

ინტერლექინ 10-ის როლი თავის თავის ტვინის სიგმა-1
რეცეპტორის შიდაუჯრედულ გადაადგილებაში

ნინო ჩაჩანიძე

*სამაგისტრო ნაშრომი წარმოდგენილია ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტის
საბუნებისმეტყველო მეცნიერებისა და საინჟინრო ფაკულტეტზე ბიოფარმაციის
მაგისტრის აკადემიური ხარისხის მინიჭების მოთხოვნების შესაბამისად*

საბუნებისმეტყველო მეცნიერებებისა და საინჟინრო ფაკულტეტის სამაგისტრო
პროგრამა

(მიმართულება: ბიოფარმაცია)

სამეცნიერო ხელმძღვანელი: თამარ ბარბაქაძე, ასოცირებული პროფესორი,

დოქტორი ბიოლოგიაში

ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტი

თბილისი, 2016 წელი

სარჩევი

შესავალი.....	4
თავი 1. ლიტერატურული მიმოხილვა.....	6
1.1. IL 10 და მისი რეცეპტორი.....	6
1.2. IL 10-ის რეცეპტორის დაღმავალი სასიგნალო გზები.....	8
1.3. IL 10-ის ანთებითი და ნეიროპროტექციული როლი.....	10
1.4. გლუტამატი და მისი როლი.....	11
1.5. გლუტამატური რეცეპტორები.....	12
1.6. ენდოპლაზმური რეტის სტრესი	14
თავი 2. გამოყენებული მასალა და კვლევის მეთოდები.....	20
თავი 3. მიღებული შედეგები და მათი განხილვა.....	25
დაკვნები.....	34
გამოყენებული ლიტერატურა.....	35

აბსტრაქტი

შესავალი. ინტერლეიკინ -10 ცენტრალურ ნერვულ სისტემის მნიშვნელოვან ციტოკინს წარმოადგენს. IL-10 ცვლის ნეირონების პლასტიკურობას და დიდი მნიშვნელობა ენიჭება ნეიროდეგენერაციულ და ანთებითი პროცესების ჩამოყალიბებაში. ეს ციტოკინი წარმოიქმნება გლიურ უჯრედებში და გავლენას ახდენს ნეირონების სიცოცხლისუნარიანობაზე. თუმცა, ინტერლეიკინ 10 ის როლი ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში ბოლომდე არ არის შესწავლილი.

შედეგები. ინტერლეიკინ 10-ის მოქმედების მექანიზმების შესასწავლად გამოყენებული იყო ინტერლეიკინ-10-ის გენით ნოკაუტირებული თაგვების (KO) და საკონტროლო (Wt) ჯგუფის თაგვების ტვინიდან მიღებული მემბრანული ფრაქციები. კვლევებით დადგინდა, რომ Wt-თან შედარებით KO-თაგვებში BiP მკვეთრად იყო შემცირებული, ხოლო სიგმა რეცეპტორი 1-ის რაოდენობა არ იცვლებოდა. კომპლემენტაციის ექსპერიმენტებმა ცხადყო, რომ SigR1-ის კავშირი გტფ-აზა Rac1-თან (Rac1), NMDA რეცეპტორის NMDA-რეცეპტორის NR2B სუბერთეულთან (NMDAR) და ინოზიტოლ -3-ფოსფატ-ის რეცეპტორთან უფრო მაღალია KO თაგვებში. გარდა ამისა გლუტამატი და სიგმა ლიგანდები არ ცვლიან გლუტამატ-დამოკიდებულ NADPH -ოქსიდაზას აქტივობას საკონტროლო ჯგუფის თაგვებში. KO თაგვებში აღინიშნება გლუტამატ-დამოკიდებული ჟანბადის რეაქტიული ფორმების (ROS) წარმოქმნა, რისი შემცირებაც ნორმალურ დონემდე შესაძლებელია სიგმა-აგონისტების მოქმედებით.

დასკვნები. აღნიშნულიდან გამომდინარე, შეიძლება ითქვას, რომ ინტერლეიკინი 10-ის შემცირებამ შეიძლება გამოიწვიოს ერ-სტრესი, რომელიც იწვევს BiP ექსპრესიას და Sig1R შიდაუჯრედულ გადაადგილებას ენდოპლაზმურ რეტიკულუმსა და პლაზმურ მემბრანას შორის. IL 10 -ის ნაკლებობამ შეიძლება გამოიწვიოს SigR1 -მგრძნობიარე NR2B-სუბერთეულის შემცველი NMDAR ზედაპირული ექსპრესიის გაზრდა. ამ პირობებში, იზრდება გლუტამატ-დამოკიდებული ROS პროდუქცია, რაც იწვევს აპოპტოზის ინიცირებას. მაშასადამე, სიგმა ლიგანდებს შესაძლოა ჰქონდეთ პრევენციული მოქმედება NMDA-რეცეპტორით გაშუალებული ექსციტოტოქსიუკურობის წინააღმდეგ.