

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტი

ბაკალავრიატის საგანმანათლებლო პროგრამა: ბიოლოგია

გიორგი ანანიაშვილი

სოციალური იზოლაციით გამოწვეული სტრესის გავლენა გლუტამატის
NMDA- და AMPA -რეცეპტორების აქტივობაზე ჰიპოკამპისა და ქერქის
უჯრედებში

საბაკალავრო ნაშრომი

სამეცნიერო ხელმძღვანელი: ნანა კოშორიძე

ბიოლოგიის მეცნიერებათა დოქტორი

სრული პროფესორი

თბილისი

2023 წელი

ანოტაცია

ძუძუმწოვრების აბსოლიტური უმეტესობა, ადამიანების ჩათვლით, სოციალურ ორგანიზმებს წარმოადგენენ. მათთვის გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვს მათივე სახეობის სხვა ინდივიდებთან ურთიერთობას. ამ ურთიერთობების ნაკლებობა უარყოფითად აისახება ორგანიზმის ნორმალურ ფუნქციონირებაზე და მის განვითარებაზე. შესაბამისად, როდესაც ინდივიდი განიცდის იმავე სახეობის სხვა ინდივიდებთან ურთიერთობის ნაკლებობას, ამ დროს იგი იმყოფება სტრესულ სიტუაციაში. დადასტურებულია, რომ სოციალური იზოლაცია სერიოზულ გავლენას ახდენს ორგანიზმში მიმდინარე მეტაბოლურ პროცესებზე, კერძოდ ცენტრალური ნერვული სისტემის ფუნქციონირებაზე. უკვე არსებობს საკმაო რაოდენობით სამეცნიერო მონაცემები, რომელთა მიხედვითაც ხანგრძლივი სოციალური იზოლაციით გამოწვეული ქრონიკული ფსიქო-ემოციური სტრესი უშუალოდ მოქმედებს ცნს-ის სხვადასხვა უბანზე და მათში იწვევს მორფო-ფუნქციურ ცვლილებებს. ამ შემთხვევაში, ცნს-ში გამოიკვეთება ორი მნიშვნელოვანი რეგიონი, რომელიც განიცდის სტრესის უშუალო ზემოქმედებას, ესენია ჰიპოკამპი და პრეფრონტალური ქერქი. კერძოდ, ამ ორი რეგიონის ნეირონებში სტრესის მიერ ინდუცირებული მნიშვნელოვანი ცვლილებები შეინიშნება გლუტამატის რეცეპტორების ფუნქციონირებაში.

ჩვენი კვლევისთვის საინტერესო იყო დაგვედგინა სოციალური იზოლაციის პირობებში განვითარებული ფსიქო-ემოციური სტრესის გავლენა გლუტამატის NMDA და AMPA რეცეპტორების აქტივობაზე და ერთმანეთისათვის შეგვედარებინა ამ აქტივობის ცვლილების ხარისხი თავის ტვინის ორ უბანში - ჰიპოკამპში და პრეფრონტალურ ქერქში.

მიღებულმა შედეგებმა აჩვენა, რომ როგორც NMDA- ისე AMPA- რეცეპტორის აქტივობა სტრესირებულ ინდივიდებში სარწმუნოდ იზრდება. რეცეპტორების აქტივობის მატება შეინიშნება, როგორც ქერქის, ასევე ჰიპოკამპის უჯრედებში. აღსანიშნავია, რომ გლუტამატური რეცეპტორების აქტივობა მნიშვნელოვნად მატულობს ჰიპოკამპის უჯრედებში.

მიღებული შედეგებიდან გამომდინარე სავარაუდოა, რომ ხანგრძლივი იზოლაციის შედეგად განვითარებული ქრონიკული ფსიქო-ემოციური სტრესის გავლენით ხდება გლუტამატის NMDA- და AMPA- რეცეპტორების აქტივაცია როგორც ჰიპოკამპის, ისე ქერქის ქსოვილში. ამასთანავე აქტივაცია ჰიპოკამპის უჯრედებში, ქერქის უჯრედებთან შედარებით, გაცილებით ინტენსიურად მიმდინარეობს.

Abstract

Most of the mammals, including humans, are social beings. It is necessary for them to have interactions with other individuals of their own species. Lack of these interactions negatively effects normal functioning and development of an organism. Respectively, when an animal lacks interactions with other individuals of the same species they undergo the process of stress. It is confirmed, that social isolation strongly influences metabolic processes of an organism, in particular functioning of Central Nervous System. There is a considerable amount of scientific data, according of which, long-term social isolation mediated chronical psycho-emotional stress directly effects various parts of CNS and causes some morpho-functional changes in them. In this case, two important regions of CNS are highlighted as they are directly influenced by stress, one being hippocampus and other being prefrontal cortex. In particular, in the neurons of these two regions important stress-induced functional changes are often noticed around the Glutamate receptors.

The interest of our research was to determine the influence of long-term social isolation mediated chronical psycho-emotional stress on the activity of NMDA- and AMPA-type glutamate receptors and to compare changes of the respective activity in two regions of brain – hippocampus and prefrontal cortex.

Results shows that activity of both NMDA- and AMPA-type glutamate receptors are reliably increased. Furthermore, increase of respective activity is noticed in both hippocampal and prefrontal cortical cells. It is noteworthy, that activity of glutamate receptors is increased significantly in the hippocampal cells.

Based on the obtained results, it is probable that long-term social isolation mediated chronical psycho-emotional stress causes activation of AMPA- and NMDA-type glutamate receptors in both hippocampal and prefrontal cortical cells. In addition to that, level of activation is much higher in the hippocampal cells than in the cortical cells

სარჩევი

ანოტაცია.....	1
შესავალი	4
თავი I. ლიტერატურული მიმოხილავა	6
I.1. სტრესი და მისი მოქმედების მოლეკულური მექანიზმი	6
I.1.1. სოციალური იზოლაცია, როგორც სტრეს ფაქტორი.....	8
I.1.2. სტრესის საპასუხო ფიზიოლოგიური მექანიზმები.....	11
I.1.3. ქრონიკული სტრესის გავლენა თავის ტვინის ფუნქციონირებაზე	14
I.2. ჰიპოკამპი და რეცეპტორები ჰიპოკამპში.....	14
I. 3. გლუტამატი, მისი რეცეპტორები და როლი სტრესის ფორმირების პროცესში	16
I. 3.1. გლუტამატის იონოტროპული რეცეპტორების ზოგადი სტრუქტურა	19
I. 3.2. გლუტამატის იონოტროპული რეცეპტორების ფუნქციები	20
I. 3.3. AMPA რეცეპტორი	21
I. 3.4. გლუტამატის AMPA რეცეპტორები და სინაფსური პლასტიურობა	23
I. 3.5. AMPA რეცეპტორის აგონისტები და ანტაგონისტები.....	25
I. 3.6. გლუტამატის NMDA რეცეპტორი	26
I. 3.6. გლუტამატის NMDA რეცეპტორი და ექსაიტოტოქსიკურობა.....	31
I. 3.7. NMDA რეცეპტორის აგონისტები და ანტაგონისტები	32
I. 3.7. გლუტამატის კაინატური რეცეპტორი	33
I. 3.8. გლუტამატის მეტაბოტროპული რეცეპტორები (mGluR).....	35
თავი II. კვლევის ობიექტები და მეთოდები.....	38
II.1 კვლევის ობიექტი	38
II.2. ვესტერნ-ბლოტინგის მეთოდი	38
II. 3. ცილის კონცენტრაციის განსაზღვრა ლოურის მეთოდით	39
II. 21. სტატისტიკური ანალიზი.....	39
თავი III. მიღებული შედეგები და მათი ანალიზი	40
დასკვნა	46
გამოყენებული ლიტერატურა:.....	47

შესავალი

ცნობილია, რომ მრავალი დაავადების ერთ-ერთ მთავარ გამომწვევ ფაქტორს სტრესი წარმოადგენს. ასეთ პათოლოგიებს შორის განსაკუთრებით დიდი რაოდენობით ვხვდებით ნეიროდეგენერაციულ დაავადებებს, რაც სტრესის მიმართ ცენტრალური და პერიფერიული ნერვული სისტემის მაღალ მგრძობელობაზე მიუთითებს.

თანამედროვე სამყაროში სტრესი საკმაოდ ფართო ცნებაა. მისი ზოგადი განმარტების მიხედვით ეს არის გადამეტებული მენტალური ან ფიზიკური წნეხის ქონა. ბიოლოგიური და ფსიქოლოგიური თვალსაზრისით სტრესი წარმოადგენს ნებისმიერ გარემო თუ ფიზიკურ ზეწოლას, რომელიც აღძრავს ორგანიზმის მხრიდან საპასუხო რეაქციას. უმეტეს შემთხვევაში სტრესი ხელს უწყობს ორგანიზმის გადარჩენას, იქიდან გამომდინარე რომ ის აიძულებს ორგანიზმს შეეგუოს გარემოს ცვლად პირობებს. თუმცა, ხშირია შემთხვევები, როდესაც ორგანიზმი ვერ ავლენს სტრესის მიმართ ადეკვატურ ფიზიოლოგიურ პასუხს, ან სტრესი იმდენად ძლიერია რომ შედეგად ვითარდება რაიმე დაავადება ან ორგანიზმის სრული კოლაფსი.

სხვადასხვა ტიპის სტრესი განსხვავებულ საპასუხო რეაქციას იწვევს ორგანიზმის მხრიდან. სოციალური იზოლაციის, როგორც სტრეს- ფაქტორის, მიმართ საპასუხო რეაქციები მოიაზრებს ქცევით (მათ შორის სოციალურ), ფიზიოლოგიურ, ანატომიურ, ნეირობიოქიმიურ და ნეიროენდოკრინულ სისტემათა ფუნქციონირების ცვლილებას როგორც ადამიანის, ისევე სხვა ცხოველური ორგანიზმების შემთხვევაში.

სიცოცხლის ადრეულ ეტაპზე მწვავე/ ქრონიკულმა სოციალურმა იზოლაციამ აჩვენა სიმპტომები ისეთი ფსიქიატრიული და ნევროლოგიური დარღვევებისა, როგორცაა შფოთვა, დეპრესია, შიზოფრენია, ეპილეფსია და მახსოვრობის დაკარგვა. დაუცველობა სოციალური იზოლაციის როგორც სტრეს ფაქტორის მიმართ იწვევს მთელ რიგ ენდოკრინოლოგიურ ცვლილებებს მათ შორის აღსაღნიშნავია ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზ-ადრენალური ღერძის (HPA Axis) გააქტიურება, გლუკოკორტიკოიდების გამონთავისუფლების გაზრდა, კატექოლამინების სეკრეციის აქტივაცია, ასევე სიმპატო-ადრენო-მედულარული სისტემის გააქტიურება და ვაზოპრესინის და ოქსიტოცინის გამოყოფა.

სოციალური იზოლაციისგან გამომწვეული სტრესი, ცენტრალური ნერვული სისტემის სხვადასხვა რეგიონში, ცვლის ნეიროსტრანსმიტერების - დოფამინის, სეროტონინის, გამა-ამინოერბოსმჟავის (GABA) რაოდენობას, ასევე გავლენას ახდენს გლუტამატის და

ადრენალინის რაოდენობრივ ცვლილებაზე, და ზოგიერთი რეცეპტორის, მათ შორის გლუტამატისა და ოპიოიდური სისტემის რეცეპტორების მგრძობელობაზე.

სოციალური იზოლაციის პათოფიზიოლოგიური შედეგების ჩამოყალიბებაში ასევე მონაწილეობს ოქსიდაციური სტრესით გამოწვეული მიტოქონდრიული დისფუნქცია და საბოლოოდ სწორედ აღნიშნული პროცესები ასტიმულირებს სხვადასხვა ნევროლოგიური თუ ფსიქიატრიული დარღვევების განვითარებას.

ექსპერიმენტული მანიპულაციები თავგებასა და ვირთაგვებზე, დღეისათვის ერთ-ერთ მთავარ მიმართულებას წარმოადგენს სოციალურ ცხოველებში იზოლაციის გავლენის შესასწავლად. სოციალურ იზოლაციაში გაზრდილ ვირთაგვებში ნანახი იქნა მრავალი ბიოქიმიური და ქვევითი დარღვევა. ქრონიკული იზოლაციის შედეგად აგრესიულ ქცევის განვითარებაში ჩართულია პრეფრონტალური ქერქი. ამას გარდა, სტრესის მიმართ განსაკუთრებულ მგრძობელობას ავლენს ჰიპოკამპი, რაც აისახება სეროტონინერგული და გამაერგული სისტემის აქტივობის ცვლილებაში. აღნიშნული პროცესები საბოლოოდ გავლენას ახდენს მეხსიერების და დასწავლის პროცესზე.

მოცემული ინფორმაციიდან გამომდინარე, ინტერესი იზრდება სინაპსური პლასტიკურობის და დასწავლის პროცესში ჩართული გლუტამატის იონოტროპული რეცეპტორების მიმართ. მაგალითად ცნობილია NMDA (N-მეთილ-D-ასპარტატული) რეცეპტორი ნატრიუმის და კალიუმის იონების გარდა, განვლადია, კალციუმის იონებისთვისაც. როგორც ცნობილია კალციუმის იონი წარმოადგენს მეორად მესენჯერს და უჯრედში მისი კონცენტრაციის გაზრდა, იწვევს, სხვადასხვა სასიგნალო გზების ჩართვას. შესაბამისად NMDA რეცეპტორის აქტივაციის ხარისხი პირდაპირ აისახება სხვადასხვა უჯრედშიდა ფერმენტების აქტივაციის ხარისხზე.

დადგენილი იქნა, რომ NMDA რეცეპტორის გარდა ნერვული სისტემის ფუნქციონირებაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს გლუტამატის კიდევ ერთი იონოტროპული რეცეპტორი, კეროდ AMPA - რეცეპტორი. თუმცა აღსანიშნავია, რომ ამ რეცეპტორის როლი და ფუნქციონირება სტრესის პირობებში ნაკლებადაა შესწავლილი.

ამის გაათვალისწინებით, ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ხანგრძლივი სოციალური იზოლაციის პირობებში ვირთაგვას თავის ტვინის ნახევარსფეროების ქერქისა და ჰიპოკამპის უჯრედებში იონოტროპული გლუტამატური AMPA რეცეპტორის ექსპრესიის ხარისხის ცვლილების შესწავლა და მათი შედარებითი დახასიათება.

თავი I. ლიტერატურული მიმოხილვა

I.1. სტრესი და მისი მოქმედების მოლეკულური მექანიზმი

სტრესი არის ნებისმიერი ტიპის ცვლილება ორგანიზმში, რომელიც იწვევს ფიზიკურ, ემოციურ ან ფიზიოლოგიურ დაძაბულობას. სტრესის დროს ორგანიზმში ირთვება მძლავრი მექანიზმები, რომლებიც ცდილობენ გაუმკლავდნენ ამ დაძაბულობას. ცოცხალ ორგანიზმებს მუდმივად ცვალებად გარემო პირობებში უწევს არსებობა. მათზე გამუდმებით მოქმედებს სხვადასხვა სტრეს-ფაქტორი ანუ ე.წ. სტრესორი. სტრესის საპასუხოდ აუცილებელია ცოცხალმა ორგანიზმმა განახორციელოს გარკვეული საპასუხო რეაქციები. ეს რეაქციები არის როგორც ქცევითი, ისე ფიზიოლოგიური. სტრესის საპასუხო ფიზიოლოგიური მექანიზმები გულისხმობს ორგანიზმში სტრეს-ჰორმონების გამომუშავებას, რომლებიც უზრუნველყოფენ ორგანიზმის მომზადებას სტრესორთან გასამკლავებლად, ასევე, სტრესორის მირ გამოწვეული ცვლილებების გამოსწორებას და საბოლოო ჯამში ჰომეოსტაზის, ანუ ორგანიზმის მუდმივობის შენარჩუნებას.

თავდაპირველად ვარაუდობდნენ, რომ სტრესს ორგანიზმზე ყოველთვის უარყოფითი გავლენა ჰქონდა. თუმცა მოგვიანებით სელიემ სტრესის გამომწვევი ფაქტორების 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 [<https://www.braintools.ru/article/9548>].

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.

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) ფაზა - რომლის განვითარება ის განვითარება დამოკიდებულია იმაზე, თუ ადაპტაციური ენერჯის რა მარაგია ორგანიზმში. გამოფიტვის სტადიაში თირკმელზედა ჯირკვალის წყვეტს გლუკოკორტიკოიდების ჭარბ სეკრეციას, რომელიც თავის მხრივ, დაცვის ჰორმონებს წარმოადგენს, რასაც მოსდევს ორგანიზმის მდგომარეობის გაუარესება და ამძიმება - ამ ფაზას ადაპტაციის ფასაზასაც უწოდებენ.

სტრესის დროს პროცესში ერთვება ორგანიზმის თითქმის ყველა სისტემა, მაგრამ სტრეს 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 მოშლილობები მათ შორის შიზოფრენიაც კი. აქედან გამომდინარე, ქრონიკული სტრესი ფსიქიატრიული დაავადებების საფუძველს წარმოადგენს.

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.

სტრესის სხვადასხვა ფორმა ერთმანეთისაგან განსხვავდება ორგანიზმში მიმდინარე ბიოქიმიური ცვლილებების მიხედვით. ამის მიხედვით განასხვავებენ რამდენიმე ტიპის სტრესს. ესენია: ქრონიკული სტრესი, მწვავე სტრესი, ფიზიოლოგიური სტრესი, ფსიქოლოგიური სტრესი, ინფორმაციული სტრესი და სხვ. 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. ამ პერიოდში ჩატარებული კვლევებით გაირკვა უარყოფითი გავლენა ორგანიზმზე და მის ფუნქციონირებაზე. მიზეზს კი წარმოადგენს კომუნიკაციის უუნარობა გარე სამყაროსთან. დადგენილია, რომ სოციალური იზოლაცია გავლენას ახდენს ორგანიზმის ფუნქციონირების სამ ძირითად მარეგულირებელ სისტემაზე, კერძოდ ნერვულზე, ენდოკრინულსა და იმუნურზე.

I.1.1. სოციალური იზოლაცია, როგორც სტრეს ფაქტორი

არსებობს უამრავი სტრეს ფაქტორი ანუ სტრესორი. ისინი შეიძლება ორ ჯგუფად დავყოთ. ეს ჯგუფებია - ფიზიკური და ფსიქოლოგიური სტრესორები.

