AORTA SILLIQ MUSHAK HUJAYRALARINING QISQARISH MEXANIZMLARI VA ULARNING MOLEKULYAR ASOSLARI

Toirov Botirjon Abduqodir o'g'li
CAMU, Pediatriya yo'nalishi, 3-bosqich talabasi
E-pochta: botirjontoirov2001@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0009-0002-8566-0659

Ilmiy rahbar: **Qodirov Zokirjon Sulaymon o'g'li**
E-pochta: zokirjon.pharm49348@gmail.com
DOI:https://doi.org/10.5281/zenodo.24097153

Annotatsiya: Aorta silliq mushak hujayralari tomir devorining faol mexanik xususiyatlarini, elastik arteriya tonusini va qon oqimiga moslashuvini ta'minlaydi. Ushbu tezisda aorta silliq mushaklarining qisqarishi haqidagi zamonaviy adabiyotlar narrativ sharh usulida tahlil qilindi. Asosiy e'tibor sitozoldagi Ca^{2+} miqdorining ortishi, kalmodulin–MLCK–MLC20 zanjiri, sarkoplazmatik retikulumdan Ca^{2+} ajralishi, membrana kanallari, Ca^{2+} ga sezgirlikning ortishi, RhoA/ROCK va PKC/CPI-17 yo'llari, aktin-miozin ko'priklari hamda bo'shashish mexanizmlariga qaratildi. Manbalar tahlili shuni ko'rsatadiki, qisqarish faqat Ca^{2+} konsentratsiyasi bilan belgilanmaydi: miozin yengil zanjirining fosforlanishi va defosforlanishi o'rtasidagi nisbat, hujayra ichidagi Ca^{2+} mikrosohalari hamda sitoskeletning mexanik uzatish tizimi ham muhim. Aorta va qarshilik tomirlarida signal yo'llarining ulushi bir xil bo'lmasligi sababli, boshqa arteriyalardan olingan natijalarni aortaga tatbiq etishda ehtiyotkorlik zarur.

Kalit so'zlar: aorta, silliq mushak, Ca^{2+}, kalmodulin, MLCK, MLCP, MLC20, RhoA/ROCK, CPI-17, aktin-miozin.

Kirish. Aorta yurakdan chiqadigan yirik elastik arteriya bo'lib, uning devoridagi silliq mushak hujayralari elastik tolalar va hujayralararo matriks bilan birgalikda tomirning mexanik xususiyatlarini boshqaradi. Aorta silliq mushagi arteriolalardagi kabi umumiy periferik qarshilikning asosiy regulyatori bo'lmasa-da, uning tonusi, elastikligi va devor mexanikasi yurakdan chiqayotgan qon oqimining uzluksizligiga va puls to'lqinining tarqalishiga ta'sir ko'rsatadi [2–5]. Silliq mushak qisqarishi ko'ndalang-targ'il mushakdan farqli ravishda sarkomerlar bilan emas, zich tanachalar va membranadagi zich plastinkalar orqali tashkil topgan aktin-miozin apparati bilan bajariladi [2,3,7].

Qisqarishning markaziy molekulyar hodisasi miozinning 20 kDa regulyator yengil zanjiri - MLC20 fosforlanishidir. Bu jarayon asosan Ca^{2+}–kalmodulin kompleksi faollashtiradigan miozin yengil zanjiri kinazasi (MLCK) va MLC20 ni defosforlovchi miozin fosfatazasi (MLCP) o'rtasidagi muvozanatga bog'liq [1,2,6]. Shu bilan birga, agonistlar Ca^{2+} miqdorini keskin oshirmasdan ham miofilamentlarning Ca^{2+} ga sezgirligini kuchaytirishi mumkin [6,7,17–20].

Maqsad: aorta silliq mushak hujayralari qisqarishining asosiy bosqichlari va ularni belgilovchi molekulyar mexanizmlarni adabiyotlar asosida umumlashtirish.

