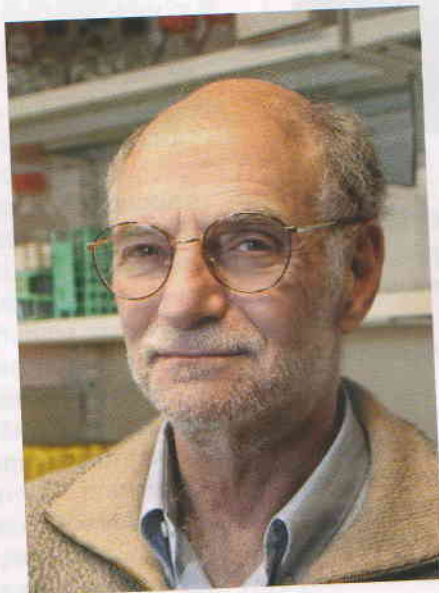




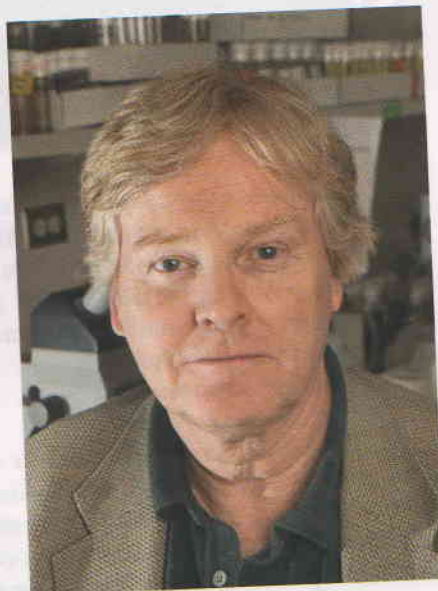
ИЧКИ БИОЛОГИК МАРОМНИ БОШҚАРУВЧИ ГЕН ТАДҚИКИ УЧУН НОБЕЛЬ МУКОФОТИ



Жеффри Холл



Майкл Росбаш



Майкл Янг

«*Ҳаёт ёки тиббий амалиётни тушунишни ўзгартирганликлари*», *тирик организмларда фаолият кўрсатиб инсоннинг яшаши жараёнини кеча ва кундуз алмашинувига мослаштириб турувчи ички биологик маром, яъни ички соатларни бошқарувчи молекуляр механизмларни кашф қилганликлари учун физиология ва тиббиёт соҳасидаги 2017 йилги Нобель мукофоти АҚШлик Жеффри Холл (Jeffrey C. Hall), Майкл Росбаш (Michael Rosbash) ва Майкл Янг (Michael W. Young)ларга насиб этди. Ушбу кашфиёт набодот, ҳайвонот ва инсоннинг Ер қурраси айланиши билан ҳамоҳанглиши учун ўз биологик маромларини қай тарзда мослаштиришларини тушунтириб беради.*

Тадқиқотчилар мева пашшасида биологик маромни назорат қилувчи генни аниқлашга муваффақ бўлишди. Олимлар мазкур ген туни билан хужайрада йиғилиб, кун давомида парчаланган оксил кодлашини аниқлашди.

Ердаги ҳаёт сайёраимизнинг айланишига мослашган. Маълумки, барча жонзот, шу жумладан инсон ҳам суткалик маромга мослашишга ёрдам берадиган ички «биологик соат»га эга. Ҳўш, бу соат қандай ишлайди? Нобель кўмитасининг физиология ва тиббиёт бўйича котиби Томас Перлманнинг айтишича, Жеффри Холл, Майкл Росбаш ва Майкл Янглар «ушбу биологик соат ичкарасига кира олдилар ва унинг ишлашини тушунтириб беришди». Шундай қилиб, олимлар ички биологик маромлар тўғрисидаги замонавий қарашларни шакллантириш ва уларнинг ишлаш механизмини очишга муваффақ бўлдилар.

