

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო  
უნივერსიტეტი.

კალიკრეინების, როგორც სიმსივნური ბიომარკერის  
ზოგადი დახასიათება

სასემინარო ნაშრომი

ზუსტ და საბუნებისმეტყველო  
მეცნიერებათა ფაკულტეტი,  
მიმართულება: ბიოლოგია

დოქტორანტი:

ქეთევან ჩუბინიძე

სამეცნიერო ხელმძღვანელი:  
ბიოლოგიის მეცნიერებათა დოქტორი,  
ბიოქიმიის კათედრის ასისტენტ-პროფესორი,

ელენე დავითაშვილი

2014 წელი

## სარჩევი

შესავალი.....	3 გვ
კალიკრეინების ზოგადი დახასიათება.....	4 გვ
კალიკრეინების ბიოლოგიური როლი.....	7 გვ
კალიკრეინები, როგორც ენზიმური	
კასკადური ჯაჭვის შემადგენელი ნაწილი .....	9 გვ
ქსოვილის კალიკრეინი .....	10 გვ
პროსტატ-სპეციფიკური ანტიგენი .....	11 გვ
პროსტატ-სპეციფიკური ანტიგენი ქალებში .....	16 გვ
დასკვნა .....	18 გვ
გამოყენებული ლიტერატურა .....	19 გვ

## შ ე ს ა ვ ა ლ ი

ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის მონაცემების მიხედვით ცნობილია, რომ ყოველწლიურად 7,6 მილიონი ადამიანის სიკვდილის მიზეზი არის სიმსივნე, რაც მთლიანად სხვადასხვა დაავადებებით გამოწვეული სიკვდილიანობის 13%-ს შეადგენს. ადამიანის ორგანიზმში სიმსივნის განვითარებას გენეტიკურ ფაქტორებთან ერთად განაპირობებს სამი სახის აგენტი:

- ფიზიკური კანცეროგენები, როგორც არის ულტრაიისფერი და იონიზირებული რადიაცია.
- ქიმიური კანცეროგენები, ვიან
- ბიოლოგიური კანცეროგენოგენები, როგორც არიან ვირუსები, ბაქტერიან პარაზიტები.

სიმსივნის განვითარების რისკ-ფაქტორებს მიეკუთვნება:

- თამბაქოს მოხმარება
- ჭარბი წონა
- მცირე ფიზიკური აქტივობა
- ალკოჰოლის ჭარბი გამოყენება
- ურბანული დაბინძურება და სხვა.

სიმსივნურ დაავადებათა შორის ყველაზე მეტად ქალებში გავრცელებულია მკერდის , ხოლო მამაკაცებში პროსტატის სიმსივნე. სხვადასხვა დიაგნოსტიკურ საშუალებებთან ერთად, სიმსივნის წარმატებით მკურნალობისათვის აუცილებელი ფაქტორია მისი ადრეული და სკრინინგული დიაგნოსტიკა. ერთ-ერთი გავრცელებული მეთოდი პროსტატის სიმსივნის დიაგნოსტიკისთვის არის პროსტატ-სპეციფიკური ანტიგენის (პსა, იგივე კალიკრეინ KLK3-ის) განსაზღვრა. კალიკრეინები არიან ენზიმების ოჯახიდან და მიეკუთვნება სერინის პროტეაზების ქვეჯგუფს. მათ ახასიათებთ პეპტიდების დახლეჩის უნარი. ამ დრომდე ითვლებოდა, რომ კალიკრეინის გენური ოჯახი შედგებოდა მხოლოდ სამი წევრისაგან. მაგრამ ახლა ცნობილია კალიკრეინის 15 წარმომადგენელი.

## კალიკრეინების ზოგადი დახასიათება

კალიკრეინი აღმოჩენილია Eugen Werle-ს მიერ 1943 წელს ადამიანის პანკრეასსა და ცხოველებში. სახელწოდება კალიკრეინი ბერძნული წარმოშობისაა. აღმოჩენილია ადამიანის ბიოლოგიურ სითხეების, ძუძუმწოვრების და ზოგიერთი გველის შხამის შემადგენლობაში. მაგალითად. კატეპილარი აღმოჩენილია უხერხემლოებში. ცნობილია, რომ *Lagoa crispata* შეიცავს შხამიან ჯირკვლებს. სწორედ, მის შემადგენლობაში გვხვდება კალიკრეინი. გარდა, ქსოვილის კალიკრეინისა ცნობილია მისი სისხლის იზომერები მაგალითად, პლაზმის კალიკრეინი, რომელიც ლოკალიზებულია 4q34-35-ში. ის სინთეზირდება როგორც ინაქტივირებული პრეკურსორი – პრეკალიკრეინი. მას სისხლის შედედების მეთორმეტე ფაქტორსაც უწოდებენ. პლაზმის კალიკრეინი ათავისუფლებს კინინებს (ბრადიკინინი და კალიდინი) კინინოგენისგან. ისინი პეპტიდებია, რომელებიც პასუხისმგებლები არიან სისხლის წნევის რეგულირებაზე და აქტიურდებიან ანთების დროს. მას აქვს პლაზმინოგენიდან პლაზმინის წარმოქმნის უნარი.

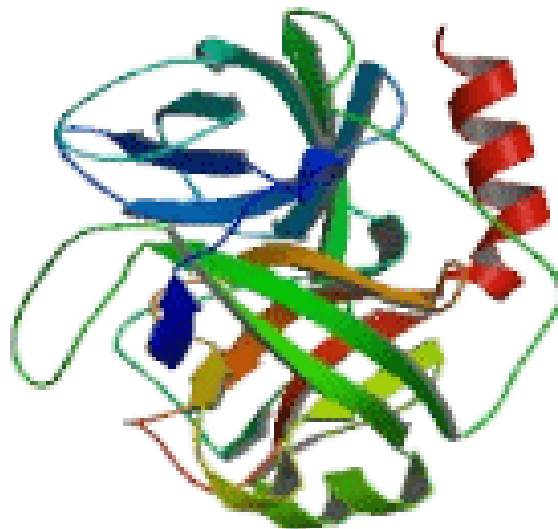
ჰსა ერთმანეთისაგან დამოუკიდებლად აღმოჩენილია სხვადასხვა მეცნიერის მიერ. სწორედ, ამის გამო უწოდეს განსხვავებული სახელები. პროსტატ სპეციფიკური ანტიგენი ცნობილია kallikrein3, semenin, semenogelaze, seminoprotein და P-30 antigen-ის სახელწოდებით. იგი გლიპროტეინული ბუნებისაა, არის სერინის პროტეაზა, იწონის დაახლოებით 34kD, ხოლო გენი ლოკალიზებულია მე-19-ე ქრომოსომაში. ძირითადად, იდენტიფიცირებულია ორი ფორმა: A და B. ორივე ფორმა შეიცავს მონო და დი-სიალიზირებულ შაქრის ჯაჭვებს. ისინი ერთმანეთისაგან განსხვავდებიან არა მხოლოდ გარეთა ჯაჭვების თვისებებით, არამედ დისიალიზირებული ჯაჭვების რაოდენობით. კერძოდ, B ფორმაში უფრო მეტად არის წარმოდგენილი დისიალიზირებული შაქრის ჯაჭვები. Toihiro Okada et ail 2001.

კალიკრეინი ექსპრესირდება ბევრ ქსოვილში, მათ შორის: სტეროიდული ჰორმონ მაპროდუცირებელი ან ჰორმონ დამოკიდებულ ქსოვილებში, როგორც არის პროსტატა, მკერდი, საკვერცხე და სათესლე ჯირკვალი. კალიკრეინების უმრავლესობის ექსპრესია სიმსივნურ უჯრედებში რეგულირდება სტეროიდული ჰორმონებით. კალიკრეინებსა და სიმსივნეს შორის არსებობს ძლიერი და დეტალური კავშირი. პროსტატ-სპეციფიკური ანტიგენი (ჰსა; hK3) და ადამიანის ჯირკვლოვანი კალიკრეინი (hK2) არიან ფართოდ გამოიყენებადი სიმსივნური ბიომარკერები პროსტატის სიმსივნისათვის. სამი ახალი კალიკრეინი, hK6, hK10 და hK11 არიან ახალი ბიომარკერები საკვერცხის და პროსტატის სიმსივნეების დიაგნოსტიკისა და პროგნოზირებისათვის. სხვა მრავალი კალიკრეინები განსხვავებულად არიან გამოხატული mRNA-სა და პროტეინის დონეზე სხვადასხვა ენდოკრინული მალიგნიზაციისას და აქვთ დაავადების პროგნოზირებისათვის მნიშვნელოვანი ღირებულება. ერთსა და იმავე ქსოვილში (ჯანმრთელი და მალიგნიზირებული)

ერთად არის გამოხატული ბევრი კალიკრეინი, რაც მიგვანიშნებს კალიკრეინების მონაწილეობაზე ენზიმურ-კასკადურ გზაზე. კალიკრეინები არიან პერსპექტიული სამიზნე თერაპიისთვის.