© Ushbu material Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) litsenziyasi asosida tarqatiladi.

Materiallar va usullar. Ish narrativ adabiyot sharhi sifatida bajarildi. Qisqarish fiziologiyasi, Ca^{2+} signallanishi, miozin fosforlanishi, Ca^{2+}-sensitizatsiya, tomir silliq mushagining mexanik boshqaruvi va aorta patologiyalariga oid 30 ta ilmiy maqola hamda sharh maqolalar tanlab o'rganildi. Adabiyotlar PubMed, PubMed Central, fiziologiya jurnallari va ilmiy nashriyotlarning bibliografik sahifalaridagi ma'lumotlar asosida tanlandi. Tahlilda bevosita aorta yoki arterial silliq mushakni o'rgangan ishlar alohida ajratildi; qarshilik tomirlari yoki boshqa silliq mushak to'qimalaridan olingan natijalar tegishli cheklov bilan talqin qilindi.

Adabiyotlar sharhi va muhokama

1. Qisqarish uchun Ca^{2+} signalining paydo bo'lishi. Aorta silliq mushak hujayrasida qisqarishni boshlovchi muhim signal - sitozoldagi erkin Ca^{2+} konsentratsiyasining ortishidir. Bu ortish ikki asosiy manbadan yuzaga keladi: hujayra tashqarisidan plazmatik membrana orqali Ca^{2+} kirishi va sarkoplazmatik retikulumdan (SR) Ca^{2+} ajralishi [9–13,16]. Membrana depolyarizatsiyasi L-tipdagi CaV1.2 kanallarini ochadi. Fenilefrin, angiotenzin II, endotelin-1 kabi agonistlar esa G-oqsil bilan bog'langan retseptorlar orqali fosfolipaza C ni faollashtirib, PIP_2 dan IP_3 va DAG hosil bo'lishiga olib keladi. IP_3 SR membranasidagi IP_3 retseptorlarini ochib, Ca^{2+} ni sitozolga chiqaradi; DAG esa PKC ni faollashtiradi [10,11,14,15].

Aorta uchun SR zaxirasining ahamiyati alohida qayd etiladi: yirik elastik arteriyalarda SR hajmi ayrim kichik tomirlarga nisbatan kattaroq bo'lishi mumkin va tashqi Ca^{2+} kamaygan sharoitda ham agonist chaqirgan dastlabki qisqarish saqlanib qolishi mumkin [3,9,11]. Sichqon aortasida IP_3 retseptorlarini silliq mushakda yo'qotish fenilefrin, serotonin, U46619 va endotelin-1 ga javobni kamaytirgani, MLC20 va MYPT1 fosforlanishini pasaytirgani ko'rsatilgan [14]. Bu dalil IP_3 vositasidagi Ca^{2+} ajralishining aorta qisqarishiga bevosita qo'shilishini qo'llab-quvvatlaydi.

Ca^{2+} signali bir xil taqsimlangan sitozol hodisasi emas. SR va plazmatik membrana orasidagi nano-makondalarda Ca^{2+} mahalliy ravishda yuqori bo'lib, alohida kanal va fermentlarni boshqaradi. SR–membrana tutashuvlari, Ca^{2+} kirishi va qayta yig'ilishi shu sababli fazoviy jihatdan muvofiqlashgan [12,13].

2. Ca^{2+}–kalmodulin–MLCK–miozin zanjiri. Sitozoldagi Ca^{2+} kalmodulin bilan birikib, Ca^{2+}–kalmodulin kompleksini hosil qiladi. Ushbu kompleks MLCK ni faollashtiradi. Faol MLCK ATP energiyasidan foydalanib, miozinning MLC20 regulyator zanjirini fosforlaydi. Fosforlangan miozinning ATPaza faolligi ortadi, miozin boshchalari aktin bilan ko'priklar hosil qiladi va takroriy ko'prik sikllari kuch hamda hujayra qisqarishini yuzaga keltiradi [1,2,6,28].

