

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი
ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტი

მანთაშაშვილი თემური

**„ჰიპოკამპში გლუტამატური რეცეპტორების ფუნქციური
ცვლილებები ქრონიკული სტრესის პირობებში“**

სამაგისტრო პროგრამა

ნაშრომი შესრულებულია ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის
სახელმწიფო უნივერსიტეტის, ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა
ფაკულტეტის, ბიოლოგიის დეპარტამენტის, ბიოქიმიის კათედრაზე ბიოლოგიის
მაგისტრის ხარისხის მოსაპოვებლად

ხელმძღვანელი: თსუ, ბ.მ.დ პროფ. ნანა კოშორიძე

თბილისი

2022

სარჩევი

სარჩევი	2
ანოტაცია.....	4
Annotation	5
შესავალი	6
I თავი. ლიტერატურული მიმოხილვა.....	9
I.1 სტრესი და მისი გამომწვევი ფაქტორები.....	9
I.1.1 სტრესი და მისი ფორმები.....	9
I.1.2. სოცილიალური იზოლაციით გამოწვეული სტრესი.....	14
I.2. გლუტამატური რეცეპტორები და მათი სახეები	16
I.2.1. გლუტამატი და მისი რეცეპტორები.....	16
I.2.2. გლუტამატის იონოროპული რეცეპტორები	19
I.2.2.1. NMDA რეცეპტორი, მისი აგებულება და მნიშვნელობა თავის ტვინის ფუნქციონირებაში	19
I.2.2.2. NMDA რეცეპტორის სუბერთეულები.....	22
I.2.2.3. AMPA რეცეპტორი, მისი აგებულება და სუბერთეულები.....	24
I.2.2.4. გლუტამატის კაინატური რეცეპტორები	27
I.2.3. გლუტამატის მეტაბოტროპული რეცეპტორები	29
I.2.3.1. გლუტამატის მეტაბოტროპული რეცეპტორების პირველი ჯგუფი.....	32
I.2.3.2. გლუტამატის მეტაბოტროპული რეცეპტორების მეორე ჯგუფი	32
I.2.3.3. გლუტამატის მეტაბოტროპული რეცეპტორების მესამე ჯგუფი	33
I.3. Na⁺/K⁺-ის ადენოზინტრიფოსფატაზა.....	34
I.3.1. Na ⁺ /K ⁺ -ატფ-აზას სტრუქტურა და მისი სუბერთეულები	35
I.3.2. Na ⁺ /K ⁺ -ატფ-აზას ფუნქციები და მასთან დაკავშირებული ზოგიერთი სასიგნალო გზა.....	36
I.3.3. Na ⁺ /K ⁺ -ატფ-აზას მოქმედების მექანიზმი და მისი რეგულაცია.....	40
II. კვლევაში გამოყენებული მეთოდები	42
II.1. ცხოველები და სოციალური პირობები.....	42
II.2. ღია ველის ტესტი	42
II.3. ჰიპოკამპის უჯრედებიდან პლაზმური მემბრანების მიღება.....	42
II.4. ჰორმონის დონის განსაზღვრა	43

II.5. Na ⁺ /K ⁺ -ATPase და Mg ²⁺ -ATPase აქტივობის განსაზღვრა.....	43
II.6. Na ⁺ /K ⁺ -ATP-აზას კინეტიკური პარამეტრების შეფასება	44
II.6. ვესტერ-ბლოტის ანალიზი	45
სტატისტიკური ანალიზი	45
III. მიღებული შედეგები.....	46
III.1. საკვლევი ცხოველების ფსიქო-ემოციური მდგომარეობის შესწავლა ხანგრძლივი სოციალური იზოლაციის პირობებში.....	46
III.2. ჰორმონების შემცველობა ხანგრძლივი სოციალური იზოლაციის პირობებში..	48
III.3. გლუტამატის NMDA-რეცეპტორის სუბერთეულებისა და მათი	49
ფოსფორილირების ხარისხის შესწავლა სოციალური იზოლაციის პირობებში.....	49
III.4. ჰიპოკამპის უჯრედების პლაზმური მემბრანის Na ⁺ /K ⁺ -ATPase -სა და Mg ²⁺ -ATPase-ს აქტივობის ცვლილება სოციალური იზოლაციის პირობებში	51
III.5. ჰიპოკამპის პლაზმური მემბრანის Na ⁺ /K ⁺ -ATPase-ს სუბერთეულებში ცილების რაოდენობრივი ცვლილებები ხანგრძლივი სოციალური იზოლაციის პირობებში.....	57
IV. მიღებული შედეგების განხილვა.....	58
დასკვნა	62
გამოყენებული ლიტერატურა.....	63

ანოტაცია

ხანგრძლივმა სოციალურმა იზოლაციამ შესაძლებელია ლეტალური შედეგი გამოიწვიოს როგორც ცხოველურ მოდელებში, ასევე ადამიანში, რაც გამოიხატება ორგანიზმის სხვადასხვა ქსოვილში, მათ შორის ნერვულ ქსოვილში მიმდინარე რთულ მოლეკულურ მექანიზმების ცვლილებაში. ამ კვლევაში ნაჩვენებია იქნა, რომ ხანგრძლივი, 30-დღიანი სოციალური იზოლაცია იწვევს ექსპერიმენტული ცხოველების თავის ტვინის ჰიპოკამპის პლაზმური მემბრანის NMDA-რეცეპტორის ექსპრესიის გაძლიერებას. ცნობილია, რომ NMDA-რეცეპტორი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს სინაფსური პლასტიკურობისა და მეხსიერების რეგულაციაში. მისი აქტივაცია მნიშვნელოვნად ცვლის უჯრედშიდა Na^+ -ისა და K^+ -ის კონცენტრაციას, რომელიც შემდგომში აღდგება Na^+/K^+ -ATPase-ს მოქმედებით. ჩვენს მიერ შესწავლილია 30-დღიანი სოციალური იზოლაციის პირობებში NMDA-რეცეპტორის სუბერთეულების ექსპრესიის ხარისხი ვირთაგვას თავის ტვინის ჰიპოკამპის უჯრედებში. ნანახი იქნა, რომ სოციალური იზოლაციის პირობებში შეინიშნება რეცეპტორის NMDA-N1 და NMDA-2B სუბერთეულების ექსპრესიის გაძლიერება. თუმცა ანალოგიური ცვლილებები NMDA-A2 სუბერთეულში ნანახი ვერ იქნა. ამის პარალელურად შესწავლილია Na^+/K^+ -ATPase-ს აქტივობის ცვლილებაც. ნანახი იქნა, რომ რეცეპტორისაგან განსხვავებით აღინიშნება ფერმენტის აქტივობის დაქვეითება. ვესტერ-ბლოტის ანალიზის გამოყენებით დადგინდა, რომ ფერმენტის აქტივობის ცვლილების მიზეზია მისი α -სუბერთეულის ექსპრესიის ხარისხის შემცირება.

Annotation

„Functional changes in glutamate receptors in the hippocampus under conditions of chronic stress“

Prolonged social isolation can have lethal consequences in both animal and human models, manifested in the changes of complex molecular mechanisms that take place in various tissues of the body, including the nervous tissue. This study showed that a prolonged 30-day social isolation leads to enhanced NMDA-receptor expertise of the hippocampal plasma membrane of the brain of experimental animals.

It is known that the NMDA-receptor plays an important role in the regulation of synaptic plasticity and memory. Its activation significantly alters the intracellular Na^+ and K^+ concentrations, which are subsequently restored by the action of Na^+/K^+ -ATPase. We studied the degree of expression of NMDA-receptor subunits in rat hippocampal cells under conditions of 30-day social isolation.

It has been observed that enhanced expression of the receptor NMDA-N1 and NMDA-2B subunits is observed under conditions of social isolation. However, similar changes were not observed in the NMDA-A2 subunit. In parallel, changes in Na^+/K^+ -ATPase activity have also been studied. It has been observed that in contrast to the receptor, there is a decrease in enzyme activity. Using Wester-Blot analysis, it was observed that the reason for the change in enzyme activity was a decrease in the degree of expression of its $\alpha 1$ -subunit.

შესავალი

მრავალრიცხოვანი კვლევები აჩვენებენ, რომ ორგანიზმის ხანგრძლივი სოციალური იზოლაცია მჭიდრო კავშირშია ქრონიკული სტრესის ჩამოყალიბებასთან, რაც თავის მხრივ მთელი რიგი პათოლოგიების განვითარების მიზეზი ხდება და ხშირად ლეტალურად მთავრდება[1]. ხანგრძლივი სოციალური იზოლაციით გამოწვეულ დაავადებებს მიეკუთვნება გულ-სისხლძარღვთა და საჭმლის მომწელებელი სისტემის პათოლოგიები, ორგანიზმის ჰორმონალური სტატუსის ცვლილებები და სხვა[2]. ხანგრძლივი სოციალური იზოლაცია ასევე ნერვული სისტემის ფუნქციურ ცვლილებებს იწვევს, რაც თავის მხრივ, მთელი რიგი ნეიროდეგენერაციული დაავადებების მიზეზი ხდება (Famitafreshi Karimian, 2018).

მაგალითად, ცნობილია, რომ სოციალური იზოლაციის შედეგად ადგილი აქვს კოგნიტურ და ქცევით ცვლილებებს, ჰიპოალგეზიას, აგრესიულობის ზრდას, მოძრაობითი და ორიენტაციული რეაქციების შემცირებას, მეხსიერებისა და დასწავლის გაუარესებას და სხვა პროცესებს (eraci et al., 2016; Zaletel et al., 2017) (Mohawk et al., 2012; Richards et al., 2013; Ndiaye et al., 2014) [3].

აღსანიშნავია, რომ ხშირ შემთხვევაში სოციალური იზოლაციის შედეგად წარმოქმნილი ცვლილებები ისეთი ფსიქიატრიული პათოლოგიის ანალოგიურია, როგორცაა დეპრესია, დისტიმია, დისმენზია, შფოთვა და სხვა (Molteni et al., 2010; Patel et al., 2019; Perlman et al., 2021) [4].

სოციალური იზოლაციით გამოწვეული ნეირობიოლოგიური ცვლილებები მიმდინარეობს თავის ტვინის სხვადასხვა უბანში, კერძოდ პრეფრონტალურ ქერქში, ამიგდალასა და ჰიპოკამპში. მაგალითად, ვირთაგვებში, რომლებიც გაზრდილი არიან სოციალური იზოლაციის პირობებში, ნანახია ქცევითი და ბიოქიმიური ეფექტების მნიშვნელოვანი დარღვევები, რომელიც გამოწვეულია დოფამინის რაოდენობრივი ცვლილებებით, რაც ავტორთა მოსაზრებით უკავშირდება NMDA-რეცეპტორის ფუნქციის მოშლას (Castillo-Gomez et al., 2017). სოციალური იზოლაცია წარმოადგენს ასევე აგრესული ქცევის ერთ-ერთ მიზეზს და ამ პროცესში აქტიურადაა ჩართული პრეფრონტალური ქერქი (Goodell et al., 2017). პრეფრონტალური ქერის გარდა მაღალ მგრძნობელობას სოციალური იზოლაციით გამოწვეული სტრესის მიმართ ამჟღავნებს ჰიპოკამპიც. კერძოდ, ნაჩვენებია თავის ტვინის ამ უბანში სოციალური იზოლაციის პირობებში სეროტონინერგული სისტემის მოშლა (Muchimapura et al., 2002; Muchimapura

et al., 2004). სეროტონინერგული სისტემის გარდა სოციალური იზოლაციისადმი მგრძობელობას ამჟღავნებს ასევე ჰიპოკამპის გამა-ერგული სისტემაც (Talani et al., 2016), დადგენილია, რომ 8-კვირიანი იზოლაცია გავლენას ახდენს ჰიპოკაპზე, რაც აისახება C57BL/6J-ხაზის ვირთაგვების ქცევით მახასიათებლებსა და დასწავლის ხარისხზე (Gresack et al., 2009). ჰიპოკამპის გარდა სოციალურ იზოლაციაზე პასუხისმგებელია ასევე თავის ტვინის კიდევ ერთი უბანი, კერძოდ ამიგდალა. დადგენილია, რომ 24 დღიანი სოციალური იზოლაცია იწვევს ცვლილებებს ვირთაგვას ამ სტრუქტურის შემაკავებელ ნეირონებში (Rau et al. 2015), კერძოდ შეინიშნება თავის ტვინის ნეიროტროფული ფაქტორის BDNF-ის რაოდენობრივი ცვლილებები [42].

სოციალური იზოლაცია მღრნელების თავის ტვინის ქერქსა და ჰიპოკამპში ცვლის სიგნალის გამ-ერგულ ტრანსდუქციას და ასევე გაემ-ის რეცეპტორების მუშაობას (Pinna et al. 2006), აძლიერებს ლიმბურ სისტემაში დოფამინის ფუნქციას და ცვლის ჰიპოკამპში გლუტამატის NMDA-რეცეპტორის ექსპრესიის ხარისხს და ამცირებს მეხსიერების მიმდინარეობას (Chida et al. 2006). ეს პროცესები შესაძლებელია გამოწვეული იყოს იმ სასიგნალო გზების ცვლილებით, რომლებიც განპირობებულია ამაგზნებელი და მაინჰიბირებელი პოსტსინაფსური იონოტროპული რეცეპტორებით და მათთან ასოცირებული რეგულატორული ცილებით, მაგალითად (Ras-GRF-ით Guo et al., 2009). ზოგადად Ras-ცილების ცვლილებები სოციალური იზოლაციის პირობებში ნანახია ასევე სხვა ავტორების მიერაც (Zhuravliova et al., 2009) [72].

განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევს სოციალური იზოლაციის პროცესში NMDA-რეცეპტორის მონაწილეობა. ცნობილია, რომ NMDA-რეცეპტორი წარმოადგენს იონოტროპულ გლუტამატურ რეცეპტორს, რომელიც მონაწილეობს სინაფსური პლასტიკურობისა და მეხსიერების ფორმირების პროცესში. ამ რეცეპტორის თავისებურებას წარმოადგენს ის ფაქტი, რომ იგი განვლადია, როგორც ნატრიუმისა და კალიუმის, ასევე კალციუმის იონებისათვის. როგორც ცნობილია, ეს უკანასკნელი თავის მხრივ წარმოადგენს მეორად მესენჯერს, რომელსაც შესწევს უნარი მოახდინოს უჯრედის მეტაბოლიზმის მოდულირება გარეგანი სიგნალის საპასუხოდ. ამ რეცეპტორების ძირითად მახასიათებელს წარმოადგენს ის, რომ იგი იწვევს Ca^{2+} -ის იონის რაოდენობრივ ცვლილებებს უჯრედში. ამის გამო NMDA-რეცეპტორი ასრულებს მნიშვნელოვან როლს ამაგზნებელი პოტენციალის რეგულაციაში და ამდენად მონაწილეობს დებულობს კოგნიტური ფუნქციების გახორციელებაში (Hansen et al., 2018).

აღსანიშნავია, რომ ამ რეცეპტორის აქტივაციას თან სდევს უჯრედში კალციუმის ტრანსმემბრანული პოტენციალის ზრდა, რასაც მოყვება ამ იონის გამოთავისუფლება უჯრედში და დეპოებიდან, მიტოქონდრიის მემბრანის დეპოლარიზაცია და ამის შედეგად იონიზირებული კალციუმის რაოდენობის ხანგრძლივი ზრდა ციტოპლაზმაში [Iacobucci et al., 2017]. ეს პროცესი ინიცირებს მრავალრიცხოვან შეუქცევად რეაქციებს უჯრედში, რასაც საბოლოოდ მივყავართ უჯრედში თავსუფალი რადიკალების ზრდასა და შესაბამისად, ნერვული უჯრედის დაღუპვამდე.

აღსანიშნავია, რომ NMDA-რეცეპტორების მუშაობა მოდულირდება სხვადასხვა მოლეკულებით, იონებითა და ფერმენტებით [Boldyrev et al.,2005]. პარალელურად, NMDA-რეცეპტორების აქტივაციის ხარისხი აისახება სხვადასხვა ფერმენტის მუშაობაზეც. მაგალითად, ცნობილია, რომ NMDA-რეცეპტორისა და ისეთი ფერმენტის ურთიერთკავშირი, როგორცაა Na/K-ATPase (de Lores Arnaiz , Bersier 2014; Akkuratov et al.,2015; Akkuratov et al.,2020). ნაჩვენებია, რომ კარდიოტონურ სტეროიდებს, მათ შორის ოუბაინს შეუძლია იმოქმედოს NMDA-რეცეპტორზე [Bersier et al.,2005; Bersier et al.,2008). მაგალითად, Na⁺/K⁺-ATPase-ს ინჰიბიტორის ენდობაინი E-ს ორდლიანი შეყვანა ლაბორატორიულ ვირთაგვებში იწვევს ჰიპოკამპსა და თავის ტვინის ქერქში NMDA-რეცეპტორის ექსპრესიის გაძლიერებას. თუმცა, როგორია ამ ორი მნიშვნელოვანი ნაერთის ურთიერთობის ხასიათი ექსტრემალურ პირობებში, მაგალითად, სოციალური იზოლაციით გამოწვეული სტრესის დროს, ბუნდოვანია [43,44].

ამის გათვალისწინებით, ნაშრომის მიზანს შეადგენდა შეგვესწავლა NMDA-რეცეპტორის აქტივაციის ხარისხი ხანგრძლივი სოციალური იზოლაციით გამოწვეული სტრესის პირობებში და ასევე დაგვედგინა ამ დროს რეცეპტორისა და ფერმენტ Na⁺/K⁺-ATPase-ს აქტივობის ურთიერთდაკავშირების საკითხი.

I თავი. ლიტერატურული მიმოხილვა

I.1 სტრესი და მისი გამომწვევი ფაქტორები

I.1.1 სტრესი და მისი ფორმები

ცნება “სტრესი”, როგორც ორგანიზმის საადაპტაციო - შეგუებითი რეაქცია, პირველად კანადელმა ფიზიოლოგმა ჰანს სელიემ განიხილა. მისი აზრით, ფსიქიკის ერთ-ერთი მთავრესი ფუნქცია ორგანიზმის ცხოველქმედების გარე სამყაროში მიმდინარე ცვლილებებთან მორგებაში გამოიხატება [5].

ჯერ კიდევ 30-იან წლებში სელიეს ყურადღება მიიპყრო იმან, რომ ადამიანის ორგანიზმი ნებისმიერ გარე გამლიზიანებელზე ერთნაირი პირველადი რეაქციით - დამაბულობით რეაგირებს. გამოდის, რომ სტრესი არ არის უბრალოდ ემოციური დამაბულობა ან ნერვული გადატვირთულობა. უფრო ზუსტად სტრესი არის ორგანიზმის არასპეციფიკური რეაქცია გარემო პირობების ნებისმიერი ტიპის ცვლილებაზე, რომელთანაც ადაპტირებაა საჭირო.

მარტივად რომ ვთქვათ სტრესი არის მდგომარეობა, რომელიც ჩნდება რთული სიტუაციის საპასუხოდ და ის დღევანდელი საზოგადოების განუყოფელ ნაწილს წარმოადგენს. ასეთ სიტუაციაში ადამიანს/ცოცხალ ორგანიზმს უწევს ისეთი ამოცანის გადაწყვეტა, რომელიც მის ინტელექტუალურ და ფსიქიკურ შესაძლებლობებს აღემატება. დღევანდელ მერყევ სოციალურ-ეკონომიკურ პირობებში მსგავსი სიტუაციები მრავალადაა. შესაბამისად, ფსიქოლოგიაშიც სტრესის მრავალი სახე გამოიყოფა: ინტერპერსონალურ ურთიერთობებთან დაკავშირებული სტრესი, ინფორმაციული, მოტივაციური, მიღწევის სტრესი და ა.შ.

აღსანიშნავია, რომ სელიეს განმარტება არ არის სრული, რადგან ის ადეკვატურად არ ასახავს სტრესის გამომწვევ ფაქტორებს და ასევე იმ გარემოებას, რომ ორგანიზმის პასუხი სტრესზე გარკვეულწილად უშუალოდ ორგანიზმის ფუნქციურ მდგომარეობაზეც არის დამოკიდებული.

ყველაზე მისაღებ განმარტებად შეიძლება ჩავთვალოთ სტეპტოუს მიერ შემოთავაზებული განმარტება: „სტრესის პასუხი ვლინდება მაშინ, როცა ინდივიდისადმი წაყენებული მოთხოვნები აღემატება იმ პერსონალურ და სოციალურ რესურსებს, რომლის მობილიზაციის უნარიც შესწევს ინდივიდს“ [6,10].

თავდაპირველად ვარაუდობდნენ, რომ სტრესს ორგანიზმზე ყოველთვის უარყოფითი გავლენა ჰქონდა. თუმცა მოგვიანებით სელიემ სტრესის გამომწვევი ფაქტორების - სტრესორების ბუნებისა და მათი ზემოქმედების ხასიათის მიხედვით გამოიყო სტრესის ორი განსხვავებული ტიპი, კერძოდ კი „დადებითი“ და „უარყოფითი“ სტრესი. ამასთან, მანვე შემოიღო განმარტებები, რომელთა მიხედვითაც დადებით სტრესს **ეუსტრესი (ფიზიოლოგიური)** უწოდა, ხოლო უარყოფითს - **დისტრესი (პათოლოგიური)**.

სელიეს მიხედვით ეუსტრესს ორი ფუნქციური დატვირთვა გააჩნია, კერძოდ ის გამოწვეულია დადებითი ემოციებით და იგი არ არის ძლიერი და იწვევს ორგანიზმის მობილიზებას. რაც შეეხება დისტრესს, ის წარმოადგენს სტრესის ისეთ ფორმას, რომელთანაც გამკლავება ორგანიზმის ძალებს აღემატება და მას მძიმე სომატური და ფსიქიკური დაავადებების გამოწვევა შეუძლია [7,8,11].

ზემოქმედების ტიპის მიხედვით სტრესი შეიძლება იყოს:

1. **ფიზიოლოგიური/სისტემური** - რომელიც გამოხატავს ბიოლოგიური სისტემების დაძაბულობას და მას თან ახლავს ორგანიზმის ფიზიოლოგიური და ქცევითი ცვლილებების კომპლექსი;

2. **ფსიქიკური** - ჩნდება ნებისმიერი ზემოქმედების შედეგად, რომელიც მოიცავს ინდივიდის ემოციურ სფეროს [7].

სტრესის განვითარებაში განარჩევენ სამ ფაზას:

1. **საბრძოლო განგაშის ფაზა** რომელშიც იგულისხმობა ის, რომ ინდივიდი მზადაა ბრძოლისთვის ან გაქცევისათვის.

2. **რეზისტენტობის ანუ აქტივაციის ფაზა** ხასიათდება გლუკოკორტიკოიდების დახმარებით არასასურველი ზემოქმედების მიმართ ორგანიზმის გამძლეობის გაზრდით - მას წინააღმდეგობის გაწევის სტადიაც შეიძლება ვუწოდოთ.

3. **გამოფიტვის (დისტრესის) ფაზის** განვითარება დამოკიდებულია იმაზე, თუ ადაპტაციური ენერჯის რა მარაგია ორგანიზმში. გამოფიტვის სტადიაში თირკმელზედა ჯირკვალი წყვეტს გლუკოკორტიკოიდების ჭარბ სეკრეციას, რომელიც თავის მხრივ, დაცვის ჰორმონებს წარმოადგენს, რასაც მოსდევს ორგანიზმის მდგომარეობის გაუარესება და დამძიმება - ამ ფაზას ადაპტაციის ფასაზასაც უწოდებენ [7-9].

სტრესის დროს პროცესში ერთვება ორგანიზმის თითქმის ყველა სისტემა, მაგრამ სტრესს პასუხის ინტეგრაციაში განსაკუთრებული მნიშვნელობა თავის ტვინს აკისრია. სტრესზე კონტროლს და სხვადასხვა ფსიქიატრიული დაავადებების ექსპრესიას **ლიმბური სისტემა** განსაზღვრავს, მაგალითად, თუ სტრესზე კონტროლი ვერ ხერხდება ან ის

ქრონიკულ ხასიათს იღებს. საპასუხოდ ორგანიზმში შეიძლება განვითარდნენ ფსიქოლოგიური დარღვევები, რასაც მოყვება დეპრესიები, შფოთვა და სხვა ტიპის ემოციური აშლილობები მათ შორის შიზოფრენიაც კი. აქედან გამომდინარე, ქრონიკული სტრესი ფსიქიატრიული დაავადებების საფუძველს წარმოადგენს [13,14].

სტრესი არღვევს რა ორგანიზმის შინაგანი გარემოს მუდმივობას ანუ ჰომეოსტაზს, იწვევს მთელ რიგ ცვლილებებს. ლიმბური სისტემის ისეთი კომპონენტები, როგორცაა **ჰიპოკამპი** და **ამიგდალა** მგრძნობიარეა ისეთი სტრესორების მიმართ, როგორცაა შიში, თავისუფლების შეზღუდვა და დაუცველობა გარემოსთან მიმართებაში. დადგენილია, რომ ლიმბური სისტემა და ჰიპოთალამუსი ის მთავარი კომპონენტია სტრესის პირობებში, რომელიც აკავშირებს ნეიროენდოკრინულ (ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზ-თირკმელზედა ჯირკვლის სისტემა) და ემოციურ კომპონენტებს, შესაბამისად თავისთავად განსაზღვრავს სტრესის პასუხის ხანგრძლივობას [14].

სტრესის გამომწვევი უამრავი ფაქტორი არსებობს და ყველა ეს ფაქტორი **სტრესორის** სახელითაა ცნობილი.

სტრესის სხვადასხვა ფორმა ერთმანეთისაგან განსხვავდება ორგანიზმში მიმდინარე ბიოქიმიური ცვლილებების მიხედვით. ამის მიხედვით განასხვავებენ რამდენიმე ტიპის სტრესს. როგორცაა: ქრონიკული სტრესი, მწვავე სტრესი, ფიზიოლოგიური სტრესი, ფსიქოლოგიური სტრესი, ინფორმაციული სტრესი და სხვ [7].

მიუხედავად ასეთი მრავალფეროვნებისა, ნებისმიერი სტრესორის ზემოქმედებაზე ორგანიზმის პასუხი თითქმის ერთნაირია. მაგალითად, სტრესის შედეგად ერთ-ერთ პირველ რეაქციას წარმოადგენს თირკმელზედა ჯირკვლიდან კატექოლამინებისა და კორტიკოსტეროიდების გამოყოფის გაძლიერება.