ფიზიკურ სტრესორებს მიეკუთვნება ისეთი ფაქტორები რომლებიც ორგანიზმში იწვევენ მნიშვნელოვან ფიზიკურ და ფიზიოლოგიურ ცვლილებებს. ესენია:

- მქანიკური დაზიანება, ჭრილობა, შინაგანი ჰემორაგიები, ქირურგიული ჩარევა, მოტეხილობა და ა.შ.;
- ფიზიკური, ქიმიური, ელექტრული და რადიაციული დამწვრობა;
- ბაქტერიული და ვირუსული ინფექციები, ანთებითი და ალერგიული პროცესები
- სიმსივნეები და ქრონიკული დაავადებები;
- ზოგიერთი ფარმაკოლოგიური საშუალების მიღება, ქიმიოთერაპია, ალკოჰოლის, ნარკოტიკების, თამბაქოს მოხმარება;
- თავისუფალი რადიკალების დონის მომატება, უჯრედის ანტიოქსიდანტური სისტემების ფუნქციების დაქვეითება და ზეჟანგური პროცესების გაძლიერება (ოქსიდაციური სტრესი);
- ცირკადული რიტმების დარღვევა.

ფსიქოლოგიური სტრესორი შეიძლება იყოს ნებისმიერი რამ რაც ინდივიდში იწვევს მძლავრ დადებით და უარყოფით ემოციებს. მაგალითად: ბუნებრივი კატასტროფები, საშიში ცხოველის დანახვა, გამოცდები, საბაკალავრო და სამაგისტრო ნაშრომების დაცვა, დისკრიმინაცია, ბულინგი, სოციალური იზოლაცია და სხვა.

ძალიან მნიშვნელოვანია სოციალური იზოლაციის, როგორც სტრეს ფაქტორის, როლი ინდივიდის ფსიქოლოგიურ და ფიზიოლოგიურ მდგომარეობაში. ადამიანები სოციალური არსებები არიან. მათთვის გადაუმწყვეტი მნიშვნელობა აქვს სხვა ადამიანებთან კონტაქტსა და ურთიერთობას. პანდემიების დროს გამოცხადებული კარანტინი, რასობრივი, სქესობრივი, ორიენტაციული და რელიგიური დისკრიმინაცია, სხვადასხვა სოციალური და ფინანსური

ფაქტორები აიძულებს არაერთ ინდივიდს, რომ თავი აარიდონ სხვა ადამიანებთან კონტაქტს, რაც სავადალოდ აისახება ასეთი ადამიანის ფსიქოლოგიაზე. დადგენილია, რომ ხანგრძლივ სოციალურ იზოლაციას თან სდევს ისეთი დაავადებების განვითარება, როგორცაა დეპრესია, ბიპოლარული სინდრომი და ბევრი მსგავსი ფსიქოლოგიური დარღვევა. აქედან გამომდინარე სოციალური იზოლაციის, როგორც სტრესორის, შესწავლას ძალიან დიდი მნიშვნელობა აქვს რათა მოხდეს ამ სტრესორის მიერ ორგანიზმში გამოწვეული არასასურველი პროცესების ზუსტი მექანიზმების გამორკვევა და ამავე პროცესების პრევენციის საშუალებების დადგენა.

სოციალური იზოლაციის სტრესორულ თვისების შესასწავლად გამოიყენება ცხოველურ მოდელებზე ჩატარებული დაკვირვებები. მღრღნელებზე და პრიმატებზე ჩატარებულმა ქსპერიმენტებმა აჩვენა, რომ ამ ცხოველების სოციალური იზოლაცია უარყოფითად აისახება მათ ქცევებზე. ამ შემთხვევაში დიდი მნიშვნელობა აქვს ცხოველის ასაკს, სქესს, იზოლაციის ხანგრძლივობას. ნეონატალური პერიოდიდან დაწყებული იზოლაცია განსაკუთრებით ფატალურად აისახება ცხოველთა საკვების მოპოვებით, თავდაცვითი და სქესობრივი ქცევების ჩამოყალიბებაზე. ნეონატალურ პერიოდში ხანგრძლივი იზოლაცია იწვევს ამ ქცევების სრულ პერმანენტულ ნგრევას. ზრდასრულ ინდივიდებში სოციალური იზოლაცია იწვევს მოტორული აქტივობის დაქვეითებას, გადანაცვლებული ქცევების, მაგ. გრუმინგების, გაზრდას, სქესობრივი ქცევების გაუარესებას, შთამომავლობაზე ზრუნვის ქცევების დეგრადაცია. ზრდასრულებში ეს ცვლილებები შექცევადი ხასიათისა. ქცევების ცვლილების ინტენსივობა, ნომრალური ქცევების აღდგენის დრო დამოკიდებულია იზოლაციის პერიოდზე [10.1371/journal.pone.0240439].

სოციალური იზოლაციის, როგორც მნიშვნელოვან სტრესფაქტორზე მეტყველებს არა მარტო ქცევითი ფიზიოლოგიური ცვლილებები, არამედ ორგანიზმში მიმდინარე ბიოქიმიური მაჩვენებლებიც. მაგალითად, ხანგრძლივ სოციალურ იზოლაციაში მყოფ ორგანიზმებში შეინიშნება ისეთი ჰორმონების მომატებული რაოდენობა, როგორცაა კატექოლამინები და გლუკოკორტიკოიდები. ზოგადად, ამ ჰორმონებს მიაწერენ სტრესის უმნიშვნელოვანესი ბიოქიმიური მარკერების როლს.

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 (Berkman, Glass, 2000)

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 (Brummett et al., 2001). 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 (Zaletel et al., 2017). მრავალი მეცნიერის აზრით, თანამედროვე მსოფლიოში კომპიუტერული ტექნოლოგიების, ინტერნეტისა და სოციალური ქსელების განვითარება ხელს უწყობს ადამიანების ურთიერთკავშირს. თუმცა არსებობს მონაცემები, რომელთა მიხედვით აღნიშნული ტექნოლოგიები პირიქით, წარმოადგენს ადამიანის, ვირტუალურ სამყაროში გადასვლის საფუძველს და ახდენს პიროვნების იზოლაციას საზოგადოებისგან, რაც უარყოფითად აისახება მის ორგანიზმზე. 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 (Weiss et al., I. 2004).

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 (Weiss et al., 2004). ასევე, ფსიქოემოციური სტრესი მძიმე გავლენას ახდენს დასწავლის ხარისხზე, რაც აისახება სტრესთან დაკავშირებული ნეირომედიატორების, მაგალითად სეროტონინისა და სტრეს-ჰორმონების - გლუკოკორტიკოიდების ურთიერთდამოკიდებული რაოდენობრივი ცვლილებით.

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) რაოდენობაზეც, 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 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12467378> 2002.).

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, რასაც ლეთალურ შედეგამდე შეუძლია მიიყვანოს ნებისმიერი ცოცხალი ორგანიზმი.

I.1.2. სტრესის საპასუხო ფიზიოლოგიური მექანიზმები

სტრესის საპასუხოდ ორგანიზმში აქტიურდება ნერვული, ენდოკრინული და იმუნური სისტემები. სტრესის საპასუხო მთავარი ფიზიოლოგიური მექანიზმი, რომელიც ყველაზე უკეთაა შესწავლილი, მოიცავს, სტრეს-ჰორმონების - გლუკოკორტიკოიდებისა და კატექოლამინების გამომუშავებას, რასაც თან სდევს მათი რაოდენობის მატება ორგანიზმში. ამ როცესში გადამწყვეტი როლი მიეკუთვნება ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზურ-თირკმელზედა ჯირკვლის (HPA) სისტემასა და ცისფერი ლაქა (Locus Coeruleus)-ადრენალურ/სიმპათიკურ სისტემას.

HPA სისტემა, გარდა იმისა, რომ მას გადამწყვეტი როლი აქვს სტრესის საპასუხო ფიზიოლოგიურ რეაქციებში, მთლიანი ორგანიზმის ცენტრალურ მარეგულირებელ სისტემას წარმოადგენს. მისი შემადგენელი კომპონენტები ფუნქციურ იერარქიულ დამოკიდებულებაში იმყოფებიან. ეს კომპონენტებია: ჰიპოთალამუსი, ჰიპოფიზი და თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქი, თავიანთი შესაბამისი ჰორმონებით. აფერენტული ნერვული გზებით სტიმულირდება ჰიპოთალამუსის პარავენტრიკულური ბირთვი (PVN). ეს აფერენტული ბოჭკოები მოემართებიან თავის ტვინის სხვა განყოფილებებიდან, კერძოდ ესენია ტვინის ღერო, განსაკუთრებით კი ცისფერი ლაქა და სოლიტარული ბირთვი, ასევე, ამიგდალა და ჰიპოკამპი. სტიმულის საპასუხოდ პარავენტრიკულური ბირთვი გამოიმუშავებს კორტიკოტროპინ-რილიზინგ ჰორმონს (CRH), რომელიც ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზური პორტალური სისტემის საშუალებით ხვდება ადენოჰიპოფიზში, სადაც ასტიმულირებს ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის (ACTH) სეკრეციას. სისხლის საშუალებით ACTH აღწევს თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქამდე, სადაც ასტიმულირებს კონოვანი შრის უჯრედების მიერ გლუკოკორტიკოიდების გამოყოფას. ესენია ადამიანის შემთვევაში, ძირითადად, კორტიზოლი, ხოლო ვირთაგვებში - კორტიკოსტერონი.

სტრესის დროს კორტიზოლი მთელ რიგ ორგანოებში იწვევს ენერჯის უტილიზაციის შემცირებას. იგი ამავდროულად ასტიმულირებს ენერჯის მობილიზაციის მექანიზმებს და თრგუნავს ზოგიერთი ნაკლებად მნიშვნელოვანი ორგანოს ფუნქციონირებას. ეს ყველაფერი გამოიხატება გლუკონოგენეზისა და გლიკოგენოლიზის გაძლიერებაში, ქსოვილებში გლუკოზის მოხმარების შემცირებაში, ლიპოლიზისა და ცხიმების დეპოზიტიდან თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების მობილიზაციის გაზრდაში. ყოველივე ზემოთჩამოთვლილი პროცესი ეხმარება ორგანიზმს, რომ სტრესით განპირობებული მომატებული მეტაბოლური მოთხოვნილებები დაკმაყოფილდეს. კორტიზოლი ასევე მოქმედებს სხვა მნიშვნელოვან ფიზიოლოგიურ სისტემებზე. იგი არაპირდაპირი გზით აძლიერებს გულ-სისხლძარღვთა სისტემის ფუნქციონირებას (ზრდის კატექოლამინების მიმართ მგრძობიანობას). მოქმედებს იმუნურ სისტემაზე, განაპირობებს ლიპოკორტინების სინთეზს. თავად ლიპოკორტინები ხასიათდებიან ანტიალერგიული/ანტიანთებითი ეფექტებით (ლიპოკორტინები აინჰიბირებენ არაქიდონის მჟავის წარმოქმნას, რის გამოც იზღუდება პროსტაგლანდინებისა და ლეიკოტრიენების სინთეზი). კორტიზოლი ასევე ხელს უწყობს გააქტივებული იმუნური უჯრედების მიგრაციას ინფექციის კერებისკენ და პასუხს აგებს სითხის მოცულობის რეგულაციაზე ჰემორაგიების დროს. იგი დადებით გავლენას ახდებს ინდივიდის ხასიათზე და კოგნიტურ პროცესებზე (Het et al., 2005).

ადრენალურ სისტემაში შედის: ჰიპოთალამუსი, ცისფერი ლაქა (ტვინის ღეროს ნორადრენერგული რეგიონი), სიმპათიკური ნერვული დაბოლოებები და თირკმელზედა ჯირკვლის ტვინოვანი შრის უჯრედები. სტრესის საპასუხოდ აქტიურდება ცისფერი ლაქა. მისი აქტივაცია განაპირობებს მჭიდრო ნეირონული ქსელის მიერ ნეიროტრანსმიტერ ნორადრენალინის გამომუშავებას მთელს თავის ტვინში, რაც იწვევს აგზნებულობის, სიფხიზლისა და შფოთვის გაძლიერებას. თავის ტვინის ისეთი სისტემები, როგორცაა ამიგდალა/ჰიპოკამპური სისტემა, მეზოკორტიკალური და მეზოლიმბური დოფამინური სისტემები (რომლებიც პრეფრონტალურ ქერქს აინერვირებენ), აქტიურდებიან ამ სტრეს-სისტემის მიერ და თავის მხრივ, გავლენას ახდენენ მის აქტივობაზე.

სიმპათიკური პრეგანგლიური ნერვული დაბოლოებები ქოლინერგული სინაფსებით ბოლოვდებიან თირკმელზედა ჯირკვლის ტვინოვანი ნივთიერების ქრომაფინურ უჯრედებზე. სიმპათიკური ქოლინერგული სტიმულის საპასუხოდ ქრომაფინური უჯრედები გამოიმუშავებენ ადრენალინს (შედარებით მცირე რაოდენობით ნორადრენალინსაც). ამის გამო, ითვლება, რომ თირკმელზედა ჯირკვლის ტვინოვანი ნივთიერების ქრომაფინური უჯრედები, პრაქტიკურად სიმპათიკური ნერვული სისტემის პოსტგანგლიური ნეირონების ფუნქციას ასრულებენ.

ადრენალინის სისხლში გამოყოფასთან ერთად ხდება პოსტგანგლიური სიმფათიკური ნერვული დაბოლოებებიდან ნორადრენალინის სინაფსური გამონთავისუფლება.

თირკმელზედა ჯირკვლიდან სკრეტირებულ ადრენალინს აბსოლიტურად იგივე ეფექტები აქვს, რაც სინაფსებში გამოყოფილ ნორადრენალინს, მაგრამ ვინაიდან, ნორადრენალინის გამოყოფა სინაფსით შემოიფარგლება, იგი ლოკალური მოქმედებით ხასიათდება, განსხვავებით ადრენალინისაგან, რომელსაც უფორ მეტად ჰორმონალური, სისტემური მოქმედება ახასიათებს. ისინი მოქმედებენ ადრენოცეპტორებზე, რომლებიც მთელს ორგანიზმში არიან გავრცელებულნი. ოირვე კატეჟოლამინს ხანმოკლე მოქმედება ახასიათებთ. სინაფსებში აქტიურად მიდის ნორადრენალინის უკუმეწოვა. გარდა ამისა მოქმედებენ ფერმენტები კატეჟოლ-O-მეთილტრანსფერაზა (COMT) და მონოამინოოქსიდაზა (MAO), რომლებიც ემსახურებიან კატეჟოლამინების ინაქტივაციასა და დეგრადაციას.

ადრენალური სისტემის გააქტივებას იწვევს ისეთი ფიზიკური სტრეს ფაქტორები, როგორცაა: ძლიერი სიცივე ან სიცხე, ტკივილი, სისხლის დაკარგვა, ჰიპოქსია. ასევე მას ააქტივებს ფსიქოლოგიური სტრესიც: პარაშუტით გადმოხტომა, გამოცდები, მოხსენებები, კომფლიქტები და სხვა.

კატეჟოლამინების სეკრეციის მთავარი როლი დამარაგებული ენერჯის სწრაფი მობილიზაციაა (ცხიმოვანი მჟავების დეპოებიდან მობილიზაცია, ლიპოლიზი, გლიკოგენოლიზი, გლუკონეოგენეზი). ასევე ისინი ენერჯის დაზოგვის მიზნით თრგუნავენ სიცოცხლისთვის შედარებით ნაკლებად მნიშვნელოვანი ორგანოების (საჭმლის მომნელებელი სისტემა, რეპროდუქციული სისტემა) ფუნქციებს. ისინი აძლიერებენ გულ-სისხლძარღვთა მოქმედებას. აჩქარებენ გულის ცემას, ავიწროებენ სისხლძარღვს და ზრდიან არტერიულ წნევას, აფართოებენ ბრონქიოლებს, რათა გაძლიერდეს ჟანგბადის შეთვისება, აძლიერებენ თრომბოციტების აგრეგაციას და ამცირებენ კოაგულაციის დროს. სისხლძარღვების სანათურების დიამეტრს ცვლიან ისე, რომ მოხდეს სისხლის ძირითადი მოცულობის გადადინება კანიდან, ლორწოვანი გარსებიდან და თირკმელებიდან ორგანიზმის შიგნით არსებულ კორონალურ არტერიებში, ჩონჩხის კუნთებსა და თავის ტვინში. პარავენტრიკულურ ბირთვში დაბოლოებული ცენტრალური ნორადრენერგული ნირონები ასტიმულირებენ კორტიკოტროპინ-რილიზინგ ჰორმონის სეკრეციას. ზემოთ ჩამოთვლილი სტრესთან დაკავშირებული ადაპტური რეაქციები ერთიანდება ორგანიზმის დამცველობითი რეაქციების ჯგუფში, რომელიც fight-or-flight პასუხის სახელწოდებითაა ცნობილი.

I.1.3. ქრონიკული სტრესის გავლენა თავის ტვინის ფუნქციონირებაზე

თავის ტვინი არის სწორედ ის ორგანო, რომელიც წყვეტს თუ რა არის ორგანიზმისთვის კარგი და რა სახიფათო, ანუ "სტრესული". იგი "ღირიჟორობს" სტრესის საპასუხო ქცევით და ფიზიოლოგიურ რეაქციებს. მწვავე და ქრონიკული სტრესის გავლენით თავის ტვინში იცვლება ამ ორგანოს ნეიროარქიტექტურა, მოლეკულური სურათი და ნეიროქიმია, რაც ნეირორემოდელირების სახელითაა ცნობილი. ეს ყველაფერი, თავის მხრივ, აისახება ორგანიზმის დანარჩენი სისტემების ფუნქციონირებაზე.

