგენერაციული დარღვევის – ჰანტინგტონის დაავადების სამკურნალოდ[5]. ამჟამად მთელი ყურადღება მიმართულია ისეთი სამკურნალო პრეპარატების შექმნისაკენ, რომლებიც ვიწროდ სპეციალიზებულ ეპიგენეტიკურ ფერმენტებს დათრგუნავენ, რაც ხელს შეუშლის არა მარტო სიმსივნის, არამედ არაონკოლოგიური დავადებების განვითარებასაც. ასეთი ფერმენტები ჰისტონური ცილების ამინომჟავების ერთ კონკრეტულ პოზიციაში მხოლოდ ერთ მოდიფიკაციას ცვლიან. მთელ მსოფლიოში ამ მიმართულების განვითარებისათვის ახალი ბიოტექნოლოგიური კომპანიებისა და ფარმაცევტული მრეწველობის გიგანტების მიერ ასობით მილიონი დოლარია გამოყოფილი. ალბათ, უახლოეს ხუთ წელიწადში იმის მოწმეები გავხდებით, როგორ გაივლიან კლინიკურ გამოცდებს ამ კვლევების შედეგად შექმნილი სიმსივნის სამკურნალო ახალი პრეპარატები, ხოლო ათი წლის განმავლობაში სიცოცხლისთვის ნაკლებად საშიში დაავადებების სამკურნალო პრეპარატებიც გამოჩნდება[6].

ეპიგენეტიკაში, განსაკუთრებით, ტრანსგენერაციულ მემკვიდრეობაში დაგროვილი ცოდნა ახალ შესაძლებლობებთან ერთად, ახალი პრეპარატების აღმოჩენისას გარკვეულ პრობლემებსაც ქმნის. თუ ახალ პრეპარატებს შევქმნით, რომლებიც ეპიგენეტიკურ პროცესებში ჩაერევიან, ეს პრეპარატები გადაპროგრამებაზეც ხომ არ იმოქმედებენ, რომელიც, ჩვეულებრივ, სასქესო უჯრედების წარმოქმნის დროს ხდება? თეორიულად ეს ფიზიოლოგიურ ცვლილებებს გამოიწვევდა, რომლებიც არა მარტო პაციენტს, არამედ მის შვილებსა და შვილიშვილებსაც შეეხებოდა. ალბათ, ჩვენი შეშფოთება მხოლოდ იმ ქიმიური ნივთიერებებით არ უნდა შემოიფარგლოს, რომლებიც კონკრეტულ ეპიგენეტიკურ ფერმენტებზე ზემოქმედებენ. როგორც მე-8 თავში ვნახეთ, დამაბინძურებელი ნივთიერება ვინკლოზოლინი დამღუპველად მოქმედებს მღრღნელების მრავალ თაობაზე. თუ ახალი სამკურნალო პრეპარატების წარმოებაზე ლიცენზიის გაცემის მარეგულირებელი სახელისუფლებო ორგანოები მათ ტრანსგენერაციულ კვლევას დაჟინებით მოითხოვენ, მაშინ ახალი წამლების შექმნა ძალიან გართულდება და ხარჯებიც მნიშვნელოვნად გაიზრდება.

ერთი შეხედვით, ასეთი მიდგომა ძალიან გონივრული ჩანს, რადგან ჩვენი მოთხოვნაა, წამლები მაქსიმალურად უსაფრთხო იყოს. თუმცა გასათვალისწინებელია იმ ავადმყოფების მდგომარეობა, რომელთაც ჰაერივით სჭირდებათ სასიკვდილო დაავადებისაგან მსხსნელი ახალი პრეპარატები. ან იმ პაციენტებს რა მოუვათ, რომლებსაც ახალი, უფრო სრულყოფილი მედიკამენტი სჭირდებათ, რომელიც მათ ტანჯვას და უსასოო მდგომარეობას ბოლოს მოუღებს

და ხანგრძლივ, სრულფასოვან სიცოცხლეს უზრუნველყოფს? რაც უფრო დიდი დრო სჭირდება პრეპარატს ლაბორატორიიდან აფთიაქამდე, მით უფრო დიდხანს დაიტანჯებიან მისი მომლოდინე ავადმყოფები. საინტერესო იქნება იმის ნახვა, როგორ შეძლებენ 10-15 წელიწადში ამ საკმაოდ რთული საკითხის გადაჭრას დაინტერესებული მხარეები – ფარმაცევტული კომპანიები, მარეგულირებელი ორგანოები და პაციენტთა წარმომადგენლები.

ეპიგენეტიკური ცვლილებების ტრანსგენერაციულ ეფექტებს უახლოეს ათწლეულში ადამიანის ჯანმრთელობაზე უზარმაზარი ზეგავლენის მოხდენა შეუძლია. ამის მიზეზი წამლებთან და დამაბინძურებელ აგენტებთან ერთად შეიძლება იყოს პროდუქტები და კვება. ეპიგენეტიკურ ლანდშაფტში მოგზაურობა ჰოლანდიური მშიერი ზამთრის მოკლე აღწერით დავიწყეთ. მისი შედეგები არა მარტო იმ ადამიანებში გამოვლინდა, რომელთაც ეს პერიოდი გადაიტანეს, არამედ მათ შთამომავლებშიც. დღეისათვის კი მსოფლიო გლობალური სიმსუქნის ეპიდემიის მარწუხებშია მოქცეული. იმ შემთხვევაშიც კი, თუ საზოგადოება მომავალში ამ პრობლემის მართვას შეძლებს (დასავლეთში ამ მიმართულებით საიმედო ნიშნები ჯერ არ ჩანს), დღეს უკვე არსებობს საშიშროება, ჩვენს შვილებს და შვილიშვილებს არასასურველი ეპიგენეტიკური მემკვიდრეობა დავუტოვოთ.

კვება ზოგადად იმ სფეროს წარმოადგენს, სადაც საკმაოდ დამაჯერებლად შეიძლება ვიწინასწარმეტყველოთ ეპიგენეტიკის წამყვანი როლი, რომელსაც ის აუცილებლად შეასრულებს მომავალ ათწლეულში. აი, ამ დროისათვის ჩვენთვის ცნობილი რამდენიმე მაგალითი.

ფოლიუმის მჟავა საკვები დანამატია, რომელიც ორსულებისთვის არის რეკომენდებული. ორსულობის ადრეულ ეტაპებზე ორგანიზმში ფოლიუმის მჟავას მარაგის გაზრდა საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის დაცვის ტრიუმფი გახდა, რადგანაც მისმა მიღებამ მკვეთრად შეამცირა ახალშობილებში ხერხემლის მილების ნაწილობრივი დეფექტი (Spina bifida) განვითარების რისკი[7]. ფოლიუმის მჟავა აუცილებელია S-ადენოზილ მეთიონინის – SAM – სინთეზისათვის. SAM მოლეკულაა, რომელიც ДНМ მეთილტრანსფერაზებს ДНМ-ის მოდიფიცირებისათვის საჭირო მეთილის ჯგუფს გადასცემს. თუ ახალშობილი ვირთაგვების კვების რაციონში ფოლიუმის მჟავის დეფიციტია, მათი გენომის იმპრინტინგული უბნების ნორმალური რეგულაცია ირღვევა[8]. ამჟამად მხოლოდ იმის გაცნობიერებას ვიწყებთ, რა დადებითი გავლენა შეიძლება იქონიოს ფოლიუმის მჟავამ ეპიგენეტიკურ მექანიზმებზე.

საკვებში ჰისტონდეაცილაზას ინჰიბიტორების შემცველობამ შეიძლება მნიშვნელოვანი როლი შეასრულოს კიბოსა და სხვა დაავადებათა პრევენ-ციაშიც. ამ საკითხზე ჯერ მხოლოდ თეორიულ ინფორმაციას ვფლობთ.

ჰისტონდეაცეტილაზას სუსტ ინჰიბიტორებს შეიცავენ შემდეგი პროდუქტები: ყველი – ერბომჟავა ნატრიუმის მარილს, ბროკოლი – სულფორაფანს, ნიორი – დიალილის დისულფიდს. მკვლევრები ვარაუდობენ, რომ საჭმლის მონელების პროცესში კვების პროდუქტებიდან ამ ნივთიერებების გამოთავისუფლება ხელს უწყობს გენების ექსპრესიის რეგულაციას და საჭმლის მომნელებელი ტრაქტის უჯრედების გამრავლებას[9]. თეორიულად ამან შეიძლება მსხვილ ნაწლავში კანცეროგენული ცვლილებების განვითარების რისკი შეამციროს. ნაწლავური ბაქტერიები საკვების ნაწილაკებისგან, განსაკუთრებით, მცენარეული საკვებიდან, ერბომჟავას ბუნებრივი გზით ასინთეზებენ[10], რაც ერთხელ კიდევ ადასტურებს იმას, რომ საჭიროა, რაც შეიძლება მეტი მწვანილი მიირთვათ.

დაავადებაზე კვების რაციონის ეპიგენეტიკურ გავლენას ისლანდიაში ჩატარებული საინტერესო კვლევაც ადასტურებს. კვლევა იშვიათ გენეტიკურ დაავადებას – ცისტატინ-C ამილოიდურ ანგიოპათიას – ეხება, რომელიც ინსულტის განვითარებას და, შესაბამისად, ნაადრევ სიკვდილს იწვევს. დაავადებულებს ძირითადი გენის განსაზღვრული მუტაცია აღმოაჩნდათ. ისლანდიური საზოგადოებრივი ჯგუფების შედარებით იზოლაციური ხასიათისა და ქვეყანაში სააღრიცხვო ჩანაწერების დიდი სიზუსტით წარმოების წყალობით მკვლევრებს საშუალება მიეცათ პაციენტების ოჯახების წინაპართა სხვადასხვა თაობაში დაავადებულ ინდივიდებს დაკვირვებოდნენ. მიღებული შედეგები გამაოგნებელი აღმოჩნდა. დაახლოებით 1820 წლამდე ამ მუტაციის მატარებლები საშუალოდ 60 წლამდე ცოცხლობდნენ. 1820-1900 წლებში დაავადებულთა სიცოცხლის ხანგრძლივობა მკვეთრად დაქვეითდა 30 წლამდე, რაც დღემდე შენარჩუნებულია. მკვლევრებმა გამოქვეყნებულ სტატიაში ივარაუდეს, რომ გარემოს შეცვლამ, რაც 1820 წლიდან დაიწყო და დღემდე გრძელდება, ის მექანიზმები შეცვალა, რომლებითაც უჯრედები მუტაციის ეფექტებს აკონტროლებდნენ და მათზე რეაგირებდნენ[11].

კემბრიჯის 2010 წლის კონფერენციაზე მკვლევართა აღნიშნულმა ჯგუფმა ისლანდიაში 1820 წლიდან დღემდე გარემოს შეცვლის უპირველეს მიზეზად მოსახლეობისათვის ტრადიციული კვების რაციონის კონტინენტური ევროპისათვის დამახასიათებელი რაციონით ჩანაცვლება მიიჩნია[12]. ისლანდიელთა ტრადიციული საკვები ძირითადად გამხმარი თევზისა და ფერმენტირებული კარაქისგან (ერბოსგან) შედგებოდა. ეს უკანასკნელი ძალიან მდიდარია ერბომჟავით – ჰისტონდეაცეტილაზას სუსტი ინჰიბიტორით. ჰისტონდეაცეტილაზას ინჰიბიტორებს სისხლძარღვებში კუნთოვანი ბოჭკოების ფუნქციების შეცვლა შეუძლიათ[13], რაც დამახასიათებელია აღნიშნული მუტაციის დროს განვითარებული ინსულტის ტიპისათვის. ჯერ

ოფიციალურად დადასტურებული არ არის, რომ პაციენტების გამოკვლეულ ჯგუფში სიკვდილიანობის გაახალგაზრდავება სწორედ საკვებთან ერთად ჰისტონდეაცეტილაზას ინჰიბიტორის მოხმარების შემცირებამ გამოიწვია, თუმცა ეს ჰიპოთეზა დამაჯერებლობას მოკლებული არ არის.

