



ONKOGENEZNING BIOKIMYOVIY ASOSLARI VA O'SMA RIVOJLANISH MEXANIZMLARI

Saylobiddinova Surayyo Shavkat qizi

Andijon davlat tibbiyot instituti, Pediatriya fakulteti 2-bosqich talabasi

No'monjonov Muhiddin G'ulomjon o'g'li

*Andijon davlat tibbiyot Biologik kimyo kafedrası instituti o'qituvchisi, QDU
tayanch doktoranti, Phd*

Annotatsiya: Ushbu ilmiy maqola onkogenezning biokimyoviy va molekulyar asoslarini, shuningdek, o'sma hujayralarining rivojlanish mexanizmlarini chuqur tahlil qiladi. Maqolada hujayra siklining buzilishi, protoonkogenlarning faollashishi, p53 kabi tumor supressor genlarining inaktivatsiyasi va apoptoz jarayonining susayishi kabi fundamental patologik jarayonlar yoritilgan. Shuningdek, o'sma hujayralariga xos bo'lgan metabolik qayta dasturlash – Warburg effekti va uning saraton hujayralari yashovchanligidagi o'rni batafsil muhokama qilinadi.

Kalit so'zlar: Onkogenez, biokimyoviy mexanizmlar, Warburg effekti, p53 geni, apoptoz, hujayra sikli, protoonkogenlar.

Аннотация: В данной научной статье проводится глубокий анализ биохимических и молекулярных основ онкогенеза, а также механизмов развития опухолевых клеток. В статье освещаются такие фундаментальные патологические процессы, как нарушение клеточного цикла, активация протоонкогенов, инактивация генов-супрессоров опухолей, таких как p53, и ослабление процесса апоптоза. Также подробно обсуждается метаболическое перепрограммирование, характерное для опухолевых клеток – эффект Варбурга, и его роль в выживаемости раковых клеток.

Ключевые слова: Онкогенез, биохимические механизмы, эффект Варбурга, ген p53, апоптоз, клеточный цикл, протоонкогены.



Annotation: *This scientific article provides an in-depth analysis of the biochemical and molecular basis of oncogenesis, as well as the mechanisms of tumor cell development. The article highlights fundamental pathological processes such as cell cycle dysregulation, activation of proto-oncogenes, inactivation of tumor suppressor genes like p53, and the attenuation of apoptosis. Furthermore, the metabolic reprogramming characteristic of tumor cells—the Warburg effect—and its role in cancer cell survival are discussed in detail.*

Keywords: *Oncogenesis, biochemical mechanisms, Warburg effect, p53 gene, apoptosis, cell cycle, proto-oncogenes.*

KIRISH: Saraton kasalligi XXI asr tibbiyotining eng global va yechimi murakkab muammolaridan biri bo'lib, jahon miqyosida o'lim sabablari orasida yetakchi o'rinlardan birini egallaydi. Bu kasallik normal hujayralarning nazoratsiz bo'linishi, atrofdagi to'qimalarga bostirib kirishi (invaziya) va organizmning boshqa qismlariga tarqalishi (metastaz) bilan tavsiflanadigan patologik holatlar guruhidir. Onkogenez, ya'ni normal hujayraning xavfli o'sma hujayrasiga aylanish jarayoni, bir necha o'n yillar davom etishi mumkin bo'lgan ko'p bosqichli va murakkab hodisadir. Bu jarayonning zamirida hujayra hayotiy faoliyatining eng fundamental mexanizmlari – o'sish, differentsiatsiya, bo'linish va o'limni boshqaruvchi genetik hamda biokimyoviy signal yo'llarining izdan chiqishi yotadi.

