

ANGIOGENINNING BIOLOGIK FUNKSIYALARI

Mardonov Sanjar Yoqub o'g'li

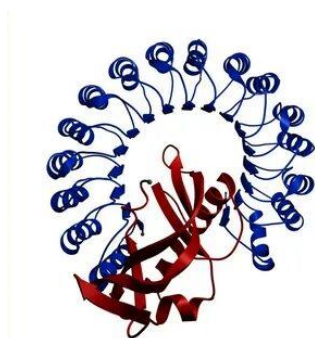
Buxoro davlat tibbiyot instituti

Biokimyo kafedrası assistenti

E-mail: sanjar_mardonov@bsmi.uz

Annotatsiya. *To'qimalarning qon bilan ta'minlanmaganligi natijasida kelib chiqadigan kasalliklarni davolashning zamonaviy yo'nalishlaridan biri terapevtik angiogenez bo'lib, qon tomirlari o'sishining faol induktorlaridan foydalanishga asoslangan bo'lib, ular orasida angiogenin muhim o'rin tutadi. Fiziologik sharoitda neovaskulyarizatsiyani tartibga solish angiogenezning ingibitorlari va faollashtiruvchilari o'rtasidagi o'zaro ta'sirning dinamik jarayonidir. So'nggi yillarda ishlab chiqilgan biologik suyuqliklarda angiogeninni miqdoriy aniqlashning nozik usullari uning normal va patologik sharoitlarda angiogenez mexanizmlarida ishtirok etishi haqida keng ma'lumot olish imkonini berdi. Bu bir qator kasalliklarga tashxis qo'yish, ularning dastlabki bosqichini, dinamikasini va davolash samaradorligini aniqlashda qo'llanilishi mumkin.*

Kalit so'zlar: angiogenez, angiogenin, neovaskulyarizatsiya, inhibitorlar, faollashtiruvchilar.



1-rasm. Angiogenin – yo'ldosh ribonukleazasi ingibitor kompleksi

Vaskulogenez - embrional davrda mezenxima hujayralaridan qon tomirlarining hosil bo'lishi, istisno hollarda postnatal davrda qizil suyak iligidan ko'chib o'tadigan endotelial hujayralar prekursorlaridan (postnatal vaskulogenez). Odatda, tug'ruqdan keyingi erta davrda to'qimalarning qon tomirlanishi angiogenez, murakkab fiziologik jarayon tufayli amalga oshiriladi, uning regulatsiyasida bir qator biologik faol molekulalar ishtirok etadi. Neonatal davrda va bolalikning keyingi bosqichlarida mavjud bo'lganlardan yangi tomirlarni shakllantirish jarayoni tomirlar tarmog'ining kengayishi va qayta tuzilishini ta'minlaydi.

Angiogenezning markaziy ishtirokchilari endotelial hujayralar bo'lib, ular migratsiya va proliferatsiya jarayonida peritsitlar bilan o'zaro ta'sir qilib, yangi tomirlarning shakllanishini ta'minlaydi. Qon tomirlarining paydo bo'lishiga olib keladigan morfologik o'zgarishlarga ko'ra, angiogenez faollashuv bosqichiga va shakllanish bosqichiga bo'linadi. Faollashtirish bosqichida qon kapillyarlarining o'sishining boshlanishi bir qator ketma-ket bosqichlar bilan