ფუნდამენტური ეპიგენეტიკა მეცნიერების ის დარგია, სადაც რაიმე პროგნოზის გაკეთება ყველაზე რთულია. მხოლოდ ის შეიძლება ვამტკიცოთ, რომ ეპიგენეტიკური მექანიზმები ყოველთვის შეიძლება გამოვლინდნენ მეცნიერების სრულიად მოულოდნელ მიმართულებებში. ამის თვალსაჩინო მაგალითია არც ისე დიდი ხნის წინ ცირკადული რიტმების სფეროში გაკეთებული აღმოჩენა – ფიზიოლოგიური და ბიოქიმიური პროცესების ბუნებრივი სადღეღამისო ციკლური ცვლილებები, რომლებიც დამახასიათებელია ცოცხალი ორგანიზმების სახეობათა უმეტესობისათვის. დამტკიცდა, რომ ამ რიტმის ჩამოყალიბებაში მონაწილე ძირითად ცილას ჰისტონური აცეტილტრანსფერაზა წარმოადგენს[14], თავად რიტმი კი სულ ცოტა კიდევ ერთი განსხვავებული ეპიგენეტიკური ფერმენტით რეგულირდება[15].

სავსებით შესაძლებელია ისიც შევიტყოთ, რომ ზოგიერთი ეპიგენეტიკურ ფერმენტს უჯრედზე ზემოქმედება აბსოლუტურად განსხვავებული მეთოდებით შეუძლია. ამ ვარაუდის საფუძველს იძლევა ის, რომ ბევრი ეს ფერმენტი მხოლოდ ქრომატინის მოდიფიკაციას არ იწვევს. მათ უჯრედის სხვა ცილების მოდიფიკაციის უნარიც აქვთ, ე.ი. ერთდროულად რამდენიმე მიმართულებით მოქმედებენ. უფრო მეტიც, არსებობს მოსაზრება, რომ ჰისტონის მამოდიფიცირებელი ზოგიერთი გენი უჯრედში ჰისტონების არსებობამდე გაჩნდა[16]. ეს გვაფიქრებინებს, რომ თავდაპირველად ამ ფერმენტებს სხვა ფუნქცია ჰქონდათ, მაგრამ ევოლუციის პროცესში იძულებით გენის ექსპრესიის მაკონტროლებლებად გარდაიქმნენ. ამდენად, ძალიან არ უნდა გაგვიკვირდეს იმის აღმოჩენა, რომ ზოგიერთ ფერმენტს ჩვენს უჯრედებში ორმაგი ფუნქცია აქვს.

ეპიგენეტიკის მოლეკულური მექანიკის ზოგიერთი ყველაზე ფუნდამენტური საკითხი ჯერჯერობით ამოუხსნელი რჩება. ჩვენი ცოდნა იმის შესახებ, თუ როგორ ყალიბდება კონკრეტული მოდიფიკაციები გენომის შერჩეულ პოზიციებზე, ძალიან ფრაგმენტულია. ჩვენ მხოლოდ ახლა ვიწყებთ ამ პროცესში არამაკოდირებელი რნმ-ების ფუნქციის შესწავლას. ამ საკითხის ირგვლივ მეცნიერებაში ბევრი თეთრი ლაქაა. ბოლომდე არც ის ვიცით, როგორ გადაეცემა ჰისტონური მოდიფიკაციები დედისეულიდან შვილეულ უჯრედებს. უდავოა, რომ ასეთი რამ ხდება, ვინაიდან ეს უჯრედის მოლეკულური მეხსიერების ნაწილს წარმოადგენს. მის საფუძველზე უჯრედს შეუძლია თავისი ფუნქცია შეინარჩუნოს, მაგრამ ჯერ უცნობია, ეს როგორ ხდება. დნმ-ის რეპლიკაციის

დროს ჰისტონური ცილები ერთ მხარეს გადაადგილდებიან და DნმI-ის ახალ ასლში შეიძლება მოდიფიცირებული ჰისტონების შედარებით მცირე რაოდენობა აღმოჩნდეს. ამის ნაცვლად DნმI-ის ასლი შესაძლოა პირველადი ჰისტონების გარემოცვაში აღმოჩნდეს, რომლებიც თითქმის მთლიანად არამოდიფიცირებულია. მდგომარეობა ძალიან სწრაფად გამოსწორდება, თუმცა ჩვენთვის სრულიად გაუგებარია, ეს როგორ ხდება, იმის მიუხედავად, რომ ეს მოვლენა მთელი ეპიგენეტიკის ერთ-ერთი ფუნდამენტური საკითხია.

დასაშვებია, რომ ამ კითხვაზე პასუხს იქამდე ვერ გავცემთ, ვიდრე იმ ტექნოლოგიებით და აზროვნებით არ აღვიჭურვებით, რომლებიც ტრადიციული ორგანზომილებიანი სივრციდან ახალ, სამგანზომილებიან სამყაროში გადაგვიყვანს. ჩვეულებრივ, გენომს ხაზოვან განზომილებაში, ფუძეთა ჯაჭვის სახით წარმოვიდგენთ ხოლმე, რომლის წაკითხვა მხოლოდ თანამიმდევრობით შეიძლება. რეალურად კი გენომის სხვადასხვა უბანი მოღუნული და დახვეულია. ერთმანეთთან კონტაქტის დროს ეს უბნები ახალ კომბინაციებს და მარეგულირებელ ქვეჯგუფებს წარმოქმნიან. ჩვენი გენეტიკური მასალა ჩვეულებრივი სცენარი გვგონია. სინამდვილეში კი იგი ჟურნალ "Mad"-ის გარკვეული წესით დაკეცილი ფურცლებს უფრო წააგავს, რომელთა სხვადასხვა კუთხით დალაგებისას მუდმივად ახალ სურათს მივიღებთ. ამ პროცესის არსში წვდომა შეიძლება პრინციპულად მნიშვნელოვანი პირობა აღმოჩნდეს იმ საიდუმლოს ამოსახსნელად, როგორ ურთიერთქმედებენ ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციები და გენების კომბინაციები ისეთი საოცრების შესაქმნელად, როგორიცაა ჭია, მუხა, ნიანგი ან ადამიანი.

და აი, იმის შეჯამება, თუ რას უნდა ველოდოთ შემდეგ ათწლეულში ეპიგენეტიკური კველევებისაგან. ადამიანებს ახალი იმედები გაუჩნდებათ, რომელთაგან მრავალი ვერ გამართლდება, ზოგი ზედმეტად ოპტიმისტური იქნება, ბოლოს ჩიხში რომ მოგვაქცევს, იქნება არასწორი არჩევანი, რომელიც მცდარი გზით გვატარებს და ზოგჯერ გვაიძულებს, საეჭვო ღირებულების კვლევებიც კი ჩავატაროთ. მეცნიერება ადამიანის შექმნილია და ზოგჯერ მისთვისაც დამახასიათებელია შეცდომები, მაგრამ შემდეგი ათწლეულის დასასრულისთვის აუცილებელად მივიღებთ გაცილებით მეტ პასუხს ბიოლოგიის ყველაზე საჭირბოროტო კითხვებზე. ამჟამად ძნელია ვივარაუდოთ, როგორი იქნება ეს პასუხები, ზოგ შემთხვევაში კი წარმოდგენაც არ გვაქვს, რომელ კითხვებზე გვექნება პასუხები, თუმცა ერთი რამ უეჭველად ვიცით.

ეპიგენეტიკური რევოლუცია გრძელდება.

შენიშვნები

შესავალი

1. For these and many others, see http://news.bbc.co.uk/1/hi/sci/tech/807126.stm
2. A useful starting point for descriptions of the symptoms of schizophrenia, its effects on patients and their families, and relevant statistics is www.schizophrenia.com

თავი 1

1. http://www.britishlivertrust.org.uk/home/the-liver.aspx
2. http://www.wellcome.ac.uk/News/2010/Features/WTX063605.htm
3. Quoted in the The Scientist Speculates, ed. Good, I.J. (1962), published by Heinemann.
4. Key papers from this programme of work include: Gurdon et al. (1958) Nature 182: 64–5; Gurdon (1960) J Embryol Exp Morphol. 8: 505–26; Gurdon(1962) J Hered. 53: 5–9; Gurdon (1962) Dev Biol. 4: 256–73; Gurdon (1962) J Embryol Exp Morphol. 10: 622–40.
5. Waddington, C. H. (1957), The Strategy of the Genes, published by Geo Allen & Unwin.
6. Campbell et al. 1996 Nature 380: 64–6.

თავი 2

1. For a useful review of the state of knowledge at the time see Rao, M. (2004) Dev Biol. 275: 269–86.
2. Takahashi and Yamanaka (2006), Cell 126: 663–76.
3. Pang et al. (2011), Nature online publication May 26.
4. Alipio et al. (2010), Proc Natl Acad Sci USA 107: 13426–31.
5. Nakagawa et al. (2008), Nat Biotechnol. 26: 101–6.
6. See, for example, Baharvand et al. (2010) Methods Mol Biol. 584: 425–43.
7. Gaspar and Thrasher (2005), Expert Opin Biol Ther. 5: 1175–82.
8. Lapillonne et al. (2010), Haematologica 95: 1651–9.

თავი 3

1. See http://genome.wellcome.ac.uk/doc_WTD020745.html for a wealth of useful genome-related facts and figures.
2. Schoenfelder et al. (2010), Nat Genet. 42: 53–61.

თავი 4

1. Kruczek and Doerfler (1982), EMBO J. 1:409–14.
2. Bird et al. (1985), Cell 40: 91–99.
3. Lewis et al. (1992), Cell 69: 905–14.
4. Nan et al. (1998), Nature 393: 386–9.
5. For a recent review of the actions of MeCP2, see Adkins and Georgel (2011), Biochem Cell Biol. 89: 1–11.
6. Guy et al. (2007), Science 315: 1143–7.
7. http://www.youtube.com/watch?v=RyAvKGmAElQ&feature=related
8. The most important papers from the Allis lab in 1996 were: Brownell et al. (1996), Cell 84: 843–51; Vettese-Dadey et al. (1996), EMBO J. 15: 2508–18; Kuo et al. (1996), Nature 383: 269–72.
9. A useful review by one of the leading researchers in the field is Kouzarides, T. (2007) Cell 128: 693–705.
10. Jenuwein and Allis (2001), Science 293: 1074–80.
11. Ng et al. (2010), Nat Genet. 42: 790–3.
12. Laumonnier et al. (2005), J Med Genet. 42: 780–6.

