

მელატონინის გავლენა ლიმფოიდურ უჯრედებში mGluR5
რეცეპტორით გაშუალებულ სასიგნალო გზებზე

მარიამ გაგოშიძე

*სამაგისტრო ნაშრომი წარმოდგენილია ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტის
საბუნებისმეტყველო მეცნიერებების და მედიცინის ფაკულტეტზე მეცნიერების
მაგისტრის ბიოქიმიაში აკადემიური ხარისხის მინიჭების მოთხოვნების შესაბამისად*

სამაგისტრო პროგრამა: გამოყენებითი ბიოქიმია და ბიოტექნოლოგია

სამეცნიერო ხელმძღვანელი :

მაია სეფაშვილი,

ასისტენტ-პროფესორი

ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტი

თბილისი, 2024

განაცხადი

როგორც წარდგენილი ნაშრომის ავტორი, ვაცხადებ, რომ ნაშრომი წარმოადგენს ჩემს ორიგინალურ ნამუშევარს და არ შეიცავს სხვა ავტორების მიერ აქამდე გამოქვეყნებულ, გამოსაქვეყნებლად მიღებულ ან დასაცავად წარდგენილ მასალას, რომლებიც ნაშრომში არ არის მოხსენებული ან ციტირებული სათანადო წესების შესაბამისად.

მარიამ გაგოშიძე

მ. გაგოშიძე

24/01/2024

აბსტრაქტი

გლუტამატი არის მთავარი ამგზნები ნეიროტრანსმიტერი ძუძუმწოვრების ტვინში და მისი რეცეპტორები მიიჩნევა ერთ-ერთ ყველაზე მნიშვნელოვან რეცეპტორულ ჯგუფად ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში. ცნს-ში გლუტამატის რეცეპტორები მონაწილეობენ ამგზნებ ნეიროტრანსმისიაში, სინაპსური გადაცემის პლასტიურ ცვლილებებში და ასევე ნერვული უჯრედების აგზნებით აპოპტოზში, რასაც ადგილი აქვს გარკვეული მწვავე და ქრონიკული ნევროლოგიური დაავადებების დროს. mGluR5 ტვინში არეგულირებს სხვადასხვა ფიზიოლოგიურ პროცესებს, მათ შორის, ძილ-ღვიძილის ციკლს. ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში ლოკალიზაციის გარდა, mGluR5 ასევე ექსპრესირდება იმუნურ უჯრედებშიც. ხშირ შემთხვევაში, mGluR5-ის აქტივაცია პერიფერიულ უჯრედებში ხელს უწყობს სიმსივნის ზრდას და იწვევს ნეოპლასტიკურ ტრანსფორმაციას. მელატონინი, ენდოგენური ჰორმონი, რომელიც აკონტროლებს ძილ-ღვიძილის ციკლს, ახორციელებს მრავალფეროვან ბიოლოგიურ ფუნქციას და მრავალრიცხოვანმა კვლევებმა გამოავლინა მისი სიმსინის საწინააღმდეგო ეფექტები და ჩართულობა ცირკადულ რიტმში. იმუნურ უჯრედებში mGluR5-ის აქტივობის რეგულირებაში მელატონინის ჩართულობის ხარისხი გაურკვეველია, ამიტომ შევისწავლეთ მელატონინის გავლენა იურკატის ლიმფოიდურ უჯრედებში mGluR5 რეცეპტორით გაშუალებულ სასიგნალო გზებზე. კვლევებით დავადგინეთ, რომ mGluR5 ძირითადად ლოკალიზებულია პლაზმურ მემბრანაში და მიკროსომებში, ხოლო შედარებით მცირე რაოდენობით იგი გვხვდება ბირთვებში და ციტოზოლში. ნაჩვენებია, რომ მელატონინის თანაობისას იზრდება mGluR5-ის ექსპრესია უჯრედების ბირთვებში. ამასთან, mGluR5 ლოკალიზებულია NHERF-1 ცილასთან ერთად, რაც მიუთითებს ამ ცილის პოტენციურ როლზე mGluR5-ის ტრეფიკინგისა და რეგულაციაში. ამასთან, ბირთვული mGluR5-ის გააქტივება განაპირობებს ERK პროტეინ კინაზას აქტივობის გაძლიერებას.

საკვანძო სიტყვები: mGluR5, მელატონინი, გლუტამატის რეცეპტორები, იურკატის უჯრედები, NHERF, ERK.

Abstract

Glutamate is the main excitatory neurotransmitter in the mammalian brain and is considered one of the most important receptor groups in the central nervous system. Glutamate receptors in the CNS are involved in excitatory neurotransmission, plastic changes in synaptic transmission and excitatory neuronal apoptosis, which occurs in certain acute and chronic neurological diseases. mGluR5 in the brain regulates various physiological processes, including the sleep-wake cycle. In addition to localization in the central nervous system, mGluR5 is also expressed in immune cells. In many cases, activation of mGluR5 in peripheral cells promotes tumor growth and leads to neoplastic transformation. Melatonin, an endogenous hormone that controls the sleep-wake cycle, has a variety of biological functions, and numerous studies have revealed its Anti-cancer effects and involvement in the circadian rhythm. The extent of melatonin's involvement in the regulation of mGluR5 activity in immune cells is unclear, so we investigated the effects of melatonin on mGluR5 receptor-mediated signaling pathways in Jurkat lymphoid cells. Through research, we found that mGluR5 is mainly localized in the plasma membrane and microsomes, while relatively small amounts are found in endoplasmic and nuclear membranes. Furthermore, our findings demonstrated that melatonin treatment increased the expression of mGluR5 in the microsomal and nuclear fractions. However, mGluR5 co-localized with the NHERF-1 protein, suggesting a potential role for this protein in mGluR5 trafficking and regulation. In addition, activation of nuclear mGluR5 leads to enhancement of ERK protein kinase activity.