XX საუკუნის 80-იან წლებში სტრეს-ფაქტორებს შეემატა **სოციალური იზოლაცია**. ინდივიდის იზოლაცია სოციალური მოვლენაა, რომლის დროსაც კონტაქტების შეწყვეტის შედეგადად ხდება ინდივიდის ან სოციალური ჯგუფის მოწყვეტა სხვა ინდივიდებისგან. სოციალური იზოლაცია ყველაზე მეტად დამაზიანებელია ისეთი ორგანიზმებისთვის, რომლებიც ჯგუფებად ცხოვრობენ და სოციუმებს ქმნიან. მაგალითად, ასეთი ცხოველებია მღრღნელები და ზოგადად ძუძუმწოვართა უმრავლესობა სოციალურ არსებებად მიიჩნევა. ამ პერიოდში ჩატარებული კვლევებით გაირკვა უარყოფითი გავლენა ორგანიზმზე და მის ფუნქციონირებაზე. მიზეზს კი წარმოადგენს კომუნიკაციის უუნარობა გარე სამყაროსთან [15].

XXI საუკუნეში სტრესმა და მისმა გამომწვევმა ფაქტორებმა რეკორდულ მაჩვენებელს მიაღწია. განსაკუთრებით საყურადღებოა 2019 წელს Sars-Cov-2-ის (Covid-19) გამოჩენა და მის მიერ გამოწვეული პანდემია 2020 წლიდან, რომელმაც გაამწვავა ფსიქო-ემოციური გარემო და გამოიწვია სოციალური იზოლაცია, რაც საგრძნობლად აისახა ადამიანთა ჯანმრთელობის მდგომარეობაზე. დადგენილია, რომ სოციალური იზოლაცია გავლენას ახდენს ორგანიზმის ფუნქციონირების სამ ძირითად მარეგულირებელ სისტემაზე, კერძოდ ნერვულზე, ენდოკრინულსა და იმუნურზე.

სტრესის განვითარების რისკ-ფაქტორს მიეკუთვნება ასევე ბუნებრივ დღე-ღამურ რიტმთან მიახლოებული დარღვევაც. დღე-ღამური რიტმის ცნება შემოიღო ამერიკელმა ფიზიოლოგმა ფრანც ჰალბერგმა. იგი მომდინარეობს ლათინური სიტყვიდან „circa dies“, რაც ნიშნავს „დღის შესახებ“. ყველა ცოცხალი ინდივიდი განიცდის დღე-ღამის ბუნებრივი რიტმის ზემოქმედებას. იგი ცოცხალი სისტემის ორგანიზაციის უჯრედულ, ორგანოთა, ორგანიზმულ და პოპულაციურ დონეებზე ვლინდება. სისხლის წნევა, მეტაბოლური პროცესები, გულისცემის სიხშირე, სხეულის ტემპერატურა და ჰორმონალური აქტივობა შინაგანი საათის მიხედვით იცვლება. გარდა ამისა, **ცირკადული რიტმი** არეგულირებს ათასობით გენის ექსპრესიას ქსოვილსპეციფიკური ეფექტებით და წარმოადგენს უჯრედული მეტაბოლიზმის ერთერთ მთავარ რეგულატორს როგორც სტრეს-ფაქტორების, ასევე სხვა მრავალი ფაქტორის ზემოქმედების საპასუხოდ.

ცირკადული რიტმის რეგულაცია, ხორციელდება ჰიპოთალამუსით, კერძოდ, **სუპრაქიაზმატური** ბირთვით, რომელიც ამავე დროს არეგულირებს *ძილ-ღვიძილის* ციკლს და სხეულის ტემპერატურას. სინათლე აღიქმება ბადურაზე არსებული სპეციალური უჯრედებით **IpRGC**, გარდაიქმნება ნერვულ იმპულსად და თვალის ნერვის გავლით გადაეცემა ჰიპოთალამუსის სუპრაქიაზმურ ბირთვებს. სწორედ, ამ ბირთვებიდან ხდება ეპიფიზისა და ჰიპოფიზის რეგულაცია. დღის განმავლობაში აქტიურია ჰიპოფიზი, რომელიც გამოიმუშევებს ადენოკორტიკოტროპულ ჰორმონს, ასტიმულირებს თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქს და შედეგად გამოიყოფა კორტიზოლი (მაღალი კონცენტრაციით დილის 5-დან 6 საათამდე), რომელსაც სიფიზის ჰორმონსაც უწოდებენ. ის ხელს უწყობს მეტაბოლიზმის აჩქარებას. ღამის პერიოდში, კი პირიქით აქტიურდება ეპიფიზი, სადამოს 23 საათიდან გამოყოფას იწყებს **მელატონინი**, რომელიც ხელს უწყობს ძილის პროცესს. მელატონინი ეპიფიზში წარმოიქმნება ამინომჟავა ტრიფტოფანიდან. ტრიფტოფანი ფერმენტ ტრიფტოფანჰიდროქსილასას მოქმედებით გარდაიქმნება სეროტონინად, სეროტონინი კი თავის მხრივ ფერმენტ N-

აცეტილმეთილტრანსფერაზას მოქმედებით გარდაიქმნება მელატონინად. დღის განმავლობაში ფერმენტი ნაკლებად აქტიურია, ამიტომ გამოიყოფა მეტი სეროტონინი.

ძუძუმწოვრებში ბიოლოგიური დღე-ღამესთან მიახლოებული რიტმი შესაბამისი გენებით კონტროლდება: Per1, Per2, Per3, Cry-1, Cry-2, Clock, Bmal1/Mop3 გენები. დნმ-ის შესაბამის მონაკვეთს ქრონონი ეწოდება. mPer1 და mPer2 გენების ტრანსკრიპციის ფაქტორებს წარმოადგენენ CLOCK და BMAL-1 ფაქტორები, რომლებიც დილით იწყებენ გამოყოფას და მათი კონცენტრაცია მთელი დღე ნარჩუნდება. ტრანსკრიფციის შემდგომ წარმოიქმნება ი-რნმ, რომლის ტრანსლაციის შემდგომ მიიღება mPER1 და mPER2 ცილები, რომლებიც დაბნელებისას ბრუნდებიან ბირთვში და თრგუნავენ გენების ტრანსკრიფციას CLOCK და BMAL-1 ფაქტორების ინაქტივაციის გზით. ინაქტივაცია შენარჩუნებულია მთელი ღამის განმავლობაში, რის შემდგომ PER1 და PER2 ცილები იშლებიან. ეს უკუკავშირი გრძელდება 24 საათი და უზრუველყოფს ძილ-ღვიძილის პროცესს. სწორედ ამ მექანიზმების მოშლა ხდება სტრესის პირობებში, დღე-ღამური რიტმის დარღვევის დროს. ბუნებრივი ცირკადული რიტმის ცვლილებას შეუძლია გამოიწვიოს ისეთი პათოლოგიები, რომლებიც დაკავშირებულია კოგნიტურ და ქცევით დარღვევებთან, მეხსიერებისა და დასწავლის გაუარესებასთან და სხვა.

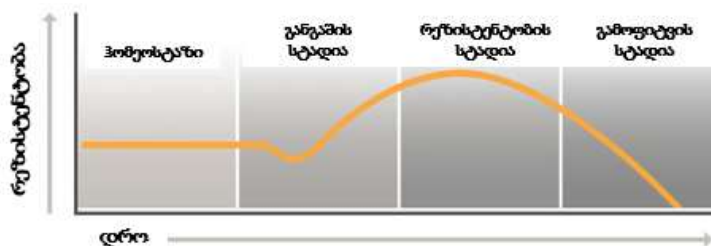
დადგენილია, რომ როგორც ინდივიდის იზოლაცია, ასევე მისი ბუნებრივი დღე-ღამური რიტმის დარღვევა წარმოადგენს ძლიერ სტრეს-ფაქტორს, რომლის ზემოქმედების შედეგად ორგანიზმში აღინიშნება ჰორმონალური ცვლილებები, აგრესიისა და შფოთვის მატება, ასევე ადგილი აქვს დეპრესიის განვითარებას, რაც თავის მხრივ, ფსიქო-ემოციური სტრესის მიზეზი ხდება [16-18].

სტრესის შედეგად უჯრედში განვითარებული ბიოქიმიური პროცესები ვლინდება ჰორმონალური და სასიგნალო მოლეკულების რაოდენობრივი ცვლილებებით, ასევე ენერგეტიკულ მეტაბოლიზმში მონაწილე ფერმენტებისა და სასიგნალო ცილების დარღვევით (კრებსის ციკლის ფერმენტები, ალდოლაზა, კრეატინკინაზა, PI3K, mTOR, Akt), მთელი რიგი ფერმენტული სისტემების აქტივობის შეცვლი, რასაც მოსდევს ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პროცესის გაძლიერება, ანტიოქსიდანტური სისტემის აქტივობის დაქვეითება და სხვა მნიშვნელოვანი სისტემების აქტივობის ცვლილება, რაც უარყოფითად აისახება ორგანიზმის ფუნქციურ მდგომარეობაზე.

I.1.2. სოციალური იზოლაციით გამოწვეული სტრესი

მრავალი კვლევა ამტკიცებს, რომ გარეგანი სტრეს ფაქტორების ხანმოკლე ზემოქმედებას ზოგ შემთხვევაში დადებითი ეფექტი აქვს, თუმცა ამ პირობებში ხანგრძლივი პერიოდით ყოფნა მძიმე შედეგებს იწვევს ორგანიზმში.

სტრესის განვითარებაში სამი ძირითადი ფაზა განირჩევა: **განგაშის, რეზისტენტობისა და ადაპტაციის ან გამოფიტვის სტადიები**. სამივე საფეხური ხასიათდება თავისებური ფიზიოლოგიური და ბიოქიმიური მახასიათებლებით [19-22].



როგორც უკვე აღინიშნა, სოციალური იზოლაცია სტრეს-ფაქტორთა სიას XX საუკუნის 80-იან წლებში შეემატა. ამ პერიოდში ჩატარებული კვლევებით უარყოფითი გავლენა ორგანიზმზე, მის ფუნქციონირებასა და სიკვდილიანობის მაჩვენებელზე [23-25]. დადგინდა ისიც, რომ სოციალური იზოლაციით გამოწვეული სტრესი, ორგანიზმისათვის მიყენებული ზიანის თვალსაზრისით, უტოლდება თამბაქოსა და ალკოჰოლის მოხმარებას. დღევანდლამდე არ არის ზუსტად დადგენილი, თუ რატომ არის სოციალური იზოლაცია სარისკო სიცოცხლისათვის და ამ კუთხით კვლევა დღესაც აქტიურად მიმდინარეობს. არსებობს მონაცემები, რომელთა მიხედვითაც სოციალური გარემოდან იზოლაცია წარმოადგენს მნიშვნელოვან სტრეს-ფაქტორს, რომლის გაგრძელების შემთხვევაში შესაძლოა განვითარდეს მძიმე პროცესები და ორგანიზმი შესაძლოა დაღუპვამდეც კი მივიდეს [26,45]. მრავალი მეცნიერის აზრით, თანამედროვე მსოფლიოში კომპიუტერული ტექნოლოგიების, ინტერნეტისა და სოციალური ქსელების განვითარება ხელს უწყობს ადამიანების ურთიერთკავშირს [27], თუმცა არსებობს მონაცემები, რომელთა მიხედვით აღნიშნული ტექნოლოგიები პირიქით, წარმოადგენს ადამიანის, ვირტუალურ სამყაროში გადასვლის საფუძველს და ახდენს პიროვნების იზოლაციას საზოგადოებისგან, რაც უარყოფითად აისახება მის ორგანიზმზე [28,29]. როგორც აღინიშნა, 2020 წლიდან სოციალური იზოლაცია გაამწვავა Covid-19-თან დაკავშირებულმა პანდემიამ, რამაც გაზარდა მეცნიერთა ყურადღება სოციალური იზოლაციის მიმართ. დადგენილია, რომ ინდივიდის იზოლაცია წარმოადგენს საკმაოდ მძლავრ სტრეს-ფაქტორს, რომლის

ზემოქმედების შედეგად ორგანიზმში აღნიშნება ჰორმონალური ცვლილებები, აგრესიისა და შფოთვის მატება, ასევე დეპრესიის განვითარება, რაც ფსიქო-ემოციური სტრესის მიზეზი ხდება [30-34,45].

თანამედროვე სამეცნიერო კვლევებით დასტურდება ინდივიდთა სოციალური იზოლაციით გამოწვეული ფსიქო-ემოციური სტრესის გავლენა უჯრედში მიმდინარე ბიოქიმიურ პროცესებზე. კერძოდ, დადგენილია, რომ აღნიშნულ პირობებში, დღე-ღამური რიტმის დარღვევის მსგავსად, ვითარდება ოქსიდაციური სტრესი, რასაც მოსდევს მემბრანული ლიპიდების დაზიანება ზეჟანგური ჟანგვის პროცესების აქტივაციის გზით. გარდა ამისა, არსებობს მონაცემები ორგანიზმის იმუნურ სისტემაზე ფსიქო-ემოციური სტრესის უარყოფითი გავლენის შესახებ, რაც ხშირად სიცოცხლისათვის საშიში პროცესების გააქტივების მიზეზი ხდება [35]. სამეცნიერო მონაცემებზე დაყრდნობით, იზოლაციის შედეგად ფსიქო-ემოციური სტრესი იწვევს ნორადრენერგული და სეროტონინერგული სისტემების ჰიპერაქტივაციასა და γ -ამინოერბომჟავაერგული (GABA) სისტემის ინჰიბიციის [36,37]. ასევე, ფსიქოემოციური სტრესი მძიმე გავლენას ახდენს დასწავლის ხარისხზე, რაც აისახება სტრესთან დაკავშირებული ნეირომედიატორების, მაგალითად სეროტონინისა და სტრეს-ჰორმონების - გლუკოკორტიკოიდების ურთიერთდამოკიდებული რაოდენობრივი ცვლილებებით [38].

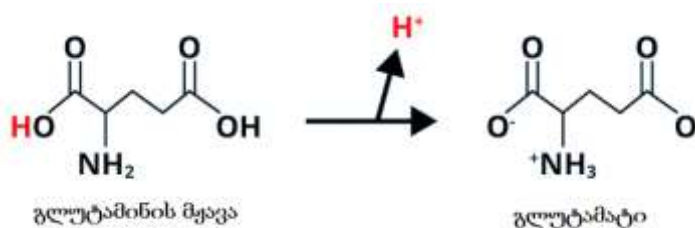
სამეცნიერო ნაშრომები ადასტურებენ, სტრესის განვითარებაში იზოლაციის პირობებში ჩართულია NMDA რეცეპტორული სისტემა [39]. გარდა ამისა, ხანგრძლივი ფსიქო-ემოციური სტრესი გავლენას ახდენს უჯრედში NO-სა და გლუტათიონის (GSH) რაოდენობაზე, რაც გამოიხატება გლუტათიონის რაოდენობრივი შემცირებით, ხოლო აზოტის ჟანგის მომატებით. NO კი ოქსიდაციური სტრესის განვითარების პირდაპირპროპორციული მაჩვენებელია [40]. გარდა ბიოქიმიური დარღვევებისა, აღსანიშნავია ფსიქო-ემოციური სტრესით გამოწვეული ფიზიოლოგიური დარღვევებიც, რომლებიც მკაფიოდ მიუთითებს ორგანიზმზე აღნიშნული სტრეს-ფაქტორების უარყოფით გავლენას [45].

აქედან გამომდინარე, შეიძლება ითქვას, რომ ხანგრძლივი ფსიქო-ემოციური სტრესი უარყოფით გავლენას ახდენს ცოცხალ სისტემაზე, რაც გამოიხატება კვებითი ფუნქციების დაქვეითებით, სიმსივნური პროცესების გააქტივებით, უჯრედულ დონეზე მეტაბოლური პროცესების ინჰიბირებითა და შეწყვეტით, ენერგეტიკული მეტაბოლიზმის დაქვეითებით და სხვ. რასაც ლეტალურ შედეგამდე შეუძლია მიიყვანოს ნებისმიერი ცოცხალი ორგანიზმი [41,45].

I.2. გლუტამატური რეცეპტორები და მათი სახეები

I.2.1. გლუტამატი და მისი რეცეპტორები

გლუტამატი პირველად აღმოჩენილ იქნა გერმანელი ქიმიკოსის კარლ ჰენრიკ რატგაუზერის მიერ 1866 წელს გლუტენის შესწავლისას [46]. გლუტამატი წარმოადგენს დაჟანგულ ფორმას, ხოლო მისი აღდგენისას მიიღება გლუტამინის მჟავა (სურ.1).



სურათი 1.

1907 წელს იაპონელმა მეცნიერმა წყალმცენარე „კომბუს“ შესწავლისას აღმოაჩინა გლუტამატის კრისტალები, რომლებიც საკვებ დანამატად გამოიყენებოდა [47].

ცხოველურ ორგანიზმში გლუტამატი პირველად 1940-იან წლებში აღმოაჩინეს, ხოლო 50-იან წლებში დადგინდა რომ, ყველაზე მაღალი კონცენტრაციით ის აღინიშნება ნერვულ სისტემაში და ნერვული სისტემის მქონდე ორგანიზმებში. 50-იანი წლების ბოლოს, დევიდ კორტესმა და ჯეფრი უოტკინსმა დაადგინეს, რომ გლუტამატს შეუძლია ნეიროტრანსმიტერის ფუნქციის შესრულება. მეცნიერები თავის ცდებში პირველად აკვირდებოდნენ გლუტამატის ეფექტებს *in vivo*, გომბემოს იზოლირებული ზურგის ტვინის ნეირონებზე. შესაბამისი კონცენტრაციით (10^2 – 10^4 M) გლუტამატი იწვევდა ნეირონების აგზნებას, ხოლო შემდგომ კი პირიქით გამა-ამინო-ერბოს მჟავის მსგავსად იძენდა შემაკავებელ ფუნქციას, რაც იმ დროისთვის ვერ ახსნეს.

შემდგომ ცდები ტარდებოდა იზოლირებულ ნეირონებზე, რომლებიც არეგულირებენ კუნთების ტონუსს გლიცინის თანაობისას. დადგინდა, რომ აღნიშნული ნეირონები აქტიურდებიან გლუტამატიდან მისი შესაბამისი კონცენტრაციით მიწოდებისას. ცდებში გამოიყენებოდა, როგორც L, ისე D გლუტამატი და ასპარტატი, რის გამოც ამ ამინომჟავებს ეწოდათ ამაგზნებელი ამინომჟავები, შემდგომში კი ამაგზნებელი ნეირომედიატორები.

მალევე დადგინდა, რომ ნეირონების ამგვარი მოქმედება გამოწვეულია გლუტამატის და მისი აგონისტების დაკავშირებით შესაბამის რეცეპტორებთან, რომლებსაც გლუტამატური რეცეპტორები უწოდეს [46,47].

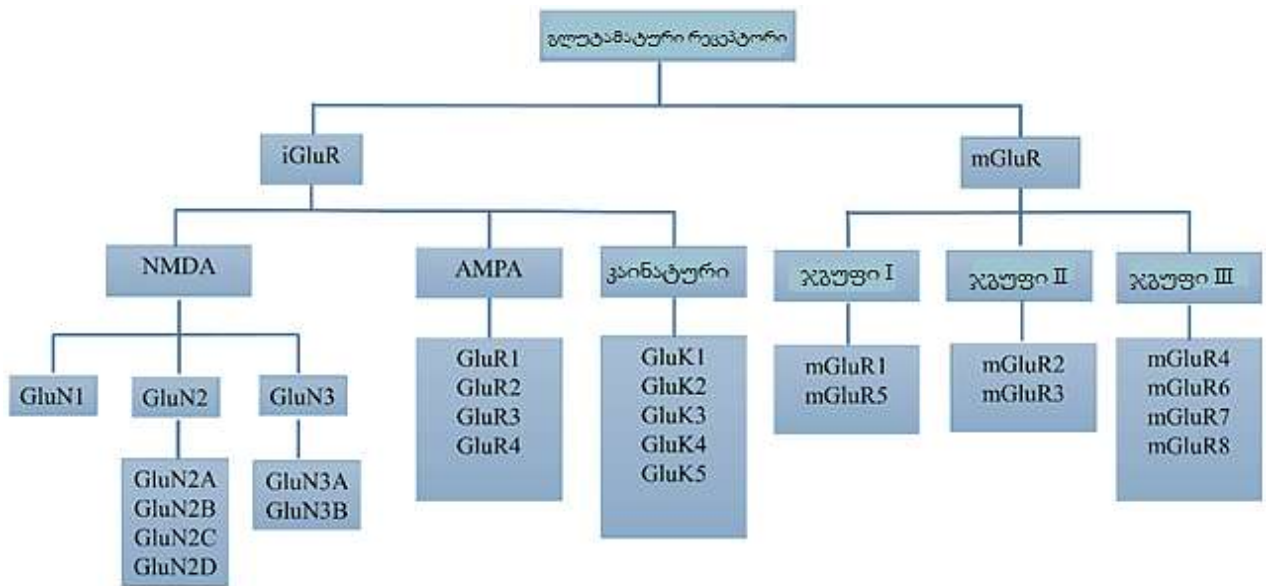
70-იან წლებში გლუტამატური რეცეპტორების რიცხვი გაიზარდა და დადგინდა ისიც, რომ რეცეპტორების ნაწილს აგზნებდა ნაერთი **N-მეთილ-D-ასპარტატი (NMDA)**, რის გამოც რეცეპტორები ძველი კლასიფიკაციით პირობითად დაიყო ორ ჯგუფად: *NMDA* და *არა-NMDA გლუტამატურ რეცეპტორებად*.

მეცნიერთა ნაწილი მიიჩნევდა, რომ N-მეთილ-D-ასპარტატი აგზნებდა ზურგის ტვინის ნეირონებს უფრო ძლიერად, ვიდრე თავის ტვინის ნეირონებს იმავე კონცენტრაციით გლუტამატი. მოგვიანებით NMDA-რეცეპტორების გარდა აღმოაჩინეს კიდევ ორი კლასის რეცეპტორები: **კაინატური** (იგზნებიან კაინის მჟავით) და **AMPA რეცეპტორები** (იგზნებიან ალფა-ამინო-3-ჰიდროქსი-5-მეთილ-4-იზოქსაზოლპროპილის მჟავით) [67,68]. AMPA რეცეპტორს პირველად უოტკინსმა და მისმა კოლეგებმა უწოდეს "კვისკალატის რეცეპტორი" ბუნებრივად წარმოქმნილი აგონისტის კვისკალატის გამო. მხოლოდ მოგვიანებით, ტეიჯ ონორეს და კოპენჰაგენში დანიის სამეფო ფარმაციის სკოლის კოლეგების მიერ შემუშავებული სელექციური აგონისტის მიხედვით მიენიჭა მას "AMPA რეცეპტორის" სახელი [46,48].

80-იან წლებში დადგინდა, რომ გლუტამატის რეცეპტორებს წვლილი მიუძღვით გრძელვადიან პოტენციაციაში - **LTP**. ამ დროს რეცეპტორი აღიგზნება ნეირომედიატორის უმცირესი კონცენტრაციითაც კი [49,50]. აღნიშნული ეფექტი ცნობილია **სინაფსური პლასტიურობის** სახელით და აღწერილია ხების კანონში: „თუ აქსონი A ძალიან ახლოსა განლაგებული B აქსონთან და მუდმივად მონაწილეობს მის გააქტივებაში, მაშინ ერთ ან ორივე ნეირონში ხდება ისეთი მეტაბოლური ცვლილებები, რომ A უჯრედის ეფექტურობა B-ს მიმართ იზრდება ანუ წარმოიქმნება ახალი სინაპსები“. ასეთი მეთოდით გლუტამატურული ნეირონები გვევლინებიან როგორც უმთავრესი რგოლი დასწავლასა და მეხსიერებაში.

90-იან წლებში მოლეკულური ბიოლოგიის მეთოდების განვითარებამ მეცნიერებს მისცათ საშუალება გლუტამატის რეცეპტორების დეტალური შესწავლა. შესაბამისად რეცეპტორები ახალი სისტემატიკით დაიყო ორ ახალ ჯგუფად: **იონოტროპულ (iGluR)** და **მეტაბოტროპულ (mGluR)** გლუტამატის რეცეპტორებად. იონოტროპული გლუტამატური რეცეპტორებია: NMDA, AMPA და კაინატური ტიპის რეცეპტორები,

მეტაბოტროპული (სერპანტინული) კი ყველა დანარჩენი, რომლებიც ასევე თავის მხრივ 3 ჯგუფად შეიძლება დაიყოს მათი ეფექტებიდან გამომდინარე (სქემა 1) [51-55,46,47].



სქემა 1. გლუტამატური რეცეპტორების კლასიფიკაცია

ცნობილია, რომ იონოტროპული რეცეპტორები სწრაფად აღიგზნებიან და შესაბამისად უჯრედის პასუხიც მოკლე დროში, მილიწამებში ან წამებში, მიიღწევა. რაც შეეხება მეტაბოტროპულ რეცეპტორებს, მათი აგზნება და მოქმედება შედარებით შენელებულია და უჯრედის პასუხი ვლინდება წუთებში, საათებში ან რამდენიმე დღეშიც კი, რაც გამოიხატება გენეტიკური მასალის ტრანსკრიპციითა და ტრანსლაციით (გლუტამატის მეტაბოტროპული რეცეპტორების I ჯგუფი).

დადგენილია, რომ გლუტამატის მეტაბოტროპული რეცეპტორების ნაწილი მონაწილეობს მაინჰიბირებელ რეაქციებში (რეცეპტორების II და III ჯგუფი) [46,47].

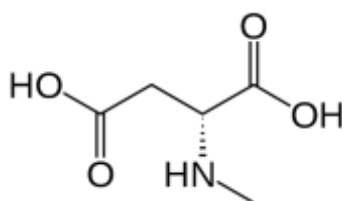
ცნობილია, რომ NMDA, AMPA და მეტაბოტროპული გლუტამატური რეცეპტორები (mGluRs) გავლენას ახდენენ რაფამინციინის სამიზნე ცილა mTOR-ის ფუნქციაზე.

I.2.2. გლუტამატის იონოროპული რეცეპტორები

I.2.2.1. NMDA რეცეპტორი, მისი აგებულება და მნიშვნელობა თავის ტვინის ფუნქციონირებაში

როგორც უკვე აღინიშნა, NMDA რეცეპტორი (NMDAR) წარმოადგენს გლუტამატურ, იონოტროპულ რეცეპტორს. ლიტერატურული მონაცემებით, იგი ერთდროულად არის როგორც პოტენციალ-მგრძობიარე, ისე ლიგანდ-დამოკიდებულ იონური არხი, რომელშიც უარყოფითად დამუხტული ამინომჟებია განლაგებული, შერჩევითად ატარებს დადებითად დამუხტულ იონებს. გამონაკლისს წარმოადგენენ მაგნიუმისა (Mg^{2+}) და თუთიის (Zn^{2+}) იონები, რომლებიც უჯრედგარე დომენებზე მაინჰიბირებელ გავლენას ახდენენ. დადგენილია, რომ NMDA რეცეპტორის იონური არხები უმეტესად ატარებენ კალციუმისა (Ca^{2+}) და ნატრიუმის (Na^{+}) იონებს უჯრედგარე სივრციდან უჯრედშიდა სივრცისაკენ, ხოლო კალიუმის (K^{+}) იონებს პირიქით უჯრედიდან ატარებს უჯრედგარეთ.

