

# நஞ்சு புரதங்களின் செயல்தன்மைகளும் அதன் மருத்துவ பயன்பாடுகளும்

கிறிஸ்டியன் பாரதி, சையது இப்ராஹிம்

உயிர் தகவலியல் மையம், புதுவை பல்கலைக்கழகம்-605014

தொடர்புடைய ஆசிரியர் : christianbharathi@gmail.com

ஆய்வு சுருக்கம் :

நஞ்சுள்ள விலங்குகள், மனிதன் மற்றும் மற்ற விலங்குகள் உயிர் வாழ்வதற்கான சவாலாக விலங்குகின்றன. உலகம் முழுவதும் வருடத்திற்கு 1.45 மில்லியன் மக்கள் பாம்பு கடியால் பாதிப்புக்கு உள்ளாகின்றனர். கஸ்தூரிரத்னாவின் (2008) ஆராய்ச்சி முடிவின் படி 20,000 முதல் 94,000 பேர் பாம்பு கடியால் இறக்கின்றனர். மேலும், நஞ்சு முறிவு மருந்துகளின் (antivenom) விலை அதிகமாக இருப்பதாலும் சரியான மருத்துவ சிகிச்சை அளிக்கப்படாமலும் ஆஃப்ரிக்காவின் பல்வேறு ஏழை நாடுகளில் அதிகமான எண்ணிக்கையில் மரணங்கள் ஏற்படுகின்றன. நஞ்சு கடிக்கு பின் உயிர்க்கொல்லும் தன்மைக்கொண்ட நச்சு புரதங்களின் செயல்பாடுகளை தடுக்கும் மூலக்கூறுகளை கண்டுபிடிக்கவும் அதை அதிக அளவில் உற்பத்தி செய்து உலகிலுள்ள அனைவரின் பயன்பாட்டுக்கு அளித்து உயிர்களை காக்கும் பொருப்பு நம் அனைவருக்கும் உள்ளது. அதே வேளையில், நஞ்சு புரதங்களையும் குறிப்பிட்ட நச்சுகளின் உயிர்வேதி இயல்புகளையும் தனித்தன்மையையும் அறிந்து புரத பொறியியலில் (protein engineering) ஆராய்ச்சி மேற்கொள்வதின் மூலமாக அவற்றை உயிர் காக்கும் மருந்துகளாக பயன்படுத்தலாம். இந்த கட்டுரையானது நஞ்சு புரதங்கள் மற்றும் அவற்றின் செயல்பண்புகள் பற்றிய விரிவான பார்வையையும் அதிலிருந்து கண்டுபிடிக்கப்பட்டு தற்காலிக பயன்பாட்டிலுள்ள மருந்துகளின் விவரங்களும் கொடுக்கப்பட்டுள்ளது. இந்த மீள்பார்வை நஞ்சு புரதங்களின் உயிரியல் மற்றும் உடலியலில் அவற்றின் செயல்பாடுகளையும் மூலக்கூறு பண்புகளையும் விரிவாக விளக்குகின்றது. இயற்கை மூலத்திலிருந்து கிடைக்கும் மிகச் சரியான வேதிப்பொருளை நச்சு புரதங்களின் செயல்பாடுகளை தடுக்கும் காரணிகளை கண்டறியலாம். மேலும், பல்வேறு நோய் தீர்க்கும் மருந்துகளை பாம்புகளின் நஞ்சில் இருந்து கண்டறிந்து மருந்தாகப் பயன்படுத்தலாம்.

முக்கிய சொற்கள்: நஞ்சு பரவலுக்கான காரணிகள், நஞ்சு புரதங்கள், புற்று நோய் வளர்ச்சி, இரத்தம் உறைதல், இரத்த இழையை சிதைத்தல்.

## முன்னுரை

பல நூற்றாண்டு காலங்களாக மனிதன் மற்றும் நஞ்சுள்ள விலங்குகளின் நீடித்த தொடர்பு நிலைத்து வருகின்றது. குறிப்பாக, பாம்புகள் நம்முடைய கலாச்சாரத்தோடும், பண்பாட்டோடும் மற்றும் வழிபாட்டோடும் (பாம்பையே கடவுளாக

வும், கடவுள் பாம்புகளுடனும், இரட்டை பாம்பு மற்றும் பல தலைகள் கொண்ட பாம்புகள் புத்தர் சிலையை காப்பது போல இருப்பதும்) தொடர் புடையது நாமறிந்ததே. நவீன யுகமும் கலாச்சாரமும் நஞ்சுள்ள விலங்குகளான தேன் (bee), தேள் (scorpion), சிலந்தி (spider), பாம்பு

(snake) மற்றும் குளவிகளின் (wasp) முக்கியத்துவம் உணர்ந்து அவற்றின் வாழ்க்கைக்கு ஏதுவான சூழலை பாதுகாக்க வேண்டியது காலத்தின் கட்டாயம்.

இந்தியாவிலும் உலக அளவிலும் பாம்புகளை பற்றியும் அவற்றின் வாழ்க்கை முறை பற்றியும் பல மூடநம்பிக்கைகள் உலவுவதையும், தவறான புரிதல்களையும் ஆராச்சியாளர்கள் களைய வேண்டியிருக்கிறது. மேலும், ஆராச்சியாளர்களுக்கும் மக்களுக்கும் பாம்பும் அதன் நஞ்சும் பல்வேறு விதங்களில் பயன்படுகின்றன. பாம்பின் நஞ்சானது அதிக அளவில் திரவத்திலான புரதகூட்டும் சிறிய அளவில் சக்கரை, கரிம மூலகங்கள் மற்றும் நியூக்ளிக் அமிலம் (nucleic acid) போன்றவற்றின் கலவையாக இருக்கின்றது. நஞ்சுள்ள விலங்கின் சிறப்பு பற்கள் அல்லது உறுப்பு (fang) இரை விலங்கு மற்றும் மனிதனுக்குள் நஞ்சை செலுத்துவதற்கு பயன்படுத்துகின்றன. பாம்புகள் மிகவும் நஞ்சுள்ள புரதங்களை இயற்கையின் வேதி ஆயுதங்களாக (chemical weapons) தங்களை பாதுகாத்துக் கொள்ளவும் உயிர் வாழ்வதற்காகவும் பயன்படுத்துகின்றன. நஞ்சு இரையை வேட்டையாட (தனது உணவு தேவைக்காக) ஒவ்வொரு நஞ்சுள்ள விலங்கும் பரிணாம வளர்ச்சிக்கு பிறகு வெவ்வேறு விதமான நஞ்சு செலுத்தும் முறையையும் மற்றும் புரத கலவையையும் (evolution of different venom delivery system and compositions) பெற்றுள்ளன.

உடலியல் செயல்பாட்டு (physiological function) மரபணுக்களில் இருந்து மரபணு பிரதி (gene duplication) மாற்றம் மற்றும் தேர்வு (Evolution and selection) மூலமாகவே நஞ்சு புரதங்கள் பரிணமித்தன (Fry, 2005). உமிழ்நீர் சுரப்பியின் புரதம்/ரிபோ நியூக்ளிக் அமில படியெடுப்பின் முழு நீள பிரதியை செதிலுள்ள ஊர்வன (squamate reptiles) விலங்குகளில் இருந்து பெறப்பட்டன. இயல்பான உடலியல் செயல்பாடுகளில் ஈடுபடும் மரபணுக்களில் இருந்துதான் நஞ்சு புரதங்கள் பரிணமித்தன. உமிழ்நீர் புரதங்களில் இருந்து நஞ்சு புரதங்கள்

பரிணமித்தன, திசு அல்லது உடல் புரதங்களில் இருந்து அல்ல என்று ஆராய்ச்சி முடிவுகள் தெரிவிக்கின்றன. நஞ்சு புரதங்களை ஒத்த (homologue) புரதங்கள் நஞ்சுள்ள மற்றும் நஞ்சற்ற பாம்புகளின் திசுக்களிலும் இருக்கின்றன ஆனால் அவை நஞ்சு சுரப்பியிலே அதிக அளவு வெளிப்படுகின்றன (1-2).

மேலும், நஞ்சு பரவலுக்கான காரணியின் (venom spreading factor; Hyaluronidase) மூலக்கூறு பரிணாம (molecular phylogenetic analysis) ஒப்பீட்டு ஆய்வு முடிவின் படி ஆரம்ப கால பல செல் உயிரிகளில் இருந்துதான் நஞ்சுள்ள மற்றும் நஞ்சற்ற பாம்புகளிலுள்ள பரவலுக்கான காரணிகள் பரிணாம வளர்ச்சி பெற்றதாக அறியப்பட்டுள்ளது. பாம்பின் நஞ்சு பரவலுக்கான காரணியின் முழுமையான புரிதலும் அதன் சிக்கலான பண்புகளையும் மேலும் கூர்மையாக ஆராயவேண்டியுள்ளது.

தேனீ அல்லது குளவியின் நஞ்சு கடியானது வலியையும் வீக்கத்தையும் அரிதாக உயிருக்கு பாதிப்பு ஏற்படுத்தும் தன்மையை பொதுவாக கொண்டுள்ளது. ஆனால் நாக பாம்பின் கடியானது உடல் உறுப்புகளை செயலிழக்க செய்து மரணத்தை உண்டாக்கும். ஒவ்வொரு விலங்கின் நஞ்சு புரதமும் அபரிவிதமான உயிரியல் மற்றும் உடலியல் செயல்பாடுகளை கொண்டுள்ளன. நஞ்சு புரத கலவை மற்றும் தனிப்பட்ட புரதங்களின் செயல்பாடும் செறிவின் அளவுமே ஒவ்வொரு விலங்கின் நச்சுத் தன்மையையும் உயிர்கொல்லும் தன்மையையும் தீர்மானிக்கின்றன. எடுத்துக்காட்டாக; கூம்பு நத்தையின் (Cone Snail) உறிஞ்சியும் (proboscis; நஞ்சு செலுத்த), வடிகுழாயும் (siphon; உணர் கொம்பு) இணைந்து வேதி உணர் உறுப்பாக (Chemosensory) செயல்பட்டு மருந்து உட்செலுத்தும் (drug-delivery mechanism) முறையை கையாண்டு இரையை வேட்டையாட பயன்படுத்துகின்றது. தூண்டில் போன்ற பற்கள் (harpoon-like teeth) மீன்களை வேட்டையாடவும் பின்பு அதன் துணை மூலமாக உட்கொண்டு கிரகித்துவிடுகின்றன. இதில் வியப்புக்குறியது

என்னவெனில் இந்த தூண்டில் பற்கள் ஒவ்வொரு முறையும் தனது வடிவத்தை மாற்றி அமைக்கும் தன்மையை மீன்களை கவ்வு வதற்காக இயற்கையிலே இந்த கூம்பு நத்தைகள் கொண்டுள்ளன (diversity). நஞ்சு விலங்குகள் அதன் வாழ்க்கை முறை, புவிஇயல் பகுதி, வடிவம், உணவு பழக்கம் போன்றவை இரையை வேட்டையாடும் முறை மற்றும் நஞ்சு உட்செலுத்தும் முறையை தீர்மானிப்பதில் முக்கிய பங்கு வகிக்கின்றன.

கூம்பு நத்தையின் நஞ்சு (Conotoxin) இரை விலங்கின் நரம்புதசைகளை (neuromuscular) தாக்கும் தன்மையுடையது. சில கூம்புநத்தையின் நஞ்சுக்கள் உயிரியல் சிறப்பு பண்புகளைக் கொண்டுள்ளதாக கண்டுபிடிக்கப்பட்டுள்ளன. அதில், நஞ்சு, கால்சியம் மூலம் உண்டாக்கும் நரம்பு மின்னழுத்தத்தையும்/ உணர் கடதியின் செயல்படுத்தும் தடுக்கும் (inhibits calcium voltage-gate and neurotransmission by acetylcholine) என்றும் a-நஞ்சு, தசையில் இருக்கும் சோடியம் கடத்தியையும் நரம்பு உணர் கடதியையும் செயலிழக்கவும் மேலும் μ-நஞ்சு, தசையின் செயல்பாட்டு திறன்களை (muscle action potential) தடுக்கவல்லன என்று ஆராய்சி முடிவுகள் தெரிவிக்கின்றன (3).

பாம்பின் நஞ்சானது புரதங்களையும் துண்டு புரதங்களையும் கலவையாகக் கொண்டு எண்ணற்ற உயிரியல் செயல்பாடுகளை செய்து வருகின்றன (4). நஞ்சுள்ள பாம்புகள் பல்வேறு குடும்பங்களாகவும் இனங்களாகவும் (Colubridae, Elapidae and Viperidae) வகைப்படுத்தப்பட்டுள்ளன. இதில் விரியன் இன பாம்புகள் பாஸ்போ-கொழுப்புகளை சிதைக்கும் நொதிப்பான்களையும் (Phospholipases), புரத சிதைக்கும் நொதிப்பான்களையும் (Proteases), உலோகம் கொண்டு புரதத்தை சிதைக்கும் நொதிப்பான்களையும் (Metalloproteases), அமினோ-அமில ஆக்ஸிஜனேற்ற நொதிப்பான்களையும் (L-aminoacid oxidases), கொழுப்பு எஸ்டர் நொதிப்பான்களையும் (Esterases) போன்ற நொதிப்பான் வகை புரதங்களும்; செல்

இணைப்பை தடுக்கும் புரதம் (Disintegrin), சிஸ்டின் அதிகம் கொண்ட சுரப்பு புரதங்கள் (Cysteine-rich secretory proteins, CRISP), நஞ்சு பரவலுக்கான காரணிகள் (Hyaluronidases) மற்றும் சர்க்கரையுடன் வினைபுரியும் புரதங்கள் (C-type Lectins) போன்ற நொதிப்பானற்ற வகை புரதங்களும் பல்வேறு முக்கிய உடலியல் மற்றும் உயிரியல் செயல்பாடுகளையும் செய்கின்றன (5). வெப்ப மண்டல மற்றும் துணை வெப்ப மண்டல பாம்புகளின் (Elapidae) நஞ்சு அதிக அளவில் கொழுப்பு நொதிப்பன்களையும் விரைவாக செயல்படும் மூன்று விரல் போன்ற நரம்பு நச்சுகளையும் (Three-finger toxin) குறைவான அளவில் உலோக சார்ந்த நொதிப்பான்களையும் (SVMP) மேலும் செல் இணைப்பு தடுக்கும் துண்டு புரதங்களே அற்றும் காணப்படுகின்றன (6-7). நஞ்சு புரதத்தின் கலவை மற்றும் அளவு அல்லது வீரியம் மிகுந்த புரதத்தின் தனிதன்மையான செயல்பாடுகளே அதன் உடலியல் அல்லது உயிரியல் விளைவுகளையும் நச்சு தன்மையும் தீர்மானிக்கின்றன

நஞ்சு புரதத்தின் பண்புகள் அதன் உயிரியல் செயல்பாடுகள் பற்றி நமக்கு நஞ்சுள்ள விலங்குகள் (குறிப்பாக பாம்புகள்) மற்றும் அதன் நஞ்சுகள் பற்றிய சரியாக புரிந்துகொண்டால் அவற்றை நஞ்சு முறிவு மருத்துவதிற்கும் இந்த நஞ்சையே மருந்தாக பயன்பாடுத்தலாம்.