Ички биологик маромлар кун ва тун алма-

шинуви билан боғлиқ турли биологик жараёнлар интенсивлигининг даврий тебранишларидир. Ички биологик маромларни бошқариш механизми «биологик соат» сифатида маълум. Ташқи омиллар билан алоқасига қарамай айни биологик маромлар эндоген келиб чиқишга эга. Биологик маромларни ташкил этувчи ва назорат қилувчи ички соатларни ёруғлик сезувчи деярли барча организмларда – цианобактериялардан тортиб то инсонгача учратиш мумкин. Ушбу факт бундай соатларнинг мавжудлиги эволюция жараёнида табиий танлаш вақтида организм муайян устунликларга эга бўлганлигига далолат беради. Ер айланишига боғлиқ равишда эволюциянинг бир маромда содир бўла бориши, генетик мустақамланган маромда яшашнинг шаклланишига, масалан ўз тутиш реакциялари ёки физиологик функциялар организмнинг ташқи муҳитга мослашишига ёрдам берган. Биологик маромларнинг давомийлиги, одатда, 24 соатга яқин.



Мимоза япроқлари кундузи қуёш томонга очилиб, шомда ёпилади. Жан-Жак Дорту де Меран мимозани қоронғу жойга кўчирди, ва бу ритм бир неча кун мунтазам давом этганини кўрди. Бу мимозанинг автоном биологик соати мавжуд бўлиб, маълум шароитда унинг биоритмларини қувватлаб туришини кўрсатди.

Листья растений мимозы открываются к Солнцу в дневное время и закрываются в сумерках. Жан-Жак Дорту де Меран поместил растение мимозы в темное место и обнаружил, что листья продолжали следить за своим ежедневным ритмом в течение нескольких дней. Это показало, что растения мимозы имеют автономные биологические часы в клетках, которые могут поддерживать биологический ритм даже в определенных условиях

Тарихга мурожаат қилсак, 1729 йилда француз астрономи Жан-Жак де Меран гулларини қуёш томон қаратувчи ва кечаси баргларини пастга туширувчи *Boerhavia* оиласи ўсимликлари билан қизиқиб қолган. У мимоза ўсимлигида суткалик ўзгаришларни кузатиб борган: ўсимлик қоронғида қолдирилган бўлишига қарамай ёруғликка боғлиқ бўлмаган ҳолатда ўзининг ички 24 соатга созланган маромига асосан баргларини ёпиб-оча бошлаган. 1751 йилда швед ботаниги ва натуралисти Карл Линней суткалик гулли ўсимликлар турларидан фойдаланган ҳолда ҳақиқий биологик соат яратган. Соат айланаси шаклида жойлаштирилган гуллар куннинг маълум вақтида очилиб-ёпилиши билан табиий тарзда вақтни кўрсатиб турган. Шундай тажрибалар асосида суткалик ёки ички биологик маромлар тўғрисидаги фан ривожлана бошлади. Ички соатларни ўрганиш фаннинг мустақил йўналиши сифатида шаклланиб, хронобиология номи билан юритилди.

Бугунги кашфиётлар аҳамиятини тушуниш учун 60- йиллар охирига назар ташлаш ва ҳозирги Нобель мукофоти совриндорлари ўша вақтларда тажриба бошлаган даврда суткалик маромлар бўйича уларни айнан нималар қизиқтирганини билиш

жоиз. 1960 йилда «Cold Spring Harbor Laboratory»да ўтказилган «Суткалик ритмлар» симпозиумида фаннинг турли йўналишларида илмий изланишлар олиб бораётган олимлар айнан бир хил масала-ҳодиса билан шуғулланганликлари маълум бўлган. Симпозиум якунида ушбу соҳадаги эришилган барча натижа ва ютуқлар жамланиб, қуйидаги хулосага келинган: «Биз ҳали ҳам суткалик соатлар турлари ҳақида ҳеч нарса билмаймиз. Бу соатлар доимий ҳаракатда ёки 24 соатлик циклдан ўтгандан сўнг тўхтайдими ва уларни шундан сўнг яна ҳаракатга келтириш учун «уларга таъсир этиш» зарурми ...», бу масала ҳали ҳам очиклигича қолмоқда. Ўша даврда хронобиологияга замонавий илм-фан сифатида тамал тоши қўйилган эди.

