SIGNAL TRANSDUKSIYASI VA IKKILAMCHI MESSENJERLARNING TIBBIY AHAMIYATI

Abdirayimova Ro'zixon Shuhratillo qizi
Qo'qon universiteti Andijon filiali
Davolash ishi yo'nalishi 26_02-guruh talabasi

Annotatsiya. Maqolada hujayra signal transduksiyasining asosiy bosqichlari, G-oqsillar faollanish sikli va ikkilamchi messenjerlar (cAMP, cGMP, IP3, DAG, Ca2+, NO, PIP3) ishtirokidagi signal yo'llari yoritilgan. Retseptorlarning to'rt asosiy turi, cAMP–PKA, NO–cGMP, PLC–IP3/DAG–Ca2+ hamda RTK–MAPK va PI3K–Akt yo'llarining mexanizmlari ko'rib chiqilib, ularning buzilishi bilan bog'liq kasalliklar (vabo, bronxial astma, yurak-qon tomir kasalliklari, 2-tur qandli diabet, o'smalar) va dorilarning ta'sir nuqtalari tahlil qilingan.

Kalit so'zlar: signal transduksiyasi, ikkilamchi messenjerlar, G-oqsil, cAMP, cGMP, azot oksidi, inozitoltrifosfat, kalsiy, tirozinkinaza retseptorlari, MAPK.

Abstract. The article reviews the main stages of cell signal transduction, the G-protein activation cycle and signalling pathways involving second messengers (cAMP, cGMP, IP3, DAG, Ca2+, NO, PIP3). The cAMP–PKA, NO–cGMP, PLC–IP3/DAG–Ca2+, RTK–MAPK and PI3K–Akt pathways are described, together with diseases caused by their disruption and the sites of drug action.

Keywords: signal transduction, second messengers, G-protein, cAMP, cGMP, nitric oxide, inositol trisphosphate, calcium, receptor tyrosine kinases, MAPK.

Kirish. Ko'p hujayrali organizm hujayralari o'zaro doimiy aloqada bo'ladi: ular tashqi muhit va qo'shni hujayralardan keladigan axborotni qabul qiladi va unga mos javob beradi. Hujayra tashqarisidagi signalning (ligandning) hujayra ichidagi biokimyoviy javobga aylantirilishi signal transduksiyasi deyiladi [1]. Signalizatsiya endokrin, parakrin, avtokrin, sinaptik va kontakt-bog'liq turlarga bo'linadi. Signal ligandning retseptorga bog'lanishidan boshlanib, oraliq oqsillar va ikkilamchi messenjerlar orqali kuchayib, effektor oqsillar (fermentlar, ion kanallari, transkripsiya omillari) faoliyatini o'zgartiradi va hujayra javobiga olib keladi. Signal o'z vaqtida o'chirilishi shart, aks holda hujayra nazoratsiz faol bo'lib qoladi.

Ikkilamchi messenjerlar — retseptor faollangandan so'ng hujayra ichida hosil bo'lib, signalni kuchaytiradigan va tarqatadigan kichik, tez diffuziyalanuvchi molekula yoki ionlardir. Birlamchi messenjer esa hujayra tashqarisidagi ligandning o'zidir. E. Sazerlend adrenalin ta'sirida jigarda siklik AMF (cAMP) hosil bo'lishini aniqlagan va bu kashfiyot uchun 1971-yilda Nobel mukofotini olgan [2]. Ikkilamchi messenjerlar tez sintezlanadi va tez parchalanadi, signalni ko'p marta kuchaytiradi, sitoplazmada keng tarqaladi. Maqolaning maqsadi — asosiy signal yo'llarining mexanizmlarini va ularning tibbiy ahamiyatini ko'rsatishdir.

Demak, har bir messenjerning o'z sintez va parchalanish tizimi bor. Aynan shu tizimlar signalning davomiyligi va kuchini belgilaydi, shuningdek ko'plab dorilarning ta'sir nuqtasi hisoblanadi.

