



სასწავლო უნივერსიტეტი გეომედი  
Teaching University Geomedi

მალხაზ ვახანია  
Malkhaz Vakhania

ენდოგენური პეპტიდების როლი ორგანიზმების  
სისტემურ თვითრეგულაციაში  
მონოგრაფია

The Role of Endogenous Peptides in the Systemic  
Self-Regulation of Organisms

Monograph



მონოგრაფია გამოიცა შოთა რუსთაველის საქართველოს  
ეროვნული სამეცნიერო ფონდის მხარდაჭერით [გრანტის ნომერი: NSP-  
21-402]

This work was supported by Shota Rustaveli National Science Foundation of  
Georgia (SRNSFG) [grant number: NSP-21-402]

თბილისი 2022

რეგულატორული პეპტიდები - ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების ფართო ჯგუფია, რომელიც გავლენას ახდენს ცოცხალ ორგანიზმებში მიმდინარე ფიზიოლოგიურ პროცესებზე. პეპტიდები სინთეზირდება ყველა ბიოლოგიური სახეობის ორგანიზმში, დაწყებული ბაქტერიებით და დამთავრებული ძუძუმწოვრებით. ბიოლოგიური თვალსაზრისით, რეგულატორული პეპტიდები, მრავალმხრივ გავლენას ახდენენ ორგანიზმზე. ისინი მოქმედებენ, როგორც ნეირომედიატორები, ნეირომოდულატორები, ჰორმონები, ზრდის ფაქტორები, ციტოკინები და ა.შ.

ყველა მრავალუჯრედიანი ორგანიზმისათვის აუცილებელია უჯრედის ფუნქციის მართვის რეგულატორული სისტემები, რომლებიც მათ გააერთიანებს ერთი მთლიანი ორგანიზმის საზღვრებში. მე-20 საუკუნის პირველ ნახევარში ითვლებოდა, რომ არსებობდა ასეთი სახის სამი სისტემა: ნერვული, იმუნური და ენდოკრინული. მიჩნეული იყო, რომ ეს სისტემები დამოუკიდებლად მოქმედებდნენ და მათი ურთიერთქმედება წესიდან გამონაკლისი იყო. მე-20 საუკუნის 60-იან წლებში საკმარისი სამეცნიერო მონაცემები დაგროვდა იმის შესახებ, რომ აღნიშნული სისტემების ერთობლივად მოქმედების განმსაზღვრელი ფაქტორი იყო - ბიოლოგიურად აქტიური პეპტიდები.

დღესდღეობით, შესწავლილია პეპტიდების ფიზიკურ-ქიმიური თვისებები, მათი სპეციფიკური მოქმედება, შემუშავებულია ფიზიოლოგიურად აქტიური პეპტიდების სინთეზური ანალოგები, განხორციელდა რეგულატორული პეპტიდების ქიმიური სინთეზი და დადასტურდა ადამიანის ორგანიზმზე მათი თერაპიული მოქმედება.

მონოგრაფიაში წარმოდგენილია ბიოლოგიურ ორგანიზმებში ენდოგენური პეპტიდების გავლენა სხვადასხვა ფიზიოლოგიურ პროცესებზე. განხილულია მათი სტრუქტურული აღნაგობა და მოქმედების მექანიზმები. გარდა ამისა, მოცემულია როგორც ბუნებრივი, ისე ხელოვნური პეპტიდების გამოყენება და გამოყენების პერსპექტივები მედიცინაში.

Regulatory peptides are a wide group of biologically active compounds that affect the current physiological processes in living organisms. Peptides are synthesized in the organism of all biological species, from bacteria to mammals. From a biological point of view, the regulatory peptides have a versatile effect on the organism, they can act as neurotransmitters, neuromodulators, hormones, growth factors, cytokines, etc...

The regulatory systems are necessary for all multicellular organisms, to control the function of the cell, to unite it, into one whole organism. In the first half of the 20th century, it was believed that, there were three types of such systems: nervous, immune and endocrine. It was considered that, these systems functioned independently and their interaction just was an exceptions. In the 60s of the 20th century, was accumulated enough scientific data, according to which the biologically active peptides were the determining factors of the joint action of the above systems.

For today, the physicochemical properties, their specific action, synthetic analogues of physiologically active peptides have been explored. The chemical synthesis of regulatory peptides has been implemented and their therapeutic effects on the human body have been proven.

The monograph presents the effect of endogenous peptides on various physiological processes in biological organisms, aslo their structural construction and mechanisms of action. In addition, there is discussed, the use and perspectives, of both natural and artificial peptides in medicine.

რეცენზენტები:

ბიოლოგიის მეცნიერებათა დოქტორი, ასისტენტ-პროფესორი ხათუნა მაკალათია

ბიოლოგიის მეცნიერებათა დოქტორი, ასისტენტ-პროფესორი ნანა კუნელაური

პროექტის კოორდინატორი: ი.ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის

სახელმწიფო უნივერსიტეტის მედიცინის ფაკულტეტის, კლინიკური

და ტრანსლაციური მედიცინის სადოქტორო პროგრამის დოქტორანტი ნინო ჭიჭივეიშვილი

ISBN 978-9941-8-4052-4

Doi:10.52340/9789941840524

ტექნიკური რედაქტორი: იოსებ ბოლოკაძე

დაბეჭდილია შპს „არტპრინტი“

თბილისი, ფანასკერტელ-ციციშვილის ქ. № 1

## შინაარსი

შესავალი.....	8
I თავი. პეპტიდების ქიმიური ბუნება და თვისებები.....	9
1.1. ამინომჟავების და პეპტიდების აღნაგობის თვისებურებები.....	9
1.2. პეპტიდური ბმის აღნაგობა.....	13
გამოყენებული ლიტერატურა.....	18
II თავი. პეპტიდების ფიზიკურ-ქიმიური თვისებები.....	19
2.1. პეპტიდების ჰიდროფილურ-ჰიდროფობური თვისებები.....	19
2.2. პეპტიდების ჟანგვა-აღდგენითი (რედოქს) თვისებები.....	21
გამოყენებული ლიტერატურა.....	23
2.3. პეპტიდების კონფორმაცია ხსნარებში.....	24
გამოყენებული ლიტერატურა.....	26
III თავი. ადამიანის ორგანიზმში მიმდინარე ჰომეოსტაზური პროცესების პეპტიდური რეგულაციის მექანიზმები.....	27
გამოყენებული ლიტერატურა.....	29
3.1. ნეიროპეპტიდების მოქმედების მექანიზმები.....	30
გამოყენებული ლიტერატურა.....	31
3.1.1. ჰიპოთალამუსის და ჰიპოფიზის პეპტიდ-ჰორმონები.....	31
3.1.1.1. თიროლიბერინი.....	31
გამოყენებული ლიტერატურა.....	33
3.1.1.2. მელანოკორტინები.....	34
გამოყენებული ლიტერატურა.....	37
3.1.1.3. ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი (აკტჰ, კორტიკოტროპინი).....	39
გამოყენებული ლიტერატურა.....	40
3.1.1.4. გონადოლიბერინი, გონადოტროპული-რილიზინგ ჰორმონი.....	41
3.1.1.4.1. გონადოლიბერინის მოქმედების მექანიზმი.....	41
გამოყენებული ლიტერატურა.....	42
3.1.1.5. სომატოლიბერინი.....	43
გამოყენებული ლიტერატურა.....	44
3.1.1.6. კორტიკოტროპინ-რილიზინგ ჰორმონის (CRH) სისტემა.....	44
3.1.1.6.1. კორტიკოტროპინ-რილიზინგ ჰორმონის (CRH-BP) მოქმედების მექანიზმი.....	45
გამოყენებული ლიტერატურა.....	47
3.1.2. სომატოსტატინი.....	48
გამოყენებული ლიტერატურა.....	49
3.1.3. ოპიოიდური პეპტიდები.....	49
გამოყენებული ლიტერატურა.....	52
3.1.4. ანტიოპიოიდური აქტიურობის პეპტიდთაჯგუფი.....	52
გამოყენებული ლიტერატურა.....	53
3.1.5. ვაზოპრესინი.....	53

გამოყენებული ლიტერატურა.....	58
3.1.6. ოქსიტოცინი.....	59
გამოყენებული ლიტერატურა.....	61
3.1.7. მელანოსტატინი.....	63
გამოყენებული ლიტერატურა.....	63
3.1.8. ნეიროპეპტიდი Y.....	64
გამოყენებული ლიტერატურა.....	65
3.1.9. ვაზოაქტიური ინტესტინალური პეპტიდი - VIP.....	65
გამოყენებული ლიტერატურა.....	66
3.1.10. ბრადიკინინი.....	66
გამოყენებული ლიტერატურა.....	67
3.1.11. სუბსტანცია P.....	67
გამოყენებული ლიტერატურა.....	68
3.1.12. ნეიროტენზინი.....	69
გამოყენებული ლიტერატურა.....	69
3.1.13. ბომბეზინი და ბომბეზინის მსგავსი პეპტიდები.....	70
გამოყენებული ლიტერატურა.....	71
3.1.13.1. ბომბეზინის მსგავსი პეპტიდები - ნეირომედიცინები.....	73
3.1.13.1.1. ნეირომედიცინი U (NMU).....	73
3.1.13.1.2. ნეირომედიცინი B (NMB).....	74
3.1.13.1.3. ნეირომედიცინი S (NMS).....	74
გამოყენებული ლიტერატურა.....	75
3.1.14. გალანინი.....	77
გამოყენებული ლიტერატურა.....	78
3.1.15. ორექსინები.....	79
გამოყენებული ლიტერატურა.....	79
3.1.16. ძილის დელტა პეპტიდი (DSIP).....	80
გამოყენებული ლიტერატურა.....	82
3.1.17. ჰიპოფიზის ადენილატციკლაზას გამააქტივებელი პეპტიდი - PACAP .....	83
გამოყენებული ლიტერატურა.....	83
3.2. ფარისებრი ჯირკვლის პეპტიდი - კალციტონინი.....	84
გამოყენებული ლიტერატურა.....	86
3.3. გულ-სისხლძარღვთა სისტემის პეპტიდები.....	86
3.3.1. წინაგულების ნატრიურეტიკული პეპტიდი - ANP.....	87
გამოყენებული ლიტერატურა.....	88
3.3.2. ტვინის ნატრიურეტიკული პეპტიდი - BNP.....	90
გამოყენებული ლიტერატურა.....	91
3.3.3. ნატრიურეტიკული პეპტიდი C - CNP.....	91
3.3.4. ნატრიურეტიკული პეპტიდი D - DNP.....	92
3.3.5. უროდილატინი.....	92
3.3.6. ვაზონატრინი (VNP).....	93
გამოყენებული ლიტერატურა.....	94
3.3.7. ნატრიურეტიკული პეპტიდების ფიზიოლოგიური მნიშვნელობა.....	94
გამოყენებული ლიტერატურა.....	97
3.3.8. ნატრიურეტიკული პეპტიდების გავლენა თირკმლებზე.....	98
გამოყენებული ლიტერატურა.....	99
3.3.9. ნატრიურეტიკული პეპტიდების გავლენა ცენტრალურ ნერვულ და ენდოკრინულ სისტემებზე.....	100

გამოყენებული ლიტერატურა.....	101
3.4. კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში მიმდინარე პროცესების პეპტიდური რეგულაცია.....	101
გამოყენებული ლიტერატურა.....	103
3.4.1. გასტრინი.....	104
გამოყენებული ლიტერატურა.....	105
3.4.2. გრელინი.....	105
გამოყენებული ლიტერატურა.....	107
3.4.3. სეკრეტინი.....	107
გამოყენებული ლიტერატურა.....	108
3.4.4. ქოლეცისტოკინინი.....	109
გამოყენებული ლიტერატურა.....	110
3.4.5. მოტილინი.....	110
გამოყენებული ლიტერატურა.....	111
3.4.6. ინსულინი.....	111
გამოყენებული ლიტერატურა.....	115
3.4.7. გლუკაგონი.....	116
გამოყენებული ლიტერატურა.....	119
3.4.8. ინკრეტინები: გლუკაგონის მსგავსი პეპტიდი 1 და გლუკოზა დამოკიდებული ინსულინტროპული პოლიპეპტიდი.....	120
3.4.8.1. ინკრეტინების ფიზიოლოგიური ეფექტები.....	121
3.4.8.1.1. გლუკაგონის სეკრეციის დათრგუნვა.....	123
3.4.8.1.2. კუჭის დაცლის რეგულაცია.....	123
3.4.8.1.3. საკვების მოხმარების და სხეულის მასის დაქვეითება.....	124
გამოყენებული ლიტერატურა.....	125
3. 5. გლიპროლინების ოჯახის პეპტიდები.....	126
3.5.1. გლიპროლინების ნეიროპროტექტული ეფექტები.....	126
3.5.2. გლიპროლინების გასტროპროტექტული ეფექტები.....	127
3.5.3. გლიპროლინების მონაწილეობა რეგენერაციულ პროცესებში.....	128
გამოყენებული ლიტერატურა.....	129
3.6. იმუნური სისტემის პეპტიდური რეგულაცია.....	131
3.6. 1. ანტიმიკრობული პეპტიდების მიკრობოციდული მოქმედების მექანიზმები.....	135
3.6.2. ადამიანის ვირუსული ინფექციის საწინააღმდეგო დეფენზინები.....	141
გამოყენებული ლიტერატურა.....	142
3.6.3. ადამიანის ანტიბაქტერიული მოქმედების დეფენზინები.....	146
3.6.4. ანტისიმსივნური მოქმედების დეფენზინები.....	148
გამოყენებული ლიტერატურა.....	149
3.6.5. ადამიანის კატელიციდინი - hcap18/LL-37.....	152
გამოყენებული ლიტერატურა.....	155
3.6.6. ჰისტატინები.....	156
გამოყენებული ლიტერატურა.....	159
3.6.7. იმუნიტეტის ნეიროპეპტიდური რეგულაცია.....	160
გამოყენებული ლიტერატურა.....	162
3.7. პეპტიდების გავლენა გენების ექსპრესიაზე.....	163
3.8. დაბერების მოლეკულური მექანიზმები.....	165
3.8.1. მიტოქონდრიების დისფუნქცია.....	169

3.8.2. ნეიროენდოკრინული რეგულაციის დარღვევა.....	169
3.8.3. იმუნიტეტის ასაკობრივი ცვლილებები.....	170
გამოყენებული ლიტერატურა.....	170
3.9. დაბერების პეპტიდური რეგულაცია.....	173
გამოყენებული ლიტერატურა.....	175
 IV თავი. ცხოველური პეპტიდები და მათი ფუნქციები.....	177
გამოყენებული ლიტერატურა.....	179
4.1. დისულფიდური ბმის შემცველი პეპტიდები.....	180
გამოყენებული ლიტერატურა.....	180
4.2. პეპტიდები - რეგულარულად განმეორებადი ამინომჟავებით.....	181
გამოყენებული ლიტერატურა.....	182
4.3. ანტიმიკრობული პეპტიდების მოქმედების მექანიზმი.....	183
გამოყენებული ლიტერატურა.....	184
4.4. ნაწლავდრუიანების, მოლუსკების და ფეხსახსრიანების ანტიმიკრობული პეპტიდები.....	185
4.5. თევზების და ზოგიერთი ხმელეთის ცხოველების ანტიმიკრობული პეპტიდები.....	185
გამოყენებული ლიტერატურა.....	187
4.6. ძუძუმწოვრების ანტიმიკრობული პეპტიდები.....	189
4.6.1. ძუძუმწოვრების $\alpha$ -დეფენზინები.....	190
4.6.2. ძუძუმწოვრების $\beta$ -დეფენზინები.....	190
4.6.3. ძუძუმწოვრების $\Theta$ -დეფენზინები.....	191
4.6.4. თრომბოციტებიდან, საოფლე ჯირკვლებიდან და ღვიძლიდან გამოყოფილი ანტიმიკრობული პეპტიდები.....	192
გამოყენებული ლიტერატურა.....	193
 V თავი. კუნც-ტიპის პეპტიდები.....	197
გამოყენებული ლიტერატურა.....	200
 VI თავი. მცენარეული პეპტიდები.....	204
6.1. მცენარეთა ენდოგენურ რეაქციებში მონაწილე ფიტოჰორმონები.....	204
გამოყენებული ლიტერატურა.....	207
6.2. მცენარეული ანტიმიკრობული პეპტიდები.....	209
6.2.1. მცენარეული დეფენზინები.....	209
გამოყენებული ლიტერატურა.....	211
6.2.2. თიონინები.....	213
გამოყენებული ლიტერატურა.....	216
6.2.3. ლიპიდების არასპეციფიკური გადამტანი პეპტიდები (NS-LTPS).....	217
გამოყენებული ლიტერატურა.....	219
6.2.4. ჰევეინის მსგავსი მცენარეული პეპტიდები.....	220
გამოყენებული ლიტერატურა.....	221
6.2.5. ნოტიინის მსგავსი მცენარეული პეპტიდები.....	222
6.2.6. მაკროციკლური პეპტიდები - ციკლოტიდები.....	223
გამოყენებული ლიტერატურა.....	223

6.2.7. $\alpha$ -ამილაზას ინჰიბიტორები.....	225
6.2.7.1. დეფენზინის ტიპის $\alpha$ -ამილაზას ინჰიბიტორები.....	225
6.2.8. პროტეაზების ინჰიბიტორი პეპტიდები.....	225
გამოყენებული ლიტერატურა.....	226
VII თავი. სოკოების მიერ პროდუცირებული პეპტიდური ანტიბიოტიკები.....	228
7.1. ანტიმიკრობული აქტიურობის ხაზოვანი არარიბოსომული პეპტიდები.....	231
7.1.1. პეპტიბოლები.....	232
გამოყენებული ლიტერატურა.....	235
VIII თავი. ბაქტერიული პეპტიდები - ბაქტერიოცინები.....	236
8.1. პირველი კლასის ბაქტერიოცინები.....	236
8.2. მეორე კლასის ბაქტერიოცინები.....	237
8.3. მესამე კლასის ბაქტერიოცინები.....	238
8.4. Bacillus-ის გვარის ბაქტერიოცინები.....	239
8.5. ბაქტერიოცინების მოქმედების მექანიზმი.....	239
გამოყენებული ლიტერატურა.....	241
IX თავი. პეპტიდების გამოყენება მედიცინაში.....	243
9.1. ხელოვნურად მოდიფიცირებული პეპტიდების (ფსევდოპეპტიდები) სამედიცინო გამოყენება.....	244
9.1.1. აზაპეპტიდები.....	244
9.1.2. რეტრო-ინვერსიული პეპტიდები.....	244
9.1.3. პეპტიდები.....	245
9.1.4. პეპტიდების N-ალკილირებით და ციკლიზაციით მიღებული სამკურნალო პეპტიდები.....	245
გამოყენებული ლიტერატურა.....	247
9.2. პეპტიდების გამოყენება დიაგნოსტიკაში.....	249
9.3. პეპტიდური ვაქცინები.....	253
გამოყენებული ლიტერატურა.....	255
9.4. პეპტიდების სამკურნალო გამოყენება.....	259
გამოყენებული ლიტერატურა.....	265
9.4.1. ბაქტერიული პეპტიდების თერაპიული ეფექტები.....	269
გამოყენებული ლიტერატურა.....	270
ბოლოთქმა.....	271

## შესავალი

ცოცხალი ორგანიზმი, ერთი მხრივ წარმოადგენს რთულ მრავალელემენტურ სისტემას, ხოლო მეორე მხრივ, იერარქიულ სისტემათა ერთობლიობას. სისტემაში იგულისხმება ურთიერთდაკავშირებული, თუმცა პარალელურად შედარებით დამოუკიდებელი ელემენტების ან პროცესების ერთობლიობა, რომლებსაც განსაზღვრული ფუნქციების არსებობა აერთიანებს. ფიზიოლოგიური რეგულაცია მოიცავს ორგანიზმის ფუნქციების აქტიურ მართვას და მის მოქმედებას ნივთიერებათა ცვლის, ჰომეოსტაზის და ოპტიმალური სიცოცხლისუნარიანობის დონის უზრუნველსაყოფად.

ორგანიზმზე რეგულატორული მექანიზმების გავლენა აისახება თვითრეგულაციით, ნერვული და ჰუმორული რეგულაციებით. თვითრეგულაცია ხორციელდება უკუკავშირის საფუძველზე. ის მიმართულია ორგანოს ან ორგანოთა სისტემების ჰომეოსტაზური მოქმედებისაკენ. ნერვული რეგულაცია ხორციელდება სომატური და ვეგეტატიური ნერვული სისტემით. ჰუმორული რეგულაცია კი განპირობებულია ბიოლოგიურ არეებში (სისხლი, ლიმფა, უჯრედშორისი სითხეები) არსებული ბიოქიმიური ნაერთებით.

ორგანიზმი თვითრეგულირებადი სისტემაა, ის თვითონ ირჩევს და ინარჩუნებს მრავალფეროვანი პარამეტრების მნიშვნელობას, ცვლის მას მოთხოვნილებების მიხედვით და მათი საშუალებით ქმნის ფუნქციონირების ოპტიმალურ მდგომარეობას.

ორგანიზმის ჰუმორული ფუნქციის შესრულებაში, მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია რეგულატორულ პეპტიდებს. ისინი სინთეზირდება და გამოიყოფა ორგანიზმის შიდა გარემოში სპეციალიზირებული ორგანოებით. მათ წარმოქმნის და შეიცავს ორგანიზმის პრაქტიკულად ყველა ქსოვილი და ორგანო.

სამეცნიერო ექსპერიმენტებმა გამოავლინეს, რომ ისინი უზრუნველყოფენ ცოცხალი ორგანიზმების უჯრედშორისი რეგულატორული პროცესების ფართო სპექტრს. თანამედროვე წარმოდგენით, რეგულატორული პეპტიდების სისტემა, მონაწილეობას ღებულობს ორგანიზმის პრაქტიკულად ყველა ფიზიოლოგიურ რეაქციებში. ადამიანის და ცხოველების ორგანიზმებში, ისინი ასრულებენ მედიატორის, ნეირომოდულატორის როლს და მონაწილეობენ იმუნური სისტემის რეაქციებში.

რეგულატორული პეპტიდების დამახასიათებელი თვისება არის რამდენიმე ფიზიოლოგიური ფუნქციების განხორციელებაში მონაწილეობა. გარდა ამისა, მრავალი ფიზიოლოგიური პროცესის მიმდინარეობა, სხვადასხვა რეგულატორული პეპტიდების მოქმედებით, ერთნაირად განიცდის ცვლილებას.

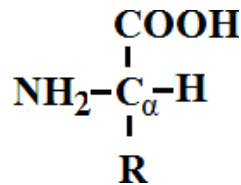
მონოგრაფიაში წარმოდგენილია ყველა ის ძირითადი პეპტიდები და მათი მოქმედების მექანიზმები, რომლებიც მონაწილეობენ ცოცხალი ორგანიზმების სისტემურ თვითრეგულაციაში. გარდა ამისა, წარმოდგენილია ხელოვნური და ბუნებრივი პეპტიდური სამკურნალო პრეპარატების ქიმიური სტრუქტურა და მათი გამოყენება და გამოყენების პერსპექტივები თერაპიულ პრაქტიკაში.



# I თავი. პეპტიდების ქიმიური ბუნება და თვისებები

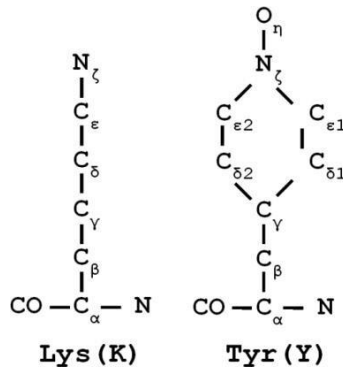
## 1.1. ამინომჟავების და პეპტიდების აღნაგობის თავისებურებები

ამინომჟავები განიხილება, როგორც კარბონის მჟავების წარმოებულები, რომლებშიც ნახშირწყალბადოვან ჯაჭვის ერთ-ერთი წყალბადის ატომი ჩანაცვლებულია ამინოჯგუფით - NH<sub>2</sub> (სურ.№1).



სურათი №1. ამინომჟავების ზოგადი ფორმულა

კარბოქსილთან ახლო მყოფი ნახშირბადის ატომი აღინიშნება α სიმბოლოთი, შესაბამისად, კარბოქსილის ჯგუფთან დაკავშირებული ამინოჯგუფი წარმოადგენს α-ამინომჟავას, რომელიც მის მიმართ, შეიძლება სხვადასხვაგვარად იყოს განლაგებული: α, β, γ და უფრო დაშორებულ მდგომარეობაში (სურ.№2).



სურათი №2. ამინომჟავის მოლეკულაში ამინოჯგუფის მდებარეობა

ყველა ამინომჟავა წარმოადგენს ამფოტერულ ელექტროლიტებს. მათი მჟავური თვისება განპირობებულია COOH ჯგუფის, ხოლო ფუძე თვისებას განაპირობებს NH<sub>2</sub> ჯგუფი. ამინომჟავები წყალხსნარებში, უპირატესად, ბიპოლარული იონების ანუ ცვიტერ-იონების სახით არსებობს.

ხსნარის pH-ის მიხედვით ცვიტერ-იონები ელექტრონეიტრალურები არიან ან იძენენ მუხტს. ძლიერ მჟავა არეში ცვიტერ იონის COO<sup>-</sup> ჯგუფი იერთებს პროტონს და კარგავს უარყოფით მუხტს. პროტონების მაღალი კონცენტრაცია განაპირობებს ამინოჯგუფების NH<sub>3</sub><sup>+</sup> მდგომარეობაში შენარჩუნებას, რაც უზრუნველყოფს ამინომჟავების დადებით მუხტს. ძლიერ ფუძე არეში OH-ჯგუფების სიჭარბე ცვიტერ-იონის NH<sub>3</sub><sup>+</sup> ჯგუფთან იწვევს პროტონის მოხლეკას, შედეგად იკარგება NH<sub>3</sub><sup>+</sup> ჯგუფის დადებითი მუხტი და ამინომჟავა იძენს უარყოფით მუხტს.

ამინომჟავების კარბოქსილური ჯგუფების დისოციაციის კონსტანტა აღინიშნება pK<sub>1</sub>-ით.

ეს არის ხსნარის pH-ის ისეთი მდგომარეობა, როცა ამინომჟავების მოლეკულების კარბოქსილური ჯგუფების ნახევარი იმყოფება - COOH, ხოლო მეორე ნახევარი COO<sup>-</sup> მდგომარეობაში (დისოცირებული და არადისოცირებული ფორმების შეფარდება ერთის ტოლია).

ამინომჟავების ამინოჯგუფების დისოციაციის კონსტანტა აღინიშნება, როგორც  $pK_2$ -ით. ეს არის ხსნარის pH-ის ისეთი მდგომარეობა, როცა ამინომჟავების მოლეკულების ამინოჯგუფების ნახევარი არის NH<sub>2</sub>, ხოლო დანარჩენი NH<sub>3</sub><sup>+</sup> მდგომარეობაში [1;2]. თითოეული ამინომჟავისათვის  $pK_1$  და  $pK_2$  სიდიდეები რამდენადმე განსხვავებულია, რადგან დისოციაციაზე გავლენას ახდენს გვერდითი რადიკალის ქიმიზმი. იზოელექტრული წერტილი არის ხსნარის pH-ის ისეთი მნიშვნელობა, როცა ყველა ამინომჟავა წარმოდგენილია ელექტრონეიტრალური ცვიტერ-იონის სახით და არ აქვს ჯამური მუხტი.

არადისოცირებული გვერდითი რადიკალების მქონე ამინომჟავებისათვის იზოელექტრული წერტილი (pI) გამოითვლება ფორმულით:

$$pI = \frac{pK_1 + pK_2}{2}$$

$pK_1$  და  $pK_2$  სიდიდეები განისაზღვრება ელექტრომეტრული ტიტრირებით.

ამინომჟავების გვერდითი რადიკალის კონსტანტა აღინიშნება  $pK_3$ -ით, რომელიც გვხვდება მხოლოდ იმ ამინომჟავებში, რომელთა გვერდითი რადიკალებს შეუძლიათ დისოციაცია, რაც გათვალისწინებულია pI-ის მნიშვნელობის გამოთვლისას.

ცილები და პეპტიდები ბიოლოგიურ არეებში, ძირითადად, ფუნქციონირებენ ნეიტრალურ არესთან მიახლოებულ pH-ის საზღვრებში. აღსანიშნავია, რომ ყველა ამინომჟავა, რომელთა გვერდითი რადიკალი დისოციაციას მოკლებულია, მათ მხოლოდ პოლარიზაცია შეუძლიათ, ამიტომ ამ პირობებში მათ მუხტი არ გააჩნიათ.

ცისტეინის და თიროზინის გვერდითი რადიკალის  $pK_3 > 7$ -ზე ნაკლებია და ნეიტრალური pH-ის პირობებში მათ მუხტი არ აქვთ. ჰისტიდინის გვერდითი რადიკალის  $pK_3$ -ის ტოლია, რაც ახლოა ნეიტრალურ pH-თან. ეს ნიშნავს, რომ ცოცხალი ორგანიზმების უჯრედებში ტიპური pH 7-ის პირობებში ნახევარზე მეტი ჰისტიდინის მოლეკულები არ იქნებიან ამინომჟავების მოლეკულებისათვის მუხტის მიმნიჭებელი დისოცირებული რადიკალის მატარებელი, ხოლო მეორე ნახევარი იქნება დისოცირებული რადიკალის მატარებელი, რაც ამინომჟავების მოლეკულების დადებით მუხტს უზრუნველყოფს. ნეიტრალური pH-ის პირობებში, ჰისტიდინი ცილას მიაჩნებს სუსტად გამოხატულ ფუძე თვისებებს [2].

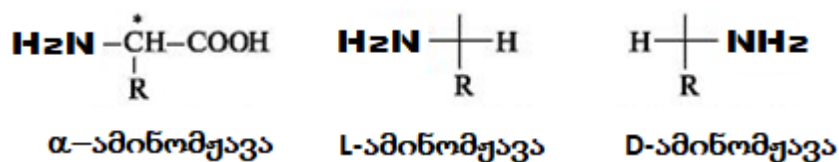
გაცილებით ძლიერი ფუძე თვისებებით ხასიათდება ლიზინი და არგინინი. ძლიერ ფუძე არეში ლიზინის და არგინინის მოლეკულების მხოლოდ ნახევარი ატარებს რადიკალებს, რომლებმაც დაკარგეს დადებითი მუხტი. ნეიტრალური pH-ის პირობებში, ლიზინის და არგინინის პრაქტიკულად ყველა რადიკალი პროტონირებულია და ამინომჟავა დადებითად არის დამუხტული.

ასპარაგინის და გლუტამინის მჟავების გვერდითი რადიკალები, ხასიათდებიან მკაფიოდ გამოხატული მჟავა თვისებებით. ნეიტრალური pH-ის პირობებში, ისინი სრულად

დისოცირდებიან და განაპირობებენ ცილების შემადგენლობაში შემავალი ამინომჟავების უარყოფით მუხტს.

ამრიგად, შიდაუჯრედულ გარემოში (მაგალითად, ადამიანის ორგანიზმი) ნეიტრალური pH-ის პირობებში, ცილოვანი მოლეკულების დადებითი მუხტიუზრუნველყოფილი იქნება, მის შემადგენლობაში მყოფი, არგინინით და ლიზინით, ხოლო უარყოფითი - ასპარაგინის და გლუტამინის მჟავებით.

ყველა ბუნებრივ ამინომჟავას, გლიცინის გარდა, აქვს ასიმეტრიული  $\alpha$ -ნახშირბადის ატომი (ქირალური ცენტრი), ზოგიერთ ამინომჟავას, მაგალითად, ტრეონინს ორი ქირალური ცენტრი აქვს. აქედან გამომდინარე, ყველა ამინომჟავა შეიძლება არსებობდეს ორი შეუთავსებელი სარკისებური ანტიპოდების წყვილების სახით, რაც განსაზღვრავს ამინომჟავების სივრცით იზომერიას (სტერეოიზომერია). ეს არის მდგომარეობა, როცა ქიმიურ ნაერთებს მსგავსი კონსტიტუცია გააჩნიათ, მაგრამ განსხვავებულია მათ კონფორმაცია. ამინომჟავების პროექციულ ფორმულაში, ქირალურ  $\alpha$ -ნახშირბადატომთან მიმართებაში, ამინოჯგუფის მარცხნივ განლაგება, შეესაბამება L-კონფიგურაციას, მარცხნივ კი - D-კონფიგურაციას (სურ.№3) [2].



სურათი №3. ამინომჟავების D და L კონფიგურაციები

$\alpha$ -ამინომჟავების კონფიგურაციის განსაზღვრისთვის, ეტალონის სახით ხშირად იყენებენ სერინს (ზოგჯერ ალანინს). ცილების შემადგენლობაში შემავალი ბუნებრივი ამინომჟავები მიეკუთვნება L-რიგს.

ოპტიკური აქტიურობის მიხედვით, ამინომჟავები იყოფა მარცხნივ და მარჯვნივ მბრუნავ მოლეკულებად. ასიმეტრიული ნახშირბად ატომი (ქირალური ცენტრი), მის ირგვლივ ქიმიური ჯგუფების მხოლოდ ორი სახით განლაგების საშუალებას იძლევა. ეს კი იწვევს ხსნარში პოლარიზაციული სხივის სიბრტყის ბრუნვის მიმართულების ცვლილებას. ბრუნვის კუთხის მიხედვით გამოიყოფა მარჯვნივ (+) და მარცხნივ (-) მბრუნავი იზომერები.

L-ამინომჟავების (D-ამინომჟავების) ერთი ნაწილი მარჯვნივ, ხოლო მეორე ნაწილი კი მარცხნივ მბრუნავია. მაგალითად, L-ალანინი სინათლის პოლარიზაციის სიბრტყეს მარჯვნივ, ხოლო L-ფენილალანინი მარცხნივ აბრუნებს. ერთი ტიპის L და D-ამინომჟავების შერევა იძლევა ოპტიკური აქტიურობის არ მქონე რაცემიულ (თანაბარი რაოდენობის ენანტიომერები - სტერეოიზომერების სარკული გამოსახულება) ნარევს [1;14].

ცილების შემადგენლობაში შედის  $\alpha$ -L-ამინომჟავები. D-ამინომჟავები ჩვეულებრივ გამოიყენება ორგანიზმთაშორის ურთიერთობებში და გვხვდება ზოგიერთი პეპტიდური ანტიბიოტიკების (გრამიციდინი, აქტინომიცინი D) შემადგენლობაში, D-ამინომჟავები ასევე გვხვდება მიკროორგანიზმების უჯრედული კედლის შემადგენელ ნაერთებში. D და

L ამინომჟავები ორგანიზმების გემოს რეცეპტორებზე განსხვავებულად მოქმედებენ. L-ამინომჟავების დიდი ნაწილი ტკბილი გემოთი ხასიათდება, ხოლო D-რიგის ამინომჟავები მწარე ან უგემოვნო. ცხოველური ორგანიზმები ვერ ითვისებს D-ამინომჟავებს. ზოგიერთ სტრუქტურულ ცილებში (კბილის დენტინი, კოლაგენი) L-ასპარაგინის მჟავა შეიძლება თვითნებურად, ძალიან ნელა, ფერმენტების მონაწილეობის გარეშე გარდაიქმნას D-ფორმად. მაგალითად, ადამიანის ორგანიზმის ტემპერატურაზე, კბილის ცილა დენტინში L-ასპარაგინის მჟავა D-იზომერად გარდაიქმნება წელიწადში 0.01% სიჩქარით. კბილების ფორმირების პროცესში დენტინში მხოლოდ L-ასპარაგინის მჟავაა წარმოდგენილი. აქედან გამომდინარე, D-ასპარაგინის მჟავას შემცველობის მიხედვით შესაძლებელია ადამიანის და ცხოველის ასაკის გამოთვლა.

ცილების შემადგენლობაში, ძირითადად გვხვდება 18 სხვადასხვა αL-ამინომჟავა და αL-ამინომჟავის ორი ამიდი (ცილოვანი ამინომჟავები). მათი საშუალებით პეპტიდების და ცილების ფორმირების შესახებ ინფორმაცია კოდირებულია დნმ-ში. დღესდღეობით ცნობილია, რომ ზოგიერთი ცილისათვის საჭიროა ამინომჟავები: სელენოცისტეინი და პიროლიზინი, მათ უწოდებენ 21-ე და 22-ე ამინომჟავებს. როგორც სხვა ცილოვანი ამინომჟავები, სელენოცისტეინი და პიროლიზინი<sup>1</sup> კოდირდება ნუკლეოტიდური ტრიპლეტებით. ის ამინომჟავები, რომლებიც არ მიეკუთვნება ცილოვან ამინომჟავებს დნმ-ით არ კოდირდება [5].

მცენარეები, სოკოები და მიკროორგანიზმები, ადამიანისაგან განსხვავებით, ასინთეზირებენ მათი სიცოცხლისათვის აუცილებელ ყველა ამინომჟავას. ამიტომ ადამიანისათვის აუცილებელია ამინომჟავების ნაწილი მიიღოს საკვებიდან მზა სახით. ადამიანისათვის შეუცვლელი ამინომჟავებია: ვალინი, ლეიცინი, იზოლეიცინი, მეთიონინი, ფენილალანინი, ტრიფტოფანი, ტრეონინი, ლიზინი, არგინინი, ჰისტიდინი. არგინინი<sup>2</sup> და ჰისტიდინი მიჩნეულია ნახევრად შეუცვლელ ამინომჟავებად [14].

<sup>1</sup> სელენოცისტეინი ცილის სინთეზის პროცესში ერთვება. ის ცისტეინის ჰომოლოგია, სადაც გოგირდი სელენით არის ჩანაცვლებული. გვხვდება ფერმენტ გლუტათიონპეროქსიდაზას, სელენოპროტეინების, დეიოდაზების და სხვა ცილების შემადგენლობაში. მ-რნმ-ზე სელენოცისტეინი კოდირდება სდექ UGA კოდონით, იმ პირობით თუ მას მოსდევს ნუკლეოტიდების განსაკუთრებული თანმიმდევრობების სტიმულაცია. რაც შეეხება პიროლიზინს ის ბუნებრივი ამინომჟავაა, რომელიც ტრანსლაციის დროს, ზოგიერთი ცილის პოლიპეპტიდური ჯაჭვის შემადგენლობაში ჩაერთვება. ის შეიცავს α-ამინომჟავას (ბიოლოგიურ პირობებში NH<sub>3</sub><sup>+</sup>ჯგუფი პროტონირებულ მდგომარეობაშია). მისი გვერდითი პიროლური ჯაჭვი, ნეიტრალური pH-ის პირობებში ძირითადად, ლიზინის ჯაჭვის მსგავსია. აქვს დადებითი მუხტი. პიროლიზინი ამინომჟავა ლიზინის წარმოებულა და ზოგიერთ მეთანოგენურ არქეებში, კოდირდება UAG კოდონით, ადამიანში ის არ გვხვდება. ჩვეულებრივ ეს კოდონი სდექ-კოდონია და სხვა სტოპ-კოდონებისაგან განსხვავებით იშვიათად გამოიყენება.

<sup>2</sup> ადამიანისათვის გარკვეულ ასაკამდე, არგინინი შეუცვლელ ამინომჟავას წარმოადგენს. ადამიანის სიცოცხლის პირველი თვეების განმავლობაში არგინინი არასაკმარისად ან საერთოდ არ სინთეზირდება. თუმცა, ასაკის მატებასთან ერთად, ორგანიზმის იწყებს მის საკმარის გამოიმუშავებას. ასევე აღსანიშნავია, ამინომჟავა თიროზინის სინთეზი, ადამიანის ორგანიზმში თიროზინი მხოლოდ ფენილალანინისაგან სინთეზირდება, ამასთან ფენილალანინი შეუცვლელი ამინომჟავაა. ზოგიერთ შემთხვევაში ამინომჟავების შეუცვლელობა შეიძლება მუტაციის შედეგად აღმოცენდეს.

## 1.2. პეპტიდური ზმის აღნაგობა

პეპტიდები ამიდური (პეპტიდური) ზმებით შეერთებული,  $\alpha$ -ამინომჟავებისაგან აგებული, ბუნებრივი ან სინთეზური ნაერთებია.

თანამედროვე კლასიფიკაციით პეპტიდური და ცილოვანი ბუნების ნაერთები იყოფა შემდეგ ჯგუფებად:

- ოლიგოპეპტიდები (მოკლეპეპტიდური ჯაჭვები, შეიცავს 2-დან 10-მდე ამინომჟავურ ნაშთებს);
- პეპტიდები (10-20 ამინომჟავური ნაშთებისაგან შემდგარი ჯაჭვები);
- პოლიპეპტიდები (პეპტიდური ჯაჭვი, შეიცავს 20-ზე მეტ, მაგრამ არაუმეტეს 50-მდე ამინომჟავურ ნაშთს);
- ცილები (პოლიპეპტიდური ჯაჭვები - 50-ზე მეტი ამინომჟავური ნაშთით).

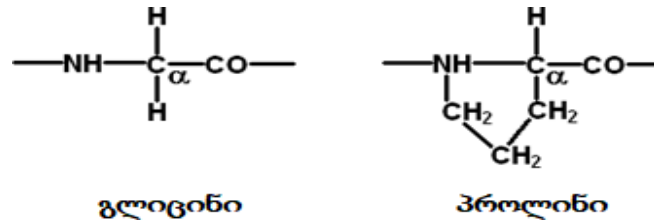
ტიპური ცილა შეიცავს 100-მდე ამინომჟავურ ნაშთს. ყველაზე პატარა ბუნებრივი მინი-ცილა არის კრამბინი, რომელიც 46 ამინომჟავური ნაშთისაგან შედგება [12]. ყველაზე დიდ ცილად კი მიჩნეულია 38.138 ამინომჟავური ნაშთის მქონე ტიტინი [9]. პრობლემატურია მოკლე პეპტიდების განსაზღვრის საკითხი. მათ აქვთ ოლიგომერების და არა პოლიმერების თვისებები [6]. თუმცა, მეცნიერებს შორის მკაფიო შეთანხმება მიღწეული არ არის. ბიოქიმიურ ლიტერატურაში პეპტიდების განსაზღვრების მხრივ მოიპოვება ურთიერთსაწინააღმდეგო ინფორმაცია. პეპტიდებად მიჩნეული 30 [4], 50 [10] და 100 ამინომჟავური ნაშთის მქონე მოლეკულებიც კი [7]. მეორე მხრივ, საბოლოოდ დადგინდა ულტრამოკლე პეპტიდების სიგრძე და ის განისაზღვრა შვიდ ამინომჟავურ ნაშთამდე [8;13]. ამ მონაცემების საფუძველზე შეიძლება ჩათვალოს, რომ ოლიგოპეპტიდები ყოველთვის არიან პეპტიდები, ასევე, ცილებად შესაძლებელია პოლიპეპტიდების მოხსენიებაც. საბოლოო ჯამში, პეპტიდებად შეიძლება ჩათვალოს 45-50 ამინომჟავური ნაშთის მქონე მოლეკულები.

პეპტიდური მოლეკულები შეიძლება განვიხილოთ, როგორც  $\alpha$ -ამინომჟავების პოლიკონდენსაციის პროდუქტი, პროცესი მიმდინარეობს ჯაჭვის მონომერებს შორის, პეპტიდური (ამიდური) ზმების წარმოქმნით. პეპტიდების ერთ ბოლოს, სადაც იმყოფება  $\text{NH}_2$  ჯგუფი ეწოდება N-ბოლო, ხოლო მეორე ბოლოს, სადაც იმყოფება ამინომჟავის  $\text{COOH}$  ჯგუფი ეწოდება C-ბოლო. პეპტიდური და ცილოვანი მოლეკულების ჩაწერა იწყება N-ბოლოდან [6].

ამინომჟავების კონფორმაციული თავისებურებებიდან გამომდინარე ორი ამინომჟავა: გლიცინი და პროლინი. ისინი თავიანთი აღნაგობით უნიკალური მოლეკულები არიან. გლიცინის ნაშთში არ გვხვდება გვერდითი ჯაჭვი ( $\text{R}=\text{H}$ ), რაც ცილის ძირითად ჯაჭვს ანიჭებს მაქსიმალური მოძრაობის უნარს და განაპირობებს ცილის ისეთ კონფორმაციას, რომელიც სტერიული თვალსაზრისით სხვა ამინომჟავების შემთხვევაში შეუძლებელია. გლიცინის ნაშთები ხშირად გვხვდება მეორადი სტრუქტურის ელემენტებში, სადაც პოლიპეპტიდური ჯაჭვი 180 გრადუსით აკეთებს მკვეთრ მობრუნებას [6].

გლიცინის თავისებურების ანტიპოდი პროლინის თვისება, რომელიც გამომდინარეობს მაქსიმალური კონფორმაციული შეზღუდულობით იმ გვერდითი ჯაჭვების გამო, რომელსაც დამატებითი კავშირი აქვს დამყარებული, ძირითადი ჯაჭვის აზოტის

ატომთან. ამიტომ, პროლინის ნაშთში, აზოტის ატომი ვერ მონაწილეობს წყალბადური ბმების წარმოქმნაში (სურათი №4).



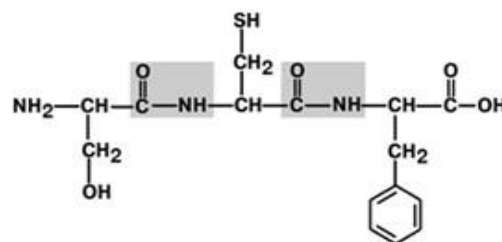
სურათი №4. კონფორმაციული თავისებურებების მქონე ამინომჟავების ნაშთები

პეპტიდურ ჯგუფში ნახშირბადის ატომი იმყოფება  $sp^2$  ჰიბრიდიზაციის მდგომარეობაში. აზოტის ატომის გაუწყვილებელი p-ელექტრონის წყვილი შეუღლებულია  $C=O$  ორმაგი ბმით  $\pi$  ელექტრონებთან. ელექტრონული აღნაგობის თვალსაზრისით, პეპტიდური ჯგუფი წარმოადგენს სამცენტრიან  $p, \pi$  შეუღლებულ სისტემას, ელექტრონული სიმკვრივე კი გადანაცვლებულია უფრო ელექტროუარყოფითი ჟანგბადის ატომისაკენ. შეუღლებული სისტემის შემქმნელი ნახშირბადის, ჟანგბადის და აზოტის ატომები ერთ სიბრტყეში მდებარეობენ [11;14].

რამდენადაც პეპტიდები, ისევე როგორც ამინომჟავები, შეიცავენ თავისუფალ ამინო-და კარბოქსილის ჯგუფებს, ისინი წარმოადგენენ ბიპოლარულ იონებს, აქვთ იზოელექტრული წერტილი და ავლენენ ამფოტერულ თვისებებს. პეპტიდებში  $\alpha$ -ამინოჯგუფი ნაკლებად ფუძე, ხოლო  $\alpha$ -კარბოქსილური ჯგუფი - ნაკლებად მჟავა რეაქციას ავლენს. პეპტიდების ხსნადობა დამოკიდებულია მოლეკულის ზომაზე და მათში შემავალი ამინომჟავური ნაშთების ქიმიურ ბუნებაზე. სხვა დანარჩენ შემთხვევებში კი პეპტიდების  $\alpha$ -ამინო- და  $\alpha$ -კარბოქსილური ჯგუფების ქიმიური თვისებები ახლოს დგას ამინომჟავების თვისებებთან. პეპტიდები ისევე, როგორც ამინომჟავები, შედიან აცილირების, ეთერიფიკაციის, არილირების რეაქციებში. ისინი ურთიერთქმედებენ ალდეჰიდებთან, ნინჰიდრინთან და სხვა.

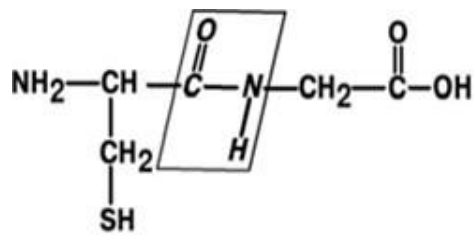
პეპტიდური ბმები წარმოიქმნება ერთი ამინომჟავის კარბოქსილის ჯგუფსა და მეორე ამინომჟავის ამინოჯგუფს შორის. პეპტიდში  $CO-NH$  ჯგუფს, პეპტიდური ბმა ეწოდება. პეპტიდური ბმების თავისებურებებიდან აღსანიშნავია:

I. C-N ბმის მიმართ ამინომჟავების რადიკალების ტრანს-მდგომარეობა: (სურ. №5)



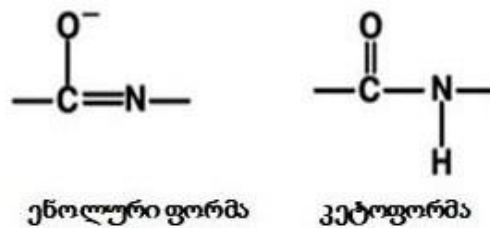
სურათი №5. ამინომჟავების რადიკალების ტრანს-მდგომარეობა

II. კოპლანარობა - პეპტიდურ ჯგუფში შემავალი ყველა ატომი მდებარეობს ერთ სიბრტყეში. პეპტიდური ბმის მიხედვით, ჟანგბადისა და წყალბადის ატომები სხვადასხვა მხარეს არის განლაგებული: (სურ.№6)



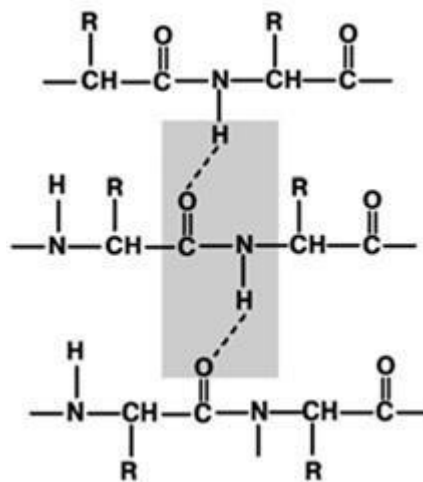
სურათი №6. პეპტიდური ჯგუფის ატომების ერთ სიბრტყეში განლაგება

III. პეპტიდური ბმის კეტო- და ენოლური ფორმების არსებობა: (სურ.№7)



სურათი №7. პეპტიდური ბმის კეტო- და ენოლური ფორმები

IV. სხვა პეპტიდურ ჯგუფებთან ორი წყალბადური ბმის წარმოქმნის უნარი: (სურ.№8)

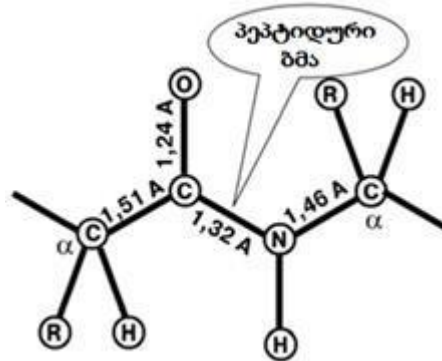


სურათი №8. დაცილებულ პეპტიდურ ბმებს შორის წყალბადური ბმების წარმოქმნის სქემა

V. პეპტიდურ ბმას ნაწილობრივ გააჩნია ორმაგი ბმებისთვის დამახასიათებელი თვისება:



მისი სიგრძე ოდინარულ ბმასთან<sup>3</sup> შედარებით ნაკლებია, რაც ცილებს განსხვავებული კონფორმაციების უნარს ანიჭებს (სურ.№9). პეპტიდები, სადაც ამინომჟავური ნაშთები შეერთებულია მხოლოდ პეპტიდური ბმებით ეწოდება ჰომოდეტური პეპტიდები. ის ნაერთები, რომლებიც პეპტიდური ბმების გარდა, შეიცავენ დისულფიდურ, ეთერულ



სურათი №9. პეპტიდური ბმის სიგრძე

და თიოეთერულ ბმებს ეწოდება ჰეტეროდეტური პეპტიდები. პეპტიდები, რომლებიც მხოლოდ ამინომჟავური ნაშთებისაგან შედგება, იწოდება ჰომომერულ პეპტიდებად, ხოლო თუ ამინომჟავური ნაშთების გარდა, შეიცავს არაცილოვან კომპონენტებსაც, მაშინ ისინი ჰეტერომერულ პეპტიდთა ჯგუფს მიეკუთვნება. (სურ.№9)

არსებობს პეპტიდური ბმის ორი კონფორმაცია (ატომების სივრცითი განლაგება): ტრანს-პეპტიდური, სადაც Cα ატომი იმყოფება პეპტიდური ბმის საწინააღმდეგო მხარეს და ცის-პეპტიდური კონფორმაცია, სადაც Cα ატომი პეპტიდური ბმის ერთ მხარეზეა განლაგებული. პეპტიდური ბმები ხშირად წარმოდგენილია ტრანს-კონფორმაციით. ცის-კონფორმაცია შეიძლება შეგვხვდეს იმ შემთხვევაში, როცა პეპტიდური ბმის წარმოქმნაში მონაწილეობს ამინომჟავა პროლინი. პროლინის გვერდითი ჯაჭვი ნაკლებად განიცდის შემფოთებას, ამიტომ ცის-კონფორმაცია უფრო სტაბილურია [6;11].

პეპტიდურ კონფორმაციას განსაზღვრავს სამი ორწახნაგოვანი - φ (ფი), ψ (ფსი) და ω (ომეგა) კუთხეები (ტორსიული კუთხეები). მათი არსებობა პოლიპეპტიდურ ჯაჭვში ვლინდება სამი განმეორებადი ბმების ირგვლივ ბრუნვით. პეპტიდური ბმების შიგნით, ამინოჯგუფსა და ნახშირბადის α-ატომს, ასევე კარბოქსილის ჯგუფსა და ნახშირბადის α-ატომს შორის არის ოდინარული ბმები. ორ მეზობელ პეპტიდურ ერთეულებს შეუძლიათ ბმების ირგვლივ ბრუნვა და სხვადასხვა ორიენტაციის მიღება. აზოტის ატომს და ნახშირბადის α ატომს შორის ბრუნვის კუთხეს ეწოდება - φ, ხოლო ნახშირბადის α ატომსა და კარბოქსილის ჯგუფს შორის ბრუნვის კუთხეს ეწოდება - ψ. რაც შეეხება ω კუთხეს, ის ხშირად არ განიხილება, ვინაიდან, ის მოიცავს ნახშირბადის და აზოტის ატომებს, ხოლო მათ შორის ბრუნვა შეზღუდულია [1;11].

აღსანიშნავია ამინომჟავების მოძრავი კონფორმაციის - კომპლემენტარულობის საკითხი, რაც დაკავშირებულია პოლიპეპტიდურ ჯაჭვში, ამინომჟავების პრინციპულად ახალ

<sup>3</sup> ორ ატომს შორის, ორი ვალენტური ელექტრონების მონაწილეობით მიღებული ქიმიური ბმა. ატომები ინაწილებენ ბმის წარმოქმნელ საერთო ელექტრონების წყვილს. ოდინარული ბმა მიეკუთვნება კოვალენტური ბმის ტიპს.



შემენილ თვისებაზე. კომპლემენტარულობის თანამედროვე ინტერპრეტაცია, ილუსტრირდება დადებითი და უარყოფითი მუხტების მიზიდულობაზე, რაც მოლეკულების ზედაპირის ჩაღრმავებების შენაცვლებით გამოიხატება, სხვა სიტყვებით ეს არის ობიექტის ელემენტების შესატყვისი შესაბამისობა და მისი სარკისებური გამოსახულება.

ბიოლოგიური მაკრომოლეკულები, ნაწილობრივ პეპტიდები, საკმაოდ ფართო კონფორმაციულ დიაპაზონში, ინარჩუნებენ მოლეკულათშორისი ურთიერთქმედების კომპლემენტარობას. კომპლემენტალურობის უნარი, დაკავშირებულია ფერმენტების კატალიზურ აქტიურობასთან, კომპლემენტური ურთიერთქმედების მოდელი „გასაღები-კლიტი“ პირველად გამოყენებული იყო ენზიმოლოგიის განვითარების გარიჟრაჟზე. მოგვიანებით იგივე მოდელი, გამოიყენეს ანტიგენ-ანტისხეულის სპეციფიკური კავშირების განხილვისას და ლიგანდთან რეცეპტორის სელექტიური ურთიერთქმედებების აღსაწერად [3;14].

ნუკლეინის მჟავების გამოკვლევისას, პირველად გამოიყენეს ნუკლეოტიდური წყვილების კომპლემენტარული მოდელი, რომლის საშუალებით დადგინდა, რომ ეს მაკრომოლეკულები ზუსტად კოპირებენ საკუთარ სტრუქტურას. საწყისი მაკრომოლეკულა წარმოადგენს მატრიცას, შემდგომი მოლეკულის შესაქმნელად. მატრიცული კომპლემენტარობის პრინციპი ძალიან მარტივი და ელეგანტურია. მის არსი მდგომარეობს იმაში, რომ მოლეკულის მოწესრიგებულ სტრუქტურაში მყოფი ყოველი ელემენტი (ელექტროსტატიკური მუხტი, პროტონ-დონორული ან ჰიდროფობური ჯგუფები), იმავე თანმიმდევრობით კოპირდება მეორე მაკრომოლეკულაზე [3]. მატრიცული კომპლემენტარულობის ღრმა კვლევებმა გამოავლინა, რომ მას ადგილი აქვს პეპტიდებისსინთეზის, მემბრანის ბიშრის ფოსფოლიპიდების ფორმირების და პოლიმერის თვითაწყობის პროცესში.

პეპტიდური ბმა წარმოადგენს ცილოვანი მოლეკულის საფუძველს, რითაც აგებულია დედამიწაზე ყველა ცოცხალი ორგანიზმი. მისი აღნაგობის თავისებურებამ და სივრცითმა კონფიგურაციამ, უდიდესი გავლენა მოახდინა ჩვენს პლანეტაზე, სიცოცხლის არსებობასა და მის შენარჩუნებაზე [3].

### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Buxbaum E. (2007) *Fundamentals of Protein Structure and Function*. Springer, Portsmouth.
2. Byun BJ, Kang YK. Conformational preferences and pK(a) value of selenocysteine residue. *Biopolymers*. 2011 May;95(5):345-53. doi: 10.1002/bip.21581. Epub 2011 Jan PMID: 21213257.
3. Conjugated oligomers, polymers and dendrimers: from polyacetylene to DNA: Proc. of the 4<sup>th</sup> Francqui colloquium, Bruxelles, 21-23 oct. 1998/Ed.-J.-L. Breda. Paris: De Berg Univ., 1998. 662 p.
4. Gayathri Srinivasan, Carey M. James, Joseph A. Krzycki. Pyrrolysine Encoded by UAG in Archaea: Charging of a UAG-Decoding Specialized tRNA. *Science* 24 May 2002; Vol. 296, Issue 5572, pp. 1459-1462 DOI: 10.1126/science.1069588.
5. Derakhshankhah, H.; Jafari, S. Cell penetrating peptides: A concise review with emphasis on biomedical applications. *Biomed. Pharmacother.* 2018, 108, 1090–1096.
6. Hamley, I.W. *Introduction to Peptide Science*; Wiley: Weinheim, Germany, 2020; ISBN 978-1-119-69817-3.
7. Hamley, I.W. Small bioactive peptides for biomaterials design and therapeutics. *Chem. Rev.* 2017, 117, 14015–14041. [CrossRef][PubMed].
8. Ni, M.; Zhuo, S. Applications of self-assembling ultrashort peptides in bionanotechnology. *RSC Adv.* 2019, 9, 844–852. [CrossRef] [PubMed].
9. Patel, V.; Asatryan, B.; Siripanthong, B.; Munroe, P.B.; Tiku-Owens, A.; Lopes, L.R.; Khanji, M.Y.; Protonotarios, A.; Santangeli, P.; Muser, D.; et al. State of the art review on genetics and precision medicine in arrhythmogenic cardiomyopathy. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 6615–6662.
10. Pavan, S.; Berti, F. Short peptides as biosensors transducers. *Anal. Bioanal. Chem.* 2012, 402, 3055–3070. [CrossRef] [PubMed].
11. Petsalaki E, Russell RB (2008) Peptide-mediated interactions in biological systems: new discoveries and applications. *Curr Opin Biotechnol* 19:344–350.
12. Schmidt, A.; Teeter, M.; Weckert, E.; Lamzin, V.S. Crystal structure of small protein crambin at 0.48 Å resolution. *Acta Cryst. F* 2011, 67, 424–428.
13. Seow, W.Y.; Hauser, C.A.E. Short to ultrashort peptide hydrogels for biomedical uses. *Mater. Today* 2014, 17, 381–388.
14. Whitford D. (2005) *Proteins: structure and function*. John Wiley & Sons Ltd, West Sussex, England.

## II თავი. პეპტიდების ფიზიკურ-ქიმიური თვისებები

### 2.1. პეპტიდების ჰიდროფილურ-ჰიდროფობური თვისებები

ორგანული ნაერთების ჰიდროფობურობის გაზომვა, მაგალითად, ფარმაკოლოგიაში აქტუალური იყო ჯერ კიდევ მეოცე საუკუნის დასაწყისში. ამ მხრივ მნიშვნელობა ენიჭებოდა ტოქსინების, ნეიროლეპტიკური და ნარკოტიკულ ნაერთებს შორის კორელაციას ჰიდროფობურობასთან და მათ ფიზიოლოგიურ აქტიურობასთან.

როგორც ცნობილია, წყალს გააჩნია უდიდესი მნიშვნელობა ცოცხალ სისტემებში მიმდინარე პროცესებზე. წყლის ჟანგბადის ცენტრალური ატომი მონაწილეობს ოთხი წყალბადური ბმის წარმოქმნაში, აქედან ორი ელექტრონების დონორია, ხოლო დანარჩენი - აქცეპტორი. სისტემაში  $O \cdots H \cdots O$  კუთხე უახლოვდება 180 გრადუსს. ასეთი სტრუქტურა წყლის მოლეკულების მაღალ პოლარულობას განაპირობებს.

წყლის მოლეკულების სტრუქტურა და მოლეკულათშორისი წყალბადური ბმები, საკვანძო როლს ასრულებენ გახსნილი ნაერთების, კერძოდ, პეპტიდების და ცილების ჰიდრატაციის პროცესში. წყალში, პოლარულ და არაპოლარულ ჯგუფებს შორის, წარმოიქმნება სხვადასხვა ტიპის ჰიდრატაციული გარსები. არაპოლარულ (ჰიდროფობური) ჯგუფებთან ახლოს, რომლებსაც არ შეუძლიათ წყალბადური ბმების წარმოქმნაში მიიღონ მონაწილეობა, წარმოიქმნება წყლის მოლეკულების ერთმანეთთან დაკავშირებული მივივისებრი ბურთულები [12;13].

ამინომჟავები თავისებურ როლს ასრულებენ პეპტიდების და ცილების კონფორმაციის ფორმირებაში. ჰიდროფობური ალიფატური ამინომჟავების (ალანინი, ვალინი, ლეიცინი და იზოლეიცინი) გვერდითი ჯაჭვები, წარმოდგენილია მეთილური ან მეთილენური ჯგუფებით. როგორც წესი, მათი ამინომჟავური ნაშთები, განლაგებულია ცილოვანი გლობულის შიგნით, ხოლო გვერდითი ჯაჭვები (გამონაკლისია ალანინი) განტოტვილია. ვალინის და იზოლეიცინის შემთხვევაში განტოტვა ახლოს მდებარეობს ძირითად ცილოვან ჯაჭვთან, რაც ზღუდავს მის კონფორმაციულ ძვრადობას [12;13]. ჰიდროფობური არომატული ამინომჟავებიდან (ფენილალანინი, თიროზინი და ტრიფტოფანი) მხოლოდ ფენილალანინის ნაშთები არის სრულად არაპოლარული, მაშინ როცა თიროზინის ფენოლური რგოლი ჩამნაცვლებლის სახით შეიცავს OH ჯგუფს, ხოლო ტრიფტოფანს ინდოლურ რგოლში აქვს აზოტის ატომი. უმრავლეს შემთხვევაში, აღნიშნული ამინომჟავების ნაშთები, რამდენადაც ისინი არაპოლარულებია, გვხვდება ცილოვანი გლობულის ჰიდროფობურ ბირთვში. თიროზინის და ტრიფტოფანის არაპოლარულ ატომებს შეუძლიათ მონაწილეობა მიიღონ წყალბადური ბმების წარმოქმნაში სხვა ამინომჟავურ ნაშთებთან და გამხსნელის (წყალი) მოლეკულებთან. ნეიტრალურად პოლარულ ამინომჟავებს (სერინი, ტრეონინი, ცისტეინი, მეთიონინი, ასპარაგინი და გლუტამინი) აქვთ პოლარული ჯგუფების მქონე, მცირე ალიფატური გვერდითი ჯაჭვები. სერინის და ტრეონინის ჰიდროქსილურ ჯგუფებს შეუძლიათ ძირითად ჯაჭვთან წარმოქმნან წყალბადური ბმები, რამაც შეიძლება გავლენა მოახდინოს პოლიპეპტიდური ჯაჭვის ლოკალურ კონფორმაციაზე. ასპარაგინის და გლუტამინის

გვერდითი ჯაჭვები შეიცავენ, წყალბადური ბმების წარმოქმნაში მონაწილე, ამიდურ ჯგუფებს [14].

pH-ის ფიზიოლოგიური მნიშვნელობის პირობებში, მჟავა ბუნების ამინომჟავებში (ასპარაგინის და გლუტამინის მჟავები<sup>4</sup>) გვერდითი ჯაჭვის კარბოქსილური ჯგუფები დისოცირებულ მდგომარეობაშია. მათ ცილაში უარყოფითი მუხტი აქვთ. ისინი თავიანთი ბუნებით ძლიერ პოლარულები არიან და ხშირად ცილის ზედაპირზე გვხვდებიან, კარბოქსილურ ჯგუფებს შეუძლიათ ურთიერთქმედება გამხსნელის მოლეკულებთან. ეს ჯგუფები ელექტროსტატიკური ურთიერთქმედებებით, ასევე, მონაწილეობენ დადებითად დამუხტულ ამინომჟავურ ნაშთებთან და ლითონის იონებთან, ფუძე ბუნების ამინომჟავებიდან (ჰისტიდინი, ლიზინი და არგინინი) ჰისტიდინი ნეიტრალურია pH-ის ფიზიოლოგიური მნიშვნელობის საზღვრებში და წარმოადგენს ეფექტურ მჟავა-ფუძოვან კატალიზატორს. იმავე პირობებში, ლიზინი და არგინინი უფრო მეტად ამჟღავნებენ ფუძე ბუნებას. დადებითად დამუხტულები, როგორც წესი, სოლვატიზირებული არიან. რიგ შემთხვევებში ისინი, ცილის შიგნით, უარყოფითად დამუხტულ ასპარაგინის და გლუტამინის მჟავებთან ერთად, ჩართულები არიან ელექტროსტატიკურ ურთიერთქმედებებში [14].

პეპტიდების დისოციაცია რთული მრავალსაფეხურიანი პროცესია, რომელიც ხასიათდება იონიზაციის რამდენიმე კონსტანტით. ერთი იონოგენური ჯგუფის მუხტის ცვლილება არა მხოლოდ გავლენას ახდენს მის ურთიერთქმედებაზე არაორგანულ იონებთან ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ), არამედ ცვლის წყლით გარემოცული მოლეკულების ორიენტაციას. პეპტიდების ბიოლოგიური აქტიურობის დიაპაზონი ფართოვდება-გარემომცველი არის იონური ძალის და მჟავიანობის მიმართ მაღალი მგრძობელობის გამო. ცალკეულ ამინომჟავებთან შედარებით, ორგანიზმში მათი აქტიურობა ვლინდება მცირე მოლარულ კონცენტრაციებში, მაგრამ მაღალი სელექტივობით. მაგალითად, დიპეპტიდი კარნოზინის<sup>5</sup> მოლეკულური სტრუქტურა, მოლეკულის C-ბოლოზე, წარმოდგენილია ჰისტიდინის იმიდაზოლის ბირთვით, ხოლო N-ბოლოზე -  $\beta$ -ამინოჯგუფით. პეპტიდური ბმის სიბრტყიდან  $\beta$ -ამინოჯგუფი შორს არის განლაგებული და ამიტომ, თავისუფალი ბრუნვის პირობებში, ინარჩუნებს მაღალი მოძრაობის უნარს C-C და N-C ბმების ირგვლივ, ვიდრე  $\alpha$ -მდგომარეობაში მყოფი ამინოჯგუფი. დისოციაციის ხარისხის ცვლილებისას, ელექტრონული სიმკვრივე გადაინაცვლებს იმიდაზოლის ბირთვის მიმართ, რაც უზრუნველყოფს ჰისტიდინის მონაწილეობას ლიგანდურ და ჟანგვა-აღდგენით რეაქციებში, მაშინ როცა  $\alpha$ -ამინოჯგუფი ჩართულია პეპტიდურ ბმაში. შესაძლებელია სწორედ ამიტომ, კარნოზინი დადებით გავლენას ახდენს გლიკოლიზზე და ჟანგვით ფოსფორილირებაზე, ზრდის ატფ-ის წარმოქმნას. გარდა ამისა, კარნოზინი მონაწილეობს, ციტოპლაზმურ მემბრანაში, ნატრიუმის და კალიუმის იონების ეფექტურ ტრანსპორტში [8;13].

<sup>4</sup> მათ ასევე შესაბამისად, ასპარტატს და გლუტამატს უწოდებენ.

<sup>5</sup> კარნოზინი ( $\beta$ -ალანინ-ჰისტიდინი) პირველად გამოყოფილი იყო კუნთოვანი ქსოვილიდან, შემდეგ აღმოჩნდა ყველა ინერვირებად ქსოვილებში 20 mM-მდე კონცენტრაციით.

## 2.2. პეპტიდების ჟანგვა-აღდგენითი (რედოქს) თვისებები

პეპტიდები, რომელთა გვერდით ჯგუფებს შეუძლიათ მონაწილეობა მიიღონ ჟანგვა-აღდგენით რეაქციებში, გამოირჩევიან მაღალი ბიოლოგიური აქტიურობით. სუნთქვის ჯაჭვი და ფოსფორილირების რეაქციები, მნიშვნელოვანი ხარისხით, განპირობებულია ჟანგვა-აღდგენითი რეაქციებით. ამ მხრივ გამორჩეულია ამინომჟავების - ცისტეინის და ჰისტიდინის გვერდითი ჯგუფების შემცველი პეპტიდები. ცისტეინის მოლეკულაში გოგირდის, ხოლო ჰისტიდინის იმიდაზოლის ბირთვის აზოტის ატომებს, შეუძლიათ ელექტრონების მიღება და გაცემა გარემო არე მდგომარეობის დამოუკიდებლად. ჰისტიდინის და ცისტეინის ნაშთების შემცველი პეპტიდები მონაწილეობენ, როგორც კოენზიმები ან არიან კატალიზურ რეაქციებში ფერმენტული სისტემის აქტიური ცენტრები და განაპირობებენ ორგანიზმების ანტიოქსიდანტურ სისტემის კომპონენტების ეფექტურ მოქმედებას. მემბრანული პეპტიდები პასუხისმგებელი არიან უჯრედების ელექტრული პოტენციალის ფორმირებაზე და გარემოში ელექტროქიმიური სიგნალების გადაცემაზე.

მრავალი ცისტეინის ნაშთების შემცველი პეპტიდური რეგულატორები, სულფჰიდრილური ჯგუფების დაჟანგვისას, წარმოქმნიან შიდამოლეკულურ S-S ბმებს, რომლებიც ქმნიან პეპტიდურ ჯაჭვში სარქებს (მესამეული სტრუქტურა) და განსაზღვრვენ მთლიანი მოლეკულის კონფიგურაციას.

ჰისტიდინი ცოცხალი უჯრედების ქსოვილებში თავისუფალი სახით თითქმის არ გვხვდება. თუმცა, შედის მრავალი ფერმენტის და პეპტიდ-რეგულატორის შემადგენლობაში. მისი გვერდითი ჯგუფი განაპირობებს პეპტიდების აქტიურობის ფართო სპექტრს. მაგალითად, სისხლის პლაზმიდან გამოყოფილია თერმოსტაბილური ტრიპეპტიდი Gly-His-Lis, რომელსაც გააჩნია მაღალი სელექტიური აქტიურობა სპილენძის და სხვა გარდამავალი ლითონების იონების შებოჭვის მხრივ, რაც ხორციელდება ჰისტიდინის იმიდაზოლის ბირთვით, მისი მოქმედებით კი პეპტიდი იძენს ჟანგვა-აღდგენით რეაქციებში მონაწილეობის უნარს [15].

თუ ამინომჟავური ნაშთი ატარებს ელექტროსტატიკურ მუხტს ან ურთიერთქმედებს წყლის მოლეკულებთან, როგორც წყალბადური ბმების დონორი ან აქცეპტორი, მაშინ მის ირგვლივ წარმოიქმნება ყინულის სტრუქტურის მაგვარი ჰიდრატაციული წყლის მკვრივი შრე. ამ შრეში წყლის მოლეკულის დიპოლური მომენტი ორიენტირებულია ჰიდრატირებადი ჯგუფის ლოკალური ელექტროსტატიკური ველის მოქმედებით. ელექტრონულ-აქცეპტორულ აქტიურობას უკავშირებენ დიპეპტიდ კარნოზინის დამცავ ეფექტს თავის ტვინის ამილოიდური (ამილოიდოზი) <sup>6</sup> დაზიანების დროს, კერძოდ, იმიდაზოლის ბირთვი ხელს უშლის ზეჟანგურ დაჟანგვას. თუმცა, ეს აქტიურობა ვლინდება მხოლოდ მაშინ, როცა დიპეპტიდის შემადგენლობაში ჰისტიდინი ჩაერთვება, მას გააჩნია მნიშვნელოვანი დიპოლური მომენტი და მასთან შესაბამისი იმიდაზოლის ბირთვის სივრცითი სტაბილიზაციის უნარი [1]. შესაძლებელია, ამილოიდური ჩალაგების დესტაბილიზაციაში ასევე მონაწილეობდეს ალანინის β-სტრუქტურა [8].

<sup>6</sup> ამილოიდოზი - სისტემური დაავადებაა, ხასიათდება ნერვული ქსოვილის უჯრედშორის სივრცეში ცილა-ნახშირწყლოვანი კომპლექსების ჩალაგებით.

უჯრედული პროცესების ჟანგვა-აღდგენითი (რედოქს) რეგულაცია განიხილება, როგორც უჯრედების ფუნქციონალური აქტიურობის ერთ-ერთი ფუნდამენტური მექანიზმი [9]. უჯრედის და შიდაუჯრედული სტრუქტურების რედოქს-მდგომარეობის რაოდენობრივი დახასიათებისათვის, ფართო გამოყენება ჰპოვა პარამეტრმა, რომელსაც გლუტათიონის რედოქს-პოტენციალს უწოდებენ [10].

გლუტათიონი - ხაზოვანი ტრიპეპტიდია, რომლის შემადგენლობაში შედის  $\gamma$ Glu-Cys-Gly-ის ამინომჟავური ნაშთები. ორგანიზმებში გვხვდება ორი სტაბილური ფორმის სახით: აღდგენილი (GSH) და დაჟანგული (GSSG). აღდგენილი გლუტათიონი შედარებით პატარა მოლეკულაა. მოლეკულის ცისტეინურ ნაწილში გვხვდება სულფჰიდრილური (-SH) ჯგუფი, რითაც აიხსნება მისი ძლიერი ელექტროდონორული ხასიათი. რამდენადაც მოლეკულა კარგავს ელექტრონებს ის იჟანგება. ორი ასეთი მოლეკულა ერთმანეთს დისულფიდური ხიდაკებით უკავშირდება და მიიღება დისულფიდ-გლუტათიონი (GSSG). ფერმენტ გლუტათიონრედუქტაზას და ნადფ(H<sup>+</sup>)-ის ენერჯის საშუალებით, დაჟანგული გლუტათიონი აღდგება სულფჰიდრილურ ფორმამდე [11].

ამრიგად, GSH-ით კონტროლდება შიდაუჯრედული და გარეუჯრედული ჰომეოსტაზური მექანიზმები. GSH-ის ჟანგვა-აღდგენითი ბუფერული თვისება და შიდაუჯრედული კონცენტრაცია განპირობებულია მისი ქიმიური თვისებებით, კერძოდ, მისი სინთეზით და რედუქციით. GSH და GSSG წყვილის ჟანგვა-აღდგენითი რეაქციების წყალობით მიმდინარეობს უჯრედული ციკლის რეგულაცია [17]. უჯრედულ კომპარტმენტებში GSH და GSSG-ის შემცველობა განაპირობებს ჟანგვა-აღდგენით ბალანსს. ამ თვისებას გააჩნია დიდი ბიოლოგიური მნიშვნელობა, რამდენადაც საშუალებას იძლევა, უჯრედის ჟანგვა-აღდგენითი უნარები შენარჩუნდეს ნორმალურ და სტრესულ პირობებში. უჯრედის ოპტიმალურ რედოქს-სტატუსის პირობებში, გლუტათიონის ძირითადი ნაწილი აღდგენილ ფორმაშია და შეიძლება კოვალენტურად იყოს დაკავშირებული ცილებთან. ამ პროცესს გლუტათიონილირებას უწოდებენ და მიღებული ნაერთი უჯრედის დაცვის სისტემაში მონაწილე მრავალი ფერმენტის კოფერმენტია [2;16].

ამრიგად, გლუტათიონს შეუძლია შებოჭოს თავისუფალი რადიკალები და გამოვიდეს გლუტათიონ-პეროქსიდაზის და გლუტათიონ-S-ტრანსფერაზისათვის სუბსტრატის როლში. მაგალითად, ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პროცესებში, წყალბადის ზეჟანგის დეტოქსიკაციის დროს.

გლუტათიონის სტრუქტურაში არის მნიშვნელოვანი მომენტი, რომელიც განაპირობებს მის უნიკალურობას. მის შემადგენლობაში მყოფი გლუტამატი ცისტეინს უერთდება ამიდური  $\gamma$ -კარბოქსილური ბმით და არა  $\alpha$ -კარბოქსილური ნაწილით. ე.ი. პეპტიდი მოიცავს  $\alpha$ -პეპტიდურ ბმასთან ერთად  $\gamma$ -პეპტიდურ ბმასაც. რაც შეეხება გლიცინს ის ცისტეინთან დაკავშირებულია ნორმალური ამიდური ბმით. ასეთი ქიმიური სტრუქტურის საშუალებით, გლუტათიონის პროტეოლიზი არ მიმდინარეობს თიოლურ ჟანგვა-აღდგენით კატალიზამდე [6]. გლუტათიონს შეუძლია მონაწილეობა მიიღოს არაფერმენტულ ანტიოქსიდანტურ დაცვით პროცესებში, სადაც ის გვევლინება თავისუფალი რადიკალების შემბოჭავ „ხაფანგის“ როლში [5]. უჯრედებში ჟანგვითი სტრესის განვითარებისას ვითარდება ნახშირწყლების, ლიპიდების და ნუკლეინის მჟავების მოლეკულების დაზიანება, ირღვევა მათი ფუნქციები და უჯრედი იღუპება. ჟანგვითი სტრესი და უჯრედული ჟანგვა-აღდგენითი სტატუსის (რედოქს-სტატუსი)

ცვლილებამ შეიძლება გავლენა მოახდინოს ბირთვულ ქრომატინზე და გამოიწვიოს გენების ექსპრესიის ცვლილებები. ჟანგვითი სტრესის განვითარება იწვევს დნმ-ის ერთ და/ან ორჯაჭვიან გაწყვეტებს. მიტოქონდრიუმში ანალოგიური პროცესები, აქვეითებს ტრანსმემბრანულ პოტენციალს, იცვლება მემბრანის განვლადობა და ჩქარდება აპოპტოზური ფაქტორების გამოთავისუფლება, რაც უჯრედის დაღუპვას იწვევს. ფიზიოლოგიურ პირობებში, ჟანგბადის და აზოტის აქტიური ფორმები მონაწილეობას ღებულობენ რედოქს-სიგნალინგში, რაც წარმოადგენს უჯრედში სიცოცხლისათვის აუცილებელი ცილების რეგულაციის აქტივაციის სწრაფ, სპეციფიკურ და შექცევად რეაქციებს. რედოქს-სიგნალინგის პროცესები შესაძლებელია უჯრედის სხვადასხვა კომპარტმენტებში განვითარდეს და დროის მოცემულ მომენტში ჩართული აღმოჩნდეს სხვადასხვა რედოქს წყვილები. მაგალითად, GSH/GSSG ან ნადH(H<sup>+</sup>)/ნად<sup>+</sup> დაჟანგვის პროცესების შექცევადობაში უკიდურესად აუცილებელია ცისტეინის ნაშთების მონაწილეობა, რაც ცილების ნორმალურ ფუნქციონირებას განაპირობებს. თიოლ/დისულფიდური სისტემის მდგომარეობა განისაზღვრება უჯრედის რედოქს-სტატუსით რაც GSH/GSSG მდგომარეობით ხასიათდება [7;17].

ფიზიოლოგიურ პირობებში GSH/GSSG შეადგენს 100:1, რასაც მინიმუმამდე დაჰყავს ჟანგბადის და აზოტის ოქსიდაციური მოქმედება. ამ შეფარდების დარღვევა არსებით გავლენას ახდენს ცილების რედოქს-რეგულაციის ფუნქციონირებაზე, სიგნალის ტრანსდუქციის მიმდინარეობაზე, გენების ექსპრესიის კონტროლზე, უჯრედების პროლიფერაციასა და დიფერენცირებაზე, უჯრედულ მეტაბოლიზმის მდგომარეობაზე და ზოგადად უჯრედის სიცოცხლისუნარიანობაზე [3;4].

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Alberts B., Bray D., Lewis J. et al. Molecular biology of the cell. 3rd ed. New York: Garland Publish., 1994. 1294 p.
2. Alscher R.G. Biosynthesis and antioxidant function of glutathione in plants // *Physiol Plantarum*. 1989. V. 77. P. 457–464.
3. Cai, Z., and Yan, L.J. (2013) Protein Oxidative Modifications: Beneficial Roles in Disease and Health, *Journal of Biochemical and Pharmacological Research*, 1, 15–26.
4. Fitzpatrick, A.M., Jones, D.P., and Brown, L.A. (2012) Glutathione redox control of asthma: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities, *Antioxidants & Redox Signaling*, 17, 375–408.
5. Galano, A., and Alvarez-Idaboy, J.R. (2011) Glutathione: mechanism and kinetics of its non-enzymatic defense action against free radicals, *RSC Advances*, 1, 1763–1771.
6. *Glutathione and Sulfur Amino Acids in Human Health and Disease*. 2009, Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. p. 626.
7. Go, Y.-M., and Jones, D.P. (2008) Redox compartmentalization in eukaryotic cells, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1780, 1273–1290.
8. Iverson B. L. Betas are brought into the fold // *Nature*. 1997. Vol. 385, N 6612. P. 113-115.
9. Janssen-Heininger Y.M., Mossman B.T., Heintz N.H., Forman H.J., Kalyanaraman B., Finkel T., Stamler J.S., Rhee S.G., Van der Vliet A. Redox-based regulation of signal

- transduction: Principles, pitfalls, and promises // *Free Rad. Biol. Med.* – 2008. – Vol. 45, P. 1–17.
10. Jones D.P. Redox potential of GSH/GSSG couple: assay and biological significance // *Methods Enzymol.* – 2002. – Vol. 348. – P. 93–112
  11. Lallement P.A., Brouwer B., Keech O., Hecker A., Rouhier N. The still mysterious roles of cysteine-containing glutathione transferases in plants // *Frontiers in Pharmacology*. 2014. V.5.
  12. Lear J. D., Schneider J. P., Kenker P. K. Electrostatic effects on ion selectivity and rectification in designed ion channel peptides // *J. Amer. Chem. Soc.* 1997. Vol. 119, N 14. P. 3212-3217.
  13. Liu Z, Su M, Han L, Liu J, Yang Q, Li Y, Wang R (2017) Forging the basis for developing protein–ligand interaction scoring functions. *Acc Chem Res* 50:302–309.
  14. London N, Raveh B, Schueler-Furman O (2013) Peptide docking and structure-based characterization of peptide binding: from knowledge to know-how. *Curr Opin Struct Biol* 23:894–902.
  15. Pickart L. The biological effects and mechanism of action of the plasma tripeptide Glycyl-Histidyl-Lysin // *Lymphokines / Ed. E. Pick.* New York; London: Acad. Press, 1983. Vol. 8. P. 425-446.
  16. Pompella A., Visvikis A., Paolicchi A., de Tata V., Casini A.F. The changing faces of glutathione, a cellular protagonist // *Biochem. Pharmacol.* 2003. V. 66. P. 1499–1503.
  17. Ortega, A.L., Mena, S., and Estrela, J.M. (2011) Glutathione in Cancer Cell Death, *Cancers*, 3, 1285–1310.
  18. Sanchez-Fernandez R., Fricker M., Corben L., White N., Sheard N., Leaver C., Van Montagu M., Fuze D., May M. Cell proliferation and hair tip growth in the Arabidopsis root are under mechanistically different forms of redox control // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997. V. 94. P. 2745–2750.

### 2.3. პეპტიდების კონფორმაცია ხსნარებში

პეპტიდების მოლეკულებში ამინომჟავების ნაშთების ერთმანეთის მიმართ განლაგება ფიქსირებულია. მრავლობითი შესაძლო ტორსიული კუთხეებით განსაზღვრული, ვალენტური ბმების ირგვლივ ატომების და ჯგუფების ბრუნვა წარმოადგენს პეპტიდების კონფორმაციული მრავალფეროვნების საფუძველს. სინთეზური ჰომოპოლიმერების გავრცელებული კონფორმაციული ვარიანტია სტატიკური (უწესრიგოდ გადახლართული) გორგალი - მაქსიმალური კონფორმაციული ენთროპიის მნიშვნელობით. ბუნებრივ პეპტიდებს უფრო ორგანიზებული სტრუქტურა გააჩნიათ - მათი ჯაჭვი აწყობილია მოწესრიგებული ბლოკებით, რაც პეპტიდური ჯაჭვის დახვევით და გამკვრივებით არის გამოწვეული. რენტგენოსტრუქტურული ანალიზით დადგინდა, რომ L-იზომერებისაგან შემდგარი პოლიპეპტიდური ჯაჭვი ჩაზნექილია სპირალის სახით.

მოლეკულური ორგანიზაციის ამ დონეზე წარმოჩნდება პეპტიდური მოლეკულის ახალი პრინციპული თვისება - შიდამოლეკულური სახით სივრცითი აღნაგობის ცალკე გამოყოფა. α-სპირალური სტრუქტურის ეს მიდამო მიუწვდომელია წყლის მოლეკულების



და დაბალმოლეკულური ელექტროლიტებისათვის, მაშინ როცა სივრცის სხვა ნაწილი დაკავებულია გამხსნელის, ელექტროლიტების და სხვა პეპტიდების მიერ, რასაც შეიძლება ეწოდოს გარე სივრცე. ჰიდრატირებული ამინომჟავების გვერდითი ჯაჭვები მიმართულია, ჰიდროფობური თვისებების მიხედვით, გარე სივრცისაკენ, მაქსიმალურად მჭიდროდ არის შეფუთული და იკავებს მისთვის შესაბამის არეალს [1].

ყველა ამინომჟავური ნაშთი არ მონაწილეობს  $\alpha$ -სპირალის წარმოქმნაში. პროლინი და გლიცინი არის ჯაჭვის ის ნაწილი, რომელიც წყვეტს მოწესრიგებულ სპირალს. დაბალმოლეკულური აგენტებით (ეთანოლი, შარდოვანა, გუანიდინი) პეპტიდების შიდამოლეკულური წყალბადური ბმების გახლეჩა განაპირობებს სპირალის გაფაშარებას. ამინომჟავური ნაშთების გვერდითი ჯაჭვები სპირალიდან განლაგებულია რადიალური მიმართულებით და ამიტომ არ განიცდიან სივრცით წინააღმდეგობებს  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$  ბმების ირგვლივ ბრუნვისას. თუმცა, ამ ჯგუფების ფიზიკურ-ქიმიური თვისებები (ჰიდროფობობა, იონიზაციის ხარისხი, ჟანგვა-აღდგენითი პოტენციალი) განაპირობებს მათ შორის ურთიერთობის ხასიათს. მიზიდვა-განზიდვის ტიპის ურთიერთობები, შესაძლოა, ინტენსიური აღმოჩნდეს, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს, როგორც ძირითადი სპირალური კონფორმაციის სტაბილიზაცია, ისე მისი დარღვევა [4]. გარემო პირობების ცვლილებისას (გამხსნელი, ტემპერატურა, მჟავიანობა და სხვა), ბუნებრივი პეპტიდების ადაპტირების საფუძველი მათი კონფორმაციული ცვლილებებია. პეპტიდის უპირატესი, კონფორმაციული მდგომარეობა განისაზღვრება დაბალი ენერჯის კონფორმაციის თანმიმდევრული შენაცვლების საფუძველზე, რაც ვლინდება შიდამოლეკულური ადგზნების ტალღის ფორმის სახით. კონფორმაციული ცვლილებების ეს თანმიმდევრობები ისეთივე მოწესრიგებულია, როგორც პეპტიდურ ჯაჭვში ამინომჟავური თანმიმდევრობები. ახალი კონფორმაცია ხასიათდება რხევების სპექტრული სიხშირით და შეცვლილი პეპტიდური ჯაჭვის თერმოდინამიკით. მოლეკულური მოძრაობის სიჩქარის გამოკვლევა ხორციელდება სხვადასხვა სპექტროსკოპული მეთოდების დახმარებით. ამ მეთოდების საშუალებით დადგინდა, რომ ციტოპლაზმაში, პოლიპეპტიდური მაკრომოლეკულები მუდმივად იცვლიან კონფორმაციას, ჩაიზნიქებიან, ბრუნდებიან და განიზიდებიან მეზობელი მოლეკულებისაგან [4].

პეპტიდური ჯაჭვის გარკვეული კონფორმაცია ერთმანეთთან აახლოვებს ბიოქიმიურად აქტიურ გვერდით ჯგუფებს, რომელსაც ნატიური კონფორმაცია ეწოდება.

პეპტიდების ამპიფილური ხასიათი და მათ სტრუქტურაში გარკვეული ჰიდროფილური და ჰიდროფობური გვერდითი ჯგუფების მონაცვლეობა, ხსნარებში პეპტიდების დამატებით, განსაკუთრებულ კონფორმაციებს წარმოქმნის. ისინი წყლიან გარემოში, თავისუფალი ენერჯის მინიმალიზაციის შესაბამისად, პეპტიდების გამყოფი ზედაპირის საზღვრებთან წარმოიქმნებიან. აღნიშნული ენერჯის მინიმალიზაცია მიიღწევა ჰიდროფილური და ჰიდროფობური გვერდით ჯაჭვების სივრცითი განცალკევებით  $\beta$ -შრის ან  $\alpha$ -სპირალის ფორმით [2].

პეპტიდების გვერდითი ჯაჭვები ისე არის განლაგებული, რომ მათი წყალბადური ბმები სხვა ჯგუფებთან ადვილად იცვლიან ორიენტაციას და გარდაიქმნებიან ახლო გარემოცვაში მყოფ წყლის მოლეკულებთან წყალბადურ ბმებად. „პარტნიორი წყალბადური ბმების“ ხშირი ცვლილება დამოკიდებულია გვერდითი ჯაჭვის ქიმიური

ბუნებაზე და მოცემული პეპტიდის კონფორმაციაზე. პეპტიდური ჯაჭვების კონფორმაციული ცვლილებების მიზეზი, გარდა მოლეკულათშორისი ურთიერთქმედებისა, არის მოლეკულების ელექტროსტატიკური თავისებურება, რომელიც შიდამოლეკულური ურთიერთობისას დაკავშირებულია მათ გვერდითი ჯაჭვების იონიზაციის ხარისხის ცვლილებასთან [3].

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Derakhshankhah, H.; Jafari, S. Cell penetrating peptides: A concise review with emphasis on biomedical applications. *Biomed. Pharmacother.* 2018, 108, 1090–1096.
2. Kaiser E. T., Kezdy F. J. Amphiphilic secondary structure: design of peptide hormones// *Science.* 1984. Vol. 223, N 4633. P. 249-255.
3. Kolusheva S., Shahal T., Jelinek R. Peptide-membrane interactions studied by a new phospholipid/polydiacetylene colorimetric vesicle assay // *Biochemistry.* 2000. Vol. 39. P. 15851-15859.
4. Petsalaki E, Russell RB (2008) Peptide-mediated interactions in biological systems: new discoveries and applications. *Curr Opin Biotechnol* 19:344–350.

### III თავი. ადამიანის ორგანიზმში მიმდინარე ჰომეოსტაზური პროცესების პეპტიდური რეგულაციის მექანიზმები

ჰომეოსტაზის სისტემურ რეგულატორებს მიეკუთვნება ნერვული, ენდოკრინული და იმუნური სისტემები. მათი მოქმედების საფუძველი არის რეგულატორული პროცესების განმახორციელებელი მოლეკულები, რომლებიც ევოლუციის პროცესში ჩამოყალიბდნენ და მათი სინთეზი გენეტიკურად განმტკიცდა. ჰომეოსტაზის სისტემური რეგულაციის მექანიზმების ეფექტურობა განისაზღვრება ინდივიდის გენოტიპით, მისი სახეობრივი და ინდივიდუალური თავისებურებებით, სტრუქტურულ-ფუნქციური ორგანიზაციით და გარემოს ცვლილებების ფონზე მათი რეაქციის ნორმით.

ჰომეოსტაზის რეგულაციის ცენტრალური რგოლი ნერვული სისტემაა. ის აღიქვამს, აანალიზებს და პასუხს სცემს გარემოდან და ორგანიზმის შინაგანი არედან მოსულ სიგნალებს და აწონასწორებს ორგანიზმის ჰომეოსტაზს. სწორედ ნერვული სისტემა ასრულებს მთავარ როლს ორგანიზმების გარემო პირობებთან ადაპტაციაში [3]. ცხოველმყოფელობის პროცესების ენდოკრინული რეგულაცია ძუძუმწოვრებსა და მათ შორის ადამიანებში ხორციელდება ჰორმონებით. ისინი არეგულირებენ ცალკეული ორგანოების და სისტემების მუშაობას. ეს ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთები, ქიმიური ბუნების მიხედვით, შეიძლება იყოს პეპტიდები, მარტივი ან რთული ცილები, სტეროიდული ბუნების და ა.შ. შინაგანი სეკრეციის ჯირკვლების მოქმედება რეგულირდება ნერვული ცენტრებით და ჰორმონებით, ე.ი. ნეიროენდოკრინული გზით. ზოგიერთი ენდოკრინული უჯრედისათვის, მოქმედების ძირითადი ხერხი, უკუკავშირის პრინციპზე დაფუძნებული თვითრეგულაციაა. მაგალითად, კუჭქვეშა ჯირკვლის β-უჯრედების მიერ, ინსულინის გამოყოფა რეგულირდება სისხლში გლუკოზის დონით. ნეიროენდოკრინული რეგულაცია უზრუნველყოფს მხოლოდ ადგილობრივი თვითრეგულაციის გაძლიერებას ან შესუსტებას.

იმუნური სისტემა წარმოადგენს რთულ მრავალკომპონენტურ სისტემას, რომლის საშუალებითაც ხორციელდება ორგანიზმის დაცვა, მისთვის გენეტიკურად უცხო ენდოგენური და ეგზოგენური ჰომეოსტაზის დამრღვევი ელემენტებისაგან. მის რეგულაციას საფუძვლად უდევს იმუნიტეტი [1].

ევოლუციის პროცესში ერთუჯრედიანი ორგანიზმებიდან მრავალუჯრედიან ორგანიზმებად გადასვლას თან ახლდა უჯრედული კომუნიკაციების რთული მექანიზმების წარმოქმნაც, რომლებიც შეთანხმებულად მოქმედებდნენ მთლიანად ორგანიზმის საკეთილდღეოდ. აღმოცენდა სიგნალური ენდოგენური მოლეკულების სისტემა, რომელიც ძირითადად ამინომჟავების წარმოებულების და პეპტიდებისაგან შედგებოდა. ეს სისტემა საშუალებას აძლევს ყოველ უჯრედს განსაზღვროს საკუთარი პოზიცია და კოორდინირებულად იმოქმედოს მეზობელ უჯრედებთან მიმართებაში. აღმოჩნდა, რომ ორგანიზმში შემავალი ინფორმაციის დიდი ნაწილი, კონტროლდება პეპტიდური ბიორეგულატორებით.

ჰომეოსტაზის მარეგულირებელი პეპტიდების სისტემა ქმნის ე.წ. ფუნქციურ კონტინუუმს (ფუნქციონალურად უწყვეტ სისტემას). თითოეულ რეგულატორულ პეპტიდს შეუძლია სისხლში, ცერებროსპინალურ სითხესა და ორგანიზმის უჯრედშორის არეში გადასვლა.

ამასთან, ეს პეპტიდები ორგანიზმების ბიოლოგიურ სითხეებში განაპირობებს სხვა რეგულატორული პეპტიდების ინდუცირებასაც. სწორედ ასე წარმოიქმნება ჰომეოსტაზის რეგულატორული პროცესების კასკადი. რთულია იმის მტკიცება თუ რამდენად გრძელია ეს ჯაჭვი. ცნობილია, რომ ორგანიზმში შეყვანისას, მრავალი რეგულატორული პეპტიდის ნახევრად დაშლის პერიოდი განისაზღვრება წუთებით და შეუძლია გამოიწვიოს მრავალსაათიანი და მრავალდღიანი ეფექტები. იმ სისტემისაგან განსხვავებით, რომლებიც ხანგრძლივ რეგულატორულ ნაერთებზეა დაფუძნებული, რეგულატორული პეპტიდური სისტემა, ახალი სიგნალების მიღებისას და ცვალებად სიტუაციებში, უფრო მეტ მოქნილობას ავლენს [4].

რეგულატორული პეპტიდები ამინომჟავების კომბინაციებია. განსხვავებენ მათ სამ კატეგორიას:

- I. კატეგორიას მიეკუთვნება დისტანციური მოქმედების, ნახევარდაშლის მცირე დროით და რეცეპტორებისადმი მაღალი სწრაფვით გამორჩეული პეპტიდები. მათი ზომა 2-დან 60 ამინომჟავურ ნაშთამდე მერყეობს, გააჩნია სპეციალიზირებული ცილა-წინამორბედები და ცილა-მატარებლები. ამ კატეგორიის პეპტიდების უმრავლესობა გამომუშავდება პროდუცენტი ორგანოებით.
- II. კატეგორიაში შედის მცირე, 2-დან 7-მდე პროლინის ამინომჟავური ნაშთებით გაჯერებული პეპტიდები, მათ გლიპროლინებს უწოდებენ. ამავე კატეგორიაში შედის ეგზორფინების ნაწილი. მათი ნახევარდაშლის პერიოდი ხანგრძლივია, რეცეპტორებისადმი ამჟღავნებენ დაბალ სწრაფვას. წარმოიქმნიან დაბალ სპეციალიზირებული ცილა-წინამორბედებისაგან (კოლაგენი, ელასტინი). დისტანციურად მოქმედებენ სისხლის სისტემაზე, კუჭის ლორწოვან გარსსა და ნაწლავებზე.
- III. კატეგორიაში შემავალი რეგულატორული პეპტიდები, ხასიათდებიან რეცეპტორებისადმი დაბალი სწრაფვით, არ გააჩნიათ სპეციალიზირებული ცილა-წინამორბედები. მათ შემადგენლობაში შედის 2-დან 60-მდე ამინომჟავური ნაშთი. ისინი კლასიფიცირდებიან როგორც ქსოვილსპეციფიკური, ადგილობრივი მოქმედების რეგულატორული პეპტიდები. რადგან მათი ნახევარდაშლის დრო მცირეა, აქედან გამომდინარე, ისინი დისტანციურად ვერ მოქმედებენ [5].

რეგულატორული პეპტიდების ბიოსინთეზის პრინციპები საერთოა. ისინი მიიღება პეპტიდ-წინამორბედებისაგან, საიდანაც ტრანსლაციის დასრულების შემდეგ, პროტეინაზების საშუალებით მიმდინარეობს მათ გაცხრილვა და მიიღება შესაბამისი რეგულატორული პეპტიდები. როგორც წესი, პეპტიდ-წინამორბედის შემადგენლობაში შედის მათი მიგრაციის (პირველი რამდენიმე წუთის მანძილზე) განაპირობებელი ე.წ. სიგნალური თანმიმდევრობები. მიგრაცია იწყება გრანულარულ ენდოპლასმურ ბადეში ტრანსლაციის დასრულების შემდეგ.

მრავალი პეპტიდ-წინამორბედი გლიკოზიდებთან წარმოქმნის შუალედურ ნაერთს. ისინი მასტაბილიზირებელ გავლენას ახდენენ პროცესინგის ზოგიერთ სტადიაზე და მონაწილეობენ პროტეინაზების შესატყვის ადგილის შერჩევაში.

პროტეინაზები უზრუნველყოფენ რეგულატორული პეპტიდების გახლეჩას, ტრანსლაციის დასრულებიდან რამდენიმე ათეული წუთის ან საათის განმავლობაში (გოლჯის კომპლექსის გადაადგილების და ვეზიკულების ფორმირების პროცესში), ისინი არ ამჟღავნებენ მაღალ სპეციფიკურობას. ზუსტი გახლეჩა, მნიშვნელოვან წილად, განპირობებულია პეპტიდების წინამორბედი ამინომჟავური თანმიმდევრობების წყვილი ნაშთებით. პირველ რიგში, სწორედ ამ ნაშთებს უტევენ კატეფსინ B-ს და ტრიფსინის მოქმედებასთან ახლოს მდგომი პროტეაზა. პროცესინგის ამ ფაზის დროს მიღებული ფრაგმენტები წარმოადგენენ რეგულატორულ პეპტიდებს. რიგ შემთხვევებში ისინი კიდევ ექვემდებარებიან შემდგომ პროტეოლიზს და მიიღება ახალი რეგულატორული პეპტიდები. ზოგჯერ კი ამ ფაზის დროს მოქმედებენ დაბალი სპეციფიკურობის სხვა ტიპის პროტეაზებიც.

რეგულატორული პეპტიდები ურთიერთქმედებენ სპეციალიზირებულ, მემბრანულ სტრუქტურებთან ანუ რეცეპტორებთან, სადაც ინფორმაციული სიგნალი ფიზიოლოგიურ აქტად გარდაიქმნება. აღსანიშნავია, რომ მემბრანული მოლეკულური წარმონაქმნები, რომლებიც სპეციფიკურად იერთებენ რეგულატორულ პეპტიდებს, ზოგიერთ შემთხვევაში არიან კლასიკური ნეირომედიატორების რეცეპტორების ნაწილი. მაგალითად,  $\gamma$ -ამინოერბომჟავას რეცეპტორები, რომლებიც ენდოზეპინების (ნეიროპეპტიდების ოჯახის წარმომადგენელი ნაერთები. ისინი ამევენ A ტიპის  $\gamma$ -ამინოერბომჟავას შეკავშირების საიტიდან ბენზოდიაზეპინებს) რეცეპტორებიც არიან [2]. ფიზიოლოგიური პროცესები, რომლებიც რეგულატორული პეპტიდების რეცეპტორებთან კონტაქტის შემდეგ აღმოცენდება უჯრედების მემბრანებზე, იწვევს მეორადი მესენჯერების სისტემის აქტივაციას, რაც დამოკიდებულია რეცეპტორების ტიპზე.

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Ayala A., Chung C.S., Grutkoski P.S., Song G.Y. Mechanisms of immune resolution // *Crit. Care. Med.* 2003.Vol. 31, 8 Suppl. S. 558-571.
2. Costa, E. Diazepam binding inhibitor (DBI): a peptide with multiple biological actions [Text] / E. Costa, A. Guidotti // *Life Science.* – 1991. – Vol. 49. – P. 325–344.
3. Fabry Z., Raine C.S., Hart M.N. Nervous tissue as an immune compartment: The dialect of the immune response in the CNS // *Immunol. Today.* - 1994. - Vol. 15, № 5. - P. 218-224.
4. Korhonen H., Pihlanto A., Bioactive peptides: production and functionality. *Int. Dairy J.*, 2006, 16, 945–960.
5. Ladenheim E.E. Bombesin. In: Kastin AJ, editor. *Handbook of Biologically Active Peptides.* Amsterdam: Elsevier, 2013. P. 1064–1070.

### 3.1. ნეიროპეპტიდების მოქმედების მექანიზმები

ნეიროპეპტიდები მოქმედების ფართო სპექტრის ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთებია. ისინი წამყვან როლს ასრულებენ მახსოვრობის, დასწავლის, ძილის და სხვა ნევროლოგიურ მექანიზმებში. გარდა ამისა, ისინი არეგულირებენ ნივთიერებათა ცვლას, ზემოქმედებენ იმუნურ სისტემაზე. ნეიროპეპტიდების პეპტიდური ჯაჭვი შედგება 5-52 ამინომჟავური ნაშთისაგან.

მრავალი ნეიროპეპტიდის ფუნქცია გამოხატულია ერთმანეთის დუბლირებით. ამასთან, თითოეულ მათგანს გააჩნია საკუთარი უნიკალური აქტიურობის სპექტრი. ყოველივე განაპირობებს სიგნალის ზუსტად გადაცემას და არეგულირებს ორგანიზმის სხვადასხვა სისტემების ურთიერთქმედებას და უწყვეტად მიმდინარე რთული სასიცოცხლო პროცესების კოორდინაციას [1].

ნეიროპეპტიდების უმრავლესობა ზემოქმედებს „ნელ“ მეტაბოლურ G-ცილებთან დაკავშირებულ მეტაბოტროპულ რეცეპტორებზე. გარდა ამისა, მათ შეუძლიათ ერთმანეთის და ზოგიერთი ჰორმონის (ძირითადად ინჰიბირებენ მათ აქტიურობას ან სინთეზს) აქტიურობის ცვლილება, რაც კასკადური რეაქციების დაწყების საფუძველია [4]. მრავალი ნეიროპეპტიდი მეტ-ნაკლები ინტენსივობით სინთეზირდება სხვადასხვა ორგანოებსა და ქსოვილებში, მხოლოდ ზოგიერთი მათგანი, მკაცრად სპეციფიკურად წარმოიქმნება გარკვეული მოქმედებისათვის.

ორგანიზმში ნეიროპეპტიდების განაწილება არაერთგვაროვანია. ორგანიზმის ზოგიერთ სეგმენტებში მათი ყოფნა არსებითია, თუმცა მცირე რაოდენობით ისინი თითქმის ყველა ქსოვილში გვხვდება. ნეიროპეპტიდები ნერვულ ქსოვილში წარმოდგენილია არამიელინოზირებული C-ტიპის და მცირე რაოდენობით მიელინოზირებულ A<sub>δ</sub> ტიპის ბოჭკოებში<sup>7</sup>. ნეიროპეპტიდები ზურგის ტვინში სინთეზირდება განგლიების დორსალური რქების უჯრედებში, შემდეგ ტრანსპორტირდება აქსონებში ნერვულ დაბოლოებამდე და სინაპსურ ტერმინალებში ავლენენ ნეირომედიატორულ თვისებებს. მათ შეუძლიათ იმოქმედონ არაცილოვანი ბუნების ნეირომედიატორებთან ერთად [3].

ნეიროპეპტიდების მოქმედება შეიძლება ასოცირებული იყოს ერთი ან რამდენიმე მედიატორთან, რაც აისახება მისი ფუნქციის გაძლიერებასა და შეცვლაზე. თუ მედიატორების და ნეიროპეპტიდის გამომუშავება ერთდროულად ხდება, მაშინ ეფექტი ორივეზეა დამოკიდებული, თუმცა, მათი ცალკე გამოყოფის შემთხვევაშიც ბიოლოგიური ეფექტების რეალიზაცია, ერთმანეთისაგან დამოუკიდებლად მიმდინარეობს [2].

<sup>7</sup> გალიზიანების აღქმა ხორციელდება ნოციცეპტორებით - პერიფერიული სენსორული აქსონის მქონე ნეირონებით და დენდრიტებით. ნოციცეპტორების სხეული უპირატესად განლაგებულია ზურგის ტვინის და სამწვერა ნერვის კვანძებში. პერიფერიული მონაკვეთებიდან გალიზიანების გავრცელება, უშუალოდ მიმდინარეობს სუსტად მიელინოზირებული A<sub>δ</sub> ბოჭკოებსა და შერეულ სომატურ ნერვების შემადგენლობაში შემავალ არამიელინოზირებულ C აფერენტებში. A<sub>δ</sub> ბოჭკოებს გააჩნიათ იმპულსის გატარების მაღალი სიჩქარე (5-40 მ/წმ) და როგორც ვარაუდობენ, განაპირობებს „პირველადი“ ტკივილის (მწვავე, მკვეთრი, მჩხვლეტავი სახის) მყისიერ აღმოცენებას. წვრილი C აფერენტებს გააჩნიათ იმპულსის გატარების ნაკლები სიჩქარე (0.2-2 მ/წმ). ითვლება, რომ ისინი უზრუნველყოფენ „მეორეული“ ტიპის ტკივილის (ნელი, მწველი, ყრუ სახის) გატარებას.

### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Hallberg M, Nyberg F. Neuropeptide conversion to bioactive fragments—an important pathway in neuromodulation. *Curr Protein Pept Sci* 2003;4(1):31–44.
2. Hokfelt T, Pernow B, Wahren J. Substance P: A pioneer amongst neuropeptides. *J Intern Med* 2001;249(1):27–40.
3. Huang Y, Thathiah A (2015) Regulation of neuronal communication by G protein-coupled receptors. *FEBS Letters* 589:1607–1619.
4. Nyberg F, Hallberg M. Peptide conversion—a potential pathway modulating G-protein signaling. *Current Drug Targets* 2007;8(1):147–154.

#### 3.1.1. ჰიპოთალამუსის და ჰიპოფიზის პეპტიდ-ჰორმონები

ამ ჯგუფში გაერთიანებული არიან ის ძირითადი ნეიროპეპტიდები, რომლებიც სინთეზირდება ჰიპოთალამუსსა და ჰიპოფიზში. მათ მიეკუთვნება: თიროლიბერინი, მელანოკორტინები, ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი, გონადოლიბერინი, სომატოლიბერინი, კორტიკოტროპინ-რილიზინგ ჰორმონი და სომატოსტატინი. ნეიროპეპტიდებს უპირატესად შეუძლიათ ჰიპოფიზის ჰორმონების სინთეზის სტიმულაცია (ლიბერანები) ან დათრგუნვა (სტატინები). ჰიპოთალამური ნეიროპეპტიდები, ქიმიური სტრუქტურის მიხედვით, მნიშვნელოვნად განსხვავდებიან და სხვადასხვა წინამორბედებისაგან წარმოიქმნებიან. გარდა ამისა, რომ ისინი მოქმედებენ სინთეზის ადგილიდან შორს მყოფ უჯრედებზე, მათ შეუძლიათ იმოქმედონ მეზობელ ნეირონებზე, დათრგუნონ ან პირიქით, მოახდინონ მათი წარმოქმნის სტიმულაცია. ჰიპოთალამური ნეიროპეპტიდები აღმოჩენილია სხვადასხვა ორგანოებსა და ქსოვილებში, ისინი მოქმედებენ ორგანიზმის ემოციურ მდგომარეობაზე, საკვების მიერ და სქესობრივ ქცევებზე, ძილ-ღვიძილის ციკლის რეგულაციაზე, სტრეს-დამცველობით მექანიზმებზე, იმუნური სისტემის სტიმულაციაზე, ნეიროგენეზზე და სხვა [10].

##### 3.1.1.1. თიროლიბერინი

- ემპირიული ფორმულა:  $C_{16}H_{22}N_6O_4$ .
- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: pGlu-His-Pro-NH<sub>2</sub>.
- მოლეკულური მასა: 362.42 დალტონი.

თიროლიბერინი (თირეოტროპულ-რილიზინგ-ჰორმონი) - ჰიპოთალამუსის პეპტიდური ჰორმონი. მას აქვს მოქმედების ფართო სპექტრი - ის სინთეზირდება არა მხოლოდ ჰიპოთალამუსის ბირთვებსა და ნერვული სისტემის ნეირონების უმრავლესობაში, არამედ სხვა ქსოვილებშიც. ამით აიხსნება მისი ენერგეტიკულ ცვლაში მასტიმულირებელი ეფექტები იოდშემცველი ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონებთან. ადენოჰიპოფიზში თიროლიბერინი მნიშვნელოვან წილად გამოიმუშავდება თირეო- და კორტიკოტროპოციტებით. ის ცენტრალური და ვეგეტატიური ნერვული სისტემის გავრცელებული ჰორმონია და სეკრეტირდება თავის ტვინის მრავალ სტრუქტურებში [1]. თიროლიბერინი ჰიპოთალამუსის სიგნალური ნაერთებიდან ყველაზე პატარა პეპტიდია,

ამის გამო ადვილად გადის ტრანსმემბრანული ტრანსპორტით თირეოტროპიციტების და სხვა უჯრედების ციტოპლაზმაში.

თიროლიბერინის სინთეზის და სეკრეცია აუცილებელია ფარისებრი ჯირკვლის ნორმალური ფუნქციონირებისათვის. სისხლში ის გავლენას ახდენს თირეოიდური ჰორმონების დონეზე, რომელიც თავის მხრივ მოქმედებს თიროლიბერინის დონეზე [6]. ცხოველებში ექსპერიმენტებმა აჩვენა, რომ თიროლიბერინი ორგანიზმს არ სჭირდება ემბრიოგენეზში თირეოტროპული ფუნქციების ნორმალური მიმდინარეობისათვის, მისი მოქმედება აუცილებელი ხდება პოსტნატალურ პერიოდში.

თიროლიბერინის წინამორბედეა - პროთიროლიბერინი. ადამიანში ის მოიცავს 242 ამინომჟავურ ნაშთს, ხოლო ვირთაგვებში - 255-ს. თიროლიბერინის სინთეზში მონაწილეობას ღებულობს ფერმენტი თიროლიბერინ-სინტაზა, რომელიც საჭიროებს ატფ-ს და მაგნიუმის იონებს. ფერმენტი აღმოჩენილია თავის ტვინის სხვადასხვა მიდამოებში. მისი სინთეზი მიმდინარეობს ჰიპოთალამუსის სუპრაქიაზმურ პრეოპტიკურ ბირთვში, დორზომედიალურ ბირთვსა და ბაზოლატერალურ ჰიპოთალამუსში. თავის ტვინში არსებული თიროლიბერინის 30-32% გვხვდება ჰიპოთალამუსში, დანარჩენი 70% გადანაწილებულია წინა ტვინში, შუამდებარე ტვინის უკანა ნაწილში, უკანა ტვინში, ქალა-ტვინის ნეირონებში, ნეიროჰიპოფიზისა და ეპიფიზში [2;4].

აღსანიშნავია, რომ ცნს-ის სხვადასხვა ნაწილებში გამოვლენილი თიროლიბერინი არ წარმოადგენს ჰიპოთალამუსის პროდუქტს. ც.ნ.ს-ის გარდა, პეპტიდი ფართოდ არის წარმოდგენილი კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში, გამოვლენილია პლაცენტაში, სხვადასხვა სიმსივნურ ექტრაქტებში, სხვა ქსოვილებსა და ორგანოებში. სისხლში მოხვედრის შემდეგ, თიროლიბერინი ექვემდებარება ფერმენტულ ინაქტივაციას. სისხლის პლაზმაში მისი ნახევრად დაშლის პერიოდი დაახლოებით 4 წუთია. თიროლიბერინის სინთეზის რეგულაცია ხორციელდება რამდენიმე განსხვავებული გზით და დაფუძნებულია უარყოფით უკუკავშირის პრინციპზე.

პეპტიდი ურთიერთქმედებს ქოლინერგულ, კატექოლამინერგულ, ოპოიდურ, გაემ-ერგულ სისტემებთან. ქოლინერგეცეპტორების ბლოკატორი - ატროპინი ზრდის მის შემცველობას პრეოპტიკურ და სეპტალურ ზონებში, მაგრამ აქვეითებს ჰიპოთალამუსსა და ჰიპოფიზში [4].

ზოგიერთი სახეობის ცხოველის და ადამიანის თიროლიბერინის რეცეპტორები, მიეკუთვნება G-ცილებთან შეუღლებულ სემიდომენურ რეცეპტორებს. თიროლიბერინის რეცეპტორების რიცხვი იზრდება გლუკოკორტიკოსტეროიდებით და მცირდება თირეოიდური ჰორმონებით. პეპტიდის რეცეპტორთან დაკავშირებაში წამყვან როლს ასრულებს მისი ჰისტიდინის იმიდაზოლის ბირთვი. ჰორმონის რეცეპტორთან დაკავშირება იწვევს შიდაუჯრედული  $Ca^{2+}$ -ის დონის მომატებას, რომელიც ორ ფაზად მიმდინარეობს: დასაწყისში სწრაფად მატულობს, შემდეგ გახანგრძლივებული პლატოა და იწყება  $Ca^{2+}$ -ის მომატების მეორე პიკი. პირველი პიკი დაკავშირებულია ინოზიტოლტრიფოსფატთან, მეორე კი -  $Ca^{2+}$ -ის არხების გახსნასთან. არსებობს მონაცემები, რომლის მიხედვით ც-ამფ-ის მომატება შეინიშნება თიროლიბერინის ზემოქმედებით, ც-ამფ-ის მეორად მესენჯერზე - ფოსფატიდილინოზიტოლის სისტემასთან ურთიერთქმედებით. ის სამიზნე-უჯრედის მემბრანაზე, თიროლიბერინის რეცეპტორ-დამოკიდებული გზით ააქტივებს გუანილატცილაზას და



ფოსფოლიპაზა C -ს<sup>8</sup> [3].

ადიპოციტების მიტოქონდრიებში, თიროლიბერინი ასტიმულირებს ჟანგვას (ლიპოლიზი) და თერმოგენეზს, ხოლო პეპტიდისბირთვული რეცეპტორები მონაწილეობენ პლაცენტური ლაქტოგენების<sup>9</sup> და სომატოტროპინის<sup>10</sup> გენების ექსპრესიაში, რაც არის აკრომეგალიის ერთ-ერთი მიზეზი.

რეცეპტორებთან ურთიერთქმედების გარდა, თიროლიბერინს შეუძლია გავლენა მოახდინოს ფუნქციონირებად უჯრედებზე, რაც ხორციელდება უჯრედის მემბრანაში, მისი არასპეციფიკური ჩართვის უნარით [2].

თიროლიბერინი ამცირებს ბიოლოგიური მემბრანების ლიპიდური კომპონენტების მიკროსიბლანტეს. გარდა ამისა, მემბრანის სტრუქტურული გადასვლების დროს იწვევს ტემპერატურის ცვლილებას. თიროლიბერინი მემბრანებზე მოქმედებს სხვადასხვა მექანიზმების გამოყენებით, რაც, უპირატესად, დამოკიდებულია მის კონცენტრაციაზე. თავდაპირველად ის მოქმედებს ლიგანდ-რეცეპტორული გზით და ახდენს ლიპიდების ზეჟანგური სისტემის, რეგულაციის პარამეტრების მოდიფიცირებას, სხვადასხვა პათოლოგიების დროს იცვლება დამაზიანებელი აგენტებისადმი მემბრანის მდგრადობის უნარი. ასეთი ზემოქმედების ტიპი დამახასიათებელია თიროლიბერინის  $10^9$ - $10^{11}$  M (მოლი) კონცენტრაციისას. მომდევნო ეტაპზე, თიროლიბერინის ფიზიოლოგიური კონცენტრაციების -  $10^{-4}$ - $10^{-7}$  მოლი - პირობებში, ის არასპეციფიკურად ჩაერთვება უჯრედების მემბრანებში და ცვლის მათ ფიზიკურ პარამეტრებს [2].

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. E.A. Nillni, K.A. Sevarino. The biology of pro-thyrotropin-releasing hormone-derived peptides //Endocrine Reviews, 1999, V. 20, No 5, P. 599-648.
2. V. Monga, C.L. Meena, N. Kaur, R. Jain. Chemistry and biology of thyrotropin-releasing hormone (TRH) and its analogs. (Review) // Current Medicinal Chemistry, 2008, V. 15, P. 2718-2733.
3. N. Shibusawa, K. Hashimoto, M. Yamada. Thyrotropin-releasing hormone (TRH) in the cerebellum // The Cerebellum, 2008, P. 84-95.
4. R. O'Leary, B. O'Connor. Thyrotropin-releasing hormone. Short review // J. Neurochem., 1995, V. 65, P. 953-963.

<sup>8</sup> ფოსფოლიპაზას აქტივებს Gq-ცილების საშუალებით.

<sup>9</sup> პლაცენტარული ლაქტოგენი (ქორიონული სომატოტროპინი) - სინციტიოტროფობლასტების (ადამიანის ჩანასახის ტროფობლასტის ზედაპირული შრე. წარმოადგენს გიგანტური და ფრაგმენტირებული ბირთვების მქონე სიმპლასტს (სიმპლასტი - ხასიათდება უჯრედებს შორის და ციტოპლასმაში ბირთვებს შორის საზღვრების არარსებობაში). მონაწილეობს დედის სისხლიდან საკვები ნივთიერებების შეწოვის ფუნქციის განხორციელებაში. გამოიმუშავებს ჰისტოლიტიურ ფერმენტებს, განაპირობებს დედის ქსოვილში ქორიონის ხაოების ჩანერგვას) მიერ სინთეზირებული პოლიპეპტიდური ჰორმონი. მას აქვს სომატოტროპული, ლაქტოგენური და ლუტეოტროპული მოქმედება. პლაცენტარული ლაქტოგენი, დედის სისხლში გადადის ორსულობის მე-6 კვირიდან და თანდათან იზრდება. მშობიარობის წინა პერიოდში 6.000 ნგ/მლ-ზე აღწევს, რაც საგრძნობ ლაქტოგენურ ეფექტს განაპირობებს.

<sup>10</sup> სომატოტროპინი (ზრდის ჰორმონი) - პოლიპეპტიდური ჰორმონი, სომატომედინთან ერთად გავლენას ახდენს სარძევე ჯირკვლების მოქმედებაზე. ინტეგრალური მოქმედება გამოიხატება მორფოგენეტიკურ და ანაბოლური პროცესების გაძლიერებაში, რომელთა საფუძველი არის ნუკლეინის მჟავების სინთეზის და უჯრედების გაყოფის გაძლიერება.

### 3.1.1.2. მელანოკორტინები

α-მმპ.

- ემპირიული ფორმულა:  $C_{77}H_{109}N_{21}O_{19}S$ .
- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: Ac-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val.
- მოლეკულური მასა: 1664.88 დალტონი.

β-მმპ.

- ემპირიული ფორმულა:  $C_{118}H_{174}N_{34}O_{35}S$ .
- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: Ala-Glu-Lys-Lys-Asp-Glu-Gly-Pro-Tyr-Arg-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Ser-Pro-Pro-Lys-Asp.
- მოლეკულური მასა: 2664.91 დალტონი.

γ-მმპ.

- ემპირიული ფორმულა:  $C_{72}H_{97}N_{21}O_{14}S$ .
- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-Gly.
- მოლეკულური მასა: 1570.77 დალტონი.

მელანოკორტინები წარმოიქმნებიან პროპიომელანოკორტინიდან - საერთო ცილა წინამორბედისაგან, რომელიც მოიცავს ადენოკორტიკოტროპულ (აკტპ), მელანოციტმასტიმულირებელ ჰორმონებს (მმპ), α,β,γ-ენდორფინების, მეთ-ენკეფალინის, ლიპოტროპინის ამინომჟავურ თანმიმდევრობებს. ძირითადად, პროპიომელანოკორტინს შეიცავს ჰიპოთალამუსის ვეტრომედიალური ნაწილის ნეირონები, თავის ტვინის ღეროში სოლიტარული ტრაქტის ბირთვი და ნუშისებრი სხეული [7].

რიგი ბიოქიმიური ტრანსფორმაციის და პროტეოლიზური გახლეჩის შედეგად პროპიომელანოკორტინიდან ყალიბდებიან აქტიური მეტაბოლიტები. დღესდღეობით, კარგად არის შესწავლილი ის ფერმენტები, რომლებიც მოქმედებენ ამ პრეკურსორული მოლეკულის შიდაუჯრედულ პროცესინგზე. ფერმენტები მიეკუთვნება სუბტილიზინ/კექსინური ტიპის სერინულ პროტეაზებს<sup>11</sup> [11]. ცნობილია, მელანოკორტინული რეცეპტორების (MCRs) ხუთი ტიპი (MC1R-MC5R) და მათი მონაწილეობა სხვადასხვა ფიზიოლოგიური ფუნქციების რეალიზაციაში. მათ შორის, პიგმენტაციის, სტეროიდოგენეზის (ჰორმონების სინთეზი) რეგულაცია, ქცევა, კვება, ენერგეტიკული ჰომეოსტაზი და ეგზოკრინული ფუნქციებზე გავლენა.

<sup>11</sup>ამ ტიპის ფერმენტები, მონაწილეობენ სხვადასხვა პროცესებში, მაგალითად, პროპროტინული კონვერტაზა 9 არეგულირებს დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების კატაბოლიზმს.

მელანოკორტინული რეცეპტორები მიეკუთვნება სერპანტინული ტიპის <sup>12</sup> რეცეპტორებს და წარმოადგენენ სემიდომენური ტრანსმემბრანული G - ცილებთან შეუღლებულ ცილებს [13].

ხუთივე ტიპის მელანოკორტინულ რეცეპტორებს გააჩნიათ საერთო აღნაგობა C-აცეტილირებისათვის. რეცეპტორის N-ბოლოზე გვხვდება ფრაგმენტი, რომელსაც შეუძლია N-გლიკოზილირება. MC-რეცეპტორებს შეუძლიათ შიდაუჯრედული სიგნალური გზის აქტივაცია ჰეტეროდიმერული G-ცილის (G $\alpha$ )  $\alpha$ -სუბერთეულის გამოყენებით. MC-რეცეპტორების ყველა ტიპი ფუნქციურად შეუღლებულია ადენილატიკლაზასთან, რომელიც თავის მხრივ ზრდის ც-ამფ-ის შიდაუჯრედულ შემცველობას და ააქტივებს ც-ამფ-დამოკიდებულ სიგნალურ გზას [4]. მელანოკორტინების ამინომჟავურმა ანალიზმა გამოავლინა, რომ ყველა მელანოკორტინს აქვს ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის საერთო 6-9 თანმიმდევრობა, რომელიც აქტიური ცენტრია და აუცილებელია ყველა შესწავლილი ხუთივე MC-რეცეპტორისათვის [3]. თანმიმდევრობა His-Phe-Arg-Trp (HFRW) 6-9 პოზიციაში, ინდუცირებს რეცეპტორის აქტივაციისათვის აუცილებელ კონფორმაციულ ცვლილებებს, რაც საფუძველია მელანოკორტინების ყველა ტიპის რეცეპტორის სტიმულაციისათვის და შეიძლება პეპტიდის აქტიურ ცენტრადაც ჩაითვალოს. აღსანიშნავია, რომ ადამიანებში HFRW თანმიმდევრობის Arg8-პოზიციაში ბუნებრივი მუტაცია იწვევს აკტ3-ს ბიოლოგიური აქტიურობის დაკარგვას, ხოლო აკტ3-ს N-კიდურა მიდამო (Ser-Tyr-Ser) აძლიერებს HFRW თანმიმდევრობის მოქმედებას [4].

პირველად MC1R-ი იდენტიფიცირებული იყო მელანომის უჯრედებში. ექსპერიმენტებმა აჩვენა, რომ რეცეპტორების მოცემული ტიპი გვხვდება ნორმალური მელანოციტების მემბრანებზე, რომელშიც MC1R-ი აკონტროლებს მელატონინის სინთეზს [9]. MC1R-ის მიმართ მეტ აფინურობას ავლენს  $\alpha$ -მელანოციტმასტიმულირებელი ჰორმონი, ნაკლებს - ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი [4]. აკტ3-ს MC1R-თან ურთიერთქმედება იწვევს ჰიპერპიგმენტაციას, მაგალითად, ოჯახური გლუკოკორტიკოიდური უკმარისობის მქონე პაციენტებში [10]. ცხადია, რომ MC1R-ის ფუნქცია ცდება მხოლოდ მელანოგენეზის რეგულაციის საზღვრებს: ის ექსპრესირდება მაკროფაგ/მონოციტებით, ანტიგენპრეზენტირებადი და ციტოტოქსიკური ფუნქციის მქონე ლიმფოციტებით, ნეიტროფილებით, ენდოთელური უჯრედებით, ასტროციტებით, ლეიდინგის და სხვა უჯრედებით [17].

MC2R ტიპის რეცეპტორები, უპირატესად, ექსპრესირდება თირკმელზედა ჯირკვლების ქერქში და ასტიმულირებს სისხლში აკტ3-ს პასუხად სტეროიდული ჰორმონების პროდუქციას. ამ ტიპის რეცეპტორებს ახასიათებთ მაღალი სელექტიურობა და აფინურობა მხოლოდ აკტ3-ს მიმართ, რაც აისახება სტეროიდოგენეზზე [4;10].

---

<sup>12</sup> ისინი უჯრედის შიგნით წარმოქმნიან მარყუჟს, რაც იწვევს რეცეპტორის კონფორმაციულ ცვლილებას და G ცილა გადაჰყავს სხვა მდგომარეობაში. შედეგად იცვლება ბიოქიმიური რეაქციების მიმართულება. ეს რეცეპტორები მონაწილეობენ მხედველობის, გემოს, სუნის აღქმის პროცესებში, გავლენას ახდენენ ტვინის, გულის და კუნთების მუშაობაზე, ამ რეცეპტორების საშუალებით შესაძლებელია უჯრედების მიერ ჰორმონების და ნეირომედიატორების (ადრენალინი, სეროტონინი, დოფამინი, აცეტილქოლინი) აღქმა.

MC3R ტიპის რეცეპტორებს მეტი სწრაფვა გააჩნიათ  $\gamma$ -მელანოციტმასტიმულირებელი ჰორმონის მიმართ. აფინურობა აქვს აკტ ჰორმონსაც, ნაკლებად კი  $\alpha$  და  $\beta$ -მელანოციტმასტიმულირებელ ჰორმონებს. MC3R-ის ექსპრესია შეინიშნება თავის ტვინის სტრუქტურებში (ქერქი, თალამუსი, ჰიპოთალამუსის ვენტრომედიალური ბირთვი), მათ შორის მის უკანა მედიალურ პრეოპტიკურ ზონაში, ყნოსვის ბორცვში, გამჭვირვალე გარსში, ჰიპოკამპში და ნუშისებრ სხეულში [6;8]. ის იდენტიფიცირებულია გულში, მონოციტებში (ადამიანი), პერიტონეალურ მაკროფაგებში (თაგვი). გარდა ამისა, MC3R-ი მონაწილეობს ღებულობს საკვების მოპოვებისათვის დამახასიათებელ ქცევებში. მათი აქტივაცია იწვევს ანტიანთებით მოქმედებას, გავლენას ახდენს გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე, ენერგეტიკულ ცვლაზე და თერმორეგულაციაზე [1;17].

MC4R ტიპის რეცეპტორები ფართოდ ექსპრესირდება ცნს-ში. მათ შორის, ჰიპოთალამუსის პარავენტრიკულურ ბირთვსა და თავის ტვინის ღეროში. გარდა ამისა, ისაზღვრება ზურგის ტვინის სტრუქტურებშიც. MC4R-ის აფინურობა შემდეგი სახით ვლინდება:  $\alpha$ -მელანოციტმასტიმულირებელი ჰორმონი > აკტ >  $\gamma$ -მელანოციტმასტიმულირებელი ჰორმონი. MC4R-ი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს  $\alpha$ -მელანოციტმასტიმულირებელი ჰორმონით განპირობებულ კატაბოლურ ეფექტებში. ექსპერიმენტულ მოდელებში თავგებში მისი სელექტიური მოცილება იწვევს გამოხატულ გაცხიმოვნებას ჰიპერფაგიით და ენერგეტიკული დანახარჯების დაქვეითებას. MC4R-ის მაკოდირებელი გენის მუტაცია ადამიანებში იწვევს მემკვიდრეობითი გაცხიმოვნების მძიმე ფორმას. ცნობილია, რომ MC4R-ი ზრდის ჰიპოთალამუსის პარავენტრიკულური ბირთვების ნეირონების მიერ გამომუშავებულ გაემ-ის რაოდენობას [5;10].

MC5R-ის რეცეპტორები ექსპრესირდება პერიფერიულ ქსოვილებში და გამოირჩევა  $\alpha$ -მელანოციტმასტიმულირებელი ჰორმონის მიმართ დიდი სწრაფვით, მათ მიმართ ნაკლებად რეაგირებს -  $\gamma$ -მელანოციტმასტიმულირებელი ჰორმონი [4]. MC5R-ი დიდი რაოდენობით ლოკალიზებულია ეგზოკრინულ ჯირკვლებში (ქონის, საცრემლე, სათესლე, წინამდებარე ჯირკვლები) და მონაწილეობს შესაბამისი სეკრეტების გამოყოფაში. გარდა ამისა, MC5R-ი წარმოდგენილია ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში. მათ შორის ჰიპოფიზში, სტრიატუმში, შავ სუბსტანციაში. ცნობილია, მისი მონაწილეობა თერმორეგულაციის და ფერომონების გამომუშავებაშიც [10;15]. ცნობილია, რომ აკტ-ს N-კიდურა ფრაგმენტები და მელანოკორტინების ოჯახის სხვა წარმომადგენლებს გააჩნიათ ნეიროტროფული, ნეიროტროპული და ნოტროპული ეფექტები [12]. მელანოკორტინების ნეიროტროპული აქტიურობის მნიშვნელოვანი ასპექტია, მათი ადაპტური მოქმედება მეხსიერებაზე, დასწავლასა და ყურადღების კონცენტრირებაზე. აკტ-ს ფრაგმენტები ისევე, როგორც მელანოკორტინების ოჯახის სხვა პეპტიდები, ნოტროპული<sup>13</sup> გავლენას ახდენენ და ასტიმულირებენ ზემოაღნიშნულ პროცესებს. აკტ-ს მინიმალური ფრაგმენტით (4-10) სრულად შენარჩუნებულია მთლიანი მოლეკულის ეფექტები, გაცილებით ნაკლები ხარისხით ვლინდება აკტ-ს 4-7 ფრაგმენტის აქტიურობა. ნერვული და ენდოკრინული მდგომარეობების ცვლილებებს თან ახლავს იმუნური სისტემის ფუნქციონალური გადახრებიც. თავგებზე ექსპერიმენტებმა გამოავლინა აკტ<sup>31</sup>-

<sup>13</sup> ითვლება, რომ ნოტროპები ასტიმულირებენ გონებრივ მოქმედებას, ააქტივებენ კოგნიტურ (შემეცნებით) ფუნქციებს, აუმჯობესებენ მეხსიერებას და ზრდიან დასწავლის უნარს.

24 ფრაგმენტის მაინჯიბირებელი ეფექტები TNF- $\alpha$ , IL-6 და NO (გააჩნიათ ანტიანთებითი მოქმედება). აკტ31-24 ფრაგმენტის ვენტრალურად და პერიფერიულად შეყვანა იწვევს ანტიპირეტულ ეფექტს [2].

მელანოკორტინების ანტიანთებითი მოქმედების ასახსნელად მნიშვნელოვანი იყო მათი მაინჯიბირებელი მოქმედების გამოვლენა ბირთვული ზრდის ფაქტორის NF-kB-ს მიმართ. ის ინდუცირებს ანთების პროცესებში ჩართული, მრავალი მოლეკულის (ციტოკინები და მათი რეცეპტორები, ქემოკინები, ზრდის ფაქტორები, ადჰეზიის მოლეკულები) პროდუქციას. NF-kB წარმოდგენილია პრაქტიკულად ყველა ტიპის ეუკარიოტულ უჯრედებში. მასზე მაინჯიბირებელ გავლენას ახდენს  $\alpha$ -მელანოციტმასტიმულირებელი ჰორმონი, ისეთ უჯრედებში, როგორც არის ადამიანის გლიომის, ენდოთელური, შვანის უჯრედები, მაკროფაგები, ფიბრობლასტები და სხვა [3].

მელანოკორტინების გავლენა გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე დამოკიდებულია მათ სტრუქტურასა და ორგანიზმში შეყვანის ტიპზე.  $\alpha$ 2-მელანოციტმასტიმულირებელი ჰორმონის და მისი ანალოგების (des-Gly12 ( $\gamma$ 1-მმ3 და Lys- $\gamma$ 2-მმ3) შიდა ვენური შეყვანა იწვევს გამოხატულ პრესორულ ეფექტებს და ტაქიკარდიას, მაშინ როცა აკტ34-10-ფრაგმენტის შეყვანის შემდეგ ანალოგიური ეფექტები 5-10-ჯერ ნაკლებად არის გამოხატული. როგორც ჩანს, in vivo სრული ეფექტების მისაღებად აუცილებელია აკტ36-9 და მოლეკულის C ბოლო. პეპტიდების აღნიშნული ეფექტები, სავარაუდოდ, განპირობებულია სისხლძარღვების კედლებსა და გულზე სიმპატიკური გავლენის გაზრდით, რასაც ემატება სეროტონინერგული სისტემის აქტივაცია.

გარდა ამისა, მნიშვნელობა აქვს, MC რეცეპტორების საშუალებით, არტერიული წნევის რეგულაციის ცენტრალიზებულ მექანიზმებს. ეს რეცეპტორები, დიდი ალბათობით, ლოკალიზებულია თავის ტვინის წინა პარაკუჭების მიდამოში, რომელიც ჰემატოენცეფალური ბარიერის გარეთ არის ლოკალიზებული და მასში თავისუფლად ურთიერთქმედებენ მოცირკულირე პეპტიდები [14;16].

რაც შეეხება აკტ31-24 ფრაგმენტს, ის გამოირჩევა დეპრესორული ეფექტით, რაც შეუღლებულია რეფლექტორულ ტაქიკარდიასთან. ამასთან, პეპტიდის მოქმედება არ არის დამოკიდებული თირკმელზედა ჯირკვალზე. დეპრესორული გავლენა, რომელიც შეინიშნება აკტ31-24-ის შიდავენური შეყვანით, შეიძლება გამოწვეული იყოს, პერიფერიულ სისხლძარღვებში განლაგებული MCR2-ის აქტივაციით.

მელანოკორტინები აუმჯობესებენ გულ-სისხლძარღვთა ფუნქციას და ზრდიან სიცოცხლისუნარიანობას სხვადასხვა სახეობის ცხოველებში, მაგალითად, ექსპერიმენტულად გამოწვეული ჰემორაგიული შოკის პირობებში. ამ ექსპერიმენტულ მოდელში აკტ31-24 ძლიერი მელანოკორტინია. თუმცა,  $\alpha$ -მმ3 და აკტ34-10 ასევე ეფექტურად მოქმედებენ. ვინაიდან, აკტ34-10 მელანოკორტინის ყველა ტიპის რეცეპტორებთან მიმართებაში ძალიან სუსტი აგონისტია, რთულია იმ ქვეტიპის განსაზღვრა, რომელიც განაპირობებს აღნიშნულ ეფექტებს [16].

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Abdel-Malek Z.A. Melanocortin receptors: their functions and regulation by physiological agonists and antagonists // Cell Mol Life Sci. – 2001. – Vol. 58, N 3. – P. 434-441. – DOI : 10.1007/PL00000868.

2. Catania A., Gatti S., Colombo G., Lipton J.M. Target-ing melanocortin receptors as a novel strategy to con-trol inflammation // *Pharmacol Rev.* – 2004. – Vol. 56, N 1. – P. 1-29. – DOI: 10.1124/pr.56.1.1.
3. Catania A., Lonati C., Sordi A., Carlin A., Leonardi P., Gatti S. The melanocortin system in control of in-flammation // *ScientificWorldJournal.* – 2010. – Vol. 10. – 1840-1853. – DOI: 10.1100/tsw.2010.173.
4. Clark A.J., Forfar R., Hussain M., Jerman J., McIver E., Taylor D., Chan L. ACTH Antagonists // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2016. –Vol. 7. – P. 101. – DOI: 10.3389/fendo.2016.00101.
5. Hallschmid M., Benedict C., Born J., Fehm H.L., Kern W. Manipulating central nervous mechanisms of food intake and body weight regulation by intranasal administration of neuropeptides in man // *Physiol Be-hav.* – 2004. – Vol. 83, N 1. – P. 55-64. – DOI: 10.1016/j.physbeh.2004.07.023
6. Krude H., Biebermann H., Schnabel D., Tansek M.Z., Theunissen P., Mullis P.E., Grüters A. Obesity due to proopiomelanocortin deficiency: three new cases and treatment trials with thyroid hormone and ACTH4-10 // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2003. – Vol. 88, N 10. – P. 4633-4640. – DOI: 10.1210/jc.2003-030502.
7. Lowry P. 60 YEARS OF POMC: Purification and bio-logical characterisation of melanotrophins and cortico-trophins // *J Mol Endocrinol.* – 2016. – Vol. 56, N 4. –P. T1-T12. – DOI: 10.1530/JME-15-0260.
8. Low M.J., Simerly R., Cone R.D. Receptors for the melanocortin peptides in the central nervous system // *Current Opinion in Endocrinol. Diab.* – 1994. – Vol. 1. – P. 79-88.
9. Loir B., Pérez Sánchez C., Ghanem G., Lozano J.A., García-Borrón J.C., Jiménez-Cervantes C. Expression of the MC1receptor gene in normal and malignant human melanocytes. A semiquantitative RT-PCR study // *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* – 1999. – Vol. 45, N 7. – P. 1083-1092.
10. Ramachandrapa S., Gorrigan R.J., Clark A.J., Chan L.F. The melanocortin receptors and their acces-sory proteins // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2013. – Vol. 4. – P. 9. – DOI: 10.3389/fendo.2013.00009
11. Seidah N.G., Chretien M. Pro-protein convertases of substilisin/kekin family // *Methods enzymol.* – 1994. – Vol. 244. – P. 175-188.
12. Spruijt B.M. Effects of the ACTH4-9 analog Org2766 on brain plasticity: modulation of excitatory neuro-transmission? // *Psychoneuroendocrinology.*–1992 –Vol.17,N4.– P. 315-325.
13. Starowicz K., Przewłocka B. The role of melanocortins and their receptors in inflammatory processes, nerve regeneration and nociception // *Life Sci*–2003.–Vol. 73, N 7.–P. 823-847.
14. Van Bergen P., Van Der Vaart J.G., Kasbergen C.M., Versteeg D.H., De Wildt D.J. Structure-activity analy-sis for the effects of gamma-MSH/ACTH-like peptides on cerebral hemodynamics in rats // *Eur J Phar-macol.* – 1996. – Vol. 318, N 2-3. – P. 357-368.
15. van der Kraan M., Adan R.A., Entwistle M.L., Gispen W.H., Burbach J.P., Tatro J.B. Expression of melanocortin-5 receptor in secretory epithelia supports a functional role in exocrine and endocrine glands // *Endocrinology.* – 1998. – Vol. 139, N 5. – P. 2348-2355. – DOI: 10.1210/endo.139.5.6008.
16. Versteeg D.H., Van Bergen P., Adan R.A., De Wildt D.J. Melanocortins and cardiovascular regula-tion // *Eur J Pharmacol.* – 1998. – Vol. 360, N 1. – P. 1-14.
17. Wikberg J.E., Muceniece R., Mandrika I., Prusis P., Lindblom J., Post C., Skottner A. New aspects on the melanocortins and their receptors // *Pharmacol. Res.* – 2000. – Vol. 42, N 5. – P. 393-420. – DOI: 10.1006/phrs.2000.0725

### 3.1.1.3. ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი (აკტპ, კორტიკოტროპინი)

- ემპირიული ფორმულა:  $C_{207}H_{308}N_{56}O_{58}S$ .
- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: H-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-Gly-Lys-Lys-Arg-Arg-Pro-Val-Lys-Val-Tyr-Pro-Asn-Gly-Ala-Glu-Asp-Glu-Ser-Ala-Glu-Ala-Phe-Pro-Leu-Glu-Phe-OH.
- მოლეკულური მასა: 4.540 დალტონი.