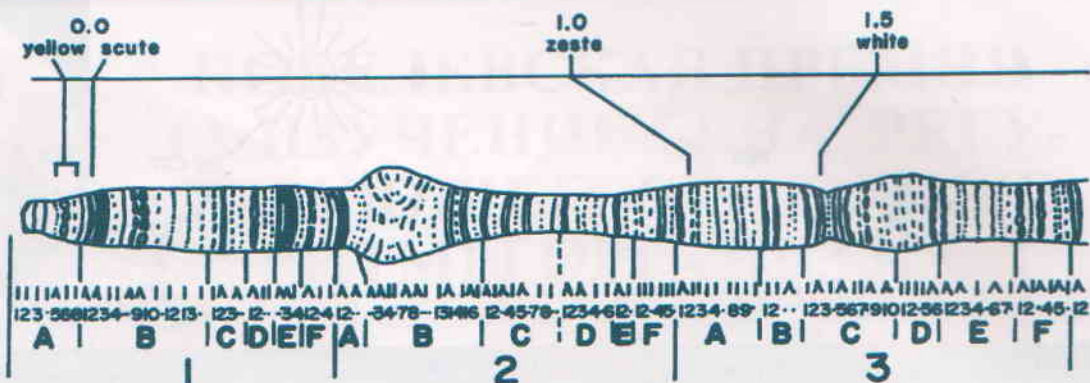
1970-йилларда ички маромлар табиати ҳақида ҳали кўп нарса номаълум эди, шунингдек бу масалага қай жиҳатдан ёндашиш мумкинлиги ҳам аниқ эмас эди. 1970-йиллар бошида Сеймур Бензер ва Рональд Конопкалар биргаликда дрозозифилларда тадқиқ олиб бориб янги ген кашф қилганлар деб эътироф этилганлар. Бу ген ички маромлар билан боғланган бўлиб у Х-хромосомада жойлашган. Уни икки томонлама мутациялар билан чеклаш орқали карталаштиришга муваффақ бўлишди. Атроф муҳитнинг нормал сигналлари мавжуд бўлмаган ҳолда ёввойи пашшаларнинг суткалик фаоллик даври 24 соатни, *per-s* мутантлариники – 19 соатни, *per-l* мутантлариники – 29 соатни (*long period*) ташкил қилган, *per-0* мутантларида эса ҳеч қандай маром кузатилмаган.

Натижада, *per* гени маҳсулотлари аксарият дрозозифилларнинг ички маромининг ташкилида қатнашувчи хужайраларида топилган. Ўша вақтларда янги молекуляр усулларнинг йўқлиги сабабли, бу ишларни давом эттиришнинг иложи бўлмаган. Бу қандай ген ва у қандай ишлайди – буларнинг ҳаммаси маъхум бўлиб қолаверган.

Per гени биринчилардан бўлиб кашф этилган ички суткалик ритмларнинг муҳитга эмас, айнан организмга тегишли физиологик жараёнлар цикли билан боғлиқ моддий ташувчисидир. Мутациялар етук пашшаларда ва уларнинг личинкаларида биологик маромларини бузилишига олиб келган. Бунинг сабаби ушбу ген – умумий таъсир этувчи ва юқори даражада бошқарувчи ген ҳисобланиб, ривожланишнинг барча босқичларидаги суткалик физиологияни назорат қилади.