Onkologik kasalliklarning biokimyoviy asoslarini o'rganishning ahamiyati beqiyosdir. Chunki aynan molekulyar darajadagi o'zgarishlar saratonning kelib chiqishi, rivojlanishi va davolashga chidamliligini belgilab beradi. Hujayra siklining boshqaruvini buzuvchi mutatsiyalar, o'sishni rag'batlantiruvchi protoonkogenlarning doimiy faol onkogenlarga aylanishi, shuningdek, "genom qo'riqchisi" vazifasini bajaruvchi p53 kabi o'sma supressor genlarining inaktivatsiyasi onkogenezning markaziy harakatlantiruvchi kuchlari hisoblanadi. Ushbu genetik o'zgarishlar hujayraning dasturlashtirilgan o'lim – apoptozdan qochishiga va cheksiz hayot sikliga ega bo'lishiga olib keladi.

Bundan tashqari, so'nggi yillardagi tadqiqotlar saraton hujayralarining o'ziga xos metabolik qayta dasturlanishga uchrashini ko'rsatdi. Otto Warburg tomonidan



kashf etilgan va uning nomi bilan atalgan "Warburg effekti" shuni ko'rsatadiki, o'sma hujayralari kislorod mavjudligiga qaramasdan, energiyani asosan aerob glikoliz orqali oladi. Bu samarasizdek tuyulgan metabolik yo'l nafaqat hujayrani tezkor energiya bilan ta'minlaydi, balki uning bo'linishi uchun zarur bo'lgan qurilish materiallari – nukleotidlar, aminokislotalar va lipidlar sinteziga zamin yaratadi. Ushbu biokimyoviy xususiyatlarni tushunish saratonni tashxislash (masalan, PET skanerlashda) va davolash uchun yangi nishonlarni aniqlash imkonini beradi.

Onkogenezning bosqichlari: Initsiatsiya, Promotsiya va Progressiya

Adabiyotlar tahlili shuni ko'rsatadiki, kimyoviy kantserogenez modeli asosida onkogenez uchta asosiy, ketma-ket keluvchi bosqichga bo'linadi:

Boshlanish: Bu jarayon hujayra DNKsida karsinogenlar (kimyoviy moddalar, radiatsiya, viruslar) ta'sirida tez va qaytmas genetik o'zgarishlar – mutatsiyalar paydo bo'lishi bilan boshlanadi. Bu bosqichda hujayra fenotipik jihatdan normal bo'lib qolishi mumkin, ammo uning genomi o'zgargan va u o'smaga aylanish uchun "tayyor" holatga keladi. Initsiatsiya qilingan hujayra bo'linmasa, u uzoq vaqt latent (yashirin) holatda qolishi mumkin.

Faollashish: Bu bosqichda initsiatsiyaga uchragan hujayralar promotorlar deb ataluvchi omillar (masalan, gormonlar, o'sish omillari, yallig'lanish mediatorlari) ta'sirida klonal ekspansiyaga, ya'ni nazoratsiz ko'payishga boshlaydi. Promotsiya uzoq davom etadigan va ko'pincha qaytariluvchan jarayondir. Agar promotor ta'siri to'xtatilsa, hujayralar ko'payishdan to'xtashi mumkin. Bu bosqichda odatda yaxshi sifatli o'smalar shakllanadi.

Progressiya: Bu kantserogenezning so'nggi, qaytmas bosqichi bo'lib, unda o'sma hujayralari qo'shimcha genetik va epigenetik mutatsiyalarni to'playdi. Natijada ular yanada agressiv fenotipga ega bo'ladi: o'sish tezligi oshadi, invazivlik (atrof to'qimalarga kirib borish) va metastaz (qon va limfa orqali boshqa organlarga tarqalish) qobiliyati paydo bo'ladi. Bu bosqichda xavfli o'sma to'liq shakllanadi.



Genetik va molekulyar mexanizmlar

Protoonkogenlarning onkogenlarga aylanishi

Protoonkogenlar – bu hujayraning normal o'sishi, bo'linishi va differenziatsiyasini boshqaruvchi genlardir. Ular ko'pincha o'sish omillari, ularning retseptorlari, signal uzatish oqsillari va transkripsiya omillarini kodlaydi. Turli mexanizmlar natijasida protoonkogenlar faollashib, onkogenlarga aylanadi va hujayraning doimiy, nazoratsiz proliferatsiyasiga olib keladi. Asosiy faollashish mexanizmlari quyidagilardir:

- **Nuqtali mutatsiyalar:** Gen kodidagi bitta nukleotidning o'zgarishi oqsilning doimiy faol bo'lishiga olib kelishi mumkin (masalan, Ras oqsili oilasida).
- **Gen amplifikatsiyasi:** Protoonkogen nusxalarining ko'payishi, natijada oqsil mahsulotining haddan tashqari ko'p sintezlanishiga olib keladi (masalan, Myc onkogeni).
- **Xromosoma translokatsiyasi:** Genning xromosomaning boshqa, faolroq promotorli qismiga ko'chib o'tishi, bu uning giper-ekspressiyasiga sabab bo'ladi.

Tumor supressor geni p53: "Genom qo'riqchisi"

Tumor supressor genlar (antionkogenlar) hujayra bo'linishini tormozlaydi, DNK shikastlanishlarini tuzatadi va zarur bo'lganda apoptozni ishga tushiradi. Ulardan eng muhimi 17-xromosomada joylashgan **TP53 geni** bo'lib, u p53 oqsilini kodlaydi. p53 oqsili turli stress signallariga (DNK shikastlanishi, gipoksiya, onkogen faollashuvi) javoban faollashadigan transkripsiya omilidir. Uning asosiy vazifalari:

- **Hujayra siklini to'xtatish:** p53, p21 oqsilini kodlovchi genni faollashtiradi. p21 oqsili esa siklinga bog'liq kinazalarni (CDK) ingibitsiya qilib, hujayraning G1 fazasidan S fazasiga o'tishini bloklaydi. Bu DNKni ta'mirlash uchun vaqt beradi.
- **Apoptozni induksiya qilish:** Agar DNK shikastlanishi juda jiddiy bo'lsa, p53 pro-apoptotik oqsillarni (masalan, BAX, PUMA, NOXA) kodlovchi genlarni faollashtirib, hujayrani o'zini-o'zi yo'q qilishga yo'naltiradi.



Apoptoz mexanizmining buzilishi

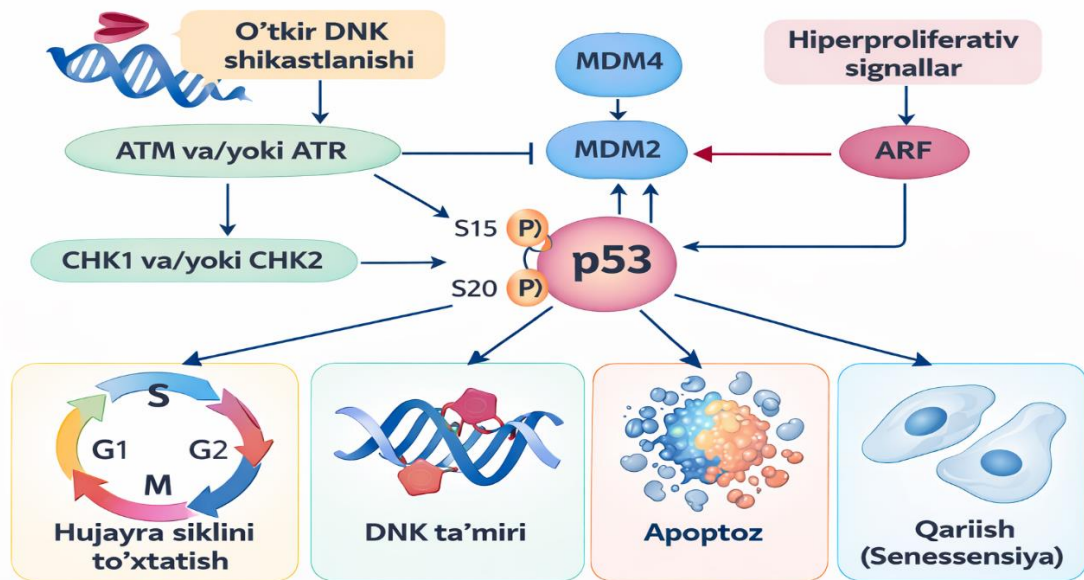
Apoptoz – bu organizm uchun keraksiz, eski yoki shikastlangan hujayralarni yo'q qilishning tabiiy, dasturlashtirilgan jarayonidir. Bu jarayon kaspazalar deb ataladigan proteolitik fermentlar kaskadi orqali amalga oshiriladi. O'sma hujayralarining asosiy xususiyatlaridan biri – bu apoptozdan qochish qobiliyatidir [11]. Bu asosan ikki yo'l bilan amalga oshadi:

- **Mitoxondrial (ichki) yo'lning bloklanishi:** Ko'pchilik saraton turlarida anti-apoptotik Bcl-2 oqsillari oilasi giper-ekspressiyalanadi. Ular mitoxondriya tashqi membranasida pro-apoptotik BAX va BAK oqsillarini bloklaydi. Natijada, sitoxrom c ning mitoxondriyadan sitoplazmaga chiqishi to'xtaydi, apoptosoma (APAF-1, sitoxrom c va prokaspaza-9 kompleksi) hosil bo'lmaydi va kaspazalar kaskadi ishga tushmaydi.

- **p53 inaktivatsiyasi:** Yuqorida aytib o'tilganidek, p53 apoptozning muhim induktori hisoblanadi. Uning yo'qolishi hujayraning o'lim signaliga javob bermasligiga olib keladi.

O'sma hujayralari metabolizmi: Warburg effekti

1920-yillarda Otto Warburg tomonidan kashf etilgan fenomen shuni ko'rsatdiki, saraton hujayralari kislorod yetarli bo'lgan sharoitda ham mitoxondrial oksidlanishli fosforillanishdan ko'ra, aerob glikoliz yo'li bilan energiya (ATP) olishni afzal ko'radi. Bu jarayon natijasida glyukoza to'liq oksidlanmasdan, ko'p miqdorda laktat (sut kislotasi) hosil bo'ladi. Bu metabolik o'zgarish saraton hujayralariga bir nechta afzalliklarni beradi.



2-rasm. Warburg effektining sxematik ko'rinishi. Normal hujayralar (chapda) kislород borligida glyukozani mitoxondriyalarda to'liq oksidlaydi (~36 ATP). Saraton hujayralari (o'ngda) esa glyukozani tezda glikolizga uchratib, laktat hosil qiladi (~2 ATP), bu esa biosintez uchun zarur oraliq mahsulotlar bilan ta'minlaydi.

Ko'rsatkichlar	Normal hujayra (Kislород borligida)	O'sma hujayrasi (Warburg effekti)
Asosiy energiya manbai	Oksidlanishli fosforillanish (Mitoxondriya)	Aerob glikoliz (Sitoplazma)
Glyukoza sarflanish tezligi	O'rtacha / Me'yorda	Juda yuqori (10-100 marta tezroq)
Oxirgi mahsulot	CO ₂ va H ₂ O	Laktat (Sut kislotasi)
1 mol glyukozadan olinadigan ATP	~36 ATP	2 ATP



Biosintetik afzallik	Kam	Yuqori (Glikoliz oraliq mahsulotlari nukleotidlar, lipidlar sinteziga sarflanadi)
Mikromuhit pH darajasi	Neytral (~7.4)	Kislotali (Laktat to'planishi hisobiga)

Olingan natijalar onkogenezning nafaqat genetik, balki chuqur biokimyoviy va metabolik o'zgarishlar majmuasi ekanligini tasdiqlaydi. Nima uchun o'sma hujayralari ATP hosil qilishda samarasiz bo'lgan aerob glikolizni (Warburg effekti) tanlaydi degan savol uzoq yillar davomida olimlar o'rtasida bahs-munozaralarga sabab bo'lgan. Zamonaviy tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, garchi glikoliz orqali 1 mol glyukozadan atigi 2 ta ATP hosil bo'lsa-da, bu jarayonning tezligi mitoxondrial nafas olishdan 10-100 barobar yuqori. Bu esa tez bo'linayotgan saraton hujayrasining energiyaga bo'lgan ehtiyojini qondiradi.