თავი 5

1. Fraga et al. (2005), Proc Natl Acad Sci USA 102: 10604–9.
2. Ollikainen et al. (2010), Human Molecular Genetics 19: 4176–88.
3. http://www.pbs.org/wgbh/evolution/library/04/4/l_044_02.html
4. http://www.evolutionpages.com/Mouse%20genome%20home.htm
5. Gartner, K. (1990), Lab Animal 24:71–7.
6. Whitelaw et al. (2010), Genome Biology.
7. Tobi et al. (2009), HMG.
8. Kaminen-Ahola et al. (2010).

თავი 6

1. If you want to know more, try Arthur Koestler's highly readable though exceptionally partisan book, The Case of the Midwife Toad.
2. Lumey et al. (1995), Eur J Obstet Reprod Biol. 61: 23–20.
3. Lumey (1998), Proceedings of the Nutrition Society 57: 129–135.
4. Kaati et al. (2002), EJHG 10: 682–688.
5. Morgan et al. (1999), Nature 23: 314–8.
6. Wolff et al. (1998), FASEB J 12: 949–957.
7. Rakyan et al. (2003), PNAS 100: 2538–2543.
8. World Cancer Research Fund figures http://tinyurl.com/47uosv4
9. www.nhs.uk
10. Waterland et al. (2007), FASEB J 21: 3380–3385.
11. Ng et al. (2010), Nature 467: 963–966.
12. Carone et al. (2010) Cell 143: 1084–1096.
13. Anway et al. (2005) Science 308: 1466–1469.
14. Guerroro-Bosagna et al. (2010), PLoS One: 5.

თავი 7

1. Surani, Barton and Norris (1984), Nature 308: 548–550.
2. Barton, Surani and Norris (1984), Nature 311: 374–376.
3. Surani, Barton and Norris (1987), Nature 326: 395–397.
4. McGrath and Solter (1984), Cell 37: 179–183.
5. Cattanach and Kirk (1985), Nature 315: 496–498.
6. Hammoud et al. (2009) Nature 460: 473–478.
7. Reik et al. (1987), Nature 328: 248–251.
8. Sapienza et al. (1987), Nature 328: 251–254.
9. Rakyan et al. (2003), PNAS 100: 2538–2543.

თავი 8

1. Surani, Barton and Norris (1984), Nature 308: 548–550.
2. Barton, Surani and Norris (1984), Nature 311: 374–376.
3. Surani, Barton and Norris (1987), Nature 326: 395–397.

4. Cattanach and Kirk (1985), Nature 315: 496–8.
5. De Chiara et al. (1991), Cell 64: 845–859.
6. Barlow et al. (1991), Nature 349: 84–87.
7. Reviewed in Butler (2009), Journal of Assisted Reproduction and Genetics: 477–486
8. Prader, A., Labhart, A. and Willi, H. (1956), Schweiz. Med. Wschr. 86: 1260–1261.
9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/176270
10. Angelman, H. (1965), 'Puppet children': a report of three cases. Dev. Med. Child Neurol. 7: 681–688.
11. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/105830
12. Knoll et al.(1989), American Journal of Medical Genetics 32: 285–290.
13. Nicholls et al. (1989), Nature 342: 281–185.
14. Malcolm et al. (1991), The Lancet 337: 694–697.
15. Wiedemann (1964), J Genet Hum. 13: 223.
16. Beckwith (1969), Birth Defects 5: 188.
17. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/130650
18. Silver et al. (1953), Pediatrics 12: 368–376.
19. Russell (1954), Proc Royal Soc Medicine 47: 1040–1044.
20. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/180860
21. For a useful review, see Gabory et al. (2010), BioEssays 32: 473–480.
22. Frost & Moore (2010), PLoS Genetics 6 e1001015.
23. Ohinata et al. (2005), Nature 436: 207–213.
24. Buiting et al. (2003), American J Human Genet. 72: 571–577.
25. Hammoud et al. (2009), Nature 460: 473–478.
26. OOi et al. (2007), Nature 448: 714–717.
27. Stadtfeld et al. (2010), Nature 465: 175–81.
28. See Butler (2009), J Assist Reprod Genet. 26: 477–486 for a useful review.
29. Kono et al. (2004), Nature 428: 860–864.
30. Blewitt et al. (2006), PLoS Genetics 2: 399–405.
31. See, for example, http://www.guardian.co.uk/uk/2010/aug/04/ cloned-meat-british-bulls-fsa?INTCMP=SRCH
32. For a recent review, see Bukulmez, O. (2009) Curr Opin Obstet Gynecol. 21: 260–4.

თავი 9

1. Jäger et al. (1990), Nature 348: 452–4.
2. Margarit et al. (2000), Am J Med Genet. 90: 25–8.
3. For a good review of this, see Graves (2010), Placenta, Supplement A Trophoblast Research 24: S27–S32.
4. Lyon, M. F. (1961), Nature 190: 372–373.
5. Lyon, M. F. (1962), American Journal of Human Genetics 14: 135–148.
6. For a useful review, see Okamoto and Heard (2009), Chromosome Res. 17: 659–69.
7. McGrath and Solter (1984), Cell 37: 179–83.
8. Cattanach and Isaacson (1967), Genetics 57: 231–246.
9. Rastan and Robertson (1985), J Embryol Exp Morphol. 90: 379–88.
10. Brown et al. (1991), Nature 349: 38–44.
11. Borsani et al. (1991), Nature 351: 325–329.
12. Brown et al. (1992), Cell 71: 527–542.
13. Brockdorff et al. (1992), Cell 71: 515–526.
14. Borsani et al. (1991), Nature 351: 325–329.
15. For a good review, see Lee, J. T. (2010) Cold Spring Harbor Perspectives in Biology 2 a003749.
16. Lee et al. (1996), Cell 86: 83–84.
17. Xu et al. (2006), Science 311: 1149–52.
18. Lee et al. (1999), Nature Genetics 21: 400–404.
19. Navarro et al. (2008), Science 321: 1693–1695.
20. Maherali et al. (2007), CellSeell 1: 55–70.
21. Zonana et al. (1993), Amer J Human Genetics 52: 78–84.
22. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/305100
23. Reviewed in Pinto et al. (2010), Orphanet Journal of Rare Diseases 5: 14–23.
24. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/310200
25. Pena et al. (1987), J Neurol Sci. 79: 337–344.
26. Gordon (2004), Science 306: 496–499.
27. For a good review of this, see Graves (2010), Placenta Supplement A Trophoblast Research 24: S27–S32.
28. Rao et al. (1997), Nature Genetics 16: 54–63.

თავი 10

1. From Scientific Autobiography and Other Papers (1950).
2. Mulder et al. (1975), Cold Spring Harb Symp Quant Biol. 39: 397–400.
3. Ohno (1972), Brookhaven Symposia in Biology 23: 366–370.
4. See Orgel and Crick (1980), Nature 284: 604–607.
5. See Doolittle and Sapienza (1980), Nature 284: 601–603.
6. Mattick (2009), Annals N Y Acad Sci. 1178: 29–46.
7. http://genome.wellcome.ac.uk/node30006.html
8. http://wiki.wormbase.org/index.php/WS205
9. For a useful review see Qureshi et al. (2010), Brain Research 1338: 20–35.
10. Clark and Mattick (2011), Seminars in Cell and Developmental Biology, in press at time of publication.
11. Carninci et al. (2005), Science 309: 1559–1563.
12. Nagano et al. (2008), Science 322: 1717–1720.
13. Zhao et al. (2010), Molecular Cell 40: 939–953.
14. Garber et al. (1983), EMBO J. 2: 2027–36.
15. Rinn et al. (2007), Cell 129: 1311–1323.
16. Ørom et al. (2010), Cell 143: 46–58.
17. Lee et al. (1993), Cell 75: 843–854.
18. Wightman et al. (1993), Cell 75: 858–62.
19. For a good review, see Bartel (2009), Cell 136: 215–233.
20. Mattick, J. S. (2010), BioEssays 32: 548–552.
21. Chimpanzee Sequencing and Analysis Consortium (2005), Nature 437: 69–87.
22. Athanasiasdis et al. (2004), PLoS Biol 2: e391.
23. Paz-Yaacov et al. (2010), Proc Natl Acad Sci USA 107: 12174–9.
24. Melton et al.(2010), Nature 463: 621–628.
25. Yu et al. (2007), Science 318: 1917–20.
26. Marson et al. (2008), Cell 134: 521–33.
27. Judson et al. (2009), Nature Biotechnology 27: 459–461.
28. Reviewed in Pauli et al. (2011), Nature Reviews Genetics 12: 136–149.
29. Giraldez et al. (2006), Science 312: 75–79.
30. West et al. (2009), Nature 460: 909–913.
31. Vagin et al. (2009), Genes Dev. 23: 1749–62.

32. Deng and Lin (2002), Developmental Cell 2: 819–830.
33. Aravin et al. (2008), Molecular Cell 31: 785–799.
34. Kuramochi-Miyagawa et al. (2008), Genes and Development 22: 908–917.
35. Reviewed in Mattick et al. (2009), BioEssays 31: 51–59.
36. Wagner et al. (2008), Dev Cell. 14: 962–9.
37. Lewejohann et al. (2004), Behav Brain Res 154: 273–89.
38. Clop et al. (2006), Nature Genetics 38: 813–818.
39. Abelson et al. (2005), Science 310: 317–320.
40. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/188400
41. Strak et al. (2008), Nature Genetics 40: 751–760.
42. Calin et al. (2004), Proc Nat Acad Sci USA 101: 2999–3004.
43. Volinia et al. (2006), Proc Natl Acad Sci USA 103: 2257–2261.
44. For a useful review see Garzon et al. (2010), Nature Reviews Drug Discovery 9: 775–789.
45. Melo et al. (2009), Nature Genetics 41: 365–370.

თავი 11

1. Karon et al. (1973), Blood 42: 359–65.
2. Constantinides et al. (1977), Nature 267: 364–366.
3. Taylor and Jones (1979), Cell 17: 771–779.
4. Jones (2011), Nature Cell Biology 13: 2.
5. Jones and Taylor (1980), Cell 20: 85–93.
6. Santi et al. (1983), Cell 33: 9–10.
7. Ghoshal et al. (2005), Molecular and Cellular Biology 25: 4727–4741.
8. Kuo et al. (2007), Cancer Research 67: 8248–8254.
9. For an excellent history of the development of SAHA, see Marks and Breslow (2007), Nature Biotechnology 25: 84–90.
10. Friend et al. (1971), Proc Natl Acad Sci USA 68: 378–382.
11. Richon et al. (1996), Proc Natl Acad Sci USA 93: 5705–5708.
12. Yoshida et al. (1990), Journal of Biological Chemistry 265: 17174–17179.
13. Richon et al. (1998), Proc Natl Acad Sci USA 95: 3003–3007.
14. Herman et al. (1994), Proc Natl Acad Sci USA 91: 9700–9704.
15. Esteller et al. (2000), J National Cancer Institute 92: 564–569.