აქტიური და ინაქტივირებული კალიკრეინი შესწავლილი იყო ნეფრონების მიკროგანაკვეთის მეშვეობით. აღმოჩნდა, რომ კალიკრეინები ლოკალიზებული არიან დამაკავშირებელ მილაკებში. ადრენალინექტომიის შემდეგ აქტიური და ინაქტივირებული კალიკრეინის რაოდენობა მცირდება 50%-ით. დადასტურებულია, რომ თირკმელზედა ჯირკვლის ზემოქმედებით იცვლება კალიკრეინის რაოდენობა.

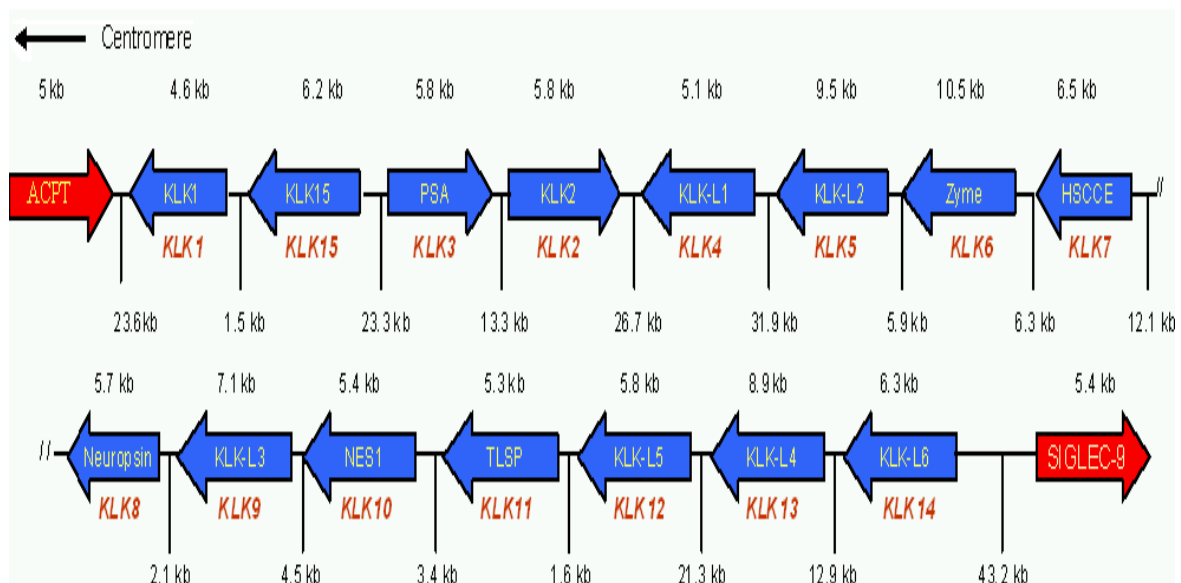
არც თუ ისე შორეულ წარსულში ითვლებოდა, რომ კალიკრეინის გენური ლოკუსი შეიცავდა მხოლოდ სამ გენს: KLK1, რომელშიც კოდირებულია პანკრეატული რენალური კალიკრეინი, ადამიანის ჯირკვლოვანი კალიკრეინი –hK2, და პროსტატ-სპეციფიკური ანტიგენი ( PSA,hK3). შესაბამისად მრავალი ადრეული ვარაუდის მიხედვით ადამიანის კალიკრეინების გენური ოჯახი შედგებოდა სამი გენისაგან. დაახლოებით 1995 წელს, მკვლევართა სხვადასხვა, დამოუკიდებელმა ჯგუფმა გააკეთა მოხსენება სერინის პროტეაზების ახალი ჯგუფის შესახებ, რომელიც ტანდემურად განლაგებულია 19q3,4-ში და სამი ცნობილი კალიკრეინის ჰომოლოგიური იყო.



სურათი 1. კალიკრეინის სტრუქტურული სურათი

ადამიანის კალიკრეინი მოიცავს 261558bp რეგიონს 19q13,4. ის ფორმირებულია ტანდემურად განლაგებული 15 გენისაგან, სადაც არ გვხვდება სხვა გენები. ისინი ადამიანის გენომში სერინის პროტეაზების დიდ კლასტერს ქმნიან. პირველი მოხსენება ადამიანის კალიკრეინის მულტიგენური ლოკუსის შესახებ გამოჩნდა 1999წელს. მოგვიანებით იგივე ლოკუსი დახასიათებული იქნა სხვა მეცნიერების მიერ. კალიკრეინების ბოლო წევრი KLK15 კლონირებულ იქნა 2001 წელს. KLK1 გენს ცენტრომერთან მოთავსებული აქვს არაკალიკრეინული წარმოშობის, სათესლე სითხის

შემადგენლობაში არსებული მჟავე ფოსფატაზა, ტელომერთან კი KLK14–თან სხვა არაკალიკრეინული გენი siglec9. კალიკრეინის გენები მჭიდროდ არიან განლაგებული და მათ შორის მანძილი მცირეა ორ მოსაზღვრე გენს შორის არის 1,5kb -დან ( KLK1 და KLK15) 32,5kb (KLK4 და KLK5). დადგენილია, რომ კალიკრეინის ლოკუსში გვხვდება ბევრი განმეორებადი უბნები. ლოკუსის დაახლოებით 52% შედგება ასეთი ელემენტებისაგან. კალიკრეინის გენების უმეტესი ნაწილის ტრანსკრიპცია ხდება პრედომინანტურად, როგორც ეს დადგენილია "ნორზ"-ბლოტინგის მეთოდის მეშვეობით. აგრეთვე, როგორც ცნობილია, რომ ისინი ექსპრესირდებიან ენდოკრინულ ორგანოებში, მკერდის ქსოვილებში, საკვერცხეს ქსოვილში, პროსტატასა და სათესლე ჯირკვლებში, სურათი 2.