კორტიკოტროპინი გამომუშავდება ჰიპოფიზის წინა წილის ბაზოფილური უჯრედებით და შედგება 39 ამინომჟავური ნაშთისაგან. იგი წარმოადგენს მსხვილი გლიკოპროტეინის პროოპიომელანოკორტინის გახლეჩის პროდუქტს. ეს ცილა იყოფა ორ ნაწილად. აქედან ერთი ისევ იხლიჩება და წარმოიქმნება კორტიკოტროპინი და მელანოტროპინი, ხოლო მეორე ნაწილს უწოდებენ ლიპოტროპინს, ის იხლიჩება და მიიღება მელანოტროპინი და პეპტიდი ენდორფინი. კორტიკოტროპინის სეკრეცია მიმდინარეობს პულსირებადი სახით, მკვეთრად გამოხატული რიტმულობით. სისხლში ჰორმონის ყველაზე დიდი კონცენტრაცია შეინიშნება დილის საათებში (6-8 სთ), ხოლო ყველაზე დაბალი 18-დან ღამის 2 საათამდე. სეკრეციის რეგულაცია ხორციელდება პირდაპირი და უკუკავშირებით. პირდაპირი კავშირი რეალიზდება ჰიპოთალამუსის კორტიკოლიბერინით და ვაზოპრესინით. სისხლში მოცირკულარე გლიკოპროტეიდები (კორტიზოლი) ჰიპოთალამუსში ამუხრუჭებს კორტიკოლიბერინის, ხოლო ჰიპოფიზში - კორტიკოტროპინის სეკრეციას (უკუკავშირი). უკუკავშირს გააჩნია უარყოფითი მიმართულება და მუხრუჭდება, როგორც ჰიპოთალამუსის (კორტიკოლიბერინის სეკრეციის დათრგუნვა), ისე ჰიპოფიზის დონეზე (კორტიკოტროპინის სეკრეციის დამუხრუჭება). კორტიკოტროპინის პროდუქცია მკვეთრად იზრდება ორგანიზმზე სტრესული ფაქტორების ზემოქმედებით (სიცივე, ტკივილი, ფიზიკური დატვირთვა, სხეულის ტემპერატურის მომატება, ემოციური დატვირთვა, ჰიპოგლიკემია), ქრება სეკრეციის დღე-ღამური რიტმი. ადენოჰიპოფიზში კორტიკოტროპინის სინთეზის მასტიმულირებელია ნეიროპეპტიდი - კორტიკოლიბერინი, ვაზოპრესინს კი გააჩნია უფრო სუსტი მასტიმულირებელი ეფექტი [1;2].

კორტიკოტროპინი გავლენას ახდენს თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქზე და განაპირობებს გლუკოკორტიკოიდების (კორტიზოლი) სეკრეციას. სისხლში კორტიზოლის შემცველობა, უარყოფითი უკუკავშირის მექანიზმით, თრგუნავს ადენოჰიპოფიზში კორტიკოტროპინის, ხოლო ჰიპოთალამუსში - კორტიკოლიბერინის სეკრეციას [1].

კორტიკოტროპინის ფიზიოლოგიური ეფექტები იყოფა ორ ნაწილად: თირკმელზედა ჯირკვლოვან და მის გარეშე. თირკმელზედა ჯირკვლებზე ურთიერთქმედება წარმოადგენს ჰორმონის ძირითად ფუნქციას და მდგომარეობს თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქის კონოვანი ზონის გლუკოკორტიკოიდების (კორტიზოლი, კორტიზონი, კორტიკოსტერონი) მასინთეზირებელი უჯრედების სტიმულაციაში (ადენილატციკლაზა - ც-ამფ და  $Ca^{2+}$ -ის სისტემის გზით, შემდგომში პროტეინკინაზა A-ს გააქტივებით). კორტიკოტროპინი ნაკლებ გავლენას ახდენს მინერალკორტიკოიდების და სასქესო სტეროიდების გამომყოფ თირკმელზედა ჯირკვლების ქერქის გორგლისებრ და კონისებრ

უჯრედებზე. კორტიკოტროპინის გავლენით არა მარტო ძლიერდება სტეროიდოგენეზი,<sup>14</sup> რომლის საფუძველია ფერმენტების წარმოქმნა და აქტივობის მომატება, არამედ, ძლიერდება გენების შერჩევითი ტრანსკრიპციის ხარჯზე, ქსოვილის ცილების სინთეზი, რაც ჰორმონის სიჭარბის შემთხვევაში, იწვევს თირკმელზედა ჯირკვლების ქერქის ქსოვილის ჰიპერტროფიას და ჰიპერპლაზიას. პარალელურად მიმდინარეობს ქერქის სტრუქტურის გარდაქმნა, უპირატესად, კონოვანი ზონის უჯრედების მომატების ხარჯზე. ქსოვილში მცირდება ჰორმონის სინთეზით განპირობებული ქოლესტეროლის და ასკორბინის მჟავას სინთეზი. ამრიგად, კორტიკოტროპინი ჰიპოთალამო-ადენოჰიპოფიზარულ-თირკმელზედა ჯირკვლების რეგულატორული ქსელის ძირითადი რგოლია [3].

კორტიკოტროპინის თირკმელზედა ჯირკვლის გარე მოქმედება მდგომარეობს ჰორმონის პირდაპირი ეფექტებით:

- ლიპოლიზური მოქმედება ცხიმოვან ქსოვილზე;
- ინსულინის და სომატოტროპინის სეკრეციის მომატება;
- ინსულინის სეკრეციის გამო ჰიპოგლიკემია;
- კუნთოვანი ქსოვილის მიერ ამინომჟავების და გლუკოზის მიტაცების გაძლიერება;
- მელანინის ჩალაგების მომატება ჰიპერპიგმენტაციით, რაც აიხსნება მისი მოლეკულის მსგავსებით მელანოტროპინთან.

კორტიკოტროპინის სეკრეციის მომატება, უპირატესად, ვლინდება თირკმელზედა ჯირკვლების მიერ კორტიზოლის სინთეზის მომატებით - ვითარდება იცენკო-კუმინგის დაავადება. კორტიკოტროპინის ნაკლებობა ვლინდება გლუკოკორტიკოიდების სეკრეციის შემცირებით, რაც აიხსნება ორგანიზმის მეტაბოლურ ძვრებზე და სტრესისადმი საპასუხო რეაქციების განვითარებაში [4].

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Matsumoto H, Maruyama M, Noguchi J, Horikoshi Y, Fujiwara K, Kitada C, Hinuma S, Onda H, Nishimura O, Inoue K, and Fujino M. Stimulation of corticotropin-releasing hormone- mediated adrenocorticotropin secretion by central administration of prolactin-releasing peptide in rats. *Neurosci Lett.* 2000; 285:234-238.
2. Noguchi T, Makiko S, Maruyama H, and Hashimoto K. Regulation of proopiomelanocortin gene transcription during single and repeated immobilization stress. *Neuroendocrinology.* 2006; 84:21-30
3. Seasholtz AF, Valverde RA, Denver RJ (October 2002). "Corticotropin-releasing hormone-binding protein: biochemistry and function from fishes to mammals". *The Journal of Endocrinology.* 175 (1): 89–97. doi:10.1677/joe.0.1750089. PMID 12379493.
4. Textbook of biochemistry with clinical correlations / Thomas M. Devlin: Wiley-Liss., Hoboken, NJ, 2006. – 1208 p.

---

<sup>14</sup>ჰორმონების სინთეზი.



### 3.1.1.4. გონადოლიბერინი, გონადოტროპული-რილიზინგ ჰორმონი

- ემპირიული ფორმულა:  $C_{55}H_{75}N_{17}O_{13}$ .
- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: pyroGlu<sup>15</sup>-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH<sub>2</sub>.
- მოლეკულური მასა: 1182.3 დალტონი.

გონადოლიბერინი, გონადოტროპული-რილიზინგ<sup>16</sup> ჰორმონი (ლულიბერინი, გონადორელინი, გონადოტროპინ-რილიზინგ ფაქტორი), ჰიპოთალამუსის რილიზინგ ჰორმონების ერთ-ერთი წარმომადგენელია. ის შეიცავს ამინომჟავების 11 ნაშთს. არსებობს ამ ჰორმონის ეპიფიზური წარმოშობის ანალოგიც. გონადოლიბერინი იწვევს ჰიპოფიზის წინა წილის გაძლიერებულ სეკრეციას, შედეგად მიიღება გონადოტროპული ჰორმონები: მალუტეინიზირებული და ფოლიკულომასტიმულირებელი. ლულიბერინი უფრო მეტად მოქმედებს მალუტეინიზირებელი ჰორმონის სეკრეციაზე, ვიდრე ფოლიკულომასტიმულირებელ ჰორმონებზე, ამიტომ ხშირად მას ლულიბერინად (ან ლუტრენილად) მოიხსენიებენ.

გონადოლიბერინის სეკრეცია ხდება ჰიპოთალამუსში, ის არ სეკრეტირდება მუდმივად, მხოლოდ მკაცრად განსაზღვრულ დროით ინტერვალებში, მოკლე თანმიმდევრული პიკების სახით. ნორმის პირობებში, ქალებში მისი სეკრეცია მიმდინარეობს მენსტრუაციული ციკლის ფოლიკულურ ფაზაში ყოველ 15 წუთში, ხოლო ორსულობის ლუტეინურ ფაზაში ყოველ 45 წუთში. მამაკაცებში კი - ყოველ 90 წუთში ერთხელ [1;3]. ეგზოგენურად გონადოლიბერინის ან მისი სინთეზური ანალოგების წვეთოვანი სახით მუდმივი შეყვანა იწვევს გონადოტროპული ჰორმონების ხანმოკლე სეკრეციის მომატებას, რასაც მალევე მოსდევს მისი სრული დათრგუნვა და ჰიპოფიზის გონადოტროპული და სასქესო ჯირკვლების ფუნქციების გამორთვა, რადგან ვითარდება ჰიპოფიზის რეცეპტორების დესენსიბილიზაცია. პარალელურად თუ იქნება გონადოლიბერინი ეგზოგენურად შეყვანილი ისე, რომ იმიტირებდეს მისი სეკრეციის პულსირებად რიტმს (სპეციალური დგუშებით), მაშინ ჰიპოფიზის გონადოტროპული ფუნქცია ხანგრძლივად და მდგრადად სტიმულირდება. ქალებში ციკლის ფაზების მიხედვით, ლულიბერინის სათანადოდ შეყვანა განაპირობებს მალუტეინიზირებელი და ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონების ზუსტ შეფარდებას. ეგზოგენური რიტმული შეყვანა, ასევე, დადებითად მოქმედებს მამაკაცებზეც [2;5].

#### 3.1.1.4.1. გონადოლიბერინის მოქმედების მექანიზმი

გონადოლიბერინი ასტიმულირებს ჰიპოფიზის წინა წილის გონადოტროპულ უჯრედებს, რომელთა მემბრანებში არის გონადოლიბერინის ორი ჰორმონის სეკრეციისათვის საჭირო რეცეპტორები. ეს რეცეპტორებია მალუტეინიზირებელი და ფოლიკულინ

<sup>15</sup>pyroGlu - გლუტამინის მჟავას წარმოებული პიროგლუტამინის მჟავა.

<sup>16</sup>ინგლ. Release - გამოთავისუფლება, გამოშვება. რილიზინგ-ფაქტორების ყველა ოჯახი შეიძლება ორ ჯგუფად დაიყოს: ლიბერანები და სტატინები. ეს ჰორმონები აუცილებელია, პერიფერიული ენდოკრინული ჯირკვლების ფუნქციებზე ზეგავლენისათვის.

მასტიმულირებელი ჰორმონები. ორივე ჰორმონი გონადების აქტიურობის მასტიმულირებელია. ფოლიკულინმასტიმულირებელი ჰორმონი ასტიმულირებს სპერმატოგენეზს, შედეგად სერტოლეს უჯრედებში სპერმატიდებიდან სპერმიები წარმოიქმნება. მალუტეინიზირებელი ჰორმონი მოქმედებს სათესლეების ლეიდინგის ან ინტერსტიციალურ უჯრედებზე და იწყება ჰორმონ ტესტოსტერონის სინთეზი. ტესტოსტერონი ქოლესტეროლიდან წარმოქმნილი სტეროიდული ჰორმონია [4;6].

მისი მოქმედებით ჩანასახოვანი ეპითელური უჯრედებიდან, იზრდება და ვითარდება სპერმიები. ფოლიკულინმასტიმულირებელ ჰორმონთან ერთად ასტიმულირებს სერტოლეს უჯრედების მოქმედებას. მექანიზმის მდგომარეობს უარყოფითი უკუკავშირის პრინციპში. ტესტოსტერონის დონის მომატება ამცირებს ჰიპოთალამუსში ლულიბერინის სეკრეციის სიჩქარეს. შედეგად ქვეითდება მალუტეინიზირებელი და ფოლიკულინმასტიმულირებელ ჰორმონის დონე. ტესტოსტერონი სუსტად მოქმედებს ჰიპოფიზის წინა წილზე და აქვეითებს მალუტეინიზირებელი ჰორმონის სეკრეციას. სერტოლეს უჯრედები გამოიმუშავენს გლიკოპროტეინულ ჰორმონს - ინჰიბინს. ის არეგულირებს უარყოფითი უკუკავშირის მექანიზმით სპერმიების წარმოქმნას. თუ სპერმატოგენეზი მეტად ინტენსიურია, მაშინ გამოიყოფა ინჰიბინი, რომელიც მოქმედებს ჰიპოფიზის წინა წილზე და აქვეითებს ფოლიკულინმასტიმულირებელ ჰორმონს. ინჰიბინი ზემოქმედებს ჰიპოთალამუსზე და ამცირებს ლულიბერინის სეკრეციას. თუ სპერმატოგენეზი ნელა მიდის, მაშინ ფოლიკულინმასტიმულირებელი ჰორმონი იწყებს მის სტიმულირებას [2;7].

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Bartsch G., Frick J. Therapeutic effects of luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH) in cryptorchidism // *Andrologia*. 2009. V. 6. N. 3. P. 197–201. doi:10.1111/j.1439-0272.1974.tb01202.x.
2. *Biochemistry* /Jeremy M. Berg, John L. Tymoczko, Lubert Stryer: W.H. Freeman and Company, NY, 2007. – 1026 p.
3. Bouman A., Heineman M.J., Marijke M.F. 2005. Sex hormones and the immune response in humans // *Hum. Reprod. Update*. V. 11. P. 411—423.
4. Brown J.L., Roberson M. Novel insights into gonadotropin-releasing hormone action in the pituitary gonadotrope // *Semin. Reprod. Med.* 2017. V. 35. N. 2. P. 130 – 138. doi: 10.1055/s-0037-1599084.
5. Chanphai P., Vesper A.R., Bekale L., Berube G., Tajmir-Riahi H.A. Transporting testosterone and its dimers by serum proteins // *J. Photochem. Photobiol.* 2015. V. 153. P. 173—183.
6. Choi J., Smitz J. Luteinizing hormone and human chorionic gonadotropin: origins of difference // *Mol. Cell Endocrinol.* 2014. V. 383 N. 1-2. P. 203–213. doi:10.1016/j.mce.2013.12.009.
7. *Principles of biochemistry* /Donald J. Voet, Judith G. Voet, Charlotte W. Pratt: Wiley-Liss., Hoboken, NJ, 2008. – 1100 p.

### 3.1.1.5. სომატოლიბერინი

- ემპირიული ფორმულა:  $C_{215}H_{358}N_{72}O_{66}S$ .
- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: Tyr-Ala-Asp-Ala-Ile-Phe-Thr-Asn-Ser-Tyr-Arg-Lys-Val-Leu-Gly-Gln-Leu-Ser-Ala-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Ile-Met-Ser-Arg-Gln-Gln-Gly-Glu-Ser-Asn-Gln-Glu-Arg-Gly-Ala-Arg-Ala-Arg-Leu-NH<sub>2</sub>.
- მოლეკულური მასა: 5039.65 დალტონი.

სომატოტროპინ-რილიზინგ ფაქტორი (GRF, GHRF.) ზრდის ჰორმონის გამომათავისუფლებელი (რილიზინგ) ფაქტორი (GHRF) შედგება 44 ამინომჟავური ნაშთისაგან. ადამიანის ჰიპოთალამუსში პირველად ჩნდება ორსულობის მე-18 და 29-ე კვირას შორის, რაც შეესაბამება ზრდის და ნაყოფის სხვა ჰორმონების გამომუშავების პერიოდს.

GHRH-იგამოთავისუფლდება თალისებრი ბირთვის ნეიროსეკრეტორული ნერვული დაბოლოებების ნეირონებიდან და გადადის ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზური პორტალური სისტემით<sup>17</sup> ჰიპოფიზის წინა წილში, სადაც ის ასტიმულირებს ზრდის ჰორმონის (GH) სეკრეციას. GHRH გამოთავისუფლდება პულსირებადი სახით და ამ ფორმით მოქმედებს ზრდის ჰორმონის გამოყოფაზე. გარდა ამისა, სომატოლიბერინი პირდაპირი მოქმედებით განაპირობებს ნელტალღოვან ძილს. ზრდის ჰორმონი აუცილებელია ნორმალური პოსტნატალური ზრდისათვის, ძვლების ფორმირებისათვის, არეგულირებს ცილების, ცხიმების და ნახშირწყლების ცვლას [1].

GHRH-ი ჰიპოფიზის წინა წილის რეცეპტორებზე (GHRHR) ზემოქმედების საშუალებით, ათავისუფლებს ზრდის ჰორმონს. სომატოლიბერინის რეცეპტორები მიეკუთვნება G-ცილასთან დაკავშირებული სეკრეტინების ოჯახს. ზრდის ჰორმონის გამომუშავებაში წამყვანია ც-ამფ დამოკიდებული სიგნალური გზა. შესაძლებელია ფოსფოლიპაზა C (IP3/DAG) და სხვა მეორეხარისხოვანი სიგნალური გზების ჩართვაც [3].

GHRH-ით საკუთარ რეცეპტორებთან დაკავშირებით ინიცირდება ც-ამფ-დამოკიდებული გზა, რომელსაც ააქტივებს G-ცილის კომპლექსთან მჭიდროდ დაკავშირებულ Gs  $\alpha$ -სუბელემენტს.<sup>18</sup> რომელიც, თავის მხრივ, მემბრანასთან დაკავშირებული ადენილატციკლაზას გააქტივებს და შესაბამისად ც-ამფ-ის დონის მომატებას იწვევს. ც-ამფ-ი უკავშირდება და ააქტივებს პროტეინკინაზა A-ს რეგულატორულ სუბერთეულებს, რაც საშუალებას იძლევა, კატალიზურმა სუბერთეულებმა გადაინაცვლონ ბირთვში და მოახდინონ აქტივირებადი ცილის (CREB) ტრანსკრიპციული ფაქტორის ფოსფორილირება. CREB-ის ფოსფორილირება აძლიერებს ზრდის ჰორმონის გენის პრომოტორულ მიდამოში მის დაკავშირებას, შედეგად იზრდება მისი ტრანსკრიპცია [2].

<sup>17</sup> ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზური სისტემა - ჰიპოთალამუსის და ჰიპოფიზის გაერთიანებული სტრუქტურა. ასრულებს როგორც ნერვული სისტემის, ისე ენდოკრინულ ფუნქციებს. სისტემა შედგება ჰიპოფიზის ფეხებისაგან (იწყება ჰიპოთალამუსის ვენტრომედიალური მიდამოდან), ადენოჰიპოფიზისაგან (წინა წილი), ნეიროჰიპოფიზისაგან (უკანა წილი) და ჩანასახოვანი წილისაგან. ყველა წილის მუშაობას, ნეიროსეკრეტორული უჯრედების საშუალებით განაგებს ჰიპოთალამუსი. ეს უჯრედები გამოყოფენ სპეციალურ რილიზინგ-ჰორმონებს და „უკანა წილის“ ჰორმონებს - ოქსიტოცინს და ვაზოპრესინს.

<sup>18</sup> Gs-ცილა შეუძლებელია ადენილატციკლაზასთან დაკავშირებულ ამაგზნებელ რეცეპტორებთან.

ფოსფოლიპაზა C სიგნალური გზა სტიმულირდება GHRH-ის მიერ, უშუალოდ G-ცილების  $\beta\gamma$ -კომპლექსით. ფოსფოლიპაზა C-ს აქტივაცია იწვევს დიაცილგლიცეროლის (DAG) და ინოზიტ-1,4,5-ტრიფოსფატის (IP3) აქტივაციას. IP3 ენდოპლაზმური რეტიკულუმიდან ათავისუფლებს შიდაუჯრედული  $Ca^{2+}$ -ს. ციტოპლაზმაში  $Ca^{2+}$ -ის ახდენს სეკრეტორული ბუშტუკების გაერთიანებას და ამ ბუშტუკებში არსებული ზრდის ჰორმონის გამოთავისუფლებას.  $Ca^{2+}$ -ის გარკვეული ნაწილის გამოთავისუფლება მიმდინარეობს ც-ამფ-ის პირდაპირი მოქმედებითაც. ც-ამფ-ის ეს ნაწილი, არ ღებულობს მონაწილეობას პროტეინკინაზა A დამოკიდებულ აქტივაციაში.

სომატოლიბერინის რეცეპტორების აქტივაცია, ასევე, იწვევს  $Na^+$ -ის არხების გაღებასაც. ამ პროცესში მონაწილეობს ფოსფატიდილინოზიტოლ 4,5-დიფოსფატი, შედეგი არის უჯრედის დეპოლარიზაცია.  $Ca^{2+}$ -ის არხები იღება და სეკრეტორული ბუშტუკების შეერთებისას გამოთავისუფლდება ზრდის ჰორმონი.

სომატოლიბერინის სხვა ფუნქციებიდან აღსანიშნავია მისი მოქმედება კუჭკვემა ჯირკვალზე, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ეპითელიურ ლორწოვან გარსზე, ხოლო პათოლოგიების შემთხვევაში სიმსივნურ უჯრედებზე [3].

### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Obal F, Krueger J (2001). „The somatotropic axis and sleep.“*Rev Neurol (Paris)* 157 (11 Pt 2): S12–5. PMID 11924022.
2. Teichman, SL et al. (2006). «Prolonged stimulation of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor I secretion by CJC-1295, a long-acting analog of GH-releasing hormone, in healthy adults». *J Clin Endocrinol Metab.* 91 (3): 799–805. doi:10.1210/jc.2005-1536.
3. Walter F., PhD. Boron (2003). *Medical Physiology: A Cellular And Molecular Approach.* Elsevier/Saunders. p. 1300. ISBN 1-4160-2328-3.

### 3.1.1.6. კორტიკოტროპინ-რილიზინგ ჰორმონის (CRH) სისტემა

#### CRH

- ემპირიული ფორმულა:  $C_{165}H_{282}N_{44}O_{56}S_2$ .
- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: H-Asp-Leu-Thr-Leu-Glu-Leu-Leu-Arg-Glu-Met-Leu-Glu-Met-Glu-Lys-Ala-Glu-Lys-Glu-Ala-Glu-Gln-Ala-Ala-Leu-Asn-Arg-Leu-Leu-Leu-Glu-Glu-Ala-NH<sub>2</sub>.
- მოლეკულური მასა: 3842.4 დალტონი.

ძუძუმწოვრებში CRH-პეპტიდების ოჯახი მოიცავს: კორტიკოტროპინ რილიზინგ ჰორმონს (CRH), უროკორტინ 1-ს (UCN<sub>1</sub>), უროკორტინ 2-ს (UCN<sub>2</sub>) და უროკორტინ 3-ს (UCN<sub>3</sub>). აღნიშნული პეპტიდები შედგება 38-41 ამინომჟავური ნაშთისაგან. ისინი სტუქტურულად ემსგავსებიან ერთმანეთს, რაც გამოიხატება ამინომჟავური თანმიმდევრობების მაღალი იდენტურობით (26-54%). ძუძუმწოვრების ორგანიზმში,

მოცემული პეპტიდური ჰორმონები და მათი რეცეპტორები ფართოდ არის გავრცელებული და გადამწყვეტ როლს ასრულებენ სტრესით გამოწვეულ ეფექტებში. CRH-ი ფართოდ ექსპრესირდება თავის ტვინის სტრუქტურებსა და პერიფერიულ ქსოვილებში, მათ შორის: გულში, სისხლძარღვებში, კანში, ფილტვებში, ელენთაში, კუჭქვეშა ჯირკვალში, თირკმლებში, ღვიძლში, ცხიმოვან ქსოვილში, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში, სათესლეებში, საკვერცხეებსა და პლაცენტაში [1;5].

თავის ტვინში უროკორტინების ექსპრესია CRH-თან შედარებით მეტად შეზღუდულია და აღმოჩნდება უპირატესად ედინგერ-ვესტფალდის ბირთვში<sup>19</sup>, სუპრაოპტიკურ ბირთვში, ჰიპოფიზში, ზედა ლატერალურ ოლივში (მონაწილეობს სმენის პროცესში), გულ-სისხლძარღვთა სისტემაში, ჩონჩხის კუნთებში, თირკმლებში, ცხიმოვან ქსოვილში, საჭმლის-მომწელებელ ტრაქტსა და სასქესო ჯირკვლებში [15].

კორტიკოლიბერინი და უროკორტინები მოქმედებენ ორი რეცეპტორის CRHR1 და CRHR2 საშუალებით. ისინი შეუღლებული არიან Gs-ცილებთან. ეს რეცეპტორები სხვადასხვა გენებით კოდირდება, ხოლო ამინომჟავების დონეზე 70%-იან მსგავსებას ავლენენ [1]. იდენტიფიცირებულია CRHR1 ორი სპლაისინგური ვარიანტი (CRHR1 $\alpha$  და CRHR1 $\beta$ ), თუმცა, ბიოლოგიური აქტიურობა გააჩნია მხოლოდ CRHR1 $\alpha$  და ჭარბად ექსპრესირდება [16]. ადამიანში CRHR2-ის სამი სპლაისინგური ვარიანტია წარმოდგენილი: CRHR2 $\alpha$ ,  $\beta$  და  $\gamma$  (თავებში მისი ორი ფორმაა ცნობილი). ისინი განსხვავდებიან ამინომჟავური დომენების და ქსოვილებში განაწილების მიხედვით. CRHR2 $\alpha$  - მეტად გავრცელებულია თავის ტვინში; CRHR2 $\beta$  უპირატესად ლოკალიზდება პერიფერიულ ქსოვილებში: თვალის ბადურა, სასქესო ჯირკვლები, საჭმლის მომწელებელი ტრაქტი, გული, ჩონჩხის კუნთები, ფილტვები და კანი. CRHR2 $\alpha$  - გამოვლენილია ადამიანის თავის ტვინის პარაკუჭთშუა ძგიდეში, ჰიპოკამპში, ნუშისებრ ჯირკვალში, შუა ტვინში, შუბლის წილის ქერქსა და ლიმბურ სისტემაში [5].

CRH სისტემა ასევე მოიცავს კორტიკოტროპინ-რილიზინგ ჰორმონს (CRH-BP), რომელიც ექსპრესირდება პერიფერიულ ქსოვილებსა და თავის ტვინში.

### 3.1.1.6.1. კორტიკოტროპინ-რილიზინგ ჰორმონის (CRH-BP) მოქმედების მექანიზმი

აქტივირებული CRHR1 და CRHR2 პირველ რიგში სიგნალებს გადაცემენ უშუალოდ Gs-ცილასთან დაკავშირების საშუალებით, რაც იწვევს cAMP/PKA-ს მოლეკულური კასკადის გაშვებას. PKA ფოსფორილირებს სხვადასხვა სუბსტრატულ ცილებს, მათ შორის ბირთვში სხვადასხვა გენ-სამიზნეების ექსპრესიის მარეგულირებელ CREB ცილებს. პარალელურად, cAMP ააქტივებს EPAC-ფაქტორს (cAMP აქტივირებადი ცვლის ცილები), რაც თავის მხრივ უშვებს MAP-კინაზების კასკადს, შედეგად ფოსფორილირდება ERK1/2, რომელიც ტრანსკრიპციის ფაქტორების გამააქტივებელია [2;13].

CRH-ის Gs-ცილებთან დაკავშირება ასევე იწვევს შიდა უჯრედული კალციუმის იონების

<sup>19</sup>ედინგერ-ვესტფალდის ბირთვი - ინერვირებს თვალის ცილიარულ კუნთს. უზრუნველყოფს ობიექტების დანახვას სხვადასხვა მანძილიდან და ფერადი გარსის კუნთის სპინქტერს.

მობილიზაციას. Gi-ცილებთან <sup>20</sup> რეცეპტორების დაკავშირება კი თრგუნავს ადენილატციკლაზის აქტიურობას. აქედან გამომდინარე, CRH რეცეპტორების უჯრედში ლოკალიზაციის და ბუნების მიხედვით ჰორმონს შეუძლია მრავალფეროვანი ეფექტების გამოვლენა [2;4].

CRH-ის რეცეპტორებთან შეკავშირების შედეგად, ჰიპოფიზის კორტიკოტროპული ნეირონებიდან გამოთავისუფლდება ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი (აკტჰ). აკტჰ ასტიმულირებს თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქიდან გლუკოკორტიკოიდების სინთეზსა და გამოთავისუფლებას, პრიმატებიდან - კორტიზოლის, ხოლო მღრნელებიდან - კორტიკოსტერონს. გლუკოკორტიკოიდების ბიოლოგიური ეფექტები განაპირობებს სტრესის მიერ გამოწვეულ ადაპტაციის განვითარებას, რაც ხორციელდება ენერგეტიკული ცვლის კონტროლით [6;8].

CRH-ი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზურ-თირკმელზედა ჯირკვლების სისტემის<sup>21</sup> მუშაობის რეგულაციაში. CRH-ი სინთეზირდება ჰიპოთალამუსის პარავენტრიკულური ნეირონების ბირთვში (PVN), რომელიც ინერვირდება თავის ტვინის, როგორც ლიმბური ისე ღეროვანი ცენტრებიდან, სადაც რეალიზდება ფიზიკურ და ფსიქიკურ სტრესებზე პასუხები [10].

გლუკოკორტიკოიდები წარმოადგენენ CRH-ის ექსპრესიის რეგულაციის მთავარ ელემენტებს. CRH-ი აკონტროლებს სტრეს-რეაქციებს LC-ის<sup>22</sup> თირკმელზედა ჯირკვლების ტვინოვანი ნივთიერების და პერიფერიული ნერვულის სისტემის ნეირონებზე ზემოქმედებით. ითვლება, რომ უპირატესად, ლურჯი ლაქის ნეირონებზე CRH-ის მოქმედების შედეგად გამოთავისუფლებული ნორადრენალინი არის სტრესზე გამოხატული ემოციონალური რეაქციის საფუძველი [14].

კლასიკური ტიპის ნეიროტრანსმიტერებისაგან განსხვავებით, CRH-ი და მასთან დაკავშირებული პეპტიდები მოქმედებენ, როგორც ნეირორეგულატორები: არ მოქმედებენ რა სინაპსურ ეფექტურობაზე, ისინი ააქტივებენ უჯრედში სიგნალების გადაცემის პროცესებს, რომლებიც ამსუბუქებს ან თრგუნავს ნეიროტრანსმიტერების მოქმედებას ნეირონების გარკვეულ ქსელებში. CRH-ის სისტემა ანატომიურად და ფუნქციურად დაკავშირებულია მონოამინოერგულ სისტემებთან, რომლებიც შეთანხმებულად მოქმედებენ და გადასცემენ სტრეს-სიგნალებს თავის ტვინის სხვადასხვა მიდამოში ბიოსინთეზური აქტიურობის ცვლილების ხარჯზე, ხოლო პარალელურად იწვევენ სტრესზე მრავალფეროვან რეაქციებს [3].

<sup>20</sup> Gi-ცილები - შეუღლებულია ადენილატციკლაზასთან დაკავშირებულ შემაკავებელ რეცეპტორებთან.

<sup>21</sup> ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზურ-თირკმელზედა ჯირკვლების სისტემა - მთავარი ნეიროენდოკრინული სტრუქტურა, რომელიც პასუხისმგებელია ორგანიზმის ჰომეოსტაზის შენარჩუნებაზე, გარემოს ფაქტორებთან ადაპტაციაზე და სტრესის დროს გადარჩენაზე. შედგება ჰიპოთალამუსის პარავენტრიკულური ბირთვის, ჰიპოფიზის და თირკმელზედა ჯირკვლების ქერქისაგან. ნორმალურად ფუნქციონირების პირობებში, რიტმულ და კულსურ რეჟიმში, სეკრეტირებს ორგანიზმის სიცოცხლისუნარიანობაში მონაწილე მნიშვნელოვან ჰორმონებს - გლუკოკორტიკოიდებს.

<sup>22</sup> ლურჯი ლაქა - თავის ტვინის ღეროში, ვაროლის ხიდის დონეზე განლაგებული ბირთვი. მისი ნეირონების უმრავლესობა ნორადრენერგულია. მონაწილეობს დამაბულობის და განგაშის რეაქციებში. მის შიგნით არსებული მელანინის გრანულები მას ლურჯ შეფერილობას აძლევს.

თავის ტვინის არაჰიპოთალამური სტრუქტურებიდან გამოთავისუფლებული CRH-ს, სიმპატიკურ სისტემაზე გავლენის მიუხედავად, უშუალო წვლილი შეაქვს შფოთვის ქცევით გამოხატვაში. ჰიპოფიზსა და ჰიპოფიზექტომირებულ ვირთაგვებში მსგავსი შფოთვითი ეფექტი ნარჩუნდება CRH-ის თავის ტვინში შიდაპარაკუჭოვანი შეყვანის შემდეგ [9]. მღრნელების თავის ტვინში, CRH-ის მომატებული ექსპრესია ინდუცირებს ანქსიოგენურ <sup>23</sup> ქცევით ფენოტიპს, მაშინ, როცა CRH-ის ექსპრესიის დათრგუნვა ანქსიოგენურ მოქმედებას იწვევს ბაზალური და სტრეს-ინდუცირებული განგამის ფონზე [7;12].

ადამიანების თავის ტვინში CRH-ის დონე მატულობს ფსიქიკური დაავადებებით გამოწვეულ სტრეს რეაქციების შემთხვევებში. მაგალითად, ღრმა დეპრესიული მოშლილობა და პოსტრამვული სტრესული აშლილობა. ზოგიერთ შემთხვევებში, აღნიშნული პათოლოგიები ნორმალიზდება ანტიდეპრესანტებით მკურნალობის შემდეგ [9;11].

CRH-ის ანქსიოგენურ მოქმედებას უკავშირებენ CRHR1 რეცეპტორებს. ამ რეცეპტორების ბლოკადამ მღრნელებში დათრგუნა CRH-ით ინდუცირებული ანქსიოგენური ფენოტიპი [17].

როგორც ჩანს, CRH-ის სისტემის ფუნქციონირების დარღვევა დაკავშირებულია ადიქციასთან (რამეს ან ვინმეს მიმართ ფსიქოლოგიური დამოკიდებულება), განგამის მდგომარეობასთან, პოსტრამვულ სტრესულ სინდრომთან და ღრმა დეპრესიულ მოშლილობასთან.

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Dautzenberg F., Hauger R. The CRF peptide family and their receptors: yet more partners discovered. *Trends Pharmacol. Sci.* 2002;23: 71-77. DOI 10.1016/s0165-6147(02)01946-6.
2. Deussing J., Chen A. The corticotropin-releasing factor family: physiology of the stress response. *Physiol. Rev.* 2018;98(4):2225-2286. DOI 10.1152/physrev.00042.2017.
3. Gallagher J., Orozco-Cabal L., Liu J., Shinnick-Gallagher P. Synaptic physiology of central CRH system. *Eur. J. Pharmacol.* 2008;583: 215-225. DOI 10.1016/j.ejphar.2007.11.075.
4. Gutknecht E., Van der Linden I., Van Kolen K., Verhoeven K., Vauquelin G., Dautzenberg F.M. Molecular mechanisms of corticotropin-releasing factor receptor-induced calcium signaling. *Mol. Pharmacol.* 2009;75:648-657. DOI 10.1124/mol.108.050427.
5. Hauger R., Risbrough V., Brauns O., Dautzenberg F. Corticotropin releasing factor (CRF) receptor signaling in the central nervous system: new molecular targets. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2006;5:453-479. DOI 10.2174/187152706777950684.
6. Herman J., Figueiredo H., Mueller N., Ulrich-Lai Y., Ostrander M.M., Choi D., Cullinan W. Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. *Front. Neuroendocrin.* 2003;24:151-180. DOI 10.1016/j.yfrne.2003.07.001.
7. Henckens M., Deussing J., Chen A. Region-specific roles of the corticotropin-releasing

---

<sup>23</sup> შფოთის და განგამის გამომწვევი ნაერთები. ანქსიოლიტიური ნაერთები კი პირიქით, თრგუნავს აღნიშნულ სიმპტომებს.

- factor-urocortin system in stress. *Nat. Rev. Neurosci.* 2016;17:636-651. DOI 10.1038/nrn.2016.94.
8. Herman J., Tasker J. Paraventricular hypothalamic mechanisms of chronic stress adaptation. *Front. Endocrinol.* 2016;7:137. DOI 10.3389/fendo.2016.00137.
  9. Inda C., Armando N., Dos Santos Claro P., Silberstein S. Endocrinology and the brain: corticotropin-releasing hormone signaling. *Endocr. Connect.* 2017;6(6):R99-R120. DOI 10.1530/EC-17-0111.
  10. Lightman S. The neuroendocrinology of stress: a never ending story. *J. Neuroendocrinol.* 2008;20:880-884. DOI 10.1111/j.1365-2826.2008.01711.x.
  11. Rasmusson A., Pineles S. Neurotransmitter, peptide, and steroid hormone abnormalities in PTSD: biological endophenotypes relevant to treatment. *Curr. Psychiatry Rep.* 2018;20(7):52. DOI 10.1007/s11920-018-0908-9.
  12. Van Gaalen M., Stenzel-Poore M., Holsboer F., Steckler T. Effects of transgenic overproduction of CRH on anxiety-like behaviour. *Eur. J. Neurosci.* 2002;15:2007-2015. DOI 10.1046/j.1460-9568.2002.02040.x.
  13. Van Kolen K., Dautzenberg F., Verstraeten K., Royaux I., De Hoogt R., Gutknecht E., Peeters P. Corticotropin releasing factor-induced ERK phosphorylation in AtT20 cells occurs via a cAMP-dependent mechanism requiring EPAC2. *Neuropharmacology.* 2010;58:135-144. DOI 10.1016/j.neuropharm.2009.06.022.
  14. Valentino R., Van Bockstaele E. Convergent regulation of locus coeruleus activity as an adaptive response to stress. *Eur. J. Pharmacol.* 2008;583:194-203. DOI 10.1016/j.ejphar.2007.11.062.
  15. Waters R., Rivalan M., Bangasser D., Deussing J., Ising M., Wood S., Holsboer F., Summers C. Evidence for the role of corticotropin-releasing factor in major depressive disorder. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2015;58:63-78. DOI 10.1016/j.neubiorev.2015.07.011.
  16. Zmijewski M., Slominski A. Emerging role of alternative splicing of CRF1 receptor in CRF signaling. *Acta Biochim. Pol.* 2010;57: 1-13.
  17. Zorrilla E., Valdez G., Nozulak J., Koob G., Markou A. Effects of antalarmin, a CRF type 1 receptor antagonist, on anxiety-like behavior and motor activation in the rat. *Brain Res.* 2002;952:188-199. DOI 10.1016/S0006-8993(02)03189-X.

### 3.1.2. სომატოსტატინი

#### სომატოსტატინი 1-14

- ემპირიული ფორმულა:  $C_{76}H_{104}N_{18}O_{19}S_2$ .
- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys.
- მოლეკულური მასა: 1637.88 დალტონი.

#### სომატოსტატინი 1-28

- ემპირიული ფორმულა:  $C_{137}H_{207}N_{41}O_{39}S_3$ .
- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: Ser-Ala-Asn-Ser-Asn-Pro-Ala-Met-Ala-Pro-Arg-Glu-Arg-Lys-Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys-OH.
- მოლეკულური მასა: 3148.6 დალტონი.



სომატოსტატინი (სომატომედინი) წარმოადგენს კუჭქვეშა ჯირკვლის ლანგერჰანის კუნძულაკების დელტა უჯრედების და ჰიპოთალამუსის ჰორმონს. სომატოსტატინი არსებობს ორი ბიოლოგიურადაქტიური ფორმის სახით, რომელსაც ერთი წინამორბედისაგან წარმოიქმნება და განსხვავდება N-კიდურა ბოლოს სიგრძით: SST14 (14 ამინომჟავური ნაშთით) და SST-28 (28 ამინომჟავური ნაშთით). სომატოსტატინთან ახლოს მდგომი პეპტიდებია: კორტიკოტროპინი, ტრიტენი და უროტენზინი II. ისინი ასევე მონაწილეობენ სომატოსტატინერგული სისტემის რეგულაციაში [1].

სომატოსტატინი თრგუნავს ჰიპოთალამუსის სომატოტროპინ-რილიზინგ-ჰორმონის და ჰიპოფიზის წინა წილის სომატოტროპული ჰორმონის და თირეოტროპული ჰორმონის სეკრეციას, სხვადასხვა ჰორმონული აქტიურობის პეპტიდების და სეროტონინის პროდუქციას, რომელიც სეკრეტირდება კუჭში, ნაწლავებში, ღვიძლსა და კუჭქვეშა ჯირკვალში. კერძოდ, სომატოსტატინი თრგუნავს ინსულინის, გლუკაგონის, გასტრინის, ქოლცისტოკინინის, ვაზოაქტიური ინტერსტინალური პეპტიდის, ინსულინისმსგავსი ზრდის ფაქტორ-1-ის სეკრეციას [3].

სომატოსტატინის ფუნქციას განსაზღვრავს არანაკლებ 6 სხვადასხვა ქვეტიპის რეცეპტორები (sst1, sst2A, sst2B, sst3, sst4, sst5), რომლებიც მიეკუთვნებიან 7 ტრანსმემბრანული დომენის მქონე, G-ცილასთან შეუღლებული რეცეპტორების ოჯახს. ეს რეცეპტორები sst1-ის გარდა, კოდირდება სხვადასხვა გენებით, მაშინ როცა sst2A და sst2B ერთი და იმავე გენის სპლაისინგ-ვარიანტებია. სომატოსტატინური რეცეპტორები იყოფა ორ ჯგუფად: SRIF1 (sst2, sst3, sst5) და SRIF2 (sst1, sst4). დაყოფას საფუძვლად უდევს სომატოსტატინის კლასიკურ ოქტაპეპტიდურ და ჰექსაპეპტიდურ ანალოგებთან (ოქტრეოტიდი, ლანტრეოტიდი, სეგლიტიდი, ვაპრეოტიდი) შეკავშირება. SRIF2 რეცეპტორებისაგან განსხვავებით მასთან ადვილად კავშირდება SRIF1 რეცეპტორები [2].

### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Olias G. et al. Regulation and function of somatostatin receptors. // J. Neurochem. 2004. v. 89. pp. 1057—191.
2. Prasad V., Fetscher S., Baum R.P. Changing role of somatostatin receptor targeted drugs in NET: Nuclear Medicine's view. // J. Pharm. Pharmaceut. Sci. 2007. 321s-327s.
3. Tokita K. et al. FK962, a novel enhancer of somatostatin release, exerts cognitive-enhancing actions in rats. // Eur. J. Pharm. 2005. v. 527. pp. 111—120.

### 3.1.3. ოპოიდური პეპტიდები

ლეი-ენკეფალინი

- ემპირიული ფორმულა:  $C_{28}H_{37}N_5O_7$ .
- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-OH.

- მოლეკულური მასა: 555.6 დალტონი.

#### მეთ-ენკეფალინი

- ემპირიული ფორმულა:  $C_{27}H_{35}N_5O_7S$ .
- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OH.
- მოლეკულური მასა: 573.7 დალტონი.

#### $\alpha$ -ენდორფინი

- ემპირიული ფორმულა:  $C_{77}H_{120}N_{18}O_{26}S$ .
- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-OH.
- მოლეკულური მასა: 1745.9 დალტონი.

#### $\beta$ -ენდორფინი

- ემპირიული ფორმულა:  $C_{158}H_{251}N_{39}O_{46}S$ .
- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: H-Tyr-Gly-Gly-Phe-D-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn-Ala-Ile-Ile-Lys-Asn-Ala-Tyr-Lys-Lys-Gly-Glu-OH.
- მოლეკულური მასა: 3465.0 დალტონი.

ოპიოიდური პეპტიდების უმრავლესობისათვის დამახასიათებელია შემდეგი ამინომჟავური თანმიმდევრობა: Tyr-Gly-Gly-Phe. შესაბამისად ოპიოიდური პეპტიდები უპირატესად ზემოქმედებენ, G-ცილებთან ასოცირებულ ოპიოიდურ რეცეპტორებზე:  $\mu$ (MOP);  $\delta$  (DOP);  $\kappa$ (KOP). აქედან გამომდინარე, ოპიოიდურ რეცეპტორებს აქვთ ნალოქსან-მაინჰიბირებელი, მორფინის მსგავსი ანალგეზიური და სედატიური მოქმედება. მათ გააჩნიათ მრავალფეროვანი ბიოლოგიური ეფექტები. ოპიოიდური რეცეპტორები მოქმედებენ ქცევაზე და შესაბამისად გავლენას ახდენენ აგრესიაზე, დაკმაყოფილების მოტივაციაზე, სქესობრივი ლტოლვის, სიმამლის, სტრეს-ადაპტური, წამლისმიერი დამოკიდებულების, სედაციის და სხვა პროცესების მიმდინარეობაზე. გარდა ამისა, ისინი მონაწილეობენ ნეიროდეგენერაციულ პროცესებში, ტრამვის და იშემიისას აზიანებენ ტვინის ქსოვილს[4].

ოპიოიდური პეპტიდები ფართოდ არის წარმოდგენილი ცენტრალურ და პერიფერიულ ნერვულ სისტემაში, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში, სისხლის შრატში, გამოიმუშავებს არა მხოლოდ ნეირონები, არამედ, ენდოკრინული და იმუნური სისტემის უჯრედები. ოპიოიდური პეპტიდების ერთ-ერთი წარმომადგენელია ენკეფალინების ჯგუფი. მათ მოკლე, ხუთი ამინომჟავური ნაშთისაგან შემდგარი მოკლე პეპტიდური ჯაჭვი აქვთ. ტიპური წარმომადგენელია ლეი-ენკეფალინი და მეთ-ენკეფალინი<sup>24</sup>. ისინი უპირატესად  $\delta$ -ოპიოიდურ რეცეპტორებზე ზემოქმედებენ. ორივე ნეიროპეპტიდი ხასიათდება გამოხატული მორფინისმაგვარი, ანალგეზიური და სედატიური მოქმედებით. მონაწილეობას იღებენ ქცევითი რეაქციების ფორმირებაში [2;6].

<sup>24</sup> სახელწოდება მომდინარეობს, მათ შემადგენლობაში მყოფი მეხუთე ამინომჟავიდან, შესაბამისად, ლეიცინი და მეთიონინი.

α და β-ენდორფინები შეიცავენ შესაბამისად 16 და 31 ამინომჟავურ ნაშთებს. მონაწილეობენ ალკოჰოლური მოტივაციის ქცევებში, ნოციცეპტორულ, სტრესის საპასუხო რეაქციებში, ცირკადული რიტმების რეგულაციაში. β-ენდორფინი ნაკლებად სპეციფიკურია რეცეპტორების მიმართ.

დინორფინების სტრუქტურა ლეი-ენკეფალინების თანმიმდევრობებს შეიცავს. ძირითადად მოქმედებენ ცენტრალურ და პერიფერიულ ნოციცეპტორულ პროცესებში. ჯგუფის შემადგენლობაში შედის დინორფინი A და დინორფინი B (რინორფინი), შესაბამისად შეიცავენ 17 და 13 ამინომჟავურ ნაშთებს. გარდა ამისა, გვხვდება α და β-ნეოენდორფინი. ისინი უპირატესად აქტივებენ κ-ოპოიდურ რეცეპტორებს<sup>25</sup>. მათი სელექტიურობა განპირობებულია C-ბოლოზე არგინინის და ლიზინის არსებობით. თუ წინამორბედის პროტეოლიზი სრულად არ წარიმართა, მაშინ მიიღება ე.წ. „დიდი“ დინორფინი, რომლის შემადგენლობაში შედის A და B დინორფინები, მასაც იგივე თვისებები გააჩნია, რაც A და B დინორფინებს, თუმცა, განსხვავება მდგომარეობს KOP რეცეპტორისადმი დიდი სელექტივობით [5;6].

დერმორფინი და დელტორფინი სპეციფიკურია, შესაბამისად, μ და δ-ოპოიდური რეცეპტორების მიმართ. შედგებიან 7 ამინომჟავური ნაშთისაგან. მონაწილეობენ ეპილეპტიკური ზღურბლის დაქვეითებაში, აქვთ გამოხატული ანალგეზიური ეფექტები, ასტიმულირებენ β-ენდორფინების გამომუშავებას. მეორე მდგომარეობაში მათ შემადგენლობაში შედის D-ამინომჟავა, რაც განაპირობებს მათ მდგრადობას ფერმენტული ჰიდროლიზის მიმართ.

ჰემორფინები ჰემოგლობინის პროტეოლიზური დაშლის პროდუქტებია, გააჩნიათ μ-ოპოიდური რეცეპტორებისადმი სწრაფვა. მონაწილეობენ ანალგეზიურ რეაქციებსა და ფიზიკური დატვირთვის შემდეგ ეიფორიის განვითარებაში.

ენდომორფინი 1 და 2 ტეტრაპეპტიდია, ჯგუფიდან ყველაზე მეტ სპეციფიკურობას ამჟღავნებენ μ-ოპოიდური რეცეპტორებისადმი. ავლენენ გამოხატულ და ხანგრძლივ ანალგეზიურ ეფექტებს.

ნოცისტატინი შეიცავს 17 ამინომჟავურ ნაშთს. ამცირებს ტკივილის გრძნობას. β-შედგება 7 ამინომჟავური ნაშთისაგან. მიიღება კაზეინის ჰიდროლიზის შედეგად. შეუძლია გააქტივოს μ-ოპოიდური რეცეპტორები, იწვევს იმუნური სისტემის სტიმულაციას და ამაღლებს საკვებისადმი მოთხოვნილებას.

ლაუმორფინი (ლეიმორფინი) წარმოიქმნება პრეპროდონორფინიდან. გააჩნია ოპოიდური რეცეპტორებისადმი სწრაფვა.

ადრენორფინი სინთეზირდება მხოლოდ თირკმელზედა ჯირკვლებში და შეუძლია გავლენა მოახდინოს ნოციცეპტორულ პროცესებზე [1;3].

---

<sup>25</sup> გამოყოფილია ოპოიდური რეცეპტორების ოთხი ძირითადი ტიპი: μ (მიუ), δ (დელტა), κ (კაპა) და ნოციცეპტორი (ORL1). ორგანიზმში მათი ძირითადი ფუნქციაა - ტკივილის შეგრძნების რეგულაცია. ოპოიდური რეცეპტორები ფართოდ არის გავრცელებული თავის და ზურგის ტვინში, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტსა და სხვა ორგანოებში.

### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Corbett AD, Paterson SJ, McKnight AT, Magnan J, Kosterlitz HW. Dynorphin and dynorphin are ligands for the kappa-subtype of opiate receptor. Nature 1982;299(5878):79–81.
2. Elshourbagy N.A. Receptor for the pain modulatory neuropeptide FF and AF is orphan protein-coupled receptor / J Biol. Chem. Vol. 275. P. 259-265. 2000.
3. Hook V, Funkelstein L, Lu D, Bark S, Wegrzyn J, Hwang SR. Proteases for processing proneuropeptides into peptide neurotransmitters and hormones. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2008;48:393–423.
4. Mathias Hallberg. Neuropeptides: Metabolism to Bioactive Fragments and the Pharmacology of Their Receptors / Medicinal Research Reviews, 00, No. 0, P. 1–57, 2014.
5. Nyberg F., Hallberg M. Neuropeptides in hyperthermia / Progress in Brain Research. Vol. 162. P. 277-293. 2007.
6. Seizinger BR, Holtt V, Herz A. Proenkephalin B (prodynorphin)-derived opioid peptides: Evidence for a differential processing in lobes of the pituitary. Endocrinology 1984;115(2):662–671.

#### 3.1.4. ანტიოპიოიდური აქტიურობის პეპტიდთა ჯგუფი

აძლიერებს ტკივილის მიმართ ორგანიზმის პასუხს, ამძაფრებს შფოთის მდგომარეობას, ასტიმულირებს ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის და კორტიკოსტერონის გამოყოფას, აინჰიბირებს მორფინ-ინდუცირებად ეფექტებს, ხელს უშლის ალკოჰოლის და მორფინის დამოკიდებულების ჩამოყალიბებას. მორფინისაგან განსხვავებით გავლენას ახდენს ცხოველებში აბსისტენციის სინდრომის განვითარებაზე. ამ ჯგუფში შედის:

- ნეიროპეპტიდი AF და SF შესაბამისად შედგება 18 და 11 ამინომჟავური ნაშთებისაგან. ნეიროპეპტიდი FF - შედგება 8 ამინომჟავური ნაშთისაგან. მათი რეცეპტორები, ძირითადად და დიდი რაოდენობით განლაგებულია, ენდოგენური ოპიოიდების შემცველ სპინალურ და სუპრასპინალურ ზონებში [1;2;4].
- ნოციცეპტინი (ორფანინ FQ) - შედგება 17 ამინომჟავური ნაშთისაგან და სტრუქტურით სხვა ოპიოიდური პეპტიდების მსგავსია. მისი რეცეპტორები ოპიოიდური რეცეპტორების ანალოგიურია და დაკავშირებულია ადენილაცტციკლაზასთან. აღნიშნულ რეცეპტორებზე ზემოქმედებისას, აქტივირდება  $K^+$ -ის არხები და ინჰიბირდება  $Ca^{2+}$ -ის არხები. ნოციცეპტინი და მისი რეცეპტორები ფართოდ არის წარმოდგენილი თავის ტვინის ქერქში, ოლფაქტორულ ბირთვებში, ნუშისებრ სხეულაკში, ჰიპოკამპურ ფორმაციასა და ზურგის ტვინის დორსალურ რქებში. მონაწილეობას ღებულობს მეხსიერების, დასწავლის, ასევე სტრესულ რეაქციებში. ექსპერიმენტული მოდელებში ავლენს განგაშის დონის დაქვეითებას. ნოციცეპტინის რეცეპტორების აქტივაცია იწვევს ანალგეზიას. თუმცა, აფერხებს ოპიოიდურ მოქმედებას [3;4].

### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Flores CA, Wang XM, Zhang KM, Mokha SS. Orphanin FQ produces gender-specific modulation of trigeminal nociception: Behavioral and electrophysiological observations. *Neuroscience* 2001;105(2):489–498.
2. Ko MC, Woods JH, Fantegrossi WE, Galuska CM, Wichmann J, Prinszen EP. Behavioral effects of a synthetic agonist selective for nociceptin/orphanin FQ peptide receptors in monkeys. *Neuropsychopharmacology* 2009;34(9):2088–2096
3. Sandin J, Georgieva J, Schott PA, Ogren SO, Terenius L. Nociceptin/orphanin FQ microinjected into hippocampus impairs spatial learning in rats. *Eur J Neurosci* 1997;9(1):194–197.
4. Meunier JC. Nociceptin/orphanin FQ and the opioid receptor-like ORL1 receptor. *Eur J Pharmacol* 1997;340(1):1–15.

### 3.1.5. ვაზოპრესინი

- ემპირიული ფორმულა:  $C_{46}H_{65}N_{15}O_{12}S_2$ .
- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH<sub>2</sub>.
- მოლეკულური მასა: 1084.24 დალტონი.

ვაზოპრესინი (არგინინ-ვაზოპრესინი, ანტიდიურეზული ჰორმონი (ადჰ), არგიპრესინი) წარმოადგენს პეპტიდურ ჰორმონს, ძალიან მოკლე ნახევარდაშლის პერიოდით (16-24წუთი). სინთეზირდება ჰიპოთალამუსის სუპრაოპტიკურ და პარავენტრიკულურ ბირთვებში, წინამორბედ პრეპროანტიდიურეზული ჰორმონის სახით, რომელიც იქვე ტრანსფორმირდება პროანტიდიურეზულ ჰორმონად, შემდეგ ჰიპოთალამუსის ნეირონების აქსონებით ნეიროსეკრეტორული გრანულებიდან გადადის ნეიროჰიპოფიზში. ტრანსპორტირების პროცესში მიმდინარეობს პროცესინგი, პროანტიდიურეზული ჰორმონი, იხლიჩება მომწიფებულ ანტიდიურეზულ ჰორმონად და ცილა ნეიროფიზინად [3].

საყოველთაო გავრცელებული აზრის მიხედვით, ვაზოპრესინი ავლენს ორ მნიშვნელოვან ფიზიოლოგიურ ეფექტს: ანტიდიურეზულ და ვაზოპრესორულს. პირველი დაკავშირებულია ორგანიზმში წყლის შეკავებაზე, რაც მიმდინარეობს თირკმლების გორგლების ნეფრონების შემკრები მილაკების და დისტალური არხების რეაბსორბციის გაზრდის ხარჯზე. მეორე - სისხლძარღვების წინააღმდეგობის ფონზე იზრდება ორგანიზმში სითხის შეკავება, რაც აისახება ცირკულირებადი სისხლის მოცულობის ზრდაზე. ფიზიოლოგიურ პირობებში ანტიდიურეზული ჰორმონის ვაზოპრესული ეფექტი არ დომინირებს, ვინაიდან მისი სეკრეციის ზრდისას არტერიული წნევა მატულობს არა უმეტეს 5-10 მმ-ით ვერცხლისწყლის სვეტის მიხედვით.

ვაზოპრესინის ყველა ეფექტი ვლინდება V1 და V2 რეცეპტორების საშუალებით. ვაზოპრესინული რეცეპტორების ჰეტეროტრიმერულ G-ცილებთან დაკავშირებული,

კლასიკური მემბრანული რეცეპტორებია. V1A და V1B რეცეპტორები დაკავშირებული Gq-ცილებთან<sup>26</sup> და ასტიმულირებს ჰორმონალური სიგნალის ფოსფოლიპაზურ-კალციუმის იონების მექანიზმით გადაცემას. V1A(V1R) რეცეპტორები ლოკალიზებულია სისხლძარღვების გლუვ კუნთებში, ღვიძლსა და ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში.

V1B(V3)-რეცეპტორები ექსპრესირდება ჰიპოფიზის წინა წილში (ადენოჰიპოფიზი). თავის ტვინში ვაზოპრესინი ნეირომედიატორის როლში გამოდის. V2 რეცეპტორები დაკავშირებულია Gs ცილებთან და ასტიმულირებს ჰორმონალური სიგნალის გადაცემის ადენილატიკლაზურ მექანიზმს, რომელიც უპირატესად, თირკმლებშია ლოკალიზებული და წარმოადგენს, უმაქრო დიაბეტის მკურნალობაში, მრავალი სამკურნალო საშუალების სამიზნეს.

ვაზოპრესინის რეცეპტორები ექსპრესირდება ადამიანის ორგანიზმის სხვადასხვა ტიპის უჯრედსა და ქსოვილებში. აქედან გამომდინარე, ის მონაწილეობას ღებულობს არა ერთ ფიზიოლოგიურ პროცესში [3;4].

ჰიპოთალამურ-ჰიპოფიზურ-ადრენალური სისტემა მნიშვნელოვან როლს ასრულებს, სტრესის პირობებში ორგანიზმის ჰომეოსტაზურ პროცესებში. სისტემა სტრესზე რეაგირებს აკტ3-ს სეკრეციის გაზრდით, რაც იწვევს თირკმელზედა ჯირკვლების ქერქული ნივთიერებებიდან სისხლში კორტიკოსტეროიდების დიდი რაოდენობით გამოყოფას, რომლებიც მონაწილეობენ ნივთიერებათა ცვლის პროცესში.

აკტ3-ს სეკრეციაზე ძირითად გავლენას ახდენს კორტიკოტროპინ-რილიზინგ-ჰორმონი (კტრ3). ვინაიდან, ვაზოპრესინი უშუალოდ ზემოქმედებს ჰიპოფიზის V1B-რეცეპტორებზე და სინერგიულად აძლიერებს კტრ3-ის ჰიპოთალამურ ეფექტებს, მასაც აქვს მნიშვნელობა სტრესულ პირობებში აკტ3-ის სეკრეციაში.

ექსპერიმენტულად ნაჩვენებია, რომ V1B-ს ანტაგონისტებით ბლოკირებისას მუცლის ღრუში ან პერორალურად ვაზოპრესინის შეყვანა აკავებს აკტ3-ის დონის ზრდას.

გარდა ამისა, თავგებს რომლებსაც აქვთ V1B რეცეპტორები, ვაზოპრესინის შეყვანის შემდეგ აკტ3-ს დონე არ მატულობს. ექსპერიმენტები მიუთითებენ, რომ კორტიკოტროპულ რილიზინგ ჰორმონს არ შეუძლია ვაზოპრესინის V1B რეცეპტორების ბლოკადის კომპენსირება. ვაზოპრესინი აკტ3-ის მომატებას იწვევს მწვავე სტრესის საპასუხოდ და არ მონაწილეობს აკტ3-ის და კორტიკოსტეროიდების დონის რეგულაციაში სტრესის არ არსებობის პირობებში.

გარდა ამისა, ვაზოპრესინი ზემოქმედებს თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქის V1A რეცეპტორებზე და უპირატესად ასტიმულირებს თირკმლის გორგლოვანი ზონის უჯრედების ჰიპერტროფიას და ჰიპერპლაზიას. ამ დროს, როგორც წესი, იზრდება ალდოსტერონის და კორტიკოსტეროიდების სინთეზი და სეკრეცია. ვაზოპრესინის მოცემული ეფექტი შეიძლება ბლოკირებული იყოს V1A რეცეპტორების ანტაგონისტების გამოყენებით [7;11].

ვაზოპრესინი კერძოდ, მისი სინთეზური ანალოგი დესმოპრესინი შეიძლება დაინიშნოს ვილბრანდის დაავადების (მემკვიდრეობით გამოწვეული სისხლის შედედების დარღვევა) და ზომიერი ჰემოფილიის მკურნალობისას. ასევე, ჰემოტრანსფუზიის შემცირების მიზნით, სისხლის დიდი დანაკარგით მიმდინარე ოპერაციებისას.

<sup>26</sup>Gq-ცილები - რეცეპტორთან შეუღლებული ცილები, ააქტივებს ფოსფოლიპაზა C-ს.

დესმოპრესინი ასევე გამოიყენება თრომბოციტოპათიებით გამოწვეული სისხლდენებისას: ასპირინის, თიკლოპიდინის, ურემიის და ღვიძლის ქრონიკული დაავადების ფონზე. ვაზოპრესინის მოქმედების მექანიზმი მდგომარეობს სისხლის პლაზმაში ვილბრანდის, შედედების VIII ფაქტორების და ქსოვილური პლაზმინოგენის აქტივატორთა დონის გაზრდით. ისინი სინთეზირდება ენდოთელიოციტებში და ინახება განსაკუთრებულ სეკრეტორულ გრანულუმებში - ვეიბელ-პალადეს სხეულაკებში [15;25]. ვაზოპრესინი, VIA და VIB რეცეპტორების საშუალებით, არსებით გავლენას ახდენს ტკივილის აღქმაზე. ისინი განიხილება ჰიპოთალამუსის ნეირონულ უჯრედებში, ჰიპოკამპში, ნუშისებრ სხეულაკსა და თავის ტვინის სხვა სტრუქტურებში. ვაზოპრესინს შეუძლია, სტრესის ან ტკივილის საპასუხოდ გაღიზიანების ზღრუბლის მგრძობელობის გაზრდა. ვაზოპრესინის უშუალოდ შეყვანა თავის ტვინის პარაკუჭებში მნიშვნელოვნად ზრდის ლაბორატორიულ ცხოველებში ტკივილის ზღრუბლის შეგრძნებებს [14]. მწვავე თავის ტკივილის შემთხვევაში პაციენტებში ვაზოპრესინის ინტრანაზალური შეყვანა ეფექტური აღმოჩნდა. პაციენტებში კლებულობდა ტკივილის გამოხატვის ხარისხი, რაც მეტყველებს იმ გზის არსებობაზე, რომელიც აერთებს ყნოსვის ნეიროეპითელიუმს თავის ტვინთან. ამ გზით ვაზოპრესინი გვრდს უვლის ჰემატოენცეფალურ ბარიერს, რომელიც მას არ ატარებს [27].

ვაზოპრესინის ისეთი ფიზიოლოგიური ეფექტები, მაგალითად: ვაზოკონსტრიქცია, თრომბოციტების აგრეგაცია, ღვიძლში გლიკოგენოლიზის სტიმულაცია, ლიპიდებზე ზემოქმედება, ჰიპოფიზში აკტჰ-ის სეკრეციის რეგულირება, ინსულინის და გლუკაგონის მეტაბოლიზმზე გავლენა - არ გამორიცხავს მის მონაწილეობას მეტაბოლური სინდრომის განვითარებაში [18;20].

მეტაბოლური სინდრომი - კომპლექსური ჰორმონალურ-მეტაბოლური დარღვევაა და განისაზღვრება ერთმანეთთან მჭიდროდ დაკავშირებული კომპონენტებით, მაგალითად: გაცხიმოვნება, ინსულინრეზისტენტობა, არტერიული ჰიპერტენზია და ა.შ.

რთულია ვაზოპრესინის პლაზმური დონის განსაზღვრა მისი სწრაფად დაშლის გამო, ის პლაზმიდან სწრაფად გამოიდევენება და ადჰეზირდება თრომბოციტებზე. კოპეპტინი ვაზოპრესინის სუროგატული მარკერია. სისხლის პლაზმაში მისი დონე კორელაციაშია ვაზოპრესინის დონესთან. კოპეპტინის დონის განსაზღვრა ადვილია, ვინაიდან მისი მოლეკულა სტაბილურია, აქვს ნახევრადგამოყოფის დიდი პერიოდი და არ ემაგრება თრომბოციტებს.

ექსპერიმენტებმა გამოავლინეს კოპეპტინის მომატებული დონე მეტაბოლური სინდრომის მქონე პაციენტებში. კოპეპტინის დონის მომატება პროგნოზული ფაქტორი აღმოჩნდა აბდომინალური გაცხიმოვნების და მეორე ტიპის შაქრიანი დიაბეტის ჩამოყალიბებაში. კოპეპტინის საწყისი დონის განსაზღვრამ დადებითი პროგნოზული შედეგი აჩვენა, შაქრიანი დიაბეტის განვითარებაში იმ პაციენტებთან, რომლებსაც არ ჰქონდათ გამოხატული გლუკოზის მეტაბოლიზმის დარღვევა [6;20].

ვაზოპრესინული რეცეპტორები წარმოდგენილია კუჭქვეშა ჯირკვალშიც და ღვიძლშიც. VIA რეცეპტორები გვხვდება ჰეპატოციტებში, ხოლო VIB რეცეპტორი კუჭქვეშა ჯირკვლის ლანგერჰანსის, როგორც  $\alpha$ , ისე  $\beta$  უჯრედებში. ღვიძლში ვაზოპრესინი აძლიერებს გლიკოლიზს, რასაც სისხლში გლუკოზის დონის მომატება (გლუკაგონის მსგავსი ეფექტი) მოჰყვება. ვაზოპრესინის მსგავსი ეფექტი მაშინ შეინიშნება, როცა მისი

რეცეპტორები ბლოკირებულია. თავგებში, სადაც ნოკაუტირებულია V1A და V1B რეცეპტორების მაკოდირებელი გენები, ირღვევა გლუკოზის მეტაბოლიზმი და იზრდება ცხიმოვანი მუცლის კატაბოლიზმი, რაც შესაძლოა მიუთითებდეს ვაზოპრესინის როლზე მეტაბოლური დარღვევისას. პაციენტებში, სადაც მუტირებულია V1A რეცეპტორის მაკოდირებელი გენი, უზმოზე ჯანმრთელი პირებისაგან განსხვავებით, შეინიშნება ჰიპერგლიკემია [11].

ადამიანსა და ვირთაგვამი, ვაზოპრესინის კონცენტრაცია კუჭქვეშა ჯირკვლის ქსოვილებში, გაცილებით მაღალია, ვიდრე სისხლის პლაზმაში. აღსანიშნავია, რომ ვაზოპრესინი ლოკალიზებულია კუჭქვეშა ჯირკვლის პერივასკულარულ სივრცეში და არა ლანგერჰანის და აცინურ უჯრედებში. სავსებით შესაძლებელია, რომ კუჭქვეშა ჯირკვალი, ჰიპოფიზისაგან დამოუკიდებლად სეკრეტირებდეს ვაზოპრესინს ლოკალური ჰორმონის სახით გლუკაგონის სინთეზისათვის [5;28].

ვაზოპრესინის ლიპიდურ ცვლაზე გავლენა განპირობებულია რამდენიმე მექანიზმით. ერთი მხრივ, ვაზოპრესინი ასტიმულირებს ცხიმების მეტაბოლიზმში აქტიურად ჩართულ სიმპატიკურ ნერვულ სისტემას. სიმპატიკური ჰიპერაქტიურობის ფონზე, თირკმელზედა ჯირკვლებიდან კანონზომიერად მატულობს ეპინეფრინი, რასაც თან ახლავს ცხიმოვან ქსოვილში ტრიგლიცერიდების მეტაბოლიზმის აქტივაცია [9;10].

ვაზოპრესინი ქსოვილური ლიპაზის ინჰიბიტორია და აქტიურად მოქმედებს სისხლში გლუკოზის დონეზე, რომელიც ცხიმების წვის ძირითადი სუბსტრატია.

სიმპატიკური ნერვული, რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის (PAAC) სისტემების და ვაზოპრესინის ერთმანეთში მჭიდრო ურთიერთქმედება, განაპირობებს არტერიული წნევის სისტემურ მომატებას. თუმცა, ფიზიოლოგიურ პირობებში, ვაზოპრესინზე არ არის დამოკიდებული არტერიული წნევის დონის შენარჩუნება. ვაზოპრესინის დეფიციტი იწვევს სიმპატიკური შოკის დროს სისხლძარღვების ძლიერ გაფართოებას [11;13]. აღსანიშნავია, რომ ნეგროიდული რასის წარმომადგენლებში ვაზოპრესინის და არტერიული წნევის მაღალი დონე შეინიშნება. დიურეზი მათში დაბალია, ხოლო შარდის კონცენტრაცია, განსაკუთრებით დღის საათებში, მაღალია ევროპეიდული რასის წარმომადგენლებთან შედარებით. აღნიშნული შეიძლება კავშირში იყოს ჰიპოთალამური სისტემის მიერ განპირობებული შრატის ოსმომოლარობის უფრო დაბალ დონესთან. ვაზოპრესინის მაღალი დონე ნეგროიდული რასის წარმომადგენლებს ეხმარება გვალვის პირობებში შეეგუოს წყლის და შიმშილის პირობებს. მსგავსი ადაპტაცია აქვეითებს  $Na^+$ -ის ექსკრეციას. აქედან ცხადია, რომ ანგიოტენზინ გარდამქმნელი ფერმენტების ინჰიბიტორების გამოყენება, მაღალი არტერიული წნევის სამკურნალოდ, ნეგროიდული რასის წარმომადგენლებში არც ისე ეფექტურია [2].

ისეთი ანთებით მდგომარეობები, როგორებიც არიან პნევმონია, ენცეფალიტი, მალარია და ზრდასრულებში რესპირატორულ დისტრეს-სინდრომი, განპირობებულია ანთებითი ციტოკინების (ინტერლეიკინ 1 და 6) წარმოქმნით, რაც დაკავშირებული აღმოჩნდა ვაზოპრესინთან. ინტერლეიკინ 6 ასტიმულირებს ვაზოპრესინის მასეკრეტირებელ ციტოკინებს, რაც განაპირობებს ვაზოპრესინის პლაზმური დონის მომატებას და ჰიპონატრემიის პოტენციურ განვითარებას. არსებობს მოსაზრება, რომ ინტერლეიკინ 6 დიფუნდირებს ჰემატოენცეფალურ ბარიერში ან აქტიურად სეკრეტირდება თავის ტვინის პერიციტებით [1;17].



ვაზოპრესინს შეუძლია არსებითი როლი შეასრულოს ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზურ-ადრენალინური სისტემის პასუხში - ფსიქოლოგიურ სტრესზე. ვაზოპრესინი ოქსიტოცინთან ერთად გავლენას ახდენს ფსიქოლოგიურ და კოგნიტურ ფუნქციებზე: ენდოგენური ვაზოპრესინი აძლიერებს განგაშის შეგრძნებას, ხოლო ენდოგენური ოქსიტოცინი ავლენს ანქსიოლიზურ მოქმედებას. ამრიგად, ამ ნეიროპეპტიდებთან არის დაკავშირებული სხვადასხვა ფსიქოლოგიური რეაქციები. მათ შორის ბალანსი განსაზღვრავს სოციალურ და ემოციურ რეაქციებს. ბალანსის დარღვევა აღინიშნება დეპრესიის, განგაშის, შიზოფრენიის, აუტიზმის, პიროვნული აშლილობის და კომპულსიური მოშლილობების დროს. ამ დაავადების მქონე პაციენტებში, ვაზოპრესინის დონე სისხლის პლაზმასა და ჰიპოთალამუსის პარავენტრიკულურ ბირთვში მნიშვნელოვნად არის მომატებული [29].

აღწერილია ვაზოპრესინის გავლენა უჯრედების ზრდასა და პროლიფერაციაზე, რაც განპირობებულია V1A-რეცეპტორების მიერ უშუალოდ ცილის და უჯრედული ზრდის ფაქტორების სინთეზის სტიმულირებით. ვაზოპრესინის ასეთი ეფექტები აღწერილია ნაწლავის ეპითელის, თირკმლების და სხვა უჯრედების შემთხვევებში [4;24]. გარდა ამისა, დადგენილია, რომ სიმსივნის უჯრედებიც ასევე შეიცავს ვაზოპრესინის რეცეპტორებს. მაგალითად, ფილტვების წვრილ-კეროვანი სიმსივნის უჯრედებს გააჩნიათ V1A-რეცეპტორები და სეკრეტირებენ ნეიროპეპტიდებს. ვაზოპრესინი მონაწილეობს, ღვიძლის და თავგების ნეონატალურ კარდიომიოციტების რეგენერაციულ პროცესებშიც [8;22]. ვაზოპრესინი მონაწილეობს დაბერების პროცესების რეგულაციაში, რაც ხორციელდება ტრანსმემბრანული ცილის Klotho-თან ურთიერთქმედებით. ეს ცილა ფართოდ ექსპრესირდება ორგანიზმში და ხასიათდება ჰორმონული აქტიურობით. ძირითადად მოქმედებს თირკმლებზე და ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე. ეს ჰორმონი სიცოცხლის ხანგრძლივობის განმსაზღვრელი ძირითადი ფაქტორია. ის ცირკულირებს სისხლში და უკავშირდება სხვადასხვა უჯრედების რეცეპტორებს, ამაღლებს რა მათ ჟანგვითი სტრესისადმი მდგრადობას, რომელიც აჩქარებს დაბერების პროცესს. Klotho-ს რეცეპტორებთან დაკავშირება იწვევს შიდაუჯრედული ინსულინის კასკადის დათრგუნვას, რაც ასევე ამაღლებს ოქსიდაციური სტრესისადმი მდგრადობას. ამ ცილის დეფიციტის მქონე ლაბორატორიული ვირთაგვები, ნაადრევად ბერდებიან და ხუთ თვემდე ცოცხლობენ. გარდა ამ ეფექტებისა, Klotho-ს დეფიციტი იწვევს კუნთოვან დისტროფიას, ოსტეოპოროზს, სისხლძარღვების კალციფიკაციას, სმენის დაკარგვას და სხვა ასაკობრივ დარღვევებს [12;16]. გაუწყლოებულ თავგებში ამ ცილის სიმკვრივე მკვეთრად არის დაქვეითებული, შედეგად მომატებულია ოსმომოლარობა, ვაზოპრესინის პლაზმური დონე, ალდოსტერონი და 1,25 (OH)D (D ვიტამინის მეტაბოლიტი - კალციტრიოლი). ამრიგად, ვაზოპრესინი განაპირობებს Klotho-ს სიმკვრივის დაქვეითებას. შაქრიანი დიაბეტის მქონე ხანშიშესული პაციენტები მიდრეკილები არიან გაუწყლოვნებისაკენ, რაც ზრდის თირკმლების დაზიანების, სიბერის პროცესის დაჩქარების და ნაადრევი სიკვდილის რისკს [21;23;26].

### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Baker C., Richards L.J., Dayan C.M., Jessop D.S. Corticotropin-releasing hormone immunoreactivity in human T and B cells and macrophages: colocalization with arginine vasopressin // *J. Neuroendocrinol.* 2003. Vol. 15. № 11. P. 1070–1074.
2. Bankir L., Perucca J., Weinberger M.H. Ethnic differences in urine concentration: possible relationship to blood pressure // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. Vol. 2. № 2. P. 304–312.
3. Caldwell H.K., Young W.S. III Oxytocin and vasopressin: genetics and behavioral implications // *Handbook of neurochemistry and molecular neurobiology neuroactive proteins and peptides* / A Lajtha, R. Lim. Berlin: Springer, 2006. P. 573–607.
4. Chiu T., Wu S.S., Santiskulvong C. et al. Vasopressin-mediated mitogenic signaling in intestinal epithelial cells // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2002. Vol. 282. № 3. P. C434–450.
5. Dheen S.T., Tay S.S., Wong W.C. Arginine vasopressin- and oxytocin-like immunoreactive neurons in the hypothalamic paraventricular and supraoptic nuclei of streptozotocin-induced diabetic rats // *Arch. Histol. Cytol.* 1994. Vol. 57. № 5. P. 461–472.
6. Enhörning S., Wang T.J., Nilsson P.M. et al. Plasma copeptin and the risk of diabetes mellitus // *Circulation.* 2010. Vol. 121. № 19. P. 2102–2108.
7. Gallo-Payet N., Guillon G. Regulation of adrenocortical function by vasopressin // *Horm. Metab. Res.* 1998. Vol. 30. № 6–7. P. 360–367.
8. Ghosh P.M., Mikhailova M., Bedolla R., Kreisberg J.I. Arginine vasopressin stimulates mesangial cell proliferation by activating the epidermal growth factor receptor // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2001. Vol. 280. № 6. P. 972–979.
9. Havel R.J., Goldfien A. The role of the sympathetic nervous system in the metabolism of free fatty acids // *J. Lipid. Res.* 1959. Vol. 1. № 1. P. 102–108.
10. Hiroyama M., Aoyagi T., Fujiwara Y. et al. Hypermetabolism of fat in V1a vasopressin receptor knockout mice // *Mol. Endocrinol.* 2007. Vol. 21. № 1. P. 247–258.
11. Koshimizu T.A., Nakamura K., Egashira N. et al. Vasopressin V1a and V1b receptors: from molecules to physiological systems // *Physiol. Rev.* 2012. Vol. 92. № 4. P. 1813–1864.
12. Kuro-o M. Klotho // *Pflugers Arch.* 2010. Vol. 459. № 2. P. 333–343.
13. Landry D.W., Levin H.R., Gallant E.M. et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock // *Circulation.* 1997. Vol. 95. № 5. P. 1122–1125.
14. Luttinger D., Hernandez D.E., Nemeroff C.B., Prange A.J. Jr. Peptides and nociception // *Int. Rev. Neurobiol.* 1984. Vol. 25. P. 185–241.
15. Mavani G.P., DeVita M.V., Michelis M.F. A review of the nonpressor and nonantidiuretic actions of the hormone vasopressin // *Front. Med. (Lausanne).* 2015. Vol. 2. ID 19.
16. Ohnishi M., Razaque M.S. Dietary and genetic evidence for phosphate toxicity accelerating mammalian aging // *FASEB J.* 2010. Vol. 24. № 9. P. 3562–3571.
17. Park S.J., Shin J.I. Inflammation and hyponatremia: an underrecognized condition? // *Korean J. Pediatr.* 2013. Vol. 56. № 12. P. 519–522.
18. Pasquali R., Gagliardi L., Vicennati V. et al. ACTH and cortisol response to combined corticotropin releasing hormone-arginine vasopressin stimulation in obese males and its relationship to body weight, fat distribution and parameters of the metabolic syndrome // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1999. Vol. 23. № 4. P. 419–424.
19. Ring R.H. The central vasopressinergic system: examining the opportunities for psychiatric drug development // *Curr. Pharm. Des.* 2005. Vol. 11. № 2. P. 205–225.
20. Saleem U., Khaleghi M., Morgenthaler N.G. et al. Plasma carboxy-terminal pro vasopressin (copeptin): a novel marker of insulin resistance and metabolic syndrome // *J. Clin. Endocrinol.*

- Metab. 2009. Vol. 94. № 7. P. 2558–2264.
21. Sopjani M., Rinnerthaler M., Kruja J. et al. Intracellular signaling of the aging suppressor protein Klotho // *Curr. Mol. Med.* 2015. Vol. 15. № 1. P. 27–37.
  22. Tahara A., Tsukada J., Tomura Y. et al. Vasopressin increases type IV collagen production through the induction of transforming growth factor-beta secretion in rat mesangial cells // *Pharmacol. Res.* 2008. Vol. 57. № 2. P. 142–150.
  23. Tang C., Pathare G., Michael D. et al. Downregulation of Klotho expression by dehydration // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2011. Vol. 301. № 4. P. 745–750.
  24. Wilson M.G., Morley J.E. Impaired cognitive function and mental performance in mild dehydration // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2003. Vol. 57. Suppl. 2. P. S24–29.
  25. Weibel E.R., Palade G.E. New cytoplasmic components in arterial endothelia // *J. Cell Biol.* 1964. Vol. 23. P. 101–112.
  26. Xu Y., Sun Z. Molecular basis of Klotho: from gene to function in aging // *Endocr. Rev.* 2015. Vol. 36. № 2. P. 174–193.
  27. Yang J., Lu L., Wang H.C. et al. Effect of intranasal arginine vasopressin on human headache // *Peptides.* 2012. Vol. 38. № 1. P. 100–104.
  28. Yibchok-anun S., Abu-Basha E.A., Yao C.Y. et al. The role of arginine vasopressin in diabetes-associated increase in glucagon secretion // *Regul. Pept.* 2004. Vol. 122. № 3. P. 157–162.
  29. Zelena D. Vasopressin in health and disease with a focus on affective disorders // *Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem.* 2012. Vol. 12. № 4. P. 286–303.

### 3.1.6. ოქსიტოცინი

- ემპირიული ფორმულა:  $C_{43}H_{66}N_{12}O_{12}S_2$ .
- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly-NH<sub>2</sub>.
- მოლეკულური მასა 1007.2 დალტონი.

ოქსიტოცინი შედგება 9 ამინომჟავური ნაშთისაგან. პროდუცირდება ჰიპოთალამუსის წინა მედიალური ნაწილიდან<sup>27</sup> და ჰიპოფიზის უკანა წილიდან. ოქსიტოცინი სინთეზირდება, ორივე ბირთვში არსებული, მსხვილი ნეიროსეკრეტორული ნეირონებიდან [6].

ის გროვდება ნეიროჰიპოფიზის ჰერინგის სხეულაკებში, საიდანაც საჭიროების მიხედვით გადადის აქსოვალურ სინაპსებში<sup>28</sup> შემდეგ სისხლში და მთელ ორგანიზმზე ახდენს მნიშვნელოვან გავლენას [3;12].

ოქსიტოცინის მოლეკულური და ქცევით ეფექტები, დაკავშირებულია ოქსიტოცინურ რეცეპტორებზე. ოქსიტოცინს აქვს ერთი ტიპის რეცეპტორი (OT-R), მისი მაკოდირებელი

<sup>27</sup> ჰიპოთალამუსის წინა მედიალური ნაწილი - მოიცავს მესამე პარაკუჭის დორზოლატერალური კედლის ორივე მხრიდან, წყვილ პარავენტრიკულურ ბირთვებს.

<sup>28</sup> აქსოვალური სინაპსები - წარმოიქმნებიან ჰიპოთალამუსის ნეიროსეკრეტორული უჯრედების აქსონებიდან, ჰიპოთალამუსის და ნეიროჰიპოფიზის კაპილარებზე, მათი საშუალებით, ნეიროსეკრეტორული უჯრედები სისხლში გამოყოფენ ჰორმონებს: ჰიპოთალამუსის რილიზინგ ფაქტორს, ვაზოპრესინსა და ოქსიტოცინს.

გენი ლოკალიზებულია მესამე ქრომოსომაში (3p26.2) და მიეკუთვნება ოქსიტოცინის და ვაზოპრესინის ოჯახის რეცეპტორებს [15;17]. ეს რეცეპტორები ექსპრესირდება ორგანიზმის სხვადასხვა ქსოვილებში. თუმცა, მათი შიდა ორგანიზმული გავრცელება, სხვადასხვა სახეობების მიხედვით, ფართო ზღვრებში ვარირებს. ოქსიტოცინის რეცეპტორები შვიდი ტრანსმემბრანული დომენისაგან შემდგარი ცილებია, რომლებიც ურთიერთქმედებენ G ცილებთან(Gαq11,Gs,Gi) [19;20].

დღესდღეობით კარგად არის დახასიათებული ოქსიტოცინის პერიფერიული სამიზნე - ერეგირებადი ქსოვილები (ღრუბლისებრი და მღვიმოვანი სხეულები). ვირთაგვებში ტვინის სარქველის მიდამოში (შუა ტვინი) ვენტრალურად შეყვანილი ოქსიტოცინი, იწვევს სასქესო ასოს ერექციას, რომელიც ასევე დამოკიდებულია  $Ca^{2+}$ -ზე, აზოტის ოქსიდის პროდუქციაზე (NO) და ციკლური გუანოზინფოსფატის (GMP) მომატებაზე [1;16]. ვარაუდობენ, რომ ოქსიტოცინი დაკავშირებულია ეაკულაციასთან და ზრდის სპერმატოზოიდების რაოდენობას და შემკუმშავი ეაკულატორული ქსოვილის (წინამდებარე ჯირკვალში, შარდის ბუშტის ყელში და სათესლე არხებში) რიცხვს [18]. გარდა ამისა, ეფერენტული სტიმულები პარავენტრიკულურ ბირთვებში იწვევენ ოქსიტოცინური ნეირონების აქტივაციას, რასაც შედეგად მოსდევს ეაკულაციის დროს ოქსიტოცინის გამოყოფა. ეს ოქსიტოცინური რეფლექტორული მექანიზმი ასევე საფუძვლად უდევს, ჩვილის მიერ წოვის რეფლექსის შედეგად, ქალის სარძევე ჯირკვლების ლაქტაციის პროცესს [2;21].

ოქსიტოცინის ძირითადად მოქმედება ვლინდება მშობიარობის და ლაქტაციის პროცესებში. ის სინთეზირდება ორსულობის პერიოდში საშვილოსნოს ქსოვილებში: ამნიონში,<sup>29</sup> ქორიონსა<sup>30</sup> და დეციდუალურ გარსში.<sup>31</sup> ამ ქსოვილებში წარმოქმნილი ოქსიტოცინი პარაკრინულად მოქმედებს მიომეტრიუმის<sup>32</sup> ამნიონურ სითხესთან და შეუძლია მისი შეკუმშვის სტიმულირება. ოქსიტოცინი იწვევს მიომეტრიუმის შეკუმშვას მშობიარობისას, რადგან ამ დროს ქორიოდეციდუალურ ქსოვილებში მკვეთრად მატულობს ოქსიტოცინური რეცეპტორები [4;7].

საშვილოსნოს გლუვი კუნთების უჯრედების მემბრანებზე ოქსიტოცინური რეცეპტორების სიმჭიდროვის პიკი, მოდის მშობიარობის ადრეულ პერიოდზე. ამ დროს ოქსიტოცინი იწყებს საშვილოსნოს შეკუმშვის სტიმულაციას, ის იმავე კონცენტრაციებში გვხვდება სისხლის პლაზმაში, რაც არის არა ფეხმძიმობის დროს [8;9]. მშობიარობის შემდეგ მიომეტრიუმში ოქსიტოცინური რეცეპტორების კონცენტრაცია ინტენსიურად ქვეითდება მხოლოდ პირველ 24 საათში, ხოლო ოქსიტოცინის სინთეზის მაკონტროლებელი მატრიცული რნმ-ის კონცენტრაცია, საშვილოსნოს გლუვიკუნთოვან უჯრედებში დაახლოებით 7-ჯერ კლებულობს [22].

ლაქტაციის პერიოდში, სარძევე ჯირკვლების ალვეოლებში, რძე გამოიყოფა ოქსიტოცინის გავლენით. ჩვილის მიერ ძუძუს წოვა ასტიმულირებს ტაქტილურ რეცეპტორებს, მიმდინარეობს იმპულსების სენსორული გადაცემა სარძევე ჯირკვლის დვრილებიდან ზურგის ტვინში, შემდეგ კი ჰიპოთალამუსის სეკრეტორულ ოქსიტოცინურ ნეირონებში.

<sup>29</sup>ერთ-ერთი ჩანასახოვანი გარსი ქვეწარმავლებში, ფრინველებსა და ძუძუმწოვრებში.

<sup>30</sup>ემბრიონული სტრუქტურა.

<sup>31</sup> ორსულობის შედეგად ტრანსფორმირებული ფუნქციონალური ენდომეტრიუმის შრე.

<sup>32</sup>საშვილოსნოს კედლის შუა შრე.

ეს ნეირონები გენერირებენ მოკლე მოქმედების პოტენციალის მუხტებისაგან (3-4 წამი) შემდგარ და ყოველ 5-15 წუთში განმეორებად, მაღალი სიხშირის სპონტანურ აქტიურობას [13].

აღსანიშნავია, ოქსიტოცინით ინდუცირებულ პროსტაგლანდინების<sup>33</sup> პროდუქციაზე სტეროიდული ჰორმონების გავლენა. ამ გზით ჰორმონები თავიანთი მოქმედების ეფექტების რეალიზაციას ახდენენ რეპროდუქციულ ქსოვილებზე. მაგალითად, ოვარიული ციკლის ესტროგენდომინანტურ ფაზაში ესტრადიოლის დონის მომატებისას, ოქსიტოცინი თრგუნავს პროსტაგლანდინ PGE2-ი სინთეზს. ამასთან, ისევე როგორც პროგესტერონდომინანტურ ფაზაში, ის აძლიერებს პროსტაგლანდინ PGF2-ის სინთეზს. თუმცა, თვით პროსტაგლანდინებს შეუძლიათ სასქესო სტეროიდების სეკრეციის დონის მომატება, რომლებიც ძირითადად ოქსიტოცინის მსგავსად მოქმედებენ [10;11]. რეპროდუქციულ ორგანოებში, სასქესო სტეროიდული ჰორმონები, ასევე, არეგულირებენ ოქსიტოცინის რეცეპტორების ექსპრესიას და მათ მგრძნობელობას ოქსიტოცინის მიმართ. მაგალითად, ესტრადიოლი ასტიმულირებს ოქსიტოცინის და მისი რეცეპტორის გენების ექსპრესიას მიომეტრიუმში, დეციდუალურ გარსა და თირკმლებში. პროგესტერონი, პირიქით, თრგუნავს აღნიშნულ პროცესებს, თუმცა, ესტრადიოლის არარსებობისას მას შეუძლია ოქსიტოცინის რეცეპტორის ექსპრესია. ექსპერიმენტებით გამოვლენილია, რომ ამნიონში, ოქსიტოცინის რეცეპტორების ექსპრესია და ჰორმონის სინთეზი, სტიმულირდება გლუკოკორტიკოიდებით, ხოლო ყვითელი სხეულის უჯრედებში ოქსიტოცინის სინთეზს ასტიმულირებს ინსულინი, მალუტეინიზირებელი და ფოლიკულინმასტიმულირებელი ჰორმონები და ქორიონული გონადოტროპინი<sup>34</sup> [5]. ექსპერიმენტულად გამოვლინდა პროგესტერონის შემანელებელი მოქმედება პეპტიდის რეცეპტორებთან დაკავშირებასთან მიმართებაში, რაც აქვეითებს ოქსიტოცინური რეცეპტორების ექსპრესიას. გარდა ამისა, ოქსიტოცინურ რეცეპტორებს მოეპოვებათ უბნები, რომლებსაც უკავშირდება ინტერლეიკინები და ზრდის ფაქტორები [14;20].

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Baskerville T.A., Allard J., Wayman C., et al. Dopamineoxytocininteractions in penile erection // Eur. J. Neurosci. – 2009.– Vol. 30. №11. – P.2151-2164.
2. Blechman J., Amir-Zilberstein L., Gutnick A., et al. Themetabolic regulator PGC-1 $\alpha$  directly controls the expression ofthe hypothalamic neuropeptide oxytocin // J. Neurosci. – 2011. – Vol. 31(42). – P.14835-14840.

<sup>33</sup> პროსტაგლანდინები - ფიზიოლოგიურად აქტიური ლიპიდური ჯგუფის ნაერთებია. მონაწილეობენ ნოციცეპტორული რეცეპტორების მგრძნობელობის ამაღლებაში, რომელთა მედიატორებია: ჰისტამინი და ბრადიკინინი. ფერმენტ ციკლოოქსიგენაზას ბლოკირებით, ქვეითდება პროსტაგლანდინების გამომუშავება, რაც ხელს უშლის ანთებითი პროცესის განვითარებას და ქვეითდება ტკივილის შეგრძნებაც.

<sup>34</sup>გამომუშავდება ქორიონის ქსოვილიდან ემბრიონის საშვილოსნოში იმპლანტაციის შემდეგ.

4. Chevaleyre V., Dayanithi G., Moos F., Desarme M. Developmental regulation of a local positive autocontrol of supraoptic neurons // *J. Neuroscience* – 2000. – Vol. 20. №15. – P.5813-5819.
5. Chibbar R., Miller F.D., Mitchell B.F. Synthesis of oxytocin in amnion, chorion, and decidua may influence the timing of human parturition // *J. Clin. Invest.* – 1993. – Vol. 91. – P.185-192.
6. Cho J., Kim H., Kang D.W. Endothelin B receptor is not required but necessary for finite regulation of ovulation // *Life Sci.* – 2012. – Vol. 91. – P.613-617.
7. du Vigneaud V. Experiences in the Polypeptide Field: Insulin to Oxytocin // *Ann. NY Acad. Sci.* – 1960. – Vol. 88. №3. – P.537-548.
8. Edwards D., Good D.M., Granger S.E., et al. The spasmogenic action of oxytocin in the rat uterus—comparison with other agents // *Br. J. Pharmac.* – 1986. – Vol. 88. – P.899-908.
9. Fuchs A.R., Fields M.J., Freidman S., et al. Oxytocin and the timing of parturition. Influence of oxytocin receptor gene expression, oxytocin secretion, and oxytocin-induced prostaglandin F<sub>2a</sub> and E<sub>2</sub> release // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 1995. – Vol. 395. – P.405-420.
10. Fuchs A.R., Fuchs F. Endocrinology of human parturition: a review // *Br. J. Obstet. Gynecol.* – 1984. – Vol. 91. – P.948-967.
11. Hua R., Pease J., Cheng W., et al. Human Labour is Associated with a Decline in Myometrial Chemokine Receptor Expression: The Role of Prostaglandins, Oxytocin and Cytokines // *American Journal of Reproductive Immunology*. – 2013. – Vol. 69. №1. – P.21-32.
12. Jasny B.R., Katrina L. K., Pennisi E. From Genes to Social Behavior // *Science*. – 2008. – Vol. 322. – P.891.
13. Ludwig M. Dendritic release of vasopressin and oxytocin // *J. Neuroendocrinol.* – 1998. – Vol. 10. – P.881-895.
14. McNeilly A.S., Robinson I.C., Houston M.J., Howie P.W. Release of oxytocin and prolactin in response to suckling // *Br. Med. J. Clin. Res. Ed.* – 1983. – Vol. 286. – P.257-259.
15. Robinson C., Schumann R., Zhang P. Oxytocin-induced desensitization of the oxytocin receptor // *Am. J. Obstet. Gynec.* – 2003. – Vol. 188. №2. – P.497-502.
16. Ross H.E., Cole C.D., Smith Y., et al. Characterization of the oxytocin system regulating affiliative behavior in female prairie voles // *Neuroscience*. – 2009. – Vol. 162. – P.892-903.
17. Succu S., Sanna F., Cocco C., et al. Oxytocin induces penile erection when injected into the ventral tegmental area of male rats: Role of nitric oxide and cyclic GMP // *Eur. J. Neurosci.* – 2008. – Vol. 28. – P.813-821.
18. Terzidou V., Blanks A M., Kim S.H. Labor and Inflammation Increase the Expression of Oxytocin Receptor in Human Amnion // *Biol. Reprod.* – 2011. – Vol. 84. – P.546-552.
19. Thackare H., Nicholson H.D., Whittington K. Oxytocin—its role in male reproduction and new potential therapeutic uses // *Hum. Reprod. Update* – 2006. – Vol. 12. №4. – P.437-448.
20. Viero C., Shibuya I., Kitamura N., et al. Oxytocin: Crossing the bridge between basic science and pharmacotherapy CNS // *Neuroscience & Therapeutics*. – 2010. – Vol. 16. №5. – P.e138-e156.
21. Whittington K., Assinder S.J., Parkinson T., et al. Function and localization of oxytocin receptors in the reproductive tissue of rams // *Reproduction*. – 2001. – Vol. 122. – P.317-325.
22. Yanagimoto M., Honda K., Goto Y., Negoro H. Afferents originating from the dorsal penile nerve excite oxytocin cells in the hypothalamic paraventricular nucleus of the rat // *Brain Res.* – 1996. – Vol. 733. – P.292-296.
23. Zingg H.H., Rozen F., Breton C., et al. Gonadal steroid regulation of oxytocin and oxytocin receptor gene expression // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 1995. – Vol. 395. – P.395-404.

### 3.1.7. მელანოსტატინი

- ემპირიული ფორმულა:  $C_{13}H_{24}N_4O_3$ .
- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: Pro-Leu-Gly-NH<sub>2</sub> (PLG).
- მოლეკულური მასა: 284.35 დალტონი.

MIF-1 (მელატონინ-მაინჰიბირებელი ფაქტორი, მელანოსტატინი) მიიღება ჰორმონ ოქსიტოცინის ფერმენტული დეგრადაციით [2;7]. MIF-1-ის მოქმედების მექანიზმი დაფუძნებულია D2 და D4 დოფამინური რეცეპტორების საიტებთან დაკავშირებაში, ეს რეცეპტორები არ წარმოადგენენ აქტიურ ცენტრებს, მაგრამ რეაგირებენ ანტაგონისტების ან აგონისტების მოქმედებაზე [9]. მელანოსტატინი თრგუნავს  $\alpha$ -მელანოციმასტიმულირებელ ჰორმონის ( $\alpha$ -MSH-პასუხისმგებელია მელანინების სინთეზსა და სეკრეციაზე) გამოთავისუფლებას და აძლიერებს მელატონინის აქტიურობას. MIF-1-ის მრავლობითი ბიოლოგიური აქტიურობა დაკავშირებულია ანტიდეპრესანტების (MIF-1-ის მოქმედების კონცენტრაცია არის 0.1-1.0 მგ/კგ), ნოტროპების და ანტიპარკინსონული პრეპარატების პროფილთან [4;8]. MIF-1-ს შეუძლია რამდენიმე, მათ შორის c-Fos-ის აქტივაციისათვის pERK და pSTAT3 უჯრედული სიგნალის გზის მოდულირება [5].

MIF-1-ის შეყვანიდან ოთხ საათში, c-Fos-ის იმუნორეაქტიულობა იზრდება ტვინის იმ მიდამოებში, რომლებიც ჩართულია გუნება-განწყობილების, მეხსიერების, განგაშისა და დეპრესიის რეგულაციაში. ვენაში შეყვანისას, მისი მასინთეზირებელი უჯრედების აქტივაცია უფრო მეტად არის გამოხატული, ვიდრე შიდა ცერებროვენტრიკულური ინექციისას. MIF-1 ოპიატების ანტაგონისტია, თრგუნავს მორფინ-ინდუცირებულ კატალეფსიასა და აძლიერებს [<sup>3</sup>H]-N-პროპილ-ნორაპომორფინის აგონისტურ დაკავშირებას დოფამინურ რეცეპტორებთან [6].

MIF-1 ავლენს ფართო ბიოლოგიური სპექტრის აქტიურობას, დემონსტრირებს სისხლში მეტაბოლიზმის მაღალ მდგრადობას - ადამიანის სისხლის პლაზმაში 37°C-ზე, ნახევრად დაშლის პერიოდი 5 დღეს შეადგენს. კარგად გადის ჰემატოენცეფალურ ბარიერში [1;3].

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Banks, W.A., Kastin, A.J., Opposite direction of transport across the blood-brain barrier for Tyr-MIF-1 and MIF-1: Comparison with morphine. *Peptides*, 1994. 15(1): p. 23-29. DOI: 10.1016/0196-9781(94)90165-1.
2. Celis, M.E., Taleisnik, S., Walter, R., Regulation of Formation and Proposed Structure of the Factor Inhibiting the Release of Melanocyte-Stimulating Hormone. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1971. 68(7): p. 1428. DOI: 10.1073/pnas.68.7.1428.
3. Kastin, A.J., Hahn, K., Erchehyi, J., Zadina, J.E., Hackler, L., Palmgren, M., Banks, W.A., Differential metabolism of Tyr-MIF-1 and MIF-1 in rat and human plasma. *Biochemical Pharmacology*, 1994. 47(4): p. 699-710. DOI: 10.1016/0006-2952(94)90133-3.
4. Katzenschlager, R., Jackson, M.J., Rose, S., Stockwell, K., Tayarani-Binazir, K.A., Zubair, M., Smith, L.A., Jenner, P., Lees, A.J., Antiparkinsonian activity of L-propyl-L-leucyl-

- glycinamide or melanocyte-inhibiting factor in MPTP-treated common marmosets. *Movement Disorders*, 2007. 22(5): p. 715-719. DOI: 10.1002/mds.21256.
5. Khan, R.S., Yu, C., Kastin, A.J., He, Y., Ehrensing, R.H., Hsuchou, H., Stone, K.P., Pan, W., Brain Activation by Peptide Pro-Leu-Gly-NH<sub>2</sub> (MIF-1). *International Journal of Peptides*, 2010. 2010: p. 537639. DOI: 10.1155/2010/537639.
  6. Pan, W., Kastin, A.J., From MIF-1 to endomorphin: The Tyr-MIF-1 family of peptides. *Peptides*, 2007. 28(12): p. 2411-2434. DOI: 10.1016/j.peptides.2007.10.006.
  7. Petersson, M., Uvnas-Moberg, K., Prolyl-leucyl-glycinamide shares some effects with oxytocin but decreases oxytocin levels. *Physiology & Behavior*, 2004. 83(3): p. 475-481.
  8. Sandyk, R., MIF-Induced Augmentation of Melatonin Functions: Possible Relevance to Mechanisms of Action of MIF-1 in Movement Disorders. *International Journal of Neuroscience*, 1990. 52(1-2): p. 59-65. DOI: 10.3109/00207459008994244.
  9. Verma, V., Mann, A.K., Costain, W.J., Pontoriero, G., Castellano, J.M., Skoblenick, K., Gupta, S.K., Pristupa, Z.B., Niznik, H.B., Johnson, R.L., Nair, V.D., Mishra, R.K.J.J.o.P., Therapeutics, E., Modulation of Agonist Binding to Human Dopamine Receptor Subtypes by l-Prolyl-l-leucyl-glycinamide and a Peptidomimetic Analog. 2005. 315: p. 1228 – 1236.

### 3.1.8. ნეიროპეპტიდი Y

- ემპირიული ფორმულა: C<sub>190</sub>H<sub>286</sub>N<sub>54</sub>O<sub>58</sub>.
- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: Tyr-Pro-Ser-Lys-Pro-Asp-Asn-Pro-Gly-Glu-Asp-Ala-Pro-Ala-Glu-Asp-Leu-Ala-Arg-Tyr-Tyr-Ser-Ala-Leu-Arg-His-Tyr-Ile-Asn-Leu-Ile-Thr-Arg-Gln-Arg-Tyr-NH<sub>2</sub>.
- მოლეკულური მასა: 4.255 დალტონი.

ნეიროპეპტიდი Y შედგება 36 ამინომჟავური ნაშთისაგან. გავრცელებულია თავის ტვინში (ჰიპოთალამურ და კორტიკალურ მიდამოებში, ჰიპოკამპსა და თალამუსში) და პერიფერიულ ნერვულ სისტემაში, პოსტგანგლიურ სიმპატიკურ ბოჭკოებში, თირკმელზედა ჯირკვლებში, მეგაკარიოციტებსა და თრომბოციტებში. არის მონაცემები, რომლებიც მიუთითებენ, ონტოგენეზში პათოლოგიური დარღვევების დროს, პრეფრონტალური ქერქის ნეირონების პოპულაციაში, მისი განაწილების ცვლილებაზე [4;5]. ის თრგუნავს ნერვული დაბლოებებიდან ტრანსმიტერების გამოყოფას. ორგანიზმზე მისი მოქმედება ვლინდება: ჰიპოტენზიით, ჰიპოთერმიით და სუნთქვის დათრგუნვით, ნაწლავებში წყლისა და ელექტროლიტების სეკრეციით, ცირკადული რიტმების რეგულაციით და მოტივაციური ქცევებით. ნეიროპეპტიდი Y შეუძლია მონაწილეობა მიიღოს საკვებისმიერ ქცევით რეაქციებში. ცნს-ში მისი ქრონიკულად შეყვანით, მატულობს სხეულის მასა. საკვების მოხმარების შემცირებისას, ნეიროპეპტიდი Y-ის რაოდენობა თავის ტვინის ბორცვისებრი და პარავენტრიკულარულ ბირთვებში იზრდება. მისი დაშლით, მიიღება როგორც მისი აგონისტები ისე ანტაგონისტები, რაც დაკავშირებულია ამ ნაერთების ქიმიურ სტრუქტურასთან [1;3].

პეპტიდი თიროზინ-თიროზინი (PYY). აქვს ნეიროპეპტიდი Y-ის მსგავსი სტრუქტურა, განსხვავდება დამატებით თიროზინის ამინომჟავური ნაშთების არსებობით. ფუნქციების მიხედვით ემსგავსება ნეიროპეპტიდი Y-ს და კონკურირებს მის რეცეპტორებთან [2].



### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Cerda-Reverter JM, Larhammar D. Neuropeptide Y family of peptides: Structure, anatomical expression, function, and molecular evolution. *Biochem Cell Biol* 2000;78(3):371–392.
2. Labelle M, St-Pierre S, Savard R, Boulanger Y. Solution structure of neuropeptide tyrosine 13–36, a Y2 receptor agonist, as determined by NMR. *Eur J Biochem* 1997;246(3):780–785
3. Parker E, Van Heek M, Stamford A. Neuropeptide Y receptors as targets for anti-obesity drug development: Perspective and current status. *Eur J Pharmacol* 2002;440(2–3):173–187.
4. Silva AP, Cavadas C, Grouzmann E. Neuropeptide Y and its receptors as potential therapeutic drug targets. *Clin Chim Acta* 2002;326(1–2):3–25.
5. Sundstrom G, Larsson TA, Brenner S, Venkatesh B, Larhammar D. Evolution of the neuropeptide Y family: New genes by chromosome duplications in early vertebrates and in teleost fishes. *Gen Comp Endocrinol* 2008;155(3):705–716.

### 3.1.9. ვაზოაქტიური ინტესტინალური პეპტიდი - VIP

VIP (1-11)

- ემპირიული ფორმულა:  $C_{55}H_{76}N_{14}O_{21}$ .
- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: H-His-Ser-Asp-Ala-Val-Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-OH.
- მოლეკულური მასა: 1269.3 დალტონი.

VIP-ი შედგება 28 ამინომჟავური ნაშთისაგან. ის ფართოდ არის წარმოდგენილი ცნს-ში, კერძოდ, თავის ტვინის ქერქში, სადაც მონაწილეობს ქვევითი რეაქციების ფორმირებაში და დადებით გავლენას ახდენს სეროტონინერგული და ქოლინერგული სისტემების მედიატორის როლში. იწვევს სისხლძარღვების (მათ შორის ცერებრული) და ბრონქების გაფართოებას. VIP-ი იწვევს ატროპინ-რეზისტენტული სისხლძარღვების გაფართოებას, უზრუნველყოფს ადამიანის და სხვა ძუძუმწოვრების გულის დადებით ქრონოტროპულ და ინოტროპულ გავლენებს [2;3].

მისი გამომუშავება მიმდინარეობს პოსტგანგლიური ნერვული დაბოლოებებიდან და იწვევს სასუნთქი, საჭმლის მომნელებელი და შარდსასქესო სისტემების ორგანოების გლუვი კუნთების მოდუნებას [1]. VIP-ი წარმოადგენს კუჭქვეშა და ბრონქების ჯირკვლების, მსხვილი და წვრილი ნაწლავების, სანერწყვე და საოფლე ჯირკვლების ეგზოკრინული სეკრეციის სტიმულატორს [4]. გარდა ამისა, მონაწილეობს ნერვული დაბოლოებებიდან აცეტილქოლინის გამოთავისუფლებაში [6;9].

VIP-ი თითქმის ყველა ორგანოს და სისტემის უჯრედების ზრდის და დიფერენცირების რეგულატორია. მას გააჩნია პროტექტული და ტროფიკული თვისებები, მათ შორის T-ლიმფოციტების პროლიფერაციის, დიფერენციაციის და მიგრაციის პროცესების განმაპირობებელია. VIP-ი არეგულირებს ანტისხეულების, ციტოკინების და სხვა პეპტიდური და ნეიროპეპტიდური ნაერთების პროდუქციას [5;7;8].

### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Franco-Cereceda A., Lundberg J. Potent effects of neuropeptide Y and calcitonin gene-related on human coronary vascular tone in vitro. // Acta Physiol. Scand. – 1987. – V. 131. – P. 159-160
2. Inagaki S., Kito S. Peptides in the peripheral nervous system. // Progress in Brain Research. – 1986. – V. 66. – P. 269-316
3. Klimaschewski L., Unsicker K., Heym C. Vasoactive intestinal peptide but not galanin survival of neonatal rat sympathetic neurons and neurite outgrowth of PC12 cells. // Neurosci. Lett. – 1995. – V. 195. – P. 133-136
4. Lundberg J.M. Pharmacology of cotransmission in the autonomic nervous system: integrative aspects on amines, neuropeptides, adenosine triphosphate, amino acids and nitric oxide. // Pharm. Rev. – 1996. – V. 48, N 1. – P. 113-178
5. Madden K. and Felten D. Experimental basis for neural-immune interactions // Physiol. Rev. – 1995. – V. 75, N 1. – P. 77-106
6. Pozo D., Delgado M., Martinez C. et al. Immunobiology of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) // Immunology today - 2000. – V. 21 - P. 7- 11
7. Westermann J, Engelhardt B., Hoffmann J. Migration of T cells in vivo: molecular mechanisms and clinical implications // Ann of Int Med - 1995. – V. 135 - P. 279 – 295
8. Voice J., Dorsam G., Chan R. et al Immunoeffector and immunoregulatory activities of vasoactive intestinal peptide // Regulatory peptides. –2002. - V. 109. – P. 199- 208
9. Zigmond R.E. Fundamental neuroscience. – N.-Y.– L.^ Academic Press, 1999. – P. 2007 p

#### 3.1.10. ბრადიკინინი

- ემპირიული ფორმულა:  $C_{50}H_{73}N_{15}O_{11}$ .
- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg.
- მოლეკულური მასა: 1060.23 დალტონი.

კინინები პეპტიდური ჰორმონებია. ისინი მონაწილეობენ სისხლის წნევის რეგულაციაში, ტკივილის შეგრძნებებში და უჯრედის ზრდაში. მათი ერთ-ერთი წარმომადგენელი - ბრადიკინინი (შედგება 9 ამინომჟავური ნაშთსაგან) მიჩნეულია ნეირომედიატორად, სისხლძარღვთა და თირკმლების ფუნქციის რეგულატორად. კინინების მოქმედება განისაზღვრება მისი რეცეპტორებით. ბრადიკინინის რეცეპტორები განლაგებული არიან უჯრედის ზედაპირზე და შეუღლებულია G-ცილასთან. არსებობს მისი ორი ქვეტიპი B1 და B2. B1 რეცეპტორები, ძირითადად, ლოკალიზებულია თალამუსის ნეირონებში, ზურგის ტვინის და ჰიპოთალამუსის უჯრედებზე. ბრადიკინინის B2 რეცეპტორი გვხვდება თავის ტვინის ღეროს ნეირონებში, ბაზალურ ბირთვებში, თავის ტვინის ქერქში, თალამუსის, ჰიპოთალამუსის ტვინის პარაკუჭებში [1].

ბრადიკინინის რეცეპტორები (B1 და B2) მნიშვნელოვანი მედიატორებია გულ-სისხლძარღვთა ჰომეოსტაზის პროცესებში, ანთების და ტკივილის შეგრძნებათა პროცესებში. მაშინ როცა B2 რეცეპტორი კონსტიტუციურად ქვეითდება მრავალ ქსოვილში, B1 ინდუცირდება მხოლოდ პროანთებით პირობებში. ნოკაუტირებულ თავგებზე ჩატარებული ექსპერიმენტული მონაცემებით ირკვევა, რომ B1 რეცეპტორის

ცენტრალიზებულად მოქმედება, განაპირობებს ტკივილის აღქმას, რაც თავის და/ან ზურგის ტვინში მის კონსტიტუციურ არსებობაზე მიუთითებს [5].

ბრადიკინინი მონაწილეობს პროლიფერირებადი უჯრედების ანტი-მიტოგენური ეფექტების ინდუცირებაში, რაც ხორციელდება იმ ტიპის სიგნალების გადაცემით, სადაც ჩართულია თიროზინფოსფატაზა [3].

ბრადიკინინი ჩართულია მთელ რიგ პათოფიზიოლოგიურ პროცესებში. ის განაპირობებს ქსოვილების ანთების და სიმსივნის დროს სხვა მედიატორების გამოთავისუფლებას, როგორც არის მაგალითად, აზოტის ოქსიდი. ბრადიკინინის დონე მატულობს ვირთაგვების მიოკარდიუმის ინფარქტის, დიაბეტის და მაღალი არტერიული წნევის პირობებში. ადამიანებში კინინ - კალიდინის დონე სისხლში მომატებულია გულის მწვავე უკმარისობის დროს [2;6].

ბრადიკინინის რეცეპტორები შეუღლებულია G-ცილებთან. ეს კავშირი იწვევს შიდაუჯრედული  $Ca^{2+}$ -ის სპეციფიკურ ცვლილებებს, რომელიც მოიცავს რამდენიმე განსხვავებულ მექანიზმს, სადაც მონაწილეობენ: ფოსფოლიპაზა C, პროსტაგლანდინები, პროტეინკინაზა და ფოსფოლიპაზა A2.

ბრადიკინინი B2 რეცეპტორების საშუალებით ინდუცირებს IL-6-ის პროდუქციას სასუნთქი გზების გლუვი კუნთების უჯრედებიდან, ასევე აქტიურდება გარეუჯრედული სიგნალების მარეგულირებელი კინაზები [4].

### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Blaukat A. Structure and signalling pathways of kinin receptors. *Andrologia* 2003; 35:17-23
2. Campbell DJ. Towards understanding the kallikrein-kinin system: insights from measurement of kinin peptides. *Braz J Med Biol Res* 2000;33:665-677
3. Duchene J, Schanstra J, Cellier E, Bascands JL, Girolami JP. 30 years: Happy birthday, GPCR. The bradykinin B2 receptor: an alternative and antiproliferative pathway. *Nephrologie* 2002;23:39-41
4. Huang CD, Tliba O, Panettieri RA Jr, Amrani Y. Bradykinin induces interleukin-6 production in human airway smooth muscle cells: modulation by Th2 cytokines and dexamethasone. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;28:330-338
5. Shughrue PJ, Ky B, Austin CP. Localization of B1 bradykinin receptor mRNA in the primate brain and spinal cord: an in situ hybridization study. *J Comp Neurol* 2003;465:372-384
6. Wu J, Akaike T, Hayashida K, et al. Identification of bradykinin receptors in clinical cancer specimens and murine tumor tissues. *Int J Cancer* 2002;98:29-35

### 3.1.11. სუბსტანცია P

- ემპირიული ფორმულა:  $C_{63}H_{98}N_{18}O_{13}S$ .
- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met.
- მოლეკულური მასა: 1347.63 დალტონი.

სუბსტანცია P შედგება 11 ამინომჟავური ნაშთისაგან. ის უპირატესად სინთეზირდება ც.ნ.ს-ში, კერძოდ, ნუმისებრ სხეულში, პარაკუჭთშუა ძგიდეში, ჰიპოკამში, ჰიპოთალამუსსა და ტვინის წყალსადენის რუხ ნივთიერებაში, რომლებიც განგაშის და დეპრესიის ფორმირებაში მონაწილეობენ. ასევე გვხვდება ზურგის ტვინის უკანა რქებში. სუბსტანცია P პირველად აფერენტულ და არამიელინოზირებულ C ტიპის ბოჭკოებში წარმოდგენილია, როგორც ნეირომედიატორი. მას გააჩნია ფიზიოლოგიური ეფექტების ფართო სპექტრი - მოქმედებს არტერიულ წნევაზე, კაპილარების განვლადობაზე, გლუვი კუნთების შეკუმშვაზე, ავლენს სეკრეტოგენურ მოქმედებას პროლაქტინის და საჭმლის მომნელებელი ჰორმონების სეკრეციაზე. მისი სინთეზი ძლიერდება დოფამინით. დოფამინერგული ბოჭკოების დაზიანების შედეგად მცირდება მ-რნმ-ის ექსპრესია, რომელიც პასუხისმგებელია სუბსტანცია P-ს, ენკეფალინების და დინორფინის ფორმირებაზე [3].

პეპტიდი მოქმედებს, როგორც ნეირომედიატორი და ნეირომოდულატორი. ნერვული ქსოვილების გარდა, ის გვხვდება საჭმლის მომნელებელ ტრაქტში და კუჭქვეშა ჯირკვალში ფორმირებულ ვეგეტატიურ ნერვულ წარმონაქმნებში. მას გააჩნია სისხლძარღვების გამაფართოებელი თვისებები, იწვევს ჰიპერგლიკემიას, ამუხრუჭებს ინსულინის და გლუკაგონის გამოყოფას, ასტიმულირებს კუჭქვეშა ჯირკვლის და სანერწყვე ჯირკვლების ენდოკრინულ ფუნქციებს. სუბსტანცია P-ს გამომუშავება შეუძლია იმუნურ უჯრედებსაც (მონოციტები, საკუთრივ ლორწოვანი გარსის მაკროფაგები, ეოზინოფილები და ლიმფოციტები)[4;5].

მისი რეცეპტორი NK1 განლაგებულია მრავალი ტიპის უჯრედების ციტოპლაზმურ და ბირთვულ მემბრანებში (ნეირონი, გლია, ფიბრობლასტები, ლეროვანი უჯრედები, ლეიკოციტები) [6]. პეპტიდი მონაწილეობს განწყობის, შფოთისა და დასწავლის პროცესებში, ტკივილის სიგნალის გადაცემაში. ის მოქმედებს უჯრედების ზრდაზე, პროლიფერაციაზე და მიგრაციაზე, ანგიოგენეზზე. სისხლის პლაზმასა და ქსოვილებში, სუბსტანცია P-ს და/ან მისი რეცეპტორის მომატება დაკავშირებულია დაავადებების აღმოცენებასთან [1;2].

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Ebner K, Muigg P, Singewald G, Singewald N. Substance P in stress and anxiety: NK-1 receptor antagonism interacts with key brain areas of the stress circuitry. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1144:61–73.
2. Ebner K, Singewald N. The role of substance P in stress and anxiety responses. *Amino Acids* 2006;31(3):251–272.
3. Feistritz C. et al. Natural killer cell functions mediated by the neuropeptide substance P. *Regul. Pept.* 2003; 116:119–126.
4. Hokfelt T., Pernow B., Wahron J. Substance P: a pioneer amongst neuropeptides. *J. Int. Med.* 2001; 249: 27–40.
5. Koon H. W., Pothoulakis C. Immunomodulatory Properties of Substance P. *The Gastrointestinal System as a Model.* N. Y. Am. Acad.Sci. 2006; 1088: 23–40.
6. McLean S. Do substance P and the NK1 receptor have a role in depression and anxiety? *Curr Pharm Des* 2005;11(12):1529–1547.

### 3.1.12. ნეიროტენზინი

- ემპირიული ფორმულა:  $C_{78}H_{121}N_{21}O_{20}$ .
- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: pyroGlu-Leu-Tyr-Glu-Asn-Lys-Pro-Arg-Arg-Pro-Tyr-Ile-Leu-OH.
- მოლეკულური მასა: 1672.92.

ნეიროტენზინი (შედგება 13 ამინომჟავური ნაშთისაგან) უპირატესად გამოიშვება ჰიპოთალამუსში, მეზოკორტიკო, ლიმბურ და ნიგროსტრიატულ ზონებში, ვენტრალურ სარქველში, გამჭვირვალე ძგიდებში (septum pellucidum), კუნთოვან ჰირუსში (gyrus cinguli - მონაწილეობს ემოციის ფორმირებაში, არის ლიმბური სისტემის<sup>35</sup> ნაწილი), წვრილი ნაწლავის ლორწოვანში. პეპტიდი ავლენს ძლიერ ჰიპოტენზიურ მოქმედებას, იწვევს გლუვი კუნთების შეკუმშვას, აქვეითებს სხეულის ტემპერატურას, ზრდის გლუკოზის და გლუკაგონის დონეს, შეუძლია ღრუბლისებრი უჯრედების რეცეპტორებთან დაკავშირება. ნეიროტენზინი, გარკვეული აზრით, შეიძლება ჰორმონადაც ჩაითვალოს, რადგან ჰიპოფიზში აძლიერებს მალუტენიზირებელი და ფოლიკულმასტიმულირებელი ჰორმონების სეკრეციას [2;3].

ის მონაწილეობს პროლაქტინის გამომუშავებაშიც. არსებობს ექსპერიმენტული მონაცემები, რომლებიც მიუთითებენ მის მოქმედებაზე სქესობრივ ქცევებსა და სტრეს-რეაქციებში, ასევე ნოციციპტორულ პროცესებზე. დადგენილია, რომ ნეიროტენზინის სისტემის დისფუნქცია შეინიშნება ფსიქიკურად დაავადებულ ადამიანებში, კერძოდ, შიზოფრენიისას. ნეიროტენზინი ასოცირებულია დოფამინერგულ, სეროტონინერგულ,  $\gamma$ -ამინოთერბომჟავაერგულ და ქოლინერგულ სისტემებთან [4].

პეპტიდი, ნაწლავების პათოლოგიების შემთხვევაში, ექსპრესირდება ეპითელიოციტებიდან. მაგალითად, მსხვილი ნაწლავის დაავადების - ცელიაკის დროს, მისი კონცენტრაცია მატულობს. ნეიროტენზინს შეუძლია გავლენა მოახდინოს კოლიტის დროს რეგენერაციულ პროცესებზე. ნეიროტენზინი მოქმედებს გულის რიტმის და კუჭქვეშა ჯირკვლის სეკრეტორულ ფუნქციებზეც [1].

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Mathias Hallberg. Neuropeptides: Metabolism to Bioactive Fragments and the Pharmacology of Their Receptors. Medicinal Research Reviews. 2014; 00(0): 1-57.
2. Riegler M., Castagliuolo I., Wang C. et al. Neurotensin stimulates Cl(-) secretion in human colonic mucosa in vitro: role of adenosine.- Gastroenterology. - 2000. - Vol. 119, N 2. - P. 348-357
3. Tyler-McMahon B.M., Boules M., Richelson E. Neurotensin: peptide for the next millennium. - Regul. Pept.. - 2000. - Vol. 404, N 1-2. - P. 69- 78.
4. Tyler-McMahon B.M., Stewart J.A., Farinas F. et al. Highly potent neurotensin peptide analog that causes hypothermia and antinociception.- Eur. Journ. Pharmacy. - 2000. - Vol. 390, N 1-2. - P. 107-111.

<sup>35</sup> თავის ტვინის ლიმბური სისტემა, მონაწილეობს ემოციის, დასწავლის და მეხსიერების ფორმირებაში.

### 3.1.13. ბომბეზინი და ბომბეზინის მსგავსი პეპტიდები

- ემპირიული ფორმულა:  $C_{71}H_{110}N_{24}O_{18}S$ .
- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: Pyr-Gln-Arg-Leu-Gly-Asn-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu-Met-NH<sub>2</sub>.
- მოლეკულური მასა: 1619.85 დალტონი.

1970 წელს ვიტორიო ერსპამერის მიერ გომბეზო - *Bombina bombina*-დან გამოყოფილი და დახასიათებული იყო 14 ამინომჟავური ნაშთის მქონე ტეტრადეკაპეპტიდი ბომბეზინი. მუშაობებიდანაც გამოყოფილია ბომბეზინის მსგავსი პეპტიდი. მათ შორის სხვადასხვა რილიზინგ პეპტიდები, ნეირომედიანები, ცალკეული რეცეპტორული ქვეტიპები [9].

ბომბეზინის მოქმედება შეუღლებულია G-ცილოვან რეცეპტორებთან. ისინი ზემოქმედებენ ადენილატციკლაზაზე და ამით მატულობს შიდაუჯრედული ციკლური ადენოზინმონოფოსფატის (ცამფ-ის) დონე და აქტივირდება შიდაუჯრედული სიგნალური კასკადი. ბომბეზინი G-ცილებთან დაკავშირების შემდეგ პროდუცირებს ფოსფატიდილინოზიტოლს, რომელიც მეორეული მესენჯერია და განაპირობებს ვეზიკულების შერწყმას პლაზმურ მემბრანასთან, შედეგად კი რეგულირდება კუჭის ანტრალური ნაწილის G-უჯრედებიდან გასტრინის სეკრეცია [3]. ბომბეზინის ცილოვანი რეცეპტორის სიგნალური კასკადი, ასევე, ააქტივებს პროტეინკინაზა C-ს, მეორადი მესენჯერის - ფოსფატიდილინოზიტოლის საშუალებით [11]. ბომბეზინსა და ბომბეზინის მსგავს პეპტიდებს შეუძლია პროტეინკინაზის გააქტიურება დიაცილგლიცეროლთან ერთად, რაც თავის მხრივ ზრდის ციკლური გუანოზინმონოფოსფატის (ც-გმფ) დონეს. საბოლოოდ მიმდინარეობს შიდაუჯრედული Ca<sup>2+</sup>-ის მობილიზაცია, რაც ააქტიურებს ჰორმონების მოქმედების მაკონტროლებელ, შიდაუჯრედული სიგნალური კასკადის მექანიზმს [8]. გარდა ამისა, ბომბეზინი მონაწილეობს მიტოგენეზის სტიმულაციასა და მონოციტების ქემოატრაქტანტულ რეაქციებში [1].

ბომბეზინი იწვევს ენდოგენური გასტრინის გამოთავისუფლებას, რაც ააქტივებს კუჭის ძირში არსებულ სენსორულ ნეირონებს, რომელიც პასუხისმგებელია კუჭის გლუვი მუსკულატურის მოძრაობაზე. სენსორული ნეირონების აქტივაცია ზრდის აზოტის ოქსიდის გამომუშავებას მისი სინტაზის აქტივაციის საშუალებით. თავის მხრივ, აზოტის ოქსიდის სინტაზის აქტივაცია იწვევს კუჭის ლორწოვანი გარსის სისხლის მიმოქცევას ზრდას, რაც კუჭს მგრძნობიარეს ხდის გარდამავალი ფაქტორებით გამოწვეული ტრამვეზისადმი [13].

ეს პეპტიდი უპირატესად არეგულირებს კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ჰომეოსტაზს, კუჭ-ნაწლავის რეცეპტორებთან დაკავშირებისას, პეპტიდი იწვევს ისეთი მოვლენებს, როგორც არის გულისრევა, ღებინება და დიარეა [6].

ბომბეზინი ასტიმულირებს ბილიარული ბიკარბონატის და ნაღვლის სეკრეციას. პეპტიდი არ მოქმედებს ქოლანგიოციტებში შიდაუჯრედული ც-ამფ-ის, ც-გმფ-ის და Ca<sup>2+</sup>იონების დონეზე. თუმცა, მას შეუძლია უშუალოდ გამოიწვიოს ქოლანგიოციტებიდან სითხის და ბიკარბონატების სეკრეცია [4].

ბომბეზინის რეცეპტორები (BBR) შეუღლებულია G-ცილებთან. მისი რეცეპტორები იყოფა

სამ ტიპად: 1. ნეირომედინ B-ს რეცეპტორები (NMB); 2. გასტრინ-რილიზინგ პეპტიდური რეცეპტორები (GRPR); 3. ორფანური რეცეპტორები (BRS3) [2]. ექსპერიმენტები მიუთითებენ, რომ სამივე ტიპის რეცეპტორები მონაწილეობენ სიმამღრის პროცესების რეგულაციაში. NMB-ს შეუძლია გრელინის ანორექსიული ეფექტების დათრგუნვა [5;7]. ბომბეზინი წარმოადგენს ჯანმრთელი კუჭქვემა ჯირკვლის და აცინური უჯრედული ადენოკარცინომის ფუნქციონირებისათვის სუბსტრატს. თუმცა, მისი გავლენა სიმსივნურ უჯრედებზე გამოვლენილი არ არის. შესწავლილია ბომბეზინის გავლენა ადამიანის პანკრეასის სადინრების კიბოს უჯრედულ კულტურებზე დიფერენცირებულ (HPAF, CD11) და არადიფერენცირებული (CD18, PANC-1) ფორმებზე. აღმოჩნდა, რომ ბომბეზინი მნიშვნელოვნად ასტიმულირებს HPAF და CD18 უჯრედების პროლიფერაციას. სტიმულის ინჰიბირება მაშინ ხდება, როცა გამოიყენება ბომბეზინის სპეციფიკური ანტაგონისტი. ასევე დადგინდა, რომ ბომბეზინს შეუძლია აუტოკრინულად იმოქმედოს ადამიანის კუჭქვემა ჯირკვლის კიბოს ზრდაზე და კუჭქვემა ჯირკვლის სადინრების ადენოკარცინომაზე [14].

ექსპერიმენტებმა გამოავლინა, რომ ბომბეზინის BRS3 რეცეპტორები, ექსპრესირდება ემბრიონის ფილტვის უჯრედებზე. მათი პროლიფერაცია იზრდება მანვე ფაქტორების, მაგალითად, ოზონის ინჰალაციური შესუნთქვის შედეგად. თუმცა, ოზონი ახდენს ბრონქების ეპითელიური უჯრედების პროლიფერაციის სტიმულაციას [12]. BRS3 აღმოჩნდა თავის ტვინის თითქმის ყველა მიდამოში, დიდი რაოდენობით კი გვხვდება ნუშისებრ სხეულსა და ჰიპოთალამუსში [15]. მცირე რაოდენობით გამოვლინდა ჭარბწონიანი ადამიანების ჩონჩხის კუნთოვან ბოჭკოებში, ასევე მეორე ტიპის შაქრიანი დიაბეტის მქონე პაციენტებში [10].

ნეირონული წარმოშობის სიმსივნეები: მედულობლასტომა, ნეირობლასტომა, პინეობლასტომა - არიან ბომბეზინ პოზიტიურები. გამოთქმულია მოსაზრება, რომ ბომბეზინთან დაკავშირებული პეპტიდები, აუტოკრინული სტიმულირებით აძლიერებენ ნეიროენდოკრინული სიმსივნეების მეტასტაზების და სიმსივნური უჯრედების შეუზღუდავ ზრდას. მსგავსი მექანიზმებით მოქმედებენ ადამიანების წვრილუჯრედოვან არადიფერენცირებულ ფილტვის სიმსივნეზე. თუმცა, სიგნალური გზები, რომლებიც განაპირობებენ უჯრედების მიგრაციას, პროლიფერაციას და ინვაზიას დღემდე უცნობია.

### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Aguayo S.M., King T.E., Waldron J.A., Sherritt K.M., Kane M.A., Miller Y.E. Increased pulmonary neuroendocrine cells with bombesin-like immunoreactivity in adult patients with eosinophilic granuloma. *J. Clin Invest.* 1990. Vol. 86 (3). P. 838-844.
2. Battey J.F., Way J.M., Corjay M.H., Shapira H., Kusano K., Harkins R., Wu J.M., Slattery T., Mann E., Feldman R.I. Molecular cloning of the bombesin/gastrin-releasing peptide receptor from Swiss 3T3 cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 1991. Vol. 15. no 88 (2). P. 395-399.
3. Campos R.V., Buchan A.M., Meloche R.M., Pederson R.A., Kwok Y.N., Coy D.H. Gastrin secretion from human antral G cells in culture. *Gastroenterology.* 1990. Vol. 99 (1). P. 36-44.
4. Cho W.K. Role of the neuropeptide, bombesin, in bile secretion. *Yale J Biol Med.* 1997. Vol. 70 (4). P. 409-16.

5. Erspamer V., Erpamer G.F., Inselvini M. Some pharmacological actions of alytesin and bombesin. *J. Pharm. Pharmacol.* 1970. Vol. 22. P. 875-876. DOI: 10.1111/j.2042-7158.1970.tb08465.x.
6. Erspamer V., Improta G., Melchiorri P., Soprani N. Evidence of cholecystokinin release by bombesin in the dog. *Br J Pharmacol.* 1974. Vol. 52 (2). P. 227-232.
7. Fekete E.M., Bagi E.E., Toth K., Lenard L. Neuromedin C microinjected into the amygdala inhibits feeding. *Brain Res Bull.* 2007. Vol. 71. P. 386-392. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2011.04.005.
8. Gonzalez N., Moody T.W., Igarashi H., Ito T., Jensen R.T. Bombesin-related peptides and their receptors: recent advances in their role in physiology and disease states. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2008. Vol. 15 (1). P. 58-64.
9. Jensen R.T., Battey J.F., Spindel E.R., Benya R.V. International Union of Pharmacology. The bombesin Receptors: Nomenclature, distribution, pharmacology, signaling and functions in normal and disease states. *Pharmacol Rev.* 2008. Vol. 60 (1). P. 1-42. DOI: 10.1124/pr.107.07108.
10. Ramos-Alvarez I., Martin-Duce A., Moreno-Villegas Z., et al. Bombesin receptor subtype-3 (BRS-3), a novel candidate as therapeutic molecular target in obesity and diabetes. *Mol Cell Endocrinol.* 2013. Vol. 367. P. 109-115.
11. Rozengurt E. Bombesin stimulation of mitogenesis. Specific receptors, signal transduction, and early events. *Am Rev Respir Dis.* 1990. Vol. 142. no 6 (2). P. 5-11.
12. Tan Y.R., Qin X.Q., Xiang Y. PPARalpha and AP-2alpha regulate bombesin receptor subtype 3 expression in ozone-stressed bronchial epithelial cells. *Biochem J.* 2007. Vol. 1. no 405 (1). P. 131-137. DOI: 10.1042/BJ20061754.
13. Tell R., Rivera C.A., Eskra J., Taglia L.N., Blunier A., Wang Q.T., Benya R.V. Gastrin-releasing peptide signaling alters colon cancer invasiveness via heterochromatin protein 1Hsβ. *Am J. Pathol.* 2011. Vol. 178 (2). P. 672-678.
14. Wang Q.J., Knezetic J.A., Schally A.V., Pour P.M., Adrian T.E. Bombesin may stimulate proliferation of human pancreatic cancer cells through an autocrine pathway. *Int J Cancer.* 1996. Vol. 15. no 68 (4). P. 528-534. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0215(19961115)68.
15. Zhang L., Parks G.S., Wang Z. Anatomical characterization of bombesin receptor subtype-3 mRNA expression in the rodent central nervous system. *J Comp Neurol.* 2013. Vol. 521. P. 1020-1039.



### 3.1.13.1. ბომბეზინის მსგავსი პეპტიდები - ნეირომედინები

ძუძუმწოვრებში ბომბეზინი არ გვხვდება. თუმცა, ცნს-ში და შინაგან ორგანოებში გვხვდება მისი სტრუქტურული ანალოგები. მათ მიეკუთვნება გასტროინტესტინალური პეპტიდები (GRP1-27, GRP1-29 და GRP18-27 იგივე ნეირომედინი C), ნეირომედინი B-ს რამდენი ფორმა (NMB1-32, NMB2-32 და NMB23-32). ბომბეზინს და GRP-ს გააჩნია მსგავსი კარბოქსილური კიდურა ჰეპტაპეპტიდური თანმიმდევრობა - მინიმალური ფრაგმენტი, რომელიც აუცილებელია ბიოლოგიური აქტიურობისათვის. NMB შეიცავს ამ ამინომჟავური ნაშთების ნაწილს, თუმცა, სტრუქტურულად მეტად ემსგავსება ამფიბიების პეპტიდებს: რანატენზინს და ლიტორინს [9].

#### 3.1.13.1.1. ნეირომედინი U (NMU)

- ემპირიული ფორმულა:  $C_{124}H_{180}N_{34}O_{31}$ .
- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: H-Tyr-Lys-Val-Asn-Glu-Tyr-Gln-Gly-Pro-Val-Ala-Pro-Ser-Gly-Gly-Phe-Phe-Leu-Phe-Arg-Pro-Arg-Asn-NH<sub>2</sub>.
- მოლეკულური მასა: 2.643 დალტონი. (გამოყოფილი ვირთაგვიდან).

ნეირომედინი U (NMU) მიეკუთვნება ნეირომედინების სუპეროჯახის ნეიროპეპტიდებს. სტრუქტურისა და ფუნქციის მიხედვით გამოყოფილია ნეირომედინების ოთხი ჯგუფი: ბომბეზინის მსგავსი პეპტიდები (NmB და NmC), კასინინები (NmK and NmL), ნეიროტენზინი (NmN) და ნეირომედინი U-ს ჯგუფი (NmU და NmS) [8].

ყველა ნეირომედინისათვის, გარდა კარპიდან (*Cyprinus carpio*) და ოქროს თევზიდან (*Carassius auratus*) გამოყოფილი ნეირომედინებისათვის, დამახასიათებელია იდენტური C-კიდურა პენტაპეპტიდი (-Phe-Arg-Pro-Arg-Asn-NH<sub>2</sub>). ღორის ზურგის ტვინიდან NMU-ის ორი ძირითადი ვარიანტია იდენტიფიცირებული NMU-8 და NMU-25. U სუფიქსით აღნიშნება ვირთაგვის საშვილოსნოს ძლიერი შემკუმშავი თვისება. გარდა ამისა, ვირთაგვებში შეინიშნება მისი ჰიპერტენზიული ეფექტი [11;12].

ნეირომედინი U აღმოჩენილია ცხოველთა სხვადასხვა სახეობებში, მათ შორის თევზებში, ფრინველებში, ამფიბიებში, ძუძუმწოვრებში [2]. ადამიანის NMU შედგება 25 ამინომჟავური ნაშთისაგან, ტერმინალური ოქტაპეპტიდით (-Tyr-Phe-Leu-Phe-Arg-Pro-Arg-Asn-NH<sub>2</sub>), როგორც ეს გვხვდება ღორიდან გამოყოფილ პეპტიდში [1]. NMU-S-ის ძირითადი რეცეპტორებია: NmUR1 და NmUR2. NmUR1-ი ძირითადად ექსპრესირდება პერიფერიულ ქსოვილებში, ხოლო NmUR2-ი ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში [15]. ნეირომედინი U პლეოტროპული მოქმედებებიდან აღსანიშნავია გლუვი კუნთების შემკუმშავი თვისება, რომელიც მონაწილეობს არტერიული წნევის რეგულირებაში, სტრეს-რეაქციებში, ცირკადულ რიტმებში, ანთებით პროცესებში, თანდაყოლილ და ადაპტურ იმუნურ რეაქციებში და სიმსივნის გენეზისში [8;17]. ნეიროგენული ანთება ჩვეულებრივ განიხილება, როგორც ნეიროპეპტიდებით და/ან ნეიროტრასმიტერებით ინიცირებული პროცესი, სიგნალი მიიღება სენსორული ნეირონებიდან [3]. NMU-ს მაპროდუცირებელი ნეირონები ანატომიურად განლაგებულია იმუნური უჯრედების

ახლოს, მაგალითად, ფილტვების და ნაწლავების ქსოვილებთან, თანდაყოლილი იმუნიტეტის ლიმფოციტური (ILC2s) უჯრედებთან, T უჯრედებთან და სხვა.

