

ივ.ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი
ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტი
სადოქტორო პროგრამა: ბიოლოგია

ქ ე თ ე ვ ა ნ ჩ უ ბ ი ნ ი ძ ე

I სემესტრის დოქტორანტი
სასემინარო ნაშრომი (სასწავლო კომპონენტი) თემაზე:

ლექტინების ზოგადი დახასიათება და β გალაქტოზა სპეციფიკური ლექტინები



სამეცნიერო ხელმძღვანელი: ბიოლოგიის მეცნიერებათა
დოქტორი, ბიოქიმიის კათედრის ასისტენტ პროფესორი
ელენე დავითაშვილი.

თსუ 95
4-11 ივლისი 2

შინაარსი

1. შესავალი.....	3
2. ლექტინების ზოგადი დახასიათება.....	5
3. გალექტინების ზოგადი დახასიათება.....	11
3.1. გალექტინების ფუნქციები.....	15
3.2. გალექტინების როლი სიმსივნური ზრდის პროცესში.....	19
4. ლექტინები როგორც დაავადების ინდიკატორები.....	25
5. ლიტერატურა.....	28

1. შესავალი

ბიოლოგიაში მე-20 საუკუნის 80-ან წლებში ჩამოყალიბდა ახალი მიმართულება გლიკობიოლოგია. გლიკობიოლოგია არის მეცნიერება, რომელიც შეისწავლის ბუნებაში ფართოდ გავრცელებული საქარიდების (ნახშირწყლოვანი ჯაჭვების ან გლიკანების) სტრუქტურას, ბიოსინთეზს და ფუნქციებს.

გლიკობიოლოგია - ერთ-ერთი სწრაფად მზარდი მიმართულებაა ბიოსამედიცინო სფეროში, დაკავშირებულია საბაზისო კვლევასთან, ბიომედიცინასთან და ბიოტექნოლოგიასთან. გლიკობიოლოგია როგორც მეცნიერება საგრძნობლად განვითარდა უკანასკნელ ოცწლეულში. ეს მიღწევები განპირობებულია მთელი რიგი გლიკოკონიუგატების სტრუქტურის გაშიფვრით, ახალი ტიპის ცხოველური და მცენარეული ლექტინების, როგორც ნახშირწყალ-სპეციფიკური ნაერთების აღმოჩენით და ახალი ენზიმების დახასიათებით, რომლებიც მონაწილეობენ ნახშირწყალ-შემცველი ბიოპოლიმერების სინთეზსა და დაშლაში. მოლეკულური ბიოლოგიისა და გლიკობიოლოგიის კვლევის გაფართოება საშუალებას იძლევა გაიმიჯნოს ადამიანის სხვადასხვა დაავადებების გენეტიკური მექანიზმები.

კვლევა გლიკობიოლოგიაში ეფუძნება არა მხოლოდ ბიოქიმიის იმ მნიშვნელოვან ნაწილს, რომელიც მოიცავს ნახშირწყლების ნომენკლატურის, ბიოსინთეზის, სტრუქტურისა და გლიკანების კომპლექსის ფუნქციების ცოდნას, არამედ ასევე მოლეკულური გენეტიკის, უჯრედული ბიოლოგიის, ფიზიოლოგიისა და ცილების ქიმიის ცოდნას. კვლევა ასევე მოიცავს ნახშირწყლების ქიმიისა და გლიკან-მოდულირებადი ცილების ენზიმოლოგიის სხვადასხვა სფეროებს.

გლიკობიოლოგიისადმი ინტერესის ასეთი ზრდა, უმეტესწილად გამოწვეულია იმ მიღებული მონაცემებით, რომელთა თანახმად უჯრედის ზედაპირის ნახშირწყლები ჩაერთვიან უჯრედების ადჰეზიაში და უჯრედ-უჯრედულ ურთიერთქმედებაში.

ისტორიულად, სამმა მოვლენამ განაპირობა გლიკობიოლოგიის სწრაფი განვითარება. პირველი, სხვადასხვა უჯრედების გლიკოპროტეინების და გლიკოლიპიდების სტრუქტურის შესწავლამ გამოავლინა ნახშირწყლები, რომლებიც უნიკალური არიან მოცემული ტიპის უჯრედისათვის. ეს კონცეპცია საფუძვლად დაედო მეორე მოვლენის განვითარებას - გლიკოზილტრანსფერაზების (რომლებიც ქმნიან ამ ნახშირწყლებს) გამოყოფას და დახასიათებას. ამ კვლევამ აჩვენა, რომ ნახშირწყლოვანი ნაშთები საფეხურებრივი შენების სახით არიან განლაგებული. მათი ურთიერთდაკავშირების ყოველი რეაქცია მიმდინარეობს გლიკოზილტრანსფერაზებით, რომლებიც ქმნიან სპეციფიკურ კავშირებს ან ადგილებს სპეციფიკური კავშირებისათვის. მოლეკულურ ბიოლოგიაში ეს სფერო ნახშირწყლების ექსპრესიის მანიპულირებისა და წარმოქმნილი ნახშირწყლოვანი კომპლექსების ფუნქციების შესწავლა-გამოკვლევის საშუალებას გვაძლევს. მესამე კრიტიკული მოვლენის განვითარება მდგომარეობს უჯრედ-უჯრედული ურთიერთქმედების გარკვევაში, ახსნაში. ლეიკოციტების ეპითელურ უჯრედებზე ადჰეზიაში აშკარაა, რომ ურთიერთქმედება ნახშირწყლებსა და ცილებს შორის (სელექტინების მაგალითზე) თამაშობს საკვანძო როლს. ნახშირწყლოვანი

ლიგანდების სტრუქტურის ცვლილება განაპირობებს ურთიერთქმედების სპეციფიკას. მაგ., ნერვული უჯრედების ადჰეზიაში პოლისიალის მჟავა ასრულებს გადამწყვეტ როლს ნეირონის ადჰეზიური მოლეკულების (NCAM) ადჰეზიური თვისებების მოდულაციაში. უკანასკნელ წლებში გლიკობიოლოგიის სფეროში მიღწეული წარმატებები საფუძველს იძლევა ახლებურად შეფასდეს ლექტინების როლი და ფუნქციები. დღეისათვის ნახშირწყალ-ცილის სისტემის ამოცნობა განიხილება როგორც გენეტიკური კოდის დამატება, რომლის არსიც შემდეგში მდგომარეობს: ცოცხალ ორგანიზმში ნახშირწყლები წარმოდგენილია გლიკოპროტეინების, გლიკოლიპიდების და პოლისახარიდების სახით, რომლებიც ფლობენ უდიდეს პოტენციალს ბიოლოგიური ინფორმაციის კოდირებაში.

წარმოდგენილ სასემინარო ნაშრომში განხილულია ლექტინების ზოგადი დახასიათება, მათი ფუნქციები. ყურადღება გამახვილებულია β -გალაქტოზა-სპეციფიკური ლექტინების სტრუქტურაზე და ფუნქციებზე.

2. ლექტინების ზოგადი დახასიათება

ლექტინები - არაიმუნოგლობულინური ბუნების ცილებია (ან გლიკოპროტეინები), რომელთაც შეუძლიათ გლიკოკონიუგატების ნახშირწყლოვანი ნაწილის სპეციფიკური შეცნობა და შექცევადად დაკავშირება ისე, რომ, არ შეცვალოს შეცნობილი გლიკოზიდური ლიგანდის კოვალენტური სტრუქტურა. პირველი ლექტინი აღმოჩენილ იქნა დერპტის უნივერსიტეტში (ესტონეთი) დოქტორის გერმან პეტერ შტილმარკის (1860-1923) მიერ. იმ წლებში რუსეთის იმპერიის უნივერსიტეტებს შორის დერპტის უნივერსიტეტს საპატიო ადგილი ქონდა განკუთვნილი, სადაც მოღვაწეობდნენ რუსეთის, ესტონეთის გერმანიის მეცნიერებისა და კულტურის მრავალი გამოჩენილი ადამიანი. შტილმარკმა 1888 წელს წარადგინა თავისი სადისერტაციო მასალა " Ueber Ricin, ein giftiges Ferment aus den Samen von Ricinus comm. L. und einigen anderen Euphorbiaceen", მედიცინის დოქტორის ხარისხის მოსაპოვებლად, რომელიც შესრულებული იყო უნივერსიტეტის ფარმაცოლოგიის ინსტიტუტში, მის მიერ შეისწავლებოდა აბუსალათინის Ricinus communis თესლების ტოქსიკურობის ბუნება. როგორც ცნობილია ამ მცენარეს თესლებიდან გამოყოფენ ზეთს, რომელიც გამოიოყენება სამკურნალოდ როგორც ძლიერი საფაღარათო საშუალება. იმ წლებში აბუსალათინის თესლებიდან გამოყოფილი ზეთი გამოიყენებოდა ასევე ტექნიკაში, ძრავებში როგორც გასაპოხი საშუალება, რომელიც უძლებდა დაბალ ტემპერატურას და უმნიშვნელოდ სქელდებოდა. აბუსალათინის თესლი და გაუსუფთავებული ზეთი ადამიანისთვის ძლიერ ტოქსიკურია და ამიტომ მან მიიბყრო იმ წლებში უნივერსიტეტის ფარმაცოლოგთა ყურადღება. მიუხედავად იმისა, რომ შტილმარკი არ იყო პირველთაგანი, ვინც შეისწავლიდა აბუსალათინის თესლების ტოქსინებს, მაგრამ მან პირველად გამოყო თესლების ტოქსიკური ექსტრაქტის წყალხსნარიდან ცილა, რომელიც იწვევდა ერიტროციტების აგლუტინაციას, და უწოდა მას "რიცინი". ამრიგად, რიცინი იყო პირველი აღმოჩენილი ლექტინი, რომელიც განეკუთვნებოდა მცენარეული ლექტინების ჯგუფს. მოგვიანებით მათ ფიტოჰემაგლუტინინები უწოდეს. მნიშვნელოვანი წვლილი შეიტანა ფიტოჰემაგლუტინინების კვლევაში დოქტორ რუდოლფ კობერტის მოღვაწეობამ. შტილმარკის ამ პიონერული გამოკვლევის შემდეგ შემოწმებული თესლების უმრავლესობა შეიცავდა მსგავს აგლუტინაციურ ნაერთებს, თუმცა მათი მოქმედება განსხვავებულ ერიტროციტებთან განსხვავებული იყო. კერძოდ, ზოგიერთი ამ აგლუტინოგენთაგანი სპეციფიკური იყო ადამიანის სისხლის ერიტროციტებისადმი და სისხლის ჯგუფების ფარგლებში. განსხვავებულ სახეობა-დამოკიდებულებაზე აგლუტინაციის გამოვლენის ფაქტზე დაყრდნობით იმუნოლოგმა ბოილმა და შეპლეიმ მათ ჰემაგლუტინინები უწოდეს. ლექტინების სახელწოდების ყველაზე მთავარი განსაზღვრა ემყარება იმ გარემოებას, რომ აგლუტინაცია სპეციფიკურად შეიძლება დაითრგუნოს შაქრებით. ამ გარემოებამ მოგვიანებით განაპირობა ტერმინი "ლ .ქ .ი .ი"-ის დაფუძნება ("legere " ლათინურად ნიშნავს შერჩევას, "ლიგო" – შებოჭვას, დაკავშირებას) უ. ბოილის მიერ. აღსანიშნავია, რომ ტერმინი "ფიტოჰემაგლუტინინი"

ექსპერიმენტული ბიოლოგიის მოცემულ ეტაპზე შეესაბამება *Phaseolus vulgaris* –დან გამოყოფილ ლექტინებს. ცნობილი ლექტინოლოგის იან კოცურეკის განმარტებით ლექტინები არ განეკუთვნება იმუნური ცილების კლასს.

ნახშირწყალ-სპეციფიკურობა ყველაზე მოხერხებულად დგინდება ლანდშტაინერის ჰაპტენ-ინჰიბიტორული მეთოდით. ლექტინებთან სპეციფიკურად მოქმედი მონოსაქარიდები დაყოფილ იქნა 4 კლასად, სადაც საფუძვლად დაედო მათი კონფიგურაცია პირანოზის რგოლში C -3 და C -4ში.

ესტონელი მეცნიერების პიონერულ სამუშაომ ლექტინოლოგიაში ათეულ წლებზე და საუკუნეზე განსაზღვრა მსოფლიოს სხვადასხვა წამყვანი თუ ნაკლებად განვითარებული ქვეყნის მრავალი მეცნიერის ინტერესი ამ ნაერთების მიმართ. განსაკუთრებით ინტენსიურად ლექტინოლოგია განვითარდა ჩვენი საუკუნის ბოლო ორ დეკადაში.

ლექტინებისადმი მეცნიერთა ინტერესის ზრდა გამოიწვია მათი ბიოლოგიური ფუნქციების კვლევის დროს გამოვლენილ ორ ფუნდამენტურ გამოკვლევამ დაკვირვებამ. პირველი, 1960 წელს ნოჟელმა აღმოაჩინა, რომ *Phaseolus vulgaris* თესლის ლექტინი (PHA) ავლენდა ძლიერ მიტოგენურ აქტივობას (ეფექტს) პერიფერიულ ლიმფოციტებზე. მეორე, გარდაქმნილ, დიფერენცირებულ უჯრედებს უფრო დიდი თვისობა ჰქონდათ ლექტინებთან, ვიდრე გარკვეულ უჯრედულ ხაზებს. ორივე ეს ფუნქცია გამოწვეულია უჯრედის ზედაპირზე შაქრების ნაშთების სპეციფიკური ურთიერთქმედებით შესაბამის ლექტინთან, რადგან უჯრედის ზედაპირის შემადგენლობა იცვლება სასიცოცხლო ციკლსა და გარდაქმნის დროს და ეს ცვლილებები ასევე მოქმედებენ ლექტინებთან უჯრედების მოქმედებაზეც. მიუხედავად იმისა, რომ პირველად ლექტინები აღმოჩენილ იქნა მცენარეებში, დღეისათვის ისინი ცნობილია როგორც ცოცხალი მატერიის ერთ-ერთი ძირითადი საშენი მასალა.