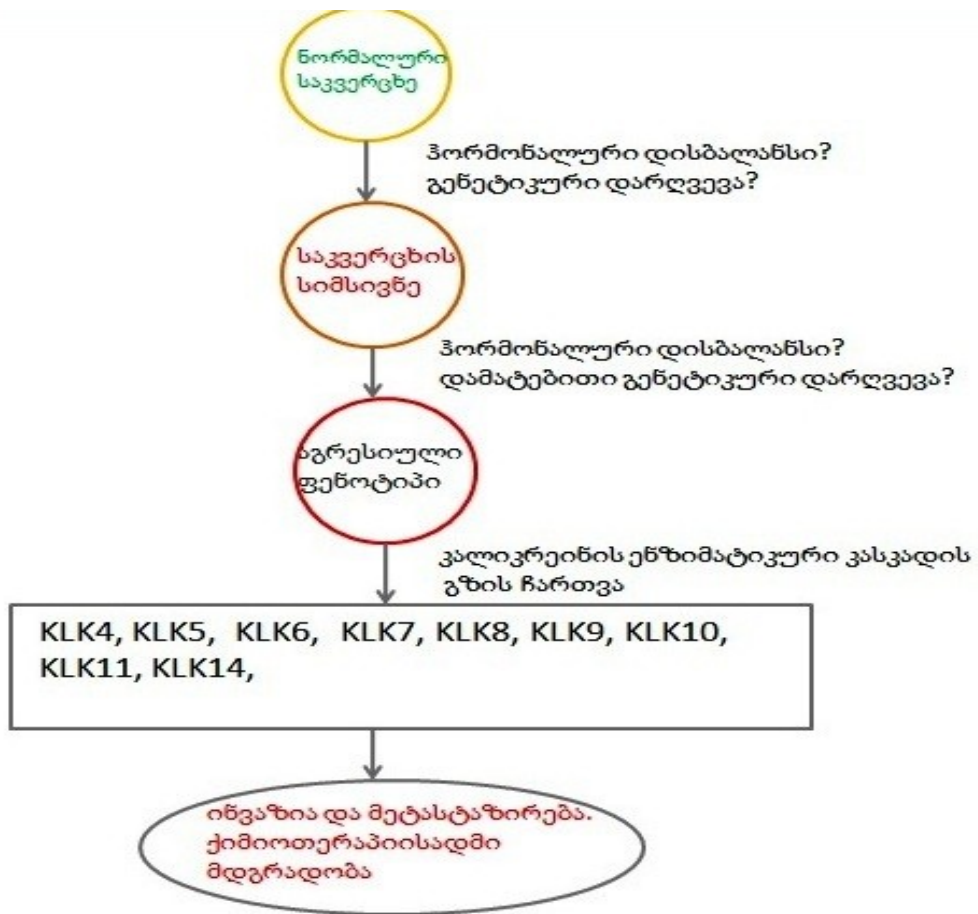


სურათი 2

ცნობილია, რომ სიმსივნური უჯრედების განსხვავებულ ხაზებში, კალიკრეინები ექვემდებარებიან სტეროიდული ჰორმონების რეგულაციას. ქსოვილის სპეციფიკური ნიმუშების შესწავლით დადგინდა, რომ მათი ჰორმონალური რეგულაცია სხვადასხვა ქსოვილში განსხვავებულია. მაგალითად, KLK4 რეგულირდება ანდროგენების მიერ პროსტატაში და მკერდის ქსოვილში, ხოლო ესტროგენებით ენდომეტრიული სიმსივნური ხაზები. დაბოლოს აღმოჩნდა, რომ KLK12 რეგულირდება ანდროგენებით და პროგესტერონით პროსტატის სიმსივნურ ხაზებში და ესტროგენებით და პროგესტერონით მკერდის სიმსივნურ ხაზებში.

## კალიკრეინების ბიოლოგიური როლი

სპეციფიკური ბიოლოგიური ფუნქცია ახასიათებს 15–დან 3 კალიკრეინს. hK1 თავისი ბიოლოგიური მოქმედებით გავლენას ახდენს ლიზილ–ბრადიკინინის (კალიდინი) გამოთავისუფლებას დაბალ მოლეკულური კინინოგენისგან. თუმცა, hK1 სხვადასხვა ნიმუშების ექსპრესია მიუთითებს, რომ ამ ენზიმების ბიოლოგიური როლი შესაძლოა სპეციფიკური იყოს განსხვავებული ტიპის უჯრედებისათვის. გარდა კინინოგენური აქტივობისა, ქსოვილის კალიკრეინი ერთვება ზრდის ფაქტორების და იმ ჰორმონების პეპტიდების პროცესინგში, რომლებიც წარმოდგენილია ფარისებრ ჯირკვალში, პანკრეასსა და სხვა ქსოვილებში. hK1 ხლეჩს პროინსულინს, LDL, ატრიალურ ნატრიურეტულ ფაქტორს, პრორერინს, ვაზოაქტიურ ინტერსტინალურ პეპტიდაზას, პროკოლაგენაზას და ანგიოტენზინოგენს. უჯრედების თითოეულ ტიპი შესაძლოა ფლობდეს ერთადერთ ან მრავალ ფუნქციას, საერთო და უნიკალურს, მაგრამ ზოგი მეცნიერი ვარაუდობს, რომ კინინის გათავისუფლება არის განპირობებული hK1–ის ეფექტით. hK1 –ის და hK2 სპეციფიკურობის შესწავლის დროს აღმოჩნდა მნიშვნელოვანი განსხვავება. hK2–ს ახასიათებს ძალიან დაბალი კინინოგენური აქტივობა hK1 შედარებით. სათესლე პლაზმა ხლეჩს ორივეს სემინოგელინ I და სემინოგელინ II, მაგრამ ხლეჩს განსხვავებულ ადგილებში და უფრო ნაკლები ეფექტურობით, ვიდრე პსა. ვინაიდან hK2–ის დონე სათესლე პლაზმაში არის უფრო დაბალი, ვიდრე პსა (1–5%), hK2 ხელს უწყობს სათესლე გუნდის გათხევადებას. ბიოლოგიური სითხეების შესწავლისას აღმოჩნდა, რომ hK2 და hK3 ახასიათებთ თანაარსებობა და ფუნქციონალური ურთიერთქმედება. hK1 და hK2 ავლენენ ტრიფსინის მსგავს აქტივობას, ხოლო hK3 კი ქემოტრიფსინის სუბსტრატ–სპეციფიკურობას. პსა სათესლე სითხეში წარმოდგენილია ძალიან მაღალი კონცენტრაციით. პსა სწრაფად ახდენს კასკადური გზით პრესემინოგელინ I და სემინოგელინ II–ის ჰიდროლიზს, როგორც ფიბრონექტინი, რომელიც იწვევს სათესლე პლაზმის გათხევადებას ეაკულაციის შემდეგ. hK3 აღმოჩენილია მაღალი კონცენტრაციით მკერდის ძვრის გამონადენში, ლაქტაციის პერიოდის მქონე ქალებში, ამნიოტურ სითხეში და სიმსივნის ექსტრაქტში. ადამიანის კალიკრეინების ნაწილი დაკავშირებულია ფიზიოლოგიურ პროცესებთან და პათოლოგიურ მდგომარეობასთან. მათი ენზიმური აქტივობა შეიძლება ინიცირებულ (აქტივაციით) ან დამთავრებული (ინაქტივაციით) იქნას სხვა მოლეკულებით, ზრდის ფაქტორებით და ციტოკინებით. სხვადასხვა კალიკრეინის პარალელური ექსპრესია ერთსა და იმავე ქსოვილში მიუთითებს კასკადური რეაქციების მსგავსებაზე და დაფუძნებულია მეტაბოლიზმზე, კოაგულაციასა და აპოპტოზზე.



სურათი 3. მულტი კალიკრეინების ჩართულობისა და ჭარბად გამოყოფის ჰიპოთეზური მოდელი საკვერცხის პროგრესირებადი სიმსივნის დროს

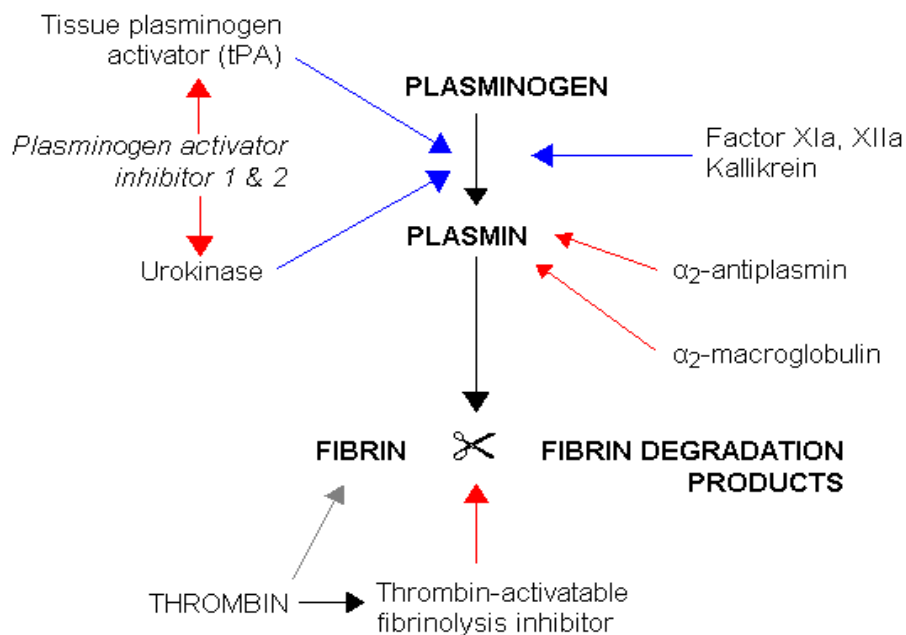
KLK5 წარმოადგენს ამინო აციდ პროტეინაზას, რომელიც გამოხატულია კანში. იგი დიდი რაოდენობით ექსპრესირდება მკერდის, სათესლე ჯირკვლების ქსოვილებში. მისი ექსპრესირება საკვერცხეში გამოიყენება როგორც გონადური სიმსივნის ინდიკატორი.

ახლახანს აღმოჩენილ იქნა, რომ კალიკრეინ 7 და კალიკრეინ 10 გენების პოლიმორფიზმი ასოცირებულია პირის ღრუს კარცინომის განვითარებასთან და პროგრესირებასთან. შესწავლილ იქნა 217 ტაივანელი დაავადებული მამაკაცი ხოლო 138 ჯანმრთელი მამაკაცი გამოიყენებოდა საკონტროლოდ. ყველა მონაწილის გენოტიპი KLK7–თვის იყო rs10581213 და KLK10–თვის კი rs3745535. ცნობილია რომ კალიკრეინ 6 თან დაკავშირებულია ნეიროდეგენერაციული დაავადებები კერძოდ, ალცჰეიმერის დაავადება. ადამიანის პლაზმის კალიკრეინი სინთეზირდება ღვიძლში და ცირკულირებს სისხლში.