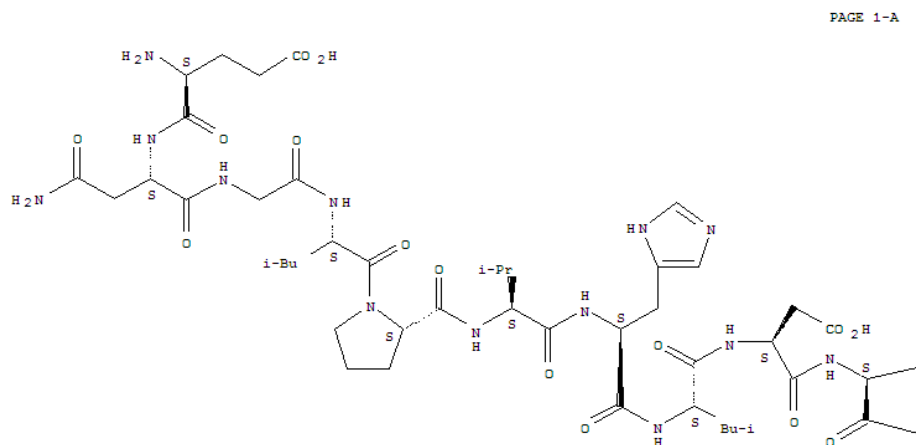
ifodalanadigan angiogen omillar ta'siriga javoban sodir bo'ladi:

- qon tomirlarini qoplaydigan endotelial hujayralarning angiogen faolligini o'sish omillari bilan rag'batlantirish;
- adventisial hujayralar va peritsitlarning orqaga tortilishi natijasida oldingi tomirning beqarorligi;
- oldingi qon tomirining bazal membranasi va eng yaqin hujayradan tashqari matritsaning mahalliy degradatsiyasi.

Bu jarayonlar biriktiruvchi to'qima hujayralarining (peritsitlar, fibroblastlar va boshqalar) tomir devoriga qo'shilishi va tomirlar tarmog'iga yangi hosil bo'lgan kapillyarlarning tashkil etilishi bilan yakunlanadi.

Shunday qilib, angiogenez nafaqat embrional rivojlanish davrida, balki tananing normal o'sishi va rivojlanishi davrida, ayniqsa, erta bolalik davrida allaqachon shakllangan tomirlarning o'sishi va yangi kapillyarlarning shakllanishi orqali tomirlarning rivojlanishi bilan belgilanadi.

Sxematik ravishda angiogenezni quyidagi ketma-ketlik sifatida ko'rsatish mumkin: yaqin atrofdagi qon tomiriga ta'sir qiluvchi va kapillyar devorning bazal membrana degradatsiyasi shaklida o'zgarishlarga olib keladigan angiogen omilning sekretsiyasi, endoteliotsitlarning keyinchalik stromaga ko'chishi bilan mitotik bo'linishi, va hujayradan tashqari matritsaning proteolitik degradatsiyasi. Keyingi bosqichda tomir endotelotsitlarini quvurli tuzilishga o'tkazish va yangi hosil bo'lgan hududda qon oqimini boshlash sodir bo'ladi.



2-rasm. Angiogenin fragmenti.

Hozirgi vaqtda angiogenez regulyatorlarining yagona tasnifi mavjud emas, ammo ularning tabiatiga ko'ra, qon tomirlarining o'sishiga ta'sir qiluvchi barcha omillarni mexanik (biomexanik) va kimyoviy moddalarga bo'lish mumkin. Biomexanik belgilar, xususan, doimiy laminar qon oqimi, qon tomirlarining angiogenik barqarorlashuviga yordam beradi, faol angiogenezning tugashini va angiogenik dam olishni ta'minlaydi. Aksincha, siljish kuchlanish parametrlarining etarli emasligiga olib keladigan turbulent qon oqimi angiogenezning faollashishiga yordam beradi. Biomexanik omillar gen ekspressiyasini o'zgartirishi va endotelial hujayralarning migratsiyasi, proliferatsiyasi va apoptozi bilan bir qatorda kimyoviy

angiogen omillar ishlab chiqarishni boshqarishi mumkinligi aniqlandi.