ლექტინები ფართოდაა გავრცელებული ცოცხალ ბუნებაში. ისინი გამოვლენილია ცოცხალი ფორმების პრაქტიკულად ყველა სისტემატიკური ჯგუფის წარმომადგენლებში: მცენარეებში, ბაქტერიებში, ვირუსებში, სოკოებში, ერთუჯრედიან ორგანიზმებში, უმდაბლეს და უმაღლეს ცხოველებსა და ადამიანში. დღეისათვის იდენტიფიცირებულია ლექტინური აქტივობის მქონე რამდენიმე ათასი ნივთიერება. ლექტინების როლი უჯრედულ კომუნიკაციებში, სასიგნალო სისტემაში, უჯრედულ ადჰეზიაში ცნობილია როგორც უაღრესად მნიშვნელოვანი სიცოცხლის ყველა ფორმაში. ლექტინების სპეციფიკურობას, ჩვეულებრივ, განსაზღვრავენ და გამოსახავენ იმ მონოსაქარიდებისა თუ ოლიგოსაქარიდების მიხედვით, რომლებიც თრგუნავენ ლექტინებით გაპირობებულ ჰემაგლუტინაციურ რეაქციებს, ვინაიდან ჰაპტენების სახით ლექტინის აქტიური ცენტრების ბლოკირებას ახდენენ.

ლექტინების შესწავლის შედეგად დაგროვილი მასალებიდან გამომდინარე, ლექტინების კლასიფიცირების არაერთი მცდელობა იყო. სხვადასხვა მეცნიერები განსხვავებული ტიპის დაჯგუფებას ახდენდნენ, ვინაიდან განსხვავებული იყო თვით მათი მიდგომა ნიშან-თვისებებისადმი. პირველად შემოთავაზებული იყო ლექტინების კლასიფიცირება ნახშირწყლების მიმართ მათი სპეციფიკურობის საფუძველზე [Goldstein, 1978; Gallager J.I. 1984, Goldstein, 1986; Mekkel]. მათი სტრუქტურის ღრმა შესწავლის საფუძველზე ლექტინები კლასიფიცირდებოდა მათი სტრუქტურისა და

ვალენტობის მიხედვით (ნახშირწყლების დაკავშირების რაოდენობის მიხედვით) [Peumans end VanDamme 1995]. ლექტინების კვლევის სხვადასხვა ეტაპზე შემოთავაზებული იყო ახალ-ახალი კლასიფიცირება ახლად გამოვლენილი თვისებების საფუძველზე. მათ შორის აღსანიშნავია ლექტინების დაჯგუფება ნახშირწყლებისა და იონების შემცველობის მიხედვით, უჯრედში ლოკალიზაციისა და, მოგვიანებით, ბიოლოგიური აქტივობის მიხედვით.

ოლიგოსაქარიდის ტიპის მიხედვით განასხვავებენ ჰომოტიპურსა (ამოიცნობს ერთი ტიპის მონოსაქარიდებისაგან შემდგარ ოლიგოსაქარიდულ თანმიმდევრობას) და ჰეტეროტიპურ ლექტინებს (ამოიცნობენ განსხვავებული მონოსაქარიდებისაგან შემდგარ თანმიმდევრობას).

ლექტინების წარმოშობის მიხედვით ცოცხალი ორგანიზმების ძირითადი ტაქსონომიური დაჯგუფებების შესაბამისად, ლექტინების თანამედროვე უნივერსალურ ნომენკლატურულ სისტემაში გამოიყოფა: მცენარეული ლექტინები (ერთლებნიანთა, პარკოსანთა, ძაღლყურძენასებრთა, მარცვლოვანთა და ა. შ.), ვირუსული ლექტინები, ბაქტერიული (მიკროორგანიზმული) ლექტინები, სოკოების ლექტინები, ცხოველური ლექტინები: ერთუჯრედიანი ორგანიზმების, უხერხემლოთა, უმაღლეს ცხოველთა (თევზების, ამფიბიების, ძუძუმწოვრების და ა.შ.), ადამიანის ლექტინები.

ლექტინების ლოკალიზაციის მიხედვით განასხვავებენ:

ა) ორგანოების (მაგ, თესლის ლექტინი, ფესვის ლექტინი); ქსოვილური; უჯრედების;
ბ) გარეუჯრედული და უჯრედშიდა (ასეთი დაყოფა პირობითია, რადგან ლექტინები, ისევე როგორც ყველა ცილა, უჯრედში სინთეზირდება, შემდეგ კი, თუ მათი ფუნქციონირება გამიზნულია უჯრედგარეთ, სეკრეტირდება გარემოში და ავლენს თავის მოქმედებას) [Bowles 1982];

გ) ხსნადი და მემბრანული [Bowles 1982; Bowles 1979]. ბოულსის მიხედვით, უჯრედში შეიძლება გამოიყოს ლექტინების ორი კლასი: 1) ხსნადი ლექტინები, რომლებიც თავისუფალი სახით არსებობს ციტოპლაზმაში ან სუბუჯრედული მემბრანების სანათურებში და რომელთა ურთიერთქმედება მემბრანულ სტრუქტურებთან შექცევადი და დროებითია; ისინი ადვილად ექსტრაგირდება მარტივი ბუფერული ხსნარებით; 2) მემბრანული ლექტინები, რომლებიც წარმოადგენს მემბრანის ინტეგრალურ კომპონენტებს და მათი ექსტრაქცია ხდება მხოლოდ ლიპიდური შრის დამრღვევი სპეციფიკური დეტერგენტების გამოყენებით. ლექტინების ამგვარი დაყოფა დღეისათვის საკმაოდ პოპულარულია მისი პრაქტიკულობის გამო და ხშირად გამოიყენება მიმდინარე კვლევით სამუშაოებში.

ბიოლოგიური აქტივობის მიხედვით არჩევენ ჰემაგლუტინინებს, ტოქსიკურ, მიტოგენურ ლექტინებს, ლექტინ-ფერმენტებს, ჰემოსორბენტებს, ლეიკოაგლუტინინებს, ბლასტ-ტრანსფორმანტებს, ფუზოგენებს (უჯრედთა ჰიბრიდიზაციის სტიმულატორებს), სასქესო აგლუტინინებს, ადჰეზინებს.

ნახშირწყლების შემცველობის მიხედვით გამოყოფენ:

ა) ლექტინებს, რომლებიც არ შეიცავენ ნახშირწყლებს (ხორბლის ლექტინი, კონ A, არაქისის ლექტინი);

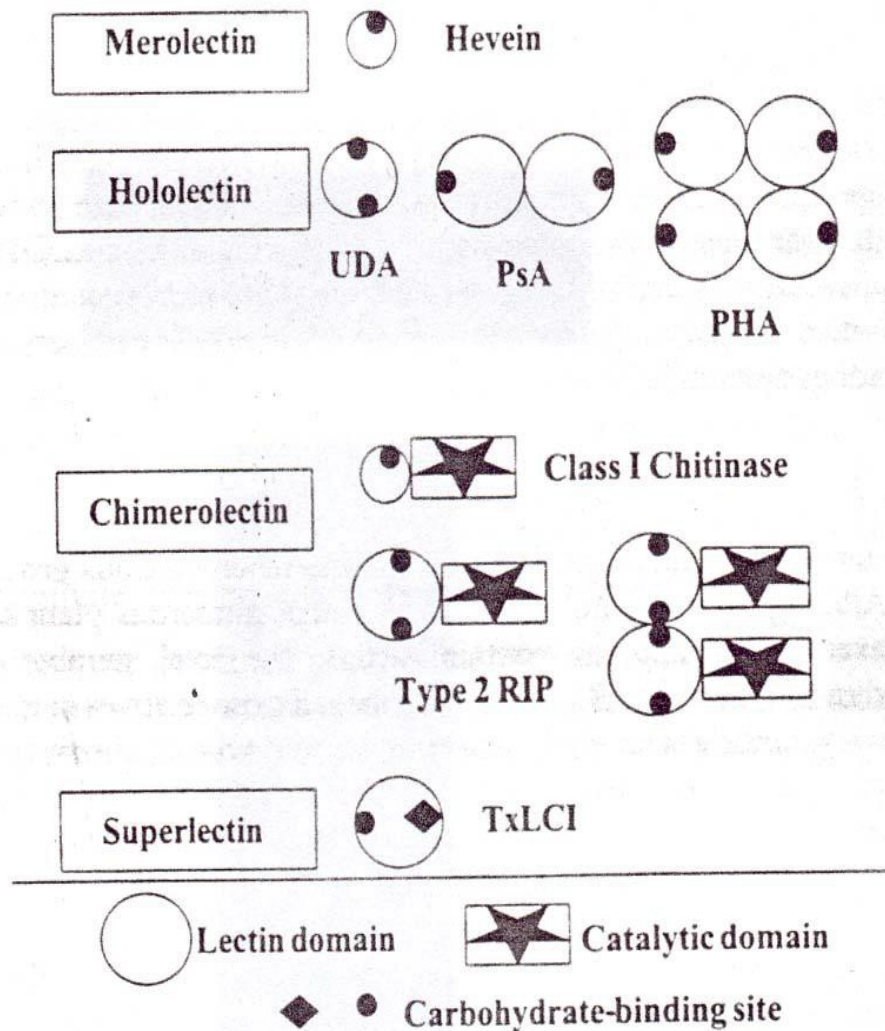
ბ) გლიკოპროტეინებს, რომელთა მოლეკულებში ნახშირწყლები შეადგენს საერთო წონის 15%-ს (ეუკარიოტული ორგანიზმების ლექტინთა უმეტესობა);

გ) პროტეოგლიკანებს, რომლებშიც ნახშირწყლების შემცველობა ლექტინის წონის 50%-ს აღემატება (კარტოფილის გორგლის ლექტინი).

მოგვიანებით შემოთავაზებული იყო ლექტინების კლასიფიკაციის სხვა, მეტ-ნაკლებად პოპულარული ვარიანტებიც. თანამედროვე მოლეკულური ბიოლოგიის თვალთახედვით ლექტინების ახსნა უნდა მოხდეს იმ კონცეპციის თანახმად, რომ ისინი ცილების ოჯახს განეკუთვნებიან. ამ კრიტერიუმით შესაძლებელია მსჯელობა ლექტინების ევოლუციურ ნათესაობაზე. თუმცა მრავალი ლექტინი, რომელთა ჰომოლოგი ცილა ვერ მოინახა, დარჩა “რეგისტრაციის” გარეშე.

როგორც ცნობილია, ლექტინები სპეციფიკურ ნახშირწყლებს იკავშირებენ განსაზღვრულ ნახშირწყალ-დამაკავშირებელ უბანში. დადგენილ იქნა, რომ სხვადასხვა ტიპის ლექტინები განსხვავდებიან ნახშირწყალ-დამაკავშირებელი უბნების რაოდენობით. ნახშირწყალ-დამაკავშირებელი უბნების რიცხვი განსაზღვრავს ლექტინების ვალენტობას. დადგენილ იქნა, რომ ლექტინთა უმრავლესობა პოლივალენტური ბუნებისაა [Peumans and Van Damme, 1995]. გამონაკლისს წარმოადგენს რიგი მონოვალენტური მცენარეული და ბაქტერიული ტოქსინები (ქოლერის ტოქსინი, აბრინი, რიცინი, მოდესცინი). ვალენტობის მიხედვით განასხვავებენ ლექტინების 4 ტიპს: მეროლექტინებს, ჰოლოლექტინებს, ქიმეროლექტინებს და სუპერლექტინებს.

მეროლექტინები – მცირე ზომის ცილებია, რომელთა პოლიპეპტიდური ჯაჭვი შეიცავს მხოლოდ ერთ ნახშირწყალ-დამაკავშირებელ დომენს და მონოვალენტური ბუნების გამო მოკლებულია უჯრედების აგლუტინაციის უნარს. ამ ჯგუფის ცილების ტიპური მაგალითია: ჰევეინი (კაუჩუკის ხის ლატექსიდან) და ორქიდების მონომერული მანოზა-დამაკავშირებელი ცილები.



ჰოლოლექტინები შეიცავენ ორ ან მეტ ნახშირწყალ-დამკავშირებელ დომენს, რომლებიც იდენტური ან ჰომოლოგიურია. ამ ჯგუფში შედის ყველა ის ლექტინი, რომელიც ავლენს უჯრედების აგლუტინაციის ან გლიკოკონიუგატების პრეციპიტაციის უნარს. დღეისათვის ცნობილი მცენარეული ლექტინების უმრავლესობა სწორედ ჰოლოლექტინებია.

ქიმეროლექტინები – რთული ბუნების მქონე ცილებია (კონიუგატები), რომელთაც გარდა ნახშირწყალ-დამკავშირებელი დომენებისა, გააჩნიათ განსხვავებული ბიოლოგიური აქტივობის მქონე ცენტრებიც (მაგალითად, კატალიზური). ქიმეროლექტინებს ეკუთვნის RIP2 ტიპის ტოქსიკური ცილები და I კლასის მცენარეული ქიტინაზები.