## კალიკრეინები, როგორც ენზიმური კასკადური ჯაჭვის შემადგენელი ნაწილი

სერინის პროტეაზებს შორის ურთიერთქმედება არის საერთო. მათი მონაწილეობა ენზიმურ კასკადურ გზაზე კარგად არის შესწავლილი. სისხლის კოაგულაციის მნიშვნელოვანი მაგალითია კოაგულაციის კასკადი. ამ პროცესში ერთი გააქტივირებული ფაქტორის კატალიზი იწვევს შემდეგი ფაქტორის აქტივაციას. ვინაიდან ამ პროცესებს აქვთ კატალიზური ბუნება, ინიციალური ფაქტორის ძალიან მცირე რაოდენობაც კი საკმარისია, რათა დაიწყოს კასკადური რეაქციები. ბევრი კალიკრეინის კოექსპრესია აღინიშნება ერთსა და იგივე ქსოვილში. ისინი ერთვებიან ენზიმურ კასკადურ ჯაჭვში და ააქტიურებენ ერთმანეთს.



სურათი 4. ფიბრინოლიზის ( გამარტივებული) ლურჯი ისრები აღნიშნავს სტიმულაციას, ხოლო წითელი ინჰიბირებას.

ზოგიერთი კალიკრეინის ურთიერთქმედება კარგად არის შესწავლილი. hK3-ის გააქტიურება ხდება hK15-ით. ცნობილია, რომ ენზიმურ კასკადურ რეაქციებში კალიკრეინები შეიძლება ჩაერთონ და გააქტიურონ, ამავე დროს არაკალიკრეინული პროტეაზები. hK3 -ს შეუძლია მოახდინოს პარათირეოიდული ჰორმონ-დამაკავშირებელი პროტეინის N-ტერმინალური ფაქტორის ინაქტივაცია.

## ქსოვილის კალიკრეინი

პლაზმის კალიკრეინისაგან განსხვავებით, ქსოვილის კალიკრეინი KLKs , გამოხატულია ადამიანის ორგანიზმში და ასრულებს განსხვავებულ როლს. ზოგიერთ კალიკრეინს აქვს კატალიზის უნარი სხვა კალიკრეინის აქტივაციით კასკადური გზით ჩართვენ რა პროტეაზებს, რომლებიც მონაწილეობენ ჰომეოსტაზური ფუნქციის რეგულირებაში. კალიკრეინ KLK 1-ის მსგავსად, ქსოვილის სამი კალიკრეინი: KLK1, KLK2 და KLK12 ბრადიკინის აქტივაციის გავლით სისხლის წნევის რეგულირებაში მონაწილეობს. KLK2, KLK3, KLK5 და KLK14 გამოხატულია პროსტატაში და ახდენს სემინოგელის გათხევადებას სემინოგელის ჰიდროლიზის მეშვეობით. ძირითადად, გახლეჩა ხდება თიროზინის ნაშთებთან Tyr-X- aa. KLK5, KLK7 და KLK14 აკონტროლებენ კანის აქერცვლას. კალიკრეინის ეს იზომერები გამომუშავდება ეპიდერმისის ზედა ფენის მიერ და ხლეჩს ცელულარ ადჰეზიურ პროტეინებს. KLK6 და KLK8 ასოცირებული არიან ცენტრალურ ნერვულ სისტემის ნეირონალურ პლასტიკურობასთან.

კალიკრეინის სხვადასხვა იზომერმა არის გამოხატული ენდოკრინულ ორგანოებში. ყველა კალიკრეინი, KLK8-ის გარდა, გამოხატულია მკერდის ქსოვილებში. არანაკლებ რვა კალიკრეინი გვხვდება საკვერცხესა და საკვერცხის სიმსივნურ უჯრედებში. კალიკრეინის უმეტესი იზომერმა გვხვდება პროსტატასა და სათესლე ჯირკვლებში.

## პროსტატ-სპეციფიკური ანტიგენი

ადამიანის ორგანიზმში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს კალიკრეინის ერთ-ერთი იზოფორმა KLK3. ეს ნივთიერება წარმოიქმნება როგორც ჯანმრთელი, ისე პროსტატის სიმსივნით დაავადებული მამაკაცის ორგანიზმში. პსა-ს რაოდენობა პირველად განსაზღვრულ იქნა პაპსიდეროს მიერ. პსა კონცენტრაცია ჯანმრთელი მამაკაცის სისხლში ძალიან მცირეა. იგი მნიშვნელოვანია სპერმის გათხევადებისათვის, რაც ხელს უწყობს სპერმის თავისუფლად მოძრაობას, ცერვიკალური კუნთების მოდუნებას და სპერმის ადვილად შეღწევას ცერვიკალურ არხებში. მამაკაცებში პსა-ს პროდუცირება რეგულირებულია ანდროგენული სტეროიდებით, რომლებიც დაკავშირებულია ანდროგენულ რეცეპტორებთან.

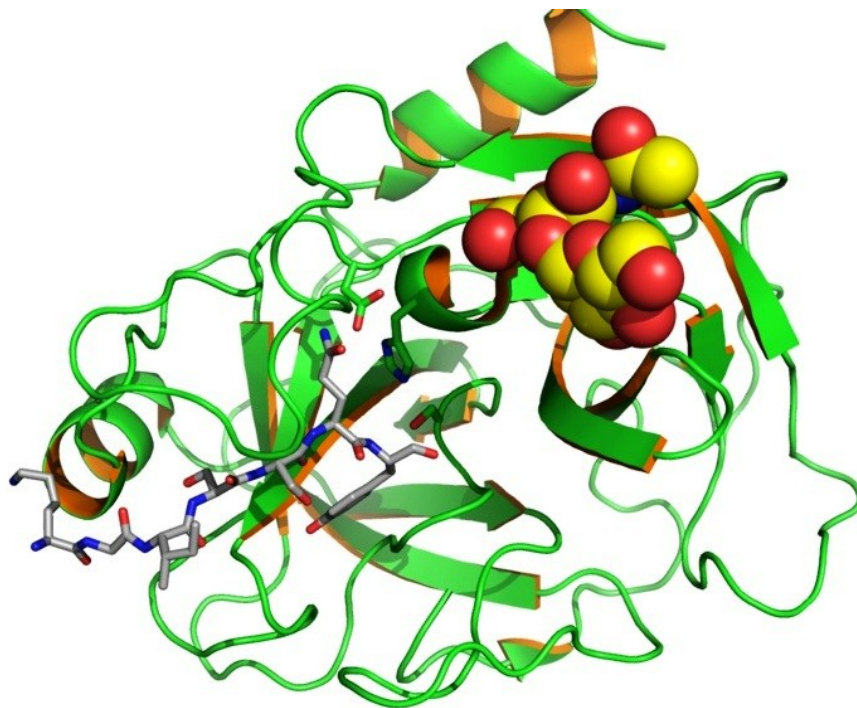
PSA(hK3), hK2 და hK4 გენები ტანდემურად არიან ლოკალიზებული და ახასიათებთ მაღალი ექსპრესიულობა პროსტატის ქსოვილში. აღნიშნული პროტეაზების ექსპრესია და სეკრეცია ბიოლოგიურ სითხეებში საშუალებას გვაძლევს, რომ ისინი გამოვიყენოთ სიმსივნურ მარკერებად. კალიკრეინების გენური ოჯახის წევრების იდენტიფიცირებისა და დახასიათების შემდეგ ისინი შეიძლება დაუკავშიროთ ჰორმონალურ მალიგნიზაციას (მაგ: პროსტატის, სათესლე ჯირკვლებისა და საკვერცხის სიმსივნეები). KLK6(ზიმ/პროტეაზა M) გამოყოფილ იქნა საკვერცხის სიმსივნიდან ხოლო KLK10 მკერდის სიმსივნიდან. KLK8 ცნობილი როგორც ნეიროფსინი ექსპრესირდება საკვერცხის სიმსივნის დროს ხოლო KLK4, KLK5, KLK7 და KLK9 გამოიყენება საკვერცხის სიმსივნის პროგნოზისათვის. მამასადაამე, კალიკრეინ-პროტეინები შეიძლება გამოვიყენოთ როგორც ბიომარკერები სიმსივნის პროგნოზისა და დიაგნოსტიკისათვის. hK3, და hK2, hK6 და hK10 შეიძლება განვიხილოთ, როგორც დიაგნოსტიკური ბიომარკერი საკვერცხის სიმსივნის ადრეული დიაგნოსტიკისა და პროგნოზირებისათვის.