1980 йил ўрталарига келиб АҚШда ички биологик маромлар муаммоси устида икки гуруҳ – Джеффри Холл ва Майкл Росбаш бошчилигидаги гуруҳ Массачусетс штатининг Брандей университетида, иккинчиси Майкл Янг бошчилигида Нью-Йоркнинг Рокфеллер университетида тадқиқот ўтказган. Деярли бир вақтнинг ўзида ушбу икки гуруҳ *period* генини клонлашга, секвенслашга, унинг кетма-кетлигини ўрганишга муваффақ бўлишган.

Биринчи гуруҳ *per* генининг барча тана тўқималарида, асосан кўз ва мияда экспрессияланишини намойиш этган бўлса, иккинчи гуруҳ, циклнинг



White, zeste va scute генларидаги мутациялар билан чегараланган *per* генининг харитаси. Дрозофилалар X-хромосомасининг бу қисмидаги (чап елканинг дистал қисми) мутациялар «соати ишламайдиган» (*per⁰* нодаврий мутациялари), қисқарган (*pers*) ва узайган (*perl*) суткалик ритмли наишлар пайдо бўлишига олиб келди. Расм R. J. Конопка, S. Benzer, 1971. *Clock Mutants of Drosophila melanogaster* мақоласидан олинган.

Картирование гена *per*, ограниченного мутациями в генах *white*, *zeste* и *scute*. Мутации на этом участке X-хромосомы дрозофил (дистальная часть левого плеча) привели к появлению мух с неработающими часами (аперидичные мутации *per⁰*), с укороченным (*pers*) и с удлинённым (*perl*) суточным ритмом. Рисунок из статьи R. J. Конопка, S. Benzer, 1971. *Clock Mutants of Drosophila melanogaster*

давомийлиги *per* гени махсулотлари миқдорига боғлиқлигини аниқлаган. Олинган натижалар, тадқиқотчиларни суткалик маромларнинг бошқарилиши механизми ечимини топишга ундади.

Шу орада, Холл ва Росбаш суткалик маромларнинг бошқарилиши моделини таклиф этишди. Бу модел тегишли геннинг экспрессияси жадаллиги ва PER оксилнинг ўзаро алоқасига асосланган бўлиб, оксилнинг тўпланиб қолиши унинг синтезланиш жараёнини тўхтатади ва оксил миқдорининг камайиши синтезланишни фаоллаштиради.

Ўша давр тахминлари PER оксилни маълум бир таъсир этувчи моддага киришини бошқарувчи ёки хужайраларнинг ўзаро ҳаракати тавсифини ўзгартирувчи мембранали оксиллар қаторига кўшган. 24 соатли маромга эга бўлган ва иш фаолияти бевосита PER оксил билан боғлиқ қандайдир осциллятор мавжуд бўлиши кераклиги эди. Ниҳоят бу осциллятор аниқланди, у суткалик маромни бошқаришда қатнашувчи шу кРНКдан олинган PER оксилнинг ўзи бўлиб чиқди.