საინტერესოა ის ფაქტიც, რომ NMDA-რეცეპტორის გააქტივება შესაძლებელია მხოლოდ ერთი ლიგანდით, ხოლო იონურ არხის გასახსნელად კი საჭიროა ორი ლიგანდის დაკავშირება სხვადასხვა სუბერთეულზე. ლიგანდის როლში გვევლინება მხოლოდ D-ამინომჟების იზომერები, მათ შორის **N-მეთილ-D-ასპარტატი**, რომლებიც ცნს-ში ნეირომედიატორების სახით გვევლინებიან (სურ.2) [46].



სურათი 2. N-მეთილ-D-ასპარტატი

განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევს სოციალური იზოლაციის პროცესში NMDA-რეცეპტორის მონაწილეობა. ცნობილია, რომ NMDA-რეცეპტორი წარმოადგენს იონოტროპულ გლუტამატურ რეცეპტორს, რომელიც მონაწილეობს სინაფსური პლასტიკურობისა და მეხსიერების ფორმირების პროცესში. ამ რეცეპტორის თავისებურებას წარმოადგენს ის ფაქტი, რომ იგი განვლადია, როგორც ნატრიუმისა და

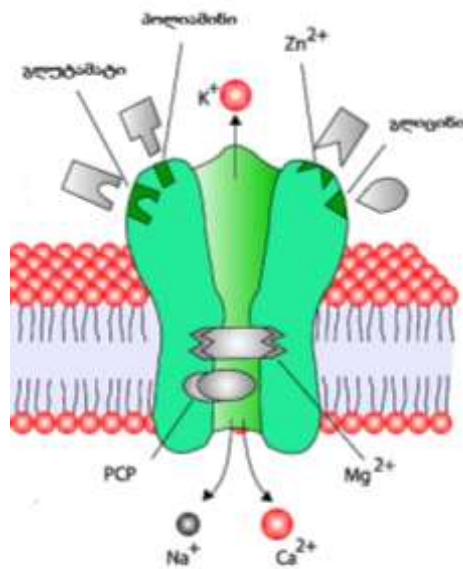
კალიუმის, ასევე კალციუმის იონებისათვის. როგორც ცნობილია, ეს უკანასკნელი თავის მხრივ წარმოადგენს მეორად მესენჯერს, რომელსაც შესწევს უნარი მოახდინოს უჯრედის მეტაბოლიზმის მოდულირება გარეგანი სიგნალის საპასუხოდ. ამ რეცეპტორების ძირითად მახასიათებელს წარმოადგენს ის, რომ იგი იწვევს Ca^{2+} -ის იონის რაოდენობრივ ცვლილებებს უჯრედში. ამის გამო NMDA-რეცეპტორი ასრულებს მნიშვნელოვან როლს ამაგზნებელი პოტენციალის რეგულაციაში და ამდენად მონაწილეობას დებულობს კოგნიტური ფუნქციების გახორციელებაში [55].

სტრუქტურულად NMDA-რეცეპტორი შედგება 4 სუბერთეულისაგან (კლასისგან). აღწერილია, ამ სუბერთეულების 7 ქვეტიპი, რომლებიც სხვადასხვა ქსოვილებში ქმნიან NMDA რეცეპტორებს, სხვადასხვა კომბინაციებით. ერთი სუბერთეული გვევლინება **NR1 (GluN1)** კლასის წარმომადგენლად, ოთხი - **NR2 (GluN2)** კლასს მიეკუთვნება (**NR2A-D**). გამოვლენილ იქნა ასევე **NR3 (GluN3)** სუბერთეულების კლასი ორი ქვეტიპით (**NR3A-B**).

რეცეპტორის უჯრედგარე N-დომენი სხვადასხვა უბანში გლიკოზილირებულია და გრძელი ბოლო აქვს, რომელზეც განლაგებულია სხვადასხვა ტიპის საიტები, რომლებიც იკავშირებენ მოდულატორებს და მათ აგონისტებს. NR2 სუბერთეულებს აქვთ გლუტამატისთვის, ასპარტატისთვის და თვით N-მეთილ-D-ასპარტატისთვის განსაზღვრული საიტები, ხოლო NR1 სუბერთეულებს აქვთ შემაკავშირებელი ადგილი კოაგონისტების - გლიცინის, სერინის და პოლიამინებისთვის (სპერმინი, სპერმიდინი), რომლებიც ზრდიან გლუტამატის მოქმედებას. აღნიშნული უბნები აგონისტების მეშვეობით არეგულირებენ რეცეპტორის მუშობას, მისი აგზნებით კი მიიღწევა ნელი ამაგზნებელი პოსტსინაფსური პოტენციალის აღმოცენება.

რეცეპტორის ტრანსმემბრანული ნაწილი ქმნის იონურ არხს და აღსანიშნავია, რომ სწორედ რეცეპტორული ცილის ეს ნაწილია მდიდარი სხვადასხვა აგონისტებისთვის დამაკავშირებელი საიტებით - ცნობილი საანესთეზიო საშუალებების კეტამინისა და ფენციკლიდინისთვის (PCP).

NMDA რეცეპტორის უჯრედშიდა ნაწილი მარეგულირებელია და შეუძლია ურთიერთქმედება სხვადასხვა კინაზებთან და ფოსფატაზებთან, რომლებიც ფოსფორილირებით ან დეფოსფორილირებით გავლენას ახდენენ იონური არხის აქტივობაზე (სურ 3.) [53].



სურათი 3. NMDA რეცეპტორის სტრუქტურა

აღსანიშნავია, რომ ამ რეცეპტორის აქტივაციას თან სდევს უჯრედში კალციუმის ტრანსმემბრანული პოტენციალის ზრდა, რასაც თან სდევს ამ იონის გამოთავისუფლება უჯრედში და დეპოლარიზაციის მიტოქონდრიის მემბრანის დეპოლარიზაცია და ამის შედეგად იონიზირებული კალციუმის რაოდენობის ხანგრძლივი ზრდა ციტოპლაზმაში. ეს პროცესი ინიცირებს მრავალრიცხოვან შეუქცევად რეაქციებს უჯრედში, რასაც საბოლოოდ მივყავართ უჯრედში თავსუფალი რადიკალების ზრდასა და შესაბამისად, ნერვული უჯრედის დაღუპვამდე. ცნობილია, რომ NMDA-რეცეპტორების მუშაობა მოდულირდება სხვადასხვა მოლეკულებით, იონებითა და ფერმენტებით. პარალელურად, NMDA-რეცეპტორების აქტივაციის ხარისხი აისახება სხვადასხვა ფერმენტის მუშაობაზეც. მაგალითად, NMDA-რეცეპტორის და ისეთი ფერმენტის ურთიერთკავშირი, როგორცაა Na/K-ATPase [56-62]. ნაჩვენებია, რომ კარდიოტონურ სტეროიდებს, მათ შორის ოუბაინს შეუძლიათ იმოქმედონ NMDA-რეცეპტორზე. მაგალითად, Na/K-ATPase-ს ინჰიბიტორის ენდობაინი E-ს ორდლიანი შეყვანა ლაბორატორიულ ვირთაგვებში იწვევს ჰიპოკამსა და თავის ტვინის ქერქში NMDA-რეცეპტორის ექსპრესიის გაძლიერებას. თუმცა როგორია ამ ორი მნიშვნელოვანი ნაერთის ურთიერთობის ხასიათი ექსტრემალურ პირობებში, მაგალითად, სოციალური იზოლაციით გამოწვეული სტრესის, პირობებში, ბუნდოვანია [63-70].

I.2.2.2. NMDA რეცეპტორის სუბერთეულები

GluN1 ანუ NR1 წარმოადგენს NMDA რეცეპტორის სუბერთეულს. არსებობს ამ სუბერთეულების რვა ვარიანტი (ქვეტიპი): NR1-1a, NR1-1b, NR1-2a, NR1-2b, NR1-3a, NR1-3b, NR1-4a, NR1-4b. ამ სუბერთეულებიდან ყველაზე გავრცელებულია NR1-1a. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ყველა ამ სუბერთეულის ვარიანტი კოდირებულია ერთი გენით - GRIN1. ეს მრავალფეროვნება გამოწვეულია ალტერნატიული სპლაისინგით, რომელიც განსხვავებულად მიმდინარეობს ნერვული სისტემის სხვადასხვა განყოფილებასა და უჯრედებში, რაც იწვევს რეცეპტორების და მათი რეცეპტორების სტრუქტურულ და ფუნქციურ მრავალფეროვნებას [51,52].

GluN2 ანუ NR2 ანალოგიურად NMDA რეცეპტორის კიდევ ერთი ჯგუფია. NR1-სგან განსხვავებით, ის შეიცავს 4 განსხვავებულ ვარიანტს, რომელთაგან თითოეული კოდირებულია GRIN2A, GRIN2B, GRIN2C და GRIN2D გენებით [71].

საინტერესო ფენომენი დაკავშირებულია ამ ტიპის სუბერთეულთან. ახალშობილთა და ახალგაზრდა ძუძუმწოვრების ტვინში NMDA რეცეპტორებში დომინირებს NR2B სუბერთეული. რეცეპტორების გააქტიურებისას, რომლებიც შეიცავს ამ სუბერთეულს, შესაბამისი არხები გაცილებით დიდხანს რჩება ღია. გარდა ამისა, ასეთი რეცეპტორების მქონე ნეირონებმა უფრო სწრაფად განავითარეს გრძელვადიანი პოტენციაცია. დადენილია, რომ აღნიშნული სუბერთეული რეცეპტორის არხს დიდი ხნის განმავლობაში ინარჩუნებს გახსნილ მდგომარეობაში და ამით განაპირობებს ნეირონების გრძელვადიან პოტენციაციას.

საინტერესოა ისიც, რომ ასაკთან ერთად, რეცეპტორების კომპლექსებში NR2B სუბერთეულების უმეტესობა იცვლება NR2C-ით და NR2A-ით. სწორედ ამიტომ ქვეითდება დასწავლის უნარი ასაკის ზრდასთან ერთად, ვინაიდან როგორც აღინიშნა გრძელვადიანი პოტენციაცია დამახსოვრების პროცესში ერთ-ერთი მთავარი მექანიზმია. ამგვარი ჩანაცვლება არ ისახავს მიზნად ორგანიზმის დაზიანებას, არამედ პირიქით თავდაცვაში მონაწილეობს. *in vivo* და *in vitro* ექსპერიმენტებმა აჩვენა, რომ NR2B სუბერთეულების მქონე უჯრედებს არ აქვთ დაცვა აგზნებადობისგან გამოწვეული სტესისგან, ხოლო NR2A რეცეპტორის სუბერთეულების უპირატესობამ მნიშვნელოვნად გაზარდა დამცავი ბარიერი და შეამცირა უუჯრედების დაღუპვა - აპოპტოზი [53,54,46,47].

GluN3 ანუ NR3 ახალ აღმოჩენილი სუბერთეულია, რომელიც არსებობს NR3A და NR3B ტიპების სახით და წარმოადგენს NMDA რეცეპტორის სუბერთეულს. აღნიშნული

სუბრთეულების ჰომოლოგია გენეტიკურად და მორფოლოგიურად განსხვავდება დანარჩენი სუბრთეულებისაგან, თუმცა, მეორე ჯგუფის მსგავსად, ასაკთან ერთად იცვლება სხვადასხვა სუბრთეულების თანაფარდობა.

საბოლოოდ მეცნიერები თანხმდებიან, რომ დროთა განმავლობაში იცვლება NMDA რეცეპტორების სუბრთეულის კომბინაციები. ეს პროცესი შეინიშნება არა მხოლოდ ადამიანებში, არამედ სხვა ხერხემლიანებშიც. სამწუხაროდ, ჩანაცვლების ზუსტი მექანიზმი ჯერ კიდევ არ არის ბოლომდე ნათელი, თუმცა სავარაუდოა რომ ამ ყველაფრის საფუძველი ბიოქიმიური რეაქციებია, რომლებიც შემდგომ იწვევენ აღნიშნული გენების მუტაციებს და სინთეზის ცვლილებას, რაც საბოლოოდ რეცეპტორების სტრუქტურულ და ფუნქციურ ცვლილებებზე აისახება, აქვე დიდ როლს სპლაისინგის მექანიზმიც თამაშობს.

ხშირად მედიცინაში იყენებენ NMDA რეცეპტორების ანტაგონისტებს [51]. ნაერთების ამ ფარმაკოლოგიურმა კლასმა ყველაზე ფართო გამოყენება ჰპოვა ნევროლოგიასა და ანესთეზიოლოგიაში. მაგალითად, აღსანიშნავია ისეთი ცნობილი ნაერთები, როგორცაა კეტამინი, ფენციკლიდინი, დექსტრომეტორფანი. თავდაპირველად მათ იყენებდნენ ანესთეზიისთვის და ხველის ჩასახშობადაც კი.

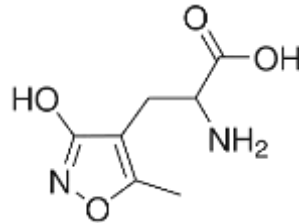
საინტერესოა, რომ ფენციკლიდინი, იგივე PCP, გამოიყენება როგორც ფსიქომიმეტიური ქიმიური იარაღი, რომელსაც შეუძლია ჰუმანურად შეამციროს ადამიანის შესაძლებლობები სხვადასხვა ვითარების დროს, მაგალითად საბრძოლო მოქმედებების მიმდინარეობისას [51,46,47].

საინტერესოა ისიც, რომ ცხოველებზე ჩატარებულ ექსპერიმენტებში, NMDA ანტაგონისტები ეფექტურად აფერხებდნენ ნეირონების სიკვდილს ხანგრძლივი აგზნებადობის შედეგად, თუმცა, დიდი რაოდენობით ხანგრძლივი და ხშირი მიღება, იწვევს ცნს-ის სპეციფიკურ დაზიანებებს, სახელად ოლნის დაზიანებები (მეცნიერის პატივსაცემად, რომელიც პირველად აღწერა ისინი - ჯონ ოლნი).

2015 წლიდან მეცნიერებმა დაიწყეს NMDA რეცეპტორების აგონისტების აქტიური კვლევა, რომლებიც პრეპარატების სახით დღესდღეობით არ გამოიყენება. ცხოველებზე ჩატარებულ ექსპერიმენტებში აჩვენეს, რომ აღნიშნულ აგონისტებს სწავლისა და მეხსიერების პროცესების დაჩქარების და გაუმჯობესების უნარი აქვთ. ასევე კვლევების პროცესში გამოვლინდა მათი უნარი ნარკოტიკული ნივთიერებების, ალკოჰოლისგან და ძლიერი ფსიქოტროპული პრეპარატების დამოკიდებულებისგან თავის დასაღწევად [51,53].

I.2.2.3. AMPA რეცეპტორი, მისი აგებულება და სუბერთეულები

როგორც ცნობილია, AMPA რეცეპტორი (AMPA) გლუტამატის იონოტროპულ ტრანსმემბრანულ რეცეპტორებს მიეკუთვნება, რომლის აგონისტს წარმოადგენს ალფა-ამინო-3-ჰიდროქსი-5-მეთილ-4-იზოქსაზოლპროპიონის მჟავა (AMPA) (სურ.4).



სურათი 4. ალფა-ამინო-3-ჰიდროქსი-5-მეთილ-4-იზოქსაზოლპროპიონის მჟავა - AMPA

AMPA-რეცეპტორს არხის მეშვეობით NMDA რეცეპტორის მსგავსად შეუძლია დადებითად დამუხტული იონების გატარება. AMPA-რეცეპტორები განაპირობებენ მემბრანის სწრაფ დეპოლარიზაციას. NMDA რეცეპტორისგან განსხვავებით AMPA-ს არხი Ca^{2+} -ის იონებს არ ატარებს, მისი აგზნების შემთვევაში უჯრედში მხოლოდ ნატრიუმის იონები შედიან, ხოლო კალიუმის იონები კი გამოდიან [46,47].

იგი NMDA რეცეპტორისგან განსხვავდება აქტიური ცენტრებითაც, რაც ფარმაკოლოგიური სპეციფიურობით გამოიხატება. AMPA რეცეპტორების აგონისტებს გლუტამატის გარდა კანინის და კვისკალატის მჟავები წარმოადგენენ. ეს ორი რეცეპტორი ერთმანეთის გვერდითაა ლოკალიზებული პოსტსინაპსურ მემბრანაზე და შეთანხმებულად მოქმედებენ. AMPA რეცეპტორი ცნს-ის ძირითად და მთავარ ამაგზნებელ რეცეპტორს წარმოადგენს. სუბერთეულები ქმნიან ტრანსმემბრანულ არხს. უჯრედგარე დომენს გრძელი ბოლო აქვს, რითაც წარმოიქმნება აქტიური ცენტრი.

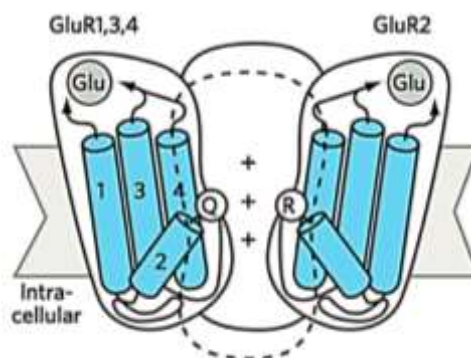
როგორც აღვნიშნეთ, AMPA და NMDA რეცეპტორები არის ერთ-ერთი მთავარი რგოლი გრძელვადიანი პოტენციაციის მექანიზმის წარმართვაში და შესაბამისად, მეხსიერების ფორმირებაში. გრძელვადიანი პოტენციაცია (LTP) გამოიხატება როგორც აგზნების პოსტსინაფსური პოტენციალის მატება ზოგიერთი განმეორებადი სტიმულის საპასუხოდ. მიმდინარე თეორიების მიხედვით, LTP უპირველეს ყოვლისა ასოცირდება AMPA

რეცეპტორების ზერეგულაციასთან (რაოდენობის მატებასთან) პოსტსინაფსური ნეირონის მემბრანაზე [49,50,73,74].

ზოგადი ზერეგულაციის მექანიზმი ასე გამოიყურება: NMDA და AMPA რეცეპტორები განლაგებულია პოსტსინაფსური ნეირონის მემბრანაზე. თავდაპირველად გლუტამატი აღაგზნებს AMPA რეცეპტორს (NMDA ამ დროს დახურულია იონურ არხში მაგნიუმის იონის არსებობის გამო), რის შედეგადაც ნატრიუმის იონები შედიან უჯრედში და იწვევენ მემბრანის დეპოლარიზაციას. მემბრანის დეპოლარიზაცია, როგორც ჩანს, განაპირობებს მაგნიუმის ამოვარდნას NMDA რეცეპტორის იონური არხიდან, რითაც ხსნის არხს კალციუმისთვის. უჯრედში შემავალი კალციუმი იწვევს რეაქციების კასკადს, რაც იწვევს მემბრანაზე AMPA რეცეპტორების რაოდენობის მატებას. გარდა ამისა, კალციუმი იწვევს CaMKII კინაზას მუშაობას, რომელიც უკვე არსებული AMPA რეცეპტორების მარეგულირებელი დომენების ფოსფორილირებით ზრდის მათ გამტარობას [80].

დადგენილია, რომ AMPA რეცეპტორები, კაინატის რეცეპტორებთან ერთად, ასევე წარმოადგენს მთავარ რგოლს, რომელიც მონაწილეობს კრუნჩხვითი სინდრომის პათოგენეზში. ამჟამად მუშავდება ახალი ანტიეპილეფსიური საშუალებები, რომლებიც შერჩევით ბლოკავს AMPA რეცეპტორების აქტივობას [75,76].

ასევე, დადგენილია რომ NMDA-ს მსგავსად, AMPA რეცეპტორიც არის ჰეტერომერული ტეტრამერი, რომელიც შედგება ოთხი განსხვავებული სუბერთეულისგან: **GluR1**, **GluR2**, **GluR3** და **GluR4**. აღსანიშნავია, რომ ხშირად AMPA, ისევე როგორც NMDA რეცეპტორები, არ შედგება ოთხივე სხვადასხვა სუბერთეულისგან, არამედ ორი ერთი ტიპის და ორი მეორე ტიპის კომბინაციას წარმოადგენს (სურ.5) [81,82].



სურათი 5. AMPA-რეცეპტორის სტრუქტურა

რეცეპტორები, რომლებიც შეიცავს **GluR1** სუბერთეულს, ყველაზე ხშირად წარმოდგენილია ჰიპოკამპის მარცვლოვან და პირამიდულ უჯრედებში [83].

GluR2 სუბერთეულები აუცილებელია AMPA რეცეპტორების ჯგუფისთვის, რომლებიც არ ატარებენ კალციუმის იონებს. საინტერესოა, რომ ტრანსლაციის დაწყებამდე ამ სუბერთეულების გენის mRNA ურთიერთქმედებს ADAR პროტეინთან (RNA adenosyl deaminase), რომელიც ცვლის CAG სამეულს CIG-ით (ადენოზინი ჩანაცვლებულია ინოზინით). შესაბამისი ცვლილებები ხდება ცილის სტრუქტურაშიც - გლუტამინი 607-ე პოზიციაზე იცვლება არგინინით, ასევე, 764-ე პოზიციაზე არგინინი იცვლება გლიცინით.

ექსპერიმენტებში, რომლებშიც ტარდებოდა თავგებზე, აჩვენეს რომ mRNA-ს რედაქტირების პროცესი იყო დაზიანებული და AMPA რეცეპტორები GluR2 სუბერთეულებით ატარებდა კალციუმის იონებს, ცხოველებს აღენიშნებოდათ ამიოტროფიული გვერდითი სკლეროზის მსგავსი სიმტომები. ამ ამინომჟავის ჩანაცვლება გავლენას ახდენს თავად იონური არხის სტრუქტურაზე, უფრო სწორად, იმ ადგილას, რომელიც პასუხისმგებელია იონების გატარებაზე 2+ მუხტით. ამრიგად, დეფექტური GluR2 სუბერთეულების მქონე ნეირონები, რომლებიც ატარებენ კალციუმის იონებს, ექვემდებარებოდნენ "ფიზიოლოგიურ" აგზნებადობას სინაფსში გლუტამატის გაზრდილი კონცენტრაციით, რაც ნორმალურ პირობებში არ ხდებოდა კალციუმის შეყვანის შერჩევითი ბლოკადის გამო უჯრედში ამ კონკრეტული ტიპის არხების მეშვეობით (Kolleker et al., 2003, Takahashi et al., 2003, Zhu et al., 2000).

საინტერესოა, რომ როდესაც მოახდინეს AMPA რეცეპტორის **GluR2** სუბერთეულის mRNA-ს სინთეზისა და სპლაისინგის სრული ინჰიბირება, აღარ მოხდა გლუტამინ-არგინინის და არგინინ-გლიცინის ჩანაცვლება რამაც ტრანსგენური თავგების დაბადებისთანავე დაილუპვა გამოიწვია კრუნჩხვებით.

GluR3 სუბერთეული ისევე როგორც GluR2, განიცდის პოსტტრანსკრიფციულ მოდიფიკაციას mRNA დონეზე. ჩანაცვლება ამ შემთხვევაშიც ADAR ჯგუფის ფერმენტების მონაწილეობით ხდება. ამ შემთხვევაში, რეაქციაში მონაწილეობს ფერმეტი ADAR3, რომელიც გვხვდება მხოლოდ ნერვულ ქსოვილებში. ნუკლეოტიდების ჩანაცვლება ხდება შერევითად: მხოლოდ 80%-შია GluR2 სუბერთეულების mRNA-ები სათანადოდ მოდიფიცირებული [46,47,84].

GluR4-სუბერთეულშიც არ ვხვდებით მნიშვნელოვან განსხვავებას GluR2 და GluR3 სუბერთეულთან მიმართებაში. იაპონელი გენეტიკოსების კვლევის მიხედვით, GluR4

სუბერთეულის გენში არის 6 SNP მუტაცია, რომლებიც ზრდის შიზოფრენიის განვითარების რისკს [85,86].

გლუტამატის იონოტროპული რეცეპტორების ხსენებისას, ზოგადად, „მდუმარე სინაფსებში“ უნდა იყოს ნახსენები. ისინი წარმოადგენენ "უმწიფარ" სინაფსებს, რომლებიც შეიცავენ NMDA რეცეპტორებს, მაგრამ პრაქტიკულად მოკლებულია AMPA რეცეპტორებს. ასეთ შემთხვევებში, მაშინაც კი, თუ გლუტამატი და კოაქტივატორი დაუკავშირდება NMDA რეცეპტორს, ის რჩება ინაქტივირებულ მდგომარეობაში, კალციუმის იონური არხი იბლოკება ანუ რჩება დახურული მაგნიუმის იონის მოქმედებით - რომლის მოცილება შესაძლებელია მხოლოდ პოტენციალის ცვლილებით, რომელსაც განაპირობებს AMPA რეცეპტორები, რომლებიც ამ შემთხვევაში აქ არ გვხვდება, ამიტომ ასეთ სინაფსს „ჩაჩუმებული“ დაერქვა.

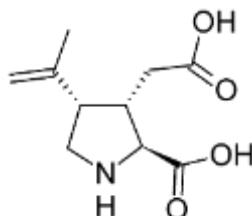
ასეთი სინაფსები შეიძლება თანდათანობით გადავიდეს ნორმალურ აქტიურ მდგომარეობაში - საკმარისია მემბრანის ძლიერი დეპოლარიზაცია და კალციუმის NMDA რეცეპტორში იონური არხი იხსნება და უჯრედში მოხვედრილი კალციუმი ააქტიურებს CaMKII-ს და კალმოდულინს რასაც მოყვება ვეზიკულების ეგზოციტოზი დაფარული AMPA რეცეპტორებით, რის შედეგადაც ეს რეცეპტორები მოხვდება პოსტსინაფსურ მემბრანაზე დაგახდის სინაფსს სრულყოფილს [93-96].

და ბოლოს, იონოტროპულ გლუტამატურ რეცეპტორებს შორის გამოვლინდა ორი ობოლი რეცეპტორი, **GluD1** და **GluD2**. ამ რეცეპტორების ენდოგენური ლიგანდები ჯერ არ არის ნაპოვნი, და მიმდინარეობს კვლევები, რომლებმაც შესაძლოა შეცვალონ აღნიშნული კლასიფიკაცია და მიაკუთვნონ ისინი ახალ ჯგუფს ან ჩამოყალიბდეს ამ რეცეპტორების სრულიად ახალი ჯგუფი. ცხოველებზე ჩატარებულ ექსპერიმენტებში, ამ რეცეპტორის კონკრეტული მუტანტური ვარიანტის მქონე თაგვები დაილუპნენ დაბადებისთანავე [99].

1.2.2.4. გლუტამატის კაინატური რეცეპტორები

NMDA და AMPA რეცეპტორების მსგავსად, კაინატური რეცეპტორიც (**KARs**) იონოტროპულია, რომელიც ატარებს ნატრიუმისა და კალციუმის იონებს. რეცეპტორის პირველი სელექციური აგონისტია **კაინის მჟავა** (2-კარბოქსი-3-კარბოქსიმეთილ-4-იზოპროპენილ პიროლიდინი) (სურ.6). სწორედ ამიტომ დაერქვა ამ რეცეპტორს აღნიშნული სახელი [46,87].