ჯანმრთელი თავის ტვინის ნეირონული წრედები გამოცდილებისა და ქცევითი პასუხების გავლენით განიცდის ცვლილებას. სახიფათო, სტრესულ სიტუაციაში ყოფნის დროს განცდილი აღელვება და ნერვიულობა პირდაპირ აისახება ნეირონული წრედების არქიტექტურაზე. ეს წრედები მუდმივად ადაპტირდებიან ახალი სიტუაციისადმი, რასაც საფუძვლად უდევს ცვლილებები გენთა ექსპრესიაში. არაჯანსაღი თავის ტვინი მოკლებულია ნორმალური თავის ტვინის მსგავს პლასტიურობას, ამიტომაც მას უჭირს ცვლილებებთან ადაპტაცია. ქრონიკული სტრესის შედეგად გაზრდილი გლუკოკორტიკოიდების გავლენით ხდება ამაგზნებელ ამინომჟავათა მოქმედების გაძლიერება, რა დროსაც თავის ტვინის უჯრედები შეუქცევადი დაზიანება. ამ პროცესს აქვს გადამწყვეტი როლი ქრონიკული სტრესის მიერი ქცევებისა და ფსიქოლოგიის პერმანენტულ დეგენერაციაში, ასევე ცვალებად გარემო-პირობებთან ადაპტაციის მქანიზმების დარღვევაში.

I.2. ჰიპოკამპი და ჰიპოკამპის რეცეპტორები

ჰიპოკამპი, შეიძლება ითქვას, ყველაზე მეტად შესწავლილი სტრუქტურაა თავის ტვინში. მის მიმდებარე ამიგდალებთან ერთად, ჰიპოკამპი ლიმბური სისტემის ცენტრალურ სტრუქტურას წარმოადგენს. მას დიდი მნიშვნელობა აქვს სივრცულ მეხსიერებაში, ყურადღებაში, ხანმოკლე მეხსიერებაში, ასოციაციურ აღქმაში და ბევრ სხვა რამეში. ჰიპოკამპი წარმოდგენილია ქერქის ორი ურთიერჩახვეული ფენით, რომელსაც რქის ფორმა აქვს, ამიტომაც მას ასევე "ამონის რქასაც" უწოდებენ. მას აქვს კარგად გამოხატული შრეობრივი აგებულება. თითოეული შრე ანუ ველი წარმოდგენილია პირამიდული ნეირონების სხეულებით. მთავარი ნეირონული ველები ჰიპოკამპში არის CA1-CA4 რეგიონები და დენტატეს ხვეული.

გარდა ზემოთხსენებული ველებისა, ჰიპოკამპში ვხვდებით ნეირონულ კავშირებს. მთავარი შემომავალი ანუ აფერენტული კავშირები წარმოდგენილია პერფორანტული ტრაქტის სახით. ეს არის აფერენტული ბოჭკოების მჭიდრო კონა, რომელის აქსონები გამოდის ენთორინალური ქერქიდან და პროცირდებიან ჰიპოკამპის პირამიდულ, განსაკუთრებით CA1 და CA3

ნეირონებზე. მეორე უმნიშვნელოვანესი ტრაქტი ჰიპოკამპში არის "ხავსიანი ბოჭკოები". ეს ტრაქტი შეიცავს დენტატეს ხვეულის მარცვალა უჯრედებიდან გამომავალ აქსონებს, რომლებიც CA3 პირამიდულ ნეირონებზე პროეცირდებიან. ხავსიანი ბოჭკოების სინაფსები CA3 უჯრედებზე წარმოდგენილია აქსონის დაბოლოებების მსხვილი აგრეგატების სახით, ნეიროტრანსმიტერის გამონთავისუფლების რამდენიმე საიტით. თითო CA3 პირამიდულ ნეირონზე მრავალი მარცვალა ნეირონის აქსონი ბოლოვდება. კიდევ ერთი მნიშვნელოვანი ნერვული გზაა შქაფერის (Schaffer) კოლატერალების სისტემა. ეს კოლატერალები CA3 პირამიდული ნეირონების ასონებს გამოეყოფიან და CA1 რეგიონში პროეცირდებიან.

ჰიპოკამპში გლუკოკორტიკოიდების და მინერალოკორტიკოიდების რეცეპტორების აღმოჩენამ კარი გაუღო იმის გაგებას, თუ როგორ მოქმედებენ სისტემური ჰორმონები მათზე ზემდგომი თავის ტვინის ფუნქციონირებაზე. ჰიპოკამპზე ჩატარებულმა კვლევებმა თავდაპირველად აჩვენა სტრესისა და გლუკოკორტიკოიდების გავლენა დენდრიტების დაპატარავებაზე და დენდრიტის ტოტების დაკარგვაზე. სტრესის ეფექტებში ამინომჟავური ბუნების ნეიროტრანსმიტერების როლიც პირველად ჰიპოკამპში აღმოაჩინეს. სტრესის ამდაგვარი გავლენა ჰიპოკამპის დენდრიტებზე არ ჰგავს ბაზოლატერალური ამიგდალების შემთხვევას, სადაც გლუკოკორტიკოიდების გავლენით შეინიშნება დენდრიტების დაგრძელება და ტოტების რაოდენობის გაზრდა. რაც შეეხება მედიალურ ამიგდალას, აქ სტრესს და გლუკოკორტიკოიდებს ზუსტად იგივენაირი ეფექტები აქვთ, როგორც ჰიპოკამპში. ნეიროარქიტექტურის ამდაგვარი ცვლილებები დაკავშირებულია მომატებულ აგზნებადობასთან, შფოთვისთან და PTSD-ის მსგავს სინდრომთან. ნანახია გლუკოკორტიკოიდების გავლენა პრეფრონტალურ ქერქშიც. მედიალურ პრეფრონტალურ ქერქში კორტიკოსტროიდების გავლენით ხდება დენდრიტების რედუქცია, ხოლო ორბიტოფრონტალურ ქერქში, პირიქით, დენდრიტების დაგრძელება და მათი დატოტვიანების გახშირება.

გლუკოკორტიკოიდებისთვის (და ზოგადად სტეროიდული ჰორმონებისთვის) არსებობს უჯრედშიდა ბირთვული რეცეპტორი, რომელიც თავისი არსით ლიგანდ-დამოკიდებულ ტრანსკრიფციულ ფაქტორს წარმოადგენს. გლუკოკორტიკოიდის დაკავშირება შესაბამის რეცეპტორთან იწვევს ამ რეცეპტორის (ტრანსკრიფციული ფაქტორის) გაქტივებას. აქტიური ტრანსკრიფციის ფაქტორი, თავის მხრივ გადადის ბირთვში, უკავშირდება სპეციფიკურ გენების რესპონს-ელემენტებს და აინდუცირებს ამ გენების ექსპრესიას.

გლუკოკორტიკოიდებს ჰიპოკამპში აქვთ როგორც გენომური, ისე არაგენომური ეფექტები. მათთვის არსებობს მრავალი განსხვავებული სასიგნალო გზა და აქვთ ბიფაზური ეფექტები (კონცენტრაციული ნორმის ფარგლებში მათი მოქმედება დადებითი ეფექტებით ხასიათდება, გადაჭარბებული დონე კი საპირისპირო უარყოფით ეფექტებს იძლევა). გლუკოკორტიკოიდები

მოქმედებენ რა გარკვეულ მემბრანულ რეცეპტორებზეც, პირდაპირი გზით ასტიმულირებენ ამაგზნებელი ამინომჟავების (გლუტამატი და ასპარტატი) გამოყოფას. ისინი ასევე არაპირდაპირი გზით არეგულირებენ გლუტამატისა და GABA-ს გამოყოფას, რადგანაც ლოკალურად აინდუცირებენ ენდოკანაბინოიდების სინთეზს. გლუკოკორტიკოიდები ასევე არეგულირებენ მიტოქონდრიული გენების ექსპრესიას და ასტიმულირებენ მიტოქონდრიაში კალციუმის იონების დამარაგებას. ეს ეფექტები ბიფაზურია, რადგან გლუკოკორტიკოიდების მაღალი დონე არღვევს ამ მექანიზმს, რაც მთავრდება თავისუფალი რადიკალების რაოდენობის მატებით.

გლუკოკორტიკოიდების რეცეპტორების (GR) ექსპრესიის ხარისხს აქვს ძალიან დიდი მნიშვნელობა. GR-ის გენეტიკურად განპირობებულ ჰიპერექსპრესიას წინა ტვინში მივყავართ განწყობასთან დაკავშირებული ქცევების გაუმჯობესებასთან. ასევე, ამ დროს ხდება ანტიდეპრესანტული პრეპარატებისადმი პასუხის გაძლიერება. გენეტიკურად განპირობებული GR-ის ჰიპოექსპრესიას საპირისპირო ეფექტები აქვს. GR გენის პრომოტორის CpG-ს (გც წყვილებით მდიდარი უბნები) მეთილირება ასოცირდება HPA-ს მიერი სტრესის საპასუხო რეაქციების დუნე მიმდინარეობასთან.

I. 3. გლუტამატი, მისი რეცეპტორები და როლი სტრესის ფორმირების პროცესში

გლუტამატი (გლუტამინის მჟავა) პირველად აღმოაჩინა იქნა გერმანელი ქიმიკოსის კარლ ჰენრიჰ რატგაუზერის მიერ 1866 წელს გლუტენის შესწავლისას. ცხოველურ ორგანიზმში გლუტამატი პირველად 1940-იან წლებში აღმოაჩინეს, ხოლო 50-იან წლებში დადგინდა რომ, ყველაზე მაღალი კონცენტრაციით ის აღინიშნება ნერვულ სისტემაში და ნერვული სისტემის მქონე 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 გლუტამატითაც მისი შესაბამისი კონცენტრაციით მიწოდებისას. ცდებში გამოიყენებოდა, როგორც L ისე D გლუტამატი და ასპარტატი, რის გამოც ამ ამინომჟავებს ეწოდათ

ამაგზნებელი ამინომჟებები, შემდგომში კი ამაგზნებელი ნეირომედიატორები. მალევე დადგინდა, რომ ნეირონების ამგვარი მოქმედება გამოწვეულია გლუტამატის და მისი აგონისტების დაკავშირებით შესაბამის რეცეპტორებთან, რომლებსაც გლუტამატური რეცეპტორები უწოდეს (Honoré et al., 19820).

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) (Bersieret al., 2005). 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.

გლუტამატის ჭარბ რაოდენობას შეუძლია გამოიწვიოს თავის ტვინის სტრუქტურული დაზიანება და ანთებითი პროცესი. ცნობილია, რომ ქრონიკული სტრესის დროს ფიქსირდება ჰიპოკამპის CA3 ნეირონების აპიკალური დენდრიტების დაპატარავება და ამაში მთავარი როლი გლუტამატს აკისრია. ამას ადასტურებს ის ფაქტი, რომ ქრონიკული სტრესის ქვეშ მყოფ ინტაქტური თირკმელზედა ჯირკვლის მქონე ცხოველებში მომატებულია უჯრედგარე გლუტამატის დონე. ამის საპირისპიროდ, ქრონიკული სტრესის ქვეშ მყოფ თირკმელზედა ჯირკვალ-ამოკვეთილ ცხოველებში უჯრედგარე გლუტამატის დონე ნორმის ფარგლებშია. ცნობილია, რომ, ამის მიზეზია კორტიკოსტერონის მოქმედება მემბრანულ მინერალოკორტიკოიდის რეცეპტორზე (MR) და გლუკოკორტიკოიდის ბირთვულ რეცეპტორზე (GR), რაც იწვევს გლუტამატის გამოყოფის სტიმულირებას. N-მეთილ-D-ასპარტატის (NMDA) რეცეპტორის ბლოკირება, ისევე როგორც თირკმელზედა ჯირკვლში სტეროიდული ჰორმონების სინთეზის ბლოკირება, პრვენციას უკეთებს სტრესით გამოწვეულ დენდრიტთა რემოდელირებას. სტეროიდებით ინდუცირებული NMDA რეცეპტორ-დამოკიდებული დენდრიტების რემოდელირება დაფიქსირებულია მედიალური პრეფრონტალური ქერქის ნეირონებში. მექანიზმი, რომელიც საფუძვლად უდევს დენდრიტულ რემოდელირებას საკმაოდ რთულია. ეს მექანიზმი მოიცავს ციტოქინების კომპონენტების დეპოლიმერიზაციას და ბირთვის

ფორის ცილების ცვლილებებს. აქდან შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ დენდრიტის სტრუქტურის შენარჩუნებაში გენის ექსპრესიას აქვს დიდი მნიშვნელობა. გადაჭარბებული გლუტამატურული აქტივობა, ადევკატური უკუშეწოვის გარეშე, საბოლოო ჯამში, შეიძლება გულყრების, იშემიის, თავის ტვინის ტრავმების მიზეზი გახდეს, რასაც ნირონების სამუდამო დაკარგვამდე მივყავართ. მთელი ეს პათოლოგია კი გლუკოკორტიკოიდების მოქმედებიდან (ანუ სტრსიდან) იღებს სათავეს.

უკვე აღარავინ აყენებს ეჭვებში იმას, რომ გლუტამატის გადამეტებულ მოქმედებას აქვს მნიშვნელოვანი გავლენა ნეირორემოდელირებაზე და ნეიროდეგენერაციაზე. თავის მხრივ გლუტამატის ფუნქციის გადამეტება შეიძლება დაკავშირებული იყოს, როგორც პრესინაფსიდან გლუტამატის ჭარბად გამოყოფასთან ასევე, გლუტამატის საპასუხო სისტემების (გლუტამატური სისტემების) ანუ გლუტამატის რეცეპტორების რაოდენობის გაზრდასთან. ამ შემთხვევაში განსაკუთრებული როლი, ჰიპოთეთურად, შეიძლება NMDA რეცეპტორს მიენიჭოს. ეს იმიტომ, რომ NMDA რეცეპტორის რაოდენობის გაზრდა ან მისი ჰიპერაქტივაცია დაკავშირებულია უჯრედშიდა კაცლიუმის კონცენტრაციის ჭარბ მატებასთან რასაც ექსაიტოტოქსიკურობა ჰქვია. ნანახია ექსაიტოტოქსიკურობის პირდაპირი გავლენა ნეიროდეგენერაციულ პროცესებში. როგორც ჩანს, კაცლიუმის ჭარბ რაოდენობას შეუძლია ნირონებში აპოპტოზის მექანიზმის გააქტიურება და უჯრედის დაღუპვა. ვინაიდან NMDA რეცეპტორი AMPA რეცეპტორის თანხლებით ფუნქციონირებს, ამ ყველაფერში გასათვალისწინებელია AMPA რეცეპტორის როლიც. იმის მიუხედავად, რომ ქრონიკული სტრესის დროს გლუტამატის გამონთავისუფლების სიჭარბე მჭირდროდაა შეჭიდული გლუკოკორტიკოიდების მოქმედებასთან, კორტიკოსტეროიდების უშუალო გავლენა გლუტამატის რეცეპტორების ექსპრესიაზე ჯერჯერობით ნანახი არაა.

L-გლუტამატი ძუძუმწოვართა ცენტრალური ნერვული სისტემის (ცნს) მთავარი ამაგზნებელი ნეიროტრანსმიტერია. მისი მოქმედება რეალიზდება რეცეპტორების ორი კლასის მეშვეობით, ესენია - ლიგანდ დამოკიდებული იონური არხები (იონოტროპული რეცეპტორები) და ე.წ. G-ცილასათან შეუღლებული (მეტაბოტროპული) რეცეპტორები. ამ რეცეპტორების აქტივაცია ემსახურება სინაფსურ გადაცემას და სინაფსური პლასტიურობის რამდენიმე ფორმას, როგორცაა გრძელვადიანი პოტენციაცია (long-term potentiation - LTP) და გრძელვადიანი დეპრესია (long-term depression - LTD). ითვლება, რომ ეს მექანიზმები სწავლისა და მეხსიერების საფუძვლს წარმოადგენენ. ამ ყველაფრიდან გამომდინარე, ეს რეცეპტორები, ასევე, პოტენციურ სამიზნეებს წარმოადგენენ ცნს-ის ისეთი დარღვევების სამკურნალოდ, როგორცაა ალცჰეიმერის დაავადება და ეპილეფსია.

I. 3.1. გლუტამატის იონოტროპული რეცეპტორების ზოგადი სტრუქტურა

გლუტამატის იონოტროპულ რეცეპტორებს აქვთ მსგავსი სტრუქტურა. ეს სტრუქტურა წარმოდგენილია ოთხი სუბერთეულისგან შემდგარი მულტიმერული კომპლექსით (ჰეტერო-ტეტრამერი). რეცეპტორები დაჯგუფებულია სამ ქვეკატეგორიად, ესენია AMPA, NMDA და კაინატური რეცეპტორები. დაჯგუფება ხდება იმის მიხედვით თუ რომელი ფარმაკოლოგიური აგონისტის მიერაა შესაძლებელი კონკრეტული რეცეპტორის აქტივაცია.

გლუტამატის იონოტროპული რეცეპტორის ყველა სუბერთეულს აქვს ერთნაირი სტრუქტურა. ეს სუბერთეული მსგავსია სხვა ლიგანდ დამოკიდებული იონური არხების, მაგალითად GABA_A რეცეპტორის, სუბერთეულებისა და შედგება ოთხი ჰიდროფობური ტრანსმემბრანული სეგმენტისგან (TMI-IV), რომლებიც სუბერთეულის ცენტრალურ ადგილს იკავებენ. სხვა რეცეპტორების სუბერთეულებისგან განსხვავებით, ამ კონკრეტულ შემთხვევაში TMII დომენი დასაბამს აძლევს ხელახალ შემომავალ მარყუჟს (ანუ უჯრედის გარეთ არ გამოდის), რის გამოც ამ რეცეპტორების სუბერთეულს აქვს უჯრედგარე N-ტერმინალი და უჯრედშიდა C-ტერმინალი. დამატებით, TMIII და TMIV დომენებს შორის არსებული გრძელი მარყუჟი, რომელიც სხვა ლიგანდ დამოკიდებულ იონური არხების სუბერთეულებში უჯრედის შიგნითაა მოქცეული, ამ შემთხვევაში, უჯრედგარე პოზიციას იკავებს და ლიგანდის დაკავშირების დომენის ფორმირებაში იღებს მონაწილეობას N-ტერმინალთან ერთად.

