SCIENCE HUB REVIEW
2026
Volume 1
Issue 3
www.sciencehubreview.uz
ILMIY ELEKTRON JURNAL

OSHQOZON KISLOTASI SEKRETSIYASIDAGI FOSFOLIPAZA C (PLC) SIGNAL YO‘LLARINI NISHONGA OLUVCHI O‘ZIGA XOS MIKRORNKLARNING BIOINFORMATIK IDENTIFIKATSIYASI

Gulmonova Mahbuba

Olmazor tumani 278-maktab, Toshkent, O‘zbekiston

e-mail: gulmonovamahbuba02@gmail.com

Annotatsiya

Dolzarbligi. *Oshqozon kislotasi sekretsiyasi Gq-oqsili bilan bog‘langan retseptorlar orqali faollashuvchi fosfolipaza C (PLC) — inozitol-1,4,5-trifosfat (IP_3) — Ca^{2+} signal o‘qi tomonidan boshqariladi. Bu o‘qning post-transkripsion darajada mikroRNK (miRNK) lar yordamida qanday tartibga solinishi hozirgacha tizimli tarzda o‘rganilmagan.*

Maqsad. *Oshqozon kislotasi sekretsiyasi yo‘lidagi PLC signal modulini bioinformatik usulda aniqlash, uning tarkibiy chegaralarini belgilash va shu modul genlarini nishonga oluvchi miRNK‘larni identifikatsiya qilish.*

Materiallar va usullar. *KEGG ma’lumotlar bazasidan kalamush (Rattus norvegicus) uchun uchta signal yo‘li — rno04971 (oshqozon kislotasi sekretsiyasi), rno04070 (fosfatidilinozitol signal tizimi) va rno04020 (kaltsiy signal yo‘li) — KEGG REST API orqali olindi. Gen to‘plamlari Python 3 muhitida to‘plam amallari (kesishma, ayirma) yordamida taqqoslandi. miRNK–nishon o‘zaro ta’sirlari retsenziyalanadigan nashrlardan oldindan belgilangan mezonlar asosida yig‘ildi.*

Natijalar. *rno04971 yo‘li 75 ta belgilangan genni o‘z ichiga oldi. PLC oilasidan bu yo‘lda faqat to‘rtta β-izoforma (Plcb1, Plcb2, Plcb3, Plcb4) ishtirok etadi, holbuki fosfatidilinozitol va kaltsiy signal yo‘llarining har birida 11 tadan PLC geni mavjud. Uchala yo‘lning kesishmasi 16 gendan iborat PLC–IP_3–Ca^{2+}–PKC yadro modulini hosil qildi. 37 ta gen faqat oshqozon yo‘liga xos bo‘lib chiqdi. Yadro modul genlaridan uchtasi uchun eksperimental tasdiqlangan miRNK–nishon juftlari aniqlandi: miR-34b-5p → ITPR1, miR-203 → PRKCA, miR-30 oilasi → CAMK2D. PLCβ izoformalarining o‘zi uchun to‘liq tasdiqlangan miRNK–nishon o‘zaro ta’siri topilmadi.*

Xulosa. *Oshqozon kislotasi sekretsiyasidagi PLC moduli tor va aniq belgilangan bo‘lib, faqat β-izoformalardan iborat; bu esa uni miRNK vositasidagi boshqaruv uchun qulay va spetsifik nishonga aylantiradi. PLCβ izoformalarini nishonga oluvchi miRNK‘larning tasdiqlanmaganligi kelgusi eksperimental tadqiqotlar uchun aniq bilim bo‘shlig‘ini belgilaydi.*

Kalit so‘zlar
MikroRNK, fosfolipaza C, PLCβ, oshqozon kislotasi sekretsiyasi, KEGG, bioinformatika, kalamush, miRNK biogenezi.

1. KIRISH

Oshqozon shilliq qavatining parietal (qoplovchi) hujayralari xlorid kislotani ajratish orqali ovqat hazm qilishning birinchi bosqichini ta’minlaydi. Bu jarayon uchta asosiy stimulyator — asetilxolin, gastrin va gistamin — nazorati ostida bo‘lib, ularning har biri o‘ziga xos retseptor va ikkilamchi mediatorlar tizimi orqali ta’sir ko‘rsatadi [14]. Asetilxolin M_3 muskarin retseptori (Chrm3) orqali, gastrin esa xoletsistokinin-2 retseptori (Cckbr) orqali Gq oqsilini faollashtiradi; Gq o‘z navbatida fosfolipaza C (PLC) ni ishga soladi.

PLC fosfatidilinozitol-4,5-bisfosfatni ikkita ikkilamchi mediatorga — inozitol-1,4,5-trifosfat (IP_3) va diatsilglitserol (DAG) ga — parchalaydi. IP_3 endoplazmatik to‘rdagi o‘z retseptorlari (Itpr1–Itpr3) bilan bog‘lanib, ichki depolardan Ca^{2+} chiqishini ta’minlaydi, DAG esa protein kinaza C (PKC) izoformalarini faollashtiradi. Hosil bo‘lgan Ca^{2+} signali kalmodulin va CaMKII orqali H^+,K^+-ATFazani tutuvchi tubulovezikulalarning apikal membranaga ko‘chishini boshqaradi [14, 15]. Shunday qilib, PLC signal o‘qi kislota sekretsiyasining markaziy boshqaruv bo‘g‘ini hisoblanadi.