პსა, იგივე კალიკრეინი 3, სემინინი, სემენოგელაზე, გამა-სემინოპროტეინი და p-30, არის გლიკოპროტეინული ენზიმი. ის ხშირ შემთხვევაში ექსკლუზიურად პროდუცირდება პროსტატის ჯირკვლების მიერ. ის მიეკუთნება სერინის პროტეაზების ქვეჯგუფს, ენზიმებს, რომლებსაც აქვთ პროტეინების დახლეჩის უნარი. ადამიანის ორგანიზმში კალიკრეინ KLB1-ს არ აქვს ჰომოლოგი. ადამიანის ქსოვილებში იდენტიფიცირებულია თხუთტმეტი მჭიდროდ დაკავშირებული პროტეაზა. ეს გენები ლოკალიზებულია მე-19 q13 ქრომოსომაში და ქმნიან დიდ მომიჯნავე კლასტერებს ადამიანის გენომში. კალიკრეინი პასუხიმგებელია სხვადასხვა ფიზიოლოგიურ ფუნქციებზე. მათ შორისაა სისხლის წნევა, სპერმის გათხევადება და კანის დესქვამაცია.

პროსტატ-სპეციფიკური ანტიგენის მოლეკულური აგებულება ჯერჯერობით არაა სრულყოფილად დახასიათებული. ამინოჟავისა და cDNA სექვენირების ტექნიკის გამოყენებით დადგინდა, რომ პსა შეიცავს 237 ამინომჟავას, რომელთა მოლეკულური მასა არის 26,079 დალტონი. ასევე შეიცავს ნახშირწყლებს. აქედან ცილებში წარმოდგენილია მხოლოდ N-გლიკოზირებული საიტი. პსა-ს ნახშირწყლები

წარმოდგენილია N-აცეტილ- ლაქტოზამინის ტიპის ოლიგოსაქარიდით, რომლის ორივე განშტოება ბოლოვდება სიალის მჟავის ჯგუფებით. არსებობს  $\alpha$ 3-ს ორი ფორმა: A და B.  $\alpha$ 3-ს ფორმები განსხვავდება არა მარტო გარეთა ჯაჭვების თვისებებით, არამედ დისიალიზირებული შაქრის ჯაჭვების რაოდენობით. კერძოდ, B ფორმა შეიცავს მეტ დისიალიზირებული შაქრის ჯაჭვებს.

მცენარეული ლექტინების გამოყენებით დადგენილ იქნა, რომ ადამიანის პროსტატის ონკოგენუზის დროს იცვლება  $\alpha$ 3-ს შაქრის ჯაჭვების შდგენილობა და შესაბამისად, სტრუქტურა. კერძოდ, *Maackia amurensis* ლექტინი ( $\alpha$  2,3 სიალის მჟავა-სპეციფიკური) უფრო ინტენსიურად უკავშირდება  $\alpha$ 3-ს ადენოკარცინომას დიაგნოზის დროს კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიასთან შედარებით. ეს შეიძლება გამოყენებულ იქნას პროსტატას სიმსივნის დიაგნოსტიკის დროს.

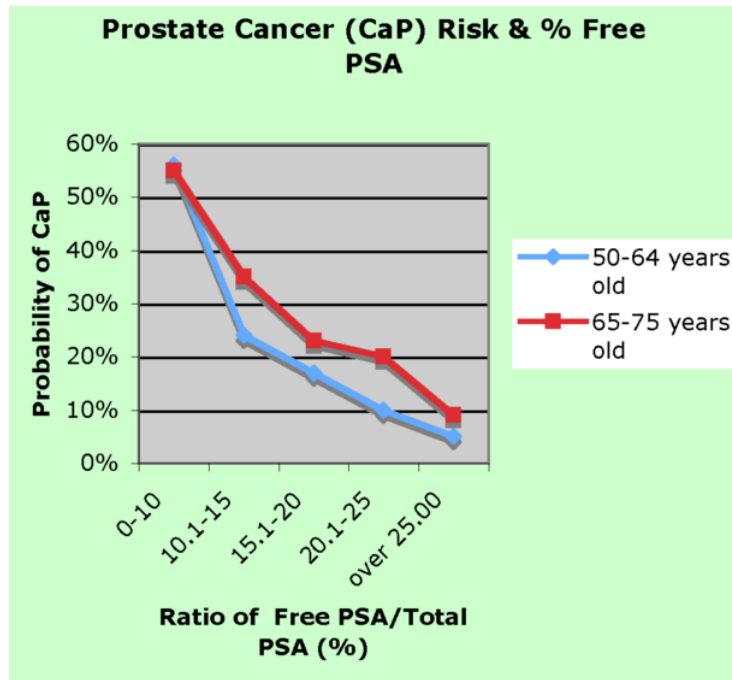


სურათი 5. ადამიანის პროსტატ-სპეციფიკური ანტიგენის კრისტალოგრაფიული სტრუქტურა, რომელიც კოვალენტურად არის დაკავშირებული შუალედურად მჟავე სუბსტრატთან (ფერადი კავშირები, ნახშირბადი-თეთრი, აზოტი-ლურჯი, ჟანგბადი-წითელი) და დისაქარიდ მანოზასთან (სფეროები, ნახშირბადი-ყვითელი და ჟანგბადი-წითელი).

პროსტატ-სპეციფიკური ანტიგენი პროდუცირდება, ძირითადად, ადამიანის წინამდებარე ჯირკვლებში და ექსკრეტირდება პროსტატის ეპითელიური უჯრედების მიერ. იგი მცირე რაოდენობით წარმოდგენილია ჯანმრთელი მამაკაცის სისხლში, მაგრამ მისი რაოდენობის მომატება ძირითადად დაკავშირებულია სიმსივნურ

პროცესებთან. ვინაიდან იგი მნიშვნელოვან სიმსივნურ მარკერს წარმოადგენს,  $\text{PSA}$ -ს განსაზღვრა ფართოდ გამოიყენება სხვა მეთოდებთან ერთად, პროსტატის სიმსივნის დიაგნოსტიკებისთვის. მართალია, მისი ნორმა მერყეობს  $4\text{--}10\text{ng/ml}$ -მდე, მაგრამ ამერიკის ჯანდაცვის ორგანიზაციის მიერ რეკომენდირებულია ორ წელიწადში ერთხელ შემოწმდეს  $\text{PSA}$ -ს დონე, თუ  $\text{PSA}$  არის  $2,5\text{ng/ml}$ -ზე დაბალი. ვინაიდან ხშირ შემთხვევაში სიმსივნე იზრდება ნელა და დაავადება მიმდინარეობს უსიმპტომოდ, თუმცა ხშირად  $\text{PSA}$ -ს დონე დაბალია. ამ შემთხვევაში რეკომენდირებულია კომპლექსური გამოკვლევა სხვა დიაგნოსტიკური მეთოდებით, როგორც არის: DRI (digital rectal exam)-ხელთათმანის მეშვეობით თითოთ გასინჯვა, ულტრასონოგრაფია, ბიოფსია და სხვა.  $\text{PSA}$  არ წარმოადგენს ადექვატურ ინდიკატორს პროსტატის სიმსივნის დიაგნოზის დასადგენად,  $\text{PSA}$ -ს დონის მომატება შესაძლოა გამოწვეული იყოს პროსტატის სხვა დაავადების გამო. კერძოდ, პროსტატიტის და პროსტატის საწყისი ჰიპერპლაზიის შემთხვევაში. ადამიანის ორგანიზმში პროსტატ-სპეციფიკური ანტიგენი არსებობს როგორც თავისუფალი, ასევე კომპლექსური ფორმით.  $\text{PSA}$ -ს თავისუფალი, კომპლექსური და შეჯამებული ფორმების რაოდენობის პროპორციული შეფარდება იძლევა სიმსივნის აღმოჩენის შესაძლებლობას, რასაც დიაგნოსტიკური მნიშვნელობა ენიჭება.