გლუტამატის იონოტროპული რეცეპტორებისთვის დამახასიათებელია დიდი მრავალფეროვნება. ეს მრავალფეროვნება ყალიბდება გენების როგორც ტრანსკრიფციამდე, ასევე მის შემდეგაც. ინდივიდუალური რეცეპტორი წარმოადგენს რამდენიმე სუბერთეულისგან შემდგარ მულტიმერულ კომპლქსს. თითოეული სუბერთეული კოდირებულია დამოუკიდებელი გენის მიერ (მაგ. GluN2A-D კოდირებულია ოთხი სხვადასხვა გენის მიერ). თითოეული გენის ტრანსკრიფციას მოსდევს პოსტ-ტრანსკრიფციული მოდიფიკაცია, როდესაც ხდება რნმ-იდან ინტრონების ამოჭრა და ექსონების შეერთება (სპლაისინგი). ექსონების შეერთება შეიძლება მოხდეს რამდენადმე განსხვავებული თანმიმდევრობით, შესაბამისად წარმოიქმნება მ-რნმ-ის რამდენიმე ვარიანტი. ეს ფენომენი ცნობილია ალტერნატიული სპლაისინგის სახელწოდებით. შედეგად, ერთი გენისგან საბოლოოდ შეიძლება კოდირდეს რამდენიმე განსხვავებული ცილა (სპლაის-ვარიანტები). ეს მოვლენა ძალიანაა გავრცელებული ნეირორეცეპტორებში. C-ტერმინალი გლუტამატის იონოტროპულ რეცეპტორებში ალტერნატიული სპლაისინგის ხშირი საიტია. ამას შესაძლოა მნიშვნელოვანი ფუნქციური როლი ჰქონდეს, რადგანაც C-ტერმინალი ასევე მრავალი ცილა-ცილოვანი ურთიერთქმედების (მაგ. GluA2/NSF) საიტია. ლოგიკურია ვივარაუდოთ, რომ განმსხვავებული სპლაის-ვარიანტები ერთსა და იმავე ცილბთან

განსხვავებულად იურთიერთქმედებენ, რამაც შესაძლოა მიგვიყვანოს, მაგალითად, სუბერთეულების შეცვლილ ლოკალიზაციამდე.

მრავალფეროვნების გაზრდის დამატებითი ფაქტორია მ-რნმ-ის მოდიფიცირების შემდგომი ეტაპი, რომელიც რნმ-ის რედაქტირების სახელითაა ცნობილი. რნმ-ის რედაქტირების დროს ხდება ნუკლეოტიდების ფერმენტული მოდიფიცირება, შესაბამისად იცვლება ტრიპლეტის მიერ კოდირებული ამინომჟავა. ამას პროცესს აქვს გადამწყვეტი მნიშვნელობა კაცლიუმის გამტარებლობასთან დაკავშირებით ისეთი სუბერთეულების შემთხვევაში, როგორცაა GluA2 (AMPA რეცეპტორი) და GluK1 (კაინატური რეცეპტორი).

I. 3.2. გლუტამატის იონოტროპული რეცეპტორების ფუნქციები

როგორც უკვე ზემოთ ითქვა, გლუტამატი მთავარი ამაგზნებელი ნიროტრანსმიტერია ძუძუმწოვართა ცნს-ში. გლუტამატის რეცეპტორებს გადამწყვეტი როლი აკისრიათ აგზნების სინაფსურ გადაცემაში. სინაფსური გადაცემა არის პროცესი, რომლის საშუალებითაც ნეირონები ერთმანეთთან ამყარებენ კომუნიკაციას. აქსონის დაბოლოებაში მოსული ელექტრული იმპულსი იწვევს კალციუმის პოტენციალდამოკიდებული არხების გახსნას. კალციუმი კონცენტრაციული გრადიენტის მიმართულებით (გარედან - შიგნით) იწყებს გადაადგილებას. ციტოპლაზმაში კალციუმის კონცენტრაციის მატება იწვევს გლუტამატით სავსე ვეზიკულების შერწყმას პრესინაფსურ მემბრანასთან და გლუტამატის ეგზოციტოზს. იგი "ჩაიღვრება" სინაფსურ ნაპრალში, აღწევს პოსტინაფსამდე და უკავშირდება პოსტინაფსურ მემბრანაში ჩაშენებულ რეცეპტორებს. ლიგანდ-რეცეპტორული ურთიერთქმედების გზით გლუტამატი ააქტიურებს რეცეპტორს.

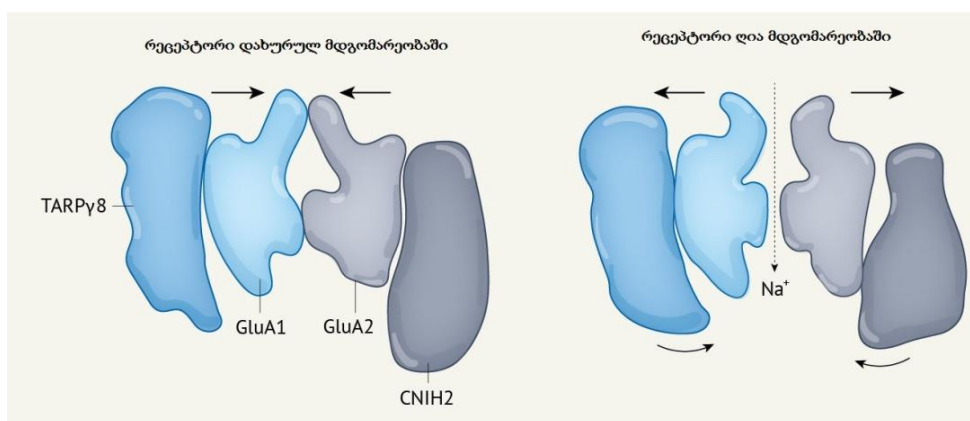
გლუტამატის იონოტროპული რეცეპტორები თავისი ბუნებით ლიგანდ დამოკიდებული იონური არხები არიან. ამ რეცეპტორების აქტივაციაში იგულისხმება სწორედ არხების გახსნა, რაც ზრდის განვლადობას დადებითად დამუხტული იონებისადმი (Na^+ ; Ca^{2+}). ეს იონები გადაადგილდებიან კონცენტრაციული გრადიენტის მიმართულებით (უჯრედგარე სივრციდან - ციტოპლაზმაში) და იწვევენ პოსტინაფსური მემბრანის დეპოლარიზაციას. ადგილი აქვს ჯერ აპსპ-ს (ამაგზნებელი პოსტინაფსური პოტენციალი) წარმოქმნას, რომელიც თავის მხრივ იწვევს გავრცელებადი აგზნების - მოქმედების პოტენციალის გენერირებას და მის გავრცელებას.

I. 3.3. AMPA რეცეპტორი

AMPA რეცეპტორი ცნს-ში ნრვული იმპულსის სწრაფ სინაფსურ გადაცემას ემსახურება. იგი შედგება ოთხი სუბერთულისგან - GluA1-4. თითოეული სუბერთული დამოუკიდებელი გენის პროდუქტია. GluA სუბერთულებს აქვთ უჯრედგარე N-ტერმინალი და უჯრედშიდა C-ტერმინალი. ლიგანდის დაკავშირების დომენი შედგება N-ტერმინალის S1 და S2 რეგიონებისგან.

AMPA რეცეპტორის ყველა სუბერთული შიძლება არსებობდეს ორი სპლაის-ვარიანტის სახით, ესენია Flip და Flop ვარიანტები. ალტერნატიული სპლაისინგის საიტი ნანახია TMIII და TMIV დომენებს შორის არსებული მარყუჟის C ბოლოსთან. აღსანიშნავია, რომ სტრუქტურული თვალსაზრისით ალტერნატიული სპლაისინგით გამოწვეული ცვლილება სუბერთულში საკმაოდ მცირეა, რადგან მხოლოდ რამოდენიმე ამონომჟავაა შეცვლილი, მაგრამ ამ ცვლილებით გამოწვეული ეფექტები შესაძლოა ძალიანაც დიდი იყოს და გამოიწვიოს დესენსიბილიზაციის კინტიკის შეცვლა.

ნატიური AMPA რეცეპტორის არხები კალციუმისადმი განუვლადია. ეს არის მისი GluA2 სუბერთულის ფუნქცია. კალციუმისადმი განვლადობა GluA2 სუბერთულთან მიმართებაში განისაზღვრება GluA2-ის მ-რნმ-ის პოსტ-ტრანსკრიფციული რედაქტირების საშუალებით. ამ დროს ხდება TMII რეგიონში ერთდერთი ამონომჟავის - გლუტამინის (Q) ჩანაცვლება არგინინით (R). ამის გამო მ-რნმ-ის რედაქტირების ამ საიტს ეწოდება Q/R რედაქტირების საიტი. GluA2(Q) სუბერთულის შემცველი AMPA რეცეპტორის არხი არის კალციუმისათვის განვლადი, როცა GluA2(R) განსაზღვრავს კალციუმისადმი განუვლადობას. ცნს-ში ექსპრესირებული GluA2 ცილების აბსოლუტური უმეტესობა არის GluA2(R) ტიპის. ისინი კალციუმისადმი განუვლადი AMPA რეცეპტორების სტრუქტურის ნაწილნი არიან. ამ მიზეზის გამო და კიდევ სხვა უჯრედშიდა ცილებთან ურთიერთქმედების თვალსაზრისით, GluA2 შიძლება AMPA რეცეპტორის ყველაზე საინტრესო სუბერთულად ჩაითვალოს (სურ.1).



სურათი 1. AMPA რეცეპტორი და მისი შემადგენელი სუბერთულები

AMPA რეცეპტორის ფოსფორილირებას შეუძლია დაარეგულიროს არხის ლოკალიზაცია, გამტარებლობა და გახსნის ალბათობა. GluA1-ს აქვს ფოსფორილირების 4 საიტი. ეს საიტებია: სერინის 818 (S818), S831, ტრეონინის 840 და S845. მსგავსი ფოსფორილირების საიტები ნაწილობრივ სხვა სუბერთულებშიც, მაგრამ აქედან GluA1 ყველაზე უკეთაა შესწავლილი. S818 ფოსფორილირდება პროტეინკინაზა C-ს მიერ, რასაც დიდი მნიშვნელობა აქვს გრძელვადიანი პოტენციაციისათვის (LTP). S831-ის ფოსფორილირება ხდება CaMKII-ის მიერ LTP-ს დროს. ეს ეხმარება GluA1-ის შემცველ AMPA რეცეპტორს სინაფსამდე ტრანსპორტირებაში და ასევე ზრდის იონური არხის გამტარებლობას. T840 ახლად აღმოჩენილი საიტია და ისიც, წესით, დაკავშირებული უნდა იყოს LTP-სთან. S845-ის ფოსფორილირება ხდება PKA-ს მიერ, რაც არეგულირებს არხის გახსნის ალბათობას.

თითოეულ AMPA რეცეპტორს გააჩნია აგონისტის (მაგალითად გლუტამატის) დაკავშირების 4 საიტი. თითოეული საიტი ეკუთვნის თითოეულ სუბერთულს. ითვლება, რომ ლიგანდის დაკავშირების დომენი შექმნილია N-ტერმინალური კუდის C დაბოლოებით (S1 რეგიონი) და TMIII-TMIV სეგმენტებს შორის არსებული უჯრედგარე მარყუჟის N დაბოლოებით (S2 რეგიონი). როდესაც აგონისტი უკავშირდება რეცეპტორს, S1 და S2 რეგიონები ერთმანეთისკენ გადაადგილდებიან. ეს კომფორმაციული ცვლილება იწვევს არხის გახსნას. იმისთვის რომ არხი გაიხსნას, საჭიროა ლიგანდმა დაიკავოს თითოეულ რეცეპტორში დაკავშირების მინიმუმ 2 საიტი. არხის გახსნის შემდეგ ადგილი აქვს კატიონების ნაკადის წარმოქმნას. ეს კატიონებია ძირითადად Na^+ და K^+ , იშვიათ შემთხვევაში Ca^{++} (როგორც უკვე ზემოთ ითქვა კალციუმისადმი გამტარებლობა დამოკიდებულია GluA2-სუბერთულის ტიპზე). კატიონები გადაადგილდებიან თავიანთი კონცენტრაციული გრადიენტის მიმართულებით (K^+ -სგან გაანსხვავებით, Na^+ -ის შემთხვევაში მოქმედებს ელექტრული გრადიენტიც, ანუ მთლიანობაში ელექტრო-ქიმიური გრადიენტი, რის გამოც ნატრიუმის ნაკადი ყოველთვის უფრო ძლიერია, ვიდრე კალიუმის). ვინაიდან კალიუმის გამოსვლა უჯრედიდან გადაფარულია ნატრიუმის ზვავისებური შემოსვლით, AMPA რეცეპტორის აქტივაცია ყოველთვის სრულდება პოსტ-სინაფსალური მემბრანის დეპოლარიზაციით. გახსნის შემდეგ, არხმა შეიძლება დაიწყოს სწრაფი დესენსიბილიზაცია, რაც აჩერებს კატიონების ნაკადს. ითვლება, რომ დესენსიბილიზაციის მექანიზმი მოიცავს ლიგანდის დაკავშირების საიტის ერთ-ერთი ნაწილის კუთხის მცირე ცვლილებას. კუთხის ეს ცვლილება კეტავს ფორას. AMPA რეცეპტორის არხები იხსნება და იკეტება ძალიან სწრაფად. გახსნისა და დაკეტვის სიჩქარე 1 მილისეკუნდია. ამის გამოა, რომ AMPA რეცეპტორის საშუალებით მთელს ცნს-ში ნერვული იმპულსის ყველაზე სწრაფი სინაფსური გადაცემა ხორციელდება.

რეცეპტორის სუბერთეულოვანი შემადგენლობა მნიშვნელოვანი ფაქტორია, რომელიც მის მოდულაციას განსაზღვრავს. თუ AMPA რეცეპტორი მოკლებულია GluA2 სუბერთეულს, იგი შესაძლოა პოტენციალ-დომოკიდებული გზით დაიბლოკოს მოლეკულათა კლასის მიერ, რომელთაც პოლიამინები ეწოდებათ. როცა ნეირონი დეპოლარიზირებულ მდგომარეობაშია, პოლიამინები ძლიერად ბლოკავენ AMPA რეცეპტორს. ამის გამო იზღუდება კალიუმის ნაკადის გაშვება არხის ფორაში.

I. 3.4. გლუტამატის AMPA რეცეპტორების როლი სინაფსურ პლასტიურობაში

სინაფსური პლასტიურობა განისაზღვრება, როგორც სინაფსში მომხდარი ცვლილება, რომელიც იწვევს ნერვული იმპულსის სინაფსური გადაცემის გაძლიერებას ან შესუსტებას. ეს ცვლილება შეიძლება შეეხოს პრე-სინაფსს, პოსტ-სინაფსს ან ორივეს ერთად. AMPA რეცეპტორის შემთვევაში პრესინაფსური პლასტიურობა დაკავშირებულია პრე-სინაფსიდან გამოყოფილი გლუტამატის რაოდენობის ცვლილებასთან. პოსტ-სინაფსურ პლასტიურობაში განიხილავენ პოსტ-სინაფსურ მემბრანაში ჩაშენებული რეცეპტორების რაოდენობრივ და სტრუქტურულ-ფუნქციურ ცვლილებებს. პოსტსინაფსურ პლასტიურობაში ყველაზე მეტად შესწავლილი პროცესებია: გრძელვადიანი პოტენციაცია (LTP), გრძელვადიანი დეპრესია (LTD) და ტრაფიკინგი (Trafficking).

LTP არის ზღურბლოვანი სტიმულის საპასუხოდ სინაფსური პასუხის გაძლიერება. სინაფსური პასუხის გაძლიერება ძირითადად მოჰყვება ხოლმე ტეტანურ სტიმულაციას. თავად ტეტანური სტიმულაცია კი არის მაღალი სიხშირის მრავალჯერადი განმეორებადი სტიმული, რომლის სიხშირე 100 ჰერცამდე აღწევს. რადგანაც AMPA რეცეპტორი ამაგზნებელი იმპულსის გადაცემის მთავარი წამყვანია, LTP დაკავშირებულია სინაფსში AMPA რეცეპტორის ფუნქციური პასუხის გაზრდასთან. სტიმულის საპასუხოდ აღძრული პოსტ-სინაფსური პასუხის გაზრდა შეიძლება მოხდეს ორი გზით. პირველი გზა არის პოსტ-სინაფსურ მემბრანაში AMPA რეცეპტორების რიცხვის გაზრდა. მეორე გზა კი გულისხმობს უკვე ექსპრესირებული რეცეპტორის არხის გამტარებლობის გაზრდას. ითვლება რომ ეს ორი მექანიზმი საფუძვლად უდევს LTP მოვლენას (Benke et al 1998). ბოლო დროს გაირკვა კიდევ ერთი მექანიზმი, რომელიც ზემოთხსენებულ ორ მექანიზმთან ერთად იწვევს AMPA რეცეპტორის პასუხის გაძლიერებას. ესაა კალციუმის იონებისადმი გამტარი (GluA2 სუბერთეულს მოკლებული) AMPA რეცეპტორების ჩამატება პოსტ-სინაფსურ მემბრანაში. ასეთ რეცეპტორებს ტეტანური სტიმულაციის საპასუხოდ აქვთ მაღალი ელექტრული გამტარბლობა. ასე, რომ სინაფსის ზოგადი ელექტრული გამტარებლობის გაზრდის მიზნით უფრო ეფექტურია რეცეპტორების დამატება პოსტსინაფსურ მემბრანაში, ვიდრე უკვე არსებული რეცეპტორების მოდიფიცირება

(Terashima et al 2004; Plant et al 2006). რეცეპტორების ჩამატება PICK1 ცილის კონტროლის ქვეშაა. LTP-ს დროს სინაფსის მოდიფიცირების ეს ფორმა შექცევადია, რადგან დროთა განმავლობაში ხდება კაცლიუმისადმი გამტარი (GluA2 სუბერთულს მოკლებული) რეცეპტორების ჩანაცვლება ნორმალური, კაცლიუმისადმი განუვლადი (GluA2 სუბერთულის მქონე) AMPA რეცეპტორებით (Plant et al 2006).