Bundan tashqari, Warburg effektining eng muhim biokimyoviy afzalligi shundaki, glikoliz oraliq mahsulotlari (masalan, glyukoza-6-fosfat, fruktoza-6-fosfat) hujayra bo'linishi uchun zarur bo'lgan makromolekulalar (nukleotidlar, aminokislotalar, lipidlar) sintezi uchun uglerod manbai bo'lib xizmat qiladi [13]. Shuningdek, ko'p miqdorda hosil bo'lgan laktat hujayra atrofidagi mikromuhitni kislotalashtiradi. Kislotali muhit normal hujayralarni nobud qiladi, immun tizimi hujayralari (T-limfotsitlar) faoliyatini susaytiradi, to'qima matriksini buzuvchi fermentlarni faollashtiradi va shu orqali o'smaning invaziya hamda metastaz berishini osonlashtiradi.

Genetik darajada p53 oqsilining inaktivatsiyasi va protoonkogenlarning (masalan, Myc, Ras) faollashishi hujayra sikli nazoratini butunlay izdan chiqaradi. Qizig'i shundaki, bu genetik o'zgarishlar metabolik dasturlash bilan chambarchas bog'liq. Masalan, Myc onkogeni glikoliz fermentlarini kodlovchi genlarni to'g'ridan-to'g'ri faollashtiradi. Aksincha, normal (yovvoyi turdagi) p53 glikolizni susaytirib,



mitoxondrial nafas olishni qo'llab-quvvatlaydi. Shunday qilib, p53 ning yo'qolishi nafaqat apoptozni to'xtatadi, balki hujayraning Warburg effektiga o'tishiga ham hissa qo'shadi.

Terapevtik ahamiyati: Ushbu biokimyoviy mexanizmlarni tushunish saratonni davolashda yangi istiqbollarni ochadi. Hozirgi kunda mutatsiyaga uchragan p53 oqsilini qayta tiklovchi kichik molekulali preparatlar (masalan, PRIMA-1, APR-246) va apoptozni rag'batlantiruvchi BCL-2 ingibitorlari (masalan, Venetoclax) klinik amaliyotda qo'llanilmoqda. Shuningdek, o'sma hujayralarining glyukoza o'zlashtirishini (glyukoza transporterlari ingibitorlari) va laktat hosil qilishini (laktatdegidrogenaza ingibitorlari) bloklovchi metabolik terapiya usullari ham faol o'rganilmoqda. Immunoterapiya, xususan, PD-1/PD-L1 ingibitorlari, o'sma mikromuhitining immunosupressiv ta'sirini bartaraf etish orqali T-limfotsitlarning saraton hujayralariga hujumini tiklaydi.

XULOSA: Xulosa qilib aytganda, onkogenez – bu hujayraning genetik apparati, signal yo'llari va biokimyoviy metabolizmi o'rtasidagi murakkab o'zaro ta'sirning buzilishi natijasidir. Protoonkogenlarning faollashishi, p53 kabi supressor genlarning mutatsiyasi, hujayra sikli nazoratining yo'qolishi, apoptozdan qochish va Warburg effekti kabi metabolik moslashuvlar birgalikda o'sma hujayrasining cheksiz bo'linishi, yashovchanligi, invaziyasi va metastazini ta'minlovchi "o'limga olib keluvchi kvartet" ni tashkil etadi. Bu jarayonlarning har biri bir-biri bilan chambarchas bog'langan bo'lib, biridagi o'zgarish boshqasiga ta'sir ko'rsatadi.