სუპერლექტინები ქიმეროლექტინების განსაკუთრებული ტიპს წარმოადგენს და მოიცავს რთული ბუნების მქონე ცილებს, რომლებიც შეიცავენ სტრუქტურულად განსხვავებულ ორ ნახშირწყალ-დამკავშირებელ დომენს და ამოიცნობენ სტრუქტურულად განსხვავებულ შაქრებს. ამჟამად აღწერილია მხოლოდ ერთი

სუპერლექტინი – ტიტას ბოლქვის ლექტინი, რომელიც შეიცავს მანოზა- და GalNAc - დამკავშირებელ დომენებს [Van Damme et al., 1996].

ცალკე ჯგუფად განიხილებოდა მცენარეული ლექტინები, ცხოველური ლექტინები, მათ შორის C- ტიპის (Ca - დამოკიდებული), გალექტინები, სწრაფად მზარდი ჯგუფი (ყველა მათთაგანი ავლენს სპეციფიკურობას β -გალაქტოზასადმი), შემდგომ კოლექტინები, უხერხემლოთა ლექტინები და ა.შ.

ამკარაა, რომ ერთი სახელწოდების მქონე დიდ ჯგუფში გაერთიანებულია განსხვავებული წარმოშობის, აგებულებისა და ფუნქციის მქონე ცილები. თუმცა, უკანასკნელ წლებში შემოთავაზებული იყო კლასიფიკაციის ახალი ფორმა, რომელსაც საფუძვლად დაედო ლექტინის მოლეკულაში ნახშირწყალ-დამკავშირებელი მოდულის სტრუქტურის ტიპი. ლექტინები ხშირად წარმოადგენენ მულტიდომენური ცილების კომპლექსს, მაგრამ ნახშირწყალ-დამკავშირებელი აქტივობა ლექტინის პოლიპეპტიდში შესაძლოა ახასიათებდეს მხოლოდ მარტივ ცილოვან მოდულს. ნახშირწყალ-დამკავშირებელ მოდულს უწოდებენ ნახშირწყალ-შემცნობ დომენს (CRD, carbohydrate-recognition domain).

განხილული მონაცენების საფუძველზე ლექტინების კლასიფიკაცია სისტემატურად განიცდიდა ცვლილებებს. კვლევის სხვადასხვა ტიპის თანამედროვე მეთოდების გამოყენებით შესწავლილ იქნა სხვადასხვა ორგანიზმებიდან გამოყოფილი მთელი რიგი ლექტინების სტრუქტურა, ნახშირწყალ-დამკავშირებელი უბნების სტრუქტურა. მიღებული მონაცემები საფუძვლად დაედო ბოლო ათწლეულში შემოთავაზებულ ლექტინების ახალ კლასიფიკაციას, რომლის თანახმად არსებული იდენტიფიცირებული ლექტინები დაჯგუფებულ იქნა 13 კლასად. თანამედროვე კლასიფიკაციაში ასევე გათვალისწინებულია ლექტინების უჯრედშიდა ლოკალიზაცია.

ცხრილში წარმოდგენილი CRDD-შემცველი ლექტინები იყოფა ორ ძირითად ჯგუფად: უჯრედშიდა (ლუმინალურ კომპარტმენტებში) ლოკალიზაციისა და უჯრედგარე ლოკალიზაციის კატეგორიად. პირველი სამი კლასის წარმომადგენლები განეკუთვნება პირველ კატეგორიას და მონაწილეობენ გლიკოპროტეინების მოძრაობაში-გადაადგილებაში, სეკრეციისა და სხვა გარდაქმნების დროს. მეორე კატეგორიის ლექტინები კი ძირითადად ფუნქციონირებენ უჯრედგარეთ და სეკრეტირდებიან ან ლოკალიზებული არიან პლაზმურ მემბრანაზე.

სტრუქტურულად განსხვავებული ლექტინების კლასების შედარება ხერხემლიანებში, უხერხემლოებში, საფუარებში, ბაქტერიებში და მცენარეებში ქმნის გლიკანების სტრუქტურისა და მათი შეცნობის პროცესის ევოლუციის ახსნის საფუძველს.

3. გალექტინების ზოგადი დახასიათება

გალექტინები – ლექტინების ჯგუფია, რომლებიც სპეციფიკურად უკავშირდებიან მხოლოდ β -გალაქტოზას ნაშთებს. ადრე მათ შ-ლექტინების უწოდებდნენ (Drickamer K., 1988), ვინაიდან ზოგიერთი ლექტინი აქტივობის შესანარჩუნებლად საჭიროებდა თიოლურ რეაგენტებს. მოგვიანებით ტერმინი ვერ დამკვიდრდა, რადგან გამოვლენილ იქნა ისეთი გალექტინები, რომლებიც არ საჭიროებს თიოლურ რეაგენტებს აქტივობის შესანარჩუნებლად. გამოვლენილ ლექტინებს შორის გალექტინები ყველაზე ფართოდ გავრცელებული ჯგუფია R. D. Cummings, Fu-Tong Liu, 2009]. გალექტინები ინტენსიურად არიან ჩართულნი მრავალი პათოლოგიური პროცესის განვითარებაში, მათ შორის სიმსივნური გადაგვარების პროცესში.

დღესდღეობით იდენტიფიცირებულია გალექტინების 15 ოჯახი, რომლებიც მონაწილეობენ სხვადასხვა ბიოლოგიურ პროცესებში, როგორიცაა ემბრიოგენეზი, ონკოგენეზი, უჯრედების ადჰეზია და პროლიფერაცია, გალაქტოზა შემცველი გლიკოკონიუგატების დაკავშირება, mRNA -ის სპლაისინგი, ბაქტერიების კოლონიზაცია, აპოპტოზი, იმუნური პასუხის მოდულაცია და სხვ. [Rabinovich G. 1999; Wada Y., et al. 2001]. ძირითადად გალექტინები ხსნადი ლექტინებია და არ საჭიროებენ მეტალის იონებს ლექტინური აქტივობის გამოსავლენად. მათ გააჩნიათ ციტოპლაზმური ცილებისათვის დამახასიათებელი თავისებურებები: უმეტესობას არ გააჩნიათ დისულფიდური ხიდაკები, ნახშირწყლოვანი ჯაჭვები და სასიგნალო თანმიმდევრობები და უმეტეს შემთხვევაში მათი N-კიდურას ამინომჟავები აცეტილირებულია. გალექტინები გვხვდებიან არამარტო ციტოპლაზმაში, არამედ ბირთვში, უჯრედის ზედაპირზე და ექსტრაუჯრედულ არეებში (Hirabayashi J. 1997, Barondes et al., 1994). ნერვული ქსოვილიდან პირველი გალაქტოზა-სპეციფიკური ლექტინი გამოყოფილი იქნა ტაიხბერგის მიერ 1975 წელს ელექტროლი გველთევზას *Electrophorus electricus*-ის ელექტროლი ორგანოდან Tichberg V. et al., 1975), როგორც დაბალი მოლეკულური მასის მქონე (14-16 kDa) ჰემაგლუტინინი და მას ელექტროლექტინი უწოდეს, ზოგი გალაპტინს უწოდებდა. შემდეგ 1976 წელს ხერხემლიანებიდან, წიწილის და ხბოს კუნთიდან, და ხბოს ფილტვიდან გამოყოფილი იყო პირველი გალექტინი ან β -გალაქტოზა-დამაკავშირებელი ლექტინები. 80-ან წლებში თავგების ფიბრობლასტებიდან გამოყოფილ იქნა 35 kDa -ანი β -გალაქტოზა-დამაკავშირებელი ლექტინი (CBD 35) [Hughes., 1994, Wang et al., 1992]. ასეთივე ცილა გამოყოფილ იქნა სხვა ჯგუფის მიერ და მათ იმუნოგლობულინ IgEE-დამაკავშირებელი (EBP) ლექტინი უწოდეს. მსგავსი სპეციფიკურობის მქონე ლექტინებს LL-29 და L L -31 უწოდეს. მოგვიანებით, 1994 წელს სისტემატიზირებული იყო გალექტინების ნომენკლატურა, რომლის თანახმად ელექტროლექტინს, გალაპტინს, LL-14-ს უწოდეს გალექტინ-1, გალექტინ-2, ხოლო CBP35, EBP, L L -29, ანდ L L -31 – გალექტინ 3 და ა.შ.

ნახშირწყალ-შემცნობი დომენი დაახლოებით 130 ამინომჟავასაგან შედგება, რაც დომენის ოვალურ ფორმაზე მიაწინებს. მათი CRD ამჟღავნებს სტრუქტურულ მსგავსებას L -ტიპის ლექტინების CRD -თან, მაგრამ ნახშირწყალ-დამაკავშირებელი დომენების სტრუქტურული განსხვავება კონვერგენციულ ევოლუციაზე მიგვანიშნებს მუქუმწოვრების გალექტინებს დაკარგული აქვთ შესაბამისი სასიგნალო მიმდევრობა,

აღწევნ უჯრედის ზედაპირს ახალი მექანიზმით და უკავშირდებიან პლაზმური მემბრანის და უჯრედგარე მატრიქსის გლიკოკონიუგატებს. გლიკანთან, როგორც ლიგანდთან, ნაშთების მხოლოდ მცირე რაოდენობა ამყარებს უშუალო პირდაპირ კონტაქტს. სხვადასხვა წყაროებიდან მიღებული გალექტინების CRD -ს დომენის ამინომჟავების თანმიმდევრობის შედარებისას კრისტალოგრაფული ანალიზით დადგენილ იქნა, რომ ნახშირწყალის დაკავშირებაში მონაწილეობს ამინომჟავას რვა ნაშთი. ამინომჟავების მიმდევრობის ჰომოლოგიურობის საფუძველზე განასხვავებენ გალექტინების ორ ძირითად ქვეჯგუფს: გალექტინ-1 ქვეჯგუფი, რომელსაც გალექტინ-1 და გალექტინ-2 განეუთვნება, და გალექტინ-3-ის ქვეჯგუფი, რომელშიც სხვა დანარჩენი გალექტინი შედის. სოკო *Coprinus cinereus* –დან გამოყოფილი გალექტინი 20%-იან იდენტურობას ავლენს ადამიანის გალექტინ-1-თან, ხოლო ქათმის 14 kD და 16- kD გალექტინები კი 60% იდენტურობას.

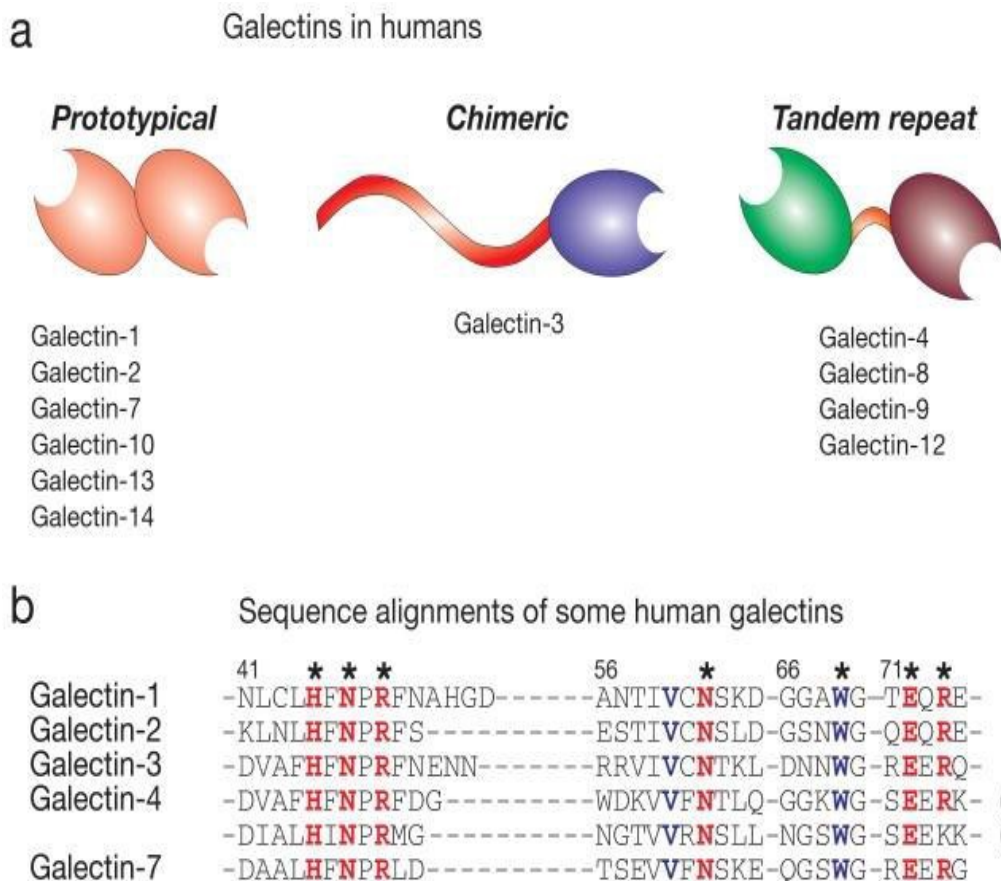
დღესდღეობით გამოვლენილი გალექტინები დაჯგუფებულია 14 ჯგუფად. მუშუმწოვრებში ცნობილი 15 გალექტინის გენიდან ადამიანებში გალექტინის მხოლოდ 12 გენია ნანახი, მათ შორის ორი გალექტინ-9-ს გენია.

ყველა გალექტინი უკავშირდება β -გალაქტოზას და ლაქტოზას, მაგრამ ისინი განსხვავდებიან მათი მგრძნობელობით კომპლექსური საქარიდებისადმი.