16. Toyota et al. (1999), Proc Natl Acad Sci USA 96: 8681–8686.
17. Lu et al. (2006), Oncogene 25: 230–9.
18. Gery et al. (2007), Clin Cancer Res. 13: 1399–404.
19. For a recent review of a disorder where gene therapy is proving broadly effective see Ferrua et al. (2010), Curr Opin Allergy Clin Immunol. 10: 551–6.
20. Kantarjian et al. (2006), Cancer 106: 1794–1803.
21. Silverman et al. (2002), J Clin Oncol. 20: 2429–2440.
22. Duvic et al. (2007), Blood 109: 31–39.
23. www.cancer.gov/clinicaltrials/search/results?protocolsearchid=8828355
24. www.lifesciencesworld.com/news/view/11080
25. http://www.masshightech.com/stories/2008/04/21/story1-Epigenetics-isthe-word-on-bio-investors-lips.html
26. Viré et al. (2006), Nature 439: 871–874.
27. Schlesinger et al. (2007), Nature Genetics 39: 232–236.
28. Shi et al. (2004), Cell 29: 119; 941–53.
29. Ooi et al. (2007), Nature 448: 714–717.
30. Bachmann et al. (2006), J Clin Oncology 24: 268–273.
31. Lim et al. (2010), Carcinogenesis 31: 512–20.
32. Kondo et al. (2008), Nature Genetics 40: 741–750.
33. Widschwendter et al. (2007), Nature Genetics 39: 157–158.
34. Taby and Issa (2010), CA Cancer J Clin. 60: 376–92.
35. Bernstein et al. (2006), Cell 125: 315–326.
36. Ohm et al. (2007), Nature Genetics 39: 237–242.
37. Fabbri et al. (2007), Proc Natl Acad Sci USA 104: 15805–10.

თავი 12

1. For a recent review, see Heim et al. (2010), Dev Psychobiol. 52: 671–90.
2. Yehuda et al. (2001), Dev Psychopathol. 13: 733–53.
3. Heim et al. (2000), JAMA 284: 592–7.
4. Lee et al. (2005), Am J Psychiatry 162: 995–997.
5. Carpenter et al. (2004), Neuropsychopharm. 29: 777–784.
6. Weaver et al. (2004), Nature Neuroscience 7: 847–854.
7. Murgatroyd et al. (2009), Nature Neuroscience 12: 1559–1565.

8. Skene et al. (2010), Mol Cell 37: 457–68.
9. McGowan et al. (2009), Nature Neuroscience 12: 342–248.
10. http://www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en/
11. Reviewed in Uchida et al. (2011), Neuron 69: 359–372.
12. Uchida et al. (2011), Neuron 69: 359–372.
13. Elliott et al. (2010), Nature Neuroscience 13: 1351–1353.
14. Uchida et al. (2011), Neuron 69: 359–372.
15. For a useful review of animal models of depression, see Nestler and Hyman (2010), Nature Neuroscience 13: 1161–1169.
16. Uchida et al. (2011), Neuron 69: 359–372.
17. Weaver et al. (2004), Nature Neuroscience 7: 847–854.
18. See, for example, interviews in Buchen (2010), Nature 467: 146–148.
19. Mayer et al. (2000), Nature 403: 501–502.
20. Tahiliani et al. (2009), Science 324: 30–5.
21. Globisch et al. (2010), PLoS One 5: e15367.
22. For a useful review of DNA methylation and memory formation, see Day and Sweatt (2010), Nature Neuroscience 13: 1319–1329.
23. Korzus et al. (2004), Neuron 42: 961–972.
24. Alarcón et al. (2004), Neuron 42: 947–959.
25. MacDonald and Roskams (2008), Dev Dyn. 237: 2256–2267.
26. Guan et al. (2009), Nature 459: 55–60.
27. Fischer et al. (2007), Nature 447: 178–182.
28. Im et al. (2010), Nature Neuroscience 13: 1120–1127.
29. Deng et al. (2010), Nature Neuroscience 13: 1128–1136.
30. Garfield et al. (2011), Nature 469: 534–538.

თავი 13

1. http://www.isaps.org/uploads/news_pdf/Raw_data_Survey2009.pdf
2. Aubert and Lansdorp (2008), Physiological Reviews 88: 557–579.
3. For a review of this and other surveys on public attitudes to lifespan extension, see Partridge et al. (2010), EMBO Reports 11: 735–737.
4. Bjornsson et al. (2008), Journal of the American Medical Association 299: 2877–2883.

5. Gaudet et al. (2003), Science 300: 488–492.
6. Eden et al. (2003), Science 300: 455.
7. For a useful review of changes in epigenetic modifications during ageing, see Calvanese et al. (2009), Ageing Research Reviews 8: 269–276.
8. Kennedy et al. (1995), Cell 80: 485–496.
9. Kaeberlein et al. (1999), Genes and Development 13: 2570–2580.
10. Dang et al. (2009), Nature 459: 802–807.
11. Tissenbaum and Guarente (2001), Nature 410: 227–230.
12. Rogina and Helfand (2004), Proceedings of the National Academy of Sciences USA 101: 15998–16003.
13. Michishita et al. (2008), Nature 452: 492–496.
14. Kawahara et al. (2009), Cell 136: 62–74.
15. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/277700
16. Michishita et al. (2008), Nature 452: 492–496.
17. McCay et al. (1935), Nutrition 5: 155–71.
18. Reviewed in Kaeberlein and Powers (2007), Ageing Research Reviews 6: 128–140.
19. Partridge et al. (2010), EMBO Reports 11: 735–737.
20. Howitz et al. (2003), Nature 425: 191–196.
21. Wood et al. (2004), Nature 430: 686–689.
22. Baur et al. (2006), Nature 444: 337–342.
23. Howitz et al. (2003), Nature 425: 191–196.
24. Beher et al. (2009), Chem Biol Drug Des. 74: 619–24.
25. Pacholec et al. (2010), J Biol Chem 285: 8340–51.
26. For a review, see Chaturvedi et al. (2010), Chem Soc Rev. 39: 435–54.
27. http://www.fiercebiotech.com/story/ weak-efficacy-renal-risks-force-gsk-dump-resveratrol-program/2010-12-01

თავი 14

1. McCay et al. (1935), Nutrition 5: 155–71.
2. For a useful review of the differences, see Chittka and Chittka (2010), PLoS Biology 8: e1000532.
3. For a useful summary of these processes, see Maleszka (2008), Epigenetics 3: 188–192.

4. Honeybee Genome Sequencing Consortium (2006), Nature 443: 931–49.
5. Wang et al. (2006), Science 314: 645–647.
6. Kucharski et al. (2008), Science 319: 1827–1830.
7. Lyko et al. (2010), PLos Biol 8: e1000506.
8. Spannhoff et al. (2011), EMBO Reports 12: 238–243.
9. Lockett et al. (2010), NeuroReport 21: 812–816.
10. Hunt et al. (2010), Genome Biol Evol 2: 719–728.
11. Lyko et al. (2010), PLos Biol 8: e1000506.
12. Bonasio et al. (2010), Science 329: 1068–1071
13. Izuta et al. (2009), Evid Based Complement Alternat Med. 6: 489–94.

თავი 15

1. For a useful review, see Dennis and Peacock (2009), J Biol 8: article 57.
2. For a useful summary of the epigenetic control of vernalisation, see Ahmad et al. (2010), Molecular Plant 4: 719–728.
3. Pien et al. (2008), Plant Cell 20: 580–588.
4. Sung and Amasino (2004), Nature 427: 159–164.
5. De Lucia et al. (2008), Proc Natl Acad Sci USA 105: 16831–16836.
6. Heo and Sung (2011), Science 331: 76–79.
7. Pant et al. (2008), Plant J 53: 731–738.
8. Palauqui et al. (1997), EMBO J 16: 4738–4745
9. See, for example, Schubert et al. (2006), EMBO J 25: 4638–4649.
10. Gehring et al. (2009), Science 324: 1447–1451.
11. Hsieh et al. (2009), Science 324: 1451–1454
12. Mosher et al. (2009), Nature 460: 283–286.
13. Slotkin et al. (2009), Cell 136: 461–472.
14. Garnier et al. (2008), Epigenetics 3: 14–20.
15. Reviewed in Zhang et al. (2010), J Genet and Genomics 37: 1–12.
16. Chan et al. (2005), Nature Reviews Genetics 6: 351–360.
17. Cokus et al. (2008), Nature 452: 215–219.

თავი 16

1. For a recent review, see Wapstra and Warner (2010), Sex Dev. 4: 110–8.
2. Miller et al. (2004), Fertil Steril 81: 954–64.
3. Watson, J. D. and Crick, F. H. C. (1953), Nature 171: 737–738.
4. Cattanach and Isaacson (1967), Genetics 57: 231–246.
5. For further information, see http://www.sienabiotech.com.
6. Mack, G. S. (2010), Nat Biotechnol. 28: 1259–66.
7. MRC Vitamin Study Research Group (1991), Lancet 338: 131–7.
8. Waterland et al. (2006), Hum Mol Genet. 15: 705–16.
9. Reviewed in Calvanese et al. (2009), Ageing Research Reviews 8: 268–276.
10. Reviewed in Guilloteau et al. (2010), Res Rev. 23: 366–84.
11. Palsdottir et al. (2008), PLoS Genet. June 20, 4: e1000099.
12. Abstract from Palsdottir et al. (2010), Wellcome Trust Conference on Signalling to Chromatin Hinxton UK
13. See for example Okabe et al. (1995), Biol PharmBull. 18: 1665–70.
14. Nakahata et al. (2008), Cell 134: 329–40.
15. Katada et al. (2010), Nat Struct Mol Biol. 17: 1414–21.
16. Gregoretti et al. (2004), J Mol Biol. 338: 17–31.

ტერმინების განმარტება

CpG მოტივები (კუნძულები) – დნმ-ის ნუკლეოტიდური თანამიმდევრობა, სადაც ნუკლეოტიდ ციტოზინს მოსდევს ნუკლეოტიდი გუანინი. CpG მოტივები შესაძლებელია მეთილირდეს C-ზე (ციტოზინზე).

ES უჯრედები – ემბრიონული ღეროვანი უჯრედები -შიდაუჯრედული მასისგან ექსპერიმენტულად მიღებული პლურიპოტენტური უჯრედები.

iPS უჯრედები – ინდუცირებული პლურიპოტენტური ღეროვანი უჯრედები. წარმოიქმნებიან მომწიფებული უჯრედების გადაპროგრამებით სპეციფიკური გენების საშუალებით, რომლებიც საბოლოოდ დიფერენცირებულ უჯრედებს ისევ პლურიპოტენტურ უჯრედებად გარდაქმნიან.

აი-რნმ – არამაკოდირებელი რნმ. კოპირებულია დნმ-იდან და არ კოდირებს ცილებს.

აუტოსომები – არასასქესო ქრომოსომები. ადამიანს აქვს 22 წყვილი აუტოსომა.

ბლასტოცისტი – ძალიან ადრეული ემბრიონი ძუძუმწოვრებში, რომელიც შეიცავს დაახლოებით 100 უჯრედს. ბლასტოცისტი შეიცავს უჯრედებს, რომლებიც დასაბამს აძლევენ პლაცენტას. ეს უჯრედები გარს აკრავს უფრო მკვრივ შიდაუჯრედულ მასას, რომლისგანაც წარმოიქმნება ემბრიონის სხეული.

გამეტა – კვერცხუჯრედი ან სპერმატოზოიდი.

გენომი (ბირთვული) – უჯრედის ბირთვში არსებული დნმ-ის სრული თანამიმდევრობა.

გერმინაციული – უჯრედები, რომელთა საშუალებით გენეტიკური ინფორმაცია გადაეცემა მშობლიდან შვილს. ესენია კვერცხუჯრედები და სპერმატოზოიდები (და მათი წინამორბედი უჯრედები).

დისკორდანტობა – მდგომარეობა, როდესაც ორ ინდივიდს აქვს არაიდენტური ფენოტიპი.