#### நஞ்சு புரதங்களும் அதன் செயல்பாடுகளும்

மொத்தம் 24 வகையான புரத வகைகள் ஊர்வன விலங்குகளின் நஞ்சுக்களில் இருப்பதாக கண்டுபிடிக்கப்பட்டுள்ளது. மேலும் அவை பல வகையான உடலியல் செயல்பாடுகளுக்கு (pharmacological activity) காரணமாக இருக்கின்றன. நஞ்சுக்களில் இருக்கின்ற பாஸ்போ-கொழுப்பு நொதிப்பான்கள் (Phospholipase) மூளையை செயலிழக்க செய்தல் (Neurotoxin), தசை செல்களை அழித்தல் (Myotoxin), இரத்தத்தை உறைய செய்தல் (Coagulation), இரத்த போக்கை மிகைப்படுத்துதல் (anti-coagulation) போன்ற பல உடலியல் செயல்பாடுகளை மிக

கச்சிதமாகவும் தேர்ந்த செயல்பாட்டுடனும் செய்கின்றன. இதைப்போல பல நஞ்சு புரதங்கள் ஒன்றுக்கு மேற்பட்ட உடலியல் செயல்பாடுகளை மிக நுணுக்கமாகவும் தனித்தன்மையாகவும் செய்கின்றன. நஞ்சு விலங்குகளில் உள்ள புரத வகையும் அவற்றின் செறிவின் அளவும் தான் அந்த விலங்கின் நச்சுத்தன்மையின் வீரியத்தையும் உயிர் கொல்லும் தன்மையையும் தீர்மானிக்கின்றன. இந்த நஞ்சானது இரையை செயலிழக்க செய்யவும் அவற்றை கொண்டு உணவாக உட்கொள்ளவும் பயன்படுகின்றன. ஒவ்வொரு நஞ்சுள்ள விலங்கும் வெவ்வேறு நச்சு தன்மையும் உயிர்க்கொல்லும் தன்மையும் கொண்டுள்ளன.

#### நொதிப்பன் வகை புரதங்கள் – Enzymatic Venom Protein

உலோகம் கொண்டு புரதத்தை சிதைக்கும் நொதிப்பான்கள் (Metalloproteases) புரதத்தின் செயல்பாட்டை நிர்மாணிக்கும் பகுதி (functional domain) பொருத்து பாம்புகளின் நஞ்சில் உள்ள உலோக நொதிப்பான்கள் வகைப்படுத்தப்படுகின்றன. இதில் வினை புரியுமிடத்தில் (active site) உள்ள துத்தநாகம் (zinc) மற்றும் ஆரம்ப அமினோ-அமிலமும் (start codon-Met) முக்கிய பங்குவகிக்கின்றன (8). பொதுவாக, உலோக நொதிப்பான்கள் விலங்கு செல் மற்றும் செல்லுக்கு வெளியில் உள்ள புரதங்களை (முக்கியமாக முச்சுருள் புரதம் (collagen-triple helix) துண்டாக்குவது இதன் பணியாகும் (9). மேலும் இந்த உலோக நொதிப்பான்கள் நஞ்சு கடிபட்ட உயிரினங்களில் புறப்பகுதியிலும் (local) உடலின் குறிப்பிட்ட பகுதியிலும் (systematic) சென்று பாதிப்பை பல்நிலைகளில் செய்கின்றன.

மேலும், விரியன் பாம்புகளில் பன்முகத் தன்மை கொண்ட உலோக நொதிப்பான்கள் உள்ளன. இதில், முதல் வகையில் உலோக நொதிப்பான் மூலக்கூறு அமைப்பும் (Metallo protease domain), இரண்டாம் வகையில் உலோக நொதிப்பான் போன்ற மூலக்கூறு அமைப்புடன் செல் இணைப்பு தடுக்கும் புரதம் பகுதியும் (disintegrin), மூன்றாம் வகையில் உலோக

நொதிப்பான், செல் இணைப்பு தடுக்கும் புரதம் மற்றும் சிஸ்டின் மிகுதியான மூலக்கூறுகளை கொண்ட வடிவமைப்பாகவும் மற்றும் நான்காது இத்துடன் கார்போஹைட்ரேட்டுடன் கூட்டு சேரும் புரதமும் (C-type lectin) கொண்டுள்ள மூலக்கூறு முப்பரிணாம அமைப்பாகும் (10). உலோக நொதிப்பான்கள் இரை விலங்கை செயலிழக்க செய்யவும், தசை செல்களை அழிக்கவும் மற்றும் புரதங்களை சிதைக்கவும் செய்யும் மேலும் விரியன் மற்றும் நஞ்சுள்ள மற்ற பாம்புகளில் (viperae and Elapidae) இவை விழுங்கிய இரையை முழுவதுமாக சீரணிக்கவும் பெரிதும் துணைபுரிகின்றன (11). இந்த உலோக நொதிப்பான்கள் இரத்த போக்குகளுக்கும் மேலும் பல விதமான உடல் உறுப்புகளின் பாதிப்புக்கும் காரணமாக விளங்குகின்றன.

இரத்த உறை காரணியை (prothrombin) செயல்படுத்தவும், (Kini, 2005; Yamada et al., 1996), இரத்த இழையை சிதைக்கவும் (Fibrinolytic, Retzios and Markland, 1988; Willis and Tu, 1988), இரத்தம் உறைய வைக்கும் காரணி-Xயை (Factor-X) செயல்படுத்தவும் (Siigur et al., 2004; Tans and Rosing, 2001), செல் மரணிப்பதிலும் (Apoptosis, Brenes et al., 2010; Han et al., 2007; Trummal et al., 2005), சார்பு-அழற்ச்சிக்கும் (Pro-inflammation, Gutierrez et al., 1995; Moura-Da-Silva et al., 2007; Rucavado et al., 1995) மற்றும் இரத்திலுள்ள புரத சிதைப்பான்களை செயலழக்கவும் செய்கின்றன (inhibits blood Serine proteases, Kress, 1986; Kress and Catanese, 1980; Kress and Hufnagel, 1984).

#### பாஸ்போ-கொழுப்புகளை சிதைக்கும் நொதிப்பான்-A2 (Phospholipase A2)

பாஸ்போ-கொழுப்புகளை சிதைக்கும் நொதிப்பான் (A2), கொழுப்புகளை உடைந்த கொழுப்புகளாகவும், கொழுப்பு அமிலங்களாகவும் மாற்றுகின்றன (by hydrolyzing the ester bond (2-acyl) of 1, 2-diacyl-3-sn-phosphoglycerides) (12). இந்த சுரக்கும் வகையான பாஸ்போ-கொழுப்புகளை சிதைக்கும் நொதிப்பான்கள் ~ 14 கிலோ

டால்டன் (kDa) மூலக்கூறு எடையையும் 6 முதல் 8 வரையான இரட்டைசல்பைடு பிணைப்புகளை (disulfide bridge) கொண்டுள்ளன. சுரக்கும் வகையான பாஸ்போ-கொழுப்புகளை சிதைக்கும் நொதிப்பான்கள் பாம்பு மற்றும் தேனீக்களின் நஞ்சில் மிக அதிகமாக காணப்படுகின்றன. இந்த நொதிப்பான்கள் தனது மூலக்கூறு முப்பரிணாம அமைப்புக்காகவும் உயிரியல் செயல்பாட்டிற்காகவும் ஒரே மாதிரியான வேதி வினையாற்றும் முறையையும் (catalytic mechanism), கால்சியம் அயனி இணையும் பகுதியையும் பெற்றுள்ளன.

பாஸ்போ-கொழுப்புகளை சிதைக்கும் நொதிப்பான்கள் (A2) பாம்பின் நஞ்சில் முக்கிய புரதமாகவும், இரை விலங்கை மிக விரைவாக செயலிழக்கவும் பின் பிடித்து உண்ணவும் உதவிசெய்கின்றன. இந்த நொதிப்பானானது பல நஞ்சுள்ள பாம்புகளில் இருந்து ஆராய்ந்து வகைப்படுத்தப்பட்டுள்ளன (Viperidae, Elapidae) (13-14)

பாஸ்போ-கொழுப்புகளை சிதைக்கும் நொதிப்பான்கள் (A2) மிகவும் நச்சுத்தன்மை வாய்ந்ததாகவும் பல்வேறு உடலியல் செயல்பாடுகளைக் கொண்டதாகவும் உள்ளது. மிகுதியான ஆராய்ச்சிகள் இதில் வெளிவந்துள்ள போதும் இன்னும் பலவேறு பரிமாணங்களில் அதன் செயல்பாடுகளையும் மூலக்கூறு பரிணாமங்களில் உள்ள புதிர்களையும் புரிந்துகொள்ள வேண்டியுள்ளது.

பாம்பின் நஞ்சில் உள்ள பாஸ்போ-கொழுப்புகளை சிதைக்கும் நொதிப்பான்கள் (A2) பன்முகதன்மையோடு செயல்பட்டு மூளை செல்களை செயலிழக்கவும் (neurotoxin), இதயத்தை செயலிழக்கவும் (cardiotoxin), தசை செல்களை அழிக்கவும் (myotoxin), இரத்தம் உறைவதை தடுக்கவும் (anti-coagulation), இரத்தம் உரைய வைக்கவும் (coagulation factor), சிவப்பு இரத்த செல்களை அழிக்கவும் (hemolytic), நீர்க்கட்டு ஏற்படுதவும் (edema), வலிப்பு உருவாக்கவும் (convulsion) மற்றும் குறைவான

இரத்த அழுத்தத்தை (hypotension) உண்டாக்கும் செயல்பாடுகளில் ஈடுபடுகின்றது (15-18). மிளகில் உள்ள பைப்பரின் (Piperine) என்ற வேதிப்பொருளானது பாஸ்போ-கொழுப்புகளை சிதைக்கும் நொதிப்பான்களின் (A2) வேதி வினையாற்றும் முறையையும் பல்வேறு உடலியல் செயல்பாடுகளை கட்டுப்படுத்த வல்லது என்று சமீபத்திய ஆராய்ச்சியில் விவரித்துள்ளோம் (19).

மத்திய அமெரிக்க பவள பாம்பின் (*Micrurus nigrocinctus*) நஞ்சில் 48% பாஸ்போ-கொழுப்புகளை சிதைக்கும் நொதிப்பான்கள் (A2) உள்ளதாகவும் (Fernandez et al. 2011) மற்றும் முனகு பாம்பின் (*Crotalus tigris*) நஞ்சில் 66% பாஸ்போ-கொழுப்புகளை சிதைக்கும் நொதிப்பான்களை ஒத்த புரதங்கள் (பீட்டா-மூளை செல்களை செயலிழக்கசெய்யும் நஞ்சு,  $\beta$ -neurotoxin; Calvete et al. 2012) இருப்பதாகவும் கண்டறியப்பட்டுள்ளது. கொடிய நஞ்சுள்ள குழி விரியனில் (Pit viper,) 45% பாஸ்போ-கொழுப்புகளை சிதைக்கும் நொதிப்பான்கள் இருக்கின்றன. மேலும் அமெரிக்கவின் தென்கிழக்கு அரிசோனா பகுதியிலுள்ள பாம்பின் நஞ்சில் மத்திய வடக்கு அரிசோனாவிலுள்ளதைவிட மிகமிக குறைவாகவே இப்புரதம் காணப்படுகின்றது. இதன் மூலமாக ஒரே வகையான நச்சு பாம்பு வெவ்வேறு வகையான நிலப்பரப்பில் இருக்கும் போது அதன் நஞ்சு புரதங்களின் விகிதத்தில் மாற்றமுள்ளதை புரிந்துகொள்ளலாம் (Massey et al. 2012).

முனகு பாம்பின் நச்சுனது (Crototoxin), நியூரான் இணையும் பகுதியில் மூளையின் செய்திகளை தடுக்கும் பாஸ்போ-கொழுப்புகளை சிதைக்கும் நொதிப்பான்களை (A2) தென் அமெரிக்காவின் முனகு பாம்பில் (*Crotalus d. terrificus*) இருந்தும் (Horst et al. 1972) மேலும் அதை ஒத்த (homolog) புரதங்கள் குழி விரியனில் இருந்தும் (Aird and Kaiser 1985; Aird et al. 1985) வேறு வகையான முனகு பாம்பில் இருந்தும் கண்டு ஆராயப்பட்டுள்ளன (Lomonte et al. 2015). இந்த முனகு பாம்பின் நச்சைக்கொண்டு விரியனில் வகை-1/வகை-2 நஞ்சுக்கொண்டவையாக் (venom) வகைப்படுத்தப்படுகின்றன (Mackessy 2008,

2010) அதிலும் இந்த நச்சைக்கொண்டவை பெறும்பாலும் வகை-2 சேர்ந்த நஞ்சாகும். இந்த முனகு பாம்பின் நச்சானது சகப்பிணைப்பற்ற இருவேறு மூலக்கூறுகளை (heterodimer) கொண்டதாகவும் அதில் ஒன்று அமிலத்தன்மை கொண்டதும் (நச்சற்ற, நொதிப்பானற்றது, 9.4 மனுய மூலக்கூறு எடையும்) மற்றது காரத்தன்மை கொண்ட (மிதமான நச்சுத்தன்மை கொண்டது மான (14.2 kDa)) பாஸ்போ-கொழுப்புகளை சிதைக்கும் நொதிப்பான் (A2) மூலக்கூறை கொண்டுள்ளது. இது 0.03 மி.கி/கி என்ற அளவுக்கு எலிகளை கொல்லும் தன்மையைக் கொண்டது (LD50) (Aird and Kaiser 1985) என்று விலங்கு சோதனையில் இருந்து அறியப் பட்டுள்ளது.

#### செரைன் புரத சிதைப்பான்கள்

இரத்தம் உறைதலுக்கான சார்பு காரணிகள் (Procoagulant)

பாம்புகளின் நஞ்சில் இருந்து கண்டு பிடிக்கப்பட்டுள்ள இரத்தம் உறைதலுக்கான சார்பு காரணிகள் யாவையும் புரத சிதைப்பான்களே. செரைன் புரத சிதைப்பான்கள் இரத்தம் உறை தலுக்கு முக்கிய காரணிகளாக இருக்கின்றன. இது செயல்பாடற்ற நொதிப்பானை (Thrombin or like) செயல்படுத்த முனையும் காரணியாக இரத்தம் உறைய செய்யும் பல்நிலை வினை களுக்கு (Blood clotting cascade) துணைபுரிந்து அதிவிரைவில் இரத்தம் உறைய செய்து மாரடைப்பையும் (cardiac arrest) வேறு பல விளைவுகளையும் உண்டாக்கும் தன்மைக் கொண்டது.