So‘nggi ikki o‘n yillikda gen ekspressiyasining post-transkripsion boshqaruvida mikroRNK (miRNK) larning roli aniqlandi. miRNK — uzunligi 21–23 nukleotid bo‘lgan kodlanmaydigan RNK bo‘lib, nishon mRNK ning 3′-translyatsiya qilinmaydigan sohasi (3′-UTR) bilan asosan 2–8-nukleotidli «urug‘» (seed) sohasi orqali komplementar bog‘lanadi va mRNK ni degradatsiyaga uchratadi yoki translyatsiyanisini bostiradi [1, 5]. Sutemizuvchilar genomida oqsil kodlovchi genlarning yarmidan ko‘pi konservativ miRNK saytlariga ega [5], ya’ni miRNK boshqaruvi istisno emas, balki qoida hisoblanadi.

miRNK biogenezi ikki bosqichli fermentativ jarayon bo‘lib, yadroda Drosha DGCR8 bilan mikroprotsessor kompleksini hosil qilib pri-miRNK ni pre-miRNK ga aylantiradi, sitoplazmada esa Dicer pre-miRNK ni yetuk miRNK gacha kesadi [2, 3]. Genetik nokaut modellarida DROSHA yo‘qolganda kanonik miRNK ishlab chiqarilishi to‘liq to‘xtashi

ko‘rsatilgan [4], endoteliy hujayralarida esa Dicer va Drosha ni susaytirish miRNK profilini keskin o‘zgartirgan [6]. Demak, biogenez fermentlari darajasidagi kichik siljish ham yuzlab nishon genning post-transkripsion boshqaruvini bir vaqtning o‘zida o‘zgartirishi mumkin.

Aynan shu holat mazkur ishning dolzarbligini belgilaydi. Agar kalamush oshqozon hujayralarida miRNK biogenezida qatnashuvchi genlar (Dicer, Drosha va boshqalar) ekspressiyasi o‘zgarsa, birinchi navbatda qaysi funksional modul ta’sirlanadi? Bu savolga javob berish uchun avvalo oshqozon kislotasi sekretsiyasining PLC moduli aniq chegaralanishi va uning miRNK bilan boshqarilish potentsiali baholanishi lozim. Adabiyotda oshqozon shilliq qavatida miRNK ekspressiyasi profillari [24] va oshqozon epiteliysida miRNK biogenezi mashinasining buzilishi [25, 26] bo‘yicha ma’lumotlar mavjud, biroq PLC yo‘li darajasidagi maqsadli tahlil o‘tkazilmagan.

Ishning maqsadi — kalamush uchun oshqozon kislotasi sekretsiyasi yo‘lidagi PLC signal modulini bioinformatik usulda aniq belgilash, uning fosfatidilinozitol va kaltsiy signal yo‘llari bilan umumiy hamda oshqozonga xos qismlarini ajratish va shu modul genlarini nishonga oluvchi miRNK‘larni identifikatsiya qilishdan iborat.

2. MATERIALLAR VA USULLAR

2.1. Ma’lumot manbalari

Signal yo‘llarining gen tarkibi KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) ma’lumotlar bazasidan olindi [7, 8]. Kalamush (Rattus norvegicus) uchun quyidagi uchta yo‘l tanlandi: rno04971 — «Gastric acid secretion» (oshqozon kislotasi sekretsiyasi); rno04070 — «Phosphatidylinositol signaling system» (fosfatidilinozitol signal tizimi); rno04020 — «Calcium signaling pathway» (kaltsiy signal yo‘li). Ma’lumotlar KEGG REST xizmati (https://rest.kegg.jp/get/<yo‘l_ID>) orqali dasturiy yo‘l bilan yuklandi; murojaat sanasi — 2026-yil 7-sentabr.

2.2. Hisoblash tahlili

Har bir yo‘l uchun GENE bo‘limidagi Entrez identifikatorlari va gen belgilari ajratib olindi. Belgisi ko‘rsatilmagan yozuvlar tahlildan chiqarildi. Gen to‘plamlari Python 3 muhitida to‘plam amallari yordamida taqqoslandi: (a) uchala yo‘lning kesishmasi (A∩B∩C) — umumiy signal yadrosini aniqlash uchun; (b) juftlik kesishmalari (A∩B,

A∩C); (c) faqat oshqozon yo‘liga tegishli genlar (A\B\C) — organga xos komponentlarni aniqlash uchun. PLC oilasi genlari «Plc» prefiksi bo‘yicha filtrlandi va izoforma guruhlariga (β, γ, δ, ε, ζ) ajratildi. Genlarni funksional guruhlarga ajratishda DAVID resursida qo‘llaniladigan standart funksional annotatsiya toifalari asos qilib olindi [13]. Tahlil kodi qayta ishlab chiqarish uchun mualliflardan so‘rov asosida taqdim etiladi.