ДნМ-ის რეპლიკაცია – ДნМ-ის მოლეკულის ასლის წარმოქმნა, რომლის დროსაც სინთეზდება საწყისის იდენტური ახალი ДნМ-ის მოლეკულა.

ДნМ-მეთილტრანტფერაზა (DNMT) – ფერმენტი, რომელსაც შეუძლია ДნМ-ში ციტოზინის ფუძეზე მეთილის ჯგუფის დამატება.

ეგზონი – გენის მაკოდირებელი უბანი, რომელიც წარმოდგენილია ამ გენიდან გადმოწერილ ი-რნმ-ის საბოლოო ვერსიაში. ეგზონების უმეტესობა, მაგრამ ყველა არა, კოდირებს ამინმჟავებს, რომლებიც ამ გენის საბოლოო პრდოდუქტს, ცილას წარმოქმნიან.

ვერნალიზაცია – პროცესი, რომელიც საჭიროა მცენარეებისთვის ცივ პერიოდში ყვავილობამდე.

ეპიგენომი – გენომური ДნМ-ის და მასთან ასოცირებული ჰისტონური ცილების სრული ეპიგენეტიკური მოდიფიკაცია.

ზიგოტა – სპერმატოზოიდისა და კვერცხუჯრედის შერწყმის შედეგად მიღებული ტოტიპოტენტური უჯრედი.

თაობათაშორისი (ტრანსგენერაციული) მემკვიდრეობა – ფენომენი, რომლის დროსაც ფენოტიპური ცვლილებები ერთი თაობიდან მეორე თაობას გადაეცემა გენეტიკური კოდის რაიმე ცვლილების გარეშე.

იმპრინტინგი – ფენომენი, რომლის დროსაც გარკვეული გენების ექსპრესია დამოკიდებულია დედისგან არის მემკვიდრეობით მიღებული თუ მამისგან.

ინტრონი – გენის უბანი, რომელიც ამ გენიდან მიღებული ი-რნმ -ის საბოლოო ვერსიიდან ამოჭრილია.

ი-რნმ – ინფორმაციული რნმ. კოპირებულია ДნМ-იდან და კოდირებს ცილებს.

კილობასი კბ – 1000 ფუძე წყვილი.

კონკორდანტობა – გარკვეული ნიშან-თვისების ფენოტიპური იდენტურობა ინდივიდთა წყვილში.

მიკრო რნმ – (მი-რნმ) – მცირე ზომის რნმ-ს მოლეკულები, რომლებიც ДნМ-იდან მიიღება, მაგრამ არ კოდირებს ცილებს. მი-რნმ არის არამაკოდირებელი რნმ-ის (აი-რნმ) ქვეჯგუფი.

მონოზიგოტური (მზ) ტყუპები – ერთი ზიგოტიდან განვითარებული, გენეტიკურად იდენტური ტყუპები.

ნეიროტრანსმიტერი – ქიმიური ნივთიერება, რომელიც წარმოიქმნება თავის ტვინის უჯრედებში, ზემოქმედებს თავის ტვინის სხვა უჯრედებზე და ცვლის მათ მოქმედებებს.

ნუკლეოსომა – რვა სპეციფიკური ჰისტონური მოლეკულის და მათზე დახვეული Дნმ-ის მოლეკულის კომბინაცია.

პლურიპოტენტობა – უჯრედის უნარი დასაბამი მისცეს სხვა ტიპის უჯრედების უმეტესობას. ტიპურად, ძუძუმწოვართა პლურიპოტენტური უჯრედები დასაბამს აძლევს ორგანიზმის ყველა უჯრედს, მაგრამ არა პლაცენტის უჯრედებს.

პრიმორდიული უჯრედები – მაღალ სპეციალიზებული უჯრედები, რომლებიც წარმოიქმნებიან განვითარების ადრეულ ეტაპზე და საბოლოო ჯამში დასაბამს აძლევენ გამეტებს.

პრომოტორი – გენის წინ მდებარე უბანი, რომელიც განსაზღვრავს თუ როგორ „ჩაირთვება“ გენი.

პრონუკლეუსი – სპერმატოზოიდის კვერცხუჯრედში შეჭრის შემდგომი სპერმატოზოიდის ან კვერცხუჯრედის ბირთვები, სანამ მოხდება მათი ერთმანეთთან შერწყმა.

რეტროტრანსპოზონები – Дნმ-ის უჩვეულო სეგმენტები, რომლებიც არ კოდირებენ ცილებს და შეუძლიათ გენომის სხვადასხვა უბანში გადაადგილება. სავარაუდოდ, წარმოქმნილია ვირუსებისგან.

სასქესო ქრომოსომა – X და Y ქრომოსომა, რომლებიც განსაზღვრავენ სქესს ძუძუმწოვრებში. ჩვეულებრივ, მდედრობით სქესს აქვს ორი X ქრომოსომა და მამრობით სქესს ერთი X და Y ქრომოსომა.

სომატური მუტაციები – მუტაციები, რომლებიც ხდება სომატურ უჯრედში, განსხვავებით კვერცხუჯრედსა და სპერმატოზოიდში მომხდარი მუტაციებისგან, მემკვიდრეობით არ გადაეცემა.

სომატური უჯრედი – ორგანიზმის არასასქესო უჯრედები.

სომატური უჯრედის ბირთვის გადატანა (SCNT) – ბირთვის გადატანა ზრდასრული უჯრედიდან სხვა უჯრედში, როგორც წესი განაყოფიერებულ კვერცხუჯრედში.

სტოქასტიკური ვარიაცია – შემთხვევითი ცვლილება ან ფლუქტუაცია.

ტოტიპოტენტობა – უჯრედის უნარი დასაბამი მისცეს ორგანიზმის ყველა უჯრედს და პლაცენტის უჯრედებს.

ტრანსკრიპცია – დნმ-დან რნმ-ის ასლის წარმოქმნა.

უნიპარენტული დისომია – სიტუაცია, როდესაც ქრომოსომული წყვილის ორივე წევრი მემკვიდრეობით არის მიღებული ერთ-ერთი მშობლისგან, ნაცვლად თითო წევრი თითო მშობლისგან. მაგალითად, მე-11-ე ქრომოსომის დედისეული უნიპარენტული დისომია ნიშნავს, რომ მე-11-ე ქრომოსომის ორივე ასლი მემკვიდრეობით მიღებულია დედისგან.

ფენოტიპი – ორგანიზმის გარეგნული მახასიათებლები ან ნიშან-თვისებები.

ქრომატინი – დნმ-ის და მასთან ასოცირებული ცილების, განსაკუთრებით, ჰისტონური ცილების, კომბინაცია.

შიდა უჯრედული მასა (შუმ; **ICM**) – პლურიპოტენტური უჯრედები ადრეული ბლასტოცისტის შიგნით, რომლებიც დასაბამს აძლევენ ორგანიზმის ყველა უჯრედს.

ჰისტონდეაცეტილაზა (HDAC) – ფერმენტი, რომელიც აცეტილის ჯგუფს ჰისტონური ცილიდან აცილებს.

ჰისტონი – გლობულური ცილები, რომლებიც მჭიდროდ არიან ასოცირებულნი დნმ-თან, და რომლებიც შესაძლებელია ეპიგენეტიკურად მოდიფიცირდნენ.

ინდექსი

ABO სისხლის ჯგუფის სისტემა 40
ADH გენი 50
Air რნმ 187
Apis mellifera, იხ. ფუტკრები
Arabidopsis thaliana 295-300
ARH1 გენი 218
Aton Pharma 223
A^{vy} გენი 84-6, 106-9
$Axin^{Fu}$ გენი, 109, 148
2-aza-5'-დეოქსიციტიდინი 219

BCI რნმ 198-9
Ber-Abl *გენი* 269 ბ
BLIMP1 144, 197
BLIMP1 *გენი* 144
BRCA1 *გენი* 216, 217-18, 220

C. elegans *იხ. Caenorhabitis elegans c-Myc* *გენი* 32, 35, 38
Caenorhabitis elegans 181-2, 184, 191, 275
Carausius morosus 129-31
A child called it 133
COLDAIR რნმ 299
CpG კუნძულები 58, 214, 227, 265, 291
CpG აცეტილირება 57
CpG მოტივები 58, 270, 290, 303

Dacogen *იხ.* 2-აზა-5'-დეოქსიციტიდინი
DEMETER 303
DGCR8 201
DGCR8 *გენი* 200, 201
Dlk-1-Dio3 უბანი 147-8
DMSO 211-12
DNMT1 57, 73, 89-90, 210, 225-6, 231, 257
DNMT1 ინჰიბიტორები 211, 22
Dnmt1 მუტანტური 267 3
Dnmt3 286, 289
Dnm3 გენი 286-7, 291
DNMT3A 57, 73, 89-90, 210, 225-6, 231, 257
DNMT3B 57, 73, 210, 225-6, 231, 257
DNMT3L 226
DNMTs 57, 210-11, 225
Drosopila melanogaster იხ. დროზოფილა/ ხილის ბუზი

ES უჯრედები 27-30, 147, 162, 168
EZH2 188, 225, 226, 229

FD გენი 297-8
FLC 297-9
FLC გენი 297-300
FLC გენის პრომოტორი 298-9
FLOWERING LOCUS (FLC) გენი 297-300
FT გენი 297-8

G9a ფერმენტი 187
Gdnf გენი 247, 248-9
GlaxoSmitKleine 203, 280-1
Grb10 260
Grb10 გენი 260-1
Grb10 მუტანტური 260-1

H2A 65, 165
H2B 65
H3 65, 187-8, 223, 225-6, 276-7, 299
H3K4 226, 230
H3K27 225-6, 230
H4 65
HDAC1 257
HDAC2 257, 247-8, 257-8
HDACs 213, 247, 288
HDAC ინჰიბიტორები 213-14, 219, 221, 258-9, 307-8, 309-11
Hirundo rustica 295

HOTAIR რნმ 189
HOX გენები 188-9
HOX-C კლასტერი 189
HOX-D კლასტერი 189
(E)-10-ჰიდროქსი-2-დეცენის მჟავა (10HDA) 288-9, 292

IAP რეტროტრანსპოზონები 127, 148, 150-1
Ict4 გენი 32, 35-6, 71
IGF2 139, 135
IGF2 გენი 135, 139
Igf2r 135
Igf2r გენი 135, 140, 187
in vitro განაყოფიერება 116
iPS უჯრედები 32-2, 36-41, 147, 196, 271-2

Klf4 გენი 32, 35

let-7 რნმ 196, 197
LIN-14 191
LIN-14 გენი 191
lin28 196, 197
LSD1 226

MeCP2 58-9, 61-2, 174, 243-4, 255, 259
MeCP2 გენი 62-3, 173-4
MEFs 31
Merck 203, 223
MeCP2 მუტაციით 63-4
miR-15a რნმ 201
miR-6-1 რნმ 201
miR-17-92 კლასტერი 201
miR-189 რნმ 199
MLL2 71-2
MLL2 გენი 71
MMR ვაქცინა 61-2
MPSII 172
Mustela erminea 305
MZ მონოზიგოტური ტყუპები *იხ.* იდენტური ტყუპები