எடுத்துக்காட்டாக, கண்ணாடி விரியனின் நஞ்சு காரணி (V) (Russell's viper venom factor-V; RVV-V) மற்றும் ஈட்டி போன்ற தலைக்கொண்ட குழி விரியனில் (Lancehead pit viper) உள்ள காரணியும் இரத்தம் உறைதலுக்கான காரணியை (V) செயல்படுத்துகின்றது. இந்த காரணியானது சார்பு திராம்பின் மூலக்கூறு சேர்மத்தின் ஓர் அங்கமாகும் (a cofactor of prothrombinase complex). உலோகம் கொண்டு

புரதத்தை சிதைக்கும் நொதிப்பான்களும் (Metalloproteases) நேரடியாக இரத்தத்தை உறையவைக்கும் காரணிகளை தூண்டி இரத்தம் உறை செயல்பாட்டை செரைன் புரத சிதைப்பான் களைக் காட்டிலும் வேறு படிநிலைகளில் செயல்படுத்துகின்றன (20).

ஆனால், கடற்கறை தைபேனில் (Coral taipan, *Oxyuranus scutellatus*) இருக்கும் நச்சு (Oscutarin, a prothrombin-C activator) இரத்தம் உறைய வைக்கும் காரணியுடன் (VII) ஒரேஒரு அமினோ-அமில சகப்பிணைப்பை துண்டாக்கி (binding site) அதனை செயல்படுத்த வைக் கின்றன (21) மேலும் இந்த வினையானது கால்சியம் மற்றும் பாஸ்போ-கொழுப்பு மூலக் கூறுகளின் துணையோடு (cofactors) விரைவாக நடைபெறுகின்றது. சாதாரண விரியன்கள், குழி விரியன்கள் மற்றும் பிற வெப்ப மண்டல நஞ்சுள்ள பாம்புகளில் (Viperidae, Crotalidae and Elapidae) உள்ள இதே வகையான புரதங்கள் இரத்தம் உறைய வைக்கும் காரணியை (X) செயல்படுத்தி இரத்தம் உறைதலை நிகழ்த்துகின்றன (22-23). இரத்தம் உறைய வைக்கும் காரணியை (X) செயல்படுத்த வைக்கும் செரைன் புரத சிதைப் பான்கள் கரு நாகம் (*Ophiophagus hannah*), கட்டு விரியன் (*Bungarus fasciatus*), சகாராவின் கொம்பு விரியன் (*Cerastes cerastes*) மற்றும் சகாராவின் மணல் விரியன் (*Cerastes vipera*) போன்ற பாம்புகளின் நஞ்சில் இருந்து பிரித் தெடுத்து அதன் பண்புகளை ஆராந்துள்ளனர் (22). இவ்வகை நொதிப்பான்கள் மறுபட்ட மூலக் கூறு எடையை புரத தொடை வரியில் (protein sequence) உள்ள மாற்றத்தால் கொண்டுள்ளன மேலும் இவையே இந்த செரைன் புரத சிதைப் பான்களின் செயல்படும் தன்மையையும் பண்பு நலன்களையும் நிர்ணயிக்கின்றன.

சார்பு திராம்பினை செயல்பட வைக்கும் காரணி (Prothrombin activator - SP)

பாம்புகளின் நஞ்சில் ஏராளமான சார்பு திராம்பினை செயல்பட வைக்கும் காரணிகள் இருக்கின்றன. இவையே இரத்தத்தில் நார்

புரதத்தை (Fibrin) கரையாத தன்மை கொண்டதாக மாற்றி இரத்தம் உறைதலை துரிதப்படுத்துகின்றன (24-25). இந்த செரைன் புரதத்தின் செறிவு மற்றும் தனித்தன்மையைப் பொருத்து இரத்தம் உறைதல் அல்லது திராம்பினை செயல்பட வைக்கும் நேரமானது தீர்மானிக்கப்படுகின்றது. மூலக்கூறு அமைப்பு, செயல்படும் முறை மற்றும் அவற்றின் துணைக்காரணிகள் பொருத்து சார்பு திராம்பினை செயல்பட வைக்கும் காரணிகள் நான்கு வகைகளாக பிரிக்கப்படுகின்றன (26-27). அவை, வகை-1 & 2 (உலோகம் கொண்டு புரதத்தை சிதைக்கும் நொதிப்பான்கள் மூலமாக திராம்பினை இடைநிலை செயல்படும் திராம்பினாக மாற்றும்; converts thrombin to meizothrombin) மற்றும் வகை-3 & 4 (செரைன் புரத சிதைப்பான்கள் மூலமாக செயல்படாத சார்பு திராம்பினை செயல்படும் தன்மைக்கொண்ட புரதமாக மாற்றும்; prothrombin to mature thrombin).

திராம்பினை செயல்பட வைக்கும் காரணி-3 (Prothrombin activator-C) -யின் சார்பு திராம்பினை செயல்படும் புரதமாக மாற்றுவதற்கு கால்சியமும் பாஸ்போ-கொழுப்புமும் அவசியம் தேவை ஆனால் காரணி (Va) தேவைப்படாது. இந்த காரணி-3 கடற்க்கறை தைபேனில் (28) இருந்தும் கிழக்கு பகுதியின் பழுப்பு நிற பாம்பில் (*Pseudonaja textilis*) இருந்தும் (29) ஆராய்ந்து கண்டுபிடிக்கப்பட்டுள்ளன. இரத்தம் உறைய வைக்கும் காரணி (10a) மற்றும் காரணி (5a) போன்ற உருவ அமைப்பை திராம்பினை செயல்பட வைக்கும் காரணி-3-ஆனது கொண்டுள்ளது. இரத்தம் உறைய வைக்கும் காரணி-10ய் போல இரட்டை மூலக்கூறுகளும் சல்பைடு பிணைப்போடும், காரணி-5a-யின் இரட்டை மூலக்கூறுகள் வலுவற்ற பிணைப்பின் (non-covalent interaction) மூலமாக பிணைக்கப்பட்டுள்ளன. குறைந்த அளவே வினையூக்கத்தை கொண்டுள்ள இந்த காரணி-10a-யின் வினையை விரைவாக்கும் பகுதியை (catalytic domain) காரணி-5a ஆனது செயல்படுத்த

வைக்கிறது (30-31), சார்பு திராம்பினை (செயல்படாத) முக்கியமான இரண்டு அமினோ-அமில சகபிணைப்பைகளை (Arg 271-Thr 272 and Arg320-Ile321) துண்டாக்குவதின் மூலம் இந்த காரணி-3 ஆனது செயல்படும் திராம்பினாக மாற்றுகின்றது.

பாம்பு நஞ்சு வகையை சேர்ந்த திராம்பினை செயல்பட வைக்கும் காரணி-3 ஆனது பாலூட்டிகளிலுள்ள காரணிகள்-Xa-Va இணைந்த வடிவத்தை ஒத்துள்ளன (32-33) ஆனால், வகை-1 மற்றும் 2-ஐ சேர்ந்த திராம்பினை செயல்பட வைக்கும் காரணிகள் சார்பு திராம்பினை இடைநிலை திராம்பினாக (precursor of thrombin) மாற்ற ஒரே ஒரு அமினோ-அமில சகபிணைப்பை துண்டாக்குவதின் மூலமாக அதன் தனித்தன்மையான செயல்பாட்டை செய்கின்றது.

திராம்பினை செயல்பட வைக்கும் காரணி-4 (Prothrombin activator-D) ஆனது கால்சியம், பாஸ்போ-கொழுப்பு மற்றும் காரணி-Va-யின் மூலமாகவே தனது செயல்பாட்டை நிறைவேறுகிறது (34-36). இது ஒருபுறம் கனமானதும் மறுபுறம் லேசான மூலக்கூறு பகுதிகளையும் கொண்டுள்ளது (heavy and light chain) மேலும் சல்பைடு பிணைப்பினால் இந்த இரண்டு பகுதிகளும் இணைக்கப்பட்டுள்ளன. வினை புரியும் பகுதியானது (active site) கனமான மூலக்கூறு பகுதியில் உள்ளது. இந்த காரணி-4 ஆனது பாலூட்டியில் உள்ள இரத்தம் உறைய வைக்கும் காரணி-Xa-யைவிடவும் அதிவிரைவில் இரத்தத்தை உறையவைக்கும் திறன்மிக்கது (procoagulant efficient) ஸ37-ஓ. இரத்த உறைய வைக்கும் காரணி-Va-யைப் போன்றே காரணி-Xa-யும் சார்பு திராம்பினை மூன்று முக்கிய அமினோ-அமில சகபிணைப்பைகளை (Arg271 -Thr272 and Arg320-Ile321) துண்டாக்குவதின் மூலமாக செயல்படுத்தும் மூலக்கூறாக மாற்றுகின்றது. ஆனால், பாம்பின் நஞ்சில் இருக்கும் திராம்பினை செயல்பட வைக்கும் காரணி-4-யின் இரத்தத்தை உறைய வைக்கும் செயல் தன்மையானது கால்சியம்,

பாஸ்போ-கொழுப்பு மற்றும் காரணி-Va-களினால் மில்லியன் மடங்கு வரை அதிகரித்துள்ளது. திராம்பினை செயல்பட வைக்கும் காரணி-4-யானது ஆஸ்திரேலிய விரியன் பாம்புகளில் (Australian rough-scaled snake-Trocarin-D with 53-60 % similarity and Stephens' Banded Snake-Hosarin-D with 62-70 % similarity) இருந்து அதன் குணாதியங்கள் கண்டுபிடிக்கப்பட்டது. மேலும் அதன் வடிவம் இரத்தம் உறைய வைக்கும் காரணி-Xa-யை முற்றிலுமாக ஒத்துள்ளது. பாம்பின் நஞ்சில் உள்ள திராம்பினை செயல்பட வைக்கும் காரணிகள்-4 இரத்தத்தை உறைய வைக்கும் காரணிகளை ஒத்த மூலக்கூறு முப்பரிணாம அமைப்பும் செயல்படும் தன்மைகளையும் பெற்றுள்ளன (38-39).

திராம்பின் போன்ற புரத சிதைப்பான்கள் (Thrombin-like enzyme; TLE)

பொதுவாக, திராம்பின் போன்ற புரத சிதைப்பான்கள் குழி விரியன்கள், மற்ற விரியன்கள் மற்றும் இதர நஞ்சு பாம்புகளிலும் இருப்பதை கண்டுபிடிக்கப்பட்டுள்ளன (40-42). பெரும்பாலும் இவ்வகை புரத சிதைப்பான்கள் ஒற்றை புரத வடிவமைப்பை (monomer) கொண்டிருக்கும் இருப்பினும் சஹாராவின் கொம்பு விரியன்களில் (Cerastes cerastes) இரட்டை மூலக்கூறு அமைப்பு (dimer, MW ~26-33 kDa) சல்பைடு பிணைப்பு மூலமாக இணைந்துள்ளது. இதில் சர்க்கரை புரத மூலக்கூறுகளும் உள்ளன [43]. இந்த இரு மூலக்கூறின் புரத தொடர் வரிசைகளுக்குள்ளே 67 % ஒத்தத்தன்மையையும் மனிதனில் உள்ள திராம்பினுடன் 40 % ஒத்தும் காணப்படுகின்றது. அஸ்பார்டிக் அமிலம்-189 (Aspartic acid, Asp-189) மாற்றமின்றி (conserved) அனைத்து வகையான திராம்பின் போன்ற புரத சிதைப்பான்களில் இருப்பது கரையும் தன்மை கொண்ட இரத்த இழையை (Fibrinogen) கரையாத தன்மை கொண்டதாக (Fibrin) மாற்றும் குறிப்பிட்ட அமினோ-அமில சகபிணைப்பை தனித்தன்மையுடன் துண்டாக்குவதின் மூலமாக மாற்றுகின்றது (40).

கண்ணாடி விரியனில் இருக்கும் இரத்த உறைக்காரணி-V-ஐ தூண்டும் புரதமானது (RVV-V, Russell's viper factor-V activating enzyme) காரணி-ஓ மற்றும் திராம்பினை விடவும் தனித்துவமாக இரத்த உறைக்காரணி-V-ஐ ஒரே ஒரு இடத்தில் இருக்கும் அமினோ-அமில சகபிணைப்பை துண்டாக்கி அதன் செயலை தூண்டிவிடுகின்றது (Arg1545-Ser1546). ஆனால் காரணி-X-யும் திராம்பினும் மூன்று இடங்களிலுள்ள அமினோ-அமில சகபிணைப்புகளையும் (Site I (Arg709-Ser710), site II (Arg1018-Thr1019), and site III (Arg1545-Ser1546)) துண்டாக்கி இரத்தம் உறைக்காரணி-V-ன் செயல்பாட்டை தூண்டிவிடுகின்றது. இரண்டாவது பகுதியினை (site II (Arg1018-Thr1019) அனஅமைமபே யீநயீவனைந) ஒத்த துண்டு புரதமானது கண்ணாடி விரியனில் இருக்கும் இரத்த உறைக்காரணி-V-ஐ தூண்டும் புரதத்துடன் வினைபுரிந்து அதன் செயல்பாடும் தன்மையை கட்டுப்படுத்தும் என்று சமீபத்திய ஆராய்ச்சி முடிவுகள் தெரிவிக்கின்றன (Pradeep KY and Syed Ibrahim., et al. 2017). மேலும், இந்த காரணி-V-ஐ தூண்டும் புரதத்தின் தனித்தன்மையை திராம்பினுடன் ஒப்பிட்டு அறியப்பட்டுள்ளது. இந்த இரண்டாவது துண்டு புரதமானது கண்ணாடி விரியனில் இருக்கும் இரத்த உறைக்காரணி-V-ஐ தூண்டும் புரதத்தின் செயல்பாட்டை தடுக்கும் விதமாக செயல்படும் என்பதை முதன் முறையாக இந்த ஆராய்ச்சியில் கண்டறியப்பட்டுள்ளது.

திராம்பின் போன்ற புரத சிதைப்பான்கள் தனது செயல்பாட்டினால் இரத்த இழையை (Fibrin) இரத்த இழை துண்டுபுரதங்கள் 1 அல்லது 2 (Fibrinopeptide A or B) சம அளவில் வினைபுரிந்தபின் உற்பத்தி செய்கின்றது. திராம்பினானது இந்த இரண்டு விதமான அமினோ-அமிலங்களையும் ஒரு சேர உற்பத்தி செய்யும் தன்மைக்கொண்டது. இந்த திராம்பின் போன்ற புரத சிதைப்பான்களின் செயல்பாட்டை திராம்பின் மட்டுபடுதிகள் (inhibitors) (Thrombin inhibitors like anti-thrombin III and hirudin)



கட்டுபடுத்த முடியவில்லை ஆனால் செரைன் புரத சிதைப்பான்களின் மட்டுபடுத்திகளால் இது சாத்தியமாகின்றது (41). திராம்பின் போன்ற புரத சிதைப்பான்கள் இரத்தத்தில் உள்ள பிளஸ்மா (plasma) புரதங்களில் குறிப்பாக காரணி-XIIIa-யுடன் செயல்பட்டு துகள் போன்றதும் கசியும் தன்மை கொண்ட இரத்த உறைக் கட்டியானது இரத்த இழையில் மீச்சேர்ம இணைவு (polymerization) நடைபெறாததால் உருவாகின்றது. திராம்பின் போன்ற புரத சிதைப்பான்கள் இரத்தத்தில் உள்ள காரணி-XIII-யை செயல்படுத்துவதற்க்கு பதிலாக அதை சிதைக்கவே செய்கின்றது.