NMU-ს ასევე გამოიმუშავებს აფერენტული ნეირონები. ისინი პირდაპირ ააქტივებენ იმუნურ უჯრედებს, რაც მიუთითებს პეპტიდის ნეიროგენული ტიპის ანთებაში მონაწილეობაზე. გარდა ამისა, NMU პროდუცირდება არანეიროგენული უჯრედებიდანაც. მათ შორის ეპიდერმული კერატინოციტებიდან და იმუნური უჯრედებიდან, რაც განაპირობებს ნეირონდამოუკიდებელ ანთებით რეაქციებს. მათი რეალიზაცია აუტოკრინულად ან პარაკრინულად მიმდინარეობს [14].

### 3.1.13.1.2. ნეირომედინი B (NMB)

- ემპირიული ფორმულა:  $C_{52}H_{73}N_{15}O_{12}S$ .
- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: H-Gly-Asn-Leu-Trp-Ala-Thr-Gly-His-Phe-Met-NH<sub>2</sub>.
- მოლეკულური მასა: 1132.3 დალტონი (გამოყოფილი ღორიდან).

ნეირომედინი B (NMB) პირველად გამოყოფილი იყო ღორის თავის ტვინიდან. ის აღმოჩნდა კუჭქვეშა ჯირკვალშიც, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტშიც და რამდენიმე ტიპის სიმსივნურ უჯრედებშიც [7;10].

ნეირომედინი B (NMB) მონაწილეობს გლუვი კუნთების შეკუმშვაში, თერმორეგულაციაში, გლუკოზის მეტაბოლიზმში, კუჭქვეშა ჯირკვლის ენდოკრინული და ეგზოკრინული ფუნქციების მიმდინარეობაში. გარდა ამისა, NMB ასტიმულირებს წინამდებარე ჯირკვალში კარცინომის, არაწვრილკეროვანი ფილტვის და მსხვილი ნაწლავის კიბოს უჯრედებს, ვირთაგვებში გამოვლენილია მისი გავლენა ოსტეობლასტების დიფერენცირებაზე, მონაწილეობს ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციების განხორციელებაში, კანქვეშა შეყვანით პლაზმაში მატულობს ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის და კორტიკოსტერონის დონე [6].

### 3.1.13.1.3. ნეირომედინი S (NMS)

- ემპირიული ფორმულა:  $C_{173}H_{265}N_{53}O_{44}$ .
- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: Ile-Leu-Gln-Arg-Gly-Ser-Gly-Thr-Ala-Ala-Val-Asp-Phe-Thr-Lys-Lys-Asp-His-Thr-Ala-Thr-Trp-Gly-Arg-Pro-Phe-Phe-Leu-Phe-Arg-Pro-Arg-Asn-NH<sub>2</sub>.
- მოლეკულური მასა: 3791.34 დალტონი (გამოყოფილი ადამიანიდან).

ვირთაგვების NMS წარმოადგენს C-კიდურა ამიდირებულ ნეიროპეპტიდს, რომელიც 36 ამინომჟავურ ნაშთს შეიცავს. მისი ჰომოლოგები იდენტიფიცირებულია ადამიანში, თავგსა და ბაყაყში [4;13].

NMS სტრუქტურულად დაკავშირებულია ნეირომედინ U-თან. მისი C-კიდურა ამიდირებული თანმიმდევრობა შვიდი ამინომჟავური ნაშთით ნეირომედინ U-ს

იდენტურია NMU-ს ეს მონაკვეთი აუცილებელია, რეცეპტორებთან დასაკავშირებლად[11].

NMS-ის N-კიდურა ბოლოს არ გააჩნია არც ერთ ცნობილ პეპტიდთან და ცილასთან ჰომოლოგია. ამასთან, არ წარმოადგენს NMU-ს ვარიანტს, რადგან ადამიანებში მათ გენები სხვადასხვა ქრომოსომებშია მოთავსებული (NMS-ი 2q11.2; NMU – 4q12). NMS ასევე, გამოყოფილია ევროპული გომბეშოების - ბომბინიდების კანის შხამიდან [4].

NMS-ის ექსპრესიის პროფილი შესწავლილია ცირკადულ რიტმებთან მიმართებაში. მისი მ-რნმ ვირთაგვებში რიტმულად მერყეობს სინათლე/სიბნელის ციკლის 12-საათიან ინტერვალში. ექსპრესია მაღალია დღის განმავლობაში. NMS-ის მ-რნმ-ის ექსპრესია სტაბილური აღმოჩნდა, როცა ვირთაგვები მუდმივ სიბნელეში იმყოფებოდნენ [13].

NMS-ი ანორექსიგენული ნეიროპეპტიდია, რომელიც მონაწილეობს კვებისმიერი ქცევების რეგულაციაში. გამოვლენილია მისი ორი რეცეპტორი: FM-3/GPR66 და FM-4/TGR-1(ექსპრესირდება პეპტიდის მაღალი კონცენტრაციის დროს), რომლებიც ამავე დროს ნეირომედინ U-ს რეცეპტორებიც არიან [18].

თაგვებში მისი დეფიციტი იწვევს ჰიპერფაგიას და გაცხიმოვნებას. ადამიანში მისი გენის მოქმედება გაცხიმოვნებას უკავშირდება. შიდავენურად შეყვანა ამცირებს საკვების მოხმარების სურვილს. მოქმედების სიძლიერე დაკავშირებულია დოზებთან. ამ მხრივ NMS-სი გაცილებით ძლიერია, ვიდრე ნეირომედინი U [5;13].

მდედრ ინდივიდებში NMS-ი მონაწილეობს გონადოტროპული ქსელის რეგულაციაში. ნეონატალურ პერიოდში მისი მ-რნმ ვირთაგვებში მინიმალურად ექსპრესირდება. თუმცა, იზრდება თანდათან პოსტნატალური განვითარების პროცესში. სქესობრივი მომწიფების პერიოდში, მისი დონე კლებულობს, მაგრამ ზრდასრულ ასაკში კვლავ აღდგება. მოზრდილი მდედრი ვირთაგვების ჰიპოთალამუსში, NMS-ის ექსპრესია მნიშვნელოვნად მერყეობს მთელი ესტრალური ციკლის<sup>36</sup> განმავლობაში, მაქსიმალური ექსპრესია შეინიშნება პროესტრუსის<sup>37</sup> პერიოდში [19].

გარდა ამისა, NMS-ის შიდავენური შეყვანა ამცირებს ღამის განმავლობაში შარდის გამოყოფას. ამ შემთხვევაშიც ნეირომედინი S 10-ჯერ უფრო ძლიერად მოქმედებს, ვიდრე ნეირომედინი U [16].

### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Austin C, Lo G, Nandha KA, Meleagros L, Bloom SR. Cloning and characterization of the cDNA encoding the human neuromedin U (NmU) precursor: NmU expression in the human gastrointestinal tract. *J Mol Endocrinol* 1995; 14:157–69.
2. Brighton PJ, Szekeres PG, Willars GB. Neuromedin U and its receptors: structure, function, and physiology roles. *Pharmacol Rev* 2004; 56:231–48.

<sup>36</sup> განმეორებადი ფიზიოლოგიური ცვლილებების ერთობლიობა, რომელიც ძუძუმწოვართა მდედრებში გამოწვეულია რეპროდუქციული ჰორმონებით. ესტრალური ციკლი ქალებში იწყება სქესობრივი მომწიფების შემდეგ და შეკავდება ანესთეზიის ან ორსულობის დროს.

<sup>37</sup> ესტრალური ციკლის მოსამზადებელი პერიოდი.

3. Cardoso V, Chesne J, Ribeiro H, Garcia-Cassani B, Carvalho T, Bouchery T, et al. Neuronal regulation of type 2 innate lymphoid cells via neuromedin U. *Nature* 2017; 549:277–81.
4. Chen T, Zhou M, Walker B, Harriot P, Mori K, Miyazato M, Kangawa K, Shaw C (2006) Structural and functional analogs of the novel mammalian neuropeptide, neuromedin S (NmS), in the dermal venoms of Eurasian bombinid toads. *Biochem Biophys Res Commun* 345:377–384
5. Hanada R, Teranishi H, Pearson JT, Kurokawa M, Hosoda H, Fukushima N, Fukue Y, Serino R, Fujihara H, Ueta Y, Ikawa M, Okabe M, Murakami N, Shirai M, Yoshimatsu H, Kangawa K, Kojima M (2004) Neuromedin U has a novel anorexigenic effect independent of the leptin signaling pathway. *Nat Med* 10:1067–1073
6. H.Kameda; H.Miyoshi; C.Shimizu; S.Nagai; A.Nakamura; T.Kondo; D.Chida and Tatsuya Atsumi. Expression and Regulation of Neuromedin B in Pituitary Corticotrophs of Male Melanocortin 2 Receptor-Deficient Mice. *Endocrinology*, July 2014, 155(7):2492–2499 doi: 10.1210/en.2013-2077
7. Itoh S, Takashima A, Itoh T, Morimoto T. Effects of neuromedins and related peptides on the body temperature of rats. *Jpn J Physiol.* 1995;45:37–45.
8. Martinez VG, O’Driscoll L. Neuromedin U: a multifunctional neuropeptide with pleiotropic roles. *Clin Chem* 2015; 61:471–82.
9. Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. Neuromedin B and neuromedin Ca. Two mammalian bombesin-like peptides identified in porcine spinal cord and brain. *Ann N Y Acad Sci* 1988;547:373–90
10. Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. Neuromedin B is a major bombesin-like peptide in rat brain: regional distribution of neuromedin B and neuromedin C in rat brain, pituitary and spinal cord. *Biochem Biophys Res Commun.* 1984;124:925–932.
11. Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. Neuromedin U-8 and U-25: novel uterus stimulating and hypertensive peptides identified in porcine spinal cord. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 130:1078–85.
12. Minamino N, Sudoh T, Kangawa K. Neuromedins: novel smooth-muscle stimulating peptides identified in porcine spinal cord. *Peptides* 1985; 6:245–8.
13. Mori K, Miyazato M, Ida T, Murakami N, Serino R, Ueta Y, Kojima M, Kangawa K (2005) Identification of neuromedin S and its possible role in the mammalian circadian oscillator system. *EMBO J* 24:325–335
14. Moriyama M, Matsukawa A, Kudoh S, Takahashi T, Sato T, Kano T, et al. The neuropeptide neuromedin U promotes IL-6 production from macrophages and endotoxin shock. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 341:1149–54.
15. Raddatz R, Wilson AE, Artymyshyn R, Bonini JA, Borowsky B, Boteju LW, et al. Identification and characterization of two neuromedin U receptors differentially expressed in peripheral tissues and the central nervous system. *J Biol Chem* 2000; 275:32452–9.
16. Sakamoto T, Mori K, Nakahara K, Miyazato M, Kangawa K, Samejima H, Murakami N (2007) Neuromedin S exerts an antidiuretic action in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 361:457–461
17. Przygodzka P, Soboska K, Sochacka E, Boncela J. Neuromedin U: a small peptide in the big world of cancer. *Cancers (Basel)* 2019; 11:1312.
18. Tan CP, McKee KK, Liu Q, Palyha OC, Feighner SD, Hreniuk DL, Smith RG, Howard AD (1998) Cloning and characterization of a human and murine T-cell orphan G-protein-coupled receptor similar to the growth hormone secretagogue and neurotensin receptors. *Genomics* 52:223–229

19. Vigo E, Roa J, López M, Castellano JM, Fernandez-Fernandez R, Navarro VM, Pineda R, Aguilar E, Diéguez C, Pinilla L, Tena-Sempere M (2007) Neuromedin S as novel putative regulator of luteinizing hormone secretion. *Endocrinology* 148:813–823

### 3.1.14. გალანინი

- ემპირიული ფორმულა:  $C_{146}H_{213}N_{43}O_{40}$ .
- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: Gly-Trp-Thr-Leu-Asn-Ser-Ala-Gly-Tyr-Leu-Leu-Gly-Pro-His-Ala-Val-Gly-Asn-His-Arg-Ser-Phe-Ser-Asp-Lys-Asn-Gly-Leu-Tyr-Ser.
- მოლეკულური მასა: 3210.57 დალტონი.

გალანინი შედგება 29 ამინომჟავური ნაშთისაგან (ადამიანების შემთხვევაში 30 ამინომჟავური ნაშთისაგან). გარდა ამისა, გამოყოფილია ადამიანის გალანინის 19 ამინომჟავური ნაშთის მქონე პეპტიდი. სინთეზირებულია მისი ხელოვნური ანალოგი, რომელიც დიდი სწრაფვით გამოირჩევა მისი რეცეპტორებისადმი, განსაკუთრებით ცენტრალურ ჰიპოკამპში.

გალანინი გავლენას ახდენს ცენტრალური და პერიფერიული ნერვული სისტემის, ნაწლავის ნერვული წნულის, შიდაგულოვანი განგლიების, კუჭქვეშა, ფარისებრი, თირკმელზედა ჯირკვლების მუშაობაზე. ის არეგულირებს საკვების შეთვისებას, ჰიპოფიზის ნეიროენდოკრინული სისტემის მოქმედების მოდულაციას. გარდა ამისა, პროდუცირდება კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის სიმსივნური უჯრედებიდან [9].

გალანინი თრგუნავს VIP-ის მოქმედებას და ასტიმულირებს ინსულინის სეკრეციას. გალანინერგული თავის ტვინის სისტემა წარმოადგენს უარყოფითი უკუკავშირის და ცენტრალური მწვავე ფაზური რეაქციების ინტენსივობის ერთ-ერთ მარეგულირებელ რგოლს [1].

გალანინი ძირითადად მოქმედებს, როგორც ნეიროპეპტიდი და ახდენს კლასიკური ნეიროტრანსმიტერების - აცეტილქოლინის, სეროტონინის, ნორადრენალინის სეკრეციის მოდულირებას. ნორადრენერგულ სისტემაზე ზემოქმედების შედეგად, მისი მოქმედებით ინჰიბირდება, მეზოლიმბური დოფამინური ნეიროტრანსმისია, ლურჯი ლაქის ნეირონების აღზუნება [2].

გალანინის გავლენა ტკივილის შეგრძნებაზე ვლინდება შესაბამის რეცეპტორებზე ზემოქმედებით. ის ინჰიბირდება მოგრძო ტვინის დორსალური სასუნთქი ბირთვების მცირე ნეირონებში,  $Ca^{2+}$ -ის არხების დეპოლარიზაციით, აღნიშნული მექანიზმი თრგუნავს ტკივილის მედიატორების მოქმედებას და ამითვე აიხსნება გალანინის პოტენციური მორფინის მსგავსი ეფექტი. ამ ექსპერიმენტით ნაჩვენებია, რომ გალანინი და მისი აგონისტები, შესაძლებელია, გამოყენებული იყოს მწვავე და ქრონიკული ტკივილის სინდრომების, მათ შორის ნეიროპათიური ტკივილის მკურნალობაში [3].

მისი რეცეპტორები განლაგებულია ჰიპოკამპში, ჰიპოთალამუსში, ნუშისებრ სხეულში, პრეოპტიკურ ზონაში, სუპრაოპტიკურ და თალისებრ (ბორცვისებრ) ბირთვებში (nucleus arcuatus). რეცეპტორები წარმოადგენენ გლიკოპროტეინებს, იყოფა სამ ტიპად და ყველანი ასოცირებულია G-ცილებთან. ეს რეცეპტორები ასევე გვხვდება კუჭქვეშა ჯირკვალში, კუჭსა და ნაწლავის გლუვ კუნთებში [5].

ნაჩვენებია გალანინის მიერ აცეტილქოლინის ექსპრესიის და ეფექტების ინჰიბირება. თუმცა, აღნიშნული შეინიშნება მხოლოდ ჰიპოკამპის ვენტრალურ ნაწილში, მაშინ როცა დორსალური ნაწილი რჩება ინტაქტურად. სტრიატუმში<sup>38</sup> გალანინი აძლიერებს აცეტილქოლინის გამომუშავებას [7]. დორსალურ ჰიპოკამპში, ძირითადად უზრუნველყოფს კოგნიტური ფუნქციების (მეხსიერება, დასწავლა) რეალიზებას, მაშინ როცა ვენტრალური ჰიპოკამპი მონაწილეობს განგაშთან დაკავშირებული ემოციის და ქცევის რეგულაციაში [8;9]. გლუტამინერგულ სისტემასთან მიმართებაში დადგენილია გალანინის დამთრგუნავი მოქმედება. ვარაუდობენ, რომ გალანინის და გლუტამატის რეცეპტორების ერთობლივი მონაწილეობით, გალანინი აინჰიბირებს ჰიპოკამპში დასწავლის და მეხსიერების პროცესებს [4].

ჰიპოკამპის რეცეპტორებზე გალანინის ჰიპერპოლარიზაციული მოქმედება გავლენას ახდენს კრუნჩხვით პროცესებზე. ორ ექსპერიმენტულ მოდელში ნაჩვენებია გალანინის ანტიეპილეფსიური მოქმედება [6]. გარდა ამისა, გამოვლინდა მისი ეფექტურობა ოპიატების მკურნალობის შემდეგ განვითარებულ სინდრომზე [2].

დადგენილია, რომ გალანინის დონე ასაკთან ერთად არ მატულობს. თუმცა, იზრდება მისი კონცენტრაცია თავის ტვინის ქერქის ნეირონებსა და ბაზალურ ბირთვში, რაც შეიძლება შეფასდეს, როგორც ტვინის ქოლინერგული პათოლოგია [10].

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Constantin, S. Galanin Activates G Protein Gated Inwardly Rectifying Potassium Channels and Suppresses Kisspeptin-10 Activation of GnRH Neurons / S. Constantin, S. Wray // *Endocrinology*.– 2016 Aug;157(8).–P.3197-3212. doi: 10.1210/en.2016-1064
2. Lang, R. Physiology, signaling, and pharmacology of galanin peptides and receptors: three decades of emerging diversity / R. Lang, A.L. Gundlach, F.E. Holmes [et al] // *Pharmacol Rev*. 2015.–67(1).–P. 118-175.
3. Lawrence J. M. The Mechanism of Action of the Neuropeptide Galanin, with Special Reference to Nociception // RMIT University, Melbourne: 2014. – P. 45-76.
4. Lyu, C. A preliminary study on DRGs and spinal cord of a galanin receptor 2-EGFP transgenic mouse / C. Lyu, S. Xia, G. Lyu // *Neuropeptides*. 2020 Feb;79:102000. doi: 10.1016/j.npep.2019.102000.
5. Messanvi, F. Fronto-temporal galanin modulates impulse control / F. Messanvi, A. Perkins, J. Hoffmann [et al] // *Psychopharmacology (Berl)*. 2020 Feb;237(2).–P.291-303. doi: 10.1007/s00213-019-05365-2.
6. Metcalf, C.S. Preclinical evaluation of intravenous NAX 810-2, a novel GalR2-preferring analog, for anticonvulsant efficacy and pharmacokinetics / C.S. Metcalf, B.D. Klein, D.R. McDougle // *Epilepsia*. 2017.– Feb;58(2).–P. 239-246. doi: 10.1111/epi.13647.
7. Millón, C. The neuropeptides Galanin and Galanin(1-15) in depression-like behaviours / C.Millón, A. Flores-Burgess, M. Narváez // *Neuropeptides*. 2017.– Aug;64. –P. 39-45. doi: 10.1016/j.npep.2017.01.004.

<sup>38</sup> სტრიატუმი (corpus striatum - ზოლიანი სხეული) - უკანა ტვინის ანატომიური სტრუქტურა, მიეკუთვნება ნახევარსფეროების ბაზალურ ბირთვებს. არეგულირებს ტონუსს, მონაწილეობს შინაგანი ორგანოების მუშაობის რეგულაციაში, ასევე პირობითი რეფლექსების ფორმირებაში, სხვადასხვა ქცევით რეაქციებში.

8. Pepeu, G. The fate of the brain cholinergic neurons in neurodegenerative diseases / G. Pepeu, M. Grazia Giovannini // *Brain Res.* 2017.– Sep 1;1670.–P. 173-184. doi: 10.1016/j.brainres.2017.06.023.
9. sipkova J. The galanin and galanin receptor subtypes, its regulatory role in the biological and pathological functions / J. Sipková, I. Kramarikova, S. Hynie // *Physiol Res.*– 2017, Nov 24;66(5).–P. 729-740.
10. Tripp, J.A. Mating Behavioral Function of Preoptic Galanin Neurons Is Shared between Fish with Alternative Male Reproductive Tactics and Tetrapods / J.A. Tripp, I. Salas-Allende, A. Makowski // *J Neurosci.*–2020 Feb 12;40(7).– P.1549-1559. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1276-19.2019.

### 3.1.15. ორექსინები

ორექსინი A.

- ემპირიული ფორმულა:  $C_{152}H_{243}N_{47}O_{44}S_4$ .
- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: Pyr-Pro-Leu-Pro-Asp-Cys-Cys-Arg-Gln-Lys-Thr-Cys-Ser-Cys-Arg-Leu-Tyr-Glu-Leu-Leu-His-Gly-Ala-Gly-Asn-His-Ala-Ala-Gly-Ile-Leu-Thr-Leu-NH<sub>2</sub>.
- მოლეკულური მასა: 3561.1 დალტონი.

ორექსინი B.

- ემპირიული ფორმულა:  $C_{123}H_{212}N_{44}O_{35}S$ .
- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: H-Met-Thr-Leu-Ile-Gly-Ala-Ala-His-Asn-Gly-Ser-Ala-Gln-Leu-Leu-Arg-Gln-Leu-Arg-Gly-Gln-Leu-Gly-Pro-Pro-Gly-Ser-Arg-NH<sub>2</sub>.
- მოლეკულური მასა: 2899.3 დალტონი.

ორექსინები მიეკუთვნება ჰიპოთალამუსის პეპტიდების ჯგუფს და მოიცავს ორექსინ A და ორექსინ B-ს. შესაბამისად შეიცავენ 33 და 28 ამინომჟავურ ნაშთებს. ორივე პეპტიდი ურთიერთქმედებს OXR1 და OXR2 რეცეპტორებთან. პეპტიდებს შეიცავს ლატერალური ჰიპოთალამური ველის პერიფორნიკალური ზონა [2-3]. ორექსინები აკონტროლებენ საკვების მოხმარების დონეს, მონაწილეობენ ცირკადული რიტმების რეგულაციაში, სტრეს-რეაქციის განვითარებასა და სქესობრივ ქცევებში. ჰიპოთალამუსში მისი დონე მატულობს შიმშილობისას. თუმცა, შიდატვინოვანი შეყვანა ხანმოკლე მადის მომატებას იწვევს, რაც არ აისახება საკვების მოხმარების ზოგად მოცულობაზე [6;7]. ორექსინების ნაკლებობას უკავშირებენ ნარკო- და კატალეფსიას, რამდენადაც მათ შეუძლიათ ძილის ორივე ფაზის დათრგუნვა და შესაბამისად, სიფხიზლის პერიოდის გახანგრძლივება [5]. ორექსინები ამაღლებენ სიმპატიკური ნერვული სისტემის აქტივობას, მონაწილეობენ ფიზიკური დატვირთვის გამლიერებისას კუნთოვანი ტონუსის მაღალ დონეზე შენარჩუნებაში. დადებითად მოქმედებენ ჰიპოთალამურ-ჰიპოფიზურ-თირკმელზედა ქსელის ჰორმონების სეკრეციაზე [1-4].

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Date Y., Mondal M. S., Matsukura S. et al. Distribution of orexin/hypocretin in the rat median eminence and pituitary // *Brain Res Mol Brain Res.* 2000. Vol. 76. P. 1–6.

2. Date Y., Ueta Y., Yamashita H., Yamaguchi H. et al. Orexins, orexigenic hypothalamic peptides, interact with autonomic, neuroendocrine and neuroregulatory systems. // Proc Natl Acad Sci USA. 1999. Vol. 96. P. 748–753.
3. Horvath T. L., Peyron C., Diano S., Ivanov A. et al. Hypocretin (orexin) activation and synaptic innervation of the locus coeruleus noradrenergic system // J Comp Neurol. 1999. Vol. 415. P. 145–159.
4. Mondal M. S., Nakazato M., Date Y. et al. Widespread distribution of orexin in rat brain and its regulation upon fasting // Biochem Biophys Res Commun. 1999. Vol. 256. P. 495–499
5. Mignot E., Taheri S., Nishino S. et al. Sleeping with the hypothalamus: emerging therapeutic targets for sleep disorders // Nature Neuroscience. 2002. Vol. 5. P. 1071–1075.
6. Moriguchi T., Sakurai T., Nambu T. et al. Neurons containing orexin in the lateral hypothalamic area of the adult rat brain are activated by insulin-induced acute hypoglycemia // Neurosci Lett. 1999. Vol. 264. P. 101–104.
7. Yamanaka A., Tsujino N., Funahashi H. et al. Orexins activate histaminergic neurons via the orexin 2 receptor // Biochem Biophys Res Commun. 2002. Vol. 290. P. 1237–1245.

### 3.1.16. ძილის დელტაპეპტიდი (DSIP)

- ემპირიული ფორმულა:  $C_{35}H_{48}N_{10}O_{15}$ .
- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: Trp-Ala-Gly-Gly-Asp-Ala-Ser-Gly-Glu.
- მოლეკულური მასა: 848.81 დალტონი.

ძილის მაინდუცირებელი დელტაპეპტიდი (ინგლ. Delta sleep inducing peptide, შემოკლებით DSIP) ნონაპეპტიდია, რომელიც შედგება ცხრა ამინომჟავური ნაშთისაგან. ის თავის ტვინზე ზემოქმედების შემდეგ იწვევს ღრმა ძილს (ძილის დელტა ფაზა<sup>39</sup>) და ამუხრუჭებს მამოძრავებელ აქტიურობას [3].

ორგანიზმში ეს პეპტიდი გვხვდება ცნს-ში, პერიფერიულ ორგანოებში, ქსოვილებსა და ბიოლოგიურ სითხეებში. ყველაზე დიდი რაოდენობით წარმოდგენილია ჰიპოთალამუსში. ექსპერიმენტული მონაცემების მიხედვით DSIP-ი ასევე წარმოდგენილია სენსორულ სისტემებში. მაგალითად, მხედველობის, ყნოსვის, შეხების, შინაგანი ორგანოების მუშაობის მარეგულირებელ თავის ტვინის განყოფილებებში [10]. თავის ტვინის უჯრედებში სინთეზირებული DSIP-ი თავისუფლად გააღწევს ჰემატოენცეფალურ ბარიერში და აქტიურად ტრანსპორტირდება მთლიანად ორგანიზმში. ბიოლოგიურ სითხეებში (პლაზმა, ლიქვორი) ის შეუქცევადად და სპეციფიკურად უკავშირდება ცილა-მატარებელს, რაც მნიშვნელოვანია მისი ბიოლოგიური თვისებების რეალიზაციისათვის (აქტივაცია-ინაქტივაცია, სამიზნე უჯრედებთან ურთიერთქმედება, პროტეაზებისაგან დაცვა და ა.შ.). გარდა ამისა, ცილებთან დაკავშირება გავლენას ახდენს, მათი კომპლექსების კონფორმაციულ ცვლილებებსა და დისოციაციაზე, ასევე გასათვალისწინებელია ორგანიზმის ზოგადი მდგომარეობა [1;2].

DSIP-ის ბიოლოგიური აქტიურობა დაკავშირებულია:

<sup>39</sup> ძილის დელტა ფაზა ხასიათდება, თავის ტვინის აქტიურობის დაქვეითებით და კუნთების სრული მოდუნებით. ენცეფალოგრამაზე აღირიცხება 1-4 ჰერცის სიხშირის და 5-15 წუთის ხანგრძლივობის, დელტა ტალღები.



- ჰიპოთალამურ-ჰიპოფიზურ-თირკმელზედა ქსელის რეგულაციასთან, კერძოდ, ადრენერგულ სისტემებთან [2];
- მონაწილეობს სინაპსების პლასტიკურობის სტრუქტურული მოდელირების პროცესებში, ნეირონთაშორისი ურთიერთქმედების გარდაქმნაში, ორგანიზმის შიდა პირობების შესაბამისად, ნერვული ქსოვილის ფუნქციების ადაპტაციაში [5-9];
- ზღუდავს თავის ტვინის და სხვა ორგანოების უჯრედების მემბრანებში არსებული ლიპიდების გაძლიერებულ ზეჟანგურ ჟანგვას, რაც მიიღწევა ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალების დაგროვების სტიმულაციით, შედეგად მცირდება მემბრანული სისტემის ფუნქციის დარღვევა [13].
- პლაზმური მემბრანის ლიპიდურ მატრიქსში ხელს უწყობს იონური არხების წარმოქმნას. პირდაპირ მოქმედებს  $\text{Na}^+$  და  $\text{Ca}^{2+}$ -ის არხებზე არეგულირებს კალციუმის და მაგნიუმის, ნატრიუმის და კალიუმის ატფ-აზურ მოქმედებას [13].
- ასტიმულირებს სეროტონინერგულ სტრეს-მალიმიტირებელ სისტემას, პარალელურად კი ამცირებს ნორადრენალინის და დოფამინის რაოდენობას, შედეგად სტრეს-რეაქცია გადაჰყავს უფრო ეფექტურ და ეკონომიურ რეჟიმში [4;8;12].

გარდა ამისა, DSIP-ის ბიოლოგიური ეფექტების რეალიზაციისათვის, მნიშვნელოვანია მისი ურთიერთქმედება ორგანიზმის ძირითად ნეირომედიატორებთან. აღწერილია მისი გავლენა  $\gamma$ -ამინოერბომჟავას (გაემ), მონოამინოოქსიდაზა A და B-ს და სხვა ნეირომედიატორების განაწილებაზე [11]. დადგენილია, რომ DSIP-ი გავლენას ახდენს  $\gamma$ -ამინოერბომჟავაერგულ სისტემებზე:

- თავის ტვინში იწვევს გაემ-ის დონის ხანგრძლივ მომატებას;
- ამცირებს გლუტამინის და ასპარაგინის მჟავების რაოდენობას, შედეგად მოქმედებს აღმგზნები და შემაკავებელი ნეირომედიატორ-ამინომჟავების ბალანსზე;
- ზემოქმედებს გაემ-ის სინთეზის და დეგრადაციის ფერმენტების აქტიურობაზე, ზღუდავს გაემ-სისტემების გამოფიტვას;
- არეგულირებს გაემ-ის დონეს, ასევე გაემA-ს რეცეპტორებთან ბარბიტურატების და ბენზოდიაზეპინური მონაკვეთების დაკავშირებას. ზრდის ლიგანდებისადმი (მათ შორის ენდოგენურ ლიგანდებთან) სწრაფვას DSIP-ს შეუძლია ლოკომოტორული აქტიურობის შემცირება, მოქმედებს თერმორეგულაციაზე, ცირკადულ ბიორიტმებზე, ნეირონალურ ელექტროფიზიოლოგიურ რეაქციაზე.

ორგანიზმზე დაბალი ტემპერატურის, ჰიპოქსიის, ჰიპეროქსიის, ქიმიური ნივთიერებების (ეპილეპტოგენების, ალკოჰოლის, ნარკოტიკების და სხვა) ზემოქმედებისას, აქვეითებს ან ინჰიბირებს მათ მიერ გამოწვეულ უარყოფით ეფექტებსა და მეტაბოლურ ძვრებს, რაც იძლევა იმის თქმის საფუძველს, რომ DSIP-ი არის ძლიერი სტრეს-დამცავი და ადაპტოგენური მოქმედების პეპტიდი. გარდა ამისა, ახალშობილებში არეგულირებს მშობიარობის შემდგომ ფიზიოლოგიურ ფუნქციებს [6;7].

### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Bjartell, A. Delta-sleep inducing peptide: a Mammalian regulatory peptide / A. Bjartell. – Lund: Grahns Boktrycker. – 1990. – P.9–42.
2. Bjartell, A. Immunoreactive delta sleep-inducing peptide in the rat hypothalamus, pituitary and adrenal gland: effects of adrenalectomy / A. Bjartell, F. Sundler, R. Ekman // *Horm. Res.* – 1991. – Vol.36, B1-2. – P.52–62.
3. Graf, M.V. Delta sleep-inducing peptide (DSIP)-like material exists in peripheral organs of rats in large dissociable forms / M.V. Graf, A.J. Kastin // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1984. – Vol.177, B1. – P.197–204
4. Gershtein, L.M. Regulation by delta-sleep-inducing peptide of the neurochemical changes in the brain associated with dopaminergic system hyperactivity / L.M. Gershtein, E.L. Dovedova // *Neurochem. Res.* – 1999. – Vol.24, B9. – P.1135–1141.
5. Matsionis, A. Morphometric analysis of synaptic plasticity of sensorimotor cortex under neuropeptidal correction of hypo- and hyperoxic damages / A. Matsionis, I. Pavlov, G. Kuraev [et al.] // *International Journal of Developmental Neuroscience.* – 1996. – Vol.14, B51. – P.84.
6. Najimi, M. Immunohistochemical distribution of DSIP immunoreactivity in the human hypothalamus during the first postnatal year / M. Najimi, M. Bennis, E. Moyses [et al.] // *A preliminary report. Folia Biol. (Praha).* – 2001. – Vol.47, B2. – P.66–70.
7. Najimi, M. Distribution of delta sleep-inducing peptide in the newborn and infant human hypothalamus: an immunohistochemical study / M. Najimi, M. Bennis, E. Moyses [et al.] // *Biol. Res.* – 2001. – Vol.34, B1. – P.31–42.
8. Pollard, B.J. Delta sleep-inducing peptide / B.J. Pollard, C.J. Pomfrett // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2001. – Vol.18, B7. – P.419–422. Yehuda, S. DSIP a tool for investigating the sleep onset mechanism: a review / S. Yehuda, R.L. Carasso // *Int. J. Neurosci.* – 1988. – Vol.8, B3-4. – P.345-353.
9. Povilaitis, P. Morphological basis of delta-sleep inducing peptide antistressor action: ultrastructural changes of axospinous synapses / P. Povilaitis, A. Matsionis, I. Pavlov [et al.] // *International Journal of Developmental Neuroscience.* – 1996. – Vol.14, B51. – P.85.
10. Schoenenberger, G.A. Characterization of a delta-electroencephalogram (-sleep)-inducing peptide / G.A. Schoenenberger, M. Monnier // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1977. – Vol.74, B3. – P.1282–1286.
11. Sergutina, A.V. Neurochemical characteristics of the effects of delta sleep-inducing peptide in Wistar rats with hyperactivity of the dopaminergic system / A.V. Sergutina, L.M. Gershtein // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2000. – Vol.130, B11. – P.1074–1076
12. Yanagawa, Y. A novel sodium channel inhibitor from *Conus geographus*: purification, structure, and pharmacological properties / Y. Yanagawa, T. Abe, M. Satake [et al.] // *Biochemistry.* – 1988. – Vol.27, B17. – P.6256–6262.
13. Zhang, S. Spontaneous assembly of a self-complementary oligopeptide to form a stable macroscopic membrane / S. Zhang, T. Holmes, C. Lockshin, A. Rich // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1993. – Vol.90, B8. – P.3334–3338.

### 3.1.17. ჰიპოფიზის ადენილატიკლაზას გამააქტივებელი პეპტიდი - PACAP

- ემპირიული ფორმულა:  $C_{203}H_{331}N_{63}O_{53}S$ .
- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: H-His-Ser-Asp-Gly-Ile-Phe-Thr-Asp-Ser-Tyr-Ser-Arg-Tyr-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Ala-Ala-Val-Leu-Gly-Lys-Arg-Tyr-Lys-Gln-Arg-Val-Lys-Asn-Lys-NH<sub>2</sub>
- მოლეკულური მასა: 4534.5 დალტონი.

პეპტიდი - PACAP-ი შეიცავს 38 ამინომჟავურ ნაშთს. სტრუქტურისა და ფუნქციის მიხედვით VIP-ის მსგავსია. PACAP-ი ფართოდ არის გავრცელებული ტვინოვან სტრუქტურებსა და პერიფერიულ ორგანოებში, მათ შორის ენდოკრინულ სისტემაში. ამ პეპტიდის შემცველი ნეირონები ჭარბად გვხვდება ჰიპოთალამუსის სუპრაოპტიკურ და პარავენტრიკულურ ბირთვებში, რომლებიც ასინთეზირებენ ვაზოპრესინს და ოქსიტოცინს. პეპტიდები მათ გამოყოფას ასტიმულირებენ ც-ამფ-ის აქტივაციის საშუალებით. შესაძლებელია, ისინი, ჰიპოთალამუსის ჰორმონების სეკრეციაში, გამოვიდნენ ნეიროტრანსმიტერების და ნეირომედიატორების როლში. PACAP-ი არტერიულ წნევაზე ზემოქმედების მხრივ მოდელირებს ვაზოპრესინსა და ოქსიტოცინს, ფიზიოლოგიური აქტივობისას, მონაწილეობას იღებს ნათხემის ფუნქციების მოდულაციაში [1;2]. ის მონაწილეობს საკვების მიერ ქცევაში; ც-ამფ-ის აქტივაციის გზით ავლენს ანორექსიგენურ მოქმედებას სუპრაოპტიკურ და პარავენტრიკულურ ბირთვებში. ვარაუდობენ, რომ PACAP-იმონაწილეობს ეპიფიზში მელატონინის გამომუშავების რიტმულ რეგულაციაში და შესაბამისად, ცირკადულ რიტმებში. მნიშვნელოვანია მათი მონაწილეობა ონტოგენეზშიც, სადაც ინჰიბირებს განვითარების სტადიაში მყოფი თავის ტვინის უჯრედების პროგრამირებულ აპოპტოზს, ასტიმულირებს ნეირიტების ზრდას, ამცირებს მიტოზურად გაყოფადი უჯრედების რაოდენობას და განაპირობებს ნეირობლასტების დიფერენცირებას. ნეიროპროტექტულ მოქმედებას ავლენს, გლუტამატის კონცენტრაციით გამოწვეულ ნეიროტოქსიკურობაზე. თავის ტვინის განვითარების სტადიაზე, PACAP-ი გვევლინება ნეიროტროფიკული ფაქტორის როლში, ხოლო თავის ტვინის ფორმირების სტადიაში, როგორც ნეიროპროტექტორი. ადენილატიკლაზას აქტივაციის საშუალებით, ასტიმულირებს ჰიპოფიზის ჰორმონების გამოყოფას [3;4].

დაზიანებული ტვინის ნეიროტროფიკული პეპტიდი - BINP. დაზიანებულ ტვინს იცავს გლუტამატის ტოქსიკური მოქმედებისაგან, ხელს უწყობს ქოლინერგული ნეირონების და გამჭვირვალე ძგიდის და მეზენცეფალონის დოფამინური ნეირონების გადარჩენას ნეონატალური თავის ტვინის პირველად კულტურებში.

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Cline DL, Short LI, Forster MAM, Gray SL. Adipose tissue expression of PACAP, VIP, and their receptors in response to cold stress. *J Mol Neurosci.* (2019) 68:427–38. doi: 10.1007/s12031-018-1099-x.
2. Miles OW, May V, Hammack SE. Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Peptide (PACAP)

3. signaling and the dark side of addiction. *J Mol Neurosci.* (2019) 68:453–64. doi: 10.1007/s12031-018-1147-6.
4. Sherwood N.M., Krueckl S.L., McRory J.E. The Origin and Function of the Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide (PACAP)/Glucagon Superfamily / *Endocrine Reviews.* 21. Is.6. 2000. P.619–670
5. Vaudry D., Gonzalez B. J., Basille M., Yon L., Fournier A., Vaudry H. Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide and Its Receptors: From Structure to Functions / *Pharmacological reviews.* Vol. 52, No. 2. P.269-324.

### 3.2. ფარისებრი ჯირკვლის პეპტიდი - კალციტონინი

- ემპირიული ფორმულა:  $C_{145}H_{240}N_{44}O_{48}S_2$
- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: Cys-Ser-Asn-Leu-Ser-Thr-Cys-Val-Leu-Gly-Lys-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Lys-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Thr-Gly-Ser-Gly-Thr-Pro-NH<sub>2</sub>
- მოლეკულური მასა: 3431.9 დალტონი.

ადამიანებსა და ძუძუმწოვრებში კალციტონინი ფარისებრი ჯირკვლის პარაფოლიკულურ უჯრედებში (C-უჯრედები) გამომუშავდება, ხოლო ფრინველებსა და უმაღლეს ხერხემლიანებში - ულტიმოზრანქიალურ ჯირკვლებში<sup>40</sup>. კალციტონინი კალციუმის და ფოსფორის იონების დამაქვეითებელი ჰორმონია. ის განიხილება, როგორც Ca<sup>2+</sup>-ის მარეგულირებელი ჰორმონი, პარატჰორმონთან და ვიტამინ D-თან ერთად.

კალციტონინი პოლიპეპტიდია, რომელიც შედგება 32 ამინომჟავური ნაშთისაგან. პარაფოლიკულურ უჯრედებში გამომუშავდება მეორე, Ca<sup>2+</sup>-ის მარეგულირებელი ჰორმონი კატაკალცინი. ორივე ჰორმონი სეკრეტირდება ერთდროულად. დადგენილია, რომ კატაკალცინი 5-ჯერ ზრდის კალციტონინის ჰიპოკალცემიურ მოქმედებას. აქედან გამომდინარე, კალციტონინის ძირითადი მოქმედება, დიდი ალბათობით, კატაკალცინით უნდა იყოს განპირობებული [4].

კალციტონინის გამოთავისუფლების ძირითადი ფაქტორია სისხლში Ca<sup>2+</sup>-ის კონცენტრაცია. მისი მაღალი დონე ასტიმულირებს მის გამოყოფას, ხოლო ჰიპოკალცემია თრგუნავს. გამოვლენილია პარატჰორმონის და კალციტონინის სეკრეციის რეციპროკული ურთიერთდამოკიდებულება. პარატჰორმონთან შედარებით კალციტონინის სეკრეციაში ცვლილება მიმდინარეობს სწრაფად და მცირე ხნით [2].

კალციტონინის სეკრეციაზე გავლენას ახდენს მრავალი ფაქტორი. მის გამომუშავებას აძლიერებს გლუკაგონი, გასტრინი, ქოლეცისტოკინინი, პარასიმპატიკური ვეგეტატიური ნერვული სისტემა.

კალციტონინის სპეციფიკური ფუნქცია არის, ჰიპოკალცემიური მოქმედებით, ძვლის

<sup>40</sup>წარმოდგენილია ხერხემლიანებში. წარმოიქმნება ხახის ეპითელიუმისაგან. ჯირკვლები შედგება, კოლოიდური მასის შემცველი, დახშული ბუშტების გროვებისაგან. ძუძუმწოვრებში მათი ფუნქციები უცნობია. ვარაუდობენ, რომ პოსტნატალური განვითარების პერიოდში, ფარისებრი ჯირკვალში ის შეიძლება იყოს C-უჯრედების წყარო. პათოლოგიურ პირობებში, მისი ფოლიკულებისაგან შეიძლება განვითარდეს ულტიმოზრანქიალური კისტა და ფარისებრი ჯირკვალში ჩამოყალიბდეს ბრტყელუჯრედიანი სიმსივნე.

ქსოვილის რეზორბციის დამუხრუჭება და მასში მინერალიზებული  $Ca^{2+}$ -ის ჩალაგება, ამ იონების შეწოვის ინტენსივობის დაქვეითება ნაწლავებში და თირკმლებით გაძლიერებული სეკრეცია. კალციუმის იონების ცვლაზე, კალციტონინის მოქმედება განპირობებულია მათი მემბრანებში განვლადობის დაქვეითებით.  $Ca^{2+}$ -ის მიმართ, სპეციფიკური რეცეპტორები ნაპოვნია ძვლის ტვინის, თირკმლების და ნაწლავების ქსოვილთა უჯრედებში.

კალციტონინს გააჩნია სხვა ფუნქციებიც: მიოკარდიუმის შეკუმშვა, შინაგანი და გარეგანი ჯირკვლების სეკრეციაზე მოქმედება, გავლენას ახდენს ნერვულ უჯრედებზე. აქედან გამომდინარე, ის ითვლება ფართო სპექტრის მოქმედების ჰორმონად. ცნობილია კალციტონინის მეტაბოლური (ანორექსიული და ჰიპერგლიკემიური) და არამეტაბოლური (მილისმომგვრელი, ვაზოდილატაციური, ჰიპოტენზიური) მოქმედება [5].

დიდ ინტერესს იწვევს კალციტონინის ნახშირწყლების ცვლაზე მოქმედება. ზოგიერთი ექსპერიმენტი აღწერს მის ჰიპერგლიკემიურ ეფექტებს. დადგენილია მისი მასტიმულირებელი გავლენა გლიკონეოგენეზსა და გლიკოგენეზზე. კალციტონინი მნიშვნელოვნად ამაღლებს მიტოქონდრიებსა და ჰეპატოციტების მიკროსომებში  $Ca^{2+}$ -ის დონეს, ამუხრუჭებს გლუკოზით გამოწვეულ ინსულინის სეკრეციას [9;10], აუარესებს პრედიამეტურ სინდრომს და გაცხიმოვნების პრობლემის მქონე პირებში გლუკოზის უტილიზაცია, აქვეითებს არგინინით გამოწვეული ინსულინის სეკრეციას და ჯანმრთელი ადამიანების სისხლში ზრდის გლუკოზის დონეს. *In vivo* ინჰიბირებს გლუკოზით, ქოლესისტოკინინ-8-ით, ბომბეზინით, გასტრომასტიმულირებელი პეპტიდით გამოწვეულ ინსულინის სეკრეციას, მაგრამ არსებითად არ მოქმედებს ინსულინის ბაზალურ სეკრეციაზე.  $Ca^{2+}$ -ის შეყვანით ენდოგენური კალციტონინი აქვეითებს ინსულინის ბაზალურ სეკრეციას [1;6].

დადგენილია სისხლში გლუკოზის დონის მნიშვნელოვანი მომატება და პარალელურად ინსულინის ბაზალური სეკრეციის დაქვეითება ადამიანებში კალციტონინის კანქვეშ და შიდავენურად შეყვანის პირობებში.

$Ca^{2+}$ -ი გარკვეულ როლს ასრულებს ინსულინის არა მხოლოდ სეკრეციაში, არამედ ამ ჰორმონის მოქმედების რეალიზაციაშიც. *In vitro* მონაცემებით  $Ca^{2+}$ -ი ზრდის ვირთაგვების ადიპოციტებში ინსულინის რეცეპტორების აქტივობას, შედეგად ქვეითდება ამ უჯრედის მემბრანებთან ჰორმონის დისოციაცია შესაბამისად კი იზრდება ჰორმონის მოქმედების ეფექტურობა. კალციტონინი მნიშვნელოვნად ზრდის თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების კონცენტრაციას სისხლის პლაზმასა და ჰეპატოციტების ციტოზოლში [8].

კალციტონინის პრეპარატები ეფექტურად გამოიყენება ჰიპერკალცემიის (ვითარდება ჰიპერპარათირეოზის, D ვიტამინით ინტოქსიკაციის და სხვა შემთხვევებში), ოსტეოპოროზის, ოსტეოართრიტის წინააღმდეგ, სპორტული ტრამვების, ძვლის ქსოვილების შესახორცებლად და სხვა. მისი დანიშვნა არ შეიძლება ორსულობის და ლაქტაციის პერიოდებში [3;7].

### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Alwmark A., Stavinoha M. W., Cooper C. W. et al. Calcitonin inhibition of insulin release from isolated rat pancreatic islets // *Diabetes*. 1986. Vol. 35. № 1. P. 58–60.
2. Erdogan M. F., Gursoy A., Kulaksizoglu M. Long-term effects of elevated gastrin levels on calcitonin secretion // *J. Endocr. Invest.* 2006. Vol. 29. № 5. P. 771–775.
3. Huang H., Ba Y., Cui L. et al. COL1A2 gene polymorphisms (Pvu II and Rsa I), serum calcitropic hormone levels, and dental fluorosis // *Community Dent Oral Epidem.* 2008. Vol. 36. № 6. P. 517–522.
4. Mac Intyre I. The physiological actions of calcitonin // *Triangle*. 1983. Vol. 22. № 2–3. P. 69–74.
5. Moore M. C., Lin D. W., Colburn C. A. et al. Insulin-and glucagons-independent effects of calcitonin gene-related peptide in the conscious dog // *Metab. Clin. Exp.* 1999. Vol. 48. № 5. P. 603–610.
6. Starke A., Keck E., Berger M., Zimmermann H. Effects of calcium and calcitonin on circulating levels of glucagon and glucose in diabetes mellitus // *Diabetologia*. 1981. Vol. 20. № 5. P. 547–552.
7. Villa A., Guerrini M. M., Cassani B. et al. Infantile malignant, autosomal recessive osteoporosis: the rich and the poor // *Calcif. Tiss. Int.* 2009. Vol. 84. № 1. P. 1–12.
8. Williams P. F., Watson S. K., Turtle J. R. Lanthide interactions with the calcium binding site of the insulin receptor // *Proc. Endocr. Soc. Austral.* 1981. Vol. 56. № 24. P. 50.
9. Yamaguchi M., Momose K., Takahashi K. Stimulatory effect of calcitonin on fatty acid synthesis in the liver of fed rats // *Horm. metab. Res.* 1985. Vol. 17. № 7. P. 346–350.
10. Young A. A., Wang M. W., Gedulin B. et al. Diabetogenic effects of salmon calcitonin are attributable to amylin-like activity // *Metab. Clin. Exp.* 1995. Vol. 44. № 12. P. 1581–1589.

### 3.3. გულ-სისხლძარღვთა სისტემის პეპტიდები

მეოცე საუკუნის 80-იან წლებში, ძუძუმწოვრების გულის მორფოლოგიური გამოკვლევების შედეგად გამოვლინდა, რომ წინაგულეებში წარმოდგენილია ე.წ. „მკვრივი სხეულაკები“, რომელსაც „სპეციფიკური გრანულები“ უწოდეს. ისინი, მაგალითად, ლიზოსომებისაგან იმით განსხვავდებოდნენ, რომ შეიცავდნენ ცილოვან სუბსტანციებს [1]. ამავე პერიოდში გამოვლინდა ვირთაგვების წინაგულოვანი ქსოვილის ექსტრაქტების ძლიერ შარდმდენი და ნატრიურეტიკული ეფექტები [2]. ქრომატოგრაფიულმა ანალიზმა გამოავლინა ცილა, რომელსაც კარდიონატრინი I ანუ „წინაგულოვანი ნატრიურეტიკული ფაქტორი“ ეწოდა. მკვლევარებმა შეისწავლეს ამ ცილის ამინომჟავური თანმიმდევრობა [11]. საბოლოოდ გამოვლინდა ადამიანის ნატრიურეტიკული ფაქტორის სამი კომპონენტი (α,β,γ). ისინი ერთმანეთისაგან განსხვავდებიან მოლეკულური მასებით და ქიმიური სტრუქტურით. აღმოჩნდა, რომ α-კომპონენტი 5-ჯერ უფრო მეტად ავლენს დიურეზულ, ნატრიურეტიკულ და ვაზოდილატაციურ აქტიურობას, ვიდრე β- და γ-კომპონენტები. საბოლოოდ ამ პეპტიდს ეწოდა წინაგულეების ნატრიურეტიკული პეპტიდი (Atrial Natriuretic Peptide – ANP).

1988 წელს ღორის თავის ტვინიდან მიღებული იყო ANP-ს მსგავსი პეპტიდი, რომელსაც

ტვინის ნატრიურეტიკული პეპტიდი (Brain Natriuretic Peptide – BNP) უწოდეს [24]. მომდევნო კვლევებმა აჩვენა, რომ BNP პროდუცირდება არა მარტო თავის ტვინში, არამედ კარდიომიოციტებიდანაც და ორივე პეპტიდი (ANP და BNP) ერთი და იმავე რეცეპტორულ აპარატზე რეაგირებს.

გარდა ამ პეპტიდებისა, იდენტიფიცირებულია C ტიპის ნატრიურეტიკული პეპტიდი (CNP) და უროდილატინი. უროდილატინი სინთეზირდება არა მარტო მიოკარდიუმში, არამედ სხვა ქსოვილებშიც (თავის ტვინი, სისხლძარღვთა ენდოთელი, თირკმლები, ძვლები) [7;14]. CNP და უროდილატინი სისხლში არ გადადის და აქვს ადგილობრივი მარეგულირებელი როლი დაავადებების პათოგენეზში. CNP-ს ენდოთელური პროდუქცია ძლიერდება სხვადასხვა ციტოკინების და სიმსივნის ნეკროზის  $\alpha$ -ფაქტორის გავლენით. უროდილატინი გვხვდება თირკმლების არხების დისტალურ უჯრედებში და მონაწილეობს  $\text{Na}^+$ -ის რეაბსორბციის რეგულაციაში [7;17]. აღსანიშნავია, რომ ყველა ნატრიურეტიკული პეპტიდები მეტ-ნაკლებად სეკრეტირდება თავის ტვინში. კერძოდ, გამოვლენილია, რომ პრესორული ჰორმონები და ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებები (ენდოთელინი, ვაზოპრესინი, ნორადრენალინი) ასტიმულირებენ ჰიპოთალამუსის ნეირონების კულტურაში ANP-ს გამოთავისუფლებას [13].

ძირითადად, ყველა ძუძუმწოვრების ANP-ის ბიოქიმიური სტრუქტურა მსგავსია, გამონაკლისია კიდურა ნახშირბადის და აზოტის ატომების განლაგება. ფიზიოლოგიურ პირობებში ANP-ის და BNP-ის სეკრეციის წყარო წინაგულის ქსოვილია. დატვირთვის ზრდასთან ერთად სწრაფად სინთეზირდება ANP, რომელიც წყალ-ნატრიუმის იონების ბალანსის ფიზიოლოგიური რეგულატორის როლს ასრულებს. წინაგულების და პარკუჭების მიოკარდის ქრონიკული გაჭიმვისას (მაგალითად, სისხლის მიმოქცევის უკმარისობისას) მნიშვნელოვნად მატულობს BNP-ის დონე [8;14].

### 3.3.1. წინაგულების ნატრიურეტიკული პეპტიდი - ANP

- ემპირიული ფორმულა:  $\text{C}_{127}\text{H}_{203}\text{N}_{45}\text{O}_{39}\text{S}_3$ .
- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: Ser-Leu-Arg-Arg-Ser-Ser-Cys-Phe-Gly-Gly-Arg-Met-Asp-Arg-Ile-Gly-Ala-Gln-Ser-Gly-Leu-Gly-Cys-Asn-Ser-Phe-Arg-Tyr [დისულფიდური ბმა: 7-23 პოზიციაში]
- მოლეკულური მასა: 3080.44 დალტონი.

ANP შედგება 28 ამინომჟავური ნაშთისაგან, რომელიც კიდურა ამინო- და კარბოქსილის კუდებისაგან წარმოქმნის 17 წევრიან ამინომჟავისაგან შემდგარ ბირთვს. ადამიანებში გენი NPPA, რომელიც აკოდირებს პრე/პრო-ANP-ს, განლაგებულია პირველი ქრომოსომის მოკლე მხარში. NPPA ძლიერად ექსპრესირდება გულის მიოციტებში (გამონაკლისია წინაგულოვან-სინუსური კვანძის მიოციტები) და უზრუნველყოფს ANP-ს სეკრეციას. ის გაცილებით მცირე რაოდენობით სეკრეტირდება სხვა ქსოვილებში, მათ შორის თავის ტვინში (მაგალითად, თავის ტვინის პარავენტრიკულურ და პერივენტრიკულურ ბირთვებში, გამჭვირვალე ძგიდეში, ვაროლის ხიდსა და ქერქში) [4;22;23], ფილტვებში [19], აორტის ბორცვში [3], საკვერცხეების ფოლიკულებში [6;19], საშვილოსნოში [19] და

ცხიმოვან ქსოვილში [10]. აღსანიშნავია, რომ არაგულოვანი ქსოვილებში, ANP-ს ექსპრესია წინაგულეთან მიმართებაში დემონსტრირებს ხარისხობრივ სხვაობას [5]. თუმცა, ეს გავლენას არ ახდენს პლაზმაში მის შემცველობაზე [12; 15; 25].

პირველადი ტრანსკრიპტი პრე/პრო-ANP შედგება 151 ამინომჟავური ნაშთისაგან. აქედან, 25 ჰიდროფობური სიგნალური პეპტიდია [18]. ძუძუმწოვრებში ამინომჟავური თანმიმდევრობა მეტად ვარიაბელურია, გამონაკლისია 110-ე პოზიცია (ადამიანი, ძაღლი, ღორი, ძროხა გვხვდება მეთიონინი. ვირთაგვებში, თავგებსა და ბოცვრებში - იზოლეიცინი). პრე-ANP-ს 126 ამინომჟავური ნაშთი არის ტრანსკრიპტის პროდუქტი, რომელიც წინაგულების მიოციტების მკვრივ გრანულებშია დამარაგებული [16; 18]. მღრნელებში ეს გრანულები უფრო მეტია (ერთ უჯრედზე 600-მდე), ვიდრე, მასიურ ცხოველებში [9].

სისხლის პლაზმაში ANP-ს რაოდენობა მატულობს 2-ჯერ, როცა ადამიანი დიდი რაოდენობით ღებულობს სუფრის მარილს. ჯანმრთელი ადამიანის პერიფერიულ ვენოზურ პლაზმაში ANP-ს და პრე/პრო ANP-ს კონცენტრაცია შეადგენს 50-დან 90 პგ/მლ (15-30 მმლ/ლ) [20; 21]. ჯანმრთელ ადამიანებში ANP-ს ნახევრად დაშლის პერიოდი სისხლის პლაზმაში 2-3 წუთს შეადგენს. ANP-ს ნაწილობრივი დეგრადაცია მიმდინარეობს რეცეპტორებით განპირობებული ინტერნალიზაციით და ლიზოსომებში გარე უჯრედული ფერმენტების აქტიურობით.

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Cantin M., Genest J. The heart as an endocrine gland. Clin. Invest. Med. 1986; 9 (4): 319—327.
2. DeBold A. J., Flynn T. G. Cardionatrin I — a novel heart peptide with potent diuretic and natriuretic properties. Life Sci. 1983; 33 (3): 297—302.
3. Gardner DG, Deschepper CF, Baxter JD. The gene for the atrial natriuretic factor is expressed in the aortic arch. Hypertension 9: 103-106, 1987.
4. Gardner DG, Vlasuk GP, Baxter JD, Fiddes JC, Lewicki JA. Identification of atrial natriuretic factor gene transcripts in the central nervous system of the rat. Proc Natl Acad Sci U S A 84: 2175-2179, 1987.
5. Gerbes AL, Dagnino L, Nguyen T, Nemer M. Transcription of brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide genes in human tissues. J Clin Endocrinol Metab 78: 1307-1311, 1994.
6. Gutkowska J, Tremblay J, Antakly T, Meyer R, Mukaddam-Daher S, Nemer M. The atrial natriuretic peptide system in rat ovaries. Endocrinology 132: 693-700, 1993.
7. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT"pro)BNP. Eur. J. Heart Failure 2004; 6 (3): 257—260.
8. Hystad M. E., Geiran O. R., Attramadal H. et al. Regional cardiac expression and concentration of natriuretic peptides in patients with severe chronic heart failure. Acta Physiol. Scand. 2001; 171 (4): 395—403.



9. Jamieson JD, Palade GE. Specific granules in atrial muscle cells. *J Cell Biol* 23: 151-172, 1964.
10. Johnson KR, Olson KR. Comparative physiology of the piscine natriuretic peptide system. *Gen Comp Endocrinol* 157: 21-26, 2008.
11. Kangava K., Fukuda A., Kubota I. et al. Human atrial natriuretic polypeptides (HANP): purification, structure synthesis and biological activity. *J. Hypertens Suppl.* 1984; 2 (3): 321—323.
12. Kuhn M. Cardiac and intestinal natriuretic peptides: insights from genetically modified mice. *Peptides* 26: 1078-1085, 2005.
13. Levin E., Gardner D., Samson W. Natriuretic peptides. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339 (5): 321—328.
14. Maack T. The Broad homeostatic role of natriuretic peptides. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* 2006; 50 (2): 198—207.
15. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y, Shirakami G, Jougasaki M, Obata K, Yasue H, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisitely sensitive natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 87: 1402-1412, 1991.
16. Nishikimi T, Kuwahara K, Nakao K. Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides. *J Cardiol* 57:131-140, 2011.
17. Ogawa Y., Itoh H., Nakao K. Molecular biology and biochemistry of natriuretic peptide family. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1995; 22 (1): 49—53.
18. Oikawa S, Imai M, Ueno A, Tanaka S, Noguchi T, Nakazato H, Kangawa K, Fukuda A, Matsuo H. Cloning and sequence analysis of cDNA encoding a precursor for human atrial natriuretic polypeptide. *Nature* 309: 724-726, 1984.
19. Peng JY, Xin HY, Han P, Zhao HB, Bai L, An XP, Cao BY. Identification and gene expression analyses of natriuretic peptide system in the ovary of goat (*Capra hircus*). *Gene* 524: 105-113, 2013.
20. Pemberton CJ, Siriwardena M, Kleffmann T, Ruygrok P, Palmer SC, Yandle TG, Richards AM. First identification of circulating pre-pro-A-type natriuretic peptide (preproANP) signal peptide fragments in humans: Initial assessment as cardiovascular biomarkers. *Clin Chem* 58: 757-767, 2012.
21. Potter LR, Abbey-Hosch S, Dickey DM. Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions. *Endocr Rev* 27: 47-72, 2006.
22. Standaert DG, Needleman P, Day ML, Weigand R, Krause JE. Expression of the gene for preproatriopectin in the central nervous system of the rat. *Brain Res* 464: 7-13, 1988.
23. Standaert DG, Saper CB. Origin of the atriopectin-like immunoreactive innervation of the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *J Neurosci* 8: 1940-1950, 1988.
24. Sudoh T., Kangava K., Minamino N., Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332 (6159): 78—81.
25. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, Ogawa H, Okumura K, Mukoyama M, Nakao K. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 90: 195-203, 1994.

### 3.3.2. ტვინის ნატრიურეტიკული პეპტიდი – BNP

- ემპირიული ფორმულა:  $C_{143}H_{244}N_{50}O_{42}S_4$ .
- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: Ser-Pro-Lys-Met-Val-Gln-Gly-Ser-Gly-Cys-Phe-Gly-Arg-Lys-Met-Asp-Arg-Ile-Ser-Ser-Ser-Ser-Gly-Leu-Gly-Cys-Lys-Val-Leu-Arg-Arg-His.
- მოლეკულური მასა: 3464.1 დალტონი.

ნატრიურეტიკული პეპტიდი (ტვინოვან/პარკუჭოვანი ნატრიურეტიკული პეპტიდი) B – BNP სტრუქტურით წააგავს ANP-ს. BNP და proBNP-ის გამოყოფის მთავარი სტიმული არის მარცხენა პარკუჭის, მიოკარდის მომატებული დაჭიმულობა. მარცხენა პარკუჭის უსიმპტომო დისფუნქციის დროს, BNP და proBNP-ის მომატებული კონცენტრაცია ინჰიბირებს რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემის და სიმპატიკური ნერვული სისტემის მოქმედებას. BNP და proBNP-ის დათრგუნვა იწვევს გულის უკმარისობის კლინიკურად გამოვლენას [2]. ნატრიურეტიკული პეპტიდების თირკმლებზე გავლენა მცირდება, გულის ქრონიკული უკმარისობის პროგრესირების პირობებში, რაც იწვევს ნატრიუმის იონების და წყლის შეკავებას, შედეგად გულის ფუნქციები კიდევ უფრო უარესდება. აღნიშნული პეპტიდების სინთეზი შეიძლება გამოიწვიოს გლუკოკორტიკოიდების, თირეოიდული ჰორმონების და ვაზოაქტიური პეპტიდების ენდოთელინ I-ით და ანგიოტენზინ II-ით გამოწვეულმა ტაქიკარდიამ ამ ფაქტორების ჰემოდინამიკური ეფექტებისაგან დამოუკიდებლად [6;7].

BNP და proBNP-ის ფიზიოლოგიური როლი რეალიზდება გულ-სისხლძარღვთა, შარდგამომყოფ და ნერვულ სისტემებზე ზემოქმედებით. მათ ეფექტები აისახება თირკმლების გორგლოვან ფილტრაციაზე, ნატრიურეზზე, თრგუნავს სპონტანურ და ანგიოტენზინ II-ით ინდუცირებულ წყურვილის გრძნობას; ამუხრუჭებს არგინინის და ვაზოპრესინის გამოთავისუფლებას, აქვეითებს ენდოთელინ 1-ის ვაზოკონსტრიქციულ მოქმედებას და სისხლძარღვების სიმპატიკურ ინერვაციას. ამ ეფექტების შედეგად ქვეითდება გულის ღრუებში წნევა და იზრდება მისი დარტყმითი მოცულობა, მცირდება სისხლძარღვთა ტონუსი, ზოგადი პერიფერიული წინააღმდეგობა და არტერიული წნევა [3;5].

აღსანიშნავია, რომ BNP და proBNP-ის გამოთავისუფლება შესაძლოა მოხდეს მარცხენა პარკუჭში დიასტოლური წნევის მომატების გარეშე, როცა ვითარდება მიოკარდის მოკლე ეპიზოდური იშემია. ეს ფაქტი შესაბამისობაში მოდის იმ თეორიასთან, რომლის მიხედვით იშემია თვითონ არის BNP და proBNP-ის მომატების ფაქტორი. ამ პეპტიდებს შესაძლოა ასევე ჰქონდეთ ციტოპროტექტული თვისებებიც.

ადამიანის BNP სინთეზირდება პრეპრომონის სახით. შედგება 134 ამინომჟავური ნაშთისაგან პრე/პრო-BNP შეიცავს 26 ამინომჟავური ნაშთის შემცველ სიგნალურ თანმიმდევრობას, რომელიც გრანულარულ ენდოპლაზმურ ბადეში იხლიჩება, პრეპეპტიდის მოლეკულის C-კიდურა ბოლოს სინთეზის დასრულებამდე. პრე/პრო-BNP (108 ამინომჟავური ნაშთი) ექვემდებარება შემდგომ დახლეჩას და მიიღება ფიზიოლოგიურად არაქტიური N-კიდურა ნაწილი NT-პრო-BNP (76 ამინომჟავური ნაშთი) და ბიოლოგიურად აქტიური BNP (32 ამინომჟავური ნაშთი). პრე/პრო-BNP გამხლეჩი ფერმენტია ენდოპეპტიდაზური მოქმედების მქონე - კორინი. კორინი ტრანსმემბრანული

ცილას, რომელიც  $Ca^{2+}$ -ზე დამოკიდებულ სერინულ პროტეაზას წარმოადგენს. მისი გამომუშავება ხდება გულის პარკუჭების კარდიომიოციტების სტიმულაციისას (მიოკარდიუმის გაჭიმვა). პასუხად პრე/პრო-BNP იხლიჩება ორ ფრაგმენტად: აქტიური პეპტიდი BNP და არააქტიური N-ტერმინალური პეპტიდი - NT-proBNP [1;4].

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Cantin M., Genest J. The heart as an endocrine gland. – Clin Invest Med 1986; 9 (4): 319327.
2. Cleland J.C.F., Goode K. Natriuretic peptides for heart failure. Fashionable? Useful? Necessary? // Eur J Heart Failure. – 2004. – Vol. 6. – P. 253256.
3. Clerico A., Iervasi G. et al. // Circulating levels of cardiac natriuretic peptide (ANP and BNP) measured by highly sensitive and specific immunoradiometric assays in normal subjects and in patients with different degrees of heart failure. J Endocrinol Invest 1998; 21: 1703179.
4. Kungawa K., Matsuo H. Purification and complete amino acid sequence of a human atrial natriuretic peptide (ahANP) // Biochem Biophys Res Commun. – 1984. – Vol. 118. – P. 131-139.
5. Maeda K., Takayoshi T. et al. // Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. Am HeartJ 1998; 135: 8253832.
6. Tsutamoto T., Wada A. et al. // Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. Circulation 1997; 96: 5093516.
7. Yamamoto K., Burnett J. // Superiority of Brain Natriuretic Peptide as a Hormonal Marker of Ventricular Systolic and Diastolic Dysfunction and Ventricular Hypertrophy. Hypertension, 1996; Vol 28, No 6, 9883994.

#### 3.3.3. ნატრიურეტიკული პეპტიდი C - CNP

- ემპირიული ფორმულა:  $C_{93}H_{157}N_{27}O_{28}S_3$ .
- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა (1-22): H-Gly-Leu-Ser-Lys-Gly-Cys(1)-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile-Gly-Ser-Met-Ser-Gly-Leu-Gly-Cys(1)-OH
- მოლეკულური მასა: 2197.6 დალტონი.

ნატრიურეტიკული C ტიპის პეპტიდი - CNP, პირველად აღმოაჩინეს 1990 წელს ლორის თავის ტვინში. ერთი წლის შემდეგ მკვლევარებმა გაარკვეეს, რომ CNP-ის მთავარი მასეკრეტირებელი არის სისხლძარღვების ენდოთელური კედლის უჯრედები. იმუნოქიმიურმა კვლევებმა CNP გამოვლინა გულის წინაგულების და პარკუჭების მიოკარდში, ასევე ის აღმოჩნდა თირკმლებში. CNP სტრუქტურით ANP-ის და BNP-ის მსგავსია. გამოარჩევენ მის ორ იზოფორმას: პირველი შედგება 53 ამინომჟავური ნაშთისაგან (*H-Asp-Leu-Arg-Val-Asp-Thr-Lys-Ser-Arg-Ala-Ala-Trp-Ala-Arg-Leu-Leu-Gln-Glu-His-Pro-Asn-Ala-Arg-Lys-Tyr-Lys-Gly-Ala-Asn-Lys-Lys-Gly-Leu-Ser-Lys-Gly-Cys-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile-Gly-Ser-Met-Ser-Gly-Leu-Gly-Cys-OH*), ხოლო მეორე 22 ამინომჟავური ნაშთისაგან.

პირველი ჭარბობს ქსოვილებში, ხოლო მეორე სისხლის პლაზმასა და თავ-ზურგ-ტვინის სითხეში.

CNP-ის მოქმედება გამოიხატება სისხლძარღვების გაფართოებასა და ანტიპროლიფერაციულ მოქმედებაში. თუმცა, წინაგულოვანი და ტვინოვანი პეპტიდებისაგან განსხვავებით, მას არ გააჩნია ნატრიურეტიკული მოქმედება. მისი ფიზიოლოგიური როლი უცნობია მისი ლოკალიზაციიდან გამომდინარე, ვარაუდობენ, რომ მის სისხლძარღვოვანი ტონუსის და გლუვკუნთოვანი უჯრედების ზრდის მარეგულირებელ პარაკრინულ ფუნქციებს.

### 3.3.4. ნატრიურეტიკული პეპტიდი D - DNP

D ტიპის ნატრიურეტიკული პეპტიდი - DNP (Dendroaspis natriuretic peptide) 1992 წელს აღმოაჩინეს *Dendroaspis angusticeps*-ში სამხრეთ აფრიკაში (ნატალი, მოზამბიკი, აღმოსავლეთ ზამბია, ტანზანია) გავრცელებულ გველის შხამში. ადამიანებში მისი დონე სისხლის პლაზმაში მატულობს გულის ქრონიკული უკმარისობის პირობებში [7;8]. ამრიგად, ნატრიურეტიკული პეპტიდები, მათ შორის CNP, საკვანძო როლს ასრულებენ ორგანიზმის წყალ-მარილოვან ჰომეოსტაზსა და არტერიული წნევის რეგულაციაში. ისინი ხასიათდებიან სისხლძარღვების გამაფართოებელი, დიურეზული და ნატრიურეტიკული თვისებებით.

### 3.3.5. უროდილატინი

- ემპირიული ფორმულა:  $C_{145}H_{234}N_{52}O_{44}S_3$ .
- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: Thr-Ala-Pro-Arg-Ser-Leu-Arg-Arg-Ser-Ser-Cys-Phe-Gly-Gly-Arg-Met-Asp-Arg-Ile-Gly-Ala-Gln-Ser-Gly-Leu-Gly-Cys-Asn-Ser-Phe-Arg-Tyr [დისულფიდური ბმა: 11-27].
- მოლეკულური მასა: 3505.92 დალტონი

უროდილატინი პირველად გამოყოფილი იყო 1988 წელს ადამიანის შარდიდან [2]. მისი ამინომჟავური თანმიმდევრობა პრაქტიკულად თანხვედება ANP-ს, მხოლოდ განსხვავდება ამინოტერმინალურ მონაკვეთში 4 დამატებით ამინომჟავით.

უროდილატინი ურთიერთქმედებს თირკმლებში ANP-ს რეცეპტორებთან დაასტიმულირებს ც-გმფ-ის პროდუქციას. მისი თირკმლისეული ეფექტები, ANP-ს ფუნქციების მსგავსია და მოიცავს ჰიპერფილტრაციულ აქტივაციას, დიურეზის გაძლიერებას და ნატრიურეზს [3;9]. უროდილატინი, ისევე როგორც ANP აქვეითებს, თირკმლების მკვრივი ლაქის<sup>41</sup>(macula densa) მიდამოში რენინის სეკრეციას და თრგუნავს გორგლოვანი ზონიდან ალდოსტერონის პროდუქციას, ხელს უშლის ანგიოტენზინ II-ის სტიმულაციით გამოწვეული  $Na^+$ -ის და წყლის რეაბსორბციას თირკმლების

<sup>41</sup>თირკმლის სხეულაკთან ახლოს მდებარე, ნეფრონის დისტალური არხის, მჭიდროდ შეფუთული, პრიზმული ეპითელიური უჯრედებისაგან შემდგარი მიდამო. სისხლის წნევის დაქვეითება მკვრივ ლაქაში იწვევს კარბონატების და ქლორიდების კონცენტრაციის შემცირებას. პასუხად მკვრივი ლაქის უჯრედები ათავისუფლებენ პროსტაგლანდინებს, რაზეც რეაგირებს იუქსაგლომერული უჯრედები და ისინი თავის მხრივ იწყებენ სისხლის წნევის მარეგულირებელი ნაერთის - რენინის გამოთავისუფლებას.

პროქსიმალურ არხებში. თირკმლების ქერქის შემკრებ მილაკებში ANP ინჰიბირებს წყლის არხოვან ტრანსპორტს, ასევე ბლოკავს  $\text{Na}^+$ -ის რეაბსორბციას. უროდილატინის ნატრიურეტიკული თვისებები უფრო მკვეთად არის გამოხატული, ვიდრე ANP-ს შემთხვევაში, რაც შესაძლოა გამოწვეული იყოს მისი თირკმლების ქერქოვან შრეში მეტალოენდოპეპტიდაზებისადმი მდგრადობით [4].

ორგანიზმში უროდილატინის სისტემური შეყვანა, ანალოგიურ ეფექტებს იწვევს, რაც ვლინდება ANP-ს ინფუზიის პირობებში: ქვეითდება საშუალო არტერიული და მარჯვენა წინაგულის წნევა, გულის დარტყმითი მოცულობა და გულის განდევნის ფაზა. ამასთან, უროდილატინის გავლენა სისხლძარღვებზე ნაკლებად არის გამოხატული, ვიდრე ANP-ს შემთხვევაში [5].

რამდენიმე კვლევის მიხედვით დადგენილია უროდილატინის, როგორც პარაკრინული ჰორმონის მოქმედება  $\text{Na}^+$ -ის ექსკრეციაზე [3;6]. Drummer-ის და თანამშრომლების კვლევამ აჩვენა, რომ ადამიანის შარდში უროდილატინის კონცენტრაცია შარდში, 9 დღე-ღამის განმავლობაში კორელირებს ნატრიუმის გამოყოფის ცირკადულ რიტმებთან [1]. პარალელურად არ გამოვლინდა კავშირი, სისხლის პლაზმაში ANP-ს დონესა და  $\text{Na}^+$ -ის ექსკრეციას შორის. მეტიც, ჯანმრთელ მოხალისეებში ფიზიოლოგიური ხსნარის შეყვანა იწვევდა მარცხენა წინაგულის ბალონური დილატაციას, წყალში ყოფნა კი შარდში უროდილატინის დონის მომატებას.

ვირთაგვების იზოლირებული თირკმლის პერფუზიულ მოდელში ნაჩვენებია პერფუზიული წნევის ზრდის მოქმედება უროდილატინის ქლირენსის ზრდაზე, პარალელურად კი შეინიშნება ნატრიურეზის ინდუქცია.

### 3.3.6. ვაზონატრინი (VNP)

- ემპირიული ფორმულა:  $\text{C}_{123}\text{H}_{198}\text{N}_{36}\text{O}_{36}\text{S}_3$ .
- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: Gly-Leu-Ser-Lys-Gly-Cys-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile-Gly-Ser-Met-Ser-Gly-Leu-Gly-Cys-Asn-Ser-Phe-Arg-Tyr (დისულფიდური ბმები: Cys6-Cys22).
- მოლეკულური მასა: 2865.37 დალტონი.

1993 წელს Wei-იმ, თანაავტორებთან ერთად აღწერა ვაზონატრინი (VNP) – 27 ამინომჟავური ნაშთისაგან შემდგარი პეპტიდი. ის წარმოადგენს ადამიანის ANP-ს, 5 ამინომჟავური ნაშთის მქონე კიდურა კარბოქსილურ ნაწილს. ვირთაგვებში VNP ზრდის ც-გმფ-ის დონეს სისხლის პლაზმაში და მის ექსკრეციას. ასევე ზრდის ნატრიურეზს და დიურეზს, პარალელურად აქვეითებს სისტემურ არტერიულ და მარჯვენა წინაგულის წნევებს, რაც შესაძლებელია დაკავშირებული იყოს, VNP-ის ვაზოდილატაციურ თვისებებთან (რაც ნაკლებად არის გამოხატული ANP-თან შედარებით) [10].

### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Drummer C., Fiedler F., König A., Gerzer R. Urodilatin, a kidney-derived natriuretic factor, is excreted with a circadian rhythm and is stimulated by saline infusion in man. *J Am Soc Nephrol* 1991; 1(9): 1109-1113.
2. Feller S.M., Gagelmann M., Forssman W.G. Urodilatin: A newly described member of the ANP family. *Trends Pharmacol Sci* 1989; 10(3): 93-94.
3. Forssmann W., Meyer M., Forssmann K. The renal urodilatin system: clinical implications. *Cardiovasc Res* 2001; 51(3): 450-462.
4. Heim J.M., Kiefersauer S., Fülle H.J., Gerzer R. Urodilatin and beta-ANP: binding properties and activation of particulate guanylate cyclase. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 163(1): 37-41.
5. Hildebrandt D.A., Mizelle H.L., Brands M.W., Hall J.E. Comparison of renal actions of urodilatin and atrial natriuretic peptide. *Am J Physiol* 1992; 262: R395-R399.
6. Komatsu Y., Nakao K., Suga S. et al. C-Type natriuretic peptide (CNP) in rats and humans. *Endocrinology* 1991; 129(2): 1104-1106.
7. Nathisuwan S., Pharm. L. et al. // A Review of Vasopeptidase Inhibitors: A New Modality in the Treatment of Hypertension and Chronic Heart Failure. *Pharmacotherapy* 2002, 22(1): 273-42.
8. Schiger J.A., Heublein D.M. et al. // Presence of Dendroaspis natriuretic peptide-like immunoreactivity in human plasma and its increased during human heart failure. *Mayo Clin. Proc.* 1999; 74: 1263-130.
9. Valentin J.P., Humphreys M.H. Urodilatin: a paracrine renal natriuretic peptide. *Semin Nephrol* 1993; 13(1): 61-70.
10. Wei C.M., Kim C.H., Miller V.M., Burnett J.C.Jr. Vasonatin peptide: a unique synthetic natriuretic and vasorelaxing peptide. *J Clin Invest* 1993, 92(4): 2048-2052.

### 3.3.7. ნატრიურეტიკული პეპტიდების ფიზიოლოგიური მნიშვნელობა

ნატრიურეტიკული პეპტიდების ეფექტები რეალიზდება თავის ტვინში, თირკმლებში, თირკმელზედა ჯირკვლებში, სისხლძარღვების ენდოთელიუმის გლუვ კუნთებში, ენდოკარდიუმში, ცხიმოვან და ძვლოვან ქსოვილებში განლაგებული რეცეპტორებით. არსებობს მათი სპეციფიკური რეცეპტორული სისტემა, რომელიც მოიცავს A, B და C ქვეტიპებს [13;15;19]. A ქვეტიპის რეცეპტორები დიდ სწრაფვას იჩენს ANP-ს მიმართ და ნაკლებად ურთიერთქმედებს BNP-თან. ქვეტიპი B მხოლოდ CNP-ს უკავშირდება, ხოლო რეცეპტორების C ქვეტიპი აფინურობას ავლენს სამივე რეცეპტორის მიმართ [19]. ნატრიურეტიკული პეპტიდების რეცეპტორებს, გააჩნიათ პრინციპულად განსხვავებული აღნაგობა და ფუნქცია. A და B ქვეტიპის რეცეპტორები განაპირობებენ აღნიშნული პეპტიდების შიდაუჯრედულ ეფექტებს, ხოლო C ქვეტიპი, ძირითადად პეპტიდების ბიოდეგრადაციაში მონაწილეობს [9;17]. A და B ქვეტიპების რეცეპტორები, სტრუქტურულად და ფუნქციურად მსგავსია და უზრუნველყოფენ ნატრიურეტიკული პეპტიდების მოქმედებას, ციკლური გუანოზინმონოფოსფატის (G-გმფ) საშუალებით, რომელიც უნივერსალური შიდაუჯრედული მესენჯერია.

ნატრიურეტიკული პეპტიდების სისხლის პლაზმაში ხანგრძლივმა მომატებამ შესაძლოა ც-გმფ-დამოკიდებული რეცეპტორების დესენსიტიზაცია განაპირობოს, რაც მათი დეფოსფორილირებით არის გამოწვეული [13]. რეცეპტორების დესენსიტიზაცია მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ამ პეპტიდების ბიოლოგიური ეფექტების დაქვეითებაში. C ქვეტიპის რეცეპტორების (ქლირენსის რეცეპტორების) ფუნქცია დაკავშირებულია G ცილასთან. ამ რეცეპტორებს არ გააჩნიათ საკუთარი ც-გმფ-მარეგულირებელი აქტიურობა [10]. ქლირენსის რეცეპტორები ყველაზე მეტად თავის ტვინში, სისხლძარღვთა ენდოთელიუმის გლუვ კუნთებში, ენდოკარდიტში, თირკმლებსა და თირკმელზედა ჯირკვლებშია განლაგებული [13]. ნატრიურეტიკული პეპტიდების მოლეკულები უკავშირდება რეცეპტორებს, ექვემდებარება ტრანსმემბრანულ გადაადგილებას და ფერმენტულ დეგრადაციას (ენდოციტოზი და ლიზოსომური გახლეჩა), შემდეგ რეცეპტორი უზრუნდება უჯრედის მემბრანას [4;19].

ნატრიურეტიკული პეპტიდების ფიზიოლოგიური ეფექტები ნორმასა და პათოლოგიაში რეალიზდება რთული კომპლექსური რეაქციების საშუალებით. ძირითადი ფუნქცია არის მიოკარდზე ჰემოდინამიკური დატვირთვების შემსუბუქება. ფიზიოლოგიური რეაქციები, რომლებიც აღნიშნული პეპტიდების გავლენით რეალიზდება მოიცავს ორგანიზმის სხვადასხვა სისტემებს: გულ-სისხლძარღვთა, გამომყოფ, ენდოკრინულ და ცნს-ს. სისხლძარღვების გლუვკუნთოვან უჯრედებში, ნატრიურეტიკულ პეპტიდებს, 3,5-მონოფოსფატის დონის მომატებით, შეუძლია აზოტის ოქსიდის (NO) სინთეზის სტიმულირება. NO-დამოკიდებული ვაზოდილატაცია განიხილება, როგორც მათი მოქმედების შესაძლო მექანიზმი [6].

ANP-ს და BNP-ს ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ეფექტი არის, კაპილარული ქსელის დონეზე, შიდა სისხლძარღვებიდან გარე სისხლძარღვოვან ზონაში სითხის გადანაწილება [12;13]. ამ მიმართულებით არსებული კვლევები არაერთგვაროვნებით გამოირჩევა. მეცნიერთა ერთ ნაწილი მიიჩნევს, რომ სითხეების გადანაწილების ეფექტი შესაძლოა ჰემოდინამიკური ეფექტებით იყოს (გულის წუთმოცულობის დაქვეითება) გამოწვეული [18] ასევე, კაპილარების განვლადობის მომატებით ალბუმინის მიმართ, ფილტრაციის პროცესების ცვლილებით და ჰიდროსტატიკური წნევით გამოწვეული რეაბსორბციით. სადღეისოდ ითვლება, რომ ნატრიურეტიკული პეპტიდების მიერ სითხეთა გადანაწილება, რეალიზდება ც-გმფ-დამოკიდებული რეცეპტორებით. ამ პროცესის საფუძველია, პეპტიდების პირდაპირი შექცევადი მოქმედება კაპილარების კედლებზე [7;13;14], რაც უზრუნველყოფს წყლის მოლეკულების განვლადობას. გარდა ამისა, ვარაუდობენ, რომ სითხის გადანაწილება, ნაწილობრივ შესაძლოა კავშირში იყოს ლიმფური სისხლძარღვების დრენაჟულ ფუნქციასთან [2]. ნატრიურეტიკული პეპტიდების გავლენა წყლის ფილტრაციასა და რეზორბციაზე, სპეციფიკური სახით რეალიზდება ფილტვების მიკროცირკულარული ქსელის დონეზე. ეს დაკავშირებულია ფილტვის დაბალი წნევის კაპილარების სპეციფიკური მოქმედებით ჰიდრავლიკურ განვლადობაზე, სადაც რეაბსორცია ჭარბობს ფილტრაციას [13].

სითხის გადანაწილების პარალელურად, ნატრიურეტიკული პეპტიდები იწვევს ვენური ტევადობის (ვენოდილატაცია) გაზრდას და ასტიმულირებს ნატრიურეზს, რაც აისახება მთლიანი გარეუჯრედული სითხის მოცულობის შემცირებით. ნატრიურეტიკული პეპტიდებით, ნატრიურეზის გაძლიერების გავლენა, თირკმლებზე აისახება პირდაპირ

(გორგლოვანი ფილტრაციის სიჩქარის გაზრდა და ნეფრონის დისტალურ ნაწილში ნატრიუმის იონების რეაბსორბციის დაქვეითება) და ირიბი (რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემის <sup>42</sup> დეპრესია) მოქმედებით. ვენოდილატაცია და დიურეზის გაძლიერება იწვევს გულზე დატვირთვის შემცირებას [12;20].

ნატრიურეტიკული პეპტიდები კომპლექსურად მოქმედებს სისხლძარღვთა რეზისტენტობაზე. ექსპერიმენტულად ნაჩვენებია, რომ ტრანსგენურ თაგვებზე, სადაც BNP-ის დონე არსებითად იყო მომატებული, საგრძნობლად ქვეითდებოდა არტერიული წნევა და პერიფერიული სისხლძარღვების წინააღმდეგობა [19]. ბარორეცეპტორების აქტიურობის დაქვეითების ხარჯზე, ნატრიურეტიკული პეპტიდები ასუსტებს სისხლძარღვების სიმპატიკურ ტონუსს. პერიფერიული დაბოლოებებიდან კატექოლამინების გამოთავისუფლების შემცირება და თავის ტვინის სიმპატიკური ვეგეტატიური რეგულაციის უმაღლესი განყოფილების დეპრესია, ასევე აქვეითებს სისხლძარღვების სიმპატიკურ ტონუსს [21].

ნატრიურეტიკულ პეპტიდებს შეუძლიათ ვეგეტატიური ნერვული სისტემის პარასიმპატიკური განყოფილების აქტივაცია. ეს განაპირობებს სიმპატიკური ნერვული სისტემის პასუხზე (ტაქიკარდია, ვაზოკონსტრიქცია)გულის დარტყმით მოცულობაზე<sup>43</sup> და არტერიული წნევის შემცირებაზე რეფრექტორული პასუხის შეფერხებას [12]. ასეთი მოქმედების შედეგია მიოკარდის პოსტდატვირთვის<sup>44</sup> მომატების პროფილაქტიკა. ნატრიურეტიკული პეპტიდები გავლენას ახდენს სისხლძარღვოვან ტონუსზე რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემის დათრგუნვით. ეს სისტემა ამაღლებს სისხლძარღვოვანი გლუვი კუნთების უჯრედების მგრძნობელობას სხვადასხვა ვაზოკონსტრიქტორებისადმი, მათი ბაზალური სეკრეციის დაქვეითება კი იწვევს ვაზოდილატაციას. ალდოსტერონის ბაზალურ სეკრეციაზე პრაქტიკულად ერთნაირად მოქმედებს ANP და BNP [6]. BNP ხელს უშლის ანგიოტენზინ II-ის მოქმედებას გააძლიეროს ალდოსტერონის სეკრეცია. ეს ეფექტი უფრო მკვეთრად აქვს გამოხატული ANP-ს. არსებობს მონაცემები, რომლებიც მიუთითებენ ANP-ს მაინჰიბირებელ გავლენაზე ანტიდიურეზულ და ადენოკორტიკოტროპულ ჰორმონებზე. დადგენილია, რომ ნეირონებით ANP-ს გაძლიერებული სეკრეცია განპირობებულია სხვადასხვა ვაზოპრესული (ნორადრენალინი, ენდოთელინი და ანტიდიურეზული ჰორმონი) აგენტებით [12].

კონცენტრაციის მკვეთრად მომატებისას, ANP აღარ მოქმედებს ვაზოკონსტრიქციაზე. ექსპერიმენტულ ცხოველებს, რომლებშიც დიდი დოზებით შეიყვანეს ANP-ს სინთეზური

<sup>42</sup> სიგნალური გზა, რომელიც ორგანიზმში არეგულირებს არტერიულ წნევას. არტერიული წნევის დაქვეითების ან სტრესული სიტუაციების პირობებში, თირკმელები გამოყოფს ფერმენტ - რენინს. რენინი სისხლის ცილა ანგიოტენზინოგენის გახლეჩით, წარმოქმნის ანგიოტენზინ I-ს, რომელზეც ანგიოტენზინ გარდამქმნელი ფერმენტის მოქმედებით, მიიღება ანგიოტენზინ II-ი. თავის მხრივ ანგიოტენზინ II-ი განაპირობებს ალდოსტერონის სინთეზსა და სეკრეციას. ალდოსტერონი კი ზრდის მოცირკულირე სისხლის და არტერიული წნევის დონეს.

<sup>43</sup> გულის ერთი შეკუმშვის დროს გადასროლილი სისხლის მოცულობა ნორმის პირობებში შეადგენს 70-100 მლ.

<sup>44</sup> პოსტდატვირთვა არის ის წინააღმდეგობა, რომელიც გულის პარკუჭებმა უნდა დაძლიოს სისხლის გადასროლის დროს.



ანალოგი, დაუქვეითდა არტერიული წნევა და გულის წუთმოცულობა, ყოველივეს თან ახლდა პერიფერიული სისხლძარღვების წინააღმდეგობის ზრდა [11].

სისხლძარღვებზე ნატრიურეტიკული პეპტიდების ეფექტებს მიეკუთვნება სისხლძარღვების კედლებში მიმდინარე ტროფიკულ პროცესებზე გავლენა. აღმოჩნდა, რომ მათ გააჩნიათ ანტიმიტოგენური აქტიურობა [12]. ANP და CNP ინჰიბირებენ სისხლძარღვების ენდოთელის გლუვკუნთოვანი უჯრედების ზრდას [3]. გენეტიკურად შეცვლილ ექსპერიმენტულ ცხოველებს, რომლებსაც არ გააჩნდათ ANP-ს ან ნატრიურეზული პეპტიდების A ტიპის რეცეპტორები, აღენიშნებოდათ მიოკარდიუმის მკვეთრად გამოხატული ჰიპერტროფია [5;16]. იმ შემთხვევაში, როცა ცხოველებში საერთოდ არ იყო ნატრიურეტიკული პეპტიდების A ტიპის რეცეპტორები, გამოხატულ მიოკარდიუმის ჰიპერტროფიას თან ახლდა არტერიული ჰიპერტენზია [16]. გენური ინჟინერიის დახმარებით, მიღებული იყო ისეთი ცხოველები, რომლებსაც ნატრიურეტიკული პეპტიდების რეცეპტორები, მხოლოდ გულის კუნთში არ აღენიშნებოდათ. ამ ცხოველებშიც განვითარდა მიოკარდის ჰიპერტროფია. თუმცა, არტერიული წნევა ANP-ს კომპენსატორული ჰიპერსეკრეციის გამო დაქვეითებული აღმოჩნდა [5].

ექსპერიმენტების მომდევნო სერიებში დადგინდა, რომ BNP-ის დეფიციტის მქონე თაგვებში ვითარდება გულის პარკუჭების მულტიფოკალური ფიბროზი, არ შეინიშნება სისტემური ჰიპერტენზია ან ჰიპერტროფია. ამ მონაცემების საფუძველზე, გამოითქვა მოსაზრება, რომ BNP მონაწილეობს კარდიომიოციტების მიერ პროდუცირებული ანტიფიბროზული ფაქტორის რეგულაციაში [19;10].

უჯრედული კულტურების გამოკვლევამ გამოავლინა, რომ BNP არის ზრდის  $\beta$ -მატრანსფორმირებელი ფაქტორის (TGF- $\beta$ ) ფუნქციონალური ანტაგონისტი. თავის მხრივ, TGF- $\beta$  წარმოადგენს გულში პროფიბროზულ და პროანთებითი ზრდის ფაქტორს. BNP ინჰიბირებს იმ გენების ექსპრესიას, რომლებიც მონაწილეობენ პროანთებით, პროფიბროზულ და პროტრანსფორმაციულ პროცესებში [8;13].

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Almeida F. A., Suzuki M., Maack T. Atrial natriuretic factor increases hematocrit and decreases plasma volume in nephrectomized rats. *LifeSci.* 1986; 39 (13): 1193—1199.
2. Atchison D. J., Johnston M. G. Atrial natriuretic peptide attenuates flow in an isolated lymph duct preparation. *Pflügers Arch.* 1996; 431 (4):618—624.
3. Furuya M., Aisaka K., Miyazaki T. et al. C-type natriuretic peptide inhibits intimal thickening after vascular injury. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1993; 193 (1): 248—253.
4. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur. J. Heart Failure* 2004; 6 (3): 257—260.
5. Holtwick R., van Eickels M., Skryabin B. V. et al. Pressure-independent cardiac hypertrophy in mice with cardiomyocyte-restricted inactivation of the atrial natriuretic peptide receptor guanylyl cyclase. *A. J. Clin. Invest.* 2003; 111 (9): 1399—1407.
6. Hunt P., Espiner E., Nicholls M. Et al. Differing biological effects of equimolar atrial and brain natriuretic peptide infusions in normal man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81 (11):
- 7.

- 3871—3876.
8. Huxley V. H., Tucker V. L., Verburg K. M., Freeman R. H. Increased capillary hydraulic conductivity induced by atrial natriuretic peptide. *Circulat. Res.* 1987; 60 (2): 304—307.
  9. Kapoun A. M., Liang F., O'Young G. et al. B-type natriuretic peptide exerts broad functional opposition to transforming growth factor beta in primary human cardiac fibroblasts: Fibrosis, myofibroblast conversion, proliferation, and inflammation. *Circ. Res.* 2004; 94 (4):453—461.
  10. Koller K., Goeddel D. Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. *Circulation* 1992; 86 (4): 1081—1088.
  11. Kone B. C. Molecular biology of natriuretic peptides and nitric oxide synthases. *Cardiovasc. Res.* 2001; 51 (3): 429—441.
  12. Lappe R. W., Smits J. F., Todt J. A. et al. Failure of atriopeptin II to cause arterial vasodilation in the conscious rat. *Circ. Res.* 1985; 56(4): 606—612.
  13. Levin E., Gardner D., Samson W. Natriuretic peptides. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339 (5): 321—328.
  14. Maack T. The Broad homeostatic role of natriuretic peptides. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* 2006; 50 (2): 198—207.
  15. Melo L., Steinhilber M., Pang S. C. et al. ANP in regulation of arterial pressure and fluid-electrolyte balance: lessons from genetic mouse models. *Physiol. Genomics* 2000; 3 (1): 45—58.
  16. Nakao K., Ogawa Y., Suga S., Imura H. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. II: Natriuretic peptide receptors. *J. Hypertens.* 1992; 10 (10): 1111—1114.
  17. Oliver P. M., Fox J. E., Kim R. et al. Hypertension, cardiac hypertrophy, and sudden death in mice lacking natriuretic peptide receptor A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997; 94 (26): 14730—14735.
  18. Porter J. G., Arfsten A., Fuller F. et al. Isolation and functional expression of the human atrial natriuretic peptide clearance receptor cDNA. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1990; 171 (2): 796—803.
  19. Trippodo N. C., Barbee R. W. Atrial natriuretic factor decreases whole-body capillary absorption in rats. *Am. J. Physiol.* 1987; 252 (5): 915—920.
  20. Vanderheyden M., Bartunek J., Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur. J. Heart Failure* 2004; 6 (3): 261—268.33.
  21. Vesely D. L. Natriuretic peptides and acute renal failure. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2003; 285 (2): F167—F177.
  22. Yang R. H., Jin H. K., Wyss J. M. et al. Pressor effect of blocking atrial natriuretic peptide in nucleus tractus solitarius. *Hypertension* 1992; 19(2): 198—205.

### 3.3.8. ნატრიურეტიკული პეპტიდების გავლენა თირკმელებზე

ნატრიურეტიკული პეპტიდები ასტიმულირებენ ნატრიურეზსა და დიურეზს, თირკმელებში იწვევენ ჰემოდინამიკურ ცვლილებებს და პირდაპირ გავლენას ახდენენ მილაკებზე. აღსანიშნავია, რომ ეს ორი ეფექტი ერთმანეთთან არ არის დაკავშირებული. ANP-ით გამოწვეული თირკმელების სისხლის მიმოქცევა, დროში ნაკლებად ხანგრძლივია, ვიდრე ნატრიურეზის გაძლიერება [5]. ANP იწვევს თირკმელების აფერენტული არტერიოლების გაფართოებას, ხოლო ავიწროვებს ეფერენტულ არტერიოლებს, შედეგად

კი თირკმლების კაპილარებში მატულობს წნევა [5;7;8]. შესაბამისად, იზრდება გორგლოვანი ფილტრაცია. გარდა ამისა, მეზანგიალურ უჯრედებში, (უჯრედები განლაგებულია გორგლების კაპილარებს შორის) ნატრიურეტიკული პეპტიდები ზრდიან ც-გმფ-ის დონეს, რაც იწვევს მათ მოდუნებას და ეფექტური ფილტრაციისათვის ზედაპირის გადიდებას [1;6]. თირკმლების არხებზე პირდაპირ გავლენას (ნატრიურეზის გაძლიერება) ახდენს მოცირკულირე ნატრიურეტიკული პეპტიდები და უროდილატინი (უზრუნველყოფს ნატრიურეზის პარაკრინულ რეგულაციას) [4]. თირკმლების დაკლავნილ არხებში ANP-ი ინჰიბირებს წყლისა და Na<sup>+</sup>-ის იონების ანგიოტენზინ II დამოკიდებულ ტრანსპორტს, ხოლო ქერქოვანი შრის დონეზე - წყლის ანტიდიურეზული ჰორმონით რეგულირებულ ტრანსპორტს. თირკმლების ტვინოვანი შრის შემკრებ მილაკებში, ANP ასტიმულირებს ც-გმფ-ის პროდუქციას და ბლოკავს Na<sup>+</sup>-ის რეაბსორბციას [2;9]. ადამიანებში ANP-ს და BNP-ს შეყვანა იწვევს დიურეზის და ნატრიურეზის, მაშინ როცა პლაზმაში, ნატრიურეტიკული პეპტიდების შემცველობა ზომიერად აჭარბებს ფიზიოლოგიურ დონეს. ამასთან, თირკმლების ეფექტებსა და არტერიულ წნევას შორის რაიმე პარალელიზმი არ შეიმჩნევა. CNP მინიმალურ გავლენას ახდენს წყლის და ნატრიუმის იონების ექსკრეციაზე. თირკმლებზე უფრო მეტად გამოხატული მოქმედება აქვს უროდილატინს. მისი მეტაბოლიზმის დამახასიათებელი თვისება არის, მაღალი მდგრადობა ენდოპეპტიდაზური ინაქტივაციის მიმართ [3;4].

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Fried T. A., McCoy R. N., Osgood R. W., Stein J. H. Effect of angiopeptin III on determinants of glomerular filtration rate in the in vitro perfused dog glomerulus. *Am. J. Physiol.* 1986; 250 (6 Pt 2): 1119—1122.
2. Harris P. J., Thomas D., Morgan T. O. Atrial natriuretic peptide inhibits angiotensin-stimulated proximal tubular sodium and water reabsorption. *Nature* 1987; 326 (6114): 697—698.
3. Hunt P. J., Richards A. M., Espiner E. A. et al. Bioactivity and metabolism of C-type natriuretic peptide in normal man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994; 78 (6): 1428—1435.
4. Levin E., Gardner D., Samson W. Natriuretic peptides. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339 (5): 321—328.
5. Marin-Grez M., Fleming J. T., Steinhausen M. Atrial natriuretic peptide causes pre-glomerular vasodilatation and post-glomerular vasoconstriction in rat kidney. *Nature* 1986; 324 (6096): 473—476.
6. Stockand J. D., Sansom S. C. Regulation of filtration rate by glomerular mesangial cells in health and diabetic renal disease. *Am. J. Kidney Dis.* 1997; 29 (6): 971—981.
7. Vanderheyden M., Bartunek J., Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur. J. Heart Failure* 2004; 6 (3): 261—268.
8. Weidman P., Hasler L., Gnadinger M. et al. Blood levels and renal effects of atrial natriuretic peptide in normal man. *J. Clin. Invest.* 1986; 77 (3): 734—742.
9. Zeidel M. L. Regulation of collecting duct Na reabsorption by ANP. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1995; 22 (2): 121—124.

### 3.3.9. ნატრიურეტიკული პეპტიდების გავლენა ცენტრალურ ნერვულ და ენდოკრინულ სისტემებზე

ცირკულირებადი CNP და BNP ვერ გადიან ჰემატოენცეფალურ ბარიერს და თავის ტვინზე მხოლოდ გარე მხრიდან მოქმედებენ. ყველა ნატრიურეტიკული პეპტიდი სინთეზირდება ცნს-ის სხვადასხვა განყოფილებებში [5]. მათი ცენტრალური ეფექტები განამტკიცებს და აძლიერებს პეპტიდების პერიფერიული მოქმედების შედეგად აღმოცენებულ პათოფიზიოლოგიურ რეაქციებს. მაგალითად, პერიფერიული პროცესების კომპლექსები, რომლებიც უზრუნველყოფენ გულზე დატვირთვის შემცირებას, ემატება ორგანიზმის წყლისა და მარილების მოხმარების დამაქვეითებელი ცენტრალური ეფექტები. თავის ტვინის ღეროს დონეზე მოქმედი ნატრიურეტიკული პეპტიდები აქვეითებენ ვეგეტატიური ნერვული სისტემის სიმპატიკურ ტონუსს. მიღებულია ექსპერიმენტული მონაცემები, სადაც ნაჩვენებია ნატრიურეტიკული პეპტიდების მოქმედება სოლიტარული ტრაქტის ბირთვებზე და შესაბამისად, ბარორეცეპტორების რეგულაციაზე კონტროლი [1;8].

ცნს-ზე ნატრიურეტიკული პეპტიდების მოქმედება დაკავშირებულია თავის ტვინის სხვადასხვა განყოფილებებში ცალკეული რეცეპტორული სტრუქტურების არსებობასთან. C ქვეტიპის რეცეპტორები აღმოჩენილია ცნს-ის თითქმის ყველა სტრუქტურაში. ისინი ახდენენ პეპტიდების მაინჰიბირებელ გავლენას გლიალურ უჯრედებში მიმდინარე პროლიფერაციულ პროცესებზე. A ქვეტიპის რეცეპტორები უპირატესად განლაგებულია თავის ტვინის მესამე პარაკუჭის მიმდებარე ზონებში და არ არიან ჰემატოენცეფალური ბარიერით გამიჯნული. ამიტომ, ეს რეცეპტორები რეაგირებენ, როგორც თავის ტვინში სინთეზირებად, ისე მოცირკულირე ნატრიურეტიკულ პეპტიდებზე. ამავე ზონებშია განლაგებული წყურვილის და მარილების მოხმარების აღმქმელი ზონები. B ქვეტიპის რეცეპტორები ლოკალიზებულია უპირატესად, ჰიპოთალამუსში და ანტიდიურეზული ჰორმონის სეკრეციის, სიმპათიკური ტონუსის რეგულაციაში მონაწილე, ტვინის როსტალურ განყოფილებაში [5].

ექსპერიმენტულად ნაჩვენებია, რომ ჰიპოთალამური ნეირონები სეკრეტირებენ ნატრიურეტიკულ პეპტიდებს, რაც დიდი ალბათობით, მიუთითებს მათ ჰიპოფიზის მარეგულირებელ მოქმედებაზე. ნეიროჰიპოფიზის შემთხვევაში ეს დადასტურებულია რიგი ავტორების მიერ, სადაც ნაჩვენებია ამ პეპტიდების გავლენა ანტიდიურეზული ჰორმონის სეკრეციაზე [4;5]. არსებობს ექსპერიმენტალური მონაცემები, სადაც მითითებულია ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის გამომუშავებაზე, ნატრიურეტიკული პეპტიდების გავლენა [2;3].

უდავოა, ნატრიურეტიკული პეპტიდების აქტიური რეგულაციური მოქმედება თირკმელზედა ჯირკვლების ქერქის ჰორმონების (ალდოსტერონი, კორტიკოსტეროიდები და მამაკაცის სასქესო ჰორმონები) სინთეზზე [6].

დადასტურებულია, რომ ANP და BNP წარმოადგენენ რენინ-ანგიოტენზინ II-ალდოსტერონის სისტემის ერთ-ერთ ძლიერ სუპრესორებს. სწორედ ამ სისტემაზე მოქმედება განაპირობებს მათ თირკმლისეულ მოქმედებას, რაც მნიშვნელოვნად აისახება გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე [7].

### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Blackburn R. E., Samson W. K., Fulton R. J. et al. Central oxytocin and ANP receptors mediate osmotic inhibition of salt appetite in rats. *Am.J. Physiol.* 1995; 269 (2 Pt 2): R245—R251.
2. Gardi J., Biro E., Vecsernyes M. et al. The effects of brain and C"tyenatriuretic peptides on corticotrophin"releasing factor in brain of rats. *Life Sci.* 1997; 60 (23): 2111—2117.
3. Guild S., Gramb G. Characterisation of the effects of natriuretic peptides upon ACTH secretion from the mouse pituitary. *Molec. Cell.Endocrinol.* 1999; 152 (1—2): 11—19.
4. Hunt P., Espiner E., Nicholls M. et al. Differing biological effects of equimolar atrial and brain natriuretic peptide infusions in normal man. *J.Clin. Endocrinol.Metab.* 1996; 8 (11): 3871—3876.
5. Levin E., Gardner D., Samson W. Natriuretic peptides. *N.Engl. J.Med.* 1998; 339 (5): 321—328.
6. Nawata M., Ohashi M., Haji M. et al. Atrial and brain natriuretic peptide in adrenal steroidogenesis. *J. Steroid Biochem. Molec. Biology* 1991; 40 (1—3): 367—379.
7. Vanderheyden M., Bartunek J., Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur. J. Heart Failure* 2004; 6 (3): 261—268.
8. Yang R. H., Jin H. K., Wyss J. M. et al. Pressor effect of blocking atrial natriuretic peptide in nucleus tractus solitarii. *Hypertension* 1992; 19(2): 198—205.

#### 3.4. კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში მიმდინარე პროცესების პეპტიდური რეგულაცია

საჭმლის მომნელებელი ფუნქციების მართვაში მონაწილეობას ღებულობს პეპტიდები, რომლებიც პროდუცირდება ენდოკრინული უჯრედების მიერ, საჭმლის მომნელებელ ტრაქტში. ისინი გაბნეულია ლორწოვან გარსში და საჭმლის მომნელებელ ჯირკვლებში, ამიტომ მათ ერთობლიობას დიფუზურ ენდოკრინულ სისტემას უწოდებენ. მათ მიერ გამოიმუშავებულ დაბალმოლეკულურ გასტროინტესტინალურ ჰორმონებს, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის რეგულატორულ პეპტიდებს უწოდებენ.

გასტროინტესტინალური ჰორმონები - ბიოლოგიურად აქტიური პეპტიდების ჯგუფია. კლასიკური ჰორმონების მოქმედებისაგან ისინი განსხვავდებიან რიგი თვისებებით. მათი სეკრეტირებადი უჯრედები არ არის გაერთიანებული მკვეთრად გამოხატულ ჯირკვლოვან სტრუქტურებში, არამედ განლაგებულია დიფუზურად კუჭ-ნაწლავის ცალკეულ განყოფილებებში. გარდა ამისა, გასტროინტესტინალურ პეპტიდ-ჰორმონებს, შეუძლიათ პარაკრინულად იმოქმედონ გარშემო მყოფ უჯრედებზე, უჯრედშორისი კონტაქტების საშუალებით. მათი მოქმედება სამიზნე-უჯრედებზე, სხვა პოლიპეპტიდური ჰორმონების მსგავსია. სპეციფიკურ ციტომემბრანულ რეცეპტორებზე, ჰორმონის ურთიერთქმედების შემდეგ, აქტივირდება ადენილატ-ციკლაზური სისტემა, რომელიც განაპირობებს ჰორმონის მოქმედებისათვის დამახასიათებელ გავლენას უჯრედის მეტაბოლიზმზე. აღნიშნული პეპტიდ-ჰორმონები, ნერვულ მოქმედებასთან ერთად, განაპირობებენ ყველა ფუნქციას, როგორც საჭმლის მონელების ფაზაში, ისე მოსვენების პერიოდში [2].

ამრიგად, გასტროინტესტინალური პეპტიდ-ჰორმონები, განიხილება ორგანიზმის ერთიანი ჰუმორული რეგულაციის ნაწილად.

ინტესტინალური ჰორმონების სწავლებას საფუძველი დაუდო A.Pearse-ის (1968/72) შრომებმა, რომელიც ეხებოდა თავისებური უჯრედულ სისტემების კვლევას, რომელსაც APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) სისტემას ეწოდება. ეს უჯრედები (აპუდოციტები) ციტოქიმიურად ერთმანეთის მსგავსებია, რაც უკავშირდება პოლიპეპტიდების, ამინების სინთეზს, დაგროვებასა და სეკრეციას და ხასიათდებიან პირველ რიგში ამინების მაღალი შემცველობით. მათ შეუძლიათ გარემომცველი უჯრედებიდან წინამორბედების (პრეკურსორების) ათვისება და გარდა ამისა, გააჩნიათ ფერმენტი დეკარბოქსილაზა.

თითქმის ყველა გასტროინტესტინალური, სისხლში მოცირკულირე პეპტიდები ხასიათდებიან სტრუქტურული ფორმების ჰეტეროგენულობით. ისინი შედგებიან ცილა-წინამორბედების სხვადასხვა სიგრძის ფრაგმენტებისაგან (პროჰორმონები). გასტრინის მაგალითზე ნაჩვენებია, რომ მისი ორი ფორმა (G-17 და G-34) გვხვდება ერთი და იმავე ინკრეტორულ უჯრედებში, ორივე გამოიყოფა სისხლში და ორივე ბიოლოგიურად აქტიურია, თუმცა, სხვადასხვა ხარისხით. ყველა გასტროინტესტინალური პეპტიდის ნახევრადდაშლის პერიოდი განისაზღვრება წუთობით [2;3].

აღსანიშნავია, კუჭ-ნაწლავის მიკროფლორის მონაწილეობა თავის ტვინსა და ნაწლავებს შორის ორმხრივი ურთიერთქმედების პროცესში. ამ ურთიერთქმედებათა დარღვევა შესაძლებელია გახდეს თავის ტვინის ზოგიერთი ფუნქციის მოშლის შედეგი [2;3]. რეგულატორული პეპტიდები მონაწილეობენ მიკრობიოტასა და მასპინძელი ორგანიზმის ურთიერთობებში, კერძოდ:

1. მიკრობიოტა არეგულირებს ამინოჰაქსების შეღწევას ნაწლავებში და შედეგად მის კედლებში სინთეზირდება რეგულატორული პეპტიდები.
2. მიკრობიოტაზე დამოკიდებული ანტისხეულები ზღუდავენ რეგულატორული პეპტიდების აქტიურობას.
3. ნაწლავის მიკრობიოტა მონაწილეობს ჰემატოენცეფალური ბარიერის რეგულაციაში და ცვლის პერიფერიასა და თავის ტვინს შორის სიგნალების გატარებას.
4. მიკრობიოტით პროდუცირებული ჰორმონები, შედიან თავის ტვინში და მონაწილეობენ მისი ფუნქციის რეგულაციაში.
5. თავის ტვინის მიერ პროდუცირებული პეპტიდები მონაწილეობენ, კუჭ-ნაწლავის მიკროფლორიდან მომდინარე სიგნალების პასუხების ორგანიზაციაში [6].

რეგულატორული პეპტიდები: გასტრინი, სეკრეტინი, ქოლეცისტოკინინი და სხვები პროდუცირდებიან ნაწლავის ლორწოვანი გარსის უჯრედებიდან და თავის ტვინის ნეირონებიდან. ეს პეპტიდები მონაწილეობენ საჭმლის მომნელებელი ორგანოების და თავის ტვინის ჰუმორულ რეგულაციაში. პეპტიდების დაბალი ლიპოფილობა არის მთავარი ფაქტორი, რაც განსაზღვრავს ჰემატოენცეფალურ ბარიერში მათ განვლადობას, მარტივი დიფუზიით (კონცენტრაციული გრადიენტის მიხედვით). გარდა ამისა, პეპტიდების განვლადობაზე გავლენას ახდენს მოლეკულის ელექტრული მუხტი და ზომები, პლაზმის ცილებთან დაკავშირება, პეპტიდაზების მიმართ მდგრადობა, სამიზნე ქსოვილების მიერ შთანთქმა და სხვა. თუმცა, აქტიური ტრანსპორტის გზით, პეპტიდების

გაღწევა ჰემატოენცეფალურ ბარიერში მეტად საეჭვოა. მაგალითად, გრელინის შეღწევის სიჩქარე ძალიან დაბალია იმისათვის, რომ ტვინში მისი რეცეპტორების დაკავშირებისათვის საკმარისი კონცენტრაცია შეიქმნას [4].

კუჭ-ნაწლავი სპორმონების თავის ტვინზე ურთიერთქმედების ყველზე მეტად გავრცელებული მექანიზმია თავის ტვინის გარეთ არსებულ სპეციფიკურ რეცეპტორებთან მათი დაკავშირება. ნაწლავის ჰორმონების უმრავლესობას გააჩნია რეცეპტორები: ა) ვაგუსურ აფერენტებზე (ცთომილი ნერვის შემადგენლობაში შემავალი მგრძობიარე ბოჭკოვან დაბოლოებებში) და ბ) ჰემატოენცეფალური ბარიერის გარეთა ზედაპირზე, რომელიც სისხლის მხარეს არის მიმართული ე.წ. ცირკუმვენტრიკულურ ორგანოებზე. ნერვული ქსოვილის ეს განსაკუთრებულად ორგანიზებული მონაკვეთი განლაგებულია თავის ტვინის პარაკუჭოვანი სისტემის პერიფერიულად. ამ მიდამოში შედის შიდაპარაკუჭოვანი სისხლძარღვოვანი წნული (ლიქვორი პროდუცენტები), თავის ტვინის ეპიფიზი და ნეიროჰიპოფიზი. ამ ორგანოებში ჰემატოენცეფალური ბარიერი რამდენადმე განსხვავებულად არის აგებული, თუმცა, ნაკლებად ეფექტურად, ვიდრე თავის ტვინის სხვა მიდამოებში. საექიმო პრაქტიკაში ეს მიდამოები ცნობილია „დეფექტური ბარიერის“ სახელით, რაც არ შეესაბამება სინამდვილეს. ნაწლავის ჰორმონების დაკავშირება ცნს-ის გარეთ არსებულ რეცეპტორებთან, წარმოადგენს თავის ტვინში ინფორმაციის გადაცემას მოქმედების პოტენციალის სახით - მგრძობიარე ნეირონების აქსონებით [5].

უჯრედულ მემბრანაზე არსებული სპეციფიკური რეცეპტორების დაკავშირება არ არის ერთადერთი საშუალება, რითაც რეგულატორული პეპტიდები უკავშირდება უჯრედ-სამიზნეს. ეს დამახასიათებელია იმ პეპტიდებისათვის, რომელიც 5-6 ან მეტი ამინომჟავური ნაშთისაგან შედგება. ასეთი სიგრძე პეპტიდებს საშუალებას აძლევს მიიღოს ფსევდოციკლური კონფიგურაცია, რაც აუცილებელია სპეციფიკურ რეცეპტორებთან დასაკავშირებლად. უფრო მოკლე პეპტიდებს (2-დან 4-მდე ამინომჟავური ნაშთის მქონე), შეუძლიათ გააღწიონ ბიოლოგიურ მემბრანებში (ნაწლავის ბარიერი, უჯრედ-სამიზნის გარსი და ბირთვი) და იქ დაუკავშირდნენ ვან-დერ ვალსის ძალებით დნმ-ის მოლეკულის მცირე ღარს, იმოქმედონ მასზე და გამოიწვიოს ეპიგენეტიკური ეფექტები. ამრიგად, მოკლე პეპტიდები არეგულირებენ ტრანსკრიფციის, უჯრედების პროლიფერაციის და აპოპტოზის მაკოდირებელი გენების ექსპრესიას [1;7].

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh. Peptide bioregulation of aging: results and prospects. *Biogerontology*. 2010; 11: 139–49.
2. Chaudhri O., Small C., Bloom S. Gastrointestinal hormones regulating appetite. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2006; 361(1471): 1187–1209.
3. Elisei C., de Castro A.P. Insight into role of microbiota-gut-brain peptides as a target for biotechnology innovations. *Front. Biosci. (Elite ed.)*. 2017; 9: 76–88.
4. Fry M., Ferguson A.V. Ghrelin: central nervous system sites of action in regulation of energy balance. *Int. J. Pept.* 2010; 2010: 616–757.

5. de Lartigue G., de La Serre C.B., Raybould H.E. Vagal afferent neurons in high fat diet-induced obesity; intestinal microflora, gut inflammation and cholecystokinin. *Physiol. Behav.* 2011; 105(1): 100–5.
6. Holzer P. Neuropeptides, microbiota, and behavior. *Int. Rev. Neurobiol.* 2016; 131: 67–89.
7. Khavinson V.Kh., Linkova N.S., Polyakova V.O., Kheifets O.V., Tarnovskaya S.I., Kvetnoy
8. I.M. Peptide tissue-specifically stimulate cell differentiation during their aging. *Cell Technol. Biol. Med.* 2012; 1(5):148–51.

### 3.4.1. გასტრინი

- ემპირიული ფორმულა:  $C_{182}H_{264}N_{44}O_{53}S_2$ .
- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: H-Pyr-Pro-Leu-Gly-Leu-Gln-Gly-Pro-Pro-His-Leu-Val-Ala-Asp-Leu-Ala-Lys-Lys-Gln-Gly-Pro-Trp-Met-Glu-Glu-Glu-Glu-Glu-Ala-Tyr-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH<sub>2</sub>.
- მოლეკულური მასა: 2098.2 დალტონი.

გასტრინი სინთეზირდება კუჭის (პილორული ჯირკვლების შუა ზონაში) ლორწოვანი გარსის ანტრალურ ნაწილში არსებული G-უჯრედებით და თორმეტგოჯა ნაწლავის კრიპტებში, ხაოებსა და ბრუნერის ჯირკვლებში. მათი სინთეზი ასევე მიმდინარეობს კუჭქვეშა ჯირკვალშიც. ანტრალური G-უჯრედები წარმოქმნიან გასტრინის 17 ამინომჟავური ნაშთის (მცირე გასტრინი) შემცველ პეპტიდს, რომელიც ბიოლოგიურად უფრო აქტიურია, ვიდრე 35 ამინომჟავური ნაშთისაგან (დიდი გასტრინი) შემდგარი პეპტიდი. გარდა ამისა, არის გასტრინის კიდევ ერთი ფორმა - 14 ამინომჟავური ნაშთის მქონე პეპტიდი (მინიგასტრინი).

ნორმალურ პირობებში ადამიანის სისხლში ცირკულირებს გასტრინის 5 ბიოლოგიურად აქტიური ფორმა: გასტრინ-71, გასტრინ-52, გასტრინ-35, გასტრინ-17, გასტრინ-1. ნორმის პირობებში G-უჯრედებში გასტრინ-17 შეადგენს 85-90%-ს. გასტრინ-35 – 5-10%-ს, დანარჩენი ნაწილი (დაახლოებით 5%) გასტრინის სხვა ფორმებია [1;2].

გასტრინების მოლეკულის, რეცეპტორთან შემაკავშირებელი ნაწილი შედგება 5 ამინომჟავური ნაშთისაგან. გასტრინ-35 ძირითადად სინთეზირდება კუჭქვეშა ჯირკვალში (სხვა მონაცემებით წვრილ ნაწლავში), ხოლო გასტრინ 17 და გასტრინ-14 უშუალოდ კუჭში.

კუჭის ანტრალურ ლორწოვანი გარსში გასტრინის 90% წარმოდგენილია G-17 ფორმით. გასტრინის ძირითადი ფუნქცია არის კუჭში მარილმჟავას სეკრეციის სტიმულაცია. პარალელურად გასტრინი ასტიმულირებს პეპსინოგენის (პროტეოლიზური ფერმენტის - პეპსინის წინამორბედი), შინაგანი ფაქტორის, სეკრეტინის, ბიკარბონატების და კუჭქვეშა ჯირკვლის ფერმენტების, და ღვიძლში ნაღველის გამოყოფას.

გასტრინი ზრდის კუჭის ლორწოვანი გარსის მუშაობას, შედეგად გამომუშავებული სეკრეტი იცავს მის კედლებს მჟავას ნეგატიური გავლენისაგან, რაც ასევე ხელს უწყობს საკვების დაშლას. სისხლის პლაზმაში გასტრინის კონცენტრაცია ექვემდებარება დღეღამურ რიტმს: მინიმალური მაჩვენებელი ვლინდება დილის 3-დან 7-საათამდე,



მაქსიმალური - საკვების მიღების შემდეგ. გასტრინის ბაზალური კონცენტრაცია მატულობს ასაკთან ერთად [1;2].

G-უჯრედების მიერ გასტრინის გამოთავისუფლების ფიზიოლოგიური სტიმულატორია ცილოვანი საკვები, პეპტონები, ამინომჟავები, კალციუმის იონები, ეპინეფრინი,  $\alpha$  და  $\beta$  რეცეპტორების ადრენერგული სტიმულაცია, ინსულინური ჰიპოგლიკემია, ანტრალური განყოფილების მექანიკური, გაღიზიანება, კუჭში pH-ის მომატება, ცთომილი ნერვის (nervus vagus) ტონუსის მომატება და სხვა.

პარალელურად არის გასტრინის პროდუქციის ინჰიბიტორები, მათ შორის კუჭში pH-ის დაქვეითება, სომატოსტატინი, სეკრეტინი, კუჭის მაინჰიბირებელი პოლიპეპტიდი, ვაზოაქტიური პოლიპეპტიდი და გლუკაგონი [2;4].

ფიზიოლოგიურ დოზებში გასტრინი ასტიმულირებს კუჭის მჟავურ და ფერმენტების გამომყოფ ფუნქციებს, ააქტივებს თორმეტგოჯა ნაწლავის მოტორიკას, იწვევს ნაღვლის ბუშტის შეკუმშვას, აძლიერებს კუჭის ლორწოვანი გარსის სისხლით მომარაგებას, აძლიერებს პანკრეასის სეკრეციას, ღვიძლიდან, ბრუნერის ჯირკვლებიდან, პანკრეასიდან წყლის და ელექტროლიტების გამოყოფას, ასტიმულირებს ჰისტამინის გამოყოფას. გასტრინის სეკრეტორულ ეფექტზე გავლენას ახდენს ჰიპოფიზის თირეოტროპული ფუნქცია და ფარისებრი ჯირკვალი. ადამიანის ორგანიზმში, გასტრინის ნახევარდაშლის პერიოდი დაახლოებით 10 წუთია. მისი მეტაბოლიზმი მიმდინარეობს თირკმლებში, ღვიძლსა და წვრილ ნაწლავში [2;3].

### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Cases J. 2009 Primary liver carcinoid tumour with a Zollinger Ellison syndrome - an unusual diagnosis: a case report. Gabriela Rascarachi, Mónica Sierra, Mercedes Hernando, Rubén Diez, Laura Arias, Francisco Jorquera, Santiago Vivas, and José Luis Olcoz.
2. Chaudhri O., Small C., Bloom S. Gastrointestinal hormones regulating appetite. Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 2006; 361(1471):1187–1209.
3. Rehfeld JF, Bardram L, Hilsted L, Poitras P, Goetze JP. Pitfalls in diagnostic gastrin measurements. Clin Chem. 2012;58(5):831–6. doi: 10.1373/clinchem.2011.179929.
4. World J Gastroenterol. 2009 January 7; 15(1): 1–16. Importance of gastrin in the pathogenesis and treatment of gastric tumors. Michael D Burkitt, Andrea Varro, and D Mark Pritchard.

### 3.4.2. გრელინი

- ემპირიული ფორმულა:  $C_{149}H_{249}N_{47}O_{42}$ .
- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: Gly-Ser-Ser-phe-Leu-Ser-Pro-Gln-Arg-Val-Gln-Gln-Arg-Lys-Glu-Ser-Lys-Lys-Pro-Pro-Ala-Lys-Leu-Gln-Pro-Arg.
- მოლეკულური მასა: 3370.9 დალტონი.

გრელინის მაკოდირებელი GHRL გენში წარმოდგენილია 4 ეგზონი. საბოლოოდ მიიღება 5 პროდუქტი: პირველი - პრეპროგრელინი შედგება 117 ამინომჟავური ნაშთისაგან, მისი

გახლეჩის შედეგად მიიღება, 28 ამინომჟავური ნაშთისაგან შემდგარი გრელინი (ის შეიძლება იყოს არააცილირებული ან აცილირებული). გრელინი აქტიური ხდება მას შემდეგ, რაც მის ამინომჟავა სერინს, მიუერთდება ოქტანის მჟავა, ფერმენტ გრელინ O-აცილტრასფერაზას საშუალებით. ეს ფერმენტი განლაგებულია უჯრედის მემბრანაზე და კუჭსა და კუჭქვეშა ჯირკვალში მონაწილეობს გრელინის წარმოქმნაში. არააცილირებული გრელინი არ ააქტივებს გრელინურ რეცეპტორებს, მაგრამ ავლენს სხვა ტიპის მოქმედებას მაგალითად, გავლენას ახდენს გულის აქტივობაზე, ამალღებს მადას, აქვეითებს ღვიძლიდან გლუკოზის გამოსვლას. გრელინის მაპროდუცირებელი უჯრედები წარმოდგენილია ფილტვებში, თირკმლებში, კუჭქვეშა ჯირკვალში (ეპსილონ-უჯრედები), თორმეტგოჯა ნაწლავში, წვრილ ნაწლავში, გონადებსა და პლაცენტაში. მაღალი კონცენტრაცია შეინიშნება კუჭის ფსკერის კედლებზე. გარდა ამისა, გრელინს გამოიმუშავებს ჰიპოთალამუსის ბორცვისებრი ბირთვი, რომელიც ასევე ასტიმულირებს ზრდის ჰორმონის სეკრეციას ჰიპოფიზის წინა წილიდან [1;5].

გრელინის დონეს სისხლის პლაზმაში აქვეითებს: საკვების მიღება, სხეულის ჭარბი წონა, პარენტერალური კვება, გრძელჯაჭვიანი ცხიმოვანი მჟავების, გლუკოზის და ცხიმების შეყვანა თორმეტგოჯა ნაწლავში (და არა ცილების). გრელინის დონეს ამალღებს: შიმშილი, სიგამხდრე და ძილის დარღვევა. გრელინი მონაწილეობს საკვების მოხმარების რეგულაციაში მოკლევადიანად - პეპტიდის დონე მატულობს საჭმლის მიღების წინ და ქვეითდება მისი მიღების შემდეგ და ხანგრძლივად - გრელინი ზრდის ორგანიზმში ცხიმის რაოდენობას. შიდავენურად გრელინის შეყვანა ასტიმულირებს კუჭში მარილმჟავას წარმოქმნას [6].

გრელინი უშუალოდ ზემოქმედებს კუჭ-ნაწლავის ფუნქციაზე და იქ არსებული ცვლილებები გადაეცემა თავის ტვინს, რომელიც შესაბამისად, არეგულირებს საკვებისმიერ ქცევებს. ვაგო-ვაგალური რეფლექსის საშუალებით გრელინი ასტიმულირებს კუჭის მოტორიკას [4], კერძოდ, ვაგუსური ეფერენტები აძლიერებს antrum pyloricum-ის და deodenum-ის მოტორიკას [2], აძლიერებს ნორადრენალინის თავის ტვინში გადასროლას, რაც იწვევს მადის გაძლიერებას. აღსანიშნავია, რომ მარტო გრელინი არ განაპირობებს „შიმშილის“ სიგნალის ცთომილი ნერვით (nervus vagus), თავის ტვინისადმი გადაცემას, მაგრამ სწორედ გრელინია ის ერთადერთი ნაწლავური ჰორმონი, რომელსაც შეუძლია ამ გზით გადასცეს აღნიშნული სიგნალები. გრელინი ზემოქმედებს სუბ-ფორნიკალური ორგანოს (ჰემატოენცეფალური ბარიერის გარე მხარე) რეცეპტორების საშუალებით თავის ტვინზე, მათ შორის ბორცვისებრ ბირთვზე. თავგებში, რომლებშიც ნოკაუტირებულია GHS-R გენი, გრელინი არ ასტიმულირებს მადას [7].

ახალგაზრდა ჯანმრთელ ადამიანებში გრელინის შეყვანამ, გამოიწვია δ-ძილის ფაზის<sup>45</sup> გახანგრძლივება.

ადამიანში აღმოჩენილია, სისხლიდან თავის ტვინში გრელინის სატრანსპორტო სისტემა. თუმცა, მის მოქმედებასთან შედარებით, გრელინის სისტემური შეყვანის შემთხვევაში, ჰემატოენცეფალური ბარიერი მას ძალიან ნელა ატარებს. გასუქებული და ბებერი თავგები საერთოდ კარგავენ სისხლიდან თავის ტვინში გრელინის ტრანსპორტირების უნარს.

<sup>45</sup>ძირითადად ვითარდება ძილის მეორე - მსუბუქ სტადიაში, ხასიათდება ცნობიერების გათიშვით, ამ ფაზაში ადამიანის გამოღვიძება ადვილია.

პლაზმის ტრიგლიცერიდები, პირიქით, განაპირობებენ გრელინის ტრანსპორტს. პარენტრალური კვება, აქვეითებს გრელინის დონეს, შიმშილის გრძნობის შესუსტების გარეშე [3], შესაბამისად, გრელინი - არ არის შიმშილის ერთადერთი მედიატორი. გრელინის GHS-R რეცეპტორები გვხვდება თავის ტვინშიც. ნორმალურად მკვებავ თაგვებში, გრელინის ცენტრალურად შეყვანა, იწვევს თორმეტგოჯა ნაწლავის შიმშილის დროს დამახასიათებელ მოძრაობით აქტებს და აძლიერებს მადას უფრო ძლიერად, ვიდრე სისტემური შეყვანისას, ხოლო ქრონიკულმა შეყვანამ, ვირთაგვებში გამოიწვია სხეულის მასის მომატება (ცხიმების მატება). გრელინის თავის ტვინში შეყვანა, წონაში მატების წინაპირობაა [3].

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Chaudhri O., Small C., Bloom S. Gastrointestinal hormones regulating appetite. Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 2006; 361(1471):1187–1209.
2. Fujimiya M., Asakawa A., Ataka K., Kato I., Inui A. Different effects of ghrelin, des-acyl ghrelin and obestatin on gastroduodenal motility in unconscious rats. World J. Gastroenterol. 2008; 14(41): 6318–26.
3. Murray C.D., le Roux C.W., Gouveia C., Bassett P., Ghatei M.A., Bloom S.R. et al. The effect of different macronutrient infusions on appetite, ghrelin and peptide YY in parenterally fed patients. Clin. Nutr. 2006; 25(4): 626–33.
4. Nakamura T., Onaga T., Kitazawa T. Ghrelin stimulates gastric motility of the guinea pig through activation of a capsaicin-sensitive neural pathway: in vivo and in vitro functional studies. Neurogastroenterol. Motil. 2010; 22(4): 446–52.
5. St-Pierre D.H., Wang L., Taché Y. Ghrelin: a novel player in the gut-brain regulation of growth hormone and energy balance. News Physiol. Sci. 2003; 18: 242–6.
6. Takayama K., Johno Y., Hayashi K., Yakabi K., Tanaka T., Ro S. Expression of c-Fos protein in the brain after intravenous injection of ghrelin in rats. Neurosci. Lett. 2007; 417(3): 292–6.
7. Zigman J.M., Nakano Y., Coppari R., Balthasar N., Marcus J.N., Lee C.E. et al. Mice lacking ghrelin receptors resist the development of diet-induced obesity. J. Clin. Invest. 2005; 115(12): 3564–72.

#### 3.4.3. სეკრეტინი

- ემპირიული ფორმულა:  $C_{130}H_{219}N_{43}O_{42}$ .
- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: Ser-Asp-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Glu-Leu-Ser-Arg-Leu-Arg-Asp-Ser-Ala-Arg-Leu-Gln-Arg-Leu-Leu-Gln-Gly-Leu-Val
- მოლეკულური მასა: 3055 დალტონი.

სეკრეტინი შედგება 27 ამინომჟავური ნაშთისაგან, აქედან 14 გლუკაგონის ანალოგიურია. სხვა გასტროინტესტინალური პეპტიდებისაგან განსხვავებით, ბიოლოგიურად აქტიური სეკრეტინი მხოლოდ ნატიური მოლეკულაა. მოლეკულის ფრაგმენტები არააქტიურია [4]. ადამიანში სეკრეტინი დიდი რაოდენობით გამოიშავდება თორმეტგოჯა ნაწლავის S-უჯრედებში, მცირე რაოდენობით - წვრილ ნაწლავის და კუჭის ანტრალური მიდამოში არსებული S-უჯრედებით. სეკრეტინის ინკრეციის ფიზიოლოგიური სტიმულატორია

თორმეტგოჯა ნაწლავში pH-ის 4.5-ზე დაბლა დაქვეითება, რაც შეინიშნება კუჭის წვენის ინტრადუოდენალური გადასვლის შემდეგ. გლუკოზა, ცხიმები და ცილები სეკრეტინის ინკრეციაზე ზეგავლენას არ ახდენს. სეკრეტინი მოქმედებს მკაცრად ენდოკრინულად, მისი სპეციფიკური რეცეპტორები წარმოდგენილია, კუჭქვეშა ჯირკვლის წვრილი არხების ეპთელიური ქსოვილის უჯრედებში [2].

სეკრეტინის ძირითადი მოქმედება, გამოიხატება პანკრეასის სეკრეტის მოცულობის გაზრდაში, ადამიანის პანკრეასში, ბიკარბონატების კონცენტრაციის მომატება, შეიმჩნევა სეკრეტინის შიდავენური ინექციიდან 2-3 წუთის შემდეგ ან შიდავენური ინფუზიის დასაწყისში. შედეგად იზრდება ინტრადუოდენალური pH, იქმნება ტუტოვანი გარემო, რაც აუცილებელია პანკრეასის ფერმენტებისათვის [2]. სეკრეტინის სხვა ფუნქციებიდან აღსანიშნავია: კუჭქვეშა ჯირკვლის  $\beta$ -უჯრედების სტიმულირება ინსულინის გამოყოფით, კუჭში მარილმჟავას კანონზომიერი შეფერხება და კუჭის წვენის შემადგენლობაში პეპსინოგენის გამოყოფა, კუჭის ლორწოვანში აძლიერებს გლიკოპროტეიდების გამოყოფას, აქვეითებს კუჭის შიდა წნევას, ანელებს კუჭის წვენის ევაკუაციას თორმეტგოჯა ნაწლავში, ზრდის პილორული და კარდიალური სფინქტერების ტონუსს, მოქმედებს ქოლეცისტოკინინზე, რაც აისახება ნაღვლის ბუშტის გლუვი კუნთების შეკუმშვით, ინჰიბირებს წვრილი ნაწლავის მოტორიკას, წყლის და  $\text{Na}^+$ -ის ადსორბციას ნაწლავში, ასტიმულირებს მსხვილი ნაწლავის მოქმედებას [1;3].

გარდა ამისა, სეკრეტინი აძლიერებს ფარისებრახლო ჯირკვლებიდან პარატჰორმონის გამომუშავებას, ასევე თირკმლების ჰემოდინამიკას და ავლენს დიურეზულ მოქმედებას. ჟანგბადის პარციალური წნევის მომატების ხარჯზე, გავლენას ახდენს სისხლის აიროვან შემადგენლობაზე [5].

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Chu JY, Chung SC, Lam AK, Tam S, Chung SK, Chow BK (2007). „Phenotypes developed in secretin receptor-null mice indicated a role for secretin in regulating renal water reabsorption“. *Molecular and Cellular Biology*. 27 (7): 2499–511. doi:10.1128/MCB.01088-06. PMC 1899889. PMID 17283064
2. Gafvelin G, Jörnvall H, Mutt V (Sep 1990). „Processing of prosecretin: isolation of a secretin precursor from porcine intestine" (PDF). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 87 (17):67815. Bibcode:1990PNAS. 87.6781G. doi:10.1073/pnas.87.17.6781. PMC 54621. PMID 2395872.
3. Ganong, William F. (2003). „Regulation of Gastrointestinal Function". *Review of Medical Physiology* (21st ed.). New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Div. ISBN 978-0-07-140236-1
4. Kopin AS, Wheeler MB, Leiter AB (1990). „Secretin: structure of the precursor and tissue distribution of the mRNA". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 87 (6):2299303. Bibcode:1990PNAS. 87.2299K. doi:10.1073/pnas.87.6.2299.
5. Lee VH, Lee LT, Chu JY, Lam IP, Siu FK, Vaudry H, Chow BK (2010). „An indispensable role of secretin in mediating the osmoregulatory functions of angiotensin II". *FASEB Journal*. 24 (12): 5024–32. doi:10.1096/fj.10-165399. PMC 2992369. PMID 20739612

### 3.4.4. ქოლეცისტოკინინი

- ემპირიული ფორმულა:  $C_{166}H_{261}N_{51}O_{52}S_4$ .
- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: H-Lys-Ala-Pro-Ser-Gly-Arg-Met-Ser-Ile-Val-Lys-Asn-Leu-Gln-Asn-Leu-Asp-Pro-Ser-His-Arg-Ile-Ser-Asp-Arg-Asp-Tyr-Met-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH<sub>2</sub>
- მოლეკულური მასა: 3.931 დალტონი.

1928 წელს Ivy და Oldberg-მა ტერმინით „ქოლეცისტოკინინი“ აღნიშნეს ნაწლავის ლორწოვანი გარსიდან გამოყოფილი ნაღვლის ბუშტის შემკუმშავი ჰორმონული ფაქტორი [3]. 15 წლის შემდეგ Harpen და Raper-ის მიერ წვრილი ნაწლავის ლორწოვანი გარსიდან გამოყოფილ ექსტრაქტს, აღმოაჩნდა კუჭქვეშა ჯირკვლის ფერმენტების სეკრეციის სტიმულაციის უნარი და უწოდეს პანკრეოზიმინი. 1964 წელს დადგინდა, რომ ორივე ნაერთს მსგავსი სტრუქტურა ჰქონდა, ამიტომ მათ უწოდეს ქოლეცისტოკინინ-პანკრეოზიმინი (თუმცა, დღესდღეობით ეს სახელწოდება მოძველებულად ითვლება და უწოდებენ ქოლეცისტოკინინს).

ჰორმონი აღმოჩენილია თორმეტგოჯა ნაწლავის ინკრეტორულ I-უჯრედებში. ნაკლებად, ილეალური ნაწლავის ლორწოვან გარსში, კანონზომიერად ვლინდება თავის ტვინშიც. პეპტიდის მოლეკულა შედგება 33 ამინომჟავური ნაშთისაგან. მასზე ტრიფსინის მოქმედებით მიიღება COOH-ტერმინალური ოქტაპეპტიდი, რომელიც აქტიურად მოქმედებს ნაღვლის ბუშტის კუნთებსა და პანკრეასის ფერმენტების სეკრეციაზე. არსებობს ქოლეცისტოკინინის მაპროდუცირებელი ორი დამოუკიდებელი უჯრედების ტიპი. პირველი წარმოდგენილია კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში, ხოლო მეორე ნერვულ სისტემაში. ნაწლავის ქოლეცისტოკინინი მოქმედებს როგორც ჰორმონი, ხოლო ნერვულ უჯრედებში გამომუშავებული - როგორც ნეიროტრანსმიტერ/ნეირომოდულატორი [1]. წვრილი ნაწლავის ლორწოვან გარსში გამოვლენილია ქოლეცისტოკინინის სამი მოლეკულური ფორმა. ისინი განსხვავდებიან ამინომჟავური ნაშთების რიცხვის მიხედვით (ქოლეცისტოკინინი 8, 12 და 33. აქედან 60-70% მოდის ქოლეცისტოკინინ 8-ზე). თავდაპირველად ქოლეცისტოკინინი სინთეზირდება როგორც პროჰორმონი 115 ამინომჟავური ნაშთით, რომელიც შემდგომში იხლიჩება. მნიშვნელოვანია ქოლეცისტოკინინის ოქტაპეპტიდის სულფატირება, რაც აუცილებელია ქოლეცისტოკინინის CCK1 რეცეპტორებთან დაკავშირებისათვის [3].