არსებობს ბევრი პროცესი, რომელმაც შეიძლება განაპირობოს გლუტამატურული გადაცემის გრძელვადიანი დეპრესია (Long-term depression - LTD). აქედან ერთს აქვს განსაკუთრებული მნიშვნელობა და ეს არის AMPA რეცეპტორების მოშორება პოსტ-სინაფსური მემბრანიდან. MRC ცენტრში ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ AMPA რეცეპტორებს გაქრობა ხდება დენდრიტის პოსტ-სინაფსური ნაწილის გარედან. LTD-ს დროს ჰიპოკამპის კულტივირებულ ნეირონებში GluA2 სუბერთულის შემცველი რეცეპტორების დაკარგვა ვიზუალიზირდა GluA2-ის ფლუორინით მონიშვნის შედეგად. ამ რეცეპტორების კარგვა ხდებოდა არა უშუალოდ პოსტ-სინაფსიდან, არამედ ექსტრა-სინაფსური მემბრანიდან (Ashby et al 2004). აქედან გაკეთდა დასკვნა, რომ არ ხდება AMPA რეცეპტორების უშუალოდ პოსტ-სინაფსური მემბრანიდან ინტერნალიზაცია, არამედ ჯერ ინტერნალიზაციას განიცდის პოსტსინაფსური მემბრანის გარეთ არსებული რეცეპტორები. ინტერნალიზირებული რეცეპტორების ადგილს კი იკავებენ უშუალოდ სინაფსიდან მიგრირებული რეცეპტორები, რის გამოც სინაფსში AMPA რეცეპტორების რაოდენობა მცირდება. ითვლება, რომ სწორედ AMPA რეცეპტორის ამდაგვარი გრძელვადიანი დაკარგვა წარმოადგენს LTD-ს მოლეკულურ საფუძველს. ცნობილია, რომ AMPA რეცეპტორი სხვადასხვა უჯრედშიდა ცილებთან ამყარებს ე.წ. ცილა-ცილოვან ურთიერთქმედებას (protein to protein interaction). GluA2 სუბერთულის C-ტერმინალი შეიცავს სხვადასხვა ცილებთან დაკავშირების საიტს. ამ საიტს უკავშირდება ისეთი ცილები, როგორცაა: NSF და AP2. GluA2-ის C-ტერმინალი ასევე შეიცავს PDZ დომენს, რომელსაც უკავშირდება PICK1 და GRIP. GluA1 კი ურთიერთქმედებას ამყარებს SAP97-თან. ამ ცილა-ცილოვანი ურთიერთქმედების ეფექტები აუცილებელია რეცეპტორების ლოკალიზაციისთვის და "ტრაფიკინგისთვის" (receptor trafficking), რათა რეცეპტორებმა შეასრულონ თავიანთი როლი სინაფსურ პლასტიურობაში.

GRIP პასუხისმგებელია GluA2-შემცველი რეცეპტორების ერთ ადგილას დაჭერაზე, როცა PICK1, პირიქით, პასუხისმგებელია რეცეპტორის გადაადგილებაზე და მის პლაზმურ მემბრანაში ჩაშენება-ამოშენებაზე. GluA2-ის C-ტერმინალის ამ ორ ცილასთან ურთიერთქმედებათა ბალანსი კრიტიკული მნიშვნელობისაა. სწორედ ეს განაპირობებს თუ რა ბედი მოელოთ GluA2-ის შემცველ AMPA რეცეპტორებს.

NSF და AP2 ცილების დაკავშირების საიტები ურთიერთგადამფარავია. NSF ჩართულია GluA2-შემცველი AMPA რეცეპტორის უჯრედის ზედაპირზე ამოტანაში. AP2 კი ცნობილია, როგორც იმ კომპლექსის ნაწილი, რომელიც პასუხისმგებელია კლათრინ-დამოკიდებულ ინტერნალიზაციაზე. ასე, რომ ეს ორი ცილა ერთმანეთის ანტაგონისტები არიან, და ორ ურთიერთსაპირისპირო პროცესს არეგულირებენ. NMDA რეცეპტორის აქტივაციას მოსდევს უჯრედშიდა კალციუმის დონის მომატება. კაცლიუმი უკავშირდება კალცი-მგრძნობიარე ცილას - ჰიპოკალცინს, რომელიც თავის მხრივ, უკავშირდება AP2-ს. შემდგომში ეს ცილა ცდილობს დაუკავშირდეს GluA2-ის C-ტერმინალს, რისთვისაც უწევს NSF-სთვის კონკურენციის გაწევა. წარმატებულად დაკავშირების შემთხვევაში იგი განაპირობებს AMPA რეცეპტორის ინტერნალიზაციას. ეს პროცესი კვლევებმა დაადასტურა, როცა ჰიპოკამპის ქსოვილში აჩვენეს ჰიპოკალცინ/AP2/GluA2 ურთიერთქმედებათა კასკადის როლი NMDAR-გაშუალებულ LTD-ში (Palmer et al 2005). შედარებით უფრო მოგვიანებით პერიფერიულ კორტექსში აღმოაჩინეს კიდევ ერთი კალცი-მგრძნობიარე ცილის NCS-1-ის როლი mGluR-გაშუალებულ LTD-ში. ამ LTD-ს საფუძველსაც AMPA რეცეპტორების ინტერნალიზაცია წარმოადგენს (Jo et al 2008).

I. 3.5. AMPA რეცეპტორის აგონისტები და ანტაგონისტები

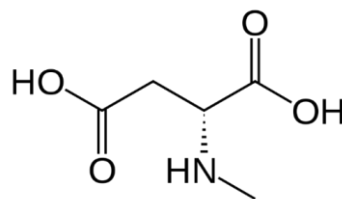
ბიოლოგიურ სისტემებში AMPA რეცეპტორის ერთადერთი ლიგანდი L-გლუტამატია, თუმცა არსებობს მრავალი ფარმაკოლოგიური ნაერთი, რომელსაც შეუძლია დაუკავშირდეს ამ რეცეპტორს. კაინატურ რეცეპტორთან სტრუქტურული მსგავსების გამო, ისტორიულად ძალიან ძნელი აღმოჩნდა AMPA რეცეპტორის სელექტიური აგონისტებისა და ანტაგონისტების შემუშავება. ყველაზე მეტად გამოყენებული აგონისტი არის AMPA - α -ამინო-3-ჰიდროქსი-5-მეთილ-4-იზოქსაზოლპროპიონის მჟავა. ითვლება, რომ იგი არის სელექტიური აგონისტი. მიუხედავად იმისა, რომ ის ასევე უკავშირდება კაინატურ რეცეპტორსაც, მისი კავშირი AMPA რეცეპტორთან უფრო მაღალი აფინობისაა. AMPA სელექტიურობას არ იჩენს რეცეპტორის სუბერთეულების მიმართ. ვილარდინზე დაფუძნებული ნაერთები, AMPA-სთან შედარებით, არა მხოლოდ უფრო მეტად სელექტიურები არიან და რეცეპტორს უფრო მაღალი აფინობით უკავშირდებიან, არამედ ისინი სელექტიურობას იჩენენ კონკრეტული სუბერთეულების მიმართაც. 5-ფტორვილარდინი ერთ-ერთი საუკეთესო აგონისტია. მას გააჩნია სელექტიურობა სუბერთეულების მიმართაც (უფრო მაღალი აფინობით უკავშირდება GluA1-2-ს ვიდრე GluA4-ს). 5-ქლორვილარდინს გააჩნია კიდევ უფრო მაღალი სელექტიურობა სუბერთეულებთან მიმართებაში, მაგრამ კარგავს სელექტიურობას AMPA და კაინატურ რეცეპტორებს შორის.

AMPA რეცეპტორის ყველაზე მეტად გამოყენებული ანტაგონისტები ქვინოქსილინის დერივატებია - CNQX და NBQX. კიდევ ერთი სასარგებლო ანტაგონისტი არის (R)-3,4-DCPG. იგი არანაირად არ ურთიერთქმედებს კაინატურ რეცეპტორთან, მაგრამ აკავებს NMDA რეცეპტორს. GYKI53655 - AMPA რეცეპტორის არაკონკურენტული ანტაგონისტია, გამოიჩევა მაღალი სელექტიურობით. ციკლოთიაზიდი - ბლოკავს რეცეპტორის დესენსიბილიზაციას და ხელს უწყობს იონური ნაკადის შენარჩუნებას.

I. 3.6. გლუტამატის NMDA რეცეპტორი

როგორც უკვე აღინიშნა, NMDA რეცეპტორი წარმოადგენს გლუტამატურ, იონოტროპულ რეცეპტორს. ლიტერატურული მონაცემებით, იგი ერთდროულად არის როგორც პოტენციალ-მგრძნობიარე, ისე ლიგანდ-დამოკიდებულ იონური არხი, რომელშიც უარყოფითად დამუხტული ამინომჟებებია 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.



N-მეთილ-D-ასპარტატი

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

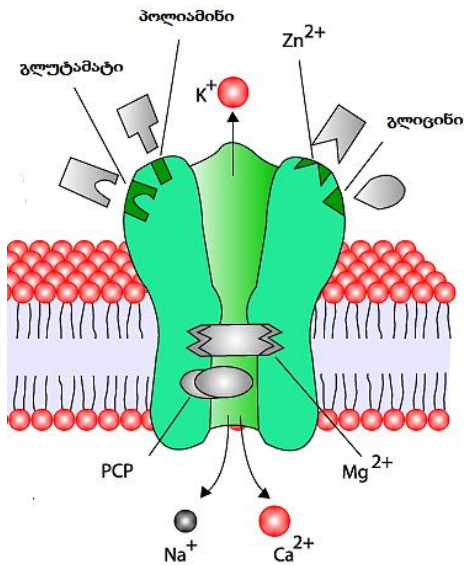
როგორც ცნობილია, ეს უკანასკნელი თავის მხრივ წარმოადგენს მეორად მესენჯერს, რომელსაც შესწევს უნარი მოახდინოს უჯრედის მეტაბოლიზმის მოდულირება გარეგანი სიგნალის საპასუხოდ. ამ რეცეპტორების ძირითად მახასიათებელს წარმოადგენს ის, რომ იგი იწვევს Ca^{2+} -ის იონის რაოდენობრივ ცვლილებებს უჯრედში. ამის გამო NMDA-რეცეპტორი 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 1) (Bulygina et al., 20020).



სურათი 2. NMDA რეცეპტორის სტრუქტურა

აღსანიშნავია, რომ ამ რეცეპტორის აქტივაციას თან სდევს უჯრედში კალციუმის ტრანსმემბრანული პოტენციალის ზრდა, რასაც თან სდევს ამ იონის გამოთავისუფლება უჯრედშიდა დეპოებიდან, მიტოქონდრიის მემბრანის დეპოლარიზაცია და ამის შედეგად იონიზირებული კალციუმის რაოდენობის ხანგრძლივი ზრდა ციტოპლაზმაში. ეს პროცესი ინიცირებს მრავალრიცხოვან შეუქცევად რეაქციებს უჯრედში, რასაც საბოლოოს 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. ნაჩვენებია, რომ კარდიოტონურ სტეროიდებს, მათ შორის ოუბაინს შეუძლიათ იმოქმედონ NMDA-რეცეპტორზე. მაგალითად, Na/K-ATPase-ს ინჰიბიტორის ენდობაინი E-ს ორდღიანი შეყვანა ლაბორატორიულ ვირთაგვებში იწვევს ჰიპოკამუსა 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 (Akkuratov ET AL., 2015 ; Akkuratov et al., 2020)

NMDA რეცეპტორს აქვს უმნიშვნელოვანესი როლი ცენტრალური ნერვული სისტემის განვითარებაში. დასწავლა, მახსოვრობა და ნეიროპლასტიურობა სწორედ NMDA რეცეპტორის მოქმედებაზეა დაფუძნებული. იგი გავრცელებულია მთელს ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში.

რეცეპტორის განსაკუთრებით მაღალი ექსპრესიით ხასიათდება ცერებრალური კორტექსის პირამიდული ნეირონები, ჰიპოკამპისა და ამიგდალების ქსოვილები. მისი არსებობა ნანახია გლიურ უჯრედებშიც, მაგალითად, ასტროციტებში.

NMDA რეცეპტორის სუბერთეულებიც ზუსტად იგივე პრინციპითაა აგებული, როგორც ყველა დანარჩენი გლუტამატის იონოტროპული რეცეპტორის სუბერთეულები. თითოეულ სუბერთულს გააჩნია უჯრედგარე N-ტერმინალი, უჯრედშიდა C-ტერმინალი, ოთხი ტრანსმემბრანული (TMI-TMIV) სეგმენტი. მეორე ტრანსმემბრანული სეგმენტი (TMII), ამ შემთხვევაშიც, ხელახლა შემოძვალ მარყუჟს აძლევს დასაბამს. NMDA რეცეპტორის სტრუქტურაში წარმოდგენილია სუბერთეულების ორი მთავარი ოჯახი, ესენია GluN1 და GluN2. GluN1 სუბერთეული NMDA რეცეპტორის შემადგენელი შეუცვლელი ნაწილია. GluN2 კი არსებობს ოთხი იზოფორმის სახით - GluN2A-D. თითოეული იზოფორმა დამოუკიდებელი გენის პროდუქტია. GluN1 სუბერთეული GluN2 სუბერთულის სხვადასხვა იზოფორმებთან ერთად აყალიბებს მულტიმერულ კომპლექსს - ჰეტეროტეტრამერს. ამის გამოა, რომ არსებობს განსხვავებული NMDA რეცეპტორები თავიანთი განსხვავებული ბიოლოგიური და ფარმაკოლოგიური მახასიათებლებით. ასე რომ, NMDA რეცეპტორი თავის ტვინის სხვადასხვა უბანში და ონტოგენეზის სხვადასხვა ეტაპზე, შესაძლოა განსხვავებულად ფუნქციონირებდეს.

NMDA რეცეპტორის მრავალფეროვნებას, გარდა GluN2 სუბერთეულის ქვეტიპების შემცველობისა, განაპირობებს, ასევე, სპლაის-ვარიანტები. GluN1 სუბერთეული არსებობს რამდენიმე სპლაის-ვარიანტის სახით, რაც ერთი გენიდან მიღებული პრე-ინფორმაციული რნმ-ის ალტერნატიული სპლაისინგის შედეგია. GluN1-ში არსებობს ალტერნატიული სპლაისინგის ორი საიტი, აქედან ერთი მოთავსებულია N-ტერმინალში, მეორე - C-ტერმინალში. ამ საიტებს აქვთ ძალიან დიდი მნიშვნელობა ისეთ ცილა-ცილოვან ურთიერთქმედებაში, როგორცაა PDZ-რეგიონის დაკავება PSD-95-ის მიერ. ბოლო დროს აღმოაჩინეს NMDA რეცეპტორის სუბერთეულების მესამე ოჯახიც - GluN3. იგი არსებობს ორი იზოფორმის სახით, ესენია GluN3A და GluN3B.

ფუნქციური თვალსაზრისით NMDA რეცეპტორის სუბერთეული შესაძლებელია სამ დომენად დავყოთ. ესენია: უჯრედგარე, მემბრანული და უჯრედშიდა დომენები. უჯრედგარე დომენი, თავის მხრივ, შეიცავს ორ გლობულარულ სტრუქტურას. ესენია, ლიგანდ-დამაკავშირებელი (LBD) და ამინო-ტერმინალური (ATD) დომენები. ლიგანდ-დამაკავშირებელი დომენები პასუხისმგებელია ლიგანდისა (L-გლუტამატი) და კო-აგონისტის დაკავშირებაზე. GluN1 იკავშირებს კო-აგონისტ გლიცინს (ან D-სერინს), როცა GluN2 იკავშირებს ნეიროტრანსმიტერ გლუტამატს. ამინო-ტერმინალური დომენი შეიცავს ალოსტერული რეგულაციის ცენტრებს, რომლებსაც უკავშირდებიან: თუთია, ზოგიერთი ცილა, პოლიმინები -

სპერმიდინი და სპერმინი. მემბრანული დომენი ქმნის არხს, თავისი ფორით, რომელშიდაც შესაძლებელია კატიონების ნაკადის გატარება. ამ დომენის გააჩნია მაღალი ელექტრული გამტარებლობა. არხი განვლავდა Ca^{++} -ის იონებისათვის. მემბრანული დომენი განაპირობებს Mg^{++} -ისმიერი პოტენციალ-დამოკიდებული ბლოკის არსებობას, რადგანაც შეიცავს მაგნიუმის დაკავშირების უბანს. ითვლება, რომ GluN1/GluN2B ტრანსმემბრანული სეგმენტები შეიცავენ NMDA რეცეპტორის არაკონკურენტული ანტაგონისტების, კეტამინისა და მემანთინის, დაკავშირების უბნებს. აღმოჩენილია ამ ბლოკერების დაკავშირების სამი საიტი. ესენია: GluN2B სუბერთულის A644 საიტი, GluN1-ის A645 და N616 საიტები. უჯრედშიდა დომენი ზომით საკმაოდ დიდია. იგი საკმაოდ მოდიფიცირებადი დომენია. მას გააჩნია ფოსფორილირების რამდენიმე საიტი, რომლებთანაც ურთიერთქმედებას ამყარებენ პროტეინკინაზები და პროტეინფოსფატაზები, ასევე, მთელი რიგი სტრუქტურული, ადაპტორული და სკაფოლდური ცილები.

აქტივაციის კუთხით, NMDA რეცეპტორი, შეიძლება ითქვას, საკმაოდ "პრეტენზიული". მისი აქტივაციისთვის რამდენიმე პირობის ერთდროული შესრულებაა საჭირო. პირველი პირობა, რა თქმა უნდა, მასთან გლუტამატის დაკავშირებაა. გლუტამატთან ერთად აუცილებელია, რომ მას დაუკავშირდეს კო-აგონისტი. კო-აგონისტის როლში, ხშირ შემთხვევაში, გვევლინება ამინომჟავა გლიცინი და ზოგიერთ შემთხვევაში D-სერინი. კო-აგონისტის გარეშე NMDA რეცეპტორის გააქტივებას არ აქვს სრულფასოვანი ეფექტი, ამიტომაც გლიცინს ძალიან დიდი როლი ენიჭება NMDA რეცეპტორის ნორმალურ ფუნქციონირებაში.

მოსვენებულ მდგომარეობაში NMDA რეცეპტორის იონური არხი დახშულია მაგნიუმის იონის მიერ. ამას ეწოდება პოტენციალ-დამოკიდებული მაგნიუმის ბლოკი. სახელწოდებიდან გამომდინარე აშკარაა, რომ ბლოკის არსებობა-არარსებობა დამოკიდებულია უჯრედის ელექტრულ პოტენციალზე. მაგნიუმის ბლოკის მოხსნას იწვევს პოსტინაფსური მემბრანის დეპოლარიზაცია. დეპოლარიზაცია კი, თავის მხრივ, განპირობებულია AMPA რეცეპტორის აქტივაციითა და უჯრედის შიგნით დადებითად დამუხტული იონების (ძირითად შემთხვევაში ნატრიუმის) შესვლით. აქედან გამომდინარე, NMDA რეცეპტორი AMPA რეცეპტორთან ერთად ფუნქციონირებს. მაგნიუმის ბლოკის მოხსნა NMDA რეცეპტორის აქტივაციის კიდევ ერთი უმნიშვნელოვანესი პირობაა.