PSA-ს უმეტესი ნაწილი სისხლში დაკავშირებულია შრატის პროტეინებთან.  $\text{PSA}$ -ს მცირე რაოდენობა არ არის დაკავშირებული პროტეინთან და ეწოდება თავისუფალი  $\text{PSA}$ . მისი მცირე რაოდენობა მიუთითებს პროსტატის სიმსივნის არსებობის შესაძლებლობაზე. პროსტატის სიმსივნით დაავადებულ მამაკაცებს, რომლებსაც თავისუფალი  $\text{PSA}$ -ს თანაფარდობა საერთო  $\text{PSA}$ -სთან აქვთ დაქვეითებული, პროსტატის სიმსივნით დაავადების მეტი რისკი აქვთ. სიმსივნით დაავადების რისკი იზრდება თუ თავისუფალი  $\text{PSA}$ -ს თანაფარდობა საერთო  $\text{PSA}$ -სთან არის 25% -ზე ნაკლები. მაგალითად, თუ საერთო  $\text{PSA}$ -ს რაოდენობა არის  $4,0\text{ng/ml}$ , ხოლო თავისუფალი  $\text{PSA}$ -ს თანაფარდობა საერთო  $\text{PSA}$ -სთან არის 8%. მაშინ ამ პაციენტს აქვს უფრო მაღალი რისკი ჰქონდეს პროსტატის სიმსივნე, ვიდრე იმ პაციენტებს, რომლებსაც აქვთ 28%. ამ მაჩვენებლების დაბალი თანაფარდობა მიუთითებს პროსტატის სიმსივნის დიდ ალბათობაზე. ამ თანაფარდობის დადგენა აღმოფხვრის ბიოფსიის აუცილებლობას იმ მამაკაცებში, რომელთა  $\text{PSA}$ -ს დონე მერყეობს 4დან  $10\text{ng/ml}$ . ცნობლია შემთხვევები, როცა  $\text{PSA}$ -ს დონე მომენტალურად იზრდება. მაგალითად, ველოსიპედის ტარების დროს, ეაკულაციის შემდეგ და სხვა. მაგრამ ეს არის ფიზიოლოგიური მოვლენა და ეაკულაციის შემდეგ  $\text{PSA}$  საწყის დონეს უბრუნდება 24 საათის განმავლობაში.



სურათი 6. პროსტატის სიმსივნის განვითარების რისკი ორ ასაკობრივ ჯგუფში. თავისუფალი პსა-ს დამოკიდებულება საერთო პსა-ზე.

პსა-ს ნორმა სისხლში ჯანმრთელ მამაკაცებს აქვთ 4ng/ml-ზე ნაკლები. ხშირად პსა-ს მაღალი რაოდენობა შესაძლოა მიუთითებდეს პროსტატის სიმსივნეზე. პსა-ს დონე შესაძლოა არ იყოს მაღალი, მაგრამ საქმე გვქონდეს პროსტატის სიმსივნესთან. თავისი აქტუალური მნიშვნელობის გამო, მეცნიერებთა მრავალი ჯგუფის კვლევის საგანს წარმოადგენს ჭარბი წონისა და პსა-ს დონის ურთიერთდამოკიდებულება. არსებობს ურთიერთგამომრიცხავი მონაცემები და, შესაბამისად, მოსაზრებები, რომელთა მიხედვითაც ზოგ შემთხვევაში სიმსუქნე იწვევს პსა-ს დონის მომატებას, ხოლო სხვა გამოკვლევების მიხედვით ჭარბმა წონამ შეიძლება გამოიწვიოს პსა-ს დონის შემცირება. პსა-ს დონე შეიძლება, აგრეთვე, გაიზარდოს პროსტატიტის გაღიზიანების, პროსტატის საწყისი ჰიპერპლაზიის დროს. მრავალრიცხოვანი გამოკვლევებით ნაჩვენებია, რომ რექტალური გასინჯვის დროს იზრდება პსა-ს პროდუცირება. თუმცა ეფექტი არის კლინიკურად უმნიშვნელო და რექტალური გასინჯვა უმეტეს შემთხვევაში იწვევს არსებით ზრდას იმ პაციენტებში, რომლებსაც უკვე აქვთ პსა-ს დონე 4ng/ml-ზე დიდი. პროსტატ-სპეციფიკური ანტიგენის რაოდენობის მატება ხდება ასაკთან ერთად, რაც ჩვეულებრივი მოვლენაა სიმსივნეების დროს.

მიუხედავად ადრეული აღმოჩენებისა, ახლახანს მიღებული შედეგებით  $\text{PSA}$  არ წარმოადგენს სპეციფიკურ მარკერს პროსტატის სიმსივნისათვის. თუმცა  $\text{PSA}$ -ს სიდიდე შეიძლება გამოყენებული იქნას, როგორც მნიშვნელოვანი ინდიკატორი პროსტატის სიმსივნის დიაგნოზირებისათვის. პროსტატის სიმსივნით დაავადებულ მამაკაცებს, რომელთაც  $\text{PSA}$ -ს დონე  $20\text{ng/ml}$ -ზე მეტი აქვთ პროსტატის სიმსივნის დიაგნოზირებამდე ერთი წლის განმავლობაში, რადიკალური პროსტატექტომიის მიუხედავად, ემუქრებათ პროსტატის სიმსივნით სიკვდილიანობის მაღალი რისკი. ახლახანს თვალსაჩინო გახდა, რომ პროსტატ-სპეციფიკური ანტიგენი გვხვდება პროსტატის ქსოვილებსა და სათესლე სითხეში. მაგრამ, ის, აგრეთვე, აღმოჩენილ იქნა ადამიანის ორგანიზმის სხვა ქსოვილებსა და სითხეებში.

$\text{PSA}$  -ს კონცენტრაცია ადამიანის ორგანიზმის სითხეებში:

- სათესლე სითხეში — — — —  $200,000\text{--}5,5\text{ ng/mL}$
- ამნიოტურ სითხეში — — — —  $0,60\text{--}8,98\text{ ng/mL}$
- მკერდის რძე — — — — —  $0,47\text{--}100\text{ ng/mL}$
- ნერწყვი — — — — — —  $0$
- ქალის შარდი — — — — —  $0,12\text{--}3,72\text{ ng/mL}$
- ქალის შრავი — — — — —  $0,01\text{--}0,53\text{ ng/mL}$

$\text{PSA}$ -ს რაოდენობის მატებას იწვევს პროსტატის საწყისი ჰიპერპლაზიის მსგავსად მიმდინარე პროცესი, გადიდებული ჯირკვალი, პროსტატის ჯირკვლის ინფექცია და ანთეზა, ველოსიპედის ტარება, უროლოგიური ტესტები, მედიკამენტები, ისეთი როგორც არის ტესტოსტერონი, ასაკი.

$\text{PSA}$ -ს დონეს დაბლა სწევს ზოგიერთი მედიკამენტი, რომელიც გამოიყენება BPH-ის სამკურნალოდ, მცენარეული ან საკვები დანამატები, ასპირინი და სხვა.

## პროსტატ–სპეციფიკური ანტიგენი ქალებში

ითვლებოდა, რომ პსა–ს პროდუცირება ხდებოდა მხოლოდ პროსტატის ეპითელიური უჯრედების მიერ. ბოლო დროინდელი გამოკვლევების მიხედვით ნაჩვენები იქნა, რომ პსა არ არის პროსტატ სპეციფიკური და წარმოიქმნება არა მარტო მამაკაცის, არამედ ქალის ორგანიზმის ბევრ ქსოვილში. ქალის ძირითადი ორგანო, რომელსაც შეუძლია პსა პროდუცირება არის მკერდი. პსა აღმოჩენილია როგორც ნორმალურ, ისე დაავადებულ მკერდის ქსოვილში. ანდროგენები და პროგესტერონი არეგულირებს მკერდის ქსოვილში პსა–ს წარმოქმნას. კლინიკური შესწავლა გვიჩვენებს, რომ მკერდის სიმსივნე ასოცირდება ესტროგენების და ანდროგენების რეცეპტორების ექსპრესიასთან. ქალებში პსა აღმოჩენილია ბიოლოგიურ სითხეებში, კერძოდ, ქალის ეაკულატში, ამნიოტურ სითხესა და რძეში. მისი მცირე კონცენტრაცია იდენტიფიცირებულია ურეთრალურ ჯირკვლებში, ენდომეტრიუმში, მკერდის ნორმალურ ქსოვილებში, სანერწყვე ჯირკვლის ქსოვილებში, უთერინის სიმსივნეებით, ფილტვის სიმსივნით და რენალური სიმსივნით დაავადებულ პაციენტების სისხლის შრატში.

