

Struktūrinių plaučių ląstelių mechanobiologija ir jos pokyčių svarba sergant astma

MECHANOBIOLOGY IN STRUCTURAL LUNG CELLS AND THE IMPORTANCE OF IT'S CHANGES IN ASTHMA

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ

Santrauka. *Mechanobiologija yra nauja mokslo sritis, jungianti biologiją ir inžineriją, daugiausia dėmesio skirianti mechaninėms jėgoms bei dėl jų veikimo atsirandantiems ląstelių, audinių mechaninių savybių pokyčiams, pastarųjų įtakai ląstelių vystymuisi, diferenciacijai, fiziologijai bei atskirų ligų patogenezėi. Ne mažiau svarbi mechanobiologijos sritis yra mechanotransdukcija, nagrinėjanti molekulinis mechanizmus, per kuriuos ląstelės „jaučia“ ir reaguoja į mechaninius signalus. Ilgus metus medicinoje ieškoma genetinio ir biocheminio ligų vystymosi pagrindo, vis tik augantis susidomėjimas mechanobiologinėmis ląstelių savybėmis, atlikti tyrimai rodo, kad ląstelių mechaninių savybių, tarpląstelinio matrikso arba mechanotransdukcijos pokyčiai gali būti esminiai vystantis tokioms ligoms, kaip pvz.: aterosklerozė, fibrozė, astma, osteoporozė, širdies nepakankamumas ir vėžys. Kvėpavimo takų remodeliacija – tai negrįžtami struktūriniai kvėpavimo takų pokyčiai, susiję su prastesne astmos kontrole, sunkesne ligos eiga. Straipsnyje apžvelgiamos astmos patogenezėje dalyvaujančios pagrindinės struktūrinės ląstelės, jų mechanobiologinių savybių pokyčiai, sergant astma, bei įtaka klinikinei ligos išraiškai.*

Reikšminiai žodžiai: *astma, mechanobiologija, tarpląstelinis matriksas, bronchų lygieji raumenys, fibroblastai, citoskeletas.*

Summary. *Mechanobiology is an emerging field of science at the interface of biology and engineering that focuses on how physical forces and changes in the mechanical properties of cells and tissues contribute to development, cell differentiation, physiology and disease. A major challenge in the field is understanding mechanotransduction – the molecular mechanisms by which cells sense and respond to mechanical signals. While medicine has typically looked for the genetic and biochemical basis of disease, advances in mechanobiology suggest that changes in cell mechanics, extracellular matrix structure, or mechanotransduction may contribute to the development of many diseases, including atherosclerosis, fibrosis, asthma, osteoporosis, heart failure and cancer. Airway remodeling – irreversible airway structural changes associated with poorer asthma control and more serious disease course. The article reviews the basic structural cells participating in the pathogenesis of asthma, their mechanobiological changes and their influence on the clinical disease expression.*

Key words: *asthma, mechanobiology, extracellular matrix, airway smooth muscle, fibroblast, cytoskeleton.*

IVADAS

Molekulinė biologija – neatsiejama pažangiosios medicinos dalis. Šią sąvoką įprasta tapatinti su molekuline genetika, kartais pamirštant fizinių procesų, vykstančių ląstelėse, svarbą. Užsitęsusi ligos etiologinio veiksnio ekspozicijai, kinta ląstelių, audinių struktūra, atsiradę mechaniniai pokyčiai reikšmingai prisideda prie ligos išsivystymo, klinikinių jos simptomų pasireiškimo, nors už tai atsakingų patogenezės mechanizmų pilnai išaiškinti nepavyksta iki šiol. Todėl, siekiant geriau suprasti ligų molekulinis pagrindus, reikia tyrinėti organizme, audiniuose, ląstelėse vykstančius mechaninius pokyčius. Mechanobiologija yra nauja mokslo sritis, sujungianti biologiją ir inžineriją ir taip daugiausia dėmesio skirianti mechaninėms jėgoms

bei dėl jų veikimo atsirandantiems ląstelių, audinių mechaninių savybių pokyčiams, pastarųjų įtakai ląstelių vystymuisi, diferenciacijai, fiziologijai bei atskirų ligų patogenezėi. Ne mažiau svarbi mechanobiologijos sritis yra mechanotransdukcija, nagrinėjanti molekulinis mechanizmus, per kuriuos ląstelės „jaučia“ ir reaguoja į mechaninius signalus. Ilgus metus medicinoje ieškoma genetinio ir biocheminio ligų vystymosi pagrindo, vis tik augantis susidomėjimas mechanobiologinėmis ląstelių savybėmis, atlikti tyrimai rodo, kad ląstelių mechaninių savybių, tarpląstelinio matrikso arba mechanotransdukcijos pokyčiai gali būti esminiai vystantis tokioms ligoms, kaip, aterosklerozė, fibrozė, astma, osteoporozė, širdies nepakankamumas ir vėžys.

Astmos patogenezės tyrinėjimai visais laikais pelno

išskirtinį mokslininkų dėmesį dėl didelio ligos paplitimo. Astma serga ištis daug žmonių – daugiau nei 330 mln. planetos gyventojų, o kai kuriose pasaulio šalyse sergamumas siekia net iki 18 proc. bendrosios populiacijos (PSO duomenimis). Liga dažniau paliečia jaunus, darbingo amžiaus žmones, todėl neabejotinai susijusi su didele ekonomine našta. Ryškėja tendencijos, kad astma vis dažniau nustatoma ir vyresnio amžiaus žmonėms. Gretutinės ligos, amžiniai organizmo pokyčiai paprastai susiję su sunkesne ligos eiga, mažesniu gydymo veiksmingumu, didesniu neįgalumu ir ekonominiais kaštais. Nors astmai būdingi simptomai aprašomi jau 1870 m., tačiau išlieka daugybė ligos vystymuisi keliamų ir vis dar neatsakytų klausimų, o tai rodo patogenezės sudėtingumą, tolesnių tyrimų poreikį. Naujais tyrimų objektai astmos patogenezės srityje – remodeliacijos procesai (jų intensyvumas), manoma reikšmingai sunkinantys ligos eigą, gydymą ir vis dažniau įvardijami kaip dominuojanti astmos patogenezės dalis.

Kvėpavimo takų struktūriniai pokyčiai lėtinio uždegimo fone atsiranda padidėjus taurinių ląstelių kiekiui, formuojantis poepitelinei fibrozei, padidėjus kolageno kaupimuisi kvėpavimo takų sienelėje, hipertrofuojant kvėpavimo takų lygiesiems raumenims, formuojantis naujoms kraujagyslėms. Pokyčiai paprastai yra negrįžtami.

Pastaraisiais metais didelio mokslininkų dėmesio sulaukia bronchų lygiųjų raumenų ląstelių struktūriniai, tarpląstelinio matrikso homeostazės pokyčiai, atsirandantys pakitus mechanobiologinėms ląstelių savybėms, mechanotransdukcijai. Naujų astmos patogenezės aspektų išaiškinimas gali turėti didelės naudos optimizuojant esamą arba kuriant naują astmos gydymo koncepciją.

SVARBIAUSIOS LĄSTELIŲ MECHANOBIOLOGIJOS SĄVOKOS BEI SĄVEIKOS PAGRINDAI

Mechanobiologija aprašo ląstelių ir jas supančios aplinkos ryšį; kaip ląstelė gali aptikti, įvertinti ir reaguoti į substrato paviršiaus rigidiškumą bei koks šių procesų vaidmuo didesnėse biologinėse sistemose.

Ląstelių savybė, nulemianti jėgų pusiausvyrą tarp jų pačių ir jas supančios aplinkos, vadinama ląstelių gebėjimu moduluoti savo standumą, o tai lemia citoskeleto elastingumą ir daro įtaką įvairiausiems ląstelėse vykstantiems procesams, mechanobiologijai (kinta mechaninis receptorių jautrumas, intraląsteliniai signalų perdavimai, branduolių mechanotransdukcija, ląstelių migracija ir kt.). Kadangi organizme ląstelės veikia ne izoliuotai, bet yra sudėtinė audiniuose, organuose vykstančių procesų dalis, todėl įvykus ląstelių pokyčiams, nukenčia ir bendrosios audinių, organų funkcijos, o tai turi įtakos ligų vystymuisi bei klinikinėms jų išraiškoms.