MLCK miqdori va faolligining aortadagi ahamiyati bevosita tajribalarda ham tekshirilgan. Silliq mushakka xos MLCK miqdorini kamaytirish aorta MLC fosforlanishi va qisqarish javobini pasaytirgan. Demak, aorta qisqarishida MLCK ba'zi fazik mushaklarga nisbatan miqdoriy jihatdan cheklovchi omil bo'lishi mumkin [29]. MYLK genidagi funksiyani pasaytiruvchi variantlar ko'krak aortasi disseksiyasi bilan bog'langan; bu holat qisqarish oqsillarining molekulyar muvozanati tomir devori mustahkamligi uchun ham ahamiyatli ekanini ko'rsatadi [30].

MLC20 ning fosforlanishi qisqarishning yagona o'lchovi emas. Ayrim sharoitlarda kuch Ca^{2+} va MLC fosforlanishidagi o'zgarishlarga mutanosib bo'lmaydi. Bu hodisa Ca^{2+}-sensitizatsiya deb yuritiladi: bir xil Ca^{2+} darajasida miofilamentlar ko'proq kuch hosil qila boshlaydi [6,17,20].

3. Ca^{2+}-sensitizatsiya: RhoA/ROCK va PKC/CPI-17

MLC20 fosforlanishini MLCK kuchaytiradi, MLCP esa kamaytiradi. MLCP ning katalitik qismi va MYPT1 regulyator bo'linmasi fosfatazaning miozin bilan o'zaro ta'sirini boshqaradi. RhoA GTP bilan

© Ushbu material Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) litsenziyasi asosida tarqatiladi.

faollashib, ROCK ni ishga tushiradi. ROCK MYPT1 ni fosforlab MLCP faolligini susaytirishi mumkin; natijada MLC20 fosforlangan holatda uzoqroq qoladi va kuch Ca^{2+} ga nisbatan ortadi [6–8,21–23]. ROCK yo'lining kashf etilishi va ingibitorlari bilan o'tkazilgan ishlar tomir tonusining Ca^{2+}-sensitizatsiyaga bog'liq qismini tushuntirishga yordam berdi [21,22].

Ikkinchi muhim yo'l - PLC–DAG–PKC–CPI-17 tizimi. PKC CPI-17 oqsilini fosforlaganda, fosforlangan CPI-17 MLCP ni kuchli tormozlaydi. Natijada miozin fosforlanishi va qisqarish davom etadi [18–20]. Arterial silliq mushakda agonistlarga javoban CPI-17 fosforlanishi kuchayishi ko'rsatilgan; MYPT1 va CPI-17 fosforlanishining vaqt bo'yicha farqi kontraktil javobning erta va davomli bosqichlari o'zaro bir xil yo'l bilan boshqarilmasligini anglatadi [19,20].

Aorta va boshqa arteriyalarning javobi tomir turi, hayvon turi, agonist va tajriba sharoitiga bog'liq. Masalan, fenilefrin chaqirgan qisqarishning dastlabki bosqichida SR dan Ca^{2+} ajralishi, keyingi davomli bosqichida esa tashqi Ca^{2+} kirishi va Ca^{2+}-sensitizatsiya turlicha ulush qo'shishi mumkin [17]. Shuning uchun boshqa arteriyada olingan mexanistik natijani aortaga aynan ko'chirish mumkin emas.

4. Aktin-miozin ko'priklari, tonik kuch va mexanik uzatish

Silliq mushakda aktin va miozin filamentlari sarkomerlar tarzida muntazam joylashmagan. Aktin filamentlari zich tanachalar va membranadagi zich plastinkalarga tutashadi; miozin filamentlari bilan o'zaro ta'sir hujayra bo'ylab kuch hosil qiladi. Hosil bo'lgan kuch sitoskelet, integrinlar, fokal adgeziya oqsillari va hujayralararo matriks orqali aorta devoriga uzatiladi [2,3,7,8]. Bosim va cho'zilish ham mexanik sezuvchi kanallar, integrinlar va sitoskelet orqali hujayra ichki signal yo'llariga ta'sir qilishi mumkin [3,4,12].