திராம்பின் பொதுவாக பரந்துபட்ட செயலூக்கத்தன்மையை இரத்தம் உறையவைக்கும் நிகழ்வில் செய்கின்றது. ஆனால் பாம்பின் நஞ்சில் உள்ள திராம்பின் போன்ற புரத சிதைப்பான்கள் குறிப்பிட்ட புரதங்களுடன், உடலின் குறிப்பிட்ட பகுதியில் உயிரியல் செயல்பாடுகளை தூண்டும் செயல்தன்மை கொண்டுள்ளது (44). திராம்பினும் திராம்பின் போன்ற புரத சிதைப்பான்களும் ஒரே மாதிரியான மூலக்கூறு முப்பரிணாம அமைப்பை கொண்ட போதிலும் இவற்றின் இரத்தக் காரணிகளின் மீது செயல்படும் தன்மையானது முற்றிலும் வேறுபட்டது (40, 45).

இந்த தனித்தன்மையான செயலானது திராம்பின் போன்ற புரத சிதைப்பான் களை இரத்தத்தை உறையவிடாமல் (defibrinogenating agent) செய்யும் குணத்தினால் மருந்தாக பயன்படுகிறது (like, ancrod or Arvin from *Calloselasma rhodostoma* and batroxobin or Defibrase from *Bothrops atrox moojeni*) (46-47). திராம்பின் போன்ற புரத சிதைப்பான்கள் இரத்த இழையை மீச்சேர்மமாக மாற்றாத்தினால் மட்டுமே இரத்த உறைவை ஏற்படுத்துவதில்லை. இதனால் இந்த புரதமானது பக்க விளைவு இல்லாத மருந்தாக விளங்குகின்றது.

இரத்த உறைவை தடுக்கும் காரணிகள் –  
Anti-coagulant SP

பாம்பின் நஞ்சில் உள்ள இரத்த உறைவு தடுக்கும் காரணிகள் இரத்தம் உறையும் நேர்த்தை நீடிக்க செய்கின்றது. அவற்றில் குறிப்பாக; செரைன் புரத சிதைப்பான்கள், உலோகம் கொண்டு புரதத்தை சிதைக்கும் நொதிப்பன்கள், நொதிப்பான்களற்ற சர்க்கரை யுடன் வினைபுரியும் புரதங்கள் (C-type lectin) மற்றும் மூன்று விரல்கள் போன்ற நச்சு புரதங்கள் (Three-finger toxin) இரத்த உறைவை தடுக்கும் படிநிலைகளில் பங்குகொள்கின்றன.

புரதம்-3 (Protein-C) ஆனது இரத்த உறைவின் காரணிகள்-V/Va மற்றும் காரணிகள்-VIII/VIIIa-க்களை செயலிழக்க செய்து இரத்த இழையை சிதைப்பதின் (Fibrinolytic) மூலமாக இரத்த உறைவை தடுக்கும் காரணியாக செயல்படுகின்றது. புரதம்-3, திராம்பின் அல்லது திராம்பின் மாற்றி மூலமாக தூண்டப்பட்டு செயல்படும் தன்மையைபெற்று (activated protein C, APC) புரதம்-19-யுடன் (Protein S, a cofactor of APC) சேர்மமாக (complex) மாறுகின்றது.

இந்த சேர்மமானது (APC) இரத்த உறையவைக்கும் காரணிகள்-Va மற்றும் காரணி-VIIIa-வை சிதைப்பதின் மூலமாக இக்காரணிகளை செயலிழக்க செய்கின்றது. புரதம்-3-யை தூண்டி இரத்தத்தை உறைய வைப்பதற்க்கு நஞ்சுள்ள பாம்புகளில் மிகவும் தனித்தன்மைகொண்ட காரணிகள் உள்ளன (20, 48). இரத்த உறைவை தடுக்கும் காரணிகள் பல்வேறு நஞ்சுள்ள பாம்புகளில் இருந்து அறியப்பட்டுள்ளது (*A. contortrix*, *A. c. mokasen*, *A. c. pictigaster*, *A. piscivorus*, *A. p. leucostoma*, *A. halys halys*, *A. blomhoffi ussuriensis* and *A. bilineatus*) and *Bothrops moojeni*, *B. pradoi*, *Vipera lebetina*, *Daboia russelli*, *Cerastes cerastes*, *Trimeresurus mucrosquamatus*). மேலும் இவற்றின் தனித்தன்மையான உடலியல் செயல்பாடுகளும் பண்புகளும் விரிவான ஆராய்ச்சிக்கு உட்படுத்தப்பட வேண்டும். இரத்த உறைவு தடுக்கும் காரணிகள் சர்க்கரை மூலக்கூறு கொண்ட புரதங்கள் (Glycoproteins,

Molecular weight 36-40 kDa). இந்த செரைன் புரத சிதைப்பான்கள் (also Protein C activator) கால்சியம் இல்லாத நிலையிலும் செறிவு குறைந்த உப்பு இருக்கும்போதும் புரதம்-3-யை செயல்படுத்த செய்கின்றன (49-50) ஆனால் உப்பின் செறிவு அதிகமாகவும் கால்சியம் இருக்கும் போதும் இரத்த உறைவு தடுக்கும் காரணியின் தன்மை குறைந்து காணப்படுகின்றது (51-52). இரத்த உறைவை தடுக்கும் காரணி அல்லது புரதம்-3-ஐ செயல்படுத்தும் காரணியானது நோய்களை கண்டறியும் சோதனைகளில் புரதம்-3-ன் செயல்படும் விதத்தையும் அளவையும் கண்டறிய பயன்படுகின்றது.

வட அமெரிக்க குழிவிரியனின் (Copperhead snake, Agkistrodon contortrix contortrix) புரதம்-3-ஐ செயல்படுத்தும் காரணியானது (Protein C activator) மருந்தாக விற்பனை செய்யப்படுகின்றது (Protac@; commercial drug). இது செயல்படாத புரதம்-3-ஐ விரைவுபடுத்தி செயல்படும் செரைன் புரத சிதைப்பானாக (திராம்பின் மாற்றி இல்லாமலே) மாற்றுகின்றது. மேலும் இவை நொதிப்பான்களாகவும் இரத்த உறைவு தடுக்கும் காரணியாகவும் செயல்படுகின்றது. இந்த புரதம்-3-ஐ செயல்படுத்தும் காரணியானது கால்நடைகள் (sheep, goat and bovine), முயல், குதிரை மற்றும் பன்றிகளில் இருக்கும் புரதம்-3-ஐ செயல்படுத்தும் தன்மையை கொண்டுள்ளது. இந்த புரதம்-3-ஐ செயல்படுத்தும் காரணியானது செரைன் புரத சிதைப்பான் வகையை சேர்ந்தது. இந்த புரதம்-3-ஐ செயல்படுத்தும் காரணியானது புரதம்-3 (Protein C disorders), புரதம்-19 (Protein S disorder), செயல்படும் புரதம்-3-ஐ கட்டுபடுத்துதல் (APC-resistance) மற்றும் புரதம்-3-ஐ செயல்படும் படிநிலைகளில் ஏற்படும் கோளாறுகளை கண்டுபிடிப்பதற்காக பயன்படுகின்றது. மேலும், வட அமெரிக்க குழிவிரியனில் உள்ள புரதம்-3-ஐ செயல்படுத்தும் காரணியானது மருந்தாகவும் பல்வேறு மருத்துவ சோதனைகளுக்கும் மற்றும் ஆராய்ச்சிக்கும் அதிகமாக பயன்படுகின்றது (51).

இரத்த இழையை சிதைக்கும் செரைன் புரத சிதைப்பான்கள் – Fibrinolytic SP

இரத்தம் உறைவு மற்றும் இரத்த இழையை சிதைக்கும் முறையானது பல்நிலைகளில் துணைக்காரணிகள், உணரிகள் மற்றும் கட்டுப்படுத்தும் மூலக்கூறுகள் (cofactors, receptors and inhibitors) மூலமாக ஒழுங்கு முறையாக செயல்படுத்தப்படுகின்றன (53). இரத்தப் பிளாஸ்மாவில் இருக்கும் புரத சிதைப்பான்கள் (Plasmin) இரத்த இழைகளை சிதைக்கும் முக்கிய நொதிப்பான்களாக செயல்படுகின்றன. இது செயல்படாத நொதிப்பானாக இருக்கும் போது (Plasminogen), இரத்தப் பிளாஸ்மா புரத சிதைப்பான்களை செயல்படுத்தும் காரணிகள் (Plasminogen activators, a Serine Protease) மூலமாக தூண்டப்பட்டு செயல்படும் தன்மை கொண்ட புரதமாக (Plasmin) மாற்றம் பெறுகின்றன. இரத்தத்தில் இருக்கும் இருவகையான புரதங்களையும் கட்டுப்படுத்தும் மூலக்கூறுகள் (Plasmin/Plasminogen activator inhibitor 1- PAI-1) அதிக செறிவில் (high concentration) இருப்பதினால் இவற்றின் செயல்படும் ஆயுட்காலம் (life span) மிக குறைவாக உள்ளது (4 முதல் 8 நிமிடங்கள் வரை மட்டுமே). பார்பின் நஞ்சில் உள்ள இந்த செரைன் புரதங்கள் செயல்படாத இரத்த பிளாஸ்மாவிலுள்ள புரத சிதைப்பான்களை செயல்படும் புரதமாக மாற்றி (Plasminogen to Plasmin) அதி விரைவில் இரத்த இழைகளை சிதைப்பதற்கு துணைபுரிகின்றன. மேலும் உலோக உதவியுடன் புரதத்தை சிதைக்கும் நொதிப்பான்களும் (Metalloprotease) இம்மாதிரியான இரத்த இழையை சிதைக்கும் பண்பைக்கொண்டுள்ளன (54).

இரத்தப் பிளாஸ்மாவிலுள்ள புரத சிதைப்பானை செயல்படுத்தும் காரணிகளை (Plasminogen activator) கொடிய நஞ்சுள்ள விரியன் பரம்புகளில் இருந்து கண்டறியப்பட்டுள்ளன (Trimeresurus stejnegeri; TSV-PA, Agkistrodon halys; Halys-PA [55-56] and Lachesis muta muta; LV-PA [1]. இந்த செரைன்

புரத சிதைப்பான் அமில தன்மைக்கொண்ட சர்க்கரை மூலக்கூறு கொண்ட புரத வகையை சார்ந்தவை (மூலக்கூறு எடை ~33 கி.டால்டன் (kDa). குறிப்பாக, சீனாவின் மூங்கில் விரியனில் உள்ள இரத்த பிளாஸ்மா புரத சிதைப்பான்களை செயல்படுத்தும் காரணியானது (TSV-PA) செயல்படாத இரத்தப் பிளாஸ்மா புரத சிதைப்பான்களை செயல்பட வைப்பதற்க்காக குறிப்பிட்ட ஒரே ஒரு அமினோ-அமில சகப் பிணைப்பை (Arg 561 -Val 562) துண்டாக்குவதின் மூலமாக செயல்படும் தன்மை கொண்டதாக மாற்றுகின்றது (57). இந்த புரதத்தின் (TSV-PA) மூலக்கூறு அமைப்பு மற்றும் செயல்படும் தன்மையை 193-வது அமினோ-அமிலமானது (Phe193) செயல்படாத இரத்தப் பிளாஸ்மாவிலுள்ள புரத சிதைப்பானுடன் சேரவும் மற்றும் அதன் செயல்பாட்டை கட்டுப்படுத்தும் தன்மையையும் கொண்டுள்ளதாக அறியப்பட்டுள்ளது. இந்த 193-வது அமினோ-அமிலத்தை மாற்றி அமைக்கும் போது (mutate; Phe193Gly) இரத்த பிளாஸ்மா புரத சிதைப்பான்களை செயல்படுத்தும் காரணியின் விளை யூக்குத்திறன் 8-9 மடங்கு அதிகரிக்கின்றது (58). மேலும் இரத்தப் பிளாஸ்மா புரத சிதைப்பானின் வளைவு பகுதி-37 (loop-37) ஆனது புரத சிதைப்பான்களில் இருந்து அதன் செயல்படும் தன்மை காக்கின்றது (inhibition of protease inhibitors) (59). பாம்பின் நஞ்சில் உள்ள செரைன் புரத சிதைப்பான்கள் இரத்தம் உறைவுக்கும் மற்றும் இரத்த இழையை சிதைக்கும் செயல்பாட்டிலும் முக்கிய பங்கு வகிக்கின்றன. மேலும் மற்ற உடலியல் மற்றும் உயிரியல் செயல்பாட்டில் மிகக்குறைந்த அளவே இவை பங்கு கொள்கின்றன. இந்த வகை நச்சுத்தன்மை கொண்ட செரைன் புரத சிதைப்பான்கள் மருத்துவ பயன்பாட்டுக்கு அதிக அளவில் பயன்படுகின்றன.

#### நஞ்சு பரவலுக்கான காரணி - Hyaluronidase-Venom Spreading Factor

நஞ்சு பரவலுக்கான காரணிகள் சர்க்கரையுடன் கூடிய கரிம மூலக்கூறுகளை நீர்ப்பகுப்பு செய்யும் (hydrolyze) நொதிப்பான் வகையை

சேர்ந்தவை. இந்த காரணியானது சர்க்கரையின் வளர்சிதை மாற்றத்தை (carbohydrate metabolism) செய்யும் குறிப்பாக கிளைக்கோ அமினோகிளைக்கனான (glycoaminoglycan) செல்லிடை மீச்சேர் சர்க்கரையை (Hyaluronan) நீர்ப்பகுப்பு செய்யும் தன்மையுடையது. இவை புறக்கணிக்கப்பட்ட வகையை சேர்ந்த நொதிப்பான்களாகும் (Neglected type enzyme) (60-61). மேலும் இந்த பரவலுக்கான காரணியின் பொதுவான மற்றும் தனித்தன்மையான செயல்பாடுகளும் அதன் செயல்பாட்டு வழிமுறைகளுடன் (action of mechanism) புரிந்துகொள்ள விரிவான ஆராய்ச்சி தேவைப்படுகின்றது.

நஞ்சு பரவலுக்கான காரணியானது இந்த செல்லிடை மீச்சேர் சர்க்கரையின் அஸிட்டைல் குளுக்கோசு மின் (N-acetyl Glucosamine) மற்றும் குளுக் யுரோனிக் அமிலத்திற்கிடை யிலான (Glucuronic acid) இணைப்பை (at  $\beta$ (1-4) bond) துண்டிக் கின்றது. இந்த மூலக்கூறு பிளவானது இரு அமினோ-அமிலங்களின் துணையுடன் (அதில் ஒன்று பொது அமிலமாகவும் (generic acid or proton donor) மற்றது காரமாகவும் செயல்படு கின்றது (base or nucleophile) நடைபெறுகின்றது (62). நாகப்பாம்பில் (Naja naja or Indian cobra) இருக்கும் இந்த புரதமானது இரை விலங்கு அல்லது மனித தசை செல்லினுள் நஞ்சு புரதங்களை விரைவாக செலுத்த பயன்படுவதால் இவை நஞ்சு பரவலுக்கான காரணியாக செயல்படுகின்றது (Girish et al., 2004). அனைத்து விலங்குகளும் இந்த பரவலுக்கான காரணியை கொண்டுள்ள போதும் சுரக்கும் வகை நஞ்சு புரதங்கள் (secreted type venoms) மிகவும் தனித்தன்மை செயல்பாடு கொண்ட வகையை சார்ந்தவை. இந்த பரவலுக்கான காரணிகள் தேன் (bee), சிலந்தி (spider), தேள் (scorpion), குளவி (hornet), நஞ்சுள்ள கல் போன்ற மீன் (Stone fish) மற்றும் நஞ்சுள்ள பாம்புகளில் (venomous snakes) இருந்து உயிர்வேதி முறையில் கண்டறியப்பட்டுள்ளது (63-68). தேனீக்களில் (Apis mellifera) உள்ள இந்த

பரவலுக்கான காரணியானது (ஒவ்வாமையின் காரணியாகவும் இருக்கின்றது; a major allergen) வலி, வீக்கம் மற்றும் அரிதாக உயிர்க்கொல்லும் பிறழ்ந்த ஒவ்வாமைக்கு காரணமாக இருக்கின்றது (69) (Szépfalusi et al., 1997).