ნახშირწყალ-დამაკავშირებელი დომენის სტრუქტურის მიხედვით ადამიანებში გალექტინები სამ კლასად არის დაყოფილი: პროტოტიპური, ქიმერული, და ტანდემ-განმეორებადი ტიპი.

პროტოტიპური გალექტინები შეიცავენ ერთადერთ CRD, რომელიც ასოცირდება დიმერის ფორმირებით. ამ ჯგუფში გაერთიანებულია აღმოჩენილი გალექტინების ძირითადი ჯგუფები (-1, -2, -5, -7, -10, -11, -13, -14).

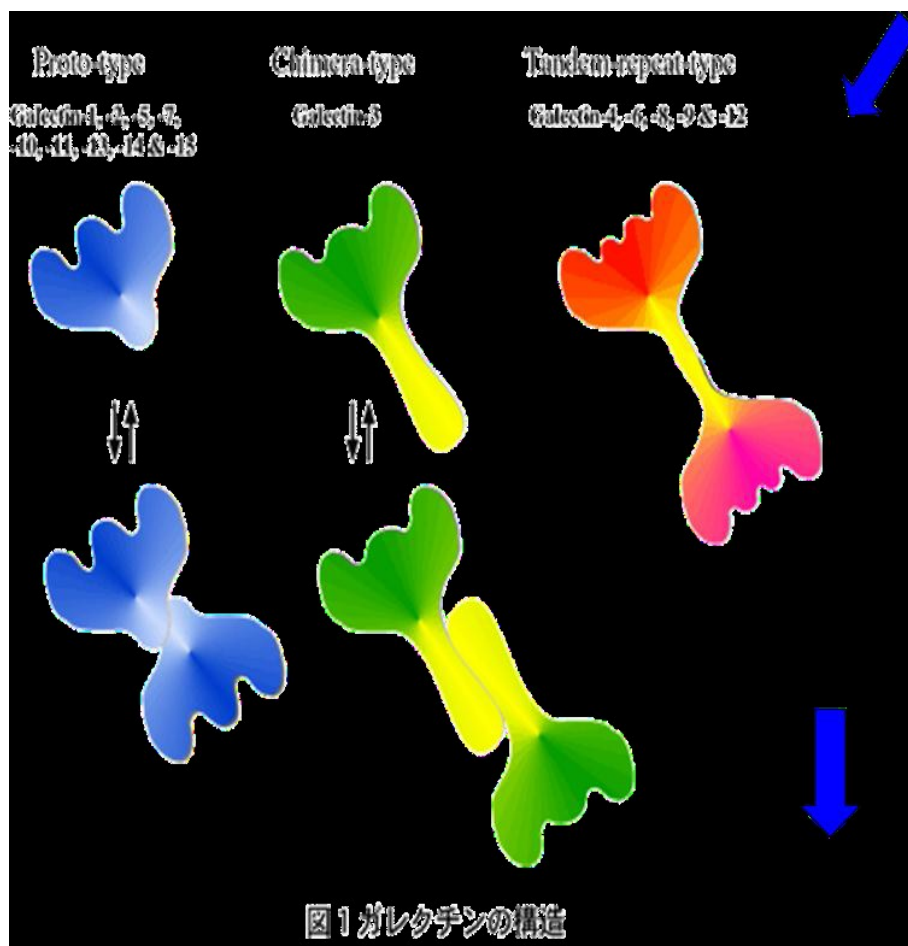
ქიმერული გალექტინები, როგორც არის გალექტინ-3, მხოლოდ ხერხემლიანებშია ცნობილი. გალექტინ-3 ხასიათდება ერთადერთი CRD და დიდი არალექტინური ბუნების ამინო-კიდურა დომენით, რომელიც მდიდარია პროლინის, გლიცინისა და თიროზინის ნაშთებით. მსგავსი სტრუქტურა გამოვლენილია სხვა ცილებშიც, როგორიცაა სინექსინი და სინაპტოფიზინი. ამინო-კიდურა დომენი მგრძნობიარეა მეტალოპროტეინაზებისადმი (MM-2, MM-9). ქიმერული გალექტინები უმეტესად გავრცელებულია უხერხემლოებში. ტანდემ-განმეორებადი გალექტინები შეიცავენ 2 CRD -ს ერთ პოლიპეპტიდში. დომენები დაკავშირებული არიან პატარა პეპტიდური დომენით, რომელიც 5-დან-50 ამინომჟავას ნაშთს შეიცავს. ამ ჯგუფში გაერთიანებულია გალექტინ-4, -6, -8, -9 და გალექტინ -12.



ადამიანის გალექტინების ნაირსახეობა:

ა) ადამიანის გალექტინების სამი სტრუქტურული ჯგუფი, ბ) ამინომჟავური მიმდევრობა, * - აღნიშნულია ნახშირწყლის ლიგანდი, წითლად (H,N,R,E) – კონსერვირებული ჰიდროფილური ნაშთები, ლურჯფრად (W) - კონსერვირებული ჰიდროფობური ნაშთები.

გალექტინების ლოკალიზაცია უჯრედის კომპარტმენტებში განსხვავებულია. შესაბამისად, ფუნქციებიც მეტნაკლებად განსხვავებულია. უჯრედის ზედაპირთან და ექსტრაუჯრედულ გლიკოპროტეინებთან ჯვარედინად დაკავშირებული ექსტრაუჯრედული გალექტინები შესაძლებელია მოდულირებენ უჯრედების ადჰეზიას და უუჯრედშიდა სასიგნალო სისტემას.



პროტოტიპური სტრუქტურის მქონე გალექტი ნები შეიცავენ 1 ნახშირწყალ-შემცნობ დომენს (**CRD**): გალექტინები 1, 2, 5, 7, 10, 11, 13,14,15. მეორე ჯგუფი შეიცავს ქიმერული ტიპის ლექტინებს, ორი დომენიდან მხოლოდ ერთია ნახშირწყალ-შემცნობი - გალ 3. მესამე ჯგუფი შეიცავს ორ ნახშირწყალშემ-ცნობ დომენს: გალექტინ-4, 6, 8, 9, გალექტინები ასევე იკავშირებენ უჯრედშიდა არანახშირწყლოვან ლიგანდებს და უჯრედშიდა რეგულატორულ როლს ასრულებენ ისეთ პროცესებში, როგორიც არის რნმ-ის სპლაისინგი, აპოპტოზი, უჯრედული ციკლი.

გალ-4 და გალ-6, რომელთაც 83% მიმდევრობის მსგავსება ახასიათებს, შეიცავენ ორ CRD -ს და არ დიმერიზდებიან. ეს გალექტინები პირველად დახასიათებული იყო თავისი კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში. გალ-4 მაღალი სპეციფიკურობით დაკავშირებულია O –ბმით სულფოგლიკანებთან.

გალექტინები გვხვდებიან როგორც ხერხემლიანებში, ისე უხერხემლოებში, თუმცა, ხერხემლიანებში მათი დიდი რაოდენობა არის გამოვლენილი.

3.1. გალექტინების ფუნქციები

გალექტინების ფუნქციები მრავალფეროვანია და განსხვავებული. თითოეულ წარმომადგენელი სპეციფიკურ თვისებებს ავლენს. თუმცა, ისინი მონაწილეობენ ანთებით და სიმსივნურ პროცესებში და შესაძლებელია მათი გამოყენება როგორც სამიზნე ახალი ანტი-ანთებითი და ანტი-სიმსივნური თერაპიის განვითარებაში.

თავდაპირველად მოისაზრებოდა გალექტინ-1-ის მონაწილეობა უჯრედების პროლიფერაციისა და დიფერენციაციის პროცესებში. დღეისდღეობით არსებობს მოსაზრება (მიუხედავად იმისა, რომ ამის დემონსტრირება რთულია), რომ გალექტინი-1 მონაწილეობს უჯრედების ზრდასა და ადჰეზიაში [Woo H.J. et al., 1990]. მისი სუბუჯრედული ლოკალიზაცია გარკვეულ მინიშნებას გვაძლევს ცილის სავარაუდო ფუნქციაზე. უმეტეს შემთხვევაში გალექტინი-1 გვხვდება ციტოპლაზმაში და ნაკლებად ექსპრესირდება უჯრედის ზედაპირზე. ცილის აქტივობის შენარჩუნებისათვის აუცილებელია აღმდგენი რეაგენტები [Whitney et al., 1986]. ეს გვაფიქრებინებს მის ინტრაუჯრედულ ფუნქციებზე. გარდა ამისა, მისი ლექტინური აქტივობის არსებობა უჯრედის ზედაპირზე [Ohannesian et al., 1994] და სეკრეცია უჯრედის გარეთ [Cooper and Barondes, 1990] ამტკიცებს გალექტინ-1-ის ექსტრაუჯრედულ ფუნქციას. სეკრეტირებული გალექტინი-1 უკავშირდება უჯრედის ზედაპირსა და ექსტრაუჯრედულ მატრიქსს. ეს ასტაბილიზებს მის სტრუქტურას და იცავს ინაქტივაციისაგან [Cho and Cummings., 1995].

უკანასკნელ წლებში ავტორთა ჯგუფის მიერ, დადგენილი იქნა, რომ გალექტინ-1-ის დაჟანგული ფორმა ასტიმულირებს აქსონის რეგენერაციას პერიფერიულ ნერვულ სისტემაში აქსოტომიის შემდეგ (Yoshimasa Inagaki et al., 2000) გალექტინ-1-ის დაჟანგული ფორმა შეიცავს სამ, შიდამოლეკულურ დისულფიდურ ხიდაკს, რაც მნიშვნელოვნად ცვლის ცილის სტრუქტურას და ლექტინურ აქტივობას.

აორტის გლუვი კუნთისა და აგრეთვე ფილტვის ენდოთელური უჯრედის მაგალითზე ნანახი იქნა, რომ გალექტინი-1 ასტიმულირებს დნმ-ის სინთეზს [Sanford and Harris-Hooker, 1990], ამის საპირისპიროდ, თავის ემბრიონულ ფიბრობლასტებში, სინთეზირდება რა ამავე უჯრედების მიერ, გალექტინი-1 მოქმედებს აუტოკრინულად, როგორც ენდოგენური ზრდის ინჰიბიტორი [Wells and Malluci., 1991].

აღსანიშნავია, რომ გალექტინი-1 ექსპრესირდება თავის ტვინის თითქმის ყველა მოტორული და ზურგის ტვინის სენსორული ნეირონების ზედაპირზე (Gabius., 1997). ის აგრეთვე აღმოჩენილია ზურგის ტვინის დორსალური ფესვის განგლიებშიც. ეს გვაფიქრებინებს იმას, რომ გალექტინი-1 მონაწილეობას უნდა ღებულობდეს აქსონალური გზების სპეციფიკაციაში. გალექტინ-1-ის ჭარბ ექსპრესიას ადგილი აქვს მიოტომებში, რომლებიდანაც შემდეგ კუნთოვანი ქსოვილი ვითარდება.

გალექტინი-1-ის ნაკლებობა ან არარსებობა (შესაბამისი გენის მუტაციის შედეგად) არ იწვევს მნიშვნელოვან ცვლილებებს ფენოტიპურად და ასეთი თავგები სიცოცხლისუნარიანი არიან [Poirien and Robertson, 1993]. საქმე იმაშია, რომ ასეთ შემთხვევაში გალექტინ-1-ის ნაკლებობას აკომპენსირებს გალექტინ-3, რომელიც ასევე ჭარბად ექსპრესირდება იმავე ქსოვილებში, სადაც გალექტინი-1. გალექტინი-1-ის დამატება ნეოპლასტური ასტროციტების კულტურების საინკუბაციო არეში

მნიშვნელოვნად ზრდის უჯრედების მოძრაობის უნარს. ეს ეფექტი დაკავშირებულია იმასთან, რომ გალექტინი-1 ცვლის აქტინის ციტოჩონჩხის ორგანიზაციასა და აძლიერებს მცირე ზომის გტფ-აზების ექსპრესიას. აქედან გამომდინარე შეიძლება ითქვას, რომ გალექტინი-1 აძლიერებს სიმსივნური ასტროციტების მიგრაციის უნარს ანუ ზრდის მათ ბიოლოგიურ აგრესიულობას (Cambly I. et al., 2002)

ამრიგად, გალექტინ-1-ის ფუნქციებია – თიმოციტების ეპითელიუმზე ადჰეზიაში მონაწილეობა, C4 - C8+ თიმოციტების აპოპტოზის ინდუცირება, ამცირებს IL β -1, IL-12, IL-2, TNF α , INF γ -ის წარმოქმნას, აძლიერებს IL-10-ის წარმოქმნას, აკავებს ნეიტროფილების ქემოტაქსისს, იწვევს დენდრიტული უჯრედების მომწიფებას და სხვა.

გალექტინ-2 – იწვევს თ-უჯრედების აპოპტოზს, ამცირებს TNF α და INF γ , ხოლო ზრდის IL-10 და IL-5-ის წარმოქმნას, იწვევს ca-დამოკიდებელ ფოსფატიდილსერინის ექსპოზიციას ნეიტროფილებში.