როდესაც ზემოთხსენებული ყველა პირობა შესრულდება, NMDA რეცეპტორი წარმატებით აქტიურდება, რაც გამოიხატება მისი იონური არხის გახსნაში. არხში ადგილი აქვს კატიონური ნაკადების წარმოქმნას. NMDA რეცეპტორის არხი განვლავდა ნატრიუმის, კალიუმისა და კალციუმისადმი. ელექტრო-ქიმიური გრადიენტის გავლენით ნეირონში შემოდის ნატრიუმისა და კალციუმის იონები, კალიუმის იონები კი გარეთ გამოდიან. უჯრედის შიგნით შემოსული

კალციუმი მეორადი მესინჯერის როლს თამაშობს და ააქტიურებს უჯრედშიდა სასიგნალო გზებს. ამ სასიგნალო გზების გააქტიურებას გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვს სინაფსური პლასტიურობის მექანიზმების განხორციელებაში. სასიგნალო გზების მაგალითებია:

- კალციუმ-კალმოდულინ დამოკიდებული კინაზა II-ის (CaMKII) აქტივაცია, რომელიც თავის მხრივ აპრობებს AMPA რეცეპტორის GluA2 სუბერთეულის ფოსფორილირებას. ამას საბოლოოდ მივყავართ გრძელვადიან პოტენციაციამდე (LTP).
- PICK1-ის აქტივაცია, რომ მოხდეს AMPA რეცეპტორების PKC-დამოკიდებული სინაფსური ინსერცია (პოსტ-სინაფსურ მემბრანაში ჩაშენება) LTP-ს დროს.
- კალცი-მგრძნობიარე ცილის, ჰიპოკალცინის, აქტივაცია, რომელიც უზრუნველყოფს AP2-ის დაკავშირებას AMPA რეცეპტორის GluA2 სუბერთეულთან და AMPA რეცეპტორის კლათრინ-დამოკიდებულ ინტერნალიზაციას (LTD-ს მექანიზმი).
- PI3K/Akt/GSK3 სასიგნალო გზის აქტივაცია რომელიც არეგულირებს LTP-ს.

I. 3.6. გლუტამატის NMDA რეცეპტორი და ექსაიტოტოქსიკურობა

NMDA რეცეპტორის ჰიპერაქტივაცია იწვევს უჯრედის შიგნით კალციუმის კონცენტრაციის ანომალურ ზრდას, რაც ექსაიტოტოქსიკურობის სახელწოდებითაა ცნობილი. კალციუმს, როგორც მეორად მესინჯერს, მაღალი ბიოლოგიური აქტივობა აქვს. იგი ურთიერთქმედებს მთელ რიგ სასიგნალო ცილებთან. მისმა ჭარბმა კონცენტრაციამ შეიძლება ჩართოს არასასურველი სასიგნალო გზა, მაგალითად აპოპტოზის გამწვები მექანიზმი, და გამოიწვიოს უჯრედის დაღუპვა. აქედან გამომდინარე NMDA რეცეპტორს გარკვეულ როლს ანიჭებენ ნეირონების დაღუპვა-გადარჩენაში. ბოლო დროს გაკეთდა ასეთი დაკვირვება, რომ ექსაიტოტოქსიკურობაში განსაკუთრებით დიდი როლი აქვთ ექსტრა-სინაფსურ NMDA რეცეპტორებს. ასეთი რეცეპტორების ჰიპერაქტივაცია იწვევს უჯრედების სიკვდილს, მაშინ როცა სინაფსური NMDA რეცეპტორების აქტივაცია განაპირობებს უჯრედების გარადრენას. ამ ფაქტმა საფუძველი ჩაუყარა ე.წ. "ლოკალიზაციის ჰიპოთეზას", რომლის მიხედვითაც NMDA რეცეპტორის მდებარეობა განსაზღვრავს მისი აქტივაციის შედეგს - უჯრედის გადარჩენას ან სიკვდილს.

ჰიპოთეზას მხარს უჭერს ის ფაქტი, რომ სასიგნალო გზები ურთიერთსაპირისპირო პრინციპით მუშაობს ექსტრასინაფსური და სინაფსური NMDA რეცეპტორების აქტივაციის

შემთხვევაში, თუმცა სასიგნალო ცილები ორივე შემთხვევაში ერთი და იგივეა. მაგალითად, სინაფსური NMDA რეცეპტორის აქტივაციას მოჰყვება p38MAPK-ის კონცენტრაციის დაქვეითება, როცა ექსტრა-სინაფსური NMDA რეცეპტორის აქტივაციას მოსდევს ამ ცილის კონცენტრაციის მატება. იდენტიფიცირდა ორი განსხვავებული ცილა, რომლებიც პასუხისმგებელი არიან უჯრედის ამ ორ განსხვავებულ პასუხზე. ეს ცილებია ERK1/2 და Jacob. ERK1/2 აქტიურდება სინაფსური NMDA რეცეპტორის არხის გახსნისას და თავის მხრივ პასუხისმგებელია Jacob-ის ფოსფორილირებაზე. Jacob-ის ფოსფორილირება არ ხდება ექსტრა-სინაფსური NMDA რეცეპტორის სტიმულირების შემთხვევაში. ბირთვში არსებული ტრანსკრიფციული ფაქტორები განსხვავებულად მოქმედებენ იმისდა მიხედვით ხდება თუ არა უჯრედში Jacob-ის ფოსფორილირება.

NMDA რეცეპტორის ჰიპერაქტივაციით განპირობებულ ექსაიტოტოქსიკურობას აქვს ძალიან დიდი როლი ისეთ ნეიროდეგენერაციულ დაავადებებში, როგორცაა ალცჰეიმერის დაავადება და ჰუნტიგტონის დაავადება, ასევე, ინსულტში და ეპილფსიაში. ამ დაავადებების მკურნალობის ერთ-ერთი მეთოდი მოიცავს NMDA რეცეპტორის ანტაგონისტების მიღებას, მაგრამ ანტაგონისტებს აქვთ სერიოზული გვრდითი ეფექტები. ეს გაპირობებულია იმიტო, რომ NMDA რეცეპტორს აქვს ძალიან დიდი ბიოლოგიური როლი და მისი ბლოკირება ბევრ უარყოფით შედეგს იძლევა. მუშაობა მიდის ისეთი პრეპარატების შემუშავებაზე, რომლებიც სელექტიურად დაბლოკავენ სინაფსის გარეთ არსებულ (ექსტრა-სინაფსურ) NMDA რეცეპტორებს.

I. 3.7. NMDA რეცეპტორის აგონისტები და ანტაგონისტები

NMDA რეცეპტორი პირველად იდენტიფიცირდა მაშინ როცა ამ რეცეპტორზე იმოქმედეს N-მეთილ-D-ასპარტატი (NMDA) და მოხდა მისი სლექტიური აქტივაცია. იმის გამო, რომ რეცეპტორის სუბერთეულებისთვის დამახასიათებელია ძალიან დიდი მრავალფეროვნება ძნელია NMDA რეცეპტორების აგონისტების შემუშავება. ამას ართულებს ის ფაქტიც, რომ მისი აქტივაციისთვის კო-აგონისტი, გლიცინი არის აუცილებელი. გარდა ამისა NMDA რეცეპტორს გააჩნია მთელი რიგი ნივთიერებების დაკავშირების საიტები. მაგალითად იგი ემორჩილება პოლიამინების მიერ ალოსტერულ რეგულაციას.

NMDA რეცეპტორის კონკურენტული ანტაგონისტები ისეთი ანტაგონისტებია, რომლებიც უშუალოდ გლუტამატის დაკავშირების ადგილს იკავებენ. ყველაზე ეფექტურია (R)-AP5. ყველაზე მეტად გამოყენებულ ანტაგონისტს წარმოადგენენ არაკონკურენტული ანტაგონისტები, რომლებიც თავისი არსით არხის ბლოკერები არიან და მის დახშობას იწვევენ.

მათგან პრაქტიკაში ყველაზე მეტად გამოყენებულია კეტამინი და მემანთინი. ყველაზე მაღალაფინური არაკონკურენტული ანტაგონისტი არის MK-801.

პოლიამინები ახდენენ NMDA რეცეპტორის ფუნქციის მოდულაციას. მაგალითად, სპერმინი ასტიმულირებს NMDA რეცეპტორს და ზრდის გლიცინის რეცეპტორთან კავშირის აფინურობას. მან, ასევე, შეიძლება დააქვეითოს გლუტამატის აფინურობა რეცეპტორის მიმართ. პოლიამინების დაკავშირების საიტები სპეციფიურობას იჩენენ GluN2B სუბერთეულისადმი, ამიტომაც პოლიამინის საიტის ანტაგონისტები საკმაოდ კარგ GluN2B სელექტიურ ლიგანდებს წარმოადგენენ. ამ საიტის ყველაზე მაღალაფინური ანტაგონისტია Ro 25-6981.

I. 3.7. გლუტამატის კაინატური რეცეპტორი

AMPA და კაინატური რეცეპტორები ტრადიციულად გაერთიანებული იყო არა-NMDA რეცეპტორების ოჯახში. ეს იმიტომ, რომ ადრე არ იყო შესაძლებელი კაინატური და AMPA რეცეპტორების სელექტიური იდენტიფიკაცია. დღეს კაინატური რეცეპტორი დამოუკიდებელ ჯგუფადაა გამოყოფილი, თუმცა იგი იზიარებს NMDA და AMPA რეცეპტორების სტრუქტურულ თავისებურებებს. იგი წარმოადგენს GluK1-3 და GluK4, 5 სუბერთეულებისგან შემდგარ მულტიმრულ კომპლქსს. GluK1-3 სუბერთეულები შიძლება დაჯგუფდნენ სხვადასხვანაირი კომბინაციით და ჩამოაყალიბონ ჰეტერომერული და ჰომომერული კომპლექსები. GluK1-3 შეუძლიათ როგორც ჰეტეროტეტრამერის, ისე ჰომოტეტრამერის ფორმირება. GluK4 და 5 სუბერთეულები სრულყოფილი ფუნქციის მქონე რეცეპტორის ფორმირებისთვის აუცილებლად საჭიროებენ GluK1-3 სუბერთეულების თანაარსებობას. GluK5 სუბერთეულები ენდომპლაზმურ ბადეში ინახება, მანამ სანამ არ მოხდება მათი GluK1-3 სუბერთეულებთან გაერთიანება.

კაინატური რეცეპტორის სუბერთეულებსაც ანალოგიური სტრუქტურა აქვს, როგორც ყველა ზემოთ განხილული რეცეპტორის სუბერთეულს. თითოეულ სუბერთეულს აქვს უჯრედგარე N-ტერმინალური ბოლო, უჯრედშიდა C-ტერმინალი, ოთხი ტრანსმემბრანული სეგმენტი, აქდან TMII არ გამოდის უჯრედის გარეთ და უჯრედში ხელახლა შემომოვალ მარყუჟს წარმოქმნის, TMII-TMIV დომენებს შორის არსებული დიდი უჯრედგარე მარყუჟი, რომელიც ლიგანდ დამაკავშირებელ უბანს წარმოქმნის N-ტერმინალთან ერთად. კაინატური რეცეპტორის სუბერთეულის მ-რნმ პროცესინგისას განიცდის როგორც ალტერნატიულ სპლაისინგს ისე რედაქტირებას, რაც დასაბამს აძლევს კაინატური რეცეპტორების მრავალეროვნებას. განსხვავებულ რეცეპტორებს აქვთ განსხვავებული ფუნქციური

მახასიათებლები. მაგალითად, GluK1, 2 და 3 სუბერთეულთა სხვადასხვა სპლაის-ვარიანტები განსხვავებული ზედაპირული ექსპრესიით ხასიათდებიან.

კაინატური რეცეპტორის სუბერთეულები თავის ტვინში ფართოდაა განაწილებული. GluK1-3 სუბერთეულები ნანახია ჰიპოკამპის CA3 რეგიონში, ზოლიან ბირთვებსა და ქერქის ქვემოთა შრეებში. GluK4 და GluK5 სუბერთეულებს შედარებით ვიწრო გავრცელება ახასიათებთ. GluK4 მხოლოდ ჰიპოკამპშია ნანახი, ხოლო GluK5 აღმოჩენილია ზოლიან ბირთვებსა და ქერქში. იმ რეგიონებში, სადაც ხდება GluK1-3 და GluK4,5 სუბერთეულების გავრცელების გადაფარვა, წარმოდგენილია რეცეპტორის სრულყოფილად ფუნქციონირბადი ფორმები.

ბოლო დრომდე, საკმაოდ ცოტა ინფორმაცია არსებობდა კაინატური რეცეპტორის ფუნქციებისა და ფიზიოლოგიური როლის შესახებ. კლასიკურად, კაინატურ რეცეპტორს დიდი როლი ჰქონდა მინიჭებული ეპილეპტოგენეზში. კაინატის ინტრაპერიტონიალური შეყვანა დიდი ხანია რაც გამოიყენება საფეთქლის წილისმიერი გულყრების გამოსაწვევად. ახალი სინთეზური სელექტიური ფარმაკოლოგიური საშუალებების განვითარებამ, რეცეპტორის ტრანსგენური მოდელების შემუშავებამ ხელი შეუწყო კაინატური რეცეპტორის შესახებ მეტი ინფორმაციის მოპოვებას. დღეს ვიცით, რომ კაინატური რეცეპტორი, არა მხოლოდ სინაფსურად აქტიურდება, არამედ მას გადამწყვეტი როლი აკისრია სინაფსურ პლასტიურობაში. მათ აქვთ კრიტიკული როლი NMDAR-დამოუკიდებელი LTP-ს ინდუქციაში, რომელიც მიმდინარეობს ჰიპოკამპის CA3 რეგიონის ხავსიანი ბოჭკოების სინაფსებში (mossy fiber synapse). ჰიპოკამპის გარეთ, კაინატური რეცეპტორის როლი სინაფსურ პლასტიურობაში ნანახია სომატოსენსორულ ქერქში. LTP-ს დროს, AMPA რეცეპტორით გაშუალედებული სინაფსური გადაცემა გაზრდილია, მაგრამ კაინატური რეცეპტორით განპირობებული სინაფსური გადაცემა, პირიქით, შემცირებულია.

კაინატური რეცეპტორი თავისი ბუნებით ლიგანდ დამოკიდებული იონური არხია. იგი განვლავს კალიუმისა და ნატრიუმის იონებისადმი. გლუტამატის დაკავშირებისას არხი იხსნება. დადებითად დამუხტული ნატრიუმის იონების შემოსვლის გამო უჯრედი განიცდის დეპოლარიზაციას. აქედან გამომდინარე კაინატურ რეცეპტორებს გარკვეული როლი აკისრიათ ნერვული იმპულსის სინაფსურ გადაცემაში. ბოლო დროს დადგინდა, რომ კაინატური რეცეპტორების უმეტესობა პრე-სინაფსთანა ახლოსაა განლაგებული. ეს ფენომენი განსაკუთრებით ჰიპოკამპისთვისაა დამახასიათებელი. როგორც ჩანს, პრე-სინაფსურ კაინატურ რეცეპტორებს განსაკუთრებული როლი აქვთ სინაფსურ პლასტიურობაში, ისინი გამოდიან გლუტამატერგული სინაფსური გადაცემის მოდულატორების როლში. პრე-სინაფსური კაინატური რეცეპტორები არეგულირებენ სტიმულის მიმართ NMDA და AMPA რეცეპტორის

პასუხის ინტენსივობას. ჰიპოკამპის CA3 რეგიონში ნანახია პრესინაფსური კაინატური რეცეპტორის გავლენა კალციუმის უჯრედშიდა კონცენტრაციაზე. ზუსტი მექანიზმები, რომლებიც მოიცავს პრესინაფსური კაინატური რეცეპტორის ფუნქციონირებას, აღმოჩნილი არაა და ჯერ კიდევ აქტიური შესწავლის საგანია.

I. 3.8. გლუტამატის მეტაბოტროპული რეცეპტორები (mGluR)

გლუტამატის მეტაბოტროპული რეცეპტორები G ცილასთან შეუღლებულ რეცეპტორთა (GPCR) კლასს ეკუთვნიან. ამინომჟავური თანმიმდევრობის, ფარმაკოლოგიური და სასიგნალო მექანიზმების მსგავსება-განსხვავებების მიხედვით, ისინი სამ ჯგუფად იყოფიან. mGluR-ის პირველ ჯგუფში შედის mGluR1 და mGluR5 რეცეპტორები, ისინი ააქტიურებენ ფოსფოლიპაზა C-ს (PLC) სასიგნალო გზას და განაპირობებენ უჯრედშიდა კალციუმის მობილიზაციას. მეორე (mGluR2 და mGluR3) და მესამე (mGluR4, mGluR6, mGluR7 და mGluR8) ჯგუფის რეცეპტორები შეუღლებულნი არიან Gi ცილებთან და აინჰიბირებენ ადენილატციკლაზას სასიგნალო გზას.

mGlu რეცეპტორებს აქვთ კლასიკური სერპანტინული რეცეპტორების სტრუქტურა. იგი წარმოდგენილია ერთი გრძელი პოლიპეპტიდური ჯაჭვით, რომელიც მემბრანაში გველივითაა ჩახვეული. იგი შეიცავს 7 ტრანსმემბრანულ სეგმენტს, 3 უჯრედგარე მარყუჟს, 3 უჯრედშიდა მარყუჟს, უჯრედგარე N-ტერმინალს და უჯრედშიდა C ტერმინალს. mGlu რეცეპტორების მ-რნმ ექვემდებარება ალტერნატიულს სპლაისინგს, ასე რომ რეცეპტორების თითოეული ტიპი წარმოდგენილია რამდენიმე სპლაის-ვარიანტის სახით.