Tonus uzoq vaqt saqlanishida ko'prik siklining sekinlashuvi va fosforlanish darajasining qisqarish kuchiga nisbatan kamayishi tasvirlangan. "Latch" modeli defosforlangan, ammo aktin bilan birikkan ko'priklar sekin ajralib, kam energiya sarfi bilan kuchni saqlashi mumkinligini taklif qiladi [24,25]. Ushbu model silliq mushak tonusining ayrim xususiyatlarini izohlasa-da, barcha sharoitlarni yakka o'zi tushuntirmaydi; MLCP, Ca^{2+}-sensitizatsiya, filamentlarning dinamik qayta tashkil topishi va mexanik aloqalar ham ishtirok etadi [3,6,7].

5. Bo'shashish va qarama-qarshi boshqaruv

Bo'shashish sitozoldagi Ca^{2+} kamayishi va MLC20 defosforlanishi bilan ta'minlanadi. Ca^{2+} SERCA orqali SR ga qayta olinadi, plazmatik membranadagi Ca^{2+}-ATPaza va Na^{+}/Ca^{2+} almashinuvi orqali hujayradan chiqariladi. Ca^{2+} pasaygach, kalmodulin kompleksidan ajraladi, MLCK faolligi susayadi va MLCP miozinni defosforlaydi [2,3,12].

Mahalliy Ca^{2+} uchqunlari hamisha qisqarishni kuchaytirmaydi. SR dan chiqqan kichik, mahalliy Ca^{2+} signali BK tipidagi Ca^{2+}-faollashuvchi K^{+} kanallarini ochib, membranani giperpolyarizatsiya qilishi va L-tipdagi Ca^{2+} kirishini kamaytirishi mumkin. Shu orqali u tomir silliq mushagini bo'shashtiruvchi teskari aloqa hosil qiladi [26,27]. Demak, Ca^{2+} ta'siri uning miqdorigina emas, qayerda va qancha davom etib ortishiga ham bog'liq.

Xulosa

1. Aorta silliq mushagining qisqarishi sitozoldagi Ca^{2+} ortishi, Ca^{2+}–kalmodulin orqali MLCK faollashuvi va MLC20 fosforlanishidan boshlanadi; fosforlangan miozin aktin bilan ko'priklar hosil qilib, kuch ishlab chiqaradi.

2. Ca^{2+} ning asosiy manbalari hujayra tashqarisidan, ayniqsa L-tipdagi kanallar orqali kirish va SR dan IP_3 retseptorlari vositasida ajralishdir. Aorta SR zaxirasi va membrana oqimlarining nisbiy hissasi agonist hamda tajriba sharoitiga bog'liq.

© Ushbu material Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) litsenziyasi asosida tarqatiladi.

3. RhoA/ROCK hamda PKC/CPI-17 yo'llari MLCP ni tormozlab, miofilamentlarning Ca^{2+} ga sezgirligini oshiradi. Shuning uchun qisqarish kuchi Ca^{2+} miqdori bilan bir qatorda MLCK/MLCP muvozanatiga ham bog'liq.

4. Tonik kuchni saqlashda ko'priklarning sekin aylanishi, aktin sitoskeletining qayta tuzilishi va kuchning hujayradan matriksga uzatilishi qatnashadi. Ca^{2+} ni hujayradan chiqarish, SR ga qaytarish va MLCP ni faollashtirish bo'shashishni ta'minlaydi.

5. Kelgusi tadqiqotlarda aortaga xos tajribalarni qarshilik arteriyalaridagi natijalardan farqlab, Ca^{2+} dinamikasi, fosfoproteinlar va mexanik kuchni bir vaqtda o'lchash maqsadga muvofiq.