2.3. miRNK–nishon o‘zaro ta’sirlarini yig‘ish

Yadro modul genlarini nishonga oluvchi miRNK‘lar retsenziyalanadigan nashrlardan yig‘ildi. Kiritish mezonlari: (a) o‘zaro ta’sir eksperimental usulda — lyutsiferaza reporter sinovi, mimik/ingibitor bilan ekspressiya o‘zgarishi yoki immunoblot — tasdiqlangan bo‘lishi; (b) nishon gen mazkur tahlilda aniqlangan yadro modul yoki oshqozonga xos genlar ro‘yxatida bo‘lishi; (c) manbaning bibliografik ma’lumotlari to‘liq va DOI orqali tekshiriladigan bo‘lishi. Faqat bashorat qilingan, eksperimental tasdiqsiz o‘zaro ta’sirlar alohida belgilandi va asosiy natijalar qatoriga kiritilmadi. Nishon bashorati metodologiyasi sifatida TargetScan [10], miRDB [11] va miRTarBase [12] resurslarining umumiy tamoyillari, miRNK nomenklaturasi uchun esa miRBase [9] hisobga olindi.

2.4. Cheklovlar

Mazkur ish integrativ hisoblash tahlili bo‘lib, yangi eksperimental ma’lumot ishlab chiqarmaydi. Yo‘l ta’riflari KEGG kuratorlari tomonidan qo‘lda tuzilgan bo‘lib, to‘liq emas; ba’zi haqiqiy o‘zaro ta’sirlar yo‘l xaritasiga kiritilmagan bo‘lishi mumkin. miRNK–nishon juftlari asosan inson va sichqon modellarida aniqlangan, shuning uchun kalamushga ekstrapolyatsiya qilishda 3′-UTR ketma-ketligining turlararo konservativligini alohida tekshirish talab etiladi. Nihoyat, tahlil to‘qima darajasidagi ekspressiya ma’lumotlarini o‘z ichiga olmaydi: genning yo‘lda mavjudligi uning parietal hujayrada faol ekspressiyalanishini avtomatik anglatmaydi.

3. NATIJALAR

3.1. Tahlilga kiritilgan yo‘llarning gen tarkibi

KEGG bazasidan olingan uchta yo‘lning hajmi sezilarli darajada farq qildi (1-jadval). Oshqozon kislotasi sekretsiyasi yo‘li eng ixchami bo‘lib, 75 ta belgilangan genni o‘z ichiga oldi; kaltsiy signal yo‘li esa 251 ta gen bilan eng kengi bo‘ldi.

1-jadval. Tahlilga kiritilgan KEGG signal yo‘llari (Rattus norvegicus)

Yo‘l ID	Yo‘l nomi	Genlar soni
rno04971	Oshqozon kislotasi sekretsiyasi (Gastric acid secretion)	75
rno04070	Fosfatidilinozitol signal tizimi (Phosphatidylinositol signaling system)	95
rno04020	Kaltsiy signal yo‘li (Calcium signaling pathway)	251

Izoh: belgisi ko‘rsatilmagan yozuvlar hisobga olinmagan. Manba: KEGG, murojaat sanasi 2026-yil 7-sentabr [7, 8].

3.2. Oshqozon kislotasi sekretsiyasida faqat PLCβ izoformalari ishtirok etadi

PLC oilasi genlarining yo‘llar bo‘yicha taqsimoti tahlilning eng aniq natijasini berdi (2-jadval). Fosfatidilinozitol va kaltsiy signal yo‘llarining har birida PLC oilasining o‘n bitta a’zosi — β (4 ta), γ (2 ta), δ (3 ta), ε (1 ta) va ζ (1 ta) izoformalari — mavjud. Oshqozon kislotasi sekretsiyasi yo‘lida esa faqat to‘rtta β-izoforma (Plcb1, Plcb2, Plcb3, Plcb4) qayd etilgan; γ, δ, ε va ζ izoformalari umuman ishtirok etmaydi.

2-jadval. PLC oilasi izoformalarining yo‘llar bo‘yicha taqsimoti

Izoforma guruhi	Genlar	rno04971	rno04070	rno04020
PLCβ	Plcb1, Plcb2, Plcb3, Plcb4	+ (4)	+ (4)	+ (4)
PLCγ	Plcg1, Plcg2	–	+ (2)	+ (2)
PLCδ	Plcd1, Plcd3, Plcd4	–	+ (3)	+ (3)
PLCε	Plce1	–	+ (1)	+ (1)
PLCζ	Plcz1	–	+ (1)	+ (1)
Jami	—	4	11	11

Izoh: «+» — yo‘lda mavjud, «–» — mavjud emas; qavsda genlar soni.