Signal molekulalari ikki guruhga bo'linadi. Gidrofil ligandlar (peptid gormonlar, o'sish omillari, katexolaminlar) membranadan o'ta olmaydi va plazmatik membranadagi retseptorlarga bog'lanadi; lipofil ligandlar (steroid va qalqonsimon bez gormonlari, NO gazi) membranadan erkin o'tib, hujayra ichidagi retseptorlar bilan ta'sirlashadi. Retseptorlar to'rt guruhga bo'linadi: ion kanalli, G-oqsil bilan bog'liq (GPCR), ferment bog'liq (tirozinkinaza

retseptorlari, RTK) va hujayra ichidagi yadro retseptorlari. Odam genomida taxminan 800 ga yaqin GPCR geni bor, zamonaviy dori vositalarining taxminan uchdan bir qismi ularga ta'sir qiladi [3].

G-oqsillar α, β va γ subbirliklardan iborat geterotrimer bo'lib, α-subbirlik GTPaza faolligiga ega. Tinch holatda Gα GDF bilan bog'langan bo'ladi. Ligand bilan faollashgan GPCR Gα dagi GDF o'rniga GTF bog'lanishini ta'minlaydi, natijada Gα–GTF va βγ ajralib, effektor oqsillarni (adenilatsiklaza, fosfolipaza C, ion kanallari) faollashtiradi. Signal Gα ning ichki GTPaza faolligi GTF ni gidrolizlaganda o'chadi; bu jarayonni RGS-oqsillar tezlashtiradi. G-oqsillarning asosiy turlari: Gs (adenilatsiklazani faollaydi, cAMP ortadi), Gi (adenilatsiklazani ingibirlaydi) va Gq (fosfolipaza Cβ ni faollaydi). A. Gilman va M. Rodbell G-oqsillarni kashf etgani uchun 1994-yilda Nobel mukofotiga sazovor bo'lgan [4].

G-oqsil oilalari effektori va hosil qiladigan messenjeriga ko'ra farqlanadi: Gs adenilatsiklazani faollashtirib cAMP ni oshiradi (β-adrenoretseptorlar, glukagon, gistamin H2 retseptori), Gi esa adenilatsiklazani ingibirlab cAMP ni kamaytiradi va βγ orqali K+ kanallarini ochadi (M2-xolinoretseptor, α2-adrenoretseptor, opioid retseptorlar), Gq fosfolipaza Cβ orqali IP3, DAG va Ca2+ ni oshiradi (M1, M3, α1-adrenoretseptor, H1), G12/13 esa Rho-GEF ni faollashtiradi. Retseptorning o'zi ham o'chiriladi: G-oqsilli retseptor kinazalari (GRK) uni fosforillaydi, unga β-arrestin bog'lanadi va retseptor endotsitoz orqali hujayra ichiga olinadi. Bu hodisa desensitizatsiya deyiladi va hujayrani haddan tashqari uzoq stimulyatsiyadan himoya qiladi.

cAMP–PKA yo'li. Gs-oqsil bilan bog'langan retseptor (masalan, β-adrenoretseptor) adrenalin yoki glukagon bilan faollanganda Gαs–GTF adenilatsiklazani faollashtiradi, ferment ATF dan cAMP hosil qiladi. cAMP ning asosiy nishoni — proteinkinaza A (PKA): inaktiv PKA ikki regulyator va ikki katalitik subbirlikdan iborat tetramer bo'lib, 4 ta cAMP molekulasi bog'langanda erkin katalitik subbirliklar ajraladi va mo'ljal oqsillarning serin va treonin qoldiqlarini fosforillaydi. cAMP fosfodiesteraza (PDE) ta'sirida 5'-AMF ga parchalanadi. Jigarda adrenalin va glukagon cAMP orqali glikogen fosforilazani faollashtirib, glikogenolizni boshlaydi; kaskadning har bosqichi signalni kuchaytirgani uchun bitta gormon molekulasi minglab glyukoza qoldig'ining ajralishiga olib keladi [2].