Foydalanilgan adabiyotlar

1. Allen BG, Walsh MP. The biochemical basis of the regulation of smooth-muscle contraction. Trends Biochem Sci. 1994;19(9):362–368. doi:10.1016/0968-0004(94)90112-0.
2. Horowitz A, Menice CB, Laporte R, Morgan KG. Mechanisms of smooth muscle contraction. Physiol Rev. 1996;76(4):967–1003. doi:10.1152/physrev.1996.76.4.967.
3. Brozovich FV, Nicholson CJ, Degen CV, Gao YZ, Aggarwal M, Morgan KG. Mechanisms of vascular smooth muscle contraction and the basis for pharmacologic treatment of smooth muscle disorders. Pharmacol Rev. 2016;68(2):476–532. doi:10.1124/pr.115.010652.
4. Liu Z, Khalil RA. Evolving mechanisms of vascular smooth muscle contraction highlight key targets in vascular disease. Biochem Pharmacol. 2018;153:91–122. doi:10.1016/j.bcp.2018.02.012.
5. Touyz RM, Alves-Lopes R, Rios FJ, Camargo LL, Anagnostopoulou A, Arner A, Montezano AC. Vascular smooth muscle contraction in hypertension. Cardiovasc Res. 2018;114(4):529–539. doi:10.1093/cvr/cvy023.
6. Somlyo AP, Somlyo AV. Ca2+ sensitivity of smooth muscle and nonmuscle myosin II: modulated by G proteins, kinases, and myosin phosphatase. Physiol Rev. 2003;83(4):1325–1358. doi:10.1152/physrev.00023.2003.
7. Hilgers RHP, Webb RC. Molecular aspects of arterial smooth muscle contraction: focus on Rho. Exp Biol Med. 2005;230(11):829–835. doi:10.1177/153537020523001107.
8. Kim HR, Appel S, Vetterkind S, Gangopadhyay SS, Morgan KG. Smooth muscle signalling pathways in health and disease. J Cell Mol Med. 2008;12(6A):2165–2180. doi:10.1111/j.1582-4934.2008.00552.x.
9. Khalil RA, Lodge NJ, Saida K, van Breemen C. Mechanism of calcium activation in vascular smooth muscle. J Hypertens Suppl. 1987;5(5):S5–S15. doi:10.1097/00004872-198712004-00003.
10. Khalil RA, van Breemen C. Sustained contraction of vascular smooth muscle: calcium influx or C-kinase activation? J Pharmacol Exp Ther. 1988;244(2):537–542.
11. Deth R, van Breemen C. Agonist induced release of intracellular Ca2+ in the rabbit aorta. J Membr Biol. 1977;30:363–380. doi:10.1007/BF01869677.
12. van Breemen C, Fameli N, Evans AM. Pan-junctional sarcoplasmic reticulum in vascular smooth muscle: nanospace Ca2+ transport for site- and function-specific Ca2+ signalling. J Physiol. 2013;591(8):2043–2054. doi:10.1113/jphysiol.2012.246348.
13. Evans AM. Nanojunctions of the sarcoplasmic reticulum deliver site- and function-specific calcium signaling in vascular smooth muscles. Adv Pharmacol. 2017;78:1–47. doi:10.1016/bs.apha.2016.10.001.

© Ushbu material Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) litsenziyasi asosida tarqatiladi.