გალექტინი-3 - ამ ტიპის ლექტინების სწრაფად მზარდი ოჯახია-გალექტინ-3-ის და ლექტინ-3-ის დამაკავშირებელი ლექტინებია, მათი მოლეკულური მასა 30 - 35 კდა-ს აღწევს. ადრე ცნობილი იყო სხვადასხვა სახელწოდებით, როგორცაა CBP-35 [Jia and Wang, 1988], IgE-დამაკავშირებელი ცილა, [Albrandt *et al.*, 1987], Mac-2 [Cherayil *et al.*, 1989], L-29 [Leffler *et al.*, 1989], L-34 [Raz *et al.*, 1989], და CBP-30 [Sato and Hughes, 1992]. აღმოჩენილია მკერდის კარცინომაში [Oda *et al.*, 1991], ლეიკემიურ ბაზოფილებში [Cherayil *et al.*, 1989], ადამიანისა და მღრღნელების სიმსივნურ უჯრედებში [Raz *et al.*, 1989, 1991], ადამიანისა და თაგვების ფილტვებში [Sparrow *et al.*, 1987; Leffler *et al.*, 1989],

ადამიანის HeLa უჯრედებში [Robertson *et al.*, 1990]. გალექტინი-3 [Whitney P.L. et al, 1986; Hirabayashi J, 1997], საიტ-სპეციფიკური მუტაციის დროს, როდესაც ხდებოდა ცისტეინის ჩანაცვლება სერინით – არ იცვლებოდა ლექტინის ნახშირწყალ-დამაკავშირებელი აქტივობა. ჟანგითი ინაქტივაციისას კი ცისტეინის SH-ჯგუფები იჟანგება და წარმოიქმნება დისულფიდური ხიდაკები, რაც იწვევს ცილის აქტიური ცენტრის სამგანზომილებიანი სტრუქტურის მნიშვნელოვან ცვლილებებს და შედეგად ცილის ინაქტივაციას [Yoshimasa Inagaki et al, 2000]. გალექტინ-3 აღმდგენი რეაგენტების გარეშე ავლენს ლექტინურ აქტივობას და იწვევს ნერვული უჯრედების ადჰეზიასა და ნეირიტების ზრდას [Kuwabara I. and Liu F.T., 1996].

გალექტინი-1 და გალექტინი-3 ორი განსხვავებული გენის ექსპრესიის პროდუქტებია, მაგრამ მიუხედავად ამისა, ერთმანეთის მიმართ ჰომოლოგიური არიან – შეიცავენ 39 ამინომჟავური ნაშთისაგან შემდგარ ჰომოლოგიურ უბნებს და 15 ამინომჟავური ნაშთისაგან შემდგარ ინვარიანტულ უბნებს [Barondes., 1994]. ეს ამინომჟავები ლოკალიზებული არიან აღნიშნული ლექტინების ნახშირწყალ - ამომცნობ დომენებში. გალექტინ-1-ის საიტ-მიმართულმა მუტაგენეზმა ცხადყო, რომ ეს თანმიმდევრობები კრიტიკულ როლს თამაშობენ გალექტინ-1-ისა და გალექტინ-3-ის ლექტინური აქტივობის შენარჩუნებაში (Hirabayashi and Kasai., 1991). თავებში გალექტინ-3 -კიდურა ბოლო ჰეტეროგენული ბირთვული რიბონუკლეოპროტეინის ჰომოლოგიურია და ლოკალიზებულია უჯრედის ბირთვში [Wang et al., 1992]. მოსვენების მდგომარეობაში მყოფ თავის ფიბრობლასტებში დაბალია გალექტინი-3-სა და შესაბამისი მ-რნმ-ის დონე, მაგრამ მიტოგენური სტიმულაციისთანავე სწრაფად

იზრდება [Agrwal et al., 1989]. სავარაუდოდ, გალექტინი-3 ბირთვში ფუნქციონირებს, როგორც ბირთვიდან ციტოპლაზმაში მ-რნმ-ის გადამტანი [Wang et al., 1992].

ადამიანის გალექტინი-3 იწვევს ოქსიგენური რადიკალების წარმოქმნას ნეიტროფილებში და მონოციტებში დოზა-დამოკიდებული წესით, ციტოხალაზინი-1-ს თანაობისას [Maria T.Elola and Nilda E. Fink.,1999]. ადამიანის პლაცენტადან გამოყოფილი გალექტინი-1 ასევე იწვევს ნეიტროფილების NADPH-ოქსიდაზას აქტივობის გაზრდას და შედეგად ნეიტროფილების მიერ სუპეროქსიდების გამონთავისუფლებას ეზოფაგური კარცინომისა და ღვიძლის მეტასტაზების მქონე პაციენტებში [Timoshenko A.V. et al., 1993]. უჯრედის ზედაპირზე არსებული გალექტინების ერთ-ერთი ძირითადი ფუნქცია უჯრედების ადჰეზიაში მონაწილეობაა. ამ თვალსაზრისით, გალექტინები არამარტო თვითონ ფუნქციონირებენ როგორც ადჰეზიური მოლეკულები, არამედ მოდულირებენ სხვა ადჰეზიური მოლეკულების აქტივობას კერძოდ, როგორებიცაა: ინტერლეიკინები, სელექტინები და იმუნოგლობულინების სუპეროჯახში შემავალი ცილები. როგორც ცნობილია ადჰეზიური მოლეკულები ჩართულნი არიან როგორც ნორმალური, ისე სიმსივნური უჯრედების ადჰეზიაში (Rorive S. et al., 2001) პირველი მონაცემები იმის თაობაზე, რომ ლექტინები წარმოდგენილნი არიან სიმსივნურ უჯრედებში მოწოდებული იქნა ტაიხბერგის მიერ 1975 წელს (Tichberg et al., 1975) შემდგომში ეს ლექტინები იდენტიფიცირებული იყო, როგორც გალექტინი-1 და გალექტინი-3. დღეისდღეობით დადგენილია, რომ გალექტინები ჭარბად ექსპრესირდებიან სიმსივნური უჯრედების ზედაპირზე და მათი ექსპრესიის დონე კორელირებს კიბოს პროგრესირებასთან ერთად (Brasalyer et al., 1995) ამის საუკეთესო მაგალითია ის, რომ გალექტინი-3-ის დონე გაცილებით მაღალია იმ შემთხვევაში, როდესაც კიბოს გააჩნია დისტანციური მეტასტაზები, ვიდრე იმ შემთხვევაში, როდესაც სიმსივნური ქსოვილი არ მეტასტაზირებს. გალექტინ-1-ისა და გალექტინ-3-ის დონე მნიშვნელოვნად იცვლება ასტროციტული სიმსივნის პროგრესირებასთან ერთად, მაშინ როცა გალექტინი-8-ს დონე რჩება უცვლელი (Cambly let al., 2001). დადგენილია, რომ ადამიანებში ფარისებრი ჯირკვლის ნორმალურ ქსოვილში და აგრეთვე კეთილთვისებიანი ადენომის დროს აღნიშნული ლექტინების ექსპრესია საერთოდ არ შეინიშნება, ხოლო ყველა სახის პაპილარული და ფოლიკულური კარცინომების დროს ხდება ჭარბი რაოდენობით ორივე ლექტინის დაგროვება (Orlandi F. et al., 1998, Kawachi K. et al., 2000).

ამრიგად, გალექტინ-3 – ავლენს მრავალფეროვან ფუნქციებს, სხვადასხვა ტიპის უჯრედებზე ავლენს განსხვავებულ ზემოქმედებას. მათ შორის IL -5-ის წარმოქმნის შეკავება ეოზინოფილებში, იწვევს ნეიტროფილების აქტივაციასა და მათ მიერ IL -8-ს გამონთავისუფლებას, იწვევს ნეიტროფილების ქემოტაქსისს. გალექტინ-3-ის აქტივობა გარკვეულწილად დამოკიდებულია მის ლოკალიზაციაზე, კერძოდ

გალექტინ-4 – T-უჯრედებში იწვევს IL-6-ის წარმოქმნას, იწვევს Ca-დამოუკიდებელ ფოსფატიდილსერინის ექსპოზიციას ნეიტროფილებში.

გალექტინ-7 – მისი უჯრედშიდა ექსპრესია იწვევს სიმსივნური უჯრედების აპოპტოზს, ექსტრაუჯრედული ქმედებით თრგუნავს უჯრედების ზრდას.

გალექტინ-8 – ააქტივებს NADPH- დამოკიდებულ ნეიტროფილების რესპირატორულ “აფეთქებას”

გალექტინ-9 – თიმოციტებში და T-უჯრედებში იწვევს აპოპტოზს, ეოზინოფილების ქემოტაქსისს, აქტივაციასა და სუპეროქსიდ იონის გენერაციას, დენდრიტული უჯრედების მომწიფებას.

გალექტინ-10 – დიდი რაოდენობით ექსპრესირდება ეოზინოფილებში (Charcot-Leyden კრისტალოიდური ცილა), ჩაერთვის თრეგულაციის ფუნქციაში.

გალექტინ-12 – მისი უჯრედშიდა ექსპრესია იწვევს სიმსივნური უჯრედების აპოპტოზს, იწვევს უჯრედული ციკლის დაყოვნებას და რზდის შეჩერებას.

ზოგადად, ყველა გალექტინის ფუნქციები შემდეგნაირად გამოიკვეთება:

-გალექტინები მონაწილეობენ აპოპტოზში – გალ-1, -2, -3, -7, -8, -9 და -12

-გალექტინები მონაწილეობენ იმუნური პროცესის ინიცირებაში (გალექტინ-1, -3, -9);

-გალექტინები მონაწილეობენ ტრანსფორმაციის პროცესში (გალექტინ-1, -3, -9).

3.3. გალექტინების როლი სიმსივნური ზრდის პროცესში

ექსტრაუჯრედული გალექტინ-1 და გალექტინ-9 იწვევენ თიმოციტებისა და T - უჯრედების, ასევე მელანომას უჯრედების აპოპტოზს [Perillo, 1995], გალექტინ-7, p53-ის ადრეული ტრანსკრიფციული სამიზნე, იწვევს კერატინოციტებისა და კოლონიური სიმსივნური უჯრედების აპოპტოზს [Bernard F., et al. 1999], ექსტრაუჯრედული გალექტინ-1 ხელს უწყობს Ras-ის კოოპერატიულობის ტრანსფორმაციას, ხოლო ინტრაუჯრედული და არა ექსტრაუჯრედული გალექტინ-3 კი აინჰიბირებს ანტი- Fas ანტისხეულებით გამოწვეულ T-უჯრედების აპოპტოზსა [Yang R., et al. 1996] და სტაუროსპორინით, ცისპლატინით, გენისტეინით, CDDP -ით, აზოტის ოქსიდითა და ანოიკისით გამოწვეულ ეპითელური უჯრედების აპოპტოზს [Lin H., et al. 2000]. აღმოჩნდა, რომ გალექტინ-3-ის ამ ანტიაპოპტოზურ ფუნქციას განსაზღვრავს მის შემადგენლობაში არსებული ორი საიტი, რომლებიც შეიცავენ ანტისასიკვდილო ამინომჟაურ თანმიმდევრობას: Asp-Trp-Gly-Arg (NWGR).

უნდა აღინიშნოს, რომ პროსტატის, გულის, თიროიდის, ნაწლავის სიმსივნეების განვითარებაში უშუალოდ მონაწილეობს გალექტინ-3. იგი წარმოადგენს 31 kDa-ის მქონე მულტიფუნქციურ-გალაქტოზიდამაკავშირებელ ონკოგენურ ცილას, რომელიც ნანახია ბირთვებში, ციტოპლაზმაში, მიტოქონდრიებში, ექსტრაუჯრედულ არეში, ეპითელურ და იმუნურ უჯრედებში. გალექტინ-3 ქიმერილი ცილაა და შედგება სამი სტრუქტურული დომენისაგან, გლობულარული COOH კიდურა ნაწილისაგან, რომელიც ნახშირწყალ-დამაკავშირებელ საიტს წარმოადგენს, განმეორებადი კოლაგენის-მსგავსი სტრუქტურისაგან, რომელიც მდიდარია პროლინით, გლიცინითა და ტიროზინით და NH₂ ტერმინალური ბოლოსაგან, რომელიც 12 ამინომჟაური ნაშთისაგან შედგება [Takenaka, et al. 2004].

გალექტინ-3-ის ექსპრესია ასოცირდება ნეოპლაზიურ პროგრესირებასთან და მეტასტაზირებასთან [Akahani S., et al. 1997], თავისა და ყელის [Gillenwater A. 1996], თიროიდების [Xu X., et al. 1995], სწორი ნაწლავისა და კუჭის [Lotan R., et al. 1994] სიმსივნეებთან, რაც მიუთითებს მის როლზე ონკოგენეზში. გალექტინ-3 მონაწილეობს ასევე მრავალ უჯრედულ პროცესში. ექსტრაუჯრედული გალექტინ-3 მედიატორობს უჯრედების მიგრაციას, უჯრედების ადჰეზიასა და უჯრედ-უჯრედულ კავშირებს, მონაწილეობს უჯრედების ზრდის რეგულაციაში, იმუნომოდულაციაში, ანთებით პროცესებში, მეტასტაზირების პროცესში [Rabinovich G. 1999], ხოლო ბირთვის გალექტინ-3 კი მონაწილეობს პრე- mRNA -ის [Dagher S., et al. 1995; Le Marer N., et al. 1996]. საინტერესოა, რომ ციტოპლაზმური, და არა ბირთვული გალექტინ-3 ასოცირდება სიმსივნის პროგრესირებასთან [Van der Brule F.A., et al. 2000; Honjo Y., et al. 2000].

ნაწლავური სიმსივნისა (86 შემთხვევა) და ლიმფურ ჯირკვლებში მეტასტაზების გავრცელების (40 შემთხვევა) დროს გალექტინ-3-ის ექსპრესიის შესწავლისას აღმოჩნდა, რომ გალექტინ-3-ის ექსპრესია მკვეთრად იზრდებოდა პაპილარული და მცირედ დიფერენცირებული ადენოკარცინომის დროს. აღინიშნა მნიშვნელოვანი კორელაცია გალექტინ-3-ის ექსპრესიასა და მცირედ დიფერენცირებულ ადენოკარცინომის სხვადასხვა სუბტიპებს შორის. პირველად ნაწლავის სიმსივნესთან შედარებით, ის განსაკუთრებით დიდი რაოდენობითაა მეტასტაზურ ლიმფურ კვანძებში.

