

RODOPSIN G OQSILLARI FILOGENETIK TAHLIL

*Qayimov Mirzohid Normurotovich**Qarshi davlat universiteti Tibbiyot kafedrasida assistenti**O'zbekiston, Qarshi sh.**Xalilov Hikmatulla Dilshod o'g'li**Toshkent tibbiyot akademiyasi Normal va patologik fiziologiya kafedrasida**assistenti O'zbekiston, Toshkent sh.*

Annotatsiya: G protein bilan bog'langan retseptorlari (GPCR) inson genomidagi membrana retseptorlarining eng katta oilasini tashkil qiladi. Membran oqsilining kristallanishidagi yutuqlar shu paytgacha yuqori aniqlikdagi atom tuzilmalari sifatida mavjud bo'lgan 24 ta retseptorni aniqlashga olib keldi. Biz GPCR tuzilmalarining mavjud to'plamiga asoslangan holda GPCRlarning birinchi filogenetik tahlilini o'tkazdik. Biz ushbu tuzilma to'plamiga asoslangan inson rodopsinga o'xshash GPCR ketma-ketliklarining yangi filogenetik taxlilni taqdim etamiz. Biz kichik ligand bog'lovchi GPCR, peptid bog'lovchi GPCR va olfakt retseptorlarining uchta alohida sinfini ajrata olamiz. Turli strukturaviy subdomenlarni tahlil qilib, biz kichik molekullarni bog'lovchi retseptorlari, ehtimol, peptid retseptorlari rhodopsin/S1PR1 ajdodi, ehtimol, ajdod opsin bo'lib, ikkala sinf o'rtasidagi aloqani tashkil qilganligini aniqladik. Shunday qilib, yorug'lik bilan faollashtirilgan retseptor markaziy asab tizimining kichik molekulari gormon retseptorlarining kelib chiqishiga o'xshaydi. Biz ligandlarni bog'lash joyi va markaziy natriy/suv bog'lanish umumiy evolyutsion yo'li hisoblanadi. Ajablanarlisi shundaki, opioid retseptorlari peptid retseptorlari o'rniga biogen amin retseptorlari bilan bog'lanish bo'shlig'i va markaziy natriy/suv bilan bog'lanish joyini namoyon qiladi, bu ularni kichik molekula ligandlarini, masalan, opiatlarni bog'lashga moyil bo'lib tuyuladi.

Kalit so'zlar: G protein, transmembranal, rhodopsin, glutamat, rodopsinga o'xshash, adezyon, ta'm, sekretin, b-zanjir.

Tadqiqot maqsadi: rodopsin g-oqsillari filogenetik tahlil qilish.

Materiallar va uslublar. Ushbu mavzu bo'yicha 15 ta adabiyot manbalari tahlili o'tkazildi.

Kirish: G-protein bilan bog'langan retseptorlari (GPCR) membrana retseptorlarining eng katta guruhini tashkil qiladi [1]. Ular peptidlar, kichik organik molekular, kaltsiy ionlari va hatto yorug'lik kabi tasirlovchilarni favqulodda keng doirasini namoyish etsalar ham, barcha retseptorlar geptagenli transmembranal (7TM) qo'zg'atuvchilarga ega. GPCRlar savdoda mavjud bo'lgan barcha dorilarning taxminan 40% ning maqsadi bo'lsada, birinchi GPCR tuzilishi 2000 yil oxirida sigir

rodopsinining muvaffaqiyatli kristallanishi bilan paydo bo'ldi. Yangi kristallanish usullarining rivojlanishi tufayli GPCR tuzilishini aniqlash 2007 yilda b2-adrenergik retseptorlari (ADBR2) kristallanishi bilan katta muvaffaqiyatga erishdi. Hozirgacha 24 retseptorlari rentgen oqsili kristallanishi bilan tizimli ravishda aniqlangan [2].