NO–cGMP yo'li. Endoteliy hujayralarida atsetilxolin yoki bradikinin ta'sirida Ca2+ miqdori oshadi va Ca2+–kalmodulin kompleksi endotelial NO-sintazani faollashtiradi. Ferment L-argininni L-sitrullinga aylantirib, NO hosil qiladi. NO membranadan erkin o'tib, silliq mushak hujayrasidagi eruvchi guanilatsiklazaga bog'lanadi va cGMP sintezini ko'p marta oshiradi. cGMP proteinkinaza G ni faollashtiradi, natijada tomir devori bo'shashadi va arterial qon bosimi pasayadi. Bu kashfiyot uchun R. Furchgott, L. Ignarro va F. Murad 1998-yilda Nobel mukofotini olgan. Ko'z to'r pardasi tayoqchalarida esa cGMP fototransduksiyada ishtirok etadi: yorug'lik rodopsin–transdusin–PDE6 orqali cGMP ni kamaytiradi, kationli kanallar yopilib, hujayra giperpolyarizatsiyalanadi [5].

Gq-oqsil bilan bog'langan retseptorlar (M3-xolinoretseptor, α1-adrenoretseptor, gistamin H1 retseptori) faollanganda fosfolipaza Cβ membrana fosfolipidi PIP2 ni ikki messenjerga ajratadi: eruvchan inozitol-1,4,5-trifosfat (IP3) va membranada qoladigan diatsilglitserol (DAG). IP3 endoplazmatik retikulumdagi IP3-retseptorga bog'lanib, sitoplazmaga Ca2+ chiqishini ta'minlaydi: tinch holatda sitoplazmada Ca2+ konsentratsiyasi taxminan 100 nM bo'lsa, signal paytida u taxminan 1 µM gacha, ya'ni qariyb 10 baravar ortadi. Ca2+ kalmodulin bilan kompleks hosil qilib, Ca2+/kalmodulin-bog'liq kinazalar va kalsineurinni faollaydi, Ca2+ va DAG birgalikda proteinkinaza C ni (PKC) faollashtiradi. Ca2+ signallari silliq va yurak mushaklari qisqarishi, trombotsitlar agregatsiyasi, bezlar

sekretsiyasi va neyromediator ajralishini boshqaradi [6]. M. Berridj IP3 ning rolini 1980-yillarda aniqlagan.

Tirozinkinaza retseptorlari o'sish omillari (EGF, PDGF, NGF, FGF) va insulin signallarini qabul qiladi. Ligand bog'langanda ikki retseptor dimerlanib, bir-birining tirozin qoldiqlarini transfosforillaydi; fosfotirozinlar SH2-domenli adapter oqsillar uchun bog'lanish joyi bo'ladi [7]. Adapter Grb2 va SOS kichik GTPaza Ras ni faollashtiradi, so'ngra Raf → MEK → ERK kinazalar kaskadi ishga tushadi. Faol ERK yadroga o'tib, Elk-1, Fos va Myc kabi transkripsiya omillarini fosforillaydi va hujayra proliferatsiyasini yoki differensiatsiyasini boshqaradi. PI3K–Akt yo'lida fosfoinozitid-3-kinaza PIP2 dan ikkilamchi messenjer PIP3 hosil qiladi, u Akt kinazani faollab, apoptozni to'xtatadi va insulin ta'sirida GLUT4 ning membranaga chiqishini ta'minlaydi. PIP3 ni PTEN fosfataza parchalaydi, shu sababli PTEN mutatsiyasi ko'plab o'smalarda uchraydi. Ras oilasi genlaridagi mutatsiyalar Ras ni doimiy faol holatga o'tkazadi va inson o'smalarining taxminan 30% ida uchraydi.