Bu natija biologik jihatdan izchil: β-izoformalar aynan Gq/G11 oqsillari orqali faollashadi, ya’ni M_3 muskarin (Chrm3) va gastrin (Cckbr) retseptorlaridan keladigan signalni qabul qiladigan yagona PLC guruhidir. γ-izoformalar tirozinkinaza retseptorlari bilan, δ- va ζ-izoformalar esa boshqa mexanizmlar bilan bog‘langani uchun kislota sekretsiyasi kaskadiga kirmaydi.

3.3. Uchala yo‘lning kesishmasi — 16 genli PLC–IP_3–Ca^{2+}–PKC yadro moduli

Uchala yo‘lning kesishmasi 16 ta gendan iborat bo‘ldi (3-jadval). Muhim jihati shundaki, rno04971 va rno04070 yo‘llarining juftlik kesishmasi ham aynan shu 16 gendan iborat, ya’ni oshqozon yo‘lining fosfatidilinozitol tizimi bilan umumiy qismi to‘liq ravishda kaltsiy signal yo‘liga ham tegishli. Bu modul signalning to‘rt ketma-ket bosqichini — retseptordan keyingi fermentativ parchalanish (PLCβ), ikkilamchi mediator retseptsiyasi (IP_3 retseptorlari), Ca^{2+} ni bog‘lash (kalmodulin oilasi) va kinaza faollashuvi (PKC) — qamrab oladi.

3-jadval. Uchala yo‘lda umumiy bo‘lgan 16 genli yadro modul

Gen	Oqsil / funksiya	Signal bosqichi
Plcb1	Fosfolipaza C-β1	1. PIP_2 parchalanishi
Plcb2	Fosfolipaza C-β2	1. PIP_2 parchalanishi
Plcb3	Fosfolipaza C-β3	1. PIP_2 parchalanishi
Plcb4	Fosfolipaza C-β4	1. PIP_2 parchalanishi
Itpr1	IP_3 retseptori, 1-tip	2. IP_3 retseptsiyasi
Itpr2	IP_3 retseptori, 2-tip	2. IP_3 retseptsiyasi
Itpr3	IP_3 retseptori, 3-tip	2. IP_3 retseptsiyasi
Calm1	Kalmodulin 1	3. Ca^{2+} ni bog‘lash
Calm2	Kalmodulin 2	3. Ca^{2+} ni bog‘lash
Calm3	Kalmodulin 3	3. Ca^{2+} ni bog‘lash
Calml3	Kalmodulinga o‘xshash oqsil 3	3. Ca^{2+} ni bog‘lash
Calml4	Kalmodulinga o‘xshash oqsil 4	3. Ca^{2+} ni bog‘lash
Calml5	Kalmodulinga o‘xshash oqsil 5	3. Ca^{2+} ni bog‘lash
Prkca	Protein kinaza C-α	4. DAG–PKC faollashuvi
Prkcb	Protein kinaza C-β	4. DAG–PKC faollashuvi
Prkcg	Protein kinaza C-γ	4. DAG–PKC faollashuvi

Izoh: $A \cap B \cap C = A \cap B$ = 16 gen; A — rno04971, B — rno04070, C — rno04020.

Oshqozon yo‘li bilan kaltsiy signal yo‘lining kesishmasi kengroq bo‘lib, 38 ta genni qamrab oldi: yuqoridagi 16 tadan tashqari unga adenilatsiklaza izoformalari (Adcy1–Adcy4, Adcy7–Adcy9), CaMKII subbirliklari (Camk2a, Camk2b, Camk2d, Camk2g), retseptorlar (Chrm3, Cckbr, Hrh2), G-oqsillar (Gnaq, Gnas), protein kinaza A subbirliklari (Prkaca, Prkacb) va miozin yengil zanjir kinazalari (Mylk, Mylk2–Mylk4) kiradi. Bu — kislota sekretsiyasining Ca^{2+} va cAMP ga bog‘liq ikkita parallel tarmog‘ining kesishgan sohasidir.

3.4. Oshqozonga xos oqsillar

rno04971 yo‘lidagi 37 ta gen boshqa ikki yo‘lda uchramadi, ya’ni ular organga xos ijro qismini tashkil etadi. Ularni funksional jihatdan quyidagi guruhlarga ajratish mumkin: (a) proton pompasi va ion nasoslari — Atp4a, Atp4b, Atp1a1–Atp1a4, Atp1b1–Atp1b4; (b) kaliy kanallari — Kcnq1, Kcne2, Kcnj1, Kcnj2, Kcnj10, Kcnj15, Kcnj16, Kcnk2, Kcnk10; (c) anion va proton tashuvchilar — Slc26a7, Slc4a2, Slc9a1, Slc9a4, Cftr; (d) sitoskelet va membrana qayta shakllanishi — Ezr (ezrin), Actb, Actg1, Actg1l1; (e) endokrin boshqaruv — Gast (gastrin), Sst (somatostatin), Sstr2; (f) qo‘shimcha komponentlar — Car2, Gnai1–Gnai3, Adcy5, Adcy6.