Ushbu ishda biz 7TM tuzilmalarining ushbu kichik to'plami rodopsinga o'xshash GPCRlarga alohida e'tibor qaratgan holda, ma'lum bo'lgan inson GPCRlarining to'liq to'plamining evolyutsion munosabatlari haqida tushuncha berishi mumkinligini baholaymiz. GPCR larning filogeniyasi birinchi bo'lib ma'lum retseptorlar ketma-ketligi to'plamiga asoslangan holda o'rganildi [3]. Keng qo'llaniladigan tizimli tasniflash tizimi, Fredriksson va boshqalar tomonidan GRAFS-tizimi[4], inson genomi loyihasi ma'lumotlaridan ishlab chiqilgan. Ushbu tizimda GPCRlar glutamat (G), rodopsinga o'xshash (R), adezyon (A), ta'm (F) va sekretin (S) retseptorlarining beshta alohida oilasini tashkil qiladi. Retseptorlarning 90% rodopsinga o'xshash oilada joylashgan bo'lib, ular a-d sinflariga bo'linadi. Biroq, GPCR filogeniyasi hali ham juda munozarali sohadir, chunki retseptorlar filogenetik mozaizm belgilarini ko'rsatadi va bir-biriga o'xshash bir nechta evolyutsiya yo'llari ostida rivojlangan. Kristallangan GPCRlarning 20 tasi rodopsinga o'xshash sinfga tegishli [5]. Bundan tashqari, rodopsin bo'lmagan GPCRlarning to'rtta retseptor tuzilmalari tizimli modellar sifatida mavjud bo'lib, ulardan ikkita retseptorlari sekretin oilasidan ta'm oilasidan bir retseptor va metabotropik glutamat retseptorlaridan bir oila mavjud [6]. Rodopsinga o'xshash va rodopsinga o'xshash bo'lmagan GPCR tuzilmalarining mavjudligi tufayli biz endi strukturaviy ma'lumotlarga asoslangan holda ushbu tasnifni qayta ko'rib chiqishimiz mumkin. Hozirgacha oqsillarning evolyutsiyasi asosan ketma-ket taqqoslash asosida muhokama qilinsada, paleontologiya turlarning strukturaviy xususiyatlarini taqqoslashdan evolyutsiya ketma-ketligini chiqaradi. Hozirda mavjud bo'lgan GPCR tuzilmalari to'plami bilan biz bu ikki mumkin bo'lgan yondashuvni birlashtirib, GPCR evolyutsiyasini baholashga harakat qilamiz. Rodopsin bo'lmagan va rodopsinga o'xshash GPCRlar orasidagi dallanish nuqtasini topish uchun uchta rodopsin bo'lmagan GPCR tuzilmalaridan foydalandik.

Hid bilish retseptorlarga kelsak, biz hozirda ularning kelib chiqishi ajdodlar opsin ichida joylashganmi yoki ular alohida evolyutsiya yo'lini bosib o'tganmi, degan xulosaga kela olmaymiz. Bir tomondan, opsin ajdodidan hid bilish retseptorlarning rivojlanishi to'g'ri gipotezadir: yuqorida aytib o'tilganidek, rodopsin hid retseptorlarni modellashtirish uchun mos strukturaviy shablondir [7], bu yuqori strukturaviy o'xshashlikni nazarda tutadi. Ikkala retseptor pastki sinfi ham 7TM yadrosidagi gidrofobik ligandlarni bog'laydi. e12 hid bilish retseptorlarida ancha saqlanib qolgan ketma-ketlikni va uzunligini (taxminan 35 aminokislota) ko'rsatadi, bu rodopsin e12 ga qaraganda yettita aminokislota ko'pdir. Hid bilish retseptorlari va rodopsindagi e12 o'rtasida aniq ketma-ketlik o'xshashligi yo'q. Shunday qilib, rodopsindagi kabi, hid