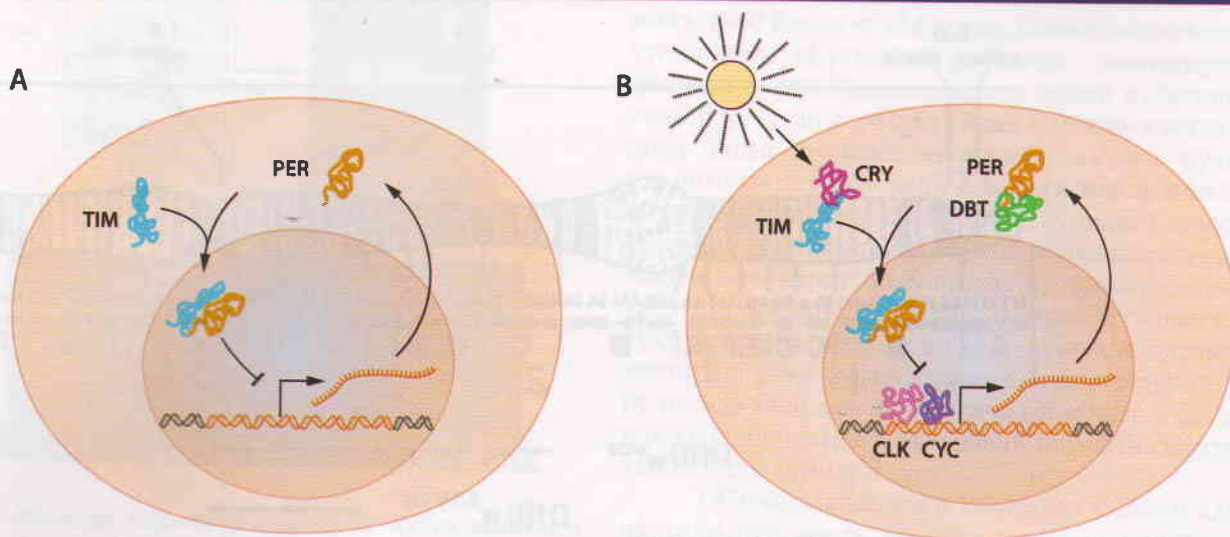
Росбаш ва Холл 1992 йили иммунцитокимёвий тажрибалар билан шуғулланиб, PER оксилнинг хужайра ядроси ичида жойлашганлигини аниқлашди. Шундай қилиб, Росбаш ва Холл пашша нейронларидаги оксил концентрацияси 24 соатлик циклга эга эканлиги ва унинг энг юқори нуктаси ярим кечасига тўғри келишини кўрсатиб беришди. Мазкур оксилнинг кРНКси ҳам айнан шундай цикл-

га эканлиги маълум бўлди, лекин концентрациясининг юқори нуктаси оксил нуктасига нисбатан бир неча соат илгарига сурилганлиги аниқланди (одатда бу нукталар бир-бирига тўғри келиши керак). Тадқиқотчилар бу оксилда ақлга сиғмайдиган мутантликни кўрдилар (кРНК синтезланади, оксил эса йўқ) ва бунда кРНК концентрациясининг муддат ўзгаришлари йўқолишига гувоҳ бўлдилар. Улар PER оксилни транскрипциянинг ядро модулятори бўлиб, ўз синтезини блоклайди деган хулосага келишди.

Period генининг ёлғиз ўзи бутун ички биологик маромни кўра олмаслиги аниқ эди. Бунинг учун унга ёрдамчилар зарур бўлди. Ёрдамчи генларни Майкл Янг топди. Бунинг учун у ҳамкасблари билан 7000 та мутацияни таҳлил қилиб чиқди ва улардан биттаси даврийлик талабларига жавоб беришини аниқлади. Ушбу мутация *timeless* (TIM оксил билан) деб номланиб унинг таъсирида суткалик маромлар бузилиши маълум бўлди.

Янг жамоаси *period* ва *timeless* бир-бири билан боғлиқ ҳолда фаолият кўрсатишини кўрсатиб берди. PER ва TIM оксиллари бир-бирига ёрдам берган ҳолдагина ядрога киришлари мумкин экан. Шундай қилиб, фақат янги кашф этилган TIM оксилгина PERнинг ядрога киришини таъминлай олар экан. Шунда уларнинг шахсий синтезини амалга оширадиган транскрипцион омиллар блокланади.

Улар бир-бирисиз ишлай олмайди, шунингдек, ўзаро алоқасиз протеасомада дарҳол парчала-



Организмда шахсий кРНК экспрессиясини салбий бошқарадиган оксиллардан ташкил топган осциллятор фаолият юритади. Ижобий ва салбий бошқарувчилар тизими ҳисобига осциллятор тахминан 24 соатлик даврийликка эга ва ўз ишини ёруғлик кунни ўзгаришига қараб сошлаб бориши мумкин.