აღნიშნულიდან გამომდინარე, გალექტინ-3-მა შესაძლებელია შეასრულოს მარკერის როლი ნაწლავური სიმსივნის სხვადასხვა ჰისტოლოგიური ტიპების დროს ლიმფურ კვანძებში მიმდინარე მეტასტაზირებისას [Miyazaki Y., et al. 2000].

იმუნოჰისტოქიმიურმა კვლევამ აჩვენა, რომ არასიმსივნური პროსტატის ჯირკვლები ავლენენ ზომიერ მდგრადობას როგორც ბირთვული, ასევე ციტოპლაზმური გალექტინ-3-ის მიმართ. აღსანიშნავია, რომ როდესაც ხდებოდა გალექტინ-3-ის იდენტიფიცირება პროსტატის სიმსივნურ უჯრედებში, ის ძირითადად ვლინდებოდა ციტოპლაზმურ კომპარტმენტებში და არა ბირთვში. ეს შეინიშნებოდა ასევე პროსტატის ინტრაეპითელური ნეოპლაზიის დროსაც. სიმსივნურ უჯრედებში გალექტინ-3-ის ექსპრესია მნიშვნელოვნად არის დამოკიდებული პროსტატა-სპეციფიკურ ანტიგენთან (PSA) და არარეგულირებადია. სუბუჯრედულ ლოკალიზაციაზე დამოკიდებულებით გალექტინ-3-მა შესაძლებელია გამოამჟღავნოს ურთიერთსაწინააღმდეგო ეფექტი, კერძოდ, როდესაც იგი ბირთვშია ლოკალიზებული, ანტი-სიმსივნური აქტივობა ახასიათებს, ხოლო როდესაც ციტოპლაზმაში ექსპრესირდება, ხელს უწყობს სიმსივნის პროგრესირებას [Van der Brule E., et al. 2000; Califice S., et al. 2004], ე. ი. ციტოპლაზმური გალექტინ-3-ის დონის ზრდა და ბირთვული გალექტინ-3-ის დონის შემცირება კორელირებს კოლონიური კარცინომის პროგრესირებასთან.

აღსანიშნავია, რომ აპოპტოზური სტიმულაციის შედეგად გალექტინ-3 განიცდის ტრანსლოკაციას ბირთვიდან ციტოპლაზმაში. ხდება CK1-ით მისი Ser6-ის ფოსფორილირება. სწორედ მისი პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაცია, კერძოდ ფოსფორილირება არის აუცილებელი მისი სუბუჯრედული ტრანსლოკალიზაციისათვის და გალექტინ-3-ის ანტიაპოპტოზური ფუნქციის გამოვლენისათვის. შემოთავაზებულია შემდეგი მოდელი: ალექტინ-3 განიცდის ფოსფორილირებას R 1-ით, ხდება მისი ტრანსლოკაცია ბირთვიდან ციტოპლაზმაში და ააქტივებს ERK -ს და YNK -ს. გზის ეს აქტივაცია აინჰიბირებს თავის მხრივ ციტოქრომ- C -ს გამონთავისუფლებას და იწვევს კასპაზას აქტივაციას, რის შედეგადაც ხდება აპოპტოზის სუპრესია. ამგვარად, გალექტინ-3-ით YNK -სა და ERK -ს აქტივაცია ხელს უწყობს ტრანსფორმაციას [Takenaka Y., et al. 2004].

CK1-ით ფოსფორილირდება არა მარტო გალექტინ-3, არამედ მთელი რიგი სხვა ცილებიც, მათ შორის სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი – -რეცეპტორი, ციტოქრომ- C-ის კომპონენტები – სპექტრინი, ნეიროფილამენტები, ფერმენტები – ფოსფატაზა I-ის რეგულატორული კომპონენტი.

იმუნობლოტინგის ანალიზმა აჩვენა, რომ აპოპტოზური სტიმულაციისას გალექტინ-3-ის ტრანსლოკაცია ხდება არა მარტო ბირთვიდან ციტოპლაზმაში, არამედ მიტოქონდრიაშიც, რომლებიც წარმოადგენენ აპოპტოზური სტიმულის ძირითად სამიზნეს. გალექტინ-3-ის ტრანსლოკაცია პერინუკლეარული სივრციდან მიტოქონდრიალურ მემბრანებში იცავს მიტოქონდრიას დისფუნქციისაგან და აინჰიბირებს კასპაზების აქტივაციასა და ციტოქრომ- C -ს გამონთავისუფლებას, ასევე იცავს მიტოქონდრიას ტრანსმემბრანული პოტენციალის ცვლილებისაგან. მიტოქონდრიის ელექტრონთა სატრანსპორტო სისტემის დაზიანებას, ტრანსმემბრანული პოტენციალის ცვლილებასა და შესაბამისად, მიტოქონდრიის

მთლიანობის დარღვევას კი უდიდესი მნიშვნელობა ენიჭება აპოპტოზისათვის [Green D.R. 1998; Thornberry N., et al. 1998].

გალექტინ-3-ის ანტი-აპოპტოზური მოქმედების მექანიზმი ჯერ-ჯერობით ცნობილი არ არის, თუმცა ცნობილია, რომ გალექტინ-3 მოკლებულია სასიგნალო თანმიმდევრობების არსებობას, ამიტომ მისი სუბუჯრედული ტრანსლოკაცია შესაძლებელია მიმდინარეობდეს მხოლოდ სხვა ცილებთან მათი ურთიერთკავშირის მეშვეობით. აღმოჩნდა, რომ ერთ-ერთ ასეთ ცილას წარმოადგენს სინექსინი (ანექსინ VII), რომელიც მიეკუთვნება ანექსინების Ca^{2+} - და ფოსფოლიპიდ-დამაკავშირებელი ცილების ოჯახს. სინექსინი მოქმედებს როგორც Ca^{2+} - ის არხი და Ca^{2+} - დამოკიდებული გტფ-აზა. იგი გალექტინ-3-ს უკავშირდება სპეციფიკურად და არეგულირებს Ca^{2+} -/გტფაზა-დამოკიდებულ მდგომარეობას. როდესაც ხდებოდა სინექსინის რეგულაციის დარღვევა, ინტრაუჯრედული გალექტინ-3-ის დონე მცირდებოდა, ხოლო ექსტრაუჯრედულისა კი იზრდებოდა, რაც კიდევ ერთხელ მიუთითებს მის მონაწილეობაზე გალექტინ-3-ის ტრეფიკინგში [Fei Yu F., et al. 2002].

ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ გალექტინები ჩართულნი არიან T-უჯრედების ჰომეოსტაზში. გალექტინ-1 თამაშობს მნიშვნელოვან როლს სიმსივნურ-იმუნურ პროცესებში, კლავს რა T-უჯრედების ანტისიმსივნურ ეფექტორს. აღმოჩენილია, რომ გალექტინ-1 ზრდის ადამიანის T-უჯრედების მგრძნობელობას Fas(CD95)/კასპაზა-8-ის მიმართ, რომელიც მედიატორობს უჯრედების სიკვდილს. უფრო მეტიც, ეს ცილა რთავს აპოპტოზურ პროგრამას და იწვევს მიტოქონდრიული მემბრანული პოტენციალის ზრდას, მონაწილეობს ცერამიდის გზაში. გარდა აღნიშნულისა, გალექტინ-1 იწვევს მიტოქონდრიულ აგრეგაციებს, გამოკვირტვასა და დაყოფას, რაც მიიღწევა დაყოფასთან ასოცირებული მოლეკულების – h-Fis და DRP-1-ის რაოდენობის ზრდითა და რედისტრიბუციით. აღსანიშნავია, რომ გალექტინ-1-ით გამოწვეული უჯრედების სიკვდილი წარმოადგენს შესანიშნავ მოდელს მიტოქონდრიაში მიმდინარე მორფოგენეტიკური ცვლილებების ანალიზისათვის, ეს არის ასოციაცია გალექტინ-1-სა და Fas/Fas--ლიგანდით გამოწვეულ უჯრედების სიკვდილს შორის. ამგვარად, ქრონიკული ანთებებისა და სიმსივნეების ექსპერიმენტალურ მოდელებში გალექტინ-1 ამჟღავნებს იმუნორეგულატორულ თვისებებს, ინტრაუჯრედული გალექტინ-1 კი მედიატორობს Ras-ERK გზის აქტივაციას.

აღმოჩნდა, რომ პროსტატის კარცინომის სიმსივნური ანტიგენი-1 (PCTA-1) ამჟღავნებს მსგავსებას ადამიანის გალექტინ-8-თან, რომელიც თავის მხრივ წარმოადგენს პროსტატის სიმსივნის ზედაპირულ მარკერს. PCTA-1-ის გენი კოდირებს 35 kDa-ის მქონე სეკრეტორულ ცილას, რომელიც N-ტერმინალურ ბოლოზე შეიცავს დაახლოებით 40 %-მდე ჰომოლოგიურ თანმიმდევრობებს და მიეკუთვნება შ-ტიპის გალაქტოზა-დამაკავშირებელი ლექტინის გენის ოჯახს. PCTA -1 ექსპრესირდება ჯანმრთელი ადამიანის თითქმის ყველა ქსოვილში, თუმცა შესაძლებელია მისი ცვლილება დაკავშირებული იყოს უჯრედის ტრანსფორმაციასთან და მეტასტაზირებასთან. როდესაც შეისწავლეს PCTA-1-ის იზოფორმების ექსპრესია mRNA-ს დონეზე, აღმოჩნდა, რომ PCTA-1-ში 1q42-43 ლოკუსის არსებობა ასოცირდებოდა პროსტატის სიმსივნესთან. გალაქტინ 3-ისგან განსხვავებით, PCTA-1-ის ექსპრესია არ განსაზღვრავს უჯრედულ ფენოტიპს [Gapalkrishnan R., et al. 2000].

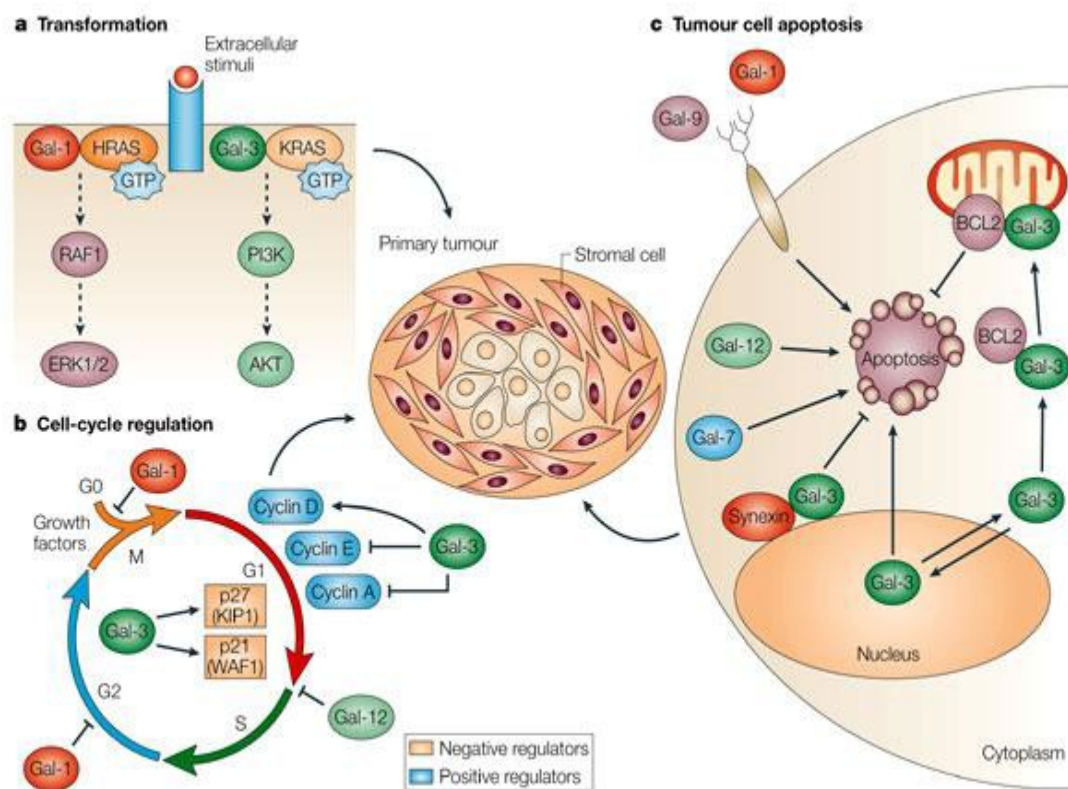
გალექტინ-8-ს ექსპრესია უჯრედებში კორელირებს კოლონიური სიმსივნის ავთვისიანობასთან და ასევე ფილტვისა და სეირო-ენდოკრინული სიმსივნეების დიფერენციაციის ხარისხთან. იგი ექსპრესირდება როგორც სიმსივნურ, ასევე არასიმსივნურ უჯრედებში. აღმოჩნდა, რომ გალექტინ-8-ს გენი (LGALS8) აკოდირებს რამოდენიმე mRNA-ს ალტერნაციული სპლაისინგით. ეს უკანასკნელნი თავის მხრივ აკოდირებენ ექვს სხვადასხვა გალექტინ-8-ს იზოფორმებს, რომელთაგანაც სამი მიეკუთვნება ტანდემ-განმეორებად გალექტინების ჯგუფს (ორი CRDs-ით, რომლებიც ერთმანეთთან დაკავშირებულია ცილოვანი ღერძით), ხოლო სამი კი პროტოტიპურ ჯგუფს (ერთი CRDs-ით). მნიშვნელოვანია მისი მონაწილეობა ნეოპლაზიური ტრანსფორმაციის პროცესში.