Diqqatga sazovor jihati shundaki, bu ro‘yxatga ezrin (Ezr) kiritilgan. Ezrin membrana bilan aktin sitoskeletini bog‘lovchi oqsil bo‘lib, protein kinaza A tomonidan Ser66 qoldig‘i bo‘yicha fosforillanadi va parietal hujayra apikal membranasining qayta shakllanishi hamda proton pompasining ko‘chishi uchun zarur [16, 17]. Ezrinning Thr567 qoldig‘i bo‘yicha fosforillanishi esa hujayraning sekretor fenotipini o‘zgartiradi [18]. Shunday qilib, oshqozonga xos qism nafaqat ion tashuvchi apparatni, balki uni joyiga yetkazuvchi sitoskelet mashinasini ham o‘z ichiga oladi.

3.5. Yadro modul genlarini nishonga oluvchi miRNK‘lar

Belgilangan mezonlar asosida yadro modul va unga tutash genlar uchun eksperimental tasdiqlangan uchta miRNK–nishon juftligi aniqlandi (4-jadval). Ularning har biri lyutsiferaza reporter sinovi bilan tasdiqlangan bo‘lib, signal kaskadining turli bosqichlariga tegishli.

4-jadval. Yadro modul genlarini nishonga oluvchi, eksperimental tasdiqlangan miRNK‘lar

miRNK	Nishon gen	Modul bosqichi	Dalil turi	Manba
miR-34b-5p	ITPR1	2. IP_3 retseptsiyasi	Lyutsiferaza reporter	[21]
miR-203	PRKCA	4. DAG–PKC faollashuvi	Lyutsiferaza reporter, immunoblot	[22]
miR-30 oilasi	CAMK2D	5. Ca^{2+}/CaM-kinaza	Lyutsiferaza reporter, in vivo	[23]

Izoh: nishon genlar inson/sichqon ortologlari sifatida keltirilgan; kalamush uchun 3'-UTR konservativligi alohida tekshirilishi lozim.

Muhim salbiy natija. Belgilangan mezonlarga javob beruvchi, PLCβ izoformalarining o‘zini (Plcb1, Plcb2, Plcb3, Plcb4) nishonga oluvchi eksperimental tasdiqlangan miRNK–nishon o‘zaro ta’siri topilmadi. Boshqacha aytganda, oshqozon kislotasi sekretsiyasi kaskadining aynan boshlang‘ich, eng tor va eng spetsifik bo‘g‘ini miRNK boshqaruvi nuqtai nazaridan tavsiflanmagan holicha qolmoqda. Bu — mazkur tahlilning asosiy bilim bo‘shlig‘i sifatida qayd etilgan natijasidir.

3.6. miRNK biogenezi mashinasi bilan bog‘liqlik

Aniqlangan modulning kompaktligi uni miRNK biogenezidagi umumiy siljishlarga sezgir qiladi. Adabiyotda ko‘rsatilishicha, Dicer va Drosha ekspressiyasining pasayishi yetuk miRNK hovuzini umumiy tarzda kambag‘allashtiradi [4, 6], gipoksiya sharoitida esa bu fermentlar transkripsion [27] va epigenetik [28] mexanizmlar orqali bostiriladi. Oshqozon epiteliysida Drosha ning subhujayraviy taqsimoti preneoplastik o‘zgarishlarda buziladi [25], yadro Drosha si esa miRNK disregulyatsiyasi orqali hujayra fenotipini o‘zgartiradi [26]. Oshqozon shilliq qavatida miRNK ekspressiya profillari sezilarli darajada o‘zgaruvchan ekani ham ko‘rsatilgan [24].

Bu ma’lumotlar birgalikda quyidagi ishchi modelni ilgari surishga imkon beradi: miRNK biogenezi fermentlari darajasidagi o‘zgarish → yetuk miRNK hovuzining siljishi → PLC–IP_3–Ca^{2+}–PKC yadro moduli genlarining post-transkripsion boshqaruvidagi o‘zgarish → kislota sekretsiyasi javobining modulyatsiyasi. Model surunkali stress

sharoitida ham dolzarb, chunki stress oshqozon shilliq qavatida gen ekspressiyasining tez qayta tashkillanishiga olib keladi [29, 30] va organizm darajasida Dicer ekspressiyasini o‘zgartirishi ko‘rsatilgan [31].

4. MUHOKAMA

Mazkur tahlilning eng muhim natijasi — oshqozon kislotasi sekretsiyasidagi PLC modulining kutilganidan ancha tor ekanligi. Kaltsiy va fosfatidilinozitol signal yo‘llarida o‘n bitta PLC geni ishtirok etsa-da, kislota sekretsiyasi kaskadiga faqat to‘rtta β-izoforma kiradi. Bu tarkibiy toraytirish farmakologik va tartibga solish nuqtai nazaridan muhim: modulga ta’sir qiluvchi har qanday post-transkripsion mexanizm butun oilaga emas, balki aniq belgilangan to‘rtta genga yo‘naltirilgan bo‘ladi.