bilish retseptorlaridagi e12 ham b-zanjirini hosil qiladi, deb taxmin qilamiz. Boshqa tomondan, kichik molekula bog'lovchilari va hid bilish retseptorlarning alohida evolyutsiyasi uchun bir nechta dalillar mavjud: bizning filogenetik tahlilimiz opsinlar va hidlash retseptorlari o'rtasidagi maksimal ehtimollik masofasini ko'rsatadi, bu opsin/kichik molekula bog'lovchi masofasidan ancha uzoqdir. Ular rodopsinga o'xshash GPCRlarning [8] eng saqlanib qolgan spiral aminokislota qoldiqlarini baham ko'rishlariga qaramasdan, olfaktör retseptorlari hech bo'lmaganda odamlarda o'zlarining GPCR suboilasini tashkil qiladi. Bundan tashqari, hidlov retseptorlari o'ziga xos ligand bog'lash xususiyatlarini namoyish etadi: bir retseptor bir nechta ligandlar tomonidan faollashishi mumkin, bu esa o'z navbatida turli darajadagi signalizatsiyani keltirib chiqaradi. Va nihoyat, hidni tanib olish to'g'ridan-to'g'ri xushbo'y retseptorlari orqali emas, balki hidni bog'laydigan oqsillar vositasida amalga oshirilishi mumkin. Bu oqsillar xushbo'y moddalarni o'zlashtira oladi, so'ngra hidlash retseptorlari ning hujayradan tashqari qismiga bog'lanib, ularni peptid bog'lovchilarga aylantiradi. Hidlov retseptorlarning faqat kristalli tuzilishi opsinlar va hidlash retseptorlari o'rtasidagi munosabatlarga aniq javob beradi [9].

E12 ni strukturaviy taqqoslashga asoslangan ushbu natijalarni umumlashtirgan holda, mavjud GPCR tuzilmalari ichidagi strukturaviy xususiyatlar bizning kristall tuzilmani taqqoslash va rodopsinga o'xshash GPCR uchun hisoblangan maksimal ehtimollik natijalarimizga mos keladi. GPCRdagi kichik molekula bog'lovchi ligandlar asosiy oraliq mahsulot sifatida opsin ajdodi orqali allosterik bog'lovchi sifatida rivojlangan ko'rinadi, e12 bog'langan peptid ligandni almashtiradi va shuning uchun uni barqarorlashtiradi. Biz bilamizki, 24 ta GPCR tuzilmalarining hozirgi soni e12 strukturasi evolyutsiyasi haqida yakuniy bayonot berish uchun hali juda kichik. Biroq, biz hozirgi tuzilmalar to'plami bizning modelimizni qo'llab-quvvatlash uchun e12 evolyutsiyasi haqidagi nazariyamizga etarlicha mos kelishini ko'ramiz. Taklif etilgan yo'l bo'ylab, kichik molekula ligandlari bog'lanish joyidan orqaga chekinib, b-zanjir konformatsiyasini yo'qotgan e12-ni almashtirganga o'xshaydi. Rodopsin shuning uchun ham peptid, ham kichik molekulalarni bog'laydigan GPCRlarning tuzilmalari va faollashtirish mexanizmlarini o'rganish uchun yaxshi model tizim sifatida qaralishi mumkin [10]. Bu hozircha qiziq, chunki u yorug'likni aniqlashni bizning markaziy asab tizimimizdagi kichik molekulalarga asoslangan gormonal javob tizimining rivojlanishining kelib chiqishiga aylantiradi. Bu bizning vizual tizimimiz periferik asab orqali bog'lanish o'rniga bizning markaziy asab tizimining haqiqiy qismi bo'lganiga to'g'ri keladi. Ehtimol, evolyutsiya jarayonida yorug'likni sezuvchi opsin ajdodlari asab to'qimalarida rivojlangan bo'lib, keyinchalik markaziy asab tizimida kichik molekula retseptorlari rivojlanishiga olib kelgan. Bunday oraliq mahsulot uchun yaxshi nomzod melanopsin prekursoridir, chunki melanopsin yorug'likka turli xil fiziologik reaksiyalarga vositachilik qiladi va

uning ketma-ketligidan umurtqali rodopsinlarga qaraganda umurtqasizlar bilan yaqinroqdir [11].