ქოლეცისტოკინინის წამყვანი მოქმედება არის ნაღვლის ბუშტის მოტორიკის და პანკრეასის ფერმენტების სეკრეციის გაძლიერება. ქოლეცისტოკინინი პირდაპირ გავლენას არ ახდენს ბიკარბონატების გამოყოფაზე, ის ასტიმულირებს ამ პროცესის წარმართვისათვის სეკრეტინის მოქმედებას. გააჩნია ანტიდეპრესიული მოქმედება, მონაწილეობს შიშის, ემოციების და შიზოფრენიის პათოგენეზში [2;5]. ის იწვევს სიმადღრის გრძნობას და არეგულირებს მადას. აღწერილია ქოლესცისტოკინინის ძილის მომგვრელი მოქმედება ბოცვრებსა და თავგებში [8]. გარდა ამისა, მისი სისტემური შეყვანა ინექციების სახით იწვევს თავის ტვინის ჰიპერთერმიას [6;7].

### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Beinfeld, M.C., 2003. Biosynthesis and processing of pro CCK: recent progress and future challenges. *Life Sci* 72, 747-757.
2. Bradwejn J. The cholecystokinin hypothesis of anxiety and panic disorder. Cholecystokinin. CCK 1993: International Symposium Proceed., Chatman, Massachusetts. // *Ann.NY Acad.Sci.* 1994, Vol. 713, P.1-467. P.273. *Ann.NY Acad.Sci.* 1994.
3. Crawley, J.N., 1985. Clarification of the behavioral functions of peripheral and central cholecystokinin: two separate peptide pools. *Peptides* 6 Suppl 2, 129-136. Crawley, J.N., Corwin, R.L., 1994. Biological actions of cholecystokinin. *Peptides* 15, 731-755.
4. Ivy, A.C., Oldberg, E., 1928. A hormone mechanism for gall-bladder contraction and evacuation. *Am J Physiol* 86, 599-613.
5. Schiantarelli P. The therapeutic potential of cholecystokinin receptor antagonists in CNS disorders. // *Pharmacol.Rev.* 1993, Vol. 28, P.1. *Pharmacol.Rev.* 1993
6. Rezayat, M., Ravandeh, N., Zarrindast, M.R., 1999. Cholecystokinin and morphine-induced hypothermia. *Eur Neuropsychopharmacol* 9, 219-225.
7. South, E.H., 1992. Cholecystokinin reduces body temperature in vehicle- but not capsaicin pretreated rats. *Am J Physiol* 263, R1215-R1221.
8. Szentirmai, É., Kapás, L., Sun, Y., Smith, R.G., Krueger, J.M., 2007b. Sleep response to ghrelin, leptin and cholecystokinin in ghrelin knockout mice. *Sleep* 30, A18.

### 3.4.5. მოტილინი

- ემპირიული ფორმულა:  $C_{120}H_{188}N_{34}O_{35}S$ .
- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: H-Phe-Val-Pro-Ile-Phe-Thr-Tyr-Gly-Glu-Leu-Gln-Arg-Met-Gln-Glu-Lys-Glu-Arg-Asn-Lys-Gly-Gln-OH.
- მოლეკულური მასა: 2699.1.

მოტილინი შედგება 22 ამინომჟავური ნაშთისაგან. პირველად გამოყოფილი იყო 1967 წელს თორმეტგოჯა ნაწლავის ლორწოვანი გარსიდან. მისი ბიოსინთეზი დაკავშირებულია ენტეროქრომაფინული უჯრედების ერთ-ერთ ტიპთან (EC2). ადამიანში მოტილინის ინკრეცია სტიმულირდება ცხიმებით. პერორალურად ან ინტრადუოდენალურად გლუკოზის შეყვანა ამუხრუჭებს ამ ჰორმონის გამოყოფას. მოტილინი სინთეზირდება თორმეტგოჯა ნაწლავის ზედა ნაწილში. კუჭში საკვების არარსებობის პირობებში სისხლის პლაზმაში მოტილინის დონე, ყოველ 100 წუთში აღწევს მაქსიმუმს და საკვების მიღების შემდეგ სწრაფად მცირდება. მოტილინის რეცეპტორები აღმოჩენილია ენტერალურ ნერვულ სისტემაში. მოტილინი აფართოვებს კუჭის სისხლძარღვებს და უზრუნველყოფს კუჭის მიგრირებადი კომპლექსის<sup>46</sup> აღმოცენებას. მიგრირებადი მოტორული კომპლექსი დამახასიათებელია საჭმლის მომნელებელი ტრაქტის მოსვენების პერიოდში. საკვების მიღების შემდეგ, კუჭის და წვრილი ნაწლავის აქტიურობა მნიშვნელოვნად იცვლება და აღნიშნული კომპლექსიც მცირდება. მიგრირებადი მოტორული კომპლექსის ფარგლებში აღმოცენებული

<sup>46</sup> კუჭის და წვრილი ნაწლავის ციკლური, სტრუქტურული განმეორებადი შემკუმშავი აქტიურობა საკვების მონელებას შორის არსებულ ინტერვალში.

შეკუმშვები, უზრუნველყოფს საჭმლის მომნელებელ ტრაქტში საკვების ნარჩენების, ლორწოს, საკვების მომნელებელი წვენის გადაადგილებას. გლუვკუნთოვანი აქტიურობა, რომელიც საფუძვლად უდევს აღნიშნული კომპლექსის მუშაობას, კუჭში აღმოცენდება დაახლოებით წუთში 5 სმ სიჩქარით, გადაადგილდება დისტალური მიმართულებით (კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის უფრო ქვედა განყოფილებებში). მიგრირებადი მოტორული კომპლექსის ციკლის

სრული ხანგრძლივობა შეადგენს დაახლოებით 90-120 წუთს. მოტილინის პერიფერიული შეყვანა ასტიმულირებს: კუჭის მიერ პეპსინის სეკრეციას, ნაწლავის მოტორიკას, ნაღვლის ბუშტის შეკუმშვას და კუჭქვეშა ჯირკვლის ფერმენტების გამოყოფას. მოტილის ცენტრალურ ვენაში შეყვანა იწვევს მადის აღძვრას [1].

### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Chaudhri O., Small C., Bloom S. Gastrointestinal hormones regulating appetite. Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 2006; 361(1471):1187–1209.

### 3.4.6. ინსულინი

- ემპირიული ფორმულა:  $C_{257}H_{383}N_{65}O_{77}S_6$ .
- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: H-Phe-Val-Asn-Gln-His-Leu-Cys(1)-Gly-Ser-His-Leu-Val-Glu-Ala-Leu-Tyr-Leu-Val-Cys(2)-Gly-Glu-Arg-Gly-Phe-Phe-Tyr-Thr-Pro-Lys-Thr-OH.H-Gly-Ile-Val-Glu-Gln-Cys(3)-Cys(1)-Thr-Ser-Ile-Cys(3)-Ser-Leu-Tyr-Gln-Leu-Glu-Asn-Tyr-Cys(2)-Asn-OH
- მოლეკულური მასა: 5.808 დალტონი.

ინსულინი კუჭქვეშა ჯირკვლის ლანგერჰანის  $\beta$ -უჯრედების მიერ გამომუშავებული ცილოვან-პეპტიდური ჰორმონია. ფიზიოლოგიურ პირობებში, ინსულინი  $\beta$ -უჯრედებში წარმოიქმნება პრეპროინსულინიდან-ერთჯაჭვიანი 110 ამინომჟავური ნაშთის მქონე ცილა-წინამორბედიდან. ენდოპლაზმურ ბადეში მისი სინთეზისთანავე მოიხლიჩება სიგნალური (L) 24 ამინომჟავის ნაშთისაგან შემდგარი პეპტიდი, რომელიც აუცილებელია მოლეკულის ენდოპლაზმური ბადის ჰიდროფობურ, ლიპიდურ მემბრანაში გასასვლელად. მიიღება პროინსულინი, რომელიც ტრანსპორტირდება გოლჯის აპარატში და მის გრანულებში მიმდინარეობს მისი საბოლოო მომწიფება. მომწიფების პროცესში პროინსულინის მოლეკულაში სპეციფიკური ენდოპეპტიდაზებით ყალიბდება ინსულინი და ბიოლოგიურად ინერტული მოლეკულა C-პეპტიდი, რომელიც აერთიანებს ინსულინის  $\alpha$  და  $\beta$  ჯაჭვებს.

სეკრეტორულ გრანულებში ინსულინი უკავშირდება თუთიის იონებს და მიიღება კრისტალური ჰექსამერული აგრეგატი [5;21].

მომწიფებულ სეკრეტორულ გრანულებში ინსულინის და C-პეპტიდის გარდა, იმყოფება თუთიის იონები, ამილინი, მცირე რაოდენობით პროინსულინი [11].

სეკრეტირებული ინსულინი შედგება 51 ამინომჟავური ნაშთისაგან, მოლეკულური მასა 5.8 კდა. ინსულინი  $\beta$ -უჯრედების მჭიდროდ დაჯგუფებულ გრანულებში, წარმოდგენილია მარაგის სახით. გრანულები შედგება ინსულინის კრისტალური ჰექსამერებისაგან, კონცენტრაცია დაახლოებით 40 mM-ია. ინსულინის კრისტალური ჰექსამერები შედგება 6 მოლეკულისაგან, რომელიც 3 დიმერის სახით არის დაჯგუფებული. სისხლში ჰექსამერების სეკრეციის შემდეგ სისხლში ინსულინის კონცენტრაცია მცირდება.

ელექტროსტატიკური განზიდვის გამო, ჰექსამერები დისოცირდება მონომერებად. მონომერი ინსულინის აქტიური, ხოლო ჰექსამერი ინსულინის სამარაგო ფორმაა.

გლუკოზის დაბალი კონცენტრაციის პირობებში,  $\beta$ -უჯრედების დიდი ნაწილი მოსვენების მდგომარეობაში იმყოფება [9].  $\beta$ -უჯრედები რეაგირებს სისხლში მოცირკულირე სხვა მონოსაქარიდებზეც, ასევე ამინო- და ცხიმოვან მჟავებზე. გლუკოზით ინდუცირებული ინსულინის სეკრეციის ამპლიტუდა გაცილებით მეტია, ვიდრე ცილებით და ლიპიდებით სტიმულირებული სეკრეცია [9].

$\beta$ -უჯრედები არ შეიცავს გლუკოზის მემბრანადაკავშირებულ რეცეპტორებს, მაგრამ აღჭურვილია გლუკოზის მოცირკულირე დონის განმსაზღვრელი სტრუქტურებით. გლუკოზის ტრანსპორტერები (GLUT2 ცხოველებში GLUT1- ადამიანებში) ექსპრესირდება  $\beta$ -უჯრედებზე და გლუკოზის ძირითადი სენსორებია. გარდა  $\beta$ -უჯრედებისა ის ექსპრესირდება ღვიძლის, ნაკლებად თირკმლების და ნაწლავების უჯრედებზე.

GLUT4-გან განსხვავებით, რომელიც ექსპრესირდება უპირატესად კუნთოვან უჯრედებსა და ადიპოციტებში, პლაზმურ მემბრანაში სეკრეტირებული GLUT2 - ინსულინდამოუკიდებელია. ტრანსპორტერები სუბსტრატისადმი ნაკლებად მგრძნობიარეა, რაც იწვევს გლუკოზის აქტიურ მოდინებას.

$\beta$ -უჯრედებში გლუკოზის მოხვედრის შემდეგ ის ფოსფორილირდება - გლუკოკინაზით. გლუკოკინაზა ექსპრესირდება მუბუმწოვრების მხოლოდ ოთხი ტიპის უჯრედებში: ღვიძლის, პანკრეასის  $\beta$ -უჯრედებით, ენტეროციტებით და გლუკოზა-მგრძნობიარე ნეირონებით [9]. გლუკოზის საბოლოო პროდუქტი პირუვატია, რომელიც შემდეგ იჟანგება ტრიკარბონმჟავების ციკლში და მიტოქონდრიების  $\beta$ -უჯრედებში ატფ-ის წარმოსაქმნელად. სხვა ტიპის უჯრედებში, პირუვატი შეიძლება ლაქტატად გარდაიქმნას ლაქტატდეჰიდროგენაზას მონაწილეობით. თუმცა,  $\beta$ -უჯრედებში ეს ფერმენტი მცირე რაოდენობით არის წარმოდგენილი, ამიტომ პირუვატი მეტაბოლიზირდება აცეტილ კოA-ად ან კარბოქსილირდება ოქსოალაოაცეტატის წარმოქმნით [15].

ინსულინის სეკრეციის ინიციაციის ძირითადი გზა არის  $K^+$ -ატფ-აზური არხების ინაქტივაცია, რაც  $\beta$ -უჯრედების დეპოლარიზაციას იწვევს.  $K^+$ -ატფ-აზური არხი შედგება ოთხი პორა წარმომქმნელი Kir6.2 სუბერთეულისაგან და სულფონილმარდოვანას რეცეპტორის ოთხი სუბერთეულისაგან (SUR1). ისინი ერთობლივად არეგულირებენ პორების განვლადობას. Kir6.2 სუბერთეული მოქმედებს, როგორც გლუკოზა/ატფ-ის სენსორი ამ პროცესისათვის აუცილებელია ატფ-ის კავშირი  $Mg^{2+}$ -თან, რაც იწვევს დასახურად გამზადებული არხის კონფორმაციულ ცვლილებებს, ხოლო  $Mg^{2+}$ -ადგ პირიქით, ადებს არხს SUR1 სუბერთეულთან დაკავშირების შემდეგ [6;17]. გლუკოზის დაბალი კონცენტრაციის და ატფ/ადგ-ის დაბალი შეფარდების დროს, ადგ არხები ღიაა, რაც საშუალებას აძლევს  $K^+$ -ს გამოვიდეს უჯრედებიდან კონცენტრაციული გრადიენტის შესაბამისად. გლუკოზის მაღალი კონცენტრაციისას ატფ/ადგ შეფარდება იზრდება, რაც



იწვევს არხების დახურვას და მემბრანის დეპოლარიზაციას. აღსანიშნავია, რომ SUR1 სუბერთეულთან დაკავშირებისას, გლუკოზის დამწევი პრეპარატები - სულფონილმარდოვანები მაგალითად, გლიბენკლამიდი, ატფ/ადფ შეფარდების დამოუკიდებლად, ცვლის პორების კონფორმაციას, რაც მათ დახურვას და შესაბამისად,  $\beta$ -უჯრედების დეპოლარიზაციას იწვევს [5].

დეპოლარიზაციის ძირითადი შედეგი არის  $\beta$ -უჯრედების მემბრანული პოტენციალის ცვლილება და L-ტიპის პოტენციალ-დამოუკიდებელი კალციუმის იონების არხების (VDCC) აქტივაცია. დეპორალიზაცია და  $K^+$ ატფ-აზური არხების ინაქტივაცია, ხოლო შემდგომში VDCC არხების აქტივაცია, იწვევს კალციუმის იონების გადინებას გარეუჯრედული არედან. შესაბამისად,  $\beta$ -უჯრედები შიგნით  $Ca^{2+}$ -ის გაზრდა იწვევს ეგზოციტოზს და ინსულინის სეკრეციის გაძლიერებას. თუმცა, შიდაუჯრედული  $Ca^{2+}$ -ის იონების გაზრდა არის პირველი სიგნალი, რომელიც განაპირობებს ინსულინის ეგზოციტოზს. იონური არხების გლუკოზით ინიცირებული სხვა სიგნალური მექანიზმებიც, რომელიც მოიცავს ც-ამფ, ც-გმფ-ს, ინოზიტოლ-1,4-5 ტრიფოსფატს და დიაცილგლიცეროლს, ასევე მონაწილეობენ ზემოაღნიშნულ პროცესებში [18].

გლუკოზით პერორალური დატვირთვა იწვევს ინსულინის უფრო მეტ სეკრეციას, ვიდრე შიდა ვენურად შეყვანილი ჰორმონი. ეს იმ შემთხვევაშიც შეინიშნება, როცა შეყვანის ორივე გზით კონცენტრაციის დონე ერთმანეთს ემთხვევა. გლუკოზით ინსულინის პერორალურად გამოწვეული სეკრეცია ხორციელდება, GIP (კუჭის მაინჰიბირებელი პეპტიდი) და GLP-1-ის (გლუკაგონის მსგავსი პეპტიდი) საშუალებით, ასევე ნაწლავის, ენტეროენდოკრინული K და L-უჯრედებით სეკრეტირებული ინკრეტინებით [12]. ინკრეტინები ზრდიან გლუკოზა-ინდუცირებული ინსულინის სეკრეციას ც-ამფ-ის სიგნალური გზის სტიმულირებით. ც-ამფ-ის მოქმედება განპირობებულია მხოლოდ პროტეინკინაზა A-ს აქტივაციით, რომელიც ინსულინის ეგზოციტოზში მონაწილე ცილების ფოსფორილირებას ახდენს. ამასთან, ც-ამფ-ის ინსულინტროპული ეფექტები შეიძლება ნაწილობრივ იყოს ბლოკირებული პროტეინკინაზა A-ს აქტიურობის ინჰიბირებით, რაც ინსულინის ეგზოციტოზზე, ც-ამფ-ის ალტერნატიული გავლენის მექანიზმების შესახებ ვარაუდის საფუძველს იძლევა [18].

ფიზიოლოგიურ კონცენტრაციებში, ცალკეულ ამინომჟავებს შეუძლიათ ინსულინის სეკრეციის მხოლოდ სუსტად სტიმულირება. თუმცა, ამინომჟავების ზოგიერთი სახით კომბინაციას, შეუძლია გაზარდოს გლუკოზით სტიმულირებული ინსულინის სეკრეცია. მაგალითად, ცალკე აღებული გლუტამინი არ ახდენს ინსულინის სეკრეციის სტიმულირებას და არც გლუკოზით განპირობებულ ინსულინის სეკრეციას აძლიერებს, მაგრამ საწინააღმდეგო ეფექტი აქვს გლუტამინის ლეიციტთან კომბინაციას. ლეიციტს შეუძლია გლუტამატდეჰიდროგენაზის აქტივირება, ფერმენტი გლუტამატს  $\alpha$ -კეტოგლუტარატად გარდაქმნის. გლუტამინიდან წარმოქმნილ გლუტამატს შეუძლია კრებსის ციკლში  $\alpha$ -კეტოგლუტარატის საშუალებით შეღწევა და ატფ-ის პროდუქციის სტიმულირება, რაც ზრდის ინსულინის სეკრეციას [1]. გლუტამინი მეტაბოლიზირდება ასპარტატად და  $\gamma$ -ამინოფერბომჟავად, რომელიც ასევე მონაწილეობენ ინსულინის სეკრეციის რეგულაციაში. გარდა ამისა, ზოგიერთ ამინომჟავას შეუძლია ირიბი გავლენის მოხდენა  $\beta$ -უჯრედებზე და შესაბამისად, ინსულინის სეკრეციაზე. საკვებში არსებულ ამინომჟავებსაც შეუძლიათ ინსულინის სეკრეცია ინკრეტინ-დამოკიდებული

მექანიზმებით. ნაწლავებში გლუკოზის, ამინომჟავების და სხვა ნუტრიენტების მოხვედრა, ასტიმულირებენ GIP და GIP-1-ის სეკრეციას ნაწლავის K და L-უჯრედებით. ეს ინკრეტინები უშუალოდ ზემოქმედებენ  $\beta$ -უჯრედებზე, მათ ზედაპირზე სპეციფიკური რეცეპტორების დაკავშირებით და აძლიერებენ ინსულინის გლუკოზით ინდუცირებულ სეკრეციას [12;13].

თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავებიც, ასევე ახდენენ გავლენას  $\beta$ -უჯრედებზე და ინსულინის გამოყოფაზე. ისინი აძლიერებენ ინსულინის სეკრეციას და ამით აკომპესირებენ ჰორმონის მიმართ მაღალ მოთხოვნას, როგორც ინსულინის რეზისტენტობის შედეგს იმ პაციენტებში, რომლებსაც აღენიშნებათ მეორე ტიპის შაქრიანი დიაბეტი [19].  $\beta$ -უჯრედებს გააჩნიათ რეცეპტორები, თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების მიმართ (FFAR-1), რომლის საშუალებითაც ისინი მოქმედებენ  $\beta$ -უჯრედები ფუნქციაზე. თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების შიდაუჯრედული მეტაბოლიზმი, არის ისეთი სიგნალური ლიპიდური მოლეკულების წყარო, როგორც არის გრძელჯაჭვიანი აცილ-CoA და დიაცილგლიცეროლი [2]. გრძელჯაჭვიანი აცილ-CoA ინსულინის გრანულუმში აცილირებს SNAP-25 და სინაპტოგამინ-1-ს, ისინი მიეკუთვნებიან SNAR ცილების ჯგუფს, რომელიც ჩართულია ინსულინის გამომუშავებაში. დიაცილგლიცეროლი ააქტივებს პროტეინკინაზა C-ს, რომელიც ასევე მონაწილეობს ინსულინის გამომუშავებაში. დიაცილგლიცეროლი უკავშირდება ვეზიკულურ ცილა Munc-13-ს, რაც ასევე განაპირობებს ჰორმონების სეკრეციას [7].

აღსანიშნავია, რომ ზოგიერთი სასქესო ჰორმონი მაგალითად, 17- $\beta$ -ესტრადიოლი, ზრდის ქალებში ინსულინის სეკრეციას პოსტმენოპაუზის პერიოდში [8]. ეფექტი ხორციელდება ინსულინის გლუკოზა-სტიმულირებული სეკრეციის გაძლიერებით.

არსებობს სამეცნიერო კვლევები, რომლებიც მიუთითებენ მელატონინის მაინჰიბირებელ, ნეიტრალურ ან მასტიმულირებელ გავლენებზე ინსულინის სეკრეციაზე [17;22]. მელატონინი ასუსტებს გლუკოზით და კალიუმის ქლორიდით ინდუცირებულ ინსულინის სეკრეციას ვირთაგვებში. მელატონინის ქრონიკული შეყვანა in vivo ამცირებს ჰიპერინსულინემიას [14;16].

ითვლება, რომ ლეპტინი ამუხრუჭებს ინსულინის სეკრეციას, მისი უკმარისობა ასოცირდება თავგებსა და ადამიანებში ჰიპერინსულინემიისა დროს [20]. ზრდის ჰორმონს აქვს რეცეპტორები სხვადასხვა ტიპის უჯრედებში. მისი ერთ-ერთი ყველაზე ცნობილი ეფექტია ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორ-1-ის (IGF-1) პროდუქციის სტიმულირება, რომელიც აქვეითებს ინსულინის და C-პეპტიდის დონეს სისხლის პლაზმაში. ინსულინის რეცეპტორებიდან მომავალი სიგნალი, გადაიკვეთება სხვა ზრდის ფაქტორების სიგნალურ გზებთან, მათ შორის IGF-1 და IGF-2-ის, რაც განაპირობებს მისი ეფექტების კომპლექსურობას და მრავალფეროვნებას [3;4].

ინსულინის ნივთიერებათა და ენერჯის ცვლაზე ახდენს რთულ და მრავალმხრივ გავლენას. ინსულინის ეფექტების უმრავლესობა დაკავშირებულია მის ურთიერთქმედებაზე ფერმენტებთან.

ინსულინის ძირითადი ეფექტი ეს არის სისხლში გლუკოზის კონცენტრაციის დაქვეითება, რაც ხორციელდება უჯრედების მიერ გლუკოზის და სხვა ნივთიერებების შთანთქმით; აქტივირდება გლიკოლიზის საკვანძო ფერმენტები; იზრდება გლიკოგენის სინთეზის ინტენსივობა - ინსულინი ღვიძლსა და კუნთებში, გლუკოზის დამარაგებას

ახდენს მისი გლიკოგენის პოლიმერიზაციით; ამცირებს გლუკონეოგენეზის ინტენსივობას ანუ აქვეითებს ღვიძლში გლუკოზის და სხვა ნივთიერებების წარმოქმნას.

ინსულინის ანაბოლური ეფექტებიდან აღსანიშნავია: უჯრედების მიერ ამინომჟავების (განსაკუთრებით ლეიცინის და ვალინის) გაძლიერებული შთანთქმა; კალიუმი, მაგნიუმის და ფოსფატ-იონების ტრანსპორტის გაძლიერება უჯრედში; დნმ-ის რეპლიკაციის და ცილის სინთეზის ინტენსივობის მომატება; ცხიმოვანი მჟავების სინთეზის ინტენსიფიკაცია და შემდგომში მათი ეთერიფიკაცია: ცხიმოვან ქსოვილსა და ღვიძლში ინსულინი გლუკოზას გარდაქმნის ტრიგლიცერიდებად; ინსულინი უკმარისობისას ვითარდება უკუპროცესი - ცხიმების მობილიზაცია.

ინსულინის ანაბოლური ეფექტებიდან მნიშვნელოვანია ცილების ჰიდროლიზის დათრგუნვა - ამცირებს ცილების დეგრადაციას; ლიპოლიზის დაქვეითება - აქვეითებს ცხიმოვანი მჟავების სისხლში გადასვლას.

### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Amino acid metabolism, insulin secretion and diabetes / P.Newsholme [et al.] // *Biochem. Soc. Trans.* – 2007. – Vol. 35, №5. – P. 1180-1186.
2. A role for the malonyl-CoA/long-chain acyl-CoA pathway of lipid signaling in the regulation of insulin secretion in response to both fuel and nonfuel stimuli / R. Roduit [et al.] // *Diabetes.* – 2004. – Vol. 53, № 4. – P. 1007-1019.
3. Braun, M. The somatostatin receptor in human pancreatic  $\beta$ -cells / M. Braun // *Vitam. Horm.* – 2014. – Vol. 95. – P. 165-193.
4. Combined treatment of somatostatin analogues with pegvisomant in acromegaly / S. E. Franck [et al.] // *Endocrine.* – 2016. – Vol. 52, № 2. – P. 206-213.
5. De Meyts, P. Insulin and its receptor: structure, function and evolution / P. De Meyts // *Bioessays.* – 2004. – Vol. 26, № 12. – P. 1351-1362.
6. Doyle, M. E. Mechanisms of action of glucagon-like peptide 1 in the pancreas / M. E. Doyle, J. M. Egan // *Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 113, № 3. – P. 546-593.
7. Drazin, B. Molecular mechanisms of insulin resistance / B. Drazin // *Diabetes.* – 2006. – Vol. 55, № 7. – P. 2392-2397.
8. Estrogen signaling prevents diet-induced hepatic insulin resistance in male mice with obesity / L. Zhu [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 306, № 10. – P. 1188-1197.
9. Fu, Z. Regulation of Insulin Synthesis and Secretion and Pancreatic Beta – Cell Dysfunction in Diabetes / Z. Fu, E. R. Gilbert, D. Liu // *Curr. Diabetes. Rev.* – 2013. – Vol. 9, № 1. – P. 25-53.
10. Glucose principally regulates insulin secretion in mouse islets by controlling the numbers of granule fusion events per cell / J. T. Low [et al.] // *Diabetologia.* – 2013. – Vol. 56, № 12. – P. 2629-2637.
11. Huang, X. F. Intracellular transport of proinsulin in pancreatic beta-cells. Structural maturation probed by disulfide accessibility / X. F. Huang, P. Arvan // *J. Biol. Chem.* – 1995. – Vol. 270, № 35. – P. 20417-20423.
12. Incretins: their physiology and application in the treatment of diabetes mellitus / H. M. Tasyurek [et al.] // *Diabetes. Metab. Res. Rev.* – 2014. – Vol. 30, № 5. – P. 354-371.34.

13. In vivo and in vitro glucose-induced biphasic insulin secretion in the mouse: pattern and role of cytoplasmic  $Ca^{2+}$  and amplification signals in beta-cells / J. C. Henquin [et al.] // Diabetes. – 2006. – Vol. 55, № 2. – P. 441-451.
14. Long-term melatonin administration reduces hyperinsulinemia and improves the altered fatty acid composition in type 2 diabetic rats via the restoration of delta-5 desaturase activity / S. Nishida [et al.] // J. Pineal. Res. – 2002. – Vol. 32, № 1. – P. 26-33.
15. Maechler, P. Mitochondrial function and insulin secretion / P. Maechler // Mol. Cell. Endocrinol. – 2013. – Vol. 379, № 1-2. – P. 12-18. 28. Melatonin.
16. Melatonin inhibits insulin secretion and decreases PKA levels without interfering with glucose metabolism in rat pancreatic islets / M. C. Picinato [et al.] // J. Pineal. Res. – 2002. – Vol. 33, № 3. – P. 156-160.
17. Peschke, E. Melatonin and pancreatic islets: interrelationships between melatonin, insulin and glucagon / E. Peschke, I. Bähr, E. Mühlbauer // Int. J. Mol. Sci. – 2013. – Vol. 14, № 4. – P. 6981-7015.
18. Ravnskjaer, K. Role of the cAMP pathway in glucose and lipid metabolism / K. Ravnskjaer, A. Madiraju, M. Montminy // Handb. Exp. Pharmacol. – 2016. – Vol. 233. – P. 29-49.
19. Sears, B. The role of fatty acids in insulin resistance / B. Sears, M. Perry // Lipids Health Dis. – 2015. – Vol. 14. – P. 121.4.
20. The integrative role of leptin, oestrogen and the insulin family in obesity – associated breast cancer: potential effects of exercise / S. Schmidt [et al.] // Obes. Rev. – 2015. – Vol. 16, № 6. – P. 473-487
21. The structure of 2 Zn pig insulin crystals at 1.5 Å resolution / E. N. Baker [et al.] // Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. – 1988. – Vol. 319, № 1195. – P. 369-456.
22. The role of melatonin in diabetes: therapeutic implications / S. Sharma [et al.] // Arch. Endocrinol. Metab. – 2015. – Vol. 59, № 5. – P. 391-399.

### 3.4.7. გლუკაგონი

- ემპირიული ფორმულა:  $C_{153}H_{225}N_{43}O_{49}S$ .
- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asn-Thr.
- მოლეკულური მასა: 3.483 დალტონი.

გლუკაგონი წარმოადგენს პოლიპეპტიდს, რომელიც შეიცავს 29 ამინომჟავურ ნაშთს. მოლეკულური მასაა 3.5 კდა. მისი ნახევრადდაშლის პერიოდი 3-6 წუთია.

გლუკაგონი ჰიპერგლიკემიური ფაქტორია, ჰორმონი გამომუშავდება კუჭქვეშა ჯირკვლის ლანგერჰანსის  $\alpha$ -უჯრედებით. თუმცა, ამ ჰორმონის საკმაოდ დიდი რაოდენობით გამომუშავება, შეიძლება მოხდეს კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის სხვა განყოფილებებში. გლუკაგონი სინთეზირდება მსხვილი წინამორბედის - პროგლუკაგონის სახით (მოლ. მასა 9000 დ). აღმოჩენილია უფრო მსხვილი მოლეკულებიც თუმცა, უცნობია წარმოადგენენ თუ არა ისინი ამ პეპტიდ-ჰორმონის წინამორბედებს. სისხლის პლაზმაში, პანკრეასული წარმოშობის გლუკაგონის იმუნორეაქტიულობა მხოლოდ 30-40%-ია. დანარჩენი ნაწილი, ბიოლოგიური აქტიურობის არ მქონე, უფრო მსხვილი მოლეკულებია.

გლუკაგონი არ უერთდება ტრანსპორტულ ცილებს და ნახევარდაშლის პერიოდი 5 წუთამდეა. მისი ინაქტივაცია მიმდინარეობს ღვიძლში, მისი გამხლეჩი ფერმენტი არღვევს სერინ-2 და გლუტამინ 3-ს შორის ბმებს, N-ბოლოდან აცილებს ორ ამინომჟავას. გლუკაგონი ორგანიზმში ასევე პროდუცირდება ნაწლავებით (მსხვილ, მცირე და თორმეტგოჯა ნაწლავებში), რომელიც იმუნოლოგიურად განსხვავდება პანკრეასული გლუკაგონისაგან და აქვს სულ მცირე ორი კომპონენტი მოლეკულური მასებით შესაბამისად 7000 და 3000. ნორმაში გლუკაგონის სისხლში შემცველობა შეადგენს 2 ნგ/მლ. ის ინაქტივირდება მრავალ ქსოვილებში განსაკუთრებით ღვიძლში.

გლუკაგონი სეკრეტირების შემდეგადადის უჯრედშორის სივრცესა და ინტერსტიციალურ სითხეში, შემდეგ კარის ვენით ღვიძლში, სადაც ზრდის გლიკოგენებს, გლუკონეოგენებს და კეტონური სხეულაკების წარმოქმნას, აქვეითებს გლუკოზის უტილიზაციას და გლიკოგენის სინთეზს. პერიფერიულ ქსოვილებზე გლუკაგონი ახდენს ლიპოლიზურ გავლენას, ლიპოლიზის მომატება კი აქვეითებს ლიპოგენებს და ცილების სინთეზს. გლუკაგონს აქვს გლიკოგენოლიზური და გლუკონეოგენური თვისებები. აქედან გამომდინარე, მისი ძირითადი როლი, არის ღვიძლიდან გლუკოზის წარმოქმნის და გამოსვლის რეგულირება, რითაც მიიღწევა გლუკოზის ჰომეოსტაზი და სისხლით მარაგდება ცნს, რომელიც დიდი რაოდენობით მოიხმარს გლუკოზას, როგორც ენერგეტიკულ მასალას.  $\alpha$  და  $\beta$  უჯრედები ძალიან მგრძობიარეა სისხლში, გლუკოზის მინიმალურად დაქვეითების შემთხვევაშიც. სწორედ ამაზეა დამოკიდებული ინსულინის ან გლუკაგონის სეკრეცია.

შიმშილობის და საკვების მიღების შეზღუდვის პირობებში, უკვე 40-48 საათის შემდეგ გლუკაგონის კონცენტრაცია უზმოზე მის კონცენტრაციასთან შედარებით, სისხლში 50-100%-ით იზრდება. გლუკაგონის სეკრეციის ამ ცვლილებებს თან ახლავს სისხლში ინსულინის კონცენტრაციის შემცირება. ინსულინის სეკრეციის შემცირება იწვევს ლიპოლიზის სტიმულირებას, ხოლო მომატებული გლუკოგენის სეკრეცია აუცილებელია უჯრედებში თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების კეტო სხეულებში კონვერსიისათვის. ნორმალურ პირობებში, როცა კუჭქვეშა ჯირკვლის  $\alpha$  და  $\beta$  უჯრედები ადექვატურად მუშაობს ჰიპოგლიკემია ხანგრძლივი შიმშილობის დროსაც არ ვითარდება [10]. გლუკაგონი გარდა, ნახშირწყლოვან ცვლაში მონაწილეობისა, ასტიმულირებს ღვიძლში კეტოგენებს, რომლის სიჩქარე დამოკიდებულია ღვიძლში თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების შესვლაზე. ღვიძლში კეტოგენების სიჩქარე, განისაზღვრება ღვიძლში შესული გლუკაგონ/ინსულინის შეფარდებით სისხლში.

გლუკაგონ/ინსულინის შეფარდება ამაღლებს ც-ამფ-ის დონეს, ამცირებს გლიკოგენოლიზს და აცეტილ კო-A კარბოქსილაზის აქტიურობას. ეს აქვეითებს შიდაუჯრედული მანოლილ CoA-ს შემცველობას, რასაც თან ახლავს, ცხიმოვანი მჟავების სინთეზის, თითქმის სრული ბლოკადა, რასაც იწვევს კარნიტინაცილტრანსფერაზის განლევა და შემდგომში ლიპოლიზის სტიმულაციის დაქვეითება, კეტონური სხეულაკების (აცეტოაცეტატის და 3-ჰიდროქსიერბოს მჟავა) ჭარბად გაჩენა [5;6]. ადამიანზე ჩატარებული ექსპერიმენტებით დადგინდა, რომ გლუკაგონის პულსირებადი სახით შეყვანა, იწვევს უფრო გამოხატულ ჰიპერგლიკემიურ, ლიპოლიზურ მოქმედებას და კეტოგენების სიჩქარეზე გავლენას. გარდა ამისა, ეს მოქმედება უფრო გამოხატულია სომატოსტატინით გამოწვეული ინსულინური უკმარისობისას. ხანდაზმულ პირებში,

მკვეთრად არის გამოხატული გლუკაგონის ლიპოლიზური და კეტოგენური მოქმედების შემცირება, მაშინ როცა, ჰორმონის ჰიპერგლიკემიური ეფექტი მათში რჩება ინტაქტურად. მოხალისეებზე ჩატარებულმა ექსპერიმენტებმა, ნათლად აჩვენა, რომ ზომიერი ჰიპერგლუკაგონემია ასტიმულირებს სისხლის პლაზმაში, თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების და გლიცერინის მომატებას. ექსპერიმენტებმა აჩვენა, რომ გლუკაგონის წარმოქმნის ბლოკირების ან დაქვეითების პირობებში, გლუკოზის და კეტონური სხეულაკების დვიდლში სინთეზი, რჩება ნორმის ან ნორმასთან ახლო ფარგლებში, მიუხედავად ინსულინის ტოტალური არარსებობისა. ამ ცდების შედეგებიდან შეიძლება დავასკვნათ, რომ პირველი ტიპის შაქრიანი დიაბეტის დროს საკმარისია, თუნდაც, დროებით გადაერთოს ინსულინდამოკიდებული მდგომარეობა ინსულინდამოუკიდებელზე [3;4].

ამრიგად, ორგანიზმში გლუკაგონი, პირველ რიგში ასრულებს ენერგეტიკულად უზრუნველყოფის ფუნქციას და ასე იცავს ორგანიზმს ჰიპოგლიკემიისაგან. ამ ფუნქციას პეპტიდ-ჰორმონი ახორციელებს ნახშირწყლების, ცილების და ცხიმების ცვლაზე გავლენით. დვიდლში ის ასტიმულირებს გლუკოზის წარმოქმნას გლიკოგენისაგან (გლიკოგენოლიზი) და ამინომჟავებიდან (გლუკონეოგენეზი), რასაც თან ახლავს გლუკოზის პროდუქციის გაზრდა დვიდლში.

ენერგეტიკული ჰომეოსტაზის შენარჩუნების პარალელურად, გლუკაგონი სისხლის პლაზმაში, ზომიერად აქვეითებს ქოლესტეროლის და ტრიგლიცერიდების დონეს, ასევე ასტიმულირებს ინსულინის გამოთავისუფლებას. ინსულინთან ერთად ის მონაწილეობს დვიდლის რეგენერაციის პროცესებში.

გლუკაგონი ზრდის თირკმლების სისხლის მიმოქცევასა და გორგოლოვანი ფილტრაციის სიჩქარეს და განაპირობებს სხვადასხვა იონების ექსკრეციას, პირველ რიგში  $\text{Na}^+$ -ის. გლუკაგონს აქვს სპაზმოლიზური თვისებები და შესაძლებელია მისი გამოყენება დვიდლის და თირკმლების ჭვალისას, ასევე სპასტიკური კოლიტისას. გლუკაგონი ასევე ახდენს გულის ინოტროპულ (შეკუმშვების ინტენსივობა) და ქრონოტროპულ (რიტმული მოქმედების სიხშირე) მოქმედებაზე დადებით გავლენას. აღწერილია შემთხვევები, როცა გლუკაგონმა მოახდინა მძიმე სტენოკარდიული შეტევების კუპირება. (მექანიზმი მდგომარეობს  $\text{G}$ -ამფ-ის მომატებაში, რომელიც ახდენს ისეთივე მოქმედებას, როგორც  $\beta$ -ადრენორეცეპტორების აგონისტები, მაგრამ ამ ეფექტის რეალიზაციაში არ არის ჩართული  $\beta$ -ადრენერგული სისტემა).

გლუკაგონი მაღალ კონცენტრაციებში იწვევს ძლიერ სპაზმოლიზურ მოქმედებას, (არა ადენილატიკლაზით განპირობებული), შინაგანი ორგანოების, განსაკუთრებით ნაწლავის, გლუვი კუნთების მოდუნებას. გლუკაგონი ამაღლებს ენერგეტიკული სუბსტრატებისადმი (კერძოდ, გლუკოზა, თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავები, კეტომჟავები) წვდომას ჩონჩხის კუნთებისათვის და გულისცემის მომატების ხარჯზე აძლიერებს მათ სისხლით მომარაგებას. გარდა ამისა, გლუკაგონი ზრდის კატექოლამინების სეკრეციას და მათ მიმართ ქსოვილების მგრძნობელობას.

ჰეპატოციტებისათვის გლუკაგონი არის სისხლში გლიკოგენის დაშლის გზით გლუკოზის გამოყოფის და სხვა ნაერთებიდან მისი სინთეზის დაწყების სიგნალი.

გლუკაგონისათვის დამახასიათებელი სპეციფიკური მოქმედება ხორციელდება რეცეპტორებით. დადგენილია, რომ გლუკაგონის რეცეპტორი არის გლიკოპროტეინი,

რომელიც შეიცავს 4 N-შეკავშირებულ ოლიგოსაქარიდულ ჯაჭვს და შიდამოლეკულურ დისულფიდურ ხიდაკებს. მისი მოლეკულური მასაა 62 კდა. გლუკაგონის დამაკავშირებელი ადგილი განლაგებულია რეცეპტორის COOH-ტერმინალურ დომენში. გლუკაგონის რეცეპტორისადმი დაკავშირება დამოკიდებულია რამდენიმე ფაქტორზე. მათი დაკავშირება მცირდება, ხანგრძლივი შიმშილით, ინსულინის უკმარისობით ან მისი ეგზოგენური შეყვანით, გამოწვეული ჰიპერგლუკაგონემიის დროს.

გლუკაგონის ძირითადი მოქმედება ვლინდება ღვიძლში, სადაც ის უკავშირდება ჰეპატოციტების რეცეპტორებს და ააქტივებს ადენილატიკლაზას, რომელსაც ატფ გადაჰყავს ც-ამფ-ში. შემდეგ აქტივირდება, ფოსფორილაზაკინაზას გამააქტივებელი ც-ამფ-დამოკიდებული პროტეინკინაზა და მიიღება აქტიური ფოსფორილაზა A, რომლის გავლენით ჩქარდება გლიკოგენეზი და გლუკონეოგენეზი, რასაც მოსდევს ღვიძლში გლუკოზის მომატება [8;9].

პარალელურად პროტეინკინაზა ააქტივებს გლიკოგენსინტაზას, შედეგად ნელდება გლიკოგენის სინთეზი. გლუკაგონის მოქმედება ფოსფორილაზის და გლიკოგენსინტაზის აქტივობაზე, ვითარდება ჰორმონის შეყვანიდან 1-2 წუთში [1].

დადგენილია, რომ გლუკაგონის რეცეპტორებთან ურთიერთქმედება და პოსტრეცეპტორული მექანიზმების აქტივაციაში ჩართულია გტფ, დივალენტური კათიონები (კალციუმი და მაგნიუმი) და ადენოზინი. მემბრანის რეცეპტორებთან გლუკაგონის დაკავშირების შემდეგ, მიმდინარეობს გლუკაგონრეცეპტორული კომპლექსის „ჩაძირვა“ მემბრანის ლიპიდურ ბიშრეში და ურთიერთქმედება გუანინუკლეოტიდ შემაკავშირებელ ცილასთან. შედეგად ცილა თავისუფლდება გუანოზინდიფოსფატისაგან (გდფ) და უერთდება გუანოზინტრიფოსფატს (გტფ). გტფ-დაკავშირებული ცილა მომდევნო ეტაპზე ურთიერთქმედებს ადენილატიკლაზას კატალიზურ სუბერთეულთან და მიიღება აქტიური კომპლექსი, რომელსაც ც-ამფ-დამოკიდებული პროტეინკინაზის მონაწილეობით, ატფ გადაჰყავს ც-ამფ-ში [2;7].

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Ahren, B. (2015). Glucagon-early breakthroughs and recent discoveries. *Peptides* 67, 74–81. doi: 10.1016/j.peptides.2015.03.011
2. Aromataris, E. C., Roberts, M. L., Barritt, G. J., and Rychkov, G. Y. (2006). Glucagon activates Ca<sub>2</sub>C and Cl channels in rat hepatocytes. *J. Physiol.* 573(Pt 3), 611–625. doi: 10.1113/jphysiol.2006.109819
3. Carlson, M. G., Snead, W. L., and Campbell, P. J. (1993). Regulation of free fatty acid metabolism by glucagon. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 77, 11–15.
4. G.Paolisso; A.J. Scheen; A. Albert; P.J. Lefebvre. Effects of pulsatile delivery of insulin and
5. glucagon in humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1989.257.5.E686>
6. JD, Foster DW. Regulation of hepatic fatty acid oxidation and ketone body production. *Annu Rev Biochem.* 1980;49:395-420. doi: 10.1146/annurev.bi.49.070180.002143. PMID: 6157353.
7. McGarry JD, Foster DW. Regulation of hepatic fatty acid oxidation and ketone body production. *Annu Rev Biochem.* 1980;49:395-420. doi: 10.1146/annurev.bi.49.070180.002143. PMID: 6157353.

8. Peng, I. C., Chen, Z., Sun, W., Li, Y. S., Marin, T. L., Hsu, P. H., et al. (2012). Glucagon regulates ACC activity in adipocytes through the CAMKKbeta/AMPK pathway. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 302, E1560– E1568. doi: 10.1152/ajpendo.00504.2011.
9. Perry, R. J., Camporez, J. G., Kursawe, R., Titchenell, P. M., Zhang, D., Perry, C. J., et al. (2015). Hepatic acetyl CoA links adipose tissue inflammation to hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Cell* 160, 745–758. doi: 10.1016/j.cell. 2015.01.012.
10. Li, N. X., Brown, S., Kowalski, T., Wu, M., Yang, L., Dai, G., et al. (2018). GPR119 agonism increases glucagon secretion during insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes* 67, 1401–1413. doi: 10.2337/db18-003.

### 3.4.8. ინკრეტინები: გლუკაგონის მსგავსი პეპტიდი 1 და გლუკოზადამოკიდებული ინსულინტროპული პოლიპეპტიდი

გლუკაგონის მსგავსი პეპტიდი 1.

- ემპირიული ფორმულა:  $C_{149}H_{226}N_{40}O_{45}$
- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: H-His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-NH<sub>2</sub>
- მოლეკულური მასა: 3297.6 დალტონი.

გლუკოზადამოკიდებული ინსულინტროპული პეპტიდი.

- ემპირიული ფორმულა:  $C_{226}H_{338}N_{60}O_{66}S_1$
- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: H-Tyr-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Ala-Met-Asp-Lys-Ile-His-Gln-Gln-Asp-Phe-Val-Asn-Trp-Leu-Leu-Ala-Gln-Lys-Gly-Lys-Lys-Asn-Asp-Trp-Lys-His-Asn-Ile-Thr-Gln-OH
- მოლეკულური მასა: 4983.6 დალტონი.

ინკრეტინები წარმოადგენს პეპტიდებს, რომლებიც ასტიმულირებენ გლუკოზადამოკიდებული ინსულინის სეკრეციას. გარდა ამისა, ისინი ამლიერებენ ინსულინის ბიოსინთეზის სტადიებს, რაც კავშირშია მათ მიერ β-უჯრედების ფუნქციის გაუმჯობესებასთან. კვლევებმა აჩვენა, რომ ისინი იცავენ β-უჯრედებს, დიფერენციაციის და პროლიფერაციის პროცესების მომატებით, ამცირებენ მათ აპოპტოზს, მოდელურ ცხოველებზე ცდებით გამოვლენილია, ინკრეტინების მიერ β-უჯრედების წონაში მატება [10].

ინკრეტინებიდან ყველაზე მეტ აქტიურობას ავლენს გლუკაგონის მსგავსი პეპტიდი (გმპ-1) და გლუკოზადამოკიდებული ინსულინტროპული პოლიპეპტიდი (გიპ). გმპ-1 წარმოადგენს ინკრეტორულ ჰორმონს, რომელიც ინსულინის სტიმულაციის პარალელურად, აქვეითებს გლუკაგონის სეკრეციას და ამ გზით თრგუნავს ენდოგენური გლუკოზის წარმოქმნას, ამცირებს სისხლში გლუკოზის პოსტპრანდიალური რყევების დონეს. გმპ-1-ის გავლენით მცირდება მადა, რაც ხელს უწყობს სხეულის ჭარბი წონის პრევენციას, აჩქარებს კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში ქიმუსის გადაადგილებას, შეიმჩნევა



დადებითი გავლენა გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე [1;16]. რაც შეეხება გიპ-ს, მიუხედავად იმისა, რომ β-უჯრედებზე ინკრეტინების გავლენა საერთო ფუნქციაა, ის არ თრგუნავს გლუკაგონის სეკრეციას და არ მოქმედებს კუჭის დაცლასა და საკვების მოხმარებაზე. თუმცა, მას შეუძლია მონაწილეობა მიიღოს ლიპიდური ცვლის რეგულაციაში [4;10].

გმპ-1 არსებობს ორი ბიოლოგიურად აქტიური პეპტიდური ფორმით, რომლებიც პროგლუკაგონის (პრეპროგლუკაგონის) წინამორბედის წარმოებულეა. პირველი იზოფორმა მოიცავს 30 ამინომჟავურ ნაშთს - გმპ-1(7-36)-ამიდი, რომელიც სისხლში მოცირკულირე გმპ-1-ის 80%-ს შეადგენს და ამ ინკრეტინის ძირითადი ფორმაა, ხოლო მეორე - საკუთრივ გმპ-1-ია [3;5].

ფიზიოლოგიურ პირობებში მოცირკულირე გმპ-1 და გიპ-ი იხლიჩება დიპეპტიდილ პეპტიდაზის ინჰიბიტორ-4-ით (დპი-4). დპი-4-ი ბიოლოგიურად აქტიურ ინკრეტინებს N-ტერმინალური ბოლოდან აცილებს ორ ამინომჟავურ ნაშთს, მიიღება ჰორმონის მოკლე ფრაგმენტები, რომლებსაც სრულად აქვთ დაკარგული ბიოლოგიური აქტიურობა. ეს მონაცემები საფუძვლად დაედო იდეას, რომლის მიხედვით, შესაძლებელია შეიქმნას დპი-4-ის მაინაქტივირებელი საშუალება, რაც ეფექტური საშუალება იქნება გლიკემიის ფიზიოლოგიური კონტროლისათვის.

დპი-4-ი მიეკუთვნება ოლიგოპეპტიდაზების ოჯახს, რომელიც შედგება ოთხი აქტიური ფერმენტისაგან: დპი-4, ფიბრობლასტების აქტივაციის ცილა, დპი-8, დპი-9 და ორი ცილა ფერმენტული აქტიურობის გარეშე: დპი-4-ის მსგავსია ცილა-6 და დპი-10. დპი-4-ი ჯგუფში გავრცელებული ფერმენტია, რომელიც დაკავშირებულია, უჯრედის ზედაპირის მემბრანასთან. ასევე, ის გვხვდება სისხლის პლაზმაში მოცირკულირე ხსნადი ფორმის სახითაც. ადამიანებში დპი-4 ექსპრესირდება ეპითელის, კაპილარების ენდოთელის უჯრედებსა და ლიმფოციტებზე. დპი-4-ის სუბსტრატებია სხვადასხვა ნეიროპეპტიდები, ჰორმონები და ჰემოკინები. ცილა შედგება დაახლოებით 766 ამინომჟავური ნაშთისაგან. გმპ-1 და გიპ-ი არიან დპი-4-ის ენდოგენური ფიზიოლოგიური სუბსტრატები, რომელთა კონცენტრაცია და in vivo ცირკულაცია დაკავშირებულია დპი-4-ის აქტიურობასთან [14].

### 3.4.8.1. ინკრეტინების ფიზიოლოგიური ეფექტები

ინკრეტინების ფიზიოლოგიური მოქმედება დაკავშირებულია სპეციფიკურ რეცეპტორებთან, რომელიც ორგანიზმის მრავალ ორგანოშია წარმოდგენილი, მათ შორის: კუჭქვეშა ჯირკვალსა და თავის ტვინში [5]. სისხლის მიმოქცევაში მყოფი გმპ-1-ის ნახევარდაშლის დრო 60-90 წუთია. დპი-4-ის მიერ მათი დაშლის შედეგად მიიღება მეტაბოლიტი, რომელსაც შეუძლია იმოქმედოს გმპ-1-ის რეცეპტორების ანტაგონისტად [6;15].

ინკრეტინები სისხლის მიმოქცევის წრეში, გადადიან ნაწლავების უჯრედებიდან მთელი დღის მანძილზე. მათი დონე მატულობს საკვების მიღების პასუხად, გიპ-ი სეკრეტირდება

ნაწლავის K-უჯრედებით<sup>47</sup>, ხოლო გმპ-1 - ნაწლავის L-უჯრედებით<sup>48</sup>. საკვების მიღების შემდეგ გიპ, სისხლში 10-ჯერ უფრო მეტი კონცენტრაციით ცირკულირებს, ვიდრე გმპ-1-ი. ორივე ინკრეტინი, გლუკოზის 108 მგ/დლ-მდე (6.0 მმოლ/ლ) კონცენტრაციის პირობებში, ხასიათდება მსგავსი ინსულინოტროპული ეფექტებით, როცა გლუკოზის დონე 140 მგ/დლ-ია (7.8 მმოლ/ლ), გიპ-ი ინსულინის სეკრეციაზე უმნიშვნელო გავლენას ახდენს. გმპ-1-გან განსხვავებით, გიპ-ი არ თრგუნავს გლუკაგონის სეკრეციას, რამდენადაც, გმპ-1-ის გავლენის ხარისხი, ინსულინის სეკრეციაზე დამოკიდებულია სისხლის პლაზმაში გლუკოზის კონცენტრაციაზე, გლიკემიის დონის ნორმასთან მიახლოებასთან ერთად, გმპ-1-ის გავლენა ინსულინის სტიმულაციაზე მცირდება [12].

გმპ-1-ის ინსულინოტროპული ეფექტები, დაწვრილებით არის შესწავლილი ექსპერიმენტულ ცხოველებზე. მაგალითად, თაგვებში გლუკოზისადმი ტოლერანტობის დარღვევის შედეგად, გმპ-1-ი ზრდის β-უჯრედების უნარს ჰიპერგლიკემიის მიმართ [7]. ანალოგიური მექანიზმით გმპ-1-ით ვირთაგვის კუჭქვეშა ჯირკვლის β-უჯრედების დამუშავებით, უჯრედები მგრძნობიარენი ხდებიან გლუკოზის დონისადმი და იწყებენ ინსულინის სეკრეციას [13]. გმპ-1-ის ანტაგონისტების ინფუზიამ ბაბუინებსა და მღრნელებში, უზმოზე გამოიწვია სისხლის პლაზმაში გლუკოზის კონცენტრაციის მომატება და ინსულინის კონცენტრაციის დაქვეითება გლუკოზის პერორალური მიღებისას [2]. გარკვეული ექსპერიმენტების შედეგები მიუთითებს, რომ გმპ-1-ის მოქმედების დარღვევა წარმოადგენს ინსულინის სეკრეციის დაქვეითებას და გლიკემიის დონის მომატებას. გარდა იმისა, რომ გმპ-1-ი გავლენას ახდენს ინსულინის სტიმულაციაზე და პარალელურად, ასტიმულირებს ლანგერჰანსის კუნძულების, *in vitro* უჯრედულ ხაზებში ინსულინის ბიოსინთეზს [2;13].

გლუკოზის დონე სისხლში განისაზღვრება გლუკოზის მიღების და მისი ელიმინაციის სიჩქარეებით. უზმოზე გლუკოზის ნორმალური კონცენტრაცია (70-100 მგ/დლ; 3.8-5.6 მმოლ/ლ), ღვიძლში გლუკოზის პროდუქციის სიჩქარესა და პერიფერიული ქსოვილებით, გლუკოზის შთანთქმის სიჩქარეს შორის ბალანსით ნარჩუნდება.

სისხლის პლაზმაში, გლუკოზის კონცენტრაციის დაქვეითების საპასუხოდ (მაგ.: შიმშილისას), კუჭქვეშა ჯირკვლის α-უჯრედების მიერ სინთეზირდება გლუკაგონი. ეს განაპირობებს სისხლის პლაზმაში გლუკოზის შთანთქმის მატებას<sup>49</sup>, რაც გლუკოზას ინარჩუნებს სისხლის პლაზმაში, ვიწრო ფიზიოლოგიური დიაპაზონის ფარგლებში.

გმპ-1-ის სეკრეცია იწყება საკვების მიღების შემდეგ, ნაწლავებში საკვების მოხვედრის ნეიროპერორალური სიგნალების საპასუხოდ. საკვები სისხლში იწვევს გლუკოზის დონის მატებას, რაც გმპ-1-ის და გიპ-ის ერთობლივი სეკრეციით ასტიმულირებს β-უჯრედებს, რომელიც ერთდროულად ახორციელებენ გლუკოზის დონის მარეგულირებელი

<sup>47</sup> წვრილი ნაწლავის ლორწოვანი გარსის ენდოკრინული უჯრედები, სეკრეტირებენ გლუკოზადამოკიდებულ, ინსულინოტროპულ პოლიპეპტიდს.

<sup>48</sup> ნაწლავის ენდოკრინული უჯრედები. ძირითადი ფუნქცია არის პეპტიდური ჰორმონების სეკრეცია. K-დაL-უჯრედები, მიეკუთვნება აპუდოციტებს (APUD უჯრედები), ისინი დიფუზურად არიან განლაგებული. მიიტაცებენ ამინომჟავების წინამორბედ მოლეკულებს და გარდაქმნიან მათ აქტიურ ამინებად ან დეკარბოქსილირების რეაქციის საშუალებით წარმოქმნიან დაბალმოლეკულურ პეპტიდებს.

<sup>49</sup> გლუკოზა ღვიძლში წარმოიქმნება გლიკოგენოლიზის და გლუკონეოგენეზის გზით.

პეპტიდური ჰორმონების - ინსულინის და ამინალინის სეკრეციას. გმპ-1-ი იწვევს ინსულინის გლუკოზადამოკიდებულ სეკრეციას. ინსულინი არეგულირებს გლუკოზის პოსტპრანდიალურ დონეს, რითაც ასტიმულირებს გლუკოზის შთანთქმას ინსულინმგრძობიარე ქსოვილებით (ღვიძლი, კუნთების ცხიმოვანი ქსოვილი) და ამ სახით განაპირობებს გლუკოზის ელიმინაციას.

ამრიგად, გმპ-1-ი განაპირობებს გლუკოზის ჰომეოსტაზის შენარჩუნებას და არეგულირებს საკვების მოხმარებას, ინარჩუნებს  $\beta$ -უჯრედებს ჯანმრთელ მდგომარეობაში. გმპ-1-ის ინსულინტროპული მოქმედება გლუკოზის დონის დაცემის ან მისი ნორმალურ მნიშვნელობასთან მიახლოებისას მცირდება. სწორედ ასეთი მექანიზმით ქვეითდება ჰიპოგლიკემიის განვითარების ალბათობა [9].

#### **3.4.8.1.1. გლუკაგონის სეკრეციის დათრგუნვა**

გმპ-1-ი გლუკოზის დონის მიუხედავად, თრგუნავს კუჭქვეშა ჯირკვლის ქსოვილის ალფა-უჯრედებით გამომუშავებული გლუკაგონის სეკრეციას. შედეგად ღვიძლის მიერ გლუკოზის გამომუშავება მცირდება. საკვების მიღების შემდეგ გმპ-1-ის სეკრეცია აძლიერებს ინსულინის გამომუშავებას და ამცირებს კუჭქვეშა ჯირკვლის მიერ გლუკაგონის წარმოქმნას. მთლიანობაში გმპ-1-ის ეფექტების კომბინაცია, საკვებით სტიმულირებული ინსულინის სეკრეციასთან ერთად, არეგულირებს სისხლის პლაზმაში გლუკოზის პოსტპრანდიალურ დონეს. უზმოზე სისხლის პლაზმაში, გლუკოზის კონცენტრაცია განისაზღვრება, გლუკაგონით ათვისებული გლუკოზის და მისი ინსულინით სტიმულირებულ ელიმინირებას შორის ბალანსით. გლუკაგონის და ინსულინის სეკრეციას შორის შეფარდება მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ორგანიზმში გლუკოზის ჰომეოსტაზის შენარჩუნებაში.

#### **3.4.8.1.2. კუჭის დაცლის რეგულაცია**

გმპ-1-ის ერთ-ერთ მთავარი ფუნქცია არის კუჭის დაცლის სიჩქარეზე ზემოქმედება, რაც თავის მხრივ გავლენას ახდენს პოსტპრანდიალური გლუკოზის დონის რყევაზე. სავარაუდოდ, გმპ-1-ით განპირობებული კუჭის დაცლის პროცესი ხორციელდება გმპ-1-ის დაკავშირებით თავის ტვინში არსებულ მის რეცეპტორებთან, რაც იწვევს ცთომილი ნერვის განშტოებების პარასიმპათიკურ სტიმულაციას და კუჭის დაცლის პროცესის რეგულაციას. გარდა ამისა, გმპ-1-ი აქვეითებს კუჭში მარილმჟავას პროდუქციას და ამ გზით რეგულირდება მათი რაოდენობა საკვების მყარი კომპონენტების მიღების დროს. ამრიგად, გმპ-1-ი განაპირობებს კუჭის შიგთავსის მონელებას და ამცირებს კუჭის შიგა სანათურის მოცულობას. ამ მოვლენების ზოგადი შედეგი არის, მსხვილ ნაწლავში საკვები ნივთიერებების მიღების რეგულაციის გზით, გლუკოზის დონის პოსტპრანდიალური რყევების შეზღუდვა [19;20].

### 3.4.8.1.3. საკვების მოხმარების და სხეულის მასის დაქვეითება

გმპ-1-ი გარკვეულ როლს ასრულებს საკვების მოხმარების ცენტრალურ რეგულაციაში. სხვადასხვა ექსპერიმენტული ცხოველური მოდელების გამოყენებით, ნაჩვენებია, რომ გპ-1-ის რეცეპტორები წარმოდგენილია ცნს-ის სხვადასხვა განყოფილებებში, მათ შორის: ჰიპოთალამუსის ბირთვებსა და area postrema-ს<sup>50</sup> და ისინი ჩართულია საკვების მოხმარების კონკრეტულ პროცესში.

აღსანიშნავია, რომ ჰიპოთალამუსის ბირთვებსა და area postrema-ში ჰემატოენცეფალური ბარიერი არ გვხვდება, რაც საშუალებას აძლევს გმპ-1-ს შეაღწიოს მათში. კვლევები აჩვენებს, რომ გმპ-1-ის შეყვანა, უშუალოდ მღრნელების თავის ტვინის პარაკუჭებში, იწვევს საკვების მოხმარების დოზადამოკიდებულ დაქვეითებას. გმპ-1-ის ინტრავენტრიკულური ანტაგონისტების შეყვანა, პირიქით, ამაღლებს საკვების მოხმარებას, რაც სხეულის მასის გაზრდას იწვევს [8].

გმპ-1-ი ინარჩუნებს კუჭქვეშა ჯირკვლების β-უჯრედებს ჯანმრთელ მდგომარეობაში. გმპ-1-ს შეყვანა ჯანმრთელ ვირთაგვებსა და თავგებში ასევე ბებერ გლუკოზატოლერანტულ ვირთაგვებში, გამოიწვია β-უჯრედების რაოდენობის გაძლიერებული პროლიფერაცია და კუჭქვეშა ჯირკვალში მათი რაოდენობის გაზრდა. მოდელურ ცხოველებში, როგორც *in vivo* ისე *in vitro* ნაჩვენებია, რომ ცხოველებში β-უჯრედების სტიმულაციის პარალელურად, გმპ-1-ი განაპირობებს არადიფერენცირებული პანკრეასის უჯრედ-წინამორბედებისაგან, ფუნქციურად აქტიური β-უჯრედების წარმოქმნას [11;18].

გიპ-ის მოქმედების მექანიზმი შესწავლილია, სხვადასხვა იზოლირებულ, მოდელურ კუჭქვეშა ჯირკვლის β-უჯრედებში, პერფუზირებულ კუჭქვეშა ჯირკვალზე, ინტაქტურ ლაბორატორიულ ცხოველებში. მნიშვნელოვანი აღმოჩნდა ექსპერიმენტებში, კლონირებული რეცეპტორების გამოყენება, რომლის მიზანი იყო გამოერკვიათ გიპ-ის მოლეკულის აქტიური საიტი და უჯრედული აქტივაციის მექანიზმები ნორმასა და პათოლოგიაში. ცნობილია, რომ ინსულინის სეკრეციის დარღვევა, გაცხიმოვნების და მეორე ტიპის შაქრიანი დიაბეტის შემთხვევებში, იწვევს პანკრეასის β-უჯრედებში გიპ-ის რეცეპტორების ექსპრესიის დაქვეითებას და შესაბამისად, ინკრეტინული სიგნალის გადაცემის დათრგუნვას. ამ ფაქტით აიხსნება მეორე ტიპის შაქრიანი დიაბეტის დროს, ინკრეტინებისადმი მგრძნობელობის დაქვეითება [17].

ამრიგად, ჰორმონ-ინკრეტინები გმპ-1-ის და გიპ-ის მოქმედება ხორციელდება მათი ნაწილობრივი გავლენით ორი საკვანძო ჰორმონის: ინსულინის და გლუკაგონის შეფარდებაზე, საკვების მოხმარების რეგულაციაზე, ქიმუსის გადაადგილებაზე, პანკრეასის β- უჯრედების პროლიფერაციაზე და დიფერენცირებაზე.

<sup>50</sup> ურდულის როსტრალურად IV პარაკუჭის ორივე მხარეს აღინიშნება პატარა მომრგვალებული შემადლება -მიმდებარეარე (area postrema), იგი შეიცავს სასტრობლასტების მსგავს უჯრედებს, არტერიოლებს, სინუსოიდებს და გარკვეული რაოდენობით აპოლარულ და უნიპოლარულ ნეირონებს.

### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Ahren B. New strategy in type 2 diabetes tested in clinical trials. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) affects basic caused of the disease// *Lakartidningen*. - 2005. - 102 (8). - 545-549.
2. Baggio L., Kieffer T., Drucker D. Glucagon-like peptide-1, but not glucose-dependent insulinotropic peptide, regulates fasting glycaemia and nonenteral glucose clearance in mice // *Endocrinology*.— 2000.— 141. — 3703-3709.
3. Chang X., Keller D., Bjorn S., Led J. Structure and folding of glucagon-like peptide-1-(7-36)-amide in trifluoroethanol studied by NMR // *Mag. Reson. Chem.* — 2001. — 39. — 477.
4. Deacon C., Holst J. Saxagliptin: a new dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes // *Adv. Ther.* — 2009. — 26 (5). — 488-499.
5. Drucker D. Glucagon-like peptides: regulators of cell proliferation, differentiation, and apoptosis // *Mol. Endocrinol.* — 2003.— 17. — 161-171.
6. Drucker D. Minireview: The glucagon-like peptides // *Endocrinology*.- 2001.-142. - 521-527.
7. Flamez D., Van Breusengem A., Scrocchi L. et al. Mouse pancreatic beta-cells exhibit preserved glucose competence after disruption of the GLP-1 glucagon-like peptide-1 receptor gene // *Diabetes*. — 1988. — 47. — 646-652.
8. Gake B., Gallwitz B., Eriksson J., Hellqvist A., Gause-Nilsson I. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomized controlled trial // *J. Clin. Pract.* — 2010. — 64 (12). — 1619-1631.
9. Goke R., Wagner B., Fehmann H., Goke B. Glucosodependency of the insulin stimulatory effect on glucagon-like peptide-1(7-36)amide on the rat pancreas // *Res. Exp. Med. (Berl.)*.— 1993. — 193.— 97-103.
10. Hansen P., Corbett J. Incretin hormones and insulin sensitivity // *Trends Endoc. Metab.* — 2005. — 16(4). — 135-136.
11. Henry J., Han R. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. — 2004. — 27 (11). — 2628-2635.
12. Holz G., Kuhlreiber W., Habener J. Pancreatic beta-cells are rendered glucose-competent by the insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1 (7-37) // *Nature*. - 1993. - 361. - 646-652.
13. Jadinsky M., Pflutzner A., Paz-Pacheco E. Saxagliptin given in combination with metformin in patients with type 2 diabetes, compared with either monotherapy: a randomised controlled trial // *Diabetes Obes. Metab.* — 2009. — 10. — 110-115.
14. Kirby M., Yu D., O'Connor S., Gorrell M. Inhibitor selectivity in the clinical application of dipeptidyl peptidase-4 inhibition // *Clin. Sci.* — 2010. — 118. — 31-41.
15. Nauck M., Heimesaat M., Orskov C. et al. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide-1 [7-36]amide but not not synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type 2 diabetes mellitus // *J. Clin. Invest.* — 1993. — 91. — 301-307.
16. Perfetti R., Zhou J., Doyle M., Egan J. Glucagon-like peptide-1 induces cell proliferation and pancreatic-duodenum homeobox-1 expression and increases endocrine cell mass in the pancreas of old, glucose-tolerant rats // *Endocrinology*. — 2000. — 141. — 4600-4605.
17. Perley M., Kipins D. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects // *J. Clin. Invest.* — 1967. — 46. — 1954-1962.
18. Poon T., Nelson P., Shen L. et al. Exenatide improves glycemic control and reduces body weight in subjects with type 2 diabetes: a dose-ranging study // *Diabetes Technol. Ther.* — 2005. — 7 (3).— 467 -477.

19. Sheen A.J., Charpentier C.J., Ostgren A.H., Gause-Nilsson I. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus // *Diab. Metab. Res. Rev.* — 2010. — 26 (7). — 540-549.
20. Zander M., Madsbad S., Madsen J., Holst J. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide-1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study // *Lancet.* — 2002. — 359. — 824-830.

### 3.5. გლიპროლინების ოჯახის პეპტიდები

ადამიანის ყბაყურა ჯირკვლის სეკრეტიდან გამოყოფილი პროლინით მდიდარი პეპტიდის ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: Ser-Pro-Pro-Gly-Lys-Pro-Gln Gly-Pro - Pro-Pro-Gln-Gly-Gly-Asn-Gln-Pro-Gln-Gly-Pro-Pro-Pro-Pro-Pro-Gly-Lys-Pro-Gln-Gly-Pro-Pro-Pro-Gln-Gly-Gly-Asn-Lys-Pro-Gln-Gly-Pro-Pro-Pro-Pro-Gly-Lys-Pro-Gln-Gly-Pro-Pro-Pro-Gln-Gly-Gly-Ser-Lys-Ser-Arg-Ser- Ala.

თავდაპირველად გლიპროლინებს მიეკუთვნებდნენ მოკლე პეპტიდებს, რომლებიც ხასიათდებოდნენ ფართო ბიოლოგიური მოქმედების სპექტრით. მათ შემადგენლობაში ძირითადად წარმოდგენილია ამინომჟავების პროლინის და გლიცინის ნაშთები (PGP, GP, PG, cPG). დღესდღეობით პეპტიდების ეს ჯგუფი გაფართოვდა. ფიზიოლოგიური ეფექტები აღმოაჩნდა N-აცეტილირებულ PGP-ს (Ac-PGP) [2;12;]. არგინინ და ლეიცინი შემცველ გლიპროლინებს უწოდებენ დი, ტრი და ტეტრაპეპტიდებს. ისინი პროლინის და გლიცინის გარდა, შეიცავენ სხვადასხვა პოზიციებში არგინინის და ლეიცინის ნაშთებს. ამავე ოჯახში შედის პროლინით მდიდარი მოკლე ოლიგოპეპტიდები, რომლებიც მიიღება ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორ-1-ის დეგრადაციის შედეგად. მათ შორის არის ამ ცილის N-კიდურა ფრაგმენტი - Gly-Pro-Glu [13;20].

ენდოგენური PGP წარმოადგენს კოლაგენის ფრაგმენტს, რომელიც მიიღება მატრიქსული მეტალოპროტეაზების 1 და 9 ასევე პროლინენდოპეპტიდაზის მოქმედებით. დიდი ალბათობით, მისი წყარო არის ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი (IGF-1) [5;15;20]. გლიპროლინების ეგზოგენურ წყაროდ ითვლება პროლინით მდიდარი საკვები ცილები მაგალითად, ჟელატინი. კოლაგენის და ჟელატინის ჰიდროლიზატების პერორალურად მიღება, ადამიანის სისხლში იწვევს პროლინისა და ჰიდროქსიპროლინის შემცველი სხვადასხვა ოლიგოპეპტიდების წარმოქმნას. ყოველივე აღნიშნული, საშუალებას იძლევა ეს ცილოვანი პროდუქტები გამოყენებული იყოს ზოგიერთი დაავადებების პროფილაქტიკასა და მკურნალობაში [10;21].

PGP მდგრადია ბიოდეგრადაციის მიმართ. ორგანიზმში მისი შეყვანის ფორმის მიუხედავად, ის შეუცვლელი სახით გვხვდება სისხლის პლაზმაში და ნარჩუნდება 3-5 საათის მანძილზე აქედან გამომდინარე, ადამიანს შეუძლია მისი პერორალურად მიღება [24].

#### 3.5.1. გლიპროლინების ნეიროპროტექტული ეფექტები

cPG-ს ნეიროფსიქოტროპული მოქმედების სავარაუდო მექანიზმებს მიეკუთვნება თავის ტვინის სხვადასხვა სტრუქტურებში, მიზანმიმართულად შეცვალოს სეროტონინის,

ნორადრენალინის და დოფამინის შემცველობა, რაც ექსპერიმენტულად ნაჩვენებია, ნერვული უჯრედების კულტურებში. მაგალითად, თავის ტვინის ნეიროტროფული ფაქტორის (BDNF) მომატება. დღესდღეობით არ არსებობს პირდაპირი მტკიცებულება, რომელიც დაადასტურებდა cPG-ს დაკავშირებას ნეირონების რეცეპტორებთან, მაგრამ ნაჩვენებია სეროტონინის, გლუტამინის და  $\gamma$ -ამინოჰიდროქსიმჟავას ცალკეული რეცეპტორების აქტიურობის ცვლილება. cPG-ს შეუძლია გლუტამატის AMPA-რეცეპტორების<sup>51</sup> იონური ძაბვის მოდულირება [7;8].

ადამიანის მიკროსისხლძარღვების ენდოთელური უჯრედების ხაზზე ჩატარებულმა ექსპერიმენტებმა აჩვენა, რომ cPG-ს შეუძლია IGF-1-ის აქტიურობის სტიმულირება (პარალელურად ის გვევლინება მის მეტაბოლიტად). როცა მისი რაოდენობა არასაკმარისია ის ასტიმულირებს მის მოქმედებას, სიჭარბის შემთხვევაში კი თრგუნავს. შესაძლებელია, მსგავსი მექანიზმებით cPG-ი მონაწილეობდეს, ვირთაგვების იშემიურად დაზიანებული ტვინის კაპილარების აღდგენის გაუმჯობესებაში და თავგებში ლიმფოიდური ახალწარმონაქმნების ზრდის ინჰიბირებაში [5].

დანარჩენი გლიპროლინების გავლენა ცხოველების ნერვულ სისტემაზე ნაკლებად არის შესწავლილი. მწვავე იშემიური დაავადების ფონზე, ნეიროპროტექტული თვისებები გამოავლინა GPE ტრიპეპტიდმა, პეპტიდი წარმოადგენს IGF-1-ის N-კიდურა ფრაგმენტს [20]. GPE-ი არ უკავშირდება IGF-1-ის რეცეპტორს. როგორც ჩანს, ის მოქმედებს ისეთი პროცესების რეგულაციაში, როგორც არის პოსტრამდელი ანთება, ასტროციტოზი და ახალი სისხლძარღვების წარმოქმნა [6]. გარდა ნეიროპროტექტული ეფექტებისა, გამოვლინდა გლიპროლინები, კერძოდ, AcPGP-ს მოქმედება ნერვული სისტემის პათოლოგიაში. ნაჩვენებია, მათი მომატება ვირთაგვის თავის ტვინში, იშემიური ინსულტის შემდეგ, ასევე გამოვლინდა მისი აპოპტოზის ინდუცირების უნარი [9].

### 3.5.2. გლიპროლინების გასტროპროტექტული ეფექტები

ექსპერიმენტულად ნაჩვენებია, რომ პეპტიდები: PGP, AcPGP, PG, GP, WP, GPGG, RPPG, ამა თუ იმ სახით იცავს კუჭის-ლორწოვან გარსს სხვადასხვა ფაქტორებით (ეთანოლი, ინდომეტაცინი, ძმარმჟავა და სხვა) გამოწვეული სტრესისაგან [1;19].

შესაძლებელია გასტროპროტექტულ ეფექტებში, გლიპროლინების აქტიურობა გამოწვეული იყოს მისი ანტიოქსიდანტური თვისებებით. ექსპერიმენტებმა ეთანოლურ მოდელზე აჩვენა, რომ PGP და PG (გარდა GP-ის), პროფილაქტიკური შეყვანა ამცირებს წყლულის ფორმირებას. ეფექტები კორელაციაში იყო სუპეროქსიდდისმუტაზის, კატალაზის აქტიურობის და ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პროდუქტების შემცირებით. PGP ასევე ამცირებდა ინდომეტაცინით გამოწვეულ კუჭის წყლულს [3;4].

აცეტატი მიღებული კუჭის წყლულის მოდელებში ნაჩვენებია PGP, PG, AcPGP (გარდა GP-ის) ანტიანთებითი თვისებები. გარდა ამისა, მათ აქვთ ანტიწყლულოვანი ეფექტები. PGP და AcPGP ანტიანთებითი ეფექტები უკავშირდება ი-რნმ-ის ექსპრესიის

---

<sup>51</sup> ეს რეცეპტორები მონაწილეობენ ნეირონებს შორის სწრაფად აღზუნებადი სიგნალების გადაცემაში.

დაქვეითებას, რომელიც პასუხისმგებელია GRO/CINC-1 (growth related oncogene/cytokine-induced neutrophil chemoattractant-1) პროდუქციაზე. GRO/CINC-1 პეპტიდი წარმოადგენს ნეიტროფილების ქემოატრაქტანტს და ხელს უწყობს დაზიანებულ ადგილებში მათ მიზიდვას[1].

### 3.5.3. გლიპროლინების მონაწილეობა რეგენერაციულ პროცესებში

გლიპროლინების მონაწილეობით მიმდინარე რეგენერაციული პროცესებიდან, უპირატესად, ყურადღებას იპყრობს ანთების დროს, გარეუჯრედული მატრიქსის კოლაგენის დაშლის პროდუქტები. პირველ რიგში Ac-PGP და PGP [15;23].

Ac-PGP აჩქარებს კანზე მიყენებული ჭრილობის შეხორცებას. *in vitro* ნაჩვენებია თავის ფიბრობლასტების ზრდის დაჩქარება ციკლური პროლილ-ჰიდროქსიპროლინის გამოყენებით [21].

კანის საფარველის ჭრილობის სწრაფი შეხორცების მექანიზმი, შესაძლოა დაკავშირებული იყოს Ac-PGP-ს ახალი სისხლძარღვების წარმოქმნის დაჩქარებასთან. ჭრილობაში Ac-PGP-ს ადგილობრივი შეყვანა, ასტიმულირებს ადამიანში ტრანსპლანტირებული ენდოთელური უჯრედების წინამორბედის მიგრაციას, შეხორცებას და ანგიოგენეზს. Ac-PGP-ს მიერ სტიმულირებული ახალი სისხლძარღვების წარმოქმნა ნაჩვენებია, თავების უკანა კიდურების იშემიურ მოდელში [12;13].

PGP-ს შემთხვევაში ნაჩვენებია, რომ მას შეუძლია ნეიტროფილების ქემოტაქსისური მიზიდვა. გარდა ამისა, მონაწილეობს ანთების საწინააღმდეგო პროცესებში [14].

თავებში სეფსისის ექსპერიმენტულ მოდელებში, გამოვლინდა Ac-PGP-ს ბაქტერიოციდული აქტიურობა, რაც აისახა წყალბადის ზეჟანგის წარმოქმნაში. ფილტვებში შემცირდა ანთებითი პროცესები და იმუნური უჯრედების აპოპტოზი. Ac-PGP-ის მოქმედებით გაიზარდა  $\gamma$ -ინტერფერონის პროდუქცია, პარალელურად დაითრგუნა, როგორც *in vivo* ისე *in vitro* სიმსივნის ნეკროზის  $\alpha$ -ფაქტორის პროდუქცია [11].

გლიპროლინები ზოგიერთი პათოლოგიის დროს, მაგალითად, ფილტვების შეშუპების დროს გვევლინება ამ დაავადების მარკერის როლში. კერძოდ, Ac-PGP და PGP-ს მომატებულია, რაც არ შეინიშნება ჯანმრთელ ადამიანებში [15]. თავებში Ac-PGP-ს ასპირაცია იწვევს ანტიანთებითი CXCL1-ი ქემოკინის მომატებას და ფილტვებში ნეიტროფილების მოზღვაებას [2]. Ac-PGP-ი *in vitro* ქემოტაქსისურ მოქმედებას ავლენს ადამიანის ნეიტროფილებში, რაც ციტოპლაზმური კალციუმის იონების მობილიზაციას და ძირითადი ანთებითი ქემოკინის ინტერლეიკინ 8-ს გამოთავისუფლებას იწვევს [16]. გარდა ამისა, Ac-PGP-ს შეუძლია ისეთი ფერმენტების გააქტივება, რომლებიც კოლაგენის დაშლას იწვევს. ექსპერიმენტებით გამოვლინდა, რომ Ac-PGP-ით ადამიანის ბრონქების პირველადი ეპითელური უჯრედები სტიმულაცია, ზრდის მატრიქსული მეტალოპროტეინაზა-9-ის გამოთავისუფლებას [18]. ასეთ ვითარებაში შესაძლებელია წარმოიქმნას ჩაკეტილი წრე: გარეუჯრედული მატრიქსის დამშლელი ფერმენტები ზრდიან Ac-PGP და PGP-ს რაოდენობას, ხოლო ისინი თავის მხრივ ზრდიან ამ ფერმენტის რაოდენობას, რამაც შესაძლოა ქრონიკული ანთება გამოიწვიოს.



გარდა იმისა, რომ გლიპროლინები: Ac-PGP და PGP, ორგანიზმის პეპტიდურ რეგულაციაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ, არსებობს ექსპერიმენტული მონაცემები, რომლებიც მიუთითებენ მათ როლზე ფილტვების ქრონიკული ანთების პათოგენეზში. აქედან გამომდინარე, პერსპექტიულია ისეთი აგენტების გამოყენება, რომელიც მოახდენს მათ ქემოატრაქტანტულ და ანტიანთებითი მოქმედების შესუსტებას. ამ მიზნით ექსპერიმენტებში გამოყენებულია პეპტიდი Arg-Thr-Arg (RTR), რომელიც უშუალოდ უკავშირდება PGP-ს და ახდენს მისი თვისებების ნეიტრალიზაციას. ნეიტროფილების მიგრაციის და აქტივაციის შეჩერებით სრულად დაითრგუნა PGP-ით ინდუცირებული ფილტვების ემფიზემა თავებში [18;22]. PGP-ს და მისი აცეტილირებული ფორმების მოქმედების (როგორც დადებითი ისე უარყოფითი) მოლეკულური მექანიზმები უკავშირდება ქემოკინური რეცეპტორების მხოლოდ ერთ ტიპს - CXCR2-ს. გარდა ამისა, ამ რეცეპტორებთან არის კავშირში Ac-PGP-ს სისხლძარღვოვანი და ჭრილობის შეხორცების დადებითი ეფექტები. ამ რეცეპტორების გააქტივება ძვლის ტვინში, იწვევს მოცირკულირე ანგიოგენური უჯრედები აქტივაციას. ამ რეცეპტორების ბლოკატორები, თრგუნავენ ტრიპეპტიდების დადებით მოქმედებას [11].

CXCR2-ის რეცეპტორების ბლოკატორები ასევე იწვევენ Ac-PGP-ს ქემოტაქსისურ მოქმედებას ნეიტროფილებზე. გარდა ზემო აღნიშნულისა, გლიპროლინები: GP, PGP და GPGG შიდა ვენური შეყვანისას იწვევენ სისხლის შედედების საწინააღმდეგო ეფექტებს. PGP და PG-ს პერორალური შეყვანა ამცირებს თრომბების აგრეგაციას ვირთაგვების შესაბამის მოდელებში [2;17].

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Bakaeva, Z. V., Sangadzhieva, A. D., Tani, S. et al. (2016) Glyprolines exert protective and repair-promoting effects in the rat stomach: Potential role of the cytokine GRO/CINC-1. *Journal of Physiology and Pharmacology*, vol. 67, no. 2, pp. 253–260.
2. Braber, S., Overbeek, S. A., Koelink, P. J. et al. (2011) CXCR2 antagonists block the N-Ac-PGP-induced neutrophil influx in the airways of mice, but not the production of the chemokine CXCL1. *European Journal of Pharmacology*, vol. 668, no. 3, pp. 443–449. DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.03.025
3. Falalyeyeva, T. M., Samonina, G. E., Beregovaya, T. V. et al. (2010) Effect of glyprolines PGP, GP, and PG on homeostasis of gastric mucosa in rats with experimental ethanol-induced gastric ulcers. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 149, no. 6, pp. 699–701. DOI: 10.1007/s10517-010-1028-7.
4. Fleishman, M. Yu., Tolstenok, I. V., Lebed'ko, O. A. et al. (2015) Effects of glyprolines on DNA synthesis and free radical oxidation in mouse gastric mucosa under physiological conditions and during therapy with oral non-steroid anti-inflammatory drugs. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 159, no. 4, pp. 502–504. DOI: 10.1007/s10517-015-3003-9.
5. Guan, J., Gluckman, P., Yang, P. et al. (2014) Cyclic glycine-proline regulates IGF-1 Homeostasis by altering the binding of IGFBP-3 to IGF-1. *Scientific Reports*, vol. 4, article 4388. DOI: 10.1038/srep04388

6. Guan, J., Mathai, S., Liang, H.-p., Gunn, A. J. (2013) Insulin-like growth factor-1 and its derivatives: Potential pharmaceutical application for treating neurological conditions. *Recent Patents on CNS Drug Discovery*, vol. 8, no. 2, pp. 142–160. DOI: 10.2174/1574889811308020004
7. Gudasheva, T. A., Grigoriev, V. V., Koliashnikova, K. N. et al. (2016a) Neuropeptide cycloprolylglycine is an endogenous positive modulator of AMPA receptors. *Doklady Biochemistry and Biophysics*, vol. 471, no. 1, pp. 387–389. DOI: 10.1134/S160767291606003X
8. Gudasheva, T. A., Koliashnikova, K. N., Antipova, T. A., Seredenin, S. B. (2016b) Neuropeptide cycloprolylglycine increases the levels of brain-derived neurotrophic factor in neuronal cells.
9. Hill, J. W., Nemoto, E. M. (2015) Matrix-derived inflammatory mediator N-acetyl proline-glycine-proline is neurotoxic and upregulated in brain after ischemic stroke. *Journal of Neuroinflammation*, vol. 12, article 214. DOI: 10.1186/s12974-015-0428-z
10. Ichikawa, S., Morifuji, M., Ohara, H. et al. (2010) Hydroxyproline-containing dipeptides and tripeptides quantified at high concentration in human blood after oral administration of gelatin hydrolysate. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, vol. 61, no. 1, pp. 52–60. DOI: 10.3109/09637480903257711
11. Kim, S. D., Lee, H. Y., Shim, J. W. et al. (2011) Activation of CXCR2 by extracellular matrix degradation product acetylated Pro-Gly-Pro has therapeutic effects against sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 184, no. 2, pp. 243–251. DOI: 10.1164/rccm.201101-0004OC
12. Kwon, Y. W., Heo, S. C., Lee, T. W. et al. (2017) N-acetylated proline-glycine-proline accelerates cutaneous wound healing and neovascularization by human endothelial progenitor cells. *Scientific Reports*, vol. 7, article 43057. DOI: 10.1038/srep43057
13. Kwon, Y. W., Lee, S. J., Heo, S. C. et al. (2019) Role of CXCR2 in the ac-PGP-induced mobilization of circulating angiogenic cells and its therapeutic implications. *Stem Cells Translational Medicine Journal*, vol. 8, no. 3, pp. 236–246. DOI: 10.1002/sctm.18-0035
14. Ma, Y., Kleinbeck, K., Kao, W. J. (2011) Extracellular matrix-derived tripeptide proline-glycine-proline inhibits keratinocyte proliferation and migration. *Wound Repair and Regeneration*, vol. 19, no. 6, pp. 718–726. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2011.00734.x
15. O'Reilly, P., Jackson, P. L., Noerager, B. et al. (2009) N-alpha-PGP and PGP, potential biomarkers and therapeutic targets for COPD. *Respiratory Research*, vol. 10, article 38. DOI: 10.1186/1465-9921-10-38
16. Overbeek, S. A., Henricks, P. A. J., Srienc, A. I. et al. (2011) N-acetylated Proline-Glycine-Proline induced G-protein dependent chemotaxis of neutrophils is independent of CXCL8 release. *European Journal of Pharmacology*, vol. 668, no. 3, pp. 428–434. DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.03.022
17. Pastorova, V. E., Lyapina, L. A., Ashmarin, I. P. (2003) Prevention of thrombus formation with glyprolines on various models of prethrombotic state and thrombosis in rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 136, no. 4, pp. 319–322. DOI: 10.1023/b:bebm.0000010940.80757.90
18. Roda, M. A., Xu, X., Abdalla, T. H. et al. (2019) Proline-glycine-proline peptides are critical in the development of smoke-induced emphysema. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, vol. 61, no. 5, pp. 560–566. DOI: 10.1165/rcmb.2018-0216OC
19. Samonina, G., Lyapina, L., Kopylova, G. et al. (2000) Protection of gastric mucosal integrity
20. By gelatin and simple proline-containing peptides. *Pathophysiology*, vol. 7, no. 1, pp. 69–73. DOI: 10.1016/s0928-4680(00)00045-6

21. Saura, J., Curatolo, L., Williams, C. E. et al. (1999) Neuroprotective effects of Gly-Pro-Glu, the N-terminal tripeptide of IGF-1, in the hippocampus in vitro. *NeuroReport*, vol. 10, no. 1, pp. 161–164. DOI: 10.1097/00001756-199901180-00031
22. Shigemura, Y., Iwasaki, Y., Tateno, M. et al. (2018) A pilot study for the detection of cyclic prolyl-hydroxyproline (Pro-Hyp) in human blood after ingestion of collagen hydrolysate. *Clinical Trial Nutrients*, vol. 10, no. 10, article 1356. DOI: 10.3390/nu10101356
23. van Houwelingen, A. H., Weathington, N. M., Verweij, V. et al. (2008) Induction of lung emphysema is prevented by L-arginine-threonine-arginine. *The FASEB Journal*, vol. 22, no. 9, pp. 3403–3408. DOI: 10.1096/fj.07-096230
24. Wells, J. M., Gaggar, A., Blalock, J. E. (2015) MMP generated matrikines. *Matrix Biology*, vol. 44–46, pp. 122–129. DOI: 10.1016/j.matbio.2015.01.016
25. Zolotarev, Yu. A., Zhuikova, S. E., Ashmarin, I. P. et al. (2003) Metabolism of PGP peptide after administration via different routes. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 135, no. 4, pp. 361–364. DOI: 10.1023/a:1024612831380

### 3.6. იმუნური სისტემის პეპტიდური რეგულაცია

ძუძუმწოვრების იმუნური დაცვის სისტემა იყოფა შეძენილ (სპეციფიკური, ადაპტური) და თანდაყოლილ (კონსტიტუციური) იმუნიტეტად. შეძენილი იმუნიტეტის თავისებურებას წარმოადგენს, ლიმფოციტების ციტოგენეტიკური გარდაქმნები, რაც საბოლოო ჯამში იწვევს ანტიგენ-სპეციფიკურ პასუხს და იმუნოლოგიური მეხსიერების ფორმირებას. მეორე დამახასიათებელი თავისებურება კი არის - ინდუციბელობა. ინფექციის განმეორების შემთხვევაში, შეძენილი იმუნიტეტის, სპეციფიკური იმუნოლოგიური პასუხის და მეხსიერების ფორმირების წყალობით, იმუნიტეტი ახორციელებს ორგანიზმის სწრაფ და ეფექტურ დაცვას. თუმცა, ინფექციურ აგენტთან, პირველი კონტაქტის შემთხვევაში, მწვავე ინფექციური პროცესის გასაკონტოლებლად, ადაპტური პასუხის სიჩქარე საკმარისი არ არის [4].

გაცილებით მარტივი და ნაკლებად სპეციფიკური თანდაყოლილი იმუნიტეტის სისტემა, აღმოცენდა დაახლოებით 2.6 მლრ. წლის უკან. გაცილებით ადრე, ვიდრე უმაღლეს ხერხემლიანებში, ჩამოყალიბდა ევოლუციის პროცესში შეძენილი იმუნიტეტის სისტემა. ეს მექანიზმი გაცილებით სწრაფია და მულტიფუნქციური [19].

თანდაყოლილი იმუნიტეტის სისტემა, მოიცავს მექანიკურ ბარიერებსა და ფიზიოლოგიურ ფაქტორებს, რომელიც ხელს უშლის ორგანიზმში ინფექციური აგენტების შეღწევას. მათ მიეკუთვნება კანი და ლორწოვანი გარსები, სხვადასხვა სეკრეტები (ნერწყვი, ცრემლი, შარდი, ნახველი და სხვა), რომლებსაც შეუძლიათ მავნე ინფექციური აგენტების გამოყოფა ან ორგანიზმთან მათი კავშირის შეფერხება. მნიშვნელოვანია კუჭის წვენის, შარდის, საშოს სეკრეტის pH-ის მყავე მნიშვნელობაც, რაც ქმნის არახელსაყრელ გარემოს მიკროორგანიზმების ზრდა-განვითარებისათვის. თანდაყოლილი იმუნიტეტის სისტემაში, გამოიყოფა ორი: უჯრედული და ჰუმორული კომპონენტი [2]. თანდაყოლილი იმუნიტეტის უჯრედულ ფაქტორებს მიეკუთვნება მონონუკლეარული ფაგოციტები (მონოციტები, ქსოვილოვანი მაკროფაგები,

ნეიტროფილური გრანულოციტები, ეოზინოფილები, ბაზოფილები და ღრუბლისებრი უჯრედები) და ბუნებრივი მკვლელი (ქილერი) უჯრედები [63]. თანდაყოლილი იმუნიტეტის ჰუმორულ ფაქტორებს მიეკუთვნება კომპლემენტის სისტემა, ჟანგბადის აქტიური ფორმების გენერაციაში მონაწილე და უჯრედული კედლის და მემბრანის დამშლელი ფერმენტები, ნუტრიენტების<sup>52</sup> შემოჭრის ცილები, რომლებიც შეზღუდული რაოდენობით ხელმისაწვდომია მიკროორგანიზმებისათვის, მიკროორგანიზმების მემბრანებში, პორების წარმოქმნილი პოლიპეპტიდები, რომლებსაც სხვა არაფერმენტული მექანიზმებითაც შეუძლიათ მიკრობოციდული ზემოქმედება [4;32]. ამ ცილების ჯგუფს, როგორც წესი უწოდებენ ანტიმიკრობულ პეპტიდებს (ამპ). ისინი აღმოჩენილია ბაქტერიებიდან მოყოლებული უმაღლესი ხერხემლიანებით დამთავრებული. ამ პეპტიდების ფართო გავრცელება სახეობებში მიუთითებს მათ ფუნდამენტურ როლზე ორგანიზმების დაცვით სისტემებში [4;58]. ისინი მონაწილეობენ ფაგოციტოზის დროს, მიკროორგანიზმების ინაქტივაციაში და გამოიყოფიან გარეუჯრედულ არეში; ეს პეპტიდები გამომუშავდებიან კანის, ნაწლავების, სასუნთქი, შარდ-გამომყოფი და სასქესო გზების, თვალის რქოვანას ეპითელიუმიდან; წარმოდგენილი არიან ნერწყვის, ოფლის და სარძევე ჯირკვლებში, ელენთაში [30;63]. უმრავლესობა ანტიბაქტერიული პეპტიდებისათვის დამახასიათებელია შემდეგი ზოგადი თავისებურებები:

- დადებითი მუხტი (დადებითად დამუხტული ამინომჟავური ნაშთების მაღალი შემცველობა. კერძოდ, არგინინის და ლიზინის);
- ჰიდროფობური ამინომჟავური ნაშთების მაღალი შემცველობა;
- ამპიფატური სტრუქტურა (დამუხტული და ჰიდროფობური ნაწილების სივრცით განშტოება);
- პეპტიდების სიგრძე 60 ამინომჟავურ ნაშთამდე;
- ფიზიოლოგიურ პირობებში ფართო ანტიმიკრობული აქტიურობის სპექტრი [12;48].

გამონაკლისია ბაქტერიული ბუნების ანტიმიკრობული პეპტიდები - ბაქტერიოცინები, რომლებიც, როგორც წესი, ხასიათდებიან მიკროორგანიზმების ვიწრო სახეობების მიმართ ტოქსიკურობით. დღესდღეობით გამოვლენილია დაახლოებით 1500-მდე სხვადასხვა ამპ. უმაღლეს ხერხემლიანთა ამპ-ს შორის, მათ შორის ადამიანებში გამოიყოფა ორი მეტად მსხვილი და კარგად შესწავლილი ოჯახი: დეფენზინები და კატელიციდინები [21;58;59;]. დეფენზინები საშუალოდ შედგება 30 ამინომჟავური ნაშთისაგან. მოლეკულური მასა მერყეობს 3.5-დან 4.5 კდა-მდე. შეიცავენ 6 მაღალკონსერვატორულ ცისტეინის ნაშთებს, რომლებიც ქმნიან, მათი სივრცით სტრუქტურის მასტაბილიზირებელ დისულფიდურ ხიდაკებს. სტრუქტურის შემადგენლობაში ასევე გვხვდება სამმაგი ანტიპარალელური  $\beta$ -შრე [21;30] (ზოგიერთ დეფენზინში შეიცავს  $\alpha$ -სპირალის მონაკვეთებსაც). დეფენზინები გამოირჩევიან არგინინის მაღალი შემცველობით და არ განიცდიან გვერდით ჯაჭვებში აცეტილირებას და გლიკოზილირებას. ისინი აქტიურობას იჩენენ გრამდადებითი და გრამუარყოფითი ბაქტერიების, სოკოების და ვირუსების მიმართ [3;21].

<sup>52</sup> საკვების პროდუქტების შემადგენელი ქიმიური ნაერთები, რომელსაც ორგანიზმი იყენებს ორგანოების და ქსოვილების განახლებისათვის და მათგან ენერჯის მისაღებად.

დისულფიდური ბმების განლაგების მიხედვით დეფენზინები იყოფა სამ ქვეოჯახად:  $\alpha$ ,  $\beta$ , და  $\theta$ -დეფენზინებად.  $\alpha$ -დეფენზინებისათვის დამახასიათებელია დისულფიდური ხიდაკების წარმოქმნა 1-6, 2-4 და 3-5 ცისტეინების ნაშთებს შორის. ისინი აღმოჩენილია ნეიტროფილების სეკრეტორულ გრანულებსა და ლეიკოციტებში. ძუძუმწოვრების უმრავლესობაში (გამონაკლისია მსხვილი რქოსანი პირუტყვი)  $\alpha$ -დეფენზინებს გამოიმუშავებს პანეტას უჯრედები<sup>53</sup>, მსხვილი ნაწლავის კრიპტები (უწოდებენ კრიპტიციდებს), კანის და უროგენიტალური ტრაქტის ეპითელიუმი [21;30].

$\beta$ -დეფენზინები 1-5, 2-4 და 3-6 პოზიციებში ხასიათდებიან ცისტეინის დისულფიდური ხიდაკებით. მათ ასინთეზებს ეპითელიური უჯრედების უმრავლესობა. მათი გამოიმუშავება, როგორც წესი, ინდუციბელურია, სტიმულირდება ანთებით და ინფექციებით.  $\beta$ -დეფენზინები გვხვდება რესპირატორული, კუჭ-ნაწლავის და უროგენიტალური ტრაქტის სეკრეტებში, ასევე ანთების დროს წარმოიქმნება კანში. გარდა ამისა, გამოიმუშავებს ადამიანის მონოციტები, მაკროფაგები და დენდრიტული უჯრედები [3;21;38].

$\theta$ -დეფენზინები ბუნებაში ნაკლებად არის გავრცელებული (ექსპრესირდება ზოგიერთ პრიმატებში, პირველად გამოვლენილი იყო მაკაკა-რეზუსი ნეიტროფილების გრანულებში). ისინი ციკლური მოლეკულებია, შედგებიან ორი ფრაგმენტებისაგან და თითოეული შეიცავს 8 ამინომჟავურ ნაშთს, ნახევარი  $\alpha$ -დეფენზინების მსგავსია. გარდა ამისა, თითოეული ფრაგმენტი შეიცავს 3 ცისტეინურ ნაშთს.  $\theta$ -დეფენზინების ციკლური სტრუქტურის გამო, მათი მიკრობოციდური აქტიურობა,  $\alpha$ -დეფენზინებისაგან განსხვავებით არ არის დამოკიდებული მარილების კონცენტრაციაზე [78].  $\theta$ -დეფენზინების ჰომოლოგი გენების რნმ-ტრანსკრიპტები აღმოჩენილია ადამიანის ძვლის წითელი ტვინის უჯრედებში. თუმცა, ისინი შეიცავენ, მათი ტრანსლაციის შემაფერხებელ სდექ-კოდონებს. დეფენზინები, ისევე როგორც ამპ-ს უმრავლესობა, სინთეზირდება უფრო გრძელი მოლეკულა-წინამორბედების სახით. მომწიფებული პეპტიდები გამოთავისუფლდებიან პროტეოლიზის საშუალებით [21;30;38].

ბუნებრივი ამპ-ს მეორე მსხვილი ოჯახია - კატელიციდინები. ყველა კატელიციდინი სინთეზირდება, კონსერვატორული N-კიდურა თანმიმდევრობის მქონე, არაქტიური წინამორბედის (N-კიდურა სიგნალური პეპტიდი შედგება 30 ამინომჟავური ნაშთისაგან, ამ მაღალ კონსერვატორულ თანმიმდევრობებს, უწოდებენ კატელინურ დომენს - 99-114 ამინომჟავური ნაშთი) და C-კიდურა ანტიმიკრობული დომენის სახით, მისი სიგრძე და ამინომჟავური თანმიმდევრობები ვარირებს ფართო ზღვრებში [73;74].

კატელინურ დომენს აქვს მაღალი ხარისხის ჰომოლოგია კატელინურ ცილასთან, რომელიც პირველად ღორის ნეიტროფილებიდან იყო გამოყოფილი, შეიცავს 96 ამინომჟავურ ნაშთს და არის კატეპსინ L-ის ინჰიბიტორი [73].

ცილა-წინამორბედი იხლიჩება ორგანული პროტეოლიზის საშუალებით, გამოთავისუფლდება კატელინ-მსგავსი ცილა და ანტიმიკრობული პეპტიდი [38]. სავარაუდოდ, კატელინ-მსგავსი ცილა, C-კიდურა პეპტიდთან ერთად ავლენს,

<sup>53</sup> წვრილი ნაწლავის უჯრედები, უზრუნველყოფს ანტიბაქტერიულ დაცვას. სახელწოდება მიიღო ავსტრიელი ექიმის იოზეფ პანეტას საპატივცემულოდ. უჯრედები ფუნქციურად ემსგავსება ნეიტროფილებს.

ორგანიზმის დამცავ სისტემებთან დაკავშირებულ ბიოლოგიურ თვისებას [74]. კატელიციდინები ძირითადად, პროდუცირდება მოცირკულირე სისხლის ნეიტროფილებსა და ძვლის წითელი ტვინის უჯრედებში. ორგანიზმში კატელიციდინების მეორე მნიშვნელოვანი წყარო არის ეპითელური უჯრედები [73]. მომწიფებული კატელიციდინები სიგრძის, ამინომჟავური თანმიმდევრობების და სივრცითი სტრუქტურის მიხედვით მეტად მრავალფეროვანია [2]. ამ ჯგუფის პეპტიდები, რომლებიც შეიცავენ ამპიფატურ  $\alpha$ -სპირალს<sup>54</sup>, აღმოაჩინეს ადამიანში, მაიმუნში, თაგვში, ბოცვერში, ზღვის გოჭში, ცხვარში, მსხვილ რქოსან პირუტყვში, ღორსა და ცხენში [49]. ყველაზე მეტად  $\alpha$ -სპირალური კატელიციდინებიდან (არგინინით და ლიზინით მდიდარი) შესწავლილია პეპტიდი hcap18/LL-37, მას გამოიმუშავებს ადამიანის ორგანიზმის სხვადასხვა უჯრედები. მიკრობოციდური თვისებების გარდა, მას გააჩნია სხვა ბიოლოგიური ფუნქციების ფართო სპექტრი: იმუნომოდულაციური, ქემოატრაქტანული, ანტიბიოციდური და ჭრილობის შემახორცებელი აქტიურობა [3;30;53].

ტრიფტოფან-მდიდარი კატელიციდინების მაგალითია, მსხვილი რქოსანი პირუტყვიდან გამოყოფილი ინდოლიციდინი. ის შეიცავს 13 ამინომჟავურ ნაშთს, მათ შორის სამ რეგულარულად განლაგებულ პროლინის ნაშთს და ტრიპტოფანის 5 ნაშთს. სივრცულად გააჩნია გამოშვებული სპირალის ფორმა [74]. დღესდღეობით ცნობილი ყველა პროლინით მდიდარი ძუძუმწოვრების პეპტიდები, ასევე მიეკუთვნება კატელიციდინებს. ამ ჯგუფის პეპტიდები აღმოჩენილია მხოლოდ წყვილჩლიქიანებში; მათი განმასხვავებელი თავისებურება არის პროლინის მაღალი შემცველობა (33-დან 49%-მდე) და ტანდემურად განმეორებადი თანმიმდევრობები. გარდა ამისა, ისინი დიდი რაოდენობით შეიცავს არგინინს (13%-დან 33%-მდე), ზოგიერთი კი მდიდარია ფენილალანინით [45].

ამ ჯგუფის ცალკეული წარმომადგენლების ანალიზი იძლევა იმის ვარაუდის საფუძველს, რომ ამ პეპტიდების ბიოლოგიურად აქტიური კონფორმაციები წარმოადგენს მეორე ტიპის პოლიპროლინურ სპირალს<sup>55</sup> [45;74]. ის ძირითადად სტაბილიზირდება ჰიდროფობური ვან-დერ ვალსური ძალებით, ამიტომ გვერდითი წყალბადური ბმები რჩება თავისუფლად, თავისუფალი მოლეკულათშორისი ურთიერთობებისათვის. ამ ჯგუფის პირველი წარმომადგენელი, გამოყოფილი იყო ძროხის სისხლში მოცირკულირე ნეიტროფილებიდან და ეწოდა ბაქტენეცინები. მოგვიანებით მათი სტრუქტურის მსგავსი პეპტიდები გამოავლინეს თხებსა და ცხვრებში. პროლინის და არგინინის მაღალი შემცველობის და სხვა პეპტიდები დამატებით გამდიდრებული ფენილალანინით - პროფენინი - გამოჰყვეს ღორის ნაწლავის ლორწოვანიდან [45].

მრავალი სხვა ამგ-ის წარმომადგენლები არ მიეკუთვნება არც დეფენზინებს და არც კატელიციდინებს. ასეთი პეპტიდების კარგი მაგალითია: ჰისტატინები და

<sup>54</sup> $\alpha$ -სპირალი, რომლის ერთი მხარე ჰიდროფობურია, ხოლო მეორე ჰიდროფილური.

<sup>55</sup>მეორე ტიპის პოლიპროლინური სპირალი - ცილის მეორეული სტრუქტურის ტიპია, რომელიც ამინომჟავების თანმიმდევრობებშია წარმოდგენილი, შეიცავს პროლინის განმეორებად ნაშთებს. მარცხნივ დახვეული პოლიპროლინი II-ის სპირალი (PPII), წარმოიქმნება მაშინ, როცა ამინომჟავების ყველა ნაშთები ლებულობს ორწახნაგა კუთხეს ( $\phi, \psi$ ). პეპტიდურ ბმებში, ძირითად ჯაჭვებს აქვთ ტრანს-იზომერები. ეს კონფორმაცია (PPII), ასევე დამახასიათებელია იმ ცილების და პოლიპეპტიდებისათვის, რომლებსაც გარდა პროლინისა აქვთ სხვა ამინომჟავები.

დერმიციდინები. ჰისტატინები - ჰისტიდინით მდიდარი კათიონური პეპტიდებია, სეკრეტირებული სანერწყვე ჯირკვლებიდან გააჩნიათ ანტისოკოვანი აქტიურობა [38] და მონაწილეობენ ჭრილობის შეხორცებაში. მათ შეუძლიათ ლითონის იონებთან (თუთია, ნიკელი, სპილენძი) დაკავშირება, ამით მიკრობულ უჯრედებს, ტოვებენ მნიშვნელოვანი ფერმენტული კოფაქტორების გარეშე. ჰისტატინების ფუნგიციდური აქტიურობა უზრუნველყოფილია მოლეკულის სხვა მონაკვეთებით. ნაჩვენებია, რომ ჰისტატინი არ არღვევს მიკრობული უჯრედის მემბრანების მთლიანობას, არამედ უჯრედში აღწევს ტრანსლოკაციის გზით, სადაც იკავშირებს უჯრედის სასიცოცხლო ნივთიერებებს [69]. დერმიციდინი - ანიონური პეპტიდი, გვხვდება ადამიანის საოფლე ჯირკვლების სეკრეტში - გააჩნია ზომიერი მარილების კონცენტრაციისაგან დამოუკიდებელი გრამუარყოფით და გრამდადებითი ბაქტერიების საწინააღმდეგო თვისებები. ამჰ-ს შორის ანიონური პეპტიდები, მეტად მცირერიცხოვანი ჯგუფია. მათი თვისებები ნაკლებად არის შესწავლილი [3]. ნაჩვენებია, რომ დერმიციდინი მოქმედებს მემბრანაზე არალიტიური მექანიზმით, მისი გავლენა უჯრედზე ვლინდება რნმ-ის და ცილების სინთეზის შემცირებით. თუმცა, ბაქტერიების კონკრეტული სტრუქტურები, რომლებთანაც ის ურთიერთქმედებს არ არის გამოვლენილი. ნაჩვენებია, რომ დერმიციდინი ასტიმულირებს კერატინოციტების, ციტოკინების და ქემოკინების პროდუქციას [58;69].

### 3.6.1. ანტიმიკრობული პეპტიდების მიკრობოციდული მოქმედების მექანიზმი

უმრავლესობა ამჰ-ს მიკრობოციდულ აქტიურობას, უკავშირებენ მემბრანის ლიპიდებთან ურთიერთქმედების უნარს [28]. ამფიპათიური სტრუქტურის და დადებით მუხტების წყალობით, უზრუნველყოფილია მემბრანის ლიპიდებთან ჰიდროფობური და ელექტროსტატიკური ურთიერთქმედება [26;45].

ზოგიერთი პეპტიდის შემთხვევაში, მიკროორგანიზმების განადგურება შეიძლება წარმართოს ძალიან სწრაფად, ხოლო სხვა შემთხვევებში 15-დან 90 წუთამდე. მოქმედების კონკრეტული მექანიზმებისაგან დამოუკიდებლად ყველა ამჰ-ს ახასიათებს ბაქტერიების ინაქტივაციის შემდეგი ეტაპები:

- ამჰ-ს დადებითად დამუხტული ელექტროსტატიკური ურთიერთქმედება - მიკროორგანიზმების უჯრედული მემბრანის უარყოფითად დამუხტულ მოლეკულებთან<sup>56</sup>. ადსორბცია მიკრობული უჯრედების ზედაპირზე [12].
- შეღწევა ბაქტერიული პეპტიდოგლიკანისაგან შემდგარი კაფსულის გავლით (გრამუარყოფით ბაქტერიებში გარეთა მემბრანაში გაღწევა) ბაქტერიულ უჯრედში ან გრამდადებითი ბაქტერიების უჯრედულ კედელში (შედგება პეპტიდოგლიკანისაგან) გაღწევა [7;69].
- ამჰ-ს ჩაშენებით - ბაქტერიული უჯრედის მემბრანის სტრუქტურის მთლიანობის დარღვევა. შედეგად ბაქტერია კარგავს სასიცოცხლოდ აუცილებელ კომპონენტებს,

<sup>56</sup>გრამდადებით ბაქტერიებში თეიხოვის და ლიპოთეიხოვის მჟავების ფოსფატურ ჯგუფებთან და გრამუარყოფითი ბაქტერიების ლიპოპოლისაქარიდებთან, მჟავე ფოსფოლიპიდების თავაკებთან და სხვა.

მიმდინარეობს მემბრანული პოტენციალის დისიპაცია (გაბნევა), მემბრანაში ჩაშენებული მულტიფერმენტული კომპლექსების დეზორგანიზაცია, დამუხტული ლიპიდების კლასტერიზაცია [37;72], სუნთქვის, ჟანგვითი ფოსფორილირების, რეპლიკაციის, ტრანსკრიპციის, ცილის სინთეზის და სხვა მეტაბოლური პროცესების დარღვევა. უჯრედში გროვდება წყალი, რაც იწვევს მის გაჯირჯვებას, შესაძლებელია მისი გასკდომაც (ოსმოსური ლიზისი) გამოიწვიოს, რასაც მიკროორგანიზმების დაღუპვა მოჰყვება.

ამჰ-ს მემბრანოლიტიური მოქმედების აღსაწერად მოწოდებულია რამდენიმე მოდელი:

- უჯრედის კასრისებური მოდელი. პეპტიდები ადსორბირდება მემბრანაზე და მასში ჩაშენდება ისე, რომ მათი ჰიდროფობური ნაწილი ორიენტირებულია მემბრანის ფოსფოლიპიდების ლიპიდური კუდების მიმართულებით, ხოლო ჰიდროფილური ნაწილი, წარმოქმნის პორის შიდა ზედაპირს.
- ტოროიდალური<sup>57</sup> პორების ფორმირება. მემბრანაში ადსორბირებული პეპტიდები აგრეგირდება და წარმოქმნის პორებს ისე, რომ მათ ჰიდროფილური მიდამო რჩება ფოსფოლიპიდების თავაკებთან. ელექტროსტატიკურად დაკავშირებული მემბრანული ფოსფოლიპიდების ზონაში, პორები ორიენტირებულია განივად, მემბრანის სიბრტყის გასწვრივ.
- ხალიჩის მექანიზმი. მემბრანაზე ადსორბირებული პეპტიდები, განლაგდებიან მემბრანის ზედაპირზე და წარმოქმნიან ვრცელ ფენას ანუ „ხალიჩას“. გარკვეული კონცენტრაციის მიღწევის შემდეგ, ცალკეული პეპტიდები გააღწევენ მემბრანაში და ფორმირდება ტოროიდალური პორები. საბოლოო ჯამში ამჰ, დეტერგენტების მსგავსად, არღვევს მემბრანას ნაწილებად - მიცელების წარმოქმნით [12;26].

ერთი და იმავე პეპტიდი, შესაძლებელია მოქმედებს ამა თუ იმ მოდელის მიხედვით, რაც დამოკიდებულია ექსპერიმენტის პირობებზე [26;72]. გარდა ამისა, რიგი ამჰ-ის მიმართ ნაჩვენებია, ბაქტერიული კლინგის სხვადასხვა შიდაუჯრედული გზები, რომელსაც თან არ ახლავს, მიკროორგანიზმების ციტოპლაზმის მთლიანობის არსებითი დარღვევა [7].

ამჰ-ს მოქმედების მექანიზმისაგან დამოუკიდებლად, მნიშვნელოვანია თავდაპირველი კონტაქტი უჯრედის ზედაპირის სტრუქტურებთან. ბაქტერიულ უჯრედებთან მიმართებაში (ეუკარიოტებთან შედარებით), ამჰ-ს სელექტიურობას უკავშირებენ მათი მემბრანების განსხვავებულ შემადგენლობებს [34].

ბაქტერიების მემბრანები, დიდი რაოდენობით შეიცავს ფოსფოლიპიდებს, (ფოსფატიდილგლიცეროლს, კარდიოპილინს) და სხვა უარყოფითად დამუხტულ მოლეკულებს (ლიპოპოლისაქარიდები, თეიხოვის მჟავები). ძუძუმწოვრების უჯრედების მემბრანების გარეთა შრეში, ჭარბობს ამბივალენტური (გაორებული) თავაკების მქონე, ნეიტრალური ფოსფოლიპიდები, რომლებთანაც ამჰ ნაკლებ სწრაფვას ამჟღავნებს. გარდა ამისა, ცხოველური უჯრედების მემბრანები, შეიცავს ქოლესტეროლს, რომელიც პეპტიდების შეღწევის საწინააღმდეგოდ, მათ დამატებით მექანიკურ მდგრადობას ანიჭებს [26;34]. პეპტიდების ანტიბაქტერიული არამემბრანული მექანიზმებით მოქმედებისათვის, შესაძლებელია მნიშვნელოვანი იყოს ბაქტერიის ზედაპირზე

<sup>57</sup>ტოროიდი - ზედაპირული ბრუნვა, რომელიც მიიღება ღერძის ირგვლივ მბრუნავი გარემოთი.



გარკვეულ სტრუქტურებთან (ჰეპარან სულფატი, პროკარიოტული შაპერონი DnaK, ცალკეული რეცეპტორები ან ცილა-გადამტანები) ურთიერთობა, რომლებიც მონაწილეობენ მათ ტრანსლოკაციაში ლიპიდური ბიშრის გავლით [34;48].

აპმ მაღალ კონცენტრაციებში, ეუკარიოტული უჯრედების მიმართ, ავლენს მემბრანოლიტიურ აქტიურობას [32]. არსებობს მოსაზრება, რომ ანტიმიკრობულ და ტოქსიკურ კონცენტრაციებს შორის განსხვავების მიზეზი არის ის, რომ ბაქტერიებთან შედარებით, ეუკარიოტული უჯრედების მემბრანის მაღალი ხვედრითი ზედაპირი, მოითხოვს პეპტიდების უფრო მეტ მოლექულებს, [35]. აპმ-ს ისეთ ფიზიკურ-ქიმიურ პარამეტრებთან მიმართებაში, გამოვლენილია გარკვეული კანონზომიერებები, როგორც არის მუხტის სიდიდე, ამფიპათურობა, ჰიდროფობურობა, ჯაჭვის მოქნილობა და არომატული ამინომჟავების ნაშთები, რაც განსაზღვრავს ეუკარიოტულ უჯრედებთან ანტიმიკრობული და ტოქსიკური დამოკიდებულების თავისებურებებს [34;71]. აღსანიშნავია ისიც, რომ მიკროორგანიზმებმა ძუძუმწოვრებთან თანაცხოვრების ხანგრძლივი ისტორიის მანძილზე გამოიმუშავეს აპმ-ს საწინააღმდეგო მექანიზმები. მიკროორგანიზმების ძირითადი სტრატეგია არის, მაკროორგანიზმის უჯრედების ექსპრესიის დათრგუნვა, რომელიც გამოიმუშავეს ანტიბაქტერიულ პეპტიდებს ან ისეთი პროტეაზების გამოყოფა, რომლებიც მოახდენს მათ გახლეჩას ან ბაქტერიების მემბრანების ისე მოდიფიცირება, რაც შეამცირებს მათ უარყოფით მუხტს (ფოსფატიდილგლიცეროლის ლიზინის ნაშთებით, თეიხოვის მჟავების D-ალანინით, ხოლო ლიპოპოლისაქარიდების ეთანოლამინით და ამინოარაბინოზით და ა.შ. მოდიფიცირება). მიკროორგანიზმების მემბრანაში ასევე გვხვდება დაბალი სელექტივობის ცილოვანი დგუშები, რომლებსაც შეუძლიათ ბაქტერიულ უჯრედში შეღწეული აპმ-ს და სხვა ნაერთების გამოდევნა [30;41]. მიუხედავად ამისა, აპმ რჩება ინფექციური დაავადებების საწინააღმდეგ საიმედო დამცველად. აღნიშნულს ეძებნება რამდენი ახსნა:

- უპირველესად, აპმ ორგანიზმის მდგომარეობიდან გამომდინარე, შეუძლია მიკროორგანიზმების, როგორც პირდაპირი ისე სხვა იმუნომოდულირებადი საშუალებებზე მოქმედებით მათი განადგურება.
- მეორე, ანთების ზონაში მათ გაძლიერებული პროდუქცია შესაძლოა ქმნიდეს ისეთ მაღალ ლოკალურ კონცენტრაციას, რომ მიკრობულ უჯრედს არ შეუძლია მათი მოქმედების ბოლომდე გაუვნებელყოფა.
- მესამე, აპმ-ს სამიზნე, უჯრედული სტრუქტურების მხრივ, მეტად ფართოა და არასპეციფიკური, მათი ტოტალური გარდაქმნები ბაქტერიისათვის მეტად რთული მოსაგერიებელია.
- მეოთხე, *in vivo* აპმ-ი მჭიდრო კოოპერაციულად ურთიერთქმედებს სხვადასხვასტრუქტურულ კლასებთან სხვა ანტიმიკრობულ ნაერთებთან, ერთდროულად მიმდინარეობს სხვადასხვა ანტიმიკრობული სტრატეგიის განხორციელება.

გარკვეული *in vitro* ექსპერიმენტები მიუთითებენ, რომ აპმ-ს მიმართ მიკროორგანიზმების შტამების რეზისტენტობის განვითარება, საწყისი მგრძნობელობის პირობებში ნაკლებად მოსალოდენელია.

აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ *in vitro* ექსპერიმენტებში დემონსტრირებული აპმ-ს

თვისებები, *in vivo* პირობებში ითრგუნება მარილების ფიზიოლოგიური კონცენტრაციის, მონო- და დივალენტური იონების ( $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ), სისხლის პლაზმის კომპონენტების პირობებში [30;51].

გარდა ამჰ-ს ანტიბაქტერიული თვისებებისა, ყურადღებას იპყრობს მათი სხვა თვისებებიც ცალკეული ამჰ-ს მაგალითზე გამოვლენილია მათი მონაწილეობა ანთების, ანგიოგენეზის პროცესებში, ასევე მათ აღმოაჩნდათ, დაშლილი ბაქტერიული უჯრედების კომპონენტებთან შეერთების უნარი.

ექსპერიმენტებით ნაჩვენებია, პეპტიდ PR-39-ის გავლენა სინდეკან 1 და 4-ის პროდუქციაზე. ისინი უჯრედის ზედაპირული პროტეოგლიკანებია, რომლებიც მონაწილეობენ ჭრილობის შეხორცებაში. კერძოდ, უჯრედის მემბრანასთან აკავშირებენ ზრდის ჰეპარინ-დაკავშირებულ ფაქტორს (მაგალითად, ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორს (FGF), სისხლძარღვების ენდოთელიუმის ზრდის ფაქტორს (VEGF), ზრდის  $\beta$  მატრანსფორმირებელ ფაქტორს (TGF- $\beta$ ).

მსგავსი მექანიზმი ნაჩვენებია ამჰ-hcap18/LL-37 შემთხვევაში. გარდა ამისა, ეს პეპტიდი ანტიფიბროზულ ეფექტსაც ავლენს, განაპირობებს ჭრილობის ნორმალურად შეხორცებას [12].

სხვადასხვა დეფენზინებს და კატელიციდინებს, შეუძლიათ ეპითელიური უჯრედების მიგრაციის და პროლიფერაციის სტიმულირება, რაც ჭრილობის შეხორცების დაჩქარებას ხელს უწყობს [30;26].

*in vitro* და *in vivo* მოდელებში ნაჩვენებია პეპტიდ PR-39-ის გავლენა ანგიოგენეზზე. მოცემულია რეგულაციის მინიმუმ ორი სხვადასხვა მექანიზმი: სინდეკან 1-ისა და 4-ის პროდუქციაზე გავლენის გზა, რაც გულისხმობს ჰეპარინ-დაკავშირებულ ზრდის ფაქტორების აქტიურობას ან ჰიპოქსია-ინდუცირებადი HIF-1 $\alpha$  ფაქტორის რეგულაცია, ამ შემთხვევაში ინჰიბირდება უბიქვიტინით მათი დეგრადაცია. HIF-1 $\alpha$  ასტიმულირებს ანგიოგენეზის რიგი ფაქტორების, მათ შორის VEGF სინთეზს. hcap18/LL-37-ის და ადამიანის დეფენზინების მოქმედებით ნაჩვენებია, ენდოთელიური უჯრედები გაყოფის სტიმულირება და მათში მილაკოვანი სტრუქტურის ფორმირება.

ნეიტროფილებისათვის პეპტიდ PR-39 წარმოადგენს ქემოატრაქტანტს. თვალსაჩინო ანტიმიკრობული ეფექტი შეინიშნება ძალიან მცირე კონცენტრაციებში. ანალოგიური თვისება გააჩნია ნეიტროფილების, მონოციტების და T-ლიმფოციტების მიმართ ადამიანის პეპტიდ - hcap18/LL-37-ს [30;49]. ნაჩვენებია მსგავსი ეფექტი დეფენზინებისათვისაც. გარდა ამისა, ამჰ-ს შეუძლია ანთების კერაში მიიზიდოს იმუნური უჯრედები არაპირდაპირი მექანიზმით - პროანთებით ციტოკინების პროდუქციის სტიმულირებით. ზოგიერთ ექსპერიმენტში ნაჩვენებია, რომ ამჰ მოდულირებად გავლენას ახდენს ადაპტურ იმუნიტეტზე: განაპირობებს ლიმფოციტების აქტივაციას, დენდრიტული უჯრედების მომწიფებას და ანტიგენების უფრო ეფექტურ პრეზენტაციას მათ ზედაპირზე, რაც იმუნოგლობულინების პროდუქციას ასტიმულირებს [12].

სისხლის მიმოქცევის წრეში მოხვედრის შემდეგ, ბაქტერიების უჯრედის კედლის კომპონენტების უმრავლესობა, ასტიმულირებს იმუნურ პასუხს და ზოგჯერ იმუნური სისტემის ჰიპერაქტივაციასაც იწვევს. გრამუარყოფითი ბაქტერიების მთავარი ენდოტოქსინი, არის უჯრედის კედლის ლიპოპოლისაქარიდი, ხოლო გრამდადებითი ბაქტერიების შემთხვევაში თეიხოვის და ლიპოთეიხოვის მჟავები. ლიპოპოლისაქარიდი

უკავშირდება ლიპოპოლისაქარიდ შემაკავშირებელ ცილას და მასთან კომპლექსში ურთიერთქმედებს, მონოციტების ზედაპირზე არსებულ რეცეპტორებთან, რაც საბოლოო ჯამში იწვევს ანტიანთებითი მედიატორების გამოთავისუფლებას. მსგავსი სახით რეალიზდება გრამდადებითი ბაქტერიების ენდოტოქსინების საწინააღმდეგო ეფექტი [51].

ყველა მემბრანოლიტიური ამპ-ის დამახასიათებელია ციტოტოქსიკურობა (მაღალ კონცენტრაციებში პრაქტიკულად ყველა ამპ, მოქმედებს დეტერგენტის მსგავსად). ნაჩვენებია, რომ ეუკარიოტული უჯრედების მიმართ, მაღალი ტოქსიკურობით გამოირჩევა პეპტიდები, რომლებსაც N- ან C-ბოლოზე აქვთ ჰიდროფობური ფრაგმენტი. აპმ-ს მიმართ განსაკუთრებულ მგრძობელობას იჩენს აქტიურად დაყოფადი სიმსივნის უჯრედები.

მრავალ სიმსივნურ უჯრედებს, გარე ციტოპლაზმური მემბრანის შრეში, აქვთ ანიონური ფოსფოლიპიდების მაღალი შემცველობა, რაც მათ პროკარიოტულ უჯრედებს ამსგავსებს. ზოგიერთი ამპ (დეფენზინები, hcap18/LL-37-ი, PR-39, მაგეინები, ცეკროპინები, ლაქტოფერინი და სხვა) ინდუცირებს სიმსივნური უჯრედების დაღუპვას, პარალელურად ისინი დაბალტოქსიკურებად რჩებიან ნორმალური უჯრედების მიმართ (მისაღებ კონცენტრაციებში). ამპ-ს ონკოლოგიური მექანიზმების გააქტიურება შეიძლება გამოიწვიოს უჯრედების ნეკროზმა - უჯრედული მემბრანის ლიტიურმა ეფექტებმა, აპოპტოზის დაწყებამდა სხვა ფაქტორებმა [1;25].

დღესდღეობით აღმოჩენილია ადამიანის 6  $\alpha$ -დეფენზინი, რომელიც იყოფა ორ კლასად მიელოიდური ანუ ადამიანის ნეიტროფილების პეპტიდები (HNPs) 1-4 და ადამიანის ნაწლავის დეფენზინები (HDs) 5 და 6 [5;31]. HNPs-ს 1-3 ინახება ნეიტროფილების აზუროფილურ გრანულებში. გარდა ამისა, აქვე წარმოდგენილია HNP4, რომელიც ადამიანის ორგანიზმში მცირე რაოდენობითაა და შეადგენს ნეიტროფილების საერთო ცილების 5-7%-ს შეადგენს [62;70].

#### HNP-1

- ემპირიული ფორმულა:  $C_{150}H_{222}N_{44}O_{38}S_6$ .
- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: H-Ala-Cys-Tyr-Cys-Arg-Ile-Pro-Ala-Cys-Ile-Ala-Gly-Glu-Arg-Arg-Tyr-Gly-Thr-Cys-Ile-Tyr-Gln-Gly-Arg-Leu-Trp-Ala-Phe-Cys-Cys-OH
- მოლეკულური მასა: 3442.0

#### HNP-2

- ემპირიული ფორმულა:  $C_{147}H_{217}N_{43}O_{37}S_6$
- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: H-Cys-Tyr-Cys-Arg-Ile-Pro-Ala-Cys-Ile-Ala-Gly-Glu-Arg-Arg-Tyr-Gly-Thr-Cys-Ile-Tyr-Gln-Gly-Arg-Leu-Trp-Ala-Phe-Cys-Cys-OH
- მოლეკულური მასა: 3371.0

#### HNP-3

- ემპირიული ფორმულა:  $C_{151}H_{222}N_{44}O_{40}S_6$

- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: H-Asp-Cys-Tyr-Cys-Arg-Ile-Pro-Ala-Cys-Ile-Ala-Gly-Glu-Arg-Arg-Tyr-Gly-Thr-Cys-Ile-Tyr-Gln-Gly-Arg-Leu-Trp-Ala-Phe-Cys-Cys-OH
- მოლეკულური მასა: 3.486.05

#### HNP-4

- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: NH<sub>2</sub>-Val-Cys-Ser-Cys-Arg-Leu-Val-Phe-Cys-Arg-Arg-Thr-Glu-Leu-Arg-Val-Gly-Asn-Cys-Leu-Ile-Gly-Gly-Val-Ser-Phe-Thr-Tyr-Cys-Cys-Thr-Arg-Val-COOH.
- მოლეკულური მასა: 3715 დალტონი.

#### HBD1

- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: Asp-His-Tyr-Asn-Cys-Val-Ser-Ser-Gly-Gly-Gln-Cys-Leu-Tyr-Ser-Ala-Cys-Pro-Ile-Phe-Thr-Lys-Ile-Gln-Gly-Thr-Cys-Tyr-Arg-Gly-Lys-Arg-Lys-Cys-Cys-Lys.
- მოლეკულური მასა: 3928.6 დალტონი.

#### HBD2

- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: Gly-Ile-Gly-Asp-Pro-Val-Thr-Cys-Leu-Lys-Ser-Gly-Ala-Ile-Cys-His-Pro-Val-Phe-Cys-Pro-Arg-Arg-Tyr-Lys-Gln-Ile-Gly-Thr-Cys-Gly-Leu-Pro-Gly-Thr-Lys-Cys-Cys-Lys-Lys-pro
- მოლეკულური მასა: დაახ.4.300 დალტონი.

#### HBD3

- ემპირიული ფორმულა: C<sub>216</sub>H<sub>371</sub>N<sub>75</sub>O<sub>59</sub>S<sub>6</sub>.
- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: H-Gly-Ile-Ile-Asn-Thr-Leu-Gln-Lys-Tyr-Tyr-Cys-Arg-Val-Arg-Gly-Gly-Arg-Cys-Ala-Val-Leu-Ser-Cys-Leu-Pro-Lys-Glu-Glu-Gln-Ile-Gly-Lys-Cys-Ser-Thr-Arg-Gly-Arg-Lys-Cys-Cys-Arg-Arg-Lys-Lys-OH (დისულფიდური ბმები: 11-40, 18-33, 23-41)
- მოლეკულური მასა: 5155.4 დალტონი.

#### HBD4

- ემპირიული ფორმულა: C<sub>108</sub>H<sub>295</sub>N<sub>63</sub>O<sub>52</sub>S<sub>6</sub>
- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: Glu-Leu-Asp-Arg-Ile-Cys-Gly-Tyr-Gly-Thr-Ala-Arg-Cys-Arg-Lys-Lys-Cys-Arg-Ser-Gln-Glu-Tyr-Arg-Ile-Gly-Arg-Cys-Pro-Asn-Thr-Tyr-Ala-Cys-Cys-Leu-Arg-Lys
- მოლეკულური მასა: 4366.13 დალტონი.

HNPs-ს შემცველი გრანულები მონაწილეობენ ფაგოლიზოსომების შერწყმის პროცესში, სადაც უშუალოდ მიმდინარეობს მიკრობების განადგურება [14;39]. ანთების დროს, ნეიტროფილებით მისი ჰოლოკრინული სეკრეციისას, HNPs გამოთავისუფლდება უჯრედშორის სივრცეში, [14;16;17]. HD5 და HD6 ექსპრესირდება წვრილი ნაწლავის პანეტას უჯრედებიდან. HD5-ის კონცენტრაცია წვრილი ნაწლავის სანათურის

ზედაპირზე 50-250 მგ/მლ-ზე აღწევს, რაც გაცილებით ნაკლებია, მსხვილი ნაწლავის ლორწოვან გარსზე არსებული პეპტიდის კონცენტრაციაზე და აიხსნება სეკრეციის ადგილის დაშორებით [4;5;18].

HD5 1-დან 50 მგ/მლ-მდე გვხვდება ჯანმრთელი ქალების საშოს სეკრეტში [46] და ინდუცირდება ქალის და მამაკაცის რეპროდუქციულ სისტემაში, სასქესო გზებით გადამდები დაავადებებისას [28;44;57].

ადამიანის გენომში იდენტიფიცირებულია  $\beta$ -დეფენზინების 30-ზე მეტი გენი, თუმცა ფუნქციურად მათი მცირე ნაწილია დახასიათებული [54].  $\alpha$ -დეფენზინის ექსპრესიისაგან განსხვავებით (როგორც წესი რეგულირდება სეკრეციის დონეზე),  $\beta$ -დეფენზინის ექსპრესია, ტრანსკრიპციულად რეგულირდება და შემოფარგლულია კანის კერატინოციტებით და ეპითელური უჯრედებით. მაგალითად, ადამიანის  $\beta$ -დეფენზინი 1 (HBD1) კონსტიტუციურად ექსპრესირდება, HBD2 და HBD3 კი ინდუცირდება სხვადასხვა ეპითელურ და ლორწოვან ქსოვილებში, მიკრობული ინფექციებით და პროანთებითი ციტოკინების მეშვეობით [40;43].

### 3.6.2. ადამიანის ვირუსული ინფექციის საწინააღმდეგო დეფენზინები

დეფენზინები უშუალოდ ახდენენ სხვადასხვა ვირუსების ინაქტივირებას და ინჰიბირებას, გამოვლენილია მათი მრავალმხრივი მოქმედების მექანიზმები [24;27]. ადრეული კვლევების მიხედვით, დეფენზინებს აქვთ უნარი გავლენა მოახდინონ ვირუსის და მასპინძელი ორგანიზმის ურთიერთქმედების ეტაპებზე. HNP1-3, HD5 და რეტროციკლინი 1 და 3, ეფექტურად ახდენენ მარტივი ჰერპესის ვირუსის (HSV-2) უჯრედის ზედაპირზე მისი რეცეპტორების (HSPGs) ბლოკირებას. დეფენზინები ინჰიბირებენ მასპინძელ უჯრედებთან ვირიონების შერწყმას. რეტროციკლინი 2 და HBD3 ხელს უშლიან გრიპის ვირუსი ჰემაგლუტინინის და სხვა ცილების დაკავშირებას უჯრედთან. ანალოგიურად მოქმედებენ ბაკულოვირუსის gp64 და სინდბისის ვირუსის E1 ცილებზე [23;66;78].

HNP1 პეპტიდი პირდაპირ ზემოქმედებას ახდენს ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსზე (აივ) [9;33], ინჰიბირებს Env-დამოკიდებულ ვირუსის შერწყმას უჯრედის მემბრანასთან და აკავებს, უჯრედ-მასპინძლის CD4 და CXCR4 კორეცეპტორის ექსპრესიის დაქვეითებას [11]. ურთიერთსაწინააღმდეგო მონაცემებია HBD2 და HBD3 აივ-1-ის ანტივირუსული მექანიზმების შესახებ [29;47].

$\alpha$ -დეფენზინები, გავლენას არ ახდენენ, მარტივი ჰერპესის ვირუსის უჯრედში შეღწევაზე. თუმცა, ეფექტურად უშლიან ხელს ვირუსის გარსის განთავისუფლებას და მისი გენეტიკური მასალის ციტოპლაზმაში გადმოსვლას, რითაც აიცილება მასპინძელი უჯრედის ცილებთან და გენომთან ურთიერთქმედება, რაც აუცილებელია ვირუსის რეპლიკაციისათვის [8;22;67;68]. ეს ზოგადი მაინჰიბირებელი მექანიზმი საერთო აღმოჩნდა სხვა ვირუსების შემთხვევაში, მაგალითად: ადამიანის ადენოვირუსი და პოლიომავირუსი, სადაც  $\alpha$ -დეფენზინები მათი კაფსიდური ცილების სტაბილიზაციით, უჯრედს თავიდან აცილებენ ინფექციურ პროცესს [20;36; 55;56].

აღსანიშნავია, რომ ისეთი ვირუსების როგორც არის აივ და გრიპი, მათი უჯრედში შეღწევის შემდგომი ინჰიბირება, განპირობებულია უჯრედის სასიგნალო გზების მოქმედებაში ჩართვით (მაგალითად, C პროტეინკინაზული გზა), რაც აუცილებელია მათი გამრავლებისათვის [52;60;76].

დეფენზინების ანტივირუსული მოქმედებებიდან აღსანიშნავია ანტი-აივ მოქმედება. ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსის (აივ) რეპლიკაციის დათრგუნვა სინთეზური  $\alpha$ -დეფენზინით პირველად 1993 წელს იყო აღმოაჩინეს [35]. კვლევებმა აჩვენა, რომ ამ პეპტიდებს შეუძლიათ *in vitro* აივ-ინფექციის დათრგუნვა. მექანიზმები, რომელიც მოიცავს აღნიშნულ მოქმედებას, მდგომარეობს ვირიონების პირდაპირ ინაქტივაციაში, მიმაგრება/შეღწევის დათრგუნვა gp120-თან და CD4-თან დაკავშირების მოშლის გზით,  $\beta$ -ქემოკინების ინდუქცია და ვირუსი რეპლიკაციის დარღვევა შიდაუჯრედულ დონეზე [15;47]. გარდა ამისა, აივ-ინფექციის დროს დეფენზინები იმუნომოდულაციურ თვისებებსაც ავლენენ, გამოდიან მონოციტების, დენტრიტული და T-უჯრედებისათვის ქემოანტრაქტანტების როლში, არეგულირებენ მათ აქტივაციას და ციტოკინების პროდუქციას [61;77].

აივ-დადებით პაციენტებში, HNP-ის მაღალი დონე ხელს უშლის შიდს-ის მიმდინარეობის პროგრესირებას, ხოლო HNP-ის დაქვეითებისას, დაავადება იწყებს განვითარებას [75]. HNP არ ახდენს ვირუსზე პირდაპირ გავლენას, რადგან ის არ შეიცავს ლიპიდურ გარსს, ანალოგიური მიზეზით არ მოქმედებს ექოვირუსებსა და რეოვირუსებზე. მსგავსად მოქმედებს HBD2 პეპტიდი ანუ არ ინაქტივირებს რინოვირუსებს [10;13].

არსებობს მონაცემები, რომლებიც მიუთებენ HD5 და HD6-ის მოქმედებას აივ ვირიონის უჯრედ-სამიზნეზე მიმაგრების გაძლიერებაში. HNP1  $\alpha$ -დეფენზინია, რომელიც ფართოდ არის შესწავლილი ანტი-აივ-აქტიურობის მხრივ. თუმცა, მას შეუძლია დააზიანოს ეპითელური ბარიერი და ხელი შეუწყოს აივ-ინფექციის ორგანიზმში გავრცელებას [50;64].  $\alpha$ -დეფენზინების ჯგუფი კრიპტიდინ-3, ექსპრესირდება წვრილ ნაწლავში. კრიპტიდინ-3 *in vitro* აძლიერებს აივ-ინფექციას, სავარაუდოდ აძლიერებს ვირუსის შეღწევას უჯრედებში [6;42]. უახლესი ექსპერიმენტებით ნაჩვენებია, რომ  $\alpha$ -ჰერპესვირუსი და ცხენების პირველი ტიპის ჰერპესვირუსი მდგრადია  $\beta$ -დეფენზინების 2-3-ის მიმართ, ისინი მათ იყენებენ მასპინძელ ორგანიზმში გასავრცელებლად [65].