Vertinant mechanobiologijos vaidmenį, palaikant

ląstelių ir audinių formą, standumą, nepriklausomai nuo to, kokią audinių arba organų sistemą nagrinėjame, egzistuoja trijų lygių hierarchija: organai, audiniai → ląstelės, baltymų kompleksai → baltymai, organelės. Šios hierarchinės struktūros komponentai nuolatos mechaniškai adaptuojasi prie jas supančios mikroaplinkos, tempimo jėgos, perduodamos per nenutrūkstamą, vientisą citoskeleto filamentų sistemą. Mechaninis ląstelės jautrumas apibūrinamas kaip ląstelės gebėjimas atpažinti ją supančią aplinką per įvairių grupių mechaniškai jautrius baltymus ir ląstelių struktūras. Mechanoreceptorių funkcijas atlieka adheziniai receptoriai ir kiti membraniniai baltymai, o informaciją iš šių receptorių citoskeletui perduoda trečioji hierarchijos grandis – mechaniniam poveikiui jautrios organelės.

Veikiant tempimo jėgoms, įvykstančios deformacijos keičia citoskeleto, ląstelės, audinio architektūrą, sukuria ekvivalentinę pasipriešinimo jėgą, tarpląstelinio matrikso komponentų remodeliaciją, kuri priklauso nuo viduląstelinės jėgos pokyčių, tam tikromis aplinkybėmis nulemia ląstelių judėjimą, migraciją. Mechaninio poveikio veikiamos ląstelės gali judėti ir sukelti audinių, organų architektūros pokyčius. Visa tai neatsiejama ląstelių fiziologijos dalis ir turi didelę įtaką palaikant audinių, organų struktūrą, organizmo homeostazę.

Paprastai trumpalaikiai arba neintensyvūs signalai reikšmingų pokyčių nesukelia, tačiau, jiems kartojantis arba stiprėjant, informacija apie nuolat vykstančias viduląstelines deformacijas perduodama į ląstelės branduolį, dėl to pakinta pastarojo struktūra, vyksta chromatino konformacijos, transkripcijos, nulemiančios ląstelės atsaką (pvz., judėjimo tipą) į vykstančius procesus.

Taigi ląstelės ir ją supančios aplinkos mechanobiologinės savybės reikšmingai prisideda kontroliuojant ląstelės formą, vystymąsi, judrumą, audinių augimą ir architektūrą.

Svarbiausi struktūriniai elementai, atsakingi už audinių, organų struktūros palaikymą, pokyčius, atsirandančius sergant tam tikromis lėtinėmis ligomis, tame tarpe ir astma, yra ląstelės, jų jungtys ir savybės (pvz., raumenų ląstelių kontraktiliškumas, migracija), citoskeletas, tarpląstelinis matriksas ir jo baltymai.

Citoskeletas

Kaip minėta, vienas iš svarbiausių struktūrinių ląstelės elementų yra citoskeletas. Dar prieš keletą dešimtmečių manyta, kad skystoji ląstelės dalis – citozolis yra vienalytė gelio pavidalo medžiaga, kurioje yra apie 20–30 proc. tirpių laisvai difunduojančių baltymų. Gerėjant tyrimo galimybėms, nustatytas sudėtingas citoplazmos skaidulų tinklas, kitaip vadinamas ląstelės griaučiais (citoskeletu) (1 pav.). Jis suteikia ląstelei for-

Pulmonologija ir alergologija

mą, lemia jos judėjimą, sudėtingą vidinę struktūrą bei kitus ląstelės dalijimosi vyksmus. Su ląstelės griaučiais susiję baltymų sintezės sistemos komponentai, iRNR, ribosomos, daugelis citozolio fermentų. Manoma, kad 20–40 proc. citozolio vandens yra susijungę su ląstelės griaučiais. Sąveikaudami vieni su kitais, sudėtingą ląstelės griaučių tinklą ląstelėje sudaro trijų rūšių dariniai: aktino gijos, mikrovamzdeliai, tarpinės gijos.

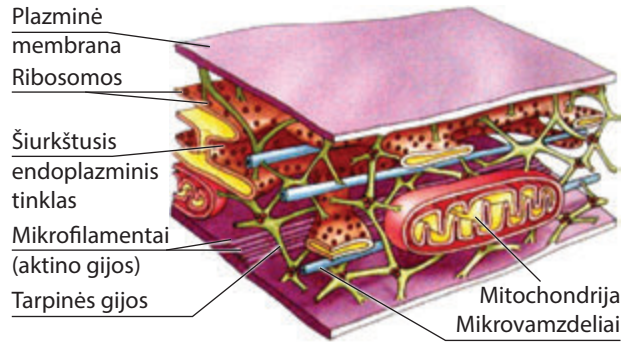
Aktino gijos yra 5–9 nm skersmens baltyminės struktūros, išsidėsčiusios ląstelės pakraštyje. Aktino gijų funkcija yra palaikyti ląstelės formą, taip pat svarbi judėjimui – raumenų susitraukimui, ląstelių judėjimui, fagocitozei, ląstelės dalijimuisi, pūslelių pernašai ir organelių judėjimui citozolyje, citozolio srovėms sudaryti. Aktino gijų yra pripildyti mikrogaureliai.

Aktinas yra vienas gausiausių gyvūnų ląstelių baltymų (po kolageno). Raumenyse jis sudaro apie 10 proc. baltymų kiekio. Žmogaus aktiną koduoja šeši genai. Žinomos šešios rūšys aktinų, kurie žymimi raidėmis: α , β , γ . Į raumenis susitraukimą sukeliančias struktūras įeina α -aktinas, jo yra trys porūšiai (lygiųjų, skersaruožių ir širdies raumenų).

Aktino gijos sudaro kelias skirtingas struktūras ląstelėse: tinklus iš susikryžiusių gijų ir pluoštus iš priešingomis kryptimis arba ta pačia kryptimi išsidėsčiusių šonais sutvirtintų gijų. Tokių struktūrų funkcijos ląstelėje skirtingos. Ląstelės žievė sudaryta iš tankaus susikryžiusių siūlų tinklo, esančio po plazminę membrana. Ji atlieka ląstelės paviršinių griaučių funkciją. Ši ląstelės sritis aktyvi ląstelei judant, endocitozės metu, sudaro sąsmauką ląstelei dalijantis. Įtampas skaidulos sudarytos iš priešingos krypties aktino gijų pluoštų ir yra svarbios fibroblastų kultūros ląstelių ir amebų judėjimui. Tos pačios krypties gijų pluoštai būdingi į priekį judančioms ameboidiniu būdu ląstelių dalims. Paprastai aktino gijos negali sąveikauti vienos su kitomis, užtikrinti judėjimo, sudaryti struktūrų įvairovės ir atlikti daugelio funkcijų. Pats aktinas yra nejudrus, išskyrus kelis atvejus. Nustatyta daugiau kaip 100 rūšių pagalbinių baltymų, lemiančių aktino sudaromų struktūrų ir jų funkcijų įvairovę. Šie baltymai suskirstyti į septynias pagrindines grupes: 1) jungiamieji aktino monomerus; 2) jungiantieji aktino gijos galą; 3) kryžmai susiuvamieji; 4) pluoštus rišantys; 5) gijas nutraukiamieji; 6) jungiamieji su membrana; 7) judinamieji.

Miozinai – tai judinamieji baltymai, kurie lemia aktino gijų judėjimą ląstelėse. Miozinai turi du domenų: globulinį judinamąjį „galvutės“ ir α -spiralinį „uodegos“ domeną; yra dviejų tipų: I vadinamas neįprastu miozinu, II – įprastiniu. Raumeninėse ląstelėse susidaro labai stabilios miozino II gijos.

Mikrovamzdeliai – tai 25 nm skersmens cilindrinės struktūros, sudarytos iš baltymo tubulino. Jos išsidėsčiusios kaip spinduliai nuo ląstelės centro į pakraščius. Jų



1 pav. Citoskeleto struktūra

(<https://www.pinterest.com/pin/391813236305316381/>)

funkcijos: sudaro žiuželių ir cilių aksonemas, jų yra pamatiniuose kūneliuose ir centriolėse, jos palaiko vidinę ląstelės organizaciją ir formą, lemia organelių išsidėstymą, chromosomų ir organelių judėjimą.

Mikrovamzdeliai yra didžiausi ląstelės griaučių elementai, esantys visose eukariotinėse ląstelėse ir organizuojantys visų ląstelės griaučių išsidėstymą. Jų išsidėstymas atitinka ląstelės formą. Kultūroje auginamų ląstelių mikrovamzdeliai tarsi spinduliai tęsiasi nuo branduolio, o pailgos formos ląstelėse mikrovamzdeliai išsidėsčiusios išilgai ilgosios ląstelės ašies. Augalų ląstelėse po plazminę membrana esantys mikrovamzdeliai lemia celiuliozės skaidulų išsidėstymą plazminės membranos išorėje, sienelės formą ir jos augimą. Mikrovamzdeliai sudaro organelių padėtį ir judėjimą palaikomųjų struktūrų pagrindą.