சமிபத்திய ஆராய்சியில் விரியன்களில் (Vipera) உள்ள இந்த நஞ்சு பரவலுக்கான காரணியானது பரிணாம வகைப்படுத்துதல் (phylogenetic analysis) மூலமாக இரு வகையான செயல்பாடுகளைக்கொண்ட குழுக்களாக இருப்பது கண்டறியப்பட்டுள்ளது. மேலும் சுருட்டை விரியன் (Echis carinatus or Saw-scaled viper) நஞ்சின் அதிவிரைவு பரவலுக்கு காரணமாக இருக்கும் ஒரு புரத வளைவுப் பகுதியையும் (E-loop) அடையாளம் காணப்பட்டுள்ளது. மைரிசெடின் (Myricetin, plant derived flavonoid class of polyphenol) என்ற தாவரத்தில் உள்ள மீச்சேர்ம பீனால மூலக்கூறோ அல்லது அதை ஒத்த கரிம மூலக்கூறுகளோ இவ்வகை நஞ்சு பரவலுக்கும் புற்றுநோய் வளர்ச்சி மற்றும் பரவலை தடுக்கும் மருந்து தன்மையைப் பெற்றுள்ளதாக அறியப்பட்டுள்ளது (70). பல்வேறு பரிணாமங்களில் இந்த நஞ்சு பரவலுக்கான காரணியின் உயிரியல் மற்றும் உடலியல் செயல்பாடுகளையும் பண்புகளையும் சார்ந்த ஆராய்ச்சிகளை மேற்கொள்ளவேண்டியுள்ளது.

### நொதிப்பானற்ற நஞ்சு புரதங்கள் – Non-enzymatic Venom Proteins

#### மூன்று விரல் போன்ற நச்சு புரதங்கள் – Three-finger toxin

மூன்று விரல் போன்ற நச்சு புரதங்கள் பல்வேறு வகையான நஞ்சு பாம்புகளில் காணப்படுகின்றன (71) (Pawlak et al. 2006, 2009; Heyborne and Mackessy, 2013, Junqueira-de-Azevedo et al. 2006; Pahari et al 2007; McGivern et al. 2014; Modahl et al. 2016).

மூன்று விரல் போன்ற நச்சு புரதங்களை ஏற்கும் பல்வேறு உணரிகள் (Receptors) கண்டறியப்பட்டுள்ளன. அவை, கால்சியம் குழாய் புரதங்கள் (L-type Calcium channels), செல்

இணைப்பு புரத உணரிகள் (Integrins) (72), நிகோடின் அசிட்டைல்கோலைன் உணரிகள் (Nicotinic acetylcholine receptors), மஸ்கரினிக் அசிட்டைல்கோலைன் உணரிகள் (Muscarinic acetylcholine receptors) (73), இரத்த உறைவு காரணி-VIIa (Blood coagulation factor-VIIa) (74) மற்றும் அட்ரெனெர்ஜிக் உணரிகள் (Adrenergic receptors) (75). இந்த நச்சுதன்மை கொண்ட நச்சானது மூளையை செயலிழக்கவும் (Neurotoxin), இதயத்தை செயலிழக்கவும் (Cardiotoxin), செல்களை அழிக்கவும் (Cytotoxin) மற்றும் இரத்தத்தை உறையவிடாமல் (Anti-coagulant) செய்யும் தன்மையைக் கொண்டுள்ளது (76). மேலும், பின் இணைப்பு நியூரான் பகுதியில் (Post-synaptic) செயல்படும் மூளையை செயலிழக்க செய்யும் நச்சானது (a-neurotoxin) அதிவிரைவில் அயனிகளை கடத்தும் குழாயை (Ion channels) கட்டுப்படுத்துவதின் மூலமாக இரை விலங்குகளை முழுவதுமாக செயலிழக்கச்செய்கின்றது (paralyze) (77). முன் புறம் நஞ்சை செலுத்தும் பற்கள் உள்ள பாம்புகளில் மூளையை செயலிழக்க செய்யும் இந்த நச்சானது பல்லிகளுக்கும் எலிகளுக்கும் சரிசமமாக நச்சுத்தன்மைக்கொண்டதாக உள்ளது. ஆனால் பின்புறம் நஞ்சு பல் உள்ள பாம்புகளில் இதே நச்சின் செயல்பாடு வேறுபட்டு இருக்கின்றது (78).

மேலும், மாம்பா விரியனில் (Dendroaspis polylepis polylepis) உள்ள மூன்று விரல் போன்ற நச்சு புரதமானது (Mambalgin) அமிலத்தை உணரும் அயனிகளை கடத்தும் குழலை (Acid-sensing ion channels) கட்டுப்படுத்துவதின் மூலமாக சிறந்த வலி நிவாரணியாகவும் மார்ப்பின் (Morphine) போன்றும் செயல்படுகின்றது. இதன் (Mambalgin) பக்க விளைவுகள் மார்ப்பினைவிட மிகமிகக்குறைவாகவும் உடலால் ஏற்றுக் கொள்ளும் தன்மையும் அதிகமாகவும் இருப்பதினால் இது சிறந்த வலி நிவாரணியாக (Analgesic) பயன்படுகின்றது (Sylvie Diochet et al., 2012).

## செல் இணைப்பை தடுக்கும் புரதம் (Disintegrin)

பாம்பின் நஞ்சில் இருக்கும் செல் இணைப்பை தடுக்கும் புரதமானது மூலக்கூறு எடை குறைந்ததும், குறிப்பிட்ட மூன்று அமினோ-அமிலங்களைக்கொண்டதும் (RGD-containing, Arg-Gly-Asp) மற்றும் சிஸ்டீன் அதிகம் கொண்ட சிறிய அளவிலான புரதங்களையும் (Peptide) கொண்டுள்ளது. இந்த செல் இணைப்பை தடுக்கும் புரதமானது, செல் இணைப்பு புரத உணரியுடன் (Integrin) வினைபுரியும் தன்மைக்கொண்டது (Extra-cellular adhesion). மேலும் இந்த புறவெளிப்பு புரதமானது வேறுபட்ட இரட்டை மூலக்கூறுகளைக்கொண்டது (Heterodimer, contains  $\alpha$  and  $\beta$  subunits). செல் இணைப்பை தடுக்கும் புரதமானது குறிப்பிட்ட செல்லை புறவெளியுடன் இணைக்கும் புரதத் துடன் ( $\beta 1$  and  $\beta 2$ ) மட்டுமே இணைந்து அதன் வினைப்புரியும் தன்மையை தடுக்கின்றது.

மேலும் இது செல்லின் முக்கிய நிகழ்வுகளை இயக்கும் சமிக் கைகளை (cellular signal transduction) கடத்துகின்றது. இதன் மூலமாக செல் இணைப்பை தடுக்கும் புரதமானது செல்லின் முக்கியமான நிகழ்வுகளை கட்டுப்படுத்தும் காரணியாக செயல்படும் தன்மையை பெற்றுள்ளது (79-80).

செல் இணைப்பை தடுக்கும் புரதமானது (40 முதல் 100 வரையிலான அமினோ-அமில மூலக்கூறுகளைக்கொண்டது) இரத்த தட்டுக்களில் உள்ள இரத்த உறைவு காரணியின் உணரிகளையும் (Platelet Fibrinogen receptor) செல் இணைப்பு புரத உணரி-IIb/IIIa-களையும் (Integrin-IIb/IIIa) அதன் செயல்பாடுகளை கட்டுப்படுத்தும் காரணியாக செயல்படுகின்றன (81). மேலும் ஒருசில செல் இணைப்பை தடுக்கும் புரதமானது (with dimeric disintegrins with non-RGD sequence) இரத்தத்தட்டுக்களை ஒன்று திரட்ட விடாமல் செய்கின்றது (82-85). இந்த செல் இணைப்பை தடுக்கும் புரதமானது அதன் சல்பைடு பிணைப்பையும் (di-sulfide bridges), நீளத்தையும் (length of peptide), மூலக்கூறு

பகுதியையும் (domain) மற்றும் பல்சேர்மங்களை (multimer) பொருத்தும் ஐந்து வகையாக பிரிக்கப்படுகின்றது.

சுருட்டை விரியனில் (Saw-scaled viper) உள்ள செல் இணைப்பை தடுக்கும் புரதமானது (Schistatin) ஒரே மாதிரியான இரட்டை மூலக்கூறு களைக்கொண்டுள்ளது (Homo-dimer). மேலும் இந்த மூலக்கூறுகளானது சல்பைடு பிணைப்பின் மூலமாக இணைந்துள்ளன (86-87). இந்த புரதமானது செல் இணைப்பு புரத உணரிகளை-allb/ $\beta 3$  மற்றும் av/ $\beta 3$ -யுடன் (allb/ $\beta 3$  and av/ $\beta 3$  integrins) (87) சேர்ந்து அதன் செயல்படும் தன்மையை கட்டுப்படுத்துகின்றது. இந்த புரதமானது அதிகமாக விரியன் வகை பாம்புகளில் காணப்படுகின்றது (88) மேலும் இது தனித் தன்மையுடன் செல்களை அதன் புறவெளியுடன் இணைக்கும் புரத உணரிகளுடன் வினைப்புரிந்து அதனை செயல்படவிடாமல் தடுக்கின்றது (89-90).

செல் இணைப்பை தடுக்கும் புரதமானது குறிப்பாக இரத்த தட்டின் சர்க்கரை மூலக்கூறுகள் கொண்ட புரத உணரிகளுடன் (platelet glycoprotein receptor IIb/IIIa) மட்டுமே இணையும் தன்மைக்கொண்டது. இந்த இணைப்பை தடுக்கும் புரதம், இரத்த உறைக்காரணி சார்ந்த இரத்தத் தட்டுக்கள் ஒருங்கிணைவதை திராம்பின், முச்சுருள் புரதம் (Collagen), அடினோசின்-டை-பாஸ்பேட் (ADP), எபினஃபிரின் (Epinephrine) போன்ற மூலக்கூறுகளின் துணையுடன் தடுக்கின்றது 91-93-ல். மிகக்குறைந்த செறிவாக (low concentration; nanomolar range) இருக்கும்போதே இந்த செல் இணைப்பை தடுக்கும் புரதங்களானது (echistatin and kistrin) செல்லை அதன் புறவெளியுடன் இணைக்கும் புரதங்களின் செயல்பாடுகளை கட்டுப்படுத்துகின்றன. மேலும் இவை இரத்தத் தட்டுக்கள் ஒருங்கிணைவதை தடுப்பதினாலும் (in in-vivo-உயிருள்ள மாதிரி களில்) மற்றும் குறைந்த செயல்படும் ஆயுட்காலம் கொண்டதாலும் மிக சிறந்த மற்றும் பக்க விளைவில்லா மருந்தாகும் செயல்படும்

தன்மையை பெற்றுள்ளன (91). தற்போது, சுருட்டை விரியனில் இருக்கும் மற்றொரு செல் இணைப்பை தடுக்கும் புரதமானது (Echistatin) குறைந்த செறிவில் எலும்பு செல்களை அழித்து உட்கொள்ளும் (Bone resorption) செயலை தடுக்கின்றது (94). எனவே இவை எதிர்காலத்தில் எலும்புருக்கி நோய் மற்றும் காசநோய் போன்ற வற்றிக்கு மருந்தாக பயன்படலாம்.

சர்க்கரையுடன் வினைபுரியும் புரதங்கள் (C-type Lectin)

பாம்பு நஞ்சில் அதிக அளவு சர்க்கரையுடன் வினைபுரியும் புரதங்கள் இருக்கின்றன. இவை இரத்தப்போக்கை தடுக்கவும் (Hemostasis), இரத்தத்தை உறைய வைக்கவும் (Blood coagulation), இரத்த தட்டுக்களை செயல்படுத்தவும் மேலும் பல விதமான செயல்பாடுகளை செய்கின்றன. பாம்புகளின் நஞ்சில் உள்ள இந்த சர்க்கரையுடன் வினைபுரியும் புரதங்கள் 15 முதல் 40 % வரை அமினோ-அமிலங்களின் ஒத்தத் தன்மையை (Sequence homology) பெற்றுள்ளன (95). இது நொதிப்பான்களற்ற (Non-enzymatic) புரத வகையை சார்ந்தவை. ஆனால் கால்சியம் அயனியானது இந்த புரதத்தை சர்க்கரையுடன் வினைபுரியும் அமினோ-அமிலங்களுடன் (Asparagine-Asn and Glutamin-Gln) இணைய அவசியம் தேவைப்படுகின்றது (96).

மேலும் கால்சியம் அயனி இந்த புரத்தில் இல்லையெனில் இவை சர்க்கரையுடன் வினைபுரியும் தன்மையை இழக்கின்றன (எடுத்துக் காட்டாக: கலக்டோஸுடன் (Galactose) வினைபுரியும் தன்மையை) (97). இந்த சர்க்கரையுடன் வினைபுரியும் புரதங்கள் இரு வேறு மூலக்கூறுகளால் ஆன இரட்டை அமைப்பை கொண்டுள்ளன (Heterodimer of  $\alpha$  (MW ~14-15 kDa) and  $\beta$  (MW ~13-14 kDa)). மேலும் சகப்பிணைப்பு மற்றும் சகப்பிணைப்பற்ற இணைப்பினால் இந்த இரு மூலக்கூறுகள் சேர்ந்து பல்சேர்மங்களை உருவாக்குகின்றன ( $\alpha/\beta$ ,  $(\alpha/\beta)_2$  and  $(\alpha/\beta)_4$  C-type lectin-like structures). ஆனால், இந்த புரதத்தின் ஒரே மாதிரியான இரட்டை மூலக்கூறு

அமைப்பானது (homodimer) சல்பைடு பிணைப்பினால் உருவாகின்றன (98).

பொதுவாக, சர்க்கரையுடன் வினைபுரியும் புரதங்கள் உட்கொள்ளுதல் (Endocytosis), செல்-செல் இணைப்பு (Adhession), நோய்க்கிருமிகளை செயலிழக்கச் செய்தல் (Pathogen neutralization) போன்ற வேலைகளைச் செய்கின்றன (99). குறிக்கோள்களைக்கொண்டு செயல்பாடும் இந்த புரதங்கள் செல் சவ்வின் உணரிகள் (Membrane receptor), இரத்த உறைதலுக்கான காரணிகள் (Coagulation factors) மற்ற இரத்த உறைதலில் பங்கு பெறும் புரதங்களுடன் வினைபுரிகின்றன.