Neovaskulyarizatsiya jarayonlari angiogenez induktorlari va ingibitorlarining qattiq nazorati ostida bo'ladi. Induktsiyalangan angiogenez to'g'ridan-to'g'ri omillar (qon tomir endotelial omil, platsenta o'sish omili, gepatotsitlar o'sish omili, ishqoriy va kislotali fibroblast o'sish omili, angiogenin va boshqalar) va bilvosita ta'sir (o'sish omili b, o'simta nekrozining o'sish omili a, interleykin 5 va boshqalar) bo'lishi mumkin.). Odatda, bolalik davrida va kattalar organizmida angiogenezning to'qima ingibitorlarining sekretsiasini induktorlardan ustun turadi. Muayyan sharoitlarda angiogenez stimulyatorlarning kontsentratsiyasini oshirish va inhibitorlar sekretsiasini kamaytirish jarayonlari bilan qo'zg'atilishi mumkin.

Fiziologik sharoitda yuzaga keladigan angiogenez (fiziologik angiogenez) bolaning o'sishi davrida aniqlanadi, ammo embrion davridan boshlab, gipoksiya yoki gipoglikemiya paytida yuzaga keladigan kislorod tanqisligiga moslashtirilgan javobni ko'rsatishi mumkin. Metabolitlar orasida kislorod asosiy ahamiyatga ega ekanligini hisobga olish kerak va to'qimalarning gipoksiasini yangi qon tomirlarining shakllanishining asosiy induktorlaridan biridir. Qon oqimining kerakli hajmini va tezligini, birinchi navbatda, kichik qon tomirlarida (arteriolalar, kapillyarlar) ushlab turish kislorod, plastmassa va energiya substratlarini to'qimalarga tashishga, shuningdek, normal o'sishni ta'minlaydigan suv-elektrolit balansining shakllanishiga yordam beradi. bolalikning barcha bosqichlarida bolaning.

Perinatal davrda juda muhim bo'lgan surunkali gipoksik stress sharoitida yangi kichik qon tomirlarining shakllanishi faollashadi. Oxirgi tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, transkripsiya faolligiga ega bo'lgan kislorodga sezgir oqsil kompleksi hujayraning kislorodga bo'lgan ehtiyoji va uni etkazib berish o'rtasidagi muvozanatni saqlashda etakchi rol o'ynaydi.

Gipoksiya ta'siri ostida transkripsiya omillari oilasi, gipoksiya bilan qo'zg'atilgan omil 1 (HIF-1a) va 2-toifa (HIF-2a) hujayralarda faollashadi, ular genlarning asosiy transkripsiya regulyatorlari hisoblanadi. kislorod tanqisligi, shu jumladan. angiogenez jarayonini tartibga soluvchi genlarning ifodasi. Kislorod kuchlanishi nafaqat stimulyatorlarni, balki endostatin, trombospondin-1, 2 kabi antiangiogen omillarni ishlab chiqarishni ham modulyatsiya qiladi.

Angiogenez ingibitorlari va faollashtiruvchilarining nozik o'zaro ta'sirining dinamik jarayonida to'g'ridan-to'g'ri ta'sirning eng kuchli angiogen omillaridan biri angiogenin (ANG) bo'lib, uning angiogenik funktsiyasi mexanizmini tushunishda so'nggi o'n yillikda sezilarli yutuqlarga erishildi.

"Qon tomirlarini berish" - bu "angiogenin" so'zi yunon tilidan tarjima qilingan bo'lib, biokimyoviy standartlarga ko'ra kichik bo'lgan oqsilni bildiradi. ANG dastlab 50 yil oldin HT-29 inson yo'g'on ichak adenokarsinoma hujayralari (ya'ni, bu hujayralar tomonidan o'zgartirilgan madaniyat muhiti) bilan shartlangan sarumsiz muhitdan hosil bo'lgan. Bundan tashqari, ANG cDNK oddiy inson jigaridan tayyorlangan klon kutubxonasida topildi, bu ANG genining ushbu organdagi ifodasini ko'rsatdi. Oxirgi qadam plazma va sarumdan inson ANGsini ajratish edi.