როგორც ზემოთ ავღნიშნეთ, პროსტატ–სპეციფიკურ ანტიგენი აღმოჩენილი იქნა არა მარტო მამაკაცების, არამედ ქალების ორგანიზმში. პსა განისაზღვრება ქალებში დაახლოებით იმ კონცენტრაციით რაც მამაკაცების სათესლე სითხეში. დიდი რაოდენობით პსა აღმოჩენილ იქნა ისეთ ბიოლოგიურ სითხეებში როგორც არის რძე და ამნიოტური. აგრეთვე, ქსოვილოვან ნიმუშებში პსა–ს არსებობის მიხედვით, შესაძლებელია დავადგინოთ მალიგნიზირებული უჯრედების მეტასტაზირება. ბოლო დროინდელი გამოკვლევების მიხედვით დადგენილ იქნა, რომ პსა–დადებითი სიმსივნით დაავადებული ქალები უფრო მეტად გადარჩებიან, ვიდრე ის პაციენტები, რომლებსაც აქვთ პსა–უარყოფითი მკერდის სიმსივნე. მისი დონე შეიძლება მიუთითებდეს მკერდის სიმსივნის რისკზე. როგორც ცნობილია პსა–ს მაღალი კონცენტრაცია აღმოჩენილია ამნიოტურ სითხეში და მისი კონცენტრაცია იცვლება გესტაციურ ასაკთან ერთად. აგრეთვე, პსა–ს დონე იცვლება მენსტრუალური ციკლის დროს და იზრდება იმ ქალებში, რომელთაც ახასიათებთ ანდროგენების სიჭარბე. კლინიკური გამოკვლევებით ნაჩვენები იქნა, რომ მკერდის სიმსივნის დროს პსა–ს პროდუცირება ასოცირებულია პროგესტერონის რეცეპტორებთან. როგორც ავღნიშნეთ პსა–ს მცირე კონცენტრაცია არის ქალის შრატში და გენის მოქმედება რეგულირდება სტეროიდული ჰორმონებით სტეროიდული რეცეპტორების გავლით. ქალის შრატში პსა–ს კონცენტრაცია შესაძლოა გამოყენებული იყოს როგორც ანდროგენების მოქმედების ახალი ბიოქიმიური მარკერი.

ჯანმრთელ ქალებში პსა–ს დონე ძირითადად არის 1მგ 1 ლიტრზე და გამოკვლეული ქალების მხოლოდ 1,5%-ს ჰქონდა 0,1მგ. პსა–ს მნიშვნელოვნად მაღალი კონცენტრაცია აღენიშნებათ ქალებს მკერდის სიმსივნის საწყის ეტაპზე. ამიტომ მისი მნიშვნელობის განსაზღვრას პროგნოზირებადი ღირებულება აქვს ასეთი პაციენტებისათვის.



მეცნიერების კვლევის ობიექტს წარმოადგენდა, პრე და პოსტ-ქირურგიული ჩარევის შემდეგ მკერდის სიმსივნით დაავადებული ქალების ჯგუფების შესწავლა. დადგენილი იქნა, რომ პსა-პოზიტიური და პსა-ნეგატიური მკერდის სიმსივნეებით დაავადებულთა შრატში არ აღინიშნება პსა-ს კონცენტრაციის სხვაობა. არ აღინიშნება პსა-ს კორელაცია პრე და პოსტ-ქირურგიულ შრატში, პრე-ქირურგიულ შრატსა და სიმსივნის ციტოზოლში და პოსტ-ქირურგიულ შრატსა და სიმსივნის ციტოზოლში. მკერდის სიმსივნით დაავადებული ქალების პრე და პოსტ-ქირურგიული შრატი შეიცავს უმეტეს შემთხვევაში თავისუფალ პსა-ს. ეს კვლევები გვიჩვენებს რომ პსა არ არის ასოცირებული სიმსივნესთან და შესაბამისად პსა-ს გამოჩენა არ არის მნიშვნელოვანი სიმსივნის დიაგნოსტიკისათვის. მაგრამ პსა გამოიყენება როგორც ინდიკატორი მკერდის სიმსივნის პროგნოზირებისათვის. მრავალი გამოკვლევების მიხედვით პსა არ ისაზღვრება ბევრი ქალის შრატში. ქალების 5%-ს აქვს მეტი ან ტოლი 0,05მგ-ზე. აგრეთვე, პსა აღმოჩენილია ლაქტაციის პერიოდში და ჯანმრთელ ქალებში, განსაკუთრებით ორალური კონტრაცეპტივების გამოყენების შემდეგ. ბოლო დროინდელი გამოკვლევებით ცნობილია, რომ პსა-ს დონე მკერდის სიმსივნის დროს არის უფრო დაბალი ვიდრე, მამაკაცებში პროსტატის სიმსივნეების დროს. საერთო პსა-ს კონცენტრაცია ცერებროსპინალურ სითხეში არის 10mg/litter. ხოლო ჯანმრთელი მამაკაცის და ქალის ცერებროსპინალურ სითხეში 0,4მგ. ჰორმონალური სტიმულაციის შემდეგ პსა-ს დონე 800-ჯერ იმატებს ქალის შრატში პსა-ს ნორმალურ დონეზე. დადგენილი იქნა, რომ ცერებროსპინალურ სითხეში პსა-ს განსაზღვრა შესაძლებელია გამოყენებულ იქნას, როგორც მკერდის სიმსივნის ბიომარკერი ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში მეტასტაზირების დიაგნოსტიკისათვის. აგრეთვე ცნობილია, რომ ფეხმძიმე ქალებში პსა-ს კონცენტრაცია არ კორელირებს ახალშობილის სქესსა და დედის ასაკის მიუხედავად. როგორც მამაკაცებისთვის, ისე ქალებისათვის მნიშვნელოვანია თავისუფალი და პროტეინთან დაკავშირებული პსა-ს კონცენტრაცია. ცნობილია, რომ თავისუფალი პსა-ს დონე 5-ჯერ მეტია მკერდის სიმსივნით დაავადებული ქალების შრატში, ვიდრე ჯანმრთელი ქალების სისხლის შრატში. ბოლო დროინდელი გამოკვლევებით დადგინდა, რომ ყურძნის წიპწებიდან გამოყოფილ ნივთიერებას B2G2-ს შეუძლიათ გაანადგურონ პროსტატის სიმსივნური უჯრედები. კოლორადოს უნივერსიტეტის სიმსივნის ცენტრის მიერ ჟურნალ Nutrition and Cancer-ის 2013 წლის 5 დეკემბერის ნომერში გამოქვეყნებული იქნა ინფორმაცია ამ გამოკვლევის შესახებ. B2 G2 წარმოადგენს ბიოლოგიურად აქტიურ ნივთიერებას, კერძოდ, პროციანიდს B2 3,3''-di-O-gallate. ეს ნივთიერება ახორციელებს სიმსივნური უჯრედების კლონირების და ზრდის ინჰიბირებას. B2 G2 მნიშვნელოვნად აფერხებს NF-kB და აქტივატორ პროტეინ1 ტრანსკრიპციულ აქტივობას სიგნალის გარდაქმნის ბირთვული ტრანსლოკაცია და ტრანსკრიპცია3-ის აქტივატორი PCa უჯრედულ ხაზებში, ანროგენ რეცეპტორების ფუნქციონალური სტატუსისაგან დამოუკიდებლად. B2 G2 ასევე ამცირებდა გადარჩენის ექსპრესიას, რომელიც რეგულირდება NF-kB, AP1 და Stat3 და იზრდება PARP-ის დონე. B2 G2-ის სინთეზირება უფრო მეტ სტიმულირებას

მოგვცემს პროსტატაზე და სხვა შესაძლებელ სიმსივნეებზე წინა კლინიკური მოდელების და კლინიკური გამოვლინების შესახებ.