Ikkinchi natija — 16 genli yadro modulning to‘liq ravishda uchala yo‘lda takrorlanishi. Bu shuni anglatadiki, PLCβ–IP_3R–kalmodulin–PKC zanjiri oshqozonga xos ixtiro emas, balki umumiy hujayraviy signal moduli bo‘lib, oshqozonga xoslik unga ulanadigan «ijro apparati» (proton pompasi, kaliy kanallari, ezrin-bog‘liq sitoskelet) hisobiga hosil bo‘ladi. Shu sababli miRNK vositasidagi boshqaruv ikki darajada namoyon bo‘lishi mumkin: umumiy signal modulini boshqaruvchi keng tarqalgan miRNK‘lar va organga xos ijro komponentlarini boshqaruvchi to‘qimaga xos miRNK‘lar.

Uchinchi natija — salbiy, ammo eng ma’lumotli natija: PLCβ izoformalarini nishonga oluvchi tasdiqlangan miRNK‘larning yo‘qligi. Bu holatning ikkita ehtimoliy izohi bor. Birinchisi — texnik: PLCB genlari 3′-UTR sohalari nisbatan kam o‘rganilgan va tegishli reporter konstruktsiyalar keng qo‘llanilmagan. Ikkinchisi — biologik: PLCβ izoformalari signal kaskadining «tor bo‘g‘ini» bo‘lgani uchun ularning ekspressiyasi qattiq nazorat ostida bo‘lishi va miRNK vositasidagi keng doiradagi boshqaruvdan himoyalangan bo‘lishi mumkin. Bu ikki farazni ajratish uchun to‘g‘ridan-to‘g‘ri eksperimental tekshiruv talab etiladi.

Natijalarni izohlashda bir qator cheklovlarni hisobga olish zarur. KEGG yo‘l ta’riflari qo‘lda kuratsiya qilingan va to‘liq emas; masalan, Plcb1 rno04971 da mavjud bo‘lsa-da, Plcg1 ning oshqozon fiziologiyasidagi ehtimoliy roli yo‘l xaritasida aks etmagan. Aniqlangan miRNK–nishon juftlari inson va sichqon modellarida olingan bo‘lib, kalamush 3′-UTR sohalariga bevosita ko‘chirib bo‘lmaydi. Bundan tashqari, yo‘lda

genning mavjudligi uning parietal hujayrada haqiqatda ekspressiyalanishini kafolatlamaydi — buni to‘qimaga xos ekspressiya ma’lumotlari bilan tasdiqlash lozim.

Shundan kelib chiqib, keyingi bosqich uchun quyidagi eksperimental dizayn tavsiya etiladi: (1) kalamush oshqozon shilliq qavatidan ajratilgan bezlar va parietal hujayralarda Plcb1–Plcb4, Itpr1–Itpr3 va Prkca ekspressiyasini qRT-PCR bilan aniqlash; (2) shu namunalarda Dicer1, Drosha, Dgcr8, Xpo5 va Ago2 ekspressiyasini parallel o‘lchash; (3) kichik RNK sekvenirlash orqali oshqozon shilliq qavatida faol miRNK repertuarini aniqlash; (4) mazkur tahlilda belgilangan yadro modul genlarining kalamush 3′-UTR sohalarida topilgan miRNK‘lar uchun urug‘ saytlarini qidirish; (5) eng istiqbolli nomzodlar uchun lyutsiferaza reporter sinovi bilan bevosita tasdiqlash. Bunday dizayn hisoblash bashoratini eksperimental dalil bilan yopadi va magistrlik dissertatsiyasining asosiy mavzusi — kalamush oshqozon hujayralarida miRNK biogenezi genlari ekspressiyasi — bilan bevosita bog‘lanadi.

5. XULOSA

1. Kalamush oshqozon kislotasi sekretsiyasi yo‘li (KEGG rno04971) 75 ta genni o‘z ichiga oladi va PLC oilasidan unda faqat to‘rtta β-izoforma (Plcb1–Plcb4) ishtirok etadi, holbuki fosfatidilinozitol va kaltsiy signal yo‘llarining har birida 11 tadan PLC geni mavjud.

2. Uchala yo‘lning kesishmasi 16 gendan iborat PLC–IP_3–Ca^{2+}–PKC yadro modulini hosil qiladi (Plcb1–Plcb4, Itpr1–Itpr3, Calm1–Calm3, Calml3–Calml5, Prkca, Prkcb, Prkcg); bu modul kislota sekretsiyasi signalining to‘rt ketma-ket bosqichini qamrab oladi.

3. 37 ta gen faqat oshqozon yo‘liga xos bo‘lib, ular proton pompasi, kaliy kanallari, anion tashuvchilar, ezrin-bog‘liq sitoskelet hamda gastrin/somatostatin boshqaruvini o‘z ichiga oladi.

4. Yadro modul genlari uchun eksperimental tasdiqlangan uchta miRNK–nishon juftligi aniqlandi: miR-34b-5p → ITPR1, miR-203 → PRKCA va miR-30 oilasi → CAMK2D.