இவை இரத்த தட்டுக்களை தூண்டவும் அதன் திரட்டலை (aggregation) ஊக்குவிக்கும் மூலக்கூறுகளான; வான் வில்லிபிரண்ட் காரணியுடன் இணையும் (van Willebrand factor) சர்க்கரை மூலக்கூறு கொண்ட புரதம்-Ib (GPIb; Glycoprotein), முச்சுருள் புரதத்துடன் (Collagen) இணையும் சர்க்கரை மூலக்கூறு கொண்ட புரதம்-VI (GPVI), செல் இணைப்பு புரத உணரி (Integrin- $\alpha 2\beta 1$ ) மற்றும் செயல்படாத இரத்த இழை புரதத்தின் (Fibrinogen) உணரி (Integrin- $\alpha 2\beta 3$ ) போன்ற மூலக்கூறுகளுடன் வினைபுரிந்து அதன் பல் நிலை செயல்முறைகளில் பங்குகொள்கின்றன. சில சர்க்கரையுடன் வினைபுரியும் புரதங்கள் திராம்பின் செயல்பாட்டை கட்டுபடுத்தவும் மேலும் மற்றவை இரத்தம் உறைக்க காரணிகளை கட்டுப்படுத்தி எந்த விதமான துணைக்காரணிகளுமின்றி இரத்த உறைவை தடுக்கும் காரணியாக செயல்படுகின்றது (100). குறிப்பாக கலக்டோஸுடன் (சர்க்கரை; Galactose-specific) வினைபுரியும் புரதங்கள் முன்கு பாம்பில் (rattlesnake; *Crotalus atrox*) இருந்தும் பிரேசிலின் குழி விரியனில் (*Bothrops jararaca*) இருந்தும் மற்றும் பிற நஞ்சு பாம்புகளில் இருந்தும் கண்டறியப்பட்டுள்ளது (Hirabayashi et al., 1991), *B. jararaca* (Ozeki et al., 1994).

சர்க்கரையுடன் வினைபுரியும் புரதங்களின் மூலக்கூறு அமைப்பானது குறிப்பிட்ட மூன்று

அமினோ-அமிலங்களின் செயல்பகுதியை (CDR motif; group VII C-type lectin family) கொண்டுள்ளது. இவை பலவகையான உடலியல் செயல்பாடுகளை குறிப்பாக இரத்தம் உறைக்காரணிகளுடனும் இரத்த தட்டுக்களுடனும் வினைபுரிந்து இரத்தம் உறைதலுக்கு (homostasis) திராம்பின் மூலமான (thrombosis) செயல்பாட்டுக்கு காரணமாக இருக்கின்றன. இந்த சர்க்கரையுடன் வினைபுரியும் புரதங்கள் அதன் செயல்பாடுகளைப் பொருத்து நான்கு வகையாக பிரிக்கப்படுகின்றது.

அவை; 1. சர்க்கரையுடன் வினைபுரியும் புரதங்கள் (Lectins), 2. இரத்தம் உறை புரதங்கள் (Coagulant proteins), 3. இரத்த தட்டுக்களை திரட்டுதலை தூண்டும் புரதங்கள் (Platelet aggregation agonist) மற்றும் 4. (Platelet aggregation antagonists) இரத்த தட்டுக்களை திரட்டுதலை தடுக்கும் புரதங்கள் [Namely, (i) Lectins (Homodimer, PDB ID: 1MUQ) bind to galactose (sugar molecule), (ii) Anticoagulant protein (Homodimer of  $\alpha/\beta$  subunits; PDB ID: 11XX, 1BJ3) interacts with factor IX/X, (iii) platelet aggregation agonist (PDB ID: 1UMR, 1FVU, 11JK) protein regulates GPIa/IIa, GPVI, GPIb, vWF(GPIb) and (iv) platelet aggregation antagonists (PDB ID: 1C3A, 1UKM) have interaction with GPIb, GPIa/IIa]. இந்த புரதங்களின் உடலியல் மற்றும் உயிரியல் செயல்பாடுகளை விரிவாக புரிந்துகொள்ள மேலும் பல்வேறு ஆராய்ச்சிகளை மேற்கொள்ள வேண்டியுள்ளது.

சிஸ்டின் மிகுதியான சுரப்பு புரதங்கள் (Cysteine-rich secretory proteins)

சிஸ்டின் மிகுதியான சுரப்பு புரதங்கள் அதிக அளவில் நஞ்சுப் புரதங்களில் காணப்படுகின்றன. இந்த சுரப்பு புரதங்கள் அமினோ-அமில தொடர்களிலும் அதன் மூலக்கூறு அமைப்புகளிலும் அதிக ஒற்றுமையைக்கொண்டுள்ளன. மேலும் பதினாறு சிஸ்டின் அமினோ-அமிலங்கள் மூலமாக எட்டு சல்பைடு பிணைப்புகளை

அதனுடைய உருவ அமைப்பை உறுதிப்படுத்துவதற்காக (structural fold) உருவாக்குகின்றன. இந்த சிஸ்டின் மிகுதியான சுரப்பு புரதங்கள் சுழல்வடிவ நியூக்ளியோடைடுகள் மூலமாக அயனிகளைக் கடத்தும் குழாய் புரதங்களுடன் இணையவும், (cyclic nucleotide-gated ion channels) (101), வழவழப்பான தமனி தசை சுருக்கத்தை கட்டுபத்தவும் (102) சார்க்கோப்ளாஸ்மிக் ரெக்டிகுலத்தில் இருந்து கால்சியம் வெளிவருவதை தடுக்கவும் (103) மற்றும் நியூரானில் உண்டாகும் கால்சியம் மூலம் உருவாகும் மின்சாரத்தை தடுக்கவும் உதவுகின்றன (104).

சிஸ்டின் மிகுதியான சுரப்பு புரதங்கள் நஞ்சுள்ள பாம்புகளில் (Elapidae, Viperidae and Colubridae venomous snakes) இருந்தும் (102, 105), மெக்ஸிகன் நஞ்சுள்ள பல்லியில் (Heloderma horridum horridum) இருந்தும் (106) கண்டறிந்து அதன் குணாதிசியங்களை ஆராய்ந்துள்ளனர். பாம்புகளிலுள்ள சிஸ்டின் மிகுதியான சுரப்பு புரத மூலக்கூறுகளின் பரிணாம மாற்றமானது பல்லிகளில் உள்ளதை விட அத்தீத சாதகமான தேர்வுக்கு (positive selection) ஆட்பட்டுள்ளதாக ஆராய்ச்சியின் முடிவுகள் தெரிவிக்கின்றது (107). பிரேசிலின் பெடகோனியன் பாம்பின் செறிவு அதிகமுள்ள சிஸ்டின் மிகுதியான சுரப்பு புரதமானது எலிகளின் காலினுடைய பின்பகுதி சதையிலுள்ள (gastrocnemius muscle; calf muscle) செல்களை சிதைக்க (necrotic) செய்கின்றன.

மேலும் இவை நீர்க்கட்டு (edema), இரத்தப் போக்கு (hemorrhage), இரத்த தட்டுகளின் திரட்டு (blood platelet aggregation) போன்ற செயல்பாடுகளில் எந்தவிதமான பாதிப்பையும் ஏற்படுத்தவில்லை (Peichoto et al., 2009) என்று ஆய்வு முடிவு தெரிவிக்கின்றன (108).

நஞ்சில் இருந்து பெறப்பட்ட நோய் சிகிச்சைக்கு பயன்படும் மருந்துகள் (Therapeutic drugs from Venom)

பல்வேறு விலங்குகளில் இருந்து கண்டறியப்

பட்டுள்ள நஞ்சு புரதங்களும் துண்டு புரதங்களும் (proteins/peptides) பல நோய்களுக்கும் குறைபாடுகளுக்கும் மருந்தாக பயன்படும் தன்மையைப் பெற்றுள்ளன. மேலும் பயனுள்ள நோய் சிகிச்சைக்கு பயன்படும் புரத மூலக்கூறுகள் விலங்குகளின் நஞ்சில் மிகுதியாகவுள்ளன. ஆனால் அவற்றை ஆராய்ந்து கண்டறிவதில் பல்வேறு சவால்களும் கடினமும் உள்ளது. அவற்றை கண்டடைவதின் மூலமாக மனிதர்

களுக்கு ஏற்படும் உயிர்க்கொல்லி நோய்களுக்கு பெரும் வரபிரசாதமாக அமையும்.

இதுவரை விலங்குகளின் நஞ்சில் இருந்து கண்டுபிடிப்பட்டு மருத்துவ சோதனையில் உள்ளதும் (under clinical trials; UCT) மற்றும் மருத்துவ பயன்பாட்டில் உள்ள மருந்துகள் பற்றிய விவரங்கள் கீழே கொடுக்கப்பட்டுள்ளன.

**அட்டவணை 1 : அங்கீகரிக்கப்பட்ட மற்றும் சோதனையில் உள்ள மருந்துகள்**

மருந்து பெயர்	உயிரியின் பெயர்	செயல்படும் விதம்	மருத்துவ பயன்பாடுகள்
கேப்டோபிரில் Captopril (CAPOTEN)	பிரேசிலின் குழி விரியன் (Jararaca pit viper; <i>Bothrops jararaca</i> )	ஆஞ்சியோடென்சின் மாற்றும் நொதிப்பனை கட்டுபத்தும் மூலக்கூறு Angiotensin-converting enzyme inhibitor	இரத்த கொதிப்பு மற்றும் இருதயம் செயலிழப்பு Hypertension and cardiac failure
எனலாபிரில் Enalapril (VASOTEC)	பிரேசிலின் குழி விரியன் (Jararaca pit viper; <i>Bothrops jararaca</i> )	ஆஞ்சியோடென்சின் மாற்றும் நொதிப்பனை கட்டுபத்தும் மூலக்கூறு Angiotensin-converting enzyme inhibitor	இரத்த கொதிப்பு மற்றும் இருதயம் செயலிழப்பு Hypertension and cardiac failure
எக்ஸினாடைட் Exenatide (BYETTA)	அசுர பல்லி (Gila monster lizard; <i>Heloderma suspectum</i> )	குளுக்கோன் போன்ற துண்டு புரத உணரையை தூண்டும் மூலக்கூறு Glucagon-like peptide-1 receptor agonist	நீர்மீவு நோய் வகை-2 Type 2 diabetes mellitus
ஜிகோனோடைட் Ziconotide (PRIALT)	மந்திர கூம்பு நத்தை (Magical cone marine snail; <i>Conus magus</i> )	கால்சியம் குழாயை கட்டுபத்தும் மூலக்கூறு Ca <sub>v</sub> 2.2 (Calcium) channel antagonist	வலியை கட்டுப்படுத்தும் நிவாரணியாக பயன்படுகின்றது. Management of severe pain
பிவலிரூடின் Bivalirudin (ANGIOMAX)	European medicinal leech ( <i>Hirudo medicinalis</i> )	திராம்பினோடு நிரந்தரமாக இணையும் மூலக்கூறு Reversible direct thrombin inhibitor	இரத்தம் உறையவிடாமல் செய்யும் மூலக்கூறு (ஊசித்துளைடைய இருதய தலையீடு); Anticoagulant in percutaneous coronary intervention)
லெபிரூடின் Lepirudin (REFLUDAN)	ஐரோப்பியன் மருத்துவ அட்டை (European medicinal leech; <i>Hirudo medicinalis</i> )	திராம்பினோடு நிரந்தரமாக இணையும் மூலக்கூறு Binds irreversibly to thrombin	இரத்தம் உறையவிடாமல் செய்யும் நிகழ்வுக்கு ஹப்பாரின் உதவியுடன் குறைவான இரத்த தட்டுக்கள் மற்றும் இரத்தம் தமனிகளில் உறைதல் Anticoagulation in heparin-associated thrombocytopenia; thromboembolic disease
டெசிரூடின் Desirudin (IPRIVASK)	ஐரோப்பியன் மருத்துவ அட்டை (European medicinal leech; <i>Hirudo medicinalis</i> )	தனித்துவமாகவும் நிரந்தரமாகவும் திராம்பினை கட்டுப்படுத்தும் மூலக்கூறு Selective and near- irreversible inhibitor of thrombin	தமனிகளில் இரத்த அடைப்பை கட்டுப்பாடும் செயல் Prevention of venous thrombotic events
டைரோஃபைபன் Tirofiban (AGGRASTAT)	சுருட்டை விரியன் (Saw-scaled viper; <i>Echis carinatus</i> )	செயல்படாத இரத்த இழை புரத்ததை சர்க்கரைப் புரதம்-IIb/IIIa உணரியுடன் இணைவதை தடுக்கும் காரணி Antagonist of fibrinogen binding to the GPIIb/IIIa receptor	கடுமையான இருதய நோய் Acute coronary syndrome
எப்திபாட்டைட் Eptifibatid (INTEGRILIN)	தென்கிழக்கு அமெரிக்கவின் குழி விரியன் (Pigmy rattlesnake; <i>Sistrurus miliarius</i> )	இரத்த இழை புரதம், இரத்த உறைதலுக்கான சர்க்கரைப் புரத காரணி மற்றும் பிற மூலக்கூறுகளையும் சர்க்கரைப் புரதம்-IIb/IIIa உணரியுடன் இணைவதை தடுக்கும் Prevents binding of fibrinogen, von Willebrand factor, and other adhesive ligands to GPIIb/IIIa	கடுமையான இருதய நோய் கரோனரி வால்வு விரிவாக்கம் (Angioplasty) Acute coronary syndrome Percutaneous coronary intervention
பாட்ரோலோஃபின் Batroxobin (DEFIBRASE)	சட்டி தலை விரியன் Common lancehead snake ( <i>Bothrops atrox</i> ) or Brazillian lancehead snake ( <i>Bothrops moojeni</i> )	செயல்படாத இரத்த இழை புரத்தின் முதல் பகுதியை (α) துண்டாக்குகிறது Cleaves α-chain of fibrinogen	கடுமையான மூளை திசுக்கள் செயலிழப்பு; மார்பு முடக்கு வலி; திடீர் காது கேளாமை Acute cerebral infarction; unspecific angina pectoris; sudden deafness
இரத்த தட்டு களிம்பு Platlet gel (PLATELTEX-ACT)	சட்டி தலை விரியன் Common lancehead snake ( <i>Bothrops atrox</i> )	செயல்படாத இரத்த இழை புரத்தின் முதல் பகுதியை (α) துண்டாக்குகிறது Cleaves α-chain of fibrinogen	இரத்தத்தை களிம்பு உடலின் மேற்பகுதிக்கு மருந்தாக பயன்படும் Gelification of blood for topical applications
இரத்த இழை மேற்பூச்சு Fibrin sealant (VIVOSTAT)	பிரேசிலின் சட்டி தலை விரியன் Brazillian lancehead snake ( <i>Bothrops moojeni</i> )	செயல்படாத இரத்த இழை புரத்தின் முதல் பகுதியை (α) துண்டாக்குகிறது Cleaves α-chain of fibrinogen	அறுவை சிகிச்சைக்கு பயன்படும் ஒப்புமை உடைய இரத்த இழை மேற்பூச்சு Autologous fibrin sealant in surgery
திராம்பின் போன்ற நொதிப்பான்கள் Thrombin-like enzymes	தென்கிழக்கு ஆசியா மற்றும் சைபிரியாவின் குழி விரியன் Chinese moccasin snake	செயல்படாத இரத்த இழையை தூண்டும் நொதிப்பான் Fibrinogenase	திராம்பினை கட்டுப்படுத்தும் காரணி; இரத்த இழை புரதங்களின் மீச்சேர்மத்தை தடுத்து தமனிகளின்