RTK faollanganda fosfolipaza Cγ ham faollashib, IP3 va DAG hosil qiladi. Sitokin retseptorlari esa JAK-kinazalar orqali STAT oqsillarini fosforillaydi; STAT dimerlari yadroga kirib, gen transkripsiyasini boshqaradi. Bu yo'llarda signal fosfotirozin-fosfatazalar tomonidan o'chiriladi. Shunday qilib, turli yo'llar bir-biri bilan kesishadi va hujayra javobi ko'p tarmoqli tarmoq (signal tarmog'i) natijasida shakllanadi.

Signal transduksiyasi buzilishlarining tibbiy ahamiyati

Signal yo'lidagi har qanday nuqson — retseptor, G-oqsil, ferment yoki messenjer darajasida — kasallikka olib kelishi mumkin. Shu bilan birga, bu yo'llar zamonaviy farmakologiyaning asosiy nishonlaridir [8]. Misol uchun, vabo toksini Gαs ni ADF-ribozillab, uning GTPaza faolligini yo'qotadi, ichak epiteliyida cAMP keskin oshadi va suvli diareya rivojlanadi; ko'k yo'tal toksini esa Gαi ni bloklaydi. Surunkali mieloleykozda BCR-ABL qo'shma geni doimiy faol tirozinkinaza hosil qiladi, imatinib esa shu fermentni tanlab ingibirlab, kasallik prognozini keskin yaxshilagan [8].

Kofein va teofillin PDE ni ingibirlab cAMP parchalanishini sekinlashtiradi, β-blokatorlar yurakda cAMP–PKA yo'lining qisqarish kuchi va chastotasini oshiruvchi ta'sirini kamaytiradi, sildenafil esa PDE5 ni ingibirlab cGMP miqdorini saqlab turadi [8].

Xulosa. Signal transduksiyasi ligand → retseptor → transduksiya → effektor → javob zanjiri bo'yicha kechadi va albatta o'chirilish mexanizmlariga ega. Gs-oqsil adenilatsiklazani faollab cAMP–PKA yo'lini, Gq-oqsil fosfolipaza Cβ orqali IP3/DAG/Ca2+ yo'lini ishga tushiradi, RTK esa Ras–MAPK va PI3K–Akt yo'llari orqali hujayra o'sishi va bo'linishini boshqaradi. Bu yo'llarning buzilishi vabo, astma, qandli diabet, yurak-qon tomir kasalliklari va o'smalarga olib keladi, shu sababli ko'plab dorilar aynan shu yo'llarga ta'sir qiladi. Signal transduksiyasini chuqur bilish bo'lajak shifokorga kasalliklarning molekulyar mexanizmlarini tushunish va nishonli terapiyani to'g'ri qo'llash imkonini beradi.

Adabiyotlar:

1. Alberts B., Johnson A., Lewis J. et al. Molecular Biology of the Cell. 6th ed. New York: Garland Science, 2015. — Chapter 15: Cell Signaling.
2. Nelson D.L., Cox M.M. Lehninger Principles of Biochemistry. 8th ed. New York: W.H. Freeman, 2021. — Chapter 12: Biosignaling.
3. Hauser A.S., Attwood M.M., Rask-Andersen M., Schioth H.B., Gloriam D.E. Trends in GPCR drug discovery: new agents, targets and indications // Nature Reviews Drug Discovery. 2017. Vol. 16. P. 829–842.

4. Lodish H., Berk A., Kaiser C.A. et al. Molecular Cell Biology. 8th ed. New York: W.H. Freeman, 2016. — Chapter 15: Signal Transduction and G Protein–Coupled Receptors.
5. Hall J.E., Hall M.E. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 14th ed. Philadelphia: Elsevier, 2020.
6. Berridge M.J., Lipp P., Bootman M.D. The versatility and universality of calcium signalling // Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2000. Vol. 1. P. 11–21.
7. Lemmon M.A., Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases // Cell. 2010. Vol. 141, No. 7. P. 1117–1134.
8. Katzung B.G., Vanderah T.W. Basic and Clinical Pharmacology. 15th ed. New York: McGraw-Hill, 2021.