Tarpinės gijos yra 8–12 nm skersmens irgi baltyminės skaidulos, išsidėsčiusios skersai ląstelės, jų yra ir branduolyje. Jų kiekis ląstelėse skirtingas, daug yra epitelio ląstelėse. Šios gijos atlieka mechaninę funkciją, lemia ląstelės formos stabilumą, įeina ir į ląstelių sąlyčio sritis, sudaro branduolio laminą, sutvirtina nervų ląstelių aksonus, palaiko raumenines skaidulas.

Tarpinės gijos atitinka tarpinę jų padėtį tarp mikrovamzdelių ir aktino gijų atsižvelgiant į dydį. Jie būdingi tik gyvūnų ląstelėms, kurių paviršiuje sudaro kietą, lygaus paviršiaus skaidulų išsišakojusį erdvinį tinklą. Tarpinės gijos yra stabiliausi ir mažiausiai tirpūs ląstelės griaučių elementai. Detergentais arba druskų tirpalais galima suardyti mikrovamzdelius ir aktino gijas, pašalinti kitus citozolio baltymus, tačiau tarpinės gijos išlaiko pradinę būklę. Būtent po tokio poveikio išlikusi struktūra ir buvo pavadinta ląstelės griaučiais. Tarpinės gijos sudaro mechaninę atramą kitiems ląstelės griaučių elementams. Skirtingai nuo mikrovamzdelių ir aktino gijų tarpinės gijos sudaro skirtingi baltymai (žmogaus ląstelių tarpinių gijų baltymus koduoja apie 60 genų), kurių sudėtis priklauso nuo ląstelės rūšies. Tarpinių gijų baltymai skirstomi į: 1) rūgštieji keratinai; 2) baziniai ir neutralūs keratinai; 3) vimentinas; 4) dezminas; 5) GFA baltymas; 6) periferinas; 7) neurofilamentų baltymai; 8) lamino baltymai;

9) nestinas; yra ir saviti tam tikrų audinių ląstelėms. Daugeliui tarpinių gijų baltymų būdinga panaši tretinė struktūra. Vieni su kitais jie gali sudaryti homogijas arba heterogijas. Tarpinėms gijoms būdingas ypatingas atsparumas tempimui, nors šių gijų funkcijos dar nepakankamai iširtos. Mechaninei įtampai atspariose ląstelėse yra daug dezmosomų (ląstelių jungčių). Tarpinių gijų skaidulos jungia priešingose ląstelės pusėse esančias desmosomas. Taip jos sutvirtina visą ląstelę ir suteikia atsparumo tempimui. Keratino tarpinės gijos tarpląsteliniame užpilde sutvirtina sąlytį tarp gretimų ląstelių desmosomų ir taip sutvirtina visą audinį.

Tarpląstelinis matriksas, struktūriniai jo baltymai

Gyvybinei ląstelių veiklai svarbios ne tik vidinės, bet ir išorinės struktūros. Daugialąsčių organizmų audiniuose ląstelės supa amorfiškas biopolimerų tinklas – tarpląstelinis matriksas. Jį sudaro ląstelių viduje sintezuotos ir išskirtos medžiagos. Vienais atvejais tarpląstelinis matriksas yra kintamos sudėties beformis baltymų ir polisacharidų darinys. Kitais atvejais jis sudaro tiksliai apibrėžtas struktūras. Tai daugiau nei tarpus tarp ląstelių užpildantis inertiškas apsauginis mišinys. Jis gali valdyti žinduolių liaukų epitelio fiziologinį aktyvumą, lemti ląstelių formą, užtikrinti ląstelių sąlytį, be kurio pastarosios žūtų.

Tarpląsteliniame matrikse yra dviejų pagrindinių makromolekulių klasių, kurios svarbios audinių architektūrai palaikyti: proteoglikanų ir fibrininių (pluoštinių) baltymų. Pagrindiniai fibrininiai baltymai yra kolagenas, elastinas, fibronektinas ir lamininas. Didžiąją dalį (apie 30 proc.) tarpląstelinio matrikso struktūrinių baltymų sudaro kolagenas (sergant astma, dominuoja I, III ir IV tipų kolagenas). Kolagenas suteikia atsparumo tempimui, reguliuoja ląstelių adheziją, palaiko chemotaksį ir migraciją, tiesiogiai dalyvauja vystantis audiniams, gali veikti makrofagų funkciją, lygiųjų raumenų ląstelių proliferaciją, migraciją ir jų atsaką į augimo faktorius. Kolageno kiekis ir jo siūlų išsidėstymas audinyje lemia konkretaus audinio mechanines savybes.

Nustatyta, kad sergančiųjų astma kvėpavimo takų subepiteliniame sluoksnyje esantis kolageno sluoksnio storis yra susijęs su miofibroblastų (labiau aktyvia fibroblastų forma) kiekiu.

Kitas reikšmingas tarpląstelinio matrikso skaidulinis baltymas – elastinas, jo pluoštai suteikia atitrangą audiniams, kuriuos veikia kartotinis tempimas. Nuo šio baltymo labai priklauso tarpląstelinio matrikso mechaninės savybės. Elastinas suteikia tamprumo odai, plaučiams, arterijoms ir kitiems savo matmenis keičiantiems audiniams bei organams.

Trečiasis fibrininis baltymas – fibronektinas. Pastarasis dalyvauja ląstelių migracijoje, kontroliuoja ląstelės griaučių diferenciaciją ir jų palaikymą, aktyviai dalyvauja uždegiminiuose ir regeneracijos procesuose.

Adhezijos makromolekulių išsidėstymas tarpląsteliniame matrikse (fibronektinas ir vitronektinas) nustato galutinę ląstelių vietą audinių struktūrinės pertvarkos metu, pvz., gyjant žaizdoms.

Ląstelių adhezija prie tarpląstelinio matrikso baltymo fibronektino yra svarbus etapas reguliuojant ir koordinuojant ląstelių augimą, migraciją, diferenciaciją ir tarpląstelinio matrikso organizavimą. Nepriklausomai nuo astmos fenotipo, sergantiesiems šia liga nustatomas didesnis fibronektino ir kolageno kaupimasis kvėpavimo takų poepiteliniame sluoksnyje, yra būdingas ankstyvasis ligos progresavimo požymis.

Lamininas – tai glikoproteinas, vienas pagrindinių pamatinės membranos komponentų, užtikrinantis struktūrinį pagrindą beveik kiekviename organizmo audinyje. Lamininai veikia ląstelių diferenciaciją, migraciją, formą ir adheziją.

Proteoglikanai – tai glikoproteinų šeimos baltymai, kuriuose prie baltymų prijungti glikozaminoglikanai. Jų struktūroje baltymams tenka apie 5–10 proc., o glikozaminoglikanams – 90–95 proc. proteoglikanų masės. Jie užpildo didžiąją dalį tarpląstelinio matrikso erdvės ir gali sudaryti iki 30 proc. audinio sausosios masės.