კოლონიურ ადენოკარცინომასთან ასოცირდება ასევე ადამიანის გალექტინ-4, რომელიც 36 kDa-ის მქონე ცილაა და ლოკალიზებულია სხვადასხვა ქსოვილის ეპითელიუმში ადჰეზიური უჯრედების საიტებთან. მისი ექსპრესია ნანახია კუჭში და არა თირკმელებში, ღვიძლში, ჩონჩხისა და გულის კუნთებში. ადრეული კარცინოგენეზის დროს ადგილი აქვს გალექტინ-4-ის დონის შემცირებას, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ გალექტინ-4 შეიძლება იყოს პოტენციური მარკერი კოლონიური სიმსივნის განვითარების ადრეულ საფეხურზე.

პროსტატის სიმსივნის ძვლოვანი მეტასტაზირების მექანიზმში, რომელიც მოიცავს ურთიერთკავშირს სიმსივნურ უჯრედებზე არსებულ ზედაპირულ რეცეპტორებსა და ძვლის ტვინის ენდოთელური უჯრედების ზედაპირის ლიგანდებს შორის, აქტიურად მონაწილეობს გალაქტოზილ-რეცეპტორი. იგი 54 kDa -ის მქონე ჰეტეროოლიგომერულ ცილას წარმოადგენს და გვხვდება როგორც ნორმალური ეპითელური უჯრედების, ასევე ადამიანის სიმსივნური უჯრედების ზედაპირზე, PC-3 უჯრედული ხაზის ჩათვლით. დადგენილია, რომ ვირთაგვას გალაქტოზილ-რეცეპტორის გენი გენერირებს ორ mRNA -ის სახეობას სხვადასხვა სპლაისინგით: ერთი სახეობა კოდირებს ცილას, რომელიც იდენტურია ჰეპატიციტების ასიალოგლიკოპროტეინის რეცეპტორის მინორული ფორმისა და გააჩნია გალაქტოზ- / -აცეტილგალაქტოზამინ-ამომცნობი დომენი, ხოლო მეორე კი კოდირებს ცილას, რომელიც იდენტურია ინტრაუჯრედული და ტრანსმემბრანული დომენებით, მაგრამ განსხვავდება ექსტრაუჯრედული დომენით, რომელიც მოკლებულია ნახშირწყალ-ამომცნობ დომენს (CRD -ს). გალაქტოზილ-რეცეპტორის ორივე ფორმა ნანახია ვირთაგვას პროსტატაში და სათესლეებში და არა ღვიძლში და სხვა ორგანოებში. CRD - გალაქტოზილ-რეცეპტორი უზნულველყოფს ნორმალური და სიმსივნური პროსტატის უჯრედების ადჰეზიას ადამიანის ძვლის ტვინის ენდოთელური უჯრედების ხაზების ზედაპირთან. CRD-გალაქტოზილ-რეცეპტორის მიმართ სინთეზური ინჰიბიტორების გამოყენებამ შესაძლებელია ხელი შეუშალოს პროსტატის სიმსივნური უჯრედების დაკავშირებას ძვლის ტვინის ენდოთელურ უჯრედებთან და ამგვარად შეამციროს ჰემატოგენური მეტასტაზირება ძვალში, რაც მეტად მნიშვნელოვანია პროსტატის სიმსივნის ძვლოვანი მეტასტაზირების პროცესში [Kierszenbaum A., et al. 2000].

მიუხედავად იმისა, რომ დღესდღეობით ცნობილია გალექტინების მოქმედების მრავალმხრივი სპექტრი, მექანიზმი, რომლითაც ლექტინები ახორციელებენ ასეთ ეფექტებს, ჯერ-ჯერობით უცნობია და ამ მხრივ ბევრი რამ არის გასაკეთებელი.

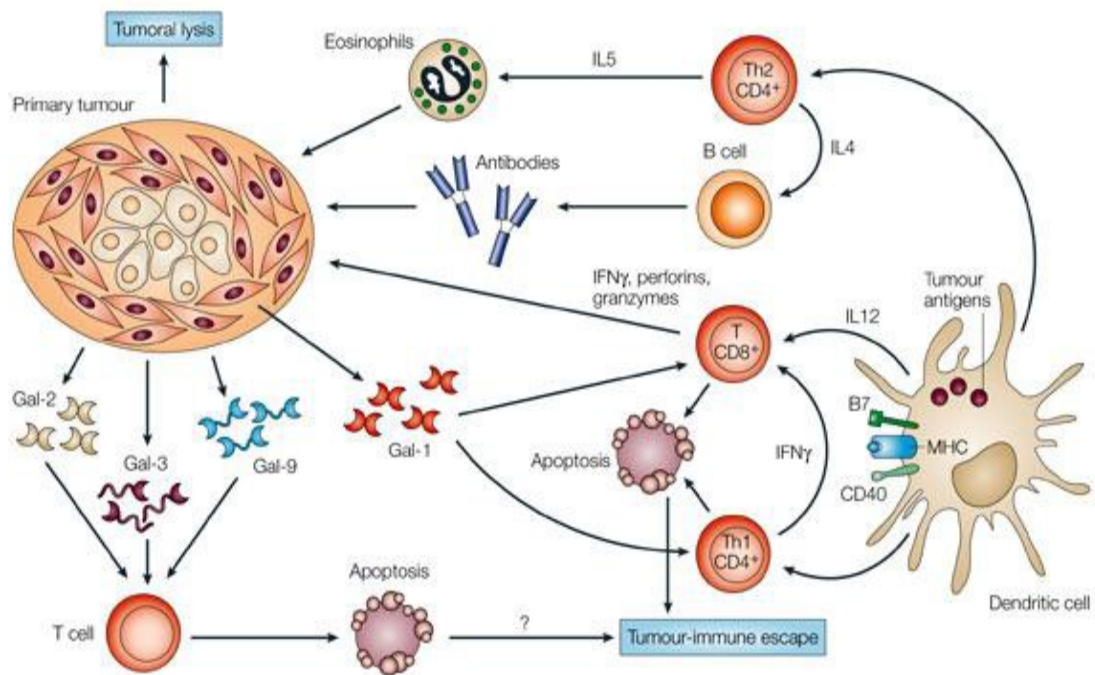
მულტი-ფუნქციური ცილების, მათ შორის გალექტინების ოჯახის შესწავლამ შეიძლება დაწეროს კლინიკურ მეცნიერებაში ახალი მიმართულება, რომელშიც შევა აუტოიმუნური დარღვევების, სიმსივნეების, დიაბეტისა და ჰიპერტენზიისას მიმდინარე ვასკულარული გართულებების დიაგნოსტიკა და თერაპია. ასევე იმ მოლეკულური მექანიზმების შესწავლა, რომლებიც უშუალოდ გალექტინების ფუნქციონირებას განსაზღვრავენ, უმნიშვნელოვანესია არა მარტო ბიოქიმიური კვლევისათვის, არამედ დაავადების დიაგნოსტიკისა და კლინიკური ინტერვენციისათვის, ვინაიდან იძლევა ახალი თერაპიული სტრატეგიების დაწერვის საშუალებას მრავალი დაავადების პროცესში [Rabinovich G. 1999; Wada J., et al. 2001].



Nature Reviews | Cancer

ა). გალექტინები ინტენსიურად არიან ჩართულნი მრავალი პათოლოგიური პროცესის განვითარებაში, მათ შორის სიმსივნური გადაგვარების პროცესში. მნიშვნელოვან როლეს ასრულებენ სიმსივნური გადაგვარების სხვადასხვა ეტაპზე: უჯრედების ტრანსფორმაცია, უჯრედული ციკლის რეგულაციაში და აპოპტოზში. გალ-1 და -3 მონაწილეობენ ნეოპლაზიურ ტრანსფორმაციაში ონკოგენებთან ურთიერთობით, როგორც Ras (HRAS და KRAS) და იწვევს Ras-განპირობებულ სიგნალის გადაცემას (ჩაერთვის RAF1, ექსტრაუჯრედული კინაზა (ERK) 1/2, ფოსფატიდილინოზიტოლ-3-კინაზა (PI3K) და სერინ/თრეონინ კინაზა A KT).

ბ). გალექტინები აკონტროლებენ სიმსივნეს პროგრესირებას უჯრედული ციკლის პროგრესიის მოდულირებით. გალ-3 არეგულირებს უჯრედული ციკლის ცნობილ რეგულატორებს (ციკლინი A, E and D), ასევე ინჰიბიტორებს (WAF 1) და p27 (KIP1). გალექტინები არეგულირებენ აპოპტოზს. ს. Gal -1 და Gal -9 იწვევენ სიმსივნური უჯრედების აპოპტოზს როდესაც მათ ეგზოგენურად უმატებენ, ხოლო გალ-7 და გალ 12 აპოპტოზს იწვევენ უჯრედშიდა მექანიზმებით. გალ-3 ავლენს ანტი-აპოპტოზურ ფუნქციას და ის ტრანსლოცირდება პერინუკლეალურ მემბრანისაკენ და მიტოქონდრიაში. თრანსლოკაცია დამოკიდებულია სინექსინზე, ფოსფოლიპიდზე და – დამაკავშირებელ ცილაზე, რომლებიც იდენტიფიცირებულია როგორც გალ-3-თან მორეაგირე ცილები.



Nature Reviews | Cancer

გალექტინების ფუნქცია არ არის ბოლომდე გარკვეული. ისინი მონაწილეობენ ისეთ მნიშვნელოვან პროცესებში, როგორებიცაა: უჯრედულ რეგულაციაში, ზრდა-განვითარება [Moutsatsos et al., 1987], დიფერენცირება და მორფოგენეზი (Colnot C., et al., 1996), სიმსივნური მეტასტაზები [Camby I. et al., 2002, Liu F.T. and Rabinovich G.A., 2005], რნმ-სპლაისინგი [Dagher et al., 1995] და ა. შ.

4. ლექტინები, როგორც დაავადებების ინდიკატორები

ცნობილია მთელი რიგი დაავადებებისა, რომლებიც დაკავშირებული არიან სპეციფიკური გლიკოპროტეინების გლიკოზილირების პროფილის ცვლილებასთან. გლიკოზილირების პროფილი აირეკლავს იმ უჯრედის შიდა და გარე მდგომარეობის (გარემოს) ცვლილებას, რომელშიც ხდება ცილების გლიკოზილირება. შედეგად, ნახშირწყლების სპექტრის დადგენა შეიძლება გამოყენებული იყოს როგორც დაავადების დროს უჯრედის ფუნქციის ცვლილების ინდიკატორი, ანუ დაავადების მარკერების სახით როგორც ადრეულ დიაგნოსტიკაში, ისე დაავადების შემდგომ განვითარებაში. ადამიანის ორგანიზმში ასეთ გლიკოპროტეინებს, რომლებსაც დაავადების დროს აღენიშნებათ გლიკოზილირების პროფილის ცვლილებები, მიეკუთვნებიან შრატის გლიკოპროტეინები Ig , ტრანსფერინი-მჟავე გლიკოპროტეინი და ფიბრინოგენი, აგრეთვე სიმსივნური პროდუქტი -ფეტოპროტეინი და ქორიონული გონადოტროპინი.

ლექტინების უნარი დაუკავშირდნენ გარკვეულ შაქრებს შესაძლებელს ხდის მათ გამოყენებას ნორმალური და დაავადებული უჯრედების გლიკოზილირების პროფილის შესადარებლად. მაგალითად, უჯრედის მემბრანის გლიკოპროტეინების ცვლილებები, რაც თან სდევს სიმსივნურ გარდაქმნებს, ცვლის ლექტინის ამ უჯრედთან დაკავშირების სახეს. ის თვისება შეიძლება გამოყენებულ იქნეს სიმსივნის ინვაზიური პოტენციალის პროგნოზირებისა და მისი დიფერენციული დიაგნოზისათვის. ამასთან, უჯრედის ზედაპირზე გლიკოპროტეინების განაწილება შეიძლება იცვლებოდეს დაავადების განვითარებასთან ერთად და მათი ლოკალიზაცია ჯანმრთელ და დაავადებულ უჯრედებში შეიძლება შედარებულ იქნეს მონიშნული ლექტინებით (პირშუშხათი, ფლორესცენით, ბიოტინით და სხვ.).

დასახულია ლექტინების გამოვიყენების შესაძლებლობა თერაპიაში. ამ მიზნით მნიშვნელოვანია როგორც ეგზოგენური (მცენარეული წარმოშობის) ლექტინების თვისებების შესწავლა, ასევე თვით ორგანიზმის, ენდოგენური ლექტინების ფუნქციების ცოდნა. ასევე ამისთვის ახდენენ მათ კონიუგირებას ქიმიოთერაპიულ აგენტებთან და ამ გზით ახდენენ მათ მიმართვას პირდაპირ სიმსივნური უჯრედების გლიკოპროტეინებისკენ. მონიშნული ეგზოგენური ლექტინები ფართოდ გამოიყენება ჰისტოქიმიურ კვლევაში.

მცენარეული ლექტინები ასოცირებულია განვითარებად და ნევროლოგიურ პრობლემებთან, როგორც არის აუტიზმი, ალცჰეიმერის დაავადება, შიზოფრენია . მეცნიერთა აზრით რეალური მიზეზი შესაძლებელია, მდგომარეობს იმაში, რომ დაავადებისას გათვალისწინებულ დიეტაში ამოღებულია პარკოსნები და მარცვლეული, დაავადების გამომწვევი ყველაზე მძლავრი ლექტინების შემცველი წყარო. კომპლექსური ნახშირწყლების დანამატით დიეტა შედარებით დადებით გავლენას ახდენდა აუტიზმით დაავადებულთა ბავშვებზე.