GPCR-ების აქტივაცია ხდება ინდივიდუალურად და არსებობენ როგორც მონომერული რეცეპტორები, მაგრამ ისინი შეიძლება არსებობდნენ დიმერების სახითაც. ეს განსაკუთრებით დამახასიათებელია C GPCR-ებისთვის (G ცილასთან შეუღლებული რეცეპტორი რომლის აქტივაცია რთავს ფოსფოლიპაზა C-ს სასიგნალო გზას), როგორცაა mGluR. დიმერიზაცია გულისხმობს ორი ინდივიდუალური რეცეპტორის N-ტერმინალური დომენის დაკავშირებას დისულფიდური ხიდებით. თუ არ მოქმედებს რაიმე შემზღვეველი პირობა, თითქმის ყველა mGlu რეცეპტორი სწორდ ასეთი ფორმით არსებობს. ამის გათვალისწინებით, შესაძლებელია თითოეული ცილა-რეცეპტორი სუბერთეულად აღვიქვათ, ხოლო მათი დიმერი - მთლიან რეცეპტორად.

mGlu რეცეპტორის დიდი N-ტერმინალური დომენი შეიცავს ლიგანდის დაკავშირების საიტს, რომელიც წარმოდგენილია ორი ერთმანეთთან შეჭიდული გლობულარული სტრუქტურით. საიტის ასეთი ფორმიდან გამომდინარე, მას ვენერას ბუზიჭერის დომენსაც (VFD) ეძახიან. გლუტამატის დაკავშირება იწვევს ამ ორი გლობულარული სტრუქტურის

დახურვას, რაც, თავის მხრივ იწვევს კომფორმაციულ ცვლილებებს ტრანსმემბრანულ დომენში. ეს კომფორმაციული ცვლილებები გადაეცემა G ცილას (protein to protein interaction - ცილა-ცილოვანი ურთიერთქმედება) და ხდება ამ უკანასკნლის აქტივაცია. ნანახია, რომ გლუტამატის დაკავშირება VFD-სთან აქტივებს არა მარტო შესაბამის რეცეპტორთან შეუღლებულ G ცილას, არამედ ამ რეცეპტორის პარტნიორ სუბერთეულთან შეჭიდულ G ცილასაც. ამას ჰქვია ცის- და ტრანს-აქტივაცია. მის მიუხედავად, შეუძლებელია ორივე სუბერთეულის ერთდროულად აქტივაცია. რეცეპტორულ დიმერში ლიგანდის დაკავშირების საიტებს შორის ძლიერი უარყოფითი ურთიერთქმედება არსებობს. ეს ურთიერთქმედება განაპირობებს, რომ მოხდეს ლიგანდის მიერ მხოლოდ ერთი საიტის დაკავება .

გლუტამატის მეტაბოტროპული რეცეპტორები რამდენიმე ჯგუფადაა წარმოდგენილი, რომლებსაც განსხვავებული ფუნქციური დატვირთვა გააჩნიათ.

mGlu რეცეპტორების პირველი ჯგუფი - ამ ჯგუფის წარმომადგენლები, კერძოდ mGluR1 და mGluR5 თავის ტვინში ფართოდ არიან გავრცელებულნი. mGlu1 რეცეპტორები დიდი რაოდენობითაა ნათხემსა და თალამუსში. ჰიპოკამპში ისინი ექსპრესირდება ინტერნეირონებში, CA1 და CA3 დენდრიტულ ველებში, ასევე დენტატეს ხვეულში. mGlu5 რეცეპტორები გვხვდება ზედაპირულ კორტიკალურ შრეებში, საყნოსავ ბოლქვებში და ჰიპოკამპის CA1 რეგიონში. ეს რეცეპტორები ასევე ნანახია CA3 დენდრიტულ ველებში და დენტატეს ხვეულში. რეცეპტორების ამდაგვარი განაწილების მიზეზები ჯერჯერობით უცნობია. ეს შეიძლება დაკავშირებული იყოს ამ ორი რეცეპტორის მიერ განსხვავებულ უჯრედშიდა სიგნალების მიწოდებასთან, იმის მიუხედავად, რომ ორივე რეცეპტორი ერთსა და იმავე სასიგნალო კასკადს იყენებს. ცნობილია, რომ mGlu5 რეცეპტორის აქტივაცია ხელს უწყობს კალციუმის კონცენტრაციის ოსცილაციას (რიტმულ ცვლილებას), რაც განპირობებულია ფოსფორილირება-დეფოსფორილირების ციკლების სწრაფი მონაცვლეობით. mGlu1 რეცეპტორის აქტივაცია კი იწვევს კალციუმის კონცენტრაციის მომატების ერთადერთ პიკს (Kawabata et al 1996). mGluR5-ის აქტივაცია დამატებით იწვევს ბირთვული კაცლიუმის დონის მომატებას, რაც მიანიშნებს ამ რეცეპტორის როლზე გენის ექსპრესიის რეგულაციაში.

mGlu რეცეპტორების მეორე ჯგუფი - მეორე ჯგუფის წარმომადგენლების, კერძოდ mGluR2 და mGluR3-ის გარჩევა ერთმანთისგან საკმაოდ ძნელია იმუნოლოგიური და ფარმაკოლოგიური მეთოდებით. ამ ორ ცილას გააჩნით ძალიან მსგავსი ამინომჟავური თანმიმდევრობა. ორივე რეცეპტორი საკმაოდ ფართოდაა განაწილებული თავის ტვინის ქერქში, განსაკუთრებით კი ნათხემში. მათი განაწილება პირველი ჯგუფის რეცეპტორების განაწილებისგან განსხვავებულია. mGlu2 ძლიერად ექსპრესირდება ქერქის ქვმოთა შრეებში, განსხვავებით, მაგალითად, mGluR5-სგან, რომელიც ქერქის ზედაპირულ შრეებშია

გავრცელებული. ნათხემში mGlu3 რეცეპტორები ექსპრესირდება გოლჯის უჯრედებში, განსხვავებით mGlu1 რეცეპტორებისა, რომლებიც პურკინიეს უჯრედებში გვხვდებიან.

ჰიპოკამპში, mGlu2 ტიპის რეცეპტორები ძირითადად ნანახია ხავსიანი ბოჭკოების და პერფორანტული ტრაქტის პრე-სინაფსურ ბალთებზე. ეს აჩვენებს, ზოგადად, მეორე ჯგუფის რეცეპტორების განაწილების თავისებურებებს. ისინი განაწილებულნი არიან ძირითადად პრესინაფსურ მემბრანაზე და ნეირომოდულაციაში იღებენ მონაწილობას. ისინი არეგულირებენ ნეიროტრანსმიტერის გამონთავისუფლებას. არეგულირებენ არა მხოლოდ გლუტამატერგული იმპულსის გადაცემას, არამედ სხვა ნეიროტრანსმიტერისმიერ გადაცემას, როგორცაა, მაგალითად, დოფამინი და კანაბინოიდები.

mGlu რეცეპტორების მესამე ჯგუფი - მესამე ჯგუფის რეცეპტორების განაწილება გაცილებით შეზღუდულია ვიდრე პირველი ორი ჯგუფის რეცეპტორებისა. mGlu4 რეცეპტორი ექსპრესირდება ნათხემის მარცვალა უჯრედებში. მისი მცირე რაოდენობა ნანახია ასევე ჰიპოკამპის CA1-CA3 რეგიონებში, საყნოსავ ბოლქვებში, ზოლიან ბირთვებსა და ენთორინალურ ქერქში. mGlu7 რეცეპტორებს შედარებით ფართო გავრცელება ახასიათებთ. ისინი ნანახია საყნოსავი ბოლქვებში, ზურგის ტვინსა და თალამუსში. ჰიპოკამპში მისი მაღალი ექსპრესია დაფიქსირებულია CA1 რეგიონსა და დენტატეს ხვეულში. mGlu8 რეცეპტორებს კიდევ უფრო ვიწრო გავრცელება ახასიათებთ. ისინი ქერქში გაფანტულადაა განაწილებულნი და ძლიერად ექსპრესირდებიან ნათხემსა და საყნოსავ ბოლქვებში. ჰიპოკამპში მათი ექსპრესია შემოიფარგლება ლატერალური პერფორანტული ტრაქტის ტერმინალური ველებით. მეორე ჯგუფის რეცეპტორების მსგავსად, mGlu რეცეპტორების მესამე ჯგუფიც პრესინაფსური ლოკალიზაციით ხასიათდებიან და ნეიროტრანსმიტერის გამონთავისუფლების მოდულაციაში მონაწილეობენ.

თავი II. კვლევის ობიექტები და მეთოდები

II.1 კვლევის ობიექტი

ექსპერიმენტები ტარდებოდა მამრობითი სქესის, თეთრ, ლაბორატორიულ ვირთაგვებზე, რომლებიც დაყოფილი იყვნენ ორ ჯგუფად (თვითოეულ ჯგუფში 15 ვირთაგვა). I ჯგუფს შეადგენდა საკონტროლო G1 ჯგუფის ვირთაგვები, რომლებიც მოთავსებულნი იყვნენ ერთად, საერთო გალიაში, ჩვეულებრივ პირობებში. G2 ჯგუფის ინდივიდებს წარმოადგენდა ასევე 15 ვირთაგვა, რომლებიც სოციალური იზოლაციის მიზნით განთავსებული იყვნენ ინდივიდუალურ გალიებში. ცხოველები იმყოფებოდნენ სრულ მხედველობით იზოლაციაში. არც ერთი ჯგუფისათვის ყნოსვა და სმენა შეზღუდული არ იყო. ცხოველებს საკვები და წყალი ეძლეოდათ შეუზღუდავად. ასეთ პირობებში ვირთაგვები იმყოფებოდნენ 30 დღის განმავლობაში, რის შემდგომაც ორივე ჯგუფის ვირთაგვებს ვაძინებდით ქლოროფორმით და ვახდენდით მათ დეკაპიტაციას.

II.2. ვესტერნ-ბლოტინგის მეთოდი

ვესტერნ ბლოტინგის მეთოდი იძლევა შესაძლებლობას მოვახდინოთ ნიმუშში სპეციფიური

ცილების იდენტიფიცირება და ამასთანავე მოვახდინოთ მათი რაოდენობრივი ანალიზი. ვესტერნ ბლოტინგის მეთოდი მოიცავს ორ ძირითად ეტაპს, ესენია:

1.SDS პოლიაკრილამიდ გელ-ელექტროფორეზი

2.მიღებული ცილოვანი ფრაქციების ტრანსფერი ნიტროცელულოზის მემბრანაზე და ანტისხეულებით მონიშვნა.

ცილების ფრაქციონირებას ვახდენდით ელექტროფორეზის ხელსაწყოს საშუალებით. სინჯებში ცილის რაოდენობა წინასწარ იყო განსაზღვრული ლოურის ცილის რაოდენობის განსაზღვრის მეთოდით და თითოეულ მათგანში იყო წარმოდგენილი თანაბარი კონცენტრაციით (40მკგ/30მლ-ში). სინჯებს ვუმატებდით იმავე მოცულობის ელექტროფორეზის სინჯის ბუფერს(20%-გლიცეროლი, 10%-მერკაპტოეთანოლი, 6%-ნატრიუმის დეოდეცილსულფატი(SDS), 0,02-0,04% ბრომფენოლის ლურჯი 250Mm Tris-HCl, Ph-6,7) და ვადულებდით 5 წუთის განმავლობაში. ელექტროფორეზის გაშვება ხდებოდა 10%-იან აკრილამიდ-

ბისაკრილამიდის გელზე 110 ვოლტის სიმძლავრით ცილების სრულ დაყოფამდე. შემდგომი ეტაპს წარმადგენდა მიღებული ცილების ტრანსფერი ნიტროცელულოზის მემბრანაზე, რომლის დაბლოკვასაც ვახდენდით 5%-იანი ალბუმინის ხსნარით, შემდეგ უკვე ვახდენდით მემბრანაზე არსებული ცილების ანტისხეულებით მონიშვნას და გამჟღავნება ხორციელდებოდა რედგენის ფირებზე.

II. 3. ცილის კონცენტრაციის განსაზღვრა ლოურის მეთოდით

ფოლინ-ჩოკალტეუს ფენოლურ რეაქტივთან ცილის მოლეკულის შემადგენლობაში არსებული ამინომჟავები (ცისტეინი, თიროზინი) წარმოქმნიან ლურჯი შეფერილობის კომპლექსს. ეს უკანასკნელი ფოლინის აღდგენის შედეგად წარმოიქმნება.

ექსპერიმენტის პირველ ეტაპზე 0.4 მლ ჰომოგენატს ვუმატებდით 2 მლ C რეაქტივს, რომელიც თავის მხრივ მზადდება A (NaHCO₃-ის (უწყლო) 2%-იანი ხსნარი დამზადებული 1 N NaOH-ზე) და B (0.5%-იანი CuSO₄ x 5H₂O დამზადებული 1 %-იან ნატრიუმის ციტრატზე) რეაქტივების ურთიერთშერევით (50:1). ვურევდით და ვაყოვნებდით 10 წუთის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე.

შემდგომ ეტაპზე ნარევს ვუმატებდით 200 μ ლ ფოლინის რეაქტივს, ვურევდით და ვაყოვნებდით 30 წუთის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე [12].

მიღებულ შეფერილობას ვზომავდით სპექტროფოტომეტრულად ($\lambda=750$ ნმ) და ვითვლიდით ცილის კონცენტრაციას შემდეგი ფორმულით:

$$C = K \times E_{\text{საშ.}}(\text{mg/ml})$$

სადაც:

C - ცილის კონცენტრაცია,

*E*_{საშ.} - მიღებული შუქშთანთქმების საშუალო,

K - მუდმივა.

II. 21. სტატისტიკური ანალიზი

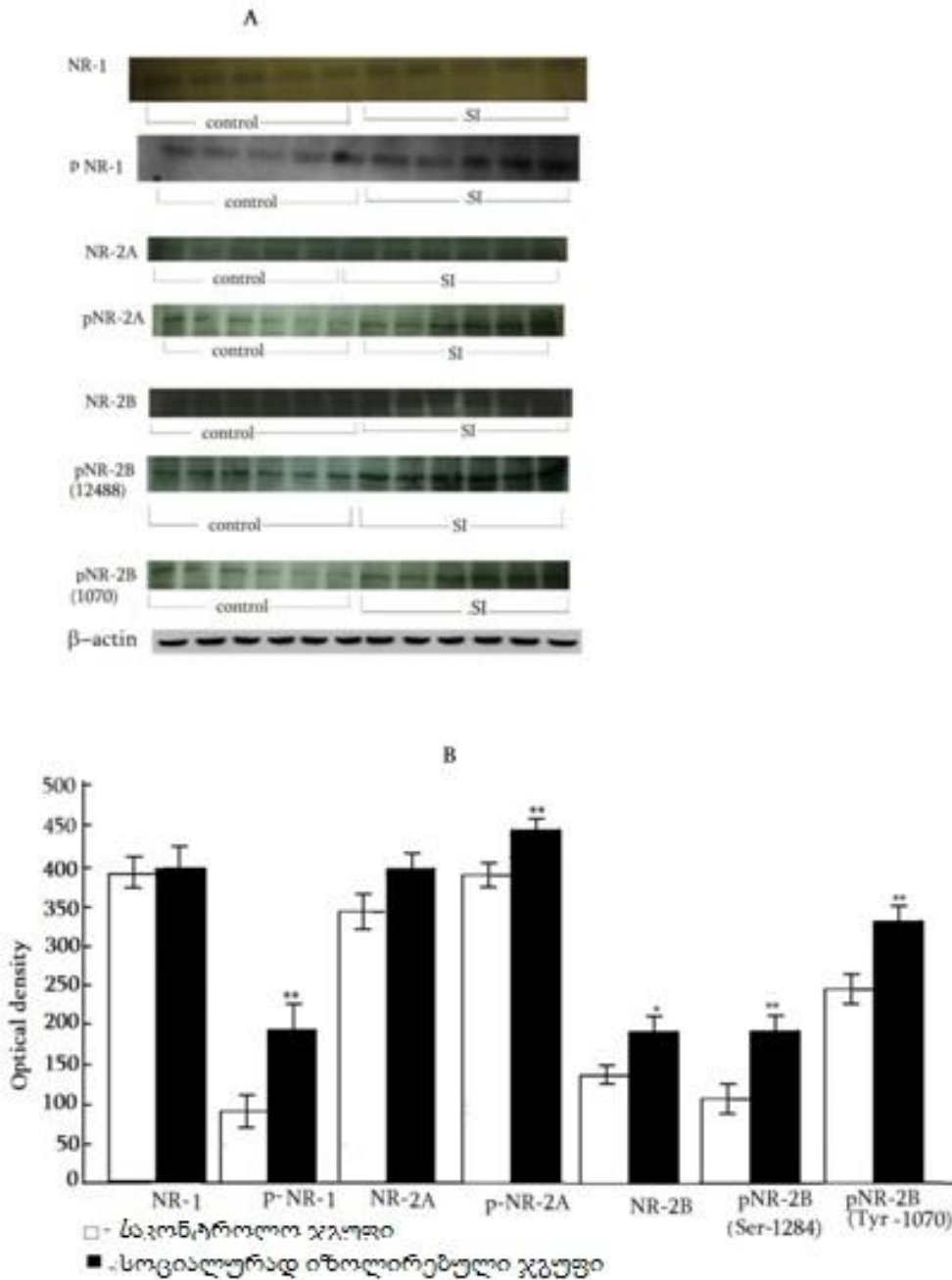
მონაცემთა სტატისტიკური ანალიზი ჩატარდა One-way ANOVA-ს სტატისტიკური მეთოდის გამოყენებით (SPSS statistics, version 23, Chicago, IL). შედეგები მოცემულია საშუალო \pm SEM სახით. შედეგები, რომელთა P მნიშვნელობა იყო 0.05–ზე ნაკლები მიჩნეულ იქნა სტატისტიკურად სარწმუნოდ.

თავი III. მიღებული შედეგები და მათი ანალიზი

იმის გათვალისწინებით, რომ ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა დაგვედგინა გლუტამატის NMDA- და AMPA-რეცეპტორების მონაწილეობა და როლი სოციალური იზოლაციის მიმდინარეობისას, ჩვენს მიერ განსაზღვრული იქნა ექსპერიმენტული ცხოველების ჰიპოკამპისა და ტავის ტვინის ქერქის უჯრედებში NMDA- და AMPA- რეცეპტორების სუბერთეულების ცილების და მათი ფოსფორილირებული ფორმების რაოდენობრივი შემცველობის ცვლლება.

ამისათვის თავდაპირველად შესწავლილი იყო NMDA-რეცეპტორის სუბერთეულებისა და მათი ფოსფორილირებული იზოფორმების რაოდენობრივი შემცველობა ვესტერნ-ბლოტინგის ანალიზით.