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Al-Benna S., Shai Y., Jacobsen F., Steintraesser L. Oncolytic activities of host defense peptides // *Int. J.Mol. Sci.* 2011. Vol. 12, iss. 11. P. 8027–8051.
2. Antimicrobial peptides: discovery, design, and novel therapeutic strategies / ed. by G. Wang // *Advances in molecular and cellular microbiology*, 18. CAB International, 2010. 230 p.
3. Bernard J. J., Gallo R. L. Protecting the boundary: the sentinel role of host defense peptides in the skin // *Cell Mol. Life Sci.* 2011. Vol. 68, iss. 13. P. 2189–2199.
4. Bevins C. L. Antimicrobial peptides as effector molecules of mammalian host defense // *Contrib. Microbiol.* 2003. Vol. 10. P. 106–148.
5. Bevins CL, Martin-Porter E, Ganz T. Defensins and innate host defence of the gastrointestinal tract. *Gut.* (1999) 45:911–5.

6. Bevins CL, Salzman NH. Paneth cells, antimicrobial peptides and maintenance of intestinal homeostasis. *Nat Rev Microbiol.* (2011) 9:356–68.
7. Brogden K. A. Antimicrobial peptides: pore formers or metabolic inhibitors in bacteria? // *Nat. Rev. Microbiol.* 2005. Vol. 3, N 3. P. 238–250.
8. Buck CB, Day PM, Thompson CD, Lubkowski J, Lu W, Lowy DR, et al. Human  $\alpha$ -defensins block papillomavirus infection. *Proc Natl Acad Sci USA.*(2006) 103:1516.
9. Chang TL, Vargas J Jr., DelPortillo A, Klotman ME. Dual role of  $\alpha$ -defensin-1 in anti-HIV-1 innate immunity. *J Clin Invest.* (2005) 115:765–73.
10. Daher K.A., Selsted M.E. & Lehrer R.I. Direct inactivation of viruses by human granulocyte defensins // *J. Virol.* 60, 1068-1074 (1986).
11. Demirkhanyan LH, Marin M, Padilla-Parra S, Zhan C, Miyauchi K, Jean-Baptiste M, et al. Multifaceted mechanisms of HIV-1 entry inhibition by human  $\alpha$ -defensin. *J Biol Chem.* (2012) 287:28821–38.
12. Diamond G., Beckloff N., Weinberg A., Kisich K. O. The roles of antimicrobial peptides in innate host Defense // *Curr. Pharm. Des.* 2009. Vol. 15, iss. 21. P. 2377–2392.
13. Duits L.A. et al. Rhinovirus increases human  $\beta$ -defensin-2 and -3 mRNA expression in cultured bronchial epithelial cells // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 38, 59-64 (2003).
14. Faurschou M, Sorensen OE, Johnsen AH, Askaa J, Borregaard N. Defensin-rich granules of human neutrophils: characterization of secretory properties. *Biochim Biophys Acta.* (2002) 1591:29–35.
15. Furci L., Sironi F., Tolazzi M., Vassena L., Lusso P.  $\alpha$ -defensins block the early steps of HIV-1 infection: interference with the binding of gp120 to CD4 // *Blood.*, 109: 2928-2935(2007).
16. Gabay JE, Scott RW, Campanelli D, Griffith J, Wilde C, Marra MN, et al. Antibiotic proteins of human polymorphonuclear leukocytes. *Proc Natl Acad Sci USA.* (1989) 86:5610–4.
17. Ganz T. Extracellular release of antimicrobial defensins by human polymorphonuclear leukocytes. *Infect Immun.* (1987) 55:568–71.
18. Ghosh D, Porter E, Shen B, Lee SK, Wilk D, Drazba J, et al. Paneth cell trypsin is the processing enzyme for human defensin-5. *Nat Immunol.* (2002) 3:583–90.
19. Gordon Y. J., Romanowski E. G., McDermott A. M. A review of antimicrobial peptides and their therapeutic potential as anti-infective drugs // *Curr. Eye Res.* 2005. Vol. 30, N 7. P. 505–515.
20. Gounder AP, Wiens ME, Wilson SS, Lu W, Smith JG. Critical determinants of human  $\alpha$ -defensin 5 activity against non-enveloped viruses. *J Biol Chem.*(2012) 287:24554–62.
21. Guani-Guerra E., Santos-Mendoza T., Lugo-Reyes S. O., Teran L. M. Antimicrobial peptides: general overview and clinical implications in human health and disease // *Clin. Immunol.* 2010. Vol. 135, iss. 1. P. 1–11.
22. Gulati NM, Miyagi M, Wiens ME, Smith JG, Stewart PL.  $\alpha$ -defensin HD5 stabilizes human papillomavirus 16 capsid/core interactions. *Pathog Immun.*(2019) 4:196–234.
23. Hazrati E, Galen B, Lu W, Wang W, Ouyang Y, Keller MJ, et al. Human  $\alpha$ - and  $\delta$ -defensins block multiple steps in herpes simplex virus infection. *J Immunol.*(2006) 177:8658.
24. Holly MK, Diaz K, Smith JG. Defensins in viral infection and pathogenesis. In: Enquist L editor. *Annual Review of Virology.* (Vol. 4), Washington, DC: Department of Microbiology, University of Washington (2017) p. 369–91.
25. Hoskin D. W., Ramamoorthy A. Studies on anticancer activities of antimicrobial peptides // *Biochim. Biophys. Acta.* 2008. Vol. 1778, iss. 2. P. 357–375.
26. Khandelia H., Ipsen J. H., Mouritsen O. G. The impact of peptides on lipid membranes // *Biochim. Biophys. Acta.* 2008. Vol. 1778, iss. 7–8. P. 1528–1536.

27. Klotman ME, Chang TL. Defensins in innate antiviral immunity. *Nat Rev Immunol.* (2006) 6:447–56.
28. Klotman ME, Rapista A, Teleshova N, Micsenyi A, Jarvis GA, Lu W, et al. *Neisseria gonorrhoeae*-induced human defensins 5 and 6 increase HIV infectivity: role in enhanced transmission. *J Immunol.* (2008) 180:6176–85.
29. Lafferty MK, Sun L, DeMasi L, Lu W, Garzino-Demo A. CCR6 ligands inhibit HIV by inducing APOBEC3G. *Blood.* (2010) 115:1564–71.
30. Lai Y., Gallo R. L. AMPed Up immunity: how antimicrobial peptides have multiple roles in immune defense // *Trends Immunol.* 2009. Vol. 30, iss. 3. P. 131–141.
31. Lehrer RI, Lu W. Alpha-Defensins in human innate immunity. *Immunol Rev.*(2012) 245:84–112.
32. Maroti G., Kereszt A., Kondorosi E., Mergaert P. Natural roles of antimicrobial peptides in microbes, plants and animals // *Res. Microbiol.* 2011. Vol. 162, iss. 4. P. 363–374.
33. Mackewicz CE, Yuan J, Tran P, Diaz L, Mack E, Selsted ME, et al. alpha-Defensins can have anti-HIV activity but are not CD8 cell anti-HIV factors. *AIDS.* (2003) 17:F23–32.
34. Matsuzaki K. Control of cell selectivity of antimicrobial peptides // *Biochim. Biophys. Acta.* 2009. Vol. 1788, iss. 8. P. 1687–1692.
35. Nakashima H., Yamamoto N., Masuda M. & Fujii N. Defensins inhibit HIV replication in vitro // *AIDS* 7, 1129(1993).
36. Nguyen EK, Nemerow GR, Smith JG. Direct evidence from single cell analysis that human alpha-defensins block adenovirus uncoating to neutralize infection. *J Virol.* (2010) 84:4041–9.
37. Nguyen L. T., Haney E. F., Vogel H. J. The expanding scope of antimicrobial peptide structures and their modes of action // *Trends Biotechnol.* 2011. Vol. 29, iss. 9. P. 464–472.
38. Nijnik A., Hancock R. E. W. Host defence peptides: antimicrobial and immunomodulatory activity and potential applications for tackling antibiotic-resistant infections // *Emerging Health Threats J.* 2009. Vol. 2. e1. URL: <http://www.eht-journal.net/index.php/ehj/article/view/7078>
39. Nordenfelt P, Tapper H. Phagosome dynamics during phagocytosis by neutrophils. *J Leukoc Biol.* (2011) 90:271–84.
40. O’Neil DA. Regulation of expression of beta-defensins: endogenous enteric peptide antibiotics. *Mol Immunol.* (2003) 40:445–50.
41. Otto M. Bacterial sensing of antimicrobial peptides // *Contrib. Microbiol.* 2009. Vol. 16. P. 136–149.
42. Ouellette AJ. Paneth cell alpha-defensins in enteric innate immunity. *Cell Mol Life Sci.* (2011) 68:2215–29.
43. Pazgier M, Hoover DM, Yang D, Lu W, Lubkowski J. Human beta-defensins. *Cell Mol Life Sci.* (2006) 63:1294–313.
44. Porter E, Yang H, Yavagal S, Preza GC, Murillo O, Lima H, et al. Distinct defensin profiles in *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* urethritis reveal novel epithelial cell-neutrophil interactions. *Infect Immun.*(2005) 73:4823–33.
45. Pro-rich antimicrobial peptides from animals: structure, biological functions and mechanism of action/ Gennaro R., Zanetti M., Benincasa M., Podda E., Miani M. // *Curr. Pharm. Des.* 2002. Vol. 8, iss. 9. P. 763–778.
46. Quayle AJ, Porter EM, Nussbaum AA, Wang YM, Brabec C, Yip KP, et al. Gene expression, immunolocalization, and secretion of human defensin-5 in human female reproductive tract. *Am J Pathol.* (1998) 152:1247–58.
47. Quinones-Mateu M.E., Lederman M.M., Feng Z., Chakraborty B., Weber J., Rangel H.R., Marotta M.L., Mirza M., Jiang B., Kiser P. et al. Human epithelial beta-defensins 2 and



- 3inhibit HIV-1 replication // *AIDS.*, 17: F39-48 (2003).
48. Rahnamaeian M. Antimicrobial peptides. Modes of mechanism, modulation of defense responses// *Plant Signal Behav.* 2011. Vol. 6, iss. 9. P. 1325–1332.
  49. Ramanathan B., Davis E. G., Ross C. R., Blecha F. Cathelicidins: microbicidal activity, mechanisms of action, and roles in innate immunity // *Microbes Infect.* 2002. Vol. 4, N 3. P. 361–372.
  50. Rapista A, Ding J, Benito B, Lo YT, Neiditch MB, Lu W, et al. Human defensins 5 and 6 enhance HIV-1 infectivity through promoting HIV attachment. *Retrovirology.* (2011) 8:45.
  51. Role of host defense peptides of the innate immune response in sepsis / Hirsch T., Metzger M., Niederbichler A., Steinau H. U., Eriksson E., Steinraessler L. // *Shock.* 2008. Vol. 30, N 2. P. 117–126.
  52. Salvatore M, Garcia-Sastre A, Ruchala P, Lehrer RI, Chang T, Klotman ME. alpha-Defensin inhibits influenza virus replication by cell-mediated mechanism(s). *J Infect Dis.* (2007) 196:835–43.
  53. Schaubert J., Gallo R. L. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008. Vol. 122, N 2. P. 261–266.
  54. Semple F, Dorin JR. beta-Defensins: multifunctional modulators of infection, inflammation and more? *J Innate Immun.* (2012) 4:337–48.
  55. Smith JG, Nemerow GR. Mechanism of adenovirus neutralization by human alpha-defensins. *Cell Host Microbe.* (2008) 3:11–9.
  56. Smith JG, Silvestry M, Lindert S, Lu W, Nemerow GR, Stewart PL. Insight into the mechanisms of adenovirus capsid disassembly from studies of defensin neutralization. *PLoS Pathog.* (2010) 6:e1000959.
  57. Spencer JD, Hains DS, Porter E, Bevins CL, DiRosario J, Becknell B, et al. Human alpha defensin 5 expression in the human kidney and urinary tract. *PLoS One.* (2012) 7:e31712.
  58. Steinraessler L., Kraneburg U., Jacobsen F., Al-Benna S. Host defense peptides and their antimicrobial immunomodulatory duality // *Immunobiology.* 2011. Vol. 216, iss. 3. P. 322–323.
  59. Strong synergy between a eukaryotic antimicrobial peptide and bacteriocins from lactic acid bacteria/ Luders T., Birkemo G. A., Fimland G., Nissen-Meyer J., Nes I. F. // *Appl. Environ. Microbiol.* 2003. Vol. 69, iss. 3. P. 1797–1799.
  60. Tenge VR, Gounder AP, Wiens ME, Lu W, Smith JG. Delineation of interfaces on human alpha-defensins critical for human adenovirus and human papillomavirus inhibition. *PLoS Pathog.* (2014) 10:e1004360.
  61. Territo M.C., Ganz T., Selsted M.E. & Lehrer R. Monocyte-chemotactic activity of defensins from human neutrophils // *J. Clin. Invest.* 84, 2017-2020 (1989).
  62. Tongaonkar P, Golji AE, Tran P, Ouellette AJ, Selsted ME. High fidelity processing and activation of the human alpha-defensin HNP1 precursor by neutrophil elastase and proteinase 3. *PLoS One.* (2012) 7:e32469.
  63. Tosi M. F. Innate immune responses to infection // *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2005. Vol. 116, N 2. P. 241–249.
  64. Valere K, Rapista A, Eugenin E, Lu W, Chang TL. Human alpha-defensin HNP1 increases HIV traversal of the epithelial barrier: a potential role in STI-mediated enhancement of HIV transmission. *Viral Immunol.* (2015) 28:609–15.
  65. Van Cleemput J, Poelaert KCK, Laval K, Vanderheijden N, Dhaenens M, Daled S, et al. An alpha-herpesvirus exploits antimicrobial beta-defensins to initiate respiratory tract infection. *J Virol.* (2020) 94:e1676–1619.
  66. Wang A, Chen F, Wang Y, Shen M, Xu Y, Hu J, et al. Enhancement of antiviral activity of

- human alpha-defensin 5 against herpes simplex virus 2 by argininemutagenesis at adaptive evolution sites. *J Virol.* (2013) 87:2835–45.
67. Wiens ME, Smith JG. Alpha-Defensin HD5 inhibits furin cleavage of humanpapillomavirus 16 L2 to block infection. *J Virol.* (2015) 89:2866–74.
  68. Wiens ME, Smith JG. Alpha-Defensin HD5 inhibits human papillomavirus16 infection via capsid stabilization and redirection to the lysosome. *mBio.*(2017) 8:e2304–16.
  69. Wiesner J., Vilcinskis A. Antimicrobial peptides: the ancient arm of the human immune system // *Virulence.* 2010. Vol. 1, iss. 5. P. 440–464.
  70. Wilde CG, Griffith JE, Marra MN, Snable JL, Scott RW. Purification and characterization of human neutrophil peptide 4, a novel member of the defensin family. *J Biol Chem.* (1989) 264:11200–3.
  71. Wimley W. C. Describing the mechanism of antimicrobial peptide action with the interfacial activity model // *ACS Chem. Biol.* 2010. Vol. 5, N 10. P. 905–917.
  72. Wimley W. C., Hristova K. Antimicrobial peptides: successes, challenges and unanswered questions // *J. Membr. Biol.* 2011. Vol. 239, iss. 1–2. P. 27–34.
  73. Zaiou M., Gallo R. L. Cathelicidins, essential gene-encoded mammalian antibiotics // *J. Mol. Med.* 2002. Vol. 80, N 9. P. 549–561.
  74. Zanetti M. The role of cathelicidins in the innate host defenses of mammals // *Curr. Issues Mol. Biol.* 2005. Vol. 7. P. 179–196.
  75. Zhang L., Yu W., He T. et al. Contribution of human  $\alpha$ -defensin 1, 2, and 3 to the anti-HIV-1 activity of CD8 antiviral factor // *Science*, 298: 995-1000 (2002).
  76. Zins SR, Nelson CDS, Maginnis MS, Banerjee R, O’Hara BA, Atwood WJ. The human alpha defensin HD5 neutralizes JC polyomavirus infection by reducing endoplasmic reticulum traffic and stabilizing the viral capsid. *J Virol.*(2014) 88:948–60.
  77. Yang D., Chen Q., Chertov O. & Oppenheim J.J. Human neutrophil defensins selectively chemoattract naive T and immature dendritic cells // *J. Leukoc. Biol.* 68, 9-14 (2000).
  78. Yasin B, Wang W, Pang M, Cheshenko N, Hong T, Waring AJ, et al. The defensins protect cells from infection by herpes simplex virus by inhibiting viral adhesion and entry. *J Virol.* (2004) 78:5147–56.

### 3.6.3. ადამიანის ანტიბაქტერიული მოქმედების დეფენზინები

მრავალი ანტიმიკრობული მექანიზმების გამოყენებით, დეფენზინებს შეუძლიათ ბაქტერიების განადგურება ან მათი ზრდის შეფერხება. მაგალითად, მათი მემბრანების დარღვევა [19;28], ბაქტერიული უჯრედის კედლის სინთეზის ინჰიბირება [33], ასევე ბაქტერიული ტოქსინების განეიტრალება [23;24].

ადამიანის  $\alpha$ -დეფენზინები  $\beta$ -დეფენზინებთან შედარებით, ნაკლებად არიან კათიონები<sup>58</sup>, ისინი უფრო მეტად ჰიდროფობური პეპტიდებია.

HBD1 და HBD2 აქტიურია უპირატესად გრამუარყოფითი ბაქტერიების საწინააღმდეგოდ. მათი კათიონური ანალოგი - HBD3 ფლობს ძლიერ ბაქტერიოციდულ მოქმედებას, როგორც გრამდადებითი, ისე გრამუარყოფითი ბაქტერიული შტამების მიმართ [16]. აღსანიშნავია, რომ HBD1-ის დისულფიდური სახით აღდგენა აქცევს მას, ძლიერ ანტიმიკრობულ პეპტიდად, პირობით-პათოგენური და გრამდადებითი კომენსალური ბაქტერიების წინააღმდეგ [36].

<sup>58</sup>კათიონი - დადებითად დამუხტული იონი.

$\alpha$ -დეფენზინებს აქვთ თავების ნაწლავების დამცავი თვისებები სალმონელოზური ინფექციის წინააღმდეგ. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ *in vitro* HD6 ავლენს უმნიშვნელო ბაქტერიოციდულ და მემბრანოლიტიურ აქტიურობას. თუმცა, თავებს, ბაქტერიების შებოჭვის გზით, იცავს სალმონელოზური ინფექციისაგან [8].

HNP1-3 სეკრეტირდება ინფილტრირებადი ნეიტროფილებით ოქროსფერი სტაფილოკოკის ინფექციის პირობებში, ინდუცირდება მაკროფაგების მიერ TNF- $\alpha$  IFN- $\gamma$ , რაც თავის მხრივ აძლიერებს პათოგენების ფაგოციტოზს [40;41]. HNP1 ასევე ინჰიბირებს ფაგოსომალურ მოძრაობას და მაკროფაგებში ლისტერიების, ტუბერკულოზის მიკობაქტერიების გამრავლებას [3;42]. როგორც ჩანს, მიუხედავად იმისა, რომ დეფენზინები არ სინთეზირდება მაკროფაგების მიერ, მისი დახმარებით ისინი მონაწილეობენ ანტიბაქტერიულ მოქმედებებში.

აღსანიშნავია HNP1-ის კიდევ ერთი მოქმედება სალმონელური ინფექციის შემდეგ. კერძოდ, ის მოქმედებს, როგორც „მოლეკულური მუხრუჭი“ მაკროფაგებით გამოწვეული ანთების წინააღმდეგ და ხელს უშლის ცილების ტრანსლაციას, რაც უზრუნველყოფს, როგორც პათოგენისაგან ორგანიზმის გათავისუფლებას, ისე ქსოვილების მინიმალური დაზიანების გარეშე ანთებითი პროცესის ჩაცხრობას [6]. მაშინ როცა მრავალრიცხოვანი კვლევები მიუთითებენ დეფენზინების ფართო სპექტრის ანტიბაქტერიულ მოქმედებას, ჩნდება ცნობები, სადაც ნაჩვენებია  $\alpha$ -დეფენზინების როლი შიგელების პათოგენების განვითარებაში [25;29;47]. განსხვავებით სხვა ენტეროპათოგენური ბაქტერიებისაგან, შიგელებს (დიზენტერიის გამომწვევი ბაქტერიები) არ გააჩნიათ უჯრედის მემბრანასთან შემაკავშირებელი ადჰეზიის ისეთი ფაქტორი, როგორც არის ფიმბრიები. ამის მიუხედავად შესაძლოა იყოს გენომის გამარტივება, რამაც შეიძლება უჯრედულ არეში მისი ასეთი ადაპტაციური მექანიზმი გამოიწვიოს [5;37]. შედეგად, შიგელა ნაკლებად ადჰეზიურობს და ინვაზიურობს ავლენს *in vitro* ექსპერიმენტებში, ვიდრე სხვა ფიმბრიების მქონე ენტეროპათოგენური ბაქტერიები. მიუხედავად იმისა, რომ ადამიანი შიგელას მიმართ მეტად მგრძობიარეა, ის პრაქტიკულად არ ასნეობენებს სხვა ცხოველებს, მათ შორის თავებს, რომელთა ნაწლავები უხვად გამოიმუშავებენ  $\alpha$ -დეფენზინებს [34]. გამოცანად რჩებოდა ამ მეტად პარადოქსული მოვლენის მოლეკულური და უჯრედული მექანიზმები. აღმოჩნდა, რომ შიგელებში ფიმბრიების არარსებობა, განაპირობებს პათოგენის უნიკალურ უჯრედულ ზედაპირს. HD5-ი მასპინძლის ეპითელიუმზე ბაქტერიული ადჰეზიის გასაძლიერებლად, ქმნის მულტიმერულ სტრუქტურას, რაც მასპინძლის უჯრედში, *in vivo* და *ex vivo*, შიგელების ძლიერ ინვაზიას იწვევს და მკვეთრად ამძაფრებს ინფექციას. ეს კვლევები ადასტურებს იმ ფაქტს, რომ შიგელები ვირულენტობისათვის იყენებენ HD5-ს [25;29;48].

მასპინძლის ეპითელიურ უჯრედების მიმართ, ასევე აქტიურობას იჩენს HNP1-ი და ასტიმულირებს შიგელების ინფექციურობას, რაზეც მიუთითებს უფრო ადრინდელი კვლევები [11]. ადამიანის ნეიტროფილების ცილები (შეიცავენ HNPs-ს) აძლიერებენ *in vitro* ადჰეზიას სუბლეტალურ კონცენტრაციებში. მიუხედავად იმისა, რომ HNP1-ი შიგელების ადჰეზიის თვალსაზრისით, უფრო სუსტი მოქმედებით ხასიათდება, ვიდრე HD5-ი. თუმცა, ეპითელიურ ბარიერზე მისი ძლიერი დამაზიანებელი მოქმედება, დამატებით განაპირობებს ინფექციური პროცესის გამწვავებას [25].

გარდა ამისა, HD5 აძლიერებს შიგელას პათოგენურობას მაკროფაგებში და საბოლოოდ მის ნეკროსს იწვევს, პათოგენი მასში მრავლდება და უჯრედის კვდომის შემდეგ ბაქტერიები იწყებს მასობრივ გავრცელებას [47].

ადამიანის  $\alpha$ -დეფენზინებისათვის, მათი ჰიდროფობურობა და სელექტიური კათიონური თვისებები, სეგრეგირება დიმერულ სტრუქტურად, რომლის სტაბილიზაცია ხდება შიდამოლეკულური დისულფიდური ბმებით, გააჩნია გადამწყვეტი მნიშვნელობა მათი ანტიბაქტერიული აქტიურობისათვის. მუტაციური ტიპის ექსპერიმენტებმა გამოავლინა, ვირუსული და ბაქტერიული ინფექციების განვითარებაში,  $\alpha$ -დეფენზინების ფუნქციონალური დეტერმინანტების არსებობა. დეფენზინებში, დისულფიდური ბმები აუცილებელია აივ-1 ინფექციის საწინააღმდეგოდ და შიგელების ადჰეზიისათვის [10;43;44].  $\alpha$ -დეფენზინებში ჰიდროფობური Trp26 და Phe28 - HNP1-ში; Leu16, Leu26, Tyr27 და Leu29 - HD5-ში, Phe2 და Phe29 HD6-ში ასრულებს მნიშვნელოვან ფუნქციურ როლს [5;47;48].

$\alpha$ -დეფენზინების მოქმედების გამოსავლენად, დიმერიზაცია და/ან ოლიგომერიზაცია არსებითია [8;48;]. შერჩევითი კათიონურობა, როგორც ეს ნაჩვენებია HD5-ში Arg28-ის მაგალითზე, შეიძლება გადამწყვეტი როლი შეასრულოს აივ-ის და შიგელური ინფექციების განვითარებაში [7;48].  $\alpha$ -დეფენზინებში ამინომჟავური თანმიმდევრობები მკვეთრად ვარიირებს, მაგრამ მათი ფუნქციონალური დეტერმინანტები საკმაოდ კონსერვატორულია, მიუხედავად მასპინძლის იმუნურ სისტემაში მათი დამცველობითი როლისა.

#### 3.6.4. ანტისიმსივნიური მოქმედების დეფენზინები

სიმსივნეების უმრავლესობა ვითარდება ეპითელიური უჯრედებიდან და ქსოვილებიდან (კარცინომები), სადაც  $\beta$ -დეფენზინები ექსპრესირდებიან ლორწოვანი გარსის ზედაპირზე მიკრობებისაგან ორგანიზმის დასაცავად. რამდენადაც  $\beta$ -დეფენზინები ექსპრესირდებიან ნორმალურ ქსოვილებსა და სიმსივნეებზე, მათი როლი სიმსივნურ პროცესებში დიდ ინტერესს იწვევს [18;45;50].

კარცინომების უმრავლესობაში HBD1-ის კონცენტრაცია დაქვეითებულია. კარცინომების უმრავლეს შემთხვევაში HBD1-იგვევლინება, როგორც სიმსივნის სუპრესორი პეპტიდი. HBD3 კი ხშირად სუპერექსპრესირდება სხვადასხვა კარცინომებზე [13;22;39;49], რასაც უკავშირებენ EGFR-ის (ზრდის ეპიდერმალური ფაქტორის რეცეპტორი) აქტივაციას [39] ან ადამიანის პაპილომა ვირუსის კონფექციის შედეგად p53-ის დეგრადაციას [9]. აღსანიშნავია, რომ HBD3 ასტიმულირებს სიმსივნის ზრდასა და მიგრაციას [22;46;49;], ანიჭებს სიმსივნურ უჯრედებს აპოპტოზისადმი მდგრადობას [26].

HBD3-ის ორთოლოგი (სხვადასხვა სახეობების ჰომოლოგიური ფუნქციის მქონე ცილები), მოქმედებს, როგორც ანგიოგენეზის გამაძლიერებელი ქემოანტრაქტანტი <sup>59</sup> და in vivo სიმსივნის განვითარებაშიც მონაწილეობს [32]. HBD2-ის კონცენტრაცია მატულობს

<sup>59</sup> ქიმიური ნივთიერება, რომელიც ლეიკოციტების და მონონუკლეარების სპეციალურ რეცეპტორებთან დაკავშირების შედეგად, იწვევს მათ გადაადგილებას ქემოანტრაქტანტის კონცენტრაციის გრადიენტის მიხედვით. ენდოგენული ქემოანტრაქტანტებია ლიმფოკინები, კალიკრენინი, კოლაგენი და სხვა.

საყლაპავის, ფილტვების და კანის კიბოს დროს [2;35;38]; მცირდება პირის ღრუს და მსხვილი ნაწლავის კიბოს დროს. HBD2-ის მოქმედება დღესდღეობით ნაკლებად არის შესწავლილი. როგორც ჩანს, ის დაბალ კონცენტრაციებში ასრულებს დამთავუნავ როლს სიმსივნეების ზრდა-განვითარებაში [20], ხოლო როცა მისი კონცენტრაცია მაღალია, ავლენს პროლიფერირებად მოქმედებას. ასევე მოქმედებენ HBD1 და 3 პეპტიდებიც [4;14]. მიელოიდური  $\alpha$ -დეფენზინების (HNP 1-3) მომატება, ხშირად გვხვდება სხვადასხვა სიმსივნით დაავადებული პაციენტების, სხვადასხვა ტიპის ქსოვილებსა და ბიოლოგიურ სითხეებში [12;21;27]. თუმცა, სიმსივნეებში მოქმედი იმუნური უჯრედები, კერძოდ, უშუალოდ სიმსივნეში ნეიტროფილები ნაკლებად არიან HNP 1-3-ის მომატების წყარო [1]. რამდენიმე კვლევის მიხედვით, დღემდე უცნობი მექანიზმებით, თვით სიმსივნურ უჯრედებსაც შეუძლიათ HNP 1-3-ის პროდუცირება. ნაჩვენებია, რომ HNP 1-3 ახდენენ სიმსივნური უჯრედების პროლიფერაციას [30;31], მათ პროგრესირებას და ინვაზიურობას [15;17].

### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Albrethsen J, Bøgebo R, Gammeltoft S, Olsen J, Winther B, Raskov H. Upregulated expression of human neutrophil peptides 1, 2 and 3 (HNP 1-3) in colon cancer serum and tumours: a biomarker study. *BMC Cancer*. (2005)5:8. doi: 10.1186/1471-2407-5-8
2. Arinura Y, Ashitani J, Yanagi S, Tokojima M, Abe K, Mukae H, et al. Elevated serum b-defensins concentrations in patients with lung cancer. *Anticancer Res*. (2004) 24:4051–8.
3. Arnett E, Lehrer RI, Pratikhya P, Lu W, Seveau S. Defensins enable macrophages to inhibit the intracellular proliferation of *Listeria monocytogenes*. *Cell Microbiol*. (2011) 13:635–51.
4. Baroni A, Donnarumma G, Paoletti I, Longanesi-Cattani I, Bifulco K, Tufano MA, et al. Antimicrobial human beta-defensin-2 stimulates migration, proliferation and tube formation of human umbilical vein endothelial cells. *Peptides*. (2009) 30:267–72.
5. Bravo V, Puhar A, Sansonetti P, Parsot C, Toro CS. Distinct mutations led to inactivation of Type 1 fimbriae expression in *Shigella* spp. *PLoS One*. (2015)10:e0121785.
6. Brook M, Tomlinson GH, Miles K, Smith RWP, Rossi AG, Hiemstra PS, et al. Neutrophil-derived alpha defensins control inflammation by inhibiting macrophage mRNA translation. *Proc Natl Acad Sci USA*. (2016) 113:4350.
7. Chairatana P, Nolan EM. Molecular basis for self-assembly of a human host defense peptide that entraps bacterial pathogens. *J Am Chem Soc*. (2014)136:13267–76.
8. Chu H, Pazgier M, Jung G, Nuccio S-P, Castillo PA, de Jong MF, et al. Human alpha-defensin 6 promotes mucosal innate immunity through self-assembled peptide nanonets. *Science*. (2012) 337:477–81.
9. DasGupta T, Nweze EI, Yue H, Wang L, Jin J, Ghosh SK, et al. Human papillomavirus oncogenic E6 protein regulates human b-defensin 3 (hBD3) expression via the tumor suppressor protein p53. *Oncotarget*. (2016) 7:27430–44.
10. Ding J, Rapista A, Teleshova N, Lu W, Klotman ME, Chang TL. Mucosal human defensins 5 and 6 antagonize the anti-HIV activity of candidate polyanion microbicides. *J Innate Immun*. (2011) 3:208–12.
11. Eilers B, Mayer-Scholl A, Walker T, Tang C, Weinrauch Y, Zychlinsky A. Neutrophil antimicrobial proteins enhance *Shigella flexneri* adhesion and invasion. *Cell Microbiol*. (2010) 12:1134–43.

12. Escher N, Spies-Weißhart B, Kaatz M, Melle C, Bleul A, Driesch D, et al. Identification of HNP3 as a tumour marker in CD4+ and CD4- lymphocytes of patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Eur J Cancer.* (2006) 42:249–55.
13. Fathy H, Amin MM, El-Gilany A-H. Upregulation of human b-defensin-3 and cathelicidin LL-37 in Kaposi's sarcoma. *F1000Res.* (2012) 1:38.
14. Gao C, Yue W, Tian H, Li L, Li S, Si L. Human beta-defensin 2 promotes the proliferation of lung cancer cells through ATP-binding cassette transporter G2. *Int J Clin Exp Pathol.* (2016) 9:5944–9.140.
15. Gunes M, Gecit I, Pirincci N, Kemik AS, Purisa S, Ceylan K, et al. Plasma human neutrophil proteins-1, -2, and -3 levels in patients with bladder cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* (2013) 139:195–9.
16. Harder J, Bartels J, Christophers E, Schroder JM. Isolation and characterization of human beta-defensin-3, a novel human inducible peptide antibiotic. *J Biol Chem.* (2001) 276:5707–13.
17. Holterman DA, Diaz JI, Blackmore PF, Davis JW, Schellhammer PF, Corica A, et al. Overexpression of alpha-defensin is associated with bladder cancer invasiveness. *Urol Oncol Sem Orig Investigat.* (2006) 24:97–108.
18. Jin G, Weinberg A. Human antimicrobial peptides and cancer. *Semin Cell Dev Biol.* (2019) 88:156–62.
19. Kagan BL, Selsted ME, Ganz T, Lehrer RI. Antimicrobial defensin peptides form voltage-dependent ion-permeable channels in planar lipid bilayer membranes. *Proc Natl Acad Sci USA.* (1990) 87:210–4.
20. Kamino Y, Kurashige Y, Uehara O, Sato J, Nishimura M, Yoshida K, et al. HBD-2 is downregulated in oral carcinoma cells by DNA hypermethylation, and increased expression of hBD-2 by DNA demethylation and gene transfection inhibits cell proliferation and invasion. *Oncol Rep.* (2014) 32:462–8.
21. Kemik O, Kemik AS, Sumer A, Begenik H, Purisa S, Tuzun S. Human neutrophil peptides 1, 2 and 3 (HNP 1–3): elevated serum levels in colorectal cancer and novel marker of lymphatic and hepatic metastasis. *Hum Exp Toxicol.* (2011) 32:167–71.
22. Kesting MR, Loeffelbein DJ, Hasler RJ, Wolff K-D, Rittig A, Schulte M, et al. Expression profile of human beta-defensin 3 in oral squamous cell carcinoma. *Cancer Investigat.* (2009) 27:575–81.
23. Kim C, Gajendran N, Mittrücker H-W, Weiwad M, Song Y-H, Hurwitz R, et al. Human alpha-defensins neutralize anthrax lethal toxin and protect against its fatal consequences. *Proc Natl Acad Sci USA.* (2005) 102:4830–5.
24. Lehrer RI, Jung G, Ruchala P, Wang W, Micewicz, Waring AJ, et al. Human alpha-defensins inhibit hemolysis mediated by cholesterol-dependent cytolysins. *Infect Immun.* (2009) 77:4028–40.
25. Liao C, Fang K, Xiao J, Zhang W, Zhang B, Yuan W, et al. Critical determinants of human neutrophil peptide 1 for enhancing host epithelial adhesion of *Shigella flexneri*. *Cell Microbiol.* (2019) 21:e13069.
26. Mburu YK, Abe K, Ferris LK, Sarkar SN, Ferris RL. Human b-defensin 3 promotes NF-kB-mediated CCR7 expression and anti-apoptotic signals in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Carcinogenesis.* (2011) 32:168–74.
27. Mothes H, Melle C, Ernst G, Kaufmann R, von Eggeling F, Settmacher U. Human Neutrophil Peptides 1-3—early markers in development of colorectal adenomas and carcinomas. *Dis Markers.* (2008) 25:123–9

28. Munch D, Sahl HG. Structural variations of the cell wall precursor lipid II in Gram-positive bacteria - Impact on binding and efficacy of antimicrobial peptides. *Biochim Biophys Acta.* (2015) 1848(11 Pt B):3062–71.
29. Murphy AG, Maloy KJ. Defensin-5 Acts as an unwitting double agent to promote *Shigella* infection. *Immunity.* (2018) 48:1070–2.
30. Nishimura M, Abiko Y, Kurashige Y, Takeshima M, Yamazaki M, Kusano K, et al. Effect of defensin peptides on eukaryotic cells: primary epithelial cells, fibroblasts and squamous cell carcinoma cell lines. *J Dermatol Sci.* (2004) 36:87–95.
31. Roesch-Ely M, Nees M, Karsai S, Ruess A, Bogumil R, Warnken U, et al. Proteomic analysis reveals successive aberrations in protein expression from healthy mucosa to invasive head and neck cancer. *Oncogene.* (2007) 26:54–64.
32. Rohrl J, Huber B, Koehl GE, Geissler EK, Hehlhans T. Mouse b-Defensin 14 Defb14 promotes tumor growth by inducing angiogenesis in a CCR6-dependent manner. *J Immunol.* (2012) 188:4931.
33. Schneider T, Kruse T, Wimmer R, Wiedemann I, Sass V, PagU, et al. Plectasin, a fungal defensin, targets the bacterial cell wall precursor lipid II. *Science.* (2010) 328:1168. mediated by cholesterol-dependent cytolysins. *Infect Immun.* (2009) 77:4028–40.
34. Schnupf P, Sansonetti PJ. *Shigella* pathogenesis: new insights through advanced methodologies. *Microbiol Spect.* (2019) 7:BAI-0023–2019.
35. Scola N, Gambichler T, Saklaoui H, Bechara FG, Georgas D, Stücker M, et al. The expression of antimicrobial peptides is significantly altered in cutaneous squamous cell carcinoma and precursor lesions. *Br J Dermatol.* (2012) 167:591–7.
36. Schroeder BO, Wu Z, Nuding S, Groscurth S, Marcinowski M, Beisner J, et al. Reduction of disulphide bonds unmasks potent antimicrobial activity of human beta-defensin 1. *Nature.* (2011) 469:419–23.
37. Schroeder GN, Hilbi H. Molecular pathogenesis of *Shigella* spp.: controlling host cell signaling, invasion, and death by type III secretion. *Clin Microbiol Rev.* (2008) 21:134–56.
38. Shi N, Jin F, Zhang X, Clinton SK, Pan Z, Chen T. Overexpression of human b-defensin 2 promotes growth and invasion during esophageal carcinogenesis. *Oncotarget.* (2014) 5:11333–44.
39. Shuyi Y, Feng W, Jing T, Hongzhang H, Haiyan W, Pingping M, et al. Human beta-defensin-3 (hBD-3) upregulated by LPS via epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling pathways to enhance lymphatic invasion of oral squamous cell carcinoma. *Oral Surgery Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* (2011) 112:616–25.
40. Soehnlein O, Kai-Larsen Y, Frithiof R, Sorensen OE, Kenne E, Scharffetter-Kochanek K, et al. Neutrophil primary granule proteins HBP and HNP1–3 boost bacterial phagocytosis by human and murine macrophages. *J Clin Invest.* (2008) 118:3491–502.
41. Soehnlein O, Kenne E, Rotzius P, Eriksson EE, Lindbom L. Neutrophil secretion products regulate anti-bacterial activity in monocytes and macrophages. *Clin Exp Immunol.* (2008) 151:139–45.
42. Tan BH, Meinken C, Bastian M, Bruns H, Legaspi A, Ochoa MT, et al. Macrophages acquire neutrophil granules for antimicrobial activity against intracellular pathogens. *J Immunol.* (2006) 177:1864.
43. Valere K, Lu W, Chang TL. Key determinants of human alpha-defensin 5 and 6 for enhancement of HIV infectivity. *Viruses.* (2017) 9:244.
44. Valere K, Rapista A, Eugenin E, Lu W, Chang TL. Human alpha-defensin HNP1 increases HIV traversal of the epithelial barrier: a potential role in STI-mediated enhancement of HIV transmission. *Viral Immunol.* (2015) 28:609–15.

45. Weinberg A, Jin G, Sieg S, McCormick TS. The yin and yang of human Beta-defensins in health and disease. *Front Immunol.* (2012) 3:294. doi: 10.3389/fimmu.2012.00294
46. Winter J, Pantelis A, Reich R, Martini M, Kraus D, Jepsen S, et al. Human beta-defensin-1, -2, and -3 exhibit opposite effects on oral squamous cell carcinoma cell proliferation. *Cancer Investigat.* (2011) 29:196–201.
47. Xu D, Liao C, Xiao J, Fang K, Zhang W, Yuan W, et al. Human enteric defensin 5 promotes *Shigella* infection of macrophages. *Infect Immun.* (2019) 88:e769–719.
48. Xu D, Liao C, Zhang B, Tolbert WD, He W, Dai Z, et al. Human Enteric alpha-defensin 5 Promotes *Shigella* infection by enhancing bacterial adhesion and invasion. *Immunity.* (2018) 48:1233–44e6.
49. Xu D, Zhang B, Liao C, Zhang W, Wang W, Chang Y, et al. Human beta defensin 3 contributes to the carcinogenesis of cervical cancer via activation of NF-κB signaling. *Oncotarget.* (2016) 7:75902–13.
50. Yang D, Han Z, Oppenheim JJ. Alarmins and immunity. *Immunol Rev.* (2017) 280:41–56.

### 3.6.5. ადამიანის კატელიციდინი- hcap18/LL-37

- ემპირიული ფორმულა: C<sub>205</sub>H<sub>341</sub>N<sub>61</sub>O<sub>52</sub>.
- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: Leu-Leu-Gly-Asp-Phe-Phe-Arg-Lys-Ser-Lys-Glu-Lys-Ile-Gly-Lys-Glu-Phe-Lys-Arg-Ile-Val-Gln-Arg-Ile-Lys-Asp-Phe-Leu-Arg-Asn-Leu-Val-Pro-Arg-Thr-Glu-Ser-NH<sub>2</sub>.
- მოლეკულური მასა: 4.500 დალტონი.

ადამიანის hcap18/LL-37 კოდირდება CAMP გენით, რომელიც მოთავსებულია ქრომოსომაზე 3p21.3. მისი მოლეკულური მასა 4.5 კდა-ია [5]. გარდა ამისა, არსებობს უფრო პატარა ფორმები: KS-30, KS-22, LL-29, KR-20, RK-31, LL-23 და KS-27. მათ ბალანსს აქვს გარკვეული მნიშვნელობა მიკრობოციდულ და იმუნომოდულატორული თვისებების განხორციელებაში [6;23]. hcap18/LL-37 დიდი რაოდენობით სინთეზირდება ნეიტროფილებში (დაახლ. 630 მგ/10<sup>9</sup> უჯრედზე), სადაც ისინი მეორეულ გრანულებში პროპეპტიდის ფორმით ინახება. გარდა ამისა, ამ პეპტიდს გამოიმუშავებს ეპითელიური უჯრედები, კერატინოციტები, მონოციტები, მაკროფაგები, ღრუბლისებრი, NK, B და სხვა უჯრედები [4;24].

ინფექციური პათოლოგიებისას, hcap18/LL-37-ით განპირობებული დაცვა, კარგად ჩანს, კოსტმანის დაავადების დროს. ადამიანების ამ იშვიათ პათოლოგიას ახასიათებს ნეიტროფილებში მისი ნაკლებობა. პეპტიდის დონე ასოცირებულია ინფექციების და დერმატოლოგიური პათოლოგიების მიმართ მგრძობელობასთან [20;22]. მაგალითად, ატოპიური დერმატიტის დროს მისი ექსპრესიის დონე არ მატულობს, ხოლო ფსორიაზის დროს მომატებულია. აღსანიშნავია, რომ hcap18/LL-37-ის პათოლოგიურად მაღალი დონე, შეიძლება ადამიანისათვის მავნე იყოს, რაც შეიმჩნევა ფსორიაზის პათოგენეზში, ამ შემთხვევაში ადამიანისათვის ანტიგენური თვისებების მატარებელი ხდება საკუთარი რნმ და დნმ. hcap18/LL-37-ის მაღალი დონე რეგისტრირებულია ფილტვების ინფექციის, მუკოვისციდოზის და მათი მატარებელი ბრონქოლიტის დროს [1;9].



დნმ-თან დაკავშირებულ hcap18/LL-37-ს შეუძლია მონაწილეობა მიიღოს სისტემური წითელი მგლურას პათოგენეზში. hcap18/LL-37-ის მინიმალური ანტიმიკრობული კონცენტრაცია in vitro 10-250 ნგ/მლ-ის დიაპაზონშია, რაც მნიშვნელოვნად აღემატება in vivo ფიზიოლოგიურ კონცენტრაციას (<2ნგ/მლ). გარდა ამისა, hcap18/LL-37-ი ინჰიბირდება ორვალენტური კათიონების, სისხლის შრატის აპოპროტეინის, დნმ-ის და F-აქტინის თანაობისას [7;10;16]. ადამიანებში hcap18/LL-37-ის 100 მგ/მლ კონცენტრაციის შემთხვევაშიც კი, როცა არეში ბივალენტური იონები ( $Ca^{2+}$ ;  $Mg^{2+}$ ) იმყოფებოდა, ვერ დაითრგუნა Staphylococcus aureus-ის, Salmonella typhimurium-ის და P. Aeruginosa-ს (Barlow et al. 2010) აქტიურობა. როგორც ჩანს, ამ პეპტიდის მოქმედება in vivo ვლინდება ირიბად, ანთებით და იმუნომოდულაციურ ეფექტებში.

hcap18/LL-37-ის ანტიმიკრობული მოქმედება, დიდი ალბათობით მიმდინარეობს ტოროიდალური პორების წარმოქმნით. პეპტიდი უკავშირდება უარყოფითად დამუხტულ ბაქტერიულ ზედაპირს და იღებს სტაბილურ  $\alpha$ -სპირალურ კონფორმაციას, მემბრანის ზედაპირის პოლარულ/არაპოლარულ გამყოფ საზღვარზე.  $\alpha$ -სპირალის წარმოქმნას გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვს მიკრობოციდული ფუნქციის შესრულებისათვის [2;4].

hcap18/LL-37-ი ბაქტერიულ უჯრედის კედელში უკავშირდება, როგორც ლიპოპოლისაქარიდს, ისე ლიპოთეიხოვის მჟავას, შედეგად ახდენს Toll რეცეპტორების<sup>60</sup> სიგნალიზაციის მოდულირებას. ამასთან, ლიპოპოლისაქარიდების ნეიტრალიზაციაში აქტიურია პეპტიდის C კიდურა ნაწილი [19].

hcap18/LL-37-ი შეუძლია ბაქტერიებით გამოწვეული, IL-8-ს ნეიტროფილური რეაქციების სტიმულაცია. ნეიტროფილური უჯრედებით, პეპტიდი 5-20 ნგ/მლ. კონცენტრაციისას, ინდუცირებს შიდაუჯრედული  $Ca^{2+}$ -ის მობილიზაციას, ჟანგბადის აქტიური ფორმების გამომუშავებას [26].

hcap18/LL-37-ი ასევე იწვევს ადამიანის  $\alpha$ -დეფენზინების ექსპრესიას და გამოთავისუფლებას მაგალითად, აპოპტოზურ ნეიტროფილებში, ადამიანის ნეიტროფილების 1-3 პეპტიდები მოდულირებს მაკროფაგების და მონოციტების ანთებით რეაქციებს. მას შეუძლია მაკროფაგების დიფერენცირების პროცესებში მონაწილეობა [25]. hcap18/LL-37-ის მაღალი კონცენტრაციის პირობებში (50 ნგ/მლ) in vitro ინდუცირებს სასუნთქი გზების ეპითელური უჯრედების აპოპტოზს. აპოპტოზი მიმდინარეობს კასპაზების აქტიურობის ფონზე [3]. ადამიანის სისხლის მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების არსებობისას, ითრგუნება ეპითელური უჯრედების მიმართ, მისი აპოპტოზური უნარი. პეპტიდს ასევე შეუძლია მაღალ კონცენტრაციებში (50-200 მგ/მლ) გაანადგუროს T-ლეიკოზური უჯრედები. ამ შემთხვევაში აპოპტოზი მიმდინარეობს AIF დამოკიდებული გზით<sup>61</sup> [14;17].

hcap18/LL-37-ი მონაწილეობს ღებულობს ჭრილობების შეხორცებაში. მნიშვნელოვან როლს ასრულებს უჯრედების პროლიფერაციასა და ანგიოგენეზში. აღსანიშნავია, რომ

<sup>60</sup> უჯრედული რეცეპტორების კლასი, ცნობენ მიკროორგანიზმების კონსერვატორულ სტრუქტურებს და ააქტივებენ უჯრედულ პასუხს. თანდაყოლილი იმუნიტეტის მნიშვნელოვანი კომპონენტებია.

<sup>61</sup> აპოპტოზის მაინდუცირებელი ცილა - უჯრედში იწვევს ქრომატინის კონდენსაციას და დნმ-ის ფრაგმენტაციას. მიტოქონდრიული AIF-ცილა, კასპაზა დამოუკიდებელი აპოპტოზის ეფექტორია.

თუ პეპტიდი დიდი რაოდენობით არის წარმოდგენილი, ჭრილობის შეხორცების ადგილზე, კანზექრონიკული წყლულის შემთხვევაში, მისი არსებობა საერთოდ არ შეინიშნება. პეპტიდი *in vitro* ინდუცირებს კერატინოციტების მიგრაციას 100 ნგ/მლ-მდე კონცენტრაციის პირობებში[8].

ადამიანის კანში hcap18/LL-37-ის გენის ძირითადი რეგულატორია 1.25 დიჰიდროქსივიტამინი D3, რომელიც უშუალოდ უკავშირდება გენის პრომოტორულ მიდამოს. ანტიმიკრობული პეპტიდების ექსპრესიას აძლიერებს Toll-ის მსგავსი რეცეპტორი, კერძოდ, TLR2, რომელიც ვიტამინ D2-ზეა დამოკიდებული. ვიტამინი D უფრო მეტად აძლიერებს hcap18/LL-37-ის გენის ექსპრესიას მწვავე ჭრილობების შემთხვევაში, რომელიც გამომუშავდება იმავე ეპითელიური უჯრედებით და მნიშვნელოვანი ბიოლოგიური ფაქტორია კანის ბარიერული თვისებების აღდგენის პროცესში [12;21].

კანისაგან განსხვავებით, hcap18/LL-37-ის გენის ექსპრესია დიფერენციულად რეგულირდება კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ეპითელიუმში. გარდა ამისა, მიკრობული დნმ პროვოცირებს hcap18/LL-37-ის გამომუშავებას. ექსპერიმენტულად ნაჩვენებია, რომ პლანზმოციტოიდური დენდრიტული უჯრედები, <sup>62</sup> სწრაფად მიემართებიან დაზიანებული კანისაკენ და განაპირობებენ ჭრილობის ეპითელიზაციას. მათ გააქტივებსა და კანში გავრცელებაში საკვანძო როლს ასრულებს hcap18/LL-37-ი, ასევე უშუალოდ ასტიმულირებს ენდოთელიური უჯრედების პროლიფერაციას ანუ მონაწილეობს ნეოანგიოგენეზში, რაც ექსპერიმენტულად ნაჩვენებია მოდელოზორგანიზმებზე [11;13].

hcap18/LL-37-ის იმუნომოდულაციური აქტიურობის მექანიზმების ასახსნელად, შემოთავაზებულია ლიგანდ-რეცეპტორული კლასიკური გზა. რაც ხორციელდება ფორმლ 1-ის მსგავსი (FPR1) და G-ცილების რეცეპტორებით (GPCR). თავდაპირველად ამ რეცეპტორებთან ურთიერთობა გამოვლინდა პეპტიდით განპირობებული ლეიკოციტების ქემოტაქსისის რეაქციებში. FPR1-ი ასევე ჩართულია hcap18/LL-37-ით განპირობებული ჭრილობის შეხორცებაში, ანგიოგენეზში, ნეიტროფილების აპოპტოზის ინჰიბირებაში [8;18]. გარდა ამისა, აქ ჩართულია სხვა დამატებითი მექანიზმებიც. აღწერილია hcap18/LL-37-ის ალტერნატიული CXCR2 რეცეპტორები, რომლებიც მონაწილეობას ღებულობენ ნეიტროფილების და მონოციტების ქემოტაქსის პროცესებში. GPCR MrgX2 რეცეპტორი იდენტიფიცირებულია, ღრუბლისებრ უჯრედებზე, როგორც ამ პეპტიდის საკვანძო რეცეპტორი. გარდა ამისა, hcap18/LL-37-ი იყენებს სხვა რეცეპტორებსაც, მათ შორის: P2X7R, EGFR, IGF-1R და გლიცერალდეჰიდ-3-ფოსფატდეჰიდროგენაზას რეცეპტორებს. პურინერგული P2X7R რეცეპტორი, მნიშვნელოვან როლს ასრულებს, ანთებით პროცესების რეგულაციაში. როგორ ჩანს, hcap18/LL-37-ის პლეიტროპული ეფექტები განპირობებულია მისი ურთიერთობით სხვადასხვა რეცეპტორებთან [15].

---

<sup>62</sup>pDCs - სისხლის იმუნოციტები, გამოიმუშავებენ პირველი ტიპის ინტერფერონს. შეუძლიათ T-ლიმფოციტებზე ანტიგენის წარდგენა.

### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Anderson RL, Hiemstra PS, Ward C, Forrest IA, Murphy D, Proud D, Lordan J, Corris PA, Fisher AJ (2008) Antimicrobial peptides in lung transplant recipients with bronchiolitis obliterans syndrome. *Eur Respir J* 32:670–677.
2. Barlow PG, Beaumont PE, Cosseau C, Mackellar A, Wilkinson TS, Hancock RE, Haslett C, Govan JRW, Simpson AJ, Davidson DJ (2010) The human cathelicidin LL-37 preferentially promotes apoptosis of infected airway epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol* 43:692–702
3. Barlow PG, Li Y, Wilkinson TS, Bowdish DM, Lau YE, Cosseau C, Haslett C, Simpson AJ, Hancock RE, Davidson DJ (2006) The human cationic host defense peptide LL-37 mediates contrasting effects on apoptotic pathways in different primary cells of the innate immune system. *J Leukoc Biol* 80:509–520
4. Bowdish DME, Davidson DJ, Hancock REW (2005a) A re-evaluation of the role of host defence peptides in mammalian immunity. *Curr Protein Pept Sci* 6:35–51
5. Bowdish DME, Davidson DJ, Lau YE, Lee K, Scott MG, Hancock REW (2005b) Impact of LL-37 on anti-infective immunity. *J Leukoc Biol* 77:451–459
6. Braff MH, Hawkins MA, Nardo AD, Lopez-Garcia B, Howell MD, Wong C, Lin K, Streib JE, Dorschner R, Leung DY, Gallo RL (2005) Structure-function relationships among human cathelicidin peptides: dissociation of antimicrobial properties from host immunostimulatory activities. *J Immunol* 174:4271–4278
7. Bucki R, Byfield FJ, Janmey PA (2007) Release of the antimicrobial LL37 peptide from DNA/F-actin bundles in CF sputum. *Eur Respir J* 29:624–632
8. Carretero M, Escamez MJ, Garcia M, Duarte B, Holguin A, Retamosa L, Jorcano JL, Rio MD, Larcher F (2008) In vitro and in vivo wound healing-promoting activities of human cathelicidin LL-37. *J Invest Dermatol* 128:223–236
9. Ganguly D, Chamilos G, Lande R, Gregorio J, Meller S, Facchinetti V, Homey B, Barrat FJ, Zal T, Gilliet M (2009) Self-RNA-antimicrobial peptide complexes activate human dendritic cells through TLR7 and TLR8. *J Exp Med* 206:1983–1994.
10. Garcia-Romo GS, Caielli S, Vega B, Connolly J, Allantaz F, Xu Z, Punaro M, Baisch J, Guiducci C, Coffman RL, Barrat FJ, Banchereau J, Pascual V (2011) Netting neutrophils are major inducers of type I IFN production in pediatric systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med* 3:73ra20.
11. Gregorio J, Meller S, Conrad C, di Nardo A, Homey B, Laverma A, Arai N, Gallo RL, DiGiovanni A, Gilliet M (2010) Plasmacytoid dendritic cells sense skin injury and promote wound healing through type I interferons. *J Exp Med* 207(13):2921–30. doi:10.1084/jem20101102.
12. Heilborn JD, Weber G, Gronberg A, Dieterich C, Stahle M (2010) Topical treatment with the vitamin D analogue calcipotriol enhances the upregulation of the antimicrobial protein hCAP18/LL-37 during wounding in human skin in vivo. *Exp Dermatol* 19(4):332–338
13. Koczulla R, von Degenfeld G, Kupatt C, Krotz F, Zahler S, Gloe T, Issbrucker K, Unterberger P, Zaiou M, Lebhertz C, Karl A, Raake P, Pfosser A, Boekstegers P, Welsch U, Hiemstra PS, Vogelmeier C, Gallo RL, Clauss M, Bals R (2003) An angiogenic role for the human peptide antibiotic LL-37/hCAP18. *J Clin Invest* 111:1665–1672.
14. Lau YE, Bowdish DME, Cosseau CC, Hancock REW, Davidson DJ (2006) Apoptosis of airway epithelial cells: human serum sensitive induction by the cathelicidin LL-37. *Am J Respir Cell Mol Biol* 34:399–409.
15. Lister MF, Sharkey J, Sawatzky DA, Hodgkiss JP, Davidson DJ, Rossi AG, Finlayson K

- (2007) The role of the purinergic P2X7 receptor in inflammation. *J Inflamm (Lond)* 4:5
16. Li X, Li Y, Han H, Miller DW, Wang G (2006) Solution structures of human LL-37 fragments and NMR-based identification of a minimal membrane-targeting antimicrobial and anticancer region. *J Am Chem Soc* 128:5776–5785.
  17. Mader JS, Mookherjee N, Hancock RE, Bleackley RC (2009) The human host defense peptide LL-37 induces apoptosis in a calpain- and apoptosis-inducing factor-dependent manner involving Bax activity. *Mol Cancer Res* 7:689–702.
  18. Nagaoka I, Tamura H, Hirata M (2006) An antimicrobial cathelicidin peptide, human CAP18/LL-37, suppresses neutrophil apoptosis via the activation of formyl-peptide receptor-like 1 and P2X7. *J Immunol* 176:3044–3052.
  19. Nell MJ, Tjabringa GS, Wafelman AR, Verrijck R, Hiemstra PS, Drijfhout JW, Grote JJ (2006) Development of novel LL-37 derived antimicrobial peptides with LPS and LTA neutralizing and antimicrobial activities for therapeutic application. *Peptides* 27:649–660
  20. Putsep K, Carlsson G, Boman HG, Andersson M (2002) Deficiency of antibacterial peptides in patients with morbus Kostmann: an observation study. *Lancet* 360:1144–1149.
  21. Schaubert J et al (2007) Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism. *J Clin Invest* 117(3):803–811.
  22. Schaubert J, Gallo RL (2008) Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. *J Allergy Clin Immunol* 122:261–266.
  23. Sorensen OE, Arnljots K, Cowland JB, Bainton DF, Borregaard N (1997a) The human antibacterial cathelicidin, hCAP-18, is synthesized in myelocytes and metamyelocytes and localized to specific granules in neutrophils. *Blood* 90:2796–2803.
  24. Sorensen OE, Follin P, Johnsen AH, Calafat J, Tjabringa GS, Hiemstra PS, Borregaard N (2001) Human cathelicidin, hCAP-18, is processed to the antimicrobial peptide LL-37 by extracellular cleavage with proteinase 3. *Blood* 97:3951–3959.
  25. van der Does AM, Beekhuizen H, Ravensbergen B, Vos T, Ottenhoff TH, van Dissel JT, Drijfhout JW, Hiemstra PS, Nibbering PH (2010) LL-37 directs macrophage differentiation toward macrophages with a proinflammatory signature. *J Immunol* 185:1442–1449.
  26. Zhang Z, Cherryholmes G, Chang F, Rose DM, Schraufstatter I, Shively JE (2009) Evidence that cathelicidin peptide LL-37 may act as a functional ligand for CXCR2 on human neutrophils. *Eur J Immunol* 39:3181–3194.

### 3.6.6. ჰისტატინები

#### ჰისტატინ 1.

- ემპირიული ფორმულა:  $C_{217}H_{298}N_{69}O_{64}P$ .
- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: H-Asp-Ser(PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>)-His-Glu-Lys-Arg-His-His-Gly-Tyr-Arg-Arg-Lys-Phe-His-Glu-Lys-His-His-Ser-His-Arg-Glu-Phe-Pro-Phe-Tyr-Gly-Asp-Tyr-Gly-Ser-Asn-Tyr-Leu-Tyr-Asp-Asn-OH
- მოლეკულური მასა: 4.928 დალტონი.

#### ჰისტატინ 5.

- ემპირიული ფორმულა:  $C_{133}H_{195}N_{51}O_{33}$
- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: Asp-Ser-His-Ala-Lys-Arg-His-His-Gly-Tyr-Lys-Arg-Lys-Phe-His-Glu-Lys-His-His-Ser-His-Arg-Gly-Tyr.

- მოლეკულური მასა: 3036.29 დალტონი.

ჰისტატინები წარმოადგენენ ამინომჟავა ჰისტიდინის ნაშთებით მდიდარ 12 პეპტიდურ ოჯახს. ისინი გვხვდებიან მხოლოდ ადამიანებსა და უმაღლეს პრიმატებში [13]. კოდირდება ორი გენით: HTN3 და HTN5. HTN1 გენის HIS1 (1) ალელი კოდირებს ჰისტატინ 1-ს და მის წარმოებულ ჰისტატინ 2-ს, ხოლო HTN3-ის ალელი HIS2(1) კი კოდირებს ჰისტატინ 3-ს [14]. ამ ჰისტატინების პოსტრასლაციური მოდიფიკაციებით, სავარაუდოდ მიიღება დანარჩენი ჰისტატინები. ადამიანის ნერწყვის შემადგენლობაში ჰისტატინები 1,3 და 5 შეადგენს ჰისტატინების 85-90%-ს, შეფარდებით 3:1:3. აქედან, ჰისტატინი 5 ყველაზე ძლიერი პეპტიდია, ჰისტატინ 1 კი ყველაზე სუსტი. აქედან გამომდინარე, ყველაზე კარგად შესწავლილია ჰისტატინ 5 [8].

ისევე, როგორც უმრავლესობა ანტიმიკრობული პეპტიდებისათვის, ჰისტატინების ძირითადი სამიზნეც მიკროორგანიზმების ციტოპლაზმური მემბრანაა. მოქმედების მექანიზმი მოიცავს ელექტროსტატიკურ მიზიდვას, დადებითად დამუხტულ პეპტიდსა და უარყოფითად დამუხტულ მიკრობის მემბრანას შორის. ამ დროს პეპტიდის ამფიპათური სტრუქტურა დაიწყებს ურთიერთქმედებას მემბრანაზე, რასაც მისი დესტაბილიზაცია და დარღვევა მოჰყვება. ამის საფუძველზე შემუშავებულია რამდენიმე მექანიკური ტიპის მოდელი, რომელიც ერთმანეთისაგან განსხვავდება პეპტიდების მემბრანაზე მოქმედების მიხედვით [15].

ანტიმიკრობული პეპტიდის ძირითადი მახასიათებელი უნდა იყოს დადებითად დამუხტული დომენის არსებობა, რომელსაც უნდა შეეძლოს ამფიპათური მეორეული სტრუქტურის მიღება. ჰისტაინ 5-ი როგორც ჩანს, არ შეიცავს ცალკეული აქტიურ დომენს. მისი ორი მონაკვეთი dh5 და P-113, ერთნაირად აქტიურია. მათი თანმიმდევრობები ზომიერად გადაფარავს ერთმანეთს და რჩება მინიმალური სიგრძის ამფიპათური მონაკვეთი, ორი დადებითად დამუხტული ბოლოების სახით [12].

აქედან გამომდინარე, ჰისტატინები მიკროორგანიზმების განადგურების პროცესში განსხვავებულად მოქმედებენ, ვიდრე კანონიკური ანტიმიკრობული პეპტიდები. მაგალითად, *Candida albicans*-ის შემთხვევაში, მისი უჯრედის გაუვნებელყოფა გაცილებით ნელა მიმდინარეობს - 15-60 წუთის განმავლობაში, მაშინ როცა სხვა ანტიმიკრობული პეპტიდების დამატებისას, სოკო თითქმის მყისიერად ნადგურდება. აღმოჩნდა, რომ ჰისტაინ 5-ი დაბალ კონცენტრაციებში შენარჩუნებულია უჯრედის ვაკუოლში. მაღალი კონცენტრაციის შემთხვევაში, ენდოციტოზის გზით, ის შედის მემბრანაში დიდი კათიონური მუხტის საშუალებით. ექსპერიმენტებმა აჩვენა, რომ ჰისტაინ 5-ის მოქმედებით გადარჩა ის უჯრედები, რომლებშიც პეპტიდი ლოკალიზდა მის ვაკუოლებში, ხოლო ციტოპლაზმაში არსებულმა პეპტიდებმა გაანადგურა სოკოს უჯრედები. მიკროსკოპულად გამოვლინდა, რომ ჰისტაინ 5 სამიზნე უჯრედის ციტოპლაზმურ მემბრანაში, ახდენს მხოლოდ ერთ სივრცით შემფოთებას, რასაც მოჰყვება ვაკუოლის სწრაფი გაფართოება და უჯრედებიდან ატფ-ის და კალიუმის იონების დაკარგვა. ჰისტაინის მიერ სამიზნე უჯრედის ციტოპლაზმურ მემბრანაზე ხანგრძლივი არსებობა წარმოქმნის კლასტრებს, რასაც გარკვეული დრო სჭირდება, შედეგად იწყება უჯრედის ნელი განადგურება. აღსანიშნავია, რომ მარილების მაღალი კონცენტრაცია არ მოქმედებს ჰისტაინის და უჯრედების ურთიერთქმედებაზე. თუმცა, აჩერებს უჯრედის

განადგურებას [1;16]. ჰისტატინები პირის ღრუში უარყოფითად დამუხტულ მოლეკულებთან წარმოქმნიან ნაერთებს, რაც დეტოქსიკაციას უწყობს ხელს. ჰისტატინებს, ბაქტერიული თუ სხვა მიკროორგანიზმებს ტოქსინების გარდა, შეუძლია მცენარეული ტანინების, პოლიფენოლების მიერთება, რომლებიც უხვად გვხვდება ჩაიში, ღვინოში, კენკროვანების და კაკლისებრთა ოჯახის წარმომადგენლებში [6].

ჰისტატინები მონაწილეობენ კბილების დაცვაშიც. მათი შეკავშირება კბილების ემალის ძირითად მინერალთან - ჰიდროქსიაპატიტთან, მჟავური გარემოს მოცილების შემდეგ, შეიძლება გამოიწვიოს კბილების რემინერალიზაცია. გარდა ამისა, ჰიდროქსიაპატიტთან შეკავშირება იწვევს პელიკულის შრის ფორმირებას, რომელიც კბილებს გლიკოპროტეინებისაგან იცავს, თავის მხრივ გლიკოპროტეინები იკავშირებენ ბაქტერიებს [11].

ჰისტატინები ძლიერად იკავშირებენ პაროდონტის გამომწვევი, გრამუარყოფით ბაქტერიას *Porphyromonas gingivalis*-ს. ჰისტატინები სავარაუდოდ, ახდენენ ადჰეზიონების ბლოკირებას, ისინი აუცილებელია პირის ღრუსთან ბაქტერიების მისამაგრებლად [7]. ჰისტატინებს შეუძლიათ მეტალოპროტეინაზების მოქმედების ინჰიბირება. რადგან ჰისტატიდინით მდიდარი პეპტიდები, ძლიერად იკავშირებენ ლითონის იონებს (გვერდითი ჯაჭვის იმიდაზოლის ბირთვი ლითონის იონების ძლიერი ქელატორია). ლითონის იონები კი მეტალოპროტეინაზებისათვის კოფაქტორია, მათი მოცილება კი თრგუნავს ფერმენტულ აქტიურობას.

ჰისტატინები ეფექტურად იკავშირებენ სპილენძის და თუთიის იონებს. სპილენძის იონებთან შეკავშირების შემდეგ, ჰისტატინები ავლენენ ნუკლეაზურ აქტიურობას, რაც განაპირობებს მის კანდიდაციტურ აქტიურობას. *in vitro* ცდებმა აჩვენა, რომ ჰისტატინ 5 და 8 ფიზიოლოგიურ კონცენტრაციებში სპილენძის იონებთან და შემდეგ ასკორბატთან ან ცისტეინთან დაკავშირებით, წარმოქმნის კომპლექსს - სპილენძ-ჰისტატინს, რომელიც ძლიერად მოქმედებს წყალბადის ზეჟანგის გამომუშავებაზე. საკუთრივ წყალბადის ზეჟანგი, პირის ღრუში მიკროორგანიზმების მიმართ ნაკლებად ტოქსიკურია. თუმცა, ამ რეაქციით შესაძლებელია პირის ღრუში ლაქტოპეროქსიდაზის აქტიურობის გამოვლენა, რომელიც ნერწყვის მკვეთრად გამოხატული ანტიმიკრობული თვისებით ხასიათდება. ლაქტოპეროქსიდაზით გამომუშავებული წყალბადის ზეჟანგი, იწვევს ნერწყვში მყოფი თიოციანატის ფერმენტულ გარდაქმნას, ბაქტერიოციდული ჰიპოთიოციანატად [4;5]. ჰისტატინები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ პირის ღრუში ჭრილობების შეხორცებაში. ისინი იწვევენ ჭრილობის კიდეებისაკენ ეპითელიური უჯრედების მიგრაციას, რაც განაპირობებს ეპითელიზაციის სწრაფად წარმართვას ჭრილობის ცენტრისაკენ. მიუხედავად იმისა, რომ ჰისტატინები სეკრეტირდებიან მხოლოდ ნერწყვში, ისინი ასევე მოქმედებენ კანის ქსოვილების ჭრილობის შეხორცებაშიც ჰისტატინ 5-ს, რომელიც ჰისტატინებს შორის ყველაზე ძლიერი ანტიმიკრობული პეპტიდია არ გააჩნია ადამიანის უჯრედების მიმართ ტოქსიკურობა, რაც იმას ნიშნავს, რომ მისი მოქმედება ბაქტერიულ და ადამიანის უჯრედებზე განსხვავებული მექანიზმებით მიმდინარეობს [3;10]. მიუხედავად იმისა, რომ ჰისტატინ 5 ძლიერი ანტიმიკრობული პეპტიდია, ის პრაქტიკულად არ ავლენს ჭრილობის შეხორცებაზე გავლენას *in vivo* და *ex vivo*. მეორე მხრივ ჰისტატინები 1 და 2, რომლებიც ჰისტატინების ოჯახში სუსტი ანტიმიკრობული აქტიურობით ხასიათდებიან, გააჩნიათ ძლიერი ჭრილობის შეხორცების

მასტიმულირებელი ეფექტი [8]. ზრდის ეპიდერმალური ფაქტორი (EGF) გადამწყვეტ როლს ასრულებს ჭრილობების შეხორცების პროცესში, როგორც არის: უჯრედების პროლიფერაცია, დიფერენცირება და მიგრაცია [2]. EGF არის ადამიანის ნერწყვშიც. ადამიანის ეპითელიური უჯრედების ზედაპირზე განლაგებულია EGF რეცეპტორები (EGFR). თუმცა, EGF-ის კონცენტრაცია ნერწყვში 100.000 ჯერ ნაკლებია, ვიდრე მღრნელების ნერწყვში. ამიტომ, ადამიანის პირის ღრუში ჭრილობის შეხორცების ალბათობა ძალიან დაბალია [9]. ამასთან, ჰისტატინები არ იყენებენ EGF-ის რეცეპტორებს. გარდა ამისა, ადამიანის ნერწყვში არის სხვა ტიპის პეპტიდებიც, მაგალითად, კატელიციდინი hcap18/LL-17-ი და  $\beta$ -დეფენზინები, რომლებიც მოქმედებენ EGF-ის რეცეპტორებზე.

როგორც ჩანს, ჰისტატინების მიერ ჭრილობის შეხორცების პროცესების გასარკვევად კიდევ არაერთი ექსპერიმენტებია საჭირო. ბევრი გაურკვეველი საკითხია ჰისტატინების ანტიმიკრობული მოქმედების მექანიზმებშიც. ვინაიდან, ჰისტატინების ბუნებრივი არეალი ადამიანის და პრიმატების ნერწყვია, რთულდება მათი ეფექტების გამოვლენა, რადგან ნერწყვი შეიცავს ასობით ქიმიურ ნაერთს, ასევე მიკროორგანიზმებს, რაც გავლენას ახდენს ჰისტატინების მოქმედებაზე. ჰისტატინების მიერ გამოვლენილი თვისებები, ძირითადად ეფუძნება *in vitro* ცდებს. ამიტომ, ფიზიოლოგიურ პირობებში მისი თვისებების შესახებ მონაცემები მწირია. მიუხედავად ამისა, ჰისტატინები რჩებიან მასპინძელი ორგანიზმების დაცვის უნიკალურ პეპტიდებად.

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Bennick A (2002) Interaction of plant polyphenols with salivary proteins. *Crit Rev Oral Biol Med* 13:184–196
2. Cohen S (2008) Origins of growth factors: NGF and EGF. *J Biol Chem* 283:33793–33797 Helmerhorst EJ, Reijnders IM, Van 't Hof W, Veerman ECI, Nieuw Amerongen AV (1999) A critical comparison of the hemolytic and fungicidal activities of cationic antimicrobial peptides. *FEBS Lett* 449:105–110
3. Houghton EA, Nicholas KM (2009) *In vitro* reactive oxygen species production by histatins and copper (I, II). *J Biol Inorg Chem* 14:243–251
4. Melino S, Gallo M, Trotta E, Mondello F, Paci M, Petruzzelli R (2006) Metal-binding and nuclease activity of an antimicrobial peptide analogue of the salivary histatin 5. *Biochemistry* 45:15373–15383
5. Mochon AB, Liu H (2008) The antimicrobial peptide histatin 5 causes a spatially restricted disruption on the *Candida albicans* surface, allowing rapid entry of the peptide into the cytoplasm. *PLOS Pathog* 4(10):e1000190. doi:10.1371/journal.ppat.1000190
7. Murakami Y, Tamagawa H, Shizukuishi S, Tsunemitsu A, Aimoto S (1992) Biological role of an arginine residue present in a histidine-rich peptide which inhibits hemagglutination of *Porphyromonas gingivalis*. *FEMS Microbiol Lett* 98:201–204
8. Oppenheim FG, Yang Y-C, Diamond RD, Hyslop D, Offner GD, Troxler RF (1986) The primary structure and functional characterization of the neutral histidine-rich polypeptide from human parotid secretion. *J Biol Chem* 261:1177–1182.

9. Oudhoff MJ, Bolscher JGM, Nazmi K, Kalay H, Van 't Hof W, Nieuw Amerongen AV, Veerman ECI (2008) Histatins are the major wound-closure stimulating factors in human saliva as identified in a cell culture assay. *FASEB J* 22:3805–3812
10. Oudhoff MJ, Kroeze K, Nazmi K, Van den Keijbus P, Van 't Hof W, Fernandez-Borja M, Hordijk PL, Gibbs S, Bolscher JGM, Veerman ECI (2009) Structure-activity analysis of histatin, a potent wound healing peptide from human saliva: cyclization of histatin potentiates molar activity 1,000-fold. *FASEB J* 23:3928–3935
11. Richardson CF, Johnsson M, Raj PA, Levine MJ, Nancollas GH (1993) The influence of histatin 5 fragments on the mineralization of hydroxyapatite. *Arch Oral Biol* 38:997–1002
12. Ruissen ALA, Groenink J, Krijtenberg P, Walgreen-Weterings E, Van 't Hof W, Veerman ECI, Nieuw Amerongen AV (2003) Internalisation and degradation of histatin 5 by *Candida albicans*. *Biol Chem* 384:183–190
13. Sabatini LM, Azen EA (1989) Histatins, a family of salivary histidine-rich proteins, are encoded by at least two loci HIS1 and HIS2. *Biochem Biophys Res Commun* 160:495–502
14. Sabatini LM, Warner TF, Saitoh E, Azen EA (1989) Tissue distribution of RNAs for cystatins, histatins, statherin and proline-rich salivary proteins in humans and macaques. *J Dent Res* 68:1138–1145
15. Van 't Hof W, Veerman ECI, Helmerhorst EJ, Nieuw Amerongen AV (2001) Antimicrobial peptides, properties and applicability. *Biol Chem* 382:597–619
16. Xu Y, Ambudkar I, Yamagishi H, Swaim W, Walsh TJ, O'Connell BC (1999) Histatin 3-mediated killing of *Candida albicans*: effect of extracellular salt concentration on binding and internalization. *Antimicrob Agents Chemother* 43:2256–2262

### 3.6.7. იმუნიტეტის ნეიროპეპტიდური რეგულაცია

გარდა ზემოაღნიშნული სეკრეტორული პეპტიდებისა, რომლებიც უშუალოდ ჩართული არიან ორგანიზმის იმუნურ სისტემაში, ზოგადად იმუნიტეტის რეგულაცია ხორციელდება ნეიროპეპტიდებითაც, რაზეც მიუთითებს პერიფერიული სისხლის ლეიკოციტებსა და მონოციტებზე, ნეიროპეპტიდების რეცეპტორების არსებობა. ნეიროპეპტიდები ახორციელებენ კონტროლს მეორადი მესენჯერების ექსპრესიაზე - ციტოკინებსა და სხვა სიგნალურ მოლეკულებზე. იმუნოკომპეტენტური უჯრედების ჩართვით კი იწვევენ აპოპტოზის გაშვებასა და ანტიაპოპტოზურ დაცვას [9]. ნეიროპეპტიდების მთავარი თავისებურება არის ანტიანთებით ციტოკინების ბალანსის რეგულირება, რასაც პარალელურად თან ახლავს აზოტის ოქსიდის გენერაცია და სხვა ოქსიდანტური პროცესები. იმუნური სისტემის რეგულაციაში მონაწილეობას ღებულობს ოპოიდური პეპტიდებიც, მათი ძირითადი სამიზნე იმუნური უჯრედებია, ოპიატური რეცეპტორები ნანახია ლიმფური კვანძების, ძვლის ტვინის და ელენთის იმუნოციტებზე [19].

ენდოგენური რეგულატორული პეპტიდებიდან, აქტიურად სწავლობდნენ ადრენოკორტიკოტროპულ/მელანოციტმასტიმულირებელი ჰორმონების მსგავს პეპტიდებს, რომლებსაც დღეს მელანოკორტინებს უწოდებენ.

ჯერ კიდევ მე-20 საუკუნის 80-იან წლებში იყო ცნობები, რომლებიც მიუთითებდა აკტ31-24-ის და  $\alpha$ -მელანოციტმასტიმულირებელი ჰორმონის ცენტრალურად შეყვანისას მათ



პიროგენულ მოქმედებას. ანთების დროს მათი ინექცია იწვევდა სხეულის ტემპერატურის მომატებას [12]. მელანოკორტინსა და იმუნურ სისტემას შორის საბოლოო კავშირი დადგინდა მას შემდეგ, რაც ნათელი გახდა  $\alpha$ -მელანოციტმასტიმულირებელი ჰორმონის ანთებითი პროცესების შემამცირებელი თვისება, ასევე ის თრგუნავს კანის ჰიპერმგრძობელობას, ავლენს ჰიპოთერმულ ეფექტს და მოქმედებს ინტერლეიკინ-1-ის მოქმედებით გამოწვეულ სხვა ფაქტორებზე [6].

მელანოკორტინების იმუნოტროპული ეფექტები განპირობებულია სპეციფიკური რეცეპტორებით, მათ სტრუქტურაში არის მონაკვეთები, რომელსაც შეიცნობს სპეციფიკური პროტეინკინაზები: A და C. იმუნური სისტემის უჯრედების უმრავლესობა, როგორც არის ნეიტროფილები, მაკროფაგები და მონოციტები, შეიცავს MC1 რეცეპტორებს, უჯრედების გააქტივებისას მათი ექსპრესია იზრდება სხვადასხვა ფაქტორების გავლენით [4]. მელანოკორტინების იმუნურ სისტემაზე მოქმედების დასადასტურებლად ჩატარდა კვლევები MC1 რეცეპტორების სელექტიური აგონისტებზე: MS05 და MS09, რომლებიც აქვეითებდნენ უჯრედულ ადჰეზიას და ახდენდნენ მაინჰიბირებელ მოქმედებას ენდოთელური უჯრედების NF- $\kappa$ B-ზე. <sup>63</sup> ენდოთელური უჯრედები შეიცავს MC1 რეცეპტორებს, რაც შესაბამისია  $\alpha$ -მელანოციტმასტიმულირებელი ჰორმონის მოქმედებასთან [10].

1970 წელს ტაფსის ინსტიტუტში (აშშ) პირველად აღწერეს პეპტიდ ტაფსინის (Thr-Lys-Pro-Arg) მოქმედება. მას ახასიათებს ფაგოციტოზის სტიმულირება და მიჩნეულია, როგორც ანტიკანცეროგენული პეპტიდი [15]. ტაფსინის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი თვისებაა, სპეციფიკური რეცეპტორების დახმარებით, მიმართული მოქმედება ნეიტროფილებზე, მონოციტ/მაკროფაგებზე და NK-უჯრედებზე [14]. ტაფსინის მოქმედება არ შემოიფარგლება მარტო ფაგოციტოზის აქტივაციით. პეპტიდი ასტიმულირებს მაკროფაგების მიგრაციას და დიფერენცირებას, ცვლის მთელი რიგი უჯრედების ფუნქციონალურ აქტიურობას [3], ახდენს მაკროფაგების, T- და B-ლიმფოციტების, NK-უჯრედების კოოპერაციის ოპტიმიზირებას, აძლიერებს ძვლის ტვინში ჰემოპოეზს [18]. აღსანიშნავია, რომ მაკროფაგები, ტაფსინის შთანთქმის შემდეგ იწყებენ IFN- $\gamma$  ( $\gamma$ -ინტერფერონი) და TNF- $\alpha$ -ს ( $\alpha$ -სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი) გამოყოფას [17]. იმუნიტეტის მარეგულირებელი ნეიროპეპტიდებიდან აღსანიშნავია სუბსტანცია P. დადგენილია მისი სპეციფიკური რეცეპტორების არსებობა მაკროფაგებზე, ნეიტროფილურ გრანულოციტებზე, ღრუბლისებრი უჯრედებსა<sup>64</sup> და კერატინოციტებზე. სუბსტანცია P მოქმედებს ანთებით პროცესებზე, როგორც არაპირდაპირ, ისე პირდაპირ ააქტივებს შესაბამის უჯრედებსა და მთელ სისტემებსაც. ნეიროპეპტიდების სხვა წარმომადგენლები, მაგალითად, ნეიროკინინები (A და B), მოქმედებით ემსგავსებიან სუბსტანცია P-ს, თუმცა განსხვავდებიან რეცეპტორების სპეციფიკურობით [11;16]. ნეიროკინინები A და B პირველად გამოყოფილი იყო ღორის ზურგის ტვინიდან, გააჩნიათ ანთების საწინააღმდეგო თვისებები, აფართოვებენ სისხლძარღვებს და აძლიერებენ მათ განვლადობას. გარდა ამისა, ისინი გამოთავისუფლდებიან ღრუბლისებრი უჯრედებიდან

<sup>63</sup> ტრანსკრიპციის ფაქტორი, აკონტროლებს იმუნური პასუხის გენების ექსპრესიას.

<sup>64</sup> მიელოიდური რიგის ქსოვილოვანი უჯრედები, მონაწილეობენ ორგანიზმის დაცვაში ანთების, პირველი რიგის ჰიპერმგრძობელობის (დაუყოვნებელი ტიპის) რეაქციებში, პარაზიტების და სხვა პათოგენების გაუვნებელყოფაში.

და იმ ლეიკოციტებიდან, რომლებიც გამოყოფენ პროსტაგლანდინ E-ს, ციტოკინებს და ბიოგენურ ამინებს, ისინი მონაწილეობენ მეტაბოლურ პროცესებში, ცვლიან ნერვული აფერენტების აღზნებას, მონაწილეობენ ნერვული სიგნალის გადაცემაში.

იმუნური სისტემის რეგულაციაში მონაწილეობს ასევე ნეიროპეპტიდი ნეიროტენზინი, რომელსაც ჰორმონული თვისებები გააჩნია. სინთეზირდება უპირატესად ჰიპოთალამუსში, მეზოკორტიკოლიმბურ და ნიგროსტრიატულ ზონებში, ვენტრალურ სარქველში<sup>65</sup>, სარტყლისებრ ჩაღრმავებაში<sup>66</sup>, ასევე წვრილ ნაწლავსა და კუჭში. ნაჩვენებია, თავგების ელენთაში მისი ანტისხეულების მწარმოებელ უჯრედებზე გავლენა.

გარდა აღნიშნულისა, ადამიანის ნეიროპეპტიდები (სუბსტანცია P, NPY, CGRP, VIP, ADM და  $\alpha$ -MSH) გამოირჩევიან შემდეგი ბაქტერიების საწინააღმდეგო მოქმედებით: *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus mutans*, *Nocardia brasiliensis*), სოკოების: *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida utilis*, *Cryptococcus neoformans*, *Arthroderma simii*, პარაზიტების: *Trypanosoma brucei*, *Leishmania major*-ის მიმართ [2;7;9].

ზოგიერთი ორალური ანაერობული ბაქტერია, როგორც არის *Porphyromonas gingivalis* და *Prevotella spp*, მდგრადია CGRP-ის და ADM პირდაპირი მოქმედების მიმართ [1;8]. ნეიროპეპტიდების პირდაპირი მოქმედება მოიცავს, როგორც მიკრობოციტულ, ისე ანტივირუსულ ეფექტებს. ნეიროპეპტიდების ანტიმიკრობული მოქმედება მიმართულია ბაქტერიის მემბრანის მასიურ დარღვევაზე [13]. ორგანიზმში ინფექციის მიმდინარეობისას, ნეიროპეპტიდებს თანდაყოლილ და ადაპტურ იმუნურ სისტემებზე, შეუძლიათ ირიბი ზემოქმედება და ამ გზით ბაქტერიების განადგურება [5;20].

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Allaker, R.P.; Sheehan, B.E.; McAnerney, D.C.; McKay, I.J. Interaction of adrenomedullin and calcitonin gene-related peptide with the periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis*. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2007, 49, 91–97.
2. Augustyniak, D.; Nowak, J.; Lundy, F.T. Direct and Indirect Antimicrobial Activities of Neuropeptides and their Therapeutic Potential. *Curr. Protein Pept. Sci.* 2012, 13, 723–738. [CrossRef]
3. Babcock G.F., Amoscato A.A., Nishioka K. Effect of tuftsin on the migration, chemotaxis and differentiation of macrophages and granulocytes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1983; 419: 64–74.
4. Bhardwaj R., Becher E., Mahnke K., Hartmeyer M., Schwarz T., Scholzen T., Luger T.A. Evidence for the differential expression of the functional  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone receptor MC-1 on human monocytes. *J. Immunol.* 1997; 158(7); 3378–84.
5. Brogden, K.A.; Guthmiller, J.M.; Salzet, M.; Zasloff, M.; Fauq, A.H.; Osborne, B.A.; Turley, D.M.; Shin, H.M.; Joshi, I.; Telfer, J.C.; et al. The nervous system and innate immunity: The neuropeptide connection. *Nat. Immunol.* 2005, 6, 558–564. [CrossRef][PubMed]
6. Chiao H., Foster S., Thomas R., Lipton J., Star R.A. Alfa-melanocyte stimulating hormone reduces endotoxin-induced liver inflammation. *J. Clin. Invest.* 1996; 97(9): 2038–44.

<sup>65</sup>ჩართულია ორგანიზმის დაჯილდოვების პროცესში.

<sup>66</sup>მონაწილეობს ვისცერომოტორული, კოგნიტური, მოტორული და სენსორული ინფორმაციების გადამუშავებაში.

7. Cutuli, M.; Cristiani, S.; Lipton, J.M.; Catania, A. Antimicrobial effects of  $\alpha$ -MSH peptides. *J. Leukoc. Biol.* 2000, 67, 233–239.[CrossRef]
8. Devine, D.A.; Marsh, P.D.; Percival, R.S.; Rangarajan, M.; Curtis, M.A. Modulation of antibacterial peptide activity by products of *Porphyromonas gingivalis* and *Prevotella* spp. *Microbiolohy* 1999, 145, 965–971.
9. El Karim, I.A.; Linden, G.J.; Orr, D.F.; Lundy, F.T. Antimicrobial activity of neuropeptides against a range of micro-organisms from skin, oral, respiratory and gastrointestinal tract sites. *J. Neuroimmunol.* 2008, 200, 11–16. [CrossRef]
10. Hartmeyer M., Scholzen T., Becher E., Bhardwaj R.S., Schwarz T., Luger T.A. Human dermal microvascular endothelial cells express the melanocortin receptor type 1 and produce increased levels of IL-8 upon stimulation with alpha-melanocyte-stimulating hormone. *J. Immunol.* 1997; 159(4): 1930–7.
11. Kemény L, von Restorff B, Michel G, Ruzicka T. Specific binding and lack of growth-promoting activity of substance P in cultured human keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.* 1994; 103(4): 605–6.
12. Lipton J.M., Glyn J.R., Zimmer J.A. ACTH and alpha-melanotropin in central temperature control. *Fed Proc.* 1981; 40(13): 2760–4.
13. Lundy, F.T.; Irwin, C.R.; McLean, D.F.; Linden, G.J.; El Karim, I.A. Natural Antimicrobials in the Dental Pulp. *J. Endod.* 2020, 46, S2–S9. [CrossRef] [PubMed]
14. Moghimi S.M., Rajabi-Siahboomi A.R. Recent advances in cellular, subcellular and molecular targeting. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2000; 41(2): 129–33.
15. Najjar V.A., Nishioka K. Tuftsin: a natural phagocytosis stimulating peptide. *Nature.* 1970; 228: 672–3.
16. Nsouli T.M., Nsouli S.M., Bellanti J.A. Neuroimmunoallergic inflammation: new pathogenetic concepts and future perspectives of immediate and late allergic reaction. *P.I. Ann. Allergy.* 1988; 60(5): 379–89.
17. Paulesu L., Di Stefano A., Luzzi E., Bocci V., Silvestri S., Nencioni L. Effect of tuftsin and its retro-inverso analogue on the release of interferon (IFN- $\gamma$ ) and tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) by human leucocytes. *Immunol. Lett.* 1992; 34(1): 7–11.
18. Philips J.H., Babcock G.F., Nishioka K. Tuftsin: a natural occurring immunopotentiating factor. In vitro enhancement of murine natural cell-mediated cytotoxicity. *J. Immunology.* 1981; 126(3): 915–21.
19. Sharp B.M. Multiple opioid receptors on immune cells modulate intracellular signaling. *Brain Behav. Immun.* 2006; 20: 9–14.
20. Souza-Moreira, L.; Campos-Salinas, J.; Caro, M.; Gonzalez-Rey, E. Neuropeptides as Pleiotropic Modulators of the Immune Response. *Neuroendocrinology* 2011, 94, 89–100. [CrossRef].

### 3.7. პეპტიდების გავლენა გენების ექსპრესიაზე

ცილებსა და ნუკლეინის მჟავებს შორის ურთიერთქმედება, ხორციელდება დნმ-ის რეპლიკაციის და ექსპრესიის ყველა ეტაპზე, ასევე უჯრედული თვითრეგულაციის მრავალრიცხოვანი პროცესების მსვლელობისას. პოლიპეპტიდური კარკასის და მისი გვერდითი ჯგუფების აღნაგობის ანალიზმა აჩვენა, რომ პეპტიდებსა და ნუკლეინის მჟავებს შორის არსებობს ოთხი ტიპის ურთიერთქმედების შესაძლებლობა:

1. მარილოვანი ბმები ფოსფატურ და ამინომჟავების დადებითად დამუხტულ გვერდით ნაშთებს (ლიზინი, არგინინის გუანიდინური ჯგუფი და ჰისტიდინის პროტონირებული ნაშთები) შორის;
2. ფოსფატურ ჯგუფებს, ნუკლეოტიდების, ნუკლეინის მჟავების ნახშირწყალბადოვან ნაწილებსა და პეპტიდის დონორ-აქცეპტორულ ჯგუფებს შორის წყალბადური ბმები;
3. სტეკინგ-ურთიერთქმედება არომატული ამინომჟავების გვერდითი ჯგუფების ნაშთებს (ტრიფტოფანი, თიროზინი, ფენილალანინი, ჰისტიდინი) და ნუკლეოტიდებს შორის;
4. 5-მეთილციტოზინის და თიმინის ჰიდროფობური ურთიერთქმედება, პეპტიდების არაპოლარულ გვერდით ჯაჭვებს შორის [3].

ზემოთ ჩამოთვლილი თანმიმდევრობების მიხედვით, ენერგია კლებულობს თანდათან, ასევე გასათვალისწინებელია ისიც, რომ ოთხივე რეაქცია მიმდინარეობს კომპლექსურად. დნმ-ს გააჩნია პოლიპეპტიდებთან და პოლიამინებთან ურთიერთქმედების მაღალი რეაქციის უნარი. აღსანიშნავია, პროტამინების კომპლექსწარმოქმნა დნმ-თან. ეს პეპტიდები ორმაგი სპირალის ზედაპირზე ისე არიან განლაგებული, რომ მეზობელი გვერდითი ჯგუფები მიმართულია სხვადასხვა მხარეს და ერთდროულად უკავშირდებიან დნმ-ის ორივე სპირალის ფოსფატურ ჯგუფებს [5].

ასეთი ურთიერთქმედებების დროს, ზემოლექულურ სტრუქტურებად ყალიბდება კომპლექსების ასოციაცია. ამასთან, დიდი მნიშვნელობა ენიჭება ჯაჭვის გასწვრივ პოლიპეპტიდების ჰიდროფობური ჯგუფების განაწილებას.

როგორც ცნობილია, ყველა გენის ტრანსკრიპცია ხორციელდება, რეგულატორული მიდამოთი, რომელიც მოთავსებულია იმ საიტთან ახლოს, საიდანაც იწყება ტრანსკრიპცია და მიემართება 5'→3' მიმართულებით. ეს მიდამო წარმოადგენს დნმ-ის ორმაგ სპირალთან დაკავშირებული რეგულატორული პეპტიდების მონაკვეთს ანუ გენების რეგულატორული უბანი წარმოადგენს ნუკლეოპროტეინულ კომპლექსს. განსაკუთრებული მნიშვნელობა გააჩნია მეთილირებულ ციტოზინს. ისინი წარმოადგენილია დნმ-ში მომატებული კონცენტრაციით და უწოდებენ CpG კუნძულებს (CpG-islands). ამ მონაკვეთების სიგრძე 1000 ნუკლეოტიდურ წყვილს აღწევს (გრძელი ექზონები და მოკლე ინტრონები). ის განლაგებულია გენების რეგულატორული მიდამოს ახლოს 5'-ბოლოში. ექსპერიმენტებმა აჩვენა, რომ მეთილირებული დნმ, განსაკუთრებით ძლიერად უკავშირდება პეპტიდებს [1].

როგორც ჩანს, 5-მეთილციტოზინის მეთილურ ჯგუფს, საკუთარი წვლილი შეაქვს შეცნობის საიტის კონფორმაციასა და ტრანსკრიპციის პეპტიდური ფაქტორის, დნმ-თან შეკავშირების ენერგიის ფორმირებაში.

უპირატესად, რეგულატორული ფუნქციის შემსრულებელი არიან ის პოლიპეპტიდები, რომლებიც დნმ-ის სტრუქტურულ ჯაჭვში პასუხისმგებელია ლოკალურ ჩაზნექვაზე. ისინი ცნობენ სპეციფიკურ საიტებს, წყალბადის ბმების დამახასიათებელ განლაგებას, ორმაგ სპირალში დიდი ღარის ჰიდროფობური ჯგუფებს და დნმ-ის ფოსფატურ ჯგუფებთან ამყარებენ ძლიერ იონ-იონურ ურთიერთქმედებას. ყოველივე აღნიშნული, იწვევს მაკრომოლეკულის დიდ ტორსიულ დამაბულოებას, რის გამოც დნმ-ის ჯაჭვის

უხეში მონაკვეთები შეიძლება ჩაიდრიკოს. სწორედ ამ ლოკალური სტრუქტურის ცვლილებებს გადაჰყავს დნმ რეპრესიის მდგომარეობიდან აქტივაციის ფაზაში [2]. მომდევნო ეტაპებზე, ორმაგი სპირალის გაშლა იწყება დნმ-ის პეპტიდებთან ურთიერთქმედებით, რომელიც მიეკუთვნება მეტად მოძრავი პეპტიდების ჯგუფს (HMG). ამ პოლიპეპტიდებს არაერთგვაროვანი სტრუქტურა გააჩნია, რომელიც შედგება გლობულარული დომენების, პოლიგლუტამინური და პოლიასპარაგინული მჯავების გაშლილი ნაშთებისაგან. უფრო ტუტე პეპტიდებისაგან განსხვავებით მათ შეუძლიათ დნმ-ის სპირალის გაშლა და განტოტვა [7].

როგორც ჩანს, მოლეკულათშორის ურთიერთობის ამ სისტემაში, გადამწყვეტი როლი მიეკუთვნება პეპტიდის კარბოქსილურ ჯგუფსა და ნუკლეინის მჯავების ფუძის აზოტის ატომს შორის ძლიერი წყალბადური ბმის წარმოქმნას [8].

დნმ-ის ორმაგ სპირალთან მაღალი სპეციფიკურობის ტრანსკრიპციულ ფაქტორებთან ურთიერთქმედებისათვის საკმარისი არ არის მხოლოდ დნმ-ის დიდ ღართან პეპტიდის კომპლემენტარული დაკავშირება. ორივე მოლეკულაში, დიდი მნიშვნელობა აქვს შეკავშირების საიტის კონფორმაციას და სივრცით ორიენტაციას, ჰიდროფილური, ჰიდროფობური და დონორ-აქცეპტორული განლაგების შესაბამისაობას. ქრომატინში არსებობს ისეთი ცილოვანი ფაქტორები, რომლებიც დნმ-ის კონფორმაციის ცვლილებებს იწვევს, რაც რეგულატორული პეპტიდების, დნმ-ის პრომოტორულ უბანთან დაკავშირების საფუძველია და იწვევს ტრანსკრიპციის აქტივაციას, მას უწოდებენ ქრომატინის არქიტექტურულ ფაქტორს [6].

ცნობილია, ასევე დნმ-ის პეპტიდური სტრუქტურის „შეცნობის“ სპეციფიკური, ტრანსკრიპციული ინიცირების საიტი, რომელიც შედგება  $\alpha$ -სპირალის და  $\beta$ -ნაკვეთებისაგან და შეკავშირებულია თუთიის იონებით. ეს სტრუქტურა უკავშირდება GGG ნუკლეოტიდურ თანმიმდევრობებს, შეკავშირებაში მონაწილეობს არგინინის და ჰისტიდინის ნაშთები [4].

გარდა დნმ-ის პრომოტორულ უბანთან შეკავშირებული პეპტიდებისა, ცნობილია ისეთი პეპტიდები, რომლებიც მ-რნმ-ის მონაწილეობით, აკონტროლებენ პოსტრასლაციურ პროცესებს. მათი ამინომჟავური თანმიმდევრობა შეიცავს, ჰისტიდინ/ლიზინის დიპეპტიდური ჯაჭვის მრავალრიცხოვან განმეორებებს (ერთ მოლეკულაზე მათი რიცხვი 15-ს შეადგენს) [9].

### 3.8. დაბერების მოლეკულური მექანიზმები

სიცოცხლის მანძილზე ცოცხალი ორგანიზმები, განიცდიან მავნე ეგზოგენური და ენდოგენური ფაქტორების გავლენას, რაც უპირველეს ყოვლისა, აისახება მოლეკულურ დონეზე. ირღვევა გენეტიკური მასალის სტრუქტურული ორგანიზაცია, აგრეგირდება შიდა და გარეუჯრედული ცილები, ზიანდება მემბრანები, მიტოქონდრიები და ა.შ. ახალგაზრდა ასაკში ორგანიზმს შეუძლია კომპენსატორული და ჰომეოსტაზური მექანიზმებით შეინარჩუნოს მოლეკულურ-უჯრედული პროცესების ბალანსი, რაც საშუალებას იძლევა, ფუნქციონალური და ფენოტიპური დარღვევების მეტ-ნაკლებად აღმოფხვრის შესაძლებლობას, მაგრამ, როცა ირღვევა ორგანიზმის დაცვის მექანიზმები, იზრდება კომპენსატორული მუშაობით გამოწვეული დარღვევები, გროვდება მავნე

ცვლილებები და შედეგად ძლიერდება დეგენერაციული (სისტემური ანთებები, ქრონიკული ჰიპოქსია, ბარიერების მთლიანობის დარღვევები) პროცესები. ყოველივე ეს იწვევს დაბერებას და ასაკობრივი დაავადებების განვითარებას [5].

სიბერის პროცესში გენების ექსპრესიის ცვლილებები რეგულატორული მექანიზმების ერთ-ერთი მახასიათებელია, რომელიც ვლინდება როგორც ლოკალურად (ქსოვილებში მიმდინარეობს საილენსინგით, სხვადასხვა გენეტიკური მექანიზმებით, მათ შორის მუტაციებით, გენების ექსპრესიის დათრგუნვა ან ცალკეული გენების და სიგნალური გზების აქტივაციით), ისე ზოგადად ტრანსკრიპციის, რნმ-ის პროცესინგის და ტრანსლაციის დარღვევით. მატულობს უჯრედების ჰეტეროგენულობა და არაკოდირებადი დნმ-ის თანმიმდევრობების ტრანსკრიფციული აქტივობა და გენების განმეორებადი ელემენტების მოქმედება [26;42].

უმრავლესობა გენებისათვის, რომელთა აქტიურობა იზომება ორგანიზმის სიცოცხლის მანძილზე, დამახასიათებელია ასაკის მიხედვით ექსპრესიის პირდაპირი ან U-მსგავსი დამოკიდებულების მრუდი [11]. გენების ექსპრესია ზრდასრულ ასაკში, ქვეითდება ან მატულობს. ამ მოვლენას ტრანსკრიფციული დრეიფი უწოდეს [38]. ვარაუდობენ, რომ პროტექტორულ მოქმედებას თან უნდა ახლდეს ტრანსკრიფციული დრეიფის დაქვეითება, რაც საშუალებას იძლევა სიბერეში შენარჩუნდეს შედარებით ახალგაზრდა ტრანსკრიპტომები. მსგავსი ეფექტები გამოვლენილია გენოპროტექტორების გამოყენებით *Caenorhabditis elegans* მოდელში [38;50].

სიბერე ასევე დაკავშირებულია იმ გენების ინდუქციასთან, რომლებიც ჩართულია ანთების, თანდაყოლილი იმუნიტეტის, ლიზოსომური დეგრადაციის, აპოპტოზის და სხვა პროცესებში. არასაკმარისი ექსპრესია დამახასიათებელია კოლაგენის და ენერგეტიკულ ცვლაში მონაწილე გენებისათვის. კერძოდ, მიტოქონდიული გენებისათვის. გენები რომელთა ექსპრესიის დონე ქვეითდება სიბერეში ხშირად ქსოვილსპეციფიკურია [10;42]. დაბერებადი ცხოველების და ადამიანის ქსოვილებში იზრდება დნმ-ის დაზიანების და სომატური მუტაციების სიხშირე, აღმოცენდება გენომის არასტაბილურობა, რაც აისახება წერტილოვან მუტაციებში, დნმ-ის ჯაჭვების დარღვევით, ტრანსპოზიციით, ტრანსლოკაციით, ანეუპლოიდიით [8;9]. ამასთან, სომატურ უჯრედებში სხვადასხვა სიჩქარით გროვდება მუტაციები. შედეგად დაბერება, წარმოიქმნება გენოტიპით განსხვავებული უჯრედულ კლონებში და ფორმირდება სომატური მოზაიციზმი [13;33;39]. დნმ-ის დაზიანების და მუტაციის წყაროდ გვევლინება სხვადასხვა გარე ფაქტორები (მათ შორის ფიზიკურ-ქიმიური აგენტები, ვირუსული ინფექციები) და შიდაუჯრედული მიზეზები: სპონტანური ჰიდროლიზური რეაქციები, მეთილირებული ციტოზინის კონვერსია თიმიინად, მობილური გენეტიკური ელემენტების ტრანსპოზიცია, ჟანგბადის აქტიური ფორმები, დნმ-ის რეპლიკაციის და რეპარაციის შეცდომები [33].

უჯრედში არსებობს შესაბამისი მექანიზმები, რომელიც უზრუნველყოფენ დნმ-ის დაზიანების და მუტაციების დაგროვებისაგან დაცვას: დნმ-ის დამაზიანებელი მოლეკულების შებოჭვა და გაუვნებლყოფა, დაზიანებული დნმ-ის რეპარაცია, იმ უჯრედების ელიმინაცია, სადაც მუდმივად ზიანდება დნმ. აღნიშნულ მექანიზმებში გაჩენილი ცვლილებები ან დაზიანებები იწვევს ნაადრევ სიბერეს და ქვეითდება სასიცოცხლოდ აუცილებელი ორგანოების ფუნქცია. სიბერის დროს ირღვევა კომპენსატორული მექანიზმების მუშაობა, რომელიც ნორმის პირობებში ადექვატურად

რეაგირებს დაზიანების წყაროს წინააღმდეგ და ინარჩუნებს გენომის სტაბილურობას. გარდა ამისა, სიბერის განვითარებაში მნიშვნელოვანი წვლილი შეაქვს NAD<sup>67</sup>-ის პულის განლევას და დნმ-წყუკლოტიდების სინთეზის უკმარისობას. ასაკის მატებასთან ერთად, შეინიშნება დნმ-ის რეპარაციაში მონაწილე ცილების კატალიზური აქტიურობის დაქვეითება, რაც არ აისახება მარტო ამ მექანიზმების შენელებაში, არამედ მატულობს თვით რეპარაციის შეცდომები, რაც თავის მხრივ ახალი დარღვევების მიზეზია [19;26]. კონსტიტუციური ჰეტეროქრომატინის ერთ-ერთი ფუნქცია არის ეუქრომატინის დაზიანებისაგან დაცვა. უჯრედის ბირთვში დამაზიანებელი აგენტები შთაინთქმება და ბლოკირდება კონსტიტუციური ჰეტეროქრომატინით, ხოლო დაზიანებული დნმ, ციტოპლაზმაში გამოძევდება ბირთვის პორების კომპლექსების გავლით. დაზიანებული დნმ-ის დაგროვება, სავარაუდოდ, დაკავშირებულია ჰეტეროქრომატინის ასაკობრივ განლევასთან და მის დერეგულაციასთან [23;36;37].

თავის მხრივ, ციტოპლაზმაში გამოთავისუფლებული დნმ-ის ფრაგმენტები შეიძლება ორგანიზმის მიერ აღქმული იყოს, როგორც ვირუსებთან ასოცირებული ნაწილაკები და შესაბამისად, განვითარდეს ანთებით რეაქციების პროვოცირება [1]. სიბერის დროს ქვეითდება, ჰეტეროქრომატინის სტაბილურობის განმსაზღვრელი ცილების აქტივობა, მაგალითად, ჰისტონების SIRT და ჰეტეროქრომატინის ცილა HP1-ის დეაცეტილაზები<sup>68</sup>. გარდა ამისა, კონსტიტუციური ჰეტეროქრომატინის განლევა, მჭიდროდ არის დაკავშირებული ტელომერების შემოკლებასთან და მობილური გენეტიკური ელემენტების აქტივაციასთან, რაც აძლიერებს გენეტიკურ არასტაბილურობას, ირღვევა გენების ექსპრესია [9;48].

გენომის სტაბილიზაციაზე გავლენას ახდენს ბირთვის ლამინის ორგანიზაცია. B1 ლამინის რაოდენობის შემცირება, პროლამინ A-ს ტოქსიკურ კონცენტრაციამდე დაგროვება (ლამინ A-ს პათოგენური ფორმა), იწვევს ბირთვის სტრუქტურის დეფექტებს, რაც კავშირშია უჯრედის და ორგანიზმის დაბერებასთან [28]. ბირთვის ლამინის გენებში მუტაცია იწვევს ნაადრევი სიბერის სინდრომებს, რასაც ლამინოპათიებს უწოდებენ (კერძოდ, ჰატჩინსონ-გილფორდის სინდრომი). სიბერესთან კავშირში, ლამინის მდგომარეობა აისახება ტელომერების დამოკლების სიჩქარესთან, გენების და სიგნალური გზების აქტივობასთან, ქრომატინის ორგანიზაციასთან და დნმ-ის მეთილირებასთან [40;49].

რაც შეეხება ცილებს: მოდიფიცირებული და არასწორად ჩალაგებული ცილები და ცილოვანი აგრეგატები გვხვდება ხანდაზმული ორგანიზმების თითქმის ყველა, განსაკუთრებით, სუსტად პროლიფერირებად ქსოვილებში [22;24]. არაფერმენტული პოსტრანსლაციური მოდიფიკაციები გროვდება ასაკთან ერთად, უჯრედის ყველა კომპარტმენტში და იწვევს პროტეოსტაზის დარღვევას [2]. სიბერის კონტექსტში შედარებით კარგად არის შესწავლილი მოდიფიკაცია - არაფერმენტული გლიკოზილირება (გლიკირება) - რაც ცილოვან მოლეკულების გადაკერებას, გლიკირების საბოლოო პროდუქტების, ტოქსიკური შუალედური პროდუქტების გაჩენას და ჟანგბადის

<sup>67</sup>ნიკოტინამიდადენინდინწყუკლოტიდი - კოენზიმი, ორგანიზმში ბუნებრივად სინთეზირდება და წარმოდგენილია ყველა უჯრედში. მონაწილეობს ენერჯის გენერაციაში.

<sup>68</sup> ჰისტონების მოდიფიცირებით და ქრომატინის კონფორმაციის ცვლილებით, ჰისტონდეაცეტილაზები არსებით როლს ასრულებენ გენების ექსპრესიის რეგულაციაში.

აქტიური ფორმების დაგროვებას იწვევს [14;18]. ზოგიერთ ნახშირწყალთან (გალაქტოზა, ფრუქტოზა, გლუკოზა) მიმდინარეობს ცილების გლიკირება ამინომჟავების ნაშთებთან (ლიზინის, არგინინი) ან მეთილგლიოქსალთან (გლიკოლიზის პროდუქტი) ურთიერთქმედებით. დადგენილია, რომ დაბერებისას იზრდება დაჟანგული, კარბონილური და კარბამილირებული ცილების რაოდენობა [17;18;46]. იცვლება ქიმიური მოდიფიკაციების მქონე ცილების სტრუქტურული და ფუნქციონალური მახასიათებლები. ერთი მხრივ, ეს იწვევს მათ კონფორმაციულ ცვლილებებს და შესაბამისად მუშაობის დარღვევას, ხოლო მეორე მხრივ, ფერმენტები ვეღარ ახერხებენ მათ შეცნობას, რაც მათ დაგროვებას და ცილების დეგრადაციის სისტემის გადატვირთვას იწვევს. ქიმიურად მოდიფიცირებული ცილები ქმნიან მოლეკულათშორის კავშირებს ცილოვანი ოლიგომერების და აგრეგატების ფორმირებით, რაც იწვევს სტრესზე, ანთებასა და სხვა უჯრედულ დარღვევაზე რეაქციის აქტივაციას, უჯრედების დაზიანებას და აპოპტოზს [6;17;31].

ორგანოებსა და ქსოვილებში ცილოვანი აგრეგატების დაგროვება იწვევს სპეციფიკურ დარღვევებს, ამილოიდოზებს და ასაკობრივ დაავადებებს [24;45]. გარდა ამისა, გლიკირების პროდუქტები ააქტივებენ შესაბამის რეცეპტორებს, რაც იწვევს ჟანგბადის აქტიური ფორმების გაძლიერებულად გამოყოფას, ასევე ააქტივირდება p21 სიგნალური გზა, მიტოგენ-აქტივირებადი პროტეინკინაზები (MAPK), ანთებითი რეაქციები [14;46]. აღსანიშნავია, რომ დაბერების პროცესში დიდი წვლილი შეაქვს უჯრედებში ხანგრძლივად მყოფ, მათ შორის ბირთვული პორის და გარეუჯრედული მატრიქსის ცილებს. ისინი უჯრედებში და მთლიანად ორგანიზმში გროვდებიან მთელი სიცოცხლის განმავლობაში და იწვევენ ღრმა სტრუქტურულ და ფუნქციონალურ ცვლილებებს [3;6;8]. სიბერის პერიოდში ქსოვილთა უმრავლესობაში ირღვევა დაჟანგული ცილების აღდგენის მექანიზმები (მაგალითად, სისტემა - მეთიონინ-სულფოქსიდ-რედუქტაზა), ცილების ხარისხის კონტროლი (არასწორად ჩალაგებულ ცილებზე შესაბამისი რეაქცია) და მათი დეგრადაცია (უბიქვინ-პროტეოსომური და აუტოფაგურ-ლიზოსომური სისტემები) [22;44;47]. მაგალითად, დაბერების პროცესში მყოფი უჯრედებისათვის დამახასიათებელია, დენატურირებადი ცილებისადმი საპასუხო რეაქციის ცვლილებები, როგორც ციტოპლაზმაში, ისე უჯრედის სხვა კომპარტმენტებში (ენდოპლაზმური ბადე, მიტოქონდრია). ასაკთან ერთად ქვეითდება ატფ-დამოკიდებული შაპერონების (HSP70 და HSP60) ექსპრესია, პარალელურად მატულობს სითბური შოკის მცირე ცილები და ისინი გროვდებიან აგრეგატული ფრაქციების სახით. ასეთი ცვლილებები აისახება უჯრედის დაცვის სტრატეგიაზე, რაც მდგომარეობს აგრეგაციის აღმოფხვრასა და სახიფათო ცილების იზოლაციაში [7;27].

პროტეოლიზის და აუტოფაგიის ეფექტურობა, პროტეოსომული სტრუქტურული კომპონენტების ექსპრესია და ცილების დეგრადაციის განმანორციელებელი ფერმენტების რაოდენობა ასაკთან ერთად ქვეითდება [20;21;46]. ეს ორი სისტემა არა მარტო ხელს უშლის არაფუნქციური ცილების და მათი აგრეგატების დაგროვებას, არამედ უზრუნველყოფს უჯრედის ორგანოებში მკრომოლეკულების ბრუნვას. ისინი ასევე აუცილებელია ნივთიერებათა და ენერჯის ცვლის რეგულაციაში. პროტეოსტაზის დერეგულაცია იწვევს აუტოფაგოსომის დაგროვებას, შედეგად ილუპებიან უჯრედები და



ვითარდება პათოლოგიური პროცესები, ამის მაგალითია, ნეიროდეგენერაციული დაავადების შემთხვევაში ნეირონების დაკარგვა [47].

### 3.8.1. მიტოქონდრიების დისფუნქცია

სიბერის პროცესში, ადამიანსა და ცხოველების უმრავლესობაში, ქვეითდება ელექტრონულ ტრანსპორტული ჯაჭვის აქტივობა, ჟანგბითი ფოსფორილირების (ერთ-ერთი მიზეზია აღნიშნული ჯაჭვის ფერმენტული კომპლექსის დაზიანება და მტ-დნმ-ში მუტაციების დაგროვება), შედეგად ირღვევა  $\text{NAD}^+$ -ის გამომუშავება. ელექტრონულ ტრანსპორტული ჯაჭვის მუშაობის შეფერხება ზრდის ჟანგბადის აქტიური ფორმების დონეს. ის ასრულებს სიგნალური მოლეკულის როლს და ინდუცირებს კომპენსატორული რეაქციების გაშვებას, სიბერის დროს მისი დაგროვებით აღარ სრულდება აღნიშნული ფუნქცია და ანტიოქსიდანტური დაცვა ქვეითდება. ამ ცვლილებებს თან ახლავს, მიტოქონდრიებში ჟანგვა-აღდგებითი რეაქციების დისბალანსი, ირღვევა ამ ორგანელას მთლიანობა, იკარგება მისი მემბრანის პოტენციალი, ირღვევა კალციუმის ბუფერაცია და ვითარდება აპოპტოზი [32;35]. რეგულატორული ცილების დარღვევას, მაგალითად, SIRT3-ის (მონაწილეობს მრავალი ფერმენტის დეაცილირებაში) აქტივობის დაკარგვას თან ახლავს ენერგეტიკულ მეტაბოლიზმის დარღვევა, მოიშლება ანტიოქსიდანტური დაცვა და დნმ-ის დაზიანებაზე ადექვატური პასუხის გაცემა [32;43].

დაბერების ასაკში მყოფ ადამიანებსა და ცხოველებში შეინიშნება მოდიფიკატორული ცილების (ძირითადად ისინი მიიღება ჟანგბითი დაზიანების შედეგად) და მათი აგრეგატების დაგროვება. პირველ რიგში, ზიანდება ელექტრონულ ტრანსპორტული ჯაჭვის ცილები. ვინაიდან, მიტოქონდრიების ცილების უმრავლესობა კოდირდება უჯრედის ბირთვის გენებით, ტრანსლირდება, მომწიფდება ციტოპლაზმაში და შემდეგ გადადის მიტოქონდრიაში, სიბერის მიმდინარეობისას უჯრედული პროტეოსტაზის დარღვევას არსებითი წვლილი შეაქვს მიტოქონდრიის პროტეომის დისბალანსში. ასევე, სიბერის პროცესში ირღვევა, მიტოქონდრიის საკუთარი მექანიზმები, რომელიც მიმართულია ზემოაღნიშნული სტრესის საწინააღმდეგოდ [30;31].

### 3.8.2. ნეიროენდოკრინული რეგულაციის დარღვევა

ჰიპოთალამუსი გადამწყვეტ როლს ასრულებს ცენტრალური და პერიფერიული ნერვული სისტემის ნეიროენდოკრინულ ურთიერთობაში. მაგალითად, ნორმის პირობებში, ჰიპოთალამუსში mTORC1-ის აქტივაცია, SGK1-ით განპირობებული მექანიზმით, აქვეითებს ორქსიგენული პეპტიდების (NPY, AgRP) ექსპრესიას. სიბერე, გაცხიმოვნება ან მაღალი შემცველობის ცხიმოვანი საკვებით კვება, თრგუნავს ლეპტინის და ინსულინის mTORC1-ის მასტიმულირებელ უნარს და აქვეითებს საკვების მოხმარებას [12;25]. ხანდაზმულ ასაკში, ჰიპოთალამურ-ჰიპოფიზ-თირკმელზედა ქსელის გააქტივება, განაპირობებს ანთებით-სტრესულ რეაქციებს, რაც იმუნური სისტემის დერეგულაციას და დისბიოზს იწვევს [4;15].

სიბერის პროცესში ქვეითდება სასქესო ჰორმონების წარმოქმნა, ასაკთან ერთად ლეიდინგის უჯრედებში მცირდება ტესტოსტერონის სინთეზი, რასაც მოსდევს ც-ამფ-ის სინთეზის დაქვეითება მალუტენინიზირებელი ჰორმონის მოქმედებაზე, მცირდება ქოლესტეროლის მიტოქონდრიული ტრანსპორტი, რომლის მიზეზი ჟანგვითი სტრესია [162].

### 3.8.3. იმუნიტეტის ასაკობრივი ცვლილებები

თიმუსის ფიზიოლოგიური ატროფია მიჩნეულია იმუნური სისტემის ასაკობრივი დეგრადაციის ძირითად ფაქტორად [34]. თიმუსის ინვოლუცია იწვევს თიმოპოეზის ეფექტურობის დაქვეითებას, T-უჯრედების პერიფერიულ მიგრაციის და მისი მრავალფეროვანი ანტიგენების შემცირებას, რასაც ხანდაზმულ ასაკში ადაპტური იმუნიტეტის დაქვეითება მოჰყვება. თიმუსის ასაკობრივი ინვოლუციის ერთ-ერთ მიზეზად შეიძლება ჩაითვალოს უჯრედშორისი კომუნიკაციის დარღვევა, რაც გამოიხატება ტროფიკული ციტოკინების დონის, მაგალითად, ინტერლეიკინ 7-ის შემცირებით [41].

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Akbari M., Kirkwood T.B.L., Bohr V.A. (2019) Mitochondria in the signaling pathways that control longevity and health span. *Ageing Res. Rev.* 54, 100940.
2. Baldensperger T., Eggen M., Kappen J., Winterhalter P.R., Pfirrmann T., Glomb M.A. (2020) Comprehensive analysis of posttranslational protein modifications in aging of subcellular compartments. *Sci. Rep.* 10, 7596.
3. Basisty N., Holtz A., Schilling B. (2020) Accumulation of “old proteins” and the critical need for MS-based protein turnover measurements in aging and longevity. *Proteomics.* 20, e1800403.
4. Bauer M.E. (2005) Stress, glucocorticoids and ageing of the immune system. *Stress.* 8, 69–83.
5. Bayersdorf R., Schumacher B. (2019) Recent advances in understanding the mechanisms determining longevity. *F1000Res.* 8, F1000 Faculty Rev-1403.
6. Birch H.L. (2018) Extracellular matrix and ageing. *Subcell. Biochem.* 90, 169–190.
7. Brehme M., Voisine C., Rolland T., Wachi S., Soper J.H., Zhu Y., Orton K., Villella A., Garza D., Vidal M., Ge H., Morimoto R.I. (2014) A chaperone subnetwork safeguards proteostasis in aging and neurodegenerative disease. *Cell Rept.* 9, 1135–1150.
8. Cheon S.Y., Kim H., Rubinsztein D.C., Lee J.E. (2019) Autophagy, cellular aging and age-related human diseases. *Exp. Neurobiol.* 28, 643–657.
9. De Cecco M., Criscione S.W., Peckham E.J., Hillenmeyer S., Hamm E.A., Manivannan J., Peterson A.L., Kreiling J.A., Neretti N., Sedivy J.M. (2013) Genomes of replicatively senescent cells undergo global epigenetic changes leading to gene silencing and activation of transposable elements. *Aging Cell.* 12, 247–256.
10. De Magalhaes J.P., Curado J., Church G.M. (2009) Meta-analysis of age-related gene expression profiles identifies common signatures of aging. *Bioinformatics.* 25, 875–881.
11. Donertas H.M., İzgi H., Kamacıoğlu A., He Z., Khaitovich P., Somel M. (2017) Gene expression reversal toward pre-adult levels in the aging human brain and age-related loss of cellular identity. *Sci. Rep.* 7, 5894–5894.
12. Filippi B.M., Lam T.K. (2014) Leptin and aging. *Aging (Albany NY).* 6, 82–83.

13. Forsberg L.A., Gisselsson D., Dumanski J.P. (2017) Mosaicism in health and disease – clones picking up speed. *Nat. Rev. Genet.* 18, 128–142.
14. Fournet M., Bonte F., Desmouliere A. (2018) Glycation damage: a possible hub for major pathophysiological disorders and aging. *Aging Dis.* 9, 880–900
15. Galley J.D., Bailey M.T. (2014) Impact of stressor exposure on the interplay between commensal microbiota and host inflammation. *Gut Microbes.* 5, 390–39.
16. Gomes P., Viana S.D., Nunes S., Rolo A.P., Palmeira C.M., Reis F. (2020) The yin and yang faces of the mitochondrial deacetylase sirtuin 3 in age-related disorders. *Ageing Res. Rev.* 57, 100983.
17. Gorisse L., Pietrement C., Vuiblet V., Schmelzer C.E., Kohler M., Duca L., Debelle L., Fornes P., Jaisson S., Gillery P. (2016) Protein carbamylation is a hallmark of aging. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 113, 1191–1196.
18. Grune T. (2020) Oxidized protein aggregates: formation and biological effects. *Free Radic. Biol. Med.* 150, 120–124.
19. Hamalainen R.H., Landoni J.C., Ahlqvist K.J., Goffart S., Ryytty S., Rahman M.O., Brillhante V., Icaý K., Hautaniemi S., Wang L., Laiho M., Suomalainen A. (2019) Defects in mtDNA replication challenge nuclear genome stability through nucleotide depletion and provide a unifying mechanism for mouse progerias. *Nat. Metab.* 1, 958–965.
20. Hansen M., Rubinsztein D.C., Walker D.W. (2018) Autophagy as a promoter of longevity: insights from model organisms. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 19, 579–593.
21. Hegde A.N., Smith S.G., Duke L.M., Pourquoi A., Vaz S. (2019) Perturbations of ubiquitin-proteasome mediated proteolysis in aging and Alzheimer’s disease. *Front. Aging Neurosci.* 11, 324
22. Hipp M.S., Kasturi P., Hartl F.U. (2019) The proteostasis network and its decline in ageing. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 20, 421–435.
23. Janssen A., Colmenares S.U., Karpen G.H. (2018) Heterochromatin: guardian of the genome. *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.* 34, 265–288.
24. Koga H., Kaushik S., Cuervo A.M. (2011) Protein homeostasis and aging: the importance of exquisite quality control. *Ageing Res. Rev.* 10, 205–215.
25. Laplante M., Sabatini D.M. (2012) mTOR signaling in growth control and disease. *Cell.* 149, 274–293.
26. Maniyadath B., Shukla N., Kolthur-Seetharam U. (2018) Gene expression, epigenetics and ageing. *Subcell. Biochem.* 90, 471–504.
27. Martinez G., Duran-Aniotz C., Cabral-Miranda F., Vivar J.P., Hetz C. (2017) Endoplasmic reticulum proteostasis impairment in aging. *Aging Cell.* 16, 615–623.
28. Mattioli E., Andrenacci D., Garofalo C., Prencipe S., Scotlandi K., Remondini D., Gentilini D., Di Blasio A.M., Valente S., Scarano E., Cicchilitti L., Piaggio G., Mai A., Lattanzi G. (2018) Altered modulation of lamin A/C-HDAC2 interaction and p21 expression during oxidative stress response in HGPS. *Aging Cell.* 17, e12824.
29. Mendelsohn A.R., Larrick J.W. (2017) The NAD<sup>+</sup>/PARP1/SIRT1 axis in aging. *Rejuvenation Res.* 20, 244–247.
30. Moehle E.A., Shen K., Dillin A. (2019) Mitochondrial proteostasis in the context of cellular and organismal health and aging. *J. Biol. Chem.* 294, 5396–5407.
31. Moldogazieva N.T., Mokhosoev I.M., Mel’nikova T.I., Porozov Y.B., Terentiev A.A. (2019) Oxidative stress and advanced lipoxidation and glycation end products (ALEs and AGEs) in aging and age-related diseases. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2019, 3085756.
32. Moro L. (2019) Mitochondrial dysfunction in aging and cancer. *J. Clin. Med.* 8, 1983.112.
- Hekimi S., Lapointe J., Wen Y. (2011) Taking a “good” look at free radicals in the aging process. *Trends Cell Biol.* 21, 569–576.

33. Moskalev A.A., Shaposhnikov M.V., Plyusnina E.N., Zhavoronkov A., Budovsky A., Yanai H., Fraifeld V.E. (2013) The role of DNA damage and repair in aging through the prism of Koch-like criteria. *Ageing Res. Rev.* 12, 661–684.
34. Muller L., Di Benedetto S., Pawelec G. (2019) The immune system and its dysregulation with aging. In: *Biochem. Cell Biol. Ageing: Part II Clin. Sci.* Eds Harris J.R., Korolchuk V.I. Singapore: Springer Singapore, pp. 21–43.
35. Nilsson M.I., Tarnopolsky M.A. (2019) Mitochondria and aging—the role of exercise as a countermeasure. *Biology (Basel)*. 8, 40.
36. Qiu G.H., Huang C., Zheng X., Yang X. (2018) The protective function of noncoding DNA in genome defense of eukaryotic male germ cells. *Epigenomics*. 10, 499–517.
37. Qiu G.H., Zheng X., Fu M., Huang C., Yang X. (2019) The protective function of non-coding DNA in DNA damage accumulation with age and its roles in age-related diseases. *Biogerontology*. 20, 741–761.
38. Rangaraju S., Solis G.M., Thompson R.C., Gomez-Amaro R.L., Kurian L., Encalada S.E., Niculescu A.B., 3rd, Salomon D.R., Petrascheck M. (2015) Suppression of transcriptional drift extends *C. elegans* lifespan by postponing the onset of mortality. *eLife*. 4, e08833–e08833.
39. Risques R.A., Kennedy S.R. (2018) Aging and the rise of somatic cancer-associated mutations in normal tissues. *PLoS Genet.* 14, e1007108.
40. Romero-Bueno R., de la Cruz Ruiz P., Artal-Sanz M., Askjaer P., Dobrzynska A. (2019) Nuclear organization in stress and aging. *Cells*. 8, 664.
41. Sempowski G.D., Hale L.P., Sundy J.S., Massey J.M., Koup R.A., Douek D.C., Patel D.D., Haynes B.F. (2000) Leukemia inhibitory factor, oncostatin M, IL-6, and stem cell factor mRNA expression in human thymus increases with age and is associated with thymic atrophy. *J. Immunol.* 164, 2180–2187.
42. Stegeman R., Weake V.M. (2017) Transcriptional signatures of aging. *J. Mol. Biol.* 429, 427–2437
43. Tao R., Coleman M.C., Pennington J.D., Ozden O., Park S.H., Jiang H., Kim H.S., Flynn C.R., Hill S., Hayes McDonald W., Olivier A.K., Spitz D.R., Gius D. (2010) Sirt3-mediated deacetylation of evolutionarily conserved lysine 122 regulates MnSOD activity in response to stress. *Mol. Cell.* 40, 893–904.
44. Taylor R.C. (2016) Aging and the UPR(ER). *Brain Res.* 1648, 588–593.
45. Trigo D., Nadais A., da Cruz E.S.O.A.B. (2019) Unravelling protein aggregation as an ageing related processor a neuropathological response. *Ageing Res. Rev.* 51, 67–77.
46. Vanhooren V., Navarrete Santos A., Voutetakis K., Petropoulos I., Libert C., Simm A., Gonos E.S., Friguet B. (2015) Protein modification and maintenance systems as biomarkers of ageing. *Mech. Ageing Dev.* 151, 71–84.
47. Wong S.Q., Kumar A.V., Mills J., Lapierre L.R. (2020) Autophagy in aging and longevity. *Hum. Genet.* 139, 277–290.
48. Wood J.G., Helfand S.L. (2013) Chromatin structure and transposable elements in organismal aging. *Front. Genet.* 4, 274.
49. Worman H.J. (2012) Nuclear lamins and laminopathies. *J. Pathol.* 226, 316–325.
50. Zhavoronkov A., Buzdin A.A., Garazha A.V., Borisov N.M., Moskalev A.A. (2014) Signaling pathway cloud regulation for in silico screening and ranking of the potential geroprotective drugs. *Front. Genet.* 5, 49.

### 3.9. დაბერების პეპტიდური რეგულაცია

ადაპტოგენები, ორგანიზაციის ყველა დონეზე, უზრუნველყოფს ცოცხალი ორგანიზმების შეგუებას, როგორც შიდა, ისე გარე ცვალებადი ფაქტორების მიმართ. არსებობს ადაპტოგენების ორი კონცეფცია: პირველი ადაპტაციას განიხილავს, როგორც ორგანიზაციის ევოლუციურ საშუალებას შეიძინოს ახალი თვისებები; მეორე ჰიპოთეზის მიხედვით, ადაპტოგენები არის ორგანიზმის შეგუების ნაწილი, მისი სიცოცხლისუნარიანობის შესანარჩუნებლად. მეოცე საუკუნეში გენეტიკის განვითარებამ წარმოშვა კონცეფცია, იმის შესახებ, რომ დნმ-ის სტრუქტურაში არის ადაპტაციური რეაქციის წარმართველი ინფორმაცია. ახალი ადაპტური რეაქციების აღმოცენება აიხსენება გენომში მომხდარი, შემთხვევითი მუტაციებით და გენოტიპში ის განმტკიცდება ბუნებრივი გადარჩევის საშუალებით. 1942 წელს C. M. Waddington-მა გენეტიკაში შემოიღო ტერმინი „ეპიგენეტიკა“, რითიც მან დააკავშირა გარემო ფაქტორების და გენომს შორის ურთიერთობა, რომლის შედეგი არის ახალი ფენოტიპის გაჩენა. ეპიგენეტიკა შეისწავლის უჯრედის გენების ექსპრესიას და ფენოტიპის ცვლილებებს, დნმ-ის აზოტოვანი სტრუქტურების ცვლილებების გარეშე [4;13].

გენომის ძირითადი ეპიგენეტიკური მოდიფიკაცია არის დნმ-ის მეთილირება და ჰისტონური ცილების დეაცეტირება. ამ პროცესებზე გავლენის მოხდენა შეუძლია, სტრესული მდგომარეობების დროს უჯრედში წარმოქმნილ თავისუფალ რადიკალებს, რაც გამოწვეულია შიდა და გარე არეებიდან მიღებული სტიმულებით. გენების აქტიურობის ცვლილებები, შეიძლება იყოს ხანგრძლივი ან მოკლე ვადიანი. ონტოგენეზში ფორმირებული გენების ექსპრესიის შესაძლებლობა, როგორც ადაპტური თვისება, მემკვიდრეობით შეიძლება გადაეცეს ორი-სამი თაობის მანძილზე [11]. ქრონიკულ სტრესს შეუძლია შეცვალოს, თავის ტვინის, ენდოკრინული და იმუნური სისტემების დამაკავშირებელი ფიზიოლოგიური პროცესები, რაც იწვევს ხანგრძლივ დეზადაპტაციურ ეფექტებს (ალოსპასტიკური გადატვირთვა). ყოველივე აღნიშნული წარმოადგენს ახალი პათოლოგიური მდგომარეობის მიზეზს [5].

ეპიგენეტიკური მექანიზმები, გარდა დნმ-ის მეთილირების და ჰისტონების მოდიფიკაციისა, მოიცავს არაკოდირებადი რნმ-ის საშუალებით, გენების ექსპრესიის საილენსინგს. ორგანიზმის დაცვით სისტემებს მიეკუთვნება სითბური შოკის ცილები (Heat Shock Protein – HSP), თანდაყოლილი და შეძენილი (ადაპტური) იმუნოტიკტი, ჰემოსტაზის და ანტიოქსიდანტური დაცვის სისტემები, გერონტოგენების ცილები. ამ მექანიზმების აქტივაცია მიეკუთვნება ორგანიზმის ჰუმორული დაცვის სისტემას.

გენების ექსპრესიაში ასევე მონაწილეობას ღებულობს მოკლე პეპტიდები, მათი მოქმედება ატარებს ეპიგენეტიკურ ხასიათს, ისინი არეგულირებენ გენების ექსპრესიას და ცილების სინთეზს სხვადასხვა პათოლოგიური პროცესების და სიბერის დროს [3;6;10]. სავარაუდოდ, ჰიპოთალამურ-ჰიპოფიზარულ-ეპიფიზარული ქსელის, რეგულატორული ფუნქციის რეალიზაციაში მონაწილეობს პეპტიდები: AEDG (Ala-Glu-Asp-Gly), AEDP (Ala-Glu-Asp-Pro), EDR (Glu-Asp-Arg), KED (Lys-Glu-Asp), ხოლო ჰიპოთალამურ-ჰიპოფიზარული ქსელის მუშაობაში - EW (Glu-Trp), KE (Lys-Glu), EDP (Glu-Asp-Pro) პეპტიდები. ყველა ამ მოკლე პეპტიდს გააჩნია სტრესის დამცავი და ანტიოქსიდანტური თვისებები, შეუძლიათ მონაწილეობა მიიღონ ჰუმორული დაცვის სისტემის კომპლექსის

შემადგენლობაში და გააჩნიათ შემდეგი თვისებები: სიბერის დროს, ნორმის ფარგლებში აწესრიგებს ეპიფიზური მელატონინის სინთეზს, ახანგრძლივებს სიცოცხლეს, აქვეითებს ახალწარმონაქმნების გაჩენის რისკს, განაპირობებს ჰეიფლიკის ლიმიტის <sup>69</sup> გახანგრძლივებას და ადამიანის ფილტვის ფიბროზლასტებსა და სისხლის ლიმფოციტებში ზრდის ტელომერების სიგრძეს. პეპტიდებს: AEDG, AEDP, EDR, KED აქვთ ნეირო- და ჰეტეროპროტექტული თვისებები, ააქტივებენ ადამიანის ღეროვანი უჯრედების ნეირონულ დეფერენცირებას, ანელებენ მათ რეპლიკაციური დაბერებას, აღადგენენ ნეირონების მორფოლოგიას ალცჰეიმერის და ჰანტიგტონის დაავადებების in vitro მოდელებში, ხანდაზმულ ადამიანებში აუმჯობესებენ მეხსიერებას [8;12]. პეპტიდები: EW KE, EDP, თიმუსის პოლიპეპტიდური კომპლექსი ხასიათდება იმუნოპროტექტული თვისებებით. პეპტიდი KE გვხვდება მათთან ფუნქციურად ახლოს მდგომი ზოგიერთი ციტოკინების და ჰორმონების შემადგენლობაში. პროტეოლიზის დროს KE პეპტიდის მოლეკულები გამოთავისუფლდება ბირთვული ცილებიდან, მათ შეუძლიათ დნმ-თან შეკავშირება და გენების ექსპრესიის ეპიგენეტიკური რეგულაცია [10]. ეპიფიზის და თიმუსის პოლიპეპტიდური კომპლექსები წარმოადგენენ ამ ორგანოთა ექსტრაქტებს ანუ შეიცავენ პეპტიდებს და სხვა ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების დიდ რაოდენობას, რომლებიც ჩართულია ჰიპოთალამურ-ჰიპოფიზარულ-ეპიფიზარული და ჰიპოთალამურ-ჰიპოფიზარულ-თიმუსური ქსელების ფუნქციებში. ზემოთ აღნიშნული მოკლე პეპტიდები ფლობენ ფართო სპექტრის ბიოლოგიურ აქტიურობას, რომელიც მსგავსია პოლიპეპტიდური კომპლექსების მოქმედებასთან, შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ სწორედ დი-, ტრი- და ტეტრაპეპტიდები არიან საკვანძო სიგნალური მოლეკულები, რომლებიც განაპირობებენ ერთიანი ჰუმორული დაცვის სისტემით, სტრესისაგან დაცვის მოქმედების რეალიზაციას. მოკლე პეპტიდები არიან ერთიანი ჰუმორული დაცვის სისტემის გენური რეგულატორები. ეს დაკავშირებულია იმ ფაქტთან, რომ მათ შეუძლიათ ურთიერთქმედება დნმ-ის ნუკლეოტიდების გარკვეულ თანმიმდევრობებთან, ეუკარიოტული ენდონუკლეაზების მოქმედების მოდულირება და დნმ-ის მეთილირების სტატუსის განსაზღვრა [10;12].

გენების ექსპრესიის პეპტიდური რეგულაციის ალტერნატიული მექანიზმია, ჰისტონ-პეპტიდური ურთერთქმედება. მოკლე პეპტიდები უკავშირდებიან FITC-ით<sup>70</sup> მონიშნულ ხორბლის H1, H2b, H3 და H4 ჰისტონებს. H1 ჰისტონის შემთხვევაში, კავშირი ხორციელდება პეპტიდების და ჰისტონების N-კიდურა ბოლოსთან დაკავშირებით, რომელიც შეიცავს პეპტიდ-დამაკავშირებელ ჰომოლოგიურ მოტივებს. ჰისტონებთან და ჰისტონ-დეზოქსირიბოოლიგონუკლეოტიდებთან პეპტიდის დაკავშირება დამოკიდებულია ჰისტონის ბუნებაზე, პეპტიდის პირველად სტრუქტურაზე ანუ არსებობს მოკლე პეპტიდების ჰისტონებთან და მის კომპლექსებთან საიტ-სპეციფიკური ურთიერთქმედება. ვარაუდობენ, რომ ქრომატინში ამ ტიპის დაკავშირება, შესაძლოა იყოს გენების აქტიურობის რეგულაციის ეპიგენეტიკური მექანიზმი [3].

<sup>69</sup>სომატური უჯრედების გაყოფის მაქსიმალური რიცხვი. დამოკიდებულია უჯრედის ტიპზე და ორგანიზმზე.

<sup>70</sup> Fluorescein isothiocyanate - ფლუორესცინის წარმოებული, იყენებენ მოლეკულების მონიშვნისათვის.

რეპლიკატორული და სტაციონარული სიბერის პერიოდში, მოკლე პეპტიდები არეგულირებენ პროლიფერაციას, აპოპტოზს და უჯრედების დიფერენცირებას, რაც განაპირობებს პოპულაციაში სპეციალიზირებული უჯრედების შენარჩუნებას. ამ ეპიგენეტიკურ რეგულატორებს, შეუძლიათ ერთდროულად ჩაითრიონ საპასუხო რეაქციებში გენების დიდი რიცხვი, მათ შორის ისინიც, რომლებზეც დამოკიდებულია ორგანიზმის ჰუმორული დაცვის სისტემები [7].

შესწავლილია ფიზიოლოგიურად აქტიური მოკლე პეპტიდების გავლენა გენების ექსპრესიის დონეზე, რომელიც სიცოცხლის ხანგრძლივობაზე მოქმედებენ და ჩართულები არიან დაზიანებული გენომის ჟანგვითი სტრესის რეაქციებზე. პეპტიდი EDR ნეირონებში აქვეითებს ჟანგბადის აქტიური ფორმების რაოდენობას და განაპირობებს ცხოველებში კოგნიტური ფუნქციების ნორმალიზებას. სავარაუდოდ, პეპტიდი EDR-ის ეფექტი დაკავშირებულია MAP-კინაზის ფუნქციის რეგულაციასთან, რომელიც განსაზღვრავს თუ რომელი გენები უნდა ექსპრესირდეს - ადაპტაციის თუ აპოპტოზის [1;9]. პეპტიდი KE არეგულირებს PTEN ოჯახის გერონტოგენების ექსპრესიას, რაზეც მიუთითებს უჯრედების რეპლიკატორული და სტაციონარული სიბერისას მათი ფუნქციონირების ოპტიმიზაციაზე. პეპტიდი KE არეგულირებს EPS15, MCM10 homologue, Cullin 5, APG5L, FUSED, ZNF01, FLJ12848fis, ITPK1, SLC7A6, FLJ22439 fis, KIAA0029, FLJ13697 fis, KIAA0699, FLJ10914, Gdap1, MSTP028, MLLT3, PEPP2 გენების ექსპრესიას და უჯრედის ციტოჩონჩხის პროლიფერაციას, მეტაბოლიზმის ცილების სინთეზს [7].