ANG mRNK ning kalamush to'qimalarida ontogenezning turli bosqichlarida, shuningdek

transformatsiyalangan hujayralarning alohida qatorlarida tarqalishini o'rganishda Shimoliy blot yordamida mRNA asosan jigarda, yangi tug'ilgan kalamushlarning miyasida, buyraklarida kamroq miqdorda topilgan. , o'pka, yurak, ingichka va qalin ichak, adrenal korteks, taloq. Shuni ta'kidlash kerakki, densitometrik tahlillar shuni ko'rsatdiki, jigarda ANG mRNA ning tarkibi boshqa organlarga qaraganda 20-100 baravar yuqori. Jigarda ANG sintezi ontogenetik xususiyatlarga ega. 10 kunlik kalamush embrionlarida ANG shablони aniqlanmaydi; 15 va 19 kunlik homilaning jigarida ANG oz miqdorda sintezlanadi; intrauterin rivojlanishning 19-kunidan 2-kuniga qadar. postnatal hayot, jigarda ANG mRNA tarkibi 10 baravar ortadi,

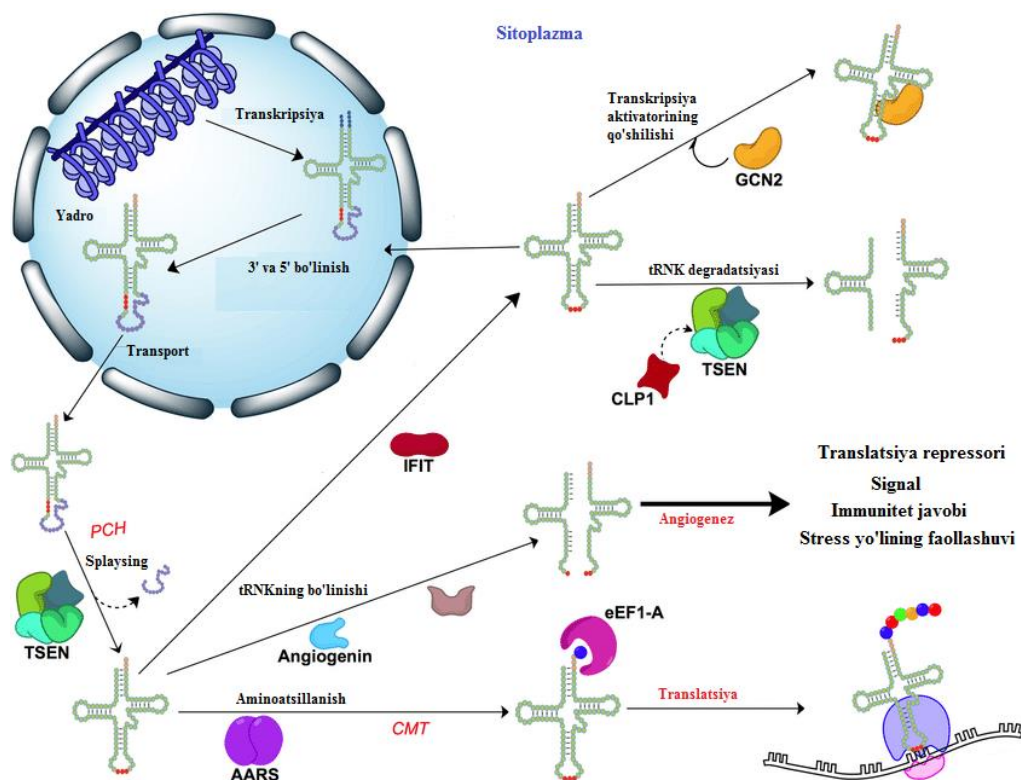
Mantiq nuqtai nazaridan, ontogenezda ANG genining ifodalanishi tushunarsiz ko'rinadi, chunki tomirlarning tez o'sishi bilan rivojlanayotgan homilada ANG mRNA ni o'z ichiga olgan angiogen polipeptidlarni kodlovchi genlarning ko'payishini kutish kerak. Agar ANG faolligi transkripsiya darajasida tartibga solinsa, ontogenezda ANG genini ifodalashning ko'rsatilgan bosqichlari homila rivojlanishida qon tomirlarining o'sishi uchun ANG zarurligini aniq ko'rsatmaydi, degan taxmin mavjud.