Nanog 168

Oct4 71, 122, 168, 196

Pfizer 280
PHF8 72
PHF8 გენი 72
PIWI ცილები 197
PIWI რნმ-ები 197
PRC2 188-9

Rana pipiens 16
Regulus Therapeutics 203
Roche 203-4

S-ადენოზილ მეთიონინი (SAM) 309
Saccharomyces cerevisiae იხ. საფუარი
SAHA 212-14, 219-20, 222-3, 249, 277-8
  კიბოს მაკონტროლებელი 212-14, 219-20, 222, 226-7, 277-8
  და მეხსიერება 257-8
  გვერდითი ეფექტები 258
  სტრუქტურა 213, 288
SAM 309
Sanofi-Aventis 203
SCNT 15, 21, 271
SDG27 გენი 299
SOX 177
SHOX გენი 177
Sir2 274-5, 278
Sirna Theraputics 203
siRNAs (სი-რნმ) 203-4
SIRT1 275, 280
SIRT2 275
SIRT3 275
SIRT4 275
SIRT5 275
Sirt6 ნოკაუტ-თაგვები 275-6
SIRT6 275-7, 275
SIRT6 გენი 276-7
SIRT7 275
Sirtris Pharmaceuticals 280
SLITRK1 გენი 199
SNORD116 გენი 139
SOC1 გენი 297-8
Sox2 168, 196
Sox2 გენი 32, 35
SRY 154
SRY გენი 154
SSRIs 245, 249-50

TARBP2 201
TARBP2 გენი 201
TEs 302
TET1 255
TET2 255
TET3 255

Trim28 89
TSA 212-13, 249
Tsix რნმ 167-9, 187
TTAGGG თანამიმდევრობა 270
T უჯრედების ლიმფომები 267
T უჯრედები 221

UBE3A 139, 143
UBE3A გენი 138-40, 143

VHL გენი 217
Vidaza იხ. 5-აზაციტიდინი
VIN3 299

waggle ცეკვა 283

Xenopus laevis 15
X ინაქტივაცია 156-60, 162-5, 306
    ექსპერიმენტები 162-3
    შემთხვევითი 158-9
    Xist ექსპრესია 165-9, 187
X ინაქტივაციის ცენტრი 163, 167, 174
X ინაქტივაციის ცენტრის ტრანსგენი 166
X ქრომოსომა 155, 176
    დათვლა 161-2, 166, 174-7
    გენები *იხ.* X-შეჭიდული გენები
X-შეჭიდული გენები 155-7
X-შეჭიდული ჰიპოჰიდრული ექტოდერმული დისპლაზია 171-2

Xist გენი 163-6
    ექსპრესიის კონტროლი 165-70
Xist რნმ 163-4, 167-8, 187, 189

Y ქრომოსომა 154-5, 176, 305
    გენები 154
    ფსევდოაუტოსომური უბნები 176

zip 43-4

აბზინდა 281
აგრესია 247
აგუტი 83-7, 95, 106-10, 127, 148-9
    A^{vy} 84-6
    $A^{vy}la$ 84-6
    B6 ხაზი 247, 248
    BALB ხაზი 247
აგუტი გენი 83-7, 106-8
ადამიანის გენომი, ცილის მაკოდირებელი უბნები 184
ადამიანის მე-11 ქრომოსომა 139
ადამიანის მე-15 ქრომოსომა 137-9, 143, 146
ადამიანის 21-ე ქრომოსომა 154, 155
ადამიანის 22-ე ქრომოსომა 200
ადამიანის სიცოცხლის გახანგრძლივება 263
ადენინი (A) 43
ადიპოციტი 208
ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი 239
ადრეული ასაკის სტრესის მოდელი 241-3
5-აზაციტიდინი 206-11, 213-14, 219-20, 222, 257
    სიმსივნის მაკონტროლებელი 226-7
    და მეხსიერება 258
    გვერდითი ეფექტები 258
    სტრუქტურა 210
5-აზაციტოზინი 210
ალიგატორები 305-6
ალკოჰოლ დეჰიდროგენაზა (ADH) 50
ალცჰეიმერის დაავადება 258-9, 263
ამგენი 280
ამინომჟავები 48
აი-რნმ ncRNAs 164, 167, 185-202, 311
ამფეტამინისადმი დამოკიდებულება 259
ანგელმანის სინდრომი (AშS) 136-9, 146
ანდროგენის რეცეპტორი 113
ანთებითი პასუხები 277
ანომალური წარმოქმნა 194
    დეფექტები 198-101
    რედაქტირება 194-5
ანტიბიოტიკები 205
ანჰედონია 249
არამაკოდირებელი რნმ *იხ.* აი-რნმ
არგინინის ვაზოპრესინის გენი 242-4
არტემიზინი 281
ასთმა 78
აუტიზმი 61
აუტოსომები 152
აქონდროპლაზია 76
აღმოჩენა 179
აცეტილ-ლიზინი 67-8
აცეტილირება 67-8, 212-14, 218
    სტრესი 247-9
    იხ აგრეთვე ჰისტონის მოდიფიკაცია

ბაქტერია 11
ბავშვთა ასაკის ტრავმები 233-4
    გენის ექსპრესია თავის ტვინში 236-7
ბავშვთა სიკვდილიანობა 263
ბეილინი, სტივენ 217-18, 220, 231
ბერგერი, შელი 274-5, 291
ბერდი, ედრიან 57-8, 63-4, 243, 251, 307
ბესტორ, ტიმ 251
ბეტა უჯრედები 36-8
ბიპოლარული დაავადება 78
ბისფენოლ A 95
ბლექბერნი, ელიზაბეტ 269
ბლასტოცისტი 27, 121, 130-1
ბექვით-ვიდემანის სინდრომი 139
ბელფორდი, მარკ 288-9, 292
ბეწვის ფერი 305
ბირთვი 26
ბოტოქსი 263
ბრენერი, სიდნი 181
ბრესლოუ, რონალდ 212
ბრიგს, რობერტ 16
ბუზები 305
ბურღულეული 296
ბუშტუკოვანი ორსულობა 119-20

გამეტები 115, 121
    იმპრინტები მათი წარმოქმნის დროს 147
განვითარება 79-80
განვითარების ბიოლოგია 20, 69
განვითარების პროგრამირება 90, 92-5, 100
განმეორებადი DNM 180, 270, 290, 303
გაპობილი სასა 71-2
გარდონი, ჯონ 13-19, 21, 25, 40, 117-18, 123
    ლასკერის პრემია 14, 35
    ნობელის პრემიის კანდიდატი 307
გარემო ტოქსინები 113-14, 308
გენები
    სხეული 51
გენი 84
გენის გაჩუმება/საილენსინგი, პოსტ-ტრანსკრიპციული 191
გენის ექსპრესია, ცვლილებები 8, 276
გენის ექსპრესიის გაზრდა/შემცირება 189-90
    გრძელი 186-90
    მოკლე 191-2
    იხ. მი-რნმ
გენის რეპრესია 58, 165
გენომები 183
გენომები 47, 53, 312
გენომის სექვენირება 181-2
გენოტიპები 76
გენური თერაპია 38, 218-10
გერმინაციული 197, 264, 271, 294
გერმინაციული უჯრედები 269
გლიური უჯრედები 257
გლიური უჯრედიდან მიღებული ნეიროტროპული ფაქტორი *იხ. Gdnf* გენი
გლუკოზა 278-9
გომბეშოები 99-100
გომბეშოს კვერცხები 14-15
გონადები 144-5
გონებრივი ჩამორჩენილობა 71-2
გორდონი, პიტერ 174
გრეიდერი, ქეროლ 269
გუანინი (G) 43
გულის დაავადება 24-5
გულის/კარდიალური ჰიპერტროფია 198
გულ-სისხლძარღვთა დაავადება 105, 277
გულყრები 200
დაბერება 276
დაბერება 262-81
    კალორიების შეზღუდვა 278-81
    განმარტება 263
დამოკიდებულება წამლის მიმართ 259
დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიები 150
დარვინი, ჩარლზ 98, 181
დაუნის სინდრომი 154, 155, 175
დედა ფუტკრები
    აქტივობა/საქმიანობა 283-4
    ტვინი 287
    ფიზიკური ფორმა 283-5
დედის ჯანმრთელობა, მნიშვნელობა 90-1
დეზოქსირიბონუკლეინის მჟავა *იხ.* DNM
დეპრესია 245-8
დე ნოვო DNM-ის მეთილირება 225-6, 321
დერმო-აბრაზია 263
დეტექცია 185
დიაბეტი 105, 279
    I ტიპი 25, 36-9
    II ტიპი 111, 112
დიალილ დისულფიდი 309
დიეტა 309-11 *იხ.* კვების რაციონი
დიზიგოტური ტყუპები, DNM მეთილირების ტიპი 81

დიმეთილ სულფოქსიდი (DMSO) 211-12
დიპლოიდური გენომი 115
დისკორდანტობა 77, 79
დისტროფინი 173
დიუშენის კუნთოვანი დისტროფია 173
დიფერენციაცია 11
დი-ჯორჯის სინდრომი 200-1
ᲓᲜᲛ
ორმაგი სპირალი 43-4
ორჯაჭვიანი 43
ᲓᲜᲛ დემეთილირება 122, 253-5
აქტიური 253-4
პასიური 253
ᲓᲜᲛ მეთილირება 56-60, 64-5, 72-3
ასაკზე დამოკიდებული ცვლილებები 265, 268
აგუტი თაგვებში 109
ჭიანჭველებში 291
სიმსივნის დროს 217-18, 267-8
დე ნოვო 225-6, 231
მცირდება სტიმულის საპასუხოდ 252-3
ჰისტონური მოდიფიკაციები 226-7
ფუტკრებში 285-7, 289-91, 303
ინჰიბირება 5-აზაციტიდინით 209
ძუძუმწოვრებში 290
მშობლისეული ეფექტი 124-6
მცენარეებში 302-3
სტრესის დროს 249-50
ᲓᲜᲛ მეთილტრანსფერაზა *იხ.* DNMTs
ᲓᲜᲛ მეთილტრანსფერაზას
ინჰიბიტორები (DNMT ინიბიტორები) 211, 214, 219, 221, 258, 268, 308
სიმსივნის მკურნალობაში 221, 227, 308
იამანაკას ფაქტორის ეფექტურობა 272
ᲓᲜᲛ რეპლიკაცია 45, 60, 79, 210
დოზის კომპენსაცია 157
დოლი, ცხვარი 21, 123

„ეგოისტი“ ᲓᲜᲛ 181
ედვარდსი, რობერტ 116, 307
ეივერი, ოსვალდ 55
ელისი, დევიდ 67-8, 307
ემბრიონული ღეროვანი (ES) უჯრედები 27-30, 147, 162, 168
ენდოსპერმა 301-2
ეპიგენეტიკა, მოლეკულური დახასიათება 7
ეპიგენეტიკური თერაპია/მკურნალობა 264
ეპიგენეტიკური ლანდშაფტი 19-21
ეპიგენეტიკური მოზაიკები 160
ეპიგენეტიკური მკურნალობა/თერაპიები 9, 217-20, 307-8
იხ. უჯრედული თერაპია; გენური თერაპია
ეპიგენეტიკური ფერმენტები, ინჰიბირება 213-14 101
ეპიგენომები 80-1
ეპიდერმისი 54
ეპიდერმული ზრდის ფაქტორი 220
ეპითელური უჯრედები 208
ეპილეფსია 259
ერბომჟავა 310
ესთეტიური პლასტიკური ქირურგიის საერთაშორისო საზოგადოება 263
ესტელერი, მანელ 80-1
ევოლუციური თეორია 18, 98
ევოლუციური იმპერატივი 131
ევროპული მერცხალი 295
ეკზონები 51-2, 192
ესტროგენი 73, 100, 220
ექტოდისპლაზინ-A 171-2