ექსპერიმენტულად გამოვლენილია KE პეპტიდის სელექტიური დაკავშირება ამ გენების შემადგენლობაში მყოფ TCGA თანმიმდევრობასთან. პეპტიდები EDP და EDR არეგულირებენ ადამიანებში, ფიზიკური დატვირთვით გამოწვეული სტრესის პირობებში, HSP1A1 გენის ექსპრესიას. გენი HSP1A1 აკოდირებს სითბური შოკის HSP72 ცილას. შაპრონი HSP72, მონაწილეობს დნმ-ის რეპარაციაში, პროლიფერაციაში, აპოპტოზში, ჰომეოსტაზის შენარჩუნებასა და დიფერენცირებაში. HSP1A1 გენის ექსპრესიის დარღვევამ შეიძლება გამოიწვიოს კანცეროგენეზი, ნეიროდეგენერაციული დაავადებები, მეტაბოლური სინდრომი, რევმატოიდული ართრიტი და სიბერის დაჩქარება [2].

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Arutjunyan A., Kozina L., Stvolinskiy S. et al. Pinealon prorects the rat offspring from prenatal hyperhomocysteinemia //Int. J. clin. exp. Med. 2012. Vol. 5. № 2. P. 179–185.
2. Asea A. Mechanisms of HSP72 release//J. Biosci. 2007. Vol. 32. № 3. P. 579–584.
3. Ashapkin V., Khavinson V., Shilovsky G. et al. Gene expressionin human mesenchymal stem cell aging cultures: modulationby short peptides//Molec. Biol. Rep. 2020. Vol. 47. P. 4323–4329.
4. Bartlett A. A., Singh R., Hunter R. G. Anxiety andEpigenetics//Adv. Exp. Med. Biol. 2017. Vol. 978. P. 145–166.
5. Bottaccioli A. G., Bottaccioli F., Minelli A. Stress and the psyche-brain-immune network in psychiatric diseases based on psychoneuroendocrineimmunology: a concise review//Ann.N. Y. Acad. Sci. 2019. Vol. 1437. № 1. P. 31–42.

6. Khavinson V., Diomede F., Mironova E. et al. AEDGpeptide (epitalon) stimulates gene expression and protein synthesis during neurogenesis: possible epigenetic mechanism//Molecules. 2020. Vol. 25. № 609. P. 1–17.
7. Khavinson V. Kh., Malinin V. V. Gerontological aspects of genome peptide regulation. Basel (Switzerland): Karger AG, 2005.
8. Khavinson V., Linkova N., Kukanova E. et al. Neuro -protective Effect of EDR Peptide in Mouse Model of Huntington's Disease // J. Neurol. Neurosci. 2017. Vol. 8. № 1. P. 1–11.
9. Khavinson V., Ribakova Y., Kulebiakin K. et al. Pinealon increases Cell Viability by Suppression of Free Radical Levels and activating Proliferative Processes//Rejuvenat. Res. 2011. Vol. 14. № 5. P. 535–541.
10. Kolchina N., Khavinson V., Linkova N. et al. Systematic search for structural motifs of peptide binding to double-stranded DNA // Nucleic. Acids Res. 2019. Vol. 47. № 20. P. 10553–10563.
11. Labonte B., Turecky G. Epigenetics: a link between environment and genome//Sante mentale au Quebec. 2012. Vol. 37. № 2. P. 31–44.
12. Sinjari B., Diomede F., Khavinson V. et al. Short peptides protect oral stem cells from ageing // Stem. Cell. Rev. Rep. 2020. Vol. 16. P. 159–166.
13. Waddington C. H. Canalization of development and inheritance of acquired characters// Nature. 1942. Vol. 150. № 3811. P. 563–565.



## IVთავი. ცხოველური პეპტიდები და მათი ფუნქციები

მწერებში უჯრედული იმუნიტეტის ძირითადი სტრუქტურული ერთეული არის ჰემოლიმფის ჰემოციტები. ჰუმორული იმუნური პასუხის მექანიზმები მოიცავს პლაზმის პროტეოლიზური კასკადის აქტივაციას და დამცველობითი რეაქციების გაშვებას, როგორც არის ქერცლფრთიანებსა და ორფრთიანებში მელანიზაცია<sup>71</sup> და კოაგულაცია<sup>72</sup>. აგრეგატების ძირითადი მოლეკულური კომპონენტია ჰემოლექტინი. მწერების ზოგიერთ სახეობებში ჰემოლექტინი არ გამოვლინდა. თუმცა, მეორე კომპონენტი ლიპოფორინი რეგულარულად არის წარმოდგენილი.

რეაქციის მეორე ეტაპზე შენადედი მყარდება, რაც დაკავშირებულია ფენოლოქსიდაზასთან, რიგ შემთხვევებში დამატებით ტრანსგლუტამინაზასთან და პეროქსიდაზულ აქტიურობასთან. ფენოლოქსიდაზათი კატალიზირებული რეაქციის პროდუქტები, წარმოიქმნიან ლიპოფორინის მოლეკულებს შორის ნაკერებს. მოგვიანებით რეაქციაში ერთვება პლაზმოციტები: ისინი განთავსდებიან შენადედის ზედაპირზე და საბოლოოდ შემოსაზღვრავენ მას ჰემოციტისაგან (ქერქის წარმოქმნის სტადია), ხოლო რაც შეეხება სისტემურ რეაქციებს აქ წამყვანი ადგილი უკავია ანტიმიკრობული პეპტიდების სინთეზს. ამ ჯგუფს მიეკუთვნება კათიონური ცილოვანი ბუნების ნაერთები, მოლეკულური მასით 500-დან 10.000 დალტონამდე. მათ აქვთ მკვეთრად გამოხატული ანტიბაქტერიული და/ან ფუნგიციდური თვისებები. ანტიმიკრობული პეპტიდები თავისუფლად ცირკულირებენ ჰემოლიმფაში ან ასოცირებული არიან მოსაზღვრე ეპითელიუმის უჯრედებზე. ანტიმიკრობული თვისების მქონე კათიონური პოლიპეპტიდები (მელიტინი, ბომბოლეინი, მასტოპარანები და სხვა) აღმოჩენილია მწერების შხამებში [9].

ანტიმიკრობული პეპტიდების სინთეზი უპირატესად ინდუცირებულ ხასიათს ატარებს, ისინი ფაქტიურად პეპტიდური ანტიბიოტიკები არიან და მათი კონცენტრაცია ჰემოლიმფაში ბუნებრივად დაბალია, მატება იწყება მწერების სხეულის ტრამეების შემდეგ. პათოგენის ზედაპირული სტრუქტურა მწერების იმუნური პასუხის ძლიერი

<sup>71</sup> მელანიზაცია - თიროზინის მსგავსი ნაერთიდან, მუქი პიგმენტის მელანინის წარმოქმნის რეაქციაა, რომელიც ფართოდ არის წარმოდგენილი ფეხსახსრიანებში. ის გადაწყვეტ როლს ასრულებს მწერების სასიცოცხლო ციკლში, განსაზღვრავს კუტიკულის გამყარებას, ახალი საფარის წარმოქმნის ან ძველის რეპარაციის შემთხვევაში. მელანინის სინთეზის შუალედური პროდუქტებია - ქინონები და ფენოლური ნაერთები, რომელიც კუტიკულას სიმყარეს ანიჭებს. მელანოგენეზის პროცესში წარმოიქმნება მაღალრეაქტიული ნაერთები: სემიქინონები და არასტაბილურ იჟანგბადური რადიკალები, რომლებიც იწვევენ დაზიანებული კანის ადგილზე და მიკროორგანიზმების ლოკალიზაციის კერაში არეს შემჟავებას. სწორედ ეს შუალედური ნაერთები იწვევენ პათოგენზეარასპეციფიკურ ტოქსიკურ მოქმედებას. პათოგენი ილუპება მემბრანული ცილების და ლიპიდების სტრუქტურის ცვლილების გამო, პარალელურად ინაქტივირდება ფერმენტები და ზიანდება დნმ[1;10]

<sup>72</sup> ჰემოლიმფის კოაგულაცია წარმოადგენს მწერების ორგანიზმის დაზიანებისაგან დაცვის ყველაზე ადრეულ მექანიზმს. კოაგულაცია ანუ შედედება მიმდინარეობს იმუნური სისტემის ჰუმორულ და უჯრედულ კომპონენტებთან მჭიდრო კოოპერაციაში. კოაგულაციის რეაქციაში მონაწილეობას ღებულობს გრანულოციტების დეგრანულაცია და დაშლა. უჯრედში არსებული აგრეგირებული და ცოცხალი ჰემოციტები ქმნიან შრეს და ახდენენ ჭრილობის იზოლირებას (მსუბუქი შედედების სტადია).

აღმძვრელია. ინფიცირების სიგნალი გადაეცემა იმუნოკომპეტენტურ უჯრედებს და იწყება ანტიმიკრობული გენების ექსპრესია.

ანტიმიკრობული პეპტიდები აქტიურია ბაქტერიების და სოკოების, უმარტივესების და სიმსივნური უჯრედების წინააღმდეგ [11]. პათოგენის ბუნებიდან გამომდინარე, რიგ შემთხვევებში მწერების ჰუმორული იმუნიტეტი არასპეციფიკურია და მათ ორგანიზმებში სინთეზირდება სხვადასხვა ოჯახის ანტიმიკრობული პეპტიდები [6]. მწერებში ანტიმიკრობული პეპტიდები აღმოაჩინეს მეოცე საუკუნის 50-იან წლებში. დასაწყისში ჰემოლიმფის ანტიბაქტერიულ აქტიურობას მთლიანად მიაწერდნენ ლიზოციმს. ლიზოციმი ეს არის ბაქტერიის უჯრედის კედლის მჟავე პეპტიდოგლიკანის N-აცეტილგლუკოზამინის და N-აცეტილმურამის მჟავას შორის, გლიკოზიდური ბმის მქონე მაჰიდროლიზილებელი მუკოლიზური ფერმენტი. ლიზოციმი გამოუმავდება ინდუციბელურად, როცა სახეზეა სეპტიკური ინფიცირება. მისი ტიტრი მატულობს ათეულებით და ზოგჯერ ასეულობით [5].

აღსანიშნავია, რომ ლიზოციმი აქტიურია მხოლოდ გრამდადებით ბაქტერიებთან მიმართებაში. სავარაუდოდ, ეს დაკავშირებულია მათში გარეთა მემბრანის არარსებობის გამო და არ ხდება წვდომა პეპტიდოგლიკანურ შრესთან. თუმცა, მკვლევარების უმრავლესობა მიიჩნევს, რომ ბაქტერიოციდული მოქმედება არ არის მისი უპირატესი თვისება.

როგორც ჩანს, ლიზოციმის ძირითადი ფუნქცია დაკავშირებულია ჰემოლიმფაში დარჩენილ ბაქტერიულ უჯრედის კედელთან, რომელსაც ანტიმიკრობული პეპტიდების მოქმედების შედეგად მოცილებული აქვს გარკვეული ფრაგმენტი [7]. გარდა ამისა, ლიზოციმი ახორციელებს პეპტიდოგლიკანური შრის მოკლე ფრაგმენტების და სხვა მოლეკულების „წარდგენას“ იმუნური სისტემის ეფექტურ უჯრედებზე. ამოცნობის შემდეგ იწყება ანტიმიკრობული პეპტიდების სინთეზი და უჯრედული დაცვის მექანიზმები ამოქმედდება [8].

მწერების ანტიმიკრობული პეპტიდები აგებულების მიხედვით შეიძლება დაიყოს სამ ჯგუფად:

- ხაზოვანი  $\alpha$ -სპირალის მქონე პეპტიდები ანუ ცეკროპინები;
- დისულფიდური ბმების შემცველი შემცველი პეპტიდები;
- პეპტიდები რეგულარულად განმეორებადი ამინომჟავებით.

პირველ ორ ჯგუფში შემავალ პეპტიდებს აქვთ ჰომოლოგიური მოლეკულები, მესამე ჯგუფში კი შედის სხვადასხვა წარმოშობის მოლეკულების ერთობლიობა.

ცეკროპინები ხაზოვანი კათიონური პეპტიდებია. შედგება 35-39 ამინომჟავური ნაშთისაგან <sup>73</sup>. ცეკროპინის მოლეკულა პირობითად შეიძლება გაიყოს ორ პოლარულ, დადებითად დამუხტულ N-კიდურა მონაკვეთად, რომელიც უპირატესად გადადის, საშუალო ზომის ჰიდროფობურ ფრაგმენტად ის შეერთებულია C-კიდურა

<sup>73</sup> პეპელა-Hyalophora cecropia-დან გამოყოფილი ცეკროპინის ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: Lys-Trp-Lys-Leu-Phe-Lys-Lys-Ile-Glu-Lys-Val-Gly-Gln-Asn-Ile-Arg-Asp-Gly-Ile-Ile-Lys-Ala-Gly-Pro-Ala-Val-Ala-Val-Val-Gly-Gln-Ala-Thr-Gln-Ile-Ala-Lys.

თანმიმდევრობებთან პროლინის და/ან გლიცინის ნაშთებით. მწერების ყველა ცნობილი ცეკროპინის C-კიდურა ამინომჟავები ამიდირებულია.

ცეკროპინები აღწერილია Lepidoptera (ქერცლფრთიანები) და Diptera-ს (ორფრთიანები) რიგებში. ისინი აქტიურია გრამდადებითი და გრამუარყოფითი ბაქტერიების, სოკოების, სიმსივნური უჯრედების, უმარტივესების, ვირუსების და ზოგიერთი მრგვალი ჭიების მიმართაც [4;9]. თუმცა, ცეკროპინების აქტიურობის სპექტრი ვარირებს მწერების სახეობის კუთვნილების მიხედვით. მაგალითად, ქერცლფრთიანების ცეკროპინები აქტიურია, გრამდადებითი და გრამუარყოფითი ბაქტერიების მიმართ, მაგრამ არ რეაგირებს ეუკარიოტულ უჯრედებზე. ორფრთიანების ცეკროპინები კი მხოლოდ გრამუარყოფით ბაქტერიებს ანადგურებენ [2;3].

### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Ashida M., Brey P. T. Recent advances in research on the insect prophenoloxidase cascade //Molecular mechanisms of immune responses in insects (eds.: Brey P. T., Hultmark D.). — London: Chapman and Hall, 1997. — P. 135-172.
2. Boman H. G. Cell-free immunity in *Cecropia*. A model system for antibacterial proteins // J.Biochem. — 1991. — Vol. 201. — P. 23-31.
3. Chernysh S. I., Gordja N. A., Simonenko N. P. Diapause and immune response: induction of antimicrobial peptides synthesis in the blowfly, *Calliphora vicina* R.-D. (Diptera, Calliphoridae) //Entomol. Science. — 2000. — Vol. 3. — P. 139-144.
4. Cociancich S., Bulet P., Hetry C. et al. The inducible antibacterial peptides of insects//J.Parasitology Today. — 1994b. — Vol.10, No. 4. — P. 132-139.
5. Dunn P. E. Biochemical aspects of insect immunology//J. An. Rev. Entomology. — 1986. — Vol. 31. — P. 321-339.
6. Hancock R. E. W., Chapple D. S. Peptide antibiotics//Antimicrob. Agents Chemother. — 1999.— Vol. 43. — P. 1317-1323.
7. Kanost M. R., Dai W., Dunn P. E. Peptidoglycan fragments elicit antibacterial protein synthesis in larvae of *Manduca sexta*//Arch. Insect Biochem. Physiol. — 1988. — Vol. 8. — P.147-164.
8. Morishima I., Yamada K., Ueno T. Bacterial peptidoglycan as elicitor of antibacterial proteinsynthesis in larvae of the silkworm, *Bombyx mori*//Ins. Biochem. Mol. Biol. — 1992. —Vol. 22, No. 4. — P. 363-367.
9. Ratcliffe N. A., Mello C. B., Garcia E. S. et al. Insect natural products and processes: Newtreatments for human disease//Ins. Bioch. and Mol. Biol. — 2011. — Vol. 41. — P. 747-769.
10. Soderhall, K., Cerenius, L. Role of the prophenoloxidase-activating system in invertebrateimmunity//Curr. Opin. Immunol. — 1998. — Vol. 10. P. 23-28.
11. Slocinska M., Marciniak P., Rosinski G. Insects antiviral and anticancer peptides: new leads for the future?// Protein Pept. Lett. — 2008. — Vol. 15, No. 6. — P. 578-585.

#### 4.1. დისულფიდური ბმის შემცველი პეპტიდები

დისულფიდური ბმის შემცველი პეპტიდების ჯგუფში შედიან კათიონური პეპტიდები - დეფენზინები. შედგება 34-51 ამინომჟავური ნაშთისაგან. მწერების ყველა დეფენზინისათვის დამახასიათებელია 6 კონსერვატორულად განლაგებული ცისტეინური ნაშთები, რომლებიც ქმნიან სამში და მოლეკულურ დისულფიდურ ხიდაკებს [8;9]. დეფენზინების მოლეკულებში შეიძლება გამოვყოთ სამი მონაკვეთი: მოქნილი და ნაკლებად მოწესრიგებული N-ბოლო - ცენტრალურად წარმოდგენილი ამფიფატური  $\alpha$ -სპირალით და C-კიდურა მონაკვეთი, რომელიც  $\beta$ -ფენას წარმოადგენს და ფორმირებულია ორი ანტიპარალელური  $\beta$ -ჭიმით [1]. დისულფიდური ხიდაკები, ასტიმულირებს პეპტიდის მეორეულ სტრუქტურას და განამტკიცებს მესამეულ სტრუქტურას, რომელიც აუცილებელია მოლეკულის ანტიმიკრობული თვისების მაქსიმალური რეალიზაციისათვის [1;3].

დეფენზინები აღმოჩენილია მწერების შემდეგი რიგის წარმომადგენლებში: Diptera (ორფრთიანები), Coleoptera (ხეშფეხრთიანებები), Hemiptera (ქერცლფრთიანები), Hymenoptera (სიფრიფანაფრთიანები), Trichoptera (რუისელებისრიგი) და Odonata (ნემსიყლაპიები) [2;4;5;11].

დეფენზინები ტოქსიკურია მხოლოდ გრამდადებითი ბაქტერიების მიმართ და თითქმის არ ამჟღავნებენ მოქმედებას გრამუარყოფითი ბაქტერიების და ეუკარიოტული უჯრედების მიმართ [10].

დეფენზინების გარდა, მწერებში აღმოჩენილია დისულფიდური ხიდაკებით სტაბილიზირებული სხვა პეპტიდებიც. ერთ-ერთი ასეთია ხილის ბუზის *Drosophila melanogaster*-დან გამოყოფილი დროზომიციინი. დროზომიციინის მოლეკულა შედგება 44 ამინომჟავური ნაშთისაგან<sup>74</sup>. შეიცავს ოთხ დისულფიდურ ხიდაკს, რომელიც ერთმანეთთან 8 ცისტეინის ნაშთს აკავშირებს. პეპტიდს გააჩნია ძლიერი ფუნგიციდური აქტიურობა, არავითარ ტოქსიკურ მოქმედებას არ ავლენს ეუკარიოტული უჯრედების მიმართ. თვისებებით დროზომიციინის მსგავსი პეპტიდია ტანატინი (გამყოფილი ბალღინჯო - *Podisus maculiventris*-დან), კათიონური, ჰიდროფობური პეპტიდი. შედგება 21 ამინომჟავური ნაშთისაგან. ტანატინის ერთადერთი დისულფიდური ბმა წარმოქმნის სარჭს. მას გააჩნია ფართო სპექტრის ციტოტოქსიკური მოქმედება. ტოქსიკურია მრავალი გრამუარყოფითი და გრამდადებითი ბაქტერიების, სოკოების მიმართ. პეპტიდი არ მოქმედებს ცხოველურ უჯრედებზე [6;7].

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Bonnat J. L., Gallet X. et al. Two-dimensional H-NMR study of recombinant insect defensin A in water. Resonance assignments, secondary structure and global folding// J. Biomolec. NMR. — 1992. — Vol. 2. — P. 235-256.

<sup>74</sup>დროზომიციინის ამინო მჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: Asp-Cys-Leu-Ser-Gly-Arg-Tyr-Lys-Gly-Pro-Cys-Ala-Val-Trp-Asp-Asn-Glu-Thr-Cys-Arg-Arg-Val-Cys-Lys-Glu-Glu-Gly-Arg-Ser-Ser-Gly-His-Cys-Ser-Pro-Ser-Leu-Lys-Cys-Trp-Cys-Glu-Gly-Cys.

2. Bulet P., Cociancich S., Reuland M. et al. A novel insect defensin mediates the inducible antibacterial activity in larvae of the dragon fly *Aeshna cyanea* (Paleoptera, Odonata) // *Eur. J. Biochem.* — 1992. — Vol. 209. — P. 977-984.
3. Bulet P., Stocklin R. Insect antimicrobial peptides: Structures, properties and gene regulation // *Protein Pept. Lett.* — 2005. — Vol. 1. — P. 3-11.
4. Cociancich S., Dupont A., Hegy G. Novel inducible antibacterial peptides from a hemipteran insect, the sap-sucking bug *Pyrrhocoris apterus* // *J. Biochem.* — 1994a. — Vol. 300. — P. 567-575.
5. Crossley A. C. An Chernysh S. I. Antimicrobial substances from insects // *Proceedings of the first Korea/Russia joint symposium on Bioresources and Biotechnology.* — 1996. — P. 281-296.
6. Fehlbauer P., Bulet P., Chernysh S. et al. Structure-activity analysis of thanatin, a novel 21-residue inducible insect defense peptide with sequence homology to frog skin antimicrobial peptides // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1996. — P. 1221-1225.
7. Fehlbauer P., Bulet P., Michaut L. et al. Insect immunity. Septic injury of *Drosophila* induces the synthesis of a potent antifungal peptide with sequence homology to plant antifungal peptides // *J. Biol. Chem.* — 1994. — No. 269. — P. 31159-31163.
8. Hoffmann J. A., Hetru C. Insect defensins: inducible antibacterial peptides // *J. Immunol. Today.* — 1992. — Vol. 13. — P. 411-415. Hoffmann J. A., Hetru C., Reichhart J.-M. Bonmatin J.-M.
9. Hoffmann J. A., Hetru C., Reichhart J.-M. Bonmatin J.-M., Bonnat J. L., Gallet X. et al. Two-dimensional H-NMR study of recombinant insect defensin A in water. Resonance assignments, secondary structure and global folding // *J. Biomolec*
10. Lehrer R. I., Lichtenstein A. K., Ganz T. Defensins: antimicrobial and cytotoxic peptides of mammalian cells // *J. Ann. Rev. Immunol.* — 1993. — Vol. 11. — P. 105-128.
11. Rees J. A., Moniatte M., Bulet P. Novel antibacterial peptides isolated from a European bumblebee, *Bombus pascuorum* (Hymenoptera, Apoidea) // *Insect Biochem. Molec. Biol.* — 1997. — Vol. 27, No. 5. — P. 413-422.

#### 4.2. პეპტიდები - რეგულარულად განმეორებადი ამინომჟავებით

##### აპიდეცინი

- ემპირიული ფორმულა:  $C_{95}H_{150}N_{32}O_{23}$
- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: Gly-Asn-Asn-Arg-Pro-Val-Tyr-Ile-Pro-Gln-Pro-Arg-Pro-Pro-His-Pro-Arg-Leu
- მოლეკულური მასა: 2108.4 დალტონი.

##### დროზოცინი

- ემპირიული ფორმულა:  $C_{98}H_{160}N_{34}O_{24}$
- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: Gly-Lys-Pro-Arg-Pro-Tyr-Ser-Pro-Arg-Pro-Thr-Ser-His-Pro-Arg-Pro-Ile-Arg-Val
- მოლეკულური მასა: 2198.6 დალტონი.

მწერებში ყველაზე ხშირად გვხვდება პროლინის, გლიცინის და არგინინის ნაშთების შემცველი პეპტიდები. ამ ნაშთებიდან ზოგ შემთხვევაში სჭარბობს პროლინი, ზოგში -

გლიცინი, ხოლო ზოგიერთ მწერებში არგინინი. ამ ჯგუფში შედის მეთაფლია ფუტკრიდან (*Apis mellifera*) გამოყოფილი აპიდეცინი და აბეტინი [4;5]. აპიდაცინის მოლეკულაში 29% უკავია პროლინის, ხოლო 17% არგინინის ნაშთებს. ამინომჟავების ნაშთები გვხვდება PRP და PP თანმიმდევრობების სახით. მსგავსი აღნაგობის მქონე პეპტიდები გამოყოფილია დროზოფილადან (დროზოცინი) [3], ამავე ჯგუფში შედის ბალინჯოდან (*Pyrrhocoris apterus*) გამოყოფილი პეპტიდი პიროკორიცინი [9]. დროზოცინი და პიროკორიცინი ორივე გლიკოპეპტიდია. პიროკორიცინისაგან განსხვავებით პეპტიდები - მეტალკოვინები აღმოჩენილია Pentatomidae-ს ოჯახის ბალინჯოების ჰემოლიმფაში. ისინი არაგლიკოზილირებული სახით გაცილებით სუსტ ანტიმიკრობულ აქტიურობას ამჟღავნებენ [7]. ყველა ჩამოთვლილი პეპტიდი აქტიურია გრამუარყოფითი ბაქტერიების მიმართ. თუმცა, არიან ისეთი პეპტიდები, რომლებიც ავლენენ კომბინირებულ-ბაქტერიოციდულ და ფუნგიციდურ აქტიურობას.

ქერცლფრთიანებში აღმოჩენილია გლიცინის მაღალი შემცველობის მქონე პოლიპეპტიდი - ატაცინი [2]. არსებობს ატაცინების ორი ფორმა: მჟავე და ფუძე. მათ შორის ამინომჟავური თანმიმდევრობების ჰომოლოგია, შეადგენს დაახლოებით 70%-ს. ატაცინებისათვის დამახასიათებელია ანტიბიოტიკური აქტიურობის საკმაოდ ვიწრო სპექტრი და მიმართულია მწერების ნაწლავებში მოხინაღრე ზოგიერთი გრამუარყოფითი ბაქტერიის მიმართ. თუმცა, სავარაუდოდ ეს სპექტრი ფართოვდება სხვა ანტიმიკრობული ფაქტორების არსებობისას, რომელიც პარალელურად ატაცინებთან ერთად სეკრეტირდება ჰემოლიმფაში. ატაცინების უახლესი ანალოგია სარკოტოქსინ II (გამოყოფილია ხორცის რუხი ბუზიდან - *Sarcophaga peregrina*) [1].

კოლეოპტერიცინი და ქოლოტრიცინი - გლიცინით მდიდარი პოლიპეპტიდებია. ისინი აღმოჩენილია ხოჭოების ჰემოლიმფაში [8;12]. ბალინჯოებში გლიცინის ჭარბად შემცველი პეპტიდები წარმოდგენილია ჰემიპტერიცინებით. ყველა აღნიშნული პეპტიდ-ანტიბიოტიკები ტოქსიკურია ძირითადად გრამუარყოფითი ბაქტერიები მიმართ. გაცილებით ფართო მოქმედების სპექტრი ახასიათებს მეთაფლია ფუტკრის ჰიმენოპტერიცინს, რომელიც მოიცავს გრამდადებითი და გრამუარყოფითი ბაქტერიებს [6;9]. სხვა გლიცინით მდიდარი პეპტიდები - დიპტერიცინები - აღწერილია ორფრთიანებში. დიპტერიცინები შეიცავს გლიცინით და პროლინით მდიდარ დომენს. აქედან პირველი დომენი აპიდაცინის, ხოლო მეორე ატაცინების თანმიმდევრობის მსგავსია. დიფტერიცინები ტოქსიკურია მხოლოდ გრამუარყოფით ბაქტერიების მიმართ [7;8;10;11].

### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Ando K., Natori S. Molecular cloning, sequencing and characterisation of cDNA for sarcotoxin II, an inducible antibacterial protein of *Sarcophaga peregrina* // J. Biochem. — 1988. — Vol. 27. — P. 1715-1721.
2. Boman H. G. Cell-free immunity in *Cecropia*. A model system for antibacterial proteins // J. Biochem. — 1991. — Vol. 201. — P. 23-31.
3. Bulet F., Hetru S. A novel inducible antibacterial peptide of *Drosophila* carries an O-

- glycosylated substitution. // J. Biol. Chem. — 1993. — Vol. 268. — P. 14893-14897.
4. Casteels P., Ampe C. Isolation and characterisation of abaecin, a major antibacterial response peptide in the honeybee // J. Biochem. — 1990. — Vol. 187. — P.381-386.
  5. Casteels P., Ampe C., Jacobs F. et al. Apidaecins: antibacterial peptides from honey bees // EMBO J. — 1989. — No. 8. — P. 2387-2391.
  6. Casteels P., Ampe C., Jacobs F. et al. Functional and chemical characterisation of hymenoptaecin, an antimicrobial polypeptide that is infection-inducible in the honeybee // J. Biol. Chem. — 1993. — Vol.268. — P. 7044-7054.
  7. Chernysh S. I., Cociancich S., Briand J.-P. et al. The inducible antibacterial peptides of the hemipteran insect *Palomena prasina*: identification of a novel family of proline-rich peptides and of a novel insect defensin // J. Insect Physiol. — 1996. — Vol. 42, No. 1. — P.81-89.
  8. Cociancich S., Bulet P., Hetry C. et al. The inducible antibacterial peptides of insects // J. Parasitology Today. — 1994b. — Vol.10, No. 4. — P. 132-139.
  9. Cociancich S., Dupont A., Hegy G. Novel inducible antibacterial peptides from a hemipteran insect, the sap-sucking bug *Pyrrhocoris apterus* // J. Biochem. — 1994a. — Vol. 300. — P.567-575.
  10. Dimarcq J. L., Keppi E., Dunbar B. et al. Purification and characterization of a family of novel inducible antibacterial proteins from immunized larvae of the dipteran *Phormia terranova* and complete amino-acid sequence of the predominant member, diptericin A // Eur. J. Biochem. — 1988. — Vol. 171. — P. 17-22.
  11. Ishikawa M., Kubo T., Natori S. Purification and characterization of a diptericin homologue from *Sarcophaga peregrina* (flesh fly) // Biochem. J. — 1992. — No. 287, — P. 573-578.
  12. Lee S. Y., Moon H. J., Kurata S. et al. Purification and molecular cloning of cDNA for an inducible antibacterial protein of larvae of a colepteran insect, *Holotrichia diomphalia* // J. Biochem. — 1994. — Vol. 115. — P.82-86.

#### 4.3. ანტიმიკრობული პეპტიდების მოქმედების მექანიზმი

მრავალი ანტიმიკრობული პეპტიდების ამფიპათური ხასიათის მოლეკულური აღნაგობა, განაპირობებს მათ შეღწევას მიკროორგანიზმების მემბრანის ორმაგ ლიპიდურ ბიშრეში და არღვევს უჯრედის მთლიანობას. აღსანიშნავია, რომ ანტიმიკრობული პეპტიდები ძალიან მაღალი კონცენტრაციის პირობებშიც კი მხოლოდ პათოგენურ უჯრედებზე მოქმედებენ და არ აზიანებენ მწერების ორგანოთა ქსოვილებს [4].

ეუკარიოტული უჯრედის მემბრანისაგან განსხვავებით, ბაქტერიების ციტოპლაზმური მემბრანა, გაცილებით დიდი რაოდენობით შეიცავს მჟავე ფოსფოლიპიდებს. ამიტომ, მემბრანის ჯამური მუხტი უარყოფითია. ამით აიხსნება მიკრობული უჯრედის მემბრანის მიმართ, კათიონური ანტიმიკრობული პეპტიდების უპირატესი სწრაფვა [3]. ანტიმიკრობული პეპტიდების მოქმედების მექანიზმის ასახსნელად წარმოდგენილია, შემდეგი მოდელი: პეპტიდის მიკრობულ უჯრედზე მოქმედების პირველი ეტაპია მისი მემბრანის ზედაპირზე რამდენიმე მოლეკულის ადსორბცია, რაც ხორციელდება მათი უარყოფითად დამუხტული მოლეკულების ელექტროსტატიკური ურთიერთქმედებით.

მომდევნო ეტაპზე, ანტიმიკრობული პეპტიდის მოლეკულების ჰიდროფობური ურთიერთქმედებით, ისინი ჩაინერგებიან ლიპიდური შრის ლიპოფილურ ფაზაში. მემბრანაში ჩანერგილი, გარდიგარდმო ორიენტირებული პეპტიდები, წარმოქმნიან ანიონებისათვის ზომიერად და სელექციურად განვლად პორებს. ეს იწვევს უჯრედების მემბრანის დეპოლარიზაციას და იონების დაკარგვას. წყალი შედის უჯრედში და ის იშლება [2;5].

თუმცა, პროლინით მდიდარი ანტიმიკრობული პეპტიდებისათვის დამახასიათებელია მოქმედების სხვა მექანიზმი. ცნობილია, რომ პიროკორინის, დროზოცინის და აპიდაცინის სამიზნეები, არიან სითბური შოკის 70 კდა მოლეკულური მასის ცილები - Dnak. Dnak-თან დაკავშირებული პეპტიდი ამუხრუჭებს ცილების ფოლდინგს [1]. მეთაფლია ფუტკრიდან (*Apis mellifera*) გამოყოფილი პეპტიდი მელიტინი<sup>75</sup> წარმოადგენს 26 ამინომჟავური ნაშთის მქონე პეპტიდს, რომელიც ეფექტურად მოქმედებს გრამუარყოფითი ბაქტერიების წინააღმდეგ. ზოგიერთი ექსპერიმენტების მიხედვით მას გააჩნია ანტივირუსული მოქმედებაც [6].

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Cudic M., Condie B. A., Weiner D. J. et al. Development of novel antibacterial peptides that kill resistant clinical isolates // *Peptides*. — 2002. — Vol. 23. — P. 271-283.
2. Merrifield R. B. et al. Channel-forming properties of cecropins and related model compounds incorporated into planar lipid membranes // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. — 1988. — Vol. 85. — P. 5072-5076.
3. Oren Z., Shai Y. Mode of action of linear amphipatic  $\alpha$  helical antimicrobial peptides // *Biopolymers*. — 1998. — Vol. 47. — P. 451-463.
4. Ratcliffe N. A., Mello C. B., Garcia E. S. et al. Insect natural products and processes: New treatments for human disease // *Ins. Bioch. and Mol. Biol.* — 2011. — Vol. 41. — P. 747-769.
5. Reddy K. V. R., Yedery R. D., Aranha C. Antimicrobial peptides: premises and promises // *Internal. J. Antimicrob. Agents*. — 2004. — Vol. 24. — P. 536-547.
6. Fennell, J.F. Antibacterial action of melittin, a polypeptide from bee venom / J.F. Fennell, W.H. Shipman, L.J. Cole // *Exp. Biol. Med.* — 1968. — Vol. 127. — P. 707-710.

---

<sup>75</sup>მელიტინის ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: Gly-Ile-Gle-Ala-Val-Leu-Lys-Val-Leu-Thr-Thr-Gly-Leu-Pro-Ala-Leu-Ile-Ser-Trp-Ile-Lys-Arg-Lys-Arg-Gln-Gln.



#### 4.4. ნაწლავლურიანების, მოლუსკების და ფეხსახსრიანების ანტიმიკრობული პეპტიდები

მედუზა Aurelia Aurelia-დან გამოყოფილია ანტიმიკრობული პეპტიდი აურელინი. მას აქვს სამი დისულფიდური ბმა და 40%-იან ჰომოლოგიას ამჟღავნებს აქტინიის ტოქსინთან. აქტინიის ტოქსინი თრგუნავს კალიუმის არხების მოქმედებას. აურელინი აქტიურია გრამდადებითი და გრამუარყოფითი ბაქტერიების მიმართ.

ზღვის მოლუსკებიდან გამოყოფილია რამდენიმე ცისტეინით მდიდარი ანტიმიკრობული პეპტიდი. კერძოდ, მიდიებიდან (*mytilus sp.*) გამოყოფილია 2 დეფენზინი, 5 მოტილინი, 2 მიტიცინი და მიტიმიცინი (*Tachypleus tridentatus* და *Limulus polyphemus*). მიდიების დეფენზინები სტრუქტურულად ფეხსახსრიანების დეფენზინების მსგავსია. ტაქიპლეზინი <sup>76</sup> და პოლიფემუზინი ანტიმიკრობული პეპტიდების ოჯახის წარმომადგენელია და გამოყოფილია კუდხმალას (*Tachypleus tridentatus* და *Limulus polyphemus*) ჰემოციტებიდან [4;11].

ტაქიპლეზინ I-ს აქვს დადებით მუხტი, შეიცავს კლასიკურ β-სარჭებს (ორი ანტიპარალელური β-ჭიმი, სტაბილიზირებულია ორი დისულფიდური ბმით). პეპტიდი აქტიურია გრამდადებითი და გრამუარყოფითი ბაქტერიების, საფუვრების და ვირუსების მიმართ [3;8]. ცეკროპინი A და B გამოყოფილია გიგანტური აბრეშუმისხვევიასაგან (*Hyalophora cecropia*). ამ პეპტიდების მიმართ უფრო მგრძობიარეა გრამუარყოფითი, ვიდრე გრამდადებითი ბაქტერიები [9;16].

მელიტი<sup>77</sup> ამფიპათური α-სპირალის მქონე ანტიმიკრობული პეპტიდია. გამოყოფილია ევროპული მეთაფლია ფუტკრის (*Apis mellifera*) შხამიდან. ის ძალიან აქტიურია გრამუარყოფითი და გრამდადებითი ბაქტერიების მიმართ, მათ შორის არის რამდენიმე ანტიბიოტიკის მიმართ მდგრადი შტამები, მაგალითად: *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* და *S. enterica* [7]. ზოგიერთი ექსპერიმენტების მიხედვით მას გააჩნია ანტივირუსული მოქმედება<sup>78</sup>.

#### 4.5. თევზების და ზოგიერთი ხმელეთის ცხოველების ანტიმიკრობული პეპტიდები

თევზების და ხმელეთის ცხოველების ანტიმიკრობული პეპტიდები გამოირჩევა ძალიან ფართო სპექტრით. ძირითადად ისინი წარმოდგენილია კატელიციდინებით და β-დეფენზინებით. გლიცინით მდიდარი კატელიცინი codCath გამოყოფილია ატლანტური ვირთევზიდან (*Gadus morhua*). პეპტიდი ეფექტურია გრამდადებითი ბაქტერიების წინააღმდეგ, მისი აქტიურობა დამოკიდებულია მარილების კონცენტრაციაზე [2]. თევზებში აღმოჩენილია β-დეფენზინების რამდენიმე გენი. თუმცა, ყველა ტესტირებულმა β-დეფენზინმა აჩვენა, დაბალი ანტიმიკრობული აქტიურობა. გამონაკლისია ვირთევზას

<sup>76</sup>ტაქიპლეზინის ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: Lys-Trp-Cys-Phe-Arg-Val-Cys-Tyr-Arg-Glu-Ile-Cys-Tyr-Arg-Arg-Cys-Arg-Gly-Lys.

<sup>77</sup>მელიტინის ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: Gly-Ile-Gle-Ala-Val-Leu-Lys-Val-Leu-Thr-Thr-Gly-Leu-Pro-Ala-Leu-Ile-Ser-Trp-Ile-Lys-Arg-Lys-Arg-Gln-Gln.

<sup>78</sup>Wade D., Andreu, D., Mitchell, S.A., Silveira, A.M.V, Boman, A., Boman, H.G. and Merrifield, R.B. (1992) *Inter. J. Pept. Prot. Res.*, 40, 429-436.

β-დეფენზინი, რომელიც თევზებისათვის პათოგენური - *Planococcus citreus*-ის წინააღმდეგ ავლენს ტოქსიკურ მოქმედებას [13].

ძვლოვანი თევზების სისხლის ლეიკოციტებიდან გამოყოფილი და დახასიათებულია, ანტიმიკრობული მოქმედების პეპტიდები - ანტიპენსინები. მათი პირველადი სტრუქტურა შეიძლება მივაკუთვნოთ H2A ჰისტონის N-კიდურა ფრაგმენტს [14]. ამფიბიების კანის ჯირკვლებიდან გამოყოფილია ანტიმიკრობული პეპტიდები - ბომბინინები [21]. მაგალითად, *Bombina*-ს გვარის გომბემოებიდან. პეპტიდები მდიდარია გლიცინის ნაშთებით და ხასიათდებიან ჰემოლიზური აქტიურობით. გომბემო *Bombina variegata*-დან გამოყოფილ ბომბინინს შეუძლია ოქროსფერი სტაფილოკოკის (*S. Aureus*) და *E.coli*-ის ზრდის ინჰიბირება [15]. ბუფორინი I და II გამომუშავდება *Bufo gargarizans*-ის კუჭში. ეს კათიონური პეპტიდი აქტიურია გრადადებითი და გრამუარყოფითი ბაქტერიების მიმართ. ბუფორინი II უფრო მეტად ეფექტურია, ვიდრე ბუფორინი I. თუმცა, ორივე შეიცავს საერთო დომენს - ჰისტონ H2A-ს ფრაგმენტს [12].

მაგეინინები წარმოადგენენ α-სპირალური ოჯახის ანტიმიკრობულ პეპტიდებს. გამოყოფილია აფრიკული ბაყაყის *X. Laevis*-ის კანიდან. მაგეინინი 1 და 2 აქტიურია გრამდადებითი და გრამუარყოფითი ბაქტერიების მიმართ [24].

რეპტილიების და ფრინველების ანტიმიკრობული პეპტიდებიდან ასევე გამორჩეულია კატელიციდინების და დეფენზინების ოჯახები [20;25]. გენომის ანალიზის შედეგად რეპტილიებში გამოვლენილია 50 კატელიციდინების და 34 β-დეფენზინების, ხოლო ფრინველებში 44 კატელიციდინების და 714 β-დეფენზინის თანმიმდევრობები [5;20]. ფრინველების და რეპტილიების კატელიციდინები იდენტიფიცირებულია ასპიტურ გველებში - სამეფო კობრასა (*Ophiophagus hannah*) და ლენტისებრ კრაიტში (*Bungarus fasciatus*). სამეფო კობრადან გამოყოფილი კატელიციდინი OH-CATH, აქტიურია გრამუარყოფითი ბაქტერიების მიმართ [1;27].

ფოულიციდინები ქათმებიდან გამოყოფილი ანტიმიკრობული პეპტიდები, ეფექტურ მოქმედებას ამჟღავნებენ გრამდადებითი და გრამუარყოფით ბაქტერიების მიმართ [22].

TBD-1 (*Turtle Beta-Defensin*) გამოყოფილია ევროპული ჭაობის კუს (*Emys orbicularis*) ლეიკოციტებიდან. TBD-1 მარილების დაბალი კონცენტრაციის პირობებში აქტიურია *E.coli* და *L. monocytogenes*-ის მიმართ.

გამოვლენილია დეფენზინების მსგავსი ანტიმიკრობული პეპტიდები. თუმცა, მათი დისულფიდური ხიდაკები განსხვავდება კანონიკური β-დეფენზინისაგან. მაგალითად, კროტამინი (42 ამინომჟავური ნაშთით) წარმოადგენს ტოქსინს, რომელიც გამოყოფილია სამხრეთ ამერიკული ჩხრიალა გველიდან (*Crotalus durissus terrificus*).

#### კროტამინი

- ემპირიული ფორმულა: C<sub>214</sub>H<sub>326</sub>N<sub>64</sub>O<sub>54</sub>S<sub>7</sub>
- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: H-Tyr-Lys-Gln-Cys(1)-His-Lys-Lys-Gly-Gly-His-Cys(2)-Phe-Pro-Lys-Glu-Lys-Ile-Cys(3)-Leu-Pro-Pro-Ser-Ser-Asp-Phe-Gly-Lys-Met-Asp-Cys(2)-Arg-Trp-Arg-Trp-Lys-Cys(1)-Cys(3)-Lys-Lys-Gly-Ser-Gly-OH
- მოლეკულური მასა: 4.884 დალტონი.

ეს პეპტიდი β-დეფენზინის ჰომოლოგიურია რამდენადაც მას აქვს 3 დისულფიდური

ზმა და დადებითი მუხტი. კროტამინი ეფექტურია გრამდადებითი (ოქროსფერი სტაფილოკოკი) და გრამუარყოფითი (ნაწლავის ჩხირი) ბაქტერიების წინააღმდეგ. თუმცა, ტოქსიკურობას ამჟღავნებს ეუკარიოტული უჯრედების მიმართ [23].

TEWP (Turtle egg-white protein) დეფენზინის მსგავსი პეპტიდია. გამოყოფილია ზღვის კუს (Caretta caretta) კვერცხის გულიდან. პეპტიდი სამ დისულფიდურ ხიდაკში, ცისტეინის 6 ნაშთს აერთიანებს. თუმცა, TEWP სტრუქტურა არ იზიარებს  $\beta$ -დეფენზინის კანონიკური სტრუქტურის ჰომოლოგიას.

ფრინველებიდან კერძოდ, ქათმებიდან (*Gallus gallus*) გამოყოფილია  $\beta$ -დეფენზინები - გალინაცინი 1<sup>79</sup> და 2 (Gal-1, Gal-1 $\alpha$  და Gal 2). გალინაცინი-3 AvBD3 და სფენისცინი 1 და 2 [Sphe-1 (AvBD103a) Sphe-2 (AvBD103b)], აღმოჩენილია სამეფო პინგვინში (*Aptenodytes patagonicus*). ეს პეპტიდები ეპითელური უჯრედების მიერ პროდუცირებული  $\beta$ -დეფენზინებია [10;18;26].

ფრინველების  $\beta$ -დეფენზინები გამოვლენილია ინდაურში: THP1, THP2 და THP3, სირაქლემში (OSP-1-4) და იხვში [6;17;19].

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Antimicrobial peptides in reptiles / M.L. van Hoek // *Pharmaceuticals*. – 2014. – Vol. 7. – P. 723-753.
2. Broekman, D.C. Functional characterization of codCath, the mature cathelicidin antimicrobial peptide from Atlantic cod (*Gadus morhua*) / D.C. Broekman, A. Zenz, B.K. Gudmundsdottir, [et al.] // *Peptides*. – 2011a. – Vol. 32. – P. 2044-2051.
3. Bulet, P. Antimicrobial peptides: from invertebrates to vertebrates / P. Bulet, R. Stöcklin, L. Menin // *Immunol. Rev.* – 2004. – Vol. 198. – P. 169-184.
4. Charlet, M. Innate Immunity. Isolation of several Cysteine-rich antimicrobial peptides from the blood of a mollusc, *Mytilus edulis* / M. Charlet, S. Chernysh, H. Philippe, [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1996. – Vol. 271. – P. 21808-21813.
5. Cheng, Y. Evolution of the avian  $\beta$ -defensin and cathelicidin genes / Y. Cheng, M.D. Prickett, W. Gutowska, [et al.] // *BMC Evol. Biol.* – 2015. – Vol. 15. – P. 188. doi: 10.1186/s12862-015-0465-3
6. Evans, E.W. Isolation of antimicrobial peptides from avian heterophils / E.W. Evans, G.G. Beach, J. Wunderlich, B.G. Harmon // *J. Leukoc. Biol.* – 1994. – Vol. 56. – P. 661-665.
7. Fennell, J.F. Antibacterial action of melittin, a polypeptide from bee venom / J.F. Fennell, W.H. Shipman, L.J. Cole // *Exp. Biol. Med.* – 1968. – Vol. 127. – P. 707-710.
8. Jain, A. Marine antimicrobial peptide tachyplesin as an efficient nanocarrier for macromolecule delivery in plant and mammalian cells / A. Jain, B.K. Yadav, A. Chugh // *FEBS J.* – 2014. – Vol. 282. – P. 732-745.
9. Hancock, R.E.W. Cationic peptides: effectors in innate immunity and novel antimicrobials /

---

<sup>79</sup>გალინაცინი 1-ის ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: Gly-Arg-Lys-Ser-Asp-Phe-Arg-Lys-Ser-Gly-Phe-Cys-Ala-Phe-Leu-Lys-Lys-Pro-Ser-Leu-Thr-Leu-Ile-Ser-Gly-Lys-Cys-Ser-Arg-Phe-Tyr-Leu-Cys-Lys-Arg.

- R.E.W. Hancock // *Lancet Infect Dis.* – 2001. – Vol. 1(3). – P. 156-164.
10. Harwig, S.S.L. Gallinacins: Cystein - rich antimicrobial, peptides of chicken leukocytes / S.S.L. Harwig, K.M. Swiderek, V.N. Kokryakov, [et al.] // *FEBS Lett.* – 1994. – Vol. 342. – P. 281-285.
  11. Ovchinnikova, T.V. T.V. Ovchinnikova, S.V. Balandin, G.M. Aleshina, [et al.] // Aurelin, a novel antimicrobial peptide from jellyfish *Aurelia aurita* with structural features of defensins and channel-blocking toxins // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2006. – Vol. 348, No. 2. – P. 514-523.
  12. Park, C.B. A novel antimicrobial peptide from *Bufo bufo gargarizans* / C.B. Park, M.S. Kim, S.C. Kim // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1996. – Vol. 218(1). – P. 408-413.
  13. Ruangsri, J. A novel beta-defensin antimicrobial peptide in atlantic cod with stimulatory effect on phagocytic activity / J. Ruangsri, Y. Kitani, V. Kiron, [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8(4). – P. e62302. doi: 10.1371/journal.pone.0062302
  14. Shamova, O.V. Acipensins – novel antimicrobial peptides from leukocytes of the russian sturgeon *Acipenser gueldenstaedtii*. / O.V. Shamova, D.S. Orlov, S.V. Balandin, [et al.] // *Acta Naturae.* – 2014. – Vol. 6(4). – P. 99-109.
  15. Simmaco, M. Barra, Bombinins, antimicrobial peptides from *Bombina* species / M. Simmaco, G. Kreil, D. Barra // *Biochim. Biophys. Acta - Biomembr.* – 2009. – Vol. 1788. – P. 1551-1555.
  16. Steiner, H. Sequence and specificity of two antibacterial proteins involved in insect immunity / H. Steiner, D. Hultmark, A. Engstrom, [et al.] // *Nature.* – 1981.– Vol. 292. – P. 246–248.
  17. Sugiarto, H. Identification of three novel ostricacins: An update on the phylogenetic perspective of  $\beta$ -defensins / H. Sugiarto, P.L. Yu // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2006. – Vol. 27. – P. 229-235.
  18. Thouzeau C., Y. Le Maho, G. Froget, [et al.] Spheniscins, avian  $\beta$ -defensins in preserved stomach contents of the king penguin, *Aptenodytes patagonicus* / C. Thouzeau, Y. Le Maho, G. Froget, [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278. – P. 51053-51058.
  19. Van Dijk, A. Avian defensins / A. van Dijk, E.J.A. Veldhuizen, H.P. Haagsman // *Vet. Immunol. Immunopathol.* – 2008. – Vol. 124. – P. 1-18.
  20. Van Hoek, M.L. Antimicrobial peptides in reptiles / M.L. van Hoek // *Pharmaceuticals.* – 2014. – Vol. 7. – P. 723-753.
  21. Xiao, Y. Antimicrobial peptides from amphibians / Y. Xiao, C. Liu, R. Lai // *Biomol. Concepts.* – 2011. – Vol. 2. – P. 27–38.
  22. Xiao, Y. Identification and functional characterization of three chicken cathelicidins with potent antimicrobial activity / Y. Xiao, Y. Cai, Y.R. Bommineni, [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2006. – Vol. 281. – P. 2858-2867.
  23. Yount, N.Y. Selective reciprocity in antimicrobial activity versus cytotoxicity of hBD-2 and crotamine / N.Y. Yount, D. Kupferwasser, A. Spisni, [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2009. – Vol. 106. – P. 14972-14977.
  24. Zasloff, M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms / M. Zasloff // *Nature.* – 2002. – Vol. 415, № 6870. – P. 389-395.
  25. Zhang, G. Avian antimicrobial host defense peptides: From biology to therapeutic applications / G. Zhang, L.T. Sunkara // *Pharmaceuticals.* – 2014. – Vol. 7. – P. 220-247.
  26. Zhao, C. Gallinacin-3, an inducible epithelial  $\beta$ -defensin in the chicken / C. Zhao, T. Nguyen, L. Liu, [et al.] // *Infect. Immun.* – 2001. – Vol. 69. – P. 2684-2691.
  27. Zhao, H. Identification and characterization of novel reptile cathelicidins from elapid snakes / H. Zhao, T.X. Gan, X.D. Liu, [et al.] // *Peptides.* – 2008. – Vol. 29. – P. 1685-1691.

#### 4.6. ძუძუმწოვრების ანტიმიკრობული პეპტიდები

ძუძუმწოვრების ანტიმიკრობული პეპტიდები მიეკუთვნება კატელიცინების და დეფენზინების ოჯახებს. თუმცა, არსებობენ ისეთი ანტიმიკრობული პეპტიდები, რომლებიც არ მიეკუთვნებიან ამ ოჯახებს ესენია: თრომბოციტების ანტიმიკრობული ცილები (PMPs), ჰეპციდინები, ჰისტატინები და დერმიციდინები.

მსხვილი რქოსანი პირუტყვიდან გამოყოფილია ბაქტენიცინები - დოდეკაპეპტიდები [30], Bac 5 და Bac7 [12]. ინდოლიციდინი მოკლე პეპტიდია (13 ამინომჟავური ნაშთით). მდიდარია ტრიპტოფანით, მიეკუთვნება კათიონურ ანტიმიკრობულ პეპტიდებს, მას ახასიათებს მოქმედების ფართო სპექტრი გრამდადებითი და გრამუარყოფითი ბაქტერიების წინააღმდეგ [34;35]. მსგავსი სტრუქტურის ნაერთები გამოყოფილია ცხვარის (პეპტიდი - OaBAC5) და თხის (პეპტიდი - ChBAC5) ლეიკოციტებიდან. ბაქტენიცინები ავლენენ მიკროორგანიზმების საწინააღმდეგო მოქმედებას, მცირედ ტოქსიკურები არიან ეუკარიოტული უჯრედების მიმართ [39;40].

პროტეგრინები (PG-1 – PG-5) მცირე, ცისტეინის ნაშთებით მდიდარი კათიონური პეპტიდებია (16-18 ამინომჟავური ნაშთით). მათი მეორეული სტრუქტურა ხასიათდება, ორი ანტიპარალელური ჭიმებისაგან შემდგარი, ამფიპათური  $\beta$ -სარჭების არსებობით, რომელიც სტაბილიზირებულია შიდამოლეკულური დისულფიდური ხიდაკებით. PG-1-თი აქტიურია შემდეგი პათოგენების მიმართ: *E.coli*, *L. monocytogenes*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis* და *S. aureus* (მათ შორის MRSA შტამები) [42].

ღორის ნეიტროფილებიდან გამოყოფილია კატელიციდინი PR-39. შეიცავს 39 ამინომჟავურ ნაშთს. აქედან 19 არის პროლინის, ხოლო 10 არგინინის ნაშთი. პეპტიდის გააჩნია ფართო სპექტრის მოქმედება გრამდადებითი და გრამუარყოფითი ბაქტერიების მიმართ. ეფექტურია უმაღლესი სოკოების წინააღმდეგ [41].

კათიონური ანტიმიკრობული პეპტიდი LL-37 (37 ამინომჟავური ნაშთით, ასევე იწოდება: hCAP-18, FALL-39 ან CAMP), ერთადერთი ადამიანიდან გამოყოფილი კატელიციდინია [1]. LL-37-ის ჰომოლოგიური პეპტიდი გამოვლენილია მაკაკ-რეზუსში, თავგში, ვირთავგასა და ზღვის გოჭში [18]. LL-37 ამფიპათური პეპტიდია, ხასიათდება ხსნარში მოუწესრიგებელი მეორეული სტრუქტურით. თუმცა, უჯრედის მემბრანასთან ურთიერთობის შემდეგ იძენენ  $\alpha$ -სპირალურ სტრუქტურას. LL-37 შემოთავაზებულია, როგორც დამხმარე პრეპარატი ინფიცირებული ჭრილობების წინააღმდეგ. მას აქვს უნარი ხელი შეუშალოს ბაქტერიული აპკის გაჩენას დაბალ კონცენტრაციებში, ვიდრე მისი მინიმალური მაინჰიბირებელი კონცენტრაციაა [7;25].

თავდაპირველად ძუძუმწოვრების კატელიციდინები გამოყოფილი იყო მხოლოდ ნეიტროფილური გრანულოციტებიდან, სადაც ისინი ლოკალიზებულია სპეციალურ გრანულებში არააქტიური წინამორბედის სახით. შემდგომში გამოვლინდა, რომ ისინი პროდუცირდებიან არა მარტო მიელოიდური უჯრედებიდან, არამედ სხვა ქსოვილებიდანაც. ნაჩვენებია, რომ LL-37 გენის ექსპრესია, შეინიშნება ცხვირის და საცრემლე სადინრების ლორწოვან გარსებში, ზედა სასუნთქ გზებში, ცხვირ-ხახაში [28].

#### 4.6.1. ძუძუმწოვრების $\alpha$ -დეფენზინები

როგორც უკვე აღინიშნა დეფენზინებს გააჩნიათ ცისტეინის 6 ნაშთი და იყოფა 3 ქვეოჯახად:  $\alpha$ ,  $\beta$  და  $\theta$  დეფენზინებად.

ძუძუმწოვრების  $\alpha$ -დეფენზინები (29-35 ამინომჟავური ნაშთით)  $\beta$ -ფურცლის სამჭიმოანი ანტიპარალელური სტრუქტურის მქონე კათიონური ანტიმიკრობული პეპტიდებია. პროდუცირდება პრომიელოციტებით, ნეიტროფილების წინამორბედი [21;22] და ნაწლავის პანეტას უჯრედებიდან [2]. დეფენზინები და კატელიციდინები სინთეზირდებიან არააქტიური წინამორბედის სახით. თუმცა, კატელიციდინებისაგან განსხვავებით, დეფენზინების პროცესინგი ჯერ კიდევ პრომიელოციტის სტადიაზე მიმდინარეობს და „იფუთებიან“ აზუროფილურ გრანულებში, როგორც გლიკოზამინოგლიკანებთან კომპლექსში მყოფი აქტიური მოლეკულები [47]. არსებობს ექსპერიმენტული მონაცემები, რომლებიც მიუთითებენ, რომ არაპროცეს ინგირებული მოლეკულა-წინამორბედები, ფორმირდებიან მიელოციტის სტადიაზე [9].  $\alpha$ -დეფენზინები გვხვდება ადამიანის, ზღვის გოჭის, ბოცვერის [36;37], ვირთაგვის, ზაზუნას, მაიმუნ მაკაკა-რეზუსის ნეიტროფილების გრანულოციტებში [8;23;44]. ადამიანების  $\alpha$ -დეფენზინები, მაგალითად, HNP-1 აქტიურია გრამდადებით და გრამუარყოფითი ბაქტერიების წინააღმდეგ [37]. ბოცვერის NP-1 და ვირთაგვების RatNP-1  $\alpha$ -დეფენზინები 5-10-ჯერ უფრო ეფექტურია *in vitro*, ვიდრე HNP-1 [20]. პანეტას უჯრედებიდან სეკრეტირებული  $\alpha$ -დეფენზინები, რომლებმაც მიიღეს კრიპტიდინების სახელი, პირველად გამოიყო თაგვების ნაწლავის უჯრედებიდან [24]. ისინი გამოვლენილია ვირთაგვაში [4], ცხენში (DEFA1) [3], მაკაკა-რეზუსში (RED-1-დან RED-6-მდე), [43] და ადამიანში (HD-5 და HD-6) [33].

პანეტას უჯრედების  $\alpha$ -დეფენზინები სეკრეტირდება ბაქტერიების საწინააღმდეგოდ და წვრილი ნაწლავის კრიპტებში. მისი კონცენტრაცია გამოთავისუფლების მომენტში 25-100 მგ/მლ-ს აღწევს და აქტიურია გრამდადებითი და გრამუარყოფითი ბაქტერიული ფლორის წინააღმდეგ [2].

#### 4.6.2. ძუძუმწოვრების $\beta$ -დეფენზინები

ძუძუმწოვრების  $\beta$ -დეფენზინები ანტიმიკრობული პეპტიდებია და სტრუქტურულად ემსგავსებიან  $\alpha$ -დეფენზინებს. ორივე მათგანს აქვს სამგანზომილებიანი სტრუქტურა. ის ფაქტი, რომ უძველეს ხერხემლიანებს (თევზები, რეპტილიები, ფრინველები) მხოლოდ  $\beta$ -დეფენზინები აქვთ, მიუთითებს იმაზე, რომ როგორც  $\alpha$  ისე  $\beta$ -დეფენზინების ოჯახები ევოლუციონირდნენ  $\beta$ -დეფენზინების გენიდან [38].  $\beta$ -დეფენზინები ლოკალიზებულნი არიან ნეიტროფილებსა და სხვა ლეიკოციტებში. თუმცა, ძირითადად პროდუცირდებიან სასუნთქი, კუჭ-ნაწლავის და შარდ-სასქესო ტრაქტების ლორწოვანი გარსის ეპითელიური უჯრედებიდან [27].  $\beta$ -დეფენზინები თანდაყოლილი იმუნური სისტემის მნიშვნელოვანი ნაწილია და აღმოჩენილია ამ მხრივ დღემდე შესწავლილ ყველა ძუძუმწოვარში.

მსხვილი რქოსანი პირუტყვის ტრაქეიდან გამოყოფილი  $\beta$ -დეფენზინი, აქტიურია გრამდადებითი და გრამუარყოფითი ბაქტერიების წინააღმდეგ [6].

ადამიანის  $\beta$ -დეფენზინი (HBD-1-4) აღმოჩენილია ეპითელიურ უჯრედებში. HBD-1

თავდაპირველად გამოჰყვეს სისხლის პლაზმიდან, ისინი ასევე პროდუცირდება კანის კერატინოციტებიდან, სარძევე ჯირკვლების ეპითელიური უჯრედებიდან, რეპროდუქციული, საჭმლის მომნელებელი, შარდის და სასუნთქი გზებიდან, ასტროციტებიდან და რქოვანადას [29;33].

ნეიტროფილების HNP-1-ის HBD-2, -3 და -4 პეპტიდებისაგან განსხვავებით, HBD-1 პროდუცირდება კონსტიტუციურად. HBD-1 დისულფიდური ხიდაკების ალდგენის (ხშირად მიმდინარეობს თიორედოქსინის მონაწილეობით) შემდეგ, აქტიურია გრამდადებით და გრამუარყოფითი ბაქტერიების მიმართ [32;48].

HBD-2 ექსპრესირდება კერატინოციტებსა (პირველად ის გამოჰყვეს ფსორიაზით დაზიანებული კანიდან [13]) და სხვა ეპითელიურ უჯრედებში (ფილტვები, ნაწლავი, ტრაქეა, წვრილი ნაწლავი, შარდ-სასქესო სისტემა, კუჭქვეშა ჯირკვალი და ადენოიდები) [6;16;33]. HBD-2 ძირითადად აქტიურია, გრამუარყოფითი ბაქტერიების მიმართ [14;29]. HBD-3 ადამიანის სხვა დეფენზინებისაგან განსხვავებით, დაბალი კონცენტრაციის პირობებში, *in vitro* უფრო მეტ აქტიურობას ავლენს და მოქმედების ფართო სპექტრი გააჩნია [14]. HBD-4 ექსპრესირდება საკვერცხეებში, კუჭის ანტრალურ ნაწილში, ფარისებრ ჯირკვალში, ფილტვებსა და თირკმლებში. მისი აქტიურობა დაბალია სხვა  $\beta$ -დეფენზინებთან შედარებით, თუმცა, მაღალ ეფექტურობას ავლენს *Streptomyces carnosus*-ის და *P. Aeruginosa*-ს მიმართ [11].

#### 4.6.3. ძუძუმწოვრების $\theta$ -დეფენზინები

$\theta$ -დეფენზინები ცხოველური წარმოშობის ერთადერთი მაკროციკლური პეპტიდებია. გამოყოფილია მაიმუნების: მაკაკა რეზუსი და პავიანების ლეიკოციტებიდან. მათი ბიოგენეზი უჩვეულოა. ყოველი პეპტიდი წარმოადგენს სტრუქტურულ ქიმერას, რომელიც შედგება ორი ნონაპეპტიდისაგან.  $\theta$ -დეფენზინებს აქვთ რამდენიმე არგინინის ნაშთი და სამი დისულფიდური ხიდაკი, რომელიც ორ ანტიპარალელურ  $\beta$ -ჭიმს აერთებს. ყველაზე კარგად შესწავლილია მაკაკა რეზუსი ლეიკოციტებიდან გამოყოფილი  $\theta$ -დეფენზინი - RTD-1. მისი მოლეკულური მასა 2.028 დალტონია. შედგება 18 ამინომჟავური ნაშთისაგან და აქვს ორი ნანაპეპტიდური ფრაგმენტებით შეერთებული მაკროციკლური სტრუქტურა. მისი ყოველი საწყისი მონომერი არის  $\alpha$ -დეფენზინის მუტირებული გენების (*rtd1a* და *rtd1b*) პროდუქტი. გენები შეიცავს არადროულ სდექ-კოდონს. სდექ-კოდონის მდებარეობის გამო, დეფენზინის საწყის მოლეკულებს გააჩნიათ 12 ამინომჟავური ნაშთი, რომელიც საჭიროებს C-კიდურა ბოლოდან მათ პროტეოლიზურ მოცილებას, ნონაპეპტიდური „სამშენებლო ბლოკის“ სამი ცისტეინური ნაშთით და C ბოლო მიდამოს შესაქმნელად. საბოლოოდ მიიღება ორი პეპტიდური კავშირის წყალობით  $\theta$ -დეფენზინი [22].

მაკაკა რეზუსში გამოვლენილია  $\theta$ -დეფენზინის სამი გენი, რომელიც კოდირებს სხვადასხვა ნონაპეპტიდებს. მათი კომბინაციით შესაძლებელია 6  $\theta$ -დეფენზინის სინთეზი. დღესდღეობით, ცნობილია, რომ მაკაკა-რეზუსის ლეიკოციტებში, ექვსივე  $\theta$ -დეფენზინი წარმოადგენილია სხვადასხვა კონცენტრაციებით. თუმცა, რაოდენობრივად ჭარბობს RTD-1[45].

პავიანში Papiro Anubis ნაპოვნია მ-დეფენზინის 4 გენი, რომლებსაც შეუძლიათ 10 სხვადასხვა პეპტიდის ინდუცირება. აქედან 5 იდენტიფიცირებულია პეპტიდების დონეზე [10].

ადამიანის მ-დეფენზინის გენი, მ-რნმ-ის თანმიმდევრობებში, შეიცავს სიგნალური პეპტიდის სინთეზზე პასუხისმგებელ სდექ-კოდონს. ის ხელს უშლის აუცილებელი წინამორბედების ეფექტების ტრანსლაციას და შესაბამისად, ისინი არ არიან წარმოდგენილი ადამიანის ლეიკოციტებში. თუმცა, ადამიანის ძვლის ტვინის უჯრედებში გვხვდება მ-რნმ, რომელიც ძალიან ჰგავს მაკაკა რეზუსის მ-დეფენზინების წინამორბედებს.

აღსანიშნავია, რომ მაკაკა რეზუსის მ-რნმ-ში არსებული ინფორმაციის გამოყენებით, შესაძლებელი გახდა მ-დეფენზინის *in vivo* მიღება მყარფაზიანი პეპტიდური სინთეზის გზით, რომელსაც რეტროციკლინი უწოდეს. რეტროციკლინი 1 და RTD-1, ადამიანის  $\alpha$ -დეფენზინის მსგავსად ეფექტურად მოქმედებდა ნაწლავის ჩხირის წინააღმდეგ [45]. RTD-1 ეფექტურად ანადგურებდა *E.coli* ML-35-ს, NaCl, Ca<sup>2+</sup> ან Mg<sup>2+</sup>-ის ფიზიოლოგიური კონცენტრაციის პირობებში, ასეთი გარემო კი ახდენს  $\alpha$ -დეფენზინის ინჰიბირებას. მსგავსი აქტიურობა გამოავლინა ღორის PG-1 და კატელიციდინებმა. PG-1 ავლენს მნიშვნელოვან ციტოტოქსიკურ და ჰემოტოქსიკურ თვისებებს, ეუკარიოტული უჯრედების მიმართ. მაშინ როცა RTD-1 100 მკგ/მლ პირობებშიც კი არ ახდენს ადამიანის ერითროციტების ლიზისს [5;46].

#### **4.6.4. თრომბოციტებიდან, საოფლე ჯირკვლებიდან და ღვიძლიდან გამოყოფილი ანტიმიკრობული პეპტიდები**

თრომბოციტებში არის გრანულები, რომლებიც შეიცავს ანტიმიკრობული თვისების მქონე კათიონურ ცილებს და პეპტიდებს. ზოგიერთი მათგანი, წარმოადგენს თრომბოციტული ცილების პროტეოლიზურ ფრაგმენტებს. კერძოდ, მეოთხე თრომბოციტურ ფაქტორს [49;50].

თრომბოციტების მიკრობოციდური ცილები (PMP – Platelet microbicidal proteins) არიან თერმოსტაბილური, გრამდადებითი და გრამუარყოფითი ანტიბაქტერიული მოქმედების პეპტიდები. მაგალითად, თრომბინ ინდუცირებული PMP (tPMP-1), რომელიც მოიცავს ადამიანის თრომბოციდინებს: TC-1 (68 ამინომჟავური ნაშთით) და TC-2 (83 ამინომჟავური ნაშთით). ისინი არიან ძალზე ეფექტურები *B. Subtilis* წინააღმდეგ [19].

ჰეპტაციდები (20-25 ამინომჟავური ნაშთით) ცისტეინით მდიდარი პეპტიდებია. გამოვლენილია სისხლის პლაზმაში და შარდში. თუმცა, პროდუცირდებიან ღვიძლში. ადამიანის ჰეპტაციდინი 4 დისულფიდური ხიდაკისაგან შედგება, რომელიც მოიცავს  $\beta$ -ფურცლოვან სტრუქტურას და *E.coli*-ის მიმართ ავლენს, ზომიერ ანტიმიკრობულ აქტიურობას. ჰეპტაციდინი მთავარი ფუნქცია არის ორგანიზმში რკინის იონების დონის რეგულაცია [17;26].

დერმიციდინი ანიონური ანტიმიკრობული პეპტიდია, კონსტიტუციურად ექსპრესირდება საოფლე ჯირკვლებში, გვხვდება ადამიანის და პრიმატების ნეიტროფილების გრანულების გარდა სხვა ტიპის უჯრედებშიც. დერმიციდინი



პროტეოლიზურად წარმოიქმნება არააქტიური წინამორბედიდან და ავლენს აქტიურობას pH-ის და მარილის კონცენტრაციისაგან დამოუკიდებლად. მისი კონცენტრაცია ოფლში შეადგენს 0.2-2.1 მკმოლს. აქედან გამომდინარე, შეიძლება ის მნიშვნელოვან როლს ასრულებდეს ადამიანის კანის მიკრობიოტის რეგულაციაში [31].

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Agerberth, B. FALL-39, a putative human peptide antibiotic, is cysteine-free and expressed in bone marrow and testis / B. Agerberth, H. Gunne, J. Odeberg, [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 1995. – Vol. 92. – P. 195-199.
2. Ayabe, T. Secretion of microbicidal alpha-defensins by intestinal Paneth cells in response to bacteria / T. Ayabe, D.P. Satchell, C.L. Wilson, [et al.] // Nat. Immunol. – 2000. – Vol. 1. – P. 113–118.
3. Bruhn, O. Antimicrobial properties of the equine alpha-defensin DEFA1 against bacterial horse pathogens / O. Bruhn, J. Cauchard, M. Schlusshuber, [et al.] // Vet. Immunol. Immunopathol. – 2009. – Vol. 130. – P. 102-106.
4. Condon, M.R. Induction of a rat enteric defensin gene by hemorrhagic shock / M.R. Condon, A. Viera, M. D'Alessio, G. Diamond // Infect. Immun. – 1999. – Vol. 67. – P. 4787-4793.
5. Cole, A.M. Retrocyclins: using past as prologue / A.M. Cole, W. Wang, A.J. Waring, R.I. Lehrer // Curr Protein Pept Sci. – 2004. – Vol. 5(5). – P. 373-381.
6. Diamond, G. Tracheal antimicrobial peptide, a cysteine-rich peptide from mammalian tracheal mucosa: peptide isolation and cloning of a cDNA / G. Diamond, M. Zasloff, H. Eck, [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. – 1991. – Vol. 88. – P. 3952–3956.
7. Duplantier, A.J. The human cathelicidin antimicrobial peptide LL-37 as a potential treatment for polymicrobial infected wounds / A.J. Duplantier, M.L. van Hoek // Front. Immunol. – 2013. – Vol. 4. – P. 1-14.
8. Eisenhauer, P.B. Purification and antimicrobial properties of three defensins from rat neutrophils / P.B. Eisenhauer, S.S. Harwig, D. Szklarek, [et al.] // Infect Immun. – 1989. – Vol. 57(7). – P. 2021-2027.
9. Faurschou, M. Prodefensins are matrix proteins of specific granules in human neutrophils / M. Faurschou, S. Kamp, J.B. Cowland, [et al.] // J Leukoc Biol. – 2005. – Vol. 78(3). – P. 785-793.
10. Garcia, A.E. Isolation, synthesis, and antimicrobial activities of naturally occurring theta-defensin isoforms from baboon leukocytes. / A.E. Garcia, G. Osapay, P.A. Tran, [et al.] // Infect Immun. – 2008. – Vol. 76(12). – P. 5883-5891.
11. García, J.R. Human beta-defensin 4: a novel inducible peptide with a specific salt-sensitive spectrum of antimicrobial activity / J.R. García, A. Krause, S. Schulz, [et al.] // FASEB J. – 2001. – Vol. 15. – P. 1819-1821.
12. Gennaro, R. Purification, composition, and activity of two bactenecins, antibacterial peptides of bovine neutrophils / R. Gennaro, B. Skerlavaj, D. Romeo // Infect. Immun. – 1989. – Vol. 57, N 10. – P.3142-3146.
13. Harder, J. A peptide antibiotic from human skin / J. Harder, J. Bartels, E. Christophers, J.-M. Schröder // Nature. – 1997. – Vol. 387. – P. 861-861.
14. Harder, J. Isolation and characterization of human  $\beta$ -defensin-3, a novel human inducible peptide antibiotic / J. Harder, J. Bartels, E. Christophers, J.M. Schröder // J. Biol. Chem. – 2001. – Vol. 276. – P. 5707-5713.

15. Joly, S. Human  $\beta$ -defensins 2 and 3 demonstrate strain-selective activity against oral microorganisms / S. Joly, C. Maze, P.B. McCray, J.M. Guthmiller // *J. Clin. Microbiol.* – 2004. – Vol. 42. – P. 1024-1029.
16. Agerberth, B. FALL-39, a putative human peptide antibiotic, is cysteine-free and expressed in bone marrow and testis / B. Agerberth, H. Gunne, J. Odeberg, [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 1995. – Vol. 92. – P. 195-199.
17. Ayabe, T. Secretion of microbicidal alpha-defensins by intestinal Paneth cells in response to bacteria / T. Ayabe, D.P. Satchell, C.L. Wilson, [et al.] // *Nat. Immunol.* – 2000. – Vol. 1. – P. 113–118.
18. Bruhn, O. Antimicrobial properties of the equine alpha-defensin DEFA1 against bacterial horse pathogens / O. Bruhn, J. Cauchard, M. Schlüsselhuber, [et al.] // *Vet. Immunol. Immunopathol.* – 2009. – Vol. 130. – P. 102-106.
19. Condon, M.R. Induction of a rat enteric defensin gene by hemorrhagic shock / M.R. Condon, A. Viera, M. D'Alessio, G. Diamond // *Infect. Immun.* – 1999. – Vol. 67. – P. 4787-4793.
20. Cole, A.M. Retrocyclins: using past as prologue / A.M. Cole, W. Wang, A.J. Waring, R.I. Lehrer // *Curr Protein Pept Sci.* – 2004. – Vol. 5(5). – P. 373-381.
21. Diamond, G. Tracheal antimicrobial peptide, a cysteine-rich peptide from mammalian tracheal mucosa: peptide isolation and cloning of a cDNA / G. Diamond, M. Zasloff, H. Eck, [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 1991. – Vol. 88. – P. 3952–3956.
22. Duplantier, A.J. The human cathelicidin antimicrobial peptide LL-37 as a potential treatment for polymicrobial infected wounds / A.J. Duplantier, M.L. van Hoek // *Front. Immunol.* – 2013. – Vol. 4. – P. 1-14.
23. Eisenhauer, P.B. Purification and antimicrobial properties of three defensins from rat neutrophils / P.B. Eisenhauer, S.S. Harwig, D. Szklarek, [et al.] // *Infect Immun.* – 1989. – Vol. 57(7). – P. 2021-2027.
24. Faurschou, M. Prodefensins are matrix proteins of specific granules in human neutrophils / M. Faurschou, S. Kamp, J.B. Cowland, [et al.] // *J Leukoc Biol.* – 2005. – Vol. 78(3). – P. 785-793.
25. Garcia, A.E. Isolation, synthesis, and antimicrobial activities of naturally occurring theta-defensin isoforms from baboon leukocytes. / A.E. Garcia, G. Osapay, P.A. Tran, [et al.] // *Infect Immun.* – 2008. – Vol. 76(12). – P. 5883-5891.
26. García, J.R. Human beta-defensin 4: a novel inducible peptide with a specific salt-sensitive spectrum of antimicrobial activity / J.R. García, A. Krause, S. Schulz, [et al.] // *FASEB J.* – 2001. – Vol. 15. – P. 1819-1821.
27. Gennaro, R. Purification, composition, and activity of two bactenecins, antibacterial peptides of bovine neutrophils / R. Gennaro, B. Skerlavaj, D. Romeo // *Infect. Immun.* – 1989. – Vol. 57, N 10. – P. 3142-3146.
28. Harder, J. A peptide antibiotic from human skin / J. Harder, J. Bartels, E. Christophers, J.-M. Schröder // *Nature.* – 1997. – Vol. 387. – P. 861-861.
29. Harder, J. Isolation and characterization of human  $\beta$ -defensin-3, a novel human inducible peptide antibiotic / J. Harder, J. Bartels, E. Christophers, J.M. Schröder // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276. – P. 5707-5713.
30. Joly, S. Human  $\beta$ -defensins2 and 3 demonstrate strain-selective activity against oral microorganisms / S. Joly, C. Maze, P.B. McCray, J.M. Guthmiller // *J. Clin. Microbiol.* – 2004. – Vol. 42. – P. 1024-1029.
31. Kaiser, V. Expression of mammalian defensin genes / V. Kaiser, G. Diamond // *J. Leukoc. Biol.* – 2000. – Vol. 68. – P. 779-784.

32. Knutson, M.D. Iron release from macrophages after erythrophagocytosis is up-regulated by ferroportin 1 overexpression and down-regulated by hepcidin / M.D. Knutson, M. Oukka, L.M. Koss, [et al.]// *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2005. – Vol. 102. – P. 1324-1328.
33. Kosciuczuk, E.M. Cathelicidins: family of antimicrobial peptides. A review, / E.M. Kosciuczuk, P. Lisowski, J. Jarczak, N. [et al.] // *Mol. Biol. Rep.* – 2012. – Vol. 39(12). – P. 10957-10970.
34. Krijgsveld, J. Thrombocidins, microbicidal proteins from human blood platelets, are C-terminal deletion products of CXC chemokines / J. Krijgsveld, S.A Zaat, J. Meeldijk, [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275. – P. 20374-20381.
35. Lehrer, R.I. Defensins: antimicrobial and cytotoxic peptides of mammalian cells / R.I. Lehrer, A.K. Lichtenstein, T. Ganz // *Annu. Rev. Immunol.* – 1993. – Vol. 11. – P. 105-128.
36. Lehrer, R.I.  $\alpha$ -Defensins in human innate immunity / R.I. Lehrer, W. Lu // *Immunol. Rev.* – 2012. – Vol. 245. – P. 84-112.
37. Lehrer, R.I.  $\theta$ -Defensins: cyclic peptides with endless potential. / R.I. Lehrer, A.M. Cole, M.E. Selsted // *J Biol Chem.* – 2012b. – Vol. 287(32). – P. 27014-27019
38. Mak, P. Isolation, antimicrobial activities, and primary structures of hamster neutrophil defensins / P. Mak, K. Wójcik, I.B. Thogersen, A. Dubin // *Infect. Immun.* – 1996. – Vol. 64. – P. 4444-4449.
39. Ouellette, A.J. Mouse Paneth cell defensins: Primary structures and antibacterial activities of numerous cryptdin isoforms / A.J. Ouellette, M.M. Hsieh, M.T. Nosek, [et al.] // *Infect. Immun.* – 1994. – Vol. 62. P. – 5040-5047.
40. Overhage, J. Human host defense peptide LL-37 prevents bacterial biofilm formation / J. Overhage, A. Campisano, M. Bains, [et al.] // *Infect. Immun.* – 2008. – Vol. 76. – P. 4176-4182.
41. Park, S. Structural study of novel antimicrobial peptides, nigrocins, isolated from *Rana nigromaculata* / S. Park, S.H. Park, H.C. Ahn, [et al.] // *FEBS Lett.* – 2001. – Vol. 507. – P. 95-100.
42. Patil, A.A. Cross-species analysis of the mammalian beta-defensin gene family: presence of syntenic gene clusters and preferential expression in the male reproductive tract / A.A Patil, Y. Cai, Y. Sang, [et al.]// *Physiol. Genomics.* – 2005. – Vol. 23. – P. 5-17.
43. Paulsen, F.P. Detection of natural peptide antibiotics in human nasolacrimal ducts / F.P. Paulsen, T. Pufe, U. Schaudig, [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2001. – Vol. 42(10). – P. 2157-2163.
44. Pazgier, M. Human  $\beta$ -defensins / M. Pazgier, D.M. Hoover, D. Yang, [et al.]// *Cell. Mol. Life Sci.* – 2006. – Vol. 63. – P. 1294-1313.
45. Romeo, D. Structure and bactericidal activity of an antibiotic dodecapeptide purified from bovine neutrophils / D. Romeo, B. Skerlavaj, M. Bolognesi, R. Gennaro // *J. Biol. Chem.* – 1988. – Vol. 263. – P. 9573-9575.
46. Schitteck, B. The multiple facets of dermcidin in cell survival and host defense / B. Schitteck // *J. Innate Immun.* –2012. – Vol. 4. – P. 349-360.
47. Schroder, B.O. Reduction of disulphide bonds unmasks potent antimicrobial activity of human  $\beta$ -defensin 1 / B.O. Schröder, Z. Wu, S. Nuding, [et al.] // *Nature.* – 2011. – Vol. 469. – P. 419-423.
48. Schneider, J.J. Human defensins / J.J. Schneider, A. Unholzer, M. Schaller, [et al.] // *J. Mol. Med.* – 2005. – Vol. 83. – P. 587-595.
49. Selsted, M.E. Indolicidin, / M.E. Selsted, M.J. Novotny, W.L. Morris, [et al.] // a novel bactericidal tridecapeptide amide from neutrophils. *J. Biol. Chem.* – 1992. – Vol. 267. – P. 4292-4295.

50. Selsted, M.E. Primary structures of six antimicrobial peptides of rabbit peritoneal neutrophils / M.E. Selsted, D.M. Brown, R.J. De Lange [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1985. – Vol.260. – P.4579-4584.
51. Selsted, M.E. Purification, primary structure and antimicrobial activities of a guinea pig neutrophil defensin / M.E. Selsted, S.S. Harwig // *Infect. Immun.* – 1987. – Vol.55, N 9. – P. 2281-2286.
52. Selsted, M.E. Primary structures of three human neutrophil defensins / M.E. Selsted, S.S. Harwig, T. Ganz [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1985a. – Vol.76. – P.1436-1439.
53. Semple, C.A. Duplication and selection in the evolution of primate beta-defensin genes / C.A. Semple, M. Rolfe, J.R. Dorin // *Genome Biol.* – 2003. – Vol. 4. – R31. doi:10.1186/gb-2003-4-5-r31.
54. Shamova, O.V. Minibactenecins ChBac7.N $\alpha$  and ChBac7. N $\beta$  – antimicrobial peptides from leukocytes of the goat *Capra hircus* / O.V. Shamova, D.S. Orlov, M.S. Zharkova, [et al.] // *Acta Naturae.* – 2016. – Vol. 8(3). – P. 136-146.
55. Shamova, O.V. Purification and properties of proline-rich antimicrobial peptides from sheep and goat leukocytes / O.V. Shamova, K.A. Brogden, C. Zhao [et al.] // *Infection and Immunity.* – 1999. – Vol. 67, № 8. – P. 4106-4111.
56. Shi, J. Identification of a proline-arginine-rich antibacterial peptide from neutrophils that is analogous to PR-39, an antibacterial peptide from the small intestine / J. Shi, C.R. Ross, M.M. Chengappa, F. Blecha // *J. Leukoc. Biol.* – 1994. – Vol. 56(6). – P. 807-811.
57. Steinberg, D.A. Protegrin-1: A broad-spectrum, rapidly microbicidal peptide with in vivo activity / D.A. Steinberg, M.A. Hurst, C.A. Fujii, [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1997. – Vol. 41. – P. 1738-1742.
58. Tanabe, H. Paneth cell alpha-defensins from rhesus macaque small intestine / H. Tanabe, J. Yuan, M.M. Zaragoza, [et al.] // *Infect. Immun.* – 2004. – Vol. 72. – P. 1470-1478.
59. Tang, Y.-Q. Isolation, characterization, cDNA cloning, and antimicrobial properties of two distinct subfamilies of  $\alpha$ -defensins from rhesus macaque leukocytes / Y.-Q. Tang, J. Yuan, C.J. Miller, M.E. Selsted // *Infect. Immun.* – 1999a. – Vol. 67. – P. 6139-6144.
60. Tongaonkar, P. Rhesus macaque  $\theta$ -defensin isoforms: expression, antimicrobial activities, and demonstration of a prominent role in neutrophil granule microbicidal activities. / P. Tongaonkar, P. Tran, K. Roberts, [et al.] // *J Leukoc Biol.* – 2011. – Vol. 89(2). – P. 283-290.
61. Tran, D. Microbicidal properties and cytotoxic selectivity of rhesus macaque theta defensins. / D. Tran, P. Tran, K. Roberts, [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2008. – Vol. 52(3). – P. 944-953.
62. Valore, E.V. Posttranslational processing of defensins in immature human myeloid cells / E.V. Valore, T. Ganz // *Blood.* – 1992. – Vol. 79. P. 1538-1544.
63. Zhao, C. Widespread expression of beta-defensin hBD-1 in human secretory glands and epithelial cells // C. Zhao, I. Wang, R.I. Lehrer // *FEBS Lett.* – 1996. – Vol. 396. – P. 319-322.
64. Yeaman, M.R. Platelets in defense against bacterial pathogens / Michael R. Yeaman // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2010. – Vol. 67. – P. 525-544.
65. Yeaman, M.R. Purification and in vitro activities of rabbit platelet microbicidal proteins / M.R. Yeaman, Y.I.Q. Tang, A.J. Shen [et al.] // *Infect. Immun.* – 1997. – Vol.65. – P.1023-1031.

## V თავი. კუნცი-ტიპის პეპტიდები

კუნცი-ტიპის პეპტიდები წარმოადგენს კარგად შესწავლილ სტრუქტურულ ოჯახს, რომლებიც მიეკუთვნება სერინული პროტეაზების ინჰიბიტორებს. ამ ოჯახის ზოგიერთი წარმომადგენელი, ევოლუციის პროცესში, გარდაიქმნა სხვადასხვა ტიპის იონური არხების და რეცეპტორების (KV, NaV, CaV, TRPV1, V2R), ფუნქციონალური აქტიურობის მოდულატორებად, აქედან გამომდინარე, მათ ეწოდათ კუნცი-ტიპის ტოქსინები [38]. ერთდომენიანი კუნცი-ტიპის პეპტიდების უმრავლესობა წარმოადგენს 56-80 ამინომჟავური ნაშთისაგან შემდგარ პოლიპეპტიდურ ჯაჭვს, სადაც ჩართულია 6 მაღალკონსერვატული ცისტეინის ნაშთები, ისინი უზრუნველყოფენ მათ კომპაქტურ და განსაკუთრებულად სტაბილურ სივრცით სტრუქტურას. კუნცი-დომენი შეიცავს ორ მარყუჟს (L1 და L2), რომელზეც განლაგდება პროტეაზებთან ურთიერთქმედების საიტი. L1 მარყუჟზე ჩვეულებრივ გვხვდება  $3_{10}$ -სპირალი<sup>80</sup>, რომელიც პეპტიდის N-ბოლოზეა განლაგებული. L1 მარყუჟს ყოველთვის მოჰყვება ორი  $\beta$ -წარმონაქმნი ( $\beta 1$  და  $\beta 2$ ), რომლებიც ერთმანეთის მიმართ ჩახვეულია  $180^\circ$  კუთხით. მოლეკულის C-ბოლოში,  $3_{10}$ -სპირალთან ახლოს მდებარეობს უფრო გრძელი  $\alpha$ -სპირალი, რომელიც ერთიანდება L2 მარყუჟის საშუალებით  $\beta 2$ -წარმონაქმნთან [4;24].

ამ ოჯახის ყველა წარმომადგენლის, კუნცი-ფოლდის დამახასიათებელ თავისებურებას წარმოადგენს დისულფიდური ბმების ერთნაირი ტოპოლოგია (CysI-CysVI, CysII-CysIV, CysIII-CysV). ორი დისულფიდური ბმა (CysI-CysVI, CysII-CysIV) წარმოიქმნება მოლეკულის საფუძველში და მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ფოლდის ფორმირებაში, მაშინ როცა მესამე (CysII-CysIV) აკავშირებს და ასტაბილიზირებს L1 და L2 მარყუჟებს [24]. მიუხედავად ცისტეინის ნაშთების კონსერვატორული განლაგებისა, აღმოჩენილია ისეთი კუნცი-პეპტიდები, რომელიც განსხვავდება ამ არქიტექტურისაგან. მოლუსკის *Conus striatus*-ის, მორიელის შხამში, *Lychas mucronatus* და ბაყაყის *Hyla annectans* შხამში, აღმოჩენილია ისეთი კუნცი-ტიპის პეპტიდები, რომლებსაც არ აქვთ CysII-CysIV [6;51;54]. გარდა ამისა, მორიელის SDPI-1 და SDPI-2 პეპტიდების თანმიმდევრობების C-ბოლოში აღმოჩენილია ცისტეინის დამატებითი ნაშთები, რომლებიც ახალი დისულფიდური ბმების წარმოქმნაში მონაწილეობს [3].

კუნცი-ფოლდის კლასიკური არქიტექტურიდან გადახრები იშვიათია და დაკავშირებულია მოლეკულის მცირე ფრაგმენტების ცვლილებებთან. რენტგენოსტრუქტურული ანალიზის დახმარებით, მიღებულია ზოგიერთი კუნცი-ტიპის პეპტიდის კრისტალური სტრუქტურა პროტეაზებთან. ცნობილია, რომ კუნცი-ტიპის

---

<sup>80</sup> $3_{10}$  სპირალი - მეორეული სტრუქტურის ტიპი, აღმოჩენილია ცილებსა და პოლიპეპტიდებში.  $3_{10}$  სპირალი შეადგენს ცილებში არსებული ყველა სპირალის 10-15%-ს და წარმოადგენს  $\alpha$ -სპირალის გაგრძელებას. შეინიშნება ცილის N ან C-ბოლოში.  $3_{10}$  სპირალში ამინომჟავები განლაგებულია მარჯვნივ დახვეული სპირალური სტრუქტურის ფორმით. სპირალის ღერძის გასწვრივ არსებულ, წყალბადური ბმებით სტაბილიზირებულ, რგოლში მოთავსებულია 10 ატომი. მნიშვნელოვანია, რომ ამინომჟავის NH ჯგუფი წარმოქმნის ამინომჟავის C=O ჯგუფთან წყალბადურ ბმას სამი ნაშთით ადრე.

პეპტიდების ძირითად ფუნქციას წარმოადგენს სერინული პროტეაზების ინჰიბირება. აქედან გამომდინარე, ფერმენტებთან პეპტიდების კომპლექსების მიღება, ემსახურება მათ შორის კავშირების გამოვლენას, რაც მნიშვნელოვანი ამოცანაა, ინჰიბიტორის პროტეაზასთან ურთიერთქმედების მექანიზმის დასადგენად. მიღებულია კომპლექსები: ShPI-1-ის (კუნიც-პეპტიდი - გამოყოფილი ზღვის ანემონიდან *Stichodactylus helianthus*) ტრიფსინთან და  $\alpha$ -ქიმიტრიფსინთან, Txln 1-ის (კუნიც პეპტიდი - გამოყოფილი აღმოსავლური ყავისფერი გველიდან (*Pseudonaja textilis*)) პლაზმინთან [11;31]. პროტეაზებთან კუნიც-ტიპის პეპტიდების კომპლექსის ანალიზმა აჩვენა, რომ პეპტიდების ურთიერთქმედება აქტიურ ცენტრთან, ხორციელდება ამინომჟავური ნაშთების ძლიერი ურთიერთქმედების საიტთან, ის განლაგებულია პროტეაზას შემაკავშირებელ L1 მარყუჟზე. ამინომჟავური ნაშთები, წარმოქმნიან ე.წ. რეაქტიულ საიტს, რომელიც ღრმად აღწევს ფერმენტის აქტიურ ცენტრში და განსაზღვრავს პროტეაზას შეცნობის სპეციფიკურობას და კომპლექსის წარმოქმნელ ენერგეტიკულ პარამეტრებს. ტრიფსინის ინჰიბიტორისათვის დამახასიათებელია Lys და Arg-ის დამუხტული ნაშთები, ხოლო  $\alpha$ -ქიმიტრიფსინისათვის - ჰიდროფობური Met, Leu ან არომატული Phe, Trp ან Tyr ნაშთები [20;21].

$\alpha$ -კუნიც-ტიპის ზოგიერთი ტიპის პეპტიდმა, ევოლუციის პროცესში ნაწილობრივ ან მთლიანად დაკარგა პროტეაზების ინჰიბირების უნარი და შეიძინეს KV პოტენციალ დამოკიდებული კალიუმის არხების ბლოკირების უნარი. აღმოსავლური მწვანე მამბადან (*Dendroaspis Angusticeps*) გამოყოფილი კუნიც-პეპტიდების: DTX- $\alpha$  და DTX- $\delta$ ; ასევე შავი მამბადან (*Dendroaspis polylepis*) გამოყოფილი კუნიც-პეპტიდის - DTX-K ანალიზებმა გამოავლინა მოლეკულების ის მონაკვეთები, რომლებიც ურთიერთქმედებს KV არხებთან. აღმოჩნდა, რომ KV1.1, KV1.2 და KV1.6 არხების აქტიურობის ინჰიბირებისათვის დენდროტოქსინ DTX- $\alpha$ -ის აუცილებელია, მოლეკულის N-ბოლოზე შემდეგი ამინომჟავური ნაშთები: Arg3, Arg4, Leu6, Lys5, Ile8 და Leu9. ამ ნაშთებიდან ფუნქციურად მნიშვნელოვანია: Lys5 და Leu9-ი, მათი ჩანაცვლება Ala-ით იწვევს ტოქსინის სწრაფვის დაკარგვას არხების მიმართ [36]. დენდროტოქსინი DTX-K, უკავშირდება KV1.1 არხებს Lys3 და Lys6 ნაშთების და  $\beta$ -მოუწესრიგებელი მარყუჟის 24-28 მიდამოს საშუალებით. საიტ-მიმართული მუტაგენეზის მეთოდის საშუალებით, დადგენილია შვიდი ამინომჟავური ნაშთი, რომლის საშუალებითაც DTX- $\delta$ -ი უკავშირდება KV1.1 არხს [17;42;47].

კუნიც-ტიპის პეპტიდები აღმოჩენილია ცხოველებში, მიკროორგანიზმებში და ვირუსებში. ცხოველთა სხვადასხვა სისტემატიკური ჯგუფების წარმომადგენელთა სეკრეტებში, გვხვდება განსხვავებული ბუნების პეპტიდები, რაც სავარაუდოდ დაკავშირებულია ცხოველების ბინადრობის და კვების თავისებურებებთან. მაგალითად, აქტინიები ბინადრობენ მხოლოდ წყლიან გარემოში და უპირატესად, უძრავი ცხოვრების წესით ხასიათდებიან, რის გამოც ისინი გამოიმუშავენ ტოქსიკურ სეკრეტს და ამის საშუალებით მოიპოვენ საკვებს და იცავენ თავს მტაცებლებისაგან [19]. ამ ცხოველებს არ აქვთ ცენტრალიზებული შხამიანი ჯირკვლები. ამიტომ, ტოქსიკურ სეკრეტს

გამოიმუშავენ სხეულის სპეციალიზირებულ ქსოვილებში<sup>81</sup> და ექტოდერმალური ჯირკვლოვანი ტიპის უჯრედებიდან [31;39]. მსხვერპლის ქსოვილში მოხვედრილი შხამის კომპონენტები, ექვემდებარება სხვადასხვა პროტეაზების მოქმედებას, რომელიც შლის ცილოვან და პეპტიდური ტოქსინებს. ამიტომ, აქტინიების შხამიანი სეკრეტი, ნეიროტოქსინებთან ერთად დიდი რაოდენობით შეიცავს კუნიც-ტიპის პეპტიდებს [5;16;18;28].

დედამიწაზე ფართოდ გავრცელებული შხამიან ცხოველებს მიეკუთვნება გველები. მათი შხამიანი სეკრეტი გამოიმუშავდება ზედა ყბაში არსებულ სპეციალურ ჯირკვლებში. საკვების მოპოვების პროცესში ისინი, თავდაპირველად მსხვერპლს კბენენ, ახდენენ მის პარალიზებას და შემდეგ ყლაპავენ. ამიტომ მათი შხამიანი სეკრეტი შეიცავს, როგორც ნეიროპარალიზურ სეკრეტებს, ისე სხვადასხვა ტიპის პროტეაზას ინჰიბიტორებს, მათ შორის კუნიც-ტიპის პეპტიდებს [14;33;44]. 132 სახეობის გველების შხამიანი სეკრეტების პროტეომურმა ანალიზმა გამოავლინა, რომ კუნიც-ტიპის პეპტიდები, Elapidae ოჯახის და Viperinae ქვეოჯახის გველებში ფართოდ არის გავრცელებული, Crotalinae-ს ქვეოჯახში ისინი არ აღმოჩნდა [26]. შავი მამბას (*D. Polylepis*) კუნიც-ტიპის შხამიანი პეპტიდების ძირითადი კომპონენტია დენდროტოქსინი (61%); მაშინ როცა *Daboia russelii*-ში მისი შემცველობა 28%, ხოლო *D. Angusticeps*-ში - დაახლოებით 16%-ია [25; 32].

ობობები დედამიწაზე რიცხოვრები თვალსაზრისით, მწერების შემდეგ მეორე ტაქსონომიური ჯგუფია [22]. მათ შხამიან სეკრეტებში, გველებთან და აქტინიებთან შედარებით, კუნიც-ტიპის პეპტიდები ნაკლებად არის გავრცელებული. ყველაზე მეტად ეს პეპტიდები შენიშნულია ობობების რიგ *Ornithoctonus* [7;52] და ჯვრიან ობობაში (*Araneus ventricosus*). *O. Huwena*-ში<sup>82</sup> აღმოჩენილია კუნიც-ტიპის პეპტიდების, 34 იზოფორმის მაკოდირებელი ტრანსკრიპტები; *O. Hainana*-ში - 11 იზოფორმა, ხოლო *A. Ventricosus*-ში მხოლოდ - სამი [37;46].

მორიელები ობობებთან ერთად იკავებენ დედამიწაზე თითქმის ყველა ეკოლოგიურ ნიშს [10]. მათი შხამიანი სეკრეტი უპირატესად შედეგება პეპტიდების და ცილოვანი კომპონენტებისაგან, რომლებიც მოქმედებენ იონურ არხებზე, ასევე წარმოადგენენ ციტოლიზურ ტოქსინებს, ანტიმიკრობულ პეპტიდებსა და პროტეოლიზურ ფერმენტებს [29]. მორიელებში პროტეაზას ინჰიბიტორები წარმოადგენილია ორი პეპტიდური ოჯახით: კუნიც-ტიპის პეპტიდები და აკარიდას პროტეაზას ინჰიბიტორის მსგავსი პეპტიდებით [13]. ტრანსკრიპტომული მეთოდის გამოყენებით კუნიც-ტიპის პეპტიდები გამოვლენილია მორიელების გვარში: *Hadrurus* [41], ასევე *Androctonus bicolor* [53] და *L. Mucronatus*-ში [40].

ამფიბიების კანის სეკრეტი შეიცავს მრავალფეროვან ბიოლოგიურად აქტიურ ნაერთებს, მათ შორის ანტიმიკრობულ პეპტიდებს, ნეიროპეპტიდებს და პროტეაზას ინჰიბიტორებს

<sup>81</sup> საცეცები, აკრორაგები - „acrorhagus“ ან „holotrich-dense pad“- ექტოდერმის მონაკვეთი, მრავალრიცხოვანი ჰოლოტრიქიებით, აკონტიები - ზოგიერთ აქტინიების მეზენტერიებში გამოიმუშავებული ძაფისებრი წარმონაქმნები, საფრთხის შემთხვევაში გამოდიან წვრილი ხვრელებიდან), სპეციალური მსუსხავი უჯრედებიდან (კნიდოციტები).

<sup>82</sup> 2008 წლიდან გაიგივებულია *Cyriopagopus schmidti*-თან. მიეკუთვნება ჩიტყამია ობობებს. გავრცელებულია ჩინეთსა და ვიეტნამში.

[2;4], რომლებიც წარმოდგენილია, კუნიც-ტიპის პეპტიდების; ქაზალის<sup>83</sup> [12] და ბაუმან-ბირკის<sup>84</sup> [43] პეპტიდური ოჯახებით. კუნიც-ტიპის პეპტიდები აღმოჩენილია მცვარების: *Dyscophus guineti*; *Hyla annectans* (ანატოქსინი, AnnTx) [51], *Hyla simplex* (AnnTx-S2-AnnTx-S6) [49], *Kassina senegalensis* (KSCI) [48] და *Dryophytes arenicolor* (არენინი, ArTx) კანის სეკრეტებშიც [15].

მოლუსკი კონუსები (მტაცებელი მუცელფეხიანი მოლუსკების ოჯახი - Conidae), ერთ-ერთი ყველაზე მრავალრიცხოვანი ჯგუფია ზღვის უხერხემლოებიდან, მოიცავს დაახლოებით 800 სახეობას [3]. კონუსების შხამიანი სეკრეტი წარმოდგენილია მრავალი სახის მოკლე პეპტიდებით (10-30 ამინომჟავური ნაშთი). ისინი ზემოქმედებენ ნეირონებზე, იონურ არხებზე, რეცეპტორებზე, უკავშირდებიან G-ცილებს და ნეიროტრანსმიტერების ტრანსპორტირებს [27;34;44]. *C. Striatus* შეიცავს კუნიც-პეპტიდ - კონკუნიცინს (ConK-S1)<sup>85</sup> [3]. კუნიც-პეპტიდების მაკოდირებელი ტრანსკრიპტომები აღმოჩენილია შემდეგ სახეობებში: *Californiconus californicus* [9], *Conus geographus* [8], *Conus bullatus* [23], *Conus betulinus* [36], *Conus ermineus* [1] და *Conus magus* [35].

ამრიგად, ცხოველთა სამყაროს წარმომადგენლებში გამოვლენილი კუნიც-ტიპის პეპტიდები გამოირჩევა დიდი მრავალფეროვნებით და დიდი ინტერესით შეისწავლება მეცნიერების მიერ.

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Abalde S. et al. Conotoxin diversity in *Chelyconus ermineus* (Born, 1778) and the convergent origin of piscivory in the atlantic and indo-pacific cones // *Genome Biol. Evol.* 2018. V. 10, No 10. P. 2643–2662.
2. Ali M.F. et al. Antimicrobial peptides and protease inhibitors in the skin secretions of the crawfish frog, *Rana areolata* // *Biochim. Biophys. Acta.* 2002. V. 1601. P. 55–63.
3. Bayrhuber M. et al. Conkunitzin-S1 is the first member of a new Kunitz-type neurotoxin family: Structural and functional characterization // *J. Biol. Chem.* 2005. V. 280, No 25. P. 23766–23770.
4. Bevins C.L., Zasloff M. Peptides from frog skin // *Annu. Rev. Biochem.* 1990. V. 59, No 1. P. 395–414.
5. Cassoli J.S. et al. The proteomic profile of *Stichodactyla duerdeni* secretion reveals the presence of a novel O-linked glycopeptide // *J. Proteomics.* 2013. V. 87. P. 89–102.
6. Chen Z. et al. Genomic and structural characterization of Kunitz-type peptide LmKTT-1a highlights diversity and evolution of scorpion potassium channel toxins // *PLoS One.* 2013. V. 8, No 4. P. e60201.

<sup>83</sup> ქაზალის დომენი, ცილოვანი დომენია, რომელიც სერინული პროტეაზების ინჰიბიტორებს მოქმედებას განსაზღვრავს. თუმცა, არსებობს მისი მსგავსი დომენები, რომლებიც არ არიან პროტეაზის ინჰიბიტორები.

<sup>84</sup> სერინული პროტეაზისინ ჰიბიტორები, ორლებნიანი მცენარეებიდან ცნობილია მათი პეპტიდური ბუნების წარმომადგენლები მოლეკულური მასით 8 კდ-ი.

<sup>85</sup> კონკუნიცინ S1-ის ამინომჟავური ნაშთების (61) თანმიმდევრობა: Lys-Asp-Arg-Pro-Ser-Leu-Cys-Asp-Ile-Leu-Pro-Arg-Asp-Ser-Gly-Ser-Gly-Thr-Lys-Ala-Glu-Lys-Arg-Ile-Tyr-Tyr-Asn-Ser-Ala-Arg-Lys-Gln-Cys-Leu-Arg-Phe-Asp-Tyr-Thr-Gly-Gln-Gly-Gly-Asn-Glu-Asn-Asn-Phe-Arg-Arg-Thr-Tyr-Asp-Cys-Gln-Arg-Thr-Cys-Leu-Tyr-Thr.



7. Cheng T.C. et al. Identification and characterization of toxins in the venom gland of the Chinese bird spider, *Haplopelma hainanum*, by transcriptomic analysis // *Insect Sci.* 2016. V. 23, No 3. P. 487–499.
8. Dutertre S. et al. Evolution of separate predation-and defence-evoked venoms in carnivorous cone snails // *Nat. Commun.* 2014. V. 5. P. 3521.
9. Elliger C.A. et al. Diversity of conotoxin types from *Conus californicus* reflects a diversity of prey types and a novel evolutionary history // *Toxicon.* 2011. V. 57, No 2. P. 311–322.
10. Fet V. et al. Catalog of the scorpions of the world ( 1758-1998 ). The New York Entomological Society, 2000. 690 p.
11. Garcia-Fernandez R. et al. Structural insights into serine protease inhibition by a marine invertebrate BPTI Kunitz-type inhibitor // *J. Struct. Biol.* 2012. V. 180, No 2. P. 271–279.
12. Gebhard L.G. et al. A Kazal prolyl endopeptidase inhibitor isolated from the skin of *Phyllomedusa sauvagii* // *Eur. J. Biochem.* 2004. V. 271, No 11. P. 2117–2126.
13. Hakim M.A., Yang S. Discoveries of serine protease inhibitors from scorpions // *J. Proteomics Bioinform.* 2016. V. 9, No 4. P. 101–106.
14. Harvey A.L. Twenty years of dendrotoxins // *Toxicon.* 2001. V. 39, No 1. P. 15–26.
15. Hernández-Pérez J. et al. Identification of arenin, a novel kunitz-like polypeptide from the skin secretions of Dryophytes arenicolor // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. V. 19, No 11. P. 3644.
16. Honma T. et al. Novel peptide toxins from the sea anemone *Stichodactyla haddoni* // *Peptides.* 2008. V. 29, No 4. P. 536–544.
17. Imredy J.P., MacKinnon R. Energetic and structural interactions between  $\delta$ -dendrotoxin and a voltage-gated potassium channel // *J. Mol. Biol.* 2000. V. 296, No 5. P. 1283–1294.
18. Isaeva M.P. et al. A new multigene superfamily of Kunitz-type protease inhibitors from sea anemone *Heteractis crispa* // *Peptides.* 2012. V. 34. P. 88–97.
19. Jouiaei M. et al. Ancient venom systems: A review on cnidaria toxins // *Toxins (Basel).* 2015. V. 7, No 6. P. 2251–2271.
20. Krowarsch D. et al. Canonical protein inhibitors of serine proteases // *Cell. Mol. Life Sci.* 2003. V. 60, No 11. P. 2427–2444.
21. Krowarsch D. et al. Structure-function relationships in serine protease – bovine pancreatic trypsin inhibitor interaction // *Protein Pept. Lett.* 2005. V. 12, No 5. P. 403–407.
22. Kuhn-Nentwig L., Stocklin R., Nentwig W. Venom composition and strategies in spiders. is everything possible? // *Advances in Insect Physiology.* 2011. V. 40. 1–86 p.
23. Kumar P.S., Kumar D.S., Umamaheswari S. A perspective on toxicology of *Conus* venom peptides // *Asian Pac. J. Trop. Med.* 2015. V. 8, No 5. P. 337–351.
24. Laskowski M. Protein Inhibitors // *Nature.* 1969. V. 223. P. 426–426.
25. Lauridsen L.P. et al. Toxicovenomics and antivenom profiling of the Eastern green mamba snake (*Dendroaspis angusticeps*) // *J. Proteomics.* 2016. V. 136. P. 248–261.
26. Laustsen A.H. et al. Unveiling the nature of black mamba (*Dendroaspis polylepis*) venom through venomomics and antivenom immunoprofiling: Identification of key toxin targets for antivenom development // *J. Proteomics.* 2015. V. 119. P. 126–142.
27. Lewis R.J. et al. *Conus* venom peptide pharmacology // *Pharmacol. Rev.* 2012. V. 64, No 2. P. 259–298.
28. Madio B., King G.F., Undheim E.A.B. Sea anemone toxins: A structural overview // *Mar. Drugs.* 2019. V. 17, No 6. P. 325.
29. Ma Y. et al. Extreme diversity of scorpion venom peptides and proteins revealed by transcriptomic analysis: Implication for proteome evolution of scorpion venom arsenal // *J. Proteomics.* 2012. V. 75, No 5. P. 1563–1576.

30. Millers E.K.I. et al. The structure of human microplasmin in complex with textilinin-1, an aprotinin-like inhibitor from the Australian brown snake//*PLoS One*. 2013. V. 8, No 1. P. e54104.
31. Moran Y. et al. Neurotoxin localization to ectodermal gland cells uncovers an alternative mechanism of venom delivery in sea anemones // *Proc. R. Soc. B*. 2012. V. 279, No 1732. P. 1351–1358.
32. Mukherjee A.K., Kalita B., Mackessy S.P. A proteomic analysis of Pakistan *Daboia russelii russelii* venom and assessment of potency of Indian polyvalent and monovalent antivenom // *J. Proteomics*. 2016. V. 144. P. 73–86.
33. Mukherjee A.K., Mackessy S.P., Dutta S. Characterization of a Kunitz-type protease inhibitor peptide (Rusvikunin) purified from *Daboia russelii russelii* venom // *Int. J. Biol. Macromol.* 2014. V. 67. P. 154–162.
34. Norton R.S., Olivera B.M. Conotoxins down under//*Toxicon*. 2006. V. 48, No 7. P. 780–798.
35. Pardos-Blas J.R. et al. Conotoxin diversity in the venom gland transcriptome of the magician's cone, *Pionoconus magus* // *Mar. Drugs*. 2019. V. 17, No 10. P. 553.
36. Peng C. et al. High-throughput identification of novel conotoxins from the Chinese tubular cone snail (*Conus betulinus*) by multi-transcriptome sequencing//*Giga Sci*. 2016. V. 5, No 1. P. 1–14.
37. Pineda S.S. et al. ArachnoServer 3.0: An online resource for automated discovery, analysis and annotation of spider toxins // *Bioinformatics*. 2018. V. 34, No 6. P. 1074–1076.
38. Ranasinghe S., McManus D.P. Structure and function of invertebrate Kunitz serine protease inhibitors // *Dev. Comp. Immunol.* 2013. V. 39, No 3. P. 219–227.
39. Reft A.J., Daly M. Morphology, distribution, and evolution of apical structure of nematocysts in hexacorallia // *J. Morphol.* 2012. V. 273, No 2. P. 121–136.
40. Ruiming Z. et al. Comparative venom gland transcriptome analysis of the scorpion *Lychas mucronatus* reveals intraspecific toxic gene diversity and new venomous components // *BMC Genomics*. 2010. V. 11, No 1. P. 452.
41. Schwartz E.F. et al. Transcriptome analysis of the venom gland of the Mexican scorpion *Hadrurus gertschi* (Arachnida: Scorpiones) // *BMC Genomics*. 2007. V. 8. P. 119.
42. Smith L.A. et al. Site-directed mutagenesis of dendrotoxin K reveals amino acids critical for its interaction with neuronal K<sup>+</sup> channels // *Biochemistry*. 1997. V. 36, No 25. P. 7690–7696.
43. Song G. et al. HV-BBI-A novel amphibian skin Bowman-Birk-like trypsin inhibitor // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008. V. 372, No 1. P. 191–196.
44. Tasoulis T., Isbister G.K. A review and database of snake venom proteomes // *Toxins (Basel)*. 2017. V. 9. P. 290.
45. Terlau H., Olivera B.M. *Conus* venoms: A rich source of novel ion channel-targeted peptides // *Physiol. Rev.* 2004. V. 84, No 1. P. 41–68.
46. Wan H. et al. A spider-derived Kunitz-type serine protease inhibitor that acts as a plasmin inhibitor and an elastase inhibitor // *PLoS One*. 2013. V. 8, No 1. P. 1–8.
47. Wang F.C. et al. Identification of residues in dendrotoxin K responsible for its discrimination between neuronal K<sup>+</sup> channels containing KV1.1 and 1.2  $\alpha$  subunits // *Eur. J. Biochem.* 1999. V. 263, No 1. P. 222–229.
48. Wang H. et al. Functional peptidomics of amphibian skin secretion: A novel Kunitz-type chymotrypsin inhibitor from the African hyperoliid frog, *Kassina senegalensis* // *Biochimie*. 2012. V. 94, No 3. P. 891–899.
49. Wu J. et al. Proteomic analysis of skin defensive factors of tree frog *Hyla simplex* // *J. Proteome Res.* 2011. V. 10, No 9. P. 4230–4240.

50. Yamaguchi Y. et al. Screening and cDNA cloning of KV1 potassium channel toxins in sea anemones // *Mar. Drugs*. 2010. V. 8, No 12. P. 2893–2905.
51. You D. et al. The first gene-encoded amphibian neurotoxin // *J. Biol. Chem.* 2009. V. 284, No 33. P. 22079–22086.
52. Yuan C.H. et al. Discovery of a distinct superfamily of Kunitz-type toxin (KTT) from tarantulas // *PLoS One*. 2008. V. 3, No 10. P. e3414.
53. Zhang L. et al. Unique diversity of the venom peptides from the scorpion *Androctonus bicolor* revealed by transcriptomic and proteomic analysis // *J. Proteomics*. 2015. V. 128. P. 231–250.
54. Zhao R. et al. SdPI, the first functionally characterized Kunitz-type trypsin inhibitor from scorpion venom // *PLoS One*. 2011. V. 6, No 11. P. e27548.

## VI თავი. მცენარეული პეპტიდები

### 6.1. მცენარეთა ენდოგენურ რეაქციებში მონაწილე ფიტოჰორმონები

პეპტიდური ჰორმონებიდან მნიშვნელოვანია, მეტად გავრცელებული 5-20 ამინომჟავური ნაშთის მქონე, პოსტრანსლაციურად მოდიფიცირებული პეპტიდები. მათ წარმოქმნაში გადამწყვეტ როლს ასრულებს პოსტრანსლაციური მოდიფიკაცია და პროტეოლიზური პროცესინგი.

50-მდე ამინომჟავური ნაშთის მქონე, უფრო მსხვილი პეპტიდები, მდიდარია ცისტეინით. მათი მომწიფება დაკავშირებულია დისულფიდური ხიდაკების წარმოქმნასთან.

პეპტიდური ჰორმონებიდან კარგად არის შესწავლილი, პოსტრანსლაციურად მოდიფიცირებულ პეპტიდებში შემავალი CLE პეპტიდები ოჯახი. ამ ოჯახის წევრი ნაერთები ჩართულია მრავალ ფიზიოლოგიურ პროცესებში: ემბრიოგენეზის რეგულირება, აღმონაცენის და ფესვების მერისტემის სტაბილიზაცია, კამბიუმის უჯრედების გაყოფაში მონაწილეობა, უჯრედების დიფერენცირებაში მონაწილეობა, გარემოს პირობებზე რეაგირება, მაგალითად; ბიოტურ ფაქტორებზე როგორც არის სოკოებთან და ბაქტერიებთან ურთიერთქმედება და ა.შ. [33].

CLE პეპტიდები გამოვლენილია ყველა მცენარეში, მათ შორის ხავსებში. მაგალითად, *Physcomitrella*-ში გამოვლენილია CLE პეპტიდების 7 გენი, ზოგიერთი მათგანის მუტაცია იწვევს გამეტოფორის ზრდის დარღვევას, რაც დაკავშირებულია უჯრედის გაყოფის რეგულაციასთან [30].

გენეტიკაში გამოყენებულ მოდეულ მცენარე არაბიდოფსისში (*A. Thaliana*) გამოვლენილია CLE პეპტიდების 32 გენი, რომლებითაც კოდირდება 27 პეპტიდი [2]. ამ გენების უმრავლესობა, ექსპრესირდება სხვადასხვა ქსოვილებში. მცენარის ყოველ ქსოვილში ექსპრესირდება ამ გენებიდან ერთ-ერთი მაინც [11].

რეცეპტორული, ლეიციინით მდიდარი განმეორებადობების მქონე კინაზებისათვის, CLE პეპტიდები წარმოადგენენ ლიგანდებს. CLE პეპტიდების რეცეპტორები, ჩვეულებრივ შედგებიან გარეუჯრედული დომენისაგან, რომელიც ახორციელებს CLE პეპტიდების დაკავშირებას ლეიციინის კონსერვატორულ ნაშთზე. აღნიშნული ნაშთი, წარმოადგენს ტრანსმემბრანულ დომენს, რომელიც ამ რეცეპტორების ღუზირებას ახდენს პლაზმურ მემბრანაზე. ეს რეცეპტორები ფუნქციონირებენ მხოლოდ, როგორც დიმერები და ზოგჯერ წარმოქმნიან კომპლექსებს. CLE პეპტიდების შეკავშირებისას იწყება რეცეპტორების კინაზური დომენების ჯვარედინი ფოსფორილირება, რაც უზრუნველყოფს სიგნალის გადაცემის მომდევნო ეტაპს.

CLE ოჯახის პირველი გამოვლენილი პეპტიდი იყო CLV3, მისი მაკოდირებელი გენი ექსპრესირდება მხოლოდ აღმონაცენის მერისტემაში ან ყვავილში [7]. საბოლოოდ, ფორმირდება CLV3-ის ორი სახის პეპტიდი. პირველი შედგება მეოთხე და მეშვიდე პოზიციებში ჰიდროქსიპროლინის შემცველი 12 ამინომჟავური ნაშთისაგან [19], ხოლო მეორე ფორმა არაბინოზირილდება და შეიცავს 13 ამინომჟავურ ნაშთს, მეცამეტე პოზიციაში წარმოადგენილია ჰისტიდინი. ორივე ფორმა ერთნაირად აქტიურია და უკავშირდება CLV1 რეცეპტორის გარეუჯრედულ დომენს [17;22]. მე-9 მდგომარეობაში პროლინისა და მე-11 მდგომარეობაში ჰისტიდინის არსებობა, განაპირობებს CLV3

პეპტიდის სტაბილურობას *in vitro* პირობებში და დიდი ალბათობით, განსაზღვრავს მის ფუნქციონირებასაც [13;27].

CLV3-ის ძირითადი ფუნქცია არის უჯრედების დიფერენცირების და სიგნალის გადაცემის რეგულირებაში მონაწილეობა. CLV1-ის ძირითადი რეცეპტორი ჰომოდიმერია, რომელიც უკავშირდება CLV3-ს, მერისტემის შიდა უჯრედებში [22;32].

CLE პეპტიდები უშუალო მონაწილეობას იღებენ მცენარეთა ფესვის განვითარებაში. ამ ფუნქციის მიხედვით ისინი გაყოფილია ორ ჯგუფად: ერთ ჯგუფში შედის პეპტიდები, რომლებიც განაპირობებენ ფესვის აპიკალური მერისტემის ნაადრევ ტერმინაციას, რაც ფესვის დამოკლებას იწვევს. მათ აკუთვნებენ A ჯგუფს, ხოლო ის პეპტიდები, რომლებიც არ ახდენენ გავლენას ფესვის ზრდაზე შედის B ჯგუფში [31].

CLV3-ის ჰომოლოგია პეპტიდი CLE40, რომელიც კოლუმელას (ხავსების გარეთა გარსის ცენტრში გამავალი სტერილური ქსოვილი) ღეროვანი უჯრედების გაყოფასა და დიფერენცირებაშია ჩართული [14;28].

CLE ჯგუფში შემავალი პეპტიდი CLE14 არეგულირებს ფესვების განვითარების ზოგიერთ ასპექტს. ნორმის პირობებში, მისი სინთეზი მიმდინარეობს ფესვის ეპიდერმისში, ქერქსა და ბუსუსებში [20]. მცენარის ფესვის CLE14-ით დამუშავებამ გამოიწვია დამატებითი ბუსუსების გაჩენა, რაც კავშირში იყო GLABRA2 (GL2) გენის ექსპრესიასთან. ეს გენი არის ფესვის ბუსუსების წარმოქმნის ნეგატიური რეგულატორი. ამასთან, აღმოჩნდა, რომ ფოსფატების დაბალი შემცველობის პირობებში CLE14 გენის ექსპრესია მიმდინარეობს ქერქში, ენდოთელიუმსა და ღეროში, [8;10].

გარდა იმისა, რომ CLE პეპტიდები მონაწილეობენ მერისტემის აპიკალური აქტიურობის კონტროლში, ისინი ჩართულია მცენარის გამსხვილების პროცესებში, რომელიც ძირითადად ხორციელდება ლატერალური მერისტემის - კამბიუმის უჯრედების გაყოფით, მათი გაყოფა საფუძვლად უდევს ფლოემისა და ქსილემის უჯრედ-წინამორბედებს.

*Arabidopsis thaliana*-ში, კამბიუმის აქტიურობის რეგულატორია გენებია: CLE41 და CLE44. ისინი ექსპრესირდებიან ფლოემის უჯრედებში და აკოდირებენ TDIF (Tracheary Element Differentiation Factor) [15]. TDIF პეპტიდი შედის აპოპლასტში და ურთიერთქმედებს კამბიუმის უჯრედის ზედაპირის რეცეპტორთან [6;12]. კორეცეპტორია SERK1 (Somatic Embryogenesis Receptor Kinase 1) [34].

TDIF-ით ინდუცირებული სიგნალური გზის სამიზნეა, კამბიალური უჯრედების განმახორციელებელი WOX4 გენი. LE41/CLE44 პეპტიდების TDR/PXY რეცეპტორების რეცეპციისას გამოთავისუფლდება, გლუკაგონსინთეტაზა კინაზა 3-ის ოჯახის წარმომადგენელი BIN2 ცილა, რომელიც ინჰიბირებს კამბიუმის უჯრედების დიფერენცირებას [5;18].

TDIF-TDR სასიგნალო გზა ინჰიბირებს (BIL1) ცილის აქტიურობას, რომელიც ნეგატიურად არეგულირებს, ციტოკინების და ინდოლმმარმჟავის საპასუხოდ განვითარებულ, პროკამბიუმის უჯრედების პროლიფერაციას [9].

TDIF-TDR პოზიტიურად არეგულირებს WOX14 გენის ექსპრესიას [5]. ამ გენის საშუალებით ექსპრესირდება TMO6 გენი, რომელიც აკოდირებს აუქსინით რეგულირებად ტრანსკრიპციის ფაქტორს. თავის მხრივ, WOX14 და TMO6 გენები გავლენას ახდენენ LBD4

გენის ექსპრესიაზე, რომელიც კოდირებს გამტარი გზების განვითარებაში ჩართულ ტრანსკრიპციის ფაქტორს [26].

CLE-ის ზოგიერთი პეპტიდი მონაწილეობს ქსილემის განვითარებაში, კერძოდ, CLE9 და CLE10 ექსპრესირდება ქსილემის უჯრედ-წინამორბედებში [16;24].

CLE9/CLE 10 პეპტიდი უკავშირდება BAM რეცეპტორს და თრგუნავს ქსილემის უჯრედ-წინამორბედების პერიკალურ გაყოფას. ეს პეპტიდები მონაწილეობენ ბაგეების უჯრედების ფორმირებასა და ფუნქციონირებაში. პროცესს არეგულირებს რეცეპტორული კინაზა HSL1 და კორეცეპტორები SERK1 [24]. CLE9 ასტიმულირებს აბსციზის მჟავას საშუალებით ბაგეების დახურვას, ააქტივებს OST1 და SLAC1 ანიონურ არხს. ბაგეების დახურვა ასევე ასოცირებულია CLE9/10 პეპტიდებთან, წყალბადის ზეჟანგის და აზოტი ოქსიდის დონის მომატებასთან. პროცესში ჩართულია პროტეინკინაზები: MPK3 და MPK6, სავარაუდოდ, მათ მოქმედება არ უკავშირდება აბსციზის მჟავას [34].

გარდა ამისა, *Arabidopsis thaliana*-ში გამოვლენილია ფლოემის განვითარების მარეგულირებელი CLE25 და CLE45 პეპტიდები. CLE25-ის გენში მუტაცია, იწვევს ფლოემის უჯრედების ფორმირების შეფერხებას, რაც აისახება ფოტოასიმილატების ტრანსპორტირების დარღვევაში, ისინი გროვდებიან ფოთლებში, რაც ფესვების დამოკლებას და მცენარის ბიომასის დაქვეითებას იწვევს [25]. CLE45 ნეგატიური რეგულატორია, რომელიც ინჰიბირებს ფლოემის უჯრედების დიფერენცირებას [4;11;25]. CLE25-ის ფუნქციები არ შემოიფარგლება მარტო მერისტემის აქტიურობის კონტროლით და მცენარის ჰისტო- და ორგანოგენეზის პროცესებში მონაწილეობით. აღმოჩნდა, რომ CLE25 პეპტიდი არის სიგნალური მოლეკულა, რომელიც გამუშავდება მცენარეში წყლის დეფიციტის დროს, სიგნალი გადაეცემა ფესვებიდან ფოთლებს და იწვევს აბსციზის მჟავას დაგროვებას და ბაგეების დახურვას [29].

ექსპერიმენტებით დადგენილია ზოგიერთი CLE გენის ექსპრესია, რეგულირება აზოტის დახმარებით. ხელოვნურად გამოწვეული აზოტის ნაკლებობის შემდეგ, არაბიდოფსისის 30 წუთიანი ნიტრატით დამუშავებამ, გაზარდა CLE2 გენის ექსპრესია, მაშინ, როცა აზოტის უკმარისობიდან სამი საათის შემდეგ CLE1, CLE4 და CLE7 გენების ექსპრესია ქვეითდებოდა. არაბიდოფსისში CLE1-CLE7 პეპტიდები, მონაწილეობენ გვერდით ფესვების ფორმირებაში, CLE3-ის ზეექსპრესია, ინჰიბირებს გვერდითი ფესვების განვითარებას [1;3].

ყველაზე კარგად არის შესწავლილი, პარკოსან მცენარეების ფესვებზე, კოჟრების წარმოქმნის რეგულაციაში, CLE პეპტიდების მონაწილეობა. აზოტის არსებობისას იწყება ცალკეული CLE გენების ექსპრესია, რასაც მოსდევს CLE პეპტიდების ტრანსპორტირება ფესვებიდან ქსილემის გავლით ფოთლებში, ტრანსპორტირების შემდეგ პეპტიდები უკავშირდებიან შესაბამის რეცეპტორებს და გენერირებენ სიგნალს, რომელიც უკან ფესვებში ბრუნდება და თრგუნავს კოჟრების წარმოქმნას [23].

მცენარე კურდღლის ფრჩხილაში (*Lotus corniculatus*) ნაჩვენებია, რომ ნიტრატ-რეგულირებადი CLE აქტივატორია, კერძოდ LjCLE-RS2, ხორციელდება ტრანსკრიფციული NRSYM1 (Nitrate Unresponsive Symbiosis) ფაქტორის მონაწილეობით. *nrsyv 1* მუტანტურ ვარიანტში, კოჟრების წარმოქმნა მიმდინარეობს ნიტრატის მაღალი კონცენტრაციის პირობებში. ნიტრატებით დამუშავების და ინოკულაციის შემდეგ NRSYM1-ის ექსპრესიის

დონე არ იცვლება, რაც შესაძლოა მიუთითებდეს პოსტრანსლაციურ მოდიფიკაციაზე, რასაც NRSYM1 განიცდის ნიტრატით დამუშავების შემდეგ [21].

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Araya T, Miyamoto M, Wibowo J, et al. CLE-CLAVATA1 peptide-receptor signaling module regulates the expansion of plant root systems in a nitrogen-dependent manner. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(5):2029-2034. doi:10.1073/pnas.1319953111
2. Cock JM, McCormick S. A large family of genes that share homology with CLAVATA3. *Plant Physiol*. 2001;126(3):939-942. doi:10.1104/pp.126.3.939
3. De Bang TC, Lay KS, Scheible WR, Takahashi H. Small peptide signaling pathways modulating macronutrient utilization in plants. *Curr Opin Plant Biol*. 2017;39:31-39. doi:10.1016/j.pbi.2017.05.005
4. Depuydt S, Rodriguez-Villalon A, Santuari L, Wyser-Rmili C, Ragni L, Hardtke CS. Suppression of Arabidopsis protophloem differentiation and root meristem growth by CLE45 requires the receptor-like kinase BAM3. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(17):7074-7079. doi:10.1073/pnas.1222314110
5. Etchells JP, Provost CM, Mishra L, Turner SR. WOX4 and WOX14 act downstream of the PXY receptor kinase to regulate plant vascular proliferation independently of any role in vascular organisation. *Development*. 2013;140(10):2224-2234. doi:10.1242/dev.091314
6. Etchells JP, Turner SR. The PXY-CLE41 receptor ligand pair defines a multifunctional pathway that controls the rate and orientation of vascular cell division. *Development*. 2010;137(5):767-774. doi:10.1242/dev.044941
7. Fletcher JC, Brand U, Running MP, Simon R, Meyerowitz EM. Signaling of cell fate decisions by CLAVATA3 in Arabidopsis shoot meristems. *Science*. 1999;283(5409):1911-1914. doi:10.1126/science.283.5409.1911
8. Gutiérrez-Alanís D, Yong-Villalobos L, Jiménez-Sandoval P, et al. Phosphate Starvation-Dependent Iron Mobilization Induces CLE14 Expression to Trigger Root Meristem Differentiation through CLV2/PEPR2 Signaling. *Dev Cell*. 2017;41(5):555-570.e3. doi:10.1016/j.devcel.2017.05.009
9. Han H, Liu X, Zhou Y. Transcriptional circuits in control of shoot stem cell homeostasis. *Curr Opin Plant Biol*. 2020;53:50-56. doi:10.1016/j.pbi.2019.10.004
10. Hayashi N, Tetsumura T, Sawa S, Wada T, Tominaga-Wada R. CLE14 peptide signaling in Arabidopsis root hair cell fate determination. *Plant Biotechnol (Tokyo)*. 2018;35(1):17-22. doi:10.5511/plantbiotechnology.18.0122a
11. Hazak O, Brandt B, Cattaneo P, et al. Perception of root-active CLE peptides requires CORYNE function in the phloem vasculature. *EMBO Rep*. 2017;18(8):1367-1381. doi:10.15252/embr.201643535
12. Hirakawa Y, Shinohara H, Kondo Y, et al. Non-cell-autonomous control of vascular stem cell fate by a CLE peptide/receptor system. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(39):15208-15213. doi:10.1073/pnas.0808444105
13. Hirakawa Y, Torii KU, Uchida N. Mechanisms and Strategies Shaping Plant Peptide Hormones. *Plant Cell Physiol*. 2017;58(8):1313-1318. doi:10.1093/pcp/pcx069
14. Hobe M, Müller R, Grünwald M, Brand U, Simon R. Loss of CLE40, a protein functionally equivalent to the stem cell restricting signal CLV3, enhances root waving in Arabidopsis. *Dev Genes Evol*. 2003;213(8):371-381. doi:10.1007/s00427-003-0329-5

15. Ito Y, Nakanomyo I, Motose H, et al. Dodeca-CLE peptides as suppressors of plant stem cell differentiation. *Science*. 2006;313(5788):842-845. doi:10.1126/science.1128436.
16. Jun J, Fiume E, Roeder AH, et al. Comprehensive analysis of CLE polypeptide signaling gene expression and overexpression activity in Arabidopsis. *Plant Physiol*. 2010;154(4):1721-1736. doi:10.1104/pp.110.163683
17. Kim HJ, Wu CY, Yu HM, Sheen J, Lee H. Dual CLAVATA3 Peptides in Arabidopsis Shoot Stem Cell Signaling. *J Plant Biol*. 2017;60(5):506-512. doi:10.1007/s12374-017-0083-2
18. Kondo Y, Fukuda H. The TDIF signaling network. *Curr Opin Plant Biol*. 2015;28:106-110. doi:10.1016/j.pbi.2015.10.002
19. Kondo T, Sawa S, Kinoshita A, et al. A plant peptide encoded by CLV3 identified by in situ MALDI-TOF MS analysis. *Science*. 2006;313(5788):845-848. doi:10.1126/science.1128439
20. Meng L, Feldman LJ. CLE14/CLE20 peptides may interact with CLAVATA2/CORYNE receptor-like kinases to irreversibly inhibit cell division in the root meristem of Arabidopsis. *Planta*. 2010;232(5):1061-1074. doi:10.1007/s00425-010-1236-4
21. Nishida H, Tanaka S, Handa Y, et al. A NIN-LIKE PROTEIN mediates nitrate-induced control of root nodule symbiosis in *Lotus japonicus*. *Nat Commun*. 2018;9(1):499. Published 2018 Feb 5. doi:10.1038/s41467-018-02831-x
22. Ogawa M, Shinohara H, Sakagami Y, Matsubayashi Y. Arabidopsis CLV3 peptide directly binds CLV1 ectodomain. *Science*. 2008;319(5861):294. doi:10.1126/science.1150083
23. Okamoto S, Tabata R, Matsubayashi Y. Long-distance peptide signaling essential for nutrient homeostasis in plants. *Curr Opin Plant Biol*. 2016;34:35-40. doi:10.1016/j.pbi.2016.07.009
24. Qian P, Song W, Yokoo T, et al. Author Correction: The CLE9/10 secretory peptide regulates stomatal and vascular development through distinct receptors. *Nat Plants*. 2019;5(2):238. doi:10.1038/s41477-018-0347-y
25. Ren SC, Song XF, Chen WQ, Lu R, Lucas WJ, Liu CM. CLE25 peptide regulates phloem initiation in Arabidopsis through a CLERK-CLV2 receptor complex. *J Integr Plant Biol*. 2019;61(10):1043-1061. doi:10.1111/jipb.12846
26. Smit ME, McGregor SR, Sun H, et al. A PXY-Mediated Transcriptional Network Integrates Signaling Mechanisms to Control Vascular Development in Arabidopsis. *Plant Cell*. 2020;32(2):319-335. doi:10.1105/tpc.19.00562
27. Song XF, Guo P, Ren SC, Xu TT, Liu CM. Antagonistic peptide technology for functional dissection of CLV3/ESR genes in Arabidopsis. *Plant Physiol*. 2013;161(3):1076-1085. doi:10.1104/pp.112.211029
28. Stahl Y, Simon R. Is the Arabidopsis root niche protected by sequestration of the CLE40 signal by its putative receptor ACR4?. *Plant Signal Behav*. 2009;4(7):634-635. doi:10.4161/psb.4.7.8970
29. Takahashi F, Suzuki T, Osakabe Y, et al. A small peptide modulates stomatal control via abscisic acid in long-distance signalling. *Nature*. 2018;556(7700):235-238. doi:10.1038/s41586-018-0009-2
30. Whitewoods CD, Cammarata J, Nemeček V, et al. CLAVATA Was a Genetic Novelty for the Morphological Innovation of 3D Growth in Land Plants [published correction appears in *Curr Biol*. 2020 Jul 6;30(13):2645-2648]. *Curr Biol*. 2018;28(15):2365-2376.e5. doi:10.1016/j.cub.2018.05.068
31. Whitford R, Fernandez A, De Groot R, Ortega E, Hilson P. Plant CLE peptides from two distinct functional classes synergistically induce division of vascular cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(47):18625-18630. doi:10.1073/pnas.0809395105



32. Yadav RK, Perales M, Gruel J, et al. Plant stem cell maintenance involves direct transcriptional repression of differentiation program. *Mol Syst Biol.* 2013;9:654. doi:10.1038/msb.2013.8
33. Yamaguchi YL, Ishida T, Sawa S. CLE peptides and their signaling pathways in plant development. *J Exp Bot.* 2016;67(16):4813-4826. doi:10.1093/jxb/erw208.
34. Zhang L, Shi X, Zhang Y, et al. CLE9 peptide-induced stomatal closure is mediated by abscisic acid, hydrogen peroxide, and nitric oxide in *Arabidopsis thaliana*. *Plant Cell Environ.* 2019;42(3):1033-1044. doi:10.1111/pce.13475

## **6.2. მცენარეული ანტიმიკრობული პეპტიდები**

მცენარეებიდან გამოყოფილი ანტიმიკრობული პეპტიდების უმრავლესობა მიეკუთვნება ცისტეინით მდიდარ პეპტიდებს. ისინი შეიცავს ცისტეინის კონსერვატორულ ნაშთებს [12;13;14;), რომლებიც ქმნიან შიდამოლეკულურ დისულფიდურ ბმებს და უზრუნველყოფენ პეპტიდების მოლეკულების მაღალ სტაბილურობას. ამინომჟავური ბმების თანმიმდევრობებს, ცისტეინური მოტივის და სივრცული სტრუქტურის მიხედვით განასხვავებენ მცენარეთა რამდენიმე ტიპის ანტიმიკრობული პეპტიდებს: დეფენზინებს, თიონინებს, არასპეციფიკურ ლიპიდ-გადამტან ცილებს, ჰევეინ- და ნოტინის მსგავს პეპტიდებს, მაკროციკლურ პეპტიდებს (ციკლოტიდები), ამავე ჯგუფს აკუთვნებენ უნიკალური თანმიმდევრობების მქონე მცირე და ნაკლებად შესწავლილ პეპტიდებს: სკანინებს [8;11;27] და შეფერინებს [44]. ცისტეინის გარდა მცენარეულ პეპტიდებში, გვხვდება გლიცინიც. მცენარეულ ანტიმიკრობულ პეპტიდებში, გლიცინი თუნდაც ერთი ნაშთით, წარმოდგენილია 98.5%-ში [3;18;26].

მცენარეული პეპტიდების უმრავლესობა კათიონებია, მუხტით 0-დან +10-მდე. მცენარეებში ინფექციის პასუხად გამომუშავებული ანტიმიკრობული პეპტიდები, ერთი მხრივ სახეობა-სპეციფიკურია, ხოლო მეორე მხრივ დამოკიდებულია პათოგენის ტიპზე. მათ გააჩნიათ ანტიბიოტიკური მოქმედების ფართო სპექტრი და ფიტოგენების ინჰიბირებას ახდენენ მიკრომომლარულ კონცენტრაციებში. მცენარეული ანტიმიკრობული პეპტიდების, დაახლოებით ნახევარი ავლენს ანტისოკოვან თვისებას, 33% - ანტიბაქტერიულს, ხოლო დაახლოებით 10% ხასიათდება ანტივირუსული აქტიურობით [5;24].

### **6.2.1. მცენარეული დეფენზინები**

მცენარეული დეფენზინების პირველი წარმომადგენლები აღმოჩენილი იყო ხორბლის და ქერის ენდოსპერმში [7;21]. მცენარეების სხვა ანტიმიკრობულ პეპტიდებთან შედარებით, დეფენზინების ოჯახი გაცილებით კარგად არის შესწავლილი [6;33]. ისინი გვხვდება მცენარეთა პერიფერიული ქსოვილების და ორგანოების უჯრედებში მათ შორის: ფოთლებში, გორგლებში, ყვავილებში და თესლებში [10].

მცენარეული დეფენზინები შედგება დაახლოებით 45-55 ამინომჟავური ნაშთისაგან. ძირითადად, პოლიპეპტიდებია 8 ცისტეინური ნაშთით (*Solanaceae*-ს ოჯახის ყვავილის დეფენზინები შეიცავს 10 ცისტეინურ ნაშთს) [33]. მოლეკულების ძირითადი

სტრუქტურული ერთეული არის ცისტეინით სტაბილიზირებული  $\alpha/\beta$  მოტივი (CS $\alpha\beta$ ), რომელიც შედგება სამი  $\beta$ -ჭიმისაგან და ერთი პარალელური  $\alpha$ -სპირალისაგან. ისინი გამყარებულია 4 დისულფიდური ბმით [4]. მსგავსი სტრუქტურა გააჩნია მწერების და მორიელის ნეიროტოქსინს [28;33].