კაინატურ რეცეპტორსაც აქვს ოთხი სუბერთეული NMDA და AMPA რეცეპტორების მსგავსად. თუმცა, სინამდვილეში აღმოჩნდა რომ ის წარმოდგენილია ხუთი სუბერთულით, მაგრამ ისინი ტეტრამერული კომპლექსების სახითა წარმოდგენილი შესაბამისი კომნზინაციებით.



სურათი 6. კაინის მჟავა

2-კარბოქსი-3-კარბოქსიმეთილ-4-იზოპროპენილ პიროლიდინი

2009 წელს მოხდა სუბერთეულების სახელების შეცვლა - Glu5 გახდა GluK1, Glu6 - GluK2, Glu7 - GluK3, KA1 - GluK4, KA2 - GluK5 [88].

დადგენილია, რომ აღნიშნული რეცეპტორების სუბერთეულების კლასებს შეუძლიათ შექმნან ჰომოტეტრამერები, ე.ი. რეცეპტორები, რომლებიც შედგება, მაგალითად, მხოლოდ GluK2 სუბერთეულებისგან. თუმცა, GluK4-სა და GluK5-ს არ გააჩნიათ ეს უნარი და შეუძლიათ იყვნენ მხოლოდ ჰეტეროტეტრამერებში მაგალითად, ერთი GluK4 და სამი GluK3 [89].

კაინატის რეცეპტორის **GluK1** სუბერთული, რომელიც, ისევე როგორც AMPA რეცეპტორის ზოგიერთი სუბერთული რედაქტირებულია სპლაინინგის მექანიზმით mRNA დონეზე. AMPA რეცეპტორებისგან განსხვავებით, რედაქტირებული სუბერთულის არარსებობა ან არსებობა არ ახდენს გავლენას ნეირონების სიცოცხლისუნარიანობაზე. [90,92].

GluK2 სუბერთულიც რედაქტირებულია ანალოგიურად, სპლაინინგის მექანიზმით სინთეზის დროს. ამ სუბერთულს აქვს განმასხვავებელი თვისება დანარჩენ რედაქტირებულ სუბერთეულებს შორის - მისი რედაქტირება, პირიქით, იწვევს იონური არხის გამტარიანობის მატებას კალციუმისთვის [47,91].

GluK3 სუბერთული ნაკლებადაა შესწავლილი, მაგრამ უკვე ცნობილია მუტაციები (სერინის ჩანაცვლება 310 პოზიციაზე ალანინით), რაც ზრდის დელირიუმის ტრემენსის განვითარების რისკს სასმელის მიღბისა და შიზოფრენიის განვითარების შემდეგ.

GluK4 სუბერთეული ისტორიული მიზეზების გამო იყო შესწავლილი - დიდი ხნის განმავლობაში იგი ითვლებოდა პირველ ნამდვილ კაინატურ სუბერთეულად. ამრიგად, ამ სუბერთეულის ფუნქციები ყველაზე მეტად არის შესწავლილი კლინიკოსების მიერ [46,47].

მსგავსი ნუკლეოტიდური და ამინომჟვური ჩანაცვლება იქნა ნაპოვნი კაინატის რეცეპტორების **GluR5** და **GluR6** სუბერთეულების სინთეზის შესწავლისას, თუმცა მათში ეს ჩანაცვლება, პირიქით, ზრდის იონური არხის გამტარუნარიანობას Ca^{2+} -თან მიმართებაში. [98]. მიუხედავად იმისა, რომ **GluK5** სუბერთეული აღმოაჩინეს ჯერ კიდევ 1995 წელს,

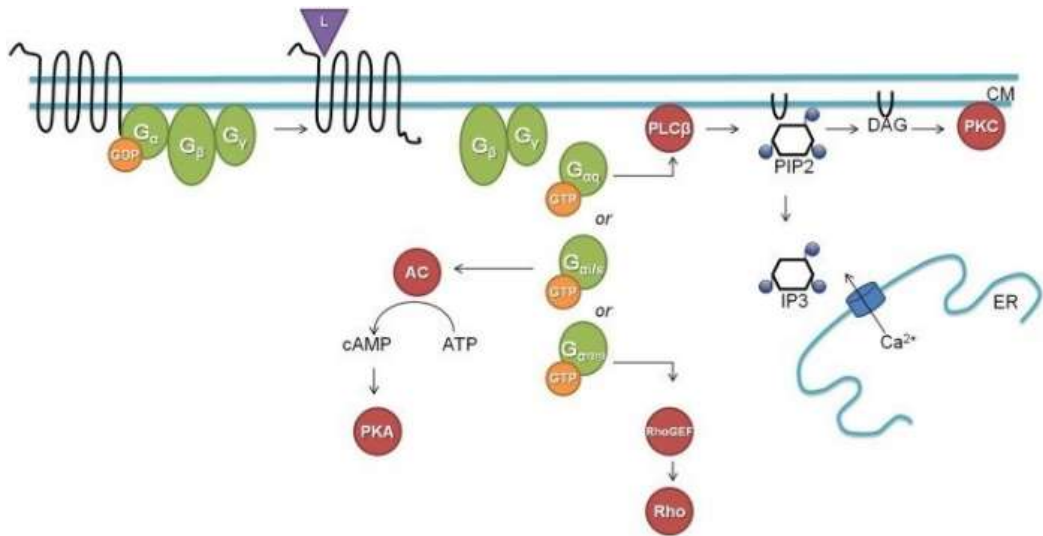
I.2.3. გლუტამატის მეტაბოტროპული რეცეპტორები

გლუტამატური რეცეპტორების ეს ჯგუფი, წარმოადგენს მეტაბოტროპულ, მემბრანაში არსებულ სერპანტინულ რეცეპტორებს (**mGluRs**), რომელიც არ წარმოადგენს იონურ არხს, და მონაწილეობს უჯრედული პროცესები მოდულირებაში. იგი აქტიურ მდგომარეობაში არ "იხსნება" იონოტროპული რეცეპტორების მსგავსად, მაგრამ კონფორმაციული ცვლილებით ახდენს თავის ეფექტს არაპირდაპირ - უჯრედშიდა სასიგნალო კასკადების - მეორადი მესენჯერების მეშვეობით [46,100].

მეტაბოტროპული რეცეპტორები მოქმედების მექანიზმის, სტრუქტურული ჰომოლოგიისა და სელექციური ლიგანდების მიხედვით იყოფა სამ ჯგუფად:

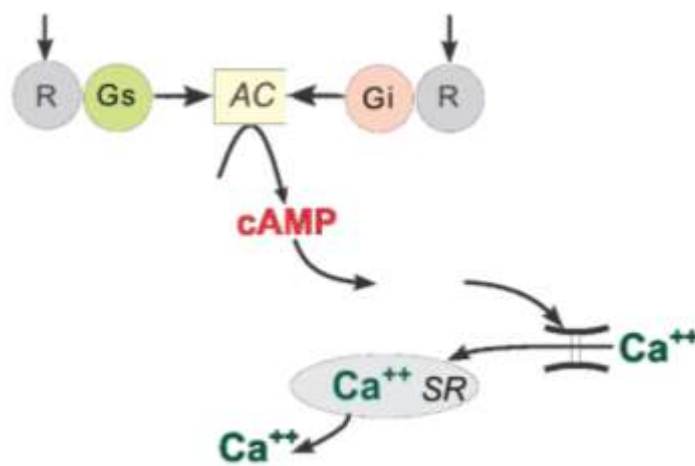
1. **mGluR1, mGluR5**
2. **mGluR2, mGluR3**
3. **mGluR4, mGluR6, mGluR7, mGluR8.**

პირველ რიგში, რეცეპტორების ჯგუფები განსხვავდება მათი მოქმედების მექანიზმით [46,47,100,101]. პირველი ჯგუფის რეცეპტორები დაკავშირებულია Gq ცილების ჯგუფთან. გააქტიურებისას ის ააქტიურებს ფერმენტ ფოსფოლიპაზა C-ს (PLC), რომელიც გარდაქმნის ფოსფატიდილინოზიტოლ-4,5-დიფოსფატს (**PIP2**) დიაცილგლიცეროლად (**DAG**) და ინოზიტოლ-1,4,5-ტრიფოსფატად (**IP3**). DAG თავის მხრივ ააქტიურებს პროტეინკინაზა C-ს (PKC), რომელიც ახდენს სხვა ცილების ფოსფორილირებას, ხოლო IP3 წარმოადგენს IP3 რეცეპტორების (IP3R) აგონისტს, რომელიც იწვევს კალციუმის გამოყოფას ენდოპლაზმური ბადიდან და მიტოქონდრიებიდან, რითაც კალციუმის იონები ააქტიურებენ ცილა კალმოდულინს და კალმოდულინ-დამოკიდებულ-პროტეინკინაზებს, რომლებიც ასევე მონაწილეობენ ცილების ფოსფორილირებაში (სურ.7) [102].



სურათი 7. Gq ცილასთან ასოცირებული გლუტამატური რეცეპტორის მოქმედების მექანიზმი

გლუტამატის რეცეპტორების დარჩენილი მეორე და მესამე ჯგუფები, ახორციელებენ თავიანთ მოქმედებას Gi ცილის მეშვეობით. ეს ნიშნავს, რომ ამ რეცეპტორების გააქტიურებისას იბლოკება ადენილატციკლაზას მუშაობა, რომელიც აქტიურ მდგომარეობაში გარდაქმნის ATP-ს cAMP-ად. შესაბამისად, cAMP-დამოკიდებული პროტეინკინაზას (პროტეინკინაზა A, PKA) მუშაობა ინჰიბირდება და წყდება ფოსფორილირების რეაქციების კასკადი, რომელიც ცვლის კალციუმის ჰომეოსტაზს (სურ.8) [46,47,102].



სურათი 8. Gi ცილებთან ასოცირებული გლუტამატური რეცეპტორების მოქმედების მექანიზმი

ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე, შესაძლებელია გავიგოთ განსხვავებები ამ რეცეპტორების ეფექტებში: 1 ჯგუფის რეცეპტორების გააქტიურებისას, იზრდება NMDA და AMPA რეცეპტორების აქტივობა (მათ შორის სინაფსური სიმკვრივის ზრდის გამო), მაგრამ იზრდება ასევე მგრძობელობა აგზნებადობის მიმართ. მე-2 და მე-3 ჯგუფების რეცეპტორების გააქტიურებისას, პირიქით, მცირდება იონოტროპული რეცეპტორების აქტივობა და სიმკვრივე, ასევე მცირდება აგზნების ალბათობა [103,104].

მე-2 ჯგუფის რეცეპტორების აგონისტები ძირითადად ანტიფსიქოტიკებად ითვლებოდა - მაგალითად, ბიფენილინდანონ A (BINA). უფრო მეტიც, დომონის მჟავისგან განსხვავებით, რომლის ეფექტი ვლინდება ჰიპოკამპის ნეირონებში აგზნებადობის პირდაპირი ინდუქციით, მე-2 ჯგუფის მეტაბოტროპული რეცეპტორების აგონისტები მხოლოდ ბლოკავდნენ „მოლეკულურ სუბსტრატს“, რომელიც აუცილებელია გრძელვადიანი პოტენციაციისთვის. ამრიგად, შესაძლებელია მეტაბოტროპული რეცეპტორების დაყოფა ამგზნებად და ინჰიბიტორებად, თუმცა ასეთი დაყოფა მხოლოდ პირობითია (ცხრილი 1) [105].

ცხრილი 1.

ოჯახი	რეცეპტორი	გენი	მექანიზმი	ფუნქცია	აგონისტები და აქტივატორები	სინაფსური საიტი
ჯგუფი I	mGluR ₁	<u>GRM1</u>	G _a , ↑Na ⁺ , ↑K ⁺ , ↓გლუტამატი	ზრდის NMDA- რეცეპტორის აქტივობას	3,5- დიჰიდროქ- სიფენილგ- ლიცინით	პოსტინაპსური
	mGluR ₅	<u>GRM5</u>	G _a , ↑Na ⁺ , ↑K ⁺ , ↓გლუტამატი			
ჯგუფი II	mGluR ₂	<u>GRM2</u>	G _i /G _o	ამცირებს NM DA- რეცეპტორის აქტივობას	ბიფენილდა ნონ-A DCG-IV	პრესინაპსური
	mGluR ₃	<u>GRM3</u>	G _i /G _o			
ჯგუფი III	mGluR ₄	<u>GRM4</u>	G _i /G _o	ამცირებს NM DA- რეცეპტორის აქტივობას	L-AP4	პრესინაპსური
	mGluR ₆	<u>GRM6</u>	G _i /G _o			
	mGluR ₇	<u>GRM7</u>	G _i /G _o			
	mGluR ₈	<u>GRM8</u>	G _i /G _o			

I.2.3.1. გლუტამატის მეტაბოტროპული რეცეპტორების პირველი ჯგუფი

ა.) **mGluR1** განლაგებულია ადრენერგულ ნეირონებზე და არის აღნიშნული ნეირონების აქტივობის დადებითი მოდულატორი - შერჩევით mGluR1 ანტაგონისტებს აქვთ ადრენოლიზური ეფექტი. თავებზე ჩატარებულ კვლევებში, რომლებსაც არ გააჩნიათ ამ რეცეპტორის გენი, გამოვლინდა რამდენიმე მაკრო და მიკროსკოპული პათოლოგიის არარსებობა. შესაბამისად, კოორდინაციისა და მეხსიერების ტესტებში, თავებმა ამ რეცეპტორის გარეშე უფრო ცუდი შედეგები აჩვენეს, ვიდრე საკონტროლო ჯგუფმა. ამ რეცეპტორის გენის მუტაციამ ასევე შეიძლება გამოიწვიოს რეცესიული სპინოცერებრული ატაქსია [106,107].

ბ.) **mGluR5** მეტაბოტროპული რეცეპტორი საინტერესოა, იმით რომ ის ორგანიზმში ლითიუმის ერთ-ერთი სამიზნეა. ლითიუმი (მჟავე ორგანული მარილების ან კარბონატის სახით) გამოიყენება მედიცინაში, როგორც განწყობის სტაბილიზატორი. რეცეპტორს აქვს სამი დამაკავშირებელი დომენი: ერთი გლუტამატისთვის და მეორე მოდულატორებისა და ეგზოგენური ლიგანდებისთვის, რაც mGluR5-ს პერსპექტიულ სამიზნედ აქცევს განწყობის სტაბილიზატორების, ანტიდეპრესანტებისა და ტრანკვილიზატორების მოქმედებისთვის. მაგალითად, ამ რეცეპტორის ლიგანდები, რომლებსაც არ გააჩნიათ ჰემატოენცეფალურ ბარიერში (BBB) შეღწევის უნარი, განიხილება, როგორც აგენტები, რომლებიც გავლენას ახდენენ შარდის ბუშტის ტონუსზე [108-110].

I.2.3.2. გლუტამატის მეტაბოტროპული რეცეპტორების მეორე ჯგუფი

ა.) **mGluR2** რეცეპტორი, როგორც აღვნიშნეთ წარმოადგენს „მაინჰიბირებელ“ რეცეპტორთა ჯგუფს, ისევე როგორც უმეტესი მათგანი, რომელიც ქვემოთ იქნება აღწერილი. ამ რეცეპტორს შეუძლია ურთიერთქმედება 5-HT_{2a} სეროტონინის რეცეპტორთან. შიზოფრენიით დაავადებული პაციენტების თავის ტვინის კვლევაში აღმოჩნდა, რომ დაავადების ზოგიერთ ვარიანტში 5-HT_{2a} რეცეპტორების ექსპრესიის გაზრდა (upregulation) კორელირებს mGluR2 რეცეპტორების შემცირებულ სიმკვრივესთან (downregulation) სეროტონინერგულ ნეირონებზე [111-115].

ბ.) **mGluR3** რეცეპტორის გენის მუტაციები ზრდის ბიპოლარული აშლილობის, შიზოფრენიის და დამოკიდებულების განვითარების რისკს. უფრო მეტიც, სამეცნიერო

ლიტერატურაში მაღალი ჰომოლოგიის (მათ შორის დომენების) გამო, ზოგიერთ ჯგუფის ლიგანდს მოიხსენიებენ, როგორც mGluR2/3 აგონისტებს (ან ანტაგონისტებს) [112,116-119].

I.2.3.3. გლუტამატის მეტაბოტროპული რეცეპტორების მესამე ჯგუფი

ა.) **mGluR4** რეცეპტორი საინტერესოა იმით, რომ ცენტრალური ნერვული სისტემის გარდა, ის ასევე მდებარეობს ენის რეცეპტორებზე. მისი წყალობით ადამიანს შეუძლია იგრძნოს „უმამის“ გემო, რომლის წყალობითაც დაიწყო გლუტამატის ისტორია. თავგები, რომლებიც მოკლებულნი არიან ამ რეცეპტორს უფრო მგრძობიარენი არიან ენცეფალომიელიტის და გაფანტული სკლეროზის მიმართ [120].

ბ.) **mGluR6** გლუტამატის რეცეპტორის ეს ქვესახეობა დიდი რაოდენობით გვხვდება თვალის ბადურაზე. ამ რეცეპტორის მქონე უჯრედები მონაწილეობენ სინათლის სტიმულის აღქმის რეგულირებაში [121].

გ.) **mGluR7** რეცეპტორების დიდი რაოდენობა შეინიშნება სმენის ორგანოებისა და ვესტიბულური აპარატის ნეირონებში. ასევე, სელექტიური ანტაგონისტის XAP044-ის წყალობით, mGluR7 რეცეპტორები აღმოაჩინეს ამიგდალაში. თავგები, რომლებიც მოკლებულნი არიან ამ რეცეპტორს და თავგებს, რომლებსაც ის ინჰიბირებული ჰქონდათ აღნიშნული ნივთიერებით, შფოთვა და სტრესი ნაკლებად გამოუვლინდათ, მაგრამ მათ ჰქონდათ უფრო შენელებული რეფლექსები [122,123].

დ.) **mGluR8** რეცეპტორის შესახებ ცოტა რამ არის ცნობილი. ვარაუდობენ, რომ მისი არარსებობა გავლენას ახდენს პაციენტის ნევროლოგიურ სტატუსზე. ამ დაავადების დროს ფიქსირდება გონებრივი ჩამორჩენა [124].

როგორც უკვე აღინიშნა, გლუტამატის რეცეპტორები დიდ როლს თამაშობენ ნერვული სისტემის ფუნქციონირებისა და განვითარების რეგულირებაში.

I.3. Na⁺/K⁺-ის ადენოზინტრიფოსფატაზა

ნატრიუმ-კალიუმის ადენოზინტრიფოსფატაზა (Na⁺/K⁺-ATPase, Na⁺/K⁺-ტუმბო), ასევე იწოდება როგორც ნატრიუმ-კალიუმის ტუმბო და ნატრიუმ-კალიუმის ატფ-აზა [125]. ის მიეკუთვნება ადენოზინტრიფოსფატაზების ფერმენტების ჯგუფს, რომლებიც გვხვდება ყველა ცხოველური უჯრედის მემბრანაში და ზოგიერთ მცენარეშიც კი. შეიძლება ითქვას, რომ Na⁺/K⁺-ატფ-აზა ელექტროგენური ტრანსმემბრანული ATP-აზაა, რომელიც არ წარმოადგენს ჭეშმარიტ ანტიპორტერს, რადგან ორივე კათიონი ტრანსპორტირდება ელექტროქიმიური გრადიენტის საწინააღმდეგო მიმართულებით. მის ძირითად ფუნქციას წარმოადგენს მოსვენების პოტენციალის შენარჩუნება და უჯრედის მოცულობის შენარჩუნება ანუ დაცვა გაჯირჯვებისგან [126,127].

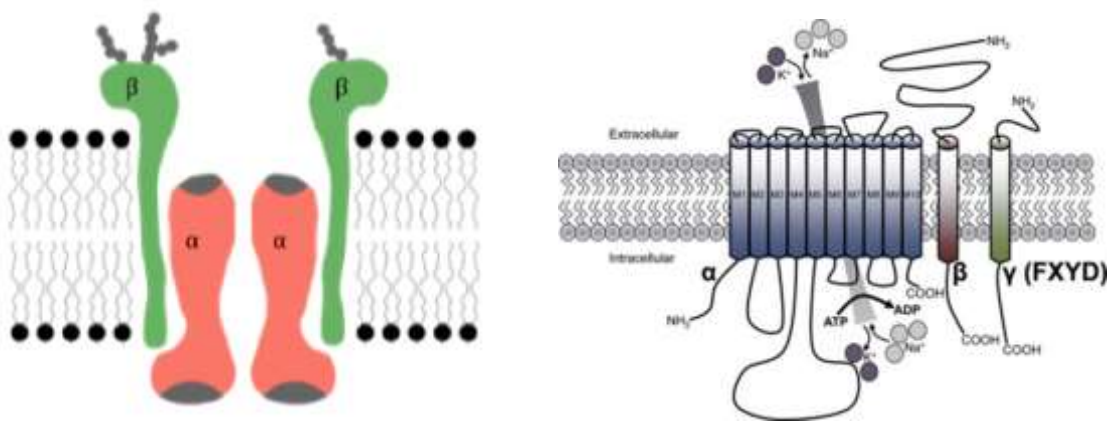
იგი ასრულებს მრავალ ფუნქციას უჯრედისა და მთლიანი ორგანიზმის ფიზიოლოგიასა და ფუნქციონირებაში. Na⁺/K⁺-ATP-აზა აქტიური ფერმენტია, შესაბამისად ის იყენებს ATP-ის ენერგიას. თითოეული ATP მოლეკულის მოხმარებისას, რომელსაც იყენებს ტუმბო, სამი ნატრიუმის იონი ექსპორტირდება უჯრედიდან და ორი კალიუმის იონი კი იმპორტირდება უჯრედში; აქედან გამომდინარე, ერთი ციკლის შედეგად ერთი დადებითი მუხტის მქონე იონი ხვდება უჯრედის გარეთ [128].

ნატრიუმ-კალიუმის ტუმბო 1957 წელს აღმოაჩინა დანიელმა მეცნიერმა იენს კრისტიან სკოუმ, რომელსაც 1997 წელს მიენიჭა ნობელის პრემია. მისი აღმოჩენა მნიშვნელოვანი წინგადადგმული ნაბიჯი იყო იმ მექანიზმის აღწერაში, თუ როგორ ხდება მემბრანის უჯრედგარე დადებითი მუხტის შენარჩუნება და პოლარიზაცია/დეპოლარიზაციის რეგულაცია. მას განსაკუთრებული მნიშვნელობა აქვს აგზნებადი უჯრედებისთვის, როგორცაა ნერვული უჯრედები, რომლების სტიმულზე რეგირება და იმპულსის გადაცემა ამ ტუმბოზეა დამოკიდებული (სურ.11 - იხილეთ ქვემოთ).

ყველა ძუძუმწოვარს აქვს ოთხი განსხვავებული Na⁺/K⁺-ტუმბოს ქვეტიპი, ანუ იზოფორმები. აღნიშნული ფერმენტი მიეკუთვნება P-ტიპის ატფ-აზების ოჯახს. თითოეულს აქვს უნიკალური თვისებები უჯრედების სპეციფიკიდან გამომდინარე [129].

I.3.1. Na⁺/K⁺-ატფ-აზას სტრუქტურა და მისი სუბერთეულები

როგორც უკვე აღინიშნა, Na⁺/K⁺-ტუმბო მემბრანული ცილაა, რომელიც შედგება კატალიზური ალფა და ერთი ტრანსმემბრანული გლიკოზირებული ბეტა-სუბერთეულისგან (სურ.9). ალფა სუბერთეული თავის მხრივ 10 ტრანსმემბრანული კატალიზური სეგმენტისგან შედგება. სულ გვხვდება 3 ტიპის ალფა სუბერთეულის იზოფორმა (α1, α2, α3), ისევე როგორც β-სუბერთეულის იზოფორმები (β1, β2, β3). ისინი ქსოვილსპეციფიურია. ტუმბოს შემადგენლობაში როგორც წესი ერთ-ერთი ალფა სუბერთეულია წარმოდგენილი ძირითადად 2 ჯაჭვით, ხოლო ბეტა მხოლოდ 1-ით.



სურათი 9. Na⁺/K⁺-ატფ-აზას სტრუქტურა

ალფა-1 სუბერთეული წარმოადგენს ძირითად იზოფორმას რადგან სწორედ ის ასრულებს კატალიზურ ფუნქციას, ხოლო ალფა-2 გვხვდება გულის და სხვა კუნთებში. ლიტერატურული მონაცემებით, α3 სუბერთეული სტრუქტურულ ფუნქციას ასრულებს, თუმცა ალფა-1 სუბერთეულის ინჰიბირებისას კომპენსატორულ როლს ასრულებს და საჭიროების შემთხვევაში ითვისებს α1-ის ფუნქციას, მაგალითად მისი დაზიანებისას სტრესის ან სხვა მეტაბოლური დარღვევის დროს. ეს მონაცემი კიდევ საჭიროებს დამატებით კვლევებს. აღნიშნული მექანიზმი უზრუნველყოფს ტუმბოს დაცვას და ხელს უწყობს მის მუშაობას, რადგან მისი გაჩერება დალუპვამდე მიიყვანს ორგანიზმს. ამ ჯგუფის ატფ-აზებს აქვთ საერთო კინეტიკური მექანიზმი, რომელიც მოიცავს კოვალენტურად ფოსფორილირებულ ასპარტატის ნაშთს. ატფ-აზა რეგულირდება FXFD პროტეინებით[130]. E1-PE-2P ცილების კონფორმაციული ცვლილება დაკავშირებულია კათიონის მოძრაობასთან. ციკლის დასასრულებლად უნდა მოხდეს ფოსფოენზიმის

ჰიდროლიზი E2-E1 კონფორმაციული ცვლილებით. მიუხედავად ამისა, ნატრიუმ-კალიუმის ტუმბოს სტრუქტურული მახასიათებლები და რეგულაციის ფარმაკოლოგია ცნობილი ბოლომდე არ არის (Strugatsky et. al., 2003; Cohen et. al, 2005; Haviv et. al., 2007).

ბოლო დროს აღმოჩენილ იქნა ადამიანის ალფა-1/ალფა-2 სუბერთეული, რომელიც მიიჩნევა სტაბილურ სუბერთეულად (2007 წ. Lifshitz et. al, 2007).