Plaučių tarpląstelinis matriksas – tai struktūrinis užpildas tarp kvėpavimo takų ir plaučių parenchimos. Jis palaiko plaučių struktūrą, yra svarbus valdant uždegiminių ląstelių pasiskirstymą bei adheziją plaučiuose, skysčių pusiausvyrą, elastingumą bei gali veikti kaip uždegiminių mediatorių rezervuaras. Sergant astma, vyraujantis kvėpavimo takų eozinofilinis uždegimas sutrikdo tarpląstelinio matrikso reguliaciją, pakinta tiek kiekybinė, tiek kokybinė jo sudėtis bei sutrinka už baltymų apykaitą atsakingų molekulinų signalinių kelių aktyvacija. Pagrindiniai plaučių tarpląstelinio matrikso baltymų šaltiniai yra plaučių fibroblastai ir bronchų lygiųjų raumenų ląstelės. Sergant astma, fibroblastai aktyvuojami įvairių citokinų, kurie skatina jų proliferaciją, kontraktiliškumą bei ląstelinę diferenciaciją į miofibroblastų fenotipą, pasižymintį žymiai gausesne tarpląstelinio matrikso baltymų gamyba. Aktyvinti fibroblastai savo ruožtu išskiria IL-1 β , IL-33, CXC, citokinus, CC tipo chemokinus, matrikso metaloproteinazes bei reaktyviąsias deguonies formas. Tai sąlygoja vietinių imuninių ląstelių aktyvaciją, skatina uždegimą, uždegiminių ląstelių migraciją į plaučių jungiamąjį audinį. Bronchų lygiųjų raumenų ląstelės taip pat gamina įvairius tarpląstelinio matrikso baltymus, suteikiančius audiniams struktūrą bei elastingumą. Savo ruožtu tarpląstelinis matriksas pasižymi ir tiesioginiu poveikiu pačių plaučių struktūrinių ląstelių aktyvumui. Sutrikusi tarpląstelinio matrikso baltymų gamyba yra susijusi su pagrindinio profibrotinio faktoriaus – transformuojančio augimo faktoriaus β_1 (TGF- β_1) aktyvuojamais Wnt ir Smad

Pulmonologija ir alergologija

signaliniais keliais. Didžiausius TGF- β_1 kiekius kvėpavimo takuose išskiria eozinofilai – vienos pagrindinių astmos patogenezėje dalyvaujančių uždegiminių ląstelių. Stabilios astmos, ypač alergeno sukulto ūminio astmos epizodo metu eozinofilai migruoja į kvėpavimo takus, didina vietinę TGF- β_1 koncentraciją bei išskiria kitus, svarbius citokinus, chemokinus ir augimo faktorius netoli jungiamojo audinio bei bronchų lygiųjų raumenų sluoksnių. Kaip eozinofilų išskirti mediatoriai sutrikdo tarpląstelinio matrikso homeostazę, vis dar neištyrinėta astmos patogenezės sritis.

Naujausiais tyrimais nustatyta, kad tarpląstelinio matrikso apykaitos sutrikimas gali turėti didelės įtakos kvėpavimo takų remodeliacijos vystymuisi. Todėl plaučių struktūrinių ląstelių ir tarpląstelinio matrikso tarpusavio sąveika yra nauja svarbi sritis, reikalaujanti platesnio tyrinėjimo, siekiant nustatyti galimybę per tarpląstelinį matriksą valdyti plaučių struktūrinių ląstelių aktyvumą sergantiesiems astma.

Ląstelių jungtys

Be citoskeleto ir tarpląstelinio matrikso audinių ląstelių sukibimui į vieną visumą, keitimuisi cheminėmis medžiagomis ir informacija labai svarbios jų plazminių membranų komponentų formuojamos struktūros, vadinamos ląstelių jungtimis.

Ląstelės, jungdamosios į audinius, formuoja specializuotas ląstelių jungtis. Labai tvirtomis jungtimis vadinamos adhezinės jungtys. Adhezija – tai ląstelių geba pasirinktinai jungtis vienai su kita arba su ląstelinio užpildo (matrikso) elementais. Ląstelių ir tarpląstelinio matrikso kontaktas medijuojamas per transmembraninius ląstelių adhezijos receptorius, pvz., integrinus, kurie sąveikauja su tarpląstelinio matrikso baltymais, taip pat ir su daugeliu citoplazmos adapterinių baltymų, citoskeleto aktinu (integrinai suriša ląstelės išorėje esančias tarpląstelinio matrikso skaidulas su ląstelės viduje esančio aktinomiozino skaidulų šakelėmis), dalyvauja signalo perdavime, todėl yra glaudus ryšys tarp pastarųjų struktūrų. Kai kurie baltymų kompleksai sąveikauja su citoplazmoje esančiomis integrinų uodegomis ir dalyvauja dvikryptiame signalo perdavime tarp tarpląstelinio matrikso ir viduląstelinio signalinių kelių.

Žinomos dvi pagrindinės adhezinių jungčių atmainos: sąaugos ir desmosomos. Susidarant tiek vienoms, tiek kitoms adhezinėms jungtims, ypač svarbūs kadherinai. Ląstelės vienos su kitomis sukimba nuo kalcio priklausomu ryšiu tarp šalia esančių ląstelių kadherinų. Panašiai kaip sutelktinių sąlyčių integrinai sąaugų kadherinai išorinę terpę sujungia su citoplazmoje esančiais ląstelių griaučiais. Kadherino molekulių citoplazminius domenus su aktino gijomis sujungia specialūs baltymai, tarp kurių svarbiausi yra kateninai.

Desmosomos yra disko pavidalo adhezinės jungtys, esančios daugelyje audinių. Ypač daug jų yra epitelyje, kur jos išsidėsto arčiau pamatinio paviršiaus sąaugų atžvilgiu. Be adhezinių jungčių, ląstelės tarpusavyje sukimba ir kitokiomis tarpląstelinėmis jungtimis – glaudžiosiomis, plyšinėmis.

Glaudžioji jungtis yra viena tarpląstelinio jungčių rūšių, sujungianti epitelinio audinio ląsteles, taip apsaugodamos nuo skysčių išsiliejimo tarp skirtingų ląstelių sluoksnių. Pagrindiniai glaudžiausias jungtis sudarantys baltymai yra klodiniai ir okludiniai. Šio tipo jungtis susidaro, kai klodiniai arba okludiniai, esantys vienos ląstelės membranoje, susijungia su kitos ląstelės membranoje esančiais jungties baltymais. Tokių jungčių vienoje ląstelėje gali būti labai daug – kuo jų daugiau, tuo audinio pralaidumas yra mažesnis.

Plyšinės jungtys padeda ląstelėms tiesiogiai keistis informacija, tai ypač svarbu lygiesiems (tame tarpe ir bronchų lygiesiems raumenims) bei širdies raumenims. Pro tarpląstelinį plyšį nuo vienos ląstelės iki kitos driekiasi vamzdeliai, perveriantys šalia esančių ląstelių plazmines membranas ir jungiantys jų citozolius. Plyšinių jungčių vamzdelius sudaro baltymas koneksinas.

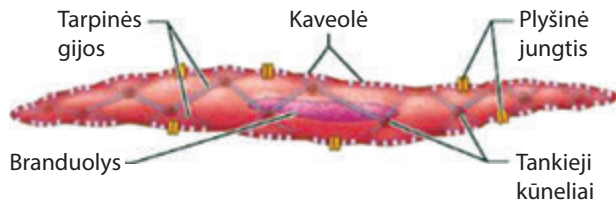
KVĖPAVIMO TAKŲ LYGIJŲ RAUMENŲ LĄSTELIŲ MECHANOBIOLOGIJA

Bendrieji principai

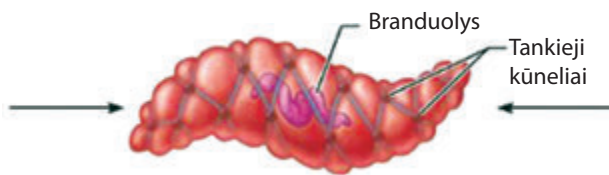
Raumeninės ląstelės griaučius (citoskeletą) sudaro baltymai, kurie sukuria tinkamas mechanines sąlygas raumeninėms skaiduloms susitraukti. Sarkomero griaučius formuoja šie pagrindiniai baltymai: titinas, nebulinas, C ir M baltymai, miomesinas, aktininas, spektrinas. Titinas jungia miozino su Z linija, nebulinas – aktino ir miozino molekules. Titino baltymas yra atsakingas ne tik už sarkomerų susitraukimo jėgos signalo perdavimą, bet ir už pasyviąją jėgą, atsirandančią raumeninės skaidulos ištempimo metu. Raumenų gijų (miofibrilių) ir visos raumeninės skaidulos griaučius formuoja baltymai: desminas, integrinas, vimentinas, syneminas, skeleminas, distrofinas, vinkulinas. Dalis ląstelės griaučių baltymų (integrinas, spektrinas, vinkulinas) aktyviai dalyvauja perduodant signalus tarp sarkolemos ir sarkometų, pvz., padeda reguliuoti Ca^{2+} jonų išsiskyrimą iš sarkoplazminio tinklo. Raumeninės skaidulos griaučiai lemia ne tik mechanines raumens savybes (tamprumą, klampumą), bet ir padeda reguliuoti jo adaptaciją, atsipalaidavimo ir kontrakcijos procesus. Lygieji raumenys gana greitai adaptuojasi prie pakitusio raumens ilgio ir, net jam sutrumpėjus, geba išlaikyti tą pačią jėgą (adaptacija ilgiu).