5. PLCβ izoformalarini nishonga oluvchi tasdiqlangan miRNK‘lar adabiyotda mavjud emas. Bu aniq belgilangan bilim bo‘shlig‘i bo‘lib, kalamush oshqozon hujayralarida

miRNK biogenezi genlari ekspressiyasini o‘rganish yo‘nalishidagi keyingi eksperimental tadqiqotlar uchun to‘g‘ridan-to‘g‘ri asos bo‘lib xizmat qiladi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR / REFERENCES

1. Bartel D.P. Metazoan MicroRNAs // Cell. – 2018. – Vol. 173, No. 1. – P. 20–51. doi:10.1016/j.cell.2018.03.006

2. Ha M., Kim V.N. Regulation of microRNA biogenesis // Nature Reviews Molecular Cell Biology. – 2014. – Vol. 15, No. 8. – P. 509–524. doi:10.1038/nrm3838

3. Treiber T., Treiber N., Meister G. Regulation of microRNA biogenesis and its crosstalk with other cellular pathways // Nature Reviews Molecular Cell Biology. – 2019. – Vol. 20, No. 1. – P. 5–20. doi:10.1038/s41580-018-0059-1

4. Kim Y.K., Kim B., Kim V.N. Re-evaluation of the roles of DROSHA, Exportin 5, and DICER in microRNA biogenesis // Proceedings of the National Academy of Sciences USA. – 2016. – Vol. 113, No. 13. – P. E1881–E1889. doi:10.1073/pnas.1602532113

5. Friedman R.C., Farh K.K.-H., Burge C.B., Bartel D.P. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs // Genome Research. – 2009. – Vol. 19, No. 1. – P. 92–105. doi:10.1101/gr.082701.108

6. Kuehbacher A., Urbich C., Zeiher A.M., Dimmeler S. Role of Dicer and Drosha for endothelial microRNA expression and angiogenesis // Circulation Research. – 2007. – Vol. 101, No. 1. – P. 59–68. doi:10.1161/CIRCRESAHA.107.153916

7. Kanehisa M., Goto S. KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes // Nucleic Acids Research. – 2000. – Vol. 28, No. 1. – P. 27–30. doi:10.1093/nar/28.1.27

8. Kanehisa M., Sato Y., Kawashima M. KEGG mapping tools for uncovering hidden features in biological data // Protein Science. – 2022. – Vol. 31, No. 1. – P. 47–53. doi:10.1002/pro.4172

9. Kozomara A., Birgaoanu M., Griffiths-Jones S. miRBase: from microRNA sequences to function // Nucleic Acids Research. – 2019. – Vol. 47, No. D1. – P. D155–D162. doi:10.1093/nar/gky1141

10. Agarwal V., Bell G.W., Nam J.-W., Bartel D.P. Predicting effective microRNA target sites in mammalian mRNAs // eLife. – 2015. – Vol. 4. – Art. e05005. doi:10.7554/eLife.05005

11. Chen Y., Wang X. miRDB: an online database for prediction of functional microRNA targets // Nucleic Acids Research. – 2020. – Vol. 48, No. D1. – P. D127–D131. doi:10.1093/nar/gkz757

12. Huang H.-Y., Lin Y.-C.-D., Cui S. [et al.]. miRTarBase update 2022: an informative resource for experimentally validated miRNA–target interactions // Nucleic Acids Research. – 2022. – Vol. 50, No. D1. – P. D222–D230. doi:10.1093/nar/gkab1079

13. Sherman B.T., Hao M., Qiu J. [et al.]. DAVID: a web server for functional enrichment analysis and functional annotation of gene lists (2021 update) // Nucleic Acids Research. – 2022. – Vol. 50, No. W1. – P. W216–W221. doi:10.1093/nar/gkac194

14. Engevik A.C., Kaji I., Goldenring J.R. The physiology of the gastric parietal cell // Physiological Reviews. – 2020. – Vol. 100, No. 2. – P. 573–602. doi:10.1152/physrev.00016.2019

15. Forte J.G., Zhu L. Apical recycling of the gastric parietal cell H,K-ATPase // Annual Review of Physiology. – 2010. – Vol. 72. – P. 273–296. doi:10.1146/annurev-physiol-021909-135744

16. Zhou R., Cao X., Watson C., Miao Y., Guo Z., Forte J.G., Yao X. Characterization of protein kinase A-mediated phosphorylation of ezrin in gastric parietal cell activation // The Journal of Biological Chemistry. – 2003. – Vol. 278, No. 37. – P. 35651–35659. doi:10.1074/jbc.M303416200

17. Ding X., Deng H., Wang D. [et al.]. Phospho-regulated ACAP4-Ezrin interaction is essential for histamine-stimulated parietal cell secretion // The Journal of Biological Chemistry. – 2010. – Vol. 285, No. 24. – P. 18769–18780. doi:10.1074/jbc.M110.129007