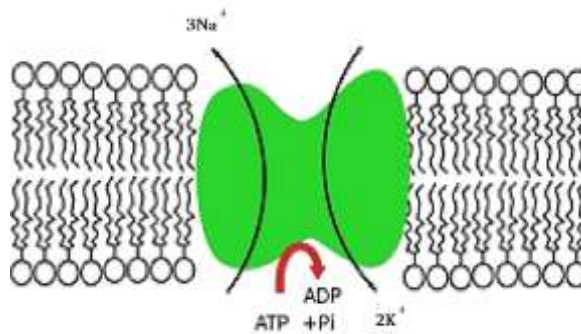
ალფა-სუბერთეული ყველაგანაა წარმოდგენილი უჯრედულ და ქსოვილურ დონეზე. გულში ის ყველაზე მეტად არის წარმოდგენილი. ექსპრესიის დონე კი სხვადასხვა ქსოვილსა და ორგანიზმში განსხვავებულია (Sweadner et al., 1994; McDonough et al., 2002; Dostanic et al., 2004; Henriksen et al., 2013, Table).

1.3.2. Na⁺/K⁺-ატფ-აზას ფუნქციები და მასთან დაკავშირებული ზოგიერთი სასიგნალო გზა

Na⁺/K⁺-ATP-აზა უჯრედს აძლევს საშუალებას შეინარჩუნოს მოსვენების პოტენციალი, გავლენას ახდენს მემბრანულ ტრანსპორტზე და პარალელურად არეგულირებს მემბრანულ პოტენციალს ცვლილების შესაბამისად [131]. ის ასევე ჩართულია, როგორც **MAPK** სასიგნალო გზის სიგნალის გადამცემსა/ინტეგრაციასა, ჟანგბადის აქტიური ფორმების (**ROS**) და უჯრედშიდა კალციუმის რეგულაციაში. ფაქტობრივად, ყველა უჯრედი ხარჯავს მათ მიერ წარმოქმნილ ატფ-ის დიდ რაოდენობას (როგორც წესი 30%, ხოლო 70%-მდე ნერვულ უჯრედებში), რათა შეინარჩუნონ საჭირო ციტოზოლური Na⁺ და K⁺ კონცენტრაციები [132]. ნეირონებისთვის Na⁺/K⁺-ATPase შეიძლება ხარჯავდეს უჯრედის ენერჯის 3/4-მდე [133]. მრავალი ტიპის ქსოვილში, ATP-ის მოხმარება Na⁺/K⁺-ATPases-ის მიერ დაკავშირებულია გლიკოლიზთან. გლიკოლიზის პროცესი პირველად აღმოაჩინეს სისხლის წითელ უჯრედებში - ერითროციტებში (Schrier, 1966), მაგრამ მოგვიანებით მისი არსებობა დადასტურდა თირკმლის უჯრედებში [134], სისხლძარღვების გლუვ კუნთებში [135] და გულის პურკინიეს უჯრედებში [136]. გულში ტუმბო აკონტროლებს კარდიომიოციტში კალციუმის ბალანსს და გულის შეკუმშვას.

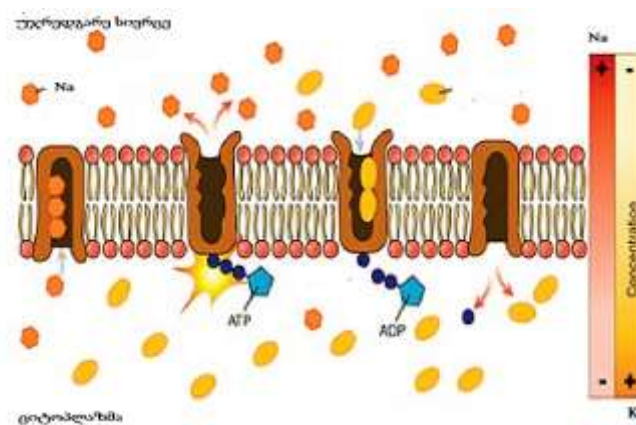
გლიკოლიზს აქვს განსაკუთრებული მნიშვნელობა ჩონჩხის კუნთებში Na⁺/K⁺-ATP-აზებისთვის, სადაც გლიკოგენის დაშლის ინჰიბიცია (გლიკოლიზის სუბსტრატი) იწვევს Na⁺/K⁺-ATP-აზის აქტივობის შემცირებას [137-139].

უჯრედის მემბრანის მოსვენების პოტენციალის შესანარჩუნებლად, უჯრედები ინარჩუნებენ ნატრიუმის იონების დაბალ კონცენტრაციას და კალიუმის იონების მაღალ დონეს უჯრედში (უჯრედშიდა სივრცე/ციტოპლაზმა). ნატრიუმ-კალიუმის ტუმბოს მექანიზმს უჯრედიდან გამოაქვს 3 ნატრიუმის იონი და 2 კალიუმის იონი, რითაც მთლიანობაში უჯრედშიდა სივრციდან გამოდის ერთი დადებითი მუხტის მატარებელი (სურ.10). გარდა ამისა, ტუმბოს მახლობლად ყოველთვის გვხვდება მემბრანაში არსებული კალიუმის არხი, რომელიც კალიუმის იონებს მაღალი სიჩქარით ატარებს, მბვკ კი ახლოს არის კალიუმის ნერნსტის პოტენციალთან.



სურათი 10. Na-ისა და K-ის გადაადგილება Na/K-ატფ-აზაში

მაშინაც კი, როცა K^+ -ის და Na^+ -ის იონებს აქვთ ერთნაირი მუხტი, ამავედროულად ისინი ქმნიან განსხვავებული წონასწორობის პოტენციალს როგორც უჯრედგარე სივრცეში, ისე ციტოპლაზმაში. Na/K-ATP-აზა ცდილობს წონასწორობის დარღვევას და აღნიშნულ იონებს არათნაბრად ანაწილებს უჯრედგარე სივრცესა და ციტოპლაზმაში. მაგალითად, K^+ კონცენტრაცია ციტოზოლში არის 100mM, ხოლო Na^+ -ის - 10mM. თავის მხრივ, უჯრედგარე სივრცეში, K^+ კონცენტრაცია არის 5mM, ხოლო Na^+ -ის - 150mM (სურ.11).



სურათი 11. Na-ის და K-ის გადანაწილება უჯრედგარე და უჯრედშიდა სივრცეში Na/K-ATPase-ს მოქმედებით

უჯრედიდან ნატრიუმის იონების გასვლა უზრუნველყოფს მამოძრავებელ ძალას რამდენიმე მეორადი აქტიური გადამტანისთვის, როგორცაა მემბრანული სატრანსპორტო ცილები, მაგალითად რომლებსაც შემოაქვს გლუკოზა, ამინომჟავები და სხვა საკვები ნივთიერებები უჯრედში ნატრიუმის იონის გრადიენტის გამოყენებით. ამ პროცესს მეორადი აქტიური ტრანსპორტი ეწოდება.

როგორც აღინიშნა, Na^+/K^+ -ტუმბოს მნიშვნელოვანი ფუნქციაა Na^+ -ის გრადიენტის უზრუნველყოფა, რომელიც გამოიყენება გარკვეულ სატრანსპორტო პროცესებში. მაგალითად, ნაწლავებში სადაც გლუკოზის მოხვედრა ენტეროციტებში დიდწილად დამოკიდებულია Na -ის კონცენტრაციაზე. რაც მეტია ნატრიუმის კონცენტრაცია, მით უფრო დიდი რაოდენობით შეიწოვება გლუკოზა ენტეროციტებში. როგორც ითქვა, ეს მეორადი აქტიური ტრანსპორტია, რომელსაც განაპირობებს Na^+/K^+ -ატფ-აზა, რომელიც მდებარეობს ენტეროციტის ბაზალურ ანუ სისხლძარღვის მხარეს.

აღნიშნული ტრანსპორტი ბევრად უფრო ეფექტურია, ვიდრე მარტივი დიფუზია. მსგავსი პროცესები წარმართება თირკმლის მილაკოვან სისტემაშიც.

როგორც ცნობილია, NMDA-რეცეპტორების მუშაობა მოდულირდება სხვადასხვა მოლეკულებით, იონებითა და ფერმენტებით (Baldyrev et al.,2005). ასევე, NMDA-რეცეპტორების აქტივაციის ხარისხი აისახება სხვადასხვა ფერმენტის მუშაობაზეც. მაგალითად, ცნობილია, რომ NMDA-რეცეპტორისა და ისეთი ფერმენტის ურთიერთკავშირი, როგორცაა Na^+/K^+ -ATPase (de Lores Arnaiz , Bersier 2014; Akkuratov et al.,2015; Akkuratov et al.,2020). ნაჩვენებია, რომ კარდიოტონურ სტეროიდებს, მათ შორის ოუბაინს შეუძლია იმოქმედოს NMDA-რეცეპტორზე (Bersier et al.,2005; Bersier et al.,2008). მაგალითად, Na^+/K^+ -ATPase-ს ინჰიბიტორის ენდობაინი E-ს ორდლიანი შეყვანა ლაბორატორიულ ვირთაგვებში იწვევს ჰიპოკამპსა და თავის ტვინის ქერქში NMDA-რეცეპტორის ექსპრესიის გაძლიერებას [43,44]. ცნობილია, რომ Na/K -ატფაზა ინჰიბირდება კალციუმით, NMDA რეცეპტორი კი წარმოადგენს კალციუმის არხს. სწორედ მისი ჰიპერაქტივაცია იწვევს ტუმბოს მუშაობის შეფერხებას.

ნაჩვენებია, რომ Na^+/K^+ -ტუმბო აკონტროლებს და ზრდის ნათხემის პურკინიის ნეირონების სიცოცხლისუნარიანობის ხარისხს[140] და სავარაუდოდ, ზრდის სხვა ტიპის ნეირონების შინაგან აქტივობას[141]. აქედან გამომდინარე, ნავარაუდებია, რომ ტუმბო არის არა უბრალოდ ჰომეოსტატიკური, „საყოფაცხოვრებო“ მოლეკულა იონური გრადიენტებისთვის, არამედ წარმოადგენს მთავარ ელემენტს ნათხესა და ტვინში[155]. გარდა ამისა, ნაჩვენებია, რომ Na^+/K^+ -ტუმბოს ouabain-ით ინჰიბირება ცოცხალი თაგვის

ტვინში იწვევს ატაქსიას და დისტონიას[142]. ალკოჰოლი თრგუნავს ნატრიუმ-კალიუმის ტუმბოს ნათხემში და სწორედ ეს არღვევს სხეულის კოორდინაციას მისი მიღების შემდგომ [143,144].

$\text{Na}^+\text{-K}^+$ -ტუმბოს ინჰიბირებამ ან მისმა არარსებობამ შეიძლება გამოიწვიოს უჯრედის გაჯირჯება. უჯრედის ოსმოლარობა არის სხვადასხვა იონების, მარილების, მრავალი ცილის და სხვა ორგანული ნაერთების კონცენტრაციის სიჭარბე უჯრედში. როდესაც ის უფრო მაღალია ვიდრე ოსმოლარობა უჯრედის გარეთ, წყალი მიედინება უჯრედში ოსმოსის საშუალებით. ამან შეიძლება გამოიწვიოს უჯრედის გაჯირჯება და ლიზისი. $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -ტუმბო ხელს უწყობს იონების სწორი კონცენტრაციის შენარჩუნებას. გარდა ამისა, როდესაც უჯრედი იწყებს გაჯირჯებას, ეს პროცესი ავტომატურად ააქტიურებს $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ტუმბოს, რადგან ის ცვლის Na^+/K^+ -ის შიდა კონცენტრაციას, რომლის მიმართაც ტუმბო მგრძნობიარეა [154].

ბოლო ათწლეულის განმავლობაში, უამრავმა ლაბორატორიამ აჩვენა, რომ ნატრიუმისა და კალიუმის ტრანსპორტირების გარდა, ამ მემბრანულ ცილას ასევე შეუძლია ouabain-თან დამაკავშირებელი სასიგნალო გზის წარმართვა. ეს სასიგნალო გზა წარმართება ouabain-დამაკავშირებელი ცილის მეშვეობით, თიროზინის ნაშთების ფოსფორილირების რეგულირების გზით (Src კინაზას მონაწილეობით). მაგალითად, ერთ-ერთ კვლევაში, შედარებული იყო Na^+/K^+ -ატფ-აზას ფუნქცია და აქტივობა ცხოველის კიდურების კუნთებსა და მიწის ლოკოკინის (*O.Lactea*) ჰეპატოპანკრეასში [146]. ამ ორგანოების შეფასებისას მათ დაასკვნეს, რომ შექცევად ფოსფორილირებას შეუძლია აკონტროლოს ATP-ის დონე იონური ტუმბოს მეშვეობით კატაბოლური გზებით.

ouabain-ის დაკავშირება ტუმბოსთან იწვევს ცილი ფოსფორილირებას და უჯრედშიდა სიგნალების წარმართვას, რომლებიც მოიცავს მიტოგენით გააქტიურებულ პროტეინ კინაზას (MAPK) სიგნალის კასკადების გააქტიურებას, მიტოქონდრიული ჟანგბადის აქტიური ფორმების (ROS) წარმოებას, აგრეთვე ფოსფოლიპაზა C (PLC) და ინოზიტოლის (IP3) აქტივაციას. ცნობილია, რომ ინოზიტოლის რეცეპტორი (IP3R) სხვადასხვა უჯრედშიდა ნაწილებში გვხვდება, რაც უჯრედის პასუხის ნაირგვარობას განაპირობებს [147].

ცილა-ცილოვანი ურთიერთქმედება ძალიან მნიშვნელოვან როლს ასრულებს Na^+/K^+ ტუმბოს შუამავლობით სიგნალის გადაცემაში. მაგალითად, Na^+/K^+ -ტუმბო უშუალოდ ურთიერთქმედებს არარეცეპტორულ თიროზინკინაზასთან (Src), რათა წარმოქმნას სასიგნალო რეცეპტორული კომპლექსი [148]. Src თავდაპირველად ინჰიბირებულია $\text{Na}^+\text{-K}^+$

ტუმბოს მიერ. თუმცა, ouabain-ის დაკავშირებისას, Src-კინაზას დამაკავშირებელი დომენი თავისუფლდება, რასაც მოსდევს აღნიშნული კინაზის გააქტიურება. Src-კინაზას ინჰიბიტორი **NaKtide** პეპტიდი, რომელიც მიღებულია Na^+/K^+ -ტუმბოდან, წარმოადგენს, ფუნქციურ ouabain- Na^+/K^+ -ტუმბოს შუამავლობით სიგნალის გადაცემას [149]. Na^+/K^+ -ტუმბო ასევე ურთიერთქმედებს ანკირინთან, IP3R, PI3K, PLC-გამა და კოფილინთან [150].

I.3.3. Na^+/K^+ -ატფ-აზას მოქმედების მექანიზმი და მისი რეგულაცია

აღსანიშნავია, რომ ატფ-ის ენერჯის ხარჯზე ტუმბო მუშაობს ნატრიუმის და კალიუმის იონებს გრადიენტის საწინააღმდეგო მიმარულებით. როგორც აღვნიშნეთ, Na^+/K^+ -ტუმბოს მუშაობის ერთ ციკლში, სამი ნატრიუმის იონი გამოიყოფა უჯრედგარე სივრცეში და კალიუმის ორი იონი იმპორტირდება უჯრედში.

Na^+/K^+ -ATP-აზას მოქმედების მექანიზმი შემდეგში მდგომარეობს:

- Na^+/K^+ -ატფ-აზას აქვს უფრო მაღალი თვისობა Na^+ -ის იონების მიმართ, ვიდრე K^+ -ის იონების მიმართ, ამიტომ ATP-ის დაკავშირების შემდეგ მას უკავშირდება 3 Na^+ -ის იონი უჯრედშიდა სივრციდან [131].
- ამის შენდგომ ATP-ის მოლეკულა განიცდის ჰიდროლიზს, რაც იწვევს ტუმბოს ფოსფორილირებას, ხოლო ADP-ის გამონთვისუფლდება. ფოსფატის ნაშთები უკავშირდება ასპარტატის ნაშთებს და იწვევს ტუმბოს კონფორმაციულ ცვლილებას.
- კონფორმაციული ცვლილება იწვევს Na^+ -ის იონების გადაადგილებას უჯრედგარე სივრცეში. ატფ-აზას ფოსფორილირებულ ფორმას აქვს დაბალი თვისობა Na^+ იონების მიმართ, ამიტომ ისინი სცილდება მას და გამოიყოფა უჯრედგარე სივრცეში; კონფორმაციული ცვლილება იწვევს უკუპროცესს, ამის შემდეგ მისი თვისობა იზრდება K^+ -ის იონების მიმართ.
- ცილა იკავშირებს 2 უჯრედგარე K^+ -ის იონს, რაც იწვევს ტუმბოს დეფოსფორილირებას, რაც აბრუნებს მას წინა კონფორმაციულ მდგომარეობაში, რასაც მოყვება K^+ -ის იონების უჯრედში გამონთვისუფლება.
- ტუმბოს არაფოსფორილირებულ ფორმას უფრო მაღალი თვისობა აქვს Na^+ -ის იონების მიმართ. ტუმბო იკავშირებს ATP-ს და პროცესი თავიდან მეორდება.

ისევე როგორც სხვა ფერმენტები $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ -ზაც ხასიათდება კინეტიკური პარამეტრებით (V_{\max} , K_m).

$\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ -ზას კინეტიკური პარამეტრების ცვლილებების ბუნებას (K_m , V_{\max}) სუბსტრატისადმი შეისწავლიან ფერმენტის აფინურობისა და რეაქციის მაქსიმალური სიჩქარის ცვლილების საფუძველზე. რეაქციის მაქსიმალური სიჩქარის (V_{\max}) საფუძველზე მსჯელობენ ფერმენტის რაოდენობაზე, ამ შემთხვევაში მის ექსპრესიის ხარისხზე, ხოლო აფინურობით (K_m) კი მსჯელობა შესაძლებელია ფერმენტის სტრუქტურაზე.

$\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ რეგულირდება cAMP -ით [151]. ამრიგად, ნაერთები, რომლებიც იწვევენ cAMP -ის ზრდას, არეგულირებენ $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ -ს. მათ შორისაა G_s -ცილებთან ასოცირებული რეცეპტორების (GPCR) ლიგანდები. ამის საპირისპიროდ, ნივთიერებები, რომლებიც იწვევენ cAMP -ის შემცირებას, ამცირებენ $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ -ს აქტივობასაც. მათ შორისაა G_i -ცილებთან ასოცირებული რეცეპტორების (GPCR) ლიგანდები.

$\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ ენდოგენურად უარყოფითად რეგულირდება ინოზიტოლპიროფოსფატით (5-InsP_7), უჯრედშიდა სასიგნალო მოლეკულით, რომელიც გენერირებულია IP_6K_1 -ით. ის ათავისუფლებს $\text{PI}_3\text{K-p85}\alpha$ აუტონიზიტიტორულ დომენს ფერმენტის ენდოციტოზის რეგულაციისა და მისი დეგრადაციისთვის [152].

$\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ ასევე რეგულირდება შექცევადი ფოსფორილირებით. კვლევამ აჩვენა, რომ $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ ფოსფორილირებულ მდგომარეობაში დაბალაქტიურია, ხოლო მისი დეფოსფორილირება იწვევს მისი აქტივობის აღდგენას [153].

$\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ კონფორმაცია ეგზოგენური პრეპარატების მიღებით შეიძლება შეიცვალოს. მისი აქტივობა ასევე შეიძლება შეიცვალოს ისეთი ჰორმონების მეშვეობით, როგორცაა ტრიოდთირონი და სხვა ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონები [154].

II. კვლევაში გამოყენებული მეთოდები

II.1. ცხოველები და სოციალური პირობები

ექსპერიმენტი ტარდებოდა მამრობითი სქესის, 150 ± 15 გრამიან თეთრ ლაბორატორიულ ვირთაგვებზე.

ექსპერიმენტების დროს ვირთაგვებს აძლევდნენ წყალს და სტანდარტულ ლაბორატორიულ საკვებს. ვივარიუმებში ჰაერის ტემპერატურა იყო $20-21^{\circ}\text{C}$, ტენიანობა შენარჩუნებული იყო $47\% \pm 2$, დაცული იყო ასევე ბუნებრივი ცირკადული რიტმი. ვირთაგვები ინდივიდუალურად მოთავსებული იყო სათითაოდ $595 \times 380 \times 200$ მმ ზომის გალიებში (SI-ჯგუფი). საკონტროლო ცხოველები (10-10 ვირთაგვა) ჯგუფურად განთავსებული იყვნენ $210 \times 380 \times 190$ მმ ზომის საერთო გალიაში (C-ჯგუფი). სოციალური იზოლაციის ხანგრძლივობა შეადგენდა 30 დღეს, რის შემდგომაც ხდებოდა მათი დეკაპიტაცია და ცივ პირობებში თავის ტვინის ამოღება. ამოღებული თავის ტვინიდან ვახდენდით ჰიპოკამპის იზოლირებას, რომელსაც ვინახავდით -40°C -ზე.

II.2. ღია ველის ტესტი

სტრესულ პირობებთან დაკავშირებული ქცევითი ცვლილებების მონიტორინგისთვის გამოყენებული იყო ღია ველის ტესტი. ტესტში გამოყენებული იქნა ღია ველის მრგვალი სალონი დიამეტრით 1,5მ, რომლის იატაკი დაყოფილი იყო 12 გარე და 6 შიდა კვადრატად. ცხოველებს ტესტირება უტარდებოდათ 5 დღის განმავლობაში. თითოეული ტესტის ხანგრძლივობა იყო 5 წუთი. მოტორული აქტივობა (ვერტიკალური პოზა, ცენტრიდანული მოძრაობები, ჰორიზონტალური მოძრაობები და ა.შ.), მოვლის ხანგრძლივობა და გრუმინგი აღირიცხა ვიზუალურად.

II.3. ჰიპოკამპის უჯრედებიდან პლაზმური მემბრანების მიღება

ვირთაგვას ჰიპოკამპს ცივ პირობებში ვრეცხავდით 0.9%-იან NaCl-ის ხსნარში და ვაჰომოგენიზირებდით 0.32M საქაროზას ხსნარში (0.32M საქაროზა + 0.5M EDTA + 0.2M PMSF). მიღებულ ჰომოგენატს ვაცენტრიფუგირებდით 1000g-ზე 10წთ-ის განმავლობაში.

მიღებულ ნალექს (P) ვაგდებდით, ხოლო სუპერნატანტს (S) კვლავ ვაცენტრიფუგირებით 25.000 გ-ზე 30 წთ-ის განმავლობაში. ცენტრიფუგირების შემდომ მიღებულ ნალექს ვხსნიდით Tris-HCl-ის 40 mM-იან ხსნარში (pH-7.4) და ვინახავდით -25°C-ზე.

II.4. ჰორმონის დონის განსაზღვრა

სისხლში სეროტონინის და კორტიკოსტერონის კონცენტრაცია გაზომილი იყო „Thermo scientific, MULTISKAN G0“ ხელსაწყოზე ELISA Kit-ის („IBL international”, Germany) გამოყენებით მწარმოებლის მიერ მოწოდებული პროტოკოლების მიხედვით.

II.5. Na⁺/K⁺-ATPase და Mg²⁺-ATPase აქტივობის განსაზღვრა

Na⁺/K⁺-ATP-აზას აქტივობა გამოითვლება, როგორც სხვაობა საერთო ატფ-აზურ აქტივობას (Na⁺/K⁺, Mg²⁺-დამოკიდებული) და Mg²⁺-დამოკიდებულ ატფ-აზას აქტივობას შორის. ატფ-აზას საერთო აქტივობა განსაზღვრული იყო 37°C -ზე. საინკუბაციო არე შეიცავდა 50 mM ტრის-HCl, pH 7.4 (რაც შეესაბამება Na/K-ATP-აზას მუშაობის ოპტიმალურ პირობებს) 120 mM NaCl, 20მმ KCl, 4 mM MgCl₂, 3 mM დინატრიუმის ATP და 80-100 მკგ პლაზმური მემბრანის ცილას, ჯამში 1 მლ. ოუბაინ-მგრძნობიარე ნაწილი განისაზღვრება ზემოთაღნიშნულ არეში 0,2mM ოუბაინის დამატებით, რაც Na⁺-ის უბნის სრული ინჰიბირების გარანტიას იძლევა. ჯამური და ოუბაინ-მგრძნობიარე აქტივობას შორის სხვაობა შეადგენს Na,K-ATP-აზურ აქტივობას და გამოითვლება ფორმულით: $\mu\text{M Pi/მგ ცილა/წთ}$.

ინკუბაცია 37°C -ზე გრძელდება 10-15 წთ. რეაქცია ჩერდება ტემპერატურის სწრაფი ცვლილებით, სინჯარების ერთდროული გადატანით თერმოსტატიდან ყინულიან აბაზანაში, სადაც ყოვნდება 5 წთ, რის შემდგომაც იზომება არაორგანული ფოსფორი.

ATP-აზურ აქტივობაზე მსჯელობა ხდება ATP-ის ჰიდროლიზის შედეგად გამოთავისუფლებული არაორგანული ფოსფატის (Pi) რაოდენობით, რომელიც განსაზღვრული იქნა კოლორიმეტრულად, ფისკე-სუბაროუს მეთოდით (1925), KH₂PO₄-ის გამოყენებით. Mg²⁺-ATP-აზას აქტივობის განსაზღვრასაც ვახდებდით სუმარული და Na⁺,K⁺-ATPa-აზას და Na⁺,K⁺-ATP-აზას აქტივობების სხვაობის მიხედვით $\mu\text{mol Pi/მგ ცილა/წთ}$ (Rambo et al. 2012).

II.6. Na⁺/K⁺-ATP-აზას კინეტიკური პარამეტრების შეფასება

ჩვენ განვსაზღვრეთ Na⁺/K⁺-ATP-აზას კინეტიკური პარამეტრების ცვლილებების ბუნება (K_m, V_{max}) სუბსტრატისადმი ფერმენტის აფინურობისა და რეაქციის მაქსიმალური სიჩქარის ცვლილების საფუძველზე. მიღებული შედეგები გამოვიყენეთ კინეტიკური პარამეტრების გასაზომად იოჰანსენისა და ლუმრის განტოლებების გამოყენებით (Koshoridze et al. 2012):

$$V_{\max} = \frac{\sum \frac{v^2}{s^2} \sum v^2 - \left(\sum \frac{v^2}{s} \right)^2}{\sum \frac{v^2}{s^2} \sum v - \sum \frac{v^2}{s} \sum \frac{v}{s}}$$

$$K_m = \frac{\sum \frac{v^2}{s^2} \sum v^2 - \left(\sum \frac{v^2}{s} \right)^2}{\sum \frac{v^2}{s^2} \sum v - \sum \frac{v^2}{s} \sum \frac{v}{s}}$$

სადაც,

v - ფერმენტული რეაქციის სიჩქარე,

s არის სუბსტრატის კონცენტრაცია.