	<i>(Deinagkistrodon acutus)</i> or Siberian pit viper snake <i>(Gloydius halys)</i> or Ussuri mamushi viper <i>(Gloydius ussuriensis)</i>		இரத்த உறைவை தடுக்கும் (Thrombus). Antithrombotic; defibrinating agent for the treatment and prevention of thromboembolic disease
இரத்த உறைவை தூண்டும் நொதிப்பான் Hemocoagulase (REPTILASE)	சாதாரண மற்றும் பிரேசிலின் ஈட்டி தலை விரியன் Common lancehead snake ( <i>Bothrops atrox</i> ) or Jararaca pit viper snake ( <i>Bothrops jararaca</i> ) or Brazilian lancehead snake ( <i>Bothrops moojeni</i> )	செயல்படாத இரத்த இழை புரத்தின் முதல் பகுதியை (0), இரத்த உறைக்காரணி-X மற்றும் சார்பு திராம்பினையும் துண்டாக்கி செயல்படும் புரதமாக மாற்றுகின்றது  Cleaves Aα-chain of fibrinogen; factor X and/or prothrombin activation	நோயிலும் அறுவை சிகிச்சையிலும் இரத்த இழப்பை தடுப்பதற்க்காக பயன்படுகின்றது  prophylaxis and treatment of hemorrhage in surgery
மருத்துவத்திற்கான அட்டை வைத்தியம் Medicinal leech therapy	ஐரோப்பாவின் மருத்துவ அட்டை European medicinal leech ( <i>Hirudo verbana</i> ) or other species	இரத்த தட்டுக்கள் திரளுவதையும் இரத்த உறைவின் பலநிலைகளை தடுக்கின்றது  Inhibits platelet aggregation and the coagulation cascade	தோல் ஓட்டு மற்றும் அறுவை சிகிச்சை skin grafts and reattachment surgery
மாம்பாவின் நாடரியுரேடிக் புரதம் Dendroaspis natriuretic peptide (cenderitide, CD-NP) Capricor Therapeutics	கிழக்கு பகுதியின் பச்சை மாம்பா விரியன் Eastern green mamba snake ( <i>Dendroaspis angusticeps</i> )	இரத்த தட்டுக்கள் திரளுவதையும் இரத்த உறைவின் பலநிலைகளை தடுக்கின்றது Inhibits platelet aggregation and the coagulation cascade	மாரடைப்பு Congestive cardiac arrest (UCT-2016; மருத்துவ சோதனையில்)
கடற்பஞ்சுவின் நச்சு Stichodactyla toxin ShK (dalazatide, ShK-186) Kineta	சூரிய கடற்பஞ்சு Sun sea anemone ( <i>Stichodactyla helianthus</i> )	பொட்டாசியம் குழாய் கடத்தியை கட்டுப்படுத்தி  K <sub>v</sub> 1.3 channel antagonist	தோலை பாதிக்கும் மூட்டு அழற்சி, நரம்பு மண்டலத்தை பாதிக்கும் (demyelination) நோய், நாள்பட்ட தன்னுடல் நோய் எதிர்ப்பு மூட்டு வாதம் (அழற்சி) psoriatic arthritis, multiple sclerosis, lupus, rheumatoid arthritis, and other autoimmune diseases (UCT-2016; மருத்துவ சோதனையில்)
க்ளோராடாக்சின் Chlorotoxin (BLZ-100, TM-601) Blaze Bioscience	மஞ்சள் தேள் Deathstalker (Yellow scorpion) ( <i>Leiurus quinquestriatus</i> )	செல் சவ்வின் உலோகத்தால் புரத்ததை சிதைப்பான்கள், கிளையோமா செல்லின் குளோரின் கடத்து குழாய் புரதங்களின் செயல்பாட்டை கட்டுப்படுத்தும்  Binds to membrane type-1 matrix metalloproteinase (MMP), MMP-2 matrix MMP-2, tissue inhibitor of metalloproteinase-2, CLC-3 Cl-channel in glioma cells and other tumors of neuro ectodermal origin	கிளையோமா மற்றும் மூளை புற்றுநோய்க்கு மருந்தாக பயன்படும் glioma and other central nervous system tumors (UCT-2016; மருத்துவ சோதனையில்)
சாரிசிடின் Soricidin (SOR-C13) Soricimed	வடக்கு பகுதியின் மூஞ்சுறு Northern short-tailed shrew ( <i>Blarina brevicauda</i> )	கால்சியம் குழல் கடத்தி புரத செயலை கட்டுப்படுத்தும்  Inhibitor of the Ca <sup>2+</sup> -selective transient receptor potential channel TRPV6	கருப்பை மற்றும் பிற வகை புற்றுநோய்கள் Ovarian and other cancers (UCT-2016; மருத்துவ சோதனையில்)

இங்கு, மருத்துவ சோதனையில் இருப்பவை என்று குறிப்பிட்டவை இன்னும் மருந்தாக வெளிவரவில்லை (UCT stands for "under clinical trials". மேலும் விவரங்களுக்கு பார்க்க: [http://zoltantakacs.com/venom\\_medicines\\_snake\\_toxin\\_drugs\\_zoltan\\_takacs.shtml](http://zoltantakacs.com/venom_medicines_snake_toxin_drugs_zoltan_takacs.shtml))

## முடிவுரை

நஞ்சு புரதங்களின் செறிவின் அளவு மற்றும் மூலக்கூறு தன்மையே ஒவ்வொரு நஞ்சுள்ள விலங்கின் நச்சு தன்மையும் உயிர்கொல்லும் தன்மையையும் தீர்மானிக்கின்றன. மேலும் அதில்

உள்ள ஒவ்வொரு புரதத்தின் தனித்துவமான செயல்பாடுகளையும் மூலக்கூறு பரிணாமத்தையும் தெளிவாக அறிந்துக்கொள்ள வேண்டியது மிகவும் அவசியமானதாகின்றது. நஞ்சுள்ள விலங்குகளால் மனித வாழ்வும் பாதிப்புக்

குள்ளாகின்றது (ஒரு மில்லியனுக்கு மேலான வர்கள் பாம்பு கடி மற்றும் மற்ற விலங்குகளின் நஞ்சால் பாதிப்புக்கும் உயிரிழப்புக்கும் ஆளாகின்றனர்). இதே நஞ்சு புரதங்கள் குறிப்பிட்ட நோய்களுக்கு தேவையான மாறுதல்களோடு புரதமாகவோ துண்டு புரதமாகவோ (பெப்டைடாகவோ) கொடுக்கும்போது உயிர்காக்கும் மருந்துகளாகவும் பயன்படுகின்றது. நஞ்சு புரதங்களைப்பற்றி ஓரளவே தெரிந்துள்ள நிலையில் மேலும் மற்ற புரதங்களின் முழுமையாக செயல்பாடுகளையும் வினைபுரியும் முறைகளையும் தெரிந்துகொண்டால் மருத்துவ குணமுள்ள (for

many diseases and cancers) புரதங்களை தெரிவு செய்வது இருக்கும். இன்னும் 20 மில்லியனுக்கு மேற்பட்ட நச்சு புரத்தங்கள் 1 லட்சத்திற்கும் மேற்பட்ட நஞ்சுள்ள விலங்குகளில் இருந்து அறியப்படாமல் உள்ளன. பல்லுயிர்களின் நஞ்சுப்புரதங்கள் தற்கால நோய்களை தீர்க்கும் மருந்துகளுக்கு வற்றாத கருவூலமாக திகழ்கின்றது (109).

மேலும் அவற்றின் மூலக்கூறு பண்புகளைப் பொருத்தும் மருத்துவ சோதனைக்கு பிறகும் உயிர்கொல்லும் நஞ்சானது உயிர் காக்கும் மருந்தாக பயன்படுகின்றது.

### மேற்கோள்கள் :

1. Reyes-Velasco, J., et al., Expression of venom gene homologs in diverse python tissues suggests a new model for the evolution of snake venom. *Molecular biology and evolution*, 2015. 32(1): p. 173-183.
2. Junqueira-de-Azevedo, I.L., et al., Venom-related transcripts from Bothrops jararaca tissues provide novel molecular insights into the production and evolution of snake venom. *Molecular biology and evolution*, 2015. 32(3): p. 754-766.
3. Olivera, B.M., et al., Peptide neurotoxins from fish-hunting cone snails. *Science*, 1985. 230(4732): p. 1338-1343.
4. Mackessy, S.P., *Handbook of venoms and toxins of reptiles*. 2016: CRC Press.
5. Calvete, J.J., et al., Exploring the venom proteome of the western diamondback rattlesnake, *Crotalus atrox*, via snake venomomics and combinatorial peptide ligand library approaches. *Journal of proteome research*, 2009. 8(6): p. 3055-3067.
6. Mackessy, S.P., Evolutionary trends in venom composition in the western rattlesnakes (*Crotalus viridis sensu lato*): toxicity vs. tenderizers. *Toxicon*, 2010. 55(8): p. 1463-1474.
7. Fernández, J., et al., Snake venomomics of *Micrurus alleni* and *Micrurus mosquitensis* from the Caribbean region of Costa Rica reveals two divergent compositional patterns in New World elapids. *Toxicon*, 2015. 107: p. 217-233.
8. Fox, J.W. and S.M. Serrano, Structural considerations of the snake venom metalloproteinases, key members of the M12 reprolysin family of metalloproteinases. *Toxicon*, 2005. 45(8): p. 969-985.
9. Gutiérrez, J.M., et al., Hemorrhage caused by snake venom metalloproteinases: a journey of discovery and understanding. *Toxins*, 2016. 8(4): p. 93.
10. Clemetson, K.J., T. Morita, and R. Manjunatha Kini, Scientific and standardization committee communications: classification and nomenclature of snake venom C<sup>2</sup>-type lectins and related proteins. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2009. 7(2): p. 360.
11. Mackessy, S.P., Characterization of the major metalloprotease isolated from the venom of the northern pacific rattlesnake, *Crotalus viridis oreganus*. *Toxicon*, 1996. 34(11-12): p. 1277-1285.
12. Van Deenen, L. and G.H. De Haas, The substrate specificity of phospholipase A. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Specialized Section on Lipids and Related Subjects*, 1963. 70: p. 538-553.
13. Kini, R.M., *Venom phospholipase a2 enzymes*. 1997: John Wiley.
14. Doley, R., X. Zhou, and R.M. Kini, Snake venom phospholipase A2 enzymes. *Handbook of Venoms and Toxins of Reptiles*, 2010. 1: p. 173-205.
15. Babaie, M., et al., Isolation and partial purification of anticoagulant fractions from the venom of the Iranian snake *Echis carinatus*. *Acta Biochim. Pol.*, 2013. 60(1): p. 17-20.
16. Bon, C., et al., Postsynaptic effects of crotoxin and of its isolated subunits. *The FEBS Journal*, 1979. 99(3): p. 471-482.
17. Gutiérrez, J. and B. Lomonte, Phospholipase A2 myotoxins from Bothrops snake venoms. *Toxicon*, 1995. 33(11): p. 1405-1424.

18. Kemparaju, K., T. Krishnakanth, and T.V. Gowda, Purification and characterization of a platelet aggregation inhibitor acidic phospholipase A2 from Indian saw-scaled viper (*Echis carinatus*) venom. *Toxicon*, 1999. 37(12): p. 1659-1671.
19. Bharathi, A.C., S. Srinivas, and B. Syed Ibrahim, Exploring the binding mechanism and kinetics of Piperine with snake venom secretory Phospholipase A2. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 2017: p. 1-12.
20. Kini, R.M., Serine proteases affecting blood coagulation and fibrinolysis from snake venoms. *Pathophysiology of haemostasis and thrombosis*, 2006. 34(4-5): p. 200-204.
21. Nakagaki, T., P. Lin, and W. Kisiel, Activation of human factor VII by the prothrombin activator from the venom of *Oxyuranus scutellatus* (Taipan snake). *Thrombosis research*, 1992. 65(1): p. 105-116.
22. Morita, T., Proteases which activate factor X. *Enzymes from Snake Venom*, 1998: p. 179-208.
23. Tans, G. and J. Rosing, Snake venom activators of factor X: an overview. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*, 2001. 31(3-6): p. 225-233.
24. Rosing, J. and G. Tans, Inventory of exogenous prothrombin activators. For the Subcommittee on Nomenclature of Exogenous Hemostatic Factors of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thrombosis and haemostasis*, 1991. 65(5): p. 627-630.
25. Rosing, J. and G. Tans, Structural and functional properties of snake venom prothrombin activators. *Toxicon*, 1992. 30(12): p. 1515-1527.
26. Kini, R.M., T. Morita, and J. Rosing, Classification and nomenclature of prothrombin activators isolated from snake venoms. *Thromb. Haemost*, 2001. 86: p. 710-711.
27. Yamada, D., F. Sekiya, and T. Morita, Isolation and characterization of carinactivase, a novel prothrombin activator in *Echis carinatus* venom with a unique catalytic mechanism. *Journal of Biological Chemistry*, 1996. 271(9): p. 5200-5207.
28. Owen, W.G. and C.M. Jackson, Activation of prothrombin with *Oxyuranus scutellatus* (Taipan snake) venom. *Thrombosis Research*, 1973. 3(6): p. 705-714.
29. Masci, P., A. Whitaker, and J. De Jersey, Purification and characterization of a prothrombin activator from the venom of the Australian brown snake, *Pseudonaja textilis textilis*. *Biochemistry international*, 1988. 17(5): p. 825-835.
30. Speijer, H., et al., Prothrombin activation by an activator from the venom of *Oxyuranus scutellatus* (Taipan snake). *Journal of Biological Chemistry*, 1986. 261(28): p. 13258-13267.
31. Rao, V.S. and R.M. Kini, Pseutarin C, a prothrombin activator from *Pseudonaja textilis* venom: its structural and functional similarity to mammalian coagulation factor Xa-Va complex. *Thrombosis and haemostasis*, 2002. 88(4): p. 611-619.
32. Rao, V.S., S. Swarup, and R.M. Kini, The nonenzymatic subunit of pseutarin C, a prothrombin activator from eastern brown snake (*Pseudonaja textilis*) venom, shows structural similarity to mammalian coagulation factor V. *Blood*, 2003. 102(4): p. 1347-1354.
33. Rao, V.S., S. Swarup, and R.M. Kini, The catalytic subunit of pseutarin C, a group C prothrombin activator from the venom of *Pseudonaja textilis*, is structurally similar to mammalian blood coagulation factor Xa. *Thrombosis and haemostasis*, 2004. 92(3): p. 509-521.
34. Jobin, F. and M. Esnouf, Coagulant activity of tiger snake (*Notechis scutatus*) venom. *Nature*, 1966. 211: p. 873-875.
35. Chester, A. and G. Crawford, In vitro coagulant properties of venoms from Australian snakes. *Toxicon*, 1982. 20(2): p. 501-504.
36. Marshall, L. and R. Herrmann, Coagulant and anticoagulant actions of Australian snake venoms. *Thrombosis and haemostasis*, 1983. 50(3): p. 707-711.
37. Tans, G., et al., Purification and properties of a prothrombin activator from the venom of *Notechis scutatus*. *Journal of Biological Chemistry*, 1985. 260(16): p. 9366-9372.
38. Joseph, J.S., et al., Amino Acid Sequence of Trocarin, a Prothrombin Activator From *Tropidechis carinatus* Venom: Its Structural Similarity to Coagulation Factor Xa. *Blood*, 1999. 94(2): p. 621-631.
39. Joseph, J.S. and R.M. Kini, Group D prothrombin activators from snake venom are structural homologues of mammalian blood coagulation factor Xa. *Biochemical Journal*, 2003. 369(3): p. 635-642.
40. Pirkle, H. and K. Stocker, Thrombin-like enzymes from snake venoms: an inventory. For the Subcommittee on Nomenclature of Exogenous Hemostatic Factors of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thrombosis and haemostasis*, 1991. 65(4): p. 444.
41. Bell, W.R., Defibrinogenating enzymes. *Drugs*, 1997. 54(3): p. 18-31.