Shu bilan birga, jigarda ANG ning ustun sintezi ajablanarli emas, chunki jigar shikastlanganda qayta tiklanadi, bu qon tomir endoteliyasining ko'payishi bilan birga keladi. ANG, boshqa o'tkir bosqich oqsillari kabi, stressli vaziyatlarda jigar hujayralari tomonidan faol sintezlanadi, bu bizga uni tananing himoya omili sifatida ko'rib chiqishga imkon beradi.

ANG molekulası o'zining tuzilishi va funktsiyasida noyobdir. Inson ANG ning asosiy molekulyar shakli 123 aminokislota qoldiqlaridan iborat bitta zanjirli polipeptiddir. Birlamchi tuzilishga ko'ra, angiogen oqsil ribonukleaza A bilan 33% bir xil. ANG va RNazning katalitik xususiyatlari o'xshash, ammo ular uchinchi darajali tuzilishda sezilarli darajada farqlanadi, bu ularning funktsional farqlarini aniqlaydi. ANG noyob ribonukleaza faolligini namoyish etadi, bu oqsilning angiogen funktsiyasining namoyon bo'lishi uchun zaruriy shartdir. Uning fermentativ faolligi uchun muhim bo'lgan aminokislotalarning mutatsiyalari angiogen faollikning yo'qolishiga olib keladi.

Angiogenez induksiyasi mexanizmida bir xil darajada muhim omil - bu maqsadli hujayrada ANG retseptorlarining mavjudligi. Molekulyar massasi 170 kDa va L-aktin bo'lgan angiogeninni bog'laydigan oqsil aniqlangan va etarli darajada o'rganilgan. So'nggi paytlarda angiogeninni bog'laydigan yangi oqsil - follistatin ANG angiogenezini induksiya qilishda ishtirok etishi aniqlandi.

Hujayra membranasida lokalizatsiya qilingan aktin bazal membrananing ANG degradatsiyasini rag'batlantirish mexanizmida bevosita ishtirok etishi va sirt membranasida joylashgan 170 kDa retseptorlari, aftidan, induksiya mexanizmida ishtirok etishini ko'rsatadigan ma'lumotlar olingan. Faollashtirish kinaz orqali maqsadli hujayralardagi ANG signalining uzatilishi. To'qimalarda ANG ning induksiyasi uning maqsadli hujayra yadrosiga ko'chirilishini talab qiladi. Yadro ichiga kirib, u yadroda to'planib, DNK bilan bog'lanadi va rRNA transkripsiyasini faollashtiradi. ANG tomonidan qo'zg'atilgan yadro translokatsiyasini inhibe qilish yoki ANG molekulasida lokalizatsiya uchun mas'ul bo'lgan aminokislotalarning mutagenezi uning angiogen faolligini pasaytiradi.



3-rasm. Angiogenez jarayoni.

ANG ning yadroviy translokatsiyasi endotelial hujayra proliferatsiyasini induksiya qilish mexanizmlarida muhim rol o'ynaydi. ANG ning boshqa angiogen omillar tomonidan qo'zg'atilgan angiogenez jarayonlaridagi ahamiyati aniqlandi.

So'nggi yillarda ishlab chiqilgan biologik suyuqliklarda ANGni miqdoriy aniqlash uchun sezgir identifikatsiyalash usullari homila va yangi tug'ilgan chaqaloqlarda normal va patologik sharoitlarda ANG ning angiogenez mexanizmlarida ishtirokini tasdiqlash yoki taklif qilish imkonini berdi.