Bu erda shuni aytishimiz kerakki, hozirgacha sanab o'tilgan barcha GPCR kristalli tuzilmalari sutemizuvchilar yoki parranda organizmlaridan kelib chiqqan. Shuning uchun ular zamonaviy holatda GPCR tuzilmalarini ifodalaydi va shuning uchun faqat yo'qolgan "qazilgan" GPCRlar tufayli GPCR evolyutsiyasini cheklangan baholashga imkon beradi. Biroq, kalmar (*Todarodes pacificus*) rodopsinning kristalli tuzilishi mavjud bo'lganligi sababli (PDB ID 2Z73) [12], biz e2 pozitsiyasining qanchalik yaxshi saqlanib qolganligini sigir rodopsin tuzilishi bilan taqqoslash orqali tekshirishimiz mumkin. e2 ketma-ketligidagi aniq farqga qaramay, ikkala tuzilmadagi pozitsiya bir xil. Shunday qilib, biz e2 ning holati rodopsinlarda yuqori darajada saqlanib qolgan va sutemizuvchilar va kalamushlarning oxirgi umumiy ajdodidan beri doimiy bo'lishi kerak degan taxmini qilishimiz mumkin. Shunday qilib, bu hayvonot olamida evolyutsion eski xususiyat bo'lishi kerak. Bu rodopsindagi e2 pozitsiyasi peptid va kichik molekula retseptorlari o'rtasidagi evolyutsion eski o'tishni ifodalaydi, degan farazimizni qo'llab-quvvatlaydi, bu hali ham hozirgi tuzilmalarda ko'rish mumkin.

Xulosa qilib aytadigan bo'lsak, bizning tahlilimiz GPCR ligandlarini bog'lash joylarining markaziy natriy/suv bog'lanish joylari bilan birgalikda evolyutsiyasini taklif qiladi. Ko'rinishidan, opioid retseptorlari peptid retseptorlari sifatida rivojlangan bo'lsa-da, ularning ikkala ligand bilan bog'lanish joyi va markaziy natriy / suv bilan bog'lanish joyi biogen amin retseptorlarinikiga o'xshaydi, bu ikkala kichik sinf o'rtasida yuqori darajadagi gomoplaziya borligini ko'rsatadi. Miyadagi opioid signalizatsiyasining asosiy ligandlari endorfinlar, ya'ni peptidlar bo'lsa-da, bog'lanish joyi kichik molekula ligandlari bilan o'zaro ta'sir qilish uchun tayyorlanishi mumkin. Bu bilan kelishilgan holda, opioid va b-adrenergik retseptorlari ligandlari umumiy farmakoforlarni namoyish etadi [13]. Faqat bizning ma'lumotlarimizga asoslanib, biz ushbu rivojlanishning evolyutsion harakatlantiruvchi kuchi nima ekanligini aniqlay olmaymiz. Opiat retseptorlarining odamlarda opiatlar bilan birgalikda evolyutsiyasi to'liq o'rganilmagan ko'rinadi, chunki zebra baliq kabi evolyutsion jihatdan uzoq organizmlar ham opiatlarga javob beradi [14]. Ushbu o'xshashlikni tushuntirishning yana bir imkoniyati biogen aminlar va ularning hosilalarini markaziy asab tizimining tartibga soluvchi elementi sifatida opioid retseptorlari bilan bevosita bog'lanishi bo'ladi. Nihoyat, bu tirozinga asoslangan farmakofordan keng tarqalgan foydalanish tufayli gomoplaziyaning tasodifiy holati bo'lishi mumkin. Qanday bo'lmasin, bizning opioid retseptorlarimiz evolyutsion ravishda kichik ligandga va shu tariqa opiat bilan bog'lanishga o'xshaydi, bu esa bunday dorilarning markaziy asab tizimiga kuchli ta'siriga jismoniy tushuntirish berishi mumkin [15].