სურათზე 1 მოცემულია ლაბორატორიული თეთრი ვირთაგვას ჰიპოკამპის NMDA-რეცეპტორის NR-1, NR-2B და NR-2A სუბერთეულებისა და მათი ფოსფორილირებულ იზოფორმების ვესტერ-ბლოტის ანალიზი.



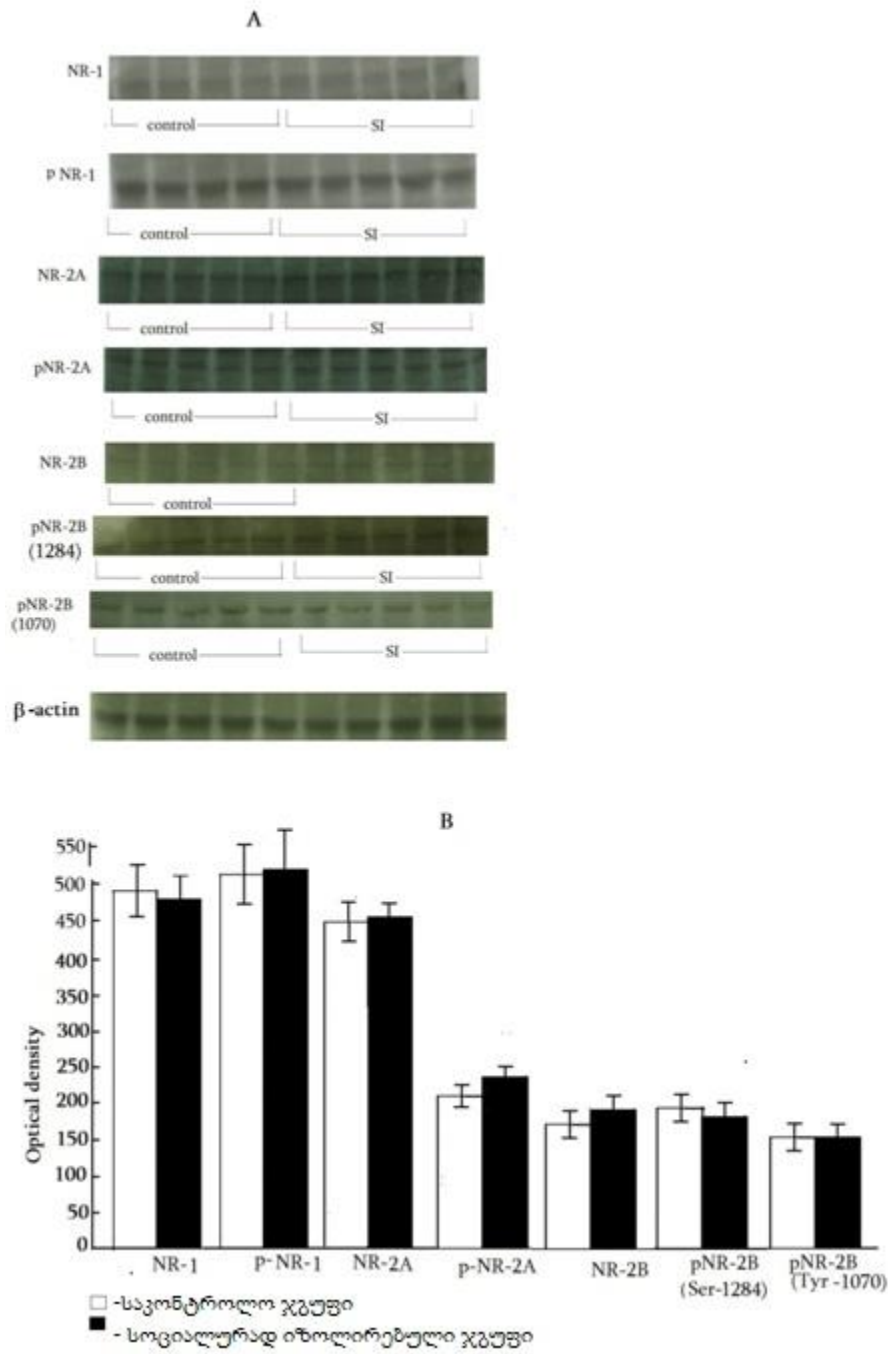
სურათი 1. (A) ჰიპოკამპის უჯრედების NMDA-რეცეპტორის სუბერთეულების NR -N1, p-NR- N1 (ser897), NR- A2, p- NR- A2 (Ser897), NR-2B, p-NR-2B (Ser1284)-ის და p-NR-2B (Ser1070)-ის დეტექცია ვესტერ-ბლოტინგ ანალიზით. (B)-ცილების რაოდენობრივი მაჩვენებლები.

ორდინატა ღერძზე- გამოყენებული ცილების პროცენტი საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით. C - საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვები; SI-სოციალურ იზოლაციაში მყოფი ვირთაგვები. სარწმუნო განსხვავება კონტროლთან შედარებით * $p < 0.01$ ** $p < 0.001$

NR-N1 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 897) ექსპრესიის ხარისხი. კერძოდ, შეინიშნება ამ იზოფორმის რაოდენობის მატება, რაც მისი ექსპრესიის ხარისხის გაძლიერებაზე მეტყველებს.

არაერთგვაროვანია ექსპრესიის ხარისხი NMDA-რეცეპტორის NR-2B და NR-2A სუბერთეულების შემთხვევაში. კერძოდ, სურათი 1-ზე წარმოდგენილი მონაცემებიდან ჩანს, რომ ხანგრძლივი სოციალური იზოლაციის პირობებში ადგილი NMDA-რეცეპტორის NR-2B სუბერთეულისა და მისი ფოსფორილირებული ორი იზოფორმის p-NR-2B (Ser1284) და p-NR-2B (Ser1070) ექსპრესიის ცვლილებებს. კერძოდ 30 დღიანი სოციალური იზოლაციის პირობებში მომატებულია როგორც უშუალოდ NR-2B სუბერთეულის, ასევე მისი ორივე იზოფორმის ექსპრესიის ხარისხი. რაც შეეხება რეცეპტორის NR-2A სუბერთეულს, ჩვენს ექსპერიმენტში ამ სუბერთეულის სარწმუნო ცვლილებები მისი ექსპრესიის ხარისხში ვერ იქნა ნანახი. თუმცა შეინიშნება მისი ფოსფორილირებული იზოფორმის p- NR- A2 (Ser897) ექსპრესიის ხარისხის გაზრდა.

ჰიპოკამპის პარალურად ანალოგიური ცდები ჩატარებული იქნა თავის ტვინის ქერქის უჯრედებშიც. მიღებული მონაცემები წარმოდგენილია სურათზე 2.



სურათი 2. (A) თავის ტვინის ქერქის უჯრედების NMDA-რეცეპტორის სუბერთეულების NR -N1, p-NR- N1 (ser897), NR- A2, p- NR- A2 (Ser897), NR-2B, p-NR-2B (Ser1284)-ის და p-NR-2B (Ser1070)-ის დეტექცია ვესტერ-ბლოტინგ ანალიზით. (B)-ცილების რაოდენობრივი მაჩვენებლები.

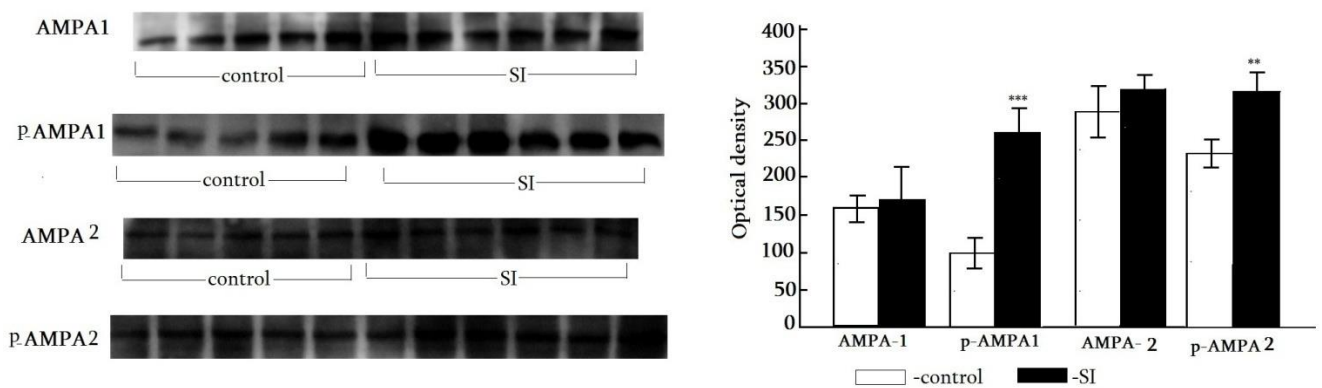
ორდინატა ღერძზე- გამომყვანებული ცილების პროცენტი საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით. C - საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვები; SI-სოციალურ იზოლაციაში მყოფი ვირთაგვები.

მიღებული მონაცემებიდან ჩანს, რომ ხანგრძლივი სოციალური იზოლაციის პირობებში იზოლირებული ცხოველების თავის ტვინის ქერქის NMDA-რეცეპტორის არც ერთი

სუბერთეული და მის ფოსფორილირებული ფორმები არ განიცდიან ცვლილებას. ამ რეცეპტორის ეს თვისება კარგად გამოჩნდა სურათზე, საიდანაც იკვეთება, რომ სოციალური იზოლაცია არ ახდენს გავლენას ამ რეცეპტორის აქტივაციის ხარისხზე.

თავის ტვინის NMDA-რეცეპტორის გარდა ჩვენს მიერ ასევე შესწავლილი იქნა გლუტამატის კიდევ ერთი რეცეპტორის, კერძოდ AMPA-რეცეპტორის აქტივაციის ცვლილების ხასიათი ზოციალური იზოლაციის პირობებში.

სურათზე 3 მოცემულია თავის ტვინის ჰიპოკამის AMPA-რეცეპტორის სუბერთეულებისა და მასი ფოსფორილირებული იზოფორმების ექსპრესიის მაჩვენებელი 30-დღიანი სოციალური იზოლაციის პირობებში.

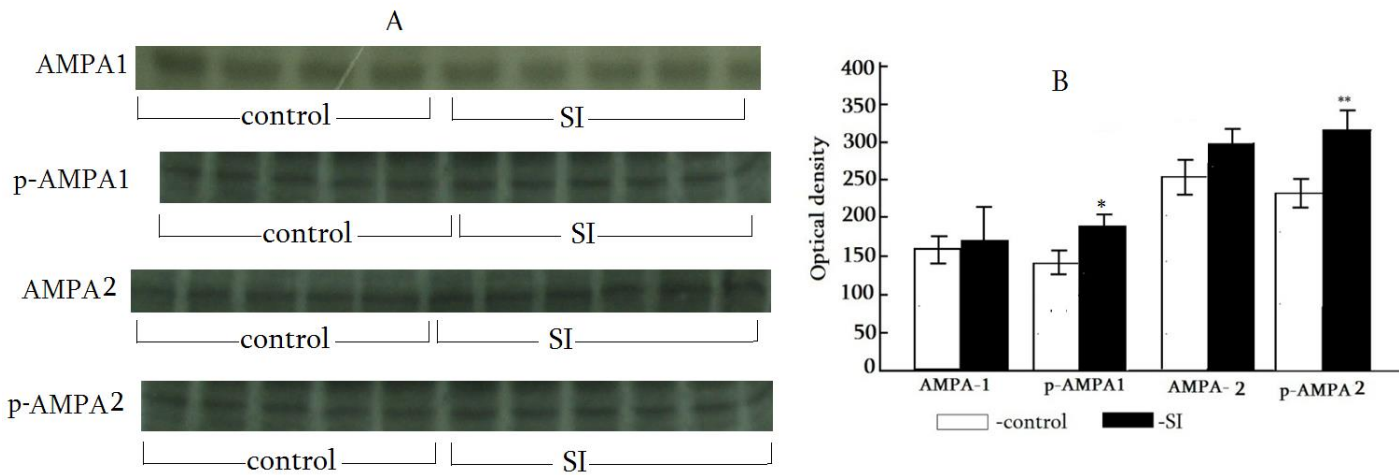


სურათი 3. (A) თავის ტვინის ჰიპოკამის უჯრედების AMPA-რეცეპტორის სუბერთეულების დეტექცია ვესტერ-ბლოტინგ ანალიზით. (B) -ცილების რაოდენობრივი მაჩვენებლები.

ორდინატთა ღერძზე- გამომუდგენებული ცილების პროცენტი საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით. C - საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვები; SI-სოციალურ იზოლაციაში მყოფი ვირთაგვები.

ექსპერიმენტში შესწავლილი იქნა ამ რეცეპტორის ორი სუბერთეული, კერძოდ AMPA1 და AMPA2 და მათი ფოსფორილირებული იზოფორმები ჰიპოკამის უჯრედებში. როგორ წარმოდგენილი მონაცემებიდან იკვეთება, სოციალური იზოლაციის პირობებში შეინიშნება ამ რეცეპტორის ორივე სუბერთეულის, კერძოდ p-AMPA1 და p-AMPA2 -ს ფოსფორილირებული იზოფორმების ექსპრესიის სარწმუნო მატება. ფოსფორილირებული იზოფორმების პრაქტიკულად ასევე გამორკვეული იქნა ორივე სუბერთეულის, კერძოდ AMPA1 და AMPA2 სუბერთეულების ექსპრესიის ხარისხი. სურათიდან ჩანს, რომ 30 დღიანი სოციალური იზოლაცია სარწმუნოდ არ ცვლიდა ამ სუბერთეულების ექსპრესიის ხარისხს ჰიპოკამის უჯრედებში.

AMPA-რეცეპტორის სუბერთეულების დამათი ფოსფორირებული იზოფორმების ექსპრესიის ცვლილების ხასიათი ასევე იქნა შესწავლილი იქნა თავის ტვინის ქერქის უჯრედებში. მიღებული მონაცემები წარმოდგენილია სურათზე 4. მიღებული სონაცემები აჩვენებენ, რომ 30-დღიანი სოციალური იზოლაციის პირობებში ჩვენს მიერ ვერ იქნა ნანასი AMPA-რეცეპტორის AMPA-1 და AMPA2 სუბერთეულების ექსპრესიის ხარისხის ცვლლება. თუმცა ცვლილება ნანახი იქნა ამ სუბერთეულების ფოსფორირებული იზოფორმების შემთხვევაში.



სურათი 4. (A) თავის ტვინის ქერქის უჯრედების AMPA-რეცეპტორის სუბერთეულების დეტექცია ვესტერ-ბლოტინგ ანალიზით. (B) -ცილების რაოდენობრივი მაჩვენებლები.

ორდინატთა ღერძზე- გამოქვეყნებული ცილების პროცენტი საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით. C - საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვები; SI-სოციალურ იზოლაციაში მყოფი ვირთაგვები.

დასკვნა

1. 30-დღიანი სოციალური იზოლაციით გამოწვეული სტრესის პირობებში აღინიშნება ჰიპოკამპის უჯრედებში გლუტამატის როგორც NMDA-, ასევე AMPA- რეცეპტორების აქტივაცია;
2. ანალოგიური სტრესის პირობებში თავის ტვინის ქერქის უჯრედებში შეინიშნება მხოლოდ AMPA- რეცეპტორის აქტივაცია.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. ნ. კოშორიძე, ქ. მენაბდე, „ფუნქციური ბიოქიმია“, თბილისი: ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის გამომცემლობა, 2018.
2. 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
3. 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. 345-356, 2015
4. al Absi M, Stress and addiction: Biological and psychological mechanisms. Boston, Massachusetts: Academic Press, 2007.
5. B. S. McEwen, “*Neurobiological and systemic effects of chronic stress*,” *Chronic stress (Thousand Oaks, Calif.)*, 2017. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5573220/>.
6. Bersier MG, Miksztowicz V, Pena C, de Lores RAG () Modulation of aspartate release by ascorbic acid and endobain E, an endogenous Na⁺, K⁺-ATPase inhibitor. Neurochem Res. 2005
7. 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
8. Bulygina ER, Lyapina LY, Boldyrev AA. Activation of glutamate receptors inhibits Na/K-ATPase of cerebellum granule cells. Biochem Biokhim 67(9):1001–1005, 2002
9. [de Lores Arnaiz GR, Bersier MG. Relationship between Na⁺, K⁺-ATPase and NMDA receptor at central synapses. Curr Protein Pept Sci. 127-136, 2014](#)
10. Honoré T, Lauridsen J, Krogsgaard-Larsen P. "The binding of AMPA, a structural analogue of glutamic acid, to rat brain membranes". Journal of Neurochemistry 1982
11. M. Stampanoni Bassi, E. Iezzi, L. Gilio, D. Centonze, and F. Buttari, “*Synaptic plasticity shapes brain connectivity: Implications for network topology*,” *International journal of molecular sciences*, 08-Dec-2019. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6940892/>.

12. S. F. Traynelis, L. P. Wollmuth, C. J. McBain, F. S. Menniti, K. M. Vance, K. K. Ogden, K. B. Hansen, H. Yuan, S. J. Myers, and R. Dingledine, “*Glutamate receptor ion channels: Structure, regulation, and function*,” *Pharmacological reviews*, Sep-2010. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2964903/#:~:text=Glutamate%20receptors%20mediate%20fast%20excitatory,retina%2C%20and%20peripheral%20nervous%20system.>
13. V. Begni, A. Sanson, N. Pfeiffer, C. Brandwein, D. Inta, S. R. Talbot, M. A. Riva, P. Gass, and A. S. Mallien, “*Social isolation in rats: Effects on animal welfare and molecular markers for neuroplasticity*,” *PLOS ONE*, 27-Oct-2020. [Online]. Available: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371%2Fjournal.pone.0240439>. 8. Berkman, LF, Glass T. “Social integration, social networks, social support, and health” *Social Epidemiology*. New York: Oxford; 2000
14. Weiss I. C., Pryce C. R., Jongen-Rêlo A. L., Nanz-Bahr N. I., Feldon J., *Behav. BrainRes.*, 152, 279—295, 2004
15. Weiss I. C., Pryce C. R., Jongen-Rêlo A. L., Nanz-Bahr N. I., Feldon J., *Behav. BrainRes.*, 152, 279—295,2004
16. [Zaletel I, Filipović D, Puškaš N. Hippocampal BDNF in physiological conditions and social isolation. *Rev Neurosci*. 2017](#)