V_{max}-ისა და K_m-ის სტანდარტული გადახრები განისაზღვრა შემდეგი განტოლებების გამოყენებით:

$$\delta^2(V_{\max}) = \frac{V^2 \delta_{\text{exp}}^2 \sum \omega}{\sum \omega \sum \omega s^2 - \left(\sum \omega s^2 \right)}$$

$$\delta^2(K_m) = V^2 \delta_{\text{exp}}^2 \left[\frac{\sum \omega s^2 + 2K_m \sum \omega s + K_m^2 \sum \omega}{\sum \omega \sum \omega s^2 - \left(\sum \omega s^2 \right)} \right]$$

$$\omega = v^2/s^2; \delta_{\text{exp}}^2 = ss/(n-2); ss = \sum(v^2 e^2)/s^2$$

II.6. ვესტერ-ბლოტის ანალიზი

ნიმუშები დამუშავდა 8 ან 10% SDS-PAGE-ით, გადავიტანეთ PVDF მემბრანაში და გამოიკვლიეთ შესაბამისი ანტისხეულებით სტანდარტული პროცედურებით. შეიქმნა იმუნორეაქტიული ზოლები და გამოვლინდა გაძლიერებული ქემოლუმინესცენციის გამოყენებით. რადენობრივი შედარებისთვის, სურათები სკანირებული იყო დენსიტომეტრით. ნიმუშების სხვადასხვა განზავება დაექვემდებარა SDS-PAGE-ს და გამოყენებული იქნა ფილმების მრავალჯერადი ექსპოზიცია იმის უზრუნველსაყოფად, რომ რადენობები განხორციელდა ანალიზის ხაზოვან დიაპაზონში.

ცილის კონცენტრაცია გაზომილი იყო პროტეინის ანალიზის ნაკრებით (Sigma, აშშ), მწარმოებლის პროტოკოლის მიხედვით. ყველა რეაგენტი შეძენილია Sigma-Aldrich-ისგან (Sigma-Aldrich Inc., St. Louis, აშშ).

სტატისტიკური ანალიზი

საკონტროლო მნიშვნელობა დაყენებულ იქნა $P = 0.05$. თითოეული ბიოქიმიური ექსპერიმენტის მონაცემები გაანალიზდა ცალ-ცალკე და დამუშავდა დისპერსიის ანალიზით (ANOVA). ექსპერიმენტები განმეორდა ოთხჯერ სამმაგი ნიმუშებით თითოეული ექსპერიმენტისთვის. როდესაც მნიშვნელოვანი ეფექტი დაფიქსირდა ANOVA-თი, ნიმუშების შესადარებლად ასევე გამოიყენებოდა სტუდენტური t -ტესტი.

III. მიღებული შედეგები

III.1. საკვლევი ცხოველების ფსიქო-ემოციური მდგომარეობის შესწავლა ხანგრძლივი სოციალური იზოლაციის პირობებში

შესწავლილი იყო 30-დღიანი სოციალური იზოლაციის გავლენა ექსპერიმენტული ცხოველების ფსიქო-ემოციურ მდგომარეობაზე ფიზიოლოგიური ტესტების გამოყენებით. მიღებული შედეგები წარმოდგენილია ცხრილში (ცხრილი 2) და აჩვენებს, რომ ხანგრძლივი სოციალური იზოლაცია იწვევს მნიშვნელოვან ფიზიოლოგიურ ცვლილებებს - კერძოდ, ექსპერიმენტულ ცხოველებში გაზრდილია შფოთვისა და ემოციური დაძაბულობის მაჩვენებლები შემცირებული კვლევითი აქტივობის პირობებში.

როგორც მიღებული მონაცემებიდან იკვეთება (ცხრ.2) სოციალური იზოლაციის პირობებში შეცვლილია ექსპერიმენტული ცხოველების ფიზიოლოგიური მახასიათებლები, კერძოდ სარწმუნოდაა გაზრდილი შიშის რეაქციები (დეფეკაცია, გრუმინგის ხანგრძლივობა, გარინდვების რაოდენობა და ხანგრძლივობა, ვერტიკალური დგომა) და ამის ფონზე, ასევე სარწმუნოდაა შემცირებული ცხოველების კვლევითი აქტივობის მაჩვენებლები (ცენტრში ყოფნის ხანგრძლივობა, ცენტრში ყოფნის რაოდენობა, ცენტრისკენული მოძრაობების რაოდენობა, ჰორიზონტალური მოძრაობების რაოდენობა).

ცხრილი 2.

ცხოველების ფიზიოლოგიური მახასიათებლები ხანგრძლივი სოციალური იზოლაციით გამოწვეული სტრესის პირობებში

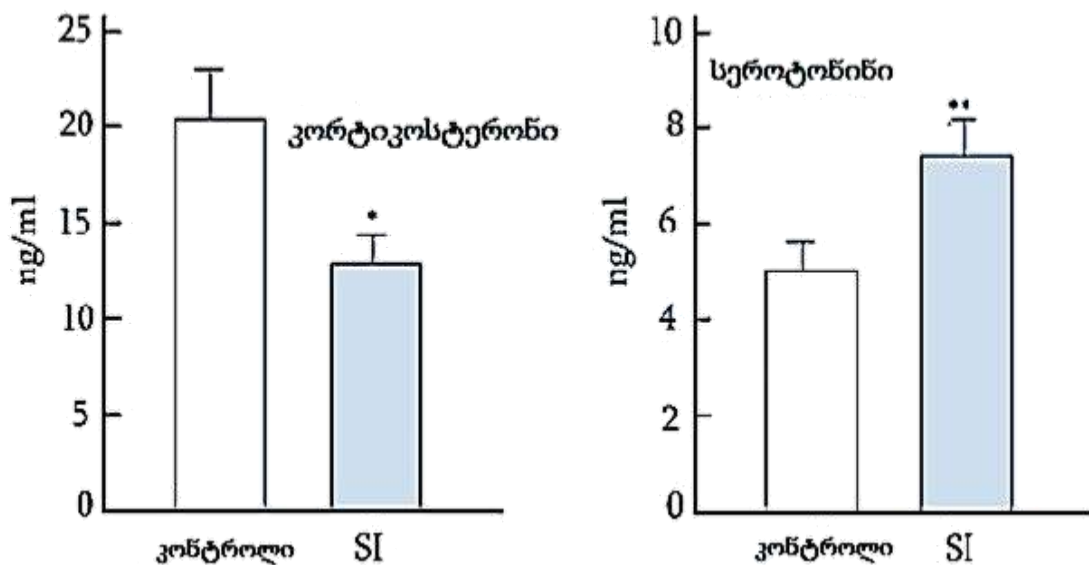
*p≤0.05, **p≤0.001

	ფიზიოლოგიური მახასიათებლები	საკონტროლო ცხოველები	30-დღიანი სტრესი
შიშის რეაქციები	დეფეკაცია	3.6 ± 0.9	5.6 ± 0.3*
	გრუმინგის ხანგრძლივობა (წმ)	3.7 ± 0.5	17.2 ± 1.4**
	გარინდვების რაოდენობა	3.2 ± 0.8	9.8 ± 2.5**
	გარინდვების ხანგრძლივობა (წმ)	14.4 ± 2.6	21.4 ± 2.4**
	ვერტიკალური დგომა	11.6 ± 2.4	3.2 ± 0.7**
კვლევითი რეაქციები	ცენტრში ყოფნის ხანგრძლივობა (წმ)	4.0 ± 0.7	2.2 ± 1.1*
	ცენტრში ყოფნის რაოდენობა	1.9 ± 0.4	0.8 ± 0.1*
	ცენტრისკენული მოძრაობების რაოდენობა	5.3 ± 1.3	0.6 ± 0.1**
	ჰორიზონტალური მოძრაობების რაოდენობა	4.0 ± 1.5	0

III.2. ჰორმონების შემცველობა ხანგრძლივი სოციალური იზოლაციის პირობებში

იმისათვის, რათა დაგვედგინა თუ რამდენადაა დამოკიდებული ქცევითი მახასიათებლების ცვლილებები სოციალური იზოლაციის პირობებში ჰორმონების რაოდენობის ცვლილებებთან, ჩვენ განვსაზღვრეთ კორტიკოსტერონისა და სეროტონინის შემცველობა, როგორც საკონტროლო (C), ასევე სოციალურად იზოლირებული ცხოველების (SI) სისხლის პლაზმაში. აღმოჩნდა, რომ კორტიკოსტერონის შემცველობა SI ცხოველებში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, სარწმუნოდაა შემცირებული ($\approx 35\%$), რაც სრულად ემთხვევა ლიტერატურულ მონაცემებს ამ ჰორმონის რაოდენობის ცვლილების ხასიათის შესახებ სოციალური იზოლაციის პირობებში (Ieraci et al.2016). ცვლილებებს განიცდის სეროტონინიც, თუმცა კორტიკოსტერონისაგან განსხვავებით, შეინიშნება მისი შემცველობის სარწმუნო მატება (სურ. 12).

* $p \leq 0.01$, ** $p \leq 0.001$.



სურათი 12. კორტიკოსტერონის (A) და სეროტონინის (B) რაოდენობა (ng/ml) სოციალური იზოლაციით გამოწვეული სტრესის ქვეშ. შედეგები გამოხატულია როგორც საშუალო \pm SD.

ორდინატთა ღერძზე - ჰორმონის კონცენტრაცია (ng/mg ცილა); * $p < 0.05$

მიღებული მონაცემები, გვაძლევს საფუძველს ვივარაუოთ, რომ 30-დღიანი სოციალური იზოლაციის პირობებში შეინიშნება ცხოველებში ქრონიკული სტრესის ჩამოყალიბება.

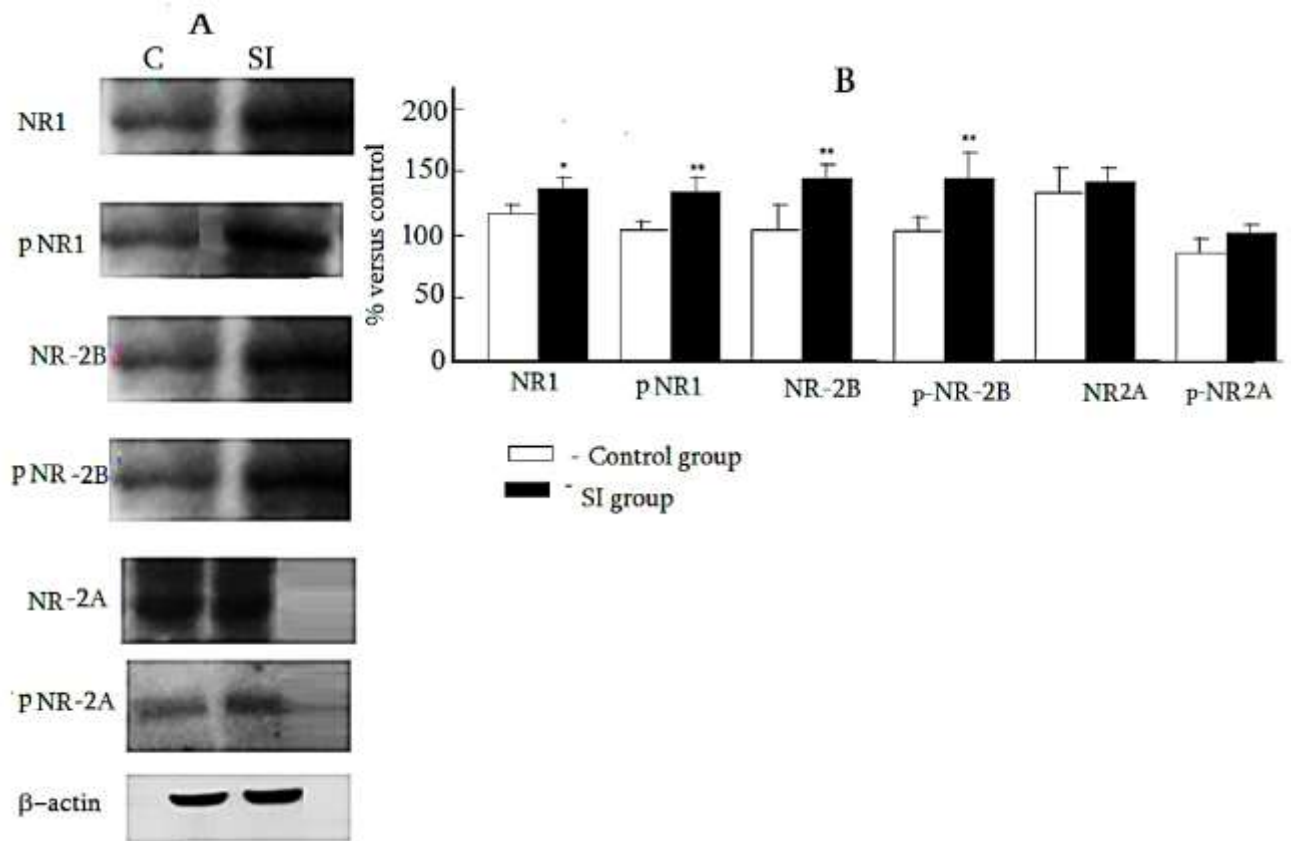
III.3. გლუტამატის NMDA-რეცეპტორის სუბერთეულებისა და მათი

ფოსფორილირების ხარისხის შესწავლა სოციალური იზოლაციის პირობებში

შემდგომ ექსპერიმენტში ჩვენს მიერ განსაზღვრული იქნა ჰიპოკამპის უჯრედებში NMDA-რეცეპტორის სუბერთეულების ცილების და მათი ფოსფორილირებული ფორმების რაოდენობრივი შემცველობა საკონტროლო და SI-ჯგუფის ექსპერიმენტული ცხოველების ჰიპოკამპში. ამისათვის შესწავლილი იქნა NMDA-რეცეპტორის NR-1, NR-2B და NR-2A სუბერთეულებისა და მათი ფოსფორილირებული იზოფორმების რაოდენობრივი შემცველობა ვესტერნ-ბლოტინგის ანალიზით. მიღებული შედეგები მოცემულია სურათზე 13.

NR-1 სუბერთეულის კვლევისას ნანახი იქნა, რომ სოციალური იზოლაცია სარწმუნოდ არ ცვლიდა რეცეპტორის ამ სუბერთეულის ექსპრესიის ხარისხს. თუმცა სარწმუნოდ იყო შეცვლილი მისი ფოსფორილირებული ფორმის p-NR-1 (Ser 896) ექსპრესიის ხარისხი, კერძოდ შეინიშნება იზოფორმის რაოდენობის მატება, რაც მისი ექსპრესიის ხარისხის გაძლიერებაზე მეტყველებს.

არაერთგვაროვანია ექსპრესიის ხარისხი NMDA-რეცეპტორის NR-2B და NR-2A სუბერთეულების შემთხვევაში. კერძოდ, სურათი 13-ზე წარმოდგენილი მონაცემებიდან ჩანს, რომ ხანგრძლივი სოციალური იზოლაციის პირობებში ადგილი აქვს NMDA-რეცეპტორის NR-2B სუბერთეულისა და მისი ფოსფორილირებული ორი იზოფორმის p-NR-2B და p-NR-2B ექსპრესიის ცვლილებებს, კერძოდ 30 დღიანი იზოლაციის პირობებში მომატებულია, როგორც უშუალოდ NR-2B სუბერთეულის, ასევე ამ იზოფორმების ექსპრესიის ხარისხი. რაც შეეხება რეცეპტორის NR-2A სუბერთეულს და მის ფოსფორილირებულ ფორმას p-NR-2A, ჩვენს ექსპერიმენტში სარწმუნო ცვლილებები მათ ექსპრესიის ხარისხში ვერ იქნა ნანახი.



სურათი 13. (A) ჰიპოკამპის უჯრედების NMDA-რეცეპტორის სუბერთეულების NR -N1, p-NR- N1 (ser897), NR- A2, p- NR- A2 (Tyr1246), NR-2B, p-NR-2B (Ser1303)-ის დეტექცია ვესტერ-ბლოტინგ ანალიზი. (B)-ცილების რაოდენობრივი მაჩვენებლები.

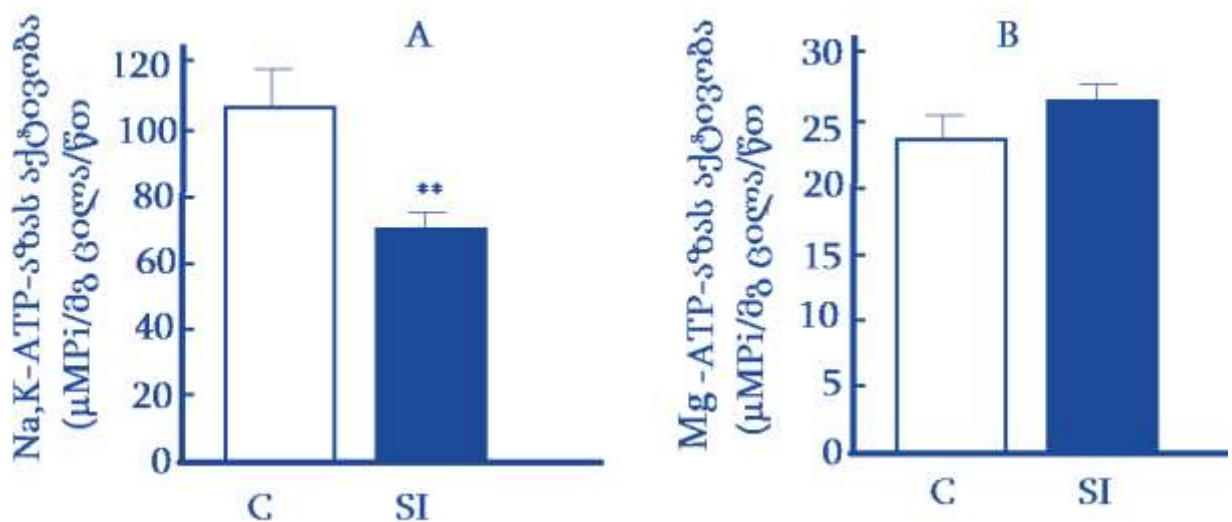
ორდინატა ლერძზე- გამოძეგვნიებული ცილების პროცენტი საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით. C - საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვები; SI-სოციალურ იზოლაციაში მყოფი ვირთაგვები. სარწმუნო განსხვევება კონტროლთან შედარებით *p<0.01 **p< 0.001

მიღებული მონაცემებიდან ჩანს, რომ ხანგრძლივი სოციალური იზოლაციის პირობებში შეინიშნება ცილოვანი ფრაქციების სარწმუნო ცვლილებები NMDA-რეცეპტორის NR-2B სუბერთეულსა და მისი ფოსფორილირებული იზოფორმის p-NR- B (Ser1303) შემთხვევაში. კერძოდ, 30 დღიანი იზოლაციის პირობებში მომატებულია როგორც უშუალოდ NR-2B სუბერთეულის, ასევე მისი ფოსფორილირებული იზოფორმის p-NR-N2B (Ser1303) ექსპრესიის ხარისხი.

III.4. ჰიპოკამპის უჯრედების პლაზმური მემბრანის Na^+/K^+ -ATPase -სა და Mg^{2+} -ATPase-ს აქტივობის ცვლილება სოციალური იზოლაციის პირობებში

ექსპერიმენტის შემდგომ სტადიაზე შესწავლილი იქნა 30 დღიანი სოციალური სტრესის გავლენა საკვლევი ცხოველების ჰიპოკამპის პლაზმური მემბრანის Na^+/K^+ -ATPase -სა და Mg^{2+} -ATPase-ს აქტივობაზე. მიღებული მონაცემები წარმოდგენილია სურათზე 14.

მიღებული მონაცემებიდან ჩანს, რომ ქრონიკული სტრესის პირობებში, რომელიც გამოწვეულია ხანგრძლივი, 30 დღიანი სოციალური იზოლაციით ადგილი აქვს ჰიპოკამპის პლაზმური მემბრანის Na^+/K^+ -ATPase -ს აქტივობის სარწმუნო ცვლილებას (სურ. 14A), კერძოდ შეინიშნება ფერმენტის აქტივობის დაახლოებით 45%-იანი დაქვეითება. Na^+/K^+ -ATPase-გან განსხვავებით Mg^{2+} -ATPase-ს აქტივობის სარწმუნო ცვლილებები ვერ იქნა ნანახი (სურ. 14B).



სურათი 14. ჰიპოკამპის უჯრედების პლაზმური მემბრანის Na^+/K^+ -ATPase -სა (A) და Mg^{2+} -ATPase-ს (B) აქტივობის ცვლილება 30-დღიანი სოციალური იზოლაციის პირობებში
C-საკონტროლო ცხოველები SI - სოციალურად იზოლირებული ცხოველები
** $p \leq 0.001$.

აღნიშნული ფერმენტების აქტივობის პარალელურად, ჩვენს მიერ შესწავლილი იქნა ასევე მათი კინეტიკური პარამეტრების ცვლილება სოციალური იზოლაციის პირობებში. მიღებული მონაცემები წარმოდგენილია ცხრილში 3.

ცხრილი 3.

თეთრი ვირთვას ჰიპოკამპის Na,K ATP-ase- ს კინეტიკური პარამეტრების (V_{max} , K_m) ცვლილება სოციალური იზოლაციის პირობებში.

ფერმენტის კინეტიკური პარამეტრები	საკონტროლო ჯგუფი	SI -ჯგუფი
V_{max}	105.96 ± 9.53	65.45 ± 7.49**
K_m	3.00 ± 0.35	2.87 ± 0.14

** $p \leq 0.001$

როგორც ცხრილში მოყვანილი მონაცემები მიუთითებს, 30 დღიანი იზოლაციის პირობებში ადგილი აქვს ფერმენტის მაქსიმალური აქტივობის (V_{max}) შემცირებას. ამის პარალელურად არ შეინიშნება ცვლილებები ისეთი პარამეტრის შემთხვევაში, როგორცაა K_m . მიღებული შედეგების გათვალისწინებით, სავარაუდოა, რომ სოციალური იზოლაციის პირობებში ადგილი აქვს ფერმენტის მოლეკულის სინთეზის შეფერხებას.

მიუხედავად იმისა, რომ ვერ იქნა ნანახი ცვლილებები Mg^{2+} -ATPase-ს შემთხვევაში, ჩვენს მიერ მაინც იქნა დადგენილი ამ ფერმენტის კინეტიკური პარამეტრები. მიღებული შედეგები მოყვანილია ცხრილში 4, საიდანაც იკვეთება, რომ ასეთი ფაქტორი, როგორცაა ხანგრძლივი დროით სოციალური იზოლაცია, გავლენას არ ახდენს ამ ფერმენტის არც სინთეზზე და არც მის სტრუქტურულ ცვლილებებს აქვს ადგილი.

ცხრილი 4.

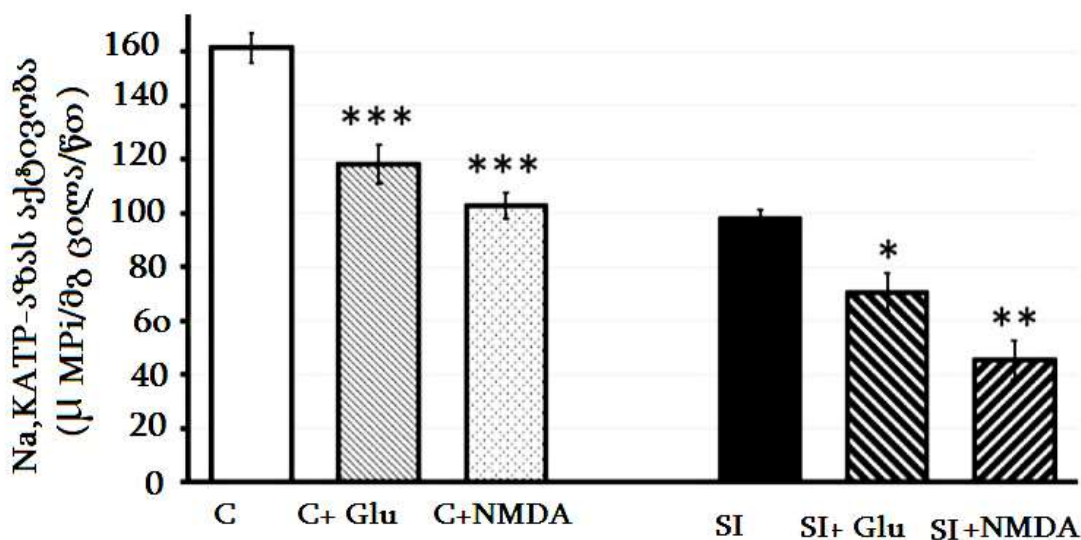
თეთრი ვირთვას ჰიპოკამპის Mg^{2+} -ATPase-ს კინეტიკური პარამეტრების (V_{max} , K_m) ცვლილება სოციალური იზოლაციის პირობებში

ფერმენტის კინეტიკური პარამეტრები	საკონტროლო ჯგუფი	SI -ჯგუფი
V_{max}	25.02 ± 1.22	23.10±3.33
K_m	2.65 ±0.1	2.87 ±0.14

**** $p \leq 0.001$**

შემდგომ ექსპერიმენტში შესწავლილი იქნა NMDA-რეცეპტორის ზოგიერთი ლიგანდის გავლენა Na^+/K^+ -ATPase-ურ აქტივობაზე, როგორც საკონტროლო, ასევე SI-ჯგუფის ჰიპოკამპის უჯრედებში.

სურათზე 15 მოცემულია Na^+/K^+ -ATPase-ურ აქტივობაზე NMDA-რეცეპტორის აგონისტების, კერძოდ გლუტამატისა და N-მეთილ-D-ასპარტატის (NMDA) გავლენა ფერმენტის აქტივობაზე. როგორც სურათიდან ჩანს, საკონტროლო ცხოველების ჰიპოკამპის პლაზმური მემბრანის 30 წთ-იანი ინკუბაცია NMDA-რეცეპტორის აგონისტთან გლუტამატთან დაახლოებით დაახლოებით 25%-ით სარწმუნოდ ამცირებს ფერმენტის აქტივობას ($p < 0.0001$).