დეფენზინებში გამოვლენილია ბიოლოგიური აქტიურობის მთელი სპექტრი. ქერის და სხვა მარცვლოვნების დეფენზინები, ინჰიბირებენ უუჯრედო სისტემებში ტრანსლაციას [21]. ზოგიერთ მათგანს გააჩნია, ფერმენტების:  $\alpha$ -ამილაზების და პროტეაზების მაინჰიბირებელი თვისებები. მიჩნეულია, რომ ანტიბაქტერიული მოქმედების ტიპის დეფენზინები, მონაწილეობენ მავნე მწერებისაგან მცენარეების დაცვაში [20;36]. გამოვლენილი დეფენზინების უმრავლესობას აქვს ანტიმიკრობული კერძოდ, ანტისოკოვანი და ანტიბაქტერიული აქტიურობა.

პირველი დეფენზინი, რომლის ანტისოკოვანი აქტიურობა განისაზღვრა, იყო ბოლოკის(Raphanus) თესლებიდან გამოყოფილი პეპტიდები: Rs-AFP1 და Rs-AFP2. თესლების აღმოცენების შემდეგ ეს პეპტიდები გამოიყოფა გარემოში და იცავენ აღმონაცენს სოკოვანი დაზიანებისაგან [31].

დეფენზინები სოკოებზე მოქმედების მხრივ იყოფა ორ ჯგუფად: მორფოგენული მცენარეული დეფენზინები თრგუნავენ ჰიფების დაგრძელებას და ზრდიან მის განტოტვას, მაშინ როცა არამორფოგენული დეფენზინები ინჰიბირებენ მხოლოდ ჰიფების ზრდას. თუმცა არ იწვევენ არსებით მორფოლოგიურ დარღვევებს. დეფენზინების აქტიურობა დამოკიდებულია, როგორც სოკოს სახეობაზე, ისე პათოგენის წინააღმდეგ გამომუშავებულ დეფენზინის ტიპზე [9;23].

ბოლოკის Rs-AFP და გეორგინის (Dahlia) DmAMP1 დეფენზინებში გამოვლენილია სოკოების პლაზმურ მემბრანაში შემავალი რთული სფინგოლიპიდების (მჟავა მანოზილდიინოზიტოლფოსფორილცერამიდი - DmAMP1<sup>86</sup> -ის, ხოლო ნეიტრალური გლუკოზილცერამიდი - Rs-AFP2-ის შემთხვევაში) შემზოჭავი სპეციფიკური ცენტრები. მიღებულია მონაცემები, რომ Rs-AFP2, ინდუცირებს ჟანგბადის აქტიური ფორმების წარმოქმნას და იწვევს საფუარი სოკოების, მათ შორის *Candida albicans*-ის უჯრედების აპოპტოზს [1;32].

ბარდის დეფენზინის Psd1-ის მოქმედების მექანიზმის გამოკვლევამ აჩვენა, რომ ის ურთიერთქმედებს ციკლინ F-თან. ციკლინ F-ი მონაწილეობს *Neurospora crassa*-ს უჯრედული ციკლის რეგულაციაში [19].

შესწავლილია თამბაქოს *Nicotiana glauca*-ს დეფენზინ NaD1-ის ურთიერთქმედება სოკო *Fusarium oxysporum*-თან. ფლუორესცენტული მეთოდით გამოვლინდა, რომ პეპტიდი აღწევს სოკოს ჰიფებში, აკუმულირდება ციტოპლაზმაში და საბოლოოდ იწვევს მის დაღუპვას. დიდი ალბათობით ის მოქმედებს გარკვეულ შიდაუჯრედულ სამიზნეებზე [35].

---

<sup>86</sup>DmAMP1-ის ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: Gly-Leu-Cys-Gly-Lys-Ala-Ser-Lys-Thr-Trp-Ser-Gly-Asn-Cys-Gly-Asn-Thr-Gly-His-Cys-Asp-Asn-Gln-Cys-Lys-Ser-Trp-Glu-Gly-Ala-Ala-His-Gly-Ala-Cys-His-Val-Arg-Asn-Gly-Lys-His-Met-Cys-Phe-Cys-Tyr-Phe-Asn-Cys.

იონჯას (*Medicago*) MsDef1 დეფენზინი ბოჭავს ძუძუმწოვრებში  $Ca^{2+}$ -ის არხებს და სავარაუდოდ, ამავე მექანიზმის გამოყენებით დამლუპველად მოქმედებს სოკოებზე [29]. ვინაიდან  $Ca^{2+}$ -ი სოკოებში, სპორებისა და ჰიფების ზრდის პროცესების აქტიური რეგულატორია [15]. ჰიფების ელონგაცია კონტროლდება  $Ca^{2+}$ -ის გრადიენტით, რომელიც სელექციური არხებით იქმნება [34].  $Ca^{2+}$ -ის გრადიენტის დარღვევის, მორფოლოგიური გამოვლენა ემთხვევა, MsDef1 დეფენზინის მოქმედებას, მსგავსი ეფექტები გააჩნია  $Ca^{2+}$ -ის არხების ბლოკატორ ლანთანს და EDTA-ს. ნატრიუმის იონების არხებს, ინჰიბირებს სიმინდის დეფენზინი [17]. მას ასევე შეუძლია უუჯრედო სისტემაში ცილების სინთეზის დათრგუნვა [21].

ზოგიერთი მცენარეული დეფენზინი მოქმედებს ბაქტერიოციდულად. მაგალითად: *Clitoria ternatea*-ს დეფენზინი Ct-AMP1 აქტიურია ბაქტერია თივის ჩხირის (*Bacillus subtilis*) მიმართ [9]. კარტოფილის და ისპანახის (*Spinacia oleracea*) ფოთლების დეფენზინები ინჰიბირებს *Pseudomonas solanacearum*-ის და *Clavibacter michiganense*-ის აქტიურობას. ხორბლის TAD1 დეფენზინი ანადგურებს *Pseudomonas cichorii*-ს.

გარდა ამისა, ნაჩვენებია დეფენზინების სტრესის საწინააღმდეგო [16;22], მცენარეთა განვითარებაში მონაწილეობა [30]. მცენარეების ზოგიერთი დეფენზინი ავლენს ტოქსიკურ მოქმედებას მცენარეულ და ცხოველური უჯრედების მიმართ [2;25].

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Aerts, A. M., Francois, I. E. J. A., Meert, E. M. K., Li, Q. T., Cammue, B. P. A., and Thevissen, K. (2007) The antifungal activity of RsAFP2, a plant defensin from *Raphanus sativus*, involves the induction of reactive oxygen species in *Candida albicans*. *J. Mol. Microbiol. Biotechnol.* 13, 243–247.
2. Anaya-Lopez, J. L., Lopez-Meza, J. E., Baizabal-Aguirre, V. M., Cano-Camacho, H., and
3. Ochoa-Zarzosa, A. (2006) Fungicidal and cytotoxic activity of a *Capsicum chinense* defensin expressed by endothelial cells. *Biotechnol. Lett.* 28, 1101–1108.
4. Boller, T., and Felix, G. (2009) A renaissance of elicitors: perception of microbe-associated molecular patterns and danger signals by pattern-recognition receptors. *Annu. Rev. Plant Biol.* 60, 379–406.
5. Bruix, M., Jiménez, M. A., Santoro, J., González, C., Colilla, F. J., Méndez, E., and Rico, M. (1993) Solution structure of gamma 1-H and gamma 1-P thionins from barley and wheat endosperm determined by 1H-NMR: a structural motif common to toxic arthropod proteins. *Biochemistry* 32, 715–24.
6. Cai, G., Wang, G., Wang, L., Pan, J., Liu, Y., and Li, D. (2014) ZmMKK1, a novel group A mitogen-activated protein kinase gene in maize, conferred chilling stress tolerance and was involved in pathogen defense in transgenic tobacco. *Plant Sci.* 214, 57–73.
7. Carvalho, A. de O., and Gomes, V. M. (2009) Plant defensins--prospects for the biological functions and biotechnological properties. *Peptides* 30, 1007–20.
8. Colilla, F. J., Rocher, A., and Mendez, E. (1990) gamma-Purothionins: amino acid sequence of two polypeptides of a new family of thionins from wheat endosperm. *FEBS Lett.* 270, 191–4.

9. Daneshmand, F., Zare-Zardini, H., and Ebrahimi, L. (2013) Investigation of the antimicrobial activities of Snakin-Z, a new cationic peptide derived from *Zizyphus jujuba* fruits. *Nat. Prod. Res.* 27, 2292–6.
10. De Bolle, M. F., Eggermont, K., Duncan, R. E., Osborn, R. W., Terras, F. R., and Broekaert, W. F. (1995) Cloning and characterization of two cDNA clones encoding seed-specific antimicrobial peptides from *Mirabilis jalapa* L. *Plant Mol Biol* 28, 713–721.
11. Farrokhi, N., Whitelegge, J. P., and Brusslan, J. A. (2008) Plant peptides and peptidomics. *Plant Biotechnol J* 6, 105–134.
12. Fritz-Laylin, L. K., Krishnamurthy, N., Tör, M., Sjölander, K. V., and Jones, J. D. G. (2005) Phylogenomic analysis of the receptor-like proteins of rice and *Arabidopsis*. *Plant Physiol.* 138, 611–23.
13. Felix, G., and Boller, T. (2003) Molecular sensing of bacteria in plants. The highly conserved RNA-binding motif RNP-1 of bacterial cold shock proteins is recognized as an elicitor signal in tobacco. *J. Biol. Chem.* 278, 6201–8.
14. Gómez-Gómez, L., and Boller, T. (2002) Flagellin perception: a paradigm for innate immunity. *Trends Plant Sci.* 7, 251–6.
15. Hayafune, M., Berisio, R., Marchetti, R., Silipo, A., Kayama, M., Desaki, Y., Arima, S., Squeglia, F., Ruggiero, A., Tokuyasu, K., Molinaro, A., Kaku, H., and Shibuya, N. (2014) Chitin-induced activation of immune signaling by the rice receptor CEBiP relies on a unique sandwich-type dimerization. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 111, E404–13.
16. Jackson, S. L., and Heath, I. B. (1993) Roles of calcium ions in hyphal tip growth. *Microbiol Rev* 57, 367–382.
17. Koike, M., Okamoto, T., Tsuda, S., and Imai, R. (2002) A novel plant defensin-like gene of winter wheat is specifically induced during cold acclimation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 298, 46–53.
18. Kushmerick, C., Castro, M. D., Cruz, J. S., Bloch, C., and Beirao, P. S. L. (1998) Functional and structural features of gamma-zethionins, a new class of sodium channel blockers. *FEBS Lett.* 440, 302–306.
19. Liu, T., Liu, Z., Song, C., Hu, Y., Han, Z., She, J., Fan, F., Wang, J., Jin, C., Chang, J., Zou, J.-M., and Chai, J. (2012) Chitin-induced dimerization activates a plant immune receptor. *Science* 336, 1160–4.
20. Lobo, D. S., Pereira, I. B., Fragel-Madeira, L., Medeiros, L. N., Cabral, L. M., Faria, J., Bellio, M., Campos, R. C., Linden, R., and Kurtenbach, E. (2007) Antifungal *Pisum sativum* defensin I interacts with *Neurospora crassa* cyclin F related to the cell cycle. *Biochemistry* 46, 987–996.
21. Melo, F. R., Rigden, D. J., Franco, O. L., Mello, L. V., Ary, M. B., de Sa, M. F. G., and Bloch, C. (2002) Inhibition of trypsin by cowpea thionin: Characterization, molecular modeling, and docking. *Proteins-Structure Funct. Genet.* 48, 311–319.
22. Mendez, E., Moreno, A., Colilla, F., Pelaez, F., Limas, G. G., Mendez, R., Soriano, F., Salinas, M., and de Haro, C. (1990) Primary structure and inhibition of protein synthesis in eukaryotic cell-free system of a novel thionin, gamma-hordothionin, from barley endosperm. *Eur. J. Biochem.* 194, 533–9.
23. Mirouze, M., Sels, J., Richard, O., Czernic, P., Loubet, S., Jacquier, A., Francois, I. E. J. A., Cammue, B. P. A., Lebrun, M., Berthomieu, P., and Marques, L. (2006) A putative novel role for plant defensins: a defensin from the zinc hyper-accumulating plant, *Arabidopsis halleri*, confers zinc tolerance. *Plant J.* 47, 329–342.
24. Osborn, R. W., De Samblanx, G. W., Thevissen, K., Goderis, I., Torrekens, S., Van Leuven, F., Attenborough, S., Rees, S. B., and Broekaert, W. F. (1995) Isolation and characterization of

- plantdefensins from seeds of Asteraceae, Fabaceae, Hippocastanaceae and Saxifragaceae. FEBS Lett. 368, 257–62.
25. Park, C. J., Park, C. B., Hong, S. S., Lee, H. S., Lee, S. Y., and Kim, S. C. (2000) Characterization and cDNA cloning of two glycine- and histidine-rich antimicrobial peptides from the roots of shepherd's purse, *Capsella bursa-pastoris*. *Plant Mol. Biol.* 44, 187–97.
  26. Pitta, M. G. D., and Galdino, S. L. (2010) Development of Novel Therapeutic Drugs in Humans from Plant Antimicrobial Peptides. *Curr. Protein Pept. Sci.* 11, 236–247.
  27. Sheikh, A. H., Raghuram, B., Jalmi, S. K., Wankhede, D. P., Singh, P., and Sinha, A. K. (2013) Interaction between two rice mitogen activated protein kinases *BMC Plant Biol.* 13, 121.
  29. Shiu, S. H., and Bleeker, A. B. (2001) Plant receptor-like kinase gene family: diversity, function, and signaling. *Sci. STKE* 2001, re22.
  30. Song, J., Gilquin, B., Jamin, N., Drakopoulou, E., Guennegues, M., Dauplais, M., Vita, C., and Menez, A. (1997) NMR solution structure of a two-disulfide derivative of charybdotoxin: structural evidence for conservation of scorpion toxin alpha/beta motif and its hydrophobic sidechain packing. *Biochemistry* 36, 3760–3766.
  31. Spelbrink, R. G., Dilmac, N., Allen, A., Smith, T. J., Shah, D. M., and Hockerman, G. H. (2004) Differential antifungal and calcium channel-blocking activity among structurally related plant defensins. *Plant Physiol.* 135, 2055–2067.
  32. Stotz, H. U., Thomson, J. G., and Wang, Y. (2009) Plant defensins: defense, development and application. *Plant Signal Behav* 4, 1010–1012.
  33. Terras, F. R., Eggermont, K., Kovaleva, V., Raikhel, N. V., Osborn, R. W., Kester, A., Rees, S. B., Torrekens, S., Van Leuven, F., and Vanderleyden, J. (1995) Small cysteine-rich antifungal proteins from radish: their role in host defense. *Plant Cell* 7, 573–88.
  34. Thevissen, K., Warnecke, D. C., Francois, E. J. A., Leipelt, M., Heinz, E., Ott, C., Zahringer, U., Thomma, B. P. H. J., Ferkel, K. K. A., and Cammue, B. P. A. (2004) Defensins from insects and plants interact with fungal glucosylceramides. *J. Biol. Chem.* 279, 3900–3905.
  35. Thomma, B. P., Cammue, B. P., and Thevissen, K. (2002) Plant defensins. *Planta* 216, 193–202. Tsien, R. W., and Tsien, R. Y. (1990) Calcium channels, stores, and oscillations. *Annu Rev Cell Biol* 6, 715–760.
  36. Van der Weerden, N. L., Hancock, R. E. W., and Anderson, M. A. (2010) Permeabilization of Fungal Hyphae by the Plant Defensin NaD1 Occurs through a Cell Wall-dependent Process. *J. Biol. Chem.* 285, 37513–37520.
  37. Wijaya, R., Neumann, G. M., Condrón, R., Hughes, A. B., and Polya, G. M. (2000) Defense proteins from seed of *Cassia fistula* include a lipid transfer protein homologue and a protease-inhibitory plant defensin. *Plant Sci.* 159, 243–255.

## 6.2.2. თიონინები

ქერიდან გამოყოფილი  $\alpha$ -თიონინის ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა:

*Lys-Ser-Cys-Cys-Arg-Ser-Thr-Leu-Gly-Arg-Asn-Cys-Tyr-Asn-Leu-Cys-Arg-Val-Arg-Gly-Ala-Gln-Lys-Leu-Cys-Ala-Gly-Val-Cys-Arg-Cys-Lys-Leu-Thr-Ser-Ser-Gly-Lys-Cys-Pro-Thr-Gly-Pro-Pro-Lys.*

ქერიდან გამოყოფილი  $\beta$ -თიონინის ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა:

*Lys-Ser-Cys-Cys-Arg-Ser-Thr-Leu-Gly-Arg-Asn-Cys-Tyr-Asn-Leu-Cys-Arg-Val-Arg-Gly-Ala-Gln-Lys-Ile-Cys-Ala-His-Ala-Cys-Arg-Cys-Lys-Leu-Thr-Ser-Gly-Leu-Ser-Cys-Pro-Lys-Gly-Pro-Pro-Lys.*

თიონინები მცენარეებში ფართოდ გავრცელებული ჯგუფია. პირველად გამოყოფილი იყო მარცვლოვნებიდან. პირველადი სტრუქტურის მიხედვით თიონინებს 5 კლასად ჰყოფენ. I, II და IV კლასები შეიცავს ოთხ დისულფიდურ ბმას, ხოლო III და V - სამს [3].

- I. კლასის თიონინები, გამოირჩევიან მაღალი ტუტე ბუნებით და არ შეიცავენ მჟავე ბუნების ამინომჟავურ ნაშთებს. მათ მიეკუთვნება ხორბლის ენდოსპერმიდან გამოყოფილი პუროთიონინი.
- II. კლასის თიონინები ნაკლებად ავლენენ ტუტე ბუნებას და გვხვდება კაკლის *Pyricularia pubera*-ს და ქერის *Hordeum vulgare* ფოთლებში [2].
- III. კლასის თიონინები გამოყოფილია *Loranthaceae*-სოჯახიდან, გამოირჩევიან მაღალი ტოქსიკურობით [19;20].
- IV. კლასის თიონინები ნეიტრალური ბუნების არიან და შეიცავენ მცირე მუხტის მქონე ამინომჟავურ ნაშთებს. ამ კლასს მიეკუთვნება აბისინიური კომპოსტოდან (*Crambe hispanica*) გამოყოფილი კრამბინი [17;18].
- V. კლასის თიონინები წერტილოვანი მუტაციების გამო, მკვეთრად განსხვავდება დანარჩენი კლასებისაგან. მეორე და მერვე პოზიციებში მყოფი ცისტეინის ნაშთები დაკარგულია ანუ დელეცირებულია. პირველი და მეორე დისულფიდური ხიდაკების დარღვევის გამო, გაჩნდა ახალი ბმა ცისტეინის კოვალენტურ ნაშთებს შორის. ამ კლასის თიონინები ნეიტრალურია და გამოვლენილია ხორბლის და ეგილოფსის (*Aegilops L*) ჩანასახებში [5;6].

*Crambe hispanica subsp. abyssinica*-დან გამოყოფილი კრამბინი:

- ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: *Thr-Thr-Cys-Cys-Pro-Ser-Ile-Val-Ala-Arg-Ser-Asn-Phe-Asn-Val-Cys-Arg-Leu-Pro-Gly-Thr-Pro-Glu-Ala-Ile-Cys-Ala-Thr-Tyr-Gly-Cys-Ile-Ile-Ile-Ile-Pro-Gly-Ala-Thr-Cys-Pro-Gly-Asp-Tyr-Ala-Asn*
- მოლეკულური მასა 4.740 დალტონი.

თიონინების სივრცითი აგებულება კარგად არის შესწავლილი. ნაჩვენებია, რომ მიუხედავად, პირველად სტრუქტურაში სხვაობისა, თიონინებს აქვთ საკმაოდ ახლოს მდგომი სივრცით სტრუქტურა, სადაც გამოყოფენ მოკლე და გრძელ მხრებს. გრძელი მხარი წარმოქმნილია ორი ანტიპარალელური  $\alpha$ -სპირალისაგან, ხოლო მოკლე მხრები - ანტიპარალელური  $\beta$ -ჭიმისაგან შექმნილი  $\beta$ -ფურცლისგან შედგება. ჰიდროფობური ნაშთები განლაგებულია მოკლე მხრის შიდა ზედაპირზე და გარე ზედაპირის მხრებს შორის მდებარე კუთხეში [1].

თიონინების ძირითადი ფუნქციური მახასიათებელია *in vitro* ანტისოკოვანი და ანტიბაქტერიული მოქმედების ფართო სპექტრი. თიონინები ეფექტურია გრამდადებითი და გრამუარყოფითი ბაქტერიების მიმართ. თუმცა, *Pseudomonas* და *Erwinia*-ს ცალკეული წარმომადგენლები ინარჩუნებენ მდგრადობას [2]. თიონინებს შეუძლიათ შიდაუჯრედული მატრიქსის დარღვევა, რაც ექსპერიმენტულად იყო ნაჩვენები ბაქტერიებზე და საფუვრებზე. აღნიშნული ეფექტი იხსნებოდა ორმუხტიანი კათიონების -  $Ca^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$  და  $Fe^{2+}$  თანაობისას კონცენტრაციით 5 mM-მდე.  $Mg^{2+}$  და  $Ba^{2+}$ -ის

შემთხვევაში 10 mM-მდე, ხოლო ერთვალენტური კათიონების შემთხვევაში, ეფექტური კონცენტრაცია იყო 50 mM-მდე.

გარდა ამისა, თიონინები სინერგიულად მოქმედებენ სხვა ცისტინით მდიდარ ცილებთან და პეპტიდებთან (ლიპიდ-გადამტანი ცილები, 2S ალბუმინები, პროტეაზას ინჰიბიტორები) [21]. თიონინები ინჰიბირებენ ძუძუმწოვრების და მწერების უჯრედულ და მცენარეთა პროტოპლასტების კულტურების ზრდას [9]. აღსანიშნავია, რომ თიონინები მწერების და ძუძუმწოვრებისათვის ტოქსიკურია მაშინ, თუ ისინი შეყვანილი იქნება ჰემოლიმფაში ან სისხლში და არა პერორალურად [8;11].

თიონინების უშუალო ციტოტოქსიკურ ეფექტებს უკავშირებენ უჯრედული მემბრანის გამტარობის დარღვევის გამოწვევას. გარდა ამისა, ვარაუდობენ, რომ თიონინები უჯრედებზე სხვა ტიპის ზეგავლენასაც ახდენენ, მაგალითად დნმ-თან და რნმ-თან პირდაპირი დაკავშირება [12]. ექსპერიმენტულად დადგენილია, რიბონუკლეორედუქტაზების აქტიურობის დათრგუნვა პუროთიონინით და  $\beta$ -გლუკურონიდაზებით მათი შეუქცევადი ინჰიბირება. სავარაუდოდ, თიონინები მცენარეებში სხვა ფუნქციების აღსრულებაშიც მონაწილეობენ. კერძოდ; ფერმენტების აქტიურობის რეგულაციაში და სამარაგო ცილების სახით წარმოდგენილია მცენარეთა თესლებში [7].

პირველად თიონინების მოქმედების მექანიზმი, შესწავლილი იყო საფუარ სოკოზე - *Saccharomyces cerevisiae*. ხორბლის თესლიდან გამოყოფილმა თიონინმა, გაზარდა უჯრედის მემბრანის გამტარობა, რამაც უჯრედიდან  $K^+$ -ის და ფოსფატების გადინება გამოიწვია. ქერის თიონინის მოქმედებით სოკო *Neurospora crassa*-ს დაზიანებული ჰიფებიდან იკარგებოდა იზომინოერბოს მჟავა. გარდა ამისა, სოკოს ჰიფებში  $Ca^{2+}$  და  $H^+$  შესვლის პარალელურად, გაედინებოდა კალიუმის იონები, რამაც ჰიფების შიდა არის გატუტიანება გამოიწვია [22].

I და IV კლასის თიონინების, ძუძუმწოვრების უჯრედულ კულტურებზე, ციტოტოქსიკური ეფექტები, დაკავშირებულია ბარიერული ფუნქციების დარღვევასთან. ამაზე მიუთითებს, უჯრედებიდან ურიდინის და სხვა ნაერთების დაკარგვა. თიონინის დაბალი კონცენტრაცია, რომელიც არ ახდენს გავლენას უჯრედულ კულტურებზე, გამოიწვია ანტიბიოტიკ ჰიდრომიცინ B-თი ცილების ტრანსლაციის დარღვევა. ეს ანტიბიოტიკი ვერ აღწევს პლაზმურ მემბრანაში, რაც მოხერხდა თიონინის საშუალებით. 2S ალბუმინების და თიონინების სინერგიული ანტისოკოვანი მოქმედების შედეგია *Fusarium culmorum*-ის ჰიფებიდან  $K^+$  -ის ნაკადის გაძლიერება [4;21].

ექსპერიმენტებით გამოვლინდა, რომ თიონინები, უშუალოდ უჯრედის მემბრანის შემადგენლობაში მყოფ ნაერთებზე მოქმედებენ და არა მათ რეცეპტორებზე. *Pyricularia pubera*-ზე ჩატარებულმა ცდებმა აჩვენა, რომ თიონინის უშუალო სამიზნე არის უარყოფითად დამუხტული ფოსფოლიპიდები. ამასთან, აღნიშნული პეპტიდები, უპირატესად აზიანებენ ნეიტრალური და კათიონური ფოსფოლიპიდებით გაჯერებულ უჯრედის მემბრანებს [14;24].

ცხოველებსა და ადამიანზე, თიონინების მოქმედების მექანიზმები, ემსგავსება ანტიმიკრობული პეპტიდების მოქმედებას [16]. ამ შემთხვევაშიც შემოთავაზებულია რამდენიმე ვარიანტი: პირველ შემთხვევაში სავარაუდოდ, თიონინები ჩაშენდებიან მემბრანაში და მიიღება სელექტიური იონური არხები [10;13]. მეორე ვარიანტი

გულისხმობს, თავისებური ფენის გაჩენას და მემბრანის გარეთა ზედაპირის დაფარვას. მემბრანის კედლებზე არსებული პეპტიდები იწვევენ მისი განვლადობის გაზრდას. პეპტიდებით უჯრედის მემბრანის მასიური გადაფარვა, იწვევს მის დესტაბილიზაციას და დაშლას. მესამე შემთხვევაშიც პეპტიდების მემბრანიდან გარდიგარდმო გამოშვება, აუხეშებს მემბრანის ზედაპირს, რაც მისი დაზიანების წინაპირობაა. პარალელურად, მიმდინარეობს ფოსფოლიპიდების ცენტრისაკენ გადანაცვლება, რაც მემბრანის ბიომრის დესტაბილიზაციას და მთლიანობის დარღვევას იწვევს [15;23].

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Bohlmann, H., and Apel, K. (1987) Isolation and Characterization of Cdnas Coding for Leaf-Specific Thionins Closely Related to the Endosperm-Specific Hordothionin of Barley (*Hordeum-Vulgare-L*). *Mol. Gen. Genet.* 207, 446–454.
2. Bohlmann, H., Clausen, S., Behnke, S., Giese, H., Hiller, C., Reimann-Philipp, U., Schrader, G., Barkholt, V., and Apel, K. (1988) Leaf-specific thionins of barley—a novel class of cell wall proteins toxic to plant-pathogenic fungi and possibly involved in the defence mechanism of plants. *Embo J* 7, 1559–1565.
3. Broekaert, W. F., Cammue, B. P. A., De Bolle, M. F. C., Thevissen, K., De Samblanx, G. W., and Osborn, R. W. (1997) Antimicrobial peptides from plants. *Crit. Rev. Plant Sci.* 16, 297–323.
4. Broekaert, W. F. (1993) Synergistic Enhancement of the Antifungal Activity of Wheat and Barley Thionins by Radish and Oilseed Rape 2S Albumins and by Barley Trypsin Inhibitors. *Plant Physiol* 103, 1311–1319.
5. Castagnaro, A., Marana, C., Carbonero, P., and Garciaolmedo, F. (1992) Extreme Divergence of a Novel Wheat Thionin Generated by a Mutational Burst Specifically Affecting the Mature Protein Domain of the Precursor. *J. Mol. Biol.* 224, 1003–1009.
6. Castagnaro, A., Segura, A., and Garciaolmedo, F. (1995) High Conservation among Sequences Encoding Type-V Thionins in Wheat and Aegilops. *Plant Physiol.* 107, 1475–1476.
7. Castro, M. S., and Fontes, W. (2005) Plant defense and antimicrobial peptides. *Protein Pept Lett* 12, 13–18.
8. Evett, G. E., Donaldson, D. M., and Vernon, L. P. (1986) Biological properties of *Pyrularia* thionin prepared from nuts of *Pyrularia pubera*. *Toxicon* 24, 622–625.
9. Florack, D. E., and Stiekema, W. J. (1994) Thionins: properties, possible biological roles and mechanisms of action. *Plant Mol Biol* 26, 25–37.
10. Hughes, P., Dennis, E., Whitecross, M., Llewellyn, D., and Gage, P. (2000) The cytotoxic plant protein, beta-purothionin, forms ion channels in lipid membranes. *J Biol Chem* 275, 823–827.
11. Kramer, K. J., Klassen, L. W., Jones, B. L., Speirs, R. D., and Kammer, A. E. (1979) Toxicity of purothionin and its homologues to the tobacco hornworm, *Manduca sexta* (L.) (Lepidoptera: Sphingidae). *Toxicol Appl Pharmacol* 48, 179–183.
12. Li, S. S., Gullbo, J., Lindholm, P., Larsson, R., Thunberg, E., Samuelsson, G., Bohlin, L., and Claesson, P. (2002) Ligatoxin B, a new cytotoxic protein with a novel helix-turn-helix DNA-binding domain from the mistletoe *Phoradendron liga*. *Biochem. J.* 366, 405–413.
13. Llanos, P., Henriquez, M., Minic, J., Elmorjani, K., Marion, D., Riquelme, G., Molgo, J., and Benoit, E. (2004) Neuronal and muscular alterations caused by two wheat endosperm



- proteins, puroindoline-a and alpha1-purothionin, are due to ion pore formation. *Eur Biophys J* 33, 283–284.
14. Richard, J. A., Kelly, I., Marion, D., Auger, M., and Pezolet, M. (2005) Structure of betapurothionin in membranes: a two-dimensional infrared correlation spectroscopy study. *Biochemistry* 44, 52–61.
  15. Richard, J. A., Kelly, I., Marion, D., Pezolet, M., and Auger, M. (2002) Interaction between beta-Purothionin and dimyristoylphosphatidylglycerol: a (31)P-NMR and infrared spectroscopic study. *Biophys J* 83, 2074–2083.
  16. Sauviat, M. P. (1990) Effect of Phoratoxin-B, a Toxin Isolated from Mistletoe, on FrogSkeletal-Muscle Fibers. *Toxicon* 28, 83–89.
  17. Schmidt, A., Teeter, M., Weckert, E., and Lamzin, V. S. (2011) Crystal structure of small protein crambin at 0.48 Å resolution. *Acta Crystallogr. Sect. F. Struct. Biol. Cryst. Commun.* 67,424–8.
  18. Schraderfischer, G., and Apel, K. (1994) Organ-Specific Expression of Highly Divergent Thionin Variants That Are Distinct from the Seed-Specific Crambin in the Crucifer *CrambeAbyssinica*. *Mol. Gen. Genet.* 245, 380–389.
  19. Stein, G. M., Bussing, A., Schaller, G., Pfuller, U., and Schietzel, M. (1998) Thionins frommistletoe: Viscotoxin-associated effects on human granulocytes. *Ann. Oncol.* 9, 87.
  20. Stein, G. M., Pfuller, U., and Schietzel, M. (1999) Viscotoxin-free aqueous extracts from European mistletoe (*Viscum album L.*) stimulate activity of human granulocytes. *Anticancer Res.* 19, 2925–2928.
  21. Terras, F., Schoofs, H., Thevissen, K., Osborn, R. W., Vanderleyden, J., Cammue, B., andBroekaert, W. F. (1993) Synergistic Enhancement of the Antifungal Activity of Wheat and Barley Thionins by Radish and Oilseed Rape 2S Albumins and by Barley Trypsin Inhibitors. *Plant Physiol* 103, 1311–1319.
  22. Thevissen, K., Ghazi, A., De Samblanx, G. W., Brownlee, C., Osborn, R. W., and Broekaert, W. F. (1996) Fungal membrane responses induced by plant defensins and thionins. *J. Biol. Chem.* 271, 15018–25.
  23. Thevissen, K., Terras, F. R., and Broekaert, W. F. (1999) Permeabilization of fungal membranes by plant defensins inhibits fungal growth. *Appl Env. Microbiol* 65, 5451–5458.
  24. Wang, F., Naisbitt, G. H., Vernon, L. P., and Glaser, M. (1993) Pyricularia thionin binding to and the role of tryptophan-8 in the enhancement of phosphatidylserine domains in erythrocytemembranes. *Biochemistry* 32, 12283–12289.

### 6.2.3. ლიპიდების არასპეციფიკური გადამტანი პეპტიდები (ns-LTPS)

ns-LTPS-ი წარმოადგენს პეპტიდებს, რომლებიც სავარაუდოდ, ცოცხალ ორგანიზმებში ფართოდ არის გავრცელებული. თუმცა ძირითადად, გვხვდება უმაღლეს მცენარეებში. დიდი ალბათობით, ისინი მონაწილეობენ უჯრედულ და გარეუჯრედულ დონეზე ლიპიდები ცვლაში. ტერმინი „არასპეციფიკური“ მომდინარეობს მათ შესაძლებლობებთან მოახდინონ სხვადასხვა ტიპის, პოლარული ლიპიდების, ფოსფოლიპიდების, გლიკოლიპიდების და სხვა ნაერთების მობილიზაცია. მცენარეებში, აღნიშნული ლიპიდები წარმოქმნიან გარე დამცავ შრეს (4;7).

ns-LTPS-ი ძირითადად 6.5-დან 10.5-მდე კდა. მასის პეპტიდებია [3]. თუმცა, ხორბლის

ზოგიერთი სუპეროჯახის წარმომადგენლების მასა მომწიფებული ცილების N ან C კიდურა ბოლოების გაფართოების გამო, აღწევს 13-15 კდა-მდე [2]. ამ ჯგუფში შემავალი პეპტიდების თითქმის ყველა წარმომადგენელი შეიცავს 8 ცისტეინურ მოტივს, რომელიც ოთხ დისულფიდურ ხიდაკებს ქმნის [4;7]. ცისტეინის ნაშთების მიხედვით, გამოყოფილია პეპტიდები, რომლებიც გვხვდება არაბიდოფსისში, ბრინჯსა და ხორბალში. თითქმის ყველა ns-LTPS-ში არ გვხვდება ამინომჟავა ტრიფტოფანი. გამონაკლისია, მაგალითად; არაბიდოფსისა და ბრინჯში აღმოჩენილი ცალკეული იზომორფები, რომლებიც ტრიფტოფანის 1-2 ნაშთს შეიცავს [2].

ns-LTPS-ი მაღალი კონცენტრაციით გვხვდება მცენარეთა ჭურჭლოვან სისტემაში და სავარაუდოდ მონაწილეობენ უჯრედის მემბრანის ბიოგენეზში. მცენარის ნორმალური განვითარების პროცესში, ანტიმიკრობულ და ჭრილობის შედეგად განვითარებულ დამცავ რეაქციებში [7;9).

ზოგიერთი ns-LTPS-ი in vitro ავლენს ანტიბაქტერიულ და ანტისოკოვან თვისებებს. ისინი იწოდებიან PR-14 კლასის ცილებად. ჭარხალიდან გამოყოფილია 9 კდა მასის მქონე სუბერთეულები, რომელმაც დათრგუნა ზოგიერთი სახეობის სოკოს ჰიფების ზრდა. ქერიდან და სიმინდიდან გამოყოფილი პეპტიდები უარყოფით გავლენას ახდენენ *Clavibacter michiganensis* subsp. *sepedonicus*, *Fusarium solani* და ბაქტერიულ პათოგენზე *Pseudomonas solanacearum* [12;15;16].

ტრანსგენური ტიპის ექსპერიმენტებმა დაადასტურა ns-LTPS-ის მიკროოგანიზმებისაგან დაცვის შესაძლებლობები. ქერის ns-LTPS-ის გენების გადატანამ და ექსპრესიამ თამბაქოსა და არაბიდოფსისში უზრუნველყო მათი სოკოვანი პათოგენებისაგან დაცვა [11].

ხახვის ns-LTPS-ის (Ace-AMP1) მაკოდირებელი გენების გადატანამ ნემსიწვერასა (*geranium*) და ვარდში, ისინი დაიცვა სოკოვანი პათოგენებისაგან [1;8].

ns-LTPS-ს გარდა მიკროოგანიზმებისაგან მცენარეთა თავდაცვისა აქვს სხვა შესაძლებლობებიც. მაგალითად; ბრინჯის ns-LTPS-ის გენის პრომოტორების ანალიზმა, აჩვენა მათი როლი მცენარეთა ორგანოების განვითარებაში. პარალელურად, პეპტიდის საწინააღმდეგო მოქმედება, ვლინდებოდა პათოგენური სოკოს-*Magnaporthe grisea*-ს მიმართ [5].

მზესუმზირას თესლებიდან გამოყოფილი ns-LTPS-ი კერძოდ, HaAP10 (არაბიდოფსისში მისი ანალოგია - LTP4-ი), მოქმედებს *Fusarium solani*-ის სპორების სიცოცხლისუნარიანობაზე. მაღალ კონცენტრაციებში იწვევს სოკოს ლეტალობას. პეპტიდი მემბრანის გავლით შედის ინტაქტურ სპორებში [13].

ველური ბალახიდან *Echinochloa crusgalli*, გამოყოფილმა პეპტიდმა მოლეკულური მასით 9 კდა. გამოიწვია კარტოფილის და პომინდვრის ფიტოპტოროზის გამომწვევი სოკოს ზრდის შეფერხება [14].

ns-LTPS-ს სპეციფიკური სპეციფიკური იზოფორმები მონაწილეობენ მცენარეების აბიოტური სტრესის დამცავ მექანიზმებში (მარილიანობა, გვალვა და აშ.). ქერის პეპტიდებმა HvLtp4.2 and HvLtp4.3 გამოავლინეს მდგრადობა სიცივის სტრესის მიმართ [4;10].

ბრინჯის LTP-1, რომელიც გამომუშავდება *Magnaporthe grisea*-თი ინფიცირების დროს, ასევე მცენარეში სინთეზირებას იწყებს მექანიკური სტრესის პირობებშიც. ხორბალი კი ნიადაგში მარილიანობის მომატებას, უპირისპირებს TaLTP1-ის სინთეზს [5;6].

იალლუნიდან (*Tamarix hispida*) გამოყოფილია და შესწავლილია 14 ns-LTPS-ს, რომლებიც გამომუშავდებიან სხვადასხვა სტრეს ფაქტორების პირობებში. მაგალითად, მომატებული მარილიანობის, გაუწყლოვების, გატუტიანების და კადმიუმის მარილების მომატებისას [17].

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Bi Y-M, Cammue BPA, Goodwin PH, Krishna Raj S, Saxena PK (1999) Resistance to *Botrytis cinerea* in scented geranium transformed with a gene encoding the antimicrobial protein Ace-AMP1. *Plant Cell Rep* (1999) 18: 835-840.
2. Boutrot F, Chantret N, Gautier MF (2008) Genome-wide analysis of the rice and *Arabidopsis* non-specific lipid transfer protein (nsLtp) gene families and identification of wheat nsLtp genes by EST data mining. *BMC Genomics* 9: 86.
3. Douliez JP, Michon T, Elmorajani K, Marion D (2000) Structure, biological and technological functions of lipid transfer proteins and indolines, the major lipid binding proteins from cereal kernels. *J Cereal Sci* 32: 1-20.
4. Garcia-Olmedo F, Molina A, Alamillo J, Rodriguez-Palenzuela P (1998) Plant defence peptides. *Biopolymers* 47: 479-491.
5. Guiderdoni E, Cordero MJ, Vignols F, Garcia-Garrido JM, Lescot M, Tharreau D, Meynard D, Ferriere N, Nottoghem JL, Delseny M (2002) Inducibility by pathogen attack and developmental regulation of the rice *Ltp1* gene. *Plant Mol Biol* 49: 683-699.
6. Jang CS, Lee HI, Chang SI, Seo YW (2004) Expression and promoter analysis of the *TaLTP1* gene induced by drought and salt stress in wheat (*Triticum aestivum* L.). *Plant Sci* 2004: 995-1001.
7. Kader JC (1996) Lipid-transfer proteins in plants. *Annu Rev Plant Physiol Plant Mol Biol* 47: 627-654.
8. Li X, Gasic K, Cammue B, Broekaert W, Korban SS (2003) Transgenic rose lines harboring an antimicrobial protein gene, Ace-AMP1, demonstrate enhanced resistance to powdery mildew (*Sphaerotheca pannosa*) *Planta* 218: 226-232.
9. Marion D, Bakan B, Elmorjani K (2007) Plant lipid binding proteins: properties and applications. *Biotech Adv* 25: 195-197.
10. Molina A, Diaz I, Vasil I, Carbonero P, Garcia-Olmedo F (1996) Two cold-inducible genes encoding lipid transfer protein LTP4 from barley show differential responses to bacterial pathogens. *Mol Gen Genet* 252: 162-168.
11. Molina A, Garcia-Olmedo F (1997) Enhanced tolerance to bacterial pathogens caused by the transgenic expression of barley lipid transfer protein LTP2. *Plant J* 12: 669-675.
12. Molina A, Segura A, Garcia-Olmedo F (1993) Lipid transfer proteins (nsLTPs) from barley and maize leaves are potent inhibitors of bacterial and fungal plant pathogens. *FEBS Lett* 316: 119-122.
13. Regente MC, Giudici AM, Villalain JL, de la Canal L (2005) The cytotoxic properties of a plant lipid transfer protein involve membrane permeabilization of target cells. *Lett Applied Microbiol* 40: 183-189.
14. Rogozhin EA, Odintsova TI, Musolyamov, A, Smirnov AN, Babakov AV, Egorov TA, Grishin EV (2009) Purification and characterization of a novel lipid transfer protein from caryopsis of barnyard Grass (*Echinochloa crusgalli*). *Appl Biochem Microbiol* 45: 363-368.

15. Terras FRG, Goderis IJ, Van Leuven F, Vanderleyden J, Cammue BPA, Broekaert WF (1992) In vitro antifungal activity of a radish (*Raphanus sativus* L.) seed protein homologous to nonspecific lipid transfer proteins. *Plant Physiol* 100: 1055-1058.
16. Velazhahan R, Radhajayalakshmi R, Thangavelu R, Muthukrishnan S (2001) An antifungal protein purified from pearl millet seeds shows sequence homology to lipid transfer proteins *Physiol Plant* 4: 417-421.
17. Wang C, Yang C, Gao C, Wang Y (2009) Cloning and expression analysis of 14 lipid transfer protein genes from *Tamarix hispida* responding to different abiotic stresses. *Tree Physiol* 29: 1607-1619.

#### 6.2.4. ჰევეინის მსგავსი მცენარეული პეპტიდები

ჰევეინთან მსგავსების გამო, ჰევეინის მსგავსი ანტიმიკრობული პეპტიდები გაერთიანებულია ერთ ოჯახში. ჰევეინი არის 43 წევრიანი ქიტინდაკავშირებული სტრუქტურის მქონე პეპტიდი. ჰევეინი აღმოჩენილია *Hevea brasiliensis*-ში [11]. ეს ცილები მიეკუთვნება ქიტინის (N-აცეტილგლუკოზამინის პოლიმერი - GlcNAc) შემზოქავ და GlcNAc ან N-აცეტილნეირამინის მჟავას (NeuNAc) შემცველი ცილების ჯგუფს [1;8]. რამდენადაც ქიტინი არ არის აღმოჩენილი მცენარეში და ფართოდ გვხვდება სოკოებსა და ნემატოდებში, გამოთქმულია მოსაზრება, ქიტინშემზოქავი ცილების, მცენარეთა პარაზიტებისაგან დაცვაში მონაწილეობის შესახებ.

ყველა მცენარეული ქიტინშემზოქავი ცილები, უკიდურეს შემთხვევაში შეიცავს ერთ ქიტინდაკავშირებულ (ჰევეინურ) დომენს, რომელიც 35-40 ამინომჟავური ნაშთისაგან შედგება. დომენი მოიცავს რამდენიმე ჰევეინური უბნის შემქნელ კონსერვატორულ ამინომჟავურ ნაშთებს (ცისტეინს, გლიცინს და არომატულ ამინომჟავებს).

ჰევეინის გარდა, ქიტინდამაკავშირებელ ცილებს მიეკუთვნება ზოგიერთი ლექტინი,<sup>87</sup> ქიტინაზები და ჰევეინის მსგავსი ანტიმიკრობული პეპტიდები [1;8].

ჰევეინის მსგავსი ანტიმიკრობული პეპტიდები წარმოქმნის ცალკეულ, ერთდომენიან ქიტინშემზოქავი ცილების ოჯახს, რომელთა წარმომადგენლები განსხვავდებიან, შიდამოლეკულური დისულფიდური ბმების წარმომქმნელი ცისტეინის ნაშთების რიცხვის მიხედვით. მათი უმრავლესობა შეიცავს 4 დისულფიდურ ბმას. ამ მხრივ მსგავსია I და IV ქიტინშემზოქავი ქიტინაზების კლასის დომენები.

ჰევეინის მსგავსი ანტიმიკრობული პეპტიდებს 8 ცისტეინური ნაშთით მიეკუთვნება დილის ყვავილის (აბილილი *Ipomoea nil*) თესლებიდან გამოყოფილი პეპტიდები: Pn-AMP1 და Pn-AMP2 და შვრიის პეპტიდი ავეზინი [4;6]. ამ ოჯახში შედის 6 ცისტეინური ნაშთისაგან შექმნილი 3 დისულფიდური ბმის მქონე პეპტიდები, მათ მიეკუთვნება ამარანტის ჰევეინის მსგავსი ანტიმიკრობული პეპტიდები (Ac-AMP1 და Ac-AMP2 *A. Caudatus*-ის თესლებიდან [2]; Ay-AMP -*A. Hypochondriacus*-დან [9] და Ar-AMP - *A. Retroflexus*-დან, ასევე პეპტიდი IWF4, გამოყოფილი შაქრის ჭარხლის შიდაუჯრედული სითხიდან. ამ პეპტიდებს არ გააჩნია C-კიდურა ჰევეინის მსგავსი კანონიკური დომენი [7].

<sup>87</sup>ცილები და გლიკოპროტეინები, გააჩნიათ უჯრედის ზედაპირზე არსებული ნახშირწყლოვანი ნაშთების მაღალსპეციფიკურად შეკავშირების უნარი, რაც აისახება უჯრედების შეწებებაში (აგლუტინაცია).

ამავე ჯგუფში შედის წიწიბურას (*Fagopyrum esculentum* Moench.) ანტიმიკრობული პეპტიდები: Fa-AM1 და Fa-AM2 [3].

Ac-AMP1-ის ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა:

- Val-Gly-Glu-Cys-Val-Arg-Gly-Arg-Cys-Pro-Ser-Gly-Met-Cys-Cys-Ser-Gln-Phe-Gly-Tyr-Cys-Gly-Lis-Gly-Phe-Lys-Tyr-Cys-Gly
- მოლეკულური მასა: 3.025 დალტონი.

გარდა ამ ნაერთებისა, აღწერილია 10 ცისტეინის ნაშთისაგან წარმოქმნილი, 5 დისულფიდური ბმის მქონე ცისტეინური მოტივებით განსხვავებული პეპტიდები. ორი მათგანი გამოყოფილია ხემცენარეებიდან *Eucommia ulmoides*-დან და *Euonymus europaeus*-ის ქერქოვანი საფარველიდან. ასევე, ორი ჰევეინისმსგავსი ანტიმიკრობული პეპტიდები გამოყოფილია ხორბლიდან *Triticum kiharae* და *Leymus arenarius*-დან [10].

ჰევეინის მსგავსი ანტიმიკრობული პეპტიდების მოქმედების სპექტრი საკმაოდ ფართოა. ამარანტის Ac-AMP1 და Ac-AMP2 პეპტიდები ინჰიბირებს გრამდადებითი ბაქტერიების მოქმედებას, თუმცა არააქტიურნი არიან გრამუარყოფითი ბაქტერიების მიმართ. მათი მოქმედების მექანიზმების შესახებ მონაცემები მცირეა. Pn-AMP1-ი აქტინის დეპოლარიზაციის საშუალებით, იწვევს საფუარის უჯრედების დაზიანებას [5].

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Beintema, J. J. (1994) Structural Features of Plant Chitinases and Chitin-Binding Proteins. *Febs Lett.* 350, 159–163.
2. Broekaert, W. F., Marien, W., Terras, F. R. G., Debolle, M. F. C., Proost, P., Vandamme, J., Dillen, L., Claeys, M., Rees, S. B., Vanderleyden, J., and Cammue, B. P. A. (1992) Antimicrobial Peptides from *Amaranthus-Caudatus* Seeds with Sequence Homology to the Cysteine Glycine-Rich Domain of Chitin-Binding Proteins. *Biochemistry* 31, 4308–4314.
3. Fujimura, M., Minami, Y., Watanabe, K., and Tadera, K. (2003) Purification, characterization, and sequencing of a novel type of antimicrobial peptides, Fa-AMP1 and Fa-AMP2, from seeds of buckwheat (*Fagopyrum esculentum* Moench.), *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 67, 1636–1642.
4. Koo, J. C., Lee, S. Y., Chun, H. J., Cheong, Y. H., Choi, J. S., Kawabata, S., Miyagi, M., Tsunasawa, S., Ha, K. S., Bae, D. W., Han, C. D., Lee, B. L., and Cho, M. J. (1998) Two hev einhomologs isolated from the seed of *Pharbitis nil* L. exhibit potent antifungal activity. *BiochimBiophys. Acta-Protein Struct. Mol. Enzymol.* 1382, 80–90.
5. Koo, J. C., Lee, B., Young, M. E., Koo, S. C., Cooper, J. A., Baek, D., Lim, C. O., Lee, S. Y., Yun, D. J., and Cho, M. J. (2004) Pn-AMP1, a plant defense protein, induces actin depolarization in yeasts. *Plant Cell Physiol.* 45, 1669–1680.
6. Li, S. S., and Claeson, P. (2003) Cys/Gly-rich proteins with a putative single chitin-binding domain from oat (*Avena sativa*) seeds. *Phytochemistry* 63, 249–255.
7. Nielsen, K. K., Nielsen, J. E., Madrid, S. M., and Mikkelsen, J. D. (1997) Characterization of a new antifungal chitin-binding peptide from sugar beet leaves. *Plant Physiol.* 113, 83–91.
8. Raikhel, N. V., Lee, H. I., and Broekaert, W. F. (1993) Structure and Function of Chitin-Binding Proteins. *Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.* 44, 591–615.

9. Rivillas-Acevedo, L. A., and Soriano-Garcia, M. (2007) Isolation and biochemical characterization of an antifungal peptide from *Amaranthus hypochondriacus* seeds. *J. Agric. Food Chem.* 55, 10156–10161.
10. Van den Bergh, K. P. B., Proost, P., Van Damme, J., Coosemans, J., Van Damme, E. J. M., and Peumans, W. J. (2002) Five disulfide bridges stabilize a hevein-type antimicrobial peptide from the bark of spindle tree (*Euonymus europaeus* L.). *FEBS Lett.* 530, 181–185.
11. Vanparijs, J., Broekaert, W. F., Goldstein, I. J., and Peumans, W. J. (1991) Hevein – an Antifungal Protein from Rubber-Tree (*Hevea-Brasiliensis*) Latex. *Planta* 183, 258–264.

### 6.2.5. ნოტიინის მსგავსი მცენარეული პეპტიდები

ნოტიინის მსგავსი პეპტიდების პირველი წარმომადგენლები: Mj-AMP1<sup>88</sup> და Mj-AMP2 გამოყვეს გულისაბადან (*Mirabilis jalapa*). ისინი შეიცავენ 6 ცისტეინურ ნაშთს, რომელიც 3 დისულფიდურ ხიდაკს წარმოქმნის სივრცეში. მათ აქვთ „ცისტეინური კვანძის“ სტრუქტურა (inhibitor cystine knot, ICK). დისულფიდური ბმების ორგანიზაცია საერთოა ყველა მოლეკულისათვის: C1–C4, C2–C5, C3–C6 [2].

დღესდღეობით ცნობილია, სხვადასხვა ბიოლოგიური აქტიურობის მქონე, ათასზე მეტი ნოტიინები. მათი ფუნქციებიდან აღსანიშნავია პროტეაზების ინჰიბირება, ანტიმიკრობული, ინსექტიციდური, ნეიროტოქსიკური, ნეირორეგულაციური და ა.შ. მოქმედება [1;8;13]. ცისტეინური მოტივების მიხედვით, ისინი ახლოს დგანან ჰევეინის მსგავს პეპტიდებთან [3;7;15].

ნოტიინის მსგავსი პეპტიდები თრგუნავენ ფიტოპათოგენურ და გრამდადებითი ბაქტერიების ზრდას. Mj-AMP1 და Mj-AMP2 ზემოქმედებს მთელ რიგ ფიტოპათოგენურ სოკოებზე და ზოგიერთ გრამდადებით მიკრობებზე, მაგრამ არ მოქმედებენ გრამუარყოფით ბაქტერიებზე. მიუხედავად იმისა, რომ მათ აქვთ მაღალი ჰომოლოგია, ისინი ძლიერ განსხვავებული სახის ანტისოკოვან აქტიურობას ავლენენ. გარდა ამისა, ამ პეპტიდების ეფექტურობა მკვეთრად ქვეითდება ორვალენტური კათიონების თანაობისას [2].

პეპტიდი Pa-AMP-1, გამოყოფილია ამერიკული ჭიაფერას (*Phytolacca Americana*) თესლებიდან. ის თრგუნავს ზოგიერთი სოკოს და გრამდადებითი ბაქტერიების ზრდას, მაგრამ არ მოქმედებს გრამუარყოფით ბაქტერიებზე და სოკოებზე. აქედან გამომდინარე, ვარაუდობენ, რომ ეს პეპტიდი ურთიერთქმედებს სპეციფიკურ მემბრანულ რეცეპტორებთან და არ უკავშირდება უშუალოდ უჯრედულ მემბრანას [15].

ბარდიდან (*Pisum sativum*) გამოყოფილია პეპტიდი PA1b, რომელიც ხასიათდება მკვეთრად გამოხატული ინსექტიციდური თვისებებით, თრგუნავს V ტიპის პროტონულ ატფ-აზას<sup>89</sup> [5].

<sup>88</sup>Mj-AMP1-ის ამინომჟავური თანმიმდევრობა: Gln-Cys-Ile-Gly-Asn-Gly-Gly-Arg-Cys-Asn-Glu-Asn-Val-Gly-Pro-Pro-Tyr-Cys-Cys-Ser-Gly-Phe-Cys-Leu-Arg-Gln-Pro-Gly-Gln-Gly-Tyr-Gly-Tyr-Cys-Lys-Asn-Arg.

<sup>89</sup>ტრანსლოცირებს პროტონებს შიდაუჯრედულ ორგანელებში.

## 6.2.6. მაკროციკლური პეპტიდები - ციკლოტიდები

ციკლოტიდები მცენარეული პეპტიდების ციკლური სტრუქტურის მქონე ნაერთებია. მოლეკულები ერთდება თავი-კუდის პრინციპით და ქმნიან ცისტეინური კვანძის ტიპის სტრუქტურას, რომელშიც ჩართულია სამი დისულფიდური ბმა. საბოლოოდ მიიღება ციკლური ცისტეინური კვანძი (CCK – cyclic cystine knot), რომელიც უზრუნველყოფს პეპტიდების მაღალ სტაბილურობას ქიმიური და ბიოლოგიური აგენტების მოქმედების წინააღმდეგ [6]. ცისტეინის ნაშთების გარდა, მაღალკონსერვატიულობით ხასიათდება გლიცინის 2; 14, 26-ე და მე-3 მდგომარეობაში მყოფი გლუტამინის მჟავას ნაშთები.

გამოთქმულია მოსაზრება, რომ ციკლოტიდები არიან ნოტინების ქვეოჯახი, რომელიც ასევე ცისტეინური კვანძის შემცველია. პირველად ციკლოტიდები გამოყოფილი იყო იისებრი (Violaceae) და ენდოსებრი (Rubiaceae) ოჯახის მცენარეებიდან, შემდგომში გამოვლინეს სხვა ფარულთესლოვანი მცენარეებიდან. როგორც ჩანს, ციკლოტიდები ფართოდ გავრცელებული პეპტიდებია.

სტრუქტურული თავისებურებების მიხედვით მათ ჰყოფენ სამ ქვეოჯახად. ორი დიდი ქვეოჯახია „მეზუსის“ და „სამაჯურისმაგვარი“ ციკლოტიდები. ისინი ასე იწოდებიან სტრუქტურაში 180 გრადუსიანი ბრუნვის არარსებობის გამო. აღნიშნული ბრუნვა, ძირითადად, პეპტიდურ ბმაში შეაქვს X-Pro ნაშთებს [6;9].

ციკლოტიდების მცირერიცხოვანი ოჯახის წარმომადგენლები ინჰიბირებენ ტრიფსინის აქტიურობას და აქვთ სხვა ციკლოტიდებისაგან განსხვავებული სტრუქტურა [4]. ციკლოტიდები ხასიათდებიან ფართო სპექტრის ბიოლოგიური აქტიურობით. ცალკეული წარმომადგენლები ავლენენ ანტიმიკრობულ [14], ინსექტიციდურ [11], ანტისიმსივნურ/ციტოტოქსიკურ [12], ჰემოლიზურ [10] აქტიურობებს. ზემოქმედებენ ადამიანის იმუნოდეფიციტის გამომწვევ ვირუსზე.

საკუთრივ მცენარეებში ციკლოტიდების სხვა ფუნქციები გამოვლენილი არ არის. აღმოჩენილია რამდენიმე იზომერის სახით. მაღალია ექსპრესიის დონე თესლებში. მათ მიაწერენ დამცავ ფუნქციებსაც [11;14].

პეპტიდები: B1, ცირკულინი A და B, ციკლოფსიქოტრიდი მაღალი აქტიურობით გამოირჩევიან რამდენიმე ბაქტერიული და სოკოვანი შტამების მიმართ [15]. ამასთან, ანტიმიკრობული აქტიურობა დამოკიდებულია არეში მარილების კონცენტრაციაზე. აქედან გამომდინარე ვარაუდობენ, რომ ციკლოტიდების ურთიერთქმედება უჯრედის მემბრანასთან ელექტროსტატიკურია. Calathea-ს B1 პეპტიდი ინჰიბირებს ზამბის ხვატარის (*Heliothis obsoleta*) მატლების ზრდას, რომელიც გაცილებით აქტიურია, ვიდრე სერინული პროტეაზების (მონაწილეობენ მცენარეთა დაცვაში) ტოქსიკური მოქმედება [11;14].

### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Bulet, P., and Stocklin, R. (2005) Insect antimicrobial peptides: structures, properties and gene regulation. *Protein Pept Lett* 12, 3–11.
2. Cammue, B. P., De Bolle, M. F., Terras, F. R., Proost, P., Van Damme, J., Rees, S.

- B., Vanderleyden, J., and Broekaert, W. F. (1992) Isolation and characterization of a novel class of plant antimicrobial peptides from *Mirabilis jalapa* L. seeds. *J Biol Chem* 267, 2228–2233.
3. Chagolla-Lopez, A., Blanco-Labra, A., Patthy, A., Sanchez, R., and Pongor, S. (1994) A novel  $\alpha$ -amylase inhibitor from amaranth (*Amaranthus hypocondriacus*) seeds. *J Biol Chem* 269, 23675–23680.
  4. Chiche, L., Heitz, A., Gelly, J. C., Gracy, J., Chau, P. T., Ha, P. T., Hernandez, J. F., and LeNguyen, D. (2004) Squash inhibitors: from structural motifs to macrocyclic knottins. *Curr Protein Pept Sci* 5, 341–349.
  5. Chouabe, C., Eyraud, V., Da Silva, P., Rahioui, I., Royer, C., Soulage, C., Bonvallet, R., Huss, M., and Gressent, F. (2011) New mode of action for a knottin protein bioinsecticide: pea albumin 1 subunit b (PA1b) is the first peptidic inhibitor of V-ATPase. *J Biol Chem* 286, 36291–36296.
  7. Craik, D. J., Daly, N. L., Bond, T., and Waine, C. (1999) Plant cyclotides: A unique family of cyclic and knotted proteins that defines the cyclic cystine knot structural motif. *J. Mol. Biol.* 294, 1327–1336.
  8. Craik, D. J., Daly, N. L., and Waine, C. (2001) The cystine knot motif in toxins and implications for drug design. *Toxicon* 39, 43–60.
  9. Gracy, J., Le-Nguyen, D., Gelly, J. C., Kaas, Q., Heitz, A., and Chiche, L. (2008) KNOTTIN: the knottin or inhibitor cystine knot scaffold in 2007. *Nucleic Acids Res.* 36, D314–9.
  10. Gruber, C. W., Elliott, A. G., Ireland, D. C., Delprete, P. G., Dessen, S., Goransson, U., Trabi, M., Wang, C. K., Kinghorn, A. B., Robbrecht, E., and Craik, D. J. (2008) Distribution and Evolution of Circular Miniproteins in Flowering Plants. *Plant Cell* 20, 2471–2483.
  11. Henriques, S. T., Huang, Y. H., Rosengren, K. J., Franquelim, H. G., Carvalho, F. A., Johnson, A., Souza, S., Tachedjian, G., Castanho, M. A., Daly, N. L., and Craik, D. J. (2011) Decoding the membrane activity of the cyclotide kalata B1: the importance of phosphatidylethanolamine phospholipids and lipid organization on hemolytic and anti-HIV activities. *J Biol Chem* 286, 24231–24241.
  12. Jennings, C., West, J., Waine, C., Craik, D., and Anderson, M. (2001) Biosynthesis and insecticidal properties of plant cyclotides: the cyclic knotted proteins from *Oldenlandia affinis*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 10614–10619.
  13. Lindholm, P., Goransson, U., Johansson, S., Claesson, P., Gullbo, J., Larsson, R., Bohlin, L., and Backlund, A. (2002) Cyclotides: a novel type of cytotoxic agents. *Mol Cancer Ther* 1, 365–369.
  14. Norton, R. S., and Pallaghy, P. K. (1998) The cystine knot structure of ion channel toxins and related polypeptides. *Toxicon* 36, 1573–1583.
  15. Tam, J. P., Lu, Y. A., Yang, J. L., and Chiu, K. W. (1999) An unusual structural motif of antimicrobial peptides containing end-to-end macrocycle and cystine-knot disulfides. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96, 8913–8918.
  16. Thevissen, K., Osborn, R. W., Acland, D. P., and Broekaert, W. F. (1997) Specific, high affinity binding sites for an antifungal plant defensin on *Neurospora crassa* hyphae and microsomal membranes. *J Biol Chem* 272, 32176–32181.



### 6.2.7. $\alpha$ -ამილაზას ინჰიბიტორები

მასპინძლის ორგანიზმში შესაჭრელად, ფიტოპათოგენები საჭიროებენ უჯრედის მრავალშრიანი, პოლისაქარიდული შრის გადალახვას. მიკროორგანიზმების ექსტრაცელულარული ჰიდროლიზური ფერმენტები, ინვაზიურობის მთავარი ფაქტორებია. მცენარეთა ინფიცირების ადრეულ სტადიებზე მათ გამოიმუშავენს პათოგენები და მონაწილეობენ მცენარეული უჯრედის კედლის პოლისაქარიდების დეგრადაციაში. პასუხად მცენარე ასინთეზებს პოლისაქარიდული და პოლიპეპტიდური ბუნების ინჰიბიტორებს და მათი საშუალებით ანეიტრალებენ პექტინურ ჰიდროლაზებს, ქსილანაზებს, ცელულაზებს და  $\alpha$ -ამილაზას.

$\alpha$ -ამილაზას ინჰიბიტორების უნარი აქვს ზოგიერთპეპტიდს. ერთ-ერთია ნოტიინის მსგავსი  $\alpha$ -ამილაზას ინჰიბიტორები. პეპტიდები შეიცავს ცისტეინური მოტივებს და სივრცით სტრუქტურის მიხედვით ემსგავსებიან ნოტიინისმავარ პეპტიდებს. *Amaranthus hypochondriacus*-დან მიღებულია პეპტიდი AAI. შედგება 32 ამინომჟავური ნაშთისაგან. ფერმენტის ინჰიბირება ხორციელდება მისი აქტიური ცენტრის დაბლოკვით [5;6].

ხოჭო *Tenebrio molitor*-ის მატლებიდან გამოყოფილი AAI პეპტიდი,  $\alpha$ -ამილაზასთან, დაკავშირებისას თრგუნავს ფერმენტის ოთხივე სუბსაიტს. ხოჭოს  $\alpha$ -ამილაზას აქტიურ ცენტრში, სამი კატალიზური მჟავა ბუნების ნაშთები, ინჰიბიტორის მოლეკულის N-კიდურა მიდამოში, რომელიც კრიტიკული მონაკვეთია AAI პეპტიდის აქტიურობის გამოვლენისათვის, არაკოვალენტურად უკავშირდება არგინინის ნაშთებს.

#### 6.2.7.1. დეფენზინის ტიპის $\alpha$ -ამილაზას ინჰიბიტორები

*Sorghum bicolor*-დან გამოყოფილია 47-48 ამინომჟავური ნაშთისაგან შემდგარი 4 დისულფიდური ბმის მქონე პეპტიდები: SI $\alpha$ -1, SI $\alpha$ -2, და SI $\alpha$ -3. ისინი მაღალი აქტიურობით გამოირჩევიან ტარაკანების და კალიების ნაწლავებიდან გამოყოფილი  $\alpha$ -ამილაზების მიმართ. ნაკლებად რეაგირებენ *Aspergillus oryzae*-ს და ადამიანის ნერწყვიდან გამოყოფილ  $\alpha$ -ამილაზებზე. ასევე ინჰიბირებენ ქერის, ღორის კუჭქვეშა ჯირკვლის და *Bacillus sp*-ის  $\alpha$ -ამილაზებს. SI $\alpha$ -1 წარმოდგენილია CS- $\alpha$ -მოტივით, რომელიც ასევე გვხვდება მცენარეულ დეფენზინებსა და კალიუმის არხების მაინჰიბირებელ მორიელის ტოქსინში [3;4].

#### 6.2.8. პროტეაზების ინჰიბიტორი პეპტიდები

ფიტოპათოგენების და მცხოხნავი ცხოველების წინააღმდეგ მოქმედებს მცენარეული პეპტიდები კიდევ ერთი ჯგუფი. ისინი ახდენენ პროტეოლიზური ფერმენტების ინჰიბირებას.

დღესდღეობით ცნობილია, რომ ექსტრაცელულარული პროტეაზები, მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ დაავადებათა პათოგენეზში [2].

გამოყოფილია, რამდენიმე ათეული მცენარეული ინჰიბიტორი. ცისტატინების გამოკლებით ყველა მათგანი, წარმოადგენს სერინული პროტეაზების ინჰიბიტორებს, თუმცა, შეუძლიათ იმოქმედონ სხვა კლასის ფერმენტებზეც.

პროტეაზების პეპტიდური ინჰიბიტორებიდან, აღსანიშნავია, გოგრისებრთა ოჯახის (Cucurbitaceae) წარმომადგენელთა თესლებიდან გამოყოფილი პეპტიდები. მათი სიგრძე განისაზღვრება 28-30 ამინომჟავური ნაშთით. ისინი ერთჯაჭვიანი პეპტიდებია და შეიცავენ სამ დისულფიდურ ბმას [7;9]. სივრცითი სტრუქტურით ნოტიინის მსგავსებია. ამ ჯგუფის ცალკეულ წარმომადგენლებს ციკლური სტრუქტურა აქვთ, რის საფუძველზე მათგან გამოიყოფა მაკროციკლური ანტიმიკრობული პეპტიდების ქვეოჯახი [11;12;15]. აღსანიშნავია, რომ პროტეაზებს ინჰიბირებს კიდევ ორი მცენარეული პეპტიდების ოჯახი. პომიდვრიდან და კარტოფილიდან გამოყოფილი მეტალოკარბოქსიპეპტიდაზების და D-კატეფსინების<sup>90</sup> ინჰიბიტორი პეპტიდები (კარტოფილიდან). მათ შემადგენლობაში შედის დაახლოებით 40 ამინომჟავური ნაშთი, მოლეკულური მასა დაახლოებით 4 000 დალტონი[8]. მაღალი აქტიურობით გამოირჩევიან ცხოველების და მიკროორგანიზმების მეტალოპროტეაზების<sup>91</sup> მიმართ. თუმცა, არ თრგუნავენ საფუარის და მცენარეების ფერმენტებს [10]. მცენარის დაზიანების შემდეგ, სხვა ინჰიბიტორებთან ერთად, ისინი დიდი რაოდენობით გროვდებიან ფოთლებში. მათი ჰომოლოგი პეპტიდები აღმოჩენილია სხვადასხვა ცხოველში [1;13;16;18].

მცენარეული პეპტიდების მეორე ოჯახი ინჰიბირებს ასპარტატულ პროტეაზებს. გამოვლენილია მზესუმზირას ყვავილებში, ქერში, კარტოფილის გორგლებში. კარტოფილის გორგლებიდან გამოყოფილი D-კატეფსინების ინჰიბიტორი პეპტიდები, ასევე თრგუნავენ ტრიფსინის და ქიმოტრიფსინის აქტიურობას [14;17].

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Arolas, J. L., Lorenzo, J., Rovira, A., Castellà, J., Aviles, F. X., and Sommerhoff, C. P. (2005) A carboxypeptidase inhibitor from the tick *Rhipicephalus bursa*: isolation, cDNA cloning, recombinant expression, and characterization. *J. Biol. Chem.* 280, 3441–8.
2. Ball, A. S. (1991) Degradation by *Streptomyces viridosporus* T7A of plant material grown under elevated CO<sub>2</sub> conditions. *FEMS Microbiol Lett* 68, 139–142.
3. Bloch Jr., C., and Richardson, M. (1991) A new family of small (5 kDa) protein inhibitors of insect alpha-amylases from seeds of sorghum (*Sorghum bicolor* (L) Moench) have sequence homologies with wheat gamma-purothionins. *FEBS Lett* 279, 101–104.
4. Bloch Jr., C., Patel, S. U., Baud, F., Zvelebil, M. J., Carr, M. D., Sadler, P. J., and Thornton, J. M. (1998) 1H NMR structure of an antifungal gamma-thionin protein SIalpha1: similarity to scorpion toxins. *Proteins-Structure Funct. Genet.* 32, 334–349.
5. Carugo, O., Lu, S., Luo, J., Gu, X., Liang, S., Strobl, S., and Pongor, S. (2001) Structural analysis of free and enzyme-bound amaranth alpha-amylase inhibitor: classification within the knottin fold superfamily and analysis of its functional flexibility. *Protein Eng.* 14, 639–46.
6. Chagolla-Lopez, A., Blanco-Labra, A., Patthy, A., Sanchez, R., and Pongor, S. (1994) A novel alpha-amylase inhibitor from amaranth (*Amaranthus hypocondriacus*) seeds. *J Biol Chem* 269, 23675–23680.

<sup>90</sup> კატეფსინები ძირითადად ლოკალიზებულია ლიზოსომებში და შლიან უჯრედის გარედან შემოსულ მოლეკულებს.

<sup>91</sup> თუთიის იონებზე დამოკიდებული ენდოპეპტიდაზების ოჯახი.

7. Felizmenio-Quimio, M. E., Daly, N. L., and Craik, D. J. (2001) Circular proteins in plants: solution structure of a novel macrocyclic trypsin inhibitor from *Momordica cochinchinensis*. *J. Biol.Chem.* 276, 22875–82.
8. Hass, G. M., and Hermodson, M. A. (1981) Amino acid sequence of a carboxypeptidase inhibitor from tomato fruit. *Biochemistry* 20, 2256–60.
9. Hara, S., Makino, J., and Ikenaka, T. (1989) Amino acid sequences and disulfide bridges of serine proteinase inhibitors from bitter gourd (*Momordica charantia* LINN.) seeds. *J. Biochem.* 105,88–91.
10. Haukioja, E., and Neuvonen, S. (1985) Induced Long-Term Resistance of Birch Foliage against Defoliators: Defensive or Incidental? *Ecology* 66, 1303.
11. Heitz, A., Hernandez, J. F., Gagnon, J., Hong, T. T., Pham, T. T., Nguyen, T. M., Le-Nguyen,D., and Chiche, L. (2001) Solution structure of the squash trypsin inhibitor MCoTI-II. A new familyfor cyclic knottins. *Biochemistry* 40, 7973–83.
12. Le Nguyen, D., Heitz, A., Chiche, L., Castro, B., Boigegrain, R. A., Favel, A., and Coletti-Previero, M. A. Molecular recognition between serine proteases and new bioactive microproteins with a knotted structure. *Biochimie* 72, 431–5.
13. Liu, Q., Yu, L., Gao, J., Fu, Q., Zhang, J., Zhang, P., Chen, J., and Zhao, S. (2000) Cloning,tissue expression pattern and genomic organization of latexin, a human homologue of ratcarboxypeptidase A inhibitor. *Mol. Biol. Rep.* 27, 241–6.
14. Mares, M., Meloun, B., Pavlik, M., Kostka, V., and Baudys, M. (1989) Primary structure of cathepsin D inhibitor from potatoes and its structure relationship to soybean trypsin inhibitor family. *FEBS Lett.* 251, 94–8.
15. Nilges, M., Habazettl, J., Brünger, A. T., and Holak, T. A. (1991) Relaxation matrixrefinement of the solution structure of squash trypsin inhibitor. *J. Mol. Biol.* 219, 499–510.
16. Normant, E., Martres, M. P., Schwartz, J. C., and Gros, C. (1995) Purification, cDNA cloning, functional expression, and characterization of a 26-kDa endogenous mammalian carboxypeptidaseinhibitor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 92, 12225–9.
17. Petek, M., Turnšek, N., Gašparič, M. B., Novak, M. P., Gruden, K., Slapar, N., Popovič, T.,Štrukelj, B., and Jongsma, M. A. (2012) A complex of genes involved in adaptation of *Leptinotarsadecemlineata* larvae to induced potato defense. *Arch. Insect Biochem. Physiol.* 79, 153–81.
18. Ryan, C. A. (1990) Protease Inhibitors in Plants: Genes for Improving Defenses Against Insects and Pathogens. *Annu. Rev. Phytopathol.* 28, 425–449.

## VII თავი. სოკოების მიერ პროდუცირებული პეპტიდური ანტიბიოტიკები

სოკოების მიერ პროდუცირებული პეპტიდების სინთეზი, ხორციელდება ფერმენტული კომპლექსებით, რიბოსომების მონაწილეობის გარეშე. პეპტიდები ერთმანეთისაგან განსხვავდებიან ქიმიური სტრუქტურის და ბიოლოგიური თვისებების მიხედვით. ისინი მეორადი მეტაბოლიტებია, წარმოიქმნიან იდიოფაზის სტადიაზე, როცა სოკოს აქტიური ზრდა შეწყვეტილია. პეპტიდების სინთეზი სოკოებს შეუძლიათ, სპეციფიკური ხელოვნურად კულტივირების პირობებში, როცა საკვებ არეებს ემატება პეპტიდების წინამორბედი ნაერთები [2;6].

პეპტიდური სოკოვანი ანტიბიოტიკები განიხილება იმ მოლეკულა-კანდიდატებად, რომელთა საშუალებით შესაძლებელია, დაითრგუნოს ანტიბიოტიკებისადმი რეზისტენტული ბაქტერიების ზრდა-განვითარება. გარდა ამისა, მათ გააჩნიათ ანტივირუსული და ავთვისებიანი სიმსივნეების საწინააღმდეგო მოქმედება.

პეპტიდური სოკოვანი ანტიბიოტიკები ზემოქმედებენ, როგორც პროკარიოტული ისე ეუკარიოტულ უჯრედებზეც. მათი მოქმედების მექანიზმი, ლიპიდურ მემბრანულ შრეზე ზემოქმედებაა, სადაც ისინი უპირატესად წარმოქმნიან ამპიფილურ სტრუქტურას, რომელშიც დამუხტული (პოლარული) და ჰიდროფობური ჯგუფები სივრცულად გათიშულია. სოკოვანი პეპტიდების ერთი ნაწილი, შედის მემბრანაში და მისი სისქის შემცირების ხარჯზე, იწვევს მის დაშლას. ფოსფოლიპიდებთან მათი დაკავშირების შედეგია ტრანსმემბრანული ელექტროქიმიური პოტენციალის ცვლილება და უჯრედისათვის აუცილებელი იონების დაკარგვა [4;5].

ბაქტერიული მემბრანების შემადგენლობაში, დიდი რაოდენობით შედის უარყოფითად დამუხტული ფოსფოლიპიდები (მაგალითად; ფოსფატიდილეთილენამიდი - გრამუარყოფით ან ფოსფატიდილგლიცერინი - გრამდადებით ბაქტერიებში) [4;5].

ეუკარიოტული უჯრედის მემბრანები, შეიცავს ელექტრონეიტრალურ ლიპიდებს, მაგალითად: ფოსფატიდილქოლინს და ფოსფატიდილსერინს.

ამრიგად, დადებითად დამუხტული ანტიმიკრობული პეპტიდები, სელექტიურად შლიან ბაქტერიულ მემბრანებს, მათ ზედაპირზე არსებული უარყოფითი მუხტის გამო. ამ პეპტიდების მოლეკულები ადვილად შედიან გრამუარყოფითი ბაქტერიების შიდა მემბრანებზე, დესტაბილიზირდება ლიპიდური ბიშრის მემბრანებთან შეერთებული ორგანული კათიონების არსებობა. შედეგად გარე მემბრანაზე ჩნდება პორები, რაც საშუალებას აძლევს პეპტიდებს დიდი რაოდენობით შევიდნენ უჯრედის შიგნით. ანტიმიკრობული პეპტიდების ზემოქმედების პროცესში, გრამდადებითი ბაქტერიების მემბრანის ლიპიდური ბიშრის დესტაბილიზაციაში, მნიშვნელოვან როლს ასრულებს პეპტიდების კიდურა ამინომჟავური ნაშთები, ზედაპირული სტრუქტურის ჰეტეროგენულობა და სხვა. ისინი განისაზღვრება პეპტიდების ამინომჟავური შემადგენლობის სხვაობით და ლიპიდების პოლარული თვისებებით. ყოველივე აღნიშნული განაპირობებს პეპტიდების მოლეკულურ სელექტივობას სხვადასხვა ტიპის მემბრანების მიმართ. მაგალითად, ანტიმიკრობული პეპტიდი - ალამეტიცინი აქტიურია მრავალი პროკარიოტის მიმართ, რომელთა მემბრანები ჭარბად შეიცავს ფოსფატიდილეთილენამიდს, ვიდრე ეუკარიოტების უჯრედული მემბრანები. მეტი აქტივობა შეინიშნება, მაღალი, ჯამური დადებითი მოლეკულის მუხტის მქონე

სტრუქტურირებულ  $\alpha$ -პეპტიდებში. მათში გამოხატულია ამპიფილურობა (ხაზოვან მოლეკულებში - ამპიფატურობა). თუმცა, ამ პარამეტრების გაზრდა იწვევს ჰემოლიზური აქტიურობის ზრდას და სპეციფიკურობის დაქვეითებას [6].

სოკოების მიერ პროდუცირებული პეპტიდური ანტიბიოტიკებიდან, ჭარბობს ციკლოპეპტიდები და ციკლოდეფსიპეპტიდები. ისინი გამოირჩევიან ფიზიკურ-ქიმიური და პეპტიდაზების ზემოქმედების მიმართ მდგრადობით, ვიდრე ხაზოვანი პეპტიდები. ციკლური პეპტიდების მნიშვნელოვანი თვისება არის სამიზნესთან ურთიერთობისას კონფორმაციული მოდიფიკაციების დიდი შესაძლებლობა. ციკლური სტრუქტურის დარღვევა ხშირად იწვევს მათი ბიოლოგიური აქტიურობის დაკარგვას. სოკოების ციკლური პეპტიდები - ფართოდ გამოიყენება სამკურნალო პრაქტიკაში, როგორც ანტიბიოტიკების, ისე იმუნოსუპრესორების სახით. მათ შორის ყველაზე ცნობილი ნაერთებია: ციკლოსპორინები და ექინოკანდინები.

ციკლოსპორინი.

- ემპირიული ფორმულა:  $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$
  - ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: D-Ala-Leu-Leu-Val-Thr-Abu-Sar-Leu-Val-Leu-Ala
- მოლეკულური მასა: 1202.6 დალტონი.

ციკლოსპორინები ციკლური პოლიპეპტიდებია და შედგებიან 11 ამინომჟავური ნაშთისაგან. ისინი წარმოქმნიან მიცელარული სოკოები: *Tolypocladium infatum*, *Trichoderma polysporum*, *Cylindrocarpon lucidum*. პირველად ეს ანტიბიოტიკები აღწერილი იყო მე-20 საუკუნის 70-იან წლებში. ამ სახეობის წარმომადგენლები ასინთეზირებენ სტრუქტურულად ახლოს მყოფ ციკლოსპორინებს: A, B, C, ..., U, V, W. ამ ანტიბიოტიკების მიმართ ინტერესი არ არის განპირობებული მათ ანტიმიკრობული თვისებებით, რომელიც არც ისე მაღალია, არამედ მათი იმუნოსუპრესორული მოქმედებით. ისინი სპეციფიკურად და შეუქცევადად ინჰიბირებენ იმუნოკომპეტენტური ლიმფოციტების, განსაკუთრებით T-ჰელპერების უჯრედული ციკლის  $G_0$  და  $G_1$  ფაზებს. გარდა ამისა, უჯრედებში თრგუნავენ ინტერლეიკინ-2-ის წარმოქმნას და უჯრედიდან გასვლას, მათ დაკავშირებას სპეციფიკურ რეცეპტორებთან, არღვევენ ტრანსპლანტანტის მოცილებაში მონაწილე T-უჯრედების დიფერენცირებას და პროლიფერაციას. ამიტომ მათ ფართოდ იყენებენ შესაბამისი ტიპის თერაპიაში [2;6].

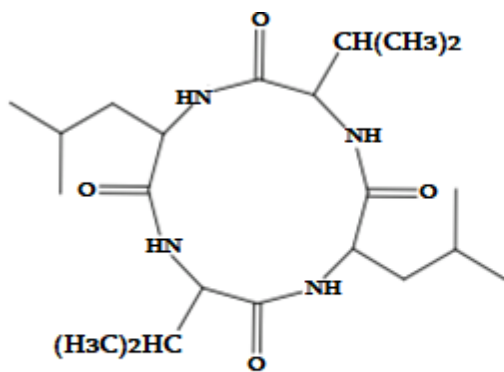
ექინოკანდინები - ცხიმოვანი მჟავების გრძელი ნაშთების მქონე ციკლური პოლიპეპტიდებია. ისინი წარმოადგენენ N-აცეტილირებულ წყალში ხსნად, ალიფატურ რადიკალებთან კოვალენტურად დაკავშირებულ ლიპოპეპტიდებს, რომლებიც გლუკანების სინთეზს თრგუნავენ. ექინოკანდინების ცნობილი პროდუცენტებია: *Glarea lozoyensis* Bills & Pelaez – ასინთეზებს კაპსოფუნგინს; *Aspergillus aculeatus* Iizuka – აკულეოცინ A-ს, *Zalerion arboricola* Buczacki – პნევმოკანდინს, *Aspergillus syndosi* var. *Mulundensis* - მულუნდოკანდინს.

ექინოკანდინები თრგუნავენ (1,3)- $\beta$ -D-გლუკანის სინთეზს, რომელიც უჯრედის კედლის სტრუქტურული და ფუნქციური კომპონენტია. მათი აქტიურობის სპექტრი მოიცავს *Aspergillus*-ის (მათ შორის ამფოტერიცინ B-ს მიმართ რეზისტენტულ შტამებს), *Candida*-ს

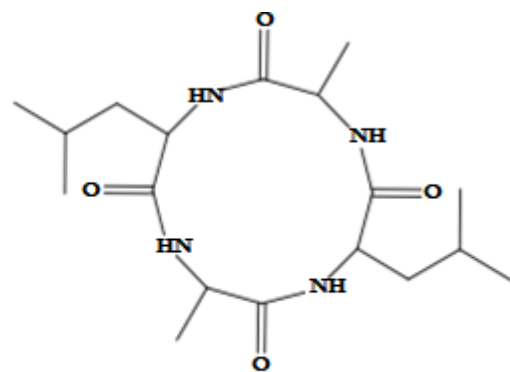
(მათ შორის ფლუკონაზოლის და ინტრაკონაზოლის მიმართ მდგრად იზოლატებს), *Pneumocystis jiroveci*-ის გვარის სოკოებს.

ექინოკანდინები ასევე ინჰიბირებენ მიცელარული სოკოების მოქმედებას. კერძოდ, *Acremonium*, *Curvularia* და *Bipolaris*-ის გვარებს. თუმცა, არააქტიური არიან შემდეგი გვარების წარმომადგენლების მიმართ: *Cryptococcus*, *Scedosporium* და *Fusarium*. ბუნებრივ ექინოკანდინებს გააჩნიათ ძლიერი ჰემოლიზური მოქმედება და მაღალი ტოქსიკურობა, ამიტომ მათ მედიცინაში არ იყენებენ. თუმცა, ამ პეპტიდების საფუძველზე შექმნილია, ნაკლებად ტოქსიკური, ქიმიურად მოდიფიცირებული ანტიბიოტიკები: კაფსოფუნგინი და ცილოფუნგინი.

ფსიქროფილინი D - ციკლური ნიტროპეპტიდია. ციკლის შემადგენლობაში შედის ტრიფტოფანი, ანტრალის მჟავა. პეპტიდის მოლეკულაში ტრიფტოფანის  $\alpha$ -ამინური ჯგუფი გადაქცეულია ნიტროჯგუფად. მისი სინთეზი გამოვლენილია *Penicillium algidum*-ში. პეპტიდი აქტიურია თავგების ლეიკემიური უჯრედული ხაზის P 388-ის მიმართ. მულუნდოკანდინი და დეზოქსიმულუნდოკანდინი - ლიპოციკლოპენტაპეპტიდებია. მათთვის დამახასიათებელია ციკლოპენტაპეპტიდებში უჩვეულო ამინომჟავების - Thr, Ser, 4-OH-Pro, 4-CH<sub>3</sub>-3-OH-Pro, 3,4-დიოქსიჰომოთიროზინის და 3-ოქსიჰომოთიროზინის არსებობა. ნაჩვენებია, რომ ამ ანტიბიოტიკებში შემავალი მეთილტეტრადეკანის მჟავა, აცილირებს თავისუფალ ამინოჯგუფს და განაპირობებს მოლეკულის შეღწევას მიკრობული უჯრედის კედელში [9;10]. აურეობაზიდინი A - ციკლური დეფსიპეპტიდი შედგება 8-L-ამინომჟავური ნაშთისაგან, რომელიც რგოლოვან სტრუქტურაში ბმულია ოქსიმჟავით. მას პროდუცირებენ სოკოს გვარი *Candida* და *Histoplasma capsulatum*-ი. პეპტიდი განსაკუთრებულად აქტიურად თრგუნავს *Toxoplasma gondii*-ის.



**Cyclo-(L-Val-L-Leu-L-Val-L-Leu)**



**Cyclo-(L-Leu-L-Ala-L-Leu-L-Ala)**

სურათი №10. მცენარე *Castanopsis fissa*-დან გამოყოფილი ენდოფიტური სოკოების ციკლური პეპტიდები

## 7.1. ანტიმიკრობული აქტიურობის ხაზოვანი არარიბოსომული პეპტიდები

სოკოების მიერ პროდუცირებული, ხაზოვანი არარიბოსომული პეპტიდებს ჰყოფენ  $\alpha$ -სპირალის კონფორმაციის და პეპტიდებში არსებული ამა თუ იმ ამინომჟავას ნაშთის (გამდიდრებული პროლინით, ტრიფტოფანით ან ჰისტიდინით) სიჭარბის მიხედვით. ხაზოვანი პეპტიდების ამფიპილურ ხასიათს განაპირობებს მემბრანებთან ისეთ ურთიერთობებს, რომლის შედეგად პეპტიდების პოლარული მონაკვეთები ურთიერთქმედებს ფოსფოლიპიდების პოლარულ „თავაკებთან“, ხოლო პეპტიდის ჰიდროფობური მონაკვეთი, ჰიდროფობური ურთიერთქმედების ხარჯზე - მემბრანის ცხიმოვანი მჟავების ნაშთებთან.

ეფრაპეპტინებს პროდუცირებს გვარი *Tolyposcladium*-ი, იზოლირებული იაპონიის ზღვის შლამიდან, გამოიმუშავებს ხაზოვანი პეპტადეკაპეპტიდ ეფრაპეპტინ J-ს. პეპტიდი დოზადამოკიდებულად ინჰიბირებს 2-დეზოქსიგლუკოზა-ინდუცირებულ ლუციფერაზას ექსპრესიას, ადამიანის ფიბროსარკომის უჯრედულ - HT1080 - ხაზში. გარდა ამისა, ეფრაპეპტინ J თრგუნავს HT1080 და MKN-74 <sup>92</sup> უჯრედებში GRP78-ის ექსპრესიას და იწვევს HT1080-ის უჯრედების აპოპტოზს [7].

ეფრაპეპტინების ზოგიერთი წარმომადგენელი არის ბაქტერიული  $F_0F_1$  ატფ-სინტაზის და მცენარეების ფოტოფოსფორილების ინჰიბიტორი. *Trypanosoma*-ს საწინააღმდეგო ანტიპარაზიტული აქტიურობა დაკავშირებულია მიტოქონდრიული მემბრანის პოტენციალის და მიტოქონდრიული  $F_0F_1$  ატფ-სინტაზის დარღვევასთან [1].

A და B ინტეგრამიდები. გამოიმუშავებს სოკოების მრავალი სახეობა. ხშირად მათი პროდუცირება შეინიშნება *Dendroochium*-ის გვარის წარმომადგენლებში. *E. Coli*-ის გენმოდულიცირებული შტამების საშუალებით, სინთეზირებულია დიასტერეომერული ინტეგრამიდი A-ს ანალოგები. ისინი პროლინის ნაცვლად შეიცავს ჰიდროქსიპროლინს. ინტეგრამიდ A-ს გააჩნია ამინოიზოვრბოს მჟავა მე-8 მდგომარეობაში, ხოლო ინტეგრამიდ B-ს - იზოვალინი. C-კიდურა ამინომჟავური ნაშთი წარმოადგენს თავისუფალ კარბოქსილის ჯგუფს, ხოლო N-კიდურა აცეტილირებულია. ინტეგრამიდები სეკრეტირდება პროდუცენტების მიერ კულტურალურ სითხეში და გააჩნიათ ანტივირუსული აქტიურობა. მათ შეუძლიათ აივ-ინტეგრაზას ინჰიბირება, რომელიც წარმოადგენს მასპინძელ უჯრედში ინტეგრაციისათვის, ვირუსის საკვანძო ფერმენტს და ასევე მონაწილეობს პროვირუსული დნმ-ის აწყობაში. ვირუსული ინტეგრაზას დათრგუნვა იწვევს უჯრედებში აივ-ის რეპლიკაციის ეფექტურ ბლოკირებას [11]. ციკადეკაპეპტიდ I და II-ს ასინთეზებს სოკო *Cordyceps heteropoda*. მათ გააჩნიათ ანტივირუსული (თამბაქოს მოზაიკის ვირუსი), ანტიბაქტერიული (*Bacillus cereus*, *Escherichia coli*) და ანტისოკოვანი (*Botrytis cinerea* და *Fusarium oxysporum*) აქტიურობა.

<sup>92</sup> ადამიანის კუჭის კიბოს უჯრედული ხაზი.

### 7.1.1. პეპტაიბოლები

პეპტაიბოლების ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობები:

Ac-Ala-Pro-Aib-Ala-Aib-Ala-Gln-Aib-Val-Aib-Gly-Leu-Aib-Pro-Val-Aib-Aib-Gln-Gln-Pheol

ატრივირიდინი D 2

Ac-Aib-Pro-Aib-Ala-Aib-Ser-Gln-Aib-Val-Aib-Gly-Leu-Aib-Pro-Val-Aib-Aib-Gln-Gln-Pheol

ატროვირიდინი E 3

Ac-Aib-Pro-Aib-Ala-Aib-Ser-Gln-Aib-Vxx-Aib-Gly-Leu-Aib-Pro-Vxx-Aib-Vxx-Gln-Gln-Pheol

ატროვირიდინი F 4

Ac-Aib-Pro-Aib-Ala-Aib-Gly-Gln-Aib-Val-Aib-Gly-Leu-Aib-Pro-Val-Aib-Aib-Gln-Gln-

Pheolატროვირიდინი G 5

Ac-Aib-Pro-Aib-Ser-Aib-Ala-Gln-Aib-Val-Aib-Gly-Leu-Aib-Pro-Val-Aib-Aib-Gln-Gln-Pheol

ატროვირიდინი H 6

Ac-Aib-Pro-Aib-Ala-Aib-Ala-Gln-Aib-Val-Aib-Gly-Val-Aib-Pro-Val-Aib-Aib-Gln-Gln-Pheol

ატროვირიდინი I 7

Ac-Aib-Ser-Val-Ile-Aib-Pro-Leu-Leu-Aib-Pro-Valol

ტრიქობრაცინი D-I 8

Ac-Aib-Pro-Aib-Ala-Aib-Ala-Gln-Aib-Val-Aib-Gly-Leu-Aib-Pro-Val-Aib-Aib-Gln-Gln-Pheol

ალამეტიცინი F509

Ac-Aib-Pro-Aib-Ala-Aib-Ala-Gln-Aib-Val-Aib-Gly-Leu-Aib-Pro-Val-Aib-Iva-Gln-Gln-Pheol

ატროვირიდინი B 10

Ac-Aib-Pro-Aib-Ala-Aib-Aib-Gln-Aib-Val-Aib-Gly-Leu-Aib-Pro-Val-Aib-Aib-Gln-Gln-Pheol

პოლისპორინი B 11

Ac-Aib-Pro-Aib-Ala-Aib-Aib-Gln-Aib-Val-Aib-Gly-Leu-Aib-Pro-Val-Aib-Aib-Glu-Gln-Pheol

ალამეტიცინი II 12

Ac-Aib-Pro-Aib-Ala-Aib-Aib-Gln-Aib-Val-Aib-Gly-Leu-Aib-Pro-Val-Aib-Iva-Glu-Gln-Pheol

ატროვირიდინი J 15

Ac-Aib-Ala-Aib-Ala-Aib-Ala-Gln-Aib-Val-Aib-Gly-Leu-Aib-Pro-Val-Aib-Aib-Gln-Gln-Pheol

ტრიქოკონინი VI 16

Ac-Aib-Ala-Aib-Ala-Aib-Ala-Gln-Aib-Val-Aib-Gly-Leu-Aib-Pro-Val-Aib-Iva-Gln-Gln-Pheol

ტრიქოკონინი VII 17

Ac-Aib-Ala-Aib-Ala-Aib-Ala-Gln-Aib-Val-Aib-Gly-Leu-Aib-Pro-Val-Aib-Iva-Glu-Gln-Pheol

ლონგიბრაცინი BIII<sup>93</sup>

---

პეპტაიბოლები ხაზოვანი პეპტიდების ფართო ჯგუფია. ამ კლასის პირველი წარმომადგენელი - ალამეტიცინი გამოყოფილი იყო სოკო *Trichoderma viride* F30 შტამიდან. ალამეტიცინი არის 12 ახლონათესაური პეპტაბოლების ნაკრები, რომელიც ძირითადად სინთეზირდება ნიადაგის ასკომიცეტებიდან და მათი ანამორფოზებიდან ეს გვარებია: *Trichoderma*, *Emericellopsis*, *Fusarium*.

<sup>93</sup>Sloan Ayers, a Brandie M. Ehrmann, a Audrey F. Adcock, b and et al. Peptaibols from two unidentified fungi of the order Hypocreales with cytotoxic, antibiotic, and anthelmintic activities. *Journal of Peptide Science*. DOI 10.1002/psc.2425



საპროფიტული მიკრომიცეტებიდან, მსგავსი პეპტიდების სინთეზი, დაკავშირებულია ანტაგონიზმის მექანიზმებთან, ხოლო ფიტოპათოგენურ სოკოებში ისინი სიგნალური მოლეკულების როლს ასრულებენ. ზღვაში მობინადრე პარაზიტული სოკოებიდან გამოყოფილია ანტიმიკრობული და ანტისიმსივნური მოქმედების მქონე პეპტიბოლები. გამოვლენილია მათი ათასზე მეტი წარმომადგენელი, 600-ზე მეტი კი აღმოჩენილია სოკო ტრიქოდერმის სხვადასხვა სახეობებში [12].

პეპტიბოლები მაღალი კონცენტრაციით შეიცავს  $\alpha$ -ამინოერბოს მჟავას და არაცილოვან ამინომჟავურ ნაშთებს. მაგალითად, L და D-იზოვალინს, ცის- და ტრანს-4-L-ჰიდროქსიპროლინს, ცის-4-L-მეთილპროლინს,  $\beta$ -ჰიდროქსი-L-ლეიცინს,  $\beta$ -ალანინს, L-პიპეკოლინოვის მჟავას,  $\alpha$ -ეთილირებულ და 2-ამინო-4-მეთილ-6-ჰიდროქსი-8-ოქსიკანონინის მჟავას. აღსანიშნავია, რომ პეპტიბოლების მიმართ პრაქტიკულად არ ვლინდება უჯრედ-სამიზნის რეზისტენტობა [3].

ზერვამიცინი IIB - პეპტიბოლებიდან მეტად შესწავლილი ანტიბიოტიკებია, მას თანდათან ნერგავენ კლინიკურ პრაქტიკაში. გამოიმუშავენ სოკო *Emericellopsis salmosynnemata* და როგორც სხვა ხაზოვან პოლიპეპტიდ ანტიბიოტიკებს, მასაც შეუძლია უჯრედის მემბრანაში წარმოქმნას, პოტენციალ-დამოკიდებული იონური არხები. არსებული მოდელის თანახმად, არხები ფორმირდება ზერვამიცინის მოლეკულების აგრეგატებისაგან, რომელიც სტაბილიზირებულია გლუტამინსა და ჰიდროქსიპროლინის ნაშთებს შორის წყალბადური ბმებით.

*Trichoderma*-ს გვარის სახეობებისათვის, დამახასიათებელია 7-20 ამინომჟავური ნაშთის (ჩვეულებრივ 18-20) მქონე პეპტიბოლები, ცენტრში პროლინის არსებობით, რომელსაც აქვს დამახასიათებელი N-კიდურა აცეტილირებული ამინოჯგუფი ამინოსპირტამდე (მაგალითად, ფენილალანინოლი, ლეიცინოლი ან ვალინოლი), აღდგენილი C კიდურა ნაშთი და დიდი რაოდენობით შეიცავს 2-ამინო-იზობუტირატს. მათი სინთეზი, კატალიზდება არარიბოსომული პეპტიდური სინთეტაზის დომენით (NRPSs).

*Trichoderma*-ს გვარის შტამებიდან პროდუცირებული პეპტიბოლები გაერთიანებულია 1,4,5 და ქვეჯგუფებში. ქვეჯგუფი 1 (SF1) მოიცავს დაახლოებით ყველა ცნობილ 18-20 ამინომჟავური ნაშთის მქონე პეპტიბოლს. ამ ნაშთების გარკვეული ნაწილი ერთმანეთის მსგავსია.

შტამები *T. harzianum*/*Hypocrea lixii* ძირითადად პროდუცირებენ ტრიქოზინებს: HA, MA და PA, ტრიქოვირინ II-ს, ტრიქოტოცინს, ტრიქოკინდინს; *Hypocrea atroviridis*-ი - ჰიპომერაზინ B-ს; *T. Asperellum*-ი - ტრიქოტოცინს და ტრიქოსტრომატიცინს, ყველა ეს პეპტიდი შედგება 18 ამინომჟავური ნაშთისაგან.

*T. stromaticum* და *T. Strigosum*-ი გამოიმუშავენ 19 ამინომჟავური ნაშთისაგან შემდგარ პეპტიბოლებს: ტრიქონინგინს, ტრიქოსტრიგოცინს და ტრიქოლონგინს [8].

*T. reesei* /*Hypocrea jecorina*, *T. longibrachiatum*, *T. citrinoviride*, *T. pubescens* და *T. Strictipile*-დან გამოყოფილია პარაცელზინი; *T. longibrachiatum* და *T.ghanense*-დან - ლონგიბრაქინი; *T. hamatum*, *H. atroviridis* და *T. Brevicompactum*-დან - ალამეტიცინი, ეს პეპტიბოლები შეიცავს 20 ამინომჟავურ ნაშთს.

ქვეჯგუფი 4 აერთიანებს 11 ან 14 ამინომჟავური ნაშთის მქონე პეპტიბოლებს. ეს ჯგუფი უპირატესად შეიცავს 11 ამინომჟავურ ნაშთს. მაგალითად, *T. Viride*-დან გამოყოფილი ტრიქოვერინი; *T. harzianum* /*H. Lixii*-დან - ტრიქორზინი და ქარზიანინი HBI;

T.Pseudokoningii-დან - ქარზიანინი HKVI<sup>94</sup>; H. Atroviridis-დან - ჰიპომურაცინი A; Trichodemaspp.- დან - ტრიქოფუმინ A და B.

ქვეჯგუფი 5 შეიცავს 11 ამინომჟავური ნაშთის მქონე, ხოლო ქვეჯგუფი 9 - შვიდი ამინომჟავური ნაშთის მქონე პეპტიბოლებს. ვინაიდან, მათ შემადგენლობაში შედის ლიპოფილური N-კიდურა ბოლო, აქედან გამომდინარე, უწოდებენ ლიპოპეპტიბოლებს. მათ წარმოქმნის შემდეგი სოკოები: T. Longibrachiatum (ტრიქოგინები); T. Koningii (ტრიქონინგინები); T. Polysporum (ტრიქოპოლინები) და T. Viride (ტრიქოდეცენინები). პენტაბოლების C-კიდურა თანმიმდევრობა, შეიძლება იყოს ამინოსპირტი - ლეიცინოლი (Lol), ფენილალანინოლი (Phol) და ვალინოლოლი (Vol). სხვა პეპტიბოლებში კი ამიდები, თავისუფალი ამინომჟავები; 2,5-დიოქსიპიპერაზინი ან ნახშირწყლოვანი სპირტი. მათ შორის ყველაზე ცნობილია: T. longibrachiatum, T. koningii და T. Viride-დან გამოყოფილი პეპტიბოლები: ტრიქოგინი, ტრიქონინგინი და ტრიქოდეცენინი; T. strigosum და T. Pubescens-დან გამოყოფილი - ლიპოსტრიგოცინი.

ქვეჯგუფი 9 შეიცავს რამდენიმე პეპტიბოლს, მაგალითად, T. Polysporum გამოყოფილი - ტრიქოპოლინი [8;12].

პეპტიბოლები ეფექტურად ინჰიბირებენ გრამდადებით ბაქტერიების და სოკოებს მოქმედებას, შეუძლიათ მცენარეებში დამცავი მექანიზმების გააქტივება. T. pseudokoningii SMF2-დან გამოყოფილი ტრიქოკონინი, აქტივებს მცენარეებში სოკოვანი პათოგენების საწინააღმდეგო ანტიბიოტიკურ აქტიურობას. ტრიქოკონინი IV (TKVI) სოკო F. Oxysporum-ში ინდუცირებს ტოტალურ აპოპტოზს. მცენარე თამბაქოს ფოთლების პეპტიბოლით დამუშავება ამაღლებს მის მდგრადობას მოზაიკის ვირუსის მიმართ [3]. ნაჩვენებია პეპტიბოლებში კალციტონინის (ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონი), მსგავსი ეფექტების არსებობა. ჰემოსტაზის სისტემაზე მოქმედება იწვევს სისხლში Ca<sup>2+</sup>-ის დონის მომატებას.

T. polysporum-დან გამოყოფილი პეპტიბოლები: ტრიქოსპორინი B-VII და B-VIIb ავლენს ანტიტრიპანოსომულ აქტიურობას, კერძოდ, Trypanosoma brucei brucei-ის მიმართ. პეპტიბოლები ხელს უშლიან A ტიპის გრიპის ვირუსის გარსის რეპლიკაციას. გარდა ამისა, უარყოფით გავლენას ახდენენ ვეზიკულური სტომატიტის, აივ-ის ვირუსებზე. ღორის თავის ტვინის ქერქის უჯრედულ კულტურებში ეწინააღმდეგებიან β-ამილოიდური პეპტიდების ფორმირებას, დადებითად მოქმედებენ ჭრილობების შეხორცებაზე [3;11].

<sup>94</sup> ქარზიანინი HKVI-ის ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობა: Ac-Aib-Asn-Ile-Ile-Aib-Pro-Leu-Leu-Aib-Pro-Leuol.

### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Abdalla M., Matasyoh C. Endophytes as producers of peptides: An overview about the recently discovered peptides from endophytic microbes // *Nat. Prod. Bioprospect.* – 2014. – Vol. 4. – P. 257-270.
2. Abid A., Bacha N., Ahmad B., et al. Fungi as chemical industries and genetic engineering for the production of biologically active secondary metabolites // *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* – 2014. – Vol. 4, №11. – P. 859-870
3. Atanasova L., Druzhinina I.S., Jaklitsch W.M. Two hundred *Trichoderma* species recognized based on molecular phylogeny/ In: *Trichoderma: Biology and Applications.* (Eds.) – UK: CABI of Nosworthy Way, Wallingford, Oxon. – 2013.
4. Bocchini G., Palleschi A., Orioni B., et al. Different mechanisms of action of antimicrobial peptides: insights from fluorescence spectroscopy experiments and molecular dynamics simulations // *J. Pept. Sci.* – 2009. – Vol. 15. – P. 550-558.
5. Brakhage A. Regulation of fungal secondary metabolism // *Nature Rev. Microbiology.* – 2012. – P. 1-12
6. Holt A., Killian J.A. Orientation and dynamics of transmembrane peptides: the power of simple models // *Eur. Biophys. J.* – 2010. – Vol. 39. – P. 609-621.
7. McDonagh A., et al. Sub-telomere directed gene expression during initiation of invasive aspergillosis // *PLoS Pathog.* – 2008. – Vol. 4. – e1000154.
8. Neuhof T., Dieckmann R., Druzhinina I., et al. Intact-cell MALDI-TOF mass spectrometry analysis of peptaibol formation by the genus *Trichoderma*. *Hypocrea: can molecular phylogeny of species predict peptaibol structures?* // *Microbiology.* – 2007. – Vol. 153. – P. 3417-3437.
9. Qinggui W. and Xu L. Beauvericin, a bioactive compound produced by fungi: a short review // *Molecules.* – 2012. – Vol. 17. – P. 2367-2377.
10. Ribet D. & Cossart P. Pathogen-mediated posttranslational modifications: a re-emerging field // *Cell.* – 2010. – Vol. 143. – P. 694-702.
11. Sheo B Singh<sup>1</sup>, Kithsiri Herath, Ziqiang Guan, Deborah L Zink, Anne W Dombrowski, Jon D Polishook, Keith C Silverman, Russell B Lingham, Peter J Felock, Daria J Hazuda. Integrin A and B, two novel non-ribosomal linear peptides containing nine C(alpha)-methyl amino acids produced by fungal fermentations that are inhibitors of HIV-1 integrase 2002 May 2;4(9):1431-4. doi: 10.1021/ol025540a.
12. Stoppacher N., Neumann N.K.N., Burgstaller L., et al. The comprehensive peptaibiotics database // *Chem. Biodiv.* – 2013. – Vol. 10, №5. – P. 734-743.

## VIII თავი. ბაქტერიული პეპტიდები - ბაქტერიოცინები

პეპტიდინიზინი გამოყოფილი *Lactococcus lactis*-დან.

- ემპირიული ფორმულა:  $C_{143}H_{230}N_{42}O_{37}S_7$
- ამინომჟავური თანმიმდევრობა: Asn-Val-Asn-Leu-Leu-Ile-Tyr-Ala-Arg-Gln-Cys-Ile-Ile-Leu-Ala-Ile-His-Glu-Glu-Gly-Ser-Ala-Asn.
- მოლეკულური მასა: 3354.07 დალტონი.

ბაქტერიოცინები 2-დან 35 დალტონამდე მოლეკულური მასის მქონე ბაქტერიული პეპტიდებია. ისინი ერთმანეთისაგან განსხვავდებიან ფიზიკურ-ქიმიური და ბიოლოგიური ეფექტებით [24;34]. რძემჟავა ბაქტერიებით პროდუცირებული ბაქტერიოცინების ანტაგონისტურ აქტიურობაზე ზემოქმედებას ახდენს ტემპერატურა, წყალბადიონთა კონცენტრაცია,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$  და სხვა ფაქტორები [9;25].

ბაქტერიოცინების ზოგადი თვისებებიდან აღსანიშნავია მათი დამოკიდებულება ტემპერატურისადმი. ზოგიერთი ბაქტერიოცინი იშლება 48-50°C, ზოგიერთი კი ხანმოკლე დროით ინარჩუნებს მდგრადობას 60-70°C-მდე ტემპერატურის პირობებში, ხოლო ცალკეული წარმომადგენლები კი 100°C-ზეც კი აქტიურები არიან. მაგალითად, ნიზინი 120°C-მდე დუღილის პირობებშიც კი არ კარგავს ბიოლოგიურ აქტიურობას. ბაქტერიოცინები მგრძობიარე არიან პროტეაზების მიმართ. ისინი დაკავშირებული არიან ბაქტერიის უჯრედული კედლისლიპოპოლისაქარიდებთან. თუმცა, ანტიბაქტერიულ აქტიურობას მხოლოდ მოლეკულის ცილოვანი ნაწილი ავლენს [28;32]. ფიზიკურ-ქიმიური თვისებების, ამინომჟავური შემადგენლობის, მათი გამოყოფის და ანტიმიკრობული სპექტრის მიხედვით, ბაქტერიოცინებს ჰყოფენ სამ ძირითად კლასად [3;12;25].

### 8.1. პირველი კლასის ბაქტერიოცინები

პირველ კლასს მიეკუთვნება ლანტიბიოტიკები - დაბალმოლეკულური კათიონური, ჰიდროფობური, ტემპერატურისადმი მედეგი პეპტიდები. მათ შემადგენლობაში შედის იშვიათი თიოფენური ამინომჟავები, მაგალითად: ლანთიონინი, β-მეთილლანთიონინი, დეჰიდროალანინი, დეჰიდრობუტირინი და რამდენიმე თიოეთერული ხიდაკები, რომლებიც ჩაანაცვლებენ დისულფიდურ ბმებს და პეპტიდებს გარკვეულ პოლიციკლურ სტრუქტურას ანიჭებენ [24].

ამ ჯგუფში შედის *Lactococcus* (*Streptococcus*) *lactis*-ის მიერ პროდუცირებული პეპტიდი ნიზინი, ეპიდერმინი და პალიდერმინი, რომლებსაც წარმოქმნის *St. Gallinarum*-ი; სუბტილინი, რომლის პროდუცენტია *B. Subtilis*-ი (თივის ჩხირი).

ნიზინი შეიცავს 34 ამინომჟავურ ნაშთს. მის შემადგენლობაში შედის: ლანთიონინი, β-მეთილლანთიონინი, უჯერი ამინომჟავა დეჰიდროალანინი და β-მეთილდეჰიდროალანინი. ნიზინი ბაქტერიოციდულად მოქმედებს გრამდადებით მიკროორგანიზმებზე: სტრეპტოკოკებზე, სტაფილოკოკებზე, პნევმოკოკებზე, მიკობაქტერიებზე, სპორის წარმომქმნელ აერობულ და ანაერობულ ბაქტერიებზე. მას აქვს

უნარი აღსორბირდეს მის მიმართ მგრძნობიარე მიკროორგანიზმის ზედაპირზე. ნიზინი არღვევს სპორის განვლადობის უნარს და ამცირებს მის გამძლეობას მაღალი ტემპერატურისადმი. Bacillusგვარის აერობული სპოროვანი ბაქტერიებიდან, ნიზინის მიმართ მგრძნობიარეა: Bac. stearothermophilus, Bac. coagulans, Bac. cereus, ისინი ყველაზე ხშირად აზიანებენ რძის პროდუქტებს. გარდა ამისა, ნიზინი უარყოფითად მოქმედებს ანაერობულ სპოროვან გვარზე - Clostridium.ნიზინი გამოიყენება კვების მრეწველობაში, როგორც საკვების ვადის გამახანგრძლივებელი საშუალება (E234) [6].

## 8.2. მეორე კლასის ბაქტერიოცინები

ბაქტერიოცინების უდიდესი ნაწილი ეკუთვნის მეორე კლასს. ისინი წარმოადგენენ დაბალმოლეკულურ კათიონურ თერმოსტაბილურ პეპტიდებს. ბიოლოგიურ აქტიურობას ინარჩუნებენ pH-ის ფართო ზღვრებში (3-9). ადამიანის და ცხოველების მიმართ სუსტად იმუნოგენურები და არატოქსიკურები არიან. მათი მოქმედება გამოიხატება გრამდადებითი ბაქტერიების ციტოპლაზმური მემბრანის დაზიანებაში. ექსპერიმენტული მონაცემების მიხედვით, შეინიშნება მისი დამაზიანებელი გავლენა გრამუარყოფით ბაქტერიებზეც [20;24].

მეორე კლასის ბაქტერიოცინები, ქიმიური აგებულების, ბაქტერიული უჯრედიდან პროდუცირების თავისებურებების და ანტიბაქტერიული მოქმედებების მიხედვით ჰყოფენ 3 ქვეკლასად: IIa, IIb, IIc [10;16;28].

### ქვეკლასი IIa

პედიოცინმსგავსი <sup>95</sup> მოლეკულები. უჯრედის მემბრანის გავლით გამოსვლისას, მათი პრეპეპტიდების მოლეკულებიდან მოიხლიჩება N-ტერმინალური, ორი გლიცინური ნაშთის მქონე ლიდერული თანმიმდევრობა [25]. უჯრედიდან სეკრეციის შემდეგ ამ პეპტიდების მოლეკულური მასა 10 კდა-ია, როგორც წესი, მათ აქვთ ერთი დისულფიდური ხიდაკი. გარემოში მოხვედრის შემდეგ, ისინი უტევენ, ჰიდროფობური ელექტროსტატიკური ურთიერთქმედების სახით, მათ მიმართ მგრძნობიარე ბაქტერიულ უჯრედებს. უჯრედ-სამიზნის ამოსაცნობად აუცილებელია, მათი უჯრედის მემბრანის ზედაპირზე, მანოზა სპეციფიკური რეცეპტორის არსებობა, რომელიც ფოსფოტრანსფერაზული სისტემის ნაწილია. ბაქტერიოცინის მიერ სამიზნე-უჯრედის ამოცნობის მსგავსი მექანიზმი შესაძლებელია გამოყენებული იყოს Listeria-ს გვარის ბაქტერიების საწინააღმდეგოდ [7]. პეპტიდის სპეციფიკური C-ნაწილის დახმარებით, ის შედის მემბრანაში და აზიანებს ბაქტერიას. ექსპერიმენტულად ნაჩვენებია, რომ პეპტიდის შეღწევის ხარისხი დამოკიდებულია ლიპოსომის მუხტზე, ბაქტერიოცინის C-ნაწილის ამინომჟავური ნაშთების განლაგებაზე. IIa ქვეკლასის ბაქტერიები, უჯრედ-სამიზნეში

<sup>95</sup> Pediococcus - პედიოკოკები უმოძრაო, გრამდადებითი, ასპოროგენული ფაკულტატურ-ანაერობული ბაქტერიები, ოჯახი Streptococcaceae. მათ მიერ გამოიმუშავებულ პეპტიდებს, ახასიათებთ ვიწრო მოქმედების სპექტრი, ტოქსიკურებია მხოლოდ ბაქტერიებისათვის.

წარმოქმნიან იონსელექციურ პორებს, საიდანაც იკარგება ბაქტერიისათვის აუცილებელი იონები, ამინომჟავები და სხვა ნაერთები. ეს იწვევს ბაქტერიის უჯრედში იონური ბალანსის, pH-ის ცვლილებას, შედეგად სწრაფად იკარგება ატმ [15].

### IIb ქვეკლასის ბაქტერიოცინები

ამ კლასის ბაქტერიოცინების ბიოლოგიურ აქტიურობას განსაზღვრავს მათ შემადგენლობაში არსებული ორი სხვადასხვა სუბერთეული ან ორი პეპტიდი, რომლებიც სინერგისტის სახით, ერთად ან ცალ-ცალკე მოქმედებს [20;28;32].

IIc ქვეკლასს კი განეკუთვნება ის ბაქტერიოცინები, რომლებსაც არ ახასიათებთ IIa ქვეკლასისათვის დამახასიათებელი ბიოლოგიური აქტიურობა.

### IId ქვეკლასის ბაქტერიოცინები

ბაქტერიოცინების ამ ქვეკლასს აღიარებს ავტორთა მცირე ჯგუფი. მაგალითად, შეიძლება მოვიყვანოთ ბაქტერიოცინი AS-48 [5;11;17;21]. ის წარმოადგენს 7 კდა მოლეკულური მასის ციკლურ პეპტიდს. ამინომჟავური ნაშთები წარმოქმნიან რგოლს [19]. ცნობილია, რომ მოლეკულას ახასიათებს მაღალი კონფორმაციული ცვალებადობა, რაც საშუალებას აძლევს ბაქტერიოცინს დაუკავშირდეს მრავალი სახის ბაქტერიის უჯრედის მემბრანას [4;7;24;].

## **8.3. მესამე კლასის ბაქტერიოცინები**

ამ კლასის წარმომადგენლები არიან ანტიმიკრობული, ტემპერატურის მიმართ მგრძობიარე ცილები. მათი მოლეკულური მასაა 30 კდა. ამკლასის ბაქტერიოცინებს შეუძლიათ გახლიჩონ უჯრედული კედლის მურეინი. ამ კლასში შედის ენტეროლიზინი A.

ხერხემლიანების ორგანიზმში სიმბიოზურ მდგომარეობაში მყოფი ბაქტერიების მიერ ანტიმიკრობული პეპტიდების პროდუქცია, განიხილება, როგორც მაღალი კონკურენტული უნარის მქონე პრობიოტური შტამის თვისება. ისინი მასპინძელი ორგანიზმის, ნაწლავის ლორწოვანი გარსის მასიურ კოლონიზაციას ახდენენ და მონაწილეობენ პათოგენური ბაქტერიების საწინააღმდეგო რეაქციებში [1;22;33]. ანტიმიკრობული პეპტიდები (ამპ) წარმოადგენენ მნიშვნელოვან ფაქტორებს ცხოველმყოფელობის პროცესების მიმდინარეობისას [5;11]. ამპ-ი ფართოდ არის წარმოდგენილი ბაქტერიების შემდეგი გვარის წარმომადგენლებში: *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Lactococcus*, *Pediococcus*, *Enterococcus* და სხვა [14;35]. *Lactobacillus reuteri*-დან პროდუცირებული ამპ, მოლეკულური მასით 5.303 დალტონი, ანტიმიკრობული თვისებებით ახლოს დგას შემდეგი ტიპის ანტიბაქტერიულ პეპტიდებთან - დეფენზინებთან, კატელიციდინებთან და ჰისტატინებთან [29;30].

ლაქტობაქტერიების გვარის წარმომადგენლები ასინთეზებენ შემდეგ ანტიმიკრობულ პეპტიდებს: *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, - ბულგარიცინს; *L.acidophilus* - ლაქტოცინს (*lactocin*), *L.plantarum* - პლანტარიცინს (*plantaricin*), *L.helveticus* - ჰელვეტიცინს (*helveticin*), *L.casei* - კაზეიცინს (*caseicin*), *L.curvatus* - კურვაციცინს (*curvacin*), *L.sakei* - საკაციცინს (*sakacin*) [19;28].

შთამბეჭდავია მათი ანტიმიკრობული მოქმედების სპექტრი. მაგალითად, ადრეული

ასაკის ბავშვებიდან გამოყოფილი ბაქტერიების *L.acidophilus* და *L.rhamnosus*-ის მიერ პროდუცირებული პეპტიდები ანტაგონისტურად მოქმედებენ შემდეგ ბაქტერიებზე: *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* და *Clostridium perfringens* [27]. *L.paracasei* პროდუცირებს ბაქტერიოცინ B-217-ს, *L. Plantarum*-ის შტამები კი ST23LD და ST341LD-ს, ისინი დამლუპველად მოქმედებენ: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Bacillus cereus*, *Salmonella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* ბაქტერიებთან მიმართებაში [18;23].

პლანტარიცინი (მოლეკულური მასა 1.558 დალტონი. წარმოქმნის *L.plantarum*-ის Lp31 შტამი) ტესტ-კულტურებში აქტიური აღმოჩნდა *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* და *Pseudomonas spp.* წინააღმდეგ [26].

აღსანიშნავია, რომ *L.acidophilus*-ის მიერ გამოყოფილი ლაქტოცინ B-ს, სუფთა სახით აღმოაჩნდა შიდასახეობრივი ანტიმიკრობული აქტიურობა ლაქტობაქტერიების: *L.leichmanii*, *L.helveticus*, *L.lactis* და *L.delbrueckii*-ის მიმართ [2].

#### 8.4. *Bacillus*-ის გვარის ბაქტერიოცინები

ცნობილია, რომ ყველაზე მეტად ბაქტერიოცინების პროდუცენტია *Bacillus*-ის გვარის ბაქტერიები. მაგალითად, ამ გვარის ერთ-ერთი წარმომადგენელია *B. subtilis* (თივის ჩხირი) წარმოქმნის 200-ზე მეტ ანტიბიოტიკს, რომლებიც მოქმედების სპექტრის მიხედვით რამდენიმე ჯგუფად იყოფა:

1. პეპტიდები (მაგალითად, ედეინი), რომლებიც თრგუნავენ 30S რიბოსომული კომპლექსის წარმოქმნას და ინჰიბირებენ დნმ-ის სინთეზს;
2. ციკლური ოლიგოპეპტიდები (მაგალითად, ბაციტრაცინი), თრგუნავს პათოგენური ბაქტერიების უჯრედული კედლის სინთეზს;
3. ხაზოვანი ან ციკლური ოლიგოპეპტიდები, მემბრანის ფუნქციის დამრღვევი გრამიციდინი, თიროციდინი და რნმ-ის ფუნქციის დამრღვევი მაგალითად; ტიროტრიცინი;
4. ამინოგლიკოზიდური ანტიბიოტიკი - ბუტიროზინი.

ბოლო წლებში *B. Subtilis*-ის მიერ პროდუცირებული არაერთი ანტიბიოტიკი გამოვლინდა. მაგალითად, ატერმინი, ასპერგილუსის ფაქტორი, ბაცილიპინი, ბაცილიზინი, ბაცილომიქსინი, ბაცილინი, გლობიცინი, სუბტენოლინი, ტოქსიმიცინი და სხვა [17;21]. ეს პეპტიდ-ანტიბიოტიკები შერჩევითად თრგუნავს პათოგენურ და პირობით პათოგენურ ბაქტერიების ზრდა-განვითარებას, იწვევენ მათ განადგურებას. პარალელურად, ნეიტრალურ დამოკიდებულებაში არიან ძუძუმწოვრების სასარგებლო მიკროფლორის წარმომადგენლებთან, მაგალითად, ლაქტო- და ბიფიდობაქტერიებთან.

#### 8.5. ბაქტერიოცინების მოქმედების მექანიზმი

დადგენილია, რომ ლაქტოცინები, რეცეპტორების სახით იყენებენ უჯრედ-სამიზნის ზედაპირზე არსებულ მანოზო-ფოსფოტრანსფერაზული სისტემის (man-PTS) ცილებს. უჯრედთან მიმაგრების შემდეგ, მიმდინარეობს ბაქტერიოცინის ტრანსლოკაცია უჯრედის შიგნით და შედეგად მემბრანებში წარმოიქმნება პორები. ამ პორებიდან

გამოედინება უჯრედის შიგთავსი და საბოლოო ჯამში ბაქტერია ილუპება. ვარაუდობენ, რომ პორების განვითარება მიმდინარეობს ბაქტერიოციტის მოლეკულის ოლიგომერიზაციის ან man-PTS<sup>96</sup> დაშლის გამო [5;28].

აღსანიშნავია, რომ ის უჯრედები, რომლებიც რეზისტენტულები არიან ბაქტერიოციტების მიმართ, უჯრედის ზედაპირზე გააჩნიათ ცილა, რომელიც არ არის დაკავშირებული man-PTS-ის კომპონენტებთან. ცილა-სამიზნესთან პროტექტული ცილის დაკავშირება შეინიშნება საკვებ არეში ბაქტერიოციტის არსებობის შემთხვევაში. ამ გზით მიმდინარეობს ცილა-სამიზნის ბლოკირება, რაც შეუძლებელს ხდის უჯრედის დალუპვისათვის აუცილებელი შემდგომი რეაქციების წარმართვას. ბაქტერიული უჯრედები, რომლებსაც აქვთ ბაქტერიოციტების სინთეზის უნარი, უჯრედის ზედაპირზე მოეპოვებათ შესაბამის რეცეპტორთან მჭიდროდ დაკავშირებული პროტექტული ცილა და ამ სახით იცავენ თავს დალუპვისაგან. ყველა აღწერილ შემთხვევაში, უჯრედის შიდა მემბრანის მხარეს, მიუხედავად რეცეპტორის მდგომარეობისა, მასთან მიერთებულია სპეციალური ცილა, რომელიც იცავს მათ ბაქტერიოციტების მოქმედებისაგან [13;28].

ცალკეული ორპეპტიდიანი ბაქტერიოციტების, კერძოდ, პლანტარიცინ A-ს ურთიერთქმედება მემბრანებთან იწყება ამჰ-ს მოლეკულის ადჰეზიით მემბრანის ფოსფოლიპიდებთან. პლანტარიცინ A-ს მოლეკულა გაიშლება ხაზოვანი სტრუქტურის ფორმით, რაც იწვევს მემბრანული ლიპიდების მოლეკულების გადაჯგუფებას ჩაკეტილი ბიშრის წარმოქმნით. პლანტარიცინ A შედის სამიზნე უჯრედში და მის მემბრანაში წარმოქმნის ნასვრეტებს, რომელიც ზრდის მისი მთლიანობის დარღვევას. იკარგება ელექტროლიტები და მალე მათი დისბალანსის გამო უჯრედი ილუპება [5;13]. ციტოპლაზმური მემბრანის გავლით, მოლეკულების ტრანსლოკაციასა და საკუთარი ჰომოლოგიური ბაქტერიოციტების საწინააღმდეგო თავდაცვის მექანიზმებში, მონაწილეობს სპეციფიკური ცილები. პოსტრანსლაციური მოდიფიკაციით მიიღწევა, ბაქტერიოციტების მოლეკულების გარემომცველ გარემოში გამოთავისუფლება ან რჩება მიკრობის უჯრედის პერიპლაზმურ სივრცეში. პეპტიდების დამაზიანებელი მოქმედება, გამოწვეულია სამიზნე-ბაქტერიის მემბრანის ეფექტორულ ეპიტოპებთან, მათი ელექტროსტატიკური ურთიერთქმედებით. ლიგანდ-რეცეპტორული ურთიერთქმედება იწვევს პეპტიდის დომენის სპირალური სტრუქტურის C-ბოლოს ტრანსლოკაციას მემბრანის სიღრმეში და მასში პორების გაჩენით, რაც საბოლოოდ უჯრედის დალუპვას იწვევს. აქედან გამომდინარე, ცხადია, რომ ბაქტერიოციტების მიმართ, გრამდადებითი და გრამუარყოფითი ბაქტერიების მგრძობელობა, დაკავშირებულია მათი უჯრედული მემბრანის დესტაბილიზაციასთან [18].

საკუთარი ბაქტერიოციტების მიმართ მდგრადობა (იმუნურობა) გენეტიკურად შესწავლილია ანტიმიკრობული AcH პეპტიდის მაგალითზე. მისი სტრუქტურული გენები, ლოკალიზებულია pwhe92 პლაზმიდაზე, რომელიც შეყვანილია *L. plantarum*-ში. ლაქტობაცილების იმუნურობას განსაზღვრავს imm გენების ფუნქცია. სტრუქტურული, რეგულატორული და იმუნურობის განმაპირობებელი გენები შეკრებილია ერთ ოპერონში [8;31].

<sup>96</sup> ბაქტერიები მათ მიმართ მგრძობიარე უჯრედებზე, სამიზნე/რეცეპტორების სახით იყენებენ მანოზაფოსფოტრანსფერაზული სისტემის (man-PTS) კომპონენტებს.



### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Alander M., Korpela R., Saalexin M. et al. Recovery of *Lactobacillus rhamnosus* GG from human colonic biopsies. *Lett. Appl. Microbiol.* 1997, 24 (5): 361-364.
2. Barefoot S.F., Chen Y.R., Hughes T.A. et al. Identification and purification of a protein that induces production of the *Lactobacillus acidophilus* bacteriocin lactocin B. *Appl. Environ. Microbiol.* 1994. 60: 3522-3528.
3. Bittencourt E., Suzart S. Occurrence of virulence-associated genes in clinical *Enterococcus faecalis* strains isolated in Londrina, Brazil // *J. Med. Microbiol.* -2004. -Vol. 53. -P. 1069–1073.
4. Brasseui R. Bennik M. H. J., Berlinda V. A novel bacteriocin from vegetable associated *Enterococcus mundtii*: full characterization and interaction with target organisms // *Biochim. Biophys. Acta: Biomembr.* -2008. -Vol. 1679, Is. 1. -P. 47–58.
5. Breukink E. A lesson in efficient killing from two-component lantibiotics. *Mol. Microbiol.* 2006, 61 (2): 271-273.
6. Budde, B. B., and Rasch, M. (2001). A comparative study on the use of flow cytometry and colony forming units for assessment of the antibacterial effect of bacteriocins. *Int. J. Food Microbiol.* 63, 65–72. doi: 10.1016/S0168-1605(00) 00399-8
7. Criado R., Dzung B., Diep A. et al. Complete Sequence of the Enterocin Q-Encoding Plasmid pCIZ2 from the Multiple Bacteriocin Producer *Enterococcus faecium* L50 and Genetic Characterization of Enterocin Q Production and Immunity // *Ibid.* -2006. -Vol. 72, N 10. -P. 6653–6666.
8. De Vries M.C. Analyzing global gene expression of *Lactobacillus plantarum* in the human gastrointestinal tract. Netherlands, Wageningen, 2006.
9. De Vuyst L., Leroy F. Bacteriocins from Lactic Acid Bacteria: Production, Purification, and Food Applications // *Mol. Microbiol. Biotechnol.* -2007.-Vol. 13. - P. 194–199.
10. Dicks L. M. T., Balla E., Toit M. Characterization and Cloning of the Genes Encoding Enterocin 1071A and Enterocin 1071B, Two Antimicrobial Peptides Produced by *Enterococcus faecalis* BFE 1071 // *Appl. Environ. Microbiol.* -2013. -Vol. 93, N 4. -P. 1298–1304.
11. Diep D.B., Nes I.F. Ribosomally synthesized antibacterial peptides in grampositive bacteria. *Curr. Drug Targets.* 2002, 3: 107-122.
12. Drider D., Fimland G., Héchard Y. The Continuing Story of Class IIa Bacteriocins // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* -2006. -Vol. 70, N 2. -P. 564–582.
13. Dzung B., Diep D.B., Skaugen M. et al. Common mechanisms of target cell recognition and immunity for class II bacteriocins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007, 104 (7): 2384-2389.
14. Eijsink V.G., Axelsson L., Diep D.B. et al. Production of class II bacteriocins by lactic acid bacteria; an example of biological warfare and communication. *Antonie van Leeuwenhoek.* 2002, 81: 639-654.
15. Ennahar S., Descamps N. Anti-Listerial effect of enterocin A, produced by cheese-isolated *Enterococcus faecium* EFMO1, relative to other bacteriocins from lactic acid bacteria // *J. Appl. Microbiol.* -2010. -Vol. 76, Is. 3. -P. 449–457.
16. Farias R. N., Farias M. E., Holgado R. Letters in Purification and N-terminal acid sequence of enterocin CRL35, a pediocin-like bacteriocin produced by *Enterococcus faecium* CRL35 // *Appl. Microbiol.* -2005. -Vol. 56. -P. 417–419.
17. Hassan M., Kjos M., Nes I., Diep D.B., Lotfipour F. // *J Appl Microbiol.* 2012. V. 113 (4), pp.723-736.

18. Hechard Y., Sahl H. G. Mode of action of modified and unmodified bacteriocins from gram-positive bacteria. *Biochimie*. 2002, 84: 545-557.
19. Jack R.W., Tagg J.R., Ray B. Bacteriocins of gram-positive bacteria. *Microbiol. Rev.* 1995, 59(2): 171-200.
20. Kraus A., Peschel D. *Molecular Mechanisms of Bacterial Resistance to Antimicrobial Peptides*. -Berlin; Heidelberg, 2006. -P. 231-250.
21. Kumariya R., Kumari G. A., Rajput Y., Sood .S.K. // *Microb.* 2019. V. 128, pp. 171-177.
22. Lebeer S., Vanderleydes G., De Keersmaecker S.C. Genes and molecules of lactobacillus supporting probiotic action. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2008, 72: 728-764.
23. Lozo J., Vukasinovic M., Strahinic I. et al. Characterization and antimicrobial activity of bacteriocin 217 produced by natural isolate *Lactobacillus paracasei* BGBUK2-16. *J. Food Prot.* 2004, 67 (12): 2727-2734.
24. Minah C.J., Morero R.D. Inhibition of enterocin CRL35 antibiotic activity by mono- and divalent ions // *Lett. Appl. Microbiol.* -2003. -Vol. 37, N 5. -P. 374-379.
25. Moreno M. R. F., Sarantinopoulos P., Tsakalidou, De Vuyst L. The role of application of enterococci in food and health // *Int. J. Food Microbiol.* - 2006. - Vol. 106.- P. 1-24.
26. Muller D.M., Carrasco M.S., Tonarelli G.G. et al. Characterization and purification of a new bacteriocin with a broad inhibitory spectrum produced by *Lactobacillus plantarum* lp31 strain isolated from dry-fermented sausage. *J. Appl. Microbiol.* 2009, 106 (6): 2031-2040.
27. Ocana V.S, Nader-Macías E.M. Production of antimicrobial substances by lactic acid bacteria II: screening bacteriocin-producing strains with probiotic purposes and characterization of a *Lactobacillus* bacteriocin. *Methods Mol. Biol.* 2004, 268: 347-353.
28. Oscariz J.C., Pissaboro A.G. Classification and mode of action of membrane-active bacteriocins produced by gram-positive bacteria. *Int. Microbiol.* 2001, 4: 13-19.
29. Papagianni M. Ribosomally synthesized peptides with antimicrobial properties: biosynthesis, structure, function and application. *Biotechnol. Adv.* 2003, 21 (6): 465-499.
30. Rivas-Santiago B., Serrano C.J., Enrico-Moreno J.A. Susceptibility to infectious diseases based on antimicrobial peptide production. *Infect. Immun.* 2009, 77 (11): 4690-4695.
31. Sablon E., Contreras B., Vandamme E. Antimicrobial peptides of lactic acid bacteria: mode of action, genetics and biosynthesis. *Adv. Biochem. Engineering Biotechnol.* 2000, 68: 21-60.
32. Segarra R.A., Gilmore M. S., Booth M C. Genetic structure of the *Enterococcus faecalis* plasmid pAD1-encoded cytolytic toxin system and its relationship to lantibiotic determinants // *J. Bacteriol.* -2004. -Vol. 176. -P. 734-735.
33. Troost F.J., van Baarlen P., Lindsey P. et al. Identification of the transcriptional response of human intestinal mucosa to *Lactobacillus plantarum* WCFS-1 in vivo. *BMC Genomics.* 2008, 9: 374.
34. Van den Berghe E., de Winter T., de Vuyst L. Enterocin A production by *Enterococcus faecium* FAIR-E 406 is characterised by a temperature and pH-dependent switch-off mechanism when growth is limited due to nutrient depletion // *Int. J. Food Microbiol.* -2006. - Vol. 107, Is. 2.- P. 159-165.
35. Willey J.M., van der Donk W.A. Lantibiotics: peptides of diverse structure and function. *Ann. Rev. Microbiol.* 2007, 61: 477-501.

## IX თავი. პეპტიდების გამოყენება მედიცინაში

პეპტიდური სამკურნალო პრეპარატების ეფექტურობა დაკავშირებულია სპეციფიკურ რეცეპტორებზე, ფარმაკოლოგიურ თვისებებზე (ადსორბცია, ტრანსპორტი, ბიოლოგიური ბარიერების გადალახვა, ორგანიზმიდან გამოყოფა) და ტოქსიკურობაზე. მნიშვნელოვანი ფაქტორია მათი წყალში ხსნადობა, ლიოფილურობა, მოლეკულის ზომა და მასა. ქიმიური და მეტაბოლური სტაბილურობა გადამწყვეტ როლს ასრულებს პეპტიდების ბიომედიცინის განსაზღვრაში. პროტეოლიზური ფერმენტებით პეპტიდების დეგრადაციას თან ახლავს მათი მეტაბოლიტების სწრაფი გამოყოფა ღვიძლიდან და თირკმლებიდან [2;19].

ინექციების სახით პეპტიდების ადამიანის ორგანიზმში შეყვანა იწვევს სისხლში არსებული ესთერაზების <sup>97</sup> და პეპტიდაზების მოქმედების გააქტიურებას, რასაც პეპტიდების დეგრადაცია მოჰყვება [28]. პერორალური მიღებისას ცილებსა და პეპტიდებს შლის კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში არსებული ფერმენტები. მათ შორის, აღსანიშნავია ამინოპეპტიდაზები: P, W და N, დიპეპტიდაზა IV. წვრილი ნაწლავის სანათური შეიცავს პანკრეასულ ფერმენტებს: ქიმოტრიფსინს, ტრიფსინს, პანკრეასულ ელასტაზას, კარბოქსიპეპტიდაზებს: A,B,D,N და ა.შ. ეპითელური უჯრედების მემბრანებში გვხვდება სხვადასხვა პეპტიდაზები: დიპეპტიდილპეპტიდაზა IV, პროპილტრიპეპტიდილპეპტიდაზა, ლეციტინ-ამინოპეპტიდაზა, ნეპრილიზინი და სხვა. ფერმენტული მრავალფეროვნება ახასიათებს ღვიძლს, თირკმლებს და სხვა ორგანოებს [24;39]. ლიზოსომური პეპტიდაზები, ლეიკოციტების ელასტაზა, კატეფსინები B, D და ა.შ. ისინი შესაძლებელია იყოს ეპითელურ ან ენდოთელურ უჯრედებში.

ჰემატო-ენცეფალური ბარიერი (ჰებ) თავის ტვინის უნიკალური ფიზიკური და ფერმენტული დაცვის საშუალებაა. პარალელურად, თავის ტვინი გამოყოფილია სისტემური სისხლის მიმოქცევისაგან. ჰებ-ის ენდოთელურ კაპილარებში წარმოდგენილია ნაერთები, რომლებიც ზღუდავენ მთელი რიგი ნაერთების ტრანსპორტს. ჰებ-ში არსებობს სპეციფიკური ტრანსპორტერები, რომლის საშუალებითაც ტვინს საკვები ნივთიერებები მიეწოდება, ხოლო ტოქსიკური ნარჩენები გამოიდევენება. ჰებ-ში ძირითადად წარმოდგენილია შემდეგი პეპტიდაზები:  $\gamma$ -გლუტამილტრანსპეპტიდაზა, ტუტე ფოსფატაზა, მონოამინოქსიდაზა, კატეპოლ-O-მეთილტრანსფერაზა, ბუტირილქოლინესთერაზა, არომატული L-ამინომჟავური კარბოქსილაზა (დოფა-დეკარბოქსილაზა), ეპოქსი ჰიდროლაზა, VDP-გლუკურონოზილტრანსფერაზა, ბენზილოქსირეზორუკინ-O-დეეთილაზა (ციტოქრომ P-450 GYP2B1), ციტოქრომ P-450 NADPH-რედუქტაზა და გლუტათიონტრანსფერაზა [37;38]. დისულფიდრედუქტაზა ასევე წარმოდგენილია თავის ტვინში და შეუძლია სისხლის პლაზმაში სტაბილურად მყოფი პეპტიდების სტრუქტურის ცვლილება. მრავალ შემთხვევაში აქტიური პეპტიდები, ფერმენტების მოქმედებით, გარდაიქმნებიან ისეთ ნაერთებად, რომლებიც ინარჩუნებენ ზოგიერთ ბიოლოგიურ თვისებას. ამ ბიოაქტიურ მეტაბოლიტებს შეუძლიათ საწყისი

<sup>97</sup> ფერმენტები, რომლებიც ჰიდროლაზების კლასს ეკუთვნიან. უჯრედებში ხლეჩენს ესთერებს (კარბონული ან არაორგანული მჟავების წარმოებულეები. ესთერებში ჰიდროქსილის ჯგუფი ჩანაცვლებულია სპირტის ან ფენოლის ნაშთებით). მიიღება სპირტები და მჟავები.

პეპტიდების იმიტირება ან მისი საწინააღმდეგო თვისებების გამოვლენა. გამოთავისუფლებული ფრაგმენტი, შესაძლებელია საწყისი ნაერთის რეაქციის მოდულატორი იყოს [26].