В организме действует осциллятор, состоящий из белков, негативно регулирующих экспрессию собственной мРНК. За счет разветвленной системы положительных и отрицательных регуляторов осциллятор имеет период примерно в 24 часа и может подстраивать свою работу под изменения светового дня

ниб кетадилар. Улар биргаликда ядрога кириб шахсий экспрессияни блоклайди.

Кейинчалик бу генлар экспрессиясининг ижобий бошқарувчилари ҳам топилди ва вазият янада қийинлашди. Шунингдек, муҳит омиллари билан ўзаро боғлиқлик ҳам аниқланди. Масалан, агар инсон узок саёҳатга чикса ва бу вақтда яшаш манзилдан жуда ҳам узокқа кетиб қолса, у ердаги вақтга, яъни кун ва тун алмашинувига унинг организми аввалига мослаша олмайди ва бир оз вақт ўтгач, ички биологик маромлар реал вақтга мослашади.

Организмда бундай сошлаш ишларининг боришига PER-TIM осцилляторига таъсир этувчи бир қанча бошқарувчи оксиллар тўплами жавоб бериши аниқланди.

Молекуляр ички маром соатлари нисбий мустақил бўлиб, соат генлари фаоллашуви циклини намоён этади ва бир неча сутка ва, ҳаттоки, бир неча ҳафта давомида коронгилик шароитида фаолликни сақлаб туриши мумкин. Лекин бу жараён вақт ўтиши билан тескари алоқа механизми ҳисобига сустлашиб боради.

Шундай қилиб, 70-йилларда саволли илмий тадқиқотлар бошлаган ушбу уч нафар олим, Нобель мукофоти совриндорлари, янги аср бошларига келиб ички маромлар тўғрисидаги илм-фанни янгидан яратишди. Олинган барча илмий натижалар ва ўз тасдиғини топган гипотезалар ички маромлар ҳақидаги тушунчамизни бутунлай ўзгартириб юборди. Ички осциллятор тўғрисидаги назария Холл, Росбаш ва Янглларнинг машаққатли меҳнатлари эвазига ўз тасдиғини топди ва улар Нобель мукофотига сазовор бўлишди. Улар академик ва ил-

мий-амалий тадқиқотлар учун ўта фойдали бўлган базани яратишди. Чунки тирик организмлардаги аксарият физиологик жараёнлар суткалик маромлар билан узвий боғланган ва ҳар бир жараён шахсий биокимёвий усул билан амалга ошади.

Олимлар ўсимликларнинг кун ва тун алмашинувини сеза олишида уларнинг фитохром тизимларининг ўрни бекиёс эканлигини тасдиқлаб, фоторецепторлар ички маромларнинг бошқарилишида иштирок этишни аниқлашди.

Марказимиз олимлари ҳам бу борада илмий изланишлар олиб бориб, асосий фоторецепторлар ҳисобланган PHYA - PHYE фитохром ва CRY1 - CRY2 криптохром генларини тадқиқ этишди. Ҳусусан, дунё илм-фанида илк бор профессор И.Ю.Абдурахмонов раҳбарлигида ғўза (*G.hirsutum*) ўсимлигининг морфогенезида, гуллаши ва толаси узунлашувида муҳим роль ўйновчи PHYA, PHYB, PHYD ва PHYE фитохром генлари клонланди, секвенсланди ва тавсифланди. РНК интерференцияси ёрдамида ғўзанинг биологик ритмлари ўзгартирилган, эрта гуллайдиган, тола сифати юқори ва ҳосилдор янги «ген-нокаут» порлоқ навлари яратилди. Бу биологик ритмларни самарали бошқариш усулининг дунё қишлоқ хўжалигидаги илк тадқиқи бўлиб, экинлар ҳосилини совуқ тушгунгача йиғиб олишга катта замин яратади.

Саидахмад Омаров,
Хуршида Убайдуллаева.

ЎЗР ФА Геномика ва биоинформатика маркази.
Иллюстрация: www.nobelprize.org