Bronchų lygieji raumenys iš esmės yra pasyvi struktūra, į kitų ląstelių išskiriamus bronchokonstriktinius mediatorius reaguojanti susitraukimu (2 pav.). Sveikiems žmonėms bronchų lygiųjų raumenų kontrakcija, nepaisant ją inicijuojamojo dirgiklio, įprastai nesukelia

reikšmingos klinikinės išraiškos, tuo tarpu sergant lėtine uždegimine kvėpavimo takų liga, pvz., astma, ji yra stipresnė, pasireiškia reikšmingu apatinių kvėpavimo takų susiaurėjimu ir bronchospazmu (3 pav.).



A. Lygiųjų raumenų skaidula ramybėje (plyšinės jungtys jungia gretimą skaidulą)



B. Susitraukusi lygiųjų raumenų skaidula (kontraktija), susitraukusioje skaiduloje miofibrilės išsidėsčiusios įvairiomis kryptimis

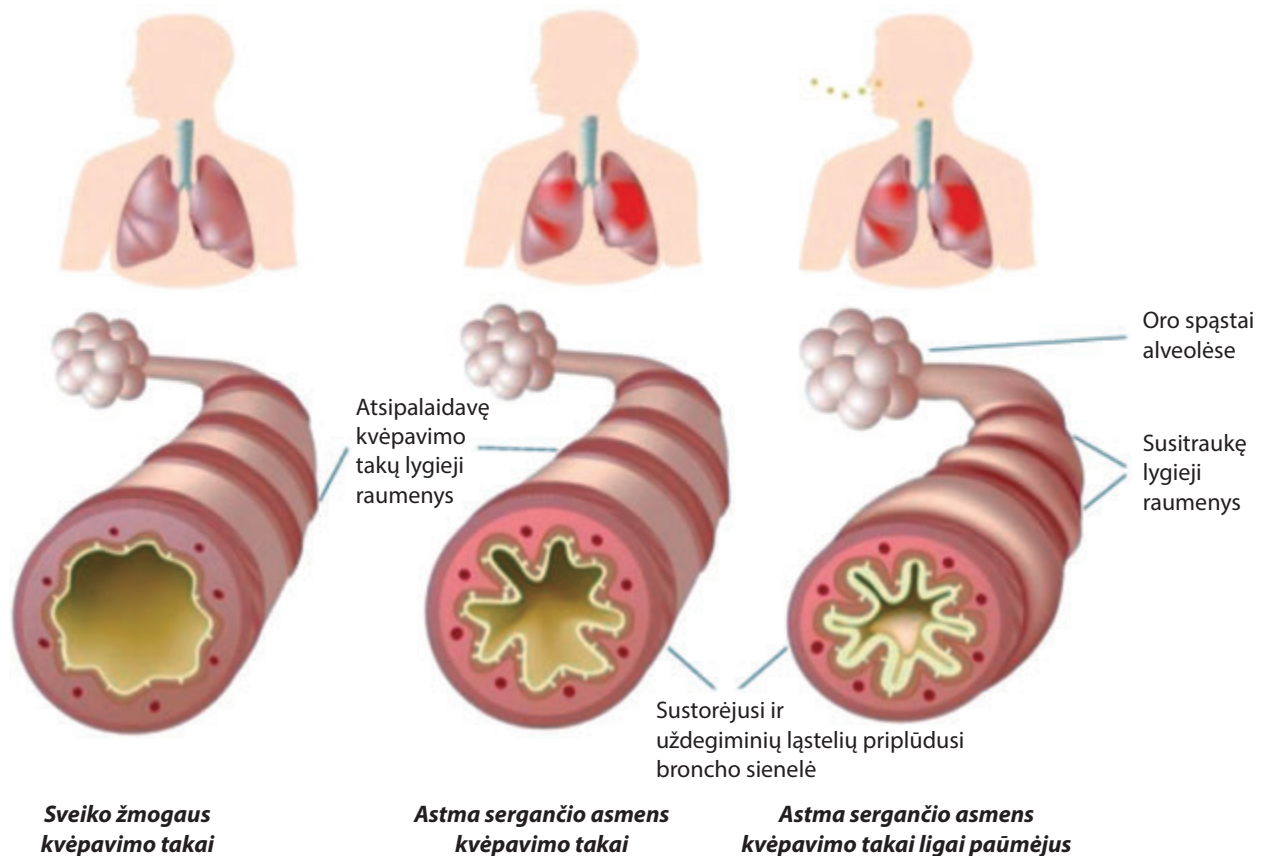
2 pav. Lygiųjų raumenų skaidulos atsipalaidavimas (A) ir susitraukimas (B)

(<http://www.rtmsd.org/page/1790>)

lygiųjų raumenų kontrakcijoje dalyvaujančių baltymų savybės yra gerai iširtos, būtent sustiprėjančios kontraktinės bronchų lygiųjų raumenų ląstelių savybės ir laikomos esminėmis astmos patogenezėje. Kontrakcijos tarpininkai, pvz., histaminas ir leukotrienai yra svarbūs sukeldami kvėpavimo takų lygiųjų raumenų sutrumpėjimą ir susitraukimą. Sergantiems astma priešingai nei sveikiems, būna didesnė bronchų lygiųjų raumenų sutrumpėjimo maksimali galia ir greitis. Padidėjusi bronchų lygiųjų raumenų susitraukimo galia ir kontraktinis bronchų hiperreaktyvumas galimai susiję su padidėjusia bronchų lygiųjų raumenų proliferacija, tačiau įtakos turi ir bronchų sienelės sustorėjimas (vykstant remodeliacijos procesams).

Klinikiniai tyrimai

Bronchų lygiųjų raumenų pokyčiai sergant astma, pastebėti daugiau kaip prieš 90 metų ir tuo metu pokyčiai įvardyti kaip bronchų lygiųjų raumenų masės padidėjimas. Tačiau ilgai nerasta atsakymų į klausimus: ar pakitusi raumenų masė rodo ir pakitusias raumenų atliekamas funkcijas? Jei taip, ar tai įgimti raumenų struktūriniai pokyčiai? O gal pokyčiai įgyti lėtinio uždegimo fone? 1980–1990 m. atlikta keletas *in vitro* tyrimų, kurių rezultatai buvo prieštaringi ir į šiuos klausimus nepavyko atsakyti. Taip nutiko to-



3 pav. Bronchų spindžių pokyčiai sergant astma

(<https://www.slideshare.net/rosesred90/bronchospasm-during-induction>)

Pulmonologija ir alergologija

dėl, kad keletu tyrimų rezultatai parodė, jog bronchų lygieji raumenys, sergant astma, pasižymi stipresniu susitraukimu, kituose tyrimuose priešingai – skirtumo nerasta arba fiksuota mažesnė jėga. Apibendrinti visų minėtų laikotarpiu atliktų tyrimų nepavyktų, dėl mažų tiriamųjų imčių, metodologijų skirtumo, statistinių apribojimų, optimalių raumens ilgių matavimų stygiaus, nebuvo vertintos raumens kontraktilinės raumens savybės ląsteliniu lygmeniu. Nė viename iš tyrimų nevertintas ir tarpląstelinio matrikso mechaninis bei uždegiminių ląstelių tiesioginis ir netiesioginis poveikis bronchų lygiesiems raumenims.

Pirmieji patikimi duomenys apie bronchų lygiųjų raumenų kontraktiliškumą ląsteliniu lygmeniu publikuoti 2002 m. Tuo metu nustatyta, kad astma sergančiųjų bronchų lygieji raumenys pasižymi didesniu pajėgumu ir greitesniu raumens trumpėjimu susitraukiant palyginus su kontroline grupe. Kadangi tiriamųjų skaičius buvo mažas, tikslesnėms išvadoms padaryti reikalingi tolesni tyrimai. 2007, 2012 m. atlikti panašaus pobūdžio tyrimai su didesnėmis tiriamųjų imtimis, kurių metų taip pat nustatyta didesnė bronchų lygiųjų raumenų kontrakcija astma sergantiems asmenims.

Supratimas apie bronchų lygiųjų raumenų mechanines savybes per pastaruosius keliolika metų stipriai prasiplėtė ir šiuo metu gana intensyviai vykdomi tyrinėjimai teikia vilčių.