Kelajakdagi terapevtik yondashuvlar aynan shu murakkab tarmoqning bir nechta nuqtalariga bir vaqtning o'zida ta'sir ko'rsatishga qaratilishi lozim. Kombinatsiyalangan terapiya – masalan, hujayra sikli ingibitorlarini apoptozni rag'batlantiruvchi vositalar bilan yoki metabolik ingibitorlarni immunoterapiya bilan birga qo'llash – o'smaning davolashga chidamliligini yengishda muhim ahamiyat kasb etishi mumkin. Molekulyar diagnostika sohasidagi yutuqlar, xususan, yangi avlod sekvenirlash (NGS) va "suyuq biopsiya" (qonda aylanib yuruvchi o'sma DNKsini tahlil qilish) texnologiyalari har bir bemorning o'smasidagi o'ziga xos genetik va molekulyar o'zgarishlarni aniqlash imkonini beradi. Bu esa, o'z navbatida,



shaxsiylashtirilgan (personallashtirilgan) tibbiyotning rivojlanishiga, ya'ni har bir bemor uchun eng samarali va eng kam nojo'ya ta'sirga ega bo'lgan davolash rejasini tanlashga olib keladi. Onkogenezning biokimyoviy sirlarini ochishda davom etar ekanmiz, saraton ustidan g'alaba qozonishga bo'lgan umidimiz ham ortib boradi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR:

1. G'ofurov A., Fayzullayev S. (2010). *Genetika*. Oliy o'quv yurtlari uchun darslik. Toshkent.
2. Husinov O.A. (2008). *Patologik fiziologiyadan amaliyot darslari uchun qo'llanma*. Toshkent Tibbiyot Akademiyasi, Toshkent.
3. Severin E.S. (2004). *Hujayra patologiyasining biokimyoviy asoslari*. Moskva: Meditsina.
4. Balmain A. (1990). *O'sma hosil bo'lishining molekulyar mexanizmlari*. Berlin: Springer.
5. Molinari M. (2000). *Hujayra sikli nazorati va uning saraton kasalligida buzilishi*. Cell Proliferation jurnali materiallari asosida.
6. Matthews H.K., Bertoli C., de Bruin R. (2022). *Saraton kasalligida hujayra siklini nazorat qilish mexanizmlari*. Nature Reviews Molecular Cell Biology asosida.
7. Vaupel P., Multhoff G. (2021). *Warburg effekti va saraton hujayralari metabolizmi*. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology asosida.
8. Jan R., Chaudhry G.S. (2019). *Apoptoz va saratonni davolashda apoptotik yo'llar*. Advanced Pharmaceutical Bulletin asosida.
9. Leal-Esteban L.C., Fajas L. (2020). *Saraton hujayralari metabolizmida hujayra sikli regulyatorlari*. Biochimica et Biophysica Acta asosida.
10. Chae H.S., Park H.J., Lee J.H. (2022). *Saraton metabolizmi va signal uzatish mexanizmlari haqida umumiy ma'lumot*. International Journal of Molecular Sciences asosida.
11. Sanchez-Vega F., et al. (2018). *Oncogenic Signaling Pathways in The Cancer Genome Atlas*. *Cell*, 173(2), 321-337.
12. Weinstein I.B., Joe A.K. (2006). *Proto-oncogenes to Oncogenes to Cancer*. *Nature Education*, 1(1), 39.



13. Zilfou J.T., Lowe S.W. (2009). Tumor Suppressive Functions of p53. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 1(5), a001883.
14. Liberti M.V., Locasale J.W. (2016). The Warburg Effect: How Does it Benefit Cancer Cells? *Trends in Biochemical Sciences*, 41(3), 211-218.
15. Stewart B.W. (2019). Mechanisms of Carcinogenesis: From Initiation and Promotion to Progression. *Holland-Frei Cancer Medicine*, 9th edition.
16. Anderson M.W., et al. (1992). Role of Proto-oncogene Activation in Carcinogenesis. *Environmental Health Perspectives*, 98, 15-23.
17. National Center for Biotechnology Information. (1998). The p53 Tumor Suppressor Protein. *Genes and Disease*.
18. National Center for Biotechnology Information. (2002). Mechanisms of Oncogene Activation. *The Cell: A Molecular Approach*.
19. Journal of Cancer Biology and Research. (2023). The Tumor Suppressor Gene p53: Insights into its Function in Cancer and Potential Therapeutic Approaches.
20. Lin X., et al. (2024). Regulatory Mechanisms of PD-1/PD-L1 in Cancers. *Journal of Hematology & Oncology*, 17(1), 63.