პეპტიდების ხელოვნურად მოფიცირების მიზანი არის პეპტიდაზების მიმართ მათი მდგრადობის ამაღლება. *in vivo* პეპტიდური ბმების ჰიდროლიზის შეზღუდვა შესაძლებელია მათ თანმიმდევრობებში არაპეპტიდური ფრაგმენტების შეყვანით, რაც ცვლის პეპტიდების კონფორმაციას და მისი შეცნობა შესაბამისი პეპტიდაზებით ვერ ხერხდება. მოდიფიცირების შედეგად ყველაზე ხშირად მიიღება და სამედიცინო პრაქტიკაში გამოიყენება აზაპეპტიდები, რეტრო-ინვერსიული პეპტიდები და პეპტოიდები (სურ. №11).

## 9.1. ხელოვნურად მოდიფიცირებული პეპტიდების (ფსევდოპეპტიდები) სამედიცინო გამოყენება

### 9.1.1. აზაპეპტიდები

აზაპეპტიდების ძირითადი ჯაჭვის  $\alpha$ -CH ჯგუფი ჩანაცვლებულია აზოტის იზოელექტრული ატომით, გვერდით ჯაჭვი უცვლელია. აზაპეპტიდები გამოიყენება, როგორც ჰორმონთა ანალოგები, პროტეაზების ინჰიბიტორები და ა.შ. თერაპიულად მნიშვნელოვანია აზაპეპტიდებიდან - სერინული და ცისტეინური პროტეაზები [14;20]. ატაზანავირი მაღალაქტიური აზაპეპტიდია, რომელიც წარმოადგენს აივ-ის პროტეაზების ინჰიბიტორს. ის გამოიყენება ადამიანის იმუნოდეფიციტის მკურნალობაში [27;34]. ატაზანავირი ინჰიბირებს პროტეაზას, რომლის საშუალებით ვირუსი ახდენს პოლიპროტეინების გახლეჩას, შედეგად კი მიიღება არაინფექციური უმწიფარი ვირიონი.

### 9.1.2. რეტრო-ინვერსიული პეპტიდები

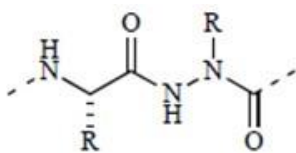
რეტრო-ინვერსიულ პეპტიდებში, ამინომჟავების თანმიმდევრობები შებრუნებულია ქირალური  $\alpha$ -ცენტრის ჩათვლით. ამ ტიპის პეპტიდები, როგორც წესი, იქმნება შებრუნებულ ამინომჟავურ თანმიმდევრობებში D-ამინომჟავების ჩართვით, რაც პეპტიდებს ანიჭებს, პროტეოლიზური ფერმენტების მოქმედების მიმართ მდგრადობას და ხასიათდება ხანგრძლივი ფარმაკოლოგიური ეფექტებით. ცნობილია მხოლოდ რამდენიმე პეპტიდების დამშლელი ფერმენტები, რომლებიც D-ამინომჟავების ნაშთების მქონე პეპტიდური ბმის ეფექტურ ჰიდროლიზს ახორციელებენ [40]. D-ამინომჟავების ნაშთები ხშირად ცვლის პეპტიდის კონფორმაციას, რაც აისახება რეცეპტორებისადმი მათ სწრაფვაზე. ისინი გამოირჩევიან უფრო დაბალი იმუნოგენური რეაქციის უნარით, ვიდრე L-ამინომჟავების შემცველი პეპტიდებია [16].

რეტრო-ინვერსიული პეპტიდები გამოიყენება, როგორც იმუნომოდულატორული და იმუნოსტიმულატორული საშუალებები. ისინი ავლენენ ანტიანთებით, ანტიმიკრობულ თვისებებს. მათი დახმარებით შესაძლებელია უჯრედებში ნივთიერებების გადატანა.

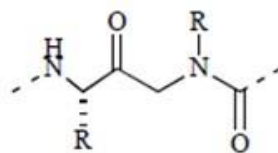
რეტრო-ინვერსიული პეპტიდების ამინომჟავურ თანმიმდევრობებში ჩართულია დიამინები და დიაციდები. ამ მეთოდით მიღებულია პრეპარატი ტაფსინი, რომელიც *in vivo* პირობებში 50 წუთის განმავლობაში მისი მხოლოდ 2% იშლება, მაშინ როცა მისი ბუნებრივი ანალოგი იმავე პირობებში 8 წუთის მანძილზე სრულიად მეტაბოლიზირებულია. ტაფსინი იმუნური სისტემის სტიმულატორია. რეტრო-ინვერსიული გარდაქმნებით მიღებულია ენკეფალინების, ქოლეცისტოკინინი, გასტრინის და სხვა პეპტიდების ანალოგები [5;12].

### 9.1.3. პეპტიდები

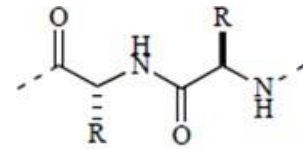
პეპტიდები შეიცავს N-ალკილირებული<sup>98</sup> პეპტიდური ბმებით შეერთებულ გლიცინის მოლეკულებს. ზოგიერთ  $\alpha$ -CH პოზიციაში აზოტის ატომი ჩანაცვლებულია, სხვა შემთხვევებში NH ჯგუფები შეცვლილია CH<sub>2</sub> ჯგუფებით. ბუნებრივი პეპტიდებისაგან განსხვავებით, პეპტიდების თანმიმდევრობები საწინააღმდეგოდ არის განლაგებული. ამასთან დაკარგულია ბუნებრივ ამინომჟავებში არსებული სტეროგენული ნახშირბადის ატომები, ამიტომ მათ ფსევდოპეპტიდების სახელწოდება მიიღეს. ბუნებრივ პეპტიდებთან შედარებით პეპტიდებს გააჩნიათ მაღალი კონფორმაციული მოქნილობა და მეტაბოლურად სტაბილურებია. ისინი წარმოადგენენ  $\alpha$ -ამილაზას ინჰიბიტორებს [13]. ანტიმიკრობული პეპტიდები ხელოვნურად მიიღება პექსიგანინის,<sup>99</sup> პროტეგრინების და მელიტინის მოდიფიცირებით [4].



აზაპეპტიდი



პეპტიდი



რეტრო-ინვერსიული პეპტიდი

სურათი №11. ზოგიერთი მოდიფიცირებული პეპტიდის სტრუქტურული ორგანიზაცია.

### 9.1.4. პეპტიდების N-ალკილირებით და ციკლიზაციით მიღებული სამკურნალო პეპტიდები

ციკლური პეპტიდები ფართოდ არის წარმოდგენილი მცენარეებში, ზღვის ღრუბელებში, ციანობაქტერიებში, სოკოებსა და ა.შ. ისინი ავლენენ ფართო სპექტრის ბიოლოგიურ აქტიურობას: ანტიანთებით, ანტივირუსულ, ანტისიმბიოტურ და ა.შ. [15]. დეფენზინებსა

<sup>98</sup>ორგანულ ნაერთში ალკილური ჩამნაცვლებლის შეყვანა. ალკილები ქიმიური რეაქციის შედეგად მიღებული შუალედური მოლეკულებია, წარმოადგენენ ხაზოვანი ან განტოტვილი აციკლური ნახშირწყალბადების (ალკანები) ნაწილს. ალკილები მცირე ხნით არსებობენ და აქვთ ერთი თავისუფალი რადიკალი.

<sup>99</sup>22 ამინომჟავური ნაშთის მქონე ანტიმიკრობული პეპტიდი, წარმოადგენს აფრიკული ბაყაყის კანიდან (*Xenopus laevis*) გამოყოფილი პეპტიდ მაგაინინის ანალოგს.

და მათ წარმოებულებს ციკლური ბუნება აქვთ [8;32]. აქედან გამომდინარე, შემუშავებულია სხვადასხვა ციკლური სტრუქტურის მქონე პეპტიდური ანალოგები, რომლებსაც უფრო მეტი მდგრადობა გააჩნიათ, ვიდრე ნატიურ პეპტიდებს.

ციკლური პეპტიდების სტრუქტურულ კარკასში ხელოვნურად ჩართულია მავროლაქტონები, ასევე ეთერული, ბიარილური და დისულფიდური ხიდაკები. უპირატესობა ენიჭება ორი გვერდითი ჯაჭვების N და C ბოლოებით შეერთებას. ამასთან ისინი არ მონაწილეობენ სამიზნე მოლეკულასთან დაკავშირებაში [3;29].

დისულფიდური ბმები წარმოადგენს მრავალი პეპტიდისა და ცილის განსაკუთრებულ სტრუქტურას. ისინი მონაწილეობენ მათი ბიოაქტიური კონფორმაციის სტაბილიზაციაში. რამდენიმე პეპტიდური ნაერთი მიღებულია ოპოიდურ რეცეპტორებთან მიმართებაში, სადაც პროცესი წარიმართა ცისტეინის ნაშთების პენიცილამინის ნაშთებთან დაკავშირებაში და დაჟანგვის რეაქციის შედეგად წარმოიქმნა დისულფიდური ხიდაკები. დისულფიდური ჯგუფი მგრძობიარეა აღდგენითი რეაქციების მიმართ. ამიტომ, ხიდაკების ანალოგად გამოიყენება თიოეთერული ბმები, რომლებიც ჩვეულებრივ გვხვდება ოპოიდური ტიპის ბუნებრივ პეპტიდებში.

ციკლიზაციის გზით მიღებულია  $\mu$ -ოპოიდური რეცეპტორების ძლიერი აგონისტი -  $\beta$ -კაზომორფინ-5-ის ანალოგი [39]. 16 ამინომჟავური ნაშთის მქონე პეპტიდი  $\alpha$ -კონოტოქსინ MII შეიცავს ცისტეინის ნაშთების 2-8, 3-16 მდგომარეობაში, ორ ლაბილურ დისულფიდურ ბმებს. მოკლე პეპტიდური ლინკერის გამოყენებით განხორციელდა მათი დამატებითი სტაბილიზაცია. ციკლური MII ანალოგი შეიცავს N და C ბოლოების დამაკავშირებელ ლინკერის შვიდ ნაშთს. მიღებული პეპტიდი ბიოლოგიურად ისეთივე აქტიურია, როგორც მისი ბუნებრივი ფორმა. თუმცა, გააჩნია მაღალი მდგრადობა, ადამიანის სისხლის პლაზმის პროტეაზების მიმართ [6].

კონოტოქსინის მეორე წარმომადგენელია სინთეზური  $\omega$ -კონოტოქსინის ანალოგი. ის შეიცავს სამ დისულფიდურ ბმას და ეფექტურია ქრონიკული ტკივილის წინააღმდეგ [25]. პეპტიდების მოდიფიცირებაში ფართოდ გამოიყენება ამინომჟავების N-ალკილირება, კერძოდ, მათ N-მეთილირება. მსგავსი მოდიფიცირება წარმოდგენილია ბიოლოგიურად აქტიურ ბუნებრივ პეპტიდებში, რომლებიც გვხვდება ზღვაში მობინადრე ორგანიზმებსა და მიკრობებში. მათ შორის არიან ანტიბიოტიკები - მონომიცინები, ექინომიცინები, ინსექტიციდები, ანტისიმსივნური და ანტიანთებითი პეპტიდები [30;36]. მაგალითად, ციკლური უნდეკაპეპტიდი ციკლოსპორინი A (გამოყოფილია სოკო - *Trichoderma polysporum*-დან), შეიცავს 7 N-მეთილირებულ ამინომჟავურ ნაშთს [35]. მას გააჩნია იმუნოდეპრესიული მოქმედება და დაბალი ტოქსიკურობა. ამიტომ, ეფექტურად იყენებენ ორგანოთა გადანერგვის შემდეგ.

კომერციულად ხელმისაწვდომია N-ალკილური ამინომჟავები, რაც იძლევა იმის საშუალებას, რომ გამოვიყენოთ პეპტიდების სინთეზში [1;11;17].

N-მეთილირებული ამინომჟავების გამოყენება ეფექტურია ფარმაცოლოგიური თვალსაზრისით. სუბსტანცია P ორგანიზმში შეყვანიდან მცირე ხანში დეგრადაციას განიცდის თავის ტვინში, მაშინ როცა მისი სინთეზირებული, N-მეთილირებული ანალოგი გაცილებით დიდხანს რჩება ორგანიზმში [31]. ასევე გაცილებით დიდი სტაბილურობით გამოირჩევა ენდოთელინის (ნახევრდაშლის პერიოდი 10-20 წუთი)

მეთილირებული ანალოგი (დაახლოებით 150 წუთი) [7]. N-მეთილენური მოდიფიკაციის მეთოდი გამოიყენება ენკეფალინების, ანგიოტენზინების, ქოლესისტოკინინის და სხვა პეპტიდური ანალოგების მისაღებად [30;36].

როგორც აღინიშნა, პეპტიდების ამინომჟავური ნაშთების თანმიმდევრობების მოდიფიცირებაში გამოიყენება სხვადასხვა ბუნებრივი ამინომჟავების ჩართვა. ჩანაცვლებული ამინომჟავები წარმოდგენილია, მაგალითად, პეპტიდურ ანტიბიოტიკ - ალამეტიცინში [9;10]. ალკილ ამინომჟავებიდან ყველაზე მეტად გამოიყენება:  $\alpha$ -ამინოერბომჟავა, დიეთილგლიცინი, იზოვალინი, C $\alpha$ -მეთილ-C $\alpha$ -ალიგლიცინი,  $\beta$ , $\beta$ -დიფენილალანინი, რამდენიმე ტიპის ციკლური ან ჰეტეროციკლური წარმოებულები. ჩანაცვლებული ამინომჟავები გამოყენებულია ანგიოტენზინ II-ის ანალოგის მისაღებად, მას აქვს ქიმოტრიფსინის მიმართ მდგრადობა [18].  $\alpha$ -ამინოერბომჟავას შეიცავს ენკეფალინების, ბრადიკინინის და ანგიოტენზინ II-ის ანალოგები [30]. ჩანაცვლებული ამინომჟავები ცვლიან პეპტიდების კონფორმაციას. მაგალითად, დიეთილგლიცინის ჩართვა იწვევს მეორადი სტუქტურის კერძოდ,  $\text{3}_{10}$  სპირალის წარმოქმნას, ასეთი პეპტიდები მდგრადია ჰიდროლიზის მიმართ. ამ გზით მიღებულია ლეი-ენკეფალინის ანალოგი [21;22;30].

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Aurelio L, Brownlee RTC, Hughes AB. Synthetic preparation of N- methyl--amino acids. Chem Rev 2004; 104: 5823-46.
2. Bocci V. Catabolism of therapeutic proteins and peptides with implications for drug delivery. Adv Drug Deliv Rev 1990; 4: 149-69.
3. Cardillo G, Gentilucci L, Tolomelli A, *et al.* Synthesis and evaluation of the affinity toward mu-opioid receptors of atypical, lipophilic ligands based on the sequence c[-Tyr-Pro-Trp-Phe-Gly-]. J. Med Chem 2004; 47: 5198-203.
4. Chongsiriwatana NP, Patch JA, Czyzewski AM, *et al.* Peptoids that mimic the structure, function, and mechanism of helical antimicrobial peptides. Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105: 2794-9.
5. Chorev M. The partial retro-inverso modification: a road traveled together. Biopolymers 2005; 80: 67-84.
6. Clark RJ, Fischer H, Dempster L, *et al.* Engineering stable peptidotoxins by means of backbone cyclization: Stabilization of the alpha -conotoxin MII. Proc Natl Acad Sci 2005; 102: 13767-72.
7. Cody WL, He JX, Reily MD, *et al.* Design of a potent combined pseudopeptide endothelin-A/endothelin-B receptor antagonist, AcdBhg16-Leu-Asp-Ile-[NMe]Ile-Trp21 (PD 156252): examination of its pharmacokinetic and spectral properties. J Med Chem 1997; 40: 2228-40.
8. Cole AM, Hong T, Boo LM, *et al.* Retrocyclin: A primate peptide that protects cells from infection by T- and M-tropic strains of HIV-1. PNAS 2002; 99: 1813-8.
9. Degenkolb T, Brückner H. Peptaibiotics: Towards a myriad of bioactive peptides containing C-alpha-dialkylamino acids. Chem. Biodivers 2008; 5: 1817-43.
10. Duclouhier H. Peptaibiotics and peptaibols. An alternative to classical antibiotics. Chem Biodivers 2007; 4: 1023-6.

11. Fairlie DP, Abbenante G, March DR. Macrocyclic peptidomimetics- forcing peptides into bioactive conformations. *Curr Med Chem* 1995; 2: 654-86.
12. Fletcher MD, Campbell MM. Partially modified retro-inverso peptides: development, synthesis and conformational behavior. *Chem Rev* 1998; 98: 763-96.
13. Gante J. Peptidomimetics-tailored enzyme inhibitors. *Angew Chem Int Ed* 1994; 33: 1699-720.
14. Gante J, Krug M, Lauterbach G, Weitzel R, Hiller W. Synthesis and properties of the first all-aza analogue of a biologically active peptide. *J Pept Sci* 1995; 1: 201-6.
15. Gentilucci L, Tolomelli A, Squassabia F. Peptides and peptidomimetics in medicine, surgery and biotechnology. *Curr Med Chem* 2006; 13: 2449-66.
16. Gentilucci L, Cardillo G, Spampinato S, *et al.* Antiangiogenic effect of dual/selective  $\alpha_5\beta_1/\alpha_v\beta_3$  integrin antagonists designed on partially modified retro-inverso cyclotetrapeptide mimetics. *J Med Chem* 2010; 53: 106-18.
17. Gilon C, Dechantsreiter MA, Burkhart F, Friedler A, Kessler H. Synthesis of N-Alkylated Peptides. In: Goodman M, Eds, *Methods of organic chemistry: synthesis of peptides and peptidomimetics*. New York: Georg Thieme Verlag Stuttgart 2003; vol. 22: pp. 215-71.
18. Khosla MC, Stachowiak K, Smeby RR, *et al.* Synthesis of [ $\alpha$ -methyltyrosine-4]angiotensin II: Studies of its conformation, pressor activity, and mode of enzymatic degradation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 757-60.
19. Lee VHL, Yamamoto A. Penetration and enzymatic barriers to peptide and protein absorption. *Adv Drug Deliv Rev* 1990; 4: 171-207.
20. Magrath J, Abeles RH. Cysteine protease inhibition by azapeptide esters. *J Med Chem* 1992; 35: 4279-83.
21. Maity P, König B. Enantio- and diastereoselective syntheses of cyclic C $\alpha$ -tetrasubstituted  $\beta$ -amino acids and their use to induce stable conformations in short peptides. *Biopolymers* 2008; 90: 8-27.
22. Maity P, Zabel M, König B. Tetrahydrofuran C $\alpha$ -tetrasubstituted amino acids: two consecutive  $\alpha$ -turns in a crystalline linear tripeptide. *J Org Chem* 2007; 72: 8046-53.
23. Marks DL, Gores GJ, La Russo NF. Hepatic processing of peptides. In Taylor MD, Amidon GL, Eds. *Peptide-based drug design: controlling transport and metabolism*. Washington, DC: American Chemical Society 1995; pp. 221-48.
24. Meisel H. Biochemical properties of regulatory peptides derived from milk proteins. *Biopolymers* 1997; 43: 119-28.
25. Miljanich GP. Ziconotide: neuronal calcium channel blocker for treating severe chronic pain. *Curr Med Chem* 2004; 11: 3029-40.
26. Nyberg F, Hallberg M. Peptide conversion - a potential pathway modulating G-protein signalling. *Curr Drug Targets* 2007; 8: 147-54.
27. Orrick JJ, Steinhart CR. Atazanavir. *The Annals of pharmacotherapy*. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1664-74.
28. Powell MF. Peptide stability in drug development: *in vitro* peptide degradation in plasma and serum. In: Bristol JA, Ed. *Annual Reports in Medicinal Chemistry*. London: Academic Press Ltd. 1993; 28: pp. 285-94.
29. Reichelt A, Martin SF. Synthesis and properties of cyclopropane derived peptidomimetics. *Acc Chem Res* 2006; 39: 433-42.
30. Sagan S, Karoyan P, Lequin O, Chassaing G, Lavielle S. N- and C $\alpha$ -methylation in biologically active peptides: synthesis, structural and functional aspects. *Curr Med Chem* 2004; 11: 2799-822.



31. Sandberg BE, Lee CM, Hanley MR, Iversen LL. Synthesis and biological properties of enzyme-resistant analogues of substance P. *Eur J Biochem* 1981; 114: 329-37.
32. Tang YQ, Yuan J, Ösapay G, *et al.* A cyclic antimicrobial peptide produced in primate leukocytes by the ligation of two truncated  $\alpha$ -defensins. *Science* 1999; 286: 498-502.
33. Teschemacher H, Koch G, Brantl V. Milk protein-derived opioid receptor ligands. *Biopolymers* 1997; 43: 99-117.
34. Von Hentig N, Johann W. Atazanavir/ritonavir: a review of its use in HIV therapy. *Drugs Today* 2008; 44: 103-32.
35. Wenger RM. Synthesis of cyclosporine. Total syntheses of „cyclosporin A“ and „cyclosporin H“, two fungal metabolites isolated from the species *Tolypocladium inflatum* GAMS. *Helv Chim Acta* 1984; 67: 502-25.
36. Wipf P. Synthetic studies of biologically active marine cyclopeptides. *Chem Rev* 1995; 95: 2115-34.
37. Witt KA, Davis TP. CNS drug delivery: opioid peptides and the blood-brain barrier. *AAPS J* 2008; 8: E76-E88.
38. Witt KA, Gillespie TJ, Huber JD, Egletton RD, Davis TP. Peptide drug modifications to enhance bioavailability and blood-brain barrier permeability. *Peptides* 2001; 22: 2329-43.
39. Woodley JF. Enzymatic barriers for GI peptide and protein delivery. *Crit Rev Ther Drug Carr Syst* 1994; 11: 61-95.
40. Yamada R, Kera Y. D-amino acid hydrolyzing enzymes. (*D-Amino Acids in Sequences of Secreted Peptides of Multicellular Organisms*), *EXS* 1998; 85: 143-55.

## 9.2. პეპტიდების გამოყენება დიაგნოსტიკაში

გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების დიაგნოსტიკაში მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია ნატრიურეტიკულ პეპტიდებს. ANP უპირატესად ასახავს წინაგულების სეკრეტორულ აქტიურობას, BNP - გულის პარკუჭების, ხოლო CNP - ძირითადად სინთეზირდება სისხლძარღვების ენდოთელიუმში. გულის ნატრიურეტიკული პეპტიდების სეკრეციის მომატება უკავშირდება მიოკარდიუმის გადატვირთვას, რაც გულის განყოფილებებში იწვევს შესაბამისი პეპტიდების რაოდენობის გაზრდას [63;64].

თანამედროვე ლაბორატორიული დიაგნოსტიკა ითვალისწინებს აღნიშნული პეპტიდების გამოკვლევას. CNP შესაძლოა გამოყენებული იყოს, როგორც მარკერული მოლეკულა ენდოთელიუმის დისფუნქციის დროს. ANP ასახავს მხოლოდ ფიზიკურ დატვირთვას ანუ წინაგულების დაჭიმვას. მისი ნახევრად დაშლის პერიოდი 3-4 წუთია, რაც ზღუდავს მის გამოყენებას კარდიოლოგიურ პრაქტიკაში.

დიაგნოსტიკურ პრაქტიკაში, პროგნოზული თვალსაზრისით მნიშვნელოვანია BNP-ს გამოყენება. კერძოდ, BNP-ს პეპტიდ-წინამორბედები: ბიოლოგიურად აქტიურ BNP-ს და მის წინამორბედის NT-proBNP-ის N-კიდურა ფრაგმენტი. ამასთან BNP-ს ნახევრადდაშლის პერიოდი დაახლოებით 20 წუთია, ხოლო NT-proBNP-ს კი 120 წუთი [10;12;32].

აქედან გამომდინარე, მისი კონცენტრაცია ზრდასრული ჯანმრთელი ადამიანის სისხლში 200 პგ/მლ-ია, ხოლო BNP-ს - 25 პგ/მლ. NT-proBNP-ს ელიმინაციის უფრო ნელი მიმდინარეობა (თირკმლებით ქლირენსი) განსაზღვრავს მის სტაბილურობას *in vitro* BNP-თან შედარებით - მისი ფერმენტაციული დეგრადაცია გრძელდება ნიმუშის აღების

შემდეგად. ამიტომ, სადიაგნოსტიკოდ NT-proBNP-ს გამოყენება უფრო ხელსაყრელია და ნაკლებად ვლინდება შემთხვევითი გადახრები [1;11;14;45]. თუმცა, ამ მხრივ ერთიანი აზრი ჯერ ჩამოყალიბებული არ არის. ასევე, არ არის მიღებული NT-proBNP-ს განსაზღვრის ერთიანი იმუნოქიმიური სტანდარტი. ტესტების მწარმოებლები იყენებენ სხვადასხვა ამინომჟავურ ფრაგმენტებს, რაც ცალკეულ შემთხვევებში იძლევა მონაცემებს შორის არსებით სხვაობას.

ნატრიურეტიკული პეპტიდების კონცენტრაცია, განსხვავებულია ადამიანებში ერთი სქესის და ასაკის მიხედვითაც. თუმცა, ეს მაჩვენებლები ატარებს თეორიულ ხასიათს. პრაქტიკული მიზნებისათვის მიღებულია ცნება „გაყოფის წერტილი“ („cut point“ ან „cut off“), რომლის მიხედვითაც დგინდება მონაცემები ყველა მეთოდოლოგიური სხვაობების გათვალისწინებით[2;59].

BNP-ის ასეთი აღიარებული ნორმის და პათოლოგიის ზღვრებად დადგენილია 100 პგ/მლ კონცენტრაცია, რომლის ქვევით გულის უკმარისობა ნაკლებად ივარაუდება. გულის უკმარისობის მაღალი ალბათობის საშიშროება არის მაშინ, როცა მისი მაჩვენებელი აჭარბებს 500 პგ/მლ-ზე [9;66].

NT-proBNP-ის შემთხვევაში თუ მისი მნიშვნელობა 300პგ/მლ, გულის უკმარისობა ნაკლებად სავარაუდოა. პათოლოგიის მაღალი ალბათობა განისაზღვრება ასაკის მიხედვით: 50 წლამდე პაციენტებისათვის 450 პგ/მლ-დან, ხოლო 50 წელზე მეტის შემთხვევაში - 900 პგ/მლ-დან. უნდა აღინიშნოს, რომ მიღებული „cut off“-ის მაღალი და დაბალი ზედა და ქვედა ზღვრებს შორის არსებობს დაუდგენელი ინტერვალი, სადაც BNP და NT-proBNP მაჩვენებლები არ იძლევა დიაგნოზის არც უარყოფის და არც დადასტურების საშუალებას [11;30;31].

თანამედროვე პრაქტიკაში, თითქმის აუცილებლად ითვლება ტესტი, რომლის მიხედვითაც ისაზღვრება BNP და NTproBNP [3;35].

აღნიშნული ტესტი აღმოჩნდა მეტად საიმედო მაჩვენებელი, გულის ქრონიკული უკმარისობის გამოსავლენად და მისი სიმძიმის შესაფასებლად. გარდა ამისა, სისხლში BNP და NTproBNP-ის განსაზღვრა საშუალებას იძლევა პროგნოზირებული იყოს სისტოლური ფუნქციის დარღვევით გამოწვეული გულის ქრონიკული უკმარისობის მიმდინარეობა [65].

დადგენილია, რომ ორივე მარკერი უპირატესად ეფექტურია, მარცხენა პარკუჭის დიასტოლური ფუნქციის გამოსავლენად, როცა მისი განდევნის ფრაქცია დიდხანს ინარჩუნებს ნორმალურ მნიშვნელობას [16;29].

BNP და NTproBNP განსაზღვრა გამოიყენება გულის ქრონიკული უკმარისობის მკურნალობის შეფასებაშიც [59;67].

BNP და NTproBNP-ის დონეების გამოვლენა გამოიყენება ჰიპერტროფული კარდიომიოპათიით დაავადებული ადამიანების დიაგნოსტიკასა და პროგნოზულ გამოსავალში, აორტის სტენოზით მიმდინარე ჰიპერტროფული დაავადებების შემთხვევებშიც [60].

ინფექციური ენდოკარდიტის მიმდინარეობის პაციენტებში BNP-ს მნიშვნელოვანი მომატება მიუთითებს არასასურველ პროგნოზზე.

BNP და NTproBNP-ის მაჩვენებლები შეიძლება გამოყენებული იყოს არაკარდიოლოგიური პროფილით დაავადებულებში, მათ შორის ფილტვის სისხლძარღვების ემბოლიის და

ფილტვის პათოლოგიის შედეგად განვითარებულ გულის მარცხენა პარკუჭოვანი პათოლოგიებისას, ფილტვის პირველადი ჰიპერტენზიის და სხვა კლინიკური სიტუაციების დროს. მაგალითად, როცა აუცილებელია გულის მდგომარეობის შეფასება იმ პაციენტებში, რომლებიც მოხვდნენ ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში (სეფსისის, ტრამვა და სხვა)[50;57].

დილატაციური კარდიომიოპათიის დროს, საწყის პერიოდში მკვეთრად მომატებული BNP-ის დონის სწრაფი დაქვეითება, მიოკარდიუმის ფუნქციის აღდგენის მხრივ, პროგნოზულად კარგი მაჩვენებელია. ამ ექსპერიმენტებში პაციენტებს გულის ტრანსპლანტაცია არ დასჭირდათ. იმ პაციენტებში, სადაც არ მოხდა BNP-ს დონის დაქვეითება დაიღუპნენ. პეპტიდის ზომიერად დაწვევის დროს პაციენტებმა შეინარჩუნეს სიცოცხლე გულის გადანერგვამდე [53].

BNP-ს დონე პროგნოზული აღმოჩნდა იმ პაციენტებში, რომლებსაც ჩაუტარდათ მიოკარდის რევასკულარიზაცია გულის სარქველების პროტეზირებასთან ერთად. აღმოჩნდა, რომ ოპერაციამდელი BNP-ს დონეს დიდი მნიშვნელობა ენიჭება შიდა არტერიალური ბალონური კონტრპულსაციის გამოყენების ჩვენებას. მკვლევარებმა ვერ გამოვლინეს BNP-ს დონის მომატება სიმპტომიმეტური და ანტიარითმიული თერაპიის წარმართვისას, რაც აუცილებელია ჰემოდინამიკის სტაბილიზაციისათვის [28].

ამრიგად, ნატრიურეტიკული პეპტიდების (კერძოდ, BNP) მაჩვენებლებმა, კლინიკურ კვლევებში, გამოავლინეს მაღალი მგრძობელობა, რაც ხშირად აღემატება პაციენტის პირველად მიმართვის დროს ჩატარებულ კლინიკურ შეფასებას. მეტიც, ზოგ შემთხვევებში ამ პეპტიდების კვლევამ დიდი ეფექტურობა გამოვლინა სხვა სადიაგნოსტიკო ტესტებთან შედარებით, როგორც არის გულმკერდის ღრუს რენტგენოგრაფია ან ექოკარდიოგრაფია [43]. რანდომიზირებული კვლევები აჩვენებს, რომ მოცემული მარკერები, ნაკლებ შემთხვევაში, ახდენენ გულის უკმარისობის დიაგნოსტიკაში ცდომილებებს, ამცირებენ პაციენტების სტაციონარში ყოფნის დროს და მკურნალობის საერთო ღირებულებას [41;52].

დღესდღეობით, ნატრიურეტიკული პეპტიდებით ტესტირება, წარმოადგენს პირველ სადიაგნოსტიკო მოქმედებას მანამ, სანამ პაციენტს ჩაუტარებენ ექოკარდიოგრაფიას ან სანამ შეაფასებს სპეციალისტი [6;18].

არსებობს ექსპერიმენტული მონაცემები, რომლებიც მიუთითებენ ნატრიურეზული პეპტიდების ცვლილებებზე, სეფსისის შედეგად დაზიანებული მიოკარდიუმის შემთხვევაში. შედეგები მიღებულია, როგორც ცხოველურ მოდელებზე, ისე ადამიანის ორგანიზმზე დაკვირვებების შედეგად.

აღმოჩნდა, რომ მარჯვენა და მარცხენა სისტოლური დისფუნქცია კორელირებდა სისხლის პლაზმაში  $\alpha$ -ANP-ის და მისი მეორეული მესენჯერის ც-გმფ-ის მომატებასთან. აღნიშნული ცვლილებები გამოხატული იყო სეფსისური შოკის გამოვლენიდან პირველ 72 საათში.

ფილტვის, არტერიის კათეტერის საშუალებით, ჰემოდინამიკის მაჩვენებლის გაზომვამ გამოავლინა, რომ გულის მარცხენა პარკუჭის დაზიანებისას სისხლის პლაზმაში, უკუპროპორციულად იცვლებოდა  $\alpha$ -ANP-ის (172 პგ/მლ), ც-გმფ-ის (4.5 ნგ/მლ) და ენდოთელინის (10 პგ/მლ) დონე [27].

CNP-ის დონე ასევე დაკავშირებული აღმოჩნდა სეფსისთან. სისხლის პლაზმაში მისი

დონე მომატებული იყო სეფსისის მქონე პაციენტებში:  $13.2 \pm 10$  fmol/ml<sup>100</sup>;  $1.4 \pm 0.6$  fmol/ml - იმ პაციენტებთან შედარებით, რომლებსაც აღნიშნებოდა გულის უკმარისობა და ჰიპერტონია [26].

პეპტიდური ბუნების მოლეკულების განსაზღვრა, (მაგალითად, C პეპტიდი) გამოიყენება კუჭქვეშა ჯირკვლის დაავადებების დიაგნოსტიკაში. C პეპტიდის (ინგლ. Connecting peptide – „დამაკავშირებელი პეპტიდი“) სახელწოდება მომდინარეობს მისი თვისებიდან, რომელიც ვლინდება მუცელმწოვრებში. კერძოდ, ის აკავშირებს პროინსულინის მოლეკულაში  $\alpha$  და  $\beta$ -პეპტიდურ ჯაჭვს. პეპტიდი აუცილებელია კუჭქვეშა ჯირკვლის უჯრედებისათვის ინსულინის მრავალსაფეხურიანი პროცესის სინთეზისათვის, რომლის დამამთავრებელ ეტაპზე, არააქტიური პროინსულინის მოლეკულა იხლიჩება და მიიღება აქტიური ინსულინი. ამ რეაქციის დროს წარმოქმნილი C-პეპტიდი გამოიყენება ენდოგენური ინსულინის დონის შეფასებაში (საკუთრივ ინსულინის კონცენტრაციის დადგენას იშვიათად მიმართავენ). ვინაიდან, ინსულინი სეკრეციის შემდეგ, კარის ვენით მიემართება ღვიძლისაკენ, სადაც ხდება მისი მნიშვნელოვანი ნაწილის აკუმულირება და მხოლოდ შემდეგ გადადის სისხლის მიმოქცევაში, ამიტომ ვენურ სისხლში მისი კონცენტრაცია არ ასახავს კუჭქვეშა ჯირკვლის სეკრეციის დონეს.

ლაბორატორიულ დიაგნოსტიკაში C პეპტიდის განსაზღვრა მნიშვნელოვანია ინსულომის გამოსავლენად, რომელიც კუჭქვეშა ჯირკვლის სიმსივნეთა შორის ყველაზე ხშირია. როგორც წესი ის ვითარდება 40-60 წლის ასაკში. უმრავლეს შემთხვევაში ინსულომა კეთილთვისებიანი წარმონაქმნია. კლინიკურად ის ინსულინის ჭარბ გამომუშავებასა და ჰიპოგლიკემიაში ვლინდება. გარდა ამისა, C პეპტიდის განსაზღვრა მნიშვნელოვანია: შაქრიან დიაბეტზე ეჭვის მიტანის შემთხვევაში, კუჭქვეშა ჯირკვლის  $\beta$ -უჯრედების მიერ, ინსულინის სეკრეციის დონის გამოსავლენად და შაქრიანი დიაბეტის მკურნალობის ეფექტურობის შესაფასებლად, პირველი ტიპის დიაბეტის პროგნოზირებისათვის, ასევე,  $\beta$ -უჯრედების ფუნქციის დაქვეითების დასადგენად, რაც მნიშვნელოვანია მეორე ტიპის შაქრიანი დიაბეტის მკურნალობის დროულად დასაწყებად.

შაქრიანი დიაბეტის გამოსავლენად შემუშავებულია იმუნოფერმენტული ანალიზის მეთოდი, რომლის საშუალებითაც სისხლის შრატში სწრაფად ისაზღვრება C პეპტიდი [40].

დიაგნოსტიკაში მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია სინთეზურ პეპტიდებს. ლაბორატორიულ პრაქტიკაში გამოიყენება ELISA-ს დიაგნოსტიკური ტესტები მაგალითად, C-პეპტიდის [22;24], გლიადინის [34], ვაზოაქტიური ნაწლავური პეპტიდის [38], დიფტერიის ტოქსინის [15], ქლამიდიოზის (*Chlamydia trachomatis*) [47;48;49;61], ადამიანის პირველი ტიპის ლიმფოტროპული ვირუსის (HTLV-1) [42], COVID-19-ის სპაიკ ცილის [39], რომლებიც სინთეზური პეპტიდების საფუძველზეა დამზადებული.

გარდა ამისა, დიდი უპირატესობით სარგებლობენ სიმსივნის, დიაბეტის, გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების, ალცჰეიმერის, აუტოიმუნური და ა.შ. დიაგნოსტიკური სისტემები, სადაც წამყვანი როლი ეკუთვნის პეპტიდებს.

შემუშავებულია იმუნოფერმენტული ანალიზის მეთოდი, რომელიც განსაზღვრავს

<sup>100</sup> Fmol-ფემტომოლი -  $10^{15}$  მოლი.

პეპტიდ-აფიბოდის საშუალებით  $\alpha$ -ფეტოპროტეინს.  $\alpha$ -ფეტოპროტეინი ცნობილია, როგორც ღვიძლის პირველადი კიბოს უმთავრესი მარკერი. პეპტიდ-აფიბოდი შედგება 58 ამინომჟავური ნაშთისაგან, რომელიც მიღებულია სტაფილოკოკიდან გამოყოფილი ცილის Z-დომენიდან. აფიბოდ-დიმერმა (ZAFD D2)<sup>2</sup> გამოავლინა მაღალი სწრაფვა  $\alpha$ -ფეტოპროტეინის მიმართ, მინიმალური 2 ნგ/მლ-ის ზღვრის ფარგლებში [37].

პეპტიდი DE-Obs ეფექტური საშუალებაა კუჭქვეშა ჯირკვლის სიმსივნის გამოსავლენად და გააჩნია მაღალი შეკავშირების უნარი MKN-45 სიმსივნურ უჯრედებთან [51]. შექმნილია სწრაფი და ზუსტი პეპტიდური ტესტი, რომელიც ავლენს აივ1/2-ის ანტისხეულებს, ტესტი დაფუძნებულია პეპტიდების ნაკრებზე. გარდა ამისა, 11 ამინომჟავის ნაშთის მქონე პეპტიდი ეფექტური აღმოჩნდა აივ-2-ის გამოსავლენად. პეპტიდური ტესტები გამოყენებულია გრიპის H5N1 ვირუსის დიაგნოსტიკაში, ამ შემთხვევაში პეპტიდი ეფექტურად უკავშირდება H5-ის ანტიგენს [58;62].

SARS-CoV-2-ის დიაგნოსტიკისათვის გამოიყენება მრავალი სახის ანტისხეულები, რომლებიც დაფუძნებულია, როგორც რეკომბინანტულ ცილებზე, ისე სპეციფიკურ-პეპტიდურ ეპიტოპებზე [68]. ცილებისაგან განსხვავებით, სპეციფიკური პეპტიდური ეპიტოპების გამოყენების უპირატესობა მდგომარეობს იმაში, რომ ცილების შემთხვევაში ადგილი აქვს მრავალჯერად ჯვარედინ რეაქციებს, მაშინ როცა პეპტიდური ეპიტოპები უაღრესად სპეციფიკურია.

### 9.3. პეპტიდური ვაქცინები

მოკლე სინთეზური პეპტიდების იმუნური აქტიურობის შესწავლა დაიწყო მეოცე საუკუნის 50-იან წლებში. ისინი აღმოჩნდნენ ხელსაყრელი ანალოგები ბუნებრივი ანტიგენების შესასწავლად, რადგან მათი ორგანიზმში შეყვანა იწვევდა შესაბამისი იმუნოლოგიური რეაქციის განვითარებას [4].

1982 წელს დადგინდა, რომ ლაბორატორიულ ცხოველებში, ხელოვნურად სინთეზირებული მოკლე პეპტიდები, იმიტირებდნენ დაავადება თურქულის გამომწვევი ვირუსის, მცირე ანტიგენური მონაკვეთის სპეციფიკური პასუხის გამომწვევას, რაც იცავდა მათ ამ ვირუსის დამაზიანებელი მოქმედებისაგან [36].

სინთეზური პეპტიდები, რომლებიც შეესაბამებოდნენ სამი ტიპის თურქულის გამომწვევი ვირუსის VP1 ცილის ფრაგმენტებს, ბოცვრებსა და ზღვის გოჭებში აღძრავდა ვირუსმანეიტრალეზის გამომწვევას და უზრუნველყოფდა სპეციფიკურ დაცვას [5].

ექსპერიმენტული ვაქცინა, რომელიც დამზადებული იყო სინთეზური პეპტიდების საფუძველზე, შეიცავდა ამინომჟავური თანმიმდევრობას 141-160 VP1-ის შემადგენლობით. გარდა ამისა, დამატებული იყო ჰემოციანინი და ფრეინდის ადიუვანტი <sup>101</sup>. პრეპარატმა ზღვის გოჭებში, ღორებსა და მსხვილ რქოსან პირუტყვში გამოიწვია ვირუსმანეიტრალეზის ანტისხეულების წარმოქმნა და განმეორებითი დაავადებისაგან მათი დიდი ნაწილი დაიცვა. თუმცა, პეპტიდური ვაქცინის შედეგად გამომწვევებული ანტიგენური პასუხი დაახლოებით 10-ჯერ ნაკლებად იყო გამოხატული,

<sup>101</sup>ფრეინდის ადიუვანტი წარმოადგენს მინერალურ ზეთში ემულგირებულ ანტიგენურ ხსნარს. გამოიყენება იმუნოპოტენციატორის (გამამდიერებლის) სახით.

ვიდრე მთლიანი ვირიონით იმუნიზაციის შემთხვევაში. იმუნური პასუხი იზრდებოდა, როცა პეპტიდი იყო ხაზოვანი დიმერი ან ტრიმერი, ასევე იმ შემთხვევაში, თუ მასთან ასოცირებული იყო ძროხის B ჰეპატიტის ვირუსი ცილის ნაწილი ან ცხოველების ორგანიზმში თუ შეჰყავდათ T უჯრედულ ეპიტოპთან<sup>102</sup> შეერთებული ფორმით [7]. მსგავსი ექსპერიმენტები ჩატარდა გრიპის A ტიპის ვირუსის მიმართაც. ვირუსის ჰემაგლუტინინის შესაბამისი ხაზოვანი სინთეზური პეპტიდით გამოწვეული იმუნური პასუხი აისახა სპეციფიკური ანტისხეულების გამომუშავებაში. თუმცა, ვერ დაიცვა თავგები ინფექციისაგან [23]. აღსანიშნავია, რომ ჰემაგლუტინინის 139-147 ამინომჟავური ნაშთების შესაბამისი, ოვალბუმინთან კონიუგირებული, სინთეზური ციკლური პეპტიდები, უზრუნველყოფდა თავგების 70-80%-იან დაცვას [44]. მსგავსი შედეგები იყო მიღებული ლიპოსომის შემადგენლობაში მყოფი სინთეზური პეპტიდები გამოყენებით [17].

სინთეზური პეპტიდი, რომელიც შეესაბამებოდა A გრიპის ვირუსი ნუკლეოპროტეინს, მოთავსდა ლიპოსომში, დაემატა T-უჯრედული იმუნური პასუხის სტიმულატორი, შედეგად განვითარდა ლორწოვანი გარსის დამცავი იმუნური პასუხი [46].

პეპტიდი, რომელიც სინთეზირებული იყო, მარტივი ჰერპესის ვირუსი D გლიკოპროტეინის 1-23 ან 9-21 ამინომჟავური ნაშთის მიხედვით, კვერცხის ალბუმინთან და ფრეინდის ადიუვანტთან კომპლექსში იცავდა თავგებს ვირუსისაგან. მსგავსი შედეგი იყო მიღებული, ლიპოსომში ჩართული, ამინომჟავების ნაშთებთან მხოლოდ პალმიტინის მჟავას მიერთებით [8;19].

კატეგორიაში ინფექციური პერიტონიტის გამომწვევია კორონავირუსი, რომლის საწინააღმდეგოდ შეიქმნა, NP ვირუსის ცილის თანმიმდევრობების ჰომოლოგიური, 20 ამინომჟავური ნაშთის მქონე პეპტიდი. აღნიშნული თანმიმდევრობა წარმოადგენს I ტიპის T-ჰელპერების პროლიფერაციის მაინდუცირებელ დომენს. ადიუვანტის სახით გამოყენებული იყო CpG-ოლიგოდეზოქსინუკლეოტიდები. სინთეზური პეპტიდი ადიუვანტთან ერთად კუნთებში შეყვანის შედეგად, კატეგორიაში ვითარდებოდა ტიპოსპეციფიკური იმუნიტეტი. თუმცა, ჰეტეროლოგიური (ჯგუფსპეციფიკური) იმუნიტეტი ნაკლებად გამოხატული აღმოჩნდა [55].

თავგებში ჰეპატიტის ვირუსის E2 გლიკოპროტეინის, 993-1002 ამინომჟავური ნაშთების მიხედვით სინთეზირებულმა დეკაპეპტიდმა, თავგებში ამ ვირუსის მიმართ მდგრადობა გამოიწვია. პეპტიდი შეუღლებული იყო ჰემოციანინთან და ფრეინდის ადიუვანტთან [56]. ცოფის ვირუსის G-ცილის 6-15C4 ვირუსმანეიტრალეზელი ხაზოვანი ეპიტოპის იმუნოლოგიური მახასიათებლები შეისწავლეს მისი ანტიგენური ანალოგის - სინთეზური G5-24 პეპტიდის მაგალითზე. კომპლექსი, სადაც შედიოდა G5-24 და ცოფის ვირუსის N-ცილის დომინანტური T-ჰელპერული ეპიტოპი, იცავდა თავგებს ცოფის ვირუსით გამოწვეული ლეტალობისაგან [16].

ხაზოვანი პეპტიდების ლაბორატორიული ექსპერიმენტული მონაცემები აჩვენებს, რომ უმრავლესობას გააჩნია ინფექციური დაავადებების საწინააღმდეგო იმუნოლოგიური თვისებები: წარმოქმნას სპეციფიკური ანტისხეულები და დაიცვას ორგანიზმი

<sup>102</sup>ეპიტოპი - ანტიგენის მაკრომოლეკულის ნაწილი, რომელსაც იმუნური სისტემა (ანტისხეულები, B და T ლიმფოციტები) შეიცნობს.

ინფექციური აგენტებით დაზიანებისაგან. მათი ანტიგენური აქტიურობის ნაკლი სავარაუდოდ მდგომარეობს იმაში, რომ მოკლე სინთეზურ პეპტიდებს, სამგანზომილებიანი ბუნებრივი ცილოვანი ეპიტოპებისაგან განსხვავებით არ აქვთ შესაბამისი კონფორმაციული ორგანიზაცია. მკვლევარებს მიაჩნიათ, რომ იმუნური პასუხისათვის, ცილის კონფორმაცია გაცილებით მნიშვნელოვანია, ვიდრე ამინომჟავების ხაზოვანი და ანტიგენური დეტერმინანტის თანმიმდევრობები. აქედან გამომდინარე, ციკლური პეპტიდები უფრო მეტი იმუნოგენურობით ხასიათდებიან, ვიდრე მისი ხაზოვანი ანალოგები [17;44].

როგორც აღინიშნა, სინთეზურ პეპტიდებს ახასიათებთ სუსტად გამოხატული იმუნოგენურობა. მათი სტაბილიზაციისათვის, იმუნოკომპეტენტურ უჯრედებამდე მისაღწევად და იმუნური პასუხის სტიმულაციისათვის, აუცილებელია ადიუვანტის (იმუნომასტიმულირებელი კომპლექსი, მიკროსფეროები, ლიპოსომები და სხვა) არსებობა, მათ შორის პეპტიდის გადამტანები. ისინი არა მარტო ეხმარებიან პეპტიდებს თავისი ფუნქციური როლის შესრულებაში, არამედ იწვევენ საკუთარ იმუნურ პასუხსაც, მაგრამ არ უნდა დომინირებდნენ პეპტიდით გამოწვეულ სპეციფიკურ იმუნურ პასუხზე. სინთეზური პეპტიდები მომავალში უდავოდ იქნება მაღალეფექტური და უსაფრთხო ვაქცინების საფუძველი. მათ გააჩნიათ მუდმივი შემადგენლობა და მაღალი სტაბილურობა. ტრადიციული ვაქცინებისაგან განსხვავებით, სინთეზური პეპტიდები არ შეიცავენ ცილებსა და ნუკლეინის მჟავებს, რომლებსაც შეუძლიათ ორგანიზმში არასასურველი რეაქციების გამოწვევა, მათ შორის, ქრომოსომული აბერაციების [20;21]. სინთეზური პეპტიდური ვაქცინების გამოყენება გამორიცხავს ვირულენტობის რევერსიის რისკს, რაც ასე დამახასიათებელია ცოცხალი ვაქცინებისათვის. ამისი კარგი მაგალითია, პოლიომიელიტის ვირუსის შტამის ვირულენტობის რევერსია [54].

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Adams K. F., Mathur V. S., Gheorghide M. et al. B-type natriuretic peptide from bench to bedside // Amer. Heart J. – 2003. – Vol. 145. – P. 34–46.
2. Ala-Kopsala M., Magga J., Peuhkurinen K. et al. Molecular heterogeneity has a major impact on the measurement of circulating N-terminal fragments of A- and B-type natriuretic peptides // Clin. Chem. – 2004. – Vol. 50. – P. 1576–1588.
3. Alibay Y., Beauchet A., El Mahmoud R. et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnea. Biomed. Pharmacother. 2005; 59 (1–2): 20–24.
4. Arnon R., Sela M. Antibodies to a unique region in lysozyme provoked by a synthetic antigen conjugate. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1969; 62(1): 163-71.
5. Bittle J. L., Houghten R. A., Alexander H., Shinnick T. M., Sutcliffe J. G., Lerner R. A. et al. Protection against foot-and-mouth disease immunization with a chemically synthesized peptide predicted from the viral nucleotide sequence. Nature. 1982; 298(5869): 30-3.
6. Brady AJ, Poole-Wilson PA. ESC-CHF guidelines for the aspirational and the practical. Heart 2006; 92:437-440.
7. Brown F. Use of peptides for immunization against foot-and-mouth disease. Vaccine. 1988; 6: 180-2.

8. Brynestad K., Babbit B., Huang L., Rouse B.T. Influence of peptideacylation, liposome incorporation, and synthetic immunomodulatorson the immunogenicity of a 1-23 peptide of glycoprotein Dof herpes simplex virus: implications for subunit vaccines. *J. Virol.*1990; 64(2): 680-5.
9. Cardarelli R., Lumicao T. G. B-type natriuretic peptide:a review of its diagnostic, prognostic, and therapeuticmonitoring value in heart failure for primarycare physicians // *J. Amer. Board FamilyPractice.* – 2003. – Vol. 16. – P. 327–333.
10. Clerico A., Emdin M. Diagnostic accuracy and prognosticrelevance of the measurement of cardiacnatriuretic peptides: a review // *Clin. Chem.* –2004. – Vol. 50. – P. 33–50.
11. Collins S. P. Use of Nt-proBNP in the emergencydepartment evaluation of shortness of breath:implications for clinical practice // *Emerg. Med.Card. Research Educat. Group.* – 2005. – Vol. 6. –P. 11–22.
12. Cowie M. R., Struthers A. D., Wood D. A. et al. Valueof natriuretic peptides in assessment of patientswith possible new heart failure in primary care //*Lancet.* – 1997. – Vol. 350. – P. 1349–1353.
13. 13.Dahlstrom U. Can natriuretic peptides be used for the diagnosis of diastolic heart failure? *Eur. J. Heart Failure* 2004; 6 (3): 281—287.
14. De Lemos J., McGuire D. K., Drazner M. H. et al.B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease //*Lancet.* – 2003. – Vol. 362. – P. 316–322
15. De-Simone, S.G.; Gomes, L.R.; Napoleão-Pêgo, P.; Lechuga, G.C.; de Pina, J.S.; Epitope, F.R.D. Mapping of the Diphtheria Toxinand Development of an ELISA-Specific Diagnostic Assay. *Vaccines* 2021, 9, 313. [CrossRef] [PubMed]
16. Dietzschold B., Gore M., Marchadier D., Niu H.S., Bunschoten H.M.,Otvos L.Jr. et al. Structural and immunological characterization oflinear virus-neutralizing epitope of the rabies virus glycoprotein andits possible use in a synthetic vaccine. *J. Virol.* 1990; 64(8): 3804-9.
17. Friede M., Muller S., Briand J.P., Plaué S., Fernandes I., Frisch B. etal. Selective induction of protection against influenza virus infectionin mice by a lipid-peptide conjugate delivered in liposomes. *Vaccine.*1994; 12(9): 791-7.
18. 18.Fuat A, Murphy JJ, Hungin AP et al. The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure. *Br / Gen Pract* 2006; 56: 327-333.
19. Geerligs H.J., Weijer W.J., Welling G.W., Welling-Wester S. Theinfluence of different adjuvants on the immune response to a syntheticpeptide comprising amino acid residues 9-12 of herpes simplex virustype 1 glycoprotein D. *J. Immunol. Methods.* 1989; 124(1): 95-102.
20. Genghini R., Tiranti I., Bressan E., Zamorano-Ponce E., FernándezJ., Dulout F. Determination of genotoxicity of classical swine fevert vaccine in vitro by ytogenetic and comet tests. *Mutagenesis.* 2006;21(3): 213–7.
21. Genghini R., Tiranti I., Segade G., Amado J., Wittouck P., Mian L.In vivo effect on pig 9 chromosomes of high dosage vaccine againstclassic swine fever. *Mutat.Res.* 1998; 422(2): 357–65.
22. Graham, M.L.; Gresch, S.C.; Hardy, S.K.; Mutch, L.A.; Janecek, J.L.; Hegstad-Davies, R.L. Evaluation of commercial ELISA andRIA for measuring porcine C-peptide: Implications for research. *Xenotransplantation* 2015, 22, 62–69. [CrossRef]
23. Green N., Alexander H., Olson A., Alexander S., Shinnick T.M., Sutcliffe J.G. et al. Immunogenic structure of the influenzahaemagglutinin. *Cell.* 1982; 28(3): 477-87.
24. Gresch, S.C.; Mutch, L.A.; Janecek, J.L.; Hegstad-Davies, R.L.; Graham, M.L. Cross-validation of commercial enzyme-linked immunosorbent assay and radioimmunoassay for porcine C-peptide concentration measurements in non-human primate serum.
25. porcine C-peptide concentration measurements in non-human primate serum.



- Xenotransplantation 2017, 24, e12320. [CrossRef]
26. Gupta, K.; Brown, L.; Bakshi, R.K.; Press, C.G.; Chi, X.; Gorwitz, R.J.; Papp, J.R.; Geisler, W.M. Performance of Chlamydia trachomatis OmcB Enzyme-Linked Immunosorbent Assay in Serodiagnosis of Chlamydia trachomatis Infection in Women. *J. Clin. Microbiol.* 2018, 56, e00275-18. [CrossRef] [PubMed]
  27. Hama N, Itoh H, Shirakami G, Suga S, Komatsu Y, Yoshimasa T et al. Detection of C-type natriuretic peptide in human circulation and marked increase of plasma CNP level in septic shock patients. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;198:1177—82
  28. Hartemink KJ, Groeneveld J, de Groot MC, Strack van Schijndel RJ, van Kamp G, Thijs LG. Atrial natriuretic peptide, cyclic guanosine monophosphate, and endothelin in plasma as markers of myocardial depression in human septic shock. *Crit Care Med* 2001;29:80—7.
  29. Hutfless R., Kazanegra R., Madani M. et al. Utility of B-type natriuretic peptide in predicting postoperative complications and outcomes in patients undergoing heart surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43 (10):1873—1879.
  30. Iwanaga Y., Nishi I., Furuichi S. et al. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47 (4): 742—748.
  31. Januzzi J. L., Camargo C. A., Anwaruddins et al. The N-Terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study // *Amer. J. Card.* – 2005. – Vol. 95. – P. 948–954.
  32. Januzzi J. L. Natriuretic peptide testing: A window into the diagnosis and prognosis of heart failure // *Cleveland Clin. J. Med.* – 2006. – Vol. 73. – P. 149–157.
  33. Jaffe A. S., Babuin L., Apple F. S. Biomarkers in acute cardiac disease // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 1–11.
  34. Langbeheim H., Arnon R., Sela M. Antiviral effect on MS-2 coliphage obtained with a synthetic antigen. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1976;73: 4636-40.
  35. Lau, M.S.; Mooney, P.D.; White, W.L.; Rees, M.A.; Wong, S.H.; Hadjivassiliou, M.; Green, P.H.R.; Leibold, B.; Sanders, D.S. Office-Based Point of Care Testing (IgA/IgG-Deamidated Gliadin Peptide) for Celiac Disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2018, 113, 1238–1246. [CrossRef] [PubMed]
  36. Le Jemtel T. H., Padeletti M., Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49 (2): 171—180.
  37. Lerner R.A. Tapping the immunological repertoire to produce antibodies of predetermined specificity. *Nature.* 1982; 299: 593-6.
  38. Liu, J.; Cui, D.; Jiang, Y.; Li, Y.; Liu, Z.; Tao, L.; Zhao, Q.; Diao, A. Selection and characterization of a novel affibody peptide and its application in a two-site ELISA for the detection of cancer biomarker alpha-fetoprotein. *Int. J. Biol. Macromol.* 2021, 166, 884–892. [CrossRef]
  39. Liu, M.; Zhao, G.; Wei, B.F. Attenuated serum vasoactive intestinal peptide concentrations are correlated with disease severity of non-traumatic osteonecrosis of femoral head. *J. Orthop. Surg. Res.* 2021, 16, 325. [CrossRef].
  40. Li, Y.; Lai, D.Y.; Lei, Q.; Xu, Z.W.; Wang, F.; Hou, H.; Chen, L.; Wu, J.; Ren, Y.; Ma, M.L.; et al. Systematic evaluation of IgG responses to SARS-CoV-2 spike protein-derived peptides for monitoring COVID-19 patients. *Cell Mol. Immunol.* 2021, 18, 621–631. [CrossRef] [PubMed]. 41
  41. Lv, R.; Chen, Y.; Xia, N.; Liang, Y.; He, Q.; Li, M.; Qi, Z.; Lu, Y.; Zhao, S. Development of a double-antibody sandwich ELISA for rapid detection of C-peptide in human urine. *J. Pharm.*

- Biomed. Anal. 2019, 162, 179–184. [CrossRef].
42. Maisel A. Algorithms for using B-type natriuretic peptide levels in the diagnosis and management of congestive heart failure. *Git Path Cardiol* 2002; 1: 67-73.
  43. Mosadeghi, P.; Heydari-Zarnagh, H. Development and Evaluation of a Novel ELISA for Detection of Antibodies against HTLV-I Using Chimeric Peptides. *Iran. J. Allergy Asthma Immunol.* 2018, 17, 144–150.
  44. Mueller C, Laule-Kilian K, Schindler C et al. Cost-effectiveness of B-type natriuretic peptide testing in patients with acute dyspnea. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1081-1087.
  45. Mueller S., Plaue S., Samama J.P., Valette M., Briand J.P., VanRegenmortel M.H. Antigenic property and protective capacity of a cyclic peptide corresponding to site A of influenza virus hemagglutinin. *Vaccine.* 1990; 8(4): 308-14.
  46. Mueller T., Gegenhuber A., Poelz W., Haltmeyer M. Head-to-head comparison of the diagnostic utility of BNP and proBNP in symptomatic and asymptomatic structural heart disease // *Clin. Chim. Acta.* – 2004. – Vol. 341. – P. 41–48.
  47. Ninomiya A., Ogasawara K., Kajino K., Takada A., Kida H. Intranasal administration of a synthetic peptide vaccine encapsulated in liposome together with an anti-CD40 antibody induces protective immunity against influenza A virus in mice. *Vaccine.* 2002; 20(25-26): 3123-9.
  48. Rahman, K.S.; Darville, T.; Russell, A.N.; O’Connell, C.M.; Wiesenfeld, H.C.; Hillier, S.L.; Chowdhury, E.U.; Juan, Y.C.; Kaltenboeck, B. Discovery of Human-Specific Immunodominant *Chlamydia trachomatis* B Cell Epitopes. *Mosphere* 2018,3, e00246-18. [CrossRef]
  49. Rahman, K.S.; Darville, T.; Russell, A.N.; O’Connell, C.M.; Wiesenfeld, H.C.; Hillier, S.L.; Lee, D.E.; Kaltenboeck, B. Comprehensive Molecular Serology of Human *Chlamydia trachomatis* Infections by Peptide Enzyme-Linked Immunosorbent Assays. *Mosphere* 2018, 3, e00253-18. [CrossRef] [PubMed]
  50. Rahman, K.S.; Darville, T.; Wiesenfeld, H.C.; Hillier, S.L.; Kaltenboeck, B. Mixed *Chlamydia trachomatis* Peptide Antigens Provide a Specific and Sensitive Single-Well Colorimetric Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Detection of Human Anti-*C. trachomatis* Antibodies. *Mosphere* 2018, 3, e00484-18. [CrossRef] [PubMed]
  51. Reesink H. J., Tulevski I. I., Marcus J. T. et al. Brain natriuretic peptide as a noninvasive marker of the severity of right ventricular dysfunction in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann. Thorac. Surg.* 2007; 84 (2): 537–543.
  52. Sahin, D.; Taflan, S.O.; Yartas, G.; Ashktorab, H.; Smoot, D.T. Screening and Identification of Peptides Specifically Targeted to Gastric Cancer Cells from a Phage Display Peptide Library. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2018, 19, 927–932.
  53. Siebert U, Januzzi JL Jr, Beinfeld MT et al. Cost-effectiveness of using N-terminal pro-brain natriuretic peptide to guide the diagnostic assessment and management of dyspneic patients in the emergency department. *Am J Cardiol* 2006; 98: 800-805.
  54. Sodian R., Loebe M., Schmitt C. et al. Decreased plasma concentration of brain natriuretic peptide as a potential indicator of cardiac recovery in patients supported by mechanical circulatory assist systems. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38 (7): 1942–1949.
  55. Sutter R. W. Poliomyelitis vaccines. In: Plotkin S., Orenstein W., Offit P., eds. *Vaccines.* 5th ed. Saunders Elsevier; 2008: 62-101.
  56. Takano T., Tomizawa K., Morioka H., Doki T., Hohdatsu T. Evaluation of protective efficacy of the synthetic peptide vaccine containing the T-helper 1 epitope with CpG oligodeoxynucleotide against feline infectious peritonitis virus infection in cats. *Antivir. Ther.* 2014; 19(7): 645-50.

57. Talbot P.J., Dionne J., Lacroix M. Vaccination against lethal coronavirus-induced encephalitis with a synthetic decapeptide homologous to a domain in the predicted peplomer stalk. *J. Virol.* 1988; 62: 3032-6.
58. Teodorovich N., Krakover R., Vered Z. B-Type natriuretic peptide: a universal cardiac biomarker? *Isr. Med. Assoc. J.* 2008; 10 (2): 152—153.
59. Tiwari, R.P.; Jain, A.; Khan, Z.; Kumar, P.; Bhriгу, V.; Bisen, P.S. Designing of novel antigenic peptide cocktail for the detection of antibodies to HIV-1/2 by ELISA. *J. Immunol. Methods* 2013, 387, 157–166. [CrossRef] [PubMed]
60. Troughton R. W., Frampton C. M., Yandle T. G. et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355. – P. 1126–1130.
61. Vanderheyden M., Bartunek J., Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur. J. Heart Failure* 2004; 6 (3): 261—268.
62. Van Kruiningen, H.J.; Helal, Z.; Leroyer, A.; Garmendia, A.; Gower-Rousseau, C. ELISA Serology for Antibodies Against *Chlamydia trachomatis* in Crohn's Disease. *Gastroenterol. Res.* 2017, 10, 334–338. [CrossRef]
63. Velumani, S.; Ho, H.T.; He, F.; Musthaq, S.; Prabakaran, M.; Kwang, J. A novel peptide ELISA for universal detection of antibodies to human H5N1 influenza viruses. *PLoS ONE* 2011, 6, e20737. [CrossRef] [PubMed]
64. Weber M., Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and Nt-proBNP in clinical routine // *Heart.* – 2006. – Vol. 92. – P. 843–849.
65. Weber M., Hausen M., Arnold R. et al. Prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for conservatively and surgically treated patients with aortic valve stenosis // *Ibid.* – 2006. – Vol. 92. – P. 1639–1644.
66. Wiecek S. J., Wu A. H., Christenson R. et al. A rapid B-type natriuretic peptide assay accurately diagnoses left ventricular dysfunction and heart failure: a multicenter evaluation. *Am. Heart J.* 2002; 144 (5): 834—839.
67. Wu A. H., Packer M., Smith A. et al. Analytical and clinical evaluation of the Bayer ADVIA Centaur automated B-type natriuretic peptide assay in patients with heart failure: a multisite study // *Clin. Chem.* – 2004. – Vol. 50. – P. 867–873.
68. Wu A. H. Serial testing of B-type natriuretic peptide and NT-proBNP for monitoring therapy of heart failure: the role of biologic variation in the interpretation of results. *Am. Heart J.* 2006; 152 (5): 828—834.
69. Zhang, Y.; Yang, Z.; Tian, S.; Li, B.; Feng, T.; He, J.; Jiang, M.; Tang, X.; Mei, S.; Li, H.; et al. A newly identified linear epitope on non-RBD region of SARS-CoV-2 spike protein improves the serological detection rate of COVID-19 patients. *BMC Microbiol.* 2021, 21, 194. [CrossRef].

#### **9.4. პეპტიდების სამკურნალო გამოყენება**

ზოგადად პეპტიდური ბუნების მოლეკულები, ცოცხალ ორგანიზმების ფუნქციონირებაში, ასრულებენ წამყვან როლს. ისინი მონაწილეობენ თითქმის ყველა ფიზიოლოგიურ პროცესში: არიან ჰორმონები, ნეიროტრანსმიტერები, ზრდის ფაქტორები, იონური არხების ლიგანდები, ანტიმიკრობული მოქმედების მოლეკულები. ასევე, გვევლინებიან სელექტიურ სიგნალურ მოლეკულებად, რომლებიც უკავშირდებიან უჯრედის მემბრანაზე არსებულ სპეციფიკურ რეცეპტორებს, მაგალითად, G-ცილებს ან იონურ არხებს და მონაწილეობენ შიდაუჯრედული რეაქციების წარმართვაში.

ბუნებრივია ასეთი თვისებების მქონე მოლეკულების გამოყენება მეტად მიმზიდველია სამედიცინო პრაქტიკისათვის. პეპტიდური პრეპარატები უპირატესად, ყურადღებას იქცევენ, როგორც დაბალმოლეკულური სამკურნალო საშუალებები, რაც განაპირობებს სამიზნე ორგანოებში მათ ეფექტურ შეღწევას. ამასთან ერთად, მოქმედებენ სელექტიურობით, მინიმუმამდე მცირდება არასასურველი თანმხლები მოვლენები, მნიშვნელოვანი საკითხია მათი მცირე დოზებში გამოყენების პერსპექტივები. დიდ ინტერესს იძენს პეპტიდების ღეროვან უჯრედებზე მოქმედების მექანიზმების გარკვევა, რაც მაქსიმალურად გამოავლენს და გაზრდის ორგანიზმის გენეტიკური პოტენციალს [13;14;58].

თუმცა, აღსანიშნავია მათი გამოყენების გარკვეული შეზღუდვები, მაგალითად, ორგანიზმიდან დროის მოკლე მონაკვეთში გამოსვლა (კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის პროტეოლიზური მოქმედების შედეგად, ხოლო სისხლში მასზე ზემოქმედებს პროტეაზები და პეპტიდაზები), მცირე დროით გვხვდებიან სისხლშიც, რადგან ღვიძლის და თირკმლების მიერ შეყვანიდან დაახლოებით ერთ საათში გამოიდევენებიან. მიუხედავად იმისა, რომ დღეს მედიცინაში რამდენიმე ათეული, პეპტიდური პრეპარატი გამოიყენება, არც ერთი მათგანი ორგანიზმში არ შეიყვანება პერორალურად [26]. თუმცა, შესაძლებელია აღნიშნული პრობლემების დაძლევა. უპირველეს ყოვლისა, ეს მიიღწევა პეპტიდების სტრუქტურული მოდიფიკაციებით, რაც აუმჯობესებს მის ფიზიკურ-ქიმიურ სტრუქტურას. მარტივი მოდიფიკაციები იძლევა მოლეკულის მყარ სტაბილიზაციას. აღნიშნული შესაძლოა განხორციელდეს ქიმიური ხიდაკების დაკავშირებით, რაც იწვევს პეპტიდის ციკლურ ფორმად გარდაქმნას. გარდა ამისა, ეფექტურია მათი კიდურა თანმიმდევრობების დაგრძელება, C-ბოლოს ამიდირება, N-ბოლოს აცეტილირება, სტაბილიზატორების (ნახშირწყლების, მარილების, ჰეპარინის) დამატება [39]. პეპტიდების გამოყენებით წარმართული თერაპია სათავეს იღებს 1922 წლიდან, როდესაც პირველად ადამიანებში შაქრიანი დიაბეტის სამკურნალოდ გამოიყენეს ცხოველების კუჭქვეშა ჯირკვლიდან გამოყოფილი ინსულინი. ბოლო წლებში, პრეკლინიკური კვლევები, 600-მდე პეპტიდურმა პრეპარატმა გაიარა. იზრდება ინვესტიციები პეპტიდების სამკურნალო პოტენციალის გამოსავლენად, სადაც გამოიყენება თანამედროვე ბიოტექნოლოგიური საშუალებები [22;38].

ჯერ კიდევ 1982 წელს კომერციული წარმატება ხვდა წილად ადამიანის ინსულინის წარმოებაში რეკომბინანტული ტექნოლოგიების გამოყენებას, რასაც მალევე, 1988/89 წლებში მოჰყვა სინთეზური გონადოტროპინის და გოზერელინის აღიარება. ამ წარმატებებმა, ბუნებრივია, გაზარდა პეპტიდური პრეპარატების ბაზრის სიცოცხლისუნარიანობა.

დღესდღეობით, მსოფლიო ბაზარზე არსებობს 80-ზე მეტი სამკურნალოდ აღიარებული პეპტიდური პრეპარატი. ყოველწლიურად, ინსულინითერაპიით მიღებული მოგება 10%-ით იზრდება, რაც კავშირშია გაცხიმოვნების მზარდ პრობლემებთან [29].

ოქსიტოცინი, ვაზოპრესინი, სომატოსტატინი, გონადოტროპინ-რელიზინგ-ჰორმონი ის პეპტიდებია, რომლებიდანაც დაიწყო პეპტიდური სამკურნალო საშუალებების წარმოება. ამ ჰორმონების ანალოგები დღესაც გამოიყენება თერაპიულ პრაქტიკაში. თუმცა, დასაწყისშივე ნათელი იყო, რომ ადამიანის ამ ენდოგენურ პეპტიდებს გააჩნდათ ნახევარდაშლის მოკლე პერიოდი (წუთები). ამიტომ, საჭირო იყო, მათი სტაბილური

ფორმების მიღება და ისეთი თვისებების გაუმჯობესება, როგორც არის: ეფექტურობა, სელექტივობა, ფარმაკოკინეტიკური და ფარმაკოდინამიკური მახასიათებლები.

ქიმიურმა მოდიფიკაციებმა ეს პრობლემები გადაჭრა. ამ მიზნით გამოყენებული იყო არაცილოვანი ამინომჟავები [48], ამინო-ბოლოების (N-კიდურა ბოლოს) დაფარვა, დეზამინირება [19;28;44], N-კიდურა ან კარბოქსილური (C-კიდურა) ბოლოების დაგრძელება [36;37;49] და ა.შ. შედეგად შეიქმნა შემდეგი პრეპარატები: დესმოპრესინი, ტერლიპრესინი, კარბეტოცინი და ატოსიზანი [45;46].

სომატოსტატინის მოდიფიცირება განხორციელდა ალანინის ნაშთების ჩანაცვლებით - N-მეთილირებული ვარიანტებით ან d-ამინომჟავებით. კვლევებმა გამოავლინა β-განმეორებები, რომლებიც წამყვანი თანმიმდევრობა გახდა უფრო ძლიერი ანალოგების შესაქმნელად [30;62]. საბოლოოდ მიღებული იყო პრეპარატი ოქტრეოტიდი, რომელიც გამოიყენება აკრომეგალიის, ადენომის, პანკრეასის და სარძევე ჯირკვლების სიმსივნური დაავადებების დროს. N ბოლოდან C ბოლომდე ციკლიზაცია გამოიყენეს პასირეოტიდის შექმნაში, მას ახასიათებს 1 საათამდე ხანგრძლივობის ნახევრად დაშლის პერიოდი, რაც გაცილებით მეტია სომატოსტატინის ანალოგიურ მაჩვენებელზე (3-5 წუთი).

პეპტიდური ჰორმონი კალციტონინი, რომელიც ორავულიდან არის გამოყოფილი (ადამიანის კალციტონინისაგან 16 ამინომჟავური ნაშთით განსხვავდება), ადამიანის კალციტონინთან შედარებით 40-50-ჯერ ეფექტური აღმოჩნდა. მისი სინთეზური ფორმა სამკურნალო გამოყენებისათვის დამტკიცდა 1978 წელს, ხოლო რეკომბინანტული ვერსია - 2005 წელს. პრეპარატი გამოიყენება ჰიპერკალცემიის და პოსტმენოპაუზური ოსტეოპოროზის თერაპიაში.

პარათირეოიდულ ჰორმონს ახასიათებს კალციტონინის საწინააღმდეგო ეფექტი. ის შედგება 84 ამინომჟავური ნაშთისაგან. ეს ჰორმონი ზემოქმედებს PTH1 და PTH2 რეცეპტორებზე, რის შედეგადაც იზრდება სისხლში  $Ca^{2+}$ -ის დონე. პარათირეოიდულ ჰორმონზე დამზადებული, პირველი თერაპიული საშუალება იყო პრეპარატი ტერიპარატიდი, რომელშიც პირველი 34 ამინომჟავური ნაშთი, აღებული იყო ადამიანის პარათირეოიდული ჰორმონიდან (ბიოაქტიური ნაწილი). მედიკამენტი სამკურნალოდ დამტკიცდა 2002 წელს.

პრეპარატი ტერიპარატიდი იყო პირველი პრეპარატი, რომელიც განაპირობებდა ძვლების წარმოქმნას (და არა მისი რეზორბციის ინჰიბირებას). ის აღიარებული იქნა ოსტეოპოროზის მკურნალობაში. ჰიპოპარათირეოზით დაავადებულ ადამიანებში სისხლში  $Ca^{2+}$ -ის კონცენტრაციის საკონტროლოდ 2015 წელს დამტკიცდა პარათირეოიდულ ჰორმონის საფუძველზე მიღებული რეკომბინანტული პრეპარატი. 2017 წელს მისი სინთეზური ანალოგი ამალოპარატიდი (41%-ით ტერიპარატიდის ჰომოლოგიურია) დამტკიცდა ოსტეოპოროზის სამკურნალოდ [24;33].

პეპტიდური სამკურნალო საშუალებების ძიებისას დამტკიცდა, რომ ბაქტერიებიდან, სოკოებიდან, მცენარეებიდან და ცხოველებიდან გამოყოფილი პეპტიდები გამოირჩევიან უფრო ძლიერი თერაპიული თვისებებით, ვიდრე მისი ანალოგები ადამიანში. ციკლოსპორინი პირველად 1970 წელს აღმოაჩინეს [11;56]. თუმცა, imperfecti სოკოების ორი შტამიდან გამოყოფილ ციკლოსპორინს, დაბალი ანტისოკოვანი აქტიურობა ახასიათებდა. იმუნოსუპრესიულ ეფექტებზე დაკვირვებამ, გამოავლინა მისი თავისებურებები. პროტეოლიზური დეგრადაციისადმი, ციკლოსპორინის მაღალი

ხარისხით მდგრადობას, განაპირობებს N-მეთილირება და ციკლური სტრუქტურა. ჰიდროფობურობა და კონფორმაციული მოქნილობა კი შესაძლებელს ხდის ის სამკურნალოდ ორგანიზმში პერორალურად იქნას შეყვანილი[41]. ციკლოსპორინი, როგორც იმუნოსუპრესიული მოქმედების პრეპარატი დამტკიცდა 1983 წელს.

1998 წელს ანტიკოაგულანტის სახით დამტკიცდა პრეპარატი ჰირუდინი, რომელიც შედგება 65 ამინომჟავური ნაშთისაგან. მისი კომპაქტური N-კიდურა დომენი სტაბილიზირებულია სამი დისულფიდური ბმით, პრეპარატი ასევე შეიცავს მოქნილ C კიდურა დომენსაც. ჰირუდინი გამოყოფილია წურბელების ნერწყვიდან.

2002 წელს სამკურნალოდ დარეგისტრირდა პრეპარატი ბივალირუდინი, ჰირუდინის 20 ამინომჟავური ნაშთისაგან შემდგარი ფრაგმენტი, მას ახასიათებს თრომბინის აქტიური საიტის ინჰიბირება [65].

Heloderma suspectum-ის (არიზონული კბილშხამა) შხამიდან გამოყოფილია GLP1-ის რეცეპტორის აგონისტი პეპტიდი - ექსენატიდი. ექსენატიდი 2005 წელს დამტკიცდა მეორე ტიპის დიაბეტის სამკურნალოდ.

ზღვის კონუსისებრი ლოკოკინადან (*Conus geographus*), გამოყოფილია ციკონოტიდი -Ca<sup>2+</sup>-ის პეპტიდური ინჰიბიტორი.

მეცნიერებს დიდი ძალისხმევა დასჭირდათ მიეღოთ ისეთი პეპტიდური პრეპარატები, რომელთა მიღებას პაციენტები პერორალურად შეძლებდნენ. ამისათვის საჭიროა, პეპტიდურმა პრეპარატებმა გადალახონ კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ფერმენტული სისტემების მოქმედება. 2019 წელს პეპტიდური პრეპარატი სემაგლუტიდი აკმაყოფილებდა ამ მოთხოვნებს. აღნიშნული ბარიერების გადასალახავად გამოყენებული იყო ნატრიუმ-N-[8-(2-ჰიდროქსობენზოილ)ამინო] კაპრალატი (SNAC). პრეპარატი დამტკიცებულია მეორე ტიპის დიაბეტის სამკურნალოდ. მისი მიღება შეიძლება პერორალურად დღეში ერთხელ.

SNAC ეს არის ცხიმოვანი მჟავას წარმოებული, რომელიც განაპირობებს სემაგლუტიდის შეწოვას კუჭის ლორწოვანი გარსიდან [2;23]. პერორალურად შეყვანილი პეპტიდი ინკაფსულირებულია თავისუფალ ცხიმოვან მჟავაში. პრეპარატი გადის გამოცდის III სტადიას [3], ხოლო პერორალურად შესაყვანი ინსულინი (CORMD-0801) შეიცავს განვლადობის გამაძლიერებელ სოიოს ტრიფსინის ინჰიბიტორს და ქელატორს. პრეპარატი გამოცდის III სტადიაზეა [20].

სამედიცინო გამოყენების მხრივ მეტად ეფექტურია, ულტრამოკლე პეპტიდების (7 ამინომჟავურ ნაშთამდე) გამოყენება. ქსოვილებში შედწევის თვალსაზრისით, ისინი გაცილებით სტაბილურებია, გამოირჩევიან მცირე იმუნოგენურობით [25], არ ხასიათდებიან ჰემოლიზური და ციტოტოქსიკური თვისებებით [15]. ულტრამოკლე პეპტიდები უფრო მდგრადია პერორალური მიღების მხრივ. მათი გამოყენების არეალი თერაპიული და სადიაგნოსტიკო მხრივ მეტად ფართოა, განსაკუთრებით ავთვისებიანი სიმსივნური უჯრედების ინჰიბირებისათვის [1;31;34;50;60].

უმარტივესი ციკლოპეპტიდები, მაგალითად, 2,5-დიკეტოპიპერაზინები, პიპერაზინ-2,5-დიონები, 2,5-დიოქსიპიპერაზინები და დიპეპტიდური ანჰიდრიდები, კიდევ უფრო ეფექტური სამედიცინო საშუალებებია. მათ ახასიათებთ ანტისიმსივნური, ანტივირუსული, ანტიოქსიდანტური თვისებები, ეფექტურად მოქმედებენ ნეიროდეგენერაციული პროცესების თავიდან აცილებაში, მოკლე პეპტიდებთან

შედარებით, ისინი კიდევ უფრო ეფექტურად გადიან უჯრედის მემბრანას [21;47;61;64]. დიკეტოპიპერაზინები ბუნებაში ფართოდ არიან გავრცელებული, გვხვდებიან, როგორც ზღვის, ისე ხმელეთის ბინადარ ორგანიზმებში, მათ შორის მიკროორგანიზმებშიც [5;6;7;8;9;10;51;52;53;54].

მოკლე პეპტიდები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ნეიროდეგენერაციული დაავადებების (ალცჰეიმერი, პარკინსონი, ჰანტიგტონი, გვერდითი ამიოტროფული სკლეროზი, პრიონული დაავადებები) შესწავლაში, დიაგნოსტიკასა და მკურნალობაში. ულტრამოკლე პეპტიდები, მაგალითად, დიფენილალანინი და მისი მონათესავე ნაერთები, გამოიყენება ამილოიდური პოლიპეპტიდების გამოსავლენად [40;43]. ულტრამოკლე პეპტიდების საფუძველზე, შექმნილია წამლების ტრანსპორტირების საშუალებები, უჯრედ-სამიზნემდე და სუბუჯრედულ ორგანელებამდე, რაც ხელს უშლის ამილოიდის დაგროვებას.

პეპტიდებზეა დამზადებული ნეირონების ზრდის და ნეიროგენეზის მოდულაციის უნარის მქონე პრეპარატები [13;42].

იმუნოგენურ პეპტიდებში ლიგანდების ცვლილებამ გამოიწვია T-უჯრედების მოქმედების ხასიათის ცვლილებები. ამ ცვლილებების საფუძველია 1-3 ამინომჟავური მუტაციები, რომელიც შემუშავდა აუტოიმუნური დაავადებების საწინააღმდეგოდ [32]. პირველადი ბილიარული ქოლანგიტი ხასიათდება ღვიძლში ნაღვლის სადინარის უჯრედების დაშლით, რაც ციროზის გამომწვევია. აუტოანტისხეულები და T-უჯრედები ასოცირებულია პირველად ბილიარულ ქოლანგიტთან. პირუვატდეჰიდროგენაზის E2 კომპლექსის 159-167 (PDC-E2) მიდამოში, ალანინის ჩანაცვლება იწვევს CD8<sup>+</sup> T-უჯრედების მიმართ პეპტიდის ეფექტორული ფუნქციის დაქვეითებას [35].

ანალოგიური მეთოდები გამოყენებულია პირველი ტიპის შაქრიანი დიაბეტის შემთხვევაში, β-უჯრედების დაშლის შესაჩერებლად. ამ აუტოიმუნური დაავადების მექანიზმების გარკვევის შემდეგ, გამოვლინდა ინსულინის β-ჯაჭვში B9-23 მიდამო, რომელსაც აზიანებს აუტორეაქტიული CD4<sup>+</sup> T-უჯრედები. შედეგად შექმნილი სამკურნალო საშუალება, ჩართულია კლინიკური კვლევის პირველ და მეორე ფაზაში. თუმცა, ექსპერიმენტებს β-უჯრედების ფუნქციური გაუმჯობესება არ მოჰყოლია [63].

2020 წლის 11 მარტს მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციამ გამოაცხადა პანდემია COVID-19, რომელიც გამოწვეულია კორონავირუსის SARS-CoV-2-ის მიერ. პანდემიის დაწყებიდან 2 წლის შემდეგაც მის სამკურნალოდ არ არსებობს სპეციალური ანტივირუსული პრეპარატი. თუმცა, ექსპერიმენტულმა კვლევებმა გამოავლინა მისი მაინჰიბირებელი მოკლე მოლეკულები [63], მათ შორის აღმოჩნდა მრავალი მოკლე პეპტიდი და პეპტიდის მსგავსი ნაერთები. როგორც წესი, SARS-CoV-2-ის საწინააღმდეგო ინჰიბიტორები მიმართულია მისი ორი ცილის მიმართ, ესენია: მემბრანული (M) და წვეტოვანი ე.წ. სპაიკ ცილა (S) [18]. M ცილა გადამწყვეტ როლს ასრულებს ვირუსის უჯრედში შესაღწევად, რომლისათვის იყენებს მასპინძელი-უჯრედის ACE2<sup>103</sup> რეცეპტორებს, ხოლო მეორე ცილა

<sup>103</sup>ანგიოტენზინ-გარდამქმნელი ფერმენტი 2 - მემბრანული ცილა, აკატალიზებს ანგიოტენზინის ანგიოტენზინ 1-9-ად და ანგიოტენზინ II-ის ანგიოტენზინ 1-7-ად გარდაქმნებს. ექსპრესირდება ქსოვილების უმრავლესობაში. ძირითადად ლოკალიზებულია მეორე ტიპის პნევმოციტებში, ენტეროციტებში, არტერიოლების და ვენების უჯრედების მემბრანებზე. მონაწილეობს ამინომჟავების ტრანსპორტში, არტერიული წნევის რეგულირების და სხვა მექანიზმებში.

(ასევე უწოდებენ 3CLpro) მონაწილეობს ვირუსული პოლიპროტეინების გახლეჩაში. CoV 3CLpro-ის მსგავსებამ - პეპტიდების საფუძველზე დამზადებული აივ-ის საწინააღმდეგო პროტეაზებთან - განაპირობა ზოგიერთი კლინიკაში გამოყენებული აივ-ის სამკურნალო პრეპარატის, კერძოდ, ლოპინავირის და რიტონავირის გამოყენება COVID-19-ის სამკურნალოდ [12].

გარდა ამისა, სინთეზირებულია 3CLpro-ს ინჰიბიტორები. მაგალითად, შექმნილია კეტამიდის წარმოებული ნაერთები, რომლებიც ძლიერად ინჰიბირებენ SARS-CoV-2 3CLpro-ს [68].

გამოვლენილია ორი პეპტიდომიმეტიური ალდეჰიდი, რომელმაც *in vitro* მოქმედება გამოავლინა SARS-CoV-2 3CLpro-ს მიმართ [17].

პერსპექტივაში განიხილება SARS-CoV-2 S-ცილის ურთიერთქმედება მასპინძელი-უჯრედის ACE2 რეცეპტორთან, რომელიც იდეალური სამიზნეა ანტივირუსული პრეპარატის შესაქმნელად. ბოლო დროს გამოვლენილია კრისტალური სტრუქტურის დომენი, რომელიც უერთდება SARS-CoV-2-ის იმ მონაკვეთს, რომლითაც ის უკავშირდება ადამიანის ACE2 რეცეპტორს [66;67]. ასევე სინთეზირებულია პეპტიდური თანმიმდევრობა, რომელიც ნანომოლარული კონცენტრაციით სპეციფიკურად უკავშირდება SARS-CoV-2-RBD [69].

პეპტიდების უმრავლესობას გააჩნია უჯრედის მემბრანაში გაღწევის სუსტი უნარი. თუმცა, აღმოჩენილია ისეთი პეპტიდები, რომლებსაც შეუძლიათ ტრანსლოკაცია და უჯრედში შეღწევა (CPPs). ეს პეპტიდები, როგორც წესი შეიცავენ 5-30 ამინომჟავურ ნაშთს და მემბრანის გადაკვეთა შეუძლიათ ენერგიადამოკიდებული ენდოციტოზით ან ენერგოდამოუკიდებელი პირდაპირი გადაკვეთით [16;57]. CPPs-ი შეიძლება გამოყენებული იყოს სხვადასხვა პეპტიდების, ცილების, ნანონაწილაკების, დნმ-ის, მცირე რნმ-ის და წამლების უჯრედებში შესატანად. CPPs-პრეპარატებიდან აღსანიშნავია AM-111/D - JNKI-1/XG-102, რომელიც წარმოადგენს d-რეტროინვერსიას, სიგრძით 31 ამინომჟავური ნაშთი. ეს კონსტრუქცია გამოყენებული იყო უეცარი ნეიროსენსორული სმენის დაქვეითების სამკურნალოდ (გამოცდის III ფაზა) და კატარაქტის ქირურგიული ოპერაციის შემდეგ განვითარებული თვალშიგა ანთების სამკურნალოდ [59].

გარდა ამისა, შექმნილია პეპტიდური სამკურნალო საშუალება - ნერინეტიდი, რომლის კვლევის III ფაზა დასრულდა და გამოიყენება მწვავე იშემიური ინსულტის მკურნალობაში [27].

აღსანიშნავია პეპტიდების დამოკიდებულება სიმსივნური დაავადებების მკურნალობაში. სიმსივნური უჯრედი ყოველთვის არის აქტიური პეპტიდების სამიზნე. პეპტიდური ჰორმონების მრავალი რეცეპტორი აქტივირდება სიმსივნურ უჯრედებში, ამის გამო ის ხდება იდეალური სამიზნე ჯანმრთელი უჯრედებისაგან გამოსაცალკევებლად. სამიზნე უჯრედებში პეპტიდები (სადიაგნოსტიკოდ სპეციალურად მონიშნული, ხოლო სამკურნალოდ წამლით დატვირთული) შედიან რეცეპტორით განპირობებული ინტერნალიზაციის გზით. გარდა ამისა, პეპტიდებს შეუძლიათ, მონოკლონური ანტისხეულების მსგავსი სელექტიურობით დაუკავშირდნენ რეცეპტორებს, მაგრამ ამ შემთხვევაში, იგივე სიმსივნურ უჯრედებში, შეღწევის ინტენსივობა გაცილებით მაღალია, ხოლო იმუნოგენურობა დაბალი. ზოგიერთ პეპტიდ-ჰორმონს შეუძლია შეამციროს სიმსივნური ზრდა და შეაჩეროს მისი პროგრესირება.



პეპტიდურმა პრეპარატებმა გამოყენება ჰპოვა კოსმეტოლოგიაში. მაგალითად, სინთეზური ჰექსაპეპტიდი სახელწოდებით არგირელინი მოქმედებს ბოტულოტოქსინის მსგავსად და ამცირებს კანის გამონაყარს [4].

პალმიტოილპენტაპეპტიდი 4 (მატრიქსილი) წარმოადგენს პროკოლაგენ I-ის ფრაგმენტს. სავარაუდოდ ის ამცირებს კანზე გამონაყარის ინტენსივობას და ასტიმულირებს გარეუჯრედული მატრიქსის განახლებას ფიბრობლასტებში [55]. პალმიტინის ჯაჭვი აუმჯობესებს კანში მის შეღწევას.

პეპტიდი მედი GHK – Cu წარმოადგენს ბუნებრივ პეპტიდს და გააჩნია მაღალი სწრაფვა სპილენძის იონებისადმი, რომელსაც ახასიათებს ანტიანთებითი თვისება და კანის ფიბრობლასტებში ასტიმულირებს კოლაგენის და გლიკოზამინოგლიკანების სინთეზს [51].

### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Agarwal, G.; Gabrani, R. Antiviral peptides: Identification and validation. *Int. J. Pept. Res. Ther.* 2020, 18, 1–20. [CrossRef][PubMed]
2. Ahnfelt- Roenne, J. et al. Transcellular stomachabsorption of a derivatized glucagon- like peptide-1receptor agonist. *Sci. Transl. Med.* 10, eaar7047(2018).
3. Biermasz, N. R. New medical therapies on the horizon:oral octreotide. *Pituitary* 20, 149–153 (2017).
4. Blanes- Mira, C. et al. A synthetic hexapeptide(Argireline) with antiwrinkle activity. *Int. J. Cosmet. Sci.*24, 303–310 (2002).
5. Bojarska, J.; Maniukiewicz,W.; Sieron, L.; Fruzinski, A.; Kopczacki, P.;Walczynski, K.; Remko, M. Novel pseudopolymorph of theactive metabolite of perindopril. *Acta Cryst. C* 2012, 68, o341–o343. [CrossRef]
6. Bojarska, J.; Maniukiewicz,W.; Sieron, L.; Kopczacki, P.;Walczynski, K.; Remko, M. Perindoprilat monohydrate. *Acta Cryst. C*2012, 68, o443–o446. [CrossRef]
7. Bojarska, J.; Maniukiewicz,W.; Fruzi ´ nski, L.; Sieron, L.; Remko, M. Captopril and its dimer captopril disulfide: Comparative structuraland conformational studies. *Acta Cryst. C* 2015, 71, 199–203.[CrossRef]
8. Bojarska, J.; Maniukiewicz, W.; Główka, M.L.; Siero´n, L.; Remko, M. Crystal structure of perindopril cyclization product. *J. Chil.Chem. Soc.* 2013, 58, 1530–1532. [CrossRef]
9. Bojarska, J.; Maniukiewicz, W.; Sieron, L.; Remko, M. An orthorhombic polymorph of a cyclization product of perindopril.*Acta Cryst. C* 2013, 69, 630–633. [CrossRef] [PubMed]
10. Bojarska, J.; Remko, M.; Wojciechowski, J.; Madura, I.; Kaczmarek, K.; Zabrocki, J.; Zimecki, M.; Wolf, W. M. Cyclic tetrapeptidesas promising scaffold for innovative therapeutic agents: Synthesis, crystallographic, biological and in silico studies. *Zeitschrift furKristallographie.* 2020, 40.
11. Borel, J. F., Feurer, C., Gubler, H. U. & Staehelin, H. Biological effects of cyclosporin A: a newantilymphocytic agent. *Agents Actions* 6, 468–475(1976).
12. Cao, B.;Wang, Y.;Wen, D.; Liu,W.;Wang, J.; Fan, G.; Ruan, L.; Song, B.; Cai, Y.;Wei, M.; et al. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020, 382, 1787–1799. [CrossRef].
13. Caputi S., Trubiani O., Sinjari B., Trofimova S., Diomede F., Linkova N., Diatlova A., Khavinson V. Eff ect of short peptides on neuronal diff erentiation of stem cells. *Int. J. Immunopathol.Pharmacol.* 2019;33:1–12.

14. Ceafalan L.C., Enciuab A.-M., Fertig T.E., Popescu B.O., Gherghiceanu M., Hinescu M.E., et al. Heterocellular molecular contacts in the mammalian stem cell niche. *Eur. J. Cell Biol.* 2018;97(6):442–461.
15. Chan, K.H.; Xue, B.; Robinson, R.C.; Hauser, C.A.E. Systematic moiety variations of ultrashort peptides produce profound effects on self-assembly, nanostructure formation, hydrogelation, and phase transition. *Sci. Rep.* 2017, 7, 12897–12908. [CrossRef]
16. Copolovici, D. M., Langel, K., Eriste, E. & Langel, U. Cell-penetrating peptides: design, synthesis, and applications. *ACS Nano* 8, 1972–1994 (2014).
17. Dai, W.H.; Zhang, B.; Jiang, X.M.; Su, X.H.; Li, L.; Zhao, Y.; Xie, X.; Jin, Z.M.; Peng, J.J.; Liu, F.J.; et al. Structure-based design of antiviral drug candidates targeting the SARS-CoV-2 main protease. *Science* 2020, 368, 1331–1335. [CrossRef]
18. Domling, A.; Gao, L. Chemistry and Biology of SARS-CoV-2. *Chem* 2020, 6, 1283–1295. [CrossRef] [PubMed]
19. Du Vigneaud, V., Winestock, G., Murti, V. V., Hope, D. B. & Kimbrough, R. D. Jr. Synthesis of 1-beta-mercaptopropionic acid oxytocin (desamino oxytocin), a highly potent analogue of oxytocin. *J. Biol. Chem.* 235, PC64–PC66 (1960).
20. Eldor, R., Arbit, E., Corcos, A. & Kidron, M. Glucose-reducing effect of the ORMD-0801 oral insulin preparation in patients with uncontrolled type 1 diabetes: a pilot study. *PLoS ONE* 8, e59524 (2013).
21. Feni, L.; Jutten, L.; Parente, S.; Piarulli, U.; Neundorff, I.; Dia, D. Cell-penetrating peptides containing 2,5-DKP scaffolds as shuttles for anti-cancer drugs: Conformational studies and biological activities. *Chem. Commun.* 2020, 56, 5685–5688. [CrossRef]
22. Fosgerau, K. & Hoffmann, T. Peptide therapeutics: current status and future directions. *Drug Discov. Today* 20, 122–128 (2014).
23. Granhall, C., Soendergaard, F. L., Thomsen, M. & Anderson, T. W. Pharmacokinetics, safety and tolerability of oral semaglutide in subjects with renal impairment. *Clin. Pharmacokinet.* 57, 1571–1580 (2018).
24. Haas, A. V. & LeBoff, M. S. Osteoanabolic agents for osteoporosis. *J. Endocr. Soc.* 2, 922–932 (2018).
25. Haggag, Y.A.; Donia, A.A.; Osman, M.A.; El-Gizawy, S.A. Peptides as drug candidates: Limitations and recent development perspectives. *Biomed. J. Sci. Tech. Res.* 2018, 8, 6659–6663. [CrossRef]
26. Henninot, A.; Collins, J.C.; Nuss, J.M. The current state of peptide drug discovery: Back to the future? *J. Med. Chem.* 2018, 61, 1382–1414. [CrossRef]
27. Hill, M. D. et al. Efficacy and safety of nerinetide for the treatment of acute ischaemic stroke (ESCAPE-NA1): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 395, 878–887 (2020).
28. Hope, D. B., Murti, V. V. S. & du Vigneaud, V. A highly potent analog of oxytocin, deamino oxytocin. *J. Biol. Chem.* 237, 1563–1566 (1962).
29. Infoholic Research LLP. Global Human Insulin Market 2018–2024. Research and Markets, ID: 4470733 (2018).
30. Janecka, A., Zubrzycka, M. & Janecki, T. Somatostatin analogs. *J. Pept. Res.* 58, 91–107 (2001).
31. Ji, W.; Zhang, C.; Ji, H. Purification, identification and molecular mechanism of two dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitory peptides from Antarctic krill (*Euphausia superba*) protein hydrolysate. *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci.* 2017, 1064, 56–61. [CrossRef].
32. Katsara, M.; Minigo, G.; Plebanski, M.; Apostolopoulos, V. The good, the bad and the ugly:

- How altered peptide ligands modulate immunity. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2008, 8, 1873–1884. [CrossRef]
33. Kim, E. S. & Keating, G. M. Recombinant human parathyroid hormone (1–84): a review in hypoparathyroidism. *Drugs* 75, 1293–1303 (2015).
  34. Kim, H.J.; Antel, J.P.; Duquette, P.; Alleva, D.G.; Conlon, P.J.; Bar-Or, A. Persistence of immune responses to altered and nativemyelin antigens in patients with multiple sclerosis treated with altered peptide ligand. *Clin. Immunol.* 2002, 104, 105–114.[CrossRef]
  35. Kita, H.; Matsumura, S.; He, X.S.; Ansari, A.A.; Lian, Z.X.; Van de Water, J.; Coppel, R.L.; Kaplan, M.M.; Gershwin, M.E. Analysis of TCR antagonism and molecular mimicry of an HLA-A0201-restricted CTL epitope in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2002, 36, 918–926. [CrossRef] [PubMed]
  36. Kruszynski, M. et al. [1-( $\beta$ - mercapto- $\beta$ , $\beta$ -cyclopentamethylenepropionic acid),2-(O-methyl)tyrosine]arginine-vasopressin and [1-( $\beta$ -mercapto- $\beta$ , $\beta$ -cyclopentamethylenepropionic acid)]argininevasopressin,two highly potent antagonists of thevasopressor response to arginine- vasopressin. *J. Med.Chem.* 23, 364–368 (1980).
  37. Kyncl, J. & Rudinger, J. Excretion of antidiuretic activityin the urine of cats and rats after administration of thesynthetic hormonogen, N $\alpha$ -glycyl-glycyl- glycyl-[8-lysine]-vasopressin (triglycylvasopressin). *J. Endocrinol.* 48,157–165 (1970).
  38. Lau, J. L. & Dunn, M. K. Therapeutic peptides:historical perspectives, current development trends,and future directions. *Bioorg. Med. Chem.* 26,2700–2707 (2018).
  39. Lee, A.C.; Harris, J.L.; Khanna, K.K.; Hong, J.H. A Comprehensive Review on Current Advances in Peptide Drug Development and Design. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 2383–2404. [CrossRef]
  40. Levin, A.; Hakala, T.; Schnaider, L.; Lopes Bernardes, G.; Gazit, E.; Knowles, T. Biomimetic peptide self-assembly for functional materials. *Nat. Rev. Chem.* 2020, 4, 615–634. [CrossRef]
  41. Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W. &Feeney, P. J. Experimental and computationalapproaches to estimate solubility and permeability indrug discovery and development settings. *Adv. DrugDeliv. Rev.* 46, 3–26 (2001).
  42. Magzoub, M. Combating proteins with proteins: Engineering cell-penetrating peptide antagonists of amyloid-beta aggtregation and associated neurotoxicity. *DNA Cell Biol.* 2020, 39, 920–925. [CrossRef]
  43. Makam, P.; Gazit, E. Minimalistic peptide supramolecular co-assembly: Expanding the conformational space for nanotechnology. *Chem. Soc. Rev.* 2018, 47, 3406–3420. [CrossRef]
  44. Manning, M., Balaspiri, L., Acosta, M. & Sawyer, W. H.Solid phase synthesis of [1-deamino,4-valine]-8-D- arginine-vasopressin (DVDVP), a highly potentand specific antidiuretic agent possessing protractedeffects. *J. Med. Chem.* 16, 975–978 (1973).
  45. Manning, M. et al. Oxytocin and vasopressin agonistsand antagonists as research tools and potentialtherapeutics. *J. Neuroendocrinol.* 24, 609–628(2012).
  46. Manning, M. et al. Peptide and non- peptide agonistsand antagonists for the vasopressin and oxytocin V1a,V1b, V2 and OT receptors: research tools andpotential therapeutic agents. *Prog. Brain Res.* 170,473–512 (2008).
  47. Martins, M.B.; Carvalho, I. Diketopiperazines: Biological activity and synthesis. *Tetrahedron* 2007, 63, 9923–9932. [CrossRef]
  48. Melin, P., Trojnar, J., Johansson, B., Vilhardt, H. &Aakerlund, M. Synthetic antagonists of the myometrialresponse to vasopressin and oxytocin. *J. Endocrinol.*111, 125–131 (1986).
  49. Meraldi, J. P., Hruby, V. J. & Brewster, A. I. R.Relative conformational rigidity in oxytocin and[1-penicillamine]oxytocin: a proposal for the relationof conformational flexibility to peptide hormoneagonism and antagonism. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*74, 1373–1377 (1977).

50. Nygren, P.A. Alternative binding proteins: Affibody binding proteins developed from a small three-helix bundle scaffold. *FEBS J.* 2008, 275, 2668–2676. [CrossRef]
51. Pickart, L. The human tri- peptide glycine- histidine-lysine and tissue remodeling. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 19, 969–988 (2008).
52. Remko, M.; Bojarska, J.; Jezko, J.; Sieron, L.; Olczak, A.; Maniukiewicz, W. Crystal and molecular structure of perindoprilbumine salt. *J. Mol. Struct.* 2011, 997, 103–109. [CrossRef]
53. Remko, M.; Bojarska, J.; Jezko, L.; Olczak, A.; Maniukiewicz, W. Molecular structure of antihypertensive drug perindopril, its active metabolite perindoprilat and impurity F. *J. Mol. Struct.* 2013, 1036, 292–297. [CrossRef]
54. Remko, M.; Bojarska, J.; Remkova, A.; Maniukiewicz, W. Molecular structure and acidity of captopril, zofenopril and their metabolites captopril disulfide and zofenoprilat. *Comput. Theor. Chem.* 2015, 1062, 50–55. [CrossRef]
55. Robinson, L. R. et al. Topical palmitoyl pentapeptide provides improvement in photoaged human facial skin. *Int. J. Cosmet. Sci.* 27, 155–160 (2005).
56. Saehelin, H. F. The history of cyclosporin A (Sandimmune) revisited: another point of view. *Experientia* 52, 5–13 (1996).
57. Shi, N.-Q., Qi, X.-R., Xiang, B. & Zhang, Y. A survey on “Trojan Horse” peptides: opportunities, issues and controlled entry to “Troy”. *J. Control. Rel.* 194, 53–70 (2014).
58. Sinjari B., Diomede F., Khavinson V., Mironova E., Linkova N., Trofi mova S., Trubiani O., Caputi S. Short peptides protect oral stem cells from ageing. *Stem. Cell. Rev. Reports.* 2019;1–8. doi: 10.1007/s12015-019-09921-3
59. Staecker, H. et al. Efficacy and safety of AM-111 in the treatment of acute unilateral sudden deafness – a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 3 study. *Otol. Neurotol.* 40, 584–594 (2019).
60. Subbarao, N.K.; Parente, R.A.; Szoka, F.C.; Nadasdi, L.; Pongracz, K. The pH-dependent bilayer destabilization by an amphipathic peptide. *Biochemistry* 1987, 26, 2964–2972. [CrossRef] [PubMed]
61. Sun, S.J.; Liu, Y.C.; Weng, C.H.; Sun, S.W.; Li, F.; Li, H.; Zhu, H. Cyclic dipeptides mediating quorum sensing and their biological effects in *Hypsizygus Marmoreus*. *Biomolecules* 2020, 10, 298–311. [CrossRef]
62. Vale, W., Brown, M., Rivier, C., Perrin, M. & Rivier, J. Development and applications of analogs of LRF and somatostatin. in *Brain Peptides: A New Endocrinology*, 71–88 (Elsevier/North-Holland Biomedical Press, 1979).
63. Walter, M.; Philotheou, A.; Bonnici, F.; Ziegler, A.G.; Jimenez, R.; Group, N.B.I.S. No effect of the altered peptide ligand NBI-6024 on beta-cell residual function and insulin needs in new-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009, 32, 2036–2040. [CrossRef]
64. Wang, Y.; Wang, P.; Ma, H.; Zhu, W. Developments around the bioactive diketopiperazines: A patent review. *Expert Opin. Ther. Patents.* 2013, 32, 1415–1433. [CrossRef]
65. Warkentin, T. E. & Koster, A. Bivalirudin: a review. *Expert Opin. Pharmacother.* 6, 1349–1371 (2005).
66. Wrapp, D.; Wang, N.; Corbett, K.S.; Goldsmith, J.A.; Hsieh, C.L.; Abiona, O.; Graham, B.S.; McLellan, J.S. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020, 367, 1260–1263. [CrossRef]
67. Yan, R.; Zhang, Y.; Li, Y.; Xia, L.; Guo, Y.; Zhou, Q. Structural basis for the recognition of the SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science* 2020, 367, 1444–1448. [CrossRef] [PubMed].
68. Zhang, L.; Lin, D.; Sun, X.; Curth, U.; Drosten, C.; Sauerhering, L.; Becker, S.; Rox, K.;

- Hilgenfeld, R. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved alpha-ketoamide inhibitors. *Science* 2020, 368, 409–412. [CrossRef]
69. Zhang, G.; Pomplun, S.; Loftis, A.R.; Loas, A.; Pentelute, B.L. The first-in-class peptide binder to the SARS-CoV-2 spike protein. *bioRxiv* 2020. [CrossRef]
70. Zhao, K.; Xing, R.; Yan, X. Cyclic dipeptides: Biological activities and self-assembled materials. *Pept. Sci.* 2020, e24202. [CrossRef].

#### 9.4.1. ბაქტერიული პეპტიდების თერაპიული ეფექტები

ბაქტერიების მიერ პროდუცირებული პეპტიდ-ანტიბიოტიკებიდან ზოგიერთი მათგანი გამოიყენება, როგორც ფარმაცევტული პრეპარატი. *B. Subtilis*-ის მიერ წარმოქმნილი ბაქტერიოცინი - გრამიციდინი, სუბლინგვური ტაბლეტების სახით (*Gramisidin S*) გამოიყენება პირის ღრუს და ყელის ინფექციურ ანთებითი დაავადებების (ტონზილიტი, ფარინგიტი, პაროდონტიტი, სტომატიტი და გინგივიტი) დროს. პრეპარატს გააჩნია არა მარტო ბაქტერიოციდული, არამედ ტკივილგამაყუჩებელი მოქმედებაც. გარდა ამისა, იწვევს ნერწყვის უხვად გამოყოფას, რაც განაპირობებს მიკრობებისაგან პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის გასუფთავებას მიკრობების და ანთების ექსუდატისაგან. გრამიციდინ *S*-ის ხსნარები გამოიყენება ჩირქოვანი ჭრილობების, ემპიემის, ფლეგმონის, კარბუნკულის, ფურუნკულის, პიოდერმიის, ყურის და ყელის ანთებით დაავადებების მკურნალობაში. არსებობს პრეპარატის პასტები, რომელიც გამოიყენება ჭრილობების და დამწვრობის დასამუშავებლად. გარდა ამისა, გრამიციდინს აქვს სპერმიციდული თვისებები, აქედან გამომდინარე, გრამიციდინის პასტა გამოიყენება ადგილობრივი კონტრაცეპტივის სახითაც [2].

*B. Subtilis* და *B. polymyxa*-ს მიერ პროდუცირებული კოლისტინი წარმოადგენს პოლიპეპტიდურ ციკლურ ანტიბიოტიკს. პრეპარატი კოლისტინი (*colistin*) აქტიურია *Pseudomonasaeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Acinetobacterspp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiellasp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*-ს წინააღმდეგ. პრეპარატი იწარმოება ფხვნილის სახით, ამიტომ შესაძლებელია მისი ინჰალაციური სახით გამოყენება, ისეთი პათოლოგიების დროს, როგორც არის სასუნთქი გზების დაზიანება *Pseudomonasaeruginosa*-ის და მუკოვისციდოზის დროს [2].

კოლისტინი, რომელიც სინთეზირებულია *Bacillus* -ის სხვა სახეობის - *Bacillus Colistinus*-დან გამოყოფილი ბაქტერიოცინის საფუძველზე ეფექტურია გრამუარყოფითი მიკროორგანიზმების (ნაწლავის ლურჯ-მწვანე ჩხირი, კლებსიელები, სალმონელები, შიგელები, იერსინიები, ენტერობაქტერიები, ჰემოფილური ჩხირი, ბრუცელები) წინააღმდეგ. პრეპარატი განკუთვნილია დიზენტერიული დიარეის მკურნალობაში. პნევმონიის, პლევრის ემპიემის, სეფსისის, მენინგიტის, ბრონქოექტაზიური დაავადებების დროს ნაჩვენებია მისი გამოყენება ინექციების სახით, ხოლო დამწვრობის, ოტიტების და სინუსიტების დროს ინიშნება ადგილობრივად [1].

ზოგიერთმა ბაქტერიოცინმა, როგორც სამკურნალო პრეპარატმა, მყარად დაიმკვიდრა ადგილი ინფექციურ დაავადებათა მკურნალობაში. ასეთია მაგალითად, *B. polymyxa*-ს მიერ პროდუცირებული პოლიმიქსინი. გრამუარყოფითი ბაქტერიების მიმართ პრეპარატს გააჩნია მოქმედების ფართო სპექტრი. ამ ანტიბიოტიკის მიმართ რეზისტენტობა

იშვიათად ვითარდება. ამიტომ, ხშირად გამოიყენება ისეთ ანტიბიოტიკებთან კომბინაციაში, როგორც არის ტეტრაციკლინი და სულფონამიდები. ანტიოქსიგენური თვისებების გამო, პრეპარატს შეუძლია ენდოტოქსინების ინჰიბირება, ამიტომ, ინიშნება ენდოტოქსემიის დროს. მიუხედავად მისი გარკვეული სახის ტოქსიკურობისა, პოლიმიქსინი შეუცვლელი პრეპარატია გრამუარყოფითი ბაქტერიების და ლურჯ-მწვანე ჩხირის მიერ გამოწვეული ინფექციური პათოლოგიების მკურნალობაში. მას ხშირად ნიშნავენ მეორე ბაქტერიოცინ-ანტიბიოტიკთან - ბაციტრაცინთან ერთად, რომელიც უპირატესად გრამდადებით ბაქტერიებს ანადგურებს. ის ეწინააღმდეგება ბაქტერიების უჯრედის კედლის ძირითადი კომპონენტის პეპტიდოგლიკანის სინთეზს [1]. ბაციტრაცინის პროდუცენტია *B. Subtilis*-ი. საკუთრივ ბაციტრაცინი, გამოიყენება თვალის და ყურის მალამოების სახით. იყენებენ *Clostridium difficile*-ს მიერ გამოწვეული ფსევდომემბრანული კოლიტის მკურნალობაში, როცა გამოხატულია ვანკომიცინის მიმართ რეზისტენტობა.

ბაციტრაცინი სხვა ბაქტერიოცინებთან ერთად, მაგალითად, აქტინომიცეტების (*Streptomyces fradiae*) მეტაბოლიზმის პროდუქტის - ბანეოცინთან (სანდოზი) ერთად გამოიყენება კანის ინფექციური დაავადებების მკურნალობაში. ბაციტრაცინი პოლიპეპტიდია, რომლის მოქმედების მექანიზმი უჯრედული კედლის სინთეზის დათრგუნვაა. კერძოდ, არღვევს ლიპიდური გადამტანების სუბერთეულების მიმოქცევას. კლოსტრიდიები, კორინებაქტერიები, სტაფილოკოკები, ჰემოლიზური სტრეპტოკოკი, მკრთალი ტრეპონემა ამჟღავნებენ ამ ნატურალური ანტიბიოტიკის მიმართ მგრძობილობას. რეზისტენტობა პრაქტიკულად არ გვხვდება, არ არის გამოვლენილი ადამიანის ორგანიზმში მისი ტოქსიკური მოქმედება [3].

ბოლო წლებში, ექსპერიმენტულმა კვლევებმა გამოავლინა ბაქტერიოცინების ანტისიმბიოტური მოქმედებაც. შერჩევითი ციტოტოქსიკურობა სიმბიოტური უჯრედების მიმართ, მაშინ როცა შენარჩუნებულია მასპინძელი ორგანიზმის ჯანმრთელი უჯრედები, ბაქტერიოცინების კიდევ ერთი უნიკალური თვისების მაჩვენებელია [4].

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Marrec C., Hyronimus B., Bressollier P., Verneuil B., Urdaci M.C., Appl Environ Microbiol., 2000, V. 66(12), pp. 5213–5220. doi: 10.1128/aem.66.12.5213-5220.2000. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11097892/> (Accessed: 22.06.2020)
2. Robert L. Dorit, Sandra M., Royand M.A. The Bacteriocins: Current Knowledge and Future Prospects. Caister Academic Press. USA, 2016, p. 168.
3. Shih-Chun Yang, Chih-Hung Lin, Calvin T. Sung, Front Microbiol., V. 2014, V. 5, P. 241. Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2014.00241/full> (Accessed: 20 June 2020).
4. Vaindara P., Korpole S., Grover V., Appl Microbiol Biotechnol., 2018, V. 102(24), pp. 10393–10408 Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00253-018-9420-8> (Accessed: 15 May 2020).

## ბოლოთქმა

მონოგრაფიაში წარმოდგენილი სამეცნიერო ლიტერატურის მონაცემების საფუძველზე ნათელია, რომ ცოცხალი ორგანიზმების თვითრეგულირებადი ფუნქციების ფართო სპექტრი წარმართება ოლიგოპეპტიდებით და პეპტიდებით. ეუკარიოტული ორგანიზმების სასიცოცხლო ფუნქციების მარეგულირებელი პეპტიდები გამოირჩევიან პოლიფუნქციურობით. ზოგიერთ შემთხვევაში, ცალკეული ფუნქციები რამდენიმე პეპტიდით რეგულირდება, პარალელურად კი მათ გააჩნიათ მკვეთრად გამოხატული მოქმედება. თუმცა, ისინი ძალიან მცირე კონცენტრაციებით სინთეზირდება, რაც ართულებს მათი მოქმედების ზუსტ განსაზღვრას.

პეპტიდების ბუნებას განაპირობებს ამინომჟავების ქიმიური თვისებები. ამინომჟავების მსგავსად, ისინიც ამფოტერული ნაერთებია და ორგანიზმში მოქმედების არეც ნეიტრალურია. ცილების შემადგენლობაში მყოფი ამინომჟავებიდან, კონფორმაციული აღნაგობის თვალსაზრისით, ყურადღებას იპყრობს გლიცინი და პროლინი. მით უფრო პეპტიდებთან მიმართებაში, ვინაიდან მათი საშუალებით მიიღება უნიკალური პეპტიდების ჯგუფი - გლიპროლინები. ისინი ორგანიზმში ძირითადად წარმოიქმნებიან კოლაგენის და ჟელატინის ჰიდროლიზატებიდან. თუმცა, მნიშვნელოვანი რეგულატორული თვისებებიდან გამომდინარე, შესაძლებელია მათი დამოუკიდებელი სინთეზიც. კოლაგენის და ჟელატინის მოლეკულებიდან მათი ფორმირება, შეიძლება დაკავშირებული იყოს, პროლინის მოლეკულის კონფორმაციულ შეზღუდულობასთან. პროლინის აზოტის ატომი ვერ ღებულობს მონაწილეობას წყალბადური ბმების წარმოქმნაში და ეს ფაქტორი შესაძლებელია იწვევდეს, რამდენიმე ამინომჟავური ნაშთის მქონე მოკლე პეპტიდების ფორმირებას, რომლებიც დიდ მოლეკულასთან, ვერ სტაბილიზირდება წყალბადური ბმის წარმოქმნის შეუძლებლობის გამო.

პეპტიდების უნიკალური აღნაგობა მათი კარგად გამოხატული თავისებურებაა. ამ მხრივ აღსანიშნავია გლუტათიონი - მცენარულ და ცხოველურ ორგანიზმებში ფართოდ გავრცელებული ტრიპეპტიდი. გვხვდება პრაქტიკულად ყველა ქსოვილში. მისი აგებულება მჭიდრო კავშირშია მის ფუნქციასთან. გლუტათიონი ერთროციტების მთავარი დაბალმოლეკულური თიოლური ნაერთია. მისი სინთეზი რამდენიმე სტადიას მოიცავს. გლუტათიონის აგებულებიდან გამომდინარე, მისი შიდაუჯრედული პეპტიდაზური დაშლა არ მიმდინარეობს. ერთროციტებში კი ტრიპეპტიდის დამშლელი ფერმენტი -  $\gamma$ -გლუტამინტრანსფერაზა არ არის. გლუტათიონის აგებულების თავისებურებებმა, სავარაუდოდ, განსაზღვრა ერთროციტების ეფექტური ფუნქციონირება, ვინაიდან ის კარგად იკავშირებს და უჯრედებს აცილებს ჟანგბადის აქტიურ ფორმებს. ერთროციტებში მისი ჭარბად გამომუშავება შეიძლება მივაკუთვნოთ ევოლუციის მანძილზე გამომუშავებულ ადაპტაციასაც. გარდა ამისა, გლუტათიონი სელექციურად იკავშირებს გარდამავალ ლითონებსა და პოლივალენტურ კათიონებს. შესაძლებელია, ორგანიზმების ხანგრძლივი ევოლუციის პროცესში, მას მონაწილეობა ჰქონდეს მიღებული ჰემოგლობინში რკინის იონების მობილიზაციაში, რამაც საბოლოოდ განაპირობა ჰემოგლობინის მოლეკულის ფორმირება.

ჰომეოსტაზის რეგულაციის ცენტრალურ რგოლს ნერვული სისტემა წარმოადგენს. ნერვულ სისტემაში შემავალი პეპტიდები დიდი მრავალფეროვნებით გამოირჩევა. შეიძლება ითქვას, რომ ჰორმონებთან ერთად, ისინი ქმნიან ჰომეოსტაზის მაკონტროლებელ ბიორეგულატორულ კონტინუუმს. მათი მოქმედება ზოგჯერ რეცეპტორების გვერდის ავლითაც მიმდინარეობს, ამ შემთხვევაში ინფორმაციის გადაცემა შესაძლებელია ხორციელდებოდეს პეპტიდების კონფორმაციული ცვლილებების საფუძველზე, პეპტიდ-პეპტიდური ურთიერთქმედებით, რაც შესაძლოა გამშვები სიგნალი აღმოჩნდეს, ზოგიერთი ტიპის ფიზიოლოგიური ფუნქციისათვის აუცილებელი, ბიოქიმიური რეაქციის დასაწყებად.

პეპტიდები ხშირად განსხვავებულ თვისებებს, კონცენტრაციების დამოკიდებულების მიხედვით ავლენენ. მაგალითად, თიროლიბერინი - ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის (აკტჰ) შემთხვევაში მისი ფრაგმენტები გამოირჩევიან არაერთგვაროვანი მოქმედებით. მაგალითად, ფრაგმენტები აკტჰ<sup>34-10</sup> და აკტჰ<sup>34-7</sup> არ ხასიათდებიან ჰორმონული აქტიურობით, მაგრამ ასტიმულირებენ დასწავლის პროცესს, რაც მოქმედების ეფექტურობით არ ჩამოუვარდება მთლიან მოლეკულას.

გარდა ამისა, პეპტიდებს ახასიათებთ სისტემური ჰორმონული ქსელის წარმოქმნა. მაგალითად, სტრესის საპასუხო ძირითადი რეაქციების განმახორციელებელია, კორტიკოტროპინ-რილიზინგ ჰორმონის სისტემა. ეფექტების გამოვლენა ასევე კავშირშია თუ რომელი ტიპის G ცილას დაუკავშირდება ამ სისტემის ჰორმონები. აღნიშნული თავისებურებები შეიძლება პეპტიდების ფუნქციების განმსაზღვრელ კონფორმაციულ პლეიოტროპიზმად ჩაითვალოს.

თავის ტვინის ქერქში, ფართოდ არის წარმოდგენილი ვაზოაქტიური ინტერსტინალური პეპტიდი (VIP). VIP პეპტიდი მონაწილეობს T-ლიმფოციტების პროლიფერაციის დიფერენციაციის და მიგრაციის პროცესებში.

ჰემორაგიული ინსულტის დროს, იმუნოკომპეტენტური უჯრედების: CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup> და B ლიმფოციტების რაოდენობა პერიფერიულ სისხლში კლებულობს, ხოლო იშემიური ინსულტების შემთხვევაში - NK (CD16<sup>+</sup>) უჯრედების რაოდენობა.<sup>104</sup> აღნიშნული ცვლილებები შეიძლება კავშირში იყოს VIP და PACAP (ახასიათებს VIP პეპტიდის მსგავსი მოქმედება) პეპტიდების დონის შემცირებასთან.

ნეიროტენზინი, რომელიც გავლენას ახდენს კოლიტის დროს რეგენერაციულ პროცესებზე, პარალელურად მოქმედებს კუჭქვეშა ჯირკვლის სეკრეტორულ ფუნქციაზე. კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ჰომეოსტაზის დარღვევა განაპირობებს კუჭის წყლულის განვითარებას, რასაც ზოგჯერ ნერვულ-ჰუმორულ ეტიოლოგიას უკავშირებენ. ნერვულ სისტემაში ნეიროტენზინის ცვლის დარღვევამ, შესაძლოა, კუჭის და თორმეტგოჯა ნაწლავის წყლულოვანი დაავადების აღმოცენების საფრთხე შექმნას, რადგან ცნობილია მისი მონაწილეობა ემოციის ფორმირებაში. გარდა ამისა, ნეიროტენზინის დისფუნქცია შეინიშნება ფსიქიკურად დაავადებულ ადამიანებში, კერძოდ, შიზოფრენიის დროს. ნეიროტენზინი ასოცირებულია დოფამინერგულ, სეროტონინერგულ,

<sup>104</sup>Brea D., Sobrino T., Ramos-Cabrer P. et. al. Inflammatory and Neuroimmunomodulatory Changes in Acute Cerebral Ischemia // Cerebrovasc Dis. — 2009. — Vol. 27. — Suppl. 1. — P. 48-64.



γ-ამინოერბომჟავაერგულ და ქოლინერგულ სისტემებთან.

გულის წინაგულების ქსოვილებში გამომუშავებული პეპტიდები არეგულირებენ წყლისა და ნატრიუმის იონების ბალანსს. გულის დატვირთვისთან ერთად იზრდება მათი სინთეზი.

გულის ერთ-ერთი პეპტიდი უროდილატინი სისხლში არ გადადის და მოქმედებს ადგილობრივად (აუტო- და პარაკრინული მოქმედება). ამიტომ, გული მიჩნეულია ენდოკრინულ ორგანოდაც. ცნობილია, გულის ნერვული სისტემისაგან დამოუკიდებელი გარკვეული სახის ავტონომიური მოქმედება (გულის ავტომატია - უკავშირებენ სპეციფიკური კარდიომიოციტების მოქმედებას). შესაძლებელია გულის ავტომატიის მოქმედებაში, მონაწილეობას ღებულობდნენ გულში სინთეზირებული ცნობილი ან ჯერ კიდევ უცნობი პეპტიდური მოლეკულები ან მაღალმოლეკულური ცილების პეპტიდური პროდუქტები. მით უფრო, რომ გულის ავტომატიის ცენტრები მოთავსებულია მარჯვენა წინაგულში.

გულის ავტომატიის ტერმინალური კომპონენტები: - ჰისის კონა და პურკინიეს ბოჭკოები, პოიკილოთერმულ ხერხემლიანებს<sup>105</sup> არ გააჩნიათ. მათში აღზნების ტალღა ვრცელდება დიფუზურად - ბოჭკოდან ბოჭკოზე, რაშიც შესაძლოა მონაწილეობას იღებდეს პეპტიდური ტიპის მოლეკულები. ცნობილია, ANP-ს თირკმლის სისხლძარღვებზე, კერძოდ, არტერიებზე შეკუმშვა-გაფართოების ეფექტები, რაც ზრდის გორგლოვან ფილტრაციას.

თავის ტვინსა და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტს შორის, გარდა ენდოკრინული, ნერვული, იმუნური და სხვა სისტემების ურთიერთქმედებისა, არსებობს განსაკუთრებული ტიპის კავშირები, რომელიც გულისხმობს კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მიკრობიომის ურთიერთობას თავის ტვინთან. ვარაუდობენ, რომ ნაწლავის მიკრობიოტა არის ენდოკრინული სისტემის მნიშვნელოვანი ელემენტი, რომელიც ახორციელებს რთული სტეროიდული ნაერთების და აზოტის წარმოებულების ფერმენტულ ტრანსფორმაციას<sup>106</sup>.

ნაწლავის მიკროფლორაში შემავალი ბაქტერიები, მეტაბოლიზმის პროცესში, წარმოქმნის სეროტონინს, მელატონინს, γ-ამინოერბომჟავას, კატექოლამინებს და სხვა.<sup>107</sup>ეს ნაერთები გავლენას ახდენს ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე. შესაძლებელია ბაქტერიები პეპტიდებსაც ასინთეზებდნენ და ისინი მონაწილეობას ღებულობდნენ ცენტრალური ნერვული სისტემის ორგანოებსა და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მიკროფლორას შორის კავშირების განხორციელებაში ან ეს მოქმედება ატარებდეს ირიბ ხასიათს. ირიბად მოქმედების მაგალითია გლიპროლინი cPG და სხვა პეპტიდები.

<sup>105</sup> ორგანიზმები, რომლებსაც არ აქვთ სხეულის მუდმივი ტემპერატურა. ის დამოკიდებულია გარემოზე, მათ მიეკუთვნება თევზები, ამფიბიები, ქვეწარმავლები.

<sup>106</sup>Bienenstock J., Collins S. 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: psycho-neuroimmunology and the intestinal microbiota: clinical observations and basic mechanisms. Clin.Exp.Immunol. 2010, 160 (1): 85-91.

Savidge T.C., Sofroniew M.V. Starring roles for astroglia in barrier pathologies of gut and brain. Labor. Investig. 2007, 87: 731-736

<sup>107</sup>O'Hara A.M., Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. EMBO. 2006, 7 (7): 688-693.

ცნობილია, რომ გლიპროლინები მიიღება კოლაგენის და ჟელატინის ჰიდროლიზატებისაგან. ორგანიზმში მათი პერორალურად შესვლის შემდეგ მიიღება PGP პეპტიდი, რომელიც სისხლის პლაზმაში გადადის. შესაძლებელია ფერმენტულის გარდა, ამ ნაერთების დაშლაში მონაწილეობდეს კუჭ-ნაწლავის მიკროფლორის ცალკეული წარმომადგენლები და პეპტიდები სწორედ მათი მეტაბოლიზმის პროდუქტები იყოს. პეპტიდები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ იმუნური სისტემის რეაქციებში. აღწერილია მათი მოქმედების არაერთი შესაძლო მოდელები. გარდა ამისა, ნაჩვენებია ბაქტერიების განადგურების შიდაუჯრედული რეაქციები, რომლებსაც თან ახლავს მიკროორგანიზმების ციტოპლაზმის მთლიანობის დარღვევა. ყოველივე ეს გვაფიქრებინებს ანტიმიკრობული პეპტიდების როლზე, მიკროორგანიზმების აპოპტოზური პროცესების მსგავსი რეაქციების განვითარებაზე, როგორც თანდაყოლილი იმუნიტეტის ჰუმორული გზის თავისებურება. ანალოგია შეიძლება გავატაროთ „რეცეპტორულ აპოპტოზთან“, როცა ეუკარიოტულ უჯრედებში პროგრამირებული სიკვდილი გარე სიგნალებით გამოიწვევა და წარიმართება სპეციფიკური ტრანსმემბრანული რეცეპტორებით. შესაძლებელია, ძუძუმწოვრების ორგანიზმებში სინთეზირებული პეპტიდები გამოდიოდეს ანალოგიური სიგნალების როლში. შედეგად მრავალუჯრედიან ორგანიზმებში შეჭრილი ბაქტერიები აპოპტოზის გზით დაიწყებს თვითგანადგურებას, რაც თავიდან ააცილებს მასპინძელ ორგანიზმებს, მათი ტოქსიკური ნაერთებისაგან უჯრედების ტოტალურ დაზიანებას.

ზოგიერთი ვირუსული ინფექციის შემთხვევაში, შესაძლებელია მაკროორგანიზმი წინააღმდეგობას უწევდეს ვირუსების მყისიერ გამანადგურებელ მოქმედებას ინფექციური პროცესის ქრონიკულ მდგომარეობაში გადაყვანის გზით და ამ პროცესში შესაძლოა ჩართული იყოს ანტიმიკრობული პეპტიდების ცალკეული წარმომადგენლები. ანტიმიკრობული პეპტიდების მოქმედების მექანიზმები, მეტად საინტერესოა და თავისებურებებითაც გამოირჩევა. ბაქტერიული ან სხვა უჯრედების განადგურების პროცესში ან ჭრილობათა შეხორცების დროს, შესაძლებელია, ისინი ავლენდნენ ლექტინურ მოქმედებას. მაგალითად, ზოგიერთი სახეობის მწერებში ამ ტიპის დამცველობით რეაქციებში მონაწილეობას ღებულობს ლექტინური აქტიურობის ცილები. რაც შეეხება ადამიანებსა და ზოგიერთ ცხოველში სინთეზირებულ ანტიმიკრობულ პეპტიდებს, ამ მხრივ დიდ ინტერესს იწვევს ჰისტატინების ჯგუფის პეპტიდები და პეპტიდი hcap18/LL-17. ჰისტატინების ზოგიერთი წარმომადგენელი და პეპტიდი hcap18/LL-17 მონაწილეობას ღებულობს ჭრილობის შეხორცებაში, რაც შესაძლებელია ხორციელდებოდეს ლექტინებისათვის დამახასიათებელი მოქმედებით, კერძოდ, უჯრედების აგლუტინაციით.

ჰისტატინები მონაწილეობენ კბილების დაცვაში, უკავშირდებიან კბილების ძირითად მინერალს - ჰიდროქსი აპატიტს და ქმნიან კბილების გლიკოპროტეინებისაგან დამცავ პელიკულის შრეს. გლიკოპროტეინებს უკავშირდებიან ბაქტერიები და ამ გზით აზიანებენ კბილის ქსოვილებს. შესაძლებელია, რომ ჰისტატინების გლიკოპროტეინებთან კავშირში, პექტინური ტიპის აქტიურობით ხორციელდებოდეს ან ცალკეულ შემთხვევებში უშუალოდ იკავშირდებდნენ ბაქტერიების ნახშირწყლოვან კომპონენტებს და იწვევდნენ მათ აგლუტინაციას. მით უფრო, როცა ცნობილია ჰისტატინების ძლიერი სწრაფვა, პაროდონტის გამოძწვევ გრამუარყოფით ბაქტერიასთან - *P.gingivalis*.

გარდა ამისა, ჰისტატინები უჯრედებში შედის მემბრანის მთლიანობის დარღვევის გარეშე - ტრანსლოკაციის სახით. ამასთან, ისინი ეფექტურად იკავშირებენ თუთიას და სხვა იონებს. შედეგად, ისინი ნუკლეოზურ აქტიურობას დემონსტრირებენ და განაპირობებენ ანტიმიკრობულ მოქმედებას. შესაძლებელია, სხვა მექანიზმების არსებობაც. მაგალითად, თუთიის იონების შებოჭვით ბაქტერიულ უჯრედებში, ისეთი ფერმენტების მოქმედების დათრგუნვა, რომელიც კოფაქტორებად საჭიროებენ მას და ამით არღვევენ ფერმენტების აქტიურ ცენტრებს, შედეგად მწყობრიდან გამოვა მიკრობისათვის სასიცოცხლოდ აუცილებელი ბიოქიმიური რეაქციები.

ცხოველთა სამყაროს გარდა, პეპტიდები გვხვდება მცენარეებშიც. მცენარეული პეპტიდების თიონინების ჯგუფი გამორჩეულია ფუნქციური მრავალფეროვნებით. მესამე კლასის თიონინები ძლიერ ტოქსიკური მოლეკულებია. ისინი ტოქსიკურ მოქმედებას მხოლოდ მაშინ ავლენენ, როცა უშუალოდ სისხლში მოხვდებიან. ცხოველურ ორგანიზმებში მათი პერორალურად შეყვანა არ მოქმედებს ძუძუმწოვრების ორგანიზმზე. ტოქსიკური მოქმედების მექანიზმი, შესაძლებელია, კავშირში იყოს მათ უნარზე, მოახდინონ ერთროციტების აგლუტინაცია. პირის ღრუში მოხვედრილი თიონინების შესაძლო აგლუტინაციური უნარის განეიტრალებაზე, დიდი ალბათობით იმოქმედებს, ნერწყვში არსებული არაერთი ნახშირწყლოვანი ბუნების ნაერთი, მათ შორის მიკროორგანიზმთა უჯრედების ზედაპირზე არსებული ნახშირწყლების ნაშთები. ისინი დაიკავებენ შესაბამის უბნებს და ამით მოხდება ტოქსიკური მოქმედების თავიდან აცილება. თიონინების მოქმედების ერთ-ერთ სავარაუდო მექანიზმად მიჩნეულია, უჯრედების მემბრანების გარეთა ზედაპირზე, პეპტიდური ფენის გაჩენა, რის შედეგაც იზრდება მათი განვლადობა, რასაც საბოლოოდ მემბრანის დესტაბილიზაცია და დაშლა მოჰყვება. უჯრედების ზედაპირზე ფენოვან შრეს წარმოქმნის ჰისტატინებიც. თუმცა, ამ შემთხვევაში ისინი იცავენ მათ ბაქტერიების მოქმედებისაგან. შესაძლებელია, ორივე პეპტიდების შემთხვევაში მსგავსი აპკების წარმოქმნას საფუძვლად ჰქონდეს მოლეკულების შეერთების აგლუტინაციური მექანიზმი.

მცენარეული პეპტიდების ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ჯგუფია ns-LTPS პეპტიდები. მოლეკულური მასიდან გამომდინარე (6.5-10.5 კდა), მკაცრი გაგებით, მათ შეიძლება პეპტიდები არ ეწოდოს. შესაძლებელია მათი, როგორც პეპტიდური ტიპის მოლეკულებად მოხსენიება. ადამიანებში ns-LTPS პეპტიდების ანალოგებად შეიძლება ჰისტატინების მიჩნევა. მცენარეებში ეს პეპტიდები ლიპიდების ცვლაში მონაწილეობენ და ლიპიდების მობილიზაციის გზით, მისგან ქმნიან დამცავ შრეს, ისევე როგორც ჰისტატინები ადამიანის ორგანიზმში. ns-LTPS პეპტიდები ძირითადად მცენარეებშია აღმოჩენილი. მიკროორგანიზმების პეპტიდებიდან, გამორჩეული ჯგუფია სოკოების მიერ პროდუცირებული პეპტიდები. უჩვეულოა ზოგიერთი მათგანის სინთეზის მექანიზმები. პეპტაიბოლები ხაზოვანი პეპტიდების ჯგუფია, რომელსაც სოკოები წარმოქმნიან. მათი C კიდურა თანმიმდევრობებში შეიძლება იყოს ამინოსპირტი: ლეიცინოლი, ფენილალანინოლი და ვალინოლოლი. პეპტაიბოლებს შეუძლიათ მცენარეებში მიკრობული პათოგენებისაგან დამცავი მექანიზმების გააქტივება. ამ მხრივ, შესაძლებელია შემდეგი სახის პარალელის გავლება. ენდოფიტური სოკოები ფართოდ არიან ბუნებაში გავრცელებული და სახლდებიან მცენარეების ნებისმიერ ორგანოსა და ქსოვილში. ისინი არ იწვევენ დაავადებისათვის დამახასიათებელი სიმპტომების

ვიზუალურად გამოხატვას. შესაძლებელია, ენდოფიტების მიერ პროდუცირებული პეპტიბოლები ან ამინოსპირტების შემცველი მოლეკულები ააქტივებდნენ მცენარეებისათვის პათოგენური, ცალკეული სოკოების მიმართ, თანდაყოლილი იმუნური სისტემის კომპონენტებს და ამ გზით, თავიდან იცილებდნენ სოკოებისაგან დამაზიანებელ მოქმედებას. ასეთი სოკოები მიჩნეულია, როგორც ნეიტრალური მოქმედების მიკროორგანიზმები და მცენარეებში მათი ნეიტრალობის განმსაზღვრელი, შეიძლება, იყოს პეპტიდური ბუნების ნაერთები. ცნობილია, რომ მცენარეები ისევე ჯანმრთელდებიან მიკროორგანიზმებით გამოწვეული დაავადებებისაგან, როგორც ცხოველები. ამ მხრივაც, შესაძლებელია მნიშვნელოვან ფაქტორებად მივიჩნიოთ პეპტიბოლები, რომლებიც მცენარეებში წინასწარ გააქტიურებული იმუნური კომპონენტებით, ამზადებს მცენარეს ინფექციასთან საბრძოლველად და რაც მთავრდება მათი გამოჯანმრთელებით. პეპტიბოლები ეფექტურად ინჰიბირებენ გრამდადებითი ბაქტერიების მოქმედებას. გრამდადებითი ბაქტერიები, გრამუარყოფითი ბაქტერიებისაგან განსხვავებით, შეიცავენ თეიხოვის და ლიპოთეიხოვის მჟავებს. თეიხოვის მჟავების შემადგენლობაში შედის პოლიოლების ან გლიკოზილპოლიოლების განმეორებითი ნაშთები. ისინი ერთმანეთს ფოსფოდიეთერული ბმებით უკავშირდებიან. პოლიოლები მრავალატომიანი სპირტების კლასია. შესაძლებელია, პეპტიბოლების ამინოსპირტული ნაშთები, წამყვანი მოლეკულები იყოს, მცენარეთა თანდაყოლილი იმუნური სისტემის გააქტიურებაში.

ცოცხალ ორგანიზმებში წარმოდგენილი პეპტიდების ფიზიოლოგიური ეფექტების გარკვევის დღიდან, ბუნებრივია მკვლევარების წინაშე დღის წესრიგში დადგა საკითხი, მათი სამედიცინო გამოყენების შესახებ, რასაც დღემდე არ დაუკარგავს აქტუალობა. დღესდღეობით სამკურნალოდ გამოიყენება, როგორც ბუნებრივი ისე ხელოვნურად მიღებული პეპტიდური პრეპარატები. ხელოვნურად შექმნილი პეპტიდების ქიმიური კონსტრუქციები ნაკარნახევია ბუნებრივი კონფორმაციების საგულდაგულოდ შესწავლის შედეგად. ყურადღებას იპყრობს სიბერის პეპტიდური რეგულაციის საკითხები. ცნობილია, რომ ადამიანის ორგანიზმის სასიცოცხლო პოტენციალი, გაცილებით მეტია, ვიდრე რეალურად გამოვლენილი აქტიური ცხოვრება და სიცოცხლის ხანგრძლივობა. პეპტიდები, რომლებიც გენებზე მოქმედების შედეგად იწვევენ ეპიგენეტიკურ ცვლილებებს, მნიშვნელოვანი ინსტრუმენტებია გერონტოლოგიის კუთხით. პეპტიდების სამედიცინო გამოყენების თვალსაზრისით დიდი პოტენციალის მატარებელია მცენარეების, მიკროორგანიზმების და ცხოველების მიერ პროდუცირებული ბიოლოგიურად აქტიური პეპტიდები და დაბალმოლეკულური ცილები. საქართველო თავისი უნიკალური გეოგრაფიული მდებარეობიდან გამომდინარე, არაერთი ენდემური ფლორის და ფაუნის წარმომადგენლით არის ცნობილი. მათ წიაღში გამოვლენილი, ბიოლოგიურად აქტიური პეპტიდების, ბიოსამედიცინო კუთხით დახასიათება და მათ საფუძველზე სინთეზურად გაუმჯობესებული ანალოგების შექმნა, მომავლის პერსპექტიულ სამეცნიერო მიმართულებად უნდა მივიჩნიოთ.