Kontraktiliškumas, jo pokyčiai sergant astma

Bronchų lygieji raumenys plaučiuose išsidėstę nuo pat trachėjos iki terminalinių bronchiolių. Trachėjoje ir pagrindiniuose bronchuose jie jungia pasagos formos atvirus kremzlinius galus, skiltiniuose bronchuose, kur kremzlinių žiedų nėra – formuoja bronchų sienelės struktūrinį tęsinį. Susitraukiant bronchų lygiesiems raumenims, siaurėja bronchų spindis ir didėja pasipriešinimas įkvepiamo oro srovei. Bronchų lygiųjų raumenų kontrakcija veikiama daugybės tarpląstelinio matrikso veiksmų, nukreiptų į specifinius membranos receptorių. Pagrindiniai jų yra autonominės nervų sistemos neurotransmiteriai, epitelio mediatoriai ir uždegiminių ląstelių išskiriami mediatoriai. Jungiantis bronchų lygiųjų raumenų kontrakciją sukeliantiems veiksmams su jų receptoriais, citozolyje didėja Ca^{2+} jonų koncentracija, aktyvindama kontraktilinį raumens aparatą. Raumens susitraukimui labai svarbūs ir viduląsteliniai signaliniai keliai, kuriais agonistai sukelia Ca^{2+} jonų didėjimą, nuo laiko priklausomą Ca^{2+} jonų koncentracijos kitimą ir galiausiai raumens kontrakciją. Pagrindinis bronchokonstriktorių nervinis kelias priklauso parasimpatinei nervų sistemai ir bendrą raumenų tonusą palaiko cholinerginė inervacija. Cholinerginės skaidulos nusitęsia per *nervus vagus* iki kvėpavimo takų sienelėje esančių parasimpatinės nervų sistemos ganglijų. Parasimpatinių ganglijų tankis

yra maksimalus proksimaliniuose kvėpavimo takuose ir tęsiasi iki 5–7 bronchų kartos. Iš šių mazgų trumpi posinapsiniai pluoštai pasiekia lygiuosius raumenis. Acetilcholiną, pagrindinį parasimpatinės nervų sistemos neuromediatorius atpalaiduojamas tiek ganglijų sinapsėse, tiek postganglinėse jungtyse.

Ganglijuose acetilcholiną veikia posinapsinius nikotino cholinoceptorius, atsakingus už nervinių impulsų perdavimą ir M1 muskarino receptorių, dalyvaujančius kuriant neigiamą grįžtamąjį ryšį. Nervų ir raumens jungtyje acetilcholiną aktyvuoja postsinapsinius M3 muskarino receptorių, atsakingus už raumens susitraukimą ir lygiagrečiai presinapsinius M2 receptorių, stabdančius acetilcholino atpalaidavimą. Priešingai cholinerginei stimuliacijai, adrenerginė receptorių stimuliacija atpalaiduoja kvėpavimo takų raumenis. Nors adrenerginė žmogaus bronchų lygiųjų raumenų inervacija yra silpna, labiausiai išreikšti receptoriai yra β_2 -adrenoreceptoriai. Be visa to, adrenerginės skaidulos gali veikti parasimpatinius ganglijus, netiesiogiai kontroliuodamos kvėpavimo takų stimuliaciją. Autonominė nervų sistema taip pat gali sekretuoti bronchų lygiųjų raumenų sutraukiančiuosius ir atpalaiduojančiuosius agonistus, pvz., neuropeptidą Y, substanciją P, ATP ir neurokininą arba vazodilatorių intestinalinį peptidą, tačiau ši sistema žmogaus kvėpavimo takuose nėra išreikšta ir jai tenka tik mažas žmogaus kvėpavimo takų funkcijas reguliuojamasis poveikis. Kaip ir kitose raumeninėse ląstelėse, taip ir bronchų lygiųjų raumenų ląstelėse kontrakcija yra inicijuojama padidėjus kalcio jonų kiekiui citozolyje. Ca^{2+} atlieka pagrindinę funkciją lygiųjų raumenų susitraukimo mechanizme, tik lygiųjų raumenų susitraukimo atveju Ca^{2+} jonų koncentracijos padidėjimas sarkoplazmoje yra mažiau susijęs su jų išsiskyrimu iš sarkoplazminio tinklo, o daugiau jonų difunduoja iš tarpląstelinio matrikso.

Kai Ca^{2+} jonų koncentracija sarkoplazmoje maža, kaldesmonas (lygiuosiuose raumenyse nėra skersaruožiams būdingo troponino) jungiasi prie aktino ir blokuoja miozino galvutės (skersinio tiltelio) prisijungimą prie aktyviųjų aktino vietų, todėl lygusis raumuo būna atsipalaidavęs. Kai Ca^{2+} jonų koncentracija sarkoplazmoje didelė, Ca^{2+} jonų, t. y. kalmodulino kompleksas pašalina kaldesmoną nuo aktino ir aktyvina miozino lengvosios grandies kinazę, kuri fosforilina mioziną, todėl vyksta skersinių tiltelių ciklas ir lygusis raumuo susitraukia. Ca^{2+} jonų būna prisijungę prie miozino galvutės. Lygieji raumenys susitraukia cikliška veikiant skersiniams tilteliams ir aktinui slystant miozino atžvilgiu. Kai Ca^{2+} jonų koncentracija sarkoplazmoje padidėja nežymiai, kalmodulino sistema neaktyvinama ir kaldesmonas jungiasi prie aktino. Ca^{2+} jonai išlieka prisijungę prie miozino galvutės, todėl susidaro užrakinta skersinių tiltelių būseną ir nevyksta skersinių tiltelių ciklas.

Bronchų lygieji raumenys vaidina pagrindinį vaidmenį palaikant apatinių kvėpavimo takų motorinį tonusą, svarbūs bronchų sienelės remodeliacijos procese: keičia kontrakciją, skatina proliferaciją, išskiria tarpląstelinį matriksą ir taip dalyvauja vystantis bei progresuojant astmai. Daugelis kontrakcijos agonistų veikia kaip mitogeniniai dirgikliai, taip formuodami hiperreaktyvaus ir hiperplastiško bronchų lygiųjų raumenų fenotipą.

Vienareikšmiškai atsakyti, kas lemia bronchų lygiųjų raumenų hiperkontraktiliškumą, sergant astma, sudėtinga, ne viskas yra iki galo aišku, o daugumą tyrimų atlikta naudojant gyvūnų modelius. Padidėjusi astma sergančiųjų bronchų lygiųjų raumenų kontraktiliškumą gali lemti anomalijos bet kuriame raumens kontrakcijos proceso etape, pradedant nuo genų, jų raiškos, iki dažnesniu atveju baltymų fosforilavimo lygmenų.

Labiausiai tikėtina pažaida raumens kontrakcijos mechanizme, sergant astma, yra aktyvuotos miozino lengvosios grandinės kinazės pokyčiai (AMLGK). Pastaroji yra pagrindinis bronchų lygiųjų raumenų susitraukimo reguliatorius. Padidėjęs AMLGK kiekis randamas sensibilizuotų gyvūnų ir žmonių kvėpavimo takuose. Nedidelės imties tyrimo metu sergantiesiems astma nustatytas ir didesnis AMLGK mRNR kiekis nei kontrolinėje grupėje (sveiki ir alergiją turintys, tačiau astma nesergantys asmenys). Kito tyrimo metu padidėjusi AMLGK raiška nustatyta tiek astmos, tiek lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) grupėje, tačiau atskirai analizuojant sunkios astmos pogrupį, AMLGK raiška buvo žymiai didesnė sergantiesiems astma nei LOPL. Yra ir tokių klinikinių tyrimų, kurie reikšmingo skirtumo nenustatė.

In vivo tyrimuose pastebėtas teigiamas ryšys tarp putliųjų ląstelių infiltracijos į bronchų lygiųjų raumenų, histopatologinių astmos savybių ir padidėjusios α -aktino raiškos. Be to, tęsiant tyrimus *in vitro* kultūrose su žmogaus ir putliosiomis ląstelėmis arba β -triptazės, po putliųjų ląstelių aktyvacijos išskiriamos serino proteazės nulėmė padidėjusią α -aktino raišką ir padidėjusią bronchų lygiųjų raumenų kontrakciją (mediatorius – TGF- β_1).