ვაზოპრესინი 239
ვაქცინაცია 263
ვერნალიზაცია 296-300
ვერნერის სინდრომი 277
ვექტორები 31
ვინკლოზინი 113-14, 308
ვირთაგვები
ᲓᲜᲛ-ის მეთილირების ასაკთან დაკავშირებული ცვლილება 268
ფოლიუმის მჟავა 309
დედობრივი მზრუნველობა 239-42, 243, 249
Sprague-Dawley 111-2
ვირუსები 127

”ზებრა თევზი” 197
ზიგოტა 11, 20, 26-7, 121, 301
წარმოქმნა 115
ეპიგენომი 123
მცენარეები 294, 296
XX 161
XY 161
ზოგბი, ჰუდა 62
ზოლინზა, *იხ.* SAHA

თაგვები
ასაკთან-დაკავშირებული ცვლილებები ДნმᲛ მეთილირებაში 267-8
თაგვის მე-7 ქრომოსომა 135
თაგვის მე-11 ქრომოსომა 133-4, 187
თაგვის მე-12 ქრომოსომა 147
თაგვის მე-15 ქრომოსომა 147
თაგვის მე-17 ქრომოსომა 135
თაგვის ემბრიონული ფიბრობლასტები (MEFs) 31
თავის ტვინი
კომპლექსურობა ადამიანებში 194,
თავის ტვინის ქერქი 256-7 200
თაობათაშორისი მემკვიდრეობა 101-10, 127-8, 308-9
თერაპიული კლონირება 25
თესლი 301-2
თვითმკვლელობა/სუიციდი 234, 244-5
თიმინი (T) 43
თირკმელების ტოქსიურობა 281
თირკმელზედა ჯირკვლები 237, 239
თირკმლის სიმსივნე 217
თირკმლის წვრილუჯრედოვანი კარცინომა 217

იამანაკას ფაქტორის ეფექტურობა 272
იამანაკა, შინია 28, 29-35, 40, 71, 122-3, 168
ნობელის პრემიის კანდიდატი 307
პატენტები 35-6
იბუპროფენი 204
იდენტური ტყუპები 5, 75-83, 93
ДნმᲛ-ის მეთილირება 81
იმუნური პასუხი 277
იმპრინტინგი 126, 134-5, 140-7, 158, 301-3
დამატების და წაშლის პროცესი 142-7
დაავადებები 136-9
ДნმᲛ-ის მეთილირება 140-2
ყვავილოვან მცენარეებში 301-3
გრძელი (ამ-რნმ) ncRNA 187
იმპრინტინგის დროს 141-2
იმპრინტინგის მაკონტროლირებელი უბნები 140-2
იმპრინტინგული ქრომოსომები 134
ინდუცირებული პლურიპოტენტური (iPS) უჯრედები 32-3, 36-41, 147, 196, 271-2
ინოზინი (I) 195
ინსულინი 36-7, 73
ინსულინის-მსგავსი ზრდის ფაქტორი 2 (*Igf2*) გენი 135,139
ინსულინის მეტაბოლიზმი 285
ინსულტი 263, 310
ინტრონები 51-2, 180, 186, 192
ინფორმაციული რნმ *იხ.* ი-რნმ
ი-რნმ/ mRNA 49
3′ UTR/არატრანსლირებული უბანი 192-3, 231
5′ UTR/არატრანსლირებული უბანი 192
დესტრუქცია 193
ისა, ჟან-პიერ 218, 220, 227, 230-1, 288
ისლანდია 310-11
ისტოდაქსი *იხ.* რომიდეპსინი
იუვენილური ჰორმონი 285
იქედნე 130
იხვნისკარტა 130

კაბუკის სინდრომი 71-2
კალორიების შეზღუდვა 278-81
კამერერი, პოლ 99-100
კანის T- უჯრედების ლიმფომა 221-2
კარდიომიოციტები 25, 28
კარიოტიპი 152-4, 161
45,X 175
47, XXX 175-6
47, XX 165-6
კატენაჩი, ბრიუს 119, 131-3, 307
კენგურუ 130
კეთილთვისებიანი სიმსივნეები 215
კვება 309-11
ფუტკრებში 282-92
იხ. კალორიული შეზღუდვა; კვების დეფიციტი
კვების დეფიციტი 94, 102-3
კვერცხუჯრედები 115, 120-1
ციტოპლაზმა 26, 40-1, 103-4
კიბოს ეროვნული ინსტიტუტი 222
კილობასი (კბ) 187
კინგი, თომას 16
კლაინფელტერის სინდრომი 175
კლონირება 21, 23, 149-50, 271
ანომალიები 123
ფერმის ცხოველები 149
იდეალურ სამყაროში 23-4
თერაპიული 25
კოდონები 48, 163-4
კოკაინზე დამოკიდებულება 259
კონკორდანტობა 76

კორტიზოლი 237-9
კორტიზოლის რეცეპტორი გენი 240-1, 243, 244-5
კორტიკოტროპინის გამათავისუფლებელი ჰორმონი 238-9, 248
კოსმეტიკური ქირურგია 262-3
კრაზანები 291
კრეიგი, ჯეფრი 81
კრიკი, ფრენსის 180-1, 306-7
კრონის დაავადება 24-5
კუნთი 173
კუნთის განლევა 279
კუნთოვანი ბოჭკოები 208
კუნი, თომას 178-9
კუსებრი შეფერილობის კატები 170-1, 177

ლაიონი, მერი 156-7, 160, 169, 306-7
ლაიონიზაცია 156, 160
ლამარკი, ჟან-ბატისტ 96, 97-8
ლანდერი, ერიკ 230
ლარვა 284
  მეხსიერება 289-91
  იხ. დედა ფუტკარი; მუშა ფუტკარი
ლასკერის პრიზი 14
ლეგო 48
ლეიცინი (L) 225
ლერდი, პიტერ 229

ლეიკემია 201, 206, 211-12, 268-9
ლვოვი, ანდრე 170
ლიბიდოს დაკარგვა 279
ლიზინი (K) 48, 67-8, 188, 299
  H3 კუდზე 223
ლიზინი 9 276
ლიზინი 56 276
ლიზოსომური იდურონატ-2-სულფატი 172-3
ლი, ჯინი 167, 188-9

მალარიის პარაზიტი 281
მალეშკა, რიშარდ 286-7, 289
მარკსი, პოლ 212
მატლები 305
მეთილის დონორი 108
5-მეთილციტოზინი 210
მეთილციტოზინი 254-5
მექანისტური ახსნა 235
მელანოციტური ღეროვანი უჯრედები 170
მელანოციტები 170
მელო, კრეიგ 203
მემკვიდრული ფაქტორები 18
მენდელი, გრეგორ 18, 98
„მეცნიერულ რევოლუციათა სტრუქტურა“ *The Structure of Scientific Revolutions* 178
მეხსიერება 256-61
  ხანგრძლივი 256
  მოკლე 256
მეხსიერება 257-8
მიელოდისპლაზიური სინდრომი 221-2
მიკრო H2A 165
მიკრო-რნმ 201-4, 231-2
  პრევენცია 309-10
  ღეროვანი უჯრედების ასპექტი 229-31
  მკურნალობა 206-32, 292
მიკრო-რნმ *იხ.* მი-რნმ/miRNA
მიმდებარე ბირთვი 247
მინი, მაიკლ 244
მიოსტატინი 199
მი-რნმ/miRNA 192-204
  სიმსივნის დროს 201-4, 231-2
  უჯრედული დიფერენციაციის კონტროლში 196
მიტოქონდრია 26
მნიშვნელობა 179-80
  რეგულაცია 196
  იხ. ჰისტონები
მოგრეხილი კუდი (axin-შერწყმა) 88, 109,
მოლეკულური მეხსიერება 297
მოლეკულური წონა 56
მონო, ჟაკ 179
მოძრავი ელემენტები (TEs) 302
„მტანჯველი მემუარები“ 233
მუკოპოლისაქარიდოზი II (MPSII) 172
მური, გუდრუნ 141-2
მუშა ფუტკრები
  საქმიანობა 282-4
  ტვინი 287
  ფიზიკური ფორმა 282-4
მუხლუხოები 305
მრავლობითი მიელომა 281
მრავლობითი სკლეროზი 78
მუტაგენები 99
მუტაციები 47
  სიხშირე 98
მშობლისეული ეფექტი 124, 134, 137,

143
მცენარეები 293-303
განსხვავება ცხოველებისგან 294-5
სქესობრივი გამრავლება 295
მსგავსება ცხოველებთან 293-4, 300-3
სპეციალიზებული უჯრედები 293
ვერნალიზაცია 296-300
მცირე ინტერფერენციული რნმ *იხ.* სი-რნმ

„ნაგავი“ junk დნმ 180
ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადება 195
ნატრიუმის ერბომჟავას მარილი 309-10
ნატრიუმის ვალპროატი 259
ნეირო-ეპიგენეტიკა 250-4
ნეირონები 54, 235
დიფერენცირებული 253
ნეიროტრანსმიტერები 245-6, 250, 252
ნეიროტროფული ფაქტორები 246-7
ნელი ზრდის პერიოდი (SGP) 104-5
ნემატოდა იხ. Caenorhabditis elegans
ნეომიცინი 31
ნეომიცინისადმი რეზისტენტული (*neo*^{R}) გენი 31-2
ნერვული უჯრედები 257
ნერვული ღეროვანი უჯრედები 257
ნიანგი 305-6
ნოვარტისი 203
ნუკლეინის მჟავები 204
ნუკლეოსომა 65-6

ოვერკალიქსი 104-5, 111
ორაგული 268
ოფლიანობა 171-2

პანკრეასი (კუჭქვეშა ჯირკვალი) 36-7
პარადიგმული ძვრები 178-9, 186
პართენოგენეზი 129
პატენტები 35-6
პელცერი, დეივ 233
პენიცილინი 205
პეპელა ადმირალის მუხლუხო 305
პეპლები 305
პირაიას ტომი 174
პლანკი, მაქს 179
პლაცენტა 27, 130-1, 301
იმპრინტინგი 141
პლურიპოტენტობა 28
პლურიპოტენტობის კონტროლში 196
პლურიპოტენტური გენები 30
პლურიპოტენტური უჯრედები, წარმოქმნა 271-2
პოლიომიელიტი 263
პოლიპები 215-6
პოსტ-ტრანსკიპციული გენის გაჩუმება 191
პრადერ-ვილის სინდრომი (PWS) 136-9, 146
პრიმორდიული გერმინაციული უჯრედები 144-5, 148, 197
პრომოტორები 51, 58, 214
პრონუკლეუსი 117-9
პროსტატის კიბო 221
პროტო-ონკოგენები 215

ჟაკობი, ფრანსუა 179

რაოდენობა 50-1, 182
რედაქტირება 194-5
რევმატოიდული ართრიტი 277
რეპლიკაციური კომპლექსი 45
რეპროგრამირება 25-6, 40-1, 122-4, 142-3, 146-50, 307
რესვერატროლი 279-81
რესვეტაროლით მოქმედება 279
რეტის სინდრომი 62-4, 173-4, 243
რეტროტრანსპოზონები 86, 95, 106, 127, 197
მცენარეებში 302
რიბონუკლეინის მჟავა *იხ.* რნმ
რიბოსომული რნმ *იხ.* რ-რნმ
რიბოსომები 163, 179
რიფკინი, რიჩარდ 212
რიჩონი, ვიქტორია 212-13, 220
რნმ 49, 163
იხ. ი-რნმ/ინფორმაციული-რნმ; აი-რნმ /არამაკოდირებელი რნმ
რნმ-ის ტრანსკრიპციის დროს 185-6
რობერტსი, რიჩარდ 180
რობინსონი, ჯინ 285
რომიდეპსინი 219
რ-რნმ 179
რუბინშტეინ-თეიბის სინდრომი 257