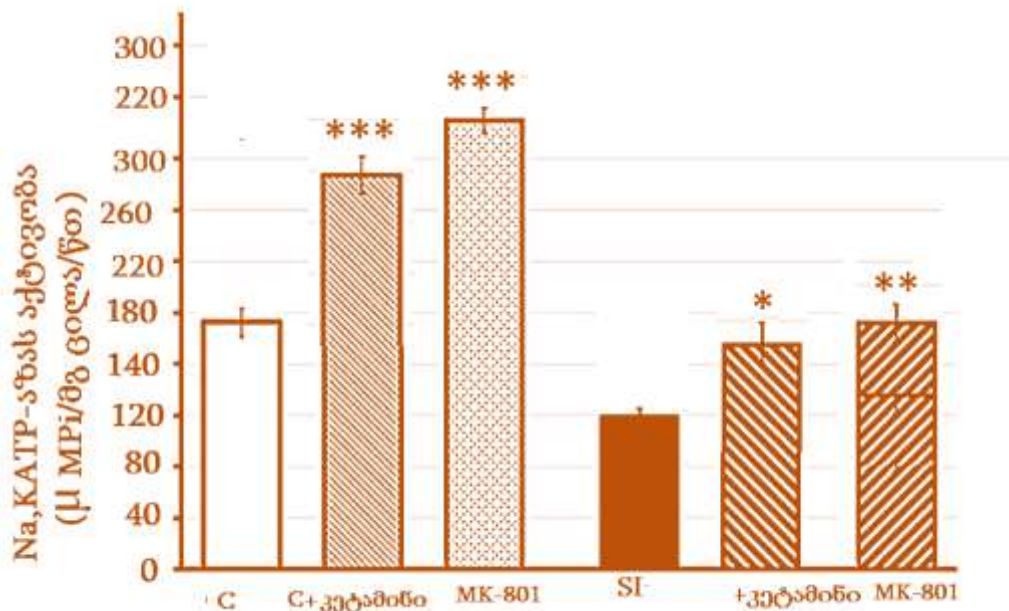
სურათი 15. NMDA-რეცეპტორის აგონისტების გავლენა ჰიპოკამპის პლაზმური მემბრანის Na^+/K^+ -ATPase -ურ აქტივობაზე

ორდინატთა ღერძზე - ფერმენტის აქტივობა. * $p < 0.01$, ** $p < 0.001$ *** $p < 0.0001$

C - საკონტროლო ჯგუფი, ოციალურად იზოლირებული ცხოველების ჯგუფი
Glu - გლუტამატი, NMDA-N-მეთილ-D-ასპარტატი

ანალოგიურად იცვლება ფერმენტის აქტივობა სარეაქციო არეში რეცეპტორის მეორე აგონისტის NMDA-ს შეყვანისას. ამ შემთხვევაში ფერმენტის აქტივობის შემცირება 50%-ს შეადგენს. ანალოგიურად იცვლება ასევე ფერმენტის აქტივობა სოციალურად იზოლირებული ექსპერიმენტული ცხოველების შემთხვევაშიც. კერძოდ, გლუტამატის

დამატებისას ფერმენტის აქტივობა დაახლოებით 30%-ით იცვლება, ცოლო NMDA-ს პირობებში - 70%-ს.



სურათი 16. NMDA-რეცეპტორის ანტაგონისტების გავლენა ჰიპოკამპის პლაზმური მემბრანის Na⁺/K⁺-ATPase -ურ აქტივობაზე

ორდინატთა ლერძზე - ფერმენტის აქტივობა. * $p < 0.01$, * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$, *** $p < 0.0001$

C - საკონტროლო ჯგუფი, ოციალურად იზოლირებული ცხოველების ჯგუფი
MK-801 - ფენციკლიდინი

განსხვავებული შედეგებია ნანახი სარეაქციო არეში NMDA-რეცეპტორის ანტაგონისტების კეტამინისა და Mk-801 (ფენციკლიდინი) არსებობისას. კერძოდ, ამ შემთხვევაში შეინიშნება Na⁺/K⁺-ATPase-ს აქტივობის სარწმუნო მატება. მაგალითად, სარეაქციო არეში კეტამინის დამატება საკონტროლო ცხოველების ჰიპოკამპის პლაზმური მემბრანის Na⁺/K⁺-ATPase-ს აქტივობას საწყისს მაჩვენებელთან შედარებით ზრდის დაახლოებით 45%-ით ($p < 0.001$), თუმცა იგივე მაჩვენებელი სოციალური იზოლაციაში მყოფი ცხოველების შემთხვევაში 2,5-ჯერაა გაზრდილი ($p < 0.001$). (სურ.16).

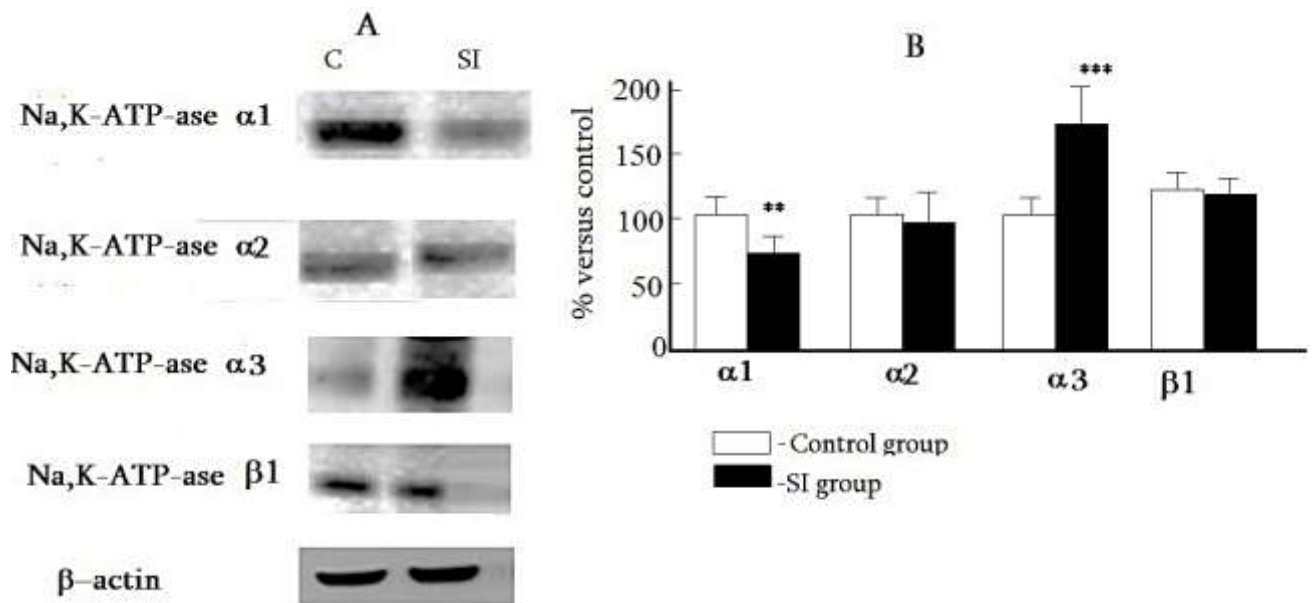
ანალოგიური ვითარებაა რეცეპტორის კიდევ ერთი ანტაგონისტის MK-801-ის შემთხვევაშიც. ამ ანტაგონისტის არსებობისას ფერმენტის აქტივობა საკონტროლო

ჯგუფის ცხოველების თავის ტვინში მატულობს $\approx 20\%$ -ით ($p < 0.0001$). რაც შეეხება სოციალურ იზოლაციაში მყოფი ვირთაგვების ჰიპოკამპის პლაზმური მემბრანის Na^+/K^+ -ATPase-ს აქტივობას, MK-801-ის დამატებისას აღინიშნება ფერმენტული აქტივობის ზრდა ($p < 0.0001$).

ამდენად, როგორც მიღებული მონაცემები აჩვენებენ რეცეპტორის ლიგანდების მოქმედებით შეინიშნება Na^+/K^+ -ATPase -ს აქტივობის ცვლილებები, კერძოდ რეცეპტორის აგონისტების მოქმედებისას ადგილი აქვს ფერმენტული აქტივობის კლებას, როგორც საკონტროლო, ასევე სოციალურ იზოლაციაში მყოფი ცხოველების ჰიპოკამპის უჯრედებში. აგონისტების ეფექტებისგან განსხვავებული შედეგებია მიღებული რეცეპტორის ანტაგონისტების გამოყენებისას. კერძოდ, მათი მოქმედებით შეინიშნება ფერმენტის აქტივობის გაზრდა.

III.5. ჰიპოკამპის პლაზმური მემბრანის Na⁺/K⁺-ATPase-ს სუბერთეულებში ცილების რაოდენობრივი ცვლილებები ხანგრძლივი სოციალური იზოლაციის პირობებში

შემდგომ ექსპერიმენტში შესწავლილი იყო ცილების რაოდენობრივი შემცველობის ცვლილება როგორც SI - ასევე C- ჯგუფის ვირთაგვების ჰიპოკამპის პლაზმური მემბრანის Na⁺/K⁺-ATPase -ს სუბერთეულებში. მიღებული მონაცემები წარმოდგენილია სურათზე 17.



სურათი 17. (A) ჰიპოკამპის პლაზმური მემბრანის Na⁺/K⁺-ATPase-ს α1, α2, α3 და β1-სუბერთეულების დეტექცია. ვესტერ-ბლოტინგ ანალიზის მეთოდით. (B) - α2, α3 და β1-სუბერთეულების რაოდენობრივი მაჩვენებლები.

ორდინატთა ღერძზე- გამომჟღავნებული ცილების პროცენტი. β-აქტინი ნაჩვენებია როგორც შედარების კონტროლი. მ სარწმუნო განსხვავება კონტროლთან შედარებით
 $**p < 0.01$ $***p < 0.001$

როგორც მიღებული შედეგები აჩვენებენ 30-დღიანი სოციალური იზოლაციის პირობებში ფერმენტის სუბერთეულების ექსპრესიის ხარისხი არაერთგვაროვანია. კერძოდ, შეინიშნება Na⁺/K⁺-ATPase-ს α1 სუბერთეულის ექსპრესიის შემცირება და ამის პარალელურად შეინიშნება α3-სუბერთეული ექსპრესიის სარწმუნო გაზრდა. ამის პარალელურად, არ აღინიშნება α2 და β1 სუბერთეულის რაოდენობრივი ცვლილებები.

IV. მიღებული შედეგების განხილვა

ჩვენს მიერ მიღებული მონაცემები მიუთითებენ, რომ ცხოველების 30-დღიანი სოციალური იზოლაცია წარმოადგენს ქრონიკული სტრესის გამომწვევ ფაქტორს. ამაზე მეტყველებს როგორც ექსპერიმენტული ცხოველების ქცევითი მახასიათებლების, ასევე ზოგიერთი ჰორმონის რაოდენობრივი ცვლილებებიც. მიღებული მონაცემების თანახმად, SI-ჯგუფის ცხოველებში საკონტროლო ცხოველებთან შედარებით, სარწმუნოდაა შემცირებული კვლევითი აქტივობის მაჩვენებელი ზოგიერთი პარამეტრი, მაგალითად ღია ველის ცენტში ყოფნის დრო, ასევე სხვა მახასიათებლებიც. ამის პარალელურად გაზრდილია შიშის გამომხატველი მახასიათებლები. მიღებული მონაცემები თანხვედრაშია ლიტერატურულ მონაცემებთან, რომლებიც მიუთითებენ ქრონიკული სტრესის პირობებში ზოგიერთი ფიზიოლოგიური მაჩვენებლის ანალოგიურ ცვლილებებს (Yorgason et al., 2013; Zelikowsky et al., 2018). თუმცა აღსანიშნავია, რომ ლიტერატურული მონაცემები ამ საკითხთან დაკავშირებით არაერთგვაროვანია, მაგალითად, ზოგიერთი ავტორი მიუთითებს მოძრაობითი აქტივობების გააქტიურებას სოციალური იზოლაციის დროს (Shao et al., 2015).

ამავე დროს იცვლება ასევე მთელი რიგი ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების შემცველობაც. კერძოდ, შეინიშნება კორტიკოსტერონის შემცველობის სარწმუნო დაქვეითება სისხლში ($F(p < 0,01)$), იმ დროს როცა ადგილი აქვს სეროტონინის ზრდას. აღსანიშნავია, რომ ქრონიკული სტრესის შემთხვევაში ჰორმონების ასეთი ცვლილებები ასევე ნაჩიხი იქნა სხვა ავტორების მიერაც (Djordjevic et al., 2009; Martin A. L., Brown R. E., 2010; Dachanidze et al., 2014; Ieraci et al., 2016).

ამდენად, მიღებული მონაცემების გათვალისწინებით, შესაძლებელია ვივარაუდოთ, რომ 30 დღიანი სოციალური იზოლაცია წარმოადგენს ფაქტორს, რომელიც იწვევს სტრესის ჩამოყალიბებას.

ცნობილია, რომ ქრონიკული სტრესი და მათ შორის სოციალური იზოლაციით გამოწვეული სტრესი ცვლის ცოცხალი ორგანიზმის ფსიქო-ემოციურ სტატუსს, რაც თავის მხრივ, იწვევს თავის ტვინში ნეიროტრანსმიტერული სისტემების ფუნქციონირების ცვლილებებსაც, რასაც საბოლოოდ მოსდევს ნეიროენდოკრინული, იმუნური და ვისცერალური რეაქციების მოდიფიკაციები (Uys et al., 2016). ამ მხრივ განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევს ნეიროტრანსმიტერის - გლუტამატის NMDA-რეცეპტორის ფუნქციონირება.

ჩვენს ექსპერიმენტში ნაჩვენები იქნა, რომ ხანგრძლივი სოციალური იზოლაციით გამოწვეული სტრესი აძლიერებს ჰიპოკამპის უჯრედებში ამ რეცეპტორის როგორც NR1 სუბერთეულის, ასევე NR2B სუბერთეულის ექსპრესიის ხარისხს. მიღებული მონაცემები აჩვენებენ, რომ შეცვლილია რეცეპტორის ამ სუბერთეულების ფოსფორილირებული იზიფირების, კერძოდ pNR1 (Ser 896) და pNR2B (Ser1303)-ის ექსპრესიის ხარისხიც, იმ დროს, როცა ფაქტიურად არ აღინიშნება ცვლილებები GluN2A სუბერთეულში. აღსანიშნავია, რომ ანალოგიური ცვლილებები ჰიპოკამპის და თავის ტვინის ქერქის უჯრედებში, როგორც ქრონიკული, ასევე მწვავე სტრესის პირობებში ნანახია სხვა ავტორების მიერაც (Bersier et al., 2008; Tata, Yamamoto, 2008; Krugers et al., 2010; Calabrese et al., 2012), რაც აიხსება სტრესის პირობებში გლუტამატის გაძლიერებული გამოთავისუფლებით და შესაბამისად, მისი ურთიერთქმედებით პოსტსინაპსურ რეცეპტორებთან.

ცნობილია, რომ NMDA-რეცეპტორები ასრულებენ მნიშვნელოვან როლს სინაფსურ პლასტიურობასა და მეხსიერების პროცესში. ამ რეცეპტორის აქტივაცია ცვლის უჯრედშიდა Na^+ -ისა და K^+ -ის კონცენტრაციას, რომელიც შემდგომში აღდგება Na^+/K^+ -ATPase-ს მონაწილეობით (Akkuratov et al., 2020). ლიტერატურული მონაცემებით დასტურდება, რომ NMDA-რეცეპტორი და Na^+/K^+ -ATPase ურთიერთქმედებენ და ეს ურთიერთობები ნანახი იქნა ნეირონებში ექსპრესირებული ფერმენტის α -სუბერთეულის ორივე იზოფორმის ($\alpha 1$ და $\alpha 3$) მაგალითზე (Kaplan 2002; de Lores Arnaiz, Bersier 2014). კერძოდ, ლიტერატურული მონაცემები აჩვენებენ Na^+/K^+ -ATPase-ს $\alpha 1$ სუბერთეულის აქტივობის დაქვეითებას NMDA-რეცეპტორის აქტივაციის პირობებში (Akkuratov et al., 2014). გამოთქმულია ვარაუდი, რომ Na^+/K^+ -ATPase და NMDA-რეცეპტორი ურთიერთქმედებენ და წარმოქმნიან გარკვეულ კომპლექსებს, რომლებსაც შეუძლიათ იონური ბალანსის აღდგენა ნეირონის აგზნების შემდგომ და NMDA-რეცეპტორის მუშაობა შესაძლებელია დარეგულირდეს ისეთი ფარმაკოლოგიური პრეპარატებით, რომლებიც შესაბამისად გავლენას ახდენენ Na^+/K^+ -ATPase-ს აქტივობაზე (de Lores Arnaiz, Bersier, 2014; Akkuratov et al., 2015). ამის პარალელურად, არსებობს მონაცემები, სადაც არ არის ნაჩვენები კავშირი ამ ორ სტრუქტურას შორის (Bersier et al., 2008). თუმცა ნანახია, რომ NMDA-რეცეპტორს შესწევს უნარი ურთიერთობა დაამყაროს PSD-95, PLC- γ , PI3K და ტუბულინთან, რომლებიც როგორც ცნობილია ასევე ურთიერთქმედებენ Na^+/K^+ -ATPase-ს α -სუბერთეულთან (Liu et al., 2007; Zampar et al., 2009; Blom et al., 2011).

თუმცა ლიტერატურაში არ მოიძებნება მასალა, სადაც შეისწავლება ურთიერთქმედების ხასიათი NMDA-რეცეპტორსა და ფერმენტ $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ -ს შორის სტრესის პირობებში. ზემოთთქმულის გათვალისწინებით საინტერესოდ მივიჩნიეთ გაგვეჩვენა არსებობს თუ არა ასეთი ურთიერთქმედება სოციალური იზოლაციით გამოწვეული სტრესის პირობებში.

იმის გათვალისწინებით, რომ 30-დღიანი სოციალური იზოლაცია წარმოადგენს მძლავრი სტრესის გამომწვევ ფაქტორს, სავარაუდოა, რომ ადგილი უნდა ჰქონდეს ამ ფერმენტის აქტივობის შემცირებას. ცნობილია, რომ $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ -ს აქტივობა მგრძობელობას ამჟღავნებს ქრონიკული სტრესისადმი, რომლის დროსაც ადგილი აქვს ჭარბი აქტიური რადიკალების წარმოქმნასა და შესაბამისად ფერმენტის სტრუქტურულ ცვლილებებს, მათ შორის SH-ჯგუფების დაჟანგვას (Bogdanova et al.,2006; Petrushanko et al.,2007;), რასაც მოსდევს ფერმენტის აქტივობის დაქვეითება (Chauhan et al., 2002; Bulygina et al.,2002). აღსანიშნავია, რომ ხანგრძლივი სოციალური იზოლაცია იწვევს სწორედ ჟანგვითი სტრესის განვითარებას და ამ პროცესით გამოწვეულ ეფექტებს (Zhuravliova et al.,2009). ლიტერატურულ მონაცემებს ემთხვევა სურათზე 14 წარმოდგენილი მონაცემები, საიდანაც ჩანს, რომ 30-დღიანი სოციალური იზოლაცია სარწმუნოდ ამცირებს $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ -ს აქტივობას. $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ -გან განსხვავებით სარწმუნო ცვლილებები $\text{Mg}^{2+}-\text{ATPase}$ -ს კვლევისას ჩვენს მიერ ნაჩვენებ ვერ იქნა. ფერმენტსა და რეცეპტორს შორის არსებულ ურთიერთობების შესახებ ადასტურებს მონაცემები, სადაც ნაჩვენებია $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ -ს აქტივობაზე NMDA-რეცეპტორის ზოგიერთი ლიგანდის (აგონისტებისა და ანტეგონისტების) გავლენა.

მიღებული მონაცემებიდან ჩანს, რომ სარეაქციო არეში გლუტამატის დამატება იწვევს $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ -ს აქტივობის სარწმუნო დაქვეითებას. ანალოგიური ეფექტი ფერმენტზე აქვს ასევე რეცეპტორის აგონისტს NMDA-ს. აღსანიშნავია, რომ რეცეპტორის ორივე აგონისტის ეს ეფექტი ფერმენტზე დამახასიათებელია როგორც საკონტროლო, ასევე SI-ჯგუფის ინდივიდების ჰიპოკამპის პლაზმური მემბრანის $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ -თვის. განსხვავებული მონაცემები იქნა მიღებული $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ -ზე კეტამინისა და MK-801-ის მოქმედების შედეგად. როგორც მიღებული მონაცემებიდან ჩანს, ამ პირობებში აღინიშნება $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ -ს აქტივობის ზრდა როგორც საკონტროლო, ასევე SI-ჯგუფის ცხოველების ჰიპოკამპში.

ეს ეფექტი ნაჩვენებია იქნა როგორც საკონტროლო, ასევე SI-ჯგუფის ჰიპოკამპის უჯრედების $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ -ის აქტივობაზე. ამდენად, ჩანს, რომ NMDA-რეცეპტორის

ლიგანდები გავლენას ახდენენ $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ -ს ატივობაზე. ცნობილია, რომ $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ -ისა და NMDA-რეცეპტორის ურთიერთქმედებაში ჩართულია როგორც $\alpha 1$, ასევე $\alpha 3$ -სუბერთეულები (Akkuratov et al., 2020). დამტკიცებულია, რომ $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ -ის ინჰიბირება NMDA-რეცეპტორის აქტივაციით დამოკიდებულია უჯრედშიდა Ca^{2+} -ზე, რაც შესაძლებელია იწვევდეს პროტეინკინაზა C-ს აქტივაციას და შესაბამისად ფერმენტული აქტივობის დაქვეითებას (Lopina 2001). ჩვენს მიერ მიღებული მონაცემებით ნაჩვენებია, რომ სოციალური იზოლაციის პირობებში შეინიშნება ცვლილებები $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ -ს მხოლოდ მის $\alpha 1$ - და $\alpha 3$ -სუბერთეულებზე, კერძოდ ადგილი აქვს $\alpha 1$ -სუბერთეულის ექსპრესიის სარწმუნო შემცირებას და ამის საპირისპიროდ $\alpha 3$ -სუბერთეულის ექსპრესიის ზრდას. თუმცა ცვლილებები $\alpha 2$ -სუბერთეულში ნანახი ვერ იქნა.

მიღებული მონაცემები აჩვენებენ, რომ სოციალური იზოლაციის დროს აღინიშნება NMDA-რეცეპტორის აქტივაცია და ამის შედეგად ფერმენტ $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ -ს აქტივობის დაქვეითება, რომელიც მიმდინარეობს მისი $\alpha 1$ -სუბერთეულის ექსპრესიის დაქვეითების პირობებში. თუმცა როგორია რეცეპტორისა და ფერმენტის ურთიერთქმედების ხასიათი სოციალური იზოლაციით გამოწვეული სტრესის პირობებში ჯერ-ჯერობით უცნობია. შესაძლებელია, რომ რეცეპტორისა და ფერმენტის ურთიერთქმედების ეფექტი მიმდინარეობდეს მთელი რიგი შუალედური ნაერთების საშუალებით და არა პირდაპირი ცილა-ცილოვანი ურთიერთქმედებით $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ -ს და NMDA-რეცეპტორს შორის.

მიღებული შედეგებიდან გამომდინარე სავარაუდოა, რომ სოციალური სტრესის პირობებში $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ -ს ინჰიბირების პროცესი გამოწვეულია მისი $\alpha 1$ -სუბერთეულის ინჰიბირებით, რაც წარმოადგენს სოციალური იზოლაციის პირობებში განვითარებული ოქსიდაციური სტრესის შედეგს. ეს მოვლენა საშუალებას აძლევს ამ ფერმენტის $\alpha 3$ - სუბერთეულს ადადგინოს ნერვული უჯრედის აგზნების შედეგად წარმოქმნილი Na^+ და K^+ გრადიენტი, რაც თავის მხრივ აქვეითებს $\alpha 1$ -სუბერთეულის როლს ამ პროცესში.

სავარაუდოა, რომ ეს ეფექტი წარმოადგენდეს ადაპტირებულ პასუხს წარმოქმნილ იონურ გრადიენტზე, ვინაიდან ცნობილია რომ $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ -ს სხვადასხვა იზოფორმებს გააჩნით განსხვავებული თვისობა Na^+ -სადმი, რაც ნეირონებში მათ განსხვავებულ ფუნქციების გამომწვევია (Azarias et al., 2013) და განსაზღვრავს მათ მონაწილეობას უჯრედშიდა სასიგნალო პროცესებში (Karpova et al., 2010).

დასკვნა

1. 30-დღიანი სოციალური იზოლაციით განვითარებული ქრონიკული სტრესის პირობებში ადგილი აქვს თავის ტვინის ჰიპოკამპის უჯრედებში NMDA-რეცეპტორის აქტივაციას.
2. NMDA-რეცეპტორის აქტივაციის პარალელურად შეინიშნება ამავე უჯრედებში ფერმენტ $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ -ის აქტივობის დაქვეითება.

გამოყენებული ლიტერატურა

1. Stacy Sampson, March 12, 2020 — Adam Felman
<https://www.medicalnewstoday.com/articles/145855>
2. THE EFFECTS OF STRESS ON THE CELLULAR METABOLISM OF THE BRAIN
<https://www.tsu.ge/science/?leng=eng&cat=jurnal&jnomeri=4&tid=8>
3. Chronic Creatine Supplementation Alters Depression-like Behavior in Rodents in a Sex-Dependent Manner. [Patricia J Allen](#), [Kristen E D'Anci](#), [Robin B Kanarek](#) [Perry F Renshaw](#)
<https://www.nature.com/articles/npp2009160>
4. <https://www.tsu.ge/science/?leng=eng&cat=jurnal&jnomeri=4&tid=8>
5. Journal of Stress Physiology & Biochemistry. <http://www.jspb.ru/>
6. Leisure-time physical exercise: prevalence, attitudinal correlates, and behavioral correlates among young Europeans from 21 countries. A Steptoe 1, J Wardle, R Fuller, A Holte, J Justo, R Sanderman, L Wichstrøm <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9388797>
7. Стресс, его виды, стадии и механизмы. Влияние стресса на эффективность деятельности, когнитивные и интегративные процессы. Информация. Физиология ВНД и сенсорных систем. Основы нейрофизиологии и ВНД. <https://www.braintools.ru/article/9548>
8. The American Cancer Society medical and editorial content team
9. Will Joel Friedman, Ph.D. - Types of Stress and Their Symptoms
10. S.M. Monroe, in International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences, 2001

11. Scott M. Monroe, Lori F. Cummins, in International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences (Second Edition), 2015
<https://www.sciencedirect.com/topics/social-sciences/psychological-stress>
12. Нейрофизиологические изменения при эмоциональном стрессе Текст научной статьи по специальности «Фундаментальная медицина», Стамова Лариса, Гавриловна Гулин, Александр Владимирович, Назирова Анна Анатольевна
<https://cyberleninka.ru/article/n/neyrofiziologicheskie-izmeneniya-pri-emotsionalnom-stresse>
13. Стресс и мозг: от адаптации к болезни. E. Ron de Kloet*, Marian Joëls† and Florian Holsboer.
<https://medach.pro/post/1016>
14. Social isolation, loneliness, and all-cause mortality in older men and women
Kenneth Wachter, University of California, Berkeley, CA, and approved February 15, 2013
15. „How Social Isolation Kills“ - Billy Wharton. February 28th, 2012.
<https://dissidentvoice.org/2012/02/how-social-isolation-kills/>
16. Sleep and circadian rhythm disruption and stress intersect in Alzheimer's disease
Trongha X. Phan and Roneil G. Malkani
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6279965/>
17. ПУТИ ЦИРКАДИАННОГО КОНТРОЛЯ ПРОДУКЦИИ ГОНАДОТРОПИН-РИЛИЗИНГ-ГОРМОНА
<https://cyberleninka.ru/article/n/puti-tsirkadiannogo-kontrolya-produksii-gonadotropin-rilizing-gormona>
18. В. А. Красавин, А. Н. Лебедев; В. А. Бодров (косм.), Л. А. Луговой (физ.). В. А. Доскин, Н.А. Лаврентьева, Ю. А. Романов. - БИОЛОГИЧЕСКИЕ РИТМЫ.
19. "Hans Selye". Encyclopædia Britannica (2008 ed.). Encyclopædia Britannica, Inc
House JS, Landis KR, Umberson D. Social relationships and health. Sciencen1988;

20. Berkman LF. "The role of social relations in health promotion", *Psychosomatic Medicine* 1995;
21. Berkman LF, Glass T. "Social integration, social networks, social support, and health" *Social Epidemiology*. New York: Oxford; 2000.
22. House JS, Landis KR, Umberson D. Social relationships and health. *Science* 1988;
23. Berkman LF „The role of social relations in health promotion” *Psychosom Med* 1995;
24. Berkman LF, Glass T. Social integration, social networks, social support, and health. In: Berkman LF, Kawachi I, eds. *Social Epidemiology*. New York: Oxford; 2000.
25. Brummett BH, Barefoot JC, Siegler IC, Clapp-Channing NE, Lytle BL, Bosworth HB, Williams RB Jr, Mark DB. Characteristics of socially isolated patients with coronary artery disease who are at elevated risk for mortality. *Psychosom Med* 2001;
26. Hampton, K., Sessions, L., Her, E.J., and Rainie, L., "Social Isolation and New Technology"
27. N. Nie, D.S. Hillygus and L. Erbring, (2002) "Internet Use, Interpersonal Relations and Sociability: A Time Diary Study"
28. Kraut, R., et al. "Internet Paradox Revisited." *Journal of Social Issues* 58 (2002)
29. Hatch A. M., Balazs T., Wiberg G. S., Grice H. C., *Science*, 142, 507—508 (1963).
30. Kim J. W., Kirkpatrick B., *Biol. Psychiatry*, 40, 918—922 (1996).