14. Lin Q, Zhao G, Fang X, et al. IP3 receptors regulate vascular smooth muscle contractility and hypertension. JCI Insight. 2016;1(5):e89402. doi:10.1172/jci.insight.89402.
15. Somlyo AV, Bond M, Somlyo AP, Scarpa A. Inositol trisphosphate-induced calcium release and contraction in vascular smooth muscle. Proc Natl Acad Sci U S A. 1985;82(15):5231–5235. doi:10.1073/pnas.82.15.5231.
16. Benham CD, Tsien RW. A novel receptor-operated Ca2+-permeable channel activated by ATP in smooth muscle. Nature. 1987;328:275–278. doi:10.1038/328275a0.
17. Kitazawa T, Gaylinn BD, Denney GH, Somlyo AP. G-protein-mediated Ca2+ sensitization of smooth muscle contraction through myosin light chain phosphorylation. J Biol Chem. 1991;266(3):1708–1715.
18. Kitazawa T, Eto M, Woodsome TP, Khalequzzaman M. Agonists trigger G protein-mediated activation of the CPI-17 inhibitor phosphoprotein of myosin light chain phosphatase to enhance vascular smooth muscle contractility. J Biol Chem. 2000;275(14):9897–9900. doi:10.1074/jbc.275.14.9897.
19. Eto M, Kitazawa T, Yazawa M, Mukai H, Ono Y, Brautigan DL. Histamine-induced vasoconstriction involves phosphorylation of a specific inhibitor protein for myosin phosphatase by protein kinase C alpha and delta isoforms. J Biol Chem. 2001;276(31):29072–29078.
20. Kitazawa T, Eto M, Woodsome TP, Khalequzzaman M. Phosphorylation of the myosin phosphatase targeting subunit and CPI-17 during Ca2+ sensitization in rabbit smooth muscle. J Physiol. 2003;546(Pt 3):879–889. doi:10.1113/jphysiol.2002.029306.
21. Uehata M, Ishizaki T, Satoh H, et al. Calcium sensitization of smooth muscle mediated by a Rho-associated protein kinase in hypertension. Nature. 1997;389:990–994. doi:10.1038/40187.
22. Matsui T, Amano M, Yamamoto T, et al. Rho-associated kinase, a novel serine/threonine kinase, as a putative target for the small GTP binding protein Rho. EMBO J. 1996;15(9):2208–2216.
23. Gong MC, Fujihara H, Somlyo AV, Somlyo AP. Translocation of RhoA associated with Ca2+ sensitization of smooth muscle. J Biol Chem. 1997;272(16):10704–10709. doi:10.1074/jbc.272.16.10704.
24. Hai CM, Murphy RA. Regulation of shortening velocity by cross-bridge phosphorylation in smooth muscle. Am J Physiol Cell Physiol. 1988;255(1):C86–C94. doi:10.1152/ajpcell.1988.255.1.C86.
25. Hai CM, Murphy RA. Cross-bridge phosphorylation and regulation of latch state in smooth muscle. Am J Physiol Cell Physiol. 1988;254(1):C99–C106. doi:10.1152/ajpcell.1988.254.1.C99.
26. Nelson MT, Cheng H, Rubart M, Santana LF, Bonev AD, Knot HJ, Lederer WJ. Relaxation of arterial smooth muscle by calcium sparks. Science. 1995;270(5236):633–637. doi:10.1126/science.270.5236.633.
27. Brenner R, Perez GJ, Bonev AD, et al. Vasoregulation by the beta1 subunit of the calcium-activated potassium channel. Nature. 2000;407:870–876. doi:10.1038/35038011.
28. Rembold CM, Murphy RA. Myoplasmic [Ca2+] determines myosin phosphorylation in agonist-stimulated swine arterial smooth muscle. Circ Res. 1988;63(3):593–603. doi:10.1161/01.RES.63.3.593.
29. Gao N, Huang J, He W, Zhu M, Kamm KE, Stull JT. Signaling through myosin light chain kinase in smooth muscles. J Biol Chem. 2013;288(11):7596–7605. doi:10.1074/jbc.M112.427112.
30. Wang L, Guo DC, Cao J, et al. Mutations in myosin light chain kinase cause familial aortic dissections. Am J Hum Genet. 2010;87(5):701–707. doi:10.1016/j.ajhg.2010.10.006.

© Ushbu material Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) litsenziyasi asosida tarqatiladi.