რიგი მცენარეული ლექტინებისა ავლენს ჰიპოგლიკემიურ ეფექტს, მათ შორის პარკოსანთა ლექტინი ფიტოჰემაგლუტინინი (PHA), კონკანავალინი (Con A), ხორბლის ჩანასახის ლექტინი (WGA), ქინძიდან გამოყოფილი გალაქტოზა-სპეციფიკური ლექტინი, ასევე თუთიდან გამოყოფილი ლექტინი, ზოგიერთი ბაზიდიომიცეტების

სახეობიდან გამოყოფილი ლექტინი, მწარე ნესვიდან (*Momordica charantia*) გამოყოფილი ლექტინი [Basch et al. 2003], რაც მათი ქიმიური ბუნებითაა განპირობებული. ისინი განსხვავებულ ნახშირწყალ-სპეციფიკურობით ხასიათდებიან და მათი მოქმედების მექანიზმები განსხვავებულია.

რიგი მცენარეული ლექტინებისა იწვევენ ადამიანის ლიმფოციტებისა და სხვა ტიპის უჯრედების პროლიფერაციას, ავლენენ მიტოგენურ აქტივობას. მიტოგენური აქტივობის მქონე ლექტინები მოქმედებენ ლიმფოციტების სხვადასხვა სუბპოპულაციაზე და იწვევენ მათი ზრდისა და დაყოფის სტიმულაციას, მათ მიერ ლიმფოკინების გამოყოფას, რომლებიც ხასიათდება მრავალგვარი ბიოლოგიური აქტივობით: არეგულირებენ იმუნოლოგიურ რეაქციებს, უჯრედთა ზრდას, თრგუნავენ მაკროფაგების მიგრაციას, ავლენენ ციტოტოქსიკურობას, თრგუნავენ სიმსივნური უჯრედების ზრდას ან აზიანებენ მათ. ცნობილია მიტოგენური აქტივობის მქონე რამდენიმე ათეული მცენარეული ლექტინი. მაგ., ლიმური ლობიოს, სოიას, იაპონური სოფორას, ბარდას, კანავალიას, ცერცვის, ოსპის, ცერცველას, ხორბლის, ჯოჯოს, არჯაკელის, ცრუაკაციის და სხვა ლექტინები [Borrebaeck C. et al., 1989]. მაგ., ლობიოს სხვადასხვა ჯიშებიდან გამოყოფილ ლექტინებს შორის გვხვდება ძლიერ მიტოგენური და სრულიად არამიტოგენური ფორმები. ბუნებრივი ანტიგენებისაგან განსხვავებით, ლექტინები პოლიკლონური სტიმულატორებია. ისინი განსხვავებულად ასტიმულირებენ თ და ლიმფოციტებს.

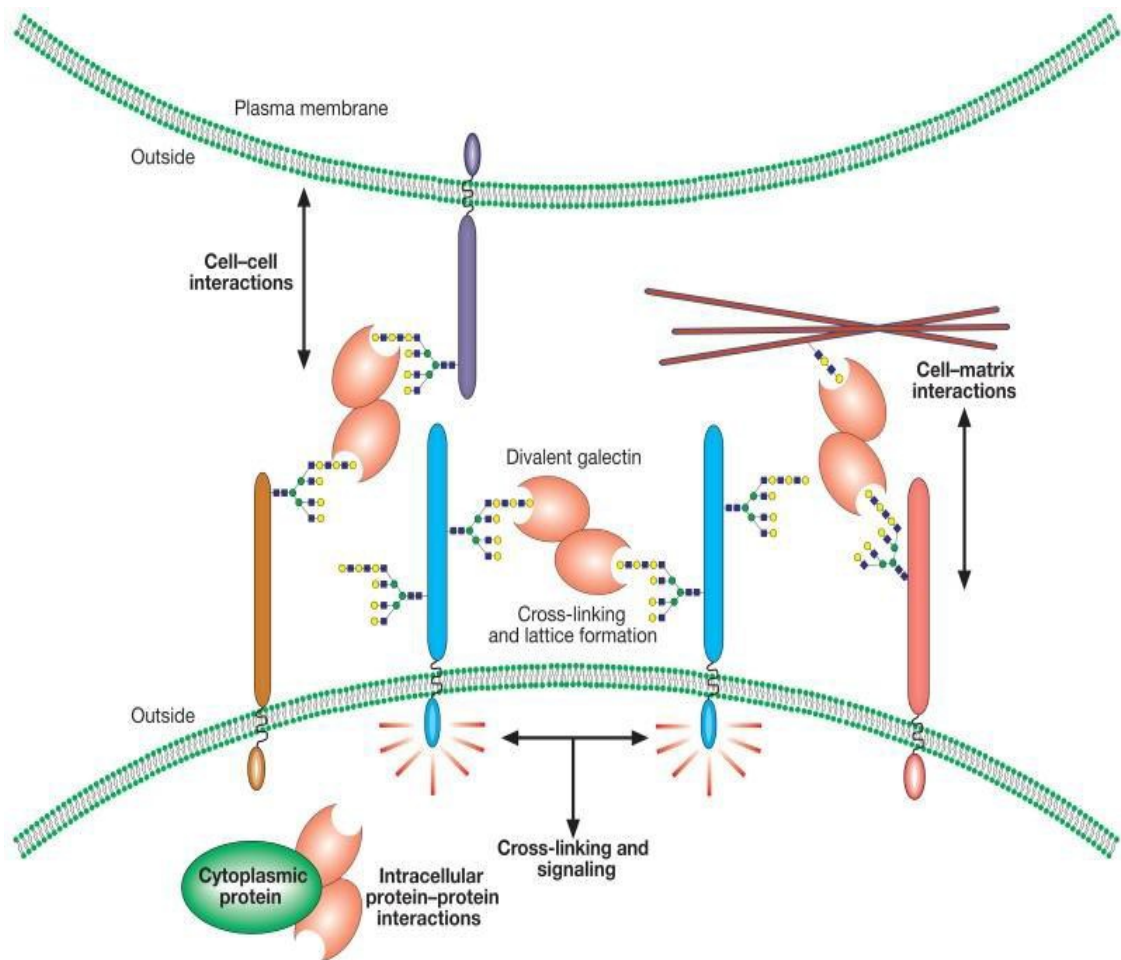
ფიტოჰემაგლუტინინი და ხორბლის ჩანასახის ლექტინი, მიუხედავად მათი მიტოგენური თვისებისა, შესაძლებელია გამოყენება ჰპოვოს კლინიკურ პრაქტიკაში პანკრეასის ტროფიკული ცვლილებების დროს.

გარდა ეგზოგენური ლექტინებისა, ამასთანავე, ძალიან მნიშვნელოვანია ენდოგენური ლექტინების ფუნქციისა და ასევე სხვადასხვა რეცეპტორების გლიკოზილირების შესწავლა, რამაც ასევე შეიძლება დასახოს მკურნალობის ახალი გზები.

ცნობილია, რომ რევმატოიდული ართრიტით დაავადებული პაციენტების შრატში და სინოვიალურ სითხეში აღინიშნება არასრულად გლიკოზილირებული IgG (IgG 0)--ის მომატებული რიცხვი. ასეთი IgG -ის მომატება კოლერილებს დაავადების გამწვავებასთან. ლექტინების მეშვეობით შეიძლება შეიძლება ამ გადახრის განსაზღვრა და ამ გზით დაავადების პროგნოზირება. იმის მიუხედავად, რომ ხშირ შემთხვევაში არანორმალური გლიკოზილირების როლი დაავადების პათოგენეზში გამოუკვლეველია, ამ ცვლილებების გამოსაკვლევად ლექტინების ფართო გამოყენება საშუალებას გვაძლევს უფრო ღრმად გამოვიკვლიოთ გლიკოზილირების ბიოლოგიური და პათოლოგიური მნიშვნელობა. მაგალითად, პირის ღრუში მობინადრე მიკროორგანიზმის სტრუქტოკოკების ლექტინები იწვევენ «კბილის ქვის» წარმოქმნას. მკვლევარებისთვის ამ ლექტინების ფუნქციების ღრმა ცოდნა წარმოადგენს დიდ ღირებულებას პირის ღრუს დაავადებებისაგან დაცვის სხვადასხვა საშუალებების შექმნისათვის.

წვრილი ნაწლავის მიკროორგანიზმების ლექტინები წარმოადგენენ სიმბიოტური თანაარსებობის ფორმას, რაც ძალიან მნიშვნელოვანია კ/ნ ტრაქტის ეკოლოგიის შესწავლის თვალსაზრისით (ენტერიტების, დისბაქტერიოზის მკურნალობაში).

პლაზმის ლექტინების აღმოჩენამ (მანოზა-სპეციფიკური ლექტინი, კოლექტინები, ფიკოლინები) სიახლე შეიტანა კომპლემენტის სისტემის ფუნქციონირებაში, გამოვლენილია დამატებითი აქტივაციის ლექტინური გზა.



გალექტინების ფუნქციური ურთიერთქმედება უჯრედის ზედაპირის გლიკოკონიუგატებთან და უჯრედგარე გლიკოკონიუგატებთან განაპირობებს უჯრედის ადჰეზიას და უჯრედის სიგნალირებას. გალექტინების ურთიერთქმედებას უჯრედშიდა ლიგანდებთან შესაძლებელია გარკვეული წვლილი შეაქვს უჯრედშიდა გარდაქმნების რეგულაციაში.

ლიტერატურა:

1. lectinomics. (review H-J. Gabius, A.Sabine, H. Kaltner, H-Ch. Siebert. The sugar code: functional). 2002 Elsevier Science B.V. doi: 10.1016/S0304-4165(02)00306-9.
2. H.Rudiger, H-Ch. Siebert, D.Solis, Jimenez-Barbero J., Romero A, von der Lieth CW, Diaz-Marino T., H-J. Gabius. "Medicinal chemistry based on the sugar code: fundamentals of lectinology and experimental strategies with lectins as targets. Curr. Med.Chem. 2000, 7(4):389-416.
3. H-J. Gabius. Biological information transfer beyond the genetic code: the sugar code. Naturwissenschaften 2000. 87(3):108-121.
4. Fukuda M., Dell A, Oates J.E., Fukuda MN. Structure of branched lactosaminoglycan. The carbohydrate moiety of band 3 isolated from adult human erythrocytes. J.Biol.Chem. 1984,259:8260-73.
5. Muramatsu T. Carbohydrate signals in metastasis and prognosis of human carcinomas. Glycobiology, 1993, 3:294-6.
6. Itzkowitz SH, Bloom EJ, Kokai WA, Modin G, Hakomori S, Kim YS.Sialosyl-Tn. A novel mucin antigen associated with prognosis in colorectal cancer patients. Cancer. 1990, 66:1960-6.
7. Leathem AJ, Brooks SA. Predictive value of lectin binding on breast-cancer recurrence and survival. Lanceti, 1987,1054-6.
8. Hiraizumi S.,Takasaki S., Ohuchi N, Harada Y., Nose M., Mori S., Kobata A. Altered glycosylation of membrane glycoproteins associated with human mammary carcinoma. Jpn. J.Cancer Res., 1992, 83:1063-72.
9. Nquyen RM, Folkman J, Bischoff J. 1993 Circulating A role for sialyl Lewis-X/A glycoconjugates in capillary morphogenesis. Nature, 365, 267-9.
10. Newman W.,Beall LD, Carson CW, Hunder GG, Graben N, Randhawa ZI, Gopal TV, Wiener-Kronish J, Matthay MA. Soluble E-selectin is found in supernatants of activated endothelial cells and is elevated in the serum of patients with septic shock J.Immunol. 1993, 150:644-54.
11. Springer TA, Thompson WS, Miller Lj, Schmalstieg FC, Anderson DC. Inherited deficiency of the Mac-1, LFA-1, p150,95 glycoprotein family and its molecular basis. J.Exp.Med., 1984, 160:1901-18.
12. Young A, Sumar N., Bodman K., Goyal S., Sinciari H., Roitt I., Isenberg D. Agalactosyl IgG: an aid to differential diagnosis in early synovitis. Arthritis Rheum.1991, 34:1425-9.
13. Drickamer K, Taylor ME. Biology of animal lectins. Annu Rev Cell Biol. 1993; 9: 237–264. [PubMed]
14. Barondes SH, Cooper DN, Gitt MA, Leffler H. Galectins. Structure and function of a large family of animal lectins. J Biol Chem. 1994; 269: 20807–20810. [PubMed]
15. Leffler H. Galectins structure and function—A synopsis. Results Probl Cell Differ. 2001; 33: 57–83. [PubMed]
16. Varki A,Cummings RD, Esko Jd, Freeze HH, Hart GW, Etzler ME. Essentials of Glycobiology, Sec.Ed. (Hardcover), 2008.
17. Roger B. Dodd1 and Kurt Drickamer Lectin-like proteins in model organisms: implications for evolution of carbohydrate-binding activity. Glycobiology, 2001, Vol. 11, No. 5 71R-79R
17. Crocker PR, Zhang J. New I-type lectins of the CD 33-related siglec subgroup identified through genomics. Biochem Soc Symp. 2002;(69):83-94.
18. www.fit-area.com
19. www.medlinks.ru/article.php?sid=26720
20. www.pereplet.ru/obrazovanie/stsoros/254.html
21. bio-medicine.org
22. www.chemnet.ru/rus/journals/membranes/22/ref0058.html__