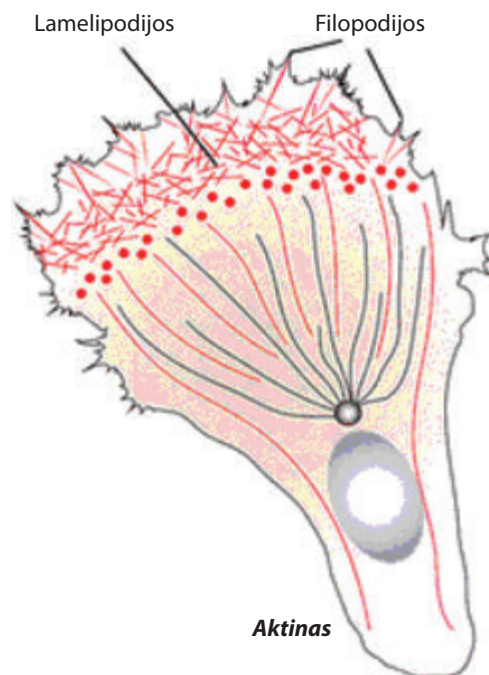
Tiesioginį spasmogeninį poveikį sergančiojo astma bronchų lygiųjų raumenų kontrakcijai gali daryti ir iš putliųjų ląstelių atpalaiduojamas histaminas. Putliosios ląstelės taip pat yra svarbus šaltinis citokinų, įskaitant Th2 citokiną IL-13, atliekantį svarbų vaidmenį astmos imunogenezėje. Bronchų lygiųjų raumenų skaidulos pačios išskiria IL-13, ypač sunkios astmos atveju, o tai tikėtina gali lemti bronchų lygiųjų raumenų hiperreaktyvumą ir sustiprinti bronchų lygiųjų raumenų kontrakciją. α -aktino raiškos anomalijos tolesniuose tyrimuose nebuvo reikšmingos arba jų visai nebuvo.

Be abejonės bronchų lygiųjų raumenų kontraktiliškumo pokyčiai gali įvykti ir dėl Ca^{2+} jonų homeostazės

pokyčių, nes Ca^{2+} jonai vaidina pagrindinį vaidmenį raumeniui susitraukiant (2 pav.). Daugėja patikimų įrodymų, kad, sergant astma, ši kalcio homeostazė vis tik pakinta (signaliniai keliai, kalcio kaupimasis ir saugojimas). Be abejonės, įtakos turi ir ekstraląstelinėje erdvėje esantys Ca^{2+} jonai, pakitęs jų srautas per neįtampos kanalus, sutrikęs Ca^{2+} jonų jautrumas, padidėjusi reaktiviųjų deguonies formų (ROS) koncentracija, SMAD3 arba ORMDL3 genų polimorfizmas (SMAD3 baltymas yra signalo transdukcijos ir transkripcijos modulatorius, aktyvuojamas TGF- β , kurio vaidmuo, augant ląstelėms ir joms proliferuojant, yra neabejotinas, šis citokinas aktyviai dalyvauja kvėpavimo takų uždegiminiuose ir remodeliaciniuose procesuose sergant astma; ORMDL3 baltymas, manoma, yra svarbus kalcio homeostazei palaikyti).

Lygiųjų raumenų ląstelių migracija yra esminis tuščiavidurių organų (įskaitant kraujagysles ir kvėpavimo takus) vystymosi procesas. Manoma, kad migracija taip pat yra dalis atsako į audinių pažeidimą. Prie ląstelių migracijos prisideda daugelis išorinių signalinių molekulių ir viduląstelinio signalo perdavimo kelių. Ląstelių migracija inicijuojama, sustiprinama aktyvus receptoriai, kurie sukelia citoskeleto remodeliaciją ir subląstelinį ląstelės funkcinį vienetą – organelių persitvarkymą. Su minėtais procesais tiesiogiai susiję receptoriai yra su G baltymų sujungti receptoriai, ląstelių paviršiaus tirozinkinazės receptoriai ir tarpląstelinio matriksu adheziniai baltymai, ypač integrinai.

Bronchų lygiųjų raumenų ląstelės juda lamelipodijų pagalba. Lamelipodijos (4 pav.) – tai judėti (šliaužti)



4 pav. Aktino lamelipodija

(Reig G, Pulgar E, Concha ML. Cell migration: from tissue culture to embryos. *Development* 2014 141: 1999–2013)

Pulmonologija ir alergologija

ląsteli leidžiančios negausios plazminės membranos ataugos (plonos ir plačios pseudopodijos), atsirandančios išsitempiančios ląstelės pagrindu. Šios ataugos prisikabina prie įvairių paviršių ir tempia ląstelę paskui save. Lamelipodijų galuose vyksta signalinių molekulių egzocitozė, būtina kryptingai ląstelių migracijos proceso eigai. Visais atvejais susidarant pseudopodijoms dalyvauja aktinas, nes lamelipodijos formuojasi veikiant aktino polimerizacijai.

Pastebėta ir galima tiesioginė tarpląstelinio matrikso įtaka bronchų lygiųjų raumenų ląstelių migracijai. Aktyvesnė bronchų lygiųjų raumenų ląstelių migracija vyksta, kai ląstelių membranos būna padengtos III ir V tipo kolageno ir fibronektino, lyginant su kolageno I tipu, elastinu ir lamininu.

Bronchų lygiųjų raumenų ląstelių migraciją skatinamieji ir slopinamieji veiksniai pateikiami lentelėje.

Vis dėl to kaip vyksta ląstelių migracija *in vivo*, išlieka neatsakytu klausimu.

FIBROBLASTŲ SVARBA, MIGRACIJOS PRINCIPAI

Jau ne vieneri metai bronchų lygiųjų raumenų ir subepiteliniai plaučių fibroblastai vadinami pagrindiniais „žaidėjais“ astmos patogenezėje (šalia pagrindinių imuninių ląstelių eozinofilų) dėl išskiriamų augimo faktorių, citokinių, chemokinių, įvairių mediatorių, tiesioginės tarpusavio sąveikos, sąveikos su uždegiminėmis ir mezenchiminėmis (pvz., epitelio) ląstelėmis. Naujausių tyrimų duomenys rodo, kad plaučių fibroblastai yra daug daugiau nei struktūrinės ląstelės-taikiniai ir gali tiesiogiai prisidėti prie uždegiminių procesų bei struktūrinių pokyčių plaučiuose. Šių ląstelių sekretuojamos medžiagos turi didelį poveikį jas supančiai aplinkai. Fibroblastai aktyviai dalyvauja plaučių tarpląstelinio matrikso depozicijos ir remodeliacijos procesuose, yra pirminis I ir III tipų kolagenų, išskirtų kaip atsakas į IL-1 β , šaltinis, taip pat augimo faktorių, tokių kaip, TGF- β , kuris indukuoja prokolageno geno raišką. Ir priešingai – kiti fibroblastų išskiriami citokinai, pvz., IL-6, lemia priešingą poveikį – atpalaiduojamas tarpląstelinio matrikso metaloproteinazės (MMP), pvz., MMP-2 (kolagenazės, želatinazės), MMP-9 (želatinazės), kas gali sukelti tarpląstelinio matrikso remodeliaciją. Taigi nors citokinai, tokie kaip, IL-1 β , skatina tarpląstelinio matrikso depoziciją per kolageno sintezę, IL-6 šeimos gali skatinti tarpląstelinio matrikso remodeliaciją aktyvuodamos MMP. Fibroblastai taip pat išskiria didelius kiekius PGE2, kurie gali veikti slopindami aplink esančių fibroblastų proliferaciją. Tačiau ryšys tarp prouždegiminių mediatorių ir priešuždegiminių prostaglandinų išsiskyrimo nežinomas.

Sergant astma, fibroblastai yra aktyvuojami įvairių citokinių, kurie skatina jų proliferaciją, kontraktiliškumą bei ląstelinę diferenciaciją į miofibroblastų fenotipą, pasižymintį žymiai didesne tarpląstelinio matrikso

Lentelė. Bronchų lygiųjų raumenų ląstelių migraciją skatinantys ir slopinantys veiksniai

Bronchų lygiųjų raumenų ląstelių migraciją lemiantys veiksniai	
Augimo veiksniai ir citokinai	BFGF, CC chemokino 19 ligandas, IL-1 β , IL-8, leukotrienas E4, PDGF, TGF β 1
Tarpląstelinis matriksas	I, III, V kolagenas, fibronektinas, lamininas, integrinai α_5 , α_V
Kiti migraciją inicijuojamieji veiksniai	Ciklodekstrinas, lizofosfatido rūgštis, trombinas, urokinazės plazminogeno aktyvatorius
Bronchų lygiųjų raumenų ląstelių migraciją slopinamieji veiksniai	
β -adrenerginiai agonistai ir PKA keliai	Dibutyryl-cAMP, formoterolis, forskolinas, cilomolastas, teofilinas, salmeterolis
Imunomoduliuojamieji veiksniai	Flutikazonas, pirimidino sintezės inhibitorius, FK778, sirolimusas,
Proteazių inhibitoriai	4-(2-aminoetil)benzenesulfonylfluorido HCl, ilomastatas, primomastatas, TIMPs 1-4
Proteinkinazės ir fosfatazės inhibitoriai	LY294002, PP1, PD98059, SB203580, U-0126, vanadatas, Y27632
Kiti A β m ląstelių migraciją slopinamieji veiksniai	Kokliušo toksinas, prostaglandinas E $_2$, retino rūgštis, SB649146 (SP-1 atvirkštinis agonistas)

baltymų gamyba. Aktyvinti fibroblastai savo ruožtu išskiria IL-1 β , IL-33, CXCL, citokinus, CC tipo chemokinus, matrikso metaloproteinazes bei reaktyvias deguonies formas. Tai sąlygoja vietinių imuninių ląstelių aktyvaciją, skatina uždegimą, uždegiminių ląstelių migraciją į plaučių jungiamąjį audinį.