## დასკვნა

მიუხედავად მრავალრიცხოვანი გამოკვლევებისა, პროსტატის სიმსივნეების დიაგნოსტიკა დღესაც წარმოადგენს კვლევის მწვავე ობიექტს. პროსტატის სიმსივნეების პსა-ს რაოდენობის განსაზღვრის გარდა დიაგნოსტიკების სხვადასხვა საშუალება არსებობს. კერძოდ, ესაა ულტრასონოგრაფია, რექტალური გასინჯვა, რენდგენოლოგიური გამოკვლევები, პროსტატის ბიოფსია და სხვა. რექტალური გასინჯვა, ბიოფსია სიმსივნის დიაგნოსტიკების მტკივნეულ მეთოდს წარმოადგენს. მეცნიერები ცდილობენ მიაგნონ უმტკივნეულო და ზუსტ მეთოდებს. 2009 წელს ჟურნალ natura-ში წარმოდგენილი იქნა მეთოდი, რომელიც საშუალებას გვაძლევს მოხდეს შარდში პროსტატის სიმსივნური უჯრედების მალიგნიზაციის განსაზღვრა. კერძოდ, განისაზღვროს შარდში ე.წ სარკოზინები რომლებიც ცნობილია როგორც N-მეთილგლიცინი. იგი წარმოადგენს ბუნებრივ ამინომჟავას. იგი არის ქოლინის, მეთიონინის, გლიცინის, გლუტათიონის, კრეატინის, პურინის და სერინის სინთეზის და დეგრადაციის შუალედურ პროდუქტი და წარმოიქმნება ენზიმ სარკოზინ დეჰიდროგენაზის მოქმედებით, ვინაიდან გლიცინ-N-ბიმეთილტრანსფერაზა წარმოქმნის საკოზინებს გლიცინისგან. იგი არის ბუნებრივი ამინო აციდი და გვხვდება კუნთებსა და ორგანიზმის სხვა ქსოვილებში. ამ ნივთიერებას აქვს ტკბილი გემო, ადვილად იხსნება წყალში, გამოიყენება როგორც კბილის პასტის დანამატი. სარკოზინები იდენტიფიცირებული იქნა როგორც განსხვავებული მეტაბოლიტები, პროსტატის სიმსივნის მეტასტაზის დროს და მათი განსაზღვრა შესაძლებელია შარდში. სარკოზინების დონე იზრდება აგრეთვე პროსტატის სიმსივნის ინვაზიის დროს პროსტატის ეპითელიურ უჯრედებში. სარკოზინების დონით შესაძლებელია გაკონტროლდეს სიმსივნის ინვაზიურობა. თუმცა ეს შეხედულება არის სადისკუსიო. გერმანელ მეცნიერებათა შეხედულებით სარკოზინები არ შეიძლება იქნეს გამოყენებული როგორც პროსტატის სიმსივნის მარკერი. სხვა მეთოდებს შორის აგრეთვე ცნობილია ინფრაწითელი სხივების მეშვეობით პროსტატის სიმსივნის დიაგნოსტიკების მეთოდოლოგია. ამრიგად, კალიკრეინების ბიოლოგიური ოჯახის წარმომადგენლები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ადამიანის ორგანიზმში მიმდინარე სიმსივნური პროცესების დახასიათებისათვის და წარმოადგენს ღირებულ ინდიკატორს დაავადების მონიტორინგისათვის. ეს ბიომარკერები ბოლომდე შესწავლილი არ არის და დღესაც, მეცნიერების კვლევის და ინტერესის სფეროა.

## გამოყენებული ლიტერატურა

1. "Sarcosine - Compound Summary". PubChem Compound. USA: National Center for Biotechnology Information. September 2004. Identification. Retrieved 21 April 2012.
2. Allen, RH; Stabler, SP; Lindenbaum, J (1993). "Serum betaine, N,N-dimethylglycine and N-methylglycine levels in patients with cobalamin and folate deficiency and related inborn errors of metabolism". *Metabolism: clinical and experimental* **42** (11): 1448–60. doi:10.1016/0026-0495(93)90198-W. PMID 7694037
3. Raspi, Giorgio "Kallikrein and kallikrein-like proteinases: purification and determination by chromatographic and electrophoretic methods" *Journal of Chromatography B* 684: 265-287, 1996. <http://www.icb.ufmg.br/prodabi/prodabi5/homepages/liza/artigos/review2.pdf>, ၅^
4. Lilj H (November 2003). "Biology of prostate-specific antigen". *Urology* 62 (5 Suppl 1): 27–33. doi:10.1016/S0090-4295(03)00775-1. PMID 14607215. Toihiro Okada et al 2001
5. Sumi Si et al., 1999]. Wimpissinger F, Stifter K, Grin W, Stackl W (September 2007). "The female prostate revisited: perineal ultrasound and biochemical studies of female ejaculate". *J Sex Med* **4** (5): 1388–93; discussion 1393. doi:10.1111/j.1743-6109.2007.00542.x. PMID 17634056.
6. Black M H. , Giai M , Ponzzone R , Sismondi P, Yu He , and . Diamandis EP  
Serum Total and Free Prostate-specific Antigen for Breast Cancer Diagnosis in Women<sup>1</sup>
7. Alpna Tyagi<sup>a</sup>, Komal Raina<sup>a</sup>, Suraj Prakash Shrestha<sup>a</sup>, Bettina Miller<sup>a</sup>, John A. Thompson<sup>a</sup>, Michael F. Wempe<sup>b</sup>, Rajesh Agarwal<sup>b</sup> & Chapla Agarwal, Procyanidin B2 3,3'-di-O-gallate, a Biologically Active Constituent of Grape Seed Extract, Induces Apoptosis in Human Prostate Cancer Cells Via Targeting NF-κB, Stat3, and AP1 Transcription Factors — *Nutrition and Cancer*, 05 Nov 2013
8. Marchetti J, Imbert-Teboul M, Alhenc-Gelas F, Allegrini J, Menard J, Morel Raspi, Giorgio "Kallikrein and kallikrein-like proteinases: purification and determination by chromatographic and electrophoretic methods" *Journal of Chromatography B* 684: 265-287, 1996. <http://www.icb.ufmg.br/prodabi/prodabi5/homepages/liza/artigos/review2.pdf>, retrieved 31 Aug 2010
9. Lamdin, J.M. et. al., "The venomous hair structure, venom and life cycle of *Logoa crispata*, a puss caterpillar of Oklahoma" *Toxicon* 38:1163-1189, 2000.
10. Bhoola, K.D., Figueroa, C.D., Worthy, K. "Bioregulation of kinins: kallikreins, kininogens, and kininases" *Pharmacological Reviews* 44: 1-80, 1992.
11. Stefan Offermanns; Walter Rosenthal (2008). *Encyclopedia of Molecular Pharmacology*. Springer. pp. 673–. ISBN 978-3-540-38916-3. Retrieved 11 December 2010.
- 12 Giusti B, Serrati S, Margheri F, Papucci L, Rossi L, Poggi F, Magi A, Del Rosso A, Cinelli M, Guiducci S, Kahaleh B, Matucci-Cerinic M, Abbate R, Fibbi G, Del Rosso M. (Nov 2005). "The antiangiogenic tissue kallikrein pattern of endothelial cells in systemic sclerosis". *Arthritis Rheum* **52** (11): 3618–28. doi:10.1002/art.21383. PMID 16255054.

13. Michael IP, Pampalakis G, Mikolajczyk SD, Malm J, Sotiropoulou G, Diamandis EP. (May 2006). "Human tissue kallikrein 5 is a member of a proteolytic cascade pathway involved in seminal clot liquefaction and potentially in prostate cancer progression.". *J Biol Chem* **281** (18): 12743–50. doi:10.1074/jbc.M600326200. PMID 16517595.
14. Emami N, Diamandis EP (Feb 2008). "Human kallikrein-related peptidase 14 (KLK14) is a new activator component of the KLK proteolytic cascade. Possible function in seminal plasma and skin". *J Biol Chem.* 8;283 (6): 3031–41. doi:10.1074/jbc.M707253200. PMID 18056261.
15. Ovaere P, Lippens S, Vandenabeele P, Declercq W (Aug 2009). "The emerging roles of serine protease cascades in the epidermis". *Trends Biochem Sci* **34** (9): 453–63. doi:10.1016/j.tibs.2009.08.001. PMID 19726197.
16. Tamura H, Ishikawa Y, Hino N, Maeda M, Yoshida S, Kaku S, Shiosaka S (Feb 2006). "Neurospine is essential for early processes of memory acquisition and Schaffer collateral long-term potentiation in adult mouse hippocampus in vivo". *J Physiol.* 1;570 (3): 541–51. doi:10.1113/jphysiol.2005.098715. PMC 1479887. PMID 16308352.
17. Borgono, C.A., and Diamandis, E.P. "The emerging roles of human tissue kallikreins in cancer" *Nature Reviews Cancer* 4: 876-90, 2004.
18. Seth (1 January 2008). *Textbook Of Pharmacology*. Elsevier India. pp. 603–. ISBN 978-81-312-1158-8. Retrieved 25 November 2010.
19. Duchene (2011). "Kallikrein-kinin system in inflammatory diseases". *Kinins*. De Gruyter. pp. 261–272..
20. Abelous JE, Bardier E (1909). "Les substances hypotensives de l'urine humaine normale". *CR Soc Biol (in French)* **66**: 511–20.
21. Kraut H, Frey EK, Werle E (1930). "Der Nachweis eines Kreislaufhormon in der Pankreasdrüse". *Hoppe-Seylers Z Physiol Chem* **189** (3–4): 97–106. doi:10.1515/bchm2.1930.189.3-4.97.
22. Goodman & Gilman's Pharmacology; Chapter 24. Histamine, Bradykinin, and Their Antagonists
23. Stefan Offermanns; Walter Rosenthal (2008). *Encyclopedia of Molecular Pharmacology*. Springer. pp. 673–. ISBN 978-3-540-38916-3. Retrieved 11 December 2010.
24. Kumar, V., Abbas, A., Fausto, N. (Editors) *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier 2005;Page 65.