Xulosa: Biz bu erda rodopsinga o'xshash GPCRlarga e'tibor qaratgan holda, hozirda mavjud bo'lgan 24 GPCR tuzilmalarining ketma-ketligi va tizimli xususiyatlariga asoslangan inson GPCR repertuarining birinchi evolyutsion tahlilini taqdim etamiz. Biz ularni peptidlarni bog'laydigan GPCRs, kichik molekula ligandlarini bog'laydigan GPCR va olfaktor retseptorlarining pastki sinflariga ajratamiz. Ligand bog'lanishiga kelsak, biz kichik molekula ligand retseptorlarining evolyutsion rivojlanishidagi muhim qadam opsin ajdodida yotadi, deb taklif qilamiz. Bunda bog'langan peptid ligandni almashtirish uchun kichik molekula ligandlari va el2 ning o'zaro ta'siri hal qiluvchi ahamiyatga ega. Taqdim etilgan evolyutsiya tizimi inson markaziy asab tizimining rivojlanishi bilan chambarchas bog'liq ko'rinadi. Ligandlarni bog'lash joyi va markaziy natriy/suv bog'lovchi bo'shliqni hosil qiluvchi qoldiqlarning evolyutsion tahlilida biz ushbu saytlarning evolyutsiyasi chambarchas bog'liqligini ko'rsatamiz. Va nihoyat, biz opioid retseptorlari va muskarinik atsetilxolin/biogen amin retseptorlari gomoplaziyasini namoyon qilishini aniqladik, bu esa, ehtimol, opiatlarning opioid retseptorlari bilan kuchli yaqinligini tushuntiradi, garchi ular peptid retseptorlari bo'lsa ham. Umid qilamizki, ushbu topilmalar GPCR oilasini umumiy tushunishga, shuningdek, neyrofiziologik, farmatsevtik va biofizikaviy tadqiqotlarga hissa qo'shadi.

Adabiyotlar:

1. Pirs KL, Premont RT, Lefkowitz RJ (2002) Signalizatsiya: etti-transmembran retseptorlari .
2. Palczewski K, Kumasaka T, Hori T, Behnke CA, Motoshima H va boshqalar. (2000) Rodopsinning kristall tuzilishi: AG oqsil bilan bog'langan retseptorlari .
3. Kolakowski LF Jr (1994) GCRDb: G-oqsil bilan bog'langan retseptorlar ma'lumotlar bazasi . 2- kanal retseptorlari :
4. Fredriksson R (2003) Inson genomidagi gpcr beshta oilani tashkil qiladi .
5. Wacker D, Vang C, Katritch V, Xan GW, Huang XP va boshqalar. (2013) Serotonin retseptorlaridagi funktsional selektivlikning strukturaviy xususiyatlari .
6. Vu H, Vang C, Gregori KJ, Xan GW, Cho HP va boshqalar. (2014) Allosterik modulyatorga bog'langan C sinfidagi GPCR metabotropik glutamat retseptorlari 1 ning tuzilishi .
7. Gelis L, Wolf S, Hatt H, Neuhaus EM, Gerwert K (2012) Dinamik homologiyaning modellashtirish bilan saytga yo'naltirilgan mutagenezni birlashtirish orqali insonning hidlash retseptorlari ichidagi ligand-bog'lanish joyini bashorat qilish .

8. Ballesteros J, Weinstein H (1995) Uch o'lchovli modellarni qurish va G protein bilan bog'langan retseptorlarda struktura funktsiyalari munosabatlarini hisoblash uchun integratsiyalashgan usullar In: Sealfon S, Conn P, tahrirlovchilar.
9. Laughlin JD, Ha TS, Jones DNM, Smith DP (2008) Feromonga sezgir neyronlarning faollashuvi feromon bog'lovchi oqsilning konformatsion faollashuvi orqali amalga oshiriladi .
10. Ernst OP, Lodowski DT, Elstner M, Hegemann P, Brown LS va boshqalar. (2014) Mikrob va hayvonlar rodopsinlari: tuzilmalar, funktsiyalar va molekulyar mexanizmlar .
11. Hankins M, Peirson S, Foster R (2008) Melanopsin: hayajonli fotopigment .
12. Murakami M, Kouyama T (2008) Squid rhodopsinning kristall tuzilishi .
13. Kane B, Svensson B, Ferguson D (2006) Opioid retseptorlari ligandlarining molekulyar tan olinishi .
14. Styuart A, Vong K, Cachat J, Gaikvad S, Kyzar E va boshqalar. (2011) Giyohvand moddalarni suiiste'mol qilish bilan bog'liq fenotiplarni o'rganish uchun zebrafish modellari .
15. Molinari P, Vezzi V, Sbraccia M, Gro C, Riitano D va boshqalar. (2010) Morfinga o'xshash opiatlar retseptor-arrestin o'zaro ta'sirini tanlab antagonize qiladi .