42. Pirkle, H., Thrombin-like enzymes from snake venoms: an updated inventory. *Thrombosis and haemostasis*, 1998. 79(3): p. 675-683.
43. Laraba-Djebari, F., M.-F. Martin-Eauclaire, and P. Marchot, A fibrinogen-clotting serine proteinase from *Cerastes cerastes* (horned viper) venom with arginine-esterase and amidase activities. Purification, characterization and kinetic parameter determination. *Toxicon*, 1992. 30(11): p. 1399-1410.
44. Aronson, D., Comparison of the actions of thrombin and the thrombin-like venom enzymes ancrod and batroxobin. *Thrombosis and haemostasis*, 1976. 36(1): p. 9-13.
45. Hutton, R. and D. Warrell, Action of snake venom components on the haemostatic system. *Blood reviews*, 1993. 7(3): p. 176-189.
46. Stocker, K. and G. Barlow, [18] The coagulant enzyme from *Bothrops atrox* venom (batroxobin). *Methods in enzymology*, 1976. 45: p. 214-223.
47. Stocker, K.F., Research, diagnostic and medicinal uses of snake venom enzymes. *Enzymes From Snake Venom*. Alaken Press, Fort Collins, CO, 1998: p. 705-736.
48. Stocker, K., et al., Protein C activators in snake venoms. *Behring Institute Mitteilungen*, 1986(79): p. 37-47.
49. Kisiel, W., et al., Characterization of a protein C activator from *Agkistrodon contortrix contortrix* venom. *Journal of Biological Chemistry*, 1987. 262(26): p. 12607-12613.
50. Klein, J.D. and F.J. Walker, Purification of a protein C activator from the venom of the southern copperhead snake (*Agkistrodon contortrix contortrix*). *Biochemistry*, 1986. 25(15): p. 4175-4179.
51. Gempeler-Messina, P., et al., Protein C activators from snake venoms and their diagnostic use. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*, 2001. 31(3-6): p. 266-272.
52. Stocker, K., H. Fischer, and J. Meier, Practical application of the protein C activator Protac from *Agkistrodon contortrix* venom. *Folia haematologica (Leipzig, Germany)*: 1928, 1987. 115(3): p. 260-264.
53. Hajjar, K., The molecular basis of fibrinolysis. *Hematology of infancy and childhood*, 1998. 2: p. 1557-1573.
54. Leonardi, A., et al., Ammodytase, a metalloprotease from *Vipera ammodytes ammodytes* venom, possesses strong fibrinolytic activity. *Toxicon*, 2007. 49(6): p. 833-842.
55. Park, D., et al., Expression and characterization of a novel plasminogen activator from *Agkistrodon halys* venom. *Toxicon*, 1998. 36(12): p. 1807-1819.
56. Sanchez, E.F., et al., Isolation of a proteinase with plasminogen-activating activity from *Lachesis muta muta* (bushmaster) snake venom. *Archives of biochemistry and biophysics*, 2000. 378(1): p. 131-141.
57. Zhang, Y., et al., A Novel Plasminogen Activator from Snake Venom PURIFICATION, CHARACTERIZATION, AND MOLECULAR CLONING. *Journal of Biological Chemistry*, 1995. 270(17): p. 10246-10255.
58. Braud, S., et al., The contribution of residues 192 and 193 to the specificity of snake venom serine proteinases. *Journal of Biological Chemistry*, 2000. 275(3): p. 1823-1828.
59. Wisner, A., S. Braud, and C. Bon, Snake venom proteinases as tools in hemostasis studies: structure-function relationship of a plasminogen activator purified from *Trimeresurus stejnegeri* venom. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*, 2001. 31(3-6): p. 133-140.
60. Kreil, G., Hyaluronidases-a group of neglected enzymes. *Protein Science*, 1995. 4(9): p. 1666-1669.
61. Stern, R. and M.J. Jedrzejewski, Hyaluronidases: their genomics, structures, and mechanisms of action. *Chemical reviews*, 2006. 106(3): p. 818-839.
62. Davies, G. and B. Henrissat, Structures and mechanisms of glycosyl hydrolases. *Structure*, 1995. 3(9): p. 853-859.
63. Markovič-Housley, Z., et al., Crystal structure of hyaluronidase, a major allergen of bee venom. *Structure*, 2000. 8(10): p. 1025-1035.
64. Ramanaiah, M., P. Parthasarathy, and B. Venkaiah, Isolation and characterization of hyaluronidase from scorpion (*Heterometrus fulvipes*) venom. *Biochemistry international*, 1989. 20(2): p. 301-310.
65. Lu, G. and L. Kochoumian, Sequence identity and antigenic cross-reactivity of white face hornet venom allergen, also a hyaluronidase, with other proteins. *Journal of Biological Chemistry*, 1995. 270(9): p. 4457-4465.

66. Wright, R., et al., Hyaluronidase and esterase activities of the venom of the poisonous brown recluse spider. *Archives of biochemistry and biophysics*, 1973. 159(1): p. 415-426.
67. Poh, C., et al., Purification and partial characterization of hyaluronidase from stonefish (*Synanceja horrida*) venom. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Comparative Biochemistry*, 1992. 101(1-2): p. 159-163.
68. Girish, K., et al., Isolation and characterization of hyaluronidase a "spreading factor" from Indian cobra (*Naja naja*) venom. *Biochimie*, 2004. 86(3): p. 193-202.
69. Szépfalusi, Z., et al., IgE-mediated allergic reaction to hyaluronidase in paediatric oncological patients. *European journal of pediatrics*, 1997. 156(3): p. 199-203.
70. Bharathi, A.C., P.K. Yadav, and B.S. Ibrahim, Sequence diversity and ligand-induced structural rearrangements of viper hyaluronidase. *Molecular BioSystems*, 2016. 12(4): p. 1128-1138.
71. Fry, B.G., et al., Isolation of a neurotoxin (?-colubritoxin) from a nonvenomous colubrid: evidence for early origin of venom in snakes. *Journal of molecular evolution*, 2003. 57(4): p. 446-452.
72. Kini, R.M., Molecular moulds with multiple missions: Functional sites in three?finger toxins. *Clinical and experimental pharmacology and physiology*, 2002. 29(9): p. 815-822.
73. Kini, R.M. and R. Doley, Structure, function and evolution of three-finger toxins: mini proteins with multiple targets. *Toxicon*, 2010. 56(6): p. 855-867.
74. Banerjee, Y., et al., Hemextin AB complex, a unique anticoagulant protein complex from *Hemachatus haemachatus* (African Ringhals cobra) venom that inhibits clot initiation and factor VIIa activity. *Journal of Biological Chemistry*, 2005. 280(52): p. 42601-42611.
75. Rajagopalan, N., et al., ?-Cardiotoxin: a new three-finger toxin from *Ophiophagus hannah* (king cobra) venom with beta-blocker activity. *The FASEB Journal*, 2007. 21(13): p. 3685-3695.
76. Rajagopalan, N., et al., Snake venom three-finger toxins, in *Handbook of venoms and toxins of reptiles*. 2009, CRC Press. p. 287-301.
77. Nirthanan, S. and M.C. Gwee, Three-finger ?-neurotoxins and the nicotinic acetylcholine receptor, forty years on. *Journal of pharmacological sciences*, 2004. 94(1): p. 1-17.
78. Modahl, C.M., *Evolution and Biological Roles of Three-Finger Toxins in Snake Venoms*. 2016.
79. Kreis, T., R. Vale, and E.D. Hay, *Guidebook to the extracellular matrix and adhesion proteins*. 1995.
80. Gould, R.J., et al., Disintegrins: a family of integrin inhibitory proteins from viper venoms. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 1990. 195(2): p. 168-171.
81. Huang, T., et al., Trigramin. A low molecular weight peptide inhibiting fibrinogen interaction with platelet receptors expressed on glycoprotein IIb-IIIa complex. *Journal of Biological Chemistry*, 1987. 262(33): p. 16157-16163.
82. Marcinkiewicz, C., et al., EC3, a novel heterodimeric disintegrin from *Echis carinatus* venom, inhibits ?4 and ?5 integrins in an RGD-independent manner. *Journal of Biological Chemistry*, 1999. 274(18): p. 12468-12473.
83. Marcinkiewicz, C., et al., Structural and Functional Characterization of EMF10, a Heterodimeric Disintegrin from *Eristocophis macmahoni* Venom That Selectively Inhibits ?5?1 Integrin†. *Biochemistry*, 1999. 38(40): p. 13302-13309.
84. Calvete, J.J., et al., Snake venom disintegrins: novel dimeric disintegrins and structural diversification by disulphide bond engineering. *Biochemical Journal*, 2003. 372(3): p. 725-734.
85. Calvete, J.J., et al., The disulfide bond pattern of catrocollastatin C, a disintegrin?like/cysteine?rich protein isolated from *Crotalus atrox* venom. *Protein Science*, 2000. 9(7): p. 1365-1373.
86. Calvete, J.J., et al., Disulphide-bond pattern and molecular modelling of the dimeric disintegrin EMF-10, a potent and selective integrin ?5?1 antagonist from *Eristocophis macmahoni* venom. *Biochemical Journal*, 2000. 345(3): p. 573-581.
87. Bilgrami, S., et al., Crystal structure of schistatin, a disintegrin homodimer from saw-scaled viper (*Echis carinatus*) at 2.5 Å resolution. *Journal of molecular biology*, 2004. 341(3): p. 829-837.
88. Saviola, A.J., C.M. Modahl, and S.P. Mackessy, Disintegrins of *Crotalus simus tzabcan* venom: Isolation, characterization and evaluation of the cytotoxic and anti-adhesion activities of tzabcanin, a new RGD disintegrin. *Biochimie*, 2015. 116: p. 92-102.

89. Saviola, A.J., et al., The disintegrin tzbacnanin inhibits adhesion and migration in melanoma and lung cancer cells. *International journal of biological macromolecules*, 2016. 88: p. 457-464.
90. Calvete, J.J., et al., Snake venom disintegrins: evolution of structure and function. *Toxicon*, 2005. 45(8): p. 1063-1074.
91. Shebuski, R., et al., Characterization and platelet inhibitory activity of bitistatin, a potent arginine-glycine-aspartic acid-containing peptide from the venom of the viper *Bitis arietans*. *Journal of Biological Chemistry*, 1989. 264(36): p. 21550-21556.
92. Musial, J., et al., Inhibition of platelet adhesion to surfaces of extracorporeal circuits by disintegrins. RGD-containing peptides from viper venoms. *Circulation*, 1990. 82(1): p. 261-273.
93. Dennis, M.S., et al., Platelet glycoprotein IIb-IIIa protein antagonists from snake venoms: evidence for a family of platelet-aggregation inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1990. 87(7): p. 2471-2475.
94. Sato, M., et al., Echistatin is a potent inhibitor of bone resorption in culture. *The Journal of Cell Biology*, 1990. 111(4): p. 1713-1723.
95. Morita, T., Structures and functions of snake venom CLPs (C-type lectin-like proteins) with anticoagulant-, procoagulant-, and platelet-modulating activities. *Toxicon*, 2005. 45(8): p. 1099-1114.
96. Clemetson, K.J., Q. Lu, and J.M. Clemetson, Snake C-type lectin-like proteins and platelet receptors. *Pathophysiology of haemostasis and thrombosis*, 2005. 34(4-5): p. 150-155.
97. Koh, D.C., A. Armugam, and K. Jeyaseelan, Snake venom components and their applications in biomedicine. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2006. 63(24): p. 3030-3041.
98. Clemetson, K.J., Snaclecs (snake C-type lectins) that inhibit or activate platelets by binding to receptors. *Toxicon*, 2010. 56(7): p. 1236-1246.
99. Ogawa, T., et al., Molecular diversity and accelerated evolution of C-type lectin-like proteins from snake venom. *Toxicon*, 2005. 45(1): p. 1-14.
100. Lu, Q., et al., Snake venom C-type lectins interacting with platelet receptors. Structure-function relationships and effects on haemostasis. *Toxicon*, 2005. 45(8): p. 1089-1098.
101. Yamazaki, Y., R.L. Brown, and T. Morita, Purification and cloning of toxins from elapid venoms that target cyclic nucleotide-gated ion channels†. *Biochemistry*, 2002. 41(38): p. 11331-11337.
102. Yamazaki, Y., et al., Cloning and characterization of novel snake venom proteins that block smooth muscle contraction. *The FEBS Journal*, 2002. 269(11): p. 2708-2715.
103. Morrisette, J., et al., Primary structure and properties of helothermine, a peptide toxin that blocks ryanodine receptors. *Biophysical journal*, 1995. 68(6): p. 2280-2288.
104. Nobile, M., et al., Helothermine, a lizard venom toxin, inhibits calcium current in cerebellar granules. *Experimental brain research*, 1996. 110(1): p. 15-20.
105. Brown, R.L., et al., Pseudechotoxin: a peptide blocker of cyclic nucleotide-gated ion channels. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1999. 96(2): p. 754-759.
106. Mochca-Morales, J., B.M. Martin, and L.D. Possani, Isolation and characterization of helothermine, a novel toxin from *Heloderma horridum horridum* (Mexican beaded lizard) venom. *Toxicon*, 1990. 28(3): p. 299-309.
107. Sunagar, K., et al., Evolution of CRISPs associated with toxicoforan-reptilian venom and mammalian reproduction. *Molecular biology and evolution*, 2012. 29(7): p. 1807-1822.
108. Peichoto, M.E., et al., Purification and characterization of a cysteine-rich secretory protein from *Philodryas patagoniensis* snake venom. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 2009. 150(1): p. 79-84.
109. Takacs, Z. and S. Nathan, *Animal venoms in medicine*. 2014. 1: p. 252-259.