სათესლეები, ჩამოყალიბება 197
სალსტონი, ჯონ 181
სასქესო ქრომოსომები 154
რიცხობრივი ანომალიები 175
იხ. X ქრომოსომა; Y ქრომოსომა
სატელიტური უჯრედები 274
საფუარი 273-4, 278-9
საქაროზის უპირატესობის ტესტი 249

საშემოდგომო ქერი 296
საშემოდგომო ხორბალი 296
საშვილოსნოსშიდა გარემო 103-4, 108-9
სენტ-დიერდი, ალბერტ 14
სეროტონინი 241, 245, 250
სეროტონინის სელექტიური
    უკუმიტაცების ინჰიბიტორები (SSRIs) 245, 249-50
სიამოვნება 247
სითბური დაკვრა 171
სილვერ-რასელის სინდრომი 139
სიმსივნე/კიბო 38, 146, 197
    ასაკი, როგორც რისკ-ფაქტორი 263
    ბიოლოგია 215-17
    ᲓᲜᲛ-ის მეთილირება 217-18, 267-8
    ᲓᲜᲛ-ის თანამიმდევრობის ცვლილება 264
სიმსივნის სუპრესორი გენები 215-17, 229, 267
სიმსუქნე, ეპიგენეტიკა 110-13, 309
სინკლერი, დევიდ 279-80
სინციტიალური ქსოვილი 173
სი-რნმ 203, 204 სირტუნს 278-81, 308
სისტემური წითელი მგლურა 78
სისხლის წითელი უჯრედები 39-40, 265
სისხლძარღვოვანი უჯრედების ზრდა 292
სიცოცხლის ხარისხი 263-4
სკრიპტი 2, 42, 46-7, 55
    რედაქტირება 51-3
    წაკითხვა 48-51
სმიტი, აუსტინ 28
სობელი, დავორ 131-2
სოლტერი, დავორ 119, 161
სომატური 216-17, 264
სომატური მუტაციები 216-7, 264
სომატური უჯრედები 71, 158-9, 168-9
სომატური უჯრედების გადატანა (SCNT) 15, 21, 271
სოციალური დამარცხება 248, 250
სოციალური დაცვის მოდელი 248, 250
სპერმა 115, 120-1
    ეპიგენომი 123
    ბირთვი 40
სპინა ბიფიდა/spina bifida 309
სპლაისინგი 51-2, 182
სტელვაგენი, რობერტ 209
სტოპ კოდონები 48, 51
სტოქასტური პროცესები 93
სტრესი 237
სუბეროილანილიდ ჰიდროქსამური მჟავა *იხ.* SAHA
სუბტელომერული უბნები 270
სული 235
სულფორაფანი 309
სურანი, აზიმ 28, 116-9, 125-6, 128, 131-2, 143
    ნობელის პრემიის კანდიდატი 307
სქესის დეტერმინაცია 305-6
„სწორედ ასეთი მოთხრობები“ 97
სწორი ნაწლავის სიმსივნე/კიბო 218, 221, 230, 310
სხეულის მასა 88-90
სხეულის წონა 88-90

ტაკაჰაში, კაზუტოში 29-33
ტასმანური ეშმაკი 130
ტეილორ, შირლი 208-9
ტელომერაზა 272
ტელომერები 269-72, 276, 277
ტელომერების კონტროლი 269-72
ტერმიტები 291
ტერნერის სინდრომი 175-7
ტესტოსტერონი 113, 154
ტექსელის ცხვარი 199-200
ტიკები 199
ტოტიპოტენტობა 26-7
ტრანსკრიპციული რეპრესორები 297
ტრანსკრიპცია 57-9
ტრანსკრიპციული ხმაური 89-90, 185
ტრანსპოზონები 290
    იხ. რეტროტრანსპოზონები
ტრანსპორტული-რნმ *იხ.* ტ-რნმ
ტრისომია 21 154-5, 175
ტრისომია X 175-7
ტრისომიები 155
ტრიქოტატინი A (TSA) 212-13, 249
ტ-რნმ 179
ტროფექტოდერმა 27, 69
ტურეტის სინდრომი 199-200
ტყუპები იხ. იდენტური/მონოზიგოტური და დიზიგოტური ტყუპები

უაითლო, ემა 88-90, 93, 106-7, 126, 290, 307
უარყოფითი უკუკავშირი 239
უბნები 251-2
უილარდი, იან 21, 25-6, 40, 123
უილკინსი, მორის 307
უნაყოფობა 172

უნიპარენტული დისომია 138, 148
უოდინგტონი, კონრად 19-20, 116
უოდინგტონის ეპიგენეტიკური
ლანდშაფტი 19-21
უოტსონი, ჯეიმს 306-7
უჯრედები, რიცხვი ადამიანებში 11
უჯრედის გაყოფა 44-5
უჯრედის თვითგანადგურების მექანიზმი
268, 269, 271
უჯრედის ხაზები 207-8, 212
უჯრედული თერაპია 38
უჯრედული ციკლის მცველი გენები 230

ფაიერი, ენდრიუ 203
ფანტომური კიდურის სინდრომი 304
ფარმაცევტული კომპანიები 203, 280
ფენილ-ბუტირატი 288
ფენოტიპები 76
ფეტალური ალკოჰოლის სინდრომი 95
ფიბრობლასტები 31, 32
ფილადელფიური ქრომოსომა 268-9
ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბო
218
ფილტვის კიბო 231
ფიცი 199
ფლემინგი, ალექსანდრე 205
ფლორი, ჰოვარდ 205
ფოლიუმის მჟავა 309
ფოსფატი 243
ფოტოსინთეზი 294
ფრანკლინი, როზალინდ 307
ფრეიზერი, პიტერ 53
ფრენდი, შარლოტა 211-12
ფსევდოაუტოსომური უბნები 176-7
ფსიქიკური დაავადება, განვითარება 237
ფსიქოლოგიური ზიანი 234
ფუტკრები 281-92
CpG მოტივები 285
DNმ-ის მეთილირება 285-7, 289-91,
303
გენომი 285
მამრი 282
ფუტკრის მტვერი 294
ფუტკრის რძე 284-9, 291-2
ფუძეები 43
ფუძეთა-დაწყვილების პრინციპი 44-5
ფუძეთა წყვილები 43, 53, 193

ქემფბელი, ქით 21, 25-6, 40, 123
ქონდროციტები 209
ქრომატინი 70
ქრომატინის კონდენსაციის სქემა 80
ქრომატინის რემოდელირება 299
ქრომოსომები 47
დათვლა 161-2, 166
იმპრინტინგული 134
იხ. აგრეთვე აუტოსომები; სასქესო
ქრომოსომები; X ქრომოსომა;
ქრომოსომა
ქრონიკული ლიმფოციტური ლეიკემია
201
ქრონიკული მიელოიდური ლეიკემია 268-
9
ქსოვილის რეგენერაცია 228-9

ღეროვანი უჯრედები 24, 196-7, 228-9,
271
სიმსივნის დროს 229-31
პლურიპოტენტური 294
ღვიძლი 13, 112

ყარყუმი 305
ყვავილები 295
ყვავილოვანი მცენარეები იხ. მცენარეები

შარპი, ფილიპ 180
შაქრის მეტაბოლიზმი 280
შემთხვევითი ვარიაცია 98
შეძენილი ნიშან-თვისებები 57, 99-100,
198, 307
შიდაუჯრედული მასა (ICM) 27, 69, 121-
2, 144-6
შიზოფრენია 4-5, 200, 234
კონკორდანტობის სიხშირე 77-8
დედის არასაკმარისი კვება 92
შიკჰატარი, რამინ 189-90
შიმპანზეს გენომი 194
შიმშილი 2-4, 90-2, 94, 101-4, 236, 309
შიში 247
შოსტაკი, ჯეკ 269

ჩანთა 130
ჩანთოსნები 130
ჩეინი, ერნესტ 205
ჩინეთის დიდი შიმშილობა 92
ჩონჩხის კუნთი 274
ჩუა, ემი 275
ჩუა, კეტრინ 275-6
ჩხირისებური მწერები 129

ცილები 43, 48
ევოლუცია 195
ცირკადული რითმები 311
ციტიდინი (ფუძე C) 207, 210
ციტოზინი (C) 43, 210, 303
ციტოპლაზმა 17, 26
კვერცხუჯრედების 26, 40-1, 103-4
ცოცხალი ორგანიზმები, კომპლექსურობა 183
ცხვარი, ტექსელი 199-200
ცხიმის მეტაბოლიზმი 280
ცხიმოვანი უჯრედები 208
ცხოველებზე დაკვირვება, 82

ძალადობა, ბავშვთა მიმართ 5-6
ძვლის ტვინი 44
ძიძა ფუტკრები 284
ძუძუმწოვართა გამრავლება 115-19
ძუძუმწოვრები 130, 156
ძუძუმწოვრები
კვერცხისმდებლები 130
პლაცენტური 130, 156
ძუძუს/სარძევე ჯირკვლის კიბო 218, 220, 221
პრე-მენოპაუზური 216

ჭიანჭველები 291
ხალები 215-16
ხაფანგი 70
ხვლიკები 294
ხილის ბუზები 188-97, 275, 279, 285
ხრტილოვანი ცილები 209

ჯანსაღი ცხოვრება 113
ჯენიში, რუდოლფ 28, 34, 63, 165-7, 267
პაციენტები 35-6
ჯილდო 247
ჯონსი, პიტერ 206-9, 220, 231, 307-8

ჰანტინგტონის დაავადება 308
ჰაპლოიდური გენომი 115
ჰაქსლი, თომას ჰენრი 181
ჰემატოლოგიური სიმსივნეები 221
ჰემოგლობინი 13, 53, 195, 212
ჰეპბერნი, ოდრი 2, 236
ჰიდროქსილი 254-5
5-ჰიდროქსი-მეთილ-ციტოზინი 255
ჰიპოთალამუსი 238-9, 249
ჰიპოთეზის უარყოფა 16-17
ჰიპოკამპი 237, 239, 240-1, 256-7
ჰიპოფიზი 239
ჰისტონები 65-6, 147
ჰისტონის კუდები 65-6
ჰისტონის მოდიფიკაცია 287-9
ჰისტონური აცეტილტრანსფერაზა 257, 311
ჰისტონური დეაცეტილაზა *იხ.* HDACs
ჰისტონ-დეაცეტილაზას ინჰიბიტორები
ჰისტონური კოდი 68
ჰისტონური მოდიფიკაციები 67-9, 72-3, 147, 212-14
სიმსივნის დროს 218-9
DNM მეთილირება 226-7
მცენარეებში 300
რეპრესიული 89, 149, 187-9
სტრესი 247-9
ჰისტონური ოქტამერი 65
ჰოლანდიური მშიერი ზამთარი 2-4, 90-2, 94, 101-4, 236, 309 277
ჰორვიცი, რობერტ 181
ჰორმონული სიგნალი 73, 100