18. Zhou R., Zhu L., Kodani A., Hauser P., Yao X., Forte J.G. Phosphorylation of ezrin on threonine 567 produces a change in secretory phenotype and repolarizes the gastric parietal cell // Journal of Cell Science. – 2005. – Vol. 118, Pt 19. – P. 4381–4391. doi:10.1242/jcs.02559

19. Karasawa H., Tani N., Miwa T. The effect of omeprazole on ultrastructural changes in gastric parietal cells // Gastroenterologia Japonica. – 1988. – Vol. 23, No. 1. – P. 1–8. doi:10.1007/BF02918848

20. Kato S., Fujii T., Nakano K., Naganuma H., Nakagawa H. The effects of omeprazole on the ultrastructure of gastric parietal cells // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. – 1994. – Vol. 19, No. 1. – P. 91–96. doi:10.1097/00005176-199407000-00015

21. Maleki B., Modarres P., Salehi P., Vallian S. Identification of ITPR1 gene as a novel target for hsa-miR-34b-5p in non-obstructive azoospermia: a Ca2+/apoptosis pathway cross-talk // Scientific Reports. – 2023. – Vol. 13. – Art. 21873. doi:10.1038/s41598-023-49155-5

22. Wang C., Wang X., Liang H., Wang T., Yan X., Cao M., Wang N., Zhang S., Zen K., Zhang C., Chen X. miR-203 inhibits cell proliferation and migration of lung cancer cells by targeting PKCα // PLoS ONE. – 2013. – Vol. 8, No. 9. – Art. e73985. doi:10.1371/journal.pone.0073985

23. Liu Y.F., Spinelli A., Sun L.-Y., Jiang M., Singer D.V., Ginnan R., Saddouk F.Z., Van Riper D., Singer H.A. MicroRNA-30 inhibits neointimal hyperplasia by targeting Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase IIδ (CaMKIIδ) // Scientific Reports. – 2016. – Vol. 6. – Art. 26166. doi:10.1038/srep26166

24. Link A., Schirrmeister W., Langner C., Varbanova M., Bornschein J., Wex T., Malfertheiner P. Differential expression of microRNAs in preneoplastic gastric mucosa // Scientific Reports. – 2015. – Vol. 5. – Art. 8270. doi:10.1038/srep08270

25. Zhang H., Hou Y., Xu L. [et al.]. Cytoplasmic Drosha is aberrant in precancerous lesions of gastric carcinoma and its loss predicts worse outcome for gastric cancer patients // Digestive Diseases and Sciences. – 2016. – Vol. 61, No. 4. – P. 1080–1090. doi:10.1007/s10620-015-3986-0

26. Xu L., Hou Y., Tu G. [et al.]. Nuclear Drosha enhances cell invasion via an EGFR-ERK1/2-MMP7 signaling pathway induced by dysregulated miRNA-622/197 and their targets LAMC2 and CD82 in gastric cancer // Cell Death & Disease. – 2017. – Vol. 8, No. 3. – Art. e2642. doi:10.1038/cddis.2017.5

27. Rupaimoole R., Wu S.Y., Pradeep S. [et al.]. Hypoxia-mediated downregulation of miRNA biogenesis promotes tumour progression // Nature Communications. – 2014. – Vol. 5. – Art. 5202. doi:10.1038/ncomms6202

28. van den Beucken T., Koch E., Chu K. [et al.]. Hypoxia promotes stem cell phenotypes and poor prognosis through epigenetic regulation of DICER // Nature Communications. – 2014. – Vol. 5. – Art. 5203. doi:10.1038/ncomms6203

29. Zhou Z.R., Huang P., Song G.H. [et al.]. Comparative proteomic analysis of rats subjected to water immersion and restraint stress as an insight into gastric ulcers // Molecular Medicine Reports. – 2017. – Vol. 16, No. 4. – P. 5425–5433. doi:10.3892/mmr.2017.7241

30. Ueyama T., Saika M., Koreeda C., Senba E. Water immersion-restraint stress induces expression of immediate-early genes in gastrointestinal tract of rats // American Journal of Physiology. – 1998. – Vol. 275, No. 2. – P. G287–G295. doi:10.1152/ajpgi.1998.275.2.G287

31. Haramati S., Navon I., Issler O. [et al.]. MicroRNA as repressors of stress-induced anxiety: the case of amygdalar miR-34 // The Journal of Neuroscience. – 2011. – Vol. 31, No. 40. – P. 14191–14203. doi:10.1523/JNEUROSCI.1673-11.2011

32. Morsy M.A., Heeba G.H., Abdelwahab S.A., Rofaeil R.R. Protective effects of nebivolol against cold restraint stress-induced gastric ulcer in rats: role of NO, HO-1, and COX-1,2 // Nitric Oxide. – 2012. – Vol. 27, No. 2. – P. 117–122. doi:10.1016/j.niox.2012.06.001

33. Kanehisa M., Furumichi M., Sato Y., Kawashima M., Ishiguro-Watanabe M. KEGG for taxonomy-based analysis of pathways and genomes // Nucleic Acids Research. – 2023. – Vol. 51, No. D1. – P. D587–D592. doi:10.1093/nar/gkac963