31. Pashko S., DeTurck K. H., Vogel W. H., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 13, 471—473 (1980).
32. Weiss I. C., Pryce C. R., Jongen-Rêlo A. L., Nanz-Bahr N. I., Feldon J., *Behav. Brain Res.*, 152, 279—295 (2004).
33. Valzelli L., “Aggressive Behavior,” ed. by Garattini S., Sigg E. B., Ex-1392 Vol. 28, No. 8, *Cerpta Medica*, Amsterdam, 1969, pp. 70—76.
34. Liu H, Wang Z. “Effects of social isolation stress on immune response and survival time of mouse with liver cancer” *World J Gastroenterol.* 2005 Oct 7;11(37):5902-4.
35. Ojima K., Matsumoto K., Tohda M., Watanabe H., *Brain Res.*, 684, 87-94 (1995).
36. Summers CH, Summers TR, Moore MC, Korzan WJ, Woodley SK, Ronan PJ, Ho glund E, Watt MJ, Greenberg N (2003).
37. Matsumoto K., Ojima K., Watanabe H., *Brain Res.*, 708, 1-6 (1996). Temporal patterns of limbic monoamine and plasma corticosterone response during social stress.
38. Dong E., Matsumoto K., Uzunova V., Sugaya I., Takahata H., Nomura H., Watanabe H., Costa E., Guidotti A., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 98, 2849-2854 (2001).
39. Nguyen Thi Thu HUONG Yukihisa MURAKAMI Michihisa TOHDA Hiroshi WATANABE and Kinzo MATSUMOTO, “Social Isolation Stress-Induced Oxidative Damage in Mouse Brain and Its Modulation by Majonoside-R2, a Vietnamese Ginseng Saponin”, *Biol. Pharm. Bull.* 28(8) 1389-1393 (2005)
40. “Social Isolation Kills, But How and Why?” *Psychosomatic Medicine* 63:273–274 (2001).

41. Zaletel I, Filipović D, Puškaš N. Hippocampal BDNF in physiological conditions and social isolation. *Rev Neurosci*. 2017 Jul 26;
42. Marie L. Blanke and Antonius M.J. Van Dongen. Van Dongen AM, editor. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2009. *Biology of the NMDA Receptor*. Chapter 13 Activation Mechanisms of the NMDA Receptor. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5274/>
43. *J Biol Chem World*. 2010 Jul 26; 1(7): 229–234. Published online 2010 Jul 26. Plasma membrane Ca²⁺-ATPases in the nervous system during development and ageing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3083968/>
44. Hamidreza Famitafreshi, Morteza Karimian. Social Isolation Rearing Induces Neuropsychiatric Diseases: Updated Overview. *Mol Neuropsychiatry*. 2019 Feb;4(4):190-195.
45. GABA and glutamate in the human brain. Petroff OA1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12467378> *Neuroscientist*. 2002 Dec;8.
46. The glutamate story. <http://old.www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16402093> *Br J Pharmacol*. 2006
47. Honoré T, Lauridsen J, Krosgaard-Larsen P (January 1982). "The binding of AMPA, a structural analogue of glutamic acid, to rat brain membranes". *Journal of Neurochemistry*.
48. Park M, Penick EC, Edwards JG, Kauer JA, Ehlers MD (September 2004). "Recycling endosomes supply AMPA receptors for LTP".
49. Malinow R, Mainen ZF, Hayashi Y (June 2000). "LTP mechanisms: from silence to four-lane traffic". *Current Opinion in Neurobiology*.
50. Castillo-Gomez E, Perez-Rando M, Belles M, Gilabert-Juan J, Llorens JV, Carceller H, et al. Early social isolation stress and perinatal NMDA receptor antagonist treatment induce
51. changes in the structure and neurochemistry of inhibitory neurons of the adult amygdala and prefrontal cortex. *Eneuro*. 2017; 4(2):ENEURO.0034-17.2017.

52. Guo X, Hamilton PJ, Reish NJ, Sweatt JD, Miller CA, Rumbaugh G. Reduced expression of the NMDA receptor-interacting protein SynGAP causes behavioral abnormalities that model symptoms of schizophrenia. *Neuropsychopharmacol.* 2009
53. Bulygina ER, Lyapina LY, Boldyrev AA (2002) Activation of glutamate receptors inhibits Na/K-ATPase of cerebellum granule cells. *Biochem Biokhim* 67(9):1001–1005
54. Hansen KB, Feng Yi, Perszyk RE, Furukawa H, Wollmuth L.P., Gibb AJ, Traynelis SF. Structure, function, and allosteric modulation of NMDA receptors. *J. Gen. Physiol.*, 2018, 150, 8, 1081-1105
55. Iacobucci, G.J., and G.K. Popescu. 2017. Resident Calmodulin Primes NMDA Receptors for Ca²⁺-Dependent Inactivation. *Biophys. J.* 113:2236–2248.
56. Blom H, Ronnlund D, Scott L, Spicarova Z, Widengren J, Bondar A, Aperia A, Brismar H (2011) Spatial distribution of Na⁺-K⁺ -ATPase in dendritic spines dissected by nanoscale superresolution STED microscopy. *BMC Neurosci* 12:16.
57. Zampar GG, Chesta ME, Carbajal A, Chanaday NL, Diaz NM, Casale CH, Arce CA (2009) Acetylated tubulin associates with the fifth cytoplasmic domain of Na⁽⁺⁾/K⁽⁺⁾-ATPase: possible anchorage site of microtubules to the plasma membrane.
58. Tata DA, Yamamoto BK (2008) Chronic stress enhances methamphetamine-induced Bersier MG, Pena C, de Lores RAG (2008) The expression of NMDA receptor subunits in cerebral cortex and hippocampus is differentially increased by administration of endobain E, a Na⁺,K⁺-ATPase inhibitor.
59. Bersier MG, Miksztowicz V, Pena C, de Lores RAG (2005) Modulation of aspartate release by ascorbic acid and endobain E, an endogenous Na⁺, K⁺-ATPase inhibitor. *Neurochem Res* 30(4): 479–486

60. Bersier MG, Pena C, de Lores RAG (2008) The expression of NMDA receptor subunits in cerebral cortex and hippocampus is differentially increased by administration of endobain E, a Na⁺,K⁺-ATPase inhibitor.
61. Lopina OD (2001) Interaction of Na, K-ATPase catalytic subunit with cellular proteins and other endogenous regulators.
62. Bogdanova A., Petrushanko I., Boldyrev A., Gassmann M. (2006) Oxygen- and redox-induced regulation of the Na/K-ATPase. *Curr. Enzyme Inhibition* 2, 37–59
63. Akkuratov EE., Lopacheva OM., , Kruusmägi M., Lopachev AV., Shah ZA., Boldyrev AA., Lijun Liu L. Functional Interaction Between Na/K-ATPase and NMDA Receptor in Cerebellar Neurons. *Mol Neurobiol.* 2015 .
64. de Lores Arnaiz GR, Bersier MG. Relationship between Na⁺, K⁺-ATPase and NMDA receptor at central synapses. *Curr Protein Pept Sci.* 2014;
65. Akkuratov EE, Westin L, Vazquez-Juarez E, de Marothy M, Melnikova AK, Blom H, Lindskog M, Brismar H, Aperia A. Ouabain Modulates the Functional Interaction Between Na,K-ATPase and NMDA Receptor. *Mol Neurobiol.* 2020 Oct;
66. Akkuratov E E., Lopacheva O.M., Kruusmägi M., Lopachev A.V., Shah Z A., Boldyrev A. A., Liu L. Functional Interaction Between Na/K-ATPase and NMDA Receptor in Cerebellar Neurons. *Mol Neurobiol.* 2015 Dec;
67. Bersier MG, Miksztowicz V, Pena C, de Lores RAG (2005) Modulation of aspartate release by ascorbic acid and endobain E, an endogenous Na⁺, K⁺-ATPase inhibitor.
68. Bulygina ER, Lyapina LY, Boldyrev AA (2002) Activation of glutamate receptors inhibits Na/K-ATPase of cerebellum granule cells.

69. Bersier MG, Pena C, de Lores RAG (2008) The expression of NMDA receptor subunits in cerebral cortex and hippocampus is differentially increased by administration of endobain E, a Na⁺,K⁺-ATPase inhibitor.
70. Bersier MG, Miksztowicz V, Pena C, de Lores RAG (2005) Modulation of aspartate release by ascorbic acid and endobain E, an endogenous Na⁺, K⁺-ATPase inhibitor.
71. Assessment of NMDA receptor genes (GRIN2A, GRIN2B and GRIN2C) as candidate genes in the development of degenerative lumbar scoliosis, KI-TACK KIM, JINSUNG KIM, YOO JIN HAN, JUN HO KIM, JONG SEOK LEE, JOO-HO CHUNG, 2013 Jan 21.
72. Zhuravliova E., Barbakadze T., Zaalishvili E., Chipashvili M., Koshoridze N., Mikeladze D. Social isolation in rats inhibits oxidative metabolism, decreases the content of mitochondrial K-Ras and activates mitochondrial hexokinase. *Behavioural Brain Research* 205 (2009) 377–383.
73. Arendt, K. L., Sarti, F., and Chen, L. (2013). Chronic inactivation of a neural circuit enhances LTP by inducing silent synapse formation. *J. Neurosci.* 33, 2087–2096
74. Adesnik, H., and Nicoll, R. A. (2007). Conservation of glutamate receptor 2-containing AMPA receptors during long-term potentiation. *J. Neurosci.* 27, 4598–4602. doi: 10.1523/jneurosci.0325-07.2007
75. Malenka RC (November 2003). "Synaptic plasticity and AMPA receptor trafficking". *Annals of the New York Academy of Sciences*.
76. Kessels HW, Malinow R (February 2009). "Synaptic AMPA receptor plasticity and behavior". *Neuron*.
77. Bats, C., Groc, L., and Choquet, D. (2007). The interaction between Stargazin and PSD-95 regulates AMPA receptor surface trafficking.

78. Adesnik, H., Nicoll, R. A., and England, P. M. (2005). Photoinactivation of native AMPA receptors reveals their real-time trafficking.
79. McCormack SG, Stornetta RL, Zhu JJ (April 2006). "Synaptic AMPA receptor exchange maintains bidirectional plasticity".
80. Barria, A., Muller, D., Derkach, V., Griffith, L. C., and Soderling, T. R. (1997). Regulatory phosphorylation of AMPA-type glutamate receptors by CaM-KII during long-term potentiation.
81. Borgdorff AJ, Choquet D (June 2002). "Regulation of AMPA receptor lateral movements"
82. Waites CL, Specht CG, Härtel K, Leal-Ortiz S, Genoux D, Li D, et al. (April 2009). "Synaptic SAP97 isoforms regulate AMPA receptor dynamics and access to presynaptic glutamate". *The Journal of Neuroscience*.
83. Banke, T. G., Greenwood, J. R., Christensen, J. K., Liljefors, T., Traynelis, S. F., Schousboe, A., et al. (2001). Identification of amino acid residues in GluR1 responsible for ligand binding and desensitization. *J. Neurosci.* 21, 3052–3062.
84. AMPA receptor structure and auxiliary subunits. Aichurok Kamalova , Terunaga Nakagawa 1 2020 Feb 18.
85. AMPA receptor structure and auxiliary subunits. Aichurok Kamalova, Terunaga Nakagawa
86. Nicoll RA, Tomita S, Brecht DS (March 2006). "Auxiliary subunits assist AMPA-type glutamate receptors".
87. Dingledine R, Borges K, Bowie D, Traynelis SF (March 1999). "The glutamate receptor ion channels". *Pharmacological Reviews*.
88. Глутаматные рецепторы. <https://medach.pro/post/919>

89. Collingridge GL, Olsen RW, Peters J, Spedding M (January 2009). "A nomenclature for ligand-gated ion channels". *Neuropharmacology*.
90. Huettner JE (August 2003). "Kainate receptors and synaptic transmission". *Progress in Neurobiology*.
91. Contractor A, Mulle C, Swanson GT (March 2011). "Kainate receptors coming of age: milestones of two decades of research". *Trends in Neurosciences*.
92. Fritsch B, Reis J, Gasior M, Kaminski RM, Rogawski MA (April 2014). "Role of GluK1 kainate receptors in seizures, epileptic discharges, and epileptogenesis". *The Journal of Neuroscience*
93. Lerma J, Marques JM (October 2013). "Kainate receptors in health and disease". *Neuron*.
94. Contractor A, Mulle C, Swanson GT (March 2011). "Kainate receptors coming of age: milestones of two decades of research". *Trends in Neurosciences*.
95. Matute C (December 2011). "Therapeutic potential of kainate receptors". *CNS Neuroscience & Therapeutics*.
96. Song I, Huganir RL (November 2002). "Regulation of AMPA receptors during synaptic plasticity". *Trends in Neurosciences*.
97. Contractor A, Swanson GT, Sailer A, O'Gorman S, Heinemann SF (November 2000). "Identification of the kainate receptor subunits underlying modulation of excitatory synaptic transmission in the CA3 region of the hippocampus" (abstract). *The Journal of Neuroscience*.
98. Mayer ML (February 2005). "Crystal structures of the GluR5 and GluR6 ligand binding cores: molecular mechanisms underlying kainate receptor selectivity". *Neuron*.

99. Ady V, Perroy J, Tricoire L, Piochon C, Dadak S, Chen X, et al. Type 1 metabotropic glutamate receptor (mGlu1) trigger the gating of GluD2 delta glutamate receptors. *EMBO Rep.* 2014;
100. Swanson CJ, Bures M, Johnson MP, Linden AM, Monn JA, Schoepp DD (February 2005). "Metabotropic glutamate receptors as novel targets for anxiety and stress disorders". *Nature Reviews. Drug Discovery.*
101. Shigemoto R, Kinoshita A, Wada E, Nomura S, Ohishi H, Takada M, Flor PJ, Neki A, Abe T, Nakanishi S, Mizuno N (October 1997). "Differential presynaptic localization of metabotropic glutamate receptor subtypes in the rat hippocampus". *The Journal of Neuroscience.*
102. El Moustaine D, Granier S, Doumazane E, Scholler P, Rahmeh R, Bron P, Mouillac B, Banères JL, Rondard P, Pin JP (October 2012). "Distinct roles of metabotropic glutamate receptor dimerization in agonist activation and G-protein coupling". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.*
103. MRC (Medical Research Council), Glutamate receptors: Structures and functions. Archived 2007-09-15 at the Wayback Machine, University of Bristol Centre for Synaptic Plasticity (2003). Retrieved January 20, 2008.
104. Kammermeier PJ (January 2006). "Surface clustering of metabotropic glutamate receptor 1 induced by long Homer proteins". *BMC Neuroscience.*
105. Krystal JH, Abi-Saab W, Perry E, D'Souza DC, Liu N, Gueorguieva R, McDougall L, Hunsberger T, Belger A, Levine L, Breier A (April 2005). "Preliminary evidence of attenuation of the disruptive effects of the NMDA glutamate receptor antagonist, ketamine, on working memory by pretreatment with the group II metabotropic glutamate receptor agonist, LY354740, in healthy human subjects". *Psychopharmacology.*
106. Skeberdis VA, Lan J, Opitz T, Zheng X, Bennett MV, Zukin RS (June 2001). "mGluR1-mediated potentiation of NMDA receptors involves a rise in intracellular calcium and activation of protein kinase C". *Neuropharmacology.*

107. Hinoi E, Ogita K, Takeuchi Y, Ohashi H, Maruyama T, Yoneda Y (March 2001). "Characterization with [3H]quisqualate of group I metabotropic glutamate receptor subtype in rat central and peripheral excitable tissues". *Neurochemistry International*.
108. Bates B, Xie Y, Taylor N, Johnson J, Wu L, Kwak S, Blatcher M, Gulukota K, Paulsen JE (December 2002). "Characterization of mGluR5R, a novel, metabotropic glutamate receptor 5-related gene". *Brain Research. Molecular Brain Research*.
109. Lea PM, Custer SJ, Vicini S, Faden AI (September 2002). "Neuronal and glial mGluR5 modulation prevents stretch-induced enhancement of NMDA receptor current". *Pharmacology Biochemistry and Behavior*.
110. Bonsi P, Cuomo D, De Persis C, Centonze D, Bernardi G, Calabresi P, Pisani A (2005). "Modulatory action of metabotropic glutamate receptor (mGluR) 5 on mGluR1 function in striatal cholinergic interneurons". *Neuropharmacology*.
111. Patil ST, Zhang L, Martenyi F, Lowe SL, Jackson KA, Andreev BV, Avedisova AS, Bardenstein LM, Gurovich IY, Morozova MA, Mosolov SN, Neznanov NG, Reznik AM, Smulevich AB, Tochilov VA, Johnson BG, Monn JA, Schoepp DD (September 2007). "Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized Phase 2 clinical trial". *Nature Medicine*.
112. Homayoun H, Jackson ME, Moghaddam B (April 2005). "Activation of metabotropic glutamate 2/3 receptors reverses the effects of NMDA receptor hypofunction on prefrontal cortex unit activity in awake rats". *Journal of Neurophysiology*.
113. Allen JW, Ivanova SA, Fan L, Espey MG, Basile AS, Faden AI (July 1999). "Group II metabotropic glutamate receptor activation attenuates traumatic neuronal injury and improves neurological recovery after traumatic brain injury" (abstract). *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*.

114. Koike H, Iijima M, Chaki S (December 2011). "Involvement of the mammalian target of rapamycin signaling in the antidepressant-like effect of group II metabotropic glutamate receptor antagonists". *Neuropharmacology*.
115. Campo B, Kalinichev M, Lambeng N, El Yacoubi M, Royer-Urios I, Schneider M, Legrand C, Parron D, Girard F, Bessif A, Poli S, Vaugeois JM, Le Poul E, Celanire S (December 2011). "Characterization of an mGluR2/3 negative allosteric modulator in rodent models of depression". *Journal of Neurogenetics*.
116. Moghaddam B, Adams BW (August 1998). "Reversal of phencyclidine effects by a group II metabotropic glutamate receptor agonist in rats". *Science*.
117. Marino MJ, Williams DL, O'Brien JA, Valenti O, McDonald TP, Clements MK, Wang R, DiLella AG, Hess JF, Kinney GG, Conn PJ (November 2003). "Allosteric modulation of group III metabotropic glutamate receptor 4: a potential approach to Parkinson's disease treatment". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.
118. Dunayevich E, Erickson J, Levine L, Landbloom R, Schoepp DD, Tollefson GD (June 2008). "Efficacy and tolerability of an mGlu2/3 agonist in the treatment of generalized anxiety disorder". *Neuropsychopharmacology*.
119. Faden AI, Ivanova SA, Yakovlev AG, Mukhin AG (December 1997). "Neuroprotective effects of group III mGluR in traumatic neuronal injury". *Journal of Neurotrauma*.
120. Makoff A, Lelchuk R, Oxer M, Harrington K, Emson P (Apr 1996). "Molecular characterization and localization of human metabotropic glutamate receptor type 4". *Brain Research. Molecular Brain Research*.
121. Nakajima Y, Iwakabe H, Akazawa C, Nawa H, Shigemoto R, Mizuno N, Nakanishi S (1993). "Molecular characterization of a novel retinal metabotropic glutamate receptor mGluR6 with a high agonist selectivity for L-2-amino-4-phosphonobutyrate
122. Ferraguti F, Shigemoto R. *Metabotropic glutamate receptors*. Cell Tissue Res. 2006;

123. Conn PJ, Niswender CM. mGluR7's lucky number. Proc Natl Acad Sci USA. 2006;
124. "Entrez Gene: GRM8 glutamate receptor, metabotropic 8"
125. Рокачевская Н. В., Шолле В. Д. // Большая российская энциклопедия : [в 35 т.] / гл. ред. Ю. С. Осипов. — М. : Большая российская энциклопедия, 2004—2017.
126. Антонов В. Ф., Алексеев О. В. // Большая медицинская энциклопедия : в 30 т. / гл. ред. Б. В. Петровский. — 3-е изд. — М. : Советская энциклопедия, 1983. — Т. 21 : Преднизолон — Растворимость. — 560 с. : ил.
127. US National Library of Medicine. Antiporters (2011).
128. Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology pp 209-224| Cite as Na⁺, K⁺-ATPase in the Brain: Structure and Function.
https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-0-387-30380-2_10
129. Clausen MV, Hilbers F, Poulsen H (June 2017). "The Structure and Function of the Na,K-ATPase Isoforms in Health and Disease". *Frontiers in Physiology*.
130. Brain Na⁺, K⁺-ATPase Activity In Aging and Disease 2014 Jun; Georgina Rodríguez de Lores Arnaiz, and María Graciela López Ordieres.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4092085/>
131. Hall JE, Guyton AC (2006). Textbook of medical physiology. St. Louis, Mo: Elsevier Saunders. ISBN 978-0-7216-0240-0.
132. Voet D, Voet JG (December 2010). "Section 20-3: ATP-Driven Active Transport". *Biochemistry* (4th ed.). John Wiley & Sons. p. 759.
133. Howarth C, Gleeson P, Attwell D (July 2012). "Updated energy budgets for neural computation in the neocortex and cerebellum". *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*.

134. Sanders MJ, Simon LM, Misfeldt DS (March 1983). "Transepithelial transport in cell culture: bioenergetics of Na⁻, D-glucose-coupled transport". *Journal of Cellular Physiology*.
135. Lynch RM, Paul RJ (March 1987). "Compartmentation of carbohydrate metabolism in vascular smooth muscle". *The American Journal of Physiology*
136. Glitsch HG, Tappe A (January 1993). "The Na⁺/K⁺ pump of cardiac Purkinje cells is preferentially fuelled by glycolytic ATP production". *Pflügers Archiv*.
137. Dutka TL, Lamb GD (September 2007). "Na⁺-K⁺ pumps in the transverse tubular system of skeletal muscle fibers preferentially use ATP from glycolysis". *American Journal of Physiology. Cell Physiology*.
138. Watanabe D, Wada M (December 2019). "Effects of reduced muscle glycogen on excitation-contraction coupling in rat fast-twitch muscle: a glycogen removal study". *Journal of Muscle Research and Cell Motility*
139. Jensen R, Nielsen J, Ørtenblad N (February 2020). "Inhibition of glycogenolysis prolongs action potential repriming period and impairs muscle function in rat skeletal muscle". *The Journal of Physiology*.
140. Forrest MD, Wall MJ, Press DA, Feng J (December 2012). "The sodium-potassium pump controls the intrinsic firing of the cerebellar Purkinje neuron". *PLOS ONE*.
141. Zylbental A, Yarom Y, Wagner S (2017). "The Slow Dynamics of Intracellular Sodium Concentration Increase the Time Window of Neuronal Integration: A Simulation Study".
142. Calderon DP, Fremont R, Kraenzlin F, Khodakhah K (March 2011). "The neural substrates of rapid-onset Dystonia-Parkinsonism". *Nature Neuroscience*.
143. Forrest MD (April 2015). "Simulation of alcohol action upon a detailed Purkinje neuron model and a simpler surrogate model that runs >400 times faster".

144. Forrest M (4 April 2015). "The Neuroscience Reason We Fall Over When Drunk". Science 2.0. Retrieved 30 May 2018.
145. Armstrong CM (May 2003). "The Na/K pump, Cl ion, and osmotic stabilization of cells". Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.
146. Ramnanan CJ, Storey KB (February 2006). "Suppression of Na⁺/K⁺-ATPase activity during estivation in the land snail *Otala lactea*". The Journal of Experimental Biology.
147. Yuan Z, Cai T, Tian J, Ivanov AV, Giovannucci DR, Xie Z (September 2005). "Na/K-ATPase tethers phospholipase C and IP3 receptor into a calcium-regulatory complex". Molecular Biology of the Cell.
148. Tian J, Cai T, Yuan Z, Wang H, Liu L, Haas M, et al. (January 2006). "Binding of Src to Na⁺/K⁺-ATPase forms a functional signaling complex". Molecular Biology of the Cell.
149. Li Z, Cai T, Tian J, Xie JX, Zhao X, Liu L, et al. (July 2009). "NaKtide, a Na/K-ATPase-derived peptide Src inhibitor, antagonizes ouabain-activated signal transduction in cultured cells". The Journal of Biological Chemistry.
150. Lee K, Jung J, Kim M, Guidotti G (January 2001). "Interaction of the alpha subunit of Na,K-ATPase with cofilin". The Biochemical Journal.
151. Burnier, Michel (2008). Sodium In Health And Disease. CRC Press. p. 15.
152. Chin AC, Gao Z, Riley AM, Furkert D, Wittwer C, Dutta A, Rojas T, Semenza ER, Felder RA, Pluznick JL, Jessen HJ, Fiedler D, Potter BVL, Snyder SH, Fu C (October 28, 2020). "The inositol pyrophosphate 5-InsP7 drives sodium-potassium pump degradation by relieving an autoinhibitory domain of PI3K p85 α ". Science Advances.

153. Ramnanan CJ, Storey KB (February 2006). "Suppression of Na⁺/K⁺-ATPase activity during estivation in the land snail *Otala lactea*". *The Journal of Experimental Biology*.
154. Lin HH, Tang MJ (January 1997). "Thyroid hormone upregulates Na,K-ATPase α and β mRNA in primary cultures of proximal tubule cells". *Life Sciences*.
155. Forrest MD (December 2014). "The sodium-potassium pump is an information processing element in brain computation". *Frontiers in Physiology*.