Fibroblastų judėjimas vyksta per lamelipodijas kaip ir lygiųjų raumenų. Žinoma, kad fibroblastų migraciją aktyvuoja sekretuojamas fibronektinas. Tyrimais įrodytas fibronektino ir I bei IV tipo kolageno poveikis fibroblastų chemotaksiui. Fibroblastų migraciją taip pat skatina ir pagrindinių uždegiminių ląstelių astmos patogenezėje eozinofilų katijoniniai baltymai. Uždegimo skatinamas struktūrinių ląstelių fibroblastų chemotaksis su remodeliacijos procesais susijęs ne tik per išskiriamas chemoaktyvias medžiagas, bet ir dėl to, kad susitelkusios ląstelės laikui bėgant nusėda tarpląsteliniam matrikse, prisideda prie tarpląstelinio matrikso homeostazės pokyčių.

APIBENDRINIMAS

Astmos patogenezė iki šiol nepakankamai ištirta. Kvėpavimo takų struktūriniai pokyčiai (remodeliacija),

atsirandantys sergant lėtine uždegimine kvėpavimo takų liga, yra negrįžtami, susiformuojantys organizmui bandant „gydyti“ pažeidimą ir paliekant „randą“. Tai turi neigiamų pasekmių ligos eigai ir gydymo sėkmei. Kvėpavimo takų remodeliacijos procesų požymiai sergant astma pastebėti dar iki pasireiškiant klinikiškiems ligos simptomams, todėl keliamas klausimas: gal kvėpavimo takų ligos yra ne pasekmė, bet priežastis? Vienareikšmiško atsakymo į šį klausimą dar nėra. Reikalingi tolesni ligos patogenezės tyrimai.

Pastaraisiais metais auga susidomėjimas struktūrinių plaučių ląstelių mechanobiologinėmis savybėmis, jų pokyčių įtaka kvėpavimo takų remodeliacijos procesams. Pagrindiniai mechanobiologines ląstelių savybes analizuojančių tyrimų taikiniai, sergant astma, yra padidėjusi bronchų lygiųjų raumenų ląstelių kontrakcija, suintensyvėjusi raumenų ląstelių ir fibroblastų proliferacija, migracija, tarpląstelinio matriksio homeostazės pokyčiai, ląstelių jungtys, citoskeleto vaidmuo.

LITERATŪRA

1. **Balestrini JL, Chaudhry S, Sarrazy V, Koehler A, Hinz B.** The mechanical memory of lung myofibroblasts. *Integr Biol (Camb)*. 2012; 4(4):410-21.
2. **Berair R, Hollins F, Brightling C.** Airway smooth muscle hypercontractility in asthma. Review article. *J Allergy (Cairo)*. 2013; 2013:185971.
3. **Bergeron C, Tulic MK, Hamid Q.** Airway remodelling in asthma: From benchside to clinical practice. *Can Respir J*. 2010; 17(4):e85-e93.
4. **Firszt R, Francisco D, Church TD, Thomas JM, Ingram JL, Kraft M.** Interleukin-13 induces collagen type-1 expression through matrix metalloproteinase-2 and transforming growth factor- β 1 in airway fibroblasts in asthma. *Eur Respir J*. 2014; 43(2):464-73.
5. **Gefen A, editor.** Cellular and biomolecular mechanics and mechanobiology. Berlin; New York: Springer; 2011. Series: Studies in Mechanobiology, Tissue Engineering and Biomaterials. Vol. 4.
6. **Gerthoffer WT.** Migration of airway smooth muscle cells. *Proc Am Thorac Soc*. 2008; 5(1):97-105.
7. **Hocking DC.** Fibronectin matrix deposition and cell contractility: implications for airway remodeling in asthma. *Chest*. 2002; 122(6):275S-8S.
8. **Holgate ST, Davies DE, Lackie PM, Wilson SJ, Puddicombe SM, Lordan JL.** Epithelial-mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 105(2 Pt 1):193-204.
9. **Yamauchi E, Shoji S, Nishihara M, Shimoda T, Nishima S.** Contribution of lung fibroblast migration in the fibrotic process of airway remodeling in asthma. *Allergol Int*. 2008; 57(1):73-8.
10. **Jacobs ChR, Hayden H, Kwon RY.** Introduction to cell mechanics and mechanobiology. New York: Garland Science; 2012.
11. **Januskevicius A, Vaitkiene S, Gosens R, Janulaityte I, Hoppenot D, Sakalauskas R, et al.** Eosinophils enhance WNT-5a and TGF- β 1 genes expression in airway smooth muscle cells and promote their proliferation by increased extracellular matrix proteins production in asthma. *BMC Pulm Med*. 2016; 16(1):94.
12. **Johnson PR, Burgess JK, Ge Q, Boustany S, Twigg SM, Black JL.** Connective tissue growth factor induces extracellular matrix in asthmatic airway smooth muscle. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173(1):32-41.
13. **Knight D.** Epithelium-fibroblast interactions in response to airway inflammation. *Immunol Cell Biol*. 2001; 79(2):160-4.
14. **Makinde T, Murphy RF, Agrawal DK.** The regulatory role of TGF- β in airway remodeling in asthma. *Immunol Cell Biol*. 2007; 85(5):348-56.
15. **Matsumoto H, Moir LM, Oliver BG, Burgess JK, Roth M, Black JL, et al.** Comparison of gel contraction mediated by airway smooth muscle cells from patients with and without asthma. *Thorax*. 2007; 62(10):848-54.
16. **Ma X, Cheng Z, Kong H, Wang Y, Unruh H, Stephens NL, et al.** Changes in biophysical and biochemical properties of single bronchial smooth muscle cells from asthmatic subjects. *Am J Physiol*. 2002; 283(6):L1181-9.
17. **Mildažienė V, Jarmalaitė S, Daugelavičius R.** Ląstelės biologija. Kaunas: Vytauto Didžiojo universiteto leidykla; 2004. p. 69-95.
18. **Ouedraogo N, Roux E.** Physiology of airway smooth muscle contraction: an overview. *J Pulm Respir Med*. 2014; 4(6):221-6.
19. **Pelaia G, Renda T, Galleli L, Vatrella A, Busceti MT, Agati S, et al.** Molecular mechanisms underlying airway smooth muscle contraction and proliferation: implications for asthma. *Respir Med*. 2008; 102(8):1173-81.
20. **Reig G, Pulgar E, Concha ML.** Cell migration: from tissue culture to embryos. *Development*. 2014; 141(10):1999-2013.
21. **Role of mechanobiology in shaping cells and tissues.** Available at: <https://www.mechanobio.info/what-is-mechanobiology/#ITEM-2471-8>
22. **Sagi I, Gaffney JP, editors.** Matrix metalloproteinase biology. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc.; 2015.
23. **Sanderson MJ, Delmotte Ph, Bai Y, Perez-Zogbi JF.** Regulation of airway smooth muscle cell contractility by Ca²⁺ signaling and sensitivity. *Proc Am Thorac Soc*. 2008; 5(1):23-31.
24. **Schwartz MA.** Integrins and extracellular matrix in mechanotransduction. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2010; 2(12):a005066.
25. **Sutcliffe A, Hollins F, Gomez E, Saunders R, Doe C, Cooke M, et al.** Increased nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4 expression mediates intrinsic airway smooth muscle hypercontractility in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 185(3):267-74.
26. **Tee S, Bausch AR, Janmey PA.** The mechanical cell. *Curr Biol*. 2009; 19(17):R745-8.
27. **Zuyderduyn S, Sukkar MB, Fust A, Dhaliwal S, Burgess JK.** Treating asthma means treating airway smooth muscle cells. *Eur Respir J*. 2008; 32(2):265-74.